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：	2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
文書作成日：	17 September 2014

Proprietary confidential information
© 2014 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

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 1
目次 2
2.7.1.A オロダテロール 3
略号一覧表 3
1. 背景及び概観 6
1.1 物理化学的特性 6
1.2 製剤開発 7
1.3 測定法の開発 13
1.3.1 オロダテロール（BI 1744）の測定 13
1.3.2 オロダテロールのグルクロン酸抱合体の測定 16
1.3.3 SOM 1522 の測定 18
1.3.4 Incurred sample re-analysis 20
1.3.5 その他の薬物の測定 22
1.3.6 臨床試験における薬物濃度測定法の適用 24
2. 個々の試験結果の要約 26
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 27
3.1 オロダテロールの用量比例性 27
4. 付録 29
4.1 本文中で参照するが，含まれていない表 29
2.7.1.B チオトロピウム+オロダテロール配合剤 44
1. 背景及び概観 45
1.1 物理化学的特性 45
1.1.1 チオトロピウム 45
1.1.2 オロダテロール 46
1.2 製剤及びデバイス 47
1.3 測定法の開発 50
1.3.1 チオトロピウムの測定 50
1.3.2 オロダテロールの測定 52
1.3.3 Incurred sample re-analysis 55
1.3.4 臨床試験での測定法の適用 56
2. 個々の試験結果の要約 57
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 58

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

2.7.1.A オロダテロール

略号一覧表

A4，A5	RESPIMAT version number	レスピマットのデバイスの種類
[redacted]	[redacted]	[redacted]
ADME	Absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収，分布，代謝，排泄
AUC	Area under the concentration-time curve of the analyte in plasma	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the concentration-time curve of the analyte in plasma over the time interval from 0 extrapolated to infinity	投与時点から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-tz(,ss)}$	Area under the concentration-time curve of the analyte in plasma from time point of administration to the time point of the last quantifiable plasma concentration (at steady-state)	（定常状態における）投与時点から最終濃度測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{t1-t2(,ss)}$	Area under the concentration-time curve of the analyte in plasma from the time point t_1 to the time point t_2 (at steady-state)	定常状態における時点 t_1 から時点 t_2 までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BI	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	ベーリンガーインゲルハイム
BI 1744	Company code for olodaterol	オロダテロールの治験成分記号
BI 1744 BS	Olodaterol free base, analyte name in bioanalytical determination. MW: 386.45 g/mol	オロダテロール遊離塩基（薬物濃度測定時の定量対象物質名） 分子量：386.45 g/mol
BI 1744 CL	Oldoaterol hydrochloride	オロダテロール塩酸塩
CD 992	Metabolite M565(1) of olodaterol (olodaterol glucuronide isomer 1, formed by glucuronidation of the 6-hydroxy-benzoxazine-moiety of olodaterol). MW: 562.57 g/mol	オロダテロールの代謝物 M565(1)（オロダテロールの 6-ヒドロキシベンゾオキサジン部分のグルクロン酸抱合化により生成するオロダテロールのグルクロン酸抱合体，異性体番号 1)，分子量：562.57 g/mol
$CL_{R,t1-t2}$	Renal clearance of the analyte from the time point t_1 to the time point t_2	時点 t1 から時点 t2 までの腎クリアランス
$C_{max(,ss)}$	Maximummesured concentration of the analyte in plasma (at steady-state)	（定常状態における）最高血漿中濃度
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
[redacted]	[redacted]	[redacted]
$C_{pre,ss}$	Predose measured concentration of the analyte in plasma at steady state	定常状態における次の投与直前の血漿中濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
EDTA	Disodium edetate	エデト酸ナトリウム水和物
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
fe	Fraction of the analyte excreted in	尿中排泄率

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

	urine	
$fe_{t1\text{-}t2(,ss)}$	Fraction of the analyte excreted in urine from the time interval t_1 to t_2 (at steady-state)	定常状態における時間 t_1 から t_2 までの尿中排泄率
g	gram	グラム
gCV	Geometic coefficient of variation	幾何変動係数
h	Hour(s)	時間
HPLC-MS/MS	High performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（法）
INN	International nonproprietary name	医薬品国際一般名称
ISR	Incurred sample reanalysis	Incurred sample reanalysis
i.v.	Intravenous	静脈内
JAN	Japanese accepted name	（日本の）医薬品一般的名称
LABA	Long-acting β_2- agonist	長時間作用性 β2 刺激薬
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
LogD	Octanol-water distribution coefficient	オクタノール／水分配係数（電離を考慮した値）
LogP	Octanol-water partition coefficient	オクタノール／水分配係数（電離を無視した値）
M565(2)	Metabolite of olodaterol (isomer 2 of olodaterol glucuronide)	オロダテロールの代謝物（オロダテロールのグルクロン酸抱合体，異性体番号 2）
MBq	Megabecquerel	メガベクレル
mg	Miligram(s)	ミリグラム
mL	Mililiter(s)	ミリリットル
mol 又は M	Mole	モル
MS	Mass spectrometry	質量分析（法）
N	Sample size	被験者数
ng	Nanogram(s)	ナノグラム
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
pg	Picogram(s)	ピコグラム
pH	Potentia hydrogenii (hydrogen power)	水素イオン濃度
Ph. Eur.	European Pharmacopoeis	欧州薬局方
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
pKa	Dissociation constant (acid-base ionisation constant)	解離定数（酸塩基解離定数）
QC	Quality control sample	品質管理（試料）
q.s.	Quantum sufficit (a sufficient quantity)	適量（十分量）
$R_{A,AUC}$	Accumulation ratio of the analyte in plasma, calculated as ratio of AUC_{ss} at steady state after multiple dose administration and AUC after single dose administration	反復投与後の定常状態における AUC_{ss} と単回投与後 AUC の比として算出した定量対象物質の血漿中累積係数
$R_{A,Cmax}$	Accumulation ratio of the analyte in plasma, calculated as ratio of $C_{max,ss}$ at steady state after multiple dose administration and C_{max} after single	反復投与後の定常状態における $C_{max,ss}$ と単回投与後 C_{max} の比として算出した定量対象物質の血漿中累積係数

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

	dose administration	
RP	Reversed phase	逆相
SOM 1522	Metabolite M375(1) of olodaterol obtained by demethylation of the methoxyphoenyl-moiety	オロダテロールの代謝物 M375(1)（オロダテロールのメトキシフェニル部分の脱メチル化により生成する代謝物）
SOM 1522 BS	SOM 1522 free base, analyte name in bioanlaytical determinations. MW: 372.42 g/mol	SOM 1522 遊離塩基, 測定法における定量対象物質名 分子量：372.42 g/mol
SPE	Solid phase extraction	固相抽出
SUM BI 1744 BS	Analyte name for olodaterol determined in samples treated with glucuronidase, representing the total of free olodterol and glucuronic acid conjugates of olodaterol in sample	測定法によりグルクロニダーゼ処理試料中のオロダテロール濃度を測定する際の定量対象物質名，試料中の遊離型オロダテロールとオロダテロールのグルクロン酸抱合体の合計
$t_{max(,ss)}$	Time from dosing to the maximum concentration of the analyte in plasma (at steady-state)	（定常状態における）最高血漿中濃度到達時間
TQT	Thorough QT	QT/QTc 間隔に対する影響の検討試験
$t_{1/2(,ss)}$	Terminal half-life of the analyte in plasma (at steady state)	（定常状態における）血漿中濃度の終末相半減期
$t_{z(,ss)}$	Time of last quantifiable concentration of the analyte in plasma (at steady state)	（定常状態における）最終濃度測定可能時点
µg	Microgram(s)	マイクログラム
µL	Microliter(s)	マイクロリットル
USP	United States Pharmacopeia	米国薬局方

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

1. 背景及び概観

オロダテロール塩酸塩（治験成分記号：BI 1744）は，慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療薬として開発された長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）である。本申請資料で概説する製剤は，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。オロダテロール・レスピマット吸入液の海外での承認用量は 5 µg 1 日 1 回（1 噴霧当たり 2.5 µg，1 回 2 噴霧）である。

1.1 物理化学的特性

化学名：

医薬品一般的名称（JAN）： オロダテロール塩酸塩

国際一般名（INN）： Olodaterol

修正国際一般名（mINN）： Olodaterol hydrochloride

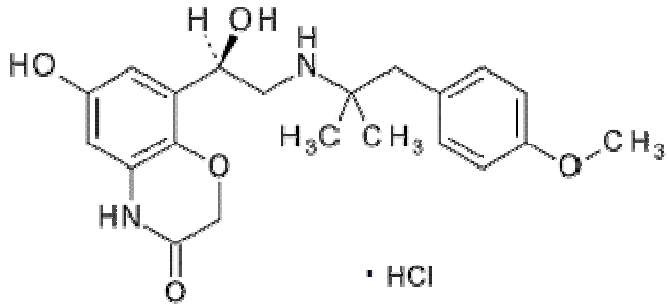
化学名（JAN）： 6-Hydroxy-8-((1*R*)-1-hydroxy-2-{[2-(4-methoxyphenyl)-1,1-dimethylethyl]amino}ethyl)-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one monohydrochloride

化学名（CAS）： 2H-1,4-Benzoxazin-3H(4H)-one, 6-hydroxy-8-[(1R)-1-hydroxy-2-[[2-(4-methoxyphenyl)-1,1-dimethylethyl]amino]ethyl]-, monohydrochloride

CAS 登録番号： 869477-96-3

治験成分記号： BI 1744

化学構造：



分子式： $C_{21}H_{26}N_2O_5$・HCl

分子量： 422.91 g/mol（塩酸塩）

386.45 g/mol（オロダテロール；遊離塩基）

換算係数： オロダテロール 1 g はオロダテロール塩酸塩 1.0945 g に相当する。

安定性： オロダテロール塩酸塩は，固体状態では苛酷条件下でも安定である。高温下（たとえば[redacted]°C），高湿下及びこれらを組み合わせた条件下でも分解が認められない。また，光照射による変化もわずかである。

溶液中では， 25°C の[redacted]では安定で，[redacted]で分解が認められる。高温下では[redacted]でわずかな分解が認められ，[redacted]で顕著な分解が認められる。

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

[redacted]及び[redacted] [redacted] 25℃）では [redacted]は認められない。
酸性（[redacted]）の吸入液中で 36 カ月間安定である。
長期保存条件及び苛酷条件下において，オロダテロール塩酸塩のラセミ化は認められない。

pKa 値： pKa_1=9.3（第二級アミン部分のプロトン化）
pKa_2=10.1（フェノール部分の脱プロトン化）

親油性： log *P*=3.0（遊離塩基）
log *D*=1.2（pH=7.4）
log *D*<0.5（pH<6）

溶解性 オロダテロール塩酸塩は pH 1～7.4 の溶液にやや溶けにくい又は溶けにくい（>20～[redacted] mg/mL（全 pH 範囲）；Ph. Eur.及び USP の定義）

オロダテロールの物理化学的特性に関する詳細は，［CTD 3.2.S.1.3-1］に示す。

1.2 製剤開発

オロダテロール・レスピマット吸入液は，オロダテロール塩酸塩水溶液をプラスチック製カートリッジに充填した後，アルミニウム製シリンダー内に巻き締めしたものと，レスピマットから構成される。デバイス当たりカートリッジ 1 個のみが使用される。溶液の pH は，安定性と生理学的忍容性の間で最良のバランスが図られるように pH 4 に調整されている。第 III 相試験では，1 回の投与で 2 回連続した噴霧が行われ，この 2 回の噴霧で送達液量は[redacted] µL である。

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る 5 種類の吸入液が使用され，噴霧 1 回当たり 0.5，1，2.5，5 及び 10 µg のオロダテロールが送達された（表 1.2: 1）。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ることで，種々の用量（0.5～70 µg）を達成した。第 III 相試験における用量 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て，2 回噴霧することで達成した。臨床開発段階で製剤処方の変更は行わなかった。

最初の臨床試験（［CTD 5.3.3.1-1_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。いずれのデバイスとも，性能パラメータ並びに噴霧持続時間，噴霧速度，粒子径分布及び送達液量などの特性の点で全く同じである。唯一の相違点は，レスピマット A5 には表示投与回数を超えてオロダテロール・レスピマットを使用することを予防するためのロック機構が装備されているということである。詳細は［CTD 3.2.P.2］に示す。

オロダテロール・レスピマット吸入液の臨床開発段階で製剤処方及びデバイスのロック機能以外が変更されることはなかったため，バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験は実施しなかった。

薬物動態評価を行った種々の臨床試験で使用したオロダテロール・レスピマット吸入液及びデバイスバッチの概要を表 1.2: 2（COPD を適応症とするオロダテロール開発計画）に示す。COPD

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

を適応症とするオロダテロールの臨床開発計画におけるすべての臨床試験で用いたオロダテロール製剤，その処方内容，製剤含量及び製剤に関する詳細な情報，並びにレスピマットデバイスのバッチ番号を［CTD 3.2.P.2］に示す。

オロダテロール・レスピマット吸入液は，1 用量（5 μg）のみが市販用（海外）として開発され，第 III 相試験では，同じ溶液（1 回の噴霧で 2.5 μg）及びデバイス（レスピマット A5）が供給された。したがって，製剤含量の同等性及び生物学的同等性に関して検討する必要はないと考えられる。

粒子径分布及び送達液量など，オロダテロールの肺沈着に関して意味があると推定される *in vitro* パラメータは，臨床試験で使用した製剤バッチで一貫しており，［CTD 3.2.P.5］で詳述した規格設定に使用したバッチと同等であった。

オロダテロールは肺で局所的に治療効果を発揮する吸入薬であることから，消化管からの吸収及び食事の影響は，有効性にとって問題とはならない。したがって，食事の影響試験は実施しなかった。オロダテロールの臨床開発計画で実施した第 II 相及び第 III 相試験では，食事の摂取時間に関係なく，朝投与とした。

表 1.2: 1　　臨床試験で使用したオロダテロール・レスピマット吸入液の組成

製剤含量	0.5 μg/噴霧	1 μg/噴霧	2.5 μg/噴霧	5 μg/噴霧	10 μg/噴霧	プラセボ
成分名	量／噴霧（mg）[a)]					
オロダテロール塩酸塩（オロダテロール遊離塩基換算）[b)]	0.00055 (0.00050)	0.0011 (0.0010)	0.0027 (0.0025)	0.0055 (0.0050)	0.0109 (0.0100)	-- --
ベンザルコニウム塩化物 [c)]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
エデト酸ナトリウム水和物	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
無水クエン酸	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
精製水 [d)]	ad [redacted]	ad [redacted]	ad [redacted]	ad [redacted]	ad [redacted]	ad [redacted]
窒素	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
合計量	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

a）1 回の投与で 2 回の噴霧を行う。
b）オロダテロール 1 g はオロダテロール塩酸塩 1.0945 g に相当する。
c）無水物換算。
d）バッチ B062000133，B062000158，B062000170，B062000283，B062000289 では注射用水を使用。
ad：全量を [redacted] μL に調製
q.s.：適量（十分量）

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

表 1.2: 2 COPD を適応症とするオロダテロール・レスピマット吸入液の開発計画で薬物動態評価を行った臨床試験で使用した吸入液の概要及びデバイスバッチ

臨床試験番号	臨床フェーズ／試験の種類	用量（オロダテロール／投与）	量／噴霧（オロダテロール／噴霧）	吸入液のバッチ番号	デバイス／バッチ番号
試験 1222.1	第 I 相, 健康被験者を対象とした単回漸増投与試験	0.5 µg 1 µg 2.5 µg 5 µg 10 µg 15 µg 20 µg 30 µg 40 µg 50 µg 60 µg 70 µg	0.5 µg 0.5 µg 2.5 µg 2.5 µg 10 µg 2.5 µg 10 µg 10 µg 10 µg 10 µg 10 µg 10 µg	B052000119 B052000119 B052000118 B052000118 B052000126 B052000118 B052000126 B052000126 B052000126 B052000126 B052000126 B052000126	レスピマット A4 B052000133
試験 1222.2	第 I 相, 健康被験者を対象とした反復漸増投与試験	2.5 µg 10 µg（男性） 10 µg（女性） 30 µg	2.5 µg 10 µg 10 µg 10 µg	B052000428 B052000429 B062000100 B062000100	レスピマット A5 B052000211 B052000211 B052000474 B052000474
試験 1222.21	第 I 相, 日本人健康被験者を対象とした反復漸増投与試験	5 µg 10 µg 20 µg	2.5 µg 10 µg 10 µg	B062000170 B072000031 B072000031	レスピマット A5 B062000122
試験 1222.8	第 I 相, 健康被験者を対象とした TQT 試験	10 µg 20 µg 30 µg 50 µg	5 µg 10 µg 10 µg 10 µg	B072000028 B072000031 B072000031 B072000031	レスピマット A5 B062000122
試験 1222.20	第 I 相, 肝機能障害試験	20 µg 30 µg	5 µg 5 µg	B072000356 B072000356	レスピマット A5 B072000354
試験 1222.35	第 I 相, 腎機能障害試験	30 µg	5 µg	B072000356	レスピマット A5 B072000354
試験 1222.47	第 I 相, ケトコナゾールとの薬物相互作用試験	10 µg	5 µg	B072000356	レスピマット A5 B072000354
試験 1222.48	第 I 相, フルコナゾールとの薬物相互作用試験	10 µg	5 µg	B072000356	レスピマット A5 B072000354

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

表 1.2: 2 COPD を適応症とするオロダテロール・レスピマット吸入液の開発計画で薬物動態評価を行った臨床試験で使用した吸入液の概要及びデバイスバッチ（続き）

臨床試験番号	臨床フェーズ／試験の種類	用量（オロダテロール／投与）	量／噴霧（オロダテロール／噴霧）	吸入液のバッチ番号	デバイス／バッチ番号
試験 1222.3	第 II 相， COPD 患者を対象とした単回投与試験	2 µg 5 µg 10 µg 20 µg 40 µg	0.5 µg 2.5 µg 2.5 µg 10 µg 10 µg	B052000427 B052000428 B052000428 B052000429 B062000100	レスピマット A5 B052000211
試験 1222.5	第 II 相， COPD 患者を対象とした用量反応試験	2 µg 5 µg 10 µg 20 µg	1 µg 2.5 µg 5 µg 10 µg	B062000158 B062000170 B062000283 B062000289	レスピマット A5 B062000122
試験 1222.22	第 II 相， 日本人 COPD 患者を対象とした用量反応試験	2 µg 5 µg 10 µg	1 µg 2.5 µg 5 µg	B072000344 B072000346 B072000356	レスピマット A5 B082000007 B082000007 B072000354
試験 1222.26	第 II 相， COPD 患者を対象とした用量設定試験	2 µg 5 µg 10 µg	1 µg 2.5 µg 5 µg	B072000344 B072000346 B072000356	レスピマット A5 B082000007 B082000007 B072000354
試験 1222.11	第 III 相， COPD 患者を対象とした試験	5 µg 10 µg	2.5 µg 5 µg	B072000346 B072000356	レスピマット A5 B082000007 B072000354
試験 1222.12	第 III 相， COPD 患者を対象とした試験	5 µg 10 µg	2.5 µg 5 µg	B072000346 B072000356	レスピマット A5 B082000007 B072000354
試験 1222.13	第 III 相 COPD 患者を対象とした試験	5 µg 10 µg	2.5 µg 5 µg	B072000346 B072000356	レスピマット A5 B082000007 B072000354
試験 1222.14	第 III 相， COPD 患者を対象とした試験	5 µg 10 µg	2.5 µg 5 µg	B072000346 B072000356	レスピマット A5 B082000007 B072000354

オロダテロール・レスピマット吸入液を用いた臨床試験に加えて，非標識及び[^{14}C]標識オロダテロールを経口又は静脈内投与したときの薬物動態試験を実施し，オロダテロールの薬物動態及び代謝についてさらに検討した。これらの試験で使用した製剤を表 1.2: 3 に示すとともに，以下で簡単に説明する。

注射液

［CTD 5.3.3.1-4_試験 1222.7］では，漸増用量（0.5～25 µg）のオロダテロール溶液を 30 分間又は 3 時間にわたり点滴静注した［CTD 5.3.3.1-4_U08-1081］。オロダテロール 10 µg/mL を含有する原液（濃縮液）をクエン酸水和物，水酸化ナトリウム，塩化ナトリウム，エデト酸ナトリウム水和物（EDTA）及び精製水からなる溶媒に溶解した。投与直前に，適切な量の原液を 0.9%塩化

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

ナトリウム溶液で希釈することにより，合計容量 100 mL の様々な濃度の投与液を調製した。投与容量は 10 mL とした。

経口投与液

［CTD 5.3.3.1-6_試験 1222.19］では，漸増用量（15，30 及び 40 μg）のオロダテロール溶液を経口投与した［CTD 5.3.3.1-6_U08-1060］。オロダテロール 10 μg/mL を含有する原液（濃縮液）をクエン酸水和物，水酸化ナトリウム，塩化ナトリウム，EDTA 及び精製水からなる溶媒に溶解した。

投与直前に, 適切な量の原液を 0.9%塩化ナトリウム溶液で希釈することにより, 合計容量 50 mL の様々な濃度の投与液を調製した。

放射性標識製剤

ヒト ADME 試験（［CTD 5.3.3.1-5_試験 1222.9］）では，健康男性被験者に[^{14}C]標識オロダテロールを静脈内（20 μg）及び経口（40 μg）投与した［CTD 5.3.3.1-5_U08-2268］。[^{14}C]標識オロダテロールはベーリンガーインゲルハイム社（Biberach，ドイツ）で合成した。放射性標識オロダテロールと非標識オロダテロールを混合し，必要な比放射能の混合粉末を調製した。

比放射能 0.096 MBq/20 μg のオロダテロール 10 μg/mL を含有する静脈内投与用原液（濃縮液）をクエン酸水和物，水酸化ナトリウム，塩化ナトリウム，EDTA 及び注射用水からなる溶媒に溶解した。点滴静注するため，原液 2.4 mL を 0.9%塩化ナトリウム溶液 51.6 mL で希釈し，この溶液 45 mL を投与した。

比放射能 0.192 MBq/40 μg のオロダテロール 10 μg/mL を含有する経口投与用原液（濃縮液）を上述の溶媒に溶解した。経口投与するため，合計容量が 50 mL となるように原液 4 mL を精製水で希釈した。

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

表 1.2: 3 薬物動態試験で使用した非吸入製剤（経口又は静脈内投与用溶液）バッチの概要

臨床試験番号	臨床フェーズ／試験の種類	用量（オロダテロール／投与）	製剤含量（オロダテロール濃度）	投与経路	溶液バッチ番号
試験 1222.7	第 I 相，静脈内投与後の薬物動態試験	0.5 µg，30 分間点滴静注 2.5 µg，30 分間点滴静注 5.0 µg，30 分間点滴静注 10 µg，30 分間点滴静注 15 µg，30 分間点滴静注 15 µg，3 時間点滴静注 20 µg，3 時間点滴静注 25 µg，3 時間点滴静注	10 µg/mL	点滴静注	B061002260
試験 1222.19	第 I 相，経口投与後の薬物動態試験	15 µg 30 µg 40 µg	10 µg/mL	経口	B061002260
試験 1222.9	第 I 相，ヒト ADME 試験	20 µg，3 時間点滴静注	10 µg/mL（計画時）用時調製	点滴静注	060321／1000 mL オロダテロール静脈内投与用原液 060321／1000 mL オロダテロール静脈内投与用原液
		40 µg	10 µg/mL（計画時）用時調製	経口	060321／1000 mL オロダテロール経口投与用原液

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

1.3 測定法の開発

1.3.1 オロダテロール（BI 1744）の測定

ヒト血漿及びヒト尿試料中のオロダテロールの測定に用いる特異的かつ高感度な高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法（HPLC-MS/MS 法）を開発し，バリデーションが行われた。この測定法は，最初にベーリンガーインゲルハイム社の Drug Metabolism and Pharmacokinetics（BI, Biberach，ドイツ）で開発され，その後[redacted]，英国）に移管し，クロスバリデーションを行った。

血漿試料（500 µL）又は尿試料（300 µL）に内標準物質である[D_3]オロダテロールを添加して混和し，96 ウェルプレートを用いる固相抽出（SPE）により試料の前処理を行った後，HPLC-MS/MS で測定した。クロマトグラフィーには，分析用 RP 18 HPLC カラムを使用し，グラジエント分離を行った後，正イオンモードのタンデム質量分析計を用いて検出・定量する。オロダテロールはイオン質量 387.3／163.2 を，内標準物質はイオン質量 390.3／166.2 をモニターした。

血漿中オロダテロール：

血漿試料の検量線範囲は，当初 2.00～2000 pg/mL であったが，被験者の血漿中オロダテロール濃度が予想以上に低かったため，その後 2.00～200 pg/mL に変更した。

本測定法の頑健性及び性能を向上させ，また，新たな装置を導入するため，初期測定法（バージョン 01）の最適化を継続的に実施した。方法の開発履歴を表 1.3.1: 1 に示すとともに，［CTD 5.3.1.4-4_U[redacted]-1910］で詳述する。

表 1.3.1: 1 オロダテロールのヒト血漿中濃度測定法の開発履歴

バージョン	改良
方法 01	フルバリデーション
方法 1.1	MS パラメータ：イオン電圧を 4.5 kV に低下させ，終了時間を 4.5 分に変更。
方法 1.2	部分バリデーション／検量線範囲の変更（2～200 pg/mL），HPLC パラメータ，MS 終了時間
方法 1.3	部分バリデーション／新たな液体処理システム（Hamilton），SPE に洗浄段階を追加。
方法 1.4	方法の改良なし。バックアップ MS 装置の追加。
方法 1.5	方法の改良なし。レポートのフォーマット変更に伴う Analytical method の記載整備。

この測定法の真度（偏差）及び精度（変動係数［CV］）データを表 1.3.1: 2 に要約して示す。

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

表 1.3.1: 2　オロダテロールのヒト血漿中濃度測定法のバリデーションデータ

検量線範囲 2.00～2000 pg/mL	LLOQ 試料 2.00 pg/mL	低濃度 QC 試料 5.00 pg/mL	中濃度 QC 試料 100 pg/mL	高濃度 QC 試料 1600 pg/mL
方法 01（automated SPE）				
偏差（%）	10.2	7.5	4.7	5.2
CV（%）	17.1	8.6	4.2	3.2
N	23	11	12	12
方法 01（manual SPE）				
偏差（%）	12.8 (2.8)[a)]	5.3	0.7	0.5
CV（%）	22.5 (6.1)[a)]	11.5	1.2	0.2
N	6 (5) [a)]	2	2	2
検量線範囲 2.00～200 pg/mL	LLOQ 試料 2.00 pg/mL	低濃度 QC 試料 5.00 pg/mL	中濃度 QC 試料 25.0 pg/mL	高濃度 QC 試料 160 pg/mL
方法 1.2				
偏差（%）	5.3	6.7	10.1	10.7
CV（%）	7.7	1.0	4.1	3.7
N	12	2	2	2
方法 1.3				
偏差（%）	-1.8	2.7	4.5	2.3
CV（%）	5.7	4.0	5.8	5.6
N	6	6	6	6

a）外れ値 1 例を除くデータを括弧内に示す。

本測定法（方法バージョン 1.3）は[redacted]とクロスバリデーションが行われ，問題なく移管された［CTD 5.3.1.4-10_U[redacted]-2447］，［CTD 5.3.1.4-16_U[redacted]-2429］。方法移管及びクロスバリデーション中に得られた真度（偏差）及び精度（変動係数［CV］）に関するデータを表 1.3.1: 3 に示した。バリデーションを行ったすべてのヒト血漿中オロダテロール濃度の測定法の定量下限（LLOQ）での精度及び真度は，それぞれ≤15%及び≤20%の許容範囲内［CTD 5.4-10_R01-0476］であった。

表 1.3.1: 3　方法移管時及びクロスバリデーションで得られたオロダテロールのヒト血漿中濃度測定法のバリデーションデータ

検量線範囲 2.00～200 pg/mL	LLOQ 試料 2.00 pg/mL	低濃度 QC 試料 5.00 pg/mL	中濃度 QC 試料 25 pg/mL	高濃度 QC 試料 160 pg/mL
Method transfer				
偏差（%）	-4.5	-1.0	-2.8	-2.5
CV（%）	9.4	3.4	2.3	1.0
N	18	10	10	10
Method cross validation				
偏差（%）	-	-2.3	-3.0	-5.3
CV（%）	-	3.7	2.7	1.5
N	-	6	6	6

血漿に添加したオロダテロールは，QC 試料中で凍結融解 3 サイクル，室温で 137 時間，-20°C 凍結保存で 615 日間まで安定であった。また，Incurred sample（臨床試験で得られたヒト生体試料）

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

中では，凍結融解 4 サイクル，室温で 25 時間，-20°C の凍結保存で 777 日間まで安定であった。さらに，試料抽出液中では，オートサンプラー内（10°C）で 129 時間，全血中では，室温で 4 時間まで安定であった［CTD 5.3.1.4-4_U[redacted]-1910］，［CTD 5.3.1.4-17_U[redacted]-2355］。

尿試料中のオロダテロール：

尿試料の検量線範囲は，10.0～10000 pg/mL であった。

本測定法の頑健性及び性能を向上させ，また，新たな装置を導入するため，初期測定法（バージョン 01）の最適化を継続的に実施した。方法の開発履歴を表 1.3.1: 4 に示すとともに，［CTD 5.3.1.4-5_U[redacted]-2024］で詳述する。

表 1.3.1: 4　　オロダテロールのヒト尿中濃度測定法の開発履歴

バージョン	改良
方法 01	フルバリデーション
方法 1.1	MS パラメータ：イオン電圧を低下させ，終了時間を短縮。
方法 1.2	HPLC パラメータ（流速及び時間），注入量を 40 µL に減量。
方法 1.3	部分バリデーション／SPE に洗浄段階を追加。
方法 1.4	部分バリデーション／新たな液体処理システム（Hamilton）を追加。
方法 1.5	方法の改良なし。バックアップ MS 装置の追加。
方法 1.6	方法の改良なし。レポートのフォーマット変更に伴う Analytical method の記載整備。

この測定法の真度（偏差）及び精度（変動係数［CV］）データを表 1.3.1: 5 に要約して示す。

表 1.3.1: 5　　オロダテロールのヒト尿中濃度測定法のバリデーションデータ

	LLOQ 試料 10.0 pg/mL	低濃度 QC 試料 25.0 pg/mL	中濃度 QC 試料 500 pg/mL	高濃度 QC 試料 8000 pg/mL
方法 01（automated SPE）				
偏差（%）	1.2	-2.0	-3.0	0.0
CV（%）	8.7	4.7	1.6	2.5
N	23	12	12	12
方法 01（manual SPE）				
偏差（%）	4.2	5.6	-2.5	-2.2
CV（%）	5.0	5.2	1.8	1.6
N	6	2	2	2
方法 1.2 及び 1.3				
偏差（%）	-3.1	8.2	4.8	3.2
CV（%）	4.4	4.8	2.5	4.0
N	6	6	6	6
方法 1.4				
偏差（%）	-5.1	-6.0	-11.3	-7.8
CV（%）	6.2	8.0	5.2	9.1
N	6	6	6	6

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

本測定法（方法バージョン 1.4）は，[redacted]とクロスバリデーションが行われ，問題なく移管された［CTD 5.3.1.4-9_U[redacted]-2407］，［CTD 5.3.1.4-16_U[redacted]-2429］。方法移管及びクロスバリデーション中に得られた真度（偏差）及び精度（変動係数［CV］）に関するデータを表 1.3.1: 6 に示した。

表 1.3.1: 6　方法移管時及びクロスバリデーションで得られたオロダテロールのヒト尿中濃度測定法のバリデーションデータ

	LLOQ 試料 10.0 pg/mL	低濃度 QC 試料 25.0 pg/mL	中濃度 QC 試料 500 pg/mL	高濃度 QC 試料 8000 pg/mL
Method transfer				
偏差（%）	2.0	-0.4	-6.2	-3.7
CV（%）	12.2	11.2	12.7	8.2
N	18	10	10	10
Method cross validation				
偏差（%）	-	0.8	-6.0	-3.6
CV（%）	-	14.0	8.0	3.4
N	-	6	6	6

バリデーションを行ったすべてのオロダテロールのヒト尿中濃度測定法の LLOQ の精度及び真度は，それぞれ≤15%及び≤20%の許容範囲内［CTD 5.4-10_R01-0476］であった。

尿試料に添加したオロダテロールは，凍結融解 3 サイクル，室温で 137 時間，-20°C の凍結保存で 438 日間まで安定であった。また，Incurred sample 中では，凍結融解 3 サイクル，室温で 4 時間，-20°C の凍結保存で 777 日間まで安定であった。さらに，試料抽出液中では，オートサンプラー内（10-15°C）で 146 時間まで安定であった［CTD 5.3.1.4-5_U[redacted]-2024］，［CTD 5.3.1.4-17_U[redacted]-2355］。

酸性化尿試料中でのオロダテロール濃度測定に関しては，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の臨床開発計画において開発した方法であることから，本測定法の概要は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の生物薬剤学試験及び関連する測定法［CTD 2.7.1.B］に記載した。

1.3.2　オロダテロールのグルクロン酸抱合体の測定

オロダテロールのグルクロン酸抱合体 CD 992 は主要代謝物である［CTD 2.7.2.A_3.2.2 項］。同じ濃度のオロダテロールと CD 992 を水溶液／有機溶液として測定したとき，CD 992 のピーク面積は未変化体に比べて 10%未満であり，CD 992 の MS ピーク強度は低かった。以上の理由により，CD 992 を測定するために必要な感度を達成できないため，直接定量する方法を確立することは不可能であった。

そのため，CD 992 に関する半定量的データを得るため，間接的測定法を確立した。試料を β-グルクロニダーゼで処理し，オロダテロールとグルクロン酸抱合体から遊離したオロダテロールの合計量（SUM BI 1744）を測定した。

次に，グルクロン酸抱合体の量は，SUM BI 1744 と β-グルクロニダーゼで処理する前のオロダテロール測定値の差として算出した（オロダテロールのグルクロン酸抱合体濃度の計算法につい

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

ては，以下参照）。注意すべき点として，この測定法では，オロダテロールのグルクロン酸抱合体の 2 種類の異性体，すなわち，CD 992 と M565(2)を区別することはできない。しかし，M565(2)はオロダテロールを経口投与したときに微量が検出されただけで，静脈内投与後には全く検出されなかったことから［CTD 2.7.2.A_3.2 項］参照），オロダテロールのグルクロン酸抱合体はほとんどが CD 992 と考えられた。

ヒト血漿及び尿試料中の SUM BI 1744 の測定法は，ベーリンガーインゲルハイム社の Drug Metabolism and Pharmacokinetics Germany（Biberach，ドイツ）で開発された。上述したように，試料を β-グルクロニダーゼで処理した後に抽出を行う。その後の SPE 及び HPLC-MS/MS 法は，1.3.1 項で解説したオロダテロールの測定法と全く同じである。

検量線用試料にはオロダテロールを添加する一方，酵素処理をモニターするため，QC 試料には CD 992 を添加する。

バリデーションを行った SUM BI 1744 のヒト血漿中濃度測定法バージョン 01 は，オロダテロールのヒト血漿中濃度測定法バージョン 1.3 に対応し，また，SUM BI 1744 のヒト尿中濃度測定法バージョン 01 は，オロダテロールのヒト尿中濃度測定法バージョン 1.4 に対応する。測定法バージョン 1.1（血漿及び尿中 SUM BI 1744）は，測定法自体に変更はなく，バックアップ MS 装置が追加されただけである。詳細を［CTD 5.3.1.4-13_U[redacted]-1661］及び［CTD 5.3.1.4-14_U[redacted]-1009］に示す。

バリデーションを行ったすべての SUM BI 1744 のヒト血漿及び尿中濃度測定法の LLOQ での精度及び真度は，それぞれ≤15%及び≤20%の許容範囲内［CTD 5.4-10_R01-0476］であった（表 1.3.2: 1）。

表 1.3.2: 1　　SUM BI 1744 BS のヒト血漿及び尿中濃度測定法のバリデーションデータ

ヒト血漿	LLOQ 試料 2.00 pg/mL	低濃度 QC 試料 5.00 pg/mL	中濃度 QC 試料 25.0 pg/mL	高濃度 QC 試料 160 pg/mL
方法 01				
偏差（%）	-6.0	-3.8	-1.5	0.6
CV（%）	5.3	6.7	6.8	6.3
N	18	14	14	14
ヒト尿	LLOQ 試料 10.0 pg/mL	低濃度 QC 試料 25.0 pg/mL	中濃度 QC 試料 500 pg/mL	高濃度 QC 試料 8000 pg/mL
方法 01				
偏差（%）	7.9	0.4	-2.2	-2.2
CV（%）	6.3	2.8	2.9	1.6
N	18	12	12	12

血漿及び尿試料中での CD 992 の安定性

CD 992 は，凍結融解 3 サイクル（血漿及び尿），室温で少なくとも 21 時間（血漿）又は 24 時間（尿），-20°C の凍結保存で 741 日間（血漿）又は 305 日間（尿）まで安定であった。また，試料抽出液中では，オートサンプラー内（15°C）で 130 時間（血漿）又は 100 時間（尿）まで安定であった［CTD 5.3.1.4-13_U[redacted]-1661］，［CTD 5.3.1.4-14_U[redacted]-1009］。

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

オロダテロールのグルクロン酸抱合体濃度の計算

オロダテロールのグルクロン酸抱合体濃度を計算するため，各個別試料について，SUM BI 1744 濃度とオロダテロール濃度（いずれも単位 pg/mL）の差を計算した。オロダテロールの分子量（386.45 g/mol）とオロダテロールのグルクロン酸抱合体の分子量（562.57 g/mol）の差を考慮して，変換係数 1.46 を用いて，得られた値（オロダテロールグルクロン酸抱合体当量）をオロダテロールのグルクロン酸抱合体濃度（pg/mL）に換算した。

注意すべき点として，以下の理由から，オロダテロールのグルクロン酸抱合体濃度データは，概算値であるとみなされる。

SUM BI 1744 及びオロダテロールの両測定法は，測定法の許容基準をすべて満たしていたが，オロダテロールのグルクロン酸抱合体濃度を計算する場合，これら 2 つの測定法の不正確性が加味される。さらに，SUM BI 1744 が定量可能で，オロダテロールが定量下限（LLOQ，2.00 pg/mL）未満である場合，オロダテロールのグルクロン酸抱合体濃度を計算する際に，後者は 0 とした。

したがって，実際のオロダテロール濃度が 2.00 pg/mL（LLOQ）未満であった場合，オロダテロールの濃度を 0 pg/mL として扱うため，オロダテロールのグルクロン酸抱合体濃度の計算値は高く見積もられている可能性がある。

このような制限はあるが，CD 992 の直接定量法は確立できないことから，オロダテロールのグルクロン酸抱合体濃度を算出する間接的手法を用いた。

1.3.3 SOM 1522 の測定

オロダテロールの代謝物である SOM 1522 の生成をモニターするため，BI で測定法を確立した［CTD 2.7.2.A_3.2.2 項］。この測定法の感度はオロダテロールの測定法に比べて低かった。無希釈溶液を注入した場合, SOM 1522 のシグナル強度はオロダテロール溶液に比べて 50%低かった。さらに, SPE 後の SOM 1522 の回収率もオロダテロールの回収率に比べて低かった。したがって，SOM 1522 の定量下限は，血漿の場合で 10.0 pg/mL，尿の場合で 100 pg/mL に設定した。

試料に内標準物質（類似化合物又は同位体標識体）を添加した後，96 ウェルプレートを用いる SPE により試料の前処理を行い，続いて HPLC-MS/MS で測定した。クロマトグラフィーには，分析用 RP 18 HPLC カラムを使用し，グラジエント分離を行った後，正イオンモードのタンデム質量分析計を用いて検出・定量した。

検量線範囲は，血漿試料の場合で 10.0～200 pg/mL，尿試料の場合で 100～10000 pg/mL であった。表 1.3.3: 1 及び表 1.3.3: 2 に示すように，2 度にわたり両測定法の最適化を実施した。詳細を［CTD 5.3.1.4-11_U[redacted]-2485］及び［CTD 5.3.1.4-12_U[redacted]-1150］に示す。

表 1.3.3: 1 SOM 1522 のヒト血漿中濃度測定法の開発履歴

バージョン	改良
方法 01	内標準物質として類似化合物を用いた定量法のフルバリデーション。
方法 1.1	部分バリデーション／注入量の減量及び HPLC グラジエントの改良。
方法 1.2	再バリデーション／同位体標識内標準物質及びバックアップ MS 装置の追加。

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

表 1.3.3: 2 SOM 1522 のヒト尿中濃度測定法の開発履歴

バージョン	改良
方法 01	フルバリデーション／試験測定には使用せず。
方法 1.1	新たなフルバリデーション／SPE に洗浄段階を追加，注入量を減量，HPLC グラジエントの改良。
方法 1.2	再バリデーション／同位体標識内標準物質及びバックアップ MS 装置の追加。

バリデーションを行ったすべての SOM 1522 のヒト血漿又は尿中濃度測定法の LLOQ での精度及び真度は，それぞれ≤15%及び≤20%の許容範囲［CTD 5.4-10_R01-0476］内であった（表 1.3.3: 3）。

表 1.3.3: 3 SOM 1522 のヒト血漿及び尿中濃度測定法のバリデーションデータ

ヒト血漿	LLOQ 試料 10.0 pg/mL	低濃度 QC 試料 25.0 pg/mL	中濃度 QC 試料 90.0 pg/mL	高濃度 QC 試料 160 pg/mL
方法 01（automated SPE[a)]）				
偏差（%）	12.0	5.3	6.9	8.4
CV（%）	5.1	4.7	12.0	9.0
N	18	10	10	10
方法 1.1				
偏差（%）	3.7	6.0	-0.3	2.2
CV（%）	3.7	4.6	5.5	5.4
N	12	4	4	4
方法 1.2				
偏差（%）	15.6	1.6	1.9	1.5
CV（%）	3.0	3.7	2.0	2.5
N	6	8	8	8
ヒト尿	LLOQ 試料 100 pg/mL	低濃度 QC 試料 250 pg/mL	中濃度 QC 試料 1250 pg/mL	高濃度 QC 試料 8000 pg/mL
方法 1.1（automated SPE）				
偏差（%）	-1.5	-3.9	-8.0	-3.7
CV（%）	13.6	4.8	7.6	2.3
N	18	10	10	10
方法 1.1（manual SPE）				
偏差（%）	6.5	-3.8	-5.2	-1.8
CV（%）	5.8	3.4	1.7	0.6
N	6	2	2	2
方法 1.2				
偏差（%）	6.0	0.1	1.3	0.0
CV（%）	3.7	2.4	3.5	2.6
N	6	8	8	8

a）manual sample extraction の場合，すべての濃度において，最大偏差／CV は，血漿（N=6）で± 4.7%／6.3%であった。

SOM 1522 は，凍結融解 3 サイクル（血漿及び尿），室温保存で 22 時間（血漿）又は 24 時間（尿），-20°C の凍結保存で 231 日間（血漿）又は 448 日間（尿）まで安定であった。また，試料抽出液中

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

では，オートサンプラー内（10-15°C）で 138 時間（血漿）又は 131 時間（尿）まで安定であった［［CTD 5.3.1.4-11_U[redacted]-2485］，［CTD 5.3.1.4-12_U[redacted]-1150］］。

1.3.4 Incurred sample re-analysis

測定結果の再現性を評価するため， Incurred sample の再測定（ISR）を最近の試験で実施した［CTD 5.4-16_R07-2481］。個々のデータは対応する治験総括報告書に示す。ベーリンガーインゲルハイム社で測定したオロダテロールの血漿及び尿中濃度（表 1.3.4: 1），[redacted]で測定した SUM BI 1744 BS の血漿及び尿中濃度（表 1.3.4: 2），並びにオロダテロールの血漿及び尿中濃度（表 1.3.4: 3）の ISR を実施した。偏差が 20%を超える試料が測定試料の 3 分の 1（33.3%）未満であった場合，ISR は合格とする。なお，偏差は最初の結果との比較，又は最初の測定結果と再測定結果の平均値との比較により算出した。詳細については，それぞれの試験報告書に示す（表 1.3.6: 1）。

各試験において，ISR 結果が許容基準を満たしていたことから，測定法の再現性が良好であることが確認された。

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

表 1.3.4: 1 ベーリンガーインゲルハイム社で測定したオロダテロールの血漿及び尿中濃度の ISR 調査

測定法	血漿中濃度［CTD 5.3.1.4-4_U[redacted]-1910］			尿中濃度［CTD 5.3.1.4-5_U[redacted]-2024］		
試験	ISR 試料数	偏差が 20%を超える試料数	偏差が 20%を超える試料の割合	ISR 試料数	偏差が 20%を超える試料数	偏差が 20%を超える試料の割合
試験 1222.5	42	1	2.4%	37	11	29.7%
試験 1222.6	50	6	12.0%	22	4	18.2%
試験 1222.47	34	0	0.0%	36	7	19.4%
試験 1222.48	66	1	1.5%	36	3	8.3%
合計	192	8	4.2%	131	25	19.1%

a）酸性化処理した尿。チオトロピウムを測定する場合，安定化のためにクエン酸が添加された。

表 1.3.4: 2 [redacted]で測定した SUM BI 1744 BS の血漿及び尿中濃度の ISR 調査

測定法	血漿中濃度［CTD 5.3.1.4-13_U[redacted]-1661］（血漿）			尿中濃度［CTD 5.3.1.4-14_U[redacted]-1009］		
試験	ISR 試料数	偏差が 20%を超える試料数	偏差が 20%を超える試料の割合	ISR 試料数	偏差が 20%を超える試料数	偏差が 20%を超える試料の割合
試験 1222.47	66	1	1.5%	36	3	8.3%
試験 1222.48	66	0	0.0%	36	2	5.6%
合計	132	1	0.8%	72	5	6.9%

表 1.3.4: 3 [redacted]で測定したオロダテロールの血漿及び尿中濃度の ISR 調査

測定法	尿中濃度［CTD 5.3.1.4-10_U[redacted]-2447］			尿中濃度［CTD 5.3.1.4-9_U[redacted]-2407］		
試験	ISR 試料数	偏差が 20%を超える試料数	偏差が 20%を超える試料の割合	ISR 試料数	偏差が 20%を超える試料数	偏差が 20%を超える試料の割合
試験 1222.11	47	7	14.9%	--	--	
試験 1222.12	46	4	8.7%	--	--	
試験 1222.13	48	6	12.5%	--	--	
試験 1222.14	48	3	6.3%	--	--	
試験 1222.20	24	1	4.2%	36	7	19.4%
試験 1222.21	30	0	0.0%	30	2	6.7%
試験 1222.22	47	7	14.9%	--	--	
試験 1222.26	24	0	0.0%	24	3	12.5%
試験 1222.35	24	2	8.3%	22	0	0.0%
合計	338	30	8.9%	112	12	10.7%

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

1.3.5 その他の薬物の測定

オロダテロールの開発過程において，臨床試験で数種のほかの薬物の濃度測定も行われた。測定法は，[redacted]，ドイツ）において，FDA ガイダンス［CTD 5.4-10_R01-0476］に従って開発され，バリデーションが行われた。

ケトコナゾール：

試料に内標準物質である[D_8]ケトコナゾールを添加して混和した後，液／液抽出により前処理を行った。次に，この試料抽出液を，RP 18 HPLC カラムを用いて，アイソクラティック分離を行い，HPLC-MS/MS で測定した。なお，ケトコナゾールの検出及び測定には，正イオンモードのタンデム質量分析計を使用した。この測定法は[redacted]が開発した測定法であり，バリデーション報告書は[redacted]にて保管されている（試験コード[redacted]）。

血漿試料の検量線範囲は，25.0～5000 ng/mL であった。バリデーションを行ったケトコナゾールのヒト血漿中濃度測定法の LLOQ での精度及び真度は，それぞれ≤15%及び≤20%の許容範囲内［CTD 5.4-10_R01-0476］であった（表 1.3.5: 1）。

表 1.3.5: 1 ケトコナゾールのヒト血漿中濃度測定法のバリデーションデータ

ヒト血漿	LLOQ 試料 25.0 ng/mL	低濃度 QC 試料 75.0 ng/mL	中濃度 QC 試料 750 ng/mL	高濃度 QC 試料 3750 ng/mL
偏差（%）	-0.6	2.2	0.2	-0.4
CV（%）	5.6	3.6	2.5	1.5
N	18	10	10	10

血漿に添加したケトコナゾールは, QC 試料中で凍結融解 3 サイクル, 室温保存で 24 時間, -20°C の凍結保存で 193 日間まで安定であった（試験コード[redacted]，[redacted]にて保管）。

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

フルコナゾール：

試料に内標準物質である[D_4]フルコナゾールを添加して混和した後，液／液抽出により前処理を行う。次に，この試料抽出液を，RP 18 HPLC カラムを使用し，アイソクラティック分離を行う HPLC-MS/MS で測定した。なお，フルコナゾールの検出及び測定には，正イオンモードのタンデム質量分析計を使用する。この測定法は [redacted] が開発した測定法であり，バリデーション報告書は [redacted] にて保管されている（試験コード [redacted]）。

血漿試料の検量線範囲は，0.050～20.0 µg/mL であった。バリデーションを行ったフルコナゾールのヒト血漿中濃度測定法の LLOQ の精度及び真度は，それぞれ≤15%及び≤20%の許容範囲内［CTD 5.4-10_R01-0476］であった（表 1.3.5: 2）。

表 1.3.5: 2　フルコナゾールのヒト血漿中濃度測定法のバリデーションデータ

ヒト血漿	LLOQ 試料 0.050 µg/mL	低濃度 QC 試料 0.150 µg/mL	中濃度 QC 試料 1.50 µg/mL	高濃度 QC 試料 15.0 µg/mL
偏差（%）	-1.4	2.4	2.0	-0.7
CV（%）	4.6	3.8	4.5	3.6
N	18-	12	12	12

血漿に添加したフルコナゾールは, QC 試料中で凍結融解 3 サイクル, 室温保存で 24 時間, -20°C の凍結保存で 78 日間まで安定であった（試験コード [redacted]，[redacted] にて保管）。

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

1.3.6 臨床試験における薬物濃度測定法の適用

薬物濃度測定を行った臨床試験の概要を表 1.3.6: 1 に示す。

表 1.3.6: 1 PK 試料を採取した臨床試験で用いた測定法の概要

試験番号	臨床試験報告書	測定対象物質	測定機関	血漿中濃度の測定法（バージョン）	尿中濃度の測定法（バージョン）
試験 1222.1	CTD 5.3.3.1-1	BI 1744 BS	BI	［CTD 5.3.1.4-4_U[redacted]-1910］（01）	［CTD 5.3.1.4-5_U[redacted]-2024］（01）
試験 1222.2	CTD 5.3.3.1-2	BI 1744 BS	BI	［CTD 5.3.1.4-4_U[redacted]-1910］（1.2）	［CTD 5.3.1.4-5_U[redacted]-2024］（1.2／1.3）
		SUM BI 1744 BS	BI	［CTD 5.3.1.4-13_U[redacted]-1661］（01）	［CTD 5.3.1.4-14_U[redacted]-1009］（01）
		SOM 1522 BS	BI	［CTD 5.3.1.4-11_U[redacted]-2485］（1.1）	［CTD 5.3.1.4-12_U[redacted]-1150］（1.1）
試験 1222.3	CTD 5.3.5.1-1	BI 1744 BS	BI	［CTD 5.3.1.4-4_U[redacted]-1910］（1.2）	［CTD 5.3.1.4-5_U[redacted]-2024］（1.2）
		SUM BI 1744 BS	BI	［CTD 5.3.1.4-13_U[redacted]-1661］（01）	［CTD 5.3.1.4-14_U[redacted]-1009］（01）
		SOM 1522 BS	BI	［CTD 5.3.1.4-11_U[redacted]-2485］（1.1）	［CTD 5.3.1.4-12_U[redacted]-1150］（1.1）
試験 1222.5	CTD 5.3.5.1-3	BI 1744 BS	BI	［CTD 5.3.1.4-4_U[redacted]-1910］（1.3）	［CTD 5.3.1.4-5_U[redacted]-2024］（1.4）
		SUM BI 1744 BS	BI	［CTD 5.3.1.4-13_U[redacted]-1661］（01）	［CTD 5.3.1.4-14_U[redacted]-1009］（01）
		SOM 1522 BS	BI	［CTD 5.3.1.4-11_U[redacted]-2485］（1.1／1.2）	［CTD 5.3.1.4-12_U[redacted]-1150］（1.1／1.2）
試験 1222.7	CTD 5.3.3.1-4	BI 1744 BS	BI	［CTD 5.3.1.4-4_U[redacted]-1910］（1.2）	［CTD 5.3.1.4-5_U[redacted]-2024］（1.2／1.3）
		SUM BI 1744 BS	BI	［CTD 5.3.1.4-13_U[redacted]-1661］（01）	［CTD 5.3.1.4-14_U[redacted]-1009］（01）
		SOM 1522 BS	BI	［CTD 5.3.1.4-11_U[redacted]-2485］（1.1）	［CTD 5.3.1.4-12_U[redacted]-1150］（1.1）
試験 1222.8	CTD 5.3.4.1-1	BI 1744 BS	[redacted]	［CTD 5.3.1.4-10_U[redacted]-2447］	［CTD 5.3.1.4-9_U[redacted]-2407］
		SOM 1522 BS	BI	［CTD 5.3.1.4-11_U[redacted]-2485］（1.1）	［CTD 5.3.1.4-12_U[redacted]-1150］（1.1）
試験 1222.9	CTD 5.3.3.1-5	BI 1744 BS	BI	［CTD 5.3.1.4-4_U[redacted]-1910］（1.4）	［CTD 5.3.1.4-5_U[redacted]-2024］（1.5）
		SUM BI 1744 BS	BI	［CTD 5.3.1.4-13_U[redacted]-1661］（1.1）	［CTD 5.3.1.4-14_U[redacted]-1009］（1.1）
試験 1222.11	CTD 5.3.5.1-5	BI 1744 BS	[redacted]	［CTD 5.3.1.4-10_U[redacted]-2447］	---
試験 1222.12	CTD 5.3.5.1-6	BI 1744 BS	[redacted]	［CTD 5.3.1.4-10_U[redacted]-2447］	---
試験 1222.13	CTD 5.3.5.1-7	BI 1744 BS	[redacted]	［CTD 5.3.1.4-10_U[redacted]-2447］	---
試験 1222.14	CTD 5.3.5.1-8	BI 1744 BS	[redacted]	［CTD 5.3.1.4-10_U[redacted]-2447］	---

BI：ベーリンガーインゲルハイム社, [redacted]

prop. method：[redacted]が開発した測定法であり，報告書は[redacted]のみで閲覧可能。

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

表 1.3.6: 1　　PK 試料を採取した臨床試験で用いた測定法の概要（続き）

試験番号	臨床試験報告書	測定対象物質	測定施設	参照方法 血漿（バージョン）	参照方法 尿（バージョン）
試験 1222.19	CTD 5.3.3.1-6	BI 1744 BS	BI	［CTD 5.3.1.4-4_U[redacted]-1910］（1.3）	［CTD 5.3.1.4-5_U[redacted]-2024］（1.4）
		SUM BI 1744 BS	BI	［CTD 5.3.1.4-13_U[redacted]-1661］（01）	［CTD 5.3.1.4-14_U[redacted]-1009］（01）
		SOM 1522 BS	BI	［CTD 5.3.1.4-11_U[redacted]-2485］（1.1）	［CTD 5.3.1.4-12_U[redacted]-1150］（1.1）
試験 1222.20	CTD 5.3.3.3-1	BI 1744 BS	[redacted]	［CTD 5.3.1.4-10_U[redacted]-2447］	［CTD 5.3.1.4-9_U[redacted]-2407］
		SOM 1522 BS	BI	［CTD 5.3.1.4-11_U[redacted]-2485］（1.2）	［CTD 5.3.1.4-12_U[redacted]-1150］（1.2）
試験 1222.21	CTD 5.3.3.1-7	BI 1744 BS	[redacted]	［CTD 5.3.1.4-10_U[redacted]-2447］	［CTD 5.3.1.4-9_U[redacted]-2407］
		SUM BI 1744 BS	BI	［CTD 5.3.1.4-13_U[redacted]-1661］（1.1）	［CTD 5.3.1.4-14_U[redacted]-1009］（1.1）
		SOM 1522 BS	BI	［CTD 5.3.1.4-11_U[redacted]-2485］（1.2）	［CTD 5.3.1.4-12_U[redacted]-1150］（1.2）
試験 1222.22	CTD 5.3.5.1-4	BI 1744 BS	[redacted]	［CTD 5.3.1.4-10_U[redacted]-2447］	---
試験 1222.26	CTD 5.3.5.4-4	BI 1744 BS	[redacted]	［CTD 5.3.1.4-10_U[redacted]-2447］	［CTD 5.3.1.4-9_U[redacted]-2407］
試験 1222.35	CTD 5.3.3.3-2	BI 1744 BS	[redacted]	［CTD 5.3.1.4-10_U[redacted]-2447］	［CTD 5.3.1.4-9_U[redacted]-2407］
		SOM 1522 BS	BI	［CTD 5.3.1.4-11_U[redacted]-2485］（1.2）	［CTD 5.3.1.4-12_U[redacted]-1150］（1.2）
試験 1222.47	CTD 5.3.3.4-1	BI 1744 BS	BI	［CTD 5.3.1.4-4_U[redacted]-1910］（1.5）	［CTD 5.3.1.4-5_U[redacted]-2024］（1.6）
		SUM BI 1744 BS	BI	［CTD 5.3.1.4-13_U[redacted]-1661］（1.1）	［CTD 5.3.1.4-14_U[redacted]-1009］（1.1）
		SOM 1522 BS	BI	［CTD 5.3.1.4-11_U[redacted]-2485］（1.2）	［CTD 5.3.1.4-12_U[redacted]-1150］（1.2）
		ケトコナゾール	[redacted]	prop. method	---
試験 1222.48	CTD 5.3.3.4-2	BI 1744 BS	BI	［CTD 5.3.1.4-4_U[redacted]-1910］（1.5）	［CTD 5.3.1.4-5_U[redacted]-2024］（1.6）
		SUM BI 1744 BS	BI	［CTD 5.3.1.4-13_U[redacted]-1661］（1.1）	［CTD 5.3.1.4-14_U[redacted]-1009］（1.1）
		フルコナゾール	[redacted]	prop. method	---
試験 1237.3	CTD 5.3.3.2-2	BI 1744 BS	[redacted]	［CTD 5.3.1.4-10_U[redacted]-2447］	---
		BI 1744 BS	BI	---	［CTD 5.3.1.4-7_U[redacted]-2248］（1.6）
		チオトロピウム	[redacted]	［CTD 5.3.1.4-6_U[redacted]-2246］	［CTD 5.3.1.4-8_U[redacted]-1752］

BI：ベーリンガーインゲルハイム社

[redacted]

prop. method：[redacted]が開発した測定法であり，報告書は[redacted]のみで閲覧可能。

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

2. 個々の試験結果の要約

相対的バイオアベイラビリティ，生物学的同等性，食事の影響，及び用量比例性／含量違いについて検討する生物薬剤学試験は実施しなかった（1.2 項）。

しかしながら，最終製剤の用量比例性については，3 用量以上で十分な PK データが得られた複数の PK/PD 試験（［CTD 5.3.3.1-1_試験 1222.1］，［CTD 5.3.4.1-1_試験 1222.8］，［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5］，［CTD 5.3.3.1-7_試験 1222.21］，［CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22］）の結果に基づいて，3.1 項で解説する。これら個々の試験の概要を「臨床薬理の概要」［CTD 2.7.2.A］に示すとともに，それぞれの治験総括報告書を［CTD 5.3］に添付する。

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

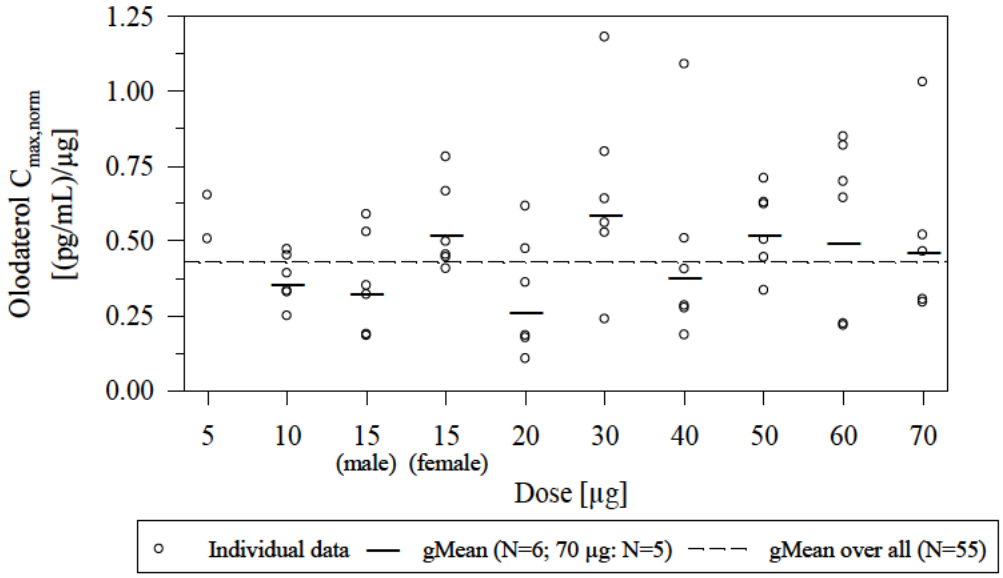
3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 オロダテロールの用量比例性

健康被験者を対象とした試験（［CTD 5.3.3.1-1_試験 1222.1］，［CTD 5.3.4.1-1_試験 1222.8］，［CTD 5.3.3.1-7_試験 1222.21］），COPD 患者を対象とした試験（［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5］，［CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22］）において，オロダテロールの用量比例性を評価した。これらの試験では，少なくとも 3 用量で十分な PK データが得られ，対数変換データを用いた回帰分析又は用量補正した曝露パラメータの目視評価に基づいて，用量比例性について検討した。これらの試験で得られた関連する薬物動態パラメータの概要を表 4.1: 1 に示す。

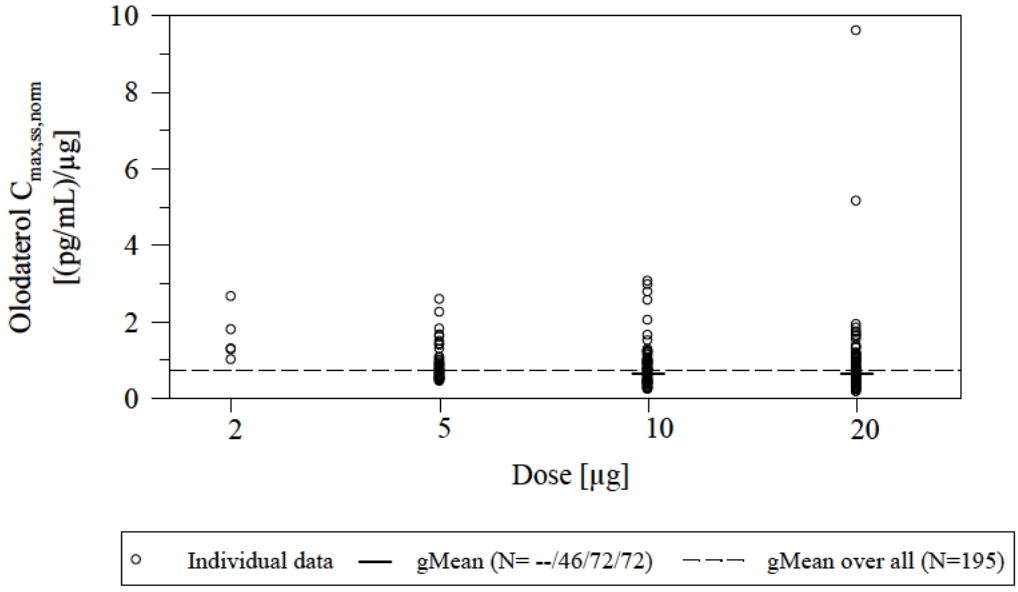
全体として，オロダテロールの C_{max} 及び AUC は，5～70 µg の用量範囲で単回吸入投与及び 2～20 µg の用量範囲で 1 日 1 回反復吸入投与したときには，用量比例性からの逸脱はないことが明らかになった。［CTD 5.3.3.1-1_試験 1222.1］（オロダテロール 5～70 µg 単回投与後）及び［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5］（オロダテロール 2～20 µg 反復投与後）で得られた用量補正後の最高血漿中濃度の個別値及び幾何平均値を図 3.1: 1 及び図 3.1: 2 にプロットして示す。

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



引用元：［CTD 5.3.3.1-1_図 11.5.2: 5］

図 3.1: 1 **健康被験者にオロダテロールを 5～70 µg の用量で単回吸入投与したときの用量で補正した C_{max} 値（特に明記しない限り，男性）**



引用元：［CTD 5.3.5.1-3_図 11.5.2.1.4: 1］

図 3.1: 2 **COPD 患者にオロダテロールを 2～20 µg の用量で 1 日 1 回 4 週間反復吸入投与したときの定常状態における用量で補正した C_{max} 値**

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

4. 付録

4.1 本文中で参照するが，含まれていない表

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

表 4.1: 1　　用量比例性の評価を含む試験

試験の目的：安全性，忍容性，薬物動態，全身性薬力学／［CTD 5.3.3.1-1_試験 1222.1］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，用量漸増，単回投与試験

対象：健康被験者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	結果－試験パラメータ［単位］ 幾何平均値（% gCV）				
			C_{max}［pg/mL］	t_{max} [a)]［h］	AUC［pg·h/mL］	fe［%］	その他 [b)]
オロダテロール 2.5 µg 単回吸入投与，男性	レスピマット用オロダテロール溶液 2.5 µg［B052000118］，レスピマット A4［B052000133］	男性 6	---	---	---	fe_{0-4}：0.946 (61.9)	---
オロダテロール 5.0 µg 単回吸入投与，男性	レスピマット用オロダテロール溶液 2.5 µg［B052000118］，レスピマット A4［B052000133］	男性 6	---	---	---	fe_{0-4}：1.34 (41.1) fe_{0-24}：3.31 (34.1)	---
オロダテロール 10 µg 単回吸入投与，男性	レスピマット用オロダテロール溶液 10 µg［B052000126］，レスピマット A4［B052000133］	男性 6	3.62 (24.0)	0.333 (0.167-0.500)	AUC_{0-1}：2.90 (16.3) AUC_{0-tz}：3.43 (66.7) t_z［h］[a)]：1.00 (0.833-2.97)	fe_{0-4}：1.12 (33.3) fe_{0-24}：2.83 (34.9)	---
オロダテロール 15 µg 単回吸入投与，男性	レスピマット用オロダテロール溶液 2.5 µg［B052000118］，レスピマット A4［B052000133］	男性 6	4.89 (52.6)	0.367 (0.200-0.533)	AUC_{0-1}：4.91 (26.4) AUC_{0-tz}：7.04 (309) t_z［h］[a)]：2.56 (0.533-10.0)	fe_{0-4}：0.903 (38.7) fe_{0-24}：2.54 (39.4)	---

a)　中央値（範囲），b）t_z 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2}$ を示す。

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

表 4.1: 1　　用量比例性の評価を含む試験（続き）

試験の目的：安全性，忍容性，薬物動態，全身性薬力学／［CTD 5.3.3.1-1_試験 1222.1］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，単回漸増投与試験

対象：健康被験者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	結果－試験パラメータ［単位］ 幾何平均値（%gCV）				
			C_{max}［pg/mL］	t_{max}[a)]［h］	AUC［pg·h/mL］	fe［%］	その他[b)]
オロダテロール 15 µg 単回吸入投与，女性	レスピマット用オロダテロール溶液 2.5 µg［B052000118］，レスピマット A4［B052000133］	女性 6	7.89 (26.1)	0.367 (0.217-0.383)	AUC_{0-1}：5.63 (28.0) AUC_{0-4}：17.6 (23.1) AUC_{0-tz}：29.0 (52.7) t_z［h］[a)]：10.0 (4.03-12.0)	fe_{0-4}：1.18 (21.4) fe_{0-24}：3.15 (24.3) fe_{0-96}：5.00 (24.6)	---
オロダテロール 20 µg 単回吸入投与，男性	レスピマット用オロダテロール溶液 10 µg［B052000126］，レスピマット A4［B052000133］	男性 6	5.33 (76.2)	0.350 (0.183-0.850)	AUC_{0-1}：5.45 (60.4) AUC_{0-tz}：5.35 (868) t_z［h］[a)]：3.00 (0.350-12.0)	fe_{0-4}：1.07 (49.3) fe_{0-24}：2.80 (44.0)	---
オロダテロール 30 µg 単回吸入投与，男性	レスピマット用オロダテロール溶液 10 µg［B052000126］，レスピマット A4［B052000133］	男性 6	17.7 (57.3)	0.275 (0.167-0.500)	AUC_{0-1}：12.2 (49.7) AUC_{0-4}：31.2 (42.2) AUC_{0-tz}：69.6 (72.8) t_z［h］[a)]：24.0 (6.02-24.0) $AUC_{0-\infty}$：126 (90.0)	fe_{0-4}：1.50 (51.5) fe_{0-24}：3.99 (47.5)	$t_{1/2}$［h］：16.8 (116) $CL_{R,0-24}$：［mL/min］248 (22.0)

a）中央値（範囲），b）t_z 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2}$ を示す。

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

表 4.1: 1　　用量比例性の評価を含む試験（続き）

試験の目的：安全性，忍容性，薬物動態，全身性薬力学／［CTD 5.3.3.1-1_試験 1222.1］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，用量漸増，単回投与試験

対象：健康被験者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	結果－試験パラメータ［単位］ 幾何平均値（% gCV）				
			C_{max}［pg/mL］	t_{max} [a)]［h］	AUC［pg·h/mL］	fe［%］	その他 [b)]
オロダテロール 40 µg 単回吸入投与，男性	レスピマット用オロダテロール溶液 10 µµg［B052000126］，レスピマット A4［B052000133］	男性 6	15.4 (68.2)	0.367 (0.117-0.517)	AUC_{0-1}：11.1 (71.1) AUC_{0-4}：33.8 (59.9) AUC_{0-tz}：86.9 (107) t_z［h］[a)]：18.0 (10.0-48.0) $AUC_{0-\infty}$：145 (79.9)	fe_{0-4}：1.32 (88.4) fe_{0-24}：3.31 (76.0) fe_{0-96}：5.63 (55.3)	$CL_{R,0-24}$：［mL/min］229 (24.2)
オロダテロール 50 µg 単回吸入投与，男性	レスピマット用オロダテロール溶液 10 µg［B052000126］，レスピマット A4［B052000133］	男性 6	26.2 (28.3)	0.292 (0.200-0.550)	AUC_{0-1}：18.7 (36.8) AUC_{0-4}：50.7 (46.4) AUC_{0-tz}：174 (82.6) t_z［h］[a)]：47.9 (12.0-48.1) $AUC_{0-\infty}$：356 (89.8)	fe_{0-4}：1.47 (56.3) fe_{0-24}：3.52 (39.0) fe_{0-96}：6.30 (31.8)	$t_{1/2}$［h］：38.0 (91.0) $CL_{R,0-24}$：［mL/min］205 (19.5)

a）中央値（範囲），b）t_z 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2}$ を示す。

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

表 4.1: 1　　用量比例性の評価を含む試験（続き）

試験の目的：安全性，忍容性，薬物動態，全身性薬力学／［CTD 5.3.3.1-1_試験 1222.1］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，用量漸増，単回投与試験

対象：健康被験者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	結果－試験パラメータ［単位］ 幾何平均値（% gCV）				
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
オロダテロール 60 µg 単回吸入投与，男性	レスピマット用オロダテロール溶液 10 µg ［B052000126］，レスピマット A4 ［B052000133］	男性 6	29.8 (71.1)	0.292 (0.217-0.550)	AUC_{0-1} ： 20.8 (62.8) AUC_{0-4} ： 56.9 (48.2) AUC_{0-tz} ： 222 (49.3) t_z［h］[a] ：48.0 (24.0-48.1) $AUC_{0-\infty}$ ： 398 (43.8)	fe_{0-4} ： 1.28 (45.5) fe_{0-24} ： 3.08 (40.3) fe_{0-96} ： 5.05 (36.0)	$t_{1/2}$［h］： 39.5 (43.4) $CL_{R,0-24}$ ：［mL/min］ 191 (9.64)
オロダテロール 70 µg 単回吸入投与，男性	レスピマット用オロダテロール溶液 10 µg ［B052000126］，レスピマット A4 ［B052000133］	男性 5	32.7 (54.3)	0.233 (0.217-0.383)	AUC_{0-1} ： 23.5 (60.9) AUC_{0-4} ： 64.1 (59.8) AUC_{0-tz} ： 208 (103) t_z［h］[a] ：47.9 (12.0-48.1) $AUC_{0-\infty}$ ： 304 (105)	fe_{0-4} ： 1.57 (68.1) fe_{0-24} ： 3.66 (61.1) fe_{0-96} ： 5.98 (62.5)	$t_{1/2}$［h］： 21.5 (81.0) $CL_{R,0-24}$ ：［mL/min］ 241 (20.3)

a）中央値（範囲），b）t_z 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2}$ を示す。

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

表 4.1: 1　　用量比例性の評価を含む試験（続き）

試験の目的：TQT 試験／［CTD 5.3.4.1-1_試験 1222.8］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，クロスオーバー試験

対象：健康被験者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	結果－試験パラメータ［単位］ 幾何平均値（% gCV）				
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
オロダテロール 10 µg 単回吸入投与	レスピマット用オロダテロール溶液 5 µg ［B072000028］，レスピマット A5 ［B062000122］	24	3.29 (42.1)	0.367 (0.117-1.05)	---	fe_{0-4}： 0.785 (58.3) fe_{0-8}： 1.29 (48.1)	---
オロダテロール 20 µg 単回吸入投与	レスピマット用オロダテロール溶液 10 µg ［B072000031］，レスピマット A5 ［B062000122］	24	5.27 (51.3)	0.400 (0.117-1.03)	AUC_{0-1}： 4.18 (45.8) AUC_{0-4}： 15.8 (32.3) AUC_{0-tz}： 12.2 (131) t_z［h］[a]： 4.05 (0.717-8.07)	fe_{0-4}： 0.817 (56.8) fe_{0-8}： 1.24 (56.8)	$CL_{R,0-4}$ ［mL/min］： 218 (22.2)

a）中央値（範囲），b）t_z 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2}$ を示す。

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

表 4.1: 1　　用量比例性の評価を含む試験（続き）

試験の目的：TQT 試験／［CTD 5.3.4.1-1_試験 1222.8］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，クロスオーバー試験

対象：健康被験者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	結果－試験パラメータ［単位］ 幾何平均値（% gCV）				
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
オロダテロール 30 µg 単回吸入投与	レスピマット用オロダテロール溶液 10 µg ［B072000031］，レスピマット A5 ［B062000122］	22	9.57 (59.6)	0.250 (0.117-1.05)	AUC_{0-1}：7.14 (54.5) AUC_{0-4}：24.5 (37.9) AUC_{0-tz}：29.3 (82.0) t_z［h］[a]：8.03 (2.03-8.18) $AUC_{0-\infty}$：96.3 (44.7)	fe_{0-4}：0.785 (58.3) fe_{0-8}：1.47 (51.5)	---
オロダテロール 50 µg 単回吸入投与	レスピマット用オロダテロール溶液 10 µg ［B072000031］，レスピマット A5 ［B062000122］	24	16.2 (58.2)	0.233 (0.117-1.05)	AUC_{0-1}：12.0 (50.8) AUC_{0-4}：36.0 (42.4) AUC_{0-tz}：12.2 (131) t_z［h］[a]：8.05 (6.07-8.12) $AUC_{0-\infty}$：106 (43.9)	fe_{0-4}：0.817 (56.8) fe_{0-8}：1.42 (48.6)	$CL_{R,0-4}$［mL/min］：213 (30.3)

a）中央値（範囲），b）t_z 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2}$ を示す。

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

表 4.1: 1　　用量比例性の評価を含む試験（続き）

試験の目的：安全性，忍容性，薬物動態／［CTD 5.3.3.1-7_試験 1222.21］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，ランダム化，（用量群内）プラセボ対照，二重盲検，用量漸増，反復投与試験

対象：日本人健康被験者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	結果－試験パラメータ［単位］ 幾何平均値（% gCV）				
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
オロダテロール 5.0 µg 1 日 1 回 14 日間吸入投与	レスピマット用オロダテロール溶液 2.5 µg ［B062000170］，レスピマット A5 ［B062000122］	9	2.82 (23.8)	0.167 (0.167-0.367)	$AUC_{0\text{-}tz}$：0.961 (112) t_z［h］[a]：0.500 (0.333-1.00)	$fe_{0\text{-}4}$：1.89 (39.2) $fe_{0\text{-}24}$：4.86 (33.7)	---
			$C_{max,ss}$：3.35 (23.8)	$t_{max,ss}$：0.500 (0.167-0.500)	$AUC_{0\text{-}1,ss}$：2.66 (26.3) $AUC_{0\text{-}tz,ss}$：5.34 (111) $t_{z,ss}$［h］[a]：2.00 (1.00-10.0)	$fe_{0\text{-}4,ss}$：2.77 (42.4) $fe_{0\text{-}24,ss}$：9.87 (24.9) $fe_{0\text{-}96,ss}$：18.9 (31.2)	$R_{A,Cmax}$：1.26 (19.6)

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 4.1: 1　　用量比例性の評価を含む試験（続き）

試験の目的：安全性，忍容性，薬物動態／［CTD 5.3.3.1-7_試験 1222.21］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，ランダム化，（用量群内）プラセボ対照，二重盲検，用量漸増，反復投与試験

対象：日本人健康被験者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	結果－試験パラメータ［単位］ 幾何平均値（% gCV）				
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
オロダテロール 10 µg 1 日 1 回 14 日間吸入投与	レスピマット用オロダテロール溶液 10 µg ［B072000031］，レスピマット A5 ［B062000122］	9	5.44 (29.4)	0.167 (0.167-0.500)	AUC_{0-1}：4.21 (26.0) AUC_{0-4}：13.7 (21.2) AUC_{0-tz}：10.4 (147) t_z［h］[a]：4.00 (0.500-12.0)	fe_{0-4}：1.36 (146) fe_{0-24}：4.26 (48.5)	---
			$C_{max,ss}$：6.80 (53.5)	$t_{max,ss}$：0.333 (0.167-0.333)	$AUC_{0-1,ss}$：6.17 (35.8) $AUC_{0-4,ss}$：19.6 (33.9) $AUC_{0-24,ss}$：89.1 (17.8) $AUC_{0-tz,ss}$：43.6 (425) $t_{z,ss}$［h］[a]：24.0 (0.333-24.0)	fe_{0-4ss}：1.99 (97.7) $fe_{0-24,ss}$：6.74 (61.9) $fe_{0-96,ss}$：13.6 (44.5)	$CL_{R,0-24,ss}$［mL/min］：163 (22.5) $R_{A,AUC0-1}$：1.51 (23.8) $R_{A,Cmax}$：1.25 (48.9)

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 4.1: 1　　用量比例性の評価を含む試験（続き）

試験の目的：安全性，忍容性，薬物動態／［CTD 5.3.3.1-7_試験 1222.21］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，ランダム化，（用量群内）プラセボ対照，二重盲検，用量漸増，反復投与試験

対象：日本人健康被験者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	結果－試験パラメータ［単位］ 幾何平均値（% gCV）				
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
オロダテロール 20 µg 1 日 1 回 14 日間吸入投与	レスピマット用オロダテロール溶液 10 µg ［B072000031］，レスピマット A5 ［B062000122］	9	10.7 (39.8)	0.333 (0.167-0.333)	AUC_{0-1}：7.80 (35.8) AUC_{0-4}：23.9 (20.4) AUC_{0-tz}：40.8 (97.3) t_z［h］[a]：12.0 (2.00-23.9)	fe_{0-4}：1.66 (56.7) fe_{0-24}：4.11 (38.6)	---
			$C_{max,ss}$：12.7 (44.3)	$t_{max,ss}$：0.333 (0.167-0.500)	$AUC_{0-1,ss}$：10.5 (39.2) $AUC_{0-4,ss}$：34.1 (35.9) $AUC_{0-24,ss}$：134 (26.0) $AUC_{0-tz,ss}$：118 (47.6) $t_{z,ss}$［h］[a]：24.0 (12.0-24.0)	$fe_{0-4,ss}$：2.30 (36.8) $fe_{0-24,ss}$：7.51 (29.0) $fe_{0-96,ss}$：14.6 (29.2)	$CL_{R,0-24,ss}$［mL/min］：198 (18.4) $t_{1/2,ss}$［h］：35.6 (30.8) $R_{A,AUC0-1}$：1.34 (30.2) $R_{A,Cmax}$：1.19 (36.4)

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 4.1: 1　　用量比例性の評価を含む試験（続き）

試験の目的：有効性，プラセボと比較した用量反応性，薬物動態／［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5］

試験デザイン及び対照の種類：第 II 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験

対象：COPD 患者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	結果－試験パラメータ［単位］ 幾何平均値（% gCV）				
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} a) ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 b)
オロダテロール 2.0 µg 1 日 1 回 4 週間吸入投与	レスピマット用オロダテロール溶液 1 µg ［B062000158］，レスピマット A5 ［B062000122］	80	---	---	---	fe_{0-3}： 0.341 (182) $fe_{0-3,ss}$： 0.628 (118)	---
オロダテロール 5.0 µg 1 日 1 回 4 週間吸入投与	レスピマット用オロダテロール溶液 2.5 µg ［B062000170］，レスピマット A5 ［B062000122］	73	3.58 (51.4) $C_{max,ss}$： 4.02 (46.7)	0.167 (0.0830-1.00) $t_{max,ss}$： 0.192 (0.0830-1.02)	--- $AUC_{0-1,ss}$： 3.38 (39.2) $AUC_{0-tz,ss}$： 4.59 (150) $t_{z,ss}$［h］ a)： 1.03 (0.350-6.08)	fe_{0-3}： 0.492 (114) $fe_{0-3,ss}$： 0.720 (95.4)	--- $R_{A,Cmax}$： 1.12 (54.6)

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 4.1: 1　　用量比例性の評価を含む試験（続き）

試験の目的：有効性，プラセボと比較した用量反応性，薬物動態／［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5］

試験デザイン及び対照の種類：第 II 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験

対象：COPD 患者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	結果－試験パラメータ［単位］ 幾何平均値（% gCV）				
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
オロダテロール 10 µg 1 日 1 回 4 週間吸入投与	レスピマット用オロダテロール溶液 5 µg ［B062000283］，レスピマット A5 ［B062000122］	85	5.45 (63.5)	0.183 (0.0500-1.58)	AUC_{0-1}： 4.93 (45.7) AUC_{0-tz}： 5.94 (133) t_z［h］[a]： 1.94 (0.333-3.32)	fe_{0-3}： 0.453 (134)	---
			$C_{max,ss}$： 7.13 (63.8)	$t_{max,ss}$： 0.200 (0.0500-1.02)	$AUC_{0-1,ss}$： 5.76 (55.8) $AUC_{0-tz,ss}$： 20.3 (108) $t_{z,ss}$［h］[a]： 6.00 (0.350-6.15) $AUC_{0-24,ss}$： 104 (40.9)	$fe_{0-3,ss}$： 0.738 (122)	$R_{A,Cmax}$： 1.34 (50.1)

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 4.1: 1　　用量比例性の評価を含む試験（続き）

試験の目的：有効性，プラセボと比較した用量反応性，薬物動態／［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5］

試験デザイン及び対照の種類：第 II 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験

対象：COPD 患者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	結果－試験パラメータ［単位］ 幾何平均値（% gCV）				
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} a) ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 b)
オロダテロール 20 µg 1 日 1 回 4 週間吸入投与	レスピマット用オロダテロール溶液 10 µg ［B062000289］，レスピマット A5 ［B062000122］	76	12.2 (76.0)	0.200 (0.0330-1.27)	AUC_{0-1}： 8.42 (72.2) AUC_{0-tz}： 16.6 (90.2) t_z［h］ a)： 3.00 (0.667-4.00)	fe_{0-3}： 0.510 (102)	---
			$C_{max,ss}$： 14.1 (83.4)	$t_{max,ss}$： 0.200 (0.0830-1.00)	$AUC_{0-1,ss}$： 10.9 (79.4) $AUC_{0-24,ss}$： 145 (55.1) $AUC_{0-tz,ss}$： 41.7 (83.8) $t_{z,ss}$［h］ a)： 6.00 (1.00-6.17)	$fe_{0-3,ss}$： 0.814 (102)	$R_{A,AUC0-3}$： 1.37 (67.5) $R_{A,Cmax}$： 1.16 (85.1)

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 4.1: 1　　用量比例性の評価を含む試験（続き）

試験の目的：有効性，プラセボと比較した用量反応性，薬物動態／［CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22］

試験デザイン及び対照の種類：第 II 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験

対象：COPD 患者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	結果－試験パラメータ［単位］ 幾何平均値（% gCV）				
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
オロダテロール 2.0 µg 1 日 1 回 4 週間吸入投与	レスピマット用オロダテロール溶液 1 µg ［B072000344］，レスピマット A5 ［B082000007］	82	---	---	---	---	---
オロダテロール 5.0 µg 1 日 1 回 4 週間吸入投与	レスピマット用オロダテロール溶液 2.5 µg ［B072000346］，レスピマット A5 ［B082000007］	76	4.17 (46.7)	0.283 (0.0500-0.633)	AUC_{0-1}：3.67 (35.6) AUC_{0-tz}：2.34 (152) t_z［h］[a]：0.833 (0.117-3.00)	---	---
			$C_{max,ss}$：5.92 (57.4)	$t_{max,ss}$：0.333 (0.0500-0.883)	$AUC_{0-1,ss}$：4.85 (54.6) $AUC_{0-24,ss}$：104 (36.4) $AUC_{0-tz,ss}$：10.0 (88.3) $t_{z,ss}$［h］[a]：2.83 (0.583-3.15)	---	$R_{A,AUC0-1}$：1.69 (39.9) $R_{A,Cmax}$：1.59 (46.7)

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 4.1: 1　　用量比例性の評価を含む試験（続き）

試験の目的：有効性，プラセボと比較した用量反応性，薬物動態／［CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22］

試験デザイン及び対照の種類：第 II 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験

対象：COPD 患者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	結果－試験パラメータ［単位］ 幾何平均値（% gCV）				
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} a) ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 b)
オロダテロール 10 µg 1 日 1 回 4 週間吸入投与	レスピマット用オロダテロール溶液 5 µg ［B072000356］，レスピマット A5 ［B072000354］	81	8.22 (58.3)	0.300 (0.0500-0.667)	AUC_{0-1}： 6.08 (50.8) AUC_{0-tz}： 10.1 (112) t_z［h］a)： 2.83 (0.083-3.08)	---	---
			$C_{max,ss}$： 13.1 (58.6)	$t_{max,ss}$： 0.300 (0.083-1.00)	$AUC_{0-1,ss}$： 10.8 (54.0) $AUC_{0-24,ss}$： 160 (40.7) $AUC_{0-tz,ss}$： 25.1 (61.7) $t_{z,ss}$［h］a)： 2.87 (0.700-3.15)	---	$R_{A,AUC0-1}$： 1.77 (47.7) $R_{A,Cmax}$： 1.60 (55.3)

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2,ss}$ を示す。

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

2.7.1.B チオトロピウム+オロダテロール配合剤

略号一覧表

A5	RESPIMAT version number	レスピマットのデバイスの種類
[redacted]	[redacted]	[redacted]
API	Active pharmaceutical ingredient	医薬品有効成分
BI	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	ベーリンガーインゲルハイム
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
[redacted]	[redacted]	[redacted]
CV	Coefficient of variation	変動係数
EDTA	Disodium edetate	エデト酸ナトリウム水和物
FDC	Fixed dose combination	配合剤
g	Gram	グラム
h	Hour(s)	時間
HPLC-MS/MS	High performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法
HV	Healthy volunteers	健康被験者
INN	International nonproprietary name	医薬品国際一般名称
ISR	Incurred sample reanalysis	Incurred sample reanalysis
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限値
LogP	Octanol-water partition coefficient	オクタノール／水分配係数
LogD	Octanol-water distribution coefficient	オクタノール／水分配係数
mg	Milligram(s)	ミリグラム
mL	Milliliter(s)	ミリリットル
mol	Mole	モル
MRD	Multiple rising dose	反復漸増投与
MS	Mass spectrometry	質量分析（法）
N	Sample size	被験者数
Olo	Olodaterol	オロダテロール
pH	Potentia hydrogenii (hydrogen power)	水素イオン指数
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
pKa	Dissociation constant (acid-base ionisation constant)	解離定数（酸塩基電離定数）
QC	Quality control sample	品質管理（試料）
pg	Picogram(s)	ピコグラム
q.s.	Quantum sufficit (a sufficient quantity)	適量（十分量）
RP	Reversed phase	逆相
SRD	Single rising dose	単回漸増投与
SPE	Solid phase extraction	固相抽出
Tio	Tiotropium	チオトロピウム
µg	Microgram(s)	マイクログラム
µL	Microliter(s)	マイクロリットル
USP	United States Pharmacopeia	米国薬局方

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

1. 背景及び概観

チオトロピウム（治験成分記号：BA 679）は長時間作用性吸入抗コリン薬で，オロダテロール（治験成分記号:BI 1744)は長時間作用性 β_2 刺激薬である。両剤ともに慢性閉塞性肺疾患(COPD)に対する 1 日 1 回投与の維持療法薬として開発された。

両薬剤ともに水溶液として，噴射ガスを使用しない定量噴霧式吸入器であるレスピマットを用いて吸入する。本剤はカートリッジで供給され，初回使用前にレスピマットに装填する。1 個のレスピマットにつき 1 本のカートリッジを使用する。レスピマットでソフトミストを生成し，約 1.5 秒かけて噴霧する。チオトロピウム+オロダテロール配合剤の予定臨床用量は 5 μg/ 5 μg，1 日 1 回投与（2.5 μg/ 2.5 μg の 2 回噴霧）である。

1.1 物理化学的特性

1.1.1 チオトロピウム

医薬品一般的名称（JAN）:チオトロピウム臭化物水和物

国際一般名（INN）: Tiotropium bromide

修正国際一般名（mINN）:Tiotropium bromide monohydrate

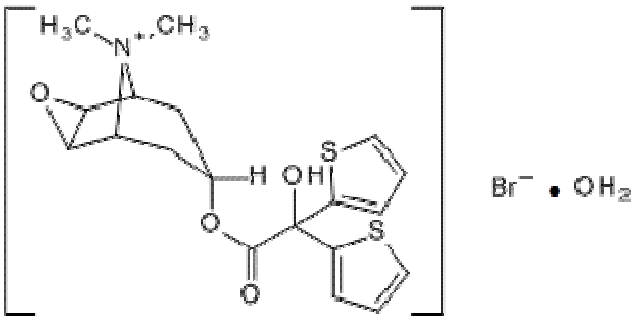
化学名（JAN）: (1α, 2β, 4β, 5α, 7β)-7-[(Hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.$0^{2,4}$]nonane bromide monohydrate

化学名（CAS）: 3-Oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.$0^{2,4}$]nonane, 7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl) oxy]-9,9-dimethyl-, bromide, monohydrate, (1α, 2β, 4β, 5α, 7β)-

CAS 登録番号: 411207-31-3

治験成分記号: BA 679

化学構造：



分子式: $C_{19}H_{22}NO_4S_2Br \cdot H_2O$

分子量: 490.4 g/mol（臭化物水和物）
392.5 g/mol（チオトロピウム；陽イオン）

換算係数: チオトロピウム（陽イオン）1 g はチオトロピウム臭化物水和物 1.2494 g に相当する。

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

安定性： チオトロピウム臭化物水和物の分解経路は十分に明らかにされている。水溶液中では[redacted]の加水分解により分解する。加水分解は[redacted]で，[redacted]で最も安定となる。

pKa 値： チオトロピウム臭化物水和物にはイオン性官能基がないため，pKa を示さない。

親油性： log P_{app}＝-2.28（*n*-オクタノール，pH 7.4 緩衝液）

溶解度： チオトロピウム臭化物水和物は水にやや溶けにくい（製剤の pH である 2.7～3.1 では[redacted] mg/mL 以上，温度[redacted]°C の場合）。溶解度は pH の影響をほとんど受けない。

チオトロピウムのより詳細な物理化学的特性は［CTD 3.2.P.2-1］に要約した。

1.1.2 オロダテロール

医薬品一般的名称（JAN） オロダテロール塩酸塩

国際一般名（INN）： Olodaterol

修正国際一般名（mINN）: Olodaterol hydrochloride

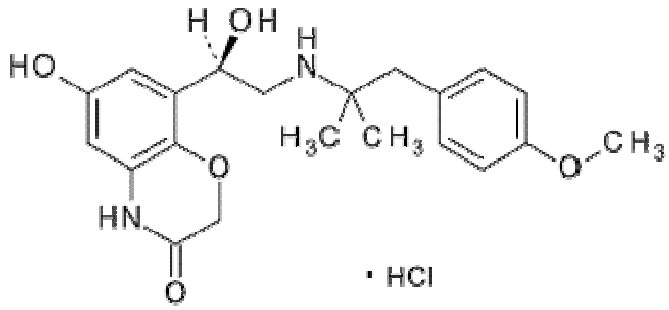
化学名（JAN）： 6-Hydroxy-8-((1*R*)-1-hydroxy-2-{[2-(4-methoxyphenyl)-1,1-dimethylethyl]amino}ethyl)-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one monohydrochloride

化学名（CAS）： 2H-1,4-Benzoxazin-3H(4H)-one, 6-hydroxy-8-[(1R)-1-hydroxy-2-[[2-(4-methoxyphenyl)-1,1-dimethylethyl]amino]ethyl]-, monohydrochloride

CAS 登録番号： 869477-96-3

治験成分記号： BI 1744

化学構造：



分子式： $C_{21}H_{26}N_2O_5$・HCl

分子量： 422.91 g/mol（塩酸塩）

386.45 g/mol（オロダテロール；遊離塩基）

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

換算係数： オロダテロール 1 g はオロダテロール塩酸塩 1.0945 g に相当する。

安定性： オロダテロール塩酸塩は，[redacted]において[redacted]未満の水溶液中では苛酷条件下でも安定である。[redacted]では徐々に分解が進行する。[redacted]により分解が進行する。
長期保存条件及び苛酷条件下において，オロダテロール塩酸塩の[redacted]は認められない。

pKa 値： pKa_1＝9.3（第二級アミン部分のプロトン化）
pKa_2＝10.1（フェノール部分の脱プロトン化）

親油性： log *P*＝3.0（遊離塩基）
log *D*＝1.2（pH＝7.4）
log *D*＜0.5（pH＜6）

溶解度： オロダテロール塩酸塩は水にやや溶けにくい（製剤の pH である 2.7～3.1 では[redacted] mg/mL 以上，温度[redacted]°C の場合）。

オロダテロールのより詳細な物理化学的特性は［CTD 3.2.P.2-1］に要約した。

1.2 製剤及びデバイス

用量漸増単回投与試験 1237.1［CTD 5.3.3.1-8_試験 1237.1］及び用量設定試験 1237.18［CTD 5.3.5.1-11_試験 1237.18］では，レスピマット A5 デバイスを用いて，チオトロピウムとオロダテロールの単剤をいずれも水溶液として順に併用投与した。本 2 試験以外の試験ではいずれも，チオトロピウム+オロダテロール配合剤（2 種類の有効成分を併せた水溶液を 1 本のカートリッジに充填）としてレスピマット A5 デバイスを用いて投与した。配合剤の成分は，オロダテロール成分を除くとチオトロピウム単剤と同じである。また，チオトロピウム成分を除くとオロダテロール単剤とも同様であるが，pH（配合剤では pH2.9，単剤では pH[redacted]）及び[redacted]（配合剤では塩酸，単剤ではクエン酸）が異なる。

有効成分であるチオトロピウムとオロダテロールの含量以外は同一処方の 5 種類の配合剤を用いた。1 回噴霧当たりのチオトロピウムとオロダテロールの含量は，それぞれ 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 であった。なお，「チオトロピウム」と「オロダテロール」はそれぞれ，分子の活性部分であるチオトロピウム臭化物水和物の陽イオン及びオロダテロール塩酸塩の遊離塩基を示す。本剤の組成を表 1.2: 1 に示した。

第 I 相及び第 II 相臨床試験では，様々な含量及び噴霧回数で，異なる有効成分量を投与した。第 III 相試験では，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，それぞれ 2.5 µg/ 5 µg 及び 5 µg/ 5 µg を投与した。

薬物動態評価を含む臨床試験で使用した吸入剤の概要を表 1.2: 2 に示した。チオトロピウム+オロダテロール配合剤のすべての治験で使用した吸入剤についての詳細な情報は［CTD 3.2.P.2-4］に示す。すべての治験において，デバイス（A5 デバイス，［CTD 3.2.P.2-3］参照）を使用した。

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

表 1.2: 1 臨床試験で使用した配合剤の組成

含量	Tio+Olo 2.5 µg/1 µg/ 噴霧	Tio+Olo 2.5 µg/2.5 µg/ 噴霧	Tio+Olo 2.5 µg/5 µg/ 噴霧	Tio+Olo 2.5 µg/10 µg/ 噴霧	Tio+Olo 1.25 µg/2.5 µg/ 噴霧	プラセボ
成分名	1 回の噴霧で吸入される量（mg）[a]					
チオトロピウム臭化物水和物 （チオトロピウム相当量）[b]	0.0031 (0.0025)	0.0031 (0.0025)	0.0031 (0.0025)	0.0031 (0.0025)	0.00156 (0.00125)	-- --
オロダテロール塩酸塩 （オロダテロール相当量）[c]	0.0011 (0.0010)	0.0027 (0.0025)	0.0055 (0.0050)	0.0109 (0.0100)	0.0027 (0.0025)	-- --
ベンザルコニウム塩化物[d]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
エデト酸ナトリウム水和物	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1 mol/L 塩酸	q.s. ad pH 2.9	q.s. ad pH 2.9	q.s. ad pH 2.9	q.s. ad pH 2.9	q.s. ad pH 2.9	q.s. ad pH 2.9
注射用水（WFI）	ad[redacted]	ad[redacted]	ad[redacted]	ad[redacted]	ad[redacted]	ad[redacted]
合計	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tio+Olo：チオトロピウム+オロダテロール
q.s.：適量
a 1 回の投与で 2 回噴霧を行う。
b 1 g のチオトロピウムは 1.2494 g のチオトロピウム臭化物水和物に相当する。
c 1 g のオロダテロールは 1.0945 g のオロダテロール塩酸塩に相当する。
d 無水物換算。

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

表 1.2: 2 薬物動態を評価した治験で使用した吸入剤及びデバイスのバッチの概要

臨床試験番号	臨床相／試験内容	投与量（1 回当たり，μg）	含量（噴霧当たり，μg）	吸入剤のバッチ番号	レスピマット A5 デバイスのバッチ番号
1237.1	第 I 相 健康被験者を対象とする用量漸増単回投与試験	チオトロピウム[1]			
		5	2.5	B052000144	B052000474
		10	2.5	B052000144	B052000474
		オロダテロール[1]			
		2.5	2.5	B052000428	B052000474
		5	2.5	B052000428	B052000474
		10	10	B052000429	B052000474
		20	10	B052000429	B052000474
		40	10	B052000429	B052000474
1237.2	第 I 相 健康被験者を対象とする用量漸増反復投与試験	Tio+Olo FDC			
		5/2	2.5/1	B062000340	B062000122
		5/10	2.5/5	B062000342	B062000122
		10/40	2.5/10	B062000343	B062000122
1237.3	第 I 相 COPD 患者を対象とする薬物動態学的相互作用試験	Tio+Olo FDC			
		5/10	2.5/5	B072000320	B082000029
		チオトロピウム			
		5	2.5	B062000707	B062000708
		オロダテロール			
		10	5	B072000356	B082000029
1237.4	第 II 相 COPD 患者を対象とする用量反応試験	Tio+Olo FDC			
		5/2	2.5/1	B072000288	B082000026
		5/5	2.5/2.5	B072000300	B082000026
		5/10	2.5/5	B072000320	B082000029
		チオトロピウム			
		5	2.5	B062000707	B062000708
1237.20	第 III 相 COPD 患者を対象とする 24 時間肺機能試験	Tio+Olo FDC			
		2.5/5	1.25/2.5	B102000120	B102000253
		5/5	2.5/2.5	B112000175	B102000213
		チオトロピウム			
		2.5	1.25	B102000044	B092000043
		5	2.5	B102000049	B082000285
		オロダテロール			
		5	2.5	B102000090	B102000116
1237.24	後期第 I 相 日本人 COPD 患者を対象とする薬物動態試験	Tio+Olo FDC			
		2.5/5	1.25/2.5	B102000120	B102000253
		5/5	2.5/2.5	B112000175	B102000213

1 試験 1237.1 では，様々な投与量のチオトロピウムとオロダテロールを併用投与した。これ以外の試験ではいずれも，チオトロピウム+オロダテロールを配合剤（Tio+Olo FDC）で投与した。配合剤の組成は表 1.2: 1 に示した。単剤の組成については［CTD 3.2.P.2-4］を参照のこと。

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

1.3 測定法の開発

1.3.1 チオトロピウムの測定

ヒト血漿及びヒト尿試料中のチオトロピウムの測定に用いる特異的かつ高感度な高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（HPLC-MS/MS 法）は，[redacted]，ドイツ）で開発され，バリデーションが行われた。

血漿又はクエン酸添加尿に内標準物質[D_3]チオトロピウムを混合し，この試料を固相抽出（SPE）及び液／液抽出により前処理した後，HPLC-MS/MS にて分析した。クロマトグラフィーには，逆相 HPLC 分析カラムを使用し，グラジエント分離を行った後，正イオンモードのタンデム質量分析計を用いて，多重反応モニタリングで検出・定量した。チオトロピウムは 392／152，内標準物質は 395／155 のイオン質量でモニターした。

血漿試料中のチオトロピウム：

既存のバリデート済みの血漿試料中チオトロピウムの測定法は，COPD 治療薬スピリーバ 2.5 µg レスピマット 60 吸入の承認申請資料に記載した。当初，血漿試料中チオトロピウムの測定には，バリデーション済みの測定法のうち，2.50～150 pg/mL の検量線範囲のバリデーション済みの測定法［CTD 5.3.1.4-6_U[redacted]-2246］を用いた。実試料のチオトロピウム血漿中濃度がおおむね非常に低かったため，その後，定量下限値（LLOQ）をさらに下げ，検量線範囲 1.00～100 pg/mL（チオトロピウム）で再バリデーションを行った［CTD 5.3.1.4-18_U[redacted]-1855］。

本測定法の真度（偏差）及び精度（変動係数［CV］）に関するデータを表 1.3.1: 1 に要約した。

バリデーションを行ったすべてのチオトロピウムのヒト血漿中濃度測定法の定量下限（LLOQ）での精度及び真度は，それぞれ≤15%及び≤20%の許容範囲内［CTD 5.4-10_R01-0476］，［CTD 5.4-16_R07-2481］であった。

表 1.3.1: 1 チオトロピウムのヒト血漿中濃度測定法のバリデーションデータ

検量線範囲 2.50～150 pg/mL	LLOQ 試料 2.50 pg/mL	低濃度 QC 試料 6.00 pg/mL	中濃度 QC 試料 30.0 pg/mL	高濃度 QC 試料 120 pg/mL
［CTD 5.3.1.4-6_U[redacted]-2246］				
偏差（%）	-9.91	-0.18	1.53	-0.87
CV（%）	13.98	8.44	4.98	4.05
N	23	24	24	24
検量線範囲 1.00～100 pg/mL	LLOQ 試料 1.00 pg/mL	低濃度 QC 試料 3.00 pg/mL	中濃度 QC 試料 20.0 pg/mL	高濃度 QC 試料 80.0 pg/mL
［CTD 5.3.1.4-18_U[redacted]-1855］				
偏差（%）	-1.87	6.07	5.09	6.94
CV（%）	11.42	11.12	6.39	5.90
N	18	18	18	18

血漿に添加したチオトロピウムは，凍結融解 3 サイクル，室温で 24 時間，-20°C 又は-70°C の冷凍庫内で 18 カ月まで安定であった。試料抽出液中では，室温で 24 時間，5°C の冷蔵庫内で 5

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

日間まで安定であった。全血中では，室温で少なくとも 40 分間まで安定であった。安定性のデータは［CTD 5.3.1.4-1_U[redacted]-2028］及び［CTD 5.3.1.4-3_U[redacted]-1104］に示す。

尿試料中のチオトロピウム：

尿中のチオトロピウムは，室温では完全には安定ではないため，臨床試験では，採尿容器に安定化剤としてクエン酸を添加した。そのため，既存のヒトのブランク尿を用いた測定法［CTD 5.3.1.4-2_U[redacted]-2029］を改良し，酸性化尿を用い，LLOQ を下げた 10.0～5000 pg/mL の検量線範囲で再バリデーションを行った［CTD 5.3.1.4-8_U[redacted]-1752］。分析能の評価には，クエン酸を高濃度（1 M のクエン酸とブランク尿試料の比が 1：9［v/v］）及び低濃度（同 1：199［v/v］）で添加した尿試料を用いた。

本測定法の真度（偏差）及び精度（変動係数［CV］）に関するデータを表 1.3.1: 2 に示した。

バリデーションを行ったすべてのチオトロピウムのヒト尿中濃度測定法の LLOQ での精度及び真度は，それぞれ≤15%及び≤20%の許容範囲内［CTD 5.4-10_R01-0476］であった。

表 1.3.1: 2　チオトロピウムのヒト尿中濃度測定法のバリデーションデータ

検量線範囲	LLOQ 試料	低濃度 QC 試料	中濃度 QC 試料	高濃度 QC 試料
10.0～10000 pg/mL	10.0 pg/mL	30.0 pg/mL	750 pg/mL	7500 pg/mL
尿［CTD 5.3.1.4-2_U[redacted]-2029］				
偏差（%）	-0.63	1.20	0.34	2.98
CV（%）	7.47	7.42	4.83	5.68
N	6	9	10	10
検量線範囲	LLOQ 試料	低濃度 QC 試料	中濃度 QC 試料	高濃度 QC 試料
10.0～5000 pg/mL	10.0 pg/mL	25.0 pg/mL	400 pg/mL	4000 pg/mL
1 M クエン酸添加尿（1：9［v/v］）［CTD 5.3.1.4-8_U[redacted]-1752］				
偏差（%）	9.62	-0.96	-2.61	-3.38
CV（%）	5.14	1.61	1.19	1.72
N	12	12	12	12
検量線範囲	LLOQ 試料	低濃度 QC 試料	中濃度 QC 試料	高濃度 QC 試料
10.0～5000 pg/mL	10.0 pg/mL	25.0 pg/mL	400 pg/mL	4000 pg/mL
1 M クエン酸添加尿（1：199［v/v］）［CTD 5.3.1.4-8_U[redacted]-1752］				
偏差（%）	9.49	-1.83	-2.91	-2.32
CV（%）	4.15	2.03	2.59	1.85
N	12	12	12	12

チオトロピウムの安定性を，クエン酸を低濃度，中濃度（1 M のクエン酸とブランク尿試料の比が 1：99［v/v］）及び高濃度で添加した尿試料を用いて検討した。チオトロピウムは，検討したクエン酸の濃度範囲内の尿試料中で，凍結融解 3 サイクル，室温で 24 時間，5°C で 96 時間，及び-20°C の冷凍庫内で 392 日間安定であった［CTD 5.3.1.4-8_U[redacted]-1752］。さらに，中濃度及び高濃度のクエン酸添加尿試料では，室温で 96 時間まで安定であった［CTD 5.3.1.4-8_U[redacted]-1752］。

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

1.3.2 オロダテロールの測定

ヒト血漿及びヒト尿試料中オロダテロールの測定に用いる特異的かつ高感度な HPLC-MS/MS 法を開発し，バリデーションが行われた。この測定法は，最初にベーリンガーインゲルハイム社 Drug Metabolism and Pharmacokinetics Germany（BI，Biberach，ドイツ）で開発され，その後 [redacted]，英国）に移管し，クロスバリデーションを行った。

血漿試料又は尿試料に内標準物質である[D_3]オロダテロールを添加して混和し，96 穴プレートを用いる固相抽出（SPE）により試料の前処理を行った後，HPLC-MS/MS で分析した。クロマトグラフィーには，逆相 HPLC 分析カラムを使用し，グラジエント分離を行った後，正イオンモードのタンデム質量分析計を用いて，多重反応モニタリングで検出・定量した。オロダテロールはイオン質量 387.3／163.2 を，内標準物質はイオン質量 390.3／166.2 をモニターした。

血漿試料中のオロダテロール：

既存のバリデート済みの血漿試料中のオロダテロールの測定法の概要は，オロダテロールの生物薬剤学試験及び関連する分析法［CTD 2.7.1.A］に記載した。以下には，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の臨床開発計画において，新たに開発した測定法についてのみ記載した。

当初，本臨床開発計画の血漿試料中のオロダテロールの測定には，検量線範囲 2.00～200 pg/mL の開発したバリデーション済みの測定法［CTD 5.3.1.4-10_U[redacted]-2447］を用いた。実試料のオロダテロール血漿中濃度がおおむね非常に低かったため，その後，LLOQ をさらに下げ，検量線範囲 0.300～60.0 pg/mL で再バリデーションを行った［CTD 5.3.1.4-19_U[redacted]-1368］。本測定法の真度（偏差）及び精度（変動係数［CV］）に関するデータを表 1.3.2: 1 に示した。

表 1.3.2: 1 オロダテロールのヒト血漿中濃度測定法のバリデーションデータ

検量線範囲	LLOQ 試料	低濃度 QC 試料	中濃度 QC 試料	高濃度 QC 試料
0.300～60.0 pg/mL	0.300 pg/mL	0.900 pg/mL	6.50 pg/mL	45.0 pg/mL
［CTD 5.3.1.4-19_U[redacted]-1368］				
偏差（%）	10.7	10.3	6.5	5.1
CV（%）	7.0	3.7	4.6	3.9
N	18	18	18	18

本測定法での検量線の低濃度範囲におけるオロダテロールの安定性を検討した。血漿に添加したオロダテロールは，凍結融解 4 サイクル，室温で 24 時間，及び-20°C の冷凍庫内で 515 日まで安定であった。試料抽出液中では，4°C の冷蔵庫内で 91 時間まで安定であった［CTD 5.3.1.4-19_U[redacted]-1368］，［CTD 5.3.1.4-20_U[redacted]-1585］。

酸性化尿試料中のオロダテロール：

1.3.1 項に記載したとおり，チオトロピウムの安定化剤として，全尿試料にクエン酸を添加した。

オロダテロールの酸性化尿試料を用いた尿中濃度測定法について，頑健性及び性能を向上させ，また，新たな装置を導入するため，最初にバリデートした測定法（バージョン 1.2）の最適化を継

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

続的に実施した。測定法の開発履歴を表 1.3.2: 2 に示すとともに，詳細は［CTD 5.3.1.4-7_U[redacted]-2248］に記載した。

表 1.3.2: 2　　オロダテロールの酸性化ヒト尿中濃度測定法の開発履歴

バージョン	改良
方法 1.2	初回バリデーション
方法 1.3	部分バリデーション／SPE に洗浄手順を追加
方法 1.4	部分バリデーション／新たな液体処理システム（Hamilton）を追加
方法 1.5	方法の改良なし，バックアップ MS 装置の追加
方法 1.6	試料抽出前の尿試料にギ酸アンモニウム緩衝液を添加，レポートのフォーマット変更に伴う Analytical method の記載整備

酸性化尿試料中のオロダテロールの検量線範囲は 10.0～10000 pg/mL であった。測定法のバージョン 1.2，1.3 及び 1.4 の真度（偏差）及び精度（CV）データを表 1.3.2: 3 に示した。

表 1.3.2: 3　　オロダテロールの酸性化ヒト尿中濃度測定法のバリデーションデータ

検量線範囲 10.0～10000 pg/mL	LLOQ 試料 10.0 pg/mL	低濃度 QC 試料 25.0 pg/mL	中濃度 QC 試料 500 pg/mL	高濃度 QC 試料 8000 pg/mL
方法 1.2［CTD 5.3.1.4-7_U[redacted]-2248］				
偏差（%） CV（%） N	4.9 10.6 12	2.3 6.2 10	2.4 1.5 10	1.7 2.4 10
方法 1.3［CTD 5.3.1.4-7_U[redacted]-2248］				
偏差（%） CV（%） N	8.1/-8.6 9.1/3.8 7/6	0.8 7.2 12	2.5 2.2 12	3.5 2.2 12
方法 1.4［CTD 5.3.1.4-7_U[redacted]-2248］				
偏差（%） CV（%） N	3.4 4.0 5	-0.9 3.5 6	-1.8 3.2 8	-4.2 3.7 8

本解析法（バージョン 1.4）は，[redacted]に移管し，クロスバリデーションが行われた［CTD 5.3.1.4-15_U[redacted]-2302］，［CTD 5.3.1.4-16_U[redacted]-2429］。方法移管時及びクロスバリデーション中に得られた真度（偏差）及び精度（変動係数［CV］）に関するデータを表 1.3.2: 4 に示した。

表 1.3.2: 4　　方法移管時及びクロスバリデーションで得られたオロダテロールの酸性化ヒト尿中濃度測定法のバリデーションデータ

	LLOQ 試料 10.0 pg/mL	低濃度 QC 試料 25.0 pg/mL	中濃度 QC 試料 500 pg/mL	高濃度 QC 試料 8000 pg/mL
Method transfer［CTD 5.3.1.4-15_U[redacted]-2302］				
偏差（%） CV（%） N	-5.4 7.4 18	-2.4 4.9 10	1.6 2.3 10	-1.5 3.6 10
Method cross validation［CTD 5.3.1.4-16_U[redacted]-2429］				
偏差（%） CV（%） N	- - -	-3.7 3.6 6	-3.3 3.2 6	-4.8 7.3 6

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

バリデーションを行ったすべてのオロダテロールの酸性化ヒト尿中測定法の LLOQ での精度及び真度は，≤15%及び≤20%の許容範囲内［CTD 5.4-10_R01-0476］，［CTD 5.4-16_R07-2481］であった。

オロダテロールは，酸性化尿試料中（クエン酸濃度が 0.017 M）で，凍結融解 3 サイクル，室温で 94 時間，及び-20°C の冷凍庫内で 594 日まで安定であった。高濃度及び低濃度のクエン酸添加尿試料中（1 M のクエン酸とブランク尿試料の比が 1：9［v/v］及び 1：199［v/v］）では，室温で 21 時間まで安定であった。Incurred sample 中では，-20°C の冷凍庫内で 777 日まで安定であった［CTD 5.3.1.4-7_U[redacted]-2248］，［CTD 5.3.1.4-17_U[redacted]-2355］。試料抽出液中では，10C°で 146 時間まで安定であった［CTD 5.3.1.4-5_U[redacted]-2024］。

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

1.3.3 Incurred sample re-analysis

測定結果の再現性を評価するため，Incurred sample の再測定（ISR）を最近の試験で実施した［R07-2481］。[redacted]で測定した血漿中及び尿中チオトロピウム（表 1.3.3: 1），並びにベーリンガーインゲルハイム社又は[redacted]で測定した血漿中及び尿中オロダテロール濃度の ISR を実施した（表 1.3.3: 2）。ISR で測定した試料の 3 分の 2（66.7%）以上で偏差が 20%未満の場合，合格と判定される。偏差は初回の結果と比較して算出するか，又は初回の結果と再分析した結果の平均値と比較して算出した。詳細は治験総括報告書に記載した（表 1.3.4: 1）。

全試験において，ISR の結果が許容基準を満たしていたことから，測定法の再現性が良好であることが確認された。

表 1.3.3: 1 [redacted]で測定したチオトロピウムの血漿中及び尿中濃度の ISR 調査

測定法	血漿中濃度［CTD 5.3.1.4-6_U[redacted]-2246］及び［CTD 5.3.1.4-18_U[redacted]-1855］			尿中濃度［CTD 5.3.1.4-8_U[redacted]-1752］		
試験	ISR 試料数	偏差が 20%未満の試料数	偏差が 20%未満の試料の割合	ISR 試料数	偏差が 20%未満の試料数	偏差が 20%未満の試料の割合
1237.3	24	17	70.8	24	23	95.8
1237.4	24	21	87.5	24	22	91.7
1237.20	282	253	89.7	54	54	100
1237.24	30	30	100	12	12	100
合計	360	321	89.4	114	111	97.4

表 1.3.3: 2 ベーリンガーインゲルハイム社又は[redacted]で測定したオロダテロールの血漿中及び尿中濃度の ISR 調査

測定法	血漿中濃度［CTD 5.3.1.4-10_U[redacted]-2447］及び［CTD 5.3.1.4-19_U[redacted]-1368］			尿中濃度［CTD 5.3.1.4-7_U[redacted]-2248］* 及び［CTD 5.3.1.4-15_U[redacted]-2302］		
試験	ISR 試料数	偏差が 20%未満の試料数	偏差が 20%未満の試料の割合	ISR 試料数	偏差が 20%未満の試料数	偏差が 20%未満の試料の割合
1237.3	24	16	66.7	40*	37*	92.5*
1237.4	52	45	86.5	21	15	71.4
1237.20	331	296	89.4	108	100	92.6
1237.24	24	24	100	24	23	95.8
合計	431	381	88.4	193	175	90.7

* ベーリンガーインゲルハイム社にて分析

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

1.3.4 臨床試験での測定法の適用

PK 試料の測定を実施した臨床試験の概要を表 1.3.4: 1 に示した。

表 1.3.4: 1 PK 試料を採取した臨床試験で用いた測定法の概要

試験番号	臨床試験報告書	測定対象物質	測定機関	血漿中濃度の測定法	尿中濃度の測定法
1237.1	CTD 5.3.3.1-8	チオトロピウム オロダテロール	[redacted] BI	[CTD 5.3.1.4-6_U[redacted]-2246] [CTD 5.3.1.4-4_U[redacted]-1910]	[CTD 5.3.1.4-2_U[redacted]-2029] [CTD 5.3.1.4-7_U[redacted]-2248]
1237.2	CTD 5.3.3.1-9	チオトロピウム オロダテロール	[redacted] BI	[CTD 5.3.1.4-6_U[redacted]-2246] [CTD 5.3.1.4-4_U[redacted]-1910]	[CTD 5.3.1.4-8_U[redacted]-1752] [CTD 5.3.1.4-7_U[redacted]-2248]
1237.3	CTD 5.3.3.2-2	チオトロピウム オロダテロール オロダテロール	[redacted] [redacted] BI	[CTD 5.3.1.4-6_U[redacted]-2246] [CTD 5.3.1.4-10_U[redacted]-2447] ---	[CTD 5.3.1.4-8_U[redacted]-1752] --- [CTD 5.3.1.4-7_U[redacted]-2248]
1237.4	CTD 5.3.5.1-9	チオトロピウム オロダテロール	[redacted] [redacted]	[CTD 5.3.1.4-6_U[redacted]-2246] [CTD 5.3.1.4-10_U[redacted]-2447]	[CTD 5.3.1.4-8_U[redacted]-1752] [CTD 5.3.1.4-15_U[redacted]-2248]
1237.20	CTD 5.3.5.1-15	チオトロピウム オロダテロール	[redacted] [redacted]	[CTD 5.3.1.4-18_U[redacted]-1855] [CTD 5.3.1.4-19_U[redacted]-1368]	[CTD 5.3.1.4-8_U[redacted]-1752] [CTD 5.3.1.4-15_U[redacted]-2302]
1237.24	CTD 5.3.3.3-1	チオトロピウム オロダテロール	[redacted] [redacted]	[CTD 5.3.1.4-18_U[redacted]-1855] [CTD 5.3.1.4-19_U[redacted]-1368]	[CTD 5.3.1.4-8_U[redacted]-1752] [CTD 5.3.1.4-15_U[redacted]-2302]

BI：ベーリンガーインゲルハイム社

[redacted]

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

2. 個々の試験結果の要約

以下の理由により，生物薬剤学試験は実施していない。

- 臨床開発計画全体を通して，製剤の有効成分の含量以外に吸入剤の組成に変更はなく，また，同じ吸入器具（レスピマット A5）を用いた（1.2 項）。また，第 III 相試験において，承認申請する吸入液（含量：噴霧当たり 2.5 µg/ 2.5 µg）及び吸入器（レスピマット A5）を用いて，投与量（5 µg/ 5 µg）の有効性及び安全性を検討した。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実施していない。
- チオトロピウム+オロダテロール配合剤は，肺への局所投与で治療効果を示す吸入剤であるため，食事の影響試験は実施していない。

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

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

該当資料なし。

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：	2.7.2 臨床薬理試験
文書作成日：	17 September 2014

Proprietary confidential information
© 2014 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

2.7.2 臨床薬理試験 1
2.7.2.A オロダテロール 4
略語一覧表 4
1. 背景及び概観 9
1.1 薬物動態 9
1.1.1 吸収及び分布 9
1.1.2 代謝及び排泄 10
1.1.3 用量比例性，累積及び個体間変動 11
1.1.4 COPD 患者における薬物動態 11
1.1.5 内因性要因 11
1.1.6 外因性要因 12
1.2 オロダテロールのほかの薬物の薬物動態に対する影響 13
1.3 全身性薬力学 13
1.3.1 サイクリックアデノシンーリン酸（cAMP）に対する影響 13
1.3.2 カリウムに対する影響 13
1.3.3 心血管パラメータに対する影響 14
2. 個々の試験結果の要約 15
2.1 基本的薬物動態及び薬力学 17
2.1.1 試験 1222.1－健康被験者を対象とした用量漸増単回吸入投与試験 17
2.1.2 試験 1222.2－健康被験者を対象とした用量漸増反復吸入投与試験 20
2.1.3 試験 1222.7－健康被験者を対象とした用量漸増単回静脈内投与試験 22
2.1.4 試験 1222.19－健康被験者を対象とした用量漸増単回経口投与試験 25
2.1.5 試験 1222.9－健康被験者を対象とした静脈内及び経口投与によるヒト ADME 試験 26
2.2 COPD 患者での薬物動態及び薬力学 29
2.2.1 試験 1222.3－COPD 患者を対象とした単回投与試験 29
2.2.2 試験 1222.5－ COPD 患者を対象とした 4 週間投与用量設定試験 31
2.2.3 試験 1222.26－COPD 患者を対象とした 3 週間投与用法・用量検討試験 33
2.2.4 試験 1222.11～14－COPD 患者を対象とした 48 週間投与試験 34
2.3 日本人における薬物動態及び薬力学 36
2.3.1 試験 1222.21－日本人健康被験者を対象とした用量漸増 14 日間反復吸入投与試験 36
2.3.2 試験 1222.22－日本人 COPD 患者を対象とした 4 週間用量設定試験 38
2.4 特別な集団における薬物動態及び薬力学 39
2.4.1 試験 1222.20－肝機能障害患者を対象とした試験 39
2.4.2 試験 1222.35－腎機能障害患者を対象とした試験 41
2.5 薬物動態学的薬物相互作用 43
2.5.1 試験 1222.47－ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 43
2.5.2 試験 1222.48－フルコナゾールとの薬物相互作用試験 45
2.5.3 試験 1237.3－チオトロピウムとの薬物相互作用試験 47
2.6 薬力学試験 48
2.6.1 試験 1222.8－TQT 試験 48
2.7 併合解析 51
2.7.1 PK 共変量解析 51
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 53
3.1 基本的薬物動態に関連する IN VITRO データ 53
3.1.1 血漿蛋白結合及び血球移行 53
3.1.2 In vitro 代謝 53

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

3.1.3 チトクロム P450 阻害／誘導 54
3.1.4 膜透過性及びトランスポーターの関与 55
3.1.5 トランスポーター阻害 55
3.1.6 チオトロピウム及びシクレソニドとの代謝的相互作用 56
3.2 オロダテロールの基本的薬物動態 56
3.2.1 吸収及び分布 58
3.2.2 代謝及び排泄 59
3.3 オロダテロールの全身曝露量 63
3.4 内因性要因 66
3.4.1 年齢，体重，身長，肺機能及び性別 66
3.4.2 人種 66
3.4.3 UGT の遺伝的多型 67
3.4.4 肝機能障害 67
3.4.5 腎機能障害 68
3.5 外因性要因 68
3.5.1 薬物相互作用 68
3.5.2 食事 69
3.6 全身性薬力学 69
3.6.1 cAMP 69
3.6.2 カリウム 70
3.6.3 心拍数 72
3.6.4 QT／QTc 間隔 73
3.6.5 血圧 75
4. 特別な試験 76
5. 付録 77
5.1 本文中で参照するが，含まれていない表 77
5.2 本文中で参照するが，含まれていない図 122

2.7.2.B チオトロピウム+オロダテロール配合剤 124
略語一覧表 124
1. 背景及び概観 127
1.1 チオトロピウムの薬物動態 128
1.2 オロダテロールの薬物動態 129
2. 個々の試験結果の要約 132
2.1 試験 1237.1　健康成人を対象とした用量漸増単回吸入投与試験 133
2.2 試験 1237.2　健康成人を対象とした用量漸増 14 日間反復吸入投与試験 135
2.3 試験 1237.24　日本人 COPD 患者を対象とした 3 週間投与薬物動態試験 137
2.4 試験 1237.3　COPD 患者を対象とした 3 週間投与薬物間相互作用試験 139
2.5 試験 1237.4　COPD 患者を対象とすとした 4 週間投与用量設定並行群間比較試験 142
2.6 試験 1237.20　COPD 患者を対象とした 6 週間 24 時間 PFT 試験 144
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 147
3.1 チオトロピウムとオロダテロールの薬物相互作用について 147
3.2 チオトロピウム+オロダテロール配合剤の薬物動態の外国人と日本人との比較 150
4. 特別な試験 153
5. 付録 154
5.1 参照されたが，本文には含まれていなかった表 154
5.2 参照されたが，本文には含まれていなかった図 179

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

2.7.2.A オロダテロール

略語一覧表

A4, A5	RESPIMAT version number	レスピマットのデバイスの種類
Absolute response（絶対的反応）	Greatest absolute change from baseline (of potassium or cAMP) observed within a given post-dose observation interval, where baseline is the value measured prior to the first olodaterol dosing	所定の投与後期間中に認められた（カリウム又は cAMP の）ベースラインからの最大絶対的変化量。ここでベースライン値とは初回オロダテロール投与前に測定した値。
adj.	Adjusted	調整済み
ADME	Absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収，分布，代謝，排泄
Ae	Amount excreted unchanged in urine	尿中未変化体排泄量
$Ae_{t1\text{-}t2(,ss)}$	Amount excreted unchanged in urine within the time interval t_1 to t_2 (at steady-state)	（定常状態における）時間 t1 から時間 t2 までの尿中未変化体排泄量
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
A→B	Apical-to-basal	頂端膜側から基底膜側
AUC	Area under the concentration-time curve of the analyte in plasma	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Area under the concentration-time curve of the analyte in plasma over the time interval from 0 extrapolated to infinity	投与時点から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}tz(,ss)}$	Area under the concentration-time curve of the analyte in plasma from time point of administration to the time point of the last quantifiable plasma concentration (at steady-state)	（定常状態における）投与時点から最終濃度測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{t1\text{-}t2(,ss)}$	Area under the concentration-time curve of the analyte in plasma from the time point t_1 to the time point t_2 (at steady-state)	（定常状態における）時点 t1 から時点 t2 までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	乳がん耐性蛋白質
BI	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	ベーリンガーインゲルハイム
bid 又は b.i.d.	*Bis in die*, twice daily	1 日 2 回
bpm	Beats per minute	分時拍動数（拍/分）
BI 1744	Company code for olodaterol	オロダテロールの治験成分記号
BI 1744 BS	Olodaterol free base, analyte name in bioanalytical determination. MW: 386.45 g/mol	オロダテロール遊離塩基，測定法における定量対象物質名。分子量：386.45 g/mol
BLQ	Below limit of quantification	定量限界未満
BI 1744 CL	Oldoaterol hydrochloride	オロダテロール塩酸塩
BP	Blood pressure	血圧
B→A	Basal-to-apical	基底膜側から頂端膜側
$C_{0\ 167(,ss)}$	Plasma concentration 10 minutes after administration (at steady state)	（定常状態における）投与後 10 分の血漿中濃度
Caco-2		ヒト結腸がん由来細胞株
$C_{pre,ss}$	Predose measured concentration of the analyte in plasma at steady state	定常状態における次の投与直前の血漿中濃度
[^{14}C]	Drug labelled with radioactive carbon	放射性炭素で標識した薬物
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	サイクリックアデノシン一リン酸
C_c/C_p	Concentration ratio of drug-related	血球中（C_C）／血漿中（C_P）放射能濃度比

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

	radioactivity between blood cells (C_c) and plasma (C_p)	
CD 10915	Metabolite M551(2) of olodaterol (SOM 1522 glucuronide isomer 2)	オロダテロールの代謝物 M551(2)（SOM 1522 のグルクロン酸抱合体の異性体番号 2）
CD 11249	Metabolite M551(1) of olodaterol (SOM glucuronite isomer 1)	オロダテロールの代謝物 M551(1)（SOM 1522 のグルクロン酸抱合体の異性体番号 1）
CD 12656	Metabolite M455(1) of olodaterol (SOM 1522 sulfate)	オロダテロールの代謝物 M455(1)（SOM 1522 の硫酸抱合体）
CD 992	Metabolite M565(1) of olodaterol (olodaterol glucuronide isomer 1, formed by glucuronidation of the 6-hydroxy-benzoxazine-moiety of olodaterol). MW: 562.57 g/mol	オロダテロールの代謝物 M565(1)（オロダテロールの 6-ヒドロキシベンゾオキサジン部分のグルクロン酸抱合化により生成するオロダテロールのグルクロン酸抱合体の異性体 1）。分子量：562.57 g/mol
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total clearance of the analyte in plasma following intravascular single dose administration	単回血管内投与後の全身クリアランス
CL_i	Intrinsic clearance	固有クリアランス（V_{max}/K_m）
$CL_{R,t1-t2}$	Renal clearance of the analyte from the time point t_1 to the time point t_2	時点 t1 から時点 t2 までの腎クリアランス
$C_{max(,ss)}$	Maximummesured concentration of the analyte in plasma (at steady-state)	（定常状態における）最高血漿中濃度
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CTR	Clinical trial report	治験総括報告書
CTP	Clinical trial protocol	治験実施計画書
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
CV	Coefficient of variation	変動係数
dBP	Diastolic blood pressure	拡張期血圧
ΔHR	Time-matched change from baseline and placebo of heart rate	時間を一致させたベースラインからの心拍数変化量のプラセボとの差
ΔΔQTcI	Difference from placebo of time-matched change from baseline in QTcI	時間を一致させたベースラインからの QTcI 間隔変化量のプラセボとの差
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
ECG	Electrocardiogram	心電図
e.g.	*Exemple gratia* (for example)	例えば
ESI-QTOF	Electorspray ionization quadrupole time-of-flight	エレクトロスプレーイオン化法による四重極飛行時間型
fe	Fraction of the analyte excreted in urine	尿中排泄率
$fe_{t1-t2(,ss)}$	Fraction of the analyte excreted in urine from the time interval t_1 to t_2 (at steady-state)	（定常状態における）時間 t_1 から時間 t_2 までの尿中排泄率
FEV_1	Forced expiratory volume in 1 second	努力性呼吸 1 秒量
FFA	Free fatty acids	遊離脂肪酸
FDC	Fixed dose combination	（固定用量）配合剤
gMean	Geometic mean	幾何平均値
gCV	Geometric coefficient of variation	幾何変動係数
h	Hour(s)	時間
HEK293	Human embryonic kidney 293 cells	ヒト胎児腎細胞由来 293 細胞
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HR	Heart rate	心拍数
HV	Healthy volunteer(s)	健康被験者
IC50	50% maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度

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

i.e.	*Id est* (that is)	すなわち
ih 又は i h.	Inhalation	吸入
inf.	Infusion	注入
iv 又は i.v.	Intravenous	静脈内
K_i	Dissociation constant of the enzyme-inhibitor complex for competitive inhibition; inhibition constant	競合阻害に関する酵素-阻害剤複合体の解離定数，阻害定数
K_m	Michaelis-Menten constant; equals the dissociation constant of the enzyme-substrate complex at rapid equilibrium conditions	Michaelis-Menten 定数，高速平衡化状態における酵素－基質複合体の解離定数
LABA	Long-acting β_2- agonist	長時間作用性 β_2 刺激薬
N 又は ln	Natural logarithm	自然対数
L	Liter(s)	リットル
LIP	Liver impaired patients	肝機能障害患者
LLC-PK1		ブタ腎臓近位尿細管由来の上皮細胞株
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
µg	Microgram(s)	マイクログラム
µM	Micromolar	マイクロモル
M375(1)	SOM 1522, metabolite of olodaterol (dimethyl-olodaterol)	SOM 1522，オロダテロールの代謝物（オロダテロールの脱メチル体）
M455(1)	CD 12656, metabolite of olodaterol (sulfate of SOM 1522)	CD 12656，オロダテロールの代謝物（SOM 1522 の硫酸抱合体）
M551(1)	CD 11249, metabolite of olodaterol (SOM 1522 glucuronide isomer 1)	CD 11249，オロダテロールの代謝物（SOM 1522 のグルクロン酸抱合体の異性体番号 1）
M551(2)	CD 10915, metabolite of olodaterol (SOM 1522 glucuronide isomer 2)	CD 10915，オロダテロールの代謝物（SOM 1522 のグルクロン酸抱合体の異性体番号 2）
M565(1)	CD 992, metabolite of olodaterol (olodaterol glucuronide isomer 1)	CD 992，オロダテロールの代謝物（オロダテロールのグルクロン酸抱合体の異性体番号 1）
M565(2)	Metabolite of olodaterol (olodaterol glucuronide isomer 2)	オロダテロールの代謝物（オロダテロールのグルクロン酸抱合体の異性体番号 2）
MAP	Mean arterial pressure	平均動脈圧
Max	Maximum value	最大値
Maximum decrease 又は max decrease（最大低下量）	Greatest decrease (of potassium) from baseline observed within a given post-dose observation interval, where baseline is the value measured prior to the first olodaterol dosing	所定の投与後観察期間中に認められた（カリウムの）ベースラインからの最大低下量。ここでベースライン値は初回オロダテロール投与前に測定した値。
Maximum increase（最大上昇量）	Greatest increase (of cAMP) from baseline observed within a given post-dose observation interval, where baseline is the value measured prior to the first olodaterol dosing	所定の投与後観察期間中に認められた（cAMP の）ベースラインからの最大上昇量。ここでベースライン値は初回オロダテロール投与前に測定した値。
MBq	Megabecquerel	メガベクレル
m.d.	Multiple dose	反復投与
MDCKII	Main-Darby canine kidney II cells	Madin-Darby イヌ腎臓由来 II 型細胞
MDR1	Multidrug resistance protein (synonymous to P-gp)	多剤耐性蛋白質（P-gp の同義語）
Min	Minimum value	最小値
min	Minute(s)	分
MK-571	Inhibitor of multi drug resistance associated	多剤耐性関連蛋白質（MRP）阻害剤

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

	protein (MRP)	
mL	Milliliter(s)	ミリリッター
mmHg	Millimeter of mercury; unit of pressure equal to 0.001316 atmosphere	ミリメートル水銀柱圧。圧力の単位，大気圧 0.001316 に等しい。
mmol	Millimol	ミリモル
MMRM	Mixed model repeated measurements	混合モデル反復測定法
MRD	Multiple rising dose	反復漸増投与
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA(リボ核酸)
ms	Milliseconds	ミリ秒
MW	Molecular weight	分子量
N	Sample size	被験者数
n.a.	Not applicable	該当せず
n.d.	Not detectable	検出せず
NCA	Non-compartmental analysis	ノンコンパートメント解析
ng	Nanograms	ナノグラム
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporteing polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OCTN	New type organic cationic transporter	新型有機カチオントランスポーター
Papp	Apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
pg	Picogram(s)	ピコグラム
P-gp	P-glycoprotein (synonymous to MDR-1)	P-糖蛋白質（MDR1 の同義語）
Pgx	Pharmacogenomics	薬理ゲノム学
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
p.o.	*Per os* (oral)	経口
PR	Pulse rate	脈拍数
qd 又は q.d.	*Quaque die*, once dairy	1 日 1 回
QT	Uncorrected QT interval	未補正 QT 間隔
QTc	Umbrella term for QTcI, QTcF, QTcB, or QTcN	QTcI，QTcF，QTcB 又は QTcN の包括的用語
QTcI	QT interval individually corrected for heart rate according to a factor estimated from the subject	被験者ごとに心拍数で補正した QT 間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate according to Bazett's formula	Bazett 式に従って心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericias formula	Fridericia 式に従って心拍数で補正した QT 間隔
QTcN	QT interval corrected for heart rate according to a factor estimated from the study population	試験対象集団に基づいて心拍数で補正した QT 間隔
$R_{A,Cmax}$	Accumulation ratio of the analyte in plasma, calculated as ratio of $C_{max,ss}$ at steady state after multiple dose	反復投与後の定常状態における $C_{max,ss}$ と単回投与後の C_{max} の比として計算される血漿中への累積係数
$R_{A,AUC}$	Accumulation ratio of the analyte in plasma, calculated as ratio of AUC_{ss} at steady state after multiple dose administration and AUC after single dose administration	反復投与後の定常状態における AUC_{ss} と単回投与後の AUC の比として計算される血漿中への累積係数
sBP	Systolic blood pressure	収縮期血圧
SCS	Summary of clinical safety	臨床的安全性
s.d.又は SD	Single dose	単回投与

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

SE	Sandad error	標準誤差
SOM 1522	Metabolite M375(1) of olodaterol obtained by demethylation of the methoxyphoenyl-moiety	M375(1)，メトキシフェニル部分の脱メチル化により生成するオロダテロールの代謝物
SOM 1522 BS	SOM 1522 free base, analyte name in bioanlaytical determinations. MW: 372.42 g/mol	SOM 1522 遊離塩基，生物分析法における定量対象物質名。分子量：372.42 g/mol
SUM BI 1744 BS	Analyte name for olodaterol determined in samples treated with glucuronidase, representing the total of free olodterol and glucuronic acid conjugates of olodaterol in sample	測定法によりグルクロニダーゼ処理試料中のオロダテロール濃度を測定する際の定量対象物質名，試料中の遊離型オロダテロールとオロダテロールのグルクロン酸抱合体の合計
SRD	Single rising dose	単回漸増投与
ss	Steady state	定常状態
SULT	Sulfotransferase	硫酸転移酵素
$t_{max(,ss)}$	Time from dosing to the maximum concentration of the analyte in plasma (at steady-state)	（定常状態における）最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2(,ss)}$	Terminal half-life of the analyte in plasma (at steady state)	（定常状態における）終末相半減期
$t_{z(,ss)}$	Time of last quantifiable concentration of the analyte in plasma (at steady state)	（定常状態における）最終濃度測定可能時点
TQT	Thorough QT	QT/QTc 間隔に対する影響の検討試験
UDP	Uridine diphosphate	ウリジン二リン酸
UGT	Uridine disphosphate-glucuronosyl transferase	UDP グルクロン酸転移酵素
V_{max}	Limiting maximal velocity of substrate turnover, occurs theoretically when all enzyme is present as enzyme-substrate complex; simension is “product formation per min and mg of microsomal protein”	理論的にすべての酵素が酵素-基質複合体として存在するときに起こる基質代謝回転の制限最大速度，ミクロソーム蛋白質 1 mg，1 分間当たりの反応物生成速度
V_{ss}	Apparent volume of distribution at steady state following intravascular administration	血管内投与後の定常状態における見かけの分布容積

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

1. 背景及び概観

オロダテロール（治験成分記号 BI 1744）は，慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療薬として開発中の長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）である。本申請資料で概説する製剤は，レスピマットと呼ばれる噴霧ガスを含まない定量吸入器を用いて経口吸入投与する水溶液である。海外で承認されている用量は 5 µg 1 日 1 回吸入投与である。

本臨床薬理試験（CTD 2.7.2.A）では，COPD の維持療法薬としてオロダテロールを単独で使用したときの臨床薬理を評価した。なお，チオトロピウム+オロダテロール配合剤については，配合剤の臨床薬理試験［CTD 2.7.2.B］で評価する。

オロダテロールの臨床薬理試験は，第 I 相試験 12 試験（健康被験者を対象とした 11 試験及び COPD 患者を対象とした 1 試験 [1)] から構成されている。これらの試験の大部分において，オロダテロールを単回吸入投与（用量範囲 0.5～70 µg）又は反復吸入投与（用量範囲 2～30 µg）した。その他の投与経路の試験として，経口投与した 1 試験，静脈内投与した 1 試験，放射性標識オロダテロールを経口及び静脈内投与したヒト ADME 試験（試験 1222.9）を実施した。さらに，COPD 患者を対象とした第 II 相試験 3 試験及び第 III 相試験 4 試験で，薬物動態（PK）及び全身性薬力学データを得た。

本項では，上述の試験から得られた臨床薬理情報について概説する。

- 健康被験者及び COPD 患者にオロダテロールを単回及び反復吸入投与後の薬物動態
- オロダテロールの代謝及び消失経路
- オロダテロールの薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響
- 併用薬の薬物動態にオロダテロールが影響を及ぼす可能性
- オロダテロールの安全性に関連する全身性薬力学作用の用量－反応関係及び曝露量－反応関係

関連試験報告書の参照資料を含めて，PK 及び全身性薬力学データに関する詳細を（3 項）（全試験を通しての結果の比較と解析）に示す。また，個々の試験の結果について，（2 項）（個々の試験結果の要約）に示す。なお，本文中の薬物動態パラメータの値は，特に明記しない限り，幾何平均値で示す。

オロダテロールは肺への局所投与によって治療効果を発揮する薬物であることから，有効性と全身曝露量との間の関係は検討しなかった。なお，投与量／投与方法と有効性との関係は「臨床的有効性」［CTD 2.7.3］に示す。

1.1 薬物動態

1.1.1 吸収及び分布

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を決める緩徐な過程の 2 つに区別され，こ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。

---

1 チオトロピウム+オロダテロール配合剤の開発プロジェクト（1237.P1）の一部である試験 1237.3

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

オロダテロールを吸入投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは，試験間比較に基づいて約 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，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（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。

オロダテロールは多相性の薬物動態を示す。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。オロダテロールの血球／血漿中濃度比は約 2.5～3.0 であり，オロダテロールは赤血球に移行すると考えられる。オロダテロールのヒト蛋白結合率は中程度（約 60%）であり，濃度に依存せず（3.1.1 項），また，腎機能障害及び肝機能障害による影響を受けなかった。

1.1.2 代謝及び排泄

ヒト ADME 試験（試験 1222.9_2.1.5 項）は静脈内及び経口投与により実施した。静脈内投与により，肺を介した吸入後の体内動態を模倣し，経口投与により，吸入投与時の嚥下される溶液の体内動態を明らかにした。

[^{14}C]オロダテロールを静脈内及び経口投与したとき，それぞれ投与後 6 日以内及び 5 日以内に投与した放射能の 90%以上が排泄された。静脈内投与したとき，投与した放射能の 38%（算術平均値）が尿中に，53%（算術平均値）が糞中に排泄されたことから，大部分のオロダテロール及び代謝物が胆汁中に排泄されることが示唆された。経口投与したときの尿中排泄率はわずか 9%（算術平均値）であり，大部分（84%，算術平均値）が糞中に排泄された。

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。代謝経路には，オロダテロールの直接的グルクロン酸抱合化及びメトキシ部分の酸化的脱メチル化に続いてグルクロン酸抱合化又は硫酸抱合化が起こる経路が関与していた。同定された 6 種類の代謝物のうち（図 3.2.2: 1），非抱合型脱メチル体である SOM 1522 のみが 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，SOM 1522 は微量の代謝物であり，海外の承認用量を長期間吸入投与しても血漿中には検出されず，最大 4 倍量までの吸入投与で検出されなかった。その他の代謝物，すなわち，オロダテロール又は SOM 1522 の抱合体はいずれも，有意な薬理活性を示さなかった（「薬理試験の概要文」［CTD 2.6.2.2.2］参照）。

オロダテロールを静脈内投与したときのヒト血漿中の主要な薬物関連物質は未変化体であり，次いでオロダテロールのグルクロン酸抱合体 CD 992 及び SOM 1522 のグルクロン酸抱合体 CD 10915（両代謝物の代謝物／未変化体比：それぞれ 0.5）であった。一方，経口投与したときの血漿中の主要な薬物関連物質は CD 992（代謝物／未変化体比：5.0）であり，次いで CD 10915（代謝物／未変化体比：1.5）及び未変化体であった。その他の代謝物（SOM 1522，SOM 1522 のグルクロン酸抱合体 CD 11249，SOM 1522 の硫酸抱合体 CD 12656 及びオロダテロールのグルクロン酸抱合体 M565(2)）の存在量は微量であった（表 3.2.2: 1）。

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

In vitro 試験の結果から，オロダテロールから SOM 1522 への酸化的脱メチル化には CYP2C9 及び CYP2C8 が関与しており，CYP3A4 の寄与は無視できる程度と考えられた。一方，オロダテロールのグルクロン酸抱合体生成には UDP グルクロン酸転移酵素 UGT1A1，1A7，1A9 及び 2B7 が関与していることが明らかになった（3.1.2 項）。

健康被験者に静脈内投与したときのオロダテロールの全身クリアランスは 872 mL/min，腎クリアランスは 173 mL/min であった。腎クリアランスが糸球体濾過量（約 120 mL/min）に比べて高かったことから，オロダテロールは腎臓で能動的に分泌されると考えられた。これと合致して，*in vitro* 試験の結果, オロダテロールは, 腎臓の近位尿細管に存在することが知られている OAT1, OAT3 及び P-gp の基質であることが明らかになった。また，オロダテロールは，P-gp とともにオロダテロールの胆汁及び腸管排出に関与する OCT1 の基質でもあった。

1.1.3 用量比例性，累積及び個体間変動

オロダテロールは線形性の薬物動態を示し，用量 5～70 µg を単回吸入投与，用量 2～20 µg を 1 日 1 回反復吸入投与，用量 0.5～25 µg を単回静脈内投与したときの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た。累積係数は，C_{max} の場合で 1.1～1.6，AUC（AUC_{0-1} 又は AUC_{0-3}）の場合で 1.3～1.8 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（表 3.3: 1）。

1.1.4 COPD 患者における薬物動態

オロダテロールの血漿中濃度－時間推移の形状に反映される薬物動態の基本的特性は，COPD 患者と健康被験者との間で同様であった。しかし，試験間比較の結果から，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（表 3.3: 1， 表 3.3: 2）。

1.1.5 内因性要因

年齢，体重，身長，肺機能，性別

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）が特定された。しかし，個々の共変量の影響は中程度であり，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（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。なお，性別はオロダテロールの全身曝露量に影響しない。

人種

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

白人及び日本人被験者を対象とした第 I 相及び第 II 相試験で得られた薬物動態データの試験全体を通した比較から，これら人種間で基本的な薬物動態特性は同様であった。しかし，全身曝露量は概して白人患者に比べて日本人患者で高かった（3.4.2 項）。海外での承認用量 5 µg を吸入投与後の定常状態での最高血漿中濃度は，白人患者に比べて日本人患者で 1.5 倍高かった。他のアジア人についても，第 III 相試験での投与後 10 分の血漿中濃度は，やや高い傾向（1.2 倍）であった。黒人の症例数は少なかったが，黒人の $C_{max,ss,norm}$ 又は $C_{0\ 167,ss,norm}$ は，おおむね白人の値の範囲内であった。

遺伝子多型

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（3.4.3 項）。その結果，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。したがって，オロダテロール及びそのグルクロン酸抱合体の全身曝露量の個体間変動に対して UGT 遺伝子型の寄与は少ないと考えられた。

肝機能障害

肝機能が正常な被験者に比べて，軽度及び中等度肝機能障害（それぞれ Child Pugh スコア 5～6 及び 7～9）を有する被験者では，オロダテロールの全身曝露量及び血漿蛋白結合率に変化は認められなかった（3.4.4 項）。

腎機能障害

腎機能が正常な被験者に比べて，高度腎機能障害（クレアチニンクリアランス 18.6～29.8 mL/min）を有する被験者では，オロダテロールの全身曝露量が 40%増加した。一方，オロダテロールの血漿蛋白結合率に変化は認められなかった（3.4.5 項）。

1.1.6 外因性要因

薬物相互作用

In vitro データ及びヒト ADME 試験（試験 1222.9）の結果から，静脈内投与したオロダテロールの約 40%は CYP（主に CYP2C9）を介した代謝を受けると考えられた。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（試験 1222.48_2.5.2 項）。

In vitro 試験（3.1.4 項）及び非臨床試験［CTD 2.6.4.8］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（試験 1222.47_2.5.1 項）。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（$C_{max,ss}$ 幾何平均値の比：166.1%，信頼区間［CI］：153.6～179.6%及び $AUC_{0\text{-}1,ss}$ 幾何平均値の比：168.4%，CI：155.5～182.4%）。

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

チオトロピウムとの薬物相互作用試験において，オロダテロールとチオトロピウムとを同時に吸入投与しても，オロダテロールの薬物動態に問題となる影響はなく，また，チオトロピウムも問題となる影響は受けないことが明らかになった（試験 1237.3_2.5.3 項）。

食事の影響

オロダテロールは肺で局所的に治療効果を発揮する吸入薬であることから，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（3.5.2 項）。

1.2 オロダテロールのほかの薬物の薬物動態に対する影響

In vitro 試験の結果，臨床使用で推定される曝露量のオロダテロール及びその主代謝物 CD 992 が CYP 酵素を阻害，若しくは誘導しないことが示された（3.1.3 項）。同様に，*in vitro* 試験の結果から，P-gp 及びその他のトランスポーター（OATP，OAT 及び OCT 分子種，乳がん耐性蛋白質［BCRP］）を阻害する可能性は低いと考えられた（3.1.5 項）。したがって，オロダテロールは他の薬物の全身曝露量に影響を及ぼす可能性は低いと考えられたことから，臨床試験で評価は行わなかった。

1.3 全身性薬力学

オロダテロールを 70 µg まで吸入投与した最初の臨床試験（試験 1222.1）において，β_2 刺激薬で反応することが知られている数種の全身性薬力学パラメータの評価を行った。

これには，血圧，心拍数，QT／QTc 間隔などの心血管系パラメータ及びサイクリックアデノシン一リン酸（cAMP），カリウム，グルコース，インスリン，C-ペプチド，遊離脂肪酸，乳酸などの臨床検査パラメータが含まれる。その結果，これらの臨床検査パラメータの中で，cAMP 及びカリウム濃度が，最も感度の高い全身性薬力学パラメータであることが示唆された。したがって，その後の試験では，心血管系パラメータに加えて，cAMP 及びカリウム濃度の用量－反応関係をさらに評価した。

1.3.1 サイクリックアデノシンー リン酸（cAMP）に対する影響

健康被験者にオロダテロールを吸入投与した試験において，用量 10 µg 以上で用量及び曝露量に依存した cAMP 濃度の上昇が認められた（3.6.1 項）。血漿中 cAMP 濃度の上昇に関する臨床的意義は不明であり，第 II 相及び第 III 相試験でさらなる探索は行わなかった。

1.3.2 カリウムに対する影響

健康被験者にオロダテロールを吸入投与した試験において，用量 10 µg 以上で血中カリウム濃度が一過性に低下した。オロダテロールの用量及び曝露量の増加に伴って，これらの影響はさらに顕著になった。検討した最高用量である 70 µg 吸入投与時には，カリウム濃度がベースラインから最大で 0.63 mmol/L 低下した（3.6.2 項）。COPD 患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験において，投与に関連した血中カリウム濃度の低下は 20 µg 以上で認められたのみであり，海外で

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

の承認用量（5 μg）又はその 2 倍（10 μg）の用量では，血中カリウム濃度に対するオロダテロールの影響は認められなかった。

1.3.3 心血管パラメータに対する影響

男性及び女性の健康被験者を対象とした TQT 試験において，オロダテロール（10，20，30 及び 50 μg）を吸入投与したときの心血管系パラメータに対する影響を検討した（試験 1222.8，［2.6.1 項］）。軽微ではあるが，用量依存的な心拍数増加が認められ，時間を一致させたベースラインからの変化は，オロダテロール 20 μg 投与群における 11.1 bpm から，50 μg 投与群では 14.0 bpm に上昇したのに対して，プラセボ群及び 10 μg 投与群ではともに 9.3 bpm であった（3.6.3 項）。未補正 QT 間隔は短縮したが，これは心拍数の増加を完全に補間するものではなく，個体別に心拍数で補正した QT 間隔（QTcI）では軽度であるが，用量及び血漿中濃度に依存した延長がみられた（3.6.4 項）。時間を一致させたベースラインからの QTcI 変化量のプラセボ群との差の最大値が得られた時点の両側 90%信頼区間の上限は，オロダテロール 10 μg 投与群では 5.5 ms であったのに対して，20，30 及び 50 μg 投与では，それぞれ 10.2 ms，11.8 ms 及び 12.6 ms と，あらかじめ規定した差 10 ms をわずかに超えた（副次評価項目）。また，QTcI 間隔に対するオロダテロールの影響は，男性に比べて女性の方がわずかに大きかった。

TQT 試験において， 20 μg 以上を吸入投与したとき，投与に関連して拡張期血圧の低下及び／又は収縮期血圧の上昇が認められた（3.6.5 項）。健康被験者を対象とした単回吸入投与試験（試験 1222.1）において，15 μg 以上で拡張期血圧の低下及び／又は収縮期血圧の上昇が認められたものの，最高用量である 70 μg でも，ベースラインからの平均変化量は拡張期血圧で-13.7 mmHg，収縮期血圧で 7.3 mmHg を超えることはなかった。

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

2. 個々の試験結果の要約

臨床試験の主な薬物動態及び薬力学に関する結果について，以下の節に示した。また，これらの試験で得られたオロダテロールの薬物動態パラメータを表形式に要約して表 5.1: 1～表 5.1: 6 に示す。なお, オロダテロールの濃度の測定法に関する報告書は, CTR に付録として含まれている。また， 試験 1222.1，1222.2，1222.3 及び 1222.9 については，代謝物の測定に関する報告書を別途作成した。

薬物濃度測定法の概要は，「生物薬剤学試験及び関連する分析法」［CTD 2.7.1.A］に示した。

- 健康被験者での PK／PD
  - 1222.1 健康被験者を対象とした用量漸増単回吸入投与試験（CTR：［CTD 5.3.3.1-1_試験 1222.1］，代謝物分析報告書：［CTD 5.3.2.2-3_U[redacted]-1515］）
  - 1222.2 健康被験者を対象とした用量漸増 14 日間反復吸入投与試験（CTR：［CTD 5.3.3.1-2_試験 1222.2］，代謝物分析報告書：［CTD 5.3.3.1-3_試験 1222.2］）
  - 1222.7 健康被験者を対象とした用量漸増単回静脈内投与試験［CTD 5.3.3.1-4_試験 1222.7］
  - 1222.19 健康被験者を対象とした用量漸増単回経口投与試験［CTD 5.3.3.1-6_試験 1222.19］
  - 1222.9 健康被験者を対象とした静脈内及び経口投与によるヒト ADME 試験（CTR：［CTD 5.3.3.1-5_試験 1222.9］，代謝物分析報告書：［CTD 5.3.2.2-9_U[redacted]-1129］）
- COPD 患者での PK／PD
  - 1222.3 COPD 患者を対象とした単回投与試験（CTR：［CTD 5.3.5.1-1_試験 1222.3］，代謝物分析報告書：［CTD 5.3.5.1-2_試験 1222.9003］）
  - 1222.5 COPD 患者を対象とした 4 週間投与用量設定試験［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5］
  - 1222.26 COPD 患者を対象とした 3 週間投与用法・用量検討試験［CTD 5.3.5.4-4_試験 1222.26］
  - 1222.11～14 COPD 患者を対象とした 48 週間投与試験 (CTR :［CTD 5.3.5.1-5_試験 1222.11］，［CTD 5.3.5.1-6_試験 1222.12］，［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13］，［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14］，併合解析：［CTD 5.3.5.3-1_試験 1222.9992］，［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993］，［CTD 5.3.5.3-5_U10-3689］）
- 日本人での PK／PD
  - 1222.21 日本人健康被験者を対象とした用量漸増 14 日間反復吸入投与試験［CTD 5.3.3.1-7_試験 1222.21］
  - 1222.22 日本人 COPD 患者を対象とした 4 週間投与用量設定試験［CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22］
- 特別な集団での PK／PD
  - 1222.20 肝機能障害患者を対象とした試験［CTD 5.3.3.3-1_試験 1222.20］
  - 1222.35 腎機能障害患者を対象とした試験［CTD 5.3.3.3-2_試験 1222.35］
- 薬物相互作用試験
  - 1222.47 ケトコナゾールとの薬物相互作用試験［CTD 5.3.3.4-1_試験 1222.47］
  - 1222.48 フルコナゾールとの薬物相互作用試験［CTD 5.3.3.4-2_試験 1222.48］

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

1237.3　チオトロピウムとの薬物相互作用試験［CTD 5.3.3.2-2_試験 1237.3］

- PK／PD 試験

1222.8　TQT 試験［CTD 5.3.4.1-1_試験 1222.8］

さらに，以下の併合解析の要約を示す。

1222.9956　COPD 患者（試験 1222.5）及び喘息患者（試験 1222.6）におけるオロダテロールの薬物動態パラメータに対する共変量効果に関する解析［CTD 5.3.5.4-10_試験 1222.9956］

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

2.1 基本的薬物動態及び薬力学

2.1.1 試験 1222.1－健康被験者を対象とした用量漸増単回吸入投与試験

表題：健康成人男性及び女性にオロダテロールを単回吸入投与（レスピマットを用いて 0.5～70 µg 投与）したときの安全性，忍容性及び薬物動態を評価することを目的とした用量漸増，無作為化，二重盲検，（用量群内）プラセボ対照試験

参照資料：1222.1（［CTD 5.3.3.1-1_試験 1222.1］，代謝物分析報告書：［CTD 5.3.2.2-3_U[redacted]-1515］）

目的：

健康被験者にオロダテロールを，用量漸増単回吸入投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を評価すること。

方法：

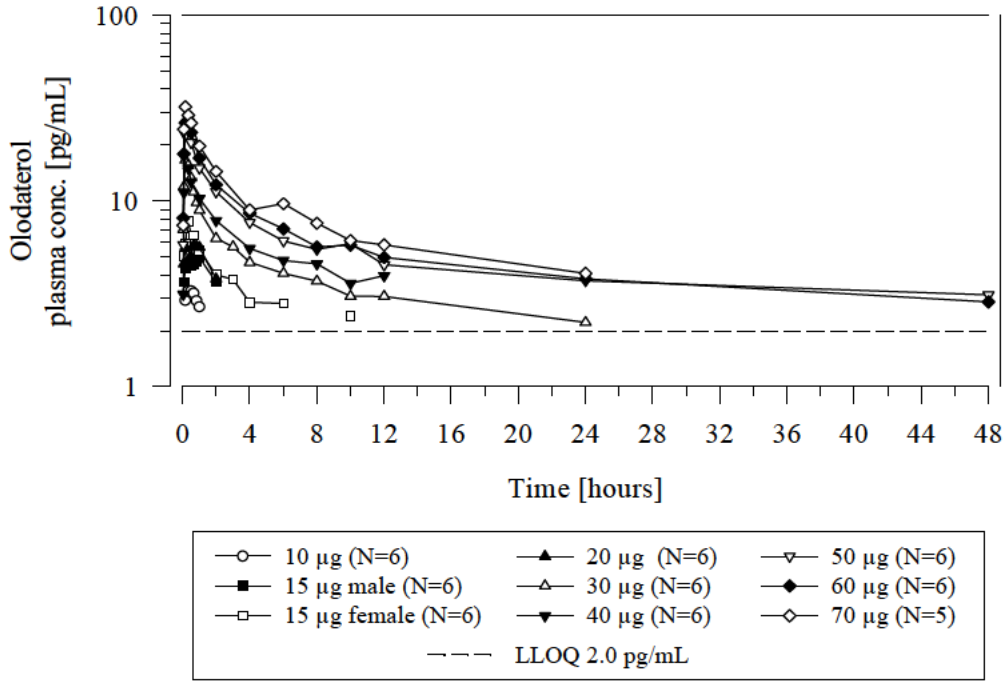
健康成人男性を対象として，オロダテロールを 0.5，1，2.5，5，10，15，20，30，40，50，60 及び 70 µg の用量でレスピマットを用いて単回吸入投与した。0.5～60 µg の用量群内では被験者 6 名にオロダテロールを，被験者 2 名にプラセボを投与した。70 µg 投与群では，被験者 5 名にオロダテロールを，被験者 2 名にプラセボを投与した。オロダテロール 15 µg 投与群では，男性被験者に加えて，女性被験者 6 名にオロダテロール 15 µg を，女性被験者 2 名にプラセボを投与した。2.5～70 µg 投与群において，少なくとも投与後 24 時間まで経時的に血漿及び尿試料を採取し，試料中のオロダテロール濃度を測定した。オロダテロールの代謝物を検出し，同定するため，70 µg 投与群の一部の血漿及び尿試料では，modified parent ion discovery experiment を用いた HPLC/high resolution ESI-QTOF mass spectrometry による追加分析を行った［CTD 5.3.2.2-3_U[redacted]-1515］。また，投与後 24 時間にわたり，臨床検査パラメータ（cAMP，カリウム，グルコース，乳酸，遊離脂肪酸及びインスリン／C-ペプチド）を測定するため，経時的に血液試料を採取した。さらに，投与後 24 時間までの複数の時点において，バイタルサインの測定及び心電図（ECG）検査を実施した。

結果：

薬物動態：10 µg 投与以上において，血漿中濃度－時間推移及び薬物動態パラメータを算出するのに十分高い血漿中濃度が 3 分の 2 以上の被験者で得られた。薬物動態パラメータの記述統計量を表 5.1: 1 示すとともに，血漿中濃度－時間プロファイルを図 2.1.1: 1 に示す。

10～70 µg 投与では，血漿中濃度は吸入投与後 14～22 分（t_{max} 中央値）に最高血漿中濃度に達した後，多相性の消失を示した。50 及び 60 µg 投与群の終末消失半減期はそれぞれ 38.0 及び 39.5 時間であった。腎クリアランス（$CL_{R,0-24}$）は 191～248 mL/min であり，オロダテロールの腎臓での能動的分泌が示唆された。吸入投与後 96 時間までのオロダテロールの投与量に対する尿中排泄率は，約 5～6%であった。C_{max}（用量 5 µg 以上）並びに AUC_{0-24} 及び $AUC_{0-\infty}$（用量 30 µg 以上）は，用量に比例して増加した。15 µg 投与群では，男性に比べて，女性で血漿中濃度は約 1.6 倍高く，尿中排泄率は 1.2 倍高かった。

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



引用元：［CTD 5.3.3.1-1_Table 15.5.1.1: 14～22］

図 2.1.1: 1　　健康被験者へのオロダテロール 10～70 µg 単回吸入投与後のオロダテロールの血漿中濃度（幾何平均値）－時間プロファイル

代謝：血漿中（70 µg 投与群の投与後 5 分，20 分，0.5 時間，1 時間，4 時間及び 6 時間の全被験者のプール試料）では，未変化体のみが検出された。尿中（70 µg 投与群の被験者 1 名の 0～2 時間試料，採取時間ごとにプールした全被験者の 2～4 及び 8～12 時間試料）でも，未変化体のみが検出された。このほかに，0～2 時間の尿試料では，グルクロン酸抱合体 CD 992 も検出された。

薬力学：検討した臨床検査パラメータのうち，cAMP 及びカリウムがオロダテロール投与に対して敏感かつ用量依存的に反応した。15 µg 以上のオロダテロール投与群で，プラセボ群に比べて，統計学的に有意な血漿中 cAMP 濃度上昇が認められた。これらの群の血漿中 cAMP 濃度は，オロダテロールの吸入投与後 1～3 時間（中央値）に最高値に達し，投与後 24 時間にはベースライン値まで回復した。

20 µg 以上のオロダテロール投与群で，プラセボ群に比べて，統計学的に有意な血中カリウム濃度低下が認められた。これらの群の血中カリウム濃度は吸入投与後 2～3 時間（中央値）に最低値に達し，投与後 24 時間にはベースライン値まで回復した。

cAMP 及びカリウム濃度に対するオロダテロールの影響と血漿中オロダテロール濃度（C_{max}）を投与量別に表 5.1: 7 に示した。また，C_{max} と cAMP 及びカリウム濃度に対する影響との関係を図 5.2: 1 及び 図 5.2: 2 に示した。

15～30 µg 投与群において，軽度かつ一過性の拡張期血圧低下が認められ，40～70 µg 投与群ではさらに顕著であった。また，30 µg 以上の投与群で心拍数の増加が認められた。また，15 µg 群の女性被験者及び 30 µg 以上投与群での男性被験者で QTcF 間隔が延長した。

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

結論：

オロダテロールを吸入投与したとき，用量範囲 5～70 μg で薬物動態に線形性が認められた。全身曝露量は男性に比べて女性で高い傾向がみられ，本試験に組み込まれた女性被験者数が少なかったことから，性差に関する明確な結論を導き出すことはできなかった。15～20 μg 以上のオロダテロール投与群で軽度ではあるが，用量依存的な薬力学作用（血漿中 cAMP 濃度の増加，血中カリウム濃度の低下）が認められた。

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

2.1.2 試験 1222.2－健康被験者を対象とした用量漸増反復吸入投与試験

表題：健康成人男性及び女性を対象に，オロダテロール 2.5，10 及び 30 µg を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学を評価することを目的とした用量漸増，無作為化，二重盲検，（用量群内）プラセボ対照試験

参照資料：［CTD 5.3.3.1-2_試験 1222.2］

及び

表題：健康被験者にオロダテロール 30 µg を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの 2 種類の代謝物（SOM 1522 BS 及びオロダテロールのグルクロン酸抱合体）の薬物動態解析－試験 1222.2 で得られた薬物動態データの解析

参照資料：［CTD 5.3.3.1-3_U08-1262］

目的：

健康被験者にオロダテロールを，用量漸増反復吸入投与したときの安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学を評価すること。

方法：

健康成人男性にオロダテロール 2.5，10 及び 30 µg を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与した。各用量群内で，被験者 9 名にオロダテロールを，被験者 3 名にプラセボを投与した。オロダテロール 10 µg 投与群では，男性被験者に加えて，女性被験者 9 名にオロダテロール 10 µg を，女性被験者 3 名にプラセボを投与した。初回及び最終投与日において，経時的に薬物動態評価用の血液及び尿試料を採取するとともに，cAMP 及びカリウム濃度を測定するための血液試料も採取した。さらに，10 及び 13 日目の投与前に，定常状態に達しているかを確認するため，投与前の試料を採取した。

結果：

薬物動態：2.5 µg 投与群における血漿中オロダテロール濃度は概して定量下限（LLOQ：2.0 pg/mL）未満であった。10 及び 30 µg 投与群での血漿中濃度は，それぞれ吸入投与後 10 分及び 20 分（t_{max} 中央値）に最高血漿中濃度に達した。遅くとも 10 日目までに定常状態に達し，オロダテロールの $C_{max,ss}/C_{max}$ 比に基づく累積係数は 1.25～1.45 であった。10 µg 投与群から 30 µg 投与群の間で C_{max}，$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-24,ss}$ 値は用量比を下回る増加を示した。また，これと合致して，オロダテロールの投与量に対する尿中排泄率は，2.5 及び 10 µg 投与群に比べて 30 µg 投与群で低い傾向を示した。10 µg 投与群内で男性被験者と女性被験者とを比較した結果，単回吸入投与後及び定常状態のいずれについても， C_{max} 及び尿中排泄率は類似していた。定常状態におけるオロダテロールの終末相半減期は，10 µg 投与群（女性）及び 30 µg 投与群（男性）で，それぞれ 45.9 及び 45.1 時間であった。オロダテロールの投与後 24 時間までの投与量に対する尿中排泄率は，単回投与後で約 2～3%，定常状態で 5～7%であった。

30 µg 投与群において，オロダテロールの代謝物 SOM 1522 及びオロダテロールのグルクロン酸抱合体の薬物動態解析を行った。SOM 1522 が検出された血漿試料はなく（LLOQ：10 pg/mL），少数の個人の尿試料で検出されただけであった（LLOQ：100 pg/mL）。オロダテロールを単回及び反復投与したとき，オロダテロールのグルクロン酸抱合体の血漿中濃度は投与後 2 時間で最高

