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：	2.7.4 臨床的安全性
文書作成日：	8 July 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

2.7.4 臨床的安全性 1
目次 2
2.7.4.A オロダテロール 10
略語一覧 10
1. 医薬品への曝露 12
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 12
1.1.1 臨床開発プログラムの概要 12
1.1.2 併合解析による安全性評価 16
1.2 全般的な曝露状況 21
1.2.1 治験薬への曝露状況 21
1.2.1.1 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験 22
1.2.1.2 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験 23
1.2.1.3 COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験 24
1.2.1.4 健康被験者，特別な患者集団を対象とした第 I 相試験 25
1.2.2 患者の内訳 26
1.2.2.1 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験 26
1.2.2.2 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験 27
1.2.2.3 COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験 28
1.2.2.4 健康被験者，特別な患者集団を対象とした第 I 相試験 30
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 30
1.3.1 スクリーニング時の人口統計学的特性 30
1.3.1.1 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験 30
1.3.1.2 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験 33
1.3.1.3 COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験 34
1.3.1.4 健康被験者，特別な患者集団を対象とした第 I 相試験 36
1.3.2 COPD の罹患期間 37
1.3.2.1 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験 37
1.3.2.2 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験 37
1.3.2.3 COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験 38
1.3.3 スクリーニング時の肺疾患治療薬 39
1.3.3.1 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験 39
1.3.3.2 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験 40
1.3.3.3 COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験 41
1.3.4 スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の肺機能 43
1.3.4.1 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験 43
1.3.4.2 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験 44
1.3.4.3 COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験 45
2. 有害事象 48
2.1 有害事象の解析 48
2.1.1 有害事象の概要 50
2.1.1.1 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験 50
2.1.1.2 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験 51
2.1.1.3 COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験 52
2.1.1.4 健康被験者，特別な患者集団を対象とした第 I 相試験 54
2.1.2 比較的よくみられる有害事象 55
2.1.2.1 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験 55
2.1.2.2 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験 60
2.1.2.3 COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験 62

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

2.1.2.4 健康被験者，特別な患者集団を対象とした第 I 相試験 66
2.1.3 死亡 67
2.1.3.1 概要 67
2.1.3.2 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験 70
2.1.4 重篤な有害事象 79
2.1.4.1 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験 79
2.1.4.2 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験 84
2.1.4.3 COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験 84
2.1.4.4 健康被験者，特別な患者集団を対象とした第 I 相試験 86
2.1.5 治験薬の投与中止に至った有害事象 87
2.1.5.1 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験 87
2.1.5.2 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験 90
2.1.5.3 COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験 91
2.1.5.4 健康被験者，特別な患者集団を対象とした第 I 相試験 92
2.1.6 その他の重要な有害事象 92
2.1.6.1 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験 93
2.1.6.2 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験 93
2.1.6.3 COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験 93
2.1.6.4 健康被験者，特別な患者集団を対象とした第 I 相試験 94
2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析 94
2.1.7.1 呼吸器系の有害事象 94
2.1.7.1.1 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験 94
2.1.7.1.2 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験 97
2.1.7.2 心血管系の有害事象 97
2.1.7.2.1 心血管系 SMQ/PV エンドポイント 97
2.1.7.2.1.1 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験 97
2.1.7.2.1.2 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験 99
2.1.7.2.2 主要な心血管イベント（MACE：major adverse cardiovascular events）の解析 99
2.1.7.3 吸入投与法に起因する有害事象 102
2.1.7.3.1 吸入投与法に起因する気管支収縮（administration-related bronchoconstriction） 102
2.1.7.3.2 治験薬の局所投与に起因するその他の有害事象 102
2.1.7.3.2.1 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験 102
2.1.7.3.2.2 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験 103
2.1.7.4 過敏症 103
2.1.7.4.1 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験 103
2.1.7.4.2 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験 103
2.1.7.5 β2 刺激薬クラスエフェクトの有害事象 104
2.1.7.5.1 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験 104
2.1.7.5.2 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験 105
2.1.8 重篤な有害事象の判定解析 106
2.1.8.1 重篤な有害事象の判定の解析方法 106
2.1.8.2 安全性解析対象集団 106
2.1.8.3 複合エンドポイントー安全性解析対象集団全体 106
2.1.8.3.1 死亡 107
2.1.8.4 複合エンドポイントーCOPD 患者の安全性解析対象集団 108
2.1.8.5 複合エンドポイントー喘息患者の安全性解析対象集団 108
2.1.8.6 まとめ 108
2.2 個別有害事象の文章による説明 109
3. 臨床検査値の評価 110

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

3.1 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験 110
3.2 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験 111
3.3 COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験 112
3.4 健康被験者，特別な患者集団を対象とした第 I 相試験 112
4. バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 113
4.1 バイタルサイン 113
4.1.1 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験 113
4.1.2 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験 114
4.1.3 COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験 114
4.1.4 健康被験者，特別な患者集団を対象とした第 I 相試験 115
4.2 心電図 115
4.2.1 12 誘導心電図 115
4.2.1.1 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験 115
4.2.1.1.1 心拍数，PR 間隔及び QRS 間隔 116
4.2.1.1.2 QTc 間隔 116
4.2.1.1.3 心電図の形態的評価 116
4.2.1.1.4 心電図異常の有害事象 117
4.2.1.2 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験 117
4.2.1.2.1 心拍数，PR 間隔及び QRS 間隔 117
4.2.1.2.2 QTc 間隔 118
4.2.1.2.3 心電図の波形の形状的評価 118
4.2.1.2.4 心電図異常の有害事象 118
4.2.1.3 COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験 118
4.2.1.4 健康被験者，特別な患者集団を対象とした第 I 相試験 119
4.2.2 ホルター心電図検査 120
4.3 薬力学的パラメータ 120
4.3.1 グルコース 120
4.3.2 クレアチンホスホキナーゼ（CPK） 121
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 122
5.1 内因性要因 122
5.1.1 性別 122
5.1.2 年齢 122
5.1.3 人種 123
5.1.4 試験実施地域 123
5.1.5 COPD の重症度 124
5.1.6 心疾患の既往歴 124
5.1.7 糖尿病の既往歴 125
5.1.8 腎機能障害 125
5.1.9 β2 受容体遺伝子多型 126
5.1.10 β2 刺激薬に対する可逆性 126
5.2 外因性要因 127
5.2.1 スクリーニング時の抗コリン薬の使用 127
5.2.1.1 長時間作用性抗コリン薬（LAMA） 127
5.2.1.2 短時間作用性抗コリン薬（SAMA） 128
5.2.1.3 長時間作用性抗コリン薬（LAMA）及び短時間作用性抗コリン薬（SAMA）の両剤又はいずれかの薬剤 128
5.2.2 スクリーニング時の吸入コルチコステロイド（ICS）の使用 129
5.2.3 スクリーニング時のメチルキサンチン製剤の使用 129
5.2.4 スクリーニング時の長時間作用性β2 刺激薬（LABA）の使用 130
5.2.5 スクリーニング時のβ遮断薬の使用 130
5.2.6 喫煙状態 131
5.3 薬物相互作用 131

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

5.3.1 CYP 阻害剤 131
5.3.2 P-糖蛋白阻害剤 132
5.3.3 チオトロピウムの相互作用試験 133
5.3.4 薬物相互作用のまとめ 133
5.4 妊娠及び授乳時の使用 134
5.5 過量投与 134
5.5.1 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 134
5.5.2 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 135
5.5.3 試験 1222.3－COPD 患者を対象とした単回投与試験 135
5.5.4 試験 1222.5－COPD 患者を対象とした反復投与試験 136
5.5.5 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 136
5.5.6 過量投与に関する結論 137
5.6 薬物乱用 137
5.7 離脱症状及び反跳現象 137
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 137
6. 市販後データ 139
7. 付録：曝露量で調整したリスク比及びリスク差の評価 140

2.7.4.B チオトロピウム+オロダテロール配合剤 143
略語一覧 143
1. 治験薬への曝露 145
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 145
1.1.1 臨床開発プログラムの概要 145
1.1.2 安全性の総合評価 149
1.1.3 定義及び分類法 152
1.2 全般的な曝露状況 152
1.2.1 治験薬への曝露状況 152
1.2.1.1 COPD 患者での曝露状況 152
1.2.1.1.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価 155
1.2.1.1.2 第 III 相 12 週間投与並行群間比較試験 158
1.2.1.1.3 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験 158
1.2.1.1.4 COPD 患者を対象とした第 I 相及び第 II 相試験 159
1.2.1.2 健康被験者での曝露状況 159
1.2.2 患者の内訳 160
1.2.2.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価 160
1.2.2.2 第 III 相 12 週間投与並行群間比較試験 163
1.2.2.3 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験 163
1.2.2.4 COPD 患者を対象とした第 I 相及び第 II 相試験 164
1.2.2.5 健康被験者を対象とした第 I 相試験 164
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 165
1.3.1 スクリーニング時の人口統計学的特性 165
1.3.1.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価 165
1.3.1.2 第 III 相 12 週間投与並行群間比較試験 168
1.3.1.3 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験 169
1.3.1.4 COPD 患者を対象とした第 I 相及び第 II 相試験 170
1.3.1.5 健康被験者を対象とした第 I 相試験 171
1.3.2 COPD の罹病期間 171
1.3.2.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価 171
1.3.2.2 第 III 相 12 週間投与並行群間比較試験 172
1.3.2.3 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験 173

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

1.3.2.4 COPD 患者を対象とした第 I 相及び第 II 相試験 174
1.3.3 スクリーニング時の合併症，心血管系既往歴の有無及び肺疾患治療薬 174
1.3.3.1 合併症 174
1.3.3.1.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価 174
1.3.3.1.2 第 III 相 12 週間投与並行群間比較試験 175
1.3.3.1.3 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験 175
1.3.3.1.4 COPD 患者を対象とした第 I 相及び第 II 相試験 175
1.3.3.2 心血管系既往歴の有無 175
1.3.3.2.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価 176
1.3.3.2.2 第 III 相 12 週間投与並行群間比較試験 176
1.3.3.2.3 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験 176
1.3.3.3 スクリーニング時の肺疾患治療薬 176
1.3.3.3.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価 176
1.3.3.3.2 第 III 相 12 週間投与並行群間比較試験 178
1.3.3.3.3 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験 179
1.3.3.3.4 COPD 患者を対象とした第 I 相及び第 II 相試験 180
1.3.4 スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の肺機能 181
1.3.4.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価 181
1.3.4.2 第 III 相 12 週間投与並行群間比較試験 184
1.3.4.3 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験 185
1.3.4.4 COPD 患者を対象とした第 I 相及び第 II 相試験 186
2. 有害事象 187
2.1 有害事象の解析 187
2.1.1 有害事象の概要 190
2.1.1.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価 190
2.1.1.2 12 週間投与第 III 相並行群間比較試験 196
2.1.1.3 6 週間投与第 III 相クロスオーバー試験 197
2.1.1.4 COPD 患者を対象とした第 I 相／第 II 相試験 198
2.1.1.5 健康被験者を対象とした第 I 相試験 199
2.1.2 比較的よくみられた有害事象 199
2.1.2.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価 199
2.1.2.1.1 全期間での有害事象 199
2.1.2.1.2 時期別（3 カ月ごと）の有害事象 242
2.1.2.2 12 週間投与第 III 相並行群間比較試験 259
2.1.2.3 6 週間投与第 III 相クロスオーバー試験 261
2.1.2.4 COPD 患者を対象とした第 I 相／第 II 相試験 263
2.1.2.5 健康被験者を対象とした第 I 相試験 264
2.1.3 死亡 265
2.1.3.1 概要 265
2.1.3.2 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価 268
2.1.3.3 12 週間投与第 III 相並行群間比較試験 282
2.1.3.4 6 週間投与第 III 相クロスオーバー試験 283
2.1.3.5 COPD 患者を対象とした第 I 相／第 II 相試験 284
2.1.3.6 健康被験者を対象とした第 I 相試験 285
2.1.4 重篤な有害事象 286
2.1.4.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価 286
2.1.4.2 12 週間投与第 III 相並行群間比較試験 302
2.1.4.3 6 週間投与第 III 相クロスオーバー試験 302
2.1.4.4 COPD 患者を対象とした第 I 相／第 II 相試験 303

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

2.1.4.5 健康被験者とした第 I 相試験 303
2.1.5 治験薬の投与中止に至った有害事象 304
2.1.5.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価..... 304
2.1.5.2 12 週間投与第 III 相並行群間比較試験 316
2.1.5.3 6 週間投与第 III 相クロスオーバー試験 316
2.1.5.4 COPD 患者を対象とした第 I 相／第 II 相試験 317
2.1.5.5 健康被験者を対象とした第 I 相試験..... 317
2.1.6 その他の重要な有害事象 317
2.1.6.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価..... 318
2.1.6.2 12 週間投与第 III 相並行群間比較試験 318
2.1.6.3 6 週間投与第 III 相クロスオーバー試験 318
2.1.6.4 COPD 患者を対象とした第 I 相／第 II 相試験 319
2.1.6.5 健康被験者を対象とした第 I 相試験..... 319
2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析 320
2.1.7.1 呼吸器系の有害事象..... 320
2.1.7.1.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価 320
2.1.7.1.2 12 週間投与第 III 相並行群間比較試験..... 323
2.1.7.1.3 6 週間投与第 III 相クロスオーバー試験 323
2.1.7.2 心血管系の有害事象..... 324
2.1.7.2.1 心血管系 SMQ／PV エンドポイント 324
2.1.7.2.1.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価..... 325
2.1.7.2.1.2 12 週間投与第 III 相並行群間比較試験 329
2.1.7.2.1.3 6 週間投与第 III 相クロスオーバー試験..... 331
2.1.7.2.2 主要有害心イベント（MACE：major adverse cardiovascular events）の解析：全体と日本人患者集団での評価 333
2.1.7.3 吸入投与に関連する有害事象 335
2.1.7.3.1 吸入投与に関連する気管支収縮..... 335
2.1.7.3.2 局所投与に起因するその他の有害事象..... 337
2.1.7.3.2.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価..... 337
2.1.7.3.2.2 12 週間投与第 III 相並行群間比較試験 338
2.1.7.3.2.3 6 週間投与第 III 相クロスオーバー試験..... 339
2.1.7.4 過敏症 339
2.1.7.4.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価 339
2.1.7.4.2 12 週間投与第 III 相並行群間比較試験..... 340
2.1.7.4.3 6 週間投与第 III 相クロスオーバー試験 340
2.1.7.5 新生物 340
2.1.7.5.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価 341
2.1.7.5.2 12 週間投与第 III 相並行群間比較試験..... 344
2.1.7.5.3 6 週間投与第 III 相クロスオーバー試験 344
2.1.8 その他の全身性作用による有害事象（β2 刺激性又は抗コリン作用性の有害事象） 344
2.1.8.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価..... 344
2.1.9 重篤な有害事象の判定解析 350
2.1.9.1 重篤な有害事象の判定の解析方法 350
2.1.9.2 重篤な有害事象の判定解析に含めた試験..... 350
2.1.9.3 安全性解析対象集団..... 351
2.1.9.4 判定解析用安全性解析対象集団 I（主要解析） － COPD 患者..... 352

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

2.1.9.5 判定解析用安全性解析対象集団 I 及び II（補完的な解析）－ COPD 患者 ... 353
2.1.9.6 まとめ ... 354
2.2 個別有害事象の文章による説明 ... 354
3. 臨床検査値の評価 ... 355
3.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価 ... 355
3.2 第 III 相 12 週間投与並行群間比較試験 ... 358
3.3 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験 ... 358
3.4 COPD 患者を対象とした第 I 相／第 II 相試験 ... 358
3.5 健康被験者を対象とした第 I 相試験 ... 358
4. バイタルサイン，身体所見及び安全性に関する他の観察項目 ... 359
4.1 バイタルサイン ... 359
4.1.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験 ... 359
4.1.2 第 III 相 12 週間投与並行群間比較試験 ... 361
4.1.3 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験 ... 361
4.1.4 COPD 患者を対象とした第 I 相及び第 II 相試験 ... 362
4.1.5 健康被験者を対象とした第 I 相試験 ... 362
4.2 心電図 ... 362
4.2.1 12 誘導心電図 ... 362
4.2.1.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験 ... 362
4.2.1.2 第 III 相 12 週間投与並行群間比較試験 ... 364
4.2.1.3 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験 ... 365
4.2.1.4 COPD 患者を対象とした第 I 相及び第 II 相試験 ... 365
4.2.1.5 健康被験者を対象とした第 I 相試験 ... 365
4.2.2 ホルター心電図モニタリング ... 365
5. 特別な患者集団及び状況における安全性 ... 367
5.1 内因性要因 ... 367
5.1.1 性別 ... 367
5.1.2 年齢 ... 370
5.1.3 人種 ... 372
5.1.4 試験実施地域 ... 374
5.1.5 BMI ... 376
5.1.6 COPD の重症度 ... 378
5.1.7 心疾患の既往歴 ... 380
5.1.8 不整脈 ... 382
5.1.9 CPK 値の変動 ... 385
5.1.10 糖尿病の既往歴 ... 387
5.1.11 腎機能障害 ... 389
5.1.12 β2 受容体遺伝子多型 ... 391
5.1.13 β2 刺激薬に対する可逆性 ... 391
5.2 外因性要因 ... 393
5.2.1 スクリーニング時の抗コリン薬の使用 ... 393
5.2.1.1 長時間作用性抗コリン薬（LAMA） ... 393
5.2.1.2 短時間作用性抗コリン薬（SAMA） ... 395
5.2.1.3 長時間作用性抗コリン薬（LAMA）及び短時間作用性抗コリン薬（SAMA）の両剤又はいずれか 1 剤 ... 397
5.2.2 スクリーニング時の吸入コルチコステロイド（ICS）の使用 ... 399
5.2.3 スクリーニング時のメチルキサンチン製剤の使用 ... 401
5.2.4 スクリーニング時の長時間作用性β2 刺激薬（LABA）の使用 ... 403
5.2.5 スクリーニング時の長時間作用性β2 刺激薬（LABA）及び吸入コルチコステロイド（ICS）の両剤又はいずれか 1 剤の使用 ... 405
5.2.6 スクリーニング時のβ2 遮断薬の使用 ... 407
5.2.7 喫煙状況 ... 409

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

5.2.8 P-糖蛋白阻害薬の併用 409
5.3 薬物相互作用 409
5.4 妊娠及び授乳時の使用 410
5.5 過量投与 410
5.6 薬物乱用 411
5.7 離脱及び反跳現象 411
5.8 自動車の運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 411
6. 市販後データ 412
7. 付録： 413
7.1 曝露量で調整したリスク比及びリスク差の評価 413

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

2.7.4.A オロダテロール

略語一覧

AE	Adverse event	有害事象
AUC_{0-24}	Area under the concentration-time curve of the analyte in plasma over the time interval 0-24 hours (normalised)	投与後時間 0 から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（正規化）
BD	Bronchodilator	気管支拡張薬
BI	Boehringer Ingelheim	ベーリンガーインゲルハイム
b.i.d.	Twice per day	1 日 2 回投与
BMI	Body mass index	体容量指数
CI	Confidence interval	信頼区間
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	慢性閉塞性肺疾患
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
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
FDA	United States Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FEV_1	Forced expiratory volume during one second	1 秒量
$\%FEV_1$	Percent predicted normal FEV_1	FEV_1 予測値に対する割合
FEV_1/FVC	FEV_1/FVC ratio	1 秒率
FVC	Forced vital capacity	努力肺活量
GGT	Gamma-glutamyltansferase	ガンマグルタミルトランスフェラーゼ，γ-GT
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease	慢性閉塞性肺疾患の診断，治療，予防に関する国際ガイドライン
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ICS	Inhaled Corticosteroid	吸入コルチコステロイド
JRS	Japan Respiratory Society	日本呼吸器学会
LABA	Long Acting β_2 Agonist	長時間作用性 β_2 刺激薬
LAMA	Long Acting Muscarinic Antagonist	長時間作用性抗コリン薬
LLT	Lowest Level Term	MedDRA 下層語
MAC	Adjudication committee	判定委員会
MACE	Major adverse cardiovascular events	主要有害心イベント
Max	Maximum	最大値
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	国際統一医学用語集
Min	Minimum	最少値
N	Number	数

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

Olo	Olodaterol	オロダテロール
PV	Pharmacovigilance	医薬品安全性監視
#PV	PV endpoint	PV エンドポイント：市販後医薬品安全性監視のエンドポイント
q.d.	Once daily	1 日 1 回投与
QRS, ,	ECG measurement: QRS wave	心電図測定値：QRS 波
QT	ECG measurement: QT interval	心電図測定値：未補正 QT 間隔
QTc	ECG measurement: QT corrected interval	心電図測定値：補正 QT 間隔
QTcB	ECG measurement: QT corrected using Bazette method	心電図測定値：Bazette 式による補正 QT 間隔
QTcF	ECG measurement: QT corrected using Fridericia method	心電図測定値 : Fridericia 式による補正 QT 間隔
QTcI	ECG measurement: QT corrected interval	心電図測定値：個体内補正 QT 間隔
SAE	Serious Adverse Event	重篤な有害事象
SAMA	Short Acting Muscarinic Antagonist	短時間作用性抗コリン薬
SD	Standard Deviation	標準偏差
SMQ	Special MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	MedDRA 器官別大分類
T/O	Tiotropium and Olodterol	チオトロピウムとオロダテロールの併用投与
Tio	Tiotropium	チオトロピウム
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）

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

1. 医薬品への曝露

吸入溶液は，噴霧ガスを必要としない定量吸入用器具（レスピマット）を用いて経口吸入投与した。投与は，吸入液が封入されたカートリッジをレスピマットに装填し，レスピマットで約 1.5 秒間かけてゆっくり噴霧されるソフトミストを，被験者は 1 回 2 噴霧吸入した。

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 臨床開発プログラムの概要

本臨床的安全性（2.7.4.A）では，オロダテロール単剤で実施した各臨床試験を次のグループに分類して記載した。なお，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の安全性については，配合剤の臨床的安全性（2.7.4.B）で評価する。

1) **COPD 患者を対象とした海外 48 週間投与第 III 相並行群間比較試験**

試験：1222.11，1222.12，1222.13，1222.14

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

2) **COPD 患者を対象とした海外 6 週間投与第 III 相クロスオーバー試験**

試験：1222.24，1222.25，1222.39，1222.40，1222.37，1222.38

オロダテロールの安全性を，6 週間，ランダム化，二重盲検，クロスオーバー試験 6 試験（同一の試験デザインで実施した 2 試験 3 セット）の併合解析データを用いてさらに評価した。3 セットのうち 1 セット（試験 1222.24 及び 1222.25）はプラセボ及び実薬対照試験であり，実薬対照としてホルモテロール 12 µg が 1 日 2 回投与された。他の 1 セット（試験 1222.39 及び 1222.40）もプラセボ及び実薬対照試験であり，実薬対照として吸入用器具ハンディヘラーを用いてチオトロピウム 18 µg（以下，チオトロピウム HH 18 µg）が 1 日 1 回投与された。他の 1 セット（試験 1222.37 及び 1222.38）はプラセボ対照試験であった。これらの第 III 相試験でのオロダテロールの投与量はすべて 5 µg（1 回に 2.5 µg を 2 回吸入）及び 10 µg（1 回に 5.0 µg を 2 回吸入）の吸入用器具レスピマットを用いた 1 日 1 回投与であった。

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

3) **その他の国内外試験**

オロダテロールのその他の安全性情報は，COPD 患者を対象とした第 I 相／第 II 相試験，並びに健康被験者及び特別な患者集団（肝機能障害又は腎機能障害を有する被験者）を対象とした第 I 相試験からの情報で構成される。

(1) **COPD 患者を対象とした国内外第 I／II 相試験**

試験：1222.3，1222.5，1222.22，1222.26，1237.3，1237.18

COPD 患者を対象とした第 I 相試験（試験 1237.3 注），第 II 相試験（試験 1222.3，1222.5，1222.22，1222.26，1237.18 注）の計 6 試験から構成される。チオトロピウム+オロダテロール配合剤の臨床開発プログラムで実施した試験 1237.18 については，オロダテロール単剤のデータのみを本臨床的安全性（2.7.4.A）の本文内に記載し，配合剤のデータは［CTD 5.3.5.3-5］に示した。（注：試験 1237.3 及び試験 1237.18 は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の臨床開発プログラムで実施した試験であり，これらの試験の配合剤投与時のデータは，配合剤の臨床的安全性［CTD 2.7.4.B］の解析に含めた。）

本臨床的安全性（2.7.4.A）では，上記の 6 試験のうち，海外で実施した第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.5，並びにこの試験のブリッジング試験として日本人 COPD 患者でのオロダテロールの用量反応関係を評価する目的で実施した国内第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.22 の主要安全性評価も並べて記載する。なお，日本人 COPD 患者での長期安全性評価は，配合剤の臨床開発プログラムで実施した長期試験のオロダテロール単剤群データで評価した［2.7.4.B_2 項］。

(2) **健康被験者及び特別な患者集団を対象とした国内外第 I 相試験**

試験：1222.1，1222.2，1222.8，1222.20，1222.21，1222.35，1222.47，1222.48

健康被験者を対象とした第 I 相試験（試験 1222.1, 1222.2, 1222.8, 1222.21, 1222.47, 1222.48），肝機能障害患者を対象とした第 I 相試験（試験 1222.20）及び腎機能障害患者を対象とした第 I 相試験（試験 1222.35）の計 8 試験で構成される。

本臨床的安全性（2.7.4.A）では，上記の 8 試験のうち，日本人健康被験者を対象に実施した国内用量漸増 14 日間反復投与試験 1222.21 及び海外で実施した用量漸増 14 日間反復投与試験 1222.2 の主要安全性評価も並べて記載する。

本臨床的安全性（2.7.4.A）に含めたオロダテロールの臨床試験を表 1.1.1: 1 に示す。

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

表 1.1.1: 1　本臨床的安全性（2.7.4.A）に含めた臨床試験の概要

試験番号 （資料番号）	試験デザイン 対照の種類	投与被験者数	投与期間	診断 組入れ基準
COPD 患者を対象とした 48 週間，並行群間，第 III 相試験（主評価 primary safety evaluation）				
試験 1222.11 （CTD 5.3.5.1-5_ U10-3192） （評価資料）	プラセボ対照 並行群間	Olo 5 µg q.d.：　208 Olo 10 µg q.d.：　207 プラセボ：　209	48 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴>10 pack-years Post-BD %FEV_1<80%
試験 1222.12 （CTD 5.3.5.1-6_ U10-3193） （評価資料）	プラセボ対照 並行群間	Olo 5 µg q.d.：　209 Olo 10 µg q.d.：　217 プラセボ：　216	48 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴>10 pack-years Post-BD %FEV_1<80%
試験 1222.13 （CTD 5.3.5.1-7_ U10-3194） （評価資料）	プラセボ・ホルモテロール対照 並行群間	Olo 5 µg q.d.：　227 Olo 10 µg q.d.：　225 プラセボ：　225 Form 12 µg b.i.d.：　227	48 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴>10 pack-years Post-BD %FEV_1<80%
試験 1222.14 （CTD 5.3.5.1-8_ U10-3195） （評価資料）	プラセボ・ホルモテロール対照 並行群間	Olo 5 µg q.d.：　232 Olo 10 µg q.d.：　234 プラセボ：　235 Form 12 µg b.i.d.：　233	48 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴>10 pack-years Post-BD %FEV_1<80%
COPD 患者を対象とした 6 週間，クロスオーバー，第 III 相試験（補足評価 primary supportive safety evaluation）				
試験 1222.24 （CTD 5.3.5.4-1_ U10-3524） （参考資料）	プラセボ・ホルモテロール対照 クロスオーバー	Olo 5 µg q.d.：　95 Olo 10 µg q.d.：　92 プラセボ：　96 Form 12 µg b.i.d.：　93	4 投与期， 各 6 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴>10 pack-years Post-BD %FEV_1<80%
試験 1222.25 （CTD 5.3.5.4-2_ U10-3525） （参考資料）	プラセボ・ホルモテロール対照 クロスオーバー	Olo 5 µg q.d.：　93 Olo 10 µg q.d.：　95 プラセボ：　94 Form 12 µg b.i.d.：　93	4 投与期， 各 6 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴>10 pack-years Post-BD %FEV_1<80%
試験 1222.39 （CTD 5.3.5.4-7_ U10-3198） （参考資料）	プラセボ・チオトロピウム対照 クロスオーバー	Olo 5 µg q.d.：　101 Olo 10 µg q.d.：　101 プラセボ：　102 Tio HH 18 µg q.d.：　101	4 投与期， 各 6 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴>10 pack-years Post-BD %FEV_1<80%
試験 1222.40 （CTD 5.3.5.4-8_ U10-3199） （参考資料）	プラセボ・チオトロピウム対照 クロスオーバー	Olo 5 µg q.d.：　116 Olo 10 µg q.d.：　113 プラセボ：　110 Tio HH 18 µg q.d.：　113	4 投与期， 各 6 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴>10 pack-years Post-BD %FEV_1<80%
試験 1222.37 （CTD 5.3.5.4-5_ U10-3196） （参考資料）	プラセボ対照 クロスオーバー	Olo 5 µg q.d.：　147 Olo 10 µg q.d.：　143 プラセボ：　143	3 投与期， 各 6 週間	COPD 40 歳以上 75 歳以下 喫煙歴>10 pack-years Post-BD %FEV_1<80%
試験 1222.38 （CTD 5.3.5.4-6_ U10-3197） （参考資料）	プラセボ対照 クロスオーバー	Olo 5 µg q.d.：　150 Olo 10 µg q.d.：　147 プラセボ：　149	3 投与期， 各 6 週間	COPD 40 歳以上 75 歳以下 喫煙歴>10 pack-years Post-BD %FEV_1<80%

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

表 1.1.1: 1 臨床的安全性（2.7.4.A）に含めた臨床試験の概要（続き）

試験番号 （資料番号）	試験デザイン 対照の種類	投与被験者数	投与期間	診断 組入れ基準
COPD 患者を対象とした第 I 相及び第 II 相試験（補足評価 supportive safety evaluation）				
試験 1222.3 （CTD 5.3.5.1-1_ U07-1743） （評価資料）	プラセボ対照 クロスオーバー *薬物動態用延長試験	Olo 2 µg q.d.： 35 Olo 5 µg q.d.： 35 Olo 10 µg q.d.： 34 Olo 20 µg q.d.： 35 Olo 40 µg q.d.*： 14 プラセボ： 35	単回投与	COPD 40 歳以上 喫煙歴≥10 pack-years Pre-BD %FEV_1≤60%
試験 1222.5 （CTD 5.3.5.1-3_ U09-3125） （評価資料）	プラセボ対照 並行群間	Olo 2 µg q.d.： 81 Olo 5 µg q.d.： 80 Olo 10 µg q.d.： 86 Olo 20 µg q.d.： 79 プラセボ： 79	4 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴>10 pack-years Post-BD：30%≤%FEV_1<80% （GOLD Stage II-III）
試験 1222.22 （CTD 5.3.5.1-4_ U10-2537） （評価資料）	プラセボ対照 並行群間	Olo 2 µg q.d.： 84 Olo 5 µg q.d.： 79 Olo 10 µg q.d.： 86 プラセボ： 79	4 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴>10 pack-years Post-BD：30%≤%FEV_1<80% （GOLD Stage II-III）
試験 1222.26 （CTD 5.3.5.4-4_ U10-1155） （評価資料）	クロスオーバー	Olo 5 µg q.d.： 47 Olo 10 µg q.d.： 46 Olo 2 µg b.i.d.： 47 Olo 5 µg b.i.d.： 46	4 投与期， 各 3 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴>10 pack-years Post-BD %FEV_1<80% （GOLD Stage II-IV）
試験 1237.3 （CTD 5.3.3.2-2_ U09-1422） （評価資料）	クロスオーバー	Olo 10 µg q.d.： 47 Tio 5 µg q.d.： 47 T/O 5/10 q.d.： 47	3 投与期， 各 3 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴>10 pack-years Post-BD：30%≤%FEV_1<80% （GOLD Stage II-III）
試験 1237.18 （CTD 5.3.5.1-11_ U11-1790） （評価資料）	不完備型クロスオーバー	Olo 5 µg q.d.： 108 Olo 10 µg q.d.： 109 T/O 1.25/5 q.d.： 109 T/O 2.5/5 q.d.： 113 T/O 5/5 q.d.： 109 T/O 1.25/10 q.d.： 110 T/O 2.5/10 q.d.： 110 T/O 5/10 q.d.： 111	4 投与期， 各 4 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴>10 pack-years Post-BD：30%≤%FEV_1<80% （GOLD Stage II-III）
健康被験者及び特別な患者集団を対象とした第 I 相試験（補足評価 supportive safety evaluation）				
試験 1222.1 （CTD 5.3.3.1-1_ U06-1418） （評価資料）	投与群内プラセボ対照 単回漸増投与	Olo 0.5–70 µg q.d.： 77 プラセボ： 25	単回投与	健康被験者
試験 1222.2 （CTD 5.3.3.1-2_ U07-2062, CTD 5.3.3.1-3_ U08-1262） （評価資料）	投与群内プラセボ対照 反復漸増投与	Olo 2.5 µg q.d.： 9 Olo 10 µg q.d.（男性）： 9 Olo 10 µg q.d.（女性）： 9 Olo 30 µg q.d.： 9 プラセボ： 11	14 日間	健康被験者

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

表 1.1.1: 1　　臨床的安全性（2.7.4.A）に含めた臨床試験の概要（続き）

試験番号 （資料番号）	試験デザイン 対照の種類	投与被験者数	投与期間	診断 組入れ基準
試験 1222.8 （CTD 5.3.4.1-1_U08-1543） （評価資料）	クロスオーバー	Olo 10 µg q.d.： 24 Olo 20 µg q.d.： 24 Olo 30 µg q.d.： 22 Olo 50 µg q.d.： 24 モキシフロキサシン： 24 プラセボ： 24	単回投与	健康被験者
試験 1222.20 （CTD 5.3.3.3-1_U10-2864） （評価資料）	並行群間 非盲検	Olo 20 µg q.d.： 16 Olo 30 µg q.d.： 16	単回投与	肝機能障害患者及び健康被験者
試験 1222.21 （CTD 5.3.3.1-7_U08-3758） （評価資料）	投与群内プラセボ対照 反復漸増投与	Olo 5 µg q.d.： 9 Olo 10 µg q.d.： 9 Olo 20 µg q.d.： 9 プラセボ： 9	14 日間	健康被験者
試験 1222.35 （CTD 5.3.3.3-2_U10-2081） （評価資料）	並行群間 非盲検	Olo 30 µg q.d.： 22	単回投与	腎機能障害患者及び健康被験者
試験 1222.47 （CTD 5.3.3.4-1_U10-3390） （評価資料）	非盲検 投与順固定 薬物相互作用	Olo 10 µg q.d.： 32	投与期 1：8 日間 2：14 日間	健康被験者
試験 1222.48 （CTD 5.3.3.4-2_U10-3391） （評価資料）	非盲検 投与順固定 薬物相互作用	Olo 10 µg q.d.： 35	投与期 1：8 日間 2：14 日間	健康被験者

Olo：オロダテロール，Form：ホルモテロール，T/O：チオトロピウム単剤とオロダテロール単剤の併用，Tio HH：チオトロピウムハンディヘラー，BD：気管支拡張薬，FEV_1：1 秒量，Post-BD %FEV_1：気管支拡張薬吸入後の%FEV_1，Pre-BD %FEV_1：気管支拡張薬吸入前の%FEV_1，q.d.：1 日 1 回投与，b.i.d.：1 日 2 回投与，GOLD：慢性閉塞性肺疾患の国際指針（CTD 5.4-46_P12-01205）

1.1.2　　併合解析による安全性評価

本臨床的安全性（2.7.4.A）での安全性評価は，48 週間投与第 III 相並行群間比較試験の併合解析データ，及び補足として 6 週間投与第 III 相クロスオーバー試験の併合解析データに主に基づく。

1)　COPD 患者を対象とした海外 48 週間投与第 III 相並行群間比較試験

試験：1222.11，1222.12，1222.13，1222.14

- 4 試験の併合解析データは，［CTD 5.3.5.3-5］に示した。
- 同一の試験デザインで実施した 2 試験の併合解析は，治験実施計画書及び統計解析計画書で事前に規定し，その結果を Combined Clinical Trial Reports に示した。併合解析データセットに基づく安全性解析結果は，Combined Clinical Trial Reports の Section 15 に示している。
  同一の試験デザインで実施した 2 試験 2 セットの併合解析データセットと Combined Clinical Trial Reports の掲載場所は次のとおりである。

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

試験 1222.11，1222.12 併合解析データセット：［CTD 5.3.5.3-1_試験 1222.9992］
試験 1222.13，1222.14 併合解析データセット：［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993］

- 各試験の個別の安全性解析結果は，CTD 5.3.5.1 に掲載した各試験の治験総括報告書の Section 15 に示している。

2) COPD 患者を対象とした海外 6 週間投与第 III 相クロスオーバー試験

試験：1222.24，1222.25，1222.39，1222.40，1222.37，1222.38

- 6 試験の併合解析データは，［CTD 5.3.5.3-5］に示した。
- 同一の試験デザインで実施した 2 試験の併合解析は，治験実施計画書及び統計解析計画書で事前に規定し，その結果を Combined Clinical Trial Reports に示した。併合解析データセットに基づく安全性解析結果は，Combined Clinical Trial Reports の Section 15 に示している。
  同一の試験デザインで実施した 2 試験 3 セットのうち，併合解析を実施した 2 セットの併合解析データセットと Combined Clinical Trial Reports の掲載場所は次のとおりである。
  試験 1222.24，1222.25 併合解析データセット：［CTD 5.3.5.4-3_試験 1222.9991］
  試験 1222.39，1222.40 併合解析データセット：［CTD 5.3.5.4-9_試験 1222.9994］
- 各試験の個別の安全性解析結果は，CTD 5.3.5.4 に掲載した各試験の治験総括報告書の Section 15 に示している。

3) その他の国内外試験

(1) **COPD 患者を対象とした国内外第 I／II 相試験**

試験：1222.3，1222.5，1222.22，1222.26，1237.3，1237.18

- 6 試験の併合解析データ（治験薬への曝露状況及び有害事象の解析）は，［CTD 5.3.5.3-5］に示した。
- 各試験の個別の安全性解析結果は，CTD 5.3 に掲載した各試験の治験総括報告書の Section 15 に示している。

(2) 健康被験者及び特別な患者集団を対象とした国内外第 I 相試験

試験：1222.1，1222.2，1222.8，1222.20，1222.21，1222.35，1222.47，1222.48

a) 健康被験者を対象とした試験

- 6 試験の併合解析データ（治験薬への曝露状況及び有害事象の解析）は，［CTD 5.3.5.3-5］に示した。
- 各試験の個別の安全性解析結果は，CTD 5.3 に掲載した各試験の治験総括報告書の Section 15 に示している。

b) 特別な患者集団を対象とした試験

- 2 試験の併合解析結果（治験薬への曝露状況及び有害事象の解析）は，［CTD 5.3.5.3-5］に示した。

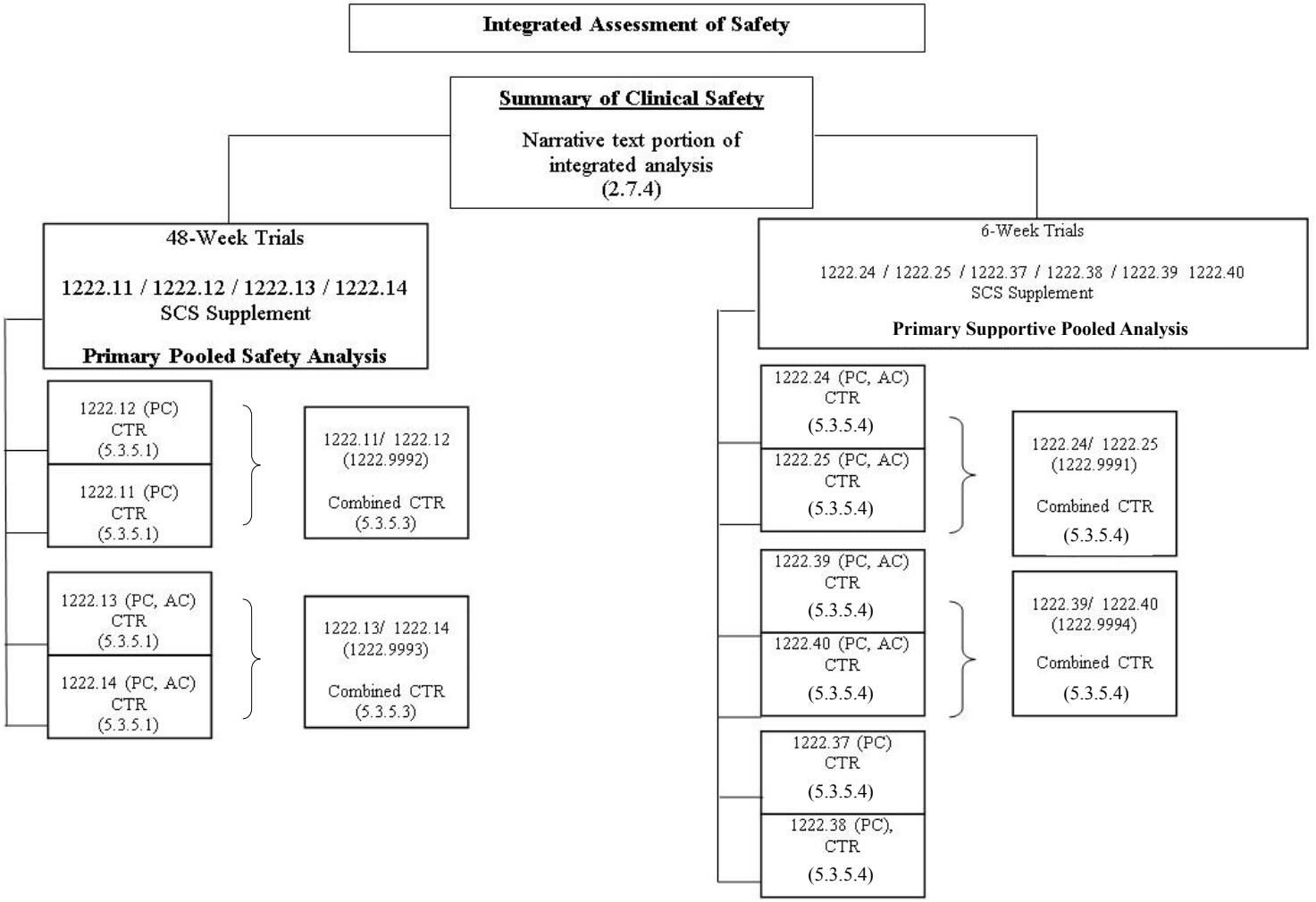
Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

- 各試験の個別の安全性解析結果は，CTD 5.3.3.3 に掲載した各試験の治験総括報告書の Section 15 に示している。

なお，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），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），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）は，投与経路が吸入以外のため，いずれの併合解析データセットにも含めなかった。試験 1222.7 では，C_{max} が吸入投与試験時の約 4 倍であったことから，過量投与の項（5.5.5 項）で述べる。

オロダテロールの臨床的安全性に関する総括評価の構成を図 1.1.2: 1 及び図 1.1.2: 2 に示す。

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



PC：プラセボ対照試験，AC：実薬対照試験 CTR：治験総括報告書

図 1.1.2: 1　　オロダテロールの安全性総括評価：主たる安全性評価

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

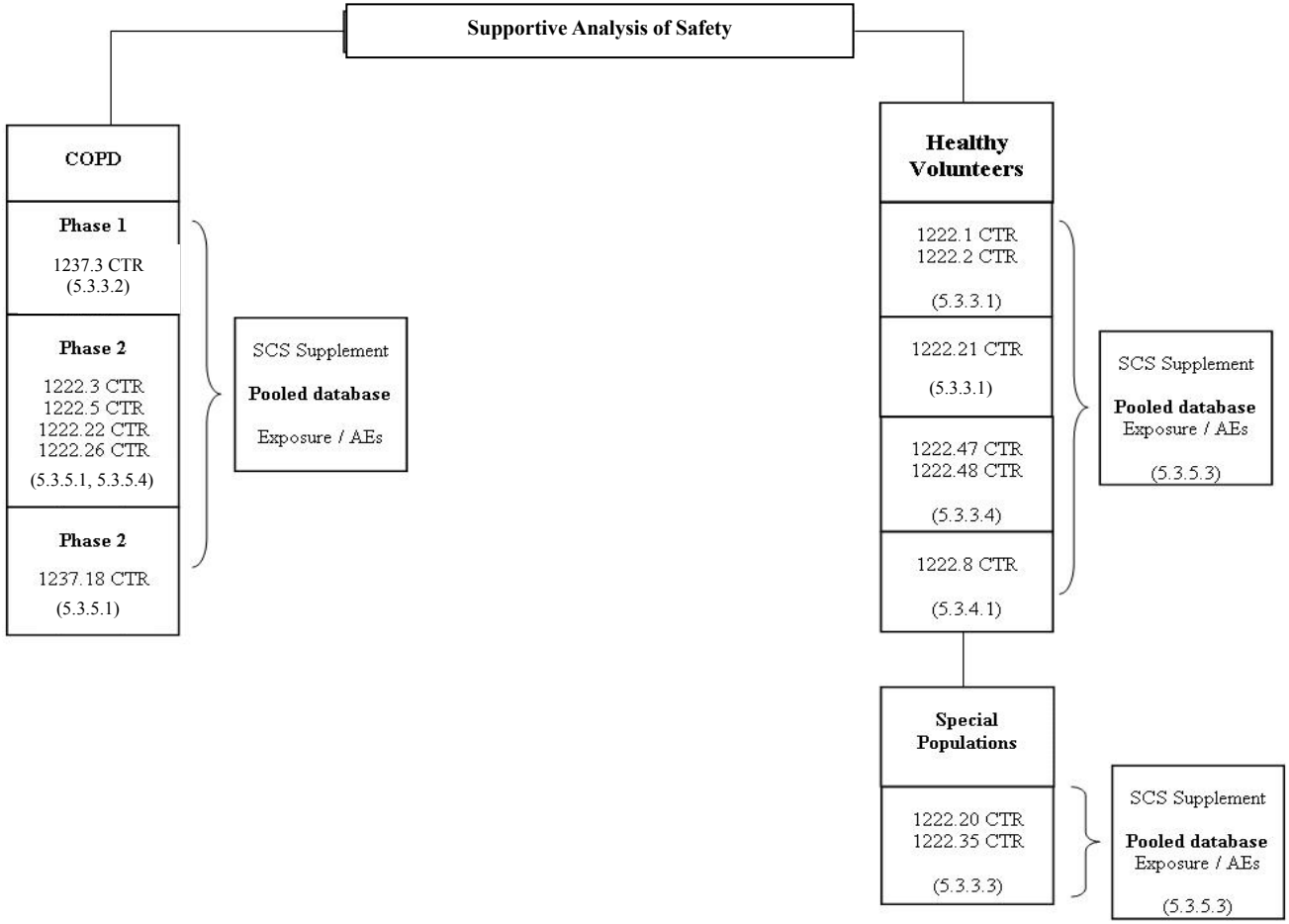


図 1.1.2: 2　　オロダテロールの安全性総括評価：その他の評価

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

オロダテロールの臨床開発プログラムでは，有害事象，臨床検査（血液生化学的検査，血液学的検査，尿検査），バイタルサイン（血圧及び心拍数）及び心電図検査に基づき安全性を検討した。本臨床的安全性（2.7.4.A）ではこれらの検討結果を記載する。また，48 週間投与並行群間比較試験（試験 1222.11，1222.12，1222.13，1222.14）で実施した 24 時間ホルター心電図モニタリング（対象患者 775 名）で得られた心電図データも評価した。さらに，48 週間投与並行群間比較試験（試験 1222.11 及び 1222.12）の併合データを用いて，治験薬と関連する気管支攣縮（administration related bronchoconstriction）の解析も実施した。

また，今までに LABA 及び LAMA の臨床開発プログラムで実施してきた解析と同様，米国食品医薬品局（FDA）の要請により，判定安全性解析を実施した。この解析では，治験薬投与期間中に発現したすべての重篤な有害事象を独立した組織で判定した。対象となる試験は，COPD 患者を対象とした投与期間が 7 日以上の比較対照試験とした。判定安全性解析では，呼吸器系の重篤な有害事象（特に死亡，入院及び気管挿管）の発現割合を，オロダテロール投与群と対照群とで比較した。その結果は重篤な有害事象の判定解析の項（2.1.8 項）に示す。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 治験薬への曝露状況

治験薬への曝露状況は，試験の開発相別，適応症及び試験デザイン（並行群間比較又はクロスオーバー）別に，［CTD 5.3.5.3-5_Section 2.1］に示した。

第 I 相試験，第 II 相試験及び第 III 相試験で，計 3353 名の COPD 患者がオロダテロール単剤の投与を受け，その内訳は，並行群間比較試験で 2334 名（総曝露量 1522.14 患者・年），クロスオーバー試験で 1019 名（総曝露量 198.84 患者・年）であった［CTD 5.3.5.3-5_Sectin 2_Table 1.9］。

第 III 相試験全体での COPD 患者数及び治験薬への曝露期間を表 1.2.1: 1 に示す。治験薬曝露期間は，44.1%の患者で 282～337 日，23.5%の患者で 338 日以上であった。

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

表 1.2.1: 1　治験薬への曝露状況 － 第 III 相試験（試験 1222.11，1222.12，1222.13，1222.14，1222.24，1222.25，1222.37，1222.38，1222.39，1222.40）－ treated set

	Placebo	Olo 5 µg	Olo 10 µg	Tio HH 18 µg	Form 12 µg	Total
Number of patients	1579	1578	1574	214	646	3841
Extent of exposure [N (%)]						
≤15 days	40 (2.5)	11 (0.7)	19 (1.2)	1 (0.5)	11 (1.7)	72 (1.9)
16 − 43 days	557 (35.3)	539 (34.2)	554 (35.2)	187 (87.4)	188 (29.1)	96 (2.5)
44 − 85 days	190 (12.0)	197 (12.5)	175 (11.1)	26 (12.1)	30 (4.6)	110 (2.9)
86 − 127 days	30 (1.9)	23 (1.5)	14 (0.9)	0 (0.0)	5 (0.8)	99 (2.6)
128 − 169 days	16 (1.0)	18 (1.1)	15 (1.0)	0 (0.0)	9 (1.4)	265 (6.9)
170 − 225 days	25 (1.6)	17 (1.1)	27 (1.7)	0 (0.0)	6 (0.9)	338 (8.8)
226 − 281 days	22 (1.4)	16 (1.0)	16 (1.0)	0 (0.0)	12 (1.9)	266 (6.9)
282 − 337 days	457 (28.9)	492 (31.2)	496 (31.5)	0 (0.0)	248 (38.4)	1693 (44.1)
≥338 days	242 (15.3)	265 (16.8)	258 (16.4)	0 (0.0)	137 (21.2)	902 (23.5)

引用元：CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table1.8

1.2.1.1　第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験

第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験の 4 試験（試験 1222.11，1222.12，1222.13，1222.14）での治験薬への曝露状況を表 1.2.1.1: 1 に要約する。曝露期間の平均値は 300 日（標準偏差 90.6 日，範囲 1～430 日）であった。投与群別では，プラセボ群で曝露期間の平均値が最も短く（287.5 日間），次いで実薬対照であったホルモテロール 12 µg 群（299.0 日間），オロダテロール 10 µg 群（304.7 日間）及び 5 µg 群（308.4 日間）であった。治験薬への曝露期間は患者の大半（54.5%）で 282～337 日であった。曝露期間がこの範囲にある患者の割合は，オロダテロール 5 µg 群，10 µg 群及びホルモテロール 12 µg 群でそれぞれ 56.2%，56.2%及び 53.9%であったのに対し，プラセボ群ではやや低かった（51.6%）。約 30%の患者で曝露期間の平均値は 338 日以上であり，オロダテロール 5 µg 群，10 µg 群及びホルモテロール 12 µg 群で同程度であった（29.2～30.3%）が，プラセボ群ではやや少なかった（27.3%）。投与 12 週，24 週及び 48 週などのマイルストーンとなる主な日数で曝露期間を区切ってみた場合（85 日以上 vs 85 日未満，169 日以上 vs 169 日未満，330 日以上 vs 330 日未満，及び 337 日以上 vs 337 日未満），いずれの日数で区切った場合も，その日数以上の患者数が最も少ないのはプラセボ群，次にホルモテロール 12 µg 群であり，オロダテロールへの曝露は 5 µg 群と 10 µg 群とで同程度であった［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 1.10］。330 日（48 週間の投与期間のうち最短の完了日）以上オロダテロールの投与を受けた COPD 患者は計 1474 名であった。

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

表 1.2.1.1: 1　治験薬への曝露状況 － 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験（試験 1222.11，1222.12，1222.13，1222.14）－ treated set

	Placebo	Olo 5 µg	Olo 10 µg	Form 12 µg	Total
Number of patients	885	876	883	460	3104
Extent of exposure [days]					
Mean	287.5	308.4	304.7	299.0	300.0
SD	104.0	78.4	84.8	93.1	90.6
Min	1	5	1	1	1
Median	337	337	337	337	337
Max	430	386	392	398	430
Extent of exposure [N (%)]					
≤15 days	35 (4.0)	6 (0.7)	15 (1.7)	11 (2.4)	67 (2.2)
16 − 43 days	28 (3.2)	11 (1.3)	23 (2.6)	14 (3.0)	76 (2.4)
44 − 85 days	30 (3.4)	28 (3.2)	19 (2.2)	18 (3.9)	95 (3.1)
86 − 127 days	30 (3.4)	23 (2.6)	14 (1.6)	5 (1.1)	72 (2.3)
128 − 169 days	16 (1.8)	18 (2.1)	15 (1.7)	9 (2.0)	58 (1.9)
170 − 225 days	25 (2.8)	17 (1.9)	27 (3.1)	6 (1.3)	75 (2.4)
226 − 281 days	22 (2.5)	16 (1.8)	16 (1.8)	12 (2.6)	66 (2.1)
282 − 337 days	457 (51.6)	492 (56.2)	496 (56.2)	248 (53.9)	1693 (54.5)
≥338 days	242 (27.3)	265 (30.3)	258 (29.2)	137 (29.8)	902 (29.1)

SD：Standard deviation，Min：，Max
引用元：CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 1.5

1.2.1.2　第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験

第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験の 6 試験（試験 1222.24，1222.25，1222.37，1222.38，1222.39，1222.40）での治験薬への曝露状況を表 1.2.1.2: 1 に要約する。第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験全体で 737 名の患者に治験薬が投与され，クロスオーバーの 4 つの投与期を合算した曝露期間の平均値は 147.4 日（標準偏差 34.8 日，範囲 6～198 日）であった。投与群別にみると，投与群間で曝露期間の平均値は同程度（42.8～44.1 日）であり，大多数の患者で曝露期間は 23～43 日であった。［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 1.6］。

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

表 1.2.1.2: 1　治験薬への曝露状況 － 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験（試験 1222.24, 1222.25, 1222.37, 1222.38, 1222.39, 1222.40） － treated set

	Placebo	Olo 5 µg	Olo 10 µg	Tio HH 18 µg	Form 12 µg	Total
Number of patients	694	702	691	214	186	737
Extent of exposure [days]						
Mean	43.6	44.1	43.9	43.0	42.8	147.4
SD	4.6	5.5	5.1	2.6	3.1	34.8
Min	1	1	5	13	16	6
Median	43	43	43	43	43	167
Max	77	73	69	57	57	198
Extent of exposure [N (%)]						
1 day	1 (0.1)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2 − 22 days	6 (0.9)	6 (0.9)	5 (0.7)	1 (0.5)	2 (1.1)	9 (1.2)
23 − 43 days	527 (75.9)	525 (74.8)	530 (76.7)	187 (87.4)	172 (92.5)	16 (2.2)
>43 days	160 (23.1)	169 (24.1)	156 (22.6)	26 (12.1)	12 (6.5)	712 (96.6)

各患者の曝露データをクロスオーバーの 4 つの投与期で合算した
引用元：CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 1.6

1.2.1.3　COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験

COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験（オロダテロール単剤試験［試験 1222.3, 1222.5, 1222.22, 1222.26］，チオトロピウム+オロダテロール配合剤試験［試験 1237.3，1237.18］）では計 1095 名が治験薬の投与を受けた［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 1.3］。投与方法は，オロダテロール 2～40 µg/日の 1 日 1～2 回投与（オロダテロール 2 µg q.d.，2 µg b.i.d.，5 µg q.d.，5 µg b.i.d.，10 µg q.d.，20 µg q.d.），チオトロピウム 5 µg/日投与，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の 1.25 µg/ 5 µg ～5 µg/ 10 µg 投与（1.25 µg/ 5 µg q.d., 2.5 µg/ 5 µg q.d., 5 µg/ 5 µg q.d., 1.25 µg/ 10 µg q.d., 2.5 µg/ 10 µg q.d.，5 µg/ 10 µg q.d.），及びプラセボ投与であった（配合剤投与時のデータは，配合剤の臨床的安全性［CTD 2.7.4.B］の解析に含めた）。これらの COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験全体で，治験薬投与期間は，605 名（55.3%）が 28～30 日，317 名（28.9%）が 45 日超であった。オロダテロール 20 µg を投与された患者は 114 名で，曝露期間の平均値は 21.2 日（標準偏差 14.3 日，1～62 日）であった。最高用量の 40 µg を投与された患者は，試験 1222.3 の薬物動態検討のための継続試験の対象患者 14 名であった［CTD 5.3.5.1-1_試験 1222.3］。

国内で実施した日本人 COPD 患者を対象とした第 II 相 4 週間投与用量設定試験（試験 1222.22）及び海外で実施した第 II 相 4 週間投与用量設定試験（試験 1222.5）での患者の内訳を，それぞれ表 1.2.1.3: 1 及び表 1.2.1.3: 2 に示す。

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

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

表 1.2.1.3: 1　治験薬への曝露状況 － 国内第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.22 － treated set

	Placebo	Olo 2 µg	Olo 5 µg	Olo 10 µg	Total
Number of patients	79	84	79	86	328
Extent of exposure [days]					
Mean	28.4	29.2	28.9	28.2	28.7
SD	4.3	4.0	3.8	3.7	4.0
Min	4	2	6	8	2
Median	29	29	29	29	29
Max	43	43	43	36	43
Extent of exposure [N (%)]					
1 day	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2 − 7 days	1 (1.3)	1 (1.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.9)
8 − 14 days	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	3 (0.9)
15 − 28 days	15 (19.0)	13 (15.5)	8 (10.1)	14 (16.3)	50 (15.2)
>28 days	62 (78.5)	70 (83.3)	70 (88.6)	70 (81.4)	272 (82.9)

引用元：CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22_Table 15.3.1: 1

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

表 1.2.1.3: 2　治験薬への曝露状況 － 海外第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.5 － treated set

	Placebo	Olo 2 µg	Olo 5 µg	Olo 10 µg	Olo 20 µg	Total
Number of patients	79	81	80	86	79	405
Extent of exposure [days]						
Mean	28.95	29.32	28.59	29.16	30.20	29.24
SD	4.65	3.32	5.19	3.22	5.73	4.52
Min	7.0	3.0	1.0	7.0	9.0	1.0
Median	29.00	29.00	29.00	29.00	29.00	29.00
Max	44.0	37.0	40.0	45.0	62.0	62.0
Extent of exposure [N (%)]						
1 day	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
2 − 7 days	1 (1.3)	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	4 (1.0)
8 − 14 days	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (0.7)
15 − 28 days	10 (12.7)	5 (6.2)	8 (10.0)	9 (10.5)	4 (5.1)	36 (8.9)
>28 days	67 (84.8)	75 (92.6)	69 (86.3)	76 (88.4)	74 (93.7)	361 (89.1)

引用元：CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5_Table 15.3.1: 1

1.2.1.4　健康被験者，特別な患者集団を対象とした第 I 相試験

第 I 相吸入投与試験（試験 1222.1，1222.2，1222.8，1222.21，1222.47，1222.48）に参加した 276 名の健康被験者での治験薬への曝露状況を［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 1.1］に示した。これら

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

の第 I 相試験でのオロダテロールの投与量は 0.5～70 µg であり，他の治験薬投与はモキシフロキサシン，オロダテロールとケトコナゾールの併用，オロダテロールとフルコナゾールの併用，及びプラセボであった。健康被験者での治験薬投与期間は，14 日超が 111 名（40.2%），1 日が 102 名（37.0%）であり，他の被験者は 2～14 日であった。

このうち, 日本人健康被験者を対象に実施した国内用量漸増 14 日間反復投与試験 1222.21 では，治験薬が割り付けられた 36 名全員が 14 日間治験薬の投与を受けた［CTD 5.3.3.1-7_試験 1222.21_Table 15.3.1: 1］。一方，海外で実施した用量漸増 14 日間反復投与試験 1222.2 では，治験薬が割り付けられた 47 名全員が 14 日間治験薬の投与を受けた［CTD 5.3.3.1-2_試験 1222.2_Table 15.3.1: 1］。

特別な患者集団（肝機能障害患者，腎機能障害患者）での第 I 相試験（試験 1222.20，1222.35）では 54 名に治験薬が投与され，このうち 38 名がオロダテロール 30 µg，16 名がオロダテロール 20 µg の投与を受けた［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 1.2］。治験薬投与期間はすべての患者で 1 日であった。

1.2.2 患者の内訳

1.2.2.1 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験

第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験の患者の内訳を表 1.2.2.1: 1 に示す。第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験では計 4220 名から同意を取得し，このうち 3112 名で治験薬が割り付けられ，3104 名に治験薬が投与された。治験薬が投与された患者数は，プラセボ群，オロダテロール 5 µg 群，10 µg 群及びホルモテロール 12 µg 群でそれぞれ，885 名，876 名，883 名及び 460 名であった。ほとんどの患者（2544 名［81.96%］）が試験を完了したが，560 名（18.04%）は治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止理由は，240 名（7.73%）は有害事象，145 名（4.67%）は同意撤回，64 名（2.06%）は効果不十分，61 名（1.97%）はその他であった。

投与群別では，治験薬の投与中止が最も多かったのはプラセボ群（22.49%）で，次いでホルモテロール 12 µg 群（18.04%），オロダテロール 10 µg 群（16.53%）及び 5 µg 群（15.07%）の順であった。有害事象や効果不十分による中止の割合はプラセボ群が実薬投与群に比べ高く，同意撤回による中止の割合はプラセボ群及びホルモテロール 12 µg 群がオロダテロール群に比べ高かった。

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

表 1.2.2.1: 1　患者の内訳 － 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験（試験 1222.11, 1222.12, 1222.13, 1222.14） － treated set

	Placebo N (%)	Olo 5 µg N (%)	Olo 10 µg N (%)	Form 12 µg N (%)	Total N (%)
Treated	885 (100.00)	876 (100.00)	883 (100.00)	460 (100.00)	3104 (100.00)
Not prematurely discontinued from trial medication	686 (77.51)	744 (84.93)	737 (83.47)	377 (81.96)	2544 (81.96)
Prematurely discontinued from trial medication	199 (22.49)	132 (15.07)	146 (16.53)	83 (18.04)	560 (18.04)
Adverse event	78 (8.81)	59 (6.74)	67 (7.59)	36 (7.83)	240 (7.73)
AE study disease Worse	33 (3.73)	27 (3.08)	14 (1.59)	13 (2.83)	87 (2.80)
AE-other disease Worse	7 (0.79)	6 (0.68)	8 (0.91)	3 (0.65)	24 (0.77)
AE-other	38 (4.29)	26 (2.97)	45 (5.10)	20 (4.35)	129 (4.16)
Lack of efficacy	40 (4.52)	12 (1.37)	7 (0.79)	5 (1.09)	64 (2.06)
Non compliance with protocol	6 (0.68)	8 (0.91)	4 (0.45)	5 (1.09)	23 (0.74)
Lost to follow-up	7 (0.79)	6 (0.68)	11 (1.25)	3 (0.65)	27 (0.87)
Consent withdrawn	50 (5.65)	30 (3.42)	38 (4.30)	27 (5.87)	145 (4.67)
Other	18 (2.03)	17 (1.94)	19 (2.15)	7 (1.52)	61 (1.97)

AE：Adverse event，有害事象
引用元：CTD 5.3.5.3-5_Section 1_Table 2.1

1.2.2.2　第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験

第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験の患者内訳を表 1.2.2.2: 1 に要約する。第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験全体で 1081 名から同意を取得し，このうち 737 名で治験薬が割り付けられ，全患者に治験薬が投与された。治験薬が投与された患者数は，プラセボ群，オロダテロール 5 µg 群，10 µg 群，チオトロピウム HH 18 µg 群及びホルモテロール 12 µg 群でそれぞれ，694 名，702 名，691 名，214 名及び 186 名であった。707 名（95.93%）が試験を完了した［CTD 5.3.5.3-5_Section 1_Table 2.2］。試験完了患者数に投与群による違いはなかった。治験薬の投与中止割合は，プラセボ群で 3.89%，オロダテロール 5 µg 群で 4.56%，10 µg 群で 4.49%，チオトロピウム HH 18 µg 群で 3.27%，及びホルモテロール 12 µg 群で 4.30%であった。有害事象による中止割合が最も高かったのはプラセボ群（3.03%）であり，最も低かったのはチオトロピウム HH 18 µg 群（1.87%）であった。プラセボ群で有害事象による中止理由のうち最も多かったのは「原疾患の悪化」であった。これは実薬投与群よりもプラセボ群で高かった。他の投与群では，有害事象による中止のうち最も多かったのは「その他の有害事象」に分類されたものであった。「効果不十分」で試験を中止したのは，全投与群で 3 名のみであった。

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

表 1.2.2.2: 1　患者の内訳 － 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験（試験 1222.24, 1222.25, 1222.37，1222.38，1222.39，1222.40）－ treated set

	Placebo N (%)	Olo 5 µg N (%)	Olo 10 µg N (%)	Tio HH 18 µg N (%)	Form 12 µg N (%)
Treated	694 (100.00)	702 (100.00)	691 (100.00)	214 (100.00)	186 (100.00)
Not prematurely discontinued from trial medication	667 (96.11)	670 (95.44)	660 (95.51)	207 (96.73)	178 (95.70)
Prematurely discontinued from trial medication	27 (3.89)	32 (4.56)	31 (4.49)	7 (3.27)	8 (4.30)
Adverse event	21 (3.03)	18 (2.56)	18 (2.60)	4 (1.87)	4 (2.15)
AE study disease Worse	11 (1.59)	3 (0.43)	6 (0.87)	0 (0.00)	2 (1.08)
AE-other disease Worse	1 (0.14)	4 (0.57)	1 (0.14)	0 (0.00)	1 (0.54)
AE-other	9 (1.30)	11 (1.57)	11 (1.59)	4 (1.87)	1 (0.54)
Lack of efficacy	1 (0.14)	2 (0.28)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Non compliance with protocol	2 (0.29)	5 (0.71)	1 (0.14)	0 (0.00)	1 (0.54)
Lost to follow-up	1 (0.14)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)
Consent withdrawn	2 (0.29)	1 (0.14)	4 (0.58)	1 (0.47)	3 (1.61)
Other	0 (0.00)	6 (0.85)	7 (1.01)	2 (0.93)	0 (0.00)

引用元：CTD 5.3.5.3-5_Section 1_Table 2.2

1.2.2.3　COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験

COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験（試験 1222.3, 1222.5, 1222.22, 1222.26, 1237.3, 1237.18）の患者内訳は，各試験の治験総括報告書に記載している（CTD 5.3）。このうち，国内第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.22 及び海外の第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.5 での患者の内訳を表 1.2.2.3: 1 及び表 1.2.2.3: 2 に示す。

試験 1222.22 では，同意取得した患者 515 名のうち，328 名が組み入れられ，プラセボ群に 79 名，オロダテロール 2 µg 群に 84 名，5 µg 群に 79 名，及び 10 µg 群に 86 名に治験薬が割り付けられた。すべての患者が治験薬の投与を受けた。15 名（プラセボ群 5 名，オロダテロール 2 µg 群 2 名，5 µg 群 3 名及び 10 µg 群 5 名）が治験薬投与を中止し，313 名が 4 週間の治験薬投与を完了した。治験薬の投与中止理由は，10 名（3.0%）は有害事象，2 名（0.6%）は治験実施計画書違反，3 名（0.9%）はその他であった。同意撤回により治験薬の投与を中止した患者はなかった。

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

表 1.2.2.3: 1 患者の内訳 － 国内第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.22 － treated set

	Placebo N (%)	Olo 2 µg N (%)	Olo 5 µg N (%)	Olo 10 µg N (%)	Total N (%)
Treated	79 (100.0)	84 (100.0)	79 (100.0)	86 (100.0)	328 (100.0)
Not prematurely discontinued from trial medication	74 (93.7)	82 (97.6)	76 (96.2)	81 (94.2)	313 (95.4)
Prematurely discontinued from trial medication	5 (6.3)	2 (2.4)	3 (3.8)	5 (5.8)	15 (4.6)
Adverse event	4 (5.1)	1 (1.2)	1 (1.3)	4 (4.7)	10 (3.0)
AE study disease Worse	2 (2.5)	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.2)	5 (1.5)
AE-other disease Worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.3)
AE-other	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	4 (1.2)
Lack of efficacy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Non compliance with protocol	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (0.6)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Consent withdrawn	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.5)	0 (0.0)	3 (0.9)

引用元：CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22_Table 15.1.1: 1

試験 1222.5 では, 同意取得した患者 621 名のうち, 405 名が組み入れられ, プラセボ群に 79 名, オロダテロール 2 µg 群に 81 名，5 µg 群に 80 名，10 µg 群に 86 名及び 20 µg 群に 79 名が割り付けられた。すべての患者が治験薬の投与を受けた。17 名（プラセボ群 5 名，オロダテロール 2 µg 群 1 名，5 µg 群 7 名，10 µg 群 1 名及び 20 µg 群 3 名）が治験薬の投与を中止し，388 名が 4 週間の治験薬投与を完了した。治験薬の投与中止理由は，9 名（2.22%）は有害事象であり，効果不十分，同意撤回又はその他の理由により治験薬の投与を中止した患者はいずれも 2 名（0.49%）であった。

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

表 1.2.2.3: 2　患者の内訳 － 海外第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.5 － treated set

	Placebo N (%)	Olo 2 µg N (%)	Olo 5 µg N (%)	Olo 10 µg N (%)	Olo 20 µg N (%)	Total N (%)
Treated	79 (100.00)	81 (100.00)	80 (100.00)	86 (100.00)	79 (100.00)	405 (100.00)
Not prematurely discontinued from trial medication	74 (93.67)	80 (98.77)	73 (91.25)	85 (98.84)	76 (96.20)	388 (95.80)
Prematurely discontinued from trial medication	5 (6.33)	1 (1.23)	7 (8.75)	1 (1.16)	3 (3.80)	17 (4.20)
Adverse event	1 (1.27)	1 (1.23)	5 (6.25)	0 (0.00)	2 (2.53)	9 (2.22)
AE study disease Worse	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (1.25)	0 (0.00)	1 (1.27)	3 (0.74)
AE-other disease Worse	0 (0.00)	1 (1.23)	2 (2.50)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.74)
AE-other	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.50)	0 (0.00)	1 (1.27)	3 (0.74)
Lack of efficacy	2 (2.53)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.49)
Non compliance with protocol	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.25)
Lost to follow-up	1 (1.27)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.25)
Consent withdrawn	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (1.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.49)
Other	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.16)	1 (1.27)	2 (0.49)

引用元：CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5_Table 10.1: 1

1.2.2.4　健康被験者，特別な患者集団を対象とした第 I 相試験

健康被験者及び特別な患者集団を対象とした第 I 相試験（試験 1222.1，1222.2，1222.8，1222.20，1222.21，1222.35，1222.47，1222.48）の患者の内訳については，各治験総括報告書に記載している（CTD 5.3）。

このうち，国内用量漸増 14 日間反復投与試験 1222.21 では，58 名から同意を取得し，このうち 36 名に治験薬が割り付けられ，全被験者に治験薬が投与された。内訳は，プラセボ群で 9 名，オロダテロール 5 µg 群，10 µg 群及び 20 µg 群でそれぞれ 9 名であった。全被験者（100%）が試験を完了した［CTD 5.3.3.1-7_試験 1222.21_Table 15.1.1: 1］。一方，海外で実施した用量漸増 14 日間反復投与試験 1222.2 では，48 名（男性 36 名，女性 12 名）から同意を取得したが，1 名が割付け前に脱落した。したがって，47 名（男性 35 名，女性 12 名）に治験薬が割り付けられ，治験薬を投与された。治験薬を投与された被験者数は，プラセボ群で 11 名（男性 8 名，女性 3 名），オロダテロール 2.5 µg 群で 9 名（男性 9 名），10 µg 群で 18 名（男性 9 名，女性 9 名）及び 30 µg 群で 9 名（男性 9 名）であった。全被験者（100%）が試験を完了した［CTD 5.3.3.1-2_試験 1222.2_Table 15.1.1: 1］。

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1　スクリーニング時の人口統計学的特性

1.3.1.1　第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験

第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験全体の人口統計学的特性を表 1.3.1.1: 1 に要約する。詳細は［CTD 5.3.5.3-5_Section 1_Tabale 4.1.1］に示した。

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

患者の大多数（76.6%）は男性であった。人種は，白人が 66.4%，アジア人が 31.9%であった。年齢は平均 64.3 歳であった。喫煙歴は 46.1 pack-years であった。アルコール消費量は患者の大半（52.7%）で平均的飲酒程度であり，46.5%は非飲酒者であった。人口統計学的特性は投与群間でおおむね均衡がとれていた。

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

表 1.3.1.1: 1　人口統計学的特性 － 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験（試験 1222.11, 1222.12, 1222.13, 1222.14）－ treated set

	Placebo	Olo 5 µg	Olo 10 µg	Form 12 µg	Total
Number of patients	885	876	883	460	3104
Gender [N (%)]					
Male	679 (76.7)	666 (76.0)	661 (74.9)	371 (80.7)	2377 (76.6)
Female	206 (23.3)	210 (24.0)	222 (25.1)	89 (19.3)	727 (23.4)
Age [years]					
N	885	876	883	460	3104
Mean	64.3	64.0	64.2	64.9	64.3
SD	8.3	8.7	8.9	8.4	8.6
Race [N (%)]					
White	584 (66.0)	577 (65.9)	584 (66.1)	317 (68.9)	2062 (66.4)
Black/African Amer.	11 (1.2)	13 (1.5)	13 (1.5)	2 (0.4)	39 (1.3)
Asian	285 (32.2)	281 (32.1)	284 (32.2)	140 (30.4)	990 (31.9)
Amer.Ind./Alaska Nat.	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	7 (0.2)
Hawaiian/Pacif. Isle	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.2)
Missing	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
Height [cm]					
N	885	875	883	460	3103
Mean	168.4	168.5	168.4	167.8	168.4
SD	8.8	8.9	8.8	8.7	8.8
Weight [kg]					
N	884	875	883	460	3102
Mean	72.7	74.0	72.7	70.5	72.7
SD	19.2	19.9	18.5	17.3	19.0
Body mass index [kg/m²]					
N	884	875	883	460	3102
Mean	25.5	25.9	25.5	24.9	25.5
SD	5.9	6.0	5.7	5.2	5.8
Alcohol history [N (%)]					
Non drinker	406 (45.9)	413 (47.1)	403 (45.6)	220 (47.8)	1442 (46.5)
Drinks-no interference with activites of daily living	471 (53.2)	453 (51.7)	473 (53.6)	238 (51.7)	1635 (52.7)
Drinks-possible interference with activities of daily living	8 (0.9)	10 (1.1)	7 (0.8)	2 (0.4)	27 (0.9)
Smoking history [N (%)]					
Ex smoker	549 (62.0)	547 (62.4)	557(63.1)	305 (66.3)	1958 (63.1)
Currently smokes	336 (38.0)	329 (37.6)	326 (36.9)	155 (33.7)	1146 (36.9)
Smoking history - pack-years					
N	885	876	883	460	3104
Mean	45.8	46.6	46.6	45.1	46.1
SD	25.0	27.6	32.3	26.0	28.1

引用元：CTD 5.3.5.3-5_Section 1_Table 4.1.1

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

1.3.1.2 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験

第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験の人口統計学的特性を表 1.3.1.2: 1 に要約する。患者の約 67%が男性であり, 97.6%が白人であった。年齢は平均 61.7 歳であった。喫煙歴は 48.2 pack-years であり，全患者が元喫煙者（52.9%）又は現喫煙者（47.1%）であった。患者の大半（60.9%）はアルコールを摂取していたが，平均的飲酒程度であった。

表 1.3.1.2: 1 人口統計学的特性 ー 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験（試験 1222.24, 1222.25，1222.37，1222.38，1222.39，1222.40）ー treated set

	Total
Number of patients	737
Gender [N (%)]	
Male	496 (67.3)
Female	241 (32.7)
Age [years]	
N	737
Mean	61.7
SD	8.2
Race [N (%)]	
White	719 (97.6)
Black/African Amer.	15 (2.0)
Amer.Ind./Alaska Nat.	3 (0.4)
Height [cm]	
N	733
Mean	170.7
SD	8.8
Weight [kg]	
N	732
Mean	79.6
SD	19.4
Body mass index [kg/m²]	
N	728
Mean	27.3
SD	6.0
Alcohol history [N (%)]	
Non drinker	288 (39.1)
Drinks - no interfererence with activities of daily living	449 (60.9)
Smoking history [N (%)]	
Ex smoker	390 (52.9)
Currently smokes	347 (47.1)
Smoking history - pack-years	
N	734
Mean	48.2
SD	24.9

引用元：CTD 5.3.5.3-5_Section 1_Table 4.1.2

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

1.3.1.3 COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験

COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験（試験 1222.3, 1222.5, 1222.22, 1222.26, 1237.3, 1237.18）の患者の人口統計学的特性は，各試験の治験総括報告書に記載している（CTD 5.3）。このうち，国内で実施した第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.22 及び海外で実施した第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.5 での患者の内訳を表 1.3.1.3: 1 及び表 1.3.1.3: 2 に示す。

試験 1222.22 では，患者はすべて日本人で，ほとんどの患者（94.5%）が男性であった。年齢は平均 69.3 歳，身長は平均 163.2 cm，体重は平均 58.17 kg，BMI は平均 21.81 kg/m^2 であった。また，喫煙歴は 62.31 pack-years，アルコール消費量は患者の大半（55.8%）で平均的飲酒程度であり，44.2% は非飲酒者であった。

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

表 1.3.1.3: 1　人口統計学的特性 － 国内第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.22 － treated set

	Placebo	Olo 2 µg	Olo 5 µg	Olo 10 µg	Total
Number of patients	79	84	79	86	328
Gender [N (%)]					
N	79 (100.0)	84 (100.0)	79 (100.0)	86 (100.0)	328 (100.0)
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]					
N	79	84	79	86	328
Mean	68.9	68.9	70.1	69.3	69.3
SD	6.5	7.6	6.7	7.4	7.1
Height [cm]					
N	79	84	79	86	328
Mean	163.9	163.8	162.7	162.2	163.2
SD	6.0	7.2	6.9	6.5	6.7
Weight [kg]					
N	79	84	79	86	328
Mean	59.37	58.39	57.63	57.35	58.17
SD	8.52	9.09	10.53	9.97	9.55
Body mass index [kg/m^2]					
N	79	84	79	86	328
Mean	22.11	21.73	21.70	21.70	21.81
SD	3.07	2.98	3.43	3.04	3.12
Alcohol history [N (%)]					
N	79 (100.0)	84 (100.0)	79 (100.0)	86 (100.0)	328 (100.0)
Non drinker	40 (50.6)	33 (39.3)	33 (41.8)	39 (45.3)	145 (44.2)
Drinks - no interference with activities of daily living	39 (49.4)	51 (60.7)	46 (58.2)	47 (54.7)	183 (55.8)
Smoking status [N (%)]					
N	79 (100.0)	84 (100.0)	79 (100.0)	86 (100.0)	328 (100.0)
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					
N	79	84	79	86	328
Mean	65.47	59.15	64.80	60.19	62.31
SD	31.50	27.87	35.04	43.81	35.12

引用元：CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22_Table 11.2: 1

試験 1222.5 では，白人が 94.1%，黒人が 5.7%，アジア人が 0.2%であり，患者の大半（57.8%）は男性であった。年齢は平均 63.3 歳，身長は平均 169.4 cm，体重は平均 80.0 kg，BMI は平均 27.8 kg/m^2 であった。また，喫煙歴は 47.18 pack-years，アルコール消費量は患者の大半（60.5%）で平均的飲酒程度であり，39.3%は非飲酒者であった。

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

表 1.3.1.3: 2　人口統計学的特性 － 海外第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.5 － treated set

	Placebo	Olo 2 µg	Olo 5 µg	Olo 10 µg	Olo 20 µg	Total
Number of patients	79	81	80	86	79	405
Gender [N (%)]						
N	79 (100.0)	81 (100.0)	80 (100.0)	86 (100.0)	79 (100.0)	405 (100.0)
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]						
N	79	81	80	86	79	405
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
Race [N (%)]						
N	79 (100.0)	81 (100.0)	80 (100.0)	86 (100.0)	79 (100.0)	405 (100.0)
White	78 (98.7)	76 (93.8)	72 (90.0)	82 (95.3)	73 (92.4)	381 (94.1)
Black	1 (1.3)	5 (6.2)	8 (10.0)	3 (3.5)	6 (7.6)	23 (5.7)
Asian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
Height [cm]						
N	79	81	80	86	79	405
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]						
N	79	81	80	86	79	405
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
Body mass index [kg/m^2]						
N	79	81	80	86	79	405
Mean	27.56	27.64	28.79	27.43	27.69	27.82
SD	5.95	5.37	5.35	6.10	6.89	5.95
Alcohol history [N (%)]						
N	79 (100.0)	81 (100.0)	80 (100.0)	86 (100.0)	79 (100.0)	405 (100.0)
Non drinker	28 (35.4)	33 (40.7)	27 (33.8)	36 (41.9)	35 (44.3)	159 (39.3)
Average consumption	51 (64.6)	48 (59.3)	53 (66.3)	49 (57.0)	44 (55.7)	245 (60.5)
Excessive consumption	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
Smoking history [N (%)]						
N	79 (100.0)	81 (100.0)	80 (100.0)	86 (100.0)	79 (100.0)	405 (100.0)
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						
N	79	81	80	86	79	405
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

引用元：CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5_Table 11.2: 1

1.3.1.4　健康被験者，特別な患者集団を対象とした第 I 相試験

健康被験者及び特別な患者集団を対象とした第 I 相試験（試験 1222.1，1222.2，1222.8，1222.20，1222.21，1222.35，1222.47，1222.48）の被験者の人口統計学的特性は，各試験の治験総括報告書に記載している（CTD 5.3）。

このうち，国内用量漸増 14 日間反復投与試験 1222.21 では，被験者はすべて日本人で，全員が男性，年齢は平均 24.7 歳，身長は平均 170.9 cm，体重は平均 62.8 kg，BMI は平均 21.45 kg/m^2 で

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

あった。また，現喫煙者が被験者の大半（77.8%）であり，アルコール消費量は患者の大半（63.9%）が非飲酒者であり，36.1%は平均的飲酒程度であった［CTD 5.3.3.1-7_試験 1222.21_Table 15.1.4: 1］。一方，海外で実施した用量漸増反復 14 日間投与試験 1222.2 では，被験者はすべて白人で，年齢は平均 33.3 歳，身長は平均 178.8 cm，体重は平均 78.5 kg，BMI は平均 24.4 kg/m^2 であった。また，非喫煙者が被験者の大半（57.4%）であり，アルコール消費量は大多数（97.9%）が平均的飲酒程度であった［CTD 5.3.3.1-2_試験 1222.2_Table 15.1.4: 1］。

1.3.2 COPD の罹患期間

1.3.2.1 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験

第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験での COPD の罹患期間を表 1.3.2.1: 1 に要約する。COPD の罹患期間の平均値は 7.3 年（0～65 年）であり，大半の患者（65.0%）は COPD と診断されてから 1～10 年未満であった。COPD 罹患期間は投与群間でおおむね均衡がとれていた。

表 1.3.2.1: 1 COPD の罹患期間 － 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験（試験 1222.11，1222.12，1222.13，1222.14）－ treated set

	Placebo	Olo 5 µg	Olo 10 µg	Form 12 µg	Total
Number of patients	885	876	883	460	3104
Trial diagnosis duration [years]					
N	882	873	880	458	3093
Mean	7.4	7.1	7.5	6.8	7.3
SD	6.1	6.0	6.4	6.0	6.2
Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Median	6	5	6	6	6
Max	45	41	49	65	65
Trial diagnosis duration [N (%)]					
N	885 (100.0)	876 (100.0)	883 (100.0)	460 (100.0)	3104 (100.0)
<1 year	60 (6.8)	72 (8.2)	73 (8.3)	42 (9.1)	247 (8.0)
1 to <10 years	582 (65.8)	580 (66.2)	550 (62.3)	306 (66.5)	2018 (65.0)
10 to <20 years	195 (22.0)	176 (20.1)	206 (23.3)	90 (19.6)	667 (21.5)
≥20 years	45 (5.1)	45 (5.1)	51 (5.8)	20 (4.3)	161 (5.2)
missing	3 (0.3)	3 (0.3)	3 (0.3)	2 (0.4)	11 (0.4)

引用元：CTD 5.3.5.3-5_Section 1_Table 4.2.1

1.3.2.2 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験

第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験での COPD の罹患期間を表 1.3.2.2: 1 に要約する。COPD の罹患期間の平均値は 8.0 年（0～50 年）で大半の患者（64.3%）は診断から 1～10 年未満であり，上記の第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験と同様であった。

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

表 1.3.2.2: 1　COPD の罹患期間 － 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験（試験 1222.24, 1222.25, 1222.37, 1222.38, 1222.39, 1222.40）－ treated set

	Total
Number of patients	737
Trial diagnosis duration [years]	
N	736
Mean	8.0
SD	6.6
Min	0.0
Median	6
Max	50
Trial diagnosis duration [N (%)]	
N	737 (100.0)
<1 year	32 (4.3)
1 to <10 years	474 (64.3)
10 to <20 years	187 (25.4)
≥20 years	43 (5.8)
missing	1 (0.1)

引用元：CTD 5.3.5.3-5_Section 1_Table 4.2.2

1.3.2.3　COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験

COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験（試験 1222.3, 1222.5, 1222.22, 1222.26, 1237.3, 1237.18）の患者の COPD の罹患期間は，各試験の治験総括報告書に記載している（CTD 5.3）。このうち，国内第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.22 及び海外第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.5 での患者の COPD の罹患期間を表 1.3.2.3: 1 及び表 1.3.2.3: 2 に示す。

試験 1222.22 では，COPD の罹病期間の平均値は 3.53 年であり，大半の患者（65.2%）は COPD と診断されてから 1～10 年未満であった。一方，試験 1222.5 では，COPD の罹病期間の平均値は 7.57 年であり，大半の患者（66.4%）は COPD と診断されてから 1～10 年未満であった。

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

表 1.3.2.3: 1 COPD の罹患期間 ー 国内第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.22 ー treated set

	Placebo	Olo 2 µg	Olo 5 µg	Olo 10 µg	Total
Number of patients	79	84	79	86	328
Trial diagnosis duration [years]					
N	79	84	79	86	328
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)

引用元：CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22_Table 11.2: 1

表 1.3.2.3: 2 COPD の罹患期間 ー 海外第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.5 ー treated set

	Placebo	Olo 2 µg	Olo 5 µg	Olo 10 µg	Olo 20 µg	Total
Number of patients	79	81	80	86	79	405
Trial diagnosis duration [years]						
N	79	81	80	86	79	405
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 (%)]						
N	79 (100.0)	81 (100.0)	80 (100.0)	86 (100.0)	79 (100.0)	405 (100.0)
<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)

引用元：CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5_Table 11.2: 1

1.3.3 スクリーニング時の肺疾患治療薬

1.3.3.1 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験

第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験でスクリーニング時に患者が使用していた肺疾患治療薬を表 1.3.3.1: 1 に要約する。全体で 80.6%の患者がスクリーニング時に定期的に肺疾患治療薬を使用していた。ほぼ半数の患者が短時間作用性吸入 β 刺激薬（48.6%）及び吸入ステロイド（45.4%）を使用しており，次いで長時間作用性吸入 β 刺激薬（36.7%），短時間作用性吸入抗コリン薬（24.9%），長時間作用性吸入抗コリン薬（23.8%）及びメチルキサンチン製剤（15.7%）の使用割合が高かった。その他の治療薬（粘液溶解薬，ロイコトリエン受容体拮抗薬，経口ステロイド，経口 β 刺激薬，酸素及びメチルキサンチン製剤と β 刺激薬の併用）による治療をスクリーニング時で受けていた患者は 10%未満であった。スクリーニング時に使用していた肺疾患治療薬に，投与群間で大きな違いはなかった。スクリーニング時に酸素を使用していた患者（重症であることを示す）の割合は投与群間で差があり，最も高かったのはオロダテロール 10 µg 群（3.3%）であった。

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

表 1.3.3.1: 1　スクリーニング時の肺疾患治療薬（薬剤クラス別）－ 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験（試験 1222.11，1222.12，1222.13，1222.14）－ treated set

	Placebo N (%)	Olo 5 µg N (%)	Olo 10 µg N (%)	Form 12 µg N (%)	Total N (%)
Total patients treated	885 (100.0)	876 (100.0)	883 (100.0)	460 (100.0)	3104 (100.0)
Number of patients taking pulmonary medication	701 (79.2)	712 (81.3)	705 (79.8)	385 (83.7)	2503 (80.6)
Anticholinergics (Short-Acting/Inhaled)	220 (24.9)	219 (25.0)	201 (22.8)	133 (28.9)	773 (24.9)
Anticholinergics (Long Acting/Inhaled)	209 (23.6)	194 (22.1)	219 (24.8)	117 (25.4)	739 (23.8)
Beta Adrenergics (Long-Acting/Inhaled)	316 (35.7)	312 (35.6)	339 (38.4)	173 (37.6)	1140 (36.7)
Beta Adrenergics (Oral)	14 (1.6)	14 (1.6)	13 (1.5)	2 (0.4)	43 (1.4)
Beta Adrenergics (Short-Acting/Inhaled)	428 (48.4)	435 (49.7)	424 (48.0)	220 (47.8)	1507 (48.6)
Leukotriene Receptor Antagonists	23 (2.6)	25 (2.9)	23 (2.6)	2 (0.4)	73 (2.4)
Mucolytics	45 (5.1)	50 (5.7)	47 (5.3)	34 (7.4)	176 (5.7)
Oxygen	16 (1.8)	21 (2.4)	29 (3.3)	1 (0.2)	67 (2.2)
Steroids (Inhaled)	407 (46.0)	394 (45.0)	398 (45.1)	210 (45.7)	1409 (45.4)
Steroids (Oral)	18 (2.0)	29 (3.3)	19 (2.2)	5 (1.1)	71 (2.3)
Xanthines	133 (15.0)	142 (16.2)	131 (14.8)	80 (17.4)	486 (15.7)
Xanthines/Beta Adrenergics Combination	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)

引用元：CTD 5.3.5.3-5_Section 1_Table 4.3.1

1.3.3.2　第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験

第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験でスクリーニング時に患者が使用していた肺疾患治療薬を表 1.3.3.2: 1 に要約する。全体で 79.0%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。半数以上の患者が短時間作用性吸入 β 刺激薬（53.7%）を使用しており，次いで長時間作用性吸入 β 刺激薬（40.8%），吸入ステロイド（40.7%）及び長時間作用性吸入抗コリン薬（38.5%）の使用割合が高かった。短時間作用性吸入抗コリン薬はスクリーニング時で 14.9%の患者が使用していた。その他の肺疾患治療薬，すなわちメチルキサンチン製剤，粘液溶解薬，ロイコトリエン受容体拮抗薬，経口ステロイド，経口 β 刺激薬及び酸素をスクリーニング時に使用していた患者は 5%未満であった。

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

表 1.3.3.2: 1　スクリーニング時の肺疾患治療薬（薬剤クラス別）－ 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験（試験 1222.24, 1222.25, 1222.37, 1222.38, 1222.39, 1222.40）－ treated set

	Total **N (%)**
Total patients	737 (100.0)
Number of patients taking pulmonary medication	582 (79.0)
Anticholinergic (Short-Acting/Inhaled)	110 (14.9)
Anticholinergics (Long Acting/Inhaled)	284 (38.5)
Beta Adrenergics (Long-Acting/Inhaled)	301 (40.8)
Beta Adrenergics (Oral)	1 (0.1)
Beta Adrenergics (Short-Acting Inhaled)	396 (53.7)
Leukotriene Receptor Antagonists	11 (1.5)
Mucolytics	22 (3.0)
Oxygen	14 (1.9)
Steroids (Inhaled)	300 (40.7)
Steroids (Oral)	15 (2.0)
Xanthines	25 (3.4)

引用元：CTD 5.3.5.3-5_Section 1_Table 4.3.2

1.3.3.3　COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験

COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験（試験 1222.3, 1222.5, 1222.22, 1222.26, 1237.3, 1237.18）でスクリーニング時の肺疾患治療薬は，各試験の治験総括報告書に記載している（CTD 5.3）。このうち，国内第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.22 及び海外第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.5 でのスクリーニング時の肺疾患治療薬を表 1.3.3.3: 1 及び表 1.3.3.3: 2 に示す。

試験 1222.22 では，全体で 68.60%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。最も多かったのは長時間作用性吸入抗コリン薬（39.02%）であり，次いで長時間作用性吸入 β 刺激薬（23.48%）及び吸入ステロイド（17.38%）であった。

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

表 1.3.3.3: 1　スクリーニング時の肺疾患治療薬（薬剤クラス別）－ 国内第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.22 － treated set

	Placebo N (%)	Olo 2 µg N (%)	Olo 5 µg N (%)	Olo 10 µg N (%)	Total N (%)
Total patients treated	79 (100.0)	84 (100.0)	79 (100.0)	86 (100.0)	328 (100.0)
Number of patients taking pulmonary medication	53 (67.09)	53 (63.10)	52 (65.82)	67 (77.91)	225 (68.60)
Anticholinergics (Short-Acting/Inhaled)	9 (11.39)	12 (14.29)	10 (12.66)	12 (13.95)	43 (13.11)
Anticholinergics (Long Acting/Inhaled)	32 (40.51)	29 (34.52)	28 (35.44)	39 (45.35)	128 (39.02)
Beta Adrenergics (Long-Acting/Inhaled)	20 (25.32)	15 (17.86)	18 (22.78)	24 (27.91)	77 (23.48)
Beta Adrenergics (Oral)	1 (1.27)	1 (1.19)	0 (0.00)	3 (3.49)	5 (1.52)
Beta Adrenergics (Short-Acting/Inhaled)	5 (6.33)	2 (2.38)	3 (3.80)	4 (4.65)	14 (4.27)
Leukotriene Receptor Antagonists	1 (1.27)	2 (2.38)	0 (0.00)	3 (3.49)	6 (1.83)
Beta Adrenergics (Trandermal)	5 (6.33)	11 (13.10)	7 (8.86)	4 (4.65)	27 (8.23)
Steroids (Inhaled)	16 (20.25)	11 (13.10)	9 (11.39)	21 (24.42)	57 (17.38)
Steroids (Oral)	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (1.27)	1 (1.16)	3 (0.91)
Xanthines	12 (15.19)	5 (5.95)	8 (10.13)	14 (16.28)	39 (11.89)
Xanthines/Beta Adrenergics Combination	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.16)	1 (0.30)

引用元：CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22_Table 15.1.4: 4

試験 1222.5 では，全体で 80.25%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。最も多かったのは短時間作用性吸入 β 刺激薬（60.25%）であり，次いで吸入ステロイド（48.40%），長時間作用性吸入 β 刺激薬（41.73%），短時間作用性吸入抗コリン薬（25.43%）及び長時間作用性吸入抗コリン薬（15.31%）であった。

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

表 1.3.3.3: 2　スクリーニング時の肺疾患治療薬（薬剤クラス別）－ 海外第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.5 － treated set

	Placebo N (%)	Olo 2 µg N (%)	Olo 5 µg N (%)	Olo 10 µg N (%)	Olo 20 µg N (%)	Total N (%)
Total patients treated	79 (100.0)	81 (100.0)	80 (100.0)	86 (100.0)	79 (100.0)	405 (100.0)
Number of patients taking pulmonary medication	60 (75.95)	69 (85.19)	67 (83.75)	64 (74.42)	65 (82.28)	325 (80.25)
Anticholinergics (Short-Acting/Inhaled)	17 (21.52)	27 (33.33)	20 (25.00)	19 (22.09)	20 (25.32)	103 (25.43)
Anticholinergics (Long Acting/Inhaled)	13 (16.46)	7 (8.64)	18 (22.50)	15 (17.44)	9 (11.39)	62 (15.31)
Beta Adrenergics (Long-Acting/Inhaled)	27 (34.18)	38 (46.91)	35 (43.75)	35 (40.70)	34 (43.04)	169 (41.73)
Beta Adrenergics (Oral)	1 (1.27)	1 (1.23)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.49)
Beta Adrenergics (Short-Acting/Inhaled)	42 (53.16)	55 (67.90)	50 (62.50)	45 (52.33)	52 (65.82)	244 (60.25)
Leukotriene Receptor Antagonists	1 (1.27)	2 (2.47)	2 (2.50)	4 (4.65)	0 (0.00)	9 (2.22)
Oxygen	1 (1.27)	1 (1.23)	5 (6.25)	3 (3.49)	1 (1.27)	11 (2.72)
Steroids (Inhaled)	39 (49.37)	40 (49.38)	37 (46.25)	43 (50.00)	37 (46.84)	196 (48.40)
Steroids (Oral)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.25)	1 (1.16)	1 (1.27)	3 (0.74)
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

1.3.4　スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の肺機能

1.3.4.1　第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験

スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の肺機能検査は，サルブタモール 400 µg の吸入投与から 10～15 分後に実施した。

第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験でのスクリーニング時の気管支拡張薬投与後の肺機能を表 1.3.4.1: 1 に要約する。全患者の FEV_1 の平均値は 1.381 L であった。%FEV_1 の平均値は約 50%であった。慢性閉塞性肺疾患の診断，治療，予防に関する国際ガイドライン（GOLD）［CTD 5.4-46_P12-01205］に基づくスクリーニング時のステージは，大部分の患者で Stage II（50.3%）又は Stage III（39.5%）であった。努力肺活量 FVC 及び 1 秒率（FEV_1/FVC）はそれぞれ約 3.0 L 及び約 46%であった。FEV_1 の気管支拡張薬投与前から投与後の変化量の平均値は 0.160 L であった。投与群間で明らかな差はなかった。

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

表 1.3.4.1: 1　スクリーニング時の気管支拡張薬投与後[1)]の肺機能 － 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験（試験 1222.11，1222.12，1222.13，1222.14）－ treated set

	Placebo	Olo 5 µg	Olo 10 µg	Form 12 µg	Total
Number of patients	885	876	883	460	3104
FEV_1 [L]					
N	885	876	883	460	3104
Mean	1.377	1.392	1.365	1.399	1.381
SD	0.515	0.498	0.507	0.487	0.504
% predicted normal FEV_1 ($\%FEV_1$)[2)]					
N	885	876	883	460	3104
Mean	50.036	50.528	49.746	51.794	50.353
SD	15.694	14.962	15.149	15.231	15.274
GOLD Stage[3)]					
Stage I: $\%FEV_1 \geq 80\%$ [N (%)]	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.7)	8 (0.3)
Stage II: $50\% \leq \%FEV_1 < 80\%$ [N (%)]	449 (50.7)	451 (51.5)	415 (47.0)	247 (53.7)	1562 (50.3)
Stage III: $30\% \leq \%FEV_1 < 50\%$ [N (%)]	326 (36.8)	341 (38.9)	387 (43.8)	172 (37.4)	1226 (39.5)
Stage IV: $\%FEV_1 < 30\%$ [N (%)]	108 (12.2)	82 (9.4)	80 (9.1)	38 (8.3)	308 (9.9)
FEV_1 [L] change from pre-bronchodilator					
N	885	876	882	459	3102
Mean	0.157	0.168	0.156	0.161	0.160
SD	0.146	0.168	0.143	0.156	0.153
FVC [L]					
N	885	876	883	460	3104
Mean	3.023	3.004	2.991	3.024	3.009
SD	0.865	0.825	0.885	0.791	0.849
FEV_1/FVC [%]					
N	885	876	883	460	3104
Mean	45.806	46.630	46.047	46.543	46.216
SD	11.864	11.377	11.445	11.576	11.566

1）　サルブタモール 400 µg の投与 10～15 分後
2）　ECSC（欧州石炭鉄鋼共同体）基準に基づき計算（CTD 5.4-4_R94-1408）
3）　GOLD の Stage は，気管支拡張薬投与後の$\%FEV_1$（FEV_1 の予測値に対する割合）に基づき示す。
引用元：CTD 5.3.5.3-5_Section 1_Table 4.5.1

1.3.4.2　第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験

第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験でのスクリーニング時の気管支拡張薬投与後の肺機能を表 1.3.4.2: 1 に要約する。スクリーニング時の FEV_1 の平均値は 1.571 L であり，$\%FEV_1$ の平均値は約 54%であった。全患者が GOLD Stage II（61.1%）又は Stage III/IV（38.5%）であった。全体で 284 名が GOLD Stage III/IV であり，その内訳は，Stage III が 242 名，Stage IV が 42 名であった。FVC の平均値は 3.275 L であり，1 秒率（FEV_1/FVC）の平均値は約 48%であった。気管支拡張薬投与後の FEV_1 の変化量の平均値は 0.183 L であった。

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

表 1.3.4.2: 1　スクリーニング時の気管支拡張薬投与後[1)]の肺機能 － 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験（試験 1222.24，1222.25，1222.37，1222.38，1222.39，1222.40） － treated set

	Total
Number of patients	737
FEV_1 [L]	
N	736
Mean	1.571
SD	0.539
% predicted normal FEV_1 ($\%FEV_1$)[2)]	
N	736
Mean	53.997
SD	14.482
GOLD Stage[3)]	
Stage II: 50%≤$\%FEV_1$<80% [N (%)]	450 (61.1)
Stage III/IV: $\%FEV_1$<50% [N (%)][4)]	284 (38.5)
Missing [N (%)]	3 (0.4)
FEV_1 [L] change from pre-bronchodilator	
N	735
Mean	0.183
SD	0.171
FEV_1 [% change from pre-bronchodilator]	
N	735
Mean	15.566
SD	14.570
FVC [L]	
N	736
Mean	3.275
SD	0.931
FEV_1/FVC [%]	
N	736
Mean	48.444
SD	11.367

1）　サルブタモール 400 µg の投与 10～15 分後
2）　ECSC 基準に基づき計算（CTD 5.4-4_R94-1408）
3）　GOLD の Stage は，気管支拡張薬投与後の$\%FEV_1$（FEV_1 の予測値に対する割合）に基づき示す。
4）　242 名が GOLD Stage III，42 名が Stage IV であった。
引用元：CTD 5.3.5.3-5_Section 1_Table 4.5.2

1.3.4.3　COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験

COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験（試験 1222.3, 1222.5, 1222.22, 1222.26, 1237.3, 1237.18）の患者の気管支拡張薬投与後の肺機能は，各試験の治験総括報告書に記載している（CTD 5.3）。このうち，国内第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.22 及び海外第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.5 での患者の気管支拡張薬投与後の肺機能を表 1.3.4.3: 1 及び表 1.3.4.3: 2 に示す。

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

試験 1222.22 では，全患者の FEV_1 の平均値は 1.41 L であった。$\%FEV_1$ の平均値は 51.45%であった。大部分の患者が GOLD Stage II（52.4%）又は GOLD Stage III（47.0%）であった。FVC 及び 1 秒率（FEV_1/FVC）はそれぞれ約 3.1 L 及び約 46%であった。FEV_1 の気管支拡張薬投与前から投与後の変化量の平均値は 0.16 L であった。

表 1.3.4.3: 1　スクリーニング時の気管支拡張薬投与後 [1] の肺機能 － 国内第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.22 － treated set

	Placebo	Olo 2 µg	Olo 5 µg	Olo 10 µg	Total
Number of patients	79	84	79	86	328
FEV_1 [L]					
N	79	84	79	86	328
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 ($\%FEV_1$)[2]					
N	79	84	79	86	328
Mean	50.64	51.36	52.07	51.73	51.45
SD	12.32	14.15	12.82	11.81	12.76
Gold Stage[3]					
Stage I: $\%FEV_1 \geq 80\%$ [N (%)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Stage II: $50\% \leq \%FEV_1 < 80\%$ [N (%)]	43 (54.4)	43 (51.2)	41 (51.9)	45 (52.3)	172 (52.4)
Stage III: $30\% \leq \%FEV_1 < 50\%$ [N (%)]	35 (44.3)	40 (47.6)	38 (48.1)	41 (47.7)	154 (47.0)
Stage IV: $\%FEV_1 < 30\%$ [N (%)]	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） サルブタモール 400 µg の投与 10～15 分後
2） 日本呼吸器学会（JRS）基準に基づき計算［CTD 5.4-24_R05-0607］
3） GOLD の Stage は，気管支拡張薬投与後の$\%FEV_1$（FEV_1 の予測値に対する割合）に基づき示す。
引用元：CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22_Table 11.2: 2

試験 1222.5 では，全患者の FEV_1 の平均値は 1.50 L であった。$\%FEV_1$ の平均値は 54.19%であった。大部分の患者で GOLD Stage II（38.8%）又は GOLD Stage III（60.2%）であった。FVC 及び 1 秒率（FEV_1/FVC）はそれぞれ約 3.0 L 及び約 51%であった。FEV_1 の気管支拡張薬投与前から投与後の変化量の平均値は 0.20 L であった。

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

表 1.3.4.3: 2　スクリーニング時の気管支拡張薬投与後[1)]の肺機能 － 海外第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.5 － treated set

	Placebo	Olo2 µg	Olo5 µg	Olo10 µg	Olo20 µg	Total
Number of patients	79	81	80	86	79	405
FEV_1 [L]						
N	79	81	80	86	79	405
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 ($\%FEV_1$)[2)]						
N	79	81	80	86	79	405
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[3)]						
Stage I: $\%FEV_1 \geq 80\%$ [N (%)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
Stage II $50\% \leq \%FEV_1 < 80\%$ [N (%)]	47 (59.5)	49 (60.5)	47 (58.8)	51 (59.3)	50 (63.3)	244 (60.2)
Stage III: $30\% \leq \%FEV_1 < 50\%$ [N (%)]	31 (39.2)	32 (39.5)	32 (40.0)	34 (39.5)	28 (35.4)	157 (38.8)
Stage IV: $\%FEV_1 < 30\%$ [N (%)]	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (0.7)
FEV_1 [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
FEV_1/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)　サルブタモール 400 µg の投与 10～15 分後
2)　ECSC 基準に基づき計算（CTD 5.4-4_R94-1408）
3)　GOLD の Stage は，気管支拡張薬投与後の$\%FEV_1$（FEV_1 の予測値に対する割合）に基づき示す。
引用元：CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5_Table 11.2: 2

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

2. 有害事象

2.1 有害事象の解析

有害事象の解析では, 第III相48週間投与並行群間試験（試験1222.11, 1222.12, 1222.13, 1222.14）の併合解析を主体に安全性を評価した。また, 第III相6週間投与クロスオーバー試験（試験1222.24, 1222.25，1222.39，1222.40，1222.37，1222.38）についても併合解析データで有害事象の解析を実施した。さらに，COPD 患者を対象とした第 I 相／第 II 相試験，健康被験者及び特殊な集団を対象とした第 I 相試験の有害事象についても，必要に応じ解析を行った。

有害事象の定義：

有害事象は，医薬品を投与された患者又は被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと（原疾患や合併症の悪化を含む）で，治験治療との因果関係の有無は問わないと定義した。

重篤な有害事象の定義：

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 先天異常を来すもの
- その他の医学的に重要な状態

その他の医学的に重要な状態には，適切な医学的判断に基づき被験者を危険にさらすおそれがある，上記の定義に至らぬよう医学的又は外科的処置が必要となるような事象が該当する。

また，障害につながるおそれのある有害事象も重篤な有害事象として報告することとした。さらに，新規に発生した癌は，薬物治療の中止から癌の発生までの期間に関係なく重篤な有害事象として報告することとした。

その他の重要な有害事象の定義：

ICH（日米 EU 医薬品規制調和国際会議） E3（治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン）の定義に従い，著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常，及び治験薬の中止や減量又は重要な併用療法の追加などの治療方法の変更に至ったすべての医学上の事象（ただし，重篤な有害事象を除く）と定義した。

治験薬と有害事象の因果関係：

有害事象の発現パターン, 時間的関連性, 治験薬を中止又は再投与した場合の状況, 併用療法, 合併症，既往歴などの交絡因子を含むすべての関連因子を勘案し，次の基準で判定した。

- あり：投与された治験薬とその有害事象の間に，合理的な因果関係がある場合
- なし：投与された治験薬とその有害事象の間に，合理的な因果関係がない場合

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

有害事象の重症度：

治験担当医師は，有害事象の重症度を次の基準で判定した。

- 軽度：容易に耐え得る程度の徴候又は症状
- 中等度：日常生活に支障を来す程度の徴候又は症状
- 高度：仕事又は日常生活ができない程度の徴候又は症状

治験担当医師が判定した有害事象の重症度は，各治験総括報告書に記載があるが，本臨床的安全性（2.7.4.A）では，重症度別の解析は実施せず，高度の有害事象を集計した。

有害事象の解析：

有害事象の解析は，治験薬投与期間下に発現した有害事象に限定して行った。オロダテロールの臨床開発プログラムで「治験薬投与期間下の有害事象」とは，治験薬の初回投与から最終投与後 12 日まで（対照薬にチオトロピウムを含む試験では最終投与後 21 日まで）に発現した事象とした。ただし，クロスオーバー試験で，治験薬の最終投与の 12 日（対照薬にチオトロピウムを含む試験では 21 日）が経過しないうちに次の治験薬投与期が開始された場合は，次の治験薬投与期中に発現した有害事象として取り扱った。「スクリーニング期間の有害事象」は，治験薬の初回投与前に発現した事象とした。「治験薬投与期間終了後の有害事象」は，治験薬の最終投与後 12 日（対照薬としてチオトロピウムを含む試験では最終投与後 21 日）より後から試験終了までに発現した有害事象とした。「試験終了後の有害事象」は，試験完了日より後に発現した有害事象とした。各試験の治験総括報告書や Combined Clinical Trial Reports では，治験薬の最終投与後 12 日間（又は 21 日間）が経過するより前に試験が終了した場合，試験完了日までの有害事象のみを示していることもあるが，本臨床的安全性（2.7.4.A）ではより厳密に有害事象を取り上げた。なお，本臨床的安全性（2.7.4.A）では，単に「有害事象」と記載する場合は，特に限定しない限り「治験薬投与期間中に発現した有害事象」を指すものとする。

有害事象のコード化に用いた辞書：

有害事象は，治験担当医師の報告用語を，国際統一医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）及び基本語別を用いてコード化した。死亡の項（2.1.3 項）では，MedDRA 用語とともに有害事象を報告する際に使用された用語も表内に記載した。なお，基本語の 1 つである「慢性閉塞性肺疾患」には，下層語（LLT）の「COPD 増悪」が含まれる。

MedDRA は Version 14.1 を用いた。ただし，個々の試験の結果を示す場合は，各試験の治験総括報告書作成時のバージョンを用いた（試験 1222.22：Version 13.0，試験 1222.5：Version 10.1，試験 1222.21：Version 10.1，試験 1222.2：Version 9.1）。また，治験薬投与期間中に有害事象を発現した患者の割合を，投与群別に提示する。有害事象の発現割合は，有害事象の発現件数ではなく，有害事象を発現した患者数に基づき集計した。したがって，複数の基本語に属する有害事象を発現した患者がいた場合，各基本語の患者数の合計と器官別大分類の患者数は必ずしも一致しない。

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

SMQ 及び PV エンドポイントによる解析：

器官別又は症候別有害事象の解析（2.1.7 項）では，MedDRA 標準検索式（SMQ）及びベーリンガーインゲルハイム（BI）社でカスタマイズした市販後医薬品安全性監視のエンドポイント（PV エンドポイント）を用いて，第 III 相試験の有害事象を詳細に解析した。SMQ と PV エンドポイントによる解析は，長時間作用性 β_2 刺激薬の吸入剤であるオロダテロールの薬理学的又は吸入投与剤として特徴的な有害事象（呼吸器系の有害事象，心血管系の有害事象，吸入投与法に起因する有害事象，過敏症及び β_2 刺激薬クラスエフェクトの有害事象）について実施した。SMQ と PV エンドポイントに含まれる基本語は［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Listing 2.9.1］に一覧表で示した。なお，基本語のなかには，複数の MedDRA SMQ 及び PV エンドポイントに含まれるものもある。

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）の併合解析データでは，オロダテロール（5 µg，10 µg）とプラセボの比較が可能である。実薬対照の試験（試験 1222.13，1222.14）の併合解析データでは，オロダテロール（5 µg，10 µg）と実薬対照薬であったホルモテロール 12 µg との比較が可能である。本臨床的安全性（2.7.4.A）では，オロダテロール（5 µg，10 µg）の有害事象の発現割合を，プラセボ及びホルモテロール 12 µg と比較した。また，必要に応じ，相対リスク及びリスク差，並びに曝露量で調整した相対リスク及びリスク差を評価し，その結果を［CTD 5.3.5.3-5_Section 2.2.11］に示した。相対リスクは，各投与群での有害事象の発現割合（有害事象を発現した患者数／治験薬投与患者数の合計）の比と定義した。その他の解析方法は 7 項に記載した。なお，FDA の要請に基づき，主要有害心イベント（MACE）の評価及びスクリーニング時に心疾患の既往があった患者の安全性評価のために，曝露量で調整したリスク差を算出した［CTD 5.3.5.3-5_Section 2.2.12］。

第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験では，患者数が少数であったこと，投与期間が短かったこと，また，特異的な脱落例がなかったことから，相対リスク及びリスク差（曝露量で調整しない値，調整した値のいずれも）は算出しなかった。