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

血漿中濃度に達した。オロダテロールのグルクロン酸抱合体の C_{max} に基づいて算出した累積係数は 1.25 であった。$AUC_{0-24,ss}$ 及び $AUC_{0-\infty}$についても同程度の値であったことから，オロダテロールを反復投与しても，オロダテロールのグルクロン酸抱合体の消失及び分布過程に変化はないことが示唆された。オロダテロールのグルクロン酸抱合体の $AUC_{0-24,ss}$ 及び尿中排泄量（$Ae_{0-24,ss}$）の代謝物／未変化体比は，それぞれ 0.498 及び 0.869 であった。

薬力学：10 µg（1 日目：男性及び女性，14 日目：男性のみ）及び 30 µg 投与群において，cAMP 濃度がベースラインから一過性に上昇し，プラセボ群との間に統計学的有意差が認められた。これらの群において，cAMP 濃度は投与後 2～3 時間（中央値）に最高値に達した。

10 µg 投与群の投与 1 日目及び 14 日目の女性，並びに 30 µg 投与群の 14 日目の男性において，カリウム濃度がベースライン値から一過性に低下し，プラセボ群との間に統計学的有意差が認められた。これらの群におけるカリウム濃度の最低値は投与後 0.5～1 時間（中央値）に認められた。cAMP 及びカリウム濃度に対する影響とオロダテロールの血漿中濃度（C_{max}）を投与量別に表 5.1:8 に示した。

結論：

オロダテロールを 1 日 1 回吸入投与したとき，血漿中オロダテロール濃度は遅くとも投与 10 日目までに定常状態に達し，$t_{1/2,ss}$ は約 45 時間であった。10 µg 投与群と 30 µg 投与群を比較したときの全身曝露量の増加は用量比を下回っていた。オロダテロールの全身曝露量に男女間差はなかった。$AUC_{0-24,ss}$ に基づいて評価したオロダテロールのグルクロン酸抱合体の $AUC_{0-24,ss}$ は，オロダテロールの $AUC_{0-24,ss}$ の約 50%であったが，尿中排泄量は同程度であった。

オロダテロール及びオロダテロールのグルクロン酸抱合体のいずれについても，累積係数は小さかった。30 µg 投与後の SOM 1522 はほとんど検出されなかった。

10 µg 以上のオロダテロールを投与したとき，β 受容体刺激作用を介した一過性の血漿中 cAMP 濃度上昇及び血中カリウム濃度低下が認められた。カリウム濃度に対する影響は，男性に比べて女性の方が大きいと考えられた。

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

2.1.3 試験 1222.7－健康被験者を対象とした用量漸増単回静脈内投与試験

表題：健康成人男性にオロダテロール 0.5，2.5，5，10，15，20，25 及び 30 µg を単回静脈内投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を評価することを目的とした用量漸増，無作為化，単一施設，単盲検，（用量群内）プラセボ対照試験

参照資料：［CTD 5.3.3.1-4_試験 1222.7］

目的：

健康被験者にオロダテロールを単回静脈内投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を評価すること。

方法：

健康成人男性にオロダテロールを 0.5～25 µg の用量で単回静脈内投与した。各用量群内で，被験者 6 名にオロダテロールを，被験者 2 名にプラセボを投与した。用量 0.5 µg～15 µg では，30 分間静脈内持続投与した。安全性及び薬物動態データの中間解析に基づいて，注入速度を遅くすることにより薬力学的作用が低くなるよう，その後の 20 及び 25 µg における点滴時間を 3 時間に延長した。また，点滴時間の影響を検討するため，既に 30 分間静脈内持続投与により評価した 15 µg 投与について同じ被験者を対象に，3 時間静脈内持続投与として再試験を行った。最初に計画されていた用量 30 µg の投与は，これより低い用量で全身性の薬力学作用が認められたことから本試験では検討しなかった（以下の薬力学の結果を参照）。すべての群において，薬物動態及び薬力学（cAMP 及びカリウム）を評価するため，経時的に血液試料を採取するとともに，静脈内持続投与開始後少なくとも 24 時間にわたり，血圧及び脈拍数を測定し，ECG 検査を実施した。また，静脈内持続投与開始後 96 時間まで，薬物動態評価用の尿試料を採取した。

結果：

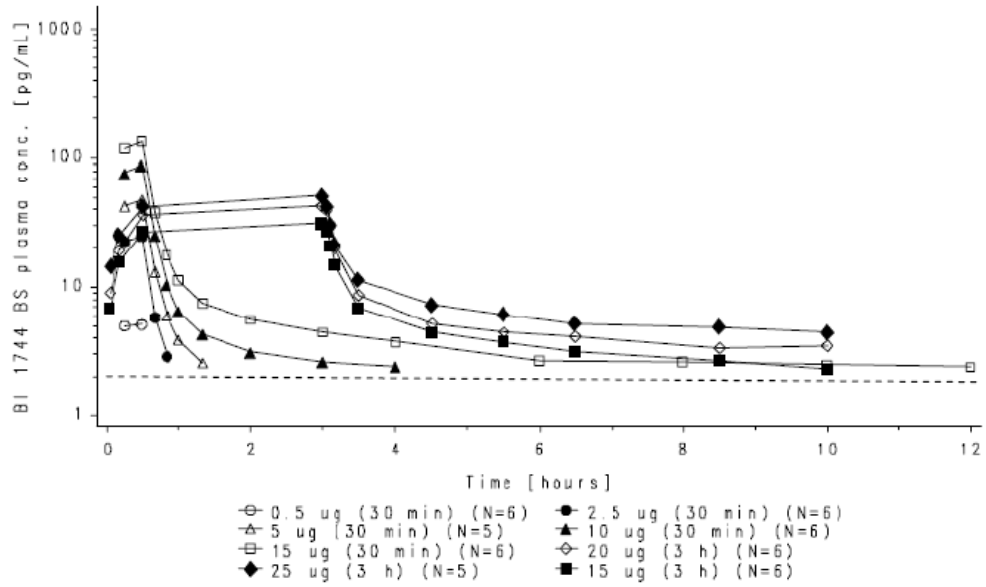
薬物動態：オロダテロール 0.5 µg を 30 分間静脈内持続投与したとき，血漿中オロダテロール濃度は静脈内持続投与終了時までしか定量できなかった。オロダテロール 2.5，5，10 及び 15 µg を 30 分間静脈内持続投与したときには，大部分の被験者において，それぞれ静脈内持続投与開始後 0.833（50 分），1.33（80 分），4 及び 12 時間まで定量可能であった。また，オロダテロール 15，20 及び 25 µg を 3 時間静脈内持続投与したときには，静脈内持続投与開始後 10 時間まで定量可能であった。

オロダテロールを静脈内持続投与したとき，血漿中濃度は投与終了時までに最高血漿濃度に達した。投与終了後，血漿中オロダテロール濃度は多相性の消失を示し，終末相の消失半減期は 16.1 時間であった（図 2.1.3: 1）。定常状態における分布容積（V_{ss}）及び全身クリアランスは，それぞれ 1190 L 及び 1520 mL/min であった。オロダテロールの尿中への排泄は投与後 24 時間までにほぼ完了し，投与量の約 14%が未変化体として 96 時間以内に排泄された。投与量で補正した C_{max} 値（各投与法別）及び $AUC_{0-\infty}$ 値（両投与法併合）について検討した結果，0.5～25 µg のオロダテロールを静脈内投与したとき，ともに用量比例性からの逸脱はないことが示唆された。

最高用量群（25 µg）において，代謝物として，オロダテロールのグルクロン酸抱合体及び SOM 1522 の血漿及び尿中濃度を測定した。オロダテロールのグルクロン酸抱合体の最高血漿中濃度は，投与終了時前後（2.98～3.17 時間）に認められ，未変化体に比べて低値を示した。オロダ

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

テロールのグルクロン酸抱合体の代謝物／未変化体比は，$AUC_{0\text{-}tz}$ で 0.508，$Ae_{0\text{-}24}$ で 0.961 であった。SOM 1522 は，被験者 1 名の尿試料を除いて，ほとんどの被験者の血漿及び尿試料で定量下限未満であった。



引用元：［CTD 5.3.3.1-4_Figure 11.5.2.1.1: 1］

図 2.1.3: 1　オロダテロール 0.5～15 µg 30 分間点滴静脈内持続投与及び 15～25 µg 3 時間点滴静脈内持続投与後のオロダテロールの血漿中濃度（幾何平均値）－時間プロファイル（点線は LLOQ（2.0 pg/mL））

薬力学：用量及び点滴時間に依存したベースラインからの血漿中 cAMP 濃度上昇及び血中カリウム濃度低下が認められた。共分散分析（ANCOVA）によりプラセボ群と比較した結果，5 µg 以上で統計学的に有意な cAMP 濃度の上昇，10 µg 以上でカリウム濃度の低下が認められた。認められた最大変化量と血漿中オロダテロール濃度（C_{max}）を用量群別に表 5.1: 9 に示す。

また，C_{max} と cAMP 濃度とカリウム濃度への影響との関係を図 5.2: 1 及び図 5.2: 2 に示す。

さらに，脈拍数／心拍数，収縮期血圧及び心拍数で補正した QT 間隔（QTcF 間隔）は，用量及び点滴時間に依存してベースライン値から上昇し，拡張期血圧，平均動脈圧（MAP）及び未補正 QT 間隔はベースライン値から低下した。静脈内持続投与終了時（最高血漿中濃度到達時）に認められた作用と全身曝露量データを表 5.1: 10 に示す。

オロダテロール 15 µg の 3 時間静脈内持続投与と 30 分間静脈内持続投与との比較から，上述の薬力学的作用はいずれも，3 時間静脈内持続投与時の方が小さいことが明らかになった。なお，3 時間点滴静脈内投与後の C_{max} は，30 分間点滴静脈内投与後の約 4 分の 1 であった（表 5.1: 9～表 5.1: 10）。

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

結論：

オロダテロールを 0.5～25 μg の用量で静脈内持続投与したときの薬物動態は線形を示した。全身クリアランスは高かったが（1520 mL/min），本薬の消失全体に対する腎クリアランスの寄与はわずかであった（約 14%）。分布容積（V_{ss}）が大きかったことから，オロダテロールが組織に広範に分布することが示唆された。$AUC_{0\text{-}tz}$ に基づいて評価したオロダテロールのグルクロン酸抱合体の全身曝露量は，オロダテロールの全身曝露量の約 50%であったが，尿中排泄量は同程度であった。β_2 刺激薬で認められる典型的な薬理学的全身作用は，オロダテロールを投与したときにも同様に認められ，用量増加とともに増大したが，投与時間の延長及び血漿中オロダテロール濃度が低下するとともに減弱した。

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

2.1.4 試験 1222.19－健康被験者を対象とした用量漸増単回経口投与試験

表題：健康成人男性にオロダテロール 15，30 及び 40 μg を単回経口投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を評価することを目的とした用量漸増，無作為化，単盲検，（用量群内）プラセボ対照試験

参照資料：［CTD 5.3.3.1-6_試験 1222.19］

目的：

オロダテロールを用量漸増単回経口投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を評価すること。

方法：

健康成人男性にオロダテロール 15，30 及び 40 μg を単回経口投与した。各用量群内で，6 名の被験者にオロダテロールを，2 名の被験者にプラセボを投与した。投与後 48 時間まで経時的に薬物動態評価用の血液試料を採取するとともに，投与後 6 時間まで，薬力学（カリウム，cAMP）評価用の血液試料を採取した。また，薬物動態を評価するための尿試料を投与後 48 時間まで採取した。

結果：

薬物動態：オロダテロール 15 μg を経口投与したとき，血漿中にオロダテロールは検出されなかった。一方，30 及び 40 μg 投与群では，最長でそれぞれ投与後 2 及び 4 時間まで血漿中でオロダテロールが定量可能であった。最高血漿中濃度はそれぞれ投与後 1.50 及び 0.875 時間に到達した。C_{max} は，用量 30 μg から 40 μg まで，用量比例的に増加した。オロダテロールの投与量に対する尿中排泄率は 0.5%未満と非常に低かった。

オロダテロールを 15，30 及び 40 μg の投与量で経口投与したとき，それぞれ投与後約 6，8 及び 10 時間まで，血漿中のオロダテロールのグルクロン酸抱合体が定量可能であった。血漿中濃度は投与後 1～2 時間に最高血漿中濃度に達し，用量にほぼ比例して増加した。オロダテロールのグルクロン酸抱合体の C_{max} 及び尿中排泄量（$Ae_{0\text{-}48}$）の代謝物／未変化体比は，30 μg 投与時でそれぞれ 6.34 及び 4.67，40 μg 投与時でそれぞれ 8.34 及び 7.83 であった。

代謝物 SOM 1522 は，3 用量すべてで検討したが，血漿中（1 検体を除く）にも，尿中にも検出されなかった。

薬力学：血中カリウム濃度及び血漿中 cAMP 濃度については，3 用量群いずれにおいても，6 時間の観察期間を通して，プラセボ群との間に統計学的有意差は認められなかった。

結論：

経口投与したオロダテロールは速やかに吸収され（t_{max}：約 1～1.5 時間），大部分がグルクロン酸抱合体に代謝された。用量比例性に関する評価に利用可能なデータは限られていたものの，C_{max} の比較から，用量 15～30 μg の範囲で，オロダテロール及びオロダテロールのグルクロン酸抱合体の全身曝露量が用量に比例して増加することが示唆された。検討したいずれの用量においても，血中カリウム濃度及び血漿中 cAMP 濃度に対する影響は認められなかった。

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

2.1.5 試験 1222.9－健康被験者を対象とした静脈内及び経口投与によるヒト ADME 試験

表題：[^{14}C]オロダテロール 20 μg を 3 時間静脈内持続投与及び 40 μg 経口投与したときの代謝及び薬物動態の評価

参照資料：1222.9（［CTD 5.3.3.1-5_試験 1222.9］，代謝物分析報告書：［CTD 5.3.2.2-9_U[redacted]-1129］）

目的：

主要目的は，健康成人男性に[^{14}C]オロダテロールを静脈内持続投与及び経口投与したときの，未変化体，代謝物であるオロダテロールのグルクロン酸抱合体及び総放射能のマスバランス，排泄経路及び代謝を含む薬物動態を評価すること。副次的目的は，健康成人男性に[^{14}C]オロダテロールを静脈内持続投与及び経口投与したときの安全性及び忍容性を評価することであった。

方法：

健康成人男性 5 名に[^{14}C]オロダテロール 20 μg（0.096 MBq）3 時間点滴静脈内投与及び，健康成人男性 6 名に[^{14}C]オロダテロール 40 μg（0.192 MBq）を内服液として単回経口投与した。オロダテロール，オロダテロールのグルクロン酸抱合体及び総放射能濃度を測定するため，投与後 96 時間まで経時的に薬物動態評価用の血液試料を採取した。また，投与後 216 時間まで尿及び糞試料を採取し，総放射能並びに（尿のみ）オロダテロール及びオロダテロールのグルクロン酸抱合体濃度を測定した。代謝物プロファイリング及び構造同定のため，経口投与後 1，2 及び 4 時間，並びに 3 時間静脈内持続投与終了後 10 分，1 及び 3 時間（すなわち，静脈内持続投与開始後 3.17，4 及び 6 時間）に追加の血液試料を採取した。投与群内で個々の血液試料を時点ごとにプールした後，代謝物を分析した。また，尿試料は投与後 72 時間まで，群及び試料採取期間ごとにプールし，糞試料については，静脈内投与の場合は投与後 216 時間，経口投与の場合は投与後 168 時間まで，試料採取期間ごとにプールして代謝物の分析を行った。

結果：

薬物動態：オロダテロールを静脈内持続投与したとき，血漿中オロダテロール濃度は投与終了時に最高血漿中濃度（C_{max}）に到達した後，多相性の消失を示し，終末消失半減期は 22.1 時間であった。定常状態における分布容積（V_{ss}）は 1110 L，全身クリアランスは 872 mL/min であった。オロダテロールの投与量に対する尿中排泄率（fe_{0-tz}）は 18.9%であった。投与開始 0.5 時間以降，血漿中にオロダテロールのグルクロン酸抱合体が検出され，静脈内持続投与終了時に最高血漿中濃度に到達した。オロダテロールのグルクロン酸抱合体は，未変化体と並行して消失すると考えられた。オロダテロールのグルクロン酸抱合体の $AUC_{0-\infty}$の代謝物／未変化体比は，0.206 であった。

オロダテロールを経口投与したとき，血漿中オロダテロール濃度は投与後 1 時間に最高血漿中濃度（C_{max}）に到達した。血漿中濃度は低く，最長でも投与後 4 時間までしか定量できなかった。オロダテロールのグルクロン酸抱合体の血漿中濃度は，投与後 0.5 時間以降に定量可能となり，投与後 2 時間前後に最高血漿中濃度に到達し，オロダテロールのグルクロン酸抱合体の C_{max} は，未変化体に比べて大きな遅れはなかった。オロダテロールのグルクロン酸抱合体の代謝物／未変化体比は，C_{max} で 6.48，AUC_{0-tz} で 18.3 であった。

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

経口投与後と静脈内投与後との間で，$AUC_{0\text{-}tz,norm}$ の幾何平均値を比較することにより，[^{14}C]オロダテロールを経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ（F）を算出した結果，1%未満であると推定された。

排泄及びマスバランス：[^{14}C]オロダテロールを静脈内投与したとき，投与した総放射能の 38%（算術平均値）が尿中に，53%（算術平均値）が糞中に回収された。投与量の 90%以上が投与後 6 日間以内に排泄された。

経口投与したときの総放射能の尿中排泄率は 9%（算術平均値）であり，大部分（84%，算術平均値）が糞中に排泄された。投与量の 90%以上が投与後 5 日以内に排泄された。

代謝：[^{14}C]オロダテロールを静脈内及び経口投与したときいずれも，オロダテロールのグルクロン酸抱合体である CD 992 及び M565(2)，オロダテロールのメトキシ部分の酸化的脱メチル化によって生成する SOM 1522，SOM 1522 のグルクロン酸抱合体である CD 10915 及び CD 11249，並びに SOM 1522 の硫酸抱合体である CD 12656 の 6 種類の代謝物が同定された。これらの代謝物の構造を図 3.2.2: 1 に示す。

静脈内投与したときの血漿及び尿中の主要放射能成分は未変化体であり，次いで CD 992 及び CD 10915 であった。また，経口投与したときの血漿及び尿中の主要放射能成分は CD 992 であり，次いで CD 10915 が認められた（表 3.2.2: 1 及び表 2.1.5: 1）。糞中には，いずれの投与経路についても，放射能のほぼすべてが未変化体及び SOM 1522 として存在し，グルクロン酸抱合体は認められなかった。これは，腸内細菌叢によって酵素的に分解されたためであると考えられる。

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

表 2.1.5: 1 健康成人男性に[^{14}C]オロダテロール 20 µg 単回静脈内及び 40 µg 単回経口投与後の尿及び糞中代謝物パターン（算術平均値）

代謝物	静脈内投与 投与量：20 µg 尿 0～72 h 対投与量%	糞 0～216 h	尿+糞	経口投与 投与量：40 µg 尿 0～72 h	糞 0～168 h	尿+糞
オロダテロール（BI 1744）	19.1	23.5	42.6	0.7	59.7	60.3
CD 992	9.8	n.d.	9.8	3.7	n.d.	3.7
M565(2)	n.d.	n.d.	n.d.	0.2	n.d.	0.2
SOM 1522	0.2	28.4	28.7	0.1	24.0	24.1
CD 10915	5.5	n.d.	5.5	1.9	n.d.	1.9
CD 11249	1.5	n.d.	1.5	0.7	n.d.	0.7
CD 12656	1.6	1.0	2.6	1.2	0.6	1.8
非抽出性代謝物	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
その他 a)	0.6	n.d.	0.6	0.6	n.d.	0.6
合計	38.4 b)	52.9 b)	91.3	9.1 c)	84.3 c)	93.4

a）構造不明，投与量に占める個々の割合は 0.5%未満。
b）5 名
c）6 名
n.d.：検出せず
引用元：［CTD 5.3.2.2-9_Summary table 1］

結論：

オロダテロールを静脈内投与したときの未変化体及び代謝物の体内からの消失には，尿中排泄と胆汁中排泄の両方が寄与していた。主代謝物はオロダテロールのグルクロン酸抱合体である CD 992 及び SOM 1522 のグルクロン酸抱合体である CD 10915 であった。薬物由来物質の尿中排泄量に基づき算出した，経口投与時のオロダテロールの吸収率は少なくとも 9%であると推定された。しかし，経口投与後に糞中に回収された薬物由来物質の一部は，吸収された後，胆汁を介して排泄されたものである可能性がある。経口投与後の尿中排泄と胆汁排泄の相対的寄与が静脈内投与後と同様（尿中排泄 38%，胆汁排泄 53%，すなわち，比率 1：1.4）であると仮定したとき，経口投与したときの胆汁中に排泄される放射能は約 13%と推定される。したがって，経口投与量の約 22%が吸収されたと考えられる。しかし，オロダテロールは初回通過効果を受けやすいため，経口投与時の絶対バイオアベイラビリティは 1%未満と非常に低かった。

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

2.2 COPD 患者での薬物動態及び薬力学

2.2.1 試験 1222.3－COPD 患者を対象とした単回投与試験

表題：COPD 患者にオロダテロール 2，5，10 及び 20 μg 単回吸入投与したときの有効性及び安全性を評価する無作為化，二重盲検，プラセボ対照，5 期クロスオーバー試験及びこれに続くオロダテロール 40 μg の単回吸入投与，非盲検試験

参照資料：［CTD 5.3.5.1-1_試験 1222.3］

及び

表題:COPD 患者にオロダテロール 40 μg 単回吸入投与したときの 2 種類の代謝物（SOM 1522 BS 及びオロダテロールのグルクロン酸抱合体）の薬物動態解析－試験 1222.3 の継続試験（1222.9003）で得られた薬物動態データの解析

参照資料：［CTD 5.3.5.1-2_試験 1222.9003］

目的：

COPD 患者にオロダテロールを単回吸入投与したときの有効性，安全性及び薬物動態を検討すること。

方法：

試験 1222.3 の主要部分では，COPD 患者 36 名にオロダテロール 2，5，10，20 μg 及びプラセボを無作為割付けされた順番で単回吸入投与した。継続試験では，患者 14 名に追加でオロダテロール 40 μg を投与した。この試験は，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，5 期クロスオーバー試験及びこれに続く非盲検 1 期継続試験であった。各投与期において，主試験の患者の一部 18 名及び継続試験の患者全員 14 名から薬物動態評価用の血液試料を 4 時間（主試験）又は 24 時間（継続試験）にわたり採取するとともに，投与 24 時間後まで尿試料を採取した。さらに，全員からカリウム濃度測定用の血液試料を投与 4 時間後（主試験）又は 8 時間後（継続試験）まで採取した。また，投与 24 時間後まで，経時的に ECG 及びバイタルサインの測定を行った。

結果：

薬物動態： 2 μg を吸入投与したとき，大部分の試料で血漿中オロダテロール濃度は定量下限（2 pg/mL）未満であった。5 μg 及び 10 μg 投与時では，少なくとも患者の 3 分の 1 で測定に十分な血漿中濃度が得られ，限られた薬物動態パラメータであるが算出可能となり，20 μg 及び 40 μg 投与時には，試料採取期間全体を通して，血漿中オロダテロール濃度が定量可能であった。血漿中濃度は吸入投与後約 10 分に最高値に達した。$AUC_{0\text{-}1,norm}$ 及び $C_{max,norm}$ 並びに尿中排泄データから，用量範囲 2～40 μg でオロダテロールの全身曝露量が用量に比例して増加することが示された。

40 μg 投与群において，オロダテロールの代謝物 SOM 1522 及びオロダテロールのグルクロン酸抱合体の血漿中及び尿中濃度を測定した。SOM 1522 は患者 14 名中，血漿中では患者 1 名のみの吸入投与後 10 及び 20 分の試料，並びに尿では 7 名で検出された。定量可能であった患者の SOM 1522 の投与後 24 時間の尿中排泄量（$Ae_{0\text{-}24}$）の代謝物／未変化体比は 0.239～0.785 の範囲であった。

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

オロダテロールのグルクロン酸抱合体の血漿中濃度は，吸入投与後約 2 時間で最高血漿中濃度に到達した。オロダテロールのグルクロン酸抱合体の $AUC_{0-\infty}$及び Ae_{0-24} の代謝物／未変化体比はそれぞれ，0.374（gCV 62.2%）及び 0.725（gCV 37.6%）であった。

薬力学 : オロダテロールを経口投与したときのカリウム濃度低下に関して，40 µg 投与群とプラセボ群との間のみに統計学的有意差が認められた［CTD 5.3.5.1-1_表 15.3.2: 9］。この群でのカリウム濃度は，ベースラインの 4.65 mmol/L から，投与後 1 時間の最低値 4.07 mmol/L に低下した。その他の全身性薬力学的パラメータ（血圧，心拍数及び ECG）にオロダテロール投与による影響は認められなかった。

結論：

COPD 患者にオロダテロールを単回吸入投与したときの全身曝露量は，2～40 µg の用量範囲で用量にほぼ比例して増加した。代謝物 SOM 1522 の血漿中濃度は，オロダテロール 40 µg 投与後でも非常に低く，定量下限（10 pg/mL）付近又は定量下限未満であった。$AUC_{0-\infty}$によって評価したオロダテロールのグルクロン酸抱合体の全身曝露量は，オロダテロールの全身曝露量の約 40%であったが，投与後 24 時間以内に尿中に排泄されたオロダテロールのグルクロン酸抱合体の排泄量はオロダテロールの約 70%であった。

血中カリウム濃度では，最高投与量であった 40 µg 投与群のみで，わずかではあるが統計学的に有意な低下が認められた。他の全身性薬力学パラメータでは，検討したいずれの用量においても影響は認められなかった。

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

2.2.2 試験 1222.5－ COPD 患者を対象とした 4 週間投与用量設定試験

表題：COPD 患者にオロダテロール 2，5，10 又は 20 μg を 1 日 1 回 4 週間反復吸入投与したときの有効性及び安全性を評価する無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験

参照資料：［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5］

目的：

COPD 患者にオロダテロール吸入液を 1 日 1 回 4 週間投与することにより至適用量を明らかにすること。

方法：

COPD 患者を対象に，オロダテロール（2，5，10，20 μg）又はプラセボを 1 日 1 回 4 週間投与した（各群 79～86 名）。この試験は，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であった。投与 1 及び 29 日目（投与 4 週）のそれぞれ吸入投与 3 及び 6 時間後まで，経時的に薬物動態評価用の血液試料を採取するとともに，吸入投与後 3 時間まで尿試料を採取した。また，投与 8 及び 15 日目の吸入前及び吸入後 10 分に，定常状態に達しているかどうかを確認するため，追加の薬物動態評価用血液試料を採取した。投与 1，8，15 及び 29 日目の吸入 1 及び 3 時間後には，カリウム濃度測定用の血液試料を採取した。さらに，投与 1，8，15 及び 29 日目において，吸入 3 時間後まで，経時的に ECG 及びバイタルサインの測定を行った。

結果：

薬物動態：2 μg 投与群では，大部分の試料で血漿中オロダテロール濃度は定量下限（2 pg/mL）未満であった。5 μg 投与群では，投与後 20 分（1 日目）及び 40 分（29 日目）まで，少なくとも患者の 3 分の 1 において血漿中濃度が定量可能であり，10 及び 20 μg 投与群では，試料採取期間全体，すなわち，吸入後 3 時間（1 日目）及び 6 時間（29 日目）にわたり血漿中濃度が定量可能であった。単回投与後及び定常状態において，血漿中オロダテロール濃度は投与後 10～12 分に最高血漿中濃度に到達し，8 日目までに定常状態に達することが明らかになった。オロダテロールの C_{max} に基づく累積係数は 1.12～1.34，AUC_{0-3} に基づく累積係数は 1.37 であった。オロダテロールの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-1,ss}$ は，2～20 μg の用量範囲内で用量に比例して増加した。

単回投与後及び定常状態において，オロダテロールのグルクロン酸抱合体の血漿中濃度は投与後 3 時間に最高血漿中濃度に到達した。オロダテロール同様，オロダテロールのグルクロン酸抱合体の血漿中濃度も 8 日目までに定常状態に達し，C_{max} に基づく累積係数は 1.04～1.13 であった。オロダテロールのグルクロン酸抱合体の代謝物／未変化体比は，$AUC_{0-6,ss}$ で 0.592～0.697 であった。代謝物 SOM 1522 は 2 検体の血漿試料を除くすべての試料で定量下限（LLOQ：10 pg/mL）未満であった。

薬力学：プラセボ群と比較して，オロダテロール 20 μg 投与群のみにおいて，投与 1 及び 8 日目の吸入後にカリウム濃度が統計学的に有意に低下したが，投与 15 及び 29 日目には有意な低下は認められなかった［CTD 5.3.5.1-3_表 15.3.3: 5］。心拍数の平均値に関して，プラセボ群（ベースラインから最大 3.60 bpm の増加）と比較して，オロダテロール 20 μg 投与群（ベースラインから最大 6.17 bpm の増加）で軽微な増加が認められた［CTD 5.3.5.1-3_表 15.3.4.2.1: 1］。

結論：

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

COPD 患者にオロダテロールを 1 日 1 回反復吸入投与したとき，オロダテロール及びオロダテロールのグルクロン酸抱合体の血漿中濃度は，投与 8 日目までに定常状態に達した。オロダテロール及びオロダテロールのグルクロン酸抱合体の累積はわずかで，同程度であった。オロダテロールの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0\text{-}1,ss}$ は，2～20 μg の用量範囲内で用量に比例して増加した。

最高用量群（20 μg）において，一部の投与日でカリウム及び心拍数に対する軽微な影響が認められたことから，COPD 患者にオロダテロールを吸入投与したとき，20 μg で薬力学活性の閾値に達することが示唆された。

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

2.2.3 試験 1222.26－COPD 患者を対象とした 3 週間投与用法・用量検討試験

表題：COPD 患者にオロダテロールを 1 日 1 回 5 μg，10 μg 又は 1 日 2 回（1 回 2 μg の 2 回及び 1 回 5 μg の 2 回）で 3 週間吸入投与したときの FEV_1 の 24 時間にわたる経時推移を明らかにすることを目的とした無作為化，二重盲検，4 期クロスオーバー試験

参照資料：［CTD 5.3.5.4-4_試験 1222.26］

目的：

主要目的は，オロダテロールを 1 日 1 回（5 μg，10 μg）又は 1 日 2 回（1 回投与量 2 μg，5 μg）投与で 3 週間投与したときの FEV_1 の 24 時間にわたる経時推移を明らかにすることであった。

方法：

患者 47 名に対して，2 μg を 1 日 2 回，5 μg を 1 日 2 回，5 μg を 1 日 1 回又は 10 μg を 1 日 1 回 3 週間投与した。この試験は，COPD 患者を対象とした多施設共同，無作為化，二重盲検，4 期クロスオーバー試験であった。各投与期間の最終日の吸入前及び朝の吸入後 10 分に薬物動態評価用の血液試料を採取した。また，朝の吸入後 0～12 時間及び 12～24 時間（1 日 2 回投与時は夕の吸入後 0～12 時間）に薬物動態評価用の尿試料を採取した。

結果：

薬物動態：オロダテロール 1 回 2 μg の 1 日 2 回投与及び 1 回 5 μg の 1 日 1 回投与後の定常状態時のトラフ血漿中濃度は，ほとんどの場合，定量下限（2 pg/mL）未満であった。一方，オロダテロール 1 回 5 μg の 1 日 2 回投与及び 1 回 10 μg の 1 日 1 回投与時には，少なくとも患者の 3 分の 1 でトラフ血漿中濃度が定量可能であり，両投与間で同程度であった（$C_{pre,ss}$：それぞれ 2.92 pg/mL 及び 2.97 pg/mL）。オロダテロール 2 μg 1 日 2 回投与後 10 分の血漿中濃度（$C_{0\ 167,ss}$）は，ほとんどの場合，定量下限未満であった。

5 μg 1 日 1 回，5 μg 1 日 2 回及び 10 μg 1 日 1 回投与時の $C_{0\ 167,ss}$ はそれぞれ，3.52，4.28 及び 5.78 pg/mL であった。投与間隔内の尿中排泄率はすべての投与群で同程度であり（3.27～3.61%），これらの用量での薬物動態の線形性が確認された。

結論：

オロダテロールの 1 日当たりの全身曝露量は用量に比例し，また，1 日 1 回投与又は 1 日 2 回投与との間で全身曝露量は同等であった。

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

2.2.4 試験 1222.11～14－COPD 患者を対象とした 48 週間投与試験

表題： COPD 患者にオロダテロール 5 µg 及び 10 µg を 1 日 1 回 48 週間吸入投与したときの有効性及び安全性を評価する無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験

参照資料：［CTD 5.3.5.1-5_試験 1222.11］，［CTD 5.3.5.1-6_試験 1222.12］

及び

表題： COPD 患者にオロダテロール 5 µg 及び 10 µg を 1 日 1 回 48 週間吸入投与及びホルモテロール 12 µg を 1 日 2 回 48 週間吸入投与したときの有効性及び安全性を評価することを目的とした無作為化，二重盲検，ダブルダミー，プラセボ対照，並行群間比較試験

参照資料：［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13］，［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14］

目的：

これらの試験の主要目的は，COPD 患者にオロダテロール（5 µg 及び 10 µg）を 1 日 1 回投与したときの長期的有効性及び安全性を評価することであった。

方法：

207～235 名の COPD 患者にプラセボ，オロダテロール 5 µg 又はオロダテロール 10 µg を 1 日 1 回，若しくは（試験 1222.13 及び試験 1222.14 のみ）ホルモテロール 12 µg を 1 日 2 回，48 週間投与した。多施設共同，無作為化，二重盲検，（試験 1222.13 及び試験 1222.14 : ダブルダミー），プラセボ対照，並行群間比較試験として計画された。初回投与前及び投与 43，85，127 日目の吸入後 10 分（すなわち，t_{max} 付近）に薬物動態評価用の血液試料を採取した。さらに，投与 43 及び 85 日目の投与後 1 及び 3 時間にカリウム濃度測定用の追加血液試料を採取した。4 試験それぞれについて，PK，PD 及び PK／PD 解析を実施するとともに，2 試験ずつを併合した解析も実施した［CTD 5.3.5.3-1_試験 1222.9992］，［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993］。

また，4 試験すべてのデータを併合して，カリウム濃度と投与量との関係，並びにカリウム濃度と血漿中オロダテロール濃度との関係に関する追加解析も実施した（SCS 補遺［CTD 5.3.5.3-5_U10-3689］）。上述したすべての解析結果をまとめて以下で概説する。

結果：

薬物動態 : 吸入後 10 分の血漿中オロダテロール濃度（$C_{0\,167,ss}$）は，投与 43，85 及び 127 日目，すなわち，治験薬の投与 6，12 及び 18 週後で同程度の値であり（表 5.1: 2），COPD 患者の 4 週間吸入投与試験での $C_{max,ss}$ と同程度であった（試験 1222.5）。アジア人における $C_{0\,167,ss}$ は白人に比べて約 1.2 倍高かった（試験 1222.9992，試験 1222.9993）。その他の人種（黒人／アフリカ系アメリカ人，ハワイ人／太平洋諸島系住民，アメリカ先住民／アラスカ先住民）については，これらの部分群の患者数が少なかったため，適切に比較することはできなかった。

薬力学:投与 43 及び 85 日目の吸入 1 及び 3 時間後におけるカリウム濃度について, Mixed Model Repeated Measurements（MMRM）モデルを用いて，オロダテロール投与群とプラセボ投与群との間で比較した。その結果，血中カリウム濃度に対するオロダテロール投与量の関連性は認められなかった（表 5.1: 12）。

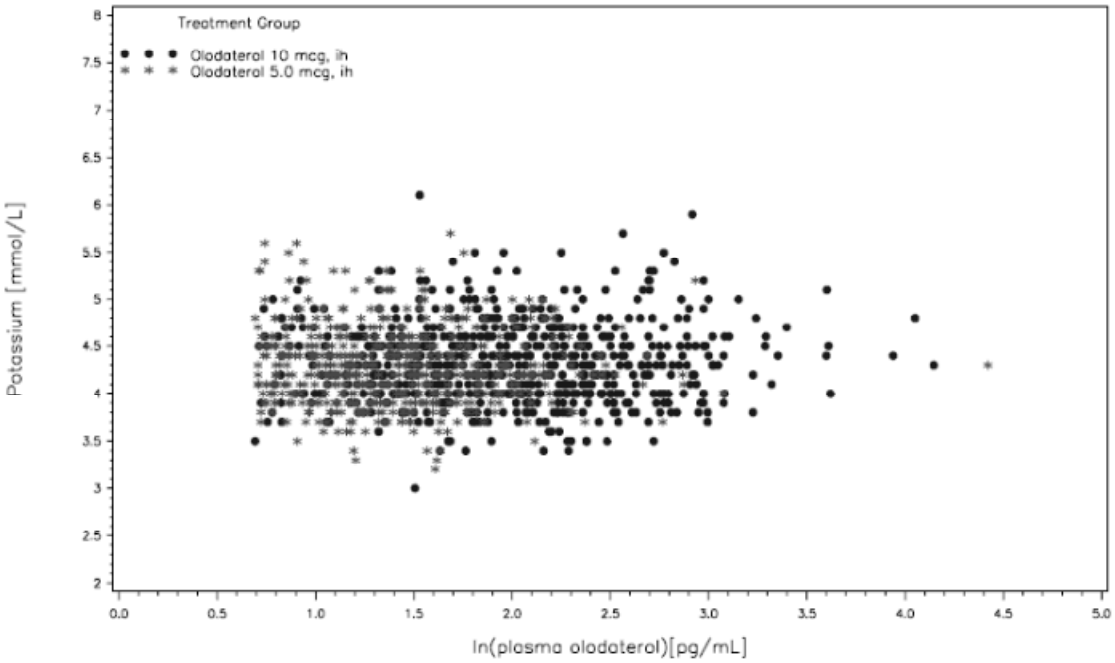
この結果と一致して，同じ MMRM モデルを用いた統計解析において，血漿中オロダテロール濃度（$C_{0\,167,ss}$）とカリウム濃度（投与後 1 及び 3 時間値）の間にも関連性は認められなかった（表

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

5.1: 13）。投与 43 日目の吸入 3 時間後におけるカリウム濃度と $C_{0\ 167,ss}$ の関係をプロットして図 2.2.4: 1 に示す。

結論：

COPD 患者にオロダテロール 5 µg 又は 10 µg で長期間吸入投与した際に，血中カリウム濃度に対する有意な影響は認められなかった。アジア人におけるオロダテロールの全身曝露量は白人に比べてわずかに高かった。



引用元：SCS 補遺［CTD 5.3.5.3-5_Figure 1.3］

図 2.2.4: 1　　43 日目の投与後 3 時間におけるカリウム濃度と血漿中オロダテロール濃度（$C_{0.167,ss}$）との関係

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

2.3 日本人における薬物動態及び薬力学

2.3.1 試験 1222.21－日本人健康被験者を対象とした用量漸増 14 日間反復吸入投与試験

表題：日本人健康成人男性にオロダテロール 5，10 及び 20 μg を 14 日間反復吸入投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を評価することを目的とした用量漸増，無作為化，二重盲検，（用量群内）プラセボ対照試験

参照資料：［CTD 5.3.3.1-7_試験 1222.21］

目的：

日本人健康成人男性にオロダテロールを投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を評価すること。

方法：

日本人健康成人男性にオロダテロール 5，10 及び 20 μg を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与した。この試験は，無作為化，単一施設，二重盲検，プラセボ対照試験であった。各用量群内で，被験者 9 名にオロダテロールを，被験者 3 名にプラセボを投与した。投与前から 1 日目の吸入投与後 24 時間及び 14 日目の吸入投与後 96 時間まで，経時的に薬物動態評価用の血液及び尿試料を採取した。

さらに，定常状態に達しているかを確認するため，投与 2，4，6，8，10 及び 12 日目の吸入前に，薬物動態評価用血液試料を採取した。また，投与 1 及び 14 日目の吸入後 1，2 及び 4 時間に，カリウム濃度を測定するための血液試料も採取した。

結果：

薬物動態：単回投与後及び定常状態において，血漿中オロダテロール濃度は吸入投与後 10～30 分に最高血漿中濃度に到達した。オロダテロールの C_{max} に基づく累積係数は 1.2～1.3，AUC_{0-1} に基づく累積係数は 1.3～1.5 であった。単回投与後及び定常状態におけるオロダテロールの C_{max} 及び AUC は，検討した用量範囲内で用量に比例して増加した。定常状態における終末相半減期は 35.6 時間であった。24 時間の投与間隔内のオロダテロールの投与量に対する尿中排泄率は，単回投与後で約 4～5%，定常状態で約 7～10%であった。

オロダテロールのグルクロン酸抱合体の血漿中濃度は，吸入投与後 1～4 時間に最高血漿中濃度に達した。C_{max} 及び AUC_{0-1} 値に基づく累積係数は，1.4～2.7 の範囲であった。24 時間の投与間隔内のオロダテロールのグルクロン酸抱合体の投与量に対する尿中排泄率は，単回投与後で約 1～2%，定常状態で約 2～3%であった。

20 μg 投与群において，$AUC_{0-24,ss}$ 及び尿中排泄量（$Ae_{0-24,ss}$）のオロダテロールのグルクロン酸抱合体の代謝物／未変化体比は，それぞれ 0.481 及び 0.408 であった。オロダテロール及びオロダテロールのグルクロン酸抱合体のいずれについても，8 日目（すなわち初回投与 7 日後）までに定常状態に達した。

少数の被験者の少数試料を除いて，血漿及び尿中に SOM 1522 は検出されなかった。

薬力学：1 日目における血中カリウム濃度の変化は，5，10 及び 20 μg 投与群それぞれで-0.24，-0.32 及び-0.33 mmol/L であり，低下傾向が認められたが，これらの変化にプラセボ群（-0.20 mmol/L）

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

と統計学的有意差は認められなかった。3 種類の投与群を通して，14 日目におけるカリウム濃度の変化（-0.15，-0.18，-0.19 mmol/L）は，プラセボ群（-0.19 mmol/L）と同程度であった。

結論：

日本人健康被験者で認められたオロダテロールの薬物動態特性（最高血漿中濃度到達時間，多相性の薬物動態，比較的長い終末相半減期，低い累積係数及び低い尿中排泄率）は，日本人以外の健康被験者と同様であった（試験 1222.1_2.1.1 項）及び 1222.2_2.1.2 項）。しかし，日本人健康被験者での全身曝露量は，白人に比べて高い傾向を示した（3.4.2 項）。血中カリウム濃度の軽度な低下に関して，オロダテロール投与群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

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

2.3.2 試験 1222.22－日本人 COPD 患者を対象とした 4 週間用量設定試験

表題：日本人 COPD 患者にオロダテロール 2，5 及び 10 µg を 1 日 1 回 4 週間反復吸入投与したときの有効性及び安全性を評価する無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験

参照資料：［CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22］

目的：

日本人 COPD 患者にオロダテロール 1 日 1 回 4 週間投与したときの至適用量を明らかにすること。

方法：

日本人 COPD 患者を対象に，オロダテロール（2，5，10 µg）又はプラセボを 1 日 1 回 4 週間吸入投与した（各群 79～86 名）。この無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験では，投与 1 及び 29 日目（投与 4 週）の吸入投与後 3 時間まで，経時的に薬物動態評価用の血液試料を採取した。また，投与 1，8 及び 15 日目の吸入前及び吸入後 3 時間，並びに 29 日目の吸入前，吸入後 1 及び 3 時間に，カリウム濃度測定用の血液試料を採取した。さらに，投与 1，8，15 及び 29 日目において，吸入後 3 時間まで経時的にバイタルサインを測定するとともに，投与 1，8，15，29 日目の吸入前，並びに投与 1 及び 29 日目の吸入後 10 分及び 3 時間に ECG 測定を実施した。

結果：

薬物動態：2 µg 投与群では，大部分の試料で血漿中オロダテロール濃度は定量下限（2.0 pg/mL）未満であった。5 µg 投与群では，少なくとも患者の 3 分の 1 において，吸入後 1 時間（1 日目）及び 3 時間（29 日目）まで血漿中濃度が定量可能であり，10 µg 投与群では，少なくとも患者の 3 分の 1 において，投与 1 及び 29 日目の吸入後 3 時間まで，血漿中濃度が定量可能であった。単回投与後及び定常状態において，血漿中オロダテロール濃度は吸入後約 20 分に最高血漿中濃度に達した。オロダテロールの C_{max} に基づく累積係数は 1.59～1.60，AUC_{0-1} に基づく累積係数は 1.69～1.77 であった。用量で補正したパラメータを視覚的に評価した結果［CTD 5.3.5.1-4_図 11.5.2: 2～5］，単回投与後及び定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-1} は，検討した 2～10 µg の用量範囲内で用量に比例して増加した。

薬力学：いずれのオロダテロール投与群においても，カリウム濃度のベースラインからの低下にプラセボ群との間で統計学的有意差は認められず，QT／QTc 間隔，脈拍数，収縮期及び拡張期血圧に用量依存的な変化は認められなかった。

結論：

日本人 COPD 患者における単回投与後及び定常状態のオロダテロールの全身曝露量（$AUC_{,ss,norm}$ 及び $C_{max,ss,norm}$）は，日本人患者以外の集団と比べて 1.3～1.8 倍高い傾向を示した（表 5.1: 15）。しかし，日本人 COPD 患者において，用量 10 µg までの吸入投与で，明白な全身性の薬力学的作用は認められなかった。

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

2.4 特別な集団における薬物動態及び薬力学

2.4.1 試験 1222.20－肝機能障害患者を対象とした試験

表題：肝機能が正常な被験者にオロダテロールを 30 µg 単回吸入投与した際と，軽度及び中等度肝機能障害患者（Child Pugh 分類 A 及び B）にオロダテロールを 20 µg 単回吸入投与した際の薬物動態，安全性及び忍容性を比較することを目的とした第 I 相，単一施設，非盲検，並行群間比較試験

参照資料：［CTD 5.3.3.3-1_試験 1222.20］

目的：

オロダテロールを単回吸入投与したときの薬物動態，安全性及び薬力学的パラメータに対する軽度及び中等度の肝機能障害の影響について，肝機能が正常な対照群と比較して検討すること。

方法：

軽度肝機能障害患者（Child Pugh スコア 5～6）8 名，中等度肝機能障害患者（Child Pugh スコア 7～9）8 名及び肝機能が正常な健康被験者（対照群）16 名に対して，オロダテロールを単回吸入投与した。本試験は，単一施設，非盲検，並行群間比較試験であった。性別，年齢及び体重に関して，対照群の被験者と肝機能障害患者との間で同様であった。投与量は，肝機能障害患者で 20 µg，対照群で 30 µg とした。

投与前に，オロダテロールの血漿蛋白結合率を測定するための血液試料を採取した。また，オロダテロール及び SOM 1522 濃度を測定するため，吸入投与後 72 時間まで経時的に血漿及び尿試料を採取した。

結果：

薬物動態：肝機能障害患者と健康被験者との間での全身曝露量の統計学的比較を，$C_{max,norm}$ 及び $AUC_{0-4,norm}$ に基づき，分散分析（ANOVA）を用いて実施した。また，オロダテロールの投与量に対する尿中排泄率（fe_{0-tz}）について評価した。肝機能障害患者及び健康被験者における $C_{max,norm}$，$AUC_{0-4,norm}$ 及び fe_{0-tz} の調整済み幾何平均値の比及び 90%信頼区間を表 2.4.1: 1 に示す。調整済み幾何平均値の比が 82～112%であったことから，軽度又は中等度肝機能障害患者におけるオロダテロールの全身曝露量及び尿中未変化体排泄率は，健康被験者と同程度であると考えられた。

代謝物 SOM 1522 は，3 群のいずれの被験者の血漿中でも検出されず，尿中でもほとんど検出されなかった。

オロダテロールの血漿蛋白結合率に関して，肝機能障害患者と肝機能が正常な被験者との間に差は認められなかった［CTD 5.3.2.1-3_U[redacted]-1883］。

結論：

肝機能が正常である場合と比較して，軽度及び中等度の肝機能障害がオロダテロールの全身曝露量に有意な変化を及ぼすことはなかった。

肝機能障害患者において，薬理活性を有する唯一の代謝物 SOM 1522 の全身曝露量が顕著に増加することを示す徴候は認められなかった。

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

表 2.4.1: 1　　オロダテロールの薬物動態パラメータの肝障害患者と健康被験者との群間比較

パラメータ	LIP N	LIP 調整済み幾何平均値	HV N	HV 調整済み幾何平均値	LIP/HV 比（%）	両側 90%信頼区間 下限（%）	両側 90%信頼区間 上限（%）
軽度肝機能障害							
$C_{max,norm}$［pg/mL/μg］	8	0.439	15	0.391	112.2	83.6	150.7
$AUC_{0-4,norm}$［pg·h/mL/μg］	8	0.802	15	0.829	96.7	74.6	125.3
fe_{0-tz}［%］	8	3.31	16	3.61	91.8	56.9	148.1
中等度肝機能障害							
$C_{max,norm}$［pg/mL/μg］	7	0.387	15	0.391	99.0	72.7	134.7
$AUC_{0-4,norm}$［pg·h/mL/μg］	6	0.871	15	0.829	105.1	79.0	140.0
fe_{0-tz}［%］	7	2.95	16	3.61	81.8	49.6	135.0

LIP：肝機能障害患者，HV：健康被験者
性別，年齢及び体重に関して，HV と LIP との間で同様であった。
引用元：［CTD 5.3.3.3-1_Table 11.5.2.1.4: 1］

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

2.4.2 試験 1222.35－腎機能障害患者を対象とした試験

表題：高度腎機能障害患者及び腎機能が正常な被験者にオロダテロール 30 µg を単回吸入投与した際の薬物動態，安全性及び忍容性を比較評価することを目的とした第 I 相，単一施設，非盲検，並行群間比較試験

参照資料：［CTD 5.3.3.3-2_試験 1222.35］

目的：

オロダテロール 30 µg 吸入投与の薬物動態，安全性及び選択薬力学的パラメータに対する高度腎機能障害の影響について評価すること。

方法：

この単一施設，非盲検，並行群間比較試験では，高度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 18.6～29.8 mL/min）8 名及び腎機能が正常な健康被験者（クレアチニンクリアランス 81.2～117 mL/min，対照群）14 名に対して，オロダテロール 30 µg を単回吸入投与した。性別，年齢及び体重に関して，対照群の被験者と腎機能障害患者との間で同様であった。投与前に，オロダテロールの血漿蛋白結合率を測定するための血液試料を採取した。また，オロダテロール及び SOM 1522 濃度を測定するため，吸入投与後 72 時間まで経時的に血漿及び尿試料を採取した。

結果：

薬物動態：高度腎機能障害患者と健康被験者との間での全身曝露量の統計学的比較を，C_{max} 及び AUC_{0-4} に基づき，ANOVA を用いて実施した。また，オロダテロールの尿中排泄量（Ae_{0-tz}）及び腎クリアランス（$CL_{R,0-8}$）について評価した。腎機能障害患者及び健康被験者における C_{max}，AUC_{0-4}，Ae_{0-tz} 及び $CL_{R,0-8}$ の調整済み幾何平均値の比及び 90%信頼区間を表 2.4.2: 1 に示す。調整済み幾何平均値の比は C_{max} で 137%（CI : 84～222%），AUC_{0-4} で 135%（CI : 94～195%）であり，腎機能が正常な被験者と比較して，高度腎機能障害患者では全身曝露量が約 1.4 倍高く，尿中排泄率及び腎クリアランスは 5～6 分の 1（調整済み幾何平均値の比［90%CI］：Ae_{0-tz}；17.8%［8.5～37.3%］，$CL_{R,0-8}$；20.1%［12.9～31.4%］）であった。

代謝物 SOM 1522 は，健康被験者及び高度腎機能障害患者のいずれの血漿中でも検出されず，健康被験者の少数例の尿試料中で検出されただけであり，高度腎機能障害患者の尿試料中では検出されなかった。

オロダテロールの血漿蛋白結合率に関して，腎機能障害患者と腎機能が正常な被験者の間に差は認められなかった［CTD 5.3.2.1-3_U[redacted]-1883］。

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

表 2.4.2: 1　　オロダテロールの薬物動態パラメータの腎障害患者と健康被験者との群間比較

パラメータ	sRIP N	sRIP 調整済み幾何平均値	HV N	HV 調整済み幾何平均値	sRIP/HV 比（%）	両側 90%信頼区間 下限（%）	上限（%）
C_{max} ［pg/mL］	7	11.1	13	8.1	136.6	84.1	222.0
AUC_{0-4} ［pg·h/mL］	7	23.4	13	17.3	135.2	93.7	195.0
Ae_{0-tz} ［ng］	8	123.2	14	693.5	17.8	8.5	37.3
$CL_{R,0-8}$ ［mL/min］	7	35.9	13	178.9	20.1	12.9	31.3

sRIP：高度腎機能障害患者，HV：健康被験者
性別，年齢及び体重に関して，HV と sRIP との間で同様であった。
引用元：［CTD 5.3.3.3-2_Table 15.5.1.1: 2，Table 15.5.1.2: 2，Table 15.5.1.7: 2，Table 15.5.1.8: 2］

結論：

健康被験者と比較して，高度腎機能障害患者におけるオロダテロールの全身曝露量は平均で約 1.4 倍高く，90%信頼区間上限から判断して，腎機能障害によって全身曝露量は約 2 倍増加すると考えられた。したがって，オロダテロールの薬物動態に対して高度腎機能障害は中程度の影響を及ぼすと考えられる。腎機能障害患者において，薬理活性を有する唯一の代謝物である SOM 1522 の全身曝露量が顕著に増加することを示す徴候は認められなかった。

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

2.5 薬物動態学的薬物相互作用

2.5.1 試験 1222.47－ケトコナゾールとの薬物相互作用試験

表題 : 健康成人男性及び女性にオロダテロール 10 µg 単独吸入投与又はケトコナゾール（錠剤）400 mg 1 日 1 回と併用投与したときの定常状態における相対的バイオアベイラビリティを評価する第 I 相，非盲検，固定順序試験

参照資料：［CTD 5.3.3.4-1_試験 1222.47］

目的：

定常状態におけるオロダテロールの薬物動態パラメータ（$AUC_{,ss}$ 及び $C_{max,ss}$）に対する P-gp 阻害剤ケトコナゾールの影響の有無及び影響の程度について検討すること。

方法：

健康成人男性及び女性 32 名を対象とした単一施設，非盲検，固定順序試験で実施した。第 1 投与期に，オロダテロール 10 µg 1 日 1 回 8 日間吸入投与した。これに続く 14 日間の第 2 投与期には，オロダテロールを吸入投与する 1 時間前に，追加でケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回経口投与した。両投与期の最終日に，オロダテロールの吸入投与後 23 時間まで血漿及び尿試料を採取し，オロダテロール，オロダテロールのグルクロン酸抱合体及び SOM 1522 濃度を測定した。また，第 2 投与期の最終日には，ケトコナゾール濃度測定用血漿試料をケトコナゾールの投与後 4 時間（すなわち，オロダテロールの吸入投与後 3 時間）まで採取し，本阻害薬の曝露量が十分であることを確認した。さらに，第 1 投与期の最後の 4 日間にオロダテロール吸入投与後 10 分，また，第 2 投与期の最後の 4 日間にオロダテロール吸入投与前及び投与後 10 分の血漿試料を採取し，それぞれオロダテロール及びケトコナゾールが定常状態に達していることを確認した。

結果：

薬物動態：オロダテロール及びケトコナゾールの血漿中濃度の結果から，オロダテロール及びケトコナゾールが定常状態に達するとともに，ケトコナゾールの曝露量が十分であることを確認した。ケトコナゾール併用時及び非併用時におけるオロダテロールの定常状態時の薬物動態パラメータ（$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-1,ss}$）について，ANOVA を用いて統計学的に比較し，その結果を表 2.5.1: 1 に示す。ケトコナゾール非併用時に対する併用時の調整済み幾何平均値の比が $C_{max,ss}$ で 166.1%，$AUC_{0-1,ss}$ で 168.4%であり，90%信頼区間がそれぞれ 153.6～179.6%及び 155.5～182.4%であった。以上のことから，ケトコナゾールを併用投与したときにオロダテロールの全身曝露量が増加することが示された。

定常状態における投与後 24 時間までのオロダテロールの尿中排泄量（$Ae_{0-24,ss}$）は，オロダテロール単独投与時に比べて，ケトコナゾールとの併用投与時には約 44%増加した（90%信頼区間：133.9～155.4%）。

定常状態におけるオロダテロールのグルクロン酸抱合体の全身曝露量は，ケトコナゾール非併用時に対する併用時の調整済み幾何平均値の比（90%信頼区間）が $C_{max,ss}$ で 106.6%（100.2～113.5%），$AUC_{0-8,ss}$ で 100.8%（92.5～109.7%）であり，同程度であった。

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

対照的に，オロダテロールのグルクロン酸抱合体の尿中排泄量（$Ae_{0\text{-}24,ss}$）は，調整済み幾何平均値の比（90%信頼区間）が 132.9%（122.7～143.8%）であったことから，ケトコナゾール併用時に増加することが明らかになった。

オロダテロールの代謝物 SOM 1522 の血漿及び尿中濃度は，いずれの投与期においても，常に定量限界未満であった。

表 2.5.1: 1　オロダテロールの薬物動態パラメータのオロダテロール単独投与とケトコナゾール併用投与との群間比較

パラメータ	オロダテロール+ケトコナゾール併用		オロダテロール単独		幾何平均値の比（90% CI）［%］	個体内幾何変動係数［%］
	N	調整済み幾何平均値	N	調整済み幾何平均値		
$C_{max,ss}$［pg/mL］	31	5.17	26	3.11	166.1（153.6～179.6）	16.8
$AUC_{0\text{-}1,ss}$［pg·h/mL］	31	4.23	24	2.51	168.4（155.5～182.4）	16.4

引用元：［CTD 5.3.3.4-1_Table 11.5.2.1: 2］

結論：

強力な P-gp 阻害剤であるケトコナゾールと併用投与したとき，定常状態のオロダテロールの曝露量は約 70%増加した。ケトコナゾールは P-gp 阻害剤であることに加えて，オロダテロールの代謝に関与する CYP（2C8，2C9）及び UGT（1A1，1A9 及び 2B7）の阻害剤でもあることから，本試験の結果は，オロダテロールの取り込み及び消失に関与する複数のメカニズムがケトコナゾールによって阻害されている結果と推定される。

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

2.5.2 試験 1222.48－フルコナゾールとの薬物相互作用試験

表題：健康成人男性及び女性にオロダテロール 10 µg 単独吸入投与又はフルコナゾール（硬カプセル剤）400 mg 1 日 1 回と併用投与したときの定常状態における相対的バイオアベイラビリティを評価する第 I 相，非盲検，固定順序試験

参照資料：［CTD 5.3.3.4-2_試験 1222.48］

目的：

定常状態におけるオロダテロールの薬物動態パラメータ（AUC 及び C_{max}）に対する CYP2C9 阻害剤フルコナゾールの影響の有無及び影響の程度について検討すること。

方法：

健康成人男性及び女性 35 名を対象とした単一施設，非盲検，固定順序試験であった。第 1 投与期には，オロダテロール 10 µg を 1 日 1 回 8 日間吸入投与した。これに続く 14 日間の第 2 投与期には，オロダテロールを吸入投与する 1 時間前に，追加でフルコナゾール 400 mg を 1 日 1 回投与した（初日には負荷量 800 mg を投与）。両投与期の最終日に，オロダテロールの吸入投与後 23 時間まで血漿及び尿試料を採取し，オロダテロール及びオロダテロールのグルクロン酸抱合体濃度を測定した。また，フルコナゾール濃度測定用資料を第 2 投与期の最終日のフルコナゾールの投与後 4 時間（すなわち，オロダテロールの吸入投与後 3 時間）まで採取し，本阻害薬の曝露量が十分であることを確認した。さらに，第 1 投与期の最後の 4 日間にオロダテロール吸入投与後 10 分，また，第 2 投与期の最後の 4 日間にオロダテロール吸入投与前及び投与後 10 分の試料を採取し，それぞれオロダテロール及びフルコナゾールが定常状態に達していることを確認した。

結果：

薬物動態：オロダテロール及びフルコナゾールの血漿中濃度の結果から，オロダテロール及びフルコナゾールが定常状態に達するとともに，フルコナゾールの曝露量が十分であることを確認した。フルコナゾール併用時及び非併用時におけるオロダテロールの薬物動態パラメータ（$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0\text{-}6,ss}$）について，ANOVA を用いて統計学的に比較し，その結果を表 2.5.2: 1 に示す。$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0\text{-}6,ss}$ のフルコナゾール非併用時に対する併用時の調整済み幾何平均値の比は 100%に近く（それぞれ，109%及び 113%），対応する 90%信頼区間は，生物学的同等性の基準（80～125%）内であった。

定常状態における投与後 24 時間までのオロダテロールの尿中排泄量（$Ae_{0\text{-}24,ss}$）についても，同様の結果であった（調整済み幾何平均値の比：114.8%，CI：99.9～131.9%）。

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

表 2.5.2: 1　　オロダテロールの薬物動態パラメータのオロダテロール単独投与とフルコナゾール併用投与との群間比較

パラメータ	オロダテロール+フルコナゾール併用 N	調整済み幾何平均値	オロダテロール単独 N	調整済み幾何平均値	幾何平均値の比（90% CI）［%］	個体内幾何変動係数［%］
$C_{max,ss}$［pg/mL］	32	5.81	30	5.34	108.8（101.6～116.5）	15.5
$AUC_{0-6,ss}$［pg·h/mL］	28	22.3	24	19.7	113.3（105.9～121.2）	13.6

引用元：［CTD 5.3.3.4-2_Table 11.5.2.1: 2］

オロダテロールのグルクロン酸抱合体の定常状態における全身曝露量及び尿中排泄量は，単独投与時に比べてフルコナゾール併用投与時にわずかに減少し，調整済み幾何平均値の比（90%信頼区間）は，$C_{max,ss}$ で 86.0%（79.3～93.3%），$AUC_{0-12,ss}$ で 74.1%（69.1～79.4%），$Ae_{0-24,ss}$ で 74.5%（66.6～83.3%）であった。

オロダテロールのグルクロン酸抱合体の代謝物／未変化体比は，オロダテロール単独投与時では，$AUC_{0-6,ss}$ で 0.579 及び $Ae_{0-24,ss}$ で 0.568 であった。フルコナゾール併用投与時には，この代謝物／未変化体比がそれぞれ 0.415 及び 0.369 に低下した。

結論：

CYP2C9 のモデル阻害剤であるフルコナゾールと併用してオロダテロールを 1 日 1 回反復吸入投与したとき，オロダテロールの全身曝露量はわずかに増加した。同時にオロダテロールのグルクロン酸抱合体の曝露量がわずかに減少したことから，フルコナゾールによって UGT 分子種が阻害されている可能性が示唆された。

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

2.5.3 試験 1237.3ーチオトロピウムとの薬物相互作用試験

表題： COPD 患者を対象として， オロダテロール+チオトロピウム配合剤 10 μg/ 5 μg を吸入投与と各単剤を 21 日間反復吸入投与後の薬物動態及び安全性を比較することを目的とした無作為化，二重盲検，3 期クロスオーバー試験

参照資料：［CTD 5.3.3.2-2_試験 1237.3］

試験の詳細については［CTD 2.7.2.B_2.4 項］に記載する。

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

2.6 薬力学試験

2.6.1 試験 1222.8－TQT 試験

表題：健康成人男性及び女性にオロダテロール 10，20，30 及び 50 μg を単回吸入投与したときの QT／QTc 間隔に対する影響を評価する非盲検，陽性対照（モキシフロキサシン），無作為化，二重盲検，プラセボ対照，6 期クロスオーバー試験

参照資料：［CTD 5.3.4.1-1_試験 1222.8］

目的：

QT／QTc 間隔に対するオロダテロールの影響をプラセボ群と比較して検討すること。

方法：

健康被験者 24 名（男性 12 名及び女性 12 名）を対象として，二重盲検，単一施設，プラセボ対照，無作為化，6 期クロスオーバー法で，非盲検陽性対照（モキシフロキサシン）を組み込んで実施した。各被験者に対して，少なくとも 13 日間の間隔をあけてオロダテロール 10，20，30，50 μg，プラセボ及びモキシフロキサシン 400 mg それぞれを単回投与した。各投与期の投与前及び投与後 8 時間までの複数の時点で 12 誘導心電図検査を実施した。また，モキシフロキサシン投与期を除いて，オロダテロール及び代謝物 SOM 1522 の濃度を測定するため，投与後 8 時間まで血漿及び尿試料を採取した。

本試験の主要評価項目は，オロダテロール又はプラセボ吸入投与後 20 分～2 時間での時間を一致させたベースラインからの QTcI 変化量の平均値であった。ここでの QTcI 間隔は，被験者ごとに心拍数で補正した QT 間隔を意味する。主要評価項目は，プラセボ又はオロダテロール投与後 20 分，30 分，40 分，50 分，1 時間及び 2 時間に得られた平均値から，各投与日前日のベースライン日（-1 日目）に得られた時間を一致させた平均値を差し引くことにより算出した。なお，各測定値は，それぞれ 4 波形の ECG 測定 3 回分の平均値を用いた。

重要な副次評価項目は，投与後 10 分から 8 時間までの時間を一致させたベースラインからの各時点での QTcI 変化量及び投与後 1～4 時間での時間を一致させたベースラインからの QTcI 変化量の平均値（モキシフロキサシン及びプラセボの場合）であった。

因子順序，順序内でネスト化された被験者，投与，期間及びベースラインを共変量とする ANOVA モデルを用いて，主要評価項目の評価を行った。次に投与群間の比較のため，ベースラインで調整した差の平均値の点推定値及び両側 90%信頼区間を算出した。また，オロダテロールの薬物動態パラメータ（AUC，C_{max} 及び t_{max}）を評価した。

結果：

薬力学：主要解析において，オロダテロール投与群の吸入投与後 20 分～2 時間でのベースラインからの QTcI 変化量の平均値は，プラセボ群と比較して用量依存的に延長し，その程度は 10 μg 投与時で 1.6 ms～50 μg 投与時で 6.5 ms の範囲であった。主要評価項目であった治験薬投与開始後 20 分～2 時間のベースラインからの QTcI 変化量の平均値で，両側 90%信頼区間上限は，いずれの用量でも 10 ms 未満であった（オロダテロール 50 μg 群で 9.2 ms）（表 2.6.1: 1）。試験の感度分析では，ANCOVA モデルを用いた，陽性対照モキシフロキサシンとプラセボとの比較検定を実施した。モキシフロキサシン投与群では，投与後 1～4 時間でモキシフロキサシンとプラセボの

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

QTcI 変化量の平均値の差は 12.8 ms（90%CI：10.0～15.5 ms）であり，十分な感度を有したことが立証された。

重要な副次評価項目である「投与後 10 分から 8 時間までの時間を一致させたベースラインからの各時点での QTcI 変化量」の結果から，各時点での時間を一致させた QTcI 変化量のプラセボ群との差は，オロダテロール 10 µg 投与群では吸入投与後 2 時間，オロダテロール 20，30 及び 50 µg 投与群では吸入投与後 40 分で最大になった（表 3.6.4: 1）。また，オロダテロール 20，30 及び 50 µg 投与群では，投与後 40 分での時間を一致させた QTcI 変化量のプラセボ群との差の 90%信頼区間の上限は事前に規定した基準の 10 ms を超えた。

性別で解析した結果，QTcI 間隔のベースラインからの変化量の平均値のプラセボとの差は，男性で 1.6～4.6 ms，女性で 1.6～8.4 ms であった。男性では，両側 90%信頼区間上限はいずれの投与量でも 10 ms 未満であった。女性では，90%信頼区間上限はオロダテロール 30 µg 投与で 11.0 ms，50 µg 投与で 12.2 ms であった。30 µg 及び 50 µg 投与では，影響は男性より女性の方が大きかった。

心拍数は用量依存的に増加し，最大で 14 bpm の増加が認められた（表 3.6.3: 1）。結果として，未補正 QT 間隔は短縮した（3.6.4 項）。

薬物動態：血漿中オロダテロール濃度は，吸入投与後 14～24 分（t_{max} 中央値）に最高血漿中濃度に到達した。オロダテロールの全身曝露量（C_{max}，AUC_{0-1} 及び尿中排泄量［Ae_{0-8}］）は，検討した用量範囲内で用量に比例して増加した。オロダテロール 50 µg 投与群の C_{max} は 16.2 pg/mL であった。オロダテロールの血漿中濃度及び尿中排泄率に男女間で違いは認められなかった。代謝物 SOM 1522 は，オロダテロール 50 µg 投与群の 3 名の尿中で検出され，一方，血漿中では検出されなかった。

血漿中オロダテロール濃度と QTcI 及び心拍数の関係：線形回帰モデルを用いて，血漿中オロダテロール濃度と QTcI 変化量（ΔΔQTcI）との関係及び血漿中オロダテロール濃度と心拍数との関係を検討した。また，非線形混合効果（NLME）モデルを用いた検討の結果，血漿中オロダテロール濃度と ΔΔQTcI との関係は線形モデルにより適切に説明できることが確認された。QTcI に対するオロダテロールの影響が最大になる時間（t_{max} 推定値：0.54 時間［33 分］）は，オロダテロールの t_{max}（t_{max} 中央値：0.233～0.400 時間［14～24 分］）に比べてわずかに遅延すると予測された。詳細については，CTR ［CTD 5.3.4.1-1_試験 1222.8］を参照のこと。

結論：

主要評価項目及び副次評価項目による QTcI に関する解析から，男女いずれについても，オロダテロール 10 µg 単回吸入投与時とプラセボ投与時との間で差は認められなかった。オロダテロールの用量依存的に QTcI 間隔のわずかな延長し，オロダテロール 20，30 及び 50 µg 投与時の QTcI の変化量の 90%信頼区間の上限が 10 ms を超えていたことから，オロダテロールによって軽度の QTcI 間隔延長作用が誘発される可能性が考えられた。一方，心拍数がわずかに増加したことから，未補正 QT 間隔は短縮した。

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

表 2.6.1: 1　主要評価項目の統計解析における時間を一致させたベースラインからの QTcI 変化量の平均値（投与後 20 分～2 時間の変化量の平均値）

投与群	調整済み平均値（SE）［ms］	QTcI 平均値のプラセボ群との差［ms］		
		平均値（SE）	両側 90%信頼区間	
			下限	上限
プラセボ	-5.8（2.0）			
オロダテロール 10 µg	-4.2（2.0）	1.6（1.6）	-1.1	4.3
オロダテロール 20 µg	-1.7（2.0）	4.1（1.6）	1.4	6.8
オロダテロール 30 µg	-0.5（2.0）	5.3（1.7）	2.5	8.0
オロダテロール 50 µg	0.7（2.0）	6.5（1.6）	3.8	9.2

モデル：エンドポイント=順序+被験者（順序）+期間+投与群+ベースライン
引用元：試験 1222.8［CTD 5.3.4.1-1_Table 15.5.1: 1］

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

2.7 併合解析

2.7.1 PK 共変量解析

表題:試験 1222.5 及び 1222.6 で得られた COPD 患者及び喘息患者におけるオロダテロールの薬物動態パラメータに対する共変量効果の解析

参照資料：［CTD 5.3.5.4-10_試験 1222.9956］

目的：

多変量解析法を用いて，オロダテロール及びオロダテロールのグルクロン酸抱合体の全身曝露量に対する内因性及び外因性要因の影響について検討すること。

方法：

オロダテロールの全身曝露量（$C_{max,norm}$，$C_{max,ss,norm}$，$AUC_{0\text{-}1,norm}$，$AUC_{0\text{-}1,ss,norm}$，$AUC_{0\text{-}3,norm}$，$AUC_{0\text{-}3,ss,norm}$，$AUC_{0\text{-}6,ss,norm}$，$AUC_{0\text{-}24,ss,norm}$，$AUC_{0\text{-}tz,norm}$，$AUC_{0\text{-}tz,ss,norm}$）及びグルクロン酸抱合体の全身曝露量（$C_{max,ss}$，$AUC_{0\text{-}6,ss}$，$AUC_{0\text{-}tz,ss}$）に対する内因性及び外因性要因の影響について，多変量線形回帰分析を用いて検討した。解析には，第 II 相用量設定試験 2 試験（COPD 患者 405 名を対象とした試験 1222.5［2.2.2 項］及び喘息患者 296 名を対象とした試験 1222.6）から得られたデータを用いた。

最初の解析では，COPD 患者のみのデータセット，喘息患者のみのデータセット及び統合データセットを用いて，以下の共変量，すなわち，オロダテロールの投与量，性別，年齢，体重，身長，クレアチニンクリアランス，喫煙歴，飲酒歴，投与前のベースライン FEV_1，疾患（COPD 又は喘息）について検討した。

次に，薬理遺伝学的情報が利用可能なすべての患者（COPD 及び喘息）のデータに基づいて，UDP グルクロン酸転移酵素（UGT）遺伝子多型の影響について検討した。最初の検討で統計学的有意性が認められた共変量をあらかじめ組み込んだモデルを用いて，オロダテロール及びオロダテロールのグルクロン酸の全身曝露量に対する種々の UGT 遺伝子多型（UGT1A1 *28/36/37, *60, *93，UGT1A7 *2，*3，*4，*12，UGT1A9 *3，UGT2B7 *2）の影響について検討した。

結果：

最初の解析では，ほとんどの PK パラメータの最終モデルにおいて，オロダテロールの用量が有意な共変量として選択された。特に単回投与時の PK パラメータ及び投与後長期間にわたって検出される血漿中濃度データによって算出する PK パラメータのモデルは，オロダテロールの用量が有意な共変量として選択された。このことから，オロダテロール及びオロダテロールのグルクロン酸抱合体の PK パラメータは，血漿中濃度の定量限界によるバイアスの影響を受けていると考えられた。

オロダテロール及びオロダテロールのグルクロン酸抱合体の全身曝露量に対する有意な共変量は投与前のベースライン FEV_1 であった。投与前のベースライン FEV_1 が 1 リットル増加した場合，オロダテロールの全身曝露量は最大で 26%低下，オロダテロールのグルクロン酸抱合体の全身曝露量は最大で 24%低下すると予測された。

オロダテロール及びオロダテロールのグルクロン酸抱合体の全身曝露量に対する有意な共変量は，年齢，体重及びクレアチニンクリアランスであった。年齢が 10 歳上昇，若しくは体重が 10 kg

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

増加した場合，パラメータは最大で 14%低下し，クレアチニンクリアランスが 10 mL/min 低下した場合，パラメータは最大で 7%上昇した。

その他の共変量の有意なもののうち，身長，性別，喫煙歴及び飲酒歴については，PK パラメータ間，データセット間及びオロダテロールとオロダテロールのグルクロン酸抱合体との間で一貫した傾向は認められなかった。また，疾患（COPD 又は喘息）は，有意な共変量ではなかった。

UGT 遺伝子多型は，オロダテロール及びオロダテロールのグルクロン酸抱合体の全身曝露量に対して有意な影響を及ぼさないことが示された。

COPD 患者データセット（有意な共変量として「体重」，「身長」，「投与前のベースライン FEV_1」）及び併合データセット（有意な共変量として「年齢」が追加）の解析から得られたオロダテロールの $C_{max,ss,norm}$ の予測値を用いて各共変量の影響を検討した。その結果，体重 78 kg の COPD 患者に比べて，体重 42 kg の COPD 患者ではオロダテロールの $C_{max,ss,norm}$ が 22～26%高くなると予想される。また, 身長 170 cm の患者に比べて, 身長 200 cm の患者では $C_{max,ss,norm}$ が 39～42%高くなると予想される。さらに，投与前のベースライン FEV_1 が 1.12 L である典型的患者に比べて，投与前のベースライン FEV_1 が 0.46 L である患者では $C_{max,ss,norm}$ が 20～22%高くなると予想される。また，年齢 64 歳の患者に比べて，年齢 43 歳の患者では，$C_{max,ss,norm}$ が 15%高くなると予想される。オロダテロールの $C_{max,ss,norm}$ が最大になると予想される条件，すなわち，体重が 42 kg, 身長が 200 cm, 投与前のベースライン FEV_1 が 0.46 L 及び年齢が 43 歳の患者では, 平均的な COPD 患者に比べて，$C_{max,ss,norm}$ が 1.8～2.2 倍上昇することが予想される。

結論：

検討したいずれの共変量についても，COPD 患者でのオロダテロール又はオロダテロールのグルクロン酸抱合体の全身曝露量に対して顕著な影響は認められなかった。オロダテロールの $C_{max,ss,norm}$ が最大になると予想される条件下のモデル患者では，標準の COPD 患者に比べて，血漿中濃度が約 2 倍高くなると予想される。

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

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 基本的薬物動態に関連する *IN VITRO* データ

血漿蛋白結合，血球移行，第 I 相及び第 II 相代謝，P-糖蛋白質（P-gp）及びその他の薬物トランスポーターとの相互作用，並びに他剤との相互作用など，ヒト由来の生体試料を用いてオロダテロールの特徴について検討した *in vitro* 試験で得られた結果について以下に示した。それぞれの試験の詳細な結果は，薬物動態試験の概要文［CTD 2.6.4］及び薬物動態試験概要表［CTD 2.6.5］に示した。

3.1.1 血漿蛋白結合及び血球移行

オロダテロールのヒト血漿蛋白結合率は約 60%であり，腎機能障害又は肝機能障害患者で血漿蛋白結合率に変化は認められなかった［CTD 5.3.2.1-2_U[redacted]-2233］，［CTD 5.3.2.1-3_U[redacted]-1883］。濃度範囲 0.01～1.0 nmol/L において，オロダテロールの蛋白結合率は一定であり，この濃度範囲で結合は飽和しないと考えられた。[^{14}C]オロダテロールを用いて 180 分間にわたりインキュベーションしたときの全放射能濃度のヒトでの血球／血漿中比（C_C/C_P）は，男性で 2.97，女性で 2.48 であり，薬物に関連する放射能が高い割合で血球に移行することが示唆された［CTD 5.3.2.1-1_U[redacted]-1983］。

3.1.2 *In vitro* 代謝

ヒト肝及び肺ミクロソーム，ヒトチトクロム P450 酵素発現系，並びにヒト肝細胞を用いて，オロダテロールの *in vitro* 代謝について検討した［CTD 5.3.2.2-2_U[redacted]-1439］，［CTD 5.3.2.2-6_U[redacted]-1659］。下述の代謝物すべての構造を図 3.2.2: 1 に示す。

[^{14}C]オロダテロールをヒト肝細胞とともにインキュベーションしたとき，オロダテロールの 6-ヒドロキシベンゾオキサジン部分のグルクロン酸抱合化により CD 992 が生成する経路及びオロダテロールの脂肪族水酸基のグルクロン酸抱合化により代謝物 M565(2)が生成する経路が明らかになった。また，オロダテロールのメトキシフェニル部分の酸化的脱メチル化により SOM 1522 が生成し，SOM 1522 の 2 つの芳香族水酸基のいずれかのグルクロン酸抱合化により，CD 11249 又は CD 10915 が生成した。さらに，SOM 1522 の 6-ヒドロキシベンゾオキサジン部分の硫酸抱合により CD 12656 が生成した［CTD 5.3.2.2-6_U[redacted]-1659］。

[^{14}C]オロダテロールをヒト肝ミクロソームとともにインキュベーションしたときの主代謝物は SOM 1522 であった。SOM 1522 の代謝経路には，チトクロム P450 酵素 CYP2C8 及び CYP2C9 が主に寄与しており，CYP3A4 の寄与はほとんどなく，その他の CYP 酵素の関与は認められなかった［CTD 5.3.2.2-2_U[redacted]-1439］。CYP2C8 及び CYP2C9 の固有クリアランス（CYP2C8：0.044 µL/min/pmol 及び CYP2C9：0.056 µL/min/pmol を用いて，$CL_i=V_{max}/K_m$ として算出）及びこれら 2 種類の CYP 分子種の肝臓内での相対的存在量を考慮すると［CTD 5.4-7_R97-0046］，［CTD 5.4-19_R10-2925］，CYP を介したオロダテロールの消失に関与する主要酵素は CYP2C9 であると考えられた。

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

ヒト肺ミクロソームを用いたインキュベーション試験において，[^{14}C]オロダテロールは安定であることが明らかになった［CTD 5.3.2.2-2_U[redacted]-1439］。このことから，オロダテロールを吸入投与したときに肺で第 I 相代謝反応が起こる可能性は低いと考えられる。

さらにヒト組織ホモジネート，数種のヒト組織由来のミクロソーム，並びにヒト UDP グルクロン酸転移酵素（UGT）及び硫酸転移酵素（SULT）発現系を用いて，オロダテロールの第 II 相代謝について *in vitro* で検討した［CTD 5.3.2.2-12_U[redacted]-1331］。ヒトでの主要代謝物である CD 992 は，*in vitro*（上記参照）及び *in vivo*（3.2.2 項）で認められたオロダテロールのグルクロン酸抱合体であることから，CD 992 生成に関与する UGT 酵素について検討した。オロダテロールのグルクロン酸抱合活性は，肝及び腎ミクロソームで高く，次いで腸管ミクロソームであり，肺ミクロソームでは無視しうる程度であった。高いグルクロン酸抱合活性を示した UGT 分子種は，UGT2B7, UGT1A1，1A7 及び 1A9 であった。

肝組織サンプルに比べて腸管組織サンプルで 20 倍以上高い硫酸抱合活性が認められ，SOM 1522 の硫酸抱合化は主にヒト腸管組織で起こることが示唆された。SOM 1522 の *in vitro* 硫酸抱合活性は，肺サンプルと肝組織サンプルでは同程度であり，腎組織サンプルでの活性は最も低かった。非常に高い硫酸抱合活性を示した SULT 分子種は， SULT1A1 及び SULT1A3 であった。

3.1.3 チトクロム P450 阻害／誘導

ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝チトクロム P450 酵素（CYP1A1／1A2，2A6，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6，2E1，3A4 及び 4A11）に関する基質を用いた *in vitro* 試験において，オロダテロールは CYP2D6 を阻害することが示唆された（K_i=1.92 μM）。検討した他の CYP 分子種については，オロダテロール 100 μM まで阻害作用は認められず，オロダテロールによる CYP3A4 の不可逆阻害を示す徴候も示唆されなかった［CTD 5.3.2.2-1_U[redacted]-1043］。

オロダテロールのグルクロン酸抱合体 CD 992 については，検討した最高濃度（100 μM）でのみ軽微な CYP2D6 の不可逆阻害が認められたものの，その他の CYP 酵素の可逆的阻害は 100 μM まで認めらなかった［CTD 5.3.2.2-10_U[redacted]-2417］。

オロダテロール及び CD 992 による CYP 酵素誘導の可能性について評価するため，ヒト肝細胞を用いて，CYP1A2，2B6，2C8，2C9，2C19 及び 3A4 の活性及び mRNA 発現レベルを測定した［CTD 5.3.2.2-11_U[redacted]-1076］。細胞にオロダテロールを添加して 48 時間にわたりインキュベーションしても，1 nM まで，酵素活性及び mRNA 発現レベルに有意な誘導は認められなかった。高濃度処理群（0.05，0.2 及び 1 nM）では，細胞培養上清中の CD 992 が定量可能であり，24 時間培養後の上清中の CD 992 濃度は，最初に添加したオロダテロール濃度の約 7～24%に相当した。したがって，肝細胞が十分量のオロダテロール及び *in situ* で生成した CD 992 への細胞内曝露を受けた上での結果であると判断できる。

COPD 患者に臨床用量 5 μg を吸入投与したときのオロダテロール及び CD 992 の血漿中濃度（$C_{max,ss}$）が，それぞれ 4.02 pg/mL=10.4 pM 及び 4.90 pg/mL=8.71 pM であり［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5］，これらの濃度は *in vitro* 試験で阻害／誘導作用が認められた濃度に比べて非常に低いこ

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

とからオロダテロール及び CD 992 が CYP 酵素を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は非常に低いと考えられる。

3.1.4 膜透過性及びトランスポーターの関与

ヒト結腸がん由来細胞株（Caco-2）［CTD 5.3.2.3-1_U[redacted]-3378］及びヒト MDR1 発現 LLC-PK1 細胞［CTD 5.3.2.3-2_U[redacted]-3424］を用いて，オロダテロールの受動的膜透過性及び P-糖蛋白質（P-gp，多剤耐性関連蛋白質 MDR1）を介した輸送の可能性について検討した。Caco-2 細胞において，オロダテロールは中程度ではあるが，濃度依存的な透過性を示した。低濃度（10 μM）における見かけの透過係数（P_{app}）は，基底膜側から頂端膜側（B→A，排出）で 10.2×10^{-6} cm/s，頂端膜側から基底膜側（A→B，吸収）で 0.264×10^{-6} cm/s であり，Efflux ratio は 38.9 であった。これより高濃度オロダテロール存在下（600 μM）では Efflux ratio が 9.45 に低下したことから，オロダテロールの排出には能動的かつ飽和性のメカニズムの関与が示唆された。また，典型的な P-gp 阻害剤であるシクロスポリン A 及びベラパミルによってオロダテロールの排出が完全に消失したことから，オロダテロールが P-gp の基質であることが示された。一方，多剤耐性関連蛋白質（MRP）阻害剤（MK-571）では，Efflux ratio（36.7）に影響は認められなかった。オロダテロールの見かけの K_m は 342 μM であった。P_{app} は 1.45×10^{-6} cm/s であり，低透過性対照物質（マンニトール及びアテノロール）と高透過性対照物質（プロプラノロール）の中間であった。ヒト MDR1 発現 LLC-PK1 細胞並びにその阻害剤であるシクロスポリン A 及びゾスキダルを用いた試験において，オロダテロールが低親和性の P-gp 基質であることが確認された。

オロダテロールの輸送に対する有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP），有機アニオントランスポーター（OAT）及び有機カチオントランスポーター（OCT）分子種の関与について，ヒト OATP2，OATP8，OATP-B，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2 及び OCT3 を発現するヒト胎児腎由来細胞株 293（HEK293）を用いた *in vitro* 試験を実施して検討した［CTD 5.3.2.3-3_U[redacted]-3361］，［CTD 5.3.2.3-4_U[redacted]-1315］。非発現親細胞と比べて，OATP2，OATP8，OATP-B，OCT2 及び OCT3 を発現する細胞において，オロダテロールの取り込みが有意に増加することはなく，オロダテロールはこれらの分子種の基質ではないと考えられた。しかし，OAT1，OAT3 及び OCT1 を発現する細胞では，非発現細胞に比べて，オロダテロールの取り込みが有意に増加したことから，オロダテロールはこれらのトランスポーターの基質であると考えられた。

ヒト乳がん耐性蛋白質（BCRP）を発現する MDCKII 細胞では，オロダテロール（20 μM）の両方向（B→A 及び A→B）の輸送は低く，BCRP 阻害剤 Ko143 による影響は軽微であったことから，オロダテロールは BCRP の基質ではないと考えられた［CTD 5.3.2.3-5_U[redacted]-1586］。

3.1.5 トランスポーター阻害

ヒト MDR1 を発現する LLC-PK1 細胞において，オロダテロールは 600 μM まで P-gp を介するジゴキシンの輸送に対して明らかな阻害作用を示さなかったのに対して［CTD 5.3.2.3-2_U[redacted]-3424］，Caco-2 細胞において，オロダテロールは弱い P-gp 阻害剤として作用し，見かけの 50%阻害濃度（IC_{50}）は 365 μM であった［CTD 5.3.2.3-1_U[redacted]-3378］。

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

ヒト OATP，OAT 及び OCT を発現する HEK293 細胞において，OCT1 を除いて，オロダテロールは最高濃度 100 μM まで有意な阻害作用を示さなかった（3.1.4 項）［CTD 5.3.2.3-3_U[redacted]-3361］，［CTD 5.3.2.3-4_U[redacted]-1315］。OCT1 に対するオロダテロールの IC_{50} は 14.1 μM であった。

BCRP を発現する膜ベシクルを用いた *in vitro* 試験において，オロダテロールは BCRP を介するエストロン-3-硫酸の取り込みを阻害し，IC_{50} 値は 10～100 μM の範囲であると考えられた［CTD 5.3.2.3-5_U[redacted]-1586］。

COPD 患者に 5 μg を投与したときのオロダテロールの最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）は pM の低濃度範囲（4.02 pg/mL=10.4 pM）であった。また，吸入投与したときの腸管内オロダテロール濃度は非常に低い濃度域（nM 範囲）であると予想される（レスピマット投与時の中咽頭への沈着率が 37%［P98-3499］，胃腸内液体容量が 250 mL であると仮定すると［CTD 5.4-18_R10-1157］，5 μg*37% / 250 mL=7.40 ng/mL=19.1 nM）。したがって，オロダテロールがこれらトランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。

3.1.6 チオトロピウム及びシクレソニドとの代謝的相互作用

オロダテロールとチオトロピウム及び／又はシクレソニドとオロダテロールとの間の薬物相互作用に関して，ヒト肝ミクロソーム及び肺ホモジネートを用いた *in vitro* 薬物相互作用試験を実施し検討した。

チオトロピウム及びシクレソニドは 100 μM まで，[^{14}C]オロダテロールの代謝に影響しなかった［CTD 5.3.2.2-4_U[redacted]-1534］，［CTD 5.3.2.2-5_U[redacted]-1541］。一方，オロダテロールは 100 μM まで，[^{14}C]シクレソニドの代謝に影響せず，10 μM 以上で[^{14}C]チオトロピウムの代謝物の生成を軽度に阻害した［CTD 5.3.2.2-7_U[redacted]-1561］，［CTD 5.3.2.2-13_U[redacted]-1057］。臨床用量を吸入投与したときの血漿中オロダテロール濃度が pM 範囲であることを考慮すると，オロダテロールとシクレソニド及びチオトロピウムとの間に薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

3.2 オロダテロールの基本的薬物動態

健康被験者並びに COPD 患者及び喘息患者に臨床用量以上のオロダテロールを吸入投与したときの薬物動態に関する情報が得られている。さらに，健康被験者を対象とした試験では，オロダテロールを静脈内及び経口投与したときの薬物動態に関するデータが得られている（薬物動態試験一覧及び個々の試験結果の解説については，2 項を参照）。全般的な薬物動態特性が健康被験者と患者との間で同様であったことから，以下では，様々な集団で得られたデータをまとめて示した。

臨床開発計画に含まれるすべての第 I 相試験及びほとんどの第 II 相試験において，血漿中オロダテロール濃度のノンコンパートメント解析法(NCA)による薬物動態評価が可能となるように，経時的な薬物動態評価用の血漿試料採取が実施された。さらに，これらの試験では，単回吸入投与の場合は 0.5～70 μg（試験 1222.1，1222.3，1222.8，1222.20，1222.35），反復吸入投与の場合は 2～30 μg（試験 1222.2，1222.5，1222.21，1222.22，1222.47，1222.48）という広い用量範囲で

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

オロダテロールが投与された。しかし，投与量が μg 範囲と非常に低用量であり，血漿中オロダテロール濃度が非常に低濃度であったことから，薬物動態学的評価には限界があった。

定量下限が 2 pg/mL と非常に高感度の測定法を使用したにもかかわらず［CTD 2.7.1.A］，5 μg 未満の用量を吸入投与したときには，オロダテロールの血漿中濃度は，ほとんどの被験者で定量下限未満（BLQ）であった。5 μg 投与時には，オロダテロールの血漿中濃度が定量可能であったのは限られた数の被験者であり，比較的高い割合の被験者で血漿中濃度が BLQ であった。そのため，5 μg 投与時の単回吸入投与後の最高血漿中濃度（C_{max}）及び反復吸入投与後の最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）の幾何平均値は，高用量に比べて過大評価されている可能性がある。10 μg 以上の用量での投与では，ほとんどの被験者でオロダテロールの血漿中濃度が定量可能であり，C_{max} 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均値に BLQ によるバイアスが生じている可能性は低い。

オロダテロールは，最高血漿中濃度に到達した後，多相性の薬物動態を示した。したがって，血漿中濃度－時間プロファイルの終末相まで血漿中濃度が定量可能であった場合に限り，λ_z を算出した。これは高用量の場合のみに当てはまり，つまり，30 μg 以上を投与したときにのみ，単回吸入投与後の全身曝露量の評価尺度として十分信頼できる $AUC_{0-\infty}$を算出することができた。一方，オロダテロールを反復吸入投与したときの定常状態における全身曝露量の評価尺度である $AUC_{0-24,ss}$ を一貫して評価することはできなかった。また，最終血漿中濃度定量可能時点（t_z）が投与量の上昇に伴って変化したことから（例えば，オロダテロール 10 μg 単回吸入投与後の投与後 1 時間，オロダテロール 70 μg 投与時には投与後 48 時間），AUC_{0-tz} 及び $AUC_{0-tz,ss}$ にはバイアスが生じている（表 5.1: 1，試験 1222.1）。したがって，以下の項では，主に C_{max} 及び／又は $C_{max,ss}$ に基づいて全身曝露量を比較する。追加で AUC データについて考察する際には，比較対象となるすべての群で得られている最長区間の AUC を示す（ほとんどの場合，AUC_{0-1} 及び／又は $AUC_{0-1,ss}$）。

健康被験者にオロダテロールを静脈内投与したときの基本的薬物動態パラメータを要約して表 3.2: 1 に示す。また，COPD 患者に海外で承認されている用量 5 μg のオロダテロールを 1 日 1 回反復吸入投与したときの定常状態における薬物動態パラメータを表 3.2: 2 に示す。

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

表 3.2: 1 健康成人男性にオロダテロール 20 µg 単回 3 時間静脈内持続投与後のオロダテロールの薬物動態パラメータ（N=5）

パラメータ	単位	幾何平均値（gCV［%］）
V_{ss}	［L］	1110（29.5）
CL	［mL/min］	872（33.5）
$t_{1/2}$	［h］	22.1（46.8）
$CL_{R,0-48}$	［mL/min］	173（30.1）
尿中排泄率（fe_{0-tz}）	［% of dose］	18.9（12.5）
糞中排泄率（0～216 h）	［% of dose］	23.5[a)]

a）被験者 5 名の試料をプールして得られた値。したがって，変動係数は得られていない。
引用元：［CTD 5.3.3.1-5_Table 11.5.2.1.4: 1］，試験 1222.9 代謝物分析報告書［CTD 5.3.2.2-9_Summary table 1］

表 3.2: 2 COPD 患者にオロダテロール 5 µg 1 日 1 回反復吸入投与後のオロダテロールの薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	幾何平均値（gCV［%］）
$C_{max,ss}$	［pg/mL］	4.02（46.7）
$t_{max,ss}$	［h］	0.192（0.083-1.02）[a)]
$AUC_{0-1,ss}$	［pg·h/mL］	3.38（39.2）
$AUC_{0-tz,ss}$	［pg·h/mL］	4.59（150）
$t_{z,ss}$	［h］	1.03（0.350-6.08）[a)]
$R_{A,Cmax}$	---	1.12（54.6）

a）中央値（範囲）
引用元：［CTD 5.3.5.1-3_Table 11.5.2.1.3: 1］

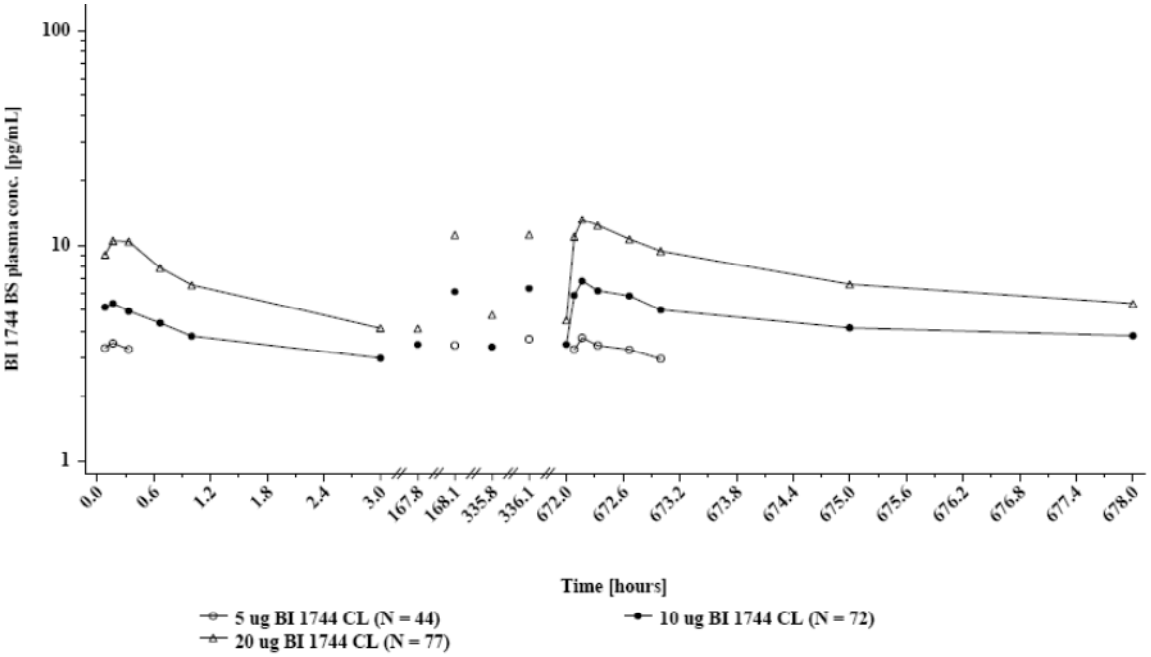
3.2.1 吸収及び分布

オロダテロールを吸入投与したとき，おおむね投与後 10～20 分以内に最高血漿中濃度に達した（表 5.1: 1～表 5.1: 6 参照，t_{max} 及び $t_{max,ss}$）。その後，血漿中濃度は多相性の消失を示し（図 2.1.1: 1，図 3.2.1: 1），終末相半減期は約 45 時間であった［CTD 5.3.3.1-2_試験 1222.2］。

多相性の薬物動態は静脈内投与後にも認められたが（図 2.1.3: 1），終末相半減期は吸入投与時に比べてかなり短く，約 22 時間であった［CTD 5.3.3.1-5_試験 1222.9］。したがって，吸入投与後の終末相半減期は，消失過程よりも，肺からの持続的吸収によって決定されると考えられる。オロダテロールの分布容積（V_{ss}）は 1110 L であり［CTD 5.3.3.1-5_試験 1222.9］，組織に広く分布することが示された。

健康被験者にオロダテロールを 30～70 µg の用量で単回吸入投与［CTD 5.3.3.1-1_試験 1222.1］したときの $AUC_{0-\infty,norm}$ を，20 µg の用量で静脈内投与［CTD 5.3.3.1-5_試験 1222.9］したときと比較した結果，オロダテロールを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%と推定された。一方，オロダテロールを溶液で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%未満であると推定された［CTD 5.3.3.1-5_試験 1222.9］。これらの結果から，オロダテロールを吸入投与したときのバイオアベイラビリティは主に肺吸収によって決まり，嚥下された溶液の全身曝露量に対する寄与は無視できる程度と考えられた。

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



167.8 及び 335.8 時間後のデータポイントは，8 及び 15 日目の投与前のオロダテロール濃度の幾何平均値を示しているのに対して，168.1 及び 336.1 時間後のデータポイントは，投与後 10 分におけるオロダテロール濃度の幾何平均値を示している。
引用元：［CTD 5.3.5.1-3_Figure 11.5.2.1.1: 1］

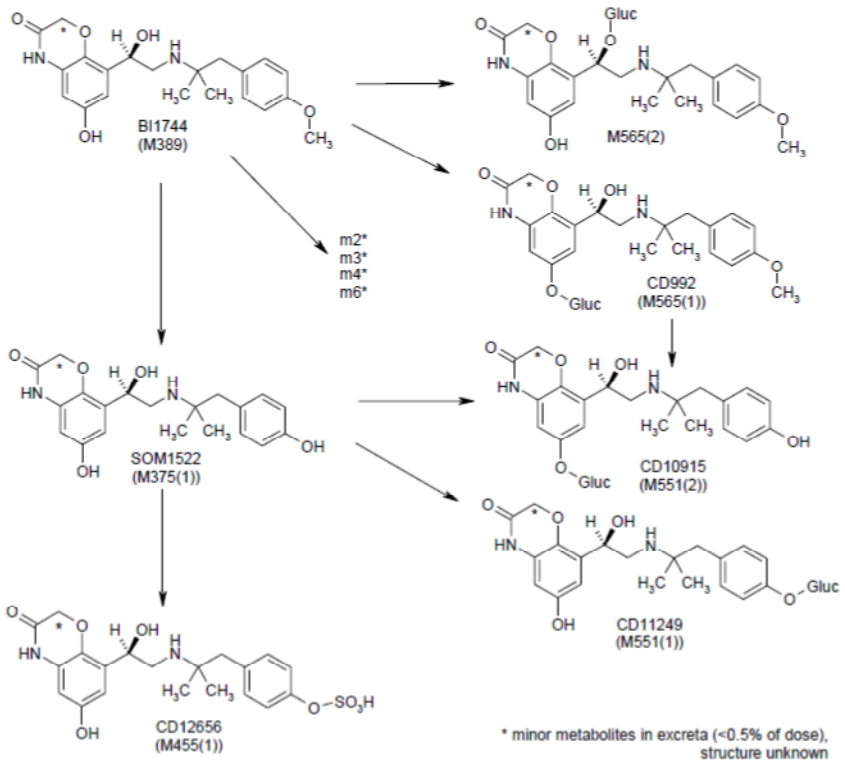
図 3.2.1: 1　COPD 患者にオロダテロール 5，10 及び 20 µg 1 日 1 回単回及び反復吸入投与後のオロダテロールの血漿中濃度（幾何平均値）－時間プロファイル（片対数グラフ）

3.2.2　代謝及び排泄

放射性標識オロダテロールを用いたヒト ADME 試験において，ヒトでのオロダテロールの代謝及び排泄経路について検討した［CTD 5.3.3.1-5_試験 1222.9］，代謝物分析報告書［CTD 5.3.2.2-9_U[redacted]-1129］。本試験は静脈内及び経口投与で実施した。静脈内投与した薬物は全身循環血に達するまでに必ず肺を経由すること，また，肺でオロダテロールが意味のある代謝を受けないことを考慮すると（3.1.2 項），吸入投与された薬物が肺を介して吸収された後の体内動態は，静脈内投与によって模倣することができる。一方，オロダテロールを吸入投与したときの嚥下部分の体内動態は，経口投与によって模倣することができる。

ヒトに[^{14}C]オロダテロールを投与したとき，いくつかの経路を介して代謝される。CYP を介した第 I 相代謝では，オロダテロールのメトキシ部分が酸化的に脱メチル化され，SOM 1522 が生成する。第 II 相抱合反応では，オロダテロールのグルクロン酸抱合体 CD 992 及び M565(2), SOM 1522 のグルクロン酸抱合体 CD 10915 及び CD 11249, 並びに SOM 1522 の硫酸抱合体 CD 12656 が生成する（図 3.2.2: 1）。

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



引用元：［CTD 5.3.2.2-9_図 4.5: 1］

図 3.2.2: 1　　ヒトにおける[^{14}C]オロダテロールの代謝経路

ヒトにオロダテロールを静脈内投与したときの血漿中の主要放射能成分は未変化体であり（総放射能の 41%），次いで CD 992 及び CD 10915（それぞれ総放射能の 21%及び 22%，代謝物／未変化体比：0.5）であった（表 3.2.2: 1）。また，経口投与したときの血漿中の主要放射能成分は CD 992 であり（総放射能の 55%，代謝物／未変化体比：5.0），次いで CD 10915（総放射能の 17%，代謝物／未変化体比：1.5），未変化体（総放射能の 11%）であった。

代謝物 SOM 1522，CD 11249，CD 12656 及び M565(2)それぞれの存在量は，いずれの投与経路についても，総放射能の 10%未満であった。血漿蛋白に共有結合している放射能である非抽出性放射能も，総放射能の 10%未満であった

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

表 3.2.2: 1　　未変化体と代謝物の血漿中曝露量の比較

代謝物	静脈内投与 オロダテロール 20 µg，3 時間点滴静脈内投与		経口投与 オロダテロール 40 µg	
	対総放射能%[a)]（算術平均値）	代謝物／未変化体比	対総放射能%[a)]（算術平均値）	代謝物／未変化体比
オロダテロール（未変化体）	40.7	n.a.	10.9	n.a.
CD 992（オロダテロールのグルクロン酸抱合体）	21.5	0.53	54.7	5.02
M565(2)（オロダテロールのグルクロン酸抱合体）	n.d.	n.a.	3.7	0.34
SOM 1522（第 I 相代謝物）	0.6	0.01	1.6	0.15
CD 10915（SOM 1522 のグルクロン酸抱合体）	22.1	0.54	16.8	1.54
CD 11249（SOM 1522 のグルクロン酸抱合体）	6.7	0.16	7.7	0.71
CD 12656（SOM 1522 の硫酸抱合体）	1.8	0.04	4.0	0.37
非抽出性代謝物	6.5	0.16	0.5	0.05
合計	100	n.a.	100	n.a.

a）3 つの個別分析時点，すなわち，3 時間静脈内持続投与の場合は静脈内持続投与終了後 10 分，1 時間及び 3 時間，経口投与の場合は投与後 1，2 及び 4 時間における平均値。表 5.1: 11 参照。個々の時点で検出不能であった場合，0 として平均値を計算した。
n.d.：検出せず。
n.a.：該当せず。
引用元：［CTD 5.3.2.2-9_U[redacted]-1129］

第 I 相代謝物である SOM 1522 は，ヒト β_2 及び β_1 アドレナリン受容体で未変化体と同程度の薬理活性を示す唯一の代謝物である（薬理試験の概要文［CTD 2.6.2.2.2］）。したがって，健康被験者及び COPD 患者又は喘息患者を対象とした複数の単回投与及び反復投与した試験において，オロダテロールを吸入投与したときの SOM 1522 濃度の定量を試みた［CTD 5.3.3.1-3_試験 1222.2］，［CTD 5.3.3.1-7_試験 1222.21］，［CTD 5.3.3.3-1_試験 1222.20］，［CTD 5.3.3.3-2_試験 1222.35］，［CTD 5.3.3.4-1_試験 1222.47］，［CTD 5.3.4.1-1_試験 1222.8］，［CTD 5.3.5.1-2_試験 1222.9003］，［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5］。しかし，海外での承認用量を超える 40 µg を単回投与（試験 1222.3）又は 20 µg を反復投与（試験 1222.5）したときでもいくつかの例外を除き，ほとんどの被験者で血漿中 SOM 1522 濃度は定量下限（LLOQ：10 pg/mL）未満であった［CTD 2.7.1.A］。

ADME 試験でオロダテロールを経口及び静脈内投与したときに検出された第 II 相代謝物は，β_2 アドレナリン受容体に対して弱い活性しか示さず，β_1 アドレナリン受容体における活性は無視できる程度であった（薬理試験の概要文［CTD 2.6.2.2.2］）。したがって，大部分の試験において，吸入投与後の定量は行わず，唯一，上述の吸入投与試験においてのみ，SOM 1522 とともにオロダ

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

テロールのグルクロン酸抱合体濃度を測定した。使用した間接的分析法（生物薬剤学及び関連する分析法の概要［CTD 2.7.1.A_1.3.2 項］）では，オロダテロールのグルクロン酸抱合体の 2 種類の異性体 CD 992 と M565(2)を区別することはできなかった。

しかしながら, ADME 試験で認められたこれらの異性体の相対的存在量の結果から（表 3.2.2: 1），オロダテロールのグルクロン酸抱合体はほとんど CD 992 であると推定される。

オロダテロールを吸入投与したとき，オロダテロールのグルクロン酸抱合体は，おおむね投与後 2～3 時間に最高血漿中濃度に達した。オロダテロールのグルクロン酸抱合体の終末相半減期を正確に評価することはできなかったが，オロダテロール 30 μg まで反復吸入投与したときのオロダテロールのグルクロン酸抱合体の C_{max}, AUC_{0-1} 及び AUC_{0-3} 累積係数は, 1.0～1.8 の範囲であり，未変化体と同程度であった（3.3 項参照）。AUC（$AUC_{0-6,ss}$ 又は $AUC_{0-24,ss}$）の代謝物／未変化体比の結果から，オロダテロールのグルクロン酸抱合体の定常状態における全身曝露量は，未変化体の曝露量の約 50～70%であると推定された（［CTD 5.3.3.1-2_試験 1222.2］，［CTD 5.3.3.1-7_試験 1222.21］，［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5］，［CTD 5.3.3.4-1_試験 1222.47］，［CTD 5.3.3.4-2_試験 1222.48］）。オロダテロールのグルクロン酸抱合体の吸入投与後 24 時間までの尿中排泄量の代謝物／未変化体比は 0.2～0.9 の範囲であった（1222.2 代謝物報告書［CTD 5.3.3.1-3_試験 1222.2］，［CTD 5.3.3.1-7_試験 1222.21］，［CTD 5.3.3.4-1_試験 1222.47］，［CTD 5.3.3.4-2_試験 1222.48］）。

オロダテロール及びその代謝物は，胆汁及び腎臓を介して排泄された。[^{14}C]標識オロダテロールを静脈内投与したときの総放射能の糞中排泄率（53%）は，尿中排泄率（38%）を上回っていた（表 2.1.5: 1，1222.9 代謝物分析報告書［CTD 5.3.2.2-9_U[redacted]-1129］）。同様に，未変化体の糞中排泄率（24%）は，尿中排泄率（19%）をわずかに上回っていた。

[^{14}C]オロダテロールを経口投与したとき，総放射能及び未変化体の大部分（それぞれ投与した放射能の 84%及び 60%）が糞中に回収されたのに対して，尿中排泄率はそれぞれ約 9%及び 0.7%に過ぎなかった。したがって，尿中放射能回収率のみに基づくと，経口投与量の少なくとも 9%が吸収されたと推定された。しかし，糞中に回収された放射能の一部についても，吸収された後，胆汁を介して排泄されたものである可能性がある。経口投与後と静脈内投与後で，尿及び胆汁排泄の相対的寄与が同様であると仮定したとき（尿中排泄 38%，胆汁排泄 53%，すなわち，比率 1：1.4），経口投与した放射能の約 13%が胆汁中に排泄されると推定されることから，経口投与量の約 22%が吸収されることが推定される。

反復投与時の投与量に対する未変化体の尿中排泄率は，投与後 24 時間までに約 3～10%であった［CTD 5.3.3.1-2_試験 1222.2］，［CTD 5.3.5.4-4_試験 1222.26］，［CTD 5.3.3.1-7_試験 1222.21］，［CTD 5.3.3.4-1_試験 1222.47］，［CTD 5.3.3.4-2_試験 1222.48］，［CTD 5.3.3.2-2_試験 1237.3］。

健康被験者におけるオロダテロールの全身クリアランスは 872 mL/min である一方，腎クリアランス（$CL_{R,0-48}$）は 173 mL/min であった［CTD 5.3.3.1-5_試験 1222.9］。腎クリアランスが糸球体濾過量（約 120 mL/min）を超えていたことから，オロダテロールが腎臓で能動的に分泌されると考えられた。*In vitro* 試験において，オロダテロールは OAT1，OAT3 及び P-gp の基質であること

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

が示唆された（3.1.4 項）。これらのトランスポーターは腎臓の近位尿細管に存在することが知られていることから，オロダテロールの能動的分泌に関与している可能性が考えられる。

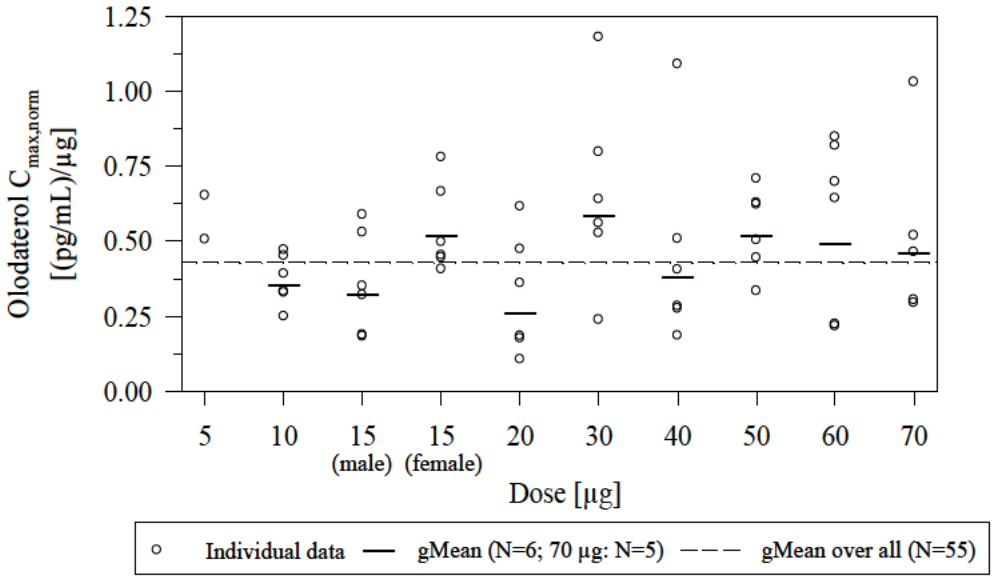
3.3 オロダテロールの全身曝露量

オロダテロールを 1 日 1 回反復吸入投与したとき，血漿中濃度は上昇し，投与 8 日以内に定常状態に達した［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5］，［CTD 5.3.3.4-1_試験 1222.47］，［CTD 5.3.3.4-2_試験 1222.48］。用量 5～30 µg のオロダテロールを反復吸入投与したときの累積係数は，C_{max} で 1.1～1.6，AUC（AUC_{0-1} 又は AUC_{0-3}）で 1.3～1.8 であった［CTD 5.3.3.1-2_試験 1222.2］，［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5］，［CTD 5.3.3.1-7_試験 1222.21］，［CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22］。

健康被験者及び COPD 患者にオロダテロール 5 µg を単回吸入投与及び反復投与した際の C_{max} 及び AUC_{0-1} を表 3.3: 1 に示す。また，10 µg 投与時の薬物動態パラメータを表 3.3: 2 に示す。COPD 患者の全身曝露量は健康被験者に比べて若干高い傾向が認められた。

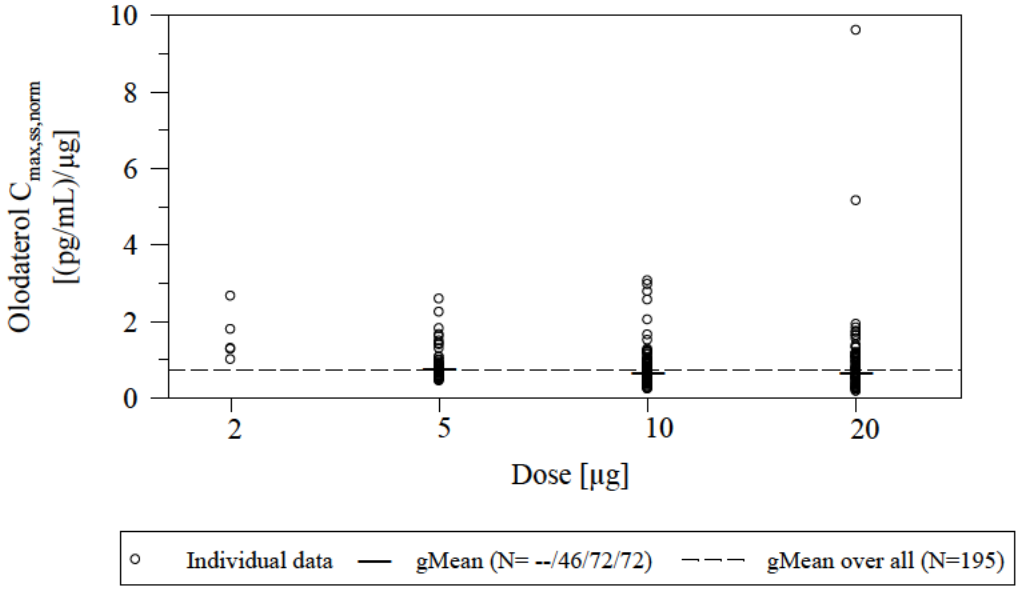
5～70 µg を単回吸入投与したときの全身曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$）及び 2～20 µg を反復吸入投与したときの全身曝露量（$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-1,ss}$）は，おおむね用量に比例して増加した［CTD 5.3.3.1-1_試験 1222.1］，［CTD 5.3.4.1-1_試験 1222.8］，［CTD 5.3.3.1-7_試験 1222.21］，［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5］，［CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22］。健康被験者を対象とした試験 1222.1（5～70 µg を単回吸入投与したとき）で得られた $C_{max,norm}$，並びに COPD 患者を対象とした試験 1222.5（2～20 µg を反復吸入投与したとき）で得られた $C_{max,ss}$ の個別値及び幾何平均値をプロットした図を，それぞれ図 3.3: 1 及び図 3.3: 2 に示す。また，0.5～25 µg のオロダテロールを単回静脈内投与したときの全身曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$）［CTD 5.3.3.1-4_試験 1222.7］，並びに 30 及び 40 µg のオロダテロールを単回経口投与したときの C_{max} についても，用量比例性からの逸脱は認められなかった［CTD 5.3.3.1-6_試験 1222.19］。

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



引用元：［CTD 5.3.3.1-1_Figure 11.5.2: 5］

図 3.3: 1　健康被験者にオロダテロール 5～70 µg 単回吸入投与後のオロダテロールの $C_{max,norm}$



引用元：［CTD 5.3.5.1-3_Figure 11.5.2.1.4: 1］

図 3.3: 2　COPD 患者にオロダテロール 2～20 µg 1 日 1 回 4 週間反復吸入投与後の $C_{max,ss,norm}$

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

表 3.3: 1 健康被験者及びCOPD患者にオロダテロール5 µg吸入投与したときの全身曝露量の比較

	健康被験者			COPD 患者		
パラメータ［単位］	N	幾何平均値（gCV［%］）	出典	N	幾何平均値（gCV［%］）	出典
C_{max}	---	---	1222.1	12	3.16（26.3）	1222.3
［pg/mL］				40	3.58（51.4）	1222.5
	7 [a)]	2.82（23.8）[a)]	1222.21[a)]	53[a)]	4.17（46.7）[a)]	1222.22[a)]
AUC_{0-1}	---	---	1222.1	---	---	1222.3
［pg·h/mL］				---	---	1222.5
	---	---	1222.21[a)]	30[a)]	3.67（35.6）[a)]	1222.22[a)]
$C_{max,ss}$				46	4.02（46.7）	1222.5
［pg/mL］	9 [a)]	3.35（23.8）[a)]	1222.21[a)]	67[a)]	5.92（57.4）[a)]	1222.22[a)]
$AUC_{0-1,ss}$				28	3.38（39.2）	1222.5
［pg·h/mL］	9 [a)]	2.66（26.3）[a)]	1222.21[a)]	64[a)]	4.85（54.6）[a)]	1222.22[a)]

---：被験者の 3 分の 2 未満（健康被験者）又は 3 分の 1 未満（COPD 患者）でしかパラメータが得られなかったことから，記述統計量は算出していない。

a）日本人試験

引用元：［CTD 5.3.3.1-1_試験 1222.1］，［CTD 5.3.5.1-1_試験 1222.3］，［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5］，［CTD 5.3.3.1-7_試験 1222.21］，［CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22］

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

表 3.3: 2 健康被験者及び COPD 患者にオロダテロール 10 µg 吸入投与したときの全身曝露量の比較

	健康被験者			COPD 患者		
パラメータ［単位］	N	幾何平均値（gCV［%］）	出典	N	幾何平均値（gCV［%］）	出典
C_{max}	6	3.62（24.0）	1222.1	16	4.95（53.8）	1222.3
［pg/mL］	16[a)]	4.21（27.1）[a)]	1222.2	71	5.45（63.5）	1222.5
	17	3.29（42.1）	1222.8			
	9[b)]	5.44（29.4）[b)]	1222.21 [b)]	81 [b)]	8.22（58.3）[b)]	1222.22 [b)]
AUC_{0-1}	5	2.90（16.3）	1222.1	11	4.22（39.0）	1222.3
［pg·h/mL］	12[a)]	3.36（23.7）[a)]	1222.2	48	4.93（45.7）	1222.5
	---	---	1222.8			
	8[b)]	4.21（26.0）[b)]	1222.21 [b)]	77 [b)]	6.08（50.8）[b)]	1222.22 [b)]
$C_{max,ss}$	17[a)]	5.33（44.4）[a)]	1222.2	72	7.13（63.8）	1222.5
［pg/mL］	26[d)]	3.32（24.1）[d)]	1222.47 [d)]	44 [c)]	5.30（54.2）[c)]	1237.3 [c)]
	30[d)]	5.36（34.4）[d)]	1222.48 [d)]			
	9 [b)]	6.80（53.5）[b)]	1222.21 [b)]	78 [b)]	13.1（58.6）[b)]	1222.22 [b)]
$AUC_{0-1,ss}$	16[a)]	4.67（38.1）[a)]	1222.2	68	5.76（55.8）	1222.5
［pg·h/mL］	24[d)]	2.78（23.5）[d)]	1222.47 [d)]	37[c)]	4.30（62.3）[c)]	1237.3 [c)]
	31[d)]	4.01（30.3）[d)]	1222.48 [d)]			
	8 [b)]	6.17（35.8）[b)]	1222.21 [b)]	77 [b)]	10.8（54.0）[b)]	1222.22 [b)]

---：被験者の 3 分の 2 未満でしかパラメータが得られなかったことから，記述統計量は算出していない。
a）示した数値には男性及び女性が含まれるので，CTR 1222.2（男性及び女性を別々に表示）とは異なっている。
b）日本人試験
c）チオトロピウム+オロダテロール配合剤試験 1237.3 のオロダテロール単剤投与群
d）薬物相互作用試験 1222.47 及び 1222.48 におけるオロダテロール投与群
引用元：［CTD 5.3.3.1-1_試験 1222.1］，［CTD 5.3.3.1-2_試験 1222.2］，［CTD 5.3.5.1-1_試験 1222.3］，［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5］，［CTD 5.3.4.1-1_試験 1222.8］，［CTD 5.3.3.1-7_試験 1222.21］，［CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22］，［CTD 5.3.3.4-1_試験 1222.47］，［CTD 5.3.3.4-2_試験 1222.48］，［CTD 5.3.3.2-2_試験 1237.3］

3.4 内因性要因

3.4.1 年齢，体重，身長，肺機能及び性別

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［CTD 5.3.5.4-10_試験 1222.9956］から，血漿中オロダテロール濃度に対する統計学的に有意な共変量として，年齢，体重，身長及び肺機能（投与前のベースライン FEV_1）が特定された［CTD 5.3.5.4-10_試験 1222.9956］。しかし，個々の共変量の影響は中程度であり（$C_{max,ss}$ が 15～42%上昇），平均的な COPD 患者（64 歳，78 kg，170 cm 及び 1.12 L FEV_1）に比べて，特に影響を大きく受けると考えられる若齢，低体重，高身長及び低 FEV_1 の COPD 患者（43 歳，42 kg，163 cm 又は 64 kg，200 cm 及び 0.46 L FEV_1）においても，オロダテロールの最高血漿中濃度が 2 倍以上上昇しないと考えられた。また，性別はオロダテロールの全身曝露量に影響する有意な共変量ではなかった。

48 週間投与第 III 相試験の有害事象データについて実施した性別及び年齢別の安全性に関する部分集団解析については，「臨床的安全性」［CTD 2.7.4.A_5.1 項］を参照のこと。

3.4.2 人種

白人及び日本人被験者におけるオロダテロールの薬物動態について，第 I 相試験ではそれぞれ試験 1222.1 及び試験 1222.2（白人），試験 1222.21（日本人），並びに第 II 相試験ではそれぞれ

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

試験 1222.3，1222.5（白人）及び 1222.22（日本人）のデータに基づき，試験間比較した。最高血漿中濃度到達時間，終末相半減期，用量比例性及び累積の程度などのオロダテロールの基本的薬物動態特性は，これら 2 つの被験者集団で同様であった。しかし，全身曝露量は，検討したすべての用量群全体を併合して算出した $C_{max,ss,norm}$ 及び $AUC_{0\text{-}1,ss,norm}$ を比較した結果，白人被験者集団に比べて，日本人健康成人で約 30～50%高く，日本人 COPD 患者では約 30～80%高いことが示された［表 5.1: 14 及び表 5.1: 15］。日本人 COPD 患者に海外での承認用量 5 µg 1 日 1 回 4 週間吸入投与したときの定常状態での曝露量は，白人 COPD 患者に比べて 40～50%高かった（表 3.3: 1）。

海外で実施した第 III 相試験 1222.11～14（日本人は参加していない）では，オロダテロール 5 又は 10 µg 吸入投与したときの投与後 10 分の血漿中濃度（$C_{0\ 167,ss}$）は，白人に比べてアジア人で約 20%高く，日本人以外のアジア人についても，やや高い全身曝露量が認められた［CTD 5.3.5.3-1_試験 1222.9992］，［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993］。

第 II 相及び第 III 相試験に参加した黒人／アフリカ系アメリカ人被験者数は少なかったため，黒人／アフリカ系アメリカ人と白人との間で血漿中濃度データを適切に比較することはできなかった。しかし，黒人／アフリカ系アメリカ人の $C_{max,ss,norm}$ 又は $C_{0\ 167,ss,norm}$ の個別値は，おおむね白人の値の範囲内であった［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5］，［CTD 5.3.5.1-5_試験 1222.11］，［CTD 5.3.5.1-6_試験 1222.12］，［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13］。したがって，オロダテロールの全身曝露量に関して，黒人／アフリカ系アメリカ人と白人との間に著しい違いはないと考えられた。

48 週間投与第 III 相試験の有害事象データについて実施した人種別の安全性に関する部分集団解析については，「臨床的安全性」［CTD 2.7.4.A_5.1 項］を参照のこと。

3.4.3 UGT の遺伝的多型

ヒトにおけるオロダテロールの主な代謝経路はグルクロン酸抱合化であり（3.2.2 項），*in vitro* 試験から，UDP グルクロン酸転移酵素（UGT）分子種 UGT1A1，1A7，1A9 及び 2B7 が関与していることが明らかになっている（3.1.2 項）。したがって，第 II 相試験 1222.5 及び 1222.6 において COPD 患者及び喘息患者のこれらの UGT 分子種の遺伝多型を測定した。オロダテロール及びオロダテロールのグルクロン酸抱合体の全身曝露量に対する UGT1A1*28/36/37，*60，*93，UGT1A7*2，*3，*4，*12，UGT1A9*3 及び UGT2B7*2 の遺伝子多型の影響について評価した［CTD 5.3.5.4-10_試験 1222.9956］。

検討したそれぞれの UGT 遺伝子変異の中に，単回投与後又は定常状態におけるオロダテロール及びオロダテロールのグルクロン酸抱合体の C_{max} 及び AUC に対して統計学的に有意な影響を及ぼすものはなかった。本分析は探索的な解析ではあるが，オロダテロール及びオロダテロールのグルクロン酸抱合体の全身曝露量に対して，UGT1A1，1A7，1A9 及び 2B7 の遺伝子多型が顕著な影響を及ぼす可能性はないと考えられる。

3.4.4 肝機能障害

オロダテロールの薬物動態に対して軽度（Child Pugh スコア 5～6）及び中等度（Child Pugh スコア 7～9）の肝機能障害が及ぼす影響について，試験 1222.20 で検討した（2.4.1 項）。その結果，

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

いずれの重症度の肝機能障害患者においても，年齢，体重及び性別が同様の健康被験者と比較して，オロダテロールの曝露量が変化することはなく（2.4.1 項），血漿蛋白結合率も変化しなかった［CTD 5.3.2.1-3_U[redacted]-1883］。

3.4.5 腎機能障害

オロダテロールの薬物動態に対して腎機能障害が及ぼす影響について，試験 1222.35 で検討した（2.4.2 項）。この試験には，高度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 18.6～29.8 mL/min）及び対照群として，年齢，体重及び性別が同様の腎機能が正常な健康被験者（クレアチニンクリアランス 81.2～117 mL/min）が登録された。対照群と比較して，高度腎機能障害患者で認められたオロダテロールの全身曝露量は平均で 1.4 倍高かった。一方，腎機能障害患者におけるオロダテロールの血漿蛋白結合率に変化はなかった［CTD 5.3.2.1-3_U[redacted]-1883］。

48 週間投与第 III 相試験全体で実施した腎機能障害患者における安全性の部分集団解析については，「臨床的安全性」［CTD 2.7.4.A_5.1 項］を参照のこと。

3.5 外因性要因

3.5.1 薬物相互作用

ヒト ADME 試験 1222.9 の結果から，オロダテロールを静脈内投与したとき，投与量の約 40%が CYP を介する代謝によって消失することが明らかになっている（SOM 1522 及びその誘導体 CD 10915，CD 11249，CD 12656 の尿及び糞中排泄量に基づいて算出，表 2.1.5: 1）。*In vitro* 試験により，オロダテロールの第 I 相代謝には CYP2C9 の関与が最も大きいと考えられることから（3.1.2 項），CYP2C9 のモデル阻害薬としてフルコナゾール（400 mg 1 日 1 回）を用いた薬物相互作用試験を実施し，吸入投与したオロダテロールの全身曝露量に及ぼす CYP 阻害作用を有する併用薬の影響を検討した［CTD 5.3.3.4-2_試験 1222.48］。その結果，フルコナゾールによるオロダテロールの定常状態の曝露量への問題となる影響はみられなかった（2.5.2 項）。

In vitro 試験（3.1 項）及び動物試験［CTD 2.6.4.3.2.1］において，オロダテロールが P-gp 基質であることが示されたことから，強力な P-gp 阻害剤ケトコナゾール（400 mg 1 日 1 回）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］。オロダテロールの定常状態の曝露量は，ケトコナゾールの併用によって約 70%増加した（2.5.1 項）。

ケトコナゾールは，強力な P-gp 阻害剤であることに加えて，一連の薬物代謝酵素（例えば，CYP3A4（［CTD 5.4-14_R07-0535］，［CTD 5.4-11_R01-0516］），CYP2C9，CYP2C8（［CTD 5.4-13_R07-0501］，［CTD 5.4-21_R10-6657］），UGT 1A1，UGT 1A9，UGT 2B7（［CTD 5.4-15_R07-0904］，［CTD 5.4-20_R10-6656］）を阻害することが知られていることから，ケトコナゾールのオロダテロールの血漿中濃度への影響は，P-gp の阻害に加え，オロダテロールの第 I 相及び第 II 相代謝に関与する酵素の阻害に起因している可能性がある。結論として，P-gp 阻害能を有する薬物はオロダテロールの曝露量を増加させる可能性がある。しかし，P-gp 及び CYP 酵素の強力な阻害剤と併用した場合であっても，オロダテロールの曝露量の上昇は 1.7 倍程度であった。

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

オロダテロールとチオトロピウムとの薬物相互作用試験を実施した［CTD 5.3.3.2-2_試験 1237.3］。配合剤としてオロダテロール 10 µg とチオトロピウム 5 µg を併用投与したとき，オロダテロールの $C_{max,ss}$ は統計学的に有意に上昇したが，その影響は非常に小さかった（オロダテロール単独吸入投与と比較して約 11%上昇，［CTD 2.7.2.B_2.4 項］）。チオトロピウムの全身曝露量（尿中排泄量（$Ae_{0-24,ss}$））は，オロダテロールの併用投与による影響は受けなかった。結論として，オロダテロールとチオトロピウムを併用投与しても，相互の薬物動態に問題となる影響が生じることはなかった。

3.5.2 食事

オロダテロールは肺で局所的に治療効果を発揮する吸入薬であることから，消化管からの吸収及び消化管での吸収に対する食事の影響は有効性にとって問題とはならない。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正式な試験は実施しなかった。第 II 相及び第 III 相試験では，食事の摂取時間及び摂取する食事の種類に関係なく，朝にオロダテロールを吸入投与した。したがって，これらの試験で確立されたオロダテロールの安全性プロファイルは，空腹時及び摂食時の吸入投与をカバーしていると推定され，オロダテロールの全身曝露量に対して食事が影響したとしても，安全上問題となることはないと考えられた。

3.6 全身性薬力学

3.6.1 cAMP

健康被験者を対象とした吸入，静脈内及び経口投与用量漸増試験（試験 1222.1，1222.2，1222.7，1222.19）において，オロダテロールが β_2 アドレナリン受容体に結合した後の急性反応を検討するため，投与後 6 時間にわたりセカンドメッセンジャーである cAMP の血漿中濃度を測定した。その結果，用量及び曝露量に依存して，血漿中 cAMP 濃度の上昇が認められた（表 5.1: 7～表 5.1: 9，図 5.2: 1）。上述の試験全体を通して，有意な反応が認められた最小用量，対応するオロダテロールの最高血漿中濃度及び cAMP 上昇を表 3.6.1: 1 に示す。

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

表 3.6.1: 1　　健康被験者を対象とした試験での血漿 cAMP 濃度上昇を伴うオロダテロールの最小用量 [a)]

投与経路／被験者集団（試験番号）	統計学的に有意な cAMP 濃度上昇を伴う最小量（プラセボとの比較）	オロダテロール $C_{max(,ss)}$ 幾何平均値［pg/mL］	オロダテロール $t_{max(,ss)}$ 中央値［h］	cAMP Absolute response[b)] 調整済み平均値［nmol/L］	cAMP t_{max} 中央値［h］
吸入／健康被験者（1222.1）	15 µg 単回吸入投与，男性	4.89	0.367	17.7	3.00
	15 µg 単回吸入投与，女性	7.89	0.367	14.0	2.50
	（プラセボ）	（n.a.）	（n.a.）	（1.63）	（3.00）
吸入／健康被験者（1222.2）	10 µg 単回吸入投与，男性	4.12	0.333	4.59	3.00
	10 µg 単回吸入投与，女性	4.28	0.183	4.80	3.00
	（プラセボ単回投与）	n.a.	n.a.	（2.13）	（3.00）
	10 µg 反復吸入投与，男性	5.33	0.342	7.38	3.00
	（プラセボ反復投与）	（n.a.）	（n.a.）	（3.55）	（3.00）
静脈内／健康被験者（1222.7）	5 µg 単回 30 分間点滴静脈内投与	47.9	0.483	9.12	0.50
	（プラセボ単回 30 分間点滴静脈内投与）	（n.a.）	（n.a）	（0.46）	（3.00）
経口／健康被験者（1222.19）	最高用量 40 µg 単回経口投与まで有意な影響なし	---	---	---	---

a）この表には，プラセボ群での反応と比較して，統計学的に有意なベースラインからの cAMP 上昇が認められたオロダテロールの最小用量を示す。プラセボ群での反応データを括弧内に示す。
b）投与後 6 時間までに認められたベースラインからの最大 cAMP 上昇。
n.a.：該当なし
引用元：［CTD 5.3.3.1-1_試験 1222.1_Table 15.5.2.1: 4～5，Table 15.3.2.2: 3～4］，［CTD 5.3.3.1-2_試験 1222.2_Table 11.5.2.2: 1～2，Table 15.5.2.1: 6，Table 15.3.2.2: 5～6，Appendix16.1.9.2，Statdoc 8.2.5］，［CTD 5.3.3.1-4_試験 1222.7_Table 11.5.2.1.3: 1，Table 15.3.2.3: 3～4］，［CTD 5.3.3.1-6_試験 1222.19_Table 15.6.3: 1，Table 15.3.3.2: 3～4］

3.6.2　　カリウム

健康被験者に用量漸増のオロダテロールを吸入，静脈内及び経口投与した後，6 時間にわたり血中カリウム濃度を測定した。その結果，用量及び曝露量に依存した血中カリウム濃度の低下が認められた（表 5.1: 7～表 5.1: 9，図 5.2: 2）。これらの健康被験者を対象とした試験全体を通して，有意な反応が認められた最小用量，対応するオロダテロールの最高血漿中濃度及び認められたベースラインからのカリウム濃度低下を表 3.6.2: 1 に示す。

健康被験者にオロダテロールを吸入投与した試験において，女性で 10 µg 以上（試験 1222.2），男性で 20 µg 以上で（試験 1222.1）投与に関連して血中カリウム濃度の低下が認められた。この影響は一過性のものであり，影響が認められた群の血中カリウム濃度は概して，吸入投与後 1～3 時間に最小値を示した（表 5.1: 7～表 5.1: 8）。検討した最高用量である 70 µg 吸入投与時（試験 1222.1）には，カリウム濃度がベースラインから最大で 0.63 mmol/L 低下した。

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

表 3.6.2: 1　健康被験者を対象とした試験での血中カリウム濃度低下を伴うオロダテロールの最小用量 [a)]

投与経路／被験者集団（試験番号）	統計学的に有意なカリウム濃度低下を伴う最小量（プラセボとの比較）	オロダテロール $C_{max(,ss)}$ 幾何平均値［pg/mL］	オロダテロール $t_{max(,ss)}$ 中央値［h］	カリウム Absolute response[b)] 調整済み平均値［nmol/L］	カリウム t_{max} 中央値［h］
吸入／健康被験者（1222.1）	20 µg 単回吸入投与，男性	5.33	0.350	-0.39	3.00
	（プラセボ）	（n.a.）	（n.a.）	（-0.03）	（4.00）
吸入／健康被験者（1222.2）	10 µg 単回吸入投与，女性	4.28	0.183	-0.37	1.00
	（プラセボ単回投与）	（n.a.）	（n.a.）	（-0.22）	（0.50）
	10 µg 反復吸入投与，女性	5.34	0.183	-0.18	0.50
	（プラセボ反復投与）	（n.a.）	（n.a.）	（-0.06）	（0.17）
静脈内／健康被験者（1222.7）	10 µg 単回 30 分間点滴静脈内投与	87.9	0.483	-0.43	1.00
	（プラセボ単回 30 分間点滴静脈内投与）	（n.a.）	（n.a.）	（-0.18）	（0.38）
経口／健康被験者（1222.19）	最高用量 40 µg 単回経口投与まで有意な影響なし	---	---	---	---

a）この表には，プラセボ群での反応と比較して，統計学的に有意なベースラインからのカリウム濃度低下が認められたオロダテロールの最小用量を示す。プラセボ群での反応データを括弧内に示す。
b）投与後 6 時間までに認められたベースラインからの最大カリウム濃度低下。
n.a.：該当なし
引用元：［CTD 5.3.3.1-1_試験 1222.1_Table 15.5.2.1: 6，Table 15.3.2.2: 3～4］，［CTD 5.3.3.1-2_試験 1222.2_Table 11.5.2.2: 1～2，Table 15.5.2.1: 7，Table 15.3.2.2: 5～6，Appendix 16.1.9.2，Statdoc 8.2.5］，［CTD 5.3.3.1-4_試験 1222.7_Table 11.5.2.1.3: 1，Table 15.3.2.3: 3，Table 15.3.2.3: 4］，［CTD 5.3.3.1-6_試験 1222.19_Table 15.6.3: 1，Table 15.3.3.2: 3～4］

健康被験者を対象とした国内試験 1222.21［CTD 5.3.3.1-7_試験 1222.21］では，プラセボ，オロダテロール 5 µg，10 µg 及び 20 µg 投与後のベースラインからの変化量の平均値はそれぞれ，投与 1 日目では-0.20, -0.24, -0.32 及び-0.33 mmol/L, 投与 14 日目では-0.19, -0.15, -0.18 及び-0.19 mmol/L であった。プラセボ群と比べた血中カリウム濃度の平均値の低下傾向は，投与 1 日目のオロダテロール 10 µg 群（0.11 mmol/L［p=0.0908］の減少）及び 20 µg 群（0.12 mmol/L［p=0.0665］）でみられた。この血中カリウム濃度の低下は，小さなサンプルサイズでみられたものであるが，統計学的に有意ではなく，本試験の前に実施された日本人以外を対象とした他試験の結果を考慮して，次のように考察した。オロダテロール 10 µg 群でみられた低下は，日本人以外のオロダテロール 10 µg 投与（健康成人女性）のプラセボ投与（健康成人男女）との差 0.14 mmol/L（p=0.0023）［CTD 5.3.3.1-2_試験 1222.2］と同程度であったが，オロダテロール 10 µg 投与（男性被験者）のプラセボ投与（健康成人男女）との差 0.03 mmol/L（p=0.4986）より大きかった。反応の違いは，体重の平均値が低いことで説明できる可能性がある（体重の平均値は，オロダテロール 10 µg 投与の日本人被験者 63 kg，オロダテロール 10 µg 投与の日本人以外の女性被験者 66 kg に対して，オロダテロール 10 µg 投与の日本人以外の男性被験者 85 kg）。一方，オロダテロール 20 µg 群でみられた低下は，日本人以外の健康成人男性でのオロダテロール 30 µg 投与とプラセボ投与時の差 0.11 mmol/L（p=0.023）［CTD 5.3.3.1-2_試験 1222.2］及び日本人以外の COPD 患者でのオロダテ

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

ロール 20 µg 投与とプラセボ投与時の差 0.14 mmol/L（p=0.0015）［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5］と同程度であり，他試験でもみられている程度の低下であった。

COPD 患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験を通して, 継続的にカリウム濃度をモニターした。

単回投与試験 1222.3 において，オロダテロールを 40 µg の用量で吸入投与したときのカリウム濃度は，ベースラインの 4.65 mmol/L から投与後 1 時間には最低値 4.07 mmol/L まで低下したが，これより低用量の 2～20 µg 投与群については，全体として，プラセボと比較して統計学的に有意な低下は認められなかった［CTD 5.3.5.1-1_表 15.3.2: 8～9］。

4 週間吸入投与試験 1222.5 では，最高用量である 20 µg 投与群のみで，軽度ではあるが，プラセボ投与時と比較して統計学的に有意なカリウム濃度低下が認められた（ベースライン値 4.40 mmol/L から，投与 1 及び 8 日目の投与後 3 時間にはそれぞれ 4.16 及び 4.29 mmol/L まで低下［CTD 5.3.5.1-3_表 15.3.3: 5］，「最大低下量」）。国内で実施した 4 週間吸入投与試験 1222.22［CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22］では，いずれの用量（2～10 µg）でも血中カリウム濃度への影響はみられなかった。

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，3000 名を超える患者で，投与 43 日及び投与 85 日の治験薬吸入後 1 時間及び 3 時間にカリウム値を測定し，プラセボと比較した。ベースライン時並びに投与 43 日及び 85 日でのカリウム値の記述統計量を［CTD 5.3.5.3-5_Section 6_表 1.1］に，また，投与群とカリウム値との関連性に関するモデル集計を［CTD 5.3.5.3-5_Section 6_表 1.2］に示した。さらに，カリウム値とオロダテロールの血中濃度についても解析したが, 両者間に関連性はなかった（詳細については, 2.2.4 項も参照,［CTD 5.3.5.3-5_Section 6_図 1.3，表 1.4］）。カリウム値が正常値から基準値下限未満まで減少した患者の割合は, オロダテロール群とプラセボ群で同程度であった（オロダテロール 5 µg 群 5.9%, 10 µg 群 5.7%，プラセボ群 5.8%，ホルモテロール 12 µg 群 3.2%）［CTD 5.3.5.3-5_Section 3_表 1.3］。

治験薬投与に関連してカリウム値が減少したのは，予定臨床用量を上回る用量で投与された場合であり，また，カリウム値の変化に特定の傾向や一貫したパターンはみられなかった。各患者のカリウム値の変化の程度は様々であり，かつ臨床的な問題はないと考えられた。

3.6.3 心拍数

健康成人男性及び女性を対象とした TQT 試験［CTD 5.3.4.1-1_試験 1222.8］において，オロダテロールを吸入投与したときの心拍数に対する影響について詳細に検討した。プラセボ投与群と比較して，20 µg 以上のオロダテロール投与群で，軽度ではあるが，用量及び血漿中濃度に依存したベースラインからの心拍数増加が認められた。プラセボ及びオロダテロール 10，20，30，50 µg 吸入投与後 10 分から 8 時間までの観察期間中に認められた最大変化量を表 3.6.3: 1 に要約して示す。

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

同様に，COPD 患者を対象とした 4 週間吸入投与試験 1222.5 では，この試験で検討した最高用量であるオロダテロール 20 µg 投与群のみで明白な心拍数増加が認められた。オロダテロール 20 µg 投与群で認められたベースラインからの平均増加量は最大 6.2 bpm であったのに対して，プラセボ群では平均で最大 3.6 bpm の増加が認められた［CTD 5.3.5.1-3_表 15.3.4.2.1: 1］。

心拍数データの安全性評価については，「臨床的安全性」［CTD 2.7.4_4.1 項］を参照のこと。

表 3.6.3: 1　　健康成人男性及び女性にプラセボ及びオロダテロール 10，20，30，50 µg を単回吸入投与したときの心拍数のベースラインからの最大変化量

用量	最高血漿中オロダテロール濃度（C_{max}）幾何平均値［pg/mL］	心拍数のベースラインからの最大変化量 a) 平均値［bpm］	最小値［bpm］	最大値［bpm］
プラセボ	0	9.3	0	19
10 µg	3.29	9.3	2	17
20 µg	5.27	11.1	4	21
30 µg	9.57	12.5	5	21
50 µg	16.2	14.0	6	25

a）吸入投与後 10 分から 8 時間の間。
引用元：試験 1222.8［CTD 5.3.4.1-1_ Table 11.5.2.1.3: 1_Table 15.3.4.2.2: 2］

3.6.4　　QT／QTc 間隔

健康成人男性及び女性を対象とした試験 1222.8（2.6.1 項）において，オロダテロールを 10，20，30 及び 50 µg の用量で単回吸入投与したときの QT 間隔に対する影響について検討した。本試験では，軽度ではあるが，用量及び血漿中濃度に依存した QT 間隔に対する影響が認められた。

上述したように（3.6.3 項），心拍数が同時に増加したことから，未補正 QT 間隔は用量依存的に短縮した。時間を一致させたベースラインからの変化量の平均値（投与後 20 分～2 時間の変化量の平均値）は，プラセボ群で-7.2 ms，オロダテロール 10，20，30 及び 50 µg 投与群でそれぞれ-7.0，-7.3，-11.2 及び 12.8 ms であった。

一方，QTcI 間隔（個体別に心拍数で補正した QT 間隔）は用量依存的に延長し，ベースラインからの変化量の調整平均値（投与後 20 分～2 時間の変化量の平均値）は，プラセボ群で-5.8 ms，オロダテロール 10，20，30 及び 50 µg 投与群でそれぞれ-4.2，-1.7，-0.5 及び 0.7 ms であった。QTcI 間隔のベースラインからの変化量の調整平均値（投与後 20 分～2 時間の変化量の平均値）のプラセボ群との差及び対応する 90%信頼区間（CI）を投与群別に表 2.6.1: 1 に示す。すべての用量のオロダテロール投与群において，90%信頼区間の上限は 10 ms 未満であった。性別の解析から，オロダテロール 30 及び 50 µg 投与群でのオロダテロール投与の QTcI 間隔に対する影響は，男性に比べて女性で大きいことが明らかになり，時間を一致させたベースラインからの変化量の調整平均値のプラセボ群との差は，オロダテロール 30 µg 投与群で 3.4 ms 対 7.1 ms，オロダテロール 50 µg 投与群で 4.6 ms 対 8.4 ms であった。

時間を一致させたベースラインからの QTcI 間隔の変化量のプラセボとの差の最大（ΔΔQTcI）及び対応する 90%信頼区間を表 3.6.4: 1 に要約して示す。用量 20 µg 以上では，90%信頼区間の上限があらかじめ規定した基準の 10 ms をわずかに超えていた。

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

表 3.6.4: 1　健康成人男性及び女性にオロダテロールを 10，20，30，50 µg の用量で単回吸入投与したときの時間を一致させた QTcI 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ群との最大差（ΔΔQTcI）

用量	最高血漿中オロダテロール濃度（C_{max}）幾何平均値［pg/mL］	ΔΔQTcI 最大値が認められた吸入投与後時間［hh min］	ΔΔQTcI 最大値 a)		
			平均値（SE）［ms］	90% CI 下限［ms］	90% CI 上限［ms］
10 µg	3.29	2:00	2.1（2.1）	-1.4	5.5
20 µg	5.27	0:40	6.3（2.4）	2.3	10.2
30 µg	9.57	0:40	7.7（2.4）	3.7	11.8
50 µg	16.2	0:40	8.6（2.4）	4.7	12.6

a）吸入投与後 10 分から 8 時間の間。
引用元：試験 1222.8［CTD 5.3.4.1-1_Table 11.5.2.1.3: 1，Table 12.5.1.2.1: 1］

オロダテロールの開発計画において実施したすべての試験の中で，最も高い血漿中濃度は，点滴静脈内投与試験である試験 1222.7 で認められ（2.1.3 項），上述の QT／QTc 試験 1222.8 でオロダテロールを 50 µg の用量で吸入投与したときに認められた血漿中濃度（C_{max}：16.2 pg/mL）に比べて 8 倍高い C_{max}（133 pg/mL）が得られた。試験 1222.7 で認められた QTcF 間隔のベースラインからの顕著な変化（すなわち，30 ms 以上）に関する概要を曝露量別に表 3.6.4: 2 に示す。オロダテロールを 25 µg の用量で 3 時間点滴静脈内投与したときに認められた QTcF 間隔のベースラインからの変化量の個別最高値は 44 ms であった。オロダテロール 0.5～1.5 µg の 30 分間点滴静脈内投与及び 15～25 µg の 3 時間点滴静脈内投与終了時に認められた QTcF 間隔のベースラインからの変化量の平均値を，対応する未補正 QT 間隔及び心拍数のベースラインからの変化量の平均値とともに表 5.1: 10 に示す。

オロダテロールを 15 µg の用量で 30 分間点滴静脈内投与したとき，QTcF 間隔は平均で最大 16.9 ms 延長し，これに伴って未補正 QT 間隔は平均で 32.6 ms 短縮し，心拍数は平均で 25.4 bpm 増加した。

QT／QTc データの安全性評価については，「臨床的安全性」［CTD 2.7.4_4.2 項］を参照のこと。

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

表 3.6.4: 2　健康男性被験者にオロダテロールを静脈内持続投与したときの用量別に示した QTcF 間隔のベースラインからの変化量

静注時間	オロダテロール用量	オロダテロールの C_{max} 幾何平均値［pg/mL］	QTcF 間隔にベースラインから著しい変化が認められた被験者数 [a)]（30 ms 以上）	QTcF 間隔のベースラインからの著しい変化量の範囲［ms］	著しい QTcF 間隔変化が認められた被験者におけるオロダテロールの C_{max} 個別値の範囲［pg/mL］
30 分	プラセボ	0	0	n.a.	n.a.
	0.5 µg	5.28	0	n.a.	n.a.
	2.5 µg	24.6	1	30	24.4
	5 µg	47.9	0	n.a.	n.a.
	10 µg	87.9	0	n.a.	n.a.
	15 µg	133	2	30～36	124～125
3 時間	プラセボ	0	1	31	0
	15 µg	31.9	1	30～38	27.5
	20 µg	43.9	2	31～33	41.9～44.3
	25 µg	51.6	3	30～44	41.9～57.1

a）プラセボ 30 分間点滴静脈内投与群では N=10，その他の群はすべて N=6。
n.a.：該当なし
引用元：試験 1222.7［CTD 5.3.3.1-4_Table 12.5.1: 1～2，Table 15.5.2.1: 1～8］

3.6.5　血圧

オロダテロールの開発計画で実施されたすべての試験において，少なくとも投与後 3 時間まで経時的に血圧を測定した。試験の大部分において，最大 40 µg のオロダテロールが吸入投与され，認められた血圧変化とオロダテロール投与量との間に明らかな関連性は認められなかった。健康被験者を対象とした試験［CTD 5.3.4.1-1_試験 1222.8］及び［CTD 5.3.3.1-1_試験 1222.1］では，これより高用量であるそれぞれ最高 50 及び 70 µg のオロダテロールが吸入投与された。これらの試験において，投与量で 15 µg（試験 1222.1）又は 30 µg（試験 1222.8）以上で投与に関連した拡張期血圧の低下傾向が示され，40 µg（試験 1222.1）又は 20 µg（試験 1222.8）投与以上で収縮期血圧が上昇した。しかし，ベースラインからの変化量の平均値は，検討した最高用量である 70 µg 投与においても，拡張期血圧で-13.7 mmHg，収縮期血圧で 7.3 mmHg を超えることはなかった。

健康被験者にオロダテロールを静脈内投与したときには，用量依存性及び血圧変化がより明確に認められた［CTD 5.3.3.1-4_試験 1222.7］。最大の影響は，オロダテロール 15 µg の 30 分間静脈内持続投与終了時に記録され，ベースラインからの平均変化量は拡張期血圧で 30.7 mmHg の低下，収縮期血圧で 22 mmHg の上昇であった。

検討した静脈内投与の投与量範囲（30 分間静脈内持続投与：0.5～15 µg，3 時間静脈内持続投与：15～25 µg）での拡張期血圧，収縮期血圧及び平均動脈圧に対する影響の概要を，対応する血漿中オロダテロール濃度（C_{max}）とともに表 5.1: 10 に示す。

血圧データの安全性評価については，「臨床的安全性」［CTD 2.7.4_4.1 項］を参照のこと。

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

4. 特別な試験

該当なし。

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

5. 付録

5.1 本文中で参照するが，含まれていない表

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

表 5.1: 1　　臨床薬理及び薬物動態試験

試験の目的：安全性，忍容性，薬物動態，全身性薬力学／［CTD 5.3.3.1-1_試験 1222.1］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，用量漸増，単回投与試験

対象：健康被験者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］幾何平均値（gCV［%］）				
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
オロダテロール 2.5 µg 単回吸入投与，男性	オロダテロール吸入液 2.5 µg ［B052000118］，レスピマット A4 ［B052000133］	男性 6	---	---	---	fe_{0-4}：0.946 (61.9)	---
オロダテロール 5 µg 単回吸入投与，男性	オロダテロール吸入液 2.5 µg ［B052000118］，レスピマット A4 ［B052000133］	男性 6	---	---	---	fe_{0-4}：1.34 (41.1) fe_{0-24}：3.31 (34.1)	---
オロダテロール 10 µg 単回吸入投与，男性	オロダテロール吸入液 10 µg ［B052000126］，レスピマット A4 ［B052000133］	男性 6	3.62 (24.0)	0.333 (0.167-0.500)	AUC_{0-1}：2.90 (16.3) AUC_{0-tz}：3.43 (66.7) t_z［h］[a]：1.00 (0.833-2.97)	fe_{0-4}：1.12 (33.3) fe_{0-24}：2.83 (34.9)	---
オロダテロール 15 µg 単回吸入投与，男性	オロダテロール吸入液 2.5 µg ［B052000118］，レスピマット A4 ［B052000133］	男性 6	4.89 (52.6)	0.367 (0.200-0.533)	AUC_{0-1}：4.91 (26.4) AUC_{0-tz}：7.04 (309) t_z［h］[a]：2.56 (0.533-10.0)	fe_{0-4}：0.903 (38.7) fe_{0-24}：2.54 (39.4)	---

a）中央値（範囲），b）t_z 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2}$ を示す。

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

表 5.1: 1　　臨床薬理及び薬物動態試験（続き）

試験の目的：安全性，忍容性，薬物動態，全身性薬力学／［CTD 5.3.3.1-1_試験 1222.1］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，用量漸増，単回投与試験

対象：健康被験者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］ 幾何平均値（gCV［%］）				
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
オロダテロール 15 µg 単回吸入投与，女性	オロダテロール吸入液 2.5 µg ［B052000118］，レスピマット A4 ［B052000133］	女性 6	7.89 (26.1)	0.367 (0.217-0.383)	AUC_{0-1}： 5.63 (28.0) AUC_{0-4}： 17.6 (23.1) AUC_{0-tz}： 29.0 (52.7) t_z［h］[a]：10.0 (4.03-12.0)	fe_{0-4}： 1.18 (21.4) fe_{0-24}： 3.15 (24.3) fe_{0-96}： 5.00 (24.6)	---
オロダテロール 20 µg 単回吸入投与，男性	オロダテロール吸入液 10 µg ［B052000126］，レスピマット A4 ［B052000133］	男性 6	5.33 (76.2)	0.350 (0.183-0.850)	AUC_{0-1}： 5.45 (60.4) AUC_{0-tz}： 5.35 (868) t_z［h］[a]：3.00 (0.350-12.0)	fe_{0-4}： 1.07 (49.3) fe_{0-24}： 2.80 (44.0)	---
オロダテロール 30 µg 単回吸入投与，男性	オロダテロール吸入液 10 µg ［B052000126］，レスピマット A4 ［B052000133］	男性 6	17.7 (57.3)	0.275 (0.167-0.500)	AUC_{0-1}： 12.2 (49.7) AUC_{0-4}： 31.2 (42.2) AUC_{0-tz}： 69.6 (72.8) t_z［h］[a]：24.0 (6.02-24.0) $AUC_{0-\infty}$：126 (90.0)	fe_{0-4}： 1.50 (51.5) fe_{0-24}： 3.99 (47.5)	$t_{1/2}$［h］： 16.8 (116) $CL_{R,0-24}$ ［mL/min］： 248 (22.0)

a） 中央値（範囲），b）t_z 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2}$ を示す。

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

表 5.1: 1　　臨床薬理及び薬物動態試験（続き）

試験の目的：安全性，忍容性，薬物動態，全身性薬力学／［CTD 5.3.3.1-1_試験 1222.1］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，用量漸増，単回投与試験

対象：健康被験者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］幾何平均値（gCV［%］）				
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a)] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b)]
オロダテロール 40 µg 単回吸入投与，男性	オロダテロール吸入液 10 µg ［B052000126］，レスピマット A4 ［B052000133］	男性 6	15.4 (68.2)	0.367 (0.117-0.517)	AUC_{0-1}：11.1 (71.1) AUC_{0-4}：33.8 (59.9) AUC_{0-tz}：86.9 (107) t_z［h］[a)]：18.0 (10.0-48.0) $AUC_{0-\infty}$：145 (79.9)	fe_{0-4}：1.32 (88.4) fe_{0-24}：3.31 (76.0) fe_{0-96}：5.63 (55.3)	$CL_{R,0-24}$［mL/min］：229 (24.2)
オロダテロール 50 µg 単回吸入投与，男性	オロダテロール吸入液 10 µg ［B052000126］，レスピマット A4 ［B052000133］	男性 6	26.2 (28.3)	0.292 (0.200-0.550)	AUC_{0-1}：18.7 (36.8) AUC_{0-4}：50.7 (46.4) AUC_{0-tz}：174 (82.6) t_z［h］[a)]：47.9 (12.0-48.1) $AUC_{0-\infty}$：356 (89.8)	fe_{0-4}：1.47 (56.3) fe_{0-24}：3.52 (39.0) fe_{0-96}：6.30 (31.8)	$t_{1/2}$［h］：38.0 (91.0) $CL_{R,0-24}$［mL/min］：205 (19.5)

a）中央値（範囲），b）t_z 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2}$ を示す。

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

表 5.1: 1　　臨床薬理及び薬物動態試験（続き）

試験の目的：安全性，忍容性，薬物動態，全身性薬力学／［CTD 5.3.3.1-1_試験 1222.1］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，用量漸増，単回投与試験

対象：健康被験者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］幾何平均値（gCV［%］）				
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
オロダテロール 60 µg 単回吸入投与，男性	オロダテロール吸入液 10 µg ［B052000126］，レスピマット A4 ［B052000133］	男性 6	29.8 (71.1)	0.292 (0.217-0.550)	AUC_{0-1}：20.8 (62.8) AUC_{0-4}：56.9 (48.2) AUC_{0-tz}：222 (49.3) t_z［h］[a]：48.0 (24.0-48.1) $AUC_{0-\infty}$：398 (43.8)	fe_{0-4}：1.28 (45.5) fe_{0-24}：3.08 (40.3) fe_{0-96}：5.05 (36.0)	$t_{1/2}$［h］：39.5 (43.4) $CL_{R,0-24}$［mL/min］：191 (9.64)
オロダテロール 70 µg 単回吸入投与，男性	オロダテロール吸入液 10 µg ［B052000126］，レスピマット A4 ［B052000133］	男性 5	32.7 (54.3)	0.233 (0.217-0.383)	AUC_{0-1}：23.5 (60.9) AUC_{0-4}：64.1 (59.8) AUC_{0-tz}：208 (103) t_z［h］[a]：47.9 (12.0-48.1) $AUC_{0-\infty}$：304 (105)	fe_{0-4}：1.57 (68.1) fe_{0-24}：3.66 (61.1) fe_{0-96}：5.98 (62.5)	$t_{1/2}$［h］：21.5 (81.0) $CL_{R,0-24}$［mL/min］：241 (20.3)

a）中央値（範囲），b）t_z 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2}$ を示す。

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

表 5.1: 1　　臨床薬理及び薬物動態試験（続き）

試験の目的：安全性，忍容性，薬物動態，全身性薬力学／［CTD 5.3.3.1-2_試験 1222.2］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，用量漸増，反復投与試験

対象：健康被験者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］幾何平均値（gCV［%］）				
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a)] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b)]
オロダテロール 2.5 µg 1 日 1 回 14 日間吸入投与，男性	オロダテロール吸入液 2.5 µg ［B052000428］，レスピマット A5 ［B052000211］	男性 9	---	---	---	fe_{0-4}： 1.25 (54.3) fe_{0-24}： 3.48 (42.9) $fe_{0-4,ss}$： 1.80 (70.4) $fe_{0-24,ss}$： 7.26 (42.3) $fe_{0-96,ss}$： 18.2 (24.0)	---

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 5.1: 1　　臨床薬理及び薬物動態試験（続き）

試験の目的：安全性，忍容性，薬物動態，全身性薬力学／［CTD 5.3.3.1-2_試験 1222.2］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，用量漸増，反復投与試験

対象：健康被験者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］幾何平均値（gCV［%］）				
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
オロダテロール 10 µg 1 日 1 回 14 日間吸入投与，男性	オロダテロール吸入液 10 µg ［B052000429］，レスピマット A5 ［B052000211］	男性 9	4.12 (26.3)	0.333 (0.150-0.333)	AUC_{0-1}：3.29 (23.5) AUC_{0-tz}：4.34 (89.0) t_z［h］[a]：2.00 (0.667-4.00)	fe_{0-4}：1.16 (57.5) fe_{0-24}：3.39 (47.4)	---
			$C_{max,ss}$：5.33 (57.1)	$t_{max,ss}$：0.342 (0.333-1.00)	$AUC_{0-1,ss}$：4.50 (53.8) $AUC_{0-4,ss}$：15.3 (45.4) $AUC_{0-tz,ss}$：30.9 (141) $t_{z,ss}$［h］[a]：14.9 (4.00-24.0)	$fe_{0-4,ss}$：1.87 (58.6) $fe_{0-24,ss}$：6.97 (56.5) $fe_{0-96,ss}$：14.7 (59.6)	$R_{A,AUC0-1}$：1.62 (36.5) $R_{A,Cmax}$：1.45 (38.2)

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 5.1: 1　　臨床薬理及び薬物動態試験（続き）

試験の目的：安全性，忍容性，薬物動態，全身性薬力学／［CTD 5.3.3.1-2_試験 1222.2］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，用量漸増，反復投与試験

対象：健康被験者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］ 幾何平均値（gCV［%］）				
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
オロダテロール 10 µg 1 日 1 回 14 日間吸入投与，女性	オロダテロール吸入液 10 µg ［B062000100］，レスピマット A5 ［B052000474］	女性 9	4.28 (29.2)	0.183 (0.150-0.333)	AUC_{0-1}： 3.43 (25.9) AUC_{0-tz}： 3.79 (157) tz［h］[a]： 2.00 (0.333-4.00)	fe_{0-4}： 1.20 (26.2) fe_{0-24}： 3.17 (36.8)	---
			$C_{max,ss}$： 5.34 (34.5)	$t_{max,ss}$： 0.183 (0.167-0.667)	$AUC_{0-1,ss}$： 4.85 (18.3) $AUC_{0-4,ss}$： 16.5 (18.8) $AUC_{0-tz,ss}$： 34.3 (519) $t_{z,ss}$［h］[a]： 23.8 (0.167-24.0)	$fe_{0-4,ss}$： 1.84 (45.6) $fe_{0-24,ss}$： 6.21 (66.2) $fe_{0-96,ss}$： 14.0 (61.4)	$t_{1/2,ss}$［h］： 45.9 (30.5) $CL_{R,0-24,ss}$ ［mL/min］： 172 (32.5) $R_{A,AUC0-1}$： 1.46 (29.9) $R_{A,Cmax}$： 1.25 (46.5)

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 5.1: 1　　臨床薬理及び薬物動態試験（続き）

試験の目的：安全性，忍容性，薬物動態，全身性薬力学／［CTD 5.3.3.1-2_試験 1222.2］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，用量漸増，反復投与試験

対象：健康被験者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］幾何平均値（gCV［%］）				
			C_{max}［pg/mL］	t_{max} [a)]［h］	AUC［pg·h/mL］	fe［%］	その他 [b)]
オロダテロール 30 µg 1 日 1 回 14 日間吸入投与，男性	オロダテロール吸入液 10 µg ［B062000100］，レスピマット A5 ［B052000474］	男性 9	8.47 (63.8)	0.167 (0.0830-0.500)	AUC_{0-1}：6.43 (55.3) AUC_{0-4}：19.0 (43.3) AUC_{0-tz}：27.6 (108) t_z［h］[a)]：4.08 (4.00-23.6)	fe_{0-4}：0.863 (59.2) fe_{0-24}：2.45 (50.5)	---
			$C_{max,ss}$：10.7 (45.3)	$t_{max,ss}$：0.333 (0.167-0.667)	$AUC_{0-1,ss}$：9.18 (42.3) $AUC_{0-4,ss}$：31.4 (32.6) $AUC_{0-tz,ss}$：126 (35.4) $t_{z,ss}$［h］[a)]：24.0 (23.9-24.1)	$fe_{0-4,ss}$：1.36 (43.8) $fe_{0-24,ss}$：4.53 (39.7) $fe_{0-96,ss}$：9.22 (46.4)	$t_{1/2,ss}$［h］：45.1 (36.0) $CL_{R,0-24,ss}$［mL/min］：180 (20.2) $R_{A,AUC0-1}$：1.43 (36.1) $R_{A,Cmax}$：1.27 (39.9)

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 5.1: 1　　臨床薬理及び薬物動態試験（続き）

試験の目的：安全性，忍容性，薬物動態／［CTD 5.3.3.1-4_試験 1222.7］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，無作為化，プラセボ対照，単盲検，用量漸増，単回投与試験

対象：健康被験者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］幾何平均値（gCV［%］）				
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
オロダテロール 0.5 µg 単回 30 分間点滴静脈内投与	オロダテロール注射液 10 µg/mL［B061002260］，原薬番号［3052091］	6	5.28 (7.66)	0.359 (0.233-0.483)	---	fe_{0-4} : 11.7 (16.7)	---
オロダテロール 2.5 µg 単回 30 分間点滴静脈内投与	オロダテロール注射液 10 µg/mL［B061002260］，原薬番号［3052091］	6	24.6 (7.97)	0.483 (0.250-0.483)	AUC_{0-tz} : 11.5 (9.75) t_z［h］[a] : 0.833 (0.833-1.00)	fe_{0-4} : 11.0 (24.4) fe_{0-24} : 13.6 (22.0)	---

a）中央値（範囲），b）t_z 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2}$ を示す。

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

表 5.1: 1　　臨床薬理及び薬物動態試験（続き）

試験の目的：安全性，忍容性，薬物動態／［CTD 5.3.3.1-4_試験 1222.7］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，無作為化，プラセボ対照，単盲検，用量漸増，単回投与試験

対象：健康被験者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］幾何平均値（gCV［%］）				
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
オロダテロール 5 µg 単回 30 分間点滴静脈内投与	オロダテロール注射液 10 µg/mL［B061002260］，原薬番号［3052091］	5	47.9 (6.98)	0.483 (0.483-0.500)	AUC_{0-1}： 23.3 (6.83) AUC_{0-tz}： 25.3 (6.26) t_z［h］[a]： 2.00 (1.33-2.00)	fe_{0-4}： 7.31 (47.0) fe_{0-24}： 10.6 (29.6)	---
オロダテロール 10 µg 単回 30 分間点滴静脈内投与	オロダテロール注射液 10 µg/mL［B061002260］，原薬番号［3052091］	6	87.9 (16.9)	0.483 (0.483-0.483)	AUC_{0-1}： 42.4 (15.4) AUC_{0-4}： 56.7 (7.22) AUC_{0-tz}： 50.6 (18.8) t_z［h］[a]： 4.00 (2.00-4.00)	fe_{0-4}： 9.31 (7.65) fe_{0-24}： 11.7 (9.24) fe_{0-96}： 14.0 (8.75)	---
オロダテロール 15 µg 単回 30 分間点滴静脈内投与	オロダテロール注射液 10 µg/mL［B061002260］，原薬番号［3052091］	6	133 (15.1)	0.483 (0.483-0.500)	AUC_{0-1}： 65.2 (16.3) AUC_{0-4}： 81.8 (16.9) AUC_{0-tz}： 99.8 (18.7) t_z［h］[a]： 12.0 (6.00-12.1) $AUC_{0-\infty}$： 157 (18.7)	fe_{0-4}： 8.92 (24.1) fe_{0-24}： 11.6 (23.9) fe_{0-96}： 14.1 (26.3)	CL［mL/min］： 1520 (25.7) $CL_{R,0-24}$［mL/min］： 219 (17.8) V_{ss}［L］： 1190 (39.6)

a）中央値（範囲），b）t_z 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2}$ を示す。

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

表 5.1: 1　　臨床薬理及び薬物動態試験（続き）

試験の目的：安全性，忍容性，薬物動態／［CTD 5.3.3.1-4_試験 1222.7］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，無作為化，プラセボ対照，単盲検，用量漸増，単回投与試験