2.1.1 有害事象の概要

2.1.1.1 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験

第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験で発現した有害事象の概要を表 2.1.1.1: 1 に示す。有害事象を発現した患者は全体で 3104 名中 2209 名（71.2%）であり，うち 402 名（13.0%）では有害事象の最も重い重症度が高度であった。治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した有害事象を発現した患者は 246 名（7.9%）であり，治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した患者は 231 名（7.4%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，オロダテロール群がプラセボ群及びホルモテロール 12 µg 群より低かった。重篤な有害事象を発現した患者は 499 名（16.1%）であり，大部分が入院を要するものであった（14.0%）。治験薬投与期間中の死亡例は 53 名（1.7%），治験薬投与期間終了後の死亡例は 23 名であった（2.1.3.2 項参照）。

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

有害事象を発現した患者の割合はすべての投与群で同程度であった。また，致死的有害事象を含む重篤な有害事象の発現割合も，各投与群で同程度であった。

表 2.1.1.1: 1　有害事象の概要 － 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験（試験 1222.11，1222.12，1222.13，1222.14）－ treated set

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

1)　重篤の内訳は重複集計した
引用元：CTD 5.3.5.3-5_Setion 2_Table 2.1.5

2.1.1.2　第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験

第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験の有害事象の概要を表 2.1.1.2: 1 に示す。有害事象を発現した患者は全体で 737 名中 437 名（59.3%）であった。有害事象の最も重い重症度が高度であった患者は72名(9.8%)であり,治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した有害事象は38名(5.2%)の患者にみられた。治験薬の投与中止に至った有害事象を発現したのは 52 名（7.1%）であった。重篤な有害事象が発現したのは 75 名（10.2%）であり，このうち入院を要する有害事象は 65 名（8.8%），死亡は 3 名（0.4%），生命を脅かす有害事象は 4 名（0.5%）にみられた。

有害事象の発現割合は投与群間で同程度であった。重篤な有害事象の発現割合及び内訳，あるいは治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合に投与群間でほとんど差はなかった。

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

表 2.1.1.2: 1　有害事象の概要 － 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験（試験 1222.24, 1222.25, 1222.37, 1222.38, 1222.39, 1222.40）－ treated set

	Placebo N (%)	Olo 5 µg N (%)	Olo 10 µg N (%)	Tio HH 18 µg N (%)	Form 12 µg N (%)	Total N (%)
Number of patients	693 (100.0)	701 (100.0)	691 (100.0)	214 (100.0)	186 (100.0)	737 (100.0)
Patients with any AE	204 (29.4)	226 (32.2)	215 (31.1)	73 (34.1)	50 (26.9)	437 (59.3)
Patients with severe AEs	21 (3.0)	23 (3.3)	21 (3.0)	7 (3.3)	10 (5.4)	72 (9.8)
Patients with investigator-defined related AEs	10 (1.4)	14 (2.0)	15 (2.2)	3 (1.4)	4 (2.2)	38 (5.2)
Patients with other significant AEs (ICH E3)	10 (1.4)	7 (1.0)	5 (0.7)	3 (1.4)	0 (0.0)	25 (3.4)
Patients with AEs leading to discontinuation of trial drug	18 (2.6)	13 (1.9)	12 (1.7)	6 (2.8)	3 (1.6)	52 (7.1)
Patients with serious AEs[1)]	23 (3.3)	23 (3.3)	19 (2.7)	7 (3.3)	6 (3.2)	75 (10.2)
Fatal	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
Immediately life-threatening	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.5)	4 (0.5)
Disability/incapacity	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Requires hospitalisation	22 (3.2)	20 (2.9)	14 (2.0)	6 (2.8)	5 (2.7)	65 (8.8)
Prolongs hospitalisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Congenital abnormality	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (0.1)	2 (0.3)	3 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	7 (0.9)

1)　重篤の内訳は重複集計した
引用元：CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.1.6

2.1.1.3　COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験

COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験（試験 1222.3, 1222.5, 1222.22, 1222.26, 1237.3, 1237.18）の有害事象の概要を［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.1.3］に示した。全体的に，有害事象の発現状況に，オロダテロール投与群間で大きな違いはなかった。高度の有害事象は全体で 44 名（4.0%）に発現し，投与群間で発現割合に大きな差はなかった。治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した有害事象は全体で 63 名（5.8%）に，また，その他の重要な有害事象（ICH E3 に基づく）は 16 名（1.5%）にみられた。治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した患者は 28 名（2.6%）であり，重篤な有害事象は 35 名（3.2%）にみられた。死亡例は 2 名（0.2%）であった。全体的に，オロダテロール単剤の各用量群（オロダテロール 2 µg q.d.，2 µg b.i.d.，5 µg q.d.，5 µg b.i.d.，10 µg q.d.，20 µg q.d.）及びチオトロピウムとの配合剤の各投与群（オロダテロール+チオトロピウム 1.25 µg/ 5 µg q.d.，2.5 µg/ 5 µg q.d.，5 µg/ 5 µg q.d.，1.25 µg/ 10 µg q.d.，2.5 µg/ 10 µg q.d.，5 µg/ 10 µg q.d.）の 12 投与群で，有害事象の発現状況に明らかな違いはなかった。

COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験のうち，国内第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.22 及び海外第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.5 での有害事象の概要を，それぞれ表 2.1.1.3: 1 及び表 2.1.1.3: 2 に示す。

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

試験 1222.22 では，有害事象を発現した患者は全体で 117 名（35.7%）であった。高度の有害事象は 5 名（1.5%），治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した有害事象は 16 名（4.9%）にみられた。治験薬の投与中止に至った有害事象を発現したのは 9 名（2.7%）であった。重篤な有害事象が発現したのは 9 名（2.7%）であり，すべて入院を要する有害事象であった。死亡例はなかった。

表 2.1.1.3: 1　有害事象の概要 － 国内第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.22 － treated set

	Placebo N (%)	**Olo 2 µg** N (%)	**Olo 5 µg** N (%)	**Olo 10 µg** N (%)	**Total** N (%)
Number of patients	79 (100.0)	84 (100.0)	79 (100.0)	86 (100.0)	328 (100.0)
Patients with any AE	28 (35.4)	28 (33.3)	25 (31.6)	36 (41.9)	117 (35.7)
Patients with severe AEs	1 (1.3)	1 (1.2)	1 (1.3)	2 (2.3)	5 (1.5)
Patients with investigator-defined related AEs	3 (3.8)	2 (2.4)	5 (6.3)	6 (7.0)	16 (4.9)
Patients with other significant AEs (ICH E3)	2 (2.5)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (2.3)	5 (1.5)
Patients with AEs leading to discontinuation of trial drug	4 (5.1)	1 (1.2)	1 (1.3)	3 (3.5)	9 (2.7)
Patients with serious AEs[1)]	2 (2.5)	3 (3.6)	1 (1.3)	3 (3.5)	9 (2.7)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Immediately life-threatening	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Disability/incapacity	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Requires hospitalisation	2 (2.5)	3 (3.6)	1 (1.3)	3 (3.5)	9 (2.7)
Prolongs hospitalisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Congenital abnormality	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

1)　重篤の内訳は重複集計した
引用元：CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22_Table 12.2.1: 1

試験 1222.5 では，有害事象を発現した患者は全体で 148 名（36.5%）であった。高度の有害事象は 11 名（2.7%），治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した有害事象は 15 名（3.7%）にみられた。治験薬の投与中止に至った有害事象を発現したのは 9 名（2.2%）であった。重篤な有害事象が発現したのは 8 名（2.0%）であり，入院を要する有害事象が 6 名，生命を脅かす有害事象及びその他が 1 名ずつであった。死亡例はなかった。

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

表 2.1.1.3: 2　有害事象の概要 － 海外第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.5 － treated set

	Placebo N (%)	Olo 2 µg N (%)	Olo 5 µg N (%)	Olo 10 µg N (%)	Olo 20 µg N (%)	Total N (%)
Number of patients	79 (100.0)	81 (100.0)	80 (100.0)	86 (100.0)	79 (100.0)	405 (100.0)
Patients with any AE	29 (36.7)	30 (37.0)	33 (41.3)	26 (30.2)	30 (38.0)	148 (36.5)
Patients with severe AEs	1 (1.3)	3 (3.7)	2 (2.5)	2 (2.3)	3 (3.8)	11 (2.7)
Patients with investigator-defined related AEs	5 (6.3)	4 (4.9)	3 (3.8)	2 (2.3)	1 (1.3)	15 (3.7)
Patients with other significant AEs (ICH E3)	1 (1.3)	1 (1.2)	4 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.5)
Patients with AEs leading to discontinuation of trial drug	1 (1.3)	1 (1.2)	5 (6.3)	0 (0.0)	2 (2.5)	9 (2.2)
Patients with serious AEs[1)]	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)	2 (2.3)	2 (2.5)	8 (2.0)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Immediately life-threatening	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.2)
Disability/incapacity	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Requires hospitalisation	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.5)	2 (2.3)	1 (1.3)	6 (1.5)
Prolongs hospitalisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Congenital abnormality	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

1)　重篤の内訳は重複集計した
引用元：CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5_Table 12.2.1: 1

2.1.1.4　健康被験者，特別な患者集団を対象とした第 I 相試験

健康被験者を対象とした第 I 相試験（試験 1222.1，1222.2，1222.8，1222.21，1222.47，1222.48）の被験者 276 名のうち，有害事象を発現したのは 113 名（40.9%）であった。高度の有害事象を発現したのは，試験 1222.1 のオロダテロール 60 µg 群の 1 名（0.4%）のみであり，重篤と判断された（本被験者は，治験薬投与 5 日後に肛門周囲膿瘍を発現し入院を要したが，治験薬との因果関係はないと判断された）［CTD 5.3.3.1-1_試験 1222.1］。治験担当医師が治験薬との因果関係があると判断した有害事象は 57 名（20.7%）でみられた。治験薬の投与中止に至った有害事象を発現したのは，試験 1222.48 の 1 名のみ（オロダテロール 10 µg+フルコナゾール 400 mg 投与群，中等度の肝酵素の上昇）であった［CTD 5.3.3.4-2_試験 1222.48］。詳細は［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.1.1］及び各試験の治験総括報告書（CTD 5.3）に記載している。

健康被験者を対象とした第 I 相試験のうち，日本人健康被験者を対象に実施した国内用量漸増 14 日間反復投与試験 1222.21 で，有害事象を発現した被験者は 36 名中 3 名（8.3%）であった。内訳は，プラセボ群，オロダテロール 5 µg 群及び 10 µg で 1 名（11.1%）ずつであった。高度の有害事象は報告されなかった。治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した有害事象を発現した被験者はオロダテロール 10 µg 群の 1 名（11.1%）であり，治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者はなかった［CTD 5.3.3.1-7_試験 1222.21_Table 15.3.2: 1］。

海外で実施した用量漸増 14 日間反復投与試験 1222.2 では，治験薬を投与した 47 名中 29 名（61.7%）に有害事象が認められたが，このうち 2 名で発現した有害事象は治験薬投与前にみられ

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

たため，治験薬投与期間中に有害事象を発現した被験者は 27 名（57.4%）であった。内訳は，プラセボ群で 11 名中 4 名（36.4%），オロダテロール 2.5 µg 群で 9 名中 7 名（77.8%），10 µg 群（男性）で 9 名中 3 名（33.3%），30 µg 群で 9 名中 7 名（77.8%）及び 10 µg 群（女性）で 9 名中 6 名（66.7%）であった。高度の有害事象は報告されなかった。治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した有害事象は 47 名中 9 名（19.1%）にみられた。治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者はなかった［CTD 5.3.3.1-2_Table 15.3.1: 2］。

特別な患者集団（肝機能障害及び腎機能障害患者）を対象とした第 I 相試験（試験 1222.20, 1222.35）の併合での有害事象の発現状況は，［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.1.2］に示した。これらの試験ではオロダテロールの用量を 20 µg 及び 30 µg とした。全体で，被験者 54 名のうち 5 名（9.3%）で有害事象が発現した。重篤な有害事象，高度の有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した患者はいなかった。治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した有害事象は 2 名（3.7%）にみられた。

2.1.2 比較的よくみられる有害事象

2.1.2.1 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験

第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験で発現したすべての有害事象を器官別大分類別及び基本語別に［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.2.1］に示した。また，MedDRA SMQ と PV エンドポイントの基本語でも提示した［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.2.2］。相対リスクとリスク差，及び曝露量で調整した相対リスクとリスク差は［CTD 5.3.5.3-5_Section 2.2.11］に示した。

第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験で比較的よくみられた有害事象のうち，いずれかの投与群で 2%以上の患者に発現した有害事象を表 2.1.2.1: 1 に示す。試験対象患者から推測されるように，器官別大分類で最も多くみられたのは「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（39.1%）であり，次いで「感染症および寄生虫症」（35.1%）であった。基本語では，発現割合の高い順に，慢性閉塞性肺疾患（28.3%），鼻咽頭炎（9.8%），上気道感染（7.5%），咳嗽（4.3%），呼吸困難（3.9%），気管支炎（3.8%），頭痛（3.3%），背部痛（3.3%）及び肺炎（3.1%）であった。

いずれかの投与群で 2%以上の患者に発現した有害事象のうち，オロダテロール 5 µg 群又は 10 µg 群の発現割合がプラセボ群より高かったものは，基本語で次のとおりであった［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.11.1.1，Table 2.11.1.3］。

<u>オロダテロール 5 µg 群及び 10 µg 群のいずれもプラセボ群より発現割合が高かった有害事象</u>

- 鼻咽頭炎：相対リスクはオロダテロール 5 µg 群 1.47（95% 信頼区間［CI］ 1.10～1.97），10 µg 群 1.34（95% CI 0.99～1.81）
- 尿路感染：相対リスクはオロダテロール 5 µg 群 2.46（95% CI 1.14～5.31），10 µg 群 1.79（95% CI 0.79～4.02）

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

- 背部痛：相対リスクはオロダテロール 5 µg 群 1.30（95% CI 0.77～2.2），10 µg 群 1.17（95% CI 0.68～2.00）
- 関節痛：相対リスクはオロダテロール 5 µg 群 2.59（95% CI 1.09～6.18），10 µg 群 2.00（95% CI 0.81～4.94）

オロダテロール 10 µg 群のみプラセボ群より発現割合が高かった有害事象

- 肺炎：相対リスク 1.46（95% CI 0.88～2.44）
- 慢性閉塞性肺疾患：相対リスク 1.05（95% CI 0.91～1.21）
- 便秘：相対リスク 1.27（95% CI 0.65～2.48）
- 発熱：相対リスク 1.18（95% CI 0.62～2.23）

オロダテロール 5 µg 群のみプラセボ群より発現割合が高かった有害事象

- 上気道感染：相対リスク 1.10（95% CI 0.80～1.52）
- 気管支炎：相対リスク 1.29（95% CI 0.82～2.03）
- 咳嗽：相対リスク 1.07（95% CI 0.68～1.68）
- 下痢：相対リスク 1.15（95% CI 0.65～2.02）
- 筋痙縮：相対リスク 1.10（95% CI 0.49～2.48）
- 浮動性めまい：相対リスク 1.07（95% CI 0.57～1.98）

いずれかの投与群で 2%以上の患者に発現した有害事象のうち，上記以外の有害事象（基本語）の発現割合は，オロダテロールの 2 用量群に比べてプラセボ群の方が高いか同程度であった（表 2.1.2.1: 1）。

いずれかの投与群で 2%以上の患者に発現した有害事象のうち，オロダテロール 5 µg 群又はオロダテロール 10 µg 群の発現割合がホルモテロール 12 µg 群より高かったものは，基本語で次のとおりであった［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.11.1.11，Table 2.11.1.13］。

オロダテロール 5 µg 群及び 10 µg 群のいずれもホルモテロール 12 µg 群より発現割合が高かった有害事象

- 下痢：相対リスクはオロダテロール 5 µg 群 1.09（95% CI 0.49～2.46），10 µg 群 1.09（95% CI 0.49～2.46）
- 気管支炎：相対リスクはオロダテロール 5 µg 群 1.77（95% CI 0.91～3.46），10 µg 群 1.39（95% CI 0.69～2.79）
- 鼻咽頭炎：相対リスクはオロダテロール 5 µg 群 1.29（95% CI 0.89～1.85），10 µg 群 1.15（95% CI 0.79～1.68）
- 肺炎：相対リスクはオロダテロール 5 µg 群 1.07（95% CI 0.52～2.20），10 µg 群 1.64（95% CI 0.86～3.15）

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

- 高血圧：相対リスクはオロダテロール 5 μg 群 1.50（95% CI 0.62～3.65），10 μg 群 1.63（95% CI 0.68～3.88）

オロダテロール 10 μg 群のみホルモテロール 12 μg 群より発現割合が高かった有害事象

- 発熱：相対リスク 1.50（95% CI 0.73～3.07）
- 関節痛：相対リスク 1.50（95% CI 0.54～4.18）
- 慢性閉塞性肺疾患：相対リスク 1.07（95% CI 0.88～1.31）

オロダテロール 5 μg 群のみホルモテロール 12 μg 群より発現割合が高かった有害事象

- 尿路感染：相対リスク 2.01（95% CI 0.69～5.85）
- 背部痛：相対リスク 1.06（95% CI 0.56～1.99）
- 高血圧：相対リスク 1.50（95% CI 0.62～3.65）

プラセボ群又はホルモテロール 12 μg 群に対するオロダテロール 2 用量群の曝露量で調整した相対リスク比及びリスク差については，器官別大分類別及び基本語別，並びに SMQ/PV エンドポイント及び基本語別に［CTD 5.3.5.3-5_Section 2.2.11］に示した。

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

表 2.1.2.1: 1　比較的よくみられた有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合 2%以上）－ 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験（試験 1222.11, 1222.12, 1222.13, 1222.14）－ treated set

System Organ Class/ Preferred Term	Placebo N (%)	Olo 5 µg N (%)	Olo 10 µg N (%)	Form 12 µg N (%)	Total N (%)
Number of patients	885 (100.0)	876 (100.0)	883 (100.0)	460 (100.0)	3104 (100.0)
Total with AEs	627 (70.8)	622 (71.0)	642 (72.7)	318 (69.1)	2209 (71.2)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	292 (33.0)	333 (38.0)	317 (35.9)	147 (32.0)	1089 (35.1)
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	68 (7.7)	99 (11.3)	91 (10.3)	46 (10.0)	304 (9.8)
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	66 (7.5)	72 (8.2)	62 (7.0)	32 (7.0)	232 (7.5)
Bronchitis（気管支炎）	32 (3.6)	41 (4.7)	31 (3.5)	13 (2.8)	117 (3.8)
Pneumonia（肺炎）	24 (2.7)	22 (2.5)	35 (4.0)	14 (3.0)	95 (3.1)
Urinary tract infection（尿路感染）	9 (1.0)	22 (2.5)	16 (1.8)	5 (1.1)	52 (1.7)
Influenza（インフルエンザ）	16 (1.8)	16 (1.8)	9 (1.0)	11 (2.4)	52 (1.7)
Sinusitis（副鼻腔炎）	21 (2.4)	8 (0.9)	20 (2.3)	1 (0.2)	50 (1.6)
Gastroenteritis（胃腸炎）	11 (1.2)	10 (1.1)	8 (0.9)	10 (2.2)	39 (1.3)
Nervous system disorders（神経系障害）	78 (8.8)	71 (8.1)	84 (9.5)	31 (6.7)	264 (8.5)
Headache（頭痛）	32 (3.6)	25 (2.9)	30 (3.4)	15 (3.3)	102 (3.3)
Dizziness（浮動性めまい）	19 (2.1)	20 (2.3)	18 (2.0)	7 (1.5)	64 (2.1)
Vascular disorders（血管障害）	47 (5.3)	50 (5.7)	45 (5.1)	18 (3.9)	160 (5.2)
Hypertension（高血圧）	30 (3.4)	23 (2.6)	26 (2.9)	8 (1.7)	87 (2.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	370 (41.8)	317 (36.2)	352 (39.9)	176 (38.3)	1215 (39.1)
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	255 (28.8)	227 (25.9)	266 (30.1)	131 (28.5)	879 (28.3)
Cough（咳嗽）	35 (4.0)	37 (4.2)	35 (4.0)	27 (5.9)	134 (4.3)
Dyspnoea（呼吸困難）	37 (4.2)	35 (4.0)	25 (2.8)	25 (5.4)	122 (3.9)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	123 (13.9)	116 (13.2)	120 (13.6)	55 (12.0)	414 (13.3)
Diarrhoea（下痢）	22 (2.5)	25 (2.9)	22 (2.5)	11 (2.4)	80 (2.6)
Constipation（便秘）	15 (1.7)	5 (0.6)	19 (2.2)	3 (0.7)	42 (1.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	96 (10.8)	121 (13.8)	115 (13.0)	67 (14.6)	399 (12.9)
Back pain（背部痛）	24 (2.7)	31 (3.5)	28 (3.2)	18 (3.9)	101 (3.3)
Muscle spasms（筋痙縮）	11 (1.2)	12 (1.4)	8 (0.9)	10 (2.2)	41 (1.3)
Arthralgia（関節痛）	7 (0.8)	18 (2.1)	14 (1.6)	6 (1.3)	45 (1.4)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	73 (8.2)	71 (8.1)	77 (8.7)	42 (9.1)	263 (8.5)
Chest pain（胸痛）	16 (1.8)	11 (1.3)	16 (1.8)	13 (2.8)	56 (1.8)
Pyrexia（発熱）	17 (1.9)	12 (1.4)	20 (2.3)	12 (2.6)	61 (2.0)

MedDRA Version 14.1
引用元：CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.3.5

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

第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験の有害事象のうち，治験担当医師が治験薬と関連ありと判断したすべての有害事象は［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.10.1］に示した。そのうち，いずれかの投与群での発現割合が器官別大分類又は基本語で 0.5%以上の有害事象を表 2.1.2.1: 2 に示す。治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した有害事象は，全体で 246 名（7.9%）にみられた。投与群別では，発現割合が最も高かったのはホルモテロール 12 µg 群（11.3%）であり，最も低かったのはオロダテロール 10 µg 群（5.9%）であった。器官別大分類で最も多くみられたのは「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（3.1%）であり，含まれる基本語は慢性閉塞性肺疾患（1.4%）及び咳嗽（0.6%）であった。「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の有害事象の発現割合は，各投与群で同程度であり，プラセボ群 3.8%，オロダテロール 5 µg 群 2.4%，10 µg 群 2.2%，ホルモテロール 12 µg 群 4.8%であった。基本語で，ホルモテロール 12 µg 群で最もよくみられた有害事象は慢性閉塞性肺疾患（2.8%）であり，プラセボ群では咳嗽（1.5%）であった。

表 2.1.2.1: 2　治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した有害事象（器官別大分類又は基本語で，全投与群合計での発現割合 0.5%以上）－ 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験（試験 1222.11，1222.12，1222.13，1222.14）－ treated set

System Organ Class/ Preferred Term	Placebo N (%)	Olo 5 µg N (%)	Olo 10 µg N (%)	Form 12 µg N (%)	Total N (%)
Number of patients	885 (100.0)	876 (100.0)	883 (100.0)	460 (100.0)	3104 (100.0)
Total with related AEs	79 (8.9)	63 (7.2)	52 (5.9)	52 (11.3)	246 (7.9)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	8 (0.9)	9 (1.0)	4 (0.5)	8 (1.7)	29 (0.9)
Nervous system disorders（神経系障害）	11 (1.2)	8 (0.9)	9 (1.0)	6 (1.3)	34 (1.1)
Headache（頭痛）	10 (1.1)	3 (0.3)	6 (0.7)	3 (0.7)	22 (0.7)
Cardiac disorders（心臓障害）	12 (1.4)	12 (1.4)	12 (1.4)	8 (1.7)	44 (1.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	34 (3.8)	21 (2.4)	19 (2.2)	22 (4.8)	96 (3.1)
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	5 (0.6)	12 (1.4)	12 (1.4)	13 (2.8)	42 (1.4)
Cough（咳嗽）	13 (1.5)	1 (0.1)	3 (0.3)	2 (0.4)	19 (0.6)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	10 (1.1)	9 (1.0)	10 (1.1)	4 (0.9)	33 (1.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	7 (0.8)	7 (0.8)	3 (0.3)	8 (1.7)	25 (0.8)
Investigations（臨床検査）	4 (0.5)	7 (0.8)	1 (0.1)	3 (0.7)	15 (0.5)

MedDRA Version 14.1
引用元：CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.10.1

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

2.1.2.2 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験

第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験で発現したすべての有害事象を器官別大分類別及び基本語別に［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.2.3］に示した。また，MedDRA SMQ と PV エンドポイントの基本語でも提示した［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.2.4］。

第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験で比較的よくみられた有害事象のうち，いずれかの投与群で 2%以上の患者に発現した有害事象を表 2.1.2.2: 1 に示す。有害事象の発現状況は全体的に投与群間で類似しており，いずれの投与群も「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（28.1%）及び「感染症および寄生虫症」(27.8%) の有害事象が多くみられた（括弧内は 5 投与群の合計での発現割合）。基本語で最もよくみられた有害事象は慢性閉塞性肺疾患（15.1%）であり，次いで鼻咽頭炎（8.5%），咳嗽（5.2%），呼吸困難（4.3%），上気道感染（3.7%），気管支炎（3.5%）及び頭痛（3.5%）であった。尿路感染及び高血圧はいずれも全体で 2.4%の患者に発現した。

第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験でみられた有害事象は，第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験とほぼ同様であった。また，いずれかの投与群の 2%以上で発現した有害事象（基本語）を投与群別にみても，有害事象の種類は第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験と同様であった。また，第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験で発現割合が 2%以下の有害事象（基本語）が，第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験で高頻度に認められることはなかった。すなわち，第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験で，安全性に関して，第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験とは異なる知見が得られることはなかった。

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

表 2.1.2.2: 1 比較的よくみられた有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合 2%以上）－ 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験（試験 1222.24, 1222.25, 1222.37, 1222.38，1222.39，1222.40）－ treated set

System Organ Class/ Preferred Term	Placebo N (%)	Olo 5 µg N (%)	Olo 10 µg N (%)	Tio HH 18 µg N (%)	Form 12 µg N (%)	Total N (%)
Number of patients	693 (100.0)	701 (100.0)	691 (100.0)	214 (100.0)	186 (100.0)	737 (100.0)
Total with AEs	204 (29.4)	226 (32.2)	215 (31.1)	73 (34.1)	50 (26.9)	437 (59.3)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	66 (9.5)	71 (10.1)	81 (11.7)	22 (10.3)	20 (10.8)	205 (27.8)
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	20 (2.9)	20 (2.9)	18 (2.6)	11 (5.1)	1 (0.5)	63 (8.5)
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	5 (0.7)	10 (1.4)	8 (1.2)	1 (0.5)	7 (3.8)	27 (3.7)
Bronchitis（気管支炎）	8 (1.2)	11 (1.6)	5 (0.7)	2 (0.9)	4 (2.2)	26 (3.5)
Urinary tract infection（尿路感染）	5 (0.7)	1 (0.1)	9 (1.3)	2 (0.9)	2 (1.1)	18 (2.4)
Nervous system disorders（神経系障害）	13 (1.9)	16 (2.3)	18 (2.6)	6 (2.8)	6 (3.2)	47 (6.4)
Headache（頭痛）	7 (1.0)	12 (1.7)	11 (1.6)	3 (1.4)	2 (1.1)	26 (3.5)
Vascular disorders（血管障害）	9 (1.3)	7 (1.0)	8 (1.2)	5 (2.3)	3 (1.6)	30 (4.1)
Hypertension（高血圧）	5 (0.7)	6 (0.9)	3 (0.4)	2 (0.9)	3 (1.6)	18 (2.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	77 (11.1)	81 (11.6)	64 (9.3)	20 (9.3)	17 (9.1)	207 (28.1)
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	43 (6.2)	44 (6.3)	29 (4.2)	6 (2.8)	9 (4.8)	111 (15.1)
Cough（咳嗽）	11 (1.6)	9 (1.3)	11 (1.6)	5 (2.3)	4 (2.2)	38 (5.2)
Dyspnoea（呼吸困難）	8 (1.2)	11 (1.6)	10 (1.4)	6 (2.8)	0 (0.0)	32 (4.3)

MedDRA Version 14.1
引用元：CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.3.6

第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験の有害事象のうち，治験担当医師が治験薬と関連ありと判断したすべての有害事象は［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.10.2］に示した。そのうち，いずれかの投与群での発現割合が 0.5%以上の有害事象を投与群別に表 2.1.2.2: 2 に示す。治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した有害事象の発現割合は，1.4%（プラセボ群及びチオトロピウム HH 18 µg 群）～2.2%（オロダテロール 10 µg 群及びホルモテロール 12 µg 群）であった。器官別大分類で最も多くみられたのは「呼吸器，胸郭および縦隔障害」であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現割合は全体的に低く，また，投与群間で同程度であった。また，基本語で 3 名以上にみられた治験薬と関連ありと判断された有害事象はなかった。

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

表 2.1.2.2: 2　治験薬と関連ありと判断された有害事象（いずれかの投与群の発現割合 0.5%以上）－ 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験（試験 1222.24，1222.25，1222.37，1222.38，1222.39，1222.40）－ treated set

System Organ Class/ Preferred Term	Placebo N (%)	Olo 5 µg N (%)	Olo 10 µg N (%)	Tio HH 18 µg N (%)	Form 12 µg N (%)
Number of patients	693 (100.0)	701 (100.0)	691 (100.0)	214 (100.0)	186 (100.0)
Total with related AEs	10 (1.4)	14 (2.0)	15 (2.2)	3 (1.4)	4 (2.2)
Psychiatric disorders（精神障害）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
Anxiety（不安）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Nervous system disorders（神経系障害）	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Dizziness（浮動性めまい）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Cardiac disorders（心臓障害）	0 (0.0)	2 (0.3)	4 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.1)
Tachycardia（頻脈）	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	7 (1.0)	6 (0.9)	3 (0.4)	3 (1.4)	0 (0.0)
Cough（咳嗽）	2 (0.3)	3 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Dysphonia（発声障害）	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.5)	0 (0.0)
Dyspnoea（呼吸困難）	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.5)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.5)
Angioedema（血管浮腫）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Fatigue（疲労）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

MedDRA Version 14.1
引用元：CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.10.2

2.1.2.3　COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験

COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験（試験 1222.3, 1222.5, 1222.22, 1222.26, 1237.3, 1237.18）で発現した有害事象を［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.3.3］に示した。有害事象を発現した患者は全体で 518 名（47.3%）であった。大部分が「感染症および寄生虫症」（17.7%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（16.0%）及び「筋骨格系および結合組織障害」（7.9%）の有害事象であった。基本語では，比較的よくみられた有害事象は鼻咽頭炎（9.5%），慢性閉塞性肺疾患（6.4%），咳嗽（4.0%），頭痛（3.5%）及び呼吸困難（2.8%）であった。オロダテロールの単剤の 6 投与群及びチオトロピウムとの配合剤の 6 投与群の計 12 群の各投与群間で，比較的よくみられた有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。

COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験のうち，国内第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.22 及び海外第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.5 での比較的よくみられた有害事象（基本語で，いずれかの投与群で 3%超の患者に発現した有害事象）を，それぞれ表 2.1.2.3: 1 及び表 2.1.2.3: 2 に示す。

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

試験 1222.22 でも，器官別大分類では「感染症および寄生虫症」の発現割合が最も高く，32 名（9.8%）に発現した。基本語で最も発現割合の高かった有害事象は，鼻咽頭炎であり，プラセボ群で 3 名（3.8%）オロダテロール 2 μg 群で 9 名（10.7%），5 μg 群で 3 名（3.8%）及び 10 μg 群で 5 名（5.8%）にみられた。

表 2.1.2.3: 1　比較的よくみられた有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合 2%以上）－ 国内第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.22 － treated set

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

MedDRA Version 13.0
引用元：CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22_Table 15.3.2: 2

試験 1222.5 では，器官別大分類では「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の発現割合が最も高く，54 名（13.3%）に発現した。基本語で最も発現割合の高かった有害事象は咳嗽であり，プラセボ群で 2 名（2.5%），オロダテロール 2 μg 群で 4 名（4.9%），5 μg 群で 6 名（7.5%），10 μg 群で 2 名（2.3%）及び 20 μg 群で 2 名（2.5%）にみられた。

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

表 2.1.2.3: 2　比較的よくみられた有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合 2%以上）－ 海外第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.5 － treated set

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

MedDRA Version 10.1
引用元：CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5_ Table 15.3.2: 2

COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験（試験 1222.3, 1222.5, 1222.22, 1222.26, 1237.3, 1237.18）の有害事象のうち，治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した有害事象は各試験の治験総括報告書に記載している（CTD 5.3）。このうち，国内第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.22 及び海外第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.5 で治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した有害事象を，それぞれ表 2.1.2.3: 3 及び表 2.1.2.3: 4 に示す。

試験 1222.22 では，治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した有害事象は，プラセボ群で 3 名（3.8%），オロダテロール 2 µg 群で 2 名（2.4%），5 µg 群で 5 名（6.3%）及び 10 µg 群で 6 名

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

（7.0%）に発現した。基本語で，全体で 2 名以上に報告されたのは発声障害，浮動性めまい及び口腔咽頭不快感であり，その他の治験薬と関連のある有害事象は全体で 1 名のみの報告であった。

表 2.1.2.3: 3　治験薬と関連ありと判断された有害事象 － 国内第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.22 － treated set

System Organ Class/ Preferred Term	Placebo N (%)	Olo 2 µg N (%)	Olo 5 µg N (%)	Olo 10 µg N (%)
Number of patients	79 (100.0)	84 (100.0)	79 (100.0)	86 (100.0)
Total with related AEs	3 (3.8)	2 (2.4)	5 (6.3)	6 (7.0)
Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害）	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eosinophilia（好酸球増加症）	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)
Hypokalaemia（低カリウム血症）	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
Hyperuricaemia（高尿酸血症）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
Nervous system disorders（神経系障害）	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.2)
Dizziness（浮動性めまい）	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
Syncope（失神）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
Cardiac disorders（心臓障害）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
Atrioventricular block second degree（第二度房室ブロック）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (2.5)	0 (0.0)
Dysphonia（発声障害）	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
Oropharyngeal discomfort（口腔咽頭不快感）	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.3)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
Nausea（悪心）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
Vomiting（嘔吐）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
Hepatobiliary disorders（肝胆道系障害）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
Hepatic function abnormal（肝機能異常）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
Dermatitis（皮膚炎）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
Investigations（臨床検査）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (2.3)
Blood lactate dehydrogenase increased（血中乳酸脱水素酵素増加）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
Blood glucose increased（血中ブドウ糖増加）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
White blood cell count decreased（白血球数減少）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)

MedDRA Version 13.0
引用元：CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22_Table 15.3.2: 5

海外第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.5 では，治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した有害事象は，全体で 15 名（3.7%）にみられ，内訳は，プラセボ群で 5 名（6.3%），オロダテロール 2 µg 群で 4 名（4.9%），5 µg 群で 3 名（3.8%），10 µg 群で 2 名（2.3%）及び 20 µg 群で 1 名（1.3%）であった。発現割合はプラセボ群が他の投与群よりやや高く，オロダテロール群では投

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

与量増加に伴い若干低下した。基本語で最も多くみられた治験薬と関連のある有害事象は咳嗽であり，各投与群で 1 名ずつ（1.2～1.3%）報告された。

表 2.1.2.3: 4　治験薬と関連ありと判断された有害事象 － 海外第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.5 － treated set

System Organ Class/ Preferred Term	Placebo N (%)	Olo 2 µg N (%)	Olo 5 µg N (%)	Olo 10 µg N (%)	Olo 20 µg N (%)
Number of patients	79 (100.0)	81 (100.0)	80 (100.0)	86 (100.0)	79 (100.0)
Patients with related AE	5 (6.3)	4 (4.9)	3 (3.8)	2 (2.3)	1 (1.3)
Nervous system disorders（神経系障害）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.2)	0 (0.0)
Tremor（振戦）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dizziness（浮動性めまい）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
Eye disorders（眼障害）	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eye pain（眼痛）	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cardiac disorders（心臓障害）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tachycardia（頻脈）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	4 (5.1)	2 (2.5)	1 (1.3)	1 (1.2)	1 (1.3)
Cough（咳嗽）	1 (1.3)	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.2)	1 (1.3)
Dyspnoea（呼吸困難）	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nasal congestion（鼻閉）	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pharyngolaryngeal pain（咽喉頭疼痛）	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dry throat（咽喉乾燥）	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dry mouth（口内乾燥）	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rash generalised（全身性皮疹）	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Muscle spasms（筋痙縮）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions（全身障害および投与局所様態）	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatigue（疲労）	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA Version 10.1
引用元：CTD 2.7.6_3.2 項_表 3.2: 8

2.1.2.4　健康被験者，特別な患者集団を対象とした第 I 相試験

健康被験者を対象とした第 I 相試験（試験 1222.1，1222.2，1222.8，1222.21，1222.47，1222.48），及び特別な患者集団を対象とした第 I 相試験（肝機能障害を有する患者を対象とした試験 1222.20，腎機能障害を有する患者を対象とした試験 1222.35）で発現した有害事象を，［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.3.1（健康被験者を対象とした第 I 相試験），Table 2.3.2（特別な患者集団を対象とした第 I 相試験）］に示した。健康被験者を対象とした第 I 相試験の投与群はオロダテロール（0.5～70 µg）群，オロダテロール+ケトコナゾール群，オロダテロール+フルコナゾール群及びモキシフロキサシン単独投与群からなる全 16 群であり，全体で 113 名（40.9%）に有害事象が報告された。プラセボ群での有害事象の発現割合は 17.4%であった。発現割合が最も高かった投与群はオロダテロール 70 µg 群（4 名，80%）であった。オロダテロールの用量が高くなるにつ

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

れ有害事象の発現割合は増加した（ただし，被験者数が少ない用量群があるため，用量依存性があるとは断定できなかった）。比較的よくみられた有害事象は，患者を対象とした第 III 相試験とは異なり，最も発現割合の高かった器官別大分類は「神経系障害」（17.0%）及び「胃腸障害」（7.6%）であった。特別な患者集団を対象とした試験では，患者数が少なく，意味のある結論は得られなかった。

健康被験者及び特別な患者集団を対象とした第 I 相試験のうち，国内用量漸増 14 日間反復投与試験 1222.21 では，有害事象は 3 名（8.3%）に発現し，プラセボ群の 1 名（11.1%）に上室性期外収縮，オロダテロール 5 µg 群の 1 名（11.1%）に鼻咽頭炎，10 µg 群の 1 名（11.1%）に発疹及び脂肪肝がみられた［CTD 5.3.3.1-7_試験 1222.21_Table 12.2.2: 1］。また，海外で実施した用量漸増 14 日間反復投与試験 1222.2 では，治験薬を投与した 47 名（治験薬投与前に有害事象のみられた 2 名を含む）中 29 名（61.7%）に有害事象が認められ，器官別大分類で最も多くみられたのは「神経系障害」15 名（31.9%）であり，次いで「感染症および寄生虫症」及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」がいずれも 6 名（12.8%）であった。基本語では，発現割合の高い順に，頭痛が 12 名（25.5%）に，また，振戦及び咽喉刺激感がいずれも 3 名（6.4%）にみられた［CTD 5.3.3.1-2_試験 1222.2_Table 15.3.1: 3］。

健康被験者及び特別な患者集団を対象とした第 I 相試験の有害事象のうち，治験担当医師にが治験薬と関連ありと判断した有害事象は各試験の治験総括報告書に記載している（CTD 5.3）。このうち，国内用量漸増 14 日間反復投与試験 1222.21 で治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した有害事象はオロダテロール 10 µg 群の 1 名（11.1%）のみにみられ（発疹），本事象は軽度かつ一時的であり，治療することなく消失した［CTD 5.3.3.1-7_試験 1222.21_Table 15.3.2: 4］。また，海外で実施した用量漸増 14 日間反復投与試験 1222.2 では，9 名に報告された 14 件の有害事象を，治験担当医師が治験薬と因果関係ありと判断した。治験薬と因果関係ありと治験担当医師が判断した有害事象は，頭痛，振戦，落ち着きのなさ，及び浮動性めまいといった，β 刺激薬であるオロダテロールの薬力学的特性により発現すると考えられる事象であった。一方，口内乾燥，咽喉乾燥，又は咽喉刺激感といった有害事象も治験薬と因果関係ありと判断され，有効成分による可能性と微細な霧を吸入したことに起因する可能性があった。「振戦」以外の有害事象では，投与量との明確な関係は示されなかった［CTD 5.3.3.1-2_試験 1222.2_Table 12.2.2: 3］。

2.1.3 死亡

2.1.3.1 概要

本項では，治験薬投与期間中に発現した有害事象による死亡と生存状態の追跡調査期間中の死亡（治験薬投与期間終了後又は試験終了後に有害事象を発現した場合）について記載する。第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験では，治験薬の投与を中止した患者での生存状態の追跡調査期間は，試験の最終来院予定日である治験薬投与開始の 351 日後（337 日間［48 週間］の治験薬投与期間+14 日間の後観察期間）までとした。この生存状態の追跡調査は，プラセボ群で実薬投与群

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

より治験薬の投与中止に至る患者の割合が高くなったり中止時期が早くなるといったバイアスや，投与中止例を投与完了例とみなすことから生じるバイアスなど，治験薬の投与中止状況の違いで生じるバイアスの影響を記録するために実施した。第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験での生存状態の追跡調査では，98%以上の患者で生存状態が良好であった［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.4.8］。その他の試験は治験薬投与期間が短いため，このような生存状態の追跡調査は実施しなかった。

長期試験である第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験の実施中に発現したすべての死亡の原因を明確にするため，次の定義を用いた。

- 治験薬投与期間中の有害事象：治験薬の初回投与から最終投与後 12 日までの間に発現した有害事象
- 治験薬投与期間終了後の有害事象：治験薬の最終投与後 12 日経過した時点から試験完了日までの間に発現した事象。
- 試験終了後（生存状態の追跡調査期間内）の有害事象：試験完了日以降の後観察期間（337+14 日間）内に発現した有害事象
- 試験終了後（生存状態の追跡調査期間終了後）の有害事象：後観察期間後（>337+14 日間）に発現した有害事象

オロダテロールの臨床開発プログラムでは，計 58 名が治験薬投与期間中に死亡した。内訳は，第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験で 53 名，第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験で 3 名，COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験で 2 名であった。［CTD 5.3.5.3-5_Table 2.1.1～Table 2.1.3, Table 2.1.5，Table 2.1.6］。日本人被験者に死亡例はなかった。

第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験では，治験薬投与期間終了後又は試験終了後の死亡として，生存状態の追跡調査により 21 名の死亡が明らかになり，また，自発的に 2 名の死亡が報告された。したがって，第 III 相 48 週間投与試験では計 76 名が死亡したことになる。表 2.1.3.1: 1 に，死亡数を試験の開発相別及び投与群別に要約する。この表には，生存状態の追跡調査期間中に特定された治験薬投与期間終了後及び試験終了後の死亡も記載する。個別症例の詳細は個々の試験のまとめ［CTD 2.7.6］に試験ごとに記載した。

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

表 2.1.3.1: 1　　死亡例一覧

	Placebo	Olo 5 µg	Olo 10 µg	Form 12 µg	Tio HH 18 µg	Total
	N	N	N	N	N	N
Total deaths in all studies (on-treatment, post-treatment, and post study)	**23**	**20**	**25**	**13** [1)]	**0** [1)]	**81**
Total deaths in all studies (on-treatment)	**13**	**14**	**21**	**10** [1)]	**0** [1)]	**58**
Phase III 48- week trials						
Total patients treated in 48-Week trials	**885**	**876**	**883**	**460**	**--**	**3104**
Total deaths in 48-Week Trials (on-treatment, post-treatment and post-study)[2)]	**23**	**19**	**21**	**13**	**--**	**76**
48-week, parallel (total on-treatment deaths)	**13**	**13**	**17**	**10**	**--**	**53**
Trial 1222.11	1	3	1	--	--	5
Trial 1222.12	1	0	4	--	--	5
Trial 1222.13	5	3	6	4	--	18 [3)]
Trial 1222.14	6	7	6	6	--	25
48-week parallel (total post-treatment/and post-study deaths)	**10**	**6**	**4**	**3**	**--**	**23**
Post-treatment deaths	2	2	1	2		7
Post-study deaths	8	4	3	1		16
Trial 1222.11	2	2 [4)]	1	--	--	5
Trial 1222.12	2	1	2	--	--	5
Trial 1222.13	3	2	0	2	--	7
Trial 1222.14	3	1	1	1 [4)]	--	6
Phase III 6-Week Trials						
6-week, crossover (total on treatment deaths)	**0**	**1**	**2**	**0**	**0**	**3**
Phase I/Phase II (COPD) (total on-treatment deaths)	**0**	**0**	**2**	--	--	**2**
Phase I (HV, SP)[5)] (total on-treatment deaths)	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**

HV：健康被験者，SP：特殊な患者集団

1）ホルモテロール 12 µg群は試験 1222.13, 1222.14 の患者のみ, チオトロピウム HH 18 µg 群は試験 1222.39, 1222.40 の患者のみ

2）試験 1222.11，1222.12，1222.13，1222.14

3）治験薬に割り付けされたが投与開始前に死亡した患者が他に 1 名（患者番号 11580）ある（CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13）

4）試験終了後に治験担当医師から自発的に死亡が報告された 1 名を含む

5）健康被験者及び特別な患者集団を対象とした第 I 相試験では，オロダテロールの用量は 0.5 µg，1 µg，2.5 µg，5 µg，10 µg，15 µg，20 µg，30 µg，40 µg，50 µg，60 µg 及び 70 µg であった

引用元：CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.1.1～2.1.6，各試験の治験総括報告書（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 5.3.3.1-7_試験 1222.21, CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22）

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

2.1.3.2 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験

第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験での治験薬投与期間中に発現した死亡に至った有害事象を，投与群別，器官別大分類及び基本語別に表 2.1.3.2: 1 に示す。治験薬投与期間中の死亡は計 53 名（1.7%）であった。死亡に至った有害事象は，器官別大分類別では，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」が 17 名（0.5%），「良性，悪性および詳細不明の新生物」が 10 名（0.3%），「一般・全身障害および投与部位の状態」が 10 名（0.3%）であった。基本語では，計 4 名以上に発現した死亡に至った有害事象は，慢性閉塞性肺疾患（0.3%），肺炎（0.2%），急性呼吸不全（0.1%），呼吸不全（0.1%）及び死亡（0.1%）であった。

死亡に至った有害事象の投与群別の発現割合は, プラセボ群 1.5%, オロダテロール 5 µg 群 1.5%, オロダテロール 10 µg 群 1.9%，ホルモテロール 12 µg 群 2.2%であった。死亡に至った有害事象が計 2 名以上に報告された器官別大分類のうち，オロダテロール 5 µg 群及び 10 µg 群の発現割合がプラセボ群より高いものは，「感染症および寄生虫症」，「良性，悪性および詳細不明の新生物」及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（オロダテロール 5 µg 群のみ）であった。

「感染症および寄生虫症」の有害事象による死亡は，プラセボ群及びホルモテロール 12 µg 群では各 1 名（0.1%）であったのに対し，オロダテロール 5 µg 群では 3 名（0.3%），10 µg 群では 4 名（0.5%）であった。「良性，悪性および詳細不明の新生物」の有害事象による死亡は，プラセボ群では該当例はなく（0.0%），ホルモテロール 12 µg 群で 1 名（0.2%）であったのに対し，オロダテロール 5 µg 群では 2 名（0.2%）（肝癌及び肺癌が各 1 名），10 µg 群では 7 名（0.8%）（肺癌 6 名，喉頭癌 1 名）であった。「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の有害事象による死亡は，プラセボ群では 4 名（0.5%）であったのに対し，ホルモテロール 12 µg 群では 2 名（0.4%），オロダテロール 5 µg 群では 8 名（0.9%），10 µg 群では 3 名（0.3%）であった。また，「代謝および栄養障害」の有害事象のうち栄養障害による死亡は，プラセボ群，ホルモテロール 12 µg 群，オロダテロール 10 µg 群では該当例はなかったが，オロダテロール 5 µg 群では 1 名（0.1%）報告された。その他の器官別大分類では，いずれもオロダテロール 5 µg 群の発現割合はプラセボ群より低かった。「精神障害」及び「先天性，家族性および遺伝性障害」の有害事象による死亡は，オロダテロール 5 µg 群，プラセボ群及びホルモテロール 12 µg 群では該当例はなかったが，オロダテロール 10 µg 群ではいずれの器官別大分類も 1 名ずつみられた。

オロダテロール投与群で，治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した死亡に至った有害事象はなかった。

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

表 2.1.3.2: 1 死亡に至った有害事象 － 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験（試験 1222.11，1222.12，1222.13，1222.14）－ treated set

System Organ Class/ Preferred Term	Placebo N (%)	Olo 5 µg N (%)	Olo 10 µg N (%)	Form 12 µg N (%)	Total N (%)
Number of Patients	885 (100.0)	876 (100.0)	883 (100.0)	460 (100.0)	3104 (100.0)
Total with AEs leading to death	13 (1.5)	13 (1.5)	17 (1.9)	10 (2.2)	53 (1.7)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	1 (0.1)	3 (0.3)	4 (0.5)	1 (0.2)	9 (0.3)
Pneumonia（肺炎）	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.2)	7 (0.2)
Sepsis（敗血症）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
Lung Infection（肺感染）	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
Pneumonia legionella（レジオネラ菌性肺炎）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)（良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む））	0 (0.0)	2 (0.2)	7 (0.8)	1 (0.2)	10 (0.3)
Lung adenocarcinoma（肺腺癌）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
Small cell lung cancer stage unspecified（小細胞肺癌，病期不明）	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
Hepatic neoplasm malignant（肝の悪性新生物）	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
Laryngeal cancer（喉頭癌）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Metastases to lung（肺転移）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
Oesophageal squamous cell carcinoma（食道扁平上皮癌）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
Immune System disorders（免疫系障害）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
Anaphylactic shock（アナフィラキシーショック）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
Malnutrition（栄養障害）	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
Psychiatric disorders（精神障害）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
Completed suicide（自殺既遂）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
Nervous system disorders（神経系障害）	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
Cerebrovascular accident（脳血管発作）	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
Cardiac disorders（心臓障害）	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.7)	9 (0.3)
Arrhythmia（不整脈）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
Cardiac arrest（心停止）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
Cardiac failure（心不全）	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)
Myocardial infraction（心筋梗塞）	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)
Atrial fibrillation（心房細動）	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
Cardiac failure acute（急性心不全）	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

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

表 2.1.3.2: 1　死亡に至った有害事象 － 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験（試験 1222.11，1222.12，1222.13，1222.14）－ treated set（続き）

System Organ Class/ Preferred Term	Placebo N (%)	Olo 5 µg N (%)	Olo 10 µg N (%)	Form 12 µg N (%)	Total N (%)
Cardiac failure congestive（うっ血性心不全）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
Cardio-respiratory arrest（心肺停止）	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
Vascular disorders（血管障害）	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)
Aortic aneurysm rupture（大動脈瘤破裂）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
Aortic aneurysm（大動脈瘤）	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	4 (0.5)	8 (0.9)	3 (0.3)	2 (0.4)	17 (0.5)
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	4 (0.5)	4 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.2)	10 (0.3)
Acute respiratory failure（急性呼吸不全）	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
Dyspnoea（呼吸困難）	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)
Respiratory failure（呼吸不全）	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
Congenital, familial and genetic disorders（先天性，家族性および遺伝性障害）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
Tracheo-oesophageal fistula（気管食道瘻）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	3 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.7)	10 (0.3)
Death（死亡）	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	4 (0.1)
Multi-organ failure（多臓器不全）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
Sudden death（突然死）	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)
Oedema peripheral（末梢性浮腫）	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
Sudden cardiac death（心突然死）	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害，中毒および処置合併症）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
Arthropod sting（節足動物刺傷）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)

MedDRA Version 14.1
引用元：CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.4.5

第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験を実施中のデータベースロック前に，治験とは独立した組織として判定委員会を設立し，本委員会で，試験 1222.11，1222.12，1222.13 及び 1222.14 での死亡例の全例について，盲検を解除する前に死因の判定を行った。これら 4 試験の死亡例の治験担当医師と判定委員会のそれぞれの評価を表 2.1.3.2: 2 に示す。本表には，治験薬の投与開始から死亡日までの日数も記載した。治験薬投与期間中に発現した死亡例のうち，死亡に至った有害事象が治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された患者は 1 名（患者番号 11463）のみであった。判定委員会で判定した死亡例に関する詳細は 2.1.8 項に示す。

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

死亡に至った有害事象が治験薬と関連ありと判断された患者（患者番号 11463）は，プラセボ群に割り付けられ，262 日間プラセボの投与を受け，試験終了の翌日に心筋梗塞を発現し死亡に至ったと報告された。そのため，治験総括報告書では試験終了後の事象に分類された。しかし，実際は治験薬最終投与日に心筋梗塞を発現していたことが後で判明したため，本臨床的安全性（2.7.4.A）では治験薬投与期間中の有害事象に分類した。治験担当医師は，心筋梗塞の程度は高度で，治験薬との因果関係ありと判断した。判定委員会が評価した主たる死因は COPD の増悪であった。ベーリンガーインゲルハイム社では，心筋梗塞と治験薬との因果関係はないと判断した［CTD 2.7.6_1.13 項，CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13］。

この患者（患者番号 11463）のように，有害事象名や死因について，治験担当医師と判定委員会の評価が一致しない死亡例もあった。両者の評価が異なる理由は，診断の正確さや診断所見が十分でない場合（証拠となる X 線画像など），死亡直前に起きた原因事象ではなく死亡そのものの状況が挙げられている，あるいは，報告された用語が特異的でないなどであった。試験ごとの一覧表及び個別症例の詳細は個々の試験のまとめ［CTD 2.7.6］，治験総括報告書及び本臨床的安全性（2.7.4.A）の 2.1.8 項を参照のこと。

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

表 2.1.3.2: 2　治験薬投与期間中に発現した死亡に至った有害事象（治験担当医師及び判定委員会が主たる死因を評価）－ 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験（試験 1222.11，1222.12，1222.13，1222.14）－ treated set

Treatment Group Trial/Patient#	Age/ Gender	Investigator Assessment of Cause of Death[1)]	MAC Assessment of Primary Cause of Death[2)]	Time to Death (Days)	Time to Discontin-uation (Days)
Placebo					
1222.11／3719	71／M	Aortic aneurysm（大動脈瘤）	Aortic aneurysm（大動脈瘤）	36	36
1222.12／7015	81／M	Pneumonia（肺炎）	COPD exacerbation（COPD 増悪）	101	43
1222.13／11288	55／M	Death（死亡）	Sudden cardiac death（心突然死）	63	63
1222.13／11463 [3)]	68／M	Myocardial infarction（心筋梗塞）	COPD exacerbation（COPD 増悪）	281	280
1222.13／11561	67／M	Sudden death（突然死）	Sudden cardiac death（心突然死）	225	224
1222.13／12118	84／M	Cardio-respiratory arrest（心肺停止）	Unknown cause of death（原因不明の死亡）	140	156 [4)]
1222.13／12162	76／M	Acute respiratory failure（急性呼吸不全），COPD	Sudden death（突然死）（1 時間超 24 時間未満）	178	177
1222.14／13649	71／M	Cardiac failure acute（急性心不全）	Unknown cause of death（原因不明の死亡）	235	234
1222.14／13661	64／M	COPD, Respiratory failure（呼吸不全）	Sudden death（突然死）（1 時間超 24 時間未満）	202	202
1222.14／13695	64／M	Death（死亡）	Unknown cause of death（原因不明の死亡）	146	146
1222.14／14248	70／M	COPD	COPD exacerbation（COPD 増悪）	244	242
1222.14／14434	70／M	COPD	COPD exacerbation（COPD 増悪）	189	178
1222.14／14647	74／M	Cerebrovascular accident（脳血管発作）	Cerebrovascular accident（脳血管発作）	214	208
Olodaterol 5 µg					
1222.11／4079	58／M	Lung infection（肺感染）	COPD exacerbation（COPD 増悪）	208	198
1222.11／3431	73／F	Acute respiratory failure（急性呼吸不全）	COPD exacerbation（COPD 増悪）	77	69
1222.11／4037	57／M	Respiratory failure（呼吸不全）	COPD exacerbation（COPD 増悪）	179	178
1222.13／11112	73／M	Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）	Lung cancer（肺癌）	259	147
1222.13／11532	50／M	Acute respiratory failure（急性呼吸不全），COPD	COPD exacerbation（COPD 増悪）	129	110
1222.13／11836	55／F	COPD	COPD exacerbation（COPD 増悪）	262	231

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

表 2.1.3.2: 2　治験薬投与期間中に発現した死亡に至った有害事象（治験担当医師及び判定委員会が主たる死因を評価）－ 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験（試験 1222.11，1222.12，1222.13，1222.14）－ treated set（続き）

Treatment Group Trial/Patient#	Age/ Gender	Investigator Assessment of Cause of Death[1)]	MAC Assessment of Primary Cause of Death[2)]	Time to Death (Days)	Time to Discontin-uation (Days)
1222.14／13157	74／M	Cardio-respiratory arrest（心肺停止）	Sudden cardiac death（心突然死）	165	165
1222.14／13225	69／M	COPD	COPD exacerbation（COPD 増悪）	137	133
1222.14／13277	80／F	Atrial fibrillation（心房細動），Cardiac failure（心不全），Dyspnoea（呼吸困難），Oedema peripheral（末梢性浮腫）	COPD exacerbation（COPD 増悪）	145	144
1222.14／13406	59／M	Sudden cardiac death（心突然死）	Sudden cardiac death（心突然死）	21	21
1222.14／14438	69／M	Respiratory failure（呼吸不全）	COPD exacerbation（COPD 増悪）	113	103
1222.14／14512	60／M	Hepatic neoplasm malignant（肝の悪性新生物）	Hepatic carcinoma（肝癌）	249	168
1222.14／14631	68／M	COPD，Malnutrition（栄養障害）	COPD exacerbation（COPD 増悪）	236	217
Olodaterol 10 µg					
1222.11／3621	70／M	Small cell lung cancer（小細胞肺癌）	Lung cancer（肺癌）	383	118
1222.12／6379	49／M	Respiratory failure（呼吸不全）	COPD exacerbation（COPD 増悪）	357	328
1222.12／6671	63／M	Sudden cardiac death（心突然死）	Unknown（不明）	194	194
1222.12／6910	57／M	Small cell lung cancer stage unspecified（小細胞肺癌，病期不明）	Lung cancer（肺癌）	92	7
1222.12／7365	84／M	Pneumonia legionella（レジオネラ菌性肺炎）	Pneumonia（肺炎）	184	172
1222.13／10996	58／M	Pneumonia（肺炎），Acute respiratory failure（急性呼吸不全）	COPD exacerbation（COPD 増悪）	279	276
1222.13／11217	64／M	Oesophageal squamous cell carcinoma（食道扁平上皮癌），Tracheo-oesophageal fistula（気管食道瘻）	Esophageal carcinoma（食道癌）	242	214
1222.13／11606	56／M	Lung adenocarcinoma（肺腺癌）	Lung cancer（肺癌）	326	307
1222.13／11707	74／M	Pneumonia（肺炎）	COPD exacerbation（COPD 増悪）	131	130
1222.13／11845	71／M	Pneumonia（肺炎）	Pneumonia（肺炎）	247	247

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

表 2.1.3.2: 2　治験薬投与期間中に発現した死亡に至った有害事象（治験担当医師及び判定委員会が主たる死因を評価）－ 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験（試験 1222.11，1222.12，1222.13，1222.14）－ treated set（続き）

Treatment Group Trial/Patient#	Age/ Gender	Investigator Assessment of Cause of Death[1)]	MAC Assessment of Primary Cause of Death[2)]	Time to Death (Days)	Time to Discontin-uation (Days)
1222.13／10307	52／M	Completed suicide（自殺既遂）	Suicide（自殺）	40	39
1222.14／13029	87／M	Cardiac failure congestive（うっ血性心不全）	Congestive heart failure（うっ血性心不全）	246	191
1222.14／13346	73／M	Metastases to lung（肺転移）	Bladder carcinoma（膀胱癌）	311	172
1222.14／13736	63／F	Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）	Lung cancer（肺癌）	164	131
1222.14／14245	70／M	Laryngeal cancer（喉頭癌）	Laryngeal carcinoma（喉頭癌）	203	193
1222.14／14253	65／M	COPD	COPD exacerbation（COPD 増悪）	241	241
1222.14／14306	43／M	Death（死亡）	Unknown cause of death（原因不明の死亡）	238	238
Formoterol 12 µg					
1222.13／10855	71／M	Lung adenocarcinoma（肺腺癌）	Lung cancer（肺癌）	240	62
1222.13／11323	60／M	Sudden death（突然死）	Sudden cardiac death（心突然死）	90	90
1222.13／11862	75／M	Cardiac failure（心不全）	Unknown cause of death（原因不明の死亡）	20	19
1222.13／11943	68／M	Aortic aneurysm rupture（大動脈瘤破裂）	Ruptured abdominal aneurysm（腹部動脈瘤破裂）	228	227
1222.14／13772	75／M	Cardiac arrest（心停止），Dyspnoea（呼吸困難）	COPD exacerbation（COPD 増悪）	60	59
1222.14／14099	66／M	COPD	COPD exacerbation（COPD 増悪）	5	5
1222.14／14310	59／M	Death（死亡）	Sudden cardiac death（心突然死）	261	260
1222.14／14517	47／M	Anaphylactic shock（アナフィラキシーショック），Arthropod sting（節足動物刺傷）	Arthropod bite（節足動物咬傷）	27	25
1222.14／14642	57／M	Pneumonia（肺炎），Sepsis（敗血症），Multi-organ failure（多臓器不全）	COPD exacerbation（COPD 増悪）	79	74
1222.14／14662	51／M	Arrhythmia（不整脈），Myocardial infarction（心筋梗塞）	Sudden cardiac death（心突然死）	165	164

MAC：判定委員会
有害事象の症状は必ずしも発現日から死亡日まで常に継続して発現しているとは限らない

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

1） 死亡に至った有害事象の MedDRA の基本語。1 名の患者で複数の有害事象が特定された場合もある
2） 判定委員会による死亡の評価
3） 患者番号 11463 の死亡に至った有害事象（心筋梗塞）は，症例報告書の「試験終了後」のページに試験終了の翌日に発現したと記録され，治験総括報告書ではプログラム上，試験終了後の事象に分類された
4) 治験実施施設による治験薬投与中止日のデータ入力に誤りがあった

MedDRA Version：試験 1222.11，1222.12 Version 13.1，試験 1222.13，1222.14 Version 14.0

引用元：各試験の治験総括報告書（CTD 5.3.5.1-5_試験 1222.11_Section 15.4, CTD 5.3.5.1-6_試験 1222.12_Section 15.4, CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13_Section 15.4，CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14_Section 15.4），CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Listing 2.4.7

第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験での治験薬投与期間終了後及び試験終了後の死亡例を表 2.1.3.2: 3 に示す。4 試験全体で，治験薬投与期間終了後又は試験終了後に報告された死亡例は 23 名であった（治験薬投与期間中に発現した有害事象も死因とされた 1 名［試験 1222.14，患者番号 14631］を除く）。また，スクリーニング後に除外され，一度も治験薬は投与されずに死亡した患者が試験 1222.12 で 1 名（患者番号 6596）報告された［CTD 5.3.5.1-6_試験 1222.12］。

治験薬投与期間終了後又は試験終了後に発現した有害事象でも，治験担当医師と判定委員会の評価が一致しないものがあった。不一致の理由は，有害事象の診断や死亡前に発現した有害事象に関する見解の相違などであった。

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

表 2.1.3.2: 3 治験薬投与期間終了後又は試験終了後に発現した死亡に至った有害事象 － 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験（試験 1222.11，1222.12，1222.13，1222.14） － treated set

Treatment Group Trial/Patient#	Age/ Gender	Investigator Assessment of Cause of Death[1)]	MAC Assessment of Primary Cause of Death[2)]	Time to Death (Days)	Time to Discontin-uation (Days)
Placebo					
1222.11／3695	62／M	Unknown（不明）	Unknown（不明）	72	17
1222.11／4348	75／M	Multiple organ failure（多臓器不全）	Cerebrovascular accident（脳血管発作）	108	15
1222.12／6685	63／M	Death（死亡）	Unknown（不明）	267	19
1222.12／7352	73／M	Pneumonitis（肺臓炎）, Obstructive airways disorder（閉塞性気道障害）, Alveolar aeration excessive（肺胞含気亢進）	Lung cancer（肺癌）	215	120
1222.13／10526	64／M	Acute myocardial infarction（急性心筋梗塞）	Sudden death（突然死）（1 時間超 24 時間未満）	132	91
1222.13／10939	69／M	Death（死亡）	Unknown cause of death（原因不明の死亡）	291	101
1222.13／11648	74／F	Acute respiratory failure（急性呼吸不全）, COPD, Haemoptysis（喀血）	Massive haemoptysis（大量の喀血）	181	55
1222.14／13169	66／M	Road traffic accident（交通事故）	Motor vehicle accident（交通事故）	261	46
1222.14／13964 [4)]	72／F	Septic shock（敗血症性ショック）	Deep vein thrombosis（深部静脈血栓症）	264	228
1222.14／14222 [4)]	66／M	Myocardial infarction（心筋梗塞）	Sudden cardiac death（心突然死）	110	89
Olodaterol 5 µg					
1222.11／3578 [5)]	83／M	Pneumonia（肺炎）	Leukaemia（白血病）	452	330
1222.11／4047	66／M	Multi-organ failure（多臓器不全）, Diabetes mellitus（糖尿病）, Hypoproteinaemia（低蛋白血症）, Cardiac failure（心不全）, COPD, Respiratory failure（呼吸不全）	COPD exacerbation（COPD 増悪）	333	101
1222.12／7404	78／M	Death（死亡）	Unknown（不明）	292	49
1222.13／12054 [4)]	77／F	Cardio-respiratory arrest（心肺停止）	COPD exacerbation（COPD 増悪）	167	132
1222.13／12146 [4)]	67／F	COPD	COPD exacerbation（COPD 増悪）	265	239

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

表 2.1.3.2: 3 治験薬投与期間終了後又は試験終了後に発現した死亡に至った有害事象 － 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験（試験 1222.11，1222.12，1222.13，1222.14） － treated set（続き）

Treatment Group Trial/Patient#	Age/ Gender	Investigator Assessment of Cause of Death[1)]	MAC Assessment of Primary Cause of Death[2)]	Time to Death (Days)	Time to Discontin-uation (Days)
1222.14／14631 [3)]	68／M	Pneumonia（肺炎），Sepsis（敗血症），Cardio-respiratory arrest（心肺停止），Multi-organ failure（多臓器不全）	COPD exacerbation（COPD 増悪）	236	217
1222.14／14747	74／F	Acute myocardial infarction（急性心筋梗塞）	Sudden death（突然死）（1 時間超 24 時間未満）	130	98
Olodaterol 10 µg					
1222.11／3010	74／F	Small intestinal obstruction（小腸閉塞）	Small bowel obstruction（小腸閉塞）	272	138
1222.12／6205	69／M	Respiratory failure（呼吸不全）	Bladder cancer（膀胱癌）	378	330
1222.12／7369	79／M	Renal impairment（腎機能障害）	Motor vehicle accident（交通事故）	267	102
1222.14／14035 [4)]	63／M	Pancreatic carcinoma（膵癌）	Pancreatic cancer（膵癌）	90	51
Formoterol 12 µg					
1222.13／10945 [4)]	63／M	Respiratory failure（呼吸不全）	COPD exacerbation（COPD 増悪）	378	330
1222.13／12066 [4)]	68／M	Cardiac death（心臓死）	Unknown cause of death（原因不明の死亡）	363	330
1222.14／13286 [5)]	72／M	Pneumonia aspiration（誤嚥性肺炎）	Asphyxiation（窒息）	428	330

MAC：判定委員会
有害事象の症状は必ずしも発現日から死亡日まで常に継続して発現しているとは限らない
1）死亡に至った有害事象の MedDRA の基本語。1 名の患者で複数の有害事象が特定された場合もある
2）判定委員会による死亡の評価
3）この患者は，治験薬投与期間中に報告された別の有害事象によっても死亡に至ったとされたため，治験薬投与期間中の死亡例の表（表 2.1.3.2: 2）にも掲載している。死亡例一覧（表 2.1.3.1: 1）では投与期間中の死亡にカウントした。
4）治験薬投与終了後に分類した
5）試験終了後に報告されたため，治験担当医師による自発報告とみなされた
引用元：各試験の治験総括報告書（CTD 5.3.5.1-5_試験 1222.11_Section 15.4, CTD 5.3.5.1-6_試験 1222.12_Section 15.4, CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13_Section 15.4，CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14_Section 15.4），CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Listing 2.4.7

2.1.4 重篤な有害事象

2.1.4.1 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験

第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験で，いずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象を表 2.1.4.1: 1 に要約する。すべての重篤な有害事象は［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.5.1］に示した。治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した重篤な有害事象は［CTD 5.3.5.3-5_Section

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

2_Table 2.5.7］に示した。また，治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した重篤な有害事象を発現した患者の叙述を，個々の試験のまとめ［CTD 2.7.6］に試験ごとに記載している。

第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験の治験薬投与期間中に重篤な有害事象を発現した患者は 499 名（16.1%）であった。重篤な有害事象の発現割合は，すべての投与群で同程度であった（ホルモテロール 12 µg 群 15.0%～オロダテロール 10 µg 群 16.6%）。最も発現割合の高かった器官別大分類は「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（5.5～7.9%）であり，次いで「感染症および寄生虫症」（2.8～3.9%）であった。

ほとんどの器官別大分類では，重篤な有害事象の発現割合は投与群間で大きな差はなかった。「感染症及び寄生虫症」では，肺炎の発現割合がプラセボ群（1.5%）に比べオロダテロール 10 µg 群（2.5%）で高かったが，5 µg 群（1.6%）ではプラセボ群と同程度であった。このようにオロダテロール 10 µg 群で発現割合が高い傾向は PV エンドポイントの肺炎（PV エンドポイント［#PV］肺炎）でもみられ，オロダテロール 5 µg 群 15 名（1.7%），ホルモテロール 12 µg 群 8 名（1.7%），プラセボ群 13 名（1.5%）でみられたのに対し，オロダテロール 10 µg 群では 25 名（2.8%）にみられた［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.5.5］。肺炎での発現割合の投与群間差については，臨床に関する概括評価［CTD 2.5_5 項］に記載した。

「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の重篤な有害事象の発現割合は，実薬投与群がプラセボ群より高かった（プラセボ群 1.0%，オロダテロール 5 µg 群 1.6%，10 µg 群 2.2%，ホルモテロール 12 µg 群 1.7%）。オロダテロール 5 µg 群，10 µg 群及びホルモテロール 12 µg 群では，多くの基本語に分かれており，特定の癌（基本語）が集中して多く発現することはなかった。非重篤な有害事象を含めた全有害事象の発現割合も，「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」では投与群間で差が認められ，プラセボ群 14 名（1.6%），オロダテロール 10 µg 群 32 名（3.6%），5 µg 群 22 名（2.5%），ホルモテロール 12 µg 群 11 名（2.4%）であった［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.2.1］。オロダテロール 5 µg 群，10 µg 群及びプラセボ群では，皮膚乳頭腫（オロダテロール 5 µg 群で 3 名［0.3%］に発現）及び小細胞肺癌（オロダテロール 10 µg 群で 3 名［0.3%］に発現）を除き，いずれの有害事象も 1 投与群につき 2 名（0.2%）までの発現であった。新生物に関する詳細な考察は，臨床に関する概括評価［CTD 2.5_5 項］に記載した。

ホルモテロール 12 µg 群を対照とした試験（試験 1222.13，1222.14 の併合解析データ）での「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の重篤な有害事象は，オロダテロール 5 µg 群で 9 名（2%），10 µg 群で 14 名（3.1%）にみられた。ホルモテロール 12 µg 群（11 名，2.4%）と比較すると，相対リスクはオロダテロール 5 µg 群で 0.82（95% CI 0.34～1.96），10 µg 群で 1.28（95% CI 0.59～2.78）であった［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.11.1.11，Table 2.11.1.13］。

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 群又は 10 μg 群の有害事象の発現割合がプラセボ群より高い，その他の器官別大分類では，重篤な有害事象を発現した患者数は少なく，プラセボ群及びホルモテロール 12 μg 群のいずれと比較しても発現割合に大きな差はなかった。

治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した重篤な有害事象を発現した患者は，第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験全体で 24 名（0.8%）であった。内訳は，プラセボ群，オロダテロール 5 μg 群，10 μg 群及びホルモテロール 12 μg 群でそれぞれ 7 名（0.8%），7 名（0.8%），3 名（0.3%）及び 7 名（1.5%）であった。これらの治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象の大部分は，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」及び「心臓障害」に属する事象であった［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.5.7］。

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

表 2.1.4.1: 1 重篤な有害事象（基本語で，いずれかの投与群の 2 名以上に発現）－ 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験（試験 1222.11, 1222.12, 1222.13, 1222.14）－ treated set

System Organ Class/ Preferred Term	Placebo N (%)	Olo 5 µg N (%)	Olo 10 µg N (%)	Form 12 µg N (%)
Number of patients	885 (100.0)	876 (100.0)	883 (100.0)	460 (100.0)
Total with serious adverse events	145 (16.4)	138 (15.8)	147 (16.6)	69 (15.0)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	31 (3.5)	34 (3.9)	32 (3.6)	13 (2.8)
Pneumonia（肺炎）	13 (1.5)	14 (1.6)	22 (2.5)	7 (1.5)
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease（感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪）	4 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.4)
Gastroenteritis（胃腸炎）	3 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urinary tract infection（尿路感染）	0 (0.0)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bronchitis（気管支炎）	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
Lung infection（肺感染）	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)（良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む））	9 (1.0)	14 (1.6)	19 (2.2)	8 (1.7)
Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.4)
Prostate cancer（前立腺癌）	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.4)
Small cell lung cancer stage unspecified（小細胞肺癌，病期不明）	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)	0 (0.0)
Basal cell carcinoma（基底細胞癌）	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
Bladder cancer（膀胱癌）	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)
Lung Adenocarcinoma（肺腺癌）	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	2 (0.2)	3 (0.3)	3 (0.3)	0 (0.0)
Dehydration（脱水）	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)
Nervous system disorders（神経系障害）	13 (1.5)	10 (1.1)	5 (0.6)	0 (0.0)
Cerebrovascular accident（脳血管発作）	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Carotid artery stenosis（頚動脈狭窄）	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)
Dizziness（浮動性めまい）	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Syncope（失神）	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)
Transient ischaemic attack（一過性脳虚血発作）	2 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cardiac disorders（心臓障害）	26 (2.9)	19 (2.2)	17 (1.9)	7 (1.5)
Atrial fibrillation（心房細動）	3 (0.3)	5 (0.6)	5 (0.6)	1 (0.2)
Acute myocardial infarction（急性心筋梗塞）	2 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.5)	0 (0.0)
Acute coronary syndrome（急性冠動脈症候群）	3 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)
Cardiac failure（心不全）	0 (0.0)	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.2)
Coronary artery disease（冠動脈疾患）	3 (0.3)	3 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)
Coronary artery occlusion（冠動脈閉塞）	3 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Myocardial infarction（心筋梗塞）	3 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)
Angina unstable（不安定狭心症）	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)
Cardiac failure congestive（うっ血性心不全）	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)
Vascular disorders（血管障害）	8 (0.9)	8 (0.9)	5 (0.6)	4 (0.9)
Aortic aneurysm（大動脈瘤）	1 (0.1)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

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

表 2.1.4.1: 1 重篤な有害事象（基本語で，いずれかの投与群の 2 名以上に発現）－ 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験（試験 1222.11, 1222.12, 1222.13, 1222.14）－ treated set（続き）

System Organ Class/ Preferred Term	Placebo N (%)	Olo 5 µg N (%)	Olo 10 µg N (%)	Form 12 µg N (%)
Deep vein thrombosis（深部静脈血栓症）	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.3)	0 (0.0)
Hypovolaemic shock（血液量減少性ショック）	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	64 (7.2)	48 (5.5)	70 (7.9)	31 (6.7)
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	53 (6.0)	41 (4.7)	60 (6.8)	27 (5.9)
Respiratory failure（呼吸不全）	7 (0.8)	2 (0.2)	3 (0.3)	0 (0.0)
Pneumothorax（気胸）	5 (0.6)	2 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.2)
Pulmonary embolism（肺塞栓症）	0 (0.0)	1 (0.1)	4 (0.5)	1 (0.2)
Dyspnoea（呼吸困難）	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.4)
Acute respiratory failure（急性呼吸不全）	2 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.2)
Haemoptysis（喀血）	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	10 (1.1)	5 (0.6)	11 (1.2)	5 (1.1)
Gastritis（胃炎）	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ileus（イレウス）	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)
Inguinal hernia（鼠径ヘルニア）	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
Hepatobiliary disorders（肝胆道系障害）	3 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.5)	0 (0.0)
Cholecystitis acute（急性胆嚢炎）	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	3 (0.3)	9 (1.0)	11 (1.2)	4 (0.9)
Back pain（背部痛）	0 (0.0)	1 (0.1)	4 (0.5)	0 (0.0)
Intervertebral disc protrusion（椎間板突出）	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.4)
Intervertebral disc degeneration（椎間板変性症）	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害）	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.4)
Benign prostatic hyperplasia（良性前立腺肥大症）	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	7 (0.8)	8 (0.9)	7 (0.8)	5 (1.1)
Chest pain（胸痛）	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
Death（死亡）	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
Pyrexia（発熱）	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害，中毒および処置合併症）	9 (1.0)	12 (1.4)	16 (1.8)	5 (1.1)
Fall（転倒）	1 (0.1)	2 (0.2)	4 (0.5)	0 (0.0)
Road traffic accident（交通事故）	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.4)
Humerus fracture（上腕骨骨折）	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Joint dislocation（関節脱臼）	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)
Tendon rupture（腱断裂）	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA Version 14.1
引用元：CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.5.2

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

2.1.4.2 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験

第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験で，いずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象を表 2.1.4.2: 1 に要約する。すべての重篤な有害事象は［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.5.3］に示した。また，治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した重篤な有害事象は［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.5.8］に示した。

重篤な有害事象は，各投与群の 2.7～3.3%の患者に発現した。いずれかの投与群で 2 名以上の患者に発現した重篤な有害事象はすべて，「感染症および寄生虫症」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」又は「心臓障害」の器官別大分類に属する事象であった。基本語では，最も発現割合の高い重篤な有害事象は，ホルモテロール 12 µg 群の慢性閉塞性肺疾患（2.2%，4 名）であり，プラセボ群では 8 名（1.2%），オロダテロール 10 µg 群では 7 名（1.0%），5 µg 群では 3 名（0.4%），チオトロピウム HH 18 µg 群では 2 名（0.9%）にみられた。肺炎は，プラセボ群の 2 名（0.3%）にみられた。また，オロダテロール 5 µg 群及び 10 µg 群では，各 2 名（0.3%）に心房細動が報告された。

表 2.1.4.2: 1 重篤な有害事象（基本語で，いずれかの投与群の 2 名以上に発現）－ 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験（試験 1222.24, 1222.25, 1222.37, 1222.38, 1222.39，1222.40）－ treated set

System Organ Class/ Preferred Term	Placebo N (%)	Olo 5 µg N (%)	Olo 10 µg N (%)	Tio HH 18 µg N (%)	Form 12 µg N (%)
Number of patients	693 (100.0)	701 (100.0)	691 (100.0)	214 (100.0)	186 (100.0)
Total with serious adverse events,	23 (3.3)	23 (3.3)	19 (2.7)	7 (3.3)	6 (3.2)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	5 (0.7)	3 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
Pneumonia（肺炎）	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cardiac disorders（心臓障害）	2 (0.3)	5 (0.7)	4 (0.6)	2 (0.9)	1 (0.5)
Atrial fibrillation（心房細動）	1 (0.1)	2 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	9 (1.3)	4 (0.6)	10 (1.4)	2 (0.9)	4 (2.2)
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	8 (1.2)	3 (0.4)	7 (1.0)	2 (0.9)	4 (2.2)

MedDRA Version 14.1
クロスオーバー試験のため，患者数の合計は各投与群の患者数の和とは異なる
引用元：CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.5.4

2.1.4.3 COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験

COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験（試験 1222.3, 1222.5, 1222.22, 1222.26, 1237.3, 1237.18）での重篤な有害事象については，各試験の治験総括報告書に記載している（CTD 5.3）。重篤な有害事象が報告された患者は 6 試験の合計で 35 名（3.2%）であった。このうち 2 名は死亡に至った有害事象，1 名は直ちに生命を脅かす事象，31 名は入院を要する事象であった。投与群別の発現割合は，0%（オロダテロール 5 µg 群［1 日 2 回投与］，チオトロピウム 5 µg 群，チオトロピウム

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

5 μg+オロダテロール 10 μg 配合剤）～3.0%（オロダテロール 2 μg 群［1 日 1 回投与］）であった［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.1.3］。

COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験のうち，国内第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.22 及び海外第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.5 での重篤な有害事象を，それぞれ表 2.1.4.3: 1 及び表 2.1.4.3: 2 に示す。

試験 1222.22 では，重篤な有害事象は全体で患者 9 名（2.7%）に発現した。内訳は，プラセボ群 2 名 (2.5%) の気胸, 及びインフルエンザ･慢性閉塞性肺疾患, オロダテロール 2 μg 群 3 名 (3.6%) の狭心症，白内障，及び慢性閉塞性肺疾患，オロダテロール 5 μg 群 1 名（1.3%）の慢性閉塞性肺疾患，並びにオロダテロール 10 μg 群 3 名（3.5%）の帯状疱疹，手骨折，及びメニエール病であった。重篤な有害事象はいずれも，治験担当医師により治験薬との関連はないと判断された。

表 2.1.4.3: 1　重篤な有害事象 － 国内第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.22 － treated set

System Organ Class/ Preferred Term	**Placebo N (%)**	**Olo 2 μg N (%)**	**Olo 5 μg N (%)**	**Olo 10 μ N (%)**
Number of patients	79 (100.0)	84 (100.0)	79 (100.0)	86 (100.0)
Total with serious adverse events	2 (2.5)	3 (3.6)	1 (1.3)	3 (3.5)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
Influenza（インフルエンザ）	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Herpes zoster（帯状疱疹）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
Eye disorders（眼障害）	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cataract（白内障）	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ear and labyrinth disorders（耳および迷路障害）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
Meniere's disease（メニエール病）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
Cardiac disorders（心臓障害）	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Angina pectoris（狭心症）	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	2 (2.5)	1 (1.2)	1 (1.3)	0 (0.0)
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	1 (1.3)	1 (1.2)	1 (1.3)	0 (0.0)
Pneumothorax（気胸）	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害，中毒および処置合併症）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
Hand fracture（手骨折）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)

MedDRA Version 13.0
引用元：CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22_Table 15.3.2: 3

試験 1222.5 では，重篤な有害事象は全体で患者 8 名（2.0%）に発現した。内訳は，オロダテロール 2 μg 群 2 名（2.5%）の肺新生物，及び胸水・交通事故，オロダテロール 5 μg 群 2 名（2.5%）の憩室炎，及び転倒・股関節部骨折，オロダテロール 10 μg 群 2 名（2.3%）の気管支炎・慢性閉塞性肺疾患，及び上腕骨骨折，並びにオロダテロール 20 μg 群 2 名（2.5%）の上気道感染・慢性閉塞性肺疾患, 及び上部消化管出血であった。プラセボ群では重篤な有害事象はみられなかった。

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

オロダテロール群で発現した重篤な有害事象はいずれも，治験担当医師により治験薬との関連はないと判断された。

表 2.1.4.3: 2　　重篤な有害事象 － 海外第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.5 － treated set

System Organ Class/ Preferred Term	Placebo N (%)	Olo 2 µg N (%)	Olo 5 µg N (%)	Olo 10 µg N (%)	Olo 20 µg N (%)
Number of patients	79 (100.0)	81 (100.0)	80 (100.0)	86 (100.0)	79 (100.0)
Total with serious adverse events	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)	2 (2.3)	2 (2.5)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.2)	1 (1.3)
Diverticulitis（憩室炎）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Bronchitis（気管支炎）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)（良性，悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)）	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.3)
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.3)
Pleural effusion（胸水）	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Upper gastrointestinal haemorrhage（上部消化管出血）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害，中毒および処置合併症）	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.2)	0 (0.0)
Fall（転倒）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hip fracture（股関節部骨折）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Humerus fracture（上腕骨骨折）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
Road traffic accident（交通事故）	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA Version 10.1
引用元：CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5_Table 15.3.2: 3

2.1.4.4　健康被験者，特別な患者集団を対象とした第 I 相試験

健康被験者及び特別な患者集団を対象とした第 I 相試験（試験 1222.1，1222.2，1222.8，1222.20，1222.21，1222.35，1222.47，1222.48）での重篤な有害事象については，各試験の治験総括報告書に記載している（CTD 5.3）。健康被験者を対象とした第 I 相試験では，報告された重篤な有害事象は，［CTD 5.3.3.1-1_試験 1222.1］のオロダテロール 60 µg 群でみられた 1 件のみであった（肛門周囲膿瘍，治験担当医師は治験薬との因果関係はないと判断）［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.1.1］。特別な患者集団を対象とした試験では，重篤な有害事象はみられなかった［CTD 5.3.3.3-1_試験 1222.20，CTD 5.3.3.3-2_試験 1222.35］。

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

健康被験者を対象とした第 I 相試験のうち，国内用量漸増 14 日間反復投与試験 1222.21 及び海外用量漸増 14 日間反復投与試験 1222.2 では，重篤な有害事象は報告されなかった［CTD 5.3.3.1-7_試験 1222.21_Table 15.3.2: 3，CTD 5.3.3.1-2_試験 1222.2_Table 15.3.1: 2］。

2.1.5 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.1.5.1 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験

第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験でみられた治験薬の投与中止に至った有害事象を［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.6.1］に示した。そのうち，全体で 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.1.5.1: 1 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，全体で 231 名（7.4%）にみられた。最も発現割合の高い投与群はプラセボ群（8.4%）であり，オロダテロール 5 µg 群，10 µg 群及びホルモテロール 12 µg 群の発現割合はそれぞれ 6.2%，7.5%及び 7.8%であった。発現割合の最も高い器官別大分類は「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（全体で 3.2%）であり，投与群別ではプラセボ群，オロダテロール 5 µg 群，10 µg 群及びホルモテロール 12 µg 群でそれぞれ 3.6%，3.0%，2.6%及び 3.7%であった。このうち最も発現割合の高い基本語は慢性閉塞性肺疾患であり，全体で 2.2%の患者に発現した。その他に，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が 0.5%を超えた器官別大分類は，「心臓障害」（40 名，1.3%），「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（26 名，0.8%），「感染症および寄生虫症」（25 名，0.8%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（18 名，0.6%）であった。これらの器官別大分類で，肺炎がプラセボ群の 3 名（0.3%）及びオロダテロール 10 µg 群の 4 名（0.5%），急性心筋梗塞がオロダテロール 10 µg 群の 3 名（0.3%），心房細動がプラセボ群の 3 名（0.3%）に発現したが，それ以外の有害事象（基本語）でいずれかの投与群で 3 名以上に発現した有害事象（基本語）はなかった。

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

表 2.1.5.1: 1 治験薬の投与中止に至った有害事象（全体で 2 名以上に発現）－ 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験（試験 1222.11，1222.12，1222.13，1222.14）－ treated set

System Organ Class/ Preferred Term	Placebo N (%)	Olo 5 µg N (%)	Olo 10 µg N (%)	Form 12 µg N (%)	Total N (%)
Number of patients	885 (100.0)	876 (100.0)	883 (100.0)	460 (100.0)	3104 (100.0)
Total with adverse events leading to treatment discontinuation	74 (8.4)	54 (6.2)	66 (7.5)	37 (8.0)	231 (7.4)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	8 (0.9)	6 (0.7)	7 (0.8)	4 (0.9)	25 (0.8)
Pneumonia（肺炎）	3 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.5)	2 (0.4)	10 (0.3)
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease（感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪）	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)
Lobar pneumonia（大葉性肺炎）	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)（良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む））	5 (0.6)	5 (0.6)	12 (1.4)	4 (0.9)	26 (0.8)
Lung adenocarcinoma（肺腺癌）	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	5 (0.2)
Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.4)	5 (0.2)
Small cell lung cancer stage unspecified（小細胞肺癌，病期不明）	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
Bladder cancer（膀胱癌）	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Hepatic neoplasm malignant（肝の悪性新生物）	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Immune system disorders（免疫系障害）	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)
Psychiatric disorders（精神障害）	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.1)
Nervous system disorders（神経系障害）	4 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	8 (0.3)
Cerebrovascular accident（脳血管発作）	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
Headache（頭痛）	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.1)
Eye disorders（眼障害）	2 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.4)	7 (0.2)
Cardiac disorders（心臓障害）	13 (1.5)	10 (1.1)	10 (1.1)	7 (1.5)	40 (1.3)
Acute myocardial infarction（急性心筋梗塞）	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)	0 (0.0)	6 (0.2)
Atrial fibrillation（心房細動）	3 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)	8 (0.3)
Acute coronary syndrome（急性冠動脈症候群）	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
Bundle branch block left（左脚ブロック）	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
Cardiac failure（心不全）	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)
Ventricular extrasystoles（心室性期外収縮）	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	3 (0.1)
Ventricular tachycardia（心室性頻脈）	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)

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

表 2.1.5.1: 1 治験薬の投与中止に至った有害事象（全体で 2 名以上に発現）－ 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験（試験 1222.11，1222.12，1222.13，1222.14）－ treated set（続き）

System Organ Class/ Preferred Term	Placebo N (%)	Olo 5 µg N (%)	Olo 10 µg N (%)	Form 12 µg N (%)	Total N (%)
Cardiac failure congestive（うっ血性心不全）	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Cardio-respiratory arrest（心肺停止）	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
Coronary artery disease（冠動脈疾患）	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Vascular disorders（血管障害）	6 (0.7)	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	9 (0.3)
Hypertension（高血圧）	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)
Aortic aneurysm（大動脈瘤）	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	32 (3.6)	26 (3.0)	23 (2.6)	17 (3.7)	98 (3.2)
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	20 (2.3)	18 (2.1)	18 (2.0)	12 (2.6)	68 (2.2)
Dyspnoea（呼吸困難）	6 (0.7)	4 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.4)	12 (0.4)
Respiratory failure（呼吸不全）	3 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	7 (0.2)
Acute respiratory failure（急性呼吸不全）	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.2)
Cough（咳嗽）	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
Pneumothorax（気胸）	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	4 (0.1)
Pulmonary embolism（肺塞栓症）	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	4 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.3)	1 (0.2)	8 (0.3)
Hepatobiliary disorders（肝胆道系障害）	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.3)	0 (0.0)	5 (0.2)
Muscle spasms（筋痙縮）	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	3 (0.1)
Renal failure acute（急性腎不全）	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	4 (0.5)	6 (0.7)	3 (0.3)	5 (1.1)	18 (0.6)
Chest pain（胸痛）	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.4)	3 (0.1)
Death（死亡）	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	4 (0.1)
Oedema peripheral（末梢性浮腫）	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
Sudden death（突然死）	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)
Sudden cardiac death（心突然死）	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Investigations（臨床検査）	3 (0.3)	2 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.2)	9 (0.3)
Electrocardiogram QT prolonged（心電図 QT 延長）	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	3 (0.1)
Electrocardiogram T wave inversion（心電図 T 波逆転）	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)
Hepatic enzyme increased（肝酵素上昇）	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)

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

表 2.1.5.1: 1　治験薬の投与中止に至った有害事象（全体で 2 名以上に発現）－ 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験（試験 1222.11，1222.12，1222.13，1222.14）－ treated set（続き）

System Organ Class/ Preferred Term	Placebo N (%)	Olo 5 µg N (%)	Olo 10 µg N (%)	Form 12 µg N (%)	Total N (%)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害，中毒および処置合併症）	1 (0.1)	3 (0.3)	4 (0.5)	1 (0.2)	9 (0.3)
Contusion（挫傷）	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Road traffic accident（交通事故）	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)

MedDRA Version 14.1
引用元：CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.6.1

2.1.5.2　第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験

第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験でみられた治験薬の投与中止に至った有害事象を［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.6.2］に示した。そのうち，いずれかの投与群で 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.1.5.2: 1 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，全体で 52 名（7.1%）にみられた。最も発現割合の高い投与群はチオトロピウム HH 18 µg 群（2.8%）であり，次いでプラセボ群（2.6%），オロダテロール 5 µg 群（1.9%），10 µg 群（1.7%），ホルモテロール 12 µg 群（1.6%）であった。発現割合の最も高い器官別大分類は「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（23 名，3.1%）であり，基本語では慢性閉塞性肺疾患（21 名，2.8%）であった［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.6.2］。投与群別にみると，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の発現割合が最も高いのはプラセボ群（1.6%），最も低いのはホルモテロール 12 µg 群（0.5%）であった。慢性閉塞性肺疾患はプラセボ群で 11 名（1.6%），オロダテロール 5 µg 群で 3 名（0.4%），10 µg 群で 4 名（0.6%），チオトロピウム HH 18 µg 群で 2 名（0.9%），ホルモテロール 12 µg 群で 1 名（0.5%）に発現した。その他の有害事象（基本語）は，心房細動（3 名）及び悪心（2 名）を除き，全投与群の合計で 1 名ずつのみの発現であった。

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

表 2.1.5.2: 1　治験薬の投与中止に至った有害事象（全投与群の合計で２名以上に発現）－ 第III相６週間投与クロスオーバー試験（試験1222.24, 1222.25, 1222.37, 1222.38, 1222.39，1222.40）－ treated set

System Organ Class/ Preferred Term	Placebo N (%)	Olo 5 µg N (%)	Olo 10 µg N (%)	Tio HH 18 µg N (%)	Form 12 µg N (%)
Number of patients	693 (100.0)	701 (100.0)	691 (100.0)	214 (100.0)	186 (100.0)
Total with adverse events leading to treatment discontinuation	18 (2.6)	13 (1.9)	12 (1.7)	6 (2.8)	3 (1.6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)（良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む））	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders（神経系障害）	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cardiac disorders（心臓障害）	0 (0.0)	2 (0.3)	3 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.5)
Atrial fibrillation（心房細動）	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	11 (1.6)	4 (0.6)	5 (0.7)	2 (0.9)	1 (0.5)
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	11 (1.6)	3 (0.4)	4 (0.6)	2 (0.9)	1 (0.5)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	1 (0.1)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea（悪心）	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.9)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害，中毒および処置合併症）	2 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA Version 14.1
引用元：CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.6.2

2.1.5.3　COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験

COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験（試験 1222.3, 1222.5, 1222.22, 1222.26, 1237.3, 1237.18）で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象については，各試験の治験総括報告書に記載している（CTD 5.3）。

そのうち，国内第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.22 での治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.1.5.3: 1 に示す。治験薬の投与中止に至った有害事象は，全体で患者 9 名（2.7%）に発現した。内訳は，プラセボ群 4 名（5.1%），オロダテロール 2 µg 群 1 名（1.2%），5 µg 群 1 名（1.3%）及び 10 µg 群 3 名（3.5%）であった。

発現割合の最も高い器官別大分類は「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（6 名，1.8%）であり，基本語では慢性閉塞性肺疾患（5 名，1.5%）であった。投与群別にみると，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の発現割合が最も高いのはプラセボ群 3 名（3.8%）であり，オロダテロールの 3 用量群はいずれも 1 名（1.2～1.3%）であった。慢性閉塞性肺疾患はプラセボ群で 2 名（2.5%）であり，オロダテロールの 3 用量群では各 1 名（1.2～1.3%）に発現した。

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

表 2.1.5.3: 1　治験薬の投与中止に至った有害事象 － 国内第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.22 － treated set

System Organ Class/ Preferred Term	Placebo N (%)	Olo 2 µg N (%)	Olo 5 µg N (%)	Olo 10 µg N (%)
Number of patients	79 (100.0)	84 (100.0)	79 (100.0)	86 (100.0)
Total with adverse events leading to treatment discontinuation	4 (5.1)	1 (1.2)	1 (1.3)	3 (3.5)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Influenza（インフルエンザ）	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders（神経障害）	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
Dizziness（浮動性めまい）	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
Ear and labyrinth disorders（耳および迷路障害）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
Meniere's disease（メニエール病）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	3 (3.8)	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.2)
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	2 (2.5)	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.2)
Pneumothorax（気胸）	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
Nausea（悪心）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
Vomiting（嘔吐）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)

MedDRA Version 13.0
引用元：CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22_Table 15.3.2: 7

海外第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.5 では，治験薬投与中止に至った有害事象は，全体で 9 名（2.2%）に発現し，内訳は，プラセボ群 1 名（1.3%；呼吸困難・疲労），オロダテロール 2 µg 群 1 名（1.2%；動悸），5 µg 群 5 名（6.3%；副鼻腔炎・咳嗽，失神，血管迷走神経性失神，慢性閉塞性肺疾患，股関節部骨折），10 µg 群 発現なし，及び 20 µg 群 2 名（2.5%；上気道感染・慢性閉塞性肺疾患，上部消化管出血）であり，オロダテロール 5 µg 群の発現割合が他の投与群に比べてやや高かった［CTD 2.7.6_3.2 項_試験 1222.5_表 3.2: 8，CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5_Section 15.4.3］。

2.1.5.4　健康被験者，特別な患者集団を対象とした第 I 相試験

健康被験者及び特別な患者集団を対象とした第 I 相試験（試験 1222.1，1222.2，1222.8，1222.20，1222.21，1222.35，1222.47，1222.48）での治験薬の投与中止に至った有害事象は，各試験の治験総括報告書に記載している（CTD 5.3）。このうち，国内用量漸増 14 日間反復投与試験 1222.21 及び海外用量漸増 14 日間反復投与試験 1222.2 では，治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった［CTD 5.3.3.1-7_試験 1222.21_Table 15.3.2: 6，CTD 5.3.3.1-2_試験 1222.2_Table 15.3.1: 2］。

2.1.6　その他の重要な有害事象

本項では，それ以外の「その他の重要な有害事象」も含めた ICH E3 の定義による「その他の重要な有害事象」について述べる。

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

2.1.6.1 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験

第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験でみられたその他の重要な有害事象を［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.7.1］に示した。その他の重要な事象は，全体で 102 名（3.3%）にみられた。最も発現割合が高い投与群はプラセボ群（39 名，4.4%）であり，次いでホルモテロール 12 µg 群（15 名，3.3%），オロダテロール 5 µg 群（25 名，2.9%），10 µg 群（23 名，2.6%）であった。半数近くの患者（48 名）は，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」に属する有害事象を発現した。基本語では，最も発現割合の高い有害事象は慢性閉塞性肺疾患（32 名，1.0%）であり，次いで呼吸困難（11 名，0.4%）であった。投与群間で，発現した有害事象の種類や発現割合に大きな差はなかった。次に発現割合の高い器官別大分類は「心臓障害」（16 名，0.5%）であったが，いずれの有害事象（基本語）も 1 投与群あたり 2 名までの発現であった。

2.1.6.2 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験

第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験でみられたその他の重要な有害事象を［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.7.2］に示した。その他の重要な事象は，全体で 25 名（3.4%）にみられた。最も発現割合の高い有害事象は，器官別大分類では「呼吸器，胸郭および縦隔障害」であり，基本語では慢性閉塞性肺疾患であった。慢性閉塞性肺疾患の発現割合が最も高かった投与群はプラセボ群（7 名，1.0%）であり，次いでオロダテロール 5 µg 群（2 名，0.3%）及び 10 µg 群（1 名，0.1%）であった。チオトロピウム HH 18 µg 群及びホルモテロール 12 µg 群では発現はなかった。悪心（オロダテロール 5 µg 群で 2 名に発現）を除き，その他の重要な有害事象（基本語）は 1 投与群あたり 1 名までの発現であった。

2.1.6.3 COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験

COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験（試験 1222.3, 1222.5, 1222.22, 1222.26, 1237.3, 1237.18）でみられたその他の重要な有害事象については，各試験の治験総括報告書に記載している（CTD 5.3）。

そのうち，国内第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.22 でのその他の重要な有害事象は，全体で 5 名（1.5%）にみられた。内訳は，プラセボ群 2 名（2.5%），オロダテロール 2 µg 群 1 名（1.2%），及びオロダテロール 10 µg 群 2 名（2.3%）であった。オロダテロール 5 µg 群ではその他の重要な有害事象はみられなかった［CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22_Table 15.3.2: 4］。最も多くみられたその他の重要な有害事象（基本語）は慢性閉塞性肺疾患であり，プラセボ群，オロダテロール 2 µg 群及び 10 µg 群で各 1 名に，次いで浮動性めまいがプラセボ群及びオロダテロール 10 µg 群で各 1 名にみられた。また，悪心及び嘔吐がオロダテロール 10 µg 群で 1 名にみられた。

海外第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.5 でのその他の重要な有害事象は，全体で 6 名（1.5%）にみられた。内訳は，プラセボ群 1 名（1.3%；呼吸困難・疲労），オロダテロール 2 µg 群 1 名（1.2%；動悸），及びオロダテロール 5 µg 群 4 名（5.0%；副鼻腔炎・咳嗽，失神，血管迷走神経性失神，慢性閉塞性肺疾患）であり，オロダテロール 10 µg 群及び 20 µg 群ではみられなかった。オロダテ

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

ロール 5 μg 群の発現割合が他の投与群に比べてやや高かった［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5_Table 15.3.2: 4］。

2.1.6.4 健康被験者，特別な患者集団を対象とした第 I 相試験

健康被験者及び特別な患者集団を対象とした第 I 相試験（試験 1222.1，1222.2，1222.8，1222.20，1222.21，1222.35，1222.47，1222.48）でのその他の重要な有害事象については，各試験の治験総括報告書に記載している（CTD 5.3）。このうち，国内用量漸増 14 日間反復投与試験 1222.21 及び海外用量漸増 14 日間反復投与試験 1222.2 では，その他の重要な有害事象の発現はなかった［CTD 5.3.3.1-7_試験 1222.21_Table 15.3.2:1，CTD 5.3.3.1-2_試験 1222.2_Table 15.3.1: 2］。

2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.1.7.1 呼吸器系の有害事象

第 III 相試験（48 週間投与並行群間比較試験及び 6 週間投与クロスオーバー試験）での呼吸器系有害事象の発現割合を，SMQ/PV エンドポイント別に［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.8.1.1, Table 2.8.1.2］に示した。

2.1.7.1.1 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験

第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験で 2%以上の患者に発現した呼吸器系の有害事象を表 2.1.7.1.1: 1 に示す。全体で最も発現割合の高かったのは，基本語の慢性閉塞性肺疾患（879 名，28.3%）であった。COPD の増悪とそれに関連する事象は，表 2.1.7.1.1: 1 に示す 3 つの PV エンドポイント（肺炎を伴う COPD 増悪［広域］，COPD 増悪［広域］，COPD 増悪）でそれぞれ集計した。これらの PV エンドポイントで発現割合の高い（発現割合が 2%以上）基本語は，慢性閉塞性肺疾患，気管支炎及び肺炎であった。なお，SMQ/PV エンドポイントの各カテゴリーに含まれる基本語の一覧表は［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Listing 2.9.1］に掲載している。

オロダテロール 5 μg 群の発現割合がプラセボ群より高い SMQ/PV エンドポイントは次のとおりであった［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.11.1.2］。

- #PV 上気道感染：相対リスク 1.21（95% CI 1.01～1.46）
- #PV 咽頭炎：相対リスク 1.36（95% CI 1.05～1.76）
- #PV 下気道感染：相対リスク 1.27（95% CI 0.94～1.72）
- #PV 咳嗽：相対リスク 1.17（95% CI 0.76～1.80）
- #PV 気管支炎：相対リスク 1.25（95% CI 0.80～1.94）
- #PV 肺炎：相対リスク 1.05（95% CI 0.60～1.82）

オロダテロール 5 μg 群とプラセボ群で，発現割合の差が最も大きかったのは#PV 上気道感染であった。これは主に鼻咽頭炎（基本語）の発現割合の差（プラセボと比較して相対リスク 1.47［95% CI 1.10～1.97］）によるものであった。同様に鼻咽頭炎（基本語）の発現割合の差が原因で，#PV

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

咽頭炎の発現割合にも両群間で差がみられた。その他に発現割合がプラセボ群より高かった PV エンドポイントは#PV 気管支炎のみであった。ただし，オロダテロール 10 µg 群の#PV 気管支炎の発現割合はプラセボ群より低かった。その他の PV エンドポイントでは，#PV COPD 増悪の 3 つの PV エンドポイントを含め，オロダテロール 5 µg 群の発現割合はプラセボ群と同程度又はオロダテロール 5 µg 群の方が低かった［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.11.1.2］。

オロダテロール 10 µg 群の発現割合がプラセボ群より高い SMQ/PV エンドポイントは次のとおりであった［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.11.1.4］。

- #PV 肺炎を伴う COPD 増悪（広域）：相対リスク 1.04（95% CI 0.91～1.18）
- #PV COPD 増悪（広域）：相対リスク 1.03（95% CI 0.91～1.18）
- #PV COPD 増悪：相対リスク 1.03（95% CI 0.89～1.18）
- #PV 上気道感染：相対リスク 1.11（95% CI 0.92～1.34）
- #PV 咽頭炎：相対リスク 1.21（95% CI 0.92～1.57）
- #PV 下気道感染：相対リスク 1.25（95% CI 0.92～1.69）
- #PV 咳嗽：相対リスク 1.08（95% CI 0.70～1.68）
- #PV 肺炎：相対リスク 1.59（95% CI 0.96～2.62）

オロダテロール 10 µg 群とプラセボ群で，発現割合の差が比較的大きかったのは#PV 上気道感染，#PV 咽頭炎及び#PV 下気道感染であった。オロダテロール 10 µg 群でのこれらの PV エンドポイントの発現割合やプラセボ群に対する相対リスクは，オロダテロール 5 µg 群と同程度であった。#PV 肺炎の発現割合もオロダテロール 10 µg 群がプラセボ群より高かったが，オロダテロール 5 µg 群はプラセボ群より低かった。それ以外の PV エンドポイントでは，オロダテロール 10 µg 群の発現割合はプラセボ群と同程度又はオロダテロール 10 µg 群の方が低かった［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.11.1.4］。オロダテロール 5 µg 群及び 10 µg のホルモテロール 12 µg 群に対する相対リスクは［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.11.1.12，Table 2.11.1.14］に示している。

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

表 2.1.7.1.1: 1 呼吸器系有害事象（基本語で，いずれかの投与群の 2%以上の患者に発現，SMQ*/PV エンドポイント別及び基本語別）－ 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験（試験 1222.11，1222.12，1222.13，1222.14）－ treated set

User defined AE category	Placebo N (%)	Olo 5 µg N (%)	Olo 10 µg N (%)	Form 12 µg N (%)	Total N (%)
Number of patients	885 (100.0)	876 (100.0)	883 (100.0)	460 (100.0)	3104 (100.0)
Total with adverse events	627 (70.8)	622 (71.0)	642 (72.7)	318 (69.1)	2209 (71.2)
COPD exacerbation (broad) with pneumonia（肺炎を伴う COPD 増悪［広域］）#PV	298 (33.7)	288 (32.9)	308 (34.9)	155 (33.7)	1049 (33.8)
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	255 (28.8)	227 (25.9)	266 (30.1)	131 (28.5)	879 (28.3)
Bronchitis（気管支炎）	32 (3.6)	41 (4.7)	31 (3.5)	13 (2.8)	117 (3.8)
Pneumonia（肺炎）	24 (2.7)	22 (2.5)	35 (4.0)	14 (3.0)	95 (3.1)
COPD exacerbation (broad)（COPD 増悪［広域］）#PV	287 (32.4)	279 (31.8)	296 (33.5)	146 (31.7)	1008 (32.5)
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	255 (28.8)	227 (25.9)	266 (30.1)	131 (28.5)	879 (28.3)
Bronchitis（気管支炎）	32 (3.6)	41 (4.7)	31 (3.5)	13 (2.8)	117 (3.8)
COPD exacerbation（COPD 増悪）#PV	261 (29.5)	231 (26.4)	267 (30.2)	134 (29.1)	893 (28.8)
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	255 (28.8)	227 (25.9)	266 (30.1)	131 (28.5)	879 (28.3)
Upper respiratory tract infection（上気道感染）#PV	165 (18.6)	198 (22.6)	182 (20.6)	89 (19.3)	634 (20.4)
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	68 (7.7)	99 (11.3)	91 (10.3)	46 (10.0)	304 (9.8)
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	66 (7.5)	72 (8.2)	62 (7.0)	32 (7.0)	232 (7.5)
Sinusitis（副鼻腔炎）	21 (2.4)	8 (0.9)	20 (2.3)	1 (0.2)	50 (1.6)
Pharyngitis（咽頭炎）#PV	88 (9.9)	118 (13.5)	106 (12.0)	52 (11.3)	364 (11.7)
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	68 (7.7)	99 (11.3)	91 (10.3)	46 (10.0)	304 (9.8)
Lower respiratory tract infection（下気道感染）#PV	69 (7.8)	87 (9.9)	86 (9.7)	34 (7.4)	276 (8.9)
Bronchitis（気管支炎）	32 (3.6)	41 (4.7)	31 (3.5)	13 (2.8)	117 (3.8)
Pneumonia（肺炎）	24 (2.7)	22 (2.5)	35 (4.0)	14 (3.0)	95 (3.1)
Cough（咳嗽）#PV	37 (4.2)	43 (4.9)	40 (4.5)	31 (6.7)	151 (4.9)
Cough（咳嗽）	35 (4.0)	37 (4.2)	35 (4.0)	27 (5.9)	134 (4.3)
Bronchitis（気管支炎）#PV	34 (3.8)	42 (4.8)	31 (3.5)	15 (3.3)	122 (3.9)
Bronchitis（気管支炎）	32 (3.6)	41 (4.7)	31 (3.5)	13 (2.8)	117 (3.8)
Pneumonia（肺炎）#PV	24 (2.7)	25 (2.9)	38 (4.3)	15 (3.3)	102 (3.3)
Pneumonia（肺炎）	24 (2.7)	22 (2.5)	35 (4.0)	14 (3.0)	95 (3.1)
Sinusitis（副鼻腔炎）#PV	28 (3.2)	12 (1.4)	32 (3.6)	4 (0.9)	76 (2.4)
Sinusitis（副鼻腔炎）	21 (2.4)	8 (0.9)	20 (2.3)	1 (0.2)	50 (1.6)

MedDRA Version 14.1
* SMQ エンドポイントで 2%以上の発現割合のものはなかった。
引用元：CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.8.1.1

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

2.1.7.1.2 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験

第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験で，オロダテロール 5 µg 群の発現割合がプラセボ群より高かった呼吸器系の SMQ/PV エンドポイントは次のとおりであった。

#PV 肺炎を伴う COPD 増悪（広域），呼吸器系障害・下気道，#PV COPD 増悪（広域），#PV COPD 増悪，#PV 下気道感染，#PV 気管支炎，#PV 副鼻腔炎，#PV 気管支痙攣（広域），#PV 気管支痙攣，SMQ 喘息/気管支痙攣

これらのほとんどの SMQ/PV エンドポイントでは，オロダテロール 5 µg 群とプラセボ群の発現割合の差は顕著ではなかった［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.8.1.2］。呼吸器系障害・下気道に分類される有害事象を発現した患者は全体で 212 名（28.8%）であった。発現割合が 2%以上の基本語は，慢性閉塞性肺疾患（15.1%），咳嗽（5.2%），呼吸困難（4.3%）及び気管支炎（3.5%）であった。全体的に，オロダテロール 5 µg 群及び 10 µg 群とプラセボ群の間で，呼吸器系 SMQ/PV エンドポイントの発現割合の差は小さかった。これは，第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験に比べ全体的に患者数が少なかったためと考えられた。

2.1.7.2 心血管系の有害事象

COPD 患者を対象としたオロダテロールの臨床試験の患者には，現喫煙者や元喫煙者の高齢者が多い。そのため，心血管系の疾患は比較的多くみられる有害事象である。

2.1.7.2.1 心血管系 SMQ/PV エンドポイント

第 III 相試験（48 週間投与並行群間比較試験及び 6 週間投与クロスオーバー試験）での心血管系有害事象の発現割合を，SMQ/PV エンドポイント別に［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.8.2.1, Table 2.8.2.2］に示した。

2.1.7.2.1.1 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験

第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験で 2%以上の患者に発現した心血管系の有害事象を表 2.1.7.2.1.1: 1 に示す。心血管系の有害事象の発現割合はすべての投与群で同程度であった。全体で 145 名（4.7%）の患者が SMQ 不整脈を発現した。投与群別の発現割合は 4.2～5.6%であった。サブ SMQ 頻脈性不整脈は 102 名（3.3%）の患者に発現し，投与群別の発現割合は 2.9～3.5%であった。#PV 動悸は計 56 名（1.8%）の患者に発現し，投与群別の発現割合は 1.5～2.2%であった。サブ SMQ 心室性頻脈性不整脈を発現した患者は 47 名（1.5%）であり，投与群別の発現割合は 1.0～2.0%であった。

オロダテロール 5 µg 群の発現割合がプラセボ群より高い SMQ/PV エンドポイントは次のとおりであった［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.11.1.2］。

- SMQ 不整脈－サブ SMQ 不整脈用語：相対リスク 1.34（95% CI 0.88～2.03）
- SMQ 不整脈－サブ SMQ 頻脈性不整脈：相対リスク 1.05（95% CI 0.64～1.71）

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

- #PV 動悸：相対リスク 1.09（95% CI 0.52～2.30）
- SMQ 不整脈－サブ SMQ 心室性頻脈性不整脈：相対リスク 1.92（95% CI 0.86～4.27）
- SMQ 心不全（狭域）：相対リスク 2.23（95% CI 0.78～6.39）
- SMQ トルサードドポアント/QT 延長（狭域）：相対リスク 1.85（95% CI 0.69～4.98）
- #PV 頻脈：相対リスク 1.26（95% CI 0.34～4.66）
- #PV 心室性頻脈/心室細動：相対リスク 1.52（95% CI 0.43～5.34）
- #PV 心不全－左室：相対リスク 2.01（95% CI 0.19～21.79）