対象：健康被験者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］ 幾何平均値（gCV［%］）				
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
オロダテロール 15 µg 単回 3 時間点滴静脈内投与	オロダテロール注射液 10 µg/mL［B061002260］，原薬番号［3052091］	5	31.9 (13.2)	2.98 (2.98-3.10)	AUC_{0-1}： 22.3 (10.7) AUC_{0-tz}： 110 (9.56) t_z［h］[a]： 9.98 (6.50-10.0) $AUC_{0-\infty}$： 135 (13.9)	fe_{0-4}： 8.37 (68.0) fe_{0-24}： 10.3 (46.5)	CL［mL/min］： 1890 (14.0) $CL_{R,0-24}$［mL/min］： 207 (39.4) V_{ss}［L］： 517 (20.1)
オロダテロール 20 µg 単回 3 時間点滴静脈内投与	オロダテロール注射液 10 µg/mL［B061002260］，原薬番号［3052091］	6	43.9 (7.75)	2.98 (0.500-3.05)	AUC_{0-1}： 29.6 (10.4) AUC_{0-tz}： 155 (15.1) t_z［h］[a]： 9.94 (9.93-24.0) $AUC_{0-\infty}$： 213 (19.9)	fe_{0-4}： 10.2 (22.6) fe_{0-24}： 13.4 (23.0)	CL［mL/min］： 1350 (34.4) $CL_{R,0-24}$ ［mL/min］： 212 (29.9) V_{ss}［L］： 689 (54.2)
オロダテロール 25 µg 単回 3 時間点滴静脈内投与	オロダテロール注射液 10 µg/mL［B061002260］，原薬番号［3052091］	6	51.6 (15.5)	2.98 (2.98-2.98)	AUC_{0-1}： 35.7 (12.3) AUC_{0-tz}： 198 (22.6) t_z［h］[a]： 9.93 (9.92-24.0) $AUC_{0-\infty}$：277 (21.4)	fe_{0-4}： 5.90 (58.2) fe_{0-24}： 8.09 (45.9)	CL［mL/min］： 1500 (24.0) $CL_{R,0-24}$［mL/min］： 148 (34.3) V_{ss}［L］： 950 (27.3)

a）中央値（範囲），b）t_z 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2}$ を示す。

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

表 5.1: 1　　臨床薬理及び薬物動態試験（続き）

試験の目的：安全性，忍容性，薬物動態／［CTD 5.3.3.1-6_試験 1222.19］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，無作為化，プラセボ対照，単盲検，用量漸増，単回投与試験

対象：健康被験者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］幾何平均値（gCV［%］）				
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
オロダテロール 15 µg 単回経口投与	オロダテロール注射液 10 µg/mL［B061002260］，原薬番号［3052091］	6	---	---	---	fe_{0-4}： 0.170 (30.2)	---
オロダテロール 30 µg 単回経口投与	オロダテロール注射液 10 µg/mL［B061002260］，原薬番号［3052091］	6	2.66 (36.0)	1.50 (0.500-2.00)	---	fe_{0-4}： 0.158 (54.2) fe_{0-24}： 0.354 (33.3)	---
オロダテロール 40 µg 単回経口投与	オロダテロール注射液 10 µg/mL［B061002260］，原薬番号［3052091］	6	3.28 (50.3)	0.875 (0.517-3.00)	AUC_{0-1}： 2.06 (38.1) AUC_{0-tz}： 6.98 (90.0) t_z［h］[a]： 2.50 (2.00-4.00)	fe_{0-4}： 0.0908 (116) fe_{0-24}： 0.275 (61.1)	---

a）中央値（範囲），b）t_z 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2}$ を示す。

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

表 5.1: 1　　臨床薬理及び薬物動態試験（続き）

試験の目的：ヒト ADME，薬物動態／［CTD 5.3.3.1-5_試験 1222.9］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，非盲検，単回投与，並行群間比較試験

対象：健康被験者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］幾何平均値（gCV［%］）				
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
[^{14}C]オロダテロール 20 µg 単回 3 時間点滴静脈内投与	[^{14}C]オロダテロール注射液 10 µg/mL［060321／1000 mL オロダテロール静脈内投与用原液／2008 年 3 月 10 日。060321/1000 mL オロダテロール静脈内投与用原液/ 2008 年 3 月 17 日］，原薬［06147（非標識体），9080361（^{14}C 標識体）］	5	47.2[c] (13.6)	2.98 (2.98-3.07)	AUC_{0-4}： 134[c] (11.3) AUC_{0-tz}： 288[c] (24.9) t_z［h］[a]： 48.0 (24.0-48.0) $AUC_{0-\infty}$： 372[c] (28.3)	fe_{0-4}： 10.7 (10.9) fe_{0-24}： 14.7 (12.2) fe_{0-tz}： 18.9 (12.5)	$t_{1/2}$［h］： 22.1 (46.8) CL［mL/min］： 872 (33.5) $CL_{R,0-24}$ ［mL/min］： 197 (23.8) V_{ss}［L］： 1110 (29.5)
[^{14}C]オロダテロール 40 µg 単回経口投与	[^{14}C]オロダテロール経口投与液 10 µg/mL［060321／1000 mL オロダテロール経口投与用原液／ 2008 年 3 月 18 日］，原薬［06147（非標識体），9080361（^{14}C 標識体）］	6	2.90[c] (19.6)	1.00 (0.500-3.00)	AUC_{0-tz}： 5.60[c] (82.0) t_z［h］[a]： 3.00 (1.00-4.00)	fe_{0-4}： 0.167 (30.7) fe_{0-24}： 0.384 (29.8) fe_{0-tz}： 0.496 (31.1)	---

a）中央値（範囲），b）t_z 中央値が計画時間 24 時間以上の及び場合にのみ，$t_{1/2}$ を示す。

c）CTR 1222.9 に示した値をオロダテロールの分子量 386.45 g/mol を用いてモルから質量単位に変換した。

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

表 5.1: 2　　COPD 患者を対象とした臨床薬物動態試験

試験の目的：有効性，プラセボと比較した用量反応性，薬物動態／［CTD 5.3.5.1-1_試験 1222.3］

試験デザイン及び対照の種類：前期第 II 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，5 期クロスオーバー試験及び非盲検継続試験

対象：COPD 患者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］幾何平均値（gCV［%］）				
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
オロダテロール 2 µg 単回吸入投与	オロダテロール吸入液 0.5 µg ［B052000427］，レスピマット A5 ［B052000211］	18 （PK 部分試験）	---	---	---	fe_{0-4}：0.713 (49.3) fe_{0-24}：2.19 (23.5)	---
オロダテロール 5 µg 単回吸入投与	オロダテロール吸入液 2.5 µg ［B052000428］，レスピマット A5 ［B052000211］	17 （PK 部分試験）	3.16 (26.3)	0.183 (0.167-0.350)	AUC_{0-tz}：1.19 (70.6) t_z［h］[a]：0.350 (0.333-1.05)	fe_{0-4}：0.617 (79.0) fe_{0-24}：1.93 (24.0)	---
オロダテロール 10 µg 単回吸入投与	オロダテロール吸入液 2.5 µg ［B052000428］，レスピマット A5 ［B052000211］	17 （PK 部分試験）	4.95 (53.8)	0.200 (0.167-2.02)	AUC_{0-1}：4.22 (39.0) AUC_{0-tz}：3.41 (133) t_z［h］[a]：1.05 (0.350-4.03)	fe_{0-4}：0.616 (99.1) fe_{0-24}：1.72 (58.6)	---

a）中央値（範囲），b）t_z 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2}$ を示す。

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

表 5.1: 2　　COPD 患者を対象とした臨床薬物動態試験（続き）

試験の目的：有効性，プラセボと比較した用量反応性，薬物動態／［CTD 5.3.5.1-1_試験 1222.3］

試験デザイン及び対照の種類：前期第 II 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，5 期クロスオーバー試験及び非盲検継続試験

対象：COPD 患者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］幾何平均値（gCV［%］）				
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
オロダテロール 20 µg 単回吸入投与	オロダテロール吸入液 10 µg ［B052000429］，レスピマット A5 ［B052000211］	18 （PK 部分試験）	14.6 (57.0)	0.183 (0.167-0.367)	AUC_{0-1}：9.75 (57.1) AUC_{0-4}：28.5 (47.2) AUC_{0-tz}：20.8 (75.4) t_z［h］[a]：4.01 (1.03-4.08)	fe_{0-4}：1.01 (58.8) fe_{0-24}：2.25 (45.4)	---
オロダテロール 40 µg 単回吸入投与	オロダテロール吸入液 10 µg ［B062000100］，レスピマット A5 ［B052000211］	14	40.4 (36.8)	0.200 (0.200-0.400)	AUC_{0-1}：26.8 (36.8) AUC_{0-4}：59.2 (35.5) AUC_{0-tz}：136 (42.8) t_z［h］[a]：24.0 (7.85-24.3) $AUC_{0-\infty}$：221 (26.6)	fe_{0-4}：1.20 (77.2) fe_{0-24}：2.50 (50.7)	$t_{1/2}$［h］：17.0 (26.2) $CL_{R,0-24}$［mL/min］：116 (28.4)

a）中央値（範囲），b）t_z 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2}$ を示す。

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

表 5.1: 2　　COPD 患者を対象とした臨床薬物動態試験（続き）

試験の目的：有効性，プラセボと比較した用量反応性，薬物動態／［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5］

試験デザイン及び対照の種類：第 II 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験

対象：COPD 患者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］幾何平均値（gCV［%］）				
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
オロダテロール 2 µg 1 日 1 回 4 週間吸入投与	オロダテロール吸入液 1 µg ［B062000158］，レスピマット A5 ［B062000122］	80	---	---	---	fe_{0-3}： 0.341 (182) $fe_{0-3,ss}$： 0.628 (118)	---
オロダテロール 5 µg 1 日 1 回 4 週間吸入投与	オロダテロール吸入液 2.5 µg ［B062000170］，レスピマット A5 ［B062000122］	73	3.58 (51.4) $C_{max,ss}$： 4.02 (46.7)	0.167 (0.0830-1.00) $t_{max,ss}$： 0.192 (0.0830-1.02)	--- $AUC_{0-1,ss}$： 3.38 (39.2) $AUC_{0-tz,ss}$： 4.59 (150) $t_{z,ss}$［h］[a]： 1.03 (0.350-6.08)	fe_{0-3}： 0.492 (114) $fe_{0-3,ss}$： 0.720 (95.4)	--- $R_{A,Cmax}$： 1.12 (54.6)

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 5.1: 2　　COPD 患者を対象とした臨床薬物動態試験（続き）

試験の目的：有効性，プラセボと比較した用量反応性，薬物動態／［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5］

試験デザイン及び対照の種類：第 II 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験

対象：COPD 患者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］ 幾何平均値（gCV［%］）				
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
オロダテロール 10 µg 1 日 1 回 4 週間吸入投与	オロダテロール吸入液 5 µg ［B062000283］，レスピマット A5 ［B062000122］	85	5.45 (63.5)	0.183 (0.0500-1.58)	AUC_{0-1}： 4.93 (45.7) AUC_{0-tz}： 5.94 (133) t_z［h］[a]： 1.94 (0.333-3.32)	fe_{0-3}： 0.453 (134)	---
			$C_{max,ss}$： 7.13 (63.8)	$t_{max,ss}$： 0.200 (0.0500-1.02)	$AUC_{0-1,ss}$： 5.76 (55.8) $AUC_{0-tz,ss}$： 20.3 (108) $t_{z,ss}$［h］[a]： 6.00 (0.350-6.15) $AUC_{0-24,ss}$： 104 (40.9)	$fe_{0-3,ss}$： 0.738 (122)	$R_{A,Cmax}$： 1.34 (50.1)

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 5.1: 2　　COPD 患者を対象とした臨床薬物動態試験（続き）

試験の目的：有効性，プラセボと比較した用量反応性，薬物動態／［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5］

試験デザイン及び対照の種類：第 II 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験

対象：COPD 患者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］幾何平均値（gCV［%］）				
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
オロダテロール 20 µg 1 日 1 回 4 週間吸入投与	オロダテロール吸入液 10 µg ［B062000289］，レスピマット A5 ［B062000122］	76	12.2 (76.0)	0.200 (0.0330-1.27)	AUC_{0-1}： 8.42 (72.2) AUC_{0-tz}： 16.6 (90.2) t_z［h］[a]： 3.00 (0.667-4.00)	fe_{0-3}： 0.510 (102)	---
			$C_{max,ss}$： 14.1 (83.4)	$t_{max,ss}$： 0.200 (0.0830-1.00)	$AUC_{0-1,ss}$： 10.9 (79.4) $AUC_{0-24,ss}$： 145 (55.1) $AUC_{0-tz,ss}$： 41.7 (83.8) $t_{z,ss}$［h］[a]： 6.00 (1.00-6.17)	$fe_{0-3,ss}$： 0.814 (102)	$R_{A,AUC0-3}$： 1.37 (67.5) $R_{A,Cmax}$： 1.16 (85.1)

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 5.1: 2　　COPD 患者を対象とした臨床薬物動態試験（続き）

試験の目的：有効性，1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与の比較，薬物動態／［CTD 5.3.5.4-4_試験 1222.26］

試験デザイン及び対照の種類：後期第 II 相，無作為化，二重盲検，4 期クロスオーバー試験

対象：COPD 患者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］幾何平均値（gCV［%］）				
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他
オロダテロール 2 µg 1 日 2 回 3 週間吸入投与	オロダテロール吸入液 1.0 µg ［B072000344］，レスピマット A5 ［B082000007］	46	---	---	---	$fe_{0\text{-}12,41,ss}$：3.41 (67.5) $fe_{0\text{-}12,42,ss}$：3.37 (62.9)	---
オロダテロール 5 µg 1 日 1 回 3 週間吸入投与	オロダテロール吸入液 2.5 µg ［B072000346］，レスピマット A5 ［B082000007］	47	---	---	---	$fe_{0\text{-}12,ss}$：2.29 (68.8) $fe_{0\text{-}24,ss}$：3.61 (66.8)	$C_{0\ 167,ss}$ [pg/mL]：3.52 (35.9)

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

表 5.1: 2　　COPD 患者を対象とした臨床薬物動態試験（続き）

試験の目的：有効性，1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与の比較，薬物動態／［CTD 5.3.5.4-4_試験 1222.26］

試験デザイン及び対照の種類：後期第 II 相，無作為化，二重盲検，4 期クロスオーバー試験

対象：COPD 患者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］幾何平均値（gCV［%］）				
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他
オロダテロール 5 µg 1 日 2 回 3 週間吸入投与	オロダテロール吸入液 2.5 µg ［B072000346］，レスピマット A5 ［B082000007］	46	---	---	---	$fe_{0\text{-}12,41,ss}$：3.55 (64.8) $fe_{0\text{-}12,42,ss}$：3.27 (71.5)	$C_{0\ 167,ss}$ [pg/mL]：4.28 (42.0)
オロダテロール 10 µg 1 日 1 回 3 週間吸入投与	オロダテロール吸入液 5 µg ［B072000356］，レスピマット A5 ［B072000354］	46	---	---	---	$fe_{0\text{-}12,ss}$：2.13 (70.6) $fe_{0\text{-}24,ss}$：3.43 (65.9)	$C_{0\ 167,ss}$ [pg/mL]：5.78 (62.1)

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

表 5.1: 2　　COPD 患者を対象とした臨床薬物動態試験（続き）

試験の目的：長期的有効性の確認，プラセボとの安全性比較，薬物動態／［CTD 5.3.5.1-5_試験 1222.11］

試験デザイン及び対照の種類：第 III 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験

対象：COPD 患者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］ 幾何平均値（gCV［%］）
			$C_{0\ 167,ss}$［pg/mL］
オロダテロール 5 µg 1 日 1 回 48 週間吸入投与	オロダテロール吸入液 2.5 µg ［B072000346］， レスピマット A5 ［B082000007］	173	43 日目：4.094 (47.767) 85 日目：4.065 (52.336) 127 日目：3.962 (50.585) 全体：4.044 (49.973)
オロダテロール 10 µg 1 日 1 回 48 週間吸入投与	オロダテロール吸入液 5 µg ［B072000356］， レスピマット A5 ［B072000354］	172	43 日目：6.693 (64.277) 85 日目：6.798 (63.386) 127 日目：6.392 (69.648) 全体：6.622 (65.740)

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

表 5.1: 2　　COPD 患者を対象とした臨床薬物動態試験（続き）

試験の目的：長期的有効性の確認，プラセボとの安全性比較，薬物動態／［CTD 5.3.5.1-6_試験 1222.12］

試験デザイン及び対照の種類：第 III 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験

対象：COPD 患者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］ 幾何平均値（gCV［%］）
			$C_{0\ 167,ss}$［pg/mL］
オロダテロール 5 µg 1 日 1 回 48 週間吸入投与	オロダテロール吸入液 2.5 µg ［B072000346］， レスピマット A5 ［B082000007］	185	43 日目：4.172 (43.726) 85 日目：4.104 (50.416) 127 日目：3.941 (46.553) 全体：4.072 (46.748)
オロダテロール 10 µg 1 日 1 回 48 週間吸入投与	オロダテロール吸入液 5 µg ［B072000356］， レスピマット A5 ［B072000354］	181	43 日目：7.516 (64.424) 85 日目：7.593 (66.360) 127 日目：6.950 (66.275) 全体：7.341 (65.678)

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

表 5.1: 2　　COPD 患者を対象とした臨床薬物動態試験（続き）

試験の目的：長期的有効性の確認，プラセボ及びホルモテロールとの安全性比較，薬物動態／［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13］

試験デザイン及び対照の種類：第 III 相，無作為化，二重盲検，ダブルダミー，プラセボ対照，実薬対照，並行群間比較試験

対象：COPD 患者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］ 幾何平均値（gCV［%］）
			$C_{0\ 167,ss}$［pg/mL］
オロダテロール 5 µg 1 日 1 回 48 週間吸入投与	オロダテロール吸入液 2.5 µg ［B072000346］， レスピマット A5 ［B082000007］	191	43 日目：3.910 (51.058) 85 日目：4.003 (58.077) 127 日目：4.712 (70.426) 全体：4.179 (60.300)
オロダテロール 10 µg 1 日 1 回 48 週間吸入投与	オロダテロール吸入液 5 µg ［B072000356］， レスピマット A5 ［B072000354］	186	43 日目：7.586 (66.848) 85 日目：7.100 (75.199) 127 日目：7.023 (75.426) 全体：7.246 (72.242)

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

表 5.1: 2　　COPD 患者を対象とした臨床薬物動態試験（続き）

試験の目的：長期的有効性の確認，プラセボ及びホルモテロールとの安全性比較，薬物動態／［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14］

試験デザイン及び対照の種類：第 III 相，無作為化，二重盲検，ダブルダミー，プラセボ対照，実薬対照，並行群間比較試験

対象：COPD 患者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］ 幾何平均値（gCV［%］）
			$C_{0\ 167,ss}$［pg/mL］
オロダテロール 5 µg 1 日 1 回 48 週間吸入投与	オロダテロール吸入液 2.5 µg ［B072000346］， レスピマット A5 ［B082000007］	195	43 日目：4.138 (57.453) 85 日目：3.696 (42.818) 127 日目：3.916 (49.462) 全体：3.920 (50.510)
オロダテロール 10 µg 1 日 1 回 48 週間吸入投与	オロダテロール吸入液 5 µg ［B072000356］， レスピマット A5 ［B072000354］	198	43 日目：7.252 (70.349) 85 日目：7.065 (69.078) 127 日目：6.606 (66.283) 全体：6.977 (68.643)

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

表 5.1: 3　　日本人における臨床薬物動態試験

試験の目的：安全性，忍容性，薬物動態／［CTD 5.3.3.1-7_試験 1222.21］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，無作為化，二重盲検，（用量群内）プラセボ対照，用量漸増，反復投与試験

対象：日本人健康被験者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］幾何平均値（gCV［%］）				
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
オロダテロール 5 µg 1 日 1 回 14 日間吸入投与	オロダテロール吸入液 2.5 µg ［B062000170］，レスピマット A5 ［B062000122］	9	2.82 (23.8)	0.167 (0.167-0.367)	AUC_{0-tz}： 0.961 (112) t_z［h］[a]： 0.500 (0.333-1.00)	fe_{0-4}： 1.89 (39.2) fe_{0-24}： 4.86 (33.7)	---
			$C_{max,ss}$： 3.35 (23.8)	$t_{max,ss}$： 0.500 (0.167-0.500)	$AUC_{0-1,ss}$： 2.66 (26.3) $AUC_{0-tz,ss}$： 5.34 (111) $t_{z,ss}$［h］[a]： 2.00 (1.00-10.0)	$fe_{0-4,ss}$： 2.77 (42.4) $fe_{0-24,ss}$： 9.87 (24.9) $fe_{0-96,ss}$： 18.9 (31.2)	$R_{A,Cmax}$： 1.26 (19.6)

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が予定された 24 時間以上である場合にのみ $t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 5.1: 3　　日本人における臨床薬物動態試験（続き）

試験の目的：安全性，忍容性，薬物動態／［CTD 5.3.3.1-7_試験 1222.21］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，無作為化，二重盲検，（用量群内）プラセボ対照，用量漸増，反復投与試験

対象：日本人健康被験者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］幾何平均値（gCV［%］）				
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
オロダテロール 10 µg 1 日 1 回 14 日間吸入投与	オロダテロール吸入液 10 µg ［B072000031］，レスピマット A5 ［B062000122］	9	5.44 (29.4)	0.167 (0.167-0.500)	AUC_{0-1}： 4.21 (26.0) AUC_{0-4}： 13.7 (21.2) AUC_{0-tz}： 10.4 (147) t_z［h］[a]： 4.00 (0.500-12.0)	fe_{0-4}： 1.36 (146) fe_{0-24}： 4.26 (48.5)	---
			$C_{max,ss}$： 6.80 (53.5)	$t_{max,ss}$： 0.333 (0.167-0.333)	$AUC_{0-1,ss}$： 6.17 (35.8) $AUC_{0-4,ss}$： 19.6 (33.9) $AUC_{0-24,ss}$： 89.1 (17.8) $AUC_{0-tz,ss}$： 43.6 (425) $t_{z,ss}$［h］[a]： 24.0 (0.333-24.0)	fe_{0-4ss}： 1.99 (97.7) $fe_{0-24,ss}$： 6.74 (61.9) $fe_{0-96,ss}$： 13.6 (44.5)	$CL_{R,0-24,ss}$ ［mL/min］： 163 (22.5) $R_{A,AUC0-1}$： 1.51 (23.8) $R_{A,Cmax}$： 1.25 (48.9)

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が予定された 24 時間以上である場合にのみ $t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 5.1: 3　　日本人における臨床薬物動態試験（続き）

試験の目的：安全性，忍容性，薬物動態／［CTD 5.3.3.1-7_試験 1222.21］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，無作為化，二重盲検，（用量群内）プラセボ対照，用量漸増，反復投与試験

対象：日本人健康被験者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］幾何平均値（gCV［%］）				
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
オロダテロール 20 µg 1 日 1 回 14 日間吸入投与	オロダテロール吸入液 10 µg ［B072000031］，レスピマット A5 ［B062000122］	9	10.7 (39.8)	0.333 (0.167-0.333)	AUC_{0-1}： 7.80 (35.8) AUC_{0-4}： 23.9 (20.4) AUC_{0-tz}： 40.8 (97.3) t_z［h］[a]： 12.0 (2.00-23.9)	fe_{0-4}： 1.66 (56.7) fe_{0-24}： 4.11 (38.6)	---
			$C_{max,ss}$： 12.7 (44.3)	$t_{max,ss}$： 0.333 (0.167-0.500)	$AUC_{0-1,ss}$： 10.5 (39.2) $AUC_{0-4,ss}$： 34.1 (35.9) $AUC_{0-24,ss}$： 134 (26.0) $AUC_{0-tz,ss}$： 118 (47.6) $t_{z,ss}$［h］[a]： 24.0 (12.0-24.0)	$fe_{0-4,ss}$： 2.30 (36.8) $fe_{0-24,ss}$： 7.51 (29.0) $fe_{0-96,ss}$： 14.6 (29.2)	$CL_{R,0-24,ss}$［mL/min］： 198 (18.4) $t_{1/2,ss}$［h］： 35.6 (30.8) $R_{A,AUC0-1}$： 1.34 (30.2) $R_{A,Cmax}$： 1.19 (36.4)

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が予定された 24 時間以上である場合にのみ $t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 5.1: 3　　日本人における臨床薬物動態試験（続き）

試験の目的：有効性，プラセボと比較した用量反応性，薬物動態／［CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22］

試験デザイン及び対照の種類：第 II 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験

対象：日本人 COPD 患者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］幾何平均値（gCV［%］）				
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
オロダテロール 2 µg 1 日 1 回 4 週間吸入投与	オロダテロール吸入液 1 µg ［B072000344］，レスピマット A5 ［B082000007］	82	---	---	---	---	---
オロダテロール 5 µg 1 日 1 回 4 週間吸入投与	オロダテロール吸入液 2.5 µg ［B072000346］，レスピマット A5 ［B082000007］	76	4.17 (46.7)	0.283 (0.0500-0.633)	AUC_{0-1}：3.67 (35.6) AUC_{0-tz}：2.34 (152) t_z［h］[a]：0.833 (0.117-3.00)	---	---
			$C_{max,ss}$：5.92 (57.4)	$t_{max,ss}$：0.333 (0.0500-0.883)	$AUC_{0-1,ss}$：4.85 (54.6) $AUC_{0-24,ss}$：104 (36.4) $AUC_{0-tz,ss}$：10.0 (88.3) $t_{z,ss}$［h］[a]：2.83 (0.583-3.15)	---	$R_{A,AUC0-1}$：1.69 (39.9) $R_{A,Cmax}$：1.59 (46.7)

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が予定された 24 時間以上である場合にのみ $t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 5.1: 3　　日本人における臨床薬物動態試験（続き）

試験の目的：有効性，プラセボと比較した用量反応性，薬物動態／［CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22］

試験デザイン及び対照の種類：第 II 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験

対象：日本人 COPD 患者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］幾何平均値（gCV［%］）				
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
オロダテロール 10 µg 1 日 1 回 4 週間吸入投与	オロダテロール吸入液 5 µg ［B072000356］，レスピマット A5 ［B072000354］	81	8.22 (58.3)	0.300 (0.0500-0.667)	AUC_{0-1}： 6.08 (50.8) AUC_{0-tz}： 10.1 (112) t_z［h］[a]： 2.83 (0.0830-3.08)	---	---
			$C_{max,ss}$： 13.1 (58.6)	$t_{max,ss}$： 0.300 (0.0830-1.00)	$AUC_{0-1,ss}$： 10.8 (54.0) $AUC_{0-24,ss}$： 160 (40.7) $AUC_{0-tz,ss}$： 25.1 (61.7) $t_{z,ss}$［h］[a]： 2.87 (0.700-3.15)	---	$R_{A,AUC0-1}$： 1.77 (47.7) $R_{A,Cmax}$： 1.60 (55.3)

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が予定された 24 時間以上である場合にのみ $t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 5.1: 4　　特別な集団における臨床薬物動態試験

試験の目的：肝機能障害患者における薬物動態／［CTD 5.3.3.3-1_試験 1222.20］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，非盲検，並行群間比較試験

対象：軽度及び中等度肝機能障害患者並びに健康被験者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ 幾何平均値（gCV［%］）					幾何平均値の比［%］（90%信頼区間）	
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a)] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b)]	C_{max}	AUC
オロダテロール 20 µg 単回吸入投与	オロダテロール吸入液 5.0 µg ［B072000356］，レスピマット A5 ［B072000354］	8 軽度肝機能障害患者（Child Pugh スコア 5～6）	8.77 (51.3)	0.200 (0.117-2.05)	AUC_{0-4}：16.0 (38.4) $AUC_{0-\infty}$：36.4 (46.2) AUC_{0-tz}：18.8 (62.2) t_z［h］[a)]：6.04 (1.05-8.05)	fe_{0-24}：2.20 (54.8) fe_{0-tz}：3.31 (50.4) t_z［h］[a)]（尿）：72.0 (72.0-72.0)	$CL_{R,0-8}$ ［mL/min］：180 (58.5)	$C_{max,norm}$：112.2 (83.6-150.7)	$AUC_{0-4,norm}$：96.7 (74.6-125.3)
オロダテロール 20 µg 単回吸入投与	オロダテロール吸入液 5.0 µg ［B072000356］，レスピマット A5 ［B072000354］	8 中等度肝機能障害患者（Child Pugh スコア 7～9）	7.74 (38.0)	0.367 (0.200-0.383)	AUC_{0-4}：17.4 (32.4) AUC_{0-tz}：19.7 (123) t_z［h］[a)]：8.03 (1.05-12.1)	fe_{0-24}：2.47 (44.8) fe_{0-tz}：2.86 (76.8) t_z［h］[a)]（尿）：72.0 (8.00-72.0)	$CL_{R,0-8}$ ［mL/min］：169 (67.8)	$C_{max,norm}$：99.0 (72.7-134.7)	$AUC_{0-4,norm}$：105.1 (79.0-140.0)

a）中央値（範囲），b）t_z 中央値が予定された 24 時間以上である場合にのみ $t_{1/2}$ を示す。

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

表 5.1: 4　　特別な集団における臨床薬物動態試験（続き）

試験の目的：肝機能障害患者における薬物動態／［CTD 5.3.3.3-1_試験 1222.20］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，非盲検，並行群間比較試験

対象：軽度及び中等度肝機能障害患者並びに健康被験者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ 幾何平均値（gCV［%］）					幾何平均値の比［%］（90%信頼区間）	
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]	C_{max}	AUC
オロダテロール 30 µg 単回吸入投与	オロダテロール吸入液 5.0 µg ［B072000356］，レスピマット A5 ［B072000354］	16 年齢，体重及び性別がグループ 1 及び 2 と同等で，肝機能が正常な被験者	11.7 (36.8)	0.217 (0.133-0.400)	AUC_{0-4}：24.9 (35.6) $AUC_{0-\infty}$：72.9 (61.8) AUC_{0-tz}：45.9 (78.9) t_z［h］[a]：12.1 (4.05-48.0)	fe_{0-24}：2.51 (73.0) fe_{0-tz}：3.61 (77.4) t_z［h］[a]（尿）：72.0 (8.00-72.0)	$CL_{R,0-8}$［mL/min］：214 (46.3)	---	---

a）中央値（範囲），b）t_z 中央値が予定された 24 時間以上である場合にのみ $t_{1/2}$ を示す。

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

表 5.1: 4　　特別な集団における臨床薬物動態試験（続き）

試験の目的：腎機能障害患者における薬物動態／［CTD 5.3.3.3-2_試験 1222.35］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，非盲検，並行群間比較試験

対象：高度腎機能障害患者及び健康被験者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ 幾何平均値（gCV［%］）					幾何平均値の比［%］（90%信頼区間）	
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]	C_{max}	AUC
オロダテロール 30 µg 単回吸入投与	オロダテロール吸入液 5.0 µg ［B072000356］，レスピマット A5 ［B072000354］	8 高度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）	11.1 (96.3)	0.383 (0.233-0.717)	AUC_{0-4}：23.4 (65.4) $AUC_{0-\infty}$：84.0 (85.5) AUC_{0-tz}：37.5 (159) t_z［h］[a]：12.1 (2.05-24.1)	fe_{0-24}：0.430 (60.8) fe_{0-tz}：0.411 (161) t_z［h］[a]（尿）：48.0 (12.0-72.0)	$CL_{R,0-8}$［mL/min］：35.9 (48.4)	C_{max}：136.6 (84.1-222.0)	AUC_{0-4}：135.2 (93.7-195.0)
オロダテロール 30 µg 単回吸入投与	オロダテロール吸入液 5.0 µg ［B072000356］，レスピマット A5 ［B072000354］	14 年齢，体重及び性別が同等で，腎機能が正常な被験者（クレアチニンクリアランス >80 mL/min）	8.15 (48.0)	0.233 (0.133-1.08)	AUC_{0-4}：17.3 (36.8) $AUC_{0-\infty}$：65.2 (119) AUC_{0-tz}：27.6 (104) t_z［h］[a]：6.08 (2.07-48.1)	fe_{0-24}：1.55 (94.9) fe_{0-tz}：2.31 (107) t_z［h］[a]（尿）：72.0 (24.0-72.0)	$CL_{R,0-8}$［mL/min］：179 (64.2)	---	---

a）中央値（範囲），b）t_z 中央値が予定された 24 時間以上である場合にのみ $t_{1/2}$ を示す。

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

表 5.1: 5　　薬物相互作用試験

試験の目的：オロダテロールの薬物動態に対する P-gp 阻害剤の影響／［CTD 5.3.3.4-1_試験 1222.47］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，非盲検，固定投与順序試験

対象：健康被験者

投与		被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ 幾何平均値（gCV［%］）				幾何平均値の比［%］（90%信頼区間）	
対照群	試験群			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a)] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	C_{max}	AUC
オロダテロール 10 µg 1 日 1 回 8 日間吸入投与		オロダテロール吸入液 5.0 µg ［B072000356］，レスピマット A5 ［B072000354］	32	$C_{max,ss}$：3.32 (24.1)	$t_{max,ss}$：0.250 (0.0830-0.750)	$AUC_{0-1,ss}$：2.78 (23.5) $AUC_{0-tz,ss}$：6.74 (153) $t_{z,ss}$［h］[a)]：4.00 (0.317-12.0)	$fe_{0-4,ss}$：1.12 (41.0) $fe_{0-24,ss}$：4.29 (35.2)	---	---
	オロダテロール 10 µg 1 日 1 回 14 日間吸入投与+ケトコナゾール 400 mg 1 日 1 回 14 日間経口投与	オロダテロール吸入液 5.0 µg ［B072000356］，レスピマット A5 ［B072000354］	32	$C_{max,ss}$：5.17 (36.3)	$t_{max,ss}$：0.333 (0.167-0.750)	$AUC_{0-1,ss}$：4.23 (37.4) $AUC_{0-4,ss}$：16.1 (26.9) $AUC_{0-tz,ss}$：26.3 (96.9) $t_{z,ss}$［h］[a)]：8.03 (2.00-23.0)	$fe_{0-4,ss}$：1.99 (45.0) $fe_{0-24,ss}$：6.19 (35.9)	$C_{max,ss}$：166.1 (153.6-179.6)	$AUC_{0-1,ss}$：168.4 (155.5-182.4)

a）中央値（範囲）

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

表 5.1: 5　　薬物相互作用試験（続き）

試験の目的：オロダテロールの薬物動態に対する CYP2C9 阻害剤の影響／［CTD 5.3.3.4-2_試験 1222.48］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，非盲検，固定投与順序試験

対象：健康被験者

投与		被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ幾何平均値（gCV［%］）				幾何平均値の比［%］（90%信頼区間）	
対照群	試験群			C_{max}［pg/mL］	t_{max}[a)]［h］	AUC［pg·h/mL］	fe［%］	C_{max}	AUC
オロダテロール 10 µg 1 日 1 回 8 日間吸入投与		オロダテロール吸入液 5.0 µg［B072000356］，レスピマット A5［B072000354］	34	$C_{max,ss}$：5.36 (34.4)	$t_{max,ss}$：0.250 (0.117-1.00)	$AUC_{0-1,ss}$：4.01 (30.3) $AUC_{0-4,ss}$：14.1 (23.9) $AUC_{0-6,ss}$：20.4 (22.3) $AUC_{0-tz,ss}$：27.9 (118) $t_{z,ss}$［h］[a)]：11.9 (2.00-23.1)	$fe_{0-4,ss}$：1.62 (41.3) $fe_{0-24,ss}$：5.63 (39.8)	---	---
	オロダテロール 10 µg 1 日 1 回 14 日間吸入投与+フルコナゾール 1 日目負荷量 800 mg，2～14 日目 400 mg 1 日 1 回経口投与	オロダテロール吸入液 5.0 µg［B072000356］，レスピマット A5［B072000354］	32	$C_{max,ss}$：5.79 (27.3)	$t_{max,ss}$：0.250 (0.0830-1.00)	$AUC_{0-1,ss}$：4.40 (30.1) $AUC_{0-4,ss}$：15.1 (29.4) $AUC_{0-6,ss}$：22.1 (27.2) $AUC_{0-tz,ss}$：42.1 (99.5) $t_{z,ss}$［h］[a)]：23.0 (1.50-23.1)	$fe_{0-4,ss}$：2.08 (30.0) $fe_{0-24,ss}$：6.45 (33.1)	$C_{max,ss}$：108.8 (101.6-116.5)	$AUC_{0-6,ss}$：113.3 (105.9-121.2)

a）中央値（範囲）

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

表 5.1: 6 TQT 試験

試験の目的：Thorough QT/QTc 間隔評価／［CTD 5.3.4.1-1_試験 1222.8］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，6 期クロスオーバー試験

対象：健康被験者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］幾何平均値（gCV［%］）				
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
オロダテロール 10 µg 単回吸入投与	オロダテロール吸入液 5 µg ［B072000028］，レスピマット A5 ［B062000122］	24	3.29 (42.1)	0.367 (0.117-1.05)	---	fe_{0-4} : 0.785 (58.3) fe_{0-8} : 1.29 (48.1)	---
オロダテロール 20 µg 単回吸入投与	オロダテロール吸入液 10 µg ［B072000031］，レスピマット A5 ［B062000122］	24	5.27 (51.3)	0.400 (0.117-1.03)	AUC_{0-1} : 4.18 (45.8) AUC_{0-4} : 15.8 (32.3) AUC_{0-tz} : 12.2 (131) t_z ［h］ [a] : 4.05 (0.717-8.07)	fe_{0-4} : 0.817 (56.8) fe_{0-8} : 1.24 (56.8)	$CL_{R,0-4}$［mL/min］: 218 (22.2)

a）中央値（範囲），b）t_z 中央値が予定された 24 時間以上である場合にのみ $t_{1/2}$ を示す。

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

表 5.1: 6　　TQT 試験（続き）

試験の目的：Thorough QT/QTc 間隔評価／［CTD 5.3.4.1-1_試験 1222.8］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，6 期クロスオーバー試験

対象：健康被験者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］幾何平均値（gCV［%］）				
			C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
オロダテロール 30 µg 単回吸入投与	オロダテロール吸入液 10 µg［B072000031］，レスピマット A5 ［B062000122］	22	9.57 (59.6)	0.250 (0.117-1.05)	AUC_{0-1}： 7.14 (54.5) AUC_{0-4}： 24.5 (37.9) AUC_{0-tz}： 29.3 (82.0) t_z［h］[a]： 8.03 (2.03-8.18) $AUC_{0-\infty}$： 96.3 (44.7)	fe_{0-4}： 0.942 (56.6) fe_{0-8}： 1.47 (51.5)	$CL_{R,0-4}$［mL/min］： 218 (30.6)
オロダテロール 50 µg 単回吸入投与	オロダテロール吸入液 10 µg［B072000031］，レスピマット A5 ［B062000122］	24	16.2 (58.2)	0.233 (0.117-1.05)	AUC_{0-1}： 12.0 (50.8) AUC_{0-4}： 36.0 (42.4) AUC_{0-tz}： 56.0 (44.1) t_z［h］[a]： 8.05 (6.07-8.12) $AUC_{0-\infty}$： 106 (43.9)	fe_{0-4}： 0.920 (59.9) fe_{0-8}： 1.42 (48.6)	$CL_{R,0-4}$［mL/min］： 213 (30.3)

a）中央値（範囲），b）t_z 中央値が予定された 24 時間以上である場合にのみ $t_{1/2}$ を示す。

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

表 5.1: 7　健康被験者にオロダテロールを単回吸入投与したときの全身曝露量並びに cAMP 及びカリウムに対する影響（試験 1222.1）

用量群	オロダテロール		cAMP		カリウム	
	C_{max}（幾何平均値）［pg/mL］	t_{max}（中央値）［h］	絶対的反応（調整済み平均値）［nmol/L］	反応までの時間（中央値）［h］	絶対的反応（調整済み平均値）［mmol/L］	反応までの時間（中央値）［h］
プラセボ	n.a.	n.a.	1.63	3.00	-0.03	4.00
0.5 µg	n.d.	n.d.	-1.42	3.50	-0.09	3.00
1 µg	n.d.	n.d.	**-4.59**	5.00	0.05	2.50
2.5 µg	n.d.	n.d.	5.45	2.00	-0.12	2.00
5 µg	n.d.	n.d.	-2.63	1.08	-0.12	2.00
10 µg	3.62	0.333	-0.31	0.75	-0.31	3.50
15 µg	4.89	0.367	**17.66**	3.00	-0.36	5.00
20 µg	5.33	0.350	**12.95**	3.00	**-0.39**	3.00
30 µg	17.7	0.275	**22.45**	1.00	**-0.26**	2.00
40 µg	15.4	0.367	**25.01**	1.50	**-0.49**	3.00
50 µg	26.2	0.292	**28.61**	2.00	**-0.57**	3.00
60 µg	29.8	0.292	**20.77**	1.00	**-0.51**	2.50
70 µg	32.7	0.233	**16.12**	2.00	**-0.63**	2.00
15 µg（女性）	7.89	0.367	**13.99**	2.50	0.00	3.00

調整済み平均値：ANCOVA によるベースラインで調整した平均値
絶対的反応：投与後 6 時間以内に認められたベースラインからの最大変化量
太字の数字：ANCOVA によりプラセボと比較して統計学的有意差あり（$p<0.05$）
n.a.：該当せず。
n.d.：検出せず。
引用元：試験 1222.1［CTD 5.3.3.1-1_Table 15.5.2.1: 1～11，Table 15.3.2.2: 3～4］

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

表 5.1: 8 健康被験者にオロダテロールを単回及び反復吸入投与したときの全身曝露量並びに cAMP 及びカリウムに対する影響（試験 1222.2）

用量群	オロダテロール		cAMP		カリウム	
	$C_{max,ss}$ [a)]（幾何平均値）［pg/mL］	$t_{max,ss}$ [a)]（中央値）［h］	絶対的反応（調整済み平均値）［nmol/L］	反応までの時間（中央値）［h］	絶対的反応（調整済み平均値）［mmol/L］	反応までの時間（中央値）［h］
1 日目						
プラセボ	n.a.	n.a.	2.13	3.00	-0.220	0.50
2.5 µg	n.d.	n.d.	3.09	4.00	-0.177	0.50
10 µg（男性）	4.12	0.333	**4.59**	3.00	-0.179	0.50
30 µg	8.47	0.167	**7.38**	3.00	-0.304	1.00
10 µg（女性）	4.28	0.183	**4.80**	3.00	**-0.371**	1.00
14 日目						
プラセボ	n.a.	n.a.	3.55	3.00	-0.056	0.17
2.5 µg	n.d.	n.d.	3.94	4.00	0.079	0.17
10 µg（男性）	5.33	0.342	**7.38**	3.00	-0.157	0.50
30 µg	10.7	0.333	**8.82**	4.00	**-0.182**	1.00
10 µg（女性）	5.34	0.183	4.12	2.00	**-0.182**	0.50

a）1 日目：C_{max} 及び t_{max}，14 日目：定常状態におけるパラメータ $C_{max,ss}$ 及び $t_{max,ss}$
調整済み平均値：ANCOVA によるベースラインで調整した平均値
絶対的反応：1 日目又は 14 日目の投与後 6 時間以内に認められたベースラインからの最大変化量
太字の数字：ANCOVA によりプラセボと比較して統計学的有意差あり（$p<0.05$）
n.a.：該当せず。
n.d.：検出せず。
引用元：試験 1222.2［CTD 5.3.3.1-2_Table 15.5.2.1: 1～8，Table 15.3.2.2: 5～6，Appendix 16.1.9.2，Statdoc 8.2.5］

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

表 5.1: 9　健康被験者にオロダテロールを点滴静脈内投与したときの全身曝露量並びに cAMP 及びカリウムに対する影響（試験 1222.7）

静注時間	用量群	オロダテロール		cAMP		カリウム	
		C_{max} 幾何平均値 ［pg/mL］	t_{max} 中央値 a) ［h］	絶対的反応（調整済み平均値） ［nmol/L］	反応までの時間中央値 a) ［h］	絶対的反応（調整済み平均値） ［mmol/L］	反応までの時間中央値 a) ［h］
30 分	プラセボ	n.a.	n.a.	0.46	3.00	-0.18	0.375
	0.5 µg	5.28	0.359	1.19	4.00	-0.03	0.250
	2.5 µg	24.6	0.483	3.23	0.50	-0.33	2.00
	5 µg	47.9	0.483	**9.12**	0.50	-0.12	1.00
	10 µg	87.9	0.483	**15.7**	0.50	**-0.43**	1.00
	15 µg	133	0.483	**22.3**	1.00	**-0.69**	1.00
3 時間	プラセボ	n.a.	n.a.	-0.55	3.50	-0.22	1.00
	15 µg	31.9	2.98	**14.4**	3.00	**-0.48**	2.50
	20 µg	43.9	2.98	**21.4**	3.00	**-0.61**	2.50
	25 µg	51.6	2.98	**22.5**	2.50	**-0.72**	2.50

a）点滴静脈内投与開始時間を起点とする
調整済み平均値：ANCOVA によるベースラインで調整した平均値
絶対的反応：点滴静脈内投与開始時点から，点滴静脈内投与終了後 6 時間（30 分間静注群）又は 5.5 時間（3 時間静注群）までに認められたベースラインからの最大変化量
太字の数字：ANCOVA によりプラセボと比較して統計学的有意差あり（$p<0.05$）
n.a.：該当せず。
引用元：試験 1222.7［CTD 5.3.3.1-4_Table 15.5.2.1: 1～8，Table 15.3.2.3: 3～4，Table 15.3.2.4: 3～4］

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

表 5.1: 10 健康被験者にオロダテロールを点滴静脈内投与したときの全身曝露量並びに投与終了時に認められた収縮期血圧（sBP），拡張期血圧（dBP），平均動脈圧（MAP），脈拍数（PR），心拍数（HR），QT 及び QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量（試験 1222.7）

オロダテロール			点滴静脈内投与終了時に認められた薬力学的作用（平均値）						
静注時間	用量	C_{max}（幾何平均値）［pg/mL］	ΔsBP［mmHg］	ΔdBP［mmHg］	ΔMAP［mmHg］	ΔPR［bpm］	ΔHR［bpm］	ΔQT［ms］	ΔQTcF［ms］
30 分	プラセボ	n.a.	6.0	-0.2	1.90	1.2	0.3	-1.7	-1.0
	0.5 µg	5.28	-3.3	-10.7	-8.22	-0.5	5.2	-15.7	-5.1
	2.5 µg	24.6	2.0	-15.0	-9.33	8.7	8.9	-10.6	7.4
	5 µg	47.9	10.0	-16.0	-7.33	6.2	5.2	-3.7	6.9
	10 µg	87.9	17.3	-26.0	-11.56	26.2	23.9	-31.5	11.3
	15 µg	133	22.0	-30.7	-13.11	26.7	25.4	-32.6	16.9
3 時間	プラセボ	n.a.	3.3	-1.7	0.00	5.2	4.2	-17.2	-7.0
	15 µg	31.9	11.3	-17.7	-8.00	11.8	13.7	-17.3	9.0
	20 µg	43.9	13.7	-18.0	-7.44	19.8	23.3	-28.7	10.5
	25 µg	51.6	17.7	-14.7	-3.89	27.0	39.6	-43.6	5.8

n.a.：該当せず。
引用元：試験 1222.7［CTD 5.3.3.1-4_Table 11.5.2.1.3: 1～2，Table 12.5.1: 3～4，Table 12.5.2: 1～2］

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

表 5.1: 11 健康男性被験者に[^{14}C]オロダテロールを単回静脈内投与及び単回経口投与したときの血漿試料中の代謝物パターン（算術平均）

代謝物	静脈内投与 a) 用量：20 μg 10 分 b) （3.17 時間） ［対試料中放射能%］	1 時間 b) （4 時間）	3 時間 b) （6 時間）	経口投与 c) 用量：40 μg 1 時間 ［対試料中放射能%］	2 時間	4 時間
オロダテロール（BI 1744）	45.2	36.9	40.0	13.3	10.8	8.7
CD 992	24.4	25.2	15.0	51.6	56.2	56.4
M565(2)	n.d.	n.d.	n.d.	6.5	2.6	2.0
SOM 1522	n.d.	n.d.	1.7	4.9	n.d.	n.d.
CD 10915	21.9	24.6	19.9	13.5	17.8	19.2
CD 11249	4.2	7.5	8.5	5.5	8.1	9.4
CD 12656	n.d.	n.d.	5.4	4.6	3.4	4.0
非抽出性代謝物	4.2	5.8	9.5	n.d.	1.1	0.3
合計	100	100	100	100	100	100

a）各時点 5 名の試料をプールして得られたデータ。
b）3 時間点滴静脈内投与終了時を起点とした時間を意味する。括弧内に点滴静脈内投与開始時を起点とした時間を示す。
c）各時点 6 名の試料をプールして得られたデータ。
n.d.：検出せず。
引用元：［CTD 5.3.2.2-9_Summary Table 2～3］

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

表 5.1: 12 オロダテロール 5 µg 及び 10 µg 投与群とプラセボ群のカリウム濃度の統計学的比較（試験 1222.11～14）

出典	オロダテロール用量	プラセボ群との差［mmol/L］							
		43 日目，1 時間		43 日目，3 時間		85 日目，1 時間		85 日目，3 時間	
		平均値（標準誤差）	p 値	平均値（標準誤差）	p 値	平均値（標準誤差）	p 値	平均値（標準誤差）	p 値
1222.11	5 µg	-0.000（0.043）	0.9947	-0.036（0.039）	0.3642	-0.010（0.044）	0.8105	-0.036（0.040）	0.3697
	10 µg	-0.036（0.043）	0.3998	-0.016（0.039）	0.6847	-0.009（0.044）	0.8285	-0.004（0.040）	0.9141
1222.12	5 µg	-0.072（0.042）	0.0877	-0.007（0.040）	0.8641	0.020（0.043）	0.6476	0.002（0.041）	0.9550
	10 µg	-0.057（0.042）	0.1783	0.020（0.040）	0.6145	-0.001（0.042）	0.9877	-0.050（0.040）	0.2137
1222.9992	5 µg	-0.036（0.030）	0.2231	-0.021（0.028）	0.4541	0.005（0.031）	0.8779	-0.017（0.029）	0.5581
	10 µg	-0.045（0.030）	0.1326	0.002（0.028）	0.9287	-0.007（0.030）	0.8209	-0.029（0.028）	0.3147
1222.13	5 µg	-0.080（0.041）	0.0532	-0.073（0.041）	0.0724	-0.035（0.042）	0.4017	**-0.099（0.041）**	**0.0168**
	10 µg	-0.062（0.042）	0.1353	-0.062（0.041）	0.1356	-0.072（0.042）	0.0887	**-0.097（0.042）**	**0.0195**
1222.14	5 µg	-0.025（0.038）	0.5046	-0.048（0.039）	0.2149	0.039（0.038）	0.3124	0.055（0.040）	0.1678
	10 µg	-0.024（0.038）	0.5324	-0.029（0.039）	0.4479	**0.089（0.039）**	**0.0223**	0.032（0.040）	0.4273
1222.9993	5 µg	-0.052（0.028）	0.0656	**-0.060（0.028）**	**0.0334**	0.004（0.028）	0.8830	-0.020（0.029）	0.4910
	10 µg	-0.042（0.028）	0.1361	-0.045（0.028）	0.1094	0.012（0.029）	0.6644	-0.031（0.029）	0.2866
SCS 補遺	5 µg	**-0.044（0.021）**	**0.0330**	**-0.040（0.020）**	**0.0444**	0.005（0.021）	0.7971	-0.017（0.020）	0.4045
	10 µg	**-0.042（0.021）**	**0.0399**	-0.022（0.020）	0.2712	0.004（0.021）	0.8558	-0.029（0.020）	0.1544

統計解析は MMRM モデルを用いて実施した。プラセボと比較した統計学的有意性（$p<0.05$）を太字で示す。
1222.9992，1222.9993 及び SCS 補遺は，それぞれ，1222.11～12，1222.13～14 及び 1222.11～14 で得られたデータの併合解析。
引用元：［CTD 5.3.5.1-5_試験 1222.11］，［CTD 5.3.5.1-6_試験 1222.12］，［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13］，［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14］，［CTD 5.3.5.3-1_試験 1222.9992］，［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993］，［CTD 5.3.5.3-5_U10-3689］

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

表 5.1: 13 血漿中オロダテロール濃度とカリウム濃度の関係（試験 1222.11～14）

	43 日目，1 時間後 推定値 a) （標準誤差）	p 値	43 日目，3 時間後 推定値 a) （標準誤差）	p 値	85 日目，1 時間後 推定値 a) （標準誤差）	p 値	85 日目，3 時間後 推定値 a) （標準誤差）	p 値
1222.11	0.003（0.004）	0.4336	0.001（0.004）	0.7453	-0.006（0.005）	0.2348	0.000（0.005）	0.9971
1222.12	-0.008（0.005）	0.1151	-0.000（0.005）	0.9742	-0.003（0.004）	0.4392	-0.007（0.004）	0.1181
1222.9992	-0.002（0.003）	0.6133	0.001（0.003）	0.8193	-0.004（0.003）	0.2420	-0.005（0.003）	0.1199
1222.13	-0.003（0.004）	0.4268	0.003（0.004）	0.4808	0.002（0.003）	0.6022	0.005（0.003）	0.1439
1222.14	-0.000（0.003）	0.8931	0.001（0.003）	0.8259	-0.005（0.003）	0.1092	-0.007（0.004）	0.0406
1222.9993	-0.001（0.002）	0.5913	0.001（0.002）	0.5556	-0.002（0.002）	0.3932	-0.002（0.002）	0.4874
SCS 補遺	-0.001（0.002）	0.5458	0.001（0.002）	0.4836	-0.003（0.002）	0.1912	-0.003（0.002）	0.1541

a）推定：血漿中オロダテロール濃度（5 及び 10 µg 投与群のデータを統合）を連続共変量として使用して MMRM モデルから得られた線形回帰係数。
0 との比較で統計学的有意性（$p<0.05$）のある線形回帰係数を太字で示す。
1222.9992，1222.9993 及び SCS 補遺は，それぞれ，1222.11～12，1222.13～14 及び 1222.11～14 で得られたデータの併合解析。
引用元：［CTD 5.3.5.1-5_試験 1222.11］，［CTD 5.3.5.1-6_試験 1222.12］，［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13］，［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14］，［CTD 5.3.5.3-1_試験 1222.9992］，［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993］，［CTD 5.3.5.3-5_U10-3689］

表 5.1: 14 オロダテロールを単回及び反復吸入投与したときの用量で補正した薬物動態パラメータに関する日本人健康被験者と白人健康被験者の比較

		日本人（1222.21）			白人（1222.1a)，1222.2a)）			
		N	幾何平均値	幾何変動係数%	N	幾何平均値	幾何変動係数%	幾何平均値の比
$C_{max,norm}$	［pg/mL/µg］	25	0.546	30.8	65	0.396	57.3	1.38
$AUC_{0-1,norm}$	［pg·h/mL/µg］	19	0.412	29.6	58	0.309	49.7	1.33
fe_{0-24}	［%］	27	4.40	39.7	83	3.16	45.6	1.39
$C_{max,ss,norm}$	［pg/mL/µg］	27	0.661	40.3	18	0.448	55.4	1.48
$AUC_{0-1,ss,norm}$	［pg·h/mL/µg］	26	0.554	33.5	17	0.367	51.2	1.51
$fe_{0-24,ss}$	［%］	27	7.93	43.1	27	6.12	50.7	1.30

幾何平均値は，すべての用量群の用量で補正した個別値に基づいて算出した。
a）日本人試験 1222.21 では男性被験者しか登録されなかったので，男性被験者のみが含まれる。
引用元：［CTD 5.3.3.1-7_試験 1222.21］，［CTD 5.3.3.1-1_試験 1222.1］，［CTD 5.3.3.1-2_試験 1222.2］

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

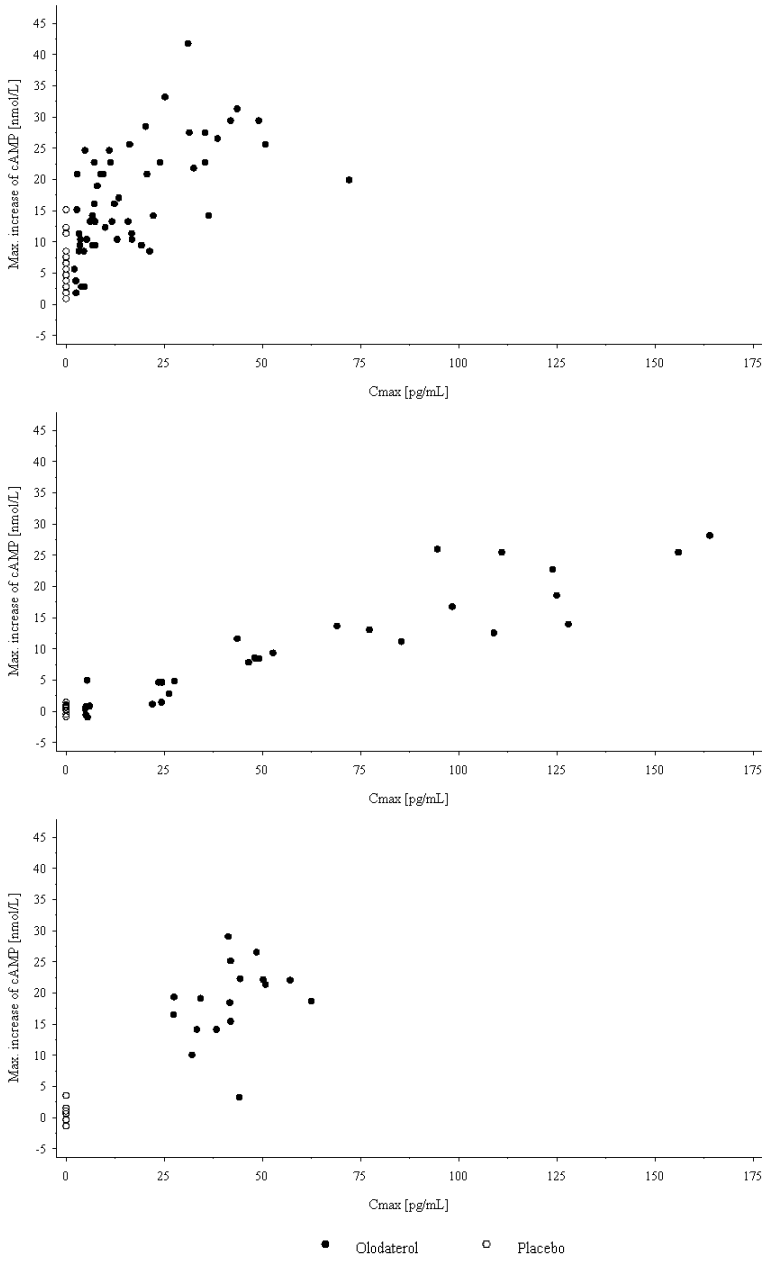
表 5.1: 15 オロダテロールを単回及び反復吸入投与したときの用量で補正した薬物動態パラメータに関する日本人 COPD 患者と白人 COPD 患者の比較

		日本人（1222.22）			白人（1222.3，1222.5）			
		N	幾何平均値	幾何変動係数%	N	幾何平均値	幾何変動係数%	幾何平均値の比
$C_{max,norm}$	［pg/mL/μg］	139	0.844	54.2	247	0.638	64.9	1.32
$AUC_{0-1,norm}$	［pg·h/mL/μg］	108	0.646	48.1	175	0.490	60.8	1.32
$C_{max,ss,norm}$	［pg/mL/μg］	170	1.30	55.8	195	0.745	68.3	1.74
$AUC_{0-1,ss,norm}$	［pg·h/mL/μg］	160	1.07	53.6	171	0.587	65.5	1.82

幾何平均値は，すべての用量群の用量で補正した個別値に基づいて算出した。
引用元：［CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22］，［CTD 5.3.5.1-1_試験 1222.3］，［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5］

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

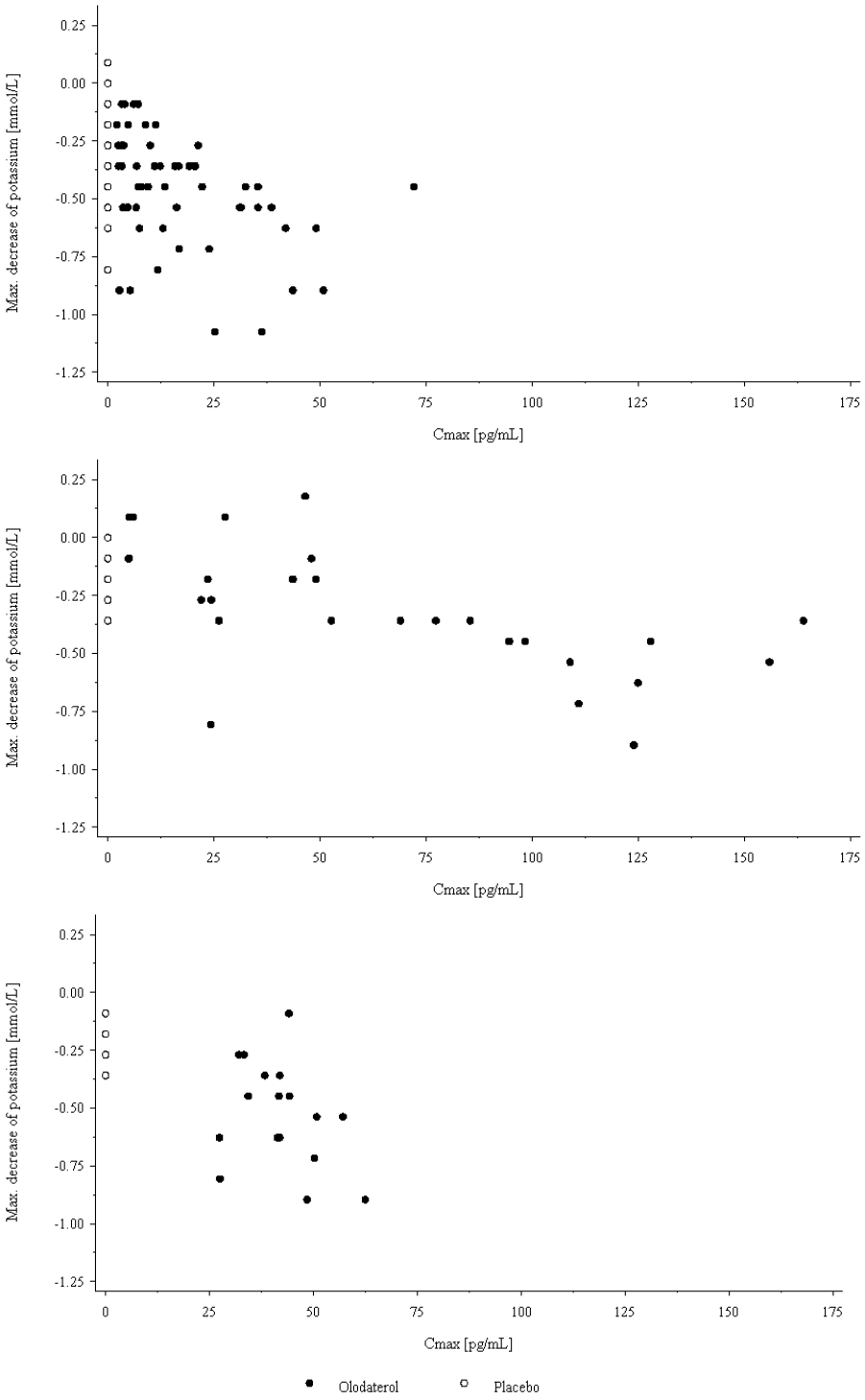
5.2 本文中で参照するが，含まれていない図



引用元：試験 1222.1［CTD 5.3.3.1-1_Table 15.5.2.1: 1～11，Apendix 16.2_Listing 8.3］，
試験 1222.7［CTD 5.3.3.1-4_Table15.5.2.1: 1～8，Appendix 16.2_Listing 8.3］

図 5.2: 1 オロダテロールを単回吸入投与（一番上），単回 30 分間静脈内持続投与（中央）及び単回 3 時間静脈内持続投与（一番下）したときの cAMP の変化量（ベースラインからの最大上昇量）とオロダテロールの C_{max} との関係

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



引用元：試験 1222.1［CTD 5.3.3.1-1_Table 15.5.2.1: 1～11，Appendix 16.2_Listing 8.3］，
試験 1222.7［CTD 5.3.3.1-4_Table 15.5.2.1: 1～8，Appendix 16.2_Listing 8.3］

図 5.2: 2 オロダテロールを単回吸入投与（一番上），単回 30 分間静脈内持続投与（中央）及び単回 3 時間静脈内持続投与（一番下）したときのカリウムの変化量（ベースラインからの最大低下量）とオロダテロールの C_{max} との関係

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

2.7.2.B チオトロピウム+オロダテロール配合剤

略語一覧表

ADME	Absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収，分布，代謝，排泄
Ae	Amount excreted unchanged in urine	未変化体尿中排泄量
$Ae_{t1\text{-}t2(,ss)}$	Amount excreted unchanged in urine within the time interval t_1 to t_2 (at steady-state)	投与後時間 t_1 から t_2 までの（定常状態における）未変化体尿中排泄量
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
AUC	Area under the concentration-time curve of the analyte in plasma	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Area under the concentration-time curve of the analyte in plasma over the time interval from 0 extrapolated to infinity	投与後時間 0 から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{\tau(,ss)}$	Area under the concentration-time curve of the analyte in plasma over the dosing interval τ (at steady state)	（定常状態における）投与間隔 τ での血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}tz(,ss)}$	Area under the concentration-time curve of the analyte in plasma from time point of administration to the time point of the last quantifiable plasma concentration (at steady-state)	（定常状態における）投与後時間 0 から定量可能最終時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{t1\text{-}t2(,ss)}$	Area under the concentration-time curve of the analyte in plasma from the time point t_1 to the time point t_2 (at steady-state)	（定常状態における）投与後時間 t_1 から t_2 までの血漿中濃度-時間曲線下面積
Ba 679	Company code for tiotropium	チオトロピウムの治験成分記号
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	乳癌耐性蛋白質
BI	Boehringer Ingelheim	ベーリンガーインゲルハイム
BI 1744	Company code for olodaterol	オロダテロールの治験成分記号
bpm	Beats per minute	分時拍動数（拍/分）
$C_{pre,ss}$	Predose measured concentration of the analyte in plasma at steady state	定常状態における投与前の血漿中濃度
$[^{14}C]$	Drug labelled with radioactive carbon	放射性炭素で標識した薬剤
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシン一リン酸
CI	Confidence interval	信頼区間
$CL_{R,t1\text{-}t2}$	Renal clearance of the analyte from the time point t_1 to the time point t_2	投与後時間 t_1 から t_2 までの腎クリアランス
$C_{max(,ss)}$	Maximummesured concentration of the analyte in plasma (at steady-state)	（定常状態における）最高血漿中濃度
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CTR	Clinical trial report	クリニカルトライアルレポート
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
ECG	Electrocardiogram	心電図
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FDC	Fixed dose combination	配合剤
fe	Fraction of the analyte excreted in urine	尿中排泄率
$fe_{t1\text{-}t2(,ss)}$	Fraction of the analyte excreted in urine from the time interval t_1 to t_2 (at steady-state)	（定常状態における）投与後時間 t_1 から t_2 までの尿中排泄率
FEV_1	Forced expiratory volume in 1 second	1 秒量
fu	Unbound fraction of the analyte	非結合型分率
gCV	Geometric coefficient of variation	幾何変動係数

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

gMean	Geometric mean	幾何平均値
h	Hour(s)	時間
HR	Heart rate	心拍数
ICS	Inhaled corticosteroid	吸入コルチコステロイド
i.e.	*Id est* (that is)	すなわち
kg	Kilogram(s)	キログラム
LABA	Long-acting β_2- agonist	長時間作用性 β_2 刺激薬
L	Liter(s)	リットル
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限値
µg	Microgram(s)	マイクログラム
µM	Micromolar	マイクロモル
min	Minute(s)	分
mL	Milliliter(s)	ミリリッター
mmHg	Millimeter of mercury; unit of pressure equal to 0.001316 atmosphere	水銀柱ミリメートル（0.001316 気圧と等しい血圧の単位）
ms	Millisecond(s)	ミリ秒
N	Number	症例数
NA	not applicable	該当せず
NC	not calculated	算出せず
ng	nanogram	ナノグラム
O	Olodaterol	オロダテロール
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
Olo	Olodaterol	オロダテロール
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
pg	Picogram(s)	ピコグラム
P-gp	P-glycoprotein (synonymous to MDR-1)	P-糖蛋白質（多剤耐性蛋白質 1［MDR-1］の同義語）
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
pM	Picomolar	ピコモル
PR	PR intervals	PR 波間隔
QRS	QRS intervals	QRS 波間隔
QT	Uncorrected QT interval	未補正 QT 間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate according to Bazett's formula	Bazett 補正式により心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericias formula	Fridericia 補正式により心拍数で補正した QT 間隔
R	Reference	対照薬
$R_{A,Ae0-24}$	Accumulation ratio of the analyte in urine, calculated as ratio of $Ae_{0-24,ss}$ at steady state after multiple dose administration and Ae_{0-24} after single dose administration	単回投与後の Ae_{0-24} に対する反復投与後の定常状態における $Ae_{0-24,ss}$ の比として算出した累積係数
$R_{A,AUC}$	Accumulation ratio of the analyte in plasma, calculated as ratio of AUC_{ss} at steady state after multiple dose administration and AUC after single dose administration	単回投与後の AUC に対する反復投与後の定常状態における AUC_{ss} の比として算出した累積係数
$R_{A,Cmax}$	Accumulation ratio of the analyte in plasma, calculated as ratio of $C_{max,ss}$ at steady state after multiple dose administration and C_{max} after single dose administration	単回投与後の C_{max} に対する反復投与後の定常状態における $C_{max,ss}$ の比として算出した累積係数

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

ss	(At) steady state	定常状態（における）
T	Tiotropium	チオトロピウム
Tio	Tiotropium	チオトロピウム
Tio+Olo	Tiotropium + olodaterol	チオトロピウム+オロダテロール
$t_{max(,ss)}$	Time from dosing to the maximum concentration of the analyte in plasma (at steady-state)	（定常状態における）最高血漿中濃度到達時間
$T_{½(,ss)}$	Terminal half-life of the analyte in plasma (at steady state)	（定常状態における）血漿中消失半減期
$t_{z(,ss)}$	Time of last quantifiable concentration of the analyte in plasma (at steady state)	（定常状態における）定量可能最終時間
UGT	Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素

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

1. 背景及び概観

チオトロピウム（治験成分記号：Ba 679）は長時間作用性吸入抗コリン薬で，オロダテロール（治験成分記号:BI 1744)は長時間作用性 β_2 刺激薬であり, 両剤ともに慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者の気道閉塞に対し，1 日 1 回吸入投与による気管支拡張維持療法薬として開発された。

両剤とも水溶液として，噴射ガスを使用しない定量噴霧式吸入器であるレスピマットを用いて吸入する。

今回申請する薬剤である「チオトロピウム+オロダテロール配合剤（Tio+Olo FDC）」は，チオトロピウムとオロダテロールの配合剤の水溶液を吸入用器具レスピマットで吸入する。

チオトロピウムとオロダテロールの単剤での臨床薬理に関するデータは，各剤の単剤投与試験で包括的に検討し，チオトロピウムについては承認申請資料（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），オロダテロールについてはオロダテロール単剤の臨床薬理［CTD 2.7.2.A］に詳細を示した。それらの結果を 1.1 項及び 1.2 項に要約した。チオトロピウム+オロダテロール配合剤の臨床薬理試験として，第 I 相試験 4 試験，第 II 相試験 1 試験，第 III 相試験 1 試験を実施し，両剤の併用吸入投与若しくは配合剤吸入投与後の薬物動態（PK）データと全身薬力学（PD）データを評価した。これらの試験の一覧表を表 1: 1 に示した。これらの個々の試験での PK と PD の結果は 2 項に示した。また，試験 1237.3 及び 1237.20 において，チオトロピウムとオロダテロールとの間に問題となる薬物相互作用がないことが確認されており，3 項に考察した。チオトロピウム+オロダテロール配合剤の有効性については，「臨床的有効性の概要」［CTD 2.7.3］に示す。

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

表 1: 1 チオトロピウム+オロダテロール配合剤臨床開発計画の臨床試験のうち，薬物動態データ及び全身薬力学データを評価した試験

試験の種類	BI 試験番号	内容	参照資料
健康成人を対象とする安全性及び薬物動態試験	1237.1	チオトロピウムとオロダテロールとの併用投与による用量漸増単回吸入投与試験	［CTD 5.3.3.1-8］
	1237.2	チオトロピウム+オロダテロール配合剤の用量漸増 14 日間反復投与試験	［CTD 5.3.3.1-9］
日本人 COPD 患者を対象とする安全性及び薬物動態試験	1237.24	日本人 COPD 患者を対象にチオトロピウム+オロダテロール配合剤の薬物動態及び安全性を検討する 3 週間投与試験	［CTD 5.3.3.2-1］
COPD 患者を対象とする安全性及び薬物動態試験	1237.3	チオトロピウム+オロダテロール配合剤投与時と各単剤投与時との間の薬物相互作用を検討する試験	［CTD 5.3.3.2-2］
COPD 患者を対象とする有効性, 安全性及び薬物動態試験	1237.4	チオトロピウム+オロダテロール配合剤の 4 週間投与用量設定並行群間比較試験	［CTD 5.3.5.1-9］
	1237.20	チオトロピウム+オロダテロール配合剤投与時の 6 週間投与 24 時間 PFT 試験	［CTD 5.3.5.1-15］

1.1 チオトロピウムの薬物動態

本項では，チオトロピウムの主要な PK 特性の概要を示す（詳細はチオトロピウム単剤の承認申請資料に記載している）。

チオトロピウムは線形の薬物動態を示した。COPD 患者に 1 日 1 回反復吸入投与したとき，投与開始から 7 日後に血漿中チオトロピウム濃度は定常状態に到達した。

吸収

若年健康成人の尿中排泄データより，投与量の約 33%が全身循環血中に移行することが示された。溶液で経口投与時の絶対バイオアベイラビリティは 2～3%であった。チオトロピウムは吸入投与約 5 分後に最高血漿中濃度に到達した。

分布

チオトロピウムの血漿蛋白結合率は 72%であった。定常状態時の分布容積は 32 L/kg であった。ラットを用いた試験の結果から，チオトロピウムは血液脳関門をほとんど通過しないと考えられる。

代謝

チオトロピウムの代謝はわずかであり，静脈内投与後の未変化体の投与量に対する尿中排泄率は 74%であった。チオトロピウム臭化物はエステルであり，非酵素的に分解され，薬理作用のないアルコールと酸成分（それぞれ，N-メチルスコピンとジチニールグリコール酸）になる。これらの代謝物以外に，ヒト肝ミクロソームとヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験で，チトクロム P450（CYP）2D6 及び 3A4 の酸化による代謝を受けた後，グルタチオン抱合によりさらに一部代謝され（静脈内投与で投与量の 20%未満），様々な第 II 相代謝物が生成されることが示唆された。

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

排泄

健康成人にチオトロピウムを静脈内投与したとき，主に未変化体として尿中に排泄された（未変化体の投与量に対する尿中排泄率：74%）。健康成人の静脈内投与後の全身クリアランスは880 mL/min であった。消化管からはほとんど吸収されず，糞中に排泄された。チオトロピウムの腎クリアランスは糸球体濾過速度を上回ることから，尿中に能動的に分泌されることを示唆している。

日本人 COPD 患者に吸入投与したとき，定常状態時の未変化体の投与量に対する尿中排泄率（$fe_{0\text{-}4,ss}$）は，6.72%であった。

高齢者

チオトロピウムは，腎からの排泄を主たる排泄経路とすることから，あらゆる薬物で予想されるとおり，加齢に伴うチオトロピウムの腎クリアランスの低下が認められた（65 歳未満の COPD 患者で 347 mL/min，65 歳以上の COPD 患者で 275 mL/min）。ただし，定常状態時の曝露量の増加に加齢の影響は認められなかった。

腎機能障害患者

チオトロピウムをCOPD患者に1日1回吸入投与したとき，軽度腎機能障害を有する患者では，腎機能が正常な患者に比べて，$C_{max,ss}$ と $AUC_{0\text{-}6,ss}$ が同程度か，又はごくわずかに高かった（30%以下）。チオトロピウムを単回静脈内投与したとき，中等度～高度腎機能障害を有する被験者では，腎機能が正常な被験者と比べて，$AUC_{0\text{-}4}$ が 2 倍まで，C_{max} が最大で 52%まで増加した。

肝機能障害患者

チオトロピウムの主たる排泄経路が腎排泄（若年健康成人の未変化体の投与量に対する尿中排泄率：74%）であること，非酵素的なエステル加水分解を受けて薬理活性のない代謝物となることから，肝機能障害がチオトロピウムの薬物動態に問題となる影響を与える可能性は低いと考えられる。

薬物相互作用

COPD 患者に一般的に投与される薬物（長時間作用性 β_2 刺激薬［LABA］，吸入ステロイド薬［ICS］及びこれらの配合剤）は，チオトロピウムの曝露量に影響を与えないことが示された。

in vitro 試験において，チオトロピウムは臨床用量投与時の血漿中濃度では，CYP1A1, 1A2, 2B6, 2C9，2C19，2D6，2E1，3A を阻害しないことが示された。

1.2 オロダテロールの薬物動態

本項では，オロダテロールの主要な薬物動態特性の概要を示す（詳細はオロダテロール単剤の臨床薬理［CTD 2.7.2.A］に記載している）。

オロダテロールは線形の薬物動態を示した。オロダテロールを1日1回反復吸入投与したとき，投与開始から 8 日後に血漿中オロダテロール濃度が定常状態に到達した。単回投与時と比較して，定常状態時の曝露量は 1.8 倍まで累積した。

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

吸収

オロダテロールを吸入投与したとき，約 10 分で最高血漿中濃度に到達した。健康成人にオロダテロールを吸入投与したときの絶対バイオアベイラビリティは，試験間比較に基づいて約 30%と推定された。溶液で経口投与時の絶対バイオアベイラビリティは 1%未満であった。そのため，オロダテロールの吸入時のバイオアベイラビリティ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た。

分布

オロダテロールの吸入投与時及び静脈内投与時において，多相性の薬物動態を示した。分布容積は大きく（1110 L），組織への広範囲な分布が示唆された。*in vitro* で，[^{14}C]標識オロダテロールのヒト血漿蛋白結合率は濃度依存性を示さず，約 60%であった。

代謝

オロダテロールは，投与後に大部分が代謝され，主な代謝経路は，直接的グルクロン酸抱合，及びメトキシ部分の O-脱メチル化とそれに続く抱合化であった。6 種類の代謝物が同定されたが，このうち，非抱合型脱メチル体のみが β_2 受容体に対する薬理活性を示した。しかし，この代謝物は，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。

オロダテロールの O-脱メチル化には，CYP 分子種の CYP2C9 及び CYP2C8 が関与しており，CYP3A4 の関与はわずかであった。オロダテロールのグルクロン酸抱合体生成には，UDP グルクロン酸転移酵素 UGT1A1，1A7，1A9，2B7 が関与していた。

排泄

健康成人におけるオロダテロールの全身クリアランスは 872 mL/min，腎クリアランスは 173 mL/min であった。静脈内投与時の消失半減期は 22 時間であったのに対し，吸入投与時の消失半減期は約 45 時間であったことから，吸入投与時の消失半減期は，排泄過程ではなく吸収過程によって決まることが示された。

[^{14}C]標識オロダテロールを静脈内投与したとき，投与した放射能の 38%が尿中に，53%が糞中に排泄された。静脈内投与時の未変化体の尿中排泄率は 19%であった。経口投与時のオロダテロール及び代謝物の尿中排泄率は 9%にとどまり，大部分（84%）は糞中に排泄された。静脈内投与時と経口投与時において，それぞれ 6 日以内及び 5 日以内に，投与した放射能の 90%以上が排泄された。

日本人 COPD 患者に吸入投与したとき，定常状態時の未変化体の投与量に対する尿中排泄率（$fe_{0\text{-}4,ss}$）は，1.50%であった。

内因性要因

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）が特定された。ただし，それぞれの共変量の影響は中程度であった（オロダテロールの最高血漿中濃度の増加率は最大で 40%であった）。

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

腎機能障害患者

高度腎機能障害を有する被験者において，腎機能が正常な被験者に比べて，オロダテロールの全身曝露量が約 40%増加した。軽度及び中等度腎機能障害を有する被験者を対象とした試験は実施していない。

肝機能障害患者

軽度及び中等度肝機能障害を有する被験者では，肝機能が正常な被験者に比べて，C_{max} 又は AUC 及び血漿タンパク結合率に変化は認められなかった。高度肝機能障害を有する被験者を対象とした試験は実施していない。

薬物相互作用

CYP2C9 阻害薬フルコナゾール，強力な P-gp（及び CYP3A4，2C8，2C9）阻害薬としてケトコナゾールを用いて，薬物相互作用試験を実施した。フルコナゾール 400 mg1 日 1 回 14 日間併用投与したとき，オロダテロールの全身曝露量に問題となる影響はなかった。一方，ケトコナゾール 400 mg1 日 1 回 14 日間併用投与したとき，オロダテロールの C_{max} が 66%，AUC_{0-1} が 68%上昇した。

in vitro 試験において，オロダテロールは海外承認用量投与後の血漿中濃度では，CYP 分子種，P-gp，及びその他のトランスポーター（OATP，OAT 及び OCT，BCRP）を阻害しないことが示された。

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

2. 個々の試験結果の要約

表 1: 1 に示した臨床試験の主要な PK 及び PD データを以下の項に記載した。また，これらの試験で得られたチオトロピウムとオロダテロールの PK パラメータについて, 要約表を 5.1 項に示す。

チオトロピウムとオロダテロールのヒト血漿中濃度及びヒト尿中濃度の測定法については「生物薬剤学試験及び関連する分析法」［CTD 2.7.1.B］に示した。なお，これらの測定法に関する報告書は，CTR に付録として含まれている。試験 1237.1［CTD 5.3.3.1-8_試験 1237.1］，試験 1237.2［CTD 5.3.3.1-9_試験 1237.2］，試験 1237.3［CTD 5.3.3.2-2_試験 1237.3］及び試験 1237.4［CTD 5.3.5.1-9_試験 1237.4］では，血漿中チオトロピウム濃度と血漿中オロダテロール濃度の定量下限値（LLOQ）は，それぞれ 2.5 pg/mL 及び 2.0 pg/mL であった。最近実施した試験 1237.20［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20］及び試験 1237.24［CTD 5.3.3.2-1_試験 1237.24］では，血漿中チオトロピウム濃度と血漿中オロダテロール濃度の LLOQ は，それぞれ 1.0 pg/mL 及び 0.3 pg/mL に下げられた。尿中チオトロピウム濃度と尿中オロダテロール濃度の LLOQ はいずれの試験でも 10 pg/mL であった。

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

2.1 試験 1237.1 – 健康成人を対象とした用量漸増単回吸入投与試験

表題： 健康成人男性にチオトロピウムとオロダテロール併用投与（レスピマットを用いて 5 µg/ 2.5 µg，5 µg/ 5 µg，5 µg/ 10 µg，5 µg/ 20 µg，10 µg/ 20 µg，又は 10 µg/ 40 µg）で用量漸増単回吸入投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を検討する無作為化，二重盲検，プラセボ対照（投与群内）試験

参照資料：［CTD 5.3.3.1-8_試験 1237.1］

目的：

健康成人男性を対象に，チオトロピウム（5 µg 及び 10 µg）とオロダテロール（2.5 µg，5 µg，10 µg，20 µg，40 µg）をレスピマットにより単回吸入併用投与したときの安全性及び忍容性を検討すること。また，チオトロピウムとオロダテロールを併用投与したときの各薬物の PK 及び用量比例性，PD を検討すること。

方法：

本試験は，単一施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照（投与群内）試験として実施し，健康成人男性を対象として，チオトロピウムとオロダテロール（5 µg/ 2.5 µg，5 µg/ 5 µg，5 µg/ 10 µg，5 µg/ 20 µg，10 µg/ 20 µg 又は 10 µg/ 40 µg）をレスピマットにより単回吸入併用投与した。各投与群内において，6 名を実薬，2 名をプラセボに割り付けた。血漿試料は，吸入投与 48 時間後まで経時的に採取した（ただし，10 µg/ 40 µg 群は 96 時間まで）。また，尿試料は吸入投与 96 時間後まで経時的に採取した。これらの試料のチオトロピウムとオロダテロールの濃度を測定した。また，特定の臨床検査項目（cAMP，カリウム）を測定するため，吸入投与 6 時間後まで，血液試料を経時的に採取した。さらに，吸入投与 24 時間後まで，バイタルサイン（血圧，心拍数）及び心電図検査（ECG）を経時的に実施した。

結果：

***薬物動態*：**血漿中チオトロピウム濃度は，全投与群で吸入投与後に測定可能であったが，20 分以内に LLOQ（2.5 pg/mL）を下回った（t_z 中央値：0.100～0.342 時間，表 5.1: 1）。吸入投与 3～6 分（t_{max} 中央値）後に最高血漿中濃度に到達した。

血漿中オロダテロール濃度は，5 µg/ 2.5 µg 群と 5 µg/ 5 µg 群では LLOQ（2.0 pg/mL）を下回ったが，5 µg/ 10 µg 群，5 µg/ 20 µg 群，10 µg/ 20 µg 群及び 10 µg/ 40 µg 群では十分に高値であり，これらの群では薬物動態パラメータを評価することができた（表 5.1: 1）。これらの投与群においては，吸入投与 13～19 分（t_{max} 中央値）後に最高血漿中濃度に到達した。オロダテロールの C_{max} 及び AUC_{0-1} は投与量に比例して増加した。

チオトロピウムとオロダテロールの尿中排泄データは全投与群で評価可能であった。吸入投与 96 時間後までの投与量に対する尿中排泄率（fe_{0-96}）は，チオトロピウムで 10.8～15.1%，オロダテロールで 4.63～6.07%であった。また，チオトロピウムとオロダテロールの全身曝露量（尿中排泄量）は，それぞれの用量に比例して増加した。

***薬力学*：**5 µg/ 5 µg 群，5 µg/ 10 µg 群，5 µg/ 20 µg 群，10 µg/ 20 µg 群，及び 10 µg/ 40 µg 群において，プラセボ群に比べて，血漿中 cAMP 濃度が有意に上昇した。また，cAMP の変化量は，オロダテロールの用量の増加に伴い増加した。10 µg/ 20 µg 群及び 10 µg/ 40 µg 群において，プラセ

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

ボ群に比べて，血中カリウム濃度が有意に減少した。一方，5 μg/ 2.5 μg 群，5 μg/ 5 μg 群，5 μg/ 10 μg 群，5 μg/ 20 μg 群では，血中カリウム濃度が減少する傾向は認められなかった。血圧と心拍数は，いずれの投与群においても治験薬に関連したベースラインからの変動は認められなかった。QT 間隔，QTcF 間隔及び QTcB 間隔では，いずれの投与群においても顕著な変動は認められなかった。

結論：

チオトロピウムとオロダテロールを様々な用量（5 μg/ 2.5 μg, 5 μg/ 5 μg, 5 μg/ 10 μg, 5 μg/ 20 μg, 10 μg/ 20 μg 又は 10 μg/ 40 μg）で併用投与したとき，両薬物の PK に用量比例性からの逸脱は認められなかった。オロダテロールの β_2 刺激薬としての血漿中 cAMP 及び血中カリウム濃度への有意な影響は，それぞれ 5 μg 以上及び 20 μg 以上の用量で認められた。

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

2.2 試験 1237.2 – 健康成人を対象とした用量漸増 14 日間反復吸入投与試験

表題： 健康男性被験者を対象に，チオトロピウム+オロダテロール配合剤（5 µg/ 2 µg，5 µg/ 10 µg 及び 10 µg/ 40 µg）を 14 日間用量漸増反復吸入投与したときの安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学を検討する試験（二重盲検，無作為化，プラセボ対照［用量群内］試験）

参照資料：［CTD 5.3.3.1-9_試験 1237.2］

目的：

チオトロピウムとオロダテロールの配合剤を 14 日間反復吸入投与したときの安全性，忍容性，PK 及び PD を検討すること。

方法：

本試験は，無作為化，単一施設，二重盲検，プラセボ対照試験として実施し，健康成人男性を対象に，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 2 µg，5 µg/ 10 µg 又は 10 µg/ 40 µg をレスピマットにより 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与した。各投与群内において，9 名に実薬，3 名にプラセボを吸入投与した。初回投与日及び最終投与日（それぞれ 1 日目及び 14 日目）に，PK 測定のための血漿試料と尿試料を経時的に採取した。これ以外に，4，8，10 及び 13 日目の吸入投与前に血漿試料を採取した。また，4，6，8，10，12 及び 13 日目に 24 時間かけて尿試料を採取した。これらの試料を用いて定常状態の到達状況を確認した。特定の臨床検査項目（cAMP，カリウム）を測定するため，血液試料を吸入投与 6 時間後まで経時的に採取した。初回投与日と最終投与日の吸入投与 24 時間後まで, 複数の時点において, バイタルサインの測定と心電図検査を評価した。

結果：

***薬物動態*：**チオトロピウムは，吸入投与 2～4 分（t_{max} と $t_{max,ss}$ の中央値，表 5.1: 2）後に最高血漿中濃度に到達した。尿中排泄量のデータに基づくと，1 日 1 回反復吸入投与したとき 10 日目までにチオトロピウムは定常状態に到達すると考えられた。チオトロピウムの定常状態での投与量に対する尿中排泄率（$fe_{0-24,ss}$）は 23～28%であった。C_{max} に基づく累積係数は 1.36～2.19 であった。fe_{0-24} に基づく累積係数は 4.22～4.93 であった。チオトロピウムの消失半減期は 58.6 時間であった。

5 µg/ 2 µg 群では，ほとんどの被験者で血漿中オロダテロール濃度が LLOQ（2.0 pg/mL）を下回ったが，5 µg/ 10 µg 群及び 10 µg/ 40 µg 群では十分に高値であり，これらの群では薬物動態パラメータを評価することができた。これらの投与群では，オロダテロールは，吸入投与 11～20 分（t_{max} 及び $t_{max,ss}$ の中央値，表 5.1: 1）後に最高血漿中濃度に到達した。10 µg/ 40 µg 群の投与前血漿中濃度のデータに基づくと，オロダテロールは投与開始後，8 日目までに定常状態に到達すると考えられた。オロダテロールの定常状態での投与量に対する尿中排泄率（$fe_{0-24,ss}$）は 6～7%であった。C_{max} に基づく累積係数は 1.31～1.54 であった。fe_{0-24} に基づく累積係数は約 2 であった。オロダテロールの消失半減期は 56.7 時間であった。

***薬力学*：**cAMP 濃度のベースラインからの増加がプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかったのは，10 µg/ 40 µg 群のみであった。血中カリウム濃度では，3 群（5 µg/ 2 µg，5 µg/ 10 µg，及び 10 µg/ 40 µg）とプラセボ群の間で，統計学的有意差は観察されなかった。QTcF 間隔では，10 µg/ 40 µg 群のみにおいて，1 日目に軽度に延長したが，14 日目では 1 日目より小さかった（投

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

与後 2 時間までの QTcF 間隔の平均変化量，1 日目：1.7～9.5 ms，14 日目：-7.7～3.9 ms）。拡張期血圧では，1 日目と 14 日目の吸入投与 4 時間後まで，軽度の低下がプラセボ群を含むすべての群で認められた。そのうち，最も顕著であったのは 10 μg/ 40 μg 群であった。一方，収縮期血圧では，すべての群で軽度の上昇が認められたが，そのうち，上昇が特に顕著であったのはプラセボ群と 10 μg/ 40 μg 群であった。脈拍数では，ベースラインからの軽度の増加がプラセボ群を含むすべての群で認められた。

結論：

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 2 μg，5 μg/ 10 μg 及び 10 μg/ 40 μg を健康成人に反復吸入投与したとき，β_2 刺激薬の典型的な PD 作用が認められたのは最高投与量群（オロダテロール 40 μg）のみであった。定常状態での累積係数（$fe_{0\text{-}24}$ に基づく）は，チオトロピウムで約 4～5，オロダテロールでは約 2 であった。

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

2.3 試験 1237.24 – 日本人 COPD 患者を対象とした 3 週間投与薬物動態試験

表題： 日本人慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に，チオトロピウム+オロダテロール配合剤（2.5 µg/ 5 µg，5 µg/ 5 µg）をレスピマットにより 1 日 1 回 3 週間吸入投与したときの薬物動態及び安全性を検討する無作為化，非盲検，並行群間比較試験

参照資料：［CTD 5.3.3.2-1_試験 1237.24］

目的：

日本人 COPD 患者を対象に，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 1 日 1 回 3 週間吸入投与したときの薬物動態を検討すること。

方法：

本試験は，非盲検，無作為化，並行群間比較試験として実施し，日本人 COPD 患者各群 16 名を対象に，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 1 日 1 回 3 週間吸入投与した。最終投与日（21 日目）の吸入投与 4 時間後まで，薬物濃度を測定するための血漿試料と尿試料を経時的に採取した。1 日目と 21 日目の吸入投与前と，吸入投与 1 時間後までの各時点で，心電図を評価した。

結果：

***薬物動態*：**チオトロピウムは，両群とも，吸入投与 6 分（$t_{max,ss}$ 中央値，表 5.1: 3）後に最高血漿中濃度に到達した。チオトロピウムの全身曝露量（$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-2,ss}$）は，2.5 µg から 5 µg までのチオトロピウムの用量の増加にほぼ比例して増加した。チオトロピウムの吸入投与 4 時間後までの投与量に対する尿中排泄率（$fe_{0-4,ss}$）は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群と 5 µg/ 5 µg 群で，それぞれ 4.89%及び 6.72%であった。

オロダテロールは，両群とも，吸入投与 11～13 分（$t_{max,ss}$ 中央値，表 5.1: 3）後に最高血漿中濃度に到達した。オロダテロールの $C_{max,ss}$，AUC_{ss} 及び $fe_{0-4,ss}$ の幾何平均値は，2.5 µg/ 5 µg 群と比べて，5 µg/ 5 µg 群で高い傾向が認められた。しかしながら，これは，個体間変動が要因と考えられ，特に 2.5 µg/ 5 µg 群で個体間変動が非常に大きかった（gCV：65.5～123%）。

***薬力学*:**日本人 COPD 患者に配合剤を投与した際の PK と QT 間隔との相関を評価するために，12 誘導ホルター心電図モニタリングを用い，投与 3 週後での治験薬吸入投与後の心電図を，時間で一致させた治験薬投与前のベースラインからの変化で評価した。その結果，両群とも，臨床的に問題となるベースラインからの心電図の変化は認められず，心電図に関連する有害事象も報告されなかった。QT 間隔，QTcF 間隔，心拍数，PR 間隔，QRS 幅の変化量の平均値に明白な傾向やパターンは観察されなかった。各群の 1 名で，投与終了時に QTcF 間隔が閾値（450 ms）を超えた。これらの患者のベースライン時の QTcF 間隔は延長傾向を示していた（432.7 ms 及び 462.3～467.7 ms）。一方，QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 30 ms を超える患者はいなかった。QTcF 間隔のベースラインからの変化量と，オロダテロールの血漿中濃度又は C_{max} との間に相関関係は認められなかった。

結論：

日本人 COPD 患者に対し 5 µg/ 5 µg のチオトロピウム+オロダテロール配合剤を吸入投与したとき，2.5 µg/ 5 µg 投与時と比較して，定常状態におけるチオトロピウムの全身曝露量は約 2 倍に増

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

加し，オロダテロールの曝露量は同程度であった。12 誘導ホルター心電図で，治験薬投与後にベースラインからの変化で臨床的に問題となる変化はみられなかった。いずれの群においても，心電図パラメータに対する薬物関連作用は認められなかった。

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

2.4 試験 1237.3 – COPD 患者を対象とした 3 週間投与薬物間相互作用試験

表題： 慢性閉塞性肺疾患（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 をレスピマットを用いて 21 日間反復吸入投与したときと各単剤（チオトロピウム 5 μg 又はオロダテロール 10 μg）をレスピマットを用いて 21 日間反復吸入投与したときの薬物動態及び安全性を比較検討する無作為化，二重盲検，3 期クロスオーバー試験

参照資料：［CTD 5.3.3.2-2_試験 1237.3］

目的：

チオトロピウムとオロダテロールを配合剤として 1 日 1 回 21 日間反復吸入投与したとき，及びそれぞれの単剤を 1 日 1 回 21 日間反復吸入投与したときとで，定常状態における全身曝露量を比較検討すること。

方法：

本試験は多施設共同試験として，COPD 患者男女 47 名を対象に，二重盲検，無作為化，3 期クロスオーバーデザインを用いて実施した。21 日間の投与期間を 3 期設定し，この投与期間中にチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 10 μg（被験薬），オロダテロール単剤 10 μg（対照薬 1）又はチオトロピウム単剤 5 μg（対照薬 2）をレスピマットにより 1 日 1 回吸入投与した。チオトロピウムとオロダテロールの濃度を測定するため，各投与期間の最終日（21 日目）に，吸入投与 24 時間後までの血漿試料と尿試料を採取し，定常状態の PK を評価した。

これ以外に，各投与期間の 8 日目及び 14 日目において，吸入投与 20 分後の血漿試料を採取し，定常状態への到達状況を確認した。

結果：

***薬物動態*：** チオトロピウムの曝露量を評価する主要評価項目を $Ae_{0\text{-}24,ss}$ とし，その他のパラメータとして $C_{max,ss}$，$AUC_{0\text{-}4,ss}$ 及び $AUC_{0\text{-}6,ss}$ を評価した。上記の PK パラメータを配合剤投与時とチオトロピウム単剤投与時との間で分散分析（ANOVA）により統計学的に比較検討し，結果を表 2.4: 1 に示した。被験薬の対照薬に対する比はいずれのパラメータでも 100%に近似し（90～98%），90%信頼区間（CI）は生物学的同等性の許容域である 80～125%に完全に含まれており，配合剤投与時のチオトロピウムの全身曝露量は，チオトロピウム単剤投与時と大きな違いは認められなかった。配合剤投与時とチオトロピウム単剤投与時のいずれも，チオトロピウムの最高血漿中濃度到達時間は 5 分（$t_{max,ss}$ 中央値，表 5.1: 2）であった。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血漿中濃度の推移図を図 5.2: 1 に示した。

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

表 2.4: 1 **チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 10 µg 投与時（T+O 5/10）とチオトロピウム 5 µg 投与時（T5）の定常状態でのチオトロピウムの薬物動態パラメータの比較 – 試験 1237.3**

	被験薬（T）：T+O 5/10		**対照薬（R）T 5**				両側 90% CI	
パラメータ	N	調整済み幾何平均	N	調整済み幾何平均	調整済み幾何平均 T／R 比［%］	個体内変動 gCV［%］	下限（%）	上限（%）
$Ae_{0-24,ss}$［ng］	45	900.57	43	918.63	98	20.43	91	106
$C_{max,ss}$［pg/mL］	47	15.55	45	16.15	96	29.92	87	107
$AUC_{0-4,ss}$［pg·h/mL］	44	21.92	39	24.00	91	22.61	84	100
$AUC_{0-6,ss}$［pg·h/mL］	36	29.97	35	33.24	90	19.81	83	98

引用元：［CTD 5.3.3.2-2_Table 11.5.2: 4，Table 15.6.2.1: 3～4］

オロダテロールの曝露量を評価する主要評価項目を $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-1,ss}$ とし，その他のパラメータとして $AUC_{0-2,ss}$ と $Ae_{0-24,ss}$ を評価した。上記の PK パラメータを配合剤投与時とオロダテロール単剤投与時との間で ANOVA により統計学的に比較し，結果を表 2.4: 2 に示した。$C_{max,ss}$ では，90%信頼区間は 100%を含んでいなかったものの，生物学的同等性の許容域である 80～125%に含まれていた。一方，$AUC_{0-1,ss}$ の 90%信頼区間の上限は生物学的同等性の許容域から逸脱していたものの，その逸脱はわずかであった（127%）。その他のパラメータ（$AUC_{0-2,ss}$ と $Ae_{0-24,ss}$）の被験薬の対照薬に対する比は 100%に近似しており（102～105%），90%信頼区間は生物学的同等性の許容域（80～125%）に完全に含まれていた。以上の結果から，オロダテロールの全身曝露量は配合剤投与時とオロダテロール単剤投与時との間で意味のある大きな違いはないと考えられた。配合剤投与時とオロダテロール単剤投与時のいずれも，オロダテロールの最高血漿中濃度到達時間は 15 分（$t_{max,ss}$ 中央値，表 5.1: 2）であった。配合剤投与時とオロダテロール単剤投与時のオロダテロールの血漿中濃度の推移図を図 5.2: 2 に示した。

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

表 2.4: 2 チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 10 µg 投与時（T+O 5/10）とオロダテロール 10 µg 投与時（O10）の定常状態でのオロダテロールの薬物動態パラメータの比較 – 試験 1237.3

	被験薬（T）：T+O 5/10		**対照薬（R）O 10**				両側 90% CI	
パラメータ	N	調整済み幾何平均	N	調整済み幾何平均	調整済み幾何平均 T／R 比［%］	個体内変動 gCV［%］	下限（%）	上限（%）
$C_{max,ss}$［pg/mL］	45	5.87	44	5.28	111	27.17	101	122
$AUC_{0-1,ss}$［pg·h/mL］	39	4.67	37	4.15	112	32.15	99	127
$AUC_{0-2,ss}$［pg·h/mL］	37	8.52	30[a]	8.36	102	21.33	93	112
$Ae_{0-24,ss}$［ng］	46	360.98	43	344.17	105	19.85	98	113

a) N は合計例数の 3 分の 2 未満であった（N=47）。
引用元：［CTD 5.3.3.2-2_Table 11.5.2: 3，Table 15.6.2.1: 1～2］

結論：

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，両剤間に顕著な薬物相互作用は認められなかった。

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

2.5 試験 1237.4 – COPD 患者を対象とすとした 4 週間投与用量設定並行群間比較試験

表題： 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/ 2 μg，5 μg/ 5 μg 及び 5 μg/ 10 μg）をレスピマットを用いて 1 日 1 回 4 週間反復吸入投与したときとチオトロピウム 5 μg 単剤をレスピマットを用いて 1 日 1 回 4 週間反復吸入投与したときの有効性及び安全性を比較検討する無作為化，二重盲検，並行群間比較試験

参照資料：［CTD 5.3.5.1-9_試験 1237.4］

目的：

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/ 2 μg，5 μg/ 5 μg 及び 5 μg/ 10 μg）をレスピマットを用いて 1 日 1 回 4 週間吸入投与し，配合剤でのオロダテロールの至適投与量を決定すること。

方法：

本試験は，無作為化，二重盲検，並行群間比較試験として実施し，COPD 患者にチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 2 μg，5 μg/ 5 μg，5 μg/ 10 μg，及びチオトロピウム単剤 5 μg をレスピマットにより 1 日 1 回 4 週間吸入投与した（各群 88～93 名／群）。

最終投与日（29 日目）の吸入投与 6 時間後まで，チオトロピウムとオロダテロールの濃度を測定するための血漿試料と尿試料を経時的に採取した。血中カリウム濃度を測定するため，1，8，15 及び 29 日目の吸入投与 1 時間後と 3 時間後に血液試料を採取した。1，8，15 及び 29 日目の吸入投与前と，吸入投与後の各時点において，心電図検査とバイタルサインを評価した。

結果：

薬物動態：チオトロピウム+オロダテロール配合剤（5 μg/ 2 μg，5 μg/ 5 μg，及び 5 μg/ 10 μg）投与群とチオトロピウム単剤投与群（5 μg）を比較すると，1 日 1 回 4 週間吸入投与したとき，チオトロピウムの定常状態の血漿中濃度推移は同様であり，PK パラメータは同程度の値であった。吸入投与約 5～8 分（$t_{max,ss}$ 中央値）後に最高血漿中濃度に到達した。$C_{max,ss}$ は 12.4～14.4 pg/mL であった（表 5.1: 2）。チオトロピウムの投与後 6 時間までの投与量に対する尿中排泄率は，5.58～6.59%であった。

配合剤でのオロダテロールの最低投与量群（5 μg/ 2 μg）では，4 週間投与時のオロダテロールの血漿中濃度はおおむね LLOQ（2.00 pg/mL）を下回った。5 μg/ 5 μg 群及び 5 μg/ 10 μg 群では，血漿中濃度は十分に高値であり，一部の PK パラメータを算出することができた（表 5.1: 2）。吸入投与約 10 分（$t_{max,ss}$ 中央値）後に最高血漿中濃度に到達した。配合剤投与の 3 群において，オロダテロールの投与後 6 時間までの投与量に対する尿中排泄率は 1.11～1.20%であり，用量群間で同程度の値であった。このことから，オロダテロールとチオトロピウム 5 μg を配合剤として吸入投与したとき，オロダテロールの曝露量は 2～10 μg の用量範囲内で，用量に比例して増加することが示された。

薬力学：チオトロピウム+オロダテロール配合剤とチオトロピウム単剤投与群間で，いくつかの時点で血中カリウム濃度に統計的な差があった（投与初日の 1 時間後のチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg とチオトロピウム 5 μg 群間（p=0.0324），投与 4 週後の吸入 3 時間後の

Proprietary confidential information © 2014 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 10 µg/ 5 µg とチオトロピウム 5 µg 群間（p=0.0120）。ベースラインからの変化量の平均値では，投与初日のチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg とチオトロピウム 5 µg 群間で統計的に有意な差がみられた。ポイントでの変化が観察されたが，用量依存，時間依存的な変化はみられなかった。いずれの投与群においても，血中カリウム濃度に問題となる減少は観察されなかった。全投与群での収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量の平均値は，それぞれ-5.83～+1.23 mmHg 及び-3.26～+1.12 mmHg であり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤投与群に比べて，チオトロピウム単剤投与群でおおむね変化の程度が大きかった。全投与群での心拍数の変化量の平均値は-3.62～+2.51 bpm であった。すべての配合剤投与群で顕著な増加又は減少[1]が一過性に発現したが，用量又は時間との関連性は認められなかった。配合剤のオロダテロールの最高投与量群（5 µg/ 10 µg）で，すべての評価時点において，QTcF 間隔の変化量の平均値が正の値（1.16～4.53 ms）であった。一方，これ以外のオロダテロールの用量の投与群の変化量の平均値は-4.17～+2.40 ms であった。

結論：

COPD 患者に対し，チオトロピウム 5 µg とオロダテロール 2，5 又は 10 µg とを配合剤として吸入投与したときとチオトロピウム 5 µg を単剤吸入投与したときで，チオトロピウムの全身曝露量は同程度であった。オロダテロールの β_2 刺激薬としての典型的な薬理学的全身作用は認められたものの，明確な用量相関性は認められなかった。

1 顕著な心拍数（HR）増加は，心拍数が 25%以上増加し，かつ投与中の心拍数が 100 bpm を上回ることと定義した。顕著な心拍数減少は，心拍数が 25%以上減少し，かつ投与中の心拍数が 50 bpm を下回ることと定義した。

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

2.6 試験 1237.20 – COPD 患者を対象とした 6 週間 24 時間 PFT 試験

表題：慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に，チオトロピウム+オロダテロール配合剤（2.5 µg/ 5 µg，5 µg/ 5 µg），チオトロピウム単剤（2.5 µg，5 µg），オロダテロール単剤（5 µg）をレスピマットを用いて 1 日 1 回 6 週間吸入投与し，吸入後 24 時間の肺機能推移を検討する無作為化，二重盲検，プラセボ対照，6 群，4 期，不完備型クロスオーバー試験［VIVACITO™］

参照資料：［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20］

目的：

主要目的は，COPD 患者を対象にチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg，5 µg/ 5 µg をレスピマットにより 1 日 1 回 6 週間吸入投与し，投与 6 週での吸入後 24 時間の FEV_1 の時間推移を検討すること。副次目的は，COPD 患者を対象に，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg，5 µg/ 5 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 PK を検討すること。

方法：

本試験は，第 III 相，多施設共同，国際共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，4 期 6 群不完備型クロスオーバー試験として実施した。用量群は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群，5 µg/ 5 µg 群，チオトロピウム 2.5 µg 群，5 µg 群，オロダテロール 5 µg 群，プラセボ群であった。各群で治験薬は，レスピマットを用いて 1 日 1 回吸入投与した。投与期間は 6 週間とし，ウォッシュアウト期間は 3 週間とした。4 期間のうち初めの投与期間の初日と各投与期間の最終日に，薬物動態を測定するための試料を全例より採取した。そのため，有効性及び安全性に関する全体的なデザインはクロスオーバー法であったが，PK に関するデザインは並行群間比較であり，投与群当たり 36～37 名より薬物動態試料を採取した。薬物濃度測定用の血漿試料は，1 日目は吸入投与 6 時間後まで，6 週目は吸入投与 24 時間後まで，経時的に採取した。尿試料は，1 日目と 6 週目の吸入投与 24 時間後まで採取した。

結果：

***薬物動態*：**チオトロピウム+オロダテロール配合剤とチオトロピウム単剤の初回投与時及び 6 週間投与時において，チオトロピウムは，吸入投与 5～7 分（t_{max} 及び $t_{max,ss}$ の中央値，表 5.1: 2）後に最高血漿中濃度に到達した。チオトロピウムの累積係数（$R_{A,Cmax}$ 及び $R_{A,AUC}$）は，全投与群で 1.29～1.97 であった。チオトロピウムの $C_{max(,ss)}$，$AUC_{(,ss)}$及び $Ae_{0-24(,ss)}$は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群又はチオトロピウム 5 µg 群では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群又はチオトロピウム 2.5 µg 群と比較して，1.45～2.60 倍高かった（表 5.1: 5）。配合剤投与時とチオトロピウム単剤投与時の定常状態でのチオトロピウムの血漿中濃度の推移図を図 5.2: 3 に示した。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤投与群（2.5 µg/ 5 µg 群，5 µg/ 5 µg 群［被験薬：T］）とチオトロピウム単剤投与群（2.5 µg 群，5 µg 群［対照薬：R］）との間で，初回投与時と定常状態のチオトロピウムの $C_{max(,ss)}$，$AUC_{(,ss)}$及び $fe_{0-24(,ss)}$を ANOVA モデルで統計学的に比較検討した。T／R 比はいずれのパラメータでもおおむね 100%に近似したが（87.7～117%），チオトロピウム+オロダテロール 2.5 µg/ 5 µg 群とチオトロピウム 2.5 µg 群の AUC_{0-tz} の比は 61.6%（CI：35.7～106%）

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

であった。しかしながら，全パラメータで，90%信頼区間は 100%を含んでいた（表 5.1: 4 ）。チオトロピウムの定常状態における曝露量について，主要なパラメータの T／R 比と 90%信頼区間を表 2.6: 1 に示した。

表 2.6: 1 **チオトロピウム+オロダテロール配合剤投与時（2.5 µg/ 5 µg，5 µg/ 5 µg）とチオトロピウム単剤投与時（2.5 µg，5 µg）の定常状態におけるチオトロピウムの薬物動態パラメータの比較 – 試験 1237.20**

	被験薬（T）		対照薬（R）		調整済み幾何平均	両側 90% CI［%］	
パラメータ	N	調整済み幾何平均	N	調整済み幾何平均	T／R 比［%］	下限	上限
被験薬：チオトロピウム+オロダテロール 2.5 µg/ 5 µg					**対照薬：チオトロピウム 2.5 µg**		
$C_{max,ss}$［pg/mL］	36	4.80	35	4.92	97.5	74.1	128
$AUC_{0-2,ss}$［pg·h/mL］	26	5.40	24	5.91	91.3	74.8	112
$fe_{0-24,ss}$［%］	36	16.8	35	15.3	110	88.5	137
被験薬：チオトロピウム+オロダテロール 5 µg/ 5 µg					**対照薬：チオトロピウム 5 µg**		
$C_{max,ss}$［pg/mL］	35	12.5	35	10.7	117	90.7	151
$AUC_{\tau,ss}$［pg·h/mL］	19	69.4	20	60.2	115	94.2	141
$fe_{0-24,ss}$［%］	35	16.6	35	16.6	99.8	82.0	121

引用元：［CTD 5.3.5.1-15_Table 11.5.2.5: 1，Table 15.5.1.1: 1］

チオトロピウム+オロダテロール配合剤又はオロダテロール単剤の初回投与時及び 6 週間投与時において，オロダテロールは，吸入投与 10 分（t_{max} 及び $t_{max,ss}$ の中央値，表 5.1: 2）後に最高血漿中濃度に到達した。累積係数（$R_{A,Cmax}$ 及び $R_{A,AUC}$）は全投与群で 1.60～1.97 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 を投与したときとチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg を投与したときで，オロダテロールの $C_{max(,ss)}$，$AUC_{(,ss)}$及び $Ae_{0-24(,ss)}$は同程度であった（比 0.93～1.18，表 5.1: 6）。配合剤投与時とオロダテロール単剤投与時の定常状態でのオロダテロールの血漿中濃度の推移図を図 5.2: 4 に示した。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤投与群（2.5 µg/ 5 µg 又は 5 µg/ 5 µg［被験薬：T］）とオロダテロール単剤投与群（5 µg［対照薬：R］）の間で，初回投与時と定常状態におけるオロダテロールの $C_{max(,ss)}$，$AUC_{(,ss)}$及び $fe_{0-24(,ss)}$を ANOVA モデルで統計学的に比較検討した結果，T／R 比は 95.8～132%であった。ほとんどのパラメータ（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群とオロダテロール 5 µg 群の AUC_{0-6} 及び $C_{max,ss}$ を比較した結果を除く）で，おおむね 90%信頼区間は 100%を含んでいた（表 5.1: 5）。定常状態でのオロダテロールの曝露量の主要なパラメータについて，T／R 比と 90%信頼区間を表 2.6: 2 に示した。

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

表 2.6: 2 **チオトロピウム+オロダテロール配合剤投与時（2.5 µg/ 5 µg，5 µg/ 5 µg）とオロダテロール単剤投与時（5 µg）のオロダテロールの薬物動態パラメータの比較 – 試験 1237.20**

	被験薬（T）		対照薬（R）		調整済み幾何平均	両側 90% CI［%］	
パラメータ	N	調整済み幾何平均	N	調整済み幾何平均	T／R 比［%］	下限	上限
被験薬：チオトロピウム+オロダテロール 2.5 µg/ 5 µg　対照薬：オロダテロール 5 µg							
$C_{max,ss}$［pg/mL］	36	3.06	35	2.74	112	89.3	141
$AUC_{\tau,ss}$［pg·h/mL］	33	32.1	35	28.2	114	92.5	140
$fe_{0-24,ss}$［%］	34	3.80	35	3.12	122	99.3	149
被験薬：チオトロピウム+オロダテロール 5 µg/ 5 µg　対照薬：オロダテロール 5 µg							
$C_{max,ss}$［pg/mL］	35	3.62	35	2.74	132	106	165
$AUC_{\tau,ss}$［pg·h/mL］	35	33.2	35	28.2	117	94.0	147
$fe_{0-24,ss}$［%］	35	3.53	35	3.12	113	93.5	137

引用元：［CTD 5.3.5.1-15_Table 11.5.2.6: 1］

結論：

COPD 患者でのチオトロピウム+オロダテロール配合剤（2.5 µg/ 5 µg，5 µg/ 5 µg）投与時と各剤の単剤投与時の全身曝露量を比較した結果，チオトロピウムとオロダテロールともに，配合剤投与時と各単剤投与時との間で問題となる違いはみられなかった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg を吸入投与したとき，チオトロピウム全身曝露量はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 投与時と比較して約 2 倍に増加したが，オロダテロールの全身曝露量は上記の 2 配合剤間で同程度であった。

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

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 チオトロピウムとオロダテロールの薬物相互作用について

チオトロピウムの代謝はわずかであり，その代謝経路は非酵素的な分解（化学的加水分解）と，CYP2D6 及び 3A4 が介在する酸化であった。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において，オロダテロールはチオトロピウムの酸化代謝物の生成に対し弱い阻害作用を示した。ただし，本阻害作用が認められたオロダテロールの濃度は 10 µM 以上［CTD 5.3.2.2-13_U[redacted]-1057］と高かった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤の申請用量（5 µg/ 5 µg）でのオロダテロールの血漿中濃度は，ピコモル濃度（試験 1237.20［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20］で，$C_{max,ss}$=3.62 pg/mL［9.37 pM］，試験 1237.4［CTD 5.3.5.1-9_試験 1237.4］では $C_{max,ss}$=4.39 pg/mL［11.4 pM］）であり，阻害作用が認められた濃度に比べると非常に低い濃度であった。

チオトロピウムのほとんどは，投与後に未変化体として尿中に排泄され，この排泄には，能動輸送が大きく関与していると考えられた。しかしながら，*in vitro* 試験において，ピコモル濃度のオロダテロールは，薬物の腎排泄へ関与していることが知られているトランスポーター（OAT1，OAT3，OCT2 及び P-gp）を阻害しないことが示された。

一方，オロダテロールは大部分が代謝され，代謝経路はオロダテロールの直接的なグルクロン酸抱合や，メトキシ部分の O-脱メチル化とそれに続く抱合化であった。オロダテロールの O-脱メチル化には CYP2C9 及び CYP2C8 が関与しており，CYP3A4 の関与はわずかであった。オロダテロールのグルクロン酸抱合体の生成には， UGT 分子種の UGT2B7，1A1，1A7，1A9 が関与していた。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において，チオトロピウムは 100 µM の高濃度でもオロダテロールの酸化的代謝には影響を及ぼさないことが示された［CTD 5.3.2.2-5_U[redacted]-1541］。UGT 分子種の活性に対するチオトロピウムの影響については検討していないが，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の申請用量（5 µg/ 5 µg）でのチオトロピウムの血漿中濃度が非常に低い（試験 1237.20［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20］では $C_{max,ss}$=12.5 pg/mL［31.8 pM］，試験 1237.4［CTD 5.3.5.1-9_試験 1237.4］では $C_{max,ss}$=13.9 pg/mL［35.4 pM］）ことを考慮すると，チオトロピウムがこれらの代謝活性に影響する可能性は低いと考えられた。

チオトロピウムと同様に，オロダテロールの腎排泄にも能動輸送が関与していたが，全身クリアランスに対する割合は非常に低かった（約 15%）[2]。オロダテロールは OAT1，OAT3 及び P-gp の基質であり，これらのトランスポーターはオロダテロールの腎排泄に関与していると考えられる。さらに，オロダテロールは OCT1 の基質でもあることから，オロダテロールの胆汁中排泄と腸での排出には OCT1 及び P-gp が関与していると考えられる。これらの薬物トランスポーターの活性に対するチオトロピウムの影響については検討していないが，申請用量を吸入投与後のチオトロピウムの血漿中濃度がピコモル濃度であることを考慮すると，これらトランスポーターを介した薬物相互作用は起こりにくいと考えられた。

---

2 *(CL_R - fu*GFR)/CL*100%*の式により推定した。健康被験者におけるオロダテロールの腎クリアランス（CL_R）と全身クリアランス（CL）は，それぞれ 173 mL/min 及び 872 mL/min であった。ヒト血漿中の非結合型分率（fu）は約 0.4 であった（1.2 項）。正常な糸球体濾過率（GFR）は 90～120 mL/min である。

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

以上のチオトロピウムとオロダテロールの既知の薬物動態的特性を考慮すると，両剤を配合剤として COPD 患者に吸入投与したとき，両剤間で薬物相互作用は起こりにくいと考えられた。しかし，確認のため，薬物相互作用を検討する目的で，試験 1237.3［CTD 5.3.3.2-2_試験 1237.3］を実施した。本試験は，COPD 患者 47 名を対象に 3 期クロスオーバー試験として実施し，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 10 μg と各単剤(チオトロピウム 5 μg, オロダテロール 10 μg)を吸入投与し，チオトロピウムとオロダテロールの定常状態の全身曝露量を個体内比較した。なお，この時点では，配合剤の各薬剤の最大用量の組み合わせとして，チオトロピウム 5 μg 及びオロダテロール 10 μg が想定されていたことから，FDA 及び 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。2.4 項に詳述したとおり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤投与時と両単剤投与時の $C_{max,ss}$，AUC_{ss}（チオトロピウムは 6 時間後まで，オロダテロールは 2 時間後まで），$fe_{0-24,ss}$ は同程度であった。パラメータの幾何平均の比は 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，試験 1237.20 では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤投与時と両単剤投与時との間で，チオトロピウムとオロダテロールの全身曝露量を比較検討した。本試験では，有効性評価の主要な第 III 相検証試験で検討した配合剤の 2 用量（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 及び 5 μg/ 5 μg）と，各剤の単剤投与（チオトロピウム 2.5 μg 及び 5 μg，オロダテロール 5 μg）を比較した。試験 1237.20 は 6 週間の不完備型クロスオーバーデザインであり，各用量群当たり COPD 患者 36～37 名の並行群間にて, 初回吸入投与時と 6 週間吸入投与時の定常状態での血漿中濃度と尿中排泄率を評価した。チオトロピウムについては，初回吸入投与時と定常状態での最高血漿中濃度及び総曝露量は, 配合剤投与群と単剤投与群との間で同程度であった（2.6 項）。オロダテロールについては，オロダテロールの初回吸入投与時の最高血漿中濃度は，配合剤投与群と 5 μg 投与群との間で同程度の値であった。また，定常状態での最高血漿中濃度は配合剤 2.5 μg/ 5 μg 投与群とオロダテロール 5 μg 投与群との間では同等であったものの, 配合剤 5 μg/ 5 μg 投与群とオロダテロール 5 μg 投与群との間では，配合剤 5 μg/ 5 μg 投与群の方でやや高い傾向が認められた（幾何平均値の比：132%，90%信頼区間：106～165%）。しかしながら，本試験の結果は，並行群間比較に基づくものであり，一方で試験 1237.3 では，個体内比較に基づく配合剤 5 μg/ 10 μg 投与時とオロダテロール 10 μg 投与時の間の $C_{max,ss}$ の違いはわずかであり（幾何平均値の比：111%，90%信頼区間：101～122%），配合剤投与時と単剤投与時とでオロダテロールの PK に大きな違いは認められていない。オロダテロールの総曝露量は初回吸入投与時及び定常状態いずれも配合剤 2.5 μg/ 5 μg 及び 5 μg/ 5 μg 投与群とオロダテロール 5 μg 投与群との間で同程度であった。

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 © 2014 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上記の特性を検討する特定の試験は不要と判断した。

Proprietary confidential information © 2014 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の薬物動態の外国人と日本人との比較

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 $fe_{0-4,ss,norm}$）について，試験 1237.3，試験 1237.4，及び試験 1237.20（外国人），及び試験 1237.24（日本人）のデータに基づき，試験間で比較した（表 3.2: 1 及び表 3.2: 2）。

その結果，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。

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

表 3.2: 1 チオトロピウム+オロダテロール配合剤を反復投与したときのチオトロピウムの用量で補正したPKパラメータの外国人と日本人との比較

	試験	投与群	$C_{max,ss,norm}$ [pg/mL/µg]			$AUC_{0-1,ss,norm}$ [pg•h/mL/µg]			$AUC_{0-4,ss,norm}$ [pg•h/mL/µg]			$fe_{0-4,ss}$ [% of dose]		
			N	gMean	gCV [%]	N	gMean	gCV [%]	N	gMean	gCV [%]	N	gMean	gCV [%]
日本人	1237.24	T+O 2.5/5	14	2.60	50.4	12	1.58	51.5	NC	NC	NC	16	4.89	118
		T+O 5/5	13	3.30	92.0	12	1.88	55.9	12	4.67	44.8	13	6.72	119
外国人	1237.3	T+O 5/10	47	3.07	65.7	45	1.68	45.1	44	4.44	33.4	47	6.47	53.9
		T5	45	3.17	63.8	43	1.84	48.6	39	5.03	37.2	45	6.46	65.1
	1237.4	T+O 5/5	78	2.78	64.7	70	1.80	56.0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		T+O 5/10	73	2.48	69.7	62	1.68	52.0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	1237.20	T+O 2.5/5	36	1.92	81.9	29	1.23	52.1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		T+O 5/5	35	2.50	75.9	35	1.30	69.4	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		T2.5	35	1.97	75.3	31	1.22	56.2	NA	NA	NA	NA	NA	NA

T+O 2.5/5 : Tiotropium + Olodaterol FDC (2.5 µg/ 5 µg), T+O 5/5 : Tiotropium + Olodaterol FDC (5 µg/ 5 µg), T+O 5/10 : Tiotropium + Olodaterol FDC (5 µg/ 10 µg), T2.5 : Tiotropium 2.5 µg, T5 : Tiotropium 5 µg

NA：該当せず

引用元：［CTD 5.3.3.2-2_Table 15.6.2.1: 3～4，Table 15.6.1.2: 21～22］，［CTD 5.3.5.1-9_Table 11.5.2.1.3: 2，Table15.6.2.1: 5～6］，［CTD 5.3.5.1-15_Table 11.5.2.3: 2，Table 15.6.2.1.1: 5～7］，［CTD 5.3.3.2-1_Table 11.5.2.2.1: 1］

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

表 3.2: 2 チオトロピウム+オロダテロール配合剤を反復投与したときのオロダテロールの用量で補正したPKパラメータの外国人と日本人との比較

	試験	投与群	$C_{max,ss,norm}$ [pg/mL/µg]			$AUC_{0-1,ss,norm}$ [pg•h/mL/µg]			$fe_{0-4,ss}$ [% of dose]		
			N	gMean	gCV [%]	N	gMean	gCV [%]	N	gMean	gCV [%]
日本人	1237.24	T+O 2.5/5	15	0.565	106	14	0.466	90.9	16	0.999	123
		T+O 5/5	13	0.866	53.7	12	0.663	37.9	13	1.50	100
外国人	1237.3	T+O 5/10	45	0.599	56.4	39	0.486	43.4	47	1.11	44.0
		O10	44	0.530	54.2	37	0.430	62.3	45	1.03	54.7
	1237.4	T+O 5/5	42	0.878	49.2	28	0.794	49.4	NA	NA	NA
		T+O 5/10	59	0.687	56.1	52	0.582	50.5	NA	NA	NA
	1237.20	T+O 2.5/5	36	0.613	68.9	36	0.462	66.1	NA	NA	NA
		T+O 5/5	35	0.724	63.2	35	0.552	65.6	NA	NA	NA
		O 5	35	0.547	55.5	35	0.433	53.1	NA	NA	NA

T+O 2.5/5 : Tiotropium + Olodaterol FDC (2.5 µg/ 5 µg), T+O 5/5 : Tiotropium + Olodaterol FDC (5 µg/ 5 µg), T+O 5/10 : Tiotropium + Olodaterol FDC (5 µg/ 10 µg), O5 : Olodaterol 5 µg, O10：Olodaterol 10 µg

NA：該当せず

引用元：［CTD 5.3.3.2-2_Table 15.6.2.1: 1～2，Table 15.6.1.2: 19～20］，［CTD 5.3.5.1-9_Table 11.5.2.1.3: 1，Table 15.6.2.1: 2～3］，［CTD 5.3.5.1-15_ Table 15.6.2.1.2: 4～6］，［CTD 5.3.3.2-1_Table 11.5.2.2.2: 1］

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

4. 特別な試験

該当なし。

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

5. 付録

5.1 参照されたが，本文には含まれていなかった表

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

表 5.1: 1　　臨床薬理及び薬物動態試験

試験目的：安全性，忍容性，薬物動態，全身薬力学／［CTD 5.3.3.1-8_試験 1237.1］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，用量漸増，単回投与試験

対象：健康被験者男性

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］幾何平均値（gCV［%］）					
				C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a)] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b)]
チオトロピウム+オロダテロール 併用投与 5 µg/ 2.5 µg, 単回，吸入投与	Tio：レスピマット吸入剤 2.5 µg［B052000144］，レスピマット A5 ［B052000474］ Olo：レスピマット吸入剤 2.5 µg［B052000428］，レスピマット A5 ［B052000474］	6	チオトロピウム：	5.78（65.8）	0.0500 （0.0500-0.100）	AUC_{0-tz}： 0.465（262）	fe_{0-24}： 5.22（27.0） fe_{0-96}： 12.5（21.2）	t_z［h］ a)：0.100 （0.100-0.850）
			オロダテロール：	---	---	---	fe_{0-24}： 3.88（41.2） fe_{0-96}： ---	---
チオトロピウム+オロダテロール 併用投与 5 µg/ 5 µg, 単回，吸入投与	Tio：レスピマット吸入剤 2.5 µg［B052000144］，レスピマット A5 ［B052000474］ Olo：レスピマット吸入剤 2.5 µg［B052000428］，レスピマット A5 ［B052000474］	6	チオトロピウム：	3.88（40.5）	0.0835 （0.0670-0.117）	AUC_{0-tz}： 0.229（176）	fe_{0-24}： 5.30（31.0） fe_{0-96}： 12.5（25.2）	t_z［h］ a)：0.117 （0.0670-0.267）
			オロダテロール：	---	---	---	fe_{0-24}： 3.23（20.9） fe_{0-96}： 5.53（23.4）	---

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 5.1: 1　　臨床薬理及び薬物動態試験（続き）

試験目的：安全性，忍容性，薬物動態，全身薬力学／［CTD 5.3.3.1-8_試験 1237.1］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，用量漸増，単回投与試験

対象：健康被験者男性

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤 ID ［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］ 幾何平均値（gCV［%］）					
				C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a)] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b)]
チオトロピウム+オロダテロール併用投与 5 µg/ 10 µg, 単回，吸入投与	Tio：レスピマット吸入剤 2.5 µg ［B052000144］，レスピマット A5 ［B052000474］ Olo：レスピマット吸入剤 10.0 µg ［B052000429］，レスピマット A5 ［B052000474］	6	チオトロピウム：	6.03（66.0）	0.0670 （0.0670-0.117）	$AUC_{0\text{-}tz}$： 0.638（477）	$fe_{0\text{-}24}$： 6.00（34.0） $fe_{0\text{-}96}$： 13.5（26.4）	t_z［h］[a)]：0.192 （0.0670-3.03）
			オロダテロール:	3.90（18.3）	0.317 （0.117-0.867）	$AUC_{0\text{-}1}$：2.96（23.0） $AUC_{0\text{-}tz}$：4.63（104）	$fe_{0\text{-}24}$： 3.14（33.5） $fe_{0\text{-}96}$： 5.17（23.9）	t_z［h］[a)]：1.53 （0.533-4.03）
チオトロピウム+オロダテロール併用投与 5 µg/ 20 µg, 単回，吸入投与	Tio：レスピマット吸入剤 2.5 µg ［B052000144］，レスピマット A5 ［B052000474］ Olo：レスピマット吸入剤 10.0 µg ［B052000429］，レスピマット A5 ［B052000474］	6	チオトロピウム：	9.68（37.9）	0.0670 （0.0670-0.0670）	$AUC_{0\text{-}tz}$：1.45（74.7）	$fe_{0\text{-}24}$： 6.93（29.8） $fe_{0\text{-}96}$： 15.1（24.7）	t_z［h］[a)]：0.283 （0.117-0.367）
			オロダテロール：	8.20（29.3）	0.283 （0.117-0.283）	$AUC_{0\text{-}1}$：5.94（31.7） $AUC_{0\text{-}4}$：18.9（15.6） $AUC_{0\text{-}tz}$：15.9（63.2） $AUC_{0\text{-}\infty}$：34.1（78.6）	$fe_{0\text{-}24}$： 3.56（12.2） $fe_{0\text{-}96}$： 6.07（16.1）	$CL_{R,0\text{-}4}$［mL/min］： 251（15.5） t_z［h］[a)]：4.03 （2.03-10.0）

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 5.1: 1　　臨床薬理及び薬物動態試験（続き）

試験目的：安全性，忍容性，薬物動態，全身薬力学／［CTD 5.3.3.1-8_試験 1237.1］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，用量漸増，単回投与試験

対象：健康被験者男性

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験薬 ID ［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］ 幾何平均値（gCV［%］）					
				C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
チオトロピウム+オロダテロール 併用投与 10 µg/ 20 µg, 単回，吸入投与	Tio：レスピマット吸入剤 2.5 µg ［B052000144］，レスピマット A5 ［B052000474］ Olo：レスピマット吸入剤 10.0 µg ［B052000429］，レスピマット A5 ［B052000474］	6	チオトロピウム：	13.5（90.6）	0.0830 （0.0830-0.133）	AUC_{0-tz}： 3.56（394）	fe_{0-24}： 6.07（39.0） fe_{0-96}： 13.4（37.4）	t_z［h］[a]：0.342 （0.133-12.0）
			オロダテロール：	9.51（60.1）	0.217 （0.133-0.550）	AUC_{0-1}： 6.61（51.5） AUC_{0-4}： 18.1（40.8） AUC_{0-tz}： 21.3（70.1） $AUC_{0-\infty}$： 34.7（60.3）	fe_{0-24}： 3.46（38.0） fe_{0-96}： 5.79（33.9）	$CL_{R,0-4}$ ［mL/min］： 274（11.3） t_z［h］[a]：4.05 （4.03-12.0）

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 5.1: 1　　臨床薬理及び薬物動態試験（続き）

試験目的：安全性，忍容性，薬物動態，全身薬力学／［CTD 5.3.3.1-8_試験 1237.1］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，用量漸増，単回投与試験

対象：健康被験者男性

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験製剤［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］幾何平均値（gCV［%］）					
				C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a)] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b)]
チオトロピウム+オロダテロール 併用投与 10 µg/ 40 µg, 単回，吸入投与	Tio：レスピマット吸入剤 2.5 µg ［B052000144］，レスピマット A5 ［B052000474］ Olo：レスピマット吸入剤 10.0 µg ［B052000429］，レスピマット A5 ［B052000474］	6	チオトロピウム：	7.83（121）	0.100 （0.0830-0.133）	AUC_{0-tz}： 0.944（1220）	fe_{0-24}： 4.70（54.8） fe_{0-96}： 10.8（51.2）	t_z［h］[a)]：0.150 （0.133-8.07）
			オロダテロール：	14.5（40.3）	0.233 （0.217-0.400）	AUC_{0-1}： 10.7（36.7） AUC_{0-4}： 30.5（32.2） AUC_{0-8}： 49.5（22.1） AUC_{0-12}： 63.0（24.3） AUC_{0-tz}： 54.7（58.6） $AUC_{0-\infty}$： 93.1（63.8）	fe_{0-24}： 2.76（36.4） fe_{0-96}： 4.63（39.5）	$CL_{R,0-12}$［mL/min］： 248（11.4） t_z［h］[a)]：12.1 （6.05-24.1）

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 5.1: 1　　臨床薬理及び薬物動態試験（続き）

試験目的：安全性，忍容性，薬物動態，全身薬力学／［CTD 5.3.3.1-9_試験 1237.2］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，用量漸増，反復投与試験

対象：健康被験者男性

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験薬 ID ［バッチ］，器具［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］ 幾何平均値（gCV［%］）					
				C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a)] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b)]
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 2 µg, 1 日 1 回, 2 週間, 吸入投与	レスピマット吸入剤 2.5 µg/ 1 µg ［B062000340］，レスピマット A5 ［B062000122］	9	チオトロピウム：	4.92（107）	0.0500（0.0330-0.333）	---	fe_{0-24}： 5.08（77.4）	---
				$C_{max,ss}$： 7.39（56.8）	$t_{max,ss}$： 0.0665（0.0330-0.333）	---	$fe_{0-24,ss}$： 22.7（45.7）	$R_{A,Cmax}$：1.36（63.4） $R_{A,Ae0-24}$：4.47（53.6）
			オロダテロール：	---	---	---	---	---
				---	---	---	$fe_{0-24,ss}$： 6.41（48.4）	---

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 5.1: 1　　臨床薬理及び薬物動態試験（続き）

試験目的：安全性，忍容性，薬物動態，全身薬力学／［CTD 5.3.3.1-9_試験 1237.2］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，用量漸増，反復投与試験

被験者：健康被験者男性

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験薬 ID ［バッチ］，器具［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］幾何平均値（gCV［%］）					
				C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 10 µg, 1 日 1 回, 2 週間, 吸入投与	レスピマット吸入剤 2.5 µg/ 5 µg ［B062000342］，レスピマット A5 ［B062000122］	9	チオトロピウム：	3.72（38.7）	0.0330 （0.0330-4.00）	---	fe_{0-24}： 4.81（42.0）	---
				$C_{max,ss}$： 5.84（43.4）	$t_{max,ss}$： 0.0330 （0.0330-0.250）	---	$fe_{0-24,ss}$： 22.8（36.9）	$R_{A,Cmax}$：1.70（33.8） $R_{A,Ae0-24}$：4.93（28.6）
			オロダテロール：	2.94（21.7）	0.250 （0.167-0.333）	AUC_{0-tz}： 1.15（71.7）	fe_{0-24}： 2.84（43.9）	t_z［h］[a]： 0.517（0.333-1.00）
				$C_{max,ss}$： 3.69（25.3）	$t_{max,ss}$： 0.333 （0.167-0.667）	$AUC_{0-1,ss}$： 3.05（25.9） $AUC_{0-3,ss}$： 9.05（23.7）	$fe_{0-24,ss}$： 5.95（35.8）	$R_{A,Cmax}$：1.31（18.3） $R_{A,Ae0-24}$：2.11（22.0） $t_{z,ss}$［h］[a]： 3.98（1.00-12.1）

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 5.1: 1　　臨床薬理及び薬物動態試験（続き）

試験目的：安全性，忍容性，薬物動態，全身薬力学／［CTD 5.3.3.1-9_試験 1237.2］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，用量漸増，反復投与試験

対象：健康被験者男性

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験薬 ID ［バッチ］，器具［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］ 幾何平均値（gCV［%］）					
				C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a)] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b)]
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 10 µg/ 40 µg, 1 日 1 回, 2 週間, 吸入投与	レスピマット吸入剤 2.5 µg/ 10 µg ［B062000343］，レスピマット A5 ［B062000122］	9	チオトロピウム：	8.41（73.6）	0.0330 （0.0330-0.0500）	AUC_{0-tz}： 1.01（216）	fe_{0-24}： 6.53（36.6）	t_z［h］[a)]：0.167 （0.0830-1.00）
				$C_{max,ss}$： 18.4（84.9）	$t_{max,ss}$： 0.0500 （0.0330-0.167）	$AUC_{0-1,ss}$： 9.50（59.0） $AUC_{0-3,ss}$： 23.6（33.5） $AUC_{0-4,ss}$： 29.4（30.0） $AUC_{0-12,ss}$： 66.5（26.6） $AUC_{\tau,ss}$： 116（23.5）	$fe_{0-24,ss}$： 28.3（34.7）	$CL_{R,0-4,ss}$［mL/min］： 553（38.3） $R_{A,Cmax}$： 2.19（51.7） $R_{A,Ae0-24}$： 4.22（30.1） $t_{½,ss}$［h］： 58.6（278） $t_{z,ss}$［h］[a)]：23.9（4.02-24.0 ）

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 5.1: 1　　臨床薬理及び薬物動態試験（続き）

試験目的：安全性，忍容性，薬物動態，全身薬力学／［CTD 5.3.3.1-9_試験 1237.2］

試験デザイン及び対照の種類：第 I 相，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，用量漸増，反復投与試験

対象：健康被験者男性

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験薬 ID ［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］幾何平均値（gCV［%］）					
				C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 10 µg/ 40 µg, 1 日 1 回, 2 週間, 吸入投与	レスピマット吸入剤 2.5 µg/ 10 µg ［B062000343］，レスピマット A5 ［B062000122］	9	オロダテロール：	14.7（37.2）	0.183（0.167-0.250）	AUC_{0-1}：10.8（35.5） AUC_{0-4}：29.2（36.2） AUC_{0-8}：47.8（34.8） AUC_{0-12}：--- AUC_{0-tz}：54.8（79.8） $AUC_{0-\infty}$：92.8（93.8）	fe_{0-24}：3.17（40.1）	$CL_{R,0-4}$［mL/min］：293（25.3） $CL_{R,0-8}$［mL/min］：289（26.4） t_z［h］[a]：12.0（4.02-23.9）
				$C_{max,ss}$：22.7（51.4）	$t_{max,ss}$：0.250（0.0830-0.333）	$AUC_{0-1,ss}$：17.5（44.8） $AUC_{0-3,ss}$：43.2（43.3） $AUC_{0-4,ss}$：54.6（44.2） $AUC_{0-8,ss}$：90.5（45.7） $AUC_{0-12,ss}$：124（46.9） $AUC_{\tau,ss}$：220（49.0）	$fe_{0-24,ss}$：6.68（44.0）	$CL_{R,0-24,ss}$［mL/min］：204（34.0） $R_{A,Cmax}$：1.54（30.7） $R_{A,Ae0-24}$：2.13（35.5） $t_{½,ss}$［h］：56.7（26.9） $t_{z,ss}$［h］[a]：23.9（23.8-24.0）

a） 中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 5.1: 2　　COPD 患者を対象とした臨床薬物動態試験

試験目的：オロダテロールとチオトロピウムの薬物相互作用／［CTD 5.3.3.2-2_試験 1237.3］

試験デザイン及び対照の種類：後期第 I 相，無作為化，二重盲検，クロスオーバー試験

対象：COPD 患者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験薬 ID ［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］ 幾何平均値（gCV［%］）					
				C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 10 µg，1 日 1 回，3 週間，吸入投与	レスピマット吸入剤 2.5 µg/ 5 µg ［B072000320］，レスピマット A5 ［B082000029］	47	チオトロピウム：	$C_{max,ss}$： 15.3（65.7）	$t_{max,ss}$： 0.0830 （0.0330-0.333）	$AUC_{0-1,ss}$： 8.38（45.1） $AUC_{0-4,ss}$： 22.2（33.4） $AUC_{0-6,ss}$： 31.4（27.4） $AUC_{0-12,ss}$： 50.0（22.1） $AUC_{0-tz,ss}$： 32.7（104）	$fe_{0-24,ss}$： 18.2（41.5）	$t_{z,ss}$［h］ [a]：8.00 （0.333-24.0）
			オロダテロール：	$C_{max,ss}$： 5.99（56.4）	$t_{max,ss}$： 0.250 （0.0500-2.02）	$AUC_{0-1,ss}$： 4.86（43.4） $AUC_{0-2,ss}$： 8.67（38.3） $AUC_{0-tz,ss}$： 14.6（349）	$fe_{0-24,ss}$： 3.62（43.8）	$t_{z,ss}$［h］ [a]：6.02 （0.250-24.0）

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 5.1: 2　　COPD 患者を対象とした臨床薬物動態試験（続き）

試験目的：オロダテロールとチオトロピウムの薬物相互作用／［CTD 5.3.3.2-2_試験 1237.3］

試験デザイン及び対照の種類：後期第 I 相，無作為化，二重盲検，クロスオーバー試験

対象：COPD 患者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験薬 ID ［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］ 幾何平均値（gCV［%］）						
				C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a)] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b)]
チオトロピウム 5 µg 1 日 1 回，3 週間，吸入投与	レスピマット吸入剤 2.5 µg ［B062000707］，レスピマット A5 ［B062000708］	47	チオトロピウム：	$C_{max,ss}$： 15.9（63.8）	$t_{max,ss}$： 0.0830 （0.0330-0.333）	$AUC_{0-1,ss}$： 9.22（48.6） $AUC_{0-4,ss}$： 25.1（37.2） $AUC_{0-6,ss}$： 34.0（33.5） $AUC_{0-12,ss}$： 54.2（24.1） $AUC_{0-tz,ss}$： 32.9（135）	$fe_{0-24,ss}$： 18.6（46.1）	$t_{z,ss}$［h］[a)]： 8.00 （0.333-24.1）
オロダテロール 10 µg 1 日 1 回，3 週間，吸入投与	レスピマット吸入剤 5 µg ［B072000356］，レスピマット A5 ［B082000029］	47	オロダテロール：	$C_{max,ss}$： 5.30（54.2）	$t_{max,ss}$： 0.250 （0.0830-1.00）	$AUC_{0-1,ss}$： 4.30（62.3） $AUC_{0-tz,ss}$： 10.3（398）	$fe_{0-24,ss}$： 3.57（47.7）	$t_{z,ss}$［h］[a)]： 6.00 （0.0830-24.0）

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 5.1: 2　　COPD 患者を対象とした臨床薬物動態試験（続き）

試験目的：チオトロピウム+オロダテロール配合剤の 4 週間投与時の有効性，安全性，薬物動態，用量探索／［CTD 5.3.5.1-9_試験 1237.4］

試験デザイン及び対照の種類：後期第 II 相，無作為化，二重盲検，4 群並行群間比較，4 週間反復投与試験

対象：COPD 患者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験薬 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］幾何平均値（gCV［%］）					
				C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 2 µg, 1 日 1 回，4 週間，吸入投与	レスピマット吸入剤 2.5 µg/ 1 µg ［B072000288］，レスピマット A5 ［B082000026］	89	チオトロピウム：	$C_{max,ss}$：13.3（75.3）	$t_{max,ss}$：0.100（0.0170-0.983）	$AUC_{0-1,ss}$：9.30（56.5） $AUC_{0-3,ss}$：21.9（45.3） $AUC_{0-6,ss}$：42.3（40.0） $AUC_{0-tz,ss}$：27.5（208）	$fe_{0-3,ss}$：3.36（114） $fe_{0-6,ss}$：6.59（97.3）	$CL_{R,0-6,ss}$ ［mL/min］：159（78.7） $t_{z,ss}$［h］[a]：5.96（0.333-24.0）
			オロダテロール：	---	---	---	$fe_{0-3,ss}$：0.629（103） $fe_{0-6,ss}$：1.15（113）	---
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg, 1 日 1 回，4 週間，吸入投与	レスピマット吸入剤 2.5 µg/ 2.5 µg ［B072000300］，レスピマット A5 ［B082000026］	93	チオトロピウム：	$C_{max,ss}$：13.9（64.7）	$t_{max,ss}$：0.0830（0.0670-0.917）	$AUC_{0-1,ss}$：8.98（56.0） $AUC_{0-3,ss}$：21.9（47.9） $AUC_{0-6,ss}$：39.1（42.9） $AUC_{0-tz,ss}$：29.6（192）	$fe_{0-3,ss}$：3.27（103） $fe_{0-6,ss}$：5.58（92.1）	$CL_{R,0-6,ss}$ ［mL/min］：164（72.9） $t_{z,ss}$［h］[a]：5.99（0.350-24.0）
			オロダテロール：	$C_{max,ss}$：4.39（49.2）	$t_{max,ss}$：0.167（0.0830-0.917）	$AUC_{0-1,ss}$：3.97（49.4） $AUC_{0-tz,ss}$：7.12（214）	$fe_{0-3,ss}$：0.630（106） $fe_{0-6,ss}$：1.11（96.2）	$t_{z,ss}$［h］[a]：2.93（0.333-24.0）

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 5.1: 2　　COPD 患者を対象とした臨床薬物動態試験（続き）

試験目的：チオトロピウム+オロダテロール配合剤の 4 週間投与時の有効性，安全性，薬物動態，用量探索／［CTD 5.3.5.1-9_試験 1237.4］

試験デザイン及び対照の種類：後期第 II 相，無作為化，二重盲検，4 群並行群間比較，4 週間反復投与試験

対象：COPD 患者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験薬 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］幾何平均値（gCV［%］）					
				C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 10 µg, 1 日 1 回，4 週間，吸入投与	レスピマット吸入剤 2.5 µg/ 5 µg ［B072000320］，レスピマット A5 ［B082000029］	88	チオトロピウム：	$C_{max,ss}$：12.4（69.7）	$t_{max,ss}$：0.133（0.0500-0.667）	$AUC_{0-1,ss}$：8.41（52.0） $AUC_{0-3,ss}$：21.0（42.9） $AUC_{0-tz,ss}$：22.8（178）	$fe_{0-3,ss}$：3.17（114） $fe_{0-6,ss}$：5.97（93.3）	$CL_{R,0-3,ss}$ ［mL/min］：168（101） $t_{z,ss}$［h］[a]：5.92（0.667-24.0）
			オロダテロール：	$C_{max,ss}$：6.87（56.1）	$t_{max,ss}$：0.183（0.0670-1.07）	$AUC_{0-1,ss}$：5.82（50.5） $AUC_{0-3,ss}$：16.3（47.2） $AUC_{0-tz,ss}$：22.1（246）	$fe_{0-3,ss}$：0.597（121） $fe_{0-6,ss}$：1.20（91.1）	$CL_{R,0-3,ss}$ ［mL/min］：78.5（102） $t_{z,ss}$［h］[a]：5.97（0.333-24.0）
チオトロピウム 5 µg 1 日 1 回，4 週間，吸入投与	レスピマット吸入剤 2.5 µg ［B062000707］，レスピマット A5 ［B062000708］	90	チオトロピウム：	$C_{max,ss}$：14.4（69.1）	$t_{max,ss}$：0.133（0.0500-1.00）	$AUC_{0-1,ss}$：9.28（49.1） $AUC_{0-3,ss}$：21.8（42.8） $AUC_{0-6,ss}$：39.1（42.6） $AUC_{0-tz,ss}$：32.4（184）	$fe_{0-3,ss}$：3.13（152） $fe_{0-6,ss}$：5.80（133）	$CL_{R,0-6,ss}$ ［mL/min］：145（134） $t_{z,ss}$［h］[a]：6.00（0.333-24.0）

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 5.1: 2　　COPD 患者を対象とした臨床薬物動態試験（続き）

試験目的：チオトロピウム+オロダテロール配合剤の 6 週間投与時における 24 時間 FEV1-時間推移／［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20］

試験デザイン及び対照の種類：第 III 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，6 群，4 期，不完備型クロスオーバーデザイン試験

対象：COPD 患者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験薬 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］幾何平均値（gCV［%］）					
				C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a)] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b)]
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg, 1 日 1 回，6 週間，吸入投与	レスピマット吸入剤 1.25 µg/ 2.5 µg ［B102000120］，レスピマット A5 ［B102000253］	37	チオトロピウム：	3.42（71.2）	0.0830 （0.0330- 0.167）	AUC_{0-1}： 2.57（48.3） AUC_{0-tz}： 1.18（276）	fe_{0-24}： 6.49 （66.2）	t_z［h］[a)]： 0.667（0.0830-6.00）
				$C_{max,ss}$： 4.80（81.9）	$t_{max,ss}$： 0.0830 （0.0170-0.333）	$AUC_{0-1,ss}$： 3.07（52.1） $AUC_{0-2,ss}$： 5.40（43.1） $AUC_{0-3,ss}$： 7.89（34.8） $AUC_{0-6,ss}$： 13.9（28.3） $AUC_{0-tz,ss}$： 6.68（282）	$fe_{0-6,ss}$： 6.43 （60.1） $fe_{0-24,ss}$： 16.8 （57.6）	$CL_{R,0-6,ss}$［mL/min］： 265（45.0） $R_{A,Cmax}$： 1.50（67.1） $R_{A,AUC0-1}$： 1.54（40.1） $t_{z,ss}$［h］[a)]： 3.00（0.333-24.0）

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 5.1: 2　　COPD 患者を対象とした臨床薬物動態試験（続き）

試験目的：チオトロピウム+オロダテロール配合剤の 6 週間投与時における 24 時間 FEV1-時間推移／［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20］

試験デザイン及び対照の種類：第 III 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，6 群，4 期，不完備型クロスオーバーデザイン試験

対象：COPD 患者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験薬 ID［バッチ］，器具［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］幾何平均値（gCV［%］）					
				C_{max}［pg/mL］	t_{max} [a)]［h］	AUC［pg·h/mL］	fe［%］	その他 [b)]
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg, 1 日 1 回, 6 週間,	レスピマット吸入剤 1.25 µg/ 2.5 µg［B102000120］, レスピマット A5	37	オロダテロール：	1.78（84.2）	0.167（0.0830-2.02）	AUC_{0-1}：1.26（76.4） AUC_{0-2}：2.23（68.0） AUC_{0-3}：3.23（59.8） AUC_{0-6}：5.90（51.2） AUC_{0-tz}：4.40（91.3）	fe_{0-6}：0.733（74.7） fe_{0-24}：1.67（60.2）	$CL_{R,0-6}$［mL/min］：124（50.6） t_z［h］[a)]：6.00（1.97- 6.10）
				$C_{max,ss}$：3.06（68.9）	$t_{max,ss}$：0.167（0.0830- 2.00）	$AUC_{0-1,ss}$：2.31（66.1） $AUC_{0-2,ss}$：4.28（63.5） $AUC_{0-3,ss}$：6.03（63.0） $AUC_{0-6,ss}$：10.9（57.2） $AUC_{\tau,ss}$：32.1（54.1） $AUC_{0-tz,ss}$：27.5（87.0）	$fe_{0-6,ss}$：1.41（60.6） $fe_{0-24,ss}$：3.80（62.4）	$CL_{R,0-6,ss}$［mL/min］：111（39.3） $CL_{R,ss}$［mL/min］：107（38.0） $t_{1/2,ss}$［h］：29.2（44.0） $t_{z,ss}$［h］[a)]：24.00（3.00-24.0） $R_{A,Cmax}$：1.71（65.4） $R_{A,AUC,0-1}$：1.81（63.2） $R_{A,AUC,0-2}$：1.89（54.6） $R_{A,AUC,0-3}$：1.82（42.7） $R_{A,AUC0-6}$：1.97（39.4）

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 5.1: 2　　COPD 患者を対象とした臨床薬物動態試験（続き）

試験目的：チオトロピウム+オロダテロール配合剤の 6 週間投与時における 24 時間 FEV1-時間推移／［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20］

試験デザイン及び対照の種類：第 III 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，6 群，4 期，不完備型クロスオーバーデザイン試験

対象：COPD 患者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験薬 ID ［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］幾何平均値（gCV［%］）					
				C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg, 1 日 1 回, 6 週間	レスピマット吸入剤 2.5 µg/ 2.5 µg ［B112000175］，レスピマット A5	37	チオトロピウム：	6.76（94.3）	0.0830 （0.0170-0.500）	AUC_{0-1}：3.72（61.8） AUC_{0-2}：6.56（45.0） AUC_{0-3}：9.27（38.4） AUC_{0-tz}：5.78（139）	fe_{0-6}： 3.23（98.5） fe_{0-24}： 7.18（70.8）	t_z［h］[a]：3.00 （0.500-6.02）
				$C_{max,ss}$： 12.5（75.9）	$t_{max,ss}$： 0.0830 （0.0330- 2.00）	$AUC_{0-1,ss}$：6.50（69.4） $AUC_{0-2,ss}$：11.3（54.4） $AUC_{0-3,ss}$：14.8（52.8） $AUC_{0-6,ss}$：25.1（46.7） $AUC_{\tau,ss}$：69.4（33.2） $AUC_{0-tz,ss}$：32.8（140）	$fe_{0-6,ss}$： 7.57（82.0 ） $fe_{0-24,ss}$： 16.6（61.0 ）	$CL_{R,0-6,ss}$ ［mL/min］： 285（76.2） $CL_{R,ss}$ ［mL/min］： 234（51.9） $t_{1/2,ss}$［h］： 24.5（50.2） $t_{z,ss}$［h］[a]： 24.0（1.00-24.0） $R_{A,Cmax}$： 1.77（70.6） $R_{A,AUC0-1}$： 1.97（63.3） $R_{A,AUC0-2}$： 1.88（55.9） $R_{A,AUC0-3}$： 1.84（48.4）

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 5.1: 2　　COPD 患者を対象とした臨床薬物動態試験（続き）

試験目的：チオトロピウム+オロダテロール配合剤の 6 週間投与時における 24 時間 FEV1-時間推移／［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20］

試験デザイン及び対照の種類：第 III 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，6 群，4 期，不完備型クロスオーバーデザイン試験

対象：COPD 患者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験薬 ID ［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］幾何平均値（gCV［%］）					
				C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b]
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg, 1 日 1 回，6 週間，吸入投与	レスピマット吸入剤 2.5 μg/ 2.5 μg ［B112000175］，レスピマット A5 ［B102000213］	37	オロダテロール：	2.02（74.3）	0.167（0.0170-3.00）	AUC_{0-1}：1.46（67.7） AUC_{0-2}：2.65（59.3） AUC_{0-3}：3.62（56.2） AUC_{0-6}：6.86（43.2） AUC_{0-tz}：4.98（77.0）	fe_{0-6}：0.749（79.5） fe_{0-24}：1.60（70.7）	$CL_{R,0-6}$ ［mL/min］：103（68.6） t_z［h］[a]：6.00（1.97- 6.02）
				$C_{max,ss}$：3.62（63.2）	$t_{max,ss}$：0.167（0.0330- 3.00）	$AUC_{0-1,ss}$：2.76（65.6） $AUC_{0-2,ss}$：5.00（61.7） $AUC_{0-3,ss}$：6.96（60.0） $AUC_{0-6,ss}$：12.0（60.5） $AUC_{\tau,ss}$：33.2（66.1） $AUC_{0-tz,ss}$：33.2（66.1）	$fe_{0-6,ss}$：1.41（69.4） $fe_{0-24,ss}$：3.53（55.6）	$CL_{R,0-6,ss}$ ［mL/min］：98.0（82.2） $CL_{R,ss}$［mL/min］：88.8（65.8） $t_{1/2,ss}$［h］：28.9（37.1） $t_{z,ss}$［h］[a]：24.00（23.9-24.1） $R_{A,Cmax}$：1.73（65.0） $R_{A,AUC0-1}$：1.84（54.3） $R_{A,AUC0-2}$：1.86（51.2） $R_{A,AUC0-3}$：1.90（48.9）

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 5.1: 2　　COPD 患者を対象とした臨床薬物動態試験（続き）

試験目的：チオトロピウム+オロダテロール配合剤の 6 週間投与時における 24 時間 FEV1-時間推移／［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20］

試験デザイン及び対照の種類：第 III 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，6 群，4 期，不完備型クロスオーバーデザイン試験

対象：COPD 患者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験薬 ID ［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］幾何平均値（gCV［%］）					
				C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a)] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b)]
チオトロピウム 2.5 µg, 1 日 1 回, 6 週間, 吸入投与	レスピマット吸入剤 1.25 µg ［B102000044］，レスピマット A5 ［B092000043］	36	チオトロピウム：	3.79（79.0）	0.0915（0.0330-0.667）	AUC_{0-1}：2.77（49.2） AUC_{0-tz}：1.92（183）	fe_{0-6}：3.77（70.5） fe_{0-24}：7.40（58.9）	t_z［h］[a)]：1.00（0.117- 6.00）
				$C_{max,ss}$：4.92（75.3）	$t_{max,ss}$：0.117（0.0170- 0.667）	$AUC_{0-1,ss}$：3.05（56.2） $AUC_{0-2,ss}$：5.91（45.1） $AUC_{0-3,ss}$：7.90（42.6） $AUC_{0-6,ss}$：13.5（37.5） $AUC_{0-tz,ss}$：6.77（228）	$fe_{0-6,ss}$：7.08（67.8） $fe_{0-24,ss}$：15.3（60.9）	$CL_{R,0-6,ss}$［mL/min］：279（88.5） $t_{z,ss}$［h］[a)]：3.02（0.150-24.0） $R_{A,Cmax}$：1.34（62.3） $R_{A,AUC0-1}$：1.29（28.7）

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 5.1: 2　　COPD 患者を対象とした臨床薬物動態試験（続き）

試験目的：チオトロピウム+オロダテロール配合剤の 6 週間投与時における 24 時間 FEV1-時間推移／［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20］

試験デザイン及び対照の種類：第 III 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，6 群，4 期，不完備型クロスオーバーデザイン試験

対象：COPD 患者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験薬 ID［バッチ］，器具［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］幾何平均値（gCV［%］）					
				C_{max}［pg/mL］	t_{max} [a)]［h］	AUC［pg·h/mL］	fe［%］	その他 [b)]
チオトロピウム 5 µg, 1 日 1 回, 6 週間, 吸入投与	レスピマット吸入剤 2.5 µg［B102000049］，レスピマット A5［B082000285］	36	チオトロピウム：	6.43（77.1）	0.0830（0.0330- 0.667）	AUC_{0-1}：4.10（48.9） AUC_{0-2}：7.48（36.4） AUC_{0-3}：9.67（34.6） AUC_{0-6}：16.4（30.1） AUC_{0-tz}：6.09（140）	fe_{0-6}：3.99（52.2） fe_{0-24}：7.86（53.4）	t_z［h］[a)]：3.00（0.650- 6.00）
				$C_{max,ss}$：10.7（66.1）	$t_{max,ss}$：0.0830（0.0330- 1.00）	$AUC_{0-1,ss}$：6.33（53.2） $AUC_{0-2,ss}$：10.1（51.1） $AUC_{0-3,ss}$：13.9（47.7） $AUC_{0-6,ss}$：22.9（47.8） $AUC_{\tau,ss}$：60.2（43.4） $AUC_{0-tz,ss}$：30.2（146）	$fe_{0-6,ss}$：7.04（51.3） $fe_{0-24,ss}$：16.6（43.1）	$CL_{R,ss}$［mL/min］：281（27.8） $t_{1/2,ss}$［h］：26.9（55.2） $t_{z,ss}$［h］[a)]：24.0（0.667- 24.1） $R_{A,Cmax}$：1.69（54.9） $R_{A,AUC0-1}$：1.67（48.3） $R_{A,AUC0-2}$：1.59（46.8） $R_{A,AUC0-3}$：1.62（50.1） $R_{A,AUC0-6}$：1.42（33.5）

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 5.1: 2　　COPD 患者を対象とした臨床薬物動態試験（続き）

試験目的：チオトロピウム+オロダテロール配合剤の 6 週間投与時における 24 時間 FEV1-時間推移／［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20］

試験デザイン及び対照の種類：第 III 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，6 群，4 期，不完備型クロスオーバーデザイン試験

対象：COPD 患者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験薬 ID［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］幾何平均値（gCV［%］）					
				C_{max}［pg/mL］	t_{max} [a)]［h］	AUC［pg·h/mL］	fe［%］	その他 [b)]
オロダテロール 5 µg, 1 日 1 回, 6 週間, 吸入投与	レスピマット吸入剤 2.5 µg［B102000090］，レスピマット A5［B102000116］	36	オロダテロール：	1.73（65.2）	0.167（0.0830-1.97）	AUC_{0-1}：1.26（59.6） AUC_{0-2}：2.26（57.7） AUC_{0-3}：3.17（51.2） AUC_{0-6}：5.40（47.7） AUC_{0-tz}：4.59（64.9）	fe_{0-6}：0.688（61.3） fe_{0-24}：1.39（62.7）	$CL_{R,0-6}$［mL/min］：120（53.8） t_z［h］[a)]：6.00（2.90- 6.08）
				$C_{max,ss}$：2.73（55.5）	$t_{max,ss}$：0.167（0-12.0）	$AUC_{0-1,ss}$：2.17（53.1） $AUC_{0-2,ss}$：3.96（51.2） $AUC_{0-3,ss}$：5.52（51.0） $AUC_{0-6,ss}$：9.53（51.2） $AUC_{\tau,ss}$：28.2（54.8） $AUC_{0-tz,ss}$：28.2（54.8）	$fe_{0-6,ss}$：1.22（55.0） $fe_{0-24,ss}$：3.12（45.2）	$CL_{R,ss}$［mL/min］：92.1（51.5） $t_{1/2,ss}$［h］：34.0（57.7） $t_{z,ss}$［h］[a)]：24.00（23.9-24.1） $R_{A,Cmax}$：1.60（59.8） $R_{A,AUC0-1}$：1.72（56.9） $R_{A,AUC0-2}$：1.75（57.7） $R_{A,AUC0-3}$：1.72（49.2） $R_{A,AUC0-6}$：1.78（44.2）

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 5.1: 3　　日本人における臨床薬物動態試験

試験目的：チオトロピウム+オロダテロール配合剤の安全性及び薬物動態／［CTD 5.3.3.2-1_試験 1237.24］

試験デザイン及び対照の種類：後期第 I 相，非盲検，無作為化，並行群間比較デザイン，反復投与試験

対象：日本人 COPD 患者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験薬 ID ［バッチ］，デバイス［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］ 幾何平均値（gCV［%］）					
				C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a)] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b)]
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg, 1 日 1 回，3 週間，吸入投与	レスピマット吸入剤 1.25 µg/ 2.5 µg ［B102000120］，レスピマット A5 ［B102000253］	16	チオトロピウム：	$C_{max,ss}$： 6.49（50.4）	$t_{max,ss}$： 0.100 （0.0830-0.183）	$AUC_{0-1,ss}$： 3.95（51.5） $AUC_{0-2,ss}$： 7.00（52.8） $AUC_{0-tz,ss}$： 7.99（131）	$fe_{0-2,ss}$： 2.71（140） $fe_{0-4,ss}$： 4.89（118）	$CL_{R,0-2,ss}$ ［mL/min］： 273（58.2） $t_{z,ss}$［h］[a)]： 4.00（0.250- 4.02）
			オロダテロール：	$C_{max,ss}$： 2.82（106）	$t_{max,ss}$： 0.217 （0.100-2.00）	$AUC_{0-1,ss}$： 2.33（90.9） $AUC_{0-2,ss}$： 4.06（91.6） $AUC_{0-3,ss}$： 6.42（67.5） $AUC_{0-4,ss}$： 8.14（65.5） $AUC_{0-tz,ss}$： 6.85（105）	$fe_{0-2,ss}$： 0.516（141） $fe_{0-4,ss}$： 0.999（123）	$CL_{R,0-2,ss}$ ［mL/min］： 141（48.1） $CL_{R,0-4,ss}$ ［mL/min］： 148（42.8） $t_{z,ss}$［h］[a)]：4.00 （2.00-4.02）

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 5.1: 3　　日本人における臨床薬物動態試験（続き）

試験目的：チオトロピウム+オロダテロール配合剤の安全性及び薬物動態／［CTD 5.3.3.2-1_試験 1237.24］

試験デザイン及び対照の種類：後期第 I 相，非盲検，無作為化，並行群間比較デザイン，反復投与試験

対象：日本人 COPD 患者

投与（用量，投与方法，投与経路）	被験薬 ID ［バッチ］，器具［バッチ］	試験を完了した被験者数	薬物動態パラメータ［単位］ 幾何平均値（gCV［%］）					
				C_{max} ［pg/mL］	t_{max} [a)] ［h］	AUC ［pg·h/mL］	fe ［%］	その他 [b)]
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg，1 日 1 回，3 週間，吸入投与	レスピマット吸入剤 2.5 µg/ 2.5 µg ［B112000175］，レスピマット A5 ［B102000213］	14	チオトロピウム：	$C_{max,ss}$： 16.5（92.0）	$t_{max,ss}$： 0.100 （0.100-0.333）	$AUC_{0-1,ss}$： 9.39（55.9） $AUC_{0-2,ss}$： 14.8（50.7） $AUC_{0-3,ss}$： 19.3（47.5） $AUC_{0-4,ss}$： 23.3（44.8） $AUC_{0-tz,ss}$： 23.3（44.8）	$fe_{0-2,ss}$： 3.55（213） $fe_{0-4,ss}$： 6.72（119）	$CL_{R,0-2,ss}$ ［mL/min］： 243（115） $CL_{R,0-4,ss}$ ［mL/min］： 292（44.6） $t_{z,ss}$［h］[a)]： 4.00（0.333-4.00）
			オロダテロール：	$C_{max,ss}$： 4.33（53.7）	$t_{max,ss}$： 0.183 （0.100-0.333）	$AUC_{0-1,ss}$： 3.31（37.9） $AUC_{0-2,ss}$： 5.81（33.6） $AUC_{0-3,ss}$： 7.93（31.0） $AUC_{0-4,ss}$： 9.94（29.9） $AUC_{0-tz,ss}$： 9.94（29.9）	$fe_{0-2,ss}$： 0.725（177） $fe_{0-4,ss}$： 1.50（100）	$CL_{R,0-2,ss}$ ［mL/min］： 126（121） $CL_{R,0-4,ss}$ ［mL/min］： 152（48.7） $t_{z,ss}$［h］[a)]： 4.00（3.00-4.00）

a）中央値（範囲），b）$t_{z,ss}$ 中央値が計画時間 24 時間以上の場合にのみ，$t_{1/2,ss}$ を示す。

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

表 5.1: 4 チオトロピウム+オロダテロール配合剤投与群とチオトロピウム単剤投与群との間の初回投与時と定常状態のチオトロピウムの薬物動態パラメータの比較 – 試験 1237.20