オロダテロール 10 µg 群の発現割合がプラセボ群より高い SMQ/PV エンドポイントは次のとおりであった［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.11.1.4］。

- SMQ 不整脈－サブ SMQ 不整脈：相対リスク 1.06（95% CI 0.68～1.64）
- #PV 動悸：相対リスク 1.46（95% CI 0.73～2.94）
- SMQ 不整脈－サブ SMQ 心室性頻脈性不整脈：相対リスク 1.33（95% CI 0.56～3.15）
- SMQ 虚血性心疾患－サブ SMQ 心筋梗塞（広域）：相対リスク 1.34（95% CI 0.57～3.16）
- SMQ 心不全（狭域）：相対リスク 1.41（95% CI 0.45～4.42）

心血管系 SMQ/PV エンドポイントで，2%以上の患者に発現した有害事象（基本語）はいずれの投与群にもなかった。SMQ 不整脈のうち最も発現割合の高かったのはサブ SMQ 不整脈であり，全体で 145 名（4.7%）の患者に発現した。この SMQ 不整脈の中で最も発現割合の高い基本語は心室性期外収縮であり，オロダテロール 5 µg 群の 11 名（1.3%），10 µg 群の 10 名（1.1%），プラセボ群の 7 名（0.8%）に発現した。心室性期外収縮（基本語）は，SMQ 不整脈－サブ SMQ 頻脈性不整脈，#PV 動悸及び SMQ 不整脈－サブ SMQ 心室性頻脈性不整脈のいずれにも含まれるため，これらの SMQ/PV エンドポイントでは，オロダテロール 5 µg 群の発現割合がプラセボ群に比べ高くなったものと考えられた。これらの心血管系 SMQ/PV エンドポイントのうち，オロダテロール 10 µg 群の発現割合が 5 µg 群より高かったのは#PV 動悸のみであり，他の SMQ/PV エンドポイントではオロダテロール 5 µg 群の方が高かった。

SMQ 不整脈－サブ SMQ 不整脈及びサブ SMQ 心室性頻脈性不整脈の発現割合は，オロダテロール 5 µg 群がプラセボ群より高く，また，オロダテロール 5 µg 群より 10 µg 群で発現割合が低かった。ホルター心電図モニタリングにより報告された心室性頻脈性不整脈は，ほとんどが重篤ではなかった（詳細は各試験の治験総括報告書に記載している）。SMQ 不整脈－サブ SMQ 頻脈性不整脈及び#PV 動悸の発現割合は，オロダテロール 5 µg 群とプラセボ群で同程度であり，オロダテロール 10 µg 群の発現割合がプラセボ群より高いものもなかった［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.11.1.8］。心血管系 SMQ/PV エンドポイントについて，オロダテロール 5 µg 群及び 10 µg のホルモテロール 12 µg 群に対する相対リスクは［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.11.1.12］に示している。

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

表 2.1.7.2.1.1: 1　心血管系有害事象（いずれかの投与群の 2%以上の患者に発現，SMQ/PV エンドポイント別及び基本語別）－ 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験（試験 1222.11，1222.12，1222.13，1222.14）－ treated set

User defined AE category	Placebo N (%)	Olo 5 µg N (%)	Olo 10 µg N (%)	Form 12 µg N (%)	Total N (%)
Number of patients	885 (100.0)	876 (100.0)	883 (100.0)	460 (100.0)	3104 (100.0)
Total with adverse events	627 (70.8)	622 (71.0)	642 (72.7)	318 (69.1)	2209 (71.2)
SMQ Cardiac arrhythmias（不整脈）－ sub SMQ Cardiac arrhythmias（不整脈）	37 (4.2)	49 (5.6)	39 (4.4)	20 (4.3)	145 (4.7)
SMQ Cardiac arrhythmias（不整脈）－ sub SMQ Tachyarrhythmias（頻脈性不整脈）	30 (3.4)	31 (3.5)	26 (2.9)	15 (3.3)	102 (3.3)
Palpitations（動悸）#PV	13 (1.5)	14 (1.6)	19 (2.2)	10 (2.2)	56 (1.8)
SMQ Cardiac arrhythmias（不整脈）－ sub SMQ Ventricular tachyarrhythmias（心室性頻脈性不整脈）	9 (1.0)	17 (1.9)	12 (1.4)	9 (2.0)	47 (1.5)

MedDRA Version 14.1
引用元：CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.8.2.1

2.1.7.2.1.2　第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験

第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験では，いずれの群にも 2%以上の患者に発現した心血管系 SMQ/PV エンドポイントはなかった。オロダテロール 5 µg 群及び 10 µg 群の発現割合がプラセボ群より高い SMQ/PV エンドポイントは次のとおりであった［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.8.2.2］。

SMQ 不整脈－サブ SMQ 不整脈，SMQ 不整脈－サブ SMQ 頻脈性不整脈，#PV 動悸，
#PV 心房細動/粗動

このように，第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験でみられた心血管系有害事象のプロファイルは，第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験と同様であった。

心疾患の既往を有する患者でみられた有害事象及び重篤な有害事象については，5.1.6 項で考察する。

2.1.7.2.2　主要な心血管イベント（MACE：major adverse cardiovascular events）の解析

第 III 相試験のうち 48 週間投与並行群間比較試験の併合解析データを用いて，主要な心血管イベント（MACE）の解析を実施した（表 2.1.7.2.2: 1）。治験薬投与期間中の死亡例は全体で 53 名であり，このうち 16 名が主要な血管イベントによる死亡（Fatal MACE）と考えられた。4 名の死因は不明であった。MACE の発現割合はすべての投与群でほぼ同程度であったが，オロダテロール 5 µg 群の発現割合はプラセボ群より低かった。また，そのうち死亡に至った MACE（Fatal MACE）の発現割合も，オロダテロール 5 µg 群がプラセボ群より低かった。死亡に至らなかった SMQ 虚血性心疾患－サブ SMQ 心筋梗塞の有害事象は，プラセボ群で 9 名（1.0%），オロダテロール 5 µg

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

群で 4 名（0.5%），10 µg 群で 12 名（1.4%）及びホルモテロール 12 µg 群で 4 名（0.9%）に発現した。オロダテロール 5 µg 群及び 10 µg 群のプラセボ群に対する曝露量で調整したリスク差に有意差はみられなかった［CTD 5.3.5.3-14_ Table A.1: 4, Table A.1: 5］。

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

表 2.1.7.2.2: 1　主要な心血管イベント（MACE エンドポイント別）－ 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験（試験 1222.11，1222.12，1222.13，1222.14）－ treated set

	Placebo N (%)	Olo 5 µg N (%)	Olo 10 µg N (%)	Form 12 µg N (%)	Total N (%)
Total treated	885 (100.0)	876 (100.0)	883 (100.0)	460 (100.0)	3104 (100.0)
Death					
Fatal AE	13 (1.5)	13 (1.5)	17 (1.9)	10 (2.2)	53 (1.7)
Fatal MACE	6 (0.7)	3 (0.3)	2 (0.2)	5 (1.1)	16 (0.5)
Cardiac disorders（心臓障害）SOC（fatal）	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.7)	9 (0.3)
Vascular disorders（血管障害）SOC（fatal）	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)
SMQ Ischaemic heart disease（虚血性心疾患）－sub SMQ Myocardial infarction（broad）（心筋梗塞［広域］）（fatal）	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)
Stroke（脳卒中）#PV（fatal）	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Sudden death（突然死）PT	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)
Cardiac death（心臓死）PT	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sudden cardiac death（心突然死）PT	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Fatal MACE (incl. death unknown)	8 (0.9)	3 (0.3)	3 (0.3)	6 (1.3)	20 (0.6)
Cardiac disorders（心臓障害）SOC（fatal）	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.7)	9 (0.3)
Vascular disorders（血管障害）SOC（fatal）	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)
SMQ Ischaemic heart disease（虚血性心疾患）－sub SMQ Myocardial infarction（broad）（心筋梗塞［広域］）（fatal）	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)
Stroke（脳卒中）#PV（fatal）	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Sudden death（突然死）PT	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)
Cardiac death（心臓死）PT	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sudden cardiac death（心突然死）PT	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Death（死亡）PT	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	4 (0.1)
MACE	24 (2.7)	10 (1.1)	16 (1.8)	9 (2.0)	59 (1.9)
Cardiac disorders（心臓障害）SOC（fatal）	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.7)	9 (0.3)
Vascular disorders（血管障害）SOC（fatal）	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)
SMQ Ischaemic heart disease（虚血性心疾患）－sub SMQ Myocardial infarction（broad）（心筋梗塞［広域］）（any）	9 (1.0)	4 (0.5)	12 (1.4)	4 (0.9)	29 (0.9)
Stroke（脳卒中）#PV（any）	11 (1.2)	3 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.2)	18 (0.6)
Sudden death（突然死）PT	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)
Cardiac death（心臓死）PT	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sudden cardiac death（心突然死）PT	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)

MedDRA Version 14.1
治験薬投与期間中の有害事象について集計した
MACE：主要有害心イベント，SOC：器官別大分類，PT：基本語
引用元：CTD 5.3.5.3-14_ Table 3.2.2.3.1

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

2.1.7.3 吸入投与法に起因する有害事象

2.1.7.3.1 吸入投与法に起因する気管支収縮（administration-related bronchoconstriction）

市販されている一部の気管支拡張薬で吸入投与法と関連する気管支収縮が発現する可能性があることから，試験 1222.11 及び 1222.12 での治験薬の吸入から 30 分以内に発現した気管支収縮について検討した。吸入投与法に起因する気管支収縮を示唆する呼吸器系有害事象を表 2.1.7.3.1: 1 に示す。大部分の患者（全体の 92.9%）では吸入投与法に起因する気管支収縮はみられなかった。吸入投与法に起因する気管支収縮の症状を発現した患者が最も多かったのはプラセボ群（13.6%）であり，次いでオロダテロール 10 µg 群（4.7%）及び 5 µg 群（2.9%）であった。FEV_1 がトラフ値から 15%以上減少した患者が最も多かったのはプラセボ群（11.8%）であり，オロダテロール 5 µg 群では 2.6%，同 10 µg 群では 3.8%であった。また，救援治療薬の使用割合が最も高かったのはプラセボ群（2.1%）であり，オロダテロール 5 µg 群は 0.2%，10 µg 群では 0.9%であった。治験薬の吸入から 30 分以内に咳嗽，喘鳴又は呼吸困難を発現した患者は，いずれの投与群にもなかった。

表 2.1.7.3.1: 1 吸入投与法に起因する気管支収縮と考えられる呼吸器系有害事象 － 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験（試験 1222.11，1222.12）－ treated set

	Placebo N (%)	Olo 5 µg N (%)	Olo 10 µg N (%)	Total N (%)
Number of patients	425	417	424	1266
Drop in FEV_1≥15% from trough (a)	50 (11.8)	11 (2.6)	16 (3.8)	77 (6.1)
Rescue medication use within 30 min of inhaling randomized treatment on a clinic test day (b)	9 (2.1)	1 (0.2)	4 (0.9)	14 (1.1)
Cough, wheeze, or dyspnoea AE within 30 min of inhaling randomized treatment on a clinic test day (c)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any of (a), (b), (c)	58 (13.6)	12 (2.9)	20 (4.7)	90 (7.1)
None of (a), (b), (c)	367 (86.4)	405 (97.1)	404 (95.3)	1176 (92.9)

引用元：CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.8.3.1.1

2.1.7.3.2 治験薬の局所投与に起因するその他の有害事象

第 III 相試験（48 週間投与並行群間比較試験及び 6 週間投与クロスオーバー試験）での治験薬の局所投与に起因するその他の有害事象を，SMQ/PV エンドポイント別に［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.8.3.2.1，Table 2.8.3.2.2］に示した。

2.1.7.3.2.1 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験

第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験で全体の 2%以上の患者に発現した治験薬の局所投与に起因するその他の有害事象は，#PV 咽喉等適用部位刺激感（12.4%），#PV 咽頭炎（11.7%），SMQ 口腔咽頭障害（6.0%），SMQ 口腔咽頭障害－サブ SMQ 口腔咽頭の病変（3.4%）及び SMQ 口腔咽頭障害－サブ SMQ 口腔咽頭の感染（2.2%）であった。#PV 咽喉等適用部位刺激感の発現割合は，オロダテロール 5 µg 群（14.2%）がプラセボ群（10.3%）及びホルモテロール 12 µg 群（12.6%）より高かった。オロダテロール 10 µg 群の発現割合（12.8%）も 5 µg 群より低かった。SMQ 口腔

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

咽頭障害の発現割合は全体的に低かったが，投与群別では#PV 咽喉等適用部位刺激感と同様であった（プラセボ群 5.3%，オロダテロール 5 µg 群 7.0%，10 µg 群 5.5%，ホルモテロール 12 µg 群 6.1%）［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.8.3.2.1］。

2.1.7.3.2.2 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験

第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験でも，治験薬の局所投与に起因するその他の有害事象で，全体で最も発現割合が高かったのは#PV 咽頭等適用部位刺激感（11.0%）であり，次いで#PV 咽頭炎（10.2%）及び SMQ 口腔咽頭障害（4.5%）であった［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.8.3.2.2］。

2.1.7.4 過敏症

第 III 相試験（48 週間投与並行群間比較試験及び 6 週間投与クロスオーバー試験）での過敏症に関連する有害事象を，SMQ/PV エンドポイント別に［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.8.4.1，Table 2.8.4.2］に示した。

2.1.7.4.1 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験

第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験全体では，52 名（1.7%）に#PV 発疹が発現した。#PV 発疹に含まれる基本語で最も発現割合の高かったものは，発疹（0.6%），湿疹（0.3%），接触性皮膚炎（0.2%）及び紅斑（0.2%）であった。#PV 重症皮膚副作用として報告された有害事象に重篤なものはなかった。#PV 重症皮膚副作用に含まれる基本語で最も発現割合の高かったものは，結膜炎（0.6%），口腔内潰瘍形成（0.2%）及び口内炎（0.2%）であった。#PV 発疹及び#PV 重症皮膚副作用を発現した患者は少なく，発現割合も投与群間で同程度であった。投与群別では，2%以上の患者にみられた PV エンドポイントは#PV 発疹のみであり，発現割合はオロダテロール 5 µg 群で 2.2%と，プラセボ群（1.1%）を上回っていた（相対リスク 1.93［95% CI 0.90–4.12］）が，オロダテロール 10 µg 群の発現割合（1.8%）は 5 µg 群より低かった［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.8.4.1］。

2.1.7.4.2 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験

第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験では，全体で 2%以上の患者に発現した PV エンドポイント及び基本語はなかった。最も発現割合が高かった有害事象は#PV 発疹であり，全体で 10 名（1.4%）にみられた。投与群別では，最も発現割合が高かったのはチオトロピウム HH 18 µg 群（0.9%）であり，次いでホルモテロール 12 µg 群（1.1%），オロダテロール 10 µg 群（0.7%），プラセボ群（0.1%）及びオロダテロール 5 µg 群（0.0%）であった［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.8.4.2］。

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

2.1.7.5 β_2 刺激薬クラスエフェクトの有害事象

第 III 相試験（48 週間投与並行群間比較試験及び 6 週間投与クロスオーバー試験）での β_2 刺激薬クラスエフェクトの有害事象を，SMQ/PV エンドポイント別に［CTD 5.3.5.3-5_Section 2.2.8.5］に示した。

2.1.7.5.1 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験

第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験で 2%以上の患者にみられた β_2 刺激薬クラスエフェクトの有害事象を，SMQ/PV エンドポイント別に表 2.1.7.5.1: 1 に示す。なお，これらの SMQ/PV エンドポイントには，β_2 刺激薬クラスエフェクトの基本語が少なくとも 1 つ含まれる。

β_2 刺激薬クラスエフェクトの SMQ/PV エンドポイントのうち，発現割合が高かったのは，#PV 関節痛/筋肉痛/筋力低下（322 名，10.4%），次いで SMQ 事故および損傷（狭域）（192 名，6.2%）及び SMQ 不整脈－サブ SMQ 不整脈用語（145 名，4.7%）であった。

オロダテロール 5 µg 群の発現割合がプラセボ群より高い SMQ/PV エンドポイントは次のとおりであった。

- SMQ 事故および損傷（オロダテロール 5 µg 群 6.3%，プラセボ群 5.9%；以下同順）
- #PV 関節痛/筋肉痛/筋力低下（11.2%，8.7%）
- #PV 浮動性めまい（2.9%，2.6%）
- SMQ 不整脈－サブ SMQ 不整脈用語（5.6%，4.2%）
- SMQ 不整脈－サブ SMQ 頻脈性不整脈（3.5%，3.4%）
- #PV 動悸（1.6%，1.5%）
- SMQ 不整脈－サブ SMQ 心室性頻脈性不整脈（1.9%，1.0%）

SMQ 事故および損傷（7.5%）及び#PV 動悸（2.2%）は，オロダテロール 10 µg 群の発現割合が 5 µg 群より高かったが，それ以外の SMQ/PV エンドポイントでは 5 µg 群より低いか同程度であった。ただし，#PV 動悸の発現割合は，オロダテロール 5 µg 群（1.6%）はホルモテロール 12 µg 群（2.2%）より低く，10 µg 群（2.2%）はホルモテロール 12 µg 群と同じであった。#PV 浮動性めまい及び SMQ 不整脈は β_2 刺激薬クラスエフェクトの有害事象であるが，オロダテロール 5 µg 群とプラセボ群の発現割合の差は小さく，臨床的には問題にならないと考えられた［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.11.1.12，Table 2.11.1.13］。#PV 浮動性めまい及び#PV 高血圧の発現割合は，オロダテロール 5 µg 群がプラセボ群より低かった。ただし，オロダテロール 5 µg 群の発現割合は 2%以上と比較的高く，かつホルモテロール 12 µg 群より高かったことから，オロダテロール 5 µg の副作用と判断した（臨床に関する概括評価［CTD 2.5_5.3.2.2 項］参照）。

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

表 2.1.7.5.1: 1　β_2 刺激薬クラスエフェクトの有害事象（2%以上の患者に発現）－ 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験（試験 1222.11，1222.12，1222.13，1222.14）－ treated set

System Organ Class SMQ, PV endpoint	Placebo N (%)	Olo 5 µg N (%)	Olo 10 µg N (%)	Form 12 µg N (%)	Total N (%)
Number of patients	885 (100.0)	876 (100.0)	883 (100.0)	460 (100.0)	3104 (100.0)
Total with adverse events	627 (70.8)	622 (71.0)	642 (72.7)	318 (69.1)	2209 (71.2)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）					
Nausea and vomiting（悪心および嘔吐）#PV	15 (1.7)	16 (1.8)	12 (1.4)	3 (0.7)	50 (1.6)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）					
SMQ Accidents and injuries（事故および損傷）（narrow）	52 (5.9)	55 (6.3)	66 (7.5)	19 (4.1)	192 (6.2)
Chest pain（胸痛）#PV	25 (2.8)	17 (1.9)	20 (2.3)	14 (3.0)	76 (2.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）					
Arthralgia（関節痛）/Myalgia（筋肉痛）/Muscle weakness（筋力低下）#PV	77 (8.7)	98 (11.2)	95 (10.8)	52 (11.3)	322 (10.4)
Nervous system disorders（神経系障害）					
Headache（頭痛）#PV	32 (3.6)	27 (3.1)	31 (3.5)	16 (3.5)	106 (3.4)
Dizziness（浮動性めまい）#PV	23 (2.6)	25 (2.9)	26 (2.9)	10 (2.2)	84 (2.7)
Cardiac disorders（心臓障害）					
SMQ Cardiac arrhythmias（不整脈）－ sub SMQ Cardiac arrhythmias（不整脈）	37 (4.2)	49 (5.6)	39 (4.4)	20 (4.3)	145 (4.7)
SMQ Cardiac arrhythmias（不整脈）－ sub SMQ Tachyarrhythmias（頻脈性不整脈）	30 (3.4)	31 (3.5)	26 (2.9)	15 (3.3)	102 (3.3)
Palpitations（動悸）#PV	13 (1.5)	14 (1.6)	19 (2.2)	10 (2.2)	56 (1.8)
SMQ Cardiac arrhythmias（不整脈）－ sub SMQ ventricular tachyarrhythmias（心室性頻脈性不整脈）	9 (1.0)	17 (1.9)	12 (1.4)	9 (2.0)	47 (1.5)
Vascular disorders（血管障害）					
Hypertension（高血圧）#PV	36 (4.1)	27 (3.1)	30 (3.4)	9 (2.0)	102 (3.3)
SMQ Hypertension（高血圧）（narrow）	36 (4.1)	27 (3.1)	30 (3.4)	10 (2.2)	103 (3.3)

MedDRA Version 14.1

引用元 : CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.8.5.1.1，Table 2.8.5.2.1，Table 2.8.5.3.1，Table 2.8.5.4.1，Table 2.8.5.5.1，Table 2.8.5.6.1，Table 2.8.5.7.1，Table 2.8.5.8.1

2.1.7.5.2　第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験

第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験でみられた β_2 刺激薬クラスエフェクトの有害事象を，SMQ/PV エンドポイント別に［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Subsection 2.2.8.5］に示した。6 週間投与クロスオーバー試験では，投与期間が短かったため，特記すべき点はみられなかった。

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

2.1.8 重篤な有害事象の判定解析

FDA の指示に基づき，オロダテロール投与患者でみられた COPD，肺炎又は喘息に関連する死亡，入院及び挿管で構成される複合エンドポイント（及び個々のエンドポイント）の発現割合を対照群と比較して解析した。その結果は［CTD 5.3.5.3-10_Adjudicated Report］に，また詳細な解析データは［CTD 5.3.5.3-5_Adjudicated SAE Analysis］に示した。

2.1.8.1 重篤な有害事象の判定の解析方法

この解析の目的は，独立した外部の専門家による判定委員会が，重篤な有害事象報告書に記載された患者背景と症例経過を審査し，その審査に基づきオロダテロールの呼吸器系に対する安全性を包括的かつ客観的に評価することであった。判定委員会では，オロダテロールの臨床開発プログラムで報告されたすべての重篤な有害事象を審査した。各委員はすべての重篤な有害事象を盲検下で審査・評価し，患者背景と症例経過に記載された死亡，入院又は挿管の事象を分類した。判定委員会では，死亡，入院又は挿管が呼吸器系の事象かどうかを判断し，呼吸器系の事象と判断された場合は，その事象が COPD，肺炎，喘息，又は呼吸器系のほかの状態に関連するかについても判断した。入院又は死亡に至った重篤な有害事象はベーリンガーインゲルハイム社が特定し，判定委員会に示した。挿管については判定委員会が特定した。

2.1.8.2 安全性解析対象集団

重篤な有害事象の判定の解析に用いた安全性解析対象集団には，全 18 試験で治験薬を投与された 5387 名が含まれ，そのうちオロダテロールを投与されたのは 3380 名であった。そのうちの大部分の患者（2868 名，84.9%）が COPD 患者（15 試験）であった。試験期間は 3～48 週間であった［CTD 5.3.5.3-10_Adjudicated Report_Table 1，Table 2］。

2.1.8.3 複合エンドポイントー安全性解析対象集団全体

複合エンドポイントでみた場合，重篤な有害事象が審査された患者は，上記の安全性解析対象集団の 5387 名のうち 504 名であった（実薬プラセボ対照試験を含む）。挿管はごく少数であり，入院に至った有害事象が多数であった。504 名中，呼吸器系以外の重篤な有害事象を発現したのは 277 名（5.1%）であり，発現割合は投与群間でほぼ同程度であった。呼吸器系の重篤な有害事象を発現した患者は，270 名（5.0%）であり，プラセボ群，オロダテロール群（全用量），ホルモテロール 12 μg 群，チオトロピウム群でそれぞれ 74 名（5.3%），156 名（4.6%），39 名（7.2%）及び 1 名（1.8%）であった。オロダテロール群（全用量）のうち，5 μg 群では 68 名（4.9%），10 μg 群では 86 名（5.9%）であった［CTD 5.3.5.3-10_Adjudicated Report_Table 3，CTD 5.3.5.3-5_Adjudicated SAE Analysis_Table 4.9.1］。

呼吸器系有害事象のうち，COPD，肺炎又は喘息に関連する事象を発現した患者は，プラセボ群，オロダテロール 5μg 群，10μg 群及びホルモテロール 12 μg 群でそれぞれ 72 名（5.1%），65 名（4.6%），81 名（5.6%），140 名（4.1%）及び 36 名（6.7%）であった［CTD 5.3.5.3-5_Adjudicated SAE Analysis_Table

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

4.7.1］。いずれの投与群も，そのほとんどが COPD に関連する事象であり，肺炎に関連する事象は少数であった。喘息に関連する事象はなかった。COPD に関連する事象の発現割合は投与群間で同程度であり，プラセボ群，オロダテロール群（全用量）及びホルモテロール 12 μg 群でそれぞれ 67 名（4.8%），117 名（3.5%）及び 32 名（5.9%）であった［CTD 5.3.5.3-10_Adjudicated Report_Table 3］。

肺炎に関連する事象は，プラセボ群の 13 名（0.9%），オロダテロール 5 μg 群の 15 名（1.1%），10 μg 群の 26 名（1.8%）及びホルモテロール 12 μg 群の 7 名（1.3%）で報告された［CTD 5.3.5.3-10_Adjudicated Report_Table 3］。肺炎に関連する複合エンドポイントの事象発現までの時間に関する解析から，オロダテロール 10 μg 群はプラセボ群に比べ，統計学的な有意差はないもののリスクが増加することが示された（ハザード比 1.89，95% CI 0.97～3.68，p=0.061）。相対リスクは，気道可逆性検査で気道可逆性ありと診断する基準（短時間作用性 β_2 刺激薬投与後の FEV_1 がベースライン値に対して 200 mL 超増加かつ 12%超増加）を満たさなかった患者（68%の患者）でより高く，オロダテロール 10 μg 群の場合，プラセボ群に対するハザード比は 2.29（95% CI 1.01～5.21，p=0.048）であった。これらの気道可逆性ありの基準を満たさなかった患者で，肺炎に関連する事象を発現した患者の割合は，オロダテロール 10 μg 群（2.2%）とホルモテロール 12 μg 群（2.1%）で同程度であった［CTD 5.3.5.3-5_Adjudicated SAE Analysis_Table 4.3.2，Table 7.1.3.2］。

その他の呼吸器系有害事象の発現割合は実薬投与群（オロダテロール又はホルモテロール投与群）がプラセボ群より高く，プラセボ群では 3 名（0.2%），オロダテロール 10 μg 群では 14 名（1.0%），5 μg 群では 6 名（0.4%），ホルモテロール 12 μg 群では 4 名（0.7%）で報告された［CTD 5.3.5.3-10_Adjudicated Report_Table 3］。その他の呼吸器系有害事象発現までの時間に関する解析から，オロダテロール 10 μg 群はプラセボ群に比べてリスクが増加することが示された（ハザード比 4.41，95% CI 1.27～15.36，p=0.02）。オロダテロール 5 μg 群の発現割合はホルモテロール 12 μg 群と同程度であった［CTD 5.3.5.3-5_Adjudicated SAE Analysis_Table 4.4.2］。

2.1.8.3.1 死亡

オロダテロールの臨床開発プログラムでは 81 名の死亡例が報告された。このうち 70 名は，第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験の治験薬投与期間又は治験薬投与期間終了後，若しくは第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験の第 1 期治験薬投与期間に発現したことから，この解析の対象患者とした。投与群別の死亡例数は，プラセボ群 22 名（1.6%），ホルモテロール 12 μg 群 10 名（1.8%），オロダテロール群（両用量）38 名（1.1%）（5 μg 群 19 名［1.4%］，10 μg 群 19 名［1.3%］）であった。呼吸器系有害事象による死亡の発現割合は投与群間で同程度であり，プラセボ群，オロダテロール群（両用量）及びホルモテロール 12 μg 群でそれぞれ 7 名（0.5%），22 名（0.7%）及び 4 名（0.7%）であった。呼吸器系有害事象による死亡（エンドポイント）までの時間に関する解析（追跡調査期間を含む）から，オロダテロール群（両用量）のリスクは，プラセボ群と比

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

べて統計学的な有意差はないことが示された（ハザード比 1.57，95% CI 0.67～3.68）［CTD 5.3.5.3-5_Adjudicated SAE Analysis_Table 4.9.1，Table 7.1.7.2］。

2.1.8.4 複合エンドポイントーCOPD 患者の安全性解析対象集団

COPD 患者の安全性解析対象集団（実薬プラセボ対照試験を含む）では，呼吸器系有害事象並びに COPD，肺炎又は喘息に関連する事象の発現割合は，いずれも投与群間で同程度であった。複合エンドポイントでみた場合，呼吸器系有害事象を発現した患者は，プラセボ群で 74 名（5.9%），オロダテロール 5 μg 群で 68 名（5.3%），10 μg 群で 85 名（6.4%），ホルモテロール 12 μg 群で 39 名（7.7%）であった［CTD 5.3.5.3-10_Adjudicated Report_Table 5］。

COPD の安全性解析対象集団では，予想どおり，すべての投与群でほとんどの呼吸器系有害事象が COPD に関連した事象であり，肺炎などに関連する事象の割合は少なかった。COPD，肺炎又は喘息に関連する複合エンドポイントの事象発現までの時間に関する解析から，オロダテロール群（両用量）のリスクは，プラセボ群と比べて統計学的な有意差がないことが示された（ハザード比 0.89，95% CI 0.67～1.18）［CTD 5.3.5.3-5_Adjudicated SAE Analysis_Table 7.2.7.2］。

COPD の安全性解析対象集団で，呼吸器系有害事象による死亡例は 30 名であった。投与群別にみると，オロダテロール群（両用量）21 名（0.7%）（5 μg 群 9 名［0.7%］，10 μg 群 12 名［0.9%］），ホルモテロール 12 μg 群 4 名（0.8%），プラセボ群 5 名（0.4%）であった。COPD，肺炎又は喘息に関連する死亡（エンドポイント）までの時間に関する解析（追跡調査期間を含む）から，オロダテロール群（両用量）のリスクは，プラセボ群と比べて統計学的な有意差はないことが示された（ハザード比 1.42，95% CI 0.56～3.59）［CTD 5.3.5.3-10_Adjudicated Report_Table 6a，CTD 5.3.5.3-5_Adjudicated SAE Analysis_Table 7.2.7.2］。

2.1.8.5 複合エンドポイントー喘息患者の安全性解析対象集団

喘息患者の安全性解析対象集団で，呼吸器系有害事象を発現したのは，オロダテロール 10 μg 群の 1 名（0.8%）のみであった。その他のオロダテロール群，プラセボ群及びホルモテロール 12 μg 群では，呼吸器系有害事象はみられなかった［CTD 5.3.5.3-5_Adjudicated SAE Analysis_Table 6.8.1］。

2.1.8.6 まとめ

重篤な有害事象の判定委員会による判定で評価した安全性解析集団，すなわち COPD 患者の安全性解析対象集団，喘息患者の安全性解析対象集団又は全患者での安全性解析対象集団での解析の結果，オロダテロール投与患者での重篤な有害事象のリスク，すなわち入院，死亡及び挿管の複合エンドポイント（COPD，肺炎又は喘息に関連する事象及び関連しない事象のいずれも）のリスクは，プラセボ群又はホルモテロール 12 μg 群と同程度であることが示された。入院，死亡及び挿管という個々のエンドポイントについても同様であった。特に，オロダテロール 5 μg（海外での承認用量）では，入院，死亡及び挿管の複合エンドポイント（COPD，肺炎又は喘息に関連する事象及び関連しない事象のいずれも）のリスクは，プラセボ群又はホルモテロール 12 μg 群と

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

差はなかった。オロダテロール 10 μg 群では，特に気道可逆性の基準を満たさなかった患者で肺炎に関連する事象の発現割合が高かった。肺炎に関しては，臨床に関する概括評価［CTD 2.5_5項］で詳細に考察する。

2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した患者に関する叙述は，各試験の治験総括報告書（CTD 5.3）に記載している。

さらに，死亡例及び治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した重篤な有害事象の患者の叙述を個々の試験のまとめ［CTD 2.7.6］に試験ごとに記載しているとともに，重篤な有害事象の一覧表も掲載している。

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

3. 臨床検査値の評価

本項には，標準的な臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査）について記載する。安全性を評価するための臨床検査値として，各臨床検査項目のベースラインからの変化量，臨床的に重要な臨床検査値変動，及び基準値からの変動を評価した。なお，臨床検査値の評価で，治験担当医師が臨床的に問題となると判断した場合は，有害事象としても報告された。

治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者で得られた臨床検査値を評価した。測定した標準的な臨床検査項目は以下のとおりである。

- 血液学的検査：ヘモグロビン，ヘマトクリット，赤血球数，白血球数，白血球分画（好中球，リンパ球，単球，好酸球，好塩基球），好酸球数，血小板数
- 血液生化学検査：アルカリフォスファターゼ（ALP），乳酸脱水素酵素（LDH），ガンマグルタミルトランスフェラーゼ（GGT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），グルコース，カルシウム，無機リン，尿酸，血中尿素窒素（BUN），クレアチニン，総タンパク，カリウム，ナトリウム，クロール，総ビリルビン，クレアチンホスホキナーゼ（CPK）
- 尿検査：比重，pH，グルコース，タンパク，潜血

臨床検査値は，検査項目ごとにベーリンガーインゲルハイム社で定めた基準範囲（normalised reference range）に合わせて標準化（nomalisation）した。また，臨床的に重要な臨床検査値変動は，標準化した値を用い，同社で定義した臨床的に重要な異常変動の基準［CTD 5.3.5.3-9_Section 3_Listing 4］に従って判定し，基準の上限又は下限を超えて変動した検査値異常の発現割合を集計した。

3.1 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験

ベースライン値，治験薬投与期間最終値，ベースラインからの変化量の記述統計量は［CTD 5.3.5.3-5_Section 3_Table 1.1］，臨床的に重要な臨床検査値の変動を示した患者の割合は［CTD 5.3.5.3-5_Section 3_Table 1.2］，また，基準値からの変動のシフト表は［CTD 5.3.5.3-5_Section 3_Table 1.3］に示した。

第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験では，Visit 1（スクリーニング時），Visit 2（ベースライン時），Visit 5（投与 12 週），Visit 7（投与 24 週）及び Visit 10（治験薬投与期間終了時，投与 48 週）又は治験薬投与中止時に，全患者で絶食下の臨床検査を実施した。

肝機能検査項目のうち，オロダテロール 10 µg 群で GGT の平均値がわずかに増加（12 U/L）した。ただし，ばらつきが大きく，中央値に変化はなかった。GGT の最大値が基準値上限を上回った患者の割合は，オロダテロール 5 µg 群はプラセボ群より低かった。臨床的に重要な GGT の増

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

加が報告された患者の割合は, オロダテロール 10 μg 群(2.9%)及びホルモテロール 12 μg 群(2.8%)が他の投与群（プラセボ群 2.2%，オロダテロール 5 μg 群 1.2%）よりわずかに高かった。

β 刺激作用による検査値の増加（糖代謝への影響）が懸念される血漿グルコースについては，臨床的に重要な変動（増加）が報告された患者の割合は，オロダテロール 5 μg 群（3.7%）がプラセボ群（2.6%）よりわずかに高かった。一方，オロダテロール 10 μg 群（2.8%）はプラセボ群と同程度であり，ホルモテロール 12 μg 群（1.7%）はプラセボ群より低かった。治験薬投与期間中に血漿グルコースの最大値が基準値を外れた患者の割合は投与群間で同程度であった。グルコースについては 4.3.1 項で詳細に考察する。

同様に，β 刺激作用による検査値の増加（心筋への影響）が懸念されるクレアチンホスホキナーゼ（CPK）は，オロダテロール 10 μg 群で治験薬投与期間最終時の平均値が増加（27 U/L）した。変化量の中央値は 12 U/L であり，ホルモテロール 12 μg 群（21 U/L）よりも低かった。一方，オロダテロール 5 μg 群の変化量の平均値は-1 U/L であり, 中央値は 4 U/L プラス方向にシフトした。CPK の最大値が基準値上限を超えた患者の割合は，8.2%（プラセボ群）～21.4%（ホルモテロール 12 μg 群）であった。オロダテロール 5 μg 群及び 10 μg 群では，それぞれ 14.1%及び 17.7%であった。CPK については 4.3.2 項で詳細に考察する。

また，β_2 刺激薬の重大な副作用として血清カリウム値の低下が知られていることから，カリウムにも注目したが，オロダテロールの両用量群ともに，プラセボ群及びホルモテロール 12 μg 群と比較して，臨床的に問題となる変動はみられなかった。カリウムについては臨床薬理試験の全身性薬力学の項［CTD 2.7.2.A_3.6 項］で詳細に考察している。

その他の血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査の治験薬投与期間中のいずれの測定値についても，平均値の顕著な変化や臨床的に問題となる変動はみられなかった。

3.2 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験

ベースライン値，治験薬投与期間最終値，ベースラインからの変化量の記述統計量は［CTD 5.3.5.3-5_Section 3_Table 2.1］，臨床的に重要な臨床検査値変動を示した患者の割合は［CTD 5.3.5.3-5_Section 3_Table 2.2］, また, 基準値からの変動のシフト表は［CTD 5.3.5.3-5_Section 3_Table 2.3］に示した。

オロダテロール 10 μg 群で CPK の平均値がわずかに増加した（28 U/L，プラセボ群は-9 U/L）。ホルモテロール 12 μg 群（33 U/L）も同程度増加した。オロダテロール 5 μg 群（4 U/L）及びチオトロピウム HH 18 μg 群（7 U/L）は増加の幅が小さかった。臨床的に重要な臨床検査値変動が報告された患者数は，いずれのパラメータについても全体的に少なく，投与群間でほぼ同程度であった。

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

3.3 COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験

COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験（試験 1222.3, 1222.5, 1222.22, 1222.26, 1237.3, 1237.18）での臨床検査値については，各治験総括報告書に記載している（CTD 5.3）。いずれの第 I／II 相試験でも，ベースラインから試験終了時までの臨床検査値の平均値に臨床的に問題となる変化はなく，また，個々の測定値についても治験薬と関連のある重要な変化はみられなかった。なお，海外第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.5 でみられたオロダテロールの高用量投与でのカリウムの低下及び CPK の上昇については 5.5.4 項に記載する。

3.4 健康被験者，特別な患者集団を対象とした第 I 相試験

健康被験者及び特別な患者集団を対象とした第 I 相試験（試験 1222.1, 1222.2, 1222.8, 1222.20, 1222.21，1222.35，1222.47，1222.48）での臨床検査値については，各試験の治験総括報告書に記載している（CTD 5.3）。いずれの試験でも，ベースラインから試験終了時までの臨床検査値の平均値に臨床的に問題となる変化はなく，また，個々の測定値についても治験薬と関連のある重要な変化はみられなかった。

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

4. バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1 バイタルサイン

第 III 相試験（48 週間投与並行群間比較試験及び 6 週間投与クロスオーバー試験）では，血圧及び心拍数などのバイタルサインをすべての来院時に測定した。バイタルサインの測定は，治験薬吸入前及び吸入後 3 時間まで実施する肺機能検査と合わせて行った。本項では，バイタルサインのベースライン値及びベースラインからの変化の記述統計量，並びに著しい変化について記載する。なお，治験担当医師が臨床的に問題となると判断したバイタルサインの変化は，有害事象としても報告された。

4.1.1 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験

第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験では，収縮期及び拡張期血圧の平均値は，ベースライン後のほとんどの測定時点で，いずれの投与群でもわずかに（1～4 mmHg）低下した。収縮期及び拡張期血圧の平均値の変化は，ベースライン後のすべての測定時で，投与群間の差は小さかった。心拍数の平均値は，いずれの投与群でもわずかな変動（増加，減少）がみられたが，変化量（平均値）は全体的に小さく，治験薬投与後のすべての測定時点で 1～2 bpm であった［CTD 5.3.5.3-5_Section 4_Table 1.1.1～Table 1.1.3］。

収縮期血圧，拡張期血圧及び心拍数の「著しい変化」は，事前に解析計画書で次のように定義した。

- 著しい増加
  - 収縮期血圧（SBP）：ベースラインから 25 mmHg 超上昇
  - 拡張期血圧（DBP）：90 mmHg 超で，かつベースラインから 10 mmHg 超上昇
  - 心拍数（Pulse rate）：100 bpm 超で，かつベースラインから 10%超増加
- 著しい減少
  - 収縮期血圧（SBP）：100 mmHg 未満で，かつベースラインから 10 mmHg 超低下
  - 拡張期血圧（DBP）：60 mmHg 未満で，かつベースラインから 10 mmHg 超低下
  - 心拍数（Pulse rate）：60 bpm 未満で，かつベースラインから 10 bpm 超減少

収縮期及び拡張期血圧の著しい変化（増加及び減少）を示した患者の割合は，すべての投与群で治験薬投与開始後しばらくは経時的に増加した。投与群間では，著しい変化を示した患者の割合は同程度であり，一定の傾向はみられなかった［CTD 5.3.5.3-5_Section 4_Table 1.2.1～Table 1.2.3］。

試験期間中のいずれかの来院時（ベースライン時及び治験薬投与開始後）に認められた著しい変化（試験期間を通じた全来院時の合計）を表 4.1.1: 1 に示す。収縮期血圧は，減少より増加のみられた患者の割合がわずかに高かった。投与群別には，プラセボ群と実薬投与群で発現割合は同程度であった。拡張期血圧及び心拍数の著しい増加及び減少の発現割合は，すべての投与群で大きな差はなかった。

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

表 4.1.1: 1 バイタルサインの著しい変化 － 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験（試験 1222.11，1222.12，1222.13，1222.14）－ treated set

Parameter	Placebo N (%)	Olo 5 µg N (%)	Olo 10 µg N (%)	Form 12 µg N (%)
SBP				
Number of patients	883 (100.00)	871 (100.00)	877 (100.00)	457 (100.00)
Increase	211 (23.90)	218 (25.00)	232 (26.50)	94 (20.60)
Decrease	135 (15.30)	163 (18.70)	149 (17.00)	54 (11.80)
DBP				
Number of patients	883 (100.00)	871 (100.00)	877 (100.00)	457 (100.00)
Increase	208 (23.60)	184 (21.10)	170 (19.40)	92 (20.10)
Decrease	174 (19.70)	167 (19.20)	175 (20.00)	51 (11.20)
Pulse rate				
Number of patients	883 (100.00)	871 (100.00)	877 (100.00)	457 (100.00)
Increase	118 (13.40)	115 (13.20)	123 (14.00)	60 (13.10)
Decrease	117 (13.30)	127 (14.60)	128 (14.60)	50 (10.90)

DBP：拡張期血圧，SBP：収縮期血圧
引用元：CTD 5.3.5.3-5_Section 4_Table 1.2.1～Table 1.2.3

4.1.2 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験

第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験では，試験 1222.24，1222.25，1222.39 及び 1222.40 の 4 試験のデータを併合してバイタルサインの解析を実施した（試験 1222.37 及び 1222.38 はエルゴメータ運動負荷試験であったため除外した）。

第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験の上記 4 試験の収縮期及び拡張期血圧，及び心拍数の記述統計量を［CTD 5.3.5.3-5_Section 4_Table 2.1.1～Table 2.1.3］に示した。収縮期及び拡張期血圧の低下の平均値は第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験と同程度であり，1～4 mmHg 程度であった。心拍数の変動も第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験と同様にわずか（1～2 bpm）であった。著しい変化については，収縮期及び拡張期血圧及び心拍数のいずれも，投与群間で大きな差はなかった［CTD 5.3.5.3-5_Section 4_Table 2.2.1～Table 2.2.3］。

4.1.3 COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験

COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験（試験 1222.3, 1222.5, 1222.22, 1222.26, 1237.3, 1237.18）でのバイタルサインについては各治験総括報告書に記載している（CTD 5.3）。いずれの試験でも，ベースラインから試験終了時までのバイタルサインに臨床的に問題となる変化はなく，個々の測定値についても治験薬と関連がある重要な変化はなかった。オロダテロールの高用量投与でのバイタルサインの変化については，過量投与の項（5.5 項）に記載する。

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

4.1.4 健康被験者，特別な患者集団を対象とした第 I 相試験

健康被験者及び特別な患者集団を対象とした第 I 相試験（試験 1222.1，1222.2，1222.8，1222.20，1222.21，1222.35，1222.47，1222.48）でのバイタルサインについては，各試験の治験総括報告書に記載している（CTD 5.3）。いずれの試験でも，ベースラインから試験終了時までのバイタルサインに臨床的に問題となる変化はなく，個々の測定値についても治験薬と関連がある重要な変化はなかった。オロダテロールの高用量投与でのバイタルサインの変化については，過量投与の項（5.5 項）に記載する。

4.2 心電図

第 III 相試験（48 週間投与並行群間比較試験及び 6 週間投与クロスオーバー試験）では，すべての試験で 12 誘導心電図を測定した。48 週間投与並行群間投与試験では，ホルター心電図による 24 時間心電図モニタリングも実施した。なお，治験担当医師が臨床的に問題となると判断した心電図の変化は，有害事象としても報告された。

4.2.1 12 誘導心電図

4.2.1.1 第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験

第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験では，Visit 1（スクリーニング時），Visit 2（ベースライン時），Visit 4（投与 6 週），Visit 5（投与 12 週），Visit 7（投与 24 週）及び Visit 10（治験薬投与期間終了時，投与 48 週）又は治験薬投与中止時の治験薬吸入前及び吸入 40 分後に 12 誘導心電図を測定した。治験薬投与期間終了時又は中止時に臨床的に問題となる所見がみられた場合は，Visit 11（後観察期）に再度測定を行った。

心電図所見の評価として，ベースラインからの変化量の平均値，著しい変化が報告された患者の割合，QTc 間隔が事前に規定した値（>450 ms，>480 ms 又は>500 ms）を上回った患者の割合，QTc 間隔のベースラインからの変化が事前に規定した値（>30 ms 又は>60 ms）を上回った患者の割合，心電図の波形の形状的異常（ST 部分，T 波，U 波，リズム，心筋梗塞，刺激伝導及び波形）の発現割合を検討した［CTD 5.3.5.3-5_Section 5.1.1～Section 5.1.3］。すべての心電図記録は，独立した専門機関（eResearch Technology 社）から提供された機器を用いて測定し，この専門機関で心臓専門医が心電図所見を判読して中央評価した。

「著しい変化」の評価には，事前に各試験の解析計画書で規定した次の定義を適用した。

- 心拍数（増加）：100 bpm 超で，かつベースラインから 25%以上増加
- 心拍数（減少）：50 bpm 未満で，かつベースラインから 25%以上減少
- PR 間隔（延長）：200 ms 超で，かつベースラインから 25%以上延長
- QRS 間隔（延長）：110 ms 超で，かつベースラインから 10%以上延長

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

第 III 相 48 週間投与並行群間比較試験全体で，プラセボ群，オロダテロール 5 µg 群，10 µg 群及びホルモテロール 12 µg 群の 3000 名超の患者から心電図データが得られた。全体として，いずれの心電図パラメータ（QT 間隔，Bazette 式による補正 QT 間隔［QTcB］，Fridericia 式による補正 QT 間隔［QTcF］，心拍数，PR 間隔及び QRS 間隔）及びいずれの波形の形状的異常（ST 部分，T 波，U 波，リズム，心筋梗塞，刺激伝導及び波形）にも，オロダテロールの用量又は投与後の経過時間に依存した傾向や一定のパターンは認められなかった。

4.2.1.1.1 心拍数，PR 間隔及び QRS 間隔

ベースライン時の心拍数の平均値は 72～73 bpm，PR 間隔の平均値は 161～163 ms，QRS 間隔の平均値は 92～93 ms であった。いずれの投与群のいずれの時点でも，心拍数，PR 間隔及び QRS 間隔の変化量（平均値）は，それぞれ 2 bpm，1.7 ms 及び 1.8 ms 未満であった［CTD 5.3.5.3-5_Section 5_Table 1.1.1～Table 1.1.3］。心拍数，PR 間隔及び QRS 間隔の著しい変化はまれにしかなく，それぞれ最も多かった時点で，心拍数で 29 名（4.0%，減少，プラセボ群），PR 間隔で 4 名（0.5%，オロダテロール 10 µg 群）及び QRS 間隔で 21 名（2.9%，オロダテロール 5 µg 群）にみられた［CTD 5.3.5.3-5_Section 5_Table 1.1.4～Table 1.1.6］。

4.2.1.1.2 QTc 間隔

QTcF，QTcB 及び QT 間隔のベースライン値及びベースラインからの変化は［CTD 5.3.5.3-5_Section 5_Table 1.2.1～Table 1.2.3］に示した。QTcF，QTcB 及び QT 間隔が事前に規定した値（450，480 又は 500 ms）を上回った患者の割合は，［CTD 5.3.5.3-5_Section 5_Table 1.2.4～Table 1.2.6］に示した。また，QTcF 及び QTcB 間隔の変化が事前に規定した値（30 ms 又は 60 ms）を上回った患者の割合は，［CTD 5.3.5.3-5_Section 5_Table 1.2.7，Table 1.2.8］に示した。

QTc 間隔のベースラインからの変化量（平均値）は小さく，-4.00 ms（プラセボ群の QTcB 間隔）～2.79 ms（オロダテロール 10 µg 群の QT 間隔）であった。治験薬投与開始後の QTcB 間隔又は QTcF 間隔が事前に規定した値を大きく（>500 ms）上回った患者は少数であった（最も多かった時点でいずれの投与群も 8 名まで）。同様に，QTcB 間隔又は QTcF 間隔のベースラインからの変化が 60 ms を上回った患者も少数であった（最も多かった時点でいずれの投与群も 7 名まで）。

4.2.1.1.3 心電図の形態的評価

心電図の形態的評価データは［CTD 5.3.5.3-5_Section 5_Table 1.3.1～Table 1.3.7］に示した。U 波，ST 部分，T 波，リズム，心筋梗塞，刺激伝導及び波形の異常について評価した。

波形の形状的異常の大部分は刺激伝導系の異常であり，臨床的に問題となるものではなかった。いずれの評価項目にも臨床的に問題となる所見はなかった。試験期間中，U 波異常がごくわずかに発現したが，オロダテロール群にもプラセボ群にもみられた。ST 部分異常を示した患者は 1.4～3.3%あったが，ST 部分異常は治験薬投与初日や各測定日の治験薬吸入前にもみられており，ま

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

た，発現割合は試験期間を通じて投与群間で同程度であった。T 波異常は，治験薬投与初日に，プラセボ群，オロダテロール 5 µg 群，10 µg 群及びホルモテロール 12 µg 群の約 7～12%の患者に発現し，試験期間を通じて発現割合はこの範囲内にあった。リズム異常は，全体的に，ホルモテロール 12 µg 群でプラセボ群及びオロダテロール群よりやや少なかった。心筋梗塞及び刺激伝導異常の発現割合は，投与群間及び測定日間で同程度であった。波形異常はプラセボ群を含むすべての投与群でみられ，発現割合は 0.5～1.6%であった。

4.2.1.1.4 心電図異常の有害事象

心電図異常の有害事象は 23 件（<1%）報告された。内訳は，QT 延長（11 名，0.4%），T 波逆転（5 名，0.2%），T 波振幅減少（2 名，0.1%），ST 部分下降（2 名，0.1%），ECG 異常，PR 延長及び T 波異常（各 1 名）であった。これらの心電図異常はプラセボ群を含むすべての投与群で発現した［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.2.1］。

4.2.1.2 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験

第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験では，各投与期の治験薬投与初日，並びに投与 43 日の治験薬吸入前及び吸入 40 分後に測定した心電図データを評価した［CTD 5.3.5.3-5_Section 5.2］。

4.2.1.2.1 心拍数，PR 間隔及び QRS 間隔

ベースライン時の心拍数の平均値は 72～73 bpm であり，投与 1 日から 43 日までの心拍数の変化量の平均値は約 1～2 bpm であった。PR 間隔の平均値は，ベースライン時に 161～164 ms，投与 1 日から 43 日までの変化量の平均値はおおむね 1 ms 以下であり，投与群間で大きな違いはなかった。QRS 間隔の平均値は，ベースライン時に 92～95 ms，ベースライン時からの変化量の平均値はおおむね 1 ms 以下であり，投与群間に明らかな違いはなかった［CTD 5.3.5.3-5_Section 5_Table 2.1.1～Table 2.1.3］。

心拍数については，ほとんどの患者（90%以上）で著しい変化はなかった（「著しい変化」の定義は 48 週間投与並行群間試験と同じ［4.2.1.1 項］）。心拍数の著しい変化は，いずれの投与群でも，増加より減少の発現割合の方が高かった。投与群別にみると，チオトロピウム HH 18 µg 群の試験終了時の著しい心拍数減少の発現割合が他の測定時点及び他の投与群よりやや高かったが，チオトロピウム HH 18 µg 群の患者数は他の投与群より少数であったため，発現割合の変動が大きかったものと考えられた。それ以外の測定時点では，発現割合は投与群間で同程度であった。PR 間隔については，99.4～100%の患者で著しい変化はみられず，著しい変化の発現割合はプラセボ群と実薬投与群で同程度であった（0.0～0.6%）。QRS 間隔も，著しい変化の発現割合はいずれの投与群も低く同程度であり（0.0～3.1%），プラセボ群と実薬投与群の両方でみられた［CTD 5.3.5.3-5_Section 5_Table 2.1.4～Table 2.1.6］。

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

4.2.1.2.2 QTc 間隔

QTcF，QTcB 及び QT 間隔のベースライン値及びベースラインからの変化は［CTD 5.3.5.3-5_Section 5_Table 2.2.1～Table 2.2.3］に示した。QTcF，QTcB 及び QT 間隔が事前に規定した値（450，480 又は 500 ms）を上回った患者の割合は，［CTD 5.3.5.3-5_Section 5_Table 2.2.4～Table 2.2.6］に示した。また，QTcF 及び QTcB 間隔の変化が事前に規定した値（30 ms 又は 60 ms）を上回った患者の割合は，［CTD 5.3.5.3-5_Section 5_Table 2.2.7，Table 2.2.8］に示した。

QTc 間隔のベースラインからの変化量（平均値）は小さく，-4.94 ms（ホルモテロール 12 µg 群の QT 間隔）～5.96 ms（チオトロピウム HH 18 µg 群の QT 間隔）であった。QTcF 間隔が事前に規定した値（500 ms）を上回った患者は，いずれの測定時点でも各投与群 2 名以下であった。また，QTcB 間隔が事前に規定した値（500 ms）を上回った患者は，いずれの測定時点でも各投与群 5 名以下であった。同様に，QTcB 間隔及び QTcF 間隔のベースラインからの変化が事前に規定した値（60 ms）を上回った患者も少数であった（いずれの測定時点でも各投与群 4 名以下）。

4.2.1.2.3 心電図の波形の形状的評価

心電図の形態学的評価データは［CTD 5.3.5.3-5_Section 5_Table 2.3.1～Table 2.3.7］に示した。U 波，ST 部分，T 波，リズム，心筋梗塞，刺激伝導及び波形の異常について評価した。

いずれの評価項目にも臨床的に問題となる所見はなかった。試験期間中，U 波異常がごくわずかに発現したが，オロダテロール群とプラセボ群の両群にみられた。ST 部分異常の発現割合は 1.8～4.5%であったが，ST 部分異常はベースライン時にもみられており，また，発現割合は試験期間を通じてすべての投与群で同程度であった。T 波異常は，プラセボ群，オロダテロール 5 µg 群，10 µg 群及びチオトロピウム HH 18 µg 群の約 8～10%の患者に発現し，発現割合はホルモテロール 12 µg 群でわずかに高かった（13～17%）。リズム異常，心筋梗塞及び刺激伝導異常の発現割合も投与群間及び測定日間で同程度であった。波形異常はプラセボ群を含むすべての投与群でみられ，発現割合は 0.5～1.3%であった。

4.2.1.2.4 心電図異常の有害事象

心電図異常の有害事象は 2 件のみであった。1 件は QT 延長（オロダテロール 10 µg 群）であり，もう 1 件は ST 部分下降（プラセボ群）であった［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.2.3］。

4.2.1.3 COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験

COPD 患者を対象とした第 I／II 相試験（試験 1222.3, 1222.5, 1222.22, 1222.26, 1237.3, 1237.18）での心電図評価については，各試験の治験総括報告書に記載している（CTD 5.3）。いずれの試験でも，ベースラインから試験終了時までの間に臨床的に問題となる変化はなく，治験薬と関連のある重要な変化ではなかった。

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

なお，国内第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.22 で，QTcF のベースラインからの変化量の平均値は，-3.0 ms（プラセボ群の投与初日の治験薬吸入 10 分後）～4.2 ms（オロダテロール 2 µg 群の投与 4 週の治験薬吸入 30 分前，オロダテロール 10 µg 群の投与 2 週の治験薬吸入 30 分前）にわたった。用量依存的な変化は示されず［CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22_Table 15.3.4.2.2: 1］，臨床上の安全性に関する問題はなかった。

4.2.1.4 健康被験者，特別な患者集団を対象とした第 I 相試験

健康被験者を対象とした単回投与 thorough QT/QTc 試験（試験 1222.8）

健康被験者を対象に実施した単回投与 thorough QT/QTc 試験（試験 1222.8）では，主要評価項目及び副次評価項目であった QTcI の解析で，オロダテロール 10 µg 単回投与時に男女ともにプラセボと差はみられなかった。20 µg，30 µg 及び 50 µg 投与では，90%信頼区間上限がいくつかの測定時点で事前に規定した 10 ms を上回り，20 µg を超える用量では QTcI に対して軽度な影響があることが示された。詳細は，臨床薬理試験の全身性薬力学の項［CTD 2.7.2.A_3.6 項］に示した。

心機能評価での心電図の臨床的総合判断として，臨床的に問題となる影響は認められなかった。すべての被験者で心電図の波形，T 波及び U 波は正常であった。

健康被験者を対象とした用量漸増 14 日間反復投与試験（試験 1222.2）

本試験では，健康被験者に対し，オロダテロールを 2.5 µg から 30 µg の用量でレスピマットを用いて 14 日間反復吸入投与した。用量は，男性は 2.5 µg，10 µg 及び 30 µg，女性は 10 µg とした。スクリーニング時，治験薬投与期間中及び投与期間終了時に 12 誘導心電図を実施した。治験担当医師が測定後直ちに評価し，医学的に関連する所見がないか観察した。また，すべての心電図記録を，独立した専門機関（ドイツ nabios 社）で中央評価した。

その結果，臨床的に問題となる所見は認められず，臨床的に問題となる薬物の影響，特に薬物誘発性の T 波及び U 波の変化はみられなかった。ただし，臨床的に重要な所見ではなかったが，第 1 度房室ブロック，不完全右脚ブロック，洞性徐脈及び洞性不整脈など，心電図上の間隔に影響を及ぼした可能性がプラセボ群及び実薬投与群のいずれにも認められた［CTD 5.3.3.1-2_試験 1222.2_Table 15.3.3.2.1: 1；Appendix 16.2_Listing 9.2.1.2，Listing 9.2.1.3］。治験実施機関の治験担当医師から，心電図異常の有害事象の報告はなかったことから，これらの心電図所見は健康被験者や患者でしばしば認められるものであり，臨床症状を示す所見ではないと考えられた。

QTcF で，男性はオロダテロール 30 µg 群，女性はオロダテロール 10 µg 群で延長が認められ，特に治験薬投与後 1 時間までが顕著であった。QTcF が延長しても，必ずしも心拍数の増加は伴わなかった。本試験で，投与 1 日及び投与 14 日ともに，用量の QTcF に対する閾値について明確かつ一貫した傾向は認められなかった［CTD 5.3.3.1-2_試験 1222.2_Table 12.5.1: 3，Table 12.5.1: 4］。そのため，QT 間隔に対するオロダテロールの影響をより厳密に評価する目的で，上述の thorough QT 試験（試験 1222.8）を実施した。

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

なお，日本人健康被験者を対象に実施した国内用量漸増 14 日間反復投与試験 1222.21 では，12 誘導心電図所見で臨床的に問題となる値や変動はみられなかった。

4.2.2 ホルター心電図検査

心機能の 24 時間モニタリングを，第 III 相 48 週間投与試験（試験 1222.11，1222.12，1222.13，1222.14）の Visit 2（ベースライン時），Visit 5（投与 12 週），Visit 7（投与 24 週），Visit 9（投与 40 週）及び Visit 10（治験薬投与期間終了時，投与 48 週）に，ホルター心電計を用いて実施した。対象とした患者は 775 名であった。検査結果は［CTD 5.3.5.3-5_Section 5.1.4］に示した。

心拍数，上室性期外収縮数，心室性期外収縮数及び洞停止数のベースラインから 24 時間の変化を［CTD 5.3.5.3-5_Section 5_Table 1.4.1～Table 1.4.4］に示した。また，上室性期外収縮数及び心室性期外収縮数のベースライン時から治験薬投与期間最終時への変動のシフト表を［CTD 5.3.5.3-5_Section 5_Table 1.4.5，Table 1.4.6］に示した。

心拍数，上室性期外収縮数及び心室性期外収縮数のいずれも，変化量（平均値）に，投与量又は時間経過に関連する傾向や一定のパターンは認められなかった。上室性期外収縮数及び心室性期外収縮数のベースラインから投与期間最終時への変動についても，問題となる傾向は認められなかった。洞停止数に関しては，各測定時点の 24 時間内に洞停止が報告された患者が 1 投与群につき最大で 5 名までみられたが，2 名以上みられた測定時点はほとんどなかった。また，ほとんどの患者で多くても 2 回までの発現であった［CTD 5.3.5.3-5_Section 5_Table 1.4.4］。

4.3 薬力学的パラメータ

オロダテロールの臨床開発プログラムでは，オロダテロールが薬力学的パラメータに及ぼす影響を評価した。バイタルサイン（血圧，心拍数）及び心電図評価パラメータについてはそれぞれ上記の 4.1 項及び 4.2 項に記載した。本項では，その他の薬力学的パラメータ，すなわち，β 刺激薬のクラスエフェクトして注目すべき臨床検査パラメータのうち，グルコース及び CPK に及ぼす影響について考察する。オロダテロールがカリウムに及ぼす影響については，臨床薬理試験の全身性薬力学の項［CTD 2.7.2.A_3.6 項］に詳細に記載している。

4.3.1 グルコース

第 III 相試験（48 週間投与並行群間比較試験及び 6 週間投与クロスオーバー試験）では来院時の治験薬投与前にグルコース値を測定した。グルコース値（平均値）に対しては，オロダテロールの明らかな影響はみられなかった［CTD 5.3.5.3-5_Section 3_Table 1.1，Table 2.1］。臨床的に重要なグルコースの変動はプラセボ群を含むすべての投与群で発現した。臨床的に重要なグルコースの変動が報告された患者の割合は，基準値下限未満への減少より基準値上限超への増加の方が多かった［CTD 5.3.5.3-5_Section 3_Table 1.2，Table 2.2］。48 週間投与並行群間比較試験では，グ

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

ルコース値が基準値内から基準値外に変動した患者の割合は投与群間で同程度であった。基準値上限を上回った患者が最も多かったのはプラセボ群（15.5%）であった。

4.3.2 クレアチンホスホキナーゼ（CPK）

3 項及び各試験の治験総括報告書に記載したように，第 III 相試験（48 週間投与並行群間比較試験及び 6 週間投与クロスオーバー試験）の各試験では CPK が基準値内から基準値上限超に増加した患者がみられた。また，第 III 相試験の併合データでも，オロダテロール群で CPK の平均値はわずかに増加した。48 週間並行群間比較試験では，ベースライン時からの CPK の変化と投与薬剤との関連性を，有効性の主要解析と同じ反復測定モデルを用いて検討した［CTD 5.3.5.3-5_Section 6_Table 1.5］。この解析の結果，投与 85 日～投与 337 日（投与 12 週～投与 48 週）の CPK の変化（平均値）はプラセボ群と実薬投与群の間で統計学的有意差があることが明らかになった（投与 169 日［投与 24 週］でのオロダテロール 5 μg 群とプラセボ群との間の差を除く）。各投与群での変化量は測定日によって様々であったが，全体的に，プラセボ群では CPK（平均値）は減少したのに対し，ホルモテロール 12 μg 群では増加した。オロダテロール群では各投与群のほどんどの測定日で減少（プラセボ群より変化量は小さい）したが，わずかに増加する場合もあった（10 μg 群の投与 85 日［投与 12 週］）。

CPK が基準値内から基準値上限超に変動した 386 名のうち 268 名（69%）で有害事象が報告されたが，発現した有害事象の種類や発現割合は，CPK の変動がみられなかった患者も含めた全患者と比較して特に違いはなかった［CTD 5.3.5.3-5_Section 7_Table 1.33，Table 1.34］。CPK が変動した患者での有害事象の発現割合は投与群間でも差はなく，オロダテロール 5 μg 群とプラセボ群でそれぞれ 69 名（65.1%）及び 40 名（65.6%），オロダテロール 10 μg 群とホルモテロール 12 μg 群でそれぞれ 98 名（72.1%）及び 61 名（73.5%）であった。CPK が基準値内から基準値上限超に変動した患者（386 名）にみられた重篤な有害事象（48 名）の発現割合も投与群間で同程度であり，10.8%（ホルモテロール 12 μg 群）～14.8%（プラセボ群）であった［CTD 5.3.5.3-5_Section 7_Table 2.33］。

国内第 II 相 4 週間投与用量設定試験 1222.22 では，臨床的に重要な CPK の変動が，プラセボ群の 1 名（1.3%）及びオロダテロール 10 μg 群の 3 名（3.5%）に認められた。しかし，オロダテロール 2 μg 群及び 5 μg 群にはみられなかった［CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22_Table 15.3.3: 3］。

健康被験者を対象とした国内用量漸増 14 日間反復投与試験 1222.21 では，CPK の上昇は特に認められなかった［CTD 5.3.3.1-7_試験 1222.21_Table 15.3.3.1: 2］。

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

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

本項では特別な患者集団でのオロダテロールの安全性について述べる。参照する表は［CTD 5.3.5.3-5_Section 7］に示した。表は 4 つのサブセクション，すなわち，全有害事象（器官別大分類・基本語別，SQM/PV エンドポイント・基本語別）［CTD 5.3.5.3-5_Section 7.1］，重篤な有害事象（器官別大分類・基本語別及び SMQ/PV エンドポイント・基本語別）［CTD 5.3.5.3-5_Section 7.2］，器官別大分類別の全有害事象［CTD 5.3.5.3-5_Section 7.3］及び器官別大分類別の重篤な有害事象［CTD 5.3.5.3-5_Section 7.4］に分かれている。なお，患者集団ごとのベースライン時の人口統計学的データ及び患者の内訳は［CTD 5.3.5.3-5_Section 1.4.6～Section 1.4.12］に示している。

5.1 内因性要因

各内因性要因がオロダテロール投与時の安全性に及ぼす影響を調べるために，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）でみられた有害事象を用いて検討した。解析は器官別大分類・基本語別及び SMQ/PV エンドポイント・基本語別に行った。

5.1.1 性別

性別がオロダテロール投与時の安全性に及ぼす影響を調べるために，性別に分けて検討した［CTD 5.3.5.3-5_Section 7_Table 1.1，Table 1.2］。

約 75%の患者が男性であった。全体での有害事象の発現割合は男性（70.1%）より女性（74.7%）がわずかに高かった。特に，呼吸器系の SMQ/PV エンドポイントはおおむね男性より女性の方が高かった。呼吸器系障害・下気道は男性で 38.4%，女性で 42.1%であり，呼吸器系障害・上気道は男性で 23.1%，女性で 32.6%であった。これらの性別での発現割合の差は，女性で呼吸困難，咳嗽，気管支炎及び鼻咽頭炎などの基本語の発現割合が高かったことが原因であった。COPD 患者で換気障害の程度が同じである場合，女性の方が男性より呼吸困難の程度を高く報告することが知られている。このため，上記の呼吸器系疾患の発現割合の差は，忍容性に性差があるためではなく，COPD の症状の報告に性差があることによるものと思われた。呼吸器系以外の器官の SMQ/PV エンドポイントのうち発現割合に明らかな性差があった有害事象は，#PV 関節痛/筋肉痛/筋力低下のみであった（男性 9.4%，女性 13.6%）。これは，基本語の背部痛及び関節痛の発現割合が男性より女性で高いことによるものであった。

いずれの投与群も，有害事象の発現割合に，臨床的に意味のある性差はなかった。

5.1.2 年齢

年齢がオロダテロール投与時の安全性に及ぼす影響を調べるために，65 歳以下と 65 歳超に分けて検討した［CTD 5.3.5.3-5_Section 7_Table 1.3，Table 1.4］。

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

65 歳以下の患者（53.7%）が 65 歳超の患者よりわずかに多かった。有害事象の発現割合は年齢が高い方がわずかに高かった（65 歳以下で 69.9%，65 歳超で 72.6%）。予想どおり，器官別大分類の「心臓障害」の発現割合は 65 歳超（8.6%）が 65 歳以下（6.2%）より高く，また，すべての投与群で同様であった。65 歳超の患者での「心臓障害」の発現割合は，プラセボ群（10.0%），オロダテロール 5 μg 群（8.2%）及び 10 μg 群（9.5%）で同程度であり，ホルモテロール 12 μg 群でやや低かった（4.9%）。重篤な有害事象の発現割合も，65 歳以下（13.2%）より 65 歳超（19.4%）の患者で高かった。重篤な有害事象の発現割合は，いずれの年齢区分でも，投与群間で同程度であった［CTD 5.3.5.3-5_Section 7_Table 2.3］。

5.1.3 人種

人種がオロダテロール投与時の安全性に及ぼす影響を調べるために，白人，黒人／アフリカ系アメリカ人，アジア人，アメリカインディアン／アラスカ原住民，ハワイ人／太平洋諸島民に分けて検討した［CTD 5.3.5.3-5_Section 7_Table 1.5，Table 1.6］。

白人（約 66%）及びアジア人（32%）で患者の大半を占め，アメリカインディアン／アラスカ原住民は 7 名，ハワイ人／太平洋諸島民は 5 名，黒人／アフリカ系アメリカ人は 39 名と少数であった。よって，白人とアジア人で比較したところ，有害事象の発現割合は白人で 72.6%，アジア人で 68.2%であった。いずれの人種も投与群間で発現割合に大きな差はなかった。いずれの人種も，器官別大分類の「呼吸器，胸郭および縦隔障害」及び「感染症および寄生虫症」に属する有害事象が大半を占めた。黒人／アフリカ系アメリカ人では，有害事象が報告されたのは 28 名（71.8%）であった。この発現割合は白人（72.6%）よりやや低かった。人種と明らかな関連性のある有害事象はみられなかった。

5.1.4 試験実施地域

試験実施地域がオロダテロール投与時の安全性に及ぼす影響を調べるために，試験実施地域（米国，ヨーロッパ連合，アジア，その他の地域）に分けて検討した［CTD 5.3.5.3-5_Section 7_Table 1.21，Table 1.22］。

試験実施地域の患者内訳は，米国が 595 名（19.2%），欧州が 936 名（30.2%），アジアが 983 名（31.7%）及びその他の地域が 590 名（19%）であった。有害事象の発現割合は，それぞれ 75.5%，71.7%，68.3%及び 70.8%であった。全体的には，発現した有害事象の種類や発現割合に明らかな地域差はみられなかったが，#PV 咽頭等適用部位刺激感が米国（7.6%）及びアジア（10.2%）に比べて欧州（19.3%）で高かった。ただし，いずれの試験実施地域も投与群間で発現割合に大きな差はなかった。#PV 咽頭等適用部位刺激感が欧州で高かったのは，鼻咽頭炎の発現割合（17.6%）がアジア（7.7%）及び米国（3.9%）に比べて高かったことによ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

5.1.5 COPD の重症度

ベースライン時の COPD の重症度がオロダテロール投与時の安全性に及ぼす影響を調べるために，GOLD に従って Stage I（%FEV_1≥80%），Stage II（50%≤%FEV_1<80%），Stage III（30%≤%FEV_1<50%）及び Stage IV（%FEV_1<30%）に分けて検討した［CTD 5.3.5.3-5_Section 7_Table 1.17，Table 1.18］。

大半の患者が GOLD Stage II（1562 名，全体の 50.3%）又は Stage III（1226 名，全体の 39.5%）であり，Stage IV は 308 名（9.9%）であった。GOLD Stage I は 8 名のみ（0.3%）であったが，これは FEV_1 が 80%未満の患者（GOLD Stage II，III 及び IV）が試験の組入れ対象であったためであった。有害事象の発現割合は Stage II（71.3%）と Stage III（70.1%）で同程度であり，Stage IV（75.0%）はわずかに高かった。COPD が重症である Stage IV の患者では，予想どおり，PV／SMQ エンドポイントである呼吸器系障害・下気道（53.6%）及び#PV COPD の増悪（広域）（48.7%）の発現割合が Stage III（それぞれ 42.6%及び 36.4%）及び Stage II（それぞれ 33.8%及び 26.2%）の患者に比べて高かった。いずれのステージも，発現割合は投与群間で大きな差はなかった。重篤な有害事象の発現割合は重症度が重くなるにつれ増加し，Stage II で 13.7%，Stage III で 17.1%，Stage IV で 24.4%であった。重篤な有害事象の発現割合も，いずれのステージでも投与群間で大きな差はなかった［CTD 5.3.5.3-5_Section 7_Table 2.18］。

5.1.6 心疾患の既往歴

ベースライン時の心疾患の既往歴がオロダテロール投与時の安全性に及ぼす影響を調べるために，心疾患の既往歴の有無別に分けて検討した［CTD 5.3.5.3-5_Section 7_Table 1.29，Table 1.30］。

有害事象の発現割合は，心疾患の既往歴のある患者（75.9%）が心疾患の既往歴のない患者（69.7%）より高かった。心疾患の既往歴のある患者は，心疾患の既往歴のない患者に比べて，ほぼすべての器官別大分類で発現割合が高かった。特に，器官別大分類の「心臓障害」は差が大きかった（13.4%対 5.3%）。心疾患の既往歴のある患者の「心臓障害」の投与群別の発現割合は，実薬投与群の方がプラセボ群よりわずかに高く，プラセボ群の 11.3%に対し，オロダテロール 5 µg 群で 15.5%，10 µg 群で 13.5%及びホルモテロール 12 µg 群で 13.0%であった。「心臓障害」に属する有害事象（基本語）のうち，オロダテロール 5 µg 群又は 10 µg の発現割合がプラセボ群より高く，2%以上であったものは，心室性頻脈及び心室性期外収縮であった。その他の有害事象（基本語）の発現割合は低く，実薬投与群とプラセボ群の差は小さかった。

心疾患の既往歴がある患者での発現割合が心疾患の既往歴のない患者より顕著に高かった SMQ は，SMQ 不整脈－サブ SMQ 不整脈用語（7.7%対 3.7%）及び SMQ 不整脈－サブ SMQ 頻脈性不整脈（5.5%対 2.6%）であった。心疾患の既往歴がある患者では，プラセボ群を含めすべての投与群で発現割合が高かった。オロダテロール 5 µg 群はプラセボ群に比べ，すべての不整脈の SMQ で発現割合が高かったが，10 µg 群ではプラセボ群と大きな差はなかった。オロダテロール 5 µg 群の心疾患の既往歴がある患者で最も発現割合の高かった有害事象（基本語）は，心室性頻

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

脈（2.3%），心室性期外収縮（1.8%）及び第 1 度房室ブロック（1.8%）であった。これらの有害事象は，心疾患の既往歴がある患者では他の投与群でも報告されており，プラセボ群，オロダテロール 10 µg 群及びホルモテロール 12 µg 群での発現割合は，心室性頻脈はそれぞれ 0.5%，0.9%及び0.0%, 心室性期外収縮はそれぞれ1.0%, 2.2%及び2.2%, 第1度房室ブロックはそれぞれ0.0%, 1.7%及び 0.0%であった。

曝露量で調整した発現割合を解析したところ，オロダテロール 5 µg 群及び 10 µg 群とプラセボ群との間で，心臓又は心血管系の SMQ/PV エンドポイントのリスク推定値に統計学的な有意差はなかった［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Subsection 2.2.11.5_Table 2.11.5.2］。

また, 重篤な有害事象についても, 発現割合は心疾患の既往歴がある患者の方が高かった（18.7% 対 15.3%）。心疾患の既往歴がある患者もない患者も，投与群間に明らかな発現割合の差はなかった［CTD 5.3.5.3-5_Section 7_Table 2.30］。

曝露量で調整したリスク差をオロダテロール 5 µg 群及び 10 µg 群とプラセボ群とで比較したところ，心疾患の既往歴のある患者では，MACE エンドポイント（致死的及び非致死的）のリスク推定値に有意な増加はみられなかった［CTD 5.3.5.3-5_Section 2_Table 2.12.4，Table 2.12.5］。心疾患の既往歴のある患者の MACE エンドポイントで，オロダテロール 5 µg 群及び 10 µg 群ともにプラセボ群に比べて統計学的有意差のあるものはなかった。

5.1.7 糖尿病の既往歴

ベースライン時の糖尿病の既往歴がオロダテロール投与時の安全性に及ぼす影響を調べるため，糖尿病の既往歴の有無別に分けて検討した［CTD 5.3.5.3-5_Section 7_Table 1.41，Table 1.42］。

ベースライン時に糖尿病の既往歴があった患者は 368 名であり，内訳は，プラセボ群，オロダテロール 5 µg 群，10 µg 群及びホルモテロール 12 µg 群でそれぞれ 103 名，122 名，104 名及び 39 名であった。有害事象及び重篤な有害事象はいずれも，糖尿病の既往歴の有無にかかわらず投与群間で大きな差はなかった。糖尿病の既往歴がある患者での高血糖及び糖尿病（基本語）の発現割合は，オロダテロール 5 µg 群，10 µg 群及びホルモテロール 12 µg 群のいずれもプラセボ群と同程度であった。

5.1.8 腎機能障害

ベースライン時の腎機能障害がオロダテロール投与時の安全性に及ぼす影響を調べるため，腎機能障害の程度（正常：クレアチニンクリアランス>80 mL/分，軽度腎機能障害：50～80 mL/分，中等度腎機能障害：30～50 mL/分，及び高度腎機能障害：<30 mL/分）に分けて検討した［CTD 5.3.5.3-5_Section 7_Table 1.27，Table 1.28］。

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

大半の患者で腎機能は正常（45.7%）又は軽度の腎機能障害（43.2%）であり，中等度腎機能障害の患者は 10.4%，高度腎機能障害の患者は 1%未満であった。有害事象の発現割合は，腎機能正常, 軽度腎機能障害, 中等度腎機能障害及び高度腎機能障害の患者でそれぞれ 71.7%, 70.2%, 72.8% 及び 71.4%であり，腎機能障害の程度による差はほとんどなかった。また，いずれの腎機能障害の程度の患者でも，投与群間に大きな差はみられなかった。

さらに，高度の腎機能障害患者を対象として臨床薬理試験を実施した［CTD 5.3.3.3-2_試験 1222.35］。この試験は単一施設での非盲検並行群間比較試験であり，高度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス<30 mL/分）8 名及び腎機能が正常な健康被験者（対照群，クレアチニンクリアランス>80 mL/分）14 名に対し，レスピマットを用いてオロダテロール 30 μg を単回投与した。対照群である健康被験者の性別，年齢及び体重を高度腎機能障害患者とマッチさせた。

高度腎機能障害患者 8 名と健康被験者 14 名の間に安全性の差はなかった。有害事象は 22 名中 3 名（13.6%）で認められたが，すべて健康被験者であり，高度腎機能障害患者ではみられなかった。発現した有害事象の程度はいずれも軽度又は中等度であり，高度の有害事象はなかった。有害事象の発現に特定の傾向はみられなかった。いずれの有害事象も試験終了時までに消失した。治験担当医師がオロダテロールとの因果関係が否定できないと判断した有害事象はなかった。死亡及びその他の重篤な有害事象もなかった。安全性臨床検査パラメータ，バイタルサイン及び心電図において，臨床的に問題となる治験薬と関連する有害反応は認められなかった。治験担当医師は，すべての被験者の全般的な忍容性を「良好」と評価した。本試験の結果については，臨床薬理試験［CTD 2.7.2.A_2.4.2 項］も参照のこと。

5.1.9 β_2 受容体遺伝子多型

β_2 受容体遺伝子多型がオロダテロール投与時の安全性に及ぼす影響を調べるため，Group 2 ハプロタイプ 2/2，2/4，2/6，4/4 及び 4/6［CTD 5.3.5.3-5_Section 7_Table 1.23，Table 1.24］）並びに共通ハプロタイプ 1/1，1/2，1/3，2/2，2/3 及び 3/3［CTD 5.3.5.3-5_Section 7_Table 1.25，Table 1.26］）に分けて検討した。有害事象の発現割合は，各ハプロタイプ間で同程度であり，投与群により特定の傾向はなかった。

5.1.10 β_2 刺激薬に対する可逆性

β_2 刺激薬に対する可逆性（FEV_1 が気管支拡張薬投与前の①200 mL 超増加かつ②12%超増加）がオロダテロール投与時の安全性に及ぼす影響を調べるために，β_2 刺激薬に対する可逆性の有無で分けて検討した［CTD 5.3.5.3-5_Section 7_Table 1.31，Table 1.32］。リスクの高い可能性のある患者をより広く評価するため，2 つ目の基準（ベースラインから 12%超増加）のみに合致した患者で有害事象を別途評価した［CTD 5.3.5.3-5_Section 7_Table 1.43，Table 1.44］。

可逆性の 2 つの基準を両方満たした可逆性ありの患者（72.6%）と基準を満たさなかった可逆性なしの患者（70.5%）で，有害事象の発現割合は同程度であった。また，可逆性のある患者もない

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

患者も，投与群間で有害事象の発現傾向は同様であった。重篤な有害事象の発現割合は，可逆性なしの患者（17.2%）が可逆性ありの患者（13.7%）より高かった。投与群間での重篤な有害事象の発現傾向は，患者全体とおおむね同様であったが，#PV 肺炎の発現割合は，可逆性なしの患者でオロダテロール 10 µg 群（4.9%）が 5 µg 群（3.1%），プラセボ群（3.0%）及びホルモテロール 12 µg 群（4.0%）よりわずかに高かった。可逆性ありの患者でも，オロダテロール 10 µg 群 3.0%，5 µg 群 2.3%，プラセボ群 2.2%及びホルモテロール 12 µg 群 1.9%と，全体的に可逆性なしの患者より低いものの，オロダテロール 10 µg 群が他の投与群よりわずかに高かった［CTD 5.3.5.3-5_Section 7_Table 1.31，Table 1.32］。

可逆性の 2 つ目の基準（ベースライン値から 12%超増加）を満たした可逆性ありの患者の有害事象の発現割合（73.2%）は，基準を満たさなかった可逆性なしの患者（68.9%）に比べてわずかに高かった。いずれの患者でも，有害事象の発現割合に投与群間で大きな差はなかった。重篤な有害事象の発現割合は，可逆性ありの患者（16.4%）と可逆性なしの患者（15.7%）で同程度であった［CTD 5.3.5.3-5_Section 7_Table 1.43，Table 1.44，Table 2.43，Table 2.44］。

5.2 外因性要因

各外因性要因がオロダテロール投与時の安全性に及ぼす影響を調べるために，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）でみられた有害事象を用いて検討した。解析は器官別大分類・基本語別及び SMQ/PV エンドポイント・基本語別に行った。

5.2.1 スクリーニング時の抗コリン薬の使用

5.2.1.1 長時間作用性抗コリン薬（LAMA）

スクリーニング時の LAMA の使用がオロダテロール投与時の安全性に及ぼす影響を調べるために，スクリーニング時の LAMA の使用の有無に分けて検討した［CTD 5.3.5.3-5_Section 7_Table 1.7，Table 1.8］。「スクリーニング時に LAMA の使用あり」の患者とは，スクリーニング前 3 カ月以内に LAMA を使用しており，同意取得時点で使用を継続していた患者と定義した。「スクリーニング時の LAMA 使用なし」の患者は，主要評価項目の評価のための来院の後にはチオトロピウムを使用開始してもよいこととされていた。

スクリーニング時に LAMA を使用していた患者の割合は 23.8%であり，73.2%の患者は使用していなかった。有害事象の発現割合は，LAMA 使用ありの患者（79.2%）が使用なしの患者（70.9%）より高かった。LAMA 使用ありの患者では，実薬投与群とプラセボ群の間で有害事象の発現割合に差があり，プラセボ群，オロダテロール 5 µg 群，10 µg 群，及びホルモテロール 12 µg 群の発現割合はそれぞれ 75.1%，80.4%，81.3%，及び 80.3%であった。プラセボ群では，LAMA 使用なしの患者（72.2%）より使用ありの患者の方が有害事象の発現割合が高かった。LAMA 使用ありの患者の方が発現割合が高かったのは，すべての器官別大分類と SMQ/PV エンドポイントで LAMA 使用ありの患者の発現割合がわずかずつ高かったためと考えられた。しかし，それらの器官別大

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

分類や SMQ/PV エンドポイントに特定の発現傾向はなかった。ただし，人口統計学的には，LAMA 使用ありの患者は使用なしの患者より年齢がわずかに高く，COPD の罹患期間が長く，気管支拡張薬投与前後の FEV_1 が低かった［CTD 5.3.5.3-5_Section 1_Table 4.7.4，Table 4.8.4］。

LAMA 使用ありの患者での重篤な有害事象の発現割合は，オロダテロール 5 μg 群（22.2%）がプラセボ群（16.7%），オロダテロール 10 μg 群（17.8%）及びホルモテロール 12 μg 群（17.9%）よりやや高かった。これは，オロダテロール 5 μg 群で，器官別大分類の「感染症および寄生虫症」，「良性，悪性及び部位不明の新生物」及び「筋骨格系および結合組織障害」の発現割合がわずかずつ高かったことによると思われた［CTD 5.3.5.3-5_Section 7_Table 4.7］。スクリーニング時の LAMA 使用なしの患者では重篤な有害事象の発現割合は，オロダテロール 5 μg 群（14.5%）及びホルモテロール 12 μg 群（14.3%）がプラセボ群及びオロダテロール 10 μg 群（いずれも 17.0%）より低かった［CTD 5.3.5.3-5_Section 7_Table 2.7，Table 2.8］。

5.2.1.2 短時間作用性抗コリン薬（SAMA）

スクリーニング時の SAMA の使用がオロダテロール投与時の安全性に及ぼす影響を調べるために，スクリーニング時の SAMA の使用の有無に分けて検討した［CTD 5.3.5.3-5_Section 7_Table 1.13，Table 1.14］。「スクリーニング時に SAMA の使用あり」の患者とは，同意取得前 3 カ月以内に SAMA を使用しており，同意取得時点で使用を継続していた患者と定義した。併用薬は治験薬投与期間中も継続して使用するよう治験実施計画書で定められていたため，スクリーニング時の SAMA の使用の有無は治験薬投与期間中の SAMA 併用の有無を表していることにもなる。

スクリーニング時に SAMA を使用していた患者の割合は 24.9%であり，大半の患者（72.1%）は使用していなかった。有害事象の発現割合は，SAMA 使用ありの患者で 71.2%，使用なしの患者で 73.5%と，同程度であった。SAMA 使用なしの患者では，SMQ/PV エンドポイントの呼吸器系障害・上気道の発現割合（27.5%）が SAMA 使用ありの患者（21.2%）に比べてやや高かった。これは主に，鼻咽頭炎（基本語）の発現割合が高いことによるものと考えられた（SAMA 使用あり患者で 6.2%に対し，使用なし患者で 11.3%）。#PV 咽頭等適用部位刺激感は鼻咽頭炎（基本語）を含むことから，SAMA 使用なし患者では，#PV 咽頭等適用部位刺激感の発現割合が高かった（SAMA 使用あり患者 9.1%に対し，使用なし患者で 13.9%）。#PV 咽頭炎の発現割合も SAMA 使用なし患者の方が高かった（SAMA 使用あり患者 8.5%，使用なし患者 13.1%）。いずれの投与群も，SAMA の使用有無の違いにより，有害事象の発現傾向に明らかな違いはなかった。

5.2.1.3 長時間作用性抗コリン薬（LAMA）及び短時間作用性抗コリン薬（SAMA）の両剤又はいずれかの薬剤

スクリーニング時の抗コリン薬（SAMA 及び LAMA の両剤又はいずれかの薬剤）の使用がオロダテロール投与時の安全性に及ぼす影響を調べるために，スクリーニング時の SAMA／LAMA 使用の有無に分けて検討した［CTD 5.3.5.3-5_Section 7_Table 1.39，Table 1.40］。

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

スクリーニング時に SAMA／LAMA を使用していた患者は 1453 名であった。SAMA／LAMA 使用の有無にかかわらず，有害事象の発現割合に投与群間で大きな差はなかった。有害事象の発現割合は，SAMA／LAMA 使用ありの患者（ホルモテロール 12 µg 群の 71.4%～オロダテロール 10 µg 群の 78.5%）の方が使用なしの患者（ホルモテロール 12 µg 群の 67.9%～オロダテロール 5 µg 群の 72.1%）より高かった。多くの器官別大分類や SMQ/PV エンドポントで，SAMA／LAMA 使用ありの患者の発現割合は使用なしの患者より高く，特定の器官別大分類や SMQ/PV エンドポントで発現割合が高くなるといった傾向はなかった。重篤な有害事象の発現割合は SAMA／LAMA 使用あり患者ではホルモテロール 12 µg 群の 15.5%～オロダテロール 5 µg 群の 18.3%，使用なし患者ではオロダテロール 5 µg 群の 14.5%～オロダテロール 10 µg 群の 17.6%と，それぞれ投与群間で同程度であった［CTD 5.3.5.3-5_Section 7_Table 2.39］。

5.2.2 スクリーニング時の吸入コルチコステロイド（ICS）の使用

スクリーニング時の ICS の使用がオロダテロール投与時の安全性に及ぼす影響を調べるために，スクリーニング時の吸入ステロイドの使用の有無に分けて検討した［CTD 5.3.5.3-5_Section 7_Table 1.11，Table 1.12］。「スクリーニング時に ICS の使用あり」の患者とは，スクリーニング前 3 カ月以内に ICS を使用しており，割付け時点で使用を継続していた患者と定義した。

スクリーニング時に ICS を使用していた患者は半数弱（45.4%）であった。有害事象の発現割合は ICS 使用なしの患者（70.5%）より使用ありの患者（75.7%）の方が高かった。ICS 使用ありの患者での各投与群の発現割合は，プラセボ群の 73.7%～オロダテロール 10 µg 群の 77.6%の範囲にあった。一方，ICS 使用なしの患者では，発現割合はホルモテロール 12 µg 群の 66.3%～プラセボ群の 72.2%の範囲にあった。ICS 使用ありの患者と使用なしの患者で発現割合の差が比較的大きかった SMQ/PV エンドポイントは，＃PV COPD 増悪（広域）（ICS 使用ありの患者 37.0%，ICS 使用なしの患者 30.3%）及び＃PV 下気道感染（それぞれ 11.3%，7.3%）であった。ただし，ISC 使用ありの患者も使用なしの患者も，有害事象の発現割合は投与群間で明らかな差はなかった。重篤な有害事象の発現割合も ICS 使用ありの患者の方が高く，また，ISC 使用ありの患者も使用なしの患者も，投与群間で重篤な有害事象の発現割合に明らかな差はなかった（ICS 使用ありの患者 19.1%，ICS 使用なしの患者 14.4%）［CTD 5.3.5.3-5_Section 7_Table 2.11，Table 2.12］。

5.2.3 スクリーニング時のメチルキサンチン製剤の使用

スクリーニング時のメチルキサンチン製剤の使用がオロダテロール投与時の安全性に及ぼす影響を調べるために，スクリーニング時のメチルキサンチン製剤の使用の有無にに分けて検討した［CTD 5.3.5.3-5_Section 7_Table 1.9，Table 1.10］。「スクリーニング時にメチルキサンチン製剤の使用あり」の患者とは，スクリーニング前 3 カ月以内にメチルキサンチン製剤を使用しており，割付け時点で使用を継続していた患者と定義した。併用薬は治験薬投与期間中も継続して使用するよう治験実施計画書で定められていたたため，スクリーニング時のメチルキサンチン製剤の使用の有無は治験薬投与期間中のメチルキサンチン製剤併用の有無を表していることにもなる。

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

スクリーニング時，大半の患者（81.3%）はメチルキサンチン製剤を使用していなかった。有害事象の発現割合は，メチルキサンチン製剤の使用ありの患者（74.0%）と使用なしの患者（72.7%）で同程度であった。メチルキサンチン製剤の使用ありの患者及び使用なしの患者のいずれでも，ホルモテロール 12 µg 群の発現割合が最も低かった。

5.2.4 スクリーニング時の長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）の使用

スクリーニング時の LABA の使用がオロダテロール投与時の安全性に及ぼす影響を調べるため，スクリーニング時の LABA の使用の有無に分けて検討した［CTD 5.3.5.3-5_Section 7_Table 1.15, Table 1.16］。「スクリーニング時に LABA の使用あり」の患者とは，スクリーニング前 3 カ月以内に LABA を使用していた患者と定義した。

約 60%の患者がスクリーニング時に LABA を使用していなかった。有害事象の発現割合は，LABA の使用ありの患者（76.1%）の方が使用なしの患者（70.9%）より高かった。しかし，器官別大分類ごとにみると，LABA 使用ありの患者と使用なしの患者の間で，有害事象の発現割合に大きな差はなかった。投与群別の発現割合は，LABA 使用なしの患者ではプラセボ群 73.3%，オロダテロール 5 µg 群 69.9%, 10 µg 群 72.3%, 及びホルモテロール 12 µg 群 65.7%であったが, LABA 使用ありの患者ではプラセボ群 72.2%，オロダテロール 5 µg 群 77.9%，10 µg 群 78.2%，及びホルモテロール 12 µg 群 76.3%と, 実薬投与群がプラセボ群より高かった。投与群間の発現割合の差は，LABA 使用ありの患者の方がやや大きかった。

5.2.5 スクリーニング時の β 遮断薬の使用

スクリーニング時の β 遮断薬の使用がオロダテロール投与時の安全性に及ぼす影響を調べるために，スクリーニング時の β 遮断薬の使用の有無に分けて検討した［CTD 5.3.5.3-5_Section 7_Table 1.37，Table 1.38］。

スクリーニング時に β 遮断薬を使用していた患者は 290 名であり，このうち 234 名（80.7%）で有害事象が発現した。有害事象の発現割合は，β 遮断薬使用ありの患者（80.7%）の方が使用なしの患者（72.1%）より高かった。多くの器官別大分類や SMQ/PV エンドポイントで，β 遮断薬使用ありの患者の発現割合は使用なしの患者より高かったが，実薬群の発現割合がプラセボ群より顕著に高い器官別大分類や SMQ/PV エンドポイントは特になかった。β 遮断薬使用ありの患者で，有害事象の発現割合は投与群間で同程度であり，特に，器官別大分類の「心臓障害」の有害事象の発現割合が，プラセボ群よりオロダテロール 5 µg 群及び 10 µg 群で高くなることはなかった。重篤な有害事象の発現割合は，β 遮断薬使用なしの患者では投与群間で同程度であったが，使用ありの患者では 17.6%（ホルモテロール 12 µg 群）～30.0%（プラセボ群）の範囲であった。「心臓障害」の重篤な有害事象の発現割合は，プラセボ群よりオロダテロール 5 µg 群及び 10 µg 群の方が低かった［CTD 5.3.5.3-5_Section 7_Table 2.37］。

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

5.2.6 喫煙状態

喫煙がオロダテロール投与時の安全性に及ぼす影響を調べるために，治験薬投与期間中の喫煙の有無に分けて検討した［CTD 5.3.5.3-5_Section 7_Table 1.19，Table 1.20］。

全患者での喫煙歴は 10 pack-years であり，現喫煙者は 36.9%，元喫煙者は 63.1%であった［CTD 5.3.5.3-5_Section 1_Table 4.1.1］。有害事象の発現割合は，現喫煙者と元喫煙者の患者間で同程度であり，また，いずれの患者も投与群間で大きな差はなかった。

5.3 薬物相互作用

オロダテロールの臨床開発プログラムで，薬物相互作用試験を 3 試験実施した［CTD 5.3.3.2-2_試験 1237.3，CTD 5.3.3.4-1_試験 1222.47，CTD 5.3.3.4-2_試験 1222.48］。各試験結果を以下に要約する。なお，詳細は臨床薬理試験の薬物動態学的薬物相互作用の項［CTD 2.7.2.A_2.5 項］を参照のこと。

5.3.1 CYP 阻害剤

吸入投与したオロダテロールの約 40%が CYP を介した代謝により消失し，主に関与するのは CYP2C9 である［CTD 2.7.2.A_1.1.6 項，3.1.2 項］ことから，薬物相互作用試験［CTD 5.3.3.4-2_試験 1222.48］では，CYP2C9 阻害剤のフルコナゾール（400 mg q.d.）を用いて相互作用を評価した。この試験の結果から，フルコナゾールの併用投与はオロダテロールの全身曝露量に大きな影響は与えないことが示された。

この試験では，2 つの投与期（オロダテロール単独投与［第 1 期］とオロダテロール+フルコナゾール併用投与［第 2 期］）で投与期間が異なる（8 日間対 14 日間），投与期の間に休薬期間がない，プラセボ群及びフルコナゾール対照群がない，非盲検であるといった試験デザインの特徴があり，投与群間の安全性を厳密に比較することは困難であった。しかし，オロダテロール単独又はオロダテロール+フルコナゾール併用投与により，安全性上の問題は特に生じず，重篤な有害事象も報告されなかった。オロダテロール+フルコナゾール併用投与時（第 2 期），1 名で治験薬の投与中止に至った有害事象が 1 件報告された（治験薬と関連がある肝機能検査異常）。

有害事象は，オロダテロール単独投与（第 1 期）では 5 名（14.3%），オロダテロール+フルコナゾール併用投与（第 2 期）では 23 名（67.6%）に報告された。報告された有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。オロダテロール単独投与時に最も多く報告された器官別大分類は「胃腸障害」であり，35 名中 2 名（5.7%）にみられた。オロダテロール+フルコナゾール併用投与時に多く報告された器官別大分類は「代謝および栄養障害」（9 名，26.5%）であり，次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」（8 名，23.5%），「胃腸障害」（6 名，17.6%），「神経系障害」（6 名，17.6%）及び「精神障害」（4 名，11.8%）であった。

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

有害事象の大半（第 1 期の 5 名中 3 名，第 2 期の 23 名中 20 名）は，治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。治験薬と関連ありと判断された主な有害事象は，頭痛（オロダテロールで予測される有害事象），並びに浮動性めまい，疲労及び不眠（β_2 刺激薬のクラスエフェクトとして知られている有害事象）であった。上述の肝機能検査異常も治験薬と関連ありと判断されたが，フルコナゾールの副作用である可能性が高かった。また，数名で胃腸障害がみられたが，これはフルコナゾールの既知の副作用として知られているものであった。ただし，オロダテロール+フルコナゾール併用投与時（第 2 期）に発現した有害事象について，オロダテロール，フルコナゾール又はその両者のいずれかとの関連性を特定することはしなかった。第 2 期では 67.6%の患者に有害事象が発現した。この発現割合は，健康被験者にオロダテロールを 30 µg までの用量で 14 日間反復投与した試験［CTD 5.3.3.1-2_試験 1222.2］での発現割合（61.7%）と同程度であった。

このように，オロダテロールを CYP 阻害剤のフルコナゾールと併用投与しても，オロダテロールの薬物動態への影響はなく，臨床上の問題点はなかった。

5.3.2 P-糖蛋白阻害剤

In vitro 試験及び動物を用いた試験により，オロダテロールは P-糖蛋白の基質であることが示されている［CTD 2.6.4 参照］ことから，オロダテロールの臨床開発プログラムの中で，強力な P-糖蛋白阻害剤であるケトコナゾール（400 mg 1 日 1 回投与）及び様々な CYP アイソフォーム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］。本試験では，ケトコナゾールの併用投与により，オロダテロールの全身曝露量に約 70%の増加がみられた。

上記 5.3.1 項の CYP 阻害剤フルコナゾールを用いた試験と同様，この試験も 2 つの投与期（オロダテロール単独投与［第 1 期］とオロダテロール+ケトコナゾール併用投与［第 2 期］）で投与期間が異なる（8 日間対 14 日間）といった試験デザインの特徴があり，投与群間の安全性を厳密に比較することは困難であった。しかし，オロダテロール単独又はオロダテロール+ケトコナナゾール併用投与により，安全性上の問題は特に生じなかった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

有害事象は，オロダテロール単独投与（第 1 期）では 7 名（21.9%），オロダテロール+ケトコナゾール併用投与（第 2 期）では 10 名（31.3%）に報告された。治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した有害事象は，オロダテロール単独投与時に 4 名（12.5%），オロダテロール+ケトコナゾール併用投与時に 8 名（25.0%）で報告された。報告された有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。

発現割合の高かった器官別大分類は，オロダテロール単独投与時は「神経系障害」であったのに対し，オロダテロール+ケトコナゾール併用投与時は「胃腸障害」及び「神経系障害」であった。

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

バイタルサイン及び心電図に，治験薬投与により発現した臨床的に問題となる異常所見はみられなかった。臨床検査値異常に関連する有害事象もみられなかった。

本試験では，ケトコナゾールの併用投与によりオロダテロールの全身曝露量が約 70%増加したが，安全性の問題点はみられなかった。また，オロダテロールの第 III 相試験では，海外で承認されている用量の 2 倍の用量（10 μg）の投与により全身曝露量が約 2 倍になっても，安全かつ忍容性が良好であることが確認されている。したがって，P-糖蛋白阻害によりオロダテロールの全身曝露量は増加したが，安全性の問題は生じておらず，オロダテロールと P-糖蛋白阻害剤の併用投与時に用量調整などの注意は必要ないと考えられた。

5.3.3 チオトロピウムの相互作用試験

ベーリンガーインゲルハイム社ではチオトロピウム+オロダテロール配合剤の開発を行っており，その臨床開発プログラムの中で，オロダテロールとチオトロピウムの薬物相互作用試験を実施した［CTD 5.3.3.2-2_試験 1237.3］。この試験では，COPD 患者 47 名に，オロダテロール 10 μg+チオトロピウム 5 μg 配合剤又は各単剤を，レスピマットを用いて 21 日間投与した。オロダテロール 10 μg+チオトロピウム 5 μg 配合剤投与により，オロダテロールの $C_{max,ss}$ は増加したがわずかであった（オロダテロール単独投与時に比べて 11%の増加）。また，チオトロピウムの全身曝露量を尿排泄（$Ae_{0-24,ss}$）から評価したが，オロダテロールとの併用投与の影響はみられなかった。したがって，チオトロピウム及びオロダテロールのいずれも，単剤投与時と配合剤投与時で薬物動態に大きな違いはなかった。

有害事象は，47 名中 34 名に報告された。高度の有害事象（手骨折）が 1 名で報告された。その他の有害事象は軽度又は中等度であった。死亡，重篤な有害事象及びその他重要な有害事象は発現しなかった。

治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した有害事象は，動悸，口内乾燥，消化不良，無力症，四肢痛，浮動性めまい，頭痛，慢性閉塞性肺疾患，発声障害，鼻漏であった。治験薬との関連ありと判断された有害事象は，配合剤投与では 47 名中 7 名（14.9%），オロダテロール単独投与では 4 名（8.5%），チオトロピウム単独投与では 5 名（10.6%）と，配合剤投与時の方が発現割合が高かった。治験薬と関連ありと判断された有害事象で最も多く報告されたのは頭痛であった。

臨床検査，バイタルサイン及び心電図の各パラメータで，チオトロピウム+オロダテロール配合剤又は各単剤投与での安全性への影響は認められず，また，忍容性はおおむね良好であった。

5.3.4 薬物相互作用のまとめ

以上の結果から，CYP 阻害剤，P-糖蛋白阻害薬，又はチオトロピウムとの併用投与により，臨床上の安全性に関する問題点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

5.4 妊娠及び授乳時の使用

オロダテロールの臨床開発プログラムでは，本臨床的安全性（2.7.4.A）作成のためのデータカットオフ時点（2011 年 10 月 31 日）で，妊婦への投与のデータは得られていない。ウサギを用いた生殖発生毒性試験では，非常に高用量で重大な発生異常が低頻度で観察された。しかし，妊娠期間中の長時間作用性 β_2 刺激薬への曝露による奇形のリスクの増加は報告されていないことから，このウサギでの所見をヒトに外挿することは適切ではないと考えられた。さらに，ウサギ及びヒトの最大治療用量における $AUC_{0\text{-}24}$ を比較すると，ウサギの無毒性量（NOAEL）は母動物に対して 3565 倍，胚・胎児の $AUC_{0\text{-}24}$ に対しては 676 倍の曝露量であった。ラットでは，オロダテロールは最高用量でも発情周期，交尾能，生殖能又は妊娠能に対し影響を及ぼさなかった。また，ラットの F1 世代の交尾能，生殖能又は妊娠維持能に対し影響を及ぼさなかった。

オロダテロールは，ヒトでの妊娠における安全性は確立されていないため，予想されるベネフィットが次世代に対するリスクを上回らない限り，妊婦に使用すべきではない。

オロダテロールの乳汁中への移行について，ヒトでのデータは得られていないが，多くの薬物がヒト乳汁中に分泌されること，またラットの *in vivo* 試験ではオロダテロール又はその代謝物がラットの乳汁中に検出されたことから，オロダテロールを授乳中の女性に投与する際には注意が必要である。授乳又はオロダテロールの投与を継続又は中止するかの決定は，授乳のベネフィット及びオロダテロール投与のベネフィットを考慮して行うべきである。

5.5 過量投与

高用量のオロダテロールにより，全身にアドレナリン作用性の臨床徴候や症状が生じる可能性がある。本項では漸増投与試験（試験 1222.1，1222.2，1222.3，1222.5，1222.7）の成績について考察する。静脈内投与試験である試験 1222.7 は，本臨床的安全性（2.7.4.A）の併合データには含めていないが，高用量のオロダテロールを静脈内投与したときの安全性データが得られていることから，本項で引用する。なお，各試験の薬物動態及び薬力学の成績については［CTD 2.7.2_2 項］に記載している。

5.5.1 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

試験 1222.1 はランダム化，二重盲検，用量群内プラセボ対照試験であり，健康男女被験者にオロダテロール 0.5～70 μg（女性には 15 μg のみ）をレスピマットを用いて単回漸増投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を評価した［CTD 5.3.3.1-1_試験 1222.1］。

本試験により，オロダテロール 0.5～70 μg の単回吸入投与は，男性（0.5～70 μg）及び女性（15 μg）被験者に対して安全かつ忍容性が良好であることが明らかになった。β_2 刺激作用による薬力学的全身作用として，心拍数増加，拡張期血圧低下，動悸及び頭痛が，30 μg 以上の用量で認められた。重篤だが治験薬との因果関係はないと判断された有害事象が 1 件（肛門周囲膿瘍）報告された。

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

女性では 15 μg，男性では 30 μg 以上の用量で，QTcF の延長が認められた。気管支系に与える薬力学的な効果のシグナルは 2.5 μg 以上の用量で認められた。試験期間中に実施された臨床検査，心電図，肺機能検査（体プレチスモグラフィ），バイタルサイン（収縮期／拡張期血圧，心拍数，舌下温，呼吸数及び起立試験）及び口腔咽頭検査や肺聴診などの評価で，検討した用量範囲では治験薬によると考えられる変動や副作用は認められなかった。

5.5.2 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

試験 1222.2 はランダム化，二重盲検，用量群内プラセボ対照試験であり，健康男女被験者にオロダテロール 2.5 μg，10 μg 及び 30 μg（女性には 10 μg のみ）をレスピマットを用いて 14 日間漸増反復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した［CTD 5.3.3.1-2_試験 1222.2］。各用量群内で，9 名にオロダテロール，3 名にプラセボを投与した。

本試験により，オロダテロール 2.5～30 μg の 14 日間反復吸入投与は，男性（2.5 μg，10 μg 及び 30 μg）及び女性（10 μg）に対して安全かつ忍容性が良好であることが明らかになった。有害事象の総発現数は，治験薬投与期間及び治験薬の投与を受けた被験者数にしては少なかった。治験薬と関連ありと判断された有害事象は，β_2 刺激薬であるオロダテロールの薬力学的特性により発現する事象（頭痛，振戦，落ち着きのなさ及び浮動性めまい）あるいは局所投与に関連する事象（口内乾燥，咽喉乾燥又は咽喉刺激感）であった。振戦以外の有害事象では，投与量との明確な関係は示されなかった。高度の有害事象及び重篤な有害事象は報告されなかった。高用量（男性 30 μg 以上，女性 10 μg）で，特に治験薬投与後 1 時間に QTcF の延長がみられた。試験期間中に実施された臨床検査，心電図，肺機能検査（体プレチスモグラフィ），バイタルサイン（収縮期／拡張期血圧及び心拍数）の評価で，治験薬によると考えられる変動や副作用は認められなかった。β_2 刺激作用特異的な薬力学的全身作用が認められた被験者もあったが，明確な用量依存性はなかった。

なお，国内で実施した試験 1222.21 は，試験 1222.2 と同様にオロダテロール（5 μg，10 μg 及び 20 μg）を 14 日間漸増反復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した試験であるが，オロダテロール 5～20 μg の 14 日間反復吸入投与は，日本人健康成人男性に対して安全かつ忍容性が良好であった［CTD 5.3.3.1-7_試験 1222.21］。注目した臨床検査では，血中カリウム値の平均値で，投与初日のオロダテロール 10 μg 群（プラセボとの差：0.11 mmol/L［p=0.0908］の減少）及び 20 μg 群（プラセボとの差：0.12 mmol/L［p=0.0665］の減少）がプラセボ群に比べて低下した。この血中カリウム濃度の低下は，統計学的に有意ではなかった（臨床薬理試験の全身性薬力学の項［CTD 2.7.2.A_3.6 項］項参照）。

5.5.3 試験 1222.3－COPD 患者を対象とした単回投与試験

試験 1222.3 はランダム化，二重盲検，プラセボ対照，5 期クロスオーバー，及び非盲検，1 期継続試験であった［CTD 5.3.5.1-1_試験 1222.3］。主試験パートでは，COPD 患者 36 名に，2.0 μg，

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

5.0 μg，10 μg 及び 20 μg のオロダテロール並びにプラセボを，任意の投与順でレスピマットを用いて単回吸入投与した。主試験を完了した患者のうち 14 名に対し，継続試験パートでオロダテロール 40 μg を単回吸入投与した。

継続試験パートでのオロダテロール 40 μg の単回吸入投与後，血中カリウム値がプラセボ投与時に比べて統計学的に有意に減少した［CTD 5.3.5.1-1_試験 1222.3_Table 15.3.2: 9］。継続試験パートでは，血中カリウム値がベースライン時の 4.65 mmol/L から，治験薬投与 1 時間後に最低値 4.07 mmol/L まで減少した［CTD 5.3.5.1-1_試験 1222.3_Table 15.3.2: 8］。その他の全身薬力学的パラメータ（血圧，心拍数及び心電図）には，オロダテロール投与の影響は認められなかった。

5.5.4 試験 1222.5－COPD 患者を対象とした反復投与試験

試験 1222.5 はランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であり，COPD 患者計 405 名にオロダテロール 2 μg，5 μg，10 μg 及び 20 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，有効性及び安全性を評価した［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5］。

有害事象，バイタルサイン，臨床検査，心電図及び身体所見について，オロダテロールのすべての用量で安全性及び忍容性は良好であった。喘息患者で β_2 刺激薬に感受性があることが知られている全身薬力学的パラメータ（カリウム，心拍数，CPK）で，オロダテロール（2 μg，5 μg，10 μg）の影響は示されなかった。しかし，20 μg の用量では，一部の時点で，統計学的に有意なカリウム値の低下及び CPK の上昇がみられたことから，COPD 患者でオロダテロールの全身薬力学作用の閾値は，健康被験者と同じく約 20 μg であると考えられた。

5.5.5 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

試験 1222.7 はプラセボ対照，単盲検，ランダム化，用量漸増試験であり，健康男性被験者にオロダテロール 0.5～25 μg を単回静脈内投与した［CTD 5.3.3.1-4_試験 1222.7］。7 用量の各投与群（8 名）内で 6 名に実薬，2 名にプラセボを投与した。投与量は，最低用量の 0.5 μg から昇順で検討した。15 μg の用量までは 30 分間の持続静脈内注入で治験薬を投与した。安全性及び薬物動態の中間解析データに基づき，持続静脈内注入時間を 3 時間に延長することとした。3 時間の注入時間での 15 μg の用量を検討するために，30 分間の持続静脈内注入で治験薬を投与した被験者に，3 時間持続静脈内注入による治験薬の投与を実施した。計画段階で予定していた 30 μg の用量は，25 μg までの用量で全身薬力学的作用がみられたため，予防的措置として 30 μg への増量は行わなかった。すべての投与群で，治験薬の注入開始から少なくとも 24 時間後まで，薬物動態及び薬力学的検討（cAMP 及びカリウム）用に採血し，また，血圧，心拍数及び心電図を測定した。薬物動態測定用尿検体は治験薬の注入開始後 96 時間まで採取した。

本試験で，オロダテロール 0.5～15 μg を 30 分間持続静脈内注入により投与し，15～25 μg を 3 時間持続静脈内注入により投与したところ，全身薬力学的による有害事象が用量に依存して増加

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

した。報告された有害事象は，オロダテロールの β_2 刺激薬としての典型的な薬力学的特性により発現する事象であり，血中カリウム減少，拡張期血圧低下，収縮期血圧上昇，頻脈，QTcF の延長がみられたとともに，被験者からは落ち着きのなさ，振戦及び動悸が報告された。

臨床的に重要な低カリウム血症や拡張期血圧の低下などの明らかな薬力学的作用がみられたため，オロダテロール 25 μg の投与完了後，計画された最高用量の 30 μg の投与開始前に，予防的措置のため本試験は中止された。

オロダテロールの β_2 刺激薬としての典型的な薬力学的作用は用量依存的に増大した。しかし，オロダテロールの注入時間を延長して血中濃度が減少するとこれらの作用は軽減し，オロダテロールの静脈内投与の忍容性は改善した。