	被験薬（T）		対照薬（R）		調整済み幾何平均	両側 90% CI［%］	
パラメータ	N	調整済み幾何平均	N	調整済み幾何平均	T／R 比［%］	下限	上限
被験薬：チオトロピウム+オロダテロール 2.5 µg/ 5 µg　対照薬：チオトロピウム 2.5 µg							
C_{max}［pg/mL］	34	3.417	34	3.788	90.208	68.810	118.261
$AUC_{0\text{-}tz}$ [a] ［pg·h/mL］	34	1.180	34	1.915	61.621	35.744	106.233
$fe_{0\text{-}24}$［%］	35	6.491	32	7.404	87.679	69.295	110.939
$C_{max,ss}$［pg/mL］	36	4.796	35	4.917	97.543	74.121	128.367
$AUC_{0\text{-}2,ss}$ ［pg·h/mL］	26	5.400	24	5.912	91.335	74.776	111.562
$AUC_{0\text{-}tz,ss}$ [b] ［pg·h/mL］	36	6.685	35	6.770	98.738	56.335	173.058
$fe_{0\text{-}24,ss}$［%］	36	16.810	35	15.296	109.898	88.450	136.545
被験薬：チオトロピウム+オロダテロール 5 µg/ 5 µg　対照薬：チオトロピウム 5 µg							
C_{max}［pg/mL］	37	6.761	36	6.432	105.116	78.649	140.491
$AUC_{0\text{-}2}$ ［pg･h/mL］	28	6.563	24	7.477	87.785	72.995	105.571
$AUC_{0\text{-}tz}$ [c] ［pg･h/mL］	37	5.779	36	6.092	94.871	63.204	142.403
$fe_{0\text{-}24}$［%］	37	7.183	33	7.855	91.442	72.618	115.145
$C_{pre,ss}$［pg/mL］	21	1.877	16	1.696	110.662	88.612	138.197
$C_{max,ss}$［pg/mL］	35	12.502	35	10.685	116.999	90.676	150.963
$AUC_{0\text{-}6,ss}$ ［pg･h/mL］	29	25.094	29	22.922	109.473	89.876	133.343
$AUC_{0\text{-}tz,ss}$ [d] ［pg･h/mL］	35	32.778	35	30.208	108.511	71.303	165.134
$AUC_{\tau,ss}$ ［pg･h/mL］	19	69.433	20	60.244	115.253	94.171	141.054
$fe_{0\text{-}24,ss}$［%］	35	16.586	35	16.620	99.797	81.980	121.487

a t_zはチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群で 0.0830～6.00 時間，チオトロピウム 2.5 µg 群で 0.117～6.00 時間であった。

b $t_{z,ss}$はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群で 0.333～24.0 時間，チオトロピウム 2.5 µg 群で 0.150～24.0 時間であった。

c t_zはチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群で 0.500～6.02 時間，チオトロピウム 5 µg 群で 0.650～6.00 時間であった。

d $t_{z,ss}$はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群で 1.00～24 時間，チオトロピウム 5 µg 群で 0.667～24.1 時間であった。

引用元：［CTD 5.3.5.1-15_Table 15.5.1.1: 1～2］

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

表 5.1: 4 チオトロピウム+オロダテロール配合剤投与群とチオトロピウム単剤投与群との間の初回投与時と定常状態のチオトロピウムの薬物動態パラメータの比較 – 試験 1237.20（続き）

	被験薬（T）		対照薬（R）		調整済み幾何平均	両側 90% CI［%］	
パラメータ	N	調整済み幾何平均	N	調整済み幾何平均	T／R 比［%］	下限	上限
被験薬：チオトロピウム+オロダテロール 2.5 µg/ 5 µg　対照薬：オロダテロール 5 µg							
C_{max}［pg/mL］	37	1.781	35	1.732	102.792	79.027	133.705
AUC_{0-6}［pg·h/mL］	30	5.901	30	5.396	109.362	89.358	133.843
AUC_{0-tz} [a]［pg·h/mL］	37	4.398	35	4.592	95.779	72.894	125.849
fe_{0-24}［%］	32	1.670	32	1.393	119.881	94.658	151.826
$C_{pre,ss}$［pg/mL］	33	1.011	34	0.898	112.651	86.858	146.103
$C_{max,ss}$［pg/mL］	36	3.064	35	2.735	112.030	89.266	140.599
$AUC_{0-tz,ss}$ [b]［pg·h/mL］	36	27.532	35	28.239	97.497	75.552	125.816
$AUC_{\tau,ss}$［pg·h/mL］	33	32.112	35	28.239	113.717	92.523	139.766
$fe_{0-24,ss}$［%］	34	3.798	35	3.122	121.635	99.250	149.069
被験薬：チオトロピウム+オロダテロール 5 µg/ 5 µg　対照薬：オロダテロール 5 µg							
C_{max}［pg/mL］	37	2.020	35	1.732	116.630	91.011	149.460
AUC_{0-6}［pg·h/mL］	28	6.861	30	5.396	127.158	105.051	153.917
AUC_{0-tz} [c]［pg·h/mL］	37	4.983	35	4.592	108.523	84.368	139.592
fe_{0-24}［%］	36	1.599	32	1.393	114.766	89.669	146.889
$C_{pre,ss}$［pg/mL］	33	1.047	34	0.898	116.609	89.262	152.333
$C_{max,ss}$［pg/mL］	35	3.618	35	2.735	132.311	106.258	164.753
$AUC_{0-tz,ss}$ [d]［pg·h/mL］	35	33.159	35	28.239	117.424	93.969	146.734
$AUC_{\tau,ss}$［pg·h/mL］	35	33.158	35	28.239	117.420	93.967	146.726
$fe_{0-24,ss}$［%］	35	3.533	35	3.122	113.151	93.540	136.874

a t_zはチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群で 1.97～6.10 時間，オロダテロール 5 µg 群で 2.90～6.08 時間であった。

b $t_{z,ss}$はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群で 3.00～24.0 時間, オロダテロール 5 µg 群で 23.9～24.1 時間であった。

c t_zはチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群で 1.97～6.02 時間，オロダテロール 5 µg 群で 2.90～6.08 時間であった。

d $t_{z,ss}$はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群で 23.9～24.1 時間，オロダテロール 5 µg 群で 23.9～24.1 時間であった。

引用元：［CTD 5.3.5.1-15_Table 15.5.1.2: 1～2］

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

表 5.1: 5 初回投与時と定常状態におけるチオトロピウムの薬物動態パラメータの投与群間の比較 – 試験 1237.20

		N	幾何平均値	gCV%	N	幾何平均値	gCV%	
配合剤		**チオトロピウム+オロダテロール 5 µg/ 5 µg**			**チオトロピウム+オロダテロール 2.5 µg/ 5 µg**			**幾何平均比**
C_{max}	［pg/mL］	37	6.76	94.3	34	3.42	71.2	1.98
AUC_{0-1}	［pg·h/mL］	32	3.72	61.8	15	2.57	48.3	1.45
Ae_{0-24}	［ng］	37	359	70.8	35	162	66.2	2.22
$C_{max,ss}$	［pg/mL］	35	12.5	75.9	36	4.80	81.9	2.60
$AUC_{0-6,ss}$	［pg·h/mL］	29	25.1	46.7	17	13.9	28.3	1.81
$Ae_{0-24,ss}$	［ng］	35	829	61.0	36	420	57.6	1.97
単剤		**チオトロピウム 5 µg**			**チオトロピウム 2.5 µg**			**幾何平均比**
C_{max}	［pg/mL］	36	6.43	77.1	34	3.79	79.0	1.70
AUC_{0-1}	［pg·h/mL］	30	4.10	48.9	20	2.77	49.2	1.48
Ae_{0-24}	［ng］	33	393	53.4	32	185	58.9	2.12
$C_{max,ss}$	［pg/mL］	35	10.7	66.1	35	4.92	75.3	2.17
$AUC_{0-6,ss}$	［pg·h/mL］	29	22.9	47.8	17	13.5	37.5	1.70
$Ae_{0-24,ss}$	［ng］	35	831	43.1	35	382	60.9	2.18

引用元：［CTD 5.3.5.1-15_Table 11.5.2.3: 1，Table 15.6.2.1.1: 1～4，Table 15.6.2.1.1: 7～8］

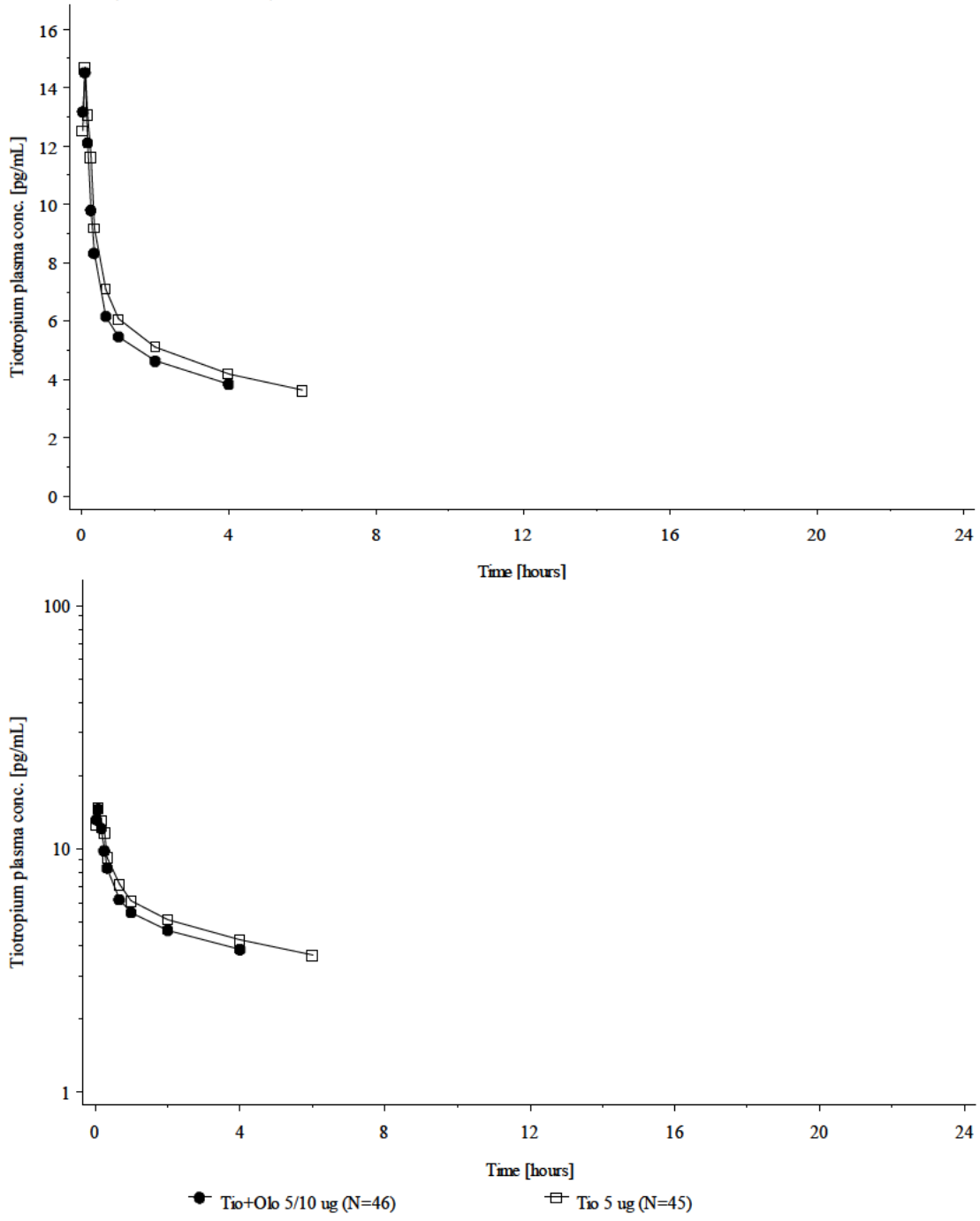
表 5.1: 6 初回投与時と定常状態におけるオロダテロールの薬物動態パラメータの投与群間の比較 – 試験 1237.20

		N	幾何平均値	gCV%	N	幾何平均値	gCV%	
配合剤		**チオトロピウム+オロダテロール 5 µg/ 5 µg**			**チオトロピウム+オロダテロール 2.5 µg/ 5 µg**			**幾何平均比**
C_{max}	[pg/mL]	37	2.02	74.3	37	1.78	84.2	1.13
AUC_{0-6}	[pg·h/mL]	28	6.86	43.2	30	5.90	51.2	1.16
Ae_{0-24}	[ng]	36	79.9	70.7	32	83.5	60.2	0.96
$C_{pre,ss}$	[pg/mL]	33	1.05	76.3	33	1.01	71.4	1.04
$C_{max,ss}$	[pg/mL]	35	3.62	63.2	36	3.06	68.9	1.18
$AUC_{\tau,ss}$	[pg·h/mL]	35	33.2	66.1	33	32.1	54.1	1.03
$Ae_{0-24,ss}$	[ng]	35	177	55.6	34	190	62.4	0.93

引用元：［CTD 5.3.5.1-15_Table 11.5.2.4: 1～2，Table 15.6.2.1.2: 1～2，Table 15.6.2.1.2: 4～5］

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

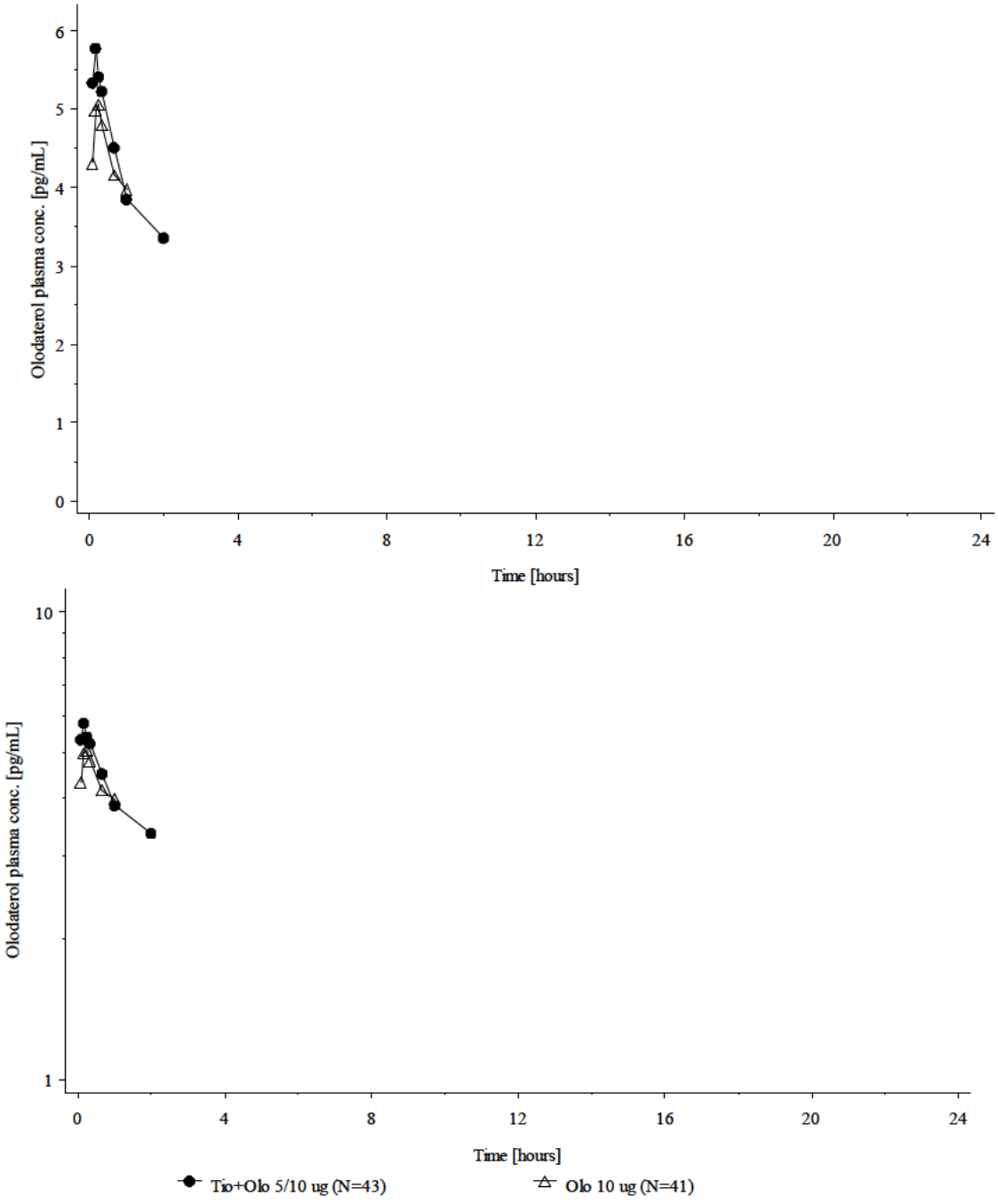
5.2 参照されたが，本文には含まれていなかった図



(upper panel: normal scale; lower panel: semi-logarithmic scale)
引用元: ［CTD 5.3.3.2-2_Table 15.6.1.1: 7, Table 15.6.1.1: 9］

図 5.2: 1 5 µg/ 10 µg のチオトロピウム+オロダテロール配合剤と 5 µg のチオトロピウムを 1 日 1 回 21 日間吸入投与したときの定常状態における血漿中チオトロピウム濃度（幾何平均値）時間推移 – 試験 1237.3

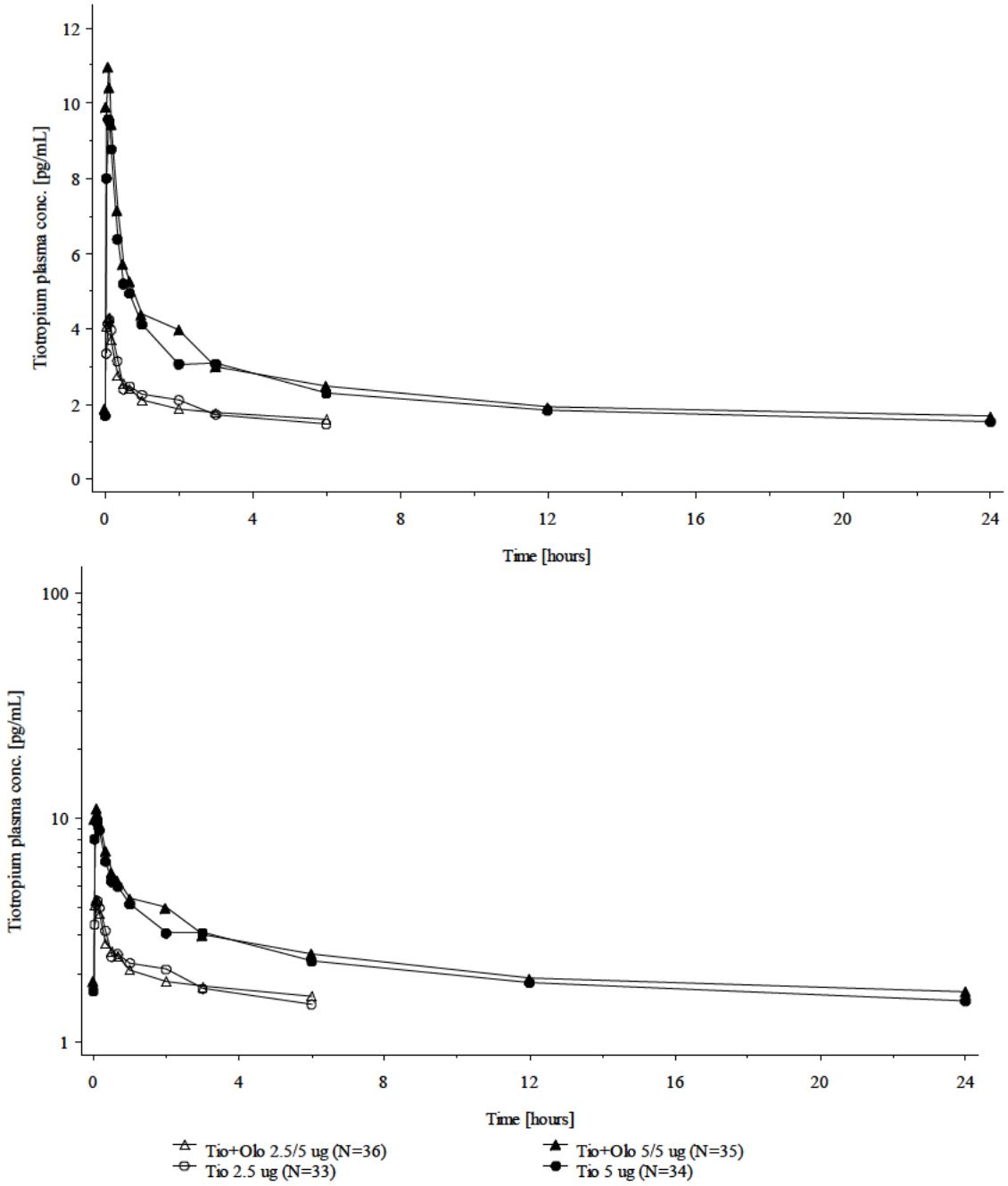
Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



(upper panel: normal scale; lower panel: semi-logarithmic scale)
引用元: ［CTD 5.3.3.2-2_Table 15.6.1.1: 4～5］

図 5.2: 2 **5 µg/ 10 µg のチオトロピウム+オロダテロール配合剤と 10 µg のオロダテロールを 1 日 1 回 21 日間吸入投与したときの定常状態における血漿中オロダテロール濃度（幾何平均値）-時間推移 – 試験 1237.3**

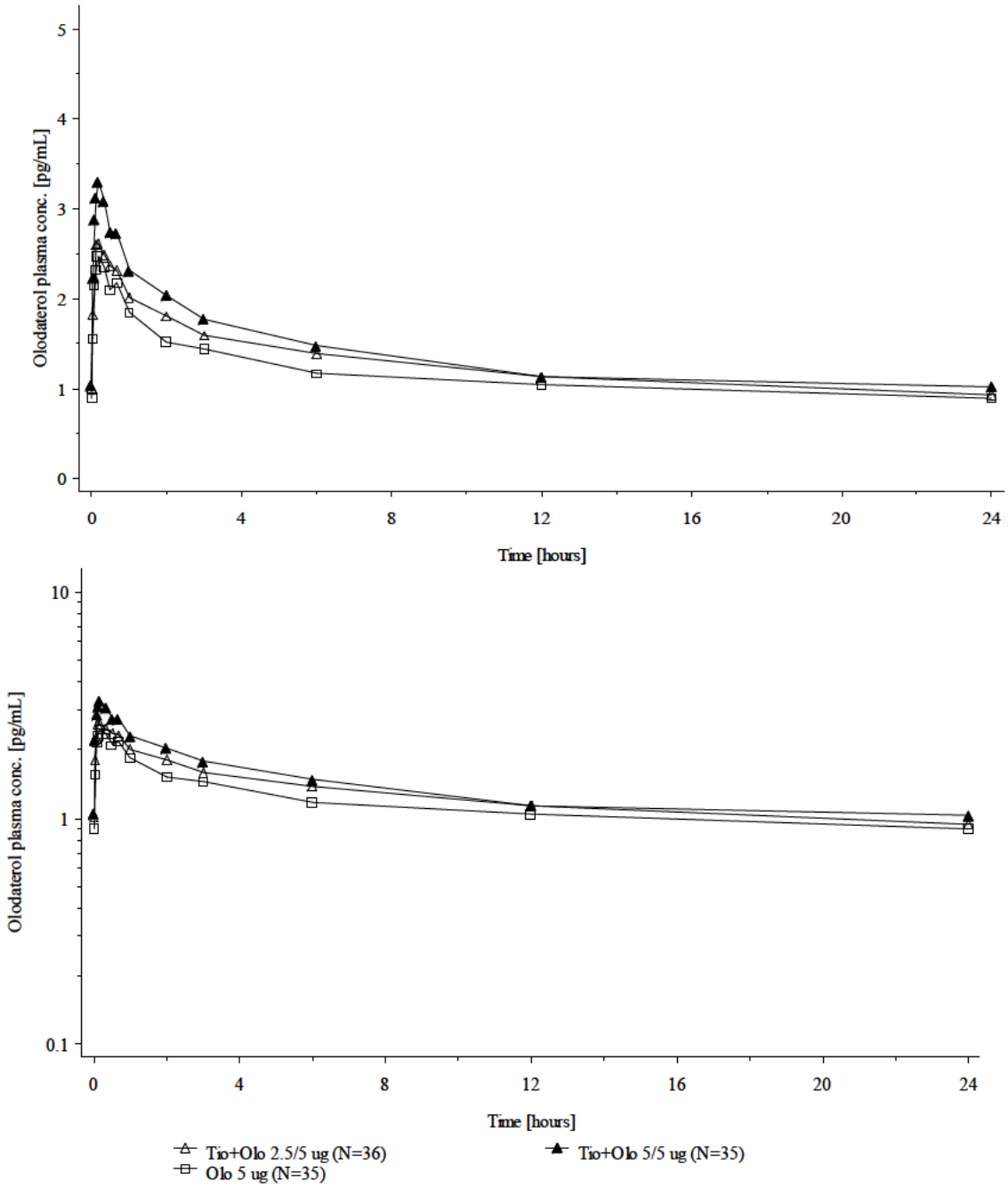
Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



(upper panel: normal scale; lower panel: semi-logarithmic scale)
引用元: ［CTD 5.3.5.1-15_Table 15.6.1.1.2.1: 5～8］

図 5.2: 3 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）とチオトロピウム単剤（2.5 µg 及び 5 µg）を 1 日 1 回 6 週間吸入投与したときの定常状態における血漿中チオトロピウム濃度（幾何平均値）-時間推移 – 試験 1237.20

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



(upper panel: normal scale; lower panel: semi-logarithmic scale)
引用元: ［CTD 5.3.5.1-15_Table 15.6.1.1.2.2: 4～6］

図 5.2: 4 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）とオロダテロール単剤（5 µg）を 1 日 1 回 6 週間吸入投与したときの定常状態における血漿中オロダテロール濃度（幾何平均値）-時間推移 – 試験 1237.20

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：	2.7.3 臨床的有効性
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

2.7.3 臨床的有効性 1
目次 2
2.7.3.A オロダテロール 7
略号一覧 7
用語定義一覧 8
1. 背景及び概観 9
1.1 有効性評価における計画の概要 9
1.2 有効性評価のための試験デザインの概略 11
1.2.1 第 II 相試験 13
1.2.2 第 III 相試験 13
1.2.3 第 III 相国内長期投与試験 14
1.3 有効性の評価項目 14
1.3.1 肺機能検査 16
1.3.1.1 FEV1，FVC 16
1.3.1.2 最大呼気速度（PEFR） 18
1.3.1.3 機能的残気量（FRC）及び最大吸気量（IC） 18
1.3.2 症状及び健康関連 QOL（HRQoL）についての評価 18
1.3.2.1 呼吸困難の程度（Mahler の TDI） 18
1.3.2.2 健康関連 QOL（SGRQ） 19
1.3.2.3 要時の救援治療薬の使用 19
1.3.3 運動耐容能の評価 19
1.3.3.1 一定運動負荷中の運動耐久時間 19
1.3.3.2 一定運動負荷中の最大吸気量 19
1.3.3.3 運動時の呼吸困難感の強度 20
1.3.4 COPD の増悪 21
1.4 統計解析手法 22
1.4.1 統計デザイン／モデル 22
1.4.2 仮説検証 22
1.4.3 計画された解析 23
1.4.3.1 主要解析 23
1.4.3.2 副次解析 23
1.4.3.3 部分集団の検討 23
1.4.3.4 中間解析 24
1.4.4 欠測値の取扱い 24
1.5 患者集団の特性 24
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 53
3.1 試験対象集団 53
3.1.1 患者の内訳 53
3.1.2 解析対象集団 54
3.1.3 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 54
3.1.3.1 人口統計学的特性 54
3.1.3.2 COPD の罹患期間 55
3.1.3.3 スクリーニング時の肺疾患治療薬 56
3.1.3.4 治験薬投与期間中の肺疾患治療薬 56
3.1.3.5 チオトロピウム使用の有無での層別化 57
3.1.3.6 スクリーニング時の肺機能検査 58
3.1.3.6.1 スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の肺機能検査 58

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

3.2 全有効性試験の結果の比較 60
3.2.1 第 III 相試験での有効性評価項目の結果 60
3.2.1.1 FEV1 60
3.2.1.1.1 試験 1222.11 及び試験 1222.12： 48 週間投与並行群間試験 60
3.2.1.1.2 試験 1222.13 及び試験 1222.14：48 週間投与並行群間試験 65
3.2.1.1.3 試験 1222.24 及び試験 1222.25： 6 週間投与クロスオーバー試験 68
3.2.1.1.4 試験 1222.39 及び試験 1222.40：6 週間投与クロスオーバー試験 71
3.2.1.2 努力肺活量（FVC） 74
3.2.1.2.1 主要な 48 週間投与並行群間試験 74
3.2.1.2.2 補助的 6 週間クロスオーバー試験 76
3.2.1.3 最大呼気速度（PEFR） 77
3.2.1.3.1 朝の PEFR 77
3.2.1.3.2 夜の PEFR 78
3.2.1.4 最大吸気量（IC）及び機能的残気量（FRC） 78
3.2.1.5 気管支拡張効果の結論 80
3.2.2 症状に対する効果及び健康関連 QOL（HRQOL）の改善 81
3.2.2.1 TDI 81
3.2.2.2 SGRQ 総スコア 85
3.2.2.3 救援治療薬（サルブタモール／アルブテロール）の使用回数 86
3.2.2.4 症状に対する効果の結論 88
3.2.3 運動耐容能 88
3.2.3.1 運動耐久時間（主要評価項目） 89
3.2.3.2 一定運動負荷時の IC（最大吸気量） 89
3.2.3.3 運動時の呼吸困難感の強度 91
3.2.3.4 運動耐容能に関する結論 92
3.2.4 COPD の増悪／入院 92
3.3 部分集団における結果の比較 92
3.3.1 ベースライン時の肺機能別部分集団 93
3.3.2 人口統計学的部分集団 100
3.3.3 部分集団における結果の要約 107
3.4 国内外のブリッジング試験結果の比較 109
3.4.1 患者の内訳 109
3.4.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 109
3.4.2.1 人口統計学的特性 109
3.4.2.2 COPD の罹患期間 110
3.4.2.3 スクリーニング時での肺疾患治療薬 111
3.4.2.4 スクリーニング時の肺機能検査 112
3.4.3 有効性評価項目の結果 113
3.4.3.1 投与 4 週でのトラフ FEV1（主要評価項目）及び FEV1 AUC0-3h 113
3.4.3.2 投与 1 週及び投与 2 週でのトラフ FEV1 の変化量 116
3.4.3.3 投与 1 週及び投与 2 週での FEV1 AUC0-3h の変化量 117
3.4.3.4 その他の肺機能検査項目の変化量 117
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 118
4.1 第 III 相試験での用量選択 118
4.1.1 オロダテロールの用量反応関係 118
4.1.1.1 単回投与試験（2 μg，5 μg，10 μg，20 μg）：試験 1222.3 118
4.1.1.2 4 週間投与試験（2 μg，5 μg，10 μg，20 μg［試験 1222.5 のみ］）：試験 1222.5 及び試験 1222.22 120
4.1.1.3 第 III 相試験の用量選択（5 μg，10 μg） 123
4.2 第 III 相試験での用量比較の結果（5 μg，10 μg） 125
4.2.1 気管支拡張効果 125
4.2.2 症状に対する効果 126

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

4.3 投与方法の比較 126
4.3.1 オロダテロール 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与の比較 127
4.3.1.1 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与の比較（試験 1222.26） 127
4.3.2 オロダテロール 1 日 1 回投与とホルモテロール 1 日 2 回投与の比較 128
4.3.2.1 48 週間投与の主要試験（試験 1222.13／1222.14） 128
4.3.2.2 6 週間投与の 24 時間 PFT 試験（試験 1222.24／1222.25） 130
4.3.3 オロダテロール 1 日 1 回投与とチオトロピウム 1 日 1 回投与の比較 131
4.3.3.1 6 週間投与 24 時間 PFT 試験（試験 1222.39／試験 1222.40） 131
4.4 用量選択及び用法・用量の結論 132
5. 効果の持続，耐薬性 133
6. 付録 134
6.1 本文中に掲載していない参照表 134

2.7.3.B チオトロピウム+オロダテロール配合剤 143
略号一覧 143
1. 背景及び概観 145
1.1 有効性評価における計画の概要 146
1.2 有効性評価のための試験デザインの概略 146
1.3 有効性の評価項目 149
1.3.1 肺機能 150
1.3.1.1 1 秒量及び努力肺活量 150
1.3.1.2 最大呼気速度（PEFR） 151
1.3.1.3 機能的残気量（FRC） 151
1.3.1.4 最大吸気量（IC） 151
1.3.2 健康関連 QOL 及び症状についての評価 152
1.3.2.1 健康関連 QOL（SGRQ） 152
1.3.2.2 呼吸困難の程度（Mahler の TDI） 152
1.3.2.3 要時の救援治療薬の使用 152
1.3.2.4 患者の全般的評価 152
1.3.3 運動耐容能の評価 153
1.3.3.1 一定運動負荷中の運動耐久時間 153
1.3.3.2 一定負荷シャトル・ウォーキング試験 153
1.3.3.3 一定負荷運動試験中の最大吸気量（IC） 155
1.3.3.4 運動時の呼吸困難感の強度 155
1.3.4 COPD の増悪 156
1.4 統計解析手法 156
1.4.1 統計解析計画／モデル 156
1.4.2 帰無仮説及び対立仮説 157
1.4.3 計画された解析 162
1.4.3.1 主要解析 162
1.4.3.2 副次解析及びその他の解析 163
1.4.3.3 部分集団の検討 163
1.4.3.4 中間解析 164
1.4.4 欠測値の取扱い 164
1.5 患者集団の特徴 165
2. 個々の試験結果の要約 166
2.1 有効性試験の結果の要約表 166
2.2 個々の試験の有効性結果についての要約 174
2.2.1 第 III 相試験 174
2.2.1.1 52 週間投与，実薬対照，並行群間比較試験 174
2.2.1.1.1 試験 1237.5 174

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

2.2.1.1.2 試験 1237.6 ... 177
2.2.1.1.3 試験 1237.9991（試験 1237.5 及び試験 1237.6 の併合解析） ... 179
2.2.1.1.4 試験 1237.22（日本人の長期安全性評価のための国内追加試験） ... 182
2.2.1.2 6 週間投与 24 時間 PFT 試験 ... 183
2.2.1.2.1 試験 1237.20 ... 183
2.2.1.3 第 III 相運動耐容能試験 ... 185
2.2.1.3.1 試験 1237.13 ... 185
2.2.1.3.2 試験 1237.14 ... 187
2.2.1.3.3 試験 1237.15 ... 189
2.2.2 COPD 患者を対象とした第 II 相試験 ... 191
2.2.2.1 試験 1237.4 ... 191
2.2.2.2 試験 1237.9 ... 192
2.2.2.3 試験 1237.18 ... 193
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 ... 195
3.1 試験対象集団 ... 195
3.1.1 患者の内訳 ... 195
3.1.2 解析対象集団 ... 196
3.1.3 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 ... 197
3.1.3.1 人口統計学的特性 ... 197
3.1.3.2 罹患期間 ... 200
3.1.3.3 スクリーニング時の肺疾患治療薬 ... 200
3.1.3.4 治験薬投与期間中の肺疾患治療薬 ... 201
3.1.3.5 スクリーニング時の肺機能検査 ... 202
3.1.3.5.1 スクリーニング時の気管支拡張薬投与前の肺機能検査 ... 202
3.1.3.5.2 スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の肺機能検査 ... 204
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 ... 208
3.2.1 気管支拡張作用 ... 208
3.2.1.1 FEV1 ... 208
3.2.1.1.1 試験 1237.5 及び試験 1237.6：52 週間投与の主要な検証試験 ... 208
3.2.1.1.2 6 週間投与 24 時間 PFT 試験（試験 1237.20） ... 218
3.2.1.1.3 第 III 相運動耐容能試験（試験 1237.13，試験 1237.14 及び試験 1237.15） ... 222
3.2.1.2 努力肺機能（FVC） ... 223
3.2.1.2.1 52 週間投与の主要な検証試験（試験 1237.5 及び試験 1237.6） ... 223
3.2.1.2.2 6 週間投与 24 時間 PFT 試験（試験 1237.20） ... 226
3.2.1.2.3 第 III 相運動耐容能試験（試験 1237.13，試験 1237.14，試験 1237.15） ... 227
3.2.1.3 最大呼気速度（PEFR） ... 227
3.2.1.3.1 朝の最大呼気速度 ... 227
3.2.1.3.2 夜の最大呼気速度 ... 228
3.2.1.4 機能的残気量（FRC） ... 229
3.2.1.5 最大吸気量（IC） ... 229
3.2.1.6 気管支拡張作用に関する結論 ... 231
3.2.2 健康関連 QOL 及び症状に対する効果 ... 233
3.2.2.1 St. George's Respiratory Questionnaire（SGRQ） ... 233
3.2.2.1.1 SGRQ の総スコア（主要評価項目） ... 233
3.2.2.1.2 SGRQ 総スコアの 52 週間にわたる推移 ... 235
3.2.2.1.3 SGRQ 総スコアのレスポンダー ... 235
3.2.2.2 Mahler の Transition Dyspnea Index（以下，TDI） ... 236
3.2.2.2.1 TDI 総スコア（重要な副次評価項目） ... 236
3.2.2.2.2 TDI 総スコアの 52 週間にわたる推移 ... 237
3.2.2.2.3 TDI 総スコアのレスポンダー ... 239

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

3.2.2.3 救援治療薬（サルブタモール）の使用回数 240
3.2.2.3.1 日中の救援治療薬使用回数 240
3.2.2.3.2 夜間の救援治療薬の使用回数 241
3.2.2.3.3 24 時間（日中及び夜間）の救援治療薬使用回数 242
3.2.2.4 患者の全般的評価（PGR） 244
3.2.2.5 健康関連 QOL 及び症状に対する効果に関する結論 244
3.2.3 運動耐容能 245
3.2.3.1 一定運動負荷での自転車エルゴメーター試験 246
3.2.3.1.1 運動耐久時間（主要評価項目） 246
3.2.3.1.2 最大吸気量 248
3.2.3.1.3 呼吸困難感の強さの傾き 248
3.2.3.2 一定負荷シャトル・ウォーキング試験 250
3.2.3.3 運動耐容能に関する結論 251
3.2.4 COPD の増悪及び入院 252
3.3 部分集団における結果の比較 254
3.3.1 人口統計学的特性の部分集団 255
3.3.2 ベースライン時の肺機能の重症度別部分集団 258
3.3.3 その他のベースライン特性の部分集団 259
3.4 日本人部分集団での結果 264
3.4.1 患者の内訳及び解析対象集団 264
3.4.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 264
3.4.2.1 人口統計学的特性 264
3.4.2.2 罹患期間 265
3.4.2.3 スクリーニング時での肺疾患治療薬 265
3.4.2.4 治験薬投与期間中の肺疾患治療薬 266
3.4.2.5 スクリーニング時の肺機能検査 267
3.4.2.5.1 スクリーニング時の気管支拡張薬投与前の肺機能検査 267
3.4.2.5.2 スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の肺機能検査 268
3.4.3 主要な有効性評価項目の結果 269
3.4.3.1 FEV1 269
3.4.3.2 SGRQ の総スコア 276
3.4.4 部分集団における結果の比較 279
3.4.4.1 人口統計学的特性の部分集団 279
3.4.4.2 ベースライン時の肺機能の重症度別部分集団 282
3.4.4.3 その他のベースライン特性の部分集団 284
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 289
4.1 第 III 相試験での用量の選択 289
4.2 第 III 相試験での用量の比較 290
4.2.1 主要な検証試験（試験 1237.5 及び試験 1237.6） 290
4.2.1.1 チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 配合剤用量を推奨する根拠 290
4.2.1.2 チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 配合剤用量の非推奨根拠 291
4.2.1.3 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+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg の比較 292
4.2.2 他の補完的な試験 293
4.2.3 推奨用量に関する結論 295
5. 効果の持続及び耐薬性 297
6. 付録 298
6.1 本文中に掲載していない参照表 298

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

2.7.3.A オロダテロール

略号一覧

ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
$AUC_{x\text{-}yh}$	Area under the time curve from x to y hours after dosing (normalized)	x から y 時間までの時間曲線下面積（正規化）
BDI	Baseline Dyspnea Index	—
BI	Boehringer Ingelheim	ベーリンガーインゲルハイム（社）
b.i.d.	Twice daily	1 日 2 回
CI	Confidence interval	信頼区間
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CTR	Clinical Trial Report	治験総括報告書
ECSC	European Coal and Steel Community	欧州石炭鉄鋼共同体
EELV	End Expiratory lung volume	終末呼気肺気量
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FEV_1	Forced expiratory volume during one second	1 秒量
Form	Formoterol	ホルモテロール
FRC	Functional Residual Capacity	機能的残気量
FVC	Forced vital capacity	努力肺機能
GOLD	Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease	慢性閉塞性肺疾患の国際指針
IC	Inspiratory Capacity	最大吸気量
L	Liter	リットル
LABA	Long-acting β_2-adrenoceptor agonist	長時間作用性 β_2 刺激薬
LAMA	Long-acting anti- muscarinic antagonist	長時間作用性抗コリン薬
MCID	Minimum clinically important difference	臨床的に意味のある最小の差
MDI	Metered dose inhaler	定量吸入器
MMRM	Mixed effects model with repeated measures	混合効果反復測定モデル
µg	Microgram	マイクログラム
Olo		オロダテロール
PEFR	Peak expiratory flow rate	最大呼気速度
PFT	Pulmonary function testing	肺機能検査
q.d.	Once daily	1 日 1 回
SABA	Short-acting β_2-adrenoceptor agonist	短時間作用性 β_2 刺激薬
SAMA	Short-acting anti- muscarinic antagonist	短時間作用性抗コリン薬
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
SGRQ	St. George's respiratory questionnaire	—
TDI	Transition Dyspnea Index	—
Tio		定量吸入用器具レスピマット®を介して吸入投与するチオトロピウム吸入液
Tio HH 18 µg	Tiotropium 18 µg powder capsule delivered via HandiHaler®	定量吸入用器具ハンディヘラー®を介して経口吸入投与するチオトロピウム 18 µg 粉末カプセル（チオトロピウム HH 18 µg）
TLC	Total lung capacity	総肺気量
TPS	12 hour PFT set	12 時間肺機能検査実施集団
TS	Treated set	治験薬投与集団
Wcap	Maximal work capacity	最大運動能力
－		該当なし

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

用語定義一覧

変化量	投与後のベースラインからの変化量（= 投与後の検査値 - 投与前の検査値）
Pack-years	Pack-years（=1 日あたりの喫煙本数×喫煙年数/20）

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

1. 背景及び概観

本文書（臨床的有効性の概要；2.7.3A）の目的は，慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者の維持療法薬としてオロダテロールを 1 日 1 回使用したときの有効性を裏付けるデータを示すことである。

1.1 有効性評価における計画の概要

COPD の診断・治療に関しては，国際的なガイドラインとして「Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease」（GOLD）が版を重ねて発表されている。日米欧の各国で作成されたガイドラインも，GOLD の内容が反映されており，本邦でも 2009 年に GOLD ガイドラインに基づく「COPD 診断と治療のためのガイドライン」第 3 版が，2013 年に第 4 版が発表されている。いずれのガイドラインでも，COPD はタバコ煙を主とした長期曝露で生じた肺の異常な炎症性疾患と定義され，通常進行性である気流閉塞を呈する。診断は主としてスパイロメトリーによる気流閉塞に，重症度は主として FEV_1 の予測値に対する割合にそれぞれ基づき分類される。治療方針としては，第一に禁煙指導を行い，第二に COPD の重症度に応じた気管支拡張薬による薬物療法を行う。以上により，日米欧での COPD の定義，診断・重症度分類，治療方針は基本的に共通であると考えられるため，本邦での単剤としてのオロダテロールの臨床開発プログラムは第 II 相でのブリッジング戦略に基づき行った。

[redacted]

と判断された。

第 III 相での外国人患者の有効性は，主に 48 週間投与のランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間第 III 相試験の同一デザイン試験 2 セットにより示した。このうち 1 セットは同一デザインのプラセボ対照試験（試験 1222.11，試験 1222.12），もう 1 セットは同一デザインのプラセボ・実薬（ホルモテロール 12 µg 1 日 2 回投与）対照試験（試験 1222.13，試験 1222.14）であった。

一方，第 III 相での日本人患者の 52 週間にわたる長期の有効性は，配合剤での単剤対照 3 試験（試験 1237.5，1237.6，1237.22）併合データにより示した［CTD 2.7.3.B］。

また，オロダテロールの 24 時間気管支拡張プロファイルの特徴を明らかにするためのエビデンスは，投与期間 6 週間のランダム化，二重盲検，プラセボ・実薬対照，クロスオーバー試験の同一デザイン試験 2 セットにより得られる。このうち 1 セットは実薬対照としてホルモテロール 12 µg の 1 日 2 回（b.i.d.）投与を含む同一デザイン試験（試験 1222.24，試験 1222.25），もう 1 セットは実薬対照として Tio HH 18 µg の 1 日 1 回(q.d.)投与を含む同一デザイン試験(試験 1222.39，試験 1222.40）である。

さらに，症候限界性の運動耐久力について，オロダテロールの影響を裏付けるエビデンスは，投与期間 6 週間のランダム化，二重盲検，プラセボ対照，クロスオーバー試験の同一デザイン試験 1 セット（試験 1222.37，試験 1222.38）より得られる。これらの試験では，最大運動能力の 75%

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

で症候限界に至るまで自転車エルゴメーターによる一定運動負荷下で，オロダテロールが耐久時間に及ぼす影響について評価した。

すべての第 III 相試験は，5 μg（2.5 μg を 2 噴霧）及び 10 μg（5 μg を 2 噴霧）のオロダテロールの 1 日 1 回投与で実施した。なお，オロダテロールはいずれの用量もレスピマットを用いて 1 回 2 噴霧を 1 日 1 回あるいは 1 日 2 回吸入投与した。さらに，推奨される用法・用量の根拠を裏付ける目的として，COPD 患者を対象とした 3 件の海外第 II 相試験（試験 1222.3，試験 1222.5，試験 1222.26）及び 1 件の国内第 II 相試験（試験 1222.22）を本文書に含めた。第 II 相試験では，以下の用量・用法について検討した。なお，オロダテロールはいずれの用量もレスピマットを用いて 1 回 2 噴霧を 1 日 1 回あるいは 1 日 2 回吸入投与した。

試験 1222.3：2 μg，5 μg，10 μg，20 μg，40 μg（すべて単回投与）

試験 1222.5：2 μg，5 μg，10 μg，20 μg（すべて 1 日 1 回）

試験 1222.22：2 μg，5 μg，10 μg（すべて 1 日 1 回）試験 1222.26：5 μg，10 μg（いずれも 1 日 1 回），2 μg，5 μg（いずれも 1 日 2 回）

本文書の成績は，COPD 患者を対象とした第 II 相試験 4 件及び COPD 患者を対象とした第 III 相試験 10 件で構成されている。これら第 II 相及び第 III 相試験のデザインについては，それぞれ表 1.2: 1 及び表 1.2: 2 に記載した。

以下に，有効性評価に用いた試験番号及び治験総括報告書（CTR）の番号を示す。

- 試験 1222.3［CTD 5.3.5.1-1_試験 1222.3］
  試験 1222.5［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5］
  試験 1222.22［CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22］
  試験 1222.26［CTD 5.3.5.4-4_試験 1222.26］
- 試験 1222.11［CTD 5.3.5.1-5_試験 1222.11］
  試験 1222.12［CTD 5.3.5.1-6_試験 1222.12］
  試験 1222.11／1222.12 の併合解析：試験 1222.9992［CTD 5.3.5.3-1_試験 1222.9992］
  試験 1222.13［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13］
  試験 1222.14［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14］
  試験 1222.13／1222.14 の併合解析：試験 1222.9993［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993］
  試験 1222.24［CTD 5.3.5.4-1_試験 1222.24］
  試験 1222.25［CTD 5.3.5.4-2_試験 1222.25］
  試験 1222.24／1222.25 の併合解析：試験 1222.9991［CTD 5.3.5.3-3_試験 1222.9991］
  試験 1222.39［CTD 5.3.5.4-7_試験 1222.39］
  試験 1222.40［CTD 5.3.5.4-8_試験 1222.40］
  試験 1222.39／1222.40 の併合解析：試験 1222.9994［CTD 5.3.5.4-9_試験 1222.9994］
  試験 1222.37［CTD 5.3.5.4-5_試験 1222.37］
  試験 1222.38［CTD 5.3.5.4-6_試験 1222.38］

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

1.2 有効性評価のための試験デザインの概略

表 1.2: 1 有効性評価に用いた試験の概略：第 II 相試験

資料区分／BI 試験番号	**デザイン**	**投与患者数／最大の解析対象集団**	**投与期間**	**診断 組入れ基準**
評価／試験 1222.3	プラセボ対照, クロスオーバー	Total 36/36 Olo 2 µg: 35 / 35 Olo 5 µg: 35 / 35 Olo 10 µg: 34 / 34 Olo 20 µg: 35 / 35 Olo 40 µg: 14 / 14 プラセボ: 35 / 35	単回投与	COPD 40 歳以上 喫煙歴>10 pack-years 気管支拡張薬投与前%FEV_1＜60%
評価／試験 1222.5	プラセボ対照, 並行群間	Total 405/405 Olo 2 µg q.d.: 81 / 81 Olo 5 µg q.d.: 80 / 80 Olo 10 µg q.d.: 86 / 86 Olo 20 µg q.d.: 79 / 79 プラセボ: 79 / 79	4 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴>10 pack-years GOLD Stage II / III
評価／試験 1222.22	プラセボ対照, 並行群間	Total 328/328 Olo 2 µg q.d.: 84 / 84 Olo 5 µg q.d.: 79 / 79 Olo 10 µg q.d.: 86 / 86 プラセボ: 79 / 79	4 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴>10 pack-years GOLD Stage II / III
評価／試験 1222.26	クロスオーバー	Total 47/47 Olo 5 µg q.d.: 47 / 47 Olo 10 µg q.d.: 46 / 46 Olo 2 µg b.i.d.: 47 / 46 Olo 5 µg b.i.d.: 46 / 46	3 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴>10 pack-years GOLD Stage II / III

注： GOLD Stage II：気管支拡張薬投与後の FEV_1 の予測値に対する割合が 50%以上 80%未満
GOLD Stage III：気管支拡張薬投与後の FEV_1 の予測値に対する割合が 30%以上 50%未満

Olo：オロダテロール

引用元：［CTD 5.3.5.1-1_試験 1222.3_Table 15.1.3: 1］,［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5_Table 15.1.3: 1］,［CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22_Table 15.1.3: 1］, ［CTD 5.3.5.4-4_試験 1222.26_Table 15.1.3: 1］

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

表 1.2: 2 有効性評価に用いた試験の概略：第 III 相試験

資料区分／BI 試験番号	デザイン	投与患者数 ／最大の解析対象集団	投与期間	診断 組入れ基準
評価／試験 1222.11	プラセボ対照， 並行群間	Total 624/620 Olo 5 µg q.d.: 208 / 206 Olo 10 µg q.d.: 207 / 206 プラセボ: 209 / 208	48 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴>10 pack-years GOLD Stage II / III / IV
評価／試験 1222.12	プラセボ対照， 並行群間	Total 642/637 Olo 5 µg q.d.: 209 / 207 Olo 10 µg q.d.: 217 / 215 プラセボ: 216 / 215	48 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴>10 pack-years GOLD Stage II / III / IV
評価／試験 1222.13	プラセボ・ホルモテロール対照， 並行群間	Total 904/885 Olo 5 µg q.d.: 227 / 222 Olo 10 µg q.d.: 225 / 223 プラセボ: 225 / 217 Form 12 µg b.i.d.: 227 / 223	48 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴>10 pack-years GOLD Stage II / III / IV
評価／試験 1222.14	プラセボ・ホルモテロール対照， 並行群間	Total 934/928 Olo 5 µg q.d.: 232 / 230 Olo 10 µg q.d.: 234 / 233 プラセボ: 235 / 233 Form 12 µg b.i.d.: 233 / 232	48 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴>10 pack-years GOLD Stage II / III / IV
参考／試験 1222.24	プラセボ・ホルモテロール対照， クロスオーバー	Total 99/96 Olo 5 µg q.d.: 95 / 92[1] Olo 10 µg q.d.: 92 / 91[1] プラセボ: 96 / 93[1] Form 12 µg b.i.d.: 93 / 90[1]	6 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴>10 pack-years GOLD Stage II / III / IV
参考／試験 1222.25	プラセボ・ホルモテロール対照， クロスオーバー	Total 100/97 Olo 5 µg q.d.: 93 / 92[1] Olo 10 µg q.d.: 95 / 90[1] プラセボ: 94 / 91[1] Form 12 µg b.i.d.: 93 / 90[1]	6 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴>10 pack-years GOLD Stage II / III / IV
参考／試験 1222.39	プラセボ・チオトロピウム対照， クロスオーバー	Total 108/104 Olo 5 µg q.d.: 101 / 100[1] Olo 10 µg q.d.: 101 / 99[1] プラセボ: 102 / 99[1] Tio 18 µg q.d.: 101 / 99[1]	6 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴>10 pack-years GOLD Stage II / III / IV
参考／試験 1222.40	プラセボ・チオトロピウム対照， クロスオーバー	Total 122/121 Olo 5 µg q.d.: 116 / 115[1] Olo 10 µg q.d.: 113 / 106[1] プラセボ: 110 / 105[1] Tio 18 µg q.d.: 113 / 112[1]	6 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴>10 pack-years GOLD Stage II / III / IV
参考／試験 1222.37	プラセボ対照， クロスオーバー	Total 151/147 Olo 5 µg q.d.: 147 / 140[1] Olo 10 µg q.d.: 143 / 136[1] プラセボ: 143 / 136[1]	6 週間	COPD 40 歳以上，75 歳以下 喫煙歴>10 pack-years GOLD Stage II / III / IV
参考／試験 1222.38	プラセボ対照， クロスオーバー	Total 157/154 Olo 5 µg q.d.: 150 / 141[1] Olo 10 µg q.d.: 147 / 140[1] プラセボ: 149 / 146[1]	6 週間	COPD 40 歳以上，75 歳以下 喫煙歴>10 pack-years GOLD Stage II / III / IV

1. 主要評価項目についての最大の解析対象集団での投与群別患者数
Form：ホルモテロール

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

注： GOLD Stage II：気管支拡張薬投与後の FEV_1 が予測値の 50%以上 80%未満
GOLD Stage III：気管支拡張薬投与後の FEV_1 が予測値の 30%以上 50%未満
GOLD Stage IV：気管支拡張薬投与後の FEV_1 が予測値の 30%未満
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］, ［CTD 5.3.5.4-1_試験 1222.24_Table 15.1.3: 1, Table 15.2.1.1: 1］, ［CTD 5.3.5.4-2_試験 1222.25_Table 15.1.3: 1, Table 15.2.1.1: 1］, ［CTD 5.3.5.4-7_試験 1222.39_Table 15.1.3: 1, Table 15.2.1.1: 1］, ［CTD 5.3.5.4-8_試験 1222.40_Table 15.1.3: 1, Table 15.2.1.1: 1］, ［CTD 5.3.5.4-5_試験 1222.37_Table 15.1.3: 1, Table 15.2.1.1: 1］, ［CTD 5.3.5.4-6_試験 1222.38_Table 15.1.3: 1, Table 15.2.1.1: 1］

1.2.1 第 II 相試験

国内外で実施したブリッジング 2 試験を含む以下の第 II 相試験を実施した。

試験 1222.3：外国人 COPD 患者を対象としてオロダテロールを初めて投与した単回投与クロスオーバー試験。

試験 1222.5：外国人 COPD 患者を対象とした 4 週間投与並行群間比較試験（ブリッジング試験）。1 日 1 回投与により，オロダテロールの外国人 COPD 患者での用量反応を検討。さらにオロダテロールの 24 時間にわたる気管支拡張作用についても検討。

試験 1222.22：日本人 COPD 患者を対象とした 4 週間投与並行群間比較試験（試験 1222.5 に対応するブリッジング試験）。1 日 1 回投与により，オロダテロールの日本人 COPD 患者での用量反応を検討。

試験 1222.26：外国人 COPD 患者を対象とした 3 週間投与クロスオーバー試験。オロダテロールを 1 日 1 回投与又は 1 日 2 回投与したときの 24 時間 FEV_1ー時間プロファイルの比較。オロダテロール 1 日 1 回投与の用法を検討。

1.2.2 第 III 相試験

外国人 COPD 患者を対象とした第 III 相試験 10 試験を実施した。48 週間投与，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験の同一デザイン試験 2 試験の 2 セットでは，長期にわたる有効性及び安全性について検討した。なお，日本人の長期にわたる有効性の検討は［CTD 2.7.3.B_5 項］を参照。

試験 1222.11，試験 1222.12：米国の規制要件に基づく同一デザインの試験（プラセボ対照 12 週間投与後での有効性評価試験，主要評価項目は FEV_1 肺機能検査に基づく）。

試験 1222.13，試験 1222.14：欧州の規制要件に基づく同一デザインの試験（プラセボ・実薬対照 24 週間投与後での有効性評価試験。実薬対照としてホルモテロール 12 µg［欧州承認薬］を 1 日 2 回投与。主要評価項目は肺機能及び症状軽減に基づく）。

この 2 セットの同一デザインの 48 週間投与試験（試験 1222.11 と試験 1222.12，試験 1222.13 と試験 1222.14）は，オロダテロール各用量の気管支拡張作用をプラセボと比較検証することを主目的とした。また，これらの試験ではそれぞれ 2 用量（5 µg の 1 日 1 回投与，10 µg の 1 日 1 回投与）

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

の比較を副次的目的とした。また，試験 1222.13 と試験 1222.14 は，オロダテロールの気管支拡張作用以外に，（i）呼吸困難の軽減（Mahler の TDI 総スコアにより評価）及び副次的に（ii）健康関連の QOL 改善の指標（SGRQ 総スコアを用いて評価）で，プラセボと比較検証することを目的とした。

この 2 セットの同一デザイン試験で長期的有効性及び安全性を検討し，さらに，6 週間投与，ランダム化，二重盲検，プラセボ・実薬対照，クロスオーバー試験の同一デザイン 2 試験の 2 セットで，オロダテロール 1 日 1 回投与時の 24 時間にわたる気管支拡張プロファイル（FEV_1）について検討した。

試験 1222.24，試験 1222.25 : 実薬対照としてホルモテロール 1 回 12 µg の 1 日 2 回投与を用いた同一デザインの試験。

試験 1222.39，試験 1222.40 : 実薬対照としてチオトロピウム・ハンディヘラー18 µg の 1 日 1 回投与（承認薬）を用いた同一デザインの試験。

さらに，第 III 相試験計画に 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の同一デザイン 2 試験 1 セット（試験 1222.37，試験 1222.38）で，症候限界に至るまで自転車エルゴメーター負荷試験を一定の運動下で実施している間に，オロダテロールが耐久時間に及ぼす影響について検討した。

1.2.3 第 III 相国内長期投与試験

日本人患者でのオロダテロールの長期投与時の安全性は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤のプログラムで実施した，52 週間投与，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験（国際共同試験である試験 1237.5 及び試験 1237.6，並びに安全性補足試験である試験 1237.22）で評価した。本試験の主目的はチオトロピウム+オロダテロール配合剤の安全性を検討することであるが，オロダテロール 5 µg 単剤も投与群として含めた。したがって上記 3 試験に参加した日本人のデータを併合し，日本人患者での長期投与時の有効性も検討した。

1.3 有効性の評価項目

オロダテロール第 III 相試験で検討する有効性の項目の一覧を表 1.3: 1 に示す。

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

表 1.3: 1 オロダテロール第 III 相試験で検討した主な有効性評価項目

	試験番号				
項目	**1222.11 1222.12**	**1222.13 1222.14**	**1222.24 1222.25**	**1222.39 1222.40**	**1222.37 1222.38**
肺機能					
FEV_1	X	X	X	X	X
FVC	X	X	X	X	X
朝の PEFR	X	X			
夜の PEFR	X	X			
機能的残気量（FRC）					X
最大吸気量（IC）					X
症状の軽減					
Mahler の TDI		X			
St George's Respiratory Questionnaire（SGRQ）		X			
救援治療薬（サルブタモール／アルブテロール）の使用回数	X	X			
運動耐容能					
運動耐久時間					X
運動時の最大吸気量（IC）					X
運動時の呼吸困難感					X
COPD の増悪					
初回の増悪までの時間	X	X			

同一デザイン第 III 相試験各セットで規定した主要評価項目及び重要な副次評価項目を表 1.3: 2 に示す。

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

表 1.3: 2 オロダテロール第 III 相試験の主要評価項目及び重要な副次評価項目

BI 試験番号	主要評価項目	重要な副次評価項目
試験 1222.11／1222.12	FEV_1 AUC_{0-3h} 変化量（投与 12 週） トラフ FEV_1 変化量（投与 12 週）	FEV_1 AUC_{0-12h} 変化量（投与 12 週）[1]
試験 1222.13／1222.14	FEV_1 AUC_{0-3h} 変化量（投与 24 週） トラフ FEV_1 変化量（投与 24 週） TDI 総スコア（投与 24 週）[1]	SGRQ 総スコア（投与 24 週）[1]
試験 1222.24／1222.25	FEV_1 AUC_{0-12h} 変化量（投与 6 週） FEV_1 AUC_{12-24h} 変化量（投与 6 週）	FEV_1 AUC_{0-24h} 変化量（投与 6 週）
試験 1222.39／1222.40	FEV_1 AUC_{0-12h} 変化量（投与 6 週） FEV_1 AUC_{12-24h} 変化量（投与 6 週）	FEV_1 AUC_{0-24h} 変化量（投与 6 週）
試験 1222.37／1222.38	運動耐久時間（投与 6 週）	isotime の最大吸気量（IC）（投与 6 週） isotime の呼吸困難感（投与 6 週）

1. 併合データ

1.3.1 肺機能検査

1.3.1.1 FEV1，FVC

各試験における様々な FEV_1 の評価を表 1.3.1.1: 1 に示す。

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

表 1.3.1.1: 1　　第 III 相試験で検討した FEV_1

	主要評価項目 **試験／時点**	**副次評価項目** **試験／時点**
FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量 [1]	1222.11／12: 投与 12 週 1222.13／14: 投与 24 週	1222.11／12: Day 1, 投与 2 週, 6 週, 24 週, 48 週 1222.13／14: Day 1, 投与 2 週, 6 週, 12 週, 48 週 1222.24／25: Day 1, 投与 6 週 1222.39／40: Day 1, 投与 6 週
トラフ FEV_1 変化量 [1]	1222.11／12: 投与 12 週 [2] 1222.13／14: 投与 24 週 [3]	1222.11／12: 投与 2 週 [3], 6 週 [2], 18 週 [3], 24 週 [3], 32 週 [3], 40 週 [3], 48 週 [3] 1222.13／14: 投与 2 週 [3], 6 週 [2], 12 週 [2], 18 週 [3], 32 週 [3], 40 週 [3], 48 週 [3] 1222.24／25: 投与 6 週 [4] 1222.39／40: 投与 6 週 [4]
FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量 [1]	1222.24／25: 投与 6 週 1222.39／40: 投与 6 週	1222.11／12: 投与 12 週（サブセット）
FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量 [1]	1222.24／25: 投与 6 週 1222.39／40: 投与 6 週	—
FEV_1 ピーク $_{0\text{-}3h}$ 変化量 [1]	—	1222.11／12: Day 1, 投与 2 週, 6 週, 12 週, 24 週, 48 週 1222.13／14: Day 1, 投与 2 週, 6 週, 12 週, 24 週, 48 週 1222.24／25: Day 1, 投与 6 週 1222.39／40: Day 1, 投与 6 週
FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ 変化量 [1]	—	1222.24／25: 投与 6 週 1222.39／40: 投与 6 週

1　変化量＝投与前（ベースライン）からの変化
2　投与 1 時間前及び投与 10 分前の測定値の平均
3　投与 10 分前
4　投与 23 時間後及び投与 23 時間 50 分後の測定値の平均

FEV_1 AUC は，FEV_1 曲線下面積を表し，例えば FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ は，台形公式を用いて投与 0 時間から 3 時間後までの FEV_1－時間曲線下面積を時間（3 時間）で除した値と定義した。

トラフ FEV_1 は，投与間隔（投与 24 時間後）終了時の FEV_1 値と定義した。また，各 FEV_1（$AUC_{0\text{-}3h}$，トラフ）変化量は，各 FEV_1 のベースラインからの変化量と定義した。

48 週間投与試験（試験 1222.11，試験 1222.12，試験 1222.13，試験 1222.14）治験薬吸入 1 時間前及び 10 分前の FEV_1 が得られた場合，トラフ FEV_1 はこの吸入前の 2 つの測定値の平均とした。来院時に吸入 1 時間前の測定を行わなかった場合，トラフ FEV_1 は治験薬吸入 10 分前の値とした。治験薬吸入 1 時間前の FEV_1 は，各試験の投与 1 日，6 週，12 週後の来院時のみで測定した。

6 週間投与の 24 時間 PFT 試験（試験 1222.24，試験 1222.25，試験 1222.39，試験 1222.40）トラフ FEV_1 は，肺機能測定前日投与の 23 時間後及び 23 時間 50 分後の測定値の平均とした。

また，FVC は，肺機能検査（PFT）の一環として，FEV_1 と同時に測定した。

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

1.3.1.2 最大呼気速度（PEFR）

48 週間投与 4 試験では，朝及び夜の PEFR を 1 日 1 回測定した。朝の PEFR 値は，起床直後，粘液除去後及び治験薬／救援治療薬投与前に 3 回測定した。3 つの測定値の中で最良の値を記録した。

試験 1222.11 及び試験 1222.12 では，就寝前に測定した PEFR を夜の PEFR とした。試験 1222.13 及び試験 1222.14 では，当該項目は夜の治験薬投与前に測定した PEFR とした。

1.3.1.3 機能的残気量（FRC）及び最大吸気量（IC）

機能的残気量（FRC）及び最大吸気量（IC）は，努力肺機能測定前の体プレチスモグラフィー実施時に測定した。Coates ら［CTD 5.4-66_R98-1487］が報告している方法及び較正を行った後，定容変圧式の体プレチスモグラフィーを使用した。3 回測定し，3 回の平均 FRC 値及び最大 IC 値を記録した。図 1.3.1.3: 1 に示したとおり，体プレチスモグラフィーは以下の手順に従った。

- 安静時 1 回換気量の呼吸（安定した終末呼気肺気量［EELV］の確保）を行う。
- EELV 時に，両手を頬に当てて浅速呼吸をさせながらシャッターを閉じる（close shutter）。
- シャッターを開き（open shutter），安静時 1 回換気量の呼吸に戻す（シャッターを閉じる前と同じ姿勢で安定した EELV を確保）。
- 深吸気法により総肺気量（TLC）を測定する。

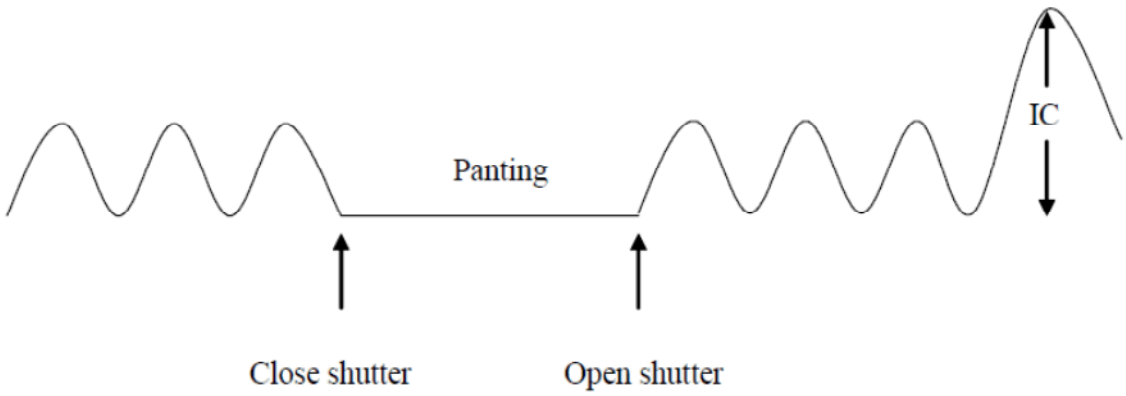


図 1.3.1.3: 1 体プレチスモグラフィー法の例

1.3.2 症状及び健康関連 QOL（HRQoL）についての評価

1.3.2.1 呼吸困難の程度（Mahler の TDI）

Mahler TDI［CTD 5.4-6_R96-2117］の総スコアは，試験 1222.13 及び試験 1222.14 の併合データでの第 3 の主要評価項目として検討した。Mahler TDI は，ベースラインからの呼吸困難の程度の変化を評価する指標である。ベースラインでは BDI を，投与後の来院時（投与 6，12，18，24，32，40 及び 48 週）で Mahler TDI を実施した。質問票の配布は，適切な訓練を受け認定されたス

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

タッフが行った。その際，TDI を評価する者は肺機能検査及び試験関連のほかの評価に関与しないこととした。治験責任医師は，ベースライン時に実施した評価を続く患者の来院時に確認し，ベースライン時からの呼吸困難の状態変化をスコアで記録した。

1.3.2.2 健康関連 QOL（SGRQ）

試験 1222.13 及び試験 1222.14 では，重要な副次評価項目として試験 1222.13 及び試験 1222.14 の併合データに基づく SGRQ［CTD 5.4-5_R96-0686］総スコアを評価した。SGRQ は，ベースライン（ランダム化来院時；治験薬初回投与前），投与 12，24 及び 48 週の各時点で実施した。SQRQ は，Mahler TDI の実施後でかつ肺機能検査を実施する前に患者自身が記入を行った。

1.3.2.3 要時の救援治療薬の使用

オロダテロール臨床計画のすべての試験で，患者又は治験責任医師が必要と判断すれば，試験中の救援治療薬の投与を認めた。BI より，救援治療薬として非盲検でサルブタモール MDI（1 回吸入 100 μg）が提供された。

48 週間第 III 相試験（試験 1222.11，試験 1222.12，試験 1222.13 及び試験 1222.14）では，救援治療薬の使用について，有効性の副次評価項目として評価した。これらの試験では，患者は電子日記に救援治療薬の 1 日の吸入回数を記録した。患者は，日中及び夜間の救援治療薬使用についても記録した。

1.3.3 運動耐容能の評価

同一デザイン試験（試験 1222.37 及び試験 1222.38）では，運動負荷試験を実施した。試験前に，自転車エルゴメーター漸増負荷運動で，患者の最大運動能力（Wcap）を測定した。スクリーニング来院時及び各 6 週間の投与期終了時（3 期クロスオーバーデザイン）に，症候限界（75% Wcap）に至るまで自転車エルゴメーターで一定運動負荷を行い，運動耐容能パラメータを測定した。

自転車エルゴメーターによる漸増負荷運動，一定運動負荷試験の方法，IC の測定方法及び呼吸困難感の強度測定に関する詳細は，試験 1222.37［CTD 5.3.5.4-5_試験 1222.37］及び試験 1222.38［CTD 5.3.5.4-6_試験 1222.38］の各治験実施計画書（Appendix 16.1.1）を参照。

1.3.3.1 一定運動負荷中の運動耐久時間

試験 1222.37 及び試験 1222.38 の主要評価項目は，投与 6 週での自転車エルゴメーターによる一定運動負荷中の症候限界（75% Wcap）までの耐久時間とした。

1.3.3.2 一定運動負荷中の最大吸気量

試験 1222.37 及び試験 1222.38 の重要な副次評価項目は，投与 6 週での自転車エルゴメーターによる一定運動負荷中の症候限界（75% Wcap）時の isotime の IC とした。

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

運動前の安静時最大吸気量（IC）：各来院時に，まず患者に IC の測定法について詳細に説明し，再現性が取れるまで安静時で IC 測定を練習した。IC 測定前に数回呼吸後，測定直前に声掛け（次の通常呼出後に最大に吸気するよう）を行った。再現可能な IC 値を少なくとも 3 回測定し，最良な 2 回の平均値を安静時 IC として記録した。

運動時 IC：運動開始 2 分後から，2 分間隔で安静時と同一の方法で IC 値を測定した。許容可能と判断される IC 値が得られなかった場合，測定をやり直さず，解析から除外した。

運動終了時 IC：運動終了後 15 秒以内に測定し，「運動終了時」の IC 値とした。しかしながら，運動終了直後の IC 値で最大吸気を確保するには回復時間が不十分で運動終了直前 30 秒以内に測定値がある場合，運動中の最終測定 IC 値を「運動終了時」の測定値とみなした。

isotime の IC：患者ごとに，一定運動負荷試験での運動耐容時間の最短時間を isotime と定義した（図 1.3.3.2: 1）。isotime により，患者ごとの同じ時間での運動時の，IC 値を投与の違いで比較することが可能となった。最短時間の運動試験では，isotime での IC 値は運動終了時の IC 値となる。運動中では 2 分間隔で IC を測定したため，運動試験が長時間になった場合，特定した isotime での IC 値が入手できないことが多かった。このような場合，isotime での IC は，isotime の前後に測定した IC 値及び時間を用いて，線形補完により算出した。

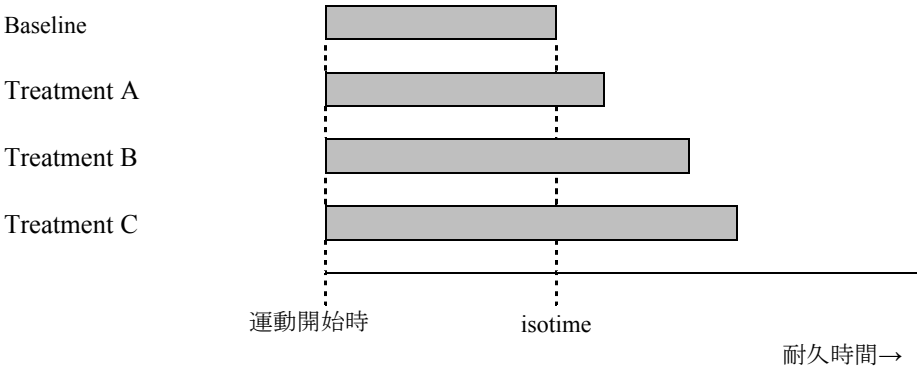


図 1.3.3.2: 1　　個々の患者での isotime 確認図

1.3.3.3　　運動時の呼吸困難感の強度

試験 1222.37 及び試験 1222.38 では，投与 6 週での，自転車エルゴメーターによる一定運動負荷（症候限界 75% Wcap）時の isotime の呼吸困難感の強度を重要な副次評価項目とした。

患者は，運動前（ペダリング開始前），運動中 2 分ごと及び運動終了時に，Borg の Category-Ratio 10 Scale（表 1.3.3.3: 1）を用いて呼吸困難感の強度を評価した。患者には，呼吸時の不快感を「呼吸困難感」と説明した。

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

表 1.3.3.3: 1 Borg の Category-Ratio 10 Scale

10	最大
9	かなり（ほぼ最大）
8	
7	非常に重度
6	
5	重度
4	やや重度
3	中等度
2	軽度
1	非常に軽度
0.5	かなり軽度（やっと気付く程度）
0	全くなし

isotime の呼吸困難感の強度： isotime は，患者ごとに，一定運動負荷試験での運動耐容時間の最短時間と定義した（図 1.3.3.2: 1）。isotime により，患者ごとの同じ時間での運動時の IC 値を，投与の違いで比較することが可能となった。最短時間の運動試験では，isotime での呼吸困難感の強度は運動終了時の値となる。呼吸困難感の強度は運動中 2 分間隔で評価したため，運動試験が長時間になった場合，特定した isotime での評価ができないことが多かった。このような場合，isotime での呼吸困難感の強度は，isotime の前後に測定した値及び時間を用いて，線形補完により算出した。

1.3.4 COPD の増悪

オロダテロールの第 III 相臨床試験には, COPD の増悪を検証するデザインはなく, 試験 1222.11, 試験 1222.12，試験 1222.13 及び試験 1222.14 では，有害事象報告プロセスの一環として，COPD の増悪をモニタリングした。これらの治験実施計画書では，[redacted]に基づき，COPD の増悪の評価に関連した評価項目を有効性の副次評価項目として設定した。

COPD の増悪は，COPD に関連する以下に示した呼吸器症状（悪化又は新たに発現）が 2 つ以上みられる状態が 3 日間以上持続し，かつ，治療の変更を要する場合と定義した。

- 息切れ（Shortness of breath）
- 喀痰量の増加（Sputum production [volume]）
- 喀痰の膿性度の増加（Occurrence of purulent sputum）
- 咳嗽（Cough）
- 喘鳴（Wheezing）
- 胸部絞扼感（Chest tightness）

「治療変更を要する」とは，抗生剤あるいは全身系ステロイド薬の処方を伴うか，又は呼吸器系の処方薬（テオフィリンを含む気管支拡張薬）の変更を意味した。

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

1.4 統計解析手法

1.4.1 統計デザイン／モデル

第 III 相試験での主要な統計モデルは，尤度に基づく混合効果反復測定モデル（MMRM）を使用した。

並行群間比較試験（試験 1222.11，試験 1222.12）では，投与群，チオトロピウム使用の有無，来院日，来院日と投与群の交互作用，投与群とチオトロピウム使用の有無の交互作用，チオトロピウム使用の有無と来院日の交互作用，投与群とチオトロピウム使用の有無と来院日の交互作用を固定カテゴリー効果，並びにベースライン，来院日とベースラインの交互作用を固定連続共変量として含めた。反復測定が可能なすべての評価項目にこのモデルを使用した。また，並行群間比較試験（試験 1222.13 及び試験 1222.14）では，投与群，チオトロピウム使用の有無，来院日，来院日と投与群の交互作用を固定カテゴリー効果，並びにベースライン，来院日とベースラインの交互作用を固定連続共変量として含めた。

クロスオーバー試験（試験 1222.39，試験 1222.40，試験 1222.37 及び試験 1222.38）では，モデルに固定効果として投与群, 投与期を固定カテゴリー効果, 固定連続共変量としてベースライン，変量効果として患者を含めた。試験 1222.24 及び試験 1222.25 では，モデルに投与群，実施医療機関，投与期を固定効果，治験実施医療機関内の患者を変量効果として含めた。

並行群間比較試験では，チオトロピウムの併用による治療効果へのバイアスを防ぐため，スクリーニング時のチオトロピウム併用の有無に基づき患者の層別ランダム化を行ったため，チオトロピウム使用の有無をモデルに含めた。

運動試験データでは，潜在的に歪みがみられるため，耐久時間の自然対数について解析した。

1.4.2 仮説検証

帰無仮説では，各評価項目についてオロダテロールとプラセボが同等であるとし，対立仮説ではオロダテロールが優位であることとした。

第一種の過誤は，階層的検証手順により制御した。同一デザインの 2 つの試験を一組とした 48 週間投与試験の各試験において，肺機能に関する第 1 の主要評価項目（FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$）について，オロダテロールの用量ごと（最初にオロダテロール 10 µg，次にオロダテロール 5 µg）に検証を行った。次に第 2 の主要評価項目（トラフ FEV_1）について同様に上記の用量順で検証を進めた。試験 1222.13 及び試験 1222.14 では，FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 の仮説検証後，両試験の併合データについて第 3 の主要評価項目として TDI 総スコアの検定を用量ごとに行った（最初にオロダテロール 10 µg, 次にオロダテロール 5 µg）。さらに, すべての主要評価項目が適合していた場合，併合データについて検定すべき重要な副次評価項目として SGRQ 総スコアを規定した。本評価項目も，オロダテロール 10 µg，次にオロダテロール 5 µg の順で検証を行った。

24 時間クロスオーバー試験では，主要評価項目の検証順序は FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$，FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ とした。

上記すべての検証試験で，主要評価項目が検証された場合にのみ，重要な副次評価項目の検証を行った。運動耐容能クロスオーバー試験では，主要評価項目は 1 項目，重要な副次評価項目が

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

2 項目であったため, オロダテロールの 2 つの用量でこの主要評価項目が検証された場合にのみ, 重要な副次評価項目である isotime の IC 及び isotime の呼吸困難感の強度について, 評価項目内（最初に IC）でオロダテロールの用量の高い順に検証した。

1.4.3 計画された解析

1.4.3.1 主要解析

主要解析は，最大の解析対象集団（FAS）で行った。FAS では，ランダム化され，治験薬の投与を少なくとも 1 回受け，かつ主要評価項目のベースライン及び投与後の 1 つ以上のデータ（主要評価時点までに，例えば試験 1222.11 及び試験 1222.12 では試験 85 日目）を有するすべての患者を対象とした。主要な解析の統計モデルについては 1.4.1 項を参照。

また，重大な治験実施計画書違反について盲検下でレビュー後，有効性に関して重大な治験実施計画書違反のない患者集団（PPS）を設定した。PPS が FAS の患者数の 90%未満であった場合，PPS についても主要評価項目と同様の解析を補助的に行うこととした。

1.4.3.2 副次解析

試験 1222.11／12 での 12 時間肺機能に関する解析を除くすべての副次有効性評価項目も，FAS を対象として解析した。これらの解析については，ベースライン及び試験 85 日目（投与 12 週）の投与後 3 時間以降の肺機能測定データを有する患者を FAS のサブセットとした。以下を除く副次評価項目は，主要評価項目と同一の方法で解析した。

- COPD 増悪の発現までの時間については, Cox 回帰モデルを用いてパラメータの推定値及び信頼区間を求め，ログランク検定を用いて p 値を算出した。いずれの場合も，チオトロピウム併用の有無で層別し，投与群を固定効果とした。
- イベントの回数については，投与群及びチオトロピウム併用の有無を固定効果，及び投与群の曝露量の対数をオフセットとした負の二項分布回帰モデルを用いた。
- TDI 及び SGRQ のレスポンダーの割合については，投与群及び投与群とチオトロピウム併用の有無の交互作用を含めたロジスティック回帰モデルを用いた。

1.4.3.3 部分集団の検討

主要評価項目について同一デザインで実施した 2 つの試験の 2 セットの 48 週間並行群間比較試験（試験 1222.11／12 の併合及び試験 1222.13／14 の併合）データを対象に，以下の部分集団における解析を行った。

- ベースライン時の COPD の重症度（GOLD Stage），FEV_1 の可逆性（ベースライン値に対して 12%超増加，ベースライン値に対して 12%超増加かつ 0.200 L 超増加），気管支拡張薬投与前のベースライン時の%FEV_1（35%未満，35%～50%未満，50%以上），性別，年齢（≤65 歳，>65 歳），人種（白人，アジア人[1]），地域[2]，ベースラインのキサンチン使用[3]，ベースラ

1 患者数が不十分であったため，その他の人種カテゴリー（アメリカインディアン／アラスカ原住民，黒人／アフリカ系アメリカ人，ハワイ原住民／太平洋諸島人）は，この部分集団解析に含めなかった。

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

インの吸入ステロイド使用，ベースラインの Short-acting anti-muscarinic antagonist（以下，SAMA）使用，ベースラインの Long-acting anti- muscarinic antagonist （以下，LAMA）使用，治験参加前 3 カ月以内の Long-acting β_2-adrenoceptor agonist（以下，LABA）使用，ベースラインの喫煙状況（現喫煙者，元喫煙者），ベースラインの β 遮断薬使用，ベースラインのチオトロピウム併用の有無及び β_2 作動薬受容体ハプロタイプ。

1.4.3.4 中間解析

これらの試験では，中間解析は実施しなかった。

1.4.4 欠測値の取扱い

概して，規定来院時の欠測データは，当該来院時の患者について利用可能なデータで補完した。例外は SGRQ 及び TDI であり，個々の質問への回答は，同一質問票のその他のデータでは補完しなかった。SGRQ の補完は，SGRQ マニュアルの記載内容に従った。

原疾患の悪化で早期中止したため来院しなかった場合は，欠測データが生じるまでの最も好ましくない値で補完した。その他の来院時点での欠測値は，並行群間比較試験では，MMRM などの統計モデルにより欠測処理を行った。クロスオーバー試験では，来院時点での欠測値は，当該患者来院時の利用可能なデータを用いて補完し，来院しなかった場合は，上記と同様に統計モデルにより欠測処理を行った。

1.5 患者集団の特性

本項には，第 III 相臨床試験プログラムの対象集団について記述する。対象は 40 歳以上の男女で，COPD と診断され，気管支拡張薬投与後 FEV_1 が予測正常値（ECSC）［CTD 5.4-4_R94-1408］に対する割合が 80%未満であり，かつ気管支拡張薬投与後 FEV_1/FVC が 70%未満の症状が安定している患者とした。患者は 10 pack-years を超える喫煙歴（本数／日を 20 本／箱で除し，喫煙年数を乗じた数と定義。喫煙経験のない患者は参加不適格）を有する現喫煙者又は元喫煙者とした。試験 1222.37 及び試験 1222.38 については，症候限界まで自転車エルゴメーター負荷試験を複数回行う必要があるため，年齢の上限を 75 歳とした。

第 III 相試験実施時に制限された薬剤又は規定の範囲内でのみ許可された薬剤を，表 1.5: 1 に示す。チオトロピウム併用に対する制限は，表 1.5: 2 に示す。

---

2 試験 1222.11 及び試験 1222.12 では，地域は米国，アジア，その他（オーストラリア，ドイツ，ニュージーランド），試験 1222.13 及び試験 1222.14 では欧州，アジア，その他（アルゼンチン，ブラジル，カナダ，南アフリカ）であった。

3 ベースライン時に使用されていた場合，キサンチン，吸入ステロイド，SAMA 及び LAMA は，治験薬投与期間中の併用薬として使用を継続した。

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

表 1.5: 1 第 III 相試験において併用が制限又は規定の範囲内でのみ許可された肺機能改善薬

併用薬	試験中の使用
吸入ステロイド	可（試験登録前に 6 週間の安定）
経口ステロイド	可[1]（試験登録前に 6 週間の安定）
吸入短時間作用性 β_2 刺激薬（SABA）	試験中に救援治療薬としてすべての患者に提供（PFT の前に 8 時間の休薬）
吸入長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）	治験薬以外は不可[2]（試験によってはスクリーニング来院又はランダム化来院の前に 48 時間の休薬）
経口 β 刺激薬	不可
β 遮断薬	可（試験登録前に 6 週間の安定）
短時間作用性抗コリン薬	可[3]（PFT の前に 8 時間の休薬）
その他の治験薬	不可
クロモリンナトリウム／ネドクロミルナトリウム	喘息以外の疾患に処方される場合は可
抗ヒスタミン薬，抗ロイコトリエン薬	喘息以外の疾患に処方される場合は可
短時間作用性メチルキサンチン（テオフィリン）	可（PFT の前に 24 時間の休薬）
長時間作用性メチルキサンチン（テオフィリン）	可（PFT の前に 48 時間の休薬）
粘液溶解薬	可（試験登録前に 6 週間の安定）

1 1 日あたり≤10 mg のプレドニゾン投与，又は≤20 mg のプレドニゾンの隔日投与（又は当量）
2 サルメテロール又はホルモテロールなどの LABA を使用している患者は，試験期間中，気管支拡張薬による維持療法として短時間作用性抗コリン薬へ切り替えることを許可した（試験 1222.39／40 を除く）。
3 試験 1222.39／40 では，実薬対照としてチオトロピウム（抗コリン薬）を含めているため，不可とした。

表 1.5: 2 長時間作用性抗コリン薬（チオトロピウム）に対する制限

試験	試験中の使用
1222.11／12:	可[1]（PFT の前に 24 時間以上の休薬）［患者の 30%まで］
1222.13／14:	可[2]（PFT の前に 24 時間以上の休薬）［患者の 30%まで］
1222.24／25:	可（PFT の前に 48 時間の休薬，ベースラインの前に 3 週間の休薬）
1222.39／40:	不可（スクリーニングの前に 48 時間の休薬，ランダム化の前に 3 週間の休薬）
1222.37／38:	不可（スクリーニングの前に 1 週間の休薬，ランダム化の前に 3 週間の休薬）

1 試験前に長時間作用性抗コリン薬を投与されておらず，その後，12 週間の治験薬投与前に長期維持療法として長時間作用性抗コリン薬の新たな処方が必要な患者については，試験を中止した。試験前に長時間作用性抗コリン薬を投与されておらず，その後，12 週間の治験薬投与後に長期維持療法として長時間作用性抗コリン薬の新たな処方が必要な患者については，本試験の継続を許可した。
2 試験前に長時間作用性抗コリン薬を投与されておらず，その後，24 週間の治験薬投与前に長期維持療法として長時間作用性抗コリン薬の新たな処方が必要な患者については，試験を中止した。試験前に長時間作用性抗コリン薬を投与されておらず，その後，24 週間の治験薬投与後に長期維持療法として長時間作用性抗コリン薬の新たな処方が必要な患者については，本試験の継続を許可した。

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

個々の試験結果の要約

2.1 有効性の主たる試験の要約表

評価資料とした第 III 相試験 4 試験（試験 1222.11～試験 1222.14）及び参考資料とした第 III 相試験 6 試験（試験 1222.24，試験 1222.25，試験 1222.37～試験 1222.40）の主たる評価項目の結果に関する要約を表 2.1: 1～表 2.1: 7 に示す。

また，第 II 相ブリッジング試験（国内外で実施した各 1 試験）の主たる評価項目の結果の要約を表 2.1: 8 及び表 2.1: 9 に示す。

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

表 2.1: 1　有効性の要約：48 週間投与試験（オロダテロール 5 μg，FAS）

試験	プラセボとの差：調整平均値（95% CI）							
	FEV_1 AUC_{0-3h} 変化量（L）		**トラフ FEV_1 変化量（L）**		**TDI 総スコア [1,2]**		**SGRQ 総スコア [1]**	
	投与 12 週	投与 24 週	投与 12 週	投与 24 週	投与 12 週	投与 24 週	投与 12 週	投与 24 週
1222.11	**0.164 (0.120〜0.209)**	0.176 (0.131〜0.221)	**0.084 (0.040〜0.129)**	0.086 (0.041〜0.131)	—	—	—	—
1222.12	**0.134 (0.090〜0.177)**	0.152 (0.108〜0.196)	**0.033[5] (−0.013〜0.080)**	0.048 (0.001〜0.095)				
1222.11／12 (1222.9992)	0.149 (0.118〜0.180)	0.165 (0.133〜0.196)	0.059 (0.027〜0.091)	0.068 (0.036〜0.101)	—	—	—	—
1222.13	0.178 (0.137〜0.219)	**0.151 (0.110〜0.193)**	0.083 (0.043〜0.123)	**0.078[3] (0.037〜0.118)**	0.381 (-0.285〜1.047)	0.188 (-0.485〜0.860)	-2.785 (-5.507〜-0.063)	-2.442 (-5.190〜0.307)
1222.14	0.145 (0.108〜0.182)	**0.129 (0.091〜0.167)**	0.059[4] (0.022〜0.095)	**0.053[4] (0.015〜0.090)**	0.662 (0.057〜1.267)	0.402 (-0.213〜1.018)	-2.625 (-5.241〜-0.010)	-3.150 (-5.796〜-0.503)
1222.13／14 (1222.9993)	0.161 (0.134〜0.189)	0.140 (0.112〜0.168)	0.071 (0.044〜0.098)	0.065 (0.037〜0.092)	0.530 (0.082〜0.978)	**0.318[6]** (-0.137〜0.773**)**	-2.719 (-4.604〜-0.833)	-2.846 (-4.751〜-0.940)

注：主要評価項目の結果は太字で示す。

1　TDI，SGRQ については併合データに基づく。

2　試験 1222.13 では，投与 6 週以降はプラセボ群で TDI の変化量が予想外に大きかったため，試験 1222.13 と試験 1222.14 の結果が一致しなかった。

主要評価項目（太字）の p 値は p<0.0001。ただし，[3]p<0.001，[4]p<0.01，[5]p=0.1624，[6]p=0.1704 を除く（TDI 総スコア及び SGRQ 総スコアは，併合データのみでの検証）。

引用元：［CTD 5.3.5.1-5_試験 1222.11_Section 16.1.9.2_Table 6.1.1.2.16，Table 6.1.1.3.14］，［CTD 5.3.5.1-6_試験 1222.12_Section 16.1.9.2_Table 6.1.1.2.16，Table 6.1.1.3.14］，［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13_Table 15.2.1.1.2: 1，Table 15.2.1.1.3: 1，Table 15.2.3.3: 1，Table 15.2.3.2: 1］，［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14_Table 15.2.1.1.2: 1，Table 15.2.1.1.3: 1，Table 15.2.3.3: 1，Table 15.2.3.2: 1］，［CTD 5.3.5.3-1_試験 1222.9992_Section 16.1.9.2_Table 6.1.1.2.16，Table 6.1.1.3.14］，［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993_Table 15.2.1.1.2: 1，Table 15.2.1.1.3: 1，Table 15.2.3.2: 1，Table 15.2.3.3: 1］

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

表 2.1: 2　　有効性の要約：48 週間投与試験（オロダテロール 10 µg，FAS）

試験	プラセボとの差：調整平均値（95% CI）							
	FEV_1 $AUC_{0\text{-}3\ h}$ 変化量（L）		**トラフ FEV_1 変化量（L）**		**TDI 総スコア [1,2]**		**SGRQ 総スコア [1]**	
	投与 12 週	投与 24 週	投与 12 週	投与 24 週	投与 12 週	投与 24 週	投与 12 週	投与 24 週
1222.11	**0.155 (0.111〜0.199)**	0.146 (0.102〜0.191)	**0.080 (0.037〜0.124)**	0.080 (0.036〜0.124)	—	—	—	—
1222.12	**0.130 (0.087〜0.172)**	0.119 (0.076〜0.162)	**0.045 [4] (−0.001〜0.090)**	0.040 (−0.006〜0.087)				
1222.11／12 (1222.9992)	0.141 (0.110〜0.171)	0.132 (0.102〜0.163)	0.061 (0.030〜0.092)	0.060 (0.028〜0.092)	—	—	—	—
1222.13	0.170 (0.129〜0.211)	**0.165 (0.124〜0.206)**	0.075[3] (0.035〜0.114)	**0.085 (0.044〜0.125)**	0.543 (-0.125〜1.211)	0.022 (-0.656〜0.699)	-5.144 (-7.864〜-2.425)	-3.394 (-6.141〜-0.648)
1222.14	0.175 (0.138〜0.212)	**0.154 (0.116〜0.191)**	0.093 (0.057〜0.130)	**0.069[3] (0.032〜0.106)**	0.667 (0.060〜1.274)	0.419 (-0.196〜1.035)	-2.489 (-5.119〜0.141)	-3.524 (-6.180〜-0.867)
1222.13／14 (1222.9993)	0.173 (0.145〜0.200)	0.159 (0.131〜0.187)	0.084 (0.057〜0.111)	0.076 (0.049〜0.104)	0.610 (0.160〜1.059)	**0.236[5] (-0.221〜0.692)**	-3.750 (-5.640〜-1.861)	-3.434 (-5.343〜-1.525)

注：主要評価項目の結果は太字で示す。

1　TDI，SGRQ についてはは併合データに基づく

2　試験 1222.13 では，投与 6 週以降はプラセボ群で TDI の変化量が予想外に大きかったため，試験 1222.13 と試験 1222.14 の結果は一致しなかった。

主要評価項目（太字）の p 値は p<0.0001。ただし，[3]p<0.001，[4]p=0.0563，[5]p=0.3115 を除く（TDI 総スコア及び SGRQ 総スコアは，併合データのみでの検証）。

引用元：［CTD 5.3.5.1-5_試験 1222.11_Section 16.1.9.2_Table 6.1.1.2.16，Table 6.1.1.3.14］，［CTD 5.3.5.1-6_試験 1222.12_Section 16.1.9.2_Table 6.1.1.2.16，Table 6.1.1.3.14］，［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13_Table 15.2.1.1.2: 1，Table 15.2.1.1.3: 1，Table 15.2.3.3: 1，Table 15.2.3.2: 1］，［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14_Table 15.2.1.1.2: 1，Table 15.2.1.1.3: 1，Table 15.2.3.3: 1，Table 15.2.3.2: 1］，［CTD 5.3.5.3-1_試験 1222.9992__Section 16.1.9.2_Table 6.1.1.2.16，Table 6.1.1.3.14］，［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993_Table 15.2.1.1.2: 1，Table 15.2.1.1.3: 1，Table 15.2.3.2: 1，Table 15.2.3.3: 1］

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

表 2.1: 3　　有効性の要約：48 週間投与試験（ホルモテロール 12 µg，FAS）

試験	プラセボとの差：調整平均値（95% CI）							
	FEV_1 AUC_{0-3h} 変化量（L）		**トラフ FEV_1 変化量（L）**		**TDI 総スコア [1,2]**		**SGRQ 総スコア [1]**	
	投与 12 週	投与 24 週	投与 12 週	投与 24 週	投与 12 週	投与 24 週	投与 12 週	投与 24 週
1222.13	0.185 (0.144～0.226)	**0.177** **(0.136～0.218)**	0.059[4] (0.019～0.100)	**0.054[4]** **(0.014～0.095)**	0.394 (-0.278～1.066)	-0.228 (0.908～0.451)	-1.754 (-4.474～0.966)	-0.952 (-3.691～1.787)
1222.14	0.170 (0.133～0.208)	**0.150** **(0.112～0.188)**	0.065[3] (0.028～0.101)	**0.042[5]** **(0.005～0.080)**	0.419 (-0.191～1.029)	0.602 (-0.019～1.222)	-3.158 (-5.806～-0.511)	-1.416 (-4.093～1.261)
1222.13／14 (1222.9993)	0.177 (0.149～0.205)	0.163 (0.135～0.191)	0.063 (0.035～0.0901)	0.048 (0.021～0.076)	0.406 (-0.047～0.858)	**0.209[6]** **(-0.250～0.668)**	-2.493 (-4.389～-0.597)	-1.248 (-3.161～0.665)

注：主要評価項目の結果は太字で示す。

1　TDI，SGRQ についてはは併合データに基づく。

2　試験 1222.13 では，投与 6 週以降はプラセボ群で TDI の変化量が予想外に大きかったため，試験 1222.13 と試験 1222.14 の結果は一致しなかった。

主要評価項目（太字）の p 値は $p<0.0001$。ただし，[3]$p<0.001$，[4]$p<0.01$，[5]$p<0.05$，[6]$p=0.3718$ を除く（TDI 総スコア及び SGRQ 総スコアは，併合データのみでの検証）。

引用元：［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13_Table 15.2.1.1.2: 1，15.2.1.1.3: 1，15.2.3.3: 1，15.2.3.2: 1］，［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14_Table 15.2.1.1.2: 1，15.2.1.1.3: 1，15.2.3.3: 1，15.2.3.2: 1］，［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993_Table 15.2.1.1.2: 1，Table 15.2.1.1.3: 1，Table 15.2.3.2: 1，Table 15.2.3.3: 1］

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

表 2.1: 4 有効性の要約：6 週間投与 24 時間 PFT 試験（オロダテロール 5 µg，FAS）

	投与 6 週のプラセボとの差：調整平均値（95% CI）		
試験	**FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量（L）**	**FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量（L）**	FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ 変化量（L）
1222.24	**0.148 (0.113～0.183)**	**0.109 (0.073～0.146)**	0.128 (0.094～0.163)
1222.25	**0.172 (0.139～0.205)**	**0.118 (0.082～0.154)**	0.145 (0.114～0.176)
1222.39	**0.185 (0.145～0.224)**	**0.131 (0.090～0.173)**	0.158 (0.121～0.196)
1222.40	**0.197 (0.163～0.231)**	**0.153 (0.117～0.188)**	0.175 (0.141～0.208)

注：主要評価項目の結果は太字で示す。
主要評価項目（太字）の p 値については p<0.0001
引用元：［CTD 5.3.5.4-1_試験 1222.24_Table 15.2.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.4-2_試験 1222.25_Table 15.2.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.4-7_試験 1222.39_Table 15.2.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.4-8_試験 1222.40_Table 15.2.1.1: 1］

表 2.1: 5 有効性の要約：6 週間投与 24 時間 PFT 試験（オロダテロール 10 µg，FAS）

	投与 6 週のプラセボとの差：調整平均値（95% CI）		
試験	**FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量（L）**	**FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量（L）**	FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ 変化量（L）
1222.24	**0.148 (0.113～0.183)**	**0.127 (0.091～0.164)**	0.137 (0.103～0.172)
1222.25	**0.174 (0.140～0.208)**	**0.120 (0.084～0.157)**	0.147 (0.116～0.179)
1222.39	**0.207 (0.167～0.246)**	**0.178 (0.136～0.219)**	0.192 (0.155～0.230)
1222.40	**0.221 (0.186～0.255)**	**0.170 (0.134～0.205)**	0.191 (0.157～0.225)

注：主要評価項目の結果は太字で示す。
主要評価項目（太字）の p 値については p<0.0001
引用元：［CTD 5.3.5.4-1_試験 1222.24_Table 15.2.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.4-2_試験 1222.25_Table 15.2.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.4-7_試験 1222.39_Table 15.2.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.4-8_試験 1222.40_Table 15.2.1.1: 1］

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

表 2.1: 6 有効性の要約：6 週間投与 24 時間 PFT 試験（ホルモテロール 12 µg，チオトロピウム HH 18 µg，FAS）

投与群	試験	投与 6 週のプラセボとの差：調整平均値（95% CI）		
		FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量（L）	**FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量（L）**	FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ 変化量（L）
Form 12 µg（b.i.d.）	1222.24	**0.141 (0.106～0.177)**	**0.172 (0.135～0.209)**	0.156 (0.122～0.191)
	1222.25	**0.158 (0.124～0.191)**	**0.155 (0.119～0.191)**	0.156 (0.125～0.187)
Tio HH 18 µg（q.d.）	1222.39	**0.173 (0.133～0.212)**	**0.123 (0.081～0.164)**	0.148 (0.110～0.185)
	1222.40	**0.221 (0.187～0.255)**	**0.164 (0.128～0.199)**	0.192 (0.159～0.226)

注：主要評価項目の結果は太字で示す。
主要評価項目（太字）の p 値については p<0.0001
引用元：［CTD 5.3.5.4-1_試験 1222.24_Table 15.2.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.4-2_試験 1222.25_Table 15.2.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.4-7_試験 1222.39_Table 15.2.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.4-8_試験 1222.40_Table 15.2.1.1: 1］

表 2.1: 7 有効性の要約：6 週間投与運動耐容能試験（FAS）

投与群	試験	投与 6 週でのプラセボとの差：調整平均値（95% CI）		
		運動耐久時間「プラセボに対する比」	isotime での IC（L）	isotime での呼吸困難感（Borg Scale）
Olo 5 µg	1222.37	**1.140 [1] (1.065～1.221)**	0.182 (0.112～0.252)	-0.766[1] (-1.205～-0.326)
	1222.38	**1.118 [2] (1.043～1.199)**	0.084 (0.016～0.152)	-0.336 (-0.757～0.085)
Olo 10 µg	1222.37	**1.138 [1] (1.062～1.219)**	0.174 (0.104～0.245)	-0.634 (-1.077～-0.192)
	1222.38	**1.105 [2] (1.030～1.184)**	0.166 (0.098～0.234)	-0.066[4] (-0.486～0.355)

注：主要評価項目の結果は太字で示す。
主要評価項目（太字）の p 値については p<0.0001，ただし [1]p<0.001，[2]p<0.01 を除く。
引用元：［CTD 5.3.5.4-5_試験 1222.37_Table 15.2.1.1: 1，Table 15.2.2: 1，Table 15.2.3: 1］，［CTD 5.3.5.4-6_試験 1222.38_Table 15.2.1.1: 1，Table 15.2.2: 1，Table 15.2.3: 1］

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

表 2.1: 8 有効性の要約：海外 4 週間投与第 II 相試験（1222.5 試験，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_{0-3h} 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_試験 1222.5_Table 15.2.1.1.1: 1，Table 15.2.1.1.3: 1］

表 2.1: 9 有効性の要約：国内 4 週間投与第 II 相試験（1222.22 試験，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_{0-3h} 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_試験 1222.22_Table 15.2.1.1.1: 1，Table 15.2.1.1.3: 1］

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

2.2 有効性評価のための試験に関する要約

2.2.1 COPD 患者を対象とした第 III 相試験

2.2.1.1 48 週間投与，投与，プラセボ対照，並行群間試験

2.2.1.1.1 試験 1222.11（評価）

参照資料：［CTD 5.3.5.1-5_試験 1222.11］

*目的：*COPD 患者を対象に，オロダテロール 5 µg 及び 10 µg を 1 日 1 回レスピマットを用いて 48 週間投与，吸入投与した際の有効性及び安全性を評価する。

*方法：*多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較

*有効性の結果：*主要評価項目は投与 12 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であり，以下に結果を要約する。

- 投与 12 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量の調整平均値については，両オロダテロール投与群はプラセボ群と比べて統計学的に有意に大きかった（5 µg：0.164 L の差［0.167 L 対 0.002 L，$p<0.0001$］，10 µg：0.155 L の差［0.157 L 対 0.002 L，$p<0.0001$］）。
- 投与 12 週でのトラフ FEV_1 変化量の調整平均値については，両オロダテロール投与群はプラセボ群と比べて統計学的に有意に大きかった（5 µg：0.084 L の差［0.052 L 対-0.032 L，$p=0.0002$］，10 µg：0.080 L の差［0.048 L 対-0.032 L，$p=0.0003$］）。

スクリーニング時にチオトロピウムを服用していた患者は，全試験期間中，チオトロピウムの使用を継続していたため，チオトロピウム使用の有無で層別ランダム化し，チオトロピウム使用の有無を共変量として主要解析のモデルに含めた。結果は，チオトロピウムを使用しなかった患者の部分集団（患者の約 75%）を主に反映していた。チオトロピウムの使用患者でも，オロダテロール投与により主要評価項目はいずれも改善した。しかしながら，患者数が少なかったため，評価は困難であり，必ずしも統計学的に有意ではなかった。本試験及び同一デザインの試験 1222.12 の併合データに基づくチオトロピウム使用有無別の解析を以下の 2.2.1.1.3 項に示す。

48 週間投与の投与期間中，主要評価を設定した来院（投与 12 週）以外での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量及びトラフ FEV_1 変化量の結果は，投与 12 週と同様であった。

投与 1 日（投与開始日）での投与 5，15 及び 30 分後の FEV_1 で，各用量群とプラセボとの差は，オロダテロール 5 µg 群でそれぞれ 0.117，0.164 及び 0.165 L であり，オロダテロール 10 µg 群でそれぞれ 0.113，0.143 及び 0.147 L であった。

*有効性の結論：*主要評価項目である投与 12 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量及びトラフ FEV_1 変化量で，オロダテロール 5 µg 及び 10 µg の 1 日 1 回投与でプラセボ群と比べて統計学的に有意な改善が認められた。

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

2.2.1.1.2 試験 1222.12（評価）

参照資料：［CTD 5.3.5.1-6_試験 1222.12］

*目的：*試験 1222.11 と同じ。

*方法：*試験 1222.11 と同じ。

*有効性の結果：*主要評価項目は投与 12 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であり，以下に結果を要約する。

- 投与 12 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量について，両オロダテロール投与群での調整平均値はプラセボ群と比べて統計学的に有意に大きかった（5 µg：0.134 L の差［0.155 L 対 0.021 L，p<0.0001］，10 µg：0.130 L の差［0.151 L 対 0.021 L，p<0.0001］）。
- 投与 12 週でのトラフ FEV_1 変化量について，両オロダテロール投与群での調整平均値はプラセボ群と比べて数値的に大きかった（5 µg : 0.033 L の差［0.038 L 対 0.005 L，p=0.1624］，10 µg：0.045 L の差［0.049 L 対 0.005 L，p=0.0563］）。

また，スクリーニング時にチオトロピウムを服用した患者は，全試験期間中，チオトロピウムの使用を継続していたため，チオトロピウム使用の有無により層別ランダム化し，チオトロピウム使用の有無を共変量として主要解析のモデルに含めた。結果は，チオトロピウムを使用しなかった患者の部分集団（患者の約 80%）を主に反映していた。チオトロピウムを使用していた患者でも，オロダテロール投与により主要評価項目はいずれも改善した。しかし，被験者数が少なかったため，評価は困難であり，必ずしも統計学的に有意ではなかった。本試験及び同一デザインの試験 1222.11 の併合データでのチオトロピウム使用の有無での層別解析の結果は 2.2.1.1.3 項を参照。

48 週間投与にわたる各来院日に実施した肺機能検査の評価項目（FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量，トラフ FEV_1 変化量，ピーク FEV_1 変化量）の結果は，主要評価項目来院時（投与 12 週）とほぼ同じであった。

*有効性の結論：*オロダテロール 5 µg の 1 日 1 回投与及びオロダテロール 10 µg の 1 日 1 回投与により，主要評価項目である投与 12 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量は両用量群ともにプラセボ群と比べて統計学的に有意な改善を示した。一方，トラフ FEV_1 変化量は，両用量群ともにプラセボ群と比べて数値的に大きな改善を示した。

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

2.2.1.1.3 試験 1222.9992 - 試験 1222.11 及び 1222.12 の併合解析（評価）

参照資料：［CTD 5.3.5.3-1_試験 1222.9992］

*目的：*試験 1222.11 及び試験 1222.12 で規定した主な有効性及び安全性評価項目並びに薬物動態パラメータの結果の頑健性について，2 試験併合データにより確認する。

*方法：*ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較

*有効性の結果：*併合データについては，主要評価項目である投与 12 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量及びトラフ FEV_1 変化量について，両オロダテロール投与群（5 μg 及び 10 μg）をプラセボ群と比べた結果を以下に要約する。

- FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量について，投与 12 週での調整平均値は，プラセボ群と比べて両オロダテロール投与群で統計学的に有意に大きく，5 μg 群では 0.149 L の差（0.161 L 対 0.012 L，p<0.0001），10 μg 群で 0.141 L の差（0.152 L 対 0.012 L，p<0.0001）が認められた。
- トラフ FEV_1 変化量について，投与 12 週での調整平均値はプラセボ群と比べて，両オロダテロール投与群で統計学的に有意に大きく，5 μg 群で 0.059 L の差（0.045 L 対-0.014 L，p=0.0003），10 μg 群で 0.061 L の差（0.047 L 対-0.014 L，p<0.0001）が認められた。

投与 12 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量の調整平均値について，チオトロピウム不使用の患者（5 μg 群で 0.170 L の差［0.162 L 対-0.008 L，p<0.0001］，10 μg 群で 0.173 L の差［0.166 L 対-0.008 L，p<0.0001］）及びチオトロピウム使用の患者（5 μg 群で 0.129 L の差［0.160 L 対 0.031 L, p<0.0001］，10 μg 群で 0.108 L の差［0.139 L 対 0.031 L，p<0.0001］）で，両用量群ともにプラセボ群と比べて統計学的に有意に大きかった。

投与 12 週でのトラフ FEV_1 変化量の調整平均値について，チオトロピウム不使用の患者（5 μg 群で 0.076 L の差［0.048 L 対-0.028 L，p<0.0001］，10 μg 群で 0.083 L の差［0.055 L 対-0.028 L，p<0.0001］）では，両用量群ともにプラセボ群と比べて統計学的に有意に大きかったが，チオトロピウム使用の患者（5 μg 群で 0.043 L の差［0.043 L 対 0.001 L，p=0.1454］，10 μg 群で 0.039 L の差［0.039 L 対 0.001 L，p=0.1724］）では統計学的に有意ではなかった。

また，投与 12 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量の調整平均値（12 時間 PFT 集団）について，両用量群ともにプラセボ群と比べて統計学的に有意に大きかった（5 μg 群で 0.137 L の差［0.131 L 対-0.006 L，p<0.0001］，10 μg 群で 0.124 L の差［0.118 L 対-0.006 L，p<0.0001］）。

*有効性の結論：*試験 1222.11 及び試験 1222.12 の併合データで，投与 12 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量は，チオトロピウム使用の有無にかかわらず，オロダテロールの両投与群でプラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した。投与 12 週でのトラフ FEV_1 変化量はチオトロピウム不使用集団では，オロダテロールの両用量群ともにプラセボ群と比べて統計学的に有意に改善したが，チオトロピウム使用集団では，必ずしも統計学的に有意な改善ではなかった。

投与 12 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量は，チオトロピウムの使用の有無にかかわらず両オロダテロール投与群でプラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した。

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

2.2.1.2 48 週間投与，プラセボ・実薬（ホルモテロール）対照，並行群間試験

2.2.1.2.1 試験 1222.13（評価）

参照資料：［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13］

*目的：*COPD 患者を対象として，オロダテロール 5 µg 及び 10 µg を 1 日 1 回吸入用器具レスピマットにより長期投与した際の有効性及び安全性を評価することである。

*方法：*ランダム化，二重盲検，ダブルダミー，プラセボ対照，実薬対照，並行群間比較

*有効性の結果：*主要評価項目は投与 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であり，以下に結果を要約する。

- オロダテロール 5 µg 群及び 10 µg 群は，プラセボ群と比べて投与 24 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量が統計学的に有意に改善した（両オロダテロール投与群とも $p<0.0001$）。その差は，5 µg 群で 0.151 L（0.142 L 対-0.009 L），10 µg 群で 0.165 L（0.156 L 対-0.009 L）であった。ホルモテロール 12 µg 群でも，プラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した（0.177 L の差［0.168 L 対-0.009 L］，$p<0.0001$）。
- オロダテロール 5 µg 群及び 10 µg 群は，プラセボ群と比べて投与 24 週でのトラフ FEV_1 変化量が統計学的に有意に改善した（両オロダテロール投与群とも $p\leq0.0002$）。その差は，5 µg 群で 0.078 L（0.021 L 対-0.056 L），10 µg 群で 0.085 L（0.028 L 対-0.056 L）であった。プラセボ群と比べてホルモテロール 12 µg 群でも統計学的に有意に改善した（0.054 L の差［-0.002 L 対-0.056 L］，$p=0.0088$）。

スクリーニング時にチオトロピウムを服用した患者は，全試験期間中，チオトロピウムを継続使用していたため，チオトロピウム使用の有無により層別ランダム化を行い，チオトロピウム使用の有無を共変量として主要解析のモデルに含めた。結果は，チオトロピウム不使用患者の部分集団（患者の約 75%）を主に反映した。チオトロピウムを使用した患者でも，オロダテロールにより改善した。しかし，被験者数が少なかったため，必ずしも統計学的に有意ではなかった。本試験（試験 1222.13）及び同一デザインの試験 1222.14 の併合データでのチオトロピウム使用の有無での層別解析結果は 2.2.1.2.3 項を参照。

下記の副次評価項目は，プラセボ群と比べて実薬 3 投与群すべてで統計学的に有意に改善した（$p<0.0001$～$p=0.0455$）。

- FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量（すべての来院日で各実薬投与群とプラセボ群を比較）。
- トラフ FEV_1 変化量（すべての来院日で各実薬投与群とプラセボ群を比較。ただし，プラセボ群と比べて各実薬投与群で統計学的に有意な増加が認められなかった投与 40 週の時点を除く）。

なお，Mahler TDI 総スコア（主要評価項目），SGRQ 総スコア（重要な副次評価項目）については，試験 1222.13 及び同一デザインの試験 1222.14 の併合データに基づくため，結果は 2.2.1.2.3 項を参照。

*有効性の結論：*オロダテロール 5 µg 群の 1 日 1 回投与及びオロダテロール 10 µg 群の 1 日 1 回投与により，主要評価項目である投与 24 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量及びトラフ FEV_1 変化量で，オロダテロール群はプラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した。

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

2.2.1.2.2 試験 1222.14（評価）

参照資料：［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14］

*目的：*試験 1222.13 と同じ

*方法：*試験 1222.13 と同じ

有効性の結果：

- 両オロダテロール投与群で，投与 24 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量はプラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した（両オロダテロール投与群とも p<0.0001）。その差は，5 µg 群で 0.129 L（0.116 L 対-0.013 L），10 µg 群で 0.154 L（0.140 L 対-0.013 L）であった。ホルモテロール 12 µg 群でも，プラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した（0.150 L の差［0.137 L 対-0.013 L］，p<0.0001）。
- 両オロダテロール投与群で，投与 24 週でのトラフ FEV_1 変化量はプラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した（両オロダテロール投与群とも p≤0.0055）。その差は，オロダテロール 5 µg 群で 0.053 L（-0.003 L 対-0.055 L），オロダテロール 10 µg 群で 0.069 L（0.014 L 対-0.055 L）であった。ホルモテロール 12 µg 群でも，プラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した（0.042 L の差［-0.013 L 対-0.055 L］，p=0.0270）。

スクリーニング時にチオトロピウムを服用している患者は，全試験期間中，チオトロピウムを継続使用していたため，チオトロピウム使用の有無により層別ランダム化し，チオトロピウム使用の有無を共変量として主要解析のモデルに含めた。結果は，チオトロピウム不使用患者の部分集団（患者の約 75%）を主に反映するものであった。チオトロピウムを使用していた患者でも，オロダテロールにより改善した。しかし，被験者数が少なかったため，必ずしも統計学的に有意ではなかった。本試験（試験 1222.14）及び同一デザインの試験 1222.13 の併合データに基づくチオトロピウム使用の有無での層別解析の結果は 2.2.1.2.3 項を参照。

下記の副次評価項目は，プラセボ群と比べて実薬投与群（オロダテロールの両用量群及びホルモテロール 12 µg 群）で統計学的に有意に改善した（p<0.0001～p=0.0270）。

- FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量（すべての来院日において各実薬投与群とプラセボ群を比較）。
- トラフ FEV_1 変化量（すべての来院日において各実薬投与群とプラセボ群を比較。ただし，ホルモテロール 12 µg 群の投与 48 週時点を除く［p=0.0664］）。

*有効性の結論：*肺機能については，主要評価項目である投与 24 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3}$ 変化量及びトラフ FEV_1 変化量で，オロダテロール 5 µg 群の 1 日 1 回投与及びオロダテロール 10 µg 群の 1 日 1 回投与はプラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した。

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

2.2.1.2.3 試験 1222.9993 - 試験 1222.13 及び 1222.14 の併合解析（評価）

参照資料：［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993］

*目的：*試験 1222.13 及び 1222.14 の併合データでの主要評価項目は，投与 24 週での Mahler TDI 総スコア，重要な副次評価項目は投与 24 週での SGRQ 総スコアと規定した。主要目的はこれらの 2 評価項目についての仮説検証を行うことである。併合データでの副次目的は，各試験の主要評価項目（投与 24 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$，トラフ FEV_1 及び Mahler TDI 総スコア）について，実薬対照との比較検証（オロダテロール 10 µg 群対ホルモテロール，オロダテロール 5 µg 群対ホルモテロール）である。

*方法：*ランダム化，二重盲検，ダブルダミー，プラセボ対照，実薬対照，並行群間比較

*有効性の結果：*併合データでは，両オロダテロール投与群（5 µg 群及び 10 µg 群）及びホルモテロール群で，各試験の主要評価項目である投与 24 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量及びトラフ FEV_1 変化量がプラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した。

- FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量について，投与 24 週での調整平均値の差は，5 µg 群で 0.140 L（0.129 L 対-0.011 L，p<0.0001），10 µg 群で 0.159 L の差（0.148 L 対-0.011 L，p<0.0001），ホルモテロールでは 0.163 L の差（0.152 L 対-0.011 L，p<0.0001）であった。
- トラフ FEV_1 変化量について，投与 24 週での調整平均値の差は，5 µg 群で 0.065 L（0.009 L 対-0.056 L，p<0.0001），10 µg 群で 0.076 L の差（0.021 L 対-0.056 L，p<0.0001），ホルモテロールでは 0.048 L の差（-0.007 L 対-0.056 L，p=0.0006）が認められた。

また，投与 24 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量について，併合データのチオトロピウム不使用の患者（5 µg 群：0.134 L の差［0.120 L 対-0.014 L, p<0.0001］, 10 µg 群：0.171 L の差［0.156 L 対−0.014 L, p<0.0001］，ホルモテロール群：0.172 L の差［0.157 L 対-0.014 L，p<0.0001］）及びチオトロピウム使用の患者（5 µg 群：0.156 L の差［0.162 L 対 0.005 L，p<0.0001］，10 µg 群：0.125 L の差［0.130 L 対 0.005 L, p<0.0001］, ホルモテロール群：0.138 L の差［0.143 L 対 0.005 L, p<0.0001］）ともに，両オロダテロール投与群及びホルモテロール群は，プラセボ群と比べて統計学的に有意に大きかった。

さらに，投与 24 週でのトラフ FEV_1 変化量は，併合データのチオトロピウム不使用の患者（5 µg 群：0.059 L の差［0.010 L 対-0.049 L, p=0.0003］, 10 µg 群：0.083 L の差［0.035 L 対-0.049 L, p<0.0001］）及びチオトロピウム使用の患者（5 µg 群：0.082 L の差［0.027 L 対-0.054 L，p=0.0028］，10 µg 群：0.057 L の差［0.002 L 対-0.054 L，p=0.0402］ともに，両オロダテロール投与群はプラセボ群と比べて統計学的に有意に大きかった。一方，ホルモテロール群の投与 24 週でのトラフ FEV_1 変化量は，チオトロピウム不使用の患者（0.053 L の差［0.004 L 対-0.049 L，p=0.0011］）ではプラセボ群と比べて統計学的に有意に大きかったが，チオトロピウム使用の患者（0.034 L の差［-0.020 L 対-0.054 L，p=0.2173］）では統計学的に有意には大きくなかった。

なお，試験 1222.13 においてプラセボ群で Mahler TDI 総スコアが予想外の改善を示したため，主要評価項目である併合データに基づく投与 24 週での Mahler TDI 総スコアでは，有意性が認められず，仮説は検証されなかった。

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

併合データでの主要評価項目である Mahler TDI ついての仮説が検証されて初めて，重要な副次評価項目の仮説検証を行う階層的手順を規定した。Mahler TDI 総スコアについての仮説検証は有意性が認められなかったため（［表 2.1: 1～3］を参照），重要な副次評価項目の解析結果は記述的な扱いとした。

投与 24 週の SGRQ 総スコアについて, 両オロダテロール投与群はプラセボ群と比べて統計学的に有意に改善(減少)した(プラセボ群との差, 5 µg 群: -2.846, p=0.0034, 10 µg 群: -3.434, p=0.0004)。一方，ホルモテロール群の投与 24 週での SGRQ 総スコアは，プラセボ群と比べて有意差を示さなかった（プラセボ群との差は-1.248，p=0.2009）。オロダテロール 5 µg 群及びオロダテロール 10 µg 群では，投与 24 週でのレスポンダー（SGRQ 総スコアのベースラインから 4.0 以上の減少）の割合が, プラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した(プラセボ群の 36.4%に対し 5 µg 群で 50.2%, 10 µg 群で 49.1%［それぞれ p<0.0001 及び p=0.0002］）。一方，ホルモテロール群の投与 24 週でのレスポンダーの割合は, プラセボ群と比べて統計学的な有意差を示さなかった（39.1%対 36.4%, p=0.4621）。

*有効性の結論：*試験 1222.13 で Mahler TDI 総スコアについてプラセボ群の反応が予想外に高かったことから，併合データに基づく主要評価項目（投与 24 週での Mahler TDI 総スコア）は検証されなかった。オロダテロールが Mahler TDI 総スコアに及ぼす影響については試験間で結果が一致しなかったため，結論を出すのは困難と考える。一方，重要な副次評価項目である SGRQ 総スコアについては，オロダテロール 5 µg 群及びオロダテロール 10 µg 群は，プラセボ群と比べて統計学的に有意な改善が示された。しかしながら，Mahler TDI 総スコアの仮説が検証されなかったため，階層的仮説検証下では SGRQ 総スコアの結果は，記述的な扱いとなった。

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

2.2.1.3 6 週間投与，プラセボ・実薬（ホルモテロール）対照，クロスオーバー試験：24 時間肺機能プロファイル

2.2.1.3.1 試験 1222.24（参考）

参照資料：［CTD 5.3.5.4-1_試験 1222.24］

*目的：*主要目的は，COPD 患者を対象に，投与 6 週の吸入後 0～12 時間の FEV_1 時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}12h}$）及び 12～24 時間の FEV_1 時間曲線下面積（$AUC_{12\text{-}24h}$）で，吸入用器具レスピマットを使用した 1 日 1 回のオロダテロール吸入液（5 µg［2.5 µg の 2 吸入］及び 10 µg［5 µg の 2 吸入］）投与のプラセボ投与に対する優越性を検証することである。

*方法：*ランダム化，二重盲検，ダブルダミー，プラセボ対照，実薬対照，4 期クロスオーバーデザイン

*有効性の結果：*第 1 の主要評価項目である投与 6 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ 変化量については，オロダテロール 10 µg 群及びオロダテロール 5 µg 群は，プラセボ群と比べて統計学的に有意な増加が示され，その差は，オロダテロール 10 µg 群で 148 mL（オロダテロール 88 mL 対プラセボ-60 mL，p<0.0001），オロダテロール 5 µg 群で 148 mL（88 mL 対-60 mL，p<0.0001）であった。

第 2 の主要評価項目である投与 6 週の FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量については，オロダテロール 10 µg 群及び 5 µg 群で，プラセボ群と比べて統計学的に有意な増加が示され，その差は，オロダテロール 10 µg 群で 127 mL（オロダテロール 4 mL 対プラセボ-123 mL，p<0.0001），オロダテロール 5 µg 群で 109 mL（-14 mL 対-123 mL，p<0.0001）であった。

*有効性の結論：*有効性の主要評価項目である投与 6 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ 変化量及び FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量で，オロダテロール 5 µg 群及び 10 µg 群でプラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した。

なお，オロダテロール 1 日 1 回投与の 24 時間 FEV_1–時間プロファイルとホルモテロール 1 日 2 回投与の 24 時間 FEV_1–時間プロファイルの比較については 2.2.1.3.3 項に記載する。

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

2.2.1.3.2 試験 1222.25（参考）

参照資料：［CTD 5.3.5.4-2_試験 1222.25］

*目的：*試験 1222.24 と同じ

*方法：*試験 1222.24 と同じ

有効性の結果：

- 第 1 の主要評価項目である投与 6 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量については，オロダテロール 10 µg 群及びオロダテロール 5 µg 群は，プラセボ群と比べて統計学的に有意な増加が示され，その差は，オロダテロール 10 µg 群で 174 mL（150 mL 対-22 mL，p<0.0001），オロダテロール 5 µg 群で 172 mL（150 mL 対-22 mL，p<0.0001）であった。
- 第 2 の主要評価項目である投与 6 週の FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量については，オロダテロール 10 µg 群及びオロダテロール 5 µg 群により，プラセボ群と比べて統計学的に有意な増加が示され，その差は，オロダテロール 10 µg 群で 120 mL（72 mL 対-48 mL，p<0.0001），オロダテロール 5 µg 群で 118 mL（69 mL 対-48 mL，p<0.0001）であった。

*有効性の結論：*主要評価項目であるオロダテロール 5 µg 群及び 10 µg 群の 1 日 1 回投与 6 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量及び FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量は，それぞれプラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した。

なお，オロダテロール 1 日 1 回投与の 24 時間 FEV_1–時間プロファイルとホルモテロール 1 日 2 回投与の 24 時間 FEV_1–時間プロファイルの比較については，2.2.1.3.3 項に記載する。

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

2.2.1.3.3 試験 1222.9991 - 試験 1222.24 及び 1222.25 の併合解析（参考）

参照資料：［CTD 5.3.5.3-3_試験 1222.9991］

*目的:*試験 1222.24 及び試験 1222.25 の試験目的を補完するため, 両試験の併合データに基づき, 事前に規定した以下の仮説検証を行うことである。

主要な仮説：

- 投与 6 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量，FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量及び FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ 変化量でのオロダテロール 10 µg 群及び 5 µg 群のプラセボ群に対する優越性

副次的な仮説：

- ホルモテロール 12 µg 群に対するオロダテロール 10 µg 群及び 5 µg 群の投与 6 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}12\,h}$ 変化量についての優越性
- ホルモテロール 12 µg 群に対するオロダテロール 10 µg 群及び 5 µg 群の投与 6 週での FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量についての優越性
- ホルモテロール 12 µg 群に対するオロダテロール 10 µg 群及び 5 µg 群の投与 6 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ 変化量についての優越性

*方法：*ランダム化，二重盲検，ダブルダミー，プラセボ対照，実薬対照，4 期クロスオーバーデザイン

有効性の結果：

- 投与 6 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量については，両オロダテロール投与群及びホルモテロール群は，プラセボ群と比べて統計学的に有意な増加を示した（p<0.0001）。その差は，オロダテロール 10 µg 群で 161 mL（121 mL 対-40 mL）, オロダテロール 5 µg 群で 160 mL（120 mL 対-40 mL），ホルモテロール 12 µg 群で 149 mL（109 mL 対-40 mL）であった。
- 投与 6 週での FEV_1 $AUC_{12\text{-}24}$ 変化量については，両オロダテロール投与群及びホルモテロール 12 µg 群は，プラセボ群と比べて統計学的に有意な増加を示した（p<0.0001）。その差は，オロダテロール 10 µg 群で 123 mL（39 mL 対-84 mL）, オロダテロール 5 µg 群で 113 mL（29 mL 対-84 mL），ホルモテロール 12 µg 群で 163 mL（79 mL 対-84 mL）であった。
- 投与 6 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}24}$ 変化量については，両オロダテロール投与群及びホルモテロール 12 µg 群は，プラセボ群と比べて統計学的に有意な増加を示した（p<0.0001）。その差は，オロダテロール 5 µg 群で 137 mL（74 mL 対-62 mL，p<0.0001），オロダテロール 10 µg 群で 142 mL（80 mL 対-62 mL，p<0.0001），ホルモテロール 12 µg 群で 156 mL（94 mL 対-62 mL）であった。
- 投与 6 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}12\,h}$ 変化量について，両オロダテロール投与群は，ホルモテロール 12 µg 群と比べて統計学的有意差は認められなかった。FEV_1 $AUC_{0\text{-}12\,h}$ 変化量の差は，オロダテロール 10 µg 群とホルモテロール 12 µg 群で 11 mL（121 mL 対 109 mL），オロダテロール 5 µg 群とホルモテロール 12 µg 群で 11 mL（120 mL 対 109 mL）であった。
- 投与 6 週での FEV_1 $AUC_{12\text{-}24\,h}$ 変化量について，ホルモテロール 12 µg 群は，オロダテロール 10 µg 群（-40 mL の差：39 mL 対 79 mL，p=0.0024）及びオロダテロール 5 µg 群（-50 mL の差：29 mL 対 79 mL，p=0.0001）と比べて統計学的に有意に改善した。この増加は，主に夕

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

投与 2 時間後まで FEV_1 が増加したためであり, 夕投与 10～12 時間後の FEV_1 値（トラフ値）は，実薬投与 3 群及びプラセボ群のいずれにおいても同程度であった。

- 投与 6 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ 変化量について，両オロダテロール投与群でホルモテロール 12 µg 群に対する統計学的有意差は認められなかった。FEV_1 $AUC_{0\text{-}24\,h}$ 変化量の差は，オロダテロール 10 µg 群とホルモテロール 12 µg 群で-14 mL（80 mL 対 94 mL）, オロダテロール 5 µg 群とホルモテロール 12 µg 群で-20 mL（74 mL 対 94 mL）であった。

有効性の結論: オロダテロール 1 日 1 回投与の 24 時間 FEV_1–時間プロファイルとホルモテロール 1 日 2 回投与の 24 時間 FEV_1–時間プロファイルを比較したところ, 両オロダテロール投与群のピーク値とトラフ値の差は小さく，トラフ値はホルモテロール 12 µg 群と同程度であった。FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量又は FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ 変化量について，両オロダテロール投与群及びホルモテロール 12 µg 群に統計学的有意差は認められなかった。FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量については，ホルモテロール 12 µg 群は，オロダテロール 5 µg 群又は 10 µg 群と比べて統計学的に有意に改善することが示されたが，24 時間後の FEV_1 のトラフ値は同程度であった。全体として，オロダテロール及びホルモテロールの投与では同程度の長時間持続性プロファイルを有し，オロダテロールの投与方法として 1 日 1 回投与が支持された。

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

2.2.1.4 6 週間投与，プラセボ・実薬（チオトロピウム）対照，クロスオーバー試験：24 時間肺機能プロファイル

2.2.1.4.1 試験 1222.39（参考）

参照資料：［CTD 5.3.5.4-7_試験 1222.39］

*目的：*主要目的は，投与 6 週の投与後 0～12 時間の FEV1 時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}12h}$）及び 12～24 時間の FEV_1 時間曲線下面積（$AUC_{12\text{-}24h}$）について，吸入用器具レスピマットによる 1 日 1 回オロダテロール 5 µg 及び 10 µg 投与のプラセボ投与に対する優越性を評価する。

副次目的は，吸入用器具レスピマットによる 1 日 1 回のオロダテロール 5 µg 及び 10 µg 投与と，吸入用器具 HandiHaler（HH）による 1 日 1 回のチオトロピウム 18 µg 投与で，投与 6 週の 24 時間 FEV_1–時間プロファイルを比較する。

*方法：*ランダム化，二重盲検，ダブルダミー，プラセボ対照，実薬対照，4 期クロスオーバーデザイン

有効性の結果：

- 第 1 の主要評価項目である投与 6 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量について，両オロダテロール投与群は，プラセボ群と比べて統計学的に有意な増加が示された（p<0.0001）。その差は，オロダテロール 5 µg 群で 185 mL（131 mL 対-54 mL），オロダテロール 10 µg 群で 207 mL（152 mL 対-54 mL）であった。
- 第 2 の主要評価項目である投与 6 週の FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量について，両オロダテロール投与群は，プラセボ群と比べて統計学的に有意な増加が示された（p<0.0001）。その差は，オロダテロール 5 µg 群で 131 mL（36 mL 対-95 mL），オロダテロール 10 µg 群で 178 mL（82 mL 対-95 mL）であった。
- チオトロピウム 18 µg 群でも，FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量及び FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量がプラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した（p<0.0001）。その差は，それぞれ 173 mL（119 mL 対-54 mL）及び 123 mL（27 mL 対-95 mL）であった。

*有効性の結論：*主要評価項目である投与 6 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量及び FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量については，オロダテロール 5 µg 群及び 10 µg 群はプラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した。

オロダテロール 1 日 1 回投与の 24 時間 FEV_1–時間プロファイルとチオトロピウム 18 µg 群の 1 日 1 回投与の 24 時間 FEV_1–時間プロファイルの比較については，2.2.1.4.3 項参照。

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

2.2.1.4.2 試験 1222.40（参考）

参照資料：［CTD 5.3.5.4-8_試験 1222.40］

*目的：*1222.39 試験と同じ

*方法：*1222.39 試験と同じ

*有効性の結果：*第 1 の主要評価項目である投与 6 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量について，両オロダテロール投与群は，プラセボ群と比べて統計学的に有意な増加が示された（p<0.0001）。その差は，オロダテロール 10 µg 群で 221 mL（213 mL 対-8 mL），オロダテロール 5 µg 群で 197 mL（189 mL 対-8 mL）であった。チオトロピウム 18 µg 群でも，プラセボ群と比べて統計学的に有意に改善し（p<0.0001），その差は 221 mL であった。

第 2 の主要評価項目である投与 6 週での FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量は，両オロダテロール投与群は，プラセボ群と比べて統計学的に有意な増加が示された（p<0.0001）。その差は，オロダテロール 10 µg 群で 170 mL（111 mL 対-59 mL），オロダテロール 5 µg 群で 153 mL（94 mL 対-59 mL）であった。チオトロピウム 18 µg 群でも，プラセボ群と比べて統計学的に有意に改善し（p<0.0001），その差は 164 mL であった。

*有効性の結論：*主要評価項目である投与 6 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量及び FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量については，オロダテロール 5 µg 群及び 10 µg 群はプラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した。

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

2.2.1.4.3 試験 1222.9994 - 試験 1222.39 及び 1222.40 の併合解析（参考）

参照資料：［CTD 5.3.5.4-9_試験 1222.9994］

*目的：*同一デザインで実施した試験 1222.39 及び試験 1222.40 の主要目的は，COPD 患者を対象に，1 日 1 回オロダテロール 5 μg 及び 10 μg を 6 週間投与した際の 24 時間 FEV_1–時間プロファイルをプラセボ投与と比較することであった。副次目的は，1 日 1 回オロダテロール 5 μg 及び 10 μg を投与時の 24 時間 FEV_1–時間プロファイルをチオトロピウム 18 μg 投与（承認されている用法用量）と比較することであった。

本併合解析では，オロダテロール 5 μg 及び 10 μg 投与とチオトロピウム 18 μg 投与の比較に焦点を当てた。分析感度を高めるため，試験 1222.39 及び試験 1222.40 の併合データによる解析を実施することを事前に規定した。

*方法：*試験 1222.39 と同じ

有効性の結果：

- 投与 6 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量について，両オロダテロール投与群及びチオトロピウム 18 μg 群は，プラセボ群と比べて統計学的に有意な増加が示された（p<0.0001）。その差は，オロダテロール 10 μg 群で 216 mL（184 mL 対-31 mL），5 μg 群で 193 mL（162 mL 対-31 mL），チオトロピウム 18 μg 群で 200 mL（168 mL 対-31 mL）であった。
- 投与 6 週での FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量について，両オロダテロール投与群及びチオトロピウム 18 μg 群により，プラセボ群と比べて統計学的に有意な増加が示された（p<0.0001）。その差は，オロダテロール 10 μg 群で 175 mL（98 mL 対-77 mL），5 μg 群で 143 mL（66 mL 対-77 mL），チオトロピウム 18 μg 群で 145 mL（68 mL 対-77 mL）であった。
- 投与 6 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ 変化量について，両オロダテロール投与群及びチオトロピウム 18 μg 群は，プラセボ群と比べて統計学的に有意な増加が示された（p<0.0001）。その差は，オロダテロール 10 μg 群で 193 mL（139 mL 対-54 mL），5 μg 群で 168 mL（114 mL 対-54 mL），チオトロピウム 18 μg 群で 172 mL（118 mL 対-77 mL）であった。
- 投与 6 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量について，実薬 3 投与群間に統計学的有意差は認められなかった。FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量の差は，オロダテロール 10 μg 群とチオトロピウム 18 μg 群で 16 mL（184 mL 対 168 mL，p=0.2372），オロダテロール 5 μg 群とチオトロピウム 18 μg 群で-7 mL（162 mL 対 168 mL，p=0.5900），オロダテロール 10 μg 群とオロダテロール 5 μg 群で 23 mL（184 mL 対 162 mL，p=0.0855）であった。
- 投与 6 週での FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量について，オロダテロール 10 μg 群は，チオトロピウム 18 μg 群（差は 30 mL［98 mL 対 68 mL］，p=0.0306）及び 5 μg 群（差は 31 mL［98 mL 対 66 mL］，p=0.0224）と比べて統計学的に有意な増加が示された。FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量について，オロダテロール 5 μg 群とチオトロピウム 18 μg 群に統計学的有意差は認められなかった（その差は-2 mL［66 mL 対 68 mL］，p=0.9093）。
- 投与 6 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ 変化量について，実薬 3 投与群に統計学的有意差は認められなかった。その差は，オロダテロール 10 μg 群とチオトロピウム 18 μg 群で 21 mL（139 mL 対 118 mL，p=0.1088），オロダテロール 5 μg 群とチオトロピウム 18 μg 群で-4 mL（114 mL 対

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

118 mL，p=0.7382），オロダテロール 10 µg 群とオロダテロール 5 µg 群で 25 mL（139 mL 対 114 mL，p=0.0524）であった。

有効性の結論: オロダテロール 1 日 1 回投与の 24 時間 FEV_1–時間プロファイルとチオトロピウム・HH1 日 1 回投与の 24 時間 FEV_1–時間プロファイルの比較により，オロダテロールの投与方法として 1 日 1 回投与が支持された。オロダテロール 10 µg 群の 24 時間 FEV_1–時間プロファイルは，オロダテロール 5 µg 群及びチオトロピウム 18 µg 群と比較して数値上やや優れていた。

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

2.2.1.5 6 週間投与，プラセボ対照，クロスオーバー試験（「運動耐容能」試験）

2.2.1.5.1 試験 1222.37（参考）

参照資料：［CTD 5.3.5.4-5_試験 1222.37］

*目的：*主要目的は，COPD 患者を対象として，オロダテロールの 6 週間投与が運動耐久時間に及ぼす影響について検討することであった。副次目的は，COPD 患者が一定運動負荷を行っている時の肺過膨脹（IC により測定）及び COPD 患者が一定運動負荷を行っている時に認められた呼吸困難感の強度に対するオロダテロールとプラセボの影響を比較することであった。呼吸困難感の強度は，Borg の Category-Ratio 10 Scale を用いて患者が評価した。

*方法：*ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，3 期クロスオーバーデザイン

有効性の結果：

- ベースライン時点で，最大運動能力の 75%で自転車エルゴメーターによる一定運動負荷を症候限界まで行ったときの運動耐久時間の幾何平均値は 414 秒であり，投与 6 週での運動耐久時間の幾何平均値は，プラセボ群で 370 秒，オロダテロール 5 μg 群で 422 秒，10 μg 群で 421 秒であった。プラセボ群と比べて，オロダテロール 5 μg 群は 14.0%の運動耐久時間の改善（95% CI：1.065～1.221），10 μg 群は 13.8%の改善（95% CI：1.062～1.219）が認められ，両用量群ともに統計学的に有意であった（p≤0.0003）。オロダテロール用量群間では，投与 6 週の運動耐久時間について有意差は認められなかった。
- 重要な副次評価項目である投与 6 週の isotime の IC について，オロダテロール 5 μg 群及び 10 μg 群はプラセボ群と比べて IC の調整平均値が増加し，その差は，それぞれ 0.182 L（p<0.0001）及び 0.174 L（p<0.0001）であった。さらにオロダテロール 5 μg 群及び 10 μg 群は，プラセボ群と比べて運動前（p<0.0001）及び運動終了時（オロダテロール 5 μg 群では p<0.0001，オロダテロール 10 μg 群では p=0.0003）の IC の調整平均値が増加した。3 つの評価時点では，オロダテロールの用量群間に有意差は認められなかった。
- 投与 6 週，運動時の isotime に測定した呼吸困難感の強度（Borg の Category-Ratio 10 Scale）について，オロダテロール 5 μg 群とプラセボ群の差は-0.766（p=0.0007），オロダテロール 10 μg 群とプラセボ群の差は-0.634（p=0.0051）であった。運動終了時のオロダテロール 5 μg 群とプラセボ群の差は-0.088（p=0.5698），オロダテロール 10 μg 群とプラセボ群の差は 0.256（p=0.1003）であった。呼吸困難感について，オロダテロールの用量群間に統計学的な有意差は認められなかった。

*有効性の結論：*主要評価項目である投与 6 週での自転車エルゴメーターによる一定運動負荷（最大運動能力の 75%）下での運動耐久時間について，オロダテロール 5 μg 群及び 10 μg 群は，プラセボ群と比べて統計学的に有意な増加が示された。さらに，重要な副次評価項目である isotime の IC については，オロダテロール 5 μg 群及び 10 μg 群はプラセボ群と比べて統計学的に有意に改善し，投与 6 週での自転車エルゴメーターによる一定運動負荷（最大運動能力の 75%）下での isotime の呼吸困難感の強度については，プラセボ群と比べて統計学的に有意に減少した。主要評価項目及び重要な副次評価項目について，両用量群間で同程度であった。

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

2.2.1.5.2 試験 1222.38（参考）

参照資料：［CTD 5.3.5.4-6_試験 1222.38］

*目的：*試験 1222.37 と同じ

*方法：*試験 1222.37 と同じ

有効性の結果：

- ベースライン時点で，最大運動能力の 75%で症候限界まで自転車エルゴメーターによる一定運動負荷を行っている時の運動耐久時間の幾何平均値は 374 秒であり，投与 6 週での運動耐久時間の幾何平均値は，プラセボ群で 354 秒，オロダテロール 5 µg 群で 396 秒，オロダテロール 10 µg 群で 391 秒であった。プラセボ群と比べて，オロダテロール 5 µg 群は 11.8%の運動耐久時間の改善（95% CI：4.3%～19.9%），10 µg 群は 10.5%の改善（95% CI：3.0%～18.4%）が認められ，両用量群ともに統計学的に有意であった（p≤0.0052）。オロダテロール用量群間では，投与 6 週の運動耐久時間について有意差は認められなかった。
- 重要な副次評価項目である投与 6 週の isotime の IC について，オロダテロール 5 µg 群及び 10 µg 群はプラセボ群と比べて IC の調整平均値が増加し，その差は，それぞれ 0.084 L（p=0.0155）及び 0.166 L（p<0.0001）であった。さらにオロダテロール 5 µg 群及び 10 µg 群は，プラセボ群と比べて運動前（p<0.0001）及び運動終了時（p≤0.0245）の IC の調整平均値が増加した。3 つの評価時点では，オロダテロールの用量群間に有意差は認められなかった。
- 投与 6 週，運動時の isotime に測定した呼吸困難感の強度（Borg の Category-Ratio 10 Scale）について，オロダテロール 5 µg 群とプラセボ群の差は-0.336（p=0.1176），10 µg 群とプラセボ群の差は-0.066（p=0.7591）であった。運動終了時の 5 µg 群とプラセボ群の差は 0.091（p=0.5313），10 µg 群とプラセボ群の差は 0.091（p=0.5313）であった。呼吸困難感について，オロダテロールの用量群間に有意差は認められなかった。

有効性の結論：

主要評価項目である投与 6 週での自転車エルゴメーターによる一定運動負荷（最大運動能力の 75%）下での運動耐久時間について，オロダテロール 5 µg 群及び 10 µg 群は，プラセボ群と比べて統計学的に有意な増加が示された。さらに，重要な副次評価項目である isotime の IC については，オロダテロール 5 µg 群及び 10 µg 群はプラセボ群と比べて統計学的に有意に改善したが，投与 6 週での自転車エルゴメーターによる一定運動負荷（最大運動能力の 75%）下での isotime の呼吸困難感の強度については，オロダテロール両投与群ともにプラセボ群と比べて統計学的な有意差は認められなかった。主要評価項目について，オロダテロール両投与群間では同程度の結果を示した。

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

2.2.2 COPD 患者を対象とした第 II 相試験

2.2.2.1 用量設定試験

2.2.2.1.1 試験 1222.3（評価）

参照資料：［CTD 5.3.5.1-1_試験 1222.3］

*目的：*主要試験の目的は，COPD 患者を対象に，オロダテロール単回投与（2 µg，5 µg，10 µg，20 µg）の有効性，安全性，及び探索的な薬物動態を検討することである。継続試験の目的は，薬物動態を測定した COPD 患者サブセットを対象に，オロダテロール 40 µg 単回投与の薬物動態，安全性及び忍容性を検討することである。

*方法：*非盲検 1 群継続試験を追加したランダム化，二重盲検，プラセボ対照，5 期クロスオーバーデザイン

有効性の結果：

- 主要評価項目である 24 時間後の FEV_1 について，オロダテロール群とプラセボ群との差は 2 µg 群で 0.070 L，5 µg 群で 0.099 L，10 µg 群で 0.113 L，20 µg 群で 0.119 L であった。プラセボ群との差は，全用量群で統計学的に有意であった（$p \leq 0.0005$）。PPS 集団の結果についてもまた全用量群で統計学的に有意（$p \leq 0.0002$）であったことから，オロダテロールの気管支拡張作用の頑健性が確認された。
- 副次評価項目である個々の来院日での FEV_1 並びに 0 時間から 3 時間後, 0 時間から 12 時間後，0 時間から 24 時間後及び 12 時間後から 24 時間後までの FEV_1 AUC の結果により，主要評価項目の結果を裏付けるオロダテロールの気管支拡張作用が示された。

*有効性の結論：*COPD 患者において，オロダテロール 2 µg 群～20 µg 群の単回投与は，長時間作用性気管支拡張効果を示し，作用持続時間は 24 時間と考えられた。

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

2.2.2.1.2 試験 1222.5（評価）

参照資料：［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5］

*目的：*COPD 患者を対象に，オロダテロール吸入液の吸入用器具レスピマットによる 1 日 1 回 4 週間吸入投与時のオロダテロールの至適投与量を検討する。

*方法：*ランダム化，二重盲検，4 週間投与，プラセボ対照，並行群間デザイン

*有効性の結果：*COPD 患者を対象としてオロダテロール（2 μg 群，5 μg 群，10 μg 群，20 μg 群）を 1 日 1 回，4 週間投与したところ，主要評価項目である投与 4 週でのトラフ FEV_1（投与前）について，すべての用量群がプラセボ群に対して統計学的に有意に改善した。投与 4 週のトラフ FEV_1 のプラセボ群との差は，オロダテロール 2 μg 群で 0.061 L（p=0.0233），オロダテロール 5 μg 群で 0.097 L（p=0.0003），オロダテロール 10 μg 群で 0.123 L（p<0.0001），オロダテロール 20 μg 群で 0.132 L（p<0.0001）であった。

有効性の結論：

- オロダテロール全用量群で，主要評価項目である投与 4 週でのトラフ FEV_1 がプラセボ群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た。2 μg 群が用量反応曲線の急勾配部分にあたると推定されたが，10 μg 群及び 20 μg 群の作用は同程度であり，オロダテロール 10 μg 群で用量反応曲線がプラトーに達することが示された。

2.2.2.1.3 試験 1222.22（評価）

参照資料：［CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22］

*目的：*日本人 COPD 患者を対象に，オロダテロール吸入液の吸入用器具レスピマットによる 1 日 1 回 4 週間吸入投与時のオロダテロールの至適投与量を検討する。

*方法：*ランダム化，二重盲検，4 週間投与，プラセボ対照，並行群間デザイン

*有効性の結果：*COPD 患者を対象としてオロダテロール（2 μg 群，5 μg 群，10 μg 群）を 1 日 1 回，4 週間投与したところ，主要評価項目である投与 4 週間後でのトラフ FEV_1 変化量（投与前）について，すべての用量群がプラセボ群と比べて，統計学的に有意に改善した。投与 4 週間後のトラフ FEV_1 のプラセボ群との差は，オロダテロール 2 μg 群で 0.091 L，5 μg 群で 0.132 L，10 μg 群で 0.132 L であった（全用量群で p<0.0001）。

有効性の結論：

- オロダテロール全用量群で，主要評価項目である投与 4 週でのトラフ FEV_1 がプラセボ群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た。2 μg 群が用量反応曲線の急勾配部分にあたると推定されたが，日本人患者ではオロダテロール 5 μg 群及び 10 μg 群の作用は同程度であり，オロダテロール 5 μg 群で用量反応曲線がプラトーに達することが示唆された。

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

2.2.2.2 1日1回投与と1日2回投与を比較する用量設定試験

2.2.2.2.1 試験 1222.26（評価）

参照資料：［CTD 5.3.5.4-4_試験 1222.26］

*目的：*オロダテロール吸入液 1 日 1 回（5 µg q.d.群及び 10 µg q.d.群）又は 1 日 2 回（2 µg b.i.d. 群及び 5 µg b.i.d.群），吸入用器具レスピマットにより 3 週間投与した後の 24 時間 FEV_1–時間プロファイルを明らかにすることである。

*方法：*ランダム化，二重盲検，4 期クロスオーバーデザイン

有効性の結果：

- FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 及び FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ の各変化量について，全投与群でプラセボに対し有意な増加が示された（$p < 0.001$）。
- FEV_1–時間プロファイルは，10 µg q.d. 群及び 5 µg q.d. 群でほぼ同じであり，FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 及び FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ の各変化量について，投与群間の差は認められなかった（それぞれ -0.006 L，p=0.7046；-0.006 L，p=0.7090）。
- FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 及び FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ の両変化量で，5 µg b.i.d. 群は 2 µg b.i.d. 群と比べて有意に改善した（それぞれ 0.033 L，p=0.0248 ; 0.035 L，p=0.0211）。5 µg q.d. 群では FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量のみ，2 µg b.i.d. 群と比べて有意に改善した（0.054 L，p=0.0003）。FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量について 5 µg q.d. 群と 2 µg b.i.d. 群では，群間差は認められなかった（-0.012 L，p=0.4111）。
- FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量については 5 µg b.i.d.群は，5 µg q.d.群と比べてわずかに減少（有意差はなし）した。5 µg b.i.d.群の FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量は，投与 2 回目以降のピークにより，5 µg q.d.群と比べて有意に改善した（0.047 L，p=0.0019）。
- 10 µg q.d.群は，5 µg q.d.群と比べて同程度の効果であった。5 µg b.i.d.群の夕の 2 回目投与は，5 µg q.d.群及び 10 µg q.d.群と比べて，気管支拡張作用が有意に改善した（5 µg b.i.d.群の FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量は，10 µg q.d.群と比べて有意に改善：0.052 L，p=0.0006）。

有効性の結論：

- 2 µg b.i.d. 群及び 5 µg b.i.d.群並びに 5 µg q.d.群及び 10 µg q.d.群はいずれも，24 時間にわたり統計学的に有意な気管支拡張作用をもたらした。
- 1 回の投与量（2 µg）が用量反応曲線の急勾配部分にある状況では，5 µg q.d.は，2 µg b.i.d. と比べて朝投与 0～12 時間後の気管支拡張作用が，統計学的に有意に改善した。さらに，両群間で朝投与 12～24 時間後（夕投与 0～12 時間後）の気管支拡張作用性は同程度であった。
- 5 µg q.d.群と比べて，10 µg q.d.群では気管支拡張作用は増加しなかった。5 µg b.i.d.群の夕の 2 回目投与は，5 µg q.d. 群及び 10 µg q.d.群と比べて，気管支拡張作用が増加した。5 µg q.d. 群と 10 µg q.d.群の有効性が同程度であるという結果は他の第 II 相試験と異なることから，本試験結果のみで用量反応曲線を予測することは困難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

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

本項では，第 III 相試験での患者の内訳，人口統計学的特性，COPD の罹患期間，喫煙歴，肺疾患治療薬（ベースライン時及び治験薬投与期間中）及びスクリーニング時の肺機能検査値（気管支拡張薬投与前及び投与後）を記載する。

3.1.1 患者の内訳

主要な第 III 相 48 週間投与並行群間試験(試験 1222.11, 試験 1222.12, 試験 1222.13, 試験 1222.14; 以下 48 週間投与試験）の患者の内訳を表 3.1.1: 1 に要約した。各試験で，投与された患者の 80% 超が試験を完了した。途中中止の最も多い理由は「有害事象」であった（［CTD 5.3.5.1-5_試験 1222.11_Table 15.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.1-6_試験 1222.12_Table 15.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13_Table 15.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14_Table 15.1.1: 1］）。

表 3.1.1: 1 患者の内訳（試験 1222.11，試験 1222.12，試験 1222.13 及び試験 1222.14）

	1222.11	**1222.12**	**1222.13**	**1222.14**
	N (%)[1]	**N (%)[1]**	**N (%)[1]**	**N (%)[1]**
Screening	859	892	1212	1257
Randomised	625	644	906	937
Treated	624 (100.00)	642 (100.00)	904 (100.00)	934 (100.00)
Not prematurely discontinued from trial medication	504 (80.77)	541 (84.27)	729 (80.64)	770 (82.44)
Prematurely discontinued from trial medication	120 (19.23)	101 (15.73)	175 (19.36)	164 (17.56)
Reason:				
Adverse event	54 (8.65)	50 (7.79)	69 (7.63)	67 (7.17)
Lack of efficacy	18 (2.88)	17 (2.65)	15 (1.66)	14 (1.50)
Non compliance with protocol	5 (0.80)	2 (0.31)	10 (1.11)	6 (0.64)
Lost to follow-up	5 (0.80)	6 (0.93)	8 (0.88)	8 (0.86)
Consent withdrawn	30 (4.81)	16 (2.49)	54 (5.97)	45 (4.82)
Other	8 (1.28)	10 (1.56)	19 (2.10)	24 (2.57)

1 %は治験薬を投与された患者数を分母として算出。

引用元:［CTD 5.3.5.1-5_試験 1222.11_Table 15.1.1: 1］,［CTD 5.3.5.1-6_試験 1222.12_Table 15.1.1: 1］,［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13_Table 15.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14_Table 15.1.1: 1］

第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験(試験 1222.24, 試験 1222.25, 試験 1222.39, 試験 1222.40, 試験 1222.37，試験 1222.38；以下 6 週間投与クロスオーバー試験）での患者の内訳は各総括報告書 (CTR) を参照（［CTD 5.3.5.4-1_試験 1222.24_Table 15.1.1: 1］,［CTD 5.3.5.4-2_試験 1222.25_Table 15.1.1: 1］,［CTD 5.3.5.4-7_試験 1222.39_Table 15.1.1: 1］,［CTD 5.3.5.4-8_試験 1222.40_Table 15.1.1: 1］,［CTD 5.3.5.4-5_試験 1222.37_Table 15.1.1: 1］,［CTD 5.3.5.4-6_試験 1222.38_Table 15.1.1: 1］)。各試験で最も多い中止理由は「有害事象」であった。

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

3.1.2 解析対象集団

48 週間投与試験での有効性の評価項目についての解析は，各試験の FAS を対象とした。また，試験 1222.11 及び試験 1222.12 の 12 時間 PFT データについての解析は，各試験で FAS のうち 12 時間肺機能検査実施集団（以下，TPS）とした。

全試験で，投与された患者の 97%超が FAS に含まれた。FAS からの除外理由のほとんどは，ベースラインデータの欠測又は投与後の主要評価項目データの欠測であった。各試験の FAS 集団の内訳は，［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］を参照。

4 試験各々で，治験実施画書に適合した解析対象集団（PPS）を特定した。しかし，各試験の PPS が FAS の 90%超であったため，PPS を対象とした解析は行わなかった（各試験の統計解析計画書で規定されている条件に準拠）。

6 週間投与クロスオーバー試験では，有効性の評価項目についての解析も，FAS を対象とした。いずれの試験でも，ランダム化されたすべての患者に治験薬が投与された。FAS から除外されたのは少数であり，いずれの試験でも除外理由は主要評価項目データの欠測であった（［CTD 5.3.5.4-1_試験 1222.24_ Table 15.1.3: 1］，［CTD 5.3.5.4-2_試験 1222.25_Table 15.1.3: 1］，［CTD 5.3.5.4-7_試験 1222.39_Table 15.1.3: 1］，［CTD 5.3.5.4-8_試験 1222.40_Table 15.1.3: 1］，［CTD 5.3.5.4-5_試験 1222.37_Table 15.1.3: 1］，［CTD 5.3.5.4-6_試験 1222.38_Table 15.1.3: 1］を参照）。

3.1.3 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

3.1.3.1 人口統計学的特性

48 週間投与試験の 4 試験で患者の人口統計学的特性は，ほぼ同じであった（表 3.1.3.1: 1）。平均年齢は 63.8 歳～64.9 歳であった。ほとんどの患者（71.0%～81.2%）が男性であった。大部分は白人（62.7%～70.9%）又はアジア人（28.2%～34.1%）であった。すべての患者は現喫煙者（33.0%～43.8%）又は元喫煙者（56.2%～67.0%）であった。

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

表 3.1.3.1: 1　人口統計学的特性（試験 1222.11，試験 1222.12，試験 1222.13 及び試験 1222.14，TS）

	1222.11	**1222.12**	**1222.13**	**1222.14**
Number of patients	624	642	904	934
Gender [N (%)]				
Male	457 (73.2)	456 (71.0)	706 (78.1)	758 (81.2)
Female	167 (26.8)	186 (29.0)	198 (21.9)	176 (18.8)
Age [years]				
N	624	642	904	934
Mean (SD)	64.9 (8.5)	64.6 (8.8)	63.8 (8.7)	64.1 (8.3)
Race [N (%)]				
White	391 (62.7)	409 (63.7)	641 (70.9)	621 (66.5)
Black/African American	12 (1.9)	19 (3.0)	6 (0.7)	2 (0.2)
Asian	213 (34.1)	212 (33.0)	255 (28.2)	310 (33.2)
American Indian/Alaska Native	3 (0.5)	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)
Hawaiian/Pacific Islander	5 (0.8)	0	0	0
Missing	0	0	1 (0.1)	0
Smoking history				
Ex-smoker [N (%)]	383 (61.4)	361 (56.2)	588 (65.0)	626 (67.0)
Smoker [N (%)]	241 (38.6)	281 (43.8)	316 (35.0)	308 (33.0)
Pack years [mean (SD)]	48.8 (32.2)	50.3 (27.3)	45.1 (26.8)	42.5 (26.4)

引用元：[CTD 5.3.5.1-5_試験 1222.11_Table 15.1.4: 1]，[CTD 5.3.5.1-6_試験 1222.12_Table 15.1.4: 1]，[CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13_Table 15.1.4: 1]，［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14_Table 15.1.4: 1］

6 週間投与クロスオーバー試験 6 試験の各々の患者のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は，各 CTR を参照（［CTD 5.3.5.4-1_試験 1222.24_Table 15.1.4: 1］，［CTD 5.3.5.4-2_試験 1222.25_Table 15.1.4: 1］，［CTD 5.3.5.4-7_試験 1222.39_Table 15.1.4: 1］，［CTD 5.3.5.4-8_試験 1222.40_Table 15.1.4: 1］，［CTD 5.3.5.4-5_試験 1222.37_Table 15.1.4: 1］，［CTD 5.3.5.4-6_試験 1222.38_Table 15.1.4: 1］）。これら 6 試験のうち 24 時間 PFT 試験（試験 1222.24，試験 1222.25，試験 1222.39，試験 1222.40）での平均年齢は 61.7 歳～63.5 歳であった。運動耐容能試験（試験 1222.37，試験 1222.38）では，60.6 歳であった。ほとんどの患者（52.5%～76.9%）が男性であった。患者の大部分（91.0%～100%）は白人であった。すべての患者は現喫煙者（41.4%～60.6%）又は元喫煙者（39.4%～58.6%）であった。

3.1.3.2　COPD の罹患期間

すべての第 III 相試験，10 試験での COPD 患者の罹患期間の平均は 6.4 年～9.4 年であり，10 年以上 20 年未満の COPD を有する患者は 17.6%～29.6%であった（[CTD 5.3.5.1-5_試験 1222.11_Table 15.1.4: 3]，[CTD 5.3.5.1-6_試験 1222.12_Table 15.1.4: 3]，[CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13_Table 15.1.4: 3]，[CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14_Table 15.1.4: 3]，[CTD 5.3.5.4-1_試験 1222.24_Table 15.1.4: 2]，［CTD 5.3.5.4-2_試験 1222.25_Table 15.1.4: 2］，［CTD 5.3.5.4-7_試験 1222.39_Table 15.1.4: 2］，

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

［CTD 5.3.5.4-8_試験 1222.40_Table 15.1.4: 2］，［CTD 5.3.5.4-5_試験 1222.37_Table 15.1.4: 2］，［CTD 5.3.5.4-6_試験 1222.38_Table 15.1.4: 2］を参照）。

3.1.3.3 スクリーニング時の肺疾患治療薬

スクリーニング時点での肺疾患治療薬の使用頻度及び種類は，すべての 48 週間投与試験で同様であった（表 3.1.3.3: 1）。また，各試験でのスクリーニング時の肺疾患治療薬の使用状況は，全投与群間で同様であった（［CTD 5.3.5.1-5_試験 1222.11_Table 15.1.4: 5］，［CTD 5.3.5.1-6_試験 1222.12_Table 15.1.4: 5］，［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13_Table 15.1.4: 5］，［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14_Table 15.1.4: 5］）。

表 3.1.3.3: 1 スクリーニング時に使用していた肺疾患治療薬（試験 1222.11，試験 1222.12，試験 1222.13 及び試験 1222.14，TS）

	1222.11	1222.12	1222.13	1222.14
Number of patients	624	642	904	934
Number of patients taking pulmonary medication	503 (80.6)	468 (72.9)	756 (83.6)	776 (83.1)
Steroids (inhaled)	268 (42.9)	250 (38.9)	401 (44.4)	490 (52.5)
SABA	325 (52.1)	317 (49.4)	450 (49.8)	415 (44.4)
LABA	225 (36.1)	220 (34.3)	307 (34.0)	388 (41.5)
SAMA	130 (20.8)	109 (17.0)	279 (30.9)	255 (27.3)
LAMA	148 (23.7)	119 (18.5)	231 (25.6)	241 (25.8)
Xanthines	90 (14.4)	71 (11.1)	141 (15.6)	184 (19.7)

引用元：［CTD 5.3.5.1-5_試験 1222.11_Table15.1.4: 5］，［CTD 5.3.5.1-6_試験 1222.12_Table15.1.4: 5］，［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13_Table15.1.4: 5］，［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14_Table15.1.4: 5］

同様に，6 週間投与クロスオーバー試験 6 試験でも，スクリーニング時での肺機能治療薬の使用頻度及び種類は，概してほぼ同様であった。また，各試験で，スクリーニング時点で使用していた肺機能治療薬の使用頻度は，概してほぼ同様であった（［CTD 5.3.5.4-1_試験 1222.24_Table 15.1.4: 4］，［CTD 5.3.5.4-2_試験 1222.25_Table 15.1.4: 4］，［CTD 5.3.5.4-7_試験 1222.39_Table 15.1.4: 4］，［CTD 5.3.5.4-8_試験 1222.40_Table 15.1.4: 4］，［CTD 5.3.5.4-5_試験 1222.37_Table 15.1.4: 4］，［CTD 5.3.5.4-6_試験 1222.38_Table 15.1.4: 4］）。

3.1.3.4 治験薬投与期間中の肺疾患治療薬

主要な 48 週間投与試験（試験 1222.11，試験 1222.12，試験 1222.13 及び試験 1222.14）での治験薬投与期間中に維持療法として使用された肺疾患治療薬の使用状況を種類別に表 3.1.3.4: 1 に要約した。

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

表 3.1.3.4: 1　治験薬投与期間中に維持療法として使用された肺疾患治療薬（試験 1222.11，試験 1222.12，試験 1222.13 及び試験 1222.14，TS）

	1222.11	**1222.12**	**1222.13**	**1222.14**
Number of patients	624	642	904	934
Number of patients taking pulmonary medication during treatment	477 (76.4)	463 (72.1)	756 (83.6)	776 (83.1)
Steroids (inhaled)	296 (47.4)	275 (42.8)	451 (49.9)	525 (56.2)
SAMA	159 (25.5)	151 (23.5)	276 (30.5)	247 (26.4)
LAMA	152 (24.4)	130 (20.2)	231 (25.6)	233 (24.9)
Xanthines	130 (20.8)	101 (15.7)	173 (19.1)	201 (21.5)

引用元：［CTD 5.3.5.1-5_試験 1222.11_Table15.1.6: 1］,［CTD 5.3.5.1-6_試験 1222.12_Table 15.1.6: 1］,［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13_Table 15.1.6: 1］，［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14_Table 15.1.6: 1］

また，6 週間クロスオーバー試験（試験 1222.24，試験 1222.25，試験 1222.39，試験 1222.40，試験 1222.37，試験 1222.38）での治験薬投与期間中に維持療法として使用された肺疾患治療薬の使用状況は各 CTR を参照（［CTD 5.3.5.4-1_試験 1222.24_Table 15.1.6: 1］，［CTD 5.3.5.4-2_試験 1222.25_Table 15.1.6: 1］，［CTD 5.3.5.4-7_試験 1222.39_Table 15.1.6: 1］，［CTD 5.3.5.4-8_試験 1222.40_Table 15.1.6: 1］，［CTD 5.3.5.4-5_試験 1222.37_Table 15.1.6: 1］，［CTD 5.3.5.4-6_試験 1222.38_Table 15.1.6: 1］）。

3.1.3.5　チオトロピウム使用の有無での層別化

48 週間投与試験（試験 1222.11，試験 1222.12，試験 1222.13 及び試験 1222.14）では，維持療法として肺疾患治療薬である長時間作用性吸入抗コリン薬（チオトロピウム）をスクリーニング前 6 週間以上吸入していた患者は，本試験中，チオトロピウムの使用を継続した。したがって，治験薬割付け時に，チオトロピウム使用の有無で層別ランダム化を行った。4 試験でのチオトロピウム使用の内訳はそれぞれ［CTD 5.3.5.1-5_試験 1222.11_Table 15.1.4: 8］，［CTD 5.3.5.1-6_試験 1222.12_Table 15.1.4: 8］，［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13_Table 15.1.4: 8］，［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14_Table 15.1.4: 8］を参照。