5.5.6 過量投与に関する結論

オロダテロールの過量投与により β_2 刺激薬としての典型的なクラスエフェクト，すなわち心拍数増加，拡張期血圧低下，動悸，アンギナ，高血圧又は低血圧，頻脈，不整脈，心電図変化，神経過敏，頭痛，微小振戦，筋痙攣，口内乾燥，悪心，浮動性めまい，疲労，不眠症，低カリウム血症及び高血糖などが生じることが予想される。オロダテロールの臨床開発プログラムで，これらの有害事象は高用量，多くは 30 μg 以上で認められた（特に動悸及び頭痛）。QTcF の延長は女性では 10 μg，男性では 30 μg 以上の用量で認められた。このように，β_2 刺激薬の典型的なクラスエフェクトを示す過量投与の影響がみられたのは，10 μg 以上の用量であった。

5.6 薬物乱用

オロダテロールは薬物依存性の調査が必要な薬理学的分類の薬剤ではないため，乱用，耐薬性，身体的依存の可能性は知られておらず，系統的な非臨床又は臨床試験は行われていない。本臨床的安全性（2.7.4.A）で解析した試験において，オロダテロールに乱用性は認められなかった。

5.7 離脱症状及び反跳現象

COPD 患者を対象とした 48 週間並行群間第 III 相試験（試験 1222.11, 1222.12, 1222.13, 1222.14）では，試験（後観察期）終了後に 14 日間の追跡期間を設け，PEFR 値，救援治療薬の使用及び医師の全般的評価を記録した。その結果，オロダテロール投与に伴う離脱症状や反跳現象は観察されず，また，PEFR 値（平均値），救援治療薬の使用及び医師の全般的評価から，病態の急激な悪化は認められなかった。記述統計量は［CTD 2.7.3_3 項］に記載している。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

オロダテロールの自動車運転及び機械操作に対する影響は検討されていない。また，精神機能障害に関する特別な試験も実施していない。しかし，その他の β_2 刺激薬のクラスエフェクトとして浮動性めまいが知られていることから，自動車の運転及び機械操作を行う場合には注意が必要

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

であり，患者が浮動性めまいを発現した場合は，自動車の運転や機械操作に従事させないようにすること。

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

6. 市販後データ

市販後の安全性については，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の市販後データで評価する。ただし，チオトロピウム+オロダテロール配合剤は現時点で発売されている国はないため，市販後データはない［CTD 2.7.4.B_6 項］。

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

7. 付録：曝露量で調整したリスク比及びリスク差の評価

リスク差（発現割合の差）及びリスク比（発現割合の比）は，器官別大分類・PV エンドポイント・基本語別に算出する。同一の器官別大分類・PV エンドポイント・基本語に属する複数の有害事象を発現した患者については，最初に発現した有害事象のみをリスク差及びリスク比の算出に用いる。

曝露期間（リスク期間）

対象とする有害事象が発現しなかった場合は，その患者の曝露期間は次のとおり定義する。

曝露期間 = （投与終了日 − 投与開始日 +（1+21）日，
死亡日 − 投与開始日 +1）日のうちの最小値

対象とする有害事象が発現した場合は，その患者の曝露期間は次のとおり定義する。

曝露期間 = 有害事象発現日 − 投与開始日 +1 日

ある器官別大分類・基本語又は PV エンドポイント・基本語に対する曝露期間の合計は，次のように算出する。

リスク（有害事象）までの期間の合計［年］= すべての患者での個々の曝露期間（上式で算出）の合計［日］/ 365.25

曝露量で調整した発現割合

曝露量で調整した発現割合［1/100 患者・年］ =100 ×（有害事象を発現した患者の総数）/（曝露期間の合計）

曝露量で調整したリスク比（発現割合の比）

リスク比の解析は，試験別に層別化したコクラン・マンテル・ヘンツェル（CMH）検定に基づく。本解析は，試験間でリスク比は一定であることを前提として実施する。各曝露期間（試験別，投与群別及び対象とする事象別）を，事象が発現したかどうかを一定の未知の確率で発現する独立したベルヌーイ「確率」として集計する。その後リスク比及び 95%信頼区間を次のとおり導き出す。

	対象とする事象が発現した日数の合計（=対象とする事象を発現した患者数の合計）	対象とする事象を発現していない日数の合計	曝露期間（リスク期間）の合計 1)
投与群 1	E_1	$T_1 - E_1$	T_1
投与群 2	E_2	$T_2 - E_2$	T_2

1) 曝露期間 = 事象を発現した日数（患者数）+事象を発現していない日数

例えば，事象が 6 日目に発現したとき，その患者は事象を発現する前が 5 日間，事象を発現した日が 1 日となる。

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

リスク比が定義されない場合（分子が 0 のため）は，リスク比はブランクで表示する。

曝露量で調整したリスク差（発現割合の差）

リスク差及び95%信頼区間の推定値は, Greenland と Robins の方法（Estimation of a Common Effect Parameter from Sparse Follow-Up Data）［CTD 5.4-17_R09-1299］に基づいて算出する。

曝露量で調整しないリスク差を次のアルゴリズムで算出する。

E_1 と E_2 をそれぞれ投与群 1 及び投与群 2 下で事象を 1 件以上発現した患者数とし，N_1 と N_2 をそれぞれ投与群 1 及び投与群 2 下の総患者数とする。

投与群 i（i = 1，2）での，対象とする事象の発現割合は *Ei/Ni* となる。

統合リスク差の推定は，次のとおり定義される。

$\hat{\delta}_{MH} = \frac{\sum_{i=1}^{k} w_i \hat{\delta}_i}{\sum_{i=1}^{k} w_i}$ ，ここで

$\hat{\delta}_i = \frac{x_i}{y_i} - \frac{y_i}{m_i}$ は試験 i（i=1,…,k）でのリスク差を示す。

$w_i = \frac{n_i * m_i}{n_i + m_i}$ は試験 i（k=1,...,k）の重み付けを示す。

x_i は試験 i（i=1,…,k）の投与群 1 で事象を発現した患者数を示す（上記 E_1 に相当）。

y_i は試験 i（i=1,…,k）の投与群 2 で事象を発現した患者数を示す（上記 E_2 に相当）。

n_i は試験 i（i=1,…,k）の投与群 1 での患者数を示す（上記 N_1 に相当）。

m_i は試験 i（i=1,…,k）の投与群 2 での患者数を示す（上記 N_2 に相当）。

$\hat{\delta}_{MH}$ の分散推定値は次のとおり定義される。

$\widehat{var}(\hat{\delta}_{MH}) = \frac{\sum_{i=1}^{k} L_i}{\left(\sum_{i=1}^{k} w_i\right)^2}$ ，ここで

$L_i = \frac{x_i * m_i^2 + y_i * n_i^2}{(n_i + m_i)^2}, i = 1, \ldots, k$ である。

$\hat{\delta}_{MH}$ が正規分布すると仮定すると，95%近似信頼区間は次の式で得られる。このとき $z_{0.975}$ は標準正規分布の 97.5%のパーセンタイルである。

$$CI = \left[\hat{\delta}_{MH} \pm z_{0.975} * \sqrt{\widehat{var}(\hat{\delta}_{MH})}\right]$$

曝露量で調整したリスク差のアルゴリズムは基本的に上記の方法と同じである。ただし，次のとおり，分母に患者数ではなく日数を用いる。

E_1 及び E_2 は，それぞれ投与群 1 及び投与群 2 で対象とする事象を少なくとも 1 件発現した患者数とする。また，T_1 及び T_2 は，それぞれ投与群 1 及び投与群 2 での，リスクがある期間（日数）の合計とする。

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

投与群 *i*（*i=1,2*）での，対象とする事象の発現割合は 100×365.25×*Ei/Ti*（100 患者・年あたり）により得られる。

統合リスク差の推定は，次のとおり定義される。

$\hat{\delta}_{MH} = \frac{\sum_{i=1}^{k} w_i \hat{\delta}_i}{\sum_{i=1}^{k} w_i}$，ここで

$\hat{\delta}_i = \frac{x_i}{y_i} - \frac{y_i}{m_i}$ は試験 i（i=1,…,k）でのリスク差を示す。

$w_i = \frac{n_i * m_i}{n_i + m_i}$ は試験 i（k=1,...,k）の重み付けを示す。

x_i は試験 i（i=1,…,k）の投与群 1 で事象を発現した患者数を示す（上記 E_1 に相当）。

y_i は試験 i（i=1,…,k）の投与群 2 で事象を発現した患者数を示す（上記 E_2 に相当）。

n_i は試験 i（i=1,…,k）の投与群 1 での曝露期間の患者・日を示す（上記 T_1 に相当）。

m_i は試験 i（i=1,…,k）の投与群 2 にでの曝露期間の患者・日を示す（上記 T_2 に相当）。

$\hat{\delta}_{MH}$ の分散推定値及び信頼区間は，上記と同じ式で得られる。

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

2.7.4.B チオトロピウム+オロダテロール配合剤

略語一覧

AC	Adjudication Committee	判定委員会
AE	adverse event	有害事象
ARB	administration-related bronchoconstriction	投与に関連した気管支収縮
AUC	area under the curve	曲線下面積
BI	Boehringer Ingelheim	ベーリンガーインゲルハイム
BMI	body mass index	肥満指数，体容量指数
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	慢性閉塞性肺疾患
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
DC	discontinuation	治験薬の中止
ECG	electrocardiogram	心電図
ECSC	European Coal and Steel Community	欧州石炭鉄鋼共同体
FC	free combination	併用
FDC	fixed dose combination	配合剤
FEV_1	forced expiratory volume in 1 second	1 秒量
FVC	forced vital capacity	努力肺活量
GGT	gamma-glutamyl transpeptidase	ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease	慢性閉塞性肺疾患の診断，治療，予防に関する国際ガイドライン
HLGT	Higher level group term	高位グループ用語
HLT	Higher level term	高位語
ICH	International Conference on Harmonization	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ICS	Inhaled corticosteroids	吸入コルチコステロイド
Kg	Kilogram	キログラム
L	Litre	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 muscarinic antagonist (also referred to as long-acting anticholinergic antagonist)	長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬（長時間作用性抗コリン薬とも呼ばれる）
MAC	Mortality Adjudication Committee	死亡判定委員会
MACE	Major adverse cardiovascular events	主要有害心イベント
MedDRA	Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities	国際統一医学用語集
mL	Millilitre	ミリリットル
N	Number of patients	患者数
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
NEC	not elsewhere classified	他に分類されない
Olo	Olodaterol	オロダテロール
PR	Puls rate	脈拍
PT	Preferred term	基本語
PV	Pharmacovigilance	医薬品安全性監視
#PV	PV endpoint	PV エンドポイント: 市販後医薬品安全性監視のエンドポイント
QRS	QRS	心電図測定値：未補正の QRS 間隔
QT	QT	心電図測定値：未補正の QT 間隔
QTc	QT corrected	心電図測定値：補正した QT 間隔
QTcB	ECG measurement: QT corrected interval using Bazett method	心電図測定値：Bazett 法を用いて補正した QT 間隔
QTcF	ECG measurement: QT corrected using Fredericia method	心電図測定値：Fredericia 法を用いて補正した QT 間隔
SAE	Serious Adverse Event	重篤な有害事象
SABA	Short-acting β_2-adrenoceptor agonist	短時間作用性 β_2 刺激薬
SAMA	Short-acting muscarinic antagonist (also referred to as short-acting anticholinergic antagonist)	短時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬（短時間作用性抗コリン薬とも呼ばれる）
SD	Standard deviation	標準偏差

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

SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SVPB	Supraventricular premature beats	上室性期外収縮
Tio+Olo	Tiotropium+olodaterol	チオトロピウム+オロダテロール
Tio	Tiotropium	チオトロピウム
VPB	Ventricular Premature Beats	心室性期外収縮

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

1. 治験薬への曝露

吸入溶液は，噴霧ガスを必要としない定量吸入用器具（レスピマット）を用いて経口吸入投与した。投与は，吸入液が封入されたカートリッジをレスピマットに装填し，レスピマットで約 1.5 秒間かけてゆっくり噴霧されるソフトミストを，被験者は 1 回 2 噴霧吸入した。

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 臨床開発プログラムの概要

本臨床的安全性の概要（2.7.4.B）では，COPD を対象とし，チオトロピウム+オロダテロール配合剤を 1 日 1 回長期吸入経口投与した際の忍容性と安全性を以下のグループに分類して評価した。なお，オロダテロールを単独で使用した際の安全性については，単剤の臨床的安全性（2.7.4.A）に示した。

1) COPD 患者を対象とした 52 週間投与第 III 相試験

52 週間投与第 III 相国際共同試験：試験 1237.5 及び 1237.6

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 及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg を長期投与したときの安全性は，同一の試験デザインで実施した 52 週間投与，ランダム化，二重盲検，並行群間，第 III 相試験 2 試験（52 週間投与第 III 相国際共同試験）で評価した。これらの試験［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5］及び［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6］では，いずれもチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 及び 2.5 μg/ 5 μg の有効性及び安全性を，各成分単剤（チオトロピウム 5 μg 及び 2.5 μg，オロダテロール 5 μg）を対照薬として検討した。臨床的安全性の概要で示した主要データは，本 2 試験の併合解析データを併合である。本 2 試験（試験 1237.5 及び 1237.6）では一部の有効性を併合データセットに基づいて解析することを治験実施計画書及び統計解析計画書で事前に（すなわち開鍵前に）規定し，その結果を併合治験総括報告書に示した［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991］。この併合治験総括報告書には，15.1 項に人口統計学的データ及びベースライン時の特性の結果も含めた。両試験の併合安全性データは，本臨床的安全性の概要及びその補遺［CTD 5.3.5.3-7］に示している。

(1) 日本で実施した第 III 相検証試験：試験 1237.22

[redacted]相談で，医薬品医療機器総合機構（PMDA）と協議し，国際共同第 III 相試験（試験 1237.5 及び 1237.6）及び国内第 III 相試験（試験 1237.22）での日本人患者の併合解析データにより，推奨用量（オロダテロール単剤及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤）の長期安全性を確認することで日本人での安全性を示すことを合意した（CTD 2.5_1.4.3 項）。申請予定用量での 1 年間投与完了症例数としてそれぞれ約 100 名を確保する計画のために，本試験 1237.22 を実施した。

以上から，本臨床的安全性の概要では，主要な第 III 相検証試験 2 試験の併合データ（全体）と，日本人の 3 試験（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22）の併合データ（日本人部分集団）により，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の長期使用時の安全性を示した。

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

2) COPD 患者を対象とした 12 週間投与の第 III 相試験試験 1237.15

COPD 患者にチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 又は 2.5 µg/ 5 µg を投与したときの安全性を，12 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［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15］の補足解析データを用いて評価した。本試験での投与群は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg，2.5 µg/ 5 µg 及びプラセボから構成された。

3) COPD 患者を対象とした 6 週間投与第 III 相試験
試験 1237.13，1237.14 及び 1237.20

その他の安全性情報として，6 週間投与，ランダム化，二重盲検，クロスオーバー試験（［CTD 5.3.5.4-11_試験 1237.13］，［CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14］，［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20］）の補足解析データを用いて評価した。これらの 3 試験のすべてにおいて，投与群はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg，2.5 µg/ 5 µg，対照としてプラセボ及び各成分単剤（オロダテロール 5 µg 及びチオトロピウム 5 µg）から構成さた。これら 3 試験のデータを併合し，臨床的安全性総合評価の補足解析データベースとした[1]。

4) 第 I 相及び第 II 相試験

チオトロピウム+オロダテロール配合剤のその他の安全性情報は，COPD 患者を対象とした第 I 相試験 2 試験（このうち試験 1237.24 は，国内臨床試験）及び第 II 相試験 3 試験と，健康被験者を対象とした第 I 相試験 2 試験からの情報で構成される。この情報は，本項目の一番下に記載している。必要に応じて，その他の試験の情報をさらに以下のサブカテゴリーに基づいて分類した。

(1) COPD 患者を対象とした第 I 相及び第 II 相試験

- COPD 患者を対象とした第 I 相試験:［CTD 5.3.3.2-2_試験 1237.3］,［CTD 5.3.3.2-1_試験 1237.24］
- COPD 患者を対象とした第 II 相試験：［CTD 5.3.5.1-9_試験 1237.4］，［CTD 5.3.5.1-10_試験 1237.9］，［CTD 5.3.5.1-11_試験 1237.18］。

(2) 健康被験者を対象とした第 I 相試験

健康被験者を対象とした第 I 相試験：［CTD 5.3.3.1-8_試験 1237.1］，［CTD 5.3.3.1-9_試験 1237.2］。

本臨床的安全性 (2.7.4.B) に含めたチオトロピウム+オロダテロール配合剤の臨床試験を表 1.1.1:1 に示した。

1 チオトロピウム 2.5 µg 群は試験 1237.20 のみに含まれ，試験 1237.13 及び 1237.14 には含まれなかったため，併合安全性データの表には記載していない。

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

表 1.1.1: 1 本臨床的安全性（2.7.4.B）に含めた臨床試験の概要

試験番号 資料番号 実施地域	試験デザイン 対照の種類	投与患者・被験者数 （投与数/完了数）	投与期間	診断名 主な選択基準
COPD 患者を対象とした 52 週間投与，並行群間，第 III 相試験（安全性主要評価）				
試験 1237.5 [CTD 5.3.5.1-12_ U13-1759] （日本を含む世界 25 カ国） 評価試験	実薬対照 並行群間	Total: 2624/2262 Tio+Olo FDC 2.5/5 µg 522/462 Tio+Olo FDC 5/5 µg 522/466 Olo 5 µg 528/431 Tio 2.5 µg 525/448 Tio 5 µg 527/455	52 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴 >10 pack-years GOLD Stage II/III/IV[a]
試験 1237.6 [CTD 5.3.5.1-13_ U13-1760] （日本を含む世界 24 カ国） 評価試験	実薬対照 並行群間	Total: 2538/2106 Tio+Olo FDC 2.5/5 µg 508/445 Tio+Olo FDC 5/5 µg 507/430 Olo 5 µg 510/412 Tio 2.5 µg 507/409 Tio 5 µg 506/410	52 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴 >10 pack-years GOLD Stage II/III/IV[a]
試験 1237.22 [CTD 5.3.5.1-14_ U13-1762] （日本） 評価試験	二重盲検 並行群間	Total: 122/110 Tio+Olo FDC 2.5/5 µg 40/38 Tio+Olo FDC 5/5 µg 41/39 Olo 5 µg 41/33	52 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴 >10 pack-years GOLD Stage II/III/IV[a]
COPD 患者を対象とした 12 週間投与，並行群間，第 III 相試験（安全性補足評価）				
試験 1237.15 [CTD 5.3.5.4-13_ U13-1763] （海外 10 カ国） 参考試験	プラセボ対照 並行群間	Total: 404/377 Tio+Olo FDC 2.5/5 µg 133/126 Tio+Olo FDC 5/5 µg 139/133 Placebo 132/118	12 週間	COPD ≥40 以上，75 歳以下 喫煙歴 >10 pack-years GOLD Stage II/III[b]
COPD 患者を対象とした 6 週間投与，並行群間，第 III 相試験（安全性補足評価）				
試験 1237.13 [CTD 5.3.5.4-11_ c02094185] （海外 10 カ国） 参考試験	プラセボ及び実薬対照 不完備型クロスオーバー	Total: 295/252 Tio+Olo FDC 2.5/5 µg 223/219 Tio+Olo FDC 5/5 µg 226/222 Olo 5 µg 217/214 Tio 5 µg 227/216 Placebo 222/212	6 週間	COPD ≥40 以上，75 歳以下 喫煙歴 >10 pack-years GOLD Stage II/III[b]
試験 1237.14 [CTD 5.3.5.4-12_ c02094318] （海外 8 カ国） 参考試験	プラセボ及び実薬対照 不完備型クロスオーバー	Total: 291/249 Tio+Olo FDC 2.5/5 µg 219/215 Tio+Olo FDC 5/5 µg 224/218 Olo 5 µg 219/210 Tio 5 µg 218/210 Placebo 216/210	6 週間	COPD ≥40 以上，75 歳以下 喫煙歴 >10 pack-years GOLD Stage II/III[b]
試験 1237.20 [CTD 5.3.5.1-15_ U13-1917] （海外 7 カ国） 評価試験	プラセボ及び実薬対照 不完備型クロスオーバー	Total: 219/193 Tio+Olo FDC 2.5/5 µg 136/135 Tio+Olo FDC 5/5 µg 139/138 Olo 5 µg 138/136 Tio 2.5 µg 137/135 Tio 5 µg 138/135 Placebo 138/130	6 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴 >10 pack-years GOLD Stage II/III/IV[a]

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

表 1.1.1: 1　本臨床的安全性（2.7.4.B）に含めた臨床試験の概要（続き）

試験番号 資料番号 実施地域	試験デザイン 対照の種類	投与患者・被験者数 （投与数/完了数）	投与期間	診断名 主な選択基準
COPD 患者を対象とした第 I 相／第 II 相試験				
試験 1237.24[c] [CTD 5.3.3.2-1_ U13-2350] （日本） 評価試験	非盲検 並行群間	Total: 32/19 Tio+Olo FDC 2.5/5 µg 16/16 Tio+Olo FDC 5/5 µg 16/13	3 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴>10 pack-years GOLD Stage II/III[b]
試験 1237.3 [CTD 5.3.3.2-2_ U09-1422] （ドイツ） 評価試験	二重盲検 クロスオーバー	Total: 47/47 Tio+Olo FDC 5/10 µg 47/47 Olo 10 µg 47/47 Tio 5 µg 47/47	3 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴 >10 pack-years GOLD Stage II/III[b]
試験 1237.4 [CTD 5.3.5.1-9_ U09-1588] （海外 3 カ国） 評価試験	二重盲検 並行群間	Total: 360/347 Tio+Olo FDC 5/2 µg: 89/87 Tio+Olo FDC 5/5 µg 93/90 Tio+Olo FDC 5/10 µg 88/84 Tio 5 µg 90/86	4 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴 >10 pack-years GOLD Stage II/III[b]
試験 1237.9 [CTD 5.3.5.1-10_ U10-3444] （海外 4 カ国） 評価試験	二重盲検 クロスオーバー	Total: 141/131 Tio+Olo FDC 5/2.5 µg 141/131 Tio+Olo FDC 5/5 µg 141/131	4 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴 >10 pack-years GOLD Stage II/III[b]
試験 1237.18 [CTD 5.3.5.1-11_ U11-1790] （海外 4 カ国） 評価試験	二重盲検 不完備型クロスオーバー	Total: 232/213 Tio/Olo FC 1.25/5 µg 109/105 Tio/Olo FC 2.5/5 µg 113/111 Tio/Olo FC 5/5 µg 109/106 Tio/Olo FC 1.25/10 µg 110/106 Tio/Olo FC 2.5/10 µg 110/110 Tio/Olo FC 5/10 µg 111/107 Olo 5 µg 108/106 Olo 10 µg 109/109	4 週間	COPD 40 歳以上 喫煙歴 >10 pack-years GOLD Stage II/III[b]
健康被験者を対象とした第 I 相試験				
試験 1237.1 [CTD 5.3.3.1-8_ U07-1939] （ドイツ） 評価試験	単回投与 プラセボ対照 二重盲検	Total: 48/48 Tio+Olo FC 5/2.5 µg 6/6 Tio+Olo FC 5/5 µg 6/6 Tio+Olo FC 5/10 µg 6/6 Tio+Olo FC 5/20 µg 6/6 Tio+Olo FC 10/20 µg 6/6 Tio+Olo FC 10/40 µg 6/6 Placebo 12/12	単回	健康被験者 21 歳以上，50 歳未満 BMI ≥18.5 and <30 kg/m^2
試験 1237.2 [CTD 5.3.3.1-9_ U08-2169] （ドイツ） 評価試験	反復投与 プラセボ対照 二重盲検	Total: 36/36 Tio+Olo FDC 5/2 µg 9/9 Tio+Olo FDC 5/10 µg 9/9 Tio+Olo FDC 10/40 µg 9/9 Placebo 9/9	2 週間	健康被験者 21 歳以上，45 歳以下 BMI ≥18.5 and <30 kg/m^2

BI：ベーリンガーインゲルハイム，BMI：肥満指数，COPD：慢性閉塞性肺疾患，FDC：配合剤，GOLD：慢性閉塞性肺疾患の診断，治療，予防に関する国際ガイドライン，FC：併用，FEV1：一秒量，FVC：努力肺活量，Olo：オロダテロール，Tio：チオトロピウム，Tio+Olo：チオトロピウム+オロダテロール

a　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

b　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

c　日本人 COPD 患者を対象とした［CTD 5.3.3.2-1_試験 1237.24］は，非盲検試験であったため重篤な有害事象の判定委員会解析基準に該当せず，2.1.9 項の重篤な有害事象の判定解析には含めていない。

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

1.1.2 安全性の総合評価

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg の安全性に関する総合評価の試験構成を図 1.1.2: 1 及び図 1.1.2: 2 示した。症例経過の記述は本臨床的安全性の概要（2.7.4.B）に記載した。

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

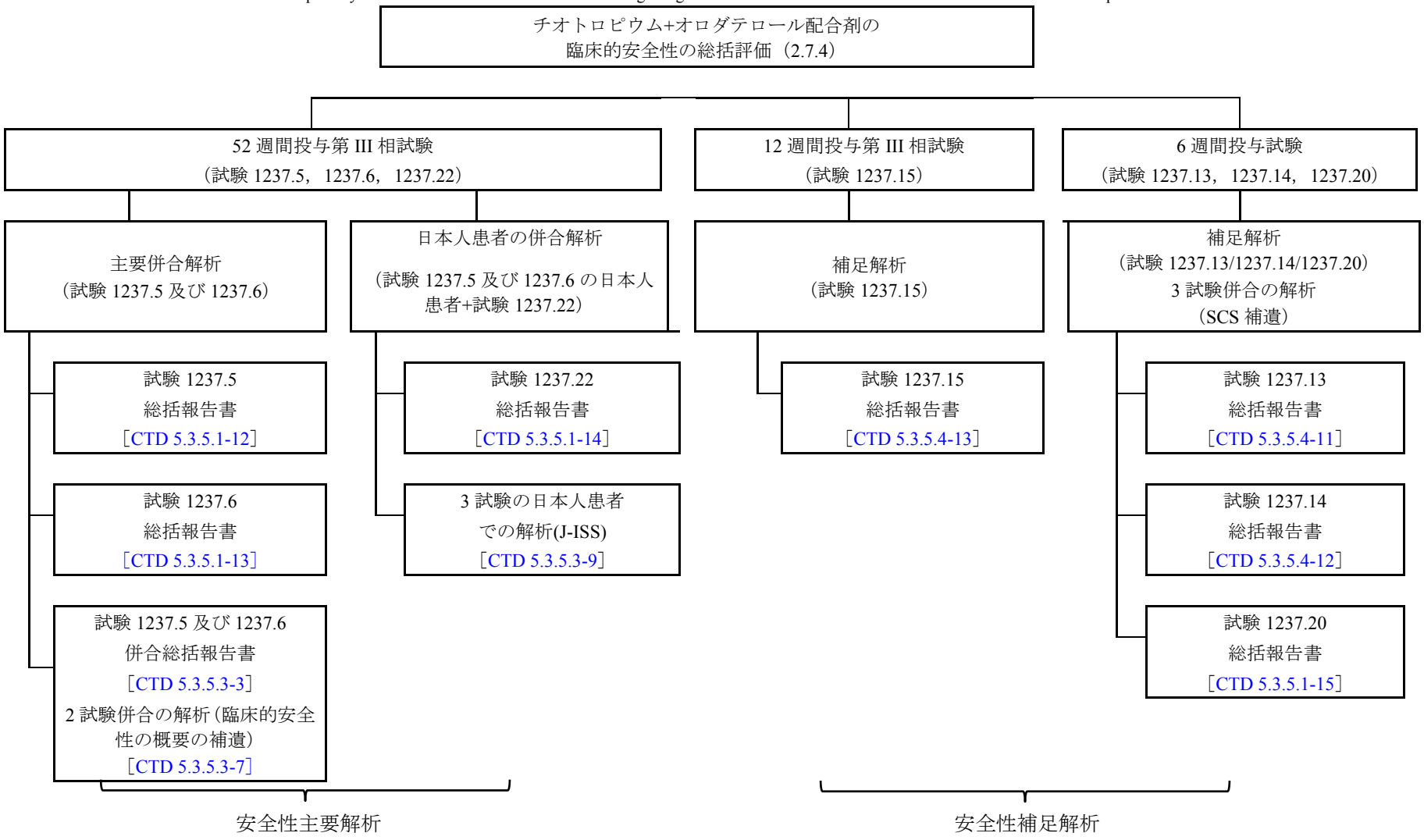


図 1.1.2: 1　　チオトロピウム+オロダテロール配合剤の安全性総合評価：主要及び補足の安全性評価

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

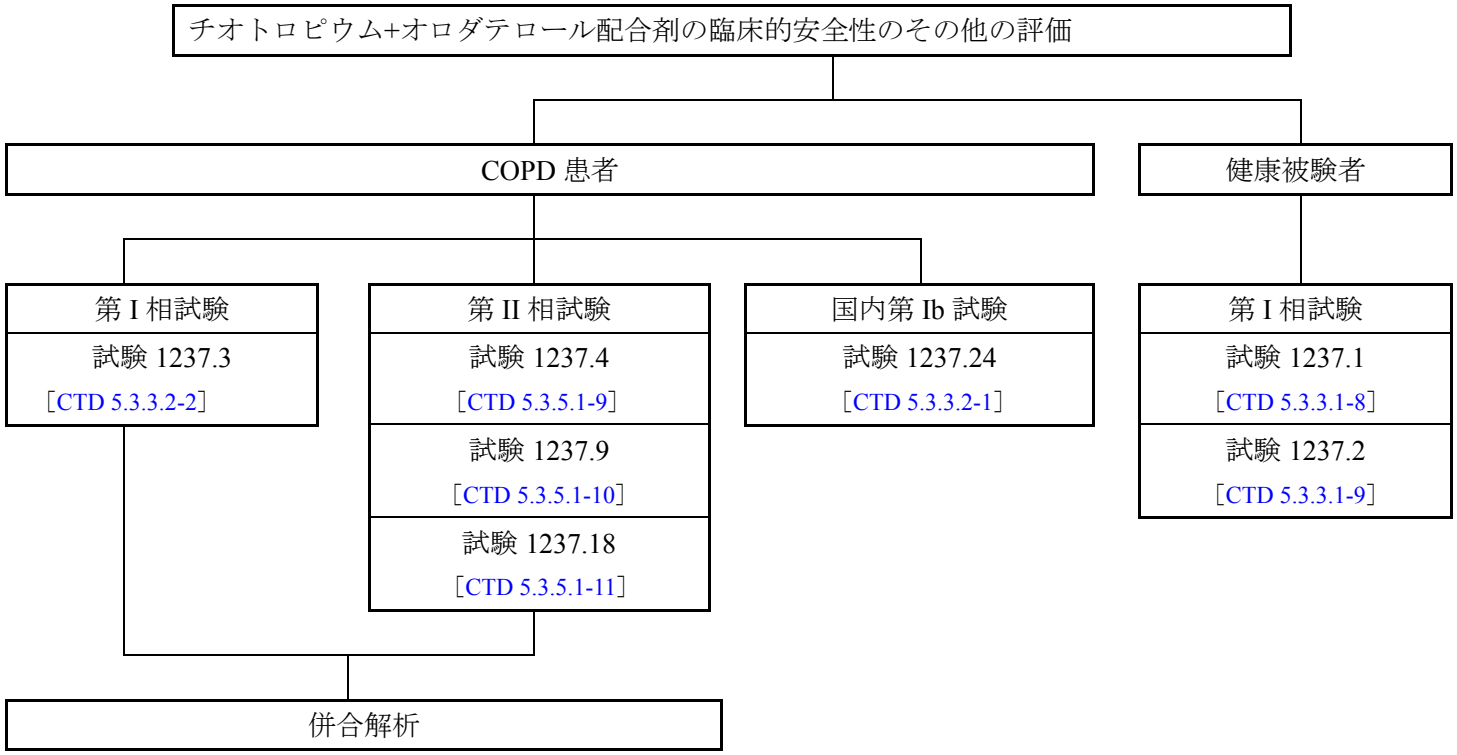


図 1.1.2: 2　　チオトロピウム+オロダテロール配合剤の安全性総括評価：その他の評価

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

1.1.3 定義及び分類法

臨床的安全性の概要では，治験担当医師が有害事象（AE）を報告するために使用した報告者の用語を，国際統一医学用語集（MedDRA バージョン 16.1）の用語を用いてコードし，器官別大分類（SOC）と基本語（PT）別に要約した。さらに，本臨床的安全性の概要ではグループ化した MedDRA 用語（MedDRA 標準検索式［SMQ］，MedDRA 高位グループ用語［HLGT］及び高位語［HLT］）も用いた。グループ化した用語はすべて，定義された医学的状態や関心のある領域に関連した 1 つ以上の器官別大分類に属する基本語の集合である。グループ化した用語は，有害事象のコーディングが，報告された用語が予測される範囲でばらついた場合に，同一のグループに分類されるよう意図したものである。さらに，MedDRA の分類で適切な SMQ 又は HLGT/HLT がない場合には，ベーリンガーインゲルハイム社が定義したグループ化用語も使用した（「医薬品安全性監視に関するエンドポイント［PV エンドポイント］」を用いる）。

グループ化した用語とその定義の一覧を 2.1 項に示した。

有害事象の解析は，治験薬投与下で発現した有害事象に基づいて実施した。チオトロピウム+オロダテロール配合剤のプロジェクト共通で用いた「治験薬投与下で発現した有害事象」の定義は，治験薬の初回投与から治験薬の最終投与後 21 日目までに発現したすべての好ましくない事象，又は（ベースラインで既に存在していた症状が）この期間中に悪化したすべての事象である。クロスオーバー試験の患者が次の投与期を早期（21 日間が終了する前に）に開始した場合は，この期間を次の投与期開始までとした。

スクリーニング時の有害事象は，治験薬初回投与前に発現した事象と定義した。投与終了後の有害事象は，治験薬の最終投与後 22 日目から試験完了日までに発現した有害事象と定義した。試験終了後の有害事象は，発現日が試験完了日以降の有害事象と定義した。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 治験薬への曝露状況

1.2.1.1 COPD 患者での曝露状況

チオトロピウム+オロダテロール配合剤の曝露は，試験の相，試験の種類及び試験デザイン別に本臨床的安全性の概要の補遺に示した（52 週間投与第 III 相国際共同試験［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.1.3］，第 III 相 12 週間投与並行群間比較試験［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.3.1: 1］，第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.1.4］）。

本臨床的安全性の概要では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の臨床開発プログラムに登録され，治験薬の投与を受けた 7235 名のデータを全体の結果として示した（表 1.1.1: 1 に示した 14 試験のうちの国内臨床試験の試験 1237.22，1237.24 を除く 12 試験）。そのうち 6371 名は第 III 相の 6 試験（試験 1237.5，1237.6，1237.13，1237.14，1237.15，1237.20）で治験薬の投与を受けた（表 1.2.1.1: 1）。国内第 III 相並行群間試験（試験 1237.22）は，全体の結果の中では，判定された重篤な有害事象についてのみ記載し，その他の評価は，試験 1237.5 及び 1237.6 に参加した日

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

本人 COPD 患者でのデータと併合し，日本人患者集団として示した。また，国内第 I 相の治験 1237.24 は非盲検下での実施であったため，併合せず評価した。

国内臨床試験 1237.22 のデータは，52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の日本人患者と併合し，日本人患者計 535 名のデータを提示した［CTD 5.3.5.3-9_Section 1_Table 1.2］。また，COPD 患者を対象とした第 I 相／第 II 相試験の 4 試験（試験 1237.3，1237.4，1237.9，1237.18）を併合した 780 名のデータを提示した（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 1.2］）。さらに COPD 患者を対象とした国内第 I 相試験（試験 1237.24）の 32 名のデータも別に提示した。健康被験者を対象とした 2 試験（試験 1237.1，1237.2）を併合した 84 名（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 1.1］）のデータを提示した。

全体の結果として示したデータで，計 2157 名の COPD 患者（うち，第 III 相試験での配合剤の投与を受けた COPD 患者は 1798 名）がチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg の投与を受けた（表 1.1.1: 1）。

全体の結果としての第 III 相 COPD 試験の患者数を要約し，臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 1_Table 1.1］に示した。表 1.2.1.1: 1 には 6 件の試験における曝露の程度を要約した。全体の結果としての第 I，II 及び III 相の全患者の治験薬の曝露を，臨床的安全性の概要の補遺（COPD 患者［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 1.6］及び健康被験者を含む全被験者［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 1.7］）に示した。

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

表 1.2.1.1: 1　COPD 患者での治験薬への曝露状況 － 第 III 相試験併合データ（試験 1237.5 及び 1237.6，1237.15，1237.13，1237.14，1237.20）－ treated set

	Placebo		Olo 5 µg		Tio 2.5 µg		Tio 5 µg		T+O FDC 2.5 µg /5 µg		T+O FDC 5 µg /5 µg		Total	
Extent of exposure [days]														
N	707		1611		1168		1615		1740		1757		6371	
Mean	52.0		226.3		296.9		228.3		224.9		221.1		297.7	
SD	17.8		155.4		126.6		156.1		154.0		154.3		111.3	
Minimum	1		1		1		1		1		1		1	
Median	44		364		365		365		364		362		365	
Maximum	106		411		426		421		418		438		438	
Extent of exposure [N (%)]														
<= 14 days	8	(1.1)	14	(0.9)	14	(1.2)	17	(1.1)	8	(0.5)	7	(0.4)	56	(0.9)
15 - 42 days	44	(6.2)	53	(3.3)	27	(2.3)	57	(3.5)	49	(2.8)	48	(2.7)	107	(1.7)
43 - 84 days	547	(77.4)	574	(35.6)	148	(12.7)	568	(35.2)	571	(32.8)	587	(33.4)	199	(3.1)
85 - 126 days	108	(15.3)	30	(1.9)	32	(2.7)	23	(1.4)	129	(7.4)	142	(8.1)	476	(7.5)
127 - 168 days	0	(0.0)	28	(1.7)	15	(1.3)	20	(1.2)	14	(0.8)	13	(0.7)	133	(2.1)
169 - 224 days	0	(0.0)	13	(0.8)	29	(2.5)	18	(1.1)	22	(1.3)	33	(1.9)	806	(12.7)
225 - 280 days	0	(0.0)	21	(1.3)	22	(1.9)	18	(1.1)	20	(1.1)	14	(0.8)	101	(1.6)
281 - 364 days	0	(0.0)	90	(5.6)	82	(7.0)	75	(4.6)	68	(3.9)	78	(4.4)	393	(6.2)
>= 365	0	(0.0)	788	(48.9)	799	(68.4)	819	(50.7)	859	(49.4)	835	(47.5)	4100	(64.4)

COPD：慢性閉塞性肺疾患，Olo：オロダテロール，SD：標準偏差，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
チオトロピウム+オロダテロール配合剤の 2 用量はいずれも試験 1237.5 及び 1237.6，1237.15，1237.13，1237.14，1237.20 に含まれていた。
プラセボは試験 1237.5 及び 1237.6 に含まれていなかった。Tio 2.5 µg は試験 1237.13 及び 1237.14 に含まれていなかった。
単剤投与群は試験 1237.15 に含まれていなかった。
52 週間投与試験にはプラセボ群を設けていなかったため，プラセボ群の曝露期間は実薬投与群より短い。
引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table1.5

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

1.2.1.1.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価

52 週間投与第 III 相国際共同試験 2 試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の併合データでの治験薬への曝露状況を，表 1.2.1.1.1: 1 に示した。平均曝露期間は全体で 334.4 日間であり，各投与群の治験薬の曝露期間は 326.3～343.5 日間であった。大半の患者（79.4%）では治験薬の曝露期間が 365 日間以上であった。COPD 患者 1694 名が 365 日間以上，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の投与を受けた（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg：859 名，5 µg/ 5 µg：835 名）。

ポイントとなる評価時点の 85 日目，169 日目及び 365 日目までの治験薬の曝露期間を，臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table1.8］に提示した。

52 週間投与試験併合データでの日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 で登録された日本人 COPD 患者，以降日本人患者集団と記載する）計 535 名での治験薬への曝露状況を表 1.2.1.1.1: 2 に示した。平均曝露期間は全体で 340.3 日間であり，各投与群の治験薬の曝露期間は 328.1～354.1 日間であった。ほとんどの患者（86.5%）では治験薬の曝露期間が 365 日間以上であった。日本人 COPD 患者での治験薬の平均曝露期間は，52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6）全体のでの平均曝露期間とほぼ同じであった。日本人 COPD 患者 213 名が 365 日間以上，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg（109 名）又はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg（104 名）の投与を受けた。

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

表 1.2.1.1.1: 1　治験薬への曝露状況 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験併合データ（試験 1237.5 及び 1237.6）－ treated set

	Olo 5 µg	Tio 2.5 µg	Tio 5 µg	T+O FDC 2.5 µg/5 µg	T+O FDC 5 µg/5 µg	Total
Extent of exposure [days]						
N	1038	1032	1033	1030	1029	5162
Mean	326.3	330.3	331.8	343.5	340.0	334.4
SD	96.6	92.5	91.3	73.2	79.6	87.3
Minimum	1	1	1	1	1	1
Median	365	365	365	365	365	365
Maximum	411	426	421	418	438	438
Extent of exposure [N (%)]						
<= 14 days	13 (1.3)	14 (1.4)	10 (1.0)	6 (0.6)	6 (0.6)	49 (0.9)
15 - 42 days	18 (1.7)	20 (1.9)	20 (1.9)	10 (1.0)	15 (1.5)	83 (1.6)
43 - 84 days	38 (3.7)	19 (1.8)	30 (2.9)	15 (1.5)	20 (1.9)	122 (2.4)
85 - 126 days	29 (2.8)	32 (3.1)	23 (2.2)	16 (1.6)	15 (1.5)	115 (2.2)
127 - 168 days	28 (2.7)	15 (1.5)	20 (1.9)	14 (1.4)	13 (1.3)	90 (1.7)
169 - 224 days	13 (1.3)	29 (2.8)	18 (1.7)	22 (2.1)	33 (3.2)	115 (2.2)
225 - 280 days	21 (2.0)	22 (2.1)	18 (1.7)	20 (1.9)	14 (1.4)	95 (1.8)
281 - 364 days	90 (8.7)	82 (7.9)	75 (7.3)	68 (6.6)	78 (7.6)	393 (7.6)
>= 365	788 (75.9)	799 (77.4)	819 (79.3)	859 (83.4)	835 (81.1)	4100 (79.4)

COPD：慢性閉塞性肺疾患，Olo：オロダテロール，SD：標準偏差，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム

引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 1.3

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

表 1.2.1.1.1: 2　日本人患者での治験薬への曝露状況 － 52 週間投与の第 III 相並行群間比較試験併合データ（試験 1237.5, 1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者）－ treated set

	Olo 5 µg	Tio 2.5 µg	Tio 5 µg	T+O FDC 2.5 µg/5 µg	T+O FDC 5 µg/5 µg	Total
Extent of exposure [days]						
N	149	72	76	118	120	535
Mean	328.1	334.9	344.2	354.1	342.7	340.3
SD	94.5	85.4	65.3	52.4	74.3	77.2
Minimum	5	21	41	14	35	5
Median	365	365	365	365	365	365
Maximum	382	372	382	372	407	407
Extent of exposure [N (%)]						
<= 14 days	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.6)
15 - 42 days	3 (2.0)	1 (1.4)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.7)	7 (1.3)
43 - 84 days	4 (2.7)	2 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	8 (1.5)
85 - 126 days	3 (2.0)	2 (2.8)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	8 (1.5)
127 - 168 days	5 (3.4)	2 (2.8)	1 (1.3)	2 (1.7)	3 (2.5)	13 (2.4)
169 - 224 days	2 (1.3)	1 (1.4)	4 (5.3)	1 (0.8)	3 (2.5)	11 (2.1)
225 - 280 days	4 (2.7)	1 (1.4)	2 (2.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	9 (1.7)
281 - 364 days	3 (2.0)	2 (2.8)	1 (1.3)	3 (2.5)	4 (3.3)	13 (2.4)
>= 365	123 (82.6)	61 (84.7)	66 (86.8)	109 (92.4)	104 (86.7)	463 (86.5)

COPD：慢性閉塞性肺疾患，Olo：オロダテロール，SD：標準偏差，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
引用元：CTD 5.3.5.3-9_Section 2_Table 1.1

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

1.2.1.1.2 第 III 相 12 週間投与並行群間比較試験

12 週間投与の並行群間試験（試験 1237.15）の治験薬の曝露状況を表 1.2.1.1.2: 1 に示した。COPD 患者 272 名がチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 又は 5 μg/ 5 μg の投与を受けた。プラセボ群を含めた全体での平均曝露期間は 84.5 日間であった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤群の平均曝露期間（5 μg/ 5 μg 群：86.4 日間，2.5 μg/ 5 μg 群：85.2 日間）は，プラセボ群の平均曝露期間（81.8 日間）よりやや長かった。患者の過半数（58.2%）は治験薬の曝露期間が 85～88 日間であった。89 日間以上治験薬の投与を受けた患者の割合は，プラセボ群（19.7%）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（30.2%）及び 2.5 μg/ 5 μg 群（25.6%）で高かった。

表 1.2.1.1.2: 1 治験薬への曝露状況 － 第 III 相 12 週間投与並行群間比較試験（試験 1237.15）－ treated set

	Placebo	T+O FDC 2.5 μg/5 μg	T+O FDC 5 μg/5 μg	Total
Extent of exposure [days]				
N	132 (100.0)	133 (100.0)	139 (100.0)	404 (100.0)
Mean	81.8	85.2	86.4	84.5
SD	17.4	10.7	9.9	13.2
Minimum	4	21	37	4
Median	85.0	86.0	87.0	86.0
Maximum	106	106	121	121
Extent of exposure [N (%)]				
2 - 21 day	3 (2.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	4 (1.0)
22 − 42 days	5 (3.8)	2 (1.5)	4 (2.9)	11 (2.7)
43 − 84 days	21 (15.9)	19 (14.3)	12 (8.6)	52 (12.9)
85 – 88 days	77 (58.3)	77 (57.9)	81 (58.3)	235 (58.2)
≥ 89 days	26 (19.7)	34 (25.6)	42 (30.2)	102 (25.2)

COPD：慢性閉塞性肺疾患，SD：標準偏差，T+O：チオトロピウム+オロダテロール
引用元：CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.3.1: 1

1.2.1.1.3 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験

6 週間投与のクロスオーバー試験 3 試験（試験 1237.13，1237.14 及び 1237.20）の併合での治験薬の曝露状況を，表 1.2.1.1.3: 1 に示した。併合した第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験の全体で，805 名の患者が治験薬の投与を受けた。投与群間の曝露期間に明らかな差は認められなかった。各治験薬の平均曝露期間は 44.6～45.3 日間であった。各治験薬の曝露期間は，患者のほとんどで 43～86 日間の曝露であった。

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

表 1.2.1.1.3: 1　治験薬への曝露状況 － 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験（試験 1237.13, 1237.14, 1237.20） － treated set

	Placebo	Olo 5 µg	Tio 5 µg	T+O FDC 2.5 µg/5 µg	T+O FDC 5 µg/5 µg
Extent of exposure [days]					
N	575	573	582	577	589
Mean	45.2	45.1	44.6	45.3	45.3
SD	8.3	6.3	6.5	6.3	6.5
Minimum	1	5	1	8	12
Median	43	43	43	43	43
Maximum	104	92	84	102	118
Extent of exposure [N (%)]					
1 day	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
2 - 21 days	9 (1.6)	3 (0.5)	5 (0.9)	3 (0.5)	1 (0.2)
22 - 42 days	34 (5.9)	33 (5.8)	37 (6.4)	35 (6.1)	29 (4.9)
43 - 86 days	526 (91.5)	536 (93.5)	538 (92.4)	537 (93.1)	556 (94.4)
87 - 129 days	5 (0.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	3 (0.5)

COPD：慢性閉塞性肺疾患，Olo：オロダテロール，SD：標準偏差，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
Tio 2.5 µg 群は試験 1237.20 のみで設けられていたため，併合データセットの表には含まれていない。
引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 1.4

1.2.1.1.4　COPD 患者を対象とした第 I 相及び第 II 相試験

COPD 患者を対象としたクロスオーバー試験［CTD 5.3.3.2-2_試験 1237.3］，［CTD 5.3.5.1-10_試験 1237.9］及び［CTD 5.3.5.1-11_試験 1237.18］及び並行群間試験［CTD 5.3.5.1-9_試験 1237.4］の治験薬（チオトロピウム及びオロダテロール単独，チオトロピウムとオロダテロールの併用投与，及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤）の曝露状況を，臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 1.2］に示した。各投与群の平均投与期間は 26.3～29.6 日であり，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 の平均曝露期間は，それぞれ 29.4 日，29.3 日及び 26.3 日であった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 10 µg 群の曝露期間がやや短かったのは，3 週間投与の試験 1237.3 では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 10 µg 群のみが設定されていたことによる。なお，他には 4 週間投与の試験 1237.4 でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 10 µg が投与された。

COPD 患者を対象とした国内第 I 相試験（試験 1237.24）でのチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 及び 5 µg/ 5 µg の平均曝露期間は，それぞれ 22.1 日及び 21.1 日と同程度であった［CTD 5.3.3.2-1_Table 15.3.1: 1］。

1.2.1.2　健康被験者での曝露状況

試験［CTD 5.3.3.1-8_試験 1237.1］及び［CTD 5.3.3.1-9_試験 1237.2］における曝露状況を，臨床的安全性の概要補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 1.1］に示した。試験 1237.1（単回投与試験）

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

における全被験者の曝露は 1.0 日間，試験 1237.2（2 週間投与試験）における全被験者の曝露期間は 14.0 日間であった。

1.2.2 患者の内訳

1.2.2.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価

52 週間投与の国際共同第 III 相並行群間比較試験（試験 1237.5 及び 1237.6）における患者の内訳を表 1.2.2.1: 1 に示した。全体で合計 6887 名の患者を登録し，5163 名をランダム化割付けした。そのうち 5162 名が治験薬の投与を受けた。ほとんどの患者（4368 名，84.6%）が試験を完了した。中止した患者の割合は，オロダテロール 5 µg 群（18.8%），チオトロピウム 2.5 µg 群（17.0%）及び 5 µg 群（16.3%）よりも，チオトロピウム+オロダテロール配合剤群（5 µg/ 5 µg：12.9%，2.5 µg/ 5 µg：11.9%）が低かった。全体で多かった中止理由は有害事象（8.5%）と同意の撤回（4.6%）であった。有害事象及び同意の撤回により治験中止した患者の割合は，オロダテロール 5 µg 群，チオトロピウム 2.5 µg 群及び 5 µg 群と比べて，チオトロピウム+オロダテロール配合剤群（5 µg/ 5 µg 及び 2.5 µg/ 5 µg）が低かった。

各投与群における治験薬の早期投与中止の確率を Kaplan-Meier 法により推定し，治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Figure 15.3.1: 1］及び［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Figure 15.3.1: 1］に示した。Kaplan-Meier 法での中止した患者の割合の推移から，主要解析の評価時点（投与 24 週時）における治験中止した患者の割合は，比較的低いことが示された（試験 1237.5 では 4～12%，試験 1237.6 では 7～12%）。52 週間投与第 III 相国際共同試験における解析対象集団と主な除外理由を要約し，臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 1_Table 3.1］に示している。

日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び治験 1237.22）の内訳を表 1.2.2.1: 2 に示した。全体で合計 769 名の患者を登録し，535 名をランダム化割付けし，割り付けられた全患者が治験薬の投与を受けた。大半の患者（467 名，87.3%）が試験を完了した。中止した患者の割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤群（5 µg/ 5 µg：11.7%，2.5 µg/ 5 µg：7.6%）及びチオトロピウム 5 µg 群（11.8%）が，オロダテロール 5 µg 群（16.8%）及びチオトロピウム 2.5 µg 群（15.3%）より，若干低かった。全体で多かった中止理由は有害事象（8.6%）と同意の撤回（3.4%）であった。有害事象により治験を中止した患者の割合は，オロダテロール 5 µg 群及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群が，他の投与群よりやや高かったが，同投与量のオロダテロールが含まれるチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群は，チオトロピウム単剤投与群と同程度であった。

以上，概して，試験完了した患者及び中止した患者の割合，治験中止理由とその患者の割合は，国際共同第 III 相並行群間比較試験の全体と日本人患者集団でほぼ同様であった。

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

表 1.2.2.1: 1　患者の内訳 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験併合データ（試験 1237.5 及び 1237.6）－ treated set

	Olo 5 µg N (%)	Tio 2.5 µg N (%)	Tio 5 µg N (%)	T+O FDC 2.5 µg/5 µg N (%)	T+O FDC 5 µg /5 µg N (%)	Total N (%)
Enrolled						6887
Not entered/randomized						1724
Entered/randomized	1038	1032	1034	1030	1029	5163
Not treated	0	0	1	0	0	1
Treated	1038 (100.0)	1032 (100.0)	1033 (100.0)	1030 (100.0)	1029 (100.0)	5162 (100.0)
Not prematurely discontinued from trial medication	843 (81.2)	857 (83.0)	865 (83.7)	907 (88.1)	896 (87.1)	4368 (84.6)
Prematurely discontinued from trial medication	195 (18.8)	175 (17.0)	168 (16.3)	123 (11.9)	133 (12.9)	794 (15.4)
Adverse event	110 (10.6)	94 (9.1)	96 (9.3)	63 (6.1)	78 (7.6)	441 (8.5)
Worsening of disease under study	46 (4.4)	45 (4.4)	42 (4.1)	12 (1.2)	26 (2.5)	171 (3.3)
Worsening of other pre-existing disease	8 (0.8)	9 (0.9)	3 (0.3)	4 (0.4)	8 (0.8)	32 (0.6)
Other adverse event	56 (5.4)	40 (3.9)	51 (4.9)	47 (4.6)	44 (4.3)	238 (4.6)
Non compliant with protocol	11 (1.1)	14 (1.4)	9 (0.9)	10 (1.0)	9 (0.9)	53 (1.0)
Lost to follow-up	6 (0.6)	10 (1.0)	3 (0.3)	7 (0.7)	1 (0.1)	27 (0.5)
Consent withdrawn not due to adverse event	58 (5.6)	50 (4.8)	51 (4.9)	39 (3.8)	40 (3.9)	238 (4.6)
Other	10 (1.0)	7 (0.7)	9 (0.9)	4 (0.4)	5 (0.5)	35 (0.7)

Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 1_Table 2.1

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

表 1.2.2.1: 2 日本人患者の内訳 － 52 週間投与の第 III 相並行群間比較試験併合データ（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者）－ treated set

	Olo 5 µg N (%)	Tio 2.5 µg N (%)	Tio 5 µg N (%)	T+O FDC 2.5 µg/5 µg N (%)	T+O FDC 5 µg/5 µg N (%)	Total N (%)
Enrolled						769
Not entered/randomized						234
Entered/randomized	149	72	76	118	120	535
Not treated	0	0	0	0	0	0
Treated	149 (100.0)	72 (100.0)	76 (100.0)	118 (100.0)	120 (100.0)	535 (100.0)
Not prematurely discontinued from trial medication	124 (83.2)	61 (84.7)	67 (88.2)	109 (92.4)	106 (88.3)	467 (87.3)
Prematurely discontinued from trial medication	25 (16.8)	11 (15.3)	9 (11.8)	9 (7.6)	14 (11.7)	68 (12.7)
Adverse event	15 (10.1)	5 (6.9)	6 (7.9)	8 (6.8)	12 (10.0)	46 (8.6)
Worsening of disease under study	5 (3.4)	3 (4.2)	3 (3.9)	1 (0.8)	1 (0.8)	13 (2.4)
Worsening of other pre-existing disease	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	5 (0.9)
Other adverse event	8 (5.4)	2 (2.8)	2 (2.6)	6 (5.1)	10 (8.3)	28 (5.2)
Non compliant with protocol	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Consent withdrawn not due to adverse event	6 (4.0)	6 (8.3)	3 (3.9)	1 (0.8)	2 (1.7)	18 (3.4)
Other	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)

Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
引用元：CTD 5.3.5.3-9_Section 1_Table 2.1

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

1.2.2.2 第 III 相 12 週間投与並行群間比較試験

12 週間投与の並行群間試験（試験 1237.15）における患者の内訳を表 1.2.2.2: 1 に示した。

全体で合計 544 名の患者を登録した。そのうち 404 名をランダム化割付けし，治験薬を投与した（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群：139 名，2.5 μg/ 5 μg 群：133 名，プラセボ群：132 名）。ほとんどの患者（377 名，93.3%）が試験を完了した。中止した患者の割合は，プラセボ群（10.6%）と比べて，チオトロピウム+オロダテロール配合剤投与群（5 μg/ 5 μg : 4.3%，2.5 μg/ 5 μg : 5.3%）の方が低かった。全体で最も多かった中止理由は，有害事象（5.7%）であり，有害事象により中止した患者の割合は，プラセボ群と比べて，チオトロピウム+オロダテロール配合剤群で低かった。

表 1.2.2.2: 1 患者の内訳 ― 第 III 相 12 週間投与並行群間比較試験（試験 1237.15）― treated set

	Placebo N (%)	T+O FDC 2.5 μg/5 μg N (%)	T+O FDC 5 μg/5 μg N (%)	Total N (%)
Enrolled				544
Not entered/randomised				140
Entered/randomized	132	133	139	404
Not treated	0	0	0	0
Treated	132 (100.0)	133 (100.0)	139 (100.0)	404 (100.0)
Not prematurely discontinued from trial medication	118 (89.4)	126 (94.7)	133 (95.7)	377 (93.3)
Prematurely discontinued from trial medication	14 (10.6)	7 (5.3)	6 (4.3)	27 (6.7)
Adverse event	11 (8.3)	7 (5.3)	5 (3.6)	23 (5.7)
Worsening of disease under study	10 (7.6)	4 (3.0)	0 (0.0)	14 (3.5)
Worsening of other pre-existing disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other adverse event	1 (0.8)	3 (2.3)	5 (3.6)	9 (2.2)
Non compliant with protocol	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow-up	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Consent withdrawn not due to adverse event	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Other	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (0.5)

T+O：チオトロピウム+オロダテロール
引用元：CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.1.1: 1

1.2.2.3 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験

6 週間投与クロスオーバー試験における患者の内訳を表 1.2.2.3: 1 に示した。合計 1014 名の患者を登録し，そのうち 805 名をランダム化割付けして，治験薬を投与した。ほとんどの患者（694 名，86.2%）が試験を完了（すなわち，すべての投与群の投与を完了）し，各投与群の中止率は低く，全投与群を通して同程度であった。

6 週間投与クロスオーバー試験における解析対象集団と主な除外理由を要約し，臨床的安全性の概要補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 1_Table 3.2］に示している。

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

表 1.2.2.3: 1　患者の内訳 － 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験（試験 1237.13, 1237.14, 1237.20） － treated set

	Placebo N (%)	Olo 5 µg N (%)	Tio 5 µg N (%)	T+O FDC 2.5 µg/5 µg N (%)	T+O FDC 5 µg /5 µg N (%)	Total N (%)
Enrolled						1014
Not entered/randomised						209
Entered/randomised						805
Not treated						0
Treated[a]	576 (100.0)	574 (100.0)	583 (100.0)	578 (100.0)	589 (100.0)	805 (100.0)
Not prematurely discontinued from trial medication[b]	552 (95.8)	560 (97.6)	561 (96.2)	569 (98.4)	578 (98.1)	694 (86.2)
Prematurely discontinued from trial medication	24 (4.2)	14 (2.4)	22 (3.8)	9 (1.6)	11 (1.9)	
Adverse event	16 (2.8)	11 (1.9)	10 (1.7)	4 (0.7)	5 (0.8)	
Worsening of disease under study	9 (1.6)	5 (0.9)	3 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)	
Worsening of other pre-existing disease	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	
Other adverse event	6 (1.0)	6 (1.0)	5 (0.9)	4 (0.7)	2 (0.3)	
Lack of efficacy	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Non compliant with protocol	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	
Lost to follow-up	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Consent withdrawn not due to adverse event	5 (0.9)	3 (0.5)	7 (1.2)	4 (0.7)	3 (0.5)	
Other	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	

Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
a　この行の合計は，いずれかの投与期で投与を受けた患者をすべてカウントしている。
b　この行の合計は，投与順序全体を通してすべての投与期を完了した患者をすべてカウントしている。
Tio 2.5 µg 群は 1237.20 のみで設けられていたため，併合データセットの表には含まれていない。
引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 1_Table 2.2

1.2.2.4　COPD 患者を対象とした第 I 相及び第 II 相試験

COPD 患者を対象とした第 I 相及び第 II 相試験 5 試験における患者の内訳は，それぞれの治験総括報告書［CTD 5.3.3.2-2_試験 1237.3］，［CTD 5.3.5.1-9_試験 1237.4］，［CTD 5.3.5.1-10_試験 1237.9］，［CTD 5.3.5.1-11_試験 1237.18］及び［CTD 5.3.3.2-1_試験 1237.24］に示している。

1.2.2.5　健康被験者を対象とした第 I 相試験

健康被験者を対象とした第 I 相試験 2 試験の被験者の内訳は，それぞれの治験総括報告書［CTD 5.3.3.1-8_試験 1237.1］及び［CTD 5.3.3.1-9_試験 1237.2］に示している。

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

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 スクリーニング時の人口統計学的特性

1.3.1.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の併合データでの人口統計学的特性を表 1.3.1.1: 1 に示した（詳細な情報は臨床的安全性の概要補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 1_Table 4.1.1］に示した）。人口統計学的特性は，おおむね投与群間でバランスがとれていた。全体で患者の大半が男性（72.9%）であり，平均年齢は 64.0 歳であった。患者の大半が白人（70.9%）又はアジア系（25.3%）であった。現喫煙者（37%）より元喫煙者（63%）の割合が高く，平均喫煙歴は 46.2 pack-years であった。

日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22）の人口統計学的特性を表 1.3.1.1: 2 に示した。人口統計学的特性は，おおむね投与群間でバランスがとれていた。全体で患者のほとんどが男性（94.0%）であり，平均年齢は 69.3 歳であった。現喫煙者（20.2%）より元喫煙者（79.8%）の割合が高く，平均喫煙歴は 63.0 pack-years であった。

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の全体と比較すると，男性の割合が高く（94.0% vs. 72.9%），また，平均年齢（69.3 歳 vs. 64.0 歳）も高かった。身長（163.5 cm vs. 168.3 cm），体重（60.1 kg vs.73.6 kg）及び BMI（22.4 kg/m^2 vs. 25.9 kg/m^2）の平均値が低かった。日本人患者での現喫煙者の割合は，52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の患者に比べ低かったが（20.2% vs. 37.0%），喫煙歴での喫煙量は日本人患者が多かった（63.0 pack-years vs. 46.2 pack-years）。非飲酒者の割合は日本人患者が低かった（38.1% vs. 46.6%）。

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

表 1.3.1.1: 1　人口統計学的特性 －52 週間投与第 III 相国際共同試験併合データ（試験 1237.5 及び 1237.6）－ treated set

	Olo 5 µg	Tio 2.5 µg	Tio 5 µg	T+O FDC 2.5 µg/5 µg	T+O FDC 5 µg/5 µg	Total
Number of patients	1038 (100.0)	1032 (100.0)	1033 (100.0)	1030 (100.0)	1029 (100.0)	5162 (100.0)
Sex [N (%)]						
Male	764 (73.6)	753 (73.0)	755 (73.1)	757 (73.5)	733 (71.2)	3762 (72.9)
Female	274 (26.4)	279 (27.0)	278 (26.9)	273 (26.5)	296 (28.8)	1400 (27.1)
Race [N (%)]						
American Indian/Alaska Native	1 (0.1)	4 (0.4)	12 (1.2)	6 (0.6)	7 (0.7)	30 (0.6)
Asian	279 (26.9)	248 (24.0)	278 (26.9)	251 (24.4)	250 (24.3)	1306 (25.3)
Black/African American	12 (1.2)	19 (1.8)	12 (1.2)	16 (1.6)	16 (1.6)	75 (1.5)
Native Hawaiian/Pacific Islander	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
White	729 (70.2)	744 (72.1)	714 (69.1)	743 (72.1)	732 (71.1)	3662 (70.9)
Missing[a]	17 (1.6)	15 (1.5)	17 (1.6)	14 (1.4)	24 (2.3)	87 (1.7)
Age [years]						
N	1038	1032	1033	1030	1029	5162
Mean	64.2	64.0	63.9	64.1	63.8	64.0
SD	8.2	8.7	8.6	7.8	8.3	8.3
Height [cm]						
N	1035	1028	1028	1026	1022	5139
Mean	168.0	168.8	168.4	168.4	167.7	168.3
SD	8.3	9.0	9.0	8.8	8.8	8.8
Weight [kg)						
N	1025	1022	1026	1015	1015	5103
Mean	73.3	74.0	74.0	73.6	72.9	73.6
SD	18.2	18.3	17.6	18.8	17.7	18.1
Body mass index [kg/m^2]						
N	1025	1022	1026	1015	1015	5103
Mean	25.9	25.8	26.0	25.8	25.8	25.9
SD	5.8	5.5	5.3	5.7	5.4	5.5
Alcohol history [N (%)]						
Non drinker	496 (47.8)	470 (45.5)	482 (46.7)	476 (46.2)	484 (47.0)	2408 (46.6)
Drinks - no interference	529 (51.0)	561 (54.4)	544 (52.7)	540 (52.4)	538 (52.3)	2712 (52.5)
Drinks -possible interference	13 (1.3)	1 (0.1)	7 (0.7)	14 (1.4)	7 (0.7)	42 (0.8)
Smoking history [N (%)]						
Never smoked	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ex-smoker	660 (63.6)	644 (62.4)	663 (64.2)	658 (63.9)	629 (61.1)	3254 (63.0)
Currently smokes	378 (36.4)	388 (37.6)	370 (35.8)	372 (36.1)	400 (38.9)	1908 (37.0)
Smoking history - pack years						
N	1038	1032	1033	1030	1029	5162
Mean	47.1	44.7	46.3	46.1	46.7	46.2
SD	25.2	23.8	27.6	25.1	25.6	25.5

Olo：オロダテロール，SD：標準偏差，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
a　このカテゴリーには，人種のデータを収集することが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 5.3.5.3-7_Section 1_Table 4.1.1

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

表 1.3.1.1: 2 日本人患者の人口統計学的特性 －52 週間投与の第 III 相並行群間比較試験併合データ（試験 1237.5、1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者）－ treated set

	Olo 5 µg	Tio 2.5 µg	Tio 5 µg	T+O FDC 2.5 µg/5 µg	T+O FDC 5 µg/5 µg	Total
Number of patients	149 (100.0)	72 (100.0)	76 (100.0)	118 (100.0)	120 (100.0)	535 (100.0)
Sex [N (%)]						
Male	141 (94.6)	70 (97.2)	70 (92.1)	110 (93.2)	112 (93.3)	503 (94.0)
Female	8 (5.4)	2 (2.8)	6 (7.9)	8 (6.8)	8 (6.7)	32 (6.0)
Age [years]						
N	149	72	76	118	120	535
Mean	69.3	70.4	68.7	69.3	68.9	69.3
SD	6.9	8.1	6.6	7.2	7.0	7.1
Height [cm]						
N	149	72	76	118	119	534
Mean	163.4	162.9	164.1	163.7	163.4	163.5
SD	7.1	5.9	6.3	6.5	7.1	6.7
Weight [kg]						
N	146	71	76	115	119	527
Mean	60.3	60.8	60.5	59.3	60.0	60.1
SD	11.9	12.4	10.5	10.7	11.7	11.5
Body mass index [kg/m^2]						
N	146	71	76	115	119	527
Mean	22.5	22.8	22.4	22.1	22.4	22.4
SD	3.7	3.8	3.1	3.7	3.5	3.6
Alcohol history [N (%)]						
Non drinker	48 (32.2)	32 (44.4)	33 (43.4)	44 (37.3)	47 (39.2)	204 (38.1)
Drinks - no interference	101 (67.8)	40 (55.6)	43 (56.6)	74 (62.7)	73 (60.8)	331 (61.9)
Drinks - possible interference	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Smoking history [N (%)]						
Never smoked	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ex-smoker	118 (79.2)	60 (83.3)	65 (85.5)	95 (80.5)	89 (74.2)	427 (79.8)
Currently smokes	31 (20.8)	12 (16.7)	11 (14.5)	23 (19.5)	31 (25.8)	108 (20.2)
Smoking history - pack years						
N	149	72	76	118	120	535
Mean	65.6	62.9	66.5	62.4	58.4	63.0
SD	30.9	30.2	36.3	33.9	33.1	32.8

Olo：オロダテロール，SD：標準偏差，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
引用元：CTD 5.3.5.3-9_Section 1_Table 4.1

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

1.3.1.2 第 III 相 12 週間投与並行群間比較試験

12 週間投与の並行群間試験（試験 1237.15）における人口統計学的特性を表 1.3.1.2: 1 に示した。人口統計学的特性は，おおむね投与群間でバランスがとれていた。男性（66.6%），白人（92.8%）が過半数を占め，平均年齢は 62.0 歳であった。現喫煙者（41.3%）より元喫煙者（58.7%）の割合が高く，平均喫煙歴は 46.2 pack-years であった。

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

表 1.3.1.2: 1 人口統計学的特性 － 第 III 相 12 週間投与並行群間比較試験（試験 1237.15） － treated set

	Placebo	T+O FDC 2.5 µg/5 µg	T+O FDC 5 µg/5 µg	Total
Number of patients	132 (100.0)	133 (100.0)	139 (100.0)	404 (100.0)
Age [years]				
N	132	133	139	404
Mean	60.8	61.9	63.1	62.0
SD	7.6	7.3	7.5	7.5
Sex [N (%)]				
Male	87 (65.9)	87 (65.4)	95 (68.3)	269 (66.6)
Female	45 (34.1)	46 (34.6)	44 (31.7)	135 (33.4)
Race [N (%)]				
American Indian/Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Black/African American	3 (2.3)	2 (1.5)	4 (2.9)	9 (2.2)
Native Hawaiian/Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
White	123 (93.2)	125 (94.0)	127 (91.4)	375 (92.8)
Missing[a]	6 (4.5)	6 (4.5)	8 (5.8)	20 (5.0)
Height [cm]				
N	132	133	139	404
Mean	168.6	168.2	169.9	168.9
SD	9.6	9.1	8.7	9.1
Weight [kg]				
N	132	133	139	404
Mean	77.0	76.3	79.2	77.5
SD	17.6	17.9	16.1	17.2
Body mass index [kg/m^2]				
N	132	133	139	404
Mean	26.9	26.8	27.4	27.0
SD	5.1	5.2	5.0	5.1
Alcohol history [N (%)]				
Non drinker	41 (31.1)	48 (36.1)	55 (39.6)	144 (35.6)
Drinks - no interference	91 (68.9)	85 (63.9)	84 (60.4)	260 (64.4)
Drinks - possible interference	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Smoking history [N (%)]				
Never smoked	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ex-smoker	74 (56.1)	75 (56.4)	88 (63.3)	237 (58.7)
Currently smokes	58 (43.9)	58 (43.6)	51 (36.7)	167 (41.3)
Smoking history - pack years				
N	132	133	139	404
Mean	44.0	48.6	46.0	46.2
SD	22.2	28.1	22.1	24.3

Olo：オロダテロール，SD：標準偏差，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
a このカテゴリーには，人種のデータを収集することができなかったフランスの患者 20 名が含まれている。
引用元：CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.1.4 : 1

1.3.1.3 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験

6 週間投与クロスオーバー試験における人口統計学的特性を表 1.3.1.3: 1 に示した。男性（67.8%），白人（98.0%）が過半数を占め，平均年齢は 61.5 歳であった。平均喫煙歴は 45.4 pack-years であった。

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

表 1.3.1.3: 1　人口統計学的特性 － 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験（試験 1237.13, 1237.14, 1237.20） － treated set

	Total
Number of patients	805 (100.0)
Sex [N (%)]	
Male	546 (67.8)
Female	259 (32.2)
Race [N (%)]	
American Indian/Alaska Native	0 (0.0)
Asian	4 (0.5)
Black/African American	12 (1.5)
Native Hawaiian/Pacific Islander	0 (0.0)
White	789 (98.0)
Age [years]	
N	805
Mean	61.5
SD	7.7
Height [cm]	
N	805
Mean	171.1
SD	9.0
Weight [kg]	
N	805
Mean	79.4
SD	17.6
Body mass index [kg/m^2]	
N	805
Mean	27.1
SD	5.2
Alcohol history [N (%)]	
Non drinker	239 (29.7)
Drinks - no interference	566 (70.3)
Drinks - possible interference	0 (0.0)
Smoking history [N (%)]	
Never smoked	0 (0.0)
Ex-smoker	439 (54.5)
Currently smokes	366 (45.5)
Smoking history - pack years	
N	805
Mean	45.4
SD	22.2

SD：標準偏差
引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 1_Table 4.1.2

1.3.1.4　COPD 患者を対象とした第 I 相及び第 II 相試験

COPD 患者を対象とした第 I 相／第 II 相試験 5 試験の患者の人口統計学的特性は，それぞれの治験総括報告書［CTD 5.3.3.2-2_試験 1237.3］，［CTD 5.3.5.1-9_試験 1237.4］，［CTD 5.3.5.1-10_試験 1237.9］，［CTD 5.3.5.1-11_試験 1237.18］及び［CTD 5.3.3.2-1_試験 1237.24］に示している。

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

1.3.1.5 健康被験者を対象とした第 I 相試験

健康被験者を対象とした第 I 相試験 2 試験の被験者の人口統計学的特性は，それぞれの治験総括報告書［CTD 5.3.3.1-8_試験 1237.1］及び［CTD 5.3.3.1-9_試験 1237.2］に示している。

1.3.2 COPD の罹病期間

1.3.2.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6）における患者の COPD 罹病期間を表 1.3.2.1: 1 に示した。COPD の罹病期間は，投与群間でおおむねバランスがとれていた。COPD の平均罹病期間は全体で 6.5 年間（範囲：0～45.3 年間）であり，多くの患者（64.4%）の COPD 罹病期間は 1～10 年未満であった。

日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び治験 1237.22）での COPD 罹病期間を表 1.3.2.1: 2 に示した。COPD 罹病期間は，投与群間でおおむねバランスがとれていた。COPD の平均罹病期間は全体で 4.6 年間（範囲：0～32.0 年間）であり，52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6）全体に比べ，短かった。多くの患者（72.5%）の COPD 罹病期間は 1～10 年未満であった。

表 1.3.2.1: 1 COPD の罹患期間 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験併合データ（試験 1237.5 及び 1237.6）－ treated set

	Olo 5 µg	Tio 2.5 µg	Tio 5 µg	T+O FDC 2.5 µg/5 µg	T+O FDC 5 µg/5 µg	Total
Number of patients	1038 (100.0)	1032 (100.0)	1033 (100.0)	1030 (100.0)	1029 (100.0)	5162 (100.0)
Trial diagnosis duration [years]						
N	1038	1031	1033	1030	1029	5161
Mean	6.8	6.4	6.4	6.6	6.4	6.5
SD	6.2	5.9	6.1	5.6	5.6	5.9
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Median	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Maximum	45.3	42.0	43.0	34.2	40.0	45.3
Trial diagnosis duration [N (%)]						
<1 year	118 (11.4)	131 (12.7)	140 (13.6)	104 (10.1)	109 (10.6)	602 (11.7)
1 to <10 years	659 (63.5)	664 (64.3)	654 (63.3)	666 (64.7)	680 (66.1)	3323 (64.4)
10 to <20 years	206 (19.8)	194 (18.8)	199 (19.3)	212 (20.6)	208 (20.2)	1019 (19.7)
>=20 years	55 (5.3)	42 (4.1)	40 (3.9)	48 (4.7)	32 (3.1)	217 (4.2)
Missing	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

COPD：慢性閉塞性肺疾患，Olo：オロダテロール，SD：標準偏差，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 1_Table 4.2.1

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

表 1.3.2.1: 2　日本人患者の COPD の罹患期間 － 52 週間投与の第 III 相並行群間比較試験併合データ（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者）－ treated set

	Olo 5 µg	Tio 2.5 µg	Tio 5 µg	T+O FDC 2.5 µg/5 µg	T+O FDC 5 µg/5 µg	Total
Number of patients	149 (100.0)	72 (100.0)	76 (100.0)	118 (100.0)	120 (100.0)	535 (100.0)
Trial diagnosis duration [years]						
N	149	72	76	118	120	535
Mean	4.3	4.8	4.5	4.7	4.8	4.6
SD	4.3	3.5	4.1	4.6	4.3	4.2
Minimum	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
Median	3.2	3.9	3.7	3.4	3.9	3.7
Maximum	32.0	13.0	18.4	32.0	22.0	32.0
Trial diagnosis duration [N (%)]						
<1 year	31 (20.8)	11 (15.3)	15 (19.7)	22 (18.6)	16 (13.3)	95 (17.8)
1 to <10 years	104 (69.8)	54 (75.0)	51 (67.1)	87 (73.7)	92 (76.7)	388 (72.5)
10 to <20 years	13 (8.7)	7 (9.7)	10 (13.2)	7 (5.9)	9 (7.5)	46 (8.6)
>=20 years	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	3 (2.5)	6 (1.1)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

COPD：慢性閉塞性肺疾患，Olo：オロダテロール，SD：標準偏差，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
引用元：CTD 5.3.5.3-9_Section 1_Table 4.2

1.3.2.2　第 III 相 12 週間投与並行群間比較試験

12 週間投与の並行群間試験（試験 1237.15）における患者の COPD の罹病期間を表 1.3.2.2: 1 に示した。COPD の罹病期間は，投与群間でおおむねバランスがとれていた。COPD の平均罹病期間は全体で 7.9 年間（範囲：0～34.0 年間）であり，患者の大半（59.7%）が 1～10 年未満であった。

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

表 1.3.2.2: 1 COPD の罹患期間 － 第 III 相 12 週間投与並行群間比較試験（試験 1237.15） － treated set

	Placebo	T+O FDC 2.5 µg/5 µg	T+O FDC 5 µg/5 µg	Total
Number of patients	132 (100.0)	133 (100.0)	139 (100.0)	404 (100.0)
Trial diagnosis duration [years]				
N	132	133	139	404
Mean	7.7	8.0	7.9	7.9
SD	5.8	6.0	6.1	6.0
Minimum	0.1	0.1	0.0	0.0
Median	6.9	6.6	6.6	6.8
Maximum	30.0	28.0	34.0	34.0
Trial diagnosis duration [N (%)]				
<1 year	12 (9.1)	8 (6.0)	8 (5.8)	28 (6.9)
1 to <10 years	74 (56.1)	80 (60.2)	87 (62.6)	241 (59.7)
10 to <20 years	41 (31.1)	39 (29.3)	36 (25.9)	116 (28.7)
>=20 years	5 (3.8)	6 (4.5)	8 (5.8)	19 (4.7)

COPD：慢性閉塞性肺疾患，SD：標準偏差，T+O：チオトロピウム+オロダテロール
引用元：CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.1.4:2

1.3.2.3 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験

6 週間投与クロスオーバー試験（試験 1237.13，1237.14，1237.20）における患者の COPD の罹患期間を表 1.3.2.3: 1 に示した。COPD の平均罹病期間は全体で 7.2 年間（範囲：0～45.0 年間）であり，患者の多く（66.6%）が 1～10 年未満の罹病期間であった。

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

表 1.3.2.3: 1　COPD の罹患期間 － 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験（試験 1237.13, 1237.14, 1237.20）－ treated set

	Total
Number of patients	805 (100.0)
Trial diagnosis duration [years]	
N	805
Mean	7.2
SD	5.7
Minimum	0.0
Median	6.0
Maximum	45.0
Trial diagnosis duration [N (%)]	
<1 year	52 (6.5)
1 to <10 years	536 (66.6)
10 to <20 years	181 (22.5)
>=20 years	36 (4.5)

COPD：慢性閉塞性肺疾患，SD：標準偏差
引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 1_Table 4.2.2

1.3.2.4　COPD 患者を対象とした第 I 相及び第 II 相試験

COPD 患者を対象とした第 I 相／第 II 相試験 5 試験の患者の COPD の罹病期間は，それぞれの治験総括報告書［CTD 5.3.3.2-2_試験 1237.3］，［CTD 5.3.5.1-9_試験 1237.4］，［CTD 5.3.5.1-10_試験 1237.9］，［CTD 5.3.5.1-11_試験 1237.18］及び［CTD 5.3.3.2-1_試験 1237.24］に示している。

1.3.3　スクリーニング時の合併症，心血管系既往歴の有無及び肺疾患治療薬

1.3.3.1　合併症

チオトロピウム+オロダテロール配合剤の臨床試験において，スクリーニング時に，その時点で治療を受けている疾患と慢性疾患のすべてが報告された。

1.3.3.1.1　52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6）では，大半の患者（全体で 86.4%）が，ベースラインで何らかの合併症を有していた［CTD 5.3.5.3-3_試験 1237.9991_Table 15.1.4: 5］。ベースライン時の合併症は対象患者集団でよくみられるもので，主に「血管障害」（48.1%），「代謝および栄養障害」（34.2%），「筋骨格系および結合組織障害」（31.0%），「胃腸障害」（29.5%）に該当するものであった。多かったベースライン時の合併症（10%以上）は，高血圧（43.7%）と胃食道逆流性疾患（12.2%）であった。合併症の種類と割合に投与群間で大きな違い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

日本人患者集団（試験 1237.5 及び 1237.6 及び治験 1237.22）では，大半の患者（全体で 91.6%）が，ベースラインで何らかの合併症を有していた［CTD 5.3.5.3-9_Section 1_Table 7.1］。ベースライン時の合併症は対象患者集団でよくみられるもので，主に「血管障害」（46.0%），「代謝および栄養障害」（38.3%），「胃腸障害」（34.8%），「筋骨格系および結合組織障害」（25.8%）に該当するものであり，52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の患者とほぼ同様であった。基本語で多かった合併症（10%以上）は，高血圧（44.3%），高脂血症（14.6%），不眠症（13.8%），良性前立腺肥大症（12.9%），糖尿病（12.0%），高尿酸血症（11.4%）及び白内障（10.1%）であった。合併症の種類と割合に投与群間で大きな違いは認められなかった。

1.3.3.1.2 第 III 相 12 週間投与並行群間比較試験

12 週間投与の並行群間試験（試験 1237.15）では，ほとんどの患者（全体で 92.8%）が，ベースラインで何らかの合併症を有していた［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.1.4: 5］。ベースライン時の合併症は対象患者集団でよくみられるもので，主に「血管障害」（48.0%），「筋骨格系および結合組織障害」（47.3%），「代謝および栄養障害」（41.6%）に該当するものであった。基本語で多かった合併症（10%以上）は高血圧（43.6%），高コレステロール血症（16.3%），胃食道逆流性疾患（14.9%），変形性関節症（12.6%），うつ病（12.4%）及び背部痛（10.6%）であった。合併症の種類と割合に投与群間で大きな違いは認められなかった。

1.3.3.1.3 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験

6 週間投与クロスオーバー試験 3 試験における患者のベースライン時の合併症は，それぞれの治験総括報告書［CTD 5.3.5.4-11_試験 1237.13］，［CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14］及び［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20］に示している。

1.3.3.1.4 COPD 患者を対象とした第 I 相及び第 II 相試験

COPD 患者を対象とした第 I 相／第 II 相試験 5 試験の患者のベースライン時の合併症は，それぞれの治験総括報告書［CTD 5.3.3.2-2_試験 1237.3］,［CTD 5.3.5.1-9_試験 1237.4］,［CTD 5.3.5.1-10_試験 1237.9］，［CTD 5.3.5.1-11_試験 1237.18］及び［CTD 5.3.3.2-1_試験 1237.24］に示している。

1.3.3.2 心血管系既往歴の有無

長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）又は長時間作用性抗コリン薬（LAMA）に分類される薬剤と関連する心血管系作用を考慮すると，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg を投与したときの心血管系の安全性には特に注目すべきである。心血管系の病歴は，服用している薬剤，その時点で罹っている疾患，すべての慢性疾患などのスクリーニング時に収集したデータのほか，特に注目すべきカテゴリーを事前に定め，それに従って記録された患者の既往歴に関する情報に基づいている。

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

1.3.3.2.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価

52 週間投与の国際共同並行群間試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の全体で，患者の 57.7%が心血管障害に対する薬剤の投与を受けたことがあり，23.2%は心臓障害の既往歴を有していた。心血管系の既往歴については，臨床的安全性の概要補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 1_Table 4.6.1］に要約している。

日本人患者集団（試験 1237.5 及び 1237.6 及び治験 1237.22）で，患者の 52.0%が心血管障害に対する薬剤の投与を受けたことがあり，16.3%は心臓障害の病歴を有していた［CTD 5.3.5.3-9_Section 1_Table 4.6］。

1.3.3.2.2 第 III 相 12 週間投与並行群間比較試験

12 週間投与の並行群間試験（試験 1237.15）では全体で患者の 59.4%が，心血管障害に対する薬剤の投与を受けたことがあり，18.1%は心臓障害の病歴を有していた。

心血管系の病歴については，臨床的安全性の概要補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 1_Table 4.6.3］に要約している。

1.3.3.2.3 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験

6 週間投与クロスオーバー試験（試験 1237.13，1237.14，1237.20）では全体で患者の 56.6%が，心血管障害に対する薬剤の投与を受けたことがあり，21.6%は心臓障害の病歴を有していた。

心血管系の病歴については，臨床的安全性の概要補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 1_Table 4.6.2］に要約している。

1.3.3.3 スクリーニング時の肺疾患治療薬

1.3.3.3.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6）において，スクリーニング時（ベースライン）に投与を受けていた肺疾患に対する薬剤を表 1.3.3.3.1: 1 に示した（具体的な薬剤名を含む情報は，併合治験総括報告書［CTD 5.3.5.3-3_1237.9991_Table 15.1.4: 6］に示している）。ベースラインで使用されていた肺疾患に関する薬剤については，おおむね投与群間でバランスがとれていた。全体で患者の 79.6%がベースラインで，吸入コルチコステロイド薬（47.4%），長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA［46.4%］），短時間作用性 β_2 刺激薬（SABA［40.3%］），長時間作用性抗コリン薬（LAMA［35.6%］），短時間作用性抗コリン薬（SAMA［12.9%］），キサンチン製剤（10.0%）などの肺疾患に関する薬剤の投与を受けていた。その他の粘液溶解薬，ロイコトリエン受容体拮抗薬，経口ステロイド薬，経口 β 刺激薬，酸素などの薬剤をベースラインで使用していた患者は，いずれも 10%未満であった。

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

日本人患者集団（試験 1237.5 及び 1237.6 及び治験 1237.22）で，スクリーニング時（ベースライン時）に投与を受けていた肺疾患に対する薬剤を表 1.3.3.3.1: 2 に示した（具体的な薬剤名を含む情報は，［CTD 5.3.5.3-9_Section 1_Table 4.3］に示している）。

ベースラインで使用されていた肺疾患に関する薬剤については，おおむね投与群間でバランスがとれていた。全体で患者の 79.8%がベースラインで，LAMA（63.0%），LABA（26.7%），吸入ステロイド薬（26.2%），粘液溶解薬（21.5%），キサンチン製剤（12.9%）などの肺疾患に関する薬剤の投与を受けていた。その他の SABA，ロイコトリエン受容体拮抗薬，SAMA，経口 β 刺激薬，酸素，経口ステロイド薬などの薬剤をベースラインで使用していた患者は，いずれも 10%未満であった。

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6）と比べて，長時間作用性吸入抗コリン薬（LAMA）及び粘液溶解薬を使用していた患者の割合が高く，逆に，長時間作用性吸入 β_2 刺激薬（LABA），吸入ステロイド薬，短時間作用性吸入抗コリン薬（SAMA），及び短時間作用性吸入 β_2 刺激薬（SABA）を使用していた患者の割合は低かった。

表 1.3.3.3.1: 1　スクリーニング時の肺疾患治療薬（薬剤クラス別）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験併合データ（試験 1237.5 及び 1237.6）－ treated set

	Olo 5 µg N (%)	Tio 2.5 µg N (%)	Tio 5 µg N (%)	T+O FDC 2.5 µg 5 µg N (%)	T+O FDC 5 µg/5 µg N (%)	Total N (%)
Number of patients	1038 (100.0)	1032 (100.0)	1033 (100.0)	1030 (100.0)	1029 (100.0)	5162 (100.0)
Number of patients taking pulmonary medication	837 (80.6)	827 (80.1)	801 (77.5)	822 (79.8)	820 (79.7)	4107 (79.6)
Anticholinergic (Long Acting/Inhaled) (LAMA)	365 (35.2)	348 (33.7)	346 (33.5)	403 (39.1)	378 (36.7)	1840 (35.6)
Anticholinergic (Short-Acting/Inhaled) (SAMA)	134 (12.9)	140 (13.6)	131 (12.7)	135 (13.1)	125 (12.1)	665 (12.9)
Beta Adrenergics (Long-Acting/Inhaled) (LABA)	491 (47.3)	475 (46.0)	450 (43.6)	491 (47.7)	486 (47.2)	2393 (46.4)
Beta Adrenergics (Oral)	5 (0.5)	7 (0.7)	5 (0.5)	7 (0.7)	10 (1.0)	34 (0.7)
Beta Adrenergics (Short-Acting/Inhaled) (SABA)	424 (40.8)	433 (42.0)	401 (38.8)	421 (40.9)	400 (38.9)	2079 (40.3)
Leukotriene Receptor Antagonists	15 (1.4)	13 (1.3)	14 (1.4)	14 (1.4)	11 (1.1)	67 (1.3)
Mucolytics	63 (6.1)	49 (4.7)	59 (5.7)	60 (5.8)	86 (8.4)	317 (6.1)
Oxygen	18 (1.7)	20 (1.9)	17 (1.6)	17 (1.7)	22 (2.1)	94 (1.8)
Steroids (IV/IM)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
Steroids (Inhaled)	505 (48.7)	476 (46.1)	466 (45.1)	493 (47.9)	506 (49.2)	2446 (47.4)
Steroids (Oral)	9 (0.9)	16 (1.6)	19 (1.8)	17 (1.7)	15 (1.5)	76 (1.5)
Steroids (Other)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.0)
Xanthines	96 (9.2)	94 (9.1)	109 (10.6)	109 (10.6)	108 (10.5)	516 (10.0)

IM：筋肉内投与，IV：静脈内投与，Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
報告には WHO バージョン 13.SEP を使用した。
引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 1_Table 4.3.1

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

表 1.3.3.3.1: 2　日本人患者でのスクリーニング時の肺疾患治療薬（薬剤クラス別）－ 52 週間投与第 III 相並行群間比較試験併合データ（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者）－ treated set

	Olo 5 µg N (%)	Tio 2.5 µg N (%)	Tio 5 µg N (%)	T+O FDC 2.5 µg/5 µg N (%)	T+O FDC 5 µg/5 µg N (%)	Total N (%)
Number of patients	149 (100.0)	72 (100.0)	76 (100.0)	118 (100.0)	120 (100.0)	535 (100.0)
Number of patients taking pulmonary medication	113 (75.8)	60 (83.3)	64 (84.2)	94 (79.7)	96 (80.0)	427 (79.8)
Anticholinergic (Long Acting/Inhaled) (LAMA)	90 (60.4)	47 (65.3)	48 (63.2)	73 (61.9)	79 (65.8)	337 (63.0)
Anticholinergic (Short-Acting/Inhaled) (SAMA)	4 (2.7)	1 (1.4)	2 (2.6)	0 (0.0)	2 (1.7)	9 (1.7)
Beta Adrenergics (Long-Acting/Inhaled) (LABA)	39 (26.2)	22 (30.6)	19 (25.0)	37 (31.4)	26 (21.7)	143 (26.7)
Beta Adrenergics (Oral)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (0.6)
Beta Adrenergics (Short-Acting/Inhaled) (SABA)	7 (4.7)	8 (11.1)	3 (3.9)	15 (12.7)	10 (8.3)	43 (8.0)
Leukotriene Receptor Antagonists	2 (1.3)	3 (4.2)	3 (3.9)	4 (3.4)	2 (1.7)	14 (2.6)
Mucolytics	25 (16.8)	16 (22.2)	13 (17.1)	28 (23.7)	33 (27.5)	115 (21.5)
Oxygen	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)
Steroids (IV/IM)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Steroids (Inhaled)	38 (25.5)	13 (18.1)	22 (28.9)	35 (29.7)	32 (26.7)	140 (26.2)
Steroids (Oral)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
Xanthines	15 (10.1)	10 (13.9)	15 (19.7)	14 (11.9)	15 (12.5)	69 (12.9)

IM：筋肉内投与，IV：静脈内投与，Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
報告には WHO バージョン 13.SEP を使用した。
引用元：CTD 5.3.5.3-9_Section 1_Table 4.3

1.3.3.3.2　第 III 相 12 週間投与並行群間比較試験

12 週間投与の並行群間試験（試験 1237.15）においてスクリーニング時（ベースライン）に投与を受けていた肺疾患に対する薬剤を薬剤クラス別に，表 1.3.3.3.2: 1 に示した（具体的な薬剤名を含む情報は，治験総括報告書［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.1.4: 6］に示している）。全体で患者の 85.4%が，ベースラインで LABA（55.4%），SABA（55.2%），吸入ステロイド薬（52.5%），LAMA（48.5%）などの肺疾患に対する薬剤の投与を受けていた。その他の SAMA，経口 β 刺激薬，粘液溶解薬，ロイコトリエン受容体拮抗薬，経口ステロイド薬，酸素，キサンチン製剤などの薬剤をベースラインで使用していた患者は，いずれも 10%未満であった。

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

表 1.3.3.3.2: 1　スクリーニング時の肺疾患治療薬（薬剤クラス別）－ 第 III 相 12 週間投与並行群間比較試験（試験 1237.15）－ treated set

	Placebo N (%)	T+O FDC 2.5 µg/5 µg N (%)	T+O FDC 5 µg/5 µg N (%)	Total N (%)
Number of patients	132 (100.0)	133 (100.0)	139 (100.0)	404 (100.0)
Number of patients taking pulmonary medication	111 (84.1)	114 (85.7)	120 (86.3)	345 (85.4)
Anticholinergic (Long Acting/Inhaled) (LAMA)	58 (43.9)	70 (52.6)	68 (48.9)	196 (48.5)
Anticholinergic (Short-Acting/Inhaled) (SAMA)	12 (9.1)	9 (6.8)	13 (9.4)	34 (8.4)
Beta Adrenergics (Long-Acting/Inhaled) (LABA)	66 (50.0)	76 (57.1)	82 (59.0)	224 (55.4)
Beta Adrenergics (Oral)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Beta Adrenergics (Short-Acting/Inhaled) (SABA)	78 (59.1)	76 (57.1)	69 (49.6)	223 (55.2)
Leukotriene Receptor Antagonists	2 (1.5)	4 (3.0)	1 (0.7)	7 (1.7)
Mucolytics	4 (3.0)	4 (3.0)	5 (3.6)	13 (3.2)
Oxygen	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (2.2)	4 (1.0)
Steroids (Inhaled)	68 (51.5)	68 (51.1)	76 (54.7)	212 (52.5)
Steroids (Oral)	3 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.4)	5 (1.2)
Xanthines	11 (8.3)	13 (9.8)	13 (9.4)	37 (9.2)

T+O：チオトロピウム+オロダテロール
報告には WHO バージョン 13.SEP を使用した。
引用元： CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.1.4: 6

1.3.3.3.3　第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験

6 週間投与クロスオーバー試験（試験 1237.13，1237.14，1237.20）において，ベースラインで投与を受けていた肺疾患に対する薬剤を薬剤クラス別に表 1.3.3.3.3: 1 に示した。全体で患者の 85.2%が，ベースラインで肺疾患に対する薬剤の投与を受けていた。主な肺疾患に対する薬剤は SABA（50.8%），吸入ステロイド薬（49.7%），LABA（49.2%），LAMA（42.5%），SAMA（11.7%）であり，粘液溶解薬，ロイコトリエン受容体拮抗薬，経口ステロイド薬，経口 β 刺激薬，キサンチン製剤又は酸素をベースラインで使用していた患者は，いずれも 10%未満であった。

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

表 1.3.3.3.3: 1　スクリーニング時の肺疾患治療薬（薬剤クラス別）－ 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験（試験 1237.13，1237.14，1237.20）－ treated set

	Total N (%)
Number of patients	805 (100.0)
Number of patients taking pulmonary medication	686 (85.2)
Anticholinergic (Long Acting/Inhaled) (LAMA)	342 (42.5)
Anticholinergic (Short-Acting/Inhaled) (SAMA)	94 (11.7)
Beta Adrenergics (Long-Acting/Inhaled) (LABA)	396 (49.2)
Beta Adrenergics (Oral)	2 (0.2)
Beta Adrenergics (Short-Acting/Inhaled) (SABA)	409 (50.8)
Leukotriene Receptor Antagonists	6 (0.7)
Mucolytics	18 (2.2)
Oxygen	3 (0.4)
Steroids (Inhaled)	400 (49.7)
Steroids (Oral)	7 (0.9)
Xanthines	17 (2.1)

報告には WHO バージョン 13.SEP を使用した。
引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 1_Table 4.3.2

1.3.3.3.4　COPD 患者を対象とした第 I 相及び第 II 相試験

COPD 患者を対象とした第 I 相及び第 II 相試験において，スクリーニング時に報告された肺疾患に対する薬剤を，各治験総括報告書［CTD 5.3.3.2-2_試験 1237.3］，［CTD 5.3.5.1-10_試験 1237.9］，［CTD 5.3.5.1-11_試験 1237.18］及び［CTD 5.3.5.1-9_試験 1237.4］に示している。

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

1.3.4 スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の肺機能

1.3.4.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価

気管支拡張薬吸入後の肺機能検査（PFT）は，スクリーニング時のサルブタモール 400 μg 吸入後に実施した。52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6）における，スクリーニング時の気管支拡張薬吸入後の肺機能検査値を表 1.3.4.1: 1 に示した。気管支拡張薬吸入後の肺機能は，投与群間で明らかな違いは認められなかった。患者全体で，FEV_1 の平均値は 1.374 L（予測値に対する割合で，約 50%）であった。大部分の患者は GOLD の病期分類で Stage II（50.1%）又は Stage III（38.5%）であった。Stage IV に分類された患者は 11.3%であった。1 秒率（FEV_1/FVC）は 45%であった。気管支拡張薬吸入前後の FEV_1 の平均変化量は，0.171 L であった。

日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び治験 1237.22）でのスクリーニング時の気管支拡張薬吸入後の肺機能検査値を表 1.3.4.1: 2 に示した。気管支拡張薬吸入後の肺機能は，投与群間で明らかな違いは認められなかった。日本人患者全体で，FEV_1 の平均値はは 1.358 L（予測値に対して約 54%）であった。大部分の患者は，GOLD の病期分類で Stage II（61.3%）又は Stage III（32.5%）に分類された。Stage IV に分類された患者の割合は 6.2%であった。1 秒率（FEV_1/FVC）は 43%であった。気管支拡張薬吸入前後の FEV_1 の平均変化量は，0.165 L であった。52 週間投与第 III 相国際共同試験全体（試験 1237.5 及び 1237.6）と比べて，日本人患者集団では，GOLD の病期分類で Stage II の患者が多く，Stage IV の患者がやや少なかったが，肺機能検査値で 52 週間投与第 III 相国際共同試験全体（試験 1237.5 及び 1237.6）と日本人患者集団に大きな違いはみられなかった。

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

表 1.3.4.1: 1　スクリーニング時の気管支拡張薬投与後 [a] の肺機能 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6）－ treated set

	Olo 5 µg	Tio 2.5 µg	Tio 5 µg	T+O FDC 2.5 µg/5 µg	T+O FDC 5 µg/5 µg	Total
Number of patients	1038	1032	1033	1030	1029	5162
FEV_1 [L]						
N	1038	1031	1033	1030	1029	5161
Mean	1.377	1.393	1.370	1.385	1.344	1.374
SD	0.520	0.511	0.521	0.496	0.505	0.511
% predicted normal FEV_1 [%] – ECSC						
N	1038	1031	1033	1030	1029	5161
Mean	50.261	50.283	49.698	50.234	49.318	49.959
SD	15.585	15.048	15.667	14.945	15.288	15.309
GOLD[b] Stage						
GOLD I: >=80% [N (%)]	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
GOLD II: 50% to <80% [N (%)]	532 (51.3)	518 (50.2)	517 (50.0)	519 (50.4)	502 (48.8)	2588 (50.1)
GOLD III: 30% to <50% [N (%)]	378 (36.4)	409 (39.6)	387 (37.5)	407 (39.5)	408 (39.7)	1989 (38.5)
GOLD IV: <30% [N (%)]	128 (12.3)	103 (10.0)	128 (12.4)	103 (10.0)	119 (11.6)	581 (11.3)
Missing [N (%)]	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
FEV_1 [L] change from pre-bronchodilator						
N	1038	1031	1033	1030	1029	5161
Mean	0.168	0.174	0.171	0.177	0.164	0.171
SD	0.143	0.150	0.146	0.138	0.148	0.145
FEV_1 % change from pre-bronchodilator						
N	1038	1031	1033	1030	1029	5161
Mean	16.259	16.739	16.777	16.779	16.467	16.604
SD	14.501	14.734	14.708	13.582	14.428	14.393
FVC[L]						
N	1038	1031	1033	1030	1029	5161
Mean	3.068	3.112	3.062	3.134	3.003	3.076
SD	0.853	0.874	0.852	0.871	0.874	0.866
FEV_1/FVC [%]						
N	1038	1031	1033	1030	1029	5161
Mean	45.026	45.078	45.009	44.554	45.124	44.958
SD	11.562	11.593	12.021	11.533	11.632	11.667

ECSC：欧州石炭鉄鋼共同体，FEV_1：1 秒量，FVC：努力肺活量，GOLD：慢性閉塞性肺疾患の診断，治療，予防に関する国際ガイドライン，Olo：オロダテロール，SD：標準偏差，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム

a)　スクリーニング時に 100 µg のサルブタモールを 4 回吸入し，10～45 分後に測定した肺機能検査値。

b)　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 5.3.5.3-7_Section 1_Table 4.5.1

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

表 1.3.4.1: 2　日本人患者でのスクリーニング時の気管支拡張薬投与後 [a)] の肺機能 － 52 週間投与の第 III 相並行群間比較試験（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者）－ treated set

	Olo 5 µg	Tio 2.5 µg	Tio 5 µg	T+O FDC 2.5 µg/5 µg	T+O FDC 5 µg/5 µg	Total
Number of patients	149	72	76	118	120	535
FEV_1 [L]						
N	149	72	76	118	120	535
Mean	1.375	1.345	1.331	1.327	1.391	1.358
SD	0.454	0.411	0.473	0.427	0.482	0.451
% predicted normal FEV_1 [%][b)] – ECSC						
N	149	72	76	118	120	535
Mean	54.942	54.915	52.313	53.157	55.080	54.202
SD	14.945	14.288	16.182	14.820	15.276	15.070
GOLD[c)] Stage						
GOLD I: >=80% [N (%)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
GOLD II: 50% to <80% [N (%)]	91 (61.1)	47 (65.3)	43 (56.6)	70 (59.3)	77 (64.2)	328 (61.3)
GOLD III: 30% to <50% [N (%)]	50 (33.6)	21 (29.2)	26 (34.2)	42 (35.6)	35 (29.2)	174 (32.5)
GOLD IV: <30% [N (%)]	8 (5.4)	4 (5.6)	7 (9.2)	6 (5.1)	8 (6.7)	33 (6.2)
Missing [N (%)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
FEV_1 [L] change from pre-bronchodilator						
N	149	72	76	118	120	535
Mean	0.159	0.170	0.158	0.160	0.178	0.165
SD	0.124	0.129	0.118	0.106	0.141	0.124
FEV_1% change from pre-bronchodilator						
N	149	72	76	118	120	535
Mean	15.088	16.787	17.246	15.750	17.996	16.422
SD	12.502	14.119	14.098	11.289	14.092	13.083
FVC[L]						
N	149	72	76	118	120	535
Mean	3.181	3.023	3.116	3.157	3.142	3.136
SD	0.719	0.745	0.735	0.587	0.733	0.701
FEV_1/FVC [%]						
N	149	72	76	118	120	535
Mean	43.309	44.937	42.717	42.004	44.356	43.391
SD	10.823	10.188	11.646	10.725	11.786	11.068

ECSC : 欧州石炭鉄鋼共同体，FEV_1 : 1 秒量，FVC : 努力肺活量，GOLD : Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease，Olo：オロダテロール，SD：標準偏差，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム

a)　サルブタモール 400 µg の投与 10～15 分後

b)　ECSC 基準に基づき計算［CTD 5.4-4_R94-1408］

c)　気管支拡張薬吸入後の%FEV_1 に基づき，GOLD の病期分類のカテゴリー別で表示した。

引用元：CTD 5.3.5.3-9_Section 1_Table 4.5

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

1.3.4.2 第 III 相 12 週間投与並行群間比較試験

12 週間投与の並行群間試験（試験 1237.15）におけるスクリーニング時の気管支拡張薬吸入後の肺機能を，表 1.3.4.2: 1 に要約した。患者全体の FEV_1 の平均値は 1.657 L（予測値に対して約 59%）であった。大部分の患者は，GOLD の病期分類の Stage II（73.0%）又は Stage III（25.7%）に分類された。1 秒率（FEV_1/FVC）は約 52%であった。FEV_1 の気管支拡張薬吸入前からの平均変化量は 0.182 L であった。投与群間に大きな違いは認められなかった。

表 1.3.4.2: 1 スクリーニング時の気管支拡張薬投与後 [a] の肺機能 － 第 III 相 12 週間投与並行群間比較試験（試験 1237.15）－ treated set

	Placebo	T+O FDC 2.5 µg/5 µg	T+O FDC 5 µg/5 µg	Total
Number of patients	132	133	139	404
FEV_1 [L]				
N	132	133	139	404
Mean	1.695	1.616	1.659	1.657
SD	0.522	0.474	0.504	0.500
% predicted normal FEV_1 [%] – ECSC				
N	132	133	139	404
Mean	59.736	57.947	58.185	58.613
SD	12.881	12.912	12.838	12.869
GOLD[b] Stage				
GOLD I: >=80% [N (%)]	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (0.5)
GOLD II: 50% to <80% [N (%)]	99 (75.0)	92 (69.2)	104 (74.8)	295 (73.0)
GOLD III: 30% to <50% [N (%)]	32 (24.2)	41 (30.8)	31 (22.3)	104 (25.7)
GOLD IV: <30% [N (%)]	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.2)	3 (0.7)
FEV_1 [L] change from pre-bronchodilator				
N	132	133	139	404
Mean	0.194	0.152	0.199	0.182
SD	0.155	0.224	0.192	0.193
FEV_1% change from pre-bronchodilator				
N	132	133	139	404
Mean	14.506	13.537	15.387	14.490
SD	12.326	17.087	13.860	14.539
FVC [L]				
N	132	133	139	404
Mean	3.281	3.207	3.259	3.249
SD	0.947	0.925	0.914	0.927
FEV_1/FVC [%]				
N	132	133	139	404
Mean	52.506	51.405	51.923	51.943
SD	10.005	10.465	10.745	10.399

ECSC : 欧州石炭鉄鋼共同体，FEV_1 : 1 秒量，FVC : 努力肺活量，GOLD : Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease，SD：標準偏差，T+O：チオトロピウム+オロダテロール
a） スクリーニング時に 100 µg のサルブタモールを 4 回吸入し，10～15 分後に測定した肺機能検査値。
b） 気管支拡張薬吸入後の%FEV_1 に基づき，GOLD の病期分類のカテゴリー別で表示した。
引用元：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

1.3.4.3 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験

6 週間投与クロスオーバー試験（試験 1237.13，1237.14，1237.20）におけるスクリーニング時の気管支拡張薬吸入後の肺機能検査値を，表 1.3.4.3: 1 に要約した。患者全体の FEV_1 の平均値はは 1.675 L（予測値に対して約 57%）であった。大部分の患者は，GOLD 分類の Stage II（68.9%）又は Stage III（29.7%）に分類された。1 秒率（FEV_1/FVC）は約 51%であった。気管支拡張薬吸入前後の FEV_1 の平均変化量は，0.177 L であった。

表 1.3.4.3: 1 スクリーニング時の気管支拡張薬投与後 [a] の肺機能 － 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験（試験 1237.13，1237.14，1237.20）－ treated set

	Total
Number of patients	805
FEV_1 [L]	
N	805
Mean	1.675
SD	0.500
% predicted normal FEV_1 [%] - ECSC	
N	805
Mean	57.029
SD	13.151
GOLD[b] Stage	
GOLD I: >=80% [N (%)]	1 (0.1)
GOLD II: 50% to <80% [N (%)]	555 (68.9)
GOLD III: 30% to <50% [N (%)]	239 (29.7)
GOLD IV: <30% [N (%)]	10 (1.2)
FEV_1 [L] change from pre-bronchodilator	
N	805
Mean	0.177
SD	0.160
FEV_1% change from pre-bronchodilator	
N	805
Mean	13.671
SD	12.917
FVC [L]	
N	805
Mean	3.353
SD	0.903
FEV_1/FVC [%]	
N	805
Mean	50.651
SD	10.871

ECSC : 欧州石炭鉄鋼共同体，FEV_1 : 1 秒量，FVC : 努力肺活量，GOLD : Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease，SD：標準偏差

a） スクリーニング時に 100 μg のサルブタモールを 4 回吸入し，10～45 分後に測定した肺機能検査値。

b） 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 5.3.5.3-7_Section 1_Table 4.5.2

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

1.3.4.4 COPD 患者を対象とした第 I 相及び第 II 相試験

COPD 患者を対象とした第 I 相／第 II 相試験 5 試験における気管支拡張薬吸入後の肺機能検査結果は，それぞれの治験総括報告書［CTD 5.3.3.2-2_試験 1237.3］，［CTD 5.3.5.1-9_試験 1237.4］，［CTD 5.3.5.1-10_試験 1237.9］，［CTD 5.3.5.1-11_試験 1237.18］及び［CTD 5.3.3.2-1_試験 1237.24］に示している。

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

2. 有害事象

2.1 有害事象の解析

有害事象の解析では，52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）併合解析を主体に安全性を評価した。日本人患者での有害事象の解析では，52 週間投与第 III 相試験（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22）の日本人患者集団の併合解析で評価した。また，12 週間投与の並行群間試験（試験 1237.15）及び 6 週間投与のクロスオーバー試験の併合データ（試験 1237.13，1237.14，及び 1237.20）についても有害事象の解析を実施した。さらに，必要に応じて，COPD 患者を対象に実施した第 I 相／第 II 相試験並びに健康被験者を対象とした第 I 相試験からの情報についても記述する。

52 週間投与試験では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の長期安全性を各成分（チオトロピウム，オロダテロール）の単剤投与と比較した。12 週間投与試験（試験 1237.15）及び 6 週間投与クロスオーバー試験（試験 1237.13 及び 1237.14）では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤とプラセボ及び各成分（チオトロピウム，オロダテロール）の単剤投与とを比較した。

有害事象の定義：

有害事象は，医薬品を投与された患者又は被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと（原疾患や合併症の悪化を含む）で，治験治療との因果関係の有無は問わないと定義した。

重篤な有害事象の定義：

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 先天異常を来すもの
- その他の医学的に重要な状態

その他の医学的に重要な状態には，適切な医学的判断に基づき被験者を危険にさらすおそれがある，上記の定義に至らぬよう医学的又は外科的処置が必要となるような事象が該当する。

また，障害につながるおそれのある有害事象も重篤な有害事象として報告することとした。さらに，新規に発生した癌は，薬物治療の中止から癌の発生までの期間に関係なく重篤な有害事象として報告することとした。

その他の重要な有害事象の定義：

治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン（ICH E3）の定義に従い，著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常，及び治験薬の投与中止や減量又は重要な併用療法の追加などの治療方法の変更に至ったすべての医学上の事象（ただし，重篤な有害事象を除く）と定義した。

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

治験薬と有害事象の因果関係：

有害事象の発現パターン，時間的関連性，治験薬の投与を中止又は再投与した場合の状況，併用療法，合併症，既往歴などの交絡因子を含むすべての関連因子を勘案し，次の基準で判定した。

- あり：投与された治験薬とその有害事象の間に，合理的な因果関係がある場合
- なし：投与された治験薬とその有害事象の間に，合理的な因果関係がない場合

有害事象の重症度：

治験担当医師は，有害事象の重症度を次の基準で判定した。

- 軽度：容易に耐え得る程度の徴候又は症状
- 中等度：日常生活に支障を来す程度の徴候又は症状
- 高度：仕事又は日常生活ができない程度の徴候又は症状

有害事象の解析：

有害事象の解析は，治験薬投与中に発現した有害事象に限定して行った。オロダテロールの臨床開発プログラムで「治験薬投与中の有害事象」とは，治験薬の初回投与から最終投与後 21 日までに発現した事象とした。ただし，クロスオーバー試験で，治験薬の最終投与の 21 日が経過しないうちに次の治験薬投与期が開始された場合は，次の治験薬投与期中に発現した有害事象として取り扱った。「スクリーニング期間の有害事象」は，治験薬の初回投与前に発現した事象とした。「治験薬投与期間終了後の有害事象」は，治験薬の最終投与後 21 日より後から試験終了までに発現した有害事象とした。「試験終了後の有害事象」は，試験完了日より後に発現した有害事象とした。各試験での又は併合解析での治験総括報告書では，治験薬の最終投与後 21 日間が経過するより前に試験が終了した場合，試験完了日までの有害事象のみを示していることもあるが，本臨床的安全性（2.7.4.B）ではより厳密に有害事象を取り上げた。なお，本臨床的安全性（2.7.4.B）では，単に「有害事象」と記載する場合は，特に限定しない限り「治験薬投与中に発現した有害事象」を指すものとする。

有害事象のコード化に用いた辞書：

有害事象は，治験担当医師の報告用語を，国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）及び基本語別（PT）を用いてコード化した。死亡について述べた項（2.1.3 項）では，MedDRA 用語とともに有害事象を報告する際に使用された用語も表内に記載した。なお，基本語の一つである「慢性閉塞性肺疾患」には，下層語（LLT）の「COPD 増悪」が含まれる。

MedDRA は Version 16.1 を用いた。また，治験薬投与中に有害事象を発現した患者の割合を，投与群別に提示する。有害事象の発現割合は，有害事象の発現件数ではなく，有害事象を発現した患者数に基づき集計した。したがって，複数の基本語に属する有害事象を発現した患者がいた場合，各基本語の患者数の合計と器官別大分類の患者数は必ずしも一致しない。

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

SMQ 及び PV エンドポイントによる解析：

器官別又は症候別有害事象の解析（2.1.7 項）では，MedDRA 標準検索式（SMQ），高位グループ語（HLGT），高位語（HLT）のいずれか，及びベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした市販後医薬品安全性監視のエンドポイント（PV エンドポイント）を用いて，第 III 相試験の有害事象を詳細に解析した。SMQ，HLGT，HLT 及び PV エンドポイントに含まれる基本語は臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Listing 2.11.1］に示している。なお，基本語の中には，複数の集約用語にカウントされることがある。

主要有害心イベント（MACE）のエンドポイントは，器官別大分類の心臓障害（致死性），器官別大分類の血管障害（致死性），PV エンドポイントの脳卒中（認められれば），SMQ の虚血性心疾患，サブ SMQ の心筋梗塞（広域）（認められれば），基本語の突然死，基本語の心臓死，基本語の心突然死のいずれかに属する有害事象すべてを収集したものである。また，死に至る MACE（原因不明の死亡を含む）は，上記の定義に SMQ の虚血性心疾患，サブ SMQ の心筋梗塞（広域）（致死性），PV エンドポイントの脳卒中（致死性），基本語の死亡を加えたものである。

すべての重篤な有害事象について，独立判定委員会が審査を行った（2.1.9 項及び独立判定による重篤な有害事象解析書［CTD 5.3.5.3-12］を参照のこと）。発現割合を示した表は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の試験で，7 日間を上回る投与期間（クロスオーバー試験では最初の投与期間が 7 日を上回る）の試験で，投与中に発現した重篤な有害事象に基づき計算したものである。さらに，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の安全性プロファイルは主に 52 週間投与の国際共同試験（試験 1237.5 と 1237.6）の併合データに基づくものであることから，これらの試験で判定された重篤な有害事象のデータについてもさらに包括的解析を実施した。

相対リスク（発現割合の比）は，有害事象の PV 及び SMQ エンドポイントでまとめている。曝露期間で調整した発現率及び発現率比（曝露期間で調整した発現率［発現割合を曝露期間で除したもの］の比）を，有害事象，重篤な有害事象，及び死に至る有害事象について算出した。特定のサブグループ（MACE，5 項に示されている心疾患の病歴を有する患者など）についても，有害事象，重篤な有害事象，及び死に至る有害事象の曝露期間で調整した発現率比を検討した。配合剤と各成分の単剤の間，2 種類の配合剤の間，2 種類のチオトロピウム単剤の間で，相対リスクと曝露期間で調整した発現率比の双方を比較した。これらの解析に適用した方法は，本臨床的安全性の概要の付録［7 項］に記載している。

重篤な有害事象と判定された事象のうち呼吸器系，心血管系，脳血管系のいずれかの事象，又はその他の関連事象に関して，死亡，入院，及び挿管からなる複合エンドポイントの発現割合を，チオトロピウム+オロダテロール配合剤を投与された患者と各成分の単剤で投与された患者の間で比較，評価した。2 種類のチオトロピウム+オロダテロール配合剤の間でも比較を行った。複合エンドポイントの各項目（死亡，入院，挿管）の発現割合，及び生存状態のフォローアップを含む死亡についても評価した（2.1.9 項）。

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

独立死亡判定委員会（MAC）がすべての死に至る有害事象について判定し，投与中，投与後又は試験終了後に死亡した患者それぞれについて，死因を判定した（2.1.3 項）。

2.1.1 有害事象の概要

2.1.1.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）で認められた有害事象の要約を表 2.1.1.1: 1 に示した。詳細は臨床的安全性の概要の補遺に示している［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.1.3］。投与群別の，SMQ／PV エンドポイント別，及び基本語での有害事象の発現割合は，臨床的安全性の概要の補遺に示している［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.2.2］。

有害事象が報告された患者は全体で 5162 名中 3840 名（74.4%）であり，このうち 730 名（14.1%）では高度の有害事象が発現していた。有害事象が認められた患者の割合は，各投与群で同程度（73.3～76.6%）であり，有害事象の発現割合は，COPD 患者を対象とした 1 年間の臨床試験で予測される頻度であった。

治験担当医師が治験薬と因果関係ありと判断した有害事象は，患者 329 名（6.4%）で認められた。全体で，治験薬の投与中止に至った有害事象は 419 名（8.1%）で報告され，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（それぞれ 7.4%及び 5.5%）の方が，各単剤（オロダテロール 5 µg：9.9%，チオトロピウム 5 µg：9.0%，2.5 µg：8.7%）と比較して発現割合は低かった。

重篤な有害事象は 846 名（16.4%）で報告され，その大半は（14.8%）入院が必要であったことによった。75 名（1.5%）で投与中に死に至る有害事象が発現した。重篤な有害事象（各投与群：15.1～17.4%）及び死に至る有害事象（各投与群：1.2～1.7%）の発現割合は各投与群で同程度であった。

日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22）での有害事象の要約を表 2.1.1.1: 2 に示した。投与群別の，SMQ／PV エンドポイント別，及び基本語での有害事象の発現割合は，臨床的安全性の概要の補遺に示している［CTD_5.3.5.3-9_Section 2_Table 2.2.2］。

有害事象が報告された患者は全体で 535 名中 437 名（81.7%）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 及び 5 µg/ 5 µg の発現割合（それぞれ 81.4%及び 82.5%）は，チオトロピウム 2.5 µg 及び 5 µg（それぞれ 76.4%及び 82.9%）及びオロダテロール 5 µg（83.2%）と同程度であった。高度の有害事象は全体で 38 名（7.1%）に発現し，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg の発現割合（10.8%）が他の投与群（4.2～7.4%）よりもやや高かった。

治験担当医師が治験薬と因果関係ありと判断した有害事象は，患者 42 名（7.9%）で認められた。全体で，治験薬の投与中止に至った有害事象は 46 名（8.6%）で報告され，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 及び 5 µg/ 5 µg の発現割合（それぞれ 6.8%及び 10.0%）は，チオトロピウム 2.5 µg 及び 5 µg（それぞれ 6.9%及び 7.9%）及びオロダテロール 5 µg（10.1%）と同程度であった。

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

重篤な有害事象は 84 名（15.7%）で報告され，その大半（14.2%）は入院が必要であった。2 名（0.4%）で投与中に死に至る有害事象が発現した。重篤な有害事象の発現割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg で高かった（20.3%）が，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg（15.0%）は，各単剤投与群（オロダテロール 5 μg : 14.1%，チオトロピウム 5 μg : 18.4%）と同程度であった。死に至る有害事象はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg のみで 2 名（1.7%）の発現であった。

国際共同第 III 相並行群間比較試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）全体と比較して，日本人患者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 及び 2.5 μg/ 5 μg の有害事象，治験薬と因果関係ありと判断された有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はやや高かったが，高度の有害事象の発現割合は低かった。

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

表 2.1.1.1: 1 有害事象の要約 －52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）－ treated set

	Olo 5 µg		Tio 2.5 µg		Tio 5 µg		T+O FDC 2.5 µg/5 µg		T+O FDC 5 µg/5 µg		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	1038	(100.0)	1032	(100.0)	1033	(100.0)	1030	(100.0)	1029	(100.0)	5162	(100.0)
Patients with any AE	795	(76.6)	758	(73.4)	757	(73.3)	769	(74.7)	761	(74.0)	3840	(74.4)
Patients with severe AEs	162	(15.6)	133	(12.9)	145	(14.0)	133	(12.9)	157	(15.3)	730	(14.1)
Patients with investigator defined drug-related AEs	69	(6.6)	62	(6.0)	63	(6.1)	62	(6.0)	73	(7.1)	329	(6.4)
Patients with other significant AEs (according to ICH E3)	47	(4.5)	54	(5.2)	47	(4.5)	23	(2.2)	32	(3.1)	203	(3.9)
Patients with AEs leading to discontinuation of trial drug	103	(9.9)	90	(8.7)	93	(9.0)	57	(5.5)	76	(7.4)	419	(8.1)
Patients with significant AEs (pre-specified events)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Patients with serious AEs	181	(17.4)	156	(15.1)	172	(16.7)	168	(16.3)	169	(16.4)	846	(16.4)
Fatal	14	(1.3)	12	(1.2)	17	(1.6)	14	(1.4)	18	(1.7)	75	(1.5)
Imm life-threatening	3	(0.3)	5	(0.5)	2	(0.2)	5	(0.5)	5	(0.5)	20	(0.4)
Disability/incap.	1	(0.1)	3	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.3)	9	(0.2)
Req.hospitalisation	162	(15.6)	144	(14.0)	155	(15.0)	149	(14.5)	153	(14.9)	763	(14.8)
Prol.hospitalisation	12	(1.2)	10	(1.0)	3	(0.3)	7	(0.7)	6	(0.6)	38	(0.7)
Congenital anomaly	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Other	20	(1.9)	16	(1.6)	18	(1.7)	18	(1.7)	12	(1.2)	84	(1.6)

AE：有害事象，Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
1 名の患者が 2 つ以上の重篤性のカテゴリーにカウントされている場合がある。割合は，各投与群の患者の総数を分母として計算している。
引用元：CTD 5.3.5.3-7_Setion 2_Table 2.1.3

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

表 2.1.1.1: 2　日本人患者での有害事象の要約 － 52 週間投与の第 III 相並行群間比較試験（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者）－ treated set

	Olo 5 µg		Tio 2.5 µg		Tio 5 µg		T+O FDC 2.5 µg/5 µg		T+O FDC 5 µg/5 µg		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	149	(100.0)	72	(100.0)	76	(100.0)	118	(100.0)	120	(100.0)	535	(100.0)
Patients with any AE	124	(83.2)	55	(76.4)	63	(82.9)	96	(81.4)	99	(82.5)	437	(81.7)
Patients with severe AEs	11	(7.4)	3	(4.2)	4	(5.3)	7	(5.9)	13	(10.8)	38	(7.1)
Patients with investigator defined drug-related AEs	12	(8.1)	5	(6.9)	4	(5.3)	9	(7.6)	12	(10.0)	42	(7.9)
Patients with other significant AEs (according to ICH E3)	9	(6.0)	3	(4.2)	5	(6.6)	6	(5.1)	6	(5.0)	29	(5.4)
Patients with AEs leading to discontinuation of trial drug	15	(10.1)	5	(6.9)	6	(7.9)	8	(6.8)	12	(10.0)	46	(8.6)
Patients with significant AEs (pre-specified events)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Patients with serious AEs	21	(14.1)	7	(9.7)	14	(18.4)	24	(20.3)	18	(15.0)	84	(15.7)
Fatal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.4)
Imm life-threatening	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Disability/incap.	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Req.hospitalisation	21	(14.1)	7	(9.7)	13	(17.1)	21	(17.8)	14	(11.7)	76	(14.2)
Prol.hospitalisation	1	(0.7)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)	4	(0.7)
Congenital anomaly	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Other	1	(0.7)	1	(1.4)	1	(1.3)	6	(5.1)	2	(1.7)	11	(2.1)

AE：有害事象，Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
1 名の患者が 2 つ以上の重篤性のカテゴリーにカウントされている場合がある。割合は，各投与群の患者の総数を分母として計算している。
引用元：CTD 5.3.5.3-9_Setion 2_Table 2.1.1

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

表 2.1.1.1: 3 有害事象の要約 – 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 の日本人部分集団）– treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	53	(100.0)	33	(100.0)	38	(100.0)	35	(100.0)	45	(100.0)	204	(100.0)
Patients with any AE	44	(83.0)	24	(72.7)	30	(78.9)	30	(85.7)	37	(82.2)	165	(80.9)
Patients with severe AEs	4	(7.5)	1	(3.0)	2	(5.3)	4	(11.4)	6	(13.3)	17	(8.3)
Patients with investigator defined drug-related AEs	4	(7.5)	1	(3.0)	3	(7.9)	4	(11.4)	4	(8.9)	16	(7.8)
Patients with other significant AEs (according to ICH E3)	4	(7.5)	1	(3.0)	2	(5.3)	3	(8.6)	2	(4.4)	12	(5.9)
Patients with AEs leading to discontinuation of trial drug	6	(11.3)	2	(6.1)	3	(7.9)	4	(11.4)	6	(13.3)	21	(10.3)
Patients with significant AEs (pre-specified events)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Patients with serious AEs	8	(15.1)	3	(9.1)	9	(23.7)	11	(31.4)	9	(20.0)	40	(19.6)
Fatal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
Imm life-threatening	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Disability/incap.	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Req.hospitalisation	8	(15.1)	3	(9.1)	8	(21.1)	9	(25.7)	6	(13.3)	34	(16.7)
Prol.hospitalisation	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.2)	3	(1.5)
Congenital anomaly	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Other	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	4	(11.4)	1	(2.2)	6	(2.9)

引用元：CTD 5.3.5.1-16_1237.5j_Table 15.3.2:1

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

表 2.1.1.1: 4 有害事象の要約 − 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.6 の日本人部分集団）− treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	55	(100.0)	39	(100.0)	38	(100.0)	43	(100.0)	34	(100.0)	209	(100.0)
Patients with any AE	47	(85.5)	31	(79.5)	33	(86.8)	36	(83.7)	27	(79.4)	174	(83.3)
Patients with severe AEs	4	(7.3)	2	(5.1)	2	(5.3)	0	(0.0)	5	(14.7)	13	(6.2)
Patients with investigator defined drug-related AEs	6	(10.9)	4	(10.3)	1	(2.6)	3	(7.0)	5	(14.7)	19	(9.1)
Patients with other significant AEs (according to ICH E3)	2	(3.6)	2	(5.1)	3	(7.9)	2	(4.7)	2	(5.9)	11	(5.3)
Patients with AEs leading to discontinuation of trial drug	3	(5.5)	3	(7.7)	3	(7.9)	3	(7.0)	4	(11.8)	16	(7.7)
Patients with significant AEs (pre-specified events)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Patients with serious AEs	8	(14.5)	4	(10.3)	5	(13.2)	7	(16.3)	6	(17.6)	30	(14.4)
Fatal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)
Imm life-threatening	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Disability/incap.	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Req.hospitalisation	8	(14.5)	4	(10.3)	5	(13.2)	6	(14.0)	5	(14.7)	28	(13.4)
Prol.hospitalisation	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Congenital anomaly	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Other	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	2	(4.7)	0	(0.0)	3	(1.4)

引用元：CTD 5.3.5.1-17_1237.6j_Table 15.3.2: 1

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

2.1.1.2 12 週間投与第 III 相並行群間比較試験

12 週間投与の並行群間試験（試験 1237.15）での有害事象の要約を表 2.1.1.2: 1 に示した。詳細は治験総括報告書に示している［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.3.2: 1］。試験 1237.15 での投与群別，SMQ／PV エンドポイント別，及び基本語での有害事象の発現割合は，臨床的安全性の概要の補遺に記載している［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.2.5］。

全体で患者 404 名中 201 名（49.8%）に有害事象が認められ，そのうち 15 名（3.7%）では高度の有害事象が発現した。治験担当医師が治験薬と因果関係ありと判断した有害事象は 21 名（5.2%）で認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は 19 名（4.7%）でみられた。

有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，及び重篤な有害事象の発現割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg（それぞれ 43.9%，3.6%，及び 2.9%）が，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg（それぞれ 54.9%，4.5%，及び 6.8%）及びプラセボ群（それぞれ 50.8%，6.1%，及び 3.8%）よりも低かった。死に至る有害事象は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg で 2 名（1.5%）にのみ発現した。

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

表 2.1.1.2: 1 有害事象の概要 ー 12 週間投与第 III 相並行群間比較試験（試験 1237.15）ー treated set

	Placebo		T+O FDC 2.5 µg/5 µg		T+O FDC 5 µg/5 µg		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	132	(100.0)	133	(100.0)	139	(100.0)	404	(100.0)
Patients with any AE	67	(50.8)	73	(54.9)	61	(43.9)	201	(49.8)
Patients with severe AEs	3	(2.3)	9	(6.8)	3	(2.2)	15	(3.7)
Patients with investigator defined drug-related AEs	8	(6.1)	6	(4.5)	7	(5.0)	21	(5.2)
Patients with other significant AEs (according to ICH E3)	7	(5.3)	0	(0.0)	4	(2.9)	11	(2.7)
Patients with AEs leading to discontinuation of trial drug	8	(6.1)	6	(4.5)	5	(3.6)	19	(4.7)
Patients with significant AEs (pre-specified events)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Patients with serious AEs	5	(3.8)	9	(6.8)	4	(2.9)	18	(4.5)
Fatal	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Imm life-threatening	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Disability/incap.	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Req.hospitalisation	4	(3.0)	8	(6.0)	4	(2.9)	16	(4.0)
Prol.hospitalisation	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Congenital anomaly	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Other	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

AE：有害事象，T+O：チオトロピウム+オロダテロール
1 名の患者が 2 つ以上の重篤性のカテゴリーにカウントされている場合がある。割合は，各投与群の患者の総数を分母として計算している。
報告で使用された MedDRA version：16.1
引用元：CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.3.2: 1

2.1.1.3 6 週間投与第 III 相クロスオーバー試験

6 週間投与のクロスオーバー試験（試験 1237.13，1237.14，及び 1237.20）の併合データでの有害事象の要約を表 2.1.1.3: 1 に示した。詳細は臨床的安全性の概要の補遺に記載した［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.1.4］。6 週間のクロスオーバー試験での投与群別，SMQ／PV エンドポイント別，及び基本語での有害事象の頻度は，臨床的安全性の概要の補遺に記載した［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.2.4］。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg が投与された患者 232 名（39.4%）で有害事象が報告され，そのうち 12 名（2.0%）では高度の有害事象が発現した。治験担当医師が治験薬と因果関係ありと判断した有害事象が 20 名（3.4%）で発現した。治験薬の投与中止に至った有害事象は 8 名（1.4%）で認められた。重篤な有害事象は 11 名（1.9%）で報告され，すべての患者（11 名，1.9%）は入院が必要と報告された。死に至る有害事象は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 及びチオトロピウム 5 µg のそれぞれ 1 名（0.2%）に発現した。

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

有害事象, 治験薬と因果関係ありと判断された有害事象, 治験薬の投与中止に至った有害事象, その他の重要な有害事象 (ICH E3 で定義されている有害事象) 及び重篤な有害事象の発現割合は, 全般的に各投与群で同程度であった。

表 2.1.1.3: 1　有害事象の概要 － 6 週間投与第 III 相クロスオーバー試験（試験 1237.13, 1237.14，及び 1237.20）－ treated set

	Placebo		Olo 5 µg		Tio 5 µg		T+O FDC 2.5 µg/5 µg		T+O FDC 5 µg/5 µg	
	N (%)		N (%)		N (%)		N (%)		N (%)	
Number of patients, N (%)	574	(100.0)	573	(100.0)	582	(100.0)	577	(100.0)	589	(100.0)
Patients with any AE	242	(42.2)	226	(39.4)	231	(39.7)	209	(36.2)	232	(39.4)
Patients with severe AEs	10	(1.7)	15	(2.6)	21	(3.6)	11	(1.9)	12	(2.0)
Patients with investigator defined drug-related AEs	30	(5.2)	14	(2.4)	22	(3.8)	17	(2.9)	20	(3.4)
Patients with other significant AEs (according to ICH E3)	9	(1.6)	5	(0.9)	3	(0.5)	2	(0.3)	3	(0.5)
Patients with AEs leading to discontinuation of trial drug	15	(2.6)	9	(1.6)	8	(1.4)	4	(0.7)	8	(1.4)
Patients with significant AEs (pre-specified events)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Patients with serious AEs	11	(1.9)	14	(2.4)	19	(3.3)	12	(2.1)	11	(1.9)
Fatal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)
Immediately life-threatening	2	(0.3)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Disability/incapacity	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Requires hospitalisation	8	(1.4)	12	(2.1)	16	(2.7)	11	(1.9)	11	(1.9)
Prolongs hospitalisation	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
Congenital abnormality	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Other	1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.7)	3	(0.5)	0	(0.0)

AE：有害事象，ICH E3：治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン，Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム，FDC：配合剤
1 名の患者が 2 つ以上の重篤性のカテゴリーにカウントされている場合がある。割合は，各投与群の患者の総数を分母として計算している。
Tio 2.5 µg は試験 1237.20 のみで設けられていたため，併合データの表には含まれていない。
引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.1.4

2.1.1.4　COPD 患者を対象とした第 I 相／第 II 相試験

COPD 患者を対象とし, 海外で実施した第 I 相試験 (試験 1237.3) 及び第 II 相試験 (試験 1237.4, 1237.9，1237.18）での有害事象の概要は臨床的安全性の概要の補遺に記載した［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.1.2］。

国内第 I 相試験（試験 1237.24）を除く COPD 患者での第 I 相試験及び第 II 相試験では，全般的な有害事象のパターンに投与群間で明らかな違いはみられなかった。有害事象の発現割合は各投与群（チオトロピウム 1.25 µg～5 µg，オロダテロール 2 µg～10 µg の組み合わせでの併用投与，配合剤投与が存在）で 29.1～39.9%であった。高度の有害事象は患者 43 名（5.5%）で報告され，その発現割合は各投与群で同程度であった。治験担当医師が治験薬と因果関係ありと判断した有害事象は 43 名 (5.5%) で報告され, その他の重要な有害事象 (ICH E3 の定義による) が 12 名 (1.5%) で発現した。治験薬の投与中止に至った有害事象が 22 名 (2.8%) で, 重篤な有害事象が 28 名 (3.6%)

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

で発現した。患者 2 名（1.3%，いずれも試験 1237.18 のオロダテロール 10 µg）で治験薬投与中に死に至る有害事象が発現した。

COPD 患者を対象とした国内第 I 相試験［CTD 5.3.3.2-1_試験 1237.24］は，非盲検で実施したチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 及び 5 µg/ 5 µg のみの試験であり，有害事象の発現割合を比較する厳密な対照群を持たない。有害事象の発現割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg で 12.5%（2/16 名），配合剤 5 µg/ 5 µg で 25.0%（4/16 名）であった。治験担当医師が治験薬と因果関係ありと判断した有害事象は，両投与群において各 1 名（各 6.3%）で報告され，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg の 1 名（6.3%）が浮動性めまいの有害事象で治験薬の投与中止に至り，本有害事象はその他の重要な有害事象（ICH E3 の定義による）に分類された。重篤な有害事象の発現はなかった。

2.1.1.5 健康被験者を対象とした第 I 相試験

健康被験者を対象とした第 I 相試験（試験 1237.1，1237.2）での有害事象の要約は，臨床的安全性の概要の補遺に記載している［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.1.1］。

健康被験者を対象とした第 I 相試験（試験 1237.1，1237.2）の被験者 84 名のうち 25 名（29.8%）で，有害事象が報告された。高度の有害事象を発現した被験者は 1 名（1.2%）のみであった。重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者はいなかった。9 名（10.7%）に，治験担当医師が治験薬と因果関係ありと判断した有害事象が報告された。さらなる詳細はそれぞれの治験総括報告書に記載されている（［CTD 5.3.3.1-8_試験 1237.1］,［CTD 5.3.3.1-9_試験 1237.2］）。

2.1.2 比較的よくみられた有害事象

2.1.2.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価

2.1.2.1.1 全期間での有害事象

1) 国際共同第 III 相並行群間比較試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）で発現した有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）を表 2.1.2.1.1: 1 に示した。52 週間の併合データで報告されたすべての有害事象を，器官別大分類及び基本語で臨床的安全性の概要の補遺に記載した［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.2.1］。これらの試験で発現した全有害事象を，SMQ／PV エンドポイント別及び基本語で示したものも臨床的安全性の概要の補遺に記載した［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.2.2］。相対リスクは臨床的安全性の概要の補遺に記載した［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.14.1～8］。全有害事象を曝露期間で調整した発現割合の比を，器官大分類別，基本語，及び SMQ／PV エンドポイント別に臨床的安全性の概要の補遺に記載した［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.12.1.1.1～16］。

最も発現割合が高かった有害事象は，器官別大分類で「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（41.9%）であり，続いて「感染症および寄生虫症」（36.3%）であった。基本語で発現割合が高かった有害

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

事象は，COPD（32.8%）及び鼻咽頭炎（12.3%）であった。概して，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 及び 5 μg/ 5 μg の有害事象の発現割合は，各成分の単剤投与と同程度であり，また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の 2.5 μg/ 5 μg と 5 μg/ 5 μg 間で同程度であり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤のいずれの投与量でも，有害事象の発現割合及び傾向に特に問題となる点は認められなかった。

発現割合が 2%以上の有害事象（基本語）の中で，オロダテロール 5 μg 群及びチオトロピウム 5 μg 群よりも，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg で発現割合が高かったものは，背部痛（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg：3.6%対チオトロピウム 5 μg 群：1.8%，及びオロダテロール 5 μg 群：3.4%，以下同様），インフルエンザ（3.0%対 2.1%及び 2.7%）及び副鼻腔炎（2.0% vs. 1.3%及び 1.7%）のみであり，いずれも，その発現割合の差は小さかった。最も発現割合が高かった COPD（COPD の悪化が含まれる）の発現割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg（32.3%）がチオトロピウム 5 μg（32.9%）及びオロダテロール 5 μg（35.6%）よりもやや低かった。

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

表 2.1.2.1.1: 1　比較的よくみられた有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合 2%以上）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）－ treated set

System organ class/ Preferred term	Olo 5 µg		Tio 2.5 µg		Tio 5 µg		T+O FDC 2.5 µg/5 µg		T+O FDC 5 µg/5 µg		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	**1038**	**(100.0)**	**1032**	**(100.0)**	**1033**	**(100.0)**	**1030**	**(100.0)**	**1029**	**(100.0)**	**5162**	**(100.0)**
Total with adverse events	**795**	**(76.6)**	**758**	**(73.4)**	**757**	**(73.3)**	**769**	**(74.7)**	**761**	**(74.0)**	**3840**	**(74.4)**
Gastrointestinal disorders （胃腸障害）	**165**	**(15.9)**	**152**	**(14.7)**	**154**	**(14.9)**	**146**	**(14.2)**	**143**	**(13.9)**	**760**	**(14.7)**
Diarrhoea （下痢）	33	(3.2)	23	(2.2)	27	(2.6)	29	(2.8)	24	(2.3)	136	(2.6)
Constipation （便秘）	16	(1.5)	17	(1.6)	16	(1.5)	22	(2.1)	13	(1.3)	84	(1.6)
General disorders and administration site conditions （一般・全身障害および投与部位の状態）	**87**	**(8.4)**	**64**	**(6.2)**	**98**	**(9.5)**	**82**	**(8.0)**	**73**	**(7.1)**	**404**	**(7.8)**
Chest pain （胸痛）	17	(1.6)	17	(1.6)	22	(2.1)	15	(1.5)	14	(1.4)	85	(1.6)
Infections and infestations （感染症および寄生虫症）	**393**	**(37.9)**	**363**	**(35.2)**	**348**	**(33.7)**	**394**	**(38.3)**	**374**	**(36.3)**	**1872**	**(36.3)**
Nasopharyngitis （鼻咽頭炎）	131	(12.6)	123	(11.9)	121	(11.7)	134	(13.0)	128	(12.4)	637	(12.3)
Upper respiratory tract infection （上気道感染）	56	(5.4)	61	(5.9)	57	(5.5)	69	(6.7)	54	(5.2)	297	(5.8)
Pneumonia （肺炎）	36	(3.5)	24	(2.3)	26	(2.5)	31	(3.0)	34	(3.3)	151	(2.9)
Bronchitis （気管支炎）	33	(3.2)	23	(2.2)	23	(2.2)	28	(2.7)	31	(3.0)	138	(2.7)
Influenza （インフルエンザ）	25	(2.4)	25	(2.4)	22	(2.1)	28	(2.7)	31	(3.0)	131	(2.5)
Urinary tract infection （尿路感染）	13	(1.3)	18	(1.7)	30	(2.9)	23	(2.2)	22	(2.1)	106	(2.1)
Sinusitis （副鼻腔炎）	18	(1.7)	22	(2.1)	13	(1.3)	19	(1.8)	21	(2.0)	93	(1.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders （筋骨格系および結合組織障害）	**124**	**(11.9)**	**119**	**(11.5)**	**117**	**(11.3)**	**155**	**(15.0)**	**156**	**(15.2)**	**671**	**(13.0)**
Back pain （背部痛）	35	(3.4)	23	(2.2)	19	(1.8)	40	(3.9)	37	(3.6)	154	(3.0)
Nervous system disorders （神経系障害）	**87**	**(8.4)**	**93**	**(9.0)**	**101**	**(9.8)**	**100**	**(9.7)**	**84**	**(8.2)**	**465**	**(9.0)**
Headache （頭痛）	31	(3.0)	23	(2.2)	41	(4.0)	30	(2.9)	27	(2.6)	152	(2.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders （呼吸器，胸郭および縦隔障害）	**470**	**(45.3)**	**453**	**(43.9)**	**441**	**(42.7)**	**393**	**(38.2)**	**405**	**(39.4)**	**2162**	**(41.9)**
Chronic obstructive pulmonary disease （慢性閉塞性肺疾患）	370	(35.6)	352	(34.1)	340	(32.9)	301	(29.2)	332	(32.3)	1695	(32.8)
Cough （咳嗽）	31	(3.0)	46	(4.5)	45	(4.4)	43	(4.2)	40	(3.9)	205	(4.0)
Dyspnoea （呼吸困難）	38	(3.7)	44	(4.3)	51	(4.9)	37	(3.6)	39	(3.8)	209	(4.0)
Vascular disorders （血管障害）	**72**	**(6.9)**	**54**	**(5.2)**	**50**	**(4.8)**	**58**	**(5.6)**	**62**	**(6.0)**	**296**	**(5.7)**
Hypertension （高血圧）	48	(4.6)	28	(2.7)	30	(2.9)	35	(3.4)	30	(2.9)	171	(3.3)

Olo：オロダテロール，SOC：器官別大分類，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
割合は，各投与群の患者の総数を分母として計算している。報告で使用された MedDRA version：16.1
引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.3.3

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

ほとんどの有害事象は軽度（29.1%）又は中等度（51.9%）であった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.9.1］）。高度の有害事象が全体で 19.0%の患者で報告された。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg の高度の有害事象の発現割合は 20.6%であり，他の投与群（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg：17.3%～オロダテロール 5 μg：20.4%）と同程度であった。全体で 2%を超える患者で高度の有害事象が発現した器官別大分類は，「心臓障害」（2.1%），「感染症および寄生虫症」（3.4%），「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（2.2%）及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（8.3%）であった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg での高度の有害事象の発現割合は，以上の器官別大分類でそれぞれ 2.5%，4.3%，1.8%及び 9.7%であった。最も多く報告された高度の有害事象は基本語の COPD で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg の発現割合は 8.1%であり，他の投与群（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg：5.6%～オロダテロール 5 μg：7.9%）と同程度であった。

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）で，いずれかの投与群で 3 名以上に発現した治験担当医師が治験薬と因果関係ありと判定した有害事象を表 2.1.2.1.1: 2 に示した。

治験薬と因果関係がありと判定された有害事象を発現した患者の割合は低く（全体で 6.4%，範囲 6.0～7.1%），各投与群で同程度であった。治験薬と因果関係があると判定された有害事象の中で最も多かった事象（基本語）は口内乾燥（全体で 1.0%）であり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg での発現割合は 1.3%（13/1029 名）であった（他の投与群：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg：0.6%～チオトロピウム 5 μg：1.3%）。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg で，他に 3 名（0.3%）以上で発現した治験薬と因果関係ありと判定された有害事象は咳嗽（7 名，0.7%［他の群 0.3～0.8%］），振戦（3 名，0.3%）及び COPD（3 名，0.3%［他の群 0.1～0.6%］）であった。

いずれかの投与群で 3 名以上に発現した治験薬と因果関係ありと判定された有害事象（基本語）の中で，オロダテロール 5 μg 群及びチオトロピウム 5 μg 群よりも，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg で発現割合が高かったものは，筋痙縮（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg：0.2%対チオトロピウム 5 μg：0.0%及びオロダテロール 5 μg：0.1%），浮動性めまい（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg：0.2%対チオトロピウム 5 μg：0.1%及びオロダテロール 5 μg：0.1%）及び振戦（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg：0.3%対チオトロピウム 5 μg：0.0%及びオロダテロール 5 μg：0.0%）であった。

すべての治験担当医師が治験薬と因果関係ありと判断した有害事象は，臨床的安全性の概要の補遺に示している［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.8.1］。

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

表 2.1.2.1.1: 2　治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した有害事象（基本語で，いずれかの投与群の 3 名以上に発現）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）－ treated set

System organ class/ Preferred term	Olo 5 µg		Tio 2.5 µg		Tio 5 µg		T+O FDC 2.5 µg/5 µg		T+O FDC 5 µg/5 µg		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	**1038**	**(100.0)**	**1032**	**(100.0)**	**1033**	**(100.0)**	**1030**	**(100.0)**	**1029**	**(100.0)**	**5162**	**(100.0)**
Total with related adverse events	**69**	**(6.6)**	**62**	**(6.0)**	**63**	**(6.1)**	**62**	**(6.0)**	**73**	**(7.1)**	**329**	**(6.4)**
Cardiac disorders （心臓障害）	**4**	**(0.4)**	**7**	**(0.7)**	**5**	**(0.5)**	**11**	**(1.1)**	**6**	**(0.6)**	**33**	**(0.6)**
Atrial fibrillation （心房細動）	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.3)	1	(0.1)	7	(0.1)
Gastrointestinal disorders （胃腸障害）	**16**	**(1.5)**	**15**	**(1.5)**	**15**	**(1.5)**	**11**	**(1.1)**	**15**	**(1.5)**	**72**	**(1.4)**
Dry mouth （口内乾燥）	8	(0.8)	11	(1.1)	13	(1.3)	6	(0.6)	13	(1.3)	51	(1.0)
Constipation （便秘）	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.3)	1	(0.1)	6	(0.1)
General disorders and administration site conditions （一般・全身障害および投与部位の状態）	**7**	**(0.7)**	**5**	**(0.5)**	**7**	**(0.7)**	**3**	**(0.3)**	**3**	**(0.3)**	**25**	**(0.5)**
Chest discomfort （胸部不快感）	3	(0.3)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)
Thirst （口渇）	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	5	(0.1)
Infections and infestations （感染症および寄生虫症）	**9**	**(0.9)**	**4**	**(0.4)**	**4**	**(0.4)**	**3**	**(0.3)**	**5**	**(0.5)**	**25**	**(0.5)**
Nasopharyngitis （鼻咽頭炎）	3	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.2)	1	(0.1)	7	(0.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders （筋骨格系および結合組織障害）	**2**	**(0.2)**	**7**	**(0.7)**	**1**	**(0.1)**	**7**	**(0.7)**	**5**	**(0.5)**	**22**	**(0.4)**
Muscle spasms （筋痙縮）	1	(0.1)	4	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.4)	2	(0.2)	11	(0.2)
Nervous system disorders （神経系障害）	**9**	**(0.9)**	**7**	**(0.7)**	**4**	**(0.4)**	**7**	**(0.7)**	**7**	**(0.7)**	**34**	**(0.7)**
Dizziness （浮動性めまい）	1	(0.1)	3	(0.3)	1	(0.1)	3	(0.3)	2	(0.2)	10	(0.2)
Headache （頭痛）	4	(0.4)	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.3)	1	(0.1)	11	(0.2)
Tremor （振戦）	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	4	(0.1)
Reproductive system and breast disorders （生殖系および乳房障害）	**3**	**(0.3)**	**2**	**(0.2)**	**3**	**(0.3)**	**3**	**(0.3)**	**2**	**(0.2)**	**13**	**(0.3)**
Benign prostatic hyperplasia （良性前立腺肥大症）	3	(0.3)	2	(0.2)	3	(0.3)	2	(0.2)	2	(0.2)	12	(0.2)

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

表 2.1.2.1.1: 2　治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した有害事象（基本語で，いずれかの投与群の 3 名以上に発現）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）－ treated set（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 µg		Tio 2.5 µg		Tio 5 µg		T+O FDC 2.5 µg/5 µg		T+O FDC 5 µg/5 µg		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders （呼吸器，胸郭および縦隔障害）	**22**	**(2.1)**	**15**	**(1.5)**	**21**	**(2.0)**	**18**	**(1.7)**	**19**	**(1.8)**	**95**	**(1.8)**
Cough （咳嗽）	3	(0.3)	7	(0.7)	8	(0.8)	4	(0.4)	7	(0.7)	29	(0.6)
Chronic obstructive pulmonary disease （慢性閉塞性肺疾患）	6	(0.6)	1	(0.1)	3	(0.3)	4	(0.4)	3	(0.3)	17	(0.3)
Dysphonia （発声障害）	3	(0.3)	3	(0.3)	4	(0.4)	5	(0.5)	1	(0.1)	16	(0.3)
Dyspnoea （呼吸困難）	4	(0.4)	4	(0.4)	3	(0.3)	1	(0.1)	2	(0.2)	14	(0.3)
Vascular disorders （血管障害）	**6**	**(0.6)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(0.5)**	**2**	**(0.2)**	**13**	**(0.3)**
Hypertension （高血圧）	6	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	8	(0.2)

Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
割合は，各投与群の患者の総数を分母として計算している。報告で使用された MedDRA version：16.1
引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.8.1

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

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

日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22）で報告された有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）を表 2.1.2.1.1: 3 に示した。報告されたすべての有害事象を，器官別大分類及び基本語で J-ISS に記載した［CTD 5.3.5.3-9_Section 2_Table 2.2.1］。SMQ／PV エンドポイント別及び基本語で示したもの［CTD 5.3.5.3-9_Section 2_Table 2.2.2］，相対リスク［CTD 5.3.5.3-9_Section 2_Table 2.13.1～8］，全有害事象を曝露期間で調整した発現割合の比［CTD 5.3.5.3-9_Section 2_Table 2.14.1.1～16］も J-ISS に記載した。

全体で最も発現割合が高かった有害事象は，器官別大分類で「感染症および寄生虫症」（51.2%）であり，続いて「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（32.5%）であった。基本語で発現割合が高かった有害事象は，鼻咽頭炎（27.9%），COPD（18.3%），気管支炎（9.3%），便秘（5.4%）及び肺炎（4.5%）であった。概して，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 及び 5 μg/ 5 μg の有害事象の発現割合は，各成分の単剤投与と同程度であり，また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の 2.5 μg/ 5 μg と 5 μg/ 5 μg 間で同程度であり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤のいずれの投与量でも，有害事象の発現割合及び傾向に特に問題となる点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 で発現割合が 2%以上の有害事象（基本語）の中で，オロダテロール 5 μg 群及びチオトロピウム 5 μg 群よりも発現割合が高かったものは，気管支炎（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg : 15.0%対チオトロピウム 5μg 群 : 11.8%及びオロダテロール 5 μg 群 : 8.1%，以下同様），COPD（23.3%対 17.1%及び 18.1%），高尿酸血症（4.2%対 1.3%及び 1.3%），アレルギー性鼻炎（3.3%対 0.0%及び 2.0%），皮脂欠乏性湿疹（3.3%対 1.3%及び 0.0%），腹痛（2.5%対 1.3%及び 0.7%），口内乾燥（2.5%対 0.0%及び 0.7%），帯状疱疹（2.5%対 0.0%及び 0.7%），筋痙縮（2.5%対 1.3%及び 1.3%），良性前立腺肥大症（2.5%対 1.3%及び 2.0%），及び湿疹（2.5%対 1.3%及び 2.0%）であった。COPD 及び気管支炎を除いて，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg の有害事象の発現割合は，いずれも低く，オロダテロール 5 μg 群及びチオトロピウム 5 μg 群との差もわずかであった。

発現割合が高かった鼻咽頭炎は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg の発現割合が（29.2%）がチオトロピウム 5 μg（19.7%）より高かったが，オロダテロール 5 μg（30.2%）と同程度であった。また COPD の発現割合はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg（23.3%）が，オロダテロール 5 μg（18.1%）及びチオトロピウム 5 μg（17.1%）よりもやや高かった。

ほとんどの有害事象は軽度（50.8%）又は中等度（23.7%）であった（J-ISS［CTD 5.3.5.3-9_Section 2_Table 2.9.1］）。高度の有害事象が全体で 7.1%の患者で報告された。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg の高度の有害事象の発現割合（10.8%）が他の投与群（チオトロピウム 2.5 μg : 4.2%～オロダテロール 5 μg : 7.4%）よりもやや高かった。全体で 2%を超える患者で高度の有害事象が発現した器官別大分類は，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（3.6%）であり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg での高度の有害事象の発現割合は，この器官別大分類で 5.0%であった（他の投与群：チオトロピウム 2.5 μg：1.4%～オロダテロール 5 μg：4.7%）。

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

最も多く報告された高度の有害事象は基本語で COPD であり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg での発現割合は 3.3%（他の投与群：チオトロピウム 2.5 μg：1.4%～オロダテロール 5 μg：4.7%）であった。

日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の併合）で，治験担当医師が治験薬と因果関係ありと判断した有害事象を表 2.1.2.1.1: 4 に示した。

治験薬と因果関係ありと判定された有害事象を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（10.0%）がチオトロピウム 5 μg（5.3%）及びオロダテロール 5 μg（8.1%）よりやや高かった。

各投与群で発現割合が 2%以上であった治験薬と因果関係ありと判定された有害事象は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg で口内乾燥（2.5%），2.5 μg/ 5 μg で便秘（2.5%），オロダテロール 5 μg で高血圧（2.0%），チオトロピウム 2.5 μg で良性前立腺肥大症（2.8%）であり，チオトロピウム 5 μg では該当するものはなかった。

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

表 2.1.2.1.1: 3　日本人患者での比較的よくみられた有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合 2%以上）－ 52 週間投与の第 III 相並行群間比較試験（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者）－ treated set

System organ class/ Preferred term	Olo 5 µg		Tio 2.5 µg		Tio 5 µg		T+O FDC 2.5 µg/5 µg		T+O FDC 5 µg/5 µg		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	**149**	**(100.0)**	**72**	**(100.0)**	**76**	**(100.0)**	**118**	**(100.0)**	**120**	**(100.0)**	**535**	**(100.0)**
Total with adverse events	**124**	**(83.2)**	**55**	**(76.4)**	**63**	**(82.9)**	**96**	**(81.4)**	**99**	**(82.5)**	**437**	**(81.7)**
Cardiac disorders（心臓障害）	**7**	**(4.7)**	**2**	**(2.8)**	**3**	**(3.9)**	**7**	**(5.9)**	**2**	**(1.7)**	**21**	**(3.9)**
Atrial fibrillation（心房細動）	1	(0.7)	2	(2.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)	5	(0.9)
Eye disorders（眼障害）	**4**	**(2.7)**	**4**	**(5.6)**	**4**	**(5.3)**	**7**	**(5.9)**	**10**	**(8.3)**	**29**	**(5.4)**
Cataract（白内障）	2	(1.3)	2	(2.8)	2	(2.6)	1	(0.8)	3	(2.5)	10	(1.9)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	**37**	**(24.8)**	**14**	**(19.4)**	**20**	**(26.3)**	**27**	**(22.9)**	**24**	**(20.0)**	**122**	**(22.8)**
Constipation（便秘）	10	(6.7)	2	(2.8)	4	(5.3)	8	(6.8)	5	(4.2)	29	(5.4)
Diarrhoea（下痢）	8	(5.4)	2	(2.8)	3	(3.9)	2	(1.7)	4	(3.3)	19	(3.6)
Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患）	1	(0.7)	3	(4.2)	3	(3.9)	2	(1.7)	2	(1.7)	11	(2.1)
Dental caries（齲歯）	4	(2.7)	1	(1.4)	1	(1.3)	2	(1.7)	2	(1.7)	10	(1.9)
Abdominal distension（腹部膨満）	3	(2.0)	0	(0.0)	2	(2.6)	1	(0.8)	1	(0.8)	7	(1.3)
Stomatitis（口内炎）	2	(1.3)	2	(2.8)	1	(1.3)	2	(1.7)	0	(0.0)	7	(1.3)
Vomiting（嘔吐）	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(3.9)	1	(0.8)	2	(1.7)	7	(1.3)
Abdominal discomfort（腹部不快感）	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.9)	2	(1.7)	1	(0.8)	6	(1.1)
Abdominal pain（腹痛）	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	3	(2.5)	5	(0.9)
Gastritis（胃炎）	3	(2.0)	0	(0.0)	2	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.9)
Dry mouth（口内乾燥）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.5)	4	(0.7)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	**7**	**(4.7)**	**2**	**(2.8)**	**6**	**(7.9)**	**7**	**(5.9)**	**6**	**(5.0)**	**28**	**(5.2)**
Thirst（口渇）	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(2.6)	1	(0.8)	1	(0.8)	5	(0.9)
Hepatobiliary disorders（肝胆道系障害）	**3**	**(2.0)**	**2**	**(2.8)**	**3**	**(3.9)**	**1**	**(0.8)**	**0**	**(0.0)**	**9**	**(1.7)**
Hepatic function abnormal（肝機能異常）	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(2.6)	1	(0.8)	0	(0.0)	4	(0.7)

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

表 2.1.2.1.1: 3　日本人患者での比較的よくみられた有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合 2%以上）－ 52 週間投与の第 III 相並行群間比較試験（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者）－ treated set（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 µg		Tio 2.5 µg		Tio 5 µg		T+O FDC 2.5 µg/5 µg		T+O FDC 5 µg/5 µg		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	**82**	**(55.0)**	**38**	**(52.8)**	**36**	**(47.4)**	**54**	**(45.8)**	**64**	**(53.3)**	**274**	**(51.2)**
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	45	(30.2)	23	(31.9)	15	(19.7)	31	(26.3)	35	(29.2)	149	(27.9)
Bronchitis（気管支炎）	12	(8.1)	1	(1.4)	9	(11.8)	10	(8.5)	18	(15.0)	50	(9.3)
Pneumonia（肺炎）	11	(7.4)	2	(2.8)	2	(2.6)	4	(3.4)	5	(4.2)	24	(4.5)
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	8	(5.4)	2	(2.8)	3	(3.9)	1	(0.8)	4	(3.3)	18	(3.4)
Gastroenteritis（胃腸炎）	2	(1.3)	3	(4.2)	2	(2.6)	6	(5.1)	3	(2.5)	16	(3.0)
Influenza（インフルエンザ）	3	(2.0)	5	(6.9)	3	(3.9)	3	(2.5)	1	(0.8)	15	(2.8)
Pharyngitis（咽頭炎）	2	(1.3)	1	(1.4)	4	(5.3)	4	(3.4)	4	(3.3)	15	(2.8)
Herpes zoster（帯状疱疹）	1	(0.7)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.5)	5	(0.9)
Rhinitis（鼻炎）	1	(0.7)	2	(2.8)	1	(1.3)	1	(0.8)	0	(0.0)	5	(0.9)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害，中毒および処置合併症）	**13**	**(8.7)**	**7**	**(9.7)**	**8**	**(10.5)**	**8**	**(6.8)**	**9**	**(7.5)**	**45**	**(8.4)**
Contusion（挫傷）	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.6)	1	(0.8)	3	(2.5)	6	(1.1)
Ligament sprain（靭帯捻挫）	1	(0.7)	3	(4.2)	2	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(1.1)
Rib fracture（肋骨骨折）	1	(0.7)	2	(2.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	4	(0.7)
Laceration（裂傷）	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.6)	0	(0.0)	1	(0.8)	3	(0.6)
Investigations（臨床検査）	**13**	**(8.7)**	**6**	**(8.3)**	**5**	**(6.6)**	**12**	**(10.2)**	**4**	**(3.3)**	**40**	**(7.5)**
Blood urine present（尿中血陽性）	2	(1.3)	0	(0.0)	3	(3.9)	2	(1.7)	0	(0.0)	7	(1.3)
Blood pressure increased（血圧上昇）	1	(0.7)	2	(2.8)	1	(1.3)	2	(1.7)	0	(0.0)	6	(1.1)
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	**10**	**(6.7)**	**8**	**(11.1)**	**6**	**(7.9)**	**8**	**(6.8)**	**9**	**(7.5)**	**41**	**(7.7)**
Hyperuricaemia（高尿酸血症）	2	(1.3)	1	(1.4)	1	(1.3)	3	(2.5)	5	(4.2)	12	(2.2)
Diabetes mellitus（糖尿病）	1	(0.7)	3	(4.2)	1	(1.3)	3	(2.5)	2	(1.7)	10	(1.9)

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

表 2.1.2.1.1: 3　日本人患者での比較的よくみられた有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合 2%以上）－ 52 週間投与の第 III 相並行群間比較試験（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者）－ treated set（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 µg		Tio 2.5 µg		Tio 5 µg		T+O FDC 2.5 µg/5 µg		T+O FDC 5 µg/5 µg		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	**19**	**(12.8)**	**7**	**(9.7)**	**8**	**(10.5)**	**19**	**(16.1)**	**13**	**(10.8)**	**66**	**(12.3)**
Back pain（背部痛）	6	(4.0)	1	(1.4)	1	(1.3)	5	(4.2)	3	(2.5)	16	(3.0)
Muscle spasms（筋痙縮）	2	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.3)	4	(3.4)	3	(2.5)	10	(1.9)
Spinal osteoarthritis（変形性脊椎症）	1	(0.7)	1	(1.4)	1	(1.3)	4	(3.4)	1	(0.8)	8	(1.5)
Pain in extremity（四肢痛）	1	(0.7)	2	(2.8)	2	(2.6)	0	(0.0)	1	(0.8)	6	(1.1)
Musculoskeletal stiffness（筋骨格硬直）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.5)	1	(0.8)	5	(0.9)
Periarthritis（関節周囲炎）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.5)	1	(0.8)	5	(0.9)
Nervous system disorders（神経系障害）	**6**	**(4.0)**	**10**	**(13.9)**	**5**	**(6.6)**	**12**	**(10.2)**	**7**	**(5.8)**	**40**	**(7.5)**
Dizziness（浮動性めまい）	3	(2.0)	2	(2.8)	0	(0.0)	3	(2.5)	0	(0.0)	8	(1.5)
Hypoaesthesia（感覚鈍麻）	1	(0.7)	1	(1.4)	2	(2.6)	2	(1.7)	1	(0.8)	7	(1.3)
Altered state of consciousness（意識変容状態）	0	(0.0)	2	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)
Carotid artery stenosis（頚動脈狭窄）	0	(0.0)	2	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)
Psychiatric disorders（精神障害）	**9**	**(6.0)**	**1**	**(1.4)**	**4**	**(5.3)**	**4**	**(3.4)**	**4**	**(3.3)**	**22**	**(4.1)**
Insomnia（不眠症）	7	(4.7)	1	(1.4)	3	(3.9)	2	(1.7)	4	(3.3)	17	(3.2)
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	**6**	**(4.0)**	**5**	**(6.9)**	**4**	**(5.3)**	**4**	**(3.4)**	**3**	**(2.5)**	**22**	**(4.1)**
Pollakiuria（頻尿）	0	(0.0)	2	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)
Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害）	**6**	**(4.0)**	**3**	**(4.2)**	**1**	**(1.3)**	**3**	**(2.5)**	**4**	**(3.3)**	**17**	**(3.2)**
Benign prostatic hyperplasia（良性前立腺肥大症）	3	(2.0)	3	(4.2)	1	(1.3)	3	(2.5)	3	(2.5)	13	(2.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	**47**	**(31.5)**	**24**	**(33.3)**	**25**	**(32.9)**	**33**	**(28.0)**	**45**	**(37.5)**	**174**	**(32.5)**
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	27	(18.1)	14	(19.4)	13	(17.1)	16	(13.6)	28	(23.3)	98	(18.3)
Upper respiratory tract inflammation（上気道の炎症）	8	(5.4)	3	(4.2)	1	(1.3)	4	(3.4)	4	(3.3)	20	(3.7)
Oropharyngeal pain（口腔咽頭痛）	1	(0.7)	2	(2.8)	3	(3.9)	3	(2.5)	1	(0.8)	10	(1.9)
Cough（咳嗽）	3	(2.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	3	(2.5)	2	(1.7)	9	(1.7)
Rhinitis allergic（アレルギー性鼻炎）	3	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	4	(3.3)	8	(1.5)
Dyspnoea（呼吸困難）	3	(2.0)	0	(0.0)	2	(2.6)	1	(0.8)	0	(0.0)	6	(1.1)
Epistaxis（鼻出血）	1	(0.7)	2	(2.8)	1	(1.3)	0	(0.0)	2	(1.7)	6	(1.1)
Haemoptysis（喀血）	0	(0.0)	1	(1.4)	2	(2.6)	1	(0.8)	0	(0.0)	4	(0.7)

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

表 2.1.2.1.1: 3　日本人患者での比較的よくみられた有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合 2%以上）－ 52 週間投与の第 III 相並行群間比較試験（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者）－ treated set（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 µg		Tio 2.5 µg		Tio 5 µg		T+O FDC 2.5 µg/5 µg		T+O FDC 5 µg/5 µg		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	**16**	**(10.7)**	**8**	**(11.1)**	**10**	**(13.2)**	**15**	**(12.7)**	**16**	**(13.3)**	**65**	**(12.1)**
Eczema（湿疹）	3	(2.0)	1	(1.4)	1	(1.3)	6	(5.1)	3	(2.5)	14	(2.6)
Dermatitis contact（接触性皮膚炎）	3	(2.0)	1	(1.4)	4	(5.3)	0	(0.0)	1	(0.8)	9	(1.7)
Eczema asteatotic（皮脂欠乏性湿疹）	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.3)	1	(0.8)	4	(3.3)	7	(1.3)
Pruritus（そう痒症）	2	(1.3)	0	(0.0)	2	(2.6)	3	(2.5)	0	(0.0)	7	(1.3)
Urticaria（蕁麻疹）	1	(0.7)	1	(1.4)	2	(2.6)	0	(0.0)	1	(0.8)	5	(0.9)
Vascular disorders（血管障害）	**7**	**(4.7)**	**4**	**(5.6)**	**3**	**(3.9)**	**5**	**(4.2)**	**7**	**(5.8)**	**26**	**(4.9)**
Hypertension（高血圧）	7	(4.7)	2	(2.8)	3	(3.9)	3	(2.5)	3	(2.5)	18	(3.4)

MedDRA version 16.1

引用元：CTD 5.3.5.3-9_Section 2_Table 2.3.2

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

表 2.1.2.1.1: 4　日本人患者での治験担当医師が治験薬と因果関係ありと判断したすべての有害事象 － 52 週間投与の第 III 相並行群間比較試験（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者）－ treated set

System organ class/ Preferred term	Olo 5 µg N	Olo 5 µg (%)	Tio 2.5 µg N	Tio 2.5 µg (%)	Tio 5 µg N	Tio 5 µg (%)	T+O FDC 2.5 µg/5 µg N	T+O FDC 2.5 µg/5 µg (%)	T+O FDC 5 µg/5 µg N	T+O FDC 5 µg/5 µg (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	**149**	**(100.0)**	**72**	**(100.0)**	**76**	**(100.0)**	**118**	**(100.0)**	**120**	**(100.0)**	**535**	**(100.0)**
Total with related adverse events	**12**	**(8.1)**	**5**	**(6.9)**	**4**	**(5.3)**	**9**	**(7.6)**	**12**	**(10.0)**	**42**	**(7.9)**
Cardiac disorders（心臓障害）	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.4)**	**1**	**(1.3)**	**2**	**(1.7)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(0.7)**
Atrial fibrillation（心房細動）	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
Atrial flutter（心房粗動）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Bundle branch block left（左脚ブロック）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cardiac failure chronic（慢性心不全）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Ear and labyrinth disorders（耳および迷路障害）	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.8)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
Vertigo（回転性めまい）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Eye disorders（眼障害）	**1**	**(0.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.8)**	**2**	**(0.4)**
Eye pain（眼痛）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Macular oedema（黄斑浮腫）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	**4**	**(2.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(2.5)**	**4**	**(3.3)**	**11**	**(2.1)**
Constipation（便秘）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.5)	1	(0.8)	4	(0.7)
Dry mouth（口内乾燥）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.5)	4	(0.7)
Abdominal discomfort（腹部不快感）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)
Abdominal distension（腹部膨満）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Abdominal pain（腹痛）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cheilitis（口唇炎）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.8)**	**2**	**(0.4)**
Thirst（口渇）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.8)	2	(0.4)
Investigations（臨床検査）	**2**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(0.6)**
Blood lactate dehydrogenase increased（血中乳酸脱水素酵素増加）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Blood urine present（尿中血陽性）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Electrocardiogram T wave inversion（心電図Ｔ波逆転）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

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

表 2.1.2.1.1: 4　日本人患者での治験担当医師が治験薬と因果関係ありと判断したすべての有害事象 － 52 週間投与の第 III 相並行群間比較試験（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者）－ treated set（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 µg N	Olo 5 µg (%)	Tio 2.5 µg N	Tio 2.5 µg (%)	Tio 5 µg N	Tio 5 µg (%)	T+O FDC 2.5 µg/5 µg N	T+O FDC 2.5 µg/5 µg (%)	T+O FDC 5 µg/5 µg N	T+O FDC 5 µg/5 µg (%)	Total N	Total (%)
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	**1**	**(0.7)**	**1**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.8)**	**3**	**(0.6)**
Diabetes mellitus（糖尿病）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Dyslipidaemia（脂質異常症）	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hyperuricaemia（高尿酸血症）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.8)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.4)**
Myalgia（筋肉痛）	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Spinal osteoarthritis（変形性脊椎症）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)（良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む））	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Nervous system disorders（神経系障害）	**1**	**(0.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.8)**	**1**	**(0.8)**	**3**	**(0.6)**
Cognitive disorder（認知障害）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Dizziness（浮動性めまい）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Subdural hygroma（硬膜下ヒグローマ）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Tremor（振戦）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	**1**	**(0.7)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.3)**	**1**	**(0.8)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(0.6)**
Dysuria（排尿困難）	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.6)
Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害）	**0**	**(0.0)**	**2**	**(2.8)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.4)**
Benign prostatic hyperplasia（良性前立腺肥大症）	0	(0.0)	2	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	**3**	**(2.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(2.5)**	**1**	**(0.8)**	**7**	**(1.3)**
Dysphonia（発声障害）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
Organising pneumonia（器質化肺炎）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
Cough（咳嗽）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)
Interstitial lung disease（間質性肺疾患）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Laryngeal pain（喉頭痛）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Oropharyngeal discomfort（口腔咽頭不快感）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)

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

表 2.1.2.1.1: 4　日本人患者での治験担当医師が治験薬と因果関係ありと判断したすべての有害事象 － 52 週間投与の第 III 相並行群間比較試験（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者）－ treated set（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 µg N	Olo 5 µg (%)	Tio 2.5 µg N	Tio 2.5 µg (%)	Tio 5 µg N	Tio 5 µg (%)	T+O FDC 2.5 µg/5 µg N	T+O FDC 2.5 µg/5 µg (%)	T+O FDC 5 µg/5 µg N	T+O FDC 5 µg/5 µg (%)	Total N	Total (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	**1**	**(0.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.7)**	**3**	**(0.6)**
Dermatitis（皮膚炎）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)
Eczema（湿疹）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Solar dermatitis（日光皮膚炎）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)
Vascular disorders（血管障害）	**3**	**(2.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.8)**	**4**	**(0.7)**
Hypertension（高血圧）	3	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.6)
Aortic aneurysm（大動脈瘤）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)
Aortic aneurysm rupture（大動脈瘤破裂）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)

MedDRA version 16.1

引用元：CTD 5.3.5.3-9_Section 2_Table 2.8.1

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

表 2.1.2.1.1: 5　いずれかの投与群の発現割合 2%以上に認められた有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 の日本人部分集団）－ treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	53	(100.0)	33	(100.0)	38	(100.0)	35	(100.0)	45	(100.0)	204	(100.0)
Total with adverse events	44	(83.0)	24	(72.7)	30	(78.9)	30	(85.7)	37	(82.2)	165	(80.9)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	27	(50.9)	17	(51.5)	19	(50.0)	16	(45.7)	25	(55.6)	104	(51.0)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	14	(26.4)	9	(27.3)	10	(26.3)	10	(28.6)	14	(31.1)	57	(27.9)
Bronchitis (気管支炎)	4	(7.5)	1	(3.0)	5	(13.2)	4	(11.4)	7	(15.6)	21	(10.3)
Influenza (インフルエンザ)	0	(0.0)	3	(9.1)	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)	5	(2.5)
Pneumonia (肺炎)	4	(7.5)	1	(3.0)	2	(5.3)	2	(5.7)	4	(8.9)	13	(6.4)
Pharyngitis (咽頭炎)	1	(1.9)	1	(3.0)	2	(5.3)	1	(2.9)	2	(4.4)	7	(3.4)
Cellulitis (蜂巣炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.4)	2	(1.0)
Herpes zoster (帯状疱疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.4)	2	(1.0)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	2	(4.4)	3	(1.5)
Periodontitis (歯周炎)	2	(3.8)	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.2)	5	(2.5)
Respiratory tract infection (気道感染)	2	(3.8)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.5)
Enteritis infectious (感染性腸炎)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
External ear cellulitis (外耳蜂巣炎)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Gastroenteritis viral (ウイルス性胃腸炎)	1	(1.9)	1	(3.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.5)
Otitis media (中耳炎)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Pyoderma (膿皮症)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Rhinitis (鼻炎)	0	(0.0)	1	(3.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Tinea pedis (足部白癬)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.2)	3	(1.5)
Gastroenteritis (胃腸炎)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(2.9)	0	(0.0)	3	(1.5)

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

表 2.1.2.1.1: 5 いずれかの投与群の発現割合 2%以上に認められた有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 の日本人部分集団）－ treated set（続き）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	53	(100.0)	33	(100.0)	38	(100.0)	35	(100.0)	45	(100.0)	204	(100.0)
Total with adverse events	44	(83.0)	24	(72.7)	30	(78.9)	30	(85.7)	37	(82.2)	165	(80.9)
Helicobacter infection (ヘリコバクター感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Infection (感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Oesophageal candidiasis (食道カンジダ症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Pneumonia bacterial (細菌性肺炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.2)	2	(1.0)
Urinary tract infection (尿路感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.2)	2	(1.0)
Adenoiditis (アデノイド咽頭炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Bronchopneumonia (気管支肺炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease (感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Onychomycosis (爪真菌症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Chronic sinusitis (慢性副鼻腔炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
Extradural abscess (硬膜外膿瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
Herpes simplex (単純ヘルペス)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
Laryngitis (喉頭炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
Oral candidiasis (口腔カンジダ症)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	2	(1.0)
Pneumonia pneumococcal (肺炎球菌性肺炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
Staphylococcal infection (ブドウ球菌感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
Viral upper respiratory tract infection (ウイルス性上気道感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)

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

表 2.1.2.1.1: 5 いずれかの投与群の発現割合 2%以上に認められた有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 の日本人部分集団）－ treated set（続き）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	53	(100.0)	33	(100.0)	38	(100.0)	35	(100.0)	45	(100.0)	204	(100.0)
Total with adverse events	44	(83.0)	24	(72.7)	30	(78.9)	30	(85.7)	37	(82.2)	165	(80.9)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	1	(1.9)	0	(0.0)	2	(5.3)	5	(14.3)	1	(2.2)	9	(4.4)
Gastric cancer (胃癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	2	(5.7)	0	(0.0)	3	(1.5)
Bladder cancer (膀胱癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Metastases to lymph nodes (リンパ節転移)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Prostate cancer (前立腺癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Thyroid neoplasm (甲状腺新生物)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Metastases to central nervous system (中枢神経系転移)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Small cell lung cancer (小細胞肺癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Iron deficiency anaemia (鉄欠乏性貧血)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Immune system disorders (免疫系障害)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	2	(1.0)
Allergy to arthropod sting (節足動物刺傷アレルギー)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Drug hypersensitivity (薬物過敏症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	1	(1.9)	1	(3.0)	3	(7.9)	2	(5.7)	2	(4.4)	9	(4.4)
Hyperuricaemia (高尿酸血症)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	2	(4.4)	4	(2.0)
Diabetes mellitus (糖尿病)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.0)
Decreased appetite (食欲減退)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Hyperglycaemia (高血糖)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)

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

表 2.1.2.1.1: 5　いずれかの投与群の発現割合 2%以上に認められた有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 の日本人部分集団）－ treated set（続き）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	53	(100.0)	33	(100.0)	38	(100.0)	35	(100.0)	45	(100.0)	204	(100.0)
Total with adverse events	44	(83.0)	24	(72.7)	30	(78.9)	30	(85.7)	37	(82.2)	165	(80.9)
Psychiatric disorders (精神障害)	3	(5.7)	1	(3.0)	1	(2.6)	3	(8.6)	1	(2.2)	9	(4.4)
Insomnia (不眠症)	3	(5.7)	1	(3.0)	1	(2.6)	2	(5.7)	1	(2.2)	8	(3.9)
Sleep disorder (睡眠障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Nervous system disorders (神経系障害)	4	(7.5)	4	(12.1)	1	(2.6)	1	(2.9)	3	(6.7)	13	(6.4)
Carotid artery stenosis (頚動脈狭窄)	0	(0.0)	2	(6.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Dizziness (浮動性めまい)	3	(5.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.5)
Lacunar infarction (ラクナ梗塞)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Memory impairment (記憶障害)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Syncope (失神)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.0)
Tremor (振戦)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Hypoaesthesia (感覚鈍麻)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
Loss of consciousness (意識消失)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
Parkinsonism (パーキンソニズム)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
Post herpetic neuralgia (ヘルペス後神経痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)

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

表 2.1.2.1.1: 5 いずれかの投与群の発現割合 2%以上に認められた有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 の日本人部分集団）－ treated set（続き）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	53	(100.0)	33	(100.0)	38	(100.0)	35	(100.0)	45	(100.0)	204	(100.0)
Total with adverse events	44	(83.0)	24	(72.7)	30	(78.9)	30	(85.7)	37	(82.2)	165	(80.9)
Eye disorders (眼障害)	0	(0.0)	4	(12.1)	2	(5.3)	2	(5.7)	2	(4.4)	10	(4.9)
Cataract (白内障)	0	(0.0)	2	(6.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Conjunctivitis (結膜炎)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	2	(1.0)
Normal tension glaucoma (正常眼圧緑内障)	0	(0.0)	1	(3.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Glaucoma (緑内障)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Vitreous detachment (硝子体剥離)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Vitreous haemorrhage (硝子体出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Ocular hyperaemia (眼充血)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Retinal artery occlusion (網膜動脈閉塞)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
Vitreous floaters (硝子体浮遊物)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	1	(1.9)	1	(3.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	1	(2.2)	5	(2.5)
Tinnitus (耳鳴)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Vertigo (回転性めまい)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.2)	2	(1.0)
Vertigo positional (頭位性回転性めまい)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)

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

表 2.1.2.1.1: 5 いずれかの投与群の発現割合 2%以上に認められた有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 の日本人部分集団）－ treated set（続き）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	53	(100.0)	33	(100.0)	38	(100.0)	35	(100.0)	45	(100.0)	204	(100.0)
Total with adverse events	44	(83.0)	24	(72.7)	30	(78.9)	30	(85.7)	37	(82.2)	165	(80.9)
Cardiac disorders (心臓障害)	4	(7.5)	0	(0.0)	2	(5.3)	3	(8.6)	0	(0.0)	9	(4.4)
Atrial fibrillation (心房細動)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Bundle branch block left (左脚ブロック)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Cardiac failure acute (急性心不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Cardiac failure chronic (慢性心不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Hypertensive heart disease (高血圧性心疾患)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Atrial flutter (心房粗動)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Myocardial ischaemia (心筋虚血)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Vascular disorders (血管障害)	3	(5.7)	2	(6.1)	2	(5.3)	3	(8.6)	2	(4.4)	12	(5.9)
Hypertension (高血圧)	3	(5.7)	2	(6.1)	2	(5.3)	2	(5.7)	0	(0.0)	9	(4.4)
Arteriosclerosis (動脈硬化症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.4)	2	(1.0)
Vascular pain (血管痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)

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

表 2.1.2.1.1: 5 いずれかの投与群の発現割合 2%以上に認められた有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 の日本人部分集団）－ treated set（続き）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	53	(100.0)	33	(100.0)	38	(100.0)	35	(100.0)	45	(100.0)	204	(100.0)
Total with adverse events	44	(83.0)	24	(72.7)	30	(78.9)	30	(85.7)	37	(82.2)	165	(80.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	22	(41.5)	12	(36.4)	8	(21.1)	9	(25.7)	20	(44.4)	71	(34.8)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	13	(24.5)	5	(15.2)	6	(15.8)	6	(17.1)	15	(33.3)	45	(22.1)
Upper respiratory tract inflammation (上気道の炎症)	7	(13.2)	3	(9.1)	0	(0.0)	2	(5.7)	2	(4.4)	14	(6.9)
Dysphonia (発声障害)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	2	(4.4)	4	(2.0)
Epistaxis (鼻出血)	0	(0.0)	1	(3.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)	3	(1.5)
Haemoptysis (喀血)	0	(0.0)	1	(3.0)	1	(2.6)	1	(2.9)	0	(0.0)	3	(1.5)
Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛)	1	(1.9)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	3	(1.5)
Pleurisy (胸膜炎)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Pneumonia aspiration (誤嚥性肺炎)	1	(1.9)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Cough (咳嗽)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.0)
Dyspnoea (呼吸困難)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.0)
Organising pneumonia (器質化肺炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Sleep apnoea syndrome (睡眠時無呼吸症候群)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Oropharyngeal discomfort (口腔咽頭不快感)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)	3	(1.5)

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

表 2.1.2.1.1: 5 いずれかの投与群の発現割合 2%以上に認められた有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 の日本人部分集団）－ treated set（続き）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	53	(100.0)	33	(100.0)	38	(100.0)	35	(100.0)	45	(100.0)	204	(100.0)
Total with adverse events	44	(83.0)	24	(72.7)	30	(78.9)	30	(85.7)	37	(82.2)	165	(80.9)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	16	(30.2)	6	(18.2)	11	(28.9)	11	(31.4)	10	(22.2)	54	(26.5)
Constipation (便秘)	4	(7.5)	1	(3.0)	1	(2.6)	4	(11.4)	1	(2.2)	11	(5.4)
Vomiting (嘔吐)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(7.9)	1	(2.9)	1	(2.2)	5	(2.5)
Diarrhoea (下痢)	4	(7.5)	1	(3.0)	1	(2.6)	1	(2.9)	3	(6.7)	10	(4.9)
Dry mouth (口内乾燥)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(6.7)	4	(2.0)
Dental caries (齲歯)	3	(5.7)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	5	(2.5)
Gastritis (胃炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Abdominal pain (腹痛)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.4)	3	(1.5)
Aphthous stomatitis (アフタ性口内炎)	1	(1.9)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Enterocolitis (腸炎)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.0)
Gastrooesophageal reflux disease (胃食道逆流性疾患)	1	(1.9)	1	(3.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)	4	(2.0)
Nausea (悪心)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Pancreatic duct dilatation (膵管拡張)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Pancreatitis acute (急性膵炎)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Pancreatitis chronic (慢性膵炎)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Toothache (歯痛)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Abdominal discomfort (腹部不快感)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(2.9)	1	(2.2)	3	(1.5)
Gastric ulcer (胃潰瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Haemorrhoids (痔核)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)

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

表 2.1.2.1.1: 5　いずれかの投与群の発現割合 2%以上に認められた有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 の日本人部分集団）－ treated set（続き）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	53	(100.0)	33	(100.0)	38	(100.0)	35	(100.0)	45	(100.0)	204	(100.0)
Total with adverse events	44	(83.0)	24	(72.7)	30	(78.9)	30	(85.7)	37	(82.2)	165	(80.9)
Inguinal hernia (鼠径ヘルニア)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Lip haemorrhage (口唇出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Loose tooth (弛緩歯)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Rectal ulcer (直腸潰瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Enteritis (小腸炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Large intestine polyp (大腸ポリープ)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Stomatitis (口内炎)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Abdominal distension (腹部膨満)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	2	(1.0)
Abdominal pain upper (上腹部痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
Periodontal disease (歯周病)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	0	(0.0)	1	(3.0)	2	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.5)
Hepatic function abnormal (肝機能異常)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Biliary dilatation (胆管拡張)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)

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

表 2.1.2.1.1: 5 いずれかの投与群の発現割合 2%以上に認められた有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 の日本人部分集団）－ treated set（続き）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	53	(100.0)	33	(100.0)	38	(100.0)	35	(100.0)	45	(100.0)	204	(100.0)
Total with adverse events	44	(83.0)	24	(72.7)	30	(78.9)	30	(85.7)	37	(82.2)	165	(80.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	3	(5.7)	7	(21.2)	2	(5.3)	8	(22.9)	6	(13.3)	26	(12.7)
Pruritus (そう痒症)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(2.6)	3	(8.6)	0	(0.0)	5	(2.5)
Dry skin (皮膚乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	0	(0.0)	2	(1.0)
Eczema (湿疹)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	1	(2.2)	4	(2.0)
Dermatitis contact (接触性皮膚炎)	1	(1.9)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	3	(1.5)
Eczema asteatotic (皮脂欠乏性湿疹)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	2	(1.0)
Eczema nummular (貨幣状湿疹)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Photosensitivity reaction (光線過敏性反応)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Prurigo (痒疹)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Rash (発疹)	0	(0.0)	1	(3.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Urticaria (蕁麻疹)	0	(0.0)	1	(3.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Seborrhoeic dermatitis (脂漏性皮膚炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Dermatitis (皮膚炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
Drug eruption (薬疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
Xeroderma (乾皮症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)

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

表 2.1.2.1.1: 5 いずれかの投与群の発現割合 2%以上に認められた有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 の日本人部分集団）－ treated set（続き）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	53	(100.0)	33	(100.0)	38	(100.0)	35	(100.0)	45	(100.0)	204	(100.0)
Total with adverse events	44	(83.0)	24	(72.7)	30	(78.9)	30	(85.7)	37	(82.2)	165	(80.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	6	(11.3)	2	(6.1)	2	(5.3)	4	(11.4)	4	(8.9)	18	(8.8)
Muscle spasms (筋痙縮)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	1	(2.2)	4	(2.0)
Back pain (背部痛)	2	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	3	(1.5)
Myalgia (筋肉痛)	1	(1.9)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Pain in extremity (四肢痛)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	2	(1.0)
Musculoskeletal pain (筋骨格痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Musculoskeletal stiffness (筋骨格硬直)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Arthritis (関節炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Lumbar spinal stenosis (腰部脊柱管狭窄症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Osteoarthritis (変形性関節症)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	2	(1.0)
Periarthritis (関節周囲炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	2	(3.8)	3	(9.1)	2	(5.3)	1	(2.9)	2	(4.4)	10	(4.9)
Haematuria (血尿)	0	(0.0)	1	(3.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Hypertonic bladder (緊張性膀胱)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	2	(1.0)
Pollakiuria (頻尿)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Anuria (無尿)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Urinary retention (尿閉)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Nocturia (夜間頻尿)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	2	(1.0)

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

表 2.1.2.1.1: 5 いずれかの投与群の発現割合 2%以上に認められた有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 の日本人部分集団）－ treated set（続き）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	53	(100.0)	33	(100.0)	38	(100.0)	35	(100.0)	45	(100.0)	204	(100.0)
Total with adverse events	44	(83.0)	24	(72.7)	30	(78.9)	30	(85.7)	37	(82.2)	165	(80.9)
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	1	(1.9)	1	(3.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	2	(4.4)	6	(2.9)
Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症)	1	(1.9)	1	(3.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	1	(2.2)	5	(2.5)
Prostatitis (前立腺炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Gynaecomastia (女性化乳房)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	1	(1.9)	1	(3.0)	1	(2.6)	2	(5.7)	2	(4.4)	7	(3.4)
Multi-organ failure (多臓器不全)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Chest pain (胸痛)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.0)
Pyrexia (発熱)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.2)	2	(1.0)
Thirst (口渇)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Malaise (倦怠感)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
Sudden death (突然死)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)

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

表 2.1.2.1.1: 5 いずれかの投与群の発現割合 2%以上に認められた有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 の日本人部分集団）－ treated set（続き）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	53	(100.0)	33	(100.0)	38	(100.0)	35	(100.0)	45	(100.0)	204	(100.0)
Total with adverse events	44	(83.0)	24	(72.7)	30	(78.9)	30	(85.7)	37	(82.2)	165	(80.9)
Investigations (臨床検査)	6	(11.3)	1	(3.0)	2	(5.3)	3	(8.6)	1	(2.2)	13	(6.4)
Occult blood (便潜血)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Blood creatine phosphokinase increased (血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.0)
Blood creatinine increased (血中クレアチニン増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Blood urea increased (血中尿素増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Neutrophil count decreased (好中球数減少)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Platelet count decreased (血小板数減少)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
White blood cell count decreased (白血球数減少)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Blood urine present (尿中血陽性)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Forced expiratory volume decreased (努力呼気量減少)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Neutrophil count increased (好中球数増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
White blood cell count increased (白血球数増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)

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

表 2.1.2.1.1: 5　いずれかの投与群の発現割合 2%以上に認められた有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 の日本人部分集団）－ treated set（続き）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	53	(100.0)	33	(100.0)	38	(100.0)	35	(100.0)	45	(100.0)	204	(100.0)
Total with adverse events	44	(83.0)	24	(72.7)	30	(78.9)	30	(85.7)	37	(82.2)	165	(80.9)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	5	(9.4)	4	(12.1)	3	(7.9)	2	(5.7)	5	(11.1)	19	(9.3)
Ligament sprain (靭帯捻挫)	0	(0.0)	2	(6.1)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.5)
Arthropod bite (節足動物咬傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.4)	2	(1.0)
Rib fracture (肋骨骨折)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Scratch (引っかき傷)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Contusion (挫傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(2.9)	1	(2.2)	3	(1.5)
Fall (転倒)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.2)	3	(1.5)
Tooth fracture (歯牙破折)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.0)
Wound (創傷)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.0)
Excoriation (擦過傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
Thermal burn (熱傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
Surgical and medical procedures (外科および内科処置)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
Tooth extraction (抜歯)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)

Olo：オロダテロール，SOC：器官別大分類，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
割合は，各投与群の患者の総数を分母として計算している。報告で使用された MedDRA version：16.1
引用元：CTD 5.3.5.1-16_1237.5j_Table15.3.2: 3，150122-70-APP-1_Table 2.1.2.7.1.2

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

表 2.1.2.1.1: 6　いずれかの投与群の発現割合 2%以上に認められた有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.6 の日本人部分集団）－ treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	55	(100.0)	39	(100.0)	38	(100.0)	43	(100.0)	34	(100.0)	209	(100.0)
Total with adverse events	47	(85.5)	31	(79.5)	33	(86.8)	36	(83.7)	27	(79.4)	174	(83.3)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	34	(61.8)	21	(53.8)	17	(44.7)	17	(39.5)	17	(50.0)	106	(50.7)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	14	(25.5)	14	(35.9)	5	(13.2)	10	(23.3)	10	(29.4)	53	(25.4)
Bronchitis (気管支炎)	5	(9.1)	0	(0.0)	4	(10.5)	1	(2.3)	5	(14.7)	15	(7.2)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	6	(10.9)	2	(5.1)	2	(5.3)	0	(0.0)	1	(2.9)	11	(5.3)
Pneumonia (肺炎)	5	(9.1)	1	(2.6)	0	(0.0)	2	(4.7)	0	(0.0)	8	(3.8)
Gastroenteritis (胃腸炎)	1	(1.8)	3	(7.7)	1	(2.6)	2	(4.7)	1	(2.9)	8	(3.8)
Influenza (インフルエンザ)	3	(5.5)	2	(5.1)	2	(5.3)	2	(4.7)	0	(0.0)	9	(4.3)
Pharyngitis (咽頭炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Bronchitis bacterial (細菌性気管支炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)
Herpes zoster (帯状疱疹)	1	(1.8)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	3	(1.4)
Otitis externa (外耳炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(1.0)
Paronychia (爪囲炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)
Sinusitis (副鼻腔炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(1.0)
Body tinea (体部白癬)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Cellulitis (蜂巣炎)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Chronic sinusitis (慢性副鼻腔炎)	1	(1.8)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Conjunctivitis bacterial (細菌性結膜炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Cystitis (膀胱炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Diverticulitis (憩室炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)

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

表 2.1.2.1.1: 6 いずれかの投与群の発現割合 2%以上に認められた有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.6 の日本人部分集団）－ treated set（続き）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	55	(100.0)	39	(100.0)	38	(100.0)	43	(100.0)	34	(100.0)	209	(100.0)
Total with adverse events	47	(85.5)	31	(79.5)	33	(86.8)	36	(83.7)	27	(79.4)	174	(83.3)
Furuncle (せつ)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Infection (感染)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Oesophageal candidiasis (食道カンジダ症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Oral candidiasis (口腔カンジダ症)	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Pericoronitis (歯冠周囲炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Pulpitis dental (歯髄炎)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Rhinitis (鼻炎)	1	(1.8)	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	3	(1.4)
Urinary tract infection (尿路感染)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Wound infection (創傷感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	0	(0.0)	2	(5.1)	2	(5.3)	2	(4.7)	1	(2.9)	7	(3.3)
Skin papilloma (皮膚乳頭腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)
Colon adenoma (大腸腺腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Gastric cancer (胃癌)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	2	(1.0)
Sweat gland tumour (汗腺腫瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Rectal cancer (直腸癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)
Polycythaemia (赤血球増加症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)

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

表 2.1.2.1.1: 6 いずれかの投与群の発現割合 2%以上に認められた有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.6 の日本人部分集団）－ treated set（続き）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	55	(100.0)	39	(100.0)	38	(100.0)	43	(100.0)	34	(100.0)	209	(100.0)
Total with adverse events	47	(85.5)	31	(79.5)	33	(86.8)	36	(83.7)	27	(79.4)	174	(83.3)
Immune system disorders (免疫系障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(2.3)	0	(0.0)	2	(1.0)
Anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis (抗好中球細胞質抗体陽性血管炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Seasonal allergy (季節性アレルギー)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	7	(12.7)	7	(17.9)	3	(7.9)	2	(4.7)	4	(11.8)	23	(11.0)
Diabetes mellitus (糖尿病)	1	(1.8)	3	(7.7)	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	6	(2.9)
Hyperuricaemia (高尿酸血症)	2	(3.6)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.9)	4	(1.9)
Gout (痛風)	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.9)	3	(1.4)
Hyperlipidaemia (高脂血症)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	2	(1.0)
Hypoglycaemia (低血糖症)	1	(1.8)	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	4	(1.9)
Decreased appetite (食欲減退)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Dehydration (脱水)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Dyslipidaemia (脂質異常症)	1	(1.8)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Glucose tolerance impaired (耐糖能障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Hypercalcaemia (高カルシウム血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Hypokalaemia (低カリウム血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Psychiatric disorders (精神障害)	4	(7.3)	0	(0.0)	3	(7.9)	0	(0.0)	2	(5.9)	9	(4.3)
Insomnia (不眠症)	3	(5.5)	0	(0.0)	2	(5.3)	0	(0.0)	2	(5.9)	7	(3.3)
Depression (うつ病)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)

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

表 2.1.2.1.1: 6 いずれかの投与群の発現割合 2%以上に認められた有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.6 の日本人部分集団）－ treated set（続き）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	55	(100.0)	39	(100.0)	38	(100.0)	43	(100.0)	34	(100.0)	209	(100.0)
Total with adverse events	47	(85.5)	31	(79.5)	33	(86.8)	36	(83.7)	27	(79.4)	174	(83.3)
Nervous system disorders (神経系障害)	2	(3.6)	6	(15.4)	4	(10.5)	9	(20.9)	1	(2.9)	22	(10.5)
Hypoaesthesia (感覚鈍麻)	1	(1.8)	1	(2.6)	2	(5.3)	1	(2.3)	0	(0.0)	5	(2.4)
Altered state of consciousness (意識変容状態)	0	(0.0)	2	(5.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Dizziness (浮動性めまい)	0	(0.0)	2	(5.1)	0	(0.0)	2	(4.7)	0	(0.0)	4	(1.9)
Headache (頭痛)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(2.6)	2	(4.7)	0	(0.0)	4	(1.9)
Occipital neuralgia (後頭神経痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)
Cerebral atrophy (大脳萎縮)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Cognitive disorder (認知障害)	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Cubital tunnel syndrome (肘部管症候群)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)
Intercostal neuralgia (肋間神経痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)
Presyncope (失神寸前の状態)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)
Sciatica (坐骨神経痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)
Spondylitic myelopathy (脊椎炎性脊髄症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)

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

表 2.1.2.1.1: 6 いずれかの投与群の発現割合 2%以上に認められた有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.6 の日本人部分集団）－ treated set（続き）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	55	(100.0)	39	(100.0)	38	(100.0)	43	(100.0)	34	(100.0)	209	(100.0)
Total with adverse events	47	(85.5)	31	(79.5)	33	(86.8)	36	(83.7)	27	(79.4)	174	(83.3)
Eye disorders (眼障害)	3	(5.5)	0	(0.0)	2	(5.3)	0	(0.0)	5	(14.7)	10	(4.8)
Cataract (白内障)	2	(3.6)	0	(0.0)	2	(5.3)	0	(0.0)	2	(5.9)	6	(2.9)
Dry eye (眼乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)
Macular oedema (黄斑浮腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)
Vitreous opacities (硝子体混濁)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)
Abnormal sensation in eye (眼の異常感)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Conjunctival oedema (結膜浮腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	1	(1.8)	1	(2.6)	1	(2.6)	2	(4.7)	0	(0.0)	5	(2.4)
Deafness (難聴)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Sudden hearing loss (突発難聴)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Hearing impaired (聴覚障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)
Vertigo (回転性めまい)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)
Cardiac disorders (心臓障害)	2	(3.6)	2	(5.1)	1	(2.6)	3	(7.0)	1	(2.9)	9	(4.3)
Atrial fibrillation (心房細動)	0	(0.0)	2	(5.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Palpitations (動悸)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)
Arrhythmia (不整脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Microvascular coronary artery disease (微小血管性冠動脈疾患)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)
Sinus tachycardia (洞性頻脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)
Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)

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

表 2.1.2.1.1: 6 いずれかの投与群の発現割合 2%以上に認められた有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.6 の日本人部分集団）－ treated set（続き）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	55	(100.0)	39	(100.0)	38	(100.0)	43	(100.0)	34	(100.0)	209	(100.0)
Total with adverse events	47	(85.5)	31	(79.5)	33	(86.8)	36	(83.7)	27	(79.4)	174	(83.3)
Vascular disorders (血管障害)	4	(7.3)	2	(5.1)	1	(2.6)	1	(2.3)	3	(8.8)	11	(5.3)
Hypertension (高血圧)	4	(7.3)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(2.3)	1	(2.9)	7	(3.3)
Aortic aneurysm (大動脈瘤)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)
Aortic aneurysm rupture (大動脈瘤破裂)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)
Orthostatic hypotension (起立性低血圧)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)
Hypotension (低血圧)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	16	(29.1)	12	(30.8)	17	(44.7)	13	(30.2)	11	(32.4)	69	(33.0)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	8	(14.5)	9	(23.1)	7	(18.4)	3	(7.0)	4	(11.8)	31	(14.8)
Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛)	0	(0.0)	1	(2.6)	3	(7.9)	2	(4.7)	0	(0.0)	6	(2.9)
Rhinitis allergic (アレルギー性鼻炎)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	2	(5.9)	4	(1.9)
Dyspnoea (呼吸困難)	2	(3.6)	0	(0.0)	2	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.9)
Cough (咳嗽)	2	(3.6)	1	(2.6)	0	(0.0)	2	(4.7)	1	(2.9)	6	(2.9)
Upper respiratory tract inflammation (上気道の炎症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	2	(4.7)	1	(2.9)	4	(1.9)
Dysphonia (発声障害)	2	(3.6)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(2.3)	0	(0.0)	4	(1.9)
Dyspnoea exertional (労作性呼吸困難)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)
Epistaxis (鼻出血)	1	(1.8)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	3	(1.4)
Hypercapnia (高炭酸ガス血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)
Oropharyngeal discomfort (口腔咽頭不快感)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)

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

表 2.1.2.1.1: 6 いずれかの投与群の発現割合 2%以上に認められた有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.6 の日本人部分集団）－ treated set（続き）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	55	(100.0)	39	(100.0)	38	(100.0)	43	(100.0)	34	(100.0)	209	(100.0)
Total with adverse events	47	(85.5)	31	(79.5)	33	(86.8)	36	(83.7)	27	(79.4)	174	(83.3)
Pulmonary granuloma (肺肉芽腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)
Analgesic asthma syndrome (鎮痛剤喘息症候群)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Haemoptysis (喀血)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Nasal polyps (鼻茸)	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Productive cough (湿性咳嗽)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Respiratory failure (呼吸不全)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Rhonchi (低音性連続性ラ音)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Wheezing (喘鳴)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Hypoxia (低酸素症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)
Organising pneumonia (器質化肺炎)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	2	(1.0)
Sputum increased (喀痰増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)
Vocal cord polyp (声帯ポリープ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)

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

表 2.1.2.1.1: 6 いずれかの投与群の発現割合 2%以上に認められた有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.6 の日本人部分集団）－ treated set（続き）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	55	(100.0)	39	(100.0)	38	(100.0)	43	(100.0)	34	(100.0)	209	(100.0)
Total with adverse events	47	(85.5)	31	(79.5)	33	(86.8)	36	(83.7)	27	(79.4)	174	(83.3)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	7	(12.7)	8	(20.5)	9	(23.7)	9	(20.9)	3	(8.8)	36	(17.2)
Constipation (便秘)	3	(5.5)	1	(2.6)	3	(7.9)	3	(7.0)	0	(0.0)	10	(4.8)
Abdominal discomfort (腹部不快感)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Abdominal distension (腹部膨満)	1	(1.8)	0	(0.0)	2	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.4)
Diarrhoea (下痢)	2	(3.6)	1	(2.6)	2	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(2.4)
Gastrooesophageal reflux disease (胃食道逆流性疾患)	0	(0.0)	2	(5.1)	2	(5.3)	1	(2.3)	0	(0.0)	5	(2.4)
Stomatitis (口内炎)	0	(0.0)	2	(5.1)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	3	(1.4)
Enterocolitis (腸炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(1.0)
Gingival swelling (歯肉腫脹)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)
Glossitis (舌炎)	1	(1.8)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	3	(1.4)
Abdominal adhesions (腹部癒着)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Abdominal pain (腹痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Abdominal pain upper (上腹部痛)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	2	(1.0)
Barrett's oesophagus (バレット食道)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	2	(1.0)
Dental caries (齲歯)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(2.3)	0	(0.0)	2	(1.0)
Diverticulum intestinal (腸憩室)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Faeces pale (白色便)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Gastritis atrophic (萎縮性胃炎)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	2	(1.0)
Hiatus hernia (裂孔ヘルニア)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	2	(1.0)
Nausea (悪心)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)

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

表 2.1.2.1.1: 6 いずれかの投与群の発現割合 2%以上に認められた有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.6 の日本人部分集団）－ treated set（続き）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	55	(100.0)	39	(100.0)	38	(100.0)	43	(100.0)	34	(100.0)	209	(100.0)
Total with adverse events	47	(85.5)	31	(79.5)	33	(86.8)	36	(83.7)	27	(79.4)	174	(83.3)
Periodontal disease (歯周病)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Duodenitis (十二指腸炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)
Melaena (メレナ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	1	(1.8)	1	(2.6)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.4)
Hepatic steatosis (脂肪肝)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	9	(16.4)	1	(2.6)	8	(21.1)	4	(9.3)	4	(11.8)	26	(12.4)
Dermatitis contact (接触性皮膚炎)	1	(1.8)	0	(0.0)	4	(10.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(2.4)
Eczema asteatotic (皮脂欠乏性湿疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	2	(5.9)	3	(1.4)
Eczema (湿疹)	2	(3.6)	1	(2.6)	1	(2.6)	2	(4.7)	0	(0.0)	6	(2.9)
Dry skin (皮膚乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.9)	2	(1.0)
Rash (発疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)
Pruritus (そう痒症)	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Skin fissures (皮膚亀裂)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Urticaria (蕁麻疹)	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Eczema nummular (貨幣状湿疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)
Miliaria (汗疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)

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

表 2.1.2.1.1: 6 いずれかの投与群の発現割合 2%以上に認められた有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.6 の日本人部分集団）－ treated set（続き）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	55	(100.0)	39	(100.0)	38	(100.0)	43	(100.0)	34	(100.0)	209	(100.0)
Total with adverse events	47	(85.5)	31	(79.5)	33	(86.8)	36	(83.7)	27	(79.4)	174	(83.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	9	(16.4)	5	(12.8)	6	(15.8)	9	(20.9)	4	(11.8)	33	(15.8)
Back pain (背部痛)	3	(5.5)	1	(2.6)	1	(2.6)	2	(4.7)	1	(2.9)	8	(3.8)
Pain in extremity (四肢痛)	1	(1.8)	1	(2.6)	2	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.9)
Lumbar spinal stenosis (腰部脊柱管狭窄症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.7)	0	(0.0)	2	(1.0)
Spinal osteoarthritis (変形性脊椎症)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(2.6)	2	(4.7)	1	(2.9)	5	(2.4)
Intervertebral disc protrusion (椎間板突出)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)
Muscle spasms (筋痙縮)	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(2.3)	1	(2.9)	4	(1.9)
Osteoporosis (骨粗鬆症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)
Flank pain (側腹部痛)	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Muscular weakness (筋力低下)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Musculoskeletal pain (筋骨格痛)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Rhabdomyolysis (横紋筋融解症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Spinal column stenosis (脊柱管狭窄症)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Arthralgia (関節痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)
Gouty arthritis (痛風性関節炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)
Periarthritis (関節周囲炎)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	2	(1.0)

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

表 2.1.2.1.1: 6 いずれかの投与群の発現割合 2%以上に認められた有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.6 の日本人部分集団）－ treated set（続き）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	55	(100.0)	39	(100.0)	38	(100.0)	43	(100.0)	34	(100.0)	209	(100.0)
Total with adverse events	47	(85.5)	31	(79.5)	33	(86.8)	36	(83.7)	27	(79.4)	174	(83.3)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	2	(3.6)	2	(5.1)	2	(5.3)	2	(4.7)	0	(0.0)	8	(3.8)
Dysuria (排尿困難)	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(2.3)	0	(0.0)	3	(1.4)
Nephropathy (腎症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Nocturia (夜間頻尿)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Pollakiuria (頻尿)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Renal cyst (腎嚢胞)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Renal vasculitis (腎血管炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Renal vein occlusion (腎静脈閉塞)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Renal failure chronic (慢性腎不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	3	(5.5)	2	(5.1)	1	(2.6)	1	(2.3)	1	(2.9)	8	(3.8)
Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症)	0	(0.0)	2	(5.1)	1	(2.6)	1	(2.3)	1	(2.9)	5	(2.4)
Congenital, familial and genetic disorders (先天性、家族性および遺伝性障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)
Spinal muscular atrophy (脊髄性筋萎縮症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)

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

表 2.1.2.1.1: 6 いずれかの投与群の発現割合 2%以上に認められた有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.6 の日本人部分集団）－ treated set（続き）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	55	(100.0)	39	(100.0)	38	(100.0)	43	(100.0)	34	(100.0)	209	(100.0)
Total with adverse events	47	(85.5)	31	(79.5)	33	(86.8)	36	(83.7)	27	(79.4)	174	(83.3)
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	4	(7.3)	1	(2.6)	5	(13.2)	4	(9.3)	1	(2.9)	15	(7.2)
Pyrexia (発熱)	2	(3.6)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.4)
Thirst (口渇)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(2.3)	1	(2.9)	3	(1.4)
Chest discomfort (胸部不快感)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Chest pain (胸痛)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Malaise (倦怠感)	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(2.3)	0	(0.0)	3	(1.4)
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(2.3)	0	(0.0)	3	(1.4)
Influenza like illness (インフルエンザ様疾患)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)
Pain (疼痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)
Investigations (臨床検査)	5	(9.1)	5	(12.8)	3	(7.9)	6	(14.0)	1	(2.9)	20	(9.6)
Blood urine present (尿中血陽性)	1	(1.8)	0	(0.0)	2	(5.3)	2	(4.7)	0	(0.0)	5	(2.4)
Blood pressure increased (血圧上昇)	1	(1.8)	2	(5.1)	1	(2.6)	2	(4.7)	0	(0.0)	6	(2.9)
Blood creatine phosphokinase increased (血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	2	(1.0)
Albumin urine present (尿中アルブミン陽性)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Liver function test abnormal (肝機能検査異常)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Glycosylated haemoglobin increased (グリコヘモグロビン増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)
Helicobacter test positive (ヘリコバクター検査陽性)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)
Occult blood (便潜血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)

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

表 2.1.2.1.1: 6 いずれかの投与群の発現割合 2%以上に認められた有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.6 の日本人部分集団）－ treated set（続き）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	55	(100.0)	39	(100.0)	38	(100.0)	43	(100.0)	34	(100.0)	209	(100.0)
Total with adverse events	47	(85.5)	31	(79.5)	33	(86.8)	36	(83.7)	27	(79.4)	174	(83.3)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	5	(9.1)	3	(7.7)	5	(13.2)	2	(4.7)	2	(5.9)	17	(8.1)
Laceration (裂傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Contusion (挫傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.9)	2	(1.0)
Tooth fracture (歯牙破折)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)
Arthropod sting (節足動物刺傷)	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Chest crushing (胸部の圧挫傷)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Fall (転倒)	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Ligament sprain (靭帯捻挫)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Rib fracture (肋骨骨折)	1	(1.8)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Subcutaneous haematoma (皮下血腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(2.3)	0	(0.0)	2	(1.0)
Tendon rupture (腱断裂)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Wound (創傷)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Joint dislocation (関節脱臼)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)

Olo：オロダテロール，SOC：器官別大分類，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
割合は，各投与群の患者の総数を分母として計算している。報告で使用された MedDRA version：16.1
引用元：CTD 5.3.5.1-17_1237.6j_Table15.3.2: 3，150122-70-APP-1_Table 2.1.2.7.2.2

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

表 2.1.2.1.1: 7　治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した有害事象（基本語で，いずれかの投与群の 3 名以上に発現）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 の日本人部分集団）－ treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	53	(100.0)	33	(100.0)	38	(100.0)	35	(100.0)	45	(100.0)	204	(100.0)
Total with investigator defined drug-related adverse events	4	(7.5)	1	(3.0)	3	(7.9)	4	(11.4)	4	(8.9)	16	(7.8)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	3	(5.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	3	(6.7)	7	(3.4)
Dry mouth (口内乾燥)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(6.7)	4	(2.0)

Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
割合は，各投与群の患者の総数を分母として計算している。報告で使用された MedDRA version：16.1
引用元：150122-70-APP-1_Table 2.1.2.7.1.3

表 2.1.2.1.1: 8　治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した有害事象（基本語で，いずれかの投与群の 3 名以上に発現）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.6 の日本人部分集団）－ treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	55	(100.0)	39	(100.0)	38	(100.0)	43	(100.0)	34	(100.0)	209	(100.0)
Total with investigator defined drug-related adverse events	6	(10.9)	4	(10.3)	1	(2.6)	3	(7.0)	5	(14.7)	19	(9.1)
Vascular disorders (血管障害)	3	(5.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	4	(1.9)
Hypertension (高血圧)	3	(5.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.4)

Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
割合は，各投与群の患者の総数を分母として計算している。報告で使用された MedDRA version：16.1
引用元：150122-70-APP-1_Table 2.1.2.7.2.3

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

2.1.2.1.2 時期別（3 カ月ごと）の有害事象

1) 国際共同第 III 相並行群間比較試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）での発現時期別の有害事象（各投与群で基本語での発現割合 2%以上の事象）を表 2.1.2.1.2: 1 に示した。いずれの投与群も，発現時期別の有害事象全体の発現割合は，時間の経過（0～3 カ月，4～6 カ月，7～9 カ月，10～12 カ月，13～15 カ月）とともに減少した。また，個々の有害事象においても，長期投与で発現割合が増加する傾向を示した事象はいずれの投与群にもみられなかった。

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

表 2.1.2.1.2: 1　投与時期別の有害事象発現状況（各投与群で基本語での発現割合 2%以上） － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）：オロダテロール 5 µg － treated set

	Olo 5 µg													
	0 - 3 months		4 - 6 months		7 - 9 months		10 - 12 months		13 - 15 months		16 months -		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	**1038**	**(100.0)**	**980**	**(100.0)**	**915**	**(100.0)**	**888**	**(100.0)**	**852**	**(100.0)**	**0**	**(0.0)**	**1038**	**(100.0)**
Total with adverse events	**475**	**(45.8)**	**378**	**(38.6)**	**284**	**(31.0)**	**236**	**(26.6)**	**74**	**(8.7)**	**0**	**(0.0)**	**795**	**(76.6)**
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	**67**	**(6.5)**	**54**	**(5.5)**	**39**	**(4.3)**	**24**	**(2.7)**	**6**	**(0.7)**	**0**	**(0.0)**	**165**	**(15.9)**
Diarrhoea（下痢）	9	(0.9)	10	(1.0)	6	(0.7)	6	(0.7)	2	(0.2)	0	(0.0)	33	(3.2)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	**43**	**(4.1)**	**15**	**(1.5)**	**19**	**(2.1)**	**16**	**(1.8)**	**2**	**(0.2)**	**0**	**(0.0)**	**87**	**(8.4)**
Chest pain（胸痛）	5	(0.5)	3	(0.3)	7	(0.8)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	17	(1.6)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	**159**	**(15.3)**	**117**	**(11.9)**	**101**	**(11.0)**	**83**	**(9.3)**	**23**	**(2.7)**	**0**	**(0.0)**	**393**	**(37.9)**
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	45	(4.3)	39	(4.0)	23	(2.5)	19	(2.1)	5	(0.6)	0	(0.0)	131	(12.6)
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	24	(2.3)	10	(1.0)	13	(1.4)	7	(0.8)	2	(0.2)	0	(0.0)	56	(5.4)
Pneumonia（肺炎）	10	(1.0)	12	(1.2)	6	(0.7)	8	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	36	(3.5)
Bronchitis（気管支炎）	16	(1.5)	3	(0.3)	8	(0.9)	3	(0.3)	3	(0.4)	0	(0.0)	33	(3.2)
Influenza（インフルエンザ）	8	(0.8)	5	(0.5)	6	(0.7)	4	(0.5)	2	(0.2)	0	(0.0)	25	(2.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	**53**	**(5.1)**	**35**	**(3.6)**	**28**	**(3.1)**	**21**	**(2.4)**	**2**	**(0.2)**	**0**	**(0.0)**	**124**	**(11.9)**
Back pain（背部痛）	12	(1.2)	10	(1.0)	7	(0.8)	5	(0.6)	1	(0.1)	0	(0.0)	35	(3.4)
Nervous system disorders（神経系障害）	**35**	**(3.4)**	**27**	**(2.8)**	**17**	**(1.9)**	**12**	**(1.4)**	**3**	**(0.4)**	**0**	**(0.0)**	**87**	**(8.4)**
Headache（頭痛）	16	(1.5)	5	(0.5)	7	(0.8)	2	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	31	(3.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	**213**	**(20.5)**	**145**	**(14.8)**	**101**	**(11.0)**	**66**	**(7.4)**	**15**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**	**470**	**(45.3)**
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	150	(14.5)	98	(10.0)	66	(7.2)	46	(5.2)	10	(1.2)	0	(0.0)	370	(35.6)
Cough（咳嗽）	13	(1.3)	8	(0.8)	5	(0.5)	2	(0.2)	3	(0.4)	0	(0.0)	31	(3.0)
Dyspnoea（呼吸困難）	23	(2.2)	8	(0.8)	6	(0.7)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	38	(3.7)
Vascular disorders（血管障害）	**28**	**(2.7)**	**22**	**(2.2)**	**6**	**(0.7)**	**11**	**(1.2)**	**7**	**(0.8)**	**0**	**(0.0)**	**72**	**(6.9)**
Hypertension（高血圧）	18	(1.7)	13	(1.3)	4	(0.4)	7	(0.8)	6	(0.7)	0	(0.0)	48	(4.6)

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

表 2.1.2.1.2: 1 投与時期別の有害事象発現状況（各投与群で基本語での発現割合 2%以上） ー 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）：チオトロピウム 2.5 µg ー treated set（続き）

	Tio 2.5 µg													
	0 - 3 months		4 - 6 months		7 - 9 months		10 - 12 months		13 - 15 months		16 months -		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	**1032**	**(100.0)**	**984**	**(100.0)**	**935**	**(100.0)**	**889**	**(100.0)**	**865**	**(100.0)**	**0**	**(0.0)**	**1032**	**(100.0)**
Total with adverse events	**473**	**(45.8)**	**354**	**(36.0)**	**268**	**(28.7)**	**224**	**(25.2)**	**78**	**(9.0)**	**0**	**(0.0)**	**758**	**(73.4)**
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	**66**	**(6.4)**	**54**	**(5.5)**	**24**	**(2.6)**	**25**	**(2.8)**	**6**	**(0.7)**	**0**	**(0.0)**	**152**	**(14.7)**
Diarrhoea（下痢）	12	(1.2)	7	(0.7)	1	(0.1)	2	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	23	(2.2)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	**170**	**(16.5)**	**92**	**(9.3)**	**84**	**(9.0)**	**75**	**(8.4)**	**27**	**(3.1)**	**0**	**(0.0)**	**363**	**(35.2)**
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	57	(5.5)	28	(2.8)	17	(1.8)	19	(2.1)	2	(0.2)	0	(0.0)	123	(11.9)
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	24	(2.3)	11	(1.1)	13	(1.4)	8	(0.9)	5	(0.6)	0	(0.0)	61	(5.9)
Pneumonia（肺炎）	7	(0.7)	1	(0.1)	6	(0.6)	8	(0.9)	2	(0.2)	0	(0.0)	24	(2.3)
Bronchitis（気管支炎）	12	(1.2)	3	(0.3)	5	(0.5)	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)	23	(2.2)
Influenza（インフルエンザ）	7	(0.7)	9	(0.9)	5	(0.5)	4	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	25	(2.4)
Sinusitis（副鼻腔炎）	8	(0.8)	5	(0.5)	5	(0.5)	2	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)	22	(2.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	**42**	**(4.1)**	**41**	**(4.2)**	**29**	**(3.1)**	**16**	**(1.8)**	**4**	**(0.5)**	**0**	**(0.0)**	**119**	**(11.5)**
Back pain（背部痛）	11	(1.1)	3	(0.3)	4	(0.4)	3	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)	23	(2.2)
Nervous system disorders（神経系障害）	**43**	**(4.2)**	**20**	**(2.0)**	**19**	**(2.0)**	**9**	**(1.0)**	**4**	**(0.5)**	**0**	**(0.0)**	**93**	**(9.0)**
Headache（頭痛）	10	(1.0)	4	(0.4)	5	(0.5)	2	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)	23	(2.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	**196**	**(19.0)**	**130**	**(13.2)**	**96**	**(10.3)**	**72**	**(8.1)**	**19**	**(2.2)**	**0**	**(0.0)**	**453**	**(43.9)**
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	131	(12.7)	96	(9.8)	72	(7.7)	43	(4.8)	10	(1.2)	0	(0.0)	352	(34.1)
Cough（咳嗽）	19	(1.8)	9	(0.9)	6	(0.6)	11	(1.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	46	(4.5)
Dyspnoea（呼吸困難）	22	(2.1)	9	(0.9)	3	(0.3)	7	(0.8)	3	(0.3)	0	(0.0)	44	(4.3)
Vascular disorders（血管障害）	**20**	**(1.9)**	**16**	**(1.6)**	**6**	**(0.6)**	**10**	**(1.1)**	**4**	**(0.5)**	**0**	**(0.0)**	**54**	**(5.2)**
Hypertension（高血圧）	8	(0.8)	9	(0.9)	2	(0.2)	6	(0.7)	3	(0.3)	0	(0.0)	28	(2.7)

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

表 2.1.2.1.2: 1　投与時期別の有害事象発現状況（各投与群で基本語での発現割合 2%以上）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）：チオトロピウム 5 µg － treated set（続き）

	Tio 5 µg													
	0 - 3 months		4 - 6 months		7 - 9 months		10 - 12 months		13 - 15 months		16 months -		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	**1033**	**(100.0)**	**980**	**(100.0)**	**933**	**(100.0)**	**900**	**(100.0)**	**870**	**(100.0)**	**0**	**(0.0)**	**1033**	**(100.0)**
Total with adverse events	**464**	**(44.9)**	**345**	**(35.2)**	**253**	**(27.1)**	**242**	**(26.9)**	**95**	**(10.9)**	**0**	**(0.0)**	**757**	**(73.3)**
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	**65**	**(6.3)**	**41**	**(4.2)**	**28**	**(3.0)**	**24**	**(2.7)**	**11**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**	**154**	**(14.9)**
Diarrhoea（下痢）	11	(1.1)	1	(0.1)	5	(0.5)	6	(0.7)	4	(0.5)	0	(0.0)	27	(2.6)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	**44**	**(4.3)**	**22**	**(2.2)**	**12**	**(1.3)**	**19**	**(2.1)**	**5**	**(0.6)**	**0**	**(0.0)**	**98**	**(9.5)**
Chest pain（胸痛）	7	(0.7)	5	(0.5)	3	(0.3)	7	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	22	(2.1)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	**135**	**(13.1)**	**103**	**(10.5)**	**76**	**(8.1)**	**88**	**(9.8)**	**27**	**(3.1)**	**0**	**(0.0)**	**348**	**(33.7)**
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	55	(5.3)	16	(1.6)	22	(2.4)	23	(2.6)	5	(0.6)	0	(0.0)	121	(11.7)
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	12	(1.2)	19	(1.9)	10	(1.1)	12	(1.3)	4	(0.5)	0	(0.0)	57	(5.5)
Pneumonia（肺炎）	6	(0.6)	8	(0.8)	5	(0.5)	5	(0.6)	2	(0.2)	0	(0.0)	26	(2.5)
Bronchitis（気管支炎）	6	(0.6)	7	(0.7)	2	(0.2)	6	(0.7)	2	(0.2)	0	(0.0)	23	(2.2)
Influenza（インフルエンザ）	6	(0.6)	7	(0.7)	3	(0.3)	5	(0.6)	1	(0.1)	0	(0.0)	22	(2.1)
Urinary tract infection（尿路感染）	10	(1.0)	10	(1.0)	7	(0.8)	3	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	30	(2.9)
Nervous system disorders（神経系障害）	**38**	**(3.7)**	**27**	**(2.8)**	**19**	**(2.0)**	**18**	**(2.0)**	**4**	**(0.5)**	**0**	**(0.0)**	**101**	**(9.8)**
Headache（頭痛）	21	(2.0)	9	(0.9)	8	(0.9)	3	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	41	(4.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	**209**	**(20.2)**	**112**	**(11.4)**	**82**	**(8.8)**	**78**	**(8.7)**	**27**	**(3.1)**	**0**	**(0.0)**	**441**	**(42.7)**
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	140	(13.6)	79	(8.1)	59	(6.3)	45	(5.0)	17	(2.0)	0	(0.0)	340	(32.9)
Cough（咳嗽）	27	(2.6)	7	(0.7)	3	(0.3)	6	(0.7)	2	(0.2)	0	(0.0)	45	(4.4)
Dyspnoea（呼吸困難）	28	(2.7)	7	(0.7)	13	(1.4)	2	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	51	(4.9)
Vascular disorders（血管障害）	**19**	**(1.8)**	**15**	**(1.5)**	**8**	**(0.9)**	**9**	**(1.0)**	**2**	**(0.2)**	**0**	**(0.0)**	**50**	**(4.8)**
Hypertension（高血圧）	12	(1.2)	7	(0.7)	3	(0.3)	6	(0.7)	2	(0.2)	0	(0.0)	30	(2.9)

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

表 2.1.2.1.2: 1　投与時期別の有害事象発現状況（各投与群で基本語での発現割合 2%以上）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg － treated set（続き）

	T+O FDC 2.5 µg5 µg													
	0 - 3 months		4 - 6 months		7 - 9 months		10 - 12 months		13 - 15 months		16 months -		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	**1030**	**(100.0)**	**1006**	**(100.0)**	**972**	**(100.0)**	**935**	**(100.0)**	**913**	**(100.0)**	**0**	**(0.0)**	**1030**	**(100.0)**
Total with adverse events	**447**	**(43.4)**	**379**	**(37.7)**	**281**	**(28.9)**	**273**	**(29.2)**	**74**	**(8.1)**	**0**	**(0.0)**	**769**	**(74.7)**
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	**47**	**(4.6)**	**47**	**(4.7)**	**33**	**(3.4)**	**30**	**(3.2)**	**6**	**(0.7)**	**0**	**(0.0)**	**146**	**(14.2)**
Diarrhoea（下痢）	10	(1.0)	8	(0.8)	4	(0.4)	5	(0.5)	2	(0.2)	0	(0.0)	29	(2.8)
Constipation（便秘）	7	(0.7)	5	(0.5)	4	(0.4)	6	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	22	(2.1)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	**146**	**(14.2)**	**128**	**(12.7)**	**89**	**(9.2)**	**103**	**(11.0)**	**15**	**(1.6)**	**0**	**(0.0)**	**394**	**(38.3)**
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	45	(4.4)	33	(3.3)	17	(1.7)	35	(3.7)	4	(0.4)	0	(0.0)	134	(13.0)
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	23	(2.2)	18	(1.8)	14	(1.4)	14	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	69	(6.7)
Pneumonia（肺炎）	7	(0.7)	8	(0.8)	7	(0.7)	6	(0.6)	3	(0.3)	0	(0.0)	31	(3.0)
Bronchitis（気管支炎）	9	(0.9)	6	(0.6)	5	(0.5)	8	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	28	(2.7)
Influenza（インフルエンザ）	10	(1.0)	10	(1.0)	3	(0.3)	4	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)	28	(2.7)
Urinary tract infection（尿路感染）	6	(0.6)	1	(0.1)	7	(0.7)	9	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	23	(2.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	**64**	**(6.2)**	**38**	**(3.8)**	**44**	**(4.5)**	**30**	**(3.2)**	**4**	**(0.4)**	**0**	**(0.0)**	**155**	**(15.0)**
Back pain（背部痛）	10	(1.0)	17	(1.7)	7	(0.7)	5	(0.5)	1	(0.1)	0	(0.0)	40	(3.9)
Nervous system disorders（神経系障害）	**44**	**(4.3)**	**24**	**(2.4)**	**20**	**(2.1)**	**18**	**(1.9)**	**2**	**(0.2)**	**0**	**(0.0)**	**100**	**(9.7)**
Headache（頭痛）	14	(1.4)	5	(0.5)	8	(0.8)	2	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	30	(2.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	**146**	**(14.2)**	**123**	**(12.2)**	**107**	**(11.0)**	**64**	**(6.8)**	**18**	**(2.0)**	**0**	**(0.0)**	**393**	**(38.2)**
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	89	(8.6)	91	(9.0)	71	(7.3)	40	(4.3)	10	(1.1)	0	(0.0)	301	(29.2)
Cough（咳嗽）	17	(1.7)	10	(1.0)	10	(1.0)	4	(0.4)	2	(0.2)	0	(0.0)	43	(4.2)
Dyspnoea（呼吸困難）	10	(1.0)	9	(0.9)	9	(0.9)	5	(0.5)	4	(0.4)	0	(0.0)	37	(3.6)
Vascular disorders（血管障害）	**20**	**(1.9)**	**14**	**(1.4)**	**12**	**(1.2)**	**12**	**(1.3)**	**2**	**(0.2)**	**0**	**(0.0)**	**58**	**(5.6)**
Hypertension（高血圧）	13	(1.3)	8	(0.8)	7	(0.7)	5	(0.5)	2	(0.2)	0	(0.0)	35	(3.4)