試験 1222.24 及び試験 1222.25 では，投与期間中のチオトロピウムの使用を許可したため，チオトロピウム使用の有無を層別因子には含めなかった。試験 1222.24 及び試験 1222.25 でのチオトロピウム使用患者は，それぞれ 15 名（15.2%）及び 33 名（33.0%）であった（［CTD 5.3.5.4-1_試験 1222.24_Table 15.1.4: 4］，［CTD 5.3.5.4-2_試験 1222.25_Table 15.1.4: 4］）。

試験 1222.39 及び試験 1222.40 では，チオトロピウムは投与群に含まれたため，試験中の使用は許可していない。試験 1222.39 では試験登録時に患者 42 名（38.9%）が，試験 1222.40 では 51 名（41.8%）がチオトロピウムを使用しており，チオトロピウムをウォッシュアウト後にランダム化を行った（［CTD 5.3.5.4-7_試験 1222.39_Table 15.1.4: 4］，［CTD 5.3.5.4-8_試験 1222.40_Table 15.1.4: 4］）。

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

試験 1222.37 及び試験 1222.38 では，チオトロピウムの投与期間中の使用は許可しなかった。試験 1222.37 では，試験登録時に患者 85 名（56.3%）が，試験 1222.38 では 58 名（36.9%）がチオトロピウムを使用しており，チオトロピウムをウォッシュアウト後にランダム化を行った（［CTD 5.3.5.4-5_試験 1222.37_Table 15.1.4: 4］，［CTD 5.3.5.4-6_試験 1222.38_Table 15.1.4: 4］）。

3.1.3.6 スクリーニング時の肺機能検査

すべての試験で，スクリーニング時に気管支拡張薬（サルブタモール 400 µg）の投与前及び投与後に肺機能検査を実施した。

3.1.3.6.1 スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の肺機能検査

気管支拡張薬投与後の肺機能検査の結果は，48 週間投与試験全体でほぼ同様であった（表 3.1.3.6.1: 1）。気管支拡張薬投与後の FEV_1 の平均値は，試験 1222.11 の 1.34 L（%FEV_1: 48.8%）から試験 1222.13 の 1.41 L（%FEV_1: 51.2%）の範囲であった。これらの試験での可逆性では，気管支拡張薬投与前に対し FEV_1 は，0.172 L（16.6%）［試験 1222.11］，0.162 L（15.6%）［試験 1222.12］，0.161 L（14.9%）［試験 1222.13］，0.150 L（13.6%）［試験 1222.14］増加した。各試験での気管支拡張薬投与後の FEV_1 は，投与群間でほぼ同程度であった（［CTD 5.3.5.1-5_試験 1222.11_Table 15.1.4: 7］，［CTD 5.3.5.1-6_試験 1222.12_Table 15.1.4: 7］，［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13_Table 15.1.4: 7］，［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14_Table 15.1.4: 7］）。

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

表 3.1.3.6.1: 1　スクリーニング時の気管支拡張薬投与後[1]の肺機能検査値（試験 1222.11，試験 1222.12，試験 1222.13 及び試験 1222.14，TS）

	1222.11	**1222.12**	**1222.13**	**1222.14**
Number of patients	624	642	904	934
FEV_1 [L]				
Mean (SD)	1.338 (0.485)	1.356 (0.532)	1.408 (0.506)	1.402 (0.492)
% predicted normal FEV_1 ($\%FEV_1$)[2]				
Mean (SD)	48.845 (15.412)	48.881 (15.564)	51.216 (14.754)	51.537 (15.331)
GOLD Stage [N(%)]				
GOLD I: $\%FEV_1 \geq 80\%$	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.1)	5 (0.5)
GOLD II:$50\% \leq \%FEV_1 < 80\%$	287 (46.0)	303 (47.2)	485 (53.7)	487 (52.1)
GOLD III:$30\% \leq \%FEV_1 < 50\%$	262 (42.0)	253 (39.4)	348 (38.5)	363 (38.9)
GOLD IV: $\%FEV_1 < 30\%$	75 (12.0)	84 (13.1)	70 (7.7)	79 (8.5)
FEV_1［L］change from pre-bronchodilator				
Mean(SD)	0.172 (0.139)	0.162 (0.166)	0.161 (0.162)	0.150 (0.144)
FVC [L]				
Mean (SD)	2.985 (0.842)	2.972 (0.848)	3.078 (0.857)	2.983 (0.843)
FEV_1/FVC [%]				
Mean (SD)	45.273 (11.844)	45.729 (11.941)	46.041 (11.350)	47.351 (11.249)

1　サルブタモール 400 µg 吸入 10～15 分後に測定
2　ECSC 基準に基づき算出［CTD 5.4-5_R94-1408］
引用元:［CTD 5.3.5.1-5_試験 1222.11_Table 15.1.4: 7］,［CTD 5.3.5.1-6_試験 1222.12_Table 15.1.4: 7］,［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13_Table 15.1.4: 7］，［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14_Table 15.1.4: 7］

24 時間 PFT を評価したクロスオーバー試験では，気管支拡張薬投与後の FEV_1 は，投与前と比べて顕著に増加した（気管支拡張薬投与前からの変化量［%］: 試験 1222.24 で 0.177 L［15.512%］，試験 1222.25 で 0.197 L［18.030%］，試験 1222.39 で 0.181 L［14.432%］，試験 1222.40 で 0.223 L［20.502%］）。したがって気管支拡張薬投与後の FEV_1 の平均値も大きくなり，その範囲は 1.42 L（$\%FEV_1$ 51.3%）～1.66 L（$\%FEV_1$: 56.4%）であった（［CTD 5.3.5.4-1_試験 1222.24_Table 15.1.4: 6］,［CTD 5.3.5.4-2_試験 1222.25_Table 15.1.4: 6］,［CTD 5.3.5.4-7_試験 1222.39_Table 15.1.4: 6］,［CTD 5.3.5.4-8_試験 1222.40_Table 15.1.4: 6］）。

試験 1222.37 でも気管支拡張薬投与前と比べて FEV_1 は投与後で大きく増加し（気管支拡張薬投与前からの変化量［%］: 0.194 L［15.688%］），気管支拡張薬投与後の FEV_1 も増加した（1.661 L［$\%FEV_1$：55.108%］）。一方，試験 1222.38 では気管支拡張薬投与前と比べて FEV_1 はやや増加した（0.137 L［10.852%］）（［CTD 5.3.5.4-5_試験 1222.37_Table 15.1.4: 6］，［CTD 5.3.5.4-6_試験 1222.38_Table 15.1.4: 6］）。増加の程度が小さかった理由は，気管支拡張薬投与前の FEV_1 がその他の試験よりも高い（1.558 L［$\%FEV_1$：51.641%］）ためと考えられた［CTD 5.3.5.4-6_試験 1222.38_Table 15.1.4: 5］。

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

3.2 全有効性試験の結果の比較

COPD を対象とした第 III 相試験 10 試験及びブリッジング第 II 相試験 2 試験での有効性の結果（3.4 項を参照）を示した。同一デザインで実施した 2 試験を 1 セットとした試験群ごとに項を分類した。

2 セットの 48 週間投与，プラセボ対照，並行群間試験（試験 1222.11／1222.12 及び試験 1222.13／1222.14；以下 48 週間投与試験），並びに 2 セットの 6 週間投与，24 時間 PFT クロスオーバー試験（試験 1222.24／1222.25 及び試験 1222.39／1222.40；以下 24 時間 PFT 試験）について，最初に肺機能の主要評価項目（FEV_1）の結果を示した。

次に 48 週間投与試験（FVC，PEFR）及び 24 時間 PFT 試験（FVC）について，肺機能の補助的評価項目である FVC, PEFR の結果を示した。運動耐容能試験 2 試験（試験 1222.37 及び試験 1222.38）については，主に Functional Residual Capacity （以下，FRC）及び Inspiratory Capacity（以下，IC）の結果を示した。

症状に対する効果及び健康関連 QOL の結果を示した。48 週間プラセボ・実薬対照試験（試験 1222.13 及び試験 1222.14）について，主要評価項目（TDI の総スコア）及び重要な副次評価項目（SGRQ の総スコア）の結果を示した。48 週間投与試験（試験 1222.11／1222.12 及び試験 1222.13／1222.14）について，救援治療薬の使用の結果を示した。

運動中の評価の結果を［3.2.3 項］に示した。6 週間，プラセボ対照，運動耐久時間を評価したクロスオーバー試験（試験 1222.37 及び試験 1222.38）について，運動耐久時間，isotime 時の IC，isotime 時の呼吸困難感の結果を示した。

最後に COPD の増悪の結果（3.2.4 項）を記載した。

なお，オロダテロール 5 µg 及びオロダテロール 10 µg とプラセボ並びに実対照薬との各比較も適宜本項で副次的に検討した。オロダテロール 5 µg とオロダテロール 10 µg の比較については［4.2 項］に記載した。

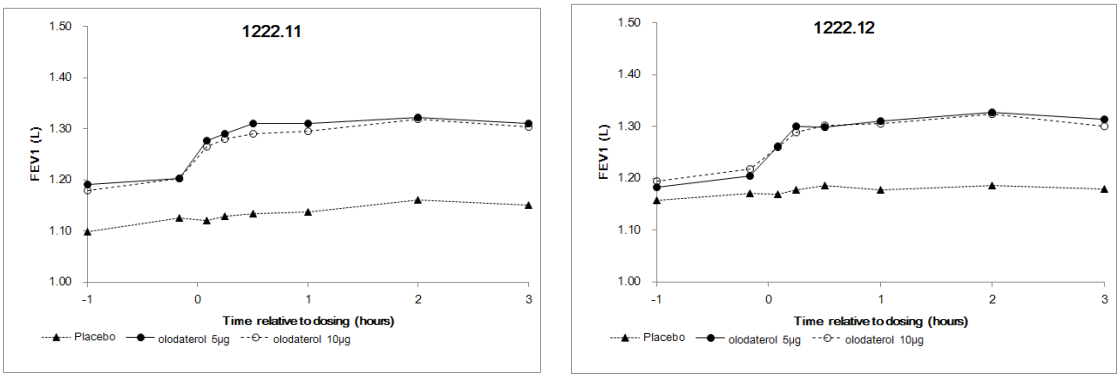
3.2.1 第 III 相試験での有効性評価項目の結果

3.2.1.1 FEV_1

3.2.1.1.1 試験 1222.11 及び試験 1222.12： 48 週間投与並行群間試験

投与 12 週での FEV_1 の時間推移を図 3.2.1.1.1: 1 に示した。オロダテロール両オロダテロール投与群は，プラセボと比べて投与 1 時間前，投与 10 分前，投与 3 時間後までの気管支拡張効果の改善が示された。

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



引用元：［CTD 5.3.5.1-18_試験 1222.11_Table 3.2.1.3.1.1.1.2］，［CTD 5.3.5.1-19_試験 1222.12_Table 3.2.1.3.2.1.1.2］

図 3.2.1.1.1: 1　投与 12 週での吸入後 3 時間の各時点での FEV_1 の調整平均値［L］の推移（試験 1222.11 及び試験 1222.12，FAS）

・　投与 12 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量（同時主要評価項目）

FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量で，いずれのオロダテロール投与群もプラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した（表 3.2.1.1.1: 1）。

表 3.2.1.1.1: 1　投与 12 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量［L］の調整平均値（SE）及びプラセボ群との差（試験 1222.11 及び試験 1222.12，FAS）

Trial		Treatment	Difference from Placebo		
Treatment	N	Mean (SE)	Mean (SE)	p-value	95% CI
1222.11					
Placebo	208	0.002 (0.016)	–	–	–
Olo 5 µg	206	0.167 (0.016)	0.164 (0.023)	<0.0001	0.120～0.209
Olo 10 µg	206	0.157 (0.016)	0.155 (0.022)	<0.0001	0.111～0.199
1222.12					
Placebo	215	0.021 (0.016)	–	–	–
Olo 5 µg	207	0.155 (0.016)	0.134 (0.022)	<0.0001	0.090～0.177
Olo 10 µg	215	0.151 (0.015)	0.130 (0.022)	<0.0001	0.087～0.172

Common baseline mean（SE）：試験 1222.11 で 1.139（0.019），試験 1222.12 で 1.151（0.020）
MMRM に基づく。投与群，チオトロピウム使用の有無，来院，来院と投与群の交互作用，投与群とチオトロピウム使用の有無の交互作用，チオトロピウム使用の有無と来院日の交互作用，投与群とチオトロピウム使用の有無と来院日の交互作用，ベースライン，来院とベースラインの交互作用をそれぞれ固定効果，患者を変量効果とした。
引用元：［CTD 5.3.5.1-5_試験 1222.11_Section 16.1.9.2_Table 6.1.1.2.16］，［CTD 5.3.5.1-6_試験 1222.12_Section 16.1.9.2_Table 6.1.1.2.16］

・　投与 12 週でのトラフ FEV_1 変化量（同時主要評価項目）

試験 1222.11 では，いずれの用量群でも，投与 12 週でのトラフ FEV_1 変化量の調整平均値はプラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した。試験 1222.12 では，いずれの用量群でも，プラセボ群と比べて数値的に改善した（表 3.2.1.1.1: 2）。

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

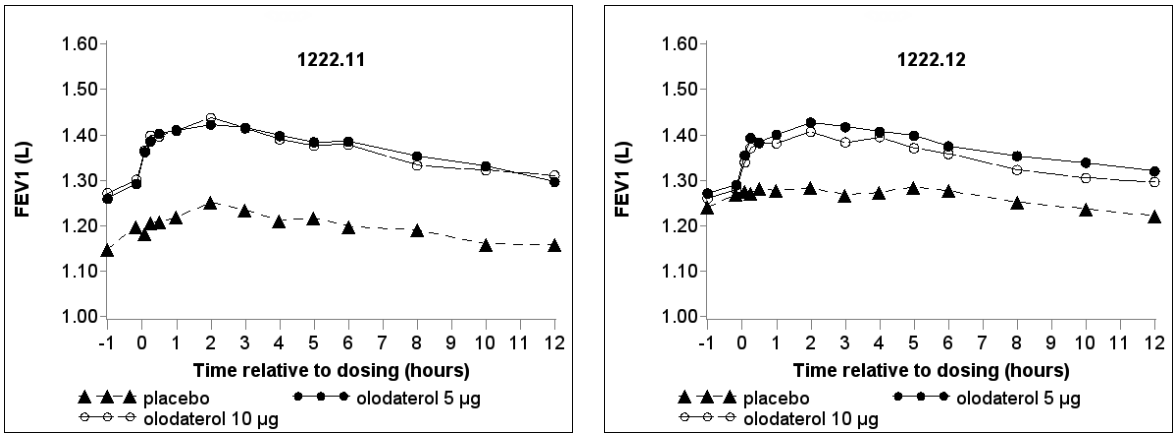
表 3.2.1.1.1: 2　投与 12 週でのトラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値（SE）及びプラセボ群との差（試験 1222.11 及び試験 1222.12，FAS）

Trial		Treatment	Difference from Placebo		
Treatment	N	Mean (SE)	Mean (SE)	p-value	95% CI
1222.11					
Placebo	200	-0.032 (0.016)	–	–	–
Olo 5 µg	199	0.052 (0.016)	0.084 (0.023)	0.0002	0.040～0.129
Olo 10 µg	202	0.048 (0.015)	0.080 (0.022)	0.0003	0.037～0.124
1222.12					
Placebo	205	0.005 (0.017)	–	–	–
Olo 5 µg	205	0.038 (0.017)	0.033 (0.024)	0.1624	-0.013～0.080
Olo 10 µg	207	0.049 (0.016)	0.045 (0.023)	0.0563	-0.001～0.090

Common baseline mean（SE）：試験 1222.11 で 1.139（0.019），試験 1222.12 で 1.153（0.020）
MMRM に基づく。投与群，チオトロピウム使用の有無，来院，来院と投与群の交互作用，投与群とチオトロピウム使用の有無の交互作用，チオトロピウム使用の有無と来院日の交互作用，投与群とチオトロピウム使用の有無と来院日の交互作用，ベースライン，来院とベースラインの交互作用をそれぞれ固定効果，患者を変量効果とした。
引用元：［CTD 5.3.5.1-5_試験 1222.11_Section 16.1.9.2_ Table 6.1.1.3.14］，［CTD 5.3.5.1-6_試験 1222.12_Section 16.1.9.2_ Table 6.1.1.3.14］

・　投与 12 週での投与 12 時間後までの FEV_1

試験 1222.11 及び試験 1222.12 の 12 時間 PFT は，測定可能な集団で投与後 12 時間まで PFT を実施した。両試験では，いずれの投与群も，プラセボと比べて投与 12 時間後まで優れた気管支拡張効果が示された（図 3.2.1.1.1: 2）。



引用元：［CTD 5.3.5.1-5_試験 1222.11_Table 15.2.1.1.1: 4］，［CTD 5.3.5.1-6_試験 1222.12_Table 15.2.1.1.1: 4］

図 3.2.1.1.1: 2　投与 12 週での FEV_1[L]の調整平均値の推移（試験 1222.11 及び試験 1222.12，FAS）

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

・ 投与 12 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量

オロダテロール 5 µg 及び 10 µg では，いずれの試験においても，投与 12 週での両オロダテロール投与群の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量については，プラセボと比べて統計学的に有意に改善した（表 3.2.1.1.1: 3）。

表 3.2.1.1.1: 3 投与 12 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量［L］の調整平均値（SE）及びプラセボ群との差（試験 1222.11 及び試験 1222.12，TPS）

Trial		Treatment	Difference from Placebo		
Treatment	N	Mean (SE)	Mean (SE)	p-value	95% CI
1222.11					
Placebo	71	−0.029 (0.025)	–	–	–
Olo 5 µg	85	0.144 (0.022)	0.173 (0.031)	<0.0001	0.113～0.233
Olo 10 µg	85	0.139 (0.022)	0.169 (0.031)	<0.0001	0.108～0.229
1222.12					
Placebo	98	0.010 (0.021)	–	–	–
Olo 5 µg	116	0.120 (0.020)	0.110 (0.027)	<0.0001	0.057～0.162
Olo 10 µg	107	0.100 (0.020)	0.089 (0.027)	0.0011	0.036～0.143

Common baseline mean（SE）：試験 1222.11 で 1.228 (0.030)，試験 1222.12 で 1.249 (0.029)
ANCOVA モデルに基づく。投与群，チオトロピウム使用の有無，ベースラインを固定効果とした。
引用元：［CTD 5.3.5.1-5_試験 1222.11_Table 15.2.1.1.2: 4］，［CTD 5.3.5.1-6_試験 1222.12_Table 15.2.1.1.2: 4］

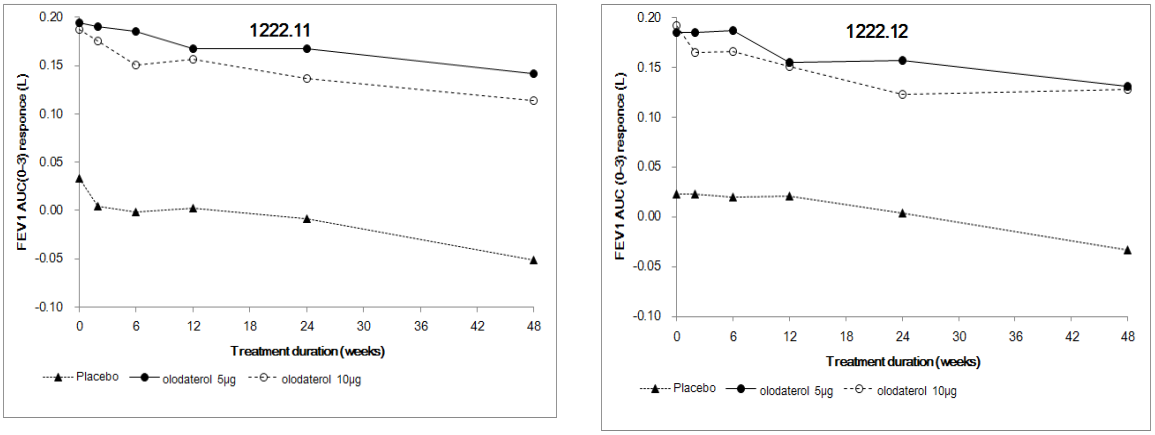
Day 1 での初回吸入後の FEV_1 の推移

FEV_1 のベースラインからの変化量は 5 µg（試験 1222.11 で 0.117 L，試験 1222.12 で 0.121 L）及び 10 µg（試験 1222.11 で 0.113 L，試験 1222.12 で 0.116 L）ともに，初回吸入（Day 1）後 5 分以内に増加し，15 分後及び 30 分後にさらに増加した。これらの各評価時点で，両オロダテロール投与群の FEV_1 変化量は，プラセボ群と比べて統計学的に有意（$p<0.0001$）に改善した（［CTD 5.3.5.1-18_試験 1222.11_Table 3.2.1.3.1.1.1.2］,［CTD 5.3.5.1-19_試験 1222.12_Table 3.2.1.3.2.1.1.2］）。

投与 48 週間後の FEV_1 変化量

*FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量（FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ response）：*投与 48 週間にわたる FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量の推移を図 3.2.1.1.1: 3 に示した。全来院日（投与 1 日，投与 2 週，6 週，12 週，24 週，48 週）での，両オロダテロール投与群の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量はプラセボと比べて統計学的に有意（$p<0.0001$）に改善した（［CTD 5.3.5.1-5_試験 1222.11_Section 16.1.9.2_Table 6.1.1.2.16］，［CTD 5.3.5.1-6_試験 1222.12_Section 16.1.9.2_Table 6.1.1.2.16］）。

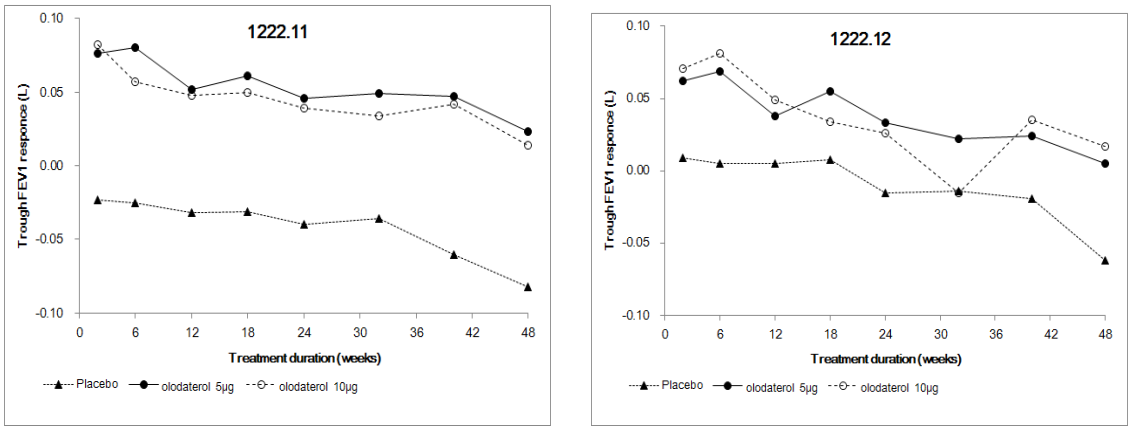
Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



引用元：［CTD 5.3.5.1-5_試験 1222.11_Section 16.1.9.2_Table 6.1.1.2.16］，［CTD 5.3.5.1-6_試験 1222.12_Section 16.1.9.2_Table 6.1.1.2.16］

図 3.2.1.1.1: 3　48 週間の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$［L］の調整平均値の推移（試験 1222.11 及び試験 1222.12，FAS）

トラフ *FEV_1* 変化量（*trough FEV_1 response*）：投与 48 週間にわたるトラフ FEV_1 変化量の推移を図 3.2.1.1.1: 4 に示した。試験 1222.11 では，全来院日（Day 15，43，85，127，169，225，281，337）で，両オロダテロール投与群のトラフ FEV_1 変化量は，プラセボ群と比べて統計学的に有意（0.070 L～0.107 L，p≦0.0019）であった。試験 1222.12 では一部の来院日（Day 15，43，337）で，両オロダテロール投与群のトラフ FEV_1 変化量は，プラセボ群と比べて統計学的に有意（0.053 L～0.079 L，p≦0.0261）であった（［CTD 5.3.5.1-5_試験 1222.11_Section 16.1.9.2_Table 6.1.1.3.14］，［CTD 5.3.5.1-6_試験 1222.12_Section 16.1.9.2_Table 6.1.1.3.14］）。



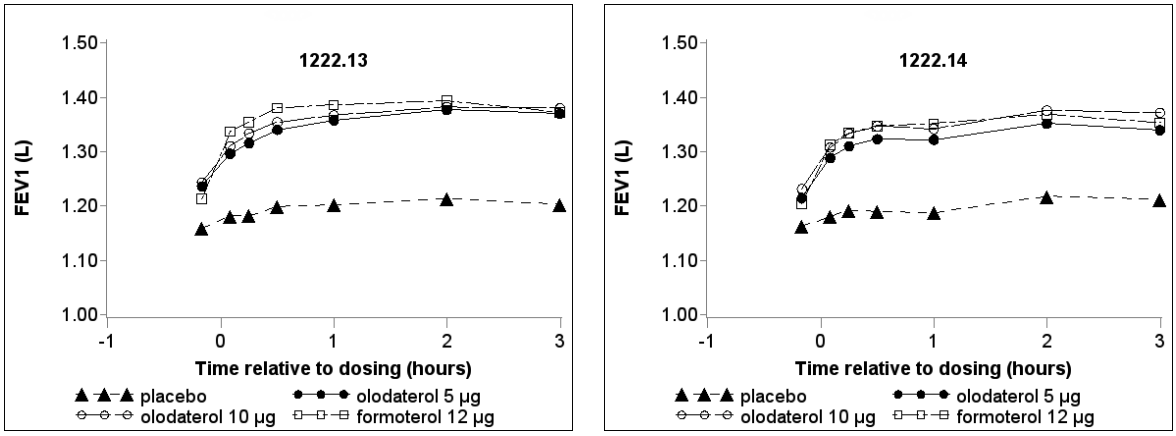
引用元：［CTD 5.3.5.1-5_試験 1222.11_Section 16.1.9.2_Table 6.1.1.3.14］，［CTD 5.3.5.1-6_試験 1222.12_Section 16.1.9.2_Table 6.1.1.3.14］

図 3.2.1.1.1: 4　48 週間のトラフ FEV_1［L］の調整平均値の推移（試験 1222.11 及び試験 1222.12，FAS）

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

3.2.1.1.2 試験 1222.13 及び試験 1222.14：48 週間投与並行群間試験

投与 24 週での FEV_1 の時間推移を図 3.2.1.1.2: 1 に示した。両オロダテロール投与群は，プラセボ群と比べて投与 10 分前から投与 3 時間後までの気管支拡張効果の改善が示された。



引用元：［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13_Table 15.2.1.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14_Table 15.2.1.1.1: 1］

図 3.2.1.1.2: 1 投与 24 週での吸入後 3 時間までの各時点での FEV_1［L］の調整平均値の推移（試験 1222.13 及び試験 1222.14，FAS）

・ 投与 24 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量（同時主要評価項目）

いずれのオロダテロール投与群も，投与 24 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量でプラセボと比べて統計学的に有意に改善した（表 3.2.1.1.2: 1）。

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

表 3.2.1.1.2: 1　投与 24 週での FEV_1 AUC_{0-3h}［L］のベースラインからの変化量の調整平均値（SE）及びプラセボ群との差（試験 1222.13 及び試験 1222.14，FAS）

Trial		Treatment	Difference from Placebo		
Treatment	**N**	**Mean (SE)**	**Mean (SE)**	**p-value**	**95% CI**
1222.13					
Placebo	217	−0.009 (0.016)	–	–	–
Olo 5 µg	222	0.142 (0.015)	0.151 (0.021)	<0.0001	0.110～0.193
Olo 10 µg	223	0.156 (0.015)	0.165 (0.021)	<0.0001	0.124～0.206
Form 12 µg	223	0.168 (0.015)	0.177 (0.021)	<0.0001	0.136～0.218
1222.14					
Placebo	233	−0.013 (0.014)	–	–	–
Olo 5 µg	230	0.116 (0.014)	0.129 (0.019)	<0.0001	0.091～0.167
Olo 10 µg	233	0.140 (0.014)	0.154 (0.019)	<0.0001	0.116～0.191
Form 12 µg	232	0.137 (0.014)	0.150 (0.019)	<0.0001	0.112～0.188

Common baseline mean（SE）：試験 1222.13 で 1.204（0.016）及び試験 1222.14 で 1.211（0.015）
MMRM に基づく。投与群，チオトロピウム使用の有無，来院，来院と投与群の交互作用，ベースライン，来院とベースラインの交互作用をそれぞれ固定効果，患者を変量効果とした。
引用元：［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13_Table 15.2.1.1.2: 1］，［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14_Table 15.2.1.1.2: 1］

・　投与 24 週でのトラフ FEV_1 変化量（同時主要評価項目）

いずれのオロダテロール投与群でも，投与 24 週でのトラフ FEV_1 変化量についてはプラセボと比べて統計学的に有意に改善した（表 3.2.1.1.2: 2）。

表 3.2.1.1.2: 2　投与 24 週でのトラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値（SE）及びプラセボとの比較（試験 1222.13 及び試験 1222.14，FAS）

Trial		Treatment	Difference from Placebo		
Treatment	**N**	**Mean (SE)**	**Mean (SE)**	**p-value**	**95% CI**
1222.13					
Placebo	205	−0.056 (0.015)	–	–	–
Olo 5 µg	220	0.021 (0.015)	0.078 (0.021)	0.0002	0.037～0.118
Olo 10 µg	219	0.028 (0.015)	0.085 (0.021)	<0.0001	0.044～0.125
Form 12 µg	215	−0.002 (0.015)	0.054 (0.021)	0.0088	0.014～0.095
1222.14					
Placebo	232	−0.055 (0.014)	–	–	–
Olo 5 µg	229	−0.003 (0.014)	0.053 (0.019)	0.0055	0.015～0.090
Olo 10 µg	228	0.014 (0.014)	0.069 (0.019)	0.0003	0.032～0.106
Form 12 µg	229	−0.013 (0.014)	0.042 (0.019)	0.0270	0.005～0.080

Common baseline mean（SE）：試験 1222.13 で 1.204（0.016），試験 1222.14 で 1.213（0.015）。
MMRM に基づく。投与群，チオトロピウム使用の有無，来院，来院と投与群の交互作用，ベースライン，来院とベースラインの交互作用をそれぞれ固定効果，患者を変量効果とした。
引用元：［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13_Table 15.2.1.1.3: 1］，［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14_Table 15.2.1.1.3: 1］

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

・ 投与 24 週でのオロダテロールとホルモテロールとの副次的な比較

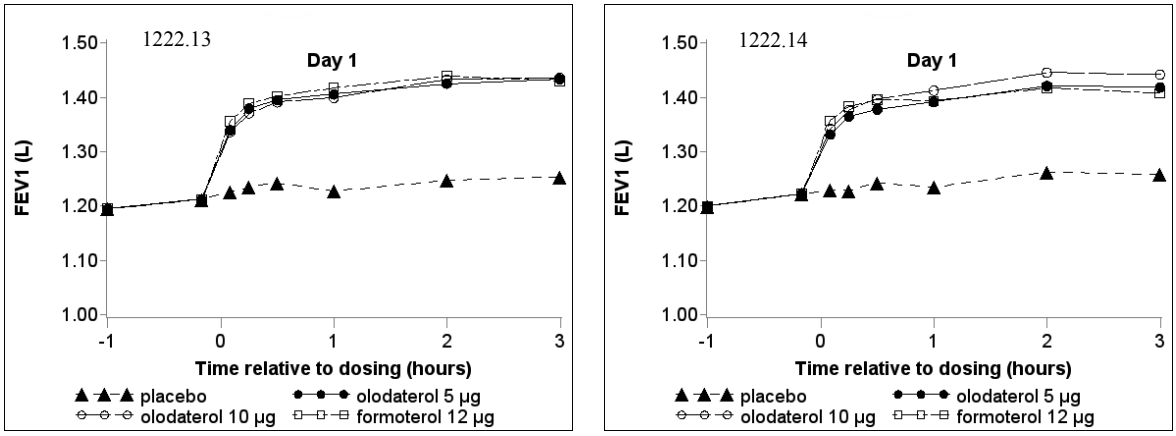
試験 1222.13 及び試験 1222.14 の併合データで，投与 24 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量及びトラフ FEV_1 変化量について，オロダテロール各群とホルモテロール群とを比較した。結果は，［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993_Table 15.2.1.1.2: 2 及び Table 15.2.1.1.3: 2］を参照。

トラフ FEV_1 変化量について，10 µg 投与でホルモテロールと比べて統計学的に有意（p=0.0410）な改善が示されたものの，FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量では両オロダテロール投与群ともにホルモテロール群との有意差は認められず，概して同程度であった。

・ Day 1 での初回吸入後の FEV_1 の推移

FEV_1 のベースラインからの変化量は，初回吸入（Day 1）後 5 分以内にオロダテロール 5 µg（試験 1222.13 で 0.136 L，試験 1222.14 で 0.121 L）及び 10 µg（試験 1222.13 で 0.133 L，試験 1222.14 で 0.131 L）ともに FEV_1 が増加し，15 分後及び 30 分後にさらに増加した。これらの各評価時点で両オロダテロール投与群の FEV_1 変化量は，プラセボと比べて統計学的に有意（p<0.0001）であった（［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13_Table 15.2.1.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14_Table 15.2.1.1.1: 1］）。

Day 1 での FEV_1 一時間プロファイルを図 3.2.1.1.2: 2 に示す。



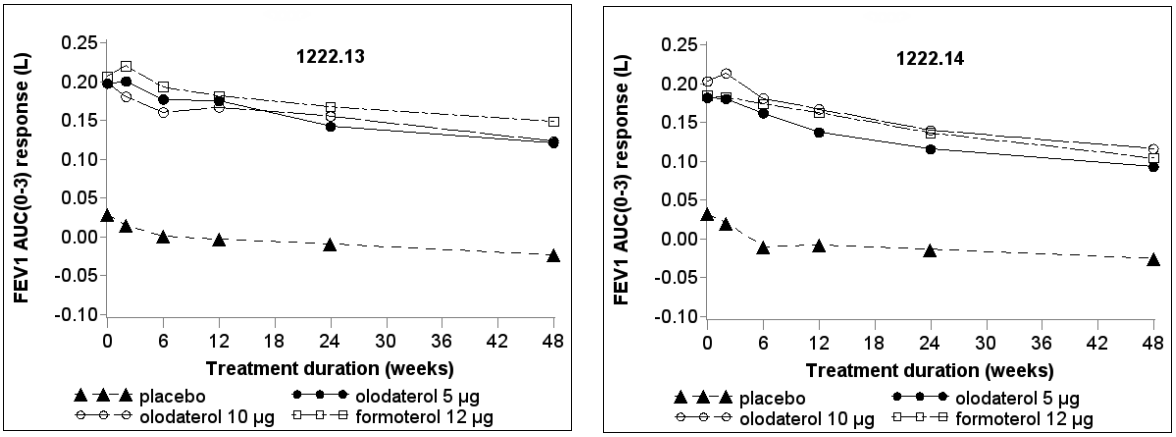
引用元：［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13_Table 15.2.1.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14_Table 15.2.1.1.1: 1］

図 3.2.1.1.2: 2 Day 1 での各時点での FEV_1[L]の調整平均値（試験 1222.13 及び試験 1222.14, FAS）

・ 投与 48 週間後の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量

投与 48 週間にわたる FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量の推移を図 3.2.1.1.2: 3 に示した。すべての来院日（Day 1，投与 2 週，6 週，12 週及び 48 週）で，両オロダテロール投与群の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量はプラセボと比べて統計学的に有意（p<0.0001）に改善した（［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13_Table 15.2.1.1.2: 1］，［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14_Table 15.2.1.1.2: 1］）。

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

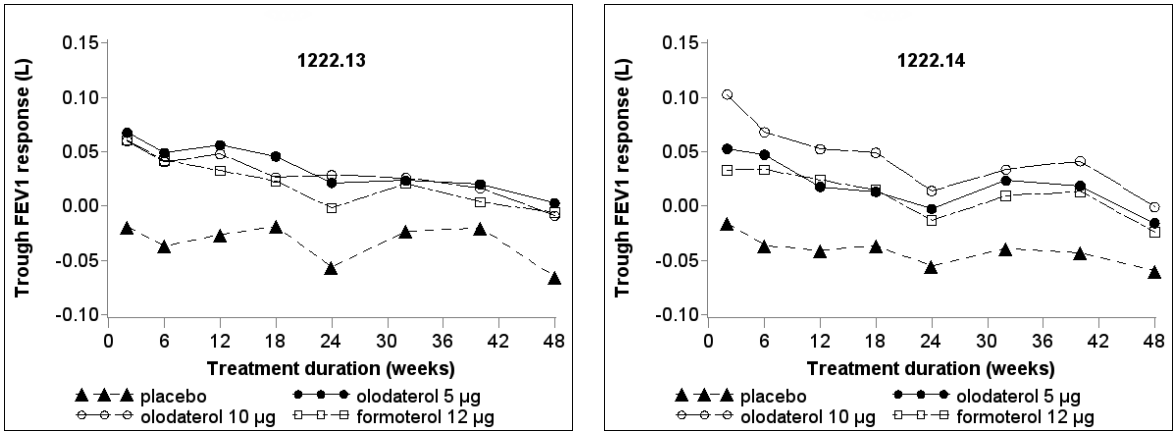


引用元：［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13_Table 15.2.1.1.2: 1］，［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14_Table 15.2.1.1.2: 1］

図 3.2.1.1.2: 3　48 週間の FEV_1 AUC_{0-3h}［L］の調整平均値（試験 1222.13 及び試験 1222.14, FAS）

・　投与 48 週間後のトラフ FEV_1 変化量

投与 48 週間にわたるトラフ FEV_1 変化量の推移を図 3.2.1.1.2: 4 に示した。すべての来院日（投与 2 週，6 週，12 週，18 週，24 週，32 週，40 週及び 48 週）で，トラフ FEV_1 変化量はプラセボと比べて統計学的に有意（$p<0.0001$）に改善した（［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13_Table 15.2.1.1.3: 1］，［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14_Table 15.2.1.1.3: 1］）。



引用元：［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13_Table 15.2.1.1.3: 1］，［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14_Table 15.2.1.1.3: 1］

図 3.2.1.1.2: 4　48 週間のトラフ FEV_1［L］の調整平均値（試験 1222.13 及び試験 1222.14, FAS）

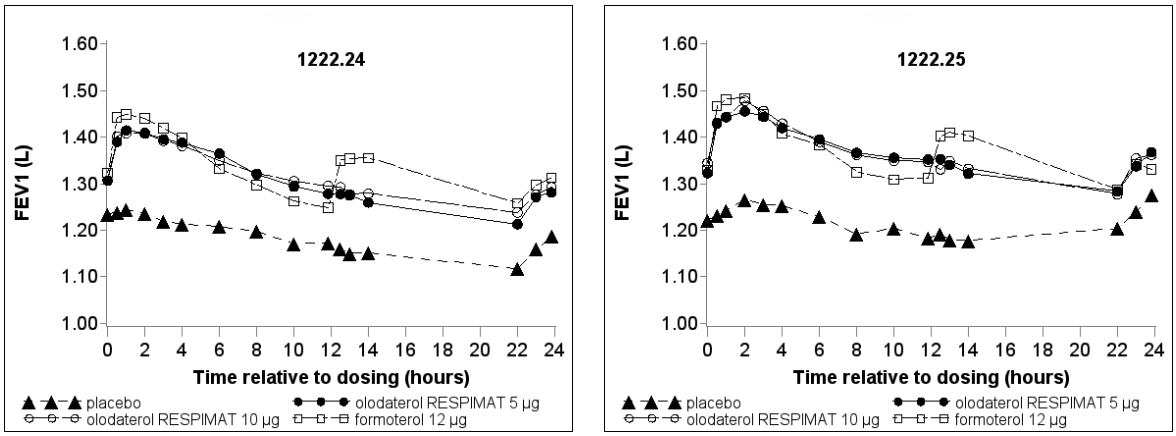
3.2.1.1.3　試験 1222.24 及び試験 1222.25： 6 週間投与クロスオーバー試験

同一デザインで実施した試験 1222.24 及び試験 1222.25 での主要評価項目は，投与 6 週間後の FEV_1 AUC_{0-12h} 変化量及び FEV_1 AUC_{12-24h} 変化量であった。また実薬対照として 1 日 2 回投与のホ

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

ルモテロールを投与群に含め，1 日 1 回投与のオロダテロールとの比較を副次的に行うことを可能とした。

試験 1222.24 及び試験 1222.25 の投与 6 週での FEV_1 一時間プロファイルを図 3.2.1.1.3: 1 に示す。いずれの試験でも，プラセボ群の FEV_1 は予想された日内変動を示し，投与前のベースライン値から投与間隔（24 時間）の最初の 22 時間へと徐々に減少し，最後の 2 時間で増加し，ベースライン値に戻った。オロダテロール両用量の 1 日 1 回投与の FEV_1 一時間プロファイルはほぼ同様であった。FEV_1 は両用量のオロダテロールの朝投与後 30 分以内に増加し，投与後 24 時間に至るまで効果はほぼ持続した（［CTD 5.3.5.4-1_試験 1222.24_Table 15.2.1.2: 1］，［CTD 5.3.5.4-2_試験 1222.25_Table 15.2.1.2: 1］）。



引用元：［CTD 5.3.5.4-1_試験 1222.24_Table 15.2.1.2: 1］，［CTD 5.3.5.4-2_試験 1222.25_Table 15.2.1.2: 1］

図 3.2.1.1.3: 1　投与 6 週の各評価時点での FEV_1［L］の調整平均値（試験 1222.24 及び試験 1222.25，FAS）

・　投与 6 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量（主要評価項目）

両試験ともに，投与 6 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量について，両オロダテロール投与群はプラセボ群と比べて統計学的に有意（$p<0.0001$）に改善した（［CTD 5.3.5.4-1_試験 1222.24_Table 15.2.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.4-2_試験 1222.25_Table 15.2.1.1: 1］）。

・　投与 6 週での FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量

両試験ともに，投与 6 週での FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量について，両オロダテロール投与群はプラセボと比べて統計学的に有意（$p<0.0001$）に改善した（［CTD 5.3.5.4-1_試験 1222.24_Table 15.2.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.4-2_試験 1222.25_Table 15.2.1.1: 1］）。

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

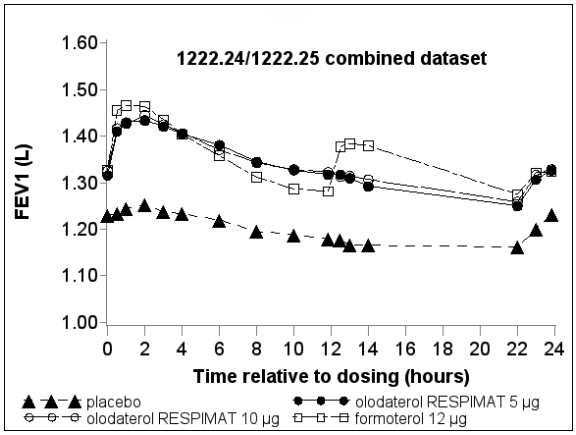
・ FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ 変化量（重要な副次評価項目）

いずれの試験でも， 投与 6 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ 変化量について，両オロダテロール投与群はプラセボ群と比べて統計学的に有意（$p<0.0001$）に改善した（［CTD 5.3.5.4-1_試験 1222.24_Table 15.2.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.4-2_試験 1222.25_Table 15.2.1.1: 1］）。

・ オロダテロールとホルモテロールとの比較

試験 1222.24 及び試験 1222.25 の併合データに基づき，投与 6 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量，FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量及び FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ 変化量をオロダテロールとホルモテロール間で副次的に比較した。

図 3.2.1.1.3: 2 は，併合データの投与 6 週での FEV_1ー時間プロファイルを示す。ホルモテロール 12 µg の 1 日 2 回投与の朝投与後 3 時間の FEV_1ー時間プロファイルは，両用量のオロダテロールと比べて増加した。その後，投与 4 時間後に FEV_1ー時間プロファイルは交差し，投与 4 時間後～12 時間後の両用量のオロダテロールのプロファイルは，ホルモテロール 12 µg と比べて増加した。ホルモテロール 12 µg の 1 日 2 回投与の 2 回目投与により，FEV_1 の 2 回目のピークが生じた。投与 4 時間後～12 時間後を除き，投与後 24 時間の観察終了時まで実薬投与群 3 群の FEV_1ー時間プロファイルはほぼ同じであった。



引用元：［CTD 5.3.5.4-3_試験 1222.9991_Table 15.2.1.2: 1］

図 3.2.1.1.3: 2　投与 6 週の各評価時点での FEV_1［L］の調整平均値（試験 1222.24 及び試験 1222.25 の併合，FAS）

投与 6 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量及び FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ 変化量について，両用量のオロダテロールとホルモテロール間で統計学的な有意差は認められなかった（［CTD 5.3.5.4-3_試験 1222.9991_Table 15.2.1.1: 2］）。ホルモテロール 12 µg の 1 日 2 回投与の FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量は，投与 2 回目以降に気管支拡張作用が増大したことから，10 µg の 1 日 1 回投与（−40 mL の差，$p=0.0024$）及び 5 µg の 1 日 1 回投与（−50 mL の差，$p=0.0001$）よりも統計学的に有意に大きかった（［CTD 5.3.5.4-3_試験 1222.9991_Table 15.2.1.1: 2］）。

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

48 週間投与試験（試験 1222.11，試験 1222.12，試験 1222.13 及び試験 1222.14）の結果と比較するため，以下に，試験 1222.24 及び試験 1222.25 の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量及びトラフ FEV_1 変化量の結果を要約した。

FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量（投与 6 週）

両試験及び併合データでは，5 µg の 1 日 1 回投与，10 µg の 1 日 1 回投与及びホルモテロール 12 µg の 1 日 2 回投与での投与 6 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量は，プラセボと比べて統計学的に有意に改善した（［CTD 5.3.5.4-1_試験 1222.24_Table 15.2.1.1: 8］，［CTD 5.3.5.4-2_試験 1222.25_Table 15.2.1.1: 8］，［CTD 5.3.5.4-3_試験 1222.9991_Table 15.2.1.1: 8］）。

トラフ FEV_1 変化量（投与 6 週）

両試験及び併合データでは，オロダテロール 5 µg の 1 日 1 回投与，オロダテロール 10 µg の 1 日 1 回投与及びホルモテロール 12 µg の 1 日 2 回投与での投与 6 週のトラフ FEV_1 変化量は，プラセボと比べて統計学的に有意に（オロダテロール：$p \leq 0.0003$；ホルモテロール：$p \leq 0.0026$）改善した（［CTD 5.3.5.4-1_試験 1222.24_Table 15.2.1.3: 1］，［CTD 5.3.5.4-2_試験 1222.25_Table 15.2.1.3: 1］，［CTD 5.3.5.4-3_試験 1222.9991_Table 11.4.1.2.3: 1］）。

また，各用量のオロダテロール 1 日 1 回投与とホルモテロール 1 日 2 回投与との間では，統計学的有意差は認められなかった（［CTD 5.3.5.4-1_試験 1222.24_Table 15.2.1.3: 2］，［CTD 5.3.5.4-2_試験 1222.25_Table 15.2.1.3: 2］，［CTD 5.3.5.4-3_試験 1222.9991_Table 15.2.1.3: 2］）。

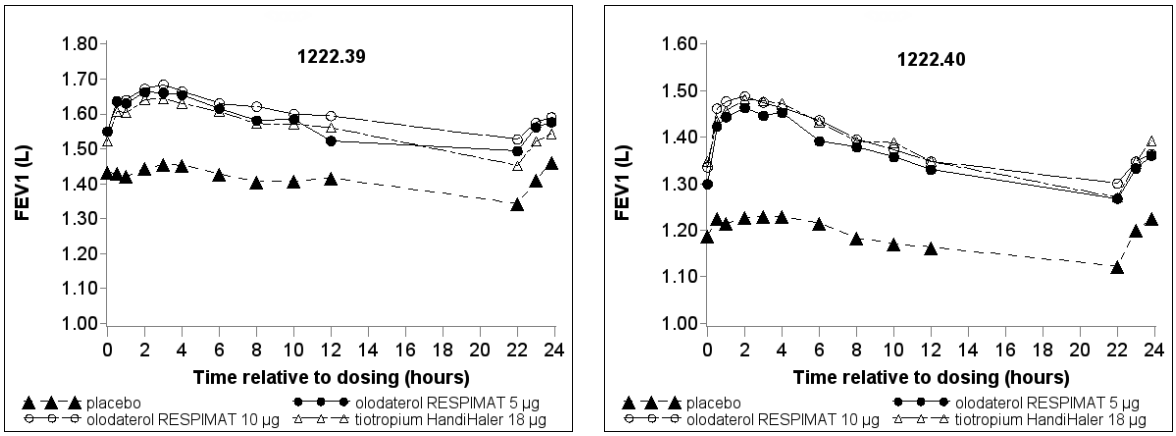
3.2.1.1.4　試験 1222.39 及び試験 1222.40：6 週間投与クロスオーバー試験

48 週間投与試験である試験 1222.11／1222.12 及び試験 1222.13／1222.14 では，投与 3 時間後までの肺機能のみ測定したため，ランダム化，二重盲検，プラセボ・実薬対照クロスオーバー試験として同一デザインの試験 1222.39 及び試験 1222.40 を第 III 相試験プログラムに含め，オロダテロールの 24 時間にわたる FEV_1－時間プロファイルについて検討した。

また，実薬対照としてチオトロピウム HH 18 µg の 1 日 1 回投与を設定し，24 時間 FEV_1－時間プロファイルについてオロダテロール 1 日 1 回投与と他の 1 日 1 回投与の LAMA との副次的な比較を可能とした。実薬投与群（オロダテロール 5 µg，オロダテロール 10 µg，チオトロピウム HH 18 µg）は，いずれも 1 日 1 回投与のため，肺機能は，24 時間投与間隔の初日の投与 12 時間後までを測定した。

図 3.2.1.1.4: 1 は，試験 1222.39 及び試験 1222.40 の投与 6 週の FEV_1－時間プロファイルを示す。FEV_1 は実薬投与 3 群（オロダテロール 5 µg 群，オロダテロール 10 µg 群，チオトロピウム HH 18 µg 群）で朝投与後 30 分以内に増加し，24 時間にわたる投与後評価期間中は維持された。オロダテロール 5 µg 及び 10 µg の FEV_1－時間プロファイルは，24 時間にわたる測定期間中はほぼ同じであり，チオトロピウム HH 18 µg でも同様のプロファイルであった。

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



引用元：［CTD 5.3.5.4-7_試験 1222.39_Table 15.2.1.2: 1］，［CTD 5.3.5.4-8_試験 1222.40_Table 15.2.1.2: 1］

図 3.2.1.1.4: 1　投与 6 週での各評価時点での FEV_1［L］の調整平均値（試験 1222.39 及び試験 1222.40，FAS）

投与 *6* 週での *FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$* 変化量（第 *1* の主要評価項目）

両試験では，オロダテロール 5 µg の 1 日 1 回投与及びオロダテロール 10 µg の 1 日 1 回投与での投与 6 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量は，プラセボと比べて統計学的に有意（$p<0.0001$）に改善した。両試験では，チオトロピウム HH 18 µg の 1 日 1 回投与でも，投与 6 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量のはプラセボと比べて統計学的に有意（$p<0.0001$）に改善した（［CTD 5.3.5.4-7_試験 1222.39_Table 15.2.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.4-8_試験 1222.40_Table 15.2.1.1: 1］）。

FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量（第 *2* の主要評価項目）

両試験では，両用量のオロダテロール（10 µg 及び 5 µg）での投与 6 週の FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量は，プラセボと比べて統計学的に有意（$p<0.0001$）に改善した。両試験では，チオトロピウム HH 18 µg の 1 日 1 回投与においても，投与 6 週の FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量はプラセボと比べて統計学的に有意（$p<0.0001$）に改善した（［CTD 5.3.5.4-7_試験 1222.39_Table 15.2.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.4-8_試験 1222.40_Table 15.2.1.1: 1］）。

FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ 変化量（重要な副次評価項目）

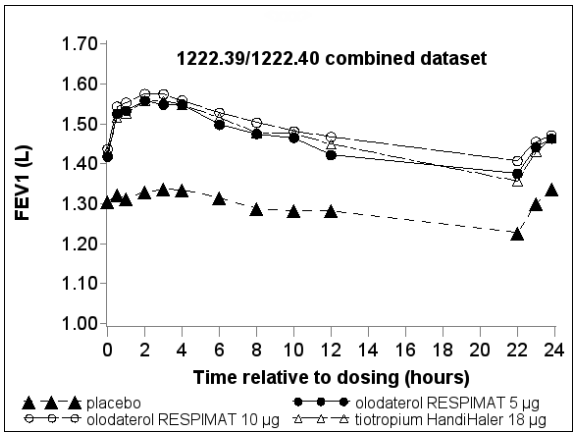
両試験では，オロダテロール 5 µg の 1 日 1 回投与及びオロダテロール 10 µg の 1 日 1 回投与での投与 6 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ 変化量は，プラセボと比べて統計学的に有意（$p<0.0001$）に改善した。両試験では，チオトロピウム HH 18 µg の 1 日 1 回投与においても，投与 6 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ 変化量はプラセボと比べて統計学的に有意（$p<0.0001$）に改善した（［CTD 5.3.5.4-7_試験 1222.39_Table 15.2.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.4-8_試験 1222.40_Table 15.2.1.1: 1］）。

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

オロダテロールとチオトロピウムの比較（*FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$* 変化量，*FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$* 変化量，*FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$* 変化量）

試験 1222.39 及び試験 1222.40 の併合データで， 投与 6 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$，FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 及び FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ の各変化量について，オロダテロールをチオトロピウムと比較した。

図 3.2.1.1.4: 2 は，投与 6 週での FEV_1ー時間プロファイルを示す。24 時間の投与間隔全体にわたって，オロダテロール 5 µg の 1 日 1 回投与，オロダテロール 10 µg の 1 日 1 回投与及びチオトロピウム HH 18 µg の 1 日 1 回投与の FEV_1ー時間プロファイルはほぼ同じであった。



引用元：［CTD 5.3.5.4-9_試験 1222.9994_Table 15.2.1.2: 1］

図 3.2.1.1.4: 2　　投与 6 週での各評価時点での FEV_1［L］の調整平均値（試験 1222.39 及び試験 1222.40 の併合，FAS）

投与 6 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 及び FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ の各変化量については，各用量のオロダテロールとチオトロピウム間に統計学的有意差は認められなかった。オロダテロール 10 µg の 1 日 1 回投与での FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量は，チオトロピウム HH 18 µg の 1 日 1 回投与と比べて統計学的に有意に大きかった（0.030 L，p=0.0306）が，オロダテロール 5 µg の 1 日 1 回投与とチオトロピウム HH 18 µg の 1 日 1 回投与間に統計学的有意差は認められなかった（［CTD 5.3.5.4-9_試験 1222.9994_Table 15.2.1.1: 2］）。

その他の副次解析

48 週間投与試験（試験 1222.11，試験 1222.12，試験 1222.13 及び試験 1222.14）の結果と比較するため，試験 1222.39 及び試験 1222.40 の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量及びトラフ FEV_1 変化量の結果も要約した。

FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量（投与 *6* 週）

試験 1222.39，試験 1222.40 及び併合データでは，オロダテロール 5 µg，10 µg 及びチオトロピウム HH 18 µg の 1 日 1 回投与で，FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量は，プラセボと比べて統計学的に有意

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

（p<0.0001）に改善した（［CTD 5.3.5.4-7_試験 1222.39_Table 15.2.1.1: 6］，［CTD 5.3.5.4-8_試験 1222.40_Table 15.2.1.1: 6］，［CTD 5.3.5.4-9_試験 1222.9994_Table15.2.1.1: 6］）。

トラフ FEV_1 変化量（投与 6 週）

各試験及び併合データでは，オロダテロール 5 µg，10 µg 及びチオトロピウム HH 18 µg の 1 日 1 回投与で，トラフ FEV_1 変化量は，プラセボと比べて統計学的に有意に改善した（［CTD 5.3.5.4-7_試験 1222.39_Table 15.2.1.3: 1］，［CTD 5.3.5.4-8_試験 1222.40_Table 15.2.1.3: 1］，［CTD 5.3.5.4-9_試験 1222.9994_Table 15.2.1.3: 1］）。

各試験又は併合データでは，トラフ FEV_1 の平均値について，オロダテロール 5 µg とチオトロピウム HH 18 µg 間に統計学的有意差は認められなかった。試験 1222.39 では，トラフ FEV_1 の平均値について，オロダテロール 10 µg とチオトロピウム HH 18 µg 間に統計学的有意差が認められたが，試験 1222.40 及び併合データでは，オロダテロール 10 µg とチオトロピウム HH 18 µg 間に統計学的有意差は認められなかった（［CTD 5.3.5.4-7_試験 1222.39_Table 15.2.1.3: 2］，［CTD 5.3.5.4-8_試験 1222.40_Table 15.2.1.3: 2］，［CTD 5.3.5.4-9_試験 1222.9994_Table 15.2.1.3: 2］）。

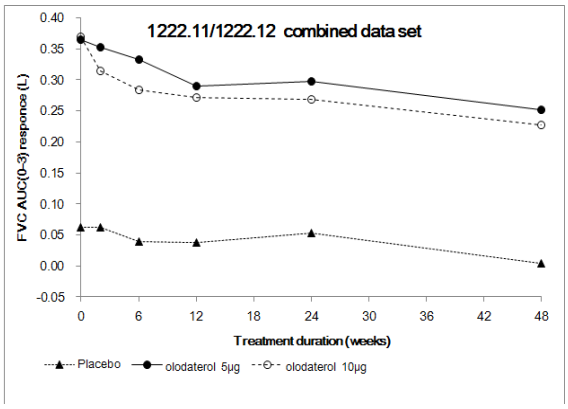
3.2.1.2 努力肺活量（FVC）

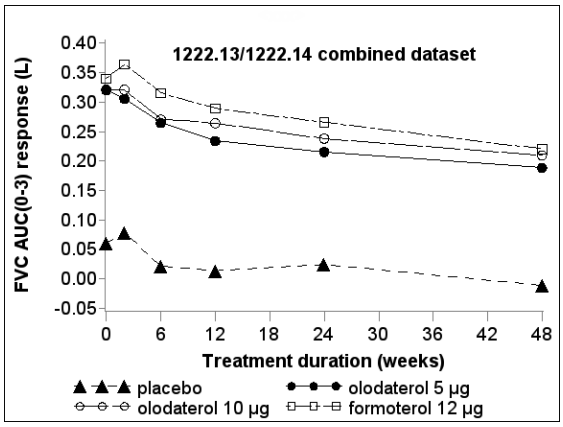
3.2.1.2.1 主要な 48 週間投与並行群間試験

48 週間の FVC $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量

各 48 週間投与試験での FVC $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量は，全来院日で両オロダテロール投与群ともに，プラセボと比べて統計学的に有意な（すべて p<0.0001）増加が示された（［CTD 5.3.5.1-18_試験 1222.11_Table 3.2.1.3.1.1.2.1］）（［CTD 5.3.5.1-19_試験 1222.12_Table 3.2.1.3.2.1.2.1］）（［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13_Table 15.2.1.2.2: 1］）（［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14_Table 15.2.1.2.2: 1］）。併合データでの 48 週間の FVC $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量の推移を図 3.2.1.2.1: 1 に示す（［CTD 5.3.5.3-16_試験 1222.9992_Table 3.2.1.3.3.1.2.1］，［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993_Table 15.2.1.2.2: 1］）

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





引用元：［CTD 5.3.5.3-16_試験 1222.9992_Table 3.2.1.3.3.1.2.1］，［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993_Table 15.2.1.2.2: 1］

図 3.2.1.2.1: 1　48 週間の FVC $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量の推移（試験 1222.11／12 の併合及び試験 1222.13／14 の併合，FAS）

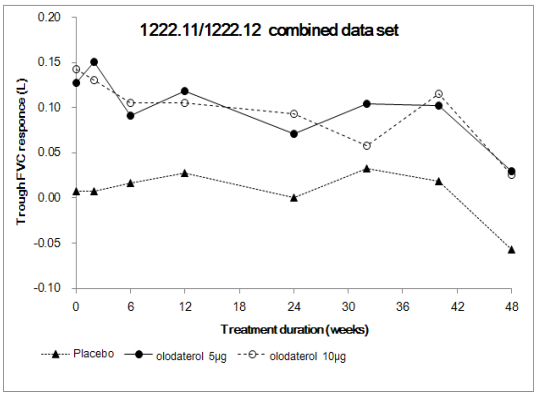
48 週間のトラフ *FVC* 変化量

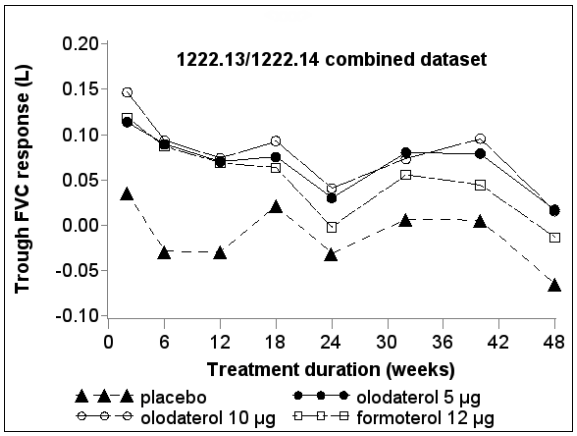
試験 1222.11 及び試験 1222.14 では，両オロダテロール投与群で 48 週間のすべての来院日で，トラフ FVC 変化量がプラセボと比べて統計学的に有意な改善を示した（［CTD 5.3.5.1-18_試験 1222.11_Table 3.2.1.3.1.1.2.2］，［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14_Table 15.2.1.2.3: 1］）。

試験 12222.12 では，Day 43 を除く 48 週間のほとんどの来院日で，両オロダテロール投与群でプラセボとの間に統計学的有意差は認められなかった（［CTD 5.3.5.1-19_試験 1222.12_Table 3.2.1.3.2.1.2.2］）。試験 1222.13 では，複数の来院日で両オロダテロール投与群はプラセボと比べて統計学的有意差を示したが，すべての来院日というわけではなかった（［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13_Table 15.2.1.2.3: 1］）。

併合データ（試験 12222.11／1222.12 及び試験 1222.13／1222.14）では，両オロダテロール投与群は，試験 12222.11／1222.12 での Day 225（5 µg 群のみ有意）を除く 48 週間のすべての来院日で，プラセボと比べて統計学的に有意な改善を示した（図 3.2.1.2.1: 2）。

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



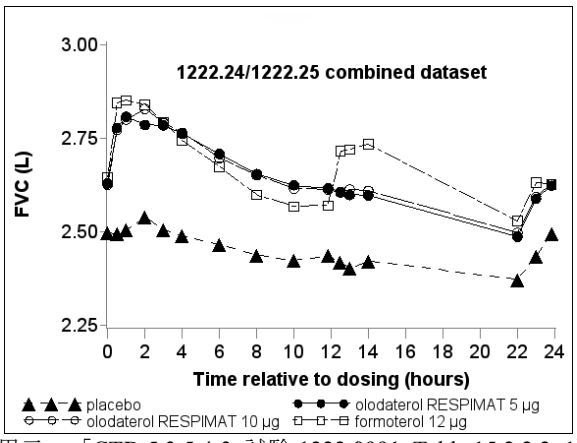


引用元：［CTD 5.3.5.3-1_試験 1222.9992_Table 3.2.1.3.3.1.2.2］，［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993_Table 15.2.1.2.3: 1］

図 3.2.1.2.1: 2　48 週間のトラフ FVC 変化量の推移（試験 1222.11／12 の併合及び試験 1222.13／14 の併合，FAS）

3.2.1.2.2　補助的 6 週間クロスオーバー試験

試験 1222.24 及び試験 1222.25 では，FVC $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量，FVC $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量及び FVC $AUC_{0\text{-}24h}$ 変化量は，それぞれ FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量，FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量及び FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ 変化量と一貫しており，投与 6 週のオロダテロール 5 µg，10 µg の 1 日 1 回投与及びホルモテロール 12 µg の 1 日 2 回投与により，プラセボと比べて統計学的に有意な（すべて p<0.0001）増加を示した（［CTD 5.3.5.4-1_試験 1222.24_Table 15.2.2.1: 1］,［CTD 5.3.5.4-2_試験 1222.25_Table 15.2.2.1: 1］）。併合データでの FVC－時間プロファイルを図 3.2.1.2.2: 1 に示す。



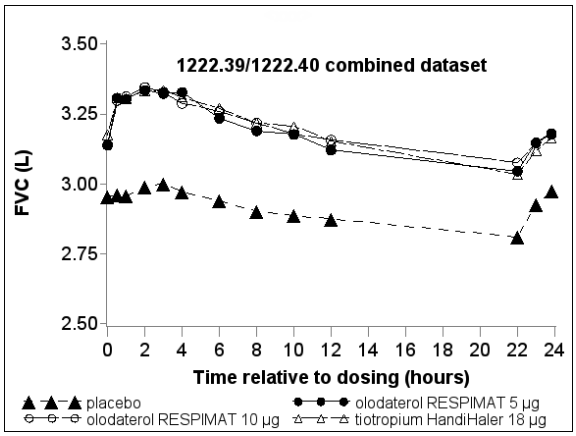
引用元：［CTD 5.3.5.4-3_試験 1222.9991_Table 15.2.2.2: 1］

図 3.2.1.2.2: 1　投与 6 週での 24 時間の経時的な FVC の調整平均値（試験 1222.24／25 の併合，FAS）

試験 1222.39 及び試験 1222.40 では，FVC $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量，FVC $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量及び FVC $AUC_{0\text{-}24h}$ 変化量は，それぞれ，FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量，FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量及び FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ 変

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

化量と一貫しており，投与 6 週でのオロダテロール 5 µg，10 µg 及びチオトロピウム HH 18 µg の 1 日 1 回投与は，プラセボと比べて統計学的に有意な改善を示した（各比較で p<0.0001）（［CTD 5.3.5.4-7_試験 1222.39_Table 15.2.2.1: 1］，［CTD 5.3.5.4-8_試験 1222.40_Table 15.2.2.1: 1］）。併合データでの FVC－時間プロファイルを図 3.2.1.2.2: 2 に示す。



引用元：［CTD 5.3.5.4-9_試験 1222.9994_Table 15.2.2.2: 1］

図 3.2.1.2.2: 2　　投与 6 週での 24 時間の経時的な FVC の調整平均値（試験 1222.39／40 の併合，FAS）

3.2.1.3　　最大呼気速度（PEFR）

主要な 48 週間投与試験 4 試験では，48 週の投与期間を通して，PEFR を毎日朝と夜に測定した。いずれの試験でも，朝の PEFR は起床直後，粘液除去後かつ治験薬又は救援治療薬の投与前に測定した。試験 1222.11／1222.12 及び試験 1222.13／1222.14 の夜の PEFR については，測定時刻が異なる。試験 1222.13 及び試験 1222.14 では実薬対照の（ホルモテロール）1 日 2 回投与であったため，治験薬の夜投与直前に PEFR を測定した。試験 1222.11 及び試験 1222.12 では，いずれの治験薬も 1 日 1 回，朝に投与したため，夜の PEFR は就寝前に測定した。

3.2.1.3.1　朝の PEFR

試験 1222.11 及び試験 1222.12 では，PEFR の週平均値のオロダテロールとプラセボ群との差は，それぞれ 12.157～22.702 L/分（p<0.0001～p=0.0018，［CTD 5.3.5.1-5_試験 1222.11_Table 15.2.2.1: 1］）及び 11.455～22.933 L/分であった（p<0.0001～p=0.0168，［CTD 5.3.5.1-6_試験 1222.12_Table 15.2.2.1: 1］）。

試験 1222.13 及び試験 1222.14 では，PEFR の週平均値のオロダテロールとプラセボ群との差は，それぞれ 8.120～22.943 L/分（p<0.0001～p=0.1073，［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13_Table 15.2.2.1: 1］）及び 9.296～29.407 L/分（p<0.0001～p=0.0280，［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14_Table 15.2.2.1: 1］）であった。

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

3.2.1.3.2 夜の PEFR

試験 1222.11 での PEFR の週平均値のオロダテロールとプラセボ群との差は 10.506～22.684 L/分（p<0.0001～p=0.0112，［CTD 5.3.5.1-5_試験 1222.11_Table 15.2.2.1: 4］）であり，試験 1222.12 でのオロダテロールとプラセボ群との差は 10.758～25.169 L/分（p<0.0001～p=0.0325，［CTD 5.3.5.1-6_試験 1222.12_Table 15.2.2.1: 4］）であった。

試験 1222.13 での PEFR の週平均値のオロダテロールとプラセボ群との差は 10.085～23.768 L/分（p<0.0001～p=0.0420，［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13_Table 15.2.2.1: 4］）であり，試験 1222.14 での PEFR の週平均値のオロダテロールとプラセボ群との差は 11.559～31.618 L/分（p<0.001～0.0023，［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14_Table 15.2.2.1: 4］）であった。

3.2.1.4 最大吸気量（IC）及び機能的残気量（FRC）

試験 1222.37 及び試験 1222.38 では，投与 6 週に，投与 30 分前（トラフ）及び投与 1 時間後の体プレチスモグラフィー評価を行い，オロダテロールの気管支拡張作用の特徴を明らかにした。これらの試験では，IC 及び FRC を副次評価項目とした。

最大吸気量（IC）：両試験では，投与 6 週での投与 30 分前及び投与 1 時間後での両オロダテロール投与群の IC は，プラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した（表 3.2.1.4: 1）。

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

表 3.2.1.4: 1　6 週間後の IC の調整平均値（SE）及びプラセボとの比較（試験 1222.37 及び試験 1222.38，FAS）

Trial		Treatment	Difference from Placebo		
Treatment	**N**	**Mean (SE)**	**Mean (SE)**	**p-value**	**95% CI**
投与前					
1222.37					
Placebo	135	2.170 (0.040)	–	–	–
Olo 5 µg	140	2.289 (0.040)	0.119 (0.034)	0.0005	(0.052～0.185)
Olo 10 µg	134	2.262 (0.040)	0.092 (0.034)	0.0073	(0.025～0.159)
1222.38					
Placebo	147	2.463 (0.041)	–	–	–
Olo 5 µg	146	2.613 (0.041)	0.150 (0.040)	0.0002	(0.071～0.228)
Olo 10 µg	142	2.618 (0.042)	0.154 (0.040)	0.0001	(0.076～0.233)
投与 1 時間後					
1222.37					
Placebo	135	2.221 (0.040)	–	–	–
Olo 5 µg	140	2.427 (0.040)	0.206 (0.035)	<0.0001	(0.136～0.275)
Olo 10 µg	134	2.437 (0.040)	0.216 (0.036)	<0.0001	(0.146～0.285)
1222.38					
Placebo	147	2.493 (0.040)	–	–	–
Olo 5 µg	146	2.725 (0.040)	0.232 (0.036)	<0.0001	(0.162～0.303)
Olo 10 µg	142	2.696 (0.040)	0.203 (0.036)	<0.0001	(0.133～0.273)

Common baseline mean：試験 1222.37 で 2.286（0.056），試験 1222.38 で 2.503（0.062）
MMRM に基づく。投与群，ベースライン及び投与期を固定効果，患者を変量効果とした。
引用元：［CTD 5.3.5.4-5_試験 1222.37_Table 15.2.4.1: 3］，［CTD 5.3.5.4-6_試験 1222.38_Table 15.2.4.1: 3］

機能的残気量（FRC）: 両試験で，投与 6 週での両オロダテロール投与群の投与 1 時間後の FRC は，プラセボ群と比べて統計学的に有意に減少した。プラセボ群に対する FRC の減少は，5 µg 群及び 10 µg 群の投与 6 週での投与 30 分前にも認められたが，統計学的に有意に減少したのは試験 1222.38 での 10 µg 群のみであった（表 3.2.1.4: 2）。

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

表 3.2.1.4: 2　6 週間後の FRC の調整平均値（SE）及びプラセボとの比較（試験 1222.37 及び試験 1222.38，FAS）

Trial		Treatment	Difference from Placebo		
Treatment	**N**	**Mean (SE)**	**Mean (SE)**	**p-value**	**95% CI**
投与前					
1222.37					
Placebo	134	4.977 (0.062)	–	–	–
Olo 5 µg	139	4.855 (0.061)	−0.122 (0.069)	0.0784	(−0.258～0.014)
Olo 10 µg	134	4.862 (0.062)	−0.115 (0.070)	0.1013	(−0.252～0.023)
1222.38					
Placebo	147	4.842 (0.062)	–	–	–
Olo 5 µg	145	4.757 (0.063)	−0.086 (0.053)	0.1048	(−0.190～0.018)
Olo 10 µg	141	4.723 (0.063)	−0.120 (0.053)	0.0246	(−0.224～−0.015)
投与 1 時間後					
1222.37					
Placebo	134	4.950 (0.064)	–	–	–
Olo 5 µg	139	4.740 (0.063)	−0.210 (0.066)	0.0015	(−0.339～−0.081)
Olo 10 µg	134	4.577 (0.064)	−0.373 (0.066)	<0.0001	(−0.503～−0.243)
1222.38					
Placebo	147	4.770 (0.065)	–	–	–
Olo 5 µg	145	4.557 (0.065)	−0.213 (0.053)	<0.0001	(−0.318～−0.108)
Olo 10 µg	141	4.583 (0.065)	−0.187 (0.054)	0.0005	(−0.293～−0.082)

Common baseline mean：試験 1222.37 で 5.017（0.116），試験 1222.38 で 4.801（0.102）
MMRM に基づく。投与群，ベースライン及び投与期を固定効果，患者を変量効果とした。
引用元：［CTD 5.3.5.4-5_試験 1222.37_Table 15.2.4.1: 1］，［CTD 5.3.5.4-6_試験 1222.38_Table 15.2.4.1: 1］

3.2.1.5　気管支拡張効果の結論

- 主要な 4 試験のうちの 3 試験（試験 1222.11，試験 1222.13 及び試験 1222.14）で肺機能検査についての主要目的を達成した。

主要評価項目である投与 12 週（試験 1222.11 及び試験 1222.12）及び投与 24 週（試験 1222.13 及び試験 1222.14）後の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3}$ 変化量は，オロダテロール 5 µg 及び 10 µg のいずれにおいても，プラセボと比べて統計学的に有意な改善を示した。

主要評価項目である投与 12 週（試験 1222.11）及び投与 24 週（試験 1222.13 及び試験 1222.14）後のトラフ FEV_1 変化量については，オロダテロール 5 µg 及び 10 µg の 1 日 1 回投与により 24 時間の投与間隔終了時点で気管支拡張効果の持続性を示し，プラセボと比べて統計学的に有意に改善した。試験 1222.12 の投与 12 週後のトラフ FEV_1 変化量については，オロダテロール 5 µg 及び 10 µg の 1 日 1 回投与のいずれにおいても，プラセボと比べて数値的に改善した。

- 主要な 4 試験にて Day 1 でオロダテロールの治療効果の発現が認められた。

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

オロダテロール 5 µg の 1 日 1 回投与及びオロダテロール 10 µg の 1 日 1 回投与では，FEV_1 AUC_{0-3h} 及びトラフ FEV_1 の最大の改善は Day 1 の初回投与後に既に現れており，48 週間の投与期間中持続していた。

オロダテロール 5 µg の 1 日 1 回投与及び 10 µg の 1 日 1 回投与での 48 週間にわたる肺機能の改善は，ホルモテロール 12 µg の 1 日 2 回投与と同程度であった。

- 補助的な 4 試験にてオロダテロールの 24 時間にわたる気管支拡張効果が示された。

6 週間投与 4 試験（試験 1222.24／1222.25，試験 1222.39／1222.40）で，オロダテロールの 24 時間の気管支拡張プロファイルが確認された。各試験で，オロダテロール 5 µg の 1 日 1 回投与及び 10 µg の 1 日 1 回投与のいずれでも，主要評価項目である投与 6 週での FEV_1 AUC_{0-12h} 変化量及び FEV_1 AUC_{12-24h} 変化量は，プラセボと比べて統計学的に有意な改善を示した。

オロダテロールの 24 時間の気管支拡張プロファイルと，ホルモテロール 12 µg の 1 日 2 回投与（試験 1222.24／1222.25）のプロファイルは，ホルモテロールの 2 回目投与以降のプロファイルでやや異なったが，チオトロピウム・ハンディヘラー18 µg の 1 日 1 回投与（試験 1222.39／1222.40）の 24 時間の気管支拡張作用性プロファイルとはほぼ同じであった。

- 他の評価項目の結果も主要な肺機能評価とほぼ一貫していた。

FVC 及び朝・夜の PEFR についても，主要評価である FEV_1 の項目と概して同様の結果であった。さらにオロダテロールは，プラセボと比べて IC を統計学的に有意に増加させたことから，主要な肺機能検査項目の結果を裏付けた。

3.2.2 症状に対する効果及び健康関連 QOL（HRQOL）の改善

同一デザインの試験 1222.13 及び試験 1222.14 で，症状に対する効果及び HRQOL の改善について評価した。これらの試験では，併合データにより投与 24 週での Mahler の TDI 総スコアに基づく症状に対する効果を主要評価項目として評価した。SGRQ 総スコアに基づく HRQOL の改善は，重要な副次評価項目とした。

さらに，症状に対する効果に関する補足情報として救援治療薬（必要に応じて，各試験開始時にサルブタモール定量吸入器（MDI）を提供）の使用回数の変化についても，日中と夜間に分けて評価した。

3.2.2.1 TDI

TDI 総スコアの仮説の検証は，試験 1222.13 及び試験 1222.14 の併合データにより行った。

併合データの投与 24 週での TDI 総スコア（主要評価項目）

個々の試験及び併合データでの TDI 総スコアの結果を表 3.2.2.1: 1 に示す。ホルモテロール投与群を含む各試験の実薬投与群では，TDI 総スコアの平均値は臨床的に意味のある最小の差（MCID）である 1 を上回っていた。試験 1222.14 では，各実薬投与群の TDI 総スコアはプラセボ群より数

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

値的に大きかった。試験 1222.13 では，各実薬投与群の TDI 総スコアは試験 1222.14 より大きかったが，試験 1222.13 ではプラセボ群の TDI 総スコアも，予想外に大きかった。試験 1222.13 のプラセボ群の TDI 総スコアは試験 1222.14 のほぼ 2 倍であった（2.046 対 1.102）。したがって，オロダテロールの両投与群とプラセボ群との差は併合データでも統計学的に有意ではなかった。

表 3.2.2.1: 1　投与 24 週での TDI 総スコアの調整平均値（SE）及びプラセボとの比較（試験 1222.13，試験 1222.14 及び 2 試験併合，FAS）

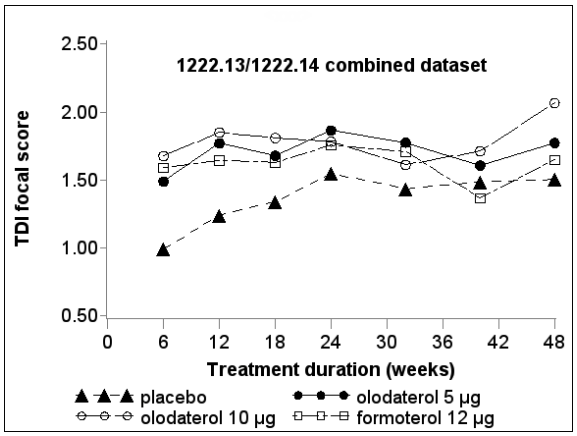
			Treatment	Difference from Placebo	
Trial	**Treatment**	**N**	**Mean (SE)**	**Mean (SE)**	**95% CI**
1222.13	Placebo	192	2.046 (0.255)	–	–
	Olo 5 µg	212	2.234 (0.240)	0.188 (0.343)	(−0.485～0.860)
	Olo 10 µg	207	2.068 (0.245)	0.022 (0.345)	(−0.656～0.699)
	Form 12 µg	202	1.818 (0.247)	−0.228 (0.346)	(−0.908～0.451)
1222.14	Placebo	221	1.102 (0.229)	–	–
	Olo 5 µg	221	1.504 (0.225)	0.402 (0.314)	(−0.213～1.018)
	Olo 10 µg	220	1.521 (0.225)	0.419 (0.314)	(−0.196～1.035)
	Form 12 µg	215	1.703 (0.228)	0.602 (0.316)	(−0.019～1.222)
併合データ	Placebo	413	1.547 (0.171)	–	–
	Olo 5 µg	433	1.865 (0.164)	0.318 (0.232)	(−0.137～0.773)
	Olo 10 µg	427	1.783 (0.166)	0.236 (0.233)	(−0.221～0.692)
	Form 12 µg	417	1.756 (0.168)	0.209 (0.234)	(−0.250～0.668)

MMRM に基づく。投与群，チオトロピウム使用の有無，来院，来院と投与群の交互作用，ベースライン，来院とベースラインの交互作用をそれぞれ固定効果，患者を変量効果とした。
Common baseline mean（SE）：試験 1222.13 で 6.839（0.084），試験 1222.14 で 6.653（0.080），試験 1222.9993（併合データ）で 6.743（0.058）
引用元：［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13_Table 15.2.3.3: 1］，［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14_Table 15.2.3.3: 1］，［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993_Table 15.2.3.3: 1］

併合データでの 48 週間にわたる TDI 総スコア（重要な副次評価項目）

併合データでの 48 週間にわたる TDI 総スコアの推移を図 3.2.2.1: 1 に示す。

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



引用元：［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993_Table 15.2.3.3: 2］

図 3.2.2.1: 1　48 週間の TDI 総スコアの調整平均値（試験 1222.13 及び試験 1222.14 の併合，FAS）

投与 6 週，投与 12 週では，5 µg 群及び 10 µg 群の TDI 総スコアは，プラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した。

投与 18 週では, 10 µg 群の TDI 総スコアは, プラセボ群と比べて統計学的に有意に改善したが, 5 µg 群では有意差は認められなかった。

投与 32 週及び投与 40 週では，両オロダテロール投与群ともに，プラセボ群と比べて統計学的有意差は認められなかった。

投与 48 週では 10 µg 群の TDI 総スコアは統計学的に有意に改善したが，5 µg 群では統計学的に有意差は認められなかった（表 3.2.2.1: 2）。

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

表 3.2.2.1: 2　48 週間の TDI 総スコアの調整平均値（SE）及びプラセボとの比較（試験 1222.13 及び試験 1222.14 の併合，FAS）

		Treatment	Difference from Placebo	
Test day	**Treatment**	**Mean (SE)**	**Mean (SE)**	**95% CI**
投与 6 週	Placebo	0.991 (0.166)	–	–
	Olo 5 µg	1.488 (0.162)	0.497 (0.226)	(0.054～0.940)
	Olo 10 µg	1.677 (0.163)	0.686 (0.227)	(0.241～1.130)
	Form 12 µg	1.590 (0.165)	0.598 (0.228)	(0.151～1.045)
投与 12 週	Placebo	1.239 (0.168)	–	–
	Olo 5 µg	1.769 (0.163)	0.530 (0.229)	(0.082～0.978)
	Olo 10 µg	1.849 (0.164)	0.610 (0.229)	(0.160～1.059)
	Form 12 µg	1.645 (0.166)	0.406 (0.231)	(−0.047～0.858)
投与 18 週	Placebo	1.338 (0.170)	–	–
	Olo 5 µg	1.679 (0.164)	0.341 (0.230)	(−0.111～0.793)
	Olo 10 µg	1.810 (0.165)	0.472 (0.231)	(0.018～0.925)
	Form 12 µg	1.628 (0.167)	0.290 (0.233)	(−0.166～0.746)
投与 24 週	Placebo	1.547 (0.171)	–	–
	Olo 5 µg	1.865 (0.164)	0.318 (0.232)	(−0.137～0.773)
	Olo 10 µg	1.783 (0.166)	0.236 (0.233)	(−0.221～0.692)
	Form 12 µg	1.756 (0.168)	0.209 (0.234)	(−0.250～0.668)
投与 32 週	Placebo	1.435 (0.172)	–	–
	Olo 5 µg	1.776 (0.166)	0.341 (0.234)	(−0.118～0.799)
	Olo 10 µg	1.612 (0.168)	0.177 (0.235)	(−0.284～0.638)
	Form 12 µg	1.709 (0.169)	0.274 (0.236)	(−0.189～0.736)
投与 40 週	Placebo	1.484 (0.174)	–	–
	Olo 5 µg	1.606 (0.166)	0.122 (0.235)	(−0.339～0.584)
	Olo 10 µg	1.713 (0.169)	0.229 (0.237)	(−0.236～0.694)
	Form 12 µg	1.366 (0.170)	−0.118 (0.238)	(−0.584～0.348)
投与 48 週	Placebo	1.504 (0.174)	–	–
	Olo 5 µg	1.774 (0.167)	0.270 (0.236)	(−0.193～0.733)
	Olo 10 µg	2.066 (0.169)	0.563 (0.238)	(0.097～1.029)
	Form 12 µg	1.648 (0.170)	0.144 (0.238)	(−0.323～0.612)

MMRM に基づく。投与群，チオトロピウム使用の有無，来院，来院と投与群の交互作用，ベースライン，来院とベースラインの交互作用をそれぞれ固定効果，患者を変量効果とした。
N 数：プラセボ=413，オロダテロール 5 µg=433，オロダテロール 10 µg=427，ホルモテロール 12 µg=417
Common baseline mean（SE）=6.743（0.058）
引用元：［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993_Table 15.2.3.3: 1］

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

3.2.2.2 SGRQ 総スコア

Visit 2（ランダム化），投与 12 週，24 週及び 48 週で実施し，投与前のベースライン値からの SGRQ 総スコアの変化量について評価した。

投与 24 週での SGRQ 総スコア（重要な副次評価項目）

併合データでの両オロダテロール投与群の SGRQ 総スコアは，プラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した（［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993_Table 15.2.3.2.: 1］）。

併合データで，オロダテロール 10 µg 群は，ホルモテロール 12 µg 群と比べて SGRQ 総スコアが統計学的に有意に改善した。5 µg 群は，ホルモテロール 12 µg 群と比べての投与 24 週での SGRQ 総スコアの改善は有意ではなかった（［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993_Table 15.2.3.2: 2］）。

投与 24 週での SGRQ のレスポンダー解析

併合データでの両オロダテロール投与群のレスポンダー（SGRQ 総スコアがベースラインより 4 超で減少）の割合は，プラセボ群と比べて統計学的に有意に大きかった。

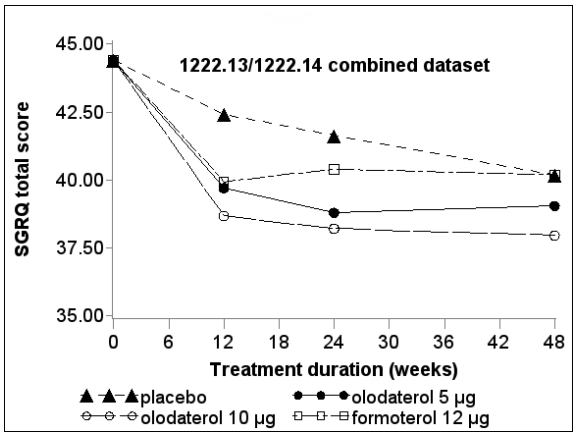
ホルモテロール 12 µg 群では，レスポンダーの割合についてプラセボとの有意差は認められなかった（［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13_Table 15.2.3.2: 4］，［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14_Table 15.2.3.2: 4］，［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993_Table 15.2.3.2: 4］）。

併合データでの両オロダテロール投与群の SGRQ 総スコアのレスポンダーの割合は，ホルモテロール 12 µg 群と比べて統計学的に有意に大きかった（［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993_Table 15.2.3.2: 5］）。

48 週間の SGRQ（投与 12 週，投与 24 週，投与 48 週）

図 3.2.2.2: 1 は，併合データでの 48 週間の投与期間中での SGRQ 総スコアの調整平均値の推移を示す。両オロダテロール投与群の SGRQ 総スコアは，投与前のベースラインと比べて改善（スコアの数値が減少）した。

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



引用元：［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993_Table 15.2.3.2: 1］

図 3.2.2.2: 1　48 週間の SGRQ 総スコアの調整平均値（試験 1222.13 及び試験 1222.14 の併合，FAS）

投与 12 週での両オロダテロール投与群の SGRQ 総スコアは，プラセボ群と比べて統計学的に有意に改善（数値の減少）したが，ホルモテロール 12 µg 群ではプラセボ群と比べて有意差は認められなかった。

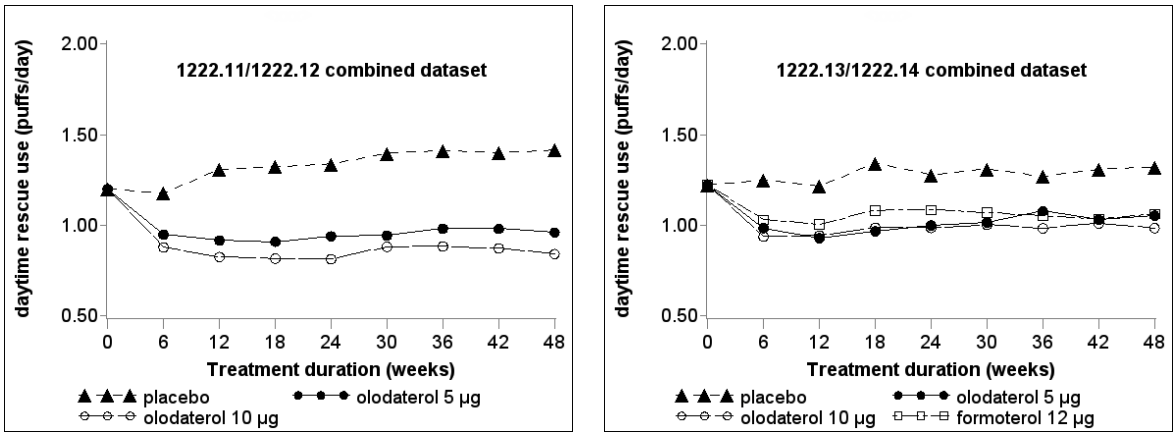
投与 48 週では，プラセボ群の SGRQ 総スコアが改善した。オロダテロール 10 µg 群の SGRQ 総スコアはプラセボと比べて統計学的に有意に改善（数値の減少）したが，5 µg 群では統計学的に有意に改善しなかった。ホルモテロール 12 µg 群とプラセボ群に有意差は認められなかった（［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993_Table 15.2.3.2: 1］）。

3.2.2.3　救援治療薬（サルブタモール／アルブテロール）の使用回数

日中の救援治療薬使用回数

試験 1222.11 及び試験 1222.12 の併合データ及び試験 1222.13 及び試験 1222.14 の併合データでの 48 週間の投与期間中の日中の救援治療薬使用回数（週平均）の調整平均値を図 3.2.2.3: 1 に示す。

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



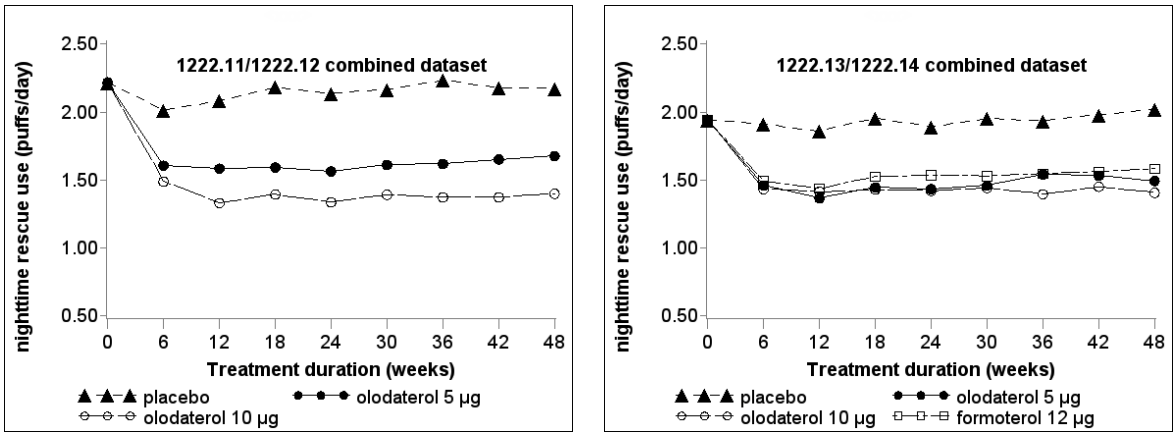
引用元：［CTD 5.3.5.3-1_試験 1222.9992_Table 15.2.2.2: 1］，［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993_Table 15.2.2.2: 1］

図 3.2.2.3: 1　48 週間の日中の救援治療薬使用（週平均）の調整平均値（試験 1222.11 及び試験 1222.12 の併合及び試験 1222.13 及び試験 1222.14 の併合，FAS）

試験 1222.11／1222.12 及び試験 1222.13 及び試験 1222.14 の併合データでは，1 時点（試験 1222.11 及び試験 1222.12 の併合データでの投与 2 週でのオロダテロール 5 µg 群，p=0.0513）を除く，48 週間の全評価時点（すべての週）で，両オロダテロール投与群の日中の救援治療薬使用回数の週平均値は，プラセボ群と比べて統計学的に有意に減少した。それぞれの併合データでの 48 週間の投与期間中の代表的な週の結果は［CTD 5.3.5.3-1_試験 1222.9992_Table 15.2.2.2: 1］，［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993_Table 15.2.2.2: 1］を参照。

夜間の救援治療薬使用回数

試験 1222.11／1222.12 及び試験 1222.13 及び試験 1222.14 の併合データでの 48 週間の夜間の救援治療薬使用回数（週平均）の調整平均値を図 3.2.2.3: 2 に示す。



引用元：［CTD 5.3.5.3-1_試験 1222.9992_Table 15.2.2.2: 4］，［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993_Table 15.2.2.2: 4］

図 3.2.2.3: 2　48 週間の夜間の救援治療薬使用（週平均）の調整平均値（試験 1222.11 及び試験 1222.12 の併合，試験 1222.13 及び試験 1222.14 の併合，FAS）

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

試験 1222.11／1222.12 及び試験 1222.13 及び試験 1222.14 の併合データでは，48 週間の全評価時点（すべての週）で，両オロダテロール投与群での夜間の救援治療薬使用の週平均値は，プラセボ群と比べて統計学的に有意に減少した。併合データでの 48 週間の投与期間中の代表的な週の結果は，［CTD 5.3.5.3-1_試験 1222.9992_Table 15.2.2.2: 4］，［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993_Table 15.2.2.2: 4］を参照。

3.2.2.4 症状に対する効果の結論

· TDI 総スコア（併合データでの主要評価項目）

試験 1222.13 及び試験 1222.14 の併合データでは, オロダテロール 5 µg 群及び 10 µg 群で毎日の活動中に発現した呼吸困難が軽減し，投与 24 週での TDI 総スコアで MCID とされる「1」を上回った（5 µg 及び 10 µg 群で，それぞれ 1.865 及び 1.783）。しかし，投与 24 週では 1 試験のプラセボ群の予想外の改善により，実薬投与群（オロダテロール 5 µg 群，10 µg，ホルモテロール 12 µg 群）のいずれにおいても，TDI 総スコアは統計学的に有意には改善しなかった。一方，早期の評価時点（投与 6 週，投与 12 週）での実薬投与群の TDI 総スコアは投与 24 週でのスコアと同程度であり，オロダテロール 5 µg 群及び 10 µg 群の TDI 総スコアはプラセボ群と比べて統計学的に有意な改善を示した。

· SGRQ 総スコア（併合データでの重要な副次評価項目）

試験 1222.13 及び試験 1222.14 の併合データでは，オロダテロール 5 µg 群及び 10 µg 群は，プラセボ群と比べて投与 12 週及び投与 24 週での SGRQ 総スコアが改善した。投与 24 週でのオロダテロール両投与群の TDI 総スコア（主要評価項目）がプラセボ群と比べて統計学的に有意に改善しなかったため, SGRQ 総スコアは厳密には統計学的有意に達しなかった（名目上, 5 µg 群で p=0.0034, 10 µg 群で p=0.0004）。MCID とされる「4」を上回る SGRQ 総スコアの改善が認められた患者（レスポンダー）の割合は，プラセボ群と比べて 5 µg 群及び 10 µg 群の方が高かった（5 µg 群で 50.2%（p<0.0001），10 µg 群で 49.1%（p=0.0002），プラセボ群で 36.4%）。

· 日中及び夜間の救援治療薬使用回数

5 µg 及び 10 µg 群の日中及び夜間の救援治療薬の使用回数はプラセボと比べて有意に減少した。

3.2.3 運動耐容能

試験 1222.37 及び試験 1222.38 は，特に運動耐久時間を評価した。運動負荷の手段として，自転車エルゴメーターによる症候限界に至る最大運動能力の 75%での一定負荷運動を選択した。

試験 1222.37 及び試験 1222.38 では有効性の主要評価項目を運動耐久時間とし，isotime での IC 及び isotime での呼吸困難感の強度を重要な副次評価項目とした。

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

3.2.3.1 運動耐久時間（主要評価項目）

ベースライン時点で，自転車エルゴメーターによる一定運動負荷での運動耐久時間の幾何平均値は，試験 1222.37 で 414 秒，試験 1222.38 で 374 秒であった（［CTD 5.3.5.4-5_試験 1222.37_Table 15.2.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.4-6_試験 1222.38_Table 15.2.1.1: 1］）。

各試験の投与 6 週で，両オロダテロール投与群の運動耐久時間は，プラセボ群と比べて有意に改善した（表 3.2.3.1: 1）。試験 1222.37 では，オロダテロール 5 µg 群の耐久時間はプラセボ群と比べて 14.0%， 10 µg 群で 13.8%（両群とも p<0.001）増加し，試験 1222.38 では 5 µg 群で 11.8%，10 µg 群で 10.5%（両群とも p<0.01）改善した。

表 3.2.3.1: 1 投与 6 週での耐久時間（秒）の調整平均値（SE）及びプラセボとの比較（試験 1222.37 及び試験 1222.38，FAS）

Trial		Treatment	Difference from Placebo		
Treatment	N	Mean (SE)	Mean (SE)	p-value	95% CI
1222.37					
Placebo	136	369.81 (11.941)	–	–	–
Olo 5 µg	140	421.58 (13.459)	1.140 (0.040)	0.0002	(1.065～1.221)
Olo 10 µg	136	420.72 (13.602)	1.138 (0.040)	0.0003	(1.062～1.219)
1222.38					
Placebo	146	354.33 (12.069)	–	–	–
Olo 5 µg	141	396.31 (13.680)	1.118 (0.040)	0.0018	(1.043～1.199)
Olo 10 µg	140	391.45 (13.566)	1.105 (0.039)	0.0052	(1.030～1.184)

MMRM に基づく。投与群，投与期及びベースライン耐久時間を固定効果，患者を変量効果とした。
平均値及び信頼区間は，本モデルで使用した対数スケールに基づき逆変換した。
共通のベースラインの幾何平均値：試験 1222.37 で 414.2（18.45），試験 1222.38 で 373.9（13.45）
引用元：［CTD 5.3.5.4-5_試験 1222.37_Table 15.2.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.4-6_試験 1222.38_Table 15.2.1.1: 1］

3.2.3.2 一定運動負荷時の IC（最大吸気量）

両試験では，各投与群の患者において，運動時に動的肺過膨張（気流制限を有する患者の特徴）が認められた。各投与群の isotime 及び運動終了時の IC は同程度であり，この一定負荷運動耐容能試験中に動的肺過膨張の程度がプラトーに達することを示唆している。両オロダテロール投与群では運動前 IC（終末呼気肺気量［EELV］の低値を示す）が運動中も維持され，プラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した。その結果，isotime での IC 及び運動終了時の IC が有意に改善した。

運動前 IC：両試験では，両オロダテロール投与群で，運動前 IC が有意に改善した（表 3.2.3.2: 1）。

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

表 3.2.3.2: 1　投与 6 週での運動前 IC［L］の調整平均値（SE）及びプラセボ群との差（試験 1222.37 及び試験 1222.38，FAS）

Trial		Treatment	Difference from Placebo		
Treatment	**N**	**Mean (SE)**	**Mean (SE)**	**p-value**	**95% CI**
1222.37					
Placebo	134	2.220 (0.032)	–	–	–
Olo 5 µg	139	2.478 (0.032)	0.258 (0.034)	<0.0001	(0.191～0.325)
Olo 10 µg	133	2.513 (0.032)	0.294 (0.035)	<0.0001	(0.226～0.362)
1222.38					
Placebo	146	2.273 (0.036)	–	–	–
Olo 5 µg	141	2.437 (0.036)	0.164 (0.036)	<0.0001	(0.094～0.234)
Olo 10 µg	138	2.468 (0.037)	0.195 (0.036)	<0.0001	(0.125～0.265)

MMRM に基づく。投与群，投与期及びベースラインを固定効果，患者を変量効果とした。
共通のベースラインの平均値：試験 1222.37 で 2.293（0.061），試験 1222.38 で 2.374（0.057）
引用元：［CTD 5.3.5.4-5_試験 1222.37_Table 15.2.2: 1］，［CTD 5.3.5.4-6_試験 1222.38_Table 15.2.2: 1］

*isotime での IC（重要な副次評価項目）：*試験 1222.37 及び試験 1222.38 では，isotime での IC を重要な副次評価項目とした。両試験で，5 µg 群（p<0.0001［試験 1222.37］，p=0.0155［試験 1222.38］）及び 10 µg 群（両試験とも p<0.0001）の isotime での IC は，プラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した（表 3.2.3.2: 2）。

表 3.2.3.2: 2　投与 6 週での運動時での isotime 時の IC［L］の調整平均値（SE）及びプラセボ群との差（試験 1222.37 及び試験 1222.38，FAS）

Trial		Treatment	Difference from Placebo		
Treatment	**N**	**Mean (SE)**	**Mean (SE)**	**p-value**	**95% CI**
1222.37					
Placebo	136	1.917 (0.038)	–	–	–
Olo 5 µg	140	2.099 (0.038)	0.182 (0.036)	<0.0001	(0.112～0.252)
Olo 10 µg	135	2.091 (0.038)	0.174 (0.036)	<0.0001	(0.104～0.245)
1222.38					
Placebo	146	2.162 (0.039)	–	–	–
Olo 5 µg	141	2.246 (0.039)	0.084 (0.035)	0.0155	(0.016～0.152)
Olo 10 µg	139	2.328 (0.039)	0.166 (0.034)	<0.0001	(0.098～0.234)

MMRM に基づく。投与群，投与期及びベースラインを固定効果，患者を変量効果とした。
共通のベースラインの平均値：試験 1222.37 で 2.035（0.066），試験 1222.38 で 2.141（0.055）
引用元：［CTD 5.3.5.4-5_試験 1222.37_Table 15.2.2: 1］，［CTD 5.3.5.4-6_試験 1222.38_Table 15.2.2: 1］

*運動終了時 IC：*両試験で，5 µg 及び 10 µg の運動終了時 IC はプラセボ群と比べて，有意に改善した（表 3.2.3.2: 3）。

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

表 3.2.3.2: 3　投与 6 週での運動終了時での IC［L］の調整平均値（SE）及びプラセボ群との差（試験 1222.37 及び試験 1222.38，FAS）

Trial		Treatment	Difference from Placebo		
Treatment	**N**	**Mean (SE)**	**Mean (SE)**	**p-value**	**95% CI**
1222.37					
Placebo	136	1.887 (0.035)	–	–	–
Olo 5 µg	140	2.067 (0.035)	0.180 (0.037)	<0.0001	(0.107～0.252)
Olo 10 µg	135	2.024 (0.035)	0.137 (0.037)	0.0003	(0.064～0.210)
1222.38					
Placebo	146	2.158 (0.039)	–	–	–
Olo 5 µg	141	2.236 (0.040)	0.078 (0.034)	0.0245	(0.010～0.146)
Olo 10 µg	139	2.330 (0.040)	0.172 (0.034)	<0.0001	(0.105～0.240)

MMRM に基づく。投与群，投与期及びベースラインを固定効果，患者を変量効果とした。
共通のベースラインの平均値：試験 1222.37 で 1.995（0.064），試験 1222.38 で 2.125（0.057）
引用元：［CTD 5.3.5.4-5_試験 1222.37_Table 15.2.2: 1］，［CTD 5.3.5.4-6_試験 1222.38_Table 15.2.2: 1］

3.2.3.3　運動時の呼吸困難感の強度

標準的な運動時間（isotime）での呼吸困難感の強度は，IC 増加の結果として，オロダテロール投与後に減少すると考えられた（3.2.3.2 項参照）。

*運動前の呼吸困難感の強度：*両試験では，両オロダテロール投与群で安静時（運動前）の呼吸困難感の強度は MCID（Borg Scale でスコア「0.5」）未満であった（［CTD 5.3.5.4-5_試験 1222.37_Table 15.2.3: 1］，［CTD 5.3.5.4-6_試験 1222.38_Table 15.2.3: 1］）。

*isotime 時の呼吸困難感の強度：*試験 1222.37 では，5 µg 群及び 10 µg 群の isotime 時の呼吸困難感の強度は，プラセボ群と比べて統計学的に有意に減少した。試験 1222.38 では，両オロダテロール投与群ともに，isotime 時の呼吸困難感の強度について，プラセボ群との有意差は認められなかった（［CTD 5.3.5.4-5_試験 1222.37_Table 15.2.3: 1］，［CTD 5.3.5.4-6_試験 1222.38_Table 15.2.3: 1］）。

*運動終了時の呼吸困難感の強度：*いずれの投与群でも，患者は呼吸困難感の強度が「重度」（Borg Scale で 6）となったときに運動を終了した。耐久時間は両オロダテロール投与群で増加したため，耐えられない呼吸困難感により意図的に運動を中止するまでの運動維持時間も延長した（［CTD 5.3.5.4-5_試験 1222.37_Table 15.2.3: 1］，［CTD 5.3.5.4-6_試験 1222.38_Table 15.2.3: 1］）。

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

3.2.3.4 運動耐容能に関する結論

- 試験 1222.37 及び試験 1222.38 のいずれの試験でも，主要評価項目である運動耐久時間は，両オロダテロール投与群でプラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した。
- 重要な副次評価項目である isotime 時の IC 並びに isotime 時の呼吸困難感の強度は，試験 1222.37 では，両オロダテロール投与群でプラセボと比べて統計学的に有意な増加並びに減少が認められた。
- 試験 1222.38 では，isotime 時の IC は両オロダテロール投与群でプラセボと比べて統計学的に有意に増加したが，isotime 時の呼吸困難感の強度は，両オロダテロール投与群で統計学的に有意な減少はみられなかった。

3.2.4 COPD の増悪／入院

［CTD 2.7.3_1.3.4 項］に記述されているとおり，48 週間並行群間試験（試験 1222.11, 試験 1222.12, 試験 1222.13，及び試験 1222.14）の各試験で，有害事象のモニタリングとして COPD の増悪を評価した。

初回の COPD の増悪, 初回の中等度 COPD の増悪及び入院に至った初回の COPD の増悪の発現までの期間

併合データ（試験 1222.11／1222.12，試験 1222.13／1222.14）及び 4 試験を併合したデータ（試験 1222.11，試験 1222.12，試験 1222.13 及び試験 1222.14）での COPD の初回の増悪，中等症の COPD の初回の増悪及び入院に至った COPD の初回の増悪までの時間は，いずれの用量群でもプラセボ群と比べて統計学的に有意ではなかった（［CTD 5.3.5.1-5_試験 1222.11_Table 15.2.4: 1］，［CTD 5.3.5.1-6_試験 1222.12_Table 15.2.4: 1］，［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13_Table 15.2.4: 1］，［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14_Table 15.2.4: 1］，［CTD 5.3.5.3-1_試験 1222.9992_Table 15.2.4: 1］，［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993_Table 15.2.4: 1］を参照）。

3.3 部分集団における結果の比較

主要な 4 試験の各併合データでは，主要評価項目である肺機能検査（投与 12 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$，トラフ FEV_1：試験 1222.11／1222.12 データの併合，投与 24 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$，トラフ FEV_1：試験 1222.13／1222.14 データの併合）を［1.4.3.3 項］に記載した部分集団で解析した。また，推定の精度を上げるため，上述の 48 週間投与試験の各併合データを対象とし，オロダテロール投与群の推定値及びプラセボ群との差を図示した。なお，TDI 総スコア（併合データでの主要評価項目）の結果については，両オロダテロール投与群の効果がプラセボと比べて改善が示されなかったため，記載しなかった。

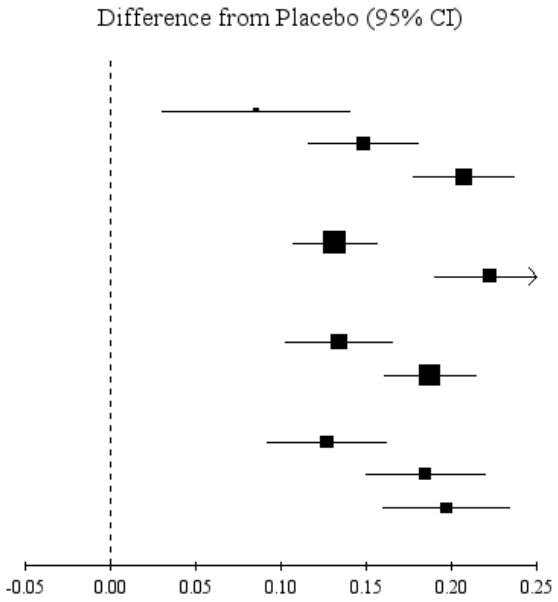
下記の項では，フォレストプロットを用いて，48 週間の主要試験での様々な部分集団における解析結果を示す（［CTD 5.3.5.3-4_Section 1.4］）。

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

3.3.1 ベースライン時の肺機能別部分集団

***FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$* 変化量**

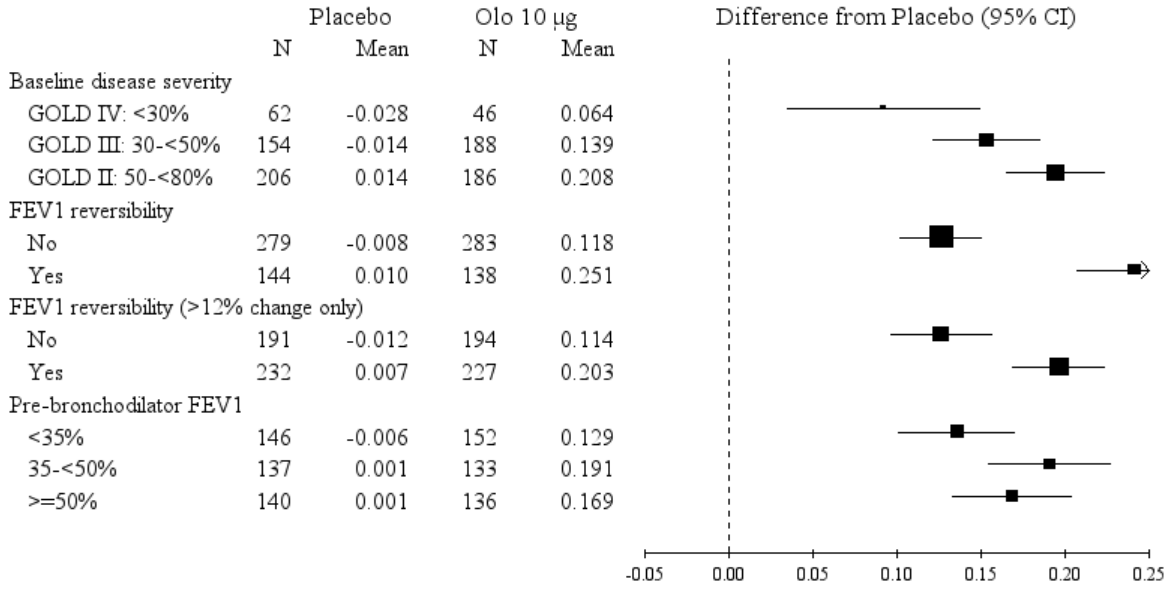
	Placebo		Olo 5 µg	
	N	Mean	N	Mean
Baseline disease severity				
GOLD IV: <30%	62	-0.028	51	0.057
GOLD III: 30-<50%	154	-0.014	168	0.134
GOLD II: 50-<80%	206	0.014	194	0.221
FEV1 reversibility				
No	279	-0.008	254	0.124
Yes	144	0.010	159	0.232
FEV1 reversibility (>12% change only)				
No	191	-0.012	162	0.122
Yes	232	0.007	251	0.194
Pre-bronchodilator FEV1				
<35%	146	-0.006	146	0.120
35-<50%	137	0.001	149	0.185
>=50%	140	0.001	118	0.197



引用元：［CTD 5.3.5.3-4_Section 1.4，Tables 4.8.1.1，4.11.1.1，4.13.1.1，4.14.1.1］

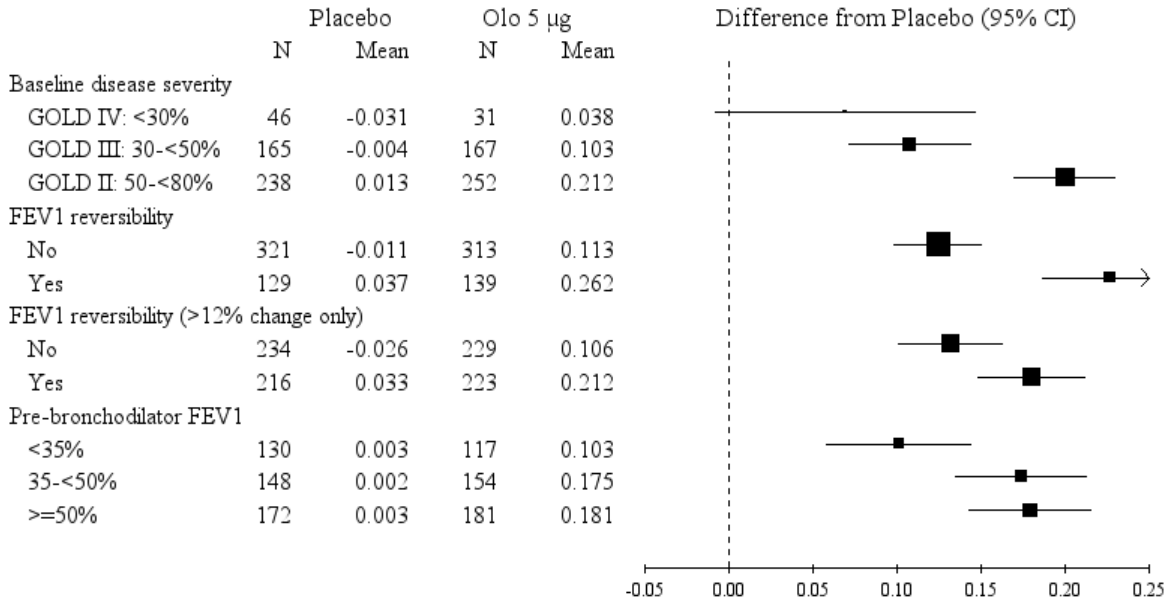
図 3.3.1: 1 投与 12 週でのオロダテロール 5 µg 群のベースライン時の肺機能別部分集団での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量［L］の調整平均値及びプラセボ群との差（試験 1222.11 及び試験 1222.12 の併合，FAS）

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



引用元：［CTD 5.3.5.3-4_Section 1.4，Tables 4.8.1.1，4.11.1.1，4.13.1.1，4.14.1.1］

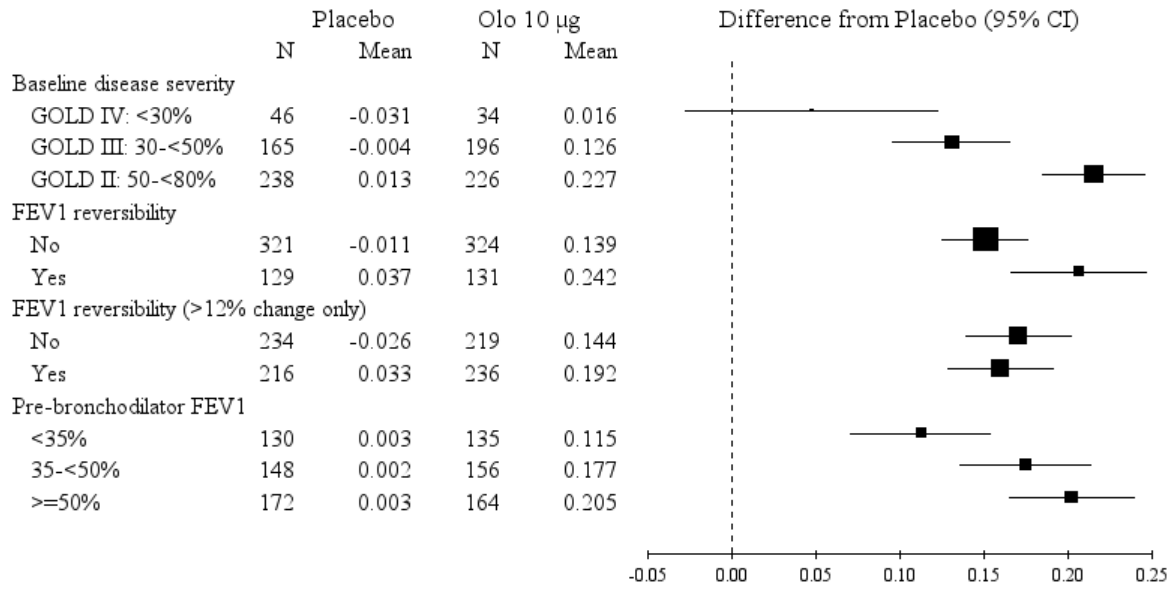
図 3.3.1: 2　投与 12 週でのオロダテロール 10 µg 群のベースライン時の肺機能別部分集団での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量［L］の調整平均値及びプラセボ群との差（試験 1222.11 及び試験 1222.12 の併合，FAS）



引用元：［CTD 5.3.5.3-4_Section 1.4，Tables 4.8.2.1，4.11.2.1，4.13.2.1，4.14.2.1］

図 3.3.1: 3　投与 24 週でのオロダテロール 5 µg 群のベースライン時の肺機能別部分集団での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量［L］の調整平均値及びプラセボ群との差（試験 1222.13 及び試験 1222.14 の併合データ）（FAS）

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

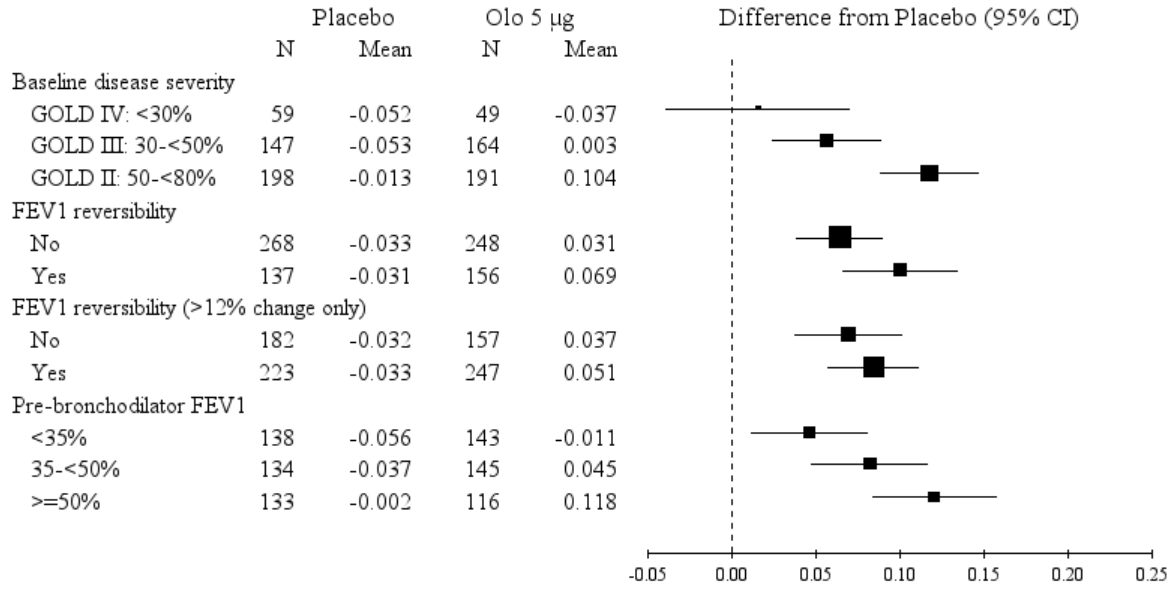


引用元：［CTD 5.3.5.3-4_Section 1.4，Tables 4.8.2.1，4.11.2.1，4.13.2.1，4.14.2.1］

図 3.3.1: 4　投与 24 週でのオロダテロール 10 µg 群のベースライン時の肺機能別部分集団での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量［L］の調整平均値及びプラセボ群との差（試験 1222.13 及び試験 1222.14 の併合，FAS）

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

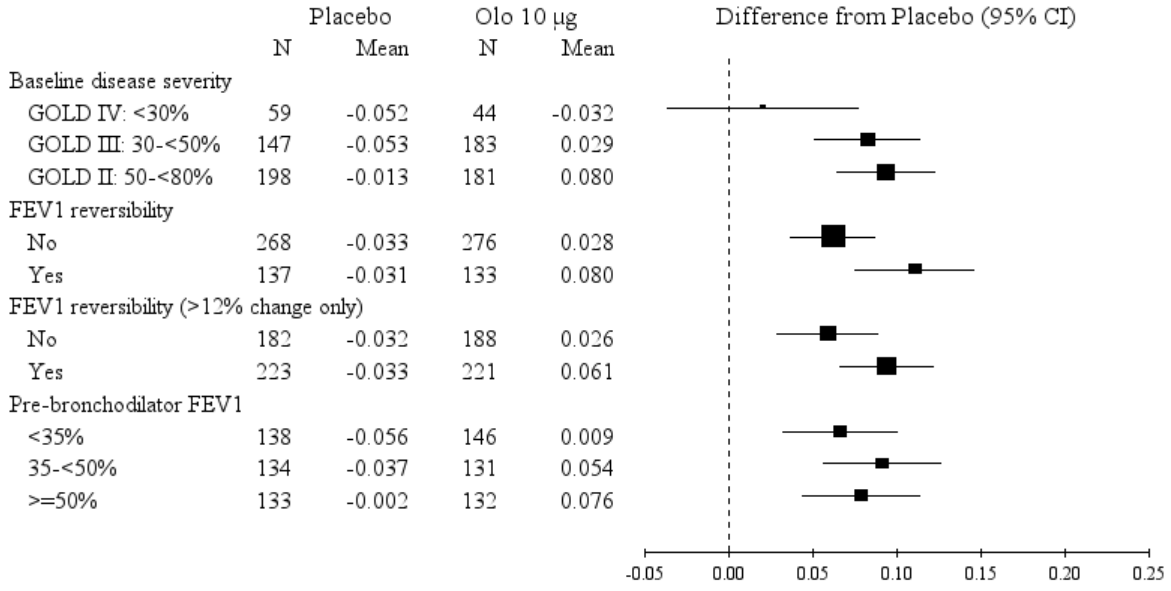
トラフ *FEV_1* 変化量



引用元：［CTD 5.3.5.3-4_Section 1.4，Tables 4.8.1.2，4.11.1.2，4.13.1.2，4.14.1.2］

図 3.3.1: 5　投与 12 週でのオロダテロール 5 µg のベースライン時の肺機能別部分集団でのトラフ FEV_1 変化量 [L] の調整平均値及びプラセボ群との差（試験 1222.11 及び試験 1222.12 の併合，FAS）

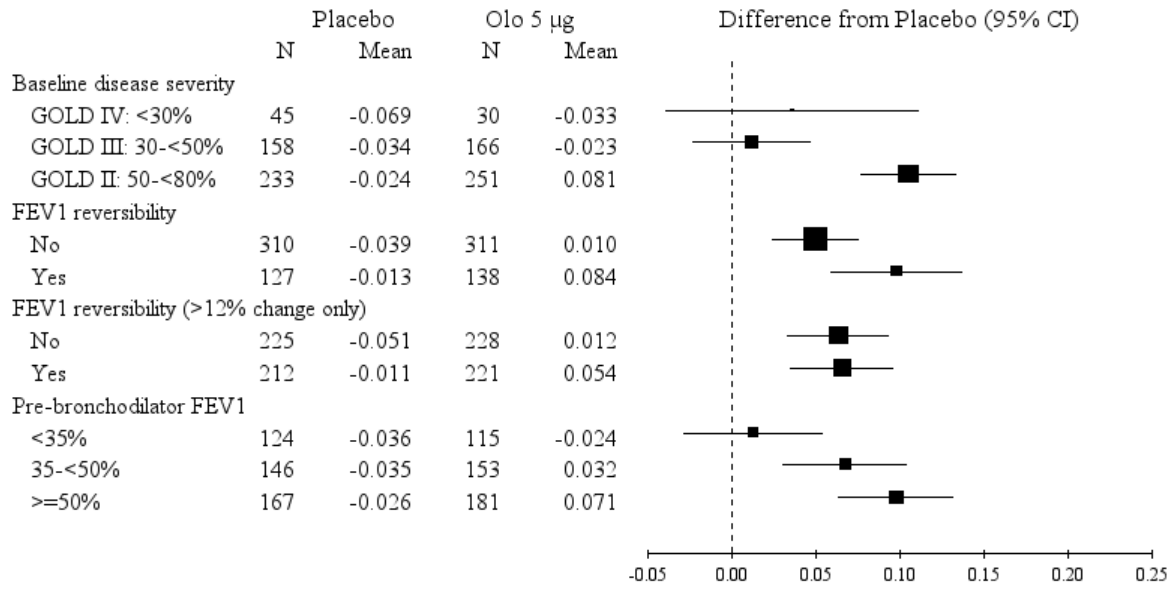
Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



引用元：［CTD 5.3.5.3-4_Section 1.4，Tables 4.8.1.2，4.11.1.2，4.13.1.2，4.14.1.2］

図 3.3.1: 6　投与 12 週でのオロダテロール 10 µg 群のベースライン時の肺機能別部分集団でのトラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値及びプラセボ群との差（試験 1222.11 及び試験 1222.12 の併合，FAS）

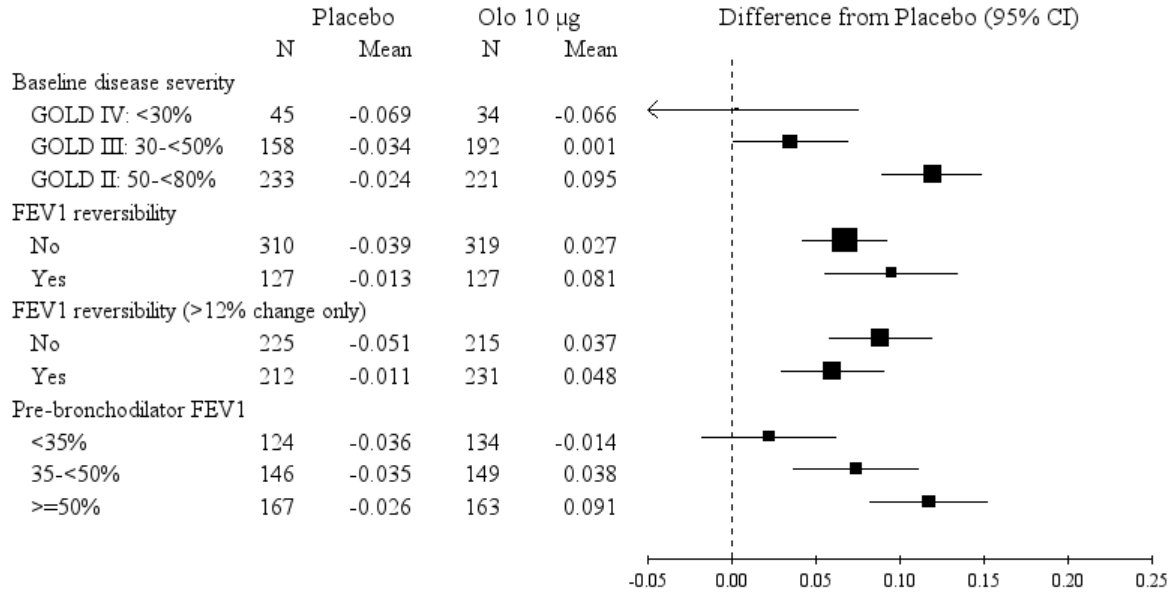
Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



引用元：［CTD 5.3.5.3-4_Section 1.4，Tables 4.8.2.2，4.11.2.2，4.13.2.2，4.14.2.2］

図 3.3.1: 7　投与 24 週でのオロダテロール 5 µg 群のベースライン時の肺機能別部分集団でのトラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値及びプラセボ群との差（試験 1222.13 及び試験 1222.14 の併合，FAS）

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



引用元：［CTD 5.3.5.3-4_Section 1.4，Tables 4.8.2.2，4.11.2.2，4.13.2.2，4.14.2.2］

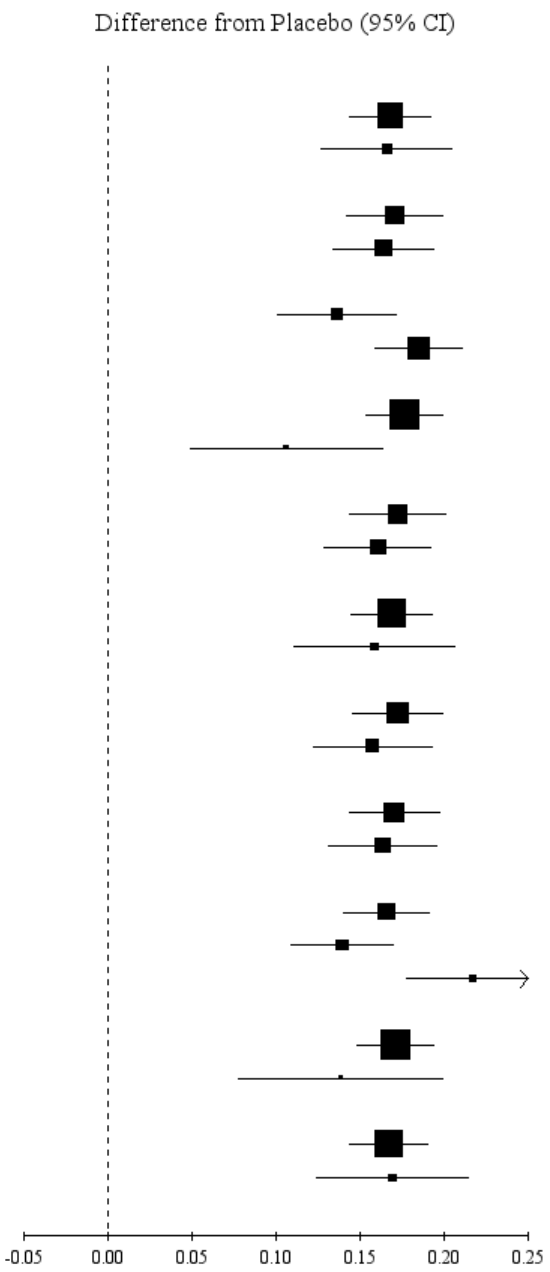
図 3.3.1: 8　投与 24 週でのオロダテロール 10 µg 群のベースライン時の肺機能別部分集団でのトラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値及びプラセボ群との差（試験 1222.13 及び試験 1222.14 の併合，FAS）

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

3.3.2 人口統計学的部分集団

***FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$* 変化量**

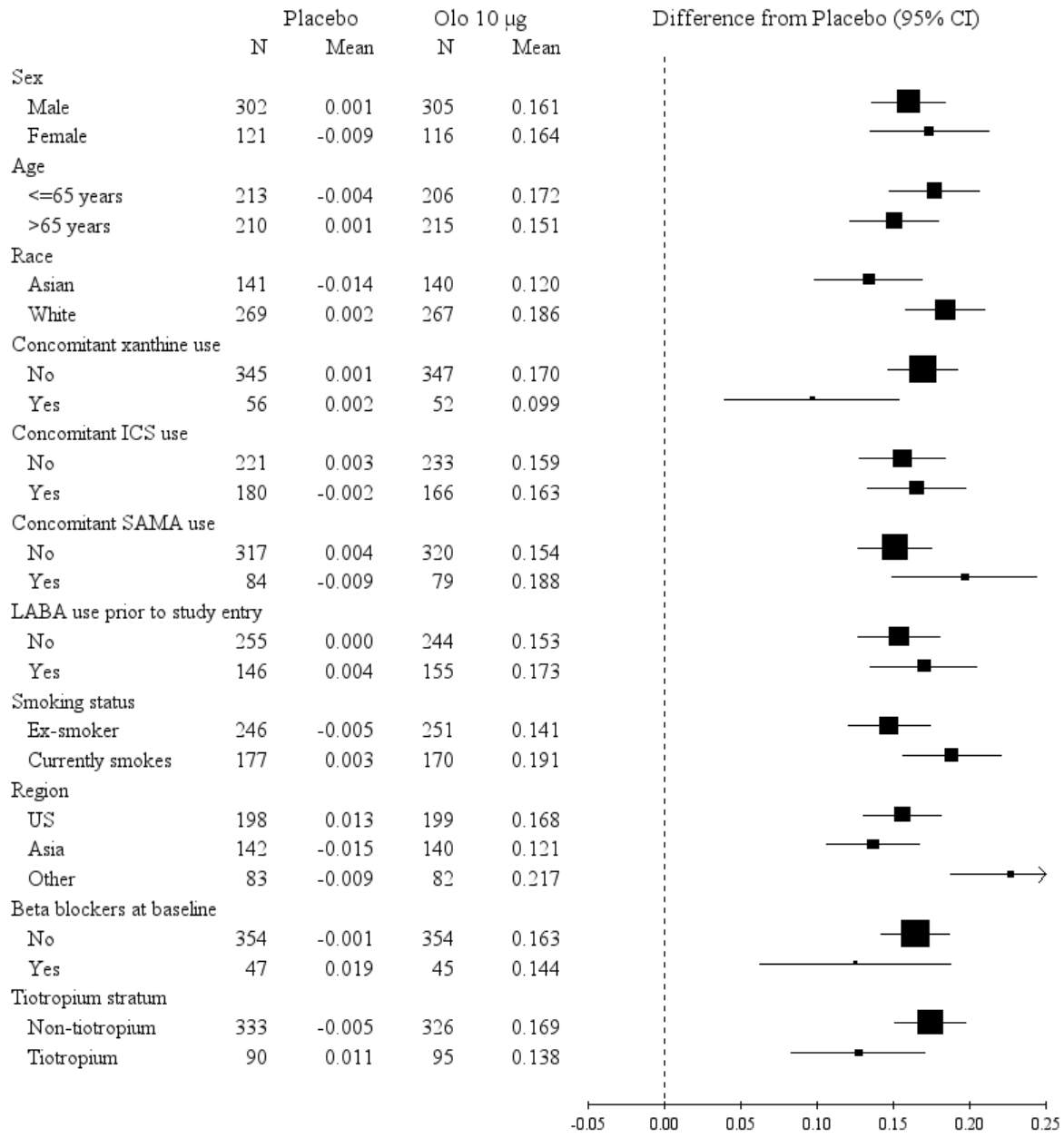
	Placebo N	Placebo Mean	Olo 5 µg N	Olo 5 µg Mean
Sex				
Male	302	0.001	298	0.169
Female	121	-0.009	115	0.157
Age				
<=65 years	213	-0.004	225	0.166
>65 years	210	0.001	188	0.164
Race				
Asian	141	-0.014	136	0.122
White	269	0.002	264	0.187
Concomitant xanthine use				
No	345	0.001	337	0.177
Yes	56	0.002	53	0.108
Concomitant ICS use				
No	221	0.003	218	0.175
Yes	180	-0.002	172	0.158
Concomitant SAMA use				
No	317	0.004	315	0.172
Yes	84	-0.009	75	0.149
LABA use prior to study entry				
No	255	0.000	246	0.172
Yes	146	0.004	144	0.161
Smoking status				
Ex-smoker	246	-0.005	242	0.165
Currently smokes	177	0.003	171	0.167
Region				
US	198	0.013	197	0.178
Asia	142	-0.015	135	0.124
Other	83	-0.009	81	0.208
Beta blockers at baseline				
No	354	-0.001	339	0.169
Yes	47	0.019	51	0.157
Tiotropium stratum				
Non-tiotropium	333	-0.005	327	0.162
Tiotropium	90	0.011	86	0.180



引用元：[CTD 5.3.5.3-4_Section 1.4, Tables 4.1.1.1, 4.2.1.1, 4.3.1.1, 4.4.1.1, 4.5.1.1, 4.6.1.1, 4.7.1.1, 4.9.1.1, 4.10.1.1, 4.12.1.1, 4.15.1.1]

図 3.3.2: 1 投与 12 週でのオロダテロール 5 µg 群のベースラインの人口統計学的特性による部分集団別 FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量［L］の調整平均値及びプラセボ群との差（試験 1222.11 及び試験 1222.12 の併合，FAS）

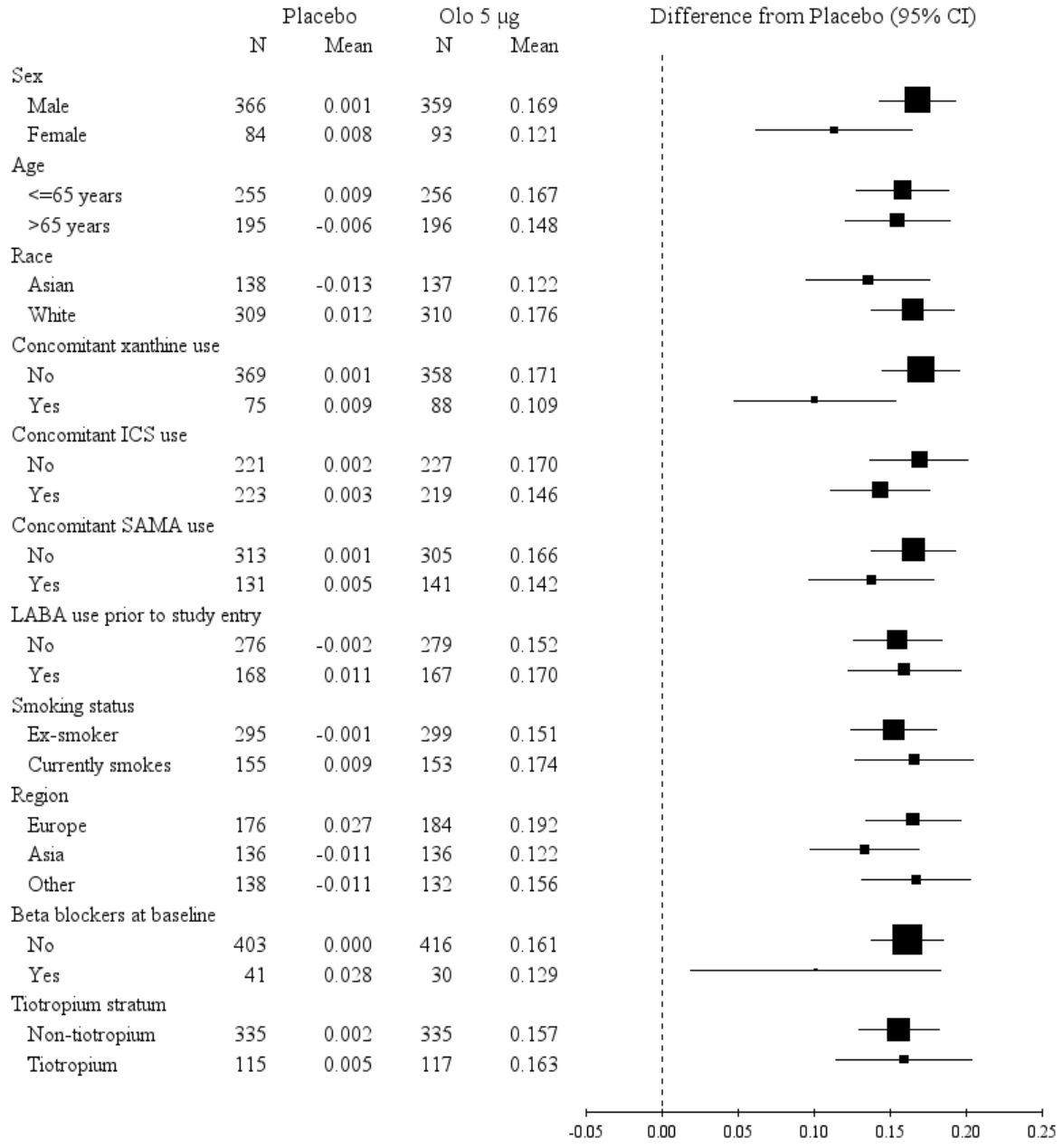
Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



引用元：［CTD 5.3.5.3-4_Section 1.4, Tables 4.1.1.1, 4.2.1.1, 4.3.1.1, 4.4.1.1, 4.5.1.1, 4.6.1.1, 4.7.1.1, 4.9.1.1, 4.10.1.1, 4.12.1.1, 4.15.1.1］

図 3.3.2: 2　投与 12 週でのオロダテロール 10 µg 群のベースラインの人口統計学的特性による部分集団別 FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量［L］の調整平均値及びプラセボ群との差（試験 1222.11 及び試験 1222.12 の併合，FAS）

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

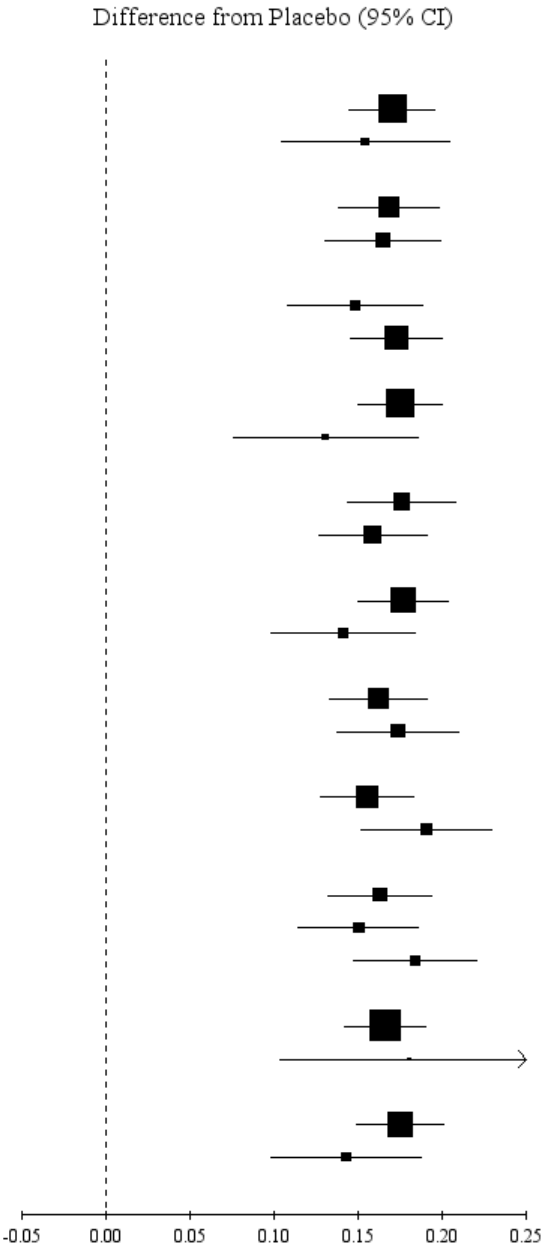


引用元：［CTD 5.3.5.3-4_Section 1.4, Tables 4.1.2.1, 4.2.2.1, 4.3.2.1, 4.4.2.1, 4.5.2.1, 4.6.2.1, 4.7.2.1, 4.9.2.1, 4.10.2.1, 4.12.2.1, 4.15.2.1］

図 3.3.2: 3　投与 24 週でのオロダテロール 5 µg 群のベースラインの人口統計学的特性による部分集団別 FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量［L］の調整平均値及びプラセボ群との差（試験 1222.13 及び試験 1222.14 の併合，FAS）

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

	Placebo		Olo 10 µg	
	N	Mean	N	Mean
Sex				
Male	366	0.001	351	0.171
Female	84	0.008	105	0.162
Age				
<=65 years	255	0.009	263	0.177
>65 years	195	-0.006	193	0.159
Race				
Asian	138	-0.013	141	0.135
White	309	0.012	315	0.185
Concomitant xanthine use				
No	369	0.001	372	0.176
Yes	75	0.009	78	0.139
Concomitant ICS use				
No	221	0.002	219	0.177
Yes	223	0.003	231	0.162
Concomitant SAMA use				
No	313	0.001	329	0.178
Yes	131	0.005	121	0.146
LABA use prior to study entry				
No	276	-0.002	267	0.159
Yes	168	0.011	183	0.184
Smoking status				
Ex-smoker	295	-0.001	303	0.154
Currently smokes	155	0.009	153	0.199
Region				
Europe	176	0.027	191	0.189
Asia	136	-0.011	138	0.139
Other	138	-0.011	127	0.173
Beta blockers at baseline				
No	403	0.000	412	0.166
Yes	41	0.028	38	0.208
Tiotropium stratum				
Non-tiotropium	335	0.002	341	0.177
Tiotropium	115	0.005	115	0.147

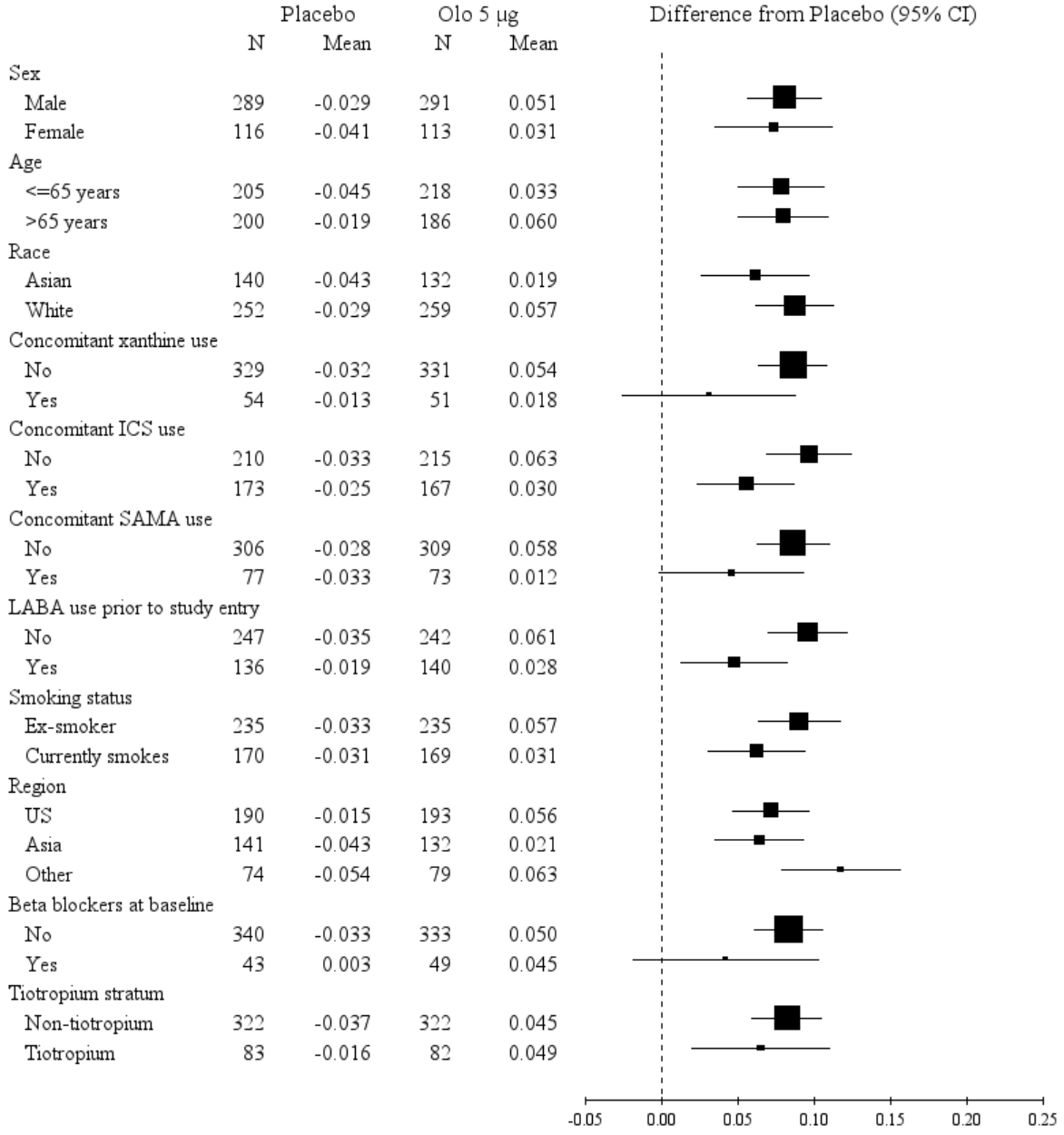


引用元：［CTD 5.3.5.3-4_Section 1.4, Tables 4.1.2.1, 4.2.2.1, 4.3.2.1, 4.4.2.1, 4.5.2.1, 4.6.2.1, 4.7.2.1, 4.9.2.1, 4.10.2.1, 4.12.2.1, 4.15.2.1］

図 3.3.2: 4　投与 24 週でのオロダテロール 10 µg でのベースラインの人口統計学的特性による部分集団別 FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量［L］の調整平均値及びプラセボ群との差（試験 1222.13 及び試験 1222.14 の併合，FAS）

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

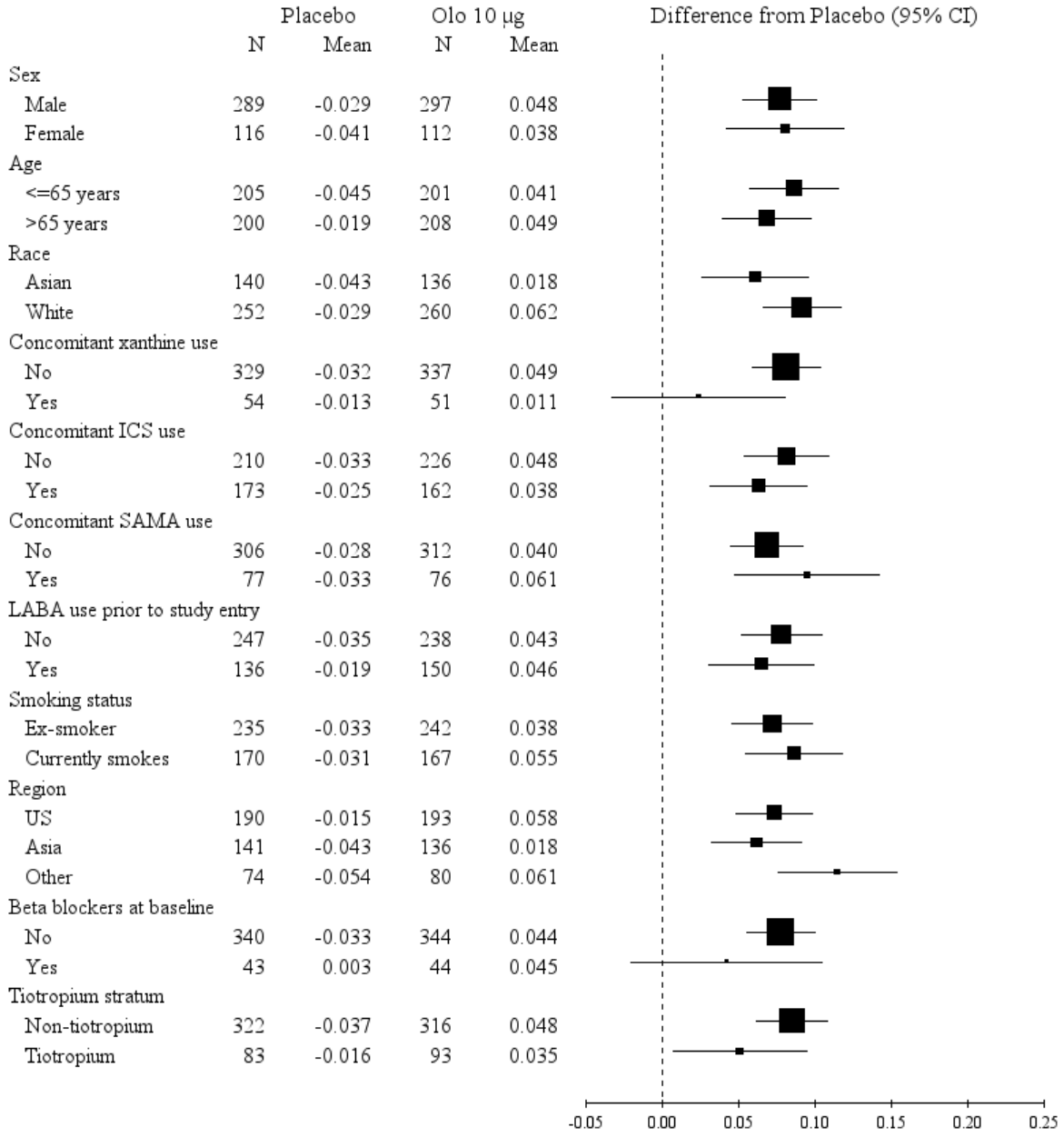
トラフ FEV_1 変化量



引用元：［CTD 5.3.5.3-4_Section 1.4，Tables 4.1.1.2，4.2.1.2，4.3.1.2，4.4.1.2，4.5.1.2，4.6.1.2，4.7.1.2，4.9.1.2，4.10.1.2，4.12.1.2，4.15.1.2］

図 3.3.2: 5　投与 12 週でのオロダテロール 5 µg 群のベースラインの人口統計学的特性による部分集団別トラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値及びプラセボ群との差（試験 1222.11 及び試験 1222.12 の併合，FAS）

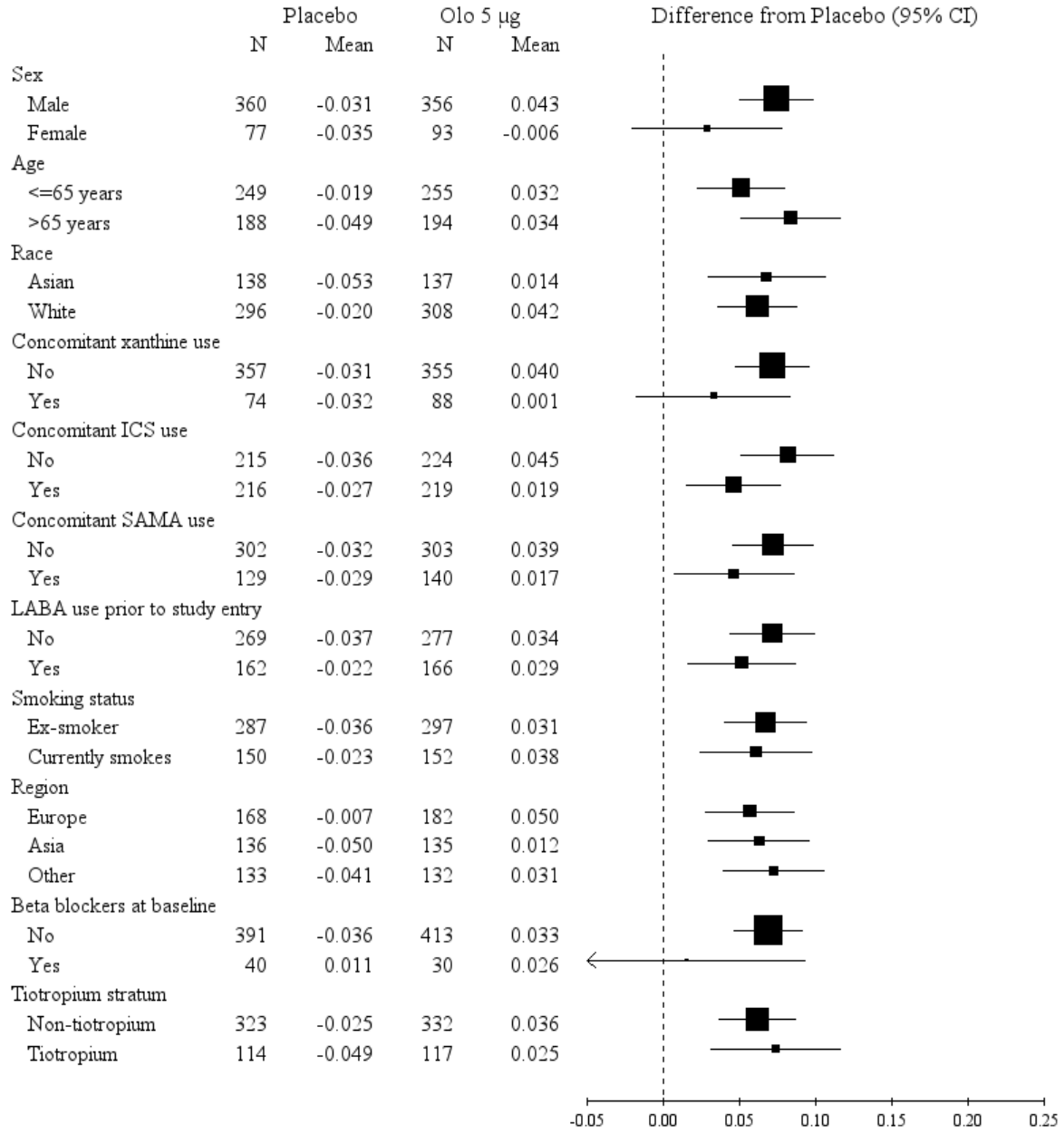
Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



引用元：［CTD 5.3.5.3-4_Section 1.4, Tables 4.1.1.2, 4.2.1.2, 4.3.1.2, 4.4.1.2, 4.5.1.2, 4.6.1.2, 4.7.1.2, 4.9.1.2, 4.10.1.2, 4.12.1.2, 4.15.1.2］

図 3.3.2: 6　投与 12 週でのオロダテロール 10 µg 群のベースラインの人口統計学的特性による部分集団別トラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値及びプラセボ群との差（試験 1222.11 及び試験 1222.12 の併合，FAS）

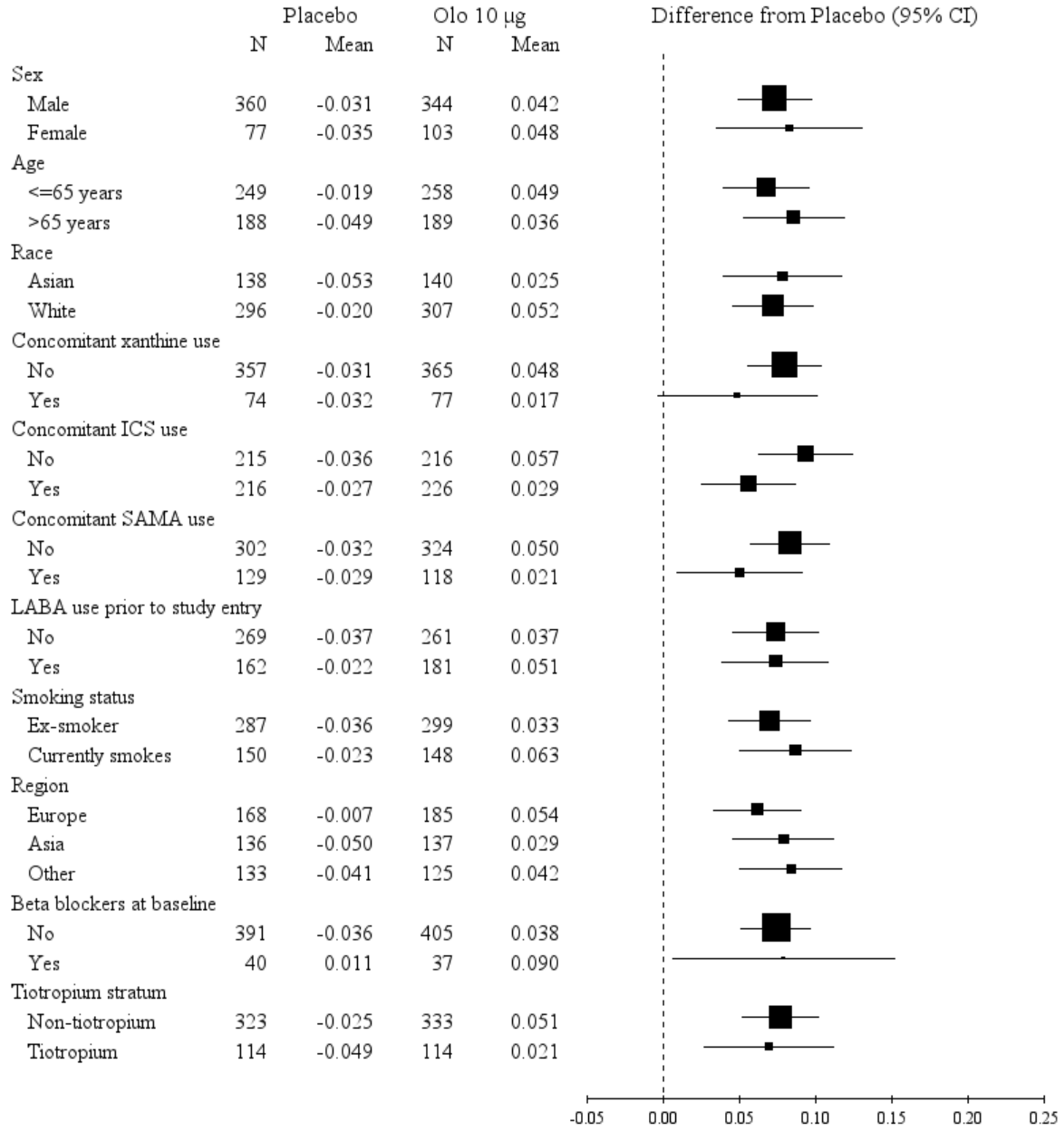
Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



引用元：［CTD 5.3.5.3-4_Section 1.4，Tables 4.1.2.2，4.2.2.2，4.3.2.2，4.4.2.2，4.5.2.2，4.6.2.2，4.7.2.2，4.9.2.2，4.10.2.2，4.12.2.2，4.15.2.2］

図 3.3.2: 7　投与 24 週でのオロダテロール 5 µg 群のベースラインの人口統計学的特性による部分集団別トラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値及びプラセボ群との差（試験 1222.13 及び試験 1222.14 の併合，FAS）

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



引用元：［CTD 5.3.5.3-4_Section 1.4，Tables 4.1.2.2，4.2.2.2，4.3.2.2，4.4.2.2，4.5.2.2，4.6.2.2，4.7.2.2，4.9.2.2，4.10.2.2，4.12.2.2，4.15.2.2］

図 3.3.2: 8　投与 24 週でのオロダテロール 10 µg 群のベースラインの人口統計学的特性による部分集団別トラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値及びプラセボ群との差（試験 1222.13 及び試験 1222.14 の併合，FAS）

3.3.3　部分集団における結果の要約

試験 1222.11／1222.12 及び試験 1222.13 及び試験 1222.14 の併合データでの部分集団解析について検討した結果，FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量［L］及びトラフ FEV_1 変化量［L］は，以下の要因の影響を受けると考えられた。

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

- 人種（アジア人／白人）［白人の方が変化量が大きい］
- メチルキサンチンの使用［メチルキサンチン非使用患者の方が変化量が大きい］
- SAMA 使用［SAMA 非使用患者の方が変化量が大きい］
- ベースラインの COPD の重症度（GOLD）［重症度の低い患者の方が変化量が大きい］
- ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV_1［ベースラインの FEV_1 が高いほど変化量が大きい］
- 可逆性［可逆的な患者の方が変化量が大きい］

ベースラインの FEV_1 及び可逆性が気管支拡張薬への反応（リットルで測定）に影響を及ぼすことは，知見として定着している。メチルキサンチンの使用に対する検討では，メチルキサンチンの使用部分集団の被験者数が少なく，信頼区間が広くなったため，この要因による有効性への影響を結論付けるのは困難と考える。アジア人は，白人と比べて体重が軽く，またベースラインの FEV_1 は低値のため反応も低値であることから，上述の知見にほぼ帰着すると示唆される。したがって人種の有効性への影響は少ないと考えられる。

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

3.4 国内外のブリッジング試験結果の比較

3.4.1 患者の内訳

試験 1222.22（国内）及び試験 1222.5（海外）の患者の内訳を表 3.4.1: 1 に示した。

患者の内訳は両試験間でほぼ同様であった。

表 3.4.1: 1 患者の内訳（試験 1222.22，試験 1222.5）

	1222.22	**1222.5**
	N (%)[1]	**N (%)[1]**
Screening	515	621
Randomised	328	405
Treated	328 (100.0)	405 (100.0)
Not prematurely discontinued from trial medication	313 (95.4)	388 (95.8)
Prematurely discontinued from trial medication	15(4.6)	17 (4.2)
Reason:		
Adverse event	10 (3.0)	9 (2.2)
Lack of efficacy	0 (0.0)	2 (0.5)
Non compliance with protocol	2 (0.6)	1 (0.3)
Lost to follow-up	0 (0.0)	1 (0.3)
Consent withdrawn	0 (0.0)	2 (0.5)
Other	3 (0.9)	2 (0.5)

1 %：治験薬を投与された患者数を分母として算出。

引用元：［CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22_Table 15.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5_Table 15.1.1: 1］

3.4.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

3.4.2.1 人口統計学的特性

両試験の患者の人口統計学的特性を表 3.4.2.1: 1 に示した。国内試験 1222.22 では男性患者が大半の 94.5%であったのに対して，海外試験 1222.22 では 57.8%であった。平均年齢は試験 1222.22 でやや高い（69.3 歳）ものの両試験で同程度であった。国内試験 1222.22 での元喫煙者の割合（73.8%）が高く，大多数が男性患者であった。また，各試験内の人口統計学的特性は投与群間でほぼ同じであった（［表 6.1: 1］，［表 6.1: 2］）。

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

表 3.4.2.1: 1　人口統計学的特性及びベースラインでの疾患特性（試験 1222.22, 試験 1222.5, TS）

	1222.22	**1222.5**
Number of patients	328	405
Gender [N (%)]		
Male	310 (94.5)	234 (57.8)
Female	18 (5.5)	171 (42.2)
Age [years]		
N	328	405
Mean (SD)	69.3 (7.1)	63.30 (8.9)
Race [N (%)]		
White	0 (0.0)	381 (94.1)
Black/African American	0 (0.0)	23 (5.7)
Asian	328 (100.0)	1 (0.2)
Smoking history		
Ex-smoker [N (%)]	242 (73.8)	203 (50.1)
Smoker [N (%)]	86 (26.2)	202 (49.9)
Pack years [mean (SD)]	62.3 (35.1)	47.2 (22.6)
Trial diagnosis duration [years]		
N	328	405
Mean (SD)	3.53 (4.01)	7.57 (5.55)
Trial diagnosis duration [N (%)]		
<1 year	98 (29.9)	21 (5.2)
1 to <10 years	214 (65.2)	269 (66.4)
10 to <20 years	14 (4.3)	98 (24.2)
≥20 years	2 (0.6)	17 (4.2)

引用元：［CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22_Table :15.1.4: 1，Table :15.1.4: 2］，［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5_Table :15.1.4: 1，Table :15.1.4: 2］

3.4.2.2　COPD の罹患期間

COPD 患者の罹患期間の平均期間は試験 1222.22 では 3.53 年，試験 1222.5 では 7.57 年であり，診断から 1 年未満の患者の割合が，それぞれ 29.9%，5.2%であり，罹患期間は試験 1222.5 の方が長かったが，両試験ともに多数の患者（試験 1222.22：65.2%，試験 1222.5：49.9%）が 1 年以上 10 年未満であった（表 3.4.2.1: 1）。各試験内での罹患期間の期間は，投与群間で同程度であった（［表 6.1: 1］，［表 6.1: 2］）

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

3.4.2.3 スクリーニング時での肺疾患治療薬

2 試験のスクリーニング来院時点での主な気管支拡張薬の使用頻度は，長時間作用性／吸入抗コリン薬（LAMA）を除き，試験 1222.22 は試験 1222.5 と比べて低かった（表 3.4.2.3: 1）。また，各試験内でのスクリーニング時の肺疾患治療薬の使用状況は，投与群間でほぼ同じであった（［表 6.1: 3］，［表 6.1: 4］）。

表 3.4.2.3: 1 スクリーニング時に使用していた肺疾患治療薬（試験 1222.22，試験 1222.5，TS）

	1222.22	**1222.5**
Number of patients	328	405
Number of patients taking pulmonary medication	225 (68.60)	325 (80.25)
Steroids (inhaled)	57 (17.38)	196 (48.40)
SABA	14 (4.27)	244 (60.25)
LABA	77 (23.48)	169 (41.73)
SAMA	43 (13.11)	103 (25.43)
LAMA	128 (39.02)	62 (15.31)
Xanthines	39(11.89)	26 (6.42)