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

表 2.1.2.1.2: 1　投与時期別の有害事象発現状況（各投与群で基本語での発現割合 2%以上）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg － treated set（続き）

	T+O FDC 5 µg /5 µg													
	0 - 3 months		4 - 6 months		7 - 9 months		10 - 12 months		13 - 15 months		16 months -		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	**1029**	**(100.0)**	**995**	**(100.0)**	**960**	**(100.0)**	**920**	**(100.0)**	**900**	**(100.0)**	**1**	**(100.0)**	**1029**	**(100.0)**
Total with adverse events	**432**	**(42.0)**	**376**	**(37.8)**	**275**	**(28.6)**	**259**	**(28.2)**	**96**	**(10.7)**	**0**	**(0.0)**	**761**	**(74.0)**
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	**52**	**(5.1)**	**43**	**(4.3)**	**29**	**(3.0)**	**25**	**(2.7)**	**8**	**(0.9)**	**0**	**(0.0)**	**143**	**(13.9)**
Diarrhoea（下痢）	9	(0.9)	3	(0.3)	4	(0.4)	7	(0.8)	1	(0.1)	0	(0.0)	24	(2.3)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	**147**	**(14.3)**	**134**	**(13.5)**	**81**	**(8.4)**	**80**	**(8.7)**	**25**	**(2.8)**	**0**	**(0.0)**	**374**	**(36.3)**
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	43	(4.2)	37	(3.7)	25	(2.6)	20	(2.2)	3	(0.3)	0	(0.0)	128	(12.4)
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	22	(2.1)	16	(1.6)	6	(0.6)	6	(0.7)	4	(0.4)	0	(0.0)	54	(5.2)
Pneumonia（肺炎）	13	(1.3)	10	(1.0)	4	(0.4)	4	(0.4)	3	(0.3)	0	(0.0)	34	(3.3)
Bronchitis（気管支炎）	10	(1.0)	7	(0.7)	6	(0.6)	3	(0.3)	5	(0.6)	0	(0.0)	31	(3.0)
Influenza（インフルエンザ）	11	(1.1)	6	(0.6)	7	(0.7)	5	(0.5)	2	(0.2)	0	(0.0)	31	(3.0)
Urinary tract infection（尿路感染）	2	(0.2)	12	(1.2)	3	(0.3)	3	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)	22	(2.1)
Sinusitis（副鼻腔炎）	4	(0.4)	5	(0.5)	5	(0.5)	6	(0.7)	1	(0.1)	0	(0.0)	21	(2.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	**61**	**(5.9)**	**38**	**(3.8)**	**36**	**(3.8)**	**31**	**(3.4)**	**5**	**(0.6)**	**0**	**(0.0)**	**156**	**(15.2)**
Back pain（背部痛）	17	(1.7)	8	(0.8)	4	(0.4)	7	(0.8)	1	(0.1)	0	(0.0)	37	(3.6)
Nervous system disorders（神経系障害）	**29**	**(2.8)**	**25**	**(2.5)**	**17**	**(1.8)**	**19**	**(2.1)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**84**	**(8.2)**
Headache（頭痛）	8	(0.8)	10	(1.0)	3	(0.3)	6	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	27	(2.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	**155**	**(15.1)**	**107**	**(10.8)**	**89**	**(9.3)**	**72**	**(7.8)**	**34**	**(3.8)**	**0**	**(0.0)**	**405**	**(39.4)**
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	116	(11.3)	82	(8.2)	62	(6.5)	51	(5.5)	21	(2.3)	0	(0.0)	332	(32.3)
Cough（咳嗽）	13	(1.3)	9	(0.9)	12	(1.3)	4	(0.4)	2	(0.2)	0	(0.0)	40	(3.9)
Dyspnoea（呼吸困難）	14	(1.4)	9	(0.9)	5	(0.5)	5	(0.5)	6	(0.7)	0	(0.0)	39	(3.8)
Vascular disorders（血管障害）	26	(2.5)	16	(1.6)	7	(0.7)	11	(1.2)	3	(0.3)	0	(0.0)	62	(6.0)
Hypertension（高血圧）	9	(0.9)	11	(1.1)	5	(0.5)	4	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)	30	(2.9)

MedDRA version 16.1

引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.2.6

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

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

日本人患者集団（試験 1237.5 及び 1237.6 及び試験 1237.22）で発現時期別の有害事象（各投与群で基本語での発現割合 2%以上の事象）を表 2.1.2.1.2: 2 に示した。国際共同試験と同様に，いずれの投与群も，発現時期別の有害事象全体の発現割合は，時間の経過（0～3 カ月，4～6 カ月，7～9 カ月，10～12 カ月，13～15 カ月）とともに減少した。個々の有害事象では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg で，投与 7～9 カ月での COPD 及び気管支炎の発現割合が，それぞれ 8.8%及び 5.3%であり，投与 0～3 カ月及び 4～6 カ月（COPD：6.7%及び 4.3%，気管支炎：3.3%及び 2.6%）と比べてやや高くなった。チオトロピウム 5 μg で投与投与 7～9 カ月の COPD の発現割合が 4.1%で，投与 0～3 カ月の発現割合 2.6%と比べて高かったが（ただし，投与 4～6 カ月の発現割合は 6.7%），気管支炎の発現割合は投与 7～9 カ月で増加することはなかった。また，オロダテロール 5 μg の COPD 及び気管支炎ともに投与 7～9 カ月で増加することはなかった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg では，10～12 カ月で，上気道の炎症（2.8%）及びアレルギー性鼻炎（1.8%）が他の期間（上気道の炎症：0～0.9%，アレルギー性鼻炎：0～0.9%）に比べて若干高かったが，経時的に発現割合が増加しているわけではなかった。他の有害事象で，長期投与で発現割合が増加する傾向を示した有害事象はなかった。

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

表 2.1.2.1.2: 2　日本人患者での投与時期別の有害事象発現状況（各投与群で基本語の発現割合 2%以上）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者）：オロダテロール 5 µg － treated set

	Olo 5 µg											
	0 - 3 months		4 - 6 months		7 - 9 months		10 - 12 months		13 months -		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	**149**	**(100.0)**	**141**	**(100.0)**	**133**	**(100.0)**	**128**	**(100.0)**	**125**	**(100.0)**	**149**	**(100.0)**
Total with adverse events	**65**	**(43.6)**	**62**	**(44.0)**	**46**	**(34.6)**	**34**	**(26.6)**	**17**	**(13.6)**	**124**	**(83.2)**
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	**15**	**(10.1)**	**13**	**(9.2)**	**9**	**(6.8)**	**5**	**(3.9)**	**1**	**(0.8)**	**37**	**(24.8)**
Constipation（便秘）	5	(3.4)	0	(0.0)	2	(1.5)	3	(2.3)	0	(0.0)	10	(6.7)
Diarrhoea（下痢）	2	(1.3)	3	(2.1)	2	(1.5)	1	(0.8)	0	(0.0)	8	(5.4)
Dental caries（齲歯）	2	(1.3)	1	(0.7)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.7)
Abdominal distension（腹部膨満）	3	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.0)
Gastritis（胃炎）	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.0)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	**3**	**(2.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.5)**	**2**	**(1.6)**	**1**	**(0.8)**	**7**	**(4.7)**
Pyrexia（発熱）	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	3	(2.0)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	**28**	**(18.8)**	**27**	**(19.1)**	**17**	**(12.8)**	**18**	**(14.1)**	**7**	**(5.6)**	**82**	**(55.0)**
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	12	(8.1)	14	(9.9)	7	(5.3)	9	(7.0)	3	(2.4)	45	(30.2)
Bronchitis（気管支炎）	4	(2.7)	4	(2.8)	2	(1.5)	1	(0.8)	1	(0.8)	12	(8.1)
Pneumonia（肺炎）	5	(3.4)	3	(2.1)	1	(0.8)	2	(1.6)	0	(0.0)	11	(7.4)
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	2	(1.3)	2	(1.4)	2	(1.5)	1	(0.8)	1	(0.8)	8	(5.4)
Influenza（インフルエンザ）	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)	3	(2.0)
Periodontitis（歯周炎）	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	3	(2.0)
Respiratory tract infection（気道感染）	2	(1.3)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	**9**	**(6.0)**	**7**	**(5.0)**	**4**	**(3.0)**	**2**	**(1.6)**	**1**	**(0.8)**	**19**	**(12.8)**
Back pain（背部痛）	3	(2.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	6	(4.0)
Nervous system disorders（神経系障害）	**1**	**(0.7)**	**3**	**(2.1)**	**2**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(4.0)**
Dizziness（浮動性めまい）	0	(0.0)	2	(1.4)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.0)
Psychiatric disorders（精神障害）	**4**	**(2.7)**	**2**	**(1.4)**	**1**	**(0.8)**	**1**	**(0.8)**	**1**	**(0.8)**	**9**	**(6.0)**
Insomnia（不眠症）	4	(2.7)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.8)	7	(4.7)
Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害）	**1**	**(0.7)**	**1**	**(0.7)**	**3**	**(2.3)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.8)**	**6**	**(4.0)**
Benign prostatic hyperplasia（良性前立腺肥大症）	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	3	(2.0)

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

表 2.1.2.1.2: 2　日本人患者での投与時期別の有害事象発現状況（各投与群で基本語の発現割合 2%以上）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者）：オロダテロール 5 µg － treated set（続き）

	Olo 5 µg											
	0 - 3 months		4 - 6 months		7 - 9 months		10 - 12 months		13 months -		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	**19**	**(12.8)**	**19**	**(13.5)**	**14**	**(10.5)**	**4**	**(3.1)**	**1**	**(0.8)**	**47**	**(31.5)**
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	10	(6.7)	9	(6.4)	6	(4.5)	1	(0.8)	1	(0.8)	27	(18.1)
Upper respiratory tract inflammation（上気道の炎症）	3	(2.0)	2	(1.4)	2	(1.5)	1	(0.8)	0	(0.0)	8	(5.4)
Cough（咳嗽）	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.0)
Dysphonia（発声障害）	0	(0.0)	2	(1.4)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.0)
Rhinitis allergic（アレルギー性鼻炎）	2	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.0)
Dyspnoea（呼吸困難）	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	**1**	**(0.7)**	**9**	**(6.4)**	**2**	**(1.5)**	**5**	**(3.9)**	**0**	**(0.0)**	**16**	**(10.7)**
Eczema（湿疹）	1	(0.7)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.0)
Dermatitis contact（接触性皮膚炎）	0	(0.0)	2	(1.4)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.0)
Vascular disorders（血管障害）	**4**	**(2.7)**	**2**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.6)**	**0**	**(0.0)**	**7**	**(4.7)**
Hypertension（高血圧）	4	(2.7)	2	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	7	(4.7)

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

表 2.1.2.1.2: 2　日本人患者での投与時期別の有害事象発現状況（各投与群で基本語の発現割合 2%以上）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者）：チオトロピウム 2.5 µg － treated set（続き）

	Tio 2.5 µg											
	0 - 3 months		4 - 6 months		7 - 9 months		10 - 12 months		13 months -		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	**72**	**(100.0)**	**69**	**(100.0)**	**65**	**(100.0)**	**63**	**(100.0)**	**62**	**(100.0)**	**72**	**(100.0)**
Total with adverse events	**30**	**(41.7)**	**30**	**(43.5)**	**22**	**(33.8)**	**26**	**(41.3)**	**10**	**(16.1)**	**55**	**(76.4)**
Cardiac disorders（心臓障害）	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.4)**	**1**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(2.8)**
Atrial fibrillation（心房細動）	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)
Eye disorders（眼障害）	**2**	**(2.8)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.5)**	**1**	**(1.6)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(5.6)**
Cataract（白内障）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(2.8)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	**4**	**(5.6)**	**3**	**(4.3)**	**4**	**(6.2)**	**4**	**(6.3)**	**1**	**(1.6)**	**14**	**(19.4)**
Constipation（便秘）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(2.8)
Diarrhoea（下痢）	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	2	(2.8)
Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患）	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(1.6)	0	(0.0)	3	(4.2)
Stomatitis（口内炎）	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(2.8)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	**18**	**(25.0)**	**11**	**(15.9)**	**9**	**(13.8)**	**12**	**(19.0)**	**3**	**(4.8)**	**38**	**(52.8)**
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	8	(11.1)	7	(10.1)	2	(3.1)	6	(9.5)	0	(0.0)	23	(31.9)
Pneumonia（肺炎）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.6)	2	(2.8)
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	2	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)
Gastroenteritis（胃腸炎）	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(1.6)	0	(0.0)	3	(4.2)
Influenza（インフルエンザ）	1	(1.4)	2	(2.9)	1	(1.5)	1	(1.6)	0	(0.0)	5	(6.9)
Rhinitis（鼻炎）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.2)	0	(0.0)	2	(2.8)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害，中毒および処置合併症）	**1**	**(1.4)**	**2**	**(2.9)**	**1**	**(1.5)**	**2**	**(3.2)**	**2**	**(3.2)**	**7**	**(9.7)**
Ligament sprain（靭帯捻挫）	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.2)	3	(4.2)
Rib fracture（肋骨骨折）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(2.8)
Investigations（臨床検査）	**2**	**(2.8)**	**4**	**(5.8)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(8.3)**
Blood pressure increased（血圧上昇）	0	(0.0)	2	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	**3**	**(4.2)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(7.9)**	**0**	**(0.0)**	**8**	**(11.1)**
Diabetes mellitus（糖尿病）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.8)	0	(0.0)	3	(4.2)

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

表 2.1.2.1.2: 2　日本人患者での投与時期別の有害事象発現状況（各投与群で基本語の発現割合 2%以上）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者）：チオトロピウム 2.5 µg － treated set（続き）

	Tio 2.5 µg											
	0 - 3 months		4 - 6 months		7 - 9 months		10 - 12 months		13 months -		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	**1**	**(1.4)**	**3**	**(4.3)**	**1**	**(1.5)**	**2**	**(3.2)**	**0**	**(0.0)**	**7**	**(9.7)**
Pain in extremity（四肢痛）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.0)	0	(0.0)	2	(2.6)
Nervous system disorders（神経系障害）	**2**	**(2.8)**	**3**	**(4.3)**	**4**	**(6.2)**	**1**	**(1.6)**	**1**	**(1.6)**	**10**	**(13.9)**
Dizziness（浮動性めまい）	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)
Altered state of consciousness（意識変容状態）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(2.8)
Carotid artery stenosis（頚動脈狭窄）	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	**1**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.5)**	**2**	**(3.2)**	**1**	**(1.6)**	**5**	**(6.9)**
Pollakiuria（頻尿）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.2)	0	(0.0)	2	(2.8)
Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害）	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.5)**	**1**	**(1.6)**	**1**	**(1.6)**	**3**	**(4.2)**
Benign prostatic hyperplasia（良性前立腺肥大症）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(1.6)	1	(1.6)	3	(4.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	**4**	**(5.6)**	**8**	**(11.6)**	**4**	**(6.2)**	**6**	**(9.5)**	**4**	**(6.5)**	**24**	**(33.3)**
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	1	(1.4)	6	(8.7)	2	(3.1)	3	(4.8)	2	(3.2)	14	(19.4)
Upper respiratory tract inflammation（上気道の炎症）	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(1.6)	0	(0.0)	3	(4.2)
Oropharyngeal pain（口腔咽頭痛）	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)
Epistaxis（鼻出血）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.6)	2	(2.8)
Vascular disorders（血管障害）	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(3.2)**	**1**	**(1.6)**	**4**	**(5.6)**
Hypertension（高血圧）	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	2	(2.8)

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

表 2.1.2.1.2: 2　日本人患者での投与時期別の有害事象発現状況（各投与群で基本語の発現割合 2%以上）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者）：チオトロピウム 5 µg － treated set（続き）

	Tio 5 µg											
	0 - 3 months		4 - 6 months		7 - 9 months		10 - 12 months		13 months -		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	**76**	**(100.0)**	**75**	**(100.0)**	**73**	**(100.0)**	**67**	**(100.0)**	**67**	**(100.0)**	**76**	**(100.0)**
Total with adverse events	**32**	**(42.1)**	**32**	**(42.7)**	**21**	**(28.8)**	**21**	**(31.3)**	**13**	**(19.4)**	**63**	**(82.9)**
Eye disorders（眼障害）	**1**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(4.5)**	**1**	**(1.5)**	**4**	**(5.3)**
Cataract（白内障）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.0)	0	(0.0)	2	(2.6)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	**5**	**(6.6)**	**4**	**(5.3)**	**8**	**(11.0)**	**3**	**(4.5)**	**2**	**(3.0)**	**20**	**(26.3)**
Constipation（便秘）	0	(0.0)	1	(1.3)	2	(2.7)	1	(1.5)	0	(0.0)	4	(5.3)
Diarrhoea（下痢）	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.5)	0	(0.0)	3	(3.9)
Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患）	1	(1.3)	1	(1.3)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.9)
Abdominal distension（腹部膨満）	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	2	(2.6)
Vomiting（嘔吐）	2	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	3	(3.9)
Abdominal discomfort（腹部不快感）	0	(0.0)	2	(2.7)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	3	(3.9)
Gastritis（胃炎）	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.6)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	**3**	**(3.9)**	**1**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(3.0)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(7.9)**
Thirst（口渇）	2	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.6)
Hepatobiliary disorders（肝胆道系障害）	**1**	**(1.3)**	**1**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(3.9)**
Hepatic function abnormal（肝機能異常）	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	2	(2.6)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	**19**	**(25.0)**	**9**	**(12.0)**	**7**	**(9.6)**	**9**	**(13.4)**	**5**	**(7.5)**	**36**	**(47.4)**
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	10	(13.2)	0	(0.0)	2	(2.7)	2	(3.0)	1	(1.5)	15	(19.7)
Bronchitis（気管支炎）	2	(2.6)	4	(5.3)	1	(1.4)	1	(1.5)	1	(1.5)	9	(11.8)
Pneumonia（肺炎）	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.6)
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.0)	0	(0.0)	3	(3.9)
Gastroenteritis（胃腸炎）	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.6)
Influenza（インフルエンザ）	1	(1.3)	1	(1.3)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.9)
Pharyngitis（咽頭炎）	0	(0.0)	2	(2.7)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.5)	4	(5.3)

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

表 2.1.2.1.2: 2　日本人患者での投与時期別の有害事象発現状況（各投与群で基本語の発現割合 2%以上）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者）：チオトロピウム 5 µg － treated set（続き）

	Tio 5 µg											
	0 - 3 months		4 - 6 months		7 - 9 months		10 - 12 months		13 months -		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害，中毒および処置合併症）	**1**	**(1.3)**	**4**	**(5.3)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(3.0)**	**1**	**(1.5)**	**8**	**(10.5)**
Contusion（挫傷）	0	(0.0)	2	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.6)
Ligament sprain（靭帯捻挫）	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	2	(2.6)
Laceration（裂傷）	1	(1.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.6)
Investigations（臨床検査）	**1**	**(1.3)**	**1**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(3.0)**	**1**	**(1.5)**	**5**	**(6.6)**
Blood urine present（尿中血陽性）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.0)	1	(1.5)	3	(3.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	**2**	**(2.6)**	**3**	**(4.0)**	**1**	**(1.4)**	**3**	**(4.5)**	**1**	**(1.5)**	**8**	**(10.5)**
Pain in extremity（四肢痛）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.0)	0	(0.0)	2	(2.6)
Nervous system disorders（神経系障害）	**0**	**(0.0)**	**2**	**(2.7)**	**1**	**(1.4)**	**2**	**(3.0)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(6.6)**
Hypoaesthesia（感覚鈍麻）	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	2	(2.6)
Psychiatric disorders（精神障害）	**2**	**(2.6)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.5)**	**4**	**(5.3)**
Insomnia（不眠症）	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.5)	3	(3.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	**4**	**(5.3)**	**12**	**(16.0)**	**5**	**(6.8)**	**4**	**(6.0)**	**2**	**(3.0)**	**25**	**(32.9)**
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	2	(2.6)	5	(6.7)	3	(4.1)	1	(1.5)	2	(3.0)	13	(17.1)
Oropharyngeal pain（口腔咽頭痛）	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	2	(3.0)	0	(0.0)	3	(3.9)
Dyspnoea（呼吸困難）	0	(0.0)	2	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.6)
Haemoptysis（喀血）	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	**2**	**(2.6)**	**5**	**(6.7)**	**2**	**(2.7)**	**1**	**(1.5)**	**1**	**(1.5)**	**10**	**(13.2)**
Dermatitis contact（接触性皮膚炎）	1	(1.3)	1	(1.3)	1	(1.4)	1	(1.5)	0	(0.0)	4	(5.3)
Pruritus（そう痒症）	1	(1.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.6)
Urticaria（蕁麻疹）	1	(1.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.6)
Vascular disorders（血管障害）	**2**	**(2.6)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(3.9)**
Hypertension（高血圧）	2	(2.6)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.9)

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

表 2.1.2.1.2: 2 日本人患者での投与時期別の有害事象発現状況（各投与群で基本語の発現割合 2%以上）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者）: チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg － treated set（続き）

	T+O FDC 2.5 µg/5 µg											
	0 - 3 months		4 - 6 months		7 - 9 months		10 - 12 months		13 months -		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	**118**	**(100.0)**	**117**	**(100.0)**	**115**	**(100.0)**	**112**	**(100.0)**	**109**	**(100.0)**	**118**	**(100.0)**
Total with adverse events	**55**	**(46.6)**	**49**	**(41.9)**	**35**	**(30.4)**	**38**	**(33.9)**	**9**	**(8.3)**	**96**	**(81.4)**
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	**10**	**(8.5)**	**11**	**(9.4)**	**2**	**(1.7)**	**7**	**(6.3)**	**0**	**(0.0)**	**27**	**(22.9)**
Constipation（便秘）	4	(3.4)	1	(0.9)	1	(0.9)	2	(1.8)	0	(0.0)	8	(6.8)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	**17**	**(14.4)**	**17**	**(14.5)**	**16**	**(13.9)**	**12**	**(10.7)**	**4**	**(3.7)**	**54**	**(45.8)**
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	10	(8.5)	9	(7.7)	2	(1.7)	8	(7.1)	2	(1.8)	31	(26.3)
Bronchitis（気管支炎）	1	(0.8)	4	(3.4)	4	(3.5)	1	(0.9)	0	(0.0)	10	(8.5)
Pneumonia（肺炎）	1	(0.8)	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	4	(3.4)
Gastroenteritis（胃腸炎）	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(5.1)
Influenza（インフルエンザ）	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.5)
Pharyngitis（咽頭炎）	1	(0.8)	1	(0.9)	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(3.4)
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	**3**	**(2.5)**	**2**	**(1.7)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(2.7)**	**0**	**(0.0)**	**8**	**(6.8)**
Hyperuricaemia（高尿酸血症）	1	(0.8)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	3	(2.5)
Diabetes mellitus（糖尿病）	1	(0.8)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	3	(2.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	**7**	**(5.9)**	**6**	**(5.1)**	**5**	**(4.3)**	**2**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**	**19**	**(16.1)**
Back pain（背部痛）	1	(0.8)	4	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(4.2)
Muscle spasms（筋痙縮）	1	(0.8)	1	(0.9)	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(3.4)
Spinal osteoarthritis（変形性脊椎症）	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(1.8)	0	(0.0)	4	(3.4)
Musculoskeletal stiffness（筋骨格硬直）	1	(0.8)	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.5)
Periarthritis（関節周囲炎）	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	0	(0.0)	3	(2.5)
Nervous system disorders（神経系障害）	**7**	**(5.9)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.7)**	**3**	**(2.7)**	**0**	**(0.0)**	**12**	**(10.2)**
Dizziness（浮動性めまい）	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	0	(0.0)	3	(2.5)
Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害）	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.9)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.9)**	**1**	**(0.9)**	**3**	**(2.5)**
Benign prostatic hyperplasia（良性前立腺肥大症）	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	3	(2.5)

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

表 2.1.2.1.2: 2 日本人患者での投与時期別の有害事象発現状況（各投与群で基本語の発現割合 2%以上）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者）: チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg － treated set（続き）

	T+O FDC 2.5 µg/5 µg											
	0 - 3 months		4 - 6 months		7 - 9 months		10 - 12 months		13 months -		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	**11**	**(9.3)**	**10**	**(8.5)**	**8**	**(7.0)**	**7**	**(6.3)**	**1**	**(0.9)**	**33**	**(28.0)**
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	3	(2.5)	8	(6.8)	3	(2.6)	2	(1.8)	0	(0.0)	16	(13.6)
Upper respiratory tract inflammation（上気道の炎症）	0	(0.0)	2	(1.7)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	4	(3.4)
Oropharyngeal pain（口腔咽頭痛）	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.5)
Cough（咳嗽）	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	3	(2.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	**6**	**(5.1)**	**2**	**(1.7)**	**3**	**(2.6)**	**3**	**(2.7)**	**1**	**(0.9)**	**15**	**(12.7)**
Eczema（湿疹）	2	(1.7)	1	(0.9)	2	(1.7)	1	(0.9)	0	(0.0)	6	(5.1)
Pruritus（そう痒症）	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.5)
Vascular disorders（血管障害）	**0**	**(0.0)**	**4**	**(3.4)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.9)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(4.2)**
Hypertension（高血圧）	0	(0.0)	3	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.5)

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

表 2.1.2.1.2: 2　日本人患者での投与時期別の有害事象発現状況（各投与群で基本語の発現割合 2%以上）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5, 1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者）: チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg － treated set（続き）

	T+O FDC 5 µg/5 µg											
	0 - 3 months		4 - 6 months		7 - 9 months		10 - 12 months		13 months -		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	**120**	**(100.0)**	**117**	**(100.0)**	**113**	**(100.0)**	**109**	**(100.0)**	**106**	**(100.0)**	**120**	**(100.0)**
Total with adverse events	**57**	**(47.5)**	**53**	**(45.3)**	**34**	**(30.1)**	**43**	**(39.4)**	**9**	**(8.5)**	**99**	**(82.5)**
Eye disorders（眼障害）	**1**	**(0.8)**	**4**	**(3.4)**	**2**	**(1.8)**	**3**	**(2.8)**	**0**	**(0.0)**	**10**	**(8.3)**
Cataract（白内障）	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	3	(2.5)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	**3**	**(2.5)**	**11**	**(9.4)**	**6**	**(5.3)**	**8**	**(7.3)**	**0**	**(0.0)**	**24**	**(20.0)**
Constipation（便秘）	0	(0.0)	2	(1.7)	1	(0.9)	2	(1.8)	0	(0.0)	5	(4.2)
Diarrhoea（下痢）	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(1.8)	0	(0.0)	4	(3.3)
Abdominal pain（腹痛）	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.5)
Dry mouth（口内乾燥）	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	3	(2.5)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	**24**	**(20.0)**	**23**	**(19.7)**	**17**	**(15.0)**	**18**	**(16.5)**	**2**	**(1.9)**	**64**	**(53.3)**
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	7	(5.8)	11	(9.4)	9	(8.0)	8	(7.3)	0	(0.0)	35	(29.2)
Bronchitis（気管支炎）	4	(3.3)	3	(2.6)	6	(5.3)	3	(2.8)	2	(1.9)	18	(15.0)
Pneumonia（肺炎）	3	(2.5)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(4.2)
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	3	(2.5)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(3.3)
Gastroenteritis（胃腸炎）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(1.8)	0	(0.0)	3	(2.5)
Pharyngitis（咽頭炎）	1	(0.8)	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	4	(3.3)
Herpes zoster（帯状疱疹）	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	3	(2.5)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害，中毒および処置合併症）	**4**	**(3.3)**	**1**	**(0.9)**	**2**	**(1.8)**	**3**	**(2.8)**	**0**	**(0.0)**	**9**	**(7.5)**
Contusion（挫傷）	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	3	(2.5)
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	**4**	**(3.3)**	**2**	**(1.7)**	**1**	**(0.9)**	**2**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**	**9**	**(7.5)**
Hyperuricaemia（高尿酸血症）	2	(1.7)	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	5	(4.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	**2**	**(1.7)**	**7**	**(6.0)**	**1**	**(0.9)**	**5**	**(4.6)**	**0**	**(0.0)**	**13**	**(10.8)**
Back pain（背部痛）	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.8)	0	(0.0)	3	(2.5)
Muscle spasms（筋痙縮）	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	3	(2.5)
Psychiatric disorders（精神障害）	**1**	**(0.8)**	**1**	**(0.9)**	**1**	**(0.9)**	**1**	**(0.9)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(3.3)**
Insomnia（不眠症）	1	(0.8)	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	4	(3.3)

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

表 2.1.2.1.2: 2　日本人患者での投与時期別の有害事象発現状況（各投与群で基本語の発現割合 2%以上）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5, 1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者）: チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg － treated set（続き）

	T+O FDC 5 µg/5 µg											
	0 - 3 months		4 - 6 months		7 - 9 months		10 - 12 months		13 months -		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害）	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.9)**	**1**	**(0.9)**	**1**	**(0.9)**	**1**	**(0.9)**	**4**	**(3.3)**
Benign prostatic hyperplasia（良性前立腺肥大症）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	3	(2.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	**14**	**(11.7)**	**9**	**(7.7)**	**11**	**(9.7)**	**10**	**(9.2)**	**3**	**(2.8)**	**45**	**(37.5)**
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	8	(6.7)	5	(4.3)	10	(8.8)	5	(4.6)	0	(0.0)	28	(23.3)
Upper respiratory tract inflammation（上気道の炎症）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	3	(2.8)	0	(0.0)	4	(3.3)
Rhinitis allergic（アレルギー性鼻炎）	1	(0.8)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.8)	0	(0.0)	4	(3.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	**4**	**(3.3)**	**5**	**(4.3)**	**3**	**(2.7)**	**3**	**(2.8)**	**1**	**(0.9)**	**16**	**(13.3)**
Eczema（湿疹）	1	(0.8)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	3	(2.5)
Eczema asteatotic（皮脂欠乏性湿疹）	0	(0.0)	2	(1.7)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	4	(3.3)
Vascular disorders（血管障害）	**3**	**(2.5)**	**2**	**(1.7)**	**1**	**(0.9)**	**2**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**	**7**	**(5.8)**
Hypertension（高血圧）	1	(0.8)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	3	(2.5)

引用元：CTD 5.3.5.3-9_Section 2_Table 2.2.4

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

2.1.2.2 12 週間投与第 III 相並行群間比較試験

12 週間投与の第 III 相並行群間比較試験（試験 1237.15）での有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合 2%以上）を表 2.1.2.2: 1 に示した。最も発現割合の高かった有害事象は，器官別大分類で「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（18.8%）であり，続いて「感染症および寄生虫症」（14.9%）であった。基本語で発現割合が高かった有害事象は COPD（10.1%），咳嗽（4.7%），及び鼻咽頭炎（4.7%）であった。これらの試験で発現した有害事象はすべて，臨床的安全性の概要の補遺に SMQ／PV エンドポイント別及び基本語でも示した［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.2.5］。

12 週間投与の並行群間試験での有害事象の発現割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群で 43.9%，2.5 µg/ 5 µg 群で 54.9%，プラセボ群で 50.8%であった。概して，有害事象の発現割合に投与群間で違いがみられたが，明らかなパターンはなく，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群の有害事象の発現割合及び傾向に特に問題はないと考えられた。

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

表 2.1.2.2: 1　比較的よくみられた有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合 2%以上）－ 12 週間投与第 III 相並行群間比較試験（試験 1237.15）－ treated set

System organ class/ Preferred term	Placebo		T+O FDC 2.5 µg/5 µg		T+O FDC 5 µg/5 µg		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	**132**	**(100.0)**	**133**	**(100.0)**	**139**	**(100.0)**	**404**	**(100.0)**
Total with adverse events	**67**	**(50.8)**	**73**	**(54.9)**	**61**	**(43.9)**	**201**	**(49.8)**
Infections and infestations （感染症および寄生虫症）	**22**	**(16.7)**	**26**	**(19.5)**	**12**	**(8.6)**	**60**	**(14.9)**
Nasopharyngitis （鼻咽頭炎）	6	(4.5)	9	(6.8)	4	(2.9)	19	(4.7)
Upper respiratory tract infection （上気道感染）	2	(1.5)	4	(3.0)	0	(0.0)	6	(1.5)
Bronchitis （気管支炎）	3	(2.3)	1	(0.8)	2	(1.4)	6	(1.5)
Urinary tract infection （尿路感染）	2	(1.5)	0	(0.0)	3	(2.2)	5	(1.2)
Psychiatric disorders （精神障害）	**4**	**(3.0)**	**5**	**(3.8)**	**2**	**(1.4)**	**11**	**(2.7)**
Insomnia （不眠症）	1	(0.8)	3	(2.3)	1	(0.7)	5	(1.2)
Nervous system disorders （神経系障害）	8	(6.1)	8	(6.0)	8	(5.8)	24	(5.9)
Headache （頭痛）	5	(3.8)	3	(2.3)	3	(2.2)	11	(2.7)
Vascular disorders （血管障害）	3	(2.3)	3	(2.3)	1	(0.7)	7	(1.7)
Hypertension （高血圧）	1	(0.8)	3	(2.3)	1	(0.7)	5	(1.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders （呼吸器，胸郭および縦隔障害）	**28**	**(21.2)**	**29**	**(21.8)**	**19**	**(13.7)**	**76**	**(18.8)**
Chronic obstructive pulmonary disease （慢性閉塞性肺疾患）	16	(12.1)	15	(11.3)	10	(7.2)	41	(10.1)
Cough （咳嗽）	8	(6.1)	9	(6.8)	2	(1.4)	19	(4.7)
Dyspnoea （呼吸困難）	6	(4.5)	3	(2.3)	2	(1.4)	11	(2.7)
Dysphonia （発声障害）	0	(0.0)	3	(2.3)	0	(0.0)	3	(0.7)
Oropharyngeal pain （口腔咽頭痛）	3	(2.3)	2	(1.5)	0	(0.0)	5	(1.2)
Productive cough （湿性咳嗽）	0	(0.0)	3	(2.3)	1	(0.7)	4	(1.0)
Gastrointestinal disorders （胃腸障害）	**7**	**(5.3)**	**13**	**(9.8)**	**18**	**(12.9)**	**38**	**(9.4)**
Diarrhoea （下痢）	0	(0.0)	1	(0.8)	6	(4.3)	7	(1.7)
Dry mouth （口内乾燥）	1	(0.8)	2	(1.5)	3	(2.2)	6	(1.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders （筋骨格系および結合組織障害）	**12**	**(9.1)**	**12**	**(9.0)**	**12**	**(8.6)**	**36**	**(8.9)**
Back pain （背部痛）	4	(3.0)	4	(3.0)	2	(1.4)	10	(2.5)
Muscle spasms （筋痙縮）	0	(0.0)	3	(2.3)	2	(1.4)	5	(1.2)
Arthralgia （関節痛）	2	(1.5)	1	(0.8)	3	(2.2)	6	(1.5)
Injury, poisoning and procedural complications 傷害，中毒および処置合併症）	**2**	**(1.5)**	**9**	**(6.8)**	**4**	**(2.9)**	**15**	**(3.7)**
Ligament sprain （靭帯捻挫）	0	(0.0)	3	(2.3)	1	(0.7)	4	(1.0)

MedDRA version：16.1
T+O：チオトロピウム+オロダテロール
割合は，各投与群の患者の総数を分母として計算
引用元：CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.3.2: 3

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

ほとんどの有害事象の重症度は軽度から中等度であり，高度の有害事象は全患者の 3.7%で報告され，その内訳はプラセボ群が 3 名（2.3%），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群が 9 名（6.8%），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群が 3 名（2.2%）であった［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.3.2: 8］。高度の COPD（5 名）及び高度の肺炎（2 名）を除き，高度の有害事象はすべて患者 1 名で報告されたものであった。

治験担当医師が治験薬と因果関係ありと判断した有害事象は，試験 1237.15 の治験総括報告書に記載している［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.3.2: 4］。これらの有害事象のうち，いずれかの投与群で患者 3 名以上に発現した有害事象を，投与群別に表 2.1.2.2: 2 に示した。治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は低く（全体で 5.2%），各投与群で同程度であった（4.5～6.1%）。治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は，ほとんどが各投与群で 1 名のみでの発現であった。投与群別で 3 名以上で報告された治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は，咳嗽（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群：3 名，プラセボ群：3 名）及び口内乾燥（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群：2 名，5 µg/ 5 µg 群：3 名）であった。

表 2.1.2.2: 2　治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した有害事象（基本語で，いずれかの投与群の 3 名以上に発現）－ 12 週間投与第 III 相並行群間比較試験（試験 1237.15）－ treated set

	Placebo		T+O FDC 2.5 µg/5 µg		T+O FDC 5 µg/5 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	132	(100.0)	133	(100.0)	139	(100.0)	404	(100.0)
Total with related adverse events	8	(6.1)	6	(4.5)	7	(5.0)	21	(5.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders （呼吸器，胸郭および縦隔障害）	5	(3.8)	3	(2.3)	0	(0.0)	8	(2.0)
Cough （咳嗽）	3	(2.3)	3	(2.3)	0	(0.0)	6	(1.5)
Gastrointestinal disorders （胃腸障害）	1	(0.8)	2	(1.5)	4	(2.9)	7	(1.7)
Dry mouth （口内乾燥）	1	(0.8)	2	(1.5)	3	(2.2)	6	(1.5)

MedDRA version：16.1
T+O：チオトロピウム+オロダテロール
割合は，各投与群の患者の総数を分母として計算
引用元：CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.3.2: 4

2.1.2.3　6 週間投与第 III 相クロスオーバー試験

6 週間投与のクロスオーバー試験（試験 1237.13，1237.14，及び 1237.20）で発現した有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合 2%以上の事象）を表 2.1.2.3: 1 に示した。全有害事象については，器官別大分類別及び基本語で臨床的安全性の概要の補遺に記載している［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.2.3］。これらの試験で発現した全有害事象について，SMQ／PV エンドポイント別及び基本語で臨床的安全性の概要の補遺に記載している［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.2.4］。

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

最も発現割合の高かった有害事象は，器官別大分類で「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（16.5%）であり，続いて「感染症および寄生虫症」（12.7%）であった。基本語で多かった有害事象は COPD（8.8%）及び鼻咽頭炎（5.6%）であった。

6 週間投与のクロスオーバー試験の併合データで，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/5 µg の有害事象の発現割合は 39.4%であり，他の投与群（36.2～42.2%）と同程度であった。プラセボ群での COPD，呼吸困難，及び咳嗽の発現割合は，オロダテロール及びチオトロピウム単剤投与，及び配合剤投与と比較してやや高かった。

表 2.1.2.3: 1　比較的よくみられた有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合 2%以上）－ 6 週間投与第 III 相クロスオーバー試験（試験 1237.13，1237.14，及び 1237.20）－ treated set

	Placebo		Olo 5 µg		Tio 5 µg		T+O FDC 2.5 µg/5 µg		T+O FDC 5 µg/5 µg	
	N (%)		N (%)		N (%)		N (%)		N (%)	
Number of patients	**574**	**(100.0)**	**573**	**(100.0)**	**582**	**(100.0)**	**577**	**(100.0)**	**589**	**(100.0)**
Total with adverse events	**242**	**(42.2)**	**226**	**(39.4)**	**231**	**(39.7)**	**209**	**(36.2)**	**232**	**(39.4)**
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	**73**	**(12.7)**	**72**	**(12.6)**	**74**	**(12.7)**	**79**	**(13.7)**	**75**	**(12.7)**
Nasopharyngitis （鼻咽頭炎）	34	(5.9)	34	(5.9)	28	(4.8)	36	(6.2)	33	(5.6)
Nervous system disorders（神経系障害）	**19**	**(3.3)**	**19**	**(3.3)**	**17**	**(2.9)**	**23**	**(4.0)**	**18**	**(3.1)**
Headache （頭痛）	11	(1.9)	13	(2.3)	11	(1.9)	12	(2.1)	14	(2.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	**118**	**(20.6)**	**90**	**(15.7)**	**101**	**(17.4)**	**67**	**(11.6)**	**97**	**(16.5)**
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	62	(10.8)	48	(8.4)	53	(9.1)	36	(6.2)	52	(8.8)
Dyspnoea （呼吸困難）	28	(4.9)	16	(2.8)	17	(2.9)	15	(2.6)	13	(2.2)
Cough （咳嗽）	24	(4.2)	13	(2.3)	22	(3.8)	9	(1.6)	14	(2.4)

Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
Tio 2.5 µg は試験 1237.20 のみで設けられていたため，併合データの表には含まれていない。
引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.3.6

ほとんどの有害事象は軽度（23.5%）又は中等度（43.9%）であった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.9.2］）。高度の有害事象は患者の 8.3%で報告され，その発現割合は各投与群で同程度であった（プラセボ：1.7%～チオトロピウム 5 µg：3.6%）。発現割合が 2%以上の高度の有害事象は，器官別大分類で，「感染症および寄生虫症」（2.6%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」(2.4%) であった。最も多く報告された高度の基本語は COPD（全体で 1.6%，各投与群での範囲はチオトロピウム 2.5 µg 及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/5 µg：0.0%～プラセボ：0.9%）であった。

治験担当医師が治験薬と因果関係ありと判断した有害事象は，臨床的安全性の概要の補遺に記載した［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.8.2］。治験担当医師が治験薬と因果関係ありと判断した有害事象のうち，いずれかの投与群において，基本語で 3 名以上の患者で発現した有害事象を，投与群別に表 2.1.2.3: 2 に示した。治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は各投

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

与群で同程度であり，2.4～5.2%であった。いずれかの投与群で 3 名以上の患者に発現した因果関係ありと判断された有害事象（基本語）は咳嗽，COPD，呼吸困難，咽喉乾燥，発声障害，口内乾燥，及び頭痛であり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群では口内乾燥（5 名，0.8%）及び咽喉乾燥（3 名，0.5%）のみであった。

表 2.1.2.3: 2　治験薬と関連ありと判断された有害事象（いずれかの投与群の 3 名以上に発現）－ 6 週間投与第 III 相クロスオーバー試験（試験 1237.13，1237.14，及び 1237.20）－ treated set

	Placebo		Olo 5 µg		Tio 5 µg		T+O FDC 2.5 µg/5 µg		T+O FDC 5 µg/5 µg	
	N (%)		N (%)		N (%)		N (%)		N (%)	
Number of patients	**574**	**(100.0)**	**573**	**(100.0)**	**582**	**(100.0)**	**577**	**(100.0)**	**589**	**(100.0)**
Total with related adverse events	**30**	**(5.2)**	**14**	**(2.4)**	**22**	**(3.8)**	**17**	**(2.9)**	**20**	**(3.4)**
Gastrointestinal disorders （胃腸障害）	**1**	**(0.2)**	**1**	**(0.2)**	**3**	**(0.5)**	**5**	**(0.9)**	**5**	**(0.8)**
Dry mouth （口内乾燥）	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.3)	4	(0.7)	5	(0.8)
Nervous system disorders （神経系障害）	**2**	**(0.3)**	**1**	**(0.2)**	**3**	**(0.5)**	**3**	**(0.5)**	**1**	**(0.2)**
Headache （頭痛）	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.5)	2	(0.3)	1	(0.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders （呼吸器，胸郭および縦隔障害）	**16**	**(2.8)**	**9**	**(1.6)**	**11**	**(1.9)**	**3**	**(0.5)**	**8**	**(1.4)**
Cough （咳嗽）	7	(1.2)	4	(0.7)	4	(0.7)	2	(0.3)	1	(0.2)
Dysphonia （発声障害）	3	(0.5)	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
Chronic obstructive pulmonary disease （慢性閉塞性肺疾患）	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Dyspnoea （呼吸困難）	3	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)
Dry throat （咽喉乾燥）	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.5)

MedDRA version：16.1
Olo：オロダテロール， T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
割合は，各投与群の患者の総数を分母として計算。
Tio 2.5 µg は試験 1237.20 のみで設けられていたため，併合データの表には含まれていない。
引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.8.2

2.1.2.4　COPD 患者を対象とした第 I 相／第 II 相試験

COPD 患者を対象とした第 I 相試験（試験 1237.3），第 II 相試験（試験 1237.4，1237.9，1237.18）での有害事象（基本語で 2%以上の発現割合）は臨床的安全性の概要の補遺に示している［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.3.2］。これらの試験での有害事象の発現割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 2 µg 群，5 µg/ 5 µg 群及び 5 µg/ 10 µg 群で，それぞれ 39.9%（91/228 名），35.1%（81/231 名）及び 33.3%（45/135 名）であった。また，オロダテロール 5 µg 及び 10 µg，並びにチオトロピウム 5 µg 単剤投与群の有害事象の発現割合は，それぞれ 32.4%（35/108 名），34.0%（53/156 名）及び 32.8%（45/137 名）であった。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 2 µg 群，5 µg/ 5 µg 群及び 5 µg/ 10 µg 群で，最も発現割合が高かった有害事象は，器官別大分類で「感染症および寄生虫症」（それぞれ，17.1%，15.2%及び 11.1%），続いて「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（それぞれ，11.0%，12.1%及び 9.6%）で

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

あり，基本語で発現割合が高かった有害事象は鼻咽頭炎，COPD，咳嗽，頭痛，及び呼吸困難であった。

COPD 患者を対象とした国内第 I 相試験（試験 1237.24）（非盲検試験で，投与群はチオトロピウム+オロダテロール配合剤のみ）では，有害事象はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg で 2 名（12.5%），5 μg/ 5 μg で 4 名（25.0%）に発現した［CTD 5.3.3.2-1_Table 15.3.2: 2］。最も発現割合が高かった有害事象は器官別大分類では「感染症および寄生虫症」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 で 1 名（鼻咽頭炎），5 μg/ 5 μg で 2 名（気管支炎，鼻咽頭炎，各 1 名）にみられた。治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg で 1 名（血尿）及び 5 μg/ 5 μg で 1 名（尿中血陽性）であった［CTD 5.3.3.2-1_Table 15.3.2: 4］。

2.1.2.5 健康被験者を対象とした第 I 相試験

健康被験者を対象とした第 I 相試験（試験 1237.1 及び 1237.2）において発現した有害事象（基本語で 2%以上）を，臨床的安全性の概要の補遺にまとめて記載した［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.3.1］。有害事象の発現割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 2 μg 群，5 μg/ 10 μg 群及び 10 μg/ 40 μg 群で，それぞれ 44.4%（4/9 名），33.3%（3/9 名）及び 77.8%（7/9 名）であった。なお，プラセボ群の有害事象の発現割合は，33.3%（7/21 名）であった。

最も発現割合が高かった有害事象は，器官別大分類で「神経系障害」，その中で最も多かった有害事象（基本語）は頭痛であった。

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

2.1.3 死亡

2.1.3.1 概要

ベーリンガーインゲルハイム社の標準有害事象報告に基づき，試験中に発生した死亡はすべて収集された。この死亡は，有害事象の症例報告書の転帰として，治験担当医師が「死に至る（Fatal）」と記載したものがすべて計上された。転帰に「死に至る」と報告する数は制限せず，患者 1 名に死に至ると転帰を入力された有害事象（基本語）が複数報告されてもよいこととしているため，基本語レベルで死に至る有害事象が報告された患者の総数が，試験中に死亡した患者の総数を上回っていることがある。

国際共同第 III 相並行群間比較試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）では，治験担当医師は「主な死因」の記録を求められた[1]。さらに，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の臨床開発プログラム内で死亡した患者について，死亡判定委員会（MAC）が独立して主な死因を判定した。国際共同第 III 相並行群間比較試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）では，MAC が判定した主な死因と治験担当医師が判定した主な死因を直接比較し，その他の試験では，MAC が判定した主な死因と死に至ると報告された有害事象すべてを比較した。

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）では，すべての治験薬を早期に中止した患者で，試験の最終来院予定日であった投与開始後 386 日（治験薬投与 52 週+フォローアップの 21 日）に，患者の生存状態をフォローアップすることが求められた。生存状態をフォローアップすることで，全投与群で，死に至る有害事象の観察期間が一定となった。このように，52 週間投与の併合データで収集された死亡に関する追加情報は，生存状態をフォローアップした結果得られたものである。52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）の対象となった患者の 97%以上で，生存状態が適切にフォローアップされた（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.4.12］）。投与期間がより短いその他の試験では，生存状態のフォローアップは実施しなかった。

死に至る有害事象の投与中及び投与後といった発現時期分類は，有害事象の解析で用いた基準と同様である（1.1.3 項）。

- **投与中**：治験薬の初回投与から最終投与後 21 日目までのいずれかの時点で発現したすべての好ましくない事象，又はこの期間中に悪化した（ベースラインで既に存在していた症状が悪化）すべての事象（この期間に発現した死に至る有害事象は，実際に死に至った日がこの期間以外であっても，投与中の有害事象とみなされた）
  - **投与後**：治験薬の最終投与後 22 日目以降，試験完了日までに発現した有害事象
  - **試験後**：以下の 2 つの場合がある。
    - 投与開始後 386 日の生存状態フォローアップ期間内：試験完了日より後だが後観察期間内に発現した有害事象
    - 投与開始後 386 日の生存状態フォローアップ期間外：後観察期間より後に発現した有害事象

1 チオトロピウム+オロダテロール配合剤の開発プログラム内のほかの試験では必要としていなかった。

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の臨床開発プログラムにおいて合計 104 名の死亡が確認された。そのうち 96 名は 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合），2 名は 12 週間投与の第 III 相並行群間試験（試験 1237.15），2 名は 6 週間投与の第 III 相クロスオーバー試験（試験 1237.13，1237.14，及び 1237.20），4 名は COPD 患者を対象とした第 I 相／第 II 相試験での報告であった。健康被験者を対象とした第 I 相試験で，死亡した患者はいなかった。

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）では，投与中の死に至る有害事象が 75 名，投与後の死に至る有害事象が 7 名[2]，試験完了後の死に至る有害事象が 14 名（11 名は計画した観察期間（386 日）内の発現，3 名は計画した試験終了後）で認められた（［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.4.2: 3，Appendix 16.2_Listing 7.1.1，7.3.1］，［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.4.2: 3，Appendix 16.2_Listing 7.1.1，7.3.1］）。投与中の死に至った 75 名は，国際共同第 III 相並行群間比較試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）では治験薬投与患者の 1.5%を占め，これは 1 年間の試験に参加する COPD 患者の母集団で予測される割合と一致している。表 2.1.3.1: 1 は，投与別，試験相別の死亡数をまとめたものである（投与後及び試験後の死亡を含む）。

2 投与後に死に至る有害事象が報告された他の患者 2 名では，投与中にも死に至るとされた有害事象が発現していた。これらの患者では投与中の死に至る有害事象にのみ含まれている。

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

表 2.1.3.1: 1 投与別，試験相別の死亡数（治験薬投与期：治験薬投与開始～最終投与+21日間のフォローアップ）

	Olo 5 µg	Tio 2.5 µg	Tio 5 µg	T+O FDC 2.5 µg/5 µg	T+O FDC 5 µg/5 µg	**Total**
Total deaths in all studies (on-treatment, post-treatment, and post-study) [a]	18	16	24	21	21	**100**
Total deaths in all studies (on-treatment)	14	12	18	17	18	**79**
Phase III 52-week trials						
Total patients treated in 52-week trials	1038	1032	1033	1030	1029	**5162**
Total deaths in 52-week trials (on-treatment, post-treatment, and post-study)	18	16	23	18	21	**96**
52-week, parallel (total on-treatment deaths)	14	12	17	14	18	**75**
Trial 1237.5	4	8	9	8	9	**38**
Trial 1237.6	10	4	8	6	9	**37**
52-week, parallel (total post-treatment and post-study)	4	4	7	4	4	**23**
Post-treatment deaths	1	1	3	1	3	**9**
Trial 1237.5	--	1	1	--	1	**3**
Trial 1237.6 [b]	1	--	2	1	2	**6**
Post-study deaths	3	3	4	3	1	**14**
Trial 1237.5	1	2	2	2	--	**7**
Trial 1237.6	2	1	2	1	1	**7**
Phase III 12-Week trial						
Total patients treated in Phase III 12-Week trial	--	--	--	133	139	**404**
Trial 1237.15	--	--	--	2	--	**2**
Phase III 6-week trials						
Total patients treated in Phase III 6-week trials	573	137	582	577	589	**805**
6-week trials (on-treatment deaths)	573	137	582	577	589	**805**
Trial 1237.13 (on-treatment deaths)	--	--	--	--	--	**0**
Trial 1237.14[c] (on-treatment deaths)	--	--	1	1	--	**2**
Trial 1237.20 (on-treatment deaths)	--	--	--	--	--	**0**
Phase I/ II COPD trials (total on-treatment deaths) [d]	--	--	--	--	--	**0**
Phase I / II healthy volunteer trials (total on-treatment deaths)	--	--	--	--	--	**0**

Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム

a この総数には，脚注「d」に記載されている COPD を対象とした第 I 相／第 II 相試験からの 4 名は含まれていない。

b 患者 65621（Tio 5 µg 群）及び 60052（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群）は，それぞれ投与中に 1 件，投与後に 1 件，計 2 件の死に至る有害事象を発現した。両患者は投与中の死亡及び投与後の死亡の双方でカウントされているが，合計ではそれぞれ 1 回のみカウントされている。

c 患者 14002（試験 1237.14 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，投与中に 1 件，試験後に 1 件，計 2 件の死に至る有害事象を発現した。

d 試験 1237.4 の患者 1776（チオトロピウム 5 µg の投与歴あり）は試験後に死に至る有害事象を発現した。試験 1237.18 の患者 3037 及び 3309 は，オロダテロール 10 µg 群に割り付けられ，投与中に死に至る有害事象を発現した。試験 1237.18 の患者 3223（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 10 µg が直前の投与期で投与されていた）は試験後に死に至る有害事象を発現した。

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

引用元： CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.4.1～2.4.4，CTD 5.3.3.1-8_試験 1237.1_Table 15.4.2: 1，CTD 5.3.3.1-9_試験 1237.2_Table 15.3.2: 1，CTD 5.3.3.2-2_試験 1237.3_Table 15.4.2: 1， CTD 5.3.5.1-9_試験 1237.4_Table 15.4.2: 1，CTD 5.3.5.1-10_試験 1237.9_Table 15.4.2: 1， CTD 5.3.5.1-11_試験 1237.18_Table 15.4.2: 1，CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.4.2: 2～15.4.2: 3，CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 15.4.2: 2～15.4.2: 3，CTD 5.3.5.4-11_試験 1237.13_Table 15.4.2: 1, CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14_Table 15.4.2: 1, CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.4.2: 1，CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20_Table 15.4.2: 1

2.1.3.2 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価

死亡例及び因果関係ありと判断された重篤な有害事象の一覧，及び該当症例の経過は，治験薬投与後，試験後の発現も含め，CTD 2.7.6 の各試験の項末に添付した（試験 1237.5［CTD 2.7.6_付録 1_Listing 1.33～1.34_死亡及び因果関係ありと判断された重篤な有害事象の一覧］［CTD 2.7.6.3.11_表 3.11: 21_死亡した患者の詳細（経過）試験 1237.5］，試験 1237.6［CTD 2.7.6_付録 1_Listing 1.35～1.36_死亡及び因果関係ありと判断された重篤な有害事象の一覧］［CTD 2.7.6.3.12_表 3.12: 17_死亡した患者の詳細（経過）試験 1237.6］）

全体集団

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）で，報告された投与中の死に至る有害事象を，器官別大分類別，基本語，及び投与群別に表 2.1.3.2: 1 に示した。投与中のチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群の死に至る有害事象の発現割合は 1.7%であり，他の投与群（チオトロピウム 2.5 µg：1.2%～チオトロピウム 5 µg：1.6%）と同程度であった。死に至る有害事象が最も多かった器官別大分類は，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（20 名，0.4%）であり，続いて「心臓障害」（19 名，0.4%），「良性，悪性および詳細不明の新生物」（17 名，0.3%）であった。投与群別の基本語レベルで，2 名以上で認められた死に至る有害事象は，COPD（チオトロピウム 5 µg : 4 名［0.4%］，チオトロピウム 2.5 µg : 2 名［0.2%］，オロダテロール 5 µg : 2 名［0.2%］），肺の悪性新生物（チオトロピウム 5 µg : 3 名［0.3%］，心停止（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群 : 2 名［0.2%］），心不全（チオトロピウム 2.5 µg : 2 名［0.2%］），心室細動（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群 : 2 名［0.2%］），多臓器不全（チオトロピウム 5 µg : 2 名［0.2%］）及び肺炎（チオトロピウム 5 µg : 2 名［0.2%］）であり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群では基本語で 2 名以上で発現した死に至る有害事象はなかった。

投与中の死に至る有害事象 2 件が治験薬と因果関係ありと判断された（チオトロピウム 2.5 µg の 1 名での急性膵炎［試験 1237.5，患者 53004］， チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群の 1 名での大動脈瘤破裂［試験 1237.6，患者 67644］）［CTD 2.7.6.3.11_表 3.11: 21_死亡した患者の詳細（経過）試験 1237.5，CTD 2.7.6.3.12_表 3.12: 17_死亡した患者の詳細（経過）試験 1237.6］。

死に至る有害事象の曝露期間で調整した発現割合の比は，器官別大分類及び基本語，SMQ／PV エンドポイント別に臨床的安全性の概要の補遺に示している［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.12.1.3.1～16］。

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

52 週間投与第 III 相国際共同試験での原因を問わない死亡率の Kaplan-Meier 推定値は，臨床的安全性の概要の補遺に記載した［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Figure 2.4.5］。Kaplan-Meier 曲線に明らかな差はみられなかった。同様に，Cox 回帰解析に基づく原因を問わない死亡までの期間は，各投与群で同程度であった［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.4.6］。

日本人患者集団

日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の併合）では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群の 2 名（1.7%）の患者に死に至る有害事象（突然死，大動脈瘤破裂）がみられた（表 2.1.3.2: 2）。

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

表 2.1.3.2: 1 死に至った有害事象 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）－ treated set

	Olo 5 µg		Tio 2.5 µg		Tio 5 µg		T+O FDC 2.5 µg/5 µg		T+O FDC 5 µg/5 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	**1038**	**(100.0)**	**1032**	**(100.0)**	**1033**	**(100.0)**	**1030**	**(100.0)**	**1029**	**(100.0)**	**5162**	**(100.0)**
Total with adverse events leading to death	**14**	**(1.3)**	**12**	**(1.2)**	**17**	**(1.6)**	**14**	**(1.4)**	**18**	**(1.7)**	**75**	**(1.5)**
Cardiac disorders （心臓障害）	**4**	**(0.4)**	**4**	**(0.4)**	**3**	**(0.3)**	**5**	**(0.5)**	**3**	**(0.3)**	**19**	**(0.4)**
Cardiac arrest （心停止）	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.2)	1	(0.1)	5	(0.1)
Cardiac failure （心不全）	1	(0.1)	2	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)
Cardio-respiratory arrest （心肺停止）	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.1)
Acute myocardial infarction （急性心筋梗塞）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
Arteriosclerosis coronary artery （冠動脈硬化症）	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cardiac failure acute （急性心不全）	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
Cardiopulmonary failure （心肺不全）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
Myocardial ischaemia （心筋虚血）	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ventricular fibrillation （心室細動）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)
Gastrointestinal disorders （胃腸障害）	**1**	**(0.1)**	**2**	**(0.2)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.1)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(0.1)**
Haematemesis （吐血）	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ileus （イレウス）	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pancreatitis acute （急性膵炎）	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
General disorders and administration site conditions （一般・全身障害および投与部位の状態）	**2**	**(0.2)**	**1**	**(0.1)**	**5**	**(0.5)**	**1**	**(0.1)**	**3**	**(0.3)**	**12**	**(0.2)**
Death （死亡）	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	5	(0.1)
Multi-organ failure （多臓器不全）	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Drowning （溺死）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
Generalised oedema （全身性浮腫）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Sudden death （突然死）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.0)

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

表 2.1.3.2: 1 死に至った有害事象 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）－ treated set（続き）

	Olo 5 µg		Tio 2.5 µg		Tio 5 µg		T+O FDC 2.5 µg/5 µg		T+O FDC 5 µg/5 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Infections and infestations （感染症および寄生虫症）	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.1)**	**2**	**(0.2)**	**2**	**(0.2)**	**1**	**(0.1)**	**6**	**(0.1)**
Pneumonia （肺炎）	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)
Biliary sepsis （胆道性敗血症）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
Lung infection （肺感染）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
Sepsis （敗血症）	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Septic shock （敗血症性ショック）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) （良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)）	**1**	**(0.1)**	**2**	**(0.2)**	**7**	**(0.7)**	**3**	**(0.3)**	**4**	**(0.4)**	**17**	**(0.3)**
Lung neoplasm malignant （肺の悪性新生物）	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	4	(0.1)
Brain neoplasm （脳新生物）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
Bronchial carcinoma （気管支癌）	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Glioblastoma multiforme （多形性神経膠芽細胞腫）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lung cancer metastatic （遠隔転移を伴う肺癌）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
Metastases to bone （骨転移）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Metastases to central nervous system （中枢神経系転移）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.0)
Oesophageal carcinoma （食道癌）	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Pancreatic carcinoma （膵癌）	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Prostate cancer （前立腺癌）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Prostate cancer metastatic （遠隔転移を伴う前立腺癌）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
Renal cancer （腎癌）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Small cell lung cancer （小細胞肺癌）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.0)
Nervous system disorders （神経系障害）	**2**	**(0.2)**	**1**	**(0.1)**	**2**	**(0.2)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.1)**	**6**	**(0.1)**
Amyotrophic lateral sclerosis （筋萎縮性側索硬化症）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cerebral haemorrhage （脳出血）	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cerebral infarction （脳梗塞）	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cerebrovascular accident （脳血管発作）	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Haemorrhage intracranial （頭蓋内出血）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Haemorrhagic stroke （出血性卒中）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)

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

表 2.1.3.2: 1 死に至った有害事象 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）－ treated set（続き）

	Olo 5 µg		Tio 2.5 µg		Tio 5 µg		T+O FDC 2.5 µg/5 µg		T+O FDC 5 µg/5 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Psychiatric disorders （精神障害）	**1**	**(0.1)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.0)**
Delirium （譫妄）	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Renal and urinary disorders （腎および尿路障害）	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.1)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.0)**
Renal failure acute （急性腎不全）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders （呼吸器，胸郭および縦隔障害）	**2**	**(0.2)**	**4**	**(0.4)**	**6**	**(0.6)**	**4**	**(0.4)**	**4**	**(0.4)**	**20**	**(0.4)**
Chronic obstructive pulmonary disease （慢性閉塞性肺疾患）	2	(0.2)	2	(0.2)	4	(0.4)	1	(0.1)	1	(0.1)	10	(0.2)
Respiratory failure （呼吸不全）	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	4	(0.1)
Acute respiratory failure （急性呼吸不全）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
Dyspnoea （呼吸困難）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
Pulmonary embolism （肺塞栓症）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pulmonary mass （肺腫瘤）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.0)
Pulmonary oedema （肺水腫）	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.0)
Vascular disorders （血管障害）	**1**	**(0.1)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.1)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.2)**	**4**	**(0.1)**
Aortic aneurysm rupture （大動脈瘤破裂）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
Hypertensive crisis （高血圧クリーゼ）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hypotension （低血圧）	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Peripheral vascular disorder （末梢血管障害）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
Shock （ショック）	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

MedDRA version：16.1

Olo：オロダテロール，SOC：器官別大分類，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム

割合は，各投与群の患者の総数を分母として計算

引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.4.3

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

表 2.1.3.2: 2-1 日本人患者での死に至った有害事象 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者） － treated set

	Olo 5 µg		Tio 2.5 µg		Tio 5 µg		T+O FDC 2.5 µg/5 µg		T+O FDC 5 µg/5 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	**149**	**(100.0)**	**72**	**(100.0)**	**76**	**(100.0)**	**118**	**(100.0)**	**120**	**(100.0)**	**535**	**(100.0)**
Total with adverse events leading to death	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.7)**	**2**	**(0.4)**
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.8)**	**1**	**(0.2)**
Sudden death（突然死）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)
Vascular disorders（血管障害）	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.8)**	**1**	**(0.2)**
Aortic aneurysm rupture（大動脈瘤破裂）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)

MedDRA version：16.1
引用元：CTD 5.3.5.3-9_Section 2_Table 2.4.1

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

表 2.1.3.2: 2-2 死亡例の一覧表－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 の日本人部分集団）－ treated set

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at Therapyonset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other significant	Serious
57200	Asian	71/M	T+O 5/5	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden death (突然死)	305*	305*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Comment: A CEREBROVASCULAR DISEASE OR A CARDIOVASCULAR EVENT MIGHT CAUSE THE PATIENT'S DEATH, BUT I THINK THAT THERE IS NO RELATION OF THOSE DISEASES AND THE INVESTIGATIONAL MEDICATION.															

@ Related to start of treatment, * = partial date or missing date/time imputed
MedDRA version used for reporting: 16.1
引用元：CTD 2.7.6，Page1443

表 2.1.3.2: 2-3 死亡例の一覧表－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.6 の日本人部分集団）－ treated set

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at Therapyonset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Out come	Other significant	Serious
67644	Asian	68/M	T+O 5/5	Vascular disorders (血管障害)	Aortic aneurysm rupture (大動脈瘤破裂)	342*	342*	1*	Sev	Yes	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Comment: REFER TO THE RATIONALE FOR CAUSALITY OF SAE FORM.															

@ Related to start of treatment, * = partial date or missing date/time imputed
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1
引用元：CTD 2.7.6，Page1455

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

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）で発現した死亡例はすべて，開鍵前に独立した死亡判定委員会（MAC）が評価，判定した。主な死因に関する MAC による評価と治験担当医師による評価の比較は，死亡までの期間（試験での投与開始から死亡までの期間）とともに表 2.1.3.2: 3　に示した。

MAC が判定した主な死因を検討したところ，治験薬投与下での死亡で，各投与群で一貫したパターンや投与群間のアンバランスは認められなかった。主な死因として MAC により報告された中で最も多かった死因は，心臓障害，新生物，呼吸器障害など，中等度から高度の COPD 患者で予測されるものであった。

治験薬投与後及び試験終了後の死に至る有害事象を表 2.1.3.2: 4　に示した。主な死因として MAC により報告された中で最も多かった死因は，心臓障害，新生物，呼吸器障害など，中等度から高度の COPD 患者で予測されるものであった。MAC が判定した主な死因を検討したところ，各投与群で一貫したパターンや投与群間のアンバランスは認められなかった。

治験担当医師による評価と MAC による評価を比較すると，MedDRA 基本語と MAC が判定した主な死因は多くの場合一致していたものの，いくつかの違いも生じている（表 2.1.3.2: 3，　表 2.1.3.2: 4　）。治験担当医師と MAC による評価の間でこのような違いが生じた理由として，診断の正確さ，エビデンスの不足（X 線画像のエビデンスなど），治験担当医師が死因として先に生じた事象（原因）ではなく，末期の事象（症状・状態）を挙げていること，特異性が十分ではない用語などが挙げられる。

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

表 2.1.3.2: 3 治験薬投与中に発現した死に至った有害事象（治験担当医師及び判定委員会が主たる死因を評価）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）－ treated set

Unique subject ID	Age/ Sex	Investigator primary cause of death[a]	MAC primary cause of death[b]	MAC SOC	Time to death [days]	Time to DC [days]
Olo 5						
1237.5/50855	64/M	Oesophageal carcinoma（食道癌）	Oesophageal carcinoma	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	230	137
1237.5/51483	85/M	Cerebral infarction（脳梗塞）	Cerebrovascular accident	Nervous system disorders	52	25
1237.5/54162	52/M	Arteriosclerosis coronary artery（冠動脈硬化症）	Sudden cardiac death	General disorders and administration site conditions	142	142
1237.5/58863	56/F	Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	Chronic obstructive pulmonary disease	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	244	55
1237.6/60367	68/F	Shock（ショック）	Myocardial infarction	Cardiac disorders	145	135
1237.6/61160	58/M	Cardiac arrest（心停止）	Sudden death	General disorders and administration site conditions	256	255
1237.6/62610	71/M	Multi-organ failure（多臓器不全）	Cardiac failure	Cardiac disorders	346	344
1237.6/64481	74/M	Cardiac failure（心不全）	Chronic obstructive pulmonary disease	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	133	133
1237.6/64842	65/M	Cardiac failure acute（急性心不全）	Sudden death	General disorders and administration site conditions	85	85
1237.6/64961	52/M	Ileus（イレウス）	Crohn's disease	Gastrointestinal disorders	403	363
1237.6/65826	79/M	Death（死亡）	Sudden cardiac death	General disorders and administration site conditions	384	372
1237.6/68082	65/F	Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	Chronic obstructive pulmonary disease	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	319	315
1237.6/69373	81/M	Delirium（譫妄）	Cerebrovascular accident	Nervous system disorders	93	92
1237.6/80511	82/M	Cerebral haemorrhage（脳出血）	Death	General disorders and administration site conditions	214	214
Tio 2.5						
1237.5/52748	64/F	Cardiac failure（心不全）	Peripheral vascular disorder	Vascular disorders	188	185
1237.5/53004	63/M	Pancreatitis acute（急性膵炎）	Pancreatitis acute	Gastrointestinal disorders	182	177
1237.5/54643	65/M	Bronchial carcinoma（気管支癌）	Lung neoplasm malignant	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	83	83
1237.5/54896	66/M	Pulmonary oedema（肺水腫）	Chronic obstructive pulmonary disease	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	371	367
1237.5/57766	77/M	Haematemesis（吐血）	Gastrointestinal haemorrhage	Gastrointestinal disorders	16	14
1237.5/58209	58/M	Cerebrovascular accident（脳血管発作）	Cerebrovascular accident	Nervous system disorders	248	243
1237.5/59417	78/M	Cardiac failure（心不全）	Pnuemonia	Infections and infestations	26	4

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

表 2.1.3.2: 3 治験薬投与中に発現した死に至った有害事象（治験担当医師及び判定委員会が主たる死因を評価）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）－ treated set（続き）

Unique subject ID	Age/ Sex	Investigator primary cause of death[a]	MAC primary cause of death[b]	MAC SOC	Time to death [days]	Time to DC [days]
1237.5/70349	81/M	Respiratory failure（呼吸不全）	Death	General disorders and administration site conditions	258	203
1237.6/62368	75/F	Cardio-respiratory arrest（心肺停止）	Sudden cardiac death	General disorders and administration site conditions	342	342
1237.6/62415	74/M	Pancreatic carcinoma（膵癌）	Pancreatic carcinoma	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	231	197
1237.6/68886	61/M	Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	Chronic obstructive pulmonary disease	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	118	117
1237.6/68892	48/M	Death（死亡）	Sudden cardiac death	General disorders and administration site conditions	219	218
Tio 5						
1237.5/51561	81/M	Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）	Lung neoplasm malignant	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	331	142
1237.5/52353	66/M	Multi-organ failure（多臓器不全）	Lung adenocarcinoma metastatic	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	315	297
1237.5/52388	73/M	Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）	Death	General disorders and administration site conditions	251	41
1237.5/52401	76/M	Renal cancer（腎癌）	Renal cancer	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	309	308
1237.5/52804	67/M	Death（死亡）	Death	General disorders and administration site conditions	85	76
1237.5/52960	64/F	Amyotrophic lateral sclerosis（筋萎縮性側索硬化症）	Amyotrophic lateral sclerosis	Nervous system disorders	390	364
1237.5/55724	58/M	Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	Chronic obstructive pulmonary disease	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	404	372
1237.5/58606	61/M	Cardiac failure acute（急性心不全）	Sudden cardiac death	General disorders and administration site conditions	158	157
1237.5/70253	79/M	Multi-organ failure（多臓器不全）	Chronic obstructive pulmonary disease	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	29	14
1237.6/61398	54/F	Haemorrhage intracranial（頭蓋内出血）	Injury	Injury, poisoning and procedural complications	9	7
1237.6/61761	65/M	Cardiac arrest（心不全）	Sudden cardiac death	General disorders and administration site conditions	198	198
1237.6/65853	66/F	Small cell lung cancer（小細胞肺癌）	Lung neoplasm malignant	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	180	148

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

表 2.1.3.2: 3 治験薬投与中に発現した死に至った有害事象（治験担当医師及び判定委員会が主たる死因を評価）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）－ treated set（続き）

Unique subject ID	Age/ Sex	Investigator primary cause of death[a]	MAC primary cause of death[b]	MAC SOC	Time to death [days]	Time to DC [days]
1237.6/65969	58/M	Sudden death（突然死）	Death	General disorders and administration site conditions	57	56
1237.6/68139	65/F	Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	Chronic obstructive pulmonary disease	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	85	74
1237.6/80965	74/M	Prostate cancer（前立腺癌）	Chronic obstructive pulmonary disease	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	88	79
1237.6/81242	67/F	Respiratory failure（呼吸不全）	Lung neoplasm malignant	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	53	38
T+O 2.5/5						
1237.5/50450	63/M	Cardio-respiratory arrest（心肺停止）	Sudden cardiac death	General disorders and administration site conditions	275	275
1237.5/52330	76/M	Glioblastoma multiforme（多形性神経膠芽細胞腫）	Glioblastoma	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	148	106
1237.5/53977	76/M	Pancreatitis acute（急性膵炎）	Pancreatitis acute	Gastrointestinal disorders	144	144
1237.5/54372	70/M	Oesophageal carcinoma（食道癌）	Oesophageal carcinoma	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	328	280
1237.5/54964	61/M	Ventricular fibrillation（心室細動）	Sudden cardiac death	General disorders and administration site conditions	179	179
1237.5/55921	68/M	Lung cancer metastatic（遠隔転移を伴う肺癌）	Lung neoplasm malignant	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	226	207
1237.5/56001	68/M	Pulmonary mass（肺腫瘤）	Lung neoplasm malignant	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	312	203
1237.5/58809	51/M	Death（死亡）	Chronic obstructive pulmonary disease	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	235	234
1237.6/60043	78/M	Ventricular fibrillation（心室細動）	Sudden cardiac death	General disorders and administration site conditions	145	132
1237.6/62777	64/F	Pulmonary embolism（肺塞栓症）	Sudden cardiac death	General disorders and administration site conditions	335	323
1237.6/68529	62/M	Pneumonia（肺炎）	Pneumonia	Infections and infestations	108	107
1237.6/69366	63/M	Acute myocardial infarction（急性心筋梗塞）	Myocardial infarction	Cardiac disorders	75	74
1237.6/80527	64/M	Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	Chronic obstructive pulmonary disease	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	195	195
1237.6/80786	61/M	Cardiac arrest（心停止）	Sudden cardiac death	General disorders and administration site conditions	234	233

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

表 2.1.3.2: 3　治験薬投与中に発現した死に至った有害事象（治験担当医師及び判定委員会が主たる死因を評価）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）－ treated set（続き）

Unique subject ID	Age/ Sex	Investigator primary cause of death[a]	MAC primary cause of death[b]	MAC SOC	Time to death [days]	Time to DC [days]
T+O 5/5						
1237.5/50160	70/M	Death（死亡）	Death	General disorders and administration site conditions	381	364
1237.5/52043	73/M	Pulmonary mass（肺腫瘤）	Lung neoplasm malignant	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	406	128
1237.5/54563	63/M	Peripheral vascular disorder（末梢血管障害）	Peripheral vascular thrombosis	Vascular disorders	82	78
1237.5/54880	75/F	Cardiopulmonary failure（心肺不全）	Lung neoplasm malignant	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	335	319
1237.5/55047	64/M	Cardiac arrest（心停止）	Sudden cardiac death	General disorders and administration site conditions	207	207
1237.5/55369	65/M	Brain neoplasm（脳新生物）	Brain neoplasm	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	271	267
1237.5/57200	71/M	Sudden death（突然死）	Sudden death	General disorders and administration site conditions	305	305
1237.5/57655	54/M	Cardio-respiratory arrest（心肺停止）	Sudden cardiac death	General disorders and administration site conditions	197	190
1237.5/59419	68/M	Haemorrhagic stroke（出血性卒中）	Chronic obstructive pulmonary disease	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	276	271
1237.6/61726	63/F	Small cell lung cancer（小細胞肺癌）	Lung neoplasm malignant	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	211	154
1237.6/63246	71/M	Prostate cancer metastatic（遠隔転移を伴う前立腺癌）	Prostate cancer	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	502	259
1237.6/63257	74/M	Biliary sepsis（胆道性敗血症）	Chronic obstructive pulmonary disease	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	173	162
1237.6/63469	76/M	Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	Chronic obstructive pulmonary disease	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	207	201
1237.6/65155	69/M	Pulmonary oedema（肺水腫）	Chronic obstructive pulmonary disease	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	179	179
1237.6/65530	67/M	Drowning（溺死）	Drowning	General disorders and administration site conditions	64	63
1237.6/67644	68/M	Aortic aneurysm rupture（大動脈瘤破裂）	Aortic aneurysm	Vascular disorders	342	342
1237.6/80936	50/M	Dyspnoea（呼吸困難）	Sudden cardiac death	General disorders and administration site conditions	81	81

DC：治験薬の中止，MAC：死亡判定委員会，Olo：オロダテロール，SOC：器官別大分類，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム

a　事象に関する MedDRA の基本語。転帰が「致死性」の場合，患者 1 名につき複数の事象が特定されていることがある。

b　死亡に関する「死亡判定委員会」の評価

引用元：CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Section 15.4，CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Section 15.4，CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Listing 2.4.7，Listing 2.4.9

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

表 2.1.3.2: 4 治験薬投与期間終了後又は試験終了後に発現した死に至った有害事象 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合） － treated set

Unique subject ID	Age/ Sex	Investigator primary cause of death[a]	MAC primary cause of death[a]	MAC SOC	Time to death [days]	Time to DC [days]
Olo 5						
1237.5/51840	75/M	Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）	Lung neoplasm malignant	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	394	44
1237.6/60182	72/M	Death（死亡）	Neoplasm malignant	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	359	121
1237.6/61939	73/M	Cerebral haemorrhage（脳出血）	Cerebral haemorrhage	Nervous system disorders	392	369
1237.6/80241	72/M	Duodenal ulcer perforation（穿孔性十二指腸潰瘍）	Duodenal ulcer perforation	Gastrointestinal disorders	244	106
Tio 2.5						
1237.5/50723	58/F	Injury（損傷）	Injury	Injury, poisoning and procedural complications	396	365
1237.5/51331	81/M	Pneumonia（肺炎）	Chronic obstructive pulmonary disease	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	336	296
1237.5/53600	58/F	Death（死亡）	Death	General disorders and administration site conditions	210	169
1237.6/63470	64/M	Cardiac arrest（心停止）	Sudden death	General disorders and administration site conditions	259	21
Tio 5						
1237.5/50392	76/M	Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）	Lung neoplasm malignant	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	197	81
1237.5/56000	78/M	Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）	Lung neoplasm malignant	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	364	211
1237.5/70269	79/M	Post procedural sepsis（処置後敗血症）	Peripheral vascular disorder	Vascular disorders	282	101
1237.6/62320	63/F	Femoral neck fracture（大腿骨頚部骨折）	Injury	Injury, poisoning and procedural complications	347	56
1237.6/62744	63/M	Death（死亡）	Death	General disorders and administration site conditions	215	176
1237.6/65621	75/M	Cardio-respiratory arrest（心肺停止）	Pneumonia	Infections and infestations	376	348
1237.6/65887	74/F	Myocardial infarction（心筋梗塞）	Sudden cardiac death	General disorders and administration site conditions	191	130

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

表 2.1.3.2: 4 治験薬投与期間終了後又は試験終了後に発現した死に至った有害事象 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）－ treated set（続き）

Unique subject ID	Age/ Sex	Investigator primary cause of death[a]	MAC primary cause of death[a]	MAC SOC	Time to death [days]	Time to DC [days]
T+O 2.5/5						
1237.5/51925	73/F	Respiratory failure（呼吸不全）	Chronic obstructive pulmonary disease	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	430	365
1237.5/54297	72/M	Pneumonia（肺炎）	Lung neoplasm malignant	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	58	16
T+O 2.5/5						
1237.6/62768	65/M	Septic shock（敗血症性ショック）	Oesophageal carcinoma	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	343	292
1237.6/65963	83/M	Renal failure acute（急性腎不全）	Renal failure	Renal and urinary disorders	411	365
T+O 5/5						
1237.5/55226	58/F	Respiratory failure（呼吸不全）	Chronic obstructive pulmonary disease	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	248	169
1237.6/60052	65/M	Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）	Lung neoplasm malignant	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	238	162
1237.6/60186	72/M	Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	Chronic obstructive pulmonary disease	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	132	6
1237.6/64767	59/M	Cardiopulmonary failure（心肺不全）	Sudden death	General disorders and administration site conditions	204	169

DC：治験薬の中止，MAC：死亡判定委員会，Olo：オロダテロール，SOC：器官別大分類，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム

a 事象に関する MedDRA の基本語。転帰が「致死性」の場合，患者 1 名につき複数の事象が特定されていることがある。

b 死亡に関する MAC の評価

引用元：CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Section 15.4，CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Section 15.4，CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Listing 2.4.8，Listing 2.4.10

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

2.1.3.3 12 週間投与第 III 相並行群間比較試験

12 週間投与の並行群間試験（試験 1237.15）では 2 名が死亡した。いずれもチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg の患者であった（1 名は肺の悪性新生物［患者 15277］，1 名は心肺停止［患者 15869］）。これらの死に至る有害事象はいずれも，治験担当医師は，治験薬と有害事象との間に因果関係はないと判断した［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.4.2: 2］。

なお，死亡例及び因果関係ありと判断された重篤な有害事象の一覧，及び該当症例の経過は，治験薬投与後，試験後の発現も含め，CTD 2.7.6 の各試験の項末に添付した（試験 1237.15［CTD 2.7.6_付録 1_Listing 1.40_死亡例一覧］），（CTD 2.7.6.3.20_経過）。

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

2.1.3.4 6 週間投与第 III 相クロスオーバー試験

6 週間投与のクロスオーバー試験（試験 1237.13，1237.14，及び 1237.20）では，患者 2 名（いずれも試験 1237.14 の患者）が死亡した。1 名はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg で胃新生物の死に至る有害事象を呈した患者（患者 14002），もう 1 名はチオトロピウム 5 µg で原因不明の死亡に分類された患者（患者 14202）であった。治験担当医師は，いずれの死に至る有害事象も治験薬と因果関係はないと判断した［CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14_Table 15.4.2: 2］。

なお，死亡例及び因果関係ありと判断された重篤な有害事象の一覧，及び該当症例の経過は，治験薬投与後，試験後の発現も含め，CTD 2.7.6 の各試験の項末に添付した（試験 1237.13［CTD 2.7.6_付録 1_Listing 1.38_死亡例一覧］, 試験 1237.14［CTD 2.7.6_付録 1_Listing 1.39_死亡例一覧］, ［CTD 2.7.6.3.29_経過］, 試験 1237.20［CTD 2.7.6_付録 1_Listing 1.37_死亡例一覧］, ［CTD 2.7.6.3.14_経過］）。

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

2.1.3.5 COPD 患者を対象とした第 I 相／第 II 相試験

COPD 患者を対象とした第 I 相試験（試験 1237.3，1237.24），第 II 相試験（試験 1237.4，1237.9，1237.18）では，患者 2 名（0.3%，いずれも試験 1237.18 のオロダテロール 10 µg）で治験薬投与中に死に至る有害事象が発現した。いずれの死に至る有害事象も心筋梗塞であり，治験薬の因果関係なしと判断された［CTD 5.3.5.1-11_試験 1237.18_Table 15.4.2: 1］。さらに，試験 1237.4 の患者 1776（チオトロピウム 5 µg 投与群）が，試験後に食道癌の死に至る有害事象を発現したが，治験薬と因果関係なしと判断された［CTD 5.3.5.1-9_試験 1237.4_Section 15.4.3］。試験 1237.18（クロスオーバー試験）の患者 3223（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 10 µg が直前の投与期で投与されていた。患者 3223 は試験後に肺癌第 3 期を発現したが，治験薬と因果関係なしと判断された［CTD 5.3.5.1-11_試験 1237.18_Table 15.4.2: 1］。さらなる詳細は，それぞれの治験総括報告書に記載されている（［CTD 5.3.3.2-2_試験 1237.3］，［CTD 5.3.5.1-9_試験 1237.4］，［CTD 5.3.5.1-10_試験 1237.9］及び［CTD 5.3.5.1-11_試験 1237.18］）。

なお，死亡例及び因果関係ありと判断された重篤な有害事象の一覧，及び該当症例の経過は，治験薬投与後，試験後の発現も含め，CTD 2.7.6 の各試験の項末に添付した（試験 1237.4［CTD 2.7.6_付録 1_Listing 1.30_死亡例一覧］，［CTD 2.7.6.3.8_経過］，試験 1237.18［CTD 2.7.6_付録 1_Listing 1.32_死亡例一覧］，［CTD 2.7.6.3.10_経過］。

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

2.1.3.6 健康被験者を対象とした第 I 相試験

健康被験者を対象とした第 I 相試験（試験 1237.1，1237.2）で死亡例はなかった。

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

2.1.4 重篤な有害事象

2.1.4.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価

1) 国際共同第 III 相並行群間比較試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）で，いずれかの投与群の 3 名以上で発現した投与中の重篤な有害事象を表 2.1.4.1: 1 に示した。投与中に，全体で 2 名以上に発現した重篤な有害事象を，臨床的安全性の概要の補遺に記載した［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.5.4］。治験担当医師が治験薬と因果関係ありと判断した重篤な有害事象を，臨床的安全性の概要の補遺に記載した［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.5.9］。治験担当医師が治験薬と因果関係ありと判断した重篤な有害事象の症例の経過は，死亡例と合わせ，CTD 2.7.6 の各試験の項末に記載した。発現したすべての重篤な有害事象について，曝露期間で調整した発現率比を，器官別大分類及び基本語，SMQ／PV エンドポイント別に臨床的安全性の概要の補遺に示している［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.12.1.2.1～16］。

全体の患者 5162 名中 846 名（16.4%）で重篤な有害事象が認められた（表 2.1.4.1: 1）。重篤な有害事象の発現割合は各投与群で同程度であった（チオトロピウム 2.5 μg : 15.1%～オロダテロール 5 μg : 17.4%）。最も発現割合が高かった重篤な有害事象は，器官別大分類で「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（各投与群 : チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg : 6.1%～5 μg/ 5 μg : 7.8%）であった。「呼吸器，胸郭および縦隔障害」で最も発現割合が高かった基本語の重篤な有害事象は COPD（各投与群 : チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg : 4.9%～チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg : 6.7%）であった。PV エンドポイントとしての COPD の増悪（広域）では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg（7.0%）の発現割合がチオトロピウム 5 μg（5.9%）よりもわずかに高かったが，オロダテロール 5 μg（6.8%）と同程度であった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.5.7］）。

器官別大分類の「感染症および寄生虫症」では，肺炎の重篤な有害事象を呈した患者の割合が，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg（1.8%）及び 5 μg/ 5 μg（1.7%）で，オロダテロール 5 μg 群（1.3%），チオトロピウム 2.5 μg 群（1.1%）及び 5 μg（0.7%）の各単剤投与群よりも高かった。この高い発現割合は，PV エンドポイントとしての肺炎を比較した場合も認められ，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg（2.1%）及び 5 μg/ 5 μg（1.8%）が，各単剤投与（オロダテロール 5 μg［1.6%］，チオトロピウム 2.5 μg［1.4%］及び 5 μg［0.8%］）よりも高かった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.5.7］）。

器官別大分類の「良性，悪性および詳細不明の新生物」に属する重篤な有害事象の発現割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 及び 2.5 μg/ 5 μg で，それぞれ 1.7%及び 2.2%であり，チオトロピウム又はオロダテロール単剤投与群は 2.1～2.7%であった。「良性，悪性および詳細不明の新生物」の基本語で，全体で発現割合が高かった有害事象は，肺の悪性新生物（全体で 0.3%），肺腺癌（0.2%），前立腺癌（0.2%）であった。「良性，悪性および詳細不明の新生物」

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

に属する重篤な有害事象（基本語）は，分散しており，特定の癌が増加する明らかなパターンは認められなかった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_ Table 2.5.7］）。

治験担当医師が治験薬と因果関係ありと判断した重篤な有害事象は 34 名（0.7%）で認められ，そのうち 9 名（0.9%）がチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg，7 名（0.7%）が 2.5 µg/ 5 µg，3 名（0.3%）がオロダテロール 5 µg，5 名（0.5%）がチオトロピウム 2.5 µg，10 名（1.0%）が 5 µg であった。治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象の主なものは，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」及び「心臓障害」の器官別大分類であった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.5.9］）。

なお，死亡例及び因果関係ありと判断された重篤な有害事象の一覧，及び該当症例の経過は，治験薬投与後，試験後の発現も含め，CTD 2.7.6 の各試験の項末に添付した（試験 1237.5［CTD 2.7.6_付録 1_Listing 1.34~1.35_死亡例一覧］，［CTD 2.7.6.3.11_表 3.11: 21~22_経過］，試験 1237.6［CTD 2.7.6_付録 1_Listing 1.36~1.37_死亡例一覧］［CTD 2.7.6.3.12_表 3.12: 17~18_経過］）。

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

表 2.1.4.1: 1　重篤な有害事象（基本語で，いずれかの投与群の 3 名以上に発現）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）－ treated set

	Olo 5 µg		Tio 2.5 µg		Tio 5 µg		T+O FDC 2.5 µg/5 µg		T+O FDC 5 µg/5 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	**1038**	**(100.0)**	**1032**	**(100.0)**	**1033**	**(100.0)**	**1030**	**(100.0)**	**1029**	**(100.0)**	**5162**	**(100.0)**
Total with serious adverse events	**181**	**(17.4)**	**156**	**(15.1)**	**172**	**(16.7)**	**168**	**(16.3)**	**169**	**(16.4)**	**846**	**(16.4)**
Cardiac disorders （心臓障害）	**19**	**(1.8)**	**16**	**(1.6)**	**19**	**(1.8)**	**17**	**(1.7)**	**22**	**(2.1)**	**93**	**(1.8)**
Acute myocardial infarction （急性心筋梗塞）	3	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)	4	(0.4)	11	(0.2)
Angina pectoris （狭心症）	4	(0.4)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	4	(0.4)	10	(0.2)
Atrial fibrillation （心房細動）	3	(0.3)	2	(0.2)	3	(0.3)	2	(0.2)	1	(0.1)	11	(0.2)
Cardiac failure （心不全）	2	(0.2)	2	(0.2)	3	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	8	(0.2)
Coronary artery disease （冠動脈疾患）	2	(0.2)	1	(0.1)	5	(0.5)	1	(0.1)	3	(0.3)	12	(0.2)
Myocardial infarction （心筋梗塞）	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.2)	3	(0.3)	3	(0.3)	9	(0.2)
Myocardial ischaemia （心筋虚血）	0	(0.0)	1	(0.1)	3	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	5	(0.1)
Gastrointestinal disorders （胃腸障害）	**23**	**(2.2)**	**15**	**(1.5)**	**8**	**(0.8)**	**15**	**(1.5)**	**14**	**(1.4)**	**75**	**(1.5)**
Inguinal hernia （鼠径ヘルニア）	3	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.3)	3	(0.3)	11	(0.2)
Infections and infestations （感染症および寄生虫症）	**39**	**(3.8)**	**23**	**(2.2)**	**23**	**(2.2)**	**31**	**(3.0)**	**35**	**(3.4)**	**151**	**(2.9)**
Pneumonia （肺炎）	14	(1.3)	11	(1.1)	7	(0.7)	19	(1.8)	18	(1.7)	69	(1.3)
Bronchitis （気管支炎）	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.3)	6	(0.1)
Bronchopneumonia （気管支肺炎）	3	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)
Cellulitis （蜂巣炎）	3	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	6	(0.1)
Gastroenteritis （胃腸炎）	3	(0.3)	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	7	(0.1)
Lobar pneumonia （大葉性肺炎）	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.3)	1	(0.1)	6	(0.1)
Sepsis （敗血症）	1	(0.1)	3	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	5	(0.1)
Injury, poisoning and procedural complications （傷害，中毒および処置合併症）	**11**	**(1.1)**	**9**	**(0.9)**	**9**	**(0.9)**	**9**	**(0.9)**	**11**	**(1.1)**	**49**	**(0.9)**
Fall （転倒）	4	(0.4)	1	(0.1)	1	(0.1)	4	(0.4)	3	(0.3)	13	(0.3)
Femur fracture （大腿骨骨折）	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders （筋骨格系および結合組織障害）	**5**	**(0.5)**	**10**	**(1.0)**	**7**	**(0.7)**	**9**	**(0.9)**	**5**	**(0.5)**	**36**	**(0.7)**
Back pain （背部痛）	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.1)
Spinal column stenosis （脊柱管狭窄症）	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	4	(0.1)

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

表 2.1.4.1: 1　重篤な有害事象（基本語で，いずれかの投与群の 3 名以上に発現）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）－ treated set（続き）

	Olo 5 µg		Tio 2.5 µg		Tio 5 µg		T+O FDC 2.5 µg/5 µg		T+O FDC 5 µg/5 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)（良性, 悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)）	**25**	**(2.4)**	**22**	**(2.1)**	**28**	**(2.7)**	**23**	**(2.2)**	**17**	**(1.7)**	**115**	**(2.2)**
Lung neoplasm malignant （肺の悪性新生物）	2	(0.2)	2	(0.2)	7	(0.7)	5	(0.5)	1	(0.1)	17	(0.3)
Lung adenocarcinoma （肺腺癌）	2	(0.2)	3	(0.3)	3	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.2)
Prostate cancer （前立腺癌）	2	(0.2)	2	(0.2)	3	(0.3)	4	(0.4)	1	(0.1)	12	(0.2)
Nervous system disorders （神経系障害）	**13**	**(1.3)**	**14**	**(1.4)**	**14**	**(1.4)**	**12**	**(1.2)**	**8**	**(0.8)**	**61**	**(1.2)**
Cerebrovascular accident （脳血管発作）	2	(0.2)	3	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)	9	(0.2)
Renal and urinary disorders （腎および尿路障害）	**5**	**(0.5)**	**2**	**(0.2)**	**8**	**(0.8)**	**4**	**(0.4)**	**5**	**(0.5)**	**24**	**(0.5)**
Renal failure acute （急性腎不全）	2	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.3)	1	(0.1)	1	(0.1)	8	(0.2)
Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害）	**5**	**(0.5)**	**1**	**(0.1)**	**7**	**(0.7)**	**2**	**(0.2)**	**3**	**(0.3)**	**18**	**(0.3)**
Benign prostatic hyperplasia （良性前立腺肥大症）	2	(0.2)	1	(0.1)	5	(0.5)	2	(0.2)	2	(0.2)	12	(0.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	**75**	**(7.2)**	**74**	**(7.2)**	**69**	**(6.7)**	**63**	**(6.1)**	**80**	**(7.8)**	**361**	**(7.0)**
Chronic obstructive pulmonary disease （慢性閉塞性肺疾患）	68	(6.6)	62	(6.0)	57	(5.5)	50	(4.9)	69	(6.7)	306	(5.9)
Acute respiratory failure （急性呼吸不全）	4	(0.4)	2	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.2)	1	(0.1)	10	(0.2)
Dyspnoea （呼吸困難）	0	(0.0)	2	(0.2)	3	(0.3)	2	(0.2)	3	(0.3)	10	(0.2)
Pulmonary embolism （肺塞栓症）	2	(0.2)	3	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.3)	3	(0.3)	11	(0.2)
Respiratory failure （呼吸不全）	0	(0.0)	2	(0.2)	3	(0.3)	1	(0.1)	3	(0.3)	9	(0.2)
Pneumothorax （気胸）	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)	5	(0.1)

MedDRA version：16.1
Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
割合は，各投与群の患者の総数を分母として計算
引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.5.4

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

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

日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の併合）で発現した重篤な有害事象を表 2.1.4.1: 2 に示した。全体の患者 535 名中 84 名（15.7%）で重篤な有害事象が認められた。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg での重篤な有害事象の発現割合は 15.0%であり，オロダテロール 5 μg（14.1%）及びチオトロピウム 5 μg（18.4%）と同程度であった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg の重篤な有害事象の発現割合は 20.3%であった。

最も発現割合が高かった重篤な有害事象は，器官別大分類で「呼吸器，胸郭および縦隔障害」及び「感染症および寄生虫症」であり，発現割合はいずれも 5.0%であった。器官別大分類「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の重篤な有害事象の発現割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg（7.5%）が他の投与群（1.4～5.9%）よりも高かった。「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の中で最も発現割合が高かった基本語の重篤な有害事象は，COPD（全体で 3.7%）であり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg（5.8%）が他の投与群（チオトロピウム 5 μg：1.3%～オロダテロール 5 μg : 4.7%）よりも高かった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg の器官別大分類「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象の発現割合は 4.2%であり，オロダテロール 5 μg（6.0%）及びチオトロピウム 5 μg（7.9%）よりも低く，また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg（3.4%）も各単剤投与群よりも低かった。

器官別大分類の「良性，悪性および詳細不明の新生物」に属する重篤な有害事象の発現割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 及び 2.5 μg/ 5 μg で，それぞれ 0.8%（1/120 名），及び 5.1%（6/118 名）であり，チオトロピウム又はオロダテロール単剤投与群は 0.7～3.9%であった。「良性，悪性および詳細不明の新生物」の基本語で，全体で複数患者において発現した有害事象は，胃癌及び肺の新生物（それぞれ 4 名）であり，胃癌はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg で 2 名に発現した。

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

表 2.1.4.1: 2 日本人患者での重篤な有害事象 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5, 1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者）
－ treated set

	Olo 5 µg		Tio 2.5 µg		Tio 5 µg		T+O FDC 2.5 µg/5 µg		T+O FDC 5 µg/5 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	**149**	**(100.0)**	**72**	**(100.0)**	**76**	**(100.0)**	**118**	**(100.0)**	**120**	**(100.0)**	**535**	**(100.0)**
Total with serious adverse events	**21**	**(14.1)**	**7**	**(9.7)**	**14**	**(18.4)**	**24**	**(20.3)**	**18**	**(15.0)**	**84**	**(15.7)**
Cardiac disorders（心臓障害）	**1**	**(0.7)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.3)**	**3**	**(2.5)**	**1**	**(0.8)**	**6**	**(1.1)**
Cardiac failure acute（急性心不全）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.4)
Cardiac failure chronic（慢性心不全）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.4)
Acute myocardial infarction（急性心筋梗塞）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cardiac failure（心不全）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Myocardial ischaemia（心筋虚血）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Eye disorders（眼障害）	**1**	**(0.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.8)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.4)**
Cataract（白内障）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	**1**	**(0.7)**	**1**	**(1.4)**	**1**	**(1.3)**	**3**	**(2.5)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(1.1)**
Inguinal hernia（鼠径ヘルニア）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Large intestine polyp（大腸ポリープ）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Melaena（メレナ）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Mesenteric artery stenosis（腸間膜動脈狭窄）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pancreatic duct dilatation（膵管拡張）	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pancreatitis acute（急性膵炎）	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pancreatitis chronic（慢性膵炎）	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Rectal ulcer（直腸潰瘍）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.8)**	**1**	**(0.2)**
Sudden death（突然死）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)
Hepatobiliary disorders（肝胆道系障害）	**1**	**(0.7)**	**1**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.4)**
Bile duct stone（胆管結石）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Biliary dilatation（胆管拡張）	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Immune system disorders（免疫系障害）	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
Anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis（抗好中球細胞質抗体陽性血管炎）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

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

表 2.1.4.1: 2 日本人患者での重篤な有害事象 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5, 1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者）－ treated set（続き）

	Olo 5 µg		Tio 2.5 µg		Tio 5 µg		T+O FDC 2.5 µg/5 µg		T+O FDC 5 µg/5 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	**9**	**(6.0)**	**3**	**(4.2)**	**6**	**(7.9)**	**4**	**(3.4)**	**5**	**(4.2)**	**27**	**(5.0)**
Pneumonia（肺炎）	7	(4.7)	1	(1.4)	1	(1.3)	2	(1.7)	2	(1.7)	13	(2.4)
Bronchitis（気管支炎）	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.6)	1	(0.8)	2	(1.7)	5	(0.9)
Gastroenteritis（胃腸炎）	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.3)	1	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.6)
Influenza（インフルエンザ）	1	(0.7)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	3	(0.6)
Bronchopneumonia（気管支肺炎）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Extradural abscess（硬膜外膿瘍）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease（感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pneumonia bacterial（細菌性肺炎）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pneumonia pneumococcal（肺炎球菌性肺炎）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害，中毒および処置合併症）	**1**	**(0.7)**	**1**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.4)**
Brain contusion（脳挫傷）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cervical vertebral fracture（頚椎骨折）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Fall（転倒）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Radius fracture（橈骨骨折）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Skull fractured base（頭蓋底骨折）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Tendon rupture（腱断裂）	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Thoracic vertebral fracture（胸椎骨折）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Investigations（臨床検査）	**1**	**(0.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
Prostatic specific antigen increased（前立腺特異性抗原増加）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.3)**	**2**	**(1.7)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(0.6)**
Lumbar spinal stenosis（腰部脊柱管狭窄症）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.4)
Arthritis（関節炎）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

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

表 2.1.4.1: 2　日本人患者での重篤な有害事象 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5, 1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者）－ treated set（続き）

	Olo 5 µg		Tio 2.5 µg		Tio 5 µg		T+O FDC 2.5 µg/5 µg		T+O FDC 5 µg/5 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)（良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む））	**1**	**(0.7)**	**2**	**(2.8)**	**3**	**(3.9)**	**6**	**(5.1)**	**1**	**(0.8)**	**13**	**(2.4)**
Gastric cancer（胃癌）	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.3)	2	(1.7)	0	(0.0)	4	(0.7)
Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）	1	(0.7)	1	(1.4)	1	(1.3)	1	(0.8)	0	(0.0)	4	(0.7)
Bladder cancer（膀胱癌）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Metastases to central nervous system（中枢神経系転移）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Metastases to lymph nodes（リンパ節転移）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Prostate cancer（前立腺癌）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Rectal cancer（直腸癌）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Small cell lung cancer（小細胞肺癌）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)
Sweat gland tumour（汗腺腫瘍）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Nervous system disorders（神経系障害）	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.8)**	**1**	**(0.8)**	**2**	**(0.4)**
Post herpetic neuralgia（ヘルペス後神経痛）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)
Spondylitic myelopathy（脊椎炎性脊髄症）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
Renal vasculitis（腎血管炎）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	**8**	**(5.4)**	**1**	**(1.4)**	**2**	**(2.6)**	**7**	**(5.9)**	**9**	**(7.5)**	**27**	**(5.0)**
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	7	(4.7)	1	(1.4)	1	(1.3)	4	(3.4)	7	(5.8)	20	(3.7)
Analgesic asthma syndrome（鎮痛剤喘息症候群）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hypercapnia（高炭酸ガス血症）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)
Interstitial lung disease（間質性肺疾患）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Nasal polyps（鼻茸）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Organising pneumonia（器質化肺炎）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pneumothorax（気胸）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pulmonary embolism（肺塞栓症）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pulmonary granuloma（肺肉芽腫）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)
Vocal cord polyp（声帯ポリープ）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)

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

表 2.1.4.1: 2　日本人患者での重篤な有害事象 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5, 1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者）－ treated set（続き）

	Olo 5 µg		Tio 2.5 µg		Tio 5 µg		T+O FDC 2.5 µg/5 µg		T+O FDC 5 µg/5 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Vascular disorders（血管障害）	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.8)**	**1**	**(0.2)**
Aortic aneurysm rupture（大動脈瘤破裂）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)

MedDRA version：16.1
Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
引用元：CTD 5.3.5.3-9_Section 2_Table 2.5.1

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

表 2.1.4.1: 3 重篤な有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 の日本人部分集団）－ treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	53	(100.0)	33	(100.0)	38	(100.0)	35	(100.0)	45	(100.0)	204	(100.0)
Total with serious adverse events	8	(15.1)	3	(9.1)	9	(23.7)	11	(31.4)	9	(20.0)	40	(19.6)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	3	(5.7)	1	(3.0)	4	(10.5)	2	(5.7)	4	(8.9)	14	(6.9)
Pneumonia (肺炎)	3	(5.7)	1	(3.0)	1	(2.6)	1	(2.9)	2	(4.4)	8	(3.9)
Bronchitis (気管支炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(2.9)	1	(2.2)	3	(1.5)
Bronchopneumonia (気管支肺炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease (感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Extradural abscess (硬膜外膿瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
Influenza (インフルエンザ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
Pneumonia pneumococcal (肺炎球菌性肺炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.3)	4	(11.4)	1	(2.2)	7	(3.4)
Gastric cancer (胃癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	2	(5.7)	0	(0.0)	3	(1.5)
Bladder cancer (膀胱癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Metastases to lymph nodes (リンパ節転移)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Prostate cancer (前立腺癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Metastases to central nervous system (中枢神経系転移)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Small cell lung cancer (小細胞肺癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
Nervous system disorders (神経系障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
Post herpetic neuralgia (ヘルペス後神経痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)

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

表 2.1.4.1: 3 重篤な有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 の日本人部分集団）－ treated set（続き）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	53	(100.0)	33	(100.0)	38	(100.0)	35	(100.0)	45	(100.0)	204	(100.0)
Total with serious adverse events	8	(15.1)	3	(9.1)	9	(23.7)	11	(31.4)	9	(20.0)	40	(19.6)
Cardiac disorders (心臓障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	2	(5.7)	0	(0.0)	3	(1.5)
Cardiac failure acute (急性心不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Cardiac failure chronic (慢性心不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Myocardial ischaemia (心筋虚血)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	3	(5.7)	1	(3.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	3	(6.7)	9	(4.4)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	3	(5.7)	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	3	(6.7)	8	(3.9)
Organising pneumonia (器質化肺炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	0	(0.0)	1	(3.0)	1	(2.6)	2	(5.7)	0	(0.0)	4	(2.0)
Pancreatic duct dilatation (膵管拡張)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Pancreatitis acute (急性膵炎)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Pancreatitis chronic (慢性膵炎)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Inguinal hernia (鼠径ヘルニア)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Rectal ulcer (直腸潰瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Large intestine polyp (大腸ポリープ)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Biliary dilatation (胆管拡張)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Arthritis (関節炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)

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

表 2.1.4.1: 3 重篤な有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 の日本人部分集団）－ treated set（続き）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	53	(100.0)	33	(100.0)	38	(100.0)	35	(100.0)	45	(100.0)	204	(100.0)
Total with serious adverse events	8	(15.1)	3	(9.1)	9	(23.7)	11	(31.4)	9	(20.0)	40	(19.6)
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
Sudden death (突然死)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
Investigations (臨床検査)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Prostatic specific antigen increased (前立腺特異性抗原増加)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Brain contusion (脳挫傷)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Cervical vertebral fracture (頚椎骨折)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Fall (転倒)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Radius fracture (橈骨骨折)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Skull fractured base (頭蓋底骨折)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Thoracic vertebral fracture (胸椎骨折)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)

MedDRA version：16.1
Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
割合は，各投与群の患者の総数を分母として計算
引用元：CTD 5.3.5.1-16_1237.5j_Table 3.2:5，150122-70-APP-1_Table 2.1.2.7.1.4

表 2.1.4.1: 4 重篤な有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.6 の日本人部分集団）－ treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	55	(100.0)	39	(100.0)	38	(100.0)	43	(100.0)	34	(100.0)	209	(100.0)

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

Total with serious adverse events	8	(14.5)	4	(10.3)	5	(13.2)	7	(16.3)	6	(17.6)	30	(14.4)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	5	(9.1)	2	(5.1)	2	(5.3)	1	(2.3)	1	(2.9)	11	(5.3)
Pneumonia (肺炎)	4	(7.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	5	(2.4)
Bronchitis (気管支炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.9)	2	(1.0)
Gastroenteritis (胃腸炎)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Influenza (インフルエンザ)	1	(1.8)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	0	(0.0)	2	(5.1)	1	(2.6)	2	(4.7)	0	(0.0)	5	(2.4)
Gastric cancer (胃癌)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	2	(1.0)
Sweat gland tumour (汗腺腫瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Rectal cancer (直腸癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)
Immune system disorders (免疫系障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis (抗好中球細胞質抗体陽性血管炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Nervous system disorders (神経系障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)
Spondylitic myelopathy (脊椎炎性脊髄症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)
Eye disorders (眼障害)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Cataract (白内障)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Cardiac disorders (心臓障害)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Cardiac failure (心不全)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)

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

表 2.1.4.1: 4 重篤な有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.6 の日本人部分集団）－ treated set（続き）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	55	(100.0)	39	(100.0)	38	(100.0)	43	(100.0)	34	(100.0)	209	(100.0)
Total with serious adverse events	8	(14.5)	4	(10.3)	5	(13.2)	7	(16.3)	6	(17.6)	30	(14.4)
Vascular disorders (血管障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)
Aortic aneurysm rupture (大動脈瘤破裂)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	2	(3.6)	0	(0.0)	2	(5.3)	1	(2.3)	4	(11.8)	9	(4.3)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	2	(3.6)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	2	(5.9)	5	(2.4)
Hypercapnia (高炭酸ガス血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)
Pulmonary granuloma (肺肉芽腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)
Analgesic asthma syndrome (鎮痛剤喘息症候群)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Nasal polyps (鼻茸)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Vocal cord polyp (声帯ポリープ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)
Pulmonary embolism (肺塞栓症)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	2	(1.0)
Melaena (メレナ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)
Mesenteric artery stenosis (腸間膜動脈狭窄)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.7)	0	(0.0)	2	(1.0)
Lumbar spinal stenosis (腰部脊柱管狭窄症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.7)	0	(0.0)	2	(1.0)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Renal vasculitis (腎血管炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)

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

表 2.1.4.1: 4 重篤な有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.6 の日本人部分集団）－ treated set（続き）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	55	(100.0)	39	(100.0)	38	(100.0)	43	(100.0)	34	(100.0)	209	(100.0)
Total with serious adverse events	8	(14.5)	4	(10.3)	5	(13.2)	7	(16.3)	6	(17.6)	30	(14.4)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Tendon rupture (腱断裂)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)

MedDRA version：16.1
Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
割合は，各投与群の患者の総数を分母として計算
引用元：CTD 5.3.5.1-17_1237.6j_Table 3.2:5，150122-70-APP-1_Table 2.1.2.7.2.4

表 2.1.4.1: 5 治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した重篤な有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 の日本人部分集団）－ treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	53	(100.0)	33	(100.0)	38	(100.0)	35	(100.0)	45	(100.0)	204	(100.0)
Total with drug-related serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Cardiac disorders (心臓障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Cardiac failure chronic (慢性心不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)

MedDRA version：16.1
Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
割合は，各投与群の患者の総数を分母として計算
引用元：150122-70-APP-1_Table 2.1.2.7.1.5

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

表 2.1.4.1: 6 治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した重篤な有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.6 の日本人部分集団）－ treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	55	(100.0)	39	(100.0)	38	(100.0)	43	(100.0)	34	(100.0)	209	(100.0)
Total with drug-related serious adverse events	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	2	(1.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Vascular disorders (血管障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)
Aortic aneurysm rupture (大動脈瘤破裂)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)

MedDRA version：16.1
Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
割合は，各投与群の患者の総数を分母として計算
引用元：150122-70-APP-1_Table 2.1.2.7.2.5

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

2.1.4.2 12 週間投与第 III 相並行群間比較試験

12 週間投与の並行群間比較試験（試験 1237.15）において，いずれかの投与群の 3 名以上において発現した重篤な有害事象を表 2.1.4.2: 1 に示した。

重篤な有害事象は患者 18 名（4.5%）で発現し，投与群別の発現割合はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 及び 2.5 µg/ 5 µg で，それぞれ 2.9%及び 6.8%であり，プラセボ群で 3.8%であった。

いずれかの投与群で 3 名以上に発現した重篤な有害事象は，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の器官別大分類に属する COPD（基本語）のみであった。

表 2.1.4.2: 1 重篤な有害事象（基本語で，いずれかの投与群の 3 名以上に発現）－ 12 週間投与第 III 相並行群間比較試験（試験 1237.15）－ treated set

System organ class/ Preferred term	Placebo		T+O FDC 2.5 µg/5 µg		T+O FDC 5 µg/5 µg		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	**132**	**(100.0)**	**133**	**(100.0)**	**139**	**(100.0)**	**404**	**(100.0)**
Total with serious adverse events	**5**	**(3.8)**	**9**	**(6.8)**	**4**	**(2.9)**	**18**	**(4.5)**
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders （呼吸器，胸郭および縦隔障害）	**2**	**(1.5)**	**5**	**(3.8)**	**0**	**(0.0)**	**7**	**(1.7)**
Chronic obstructive pulmonary disease （慢性閉塞性肺疾患）	2	(1.5)	5	(3.8)	0	(0.0)	7	(1.7)

MedDRA version：16.1
T+O：チオトロピウム+オロダテロール
割合は各投与群の患者の総数を分母として計算
引用元：CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.3.2: 5

2.1.4.3 6 週間投与第 III 相クロスオーバー試験

6 週間投与のクロスオーバー試験（試験 1237.13，1237.14，及び 1237.20）で，いずれかの投与群の 3 名以上において発現した重篤な有害事象を表 2.1.4.3: 1 に示した。重篤な有害事象の発現割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 及び 2.5 µg/ 5 µg で，それぞれ 1.9%及び 2.1%であり，オロダテロール 5 µg 及びチオトロピウム 5 µg 単剤投与群では，それぞれ 2.4%及び 3.3%であった。プラセボ群の重篤な有害事象の発現割合は 1.9%であった。いずれかの投与群で 3 名以上に発現した重篤な有害事象は，器官別大分類で「感染症および寄生虫症」がチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg，チオトロピウム 5 µg 及びプラセボ群で，それぞれ 5 名（0.9%），6 名（1.0%）及び 3 名（0.5%）に発現したが，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で発現した患者はいなかった。また，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の重篤な有害事象が，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg，オロダテロール 5 µg，チオトロピウム 5 µg 及びプラセボ群で，それぞれ 4 名（0.7%），3 名（0.5%），5 名（0.9%）及び 5 名（0.9%）に発現した。基本語で最も多かった重篤な有害事象は COPD であり，プラセボ群で報告された発現割合が最も高く（0.9%），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg での発現割合は 0.7%

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

であった。重篤な有害事象の発現割合を SMQ／PV エンドポイント別及び基本語で臨床的安全性の概要の補遺に示している［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.5.8］)。

治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で 2 名（不安定狭心症，発疹），プラセボ群で 2 名（心室性期外収縮，一過性脳虚血発作／脳血管発作），チオトロピウム 2.5 µg 及び 5 µg，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 でそれぞれ 1 名（心房頻脈，心房細動，心臓ペースメーカー挿入）に発現した（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.5.10］）。

表 2.1.4.3: 1 **重篤な有害事象（基本語で，いずれかの投与群の 3 名以上に発現）－ 6 週間投与第 III 相クロスオーバー試験（試験 1237.13，1237.14，及び 1237.20）－ treated set**

	Placebo N (%)		Olo 5 µg N (%)		Tio 5 µg N (%)		T+O FDC 2.5 µg/5 µg N (%)		T+O FDC 5 µg/5 µg N (%)	
Number of patients	**574**	**(100.0)**	**573**	**(100.0)**	**582**	**(100.0)**	**577**	**(100.0)**	**589**	**(100.0)**
Total with serious adverse events	**11**	**(1.9)**	**14**	**(2.4)**	**19**	**(3.3)**	**12**	**(2.1)**	**11**	**(1.9)**
Infections and infestations （感染症および寄生虫症）	**3**	**(0.5)**	**1**	**(0.2)**	**6**	**(1.0)**	**5**	**(0.9)**	**0**	**(0.0)**
Pneumonia （肺炎）	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.5)	1	(0.2)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders （呼吸器，胸郭および縦隔障害）	**5**	**(0.9)**	**3**	**(0.5)**	**5**	**(0.9)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(0.7)**
Chronic obstructive pulmonary disease （慢性閉塞性肺疾患）	5	(0.9)	2	(0.3)	2	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.7)

MedDRA version：16.1
Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
割合は，各投与群の患者の総数を分母として計算
Tio 2.5 µg は試験 1237.20 のみで設けられていたため，併合データの表には含まれていない。
引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.5.5～2.5.6

2.1.4.4 COPD 患者を対象とした第 I 相／第 II 相試験

COPD 患者を対象とした第 I 相試験（試験 1237.3）及び第 II 相試験（試験 1237.4, 1237.9, 1237.18）で，計 28 名（3.6%）の患者で重篤な有害事象が報告された（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.5.2］）。これらの重篤な有害事象は主に呼吸器の状態に起因するものであり，治験担当医師が治験薬と因果関係ありと判断した事象はなかった。

COPD 患者を対象とした国内で実施した非盲検第 I 相試験（試験 1237.24）では，重篤な有害事象の発現はなかった。

2.1.4.5 健康被験者とした第 I 相試験

健康被験者を対象とした第 I 相試験（試験 1237.1，1237.2）において，重篤な有害事象を発現した被験者はいなかった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.5.1］）。

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

2.1.5 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.1.5.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）で，治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で 3 名以上）を，器官別大分類別及び基本語で表 2.1.5.1: 1 に示した。全体として，5162 名中 419 名（8.1%）で有害事象のため治験薬の投与が中止された。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，単剤投与（オロダテロール 5 µg 群：9.9%，チオトロピウム 2.5 µg：8.7%，チオトロピウム 5 µg：9.0%）がチオトロピウム+オロダテロール配合剤投与（2.5 µg/ 5 µg：5.5%，5 µg/ 5 µg：7.4%）よりも高かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の中で最も頻度が高かった有害事象は，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の器官別大分類に属する有害事象（全体で 3.8%）であった。「呼吸器，胸郭および縦隔障害」で，治験薬の投与中止に至った有害事象の最も発現割合が高かった基本語は COPD で，患者全体の 2.8%で発現し，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg の発現割合は 2.4%であった。

日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の併合）で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.1.5.1: 2 に示した。535 名中 46 名（8.6%）で有害事象のため治験薬の投与が中止された。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg（10.0%）及びオロダテロール 5 µg（10.1%）が，他の投与（6.8～7.9%）と比べて高かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の中で最も発現割合が高かった有害事象は，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の器官別大分類に属する有害事象（全体で 3.4%）であった。最も多かった治験薬の投与中止に至った有害事象は基本語で COPD（全体で 2.2%）であり，投与群別発現割合ではチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg（1.7%）が，オロダテロール 5 µg（2.0%）及びチオトロピウム 5 µg（2.6%）よりもやや低かった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg およびチオトロピウム 2.5 µg の治験薬の投与中止に至った COPD（基本語）の発現割合は，それぞれ 1.7%及び 4.2%であった。

以上，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合，及び治験薬の投与中止に至った有害事象で最も多く報告された基本語であった COPD の発現割合も，国際共同第 III 相並行群間比較試験全体と日本人患者集団で同程度であった。

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

表 2.1.5.1: 1　治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語で，いずれかの投与群の 3 名以上に発現）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）－ treated set

	Olo 5 µg		Tio 2.5 µg		Tio 5 µg		T+O FDC 2.5 µg/5 µg		T+O FDC 5 µg/5 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	**1038**	**(100.0)**	**1032**	**(100.0)**	**1033**	**(100.0)**	**1030**	**(100.0)**	**1029**	**(100.0)**	**5162**	**(100.0)**
Total with adverse events leading to treatment discontinuation	**103**	**(9.9)**	**90**	**(8.7)**	**93**	**(9.0)**	**57**	**(5.5)**	**76**	**(7.4)**	**419**	**(8.1)**
Ear and labyrinth disorders （耳および迷路障害）	**3**	**(0.3)**	**1**	**(0.1)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(0.1)**
Vertigo （回転性めまい）	3	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)
Infections and infestations （感染症および寄生虫症）	**6**	**(0.6)**	**8**	**(0.8)**	**6**	**(0.6)**	**6**	**(0.6)**	**6**	**(0.6)**	**32**	**(0.6)**
Pneumonia （肺炎）	2	(0.2)	2	(0.2)	3	(0.3)	4	(0.4)	1	(0.1)	12	(0.2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) （良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む））	**15**	**(1.4)**	**12**	**(1.2)**	**14**	**(1.4)**	**14**	**(1.4)**	**9**	**(0.9)**	**64**	**(1.2)**
Lung neoplasm malignant （肺の悪性新生物）	2	(0.2)	1	(0.1)	5	(0.5)	4	(0.4)	0	(0.0)	12	(0.2)
Lung adenocarcinoma （肺腺癌）	2	(0.2)	3	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders （呼吸器，胸郭および縦隔障害）	**50**	**(4.8)**	**52**	**(5.0)**	**49**	**(4.7)**	**13**	**(1.3)**	**34**	**(3.3)**	**198**	**(3.8)**
Chronic obstructive pulmonary disease （慢性閉塞性肺疾患）	36	(3.5)	41	(4.0)	35	(3.4)	9	(0.9)	25	(2.4)	146	(2.8)
Dyspnoea （呼吸困難）	9	(0.9)	6	(0.6)	10	(1.0)	1	(0.1)	3	(0.3)	29	(0.6)
Cough （咳嗽）	0	(0.0)	3	(0.3)	1	(0.1)	3	(0.3)	2	(0.2)	9	(0.2)

MedDRA version：16.1
Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
割合は，各投与群の患者の総数を分母として計算
引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.6.1

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

表 2.1.5.1: 2 日本人患者で治験薬の投与中止に至った有害事象 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者）－ treated set

	Olo 5 µg		Tio 2.5 µg		Tio 5 µg		T+O FDC 2.5 µg/5 µg		T+O FDC 5 µg/5 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	**149**	**(100.0)**	**72**	**(100.0)**	**76**	**(100.0)**	**118**	**(100.0)**	**120**	**(100.0)**	**535**	**(100.0)**
Total with adverse events leading to treatment discontinuation	**15**	**(10.1)**	**5**	**(6.9)**	**6**	**(7.9)**	**8**	**(6.8)**	**12**	**(10.0)**	**46**	**(8.6)**
Cardiac disorders（心臓障害）	**1**	**(0.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.8)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.4)**
Atrial fibrillation（心房細動）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
Cardiac failure chronic（慢性心不全）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Endocrine disorders（内分泌障害）	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.8)**	**1**	**(0.2)**
Basedow's disease（バセドウ病）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)
Eye disorders（眼障害）	**1**	**(0.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
Eye pain（眼痛）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	**1**	**(0.7)**	**1**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.8)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(0.6)**
Abdominal pain（腹痛）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Constipation（便秘）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Nausea（悪心）	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pancreatic duct dilatation（膵管拡張）	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pancreatitis acute（急性膵炎）	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pancreatitis chronic（慢性膵炎）	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.8)**	**2**	**(0.4)**
Multi-organ failure（多臓器不全）	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Sudden death（突然死）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)
Hepatobiliary disorders（肝胆道系障害）	**1**	**(0.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
Bile duct stone（胆管結石）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	**1**	**(0.7)**	**1**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.7)**	**2**	**(1.7)**	**6**	**(1.1)**
Pneumonia（肺炎）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)	3	(0.6)
Bronchitis（気管支炎）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.4)
Enteritis infectious（感染性腸炎）	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Influenza（インフルエンザ）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)

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

表 2.1.5.1: 2 日本人患者で治験薬の投与中止に至った有害事象 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者）－ treated set（続き）

	Olo 5 µg		Tio 2.5 µg		Tio 5 µg		T+O FDC 2.5 µg/5 µg		T+O FDC 5 µg/5 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害，中毒および処置合併症）	**1**	**(0.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
Brain contusion（脳挫傷）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cervical vertebral fracture（頚椎骨折）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Radius fracture（橈骨骨折）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Skull fractured base（頭蓋底骨折）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Thoracic vertebral fracture（胸椎骨折）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Investigations（臨床検査）	**2**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(0.6)**
Forced expiratory volume decreased（努力呼気量減少）	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)
Blood creatine phosphokinase increased（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	**2**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.4)**
Decreased appetite（食欲減退）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Diabetes mellitus（糖尿病）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.3)**	**1**	**(0.8)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.4)**
Lumbar spinal stenosis（腰部脊柱管狭窄症）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)（良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む））	**1**	**(0.7)**	**1**	**(1.4)**	**1**	**(1.3)**	**2**	**(1.7)**	**1**	**(0.8)**	**6**	**(1.1)**
Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）	1	(0.7)	1	(1.4)	1	(1.3)	1	(0.8)	0	(0.0)	4	(0.7)
Gastric cancer（胃癌）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Small cell lung cancer（小細胞肺癌）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)
Nervous system disorders（神経系障害）	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.7)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.4)**
Cubital tunnel syndrome（肘部管症候群）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Presyncope（失神寸前の状態）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Spondylitic myelopathy（脊椎炎性脊髄症）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Psychiatric disorders（精神障害）	**1**	**(0.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
Anxiety（不安）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	**1**	**(0.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
Nephrolithiasis（腎結石症）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Renal impairment（腎機能障害）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

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

表 2.1.5.1: 2　日本人患者で治験薬の投与中止に至った有害事象 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者）－ treated set（続き）

	Olo 5 µg		Tio 2.5 µg		Tio 5 µg		T+O FDC 2.5 µg/5 µg		T+O FDC 5 µg/5 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	**5**	**(3.4)**	**4**	**(5.6)**	**3**	**(3.9)**	**2**	**(1.7)**	**4**	**(3.3)**	**18**	**(3.4)**
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	3	(2.0)	3	(4.2)	2	(2.6)	2	(1.7)	2	(1.7)	12	(2.2)
Analgesic asthma syndrome（鎮痛剤喘息症候群）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cough（咳嗽）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)
Dyspnoea（呼吸困難）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Haemoptysis（喀血）	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hypercapnia（高炭酸ガス血症）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)
Interstitial lung disease（間質性肺疾患）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pneumonia aspiration（誤嚥性肺炎）	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Wheezing（喘鳴）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.7)**	**3**	**(0.6)**
Dermatitis（皮膚炎）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)
Eczema asteatotic（皮脂欠乏性湿疹）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)
Urticaria（蕁麻疹）	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Vascular disorders（血管障害）	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.8)**	**1**	**(0.2)**
Aortic aneurysm rupture（大動脈瘤破裂）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)

MedDRA version：16.1
Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
割合は，各投与群の患者の総数を分母として計算
引用元：CTD 5.3.5.3-9_Section 2_Table 2.6.1

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

表 2.1.5.1: 3 治験薬の投与中止に至った有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 の日本人部分集団）－ treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	53	(100.0)	33	(100.0)	38	(100.0)	35	(100.0)	45	(100.0)	204	(100.0)
Total with adverse events leading to treatment discontinuation	6	(11.3)	2	(6.1)	3	(7.9)	4	(11.4)	6	(13.3)	21	(10.3)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	2	(4.4)	5	(2.5)
Enteritis infectious (感染性腸炎)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Bronchitis (気管支炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.2)	2	(1.0)
Pneumonia (肺炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.2)	2	(1.0)
Influenza (インフルエンザ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(2.9)	1	(2.2)	3	(1.5)
Gastric cancer (胃癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Small cell lung cancer (小細胞肺癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
Cardiac disorders (心臓障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Atrial fibrillation (心房細動)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Cardiac failure chronic (慢性心不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	2	(3.8)	2	(6.1)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.2)	6	(2.9)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	1	(1.9)	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.2)	4	(2.0)
Haemoptysis (喀血)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Pneumonia aspiration (誤嚥性肺炎)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Dyspnoea (呼吸困難)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)

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

表 2.1.5.1: 3 治験薬の投与中止に至った有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 の日本人部分集団）－ treated set（続き）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	53	(100.0)	33	(100.0)	38	(100.0)	35	(100.0)	45	(100.0)	204	(100.0)
Total with adverse events leading to treatment discontinuation	6	(11.3)	2	(6.1)	3	(7.9)	4	(11.4)	6	(13.3)	21	(10.3)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	1	(1.9)	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	3	(1.5)
Nausea (悪心)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Pancreatic duct dilatation (膵管拡張)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Pancreatitis acute (急性膵炎)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Pancreatitis chronic (慢性膵炎)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Constipation (便秘)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Abdominal pain (腹痛)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	2	(1.0)
Urticaria (蕁麻疹)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Dermatitis (皮膚炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Lumbar spinal stenosis (腰部脊柱管狭窄症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Nephrolithiasis (腎結石症)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Renal impairment (腎機能障害)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	2	(1.0)
Multi-organ failure (多臓器不全)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Sudden death (突然死)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)

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

表 2.1.5.1: 3 治験薬の投与中止に至った有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 の日本人部分集団）－ treated set（続き）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	53	(100.0)	33	(100.0)	38	(100.0)	35	(100.0)	45	(100.0)	204	(100.0)
Total with adverse events leading to treatment discontinuation	6	(11.3)	2	(6.1)	3	(7.9)	4	(11.4)	6	(13.3)	21	(10.3)
Investigations (臨床検査)	2	(3.8)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.5)
Forced expiratory volume decreased (努力呼気量減少)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
Blood creatine phosphokinase increased (血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Brain contusion (脳挫傷)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Cervical vertebral fracture (頚椎骨折)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Radius fracture (橈骨骨折)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Skull fractured base (頭蓋底骨折)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Thoracic vertebral fracture (胸椎骨折)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)

MedDRA version：16.1
Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
割合は，各投与群の患者の総数を分母として計算
引用元：CTD 5.3.5.1-16_1237.5j_Table 15.3.2:7，150122-70-APP-1_Table 2.1.2.7.1.6

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

表 2.1.5.1: 4 治験薬の投与中止に至った有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.6 の日本人部分集団）－ treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	55	(100.0)	39	(100.0)	38	(100.0)	43	(100.0)	34	(100.0)	209	(100.0)
Total with adverse events leading to treatment discontinuation	3	(5.5)	3	(7.7)	3	(7.9)	3	(7.0)	4	(11.8)	16	(7.7)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Pneumonia (肺炎)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	2	(1.0)
Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	2	(1.0)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Diabetes mellitus (糖尿病)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Nervous system disorders (神経系障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.7)	0	(0.0)	2	(1.0)
Cubital tunnel syndrome (肘部管症候群)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)
Presyncope (失神寸前の状態)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)
Spondylitic myelopathy (脊椎炎性脊髄症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)
Eye disorders (眼障害)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Eye pain (眼痛)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Vascular disorders (血管障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)
Aortic aneurysm rupture (大動脈瘤破裂)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)

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

表 2.1.5.1: 4 治験薬の投与中止に至った有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.6 の日本人部分集団）－ treated set（続き）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	55	(100.0)	39	(100.0)	38	(100.0)	43	(100.0)	34	(100.0)	209	(100.0)
Total with adverse events leading to treatment discontinuation	3	(5.5)	3	(7.7)	3	(7.9)	3	(7.0)	4	(11.8)	16	(7.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	1	(1.8)	2	(5.1)	3	(7.9)	0	(0.0)	2	(5.9)	8	(3.8)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	1	(1.8)	2	(5.1)	2	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(2.4)
Cough (咳嗽)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)
Hypercapnia (高炭酸ガス血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)
Analgesic asthma syndrome (鎮痛剤喘息症候群)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Wheezing (喘鳴)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)
Eczema asteatotic (皮脂欠乏性湿疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)
Lumbar spinal stenosis (腰部脊柱管狭窄症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)

MedDRA version：16.1
Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
割合は，各投与群の患者の総数を分母として計算
引用元：CTD 5.3.5.1-17_1237.6j_ Table 15.3.2:7，150122-70-APP-1_Table 2.1.2.7.2.6

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

表 2.1.5.1: 5　治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した治験薬の投与中止に至った有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 の日本人部分集団）－ treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	53	(100.0)	33	(100.0)	38	(100.0)	35	(100.0)	45	(100.0)	204	(100.0)
Total with related adverse events leading to treatment discontinuation	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	1	(2.2)	4	(2.0)
Cardiac disorders (心臓障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Atrial fibrillation (心房細動)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Cardiac failure chronic (慢性心不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.0)
Constipation (便秘)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Abdominal pain (腹痛)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)
Dermatitis (皮膚炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.5)

MedDRA version：16.1
Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
割合は，各投与群の患者の総数を分母として計算
引用元：150122-70-APP-1_Table 2.1.2.7.1.7

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

表 2.1.5.1: 6 治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した治験薬の投与中止に至った有害事象－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.6 の日本人部分集団）－ treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	55	(100.0)	39	(100.0)	38	(100.0)	43	(100.0)	34	(100.0)	209	(100.0)
Total with related adverse events leading to treatment discontinuation	1	(1.8)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.9)	4	(1.9)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Diabetes mellitus (糖尿病)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Eye disorders (眼障害)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Eye pain (眼痛)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Vascular disorders (血管障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)
Aortic aneurysm rupture (大動脈瘤破裂)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)
Cough (咳嗽)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.5)

MedDRA version：16.1
Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
割合は，各投与群の患者の総数を分母として計算
引用元：150122-70-APP-1_Table 2.1.2.7.2.7

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

2.1.5.2 12 週間投与第 III 相並行群間比較試験

12 週間投与の並行群間比較試験（試験 1237.15）で，いずれかの投与群で，基本語で 2 名以上に報告された治験薬の投与中止に至った有害事象を，器官別大分類別及び基本語で表 2.1.5.2: 1 に示した。全体で，治験薬の投与中止に至った有害事象は 19 名（4.7%）で認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群で最も高く（6.1%），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で最も低かった（3.6%）。各投与群で患者 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った唯一の有害事象（基本語）は COPD であり，その頻度はプラセボ群で最も高かった（3.0%），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg では治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

表 2.1.5.2: 1 治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群の基本語で，2 名以上に発現）－ 12 週間投与第 III 相並行群間比較試験（試験 1237.15）－ treated set

System organ class/ Preferred term	Placebo		T+O FDC 2.5 µg/5 µg		T+O FDC 5 µg/5 µg		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	**132**	**(100.0)**	**133**	**(100.0)**	**139**	**(100.0)**	**404**	**(100.0)**
Total with adverse events leading to treatment discontinuation	**8**	**(6.1)**	**6**	**(4.5)**	**5**	**(3.6)**	**19**	**(4.7)**
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders （呼吸器，胸郭および縦隔障害）	**6**	**(4.5)**	**3**	**(2.3)**	**0**	**(0.0)**	**9**	**(2.2)**
Chronic obstructive pulmonary disease （慢性閉塞性肺疾患）	4	(3.0)	3	(2.3)	0	(0.0)	7	(1.7)

MedDRA version：16.1
T+O：チオトロピウム+オロダテロール
割合は，各投与群の患者の総数を分母として計算
引用元：CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.3.2: 7

2.1.5.3 6 週間投与第 III 相クロスオーバー試験

6 週間投与のクロスオーバー試験（試験 1237.13，1237.14，及び 1237.20）において，いずれかの投与群で，基本語で 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を，器官別大分類別及び基本語で表 2.1.5.3: 1 に示す。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg が 1.4%であり，その他の投与群は 0.7～2.6%であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の中で最も頻度が高かった有害事象は，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の器官別大分類に属する有害事象であり，そのうち最も多く報告された基本語は COPD であった（各投与群で 0.2～1.2%）。

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

表 2.1.5.3: 1　治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群の基本語で 2 名以上の発現）－ 6 週間投与第 III 相クロスオーバー試験（試験 1237.13，1237.14，及び 1237.20）－ treated set

System organ class/ Preferred term	Placebo		Olo 5 µg		Tio 5 µg		T+O FDC 2.5 µg/5 µg		T+O FDC 5 µg/5 µg	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	**574**	**(100.0)**	**573**	**(100.0)**	**582**	**(100.0)**	**577**	**(100.0)**	**589**	**(100.0)**
Total with adverse events leading to treatment discontinuation	**15**	**(2.6)**	**9**	**(1.6)**	**8**	**(1.4)**	**4**	**(0.7)**	**8**	**(1.4)**
Infections and infestations （感染症および寄生虫症）	**3**	**(0.5)**	**2**	**(0.3)**	**3**	**(0.5)**	**1**	**(0.2)**	**1**	**(0.2)**
Pneumonia （肺炎）	2	(0.3)	2	(0.3)	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders （呼吸器，胸郭および縦隔障害）	**7**	**(1.2)**	**3**	**(0.5)**	**6**	**(1.0)**	**1**	**(0.2)**	**4**	**(0.7)**
Chronic obstructive pulmonary disease （慢性閉塞性肺疾患）	7	(1.2)	3	(0.5)	4	(0.7)	1	(0.2)	3	(0.5)

MedDRA version：16.1
Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
Tio 2.5 µg は試験 1237.20 のみで設けられていたため，併合データの表には含まれていない。
引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.6.2

2.1.5.4　COPD 患者を対象とした第 I 相／第 II 相試験

COPD 患者を対象とした第 I 相試験（試験 1237.3），第 II 相試験（試験 1237.4，1237.9，1237.18）では，患者計 22 名が有害事象のため治験薬の投与を中止した（試験 1237.3 では 0 名［CTD 5.3.3.2-2_試験 1237.3_Table 15.3.2: 1］，試験 1237.4 では 6 名［CTD 5.3.5.1-9_試験 1237.4_Table 15.3.2: 1］，試験 1237.9 では 7 名［CTD 5.3.5.1-10_試験 1237.9_Table 15.3.2: 1］，試験 1237.18 では 9 名［CTD 5.3.5.1-11_試験 1237.18_Table 15.3.2.1: 2］）。

COPD 患者を対象とした国内第 I 相試験（試験 1237.24）では，オトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg の 1 名（6.3%）が浮動性めまいの有害事象で治験薬の投与中止に至った［CTD 5.3.3.2-1_試験 1237.24_Table 15.3.2: 1］。

2.1.5.5　健康被験者を対象とした第 I 相試験

健康被験者を対象とした第 I 相試験（試験 1237.1，1237.2）ではいずれの試験においても，有害事象のために治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（［CTD 5.3.3.1-8_試験 1237.1_Table 15.3.1: 2］，［CTD 5.3.3.1-9_試験 1237.2_Table 15.3.2: 1］）。

2.1.6　その他の重要な有害事象

ICH E3 の定義によるその他の重要な有害事象には，著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常，及び治験薬の投与中止や減量又は重要な併用療法の追加などの治療方法の変更に至ったすべての医学上の事象で，重篤な有害事象としては報告されなかったものがある。本プロジェクトでの「その他の重要な有害事象」のカテゴリーには，治験薬の投与中止に至ったが，重篤ではない有害事象のみが含まれた（［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 15.4.2: 4］，［CTD 5.3.5.1-13_試験

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

1237.6_Table 15.4.2: 4］）。治験薬の投与中止に至った有害事象については 2.1.5 項に記載している。

2.1.6.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）でみられたその他の重要な有害事象は，臨床的安全性の概要の補遺に記載している［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.7.1］。全体として，その他の重要な有害事象を発現した患者は 203 名（3.9%）であった。その他の重要な有害事象の発現割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で 3.1%（32/1029 名），2.5 µg/ 5 µg で 2.2%（23/1030 名），オロダテロール 5 µg 及びチオトロピウム 5 µg で 4.5%（47/1038 名），チオトロピウム 2.5 µg で 5.2%（54/1032 名）であった。

これらの患者の半数以上（127 名，2.5%）で発現した有害事象は，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の器官別大分類に属するものであった。最も頻度の高かった基本語は COPD（87 名，1.7%）であり，続いて呼吸困難（28 名，0.5%）であった。「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の器官別大分類に属する有害事象の発現割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤投与群（5 µg/ 5 µg：1.6%，2.5 µg/ 5 µg：1.0%）が単剤投与群（オロダテロール 5 µg：2.9%，チオトロピウム 2.5 µg：3.8%，チオトロピウム 5 µg：3.1%）と比べて低かった。全体で次に多かった器官別大分類での有害事象は「一般・全身障害および投与部位の状態」（14 名，0.3%）であり，この器官別大分類に属する有害事象の頻度は各投与群で同程度であった（両チオトロピウム+オロダテロール配合剤：0.1%～チオトロピウム 2.5 µg：0.7%）。

2.1.6.2 12 週間投与第 III 相並行群間比較試験

12 週間投与の並行群間比較試験（試験 1237.15）でのその他の重要な有害事象は，試験 1237.15 の治験総括報告書にまとめて記載している［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.3.2: 6］。

全体で患者 11 名（2.7%）がその他の重要な有害事象を発現した。その他の重要な有害事象が発現した患者は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で 4 名（2.9%），2.5 µg/ 5 µg で 0 名，プラセボ群で 7 名（5.3%）であった。これらの患者の半数以上（6 名，1.5%）で発現した有害事象は，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の器官別大分類に属するものであった。基本語で最も発現割合の高かったその他の重要な有害事象は COPD（4 名，1.0%）であった。いずれの投与群においても，2 名以上で報告された重要な有害事象は COPD 以外にはなかった。

2.1.6.3 6 週間投与第 III 相クロスオーバー試験

6 週間投与のクロスオーバー試験（試験 1237.13，1237.14，及び 1237.20）でのその他の重要な有害事象を，臨床的安全性の概要の補遺に示している［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.7.2］。

患者 24 名（3.0%）でその他の重要な有害事象が発現した。その他の重要な有害事象が発現した患者は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で 3 名（0.5%），2.5 µg/ 5 µg で 2 名（0.3%），オロダテロール 5 µg で 5 名（0.9%），チオトロピウム 2.5 µg で 2 名（1.5%），5 µg で 3 名（0.5%），プラセボで 9 名（1.6%）であった。これらの患者の半数以上（13 名，1.6%）で発現した有害事象

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

は，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の器官別大分類に属するものであった。基本語で最も発現割合が高かったその他の重要な有害事象は COPD（12 名，1.5%）であった。いずれの投与群においても，基本語で 3 名以上に報告された重要な有害事象は COPD 以外にはなかった。

2.1.6.4 COPD 患者を対象とした第 I 相／第 II 相試験

COPD 患者を対象とした第 I 相試験（試験 1237.3），第 II 相試験（試験 1237.4，1237.9，1237.18）では，患者 12 名がその他の重要な有害事象を発現した（試験 1237.3 で 0 名［CTD 5.3.3.2-2_試験 1237.3_Table 15.3.2: 1］, 試験 1237.4 で 3 名［CTD 5.3.5.1-9_試験 1237.4_Table 15.3.2: 1］, 試験 1237.9 で 4 名［CTD 5.3.5.1-10_試験 1237.9_Table 15.3.2: 1］，試験 1237.18 で 1 名［CTD 5.3.5.1-11_試験 1237.18_Table 15.3.2.1: 1］））。

COPD 患者を対象とした国内で実施した非盲検の第 I 相試験（試験 1237.24）では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg の 1 名（6.3%）が浮動性めまいの有害事象で治験薬の投与中止に至り，本有害事象はその他の重要な有害事象（ICH E3 の定義による）に分類された［CTD 5.3.5.1-9_試験 1237.4_Section 12.3］。

2.1.6.5 健康被験者を対象とした第 I 相試験

健康被験者を対象とした第 I 相試験（試験 1237.1，1237.2）ではいずれの試験においても，その他の重要な有害事象を発現した被験者はいなかった（［CTD 5.3.3.1-8_試験 1237.1_Section 12.3］，［CTD 5.3.3.1-9_試験 1237.2_Section 12.3］）。

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

2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.1.7.1 呼吸器系の有害事象

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合），12 週間投与の並行群間比較試験（試験 1237.15），及び 6 週間投与のクロスオーバー試験（試験 1237.13, 1237.14, 及び 1237.20）の併合データでの，呼吸器系障害に関連する SMQ／PV エンドポイントに属ずる有害事象が報告された患者の割合を，臨床的安全性の概要の補遺に記載した［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.10.1.1～2.10.1.3］。

2.1.7.1.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）で，いずれかの投与群で発現した呼吸器系有害事象を SMQ／PV エンドポイントで表 2.1.7.1.1: 1 に示した。

全体として，最も発現割合が高かった PV エンドポイントは，基本語の COPD の増悪（1699 名，32.9%）に関連する PV エンドポイントであり，COPD の増悪を含む 3 つの集約用語レベル（COPD 増悪，COPD 増悪［広域］，肺炎を伴う COPD 増悪［広域］）の PV エンドポイントで示した。これらの PV エンドポイントに含まれ多く報告された基本語は COPD，気管支炎及び肺炎であった［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.10.1.1］。PV エンドポイントの呼吸器系障害・下気道の有害事象の発現割合は 41.3%（2133/5162 名）と高かったが，この PV エンドポイントにも基本語の COPD（32.8%）が含まれている。

投与群間での PV エンドポイントの比較したところ，明らかな又は一貫した傾向は認められなかった。なお，PV エンドポイントの各カテゴリーに含まれる基本語の一覧表は臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Listing 2.11.1］に示している。

日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の併合）で，いずれかの投与群で発現した呼吸器系有害事象を PV エンドポイントで表 2.1.7.1.1: 2 に示した。日本人患者で，発現割合が高かった PV エンドポイントは，基本語の COPD の悪化に関連する PV エンドポイントであった（18.5～28.4%）。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 投与群で，COPD 増悪 PV エンドポイント（23.3%）及び COPD 増悪（広域）PV エンドポイント（30.0%）が他の投与群（COPD 増悪 PV エンドポイント：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 13.6%～チオトロピウム 2.5 µg µg：19.4%，COPD 増悪（広域）PV エンドポイント：チオトロピウム 2.5 µg：19.4%～チオトロピウム 5 µg：26.3%）よりやや高めであったが，52 週間投与第 III 相国際共同試験全体での各群の発現割合（それぞれチオトロピウム+オロダテロール配合剤：29.2%～オロダテロール 5 µg：35.8%及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg：31.6%～オロダテロール 5 µg：38.8%）よりは低かった。日本人患者集団での呼吸器系障害・下気道 PV エンドポイントも 52 週間投与第 III 相国際共同試験全体より発現割合が低かった。

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

表 2.1.7.1.1: 1　呼吸器系有害事象（SMQ／PV エンドポイント）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）－ treated set

	Olo 5 µg		Tio 2.5 µg		Tio 5 µg		T+O FDC 2.5 µg/5 µg		T+O FDC 5 µg/5 µg		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	**1038**	**(100.0)**	**1032**	**(100.0)**	**1033**	**(100.0)**	**1030**	**(100.0)**	**1029**	**(100.0)**	**5162**	**(100.0)**
Total with adverse events	**795**	**(76.6)**	**758**	**(73.4)**	**757**	**(73.3)**	**769**	**(74.7)**	**761**	**(74.0)**	**3840**	**(74.4)**
PV COPD exacerbation[a]（COPD 増悪）	372	(35.8)	353	(34.2)	341	(33.0)	301	(29.2)	332	(32.3)	1699	(32.9)
PV COPD exacerbation (broad)[b]（COPD 増悪［広域］）	403	(38.8)	377	(36.5)	363	(35.1)	325	(31.6)	356	(34.6)	1824	(35.3)
PV COPD exacerbation (broad) with pneumonia（肺炎を伴う COPD 増悪［広域］）	421	(40.6)	390	(37.8)	373	(36.1)	344	(33.4)	371	(36.1)	1899	(36.8)
PV Respiratory failure（呼吸不全）	8	(0.8)	10	(1.0)	7	(0.7)	5	(0.5)	6	(0.6)	36	(0.7)
PV Respiratory failure (broad)（呼吸不全［広域］）	8	(0.8)	10	(1.0)	8	(0.8)	5	(0.5)	7	(0.7)	38	(0.7)
PV Dyspnoea（呼吸困難）	39	(3.8)	44	(4.3)	52	(5.0)	39	(3.8)	43	(4.2)	217	(4.2)
PV Cough（咳嗽）	43	(4.1)	52	(5.0)	51	(4.9)	46	(4.5)	43	(4.2)	235	(4.6)
PV Respiratory Disorders, lower（呼吸器系障害・下気道）	470	(45.3)	436	(42.2)	433	(41.9)	391	(38.0)	403	(39.2)	2133	(41.3)
PV Lower respiratory tract infection（下気道感染）	86	(8.3)	60	(5.8)	63	(6.1)	69	(6.7)	68	(6.6)	346	(6.7)
PV Bronchitis（気管支炎）	38	(3.7)	26	(2.5)	27	(2.6)	30	(2.9)	34	(3.3)	155	(3.0)
PV Pneumonia（肺炎）	41	(3.9)	29	(2.8)	27	(2.6)	36	(3.5)	36	(3.5)	169	(3.3)
PV Sputum purulent（膿性痰）	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.2)	4	(0.4)	1	(0.1)	8	(0.2)
PV Pulmonary edema（肺水腫）	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.1)

MedDRA version：16.1

割合は，各投与群の患者の総数を分母として計算

a　COPD の増悪の PV には，頻度が 3%以上である慢性閉塞性肺疾患の基本語（肺炎を伴う COPD の増悪（広域）で示される）が含まれている。
有害事象すべてが PV エンドポイントの定義に含まれているわけではないため，ユーザー定義による有害事象カテゴリー（UDAEC）の合計は，事象の総件数とは必ずしも一致しない。

b　COPD の増悪（広域）の PV には，慢性閉塞性肺疾患及び気管支炎の基本語（肺炎を伴う COPD の増悪（広域）で示される）が含まれている。

引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.10.1.1

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

表 2.1.7.1.1: 2　日本人患者での呼吸器系有害事象（SMQ／PV エンドポイント）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者）－ treated set

	Olo 5 µg		Tio 2.5 µg		Tio 5 µg		T+O FDC 2.5 µg/5 µg		T+O FDC 5 µg/5 µg		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	**149**	**(100.0)**	**72**	**(100.0)**	**76**	**(100.0)**	**118**	**(100.0)**	**120**	**(100.0)**	**535**	**(100.0)**
Total with adverse events	**124**	**(83.2)**	**55**	**(76.4)**	**63**	**(82.9)**	**96**	**(81.4)**	**99**	**(82.5)**	**437**	**(81.7)**
PV COPD exacerbation[a]（COPD 増悪）	27	(18.1)	14	(19.4)	14	(18.4)	16	(13.6)	28	(23.3)	99	(18.5)
PV COPD exacerbation (broad)[b]（COPD 増悪［広域］）	39	(26.2)	14	(19.4)	20	(26.3)	23	(19.5)	36	(30.0)	132	(24.7)
PV COPD exacerbation (broad) with pneumonia（肺炎を伴う COPD 増悪［広域］）	48	(32.2)	16	(22.2)	22	(28.9)	28	(23.7)	38	(31.7)	152	(28.4)
PV Respiratory failure（呼吸不全）	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
PV Respiratory failure (broad)（呼吸不全［広域］）	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
PV Dyspnoea（呼吸困難）	3	(2.0)	0	(0.0)	2	(2.6)	1	(0.8)	1	(0.8)	7	(1.3)
PV Cough（咳嗽）	4	(2.7)	1	(1.4)	1	(1.3)	3	(2.5)	2	(1.7)	11	(2.1)
PV Respiratory Disorders, lower（呼吸器系障害・下気道）	49	(32.9)	18	(25.0)	25	(32.9)	33	(28.0)	42	(35.0)	167	(31.2)
PV Lower respiratory tract infection（下気道感染）	24	(16.1)	3	(4.2)	13	(17.1)	15	(12.7)	24	(20.0)	79	(14.8)
PV Bronchitis（気管支炎）	13	(8.7)	1	(1.4)	9	(11.8)	10	(8.5)	19	(15.8)	52	(9.7)
PV Pneumonia（肺炎）	13	(8.7)	2	(2.8)	3	(3.9)	6	(5.1)	7	(5.8)	31	(5.8)

MedDRA version：16.1

割合は，各投与群の患者の総数を分母として計算

a　COPD の増悪の PV には，頻度が 3%以上である慢性閉塞性肺疾患の基本語（肺炎を伴う COPD の増悪（広域）で示される）が含まれている。有害事象すべてが PV エンドポイントの定義に含まれているわけではないため，ユーザー定義による有害事象カテゴリー（UDAEC）の合計は，事象の総件数とは必ずしも一致しない。

b　COPD の増悪（広域）の PV には，慢性閉塞性肺疾患及び気管支炎の基本語（肺炎を伴う COPD の増悪（広域）で示される）が含まれている。

引用元：CTD 5.3.5.3-9_Section 2_Table 2.10.1.1

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

2.1.7.1.2 12 週間投与第 III 相並行群間比較試験

12 週間投与の並行群間比較試験（試験 1237.15）で発現した呼吸器系有害事象に関連する SMQ／PV エンドポイントを表 2.1.7.1.2: 1 に示した。全体で，最も発現割合が高かった有害事象は，基本語の COPD の悪化（41 名，10.1%）に関連した PV エンドポイントに属するものであった。COPD の増悪を含む 3 つの集約用語レベル（COPD 増悪，COPD 増悪［広域］，肺炎を伴う COPD 増悪［広域］）の PV エンドポイントで示した。これらの PV エンドポイントに含まれ多く報告された基本語は COPD，咳嗽，及び呼吸困難であった。投与群間で PV エンドポイントを比較したところ，明らかな又は一貫した傾向は認められなかった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.10.1.3］）。

表 2.1.7.1.2: 1 呼吸器系有害事象（SMQ／PV エンドポイント）－ 12 週間投与第 III 相並行群間比較試験（試験 1237.15）－ treated set

	Placebo		T+O FDC 2.5 µg/5 µg		T+O FDC 5 µg/5 µg		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	**132**	**(100.0)**	**133**	**(100.0)**	**139**	**(100.0)**	**404**	**(100.0)**
Total with adverse events	**67**	**(50.8)**	**73**	**(54.9)**	**61**	**(43.9)**	**201**	**(49.8)**
PV COPD exacerbation（COPD 増悪）	16	(12.1)	15	(11.3)	10	(7.2)	41	(10.1)
PV COPD exacerbation (broad)（COPD 増悪［広域］）	19	(14.4)	17	(12.8)	12	(8.6)	48	(11.9)
PV COPD exacerbation (broad) with pneumonia（肺炎を伴う COPD 増悪［広域］）	19	(14.4)	18	(13.5)	12	(8.6)	49	(12.1)
PV Dyspnoea（呼吸困難）	7	(5.3)	4	(3.0)	2	(1.4)	13	(3.2)
PV Cough（咳嗽）	8	(6.1)	12	(9.0)	3	(2.2)	23	(5.7)
PV Respiratory Disorders, lower（呼吸器系障害・下気道）	30	(22.7)	28	(21.1)	16	(11.5)	74	(18.3)
PV Lower respiratory tract infection（下気道感染）	5	(3.8)	4	(3.0)	3	(2.2)	12	(3.0)
PV Bronchitis（気管支炎）	3	(2.3)	1	(0.8)	2	(1.4)	6	(1.5)
PV Pneumonia（肺炎）	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.5)

MedDRA version：16.1
COPD：慢性閉塞性肺疾患，PV：医薬品安全性監視，T+O：チオトロピウム+オロダテロール
割合は，各投与群の患者の総数を分母として計算
引用元：CTD 5.3.5.3-7_ Section 2_Table 2.10.1.3

2.1.7.1.3 6 週間投与第 III 相クロスオーバー試験

6 週間投与のクロスオーバー試験（試験 1237.13，1237.14，及び 1237.20）の併合データで認められた呼吸器系有害事象に関連する SMQ／PV エンドポイントを表 2.1.7.1.3: 1 に示した。全体で，最も頻度の高かった有害事象は，基本語の COPD の悪化（207 名，25.7%）に関連する PV エンドポイントに属するものであった。COPD の増悪を含む 3 つの集約用語レベル（COPD 増悪，COPD 増悪［広域］，肺炎を伴う COPD 増悪［広域］）の PV エンドポイントで示した。これらの PV エンドポイントに含まれ多く報告された主な基本語は COPD，咳嗽及び呼吸困難であった（臨床

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

的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.10.1.2］）。投与群間で PV エンドポイントを比較したところ，明らかな又は一貫した傾向は認められなかった。

表 2.1.7.1.3: 1　呼吸器系有害事象（SMQ／PV エンドポイント）－ 6 週間投与第 III 相クロスオーバー試験（試験 1237.13，1237.14，及び 1237.20）－ treated set

	Placebo		Olo 5 µg		Tio 5 µg		T+O FDC 2.5 µg/5 µg		T+O FDC 5 µg/5 µg	
	N (%)		N (%)		N (%)		N (%)		N (%)	
Number of patients	**576**	**(100.0)**	**574**	**(100.0)**	**583**	**(100.0)**	**578**	**(100.0)**	**589**	**(100.0)**
Total with adverse events	**243**	**(42.2)**	**227**	**(39.5)**	**231**	**(39.6)**	**208**	**(36.0)**	**232**	**(39.4)**
PV COPD exacerbation（COPD 増悪）	63	(10.9)	49	(8.5)	54	(9.3)	35	(6.1)	52	(8.8)
PV COPD exacerbation (broad)（COPD 増悪［広域］）	67	(11.6)	55	(9.6)	61	(10.5)	39	(6.7)	56	(9.5)
PV COPD exacerbation (broad) with pneumonia（肺炎を伴う COPD 増悪［広域］）	68	(11.8)	55	(9.6)	65	(11.1)	42	(7.3)	56	(9.5)
PV Respiratory failure（呼吸不全）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)
PV Respiratory failure (broad)（呼吸不全［広域］）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)
PV Dyspnoea（呼吸困難）	29	(5.0)	16	(2.8)	18	(3.1)	15	(2.6)	13	(2.2)
PV Cough（咳嗽）	27	(4.7)	16	(2.8)	23	(3.9)	10	(1.7)	17	(2.9)
PV Respiratory Disorders, lower（呼吸器系障害・下気道）	110	(19.1)	81	(14.1)	103	(17.7)	61	(10.6)	82	(13.9)
PV Lower respiratory tract infection（下気道感染）	6	(1.0)	4	(0.7)	12	(2.1)	9	(1.6)	5	(0.8)
PV Bronchitis（気管支炎）	2	(0.3)	2	(0.3)	6	(1.0)	3	(0.5)	4	(0.7)
PV Pneumonia（肺炎）	3	(0.5)	2	(0.3)	4	(0.7)	4	(0.7)	0	(0.0)
PV Pulmonary edema（肺水腫）	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

MedDRA version：16.1
COPD：慢性閉塞性肺疾患，Olo：オロダテロール，PV：医薬品安全性監視，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
割合は，各投与群の患者の総数を分母として計算
有害事象の総件数は，すべての有害事象を表している。有害事象すべてが PV エンドポイントの定義に含まれているわけではないため，ユーザー定義による有害事象カテゴリー（UDAEC）の合計は，事象の総件数とは必ずしも一致しない。
Tio 2.5 µg は試験 1237.20 のみで設けられていたため，併合データの表には含まれていない。
引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.10.1.2

2.1.7.2　心血管系の有害事象

2.1.7.2.1　心血管系 SMQ／PV エンドポイント

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合），日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の併合），12 週間投与の並行群間比較試験（試験 1237.15），及び 6 週間投与のクロスオーバー試験（試験 1237.13，1237.14，及び 1237.20）の併合データで，心血管系障害に関連する SMQ／PV エンドポイントを呈した患者の割合を臨床的安全性の概要の補遺に示している［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.10.2.1～2.10.2.3，日本人患者集団：CTD 5.3.5.3-9_Section 2_Table 2.10.2.1］。

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

2.1.7.2.1.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）で発現した心血管系有害事象を SMQ 別に表 2.1.7.2.1.1: 1 示した。全体として，SMQ 別の心血管系有害事象の発現は投与群間でバランスがとれており，各 SMQ 別の発現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 及び 5 µg/ 5 µg で，単剤投与群と同程度であった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 及び 5 µg/ 5 µg で SMQ 不整脈（広域）が，それぞれ 5.0%及び 4.0%の患者（単剤投与群：3.9～4.7%）で，SMQ 虚血性心疾患（広域）が，それぞれ 1.8%及び 2.1%の患者（単剤投与群：2.1～2.5%）で認められた。なお，SMQ トルサード ド ポワント／QT 延長（狭域）は，全体で 19 名（0.4%）に発現した（各投与群：0.3～0.5%）。

日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の併合）で報告された心血管系有害事象を SMQ 別に表 2.1.7.2.1.1: 2 に示した。日本人患者集団で，52 週間投与第 III 相国際共同試験全体と同様に，SMQ 別の心血管系有害事象の発現は投与群間でバランスがとれており，各 SMQ 別の発現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 及び 5 µg/ 5 µg の各 SMQ 別の発現割合は，単剤投与群と同程度であった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 及び 5 µg/ 5 µg で SMQ 不整脈（広域）が，それぞれ 4.2%及び 3.3%（単剤投与群：2.6～4.2%）で，SMQ 虚血性心疾患（広域）が，それぞれ 3.4%及び 0.8%（単剤投与群：1.3～2.0%）で認められた。なお，SMQ トルサード ド ポワント/QT 延長（狭域）は，いずれの投与群においても報告されなかった。

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

表 2.1.7.2.1.1: 1　心血管系有害事象（SMQ／PV エンドポイント別）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）－ treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	**1038**	**(100.0)**	**1032**	**(100.0)**	**1033**	**(100.0)**	**1030**	**(100.0)**	**1029**	**(100.0)**	**5162**	**(100.0)**
Total with adverse events	**795**	**(76.6)**	**758**	**(73.4)**	**757**	**(73.3)**	**769**	**(74.7)**	**761**	**(74.0)**	**3840**	**(74.4)**
SMQ Cardiac arrhythmias (broad) （不整脈［広域］）	**41**	**(3.9)**	**49**	**(4.7)**	**47**	**(4.5)**	**52**	**(5.0)**	**41**	**(4.0)**	**230**	**(4.5)**
Sub-SMQ Cardiac arrhythmia terms (incl bradyarrhythmias and tachyarrhythmias) (broad) （不整脈用語（徐脈性不整脈および頻脈性不整脈を含む）［広域］）	23	(2.2)	37	(3.6)	27	(2.6)	34	(3.3)	22	(2.1)	143	(2.8)
Sub-SMQ Bradyarrhythmias (incl conduct defects and disord of sinus node funct) （徐脈性不整脈（伝導障害および洞結節機能障害を含む））	8	(0.8)	14	(1.4)	12	(1.2)	11	(1.1)	10	(1.0)	55	(1.1)
Sub-SMQ Tachyarrhythmias (incl supravent and vent tachyarrhythmias) (broad) （頻脈性不整脈（上室性および心室性頻脈性不整脈を含む）［広域］）	13	(1.3)	21	(2.0)	12	(1.2)	24	(2.3)	14	(1.4)	84	(1.6)
Sub-SMQ Supraventricular tachyarrhythmias (narrow)（上室性頻脈性不整脈［狭域］）	6	(0.6)	16	(1.6)	8	(0.8)	13	(1.3)	5	(0.5)	48	(0.9)
Sub-SMQ Ventricular tachyarrhythmias (broad) （心室性頻脈性不整脈［広域］）	6	(0.6)	3	(0.3)	2	(0.2)	8	(0.8)	6	(0.6)	25	(0.5)
SMQ Torsade de pointes/QT prolongation (narrow) （トルサード ド ポアント/QT 延長）（狭域）	**5**	**(0.5)**	**3**	**(0.3)**	**3**	**(0.3)**	**3**	**(0.3)**	**5**	**(0.5)**	**19**	**(0.4)**
SMQ Ischaemic heart disease (broad) （虚血性心疾患［広域］）	**26**	**(2.5)**	**23**	**(2.2)**	**22**	**(2.1)**	**19**	**(1.8)**	**22**	**(2.1)**	**112**	**(2.2)**
Sub-SMQ Myocardial infarction (broad) 心筋梗塞［広域］）	10	(1.0)	10	(1.0)	8	(0.8)	12	(1.2)	11	(1.1)	51	(1.0)
Sub-SMQ Other ischaemic heart disease (broad) （その他の虚血性心疾患［広域］）	19	(1.8)	14	(1.4)	16	(1.5)	10	(1.0)	12	(1.2)	71	(1.4)
SMQ Cardiac failure (narrow) （心不全［狭域］）	**12**	**(1.2)**	**8**	**(0.8)**	**8**	**(0.8)**	**9**	**(0.9)**	**5**	**(0.5)**	**42**	**(0.8)**
SMQ Cerebrovascular disorders (broad) （脳血管障害［広域］）	**11**	**(1.1)**	**12**	**(1.2)**	**9**	**(0.9)**	**10**	**(1.0)**	**8**	**(0.8)**	**50**	**(1.0)**
Sub-SMQ Central nervous system haemorrhages and cerebrovascular cond (broad) （中枢神経系出血および脳血管性疾患［広域］）	11	(1.1)	11	(1.1)	9	(0.9)	10	(1.0)	8	(0.8)	49	(0.9)
Sub-SMQ Cond assoc with CNS haemorrhages and cerebrovascular accidents (broad) （中枢神経系出血および脳血管系損傷に伴う状態［広域］）	2	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	5	(0.1)
Sub-SMQ Haemorrhagic cerebrovascular conditions（出血性脳血管障害）	6	(0.6)	5	(0.5)	4	(0.4)	2	(0.2)	3	(0.3)	20	(0.4)
Sub-SMQ Ischaemic cerebrovascular conditions（虚血性脳血管障害）	7	(0.7)	10	(1.0)	7	(0.7)	8	(0.8)	7	(0.7)	39	(0.8)
Sub-SMQ Cerebrovasc disord, not specified as haemorrhagic or ischaemic (broad) 出血性あるいは虚血性と特定されない脳血管障害［広域］）	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
SMQ Hypertension (broad) （高血圧［広域］）	**53**	**(5.1)**	**34**	**(3.3)**	**35**	**(3.4)**	**42**	**(4.1)**	**36**	**(3.5)**	**200**	**(3.9)**

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

MedDRA version：16.1
Olo：オロダテロール，PV：医薬品安全性監視，SMQ：MedDRA 標準検索式，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
割合は，各投与群の患者の総数を分母として計算
有害事象の総件数は，すべての有害事象を表している。
有害事象すべてが PV エンドポイントの定義に含まれているわけではないため，BI で定義した有害事象カテゴリーの合計は，事象の総件数とは必ずしも一致しない。
PV 及び SMQ のエンドポイントを MedDRA の基本語に対応させるリストは，臨床的安全性の概要の補遺に示している［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Listing 2.11.1］
引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.10.2.1

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

表 2.1.7.2.1.1: 2　日本人患者での心血管系有害事象（SMQ／PV エンドポイント別）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者）－ treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	**149**	**100.0)**	**72**	**(100.0)**	**76**	**(100.0)**	**118**	**(100.0)**	**120**	**(100.0)**	**535**	**(100.0)**
Total with adverse events	**124**	**(83.2)**	**55**	**(76.4)**	**63**	**(82.9)**	**96**	**(81.4)**	**99**	**(82.5)**	**437**	**(81.7)**
SMQ Cardiac arrhythmias (broad)（不整脈［広域］）	**5**	**(3.4)**	**3**	**(4.2)**	**2**	**(2.6)**	**5**	**(4.2)**	**4**	**(3.3)**	**19**	**(3.6)**
Sub-SMQ Cardiac arrhythmia terms (incl bradyarrhythmias and tachyarrhythmias) (broad)（不整脈用語（徐脈性不整脈および頻脈性不整脈を含む）［広域］）	3	(2.0)	2	(2.8)	2	(2.6)	4	(3.4)	1	(0.8)	12	(2.2)
Sub-SMQ Bradyarrhythmias (incl conduct defects and disord of sinus node funct)（徐脈性不整脈（伝導障害および洞結節機能障害を含む））	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Sub-SMQ Tachyarrhythmias (incl supravent and vent tachyarrhythmias) (broad)（頻脈性不整脈（上室性および心室性頻脈性不整脈を含む）［広域］）	3	(2.0)	2	(2.8)	1	(1.3)	3	(2.5)	1	(0.8)	10	(1.9)
Sub-SMQ Supraventricular tachyarrhythmias (narrow)（上室性頻脈性不整脈［狭域］）	2	(1.3)	2	(2.8)	1	(1.3)	1	(0.8)	1	(0.8)	7	(1.3)
Sub-SMQ Ventricular tachyarrhythmias (broad)（心室性頻脈性不整脈［広域］）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
SMQ Ischaemic heart disease (broad)（虚血性心疾患［広域］）	**3**	**(2.0)**	**1**	**(1.4)**	**1**	**(1.3)**	**4**	**(3.4)**	**1**	**(0.8)**	**10**	**(1.9)**
Sub-SMQ Myocardial infarction (broad)（心筋梗塞［広域］）	2	(1.3)	1	(1.4)	0	(0.0)	3	(2.5)	1	(0.8)	7	(1.3)
Sub-SMQ Other ischaemic heart disease (broad)（その他の虚血性心疾患［広域］）	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(1.3)	2	(1.7)	0	(0.0)	4	(0.7)
SMQ Cardiac failure (narrow)（心不全［狭域］）	**2**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.7)**	**1**	**(0.8)**	**5**	**(0.9)**
SMQ Cerebrovascular disorders (broad)（脳血管障害［広域］）	**0**	**(0.0)**	**2**	**(2.8)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.8)**	**3**	**(0.6)**
Sub-SMQ Central nervous system haemorrhages and cerebrovascular cond (broad)（中枢神経系出血および脳血管性疾患［広域］）	0	(0.0)	2	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	3	(0.6)
Sub-SMQ Ischaemic cerebrovascular conditions（虚血性脳血管障害）	0	(0.0)	2	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	3	(0.6)
SMQ Hypertension (broad)（高血圧［広域］）	**8**	**(5.4)**	**4**	**(5.6)**	**4**	**(5.3)**	**5**	**(4.2)**	**3**	**(2.5)**	**24**	**(4.5)**

MedDRA version 16.1
Olo：オロダテロール，PV：医薬品安全性監視，SMQ：MedDRA 標準検索式，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
割合は，各投与群の患者の総数を分母として計算
有害事象の総件数は，すべての有害事象を表している。
有害事象すべてが PV エンドポイントの定義に含まれているわけではないため，有害事象カテゴリー（UDAEC）の合計は，事象の総件数とは必ずしも一致しない。
PV 及び SMQ のエンドポイントを MedDRA の基本語に対応させるリストは，臨床的安全性の概要の補遺に示している［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Listing 2.11.1］
引用元：CTD 5.3.5.3-9_Section 2_Table 2.10.2.1

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

2.1.7.2.1.2 12 週間投与第 III 相並行群間比較試験

12 週間投与の並行群間比較試験（試験 1237.15）で認められた心血管系有害事象を SMQ 別に表 2.1.7.2.1.2: 1 に示した。全体として，心血管系有害事象は投与群間でバランスがとれていた。最も発現割合が高かった SMQ は，SMQ 高血圧（広域）1.5%（最も多かった基本語は高血圧 : 1.2%），次いで SMQ 不整脈 1.2%（基本語の心室性期外収縮，心房細動，心肺停止，失神，及び頻脈を含む）であった。両 SMQ の発現割合はいずれも，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg（SMQ 高血圧 : 0.7%，SMQ 不整脈 : 1.4%）及びプラセボ群（SMQ 高血圧 : 0.8%，SMQ 不整脈 : 0.0%）が，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg（SMQ 高血圧 : 3.0%，SMQ 不整脈 : 2.3%）よりも低かった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.10.2.3］）。

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

表 2.1.7.2.1.2: 1　心血管系有害事象（SMQ／PV エンドポイント）－ 12 週間投与第 III 相並行群間比較試験（試験 1237.15）－ treated set

	Placebo		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	**132**	**(100.0)**	**133**	**(100.0)**	**139**	**(100.0)**	**404**	**(100.0)**
Total with adverse events	**67**	**(50.8)**	**73**	**(54.9)**	**61**	**(43.9)**	**201**	**(49.8)**
SMQ Cardiac arrhythmias (broad) （不整脈［広域］）	**0**	**(0.0)**	**3**	**(2.3)**	**2**	**(1.4)**	**5**	**(1.2)**
Sub-SMQ Cardiac arrhythmia terms (incl bradyarrhthm and tachyarrhtm) (broad) （不整脈用語（徐脈性不整脈および頻脈性不整脈を含む）［広域］）	0	(0.0)	1	(0.8)	2	(1.4)	3	(0.7)
Sub-SMQ Tachyarrhythmias (incl supravent and vent tachyarrhythmias) (broad) （頻脈性不整脈（上室性および心室性頻脈性不整脈を含む）［広域］）	0	(0.0)	1	(0.8)	2	(1.4)	3	(0.7)
Sub-SMQ Supraventricular tachyarrhythmias (narrow) （上室性頻脈性不整脈［狭域］）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Sub-SMQ Ventricular tachyarrhythmias (broad) （心室性頻脈性不整脈［広域］）	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.7)	2	(0.5)
SMQ Ischaemic heart disease (broad) （虚血性心疾患［広域］）	**3**	**(2.3)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.7)**	**4**	**(1.0)**
Sub-SMQ Myocardial infarction (broad) （心筋梗塞［広域］）	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Sub-SMQ Other ischaemic heart disease (broad) （その他の虚血性心疾患［広域］）	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.5)
SMQ Cardiac failure (narrow) （心不全［狭域］）	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.7)**	**1**	**(0.2)**
SMQ Hypertension (broad) （高血圧［広域］）	**1**	**(0.8)**	**4**	**(3.0)**	**1**	**(0.7)**	**6**	**(1.5)**

MedDRA version：16.1
Olo：オロダテロール，PV：医薬品安全性監視，SMQ：MedDRA 標準検索式，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
割合は，各投与群の患者の総数を分母として計算。有害事象の総件数は，すべての有害事象を表している。
有害事象すべてが PV エンドポイントの定義に含まれているわけではないため，有害事象カテゴリー（UDAEC）の合計は，事象の総件数とは必ずしも一致しない。
PV 及び SMQ のエンドポイントを MedDRA の基本語に対応させるリストは，臨床的安全性の概要の補遺に記載されている［CTD 5.3.5.3-7_ Section 2_Listing 2.11.1］
引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.10.2.3

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

2.1.7.2.1.3 6 週間投与第 III 相クロスオーバー試験

6 週間投与のクロスオーバー試験（試験 1237.13，1237.14，及び 1237.20）で認められた心血管系有害事象を SMQ 別に表 2.1.7.2.1.3: 1 に示した。全体として，SMQ 別の心血管系有害事象は投与群間でバランスがとれていた。最も発現が多かった SMQ は，SMQ 不整脈（広域）（基本語の心房細動，右脚ブロック，動悸，心室性期外収縮を含む）で，各投与群の発現割合は 0.5～1.9%であり，サブ SMQ の不整脈用語（広域）（心房細動，右脚ブロック，心室性期外収縮を含む）の発現割合は 0.5～2.2%であった。次いで発現が多かった SMQ は，高血圧（広域）（最も多かった基本語は高血圧）で，0.2～1.5%であった。投与期間も短く，報告された有害事象の数が少ないこともあり，これら SMQ での検討でも発現割合は低かった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.10.2.2］）。

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

表 2.1.7.2.1.3: 1　心血管系有害事象（SMQ／PV エンドポイント）－ 6 週間投与第 III 相クロスオーバー試験（試験 1237.13，1237.14，及び 1237.20）－ treated set

	Placebo N (%)		Olo 5 N (%)		Tio 5 N (%)		T+O 2.5/5 N (%)		T+O 5/5 N (%)	
Number of patients	**576**	**(100.0)**	**574**	**(100.0)**	**583**	**(100.0)**	**578**	**(100.0)**	**589**	**(100.0)**
Total with adverse events	**243**	**(42.2)**	**227**	**(39.5)**	**231**	**(39.6)**	**208**	**(36.0)**	**232**	**(39.4)**
SMQ Cardiac arrhythmias (broad) （不整脈［広域］）	**11**	**(1.9)**	**10**	**(1.7)**	**10**	**(1.7)**	**3**	**(0.5)**	**6**	**(1.0)**
Sub-SMQ Cardiac arrhythmia terms (incl bradyarrhthm and tachyarrhtm) (broad) （不整脈用語（徐脈性不整脈および頻脈性不整脈を含む）［広域］）	8	(1.4)	7	(1.2)	9	(1.5)	3	(0.5)	4	(0.7)
Sub-SMQ Bradyarrhythmias (incl conduct defects and disord of sinus node funct) （徐脈性不整脈（伝導障害および洞結節機能障害を含む））	2	(0.3)	2	(0.3)	2	(0.3)	3	(0.5)	2	(0.3)
Sub-SMQ Tachyarrhythmias (incl supravent and vent tachyarrhythmias) (broad) （頻脈性不整脈（上室性および心室性頻脈性不整脈を含む）［広域］）	6	(1.0)	4	(0.7)	7	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.3)
Sub-SMQ Supraventricular tachyarrhythmias (narrow) （上室性頻脈性不整脈［狭域］）	4	(0.7)	2	(0.3)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)
Sub-SMQ Ventricular tachyarrhythmias (broad) （心室性頻脈性不整脈［広域］）	2	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)
SMQ Torsade de pointes/QT prolongation (narrow) （トルサード ド ポアント/QT 延長）（狭域）	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
SMQ Ischaemic heart disease (broad) （虚血性心疾患［広域］）	**1**	**(0.2)**	**6**	**(1.0)**	**4**	**(0.7)**	**3**	**(0.5)**	**2**	**(0.3)**
Sub-SMQ Myocardial infarction (broad) （心筋梗塞［広域］）	0	(0.0)	4	(0.7)	2	(0.3)	3	(0.5)	2	(0.3)
Sub-SMQ Other ischaemic heart disease (broad) （その他の虚血性心疾患［広域］）	1	(0.2)	2	(0.3)	2	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
SMQ Cerebrovascular disorders (broad) （脳血管障害［広域］）	1	(0.2)	2	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Sub-SMQ Central nervous system haemorrhages and cerebrovascular cond (broad) （中枢神経系出血および脳血管性疾患［広域］）	1	(0.2)	2	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Sub-SMQ Haemorrhagic cerebrovascular conditions（出血性脳血管障害）	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sub-SMQ Ischaemic cerebrovascular conditions（虚血性脳血管障害）	1	(0.2)	2	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
SMQ Hypertension (broad) （高血圧［広域］）	**2**	**(0.3)**	**1**	**(0.2)**	**8**	**(1.4)**	**5**	**(0.9)**	**5**	**(0.8)**

MedDRA version：16.1
Olo：オロダテロール，PV：医薬品安全性監視，SMQ：MedDRA 標準検索式，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
割合は，各投与群の患者の総数を分母として計算。有害事象の総件数は，すべての有害事象を表している。
有害事象すべてが PV エンドポイントの定義に含まれているわけではないため，有害事象カテゴリー（UDAEC）の合計は，事象の総件数とは必ずしも一致しない。
Tio 2.5μg は試験 1237.20 のみで設けられていたため，併合データの表には含まれていない。
SMQ のエンドポイントを MedDRA の基本語に対応させるリストは，臨床的安全性の概要の補遺に記載されている［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Listing 2.11.1］。
引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.10.2.2

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

2.1.7.2.2 主要有害心イベント（MACE：major adverse cardiovascular events）の解析：全体と日本人患者集団での評価

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）で，MACE を解析した（表 2.1.7.2.2: 1）。全体で，MACE が発現した患者は 109 名（全体：2.1%，各投与群：1.8～2.4%）であり，そのうち 29 名の事象は死に至るものであった。原因不明の「死亡」に分類された 5 名を含めると，34 名が MACE で死亡に至った。

MACE エンドポイントの発現割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 及び 5 µg/ 5 µg で，それぞれ 1.9%及び 2.3%であり，チオトロピウム又はオロダテロール単剤投与群と同程度であった（1.8～2.4%）。

最も多かった MACE エンドポイントは，サブ SMQ の心筋梗塞（広域）（全体：1.0%，各投与群：0.8～1.2%）で，次いで PV の脳卒中（全体：0.7%，各投与群：0.4～1.0%），器官別大分類の心臓障害（全体：0.4%，各投与群：0.3～0.5%）であった。死に至った MACE の発現割合も，各投与群で同程度であった（0.5～0.7%）。

心臓関連の病歴を有する患者 1300 名のサブグループで，MACE を解析した（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.13.1.2］）。このサブグループでの MACE の発現割合は，各投与群で同程度であった（全体：3.2%，各投与群：2.3～4.5%）及び死に至った MACE（全体：1.1%，各投与群：0.8～1.4%）。

全有害事象について曝露期間で調整した発現割合の比を，投与群別，MACE エンドポイント，器官別大分類別，及び基本語別で臨床的安全性の概要の補遺に示している［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.13.2.1～8］。

日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の併合）で発現した MACE を表 2.1.7.2.2: 2 に示した。日本人患者集団で MACE が発現した患者は 10 名（1.9%）で，発現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 及び 5 µg/ 5 µg は，いずれも 2.5%であり，チオトロピウム又はオロダテロール単剤投与群は 0.0～2.8%であった。死に至った MACE はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で 2 名に発現した。症例の詳細は 2.1.3.2 項及び症例の経過は［CTD 2.7.6_試験 1237.6_表 3.12: 17］を参照。

最も多かった MACE エンドポイントは，サブ SMQ の心筋梗塞（広域）（全体：1.3%，各投与群：0.0～2.5%）であった。

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

表 2.1.7.2.2: 1 主要有害心イベント（MACE エンドポイント，SOC，PV 及び PT 別）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）－ treated set

	Olo 5 N (%)	Tio 2.5 N (%)	Tio 5 N (%)	T+O 2.5/5 N (%)	T+O 5/5 N (%)	Total
Total treated	1038 (100)	1032 (100)	1033 (100)	1030 (100)	1029 (100)	5162 (100)
MACE	25 (2.4)	21 (2.0)	19 (1.8)	20 (1.9)	24 (2.3)	109 (2.1)
Cardiac disorders（心臓障害）SOC (fatal)	4 (0.4)	4 (0.4)	3 (0.3)	5 (0.5)	3 (0.3)	19 (0.4)
Vascular disorders（血管障害）SOC (fatal)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.2)	4 (0.1)
Sub-SMQ Myocardial infarction (broad)（心筋梗塞［広域］）(any)	10 (1.0)	10 (1.0)	8 (0.8)	12 (1.2)	11 (1.1)	51 (1.0)
PV Stroke（脳卒中）(any)	10 (1.0)	7 (0.7)	7 (0.7)	4 (0.4)	7 (0.7)	35 (0.7)
Sudden death（突然死）PT	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.0)
Cardiac death（心臓死）PT	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sudden cardiac death（心突然死）PT	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatal MACE	7 (0.7)	5 (0.5)	5 (0.5)	5 (0.5)	7 (0.7)	29 (0.6)
Cardiac disorders（心臓障害）SOC (fatal)	4 (0.4)	4 (0.4)	3 (0.3)	5 (0.5)	3 (0.3)	19 (0.4)
Vascular disorders（血管障害）SOC (fatal)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.2)	4 (0.1)
Sub-SMQ Myocardial infarction (broad)（心筋梗塞［広域］）(fatal)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
PV Stroke（脳卒中）(fatal)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	5 (0.1)
Sudden death（突然死）PT	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.0)
Cardiac death（心臓死）PT	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sudden cardiac death（心突然死）PT	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatal MACE (incl. death unknown)	8 (0.8)	6 (0.6)	6 (0.6)	6 (0.6)	8 (0.8)	34 (0.7)
Cardiac disorders（心臓障害）SOC (fatal)	4 (0.4)	4 (0.4)	3 (0.3)	5 (0.5)	3 (0.3)	19 (0.4)
Vascular disorders（血管障害）SOC (fatal)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.2)	4 (0.1)
Sub-SMQ Myocardial infarction (broad)（心筋梗塞［広域］）(fatal)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
PV Stroke（脳卒中）(fatal)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	5 (0.1)
Sudden death（突然死）PT	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.0)
Cardiac death（心臓死）PT	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sudden cardiac death（心突然死）PT	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death（死亡）PT	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	5 (0.1)

MedDRA version：16.1
MACE：主要有害心イベント，Olo：オロダテロール，PT：基本語，PV：医薬品安全性監視，SMQ：MedDRA 標準検索式，SOC：器官別大分類，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
これらのデータは「投与中」のデータと考える。
SMQ のエンドポイントを MedDRA の基本語に対応させるリストを, SCS の補遺に記載した（CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Listing 2.11.1）。
引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.13.1.1

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

表 2.1.7.2.2: 2　日本人患者での主要有害心イベント（MACE エンドポイント，SOC，PV 及び PT 別）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者）－ treated set

	Olo 5 N (%)	Tio 2.5 N (%)	Tio 5 N (%)	T+O 2.5/5 N (%)	T+O 5/5 N (%)	Total N (%)
Total treated	149 (100.0)	72 (100.0)	76 (100.0)	118 (100.0)	120 (100.0)	535 (100.0)
MACE	2 (1.3)	2 (2.8)	0 (0.0)	3 (2.5)	3 (2.5)	10 (1.9)
Cardiac disorders（心臓障害）SOC (fatal)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vascular disorders（血管障害）SOC (fatal)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
Sub-SMQ Myocardial infarction (broad)（心筋梗塞［広域］）(any)	2 (1.3)	1 (1.4)	0 (0.0)	3 (2.5)	1 (0.8)	7 (1.3)
PV Stroke（脳卒中）(any)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Sudden death（突然死）PT	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
Cardiac death（心臓死）PT	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sudden cardiac death（心突然死）PT	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatal MACE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.4)
Cardiac disorders（心臓障害）SOC (fatal)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vascular disorders（血管障害）SOC (fatal)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
Sub-SMQ Myocardial infarction (broad)（心筋梗塞［広域］）(fatal)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PV Stroke（脳卒中）(fatal)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sudden death（突然死）PT	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
Cardiac death（心臓死）PT	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sudden cardiac death（心突然死）PT	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatal MACE (incl. death unknown)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.4)
Cardiac disorders（心臓障害）SOC (fatal)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vascular disorders（血管障害）SOC (fatal)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
Sub-SMQ Myocardial infarction (broad)（心筋梗塞［広域］）(fatal)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PV Stroke（脳卒中）(fatal)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sudden death（突然死）PT	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
Cardiac death（心臓死）PT	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sudden cardiac death（心突然死）PT	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death（死亡）PT	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA version 16.1
治験薬投与期間中の有害事象について集計した
MACE： 主要有害心イベント，Olo：オロダテロール，PT：基本語，PV：医薬品安全性監視，SMQ：MedDRA 標準検索式，SOC：器官別大分類，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
引用元：CTD 5.3.5.3-9_Section 2_Table 2.12.1.1

2.1.7.3　吸入投与に関連する有害事象

2.1.7.3.1　吸入投与に関連する気管支収縮

市販の気管支拡張薬の一部で，吸入投与に関連する気管支収縮（ARB）が発現する可能性があることから，52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）について，治験薬吸入後 30 分以内に発現した気管支収縮を評価した。ARB を示す呼吸器系有害事象を表 2.1.7.3.1: 1 に示した。大半の患者（全体の 96.7%）で，治験薬の吸入投与に関連する気管支収縮は認められ

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

なかった。救援治療薬を使用した患者又は呼吸器系有害事象を呈した患者の割合は低く（全体の0.8%），また各投与群で同程度であった（チオトロピウム+オロダテロール配合剤両群：0.6%～単剤全群：0.9%）。患者の 2.5%（各投与群：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg：1.7%～チオトロピウム 5 μg：4.5%）で無症候性であったが，FEV_1 が 15%以上低下した。気管支収縮の悪化が報告された患者は 1 名のみ（オロダテロール 5 μg）であった。救援治療薬の使用，呼吸器系有害事象，15%以上の FEV_1 低下のうち 2 つ以上を呈した患者はいなかった。

日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の併合）において，ARB を示す呼吸器系有害事象を表 2.1.7.3.1: 2 に示した。大半の患者（全体の 99.6%）で，治験薬の吸入投与に関連する気管支収縮は認められなかった。救援治療薬を使用した患者又は呼吸器系有害事象を呈した患者はなかった。チオトロピウム 5 μg の 2 名（2.6%）で，FEV_1 が 15%以上低下した（無症候性）が，他の投与群では FEV_1 が 15%以上低下した患者はいなかった。気管支収縮の悪化が報告された患者はいなかった。

表 2.1.7.3.1: 1　吸入投与法と関連する気管支収縮（ARB）と考えられる呼吸器系有害事象 －52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）－ treated set

	Olo 5	Tio 2.5	Tio 5	T+O 2.5/5	T+O 5/5	Total
Number of patients	1038	1032	1033	1030	1029	5162
Total number of test days						
Sum	3723	3745	3762	3865	3826	18921
CATEGORY [N (%)]						
Aggravated bronchospasm	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
At least two out of three category, rescue use, respiratory AE, >=15% fall in FEV_1 [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Either rescue use or respiratory AE [b]	9 (0.9)	9 (0.9)	9 (0.9)	7 (0.7)	6 (0.6)	40 (0.8)
Asymptomatic >=15% fall in FEV_1 [c]	19 (1.8)	28 (2.7)	47 (4.5)	18 (1.7)	19 (1.8)	131 (2.5)
None of the above	1009 (97.2)	995 (96.4)	977 (94.6)	1005 (97.6)	1004 (97.6)	4990 (96.7)

MedDRA version 16.1

FEV_1：1 秒量，Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム

a　同一検査日の治験薬吸入後 30 分以内に，治験薬の吸入投与と関連する気管支収縮を示す以下のような呼吸器系事象 3 つのうち，2 つ以上を呈したこと。（i）救援治療薬の使用，（ii）吸入投与法と関連する気管支収縮カテゴリーの有害事象，（iii）FEV_1 が検査日のトラフ FEV_1 を 15%以上下回ったこと。

b　同一検査日のランダム化治験薬吸入後 30 分以内に，治験薬と関連する気管支収縮を示すいずれかの呼吸器系事象（すべてではない）を呈したが，治験薬の吸入投与と関連する気管支収縮を示す他の呼吸器系事象は呈していないこと。（i）救援治療薬の使用，（ii）ARBSC の有害事象

c　FEV_1 が検査日のトラフ FEV_1 を 15%以上下回ったこと。

引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.10.3.1.1

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

表 2.1.7.3.1: 2　吸入投与に関連する気管支収縮（ARB）と考えられる呼吸器系有害事象 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者） － treated set

	Olo 5	Tio 2.5	Tio 5	T+O 2.5/5	T+O 5/5	Total
Number of patients	149	72	76	118	120	535
Total number of test days						
Sum	541	264	288	453	454	2000
CATEGORY [N (%)]						
Aggravated bronchospasm	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least two out of rescue use, respiratory AE, >=15% fall in FEV_1[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Either rescue use or respiratory AE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asymptomatic >=15% fall in FEV_1	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
None of the above	149 (100.0)	72 (100.0)	74 (97.4)	118 (100.0)	120 (100.0)	533 (99.6)

MedDRA version 16.1
Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
a　表 2.1.7.3.1: 1 の脚注 a を参照
引用元：CTD 5.3.5.3-9_Section 2_Table 2.10.3.1.1

2.1.7.3.2　局所投与に起因するその他の有害事象

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合），12 週間投与の並行群間比較試験（試験 1237.15），及び 6 週間投与のクロスオーバー試験（試験 1237.13, 1237.14, 及び 1237.20）の併合データで，治験薬の局所投与に起因するその他の有害事象を，臨床的安全性の概要の補遺に記載している［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.10.3.2.1～3］。

2.1.7.3.2.1　52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）全体で，いずれかの投与群で発現割合が 2%を超える，治験薬の局所投与に起因する有害事象の関連 SMQ／PV エンドポイントは，PV 咽頭炎（全体：14.7%，各投与群：チオトロピウム 2.5 μg：13.9%～オロダテロール 5 μg 及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg：15.5%），PV 上気道障害（全体：28.7%，各投与群：チオトロピウム 5 μg：27.1%～チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg：29.9%），PV 副鼻腔炎（全体：2.5%，各投与群：チオトロピウム 5 μg：1.9%～チオトロピウム+オロダテロール配合剤両群：2.7%），PV 咽頭刺激感及び他の適用部位刺激感（全体：15.7%，各投与群：チオトロピウム 2.5 μg：14.5%～オロダテロール 5 μg：16.8%），PV 上気道感染（全体：23.1%，各投与群：チオトロピウム 5 μg：21.5%～チオトロピウム+オロダテロール配合剤両群：24.3%），SMQ 口腔咽頭障害（全体：7.6%，各投与群：チオトロピウム 2.5 μg：6.7%～オロダテロール 5 μg：8.5%），サブ SMQ 口腔咽頭の状態（新生物，感染症及びアレルギーを除く）（全体：4.2%，各投与群：オロダテロール 5 μg 及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg：4.0%～チオトロピウム 5 μg：4.6%），サブ SMQ 口腔咽頭感染（全体：3.4%，各投与群：チオトロピウム 2.5 μg：2.7%～オロダテロール 5 μg：4.3%）であり，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 及び 5 μg/ 5 μg の発現割合は，チオトロピウム又はオロダテロール単剤投与群と同程度であった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.10.3.2.1］）。

日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の併合）データにおいて，全体で発現割合が 2%を超える，治験薬の局所投与に起因する有害事象の関連 SMQ／PV エンドポイントは，PV 咽頭炎（全体：31.0%，各投与群：チオトロピウム 5 μg：27.6%～チオトロピウム 2.5 μg：33.3%），PV 上気道障害（全体：45.0%，各投与群：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg：39.8%～チオトロピウム 2.5 μg：50.0%），PV 咽頭刺激感及び他の適用部位刺激感（全体：32.1%，各投与群：チオトロピウム 5 μg：27.6%～チオトロピウム 2.5 μg：34.7%），PV 上気道感染（全体：35.7%，各投与群：チオトロピウム 5 μg：30.3%～オロダテロール 5 μg 及びチオトロピウム 2.5 μg：38.9%），SMQ 口腔咽頭障害（全体：10.5%，各投与群：チオトロピウム 2.5 μg：8.3%～チオトロピウム 5 μg：13.2%），サブ SMQ 口腔咽頭の状態（新生物，感染症及びアレルギーを除く）（全体：5.4%，各投与群：オロダテロール 5 μg：4.7%～チオトロピウム 2.5 μg：6.9%），サブ SMQ 口腔咽頭感染（全体：5.4%，各投与群：チオトロピウム 2.5 μg：2.8%～チオトロピウム 5 μg：7.9%）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 及び 5 μg/ 5 μg での発現割合は，チオトロピウム又はオロダテロール単剤投与群と同程度であった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-9_Section 2_Table 2.10.3.2.1］）。

2.1.7.3.2.2 12 週間投与第 III 相並行群間比較試験

12 週間投与の並行群間比較試験（試験 1237.15）において，投与群全体で発現割合が 2%を超える治験薬の局所投与に起因するその他の有害事象の関連 SMQ／PV エンドポイントは，PV 咽頭炎（全体：6.7%，各投与群：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg：3.6%～チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg：9.0%），PV 上気道障害（全体 12.4%，各投与群チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg：6.5%～チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg：18.0%），PV 咽頭刺激感及び他の適用部位刺激感（全体：6.9%，各投与群：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg：4.3%～チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg：9.0%），PV 上気道感染（全体：8.2%，各投与群：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg：3.6%～チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg：12.0%），SMQ 口腔咽頭障害（全体：4.2%，各投与群：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg：2.9%～チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg：5.3%），サブ SMQ 口腔咽頭の状態（新生物，感染症及びアレルギーを除く）（全体：2.7%，各投与群：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg：2.2%～プラセボ及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg：3.0%），サブ SMQ 口腔咽頭感染（全体：2.0%，各投与群：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg：1.4%～チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg：3.0%）であり，各投与群の各事象の発現割合は同程度であった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.10.3.2.3］）。

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

2.1.7.3.2.3 6 週間投与第 III 相クロスオーバー試験

6 週間投与のクロスオーバー試験（試験 1237.13，1237.14，及び 1237.20）の併合データでも，52 週間投与第 III 相国際共同試験及び 12 週間投与の並行群間比較試験と同様の結果が認められた。全体で発現割合が高かった治験薬の局所投与に起因する有害事象の関連 SMQ／PV エンドポイントは，PV 咽頭炎（全体：20.2%，各投与群：チオトロピウム 5 μg：5.8%～チオトロピウム 2.5 μg：9.5%），PV 上気道障害（全体：32.7%，各投与群：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg：10.4%～チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg ：12.4%），PV 咽頭刺激感及び他の適用部位刺激感（全体：20.7%，各投与群：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg：5.9%～チオトロピウム 2.5 μg：9.5%），PV 上気道感染（全体：24.3%，各投与群：チオトロピウム 5 μg：7.5%～チオトロピウム 2.5 μg：10.9%），SMQ 口腔咽頭障害（全体：7.8%，各投与群：チオトロピウム 2.5 μg：0.7%～チオトロピウム 5 μg 及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg：2.7%），サブ SMQ 口腔咽頭の状態（新生物，感染症及びアレルギーを除く）（全体：5.3%，各投与群：チオトロピウム 2.5 μg：0.0%～チオトロピウム 5 μg：2.2%）であり，各投与群の各事象の発現割合は同程度であった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.10.3.2.2］）。

2.1.7.4 過敏症

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合），12 週間投与の並行群間比較試験（試験 1237.15），及び 6 週間投与のクロスオーバー試験（試験 1237.13, 1237.14, 及び 1237.20）からの併合データでの過敏症と関連する有害事象を，臨床的安全性の概要の補遺に記載している［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.10.4.1～3］。

2.1.7.4.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）では，PV エンドポイントの PV 発疹が患者 102 名（2.0%）で報告されており，発現割合は各投与群で同程度であった（オロダテロール 5 μg：1.6%～チオトロピウム 2.5 μg 及び 5 μg ：2.2%）［CTD 5.3.5.3-7_Table 2.10.4.1］。この PV エンドポイントに含まれた主な基本語は，湿疹（全体で 0.7%），発疹（全体で 0.6%），及び接触性皮膚炎（全体で 0.4%）であった。チオトロピウム 5 μg の 1 名（試験 1237.6／患者 69840）で重篤な有害事象に該当する湿疹が発現したが，投与中に消失し，治験薬と因果関係なしと判断された（［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Appendix 16.2_Listing 7.3.5］）。

患者 55 名（1.1%）に，SMQ での高度の皮膚有害事象（広域）（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg：0.5%～チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg：1.6%）が発現したが，すべてが非重篤の有害事象であった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.10.4.1］，［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Appendix 16.2_Listing 7.3.5］，［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Appendix 16.2_Listing 7.3.5］。この SMQ エンドポイントの中で最も多かった基本語は，結膜炎（全体で 0.6%）であり，次いで口内炎（全体で 0.2%）であった。これら SMQ 用語グルー

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

プそれぞれでの患者数は少なく，また，投与群間で各事象の発現割合の明らかな違いは認められなかった。

日本人患者集団(試験 1237.5, 1237.6 及び試験 1237.22 の併合)では, PV 発疹が患者 28 名(5.2%)で報告されており，発現割合は各投与群で同程度であった（オロダテロール 5 µg：4.7%～チオトロピウム 5 µg：6.6%）［CTD 5.3.5.3-9_Table 2.10.4.1］。この PV エンドポイントに含まれる主な基本語は，湿疹（全体で 2.6%），接触性皮膚炎（全体で 1.7%）及び発疹（全体で 0.6%）であった。

患者 12 名（2.2%）に SMQ の高度の皮膚有害事象（広域）（各投与群：チオトロピウム 5 µg：1.3%～チオトロピウム 2.5 µg：4.2%）が発現した。この SMQ エンドポイントに含まれた基本語では口内炎（全体で 7 名，1.3%），結膜炎（全体で 2 名，0.4%），薬疹（全体で 2 名，0.4%）及び皮膚びらん（全体で 1 名，0.2%）といずれも少数での発現であった。

過敏症と関連する有害事象の PV 及び SMQ エンドポイントは，投与群間で明らかな違いは認められなかったが，国際共同第 III 相並行群間比較試験全体と結果と比べると，いずれも全体的にやや高かった。

2.1.7.4.2 12 週間投与第 III 相並行群間比較試験

12 週間投与の並行群間比較試験（試験 1237.15）においては，発現割合が 1%以上の過敏症を示す PV エンドポイントはなかった。過敏症の有害事象で最も発現割合が高かった PV エンドポイントは，発疹であり，3 名（0.7%）で報告された。このうち 2 名（1.5%）はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg，1 名（0.7%）は 5 µg/ 5 µg であり，プラセボ群では報告されなかった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.10.4.3］）。

2.1.7.4.3 6 週間投与第 III 相クロスオーバー試験

6 週間投与のクロスオーバー試験（試験 1237.13，1237.14，及び 1237.20）の併合データでは，いずれかの投与群において発現割合が 2%以上の過敏症を示す PV エンドポイントは認められなかった。過敏症の有害事象で最も発現割合の高かった PV エンドポイントは発疹であり，21 名（全体：2.6%，各投与群：0.0～1.0%）で報告された（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.10.4.2］）。

2.1.7.5 新生物

COPD 患者では新生物発現リスクが知られており［CTD 5.4-22_R12-0742］，52 週間投与第 III 相国際共同試験(試験 1237.5 及び 1237.6 の併合), 12 週間投与の並行群間比較試験(試験 1237.15), 及び 6 週間投与のクロスオーバー試験（試験 1237.13，1237.14，及び 1237.20）の併合データでの新生物と関連する有害事象の発現割合を検討した。詳細は臨床的安全性の概要の補遺に示している［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.10.5.1～3］。

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

2.1.7.5.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）では，PV エンドポイントの肺新生物が，全体で患者 45 名（0.9%）に報告され，各投与群での発現割合は同程度であった（各投与群：チオトロピウム+オロダテロール配合剤両群：0.7%～チオトロピウム 5 µg：1.5%）（表 2.1.7.5.1: 1）。この PV に関連した基本語では，肺の悪性新生物（全体：0.3%，各投与群：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg：0.1%～チオトロピウム 5 µg：0.7%）の発現割合が最も高かった（CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.10.5.1）。

SMQ での悪性腫瘍の発現割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 及び 5 µg/ 5 µg で，それぞれ 3.0%及び 1.7%であり，チオトロピウム又はオロダテロール単剤投与群（2.2～2.8%）と同程度であった。この中で最も多かった基本語は，肺の悪性新生物（全体で 0.3%）及び前立腺癌（全体で 0.3%）であった（CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.10.5.1）。

日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の併合）で報告された新生物（SMQ／PV エンドポイント及び基本語）を表 2.1.7.5.1: 2 に示した。PV エンドポイントの肺新生物が，各投与群でそれぞれ 1 名，全体で 5 名（0.9%）で報告された。この PV と関連した基本語では，肺の悪性新生物がチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg を除いた投与群（チオトロピウム 2.5 µg 及び 5 µg，オロダテロール 5 µg，及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg）で，各 1 名に発現した［CTD 5.3.5.3-9_Section 2_Table 2.10.5.1］。

SMQ での悪性腫瘍の発現割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 及び 5 µg/ 5 µg で，それぞれ 5.9%（7/118 名）及び 0.8%（1/120 名）であり，チオトロピウム又はオロダテロール単剤投与群では 1.3～2.8%であった。

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

表 2.1.7.5.1: 1　新生物（SMQ／PV エンドポイント及び基本語）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）－ treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	**1038**	**(100.0)**	**1032**	**(100.0)**	**1033**	**(100.0)**	**1030**	**(100.0)**	**1029**	**(100.0)**	**5162**	**(100.0)**
Total with adverse events	**795**	**(76.6)**	**758**	**(73.4)**	**757**	**(73.3)**	**769**	**(74.7)**	**761**	**(74.0)**	**3840**	**(74.4)**
PV Lung neoplasm（肺新生物）	8	(0.8)	8	(0.8)	15	(1.5)	7	(0.7)	7	(0.7)	45	(0.9)
PV Non-small cell neoplasms malignant of the resp tract cell type specified（悪性気道非小細胞新生物，特定細胞型）#	3	(0.3)	4	(0.4)	4	(0.4)	1	(0.1)	1	(0.1)	13	(0.3)
PV Respiratory and mediastinal neoplasms malignant and unspecified（悪性および詳細不明の呼吸器系および縦隔新生物）[a]	6	(0.6)	8	(0.8)	15	(1.5)	8	(0.8)	6	(0.6)	43	(0.8)
PV Respiratory tract and pleural neoplasms malignancy unspecified NEC（呼吸器系および胸膜新生物 NEC，悪性度不明）[b]	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
PV Respiratory tract and pleural neoplasms malignant cell type unspecified NEC（悪性呼吸器系および胸膜新生物 NEC，細胞型不明）#	4	(0.4)	4	(0.4)	10	(1.0)	5	(0.5)	2	(0.2)	25	(0.5)
PV Respiratory tract small cell carcinomas（呼吸器系小細胞癌）[b]	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)	4	(0.1)

MedDRA version：16.1

Olo：オロダテロール，PV：医薬品安全性監視，NEC：他に分類されない，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム

割合は，各投与群の患者の総数を分母として計算

有害事象の総件数は，すべての有害事象を表している。

AE すべてが PV エンドポイントの定義に含まれているわけではないため，ユーザー定義による有害事象カテゴリー（UDAEC）の合計は，事象の総件数とは必ずしも一致しない。

SMQ エンドポイントを MedDRA の基本語に対応させるリストを，臨床的安全性の概要の補遺に記載している（CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Listing 2.11.1）。

a　処理を簡便にするため，MedDRA の高位グループ用語（HLGT）を PV エンドポイントに指定している。

b　処理を簡便にするため，MedDRA の高位語（HLT）を PV エンドポイントに指定している。

引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.10.5.1

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

表 2.1.7.5.1: 2　日本人患者での新生物（SMQ／PV エンドポイント及び基本語）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者）－ treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	**149**	**(100.0)**	**72**	**(100.0)**	**76**	**(100.0)**	**118**	**(100.0)**	**120**	**(100.0)**	**535**	**(100.0)**
Total with adverse events	**124**	**(83.2)**	**55**	**(76.4)**	**63**	**(82.9)**	**96**	**(81.4)**	**99**	**(82.5)**	**437**	**(81.7)**
PV Lung neoplasm（肺新生物）	1	(0.7)	1	(1.4)	1	(1.3)	1	(0.8)	1	(0.8)	5	(0.9)
PV Respiratory and mediastinal neoplasms malignant and unspecified（悪性および詳細不明の呼吸器系および縦隔新生物）[a]	1	(0.7)	1	(1.4)	1	(1.3)	1	(0.8)	1	(0.8)	5	(0.9)
PV Respiratory tract and pleural neoplasms malignant cell type unspecified NEC（悪性呼吸器系および胸膜新生物ＮＥＣ，細胞型不明）[b]	1	(0.7)	1	(1.4)	1	(1.3)	1	(0.8)	0	(0.0)	4	(0.7)
PV Respiratory tract small cell carcinomas （呼吸器系小細胞癌）[b]	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)

MedDRA version：16.1
Olo：オロダテロール，PV：医薬品安全性監視，NEC：他に分類されない，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
割合は，各投与群の患者の総数を分母として計算
有害事象の総件数は，すべての有害事象を表している。
AE すべてが PV エンドポイントの定義に含まれているわけではないため，ユーザー定義による有害事象カテゴリー（UDAEC）の合計は，事象の総件数とは必ずしも一致しない。
SMQ エンドポイントを MedDRA の基本語に対応させるリストを，臨床的安全性の概要の補遺に記載している（CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Listing 2.11.1）。
a　処理を簡便にするため，MedDRA の高位グループ用語（HLGT）を PV エンドポイントに指定している。
b　処理を簡便にするため，MedDRA の高位語（HLT）を PV エンドポイントに指定している。
引用元：CTD 5.3.5.3-9_Section 2_Table 2.10.5.1

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

2.1.7.5.2 12 週間投与第 III 相並行群間比較試験

12 週間投与の並行群間比較試験（試験 1237.15）では，いずれかの投与群で発現割合が 1%以上の PV エンドポイントの新生物は，PV エンドポイントの肺新生物であり，これはチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg の 2 名（1.5%）で認められたが，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 及びプラセボ群では報告されなかった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.10.5.3］）。

2.1.7.5.3 6 週間投与第 III 相クロスオーバー試験

6 週間投与のクロスオーバー試験（試験 1237.13，1237.14，及び 1237.20）の併合データでは，いずれかの投与群で発現割合が 1%以上の PV エンドポイントの新生物はなかった。新生物の PV エンドポイントで頻度が高かったものは，肺新生物 2 名（全体：0.2%，チオトロピウム 2.5 µg 及び 5 µg：各 1 名）並びに PV の悪性及び詳細不明の呼吸器系及び縦隔新生物 2 名（0.2%，チオトロピウム 2.5 µg 及び 5 µg：各 1 名）であった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.10.5.2］）。

2.1.8 その他の全身性作用による有害事象（β_2 刺激性又は抗コリン作用性の有害事象）

チオトロピウム+オロダテロール配合剤は長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）と長時間作用性抗コリン薬（LAMA）の配合剤であるため，アドレナリン作動性クラスエフェクトと抗コリン性クラスエフェクト双方による潜在的全身作用を検討することが重要である。呼吸器系及び心血管系に対する潜在的作用については，それぞれ 2.1.7.1 項及び 2.1.7.2 項に記載している。

2.1.8.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）で，その他全身性のアドレナリン作動性クラスエフェクトと抗コリン性クラスエフェクトを検討した。いずれかの治療により，これらのクラスエフェクトと関連する有害事象を発現した患者の数（2%以上）を，SMQ／PV エンドポイントで表 2.1.8.1: 1 に示した。他に潜在的全身作用として検討した有害事象は，血液およびリンパ系（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.10.6.1］），眼障害［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.10.6.2］），胆肝道系障害［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.10.6.5］），精神障害［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.10.6.10］），並びに皮膚および皮下障害［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.10.6.12］であった。

潜在的全身作用のアドレナリン作動性クラスエフェクトを示すと考えられるものとして事前に定義した SMQ／PV エンドポイントのうち，全体で最も発現割合が高かった有害事象は，PV 関節痛／筋肉痛／筋力低下（10.2%），次いで SMQ の事故および損傷（狭義）（6.9%），PV 消化不良（逆流を含む）（3.3%），及び PV 頭痛（全体で 3.3%）であった。PV 関節痛／筋肉痛／筋力低下の発現割合は，2 つの配合剤投与（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg : 11.8%，2.5 µg/ 5 µg : 11.7%）が，単剤投与群（オロダテロール 5 µg : 9.6%，チオトロピウム 2.5 µg : 8.9%，

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

チオトロピウム 5 μg：9.1%）よりもやや高かった。この PV エンドポイントに属する基本語である背部痛の発現割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg（3.6%），2.5 μg/ 5 μg（3.9%），及びオロダテロール 5 μg（3.4%）が，チオトロピウム 2.5 μg（2.2%）及び 5 μg（1.8%）よりも高かった。

胃腸系の PV 用語の発現割合は，概して，各投与群で同程度であった。ただし，PV 消化不良の発現割合は，配合剤投与（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg：2.3%，2.5 μg/ 5 μg で 2.6%）が，単剤投与（オロダテロール 5 μg：4.0%，チオトロピウム 2.5 μg：3.8%，5 μg：3.5%）よりも低く，また，PV 下痢の発現割合は，オロダテロール 5 μg（3.5%）が，他の投与群（2.2～2.8%）よりも高かった。

日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の併合）での全身作用による有害事象を表 2.1.8.1: 2 に示した。事前に定義した SMQ／PV エンドポイントのうち，全体で最も発現割合が高かったものは，国際共同第 III 相並行群間比較試験全体と同様に，PV 関節痛／筋肉痛／筋力低下（9.0%）であった。次いで SMQ の事故および損傷（狭義）（6.2%），PV 便秘（5.4%），及び PV 便秘／閉塞（5.4%）であった。PV 関節痛／筋肉痛／筋力低下の発現割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg（6.7%）が，2.5 μg/ 5μg（11.0%）及び単剤投与群（オロダテロール 5 μg：9.4%，チオトロピウム 2.5 μg：8.3%，チオトロピウム 5 μg：9.2%）よりもやや低かった。

胃腸系の各 PV エンドポイントの発現は，概してチオトロピウム+オロダテロール配合剤投与群とチオトロピウム又はオロダテロール単剤投与群とでほぼ同程度であった。

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

表 2.1.8.1: 1 その他の全身性作用による有害事象（SMQ／PV エンドポイントで，いずれかの投与群の 2%以上の患者に発現）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）－ treated set

System organ class / SMQ, PV endpoint	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	**1038**	**(100.0)**	**1032**	**(100.0)**	**1033**	**(100.0)**	**1030**	**(100.0)**	**1029**	**(100.0)**	**5162**	**(100.0)**
Total with adverse events	**795**	**(76.6)**	**758**	**(73.4)**	**757**	**(73.3)**	**769**	**(74.7)**	**761**	**(74.0)**	**3840**	**(74.4)**
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）												
PV Abdominal pain（腹痛）	22	(2.1)	24	(2.3)	15	(1.5)	12	(1.2)	21	(2.0)	94	(1.8)
PV Constipation（便秘）	16	(1.5)	17	(1.6)	16	(1.5)	23	(2.2)	13	(1.3)	85	(1.6)
Constipation（便秘）	16	(1.5)	17	(1.6)	16	(1.5)	22	(2.1)	13	(1.3)	84	(1.6)
PV Diarrhoea（下痢）	36	(3.5)	23	(2.2)	28	(2.7)	29	(2.8)	25	(2.4)	141	(2.7)
Diarrhoea（下痢）	33	(3.2)	23	(2.2)	27	(2.6)	29	(2.8)	24	(2.3)	136	(2.6)
PV Dry mouth（口内乾燥）	10	(1.0)	15	(1.5)	22	(2.1)	15	(1.5)	17	(1.7)	79	(1.5)
PV Dyspepsia (including reflux) （消化不良（逆流を含む））	42	(4.0)	39	(3.8)	36	(3.5)	27	(2.6)	24	(2.3)	168	(3.3)
PV Gastroesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患）	24	(2.3)	19	(1.8)	22	(2.1)	17	(1.7)	13	(1.3)	95	(1.8)
PV Nausea and vomiting（悪心および嘔吐）	16	(1.5)	21	(2.0)	28	(2.7)	17	(1.7)	20	(1.9)	102	(2.0)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）												
PV Chest pain（胸痛）	23	(2.2)	20	(1.9)	26	(2.5)	17	(1.7)	19	(1.8)	105	(2.0)
Chest pain（胸痛）	17	(1.6)	17	(1.6)	22	(2.1)	15	(1.5)	14	(1.4)	85	(1.6)
PV Edema（浮腫）	15	(1.4)	11	(1.1)	21	(2.0)	12	(1.2)	16	(1.6)	75	(1.5)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害，中毒および処置合併症）												
SMQ Accidents and injuries(narrow) （事故および損傷［狭義］）	68	(6.6)	71	(6.9)	68	(6.6)	62	(6.0)	85	(8.3)	354	(6.9)
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）												
SMQ Hyperglycaemia（高血糖）/new onset diabetes mellitus (narrow)（初発糖尿病［狭義］）	17	(1.6)	24	(2.3)	24	(2.3)	21	(2.0)	17	(1.7)	103	(2.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）												
PV Arthralgia（関節痛）/Myalgia（筋肉痛）/Muscle weakness（筋力低下）	100	(9.6)	92	(8.9)	94	(9.1)	121	(11.7)	121	(11.8)	528	(10.2)
Back pain（背部痛）	35	(3.4)	23	(2.2)	19	(1.8)	40	(3.9)	37	(3.6)	154	(3.0)

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

表 2.1.8.1: 1 その他の全身性作用による有害事象（SMQ／PV エンドポイントで，いずれかの投与群の 2%以上の患者に発現）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）－ treated set（続き）

System organ class / SMQ, PV endpoint	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Nervous system disorders（神経系障害）												
PV Dizziness（浮動性めまい）	25	(2.4)	18	(1.7)	24	(2.3)	27	(2.6)	22	(2.1)	116	(2.2)
PV Headache（頭痛）	33	(3.2)	29	(2.8)	43	(4.2)	36	(3.5)	28	(2.7)	169	(3.3)
Headache（頭痛）	31	(3.0)	23	(2.2)	41	(4.0)	30	(2.9)	27	(2.6)	152	(2.9)
PV Insomnia（不眠症）	21	(2.0)	9	(0.9)	12	(1.2)	21	(2.0)	9	(0.9)	72	(1.4)
PV Sleep disturbance（睡眠障害）	22	(2.1)	9	(0.9)	12	(1.2)	23	(2.2)	11	(1.1)	77	(1.5)
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）												
PV Urinary tract infection（尿路感染）	14	(1.3)	25	(2.4)	36	(3.5)	34	(3.3)	28	(2.7)	137	(2.7)
Urinary tract infection（尿路感染）	13	(1.3)	18	(1.7)	30	(2.9)	23	(2.2)	22	(2.1)	106	(2.1)

AE：有害事象，Olo：オロダテロール，PV：医薬品安全性監視，SMQ：MedDRA 標準検索式，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
SMQ のエンドポイントを MedDRA の基本語に対応させるリストを，臨床的安全性の概要の補遺に記載している（CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Listing 2.11.1）。
引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.10.6.3，Table 2.10.6.4，Table 2.10.6.6，Table 2.10.6.7，Table 2.10.6.8，Table 2.10.6.9，Table 2.10.6.11

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

表 2.1.8.1: 2　日本人患者でのその他の全身性作用による有害事象（SMQ／PV エンドポイントで，いずれかの投与群の 2%以上の患者に発現）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者）－ treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	149	(100.0)	72	(100.0)	76	(100.0)	118	(100.0)	120	(100.0)	535	(100.0)
Total with adverse events	124	(83.2)	55	(76.4)	63	(82.9)	96	(81.4)	99	(82.5)	437	(81.7)
Eye disorders（眼障害）												
SMQ Lens disorders (broad)	3	(2.0)	2	(2.8)	2	(2.6)	1	(0.8)	3	(2.5)	11	(2.1)
Gastrointestinal disorder（胃腸障害）												
PV Abdominal pain（腹痛）	3	(2.0)	1	(1.4)	1	(1.3)	2	(1.7)	5	(4.2)	12	(2.2)
PV Constipation（便秘）	10	(6.7)	2	(2.8)	4	(5.3)	8	(6.8)	5	(4.2)	29	(5.4)
PV Constipation/Obstruction（便秘/閉塞）	10	(6.7)	2	(2.8)	4	(5.3)	8	(6.8)	5	(4.2)	29	(5.4)
PV Dental caries（齲歯）	4	(2.7)	1	(1.4)	1	(1.3)	2	(1.7)	2	(1.7)	10	(1.9)
PV Diarrhoea（下痢）	8	(5.4)	2	(2.8)	3	(3.9)	2	(1.7)	4	(3.3)	19	(3.6)
PV Dry mouth（口内乾燥）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.5)	4	(0.7)
PV Dyspepsia (including reflux)（消化不良（逆流あり））	5	(3.4)	3	(4.2)	8	(10.5)	4	(3.4)	3	(2.5)	23	(4.3)
PV Dyspepsia (no reflux)（消化不良（逆流なし））	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(3.9)	2	(1.7)	1	(0.8)	7	(1.3)
PV Gastroesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患）	2	(1.3)	3	(4.2)	3	(3.9)	2	(1.7)	2	(1.7)	12	(2.2)
PV Nausea and vomiting（悪心および嘔吐）	1	(0.7)	1	(1.4)	4	(5.3)	1	(0.8)	3	(2.5)	10	(1.9)
PV Stomatitis（口内炎）	3	(2.0)	3	(4.2)	1	(1.3)	2	(1.7)	0	(0.0)	9	(1.7)
PV Vomiting（嘔吐）	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(3.9)	1	(0.8)	2	(1.7)	7	(1.3)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）												
PV Chest pain（胸痛）	1	(0.7)	1	(1.4)	2	(2.6)	1	(0.8)	0	(0.0)	5	(0.9)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害，中毒および処置合併症）												
SMQ Accidents and injuries（事故および損傷）(narrow)	7	(4.7)	6	(8.3)	8	(10.5)	6	(5.1)	6	(5.0)	33	(6.2)
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）												
SMQ Hyperglycaemia（高血糖）/new onset diabetes mellitus (narrow)（初発糖尿病［狭義］）	3	(2.0)	3	(4.2)	3	(3.9)	5	(4.2)	2	(1.7)	16	(3.0)

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

表 2.1.8.1: 2 日本人患者でのその他の全身性作用による有害事象（SMQ／PV エンドポイントで，いずれかの投与群の 2%以上の患者に発現）－ 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の日本人患者）－ treated set（続き）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Musculoskeletal and connective Tissue Disorders（筋骨格系および結合組織障害）												
PV Arthralgia（関節痛）/Myalgia（筋肉痛）/Muscle weakness（筋力低下）	14	(9.4)	6	(8.3)	7	(9.2)	13	(11.0)	8	(6.7)	48	(9.0)
PV Muscle spasms（筋痙縮）	2	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.3)	4	(3.4)	3	(2.5)	10	(1.9)
Nervous system disorders（神経系障害）												
PV Dizziness（浮動性めまい）	3	(2.0)	2	(2.8)	0	(0.0)	7	(5.9)	1	(0.8)	13	(2.4)
PV Insomnia（不眠症）	7	(4.7)	1	(1.4)	3	(3.9)	3	(2.5)	4	(3.3)	18	(3.4)
PV Sleep disturbance（睡眠障害）	7	(4.7)	1	(1.4)	3	(3.9)	3	(2.5)	4	(3.3)	18	(3.4)
Psychiatric disorders（精神障害）												
SMQ Dementia (broad)（認知症［広義］）	2	(1.3)	2	(2.8)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.9)
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）												
PV Dysuria (broad)（排尿困難［広義］）	1	(0.7)	2	(2.8)	1	(1.3)	1	(0.8)	0	(0.0)	5	(0.9)
PV Prostatic disorder（前立腺障害）	4	(2.7)	3	(4.2)	1	(1.3)	3	(2.5)	3	(2.5)	14	(2.6)
PV Urinary retention and prostatic disorder（尿閉および前立腺障害）	4	(2.7)	3	(4.2)	2	(2.6)	3	(2.5)	3	(2.5)	15	(2.8)
SMQ Acute renal failure (broad)（急性腎不全［広義］）	3	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.5)	0	(0.0)	6	(1.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）												
PV Dry skin（皮膚乾燥）	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.6)	2	(1.7)	1	(0.8)	5	(0.9)

AE：有害事象，Olo：オロダテロール，PV：医薬品安全性監視，SMQ：MedDRA 標準検索式，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
SMQ のエンドポイントを MedDRA の基本語に対応させるリストを，臨床的安全性の概要の補遺に記載している（CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Listing 2.11.1）。
引用元：（CTD 5.3.5.3-9_Section 2_Table 2.10.6.2，Table 2.10.6.3，Table 2.10.6.4，Table 2.10.6.6，Table 2.10.6.7，Table 2.10.6.8，Table 2.10.6.9，Table 2.10.6.11，Table 2.10.6.12）

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

2.1.9 重篤な有害事象の判定解析

米国食品医薬品局（FDA）はベーリンガーインゲルハイム社に対して，呼吸器系，心血管系，脳血管系，その他の原因のいずれかに関連する死亡，入院，及び挿管で構成される複合エンドポイント（並びに個々のエンドポイント）について，その発現割合をチオトロピウム+オロダテロール配合剤を投与された患者と各成分を単剤で投与された患者の間で比較し，評価する解析を実施するように要請した。この判定は，独立判定委員会による重篤な有害事象の解析［CTD 5.3.5.3-12］に掲載しており，裏付けデータを臨床的安全性の概要の補遺に示している［CTD 5.3.5.3-7_Section 7］。

2.1.9.1 重篤な有害事象の判定の解析方法

この解析の目的は，症例の経過及び重篤な有害事象の報告による患者の背景情報を基に，独立した中央の外部専門家委員会である判定委員会（AC）が審査し，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の安全性を包括的かつ客観的に評価することである。チオトロピウム+オロダテロール配合剤の臨床開発プログラム（構成する各試験）で報告された重篤な有害事象それぞれを，AC が審査した。投与群が盲検化された状態で，AC の委員が，全重篤な有害事象を独立して評価し，死亡，入院，挿管の中に，呼吸器系，心血管系，脳血管系のいずれか，又はその他の事象に関連するものがないかを判定した。呼吸器系に関連する事象であると判定された重篤な有害事象では，喘息，COPD 又は肺炎に関連する事象であるか否かがさらに判定された。入院及び／又は死に至った重篤な有害事象はベーリンガーインゲルハイム社が特定し，判定委員会（AC）に提示した。挿管は，判定委員会が特定した。

2.1.9.2 重篤な有害事象の判定解析に含めた試験

治験薬投与期間が 7 日以上であり，以下の基準を満たした試験すべてが解析の対象となった。

- COPD 患者を対象としたチオトロピウム+オロダテロール配合剤（各単剤の併用投与を含む）で実施された盲検化，並行群間，ランダム化，比較対照試験すべて。
- ランダム化，二重盲検，クロスオーバー試験すべて。統計学的解析には，最初のクロスオーバー期及び最初のクロスオーバー期直後のウォッシュアウト期間からのデータのみを使用した。

これらの基準を満たした合計 11 試験を，重篤な有害事象の判定解析の対象とした（表 2.1.9.2: 1）。

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

表 2.1.9.2: 1 重篤な有害事象の判定解析に含めた試験

Study Number	Population[a]	Study Type	N	Treatment Duration	Treatments (µg)
1237.3 [U09-1422]	2	R, DB, CO	47	3 weeks	Tio+Olo 5/10 , Olo 10, Tio 5
1237.4 [U09-1588]	2	R, DB, PG	360	4 weeks	Tio+Olo 5/2, Tio+Olo 5/5, Tio+Olo 5/10 , Tio 5
1237.5 [U13-1759]	1,2	R, DB, PG	2624	52 weeks	Tio+Olo 2.5/5, Tio+Olo 5/5, Olo 5, Tio 2.5, Tio 5
1237.6 [U13-1760]	1,2	R, DB, PG	2538	52 weeks	Tio+Olo 2.5/5, Tio+Olo 5/5, Olo 5, Tio 2.5, Tio 5
1237.9 [U10-3444]	2	R, DB, CO	141	4 weeks	Tio+Olo 5/2, Tio+Olo 5/5
1237.13 [c02094185]	2,3	R, DB, ICO	295	6 weeks	Tio+Olo 2.5/5, Tio+Olo 5/5, Olo 5, Tio 5, Placebo
1237.14 [c02094318]	2,3	R, DB, ICO	291	6 weeks	Tio+Olo 2.5/5, Tio+Olo 5/5, Olo 5, Tio 5, Placebo
1237.15 [U13-1763]	2,3	R, DB, PG	404	12 weeks	Tio+Olo 2.5/5, Tio+Olo 5/5, Placebo
1237.18 [U11-1790]	2	R, DB, ICO	232	4 weeks	Tio/Olo FC 1.25/5, Tio/Olo FC 2.5/5, Tio/Olo FC 5/5, Tio/Olo FC 1.25/10, Tio/Olo FC 2.5/10, Tio/Olo FC 5/10, Olo 5, Olo 10
1237.20 [U13-1917]	2,3	R, DB, ICO	219	6 weeks	Tio+Olo 2.5/5,Tio+Olo 5/5, Olo 5, Tio 2.5, Tio 5, Placebo
1237.22 [U13-1762]	2	R, DB, PG	122	52 weeks	Tio+Olo 2.5/5, Tio+Olo 5/5, Olo 5

a 解析集団：1：治験薬の投与を受けた全患者による COPD 安全性集団 I での主要解析対象：2：治験薬の投与を受けた全患者による COPD 安全性集団 I での副次解析対象：3：治験薬の投与を受けた全患者による COPD 安全性集団 II