引用元：［CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22_Table :15.1.4: 4］，［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5_Table :15.1.4: 4］

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

3.4.2.4 スクリーニング時の肺機能検査

スクリーニング時での気管支拡張薬投与後の肺機能検査の結果は，2 試験間でほぼ同じであった（表 3.4.2.4: 1）。気管支拡張薬投与後の FEV_1 の平均値は，試験 1222.22 では 1.41 L（$\%FEV_1$: 51.5%），試験 1222.5 では 1.50 L（$\%FEV_1$: 54.2%）であった。可逆性では，FEV_1 は気管支拡張薬投与前から，0.16 L［試験 1222.22］，0.20 L［試験 1222.5］増加した。各試験内での気管支拡張薬投与前の FEV_1 値は，投与群間で同程度であった（［表 6.1: 1］，［表 6.1: 2］）

表 3.4.2.4: 1 スクリーニング時での気管支拡張薬投与後[1]の肺機能検査（試験 1222.22，試験 1222.5，TS）

	1222.22	1222.5
Number of patients（%）	328	405
FEV_1[L]		
Mean	1.41	1.50
SD	0.42	0.50
%predicted normal FEV_1 ($\%FEV_1$)[2]		
Mean (SD)	51.45 (12.76)	54.19 (13.15)
GOLD Stage[N (%)]		
GOLD I: % FEV_1 ≥80%	0 (0.0)	1 (0.2)
GOLD II: 50% ≤ % FEV_1 <80%	172 (52.4)	244 (60.2)
GOLD III: 30% ≤ % FEV_1 <50%	154 (47.0)	157 (38.8)
GOLD IV: % FEV_1 <30%	2 (0.6)	3 (0.7)
FEV_1[L] change from pre-bronchodilator		
Mean (SD)	0.16 (0.11)	0.20 (0.16)
FVC [L]		
Mean (SD)	3.07 (0.60)	2.99 (0.93)
FEV_1/FVC [%]		
Mean (SD)	46.01 (11.15)	51.18 (10.62)

1：サルブタモール 400 μg の吸入 10～15 分後
2：試験 1222.22 は日本呼吸器学会（JRS）基準［CTD 5.4-24_R05-0607］，試験 1222.5 は，ECSC に基づき算出
引用元：［CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22_ Table 15.1.4: 5］，［ CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5_ Table 15.1.4: 5］

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

3.4.3 有効性評価項目の結果

3.4.3.1 投与 4 週でのトラフ FEV_1（主要評価項目）及び FEV_1 AUC_{0-3h}

試験 1222.22 及び試験 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 3.4.3.1: 1 及び表 3.4.3.1: 2 に示した。

主要評価項目である投与 4 週（投与 4 週；以下同様）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 群，5 μg 群，10 μg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また，2 μg 群では，両評価項目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 群は日本人においても外国人においても用量反応の**急勾配部分**に位置する用量と考えられた。

1222.22 試験では，投与 4 週でのトラフ FEV_1 の変化量について 5 μg 群と 10 μg 群とで違いはみられなかったが，投与 1 週及び 2 週で，10 μg 群での変化量が 5 μg 群より大きかった（図 3.4.3.1: 1）。

1222.5 試験では，投与 4 週でのトラフ FEV_1 の変化量は，10 μg 群で 5 μg 群より大きかったが，投与 1 週及び 2 週では 5 μg 群と 10 μg 群とで大きな差はみられなかった（図 3.4.3.1: 2）。したがって，投与 4 週までのトラフ FEV_1 の変化量の経過には 2 試験で若干の違いはあるものの，両試験ともに 10 μg 群は，5 μg 群と比べてやや高い有効性を示唆しており，全体として同様の用量反応性が示された。

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

表 3.4.3.1: 1 投与 4 週でのトラフ FEV_1 の変化量[L]及びプラセボ群との差（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)

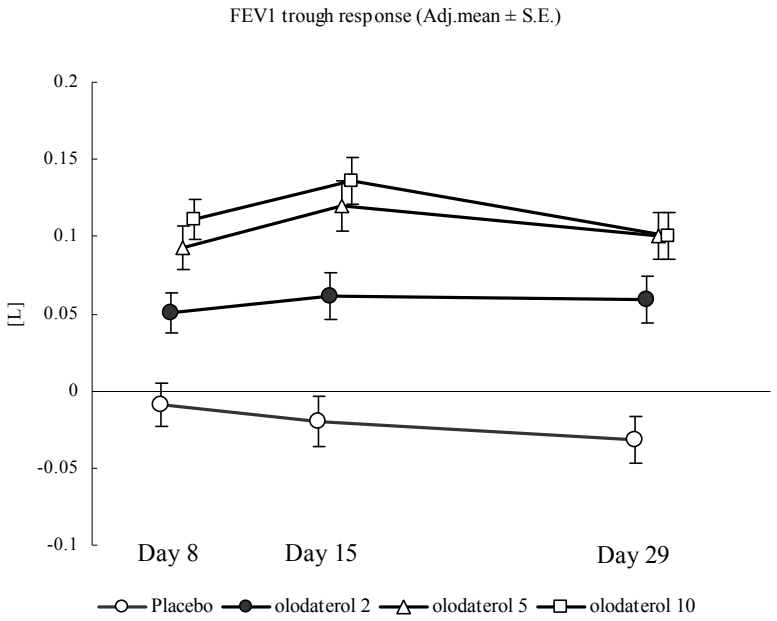
投与群，ベースラインを固定効果，治験実施施設を変量効果とした ANCOVA を用いた。
N: Placebo (79), Olo 2 µg (84), Olo 5 µg (79), Olo 10 µg (86)
Common baseline mean (SE) = 1.186 (0.436)
引用元：CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22_Table 15.2.1.1.1: 1

表 3.4.3.1: 2 投与 4 週でのトラフ FEV_1 の変化量[L]及びプラセボ群との差（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)

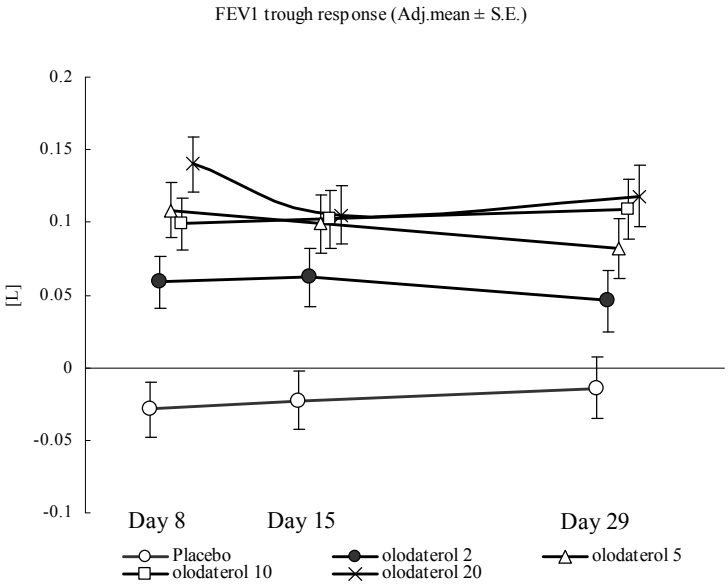
投与群，ベースラインを固定効果，治験実施施設を変量効果とした ANCOVA を用いた。
N: Placebo (79), olodaterol 2 µg (81), Olo 5 µg (80), Olo 10 µg (86), Olo 20 µg (79)
Common baseline mean (SE) = 1.253 (0.479)
引用元：CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5_Table 15.2.1.1.1: 1

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



Day 8, 15, 29：投与 1 週，2 週，4 週
引用元：CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22_ Table 15.2.1.1.1: 1

図 3.4.3.1: 1　　投与 4 週間でのトラフ FEV_1 変化量 [L] の調整平均値（±SE）（試験 1222.22, FAS）



Day 8, 15, 29：投与 1 週，2 週，4 週
引用元：CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5_Table 15.2.1.1.1: 1

図 3.4.3.1: 2　　投与 4 週間でのトラフ FEV_1 変化量の調整平均値（±SE）（試験 1222.5, FAS）

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

3.4.3.2 投与 1 週及び投与 2 週でのトラフ FEV_1 の変化量

両試験の投与 1 週及び投与 2 週でのトラフ FEV_1 の各変化量の結果をそれぞれ表 3.4.3.2: 1 及び表 3.4.3.2: 2 に示した。両試験ともに全用量群の変化量はプラセボ群と比べて統計学的に有意な改善を示した。

表 3.4.3.2: 1 投与 1 週及び投与 2 週でのトラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値（SE）及びプラセボ群との差（試験 1222.22，FAS）

Test day		Treatment	Difference from Placebo		
Treatment	N	Mean (SE)	Mean (SE)	p-value	95% CI
投与 1 週					
Placebo	79	-0.009 (0.014)	–	–	–
Olo 2 µg	84	0.051 (0.013)	0.060 (0.019)	0.0023	(0.021～0.098)
Olo 5 µg	79	0.093 (0.014)	0.102 (0.020)	<0.0001	(0.064～0.141)
Olo 10 µg	86	0.111 (0.013)	0.120 (0.019)	<0.0001	(0.083～0.158)
投与 2 週					
Placebo	79	-0.020 (0.016)	–	–	–
Olo 2 µg	84	0.061 (0.015)	0.081 (0.021)	0.0002	(0.039～0.124)
Olo 5 µg	79	0.120 (0.016)	0.141 (0.022)	<0.0001	(0.098～0.184)
Olo 10 µg	86	0.136 (0.015)	0.157 (0.021)	<0.0001	(0.115～0.199)

投与群，ベースラインを固定効果，治験実施施設を変量効果とした ANCOVA を用いた。
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］

表 3.4.3.2: 2 投与 1 週及び投与 2 週でのトラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値（SE）及びプラセボ群との差（試験 1222.5，FAS）

Test day		Treatment	Difference from Placebo		
Treatment	N	Mean (SE)	Mean (SE)	p-value	95% CI
投与 1 週					
Placebo	79	-0.029 (0.019)			
Olo 2 µg	81	0.059 (0.018)	0.088 (0.025)	0.0004	(0.039, 0.137)
Olo 5 µg	80	0.108 (0.019)	0.137 (0.025)	<0.0001	(0.088, 0.186)
Olo 10 µg	86	0.099 (0.018)	0.128 (0.024)	<0.0001	(0.080, 0.176)
Olo 20 µg	79	0.140 (0.019)	0.169 (0.025)	<0.0001	(0.120, 0.218)
投与 2 週					
Placebo	79	-0.023 (0.020)			
Olo 2 µg	81	0.062 (0.020)	0.085 (0.026)	0.0011	(0.034, 0.136)
Olo 5 µg	80	0.099 (0.020)	0.121 (0.026)	<0.0001	(0.070, 0.173)
Olo 10 µg	86	0.102 (0.020)	0.125 (0.026)	<0.0001	(0.075, 0.175)
Olo 20 µg	79	0.105 (0.020)	0.128 (0.026)	<0.0001	(0.077, 0.179)

投与群，ベースラインを固定効果，治験実施施設を変量効果とした ANCOVA を用いた。
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］

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

3.4.3.3 投与 1 週及び投与 2 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ の変化量

試験 1222.22 及び試験 1222.5 の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ の変化量の結果は，それぞれ［CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22_Table 15.2.1.1.3: 1］，［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5_Table 15.2.1.1.3: 1］を参照。両試験ともに全オロダテロール投与群でプラセボ群と比べて統計学的に有意な改善がみられ，全体として両試験ともに同様の用量反応性が確認された。

3.4.3.4 その他の肺機能検査項目の変化量

試験 1222.22 及び試験 1222.5 のトラフ FVC，FVC $AUC_{0\text{-}3h}$ の変化量の結果はそれぞれ［CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22_Table 15.2.1.2.1: 1，Table 15.2.1.2.3: 1］，［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5_Table 15.2.1.2.1: 1，Table 15.2.1.2.3: 1］を参照。また，PEFR の変化量の結果については，［CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22_Table 15.2.2.1: 1］，［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5_Table 15.2.2.1: 1］を参照。

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

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1 第 III 相試験での用量選択

第 III 相試験での用量選択は, 第 II 相試験である試験 1222.3（COPD を対象として単回投与試験）及び試験 1222.5（COPD を対象とした 4 週間投与試験）で認められたオロダテロールの有効性（FEV_1）の用量反応関係に基づき行った。両試験では，オロダテロール 2 μg，5 μg，10 μg 及び 20 μg の用量について検討した。

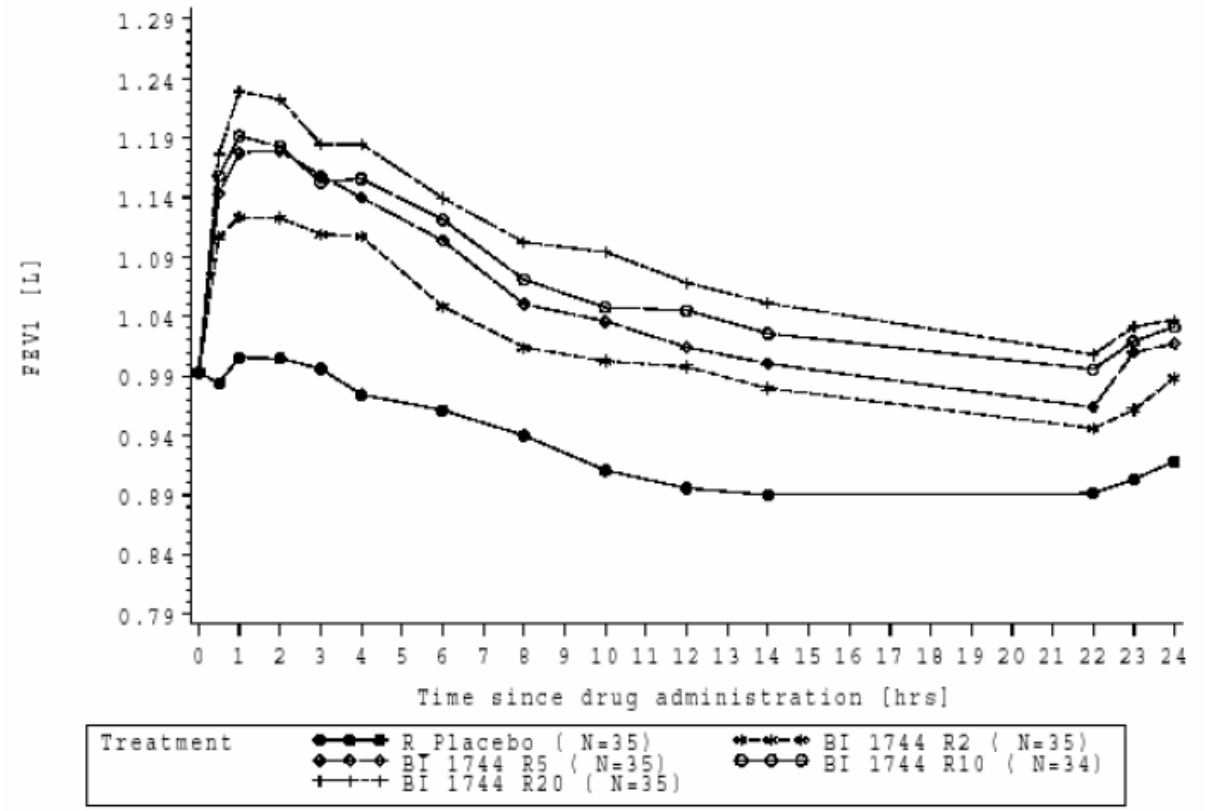
4.1.1 オロダテロールの用量反応関係

4.1.1.1 単回投与試験（2 μg，5 μg，10 μg，20 μg）：試験 1222.3

試験 1222.3 は，海外で実施し，COPD 患者を対象にオロダテロール（2，5，10 及び 20 μg）の単回吸入投与での有効性を評価した（継続する非盲検期ではオロダテロール 40 μg までを投与）。本試験の対象患者は，気管支拡張薬投与後の FEV_1（サルブタモール 400 μg 吸入 45 分後）が投与前から 12%以上増加した患者とした。

すべての用量（2 μg，5 μg，10 μg，20 μg）で，FEV_1 は投与 24 時間後までプラセボと比べて統計学的に有意に増加し，用量反応性が示された。主要評価項目であったトラフ FEV_1 の変化量で，オロダテロール投与群とプラセボ群との差は 0.070 L（2 μg）～0.119 L（20 μg）であった（図 4.1.1.1: 1，表 4.1.1.1: 1）。

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



引用元：［CTD 5.3.5.1-1_試験 1222.3_Figure 11.4.1.2.4: 1］

図 4.1.1.1: 1　　投与後 24 時間の FEV_1 の調整平均値（試験 1222.3，FAS）

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

表 4.1.1.1: 1　FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$，トラフ FEV_1 及び FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ の各変化量［L］の調整平均値及びプラセボ群との差（試験 1222.3，FAS）

Trial	Treatment	Difference from Placebo		
Treatment	Mean (SE)	Mean (SE)	p-value	95% CI
トラフ FEV_1				
Placebo	0.916 (0.014)	–	–	–
Olo 2 µg	0.986 (0.014)	0.070 (0.020)	0.0005	(0.031～0.109)
Olo 5 µg	1.015 (0.014)	0.099 (0.020)	<0.0001	(0.060～0.138)
Olo 10 µg	1.029 (0.014)	0.113 (0.020)	<0.0001	(0.074～0.152)
Olo 20 µg	1.035 (0.014)	0.119 (0.020)	<0.0001	(0.080～0.158)
FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$				
Placebo	0.997 (0.011)	–	–	–
Olo 2 µg	1.105 (0.011)	0.108 (0.016)	<0.0001	(0.077～0.139)
Olo 5 µg	1.152 (0.011)	0.155 (0.016)	<0.0001	(0.124～0.186)
Olo 10 µg	1.158 (0.011)	0.161 (0.016)	<0.0001	(0.130～0.192)
Olo 20 µg	1.189 (0.011)	0.192 (0.016)	<0.0001	(0.161～0.223)
FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$				
Placebo	0.923 (0.011)	–	–	–
Olo 2 µg	1.009 (0.011)	0.087 (0.015)	<0.0001	(0.056～0.117)
Olo 5 µg	1.040 (0.011)	0.118 (0.015)	<0.0001	(0.087～0.148)
Olo 10 µg	1.061 (0.011)	0.138 (0.015)	<0.0001	(0.107～0.168)
Olo 20 µg	1.085 (0.011)	0.162 (0.015)	<0.0001	(0.132～0.193)

投与群，投与期，患者，ベースラインを固定効果とした ANCOVA を用いた
N：Placebo (35)，2 µg (35)，5 µg (35)，10 µg (34)，20 µg (35)
引用元：［CTD 5.3.5.1-1_試験 1222.3_Table 15.2.1.1: 1～2］

4.1.1.2　4 週間投与試験（2 µg，5 µg，10 µg，20 µg［試験 1222.5 のみ］）：試験 1222.5 及び試験 1222.22

海外で実施した試験 1222.5 及び，そのブリッジング試験であり，国内で実施した試験 1222.22 では，COPD 患者を対象に，オロダテロール（試験 1222.5：2 µg，5 µg，10 µg，20 µg，試験 1222.22：2 µg，5 µg，10 µg）の 1 日 1 回 4 週間吸入投与した際の有効性について評価した。

- 試験 1222.5 での用量反応関係

主要評価項目であった，投与 4 週でのトラフ FEV_1 変化量について，明確な用量反応関係が認められた（表 4.1.1.2: 1）。さらに，オロダテロール 10 µg 及び 20 µg 投与では，オロダテロール 2 µg と比べて有効性評価項目で一貫した高値が認められ，オロダテロール 2 µg が用量反応曲線の初期の段階に位置することが示された。オロダテロール 10 µg と 20 µg の有効性は同程度であり，オロダテロールは，10 µg 以上の投与量で用量-反応曲線のプラトーに達するものと考えられた。

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

表 4.1.1.2: 1　　投与 4 週でのトラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値及びプラセボ群との差－（試験 1222.5，FAS）

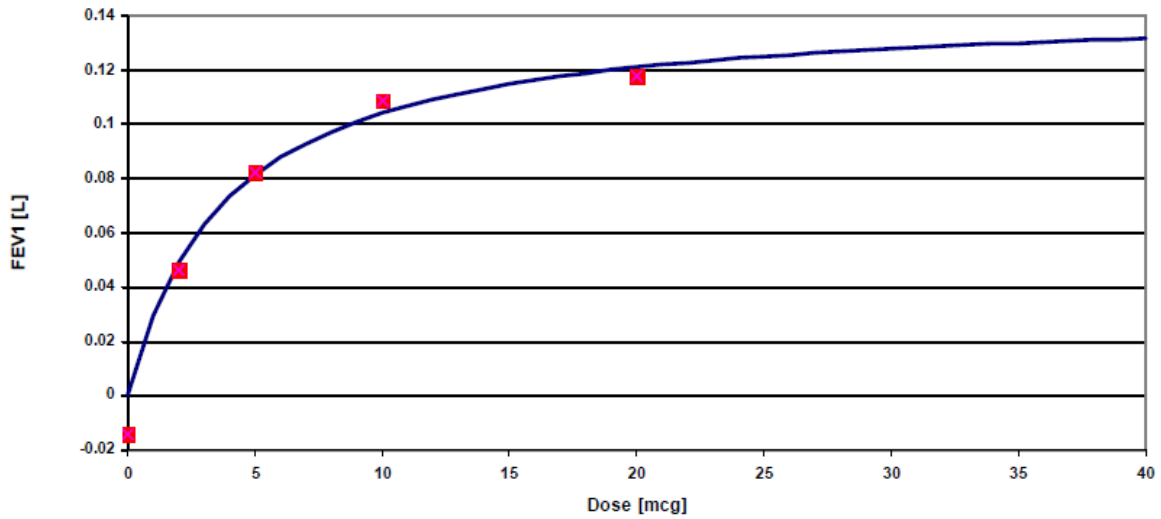
Trial	Treatment	Difference from Placebo		
Treatment	Mean (SE)	Mean (SE)	p-value	95% CI
トラフ FEV_1				
Placebo	−0.014 (0.021)	–	–	–
Olo 2 µg	0.046 (0.021)	0.061 (0.027)	0.0233	(0.008～0.113)
Olo 5 µg	0.082 (0.021)	0.097 (0.027)	0.0003	(0.044～0.149)
Olo 10 µg	0.109 (0.021)	0.123 (0.026)	<0.0001	(0.072～0.175)
Olo 20 µg	0.118 (0.021)	0.132 (0.027)	<0.0001	(0.080～0.185)

投与群，ベースラインを固定効果，治験実施施設を変量効果とした ANCOVA を用いた。
N：Placebo (79)，2 µg (81)，5 µg (80)，10 µg (86)，20 µg (79)
引用元：［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5_Table 15.2.1.1.1: 1］

試験 1222.5 の主要評価項目は，投与 4 週後のトラフ FEV_1 であった。用量反応関係を確認するために試験 1222.5 では，次の最大効果（E_{max}）モデルを用いて評価した。

反応＝E_{max} ×（用量／［ED_{50}+用量］）
E_{max}＝最大効果，ED_{50}＝最大効果の 50%の効果がみられる用量

投与 4 週でのトラフ FEV_1 変化量の E_{max} モデルの結果を図 4.1.1.2: 1 に示す。



引用元：［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5_Table 15.2.1.1.1: 1］

図 4.1.1.2: 1　　投与 4 週でのトラフ FEV_1 の E_{max} モデル[1]（試験 1222.5，FAS）

1　　トラフ FEV_1 変化量［L］＝0.14448 ×（オロダテロールの用量［µg］/（3.8628+オロダテロールの用量［µg］））

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

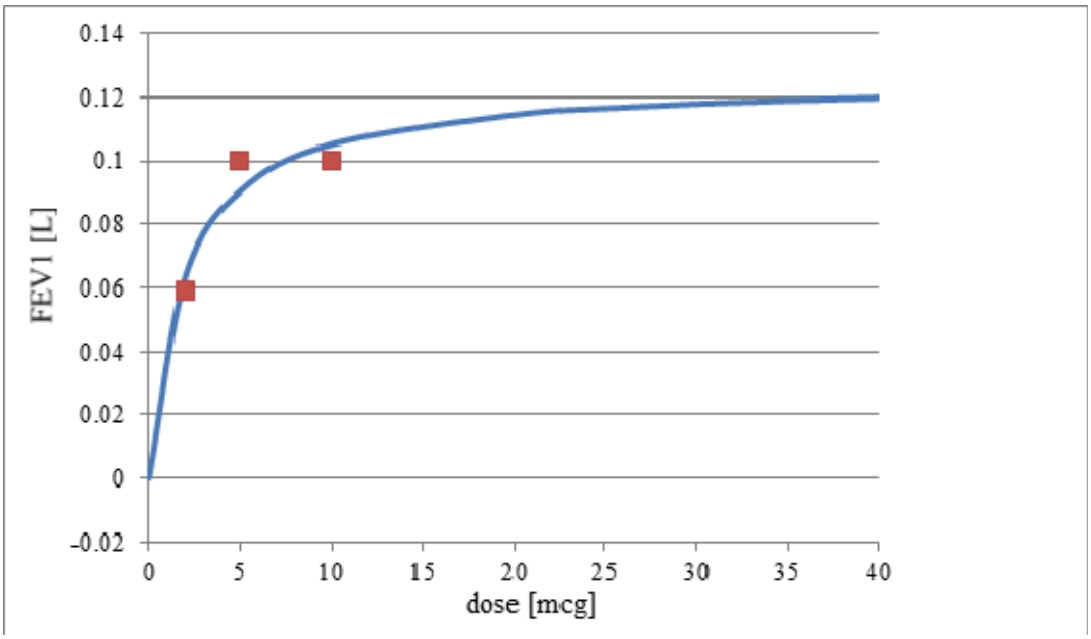
- 試験 1222.22 での用量反応関係

国内で実施した試験 1222.22 では，試験 1222.5 で用量反応曲線がプラトーに達した 20 μg を除いた 3 用量で日本人 COPD 患者を対象として用量反応関係を検討した。主要評価項目であった投与 4 週でのトラフ FEV_1 変化量について，用量反応関係が認められた。さらに，2 μg が用量反応曲線の初期段階に位置することが示唆された。日本人 COPD 患者では 5 μg は 10 μg とほぼ同程度の有効性を示した（表 4.1.1.2: 2 及び図 4.1.1.2: 2）。

表 4.1.1.2: 2　　投与 4 週後のトラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値及びプラセボ群との差－（試験 1222.22，FAS）

Trial	Treatment	Difference from Placebo		
Treatment	Mean (SE)	Mean (SE)	p-value	95% CI
トラフ FEV_1				
Placebo	−0.032 (0.015)	–	–	–
Olo 2 μg	0.059 (0.015)	0.091 (0.020)	<0.0001	(0.051～0.131)
Olo 5 μg	0.100 (0.015)	0.132 (0.021)	<0.0001	(0.091～0.172)
Olo 10 μg	0.100 (0.015)	0.132 (0.020)	<0.0001	(0.092～0.172)

投与群，ベースラインを固定効果，治験実施施設を変量効果とした ANCOVA を用いた。
N：placebo (79)，olodaterol 2 μg (84)，olodaterol 5 μg (79)，olodaterol 10 μg (86)
引用元：［CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22_Table 15.2.1.1.1: 1］



引用元：［CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22_Table 15.2.1.1.1: 1］

図 4.1.1.2: 2　　投与 4 週でのトラフ FEV_1 の E_{max} モデル[2]（試験 1222.22，FAS）

2　　トラフ FEV_1 変化量［L］0.1257 ×（オロダテロールの用量［μg］／（1.9421+オロダテロールの用量［μg］））

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

4.1.1.3 第 III 相試験の用量選択（5 µg，10 µg）

4.1.1.2 項に記載した結果を以下に考察した。

- 試験 1222.3 で，主要評価項目であるトラフ FEV_1 変化量について，オロダテロールとプラセボ群との差が，10 µg では 0.113 L，20 µg では 0.119 L となり，2 用量間で反応は接近していた。また，単回投与 24 時間後で有効性が示され，トラフでの用量反応関係が認められた。
- 試験 1222.5 で，主要評価項目である投与 4 週後のトラフ FEV_1 変化量については，オロダテロールとプラセボ群との差が，2 µg では 0.061 L，5 µg では 0.097 L，10 µg では 0.123 L，20 µg では 0.132 L となり，用量反応関係が認められた。2 µg が用量反応曲線の初期段階に位置し，10 µg での有効性は 20 µg と同程度であり，20 µg で効果がほぼプラトーに達することが示唆された。
- 試験 1222.22 で，主要評価項目である投与 4 週後のトラフ FEV_1 変化量については，オロダテロールとプラセボ群との差が，2 µg では 0.091 L，5 µg 及び 10 µg ではともに 0.132 L となり，用量反応関係が認められた。日本人 COPD 患者では，投与 4 週での有効性は，10 µg と 5 µg で同程度であったが，投与初期（投与 1 週及び 2 週）のトラフ FEV_1 変化量では 10 µg が 5 µg より高かった。日本人 COPD 患者でも 2 µg は用量反応曲線の初期段階に位置することが示唆された。
- 試験 1222.3，試験 1222.5 及び試験 1222.22 で，試験対象のどの用量でも，安全性及び忍容性で問題となる所見は認められなかった。
- 試験 1222.5 では，β_2 刺激薬による全身の薬力学的活性の閾値を検討するために，各来院時の投与 1 時間後及び 3 時間後に血清カリウムを測定した。投与 4 週で，どの投与量でもプラセボとの統計学的有意差は認められなかった。投与初日での 2 µg，5 µg の血清カリウムの濃度は，プラセボと同程度であったが，10 µg では低下傾向が観察され，20 µg の投与 1 時間後及び 3 時間後では，プラセボと比べて血清カリウムの濃度が統計学的に有意に減少した（表 4.1.1.3: 1）。他の全身性薬力学的作用（QT 間隔［CTD 2.7.2.A］，及び CPK）からもオロダテロールの全身作用発現の閾値は 20 µg と判断した。
- 試験 1222.22 では，血清カリウムを投与 3 時間後及び投与 4 週の投与 1 時間後に測定した。投与 2 週の 3 時間目にわずかな低下（4.25 mmol/L）があったほかは，他のいずれの投与時点，いずれの投与群でもプラセボと比較して明らかなカリウムの低下はみられなかった［CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22_Table 15.3.3: 5］。

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

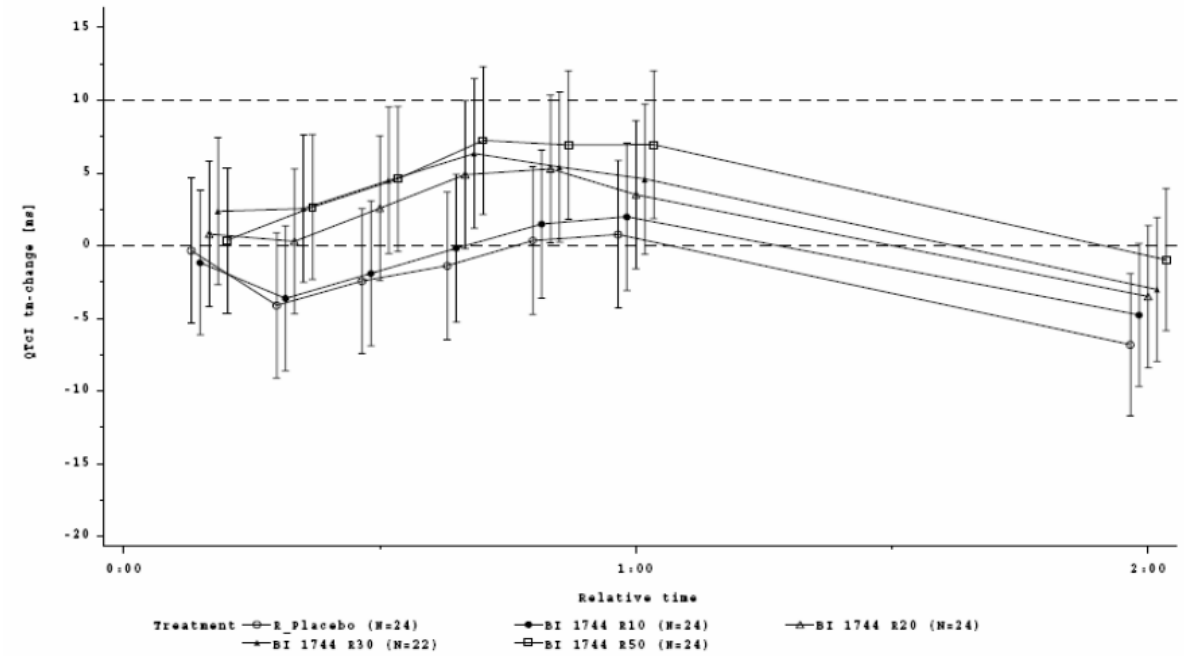
表 4.1.1.3: 1　　治験薬の投与初日（Day 1）及び投与 4 週（Day 29）の 1 時間後及び 3 時間後の血清カリウム濃度（試験 1222.5，TS）

	カリウムの幾何平均値（mmol/L）			
	Day 1		Day 29	
	1 時間後	3 時間後	1 時間後	3 時間後
Placebo	4.37	4.30	4.43	4.29
Olo 2 µg	4.54	4.27	4.46	4.31
Olo 5 µg	4.39	4.29	4.41	4.26
Olo 10 µg	4.35	4.26	4.32	4.25
Olo 20 µg	4.20*	4.16*	4.30	4.27

*　プラセボと比べて $p<0.01$

引用元：［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5_Table 15.3.3: 5］

QT 間隔への影響を検討した試験 1222.8 では，オロダテロール 10，20，30 及び 50 µg が QT／QTc 間隔に与える影響の用量反応性を評価した。結果，オロダテロール 10 µg 投与では，心拍数，QT 及び QTc に対する影響は認められなかったが，20 µg で若干の影響がみられ，30 µg 及び 50 µg では影響が増加した（図 4.1.1.3: 1）。



引用元：［CTD 5.3.4.1-1_試験 1222.8_図 15.5.2.1：1］

図 4.1.1.3: 1　　投与 10 分～8 時間後の QTcI の時間を一致させたベースラインからの変化量の調整平均値及び 95%信頼区間（試験 1222.8）

以上の結果から，有効性及び薬力学的活性並びに安全性の観点によりオロダテロール 10 µg の 1 日 1 回投与を，第 III 相試験で検討する用量として含めることは適切であると考えられた。10 µg と 20 µg の有効性は同程度であると考えられ，全身性の薬力学的作用の閾値を示唆するデータか

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

ら，10 μg を上回る用量は選択しなかった。さらに，国内外で実施した第 II 相試験 2 試験で，2 μg が用量反応曲線の初期段階に位置していることが示され，第 III 相試験の用量として選択しなかった。オロダテロール 5 μg は，4 週間投与の第 II 相試験 2 試験では用量反応曲線のどこに位置するかを結論付けられなかったため，長期有効性及び安全性を評価する際の保守的な観点から，第 III 相試験の用量として追加した。

4.2 第 III 相試験での用量比較の結果（5 μg，10 μg）

4.2.1 気管支拡張効果

FEV_1

各試験の併合データで，FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ （各試験での同時主要評価項目）及びトラフ FEV_1 の各変化量（各試験での同時主要評価項目）について両用量群をプラセボ群と比較した結果を［3.2.1.1.1 項］～［3.2.1.1.4 項］に示した。両用量群ともにプラセボ群と比べて有意に改善した。

10 μg の効果は 5 μg と比べて同程度であった（表 4.2.1: 1）。試験 1222.39 及び試験 1222.40 で用量間の差が最大となり，FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ については 0.020 L の差（10 μg : 0.231 L，5 μg : 0.211 L），トラフ FEV_1 については 0.011 L の差（10 μg : 0.145 L，5 μg : 0.134 L）がみられたが，臨床的に意味がある差ではなかった。

表 4.2.1: 1 同一デザインの第 III 相試験併合データでの FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 各変化量［L］の調整平均値（SE）のプラセボ群との差（FAS）

併合データ 併合した試験の番号	FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$		トラフ FEV_1	
	Olo 10 μg	Olo 5 μg	Olo 10 μg	Olo 5 μg
1222.11／1222.12	0.141 (0.016) ［0.110～0.171］	0.149 (0.016) ［0.118～0.180］	0.061 (0.016) ［0.030～0.092］	0.059 (0.016) ［0.027～0.091］
1222.13／1222.14	0.159 (0.014) ［0.131～0.187］	0.140 (0.014) ［0.112～0.168］	0.076 (0.014) ［0.049～0.104］	0.065 (0.014) ［0.037～0.092］
1222.24／1222.25	0.181 (0.013) ［0.155～0.207］	0.175 (0.013) ［0.149～0.201］	0.108 (0.017) ［0.075～0.141］	0.102 (0.017) ［0.069～0.135］
1222.39／1222.40	0.231 (0.013) ［0.205～0.257］	0.211 (0.013) ［0.186～0.237］	0.145 (0.014) ［0.118～0.171］	0.134 (0.013) ［0.107～0.160］

［］：差の 95%信頼区間

引用元：［CTD 5.3.5.3-1_試験 1222.9992_Section 16.1.9.2_Table 6.1.1.2.16，Table 6.1.1.3.14］，［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993_Table 15.2.1.1.2: 1，Table 15.2.1.1.3: 1］，［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.1.1: 8，Table 15.2.1.3: 1］，［CTD 5.3.5.4-9_試験 1222.9994_Table 15.2.1.1: 6，Table 15.2.1.3: 1］

FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 及び FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ の各変化量について，24 時間のプロファイルでの 10 μg の効果は 5 μg と比べて同程度であった（表 4.2.1: 2）。試験 1222.39 及び試験 1222.40 で差が最大となり，FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ については 0.023 L の差（10 μg : 0.216 L，5 μg : 0.193 L），FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ については 0.025 L の差（10 μg : 0.193 L，5 μg : 0.168 L）が認められたが，臨床的に意味がある差とは考えられなかった。

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

表 4.2.1: 2　　同一デザインの第 III 相試験併合データでの FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 及び FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ 各変化量［L］の調整平均値（SE）のプラセボ群との差（FAS）

併合データ 併合した試験の番号	FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$		FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$	
	Olo 10 µg	**Olo 5 µg**	**Olo 10 µg**	**Olo 5 µg**
1222.11／1222.12	0.124 (0.020) ［0.084～0.164］	0.137 (0.020) ［0.098～0.177］	—	
1222.24／1222.25	0.161 (0.012) ［0.136～0.185］	0.160 (0.012) ［0.136～0.184］	0.142 (0.012) ［0.119～0.165］	0.137 (0.012) ［0.114～0.160］
1222.39／1222.40	0.216 (0.013) ［0.189～0.242］	0.193 (0.013) ［0.167～0.219］	0.193 (0.013) ［0.167～0.218］	0.168 (0.013) ［0.143～0.193］

［］：差の 95%信頼区間
引用元：［CTD 5.3.5.3-1_試験 1222.9992_Table 15.2.1.1.2: 4］，［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.4-9_試験 1222.9994_Table 15.2.1.1: 1］

4.2.2　　症状に対する効果

TDI 総スコア

試験 1222.13 及び試験 1222.14 の併合データで，TDI 総スコアについて両用量群をプラセボ群と比較した結果を［3.2.2.1 項］に示した。両用量群ともにプラセボ群と比べて統計学的な有意差は認められなかった。また，48 週間の投与期間中の 10 µg と 5 µg の TDI 総スコアは同程度であった［表 3.2.2.1: 2］。

SGRQ 総スコア

試験 1222.13 及び試験 1222.14 の併合データでの両用量群の SGRQ 総スコアは，プラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した。また，投与 12 週，投与 24 週及び投与 48 週での SGRQ 総スコアの改善は，数値的には 5 µg と比べて 10 µg の方が大きかったが，統計学的な有意差は認められなかった［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993_Table 15.2.3.2: 1～2］。

4.3　　投与方法の比較

以下の各試験で本剤の 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与の比較並びに実薬対照との比較を行った。

- 1 日 1 回投与及び 1 日 2 回投与でのオロダテロールの 24 時間 FEV_1－時間プロファイルの比較（試験 1222.26）
- オロダテロールを 1 日 1 回投与及びホルモテロールを 1 日 2 回投与したときのオロダテロールの 24 時間 FEV_1－時間プロファイルの比較（試験 1222.24／試験 1222.25）
- オロダテロールを 1 日 1 回投与及びチオトロピウム・ハンディヘラーを 1 日 1 回投与したときの 24 時間 FEV_1－時間プロファイルの比較（試験 1222.39／試験 1222.40）。
- オロダテロールを 1 日 1 回投与及びホルモテロールを 1 日 2 回投与したときの長期有効性の比較（試験 1222.13／試験 1222.14）

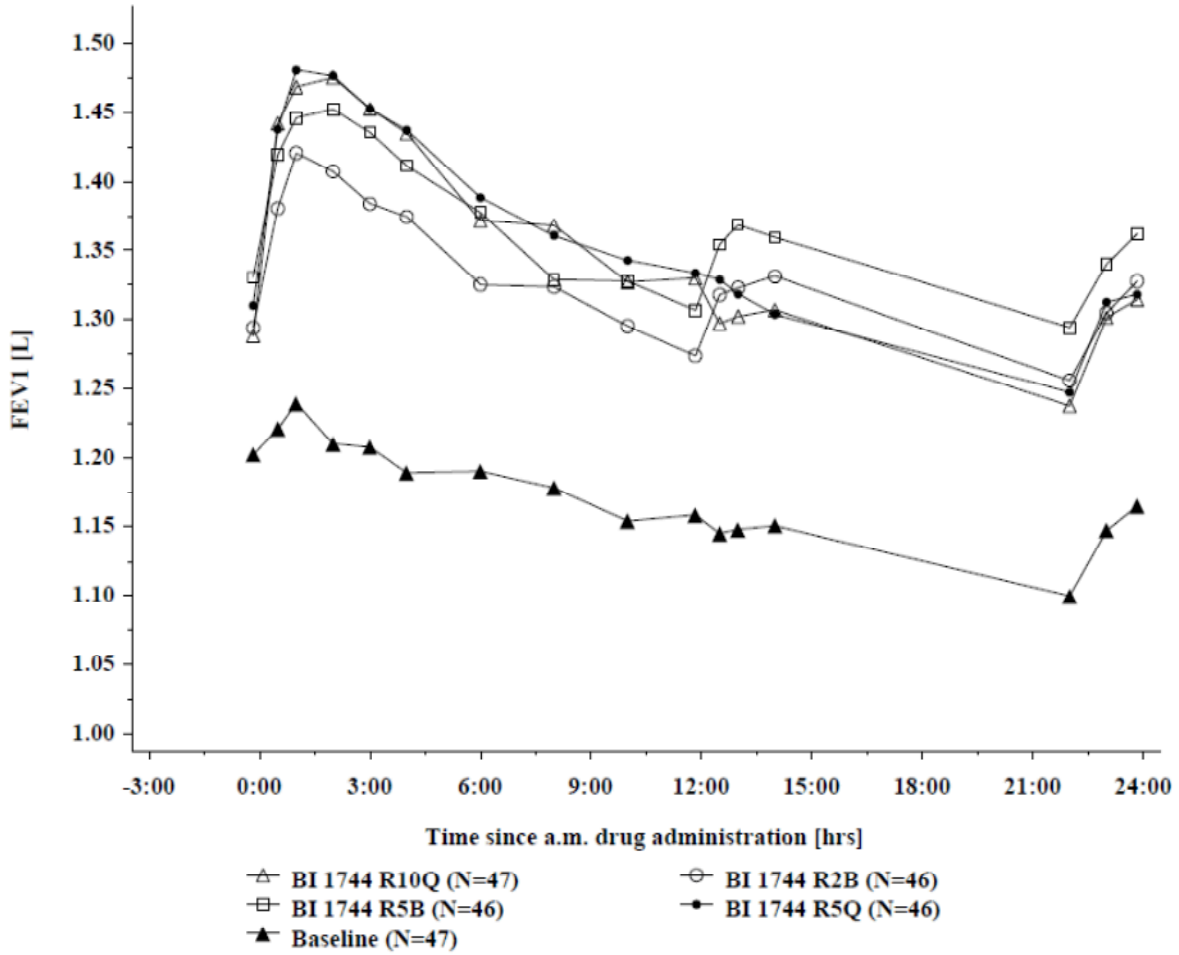
Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4.3.1 オロダテロール 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与の比較

4.3.1.1 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与の比較（試験 1222.26）

試験 1222.26 は，気管支拡張薬投与後の FEV_1 が予測値の 80%未満の COPD 患者を対象として，3 週間にわたる 1 日 1 回投与後（5 µg，10 µg）又は 1 日 2 回投与後（1 回 2 µg 又は 5 µg を 2 回投与）のオロダテロールの 24 時間 FEV_1ー時間プロファイルを検討した，ランダム化，二重盲検，4 期クロスオーバー試験であった。より適切と考えられた 2.5 µg の 1 日 2 回投与（オロダテロール 5 µg の 1 日 1 回投与と同一の 1 日用量）は，製剤がなかったため，2 µg の 1 日 2 回投与を本試験の投与群として含めた。

すべての用量群で，投与前のベースラインと比べて FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 及び FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$（主要評価項目）の有意な増加が示された（p<0.001）（図 4.3.1.1: 1）。



引用元：試験 1222.26［U10-1155，図 11.4.1: 1］

図 4.3.1.1: 1 3 週間後の吸入前後の FEV_1［L］の調整平均値（試験 1222.26，FAS）

オロダテロール 5 µg の 1 日 1 回投与対オロダテロール 2 µg の 1 日 2 回投与： FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量については，5 µg の 1 日 1 回投与と 2 µg の 1 日 2 回投与と比べて統計学的に有意に増加した（0.054 L，p=0.0003）。FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ の変化量については，5 µg の 1 日 1 回投与と 2 µg の 1 日 2

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

回投与に統計学的に有意差は認められなかった（−0.012 L，p=0.4111［CTD 5.3.5.4-4_試験 1222.26_Table 15.2.1.1: 1］）。

オロダテロール 10 µg の 1 日 1 回投与対オロダテロール 5 µg の 1 日 2 回投与：FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量については，5 µg の 1 日 2 回投与（2 回目は夕方）は 10 µg の 1 日 1 回投与と比べて付加的な気管支拡張作用が得られたために，統計学的に有意に増加した（0.052 L，p=0.0006［CTD 5.3.5.4-4_試験 1222.26_Table 15.2.1.1: 1］）。しかしながら，10 µg の 1 日 1 回投与でも FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量は 0.149 L であり十分な有効性を示すと考えられた。

4.3.2 オロダテロール 1 日 1 回投与とホルモテロール 1 日 2 回投与の比較

1 日 2 回投与のホルモテロールと 1 日 1 回投与のオロダテロール 5 µg 及び 10 µg との比較結果を以下に示した。

4.3.2.1 48 週間投与の主要試験（試験 1222.13／1222.14）

オロダテロールとホルモテロールの比較は，試験 1222.13 及び試験 1222.14 の併合データで実施した。なお，個々の試験の結果（プラセボとの比較）は［3.2.1.1.2 項］に記載した。

FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量，トラフ FEV_1 変化量（オロダテロールとホルモテロールとの比較）

投与 24 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ の変化量について，オロダテロール 2 用量群はホルモテロールと比べて統計学的有意差は認められなかった。

投与 24 週でのトラフ FEV_1 の変化量について，オロダテロール 10 µg の 1 日 1 回投与により，ホルモテロール 1 日 2 回投与と比べて統計学的に有意（p=0.0410）に改善した。

投与 24 週のトラフ FEV_1 変化量について，オロダテロール 5 µg の 1 日 1 回投与とホルモテロール 12 µg の 1 日 2 回投与に統計学的有意差は認められなかった（表 4.3.2.1: 1）。

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

表 4.3.2.1: 1　投与 24 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 の各変化量［L］の調整平均値のホルモテロールとの差（試験 1222.13 及び試験 1222.14 の併合，FAS）

Endpoint	Treatment difference		
Treatment comparison	Mean (SE)	p-value	95% CI
FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量			
Olo 10 µg－Form 12 µg	−0.004 (0.014)	0.7643	[−0.032～0.023]
Olo 5 µg－Form 12 µg	−0.023 (0.014)	0.1014	[−0.051～0.005]
トラフ FEV_1 変化量			
Olo 10 µg–Form 12 µg	0.028 (0.014)	0.0410	[0.001～0.055]
Olo 5 µg–Form 12 µg	0.017 (0.014)	0.2230	[−0.010～0.044]

MMRM に基づく
N：オロダテロール 5 µg=452，オロダテロール 10 µg=456，ホルモテロール 12 µg=455
引用元：［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993_Table 15.2.1.1.2: 2，Table 15.2.1.1.3: 2］

TDI 総スコア，SGRQ 総スコア（オロダテロールとホルモテロールとの比較）

投与 24 週での TDI 総スコアについて，両群間で統計学的有意差は認められなかった。

投与 24 週での SGRQ 総スコアについて，10 µg の 1 日 1 回投与群は，ホルモテロール 12 µg の 1 日 2 回投与群と比べて統計学的に有意（p=0.0224）に改善したが，5 µg では統計学的に有意ではなかった（表 4.3.2.1: 2）。

投与 24 週での SGRQ 総スコアのレスポンダー（SGRQ 総スコアがベースラインから「4」超減少）割合について，5 µg 群及び 10 µg 群ともにホルモテロール 12 µg の 1 日 2 回投与群と比べて統計学的に有意に増加した（表 4.3.2.1: 3）。

表 4.3.2.1: 2　投与 24 週での TDI 総スコア及び SGRQ 総スコアの調整平均値のホルモテロール群との差（試験 1222.13 及び試験 1222.14 の併合，FAS）

Endpoint	Treatment difference		
Treatment comparison	Mean (SE)	p-value	95% CI
TDI 総スコア			
Olo 10 µg–Form 12 µg	0.027 (0.230)	0.9078	[−0.425～0.478]
Olo 5 µg–Form 12 µg	0.109 (0.229)	0.6347	[−0.341～0.559]
SGRQ 総スコア			
Olo 10 µg–Form 12 µg	−2.186 (0.956)	0.0224	[−4.061～−0.310]
Olo 5 µg–Form 12 µg	−1.597 (0.955)	0.0945	[−3.470～0.275]

MMRM に基づく
N：TDI 総スコアについては，オロダテロール 5 µg=433，オロダテロール 10 µg=427，ホルモテロール 12 µg=417，
SGRQ 総スコアについては，オロダテロール 5 µg=416，オロダテロール 10 µg=414，ホルモテロール 12 µg=408
引用元：［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993_ Table 15.2.3.2: 2，Table 15.2.3.3: 2］

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

表 4.3.2.1: 3　投与 24 週での TDI 総スコア及び SGRQ 総スコアのレスポンダー割合（%）をオロダテロールとホルモテロール間で比較（試験 1222.13 及び試験 1222.14 の併合，FAS）

Endpoint	Responder	Treatment ratio		
Treatment comparison	N（%）	Odds ratio (SE)	p-value	95% CI
TDI 総スコア				
Olo 10 µg–Form 12 µg	56.4%～54.7%	1.0776 (0.1497)	0.5907	(0.8207～1.4150)
Olo 5 µg–Form 12 µg	55.4%～54.7%	1.0377 (0.1435)	0.7891	(0.7913～1.3609)
SGRQ 総スコア				
Olo 10 µg–Form 12 µg	49.1%～39.1%	1.5183 (0.2060)	0.0021	(1.1637～1.9809)
Olo 5 µg–Form 12 µg	50.2%～39.1%	1.6195 (0.2208)	0.0004	(1.2397～2.1157)

N：TDI 総スコアについては，プラセボ=413，オロダテロール 5 µg=433，オロダテロール 10 µg=427，ホルモテロール 12 µg=417，SGRQ 総スコアについては，プラセボ=450，オロダテロール 5 µg=452，オロダテロール 10 µg=456，ホルモテロール 12 µg=455
各項目のレスポンダーの定義：TDI 総スコアの変化 >1，SGRQ 総スコアの変化 >4
引用元：［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993_Table 15.2.3.2: 4，Table 15.2.3.2: 5，Table 15.2.3.3: 4，Table 15.2.3.3: 5］

4.3.2.2　6 週間投与の 24 時間 PFT 試験（試験 1222.24／1222.25）

個々の試験の結果（プラセボとの比較）は［3.2.1.1.3 項］に記載した。ホルモテロールとの比較は，試験 1222.24 及び試験 1222.25 の併合データで実施した。

試験 1222.24 及び試験 1222.25 の併合データでのオロダテロール 1 日 1 回投与とホルモテロール 1 日 2 回投与における 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 の各変化量について，両オロダテロール投与群とホルモテロール群間での比較結果を示した（表 4.3.2.2: 1）。FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量を除き，オロダテロール及びホルモテロール群間で効果は同程度と考えられた。

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

表 4.3.2.2: 1　投与 6 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$，FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 及び FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ の各変化量［L］の調整平均値をオロダテロールとホルモテロール間で比較（試験 1222.24 及び試験 1222.25 の併合，FAS）

Endpoint	**Treatment difference**		
Comparison	**Mean (SE)**	**p-value**	**95% CI**
FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量			
Olo 10 µg–Form 12 µg	0.011 (0.012)	0.3588	(−0.013～0.036)
Olo 5 µg–Form 12 µg	0.011 (0.012)	0.3876	(−0.014～0.035)
FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量			
Olo 10 µg–Form 12 µg	−0.040 (0.013)	0.0024	(−0.066～−0.014)
Olo 5 µg–Form 12 µg	−0.050 (0.013)	0.0001	(−0.076～−0.024)
FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ 変化量			
Olo 10 µg–Form 12 µg	−0.014 (0.012)	0.2268	(−0.037～0.009)
Olo 5 µg–Form 12 µg	−0.020 (0.012)	0.0944	(−0.043～0.003)
トラフ FEV_1 変化量			
Olo 10 µg–Form 12 µg	0.000 (0.017)	0.9851	(−0.033～0.034)
Olo 5 µg–Form 12 µg	−0.006 (0.017)	0.7242	(−0.039～0.027)

MMRM に基づく
引用元：［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.1.1: 2，Table 15.2.1.3: 2］

4.3.3　オロダテロール 1 日 1 回投与とチオトロピウム 1 日 1 回投与の比較

オロダテロール 5 µg の投与レジメンとして 1 日 1 回投与を提案している。肺機能に対する 1 日 1 回のオロダテロール投与の効果を，同様に 1 日 1 回投与の Tio HH 18 µg（定量吸入用器具ハンディヘラー®を介して経口吸入投与するチオトロピウム 18 µg 粉末カプセル）と比較した。

4.3.3.1　6 週間投与 24 時間 PFT 試験（試験 1222.39／試験 1222.40）

個々の試験の結果（プラセボとの比較）を［3.2.1.1.4 項］に記載した。オロダテロールとチオトロピウムの比較は，試験 1222.39 及び試験 1222.40 の併合データで実施した。

表 4.3.3.1: 1 には，試験 1222.39 及び試験 1222.40 の併合データでのオロダテロール 1 日 1 回投与とチオトロピウム 1 日 1 回投与における FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$，FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 及び FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ の比較結果を示した。概してオロダテロール各投与群とチオトロピウム群の効果は同程度であり，FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ を除き統計学的有意差は認められなかった。

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

表 4.3.3.1: 1　投与 6 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$，FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 及び FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ の各変化量［L］の調整平均値のチオトロピウムとの差（試験 1222.39 及び試験 1222.40 の併合，FAS）

Endpoint	Treatment difference		
Treatment comparison	Mean (SE)	p-value	95% CI
FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量			
Olo 10 µg–チオトロピウム HH 18 µg	0.016 (0.013)	0.2372	(−0.010～0.042)
Olo 5 µg–チオトロピウム HH 18 µg	−0.007 (0.013)	0.5900	(−0.033～0.019)
FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量			
Olo 10 µg–チオトロピウム HH 18 µg	0.030 (0.014)	0.0306	(0.003～0.057)
Olo 5 µg–チオトロピウム HH 18 µg	−0.002 (0.014)	0.9093	(−0.028～0.025)
FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ 変化量			
Olo 10 µg–チオトロピウム HH 18 µg	0.021 (0.013)	0.1088	(−0.005～0.046)
Olo 5 µg–チオトロピウム HH 18 µg	−0.004 (0.013)	0.7382	(−0.029～0.021)

MMRM に基づく
引用元：［CTD 5.3.5.4-9_試験 1222.9994_Table 15.2.1.1: 2］

4.4　用量選択及び用法・用量の結論

- オロダテロール 5 µg 及び 10 µg を最長 48 週間投与した結果から，主要評価である FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 変化量，並びに重要な副次評価項目である SGRQ 総スコアについて，両用量ともにプラセボと比べて有意な改善を示した。
- オロダテロール 5 µg と 10 µg との有効性は概してほぼ同程度であり，明確な差は認められなかった。
- 1 日の投与回数の検討では，5 µg の 1 日 1 回投与での FEV_1（FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量）は，2 µg の 1 日 2 回投与と比べて，有意差は認められなかった。5 µg の 1 日 2 回投与と 10 µg の 1 日 1 回投与との比較では，1 日 2 回投与が特に FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ で優れるものの，1 日 1 回 5 µg 投与でトラフでの有効性が示されており（5 µg 及び 10 µg で同程度），1 日 1 回投与で十分な有効性を示すと考えられた。
- オロダテロール 5 µg 及び 10 µg とホルモテロール 12　µg（1 日 2 回投与）は概して同程度の気管支拡張作用を示した。
- 海外の第 II 相試験及びブリッジング試験として実施した国内の第 II 相試験のブリッジング 2 試験の結果から，両試験で同様に用量反応性が示され，5 µg が妥当な用量選択であると考えられた。

以上のことから，COPD 患者を対象とするオロダテロール単剤の推奨用法・用量は，5 µg の 1 日 1 回投与とした。

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

5. 効果の持続，耐薬性

各主要試験（試験 1222.11，試験 1222.12，試験 1222.13，試験 1222.14）において，最長 48 週間までオロダテロール 5 μg の 1 日 1 回投与及びオロダテロール 10 μg の 1 日 1 回投与の有効性を評価した。

48 週間にわたりオロダテロール 5 μg の 1 日 1 回投与及びオロダテロール 10 μg の 1 日 1 回投与した際の主要な肺機能検査（FEV_1）に関する有効性評価について，［3.2.1.1.1 項］及び［3.2.1.1.2 項］に記載した。

各試験で同時主要評価項目である FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 の各変化量については，両オロダテロール投与群で，プラセボと比べて 48 週間にわたり統計学的に有意な改善が持続した。

また，48 週間にわたるオロダテロール 5 μg の 1 日 1 回投与及びオロダテロール 10 μg の 1 日 1 回投与の症状に対する効果及び健康関連 QOL に関する有効性評価をそれぞれ，［3.2.2.1 項］（TDI 総スコア）及び［3.2.2.2 項］（SGRQ 総スコア）に記載した。

併合データで主要評価項目と設定した TDI 総スコアについては，試験 1222.13 でプラセボの予想外の改善がみられたために，併合データでプラセボと比べて有意な改善は持続しなかった。しかしながら，両オロダテロール投与群での TDI 総スコアは，48 週間の投与期間中維持された［図 3.2.2.1: 1］。

なお，重要な副次評価項目である SGRQ 総スコアについては，2 試験の併合データで両オロダテロール投与群は，すべての来院でプラセボ群と比べて，一貫してベースラインからの改善を維持した［図 3.2.2.2: 1］。

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

6. 付録

6.1 本文中に掲載していない参照表

表 6.1: 1 人口統計学的特性及びベースライン時での疾患特性（試験 1222.22，TS）

試験 1222.22	Placebo	Olo 2 µg	Olo 5 µg	Olo 10 µg	Total
Number of patients	79 (100.0)	84 (100.0)	79 (100.0)	86 (100.0)	328 (100.0)
Gender [N (%)]					
Male	75 (94.9)	79 (94.0)	76 (96.2)	80 (93.0)	310 (94.5)
Female	4 (5.1)	5 (6.0)	3 (3.8)	6 (7.0)	18 (5.5)
Age [years]					
Mean	68.9	68.9	70.1	69.3	69.3
SD	6.5	7.6	6.7	7.4	7.1
Height [cm]					
Mean	163.9	163.8	162.7	162.2	163.2
SD	6.0	7.2	6.9	6.5	6.7
Weight [kg]					
Mean	59.37	58.39	57.63	57.35	58.17
SD	8.52	9.09	10.53	9.97	9.55
Smoking history [N (%)]					
Ex-smoker	59 (74.7)	62 (73.8)	56 (70.9)	65 (75.6)	242 (73.8)
Currently smokes	20 (25.3)	22 (26.2)	23 (29.1)	21 (24.4)	86 (26.2)
Smoking history - pack years					
Mean	65.47	59.15	64.80	60.19	62.31
SD	31.50	27.87	35.04	43.81	35.12
Trial diagnosis duration [years]					
Mean	3.16	3.95	3.38	3.61	3.53
SD	3.96	5.02	3.36	3.48	4.01
Trial diagnosis duration [N (%)]					
N	79 (100.0)	84 (100.0)	79 (100.0)	86 (100.0)	328 (100.0)
< 1 year	29 (36.7)	19 (22.6)	24 (30.4)	26 (30.2)	98 (29.9)
1 to < 10 years	47 (59.5)	60 (71.4)	52 (65.8)	55 (64.0)	214 (65.2)
10 to < 20 years	2 (2.5)	4 (4.8)	3 (3.8)	5 (5.8)	14 (4.3)
≥ 20 years	1 (1.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
FEV_1[L] post-bronchodilator					
Mean	1.40	1.43	1.41	1.39	1.41
SD	0.37	0.50	0.40	0.41	0.42
% predicted normal FEV_1 (%FEV_1)[1]					
Mean	50.64	51.36	52.07	51.73	51.45
SD	12.32	14.15	12.82	11.81	12.76
GOLD Stage[N (%)]					
I: % FEV_1 ≥80%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
II: 50% ≤ % FEV_1 <80%	43 (54.4)	43 (51.2)	41 (51.9)	45 (52.3)	172 (52.4)
III: 30% ≤ % FEV_1 <50%	35 (44.3)	40 (47.6)	38 (48.1)	41 (47.7)	154 (47.0)
IV: % FEV_1 <30%	1 (1.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
FEV_1[L] change from pre-bronchodilator					
N	79	83	79	86	327
Mean	0.16	0.15	0.16	0.16	0.16
SD	0.10	0.10	0.13	0.10	0.11
FVC [L]					
N	79	84	79	86	328
Mean	3.06	3.11	3.03	3.08	3.07
SD	0.59	0.66	0.56	0.59	0.60
FEV_1/FVC [%]					
N	79	84	79	86	328
Mean	46.13	45.64	46.74	45.58	46.01
SD	10.95	11.50	11.17	11.14	11.15

1：日本呼吸器学会（JRS）基準［CTD 5.4-24_R05-0607］に基づき算出

引用元：［CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22_Table 15.1.4: 1，Table 15.1.4: 2，Table 15.1.4: 5］

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

表 6.1: 2 人口統計学的特性及びベースライン時での疾患特性（試験 1222.5，TS）

試験 1222.5	Placebo	Olo 2 µg	Olo 5 µg	Olo 10 µg	Olo 20 µg	Total
Number of patients	79(100.0)	81(100.0)	80(100.0)	86(100.0)	79(100.0)	405(100.0)
Gender [N (%)]						
Male	39 (49.4)	42 (51.9)	56 (70.0)	51 (59.3)	46 (58.2)	234 (57.8)
Female	40 (50.6)	39 (48.1)	24 (30.0)	35 (40.7)	33 (41.8)	171 (42.2)
Age [years]						
Mean	62.66	63.81	63.25	63.55	63.19	63.30
SD	9.74	8.63	9.47	7.92	9.00	8.92
Height (cm)						
Mean	168.14	169.16	172.05	169.71	168.11	169.44
SD	8.95	9.29	8.29	9.84	8.41	9.06
Weight (kg)						
Mean	78.51	79.15	85.24	78.78	78.28	79.98
SD	20.16	16.51	16.86	17.50	19.66	18.28
Smoking history [N (%)]						
Ex-smoker	38 (48.1)	41 (50.6)	46 (57.5)	40 (46.5)	38 (48.1)	203 (50.1)
Currently smokes	41 (51.9)	40 (49.4)	34 (42.5)	46 (53.5)	41 (51.9)	202 (49.9)
Smoking history - pack years						
Mean	50.03	46.01	49.01	43.57	47.63	47.18
SD	25.01	20.87	25.12	18.47	23.25	22.63
Trial diagnosis duration [years]						
Mean	7.78	7.65	7.89	7.65	6.84	7.57
SD	5.42	5.73	5.75	5.72	5.18	5.55
Trial diagnosis duration [N (%)]						
<1 year	4 (5.1)	3 (3.7)	2 (2.5)	4 (4.7)	8 (10.1)	21 (5.2)
1 to <10 years	52 (65.8)	54 (66.7)	55 (68.8)	60 (69.8)	48 (60.8)	269 (66.4)
10 to <20 years	19 (24.1)	21 (25.9)	18 (22.5)	18 (20.9)	22 (27.8)	98 (24.2)
≥20 years	4 (5.1)	3 (3.7)	5 (6.3)	4 (4.7)	1 (1.3)	17 (4.2)
FEV_1 [L] post-bronchodilatior						
Mean	1.45	1.49	1.55	1.54	1.48	1.50
SD	0.47	0.47	0.50	0.53	0.53	0.50
%predicted normal FEV_1 (%FEV_1)[1]						
Mean	53.87	55.19	52.77	55.02	54.02	54.19
SD	12.66	13.41	13.60	12.92	13.32	13.15
GOLD Stage[N (%)]						
I: % FEV_1 ≥80%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
II: 50% ≤ % FEV_1 <80%	47 (59.5)	49 (60.5)	47 (58.8)	51 (59.3)	50 (63.3)	244 (60.2)
III: 30% ≤ % FEV_1 <50%	31 (39.2)	32 (39.5)	32 (40.0)	34 (39.5)	28 (35.4)	157 (38.8)
IV: % FEV_1 <30%	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (0.7)
FEV1[L] change from pre-bronchodilator						
N	79	81	80	86	79	405
Mean	0.16	0.19	0.23	0.21	0.19	0.20
SD	0.16	0.16	0.18	0.16	0.15	0.16
FVC [L]						
N	79	81	80	86	79	405
Mean	2.87	2.95	3.14	3.04	2.93	2.99
SD	0.86	0.88	0.96	0.99	0.94	0.93
FEV1/FVC [%]						
N	79	81	80	86	79	405
Mean	51.67	51.12	50.38	51.58	51.15	51.18
SD	11.65	9.93	10.90	10.19	10.62	10.62

1：ECSC 基準に基づき算出

引用元：［CTD 5.3.5.1-3_試験 1237.9991_Table 15.1.4: 1，Table 15.1.4: 2，Table 15.1.4: 5］

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

表 6.1: 3 スクリーニング時に使用していた肺疾患治療薬（試験 1222.22，TS）

	Placebo	Olo 2 µg	Olo 5 µg	Olo 10 µg	Total
Number of patients	79	84	79	86	328
Number of patients taking pulmonary medication	53 (67.09)	53 (63.10)	52 (65.82)	67 (77.91)	225 (68.60)
Steroids (inhaled)	16 (20.25)	11 (13.10)	9 (11.39)	21 (24.42)	57 (17.38)
SABA	5 (6.33)	2 (2.38)	3 (3.80)	4 (4.65)	14 (4.27)
LABA	20 (25.32)	15 (17.86)	18 (22.78)	24 (27.91)	77 (23.48)
SAMA	9 (11.39)	12 (14.29)	10 (12.66)	12 (13.95)	43 (13.11)
LAMA	32 (40.51)	29 (34.52)	28 (35.44)	39 (45.35)	128 (39.02)
Xanthines	12(15.19)	5 (5.95)	8 (10.13)	14 (16.28)	39 (11.89)

引用元：［CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22_Table 15.1.4: 4］

表 6.1: 4 スクリーニング時に使用していた肺疾患治療薬（試験 1222.5，TS）

	Placebo	Olo 2 µg	Olo 5 µg	Olo 10 µg	Olo 20 µg	Total
Number of patients	79	81	80	86	79	405
Number of patients taking pulmonary medication	60 (75.95)	69 (85.19)	67 (83.75)	64 (74.42)	65 (82.28)	325 (80.25)
Steroids (inhaled)	39 (49.37)	40 (49.38)	37 (46.25)	43 (50.00)	37 (46.84)	196 (48.40)
SABA	42 (53.16)	55 (67.90)	50 (62.50)	45 (52.33)	52 (65.82)	244 (60.25)
LABA	27 (34.18)	38 (46.91)	35 (43.75)	35 (40.70)	34 (43.04)	169 (41.73)
SAMA	17 (21.52)	27 (33.33)	20 (25.00)	19 (22.09)	20 (25.32)	103 (25.43)
LAMA	13 (16.46)	7 (8.64)	18 (22.50)	15 (17.44)	9 (11.39)	62 (15.31)
Xanthines	4 (5.06)	5 (6.17)	8 (10.00)	4 (4.65)	5 (6.33)	26 (6.42)

引用元：［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5_Table 15.1.4: 4］

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

表 6.1: 5 投与 4 週のトラフ FEV_1 及び FEV_1 AUC_{0-3h} の基本統計量（試験 1222.5，投与前値，投与後値及び変化量；FAS）

	1222.5				
	Placebo	Olo 2 µg	Olo 5 µg	Olo 10 µg	Olo 20 µg
投与前					
N	79	81	80	86	79
mean±SD [L]	1.225±0.437	1.228±0.459	1.294±0.484	1.281±0.511	1.236±0.503
投与 4 週					
Trough FEV_1 (投与後)					
N	79	81	80	86	79
mean±SD [L]	1.200±0.445	1.263±0.460	1.366±0.513	1.381±0.569	1.343±0.527
Trough FEV_1 (変化量)					
N	79	81	80	86	79
mean±SD [L]	-0.025±0.139	0.035±0.158	0.072±0.188	0.100±0.229	0.107±0.161
FEV_1 AUC_{0-3h} (投与後)					
N	79	81	80	86	79
mean±SD [L]	1.230±0.473	1.374±0.476	1.457±0.519	1.493±0.590	1.450±0.534
FEV_1 AUC_{0-3h} (変化量)					
N	79	81	80	86	79
mean±SD [L]	0.005±0.165	0.146±0.199	0.163±0.216	0.212±0.260	0.214±0.170

引用元：［CTD 5.3.5.1-20_Table 3.1.1.4.1］

表 6.1: 6 投与 4 週のトラフ FEV_1 及び FEV_1 AUC_{0-3h} の基本統計量（試験 1222.22，投与前値，投与後値及び変化量；FAS）

	1222.22			
	Placebo	Olo 2 µg	Olo 5 µg	Olo 10 µg
投与前				
N	79	84	79	86
mean±SD [L]	1.177±0.378	1.215±0.509	1.171±0.420	1.178±0.431
投与 4 週				
Trough FEV_1 (投与後)				
N	79	84	79	86
mean±SD [L]	1.147±0.361	1.275±0.504	1.273±0.444	1.281±0.436
Trough FEV_1 (変化量)				
N	79	84	79	86
mean±SD [L]	-0.030±0.117	0.059±0.145	0.102±0.121	0.103±0.146
FEV_1 AUC_{0-3h} (投与後)				
N	79	84	79	86
mean±SD [L]	1.159±0.367	1.334±0.507	1.350±0.455	1.354±0.447
FEV_1 AUC_{0-3h} (変化量)				
N	79	84	79	86
mean±SD [L]	-0.018±0.130	0.118±0.148	0.179±0.144	0.175±0.153

引用元：［CTD 5.3.5.1-20_Table 3.1.1.4.2］

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

表 6.1: 7 投与 3 週の FEV_1 AUC_{0-12h} 及び FEV_1 AUC_{12-24h} の基本統計量（試験 1222.26, 投与前値，投与後値及び変化量；FAS）

	1222.26			
投与前				
FEV_1 AUC_{0-12h}				
N		47		
mean±SD [L]		1.187±0.354		
FEV_1 AUC_{12-24h}				
N		47		
mean±SD [L]		1.132±0.332		
	Olo 2 µg BID	Olo 5 µg QD	Olo 5 µg BID	Olo 10 µg QD
投与 3 週				
FEV_1 AUC_{0-12h} (投与後)				
N	45	47	46	46
mean±SD [L]	1.363±0.407	1.397±0.409	1.388±0.418	1.404±0.421
FEV_1 AUC_{0-12h} (変化量)				
N	45	47	46	46
mean±SD [L]	0.163±0.150	0.209±0.147	0.193±0.165	0.208±0.177
FEV_1 AUC_{12-24h} (投与後)				
N	46	47	46	46
mean±SD [L]	1.313±0.384	1.286±0.398	1.348±0.385	1.296±0.390
FEV_1 AUC_{12-24h} (変化量)				
N	46	47	46	46
mean±SD [L]	0.170±0.144	0.155±0.148	0.206±0.153	0.153±0.159

引用元：［CTD 5.3.5.4-17_Table 3.1.1.4.7］

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

表 6.1: 8 投与 12 週のトラフ FEV_1 及び FEV_1 AUC_{0-3h} の基本統計量（試験 1222.11，投与前値，投与後値及び変化量；FAS）

	1222.11		
	Placebo	Olo 5 µg	Olo 10 µg
投与前			
N	208	206	206
mean±SD [L]	1.138±0.468	1.123±0.459	1.156±0.471
投与 12 週			
Trough FEV_1 (投与後)			
N	188	191	192
mean±SD [L]	1.110±0.456	1.170±0.478	1.229±0.490
Trough FEV_1 (変化量)			
N	188	191	192
mean±SD [L]	-0.039±0.156	0.051±0.169	0.057±0.180
FEV_1 AUC_{0-3h} (投与後)			
N	188	192	192
mean±SD [L]	1.147±0.473	1.287±0.491	1.344±0.513
FEV_1 AUC_{0-3h} (変化量)			
N	188	192	192
mean±SD [L]	-0.002±0.169	0.167±0.185	0.171±0.199

引用元：［CTD 5.3.5.1-20_Table 3.1.1.4.3］

表 6.1: 9 投与 12 週のトラフ FEV_1 及び FEV_1 AUC_{0-3h} の基本統計量（試験 1222.12，投与前値，投与後値及び変化量；FAS）

	1222.12		
	Placebo	Olo 5 µg	Olo 10 µg
投与前			
N	215	207	215
mean±SD [L]	1.157±0.526	1.163±0.465	1.134±0.505
投与 12 週			
Trough FEV_1 (投与後)			
N	194	196	200
mean±SD [L]	1.157±0.515	1.213±0.493	1.185±0.530
Trough FEV_1 (変化量)			
N	194	196	200
mean±SD [L]	-0.002±0.200	0.043±0.180	0.045±0.155
FEV_1 AUC_{0-3h} (投与後)			
N	197	196	201
mean±SD [L]	1.173±0.525	1.328±0.516	1.293±0.545
FEV_1 AUC_{0-3h} (変化量)			
N	197	196	201
mean±SD [L]	0.008±0.197	0.158±0.204	0.151±0.170

引用元：［CTD 5.3.5.1-20_Table 3.1.1.4.4］

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

表 6.1: 10 投与 24 週のトラフ FEV_1 及び FEV_1 AUC_{0-3h} の基本統計量（試験 1222.13，投与前値，投与後値及び変化量；FAS）

	1222.13			
	Placebo	Olo 5 µg	Olo 10 µg	Form 12 µg
投与前				
N	217	222	223	223
mean±SD [L]	1.178±0.474	1.240±0.486	1.174±0.513	1.223±0.462
投与 24 週				
Trough FEV_1 (投与後)				
N	174	200	198	194
mean±SD [L]	1.148±0.452	1.281±0.519	1.211±0.520	1.246±0.475
Trough FEV_1 (変化量)				
N	174	200	198	194
mean±SD [L]	-0.044±0.234	0.024±0.207	0.034±0.197	0.004±0.206
FEV_1 AUC_{0-3h} (投与後)				
N	177	204	199	196
mean±SD [L]	1.195±0.466	1.403±0.542	1.331±0.544	1.410±0.505
FEV_1 AUC_{0-3h} (変化量)				
N	177	204	199	196
mean±SD [L]	-0.000±0.243	0.144±0.237	0.157±0.208	0.170±0.232

引用元：［CTD 5.3.5.1-20_Table 3.1.1.4.5］

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

表 6.1: 11 投与 24 週のトラフ FEV_1 及び FEV_1 AUC_{0-3h} の基本統計量（試験 1222.14，投与前値，投与後値及び変化量；FAS）

	1222.14			
	Placebo	Olo 5 µg	Olo 10 µg	Form 12 µg
投与前				
N	233	230	233	232
mean±SD [L]	1.232±0.485	1.225±0.457	1.221±0.446	1.167±0.453
投与 24 週				
Trough FEV_1 (投与後)				
N	198	209	211	208
mean±SD [L]	1.191±0.458	1.228±0.492	1.253±0.459	1.175±0.468
Trough FEV_1 (変化量)				
N	198	209	211	208
mean±SD [L]	-0.052±0.211	0.004±0.241	0.022±0.202	-0.001±0.210
FEV_1 AUC_{0-3h} (投与後)				
N	198	210	212	209
mean±SD [L]	1.231±0.462	1.350±0.499	1.374±0.478	1.328±0.501
FEV_1 AUC_{0-3h} (変化量)				
N	198	210	212	209
mean±SD [L]	-0.013±0.201	0.124±0.245	0.146±0.207	0.148±0.226

引用元：［CTD 5.3.5.1-20_Table 3.1.1.4.6］

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

表 6.1: 12 投与 24 週の TDI 総スコアの基本統計量（試験 1222.13，投与後値；FAS）

	1222.13			
	Placebo	Olo 5 µg	Olo 10 µg	Form 12 µg
投与 24 週				
N	175	197	189	190
mean±SD	2.160±3.412	2.376±3.261	2.185±3.549	1.942±3.406

引用元：［CTD 5.3.5.1-21_Table 3.2.1.1］

表 6.1: 13 投与 24 週の TDI 総スコアの基本統計量（試験 1222.14，投与後値；FAS）

	1222.14			
	Placebo	Olo 5 µg	Olo 10 µg	Form 12 µg
投与 24 週				
N	196	205	207	201
mean±SD	1.495±2.978	1.751±3.178	1.821±3.487	1.960±3.357

引用元：［CTD 5.3.5.1-21_Table 3.2.1.2］

表 6.1: 14 投与 24 週の TDI 総スコアの基本統計量（試験 1222.13 及び試験 1222.14 の併合，投与後値；FAS）

	1222.13/14 併合			
	Placebo	Olo 5 µg	Olo 10 µg	Form 12 µg
投与 24 週				
N	371	402	396	391
mean±SD	1.809±3.203	2.057±3.230	1.995±3.517	1.951±3.376

引用元：［CTD 5.3.5.3-17_Table 3.2.1.3］

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

2.7.3.B チオトロピウム+オロダテロール配合剤

略号一覧

ATS	American Thoracic Society	米国胸部学会
$AUC_{x\text{-}yh}$	Area under the time curve from x to y hours after dosing (normalized)	投与後 x から y 時間までの時間曲線下面積（正規化）
BDI	Baseline Dyspnea Index	—
BI	Boehringer Ingelheim	ベーリンガーインゲルハイム（社）
BMI	Body mass index	体格指数
b.i.d.	Twice a day	1 日 2 回
CI	Confidence interval	信頼区間
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CTR	Clinical Trial Report	治験総括報告書
CWRCE	Constant work rate cycle eronometry	一定運動負荷下自転車エルゴメーター試験
ECSC	European Coal and Steel Community	欧州石炭鉄鋼共同体
ESWT	Endurance shuttle walk test	一定負荷シャトル・ウォーキング試験
EU	European Union	欧州連合
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FC	Free combination	併用
FEV_1	Forced expiratory volume during one second	1 秒量
FRC	Functional residual capacity	機能的残気量
FVC	Forced vital capacity	努力性肺活量
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
IC	Inspiratory Capacity	最大吸気量
LABA	Long-acting β_2-adrenoceptor agonist	長時間作用性 β_2 刺激薬
LAMA	Long-acting anti-muscarinic antagonist	長時間作用性抗コリン薬
MCID	Minimum clinically important difference	臨床的に意味のある最小の差
MDI	Metered dose inhaler	定量噴霧式吸入器
MMRM	Mixed effects model with repeated measures	混合効果反復測定モデル
N	Number of patients	患者数
Olo	Olodaterol	オロダテロール
PDE	phosphodiesterase	—
PEFR	Peak expiratory flow rate	最大呼気速度
PFT	Pulmonary function test	肺機能検査
PGR	Patient's global rating	患者の全般的評価
q.d.	Once a day	1 日 1 回
SABA	Short-acting β_2-adrenoceptor agonist	短時間作用性 β_2 刺激薬
SAMA	Short-acting anti- muscarinic antagonist	短時間作用性抗コリン薬
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error (of the mean)	（平均値の）標準誤差
SGRQ	St. George's respiratory questionnaire	—
T+O 2.5 µg/ 5 µg		チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg
T+O 5 µg/ 5 µg		チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg
T+O 5 µg/ 2 µg		チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 2 µg
T+O 5 µg/ 10 µg		チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 10 µg
TDI	Transition Dyspnea Index	—

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

Tio	Tiotropium	チオトロピウム
Tio+Olo，T+O，Tio+Olo FDC，T+O FDC，	Tiotropium + Olodaterol	チオトロピウム+オロダテロール配合剤
Tio/Olo	Tiotropium / Olodaterol	チオトロピウムとオロダテロールの併用
TS		治験薬投与した集団
Wcap	Maximal work capacity	最大運動能力

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

1. 背景及び概観

チオトロピウム（社内コード：Ba 679）は長時間作用性抗コリン薬（LAMA）であり，オロダテロール（社内コード：BI 1744）は長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）である。

両剤とも，噴射剤を含まない定量噴霧式吸入器であるレスピマットを用いて吸入する単剤投与用の液剤である。

有効性の概括評価の目的は，COPD 患者の気道閉塞の治療を目的として，チオトロピウム+オロダテロール配合剤を 1 日 1 回投与による有効性を証明するデータの提示である。

第 III 相試験では，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 及び 2.5 µg/ 5 µg）をそれぞれの成分の単剤と比較評価した。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 の配合剤であり，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 とオロダテロール 5 µg との配合剤である。第 III 相試験開始時点では，以下を考慮して，チオトロピウム+オロダテロールチオトロピウム+オロダテロール配合剤の第 III 相臨床試験計画には 2 用量の配合剤を投与群の中に含めた。

i) 米国食品医薬品局（FDA）が COPD を適応症とするチオトロピウムレスピマット 5 µg の新薬承認申請（NDA）について審査中であった
ii) 17,000 名を超える COPD 患者を対象に，吸入器としてハンディヘラー（18 µg 投与）及びレスピマット（5 µg，2.5 µg）を用いてチオトロピウムを投与したときの有効性及び安全性を比較する大規模試験（試験 205.452／TioSpir）において，投与群としてチオトロピウム 5 µg 及びチオトロピウム 2.5 µg の両方が設定されていた

第 III 相試験での気管支拡張効果による有効性は，主に同一デザインである 2 試験の 52 週間投与，ランダム化，二重盲検，実薬（単剤）対照の並行群間比較試験（試験 1237.5 及び試験 1237.6）により示した。これらの試験では，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+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 投与群とそれぞれの単剤投与群を比較した（すなわち，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 との比較，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg ではチオトロピウム 2.5 µg 及びオロダテロール 5 µg との比較）。

また，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+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 投与群の 24 時間にわたる気管支拡張作用は，24 時間を通して肺機能検査（PFT）を実施し，それぞれの単剤投与群及びプラセボ投与群と比較した，6 週間投与のランダム化，二重盲検，クロスオーバー試験（試験 1237.20）により示した。

また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の症候限界に至るまでの運動耐容能に対する効果については，6 週間投与，ランダム化，二重盲検，クロスオーバー試験 2 試験（試験 1237.13 及び試験 1237.14）並びに 12 週間投与でのランダム化，二重盲検，並行群間比較試験（試験 1237.15）により示した。試験 1237.13 及び試験 1237.14 では，最大運動能力（Wcap）の 75%で一定運動負荷下自転車エルゴメーター試験（CWRCE）中にチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 投与が運動耐久時間に及ぼす影響を，チオトロピウム 5 µg，オロダテロール 5 µg 及びプラセボ投与と比較評価した。試験 1237.15 では，

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

75% Wcap での CWRCE 中及び最大酸素摂取量予測値の 85%での一定負荷シャトル・ウォーキング試験（ESWT）中に，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+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 投与が運動耐久時間に及ぼす影響をプラセボ群と比較した。

さらに，推奨される用量を裏付ける根拠を，第 II 相試験 3 試験（試験 1237.4，試験 1237.9 及び試験 1237.18）により示した（これらの第 II 相試験デザインは表 1.2: 1 を参照）。

1.1 有効性評価における計画の概要

試験ごとのチオトロピウム+オロダテロール配合剤の有効性の評価については, 以下の各試験の CTR を参照。

第 II 相試験：
1237.4［CTD 5.3.5.1-9_試験 1237.4］
1237.9［CTD 5.3.5.1-10_試験 1237.9］
1237.18［CTD 5.3.5.1-11_試験 1237.18］

第 III 相試験：
1237.5［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5］
1237.6［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6］
1237.13［CTD 5.3.5.4-11_試験 1237.13］
1237.14［CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14］
1237.15［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15］
1237.20［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20］
1237.22［CTD 5.3.5.1-14_試験 1237.22］

なお，試験 1237.5 及び試験 1237.6 の併合データでの解析計画は，治験実施計画書及び統計解析計画書で事前に規定した（結果は［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991］を参照）。

1.2 有効性評価のための試験デザインの概略

本文書の成績は，COPD 患者を対象とした第 II 相試験 3 試験及び COPD 患者を対象とした第 III 相試験 7 試験から構成されている。第 II 相試験及び第 III 相試験の一覧表をそれぞれ表 1.2: 1 及び表 1.2: 2 に示す。なお，第 III 相 7 試験のうちの試験 1237.22 は日本人を対象として実施した日本人を対象とした長期安全性評価を補完するための追加試験であることから，有効性に関する仮説検証はなされていない。

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

表 1.2: 1 有効性評価に用いた試験の概略：第 II 相試験

資料区分／BI 試験番号	**デザイン**	**投与患者数／最大の解析対象集団**		**投与期間**	**診断組入れ基準**
評価／試験 1237.4	並行群間	Total	360 / 360	4 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴>10 pack-years GOLD II/III[a]
		T+O 5 µg /2 µg	89 / 89		
		T+O 5 µg /5 µg	93 / 93		
		T+O 5 µg /10 µg	88 / 88		
		Tio 5 µg	90 / 90		
評価／試験 1237.9	クロスオーバー	Total	141 / 136	4 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴>10 pack-years GOLD II/III
		T+O 5 µg /2 µg	141 / 136		
		T+O 5 µg /5 µg	141 / 136		
評価／試験 1237.18	クロスオーバー（不完備型）	Total	232 / 222	4 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴>10 pack-years GOLD II/III
		Tio/Olo FC 1.25 µg /5 µg	109 / 107		
		Tio/Olo FC 2.5 µg /5 µg	113 /109		
		Tio/Olo FC 5 µg /5 µg	109 / 104		
		Tio/Olo FC 1.25 µg /10 µg	110 / 105		
		Tio/Olo FC 2.5 µg /10 µg	110 / 107		
		Tio/Olo FC 5 µg /10 µg	111 / 107		
		Olo 5 µg	108 / 107		
		Olo 10 µg	109 / 108		

FC：併用

a) GOLD II/III：気管支拡張薬吸入後の FEV_1 が予測値に対して 30%以上 80%未満，気管支拡張薬吸入後の 1 秒率が 70%未満

引用元：[CTD 5.3.5.1-9_試験 1237.4_Table 15.1.3: 1]，[CTD 5.3.5.1-10_試験 1237.9_Table 15.1.3: 1]，[CTD 5.3.5.1-11_試験 1237.18_Table 15.1.3: 1]

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

表 1.2: 2 有効性評価に用いた試験の概略：第 III 相試験

資料区分／BI 試験番号	**デザイン**	**投与患者数／最大の解析対象集団**	**投与期間**	**診断組入れ基準**
評価／試験 1237.5	実薬対照，並行群間	Total 2624/2622 T+O 2.5 µg /5 µg 522/522 T+O 5 µg /5 µg 522/522 Olo 5 µg 528/528 Tio 2.5 µg 525/524 Tio 5 µg 527/526	52 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴 >10 pack-years GOLD Stage II/III/IV[b]
評価／試験 1237.6	実薬対照，並行群間	Total 2538/2528 T+O 2.5 µg /5 µg 508/508 T+O 5 µg /5 µg 507/505 Olo 5 µg 510/507 Tio 2.5 µg 507/505 Tio 5 µg 506/503	52 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴 >10 pack-years GOLD Stage II/III/IV[b]
評価／試験 1237.20	プラセボ及び実薬対照，クロスオーバー（不完備型）	Total 219/212 T+O 2.5 µg /5 µg 136/135[a] T+O 5 µg /5 µg 139/138[a] Olo 5 µg 138/ 136[a] Tio 2.5 µg 137/136[a] Tio 5 µg 135/135[a] Placebo 138/132[a]	6 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴 >10 pack-years GOLD Stage II/III/IV[b]
参考／試験 1237.13	プラセボ及び実薬対照，クロスオーバー（不完備型）	Total 295/288 T+O 2.5 µg /5 µg 223/214[d] T+O 5 µg /5 µg 226/219[d] Olo 5 µg 217/214[d] Tio 5 µg 227/213[d] Placebo 222/211[d]	6 週間	COPD 40 歳以上 75 歳以下 喫煙歴 >10 pack-years GOLD Stage II/III[c]
参考／試験 1237.14	プラセボ及び実薬対照，クロスオーバー（不完備型）	Total 291/283 T+O 2.5 µg /5 µg 219/212[d] T+O 5 µg /5 µg 224/218[d] Olo 5 µg 219/208[d] Tio 5 µg 218/208[d] Placebo 216/202[d]	6 週間	COPD 40 歳以上 75 歳以下 喫煙歴 >10 pack-years GOLD Stage II/III[c]
参考／試験 1237.15	プラセボ対照，並行群間	Total 404/385 T+O 2.5 µg /5 µg 133/129 T+O 5 µg /5 µg 139/135 Placebo 132/121	12 週間	COPD 40 歳以上 75 歳以下 喫煙歴 >10 pack-years GOLD Stage II/III[c]
参考／試験 1237.22	実薬対照，並行群間	Total 122/122 T+O 2.5 µg /5 µg 40/40 T+O 5 µg /5 µg 41/41 Olo 5 µg 41/41	52 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴 >10 pack-years GOLD Stage II/III/IV[b]

a) Number of patients with non-missing patient baseline and FEV_1 measurements available at Week 6

b) GOLD II/III/IV：気管支拡張薬吸入後の FEV_1 が予測値に対して 80%未満，気管支拡張薬吸入後の 1 秒率（FEV_1/FVC）が 70%未満

c) GOLD II/III：気管支拡張薬吸入後の FEV_1 が予測値に対して 30%以上 80%未満，気管支拡張薬吸入後の 1 秒率が 70%未満

d) Number of patients in FAS for analysis of primary endpoint for inspiratory capacity(IC).

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 5.3.5.1-15_試験 1237.20_Table 15.2.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.4-11_試験 1237.13_Table 15.1.3: 1］，［CTD 5.3.5.4-11_試験 1237.13_Table 15.2.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14_Table 15.1.3: 1］，［CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14_Table 15.2.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.1-14_試験 1237.22_Table 15.1.3: 1］

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

1.3 有効性の評価項目

第 III 相試験で検討した有効性評価項目の一覧表を表 1.3: 1 に示す。

表 1.3: 1 第 III 相試験で検討した有効性評価項目

	Trial				
	1237.5		**1237.13**		
評価項目	**1237.6**	**1237.20**	**1237.14**	**1237.15**	**1237.22**
Pulmonary function					
FEV_1	x	x	x	x	x
FVC	x	x	x	x	x
Morning PEFR, Evening PEFR	x				
Functional Residual Capacity		x			
Inspiratory Capacity			x	x	
Symptomatic benefit					
St. George's Respiratory Questionnaire	x				
Mahler Transition Dyspnea Index	x				
Daily rescue medication (salbutamol/albuterol)	x				x
Patient's global rating	x				
Exercise					
Exercise endurance time:					
constant work rate cycle ergometry			x	x	
endurance shuttle walk				x	
Inspiratory capacity during exercise			x	x	
Breathing discomfort during exercise			x	x	
COPD Exacerbations					
Time to first exacerbation	x				

FEV_1：1 秒量，FVC：努力性肺活量，PEFR：最大呼気速度

第 III 相試験での主要評価項目及び重要な副次評価項目を表 1.3: 2 に示す。

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

表 1.3: 2 第 III 相試験で検討した主要評価項目及び重要な副次評価項目

BI Trial No.	Primary Endpoint(s)	Key secondary endpoint(s)
1237.5 1237.6	FEV_1 AUC_{0-3h} response (Week 24; Day 169) Trough FEV_1 response (Week 24; Day 170)	
1237.9991 (1237.5/1237.6 combined report)	SGRQ total score (Week 24; Day 169)[a]	TDI focal score (Week 24; Day 169)[a]
1237.20	FEV_1 AUC_{0-24h} response (Week 6; Day 43)	FEV_1 AUC_{0-12h} response (Week 6; Day 43) FEV_1 AUC_{12-24h} response (Week 6; Day 43)
1237.13 1237.14	IC pre-exercise (Week 6; Day 43) Exercise endurance time during constant work rate cycle ergometry (Week 6; Day 43)	
1237.15	Exercise endurance time during constant work rate cycle ergometry (Week 12; Day 85)	Exercise endurance time during endurance shuttle walking test (Day 88)[b]

a) Combined dataset
b) In addition, IC pre-exercise (Week 12) identified as a secondary endpoint and included in the hierarchical testing strategy

1.3.1 肺機能

1.3.1.1 1 秒量及び努力肺活量

各試験で検討した種々の FEV_1 についての主要評価項目及び重要な副次評価項目を表 1.3.1.1: 1 に示す。なお，試験 1237.22 は日本人 COPD 患者を対象として実施した，長期安全性評価を補完するための試験であることから，有効性主要評価項目は設定せず，規定来院日の FEV_1 AUC_{0-3h} 及びトラフ FEV_1 の変化量を副次評価項目とした。

表 1.3.1.1: 1 第 III 相試験で検討した FEV_1 の主要評価項目及び重要な副次評価項目

	Primary endpoint **Trials / Time point**	**Key Secondary endpoint** **Trials / Time point**
FEV_1 AUC_{0-3h} response[a, b]	1237.5 /投与 24 週（Day 169） 1237.6 /投与 24 週（Day 169）	-
Trough FEV_1 response[c]	1237.5 /投与 24 週（Day 170） 1237.6 /投与 24 週（Day 170）	-
FEV_1 AUC_{0-24h} response[d]	1237.20 /投与 6 週	-
FEV_1 AUC_{0-12h} response[d]	-	1237.20 /投与 6 週
FEV_1 AUC_{12-24h} response	-	1237.20 /投与 6 週

a) response：change from baseline
b) 副次評価項目として投与 12 週 及び 投与 52 週でも測定
c) 投与 2 週，投与 6 週，投与 12 週，投与 18 週，投与 24 週，投与 32 週，投与 40 週，投与 52 週でも測定
d) 試験 1237.5 及び試験 1237.6 では投与 24 週でも測定

FEV_1 AUC の算出については，［CTD 2.7.3.A_1.3.1.1 項］を参照。

52 週間投与の主要な検証試験（試験 1237.5，試験 1237.6）

トラフ FEV_1 response を，トラフ FEV_1 値のベースラインからの変化量と定義した。また，ベースライン値を，Visit 2（ランダム化時）での治験薬の初回投与 1 時間前及び 10 分前の 2 回の投与前肺機能検査測定値の平均値と定義した。

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

Visit 7（投与 24 週，Day 170）での主要評価項目では，24 時間トラフ FEV_1 値を，Visit 7（投与 24 週，Day 169）での治験薬投与 23 時間後及び 23 時間 50 分後における肺機能検査測定値の平均値とした。

その他の来院時（投与 12 週，投与 24 週，投与 52 週）については，来院時の吸入投与 1 時間前及び 10 分前の両方の測定を実施した来院日では，これら 2 回の測定値の平均値をトラフ FEV_1 値とした。また，投与 10 分前の測定のみを実施した来院日（投与 2 週，投与 6 週，投与 18 週，投与 32 週，投与 40 週）では，投与 10 分前の測定値をトラフ FEV_1 値とした。

6 週間投与 24 時間 PFT 試験（試験 1237.20）

トラフ FEV_1 値を，治験薬投与後 23 時間及び 23 時間 50 分での測定値の平均値と定義した。トラフ FEV_1 response をトラフ FEV_1 値のベースラインからの変化量と定義し，患者ベースライン値を使用した。患者ベースライン値は，Visit 2，4，6 及び 8 のそれぞれでの初回投与前のベースライン期間中の投与前値の平均値と定義した。

6 週間投与運動耐容能試験（試験 1237.13，試験 1237.14）及び 12 週間投与運動耐容能試験（試験 1237.15）

トラフ FEV_1 値を，投与 30 分前の測定値とした。

国内 52 週間投与試験（試験 1237.22）

トラフ FEV_1 の算出は，来院時点の違いを除き上述の 52 週間投与の主要な検証試験と同様であった。

1.3.1.2 最大呼気速度（PEFR）

52 週間投与の主要な検証試験及び国内 52 週間投与試験では，朝及び夜の PEFR を Asthma Monitor® AM3 により 1 日 1 回ずつ測定した。朝の PEFR は，起床直後に患者が粘液を排出した後，治験薬及び救援治療薬の投与前に測定した。夜の PEFR は，患者が常用している薬剤（例えば，吸入コルチコステロイド）の投与直前に測定した。各測定について，3 回の読み取り値で最良のものを記録した。

1.3.1.3 機能的残気量（FRC）

試験 1237.20 では，肺機能検査前に実施した体プレチスモグラフィにより機能的残気量（FRC）を測定した。Coates らが報告する方法及びキャリブレーション手順に従って，定容変圧式体プレチスモグラフィを使用して測定した。測定は 3 回実施し，これら 3 回の測定で得られた FRC の平均値を記録した。体プレチスモグラフーの測定方法は［CTD 2.7.3.A_1.3.1.3 項］を参照。

1.3.1.4 最大吸気量（IC）

試験 1237.13，試験 1237.14 及び試験 1237.15 では，運動前及び運動中に最大吸気量（IC）を測定した。運動前の IC は，試験 1237.13 及び試験 1237.14 での主要評価項目，試験 1237.15 では，重要な副次評価項目とした。各来院時に，最初に IC の測定手順について患者に十分説明した後，安静時での練習を再現性が得られるまで実施した。IC 手技前に，患者に対して数回呼吸の注意を

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

した後，IC 手技を促し（次に通常に息を吐き出した後，最後まで深く息を吸う），その後，最大限の努力をしてから休むよう強く口頭で働きかけた。少なくとも 3 回にわたり再現性の高い IC 測定値が得られたら，2 回の最良の測定値の平均値として安静時 IC を記録した。

運動中に実施した IC 手技に関する詳細については，1.3.3.3 項に示す。

1.3.2 健康関連 QOL 及び症状についての評価

1.3.2.1 健康関連 QOL（SGRQ）

試験 1237.5 及び試験 1237.6 の併合データでは，主要評価項目として SGRQ 総スコア［CTD 5.4-5_R96-0686］を評価した。SGRQ は，ベースライン（ランダム化来院時 ; 治験薬初回投与前），投与 12 週，24 週，52 週の各時点で実施した。SGRQ は Visit の最初（試験来院時に実施する肺機能検査及びその他あらゆる手順の実施前）に実施した。

1.3.2.2 呼吸困難の程度（Mahler の TDI）

試験 1237.5 及び 1237.6 の併合データセットに基づいて，重要な副次評価項目として，Mahler の Transition Dyspnea Index（TDI）総スコアの評価を行った（結果は［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991］を参照）。Mahler の TDI は，ベースライン時の Baseline Dyspnea Index（BDI）（ランダム化来院時：治験薬初回投与前）及び投与 6 週，12 週，18 週，24 週，52 週の投与後の各時点（TDI）に実施した。実施及び評価上の留意点については，［CTD 2.7.3.A_1.3.2.1］項を参照。

1.3.2.3 要時の救援治療薬の使用

チオトロピウム+オロダテロール配合剤臨床計画のすべての試験で，患者又は治験担当医師が必要と判断すれば，試験中の救援治療薬の投与を認めた。救援治療薬として，BI は非盲検のサルブタモール定量噴霧式吸入器（MDI）（100 µg/噴霧）を提供した。

52 週間投与並行群間比較試験（試験 1237.5 及び試験 1237.6）では，救援治療薬の使用について，有効性の副次評価項目として評価した。これらの試験では，患者は電子日記（Asthma Monitor® AM3）に救援治療薬の 1 日の吸入回数（噴霧吸入数，puff）を記録した。患者は，日中及び夜間の救援治療薬使用を記録した。

1.3.2.4 患者の全般的評価

52 週間投与並行群間比較試験（試験 1237.5 及び試験 1237.6）では，投与 12，24，40 及び 52 週で呼吸状態に関する患者の全般的評価（PGR）を確認した。肺機能検査前に患者は，投与開始前日と比較して，健康状態（呼吸状態）を以下の 7 段階で評価した。

1	2	3	4	5	6	7
極めて 良くなった	だいぶ 良くなった	少し 良くなった	変わらない	少し 悪化した	だいぶ 悪化した	極めて 悪化した

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

1.3.3 運動耐容能の評価

1.3.3.1 一定運動負荷中の運動耐久時間

試験 1237.13 及び試験 1237.14（投与 6 週）並びに試験 1237.15（投与 12 週）での主要評価項目は，一定運動負荷下（75% Wcap）自転車エルゴメーター（CWRCE）での症候限界までの耐久時間とした。

治療を開始する前に，漸増負荷自転車エルゴメーター試験で Wcap を測定した。その後の投与前来院時に 75% Wcap での症候限界に至る CWRCE を実施し，投与前のベースラインでの運動耐容能パラメータを測定した。試験 1237.13 及び試験 1237.14 では，投与 6 週での治験薬吸入後 2 時間に 75% Wcap 下での CWRCE を再度実施した。試験 1237.15 では，投与 6 週及び投与 12 週（並びに一部の患者については初回投与後）の治験薬吸入後 2 時間に CWRCE を実施した。

漸増運動負荷自転車エルゴメーター試験：運動負荷による仕事率を上げる前に，最初の運動負荷による仕事率は 0 W（すなわち，無負荷ペダリング）に設定し，無負荷ペダリングを 1 分間実施した。患者には，できる限り長時間にわたり（疲弊するか又は最大運動まで）運動を継続するよう促した。患者自身が選択した回転数（50～90 rpm）でペダリングを開始し，運動負荷試験中は，この回転数を維持するよう患者に促した。1 分間終了するごとに，10 W の漸増幅で運動負荷による仕事率を上昇させた。最大運動能力（Wcap）は，少なくとも 30 秒間にわたり維持できる最大の運動負荷による仕事率と定義した。

一定運動負荷下での自転車エルゴメーター試験：漸増負荷法による自転車エルゴメーター試験で決定した Wcap の 75%まで運動負荷による仕事率を上げる前に，最初の運動負荷による仕事率を 0 W に設定し，無負荷ペダリングを 1 分間実施した。患者には，可能な限り長時間にわたり（疲弊するか又は最大運動まで）運動を継続するよう促した。患者自身が選択した回転数（50～90 rpm）でペダリングを開始し，運動負荷試験中は，この回転数を維持するよう患者に促した。

漸増運動負荷及び一定運動負荷下での自転車エルゴメーター試験の両方で，（i）症状による限界まで（すなわち，運動に伴う苦痛のため，運動を継続したくなくなるまで），又は（ii）患者自身が選択した回転数を維持できなくなるまで（自身が選択した回転数に比べて 10 rpm を超えて回転数が低下し，それ以上回転数の上昇が見込めない），又は（iii）安全に試験を継続することができなくなるまで（監督している検査技師の判断による），患者は運動を継続した。運動終了時に運動耐久時間を記録した（分及び秒）。

運動耐容能試験の詳細については，試験 1237.13，試験 1237.14 及び試験 1237.15 の治験実施計画書に示した（各試験の治験実施計画書の Appendix 10.3 を参照）。

1.3.3.2 一定負荷シャトル・ウォーキング試験

試験 1237.15 では特定の治験実施施設において，一定負荷シャトル・ウォーキング試験（ESWT）を実施した。漸増負荷法による自転車エルゴメーター試験の少なくとも 2 日後（ただし 4 日以内）の Visit 1a に漸増負荷法による ESWT を実施し，最大運動能力を測定した。ESWT は，Singh らが報告した方法に従って実施した［CTD 5.4-71_R04-4259］。Visit 3a（ベースライン自転車エルゴメーター試験の 2～4 日後）では，最大酸素摂取量（VO_2 peak）の予測値の 85%に相当する歩行速度

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

でベースライン ESWT を実施し（Revill らが報告した方法［CTD 5.4-70_R99-1291］），各患者での投与前ベースラインとした。その後，可能ならば Visit 3 の自転車エルゴメーター試験及びシャトル・ウォーキング試験の間隔と同じ間隔の Visit 5a（投与 6 週）及び Visit 6a（投与 12 週）に，治験薬吸入後 2 時間（+15 分）から開始して，再度 ESWT を実施した。

ESWT は，病院の通行者及び障害物がない静かな場所で，少なくとも長さ 12 メートル，幅約 2 メートルの平坦な直線状の歩行路を利用して実施した。患者には，距離 10 メートルの往復の歩行，ジョギング又は駆け足を要求した。終端から 0.5 メートルの位置に，間隔が 9 メートルになるように円錐形の標識を置いた。患者は，事前に録音した聴覚的信号に歩調を合わせることとし，音声信号が聞こえるたびに方向転換するように指示した。歩行路のすぐ近くに椅子を置き，試験の前後に患者が休めるようにした。ESWT 中，パルスオキシメーター（指先センサー又は耳たぶセンサー）を用いて，酸素飽和度及び可能であれば心拍数のモニタリングを実施した。

患者が息切れ又は疲労を感じて必要な速度で試験を継続することができなくなった以下の場合には試験を終了することとした。

- 繰り返しの注意又は激励にもかかわらず，患者が聴覚的信号に歩調を合わせられず（電子ブザー音が鳴ったときに円錐形の標識から 0.5 メートル超離れている），往復 3 回以内に後れを取り戻すことができなくなった場合
- 監督している検査担当者又は医師の判断により，患者が安全に試験を継続することができなくなった場合

漸増負荷シャトル・ウォーキング試験：この漸増負荷試験では，患者に，音声信号の指示に合わせて，1 分ごとに速度を上昇させながら，距離 10 メートルの往復の歩行，ジョギング又は駆け足を要求した。最も遅い速度（レベル 1）で歩行を開始し，信号音（電子ブザー音）が聞こえたときに，歩行路の反対側の円錐形の標識位置で方向転換できるよう，一定の速度で歩くよう患者に指示した。この試験は，0.50 m/秒から 2.37 m/秒までの 12 レベルの速度段階から構成されていた。患者が試験を規定どおり実行できるように，検査担当者は，最初の 3 往復は患者の横に並んで歩行した。信号音の前に標識位置に達した時点で，検査担当者は患者に，先に進む指示があるまで，待つよう指導した。信号音が聞こえた時点で，患者が標識位置の 0.5 メートル以内に達していなかった場合，検査担当者は患者に速度を上げるよう激励した。繰り返しの注意又は激励にもかかわらず，患者が求められた速度に合わせられなかった場合は，試験を終了することとし，ストップウォッチを用いて，運動継続時間（分及び秒）を記録した。

一定負荷シャトル・ウォーキング試験：耐久試験はゆっくりした速度での「ウォームアップ」を約 90 秒間実施して開始した。その後，周波数を変えた 3 回の信号音により速度を上げて，次の 20 分間にわたりその速度を維持することとした。患者には制限時間を知らせず，どれくらいの距離を歩行したかを推測しないよう指示した。患者が試験を規定どおり実行できるように，検査担当者は最初のウォームアップ時間中（90 秒間又は 6 往復），患者の横に並んで歩行した。患者には，息切れ又は疲労を感じて指示された速度を守れなくなるまで歩き続けるよう指導した。「ウォームアップ」後，3 回の信号音により，速度を上げてからは一定の速度で一定負荷シャトル・

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

ウォーキング試験を実施し，耐久時間及び往復した回数を測定した。信号音の前に標識位置に達した時点で，検査担当者は患者に，先に進む指示があるまで，待つよう指導した。信号音が聞こえた時点で，患者が標識位置の 0.5 メートル以内に達していなかった場合，検査担当者は患者に速度を上げるよう激励した。繰り返しの注意又は激励にもかかわらず，患者が求められた速度に合わせられなかった場合は，試験を終了することとし，運動継続時間（分及び秒）を記録した。ウォームアップ後，3 回の電子ブザー音により，速度を上げて耐久試験を開始した時点からのシャトル歩行の往復回数を，運動試験終了時に記録した。試験を終了した時点で往復距離の少なくとも 4 分の 3 を歩いた時点で，最後のシャトル歩行を完了したとみなし，総歩行距離を計算した。

1.3.3.3 一定負荷運動試験中の最大吸気量（IC）

各運動試験中，患者は，呼気及び吸気の双方向の気流を検知できるトランスデューサーを接続したマウスピース／マスクを通して呼吸した。スパイロメーターにより，吸気量及び呼気量を測定し，1 回呼吸量を算出した。安静時の最大吸気量及び運動時の最大吸気量（患者ごとに，一定運動負荷試験での運動耐容時間の最短時間を isotime と定義；isotime の IC）についての説明は［CTD 2.7.3.A_1.3.3.2 項］を参照。

また，IC 測定の詳細については，試験 1237.13，試験 1237.14 及び試験 1237.15 の各治験実施計画書（［CTD 5.3.5.4-11_試験 1237.13］，［CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14］，［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15］の Appendix 16.1.1.1）をそれぞれ参照。

1.3.3.4 運動時の呼吸困難感の強度

試験 1237.13 及び試験 1237.14 では，投与 6 週での 75% Wcap CWRCE 中の呼吸困難感の強度の時間に対する傾きを重要な副次評価項目とした。

患者は，運動前（無負荷ペダリングの開始前），運動中は 2 分間隔，及び運動終了時に，Borg Category-Ratio Scale（表 1.3.3.4: 1）を用いて呼吸困難感の強度を評価した。患者には，呼吸困難の感覚を，「呼吸困難感」と説明した。呼吸困難感の強度の傾きは，（運動終了時の呼吸困難感の強度 − 安静時の呼吸困難感の強度）/ 耐久時間［Borg 単位/秒］と定義した。

Borg Category-Ratio Scale については「0 又は全くなし」は「呼吸困難がない」ことを，「10 又は最大」は「これまでに経験した中で最も強い呼吸困難又は想像し得る最も強い呼吸困難がある」ことを意味する。患者には，Borg Category-Ratio Scale を示しながら，これに記載された表現と患者が感じた呼吸困難の感覚を関連づけ，その強度を最もよく表す番号を指先で指し示すよう指導した。さらに，2 つの番号の間を指で指し示してもよいことを説明した。

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

表 1.3.3.4: 1 Modified Borg category-ratio 10 scale

10	最大
9	かなり（ほぼ最大）
8	
7	非常に重度
6	
5	重度
4	やや重度
3	中等度
2	軽度
1	非常に軽度
0.5	かなり軽度（やっと気付く程度）
0	全くなし

引用元：［CTD 5.4-68_R14-0975］

1.3.4 COPD の増悪

試験 1237.5 及び試験 1237.6 の併合データで，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の有効性に関する探索的評価として，COPD の増悪について検討した。評価項目は，初回 COPD 増悪発現までの期間，初回中等度／高度 COPD 増悪発現までの期間，初回高度 COPD 増悪発現までの期間並びに COPD 増悪，中等度／高度 COPD 増悪及び高度 COPD 増悪のそれぞれの発現回数（患者・年）であった。COPD の増悪の定義については，［CTD 2.7.3.A_1.3.4 項］を参照。

「増悪」は，初回の発現により評価し，以下のように分類した。

- 軽度：維持療法として気管支拡張薬のみを新たに処方
- 中等度：入院の必要はないが，抗生物質及び／又は全身性ステロイド薬を処方
- 高度：入院

COPD の増悪の既往歴を有する患者は，COPD の背景因子のデータに基づき特定した。過去 1 年間に以下のいずれかが認められた患者は，COPD 増悪の既往歴があるとみなした。

- COPD による入院
- COPD による入院に至った救急治療室受診
- 呼吸障害に対する抗生物質投与
- 呼吸障害に対する全身性ステロイド投与

1.4 統計解析手法

1.4.1 統計解析計画／モデル

第 III 相試験計画の試験デザインは上記に示したとおりである（1.2 項参照）。主要解析には，以下に示すように制限付き最尤法（REML）に基づく混合効果反復測定モデル（MMRM）を使用した。

- 並行群間比較試験（試験 1237.5，試験 1237.6 及び試験 1237.15）では，主要解析のための MMRM に，固定効果としてカテゴリカル変数である投与群，検査来院及び投与群と検査来院の交互作用，連続固定共変量として試験ベースライン値及び試験ベースライン値と検査

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

来院の交互作用を含め，患者は変量効果とみなした。反復測定値が得られているすべての連続的尺度の評価項目について[1]，このモデルを使用した。52 週間投与の主要な検証試験 1237.5 及び試験 1237.6 では，主要評価及び重要な副次評価は投与 24 週であったため，主要解析では，投与 24 週までの測定値を MMRM に使用した。12 週間投与の試験 1237.15 では，投与 12 週までの測定値を MMRM に使用した。試験 1237.5 及び試験 1237.6 の併合データでの TDI 評価の解析では，尤度が無限大になってしまうため，カテゴリカル固定効果として，「試験」を MMRM に追加した。

- 6 週間投与のクロスオーバー運動耐容能試験（試験 1237.13 及び試験 1237.14）では，主要解析の MMRM の固定効果として投与群及び投与期，連続固定共変量として試験ベースライン値，変量効果として患者を含めた。MMRM の適用前に，データの歪度に関して調整するために耐久時間（ベースラインにおける運動耐久時間及び投与期間中の運動耐久時間の両方）を常用対数に変換した。

6 週間投与の 24 時間 PFT クロスオーバー試験 1237.20 では，モデルの固定効果として投与群及び投与期，連続固定共変量として患者ベースライン値及び期間ベースライン値，変量効果として患者を含めた。患者ベースライン値は，Kenward と Roger の方法［CTD 5.4-69_R10-4391］により，各患者の期間ベースライン値の平均値として算出した。

また，患者内誤差に関する共分散構造として，並行群間比較試験（試験 1237.5 及び試験 1237.6）の場合，空間ベキ（spatial power）構造を使用した。この共分散構造は，等間隔のデータに関する AR(1)構造を直接的に一般化したものであり，等間隔でないデータ間の距離を考慮した場合，時系列順の反復測定値の間の相関関係は時間経過とともに低下すると予想されることから，妥当であると考えられた。さらに，変動の過小評価を避けるため，患者を変量効果として含めた。分母自由度の推定には，Kenward-Roger の近似法を使用した。モデルが収束しなかった場合，より簡単な共分散構造，例えば，複合対称性（CS）又は無構造（UN(1)）を検討した。いずれの共分散構造も機能しなかった場合，（各検査来院別に）欠測データの補完を行わない共分散分析（ANCOVA）を使用した。ANCOVA モデルには，固定効果としてカテゴリカル変数である投与群，連続共変量としてベースライン値を含めた。

なお，クロスオーバー試験（試験 1237.13，試験 1237.14，試験 1237.20 の各試験）では，来院回数が非常に少なかったため，患者内変動に関する共分散構造として複合対称性を使用した。また，分母自由度の推定には，Kenward-Roger の近似法を使用した。

1.4.2 帰無仮説及び対立仮説

仮説検証は，以降に記載したように試験ごとに規定した階層的検定手順内で，α=0.05 の両側検定として逐次実施した。

1 PEFR（最大呼気速度）については，MMRM により解析する予定であったが，収束の問題から，治験実施計画書であらかじめ規定したように，ANCOVA を用いて解析を行った。

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

52 週間投与の主要な検証試験（試験 1237.5，試験 1237.6）

試験 1237.5 及び試験 1237.6 での仮説検証の順序を表 1.4.2: 1 に示す。主な有効性の根拠に関する規制要件は米国と欧州で異なるため，試験 1237.5 及び試験 1237.6 の治験実施計画書では，事前に米国と欧州で異なる仮説検定戦略を規定した。なお，これら 2 試験の日本人部分集団の評価については，米国での仮説検定戦略に沿い，全体集団での個々の階層的な仮説検証下での，全体集団との一貫性を評価することとした。

いずれの検定戦略においても，個々の試験それぞれの肺機能に関する主要評価項目（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）が含まれていた。これに加えて欧州の検定戦略では，2 試験併合データでの主要評価項目（投与 24 週の SGRQ 総スコア）及び重要な副次評価項目（投与 24 週の TDI 総スコア）が含まれた。

米国及び欧州いずれの検定手順でも，各試験での主要評価項目それぞれについて，投与 24 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ の変化量，投与 24 週でのトラフ FEV_1 の変化量の順で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群と個々の単剤投与群（オロダテロール 5 μg 群に続いてチオトロピウム 5 μg 群）の比較検証を行った。さらに欧州の検定手順では，併合データでの主要評価項目（投与 24 週 SGRQ 総スコア）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 群と個々の単剤投与群（オロダテロール 5 μg 群に続いてチオトロピウム 5 μg 群）の比較検証を行った。

比較検証の順序については，各検定戦略に必要なすべての主要評価項目で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群と個々の単剤投与群（オロダテロール 5 μg 群に続いてチオトロピウム 5 μg 群）との比較検証を実施した後に，同様にすべて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 2.5 μg/ 5 μg 群と個々の単剤投与群（オロダテロール 5 μg 群に続いてチオトロピウム 2.5 μg 群）との比較検証を行った。

さらに欧州の検定戦略では，重要な副次評価項目である投与 24 週での TDI 総スコアについて，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群と個々の単剤投与群（オロダテロール 5 μg 群，チオトロピウム 5 μg 群）を比較検証後に，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群と個々の単剤投与群（オロダテロール 5 μg 群，チオトロピウム 2.5 μg 群）との比較検証を行った。

米国及び欧州いずれの検定戦略でも，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群とチオトロピウム 5 μg 群との比較検証は最後に行った。

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

表 1.4.2: 1 試験 1237.5 及び試験 1237.6 における階層的検定手順

Endpoint Treatment group	Comparator	US Testing Sequence	EU Testing Sequence
Mean FEV_1 AUC_{0-3h} response after 24 weeks; each individual study (primary endpoint)			
Tio+Olo 5 µg /5 µg	Olo 5 µg	1	1
Tio+Olo 5 µg /5 µg	Tio 5 µg	2	2
Mean trough FEV_1 response after 24 weeks; each individual study (primary endpoint)			
Tio+Olo 5 µg /5 µg	Olo 5 µg	3	3
Tio+Olo 5 µg /5 µg	Tio 5 µg	4	4
Mean SGRQ total score after 24 weeks; combined dataset (primary endpoint)			
Tio+Olo 5 µg /5 µg	Olo 5 µg	–	5
Tio+Olo 5 µg /5 µg	Tio 5 µg	–	6
Mean FEV_1 AUC_{0-3h} response after 24 weeks; each individual study (primary endpoint)			
Tio+Olo 2.5 µg /5 µg	Olo 5 µg	5	7
Tio+Olo 2.5 µg /5 µg	Tio 2.5 µg	6	8
Mean trough FEV_1 response after 24 weeks; each individual study (primary endpoint)			
Tio+Olo 2.5 µg /5 µg	Olo 5 µg	7	9
Tio+Olo 2.5 µg /5 µg	Tio 2.5 µg	8	10
Mean SGRQ total score after 24 weeks; combined dataset (primary endpoint)			
Tio+Olo 2.5 µg /5 µg	Olo 5 µg	–	11
Tio+Olo 2.5 µg /5 µg	Tio 2.5 µg	–	12
Mean TDI focal score after 24 weeks; combined dataset (key secondary endpoint)			
Tio+Olo 5 µg /5 µg	Olo 5 µg	–	13
Tio+Olo 5 µg /5 µg	Tio 5 µg	–	14
Tio+Olo 2.5 µg /5 µg	Olo 5 µg	–	15
Tio+Olo 2.5 µg /5 µg	Tio 2.5 µg	–	16
Mean FEV_1 AUC_{0-3h} response after 24 weeks; each individual study			
Tio+Olo 2.5 µg /5 µg	Tio 5 µg	9	17
Mean trough FEV_1 response after 24 weeks; each individual study			
Tio+Olo 2.5 µg /5 µg	Tio 5 µg	10	18
Mean SGRQ total score after 24 weeks; combined dataset			
Tio+Olo 2.5 µg /5 µg	Tio 5 µg	–	19
Mean TDI focal score after 24 weeks; combined dataset			
Tio+Olo 2.5 µg /5 µg	Tio 5 µg	–	20

AUC_{0-3h} : area under the curve from 0 to 3 hours post-dose, FEV_1 : 1 秒量, SGRQ : St. George's Respiratory Questionnaire, TDI : Transition Dyspnea Index, Olo : オロダテロール, Tio+Olo : 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

6 週間投与 24 時間 PFT 試験（試験 1237.20）

試験 1237.20 での仮説検定手順を表 1.4.2: 2 に示す。試験 1237.20 では主要評価項目である投与 6 週での FEV_1 AUC_{0-24h} の変化量について, 最初にチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群とプラセボ群，オロダテロール 5 µg 群，チオトロピウム 5 µg 群の比較検証を行った後，チオト

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

ロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群とプラセボ群，オロダテロール 5 µg 群，チオトロピウム 2.5 µg 群との比較検証を行った。

次に，重要な副次評価項目である投与 6 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ の変化量についての仮説検証，引き続き，別の重要な副次評価項目である投与 6 週での FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ のベースラインからの変化量の仮説検証を行った。それぞれの重要な副次評価項目について，主要評価項目と同じ手順で比較検証を行った。

さらに，欧州の検定戦略では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群とチオトロピウム 5 µg 群との比較検証は最後に行った。

表 1.4.2: 2 試験 1237.20 における階層的検定手順

Endpoint Treatment group	**Comparator**	**US Testing Sequence**	**EU Testing Sequence**
Adjusted mean FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ response [L] after 6 weeks(primary endpoint)			
Tio+Olo 5 µg /5 µg	placebo	1	1
	Olo 5 µg	2	2
	Tio 5 µg	3	3
Tio+Olo 2.5 µg /5 µg	placebo	4	4
	Olo 5 µg	5	5
	Tio 2.5 µg	6	6
Adjusted mean FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ response [L] after 6 weeks(key secondary endpoint)			
Tio+Olo 5 µg /5 µg	placebo	7	7
	Olo 5 µg	8	8
	Tio 5 µg	9	9
Tio+Olo 2.5 µg /5 µg	placebo	10	10
	Olo 5 µg	11	11
	Tio 2.5 µg	12	12
Adjusted mean FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ response [L] after 6 weeks(key secondary endpoint)			
Tio+Olo 5 µg /5 µg	placebo	13	13
	Olo 5 µg	14	14
	Tio 5 µg	15	15
Tio+Olo 2.5 µg /5 µg	placebo	16	16
	Olo 5 µg	17	17
	Tio 2.5 µg	18	18
Adjusted mean FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ response [L] after 6 weeks			
Tio+Olo 2.5 µg /5 µg	Tio 5 µg		19
Adjusted mean FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ response [L] after 6 weeks			
Tio+Olo 2.5 µg /5 µg	Tio 5 µg		20
Adjusted mean FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ response [L] after 6 weeks			
Tio+Olo 2.5 µg /5 µg	Tio 5 µg		21

$AUC_{x\text{-}yh}$：area under the curve from x to y hours post-dose，FEV_1：1 秒量，Olo：オロダテロール，Tio+Olo：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

6 週間投与クロスオーバー運動耐容能試験（試験 1237.13，試験 1237.14）

試験 1237.13 及び試験 1237.14 における仮説検定手順を表 1.4.2: 3 に示す。最初に，主要評価項目である投与 6 週での安静時 IC について，次に，投与 6 週の 75% Wcap 一定運動負荷下での自転

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

車エルゴメーター試験（CWRCE）中の症候限界までの運動耐久時間について，それぞれチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群とプラセボ群，オロダテロール 5 µg 群，チオトロピウム 5 µg 群の比較検証を行った。最後に，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群についても，同じ検定手順で比較検証を行った。

表 1.4.2: 3　　試験 1237.13 及び 1237.14 における階層的検定手順

Endpoint Treatment group	**Comparator**	**US and EU Testing Sequence**
Adjusted mean IC at rest [L] before CWRCE after 6 weeks		
Tio+Olo 5 µg /5 µg	Placebo	1
	Olo 5 µg	2
	Tio 5 µg	3
Adjusted mean log_{10} endurance time [s] during CWRCE after 6 weeks		
Tio+Olo 5 µg /5 µg	Placebo	4
	Olo 5 µg	5
	Tio 5 µg	6
Adjusted mean IC at rest [L] before CWRCE after 6 weeks		
Tio+Olo 2.5 µg /5 µg	Placebo	7
	Olo 5 µg	8
	Tio 5 µg	9
Adjusted mean log_{10} endurance time [s] during CWRCE after 6 weeks		
Tio+Olo 2.5 µg /5 µg	Placebo	10
	Olo 5 µg	11
	Tio 5 µg	12

CWRCE：一定運動負荷下での自転車エルゴメーター試験，ESWT：一定負荷シャトル・ウォーキング試験，IC：最大吸気量，Olo：オロダテロール，Tio+Olo：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

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

12 週間投与並行群間運動耐容能試験（試験 1237.15）

試験 1237.15 における仮説検定手順を表 1.4.2: 4 に示す。最初に，主要評価項目である投与 12 週での 75% Wcap での CWRCE 中の耐久時間について，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群とプラセボ群との比較検証をした後，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群とプラセボ群との比較検証を行った。次に，重要な副次評価項目である投与 12 週での最大酸素摂取量予測値の 85%に相当する歩行速度での ESWT 中の症候限界までの運動耐久時間について，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群とプラセボ群との比較検証後，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群とプラセボ群と比較検証を行った。

表 1.4.2: 4 試験 1237.15 における階層的検定手順

Endpoint Treatment group	**Comparator**	**US and EU Testing Sequence**
Mean log_{10} endurance time during CWRCE to symptom limitation at 75% Wcap after 12 weeks		
Tio+Olo 5µg /5 µg	Placebo	1
Tio+Olo 2.5µg /5 µg	Placebo	2
Mean log_{10} endurance time during ESWT after 12 weeks		
Tio+Olo 5µg /5 µg	Placebo	3
Tio+Olo 2.5µg /5 µg	Placebo	4
Mean pre-exercise IC during CWRCE to symptom limitation at 75% Wcap after 12 weeks		
Tio+Olo 5µg /5 µg	Placebo	5
Tio+Olo 2.5µg /5 µg	Placebo	6

CWRCE：一定運動負荷下での自転車エルゴメーター試験，ESWT：一定負荷シャトル・ウォーキング試験，IC：最大吸気量，Olo：オロダテロール，Tio+Olo：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

1.4.3 計画された解析

1.4.3.1 主要解析

主要解析は最大の解析対象集団（FAS）に対して実施した。FAS は，ランダム化され，1 回以上の治験薬投与を受け，かつ 1 つ以上の主要評価項目（ベースラインデータがありかつ治験薬投与中の主要評価時点あるいはその評価時点までのデータ［すなわち，試験 1237.5 及び試験 1237.6 では投与前又は投与 24 週，試験 1237.13，試験 1237.14 及び試験 1237.20 では投与前又は投与 6 週，試験 1237.15 の場合は投与前又は投与 12 週］）が得られた患者集団とした。主要な解析の統計モデルについては，1.4.1 項を参照。また，重大な治験実施計画書違反を除く治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）の患者数が FAS の 90%未満であった場合，PPS についても主要評価項目と同様な解析を補完的に行うこととした。

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

1.4.3.2 副次解析及びその他の解析

副次解析及び追加解析についてもすべて，FAS を対象として実施したが，以下にそのサブセット集団による解析について記載した。

- 試験 1237.5 及び試験 1237.6 での 12 時間肺機能検査の患者集団（12 時間 PFT 集団）での解析。試験 1237.5 及び試験 1237.6 で，ベースライン及び投与 24 週時点で投与後 3 時間以降の肺機能データが得られている患者（12 時間 PFT 集団）を対象とした。
- 試験 1237.15 での ESWT 集団での解析。投与 12 週での ESWT 中の症候限界に至る耐久時間の解析は，特定の治験実施施設で，試験への参加に同意した患者を対象とした。
- 試験 1237.15 での投与初日の CWRCE の解析。投与初日の治験薬初回投与後の CWRCE 中の症候限界に至る耐久時間の解析は，ベースライン及び投与初日の評価可能データが得られた患者を対象とした。
- 試験 1237.5 及び試験 1237.6 における COPD 増悪の解析。COPD の増悪については， FAS でかつ増悪の既往歴のある 1 回以上の治験薬投与を受けた患者を対象とした。

また, 副次解析及び追加解析については, 原則的に主要解析と同様の統計モデルで実施したが, 例外を以下に示す。

- 患者の全般的評価（PGR）に関するモデルでは，この評価項目に関するベースライン測定値はないことから，ベースラインが関連する項をモデルから除外した。
- 事象発現までの期間に関する評価項目では，パラメータ及び信頼区間の推定に Cox 回帰モデルを使用し，p 値の算出にログランク検定を使用した。モデルは投与群を固定効果として含めた。
- COPD 増悪発現回数の解析では，投与群を固定効果として，治験薬曝露量の自然対数をオフセット項として含めた負の二項回帰モデルを使用した。
- SGRQ 総スコア及び TDI 総スコアの各レスポンダーに関して，投与 24 週の時点で投与群を固定効果，ベースラインを共変量とする（TDI 総スコアの場合，BDI をベースライン共変量とする）ロジスティック回帰分析を用いて，SGRQ 及び TDI のレスポンダーに関する解析を実施した。
- 特定の検査来院での PFT 評価項目（例えば，投与 24 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ など）に関する解析では，MMRM の代わりに，投与群を固定効果及びベースライン値を共変量として含めた ANCOVA を使用した。

1.4.3.3 部分集団の検討

主要評価項目について，同一デザインで実施した 52 週間投与の主要な検証試験（試験 1237.5 及び試験 1237.6）の併合データを対象に，以下の部分集団における解析を実施した。解析は各部分群集団にでの治療効果を推定し，その 95%信頼区間を算出した。

- 性別，年齢（65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満，75 歳以上 85 歳未満，85 歳以上），人種（白人，黒人，アジア人，アラスカ人／アメリカ先住民，ハワイ／太平洋諸島系），地域（東アジア，東欧，西欧，ラテンアメリカ，北アメリカ，インド，オーストラリア／ニュージー

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

ランド／南アフリカ），ベースラインの喫煙状況（現喫煙者，元喫煙者，非喫煙者），体格指数（BMI）（18.5 kg/m^2 未満，18.5～25 kg/m^2 未満，25～30 kg/m^2 未満，30 kg/m^2 以上），ベースラインの疾患の重症度（気管支拡張薬投与後の%FEV_1 での GOLD ステージ分類：30%未満，30～50%未満，50%以上），ベースラインの FEV_1（気管支拡張薬投与前の%FEV_1 での米国胸部学会（ATS） stage 分類：35%未満，35%～50%未満，50%以上），FEV_1 の可逆性（有，無），FEV_1 の可逆性（ベースライン値に対して 12%超増加），FEV_1 の可逆性（ベースライン値に対して 12%超増加かつ 0.200 L 超増加），ベースラインでのキサンチン使用，ベースラインでの吸入コルチコステロイド使用，ベースラインでの SAMA の使用，ベースラインの LAMA 使用，ベースラインでの LAMA 又は SAMA 使用，治験参加前 3 カ月以内の LABA 使用，ベースラインでの LABA／吸入コルチコステロイドの使用，ベースラインでの β 遮断薬の使用及び β_2 刺激薬受容体ハプロタイプ。

なお，上記の前治療薬の使用について，試験開始 3 カ月前（スクリーニング来院）から同意取得までに使用されていた薬剤と定義した。LABA，LAMA 及び SAMA の使用の場合，ランダム化前に使用が中止されたことから，試験登録前の使用状況による部分集団とした。

1.4.3.4 中間解析

これらの試験では，中間解析は実施しなかった。

1.4.4 欠測値の取扱い

概して，並行群間比較試験及びクロスオーバー試験のいずれでも，規定の来院時での欠測データは，当該患者の来院時に得られたデータを用いて補完した。例外は SGRQ 及び TDI であり，個々の質問への回答は，同一質問票のその他のデータでは補完しない。SGRQ の補完については，SGRQ マニュアルでの記載内容に従った。

疾患の悪化のため試験を中止した患者で欠落した来院日のデータは，中止時点までの投与前測定値を含めて当該患者の最も好ましくないデータ（クロスオーバー試験の場合，同じ投与期での最も好ましくないデータ）で補完した。

肺機能検査データの場合，完全に欠落した来院日のデータは，投与前測定値を含めて，中止時点までの個々の時点における最も好ましくないデータを用いて補完した。

SGRQ 並びに TDI データの場合，完全に欠落した来院日のデータは，中止時点までの個々の投与後の時点での最も好ましくないデータを用いて補完した。

その他の理由で欠測した来院日のデータについては，MMRM で処理した。

また，並行群間比較試験の感度解析は，固定効果の共分散行列に関するロバストなサンドウィッチ一致推定量を使用するとともに，さらに中止までの期間別のパターンを用いる pattern-mixture model を使用した。クロスオーバー試験の感度解析は，患者を変量効果ではなく固定効果とするモデルを使用した。

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

1.5 患者集団の特徴

本配合剤の第 III 相臨床試験計画での対象集団の組入れ基準については［CTD 2.7.3.A_1.2 項］を参照。

第 III 相試験実施時に使用を制限又は規定の範囲内でのみ許可された薬剤を表 1.5: 1 に示す。

表 1.5: 1 第 III 相試験で併用が制限又は規定の範囲内でのみ許可された肺疾患治療薬

Concomitant Medication	Use during trial
Inhaled corticosteroids	Permitted (stable for 6 weeks prior to Visit 1)
Oral corticosteroids	Permitted[a] (stable for 6 weeks prior to Visit 1)
Inhaled Short-acting β_2-adrenoceptor agonist (SABA)	Provided to all patients as rescue medication during trial (8-hour washout prior to PFTs)
Inhaled long-acting β_2-adrenoceptor agonist (LABA) b.i.d.	Not permitted (washout prior to Visit 1)
Inhaled long-actingβ_2-adrenoceptor agonist (LABA) q.d.	Not permitted except trial medication (washout prior to Visit 1)
Oral and patch beta-adrenergics	Not permitted (washout prior to Visit 1)
Beta-blockers	Permitted (if stabilized for at least 6 weeks prior to Visit 1)
Short-acting anti- muscarinic antagonist (SAMA)	Not permitted during treatment period (8-hour washout prior to first clinical visit of treatment period)
Long-acting anti- muscarinic antagonist (LAMA)	Not permitted except trial medication (washout prior to Visit 1)
Other investigational drugs	Not permitted except trial medication (washout prior to Visit 1)
Cromolyn sodium / nedocromil sodium	Permitted if prescribed for conditions other than asthma
Antihistamines, antileukotrienes	Permitted if prescribed for conditions other than asthma
Short-acting methylxanthines (theophylline)	Permitted (24-hour washout prior to PFTs) if prescribed for conditions other than asthma
Long-acting methylxanthines (theophylline)	Permitted (48-hour washout prior to PFTs) if prescribed for conditions other than asthma
Mucolytics	Permitted (stable for 6 weeks prior to visit 1)
PDE-4 inhibitors	Not permitted

PFT：肺機能検査

PDE：phosphodiesterase

a) ≤10 mg prednisone per day or ≤20 mg prednisone every other day (or equivalent)

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

2. 個々の試験結果の要約

2.1 有効性試験の結果の要約表

第 III 相試験の主たる有効性に関する結果を集計した一覧を表 2.1: 1～表 2.1: 8 に示す。

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

表 2.1: 1　主要評価項目及び重要な副次評価項目の調整平均値（試験 1237.5，試験 1237.6，FAS）

Trial	Adjusted Mean (SE)			
Dose	FEV_1 AUC_{0-3h} response (L) on Day 169	Trough FEV_1 response (L) on Day 170	SGRQ total score (units) on Day 169[a]	TDI focal score (units) on Day 169[a]
1237.5				
Olo 5	0.133 (0.008)	0.054 (0.009)	—	—
Tio 2.5	0.148 (0.008)	0.083 (0.008)	—	—
Tio 5	0.139 (0.008)	0.065 (0.008)	—	—
T+O 2.5/5	0.241 (0.008)	0.111 (0.008)	—	—
T+O 5/5	0.256 (0.008)	0.136 (0.008)	—	—
1237.6				
Olo 5	0.136 (0.009)	0.057 (0.009)	—	—
Tio 2.5	0.125 (0.009)	0.062 (0.009)	—	—
Tio 5	0.165 (0.009)	0.096 (0.009)	—	—
T+O 2.5/5	0.256 (0.009)	0.125 (0.009)	—	—
T+O 5/5	0.268 (0.009)	0.145 (0.009)	—	—
1237.5/6 combined dataset (1237.9991)				
Olo 5	—	—	38.366 (0.396)	1.564 (0.096)
Tio 2.5	—	—	37.792 (0.390)	1.690 (0.095)
Tio 5	—	—	37.907 (0.393)	1.627 (0.096)
T+O 2.5/5	—	—	37.335 (0.385)	1.980 (0.095)
T+O 5/5	—	—	36.674 (0.386)	1.983 (0.095)

a)　併合データセットに基づく，事前に規定した TDI 及び SGRO の解析

—：該当せず

引用元：［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table15.2.1.1: 1，15.2.1.2: 1］，［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.2.1.1: 1，15.2.1.2: 1］，［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.2: 1，15.2.3: 1］

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

表 2.1: 2 主要評価項目及び重要な副次評価項目の投与群間差（試験 1237.5，試験 1237.6，FAS）

	Adjusted Mean Treatment difference [95% CI]			
Trial Comparison	FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ response (L) on Day 169	Trough FEV_1 response (L) on Day 170	SGRQ total score (units)[a] on Day 169	TDI focal score (units)[a] on Day 169
1237.5				
T+O 5/5 – Olo 5	**0.123 [0.100, 0.146]**	**0.082 [0.059, 0.106]**	—	—
T+O 5/5 – Tio 5	**0.117 [0.094, 0.140]**	**0.071 [0.047, 0.094]**	—	—
T+O 2.5/5 – Olo 5	**0.109 [0.086, 0.132]**	**0.058 [0.034, 0.081]**	—	—
T+O 2.5/5 – Tio 2.5	**0.093 [0.070, 0.116]**	**0.029 [0.005, 0.052]**	—	—
T+O 2.5/5 – Tio 5	**0.102 [0.080, 0.125]**	**0.046 [0.023, 0.070]**	—	—
T+O 5/5 – T+O 2.5/5	**0.014 [-0.008, 0.037]**	**0.024 [0.001, 0.048]**	—	—
1237.6				
T+O 5/5 – Olo 5	**0.132 [0.108, 0.157]**	**0.088 [0.063, 0.113]**	—	—
T+O 5/5 – Tio 5	**0.103 [0.078, 0.127]**	**0.050 [0.024, 0.075]**	—	—
T+O 2.5/5 – Olo 5	**0.121 [0.096, 0.145]**	**0.067 [0.042, 0.092]**	—	—
T+O 2.5/5 – Tio 2.5	**0.131 [0.106, 0.155]**	**0.062 [0.037, 0.087]**	—	—
T+O 2.5/5 – Tio 5	**0.091 [0.066, 0.115]**	**0.029 [0.004, 0.054]**	—	—
T+O 5/5 – T+O 2.5/5	**0.012 [-0.013, 0.036]**	**0.021 [-0.004, 0.046]**	—	—
1237. 5/6 combined dataset (1237.9991)				
T+O 5/5 – Olo 5	—	—	**-1.693 [-2.778, -0.608]**	0.420 [0.155, 0.684]
T+O 5/5 – Tio 5	—	—	**-1.233 [-2.313, -0.153]**	0.356 [0.092, 0.619]
T+O 2.5/5 – Olo 5	—	—	**-1.031 [-2.113, 0.052]**	0.416 [0.152, 0.681]
T+O 2.5/5 – Tio 2.5	—	—	**-0.456 [-1.531, 0.618]**	0.290 [0.027, 0.554]
T+O 2.5/5 – Tio 5	—	—	**-0.571 [-1.649, 0.507]**	0.352 [0.089, 0.616]
T+O 5/5 – T+O 2.5/5	—	—	**-0.662 [-1.731, 0.407]**	0.003 [-0.259, 0.266]

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

主要評価項目に対する結果は太字で示した。

a) 併合データセットに基づく，事前に規定した TDI 及び SGRO の解析

引用元：［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.2.1.1: 2, 15.2.1.2: 2］，［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.2.1.1: 2, 15.2.1.2: 2］，［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.2: 2, 15.2.3: 2］

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

表 2.1: 3 主要評価項目及び重要な副次評価項目の調整平均値（試験 1237.20，FAS）

	Adjusted Mean (SE) on Day 43		
Dose	FEV_1 AUC_{0-24h} response (L)	FEV_1 AUC_{0-12h} response (L)	FEV_1 AUC_{12-24h} response (L)
Placebo	−0.037 (0.014)	−0.013 (0.015)	−0.060 (0.014)
Olo 5	0.129 (0.013)	0.179 (0.015)	0.079 (0.013)
Tio 2.5	0.117 (0.013)	0.171 (0.015)	0.062 (0.013)
Tio 5	0.133 (0.014)	0.186 (0.015)	0.081 (0.014)
T+O 2.5/5	0.241 (0.014)	0.310 (0.015)	0.172 (0.014)
T+O 5/5	0.244 (0.013)	0.305 (0.015)	0.182 (0.013)

AUC_{0-12h}：投与後 0 から 12 時間までの時間曲線下面積，AUC_{0-24h}：投与後 0 から 24 時間までの時間曲線下面積，
AUC_{12-24h}：投与後 12 から 24 時間までの時間曲線下面積，FEV_1：1 秒量，
引用元：［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20_Table 15.2.1.1: 1］

表 2.1: 4 主要評価項目及び重要な副次評価項目の投与群間差（試験 1237.20，FAS）

	Adjusted Mean Treatment Difference [95% CI] on Day 43		
Comparison	FEV_1 AUC_{0-24h} response (L)	FEV_1 AUC_{0-12h} response (L)	FEV_1 AUC_{12-24h} response (L)
T+O 5/5 - placebo	**0.280 [0.252, 0.309]**	0.319 [0.289, 0.349]	0.243 [0.212, 0.273]
T+O 5/5 – Olo 5	**0.115 [0.087, 0.143]**	0.126 [0.096, 0.156]	0.103 [0.074, 0.133]
T+O 5/5 – Tio 5	**0.110 [0.082, 0.139]**	0.119 [0.089, 0.149]	0.102 [0.072, 0.132]
T+O 2.5/5 - placebo	**0.277 [0.249, 0.306]**	0.323 [0.293, 0.354]	0.232 [0.201, 0.262]
T+O 2.5/5 – Olo 5	**0.111 [0.083, 0.140]**	0.131 [0.101, 0.161]	0.093 [0.063, 0.123]
T+O 2.5/5 – Tio 2.5	**0.124 [0.096, 0.152]**	0.139 [0.109, 0.169]	0.110 [0.080, 0.140]
T+O 2.5/5 – Tio 5	**0.107 [0.079, 0.136]**	0.124 [0.093, 0.154]	0.091 [0.061, 0.121]
T+O 5/5 – T+O 2.5/5	**0.003 [-0.025, 0.031]**	-0.005 [-0.035, 0.025]	0.011 [-0.019, 0.041]

主要評価項目に対する結果は太字で示した。
引用元：［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20_Table 15.2.1.1: 2］

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

表 2.1: 5 一定運動負荷自転車エルゴメーター試験前の最大吸気量（試験 1237.13，試験 1237.14，試験 1237.15，FAS）

Trial	IC pre-exercise (L)	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)
1237.13 (Week 6)		
Placebo	211	2.440 (0.027)
Olo 5	214	2.566 (0.027)
Tio 5	213	2.571 (0.027)
T+O 2.5/5	214	2.658 (0.027)
T+O 5/5	219	2.685 (0.027)
1237.14 (Week 6)		
Placebo	202	2.502 (0.026)
Olo 5	208	2.687 (0.025)
Tio 5	208	2.679 (0.025)
T+O 2.5/5	212	2.776 (0.025)
T+O 5/5	218	2.767 (0.025)
1237.15 (Week 12)[a]		
Placebo	119	2.390 (0.038)
T+O 2.5/5	128	2.597 (0.036)
T+O 5/5	133	2.624 (0.035)

IC：最大吸気量（IC）

a) 安静時 IC は試験 1237.15 で副次評価項目（階層的検定手順に含まれる）であった。

引用元：［CTD 5.3.5.4-11_試験 1237.13_Table 15.2.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14_Table 15.2.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.2.3: 1］

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

表 2.1: 6 一定運動負荷による自転車エルゴメーター試験前の最大吸気量の投与群間差
（試験 1237.13，試験 1237.14，試験 1237.15，FAS）

Trial Comparison	Adjusted Mean Treatment Difference (L) [95% CI]
1237.13 (Week 6)	
T+O 5/5 − placebo	**0.244 [0.191, 0.298]**
T+O 5/5 – Olo 5	**0.119 [0.065, 0.172]**
T+O 5/5 – Tio 5	**0.114 [0.061, 0.167]**
T+O 2.5/5 - placebo	**0.218 [0.164, 0.271]**
T+O 2.5/5 – Olo 5	**0.092 [0.038, 0.145]**
T+O 2.5/5 – Tio 5	**0.087 [0.034, 0.141]**
Olo 5 – placebo	**0.126 [0.072, 0.179]**
Tio 5 – placebo	**0.130 [0.077, 0.184]**
T+O 5/5 – T+O 2.5/5	**0.027[-0.026, 0.080]**
1237.14 (Week 6)	
T+O 5/5 - placebo	**0.265 [0.215, 0.315]**
T+O 5/5 – Olo 5	**0.080 [0.031, 0.129]**
T+O 5/5 – Tio 5	**0.088 [0.039, 0.137]**
T+O 2.5/5 - placebo	**0.274 [0.224, 0.324]**
T+O 2.5/5 – Olo 5	**0.089 [0.039, 0.138]**
T+O 2.5/5 – Tio 5	**0.097 [0.047, 0.147]**
Olo 5 – placebo	**0.185 [0.135, 0.235]**
Tio 5 – placebo	**0.177 [0.127, 0.228]**
T+O 5/5 – T+O 2.5/5	**-0.009 [-0.058, 0.040]**
1237.15 (Week 12)	
T+O 5/5 – placebo	0.234 [0.133, 0.336]
T+O 2.5/5 – placebo	0.207 [0.105, 0.309]
T+O 5/5 – T+O 2.5/5	0.027 [-0.072, 0.126]

IC：最大吸気量（IC）
主要評価項目に対する結果は太字で示した。
Common baseline mean (SE)：試験 1237.13 で 2.533（0.042），試験 1237.14 で 2.589（0.044），試験 1237.15 で 2.397（0.036）
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］，［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.2.3: 2］

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

表 2.1: 7 運動耐久時間及び呼吸困難感の調整平均値（試験 1237.13，試験 1237.14，試験 1237.15，FAS）

	Exercise endurance time from constant work rate cycle ergometry (sec) based on log_{10}-transformation		Breathing discomfort (slope)[a] based on Borg units/sec	
Trial Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
1237.13 (Week 6)				
Placebo	209	375.45 (12.037)	209	0.018 (0.001)
Olo 5	208	453.38 (14.552)	208	0.016 (0.001)
Tio 5	209	457.16 (14.652)	209	0.016 (0.001)
T+O 2.5/5	212	474.80 (15.145)	212	0.015 (0.001)
T+O 5/5	212	454.08 (14.474)	212	0.016 (0.001)
1237.14 (Week 6)				
Placebo	205	410.77 (12.009)	205	0.018 (0.001)
Olo 5	207	419.06 (12.207)	207	0.017 (0.001)
Tio 5	209	446.50 (12.958)	208	0.015 (0.001)
T+O 2.5/5	212	460.66 (13.310)	212	0.014 (0.001)
T+O 5/5	216	465.68 (13.359)	216	0.015 (0.001)
1237.15 (Week 12)				
Placebo	121	463.63 (18.813)	120	0.015 (0.001)
T+O 2.5/5	129	503.64 (19.642)	129	0.013 (0.001)
T+O 5/5	135	527.51 (20.154)	135	0.013 (0.001)

a) （運動終了時の呼吸困難感の強度 − 安静時の呼吸困難感の強度）/ 耐久時間［単位/秒］と定義した

引用元：［CTD 5.3.5.4-11_試験 1237.13_Table 15.2.2.1: 1, 15.2.3: 1］,［CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14_Table 15.2.2.1: 1, 15.2.3: 1］，［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.2.1: 1，15.2.4: 1］

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

表 2.1: 8 運動耐久時間及び呼吸困難感の投与群間差（試験 1237.13，試験 1237.14，試験 1237.15，FAS）

	Adjusted mean (SE) [95% CI]	
Trial Comparison	Exercise endurance time (Ratio)	Breathing discomfort (slope) (Difference) (Borg units/sec)
1237.13 (Week 6)		
T+O 5/5 – placebo	**1.209 [1.132, 1.292]**	-0.003 [-0.004, -0.001]
T+O 5/5 – Olo 5	**1.002 [0.937, 1.070]**	0.000 [-0.001, 0.002]
T+O 5/5 – Tio 5	**0.993 [0.930, 1.061]**	-0.000 [-0.002, 0.001]
T+O 2.5/5 – placebo	**1.265 [1.184, 1.351]**	-0.003 [-0.005, -0.002]
T+O 2.5/5 – Olo 5	**1.047 [0.980, 1.119]**	-0.000 [-0.002, 0.001]
T+O 2.5/5 – Tio 5	**1.039 [0.972, 1.110]**	-0.001 [-0.002, 0.001]
T+O 5/5 – T+O 2.5/5	**0.956 [0.896, 1.021]**	0.000 [-0.001, 0.002]
Olo 5 – placebo	**1.208 [1.130, 1.290]**	-0.003 [-0.004, -0.001]
Tio 5 – placebo	**1.218 [1.140, 1.301]**	-0.003 [-0.004, -0.001]
1237.14 (Week 6)		
T+O 5/5 - placebo	**1.134 [1.065, 1.206]**	-0.003 [-0.004, -0.002]
T+O 5/5 – Olo 5	**1.111 [1.045, 1.182]**	-0.002 [-0.003, -0.001]
T+O 5/5 – Tio 5	**1.043 [0.981, 1.109]**	-0.001 [-0.002, 0.001]
T+O 2.5/5 – placebo	**1.121 [1.054, 1.193]**	-0.003 [-0.005, -0.002]
T+O 2.5/5 – Olo 5	**1.099 [1.033, 1.170]**	-0.002 [-0.004, -0.001]
T+O 2.5/5 – Tio 5	**1.032 [0.970, 1.098]**	-0.001 [-0.002, 0.000]
T+O 5/5 – T+O 2.5/5	**1.011 [0.951, 1.075]**	0.000 [-0.001, 0.002]
Olo 5 – placebo	**1.020 [0.958, 1.086]**	-0.001 [-0.002, 0.000]
Tio 5 – placebo	**1.087 [1.021, 1.157]**	-0.002 [-0.003, -0.001]
1237.15 (Week 12)		
T+O 5/5 – placebo	**1.138 [1.020, 1.269]**	-0.002 [-0.004, 0.000]
T+O 2.5/5 – placebo	**1.086 [0.973, 1.213]**	-0.003 [-0.005, -0.000]
T+O 5/5 – T+O 2.5/5	**1.047 [0.941, 1.166]**	0.000 [-0.002, 0.003]

IC：最大吸気量（IC）
主要評価項目に対する結果は太字で示した。
引用元：［CTD 5.3.5.4-11_試験 1237.13_Table 15.2.2.1: 2, 15.2.3: 2］,［CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14_Table 15.2.2.1: 2, 15.2.3: 2］，［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.2.1: 2，15.2.4: 2］

2.2 個々の試験の有効性結果についての要約

2.2.1 第 III 相試験

2.2.1.1 52 週間投与，実薬対照，並行群間比較試験

2.2.1.1.1 試験 1237.5

参照資料：［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5］

目的：COPD 患者を対象として，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 及び 2.5 µg/ 5 µg（レスピマット吸入器による投与）を 1 日 1 回，52 週間経口吸入投与したときの有効

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

性及び安全性を，それぞれ単剤（チオトロピウム 2.5 µg 又は 5 µg，及びオロダテロール 5 µg）（レスピマット吸入器を用いて投与）と比較評価する。

方法：ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較試験。

なお，本試験は，同一のデザインの治験実施計画書により実施した 2 試験（試験 1237.5 及び試験 1237.6）の 1 つである。

有効性の結果：

投与 24 週での FEV_1 AUC_{0-3h} の変化量及びトラフ FEV_1 の変化量（主要評価項目）

各主要評価項目について，両チオトロピウム+オロダテロール配合剤群は各単剤投与群と比べて統計学的に有意に優れた。

- 投与 24 週での FEV_1 AUC_{0-3h} 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 群ではオロダテロール 5 µg 群と比べて 0.123 L，チオトロピウム 5 µg 群と比べて 0.117 L 増加し，投与 24 週でのトラフ FEV_1 の変化量は，オロダテロール 5 µg 群と比べて 0.082 L，チオトロピウム 5 µg 群と比べて 0.071 L それぞれ増加した（それぞれ，$p<0.0001$）。
- 投与 24 週での FEV_1 AUC_{0-3h} の変化量は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群ではオロダテロール 5 µg 群と比べて 0.109 L，チオトロピウム 2.5 µg 群と比べて 0.093 L 増加し（それぞれ，$p<0.0001$），トラフ FEV_1 の変化量は，オロダテロール 5 µg 群と比べて 0.058 L，チオトロピウム 2.5 µg 群と比べて 0.029 L 増加した（それぞれ，$p<0.0001$ 及び $p=0.0174$）。また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群ではチオトロピウム 5 µg 群と比べて，FEV_1 AUC_{0-3h} の変化量及びトラフ FEV_1 の変化量（それぞれ 0.102 L 及び 0.046 L）ともに統計学的に有意な増加が認められた（それぞれ，$p<0.0001$ 及び $p=0.0001$）。
- チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群と比べて，投与 24 週での FEV_1 AUC_{0-3h} 変化量については 0.014 L（名目 $p=0.2169$），トラフ FEV_1 の変化量については 0.024 L（名目 $p=0.0407$）の改善が示唆された。

以下の副次評価項目の解析は記述的なものであり，群間比較の p 値は名目上のものである。

投与 1 日，投与 12 週，投与 52 週での FEV_1 AUC_{0-3h} の変化量

- チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群ではオロダテロール 5 µg 群と比べて，投与 1 日で 0.033 L（$p=0.0067$），投与 12 週で 0.128 L（$p<0.0001$），投与 52 週で 0.141 L（$p<0.0001$）増加した。また，チオトロピウム 5 µg 群と比べて 0.081～0.126 L の範囲で増加した（すべて $p<0.0001$）。
- チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群では，オロダテロール 5 µg 群と比べて，投与 1 日で 0.022 L（$p=0.0746$），投与 12 週で 0.111 L（$p<0.0001$），投与 52 週で 0.119 L（$p<0.0001$）増加した。また，チオトロピウム 2.5 µg 群と比べて 0.078～0.099 L（すべて $p<0.0001$），チオトロピウム 5 µg 群と比べて 0.070～0.109 L（すべて $p<0.0001$）の範囲でそれぞれ増加した。

Proprietary confidential information © 2014 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5 μg/ 5 μg群はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群と比べて, 52 週間にわたり一貫した改善が示唆された（範囲 0.011～0.023 L, p=0.0717～p=0.3549）。

投与 2 週，投与 6 週，投与 12 週，投与 24 週，投与 52 週でのトラフ FEV_1 の変化量

- チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/5 μg 群では，オロダテロール 5 μg 群と比べて 0.072～0.100 L，またチオトロピウム 5 μg 群と比べて，0.062～0.076 L の範囲でそれぞれ増加した（すべて p<0.0001）。
- チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群では，オロダテロール 5 μg 群と比べて 0.038～0.076 L（p<0.0001～p=0.0018），チオトロピウム 2.5 μg 群と比べて 0.024～0.051 L（p<0.0001～p=0.0517）, チオトロピウム 5 μg 群と比べて 0.033～0.058 L（p<0.0001～p=0.0072）の範囲でそれぞれ増加した。
- チオトロピウム+オロダテロール配合剤5 μg/ 5 μg群はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群のと比べて, 52 週間にわたり一貫した差が示唆された（範囲 0.018～0.042 L, p=0.0005～p=0.1405）。

有効性の結論：

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg では, 成分となる各単剤（オロダテロール 5 μg, チオトロピウム 5 μg）との比較で，主要評価項目について統計学的に有意な改善が認められた。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg でも同様に各単剤（オロダテロール 5 μg，チオトロピウム 2.5 μg）との比較で，有意な改善が認められた。さらにチオトロピウム配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群では，チオトロピウム 5 μg 単剤投与との比較でも，有意な改善が認められた。また，チオトロピウム配合剤 5 μg/ 5 μg 群は，チオトロピウム配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群と比較して 52 週間にわたり，一貫した気管支拡張効果の改善が示唆された。

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

2.2.1.1.2 試験 1237.6

参照資料：［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6］

*目的：*試験 1237.5 と同じ

*方法：*試験 1237.5 と同じ

投与 24 週での FEV_1 AUC_{0-3h} の変化量及びトラフ FEV_1 の変化量（主要評価項目）

各主要評価項目について，両チオトロピウム+オロダテロール配合剤群は各単剤投与群と比べて統計学的に有意に優れた。

- 投与 24 週での FEV_1 AUC_{0-3h} 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 群ではオロダテロール 5 μg 群と比べて 0.132 L，チオトロピウム 5 μg 群と比べて 0.103 L それぞれ増加し，投与 24 週でのトラフ FEV_1 の変化量は，オロダテロール 5 μg 群と比べて 0.088 L（p<0.0001），チオトロピウム 5 μg 群と比べて 0.050 L 増加した（p=0.0001）。
- 投与 24 週での FEV_1 AUC_{0-3h} の変化量は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群ではオロダテロール 5 μg 群と比べて 0.121 L，チオトロピウム 2.5 μg 群と比べて 0.131 L 増加し（両比較で p<0.0001），トラフ FEV_1 の変化量は，オロダテロール 5 μg 群と比べて 0.067 L，チオトロピウム 2.5 μg 群と比べて 0.062 L 増加した（すべて p<0.0001）。また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群ではチオトロピウム 5 μg 群と比べて，FEV_1 AUC_{0-3h} の変化量及びトラフ FEV_1 の変化量（それぞれ 0.091 L 及び 0.029 L）ともに統計学的に有意な増加が認められた（それぞれ，p<0.0001 及び p=0.0231）。
- チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群と比べて，投与 24 週での FEV_1 AUC_{0-3h} 変化量については 0.012 L（名目 p=0.3394），トラフ FEV_1 の変化量については 0.021 L（名目 p=0.1073）の改善が示唆された。

以下の副次評価項目の解析は記述的なものであり，群間比較の p 値は名目上のものである。

投与 1 日，投与 12 週，投与 52 週での FEV_1 AUC_{0-3h} の変化量

- チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群ではオロダテロール 5 μg 群と比べて，投与 1 日で 0.033 L（p=0.0095），投与 12 週で 0.145 L（p<0.0001），投与 52 週で 0.132 L（p<0.0001）増加した。また，チオトロピウム 5 μg 群と比べて 0.065～0.112 L の範囲で増加した（すべて p<0.0001）。
- チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群では，オロダテロール 5 μg 群と比べて，投与 1 日で 0.033 L（p=0.0112），投与 12 週で 0.119 L（p<0.0001），投与 52 週で 0.118 L（p<0.0001）増加した。また，チオトロピウム 2.5 μg 群と比べて 0.093～0.118 L（すべて p<0.0001）の範囲で増加し，チオトロピウム 5 μg 群と比べて 0.064～0.098 L（すべて p<0.0001）の範囲でそれぞれ増加した。
- チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群と比べて，52 週間にわたり一貫した差が示唆された（範囲 0.001～0.026 L，p=0.0470～p=0.9514）。

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

投与 2 週，投与 6 週，投与 12 週，投与 24 週，投与 52 週でのトラフ FEV_1 の変化量

- チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群では，オロダテロール 5 µg 群と比べて 0.065～0.100 L（すべて p<0.0001），チオトロピウム 5 µg 群と比べて 0.036～0.059 L（p<0.0001～p=0.0050）の範囲でそれぞれ増加した。
- チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群では，オロダテロール 5 µg 群と比べて 0.064～0.082 L（すべて p<0.0001），チオトロピウム 2.5 µg 群と比べて，0.048～0.069 L（p<0.0001～p=0.0002），チオトロピウム 5 µg 群と比べて，0.036～0.044 L（p=0.0007～p=0.0057）の範囲でそれぞれ増加した。
- チオトロピウム+オロダテロール配合剤5 µg/ 5 µg群はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群と比べて, 52 週間にわたり一貫した改善が示唆された（範囲 0.001～0.018 L, p=0.1747～p=0.9633）。

有効性の結論：

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg は, 成分となる各単剤（オロダテロール 5 µg, チオトロピウム 5 µg）との比較で，主要評価項目について統計学的に有意な改善が認められた。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg でも同様に各単剤（オロダテロール 5 µg，チオトロピウム 2.5 µg）との比較で，有意な改善が認められた。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 群では，チオトロピウム 5 µg 単剤投与との比較でも，有意な改善が認められた。また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群と比較して 52 週間にわたり，一貫して気管支拡張効果の改善が示唆された。

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

2.2.1.1.3 試験 1237.9991（試験 1237.5 及び試験 1237.6 の併合解析）

参照資料：［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991］

*目的：*COPD 患者を対象として，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg，5 µg/ 5 µg（レスピマット吸入器を用いて投与）を 1 日 1 回，52 週間経口吸入投与したときの有効性を，各単剤（チオトロピウム 2.5 µg 又は 5 µg，及びオロダテロール 5 µg）と比較する。

*方法：*試験 1237.5 と同じ

有効性の結果：

投与 24 週での SGRQ 総スコア（主要評価項目）

個々の試験（試験 1237.5 及び試験 1237.6）での主要評価項目である投与 24 週での FEV_1 AUC_{0-3h} の変化量及びトラフ FEV_1 の変化量のいずれについても，2 試験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 群は各単剤投与群と比べて統計学的に有意に優れていた。そこで，欧州申請のための仮説検定戦略に従い，併合データで SGRQ 総スコアについて，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg の各単剤投与群との比較検証を実施した。

- その結果，投与 24 週での SGRQ 総スコアについて，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群はオロダテロール 5 µg 群と比べて-1.693（p=0.0022），チオトロピウム 5 µg 群と比べて-1.233（p=0.0252）減少（改善）し，各単剤投与群と比べて統計学的に有意に優れていた。

上述のとおり併合データで FEV_1 AUC_{0-3h} の変化量及びトラフ FEV_1 の変化量（個々の試験での主要評価項目）並びに SGRQ 総スコア（併合データでの主要評価項目）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 群で，各単剤投与群と比べて統計学的に有意な改善が認められた。また，個々の試験で肺機能に関する 2 つの主要評価項目について，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群は各単剤投与群（オロダテロール 5 µg，チオトロピウム 2.5 µg）と比べて統計学的に有意な改善が認められた。そこで，欧州の仮説検定戦略に従い，併合データで SGRQ 総スコアについて，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群の各単剤投与群との比較検証を実施した。

- その結果，投与 24 週での SGRQ 総スコアについて，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群は，オロダテロール 5 µg 群と比べて-1.031（p=0.0620），チオトロピウム 2.5 µg 群と比べて-0.456（p=0.4051）となり，各単剤投与群と比べて優れているという結果は得られなかった。

したがって，欧州の仮説検定戦略下での以降の仮説検定はすべて，記述的なものであるとみなした（名目 p 値）。また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群と比べて-0.571 の差となり，改善が示唆された（名目 p=0.2988）。

投与 24 週での TDI 総スコア（重要な副次評価項目）

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

主要評価項目である SGRQ 総スコアについて，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群はオロダテロール 5 μg 群と比べて統計学的な有意差が認められなかったことから，以下に記載した TDI 総スコアについての比較検証はすべて，記述的な扱いとした（名目 p 値）。

- TDI 総スコアについては，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群はオロダテロール 5 μg 群と比べて 0.420（p=0.0019），チオトロピウム 5 μg 群と比べて 0.356（p=0.0082）改善を示した。
- チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群ではオロダテロール 5 μg 群と比べて 0.416（p=0.0020），チオトロピウム 2.5 μg 群と比べて 0.290（p=0.0307），チオトロピウム 5 μg 群と比べて 0.352（p=0.0088）改善を示した。

以下のその他の副次評価項目の解析は，すべて記述的な扱いとした（名目 p 値）。

投与 12 週，投与 52 週での SGRQ 総スコア

- 投与 12 週で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群はオロダテロール 5 μg 群と比べて-2.141（p=0.0001），チオトロピウム 5 μg 群と比べて-1.131（p=0.0435）の差となり，顕著な改善が示唆された。また，投与 52 週では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群はオロダテロール 5 μg 群と比べて-1.852（p=0.0014），チオトロピウム 5 μg 群と比べて較で-0.444（p=0.4413）の差であり，一貫した改善が示唆された。
- 一方，投与 12 週でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群は，オロダテロール 5 μg 群と比べて-1.528（p=0.0063），投与 52 週では-1.437（p=0.0129）の差となり，顕著な改善が示唆された。また，投与 12 週でチオトロピウム 2.5 μg 群と比べて-0.517（p=0.3545），チオトロピウム 5 μg 群と比べて-0.518（p=0.3542）の差であった。投与 52 週でのチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群は，チオトロピウム 2.5 μg 群と比べて-0.056（p=0.9222），チオトロピウム 5 μg 群と比べて-0.029（p=0.9602）の差であり SGRQ 総スコアでの改善は同程度であった。

投与 6 週，投与 12 週，投与 52 週での TDI 総スコア

- 投与 6 週，投与 12 週，投与 52 週でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群はオロダテロール 5 μg 群と比べて 0.595～0.647（すべて p<0.0001），チオトロピウム 5 μg と比べて 0.322～0.640（p<0.0001～p<0.0226）の差があり，顕著な改善が示唆された。
- 投与 6 週, 投与 12 週, 投与 52 週でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群は，オロダテロール 5 μg 群と比べて 0.371～0.423（p=0.0019～p=0.0089），チオトロピウム 2.5 μg と比べて 0.227～0.446（p=0.0011～p=0.0966）の差があり，改善が示唆された。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 群は，チオトロピウム 5 μg 群と比べて，投与 6 週で 0.468（p=0.0006），投与 12 週で 0.223（p=0.1029）の差となり改善が示唆されたが，投与 52 週では 0.046（p=0.7441）の差となり TDI 総スコアは同程度であった。

Proprietary confidential information © 2014 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5 μg/ 5 μg群はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg と比べて，投与 6 週で 0.172（p=0.2045），投与 12 週で 0.211（p=0.1220），投与 52 週で 0.276（p=0.0492）の改善が示唆された。

有効性の結論：

試験 1237.5 及び試験 1237.6 の併合データで主要評価項目である投与 24 週での SGRQ 総スコアについて，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 配合剤は各単剤成分（オロダテロール 5 μg，チオトロピウム 5 μg）と比べて統計学的に有意な改善が認められたが，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 配合剤ではの各単剤成分（オロダテロール 5 μg，チオトロピウム 2.5 μg）と比べて有意な改善は認められなかった。また，重要な副次評価項目である TDI 総スコアについては，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群は各単剤群（オロダテロール 5 μg，チオトロピウム 5 μg）と比べて改善が示唆され，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群についても同様に，各単剤群（オロダテロール 5 μg，チオトロピウム 2.5 μg）と比べて改善が示唆された。

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

2.2.1.1.4 試験 1237.22（日本人の長期安全性評価のための国内追加試験）

参照資料：［CTD 5.3.5.1-14_試験 1237.22］

*目的：*日本人 COPD 患者を対象として，レスピマットを用いてチオトロピウム+オロダテロール配合剤（5 µg/ 5 µg 群，2.5 µg/ 5 µg 群）及びオロダテロール 5 µg を 1 日 1 回 52 週間吸入投与した際の長期安全性を検討する。

*方法：*ランダム化，二重盲検，並行群間試験

有効性の結果：

FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ の変化量

- FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ の変化量については，52 週間にわたり 2 つのチオトロピウム+オロダテロール配合剤群は，オロダテロール 5 µg 群と比べて数値的に高かった。
- 投与 52 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ の変化量は，オロダテロール 5 µg 群の 0.132 L に対して，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群及び 5 µg/ 5 µg 群では，それぞれ 0.260 L 及び 0.237 L であった。

トラフ FEV_1 の変化量

- トラフ FEV_1 も FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ と同様に，52 週間にわたり 2 つのチオトロピウム+オロダテロール配合剤群は，オロダテロール 5 µg 群と比べて数値的に高かった。
- 投与 52 週でのトラフ FEV_1 の変化量の平均値（未調整）は，オロダテロール 5 µg 群の 0.075 L に対して，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群及び 5 µg/ 5 µg 群では，それぞれ 0.168 L 及び 0.143 L であった。

有効性の結論：

本試験は 1 群 40 例程度の安全性評価のための追加試験であることから，本試験成績のみからの有効性に関する結論はない。日本人 COPD 患者の長期にわたる有効性は，試験 1237.5 及び試験 1237.6 の併合データの日本人部分集団での結果（［3.4.3 項］）を参照。

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

2.2.1.2 6 週間投与 24 時間 PFT 試験

2.2.1.2.1 試験 1237.20

参照資料：［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20］

*目的：*主たる目的は，COPD 患者を対象として，吸入用器具レスピマットによる 1 日 1 回 6 週間投与した場合の，チオトロピウム+オロダテロール配合剤（2.5 µg/ 5 µg，5 µg/ 5 µg）の 24 時間 FEV_1-時間推移を検討することである。

*方法：*ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，6 投与群，4 期，不完備型クロスオーバー試験。

有効性の結果：

投与 6 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$（主要評価項目）

- チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群は，プラセボ群と比べて 0.280 L，オロダテロール 5 µg 群と比べて 0.115 L，チオトロピウム 5 µg 群と比べて 0.110 L のそれぞれ統計学的に有意な改善が認められた（それぞれ，p<0.0001）。
- チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群は，プラセボ群と比べて 0.277 L，オロダテロール 5 µg 群と比べて 0.111 L，チオトロピウム 2.5 µg 群と比べて 0.124 L のそれぞれ統計学的に有意な改善が認められた（それぞれ，p<0.0001）。

FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$の変化量（重要な副次評価項目）

- チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群では，プラセボ群と比べて 0.319 L，オロダテロール 5 µg 群と 0.126 L，チオトロピウム 5 µg 群と比べて 0.119 L のそれぞれ統計学的に有意な改善が認められた（それぞれ，p<0.0001）。
- チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群では，プラセボ群と比べて 0.323 L，オロダテロール 5 µg 群と比べて 0.131 L，チオトロピウム 2.5 µg 群と比べて 0.139 L のそれぞれ統計学的に有意な改善が認められた（それぞれ，p<0.0001）。

FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$の変化量（重要な副次評価項目）

- チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群では，プラセボ群と比べて 0.243 L，オロダテロール 5 µg 群と比べて 0.103 L，チオトロピウム 5 µg 群と比べて 0.102 L の統計学的に有意な改善が認められた（それぞれ，p<0.0001）。
- チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群では，プラセボ群と比べて 0.232 L，オロダテロール 5 µg 群と比べて 0.093 L，チオトロピウム 2.5 µg 群と比べて 0.110 L のそれぞれ統計学的に有意な改善が認められた（それぞれ，p<0.0001）。

投与 6 週での機能的残気量（FRC）の変化量

- 投与 6 週での投与後 2.5 時間の FRC の変化量について，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群は，プラセボ群，オロダテロール 5 µg 群及びチオトロピウム 5 µg 群と比べて，それぞれ，-0.495 L（95%信頼区間：-0.606～-0.384），-0.112 L（-0.221～-0.003）及び -0.116 L（-0.224～-0.009）変化（改善）した。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/

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

5 μg 群では，プラセボ，オロダテロール 5 μg 群及びチオトロピウム 2.5 μg 群と比べて，それぞれ，-0.535 L（-0.647～-0.424），-0.152 L（-0.262～-0.042）及び-0.309 L（-0.418～-0.200）変化（改善）した。

・ 投与 6 週後での投与後 22.5 時間の FRC の変化量について，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群は，プラセボ群，オロダテロール 5 μg 群及びチオトロピウム 5 μg 群と比べて，それぞれ，-0.300 L（-0.433～-0.167），-0.145 L（-0.276～-0.014）及び-0.197 L（-0.328～-0.066）変化（改善）した。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群では，プラセボ群，オロダテロール 5 μg 群及びチオトロピウム 2.5 μg 群と比べて，それぞれ，-0.241 L（-0.375～-0.108），-0.086 L（-0.218～0.045）及び-0.102 L（-0.233～0.030）変化（改善）した。

有効性の結論：

主要評価項目（FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$）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 群はプラセボ群，チオトロピウム 5 μg 群及びオロダテロール 5 μg 群と比べて，統計学的に有意な改善を示した。また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群もまた，プラセボ群，チオトロピウム 2.5 μg 群及びオロダテロール 5 μg 群と比べて統計学的に有意な改善を示した。重要な副次評価項目（FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ の変化量及び FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ の変化量）の結果もまた，主要評価項目の結果を裏付けた。

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

2.2.1.3 第 III 相運動耐容能試験

2.2.1.3.1 試験 1237.13

参照資料：［CTD 5.3.5.4-11_試験 1237.13］

*目的：*COPD 患者を対象として，レスピマット吸入器を用いて，チオトロピウム+オロダテロール配合剤（2.5 µg/ 5 µg，5 µg/ 5 µg）を 6 週間吸入投与したときの一定運動負荷下自転車エルゴメーター試験（CWRCE）前及び試験中の最大吸気量（IC）測定による過膨張に対する効果について，各配合剤をチオトロピウム（5 µg），オロダテロール（5 µg）及びプラセボと比較する。さらに，投与 6 週での CWRCE による運動耐容能に対する効果について，チオトロピウム+オロダテロール配合剤（2.5 µg/ 5 µg，5 µg/ 5 µg）をチオトロピウム（5 µg），オロダテロール（5 µg）及びプラセボと比較評価する。運動耐容能は CWRCE 中の症候限界に至るまでの運動耐久時間により評価した。また，この試験は，同一の治験実施計画書で実施された 2 試験（試験 1237.13 及び試験 1237.14）の 1 つである。

*方法：*二重盲検，プラセボ対照，5 投与群，4 期，不完備型クロスオーバー試験

有効性の結果：

投与 6 週の安静時 IC（第 1 の主要評価項目）

- チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群は，プラセボ群，オロダテロール 5 µg 群及びチオトロピウム 5 µg 群と比べてそれぞれ，0.244 L，0.119 L 及び 0.114 L の増加であり，統計学的に有意な改善を示した（それぞれ，p<0.0001）。
- 一方，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群では，プラセボ群，オロダテロール 5 µg 群及びチオトロピウム 5 µg 群と比べて，それぞれ，0.218 L（名目 p<0.0001），0.092 L（名目 p=0.0008）及び 0.087 L（名目 p=0.0015）の増加であった。

投与 6 週の CWRCE の運動耐久時間（第 2 の主要評価項目）

- CWRCE 中の運動耐久時間（幾何平均に基づく）は，ベースライン値の 459.95 秒に対して，投与 6 週で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群では 454.08 秒，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群で 474.80 秒，オロダテロール 5 µg 群で 453.38 秒，チオトロピウム 5 µg 群で 457.16 秒，プラセボ群で 375.45 秒であった。
- チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群は，プラセボ群と比べて運動耐久時間が 20.9%（p<0.0001）延長し，統計学的な有意差が認められた。一方チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群は各単剤投与群と比べて，運動耐久時間に差は認められなかった（投与群間比：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 で 1.002，p=0.9633；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 5 µg で 0.993，p=0.8415）。
- また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群では，プラセボ群と比べて耐久時間が 26.5%（名目 p<0.0001）延長した。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群と各単剤投与群の比較では，運動耐久時間に差は認められなかった（投与群間比：チオ

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

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 で 1.047，p=0.1717；チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 対チオトロピウム 5 µg で 1.039，p=0.2610）。

以下の副次評価項目の解析結果は記述的なものであり，投与群間比較の p 値は名目上のものである。

投与 6 週での CWRCE 中の呼吸困難感の強度の傾き

- チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群ともに，プラセボ群と比べて呼吸困難感の強度の傾きは，減少（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 群で-0.003 単位/秒の差，p=0.0004；チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群で-0.003 単位/秒の差，p<0.0001）。
- チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群は，オロダテロール 5 µg 群（0.000 単位/秒の差，p=0.8291）及びチオトロピウム 5 µg（-0.000 単位/秒の差，p=0.8570）と比べて呼吸困難感の強度の傾きは同程度であった。
- チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群についてもオロダテロール 5 µg 群と比べて-0.000 単位/秒（p=0.7294），チオトロピウム 5 µg と比べて-0.001 単位/秒（p=0.4567）と同程度であった。

また，投与 6 週での投与後 1 時間の FEV_1 値は，両チオトロピウム+オロダテロール配合剤投与群でプラセボ群及び各単剤投与群と比べて大きな改善を示した（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群とプラセボ群，オロダテロール 5 µg 群，チオトロピウム 5 µg 群との比較でそれぞれ 0.323 L，0.130 L，0.114 L；チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群とプラセボ群，オロダテロール 5 µg 群，チオトロピウム 5 µg 群との比較で 0.286 L，0.093 L，0.077 L；それぞれ，p<0.0001）。

有効性の結論：

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群は，投与 6 週での安静時 IC（第 1 の主要評価項目）について，プラセボ群，チオトロピウム 5 µg 群及びオロダテロール 5 µg 群と比べて統計学的に有意な増加が認められた。投与 6 週での症候限界に至る CWRCE 中の運動耐久時間（第 2 の主要評価項目）については，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群はプラセボ群と比べて，統計学的に有意な改善が認められたが，チオトロピウム 5 µg 群及びオロダテロール 5 µg 群と比べて，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 2.5 µg/ 5 µg 群では，安静時 IC について，プラセボ群，チオトロピウム 5 µg 群及びオロダテロール 5 µg 群と比べて増加が認められた。運動耐久時間については，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群は，プラセボ群と比べて改善したものの，チオトロピウム 2.5 µg 群及びオロダテロール 5 µg 群と比べて，統計学的に有意な改善は認められなかった。

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

2.2.1.3.2 試験 1237.14

参照資料：［CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14］

目的：試験 1237.13 と同じ

方法：試験 1237.13 と同じ

有効性の結果：

投与 6 週での安静時の最大吸気量（IC）（第 1 の主要評価項目）

- チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群は，プラセボ群，オロダテロール 5 µg 群及びチオトロピウム 5 µg 群と比べてそれぞれ 0.265 L（p<0.0001），0.080 L（p=0.0015）及び 0.088 L（p=0.005）の増加であり，統計学的に有意な改善が認められた。
- また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群は，プラセボ群，オロダテロール 5 µg 群及びチオトロピウム 5 µg 群と比べてそれぞれ 0.274 L（名目 p<0.0001），0.089 L（名目 p=0.0004）及び 0.097 L（名目 p=0.0001）の増加であった。

投与 6 週での CWRCE 中の運動耐久時間（第 2 の主要評価項目）

- CWRCE 中の運動耐久時間（幾何平均に基づく）は，ベースライン値の 434.31 秒に対して，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群で 465.68 秒，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群で 460.66 秒，オロダテロール 5 µg 群で 419.06 秒，チオトロピウム 5 µg 群で 446.50 秒，プラセボ群で 410.77 秒であった。
- チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群は，プラセボ群と比べて運動耐久時間が 13.4%（p<0.0001），オロダテロール 5 µg 群と比べて 11.1%（p=0.0009）延長し，いずれも統計学的に有意であったが，チオトロピウム 5 µg 群と比べて統計学的に有意な延長は認められなかった（4.3%の延長，p=0.1807）。
- また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群では，プラセボ群，オロダテロール 5 µg 群，チオトロピウム 5 µg 群と比べて運動耐久時間がそれぞれ 12.1%（名目 p=0.0003），9.9%（名目 p=0.0029），3.2%（名目 p=0.3240）の延長が示唆された。

以下の副次評価項目の解析結果は記述的なものであり，投与群間比較の p 値は名目上のものである。

<u>投与 6 週での CWRCE 中の呼吸困難感の強度の傾き</u>

- チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群ともに，プラセボ群と比べて呼吸困難感の強度の傾きは減少（改善）した（両群ともにプラセボ群と-0.003 単位/秒の差，p<0.0001）。
- チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群は，オロダテロール 5 µg 群及びチオトロピウム 5 µg 群と比べて，呼吸困難感の強度の傾きはそれぞれ，-0.002 単位/秒（p=0.0033）及び-0.001 単位/秒（p=0.2306）の差であった。
- チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群は，オロダテロール 5 µg 群及びチオトロピウム 5 µg と比べてそれぞれ，-0.002 単位/秒（p=0.0010）及び-0.001 単位/秒（p=0.1206）の差であった。

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

また，投与 6 週での投与後 1 時間の FEV_1 値は，両チオトロピウム+オロダテロール配合剤投与群でプラセボ群及び各単剤投与群と比べて大きな改善を示した（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群とプラセボ群, オロダテロール 5 µg, チオトロピウム 5 µg 群との比較で 0.329 L, 0.134 L，0.135 L の差 ; チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群とプラセボ群，オロダテロール 5 µg 群，チオトロピウム 5 µg 群との比較でそれぞれ 0.305 L，0.110 L，0.111 L の差 ; それぞれ，名目 $p<0.0001$）。

有効性の結論：

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群は投与 6 週での安静時 IC（第 1 の主要評価項目）について，プラセボ群，チオトロピウム 5 µg 群及びオロダテロール 5 µg 群と比べて統計学的に有意な増加が認められた。症候限界に至る CWRCE 中の運動耐久時間（第 2 の主要評価項目）については，プラセボ群及びオロダテロール 5 µg 群と比べて，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群で統計学的に有意な改善が認められたものの，チオトロピウム 5 µg 群と比べて，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 2.5 µg/ 5 µg 群では，投与 6 週の安静時 IC についてプラセボ群，チオトロピウム 5 µg 群及びオロダテロール 5 µg 群と比べて改善が認められた。運動耐久時間はプラセボ群及びオロダテロール 5 µg 群と比べて改善したが, チオトロピウム 5 µg 群と比べて，統計学的に有意な改善は認められなかった。

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

2.2.1.3.3 試験 1237.15

COPD 患者を対象として,

参照資料：［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15］

目的 : COPD 患者を対象として，吸入用器具レスピマットにより 1 日 1 回 12 週間経口吸入投与した際の運動耐容能について，チオトロピウム+オロダテロール配合剤（2.5 µg/ 5 µg，5 µg/ 5 µg）とプラセボとを比較評価する。

方法 : ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験。

有効性の結果 :

投与 12 週での CWRCE 中の運動耐久時間（主要評価項目）

- CWRCE 中の運動耐久時間（幾何平均に基づく）は，ベースライン値の 443.0 秒に対して，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群で 527.51 秒, チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群で 503.64 秒，プラセボ群で 463.63 秒であった。
- チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群は，プラセボ群と比べて運動耐久時間が 13.8%（p=0.0209）延長し，統計学的に有意であったが，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群は，プラセボ群と比べて 8.6%（p=0.1419）に留まり，統計学的に有意な延長は認められなかった。

投与 12 週での ESWT 中の運動耐久時間（重要な副次評価項目）

- ESWT 中の運動耐久時間（幾何平均に基づく）は，ベースライン値の 311.2 秒に対して，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群で 376.39 秒, チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群で 377.20 秒，プラセボ群で 311.41 秒であった。
- 運動耐久時間について，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群は，プラセボ群と比べて 20.9%（名目 p=0.0552），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群は，プラセボ群と比べて 21.1%（名目 p=0.0562）それぞれ延長した。

以下の副次評価項目にについての解析結果は，すべて記述的なものである（名目 p 値）。

投与 6 週での CWRCE 中の運動耐久時間

- CWRCE 中の運動耐久時間（幾何平均に基づく）については，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群で 525.62 秒, チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群で 522.26 秒，プラセボ群で 427.74 秒であった。
- チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群は，プラセボ群と比べて運動耐久時間が 22.9%（名目 p=0.0002），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群ではプラセボ群に比べて 22.1%（名目 p=0.0004）延長した。

投与 6 週及び投与 12 週での CWRCE 前の IC

- 投与 6 週での CWRCE 前の IC について，両チオトロピウム+オロダテロール配合剤投与群は，プラセボ群と比べて増加し（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群でプ

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

ラセボ群と 0.225 L の差，p<0.0001；チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群でプラセボ群と 0.187 L の差，p=0.0003），投与 12 週でも同様に増加した（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群でプラセボ群と 0.234 L の差，p<0.0001；チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群でプラセボ群と 0.207 L の差，p<0.0001）。

投与 6 週及び投与 12 週での CWRCE 中の呼吸困難感の強度の傾き

- 投与 6 週での呼吸困難感の強度の傾きについて，両チオトロピウム+オロダテロール配合剤投与群はプラセボ群と比べて減少（改善）し（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群で−0.003 単位/秒の差，p=0.0081；チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群で-0.003 単位/秒の差，p=0.0099），投与 12 週でも減少した（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群で−0.002 単位/秒の差，p=0.0598；チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群で−0.003 単位/秒の差，p=0.0218）

投与後 1 時間での FEV_1

- 投与後 1 時間での FEV_1 については，両チオトロピウム+オロダテロール配合剤投与群はプラセボ群と比べて，Day 1（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群で 0.170 L，p<0.0001；チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群で 0.184 L，p<0.0001），投与 6 週（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群で 0.246 L，p<0.0001；チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群で 0.273 L，p<0.0001）及び投与 12 週（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群で 0.251 L，p<0.0001；チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群で 0.257 L，p<0.0001）でそれぞれ増加が認められた。

有効性の結論：

投与 12 週での CWRCE 中の 75% Wcap を症候限界とした運動耐久時間（主要評価項目）については，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群で，プラセボ群と比べて統計学的に有意な延長が得られたことで本試験の主要目的が達成された。一方，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群では統計学的に有意な延長は認められなかった。

また，投与 12 週で最大酸素摂取量予測値の 85%を症候限界とした ESWT 中の運動耐久時間（重要な副次評価項目）については，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群でプラセボ群と比べて延長したが，統計学的な有意差は認められなかった。

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

2.2.2 COPD 患者を対象とした第 II 相試験

2.2.2.1 試験 1237.4

参照資料：［CTD 5.3.5.1-9_試験 1237.4］

目的： COPD 患者を対象として，吸入用器具レスピマットにより 1 日 1 回 4 週間経口吸入投与したときの，チオトロピウム 5 µg との配合に適したオロダテロールの投与量を決定する。

*方法：*ランダム化，二重盲検，並行群間比較試験。

有効性の結果：

投与 4 週でのトラフ FEV_1 の変化量（主要評価項目）

最高用量の配合剤（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 10 µg）群でのみ，チオトロピウム 5 µg 単剤投与群と比べて統計学的に有意な改善が認められた（0.168 L 対 0.110 L；差：0.057 L，p=0.0337）。

投与 4 週での FEV_1 $peak_{0\text{-}3h}$ の変化量

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 10 µg 群は，チオトロピウム 5 µg 単剤投与群と比べて，統計学的に有意な改善が認められた（0.410 L 対 0.266 L，差：0.144 L，p<0.0001），FEV_1 $AUC_{0\text{-}6h}$ のベースラインからの変化量は 0.322 L 対 0.194 L，差 0.128 L，p<0.0001）。

投与 4 週 FEV_1 $AUC_{0\text{-}6h}$ の変化量

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 10 µg 群は，チオトロピウム 5 µg 単剤投与群と比べて，統計学的に有意な改善が認められた（0.322 L 対 0.194 L，差：0.128 L，p<0.0001）。

また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群は，投与 1 週及び投与 2 週でのトラフ FEV_1 の変化量が統計学的に有意な増加を示し，5 µg/ 2 µg 群は，投与 1 週のトラフ FEV_1 の変化量で，チオトロピウム 5 µg と比べて統計学的に有意な増加を示した。全体的に，用量反応性は先行のオロダテロール 4 週間単剤投与用量設定試験（試験 1222.5）と同様であり，オロダテロール 2 µg が用量反応曲線の立ち上がり部分にあることが示された。

有効性の結論：

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 10 µg 群は，主要評価項目（投与 4 週でのトラフ FEV_1 の変化量）で統計学的に有意な増加を示した。また，投与後 6 時間を通して，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 10 µg は，チオトロピウム 5 µg 単剤と比べて統計学的に有意な気管支拡張効果を示した。これらの結果から，チオトロピウムとオロダテロールの組み合わせは，チオトロピウム単剤投与と比べて付加的な気管支拡張効果をもたらす可能性が示された。用量反応性は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の高用量と中用量で用量順序関係が示された。したがって，後続の治験で使用するオロダテロールの投与量（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 10 µg 及び 5 µg/ 5 µg）が決定し，本治験の主目的は達成された。

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

2.2.2.2 試験 1237.9

COPD 患者を対象として，レスピマット吸入器を用いて，2 用量のオロダテロールをチオトロピウム 5 µg と配合して 1 日 1 回 4 週間吸入投与したときの有効性及び安全性を評価することを目的としたランダム化，二重盲検，クロスオーバー試験

参照資料：［CTD 5.3.5.1-10_試験 1237.9］

*目的：*COPD 患者を対象として，吸入用器具レスピマットにより 1 日 1 回 4 週間経口吸入投与したときの，チオトロピウム 5 µg との配合に適したオロダテロールの投与量を決定する。

*方法：*ランダム化，二重盲検，2 投与群，2 期クロスオーバー試験。

有効性の結果：

投与 4 週でのトラフ FEV_1 の変化量（主要評価項目）

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群で 5 µg/ 2 µg 群と比べて，統計学的に有意な改善は認められなかった（0.057 L 対 0.055 L，差：0.002 L，p=0.8937）

Day1，投与 2 週，投与 4 週での FEV_1 変化量

治験薬投与 Day 1，投与 2 週，及び投与 4 週で，FEV_1 は治験薬吸入後 5 分で増加し，この増加は各投与期で Day 1 での変化量は投与 2 週及び投与 4 週より大きく，投与後 3～6 時間まで継続した。投与 2 週での投与後 3 時間では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg は 5 µg/ 2 µg と比べて投与群間の差は 0.034 L（p=0.0449）であり，投与量の増加に伴う気管支拡張効果の増加傾向が示唆された。

有効性の結論：

主要有効性評価項目（投与 4 週でのトラフ FEV_1 の変化量）について，本試験で検討した両投与量の配合剤（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 2 µg 及び 5 µg/ 5 µg）は，臨床的に意味のあるベースラインからの改善が認められた。ベースラインと比べた気管支拡張は，両投与量（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 2 µg 及び 5 µg/ 5 µg）で同程度であり，3 番目の投与量であるチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 10 µg を含んだ並行群間比較試験（試験 1237.4［CTD_5.3.5.1-9］）で，これらの投与量（5 µg/ 2 µg 及び 5 µg/ 5 µg）に認められた結果と同様であった。投与 2 週で用量傾向は示唆されたものの，投与 4 週の FEV_1 で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 投与での効果が，5 µg/ 2 µg と比べて統計学的に有意でないため，本治験の主目的は達成されなかった。用量反応という観点で総合的に解釈するためにはオロダテロール高用量（10 µg）の配合剤を含む試験 1237.4 の結果も検討する必要があると考えられた。

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

2.2.2.3 試験 1237.18

参照資料：［CTD 5.3.5.1-11_試験 1237.18］

*目的：*主目的は，COPD 患者を対象として，チオトロピウム（1.25 µg，2.5 µg，5 µg）とオロダテロール（5 µg，10 µg）の併用での最適な投与量を吸入用器具レスピマットにより 1 日 1 回 4 週間投与したときの至適用量を決定することである。なお至適用量の選択は，気管支拡張効果及び安全性の評価に基づき行う。

*方法：*本試験は，レスピマット吸入器を用いてオロダテロール及びチオトロピウムを併用するときの至適用量を検討することを目的としたランダム化，二重盲検，8 投与群，4 期，不完備型クロスオーバー試験。

有効性の結果：

投与 4 週でのトラフ FEV_1 の変化量（主要評価項目）

- オロダテロール 5 µg とオロダテロール 10 µg との差は小さく，それぞれ単剤投与時の差は 12 mL であった。一方, オロダテロールそれぞれの単剤投与にチオトロピウム 1.25 µg, 2.5 µg 及び 5 µg と併用投与すると，それぞれ，9 mL，30 mL 及び 8 mL の差であった。
- オロダテロール 5 µg にチオトロピウム 1.25 µg を併用すると，単剤と比べてトラフ FEV_1 の変化量は 54 mL の統計学的に有意な増加を示したが（$p<0.05$），さらにチオトロピウムを増量併用（2.5 µg，5 µg）してもトラフ FEV_1 の変化量の増加の程度はわずかであった（それぞれ，11 mL 及び 19 mL の差）。
- また，オロダテロール 10 µg 単剤にチオトロピウム 1.25 µg を併用すると，単剤と比べてトラフ FEV_1 の変化量は 51 mL の統計学的に有意な増加を示した。さらにチオトロピウムを増量併用（2.5 µg，5 µg）すると，トラフ FEV_1 の変化量の増加はそれぞれ，32 mL 及び−3 mL であった。

投与 4 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}6h}$ の変化量

- オロダテロール 5 µg 群とオロダテロール 10 µg との差は小さく，両単剤投与時の比較で 10 mL の差, チオトロピウム 1.25 µg 併用投与時の比較で 29 mL の差, チオトロピウム 2.5 µg 併用投与時の比較で 33 mL の差，チオトロピウム 5 µg 併用投与時の比較で 35 mL の差であった。
- オロダテロール 5 µg 単剤にチオトロピウム 1.25 µg を併用すると，単剤と比べて FEV_1 $AUC_{0\text{-}6h}$ の変化量は 78 mL の統計学的に有意な増加を示したが，さらにチオトロピウムを増量併用（2.5 µg，5 µg）しても，FEV_1 $AUC_{0\text{-}6h}$ の変化量の増加の程度はわずかであった（それぞれ，21 mL 及び 19 mL の差）。
- また，オロダテロール 10 µg 単剤にチオトロピウム 1.25 µg を併用すると，FEV_1 $AUC_{0\text{-}6h}$ の変化量は 98 mL の統計学的に有意な増加を示したが，チオトロピウムをさらに増量併用（2.5 µg，5 µg）しても，FEV_1 $AUC_{0\text{-}6h}$ の変化量の増加はわずかであった（それぞれ，ともに 23 mL の差）。

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

有効性の結論：

トラフ FEV_1 の変化量について，オロダテロール 5 μg 群とオロダテロール 10 μg 群との比較（単剤投与時及びチオトロピウムとの併用投与時の両方）では，概して差は小さく，FEV_1 $AUC_{0\text{-}6h}$ の変化量についても同様に差は小さかった。オロダテロール 5 μg 及びオロダテロール 10 μg にチオトロピウム 1.25 μg を併用すると，気管支拡張効果が増大した。チオトロピウムをさらに増量併用（2.5 μg，5 μg）すると明らかな用量順序性を示し，各増量段階での気管支拡張効果（FEV_1 の変化量）に約 20 mL の増加を認めた。チオトロピウムとオロダテロールの併用時の至適用量については，これらの気管支拡張効果での増加と各薬剤での用量安全性プロファイルとを併せて決定する必要があると考えられた。

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

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

3.1.1 患者の内訳

52 週間投与の主要な検証試験 2 試験（試験 1237.5 及び試験 1237.6）の患者の内訳を表 3.1.1: 1 に示す。いずれの試験においても，83%以上の患者が投与を完了し，投与を中止した患者の割合は，単剤投与群（試験 1237.5：13.7～18.4%，試験 1237.6：19.0～19.3%）に比べて，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 投与群（試験 1237.5：10.7～11.5%，試験 1237.6：12.4～15.2%）の方が低かった。投与中止理由として最も多かったのは，「有害事象」であった（［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.1.1: 1］［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.1.1: 1］）。

表 3.1.1: 1 患者の内訳（試験 1237.5 及び試験 1237.6）

	1237.5 Total N (%)	1237.6 Total N (%)
Enrolled	3369	3518
Not entered/randomized	745	979
Entered/randomized	2624	2539
Not treated	0	1
Treated	2624 (100.0)	2538 (100.0)
Not prematurely discontinued from trial medication	2262 (86.2)	2106 (83.0)
Prematurely discontinued from trial medication	362 (13.8)	432 (17.0)
Adverse event	198 (7.5)	243 (9.6)
Adverse event - worsening of disease under study	77 (2.9)	94 (3.7)
Adverse event - other pre-existing disease worsening	11 (0.4)	21 (0.8)
Adverse event - other	110 (4.2)	128 (5.0)
Non-compliant with protocol	25 (1.0)	28 (1.1)
Lost to follow-up	18 (0.7)	9 (0.4)
Consent withdrawn not due to adverse event	97 (3.7)	141 (5.6)
Other	24 (0.9)	11 (0.4)

N：患者数
引用元：［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.1.1: 1］

6 週間投与 24 時間 PFT 試験（試験 1237.20）の患者の内訳を表 3.1.1: 2 に示す。クロスオーバー試験であったため，患者が途中中止した場合であっても試験を継続し，適切なウォッシュアウト期間を設けた後，規定の投与順序に従って次の投与を行うことは可能とした。

全体として，約 88%の患者が投与を完了した。投与を中止した患者の割合は，全投与群でおおむね同程度であった。投与中止理由として最も多かったのは，「有害事象」及び「その他」であった［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20_Table 15.1.1: 1］。

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

表 3.1.1: 2　　患者の内訳（試験 1237.20）

	1237.20 Total N (%)[a]
Enrolled	259
Not entered/randomized	40
Entered/randomized	219
Not treated	0
Treated	219 (100.0)
Not prematurely discontinued from trial medication	193 (88.1)[b]

N：患者数
a)　治験薬を投与された患者数を分母として算出。
b)　本クロスオーバー試験で，規定の投与順序に従ってすべての投与期間を完了した全患者数
引用元：［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20_Table 15.1.1: 1］

運動耐容能試験 3 試験（試験 1237.13，試験 1237.14 及び試験 1237.15）の患者の内訳を表 3.1.1: 3 に示す。試験 1237.13 及び試験 1237.14 はクロスオーバー試験であったため，適切なウォッシュアウト期間を設けた後，規定した投与順序に従って次の投与を行うことは可能とした。

試験 1237.13 及び 1237.14 では, 85%以上の患者が投与を完了した。途中中止した患者の割合は，全投与群でおおむね同程度であった（［CTD 5.3.5.4-11_試験 1237.13_Table 15.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14_Table 15.1.1: 1］）。試験 1237.15（並行群間比較試験）では，93.3%の患者が投与を完了し，投与を中止した患者の割合は全投与群でおおむね同程度であった［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.1.1: 1］。これら 3 試験で投与中止理由として最も多かったのは，「有害事象」であった。

表 3.1.1: 3　　患者の内訳（試験 1237.13，試験 1237.14 及び試験 1237.15）

	1237.13 Total N (%)[a]	1237.14 Total N (%)[a]	1237.15 Total N (%)[a]
Enrolled	381	374	544
Not entered/randomized	86	83	140
Entered/randomized	295	291	404
Not treated	0	0	0
Treated	295 (100.0)	291 (100.0)	404 (100.0)
Not prematurely discontinued from trial medication	252 (85.4)	249 (85.6)	377 (93.3)[b]

N：患者数
a)　治験薬を投与された患者数を分母として算出。
b)　本クロスオーバー試験で，規定の投与順序に従ってすべての投与期間を完了した全患者数
引用元：［CTD 5.3.5.4-11_試験 1237.13_Table 15.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14_Table 15.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.1.1: 1］

3.1.2　　解析対象集団

52 週間投与の主要な検証試験 2 試験（試験 1237.5 及び試験 1237.6）の有効性評価項目の解析は，FAS（最大の解析対象集団：Full Analysis Set；定義は［1.4.3.1 項］参照）を対象とした。いずれの試験でも PPS（治験実施計画書に適合した対象集団：Per Protocol Set）の患者数は FAS の 90%超であったことから，PPS を用いた感度解析は実施しなかった。

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

また各試験で，12 時間後の PFT（投与 24 週）を完了した患者を 12 時間 PFT 解析対象集団と定義した。この 12 時間 PFT 解析対象集団の患者数は試験 1237.5 で 469 名（17.9%），試験 1237.6 で 422 名（16.6%）であった。各試験の FAS 集団の内訳は，［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.1.3: 1］，及び［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.1.3: 1］を参照。

6 週間投与 24 時間 PFT 試験（試験 1237.20）での有効性評価項目の解析も FAS（212 名）を対象とした。ランダム化されたすべての患者が投与を受け，そのうち FAS から除外された患者は少数であったため，PPS を対象とした解析は実施しなかった。FAS の内訳は，［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20_Table 15.1.3: 1］を参照。

運動耐容能 3 試験（試験 1237.13，試験 1237.14 及び試験 1237.15）での有効性評価項目の解析も FAS を対象とした。各試験において，ランダム化されたすべての患者が投与を受け，そのうち FAS から除外された患者は少数であった。

これら 3 試験の各試験で，PPS に含まれる患者数が FAS に含まれる患者の 90%未満であった場合，PPS を対象とした主要評価項目の解析を補足的に実施することとした。そのため，試験 1237.14 では，PPS（FAS に含まれる患者の 87.6%［248／283］）を対象として感度解析を実施した。一方，試験 1237.13 及び 1237.15 では，PPS の FAS に占める患者の割合がそれぞれ 91.7%（264/288）及び 96.4%（371／385）であったため，感度解析は実施しなかった。各試験の FAS 集団の内訳は，［CTD 5.3.5.4-11_試験 1237.13_Table 15.1.3: 1］，［CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14_Table 15.1.3: 1］，及び［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.1.3: 1］を参照。

3.1.3 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

3.1.3.1 人口統計学的特性

患者の人口統計学的特性は，52 週間投与の主要な検証試験 2 試験（試験 1237.5 及び試験 1237.6）間で類似していた（表 3.1.3.1: 1）。平均年齢は約 64 歳であり，大部分の患者（試験 1237.5 及び試験 1237.6 でそれぞれ 73.7%及び 72.0%）が男性であった。すべての患者が現喫煙者（37.5%及び 36.4%）又は元喫煙者（62.5%及び 63.6%）のいずれかであり，大部分の患者が白人（69.5%及び 72.5%）又はアジア人（25.6%及び 25.0%）で黒人は少数であった。各試験で投与群間での人口統計学的特性については，［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.1.4: 1］，［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.1.4: 1］，［表 6.1: 1］，［表 6.1: 4］を参照。

また，試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合データでの SGRQ 及び TDI のベースライン特性は［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.1.4: 1］を参照。

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

表 3.1.3.1: 1　　人口統計学的特性（試験 1237.5 及び試験 1237.6，TS）

	1237.5 Total	1237.6 Total
Number of patients	2624 (100.0)	2538 (100.0)
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)
Black/African American	24 (0.9)	51 (2.0)
American Indian/Alaska Native	23 (0.9)	7 (0.3)
Native Hawaiian /Pacific Islander	1 (0.0)	1 (0.0)
Missing	81 (3.1) [a]	6 (0.2)
Region		
Australia/New Zealand/S. Africa	40 (1.5)	101 (4.0)
East Asia	599 (22.8)	552 (21.7)
Eastern Europe	469 (17.9)	391 (15.4)
India	69 (2.6)	78 (3.1)
Latin America	294 (11.2)	182 (7.2)
North America	467 (17.8)	524 (20.6)
Western Europe	686 (26.1)	710 (28.0)
Smoking history		
Ex-smoker [N (%)]	1640 (62.5)	1614 (63.6)
Smoker [N (%)]	984 (37.5)	924 (36.4)
Pack years [mean (SD)]	46.4 (25.6)	45.9 (25.4)

N：患者数，SD：標準偏差
a)　このカテゴリーには，人種のデータを収集できなかったフランスの患者 71 名が含まれている。
引用元：［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.1.4: 1］，［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.1.4: 1］

6 週間投与 24 時間 PFT 試験（試験 1237.20）での平均年齢は 61.1 歳であり，患者の 58.9%が男性，大部分が白人であった（試験は欧州及び北米で実施）（表 3.1.3.1: 2）。すべての患者が現喫煙者（62.6%）又は元喫煙者（37.4%）のいずれかであった。

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

表 3.1.3.1: 2 人口統計学的特性（試験 1237.20，TS）

	1237.20 Total
Number of patients	219
Gender [N (%)]	
Male	129 (58.9)
Female	90 (41.1)
Age [years]	
Mean (SD)	61.1 (7.7)
Race [N (%)]	
White	217 (99.1)
Black/African American	0 (0.0)
Asian	2 (0.9)
Region	
Australia/New Zealand/S. Africa	0 (0.0)
East Asia	0 (0.0)
Eastern Europe	20 (9.1)
India	0 (0.0)
Latin America	0 (0.0)
North America	50 (22.8)
Western Europe	149 (68.0)
Smoking history	
Ex-smoker [N (%)]	82 (37.4)
Smoker [N (%)]	137 (62.6)
Pack years [mean (SD)]	44.4 (19.5)

N：患者数，SD：標準偏差
引用元：［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20_Table 15.1.4: 1］

運動耐容能試験 3 試験（試験 1237.13，試験 1237.14 及び試験 1237.15）での平均年齢は 61.2～62.2 歳であり，大部分の患者が男性（66.6～72.2%）で，大部分が白人（92.8～97.9%）（試験は欧州及び北米で実施）であった（表 3.1.3.1: 3）。すべての患者が現喫煙者（38.6～41.3%）又は元喫煙者（58.7～61.4%）のいずれかであった。

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

表 3.1.3.1: 3　人口統計学的特性（試験 1237.13，試験 1237.14 及び試験 1237.15，TS）

	1237.13 Total	1237.14 Total	1237.15 Total
Number of patients	295	291	404
Gender [N (%)]			
Male	213 (72.2)	204 (70.1)	269 (66.6)
Female	82 (27.8)	87 (29.9)	135 (33.4)
Age [years]			
Mean (SD)	62.2 (7.5)	61.2 (7.9)	62.0 (7.5)
Race [N (%)]			
White	287 (97.3)	285 (97.9)	375 (92.8)
Black/African American	7 (2.4)	5 (1.7)	9 (2.2)
Asian	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (5.0)[a]
Region			
Australia/New Zealand/S. Africa	48 (16.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
East Asia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eastern Europe	0 (0.0)	37 (12.7)	66 (16.3)
India	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Latin America	28 (9.5)	22 (7.6)	23 (5.7)
North America	62 (21.0)	78 (26.8)	111 (27.5)
Western Europe	157 (53.2)	154 (52.9)	204 (50.5)
Smoking history			
Ex-smoker [N (%)]	181 (61.4)	176 (60.5)	237 (58.7)
Smoker [N (%)]	114 (38.6)	115 (39.5)	167 (41.3)
Pack years [mean (SD)]	47.3 (22.9)	44.3 (23.3)	46.2 (24.3)

N：患者数，SD：標準偏差
a　このカテゴリーには，人種のデータを収集できなかったフランスでの 20 名が含まれている。
引用元：［CTD 5.3.5.4-11_試験 1237.13_Table 15.1.4: 1］，［CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14_Table 15.1.4: 1］，［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.1.4: 1］

3.1.3.2　罹患期間

第 III 相試験 5 試験全体での COPD 患者の罹患期間の平均は，6.5～7.9 年でありおおむね同程度であった。これら 5 試験での罹患期間が 1 年以上～10 年未満であった患者の割合は，59.7～68.7%であった（［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.1.4: 2］，［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.1.4: 2］，［CTD 5.3.5.4-11_試験 1237.13_Table 15.1.4: 2］，［CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14_Table 15.1.4: 2］，［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.1.4: 2］）。

3.1.3.3　スクリーニング時の肺疾患治療薬

52 週間投与の主要な検証試験 2 試験で，スクリーニング時での肺疾患治療薬の使用割合は，おおむね類似しており，試験 1237.5 及び 1237.6 でそれぞれ 80.4%及び 78.7%であった（表 3.1.3.3: 1）。なお，各 2 試験の投与群間でのスクリーニング時での肺疾患治療薬の使用割合については，［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.1.4: 6］，［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.1.4: 6］，［表 6.1: 3］，［表 6.1: 6］を参照。

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

表 3.1.3.3: 1　スクリーニング時に使用していた肺疾患治療薬（試験 1237.5 及び試験 1237.6, TS）

	1237.5 Total N (%)	1237.6 Total N (%)
Number of patients	2624 (100.0)	2538 (100.0)
Number of patients taking pulmonary medication	2110 (80.4)	1997 (78.7)
LAMA	959 (36.5)	881 (34.7)
SAMA	270 (10.3)	395 (15.6)
LABA	1261 (48.1)	1132 (44.6)
Beta adrenergics (oral)	22 (0.8)	12 (0.5)
Beta adrenergics (short-acting/inhaled)	1111 (42.3)	968 (38.1)
Leukotriene receptor antagonists	42 (1.6)	25 (1.0)
Mucolytics	162 (6.2)	155 (6.1)
Oxygen	49 (1.9)	45 (1.8)
Steroids (inhaled)	1260 (48.0)	1186 (46.7)
Steroids (IV/IM)	0 (0.0)	3 (0.1)
Steroids (oral)	26 (1.0)	50 (2.0)
Steroids (other)	1 (0.0)	1 (0.0)
Xanthines	244 (9.3)	272 (10.7)

IM：筋肉内投与，IV：静脈内投与，LABA：長時間作用性 β_2 刺激薬，LAMA：長時間作用性抗コリン薬，SAMA：短時間作用性抗コリン薬
引用元：［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.1.4: 6］，［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.1.4: 6］

試験 1237.20 でのスクリーニング時での肺疾患治療薬の使用割合は，52 週間投与の主要な検証試験（試験 1237.5，試験 1237.6）とおおむね類似していた。全体として，83.1%の患者がスクリーニング時に肺疾患治療薬を使用していた［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20_Table 15.1.4: 6］。

また，運動耐容能試験 3 試験（試験 1237.13，試験 1237.14 及び試験 1237.15）では，試験間でスクリーニング時での肺疾患治療薬の使用割合は，おおむね類似していた。全体として，スクリーニング時に肺疾患治療薬を使用していた患者の割合は，84.7～87.3%であった（［CTD 5.3.5.4-11_試験 1237.13_Table 15.1.4: 6］，［CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14_Table 15.1.4: 6］，［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.1.4: 6］）。

3.1.3.4　治験薬投与期間中の肺疾患治療薬

すべての試験において，投与期間中の LABA，SAMA，LAMA 及び経口及び貼付の β 刺激薬の使用は禁止されており，患者には試験登録前にこれらの投与を中止した。試験登録時に維持療法として吸入コルチコステロイド薬を使用していた患者は，試験期間中，一定用量での投与を継続させた。試験期間中の救援治療薬として，すべての患者に短時間作用性 β_2 刺激薬であるサルブタモールを提供した。

52 週間投与の主要な検証試験 2 試験（試験 1237.5 及び試験 1237.6）での投与期間中に使用した肺疾患治療薬の使用状況を，表 3.1.3.4: 1 に示す。

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

投与期間中に患者に投与された肺疾患治療薬は試験 1237.5 及び試験 1237.6 で類似していた。なお，投与群間での投与期間中に投与された肺疾患治療薬の使用状況については，［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.1.6: 1］，［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.1.6: 1］を参照。

表 3.1.3.4: 1　　投与期間中に使用した肺疾患治療薬（試験 1237.5 及び試験 1237.6，TS）

	1237.5 Total N (%)	1237.6 Total N (%)
Number of patients	2624 (100.0)	2538 (100.0)
Number of patients taking pulmonary medications	1746 (66.5)	1717 (67.7)
LAMA	36 (1.4)	27 (1.1)
SAMA	107 (4.1)	165 (6.5)
LABA	46 (1.8)	44 (1.7)
Beta Adrenergics (Oral)	25 (1.0)	23 (0.9)
Beta adrenergics (short-acting/inhaled)	173 (6.6)	398 (15.7)
Leukotriene Receptor Antagonists	52 (2.0)	34 (1.3)
Mucolytics	374 (14.3)	378 (14.9)
Oxygen	109 (4.2)	113 (4.5)
Steroids (IV/IM)	156 (5.9)	189 (7.4)
Steroids (Inhaled)	1261 (48.1)	1142 (45.0)
Steroids (Oral)	587 (22.4)	594 (23.4)
Steroids (Other)	6 (0.2)	3 (0.1)
Xanthines	287 (10.9)	351 (13.8)

IM：筋肉内投与，IV：静脈内投与，LABA：長時間作用性 β_2 刺激薬，LAMA：長時間作用性抗コリン薬，SAMA：短時間作用性抗コリン薬
引用元：［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.1.6: 1］，［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.1.6: 1］

6 週間投与 24 時間 PFT 試験（試験 1237.20）及び運動耐容能 3 試験（試験 1237.13，試験 1237.14 及び試験 1237.15）で，投与期間中に患者が使用した肺疾患治療薬の使用状況はそれぞれ［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20_Table 15.1.6: 1］，［CTD 5.3.5.4-11_試験 1237.13_Table 15.1.6: 1］，［CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14_Table 15.1.6: 1］，［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.1.6: 1］。

3.1.3.5　スクリーニング時の肺機能検査

すべての試験において，スクリーニング時の気管支拡張薬投与前及び投与後（サルブタモール 400 µg 投与前及び投与後）に肺機能検査を実施した。

3.1.3.5.1　スクリーニング時の気管支拡張薬投与前の肺機能検査

気管支拡張薬投与前の肺機能は，52 週間投与の主要な検証試験 2 試験（試験 1237.5 及び試験 1237.6）で同程度であり，気管支拡張薬投与前の FEV_1 平均値は，試験 1237.5 で 1.209 L（%FEV_1：43.872%），試験 1237.6 で 1.197 L（%FEV_1：43.544%）であった（表 3.1.3.5.1: 1）。各試験で，投与群間での ATS 重症度 Stage の分布は，［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.1.4: 7］，［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.1.4: 7］を参照。

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

表 3.1.3.5.1: 1　スクリーニング時の気管支拡張薬投与前の肺機能検査（試験 1237.5 及び試験 1237.6，TS）

	1237.5 Total	1237.6 Total
Number of patients	2624	2538
FEV_1 [L]		
Mean (SD)	1.209 (0.490)	1.197 (0.497)
% predicted normal FEV_1 (%)- ECSC		
Mean (SD)	43.872 (15.029)	43.544 (15.207)
ATS category[a] [N (%)]		
Stage I (≥50% predicted)	900 (34.3)	877 (34.6)
Stage II (35% to <50% predicted)	878 (33.5)	839 (33.1)
Stage III (<35% predicted)	846 (32.2)	821 (32.3)
Missing	0	1 (0.0)
FVC [L]		
Mean (SD)	2.798 (0.842)	2.715 (0.849)
FEV_1/FVC [%]		
Mean (SD)	43.270 (11.449)	44.207 (11.863)

スクリーニング時のサルブタモール 100 µg 4 回吸入投与直前の肺機能検査
a)　米国胸部学会（ATS）分類は，気管支拡張薬投与前の%FEV_1に基づいて定義した。
引用元：［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.1.4: 7］，［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.1.4: 7］

6 週間投与 24 時間 PFT 試験（試験 1237.20）での気管支拡張薬投与前の FEV_1 平均値（1.361 L）は，主要な試験に比べて高く，ATS Stage III の患者の割合（20.1%）は，52 週間投与の主要な検証試験（約 32%）に比べて低かった（表 3.1.3.5.1: 2）。主な理由は，連続して多数の PFT を実施するため，ドイツでの組入れ基準について，気管支拡張薬投与後の%FEV_1 が 30～80%（GOLD Stage II～III；Stage IV は対象外）かつ気管支拡張薬投与後の FEV_1/FVC 値が 70%未満としたこと，また，ドイツで多くの患者が登録されたためであった。

表 3.1.3.5.1: 2　スクリーニング時の気管支拡張薬投与前の肺機能検査（試験 1237.20，TS）

	1237.20 Total
Number of patients	219
FEV_1 [L]	
Mean (SD)	1.361 (0.471)
% predicted normal FEV_1 (%)- ECSC	
Mean (SD)	47.377 (13.302)
ATS category[a] [N (%)]	
Stage I (≥50% predicted)	96 (43.8)
Stage II (35% to <50% predicted)	79 (36.1)
Stage III (<35% predicted)	44 (20.1)
FVC [L]	
Mean (SD)	2.993 (0.835)
FEV_1/FVC [%],	
Mean (SD)	45.779 (10.829)

a)　ATS 分類は，気管支拡張薬投与前の%FEV_1に基づいて定義した。
引用元：［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20_Table 15.1.4: 7］

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

運動耐容能試験 3 試験（試験 1237.13，試験 1237.14 及び試験 1237.15）での気管支拡張薬投与前の FEV_1 平均値は 1.475～1.560 L であった（表 3.1.3.5.1: 3）。気管支拡張薬投与前の FEV_1 平均値は主要な試験に比べて高く，ATS 病期分類で III の患者割合は 10.3～12.9%と少なかった。その理由は，多くの運動耐容能検査を実施するために GOLD Stage IV の患者を組入れない試験デザインとしたためであった。

表 3.1.3.5.1: 3　スクリーニング時の気管支拡張薬投与前の肺機能検査（試験 1237.13，試験 1237.14 及び試験 1237.15，TS）

	1237.13 Total	1237.14 Total	1237.15 Total
Number of patients	295	291	404
FEV_1 [L]			
Mean (SD)	1.540 (0.492)	1.560 (0.503)	1.475 (0.502)
% predicted normal FEV_1 (%)- ECSC			
Mean (SD)	52.636 (13.856)	52.054 (13.424)	52.206 (13.928)
ATS category[a] [N (%)]			
Stage I (≥50% predicted)	171 (58.0)	161 (55.3)	219 (54.2)
Stage II (35% to <50% predicted)	86 (29.2)	100 (34.4)	142 (35.1)
Stage III (<35% predicted)	38 (12.9)	30 (10.3)	43 (10.6)
FVC [L]			
Mean (SD)	3.045 (0.808)	3.198 (0.885)	2.968 (0.881)
FEV_1/FVC [%]			
Mean (SD)	50.866 (10.958)	49.270 (10.574)	50.381 (10.886)

a)　ATS 分類は，気管支拡張薬投与前の%FEV_1 に基づいて定義した。
引用元：［CTD 5.3.5.4-11_試験 1237.13_Table 15.1.4: 7］，［CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14_Table 15.1.4: 7］，［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.1.4: 7］

3.1.3.5.2　スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の肺機能検査

気管支拡張薬投与後の肺機能検査の結果は，52 週間投与の主要な検証試験 2 試験（試験 1237.5 及び試験 1237.6）で同程度であった（表 3.1.3.5.2: 1）。

気管支拡張薬投与後の FEV_1 平均値は，試験 1237.5 で 1.380 L（%FEV_1：50.077%），試験 1237.6 で 1.368 L（%FEV_1：49.838%）であり，概して同程度であった。FEV_1 値の気管支拡張薬投与前から変化量の平均値は，いずれの試験でも 0.171 L であった［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.1.4: 8］，［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.1.4: 8］。

患者の大部分は GOLD Stage II（両試験で約 50%）又は III（試験 1237.5 で 39.1%，試験 1237.6 で 37.9%）に分類され，GOLD Stage IV の患者割合は低かった（試験 1237.5 で 10.7%，試験 1237.6 で 11.8%）。なお，主要な検証試験 2 試験の投与群間での気管支拡張薬投与後の肺機能については，［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.1.4: 8］，［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.1.4: 8］，［表 6.1: 2］，［表 6.1: 5］を参照。

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

表 3.1.3.5.2: 1　スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の肺機能検査（試験 1237.5 及び 1237.6，TS）

	1237.5 Total	1237.6 Total
Number of patients	2624	2538
FEV_1 [L]		
Mean (SD)	1.380 (0.507)	1.368 (0.514)
% predicted normal FEV_1 (%)- ECSC		
Mean (SD)	50.077 (15.114)	49.838 (15.510)
GOLD[a] Stage [N(%)]		
GOLD I: ≥80%	0 (0.0)	3 (0.1)
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)
Missing	0	1 (0.0)
FEV_1 [L] change from pre-bronchodilator		
Mean (SD)	0.171 (0.147)	0.171 (0.143)
FEV_1 [% change from pre-bronchodilator]		
Mean (SD)	16.498 (14.473)	16.714 (14.312)
FVC [L]		
Mean (SD)	3.112 (0.862)	3.038 (0.869)
FEV_1/FVC [%]		
Mean (SD)	44.613 (11.502)	45.315 (11.827)

a　気管支拡張薬吸入後の FEV_1%予測値に基づいて，GOLD 分類のカテゴリー別に表示した。
引用元：［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.1.4: 8］，［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.1.4: 8］

6 週間投与 24 時間 PFT 試験（試験 1237.20）で，気管支拡張薬投与後の肺機能検査の結果を表 3.1.3.5.2: 2 に示す。

気管支拡張薬投与後の FEV_1 平均値は，1.533 L（%FEV_1：54.039%）であり，FEV_1 値の気管支拡張薬投与前から変化量の平均値は 0.193 L（%FEV_1：15.903%）であった。

患者の大部分は GOLD Stage II（63.5%）又は III（34.2%）に分類され，GOLD Stage IV の患者割合は低かった（2.3%）。

気管支拡張薬投与後の FEV_1 値は，試験 1237.5 及び試験 1237.6 と比べて，試験 1237.20 で高かった。試験 1237.20 での GOLD Stage IV の患者割合（2.3%）が，試験 1237.5（10.7%）及び試験 1237.6（11.8%）と比べて低かったことと一致していた。

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

表 3.1.3.5.2: 2　スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の肺機能検査（試験 1237.20，TS）

	1237.20 Total
Number of patients	219
FEV_1 [L]	
Mean (SD)	1.553 (0.487)
% predicted normal FEV_1 – ECSC	
Mean (SD)	54.039 (13.022)
GOLD[a] Stage [N(%)]	
GOLD I: ≥80%	0 (0.0)
GOLD II: 50 - <80%	139 (63.5)
GOLD III: 30 - <50%	75 (34.2)
GOLD IV: <30%	5 (2.3)
FEV_1 [L] change from pre-bronchodilator	
Mean (SD)	0.193 (0.151)
FEV_1 [% change from pre-bronchodilator]	
Mean (SD)	15.903 (12.832)
FVC [L]	
Mean (SD)	3.288 (0.936)
FEV_1/FVC [%]	
Mean (SD)	47.955 (10.880)

a　気管支拡張薬吸入後の FEV_1%予測値に基づいて，GOLD 分類のカテゴリー別に表示した。
引用元：［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20_Table 15.1.4: 8］

運動耐容能試験 3 試験（試験 1237.13，試験 1237.14 及び試験 1237.15）での気管支拡張薬投与後の肺機能検査の結果を表 3.1.3.5.2: 3 に示す。

これら運動耐容能試験 3 試験での気管支拡張薬投与後の FEV_1 平均値は，1.657～1.728 L であり（%FEV_1：57.696～58.613%），FEV_1 値の気管支拡張薬投与前から変化量の平均値は 0.168 L（12.269%）～0.182 L（14.490%）であった（［CTD 5.3.5.4-11_試験 1237.13_Table 15.1.4: 8］，［CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14_Table 15.1.4: 8］，［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.1.4: 8］）。

患者の大部分は GOLD Stage II（3 試験で 69.1～73.0%）又は III（3 試験で 25.7～29.6%）に分類され，GOLD Stage IV の患者割合は低かった（0.7～1.0%）。

気管支拡張薬投与後の FEV_1 値は，試験 1237.5 及び 1237.6 に比べて運動耐容能試験 3 試験で高く，これらの試験での GOLD Stage IV の患者割合（0.7～1.0%）は，52 週間投与の主要な検証試験（試験 1237.5 で 10.7%，試験 1237.6 で 11.8%）と比べて低かったことと一致していた。

これら運動耐容能試験 3 試験での気管支拡張薬投与前からの変化量（12.269～14.490%）は，試験 1237.20（15.903%），並びに試験 1237.5（16.498%）及び試験 1237.6（16.714%）と比べてやや小さかった。

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

表 3.1.3.5.2: 3　スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の肺機能検査（試験 1237.13，試験 1237.14 及び試験 1237.15，TS）

	1237.13 Total	1237.14 Total	1237.15 Total
Number of patients	295	291	404
FEV_1 [L]			
Mean (SD)	1.713 (0.483)	1.728 (0.512)	1.657 (0.500)
% predicted normal FEV_1 (%)- ECSC			
Mean (SD)	58.590 (12.904)	57.696 (13.173)	58.613 (12.869)
GOLD[a] Stage [N(%)]			
GOLD I: ≥80%	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.5)
GOLD II: 50 - <80%	215 (72.9)	201 (69.1)	295 (73.0)
GOLD III: 30 - <50%	78 (26.4)	86 (29.6)	104 (25.7)
GOLD IV: <30%	2 (0.7)	3 (1.0)	3 (0.7)
FEV_1 [L] change from pre-bronchodilator			
Mean (SD)	0.173 (0.161)	0.168 (0.163)	0.182 (0.193)
FEV_1 [% change from pre-bronchodilator]			
Mean (SD)	13.396 (13.514)	12.269 (12.159)	14.490 (14.539)
FVC [L]			
Mean (SD)	3.309 (0.845)	3.448 (0.929)	3.249 (0.927)
FEV_1/FVC [%]			
Mean (SD)	52.479 (10.834)	50.827 (10.522)	51.943 (10.399)

a　気管支拡張薬吸入後の FEV_1%予測値に基づいて，GOLD 分類のカテゴリー別に表示した。

引用元：［CTD 5.3.5.4-11_試験 1237.13_Table 15.1.4: 8］，［CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14_Table 15.1.4: 8］，［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.1.4: 8］

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

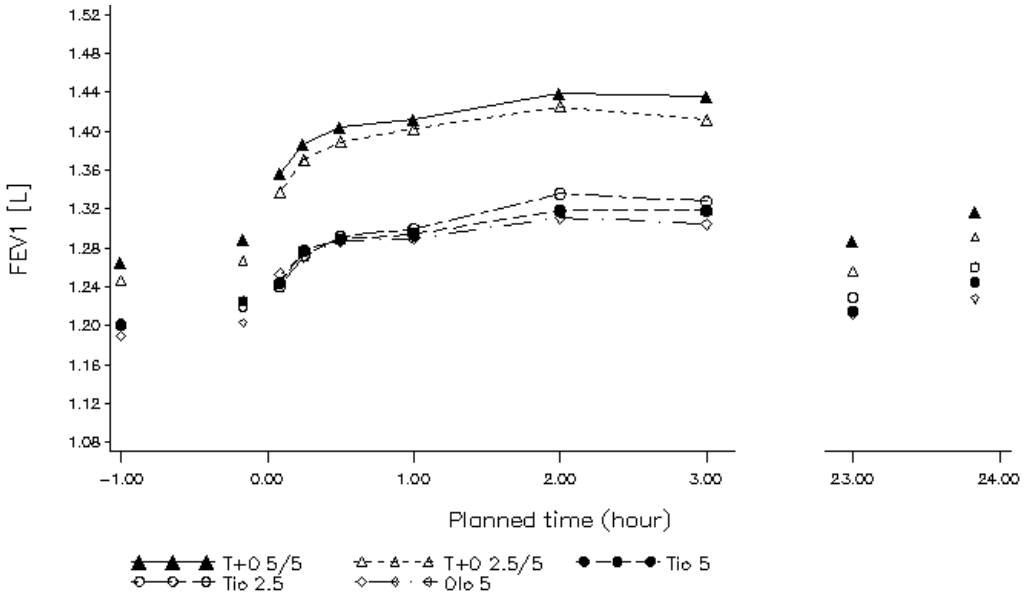
3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 気管支拡張作用

3.2.1.1 FEV1

3.2.1.1.1 試験 1237.5 及び試験 1237.6：52 週間投与の主要な検証試験

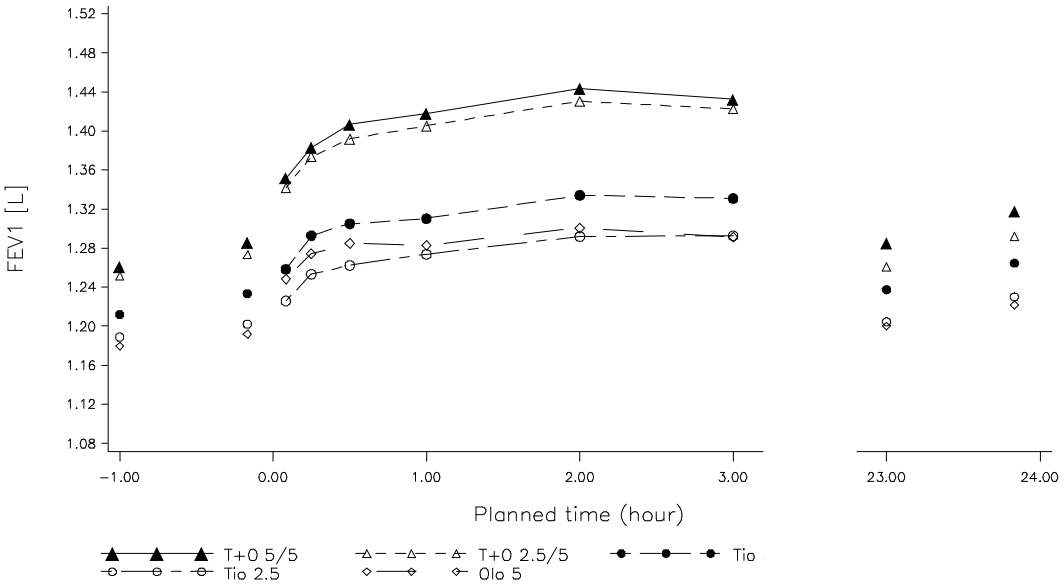
試験 1237.5 及び試験 1237.6 での FEV_1 の推移をそれぞれ図 3.2.1.1.1: 1 及び図 3.2.1.1.1: 2 に示した。投与 24 週（Day 169）での投与前及び投与後 3 時間まで，並びに Day 170 でのトラフ（投与後 23 時間及び 23 時間 50 分）時で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群の両投与群は，各単剤投与群と比べてより大きな気管支拡張作用を示した。また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群と比べて，数値的により大きな効果を示した。



引用元：［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Figure 15.2.1.4: 2］

図 3.2.1.1.1: 1 投与 24 週（Day 169 の投与前から Day 170 のトラフ）での FEV_1［L］の調整平均値（試験 1237.5，FAS）

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



引用元：［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Figure 15.2.1.4: 2］

図 3.2.1.1.1: 2　　投与 24 週（Day 169 の投与前から Day 170 のトラフ）での FEV_1［L］の調整平均値（試験 1237.6，FAS）

- 投与 24 週（Day 169）での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量（主要評価項目）

表 3.2.1.1.1: 1 に示すように，試験 1237.5 及び試験 1237.6 ともに投与 24 週（Day 169）での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ の変化量については，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群（以下，チオトロピウム+オロダテロール配合剤群）は，それぞれの単剤投与群と比べて統計学的に有意に大きかった（すべて $p<0.0001$，表 3.2.1.1.1: 1 及び表 3.2.1.1.1: 2）（［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.2.1.1: 2］，［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.2.1.1: 2］）。また，上記変化量についてチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群はいずれの試験でも，チオトロピウム 5 µg 群と比べて統計学的に有意に大きかった（いずれの比較についても，$p<0.0001$[1]）。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤群間では，試験 1237.5 はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群の方がチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群より 0.014 L 大きく，試験 1237.6 はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群の方がチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群より 0.012 L 大きかったが，統計学的に有意な差ではなかった。

1　米国での階層的検定手順に基づく；なお，欧州での階層的検定手順では，前段階の仮説検定で有意差が認められなかったことから，この差は記述的なものであるとみなした（名目上の p 値）。

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

表 3.2.1.1.1: 1　投与 24 週（Day 169）での FEV_1 AUC_{0-3h} 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6，FAS）

	1237.5		1237.6	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	525	0.133 (0.008)	507	0.136 (0.009)
Tio 2.5	524	0.148 (0.008)	504	0.125 (0.009)
Tio 5	526	0.139 (0.008)	500	0.165 (0.009)
T+O 2.5/5	521	0.241 (0.008)	506	0.256 (0.009)
T+O 5/5	522	0.256 (0.008)	502	0.268 (0.009)

引用元：［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.2.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.2.1.1: 1］

表 3.2.1.1.1: 2　投与 24 週（Day 169）での FEV_1 AUC_{0-3h} 変化量［L］の調整平均値の投与群間比較（試験 1237.5 及び試験 1237.6，FAS）

	1237.5			1237.6		
	Treatment difference			Treatment difference		
Comparison	Adjusted mean (SE)	p-value	(95% CI)	Adjusted mean (SE)	p-value	(95% CI)
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)
T+O 2.5/5 – Olo 5	0.109 (0.012)	<.0001	(0.086, 0.132)	0.121 (0.012)	<.0001	(0.096, 0.145)
T+O 2.5/5 – Tio 2.5	0.093 (0.012)	<.0001	(0.070, 0.116)	0.131 (0.012)	<.0001	(0.106, 0.155)
T+O 2.5/5 – Tio 5	0.102 (0.012)	<.0001[a]	(0.080, 0.125)	0.091 (0.012)	<.0001[a]	(0.066, 0.115)
T+O 5/5 – T+O 2.5/5	0.014 (0.012)	0.2169[b]	(-0.008, 0.037)	0.012 (0.012)	0.3394[b]	(-0.013, 0.036)

調整平均値（SE）は，固定効果としてカテゴリカル変数である投与群，検査来院，投与群と検査来院の交互作用，試験ベースライン値及び試験ベースライン値と検査来院の交互作用，変量効果として患者を含めた，MMRM を適用して算出した。
Common baseline：試験 1237.5 で 1.158（0.010）及び試験 1237.6 で 1.150（0.010）
a)　米国での階層的検定手順に基づく；なお，欧州での階層的検定手順では，前段階の仮説検定で有意差が認められなかったことから，この差は記述的なものであるとみなした（名目上の p 値）。
b)　名目上の p 値：各比較は検証的仮説検定戦略に含まれていない。
引用元：［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.2.1.1: 2］，［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.2.1.1: 2］

- 投与 24 週（Day 170）でのトラフ FEV_1 変化量（主要評価項目）

試験 1237.5 及び試験 1237.6 ともに，投与 24 週（Day 170）でのトラフ FEV_1 の変化量については，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の各群は各単剤投与群に比べて統計学的に有意に大きかった（p<0.0001～p=0.0231，表 3.2.1.1.1: 3 及び表 3.2.1.1.1: 4）。

また，試験 1237.5（p=0.0001[2]）及び試験 1237.6（p=0.0231[2]）でのトラフ FEV_1 の変化量については，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群はチオトロピウム 5 µg 群と比べて大きかった。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤群間では，試験 1237.5 ではチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群の方がチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群より 0.024 L

2　米国での階層的検定手順に基づく；なお，欧州での階層的検定手順では，前段階の仮説検定で有意差が認められなかったことから，この差は記述的なものであるとみなした（名目上の p 値）。

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

大きく（名目上の p=0.0407），試験 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 群の方がチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群より 0.021 L 大きかった（名目上の p=0.1073）。

表 3.2.1.1.1: 3　投与 24 週（Day 170）でのトラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6，FAS）

	1237.5		1237.6	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	519	0.054 (0.009)	503	0.057 (0.009)
Tio 2.5	519	0.083 (0.008)	499	0.062 (0.009)
Tio 5	520	0.065 (0.008)	498	0.096 (0.009)
T+O 2.5/5	518	0.111 (0.008)	500	0.125 (0.009)
T+O 5/5	521	0.136 (0.008)	497	0.145 (0.009)

引用元：［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.2.1.2: 1］，［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.2.1.2: 1］

表 3.2.1.1.1: 4　投与 24 週（Day 170）でのトラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値の投与群間比較（試験 1237.5 及び試験 1237.6，FAS）

	1237.5			1237.6		
	Treatment difference			Treatment difference		
Comparison	Adjusted mean (SE)	p-value	(95% CI)	Adjusted mean (SE)	p-value	(95% CI)
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)
T+O 2.5/5 – Olo 5	0.058 (0.012)	<.0001	(0.034, 0.081)	0.067 (0.013)	<.0001	(0.042, 0.092)
T+O 2.5/5 – Tio 2.5	0.029 (0.012)	0.0174	(0.005, 0.052)	0.062 (0.013)	<.0001	(0.037, 0.087)
T+O 2.5/5 – Tio 5	0.046 (0.012)	0.0001[a]	(0.023, 0.070)	0.029 (0.013)	0.0231[a]	(0.004, 0.054)
T+O 5/5 – T+O 2.5/5	0.024 (0.012)	0.0407[b]	(0.001, 0.048)	0.021 (0.013)	0.1073[b]	(-0.004, 0.046)

調整平均値（SE）は，固定効果としてカテゴリカル変数である投与群，検査来院及び投与群と検査来院の交互作用，試験ベースライン値及び試験ベースライン値と検査来院の交互作用，変量効果として患者を含めた，MMRM を適用して算出した。

Common baseline mean (SE)：試験 1237.5 で 1.161（0.010）及び試験 1237.6 で 1.150（0.010）

a　米国での階層的検定手順に基づく；なお，欧州での階層的検定手順では，前段階の仮説検定で有意差が認められなかったことから，この差は記述的なものであるとみなした（名目上の p 値）

b　名目上の p 値：各比較は検証的仮説検定戦略に含まれていない。

引用元：［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.2.1.2: 2］，［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.2.1.2: 2］

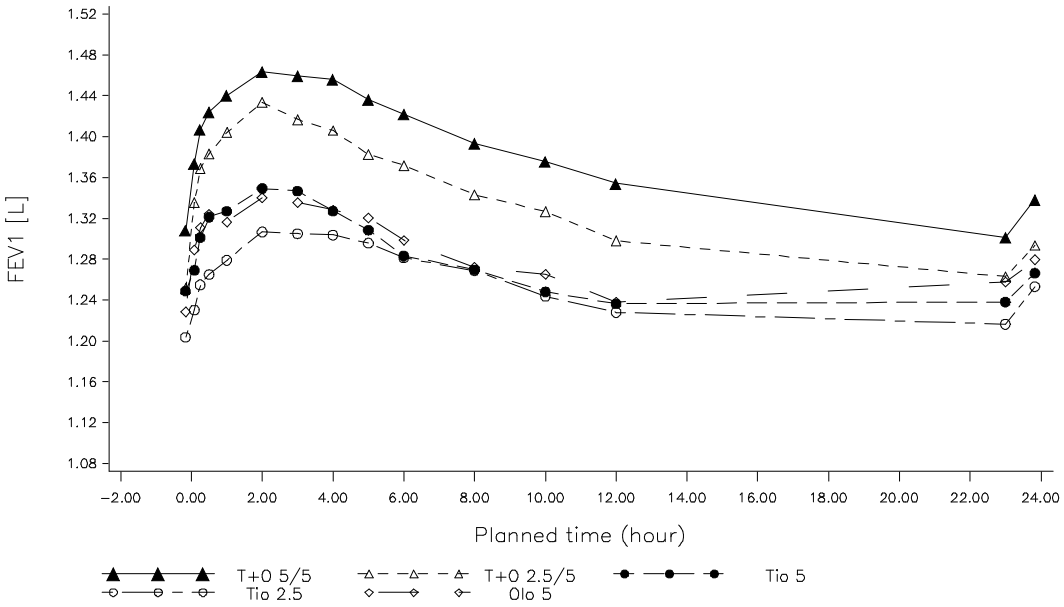
- 投与 24 週での投与後 12 時間までの FEV_1

投与後 12 時間までの FEV_1 については，試験 1237.5 及び試験のデータを併合し一部の患者を対象として投与 24 週の投与 12 時間まで肺機能検査を実施した（［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Figure 15.2.1.4: 3］，［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Figure 15.2.1.4: 3］）。

投与 24 週（Day 169）で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群のいずれにおいても，各単剤投与群と比べて，投与 12 時間まで気管支拡張作用が大きかった（図 3.2.1.1.1: 3）。また，投与 24 週（Day 169 の投与 23 時

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

間及び 23 時間 50 分の時点）で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群で，投与後 24 時間にわたり気管支拡張作用の増大が認められた。チオトロピウム+オロダテロール配合剤群間ではチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群の方が，一貫して気管支拡張作用は大きかった。



引用元：［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.1.4: 3］

図 3.2.1.1.1: 3　投与 24 週での吸入後 FEV_1［L］の調整平均値の時間推移（試験 1237.5 及び試験 1237.6 の併合，12 時間 PFT 部分集団）

- 投与 24 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量

試験 1237.5 及び試験 1237.6 の併合データで，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群のいずれにおいても，単剤投与群と比べて投与 24 週で気管支拡張作用の増大が認められた（名目上の p<0.0001～p=0.0012, 表 3.2.1.1.1: 5 及び表 3.2.1.1.1: 6）。FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量について，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群は，チオトロピウム 5 µg 群と比べて大きかった（名目上の p=0.0010）。一方，チオトロピウム+オロダテロール配合剤群間では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群の方が，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群と比べて 0.047 L 大きかった（名目上の p=0.0384）。

- 投与 24 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ 変化量

投与 24 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ 変化量についても，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群（対オロダテロール 5 µg 及び対チオトロピウム 2.5 µg 群：いずれも p<0.0001）及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群（対オロダテロール 5 µg 群：p=0.0136，対

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

チオトロピウム 2.5 µg 群：p=0.0003）は，各単剤投与群と比べて大きかった。また，同変化量について，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群は，チオトロピウム 5 µg 群と比べて増大した（0.059 L，p=0.0065）［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.1.1: 10］。

表 3.2.1.1.1: 5　投与 24 週（Day 169）での FEV_1 AUC_{0-12h} 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 の併合，12 時間 PFT 部分集団）

Treatment	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	194	0.131 (0.015)
Tio 2.5	185	0.109 (0.016)
Tio 5	160	0.127 (0.017)
T+O 2.5/5	178	0.202 (0.016)
T+O 5/5	167	0.250 (0.016)

引用元：［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.1.1: 6］

表 3.2.1.1.1: 6　投与 24 週（Day 169）での FEV_1 AUC_{0-12h} 変化量［L］の調整平均値の投与群間比較（試験 1237.5 及び試験 1237.6 の併合，12 時間 PFT 部分集団）

	Treatment difference		
Comparison	Adjusted mean (SE)	p-value[a]	(95% CI)
T+O 5/5 – Olo 5	0.118 (0.022)	<.0001	(0.074, 0.162)
T+O 5/5 – Tio 5	0.123 (0.023)	<.0001	(0.077, 0.169)
T+O 2.5/5 – Olo 5	0.071 (0.022)	0.0012	(0.028, 0.114)
T+O 2.5/5 – Tio 2.5	0.094 (0.022)	<.0001	(0.050, 0.137)
T+O 2.5/5 – Tio 5	0.076 (0.023)	0.0010	(0.031, 0.121)
T+O 5/5 – T+O 2.5/5	0.047 (0.023)	0.0384	(0.003, 0.092)

調整平均値（SE）は，固定効果としてカテゴリカル変数である投与群，共変量としてベースライン値を含めた ANCOVA を使用して算出した。
Common baseline mean (SE): 1.165 (0.016)
a　名目上の p 値：各比較は検証的仮説検定戦略に含まれていない。
引用元：［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.1.1: 7］

- 初回投与日（Day 1）での効果発現

表 3.2.1.1.1: 7 及び表 3.2.1.1.1: 8 に示すように，試験 1237.5 及び試験 1237.6 の両試験で，各チオトロピウム+オロダテロール配合剤群の初回投与（Day 1）後 5，15 及び 30 分の FEV_1 は，チオトロピウム 5 群と比べて顕著に増大した（0.069～0.082 L，すべての対比較で名目上の p<0.0001）。各チオトロピウム+オロダテロール配合剤群とオロダテロール 5 µg 群との比較では，増大の程度は減少した（0.003～0.025 L，名目上の p=0.0443～p=0.8005）。

各チオトロピウム+オロダテロール配合剤群では，初回投与後 5，15 及び 30 分（Day 1）の FEV_1 は，両試験間で同程度であった。

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

表 3.2.1.1.1: 7 Day 1 での FEV_1［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6，FAS）

Time post-dose	Treatment	1237.5 Adjusted Mean (SE)	1237.6 Adjusted Mean (SE)
5 minutes	Olo 5	1.283 (0.008)	1.276 (0.008)
	Tio 2.5	1.206 (0.008)	1.197 (0.008)
	Tio 5	1.216 (0.008)	1.208 (0.009)
	T+O 2.5/5	1.286 (0.008)	1.283 (0.008)
	T+O 5/5	1.298 (0.008)	1.283 (0.008)
15 minutes	Olo 5	1.325 (0.008)	1.314 (0.009)
	Tio 2.5	1.250 (0.008)	1.233 (0.009)
	Tio 5	1.259 (0.008)	1.255 (0.009)
	T+O 2.5/5	1.332 (0.008)	1.328 (0.009)
	T+O 5/5	1.340 (0.008)	1.333 (0.009)
30 minutes	Olo 5	1.348 (0.009)	1.330 (0.009)
	Tio 2.5	1.280 (0.009)	1.256 (0.009)
	Tio 5	1.290 (0.009)	1.283 (0.009)
	T+O 2.5/5	1.364 (0.009)	1.354 (0.009)
	T+O 5/5	1.372 (0.009)	1.355 (0.009)

N：試験 1237.5 で T+O 5/5(522) T+O 2.5/5(521) Tio 5(526) Tio 2.5(524) Olo 5(525)，試験 1237.6 で 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)：試験 1237.5 で 1.158（0.010）及び試験 1237.6 で 1.150（0.010）
引用元：［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.2.1.4: 1］，［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.2.1.4: 1］

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

表 3.2.1.1.1: 8 Day 1 での FEV_1［L］変化量の調整平均値の投与群間比較（試験 1237.5 及び試験 1237.6，FAS）

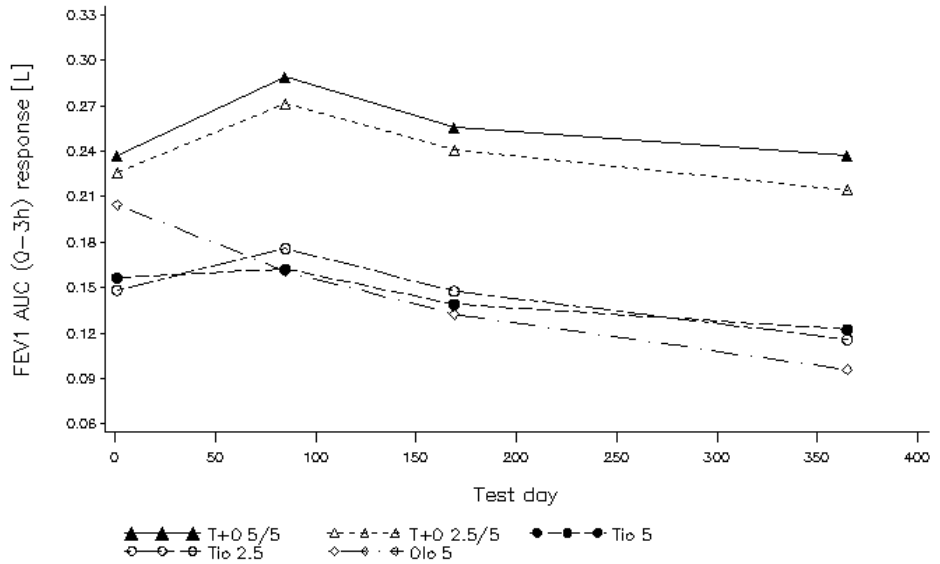
	1237.5			1237.6		
	Treatment difference			Treatment difference		
Treatment comparison	Adjusted mean (SE)	p-value[a]	(95% CI)	Adjusted mean (SE)	p-value[a]	(95% CI)
T+O 5/5 – Olo 5						
5 minutes	0.015 (0.011)	0.1819	(-0.007, 0.037)	0.007 (0.012)	0.5465	(-0.016, 0.031)
15 minutes	0.016 (0.012)	0.1859	(-0.007, 0.039)	0.019 (0.012)	0.1312	(-0.006, 0.043)
30 minutes	0.024 (0.012)	0.0443	(0.001, 0.048)	0.025 (0.013)	0.0463	(0.000, 0.051)
T+O 5/5 – Tio 5						
5 minutes	0.082 (0.011)	<.0001	(0.060, 0.104)	0.075 (0.012)	<.0001	(0.051, 0.099)
15 minutes	0.081 (0.012)	<.0001	(0.058, 0.104)	0.078 (0.013)	<.0001	(0.054, 0.103)
30 minutes	0.082 (0.012)	<.0001	(0.058, 0.106)	0.072 (0.013)	<.0001	(0.047, 0.097)
T+O 2.5/5 – Olo 5						
5 minutes	0.003 (0.011)	0.8005	(-0.019, 0.025)	0.007 (0.012)	0.5655	(-0.017, 0.030)
15 minutes	0.008 (0.012)	0.5140	(-0.015, 0.031)	0.013 (0.012)	0.2813	(-0.011, 0.038)
30 minutes	0.016 (0.012)	0.1750	(-0.007, 0.040)	0.024 (0.013)	0.0569	(-0.001, 0.049)
T+O 2.5/5 – Tio 2.5						
5 minutes	0.080 (0.011)	<.0001	(0.057, 0.102)	0.085 (0.012)	<.0001	(0.062, 0.109)
15 minutes	0.082 (0.012)	<.0001	(0.059, 0.106)	0.095 (0.012)	<.0001	(0.070, 0.119)
30 minutes	0.084 (0.012)	<.0001	(0.060, 0.107)	0.098 (0.013)	<.0001	(0.073, 0.123)
T+O 2.5/5 – Tio 5						
5 minutes	0.069 (0.011)	<.0001	(0.047, 0.092)	0.075 (0.012)	<.0001	(0.051, 0.098)
15 minutes	0.073 (0.012)	<.0001	(0.050, 0.096)	0.073 (0.013)	<.0001	(0.048, 0.097)
30 minutes	0.074 (0.012)	<.0001	(0.050, 0.098)	0.071 (0.013)	<.0001	(0.046, 0.096)
T+O 5/5 – T+O 2.5/5						
5 minutes	0.012 (0.011)	0.2802	(-0.010, 0.034)	0.000 (0.012)	0.9765	(-0.023, 0.024)
15 minutes	0.008 (0.012)	0.5037	(-0.015, 0.031)	0.005 (0.013)	0.6642	(-0.019, 0.030)
30 minutes	0.008 (0.012)	0.5134	(-0.016, 0.032)	0.001 (0.013)	0.9263	(-0.024, 0.026)

調整平均値（SE）は，固定効果としてカテゴリカル変数である投与群，検査来院，投与群と検査来院の交互作用，試験ベースライン値及び試験ベースライン値と検査来院の交互作用，変量効果として患者を含めた，MMRM を適用して求めた。
Common baseline mean (SE)：試験 1237.5 で 1.158（0.010）及び試験 1237.6 で 1.150（0.010）
a) 名目上の p 値：各比較は検証的仮説検定戦略に含まれていない。
引用元：［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.2.1.4: 2］，［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.2.1.4: 2］

- 52 週間にわたる FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量（試験 1237.5 及び試験 1237.6）

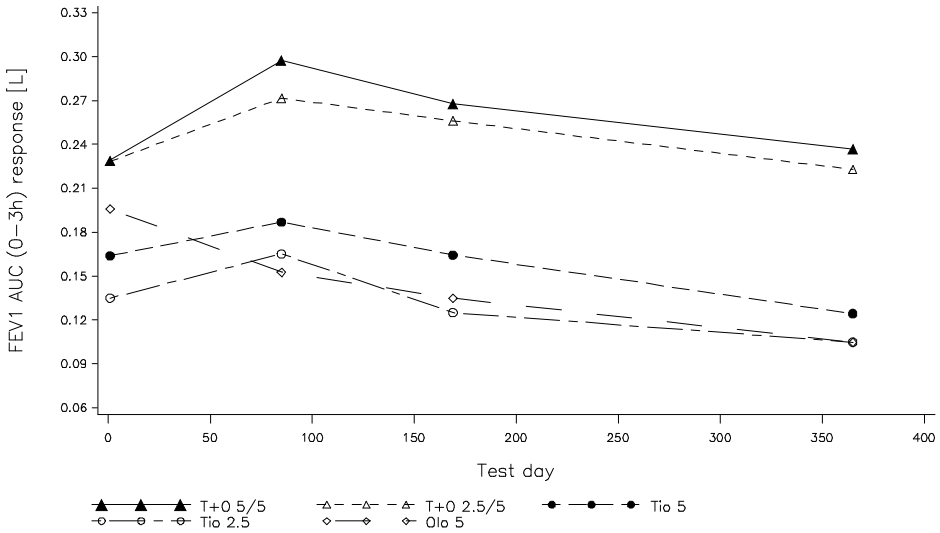
試験 1237.5 及び試験 1237.6 で，52 週間にわたるすべての検査日で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤群での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量は，各単剤投与群と比べて一貫して大きかった（図 3.2.1.1.1: 4，図 3.2.1.1.1: 5）。各チオトロピウム+オロダテロール配合剤群間では，FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量は 52 週間を通してチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群の方がチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群より大きかった。各 2 試験でオロダテロール 5 µg 群を除くすべての投与群において，FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量は Day 1 から投与 12 週にわたり増大したが，オロダテロール 5 µg 群の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量は初回投与後の方が投与 12 週時と比べて大きかった。投与 12 週以降はすべての投与群で FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量が漸減し，これは COPD の特徴である肺機能の経年的低下と同程度であった（［CTD 5.4-67_P11-05865］）。

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



引用元：［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Figure 15.2.1.1: 1］

図 3.2.1.1.1: 4　　52 週間にわたる FEV_1 AUC_{0-3h} 変化量 [L] の調整平均値（試験 1237.5, FAS）



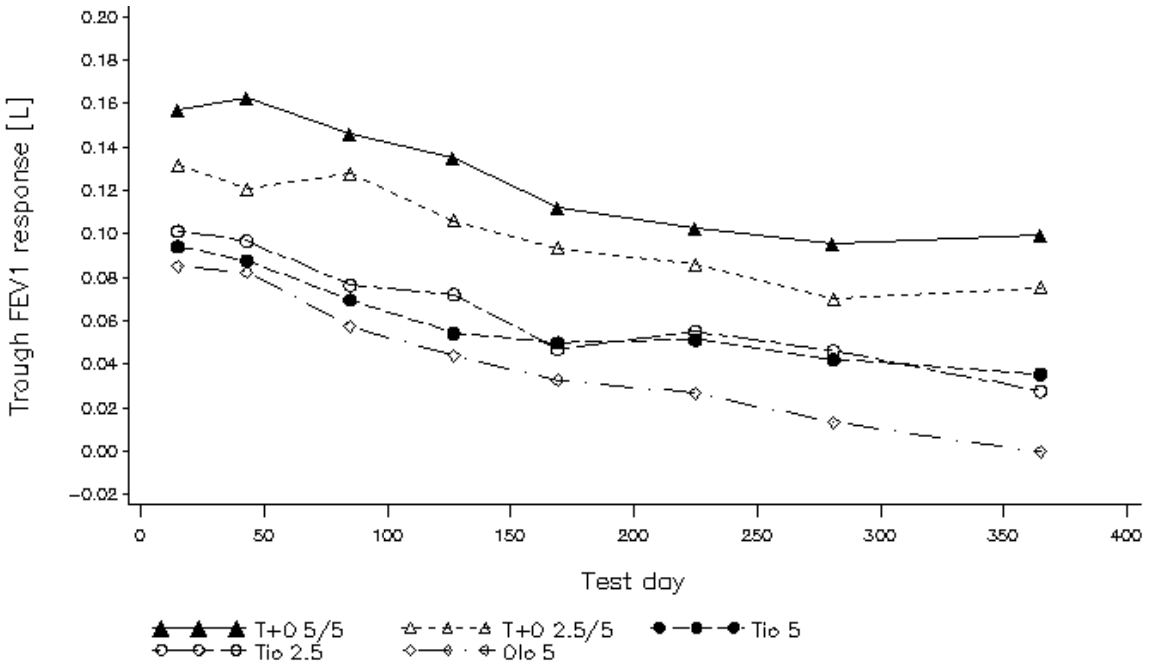
引用元：［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Figure 15.2.1.1: 1］

図 3.2.1.1.1: 5　　52 週間にわたる FEV_1 AUC_{0-3h} 変化量 [L] の調整平均値（試験 1237.6, FAS）

- 52 週間にわたるトラフ FEV_1 変化量（試験 1237.5 及び試験 1237.6）

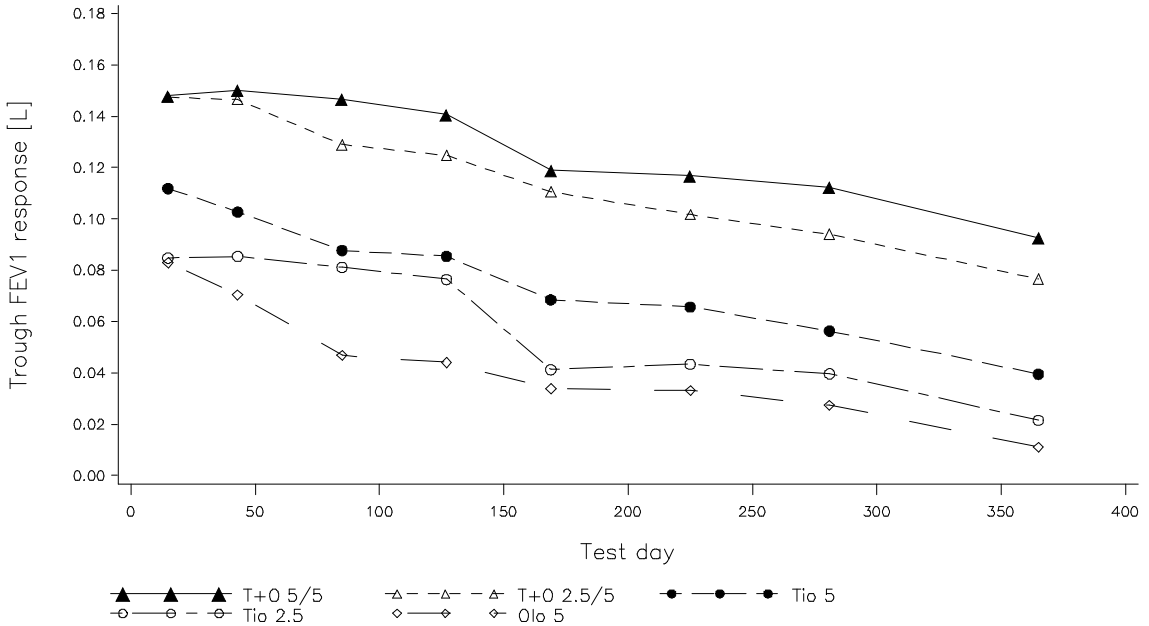
試験 1237.5 及び試験 1237.6 で，52 週間にわたるすべての検査日で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤群でのトラフ FEV_1 変化量は，各単剤投与群と比べて一貫して大きかった（図 3.2.1.1.1: 6，図 3.2.1.1.1: 7）。各チオトロピウム+オロダテロール配合剤群間では，トラフ FEV_1 変化量は52週間を通してチオトロピウム+オロダテロール配合剤5 µg/ 5 µg群の方がチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群より大きかった。

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



引用元：［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Figure 15.2.1.2: 1］

図 3.2.1.1.1: 6　　52 週間にわたるトラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5，FAS）



引用元：［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Figure 15.2.1.2: 1］

図 3.2.1.1.1: 7　　52 週間にわたるトラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.6，FAS）

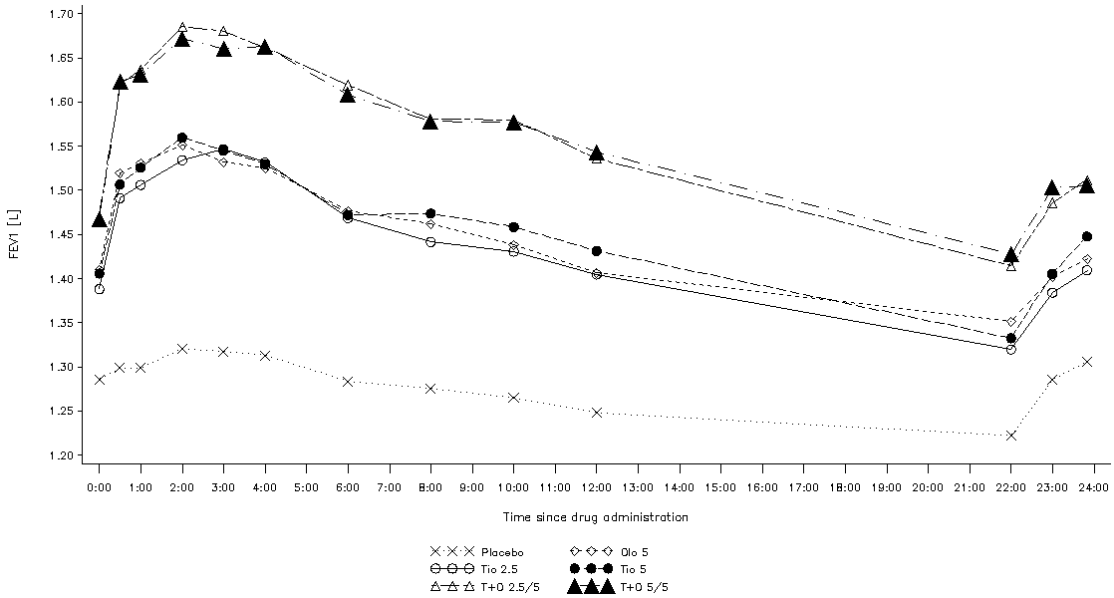
Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3.2.1.1.2 6 週間投与 24 時間 PFT 試験（試験 1237.20）

試験 1237.20 での有効性の評価は，主に投与 24 時間での FEV_1（投与後 12 時間まで，並びに投与 22 時間，23 時間及び 23 時間 50 分に実施）に基づいて行った。主要有効性評価項目は FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ 変化量であり，重要な副次評価項目は投与 6 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量及び FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量であった。

投与 6 週での 24 時間にわたる FEV_1 の推移を図 3.2.1.1.2: 1 に示す。いずれの実薬投与群でも朝の投与後 30 分以内に FEV_1 が増大し，最も増大したのはチオトロピウム+オロダテロール配合剤群であった。投与後 24 時間を通してすべての実薬投与群で，プラセボ群と比べて効果は維持されたが，チオトロピウム+オロダテロール配合剤群は，他の実薬投与群より大きな効果を示した。チオトロピウム+オロダテロール配合剤群間では，同程度の FEV_1 の推移であった。

- 投与 6 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ 変化量（主要評価項目）



引用元：［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20_Figure 15.2.1.4: 1］

図 3.2.1.1.2: 1 投与 6 週での投与前及び投与後 24 時間にわたる FEV_1［L］の調整平均値（試験 1237.20，FAS）

投与 6 週での各投与群の FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ 変化量の調整平均値を表 3.2.1.1.2: 1 に示す。投与 6 週でのチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群の FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ 変化量は，各単剤投与群と比べて統計学的に有意（すべて $p<0.0001$）な増大を示した（表 3.2.1.1.2: 2）。また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤群間では同程度であった（0.003 L，名目上の $p=0.8238$）。

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

表 3.2.1.1.2: 1　投与 6 週での FEV_1 AUC_{0-24h} 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.20，FAS）

Treatment	N	Adjusted Mean (SE)
Placebo	132	-0.037 (0.014)
Olo 5	136	0.129 (0.013)
Tio 2.5	136	0.117 (0.013)
Tio 5	135	0.133 (0.014)
T+O 2.5/ 5	135	0.241 (0.014)
T+O 5/ 5	138	0.244 (0.013)

引用元：［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20_Table 15.2.1.1: 1］

表 3.2.1.1.2: 2　投与 6 週での FEV_1 AUC_{0-24h} 変化量［L］の調整平均値の投与群間比較（試験 1237.20，FAS）

	Treatment difference		
Comparison	Adjusted Mean (SE)	p-value	95% CI
T+O 5/5 – placebo[a]	0.280 (0.014)	<.0001	(0.252, 0.309)
T+O 5/5 – Olo 5[a]	0.115 (0.014)	<.0001	(0.087, 0.143)
T+O 5/5 – Tio 5[a]	0.110 (0.014)	<.0001	(0.082, 0.139)
T+O 2.5/5 – placebo[a]	0.277 (0.015)	<.0001	(0.249, 0.306)
T+O 2.5/5 – Olo 5[a]	0.111 (0.014)	<.0001	(0.083, 0.140)
T+O 2.5/5 – Tio 2.5[a]	0.124 (0.014)	<.0001	(0.096, 0.152)
T+O 2.5/5 – Tio 5[a]	0.107 (0.014)	<.0001	(0.079, 0.136)
T+O 5/5 – T+O 2.5/5[b]	0.003 (0.014)	0.8238	(-0.025, 0.031)
Olo 5 - placebo[b]	0.166 (0.015)	<.0001	(0.137, 0.194)
Tio 2.5- placebo[b]	0.153 (0.015)	<.0001	(0.125, 0.182)
Tio 5 - placebo[b]	0.170 (0.014)	<.0001	(0.141, 0.198)

調整平均値（SE）は，固定効果としてカテゴリカル変数である投与群及び投与期，連続固定共変量として投与期ベースライン値及び患者ベースライン値，変量効果として患者を含めた，MMRM を適用して求めた。
Common patient baseline mean (SE)：1.301 (0.030)
a　本表の比較順序は，階層的検定手順の順序と一致している。
b　名目上の p 値：各比較は検証的仮説検定戦略に含まれていない。
引用元：［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20_Table 15.2.1.1: 2］

以下に示すように，重要な副次評価項目である投与 6 週の FEV_1 AUC_{0-12h} 変化量及び FEV_1 AUC_{12-24h} 変化量の結果は，主要評価項目の結果と同様であった。

- 投与 6 週での FEV_1 AUC_{0-12h} 変化量（重要な副次評価項目）

投与 6 週での各投与群の FEV_1 AUC_{0-12h} 変化量の調整平均値を表 3.2.1.1.2: 3 に示す。投与 6 週でのチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群の FEV_1 AUC_{0-12h} 変化量は，各単剤投与群と比べて階層的検定手順の各比較で統計学的に有意（p<0.0001）な増大を示した（表 3.2.1.1.2: 4）。また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤群間の差は同程度であった（-0.005 L，名目上の p=0.7558）。

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

表 3.2.1.1.2: 3　投与 6 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.20，FAS）

Treatment	N	Adjusted Mean (SE)
Placebo	132	-0.013 (0.015)
Olo 5	136	0.179 (0.015)
Tio 2.5	136	0.171 (0.015)
Tio 5	135	0.186 (0.015)
T+O 2.5/ 5	135	0.310 (0.015)
T+O 5/ 5	138	0.305 (0.015)

引用元：［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20_Table 15.2.1.1: 1］

表 3.2.1.1.2: 4　投与 6 週 FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量[L]の調整平均値の投与群間比較（試験 1237.20, FAS）

	Treatment difference		
Comparison	Adjusted Mean (SE)	p-value	95% CI
T+O 5/5 - placebo[a]	0.319 (0.015)	<.0001	(0.289, 0.349)
T+O 5/5 – Olo 5[a]	0.126 (0.015)	<.0001	(0.096, 0.156)
T+O 5/5 – Tio 5[a]	0.119 (0.015)	<.0001	(0.089, 0.149)
T+O 2.5/5 - placebo[a]	0.323 (0.015)	<.0001	(0.293, 0.354)
T+O 2.5/5 – Olo 5[a]	0.131 (0.015)	<.0001	(0.101, 0.161)
T+O 2.5/5 – Tio 2.5[a]	0.139 (0.015)	<.0001	(0.109, 0.169)
T+O 2.5/5 – Tio 5[a]	0.124 (0.015)	<.0001	(0.093, 0.154)
T+O 5/5 – T+O 2.5/5[b]	-0.005 (0.015)	0.7558	(-0.035, 0.025)
Olo 5 - placebo[b]	0.193 (0.015)	<.0001	(0.162, 0.223)
Tio 2.5- placebo[b]	0.185 (0.015)	<.0001	(0.154, 0.215)
Tio 5 - placebo[b]	0.200 (0.015)	<.0001	(0.169, 0.230)

調整平均値（SE）は，固定効果としてカテゴリカル変数である投与群及び投与期，連続固定共変量として投与期ベースライン値及び患者ベースライン値を含めた，MMRM を適用して求めた。
Common patient baseline mean (SE)：1.301 (0.030)
a)　本表の比較順序は，階層的検定手順の順序と一致している（［1.4.2］項参照）。
b)　名目上の p 値：各比較は検証的仮説検定戦略に含まれていない。
引用元：［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20_Table 15.2.1.1: 2］

- FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量（重要な副次評価項目）

投与 6 週での各投与群の FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量の調整平均値を表 3.2.1.1.2: 5 に示す。投与 6 週でのチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群の FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量は，各単剤投与群と比べて階層的検定手順の各比較で統計学的に有意（p<0.0001）な増大を示した（表 3.2.1.1.2: 6）。また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤群間の差は 0.011 L であった（名目上の p=0.4794）。

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

表 3.2.1.1.2: 5　投与 6 週での FEV_1 AUC_{12-24h} 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.20，FAS）

Treatment	N	Adjusted Mean (SE)
Placebo	132	-0.060 (0.014)
Olo 5	136	0.079 (0.013)
Tio 2.5	136	0.062 (0.013)
Tio 5	135	0.081 (0.014)
T+O 2.5/ 5	135	0.172 (0.014)
T+O 5/ 5	138	0.182 (0.013)

引用元：［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20_Table 15.2.1.1: 1］

表 3.2.1.1.2: 6　投与 6 週での FEV_1 AUC_{12-24h} 変化量［L］の調整平均値の投与群間比較（試験 1237.20，FAS）

	Treatment difference		
Comparison	Adjusted Mean (SE)	p-value	95% CI
T+O 5/5 – placebo[a]	0.243 (0.015)	<.0001	(0.212, 0.273)
T+O 5/5 – Olo 5[a]	0.103 (0.015)	<.0001	(0.074, 0.133)
T+O 5/5 – Tio 5[a]	0.102 (0.015)	<.0001	(0.072, 0.132)
T+O 2.5/5 – placebo[a]	0.232 (0.015)	<.0001	(0.201, 0.262)
T+O 2.5/5 – Olo 5[a]	0.093 (0.015)	<.0001	(0.063, 0.123)
T+O 2.5/5 – Tio 2.5[a]	0.110 (0.015)	<.0001	(0.080, 0.140)
T+O 2.5/5 – Tio 5[a]	0.091 (0.015)	<.0001	(0.061, 0.121)
T+O 5/5 – T+O 2.5/5[b]	0.011 (0.015)	0.4794	(-0.019, 0.041)
Olo 5 – placebo[b]	0.139 (0.015)	<.0001	(0.109, 0.169)
Tio 2.5 – placebo[b]	0.122 (0.015)	<.0001	(0.092, 0.152)
Tio 5 – placebo[b]	0.141 (0.015)	<.0001	(0.111, 0.171)

調整平均値（SE）は，固定効果としてカテゴリカル変数である投与群及び投与期，連続固定共変量として投与期ベースライン値及び患者ベースライン値，変量効果として患者を含めた，MMRM を適用して算出した。
Common patient baseline mean (SE)：1.301 (0.030)
a)　本表の比較順序は，階層的検定手順の順序と一致している［1.4.2 項］
b)　名目上の p 値：各比較は検証的仮説検定戦略に含まれていない。
引用元：［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20_Table 15.2.1.1: 2］

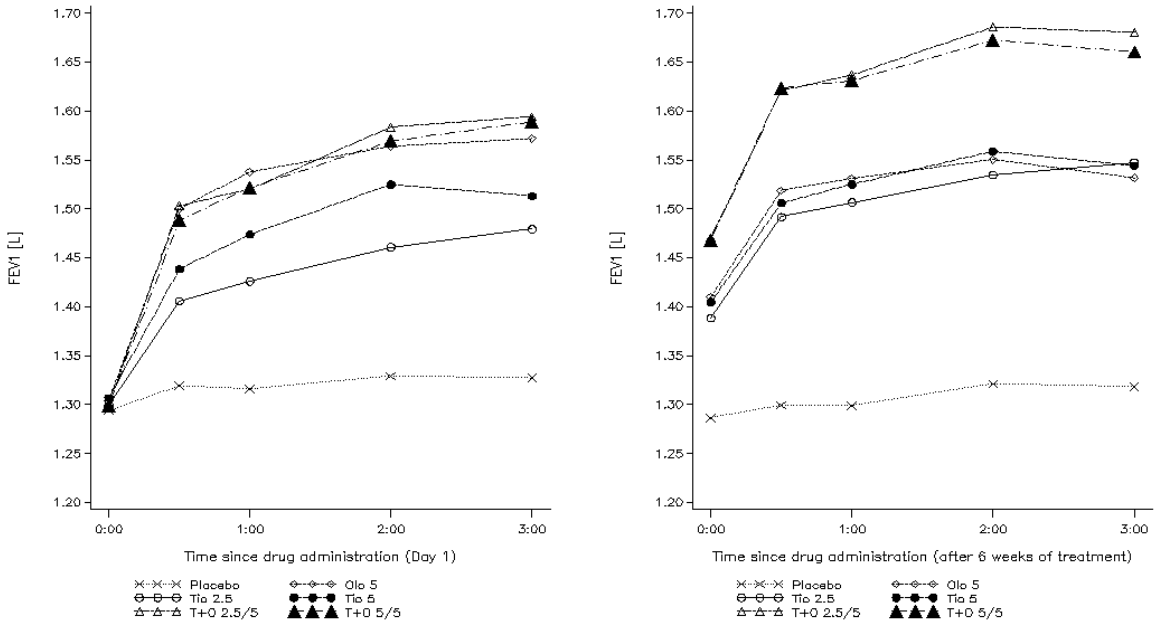
- Day 1 及び投与 6 週での FEV_1 AUC_{0-3h} 変化量

Day 1 および投与 6 週での投与後 3 時間にわたる FEV_1 の推移を図 3.2.1.1.2: 2 に示す。

Day 1 での FEV_1AUC_{0-3h} 変化量については，すべての実薬投与群でプラセボ群と比べて大きな差が認められた。チオトロピウム 2.5 μg 群及びチオトロピウム 5 μg 群では，用量反応性が示唆された。オロダテロール 5 μg 群では両チオトロピウム+オロダテロール配合剤群と同様の変化量を示した。また，Day 1 でのチオトロピウム+オロダテロール配合剤群間に明確な差は認められなかった。

投与 6 週での FEV_1 AUC_{0-3h} 変化量については，両チオトロピウム+オロダテロール配合剤群は，他の単剤投与群及びプラセボ群と比べて顕著に大きかった。また，投与 6 週での両チオトロピウム+オロダテロール配合剤群間でも類似した FEV_1 の推移が認められた（［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20_Table 15.2.1.1: 4］，［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20_Table 15.2.1.1: 5］）。

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



引用元：［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20_Figure 15.2.1.4: 2］

図 3.2.1.1.2: 2　Day 1 及び投与 6 週での投与後 3 時間にわたる FEV_1［L］の調整平均値（試験 1237.20，FAS）

- 投与 6 週でのトラフ FEV_1 変化量

投与 6 週での各投与群のトラフ FEV_1 変化量については［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20_Table 15.2.1.2: 1］，［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20_Table 15.2.1.2: 2］を参照。トラフ FEV_1 変化量について，両チオトロピウム+オロダテロール配合剤群は，他の単剤投与群及びプラセボ群と比べて顕著に大きかった。また，投与 6 週でのチオトロピウム+オロダテロール配合剤群間に明確な差は認められなかった（T+O 5/5 群 - T+O 2.5/5 群：0.006 L，名目上の p=0.7317）。

3.2.1.1.3　第 III 相運動耐容能試験（試験 1237.13，試験 1237.14 及び試験 1237.15）

以下の仮説検定はすべて名目上の p 値として記述した。

- 投与後 1 時間の FEV_1

試験 1237.13，試験 1237.14 及び試験 1237.15 では，投与 6 週の吸入後 1 時間での FEV_1，さらに試験 1237.15 では投与 12 週の投与後 1 時間での FEV_1 も副次評価項目とした（［CTD 5.3.5.4-11_試験 1237.13_Table 15.2.4: 2］，［CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14_Table 15.2.4: 2］，［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.2.5: 2］）。投与後 1 時間の FEV_1 変化量は，3 試験すべてで投与 6 週（Day 43）並びに試験 1237.15 では投与 12 週（Day 85）で，両チオトロピウム+オロダテロール配合剤群はプラセボ群と比べて顕著に大きかった（いずれも p<0.0001）。また，試験 1237.13 及び試験 1237.14 では，投与 6 週（Day 43）で両チオトロピウム+オロダテロール配合剤群は，オロダテロール 5 μg 群及びチオトロピウム 5 μg 群と比べて大きかった（いずれも p<0.0001）。

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

また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤群間では，試験 1237.13 及び試験 1237.14 の投与 6 週（Day 43）での FEV_1 変化量については，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群と比べて大きかった（試験 1237.13：p=0.0133，試験 1237.14：p=0.1727）。一方，試験 1237.15 では，投与 6 週（Day 43）及び投与 12 週（Day 85）のいずれにおいても，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群がチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群と比べてやや大きかった（投与 6 週：p=0.3236，投与 12 週：p=0.8156）。

- トラフ FEV_1

試験 1237.13 及び試験 1237.14 では投与 6 週，試験 1237.15 では投与 6 週及び投与 12 週で，トラフ FEV_1 を追加評価項目とした（[CTD 5.3.5.4-11_試験 1237.13_Table 15.2.4: 2]，[CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14_Table 15.2.4: 2]，［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.2.5: 2］）。

トラフ FEV_1 変化量は，3 試験すべてで投与 6 週（Day 43）並びに試験 1237.15 では投与 12 週（Day 85）で，両チオトロピウム+オロダテロール配合剤群はプラセボ群と比べて大きかった（p<0.0001）。

また，試験 1237.13 及び試験 1237.14 では，両チオトロピウム+オロダテロール配合剤群は，オロダテロール 5 μg 群及びチオトロピウム 5 μg 群と比べて大きかった（p<0.0001～p=0.0125，ただし，試験 1237.13 でのチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群とチオトロピウム 5 μg 群との比較［p=0.0583］は除く）。

さらに，チオトロピウム+オロダテロール配合剤群間では，試験 1237.13 及び試験 1237.14 の投与 6 週でのトラフ FEV_1 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 群がチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群と比べて大きかった（試験 1237.13：p=0.0045，試験 1237.14：p=0.0342）。一方，試験 1237.15 では，投与 6 週（Day 43）及び投与 12 週（Day 85）のいずれにおいても，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群がチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群と比べてやや大きかった（投与 6 週：p=0.8410，投与 12 週：p=0.2075）。

3.2.1.2 努力肺機能（FVC）

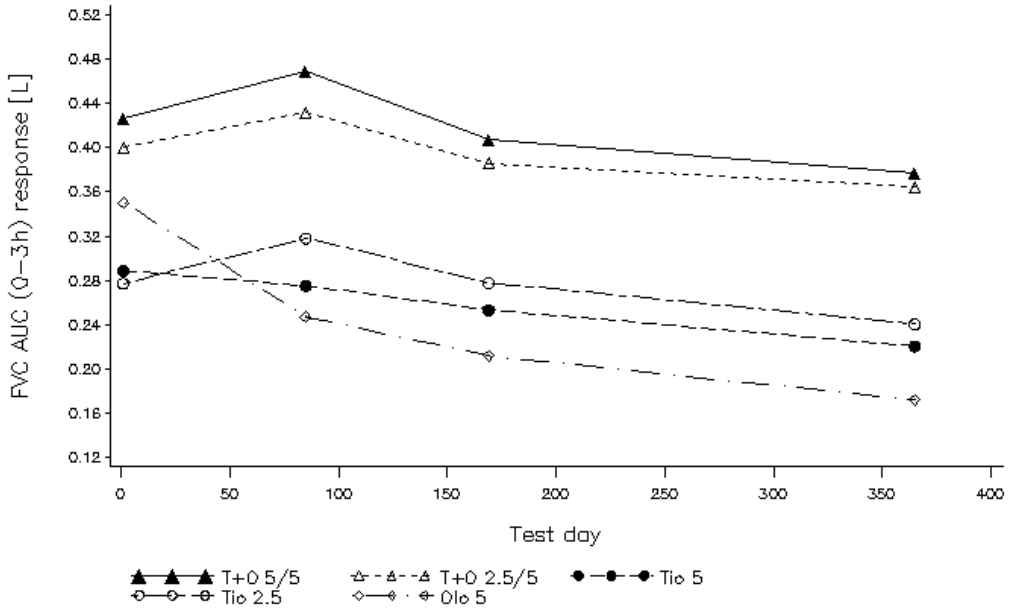
以下の仮説検定はすべて名目上の p 値として記述した。

3.2.1.2.1 52 週間投与の主要な検証試験（試験 1237.5 及び試験 1237.6）

試験 1237.5 及び試験 1237.6 で，FVC は副次的評価項目又は追加評価項目であった。FVC $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量（図 3.2.1.2.1: 1，図 3.2.1.2.1: 2）及びトラフ FVC 変化量（図 3.2.1.2.1: 3，図 3.2.1.2.1: 4）の結果は，FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量及びトラフ FEV_1 変化量の結果とほぼ一致していた。52 週間にわたるすべての検査日で，2 用量のチオトロピウム+オロダテロール配合剤群の FVC $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量及びトラフ FVC 変化量は，それぞれの単剤投与群と比べて大きかった（試験 1237.5 では p<0.0001～p=0.1313［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.2.4.1: 4，Table 15.2.4.2: 4］，試験 1237.6 では

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

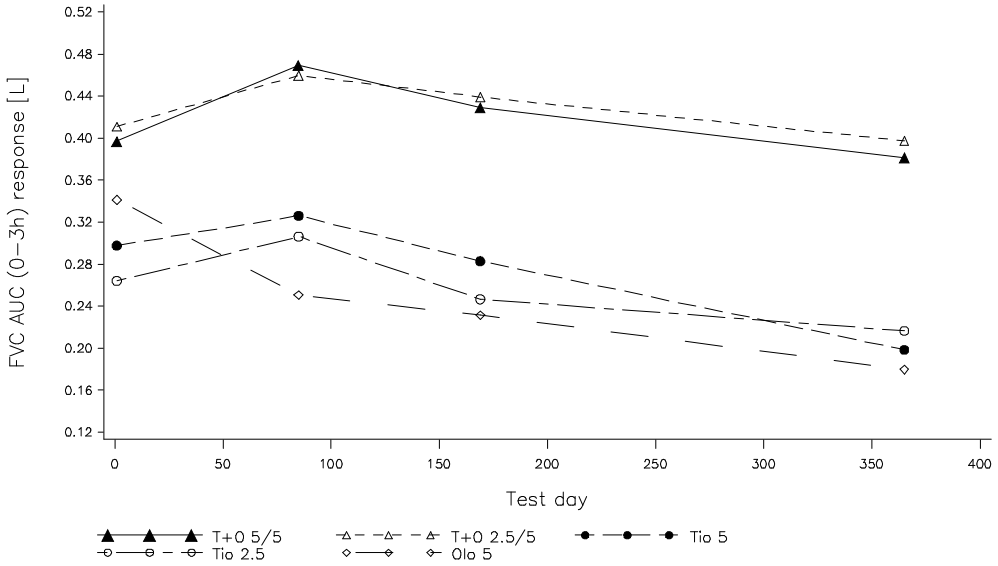
p<0.0001～p=0.0241［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.2.4.1: 4，Table 15.2.4.2: 4］）。ただし，試験 1237.5 でのトラフ FVC 変化量についてチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群とチオトロピウム 2.5 µg 群の比較は除く（p=0.0134～p=0.8836）。



引用元：［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Figure 15.2.4.1: 1］

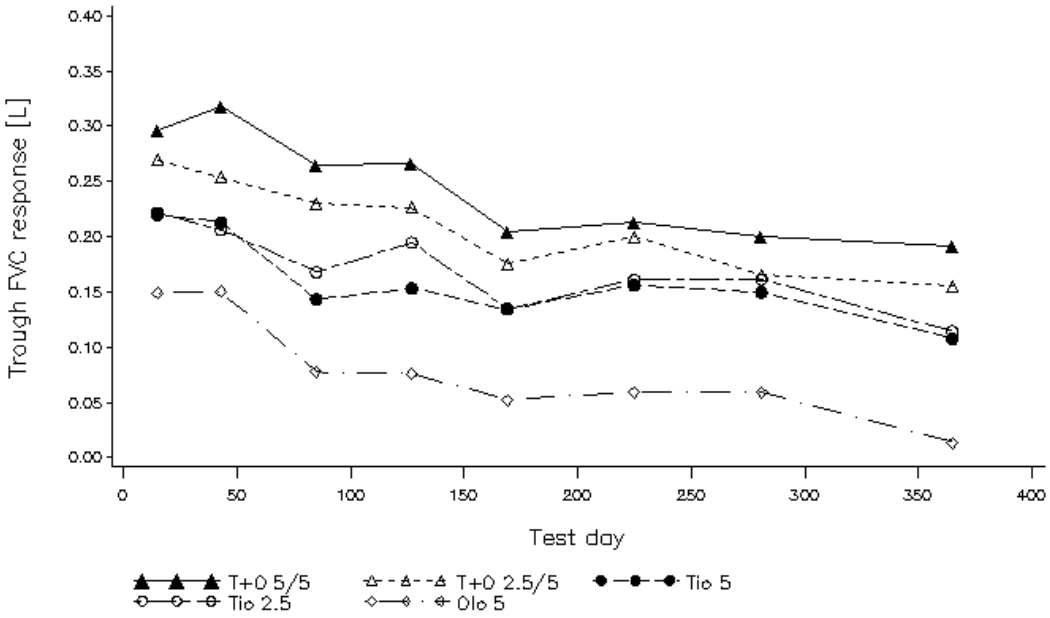
図 3.2.1.2.1: 1　52 週間にわたる FVC $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量［L］の調整平均値の推移（試験 1237.5, FAS）

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



引用元： ［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Figure 15.2.4.1: 1］

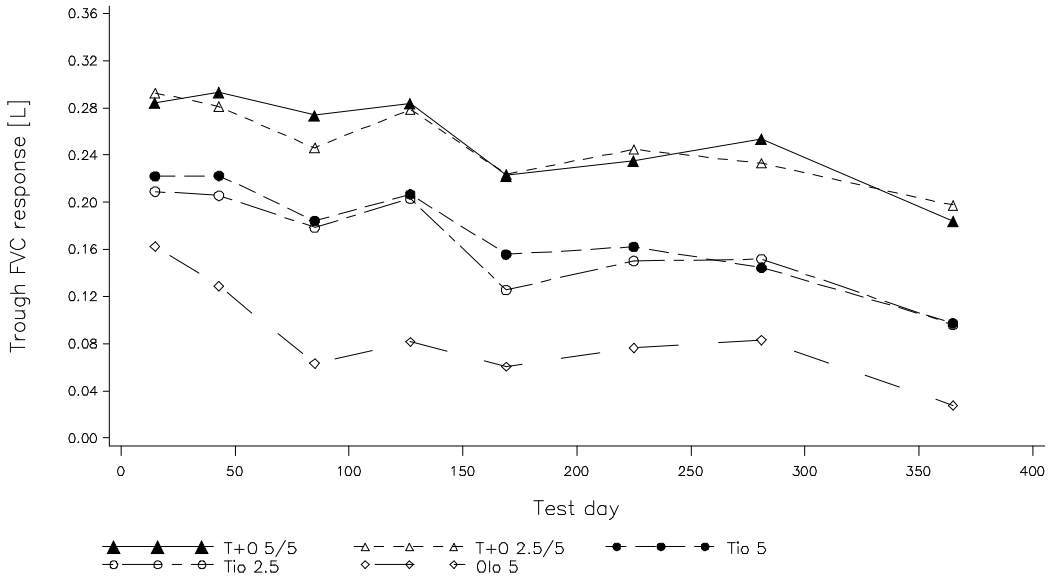
図 3.2.1.2.1: 2　52 週間にわたる FVC $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量 [L] の調整平均値の推移（試験 1237.6, FAS）



引用元：［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Figure 15.2.4.2: 1］

図 3.2.1.2.1: 3　52 週間にわたるトラフ FVC 変化量［L］の調整平均値の推移（試験 1237.5, FAS）

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



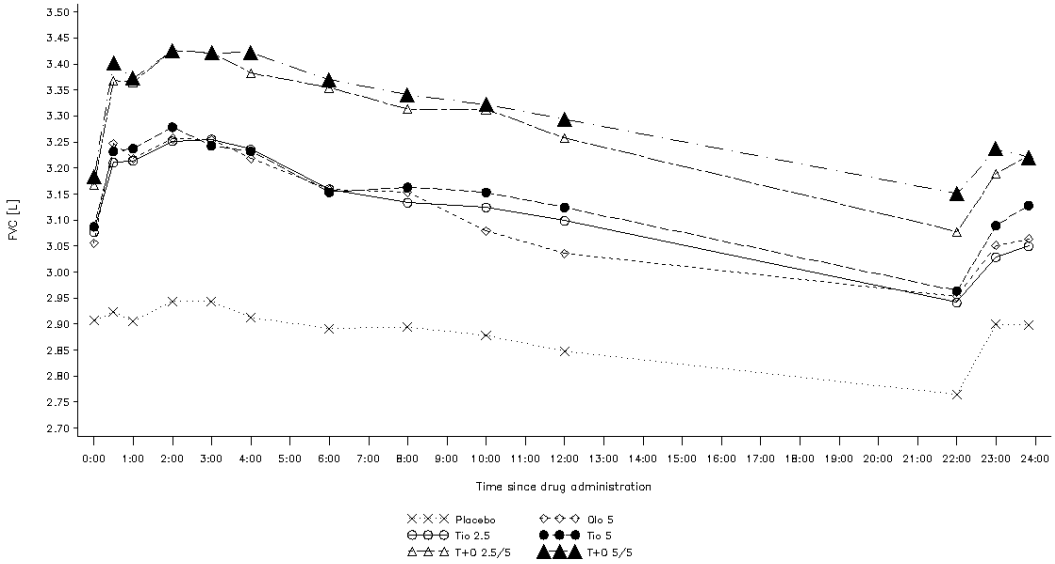
引用元：［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Figure 15.2.4.2: 1］

図 3.2.1.2.1: 4　52 週間にわたるトラフ FVC 変化量［L］の調整平均値の推移（試験 1237.6, FAS）

3.2.1.2.2　6 週間投与 24 時間 PFT 試験（試験 1237.20）

試験 1237.20 の投与 6 週（Day 43）での FVC の調整平均値を図 3.2.1.2.2: 1 に示す。FVC のすべての解析結果は記述的な扱い（名目上の p 値）とした。FVC $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量，FVC $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量及び FVC $AUC_{0\text{-}24h}$ 変化量の結果は FEV_1 の対応する結果とほぼ一致し，投与 6 週（Day 43）で両チオトロピウム+オロダテロール配合剤群はプラセボ群及びそれぞれの単剤投与群と比べて大きかった（各比較はすべて $p<0.0001$，［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20_Table 15.2.2.1: 2］を参照）。

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



引用元：［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20_Figure 15.2.2.4: 1］

図 3.2.1.2.2: 1　投与 6 週での投与後 24 時間にわたる FVC［L］の調整平均値の推移（試験 1237.20，FAS）

3.2.1.2.3　第 III 相運動耐容能試験（試験 1237.13，試験 1237.14，試験 1237.15）

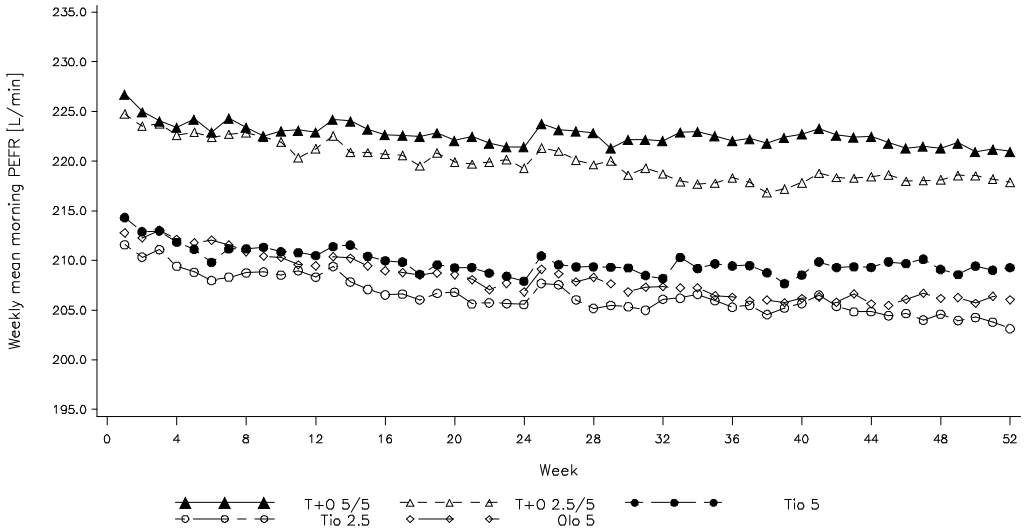
運動耐容能試験 3 試験での投与後 1 時間の FVC 変化量及びトラフ FVC 変化量の結果は，それぞれ投与後 1 時間の FEV_1 変化量及びトラフ FEV_1 変化量の結果と一致していた。3 試験でチオトロピウム+オロダテロール配合剤群とプラセボ群との差は Day 1 から認められ，投与 6 週にはさらに大きくなった。また，試験 1237.15 では 12 週間にわたり効果が維持された（［CTD 5.3.5.4-11_試験 1237.13_Table 15.2.4: 4～5］，［CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14_Table 15.2.4: 4～5］，［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.2.5: 4～5］）。なお，チオトロピウム+オロダテロール配合剤群間で明確な差は認められなかった。

3.2.1.3　最大呼気速度（PEFR）

3.2.1.3.1　朝の最大呼気速度

PEFR のすべての解析結果は記述的な扱い（名目上の p 値）とした。試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合データでの両チオトロピウム+オロダテロール配合剤群の朝の PEFR（週平均）は，それぞれの単剤投与群と比べて改善した。併合データでの朝の PEFR の推移を図 3.2.1.3.1: 1 に示す。また，併合データでの各週の結果は，［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.5: 2］を参照。なお，個々の試験でも同様の結果が認められた（［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Figure 15.2.5: 2, Table 15.2.5: 1］，［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Figure 15.2.5: 1，Table 15.2.5: 2］）。

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



引用元：［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Figure 15.2.5: 1］

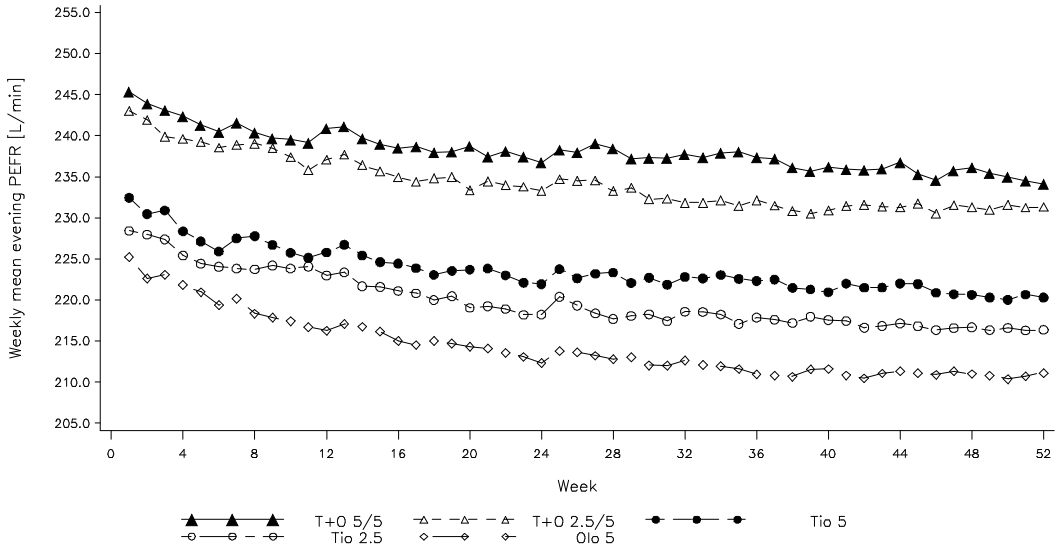
図 3.2.1.3.1: 1　52 週間にわたる朝の PEFR［L/min］の調整平均値の推移（試験 1237.5 及び試験 1237.6 の併合，FAS）

3.2.1.3.2　夜の最大呼気速度

試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合データでの両チオトロピウム+オロダテロール配合剤群の夜の PEFR（週平均）は，それぞれの単剤投与群と比べて改善した。併合データでの夜の PEFR の推移を図 3.2.1.3.2: 1 に示す。また，各週の結果は［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.5: 5］を参照。

なお，個々の試験でも同様の結果が認められた（［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: 4］）。

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



引用元：［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Figure 15.2.5: 2］

図 3.2.1.3.2: 1　52 週間にわたる夜の PEFR［L/min］調整平均値の推移（試験 1237.5 及び試験 1237.6 の併合，FAS）

3.2.1.4　機能的残気量（FRC）

試験 1237.20 では，一部の患者を対象として，投与 6 週の投与後 2.5 時間（ピーク値）及び 22.5 時間（トラフ値）に，追加評価項目として体プレチスモグラフィで FRC を測定した。

いずれの時点においても FRC については，両チオトロピウム+オロダテロール配合剤群がプラセボ群及び単剤投与群と比べて，大きく減少（改善）した［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20_Table 15.2.3: 2］。

3.2.1.5　最大吸気量（IC）

試験 1237.13 及び試験 1237.14 では，最大運動能力（Wcap）の 75%の一定運動負荷での自転車エルゴメーター検査前の安静時の最大吸気量を，第 1 の主要評価項目とした（第 2 の主要評価項目は運動耐久時間）。

試験 1237.13 及び試験 1237.14 の各試験で，投与 6 週の安静時（運動前）IC について，両チオトロピウム+オロダテロール配合剤群はプラセボ群及びそれぞれの単剤投与群と比べて大きく増加した。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群では，すべての比較で統計学的に有意な改善が認められた（$p<0.0001$～$p=0.0015$）。一方，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群では，前段階での仮説検定（運動耐久時間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 群の各単剤群との比較）で有意差が認められなかったため，群間比較の結果は記述的（名目上の p 値）とみなした。

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

また，試験 1237.15 では，投与 6 週及び投与 12 週での 75% Wcap での一定運動負荷自転車エルゴメーター検査前の安静時の最大吸気量を副次評価項目とした。安静時（運動前）の IC について，両チオトロピウム+オロダテロール配合剤群はプラセボ群と比べて大きく増加した。

これら 3 試験での調整平均値を表 3.2.1.5: 1 に，投与群間比較について表 3.2.1.5: 2 に示す。

表 3.2.1.5: 1　投与 6 週（試験 1237.13，1237.14）又は投与 12 週（試験 1237.15）での安静時（運動前）最大吸気量［L］の調整平均値（FAS）

		1237.13		1237.14		1237.15	
Time point	Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
6 weeks							
	Placebo	211	2.440 (0.027)	202	2.502 (0.026)	119	2.402 (0.037)
	Olo 5	214	2.566 (0.027)	208	2.687 (0.025)	—	—
	Tio 5	213	2.571 (0.027)	208	2.679 (0.025)	—	—
	T+O 2.5/5	214	2.658 (0.027)	212	2.776 (0.025)	128	2.589 (0.036)
	T+O 5/5	219	2.685 (0.027)	218	2.767 (0.025)	133	2.627 (0.035)
12 weeks							
	Placebo	—	—	—	—	119	2.390 (0.038)
	T+O 2.5/5	—	—	—	—	128	2.597 (0.036)
	T+O 5/5	—	—	—	—	133	2.624 (0.035)

引用元：［CTD 5.3.5.4-11_試験 1237.13_Table 15.2.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14_Table 15.2.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.2.3: 1］

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

表 3.2.1.5: 2　投与 6 週（試験 1237.13 及び試験 1237.14）又は投与 12 週（試験 1237.15）での安静時（運動前）最大吸気量［L］の調整平均値の投与群間比較（FAS）

Trial (Time point)	Treatment difference		
Treatment comparison	Adjusted Mean (SE)	p-value	95% CI
1237.13 (6 weeks)			
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)
T+O 2.5/5 - Placebo	0.218 (0.027)	<.0001[a]	(0.164, 0.271)
T+O 2.5/5 - Olo 5	0.092 (0.027)	0.0008[a]	(0.038, 0.145)
T+O 2.5/5 - Tio 5	0.087 (0.027)	0.0015[a]	(0.034, 0.141)
T+O 5/5 - T+O 2.5/5	0.027 (0.027)	0.3191[b]	(-0.026, 0.080)
Olo 5 - Placebo	0.126 (0.027)	<.0001[b]	(0.072, 0.179)
Tio 5 - Placebo	0.130 (0.027)	<.0001[b]	(0.077, 0.184)
1237.14 (6 weeks)			
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)
T+O 2.5/5 - Placebo	0.274 (0.025)	<.0001[a]	(0.224, 0.324)
T+O 2.5/5 - Olo 5	0.089 (0.025)	0.0004[a]	(0.039, 0.138)
T+O 2.5/5 - Tio 5	0.097 (0.025)	0.0001[a]	(0.047, 0.147)
T+O 5/5 - T+O 2.5/5	-0.009 (0.025)	0.7185[b]	(-0.058, 0.040)
Olo 5 - Placebo	0.185 (0.026)	<.0001[b]	(0.135, 0.235)
Tio 5 - Placebo	0.177 (0.026)	<.0001[b]	(0.127, 0.228)
1237.15 (6 weeks)			
T+O 5/5 - placebo	0.225 (0.051)	<.0001[b]	(0.124, 0.326)
T+O 2.5/5 - placebo	0.187 (0.052)	0.0003[b]	(0.086, 0.288)
T+O 5/5 - T+O 2.5/5	0.038 (0.050)	0.4541[b]	(-0.061, 0.137)
1237.15 (12 weeks)			
T+O 5/5 - placebo	0.234 (0.052)	<.0001[a]	(0.133, 0.336)
T+O 2.5/5 - placebo	0.207 (0.052)	<.0001[a]	(0.105, 0.309)
T+O 5/5 - T+O 2.5/5	0.027 (0.050)	0.5892[b]	(-0.072, 0.126)

調整平均値（SE）は，固定効果としてカテゴリカル変数である投与群及び投与期，連続固定共変量として試験ベースライン値，変量効果として患者を含めた，MMRM を適用して求めた。

Common baseline mean (SE) at pre-exercise：1237.13=2.533 (0.042)，1237.14=2.589 (0.044)，1237.15=2.397 (0.036)

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

b)　検証的仮説検定戦略に含まれていない投与群比較に対する名目上の 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］，［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.2.3: 2］

3.2.1.6　気管支拡張作用に関する結論

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群の両配合剤投与群で，各試験の主要目的が達成された。

1)　チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群

- 主要な試験 1237.5 及び試験 1237.6 で，第 1 の主要評価項目である投与 24 週（Day 169）の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量について，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群ではオロダテロール 5 µg 群及びチオトロピウム 5 µg 群と比べて，統計学的に有意な改善が認められた。また，24 時間にわたり気管支拡張作用が持続し，第 2 の主要評価項目である投与 24 週（Day 170）のトラフ FEV_1 変化量についても，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 群でオロダテロール 5 μg 群及びチオトロピウム 5 μg 群と比べて, 統計学的に有意な改善が認められた。

- 試験 1237.5 及び試験 1237.6 で，Day 1 での初回投与後チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群は, 投与後 5 分以内にチオトロピウム 5 μg 群と比べて気管支拡張効果について顕著な改善がみられた。Day 1 での初回投与後の効果発現までの時間は，オロダテロール 5 μg 群と同程度であった。
- 試験 1237.5 及び試験 1237.6 で, FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量について, Day 1 から投与 52 週（Day 365）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 群では，チオトロピウム 5 μg 群と比べて一貫した改善が認められた。また，オロダテロール 5 μg 群と比べて，投与 12 週から投与 52 週まで，FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量の一貫した改善が認められた。トラフ FEV_1 変化量については，投与 2 週から投与 52 週まで，オロダテロール 5 μg 及びチオトロピウム 5 μg 群と比べて一貫した改善が認められた。
- 試験 1237.20 では，投与 6 週で投与後 24 時間にわたり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群は，オロダテロール 5 μg，チオトロピウム 5 μg 及びプラセボ群と比べて，気管支拡張作用の増大が確認された。主要評価項目である投与 6 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ 変化量，並びに重要な副次評価項目である投与 6 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量及び FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量について，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群ではプラセボ群，オロダテロール 5 μg 群及びチオトロピウム 5 μg 群と比べて, 統計学的に有意な改善が認められた。
- 主要な試験 1237.5 及び試験 1237.6 並びに試験 1237.20，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群ではオロダテロール 5 μg 群及びチオトロピウム 5 μg 群と比べて，FVC の改善が認められ，FEV_1 に関する結果が裏付けられた。
- 試験 1237.5 及び試験 1237.6 で，52 週間にわたり朝（投与前）及び夜の PEFR 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 群では，オロダテロール 5 μg 及びチオトロピウム 5 μg 群と比べて改善が認められたことから, チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群の気管支拡張作用がさらに裏付けられた。
- 試験 1237.13，試験 1237.14 並びに試験 1237.20 で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群では，オロダテロール 5 μg，チオトロピウム 5 μg 及びプラセボ群と比べて最大吸気量（IC）の増加並びに FRC の減少が大きかったことから，肺の過膨張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 群の効果が確認された。

2) チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群

- 主要な試験 1237.5 及び試験 1237.6 で，第 1 の主要評価項目である投与 24 週（Day 169）の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量及び第 2 の主要評価項目である投与 24 週（Day 170）のトラフ FEV_1 変化量について，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群ではオロダテロール 5 μg 群及びチオトロピウム 2.5 μg 群と比べて，統計学的に有意な改善が認められた。チオトロピウム 5 μg 群との比較でも，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2 μg/ 5 μg 群で統計学的有意な改善が認められた。

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

- 試験 1237.5 及び試験 1237.6 で，初回投与後，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群では，投与後 5 分以内にチオトロピウム 2.5 µg 群及びチオトロピウム 5 µg 群と比べて気管支拡張効果について顕著な改善がみられた。初回投与後の効果発現までの時間は，オロダテロール 5 µg 群と同程度であった。
- 試験 1237.5 及び試験 1237.6 で, FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量について, Day 1 から投与 52 週（Day 365）にわたり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群ではチオトロピウム 2.5 µg 群及びチオトロピウム 5 µg 群と比べて一貫した改善が認められた。また，オロダテロール 5 µg 群と比べて投与 12 週から投与 52 週まで, FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量の一貫した改善が認められた。トラフ FEV_1 変化量については，投与 2 週から投与 52 週まで，オロダテロール 5 µg，チオトロピウム 2.5 µg 及びチオトロピウム 5 µg 群と比べて一貫した改善が認められた。
- 試験 1237.20 では，主要評価項目である投与 6 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ 変化量，並びに重要な副次評価項目である投与 6 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 変化量及び FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ 変化量について，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群ではプラセボ群，オロダテロール 5 µg 群及びチオトロピウム 2.5 µg 群と比べて，統計学的に有意な改善が認められた。また，チオトロピウム 5 µg 群との比較でも，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群で統計学的に有意な改善が認められた。
- 主要な試験 1237.5 及び試験 1237.6 並びに試験 1237.20 で, チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群ではオロダテロール 5 µg 群，チオトロピウム 2.5 µg 群及びチオトロピウム 5 µg 群と比べて，FVC の改善が認められ，FEV_1 に関する結果が裏付けられた。
- 試験 1237.5 及び試験 1237.6 で，52 週間にわたり朝（投与前）及び夜の PEFR について，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群では，オロダテロール 5 µg 群，チオトロピウム 2.5 µg 群及びチオトロピウム 5 µg 群と比べて改善が認められたことから，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群の気管支拡張作用がさらに裏付けられた。
- 試験 1237.13，試験 1237.14 並びに試験 1237.20 で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群ではオロダテロール 5 µg，チオトロピウム 2.5 µg 及びチオトロピウム 5 µg 群及びプラセボ群と比べて IC の増加並びに FRC の減少が大きかったことから, 肺の過膨張に対する効果が確認された。

3.2.2 健康関連 QOL 及び症状に対する効果

3.2.2.1 St. George's Respiratory Questionnaire（SGRQ）

52 週間投与の主要な検証試験（試験 1237.5 及び試験 1237.6）で，投与前のベースライン時点での Visit 2（ランダム化来院），投与期間中の投与 12 週，投与 24 週及び投与 52 週の各時点で患者は SGRQ への回答を行い，ベースライン時からの SGRQ の変化を評価した。

3.2.2.1.1 SGRQ の総スコア（主要評価項目）

試験 1237.5 及び試験 1237.6 では，投与 24 週（Day 169）での併合データでの SGRQ の総スコアの変化量を第 3 の主要評価項目として事前に規定した。

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

併合データでの SGRQ 総スコアについては，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群は各単剤投与群と比べて統計学的に有意な改善（減少）が認められ，投与群間の差は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群とオロダテロール 5 µg 群で-1.693（p=0.0022），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群とチオトロピウム 5 µg で-1.233（p=0.0252）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 群では，オロダテロール 5 µg 群とで-1.031 の差が認められたが，統計学的に有意ではなかった（p=0.0620）。また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群は，チオトロピウム 2.5 µg 群と比べて，統計学的に有意ではなかった（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群とチオトロピウム 2.5 µg 群の SGQR 総スコアの差：-0.456，名目上の p=0.4051[3]）。

併合データでの投与 24 週（Day 169）での SGRQ 総スコアの結果を，表 3.2.2.1.1: 1 及び表 3.2.2.1.1: 2 に示す。

表 3.2.2.1.1: 1　投与 24 週での SGRQ 総スコアの調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS）

Treatment	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	954	38.366 (0.396)
Tio 2.5	960	37.792 (0.390)
Tio 5	954	37.907 (0.393)
T+O 2.5/5	990	37.335 (0.385)
T+O 5/5	979	36.674 (0.386)

Common baseline mean (SE)：43.512 (0.259)
引用元：［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.2: 1］

表 3.2.2.1.1: 2　投与 24 週での SGRQ 総スコアの調整平均値の投与群間比較（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，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)
T+O 2.5/5 – Olo 5	-1.031 (0.552)	0.0620	(-2.113, 0.052)
T+O 2.5/5 – Tio 2.5	-0.456 (0.548)	0.4051[a]	(-1.531, 0.618)
T+O 2.5/5 – Tio 5	-0.571 (0.550)	0.2988[a]	(-1.649, 0.507)
T+O 5/5 – T+O 2.5/5	-0.662 (0.545)	0.2249[b]	(-1.731, 0.407)

調整平均値（SE）は，固定効果としてカテゴリカル変数である投与群，検査来院，投与群と検査来院の交互作用，ベースライン値及びベースライン値と検査来院の交互作用，変量効果として患者を含めた，MMRM を適用して算出した。
Common baseline mean (SE)：43.512 (0.259)
a)　名目上の p 値，欧州の階層的検定手順において，本試験の前段階の併合データ（試験 1237.5 及び試験 1237.6）の SGRQ 総スコアで，Tio+Olo 2.5 µg/ 5 µg 群と Olo 5 µg 群の比較で有意差が認められなかった。
b)　検証的仮説検定戦略に含まれていない。
引用元：［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.2: 2］

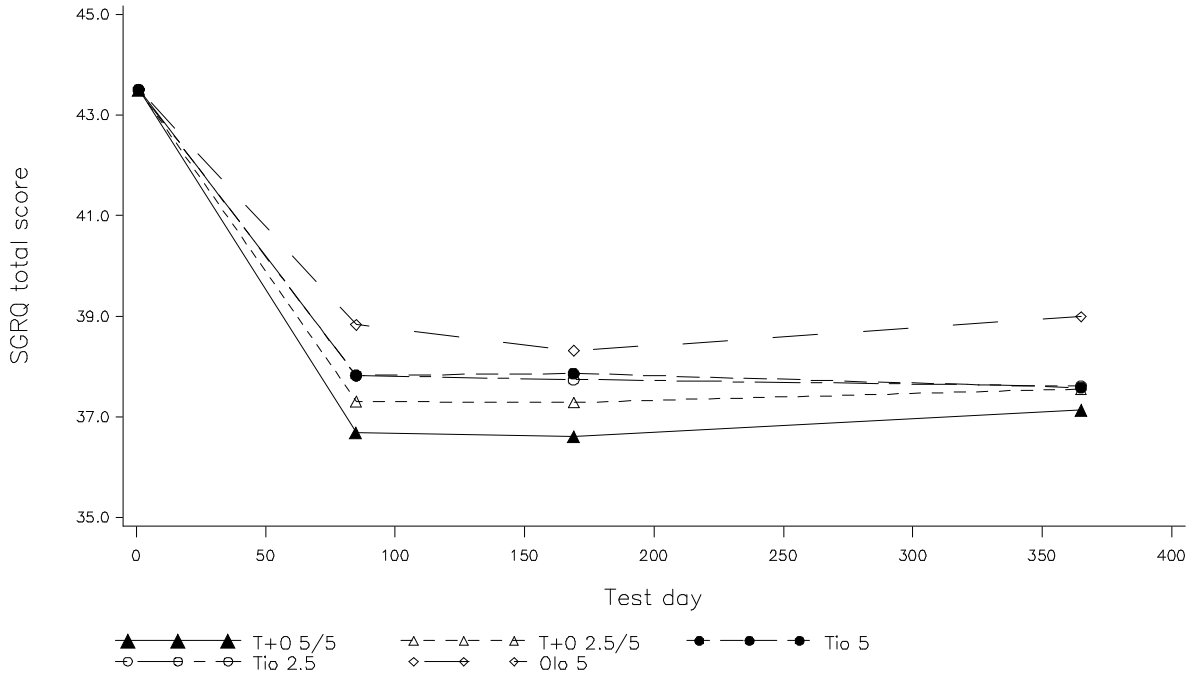
3　階層的検定手順において，前段階での Tio+Olo 2.5 µg/ 5 µg 群と Olo 5 µg 群の比較で有意差が認められなかったことから，T+O 2.5 µg/ 5 µg 群と Tio 2.5 µg 群の比較は記述的な扱いとみなした。

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

3.2.2.1.2 SGRQ 総スコアの 52 週間にわたる推移

試験 1237.5 及び試験 1237.6 の併合データでは，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 群では単剤投与群と比べて SGRQ 総スコアの一貫した改善が認められた。また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群では単剤投与群との差はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群と単剤投与群との差より小さいかった（図 3.2.2.1.2: 1）。

試験 1237.5 及び試験 1237.6 の各試験では，52 週間にわたり SGRQ 総スコアについて一貫した結果が認められた（［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.2.2: 6］，［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.2.2: 6］）。



引用元：［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Figure 15.2.2: 1］

図 3.2.2.1.2: 1 52 週間にわたる SGRQ 総スコアの調整平均値の推移（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS）

3.2.2.1.3 SGRQ 総スコアのレスポンダー

SGRQ 総スコアのレスポンダー（以下 SGRQ レスポンダー）は，投与 24 週でベースラインから 4（MCID；臨床的に意味のある最小の差）以上の改善が認められた患者と定義した。この追加有効性評価項目については，p 値は名目上のものである。投与 24 週での SGRQ 総スコアが欠測している患者は，ノンレスポンダーとみなした。

併合データで，投与 24 週での SGRQ レスポンダーの割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群（57.5%）が，オロダテロール 5 µg 群（44.8%，オッズ比 1.6703，p<0.0001）及びチオトロピウム 5 µg 群（48.7%，オッズ比 1.4261，p=0.0001）と比べて高かった（レスポンダー割合については表 3.2.2.1.3: 1 を，投与群間比較については表 3.2.2.1.3: 2 を参照）。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2.5 µg/ 5 µg群でも，投与24週でのSGRQレスポンダーの割合は53.2%であり，オロダテロール 5 µg 群（44.8%，オッズ比 1.4048，p=0.0002），チオトロピウム 2.5 µg 群（49.6%，オッズ比 1.1574，p=0.1071）及びチオトロピウム 5 µg 群（48.7%，オッズ比 1.1994，p=0.0453）と比べて高かった。

2 用量のチオトロピウム+オロダテロール配合剤群間の比較では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群での SGRQ レスポンダー割合（57.5%）の方がチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群（53.2%）と比べて高かった（オッズ比 1.1890，p=0.0565）。

表 3.2.2.1.3: 1 投与 24 週での SGRQ レスポンダー割合（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS）

Treatment	N	Responders N (%)
Olo 5	954	427 (44.8)
Tio 2.5	960	476 (49.6)
Tio 5	955	465 (48.7)
T+O 2.5/5	990	527 (53.2)
T+O 5/5	979	563 (57.5)

SGRQ レスポンダーは，SGRQ 総スコアが投与 24 週の時点でベースラインから 4.0 以上改善が認められた患者と定義した。
引用元：［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.2: 3］

表 3.2.2.1.3: 2 投与 24 週での SGRQ レスポンダー割合の投与群間比較（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS）

	Treatment difference		
Comparison	Odds ratio (SE)[a]	p-value[b]	95% CI
T+O 5/5 - Olo 5	1.6703 (0.1533)	<.0001	1.3954, 1.9994
T+O 5/5 - Tio 5	1.4261 (0.1305)	0.0001	1.1920, 1.7062
T+O 2.5/5- Olo 5	1.4048 (0.1280)	0.0002	1.1751, 1.6794
T+O 2.5/5 - Tio 2.5	1.1574 (0.1050)	0.1071	0.9689, 1.3825
T+O 2.5/5 - Tio 5	1.1994 (0.1089)	0.0453	1.0038, 1.4331
T+O 5/5 - T+O 2.5/5	1.1890 (0.1079)	0.0565	0.9952, 1.4205

a) 投与群を説明変数としたロジスティック回帰分析を用いて算出した。
b) この追加的評価項目に対する名目上の p 値
引用元：［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.2: 4］

3.2.2.2 Mahler の Transition Dyspnea Index（以下，TDI）

3.2.2.2.1 TDI 総スコア（重要な副次評価項目）

主要な 52 週間投与の主要な検証試験（試験 1237.5 及び試験 1237.6）では，併合データでの投与 24 週（Day 169）の TDI 総スコアを重要な副次評価項目とした。階層的検定手順の前段階で有意差が認められなかったことから，TDI 総スコアの比較は記述的な扱い（名目上の p 値）とした。

併合データの投与 24 週（Day 169）での TDI 総スコアの調整平均値及び投与群間比較をそれぞれ，表 3.2.2.2.1: 1 及び表 3.2.2.2.1: 2 に示す。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群で，TDI 総スコアはそれぞれの単剤投与群と比べて改善した。

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

表 3.2.2.2.1: 1　投与 24 週での TDI 総スコアの調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS）

Treatment	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	984	1.564 (0.096)
Tio 2.5	982	1.690 (0.095)
Tio 5	978	1.627 (0.096)
T+O 2.5/5	992	1.980 (0.095)
T+O 5/5	992	1.983 (0.095)

Common baseline mean (SE)：6.544 (0.031)
引用元：［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.3: 1］

表 3.2.2.2.1: 2　投与 24 週での TDI 総スコアの調整平均値の投与群間比較（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，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)
T+O 2.5/5- Olo 5	0.416 (0.135)	0.0020	(0.152, 0.681)
T+O 2.5/5 - Tio 2.5	0.290 (0.134)	0.0307	(0.027, 0.554)
T+O 2.5/5 - Tio 5	0.352 (0.135)	0.0088	(0.089, 0.616)
T+O 5/5 - T+O 2.5/5	0.003 (0.134)	0.9801	(-0.259, 0.266)

調整平均値（SE）は，固定効果としてカテゴリカル変数である試験，投与群，検査来院，投与群と検査来院の交互作用，ベースライン値及びベースライン値と検査来院の交互作用，変量効果として患者を含めた，MMRM を適用して算出した。
Common baseline mean (SE)：6.544 (0.031)
a)　この重要な副次評価項目については名目上の p 値
引用元：［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.3: 2］

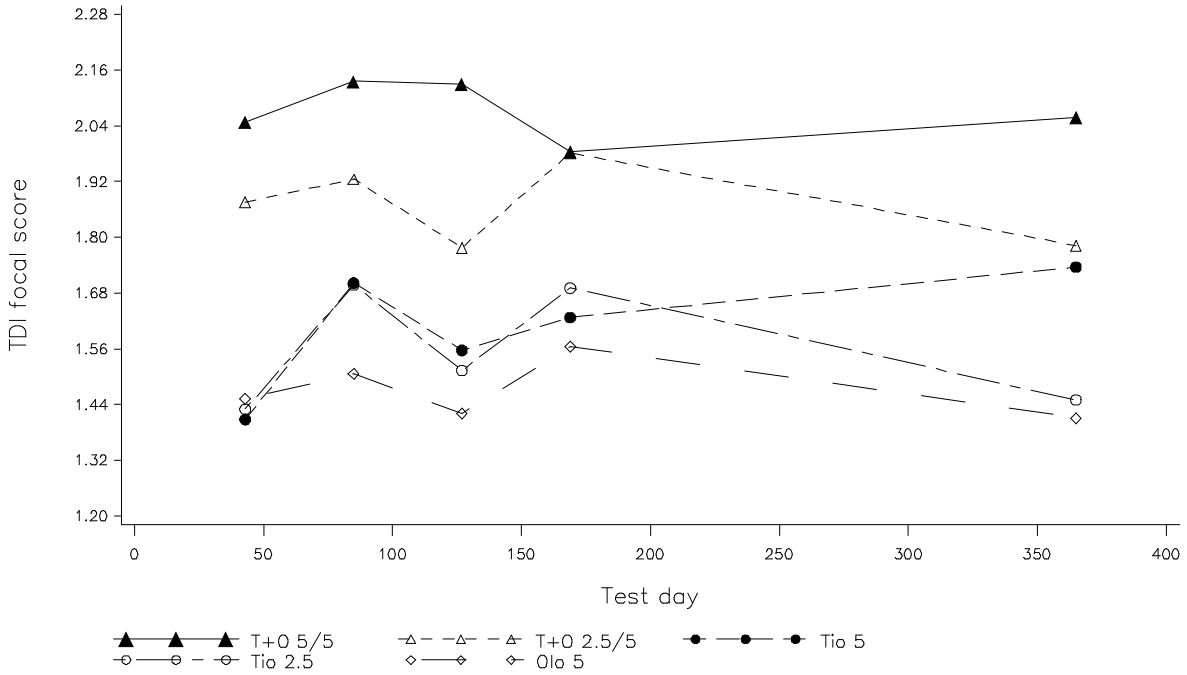
3.2.2.2.2　TDI 総スコアの 52 週間にわたる推移

試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合データでの TDI 総スコアの 52 週間にわたる推移を図 3.2.2.2.2: 1 に示す。投与 6 週（Day 43），投与 12 週（Day 85），投与 18 週（Day 127），投与 24 週（Day 169）及び投与 52 週（Day 365）で，単剤投与群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 及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群では TDI 総スコアの改善が示唆された（表 3.2.2.2.2: 1）。

投与 24 週（Day 169）の TDI 総スコアは 2 用量のチオトロピウム+オロダテロール配合剤群間では差が示唆されなかったが（3.2.2.2.1 項），投与 6 週（Day 43），投与 12 週（Day 85），投与 18 週（Day 127）及び投与 52 週（Day 365）での TDI 総スコアは，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群がチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群より高かった。

試験 1237.5 及び試験 1237.6 の個々の試験結果はそれぞれ，［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Figure 15.2.3: 1］及び［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Figure 15.2.3: 1］を参照。

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



引用元：［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Figure 15.2.3: 1］

図 3.2.2.2.2: 1　TDI 総スコアの調整平均値の 52 週間にわたる推移（試験 1237.5 及び 1237.6 併合，FAS）

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

表 3.2.2.2.2: 1　TDI 総スコアの調整平均値の 52 週間にわたる投与群間比較（試験 1237.5 及び 1237.6 併合，FAS）

		Treatment difference		
Time point	Treatment	Adjusted Mean (SE)	p-value	95% CI
Day 43(6weeks)	T+O 5/5 - Olo 5	0.595 (0.136)	<.0001[b]	(0.329, 0.862)
	T+O 5/5 - Tio 5	0.640 (0.136)	<.0001[b]	(0.373, 0.907)
	T+O 2.5/5 - Olo 5	0.423 (0.136)	0.0019[b]	(0.156, 0.690)
	T+O 2.5/5 - Tio 2.5	0.446 (0.136)	0.0011[b]	(0.179, 0.712)
	T+O 2.5/5 - Tio 5	0.468 (0.136)	0.0006[b]	(0.201, 0.735)
	T+O 5/5 - T+O 2.5/5	0.172 (0.136)	0.2045[b]	(-0.094, 0.438)
Day 85(12weeks)	T+O 5/5 - Olo 5	0.630 (0.137)	<.0001[b]	(0.362, 0.898)
	T+O 5/5 - Tio 5	0.434 (0.137)	0.0015[b]	(0.166, 0.703)
	T+O 2.5/5 - Olo 5	0.419 (0.137)	0.0022[b]	(0.151, 0.687)
	T+O 2.5/5 - Tio 2.5	0.227 (0.137)	0.0966[b]	(-0.041, 0.495)
	T+O 2.5/5 - Tio 5	0.223 (0.137)	0.1029[b]	(-0.045, 0.492)
	T+O 5/5 - T+O 2.5/5	0.211 (0.136)	0.1220[b]	(-0.056, 0.478)
Day 169(24weeks)	T+O 5/5 - Olo 5	0.419 (0.139)	0.0025[a]	(0.147, 0.692)
	T+O 5/5 - Tio 5	0.356 (0.139)	0.0102[a]	(0.085, 0.628)
	T+O 2.5/5 - Olo 5	0.417 (0.139)	0.0027[a]	(0.145, 0.689)
	T+O 2.5/5 - Tio 2.5	0.291 (0.138)	0.0357[a]	(0.019, 0.562)
	T+O 2.5/5 - Tio 5	0.354 (0.139)	0.0107[a]	(0.082, 0.626)
	T+O 5/5 - T+O 2.5/5	0.003 (0.138)	0.9852[a]	(-0.268, 0.273)
Day 365(52weeks)	T+O 5/5 - Olo 5	0.647 (0.142)	<.0001[b]	(0.370, 0.925)
	T+O 5/5 - Tio 5	0.322 (0.141)	0.0226[b]	(0.045, 0.600)
	T+O 2.5/5 - Olo 5	0.371 (0.142)	0.0089[b]	(0.093, 0.649)
	T+O 2.5/5 - Tio 2.5	0.332 (0.141)	0.0186[b]	(0.056, 0.609)
	T+O 2.5/5 - Tio 5	0.046 (0.142)	0.7441[b]	(-0.231, 0.324)
	T+O 5/5 - T+O 2.5/5	0.276 (0.140)	0.0492[b]	(0.001, 0.551)

調整平均値（SE）は，固定効果としてカテゴリカル変数である投与群，検査来院，投与群と検査来院の交互作用，ベースライン値及びベースライン値と検査来院の交互作用，変量効果として患者を含めた，MMRM を適用して算出した。

Common baseline mean (SE)：6.544 (0.031)

a)　名目上の p 値, 欧州の階層的検定手順において, 本試験の前段階の併合データ（試験 1237.5 及び試験 1237.6）の SGRQ 総スコアの平均値で，Tio+Olo 2.5 µg/ 5 µg 群と Olo 5 µg 群の比較で有意差が認められなかった。

b)　検証的仮説検定手順に含まれていないため，名目上の p 値。

引用元：［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.3: 6］

3.2.2.2.3　TDI 総スコアのレスポンダー

TDI 総スコアのレスポンダー（以下，TDI レスポンダー）は，投与 24 週（Day 169）でスコアが 1（MCID）以上であった患者と定義した。投与 24 週での TDI 総スコアが欠測している患者は，ノンレスポンダーとみなした。

TDI レスポンダーの割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群（54.9%）がオロダテロール 5 µg 群（48.2%，オッズ比 1.3118，p=0.0026）及びチオトロピウム 5 µg 群（50.6%，オッズ比 1.1897，p=0.0546）と比べて高かった。また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群（55.3%）は，オロダテロール 5 µg 群（48.2%，オッズ比 1.3334，p=0.0014），チオトロピウム 2.5 µg 群（50.8%，オッズ比 1.1995，p=0.0439）及びチオトロピウム 5 µg 群（50.6%，オッズ比 1.2092，p=0.0356）と比べて高かった（表 3.2.2.2.3: 1，表 3.2.2.2.3: 2）。

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 5 µg/ 5 µg 群及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群の TDI レスポンダーの割合は同程度であった（54.9%対 55.3%, オッズ比 0.9838, p=0.8567）。

表 3.2.2.2.3: 1　投与 24 週での TDI レスポンダー割合（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合, FAS）

Treatment	N	Responders N (%)
Olo 5	984	474 (48.2)
Tio 2.5	982	499 (50.8)
Tio 5	978	495 (50.6)
T+O 2.5/5	992	549 (55.3)
T+O 5/5	992	545 (54.9)

TDI レスポンダーは，TDI 総スコアが投与 24 週の時点で 1.0 以上であった患者と定義した。
引用元：［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.3: 3］

表 3.2.2.2.3: 2　投与 24 週での TDI レスポンダー割合の投与群間比較（試験 1237.5 及び 1237.6 併合，FAS）

Comparison	Odds ratio (SE)[a]	p-value[b]	(95% CI)
T+O 5/5- Olo 5	1.3118 (0.1184)	0.0026	(1.0992, 1.5656)
T+O 5/5 - Tio 5	1.1897 (0.1075)	0.0546	(0.9966, 1.4202)
T+O 2.5/5–- Olo 5	1.3334 (0.1204)	0.0014	(1.1172, 1.5915)
T+O 2.5/5 - Tio 2.5	1.1995 (0.1083)	0.0439	(1.0050, 1.4318)
T+O 2.5/5 - Tio 5	1.2092 (0.1093)	0.0356	(1.0129, 1.4436)
T+O 5/5- T+O 2.5/5	0.9838 (0.0888)	0.8567	(0.8243, 1.1743)

a)　投与群を説明変数としたロジスティック回帰分析を用いて算出した。
b)　この追加的評価項目に対する名目上の p 値
引用元：［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.3: 4］

3.2.2.3　救援治療薬（サルブタモール）の使用回数

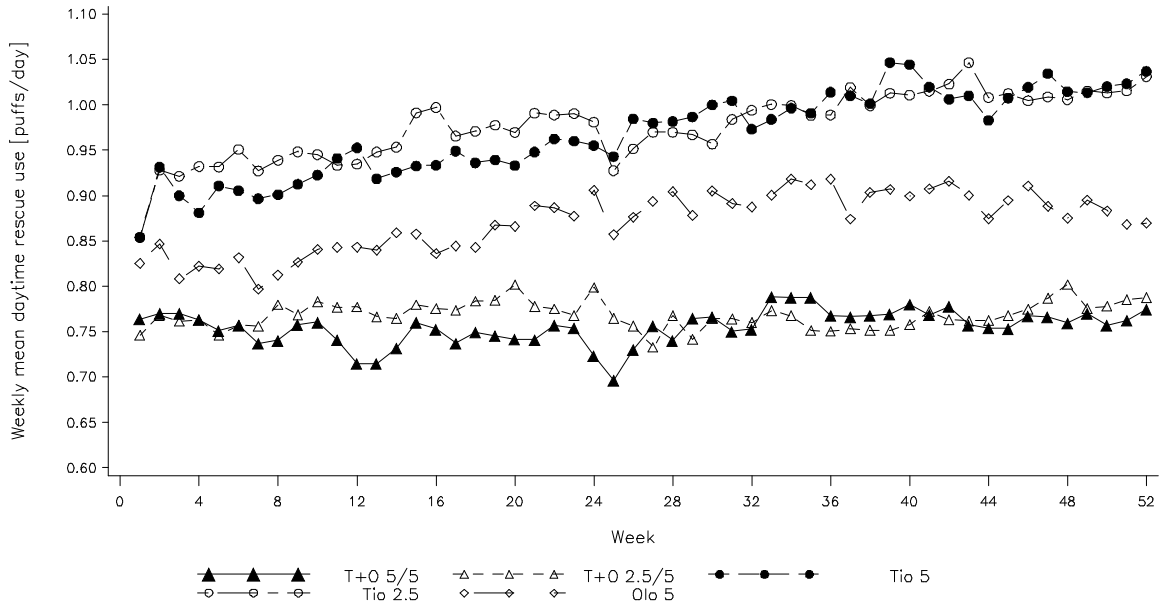
3.2.2.3.1　日中の救援治療薬使用回数

52 週間投与の主要な検証試験（試験 1237.5 及び試験 1237.6）の併合データで，両チオトロピウム+オロダテロール配合剤投与群の日中の救援治療薬使用回数（1 日あたりの噴霧数）の週平均値は，52 週間にわたりベースラインと比べて減少した（図 3.2.2.3.1: 1）。3 つの単剤投与群それぞれの日中の救援治療薬使用回数の週平均値は，2 用量のチオトロピウム+オロダテロール配合剤投与群と同様に減少したが，減少の程度はより小さかった。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群はオロダテロール 5 µg 群と比べて，日中の救援治療薬使用回数の週平均値の差は-0.038～-0.182 噴霧/日の範囲であり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群の減少がより大きかった（p=0.0010～0.3703）。また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群はチオトロピウム 5 µg 群と比べて週平均値の差は, -0.277～-0.09 回/日の範囲であり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群の減少がより大きかった（p<0.0001～p=0.0159）［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.6: 2］。

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

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 群はオロダテロール 5 µg 群と比べて，日中の救援治療薬使用回数の週平均値の差は-0.033～-0.167 回/日の範囲であり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群の減少がより大きかった（p=0.0046～p=0.4886）。また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群はチオトロピウム 2.5 µg 群と比べて週平均値の差は，-0.157～-0.285 回/日の範囲であり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群の減少（改善）がより大きかった（p<0.0001～p=0.0015）［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.6: 2］。



引用元：［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Figure 15.2.6: 1］

図 3.2.2.3.1: 1　日中の救援治療薬使用回数［回／日］（週平均）の調整平均値の 52 週間にわたる推移（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS）

試験 1237.5 及び試験 1237.6 の個々の試験結果はそれぞれ，［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Tables 15.2.6: 1～2］，［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.2.6: 1～2］を参照。

3.2.2.3.2　夜間の救援治療薬の使用回数

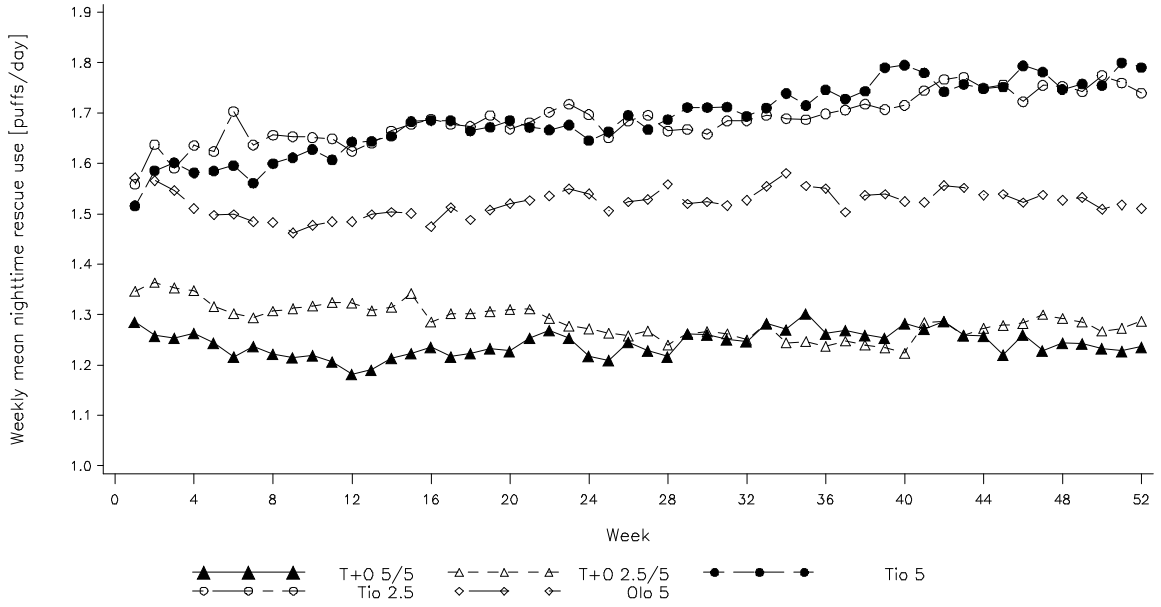
52 週間投与の主要な検証試験（試験 1237.5 及び試験 1237.6）の併合データで，両チオトロピウム+オロダテロール配合剤投与群の夜間の救援治療薬使用回数の週平均値は，52 週間にわたりベースラインと比べて減少した（図 3.2.2.3.2: 1）。オロダテロール 5 µg 群での夜間の救援治療薬使用回数の週平均値は，2 用量のチオトロピウム+オロダテロール配合剤投与群と同様に減少したが，チオトロピウム 5 µg 群及び 2.5 µg 群では増加傾向がみられた。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群はオロダテロール 5 µg 群と比べて，夜間の救援治療薬使用回数の週平均値の差は-0.235～-0.341 回/日の範囲であり，チオトロピウム+オロダ

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

テロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群の減少がより大きかった（p<0.0001～p=0.0043）。また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群はチオトロピウム 5 µg 群と比べて週平均値の差は, -0.231～-0.572 回/日の範囲であり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群の減少がより大きかった（すべて p<0.0001）［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.6: 5］。

また, チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群はオロダテロール 5 µg 群と比べて，夜間の救援治療薬使用回数の週平均値の差は-0.150～-0.337 回/日の範囲であり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群の減少がより大きかった（p<0.001～p=0.0328）。また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群はチオトロピウム 2.5 µg 群と比べて週平均値の差は，-0.212～-0.513 回/日の範囲であり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群の減少がより大きかった（p<0.001～p=0.0002）［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.6: 5］。



引用元：［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Figure 15.2.6: 2］

図 3.2.2.3.2: 1　夜間の救援治療薬使用回数［回／日］（週平均）の調整平均値の 52 週間にわたる推移（試験 1237.5 及び 1237.6 併合，FAS）

試験 1237.5 及び試験 1237.6 の個々の試験結果はそれぞれ，［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.2.6: 4～5］，［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.2.6: 4～5］を参照。

3.2.2.3.3　24 時間（日中及び夜間）の救援治療薬使用回数

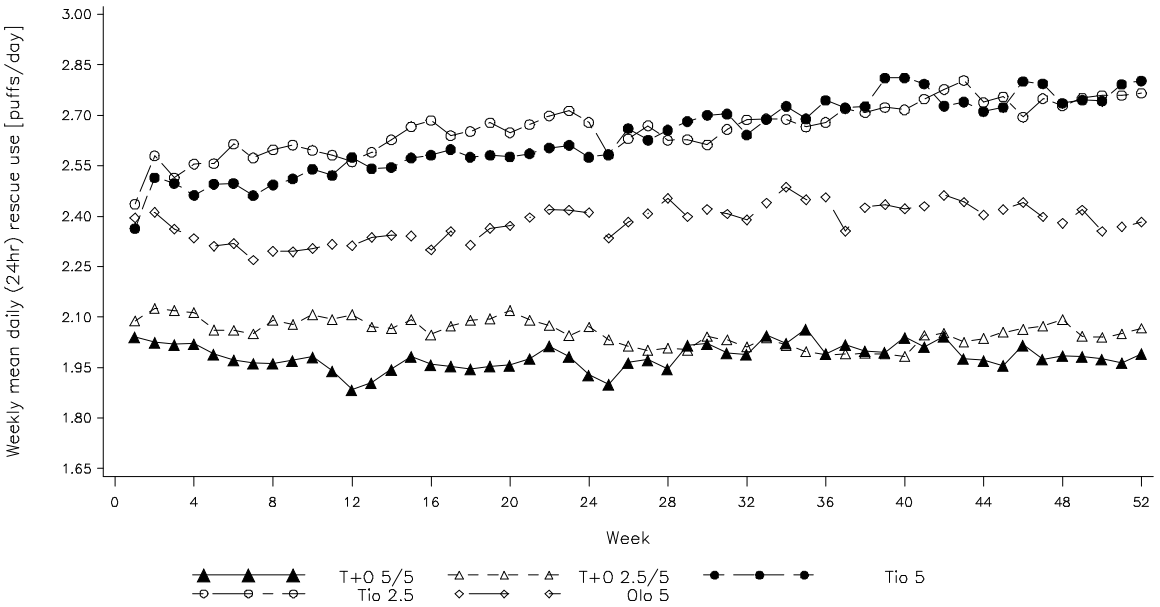
52 週間投与の主要な検証試験（試験 1237.5 及び試験 1237.6）の併合データで，両チオトロピウム+オロダテロール配合剤投与群の 1 日あたり（24 時間）の救援治療薬使用回数の週平均値は，52 週間にわたりベースラインと比べて減少した（図 3.2.2.3.3: 1）。オロダテロール 5 µg 群での 1

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

日あたりの救援治療薬使用回数の週平均値は，2 用量のチオトロピウム+オロダテロール配合剤投与群と同様に減少したが，チオトロピウム 5 μg 群及び 2.5 μg 群では増加傾向がみられた。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群はオロダテロール 5 μg 群と比べて，1 日あたりの救援治療薬使用回数の週平均値の差は-0.307～-0.508 回/日の範囲であり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群の減少がより大きかった（p<0.0001～p=0.0095）。また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群はチオトロピウム 5 μg 群と比べて 1 日あたりの週平均値の差は，-0.322～-0.828 回/日の範囲であり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群の減少がより大きかった（p<0.0001 ～ p=0.0002）［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.6: 8］。

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 群はオロダテロール 5 μg 群と比べて，1 日あたり週平均値の差は-0.196～-0.470 回/日の範囲であり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群の減少がより大きかった（p=0.0002～0.0004）。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群はチオトロピウム 2.5 μg 群と比べて 1 日あたり週平均値の差は, -0.347～-0.778 回/日の範囲であり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群の減少がより大きかった（すべて p<0.0001）［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.6: 8］。



引用元：［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Figure 15.2.6: 3］

図 3.2.2.3.3: 1　1 日あたり（24 時間，週平均）の救援治療薬使用回数［回／日］の調整週平均値の 52 週間にわたる推移（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS）

試験 1237.5 及び試験 1237.6 の個々の試験結果はそれぞれ，試験 1237.5［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.2.6: 7～8］，及び試験 1237.6［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.2.6: 7～8］を参照。

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

3.2.2.4 患者の全般的評価（PGR）

52 週間投与の主要な検証試験（試験 1237.5 及び試験 1237.6）では，投与 12 週（Day 85），投与 24 週（Day 169），投与 40 週（Day 281）及び投与 52 週（Day 365）に投与期間中に自覚した呼吸状態の変化について患者による全般的評価を行った。投与前と比べて，概して患者の呼吸状態は「少し良くなった」になったと評価した（PGR 評価スコアで「3」）［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.7: 1］。

また，試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合データで，両チオトロピウム+オロダテロール配合剤群では単剤投与群と比べて，すべての時点でスコアの平均値の差は負となり，改善が示唆された［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.7: 2］。

試験 1237.5 及び試験 1237.6 の個々の試験結果はそれぞれ，試験 1237.5［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.2.7: 1～2］，試験 1237.6［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.2.7: 1～2］を参照。

3.2.2.5 健康関連 QOL 及び症状に対する効果に関する結論

- 健康関連 QOL（SGRQ の総スコア；主要評価項目）

健康関連 QOL である SGRQ の総スコアについて，主要な試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合データでの主要評価項目であるが，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群では仮説検証が達成されたものの，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群では達成されなかった。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg：試験 1237.5 及び試験 1237.6 の併合データでの主要評価項目である投与 24 週での SGRQ 総スコアについて，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群はオロダテロール 5 µg 群及びチオトロピウム 5 µg 群と比べて統計学的に有意な改善が認められた。SGRQ 総スコアのレスポンダー患者の割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群ではオロダテロール 5 µg 群及びチオトロピウム 5 µg 群と比べて高かった。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg：試験 1237.5 及び 1237.6 の併合データで，投与 24 週で SGRQ 総スコアについて，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群はオロダテロール 5 µg 群及びチオトロピウム 2.5 µg 群と比べて，統計学的に有意な改善は認められなかった。

- 呼吸困難感（Mahler の TDI；重要な副次評価項目）

呼吸困難感については，試験 1237.5 及び試験 1237.6 の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 群及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群は，それぞれの単剤投与群に比べて改善した。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg：試験 1237.5 及び試験 1237.6 の併合データで，投与 24 週での TDI 総スコアについて，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群はオロダテロール 5 µg 群及びチオトロピウム 5 µg 群と比べて改善した。TDI 総スコアのレスポンダー患者の割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群がオロダテロール 5 µg 群及びチオトロピウム 5 µg 群と比べて高かった。

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 2.5 µg/ 5 µg：試験 1237.5 及び試験 1237.6 の併合データで，投与 24 週での TDI 総スコアについて，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群はオロダテロール 5 µg 群及びチオトロピウム 2.5 µg 群と比べて，統計学的に有意な改善が認められた。TDI 総スコアのレスポンダー患者の割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群がオロダテロール 5 µg 群及びチオトロピウム 2.5 µg 群と比べて高かった。

- 症状に対する効果（救援治療薬の使用，患者の全般的評価）

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg:試験 1237.5 及び試験 1237.6 の併合データで，日中及び夜間の救援治療薬使用回数については，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群はオロダテロール 5 µg 群及びチオトロピウム 5 µg 群と比べて減少した。患者の全般的評価についてはチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群は，オロダテロール 5 µg 群及びチオトロピウム 5 µg 群と比べてより大きな改善を示した。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg：試験 1237.5 及び試験 1237.6 の併合データで，日中及び夜間両方の救援治療薬の使用回数については，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群はオロダテロール 5 µg 群及びチオトロピウム 2.5 µg 群と比べて減少した。患者の全般的評価については，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群はオロダテロール 5 µg 群及びチオトロピウム 2.5 µg 群と比べてより大きな改善を示した。

3.2.3 運動耐容能

試験 1237.13，試験 1237.14 及び試験 1237.15 の目的は，運動耐久時間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 及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 投与の影響を評価することであった。運動負荷の手段として，自転車エルゴメーターによる症候限界に至る最大運動能の 75%での一定運動負荷を選択した。また，試験 1237.15 では，異なる運動耐容能試験として，一部の患者を対象とした一定負荷シャトル・ウォーキング試験による評価を実施した。

気流制限を有する患者への気管支拡張薬の投与によって症候限界に至る運動耐久時間を改善するという仮説の中心は，終末呼気肺気量（EELV）が減少する（最大吸気量［IC］の増加によって示される）ことにより，運動中の呼吸が改善され，運動中の呼吸困難感の低下につながるというものである。その結果として，患者は耐え難い呼吸困難感で自らの意思で運動を中止するより前に，長時間にわたり運動することが可能になる。試験 1237.13 及び試験 1237.14 では，運動前の IC を主要評価項目とした（結果は 3.2.1.5 項を参照）。

また，試験 1237.13 及び試験 1237.14 では，投与 6 週の最大運動能の 75%（75% Wcap）での一定運動負荷下自転車エルゴメーター試験（CWRCE）中の耐久時間もまた，主要評価項目とした。試験 1237.15 では，投与 12 週の 75% Wcap での CWRCE 中の耐久時間を主要評価項目とし，最大酸素摂取量予測値の 85%で設定した一定負荷シャトル・ウォーキング試験（ESWT）中の耐久時間を，重要な副次評価項目とした。

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

3.2.3.1 一定運動負荷での自転車エルゴメーター試験

3.2.3.1.1 運動耐久時間（主要評価項目）

- チオトロピウム+オロダテロール配合剤群とプラセボ群の比較

試験 1237.13 及び試験 1237.14 での投与 6 週での CWRCE 中の運動耐久時間の log_{10} 対数変換に基づく幾何平均値については，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群はプラセボ群と比べてそれぞれ 20.9%（p<0.0001）及び 13.4%（p<0.0001）の統計学的に有意な延長が認められた。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群についても，同様に CWRCE 中の運動耐久時間の幾何平均値は，プラセボ群と比べて延長し，それぞれ 26.5%（p<0.0001）及び 12.1%（p=0.0003）の統計学的に有意な延長が認められた。各試験の階層的検定手順において，前段階の比較で有意差が認められなかったことから（表 3.2.3.1.1: 2），これらの結果は記述的な扱い（名目上の p 値）とした。

試験 1237.15 では，投与 12 週での CWRCE 中の運動耐久時間の幾何平均値については，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群はプラセボ群と比べて 13.8%（p=0.0209）の統計学的に有意な延長が認められた。一方チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群は，プラセボ群と比べて 8.6%の延長（p=0.1419）が認められたが，統計学的に有意な延長ではなかった。

なお，試験 1237.15 では，投与 6 週での運動耐久時間の幾何平均値については，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群は，プラセボ群と比べてそれぞれ 22.9%（p=0.0002[4]）及び 22.1%（p=0.0004[4]）の延長が示された［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.2.1: 2］。

以上，試験 1237.13，試験 1237.14 及び試験 1237.15 で，投与 6 週及び投与 12 週でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群はプラセボ群と比べて，運動耐久時間が延長することが示された。

- チオトロピウム+オロダテロール配合剤群とオロダテロール 5 µg 及びチオトロピウム 5 µg 群の比較

全体として，試験 1237.13 及び試験 1237.14 では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群のいずれの群でも，それぞれの単剤投与群であるオロダテロール 5 µg 及びチオトロピウム 5 µg 群と比べて，運動耐久時間の延長は示されなかった。

試験 1237.14 では，投与 6 週で CWRCE 中の運動耐久時間の幾何平均値について，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群は統計学的に有意な延長が認められたが，試験 1237.13 では，有意差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 群はオロダテロール 5 µg 群と比べて投与群間比の幾何平均値は試験 1237.14 では，1.111（p=0.0009），試験 1237.13 では 1.002（p=0.9633）であり，一方チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群はオロダテロール 5 µg 群と比べて投与

4 階層的検定手順に含まれない副次評価項目なので名目上の p 値

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

群間比の幾何平均値は，試験 1237.14 で 1.099（p=0.0029），試験 1237.13 で 1.047（p=0.1717）であった。

また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤群はチオトロピウム 5 µg 群と比べて，統計学的に有意な差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 群はチオトロピウム 5 µg 群と比べて投与群間比は試験 1237.13 で 0.993（p=0.8415），試験 1237.14 で 1.043（p=0.1807）であり，一方チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群はチオトロピウム 5 µg 群と比べて投与群間比は試験 1237.13 で 1.039（p=0.2610），試験 1237.14 で 1.032（p=0.3240）であった。

これら 3 試験での幾何平均値を表 3.2.3.1.1: 1 に，投与群間比較を表 3.2.3.1.1: 2 に示す。

表 3.2.3.1.1: 1　投与 6 週又は投与 12 週での 75% Wcap を症候限界として実施した CWRCE 中の運動耐久時間［秒］の調整幾何平均値（試験 1237.13，試験 1237.14 及び試験 1237.15，FAS）

Trial (Time point) Treatment	N	Adjusted Mean (SE)
1237.13 (6 weeks)		
Placebo	209	375.45 (12.037)
Olo 5	208	453.38 (14.552)
Tio 5	209	457.16 (14.652)
T+O 2.5/5	212	474.80 (15.145)
T+O 5/5	212	454.08 (14.474)
1237.14 (6 weeks)		
Placebo	205	410.77 (12.009)
Olo 5	207	419.06 (12.207)
Tio 5	209	446.50 (12.958)
T+O 2.5/5	212	460.66 (13.310)
T+O 5/5	216	465.68 (13.359)
1237.15 (12 weeks)		
Placebo	121	463.63 (18.813)
T+O 2.5/5	129	503.64 (19.642)
T+O 5/5	135	527.51 (20.154)

引用元：［CTD 5.3.5.4-11_試験 1237.13_Table 15.2.2.1: 1］，［CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14_Table 15.2.2.1: 1］，［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.2.1: 1］

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

表 3.2.3.1.1: 2　投与 6 週又は投与 12 週での 75% Wcap を症候限界として実施した CWRCE 中の運動耐久時間［秒］（常用対数変換値に基づく）の群間比（試験 1237.13，試験 1237.14 及び試験 1237.15，FAS）

Trial (Time point)	Treatment ratio		
Treatment comparison	Adjusted Mean (SE)	p-value	95% CI
1237.13 (6 weeks)			
T+O 5/5 - Placebo	1.209 (0.041)	<.0001	(1.132, 1.292)
T+O 5/5 - Olo 5	1.002 (0.034)	0.9633	(0.937, 1.070)
T+O 5/5 - Tio 5	0.993 (0.033)	0.8415[a]	(0.930, 1.061)
T+O 2.5/5 - Placebo	1.265 (0.042)	<.0001[a]	(1.184, 1.351)
T+O 2.5/5 - Olo 5	1.047 (0.035)	0.1717[a]	(0.980, 1.119)
T+O 2.5/5 - Tio 5	1.039 (0.035)	0.2610[a]	(0.972, 1.110)
T+O 5/5 - T+O 2.5/5	0.956 (0.032)	0.1830[b]	(0.896, 1.021)
Olo 5 - Placebo	1.208 (0.041)	<.0001[b]	(1.130, 1.290)
Tio 5 - Placebo	1.218 (0.041)	<.0001[b]	(1.140, 1.301)
1237.14 (6 weeks)			
T+O 5/5 - Placebo	1.134 (0.036)	<.0001	(1.065, 1.206)
T+O 5/5 - Olo 5	1.111 (0.035)	0.0009	(1.045, 1.182)
T+O 5/5 - Tio 5	1.043 (0.033)	0.1807	(0.981, 1.109)
T+O 2.5/5 - Placebo	1.121 (0.036)	0.0003[a]	(1.054, 1.193)
T+O 2.5/5 - Olo 5	1.099 (0.035)	0.0029[a]	(1.033, 1.170)
T+O 2.5/5 - Tio 5	1.032 (0.033)	0.3240[a]	(0.970, 1.098)
T+O 5/5 - T+O 2.5/5	1.011 (0.032)	0.7284[b]	(0.951, 1.075)
Olo 5 - Placebo	1.020 (0.033)	0.5319[b]	(0.958, 1.086)
Tio 5 - Placebo	1.087 (0.035)	0.0092[b]	(1.021, 1.157)
1237.15 (12 weeks)			
T+O 5/5 - placebo	1.138 (0.063)	0.0209	(1.020, 1.269)
T+O 2.5/5 - placebo	1.086 (0.061)	0.1419	(0.973, 1.213)
T+O 5/5 – T+O 2.5/5	1.047 (0.057)	0.3970[b]	(0.941, 1.166)

調整平均値（SE）は，固定効果としてカテゴリカル変数である投与群，投与期，連続固定共変量として常用対数変換したベースラインにおける運動耐久時間，変量効果として患者を含めた，MMRM を適用して算出した。平均値と 95%信頼区間は，常用対数から元のスケールに変換した。

Common baseline mean (SE)：1237.13=459.95 (13.941)，1237.14=434.31 (14.163)，1237.15=443.0 (12.38)

a)　欧州の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

b)　検証的仮説検定手順に含まれていないため，名目上の p 値。

引用元：［CTD 5.3.5.4-11_試験 1237.13_Table 15.2.2.1: 2］，［CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14_Table 15.2.2.1: 2］，［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.2.1: 2］

3.2.3.1.2　最大吸気量

試験 1237.13 及び試験 1237.14 では，75% Wcap CWRCE 前の安静時最大吸気量を主要評価項目として評価した。この測定は運動試験前の安静時に実施したことから，結果については，3.2.1.5 項に記載した。

3.2.3.1.3　呼吸困難感の強さの傾き

試験 1237.13 及び試験 1237.14（投与 6 週）並びに試験 1237.15（投与 12 週）では副次評価項目として，Modified Borg Scale を用いて呼吸不快感（呼吸困難感）の強さを評価し，CWRCE 中の耐久時間に対する傾きを求めた。呼吸困難感の強さの傾きとは，（運動終了時の呼吸困難感の強さ–安静時の呼吸困難感の強さ）/ 耐久時間（Borg 単位/秒）と定義した。投与群間で比較する場合，

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

運動中の呼吸困難感の強さの傾きの減少は，治療効果の反映を意味していると考えられる。呼吸困難感の強さの傾きに関する解析は記述的とみなす（名目上の p 値）。

試験 1237.13 及び 1237.14（それぞれ投与 6 週）並びに試験 1237.15（投与 12 週）で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群はプラセボ群と比べて，呼吸困難感の強さの傾きの調整平均値はそれぞれ 0.003（p=0.0004），−0.003 （p<0.0001）及び−0.002（p=0.0598）低下した。

一方チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群では，プラセボ群と比べて，呼吸困難感の強さの傾きの調整平均値はそれぞれ-0.003（p<0.0001），-0.003（p<0.0001）及び−0.003（p=0.0218）低下した。

これら 3 試験での調整平均値を表 3.2.3.1.3: 1 に，投与群間比較を表 3.2.3.1.3: 2 に示す。

表 3.2.3.1.3: 1　75% Wcap CWRCE 中の呼吸困難感の強さの傾き［Borg 単位/秒］の調整平均値（試験 1237.13，試験 1237.14，試験 1237.15，FAS）

Trial (Time point) Treatment	N	Adjusted Mean (SE)
1237.13 (6 weeks)		
Placebo	209	0.018 (0.001)
Olo 5	208	0.016 (0.001)
Tio 5	209	0.016 (0.001)
T+O 2.5/5	212	0.015 (0.001)
T+O 5/5	212	0.016 (0.001)
1237.14 (6 weeks)		
Placebo	205	0.018 (0.001)
Olo 5	207	0.017 (0.001)
Tio 5	208	0.015 (0.001)
T+O 2.5/5	212	0.014 (0.001)
T+O 5/5	216	0.015 (0.001)
1237.15 (12 weeks)		
Placebo	120	0.015 (0.001)
T+O 2.5/5	129	0.013 (0.001)
T+O 5/5	135	0.013 (0.001)

Borg Scale の呼吸困難感の強さの傾きとは，（運動終了時の呼吸困難感の強さ−安静時の呼吸困難感の強さ）/ 耐久時間［Borg 単位/秒］と定義した。
調整平均値（SE）は，固定効果としてカテゴリカル変数である投与群，投与期，連続固定共変量として試験ベースライン値，変量効果として患者を含めた，MMRM を適用して算出した。
Common study baseline mean slope (SE)：1237.13=0.015 (0.001)，1237.14=0.016 (0.001)，1237.15=0.015 (0.001)
引用元：［CTD 5.3.5.4-11_試験 1237.13_Table 15.2.3: 1］，［CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14_Table 15.2.3: 1］，［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.2.4: 1］

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

表 3.2.3.1.3: 2　75% Wcap CWRCE 中の呼吸困難感の強さの傾きの投与群間比較［Borg 単位/秒］（試験 1237.13，試験 1237.14 及び試験 1237.15，FAS）

Trial (Time point)	Treatment difference		
Treatment Comparison	Adjusted Mean (SE)	p-value[a]	95% CI
1237.13 (6 weeks)			
T+O 5/5 - Placebo	-0.003 (0.001)	0.0004	(-0.004, -0.001)
T+O 5/5 - Olo 5	0.000 (0.001)	0.8291	(-0.001, 0.002)
T+O 5/5 - Tio 5	-0.000 (0.001)	0.8570	(-0.002, 0.001)
T+O 2.5/5 - Placebo	-0.003 (0.001)	<.0001	(-0.005, -0.002)
T+O 2.5/5 - Olo 5	-0.000 (0.001)	0.7294	(-0.002, 0.001)
T+O 2.5/5 - Tio 5	-0.001 (0.001)	0.4567	(-0.002, 0.001)
Olo 5 - Placebo	-0.003 (0.001)	0.0002	(-0.004, -0.001)
Tio 5 - Placebo	-0.003 (0.001)	0.0009	(-0.004, -0.001)
T+O 5/5 - T+O 2.5/5	0.000 (0.001)	0.5705	(-0.001, 0.002)
1237.14 (6 weeks)			
T+O 5/5 - Placebo	-0.003 (0.001)	<.0001	(-0.004, -0.002)
T+O 5/5 - Olo 5	-0.002 (0.001)	0.0033	(-0.003, -0.001)
T+O 5/5 - Tio 5	-0.001 (0.001)	0.2306	(-0.002, 0.001)
T+O 2.5/5 - Placebo	-0.003 (0.001)	<.0001	(-0.005, -0.002)
T+O 2.5/5 - Olo 5	-0.002 (0.001)	0.0010	(-0.004, -0.001)
T+O 2.5/5 - Tio 5	-0.001 (0.001)	0.1206	(-0.002, 0.000)
Olo 5 - Placebo	-0.001 (0.001)	0.1758	(-0.002, 0.000)
Tio 5 - Placebo	-0.002 (0.001)	0.0021	(-0.003, -0.001)
T+O 5/5 - T+O 2.5/5	0.000 (0.001)	0.7125	(-0.001, 0.002)
1237.15 (12 weeks)			
T+O 5/5 - placebo	-0.002 (0.001)	0.0598	(-0.004, 0.000)
T+O 2.5/5 - placebo	-0.003 (0.001)	0.0218	(-0.005, -0.000)
T+O 5/5 – T+O 2.5/5	0.000 (0.001)	0.6549	(-0.002, 0.003)

Borg Scale の呼吸困難感の強さの傾きとは，（運動終了時の呼吸困難感の強さ−安静時の呼吸困難感の強さ）/ 耐久時間［Borg 単位/秒］と定義した。
調整平均値（SE）は，固定効果としてカテゴリカル変数である投与群，投与期，連続固定共変量として試験ベースライン値，変量効果として患者を含めた，MMRM を適用して算出した。
Common study baseline mean slope (SE)：1237.13=0.015 (0.001)，1237.14=0.016 (0.001)，1237.15=0.015 (0.001)
a)　検証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 15.2.3: 2］，［CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14_Table 15.2.3: 2］，［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.2.4: 2］

3.2.3.2　一定負荷シャトル・ウォーキング試験

試験 1237.15 では，投与 12 週で（一部の患者を対象として），最大酸素摂取量予測値の 85%に相当する歩行速度で一定負荷シャトル・ウォーキング試験（ESWT）中の耐久時間を，重要な副次評価項目とした。結果を表 3.2.3.2: 1 に示す。

階層的検定手順において，前段階の検定で有意差が認められなかったことから，ESWT 中の耐久時間の検定は記述的なものとみなした（名目上の p 値）。投与 12 週での耐久時間については，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群はプラセボ群と比べて 20.9%延長し（p=0.0502），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群は 21.1%延長した（p=0.0562）（表 3.2.3.2: 2）。

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

表 3.2.3.2: 1 投与 12 週での一定負荷シャトル・ウォーキング試験中の耐久時間［秒］の調整幾何平均値（SE）ー 試験 1237.15（ESWT 部分集団）

Treatment	N	Adjusted Geometric Mean	(SE)
Placebo	50	311.41	(22.519)
T+O 2.5/5	56	377.20	(25.942)
T+O 5/5	59	376.39	(25.033)

引用元：［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.2.2: 1］

表 3.2.3.2: 2 投与 12 週での一定負荷シャトル・ウォーキング試験中の耐久時間［秒］（常用対数変換値に基づく）の群間比ー 試験 1237.15（ESWT 部分集団）

	Treatment difference		
Comparison	Adjusted Mean (SE)	p-value[a]	95% CI
T+O 5/5 – placebo	1.209 (0.119)	0.0552	(0.996, 1.467)
T+O 2.5/5 – placebo	1.211 (0.121)	0.0562	(0.995, 1.475)
T+O 5/5 – T+O 2.5/5	0.998 (0.095)	0.9822	(0.826, 1.205)

調整平均値（SE）は，常用対数変換した運動耐久時間（秒）に対し，固定効果としてカテゴリカル変数である投与群，検査来院，投与群と検査来院の交互作用，常用対数変換したベースラインにおける運動耐久時間（秒）及び常用対数変換したベースラインにおける運動耐久時間（秒）と検査来院の交互作用，変量効果として患者を含めた，MMRM を適用して算出した。平均値と 95%信頼区間は，自然対数から元のスケールに変換した。
Common baseline geometric mean：311.2 (13.68)
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 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.2.2: 2］

3.2.3.3 運動耐容能に関する結論

- 試験 1237.13 及び試験 1237.14 では，投与 6 週での 75% Wcap までの CWRCE 中の耐久時間については，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+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群はプラセボ群と比べて改善することが確認され，この耐久時間の改善に伴って，プラセボ群と安静時及び運動中の IC の増加並びに呼吸困難感の強さの傾きの低下を認めた。
- 全体としては，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+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群はオロダテロール 5 µg 及びチオトロピウム 5 µg 群と比べて，投与 6 週での CWRCE 中の耐久時間の改善は認められなかった。
- 試験 1237.15 では，投与 12 週での 75% Wcap までの CWRCE 中の耐久時間は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群はプラセボ群と比べて改善することが確認され，これに伴ってプラセボ群と比べて呼吸困難感の強さの傾きに低下を認めた。一方チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群は，投与 12 週での 75% Wcap までの CWRCE 中の耐久時間がプラセボ群と比べて改善しなかったが，呼吸困難感の強さの傾きはプラセボ群と比べて低下した。

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

3.2.4 COPD の増悪及び入院

- 初回の中等度あるいは高度の COPD 増悪発現までの期間

試験 1237.5 及び 1237.6 の併合データで, 少なくとも 1 回の中等度又は高度 COPD 増悪が発現した患者の割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群で 27.7%，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群で 25.8%，オロダテロール 5 μg 群で 31.9%，チオトロピウム 2.5 μg 群で 29.6%及びチオトロピウム 5 μg 群で 28.8%であり［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.8: 1］，チオトロピウム+オロダテロール配合剤群では，それぞれの単剤投与群に比べて低かった。ハザード比については，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群はオロダテロール 5 μg 群と比べて 0.81（p=0.0091），チオトロピウム 5 μg 群と比べて 0.93（p=0.3857）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 群ではオロダテロール 5 μg 群と比べて 0.74（p=0.0002），チオトロピウム 2.5 μg 群と比べて 0.82（p=0.0193），チオトロピウム 5 μg 群と比べて 0.85（p=0.0541）であった［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.8: 2］。

試験 1237.5 及び試験 1237.6 の併合データで，COPD 増悪の既往歴（過去 1 年間で少なくとも 1 回の増悪）のある患者では，少なくとも 1 回の中等度又は高度の COPD 増悪が発現した患者の割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群で 33.1%，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群で 34.9%，オロダテロール 5 μg 群で 36.4%，チオトロピウム 2.5 μg 群で 39.0%及びチオトロピウム 5 μg 群で 38.1%であり（表 3.2.4: 1），チオトロピウム+オロダテロール配合剤群はそれぞれの単剤投与群に比べて低かった。ハザード比については，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群はオロダテロール 5 μg 群と比べて 0.87（p=0.1923），チオトロピウム 5 μg 群と比べて 0.81（p=0.0523）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 群ではオロダテロール 5 μg 群と比べて 0.88（p=0.2623），チオトロピウム 2.5 μg 群と比べて 0.82（p=0.0694），チオトロピウム 5 μg 群と比べて 0.83（p=0.0870）であった［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.8: 6］。

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

表 3.2.4: 1 初回 COPD 増悪, 初回中等度あるいは高度の COPD 増悪, 及び初回高度 COPD 増悪発現例数（試験 1237.5 及び試験 1237.6 の併合, COPD 増悪歴のある TS）

Endpoint			Patients with events
	Treatment	N	N (%)
First COPD exacerbation			
	Olo 5	467	181 (38.8)
	Tio 2.5	467	193 (41.3)
	Tio 5	485	191 (39.4)
	T+O 2.5/5	470	170 (36.2)
	T+O 5/5	486	170 (35.0)
First moderate/severe COPD exacerbation			
	Olo 5	467	170 (36.4)
	Tio 2.5	467	182 (39.0)
	Tio 5	485	185 (38.1)
	T+O 2.5/5	470	164 (34.9)
	T+O 5/5	486	161 (33.1)
First severe COPD exacerbation			
	Olo 5	467	31 (6.6)
	Tio 2.5	467	39 (8.4)
	Tio 5	485	31 (6.4)
	T+O 2.5/5	470	35 (7.4)
	T+O 5/5	486	41 (8.4)

N：各投与群の患者数
引用元：［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.8: 5］

- 中等度あるいは高度の COPD 増悪の年発現率

試験 1237.5 及び試験 1237.6 の併合データで，患者・年あたりの中等度又は高度 COPD 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 群で 0.471，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群で 0.388，オロダテロール 5 μg 群で 0.564，チオトロピウム 2.5 μg 群で 0.509，チオトロピウム 5 μg 群で 0.509 であり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤群では中等度あるいは高度の COPD 増悪の発現リスクは，それぞれの単剤投与群と比べて低かった。リスク比については，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群はオロダテロール 5 μg 群と比べて 0.83（p=0.0332），チオトロピウム 5 μg 群と比べて 0.92（p=0.3631）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 群ではオロダテロール 5 μg 群と比べて 0.69（p<0.0001），チオトロピウム 2.5 μg 群と比べて 0.76（p=0.0021），チオトロピウム 5 μg 群と比べて 0.76（p=0.0021）であった［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.8: 3，Table 15.2.8: 4］。

試験 1237.5 及び 1237.6 の併合データで，COPD の増悪歴がある患者では，患者・年あたりの高度の COPD 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 群で 0.104，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群で 0.084，オロダテロール 5 μg 群で 0.095，チオトロピウム 2.5 μg 群で 0.115，チオトロピウム 5 μg 群で 0.091 であり（表 3.2.4: 2），それぞれの単剤投与群と比べて，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群では高く，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群では低かった。リスク比については，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群はオロダテロール 5 μg 群と比べて 1.10（p=0.7072），チオトロピウム 5 μg 群と比べて 1.14（p=0.5975）であった。一方，チオトロピウム+オロダテロール配

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

合剤 2.5 μg/ 5 μg 群はオロダテロール 5 μg 群と比べて 0.89（p=0.6640），チオトロピウム 2.5 μg 群と比べて 0.73（p=0.2147），チオトロピウム 5 μg 群と比べて 0.92（p=0.7638）であった［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.8: 8］。

何らかの（軽度／中等度又は高度）COPD 増悪発現の結果は，中等度あるいは高度の COPD 増悪発現の結果と同様であった。

表 3.2.4: 2　COPD 増悪，中等度又は高度の COPD 増悪，及び高度 COPD 増悪の年発現率（試験 1237.5 及び試験 1237.6 の併合，増悪歴のある TS）

Endpoint Treatment	Patient Years	Mean (SE)	95% CI
Any COPD exacerbation			
Olo 5	403.0	0.737 (0.057)	(0.634, 0.857)
Tio 2.5	405.7	0.754 (0.057)	(0.651, 0.874)
Tio 5	425.1	0.747 (0.055)	(0.647, 0.864)
T+O 2.5/5	430.7	0.606 (0.047)	(0.520, 0.706)
T+O 5/5	438.2	0.645 (0.049)	(0.556, 0.749)
Moderate/severe COPD exacerbation			
Olo 5	403.6	0.688 (0.054)	(0.590, 0.804)
Tio 2.5	406.8	0.698 (0.054)	(0.599, 0.813)
Tio 5	425.7	0.713 (0.054)	(0.615, 0.827)
T+O 2.5/5	431.3	0.563 (0.045)	(0.480, 0.659)
T+O 5/5	438.7	0.612 (0.048)	(0.525, 0.713)
Severe COPD exacerbation			
Olo 5	413.7	0.095 (0.018)	(0.066, 0.137)
Tio 2.5	417.5	0.115 (0.020)	(0.083, 0.161)
Tio 5	436.3	0.091 (0.017)	(0.064, 0.131)
T+O 2.5/5	440.5	0.084 (0.016)	(0.059, 0.122)
T+O 5/5	448.7	0.104 (0.018)	(0.075, 0.146)

カテゴリカル変数である投与群を固定効果として，治験薬曝露量の自然対数をオフセット項として含めた負の二項回帰モデルを使用して算出した。
引用元：［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.8: 7］

3.3　部分集団における結果の比較

52 週間投与の主要な検証試験（試験 1237.5 及び試験 1237.6）の併合データで，肺機能検査の主要評価項目（FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量，トラフ FEV_1 変化量）並びに健康関連 QOL の主要評価項目（SGRQ 総スコア）について，［1.4.3.3 項］に記載した部分集団別に解析した。

規定したすべての部分集団における上記の 3 つの主要評価項目の解析結果（フォレストプロットを含む）は，［CTD 5.3.5.3-6_Section 1.2］を参照。

本文中では，主要な検証試験の各試験で主要評価項目とした FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量及びトラフ FEV_1 変化量について，規定した部分集団の中でより臨床的に重要と考えられる以下の部分集団における結果を記載した。

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

3.3.1 人口統計学的特性の部分集団

人口統計学的特性のサブグループとして性別，年齢，人種，喫煙状況別ならびに事前規定外の体重別（weight group: ≥60 kg，<60 kg）での結果をそれぞれ本文中に記載した。

投与 24 週で FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量，トラフ FEV_1 変化量について，すべての人口統計学的特性のサブグループで，両チオトロピウム+オロダテロール配合剤群の有効性が示唆された。またほとんどの各サブグループで，両チオトロピウム+オロダテロール配合剤群は，それぞれの単剤投与群と比べて概して効果の改善が示唆された。

- 性別

表 3.3.1: 1 投与 24 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS）

	Gender: Male		Gender: Female	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	760	0.139 (0.007)	272	0.121 (0.010)
Tio 2.5	751	0.138 (0.007)	277	0.136 (0.010)
Tio 5	749	0.156 (0.007)	277	0.141 (0.010)
T+O 2.5/5	756	0.259 (0.007)	271	0.219 (0.010)
T+O 5/5	730	0.263 (0.007)	293	0.258 (0.010)

引用元：［CTD 5.3.5.3.-6_Section 1_Table 2.1.1］

表 3.3.1: 2 投与 24 週のトラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS）

	Gender: Male		Gender: Female	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	753	0.054 (0.008)	269	0.059 (0.011)
Tio 2.5	746	0.077 (0.008)	272	0.063 (0.010)
Tio 5	745	0.082 (0.008)	273	0.075 (0.010)
T+O 2.5/5	752	0.125 (0.007)	266	0.098 (0.011)
T+O 5/5	724	0.142 (0.008)	293	0.135 (0.010)

引用元：［CTD 5.3.5.3-6_Section 1_Table 2.1.3］

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

- 年齢

表 3.3.1: 3 投与 24 週の FEV_1 AUC_{0-3h} 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS）

	Age group: <65		Age group: 65-<75		Age group: 75-<85	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	519	0.134 (0.009)	404	0.144 (0.009)	106	0.098 (0.014)
Tio 2.5	531	0.142 (0.009)	378	0.131 (0.009)	115	0.141 (0.014)
Tio 5	535	0.165 (0.009)	381	0.135 (0.009)	106	0.138 (0.014)
T+O 2.5/5	534	0.270 (0.009)	389	0.228 (0.009)	103	0.218 (0.014)
T+O 5/5	522	0.285 (0.009)	405	0.239 (0.009)	95	0.223 (0.015)

引用元：［CTD 5.3.5.3-6_Table 2.2.1］

表 3.3.1: 4 投与 24 週のトラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS）

	Age group: <65		Age group: 65-<75		Age group: 75-<85	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	515	0.046 (0.010)	399	0.072 (0.009)	105	0.040 (0.015)
Tio 2.5	528	0.067 (0.009)	374	0.076 (0.009)	112	0.095 (0.015)
Tio 5	529	0.076 (0.009)	380	0.075 (0.009)	105	0.114 (0.015)
T+O 2.5/5	528	0.122 (0.009)	387	0.113 (0.009)	102	0.113 (0.015)
T+O 5/5	520	0.146 (0.010)	403	0.133 (0.009)	93	0.132 (0.016)

引用元：［CTD 5.3.5.3-6_Table 2.2.3］

- 人種

表 3.3.1: 5 投与 24 週の FEV_1 AUC_{0-3h} 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS）

	Race: Asian		Race: White	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	278	0.107 (0.011)	724	0.146 (0.007)
Tio 2.5	248	0.154 (0.011)	741	0.134 (0.007)
Tio 5	276	0.150 (0.011)	709	0.153 (0.007)
T+O 2.5/5	251	0.234 (0.011)	740	0.258 (0.007)
T+O 5/5	250	0.257 (0.011)	726	0.267 (0.007)

引用元：［CTD 5.3.5.3-6_Section 1_Table 2.3.1］

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

表 3.3.1: 6 投与 24 週のトラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS）

	Race: Asian		Race: White	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	276	0.036 (0.011)	716	0.064 (0.008)
Tio 2.5	247	0.073 (0.012)	732	0.075 (0.008)
Tio 5	273	0.086 (0.011)	704	0.079 (0.008)
T+O 2.5/5	250	0.106 (0.012)	732	0.127 (0.007)
T+O 5/5	246	0.149 (0.012)	724	0.139 (0.008)

引用元：［CTD 5.3.5.3-6_Section 1_Table 2.3.3］

- 喫煙状況

表 3.3.1: 7 投与 24 週の FEV_1 AUC_{0-3h} 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS）

	Smoking status: Ex-smoker		Smoking status: Currently smokes	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	657	0.136 (0.007)	375	0.129 (0.011)
Tio 2.5	642	0.118 (0.007)	386	0.169 (0.011)
Tio 5	659	0.146 (0.007)	367	0.163 (0.011)
T+O 2.5/5	656	0.236 (0.007)	371	0.272 (0.011)
T+O 5/5	625	0.242 (0.007)	398	0.292 (0.011)

引用元：［CTD 5.3.5.3-6_Table 2.5.1］

表 3.3.1: 8 投与 24 週のトラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS）

	Smoking status: Ex-smoker		Smoking status: Currently smokes	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	652	0.067 (0.007)	370	0.035 (0.011)
Tio 2.5	635	0.062 (0.007)	383	0.091 (0.011)
Tio 5	655	0.091 (0.007)	363	0.061 (0.011)
T+O 2.5/5	652	0.121 (0.007)	366	0.113 (0.011)
T+O 5/5	619	0.136 (0.007)	398	0.146 (0.011)

引用元：［CTD 5.3.5.3-6_Table 2.5.3］

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

- 体重

表 3.3.1: 9 投与 24 週の FEV_1 AUC_{0-3h} 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS）

	Weight group: <60 kg		Weight group: ≥60 kg	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	244	0.099 (0.011)	775	0.144 (0.007)
Tio 2.5	218	0.119 (0.012)	800	0.142 (0.007)
Tio 5	214	0.137 (0.012)	805	0.157 (0.007)
T+O 2.5/5	241	0.214 (0.011)	771	0.260 (0.007)
T+O 5/5	239	0.249 (0.011)	770	0.266 (0.007)

引用元：［CTD 5.3.5.3-8_Table 3.1.1］

表 3.3.1: 10 投与 24 週のトラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS）

	Weight group: <60 kg		Weight group: ≥60 kg	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	244	0.020 (0.012)	765	0.067 (0.007)
Tio 2.5	217	0.040 (0.012)	791	0.081 (0.007)
Tio 5	210	0.068 (0.012)	801	0.083 (0.007)
T+O 2.5/5	238	0.095 (0.011)	767	0.125 (0.007)
T+O 5/5	238	0.130 (0.012)	765	0.144 (0.007)

引用元：［CTD 5.3.5.3-8_Table 3.1.3］

3.3.2 ベースライン時の肺機能の重症度別部分集団

ベースライン時の肺機能の重症度別サブグループとしてベースライン時の気管支拡張薬投与後の%FEV_1 サブグループでの結果を本文中に記載した。

投与 24 週で FEV_1AUC_{0-3h} 変化量，トラフ FEV_1 変化量について，気管支拡張薬投与後のすべての%FEV_1 サブグループで，両チオトロピウム+オロダテロール配合剤群の有効性が示唆された。また同サブグループで，両チオトロピウム+オロダテロール配合剤群は，それぞれの単剤投与群と比べて効果の改善が示唆された。

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

表 3.3.2: 1 投与 24 週の FEV_1AUC_{0-3h} 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS）

	GOLD II: 50-<80%		GOLD III: 30-<50%		GOLD IV: <30%	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	528	0.164 (0.009)	376	0.120 (0.010)	128	0.052 (0.012)
Tio 2.5	517	0.154 (0.009)	406	0.127 (0.009)	103	0.102 (0.013)
Tio 5	514	0.177 (0.009)	384	0.135 (0.010)	127	0.095 (0.012)
T+O 2.5/5	518	0.265 (0.009)	405	0.257 (0.009)	103	0.143 (0.013)
T+O 5/5	499	0.296 (0.009)	405	0.247 (0.009)	119	0.157 (0.012)

引用元：［CTD 5.3.5.3-6_Table 2.7.1］

表 3.3.2: 2 投与 24 週のトラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS）

	GOLD II: 50-<80%		GOLD III: 30-<50%		GOLD IV: <30%	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	526	0.068 (0.009)	370	0.054 (0.010)	126	0.012 (0.012)
Tio 2.5	513	0.076 (0.009)	400	0.069 (0.009)	103	0.078 (0.013)
Tio 5	512	0.083 (0.009)	380	0.083 (0.010)	125	0.061 (0.011)
T+O 2.5/5	514	0.120 (0.009)	401	0.127 (0.009)	102	0.071 (0.012)
T+O 5/5	496	0.151 (0.010)	403	0.142 (0.009)	118	0.081 (0.012)

引用元：［CTD 5.3.5.3-6_Table 2.7.3］

3.3.3 その他のベースライン特性の部分集団

その他のベースライン特性として治験薬投与前での使用薬剤のサブグループとしてメチルキサンチン，吸入コルチコステロイド，SAMA，LAMA，LABA 及び β 遮断薬の使用の有無別の結果をそれぞれ本文中に記載した。

投与 24 週で FEV_1 AUC_{0-3h} 変化量，トラフ FEV_1 変化量について，すべての治験薬投与前での使用薬剤サブグループで，両チオトロピウム+オロダテロール配合剤群の有効性が示唆された。また各サブグループで，両チオトロピウム+オロダテロール配合剤群は，それぞれの単剤投与群と比べて効果の改善が示唆された。

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

- 投与前でのメチルキサンチンの使用

表 3.3.3: 1 投与 24 週の FEV_1AUC_{0-3h} 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS）

	Xanthine use : No		Xanthine use : Yes	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	936	0.136 (0.006)	96	0.109 (0.021)
Tio 2.5	934	0.143 (0.006)	94	0.084 (0.020)
Tio 5	917	0.156 (0.006)	109	0.113 (0.019)
T+O 2.5/5	918	0.252 (0.006)	109	0.218 (0.019)
T+O 5/5	916	0.267 (0.006)	107	0.218 (0.019)

引用元：［CTD 5.3.5.3-6_Table 2.11.1］

表 3.3.3: 2 投与 24 週のトラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS）

	Xanthine use : No		Xanthine use : Yes	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	928	0.056 (0.007)	94	0.051 (0.020)
Tio 2.5	925	0.076 (0.007)	93	0.044 (0.020)
Tio 5	910	0.081 (0.007)	108	0.068 (0.019)
T+O 2.5/5	910	0.119 (0.007)	108	0.112 (0.019)
T+O 5/5	911	0.142 (0.007)	106	0.127 (0.019)

引用元：［CTD 5.3.5.3-6_Table 2.11.3］

- 投与前での吸入コルチコステロイドの使用

表 3.3.3: 3 投与 24 週の FEV_1AUC_{0-3h} 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS）

	Inhaled corticosteroid use : No		Inhaled corticosteroid use : Yes	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	514	0.139 (0.009)	503	0.129 (0.009)
Tio 2.5	537	0.132 (0.008)	476	0.142 (0.009)
Tio 5	543	0.155 (0.008)	465	0.147 (0.009)
T+O 2.5/5	517	0.252 (0.008)	492	0.246 (0.009)
T+O 5/5	503	0.263 (0.009)	505	0.260 (0.008)

引用元：［CTD 5.3.5.3-6_Table 2.12.1］

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

表 3.3.3: 4 投与 24 週のトラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS）

	Inhaled corticosteroid use : No		Inhaled corticosteroid use : Yes	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	525	0.064 (0.009)	497	0.046 (0.009)
Tio 2.5	547	0.063 (0.009)	471	0.084 (0.009)
Tio 5	554	0.073 (0.009)	464	0.088 (0.009)
T+O 2.5/5	529	0.122 (0.009)	489	0.114 (0.009)
T+O 5/5	514	0.147 (0.009)	503	0.133 (0.009)

引用元：［CTD 5.3.5.3-15_Table 2.5.2.3.19］

- 投与前での SAMA の使用

表 3.3.3: 5 投与 24 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS）

	SAMA use: No		SAMA use : Yes	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	899	0.136 (0.007)	133	0.118 (0.017)
Tio 2.5	888	0.142 (0.007)	140	0.104 (0.016)
Tio 5	896	0.157 (0.006)	130	0.116 (0.017)
T+O 2.5/5	893	0.250 (0.006)	134	0.238 (0.016)
T+O 5/5	899	0.265 (0.006)	124	0.238 (0.017)

引用元：［CTD 5.3.5.3-6_Table 2.13.1］

表 3.3.3: 6 投与 24 週のトラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS）

	SAMA use: No		SAMA use : Yes	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	890	0.057 (0.007)	132	0.043 (0.017)
Tio 2.5	878	0.073 (0.007)	140	0.071 (0.017)
Tio 5	889	0.084 (0.007)	129	0.055 (0.018)
T+O 2.5/5	884	0.118 (0.007)	134	0.118 (0.017)
T+O 5/5	895	0.142 (0.007)	122	0.120 (0.018)

引用元：［CTD 5.3.5.3-6_Table 2.13.3］

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

- 投与前での LAMA の使用

表 3.3.3: 7 投与 24 週の FEV_1 AUC_{0-3h} 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS）

	LAMA use: No		LAMA use : Yes	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	669	0.137 (0.008)	363	0.129 (0.010)
Tio 2.5	680	0.148 (0.008)	348	0.116 (0.010)
Tio 5	681	0.158 (0.008)	345	0.140 (0.010)
T+O 2.5/5	625	0.255 (0.008)	402	0.239 (0.009)
T+O 5/5	645	0.267 (0.008)	378	0.253 (0.009)

引用元：［CTD 5.3.5.3-6_Table 2.14.1］

表 3.3.3: 8 投与 24 週のトラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS）

	LAMA use: No		LAMA use : Yes	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	664	0.058 (0.008)	358	0.050 (0.010)
Tio 2.5	672	0.076 (0.008)	346	0.066 (0.010)
Tio 5	675	0.079 (0.008)	343	0.082 (0.010)
T+O 2.5/5	619	0.115 (0.008)	399	0.123 (0.009)
T+O 5/5	641	0.142 (0.008)	376	0.137 (0.009)

引用元：［CTD 5.3.5.3-6_Table 2.14.3］

- 投与前での LABA の使用

表 3.3.3: 9 投与 24 週の FEV_1 AUC_{0-3h} 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS）

	LABA use: No		LABA use : Yes	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	543	0.135 (0.008)	489	0.133 (0.009)
Tio 2.5	554	0.133 (0.008)	474	0.142 (0.009)
Tio 5	577	0.155 (0.008)	449	0.147 (0.009)
T+O 2.5/5	537	0.244 (0.008)	490	0.253 (0.009)
T+O 5/5	539	0.270 (0.008)	484	0.252 (0.009)

引用元：［CTD 5.3.5.3-6_Table 2.16.1］

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

表 3.3.3: 10 投与 24 週のトラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS）

	LABA use: No		LABA use : Yes	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	539	0.059 (0.009)	483	0.052 (0.009)
Tio 2.5	548	0.061 (0.009)	470	0.087 (0.009)
Tio 5	570	0.080 (0.008)	448	0.080 (0.009)
T+O 2.5/5	533	0.122 (0.009)	485	0.114 (0.009)
T+O 5/5	535	0.149 (0.009)	482	0.130 (0.009)

引用元：［CTD 5.3.5.3-6_Table 2.16.3］

- 投与前での β 遮断薬の使用

表 3.3.3: 11 投与 24 週の FEV_1 AUC_{0-3h} 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS）

	Beta blocker use: No		Beta blocker use : Yes	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	930	0.135 (0.006)	102	0.123 (0.020)
Tio 2.5	909	0.137 (0.006)	119	0.137 (0.018)
Tio 5	917	0.150 (0.006)	109	0.160 (0.019)
T+O 2.5/5	910	0.249 (0.006)	117	0.245 (0.018)
T+O 5/5	914	0.264 (0.006)	109	0.238 (0.019)

引用元：［CTD 5.3.5.3-6_Table 2.18.1］

表 3.3.3: 12 投与 24 週のトラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS）

	Beta blocker use: No		Beta blocker use : Yes	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	922	0.054 (0.007)	100	0.069 (0.020)
Tio 2.5	902	0.073 (0.007)	116	0.069 (0.018)
Tio 5	909	0.080 (0.007)	109	0.083 (0.019)
T+O 2.5/5	901	0.118 (0.007)	117	0.115 (0.018)
T+O 5/5	910	0.141 (0.007)	107	0.132 (0.019)

引用元：［CTD 5.3.5.3-6_Table 2.18.3］

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

3.4 日本人部分集団での結果

日本人が参加した主要な 2 試験（試験 1237.5 及び試験 1237.6）での日本人部分集団での結果を以下に示した。

3.4.1 患者の内訳及び解析対象集団

試験 1237.5 及び試験 1237.6 での日本人患者の内訳を表 3.4.1: 1 に示した。

患者の内訳は両試験間でほぼ同様であった。

表 3.4.1: 1 患者の内訳（試験 1237.5，試験 1237.6；日本人部分集団）

	1237.5 Total N (%)[1]	1237.6 Total N (%)[1]
Enrolled	279	318
Not entered/randomized	75	109
Entered/randomized	204	209
Not treated	0	0
Treated	204 (100.0)	209 (100.0)
Not prematurely discontinued from trial medication	177 (86.8)	180 (86.1)
Prematurely discontinued from trial medication	27 (13.2)	29 (13.9)
Adverse event	21 (10.3)	16 (7.7)
Adverse event - study disease worsening	5 (2.5)	5 (2.4)
Adverse event - other pre-existing disease worsening	2 (1.0)	2 (1.0)
Adverse event - other	14 (6.9)	9 (4.3)
Non-compliant with protocol	0 (0.0)	2 (1.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Consent withdrawn, not due to adverse event	5 (2.5)	11 (5.3)
Other	1 (0.5)	0 (0.0)

1 治験薬を投与された患者数を分母として算出。

引用元：［CTD 5.3.5.1-16_試験 1237.5_Table 15.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.1-17_試験 1237.6_Table 15.1.1: 1］

また，解析対象集団については［CTD 5.3.5.1-16_Table 15.1.3: 1］，［CTD 5.3.5.1-17_Table 15.1.3: 1］を参照。

3.4.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

3.4.2.1 人口統計学的特性

両試験の患者の人口統計学的特性を表 3.4.2.1: 1 に示した。大部分の患者は男性（試験 1237.5：95.1%，試験 1237.6：91.9%）で，平均年齢も同程度（試験 1237.5：69.3 歳，試験 1237.6：68.9 歳）であり，元喫煙者の割合（試験 1237.5：82.8%，試験 1237.6：81.3%）も両試験間でほぼ同様であった。また，各試験の投与群間での人口統計学的特性については，［CTD 5.3.5.1-16_試験 1237.5_Table 15.1.4: 1］，［CTD 5.3.5.1-17_試験 1237.6_Table 15.1.4: 1］，［表 6.1: 7］，［表 6.1: 10］を参照。

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

表 3.4.2.1: 1　人口統計学的特性（試験 1237.5，試験 1237.6，TS；日本人部分集団）

	1237.5 Total	1237.6 Total
Number of patients	204 (100.0)	209 (100.0)
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		
Ex-smoker [N (%)]	169 (82.8)	170 (81.3)
Smoker [N (%)]	35 (17.2)	39 (18.7)
Pack years [mean (SD)]	64.1 (36.0)	63.5 (30.4)

引用元：［CTD 5.3.5.1-16_試験 1237.5_Table 15.1.4: 1］，［CTD 5.3.5.1-17_試験 1237.6_Table 15.1.4: 1］

3.4.2.2　罹患期間

両試験での日本人患者の罹患期間の平均（試験 1237.5：5.1 年，試験 1237.6：4.4 年）は，ほぼ同程度であった。罹患期間が 1 年以上～10 年未満であった患者の割合（試験 1237.5：71.6%，試験 1237.6：72.2%）も同程度であった（［CTD 5.3.5.1-16_Table 15.1.4: 2］，［CTD 5.3.5.1-17_Table 15.1.4: 2］）。

3.4.2.3　スクリーニング時での肺疾患治療薬

両試験で，日本人患者がスクリーニング時に使用していた肺疾患治療薬の使用割合は，ほぼ類似しており，試験 1237.5 及び試験 1237.6 でそれぞれ 84.8%及び 80.9%であった（表 3.4.2.3: 1）。また，各試験で投与群間でのスクリーニング時に使用していた肺疾患治療薬の使用割合は，［CTD 5.3.5.1-16_Table 15.1.4: 6］，［CTD 5.3.5.1-17_Table 15.1.4: 6］［表 6.1: 9］，［表 6.1: 12］を参照。

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

表 3.4.2.3: 1　スクリーニング時に使用していた肺疾患治療薬（試験 1237.5，試験 1237.6，TS；日本人部分集団）

	1237.5 Total N (%)	1237.6 Total N (%)
Number of patients	204 (100.0)	209 (100.0)
Number of patients taking pulmonary medication at screening	173 (84.8)	169 (80.9)
LAMA	128 (62.7)	139 (66.5)
SAMA	6 (2.9)	2 (1.0)
LABA	59 (28.9)	53 (25.4)
Beta adrenergics (oral)	2 (1.0)	0 (0.0)
Beta adrenergics (short−acting/inhaled)	24 (11.8)	8 (3.8)
Leukotriene receptor antagonists	8 (3.9)	3 (1.4)
Mucolytics	46 (22.5)	45 (21.5)
Oxygen	3 (1.5)	0 (0.0)
Steroids (inhaled)	61(29.9)	49 (23.4)
Steroids (IV/IM)	0 (0.0)	1 (0.5)
Steroids (oral)	0 (0.0)	2 (1.0)
Steroids (other)	0 (0.0)	0 (0.0)
Xanthines	36 (17.6)	21 (10.0)

IM：筋肉内投与，IV：静脈内投与
引用元：［CTD 5.3.5.1-16_Table 15.1.4: 6］，［CTD 5.3.5.1-17_Table 15.1.4: 6］

3.4.2.4　治験薬投与期間中の肺疾患治療薬

両試験で日本人患者が投与期間中に使用した肺疾患治療薬の使用状況を，表 3.4.2.4: 1 に示す。投与期間中に患者に投与された肺疾患治療薬は試験 1237.5 及び試験 1237.6 で類似していた。

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

表 3.4.2.4: 1　投与期間中に使用した肺疾患治療薬（試験 1237.5，試験 1237.6，TS；日本人部分集団）

	1237.5 Total N (%)	1237.6 Total N (%)
Number of patients	204 (100.0)	209 (100.0)
Number of patients taking pulmonary medications	135 (66.2)	114 (54.5)
LAMA	3 (1.5)	2 (1.0)
SAMA	0 (0.0)	0 (0.0)
LABA	1 (0.5)	0 (0.0)
Beta adrenergics (oral)	0 (0.0)	0 (0.0)
Beta adrenergics (short-acting/inhaled)	6 (2.9)	14 (6.7)
Leukotriene receptor antagonists	10 (4.9)	3 (1.4)
Mucolytics	71 (34.8)	63 (30.1)
Oxygen	15 (7.4)	8 (3.8)
Steroids (IV/IM)	13 (6.4)	15 (7.2)
Steroids (inhaled)	74 (36.3)	56 (26.8)
Steroids (oral)	25 (12.3)	16 (7.7)
Steroids (other)	0 (0.0)	0 (0.0)
Xanthines	45 (22.1)	30 (14.4)

IM：筋肉内投与，IV：静脈内投与
引用元：［CTD 5.3.5.1-16_試験 1237.5_Table 15.1.6: 1］，［CTD 5.3.5.1-17_試験 1237.6_Table 15.1.6: 1］

3.4.2.5　スクリーニング時の肺機能検査

3.4.2.5.1　スクリーニング時の気管支拡張薬投与前の肺機能検査

日本人患者の気管支拡張薬投与前の肺機能は両試験で同程度であり，気管支拡張薬投与前の FEV_1 平均値は，試験 1237.5 で 1.133 L（%FEV_1：45.468%），試験 1237.6 で 1.207 L（%FEV_1：47.691%）であった（表 3.4.2.5.1: 1）。各試験で，ATS 重症度 Stage の分布は，概して同様であった（［CTD 5.3.5.1-16_試験 1237.5_Table 15.1.4: 7］，［CTD 5.3.5.1-17_試験 1237.6_Table 15.1.4: 7］）。

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

表 3.4.2.5.1: 1　スクリーニング時の気管支拡張薬投与前の肺機能検査（試験 1237.5 及び試験 1237.6，TS；日本人部分集団）

	1237.5 Total	1237.6 Total
Number of patients	204	209
FEV_1 [L]		
Mean (SD)	1.133 (0.446)	1.207 (0.460)
% predicted normal FEV_1 – ECSC		
Mean (SD)	45.468 (15.531)	47.691 (14.869)
ATS category[a] [N (%)]		
Stage I (≥50% predicted)	79 (38.7)	86 (41.1)
Stage II (35% to <50% predicted)	63 (30.9)	79 (37.8)
Stage III (<35% predicted)	62 (30.4)	44 (21.1)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)
FVC [L]		
Mean (SD)	2.746 (0.673)	2.823 (0.768)
FEV_1/FVC [%]		
Mean (SD)	40.880 (10.921)	42.836 (11.354)

スクリーニング時のサルブタモール 100 µg 4 回吸入投与直前の肺機能検査
a)　ATS 分類は，気管支拡張薬投与前の%FEV_1 に基づいて定義した。
引用元：［CTD 5.3.5.1-16_試験 1237.5_Table 15.1.4: 7］，［CTD 5.3.5.1-17_試験 1237.6_Table 15.1.4: 7］

3.4.2.5.2　スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の肺機能検査

日本人患者の気管支拡張薬投与後の肺機能は両試験で同程度であり，気管支拡張薬投与後の FEV_1 平均値は，試験 1237.5 で 1.304 L（%FEV_1：52.356%），試験 1237.6 で 1.364 L（%FEV_1：54.061%）であった（表 3.4.2.5.2: 1）。各試験で，GOLD の病期 Stage の分布は，概して同様であった（［CTD 5.3.5.1-16_試験 1237.5_Table 15.1.4: 8］，［CTD 5.3.5.1-17_試験 1237.6_Table 15.1.4: 8］）。また，各試験で投与群間での気管支拡張薬投与後の肺機能については，［CTD 5.3.5.1-16_試験 1237.5_Table 15.1.4: 8］，［CTD 5.3.5.1-17_試験 1237.6_Table 15.1.4: 8］，［表 6.1: 8］，［表 6.1: 11］を参照。

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

表 3.4.2.5.2: 1　スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の肺機能検査（試験 1237.5 及び 1237.6，TS；日本人部分集団）

	1237.5 Total	1237.6 Total
Number of patients	204	209
FEV_1 [L]		
Mean (SD)	1.304 (0.454)	1.364 (0.450)
% predicted normal FEV_1 – ECSC		
Mean (SD)	52.356 (15.431)	54.061 (14.411)
GOLD Stage [N(%)]		
GOLD I: ≥80%	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)
FEV_1 [L] change from pre-bronchodilator		
Mean (SD)	0.171 (0.116)	0.157 (0.135)
FEV_1 [% change from pre-bronchodilator]		
Mean (SD)	17.589 (13.370)	15.576 (12.966)
FVC [L]		
Mean (SD)	3.075 (0.630)	3.151 (0.751)
FEV_1/FVC [%]		
Mean (SD)	42.296 (11.308)	43.660 (11.279)

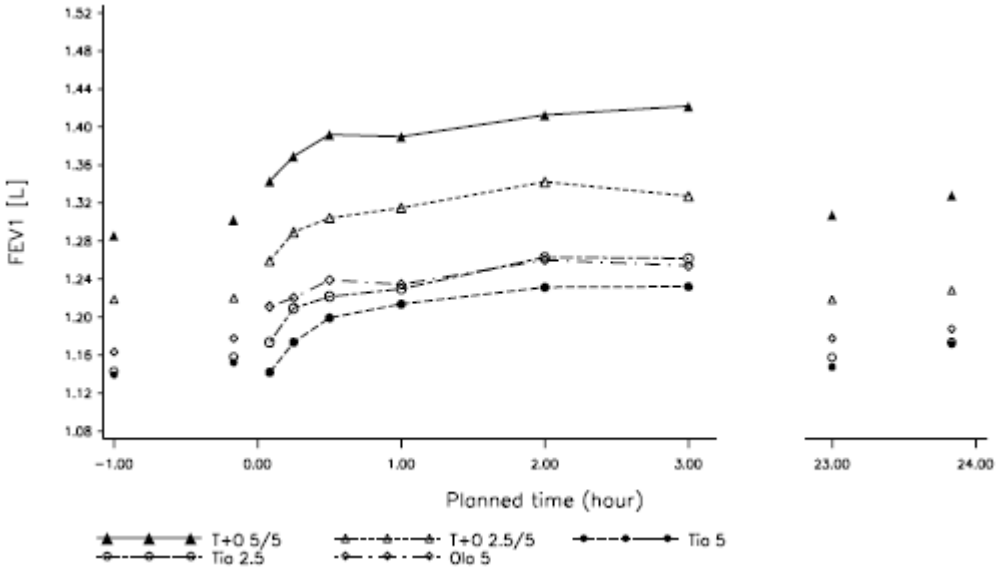
引用元：［CTD 5.3.5.1-16_試験 1237.5_Table 15.1.4: 8］，［CTD 5.3.5.1-17_試験 1237.6_Table 15.1.4: 8］

3.4.3　主要な有効性評価項目の結果

3.4.3.1　FEV1

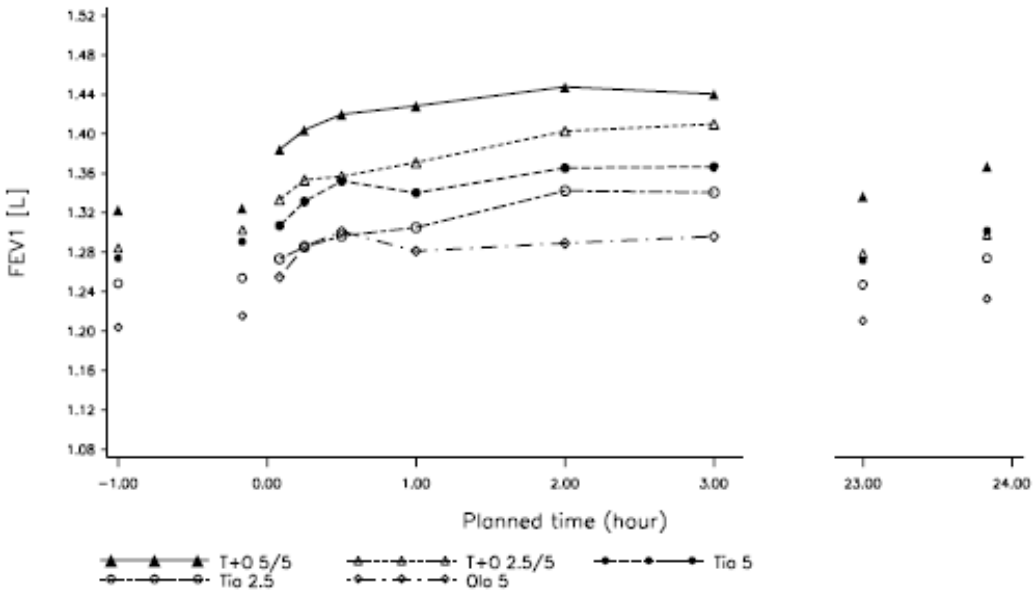
試験 1237.5 及び試験 1237.6 での日本人患者での FEV_1 の推移をそれぞれ図 3.4.3.1: 1 及び図 3.4.3.1: 2 に示した。投与 24 週（Day 169）での投与前及び投与後 3 時間まで，並びに Day 170 でのトラフ(投与後 23 時間及び 23 時間 50 分)時で, チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群の両投与群は，各単剤投与群と比べてより大きな気管支拡張作用を示した。また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群と比べて，数値的により大きな効果を示した。

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



引用元：［CTD 5.3.5.1-16_Figure 15.2.1.4: 2］

図 3.4.3.1: 1　投与 24 週（Day 169 の投与前及び投与後 3 時間まで並びに Day 170 のトラフ）での FEV_1 の調整平均値［L］（試験 1237.5，FAS；日本人部分集団）



引用元：［CTD 5.3.5.1-17_Figure 15.2.1.4: 2］

図 3.4.3.1: 2　投与 24 週（Day 169 の投与前及び投与後 3 時間まで並びに Day 170 のトラフ）での FEV_1 の調整平均値［L］（試験 1237.6，FAS；日本人部分集団）

投与 24 週（Day 169）での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量（各試験での主要評価項目）

表 3.4.3.1: 1 及び表 3.4.3.1: 2 に示すように，両試験で投与 24 週（Day 169）での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ の変化量については，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群及びチオトロピウム+

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

オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群は，それぞれの単剤投与群と比べて概して顕著に大きく，全体集団の結果（表 3.2.1.1.1: 1 及び表 3.2.1.1.1: 2）との一貫性が認められた。

表 3.4.3.1: 1 投与 24 週（Day 169）での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6，FAS；日本人部分集団）

	1237.5		1237.6	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	53	0.154 (0.023)	54	0.133 (0.021)
Tio 2.5	33	0.151 (0.030)	39	0.165 (0.025)
Tio 5	38	0.125 (0.027)	37	0.198 (0.025)
T+O 2.5/5	35	0.230 (0.029)	43	0.230 (0.023)
T+O 5/5	45	0.309 (0.025)	34	0.276 (0.027)

引用元：［CTD 5.3.5.1-16_Table 15.2.1.1: 1］，［CTD 5.3.5.1-17_Table 15.2.1.1: 1］

表 3.4.3.1: 2 投与 24 週（Day 169）での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量［L］の調整平均値の投与群間比較（試験 1237.5 及び試験 1237.6，FAS；日本人部分集団）

	1237.5			1237.6		
	Treatment difference			Treatment difference		
Comparison	Adjusted mean (SE)	p-value	(95% CI)	Adjusted mean (SE)	p-value	(95% CI)
T+O 5/5 – Olo 5	0.155 (0.034)	<.0001	(0.087, 0.222)	0.143 (0.034)	<.0001	(0.076, 0.211)
T+O 5/5 – Tio 5	0.184 (0.037)	<.0001	(0.112, 0.256)	0.078 (0.037)	0.0342	(0.006, 0.150)
T+O 2.5/5 – Olo 5	0.076 (0.037)	0.0419	(0.003, 0.148)	0.097 (0.032)	0.0024	(0.035, 0.159)
T+O 2.5/5 – Tio 2.5	0.079 (0.041)	0.0570	(-0.002, 0.160)	0.064 (0.034)	0.0616	(-0.003, 0.132)
T+O 2.5/5 – Tio 5	0.105 (0.039)	0.0076	(0.028, 0.182)	0.032 (0.034)	0.3523	(-0.035, 0.099)
T+O 5/5 – T+O 2.5/5	0.079 (0.038)	0.0395	(0.004, 0.154)	0.046 (0.036)	0.1968	(-0.024, 0.116)

調整平均値（SE）は，固定効果としてカテゴリカル変数である投与群，検査来院，投与群と検査来院の交互作用，ベースライン値及びベースライン値と検査来院の交互作用，変量効果として患者を含めた，MMRM を適用して算出した。
Common baseline mean (SE) for 1237.5：1.086 (0.031)，1237.6：1.154 (0.033).
引用元：［CTD 5.3.5.1-16_Table 15.2.1.1: 2］，［CTD 5.3.5.1-17_Table 15.2.1.1: 2］

投与 24 週（Day 170）でのトラフ FEV_1 変化量（各試験での主要評価項目）

表 3.4.3.1: 3 及び表 3.4.3.1: 4 に示すように，両試験で投与 24 週（Day 170）でのトラフ FEV_1 変化量については，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群は，各単剤投与群と比べて大きく，全体集団の結果（表 3.2.1.1.1: 3 及び表 3.2.1.1.1: 4）との一貫性が認められた。また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群と比べて一貫して大きかった。

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

表 3.4.3.1: 3 投与 24 週（Day 170）でのトラフ FEV_1 変化量 [L] の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6，FAS；日本人部分集団）

	1237.5		1237.6	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	53	0.086 (0.021)	54	0.064 (0.021)
Tio 2.5	33	0.063 (0.027)	39	0.105 (0.025)
Tio 5	38	0.068 (0.025)	37	0.129 (0.025)
T+O 2.5/5	35	0.129 (0.026)	43	0.139 (0.023)
T+O 5/5	45	0.220 (0.023)	34	0.188 (0.027)

引用元：［CTD 5.3.5.1-16_Table 15.2.1.2: 1］，［CTD 5.3.5.1-17_Table 15.2.1.2: 1］

表 3.4.3.1: 4 投与 24 週（Day 170）でのトラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値の投与群間比較（試験 1237.5 及び試験 1237.6，FAS；日本人部分集団）

	1237.5			1237.6		
	Treatment difference			Treatment difference		
Comparison	Adjusted mean (SE)	p-value	(95% CI)	Adjusted mean (SE)	p-value	(95% CI)
T+O 5/5 – Olo 5	0.134 (0.032)	<.0001	(0.072, 0.196)	0.124 (0.034)	0.0004	(0.056, 0.192)
T+O 5/5 – Tio 5	0.152 (0.034)	<.0001	(0.085, 0.218)	0.059 (0.037)	0.1130	(-0.014, 0.131)
T+O 2.5/5 – Olo 5	0.043 (0.034)	0.2031	(-0.023, 0.110)	0.075 (0.032)	0.0193	(0.012, 0.137)
T+O 2.5/5 – Tio 2.5	0.066 (0.038)	0.0806	(-0.008, 0.141)	0.034 (0.034)	0.3244	(-0.034, 0.102)
T+O 2.5/5 – Tio 5	0.061 (0.036)	0.0925	(-0.010, 0.132)	0.009 (0.034)	0.7865	(-0.058, 0.077)
T+O 5/5 – T+O 2.5/5	0.091 (0.035)	0.0096	(0.022, 0.160)	0.049 (0.036)	0.1689	(-0.021, 0.120)

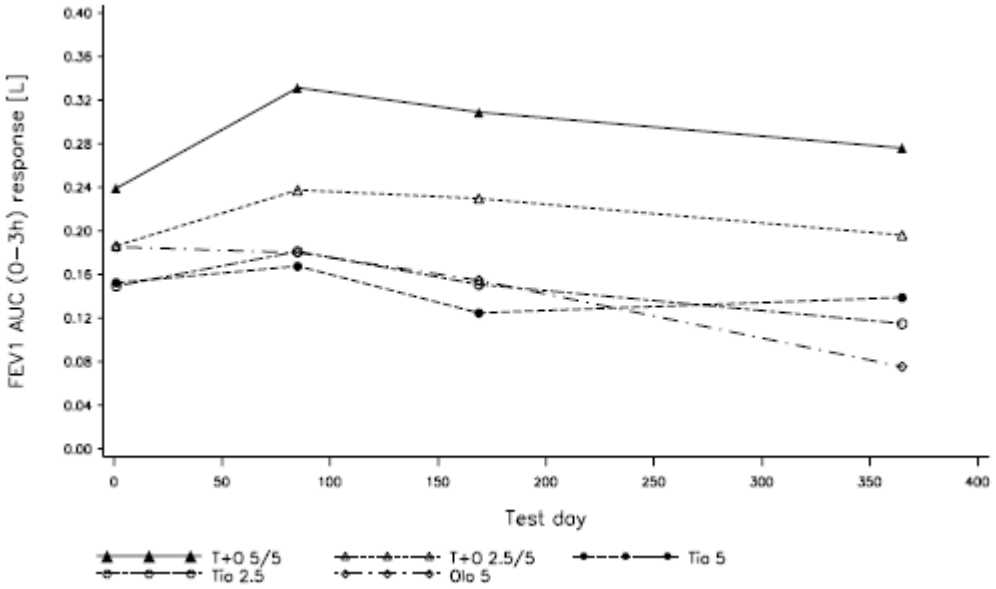
調整平均値（SE）は，固定効果としてカテゴリカル変数である投与群，検査来院，投与群と検査来院の交互作用，ベースライン値，ベースライン値と検査来院の交互作用，変量効果として患者を含めた，MMRM を適用して算出した。
Common baseline mean (SE) for 1237.5：1.086 (0.031) 及び 1237.6：1.154 (0.033).
引用元：［CTD 5.3.5.1-16_Table 15.2.1.2: 2］，［CTD 5.3.5.1-17_Table 15.2.1.2: 2］

52 週間にわたる FEV_1 変化量（試験 1237.5 及び試験 1237.6）

- 52 週間の $FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量

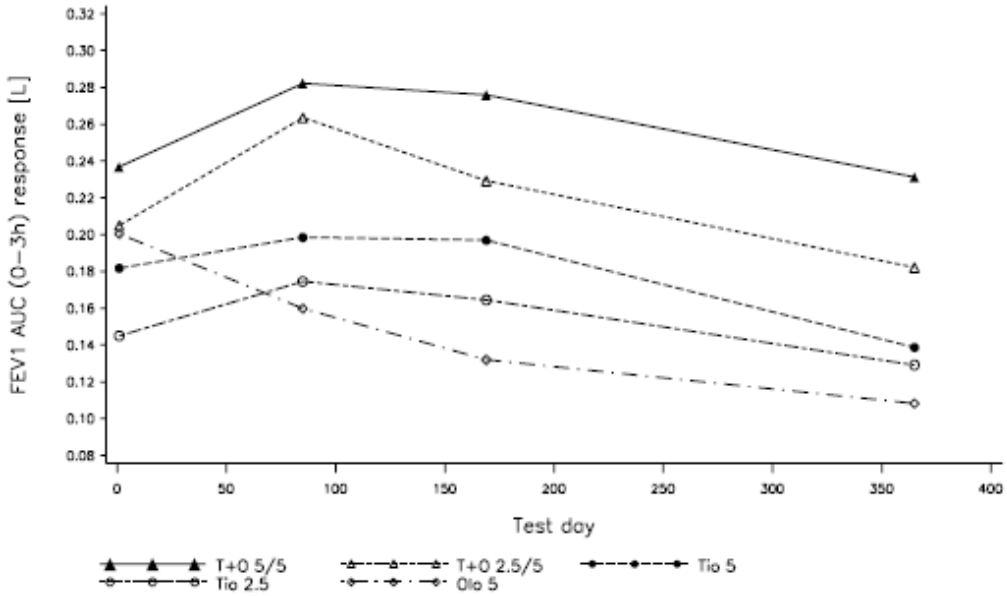
試験 1237.5 及び試験 1237.6 の 52 週間にわたるすべての来院日で，FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量については，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群は，各単剤投与群と比べて一貫して大きかった（図 3.4.3.1: 3，図 3.4.3.1: 4）。また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群と比べて一貫して大きかった（［CTD 5.3.5.1-16_Table 15.2.1.1: 3］，［CTD 5.3.5.1-17_Table 15.2.1.1: 3］）。

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



引用元：［CTD 5.3.5.1-16_Figure 15.2.1.1: 1］

図 3.4.3.1: 3　52 週間にわたる FEV_1 AUC_{0-3h} 変化量の調整平均値（試験 1237.5，FAS；日本人部分集団）



引用元：［CTD 5.3.5.1-17_Figure 15.2.1.1: 1］

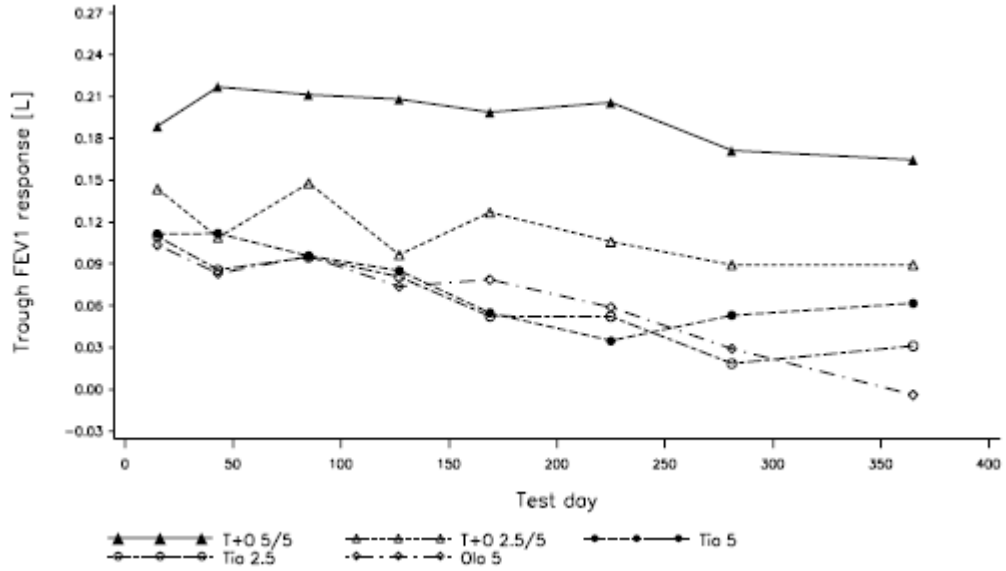
図 3.4.3.1: 4　52 週間にわたる FEV_1 AUC_{0-3h} 変化量の調整平均値（試験 1237.6，FAS；日本人部分集団）

- 52 週間のトラフ FEV_1 変化量

試験 1237.5 及び試験 1237.6 の 52 週間にわたるすべての来院日で，トラフ FEV_1 変化量については，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群は，各単剤投与群と比べて一貫して大きかった（図 3.4.3.1: 5，図 3.4.3.1: 6）。

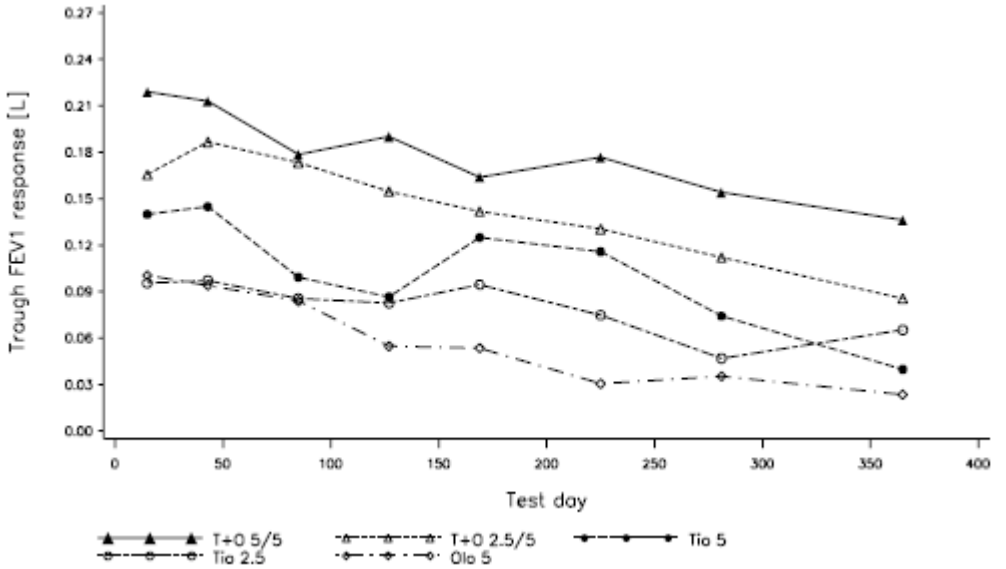
Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群と比べて一貫して大きかった（［CTD 5.3.5.1-16_Table 15.2.1.2: 3］，［CTD 5.3.5.1-17_Table 15.2.1.2: 3］）。



引用元：［CTD 5.3.5.1-16_Figure 15.2.1.2: 1］

図 3.4.3.1: 5　52 週間にわたるトラフ FEV_1 変化量の調整平均値（試験 1237.5，FAS；日本人部分集団）



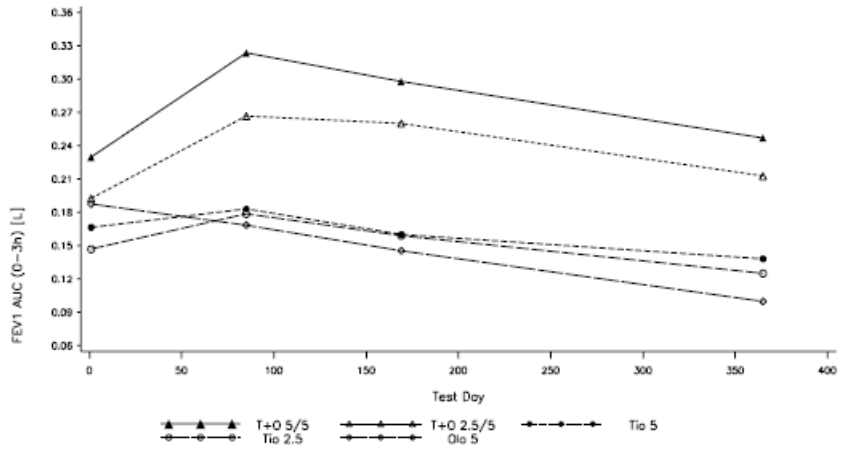
引用元：［CTD 5.3.5.1-17_Figure 15.2.1.2: 1］

図 3.4.3.1: 6　52 週間にわたるトラフ FEV_1 変化量の調整平均値（試験 1237.6，FAS；日本人部分集団）

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

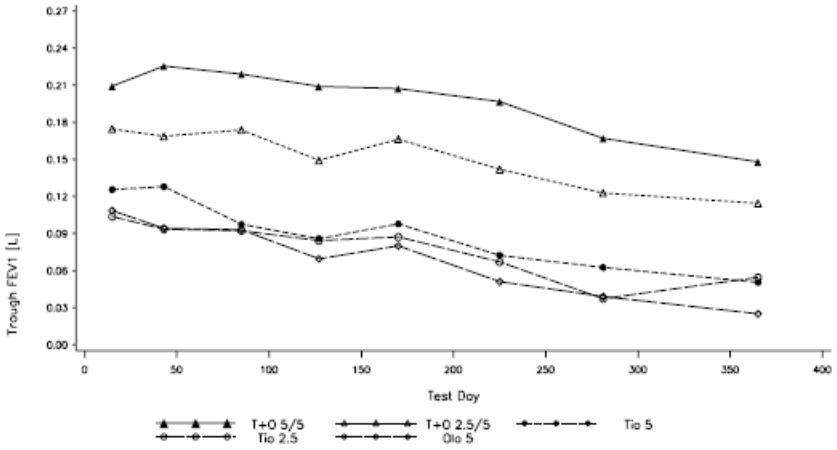
52 週間にわたる FEV_1 変化量（試験 1237.5，試験 1237.6 及び試験 1237.22 の併合）

試験 1237.5，試験 1237.6 及び試験 1237.22 併合データでの 52 週間にわたるすべての来院日で，FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量並びにトラフ FEV_1 変化量については，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群は，各単剤投与群と比べて一貫して大きかった（図 3.4.3.1: 7，図 3.4.3.1: 8）。また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群と比べて一貫して大きかった［CTD 5.3.5.3-8_Table 1.1.2，Table 1.1.4］。



引用元：［CTD 5.3.5.3-8_Figure 1.1.1］

図 3.4.3.1: 7　52 週間にわたる FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量の調整平均値（試験 1237.5, 試験 1237.6 及び試験 1237.22 の併合，FAS；日本人集団）



引用元：［CTD 5.3.5.3-8_Figure 1.1.3］

図 3.4.3.1: 8　52 週間にわたるトラフ FEV_1 変化量の調整平均値（試験 1237.5，試験 1237.6 及び試験 1237.22 の併合，FAS；日本人集団）

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

表 3.4.3.1: 5　投与 24 週（Day 169）及び投与 52 週（Day 365）での FEV_1 変化量［L］（試験 1237.5，試験 1237.6 及び試験 1237.22 の併合，FAS；日本人集団）

FEV_1 response	Treatment	投与 24 週	投与 52 週
		Adjusted Mean (SE)	Adjusted Mean (SE)
FEV_1AUC_{0-3h}	Olo 5	0.145 (0.014)	0.100 (0.014)
	Tio 2.5	0.159 (0.020)	0.125 (0.020)
	Tio 5	0.160 (0.019)	0.138 (0.019)
	T+O 2.5/5	0.260 (0.015)	0.213 (0.015)
	T+O 5/5	0.298 (0.015)	0.247 (0.015)
トラフ FEV_1	Olo 5	0.073 (0.014)	0.025 (0.014)
	Tio 2.5	0.076 (0.019)	0.054 (0.020)
	Tio 5	0.089 (0.019)	0.051 (0.019)
	T+O 2.5/5	0.160 (0.015)	0.115 (0.015)
	T+O 5/5	0.184 (0.015)	0.148 (0.015)

MMRM を使用して FEV_1AUC_{0-3h} を算出した患者数：Olo 5(148) Tio 2.5(72) Tio 5(75) T+O 2.5/5(118) T+O 5/5(120)
MMRM を使用してトラフ FEV_1 を算出した患者数：Olo 5(145) Tio 2.5(72) Tio 5(75) T+O 2.5/5(118) T+O 5/5(120)
引用元：［CTD 5.3.5.3-8_Table 1.1.2］，［CTD 5.3.5.3-8_Table 1.1.4］

3.4.3.2　SGRQ の総スコア

- 投与 24 週での SGRQ 総スコア（併合データでの同時主要評価項目）

試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合データで，日本人患者の SGRQ 総スコアについては，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群は各単剤投与群と比べて改善（減少）が認められた（表 3.4.3.2: 1，表 3.4.3.2: 2）。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群でも数値上では小さいものの，同様に改善が示唆されたことから，全体集団の結果（表 3.2.2.1.1: 2）との一貫性が認められた。

表 3.4.3.2: 1　投与 24 週での投与群別の SGRQ 総スコアの調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS；日本人部分集団）

Treatment	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	103	30.123 (0.985)
Tio 2.5	68	31.097 (1.182)
Tio 5	74	30.396 (1.081)
T+O 2.5/5	76	28.150 (1.109)
T+O 5/5	76	26.792 (1.159)

Common baseline mean (SE): 33.713 (0.793)
引用元：［CTD 5.3.5.3-11_1237.9991j_Table 15.2.2: 1］

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

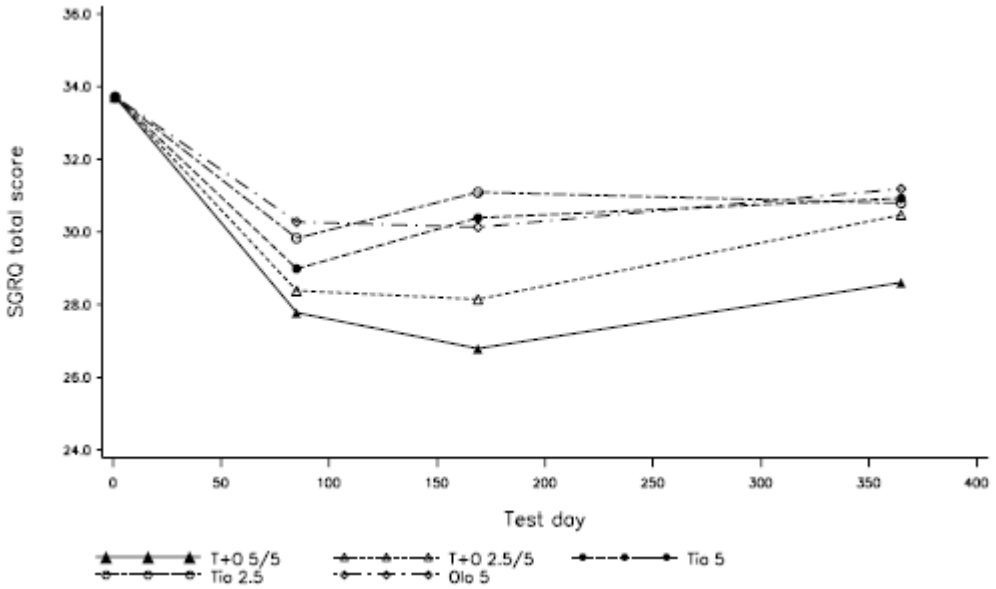
表 3.4.3.2: 2 投与 24 週での SGRQ 総スコアの調整平均値の投与群間比較（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS；日本人部分集団）

	Treatment difference		
Comparison	Adjusted Mean (SE)	p-value	(95% CI)
T+O 5/5 – Olo 5	-3.331 (1.529)	0.0298	(-6.334, -0.328)
T+O 5/5 – Tio 5	-3.604 (1.582)	0.0231	(-6.712, -0.497)
T+O 2.5/5 – Olo 5	-1.973 (1.486)	0.1847	(-4.891, 0.945)
T+O 2.5/5 – Tio 2.5	-2.947 (1.622)	0.0697	(-6.132, 0.238)
T+O 2.5/5 – Tio 5	-2.246 (1.548)	0.1473	(-5.287, 0.794)
T+O 5/5 – T+O 2.5/5	-1.358 (1.603)	0.3971	(-4.505, 1.790)

調整平均値（SE）は，固定効果としてカテゴリカル変数である投与群，検査来院，投与群と検査来院の交互作用，ベースライン値及びベースライン値と検査来院の交互作用，変量効果として患者を含めた，MMRM を適用して算出した。
Common baseline mean (SE)：33.713 (0.793)
引用元：［CTD 5.3.5.3-11_1237.9991j_Table 15.2.2: 2］

- SGRQ 総スコアの 52 週間にわたる推移

試験 1237.5 及び試験 1237.6 の併合データで，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群は，52 週間にわたり，単剤投与群と比べて SGRQ 総スコアの一貫した改善が認められた。



引用元：［CTD 5.3.5.3-11_1237.9991j_Figure 15.2.2: 1］

図 3.4.3.2: 1 SGRQ 総スコアの 52 週間にわたる調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS；日本人部分集団）

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

- SGRQ 総スコアのレスポンダー

試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合データの日本人患者で，投与 24 週での SGRQ レスポンダーの割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群（57.9%）が，オロダテロール 5 µg 群（36.9%，オッズ比 2.3520）及びチオトロピウム 5 µg 群（40.5%，オッズ比 2.0167）と比べて高かった（レスポンダー割合については表 3.4.3.2: 3 を，投与群間比較については表 3.4.3.2: 4 を参照）。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群でも，投与 24 週での SGRQ レスポンダーの割合は 55.3%であり，オロダテロール 5 µg 群（36.9%，オッズ比 2.1130），チオトロピウム 2.5 µg 群（35.3%，オッズ比 2.2647）及びチオトロピウム 5 µg 群（40.5%，オッズ比 1.8118）と比べて高かった。

表 3.4.3.2: 3　投与 24 週での SGRQ レスポンダー割合（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS；日本人部分集団）

		Responders
Treatment	N	N (%)
Olo 5	103	38 (36.9)
Tio 2.5	68	24 (35.3)
Tio 5	74	30 (40.5)
T+O 2.5/5	76	42 (55.3)
T+O 5/5	76	44 (57.9)

N：患者数
SGRQ レスポンダーは，SGRQ 総スコアが投与 24 週の時点でベースラインから 4.0 以上改善が認められた患者と定義した。
引用元：［CTD 5.3.5.3-11_1237.9991j_Table 15.2.2: 3］

表 3.4.3.2: 4　投与 24 週での SGRQ レスポンダー割合の投与群間比較（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS；日本人部分集団）

	Treatment difference		
Treatment comparison on 投与 24 週	Odds ratio (SE)[a]	p-value	(95% CI)
Tio+Olo 5/5 – Olo 5	2.3520 (0.7275)	0.0057	(1.2827, 4.3125)
Tio+Olo 5/5 – Tio 5	2.0167 (0.6690)	0.0345	(1.0526, 3.8636)
Tio+Olo 2.5/5 – Olo 5	2.1130 (0.6510)	0.0152	(1.1552, 3.8650)
Tio+Olo 2.5/5 – Tio 2.5	2.2647 (0.7767)	0.0171	(1.1564, 4.4354)
Tio+Olo 2.5/5 – Tio 5	1.8118 (0.5989)	0.0722	(0.9478, 3.4633)
Tio+Olo 5/5 – Tio+Olo 2.5/5	1.1131 (0.3644)	0.7435	(0.5859, 2.1146)

SGRQ レスポンダーは，SGRQ 総スコアが投与 24 週の時点でベースラインから 4.0 以上改善が認められた患者と定義した。
a)　投与群を説明変数としたロジスティック回帰分析を用いて算出した。
引用元：［CTD 5.3.5.3-11_1237.9991j_Table 15.2.2: 4］

- TDI 総スコア（重要な副次評価項目）

試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合データの日本人患者で，投与 24 週（Day 169）での TDI 総スコアの調整平均値及び投与群間比較はそれぞれ［CTD 5.3.5.3-11_1237.9991j_Table 15.2.3: 1］，［CTD 5.3.5.3-11_1237.9991j_Table 15.2.3: 2］を参照。全体集団での TDI 総スコアの結果は記述的な扱い

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

となったものの，日本人部分集団でのチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群は，それぞれの単剤投与群と比べて改善することが示唆された。

- TDI 総スコアのレスポンダー

試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合データの日本人患者で，投与 24 週での TDI レスポンダー割合の結果は［CTD 5.3.5.3-11_1237.9991j_Table 15.2.3: 3］,［CTD 5.3.5.3-11_1237.9991j_Table 15.2.3: 4］を参照。

3.4.4 部分集団における結果の比較

3.4.4.1 人口統計学的特性の部分集団

人口統計学的特性のサブグループとして性別，年齢，喫煙状況及び体重別での結果をそれぞれ本文中に記載した。

投与 24 週で FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量，トラフ FEV_1 変化量について，すべての人口統計学的特性のサブグループで，両チオトロピウム+オロダテロール配合剤群の有効性が示唆された。また幾つかのサブグループでは評価例数が不十分であるものの，両チオトロピウム+オロダテロール配合剤群は，それぞれの単剤投与群と比べて概して効果の改善が示唆された。

- 性別

表 3.4.4.1: 1 投与 24 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS；日本人部分集団）

	Gender: Male		Gender: Female	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	100	0.147 (0.016)	7	0.097 (0.051)
Tio 2.5	70	0.156 (0.020)	2	0.276 (0.093)
Tio 5	69	0.159 (0.019)	6	0.179 (0.054)
T+O 2.5/5	71	0.235 (0.019)	7	0.167 (0.050)
T+O 5/5	74	0.300 (0.019)	5	0.232 (0.063)

引用元：［CTD 5.3.5.3-8_Table 2.1.1］

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

表 3.4.4.1: 2 投与 24 週のトラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS；日本人部分集団）

	Gender: Male		Gender: Female	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	100	0.076 (0.016)	7	0.058 (0.050)
Tio 2.5	70	0.085 (0.019)	2	0.158 (0.090)
Tio 5	69	0.097 (0.019)	6	0.112 (0.052)
T+O 2.5/5	71	0.139 (0.019)	7	0.082 (0.049)
T+O 5/5	74	0.210 (0.018)	5	0.138 (0.061)

引用元：［CTD 5.3.5.3-8_Table 2.1.3］

- 年齢

表 3.4.4.1: 3 投与 24 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS；日本人部分集団）

	Age group: <65		Age group: 65-<75		Age group: 75-<85	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	31	0.111 (0.034)	58	0.174 (0.022)	18	0.101 (0.028)
Tio 2.5	15	0.175 (0.048)	34	0.184 (0.027)	22	0.115 (0.028)
Tio 5	19	0.172 (0.043)	43	0.157 (0.024)	12	0.157 (0.034)
T+O 2.5/5	22	0.271 (0.039)	35	0.221 (0.027)	20	0.205 (0.028)
T+O 5/5	17	0.421 (0.045)	44	0.278 (0.024)	18	0.211 (0.030)

引用元：［CTD 5.3.5.3-8_Table 2.2.1］

表 3.4.4.1: 4 投与 24 週のトラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS；日本人部分集団）

	Age group: <65		Age group: 65-<75		Age group: 75-<85	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	31	0.041 (0.033)	58	0.097 (0.020)	18	0.056 (0.029)
Tio 2.5	15	0.082 (0.047)	34	0.118 (0.026)	22	0.043 (0.028)
Tio 5	19	0.107 (0.041)	43	0.083 (0.023)	12	0.141 (0.035)
T+O 2.5/5	22	0.153 (0.038)	35	0.134 (0.025)	20	0.117 (0.028)
T+O 5/5	17	0.294 (0.044)	44	0.208 (0.023)	18	0.114 (0.030)

引用元：［CTD 5.3.5.3-8_Table 2.2.3］

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

- 喫煙状況

表 3.4.4.1: 5 投与 24 週の FEV_1 AUC_{0-3h} 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS；日本人部分集団）

	Smoking status: Ex-smoker		Smoking status: Currently smokes	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	86	0.163 (0.017)	21	0.066 (0.039)
Tio 2.5	60	0.146 (0.020)	12	0.232 (0.052)
Tio 5	64	0.151 (0.019)	11	0.206 (0.053)
T+O 2.5/5	66	0.226 (0.019)	12	0.249 (0.050)
T+O 5/5	61	0.275 (0.020)	18	0.360 (0.044)

引用元：［CTD 5.3.5.3-8_Table 2.4.1］

表 3.4.4.1: 6 投与 24 週のトラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS；日本人部分集団）

	Smoking status: Ex-smoker		Smoking status: Currently smokes	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	86	0.091 (0.016)	21	0.008 (0.039)
Tio 2.5	60	0.078 (0.019)	12	0.140 (0.053)
Tio 5	64	0.091 (0.018)	11	0.130 (0.054)
T+O 2.5/5	66	0.137 (0.018)	12	0.120 (0.051)
T+O 5/5	61	0.199 (0.019)	18	0.227 (0.043)

引用元：［CTD 5.3.5.3-8_Table 2.4.3］

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

- 体重

表 3.4.4.1: 7 投与 24 週の FEV_1 AUC_{0-3h} 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS；日本人部分集団）

	Weight group: <60 kg		Weight group: ≥60 kg	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	54	0.130 (0.024)	50	0.153 (0.021)
Tio 2.5	34	0.155 (0.029)	37	0.157 (0.025)
Tio 5	41	0.155 (0.026)	34	0.165 (0.024)
T+O 2.5/5	42	0.186 (0.027)	33	0.289 (0.026)
T+O 5/5	42	0.282 (0.027)	36	0.308 (0.024)

引用元：［CTD 5.3.5.3-8_Table 2.3.1］

表 3.4.4.1: 8 投与 24 週のトラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS；日本人部分集団）

	Weight group: <60 kg		Weight group: ≥60 kg	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	54	0.040 (0.021)	50	0.105 (0.022)
Tio 2.5	34	0.091 (0.026)	37	0.077 (0.026)
Tio 5	41	0.087 (0.024)	34	0.111 (0.026)
T+O 2.5/5	42	0.088 (0.024)	33	0.191 (0.027)
T+O 5/5	42	0.203 (0.024)	36	0.211 (0.026)

引用元：［CTD 5.3.5.3-8_Table 2.3.3］

3.4.4.2 ベースライン時の肺機能の重症度別部分集団

ベースライン時の肺機能の重症度別サブグループとしてベースライン時の気管支拡張薬投与後の%FEV_1 サブグループでの結果を本文中に記載した。

投与 24 週で FEV_1 AUC_{0-3h} 変化量，トラフ FEV_1 変化量について，GOLD IV のサブグループでは，例数不足により評価は困難であったものの，気管支拡張薬投与後の GOLD II 及び GOLD III で%FEV_1 サブグループでは，両チオトロピウム+オロダテロール配合剤群の有効性が示唆された。また同サブグループで，両チオトロピウム+オロダテロール配合剤群は，それぞれの単剤投与群と比べて効果の改善が示唆された。

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

- ベースライン時の気管支拡張薬投与後の%FEV_1サブグループ

表 3.4.4.2: 1 投与 24 週の FEV_1 AUC_{0-3h} 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS；日本人部分集団）

	GOLD II: 50-<80%		GOLD III: 30-<50%		GOLD IV: <30%	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	61	0.148 (0.019)	38	0.174 (0.029)	8	0.018 (0.040)
Tio 2.5	47	0.155 (0.023)	21	0.162 (0.039)	4	0.156 (0.035)
Tio 5	43	0.181 (0.023)	26	0.149 (0.034)	6	0.049 (0.033)
T+O 2.5/5	46	0.270 (0.023)	29	0.193 (0.032)	3	0.013 (0.040)
T+O 5/5	49	0.306 (0.023)	25	0.280 (0.034)	5	0.183 (0.031)

引用元：［CTD 5.3.5.3-8_Table 2.6.1］

表 3.4.4.2: 2 投与 24 週のトラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS；日本人部分集団）

	GOLD II: 50-<80%		GOLD III: 30-<50%		GOLD IV: <30%	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	61	0.077 (0.020)	38	0.096 (0.024)	8	0.012 (0.041)
Tio 2.5	47	0.079 (0.024)	21	0.091 (0.033)	4	0.119 (0.045)
Tio 5	43	0.110 (0.024)	26	0.094 (0.028)	6	0.025 (0.038)
T+O 2.5/5	46	0.160 (0.024)	29	0.110 (0.027)	3	-0.007 (0.051)
T+O 5/5	49	0.218 (0.023)	25	0.183 (0.029)	5	0.135 (0.040)

引用元：［CTD 5.3.5.3-8_Table 2.6.3］

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

3.4.4.3 その他のベースライン特性の部分集団

全体集団での記載（3.3.3 項）と同様に，ベースラインでの使用薬剤のサブグループとしてメチルキサンチン，吸入コルチコステロイド，SAMA，LAMA，LABA 及び β 遮断薬の使用の有無別の結果をそれぞれ本文中に記載した。

- ベースラインでのメチルキサンチンの使用

メチルキサンチンを使用したサブグループでは例数不足により，評価は困難であったものの，メチルキサンチンを使用しなかったサブグループでは，両チオトロピウム+オロダテロール配合剤群はそれぞれの単剤投与群と比べて，効果の改善が示唆された。

表 3.4.4.3: 1 投与 24 週の FEV_1 AUC_{0-3h} 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS；日本人部分集団）

	Xanthine use : No		Xanthine use : Yes	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	95	0.147 (0.017)	12	0.110 (0.041)
Tio 2.5	62	0.147 (0.021)	10	0.261 (0.048)
Tio 5	60	0.174 (0.021)	15	0.108 (0.034)
T+O 2.5/5	69	0.236 (0.020)	9	0.188 (0.044)
T+O 5/5	68	0.311 (0.020)	11	0.186 (0.042)

引用元：［CTD 5.3.5.3-8_Table 2.7.1］

表 3.4.4.3: 2 投与 24 週のトラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS；日本人部分集団）

	Xanthine use : No		Xanthine use : Yes	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	95	0.074 (0.016)	12	0.078 (0.040)
Tio 2.5	62	0.084 (0.020)	10	0.096 (0.047)
Tio 5	60	0.110 (0.020)	15	0.050 (0.034)
T+O 2.5/5	69	0.144 (0.019)	9	0.064 (0.044)
T+O 5/5	68	0.214 (0.019)	11	0.151 (0.041)

引用元：［CTD 5.3.5.3-8_Table 2.7.3］

- ベースラインでの吸入コルチコステロイドの使用

ベースラインでの吸入コルチコステロイドの使用の有無にかかわらず，両チオトロピウム+オロダテロール配合剤群はそれぞれの単剤投与群と比べて，効果の改善が示唆された。

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

表 3.4.4.3: 3 投与 24 週の FEV_1 AUC_{0-3h} 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS；日本人部分集団）

	Inhaled corticosteroid use : No		Inhaled corticosteroid use : Yes	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	78	0.131 (0.017)	28	0.112 (0.028)
Tio 2.5	59	0.167 (0.020)	13	0.124 (0.039)
Tio 5	53	0.177 (0.020)	22	0.114 (0.030)
T+O 2.5/5	55	0.251 (0.020)	23	0.183 (0.029)
T+O 5/5	54	0.312 (0.020)	24	0.264 (0.029)

引用元：［CTD 5.3.5.3-8_Table 2.8.1］

表 3.4.4.3: 4 投与 24 週のトラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS；日本人部分集団）

	Inhaled corticosteroid use : No		Inhaled corticosteroid use : Yes	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	78	0.076 (0.017)	28	0.054 (0.028)
Tio 2.5	59	0.091 (0.020)	13	0.068 (0.039)
Tio 5	53	0.107 (0.020)	22	0.073 (0.030)
T+O 2.5/5	55	0.149 (0.020)	23	0.100 (0.029)
T+O 5/5	54	0.217 (0.021)	24	0.191 (0.029)

引用元：［CTD 5.3.5.3-8_Table 2.8.3］

- ベースラインでの SAMA の使用

SAMA を使用したサブグループでは例数不足により，評価は困難であったものの，SAMA を使用しなかったサブグループでは，両チオトロピウム+オロダテロール配合剤群はそれぞれの単剤投与群と比べて，効果の改善が示唆された。

表 3.4.4.3: 5 投与 24 週の FEV_1 AUC_{0-3h} 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS；日本人部分集団）

	SAMA use: No		SAMA use : Yes	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	104	0.146 (0.016)	3	0.072 (0.092)
Tio 2.5	71	0.156 (0.019)	1	0.389 (0.167)
Tio 5	73	0.163 (0.018)	2	0.040 (0.112)
T+O 2.5/5	78	0.230 (0.018)	0	NE(NE)
T+O 5/5	77	0.292 (0.019)	2	0.366 (0.112)

NE: Not estimable
引用元：［CTD 5.3.5.3-8_Table 2.9.1］

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

表 3.4.4.3: 6 投与 24 週のトラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS；日本人部分集団）

	SAMA use: No		SAMA use : Yes	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	104	0.077 (0.015)	3	-0.011 (0.096)
Tio 2.5	71	0.084 (0.018)	1	0.369 (0.174)
Tio 5	73	0.102 (0.018)	2	-0.059 (0.116)
T+O 2.5/5	78	0.134 (0.017)	0	NE (NE)
T+O 5/5	77	0.203 (0.018)	2	0.279 (0.117)

NE：Not estimable
引用元：［CTD 5.3.5.3-8_Table 2.9.3］

- ベースラインでの LAMA の使用

ベースラインでの LAMA の使用の有無にかかわらず，両チオトロピウム+オロダテロール配合剤群はそれぞれの単剤投与群と比べて，効果の改善が示唆された。

表 3.4.4.3: 7 投与 24 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS；日本人部分集団）

	LAMA use: No		LAMA use : Yes	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	45	0.165 (0.027)	62	0.123 (0.019)
Tio 2.5	25	0.160 (0.037)	47	0.157 (0.021)
Tio 5	27	0.164 (0.034)	48	0.160 (0.021)
T+O 2.5/5	24	0.282 (0.037)	54	0.207 (0.020)
T+O 5/5	24	0.316 (0.038)	55	0.290 (0.020)

引用元：［CTD 5.3.5.3-8_Table 2.10.1］

表 3.4.4.3: 8 投与 24 週のトラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS；日本人部分集団）

	LAMA use: No		LAMA use : Yes	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	45	0.088 (0.026)	62	0.062 (0.018)
Tio 2.5	25	0.091 (0.036)	47	0.084 (0.020)
Tio 5	27	0.073 (0.034)	48	0.113 (0.020)
T+O 2.5/5	24	0.155 (0.036)	54	0.125 (0.019)
T+O 5/5	24	0.228 (0.037)	55	0.199 (0.019)

引用元：［CTD 5.3.5.3-8_Table 2.10.3］

- ベースラインでの LABA の使用

試験開始前での LABA の使用の有無にかかわらず，両チオトロピウム+オロダテロール配合剤群はそれぞれの単剤投与群と比べて，効果の改善が示唆された。

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

表 3.4.4.3: 9 投与 24 週の FEV_1 AUC_{0-3h} 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS；日本人部分集団）

	LABA use: No		LABA use : Yes	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	80	0.147 (0.019)	27	0.132 (0.028)
Tio 2.5	50	0.170 (0.024)	22	0.138 (0.030)
Tio 5	56	0.171 (0.022)	19	0.128 (0.033)
T+O 2.5/5	54	0.234 (0.023)	24	0.222 (0.028)
T+O 5/5	59	0.307 (0.022)	20	0.252 (0.033)

引用元：［CTD 5.3.5.3-8_Table 2.11.1］

表 3.4.4.3: 10 投与 24 週のトラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS；日本人部分集団）

	LABA use: No		LABA use : Yes	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	80	0.075 (0.018)	27	0.073 (0.025)
Tio 2.5	50	0.090 (0.023)	22	0.080 (0.027)
Tio 5	56	0.104 (0.021)	19	0.079 (0.030)
T+O 2.5/5	54	0.140 (0.022)	24	0.122 (0.026)
T+O 5/5	59	0.211 (0.021)	20	0.186 (0.030)

引用元：［CTD 5.3.5.3-8_Table 2.11.3］

- ベースライン（試験開始前）での β 遮断薬の使用

β 遮断薬を使用したサブグループでは例数不足により，評価は困難であったものの，β 遮断薬を使用しなかったサブグループでは，両チオトロピウム+オロダテロール配合剤群はそれぞれの単剤投与群と比べて，効果の改善が示唆された。

表 3.4.4.3: 11 投与 24 週の FEV_1 AUC_{0-3h} 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS；日本人部分集団）

	Beta blocker use: No		Beta blocker use : Yes	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	105	0.148 (0.016)	2	-0.059 (0.130)
Tio 2.5	69	0.159 (0.019)	3	0.038 (0.121)
Tio 5	73	0.155 (0.018)	2	0.352 (0.130)
T+O 2.5/5	72	0.233 (0.019)	6	0.220 (0.076)
T+O 5/5	74	0.299 (0.018)	5	0.257 (0.111)

引用元：［CTD 5.3.5.3-8_Table 2.13.1］

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

表 3.4.4.3: 12　投与 24 週のトラフ FEV_1 変化量［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS；日本人部分集団）

	Beta blocker use: No		Beta blocker use : Yes	
Treatment	N	Adjusted Mean (SE)	N	Adjusted Mean (SE)
Olo 5	105	0.078 (0.015)	2	-0.064 (0.129)
Tio 2.5	69	0.086 (0.019)	3	0.033 (0.118)
Tio 5	73	0.093 (0.018)	2	0.280 (0.128)
T+O 2.5/5	72	0.140 (0.018)	6	0.078 (0.075)
T+O 5/5	74	0.209 (0.018)	5	0.177 (0.094)

引用元：［CTD 5.3.5.3-8_Table 2.13.3］

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

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1 第 III 相試験での用量の選択

チオトロピウム+オロダテロール配合剤の第 III 相開発計画では，チオトロピウム単剤の欧州及び日本での承認用量とオロダテロール単剤の市販予定用量を配合した配合剤（チオトロピウム 5 μg 及びオロダテロール 5 μg の配合剤）の各単剤との比較検証を主たる目的とした。また低用量の配合剤（チオトロピウム 2.5 μg 及びオロダテロール 5 μg の配合剤）についても同様に比較検証を行い，最終的に推奨用量を選択する情報とした。

- オロダテロールの用量反応性

チオトロピウム+オロダテロール配合剤の第 II 相臨床計画の最初の 2 試験は，チオトロピウム 5 μg と併用した場合のオロダテロールの用量－反応関係を評価することを目的として実施した。試験 1237.4 は，中等度又は高度の気流閉塞を伴う COPD 患者を対象とした，オロダテロール単剤で実施した第 II 相試験（1222.5）と同様の試験デザインの 4 週間投与用量設定並行群間比較試験であった。試験 1222.5 でのオロダテロール投与群は，2 μg，5 μg，10 μg 及び 20 μg であったが，10 μg 群の有効性が 20 μg 群と同程度であった。したがって，試験 1237.4 での配合剤に含むオロダテロールの用量は，2 μg，5 μg，10 μg とし，チオトロピウム 5 μg 投与下でのオロダテロール 3 投与群（2 μg，5 μg，10 μg）とチオトロピウム 5 μg の単剤群とを比較した。

試験 1237.4 で得られた用量反応関係は，試験 1222.5 でオロダテロール単剤を投与した場合の用量反応関係と同様であった。いずれの試験でも，オロダテロール 2 μg は反応の立ち上がり段階に位置していた。

一方，4 週間投与用量設定クロスオーバー試験（試験 1237.9）では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の 2 投与群であるチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 2 μg 間で有効性（FEV_1）に差は認められなかった。しかしながら，他のオロダテロール用量を含む配合剤投与群はなく，またチオトロピウム単剤群も設定されなかったことから，用量反応の点からの結果の解釈は困難であると示唆された。

総合的に判断すると，オロダテロール単剤での用量反応関係は，チオトロピウムを配合剤とした影響は受けないと考えられることから，オロダテロール単剤としての用量選択は配合剤の用量設定に適用できると考えられた。

- チオトロピウムの用量反応性

中等度／高度の気流閉塞を伴う COPD 患者を対象とした 4 週間投与用量設定 8 群 4 期クロスオーバー試験（試験 1237.18）では，用量の組合せとしてオロダテロール 5 μg 及び 10 μg それぞれと，チオトロピウム 1.25 μg，2.5 μg 及び 5 μg との組合せで併用投与群とした。

その結果，気管支拡張効果はチオトロピウム+オロダテロール配合剤でチオトロピウムの用量反応関係が得られたことから，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の第 III 相臨床計画では，チオトロピウムの配合用量として 2.5 μg 及び 5 μg を選択した。

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

- 第 III 相試験での用量選択

第 III 相試験ではチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2 用量での投与群，すなわち，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 を単剤成分とする配合剤）並びにチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg を単剤群と比較評価した。

詳細は［CTD 2.5_4.4.4.2.3 項］を参照。

4.2 第 III 相試験での用量の比較

4.2.1 主要な検証試験（試験 1237.5 及び試験 1237.6）

チオトロピウム+オロダテロール配合剤に関する 52 週間投与の主要な試験（試験 1237.5 及び試験 1237.6）では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2 投与群をそれぞれの単剤投与群と比べて，臨床的に意味がありかつ有効性を検証可能な臨床計画とした。すなわち，

- チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群は，チオトロピウム 5 µg 及びオロダテロール 5 µg の各単剤群と比較評価
- チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群は，オロダテロール 5 µg，チオトロピウム 2.5 µg 及びチオトロピウム 5 µg の各単剤群と比較評価

をそれぞれ行った。

なお，日本人部分集団では全体集団との結果の一貫性（ただし日本人部分集団での統計学的な有意性は不問）に基づく評価を行った。

4.2.1.1 チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 配合剤用量を推奨する根拠

主要な試験（試験 1237.5 及び試験 1237.6）での肺機能の主要評価項目（FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ の変化量，トラフ FEV_1 の変化量）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 配合剤投与で，各単剤投与（オロダテロール 5 µg 及びチオトロピウム 5 µg）と比べて統計学的に有意な改善が検証され（表 4.2.1.1: 1），かつ 2 試験の併合データでの健康関連 QOL の主要評価項目（SGRQ 総スコア）についても，同様に単剤投与（オロダテロール 5 µg 及びチオトロピウム 5 µg）と比べて統計学的に有意な改善が検証された（表 4.2.1.1: 2）ことから，本配合剤の用量を推奨する根拠が示された。また，日本人部分集団でもこれら 3 つの主要評価項目について，全体集団との結果の一貫性が認められた。

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

表 4.2.1.1: 1 投与 24 週での FEV_1 AUC_{0-3h} の変化量［L］及びトラフ FEV_1 の変化量［L］の Tio+Olo 5 μg/ 5 μg と単剤との群間比較（試験 1237.5 及び試験 1237.6, FAS）

		1237.5			1237.6		
		Treatment difference			Treatment difference		
	Comparison	Adjusted mean (SE)	p-value	(95% CI)	Adjusted mean (SE)	p-value	(95% CI)
全体	**FEV_1 AUC_{0-3h} response**						
	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						
	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)
日本人	**FEV_1 AUC_{0-3h} response**						
	T+O 5/5 – Olo 5	0.155 (0.034)	<.0001	(0.087, 0.222)	0.143 (0.034)	<.0001	(0.076, 0.211)
	T+O 5/5 – Tio 5	0.184 (0.037)	<.0001	(0.112, 0.256)	0.078 (0.037)	0.0342	(0.006, 0.150)
	Trough FEV_1 response						
	T+O 5/5 – Olo 5	0.134 (0.032)	<.0001	(0.072, 0.196)	0.124 (0.034)	0.0004	(0.056, 0.192)
	T+O 5/5 – Tio 5	0.152 (0.034)	<.0001	(0.085, 0.218)	0.059 (0.037)	0.1130	(-0.014, 0.131)

引用元：［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.2.1.1: 2，Table 15.2.1.2: 2］，［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.2.1.1: 2，Table 15.2.1.2: 2］，［CTD 5.3.5.1-16_Table 15.2.1.1: 2，Table 15.2.1.2: 2］，［CTD 5.3.5.1-17_Table 15.2.1.1: 2，Table 15.2.1.2: 2］

表 4.2.1.1: 2 投与 24 週での SGRQ 総スコアの Tio+Olo 5 μg/ 5 μg と単剤との群間比較（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS）

		Treatment difference		
	Comparison	Adjusted Mean (SE)	p-value	(95% CI)
全体	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)
日本人	T+O 5/5 – Olo 5	-3.331 (1.529)	0.0298	(-6.334, -0.328)
	T+O 5/5 – Tio 5	-3.604 (1.582)	0.0231	(-6.712, -0.497)

引用元：［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.2: 2］，［CTD 5.3.5.3-11_1237.9991j_Table 15.2.2: 2］

4.2.1.2 チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 配合剤用量の非推奨根拠

主要な 2 試験（試験 1237.5 及び試験 1237.6）での肺機能検査主要評価項目（FEV_1 AUC_{0-3h} の変化量，トラフ FEV_1 の変化量）について，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 配合剤は各単剤投与（オロダテロール 5 μg 及びチオトロピウム 2.5 μg）と比べて統計学的に有意な改善が検証された（表 4.2.1.2: 1）。しかしながら，2 試験併合データでの健康関連 QOL の主要評価項目（SGRQ 総スコア）については，単剤投与（オロダテロール 5 μg 及びチオトロピウム 2.5 μg）と比べて統計学的に有意な差は認められなかった（表 4.2.1.2: 2）ことから，本配合剤の用量を推奨する根拠は十分に示されなかった。なお，日本人部分集団でもこれら 3 つの主要評価項目について，全体集団との結果の一貫性が認められた。

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

表 4.2.1.2: 1 投与 24 週での FEV_1 AUC_{0-3h} の変化量［L］及びトラフ FEV_1 の変化量［L］の Tio+Olo 2.5 µg/ 5 µg と単剤との群間比較（試験 1237.5 及び試験 1237.6, FAS）

		1237.5			1237.6		
		Treatment difference			Treatment difference		
	Endpoint Comparison	Adjusted mean (SE)	p-value	(95% CI)	Adjusted mean (SE)	p-value	(95% CI)
全体	FEV_1 AUC_{0-3h} response						
	T+O 2.5/5 – Olo 5	0.109 (0.012)	<.0001	(0.086, 0.132)	0.121 (0.012)	<.0001	(0.096, 0.145)
	T+O 2.5/5 – Tio 2.5	0.093 (0.012)	<.0001	(0.070, 0.116)	0.131 (0.012)	<.0001	(0.106, 0.155)
	T+O 2.5/5 – Tio 5	0.102 (0.012)	<.0001	(0.080, 0.125)	0.091 (0.012)	<.0001	(0.066, 0.115)
	Trough FEV_1 response						
	T+O 2.5/5 – Olo 5	0.058 (0.012)	<.0001	(0.034, 0.081)	0.067 (0.013)	<.0001	(0.042, 0.092)
	T+O 2.5/5 – Tio 2.5	0.029 (0.012)	0.0174	(0.005, 0.052)	0.062 (0.013)	<.0001	(0.037, 0.087)
	T+O 2.5/5 – Tio 5	0.046 (0.012)	0.0001	(0.023, 0.070)	0.029 (0.013)	0.0231	(0.004, 0.054)
日本人	FEV_1 AUC_{0-3h} response						
	T+O 2.5/5 – Olo 5	0.076 (0.037)	0.0419	(0.003, 0.148)	0.097 (0.032)	0.0024	(0.035, 0.159)
	T+O 2.5/5 – Tio 2.5	0.079 (0.041)	0.0570	(-0.002, 0.160)	0.064 (0.034)	0.0616	(-0.003, 0.132)
	T+O 2.5/5 – Tio 5	0.105 (0.039)	0.0076	(0.028, 0.182)	0.032 (0.034)	0.3523	(-0.035, 0.099)
	Trough FEV_1 response						
	T+O 2.5/5 – Olo 5	0.043 (0.034)	0.2031	(-0.023, 0.110)	0.075 (0.032)	0.0193	(0.012, 0.137)
	T+O 2.5/5 – Tio 2.5	0.066 (0.038)	0.0806	(-0.008, 0.141)	0.034 (0.034)	0.3244	(-0.034, 0.102)
	T+O 2.5/5 – Tio 5	0.061 (0.036)	0.0925	(-0.010, 0.132)	0.009 (0.034)	0.7865	(-0.058, 0.077)

引用元：［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.2.1.1: 2，Table 15.2.1.2: 2］，［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.2.1.1: 2, Table 15.2.1.2: 2］，［CTD 5.3.5.1-16_Table 15.2.1.1: 2，Table 15.2.1.2: 2］，［CTD 5.3.5.1-17_Table 15.2.1.1: 2，Table 15.2.1.2: 2］

表 4.2.1.2: 2 投与24週でのSGRQ総スコアのTio+Olo 2.5 µg/ 5 µg と単剤との群間比較（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS）

		Treatment difference		
	Comparison	Adjusted Mean (SE)	p-value	(95% CI)
全体	T+O 2.5/5 – Olo 5	-1.031 (0.552)	0.0620	(-2.113, 0.052)
	T+O 2.5/5 – Tio 2.5	-0.456 (0.548)	0.4051	(-1.531, 0.618)
	T+O 2.5/5 – Tio 5	-0.571 (0.550)	0.2988	(-1.649, 0.507)
日本人	T+O 2.5/5 – Olo 5	-1.973 (1.486)	0.1847	(-4.891, 0.945)
	T+O 2.5/5 – Tio 2.5	-2.947 (1.622)	0.0697	(-6.132, 0.238)
	T+O 2.5/5 – Tio 5	-2.246 (1.548)	0.1473	(-5.287, 0.794)

引用元：［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.2: 2］，［CTD 5.3.5.3-11_1237.9991j_Table 15.2.2: 2］

4.2.1.3 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+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg の比較

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 とチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg とを比較評価した。

上記の各 2 試験の肺機能検査の主要評価項目（FEV_1 AUC_{0-3h} の変化量，トラフ FEV_1 の変化量）及び 2 試験併合データで健康関連 QOL の主要評価項目（SGRQ 総スコア）について，チオトロピ

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

ウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg と比べて，数値上一貫して優れていた（表 4.2.1.3: 1，表 4.2.1.3: 2）。

また，日本人部分集団でもこれら 3 つの主要評価項目について，全体集団との結果の一貫性が認められた。

表 4.2.1.3: 1 投与 24 週での FEV_1 AUC_{0-3h} の変化量［L］及びトラフ FEV_1 の変化量［L］の Tio+Olo 5 µg/ 5 µg と Tio+Olo 2.5 µg/ 5 µg との群間比較（試験 1237.5 及び試験 1237.6，FAS）

		1237.5			1237.6		
		Treatment difference			Treatment difference		
	Endpoint Comparison	Adjusted mean (SE)	p-value	(95% CI)	Adjusted mean (SE)	p-value	(95% CI)
全体	FEV_1 AUC_{0-3h} response T+O 5/5 – T+O 2.5/5	0.014 (0.012)	0.2169	(-0.008, 0.037)	0.012 (0.012)	0.3394	(-0.013, 0.036)
	Trough FEV_1 response T+O 5/5 – T+O 2.5/5	0.024 (0.012)	0.0407	(0.001, 0.048)	0.021 (0.013)	0.1073	(-0.004, 0.046)
日本人	FEV_1 AUC_{0-3h} response T+O 5/5 – T+O 2.5/5	0.079 (0.038)	0.0395	(0.004, 0.154)	0.046 (0.036)	0.1968	(-0.024, 0.116)
	Trough FEV_1 response T+O 5/5 – T+O 2.5/5	0.091 (0.035)	0.0096	(0.022, 0.160)	0.049 (0.036)	0.1689	(-0.021, 0.120)

引用元：［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.2.1.1: 2，Table 15.2.1.2: 2］，［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.2.1.1: 2，Table 15.2.1.2: 2］，［CTD 5.3.5.1-16_Table 15.2.1.1: 2，Table 15.2.1.2: 2］，［CTD 5.3.5.1-17_Table 15.2.1.1: 2，Table 15.2.1.2: 2］

表 4.2.1.3: 2 投与 24 週での SGRQ 総スコアの Tio+Olo 5 µg/ 5 µg と Tio+Olo 2.5 µg/ 5 µg との群間比較（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，FAS）

		Treatment difference		
	Comparison	Adjusted Mean (SE)	p-value	(95% CI)
全体	T+O 5/5 – T+O 2.5/5	-0.662 (0.545)	0.2249	(-1.731, 0.407)
日本人	T+O 5/5 – T+O 2.5/5	-1.358 (1.603)	0.3971	(-4.505, 1.790)

引用元：［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.2.2: 2］，［CTD 5.3.5.3-11_1237.9991j_Table 15.2.2: 2］

4.2.2 他の補完的な試験

試験 1237.20（6 週間投与 24 時間 PFT 試験）での主要評価項目（AUC_{0-24h} 変化量）及び重要な副次評価項目（FEV_1 AUC_{0-12h} 変化量及び FEV_1 AUC_{12-24h} 変化量）についての群間比較の結果を表 4.2.2: 1 に示した。試験 1237.20 では，24 時間にわたる FEV_1-時間推移について，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群と比べて明確な差は認められなかった［図 3.2.1.1.2: 1］。

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

表 4.2.2: 1　投与 6 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$，FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 及び FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ の各変化量［L］の Tio+Olo 5 µg/ 5 µg と Tio+Olo 2.5 µg/ 5 µg との群間比較（試験 1237.20, FAS）

	Treatment difference		
Endpoint Comparison	Adjusted Mean (SE)	p-value	(95% CI)
FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ response			
T+O 5/5 – T+O 2.5/5	0.003 (0.014)	0.8238	(-0.025, 0.031)
FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ response			
T+O 5/5 – T+O 2.5/5	-0.005 (0.015)	0.7558	(-0.035, 0.025)
FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ response			
T+O 5/5 – T+O 2.5/5	0.011 (0.015)	0.4794	(-0.019, 0.041)

引用元：［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20_Table 15.2.1.1: 2］

また，試験 1237.13 及び試験 1237.14（6 週間投与運動耐容能試験）では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群と比べて，投与前 30 分及び投与後 1 時間で FEV_1 測定値が増加した（表 4.2.2: 2）。

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

表 4.2.2: 2　投与 6 週での FEV_1［L］の Tio+Olo 5 µg/ 5 µg と Tio+Olo 2.5 µg/ 5 µg との群間比較（試験 1237.13 及び試験 1237.14，FAS）

	1237.13			1237.14		
	Treatment difference			Treatment difference		
Time point Comparison	Adjusted Mean (SE)	p-value	(95% CI)	Adjusted Mean (SE)	p-value	(95% CI)
FEV_1 30 minutes pre-dose						
T+O 5/5 – T+O 2.5/5	0.041 (0.014)	0.0045	(0.013, 0.069)	0.037 (0.017)	0.0342	(0.003, 0.071)
FEV_1 1 hour post-dose						
T+O 5/5 – T+O 2.5/5	0.037 (0.015)	0.0133	(0.008, 0.066)	0.024 (0.018)	0.1727	(-0.011, 0.059)

引用元：［CTD 5.3.5.4-11_試験 1237.13_Table 15.2.4: 2］，［CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14_Table 15.2.4: 2］

一方，試験 1237.15（12 週間投与運動耐容能試験）では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群は低用量のチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群と比べて，投与前 30 分及び投与後 1 時間の FEV_1 測定値は減少したものの，その差は小さかった（表 4.2.2: 3）。

表 4.2.2: 3　投与 6 週及び投与 12 週での FEV_1[L]の Tio+Olo 5 µg/ 5 µg と Tio+Olo 2.5 µg/ 5 µg との群間比較（試験 1237.15，FAS）

Time point		Treatment difference（Tio+Olo 5 µg/ 5 µg - Tio+Olo 2.5 µg/ 5 µg）		
	Endpoint	Adjusted Mean (SE)	p-value	(95% CI)
Day 43				
	FEV_1 30 minutes pre-dose	-0.006 (0.029)	0.8410	(-0.062, 0.051)
	FEV_1 1 hour post-dose	-0.027 (0.027)	0.3236	(-0.080, 0.027)
Day 85				
	FEV_1 30 minutes pre-dose	-0.036 (0.029)	0.2075	(-0.093, 0.020)
	FEV_1 1 hour post-dose	-0.006 (0.027)	0.8156	(-0.060, 0.047)

引用元：［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.2.5: 2］

4.2.3　推奨用量に関する結論

- 主要な 2 試験（試験 1237.5 及び試験 1237.6）で，肺機能検査の 2 つの主要評価項目（FEV_1 AUC_{0-3h} の変化量，トラフ FEV_1 の変化量）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 群とチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群は，各単剤群と比べて統計学的に有意な改善が認められた。また，日本人部分集団でも，上記の 3 主要評価項目についての当該群間比較で，全体集団と一貫した結果が得られた。
- 主要な 2 試験の併合データで，健康関連 QOL の主要評価項目（SGRQ 総スコア）については，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群は各単剤群と比べて統計学的に有意な改善が示されたが，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群は，各単剤群と比べて有意な改善は認められなかった。なお，日本人部分集団では，上記の 3 主要評価項目についての当該群間比較で，全体集団と一貫した結果が認められた。
- さらに，主要な 2 試験の肺機能検査の主要評価項目及び 2 試験併合データで健康関連 QOL の主要評価項目について，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg はチオ

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

トロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg と比べて，数値上一貫して優れていた。日本人部分集団でも，上記の 3 主要評価項目について，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg とチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群間で全体集団と一貫した結果が認められた。

以上の結果から，全体集団及び日本人集団で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg がチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg と比べてより適切な推奨用量であることが示された。

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

5. 効果の持続及び耐薬性

試験 1237.5 及び試験 1237.6 でのチオトロピウム+オロダテロール配合剤群の効果の持続については，［3.2.1.1.1 項］に記載した。

主要な検証試験 2 試験（試験 1237.5 及び試験 1237.6）において，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群の有効性を 52 週間にわたり評価した。肺機能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 群及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群の 52 週間にわたる有効性については，［3.2.1.1 項］（FEV_1），［3.2.1.2 項］（FVC）及び［3.2.1.3 項］（最大呼気速度［PEFR］）に記載した。また，健康関連 QOL 及び症状に対する効果での 52 週間にわたるチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群の有効性については，［3.2.2.1 項］（SGRQ），［3.2.2.2 項］（TDI）及び［3.2.2.3 項］（救援治療薬［サルブタモール／アルブテロール］の使用回数）に記載した。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群において，FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$，トラフ FEV_1，朝の PEFR 及び夜の PEFR の改善が 52 週間の投与期間を通して維持された。

また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群において，ベースラインと比較した SGRQ 総スコアについて，52 週間の投与期間を通して改善が維持された。さらに，ベースラインと比較した TDI 総スコアについても同様に，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群において，52 週間の投与期間を通して改善が維持された。

日中及び夜間の救援治療薬の使用量についても，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群において，52 週間の投与期間を通して明らかな使用量の減少が認められた。

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

6. 付録

6.1 本文中に掲載していない参照表

表 6.1: 1 人口統計学的特性（試験 1237.5，TS）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5	
Treated patients, N (%)	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)
Sex, N (%)										
Male	386	(73.1)	392	(74.7)	383	(72.7)	389	(74.5)	384	(73.6)
Female	142	(26.9)	133	(25.3)	144	(27.3)	133	(25.5)	138	(26.4)
Age, N	528		525		527		522		522	
Mean (SD) [years]	63.7	(8.0)	64.2	(8.6)	64.2	(8.5)	64.1	(8.0)	64.8	(8.2)
Race, N (%)										
White	358	(67.8)	388	(73.9)	356	(67.6)	364	(69.7)	357	(68.4)
Asian	150	(28.4)	118	(22.5)	141	(26.8)	131	(25.1)	132	(25.3)
American Indian/Alaska Native	0	(0.0)	2	(0.4)	9	(1.7)	6	(1.1)	6	(1.1)
Black/African American	4	(0.8)	3	(0.6)	5	(0.9)	7	(1.3)	5	(1.0)
Native Hawaiian/Pacific Islander	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Missing[1]	16	(3.0)	13	(2.5)	16	(3.0)	14	(2.7)	22	(4.2)
Region, N (%)										
Western Europe	135	(25.6)	126	(24.0)	147	(27.9)	152	(29.1)	126	(24.1)
East Asia	132	(25.0)	102	(19.4)	123	(23.3)	121	(23.2)	121	(23.2)
Eastern Europe	89	(16.9)	114	(21.7)	86	(16.3)	86	(16.5)	94	(18.0)
North America	97	(18.4)	92	(17.5)	105	(19.9)	82	(15.7)	91	(17.4)
Latin America	52	(9.8)	65	(12.4)	44	(8.3)	62	(11.9)	71	(13.6)
India	18	(3.4)	15	(2.9)	17	(3.2)	10	(1.9)	9	(1.7)
Australia/New Zealand/S. Africa	5	(0.9)	11	(2.1)	5	(0.9)	9	(1.7)	10	(1.9)
Weight, N	519		523		526		514		513	
Mean (SD) [kg]	72.7	(18.6)	75.4	(18.8)	73.8	(17.1)	73.5	(19.2)	71.6	(16.8)
Smoking status, N (%)										
Ex-smoker	332	(62.9)	310	(59.0)	339	(64.3)	326	(62.5)	333	(63.8)
Current smoker	196	(37.1)	215	(41.0)	188	(35.7)	196	(37.5)	189	(36.2)
Never smoked	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mean pack years (SD)	46.4	(23.3)	44.7	(24.8)	47.1	(28.7)	46.6	(24.8)	47.4	(26.1)

1 Race could not be collected for 81 patients (71 of whom were from France)

引用元：［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.1.4: 1］

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

表 6.1: 2 スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の肺機能検査（試験 1237.5，TS）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5	
Treated patients, N (%)	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)
FEV_1, mean (SD) [L]	1.371	(0.527)	1.434	(0.515)	1.362	(0.510)	1.397	(0.491)	1.334	(0.488)
Percent predicted normal[1]										
FEV_1, mean (SD)	49.868	(15.621)	50.859	(14.747)	49.659	(15.303)	50.469	(14.699)	49.530	(15.190)
GOLD category, N (%)										
GOLD I (≥80% of predicted normal)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
GOLD II (50 to <80% of predicted normal)	257	(48.7)	270	(51.4)	263	(49.9)	269	(51.5)	258	(49.4)
GOLD III (30 to <50% of predicted normal)	207	(39.2)	210	(40.0)	202	(38.3)	206	(39.5)	201	(38.5)
GOLD IV (<30% of predicted normal)	64	(12.1)	45	(8.6)	62	(11.8)	47	(9.0)	63	(12.1)
FEV_1 change from pre−bronchodilator, mean (SD) [L]	0.167	(0.142)	0.175	(0.155)	0.165	(0.147)	0.179	(0.144)	0.167	(0.148)
FEV_1 [% change from pre-bronchodilator], mean (SD)	16.439	(14.246)	16.118	(14.507)	16.464	(15.067)	16.848	(14.128)	16.622	(14.439)
FVC, mean (SD) [L]	3.091	(0.851)	3.176	(0.887)	3.063	(0.836)	3.184	(0.880)	3.045	(0.847)
FEV_1/FVC, mean (SD) [%]	44.414	(11.495)	45.477	(11.440)	44.739	(11.729)	44.258	(11.221)	44.175	(11.610)

1 Based on ECSC reference values

Note：Post−bronchodilator pulmonary function data were measured 10−45 min after inhalation of 400 µg of salbutamol

引用元：［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.1.4: 8］

表 6.1: 3 スクリーニング時に使用していた肺疾患治療薬（試験 1237.5，TS）

	Olo 5 N (%)	Tio 2.5 N (%)	Tio 5 N (%)	T+O 2.5/5 N (%)	T+O 5/5 N (%)
Number of patients	528 (100.0)	525 (100.0)	527 (100.0)	522 (100.0)	522 (100.0)
Number of patients taking pulmonary medication	419 (79.4)	428 (81.5)	411 (78.0)	423 (81.0)	429 (82.2)
LAMA	185 (35.0)	190 (36.2)	173 (32.8)	201 (38.5)	210 (40.2)
SAMA	50 (9.5)	56 (10.7)	60 (11.4)	52 (10.0)	52 (10.0)
LABA	249 (47.2)	252 (48.0)	234 (44.4)	265 (50.8)	261 (50.0)
Beta adrenergics (oral)	4 (0.8)	5 (1.0)	3 (0.6)	4 (0.8)	6 (1.1)
Beta adrenergics (short−acting/inhaled)	223 (42.2)	233 (44.4)	208 (39.5)	224 (42.9)	223 (42.7)
Leukotriene receptor antagonists	5 (0.9)	9 (1.7)	11 (2.1)	12 (2.3)	5 (1.0)
Mucolytics	32 (6.1)	20 (3.8)	33 (6.3)	34 (6.5)	43 (8.2)
Oxygen	10 (1.9)	7 (1.3)	12 (2.3)	8 (1.5)	12 (2.3)
Steroids (inhaled)	249 (47.2)	244 (46.5)	237 (45.0)	260 (49.8)	270 (51.7)
Steroids (IV/IM)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Steroids (oral)	2 (0.4)	5 (1.0)	5 (0.9)	7 (1.3)	7 (1.3)
Steroids (other)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Xanthines	45 (8.5)	45 (8.6)	46 (8.7)	57 (10.9)	51 (9.8)

IM : intramuscular, IV : intravenous, LABA : long-acting β_2-adrenoceptor agonist, LAMA : long-acting muscarinic antagonist, SAMA：short-acting muscarinic antagonist

引用元：［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.1.4: 6］

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

表 6.1: 4 人口統計学的特性（試験 1237.6，TS）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5	
Treated patients, N (%)	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)
Sex, N (%)										
Male	378	(74.1)	361	(71.2)	372	(73.5)	368	(72.4)	349	(68.8)
Female	132	(25.9)	146	(28.8)	134	(26.5)	140	(27.6)	158	(31.2)
Age, N	510		507		506		508		507	
Age, mean (SD) [years]	64.7	(8.3)	63.9	(8.7)	63.5	(8.7)	64.1	(7.6)	62.7	(8.4)
Race, N (%)										
White	371	(72.7)	356	(70.2)	358	(70.8)	379	(74.6)	375	(74.0)
Asian	129	(25.3)	130	(25.6)	137	(27.1)	120	(23.6)	118	(23.3)
Black/African American	8	(1.6)	16	(3.2)	7	(1.4)	9	(1.8)	11	(2.2)
American Indian/Alaska Native	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.2)
Native Hawaiian/Pacific Islander	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Missing	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)
Region, N (%)										
Western Europe	146	(28.6)	129	(25.4)	137	(27.1)	156	(30.7)	142	(28.0)
East Asia	106	(20.8)	113	(22.3)	120	(23.7)	106	(20.9)	107	(21.1)
North America	102	(20.0)	109	(21.5)	101	(20.0)	102	(20.1)	110	(21.7)
Eastern Europe	80	(15.7)	77	(15.2)	73	(14.4)	78	(15.4)	83	(16.4)
Latin America	36	(7.1)	37	(7.3)	36	(7.1)	35	(6.9)	38	(7.5)
Australia/New Zealand/S. Africa	17	(3.3)	27	(5.3)	23	(4.5)	17	(3.3)	17	(3.4)
India	23	(4.5)	15	(3.0)	16	(3.2)	14	(2.8)	10	(2.0)
Weight, N	506		499		500		501		502	
Mean (SD) [kg]	74.0	(17.7)	72.6	(17.7)	74.1	(18.1)	73.6	(18.3)	74.3	(18.5)
Smoking status, N (%)										
Ex-smoker	328	(64.3)	334	(65.9)	324	(64.0)	332	(65.4)	296	(58.4)
Current smoker	182	(35.7)	173	(34.1)	182	(36.0)	176	(34.6)	211	(41.6)
Never smoked	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mean pack years (SD)	47.8	(27.0)	44.6	(22.7)	45.5	(26.5)	45.6	(25.4)	46.0	(25.0)

引用元：［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_ Table 15.1.4: 1］

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

表 6.1: 5 スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の肺機能検査（試験 1237.6，TS）

	Olo 5	Tio 2.5	Tio 5	T+O 2.5/5	T+O 5/5
Treated patients, N (%)	510	507	506	508	507
FEV_1, mean (SD) [L]	1.383 (0.512)	1.351 (0.503)	1.379 (0.533)	1.373 (0.501)	1.355 (0.523)
Percent predicted normal[1]					
FEV_1, mean (SD)	50.668 (15.553)	49.686 (15.347)	49.738 (16.052)	49.993 (15.205)	49.099 (15.401)
GOLD category, N (%)					
GOLD I (≥80% of predicted normal)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
GOLD II (50% to <80% of predicted normal)	275 (53.9)	248 (48.9)	254 (50.2)	250 (49.2)	244 (48.1)
GOLD III (30% to <50% of predicted normal)	171 (33.5)	199 (39.3)	185 (36.6)	201 (39.6)	207 (40.8)
GOLD IV (<30% of predicted normal)	64 (12.5)	58 (11.4)	66 (13.0)	56 (11.0)	56 (11.0)
FEV_1 change from pre-bronchodilator, mean (SD) [L]	0.168 (0.144)	0.174 (0.145)	0.176 (0.145)	0.174 (0.132)	0.161 (0.148)
FEV_1 [% change from pre-bronchodilator], mean (SD)	16.073 (14.773)	17.384 (14.953)	17.103 (14.332)	16.708 (13.010)	16.307 (14.429)
FVC, mean (SD) [L]	3.044 (0.855)	3.045 (0.857)	3.060 (0.869)	3.084 (0.860)	2.959 (0.899)
FEV_1/FVC, mean (SD) [%]	45.660 (11.609)	44.663 (11.747)	45.290 (12.323)	44.859 (11.848)	46.100 (11.584)

1 Based on ECSC reference values

Note：Post-bronchodilator pulmonary function data were measured 10−45 min after inhalation of 400 µg of salbutamol

引用元：［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.1.4: 8］

表 6.1: 6 スクリーニング時に使用していた肺疾患治療薬（試験 1237.6，TS）

	Olo 5 N (%)	Tio 2.5 N (%)	Tio 5 N (%)	T+O 2.5/5 N (%)	T+O 5/5 N (%)
Number of patients	510 (100.0)	507 (100.0)	506 (100.0)	508 (100.0)	507 (100.0)
Number of patients taking pulmonary medication	418 (82.0)	399 (78.7)	390 (77.1)	399 (78.5)	391 (77.1)
LAMA	180 (35.3)	158 (31.2)	173 (34.2)	202 (39.8)	168 (33.1)
SAMA	84 (16.5)	84 (16.6)	71 (14.0)	83 (16.3)	73 (14.4)
LABA	242 (47.5)	223 (44.0)	216 (42.7)	226 (44.5)	225 (44.4)
Beta adrenergics (oral)	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.6)	4 (0.8)
Beta adrenergics (short−acting/inhaled)	201 (39.4)	200 (39.4)	193 (38.1)	197 (38.8)	177 (34.9)
Leukotriene receptor antagonists	10 (2.0)	4 (0.8)	3 (0.6)	2 (0.4)	6 (1.2)
Mucolytics	31 (6.1)	29 (5.7)	26 (5.1)	26 (5.1)	43 (8.5)
Oxygen	8 (1.6)	13 (2.6)	5 (1.0)	9 (1.8)	10 (2.0)
Steroids (inhaled)	256 (50.2)	232 (45.8)	229 (45.3)	233 (45.9)	236 (46.5)
Steroids (IV/IM)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Steroids (oral)	7 (1.4)	11 (2.2)	14 (2.8)	10 (2.0)	8 (1.6)
Steroids (other)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Xanthines	51 (10.0)	49 (9.7)	63 (12.5)	52 (10.2)	57 (11.2)

IM : intramuscular, IV : intravenous, LABA : long-acting β_2-adrenoceptor agonist, LAMA : long-acting muscarinic antagonist, SAMA：short-acting muscarinic antagonist

引用元：［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.1.4: 6］

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

表 6.1: 7 人口統計学的特性（試験 1237.5，TS；日本人部分集団）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5	
Treated patients, N (%)	53	(100.0)	33	(100.0)	38	(100.0)	35	(100.0)	45	(100.0)
Sex, N (%)										
Male	48	(90.6)	33	(100.0)	35	(92.1)	35	(100.0)	43	(95.6)
Female	5	(9.4)	0	(0.0)	3	(7.9)	0	(0.0)	2	(4.4)
Age, N	53		33		38		35		45	
Mean (SD) [years]	68.0	(7.5)	70.2	(8.8)	69.1	(6.6)	70.0	(7.1)	69.9	(5.7)
Weight, N	50		33		38		33		44	
Mean (SD) [kg]	59.1	(11.0)	60.2	(15.1)	60.3	(10.7)	57.3	(8.9)	57.5	(9.0)
Smoking status, N (%)	53	(100.0)	33	(100.0)	38	(100.0)	35	(100.0)	45	(100.0)
Ex-smoker	40	(75.5)	27	(81.8)	33	(86.8)	32	(91.4)	37	(82.2)
Current smoker	13	(24.5)	6	(18.2)	5	(13.2)	3	(8.6)	8	(17.8)
Never smoked	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mean pack years (SD)	63.6	(25.5)	66.3	(37.3)	67.3	(44.7)	57.8	(23.9)	65.2	(45.1)

引用元：［CTD 5.3.5.1-16_Table 15.1.4: 1］

表 6.1: 8 スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の肺機能検査（試験 1237.5，TS；日本人部分集団）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5	
Treated patients, N (%)	53	(100.0)	33	(100.0)	38	(100.0)	35	(100.0)	45	(100.0)
FEV_1, mean (SD) [L]	1.290	(0.488)	1.441	(0.455)	1.279	(0.463)	1.288	(0.429)	1.255	(0.423)
Percent predicted normal[1] FEV_1, mean (SD)	52.059	(16.444)	57.303	(13.777)	50.614	(16.352)	51.922	(16.308)	50.887	(13.679)
GOLD category, N (%)										
GOLD I (≥80% of predicted normal)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
GOLD II (50 to <80% of predicted normal)	26	(49.1)	24	(72.7)	19	(50.0)	20	(57.1)	25	(55.6)
GOLD III (30 to <50% of predicted normal)	22	(41.5)	8	(24.2)	16	(42.1)	13	(37.1)	16	(35.6)
GOLD IV (<30% of predicted normal)	5	(9.4)	1	(3.0)	3	(7.9)	2	(5.7)	4	(8.9)
FEV_1 change from pre−bronchodilator, mean (SD) [L]	0.154	(0.107)	0.176	(0.154)	0.167	(0.080)	0.162	(0.109)	0.200	(0.123)
FEV_1 [% change from pre-bronchodilator], mean (SD)	15.786	(11.434)	16.171	(15.906)	18.697	(13.654)	16.199	(11.608)	20.895	(14.357)
FVC, mean (SD) [L]	3.107	(0.667)	3.264	(0.763)	2.922	(0.642)	3.059	(0.465)	3.042	(0.563)
FEV_1/FVC, mean (SD) [%]	41.301	(11.555)	44.487	(10.742)	43.630	(11.922)	41.766	(11.066)	41.150	(11.231)

1 Based on ECSC reference values

Note：Post−bronchodilator pulmonary function data were measured 10−45 min after inhalation of 400 µg of salbutamol

引用元：［CTD 5.3.5.1-16_Table 15.1.4: 8］

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

表 6.1: 9 スクリーニング時に使用していた肺疾患治療薬（試験 1237.5，TS；日本人部分集団）

	Olo 5 N (%)	Tio 2.5 N (%)	Tio 5 N (%)	T+O 2.5/5 N (%)	T+O 5/5 N (%)
Number of patients	53 (100.0)	33 (100.0)	38 (100.0)	35 (100.0)	45 (100.0)
Number of patients taking pulmonary medication	42 (79.2)	25 (75.8)	32 (84.2)	32 (91.4)	42 (93.3)
LAMA	32 (60.4)	18 (54.5)	22 (57.9)	24 (68.6)	32 (71.1)
SAMA	2 (3.8)	1 (3.0)	2 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.2)
LABA	13 (24.5)	9 (27.3)	10 (26.3)	13 (37.1)	14 (31.1)
Beta adrenergics (oral)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Beta adrenergics (short−acting/inhaled)	3 (5.7)	4 (12.1)	2 (5.3)	8 (22.9)	7 (15.6)
Leukotriene receptor antagonists	0 (0.0)	2 (6.1)	2 (5.3)	3 (8.6)	1 (2.2)
Mucolytics	9 (17.0)	6 (18.2)	9 (23.7)	9 (25.7)	13 (28.9)
Oxygen	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Steroids (inhaled)	15 (28.3)	3 (9.1)	12 (31.6)	13 (37.1)	18 (40.0)
Steroids (IV/IM)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Steroids (oral)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Steroids (other)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Xanthines	7 (13.2)	7 (21.2)	10 (26.3)	5 (14.3)	7 (15.6)

IM : intramuscular, IV : intravenous, LABA : long-acting β_2-adrenoceptor agonist, LAMA : long-acting muscarinic antagonist, SAMA：short-acting muscarinic antagonist
引用元：［CTD 5.3.5.1-16_Table 15.1.4: 6］

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

表 6.1: 10 人口統計学的特性（試験 1237.6，TS；日本人部分集団）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5	
Treated patients, N (%)	55	(100.0)	39	(100.0)	38	(100.0)	43	(100.0)	34	(100.0)
Sex, N (%)										
Male	53	(96.4)	37	(94.9)	35	(92.1)	36	(83.7)	31	(91.2)
Female	2	(3.6)	2	(5.1)	3	(7.9)	7	(16.3)	3	(8.8)
Age, N	55		39		38		43		34	
Mean (SD) [years]	68.9	(5.7)	70.5	(7.5)	68.3	(6.6)	68.2	(7.0)	68.5	(8.3)
Weight, N	55		38		38		42		34	
Mean (SD) [kg]	61.9	(13.6)	61.4	(9.7)	60.6	(10.5)	60.4	(12.9)	61.9	(13.1)
Smoking status, N (%)										
Ex-smoker	47	(85.5)	33	(84.6)	32	(84.2)	34	(79.1)	24	(70.6)
Current smoker	8	(14.5)	6	(15.4)	6	(15.8)	9	(20.9)	10	(29.4)
Never smoked	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mean pack years (SD)	68.1	(36.4)	59.9	(22.7)	65.7	(25.9)	67.3	(37.4)	53.1	(18.2)

引用元：［CTD 5.3.5.1-17_Table 15.1.4: 1］

表 6.1: 11 スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の肺機能検査（試験 1237.6，TS；日本人部分集団）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5	
Treated patients, N (%)	55	(100.0)	39	(100.0)	38	(100.0)	43	(100.0)	34	(100.0)
FEV_1, mean (SD) [L]	1.403	(0.428)	1.264	(0.357)	1.382	(0.482)	1.344	(0.460)	1.417	(0.527)
Percent predicted normal[1] FEV_1, mean (SD)	54.260	(13.353)	52.895	(14.576)	54.011	(16.047)	53.586	(14.045)	55.735	(15.095)
GOLD category, N (%)										
GOLD I (≥80% of predicted normal)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
GOLD II (50 to <80% of predicted normal)	36	(65.5)	23	(59.0)	24	(63.2)	26	(60.5)	24	(70.6)
GOLD III (30 to <50% of predicted normal)	16	(29.1)	13	(33.3)	10	(26.3)	16	(37.2)	9	(26.5)
GOLD IV (<30% of predicted normal)	3	(5.5)	3	(7.7)	4	(10.5)	1	(2.3)	1	(2.9)
FEV_1 change from pre−bronchodilator, mean (SD) [L]	0.165	(0.145)	0.166	(0.106)	0.150	(0.148)	0.161	(0.082)	0.136	(0.183)
FEV_1 [% change from pre-bronchodilator], mean (SD)	14.333	(12.280)	17.309	(12.601)	15.795	(14.564)	15.616	(10.467)	15.308	(15.702)
FVC, mean (SD) [L]	3.237	0.742	2.820	0.673	3.309	0.779	3.165	0.621	3.198	0.886
FEV_1/FVC, mean (SD) [%]	43.771	(10.993)	45.319	(9.821)	41.804	(11.449)	42.788	(12.271)	44.754	(12.038)

1 Based on ECSC reference values

Note：Post−bronchodilator pulmonary function data were measured 10−45 min after inhalation of 400 µg of salbutamol

引用元：［CTD 5.3.5.1-17_Table 15.1.4: 8］

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

表 6.1: 12 スクリーニング時に使用していた肺疾患治療薬（試験 1237.6，TS；日本人部分集団）

	Olo 5 N (%)	Tio 2.5 N (%)	Tio 5 N (%)	T+O 2.5/5 N (%)	T+O 5/5 N (%)
Number of patients	55 (100.0)	39 (100.0)	38 (100.0)	43 (100.0)	34 (100.0)
Number of patients taking pulmonary medication	40 (72.7)	35 (89.7)	32 (84.2)	34 (79.1)	28 (82.4)
LAMA	31 (56.4)	29 (74.4)	26 (68.4)	30 (69.8)	23 (67.6)
SAMA	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
LABA	14 (25.5)	13 (33.3)	9 (23.7)	11 (25.6)	6 (17.6)
Beta adrenergics (oral)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Beta adrenergics (short−acting/inhaled)	1 (1.8)	4 (10.3)	1 (2.6)	2 (4.7)	0 (0.0)
Leukotriene receptor antagonists	1 (1.8)	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mucolytics	9 (16.4)	10 (25.6)	4 (10.5)	8 (18.6)	14 (41.2)
Oxygen	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Steroids (inhaled)	13 (23.6)	10 (25.6)	10 (26.3)	10 (23.3)	6 (17.6)
Steroids (IV/IM)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Steroids (oral)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Steroids (other)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Xanthines	5 (9.1)	3 (7.7)	5 (13.2)	4 (9.3)	4 (11.8)

IM : intramuscular, IV : intravenous, LABA : long-acting β_2-adrenoceptor agonist, LAMA : long-acting muscarinic antagonist, SAMA：short-acting muscarinic antagonist
引用元：［CTD 5.3.5.1-17_Table 15.1.4: 6］

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

表 6.1: 13 投与 24 週のトラフ FEV_1 及び FEV_1 AUC_{0-3h} の基本統計量（試験 1237.5，投与前値，投与後値及び変化量；FAS；全体集団）

	1237.5				
	Olo 5	Tio 2.5	Tio 5	T+O 2.5/5	T+O 5/5
投与前					
N	525	524	526	521	522
mean±SD [L]	1.159±0.519	1.203±0.493	1.148±0.491	1.172±0.467	1.110±0.462
投与 24 週					
Trough FEV_1 (投与後)					
N	476	488	489	491	498
mean±SD [L]	1.212±0.541	1.257±0.493	1.210±0.500	1.260±0.487	1.223±0.491
Trough FEV_1 (変化量)					
N	476	488	489	491	498
mean±SD [L]	0.035±0.180	0.044±0.214	0.052±0.176	0.093±0.203	0.118±0.183
FEV_1 AUC_{0-3h} (投与後)					
N	475	488	489	491	498
mean±SD [L]	1.314±0.575	1.359±0.515	1.298±0.527	1.408±0.513	1.363±0.517
FEV_1 AUC_{0-3h} (変化量)					
N	475	488	489	491	498
mean±SD [L]	0.138±0.207	0.146±0.229	0.140±0.188	0.241±0.218	0.258±0.211

引用元：［CTD 5.3.5.1-22_Tables 2.1.1.3.1.1 to 2.1.1.3.1.2_Tables 2.1.1.3.1.5 to 2.1.1.3.1.6］

表 6.1: 14 投与 24 週のトラフ FEV_1 及び FEV_1 AUC_{0-3h} の基本統計量（試験 1237.5，投与前値，投与後値及び変化量；FAS；日本人部分集団）

	1237.5				
	Olo 5	Tio 2.5	Tio 5	T+O 2.5/5	T+O 5/5
投与前					
N	53	33	38	35	45
mean±SD [L]	1.094±0.486	1.209±0.462	1.070±0.432	1.102±0.424	0.989±0.394
投与 24 週					
Trough FEV_1 (投与後)					
N	48	30	38	32	42
mean±SD [L]	1.214±0.524	1.271±0.486	1.125±0.434	1.206±0.471	1.199±0.438
Trough FEV_1 (変化量)					
N	48	30	38	32	42
mean±SD [L]	0.083±0.240	0.061±0.149	0.055±0.143	0.130±0.157	0.207±0.147
FEV_1 AUC_{0-3h} (投与後)					
N	48	30	38	32	42
mean±SD [L]	1.290±0.545	1.364±0.494	1.194±0.440	1.311±0.487	1.307±0.458
FEV_1 AUC_{0-3h} (変化量)					
N	48	30	38	32	42
mean±SD [L]	0.158±0.273	0.154±0.191	0.125±0.134	0.235±0.190	0.315±0.169

引用元：［CTD 5.3.5.1-22_Tables 2.1.1.3.1.3 to 2.1.1.3.1.4_Tables 2.1.1.3.1.7 to 2.1.1.3.1.8］

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

表 6.1: 15 投与 24 週のトラフ FEV_1 及び FEV_1 AUC_{0-3h} の基本統計量（試験 1237.6，投与前値，投与後値及び変化量；FAS；全体集団）

	1237.6				
	Olo 5	Tio 2.5	Tio 5	T+O 2.5/5	T+O 5/5
投与前					
N	507	504	500	506	502
mean±SD [L]	1.173±0.490	1.127±0.487	1.146±0.499	1.150±0.458	1.154±0.516
投与 24 週					
Trough FEV_1 (投与後)					
N	452	453	460	467	455
mean±SD [L]	1.219±0.505	1.178±0.486	1.213±0.526	1.270±0.488	1.265±0.530
Trough FEV_1 (変化量)					
N	452	453	460	467	455
mean±SD [L]	0.033±0.196	0.045±0.206	0.073±0.199	0.110±0.212	0.123±0.213
FEV_1 AUC_{0-3h} (投与後)					
N	452	453	460	466	455
mean±SD [L]	1.325±0.527	1.259±0.506	1.307±0.555	1.417±0.522	1.413±0.569
FEV_1 AUC_{0-3h} (変化量)					
N	452	453	460	466	455
mean±SD [L]	0.139±0.210	0.126±0.214	0.166±0.222	0.256±0.245	0.271±0.240

引用元：［CTD 5.3.5.1-22_Tables 2.1.1.3.2.1 to 2.1.1.3.2.2_Tables 2.1.1.3.2.5 to 2.1.1.3.2.6］

表 6.1: 16 投与 24 週のトラフ FEV_1 及び FEV_1 AUC_{0-3h} の基本統計量（試験 1237.6，投与前値，投与後値及び変化量；FAS；日本人部分集団）

	1237.6				
	Olo 5	Tio 2.5	Tio 5	T+O 2.5/5	T+O 5/5
投与前					
N	54	39	37	43	34
mean±SD [L]	1.207±0.418	1.057±0.402	1.146±0.507	1.158±0.473	1.185±0.588
投与 24 週					
Trough FEV_1 (投与後)					
N	49	35	36	40	30
mean±SD [L]	1.286±0.390	1.151±0.399	1.290±0.555	1.288±0.546	1.311±0.507
Trough FEV_1 (変化量)					
N	49	35	36	40	30
mean±SD [L]	0.055±0.203	0.100±0.125	0.129±0.145	0.137±0.160	0.176±0.161
FEV_1 AUC_{0-3h} (投与後)					
N	49	35	36	40	30
mean±SD [L]	1.369±0.394	1.215±0.407	1.361±0.550	1.382±0.561	1.414±0.530
FEV_1 AUC_{0-3h} (変化量)					
N	49	35	36	40	30
mean±SD [L]	0.138±0.209	0.164±0.132	0.201±0.145	0.230±0.177	0.279±0.203

引用元：［CTD 5.3.5.1-22_Tables 2.1.1.3.2.3 to 2.1.1.3.2.4_Tables 2.1.1.3.2.7 to 2.1.1.3.2.8］

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

表 6.1: 17 投与 12 週，24 週及び 52 週のトラフ FEV_1 の基本統計量（試験 1237.22，投与前値，投与後値及び変化量；FAS）

	1237.22		
	Olo 5	T+O 2.5/5	T+O 5/5
投与前			
N	41	40	41
mean±SD [L]	1.232±0.418	1.148±0.414	1.273±0.477
投与 12 週			
Trough FEV_1 (投与後)			
N	38	40	41
mean±SD [L]	1.340±0.521	1.346±0.439	1.532±0.484
Trough FEV_1 (変化量)			
N	38	40	41
mean±SD [L]	0.106±0.146	0.198±0.179	0.259±0.132
投与 24 週			
Trough FEV_1 (投与後)			
N	37	40	40
mean±SD [L]	1.330±0.501	1.354±0.467	1.462±0.500
Trough FEV_1 (変化量)			
N	37	40	40
mean±SD [L]	0.093±0.153	0.206±0.210	0.185±0.165
投与 52 週			
Trough FEV_1 (投与後)			
N	34	39	39
mean±SD [L]	1.341±0.484	1.310±0.433	1.442±0.483
Trough FEV_1 (変化量)			
N	34	39	39
mean±SD [L]	0.075±0.156	0.168±0.193	0.143±0.157

引用元：［CTD 5.3.5.1-22_Tables 2.1.1.3.3.1 to 2.1.1.3.3.2］

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

表 6.1: 18 投与 24 週の SGRQ 総スコアの基本統計量（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，投与前値及び投与後値，FAS；全体集団）

	1237.5/6 併合				
	Olo 5	Tio 2.5	Tio 5	T+O 2.5/5	T+O 5/5
投与前					
N	954	960	955	990	979
mean±SD	42.849±18.312	43.300±17.789	43.298±18.138	43.841±17.831	44.225±17.921
投与 24 週					
N	897	921	910	947	940
mean±SD	37.341±18.474	37.532±17.378	37.604±18.275	37.586±18.576	37.314±18.004

引用元：［CTD 5.3.5.3-18_Table 2.5.1.1］

表 6.1: 19 投与 24 週の SGRQ 総スコアの基本統計量（試験 1237.5 及び試験 1237.6 併合，投与前値及び投与後値，FAS；日本人部分集団）

	1237.5/6 併合				
	Olo 5	Tio 2.5	Tio 5	T+O 2.5/5	T+O 5/5
投与前					
N	103	68	74	76	76
mean±SD	31.463±14.986	32.277±15.958	34.791±16.373	34.336±16.744	36.374±15.082
投与 24 週					
N	97	65	73	73	71
mean±SD	27.359±15.672	29.835±16.297	31.325±17.774	28.570±14.420	29.217±16.232

引用元：［CTD 5.3.5.3-18_Table 2.5.1.2］