CO：クロスオーバー，DB：二重盲検，FC：併用，ICO：不完備型クロスオーバー，PG：並行群間，R：ランダム化，Olo：オロダテロール，Tio：チオトロピウム，FC：併用

引用元：CTD 5.3.3.2-2_試験 1237.3_Table 15.1.1: 1，CTD 5.3.5.1-9_試験 1237.4_Table 15.1.1: 1，Table 15.1.3: 1，CTD 5.3.5.1-10_試験 1237.9_Table 15.1.1: 1，Table 15.1.3: 1，CTD 5.3.5.1-11_試験 1237.18_Table 15.1.1: 1，Table 15.1.3: 1，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 5.3.5.4-11_試験 1237.13_Table 15.1.3.1，CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14_Table 15.1.3.1，CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15_Table 15.1.3.1，CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20_Table 15.1.3.1，CTD 5.3.5.1-14_試験 1237.22_Table 15.1.1: 1

2.1.9.3 安全性解析対象集団

本解析には，重篤有害事象判定用として，表 2.1.9.2: 1 に示した試験に基づく，以下の解析対象集団が考慮された。

- 治験薬の投与を受けた判定解析用全 COPD 患者安全性解析集団 I
  - 治験薬の投与を受けた全 COPD 患者安全性解析集団 I での主要解析：52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6 の併合）で治験薬の投与を 1 回以上受けた患者
  - 治験薬の投与を受けた全 COPD 患者安全性解析集団 I での補完的な解析：COPD 患者を対象とした 11 試験のいずれかで治験薬の投与を 1 回以上受けた患者
    注：この解析対象集団での補完的な解析での記載では，特定の投与群のみが選択され

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

ている。選択した投与群は，安全性の考察で重要と判断し，主要な投与群と揃えられた。試験の対象となったすべての投与群を表で提示した。

- 治験薬の投与を受けた判定解析用全 COPD 患者安全性解析集団 II
  - 治験薬の投与を受けた全 COPD 患者安全性解析集団 II での補完的な解析：COPD 患者を対象としたプラセボ対照の 4 試験のいずれかで治験薬の投与を 1 回以上受けた患者

2.1.9.4 判定解析用安全性解析対象集団 I（主要解析）－ COPD 患者

主要解析のための治験薬の投与を受けた判定解析用全 COPD 患者の安全性解析集団 I は 2 試験（試験 1237.5 及び 1237.6）を対象とした。患者 5162 名のうち計 799 名（全体：15.5%，各投与群：14.3～16.5%）で，入院，挿管，死亡（複合エンドポイント）のいずれかの重要な事象が判定された（表 2.1.9.4: 1）。中等度から極めて高度の COPD 患者で予測されるとおり，重篤な有害事象の多くは呼吸器系の重篤な有害事象であった（全体で 8.1%，420 名）。83 名（1.6%）が心血管系の重篤な有害事象，27 名（0.5%）が脳血管系の重篤な有害事象を呈し，363 名（7.0%）で報告された重篤な有害事象は呼吸器系，心血管系，脳血管系のいずれにも関連しないと判定された。

重篤な有害事象と判定された事象のカテゴリーはほとんどが入院を要したもの（763 名，14.8%）であり，26 名（0.5%）が挿管，75 名（1.5%）は死に至る重篤な有害事象であった。生存状態の追跡確認を含めた場合は，86 名[3]（1.7%）で死に至る重篤な有害事象が報告されていた（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 7_Table 7.3.1.3.1］）。

全般的に，重篤な有害事象の発現割合は各投与群でバランスがとれており，推測統計からはチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg が投与された患者での規定した注目すべき有害事象のリスク，すなわち入院，挿管，及び死亡の複合エンドポイントでは，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 又は各成分（オロダテロール 5 µg，チオトロピウム 2.5 µg 及び 5 µg）を単剤で投与された患者でのリスクと同程度であることが示された。このことは，入院，挿管，及び死亡のそれぞれの事象でもみられた。

複合エンドポイントに基づく重篤な有害事象で，サブグループで解析した結果では，可逆性の有無で，各投与群での発現割合は同程度であり，可逆性ありで 45～62 名（12.2～17.3%），なしで 99～117 名（14.8～17.1%）であった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 7_Table 7.4.1.1.11.1］）。

発現までの期間の解析では，気道可逆性がある患者のサブグループで，COPD 関連事象及び COPD 又は肺炎関連有害事象の発現で統計学的に有意な差が認められた（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 7_Figure 7.4.1.1.1.2］）。特に，入院及び複合エンドポイントの有害事象で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg は 2.5 µg/ 5µg よりも発現割合が高かった。その他の投与群の比較では，リスク推定値の上昇はみられなかった。可逆性ありはなしのサ

3 発現までの期間の解析は，投与開始後 386 日以内に生じた死亡は打ち切りとした。これは，表 2.1.3.1: 1 に示した全死亡を対象とした解析と異なっている。

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

ブグループよりも患者数が少なく（1862 名 vs. 3299 名）（CTD 5.3.5.3-7_Section 4_Table 4.7.16），重篤な有害事象の件数が少なかったため（267 件 vs. 532 件），事象数が少ないことに起因して，投与群間でのばらつきが大きかった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 7_Table 7.4.1.1.11.1］），［CTD 5.3.5.3-12］。

表 2.1.9.4: 1　判定解析の対象となった重篤な有害事象の概要 ― 複合エンドポイントによる安全性解析対象集団 I（COPD 患者）

Composite	Olo 5 N（%）	Tio 2.5 N（%）	Tio 5 N（%）	T+O 2.5/5 N（%）	T+O 5/5 N（%）	Total N（%）
Total patients	1038 (100)	1032 (100)	1033 (100)	1030 (100)	1029 (100)	5162 (100)
Patients with adjudicated SAEs	171 (16.5)	148 (14.3)	162 (15.7)	157 (15.2)	161 (15.6)	799 (15.5)
Patients with any respiratory-related SAEs	85 (8.2)	82 (7.9)	84 (8.1)	78 (7.6)	91 (8.8)	420 (8.1)
Patients with key respiratory-related SAEs	78 (7.5)	74 (7.2)	70 (6.8)	69 (6.7)	83 (8.1)	374 (7.2)
Patients with COPD-related SAEs	67 (6.5)	63 (6.1)	65 (6.3)	53 (5.1)	71 (6.9)	319 (6.2)
Patients with pneumonia-related SAEs	15 (1.4)	15 (1.5)	9 (0.9)	22 (2.1)	18 (1.7)	79 (1.5)
Patients with other respiratory-related SAEs	7 (0.7)	10 (1.0)	17 (1.6)	11 (1.1)	11 (1.1)	56 (1.1)
Patients with cardiovascular-related SAEs	15 (1.4)	13 (1.3)	19 (1.8)	17 (1.7)	19 (1.8)	83 (1.6)
Patients with any cerebrovascular-related SAEs	6 (0.6)	6 (0.6)	5 (0.5)	5 (0.5)	5 (0.5)	27 (0.5)
Patients with stroke-related SAEs	3 (0.3)	3 (0.3)	5 (0.5)	4 (0.4)	2 (0.2)	17 (0.3)
Patients with other cerebrovascular-related SAEs	4 (0.4)	3 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.3)	11 (0.2)
Patients with non-respiratory non-cardiovascular or non-cerebrovascular-related SAEs	78 (7.5)	67 (6.5)	74 (7.2)	73 (7.1)	71 (6.9)	363 (7.0)

SAE：重篤な有害事象，Olo：オロダテロール，Tio：チオトロピウム，T+O：チオトロピウム+オロダテロール配合剤
治験薬の投与を受けた全患者を対象とした COPD 安全性解析集団 I には試験 1237.5 及び 1237.6 が含まれる。
引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 7_Table 7.3.1.3.1

2.1.9.5　判定解析用安全性解析対象集団 I 及び II（補完的な解析）― COPD 患者

補完的な解析のための解析対象集団の 7264 名のうち，注目すべき事象と判定された患者は 849 名（11.7%）であり（主要解析集団：799 名），チオトロピウム+オロダテロール配合剤の臨床開発プログラムで重篤な有害事象と判定された事象のほとんどは，国際共同第 III 相並行群間比較試験の 2 試験で報告されており，他に重篤な有害事象の患者が認められた試験はほとんどなかった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 7_Table 7.3.2.3.1］）。治験薬の投与を受けた全患者による COPD 安全性集団 II，すなわち COPD のプラセボ対照試験で 1 回以上治験薬の投与を受けた患者で，判定された事象の患者は 1200 名中 32 名（2.7%）であった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 7_Table 7.3.2.2.11.1］）。重篤な有害事象の件数が少なかったため，その発現割合はチオトロピウム 2.5 µg 群の 0 名，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群の 12 名（4.2%）と大きなばらつきがあった。この補完的な解析の解析対象集団での重篤な有害事象の多く（17 名，4.2%）は，12 週間の並行群間プラセボ対照試験（試験 1237.15）で報告されたものであるが，この試験の投与群は 2 種類の配合剤投与（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）及びプラセボ群のみであった。重篤な有害事象はプ

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

ラセボ群の 4 名（3.0%），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群の 9 名（6.8%），5 µg/ 5 µg 群の 4 名（2.9%）で認められた（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 7_Table 7.3.2.2.11.1］）。

2.1.9.6 まとめ

判定された重篤な有害事象の解析から，事象発現のリスク，すなわち，呼吸器系，心血管系のいずれかと関連する，又はその他の原因による入院，挿管，及び死亡で構成される複合エンドポイントのリスクは，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群と 2.5 µg/ 5 µg 群及び各成分の単剤投与群（チオトロピウム 2.5 µg，5 µg 及びオロダテロール 5 µg）で同程度であった。入院，挿管，及び死亡の事象それぞれについても，同様であった［CTD 5.3.5.3-12］。

2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡, 治験薬又は試験と関連する重篤な有害事象, 治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象, 治験薬の投与中止に至った（非重篤の）有害事象すべてに関する症例経過を，CTD 5.3 の各試験の治験総括報告書に記載した。さらに，全重篤な有害事象（死に至る重篤な有害事象，治験薬と関連する重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象，その他の重篤な有害事象すべて）について，詳細な経過も各治験総括報告書の Section 15.4.3 で記述した。これら症例経過のリストは CTD 5.3.5.3 に示した。さらに，死亡例及び治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象の一覧表は［CTD 2.7.6_付録 1］に，及び各症例の詳細な経過は，CTD 2.7.6 の各試験の項末に添付した。

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

3. 臨床検査値の評価

本項には，標準的な臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査）について記載する。安全性を評価するための臨床検査値として，各臨床検査項目のベースラインからの変化量，臨床的に重要な臨床検査値変動，及び基準値からの変動を評価した。

治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者で得られた臨床検査値を評価した。測定した標準的な臨床検査項目は以下のとおりである。

- 血液学的検査：ヘモグロビン，ヘマトクリット，赤血球数，白血球数，白血球分画（好中球，リンパ球，単球，好酸球，好塩基球），好酸球数，血小板数
- 血液生化学的検査：アルカリフォスファターゼ（ALP），乳酸脱水素酵素（LDH），ガンマグルタミルトランスペプチターゼ（GGT，γ-GT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニントランスアミナーゼ（ALT），グルコース，カルシウム，無機リン，尿酸，血中尿素窒素（BUN），クレアチニン，総タンパク，カリウム，ナトリウム，クロール，総ビリルビン，クレアチンホスホキナーゼ（CPK）
- 尿検査：比重，pH，グルコース，タンパク，潜血

臨床検査値は，検査項目ごとにベーリンガーインゲルハイム社で定めた基準範囲（normalised reference range）に合わせて標準化（nomalisation）した。また，臨床的に重要な臨床検査値変動は，標準化した値を用い，同社で定義した臨床的に重要な異常変動の基準［CTD 5.3.5.3-9_Section 3_Listing 4］に従って判定し，基準の上限又は下限を超えて変動した検査値異常の発現割合を集計した。

3.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験：全体と日本人患者集団での評価

52 週間投与第 III 相並行群間比較試験（試験 1237.5，1237.6，1237.22）では，Visit 1（スクリーニング時），Visit 2（ベースライン時），Visit 5（投与 12 週），Visit 7（投与 24 週）及び Visit 10（治験薬投与期間終了時, 投与 52 週）又は治験薬の投与中止時に, 全患者で臨床検査を実施した。Visit 10 で臨床的に問題となる所見が認められた場合，Visit 11 でフォローアップの臨床検査を実施した。なお，臨床検査値の評価で，治験担当医師が臨床的に問題となると判断した場合は，有害事象としても報告された。

<u>全体集団</u>

52 週間投与第 III 相並行群間比較試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の臨床検査値について，ベースライン値，治験薬投与期間最終値，ベースラインからの変化量の記述統計量は［CTD 5.3.5.3-7_Section 3_Table 1］，臨床的に重要と定義した臨床検査値の変動［CTD 5.3.5.3-9_Section 3_Listing 4］を示した患者の割合は［CTD 5.3.5.3-7_Section 3_Table 2］，また，基準値に対しての変動のシフト表は［CTD 5.3.5.3-7_Section 3_Table 3］に示した。

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

肝機能検査項目のうち，GGT は，チオトロピウム 5 μg 群（6 U/L）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（3 U/L）では，治験薬投与期間最終時の平均値がわずかに増加したのに対して，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+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群ではほとんど変動しなかった（変化量の平均値：0～1 U/L）。ただし，ばらつきが大きく，変化量の中央値は各投与群で同程度であった［CTD 5.3.5.3-7_Section 3_Table 1］。GGT で，ベースライン値は基準値上限以下であったが，試験内での最大値が基準値上限を上回った患者の割合は，各投与群で同程度であった（6.4～8.6%）［CTD 5.3.5.3-7_Section 3_Table 3］。臨床的に重要な GGT の増加が報告された患者の割合は，オロダテロール 5 μg 群で 1.4%，チオトロピウム 2.5 μg 群で 0.5%，5 μg 群で 2.1%，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群で 2.1%，5 μg/ 5 μg 群で 1.7%であった［CTD 5.3.5.3-7_Section 3_Table 2］。

尿酸値について，3 つの投与群で治験薬投与期間最終時の平均値は増加し（チオトロピウム 2.5 μg 群：6 μmol/L，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群：9 μmol/L，5 μg/ 5 μg 群：8 μmol/L），これら 3 つの投与群では中央値もプラス方向にシフトした。他の 2 つの投与群では，尿酸値の治験薬投与期間最終時の変化量は小さかった（オロダテロール 5 μg 群：1 μmol/L，チオトロピウム 5 μg 群：3 μmol/L）［CTD 5.3.5.3-7_Section 3_Table 1］。尿酸値で，ベースライン値は基準値上限以下であったが試験内での最大値が基準値上限を上回った患者の割合は，各投与群で同程度であった（5.7～9.0%）［CTD 5.3.5.3-7_Section 3_Table 3］。臨床的に重要な尿酸値の上昇が報告された患者は，チオトロピウム 5 μg 群（1.2%）及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群（1.6%）が，他の投与群（オロダテロール 5 μg 群：0.5%，チオトロピウム 2.5 μg 群：0.4%，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群：0.7%）よりわずかに多かった［CTD 5.3.5.3-7_Section 3_Table 2］。

CPK について，3 つの投与群で治験薬投与期間最終時の平均値は増加し（オロダテロール 5 μg 群：7 U/L，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群 13 U/L，5 μg/ 5 μg 群：6 U/L），これら 3 つの投与群では中央値もプラス方向にシフトした。他の 2 つの投与群では，治験薬投与期間最終時の CPK の平均値は減少した（チオトロピウム 2.5 μg 群：-6 U/L，チオトロピウム 5 μg 群：-2 U/L）［CTD 5.3.5.3-7_Section 3_Table 1］。CPK で，ベースライン値は基準値上限以下であったが試験内での最大値が基準値上限を上回った患者の割合は，各投与群で 7.0～12.2%であった［CTD 5.3.5.3-7_Section 3_Table 3］。

また，β_2 刺激薬の重大な副作用として血清カリウム値の低下が知られていることから，カリウムにも注目したが，いずれの投与群でも臨床的に問題となる顕著な変動はみられなかった。

全体的に，その他の血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査のいずれの測定値についても，平均値の顕著な変化や臨床的に問題となる変動はみられなかった。

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

日本人患者集団

日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び 1237.22 の併合）での臨床検査値について，ベースライン値，治験薬投与期間最終値，ベースラインからの変化量の記述統計量は［CTD 5.3.5.3-9_Section 3_Table 1］，臨床的に重要と定義した臨床検査値の変動を示した患者の割合は［CTD 5.3.5.3-9_Section 3_Table 2］，また，基準値に対しての変動のシフト表は［CTD 5.3.5.3-9_Section 3_Table 3］に示した。

GGT は，チオトロピウム 5 µg 群（5 U/L）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（5 U/L）では，治験薬投与期間最終時の平均値がわずかに増加したのに対して，オロダテロール 5 µg 群（-3 U/L），チオトロピウム 2.5 µg 群（-2 U/L），及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群（-16 U/L）では低下した。ただし，ばらつきが大きく，変化量の中央値は各投与群で同程度であった（-1～0 U/L）［CTD 5.3.5.3-9_Section 3_Table 1］。GGT で，ベースライン値は基準値上限以下で試験内での最大値が基準値上限を上回った患者の割合は，各投与群で同程度であった（6.0～9.4%）［CTD 5.3.5.3-9_Section 3_Table 3］。臨床的に重要な GGT の増加がみられた患者は，オロダテロール 5 µg 群で 1 名（0.7%），チオトロピウム 2.5 µg 群では該当なし（0%），5 µg 群で 2 名（2.7%），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群で 1 名（0.8%），5 µg/ 5 µg 群で 2 名（1.7%）であった［CTD 5.3.5.3-9_Section 3_Table 2］。

尿酸値については，用量依存性はないが，いずれの投与群でも治験薬投与期間最終時の平均値は増加し（オロダテロール 5 µg 群：13 µmol/L，チオトロピウム 2.5 µg 群：13 µmol/L，5 µg 群：14 µmol/L，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群：9 µmol/L，5 µg/ 5 µg 群：21 µmol/L），中央値もプラス方向にシフトした（12～32 µmol/L）［CTD 5.3.5.3-9_Section 3_Table 1］。尿酸値で，ベースライン値は基準値上限以下であったが試験内での最大値が基準値上限を上回った患者の割合は，各投与群で大きな違いはなかった（4.3～10.1%）［CTD 5.3.5.3-9_Section 3_Table 3］。臨床的に重要な尿酸値の上昇はチオトロピウム 5 µg 群で 1 名（1.3%）及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群で 3 名（2.5%）でみられ，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+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群ではみられなかった［CTD 5.3.5.3-9_Section 3_Table 2］。

CPK については，3 つの投与群で治験薬投与期間最終時の平均値は増加し（オロダテロール 5 µg 群：22 U/L，チオトロピウム 5 µg 群：4 U/L，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群：15 U/L），このうちオロダテロール 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 群では中央値もプラス方向にシフトしたが，チオトロピウム 5 µg 群ではわずかにマイナスにシフトした。他の 2 つの投与群では，治験薬投与期間最終時の CPK の平均値は減少した（チオトロピウム 2.5 µg 群：-4 U/L，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群：-26 U/L）［CTD 5.3.5.3-9_Section 3_Table 1］。CPK の試験内での最大値が基準値上限を上回った患者の割合は，各投与群で 4.5～14.1%であった［CTD 5.3.5.3-9_Section 3_Table 3］。

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

カリウム値については，いずれの投与群でも臨床的に問題となる顕著な変動はみられなかった。

全体的に，その他の血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査のいずれの測定値についても，平均値の顕著な変化や臨床的に問題となる変動はみられなかった。

3.2 第 III 相 12 週間投与並行群間比較試験

12 週間投与の第 III 相並行群間比較試験（試験 1237.15）では，Visit 1（スクリーニング時）及び Visit 6（治験薬投与期間終了時，投与 12 週）又は治験薬の投与中止時に全患者で臨床検査を実施し，Visit 6 で臨床的に問題となる所見が認められた場合，Visit 7 でフォローアップの臨床検査を実施したが，得られたデータの統計解析は実施しなかった。ただし，臨床検査値の評価で，治験担当医師が臨床的に問題となると判断した場合は，有害事象としても報告された［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15］。

3.3 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験

6 週間投与のクロスオーバー試験（試験 1237.13，1237.14，1237.20）では，標準的な臨床検査を医療機関で実施し，記述統計解析はしなかった。臨床検査値の評価で，治験担当医師が臨床的に問題となると判断した場合は，有害事象として報告された［CTD 5.3.5.4-11_試験 1237.13，CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14，CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20］。

3.4 COPD 患者を対象とした第 I 相／第 II 相試験

COPD 患者を対象とし，海外で実施した第 I 相及び第 II 相試験（試験 1237.3，1237.4，1237.9，1237.18）並びに国内で実施した第 I 相試験（試験 1237.24）の臨床検査値については，各治験総括報告書に示している［CTD 5.3.3.2-2_試験 1237.3，CTD 5.3.5.1-9_試験 1237.4，CTD 5.3.5.1-10_試験 1237.9，CTD 5.3.5.1-11_試験 1237.18，CTD 5.3.3.2-1_試験 1237.24］。

いずれの試験でも，各投与群の臨床検査パラメータで，臨床的に問題となる変化は認められなかった。

3.5 健康被験者を対象とした第 I 相試験

健康被験者を対象とした第 I 相試験（試験 1237.1，1237.2）の臨床検査値については，各治験総括報告書に記載している［CTD5.3.3.1-8_試験 1237.1，CTD 5.3.3.1-9_1237.2］。

いずれの投与群の臨床検査パラメータについて，臨床的に問題となる傾向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

4. バイタルサイン，身体所見及び安全性に関する他の観察項目

4.1 バイタルサイン

第 III 相試験（52 週間投与並行群間比較試験，12 週間投与並行群間比較試験及び 6 週間投与クロスオーバー試験）では，血圧及び脈拍（PR）数などのバイタルサインを，肺機能検査実施来院日で確認し，ベースライン値及びベースラインからの変化，並びに著しい変化についての記述統計量を求めた。本項では，これらの結果を要約する。なお，肺機能検査実施来院日以外でのバイタルサインを含む身体所見の変化は，治験担当医師が臨床的に問題となると判断した場合，有害事象としても報告された。

収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数の「著しい変化」は，事前に解析計画書で次のように定義した。

- 著しい増加
  収縮期血圧：115 mmHg 超で，ベースラインから 25 mmHg 以上上昇
  拡張期血圧：90 mmHg 超で，かつベースラインから 10 mmHg 超上昇
  脈拍数：100 bpm 超で，かつベースラインから 10%超増加
- 著しい減少
  収縮期血圧：100 mmHg 未満で，かつベースラインから 10 mmHg 超低下
  拡張期血圧：60 mmHg 未満で，かつベースラインから 10 mmHg 超低下
  脈拍数：60 bpm 未満で，かつベースラインから 10 bpm 超減少

4.1.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5，1237.6）では，バイタルサインの測定は，治験薬吸入前～吸入 3 時間後まで実施する肺機能検査と合わせて行った。収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は，ベースライン後のほとんどの測定時点で，いずれの投与群でもわずかに（1～3 mmHg）低下した。収縮期及び拡張期血圧の平均値のベースラインからの変化は，ベースライン後のすべての測定時で，投与群間の差は小さかった。脈拍数の平均値は，いずれの投与群でもわずかな変動（増加，減少）がみられたが，変化量（平均値）は全体的に小さく，治験薬投与後のすべての測定時点で 1～2 bpm であった［CTD 5.3.5.3-7_Section 4_Table 1.1.1～Table 1.1.3］。

収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数の著しい変化を示した患者の割合は，増加と減少ともに，すべての投与群でみられ，治験薬投与 1 日から増加した。著しい変化を示した患者の割合は，投与群間で同程度であり，一定の傾向はみられなかった［CTD 5.3.5.3-7_Section 4_Table 1.2.1～1.2.3］。

試験期間中に認められた著しい変化（試験期間を通じた全測定時の合計）を表 4.1.1: 1 に示す。試験全体を通してすべての投与群で，収縮期及び拡張期血圧ともに，減少より上昇のみられた患者の割合がわずかに高く，各投与群で同程度であった。脈拍数については，増加より減少を示した患者の割合が高い傾向がみられ，これはいずれの投与群も同様であった。

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

表 4.1.1: 1 バイタルサインの著しい変化 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5，1237.6）－ treated set

		Olo 5 N (%)	Tio 2.5 N (%)	Tio 5 N (%)	T+O 2.5/5 N (%)	T+O 5/5 N (%)
Systolic blood pressure						
	Number of patients	1033 (100.0)	1026 (100.0)	1025 (100.0)	1025 (100.0)	1019 (100.0)
	Increase	68 (6.6)	57 (5.6)	61 (6.0)	52 (5.1)	54 (5.3)
	Decrease	44 (4.3)	54 (5.3)	50 (4.9)	44 (4.3)	48 (4.7)
Diastolic blood pressure						
	Number of patients	1033 (100.0)	1026 (100.0)	1025 (100.0)	1025 (100.0)	1019 (100.0)
	Increase	89 (8.6)	75 (7.3)	95 (9.3)	73 (7.1)	76 (7.5)
	Decrease	48 (4.6)	54 (5.3)	40 (3.9)	63 (6.1)	37 (3.6)
Pulse rate						
	Number of patients	1033 (100.0)	1026 (100.0)	1023 (100.0)	1025 (100.0)	1019 (100.0)
	Increase	21 (2.0)	31 (3.0)	48 (4.7)	29 (2.8)	33 (3.2)
	Decrease	94 (9.1)	95 (9.3)	75 (7.3)	85 (8.3)	80 (7.9)

引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 4_Table 1.2.1～Table 1.2.3

日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の併合）では，収縮期及び拡張期血圧の平均値は，ベースライン後のほとんどの測定時点で，いずれの投与群でもやや（収縮期血圧 1～9.1 mmHg，拡張期血圧 1～6 mmHg）低下した。収縮期及び拡張期血圧の平均値の変化は，ベースライン後のすべての測定時で，投与群間で違いはなかった。脈拍数の平均値は，いずれの投与群でもわずかな変動（ほとんどが減少）がみられたが，変化量は全体的に小さく，治験薬投与後のすべての測定時点で 1～3 bpm であった［CTD 5.3.5.3-9_Section 4_Table 1.1～1.3］。

収縮期血圧の著しい変化（増加及び減少）を示した患者の割合は，ほぼすべての投与群で投与 169 日（投与 24 週）に最も多かった（チオトロピウム 2.5 μg 群のみ投与 365 日［投与 52 週］が最も多かった）。拡張期血圧の著しい変化で，増加を示した患者の割合は，すべての投与群で投与 169 日（投与 24 週）に最も多く，減少を示した患者の割合は，ほぼすべての投与群で投与 365 日［投与 52 週］に最も多かった（オロダテロール 5 μg 群のみ投与 169 日（投与 24 週）が最も多かった）。投与群間では，著しい変化を示した患者の割合は特に大きな違いはみられず，一定の傾向もなかった。脈拍数については，増加より減少を示した患者の割合が高い傾向がみられ，これはいずれの投与群も同様であった。［CTD 5.3.5.3-9_Section 4_Table 2.1～2.3］。

試験期間中に認められた著しい変化（試験期間を通じた全来院時の合計）を表 4.1.1: 2 に示す。収縮期及び拡張期血圧ともに，オロダテロール 5 μg 群及びチオトロピウム 5 μg 群では減少より増加のみられた患者の割合が高く，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群及び 5 μg/ 5 μg 群では増加より減少のみられた患者の割合が高かった。脈拍数については，いずれの投与群でも，増加より減少を示した患者の割合が高かった。

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

表 4.1.1: 2 日本人患者でのバイタルサインの著しい変化 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5，1237.6，1237.22 の日本人患者） － treated set

	Olo 5 N (%)	Tio 2.5 N (%)	Tio 5 N (%)	T+O 2.5/5 N (%)	T+O 5/5 N (%)
Systolic blood pressure					
Number of patients	149 (100.0)	72 (100.0)	76 (100.0)	118 (100.0)	120 (100.0)
Increase	13 (8.7)	7 (9.7)	5 (6.6)	10 (8.5)	3 (2.5)
Decrease	10 (6.7)	3 (4.2)	4 (5.3)	14 (11.9)	12 (10.0)
Diastolic blood pressure					
Number of patients	149 (100.0)	72 (100.0)	76 (100.0)	118 (100.0)	120 (100.0)
Increase	19 (12.8)	7 (9.7)	14 (18.4)	12 (10.2)	9 (7.5)
Decrease	7 (4.7)	10 (13.9)	5 (6.6)	22 (18.6)	10 (8.3)
Pulse rate					
Number of patients	149 (100.0)	72 (100.0)	76 (100.0)	118 (100.0)	120 (100.0)
Increase	3 (2.0)	2 (2.8)	4 (5.3)	5 (4.2)	3 (2.5)
Decrease	20 (13.4)	7 (9.7)	5 (6.6)	18 (15.3)	14 (11.7)

引用元：CTD 5.3.5.3-9_Section 4_Table 2.1～Table 2.3

4.1.2 第 III 相 12 週間投与並行群間比較試験

12 週間投与並行群間比較試験（試験 1237.15）では，収縮期及び拡張期血圧，並びに脈拍数を Visit 1（スクリーニング時）及び Visit 4（投与開始日），5（投与 6 週），6（治験薬投与期間終了時，投与 12 週）の投与前 30 分及び投与後 60 分に測定した。本試験のバイタルサインの結果は，治験総括報告書に記載している［CTD 5.3.5.4-13_Section 12.5.1］。

収縮期及び拡張期血圧及び脈拍数のいずれも，用量依存性又は時間依存性の傾向はみられなかった。各投与群での Visit 1 からの変化量の平均値は，収縮期血圧で-3.3～2.3 mmHg，拡張期血圧は-1.4～1.4 mmHg，脈拍数は-1.4～1.1 bpm であった。著しい変化については，収縮期及び拡張期血圧及び脈拍数のいずれも，投与群間で大きな差はなかった［CTD 5.3.5.4-13_Table 15.3.4.1:1］。

4.1.3 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験

6 週間投与クロスオーバー試験（試験 1237.13，1237.14，1237.20）の併合データでの収縮期及び拡張期血圧及び脈拍数の記述統計量については，［CTD 5.3.5.3-7_Section 4_Table 2.1.1～Table 2.1.3］に示した。主な測定時点（肺機能検査測定来院日）のデータを検討したところ，各投与群のベースラインからの変化量の平均値は，収縮期血圧は-1.3～2.0 mmHg，拡張期血圧は-2.3～0.6 mmHg であった。脈拍数の変化量の平均値は-2.7～0 bpm であった。著しい変化については，収縮期及び拡張期血圧及び脈拍数のいずれも，投与群間で大きな差はなかった［CTD 5.3.5.3-7_Sectin 4_Table 2.2.1～Table 2.2.3］。

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

4.1.4 COPD 患者を対象とした第 I 相及び第 II 相試験

COPD 患者を対象とし，海外で実施した第 I 相試験（試験 1237.3）及び第 II 相試験（試験 1237.4，1237.9，1237.18）及び国内第 I 相試験（試験 1237.24）のバイタルサインについては，各治験総括報告書［CTD 5.3.3.2-2_試験 1237.3，CTD 5.3.5.1-9_試験 1237.4，CTD 5.3.5.1-10_試験 1237.9，CTD 5.3.5.1-11_試験 1237.18，CTD 5.3.3.2-1_試験 1237.24］に記載している。いずれの試験でも，ベースラインから試験終了時までのバイタルサインに臨床的に問題となる変化はなく，個々の測定値についても治験薬と関連がある重要な変化はなかった。

4.1.5 健康被験者を対象とした第 I 相試験

健康被験者を対象とした第 I 相試験（試験 1237.1，1237.2）のバイタルサインについては，各々の治験総括報告書に記載している（［CTD 5.3.3.1-8_試験 1237.1］，［CTD 5.3.3.1-9_試験 1237.2］）。いずれの試験でも，ベースラインから試験終了時までのバイタルサインに臨床的に問題となる変化はなく，個々の測定値についても治験薬と関連がある重要な変化はなかった。

4.2 心電図

4.2.1 12 誘導心電図

4.2.1.1 52 週間投与第 III 相国際共同試験

52 週間投与の国際共同第 III 相並行群間比較試験（試験 1237.5，1237.6）では，安静時 12 誘導心電図（ECG）検査を Visit 1（スクリーニング時）では 1 回，Visit 2，5，7，10（投与開始日，投与 12 週，投与 24 週，投与 52 週）では 2 回，すなわち治験薬吸入 30 分前，及び吸入後 40 分に実施した。また，治験を中止した患者では，中止時にも心電図検査を実施した。新たな異常所見及びベースライン時からの変化（異常）は，有害事象として記録された。心電図パラメータのベースラインからの変化量の平均値，事前に規定した QTc 間隔の値（>450 ms，>480 ms 又は>500 ms）を上回った患者の割合，事前に規定した QTc 間隔のベースラインからの変化（30 ms 超又は 60 ms 超）を上回った患者の割合，事前に規定した次の項目での（著しい）変化（心拍数，PR 間隔，及び QRS 間隔），並びに新たに認められた ECG の波形の異常の頻度について評価した。

全体として，いずれの ECG パラメータ（QT 間隔，QTcB［Bazett 補正］，QTcF［Fridericia 補正］，心拍数，PR 間隔，QRS 間隔）についても，ベースラインからの経時的な著しい変化は認められず，また，試験実施中の QT 間隔について，いずれの補正法でも用量依存関連及び時間関連の傾向はみられなかった。

1) 心拍数，PR 間隔及び QRS 間隔

ベースラインにおける心拍数の平均値は 70.7～71.4 bpm，PR 間隔の平均値は 164.5～166.5 ms，QRS 間隔の平均値は 94.4～95.0 ms であった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-13_Table 2.1.2.3.1.1～2.1.2.3.1.3 及び CTD 5.3.5.3-7_Section 5_Table 1.1～1.3］）。すべての投与群においていずれの時点でも，ベースラインから治験薬投与後の変化量の平均値で，心拍数では 1.3 bpm，PR 間隔では 1.6 ms，QRS 間隔では 1.8 ms を上回る増減はなかった。心拍数，PR 間隔，QRS 間隔い

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

ずれについても，著しい増減が認められた患者は限られており，単発的に発現した。心拍数，PR 間隔，QRS 間隔で，それぞれ最大 10 名（1.2%），5 名（0.5%），32 名（3.8%）での発現であった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 5_Table 1.4～1.6］）。

日本人患者集団でのベースラインにおける心拍数の平均値は 69.4～69.7 bpm，PR 間隔の平均値は 172.0～175.5 ms, QRS 間隔の平均値は 94.1～97.0 ms であった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-9_Section 5_Table 1.1～1.3］）。ベースラインから治験薬投与後の変化の平均値は，心拍数では-4.3～2.0 bpm，PR 間隔では-3.5～1.9 ms，QRS 間隔では-1.3～1.9 ms であった。心拍数の減少が全体集団よりやや大きかったが，投与群や投与期間で一定の傾向は無く，配合剤で増強する傾向もなかった。心拍数，PR 間隔，QRS 間隔いずれについても，著しい増減が認められた患者は限られており，単発的に発現した。心拍数，PR 間隔，QRS 間隔で，それぞれ最大 2 名（1.5%），1 名（1.4%），6 名（9.8%）での発現であった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-9_Section 5_Table 1.4～1.6］）。

2) QTc 間隔

ベースラインにおいて，各投与群の QTcF 間隔の平均値は 413.4～414.9 ms，QTcB 間隔の平均値は 424.8～425.9 ms，QT 間隔の平均値は 392.6～395.1 ms であった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-13_Table 2.1.2.3.2.1～2.1.2.3.2.3 及び CTD 5.3.5.3-7_Section 5_Table 2.1～2.3］）。いずれの投与群でも，52 週間の投与期間を通してベースラインからの変化量は小さく，-2.5～3.8 ms の範囲であった。ベースライン後に QTcB 間隔，QTcF 間隔，QT 間隔のいずれかが，事前に規定した最大閾値（500 ms 超）を上回った患者はほとんどいなかった（すべて単発的な発現で，7 名以下での発現）［CTD 5.3.5.3-13_Table 2.1.2.3.2.4～2.1.2.3.2.6 及び CTD 5.3.5.3-7_Section 5_Table 2.4～2.6］。同様に，QTcB 間隔及び QTcF 間隔のベースラインからの変化に関して，60 ms 超のカテゴリー化された変化を呈した患者はほとんどいなかった（すべて単発的な発現で，10 名以下）［CTD 5.3.5.3-13_Table 2.1.2.3.2.7～2.1.2.3.2.8 及び CTD 5.3.5.3-7_Section 5_Table 2.7～Table 2.8］。

日本人患者集団でのベースラインにおいて，各投与群の QTcF 間隔の平均値は 414.8～416.8 ms，QTcB 間隔の平均値は 423.2～425.8 ms，QT 間隔の平均値は 397.2～402.3 ms であった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 5_Table 2.1～2.3］）。52 週間の投与期間を通してベースラインからの変化量は，それぞれ，-1.8～4.2 ms，-3.2～4.4 ms，-4.2～9.9 ms の範囲であった。補正前 QT の延長幅が大きかったポイントでは，心拍数が減少していたが，投与群，投与期間で，一定の傾向はなかった。ベースライン後に QTcB 間隔，QTcF 間隔，QT 間隔のいずれかが，事前に規定した最大閾値（500 ms 超）を上回った患者はほとんどいなかった（すべて単発的な発現で，2 名以下での発現）［CTD 5.3.5.3-9_Section 5_Table 2.4～2.6］。同様に，QTcB 間隔及び QTcF 間隔のベースラインからの変化に関して，60 ms 超のカテゴリー化された変化を呈した患者はほとんどいなかった（すべて単発的な 1 名での発現）［CTD 5.3.5.3-9_Section 5_Table 2.7～Table 2.8］。

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

3) 心電図波形の形態的評価

52 週間投与試験の併合データでのすべての心電図データ評価は，臨床的安全性の概要の補遺に示している［CTD 5.3.5.3-13_Table 2.1.2.3.3.1～2.1.2.3.3.7，CTD 5.3.5.3-7_Section 5_Table 3.1～3.7 及び CTD 5.3.5.3-9_Section 5_Table 3.1～3.7］。心電図波形の形態的評価には U 波，ST 部分，T 波，心リズム，心筋梗塞，伝導及び他の形態などの異常の確認が含まれていた。心電図の波形の形態的異常の大半は伝導系の異常であり，臨床的に意味のある所見はなかった。

各投与群間の比較でも，心電図の波形の形態的評価で臨床的に意味のある違いはなかった。ベースライン及び試験終了時における U 波の評価において，異常はほとんど認められなかった。ST 部分異常の頻度は 3.3～6.2%であった。これらの異常はベースラインからみられ，発現頻度は試験を通して各投与群で同程度であった。T 波の異常は各投与群のベースラインで 7.9%～12.8%の頻度でみられ，また，試験を通して頻度はこの範囲にあった。心リズムの異常の頻度は 4.5～6.9%であった。心筋梗塞の異常及び伝導異常の頻度は，各投与群及び各検査来院日で同程度であった。他の波形の形態的異常は全投与群で報告され，その頻度は 0.8～2.0%であった。

日本人患者集団で，ベースライン及び試験終了時における U 波の評価において，異常はほとんど認められなかった。ST 部分異常の頻度は 0.8～6.7%であった。これらの異常はベースラインからみられ，発現頻度は試験を通して各投与群で同程度であった。T 波の異常の頻度は 4.4～13.7%で，ベースラインからみられ，試験を通して頻度はこの範囲にあった。心リズムの異常の頻度は 2.6～13.1%で，ベースラインからみられ，試験を通して頻度はこの範囲にあった。心筋梗塞の異常及び伝導異常及び他の波形の形態的異常は，ベースラインからみられたもので，頻度は，各投与群及び各検査来院日で同程度であった。

4) 心電図異常の有害事象

心電図関連の有害事象は，QT 延長（13 名，0.3%），T 波逆転（6 名，0.1%），ST 部分下降（4 名，0.1%），心電図異常（2 名，0.0%），並びに PR 延長，ST 部分異常，T 波振幅減少，2 相性 T 波，外来心電図異常，及び心電図低電位（それぞれ 1 名，0.0%）であった。心電図異常はすべての投与群で発現した［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.2.1］。基本語のトルサード・ド・ポアントの有害事象が報告された患者はいなかった［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.2.1］。

日本人患者集団での心電図関連の有害事象は，T 波逆転（1 名，0.2%）がオロダテロール 5 μg 投与群で報告された。［CTD 5.3.5.3-9_Section 2_Table 2.2.1］。基本語のトルサード・ド・ポアントの有害事象が報告された患者はいなかった［CTD 5.3.5.3-9_Section 2_Table 2.2.1］。

4.2.1.2 第 III 相 12 週間投与並行群間比較試験

12 週間投与の並行群間比較試験（試験 1237.15）では，試験参加の適格性を判断するため，また試験終了時の安全性の確認のため，医療機関で全患者について安静時 12 誘導心電図検査を実施したが，統計学的解析はしなかった［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15］。必要に応じて，ECG 異常は有害事象として報告された。

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

4.2.1.3 第 III 相 6 週間投与クロスオーバー試験

6 週間のクロスオーバー試験（試験 1237.13，1237.14，1237.20）では，試験参加の適格性を判断するため，また各投与期間の終了時の安全性の確認のため，医療機関で全患者について安静時 12 誘導心電図検査を実施したが，統計学的解析はしなかった［CTD 5.3.5.4-11_試験 1237.13，CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14，CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20］。必要に応じて，ECG 異常は有害事象として報告された。

4.2.1.4 COPD 患者を対象とした第 I 相及び第 II 相試験

COPD 患者を対象とした 3 週間投与の国内第 I 相試験［CTD 5.3.3.2-1_試験 1237.24］では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群及び 5 µg/ 5 µg 群とも，12 誘導心電図では臨床的に関連のあるベースラインからの変化はなく，心電図関連の有害事象の報告もなかった。QT 間隔，QTcF 間隔，心拍数，及び QRS の変化量にあきらかな傾向やパターンはなかった。血漿中オロダテロール濃度と QTcF のベースラインからの変化量の間に相関性はみられなかった［CTD 2.7.6_試験 1237.24_図 1.9: 4］。また，血漿中オロダテロールの C_{max} と平均最大変化時（投与 1 時間後）での QTcF のベースラインからの変化量の間にも相関性はみられなかった［CTD 5.3.3.2-1_Figure 15.3.4.2.5: 2］。

COPD 患者を対象とした海外の第 I 相／第 II 相試験 4 試験での心電図検査結果は，それぞれの治験総括報告書に記載している［CTD 5.3.3.2-2_試験 1237.3，CTD 5.3.5.1-9_試験 1237.4，CTD 5.3.5.1-10_試験 1237.9，CTD 5.3.5.1-11_試験 1237.18］。心電図パラメータのベースラインからの変化量で，重要な変動は認められず，また，投与と関連する臨床的に意味のある個々の変動も認められなかった。

4.2.1.5 健康被験者を対象とした第 I 相試験

健康被験者を対象とした第 I 相試験における ECG 所見は，各試験の治験総括報告書に記載している［CTD5.3.3.1-8_試験 1237.1，CTD 5.3.3.1-9_試験 1237.2］。いずれの試験でも，ECG についてベースラインからの変化量で，重要な変動は認められず，また，投与と関連する臨床的に意味のある個々の変動も認められなかった。

4.2.2 ホルター心電図モニタリング

52 週間投与の国際共同第 III 相並行群間比較試験である試験 1237.5 及び 1237.6 の患者 837 名について，ホルター心電計を用いて，ベースライン及び Visit 5（投与 12 週）で心リズムを 24 時間モニタリングし評価した。ホルター心電図モニタリングでの変化は，ベースラインからの変化量（24 時間の測定）の平均値及びベースラインから変化した割合で評価した。

ベースラインから治験薬投与後の 24 時間における心拍数の変化，上室性期外収縮（SVPB）指数，心室性期外収縮（VPB）指数，及び休止期の回数は［CTD 5.3.5.3-7_Sectin 5_Table 4.1～4.4］

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

に示している。ベースラインから最終検査日にかけての SVPB 及び VPB 総計のシフトテーブルは，［CTD 5.3.5.3-7_Section 5_Table 4.5～4.6］に示している。

心拍数，SVPB 及び VPB の変化の平均値で，用量依存関係及び時間関連の傾向やパターンは観察されなかった。SVPB 及び VPB でみられたベースラインから試験終了時にかけての変動は，有害な傾向を示すものではなかった。24 時間の検査期間中に休止期が認められた患者はほとんどいなかった（単発的に各投与群で 3 名以下。ただし，ほとんどで 1 名以下）［CTD 5.3.5.3-7_Section 5_Table 4.4］。

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

5. 特別な患者集団及び状況における安全性

本項では 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の併合データで部分集団の安全性について述べる。参照した表はすべて臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6］及び J-ISS［CTD 5.3.5.3-9_Section 6］に記載している。

表は以下の 4 つに分かれている。

- 全有害事象（器官別大分類，基本語及び SMQ／PV エンドポイント別）：Section 6_Table 1.1～1.50）
- 重篤な有害事象（器官別大分類，基本語及び SMQ／PV エンドポイント別）：Section 6_Table 2.1～2.50）
- 器官別大分類別の全有害事象：Section 6_Table 3.1～3.50)
- 器官別大分類別の重篤な有害事象：Section 6_Table 4.1～4.50）

ベースラインの人口統計学的データ及び患者の構成は部分集団別に臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 1_Table 4.1.1～4.1.2 及び Table 4.8.1～4.8.25］及び J-ISS［CTD 5.3.5.3-9_Section 1_Table 1.4～1.7］に記載している。

5.1 内因性要因

5.1.1 性別

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の併合データで，性別がチオトロピウム+オロダテロール配合剤の有害事象プロファイルに影響を及ぼすか否かを検討するため，有害事象を性別で要約した（表 5.1.1: 1 及び臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.1～1.2］）。この試験の患者は約 73%が男性であった［表 1.3.1.1: 1］。表 5.1.1: 1 に示すように，すべての投与群で，有害事象の発現割合は男性よりも女性でわずかに高かった。特に呼吸器の SMQ／PV エンドポイントは，男性よりも女性の方が高かった［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.2］。発現割合は下気道障害が男性 38.6%に対し女性 48.6%，上気道障害が男性 27.5%に対し女性 31.8%であった。これらの違いは，女性で慢性閉塞性肺疾患，咳嗽，呼吸困難，気管支炎，鼻咽頭炎などの有害事象（基本語）の発現割合が高かったことによるものであった。女性の COPD 患者では換気障害が同程度の場合に，男性よりも強く呼吸困難感を報告するとの報告［CTD 5.4-64_R14-1413］もあり，今回みられた違いは，忍容性の違いを反映しているというより，COPD の症状を報告する点での性差によるものと考えられる。

その他の器官の SMQ／PV エンドポイントのうち男女間の報告に明らかな差がみられたのは，関節痛／筋肉痛／筋力低下（女性 14.4%，男性 8.7%）と尿路感染（女性 6.7%，男性 1.1%）であった。これら SMQ／PV エンドポイントの頻度が女性で高かった要因は，それぞれ，基本語での背部痛及び関節痛の頻度が高かったこと，尿路感染の頻度が高かったことによる。

性別による部分集団の各カテゴリー内でみると，おおむね有害事象の発現割合は投与群間で同程度であった（表 5.1.1: 1）。重篤な有害事象の発現割合も男性と女性で同程度であり，性別による部分集団の各カテゴリー内においても同程度であった。重篤な有害事象の発現割合は，全投与群を通しておおむね同程度であった。

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

日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の併合）では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の有害事象プロファイルに対する性別の影響を検討するためには，女性患者が各投与群で 8 名以下と少なかった。なお，男性患者での有害事象の発現割合は各投与群で同程度であった（77.1～83.7%）［CTD 5.3.5.3-9_Section 6_Table 1.1］。

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

表 5.1.1: 1 性別の有害事象及び重篤な有害事象発現状況 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5，1237.6）－ treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Gender: Females												
Number of patients	274	(100.0)	279	(100.0)	278	(100.0)	273	(100.0)	296	(100.0)	1400	(100.0)
Total with adverse events	222	(81.0)	222	(79.6)	223	(80.2)	213	(78.0)	237	(80.1)	1117	(79.8)
Total with serious adverse events	45	(16.4)	41	(14.7)	41	(14.7)	48	(17.6)	41	(13.9)	216	(15.4)
Gender: Males												
Number of patients	764	(100.0)	753	(100.0)	755	(100.0)	757	(100.0)	733	(100.0)	3762	(100.0)
Total with adverse events	573	(75.0)	536	(71.2)	534	(70.7)	556	(73.4)	524	(71.5)	2723	(72.4)
Total with serious adverse events	136	(17.8)	115	(15.3)	131	(17.4)	120	(15.9)	128	(17.5)	630	(16.7)

Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム

引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Tables 1.1，2.1

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

5.1.2 年齢

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の併合データで，年齢がチオトロピウム+オロダテロール配合剤の有害事象プロファイルに影響を及ぼすか否かを検討するため，年齢カテゴリー（65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満，75 歳以上 85 歳未満，85 歳以上）別で有害事象を要約した（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.3～1.4］）。有害事象について器官別大分類及び基本語別と SMQ／PV エンドポイント及び基本語別に記載した。

対象患者の約半数が 65 歳未満であり，85 歳以上は 13 名であった（表 5.1.2: 1）。おおむね，有害事象発現割合は加齢に伴って増加する傾向がみられた（表 5.1.2: 1）。予想されるとおり，「心臓障害」（器官別大分類）の報告は 65 歳以上 75 歳未満（5.6%以上）と比べて 65 歳未満（4.7%）の患者で少なかった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.3］）。その他，加齢に伴って有害事象発現割合が増加した器官別大分類は，「胃腸障害」，「感染症および寄生虫症」，「筋骨格系および結合組織障害」などであった（85 歳以上の患者で報告はなかった）。

年齢別の部分集団でみると，おおむね有害事象の発現割合は投与群間で同程度であった（表 5.1.2: 1）。

重篤な有害事象の発現割合は 65 歳未満に比べ，65 歳以上の患者で高かった（表 5.1.2: 1）。年齢別部分集団の各カテゴリーでみると，おおむね重篤な有害事象の発現割合は投与群間で同程度であった。

日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の併合）においても，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群の有害事象の発現割合は 65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上 85 歳未満（85 歳以上の患者は 0 名）で，それぞれ 76.7%，85.9%及び 80.8%であり，65 歳未満に比べて 65 歳以上で高かった［CTD 5.3.5.3-9_Section 6_Table 1.3］。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群での重篤な有害事象の発現割合は，65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上 85 歳未満が，それぞれ 6.7%，15.6%及び 23.1%であり，年齢が高いほど，発現割合は増加した［CTD 5.3.5.3-9_Section 6_Table 2.3］。

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

表 5.1.2: 1 年齢区分別の有害事象及び重篤な有害事象発現状況 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5，1237.6）－ treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Age group: <65 years												
Number of patients	520	(100.0)	534	(100.0)	540	(100.0)	535	(100.0)	525	(100.0)	2654	(100.0)
Total with adverse events	389	(74.8)	389	(72.8)	376	(69.6)	390	(72.9)	379	(72.2)	1923	(72.5)
Total with serious adverse events	84	(16.2)	69	(12.9)	67	(12.4)	78	(14.6)	75	(14.3)	373	(14.1)
Age group: 65 to <75 years												
Number of patients	408	(100.0)	379	(100.0)	383	(100.0)	390	(100.0)	407	(100.0)	1967	(100.0)
Total with adverse events	319	(78.2)	281	(74.1)	290	(75.7)	287	(73.6)	305	(74.9)	1482	(75.3)
Total with serious adverse events	65	(15.9)	69	(18.2)	76	(19.8)	65	(16.7)	67	(16.5)	342	(17.4)
Age group: 75 to <85 years												
Number of patients	107	(100.0)	115	(100.0)	106	(100.0)	104	(100.0)	96	(100.0)	528	(100.0)
Total with adverse events	84	(78.5)	85	(73.9)	87	(82.1)	91	(87.5)	77	(80.2)	424	(80.3)
Total with serious adverse events	29	(27.1)	18	(15.7)	29	(27.4)	24	(23.1)	27	(28.1)	127	(24.1)
Age group: ≥85 years												
Number of patients	3	(100.0)	4	(100.0)	4	(100.0)	1	(100.0)	1	(100.0)	13	(100.0)
Total with adverse events	3	(100.0)	3	(75.0)	4	(100.0)	1	(100.0)	0	(0.0)	11	(84.6)
Total with serious adverse events	3	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(100.0)	0	(0.0)	4	(30.8)

Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム

引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Tables 3.3，4.3

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

5.1.3 人種

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の併合データで，人種がチオトロピウム+オロダテロール配合剤の有害事象プロファイルに影響を及ぼすか否かを検討するため，人種カテゴリー（白人，アジア人，黒人／アフリカ系アメリカ人，アメリカ先住民／アラスカ先住民，ハワイ人／太平洋諸島系）別で有害事象を器官別大分類及び基本語別と SMQ／PV エンドポイント及び基本語別に示した（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.5～1.6］）。

患者の大半は白人又はアジア人であった［表 1.3.1: 1］。これらの試験に参加したアメリカ先住民／アラスカ先住民は 30 名，ハワイ人／太平洋諸島系は 2 名，黒人／アフリカ系アメリカ人は 75 名にすぎなかった。そのため，人種についての比較は白人とアジア人に焦点を合わせている。有害事象の発現割合は，全体でアジア人が 70.2%で，白人では 75.8%であった（表 5.1.3: 1）。いずれも投与群間に顕著な差は認められなかった。いずれの群も事象の大半が器官別大分類で「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（アジア人：34.5%，白人：44.2%）又は「感染症および寄生虫症」（アジア人：36.8%，白人：36.2%）であった［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.5］。黒人／アフリカ系アメリカ人の部分集団での有害事象の発現割合は 76.0%であり，その大半が器官別大分類で「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（41.3%）及び「感染症および寄生虫症」（44.0%）であった。

人種別の部分集団でみると，おおむね有害事象の発現割合は投与群間で同程度であった（表 5.1.3: 1）。

重篤な有害事象が発現した患者の割合は，人種カテゴリー間で同程度であった（表 5.1.3: 1）。各部分集団でみると，おおむね重篤な有害事象の発現割合は投与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

表 5.1.3: 1 人種別の有害事象及び重篤な有害事象発現状況 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5，1237.6）－ treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Race: White												
Number of patients	729	(100.0)	744	(100.0)	714	(100.0)	743	(100.0)	732	(100.0)	3662	(100.0)
Total with adverse events	564	(77.4)	565	(75.9)	537	(75.2)	556	(74.8)	555	(75.8)	2777	(75.8)
Total with serious adverse events	127	(17.4)	119	(16.0)	119	(16.7)	116	(15.6)	128	(17.5)	609	(16.6)
Race: Asian												
Number of patients	279	(100.0)	248	(100.0)	278	(100.0)	251	(100.0)	250	(100.0)	1306	(100.0)
Total with adverse events	210	(75.3)	164	(66.1)	190	(68.3)	184	(73.3)	169	(67.6)	917	(70.2)
Total with serious adverse events	53	(19.0)	31	(12.5)	44	(15.8)	47	(18.7)	34	(13.6)	209	(16.0)
Race: Black/African American												
Number of patients	12	(100.0)	19	(100.0)	12	(100.0)	16	(100.0)	16	(100.0)	75	(100.0)
Total with adverse events	10	(83.3)	12	(63.2)	7	(58.3)	14	(87.5)	14	(87.5)	57	(76.0)
Total with serious adverse events	1	(8.3)	2	(10.5)	3	(25.0)	2	(12.5)	2	(12.5)	10	(13.3)
Race=American Indian/Alaska Native												
Number of patients	1	(100.0)	4	(100.0)	12	(100.0)	6	(100.0)	7	(100.0)	30	(100.0)
Total with adverse events	1	(100.0)	3	(75.0)	11	(91.7)	3	(50.0)	6	(85.7)	24	(80.0)
Total with serious adverse events	0	(0.0)	1	(25.0)	2	(16.7)	1	(16.7)	3	(42.9)	7	(23.3)
Race: Hawaiian/Pacific Islander												
Number of patients	0	(0.0)	2	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(100.0)
Total with adverse events	0	(0.0)	2	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(100.0)
Total with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Olo：オロダテロール，T+O FDC：チオトロピウム+オロダテロール配合剤，Tio：チオトロピウム

引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Tables 3.5，4.5

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

5.1.4 試験実施地域

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 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害事象プロファイルに地域差があるか否かを検討するため，地理的地域（西欧，東アジア，北米，東欧，中南米，インド，オーストラリア／ニュージーランド／南アフリカ）別で有害事象を解析した。解析結果を器官別大分類及び基本語別と SMQ／PV エンドポイント及び基本語別に記載した（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.21］）。

有害事象が発現した患者の割合には，地域間でばらつきがみられた。このばらつきは，患者数が最も少ない地域で最も顕著であった（表 5.1.4: 1）。西欧（25.2%）及び東アジア（17.3%）の発現割合がその他の部分集団（範囲：4.1%［インド］～12.1%［オーストラリア／ニュージーランド／南アフリカ］）と比べて高かった「咽喉及びその他の適用部位刺激感（PV）」を除くと，地域間で各投与群の有害事象発現パターンに明らかな差は認められなかった［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.22］。これは，その他の地域（0.7%［インド］～8.0%［東欧］）と比べて，西欧（21.8%）及び東アジア（13.5%）で鼻咽頭炎（基本語）の発現割合が高かったことによるものであった。

各部分集団でみると，有害事象の発現割合は全投与群を通しておおむね同程度であった（表 5.1.4: 1）。

重篤な有害事象が発現した患者の割合は中南米（12.8%）で最も低く，西欧（19.5%）で最も高かった（表 5.1.4: 1）。各部分集団でみると，重篤な有害事象の発現割合は全投与群を通しておおむね同程度であった。

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

表 5.1.4: 1 試験実施地域別の有害事象及び重篤な有害事象発現状況 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5，1237.6）－ treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Region: East Asia												
Number of patients	238	(100.0)	215	(100.0)	243	(100.0)	227	(100.0)	228	(100.0)	1151	(100.0)
Total with adverse events	182	(76.5)	144	(67.0)	168	(69.1)	169	(74.4)	157	(68.9)	820	(71.2)
Total with serious adverse events	42	(17.6)	26	(12.1)	41	(16.9)	44	(19.4)	32	(14.0)	185	(16.1)
Region: North America												
Number of patients	199	(100.0)	201	(100.0)	206	(100.0)	184	(100.0)	201	(100.0)	991	(100.0)
Total with adverse events	162	(81.4)	155	(77.1)	166	(80.6)	138	(75.0)	166	(82.6)	787	(79.4)
Total with serious adverse events	33	(16.6)	29	(14.4)	40	(19.4)	28	(15.2)	35	(17.4)	165	(16.6)
Region: Eastern Europe												
Number of patients	169	(100.0)	191	(100.0)	159	(100.0)	164	(100.0)	177	(100.0)	860	(100.0)
Total with adverse events	97	(57.4)	113	(59.2)	99	(62.3)	90	(54.9)	94	(53.1)	493	(57.3)
Total with serious adverse events	23	(13.6)	27	(14.1)	22	(13.8)	18	(11.0)	25	(14.1)	115	(13.4)
Region: Latin America												
Number of patients	88	(100.0)	102	(100.0)	80	(100.0)	97	(100.0)	109	(100.0)	476	(100.0)
Total with adverse events	75	(85.2)	84	(82.4)	55	(68.8)	82	(84.5)	85	(78.0)	381	(80.0)
Total with serious adverse events	14	(15.9)	10	(9.8)	9	(11.3)	9	(9.3)	19	(17.4)	61	(12.8)
Region: India												
Number of patients	41	(100.0)	30	(100.0)	33	(100.0)	24	(100.0)	19	(100.0)	147	(100.0)
Total with adverse events	28	(68.3)	18	(60.0)	20	(60.6)	15	(62.5)	10	(52.6)	91	(61.9)
Total with serious adverse events	11	(26.8)	4	(13.3)	3	(9.1)	3	(12.5)	2	(10.5)	23	(15.6)
Region: Aust/NZ/S. Africa												
Number of patients	22	(100.0)	38	(100.0)	28	(100.0)	26	(100.0)	27	(100.0)	141	(100.0)
Total with adverse events	19	(86.4)	34	(89.5)	23	(82.1)	24	(92.3)	24	(88.9)	124	(87.9)
Total with serious adverse events	7	(31.8)	7	(18.4)	4	(14.3)	2	(7.7)	5	(18.5)	25	(17.7)
Region: Western Europe												
Number of patients	281	(100.0)	255	(100.0)	284	(100.0)	308	(100.0)	268	(100.0)	1396	(100.0)
Total with adverse events	232	(82.6)	210	(82.4)	226	(79.6)	251	(81.5)	225	(84.0)	1144	(81.9)
Total with serious adverse events	51	(18.1)	53	(20.8)	53	(18.7)	64	(20.8)	51	(19.0)	272	(19.5)

Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム

引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Tables 3.21，4.21

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

5.1.5 BMI

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の併合データで，ベースライン時の BMI がチオトロピウム+オロダテロール配合剤の有害事象プロファイルに影響を及ぼすか否かを検討するため，BMI カテゴリー（18.5 kg/m^2 未満：279 名，18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満：2246 名，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満：1565 名，30 kg/m^2 以上：1013 名）別で有害事象を器官別大分類及び基本語別と SMQ／PV エンドポイント及び基本語別に記載した（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.41～1.42］）。

有害事象の発現割合は 4 つの BMI カテゴリーを通して同程度であった（表 5.1.5: 1）。器官別大分類別で有害事象の発現割合を検討したところ，30 kg/m^2 以上の患者で最も発現割合が高い有害事象は，「心臓障害」（6.8%），「神経系障害」（10.5%），「一般・全身障害および投与部位の状態」（10.3%），「傷害，中毒および処置合併症」（10.3%），「代謝および栄養障害」（6.3%）であった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.41～1.42］）。

BMI 別の部分集団でみると，有害事象の発現割合は全投与群を通しておおむね同程度であった（表 5.1.5: 1）。

重篤な有害事象が発現した患者の割合は 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満の患者で最も低く，18.5 kg/m^2 未満の患者で最も高かった（表 5.1.5: 1）。各部分集団でみると，重篤な有害事象の発現割合は全投与群を通しておおむね同程度であった。

日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の併合）では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群での有害事象発現割合は 18.5 kg/m^2 未満，18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満及び 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満の患者で，それぞれ 86.7%，84.8%及び 77.3%であり，患者数が 10 名以上の BMI カテゴリーのほかの投与群と，有害事象発現割合は同程度であった［CTD 5.3.5.3-9_Section 6_Table 1.21］。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群での重篤な有害事象の発現割合は，国際共同並行群間比較試験と同様に，患者数が 3 名であった 30 kg/m^2 以上のカテゴリーを除いて，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満の患者で最も低く（4.5%），18.5 kg/m^2 未満の患者で最も高かった（60.0%）［CTD 5.3.5.3-9_Section 6_Table 2.21］。

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

表 5.1.5: 1 ベースライン時の BMI 区分別の有害事象及び重篤な有害事象発現状況 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5, 1237.6）－ treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Baseline BMI: Underweight (<18.5 kg/m^2)												
Number of patients	55	(100.0)	57	(100.0)	51	(100.0)	57	(100.0)	59	(100.0)	279	(100.0)
Total with adverse events	46	(83.6)	42	(73.7)	37	(72.5)	43	(75.4)	43	(72.9)	211	(75.6)
Total with serious adverse events	10	(18.2)	6	(10.5)	9	(17.6)	11	(19.3)	18	(30.5)	54	(19.4)
Baseline BMI: Normal (18.5 to <25 kg/m^2)												
Number of patients	449	(100.0)	447	(100.0)	444	(100.0)	460	(100.0)	446	(100.0)	2246	(100.0)
Total with adverse events	341	(75.9)	322	(72.0)	319	(71.8)	348	(75.7)	325	(72.9)	1655	(73.7)
Total with serious adverse events	81	(18.0)	78	(17.4)	67	(15.1)	70	(15.2)	75	(16.8)	371	(16.5)
Baseline BMI: Pre obese (25 to <30 kg/m^2)												
Number of patients	318	(100.0)	317	(100.0)	325	(100.0)	303	(100.0)	302	(100.0)	1565	(100.0)
Total with adverse events	242	(76.1)	246	(77.6)	235	(72.3)	225	(74.3)	228	(75.5)	1176	(75.1)
Total with serious adverse events	50	(15.7)	46	(14.5)	47	(14.5)	50	(16.5)	41	(13.6)	234	(15.0)
Baseline BMI: Obese (≥30 kg/m^2)												
Number of patients	203	(100.0)	201	(100.0)	206	(100.0)	195	(100.0)	208	(100.0)	1013	(100.0)
Total with adverse events	155	(76.4)	141	(70.1)	161	(78.2)	143	(73.3)	154	(74.0)	754	(74.4)
Total with serious adverse events	38	(18.7)	26	(12.9)	46	(22.3)	34	(17.4)	33	(15.9)	177	(17.5)

BMI：肥満指数，Olo：オロダテロール，T+O FDC：チオトロピウム+オロダテロール配合剤，Tio：チオトロピウム

引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Tables 3.41，4.41

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

5.1.6 COPD の重症度

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の併合データで，ベースライン時の疾患重症度の影響を評価するため，FEV_1 の予測値に対する割合を基に気管支拡張薬吸入後のカテゴリー（GOLD）を用いて患者を部分集団に分け，器官別大分類及び基本語別と SMQ／PV エンドポイント及び基本語別に記載した。GOLD の病気分類は，GOLD Stage I（予測値に対して 80%以上），GOLD Stage II（予測値に対して 50%以上，80%未満），GOLD Stage III（予測値に対して 30%以上，50%未満），GOLD Stage IV（予測値に対して 30%未満）である（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.17～1.18］）。

国際共同並行群間比較試験の大半の患者が GOLD Stage II（2588 名，全体の 50.1%）又は GOLD Stage III（1989 名，全体の 38.5%）であり，Stage IV は 581 名（11.3%）あった。全体で GOLD Stage II と GOLD Stage III の患者の有害事象発現割合は同程度（72.1～78.3%）であり，GOLD Stage IV の患者でわずかに高かった（73.8～79.7%）（表 5.1.6: 1）。極めて高度の気流閉塞を有する COPD 患者（GOLD Stage IV）で予想されるとおり，下気道障害（SMQ／PV エンドポイント）及び COPD の増悪（広域 PV）の発現割合（それぞれ 52.0%，44.9%）は GOLD Stage III 集団（それぞれ 46.0%，41.0%）や GOLD Stage II 集団（それぞれ 35.4%，28.8%）に比べて高かった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.17～1.18］）。

各部分集団の有害事象の発現割合は，全投与群を通しておおむね同程度であった（表 5.1.6: 1）。

重篤な有害事象の発現割合は疾患重症度の上昇に伴って増加した（表 5.1.6: 1）。重篤な有害事象の発現割合は，全投与群を通しておおむね同程度であった。

日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の併合）では，ほとんどの患者が GOLD Stage II（328 名，全体の 61.3%）又は III（174 名，全体の 32.5%）の患者で，GOLD Stage I の患者はなく，GOLD Stage IV の患者も各投与群で 8 名以下であった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群での有害事象発現割合は，GOLD Stage III の患者（88.6%）が GOLD Stage II の患者（80.5%）と比べて高かった［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.5］。

重篤な有害事象の発現割合も，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群で GOLD Stage III の患者で 25.7%であり，GOLD Stage II の患者（7.8%）に比べて高かった［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.5］。チオトロピウム 2.5 µg 群を除いた他の投与群においても同様に GOLD Stage II の患者に比べ GOLD Stage III の患者での発現割合が高かった［CTD 5.3.5.3-9_Section 6_Table 2.5］。

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

表 5.1.6: 1 ベースライン時の COPD の重症度別の有害事象及び重篤な有害事象発現状況 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5，1237.6）－ treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
GOLD Stage = IV (<30%)												
Number of patients	128	(100.0)	103	(100.0)	128	(100.0)	103	(100.0)	119	(100.0)	581	(100.0)
Total with adverse events	100	(78.1)	77	(74.8)	102	(79.7)	76	(73.8)	91	(76.5)	446	(76.8)
Total with serious adverse events	34	(26.6)	18	(17.5)	26	(20.3)	21	(20.4)	27	(22.7)	126	(21.7)
GOLD Stage = III (30% to <50%)												
Number of patients	378	(100.0)	409	(100.0)	387	(100.0)	407	(100.0)	408	(100.0)	1989	(100.0)
Total with adverse events	296	(78.3)	300	(73.3)	279	(72.1)	305	(74.9)	297	(72.8)	1477	(74.3)
Total with serious adverse events	76	(20.1)	73	(17.8)	73	(18.9)	73	(17.9)	82	(20.1)	377	(19.0)
GOLD Stage = II (50% to <80%)												
Number of patients	532	(100.0)	518	(100.0)	517	(100.0)	519	(100.0)	502	(100.0)	2588	(100.0)
Total with adverse events	399	(75.0)	379	(73.2)	375	(72.5)	387	(74.6)	373	(74.3)	1913	(73.9)
Total with serious adverse events	71	(13.3)	64	(12.4)	73	(14.1)	74	(14.3)	60	(12.0)	342	(13.2)
GOLD Stage = I (≥80%)												
Number of patients	0	(0.0)	1	(100.0)	1	(100.0)	1	(100.0)	0	(0.0)	3	(100.0)
Total with adverse events	0	(0.0)	1	(100.0)	1	(100.0)	1	(100.0)	0	(0.0)	3	(100.0)
Total with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

GOLD：Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease，Olo：オロダテロール，
T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Tables 3.17，4.17

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

5.1.7 心疾患の既往歴

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の併合データで，ベースライン時の心疾患の病歴による影響を評価するため，患者を 2 つの部分集団（心疾患の病歴の有無）に分け，有害事象を器官別大分類及び基本語別と SMQ／PV エンドポイント及び基本語別に記載した（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.27～1.28］）。部分集団の「心疾患の病歴」には，心臓障害器官別大分類の一部であるベースライン時の合併症や既往歴のほか，脳血管発作（一過性脳虚血発作及び脳卒中）も含めている。

計 1300 名がベースラインで心疾患の病歴を有していた（表 5.1.7: 1）。有害事象が発現した患者の割合は，全体で心疾患の病歴がある部分集団が病歴のない部分集団と比べて高く（78.6%対 73.0%），この部分集団のほとんどすべての器官別大分類で有害事象の発現割合が高かった。器官別大分類の心臓障害にコードされた有害事象の発現割合は，心疾患の病歴がある部分集団で顕著に高かった（9.6%対 4.0%）（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.27］）。

各部分集団の有害事象の発現割合は，全投与群を通しておおむね同程度であった（表 5.1.7: 1）。

重篤な有害事象の発現割合も，心疾患の病歴のある群が心疾患の病歴のない部分集団よりも高かった（表 5.1.7: 1）。重篤な有害事象の発現割合が高かったのは，器官別大分類で「心臓障害」（4.0%対 1.1%），「感染症および寄生虫症」（4.5%対 2.4%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（9.6%対 6.1%）であった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 2.27～2.28］）。各部分集団の重篤な有害事象の発現割合は，全投与群を通しておおむね同程度であった。

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

表 5.1.7: 1 心疾患の既往歴有無別の有害事象及び重篤な有害事象発現状況 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5, 1237.6） － treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Cardiac history: No												
Number of patients	757	(100.0)	780	(100.0)	786	(100.0)	766	(100.0)	773	(100.0)	3862	(100.0)
Total with adverse events	571	(75.4)	559	(71.7)	558	(71.0)	569	(74.3)	561	(72.6)	2818	(73.0)
Total with serious adverse events	113	(14.9)	97	(12.4)	112	(14.2)	113	(14.8)	111	(14.4)	546	(14.1)
Cardiac history: Yes												
Number of patients	281	(100.0)	252	(100.0)	247	(100.0)	264	(100.0)	256	(100.0)	1300	(100.0)
Total with adverse events	224	(79.7)	199	(79.0)	199	(80.6)	200	(75.8)	200	(78.1)	1022	(78.6)
Total with serious adverse events	68	(24.2)	59	(23.4)	60	(24.3)	55	(20.8)	58	(22.7)	300	(23.1)

Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム

引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Tables 3.27，4.27

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

心疾患の病歴のある群については，曝露期間で調整した率比及びリスク差も解析した。

- 器官別大分類及び基本語別と SMQ／PV エンドポイント別にみたすべての有害事象の曝露期間で調整したリスク比は，臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.12.2.1.1～2.12.2.1.16］に示し，器官別大分類及び基本語別と SMQ／PV エンドポイント別にみたすべての有害事象の曝露期間で調整したリスク差は，臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.15.1.1～2.15.1.16］に示している。
- 器官別大分類及び基本語別と SMQ／PV エンドポイント別にみた重篤な有害事象の曝露期間で調整した率比は，臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.12.2.2.1～2.12.2.2.16］に示し，器官別大分類及び基本語別と SMQ／PV エンドポイント別にみた重篤な有害事象の曝露期間で調整した率差は，臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.15.2.1～2.15.2.16］に示している。
- 器官別大分類及び基本語別と SMQ／PV エンドポイント別にみた死に至る有害事象の曝露期間で調整したリスク比は，臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.12.2.3.1～2.12.2.3.16］に示し，器官別大分類及び基本語別と SMQ／PV エンドポイント別にみた死に至る有害事象の曝露期間で調整したリスク差は，臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 2_Table 2.15.3.1～2.15.3.16］に示している。

日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の併合）のチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群で，心疾患の病歴がある患者及び心疾患の病歴がない患者での有害事象の発現割合は，それぞれ 80.0%及び 83.0%と同程度であったが，重篤な有害事象の発現割合は心疾患の病歴がある患者（25.0%）が心疾患の病歴がない患者（13.0%）と比べ高かった［CTD 5.3.5.3-9_Section 6_Table 1.11，2.11］。

5.1.8 不整脈

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の併合データで，ベースラインでの不整脈による影響を評価するため，患者を 2 つの部分集団（心リズム障害の有無）に分け，器官別大分類及び基本語別と SMQ／PV エンドポイント及び基本語別に示している（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.47～1.48］）。

有害事象が発現した患者数は，不整脈の病歴がある部分集団の方が病歴のない部分集団より多く，この部分集団の大半の器官別大分類で有害事象の発現割合が高かった（表 5.1.8: 1，臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.47］）。器官別大分類の「心臓障害」における有害事象の発現割合は，心リズム障害の病歴のない患者と比べ，心律動障害の病歴ある患者で顕著に高かった（4.8%対 11.8%）。

各部分集団での有害事象の発現割合は，全投与群を通しておおむね同程度であった（表 5.1.8: 1）。

重篤な有害事象の発現割合は，心律動障害の病歴のある群の方が病歴のない群よりも高かった（表 5.1.8: 1）。

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

日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の併合）では，患者のほとんどが心律動障害の病歴のない患者であり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群，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，いずれも心律動障害の病歴のある患者は 6 名以下で，心律動障害の有無の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合に対する影響について十分な検討はできなかった［CTD 5.3.5.3-9_Section 6_Table 1.23，2.23］。

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

表 5.1.8: 1 不整脈の既往歴有無別の有害事象及び重篤な有害事象発現状況 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5, 1237.6）
－ treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Cardiac rhythm disorder history=No												
Number of patients	938	(100.0)	929	(100.0)	946	(100.0)	928	(100.0)	931	(100.0)	4672	(100.0)
Total with adverse events	723	(77.1)	676	(72.8)	685	(72.4)	685	(73.8)	686	(73.7)	3455	(74.0)
Total with serious adverse events	160	(17.1)	133	(14.3)	152	(16.1)	141	(15.2)	154	(16.5)	740	(15.8)
Cardiac rhythm disorder history=Yes												
Number of patients	100	(100.0)	103	(100.0)	87	(100.0)	102	(100.0)	98	(100.0)	490	(100.0)
Total with adverse events	72	(72.0)	82	(79.6)	72	(82.8)	84	(82.4)	75	(76.5)	385	(78.6)
Total with serious adverse events	21	(21.0)	23	(22.3)	20	(23.0)	27	(26.5)	15	(15.3)	106	(21.6)

Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Tables 3.47，4.47

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

5.1.9 CPK 値の変動

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の併合データで，CPK の変動がチオトロピウム+オロダテロール配合剤の有害事象プロファイルに影響を及ぼすか否かを検討するため，ランダム化割付け後の CPK 変動カテゴリー（基準値上限未満から基準値上限以上への変動の有無）別の有害事象について検討した（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.31～1.32］）。

有害事象の発現割合は，CPK 変動の有無にかかわらず同程度であった（表 5.1.9: 1）。CPK 変動が有りの集団と変動が無しの集団について，器官別大分類での有害事象発現割合を比較したところ，一貫したパターンは認められなかった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.31］）。CPK 変動が有りの集団では，器官別大分類の「臨床検査」（CPK 変動が有りの集団対変動がなしの集団で 6.1%対 4.5%），「筋骨格系および結合組織障害」（18.3%対 12.8%），「皮膚および皮下組織障害」（6.8%対 5.6%）で有害事象の発現割合が高く，器官別大分類の「傷害，中毒および処置合併症」（7.2%対 8.5%），「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（1.6%対 3.3%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（37.6%対 42.5%），「血管障害」（4.5%対 5.9%），一般・全身障害および投与部位の状態」（6.3%対 8.0%）及び「神経系障害」（7.7%対 9.2%）に該当する有害事象の発現割合は低かった。

有害事象の発現割合は，全投与群を通しておおむね同程度であったが，CPK の変動があった群ではばらつきがみられた（表 5.1.9: 1）。

重篤な有害事象の発現は, CPK 変動が有りの集団の方が CPK 変動が無しの集団よりも低かった（表 5.1.9: 1）。重篤な有害事象発現割合では，CPK 変動が有りの集団で高かったのは，胃腸障害（2.0%対 1.4%）及び神経系障害（1.6%対 1.1%）で，発現割合が低かったのは，器官別大分類で「心臓障害」（1.1%対 1.8%），「感染症および寄生虫症」（1.4%対 3.1%），「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（0.9%対 2.3%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（3.6%対 7.1%）であった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 2.31～2.32］）。各部分集団の重篤な有害事象の発現割合は，全投与群を通しておおむね同程度であったが，CPK 変動が有りの集団ではばらつきがみられた。

日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の併合）では，ランダム化割付け後に CPK が変動（基準値上限未満から基準値上限以上への変動）した患者数は比較的少なく，有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は投与群間にばらつきがみられ，CPK 変動の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合に対する影響について，十分に検討できなかった［CTD 5.3.5.3-9_Section 6_Table 1.13，2.13］。

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

表 5.1.9: 1 CPK の変動有無別の有害事象及び重篤な有害事象発現状況 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5，1237.6）－ treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
CPK shift from <ULN to >=ULN=No												
Number of patients	917	(100.0)	935	(100.0)	936	(100.0)	895	(100.0)	906	(100.0)	4589	(100.0)
Total with adverse events	704	(76.8)	693	(74.1)	692	(73.9)	672	(75.1)	676	(74.6)	3437	(74.9)
Total with serious adverse events	161	(17.6)	139	(14.9)	152	(16.2)	150	(16.8)	150	(16.6)	752	(16.4)
CPK shift from <ULN to >=ULN=Yes												
Number of patients	92	(100.0)	67	(100.0)	67	(100.0)	119	(100.0)	97	(100.0)	442	(100.0)
Total with adverse events	77	(83.7)	46	(68.7)	40	(59.7)	87	(73.1)	69	(71.1)	319	(72.2)
Total with serious adverse events	13	(14.1)	9	(13.4)	9	(13.4)	10	(8.4)	10	(10.3)	51	(11.5)

CPK：クレアチンホスホキナーゼ，Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム，ULN：基準値上限
引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Tables 3.31，4.31

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

5.1.10 糖尿病の既往歴

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の併合データで，患者を 2 つの部分集団（糖尿病の有無）に分け，ベースライン時の糖尿病歴の有害事象プロファイルに対する影響を検討した（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.39～1.40］）。

ベースラインで糖尿病歴があった患者では，糖尿病歴のない患者と比べて有害事象の発現割合が高い傾向がみられた（表 5.1.10: 1）。糖尿病患者では，チオトロピウム又はオロダテロール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 2.5 μg/ 5 μg 群又は 5 μg/ 5 μg 群で高血糖の発現割合の増加は認められなかった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.39］）。有害事象の糖尿病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 2.5 μg/ 5 μg 群（4.7%）の方がその他の投与群よりも高かったが（オロダテロール 5 μg 群 : 1.3%，チオトロピウム 2.5 μg 群 : 3.7%，チオトロピウム 5 μg 群 : 2.9%，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群 : 2.4%），これはおそらくばらつきと患者数が少ないことによると考えられた。

各部分集団の有害事象の発現割合は，全投与群を通しておおむね同程度であった（表 5.1.10: 1）。

重篤な有害事象の発現割合は，ベースラインで糖尿病歴がなかった集団（16.0%）と比べ糖尿病歴があった集団（19.1%）でわずかに高かった（表 5.1.10: 1）。各部分集団の重篤な有害事象の発現割合は，全投与群の間ではおおむね同程度（糖尿病ありの集団で 15.2%～23%，なしの集団で 14.5%～16.6%）であった。

日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の併合）では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群で，有害事象の発現割合は糖尿病歴のある患者（91.3%）が，糖尿病歴のない患者（80.4%）と比べて高く，同様の傾向がチオトロピウム 5 μg 群を除いた他の投与群でもみられた。各部分集団の重篤な有害事象の発現割合は，投与群ごとのばらつきが大きかった［CTD 5.3.5.3-9_Section 6_Table 1.19，2.19］。

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

表 5.1.10: 1 糖尿病の既往歴有無別の有害事象及び重篤な有害事象発現状況 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5, 1237.6） － treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Diabetes: No												
Number of patients	886	(100.0)	897	(100.0)	897	(100.0)	902	(100.0)	904	(100.0)	4486	(100.0)
Total with adverse events	675	(76.2)	649	(72.4)	647	(72.1)	669	(74.2)	663	(73.3)	3303	(73.6)
Total with serious adverse events	146	(16.5)	130	(14.5)	143	(15.9)	148	(16.4)	150	(16.6)	717	(16.0)
Diabetes: Yes												
Number of patients	152	(100.0)	135	(100.0)	136	(100.0)	128	(100.0)	125	(100.0)	676	(100.0)
Total with adverse events	120	(78.9)	109	(80.7)	110	(80.9)	100	(78.1)	98	(78.4)	537	(79.4)
Total with serious adverse events	35	(23.0)	26	(19.3)	29	(21.3)	20	(15.6)	19	(15.2)	129	(19.1)

Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム

引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Tables 3.39，4.39

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

5.1.11 腎機能障害

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の併合データで，ベースライン時のクレアチニンクリアランスを基に患者を部分集団（>80 mL/min［正常］，50～80 mL/min［軽度障害］，30～50 mL/min［中等度障害］，<30 mL/min［高度障害］）に分けて，腎機能障害の有害事象プロファイルに対する影響を検討した［CTD 5.4-63_R05-0339］。臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.25～1.26］に器官別大分類及び基本語別と SMQ／PV エンドポイント及び基本語別で有害事象を示している。なお，投与群別の高度腎機能障害患者数は 0～5 名と少数であった。

全体で，有害事象の発現割合は，中等度又は高度腎機能障害の患者と比べ正常腎機能患者又は軽度腎機能障害患者で低かった（表 5.1.11: 1）。

各腎機能集団の有害事象の発現割合は，全投与群を通しておおむね同程度であった（表 5.1.11: 1）。

全腎機能集団を通して重篤な有害事象の発現割合も，中等度又は高度腎機能障害の患者と比べ，正常腎機能患者又は軽度腎機能障害患者で低かった（表 5.1.11: 1）。全腎機能集団における重篤な有害事象の発現割合の差は，器官別大分類の「感染症および寄生虫症」（腎機能正常：1.8%，軽度障害：3.2%，中等度障害：5.5%，高度障害：8.3%）及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（それぞれ，5.4%，7.6%，10.0%，8.3%）で最も顕著であった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 2.25］）。各腎機能集団の重篤な有害事象の発現割合は，全投与群を通しておおむね同程度であった。

日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の併合）では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群で，中等度腎機能障害患者の有害事象発現割合（87.8%）が，腎機能が正常腎機能患者（82.6%），軽度腎機能障害患者（77.4%）と比べて高かった。腎機能障害の程度別それぞれの集団内で，有害事象の発現割合は各投与群で同程度であり，また，それぞれの投与群内で腎機能障害の程度での有害事象の発現割合の増加はみられなかった。重篤な有害事象の発現割合は，チオトロピウム 2.5 µg 群を除いて，各投与群内で，軽度ないし中等度腎機能障害患者での重篤な有害事象発現割合が，正常腎機能患者に比べて高かった。なお，高度腎機能障害患者での治験参加は，1 名（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群）のみであった［CTD 5.3.5.3-9_Section 6_Table 1.9，2.9］。

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

表 5.1.11: 1 腎機能障害の程度区分別の有害事象及び重篤な有害事象発現状況 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5, 1237.6） － treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Creatinine clearance: Normal												
Number of patients	433	(100.0)	421	(100.0)	455	(100.0)	411	(100.0)	411	(100.0)	2131	(100.0)
Total with adverse events	325	(75.1)	306	(72.7)	322	(70.8)	294	(71.5)	296	(72.0)	1543	(72.4)
Total with serious adverse events	79	(18.2)	54	(12.8)	62	(13.6)	60	(14.6)	58	(14.1)	313	(14.7)
Creatinine clearance: Mild												
Number of patients	449	(100.0)	440	(100.0)	434	(100.0)	437	(100.0)	450	(100.0)	2210	(100.0)
Total with adverse events	340	(75.7)	323	(73.4)	321	(74.0)	330	(75.5)	330	(73.3)	1644	(74.4)
Total with serious adverse events	62	(13.8)	72	(16.4)	81	(18.7)	78	(17.8)	75	(16.7)	368	(16.7)
Creatinine clearance: Moderate												
Number of patients	134	(100.0)	152	(100.0)	132	(100.0)	155	(100.0)	138	(100.0)	711	(100.0)
Total with adverse events	113	(84.3)	114	(75.0)	105	(79.5)	127	(81.9)	110	(79.7)	569	(80.0)
Total with serious adverse events	35	(26.1)	27	(17.8)	26	(19.7)	27	(17.4)	32	(23.2)	147	(20.7)
Creatinine clearance: Severe												
Number of patients	2	(100.0)	5	(100.0)	0	(0.0)	2	(100.0)	3	(100.0)	12	(100.0)
Total with adverse events	1	(50.0)	5	(100.0)	0	(0.0)	2	(100.0)	3	(100.0)	11	(91.7)
Total with serious adverse events	1	(50.0)	3	(60.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(33.3)

Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム

引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Tables 3.25，4.25

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

5.1.12 β_2 受容体遺伝子多型

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の併合データで，患者の β_2 受容体遺伝子多型を主なハプロタイプ 1/1，1/2，1/3，2/2，2/3，3/3 の部分集団に分け，有害事象プロファイルに対する β_2 受容体遺伝子多型の影響を検討した。有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は全ハプロタイプ群を通しておおむね同程度であり，投与群間に明らかな差は認められなかった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.23～1.24，2.23～2.24］）。

5.1.13 β_2 刺激薬に対する可逆性

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の併合データで，β_2 刺激薬に対する反応性（FEV_1 の気管支拡張薬吸入前からの変化が 12%及び 200 mL を超える場合を可逆性ありとする）の影響を評価するため，患者を 2 つの部分集団（β_2 アゴニスト反応性の有無）に分け，有害事象プロファイルに対する β_2 刺激薬に対する反応性の影響を検討した（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.29～1.30］）。

有害事象発現割合は, 可逆性なしの集団と比べ, 可逆性ありの集団でやや高かった（表 5.1.13: 1）。しかしながら，有害事象の発現割合は，β_2 刺激薬による可逆性のありの集団で，全投与群を通して若干高めであるが，おおむね同程度であった。

全投与群において，可逆性基準を満たした集団と基準を満たさなかった集団の重篤な有害事象発現割合は同程度であった（表 5.1.13: 1）。可逆性基準を満たした集団の重篤な有害事象発現割合は，チオトロピウム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投与群及びオロダテロール単剤投与群で高かった。β_2 刺激薬による可逆性がない患者にこの傾向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 5.1.13: 1 β_2刺激薬に対する可逆性有無別の有害事象及び重篤な有害事象発現状況 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5, 1237.6） － treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Beta agonist reversibility: No												
Number of patients	670	(100.0)	650	(100.0)	670	(100.0)	645	(100.0)	664	(100.0)	3299	(100.0)
Total with adverse events	503	(75.1)	476	(73.2)	478	(71.3)	462	(71.6)	474	(71.4)	2393	(72.5)
Total with serious adverse events	123	(18.4)	106	(16.3)	120	(17.9)	105	(16.3)	105	(15.8)	559	(16.9)
Beta agonist reversibility: Yes												
Number of patients	368	(100.0)	381	(100.0)	363	(100.0)	385	(100.0)	365	(100.0)	1862	(100.0)
Total with adverse events	292	(79.3)	281	(73.8)	279	(76.9)	307	(79.7)	287	(78.6)	1446	(77.7)
Total with serious adverse events	58	(15.8)	49	(12.9)	52	(14.3)	63	(16.4)	64	(17.5)	286	(15.4)

Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム

引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Tables 3.29，4.29

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

5.2 外因性要因

5.2.1 スクリーニング時の抗コリン薬の使用

5.2.1.1 長時間作用性抗コリン薬（LAMA）

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の併合データで，ベースライン時の長時間作用性抗コリン薬（LAMA）の使用がチオトロピウム+オロダテロール配合剤の有害事象プロファイルに影響を及ぼすか否かを検討するため，ベースラインで LAMA の投与を受けていた患者と受けていなかった患者の有害事象を器官別大分類及び基本語別と SMQ／PV エンドポイント及び基本語別に示した（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.7～1.8］）。ベースライン時の LAMA 使用集団とは，試験（スクリーニング Visit）までの 3 カ月間に使用した場合と定義した。治験薬投与期間中は LAMA の使用を認めなかった（各試験の治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 9.4.2.2.1: 1］及び［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 9.4.2.2.1: 1］を参照）。

いずれの投与群も，LAMA を使用していた集団の有害事象の発現割合は，LAMA を使用していなかった集団と比べて高かった（表 5.2.1.1: 1）。LAMA を使用していた集団の有害事象発現割合が高かったのは，多くの器官別大分類（「眼障害」，「胃腸障害」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」，「皮膚および皮下組織障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」等）で有害事象がわずかであるが高かったためであった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.7］）。なお，LAMA を使用していた集団の患者はやや年齢が高く，COPD 罹病期間が長かった。また気管支拡張薬吸入前後の FEV_1 も低値であった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 1_Table 4.8.4，4.9.4，4.12.4，4.13.4］）。

LAMA を使用していた患者及び使用していなかった患者間での有害事象の発現割合は，全投与群を通しておおむね同程度であった（表 5.2.1.1: 1）。

ベースラインで LAMA を使用していた集団の重篤な有害事象の発現割合は, LAMA を使用していなかった集団と比べてわずかに高かった（表 5.2.1.1: 1）。各部分集団における重篤な有害事象の発現割合は，全投与群を通しておおむね同程度であった。

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

表 5.2.1.1: 1　スクリーニング時の長時間作用性抗コリン薬（LAMA）使用有無別の有害事象及び重篤な有害事象発現状況 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5，1237.6）－ treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
LAMA use: No												
Number of patients	673	(100.0)	684	(100.0)	687	(100.0)	627	(100.0)	651	(100.0)	3322	(100.0)
Total with adverse events	495	(73.6)	490	(71.6)	474	(69.0)	457	(72.9)	467	(71.7)	2383	(71.7)
Total with serious adverse events	115	(17.1)	91	(13.3)	108	(15.7)	96	(15.3)	93	(14.3)	503	(15.1)
LAMA use: Yes												
Number of patients	365	(100.0)	348	(100.0)	346	(100.0)	403	(100.0)	378	(100.0)	1840	(100.0)
Total with adverse events	300	(82.2)	268	(77.0)	283	(81.8)	312	(77.4)	294	(77.8)	1457	(79.2)
Total with serious adverse events	66	(18.1)	65	(18.7)	64	(18.5)	72	(17.9)	76	(20.1)	343	(18.6)

LAMA：長時間作用性抗コリン薬，Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム

引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 3.7，4.7

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

5.2.1.2 短時間作用性抗コリン薬（SAMA）

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の併合データで，ベースライン時の短時間作用性抗コリン薬（SAMA）の使用がチオトロピウム+オロダテロール配合剤の有害事象プロファイルに影響を及ぼすか否かを検討するため，ベースラインで SAMA の投与を受けていた集団の有害事象を器官別大分類及び基本語別と SMQ／PV エンドポイント及び基本語別に示している（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.13～1.14］）。ベースラインでの SAMA 使用は，試験開始（スクリーニング Visit）までの 3 カ月間に使用していた場合と定義した。治験薬投与期間中は, SAMA の使用を認めなかった（各試験の治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 9.4.2.2.1: 1］及び［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 9.4.2.2.1: 1］を参照）。

チオトロピウム 2.5 µg 群では，若干 SAMA 使用群での有害事象の発現が高かった（SAMA 使用なし対ありで 72.3%対 80.7%）が，他のいずれの投与群も，SAMA を使用していた集団の有害事象の発現割合は，SAMA を使用していなかった集団と同程度であった（表 5.2.1.2: 1）。

SAMA の使用患者と使用していない患者集団で，有害事象の発現割合は，全投与群を通しておおむね同程度であった（表 5.2.1.2: 1）。

ベースラインで SAMA を使用していた集団の重篤な有害事象の発現割合は, SAMA を使用していなかった集団と比べて高かった（表 5.2.1.2: 1）。ベースラインで SAMA を使用していた患者の重篤な有害事象発現割合は，オロダテロール 5 µg 群が他の投与群と比べて高かったが，これを除くと各部分集団における重篤な有害事象の発現割合は，全投与群を通しておおむね同程度であった。

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

表 5.2.1.2: 1　スクリーニング時の短時間作用性抗コリン薬（SAMA）使用有無別の有害事象及び重篤な有害事象発現状況 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5，1237.6）－ treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
SAMA use: No												
Number of patients	904	(100.0)	892	(100.0)	902	(100.0)	895	(100.0)	904	(100.0)	4497	(100.0)
Total with adverse events	692	(76.5)	645	(72.3)	656	(72.7)	669	(74.7)	672	(74.3)	3334	(74.1)
Total with serious adverse events	144	(15.9)	127	(14.2)	147	(16.3)	143	(16.0)	149	(16.5)	710	(15.8)
SAMA use: Yes												
Number of patients	134	(100.0)	140	(100.0)	131	(100.0)	135	(100.0)	125	(100.0)	665	(100.0)
Total with adverse events	103	(76.9)	113	(80.7)	101	(77.1)	100	(74.1)	89	(71.2)	506	(76.1)
Total with serious adverse events	37	(27.6)	29	(20.7)	25	(19.1)	25	(18.5)	20	(16.0)	136	(20.5)

Olo：オロダテロール，SAMA：短時間作用性抗コリン薬，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム

引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Tables 3.13，4.13

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

5.2.1.3 長時間作用性抗コリン薬（LAMA）及び短時間作用性抗コリン薬（SAMA）の両剤又はいずれか 1 剤

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の併合データで，ベースラインで SAMA 及び／又は LAMA の投与を受けていた群の有害事象を，器官別大分類及び基本語別と SMQ／PV エンドポイント及び基本語別に分け，ベースライン時の抗コリン薬の使用がチオトロピウム+オロダテロール配合剤の有害事象プロファイルに影響を及ぼすか否かを検討した（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.37～1.38］）。

いずれの投与群も，ベースラインで LAMA 又は SAMA あるいは両剤を使用していた集団の有害事象の発現割合は，ベースラインで LAMA 又は SAMA あるいは両剤を使用していなかった集団と比べて高かった（表 5.2.1.3: 1）。ベースラインで LAMA 又は SAMA あるいは両剤を使用していた集団の有害事象発現割合が高かったのは，器官別大分類（「心臓障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「感染症および寄生虫症」，「傷害，中毒および処置合併症」，「筋骨格系および結合組織障害」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」，「皮膚および皮下組織障害」）全体で有害事象が高かったためである（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6, Table 1.37］）。ベースラインで LAMA 又は SAMA あるいは両剤を使用していた集団の患者は COPD 罹病期間が長く，気管支拡張薬吸入前後の FEV_1 も低値であった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 1_Table 4.8.19，4.9.19，4.12.19 及び 4.13.19］）。

LAMA 又は SAMA あるいは両剤を使用していた部分集団における有害事象の発現割合は，全投与群を通しておおむね同程度であった（表 5.2.1.3: 1）。

ベースラインで LAMA 又は SAMA あるいは両剤を使用していた集団の重篤な有害事象の発現割合は，ベースラインで LAMA 又は SAMA あるいは両剤を使用していなかった集団と比べて高かった（表 5.2.1.3: 1）。各部分集団における重篤な有害事象の発現割合は，全投与群を通しておおむね同程度であった。

日本人患者集団（試験 1237.5，1237.6 及び試験 1237.22 の併合）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 群の LAMA 又は SAMA あるいは両剤の使用患者と使用していなかった患者の有害事象発現割合は，ともに 82.5%であった。他の投与群では，チオトロピウム 2.5 µg 群を除いて，いずれも LAMA 又は SAMA あるいは両剤の使用患者の有害事象発現割合が使用していなかった患者よりもやや高かった（使用していた患者：使用していなかった患者で，86.0～89.1%：73.3～76.9%）。重篤な有害事象の発現割合は，チオトロピウム 5 µg 群を除いて，いずれの投与群とも LAMA 又は SAMA あるいは両剤の使用患者の有害事象発現割合が使用していなかった患者よりも高かった。チオトロピウム 5 µg 群では，低かった（J-ISS［CTD 5.3.5.3-9_Section 6_Table 1.17，2.17］）。

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

表 5.2.1.3: 1 スクリーニング時の長時間作用性抗コリン薬（LAMA）及び短時間作用性抗コリン薬（SAMA）の両剤又はいずれか 1 剤使用有無別の有害事象及び重篤な有害事象発現状況 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5，1237.6）－ treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
LAMA and/or SAMA use: No												
Number of patients	572	(100.0)	581	(100.0)	589	(100.0)	529	(100.0)	555	(100.0)	2826	(100.0)
Total with adverse events	419	(73.3)	409	(70.4)	402	(68.3)	383	(72.4)	402	(72.4)	2015	(71.3)
Total with serious adverse events	84	(14.7)	73	(12.6)	93	(15.8)	76	(14.4)	81	(14.6)	407	(14.4)
LAMA and/or SAMA use: Yes												
Number of patients	466	(100.0)	451	(100.0)	444	(100.0)	501	(100.0)	474	(100.0)	2336	(100.0)
Total with adverse events	376	(80.7)	349	(77.4)	355	(80.0)	386	(77.0)	359	(75.7)	1825	(78.1)
Total with serious adverse events	97	(20.8)	83	(18.4)	79	(17.8)	92	(18.4)	88	(18.6)	439	(18.8)

LAMA：長時間作用性抗コリン薬，Olo：オロダテロール，SAMA：短時間作用性抗コリン薬，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム

引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Tables 3.37，4.37

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

5.2.2 スクリーニング時の吸入コルチコステロイド（ICS）の使用

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の併合データで，ベースラインの吸入ステロイド（ICS）使用がチオトロピウム+オロダテロール配合剤の有害事象プロファイルに影響を及ぼすか否かを検討するため，ベースラインで ICS の投与を受けていた患者の有害事象を，器官別大分類及び基本語別と SMQ／PV エンドポイント及び基本語別に要約した（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.11～1.12］）。ICS の使用は治験薬投与期間に継続できることとした。そのため，ベースラインでの ICS 使用は，投与期間中に ICS を使用したことを示している（各試験の治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 9.4.2.2.1: 1］及び［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 9.4.2.2.1: 1］）。

全投与群で，ICS を使用していた集団の有害事象の発現割合は，ベースラインで ICS を使用していなかった集団と比べて高かった（表 5.2.2: 1）。ベースラインで ICS を使用していた集団の有害事象の発現割合が高かったのは，多くの器官別大分類（「心臓障害」，「胃腸障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「感染症および寄生虫症」，「筋骨格系および結合組織障害」，「神経系障害」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」など）で有害事象の発現割合が高かったことによる（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.11］）。なお，ICS を使用していた集団の患者は COPD 罹病期間が長く，気管支拡張薬吸入前後の FEV_1 も低値であった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 1_Table 4.9.6，4.12.6，4.13.6］）。

ICS 部分集団における有害事象の発現割合は，全投与群を通しておおむね同程度であった（表 5.2.2: 1）。

ベースラインで ICS を使用していた集団の重篤な有害事象の発現割合は，ベースラインで ICS を使用していなかった集団と比べて高かった（表 5.2.2: 1）。ICS を使用していた患者及び使用していなかった患者間での重篤な有害事象の発現割合は，全投与群を通しておおむね同程度であった。

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

表 5.2.2: 1 スクリーニング時の吸入コルチコステロイド（ICS）使用有無別の有害事象及び重篤な有害事象発現状況 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5，1237.6）－ treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
ICS use: No												
Number of patients	533	(100.0)	556	(100.0)	567	(100.0)	537	(100.0)	523	(100.0)	2716	(100.0)
Total with adverse events	396	(74.3)	382	(68.7)	395	(69.7)	384	(71.5)	367	(70.2)	1924	(70.8)
Total with serious adverse events	79	(14.8)	73	(13.1)	90	(15.9)	74	(13.8)	65	(12.4)	381	(14.0)
ICS use: Yes												
Number of patients	505	(100.0)	476	(100.0)	466	(100.0)	493	(100.0)	506	(100.0)	2446	(100.0)
Total with adverse events	399	(79.0)	376	(79.0)	362	(77.7)	385	(78.1)	394	(77.9)	1916	(78.3)
Total with serious adverse events	102	(20.2)	83	(17.4)	82	(17.6)	94	(19.1)	104	(20.6)	465	(19.0)

ICS：吸入コルチコステロイド，Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム

引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Tables 3.11，4.11

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

5.2.3 スクリーニング時のメチルキサンチン製剤の使用

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の併合で，ベースライン時のメチルキサンチンの使用がチオトロピウム+オロダテロール配合剤の有害事象プロファイルに影響を及ぼすか否かを検討するため，ベースラインでメチルキサンチンを使用していた集団の有害事象を，器官別大分類及び基本語別と SMQ／PV エンドポイント及び基本語別に要約した（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.9～1.10］）。メチルキサンチンの使用は治験薬投与期間中に継続できることとした（各試験の治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 9.4.2.2.1: 1］及び［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 9.4.2.2.1: 1］）。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群及び 2.5 µg/ 5 µg 群では，ベースラインでメチルキサンチンを使用していなかった患者の方が有害事象発現割合は高かった。チオトロピウム又はオロダテロール単剤投与群では，ベースラインでメチルキサンチンを使用していた患者集団で有害事象の発現割合が高かった（表 5.2.3: 1）。ベースラインでメチルキサンチンを使用していなかった集団の有害事象発現割合は，メチルキサンチンを使用していた集団と比べて，いくつかの器官別大分類（「傷害，中毒および処置合併症」，「筋骨格系および結合組織障害」，「神経系障害」，「皮膚および皮下組織障害」，「血管障害」など）で高かった。なお，ベースラインでメチルキサンチンを使用していなかった集団では，男性の割合が使用していた集団での割合よりも低い傾向があった。高齢で COPD 罹病期間が長かった。また，気管支拡張薬吸入前後の FEV_1 も低値であった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 1_Table 4.8.5，4.9.5，4.12.5，4.13.5］）。

メチルキサンチン使用患者及び使用していなかった患者での有害事象の発現割合は，全投与群を通しておおむね同程度であった（表 5.2.3: 1）。

ベースラインでメチルキサンチンを使用していた患者の重篤な有害事象の発現割合は，ベースラインでメチルキサンチンを使用していなかった患者と比べて高かった（表 5.2.3: 1）。メチルキサンチンの部分集団における重篤な有害事象の発現割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群以外では，全投与群を通しておおむね同程度であった。

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

表 5.2.3: 1 スクリーニング時のメチルキサンチン製剤使用有無別の有害事象及び重篤な有害事象発現状況 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5，1237.6）－ treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Xanthine use: No												
Number of patients	942	(100.0)	938	(100.0)	924	(100.0)	921	(100.0)	921	(100.0)	4646	(100.0)
Total with adverse events	721	(76.5)	686	(73.1)	673	(72.8)	694	(75.4)	686	(74.5)	3460	(74.5)
Total with serious adverse events	158	(16.8)	135	(14.4)	146	(15.8)	144	(15.6)	151	(16.4)	734	(15.8)
Xanthine use: Yes												
Number of patients	96	(100.0)	94	(100.0)	109	(100.0)	109	(100.0)	108	(100.0)	516	(100.0)
Total with adverse events	74	(77.1)	72	(76.6)	84	(77.1)	75	(68.8)	75	(69.4)	380	(73.6)
Total with serious adverse events	23	(24.0)	21	(22.3)	26	(23.9)	24	(22.0)	18	(16.7)	112	(21.7)

Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム
引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Tables 3.9，4.9

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

5.2.4 スクリーニング時の長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）の使用

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の併合で，ベースラインの LABA の使用がチオトロピウム+オロダテロール配合剤の有害事象プロファイルに影響を及ぼすか否かを検討するため，ベースラインで LABA の投与を受けていた患者の有害事象を，器官別大分類及び基本語別と SMQ／PV エンドポイント及び基本語別に要約した（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.15～1.16］）。ベースラインでの LABA の使用とは，試験（スクリーニング Visit）までの 3 カ月間に使用していた場合と定義した。治験薬投与期間中は LABA の使用を認めなかった（各試験の治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 9.4.2.2.1: 1］及び［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 9.4.2.2.1: 1］）。

いずれの投与群においても，ベースラインで LABA を使用していた集団の有害事象の発現割合は，使用していなかった集団と比べて高かった（表 5.2.4: 1）。ベースラインで LABA を使用していた患者の有害事象発現割合が高かったのは，一部の器官別大分類（「心臓障害」，「神経系障害」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」など）で有害事象が比較して高かったことによる（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.15］）。なお，LABA を使用していた集団の患者は COPD 罹病期間が長く，気管支拡張薬吸入前後の FEV_1 も低値であった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 1_Table 4.9.13，4.12.13，4.13.13］）。

LABA を使用していた患者及び使用していなかった患者間での有害事象の発現割合は，全投与群を通しておおむね同程度であった（表 5.2.4: 1）。

LABA を使用していた患者での重篤な有害事象の発現割合は，LABA を使用していなかった集団と比べて高かった。LABA を使用していた患者及び使用していなかった患者間での重篤な有害事象の発現割合は，全投与群を通しておおむね同程度であった（表 5.2.4: 1）。

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

表 5.2.4: 1 スクリーニング時の長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）使用有無別の有害事象及び重篤な有害事象発現状況 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5，1237.6）－ treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
LABA use: No												
Number of patients	547	(100.0)	557	(100.0)	583	(100.0)	539	(100.0)	543	(100.0)	2769	(100.0)
Total with adverse events	407	(74.4)	393	(70.6)	405	(69.5)	393	(72.9)	380	(70.0)	1978	(71.4)
Total with serious adverse events	79	(14.4)	74	(13.3)	86	(14.8)	80	(14.8)	71	(13.1)	390	(14.1)
LABA use: Yes												
Number of patients	491	(100.0)	475	(100.0)	450	(100.0)	491	(100.0)	486	(100.0)	2393	(100.0)
Total with adverse events	388	(79.0)	365	(76.8)	352	(78.2)	376	(76.6)	381	(78.4)	1862	(77.8)
Total with serious adverse events	102	(20.8)	82	(17.3)	86	(19.1)	88	(17.9)	98	(20.2)	456	(19.1)

LABA：長時間作用性 β_2 刺激薬，Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム

引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Tables 3.15，4.15

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

5.2.5 スクリーニング時の長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）及び吸入コルチコステロイド（ICS）の両剤又はいずれか 1 剤の使用

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の併合で，ベースラインの LABA 又は ICS の併用がチオトロピウム+オロダテロール配合剤の有害事象プロファイルに影響を及ぼすか否かを検討するため，ベースラインで LABA 又は ICS の投与を受けていた患者の有害事象を，器官別大分類及び基本語別と SMQ／PV エンドポイント及び基本語別に要約した（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.45～1.46］）。

いずれの投与群も，ベースラインで LABA 又は ICS を使用していた集団の有害事象の発現割合はベースラインで LABA 又は ICS を使用していなかった集団と比べて高かった（表 5.2.5: 1）。ベースラインで LABA 又は ICS を使用していた集団の有害事象発現割合が高かったのは，一部の器官別大分類（「眼障害」，「胃腸障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「神経系障害」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」など）で有害事象の発現割合が比較して高かったためである。なお，ベースラインで LABA 又は ICS を使用していた集団の患者は COPD 罹病期間が長く，気管支拡張薬吸入前後の FEV_1 も低値であった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 1_Table 4.9.23，4.12.23，4.13.23］）。

LABA／ICS を使用していた患者及び使用していなかった患者間での有害事象の発現割合は，全投与群を通しておおむね同程度であった（表 5.2.5: 1）。

ベースラインで LABA 又は ICS を使用していた患者の重篤な有害事象の発現割合は，ベースラインで LABA 又は ICS を使用していなかった患者と比べて高かった（表 5.2.5: 1）。LABA 又は ICS を使用していた患者及び使用していなかった患者間での重篤な有害事象の発現割合は，全投与群を通しておおむね同程度であった。

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

表 5.2.5: 1 スクリーニング時の長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）及び吸入コルチコステロイド（ICS）の両剤又はいずれか 1 剤使用有無別の有害事象及び重篤な有害事象発現状況 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5，1237.6）－ treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
LABA/ICS use: No												
Number of patients	678	(100.0)	696	(100.0)	723	(100.0)	684	(100.0)	676	(100.0)	3457	(100.0)
Total with adverse events	515	(76.0)	497	(71.4)	508	(70.3)	506	(74.0)	487	(72.0)	2513	(72.7)
Total with serious adverse events	106	(15.6)	95	(13.6)	116	(16.0)	99	(14.5)	91	(13.5)	507	(14.7)
LABA/ICS use: Yes												
Number of patients	360	(100.0)	336	(100.0)	310	(100.0)	346	(100.0)	353	(100.0)	1705	(100.0)
Total with adverse events	280	(77.8)	261	(77.7)	249	(80.3)	263	(76.0)	274	(77.6)	1327	(77.8)
Total with serious adverse events	75	(20.8)	61	(18.2)	56	(18.1)	69	(19.9)	78	(22.1)	339	(19.9)

ICS：吸入コルチコステロイド，LABA：長時間作用性 β_2 刺激薬，Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム

引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Tables 3.45，4.45

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

5.2.6 スクリーニング時の β_2 遮断薬の使用

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の併合で，ベースラインの β_2 遮断薬の使用がオロダテロールの有害事象プロファイルに影響を及ぼすか否かを検討するため，ベースラインで β 遮断薬を使用していた患者での有害事象を，器官別大分類及び基本語別と SMQ／PV エンドポイント及び基本語別に要約した（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.35～1.36］）。試験期間中は β_2 遮断薬を使用できることとした（各試験の治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 9.4.2.2.1: 1］及び［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Table 9.4.2.2.1: 1］を参照）。

ベースラインで β_2 遮断薬を使用していた患者の有害事象の発現割合は，ベースラインで β 遮断薬を使用していなかった患者と比べ，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 5 μg 群では高く，逆に，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群，オロダテロール 5 μg 群及びチオトロピウム 2.5 μg 群では低かった（表 5.2.6: 1）。ベースラインで β 遮断薬を使用していた集団では，器官別大分類の「心臓障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「筋骨格系および結合組織障害」，「血管障害」の発現割合は，ベースラインで β 遮断薬を使用していなかった集団と比べて，高かった［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.35］。

β 遮断薬を使用していた患者及び使用していなかった患者間で，有害事象の発現割合は，全投与群を通しておおむね同程度であった（表 5.2.6: 1）。

ベースラインで β 遮断薬を使用していた集団の重篤な有害事象の発現割合は，ベースラインで β 遮断薬を使用していなかった集団と比べてわずかに高かった（表 5.2.6: 1）。ベースラインで β 遮断薬を使用していた患者及び使用していなかった患者ともに，重篤な有害事象の発現割合は，全投与群を通しておおむね同程度であった。

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

表 5.2.6: 1 スクリーニング時の β 遮断薬使用有無別の有害事象及び重篤な有害事象発現状況 － 52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5，1237.6）－ treated set

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Beta blocker use: No												
Number of patients	936	(100.0)	913	(100.0)	924	(100.0)	913	(100.0)	919	(100.0)	4605	(100.0)
Total with adverse events	725	(77.5)	678	(74.3)	665	(72.0)	686	(75.1)	674	(73.3)	3428	(74.4)
Total with serious adverse events	159	(17.0)	133	(14.6)	150	(16.2)	149	(16.3)	147	(16.0)	738	(16.0)
Beta blocker use: Yes												
Number of patients	102	(100.0)	119	(100.0)	109	(100.0)	117	(100.0)	110	(100.0)	557	(100.0)
Total with adverse events	70	(68.6)	80	(67.2)	92	(84.4)	83	(70.9)	87	(79.1)	412	(74.0)
Total with serious adverse events	22	(21.6)	23	(19.3)	22	(20.2)	19	(16.2)	22	(20.0)	108	(19.4)

Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウム+オロダテロール，Tio：チオトロピウム

引用元：CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Tables 3.35，4.35

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

5.2.7 喫煙状況

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の併合で，喫煙がチオトロピウム+オロダテロール配合剤の有害事象プロファイルに影響を及ぼすか否かを検討するため，治験薬投与期間に喫煙していた集団の有害事象を，器官別大分類及び基本語別と SMQ／PV エンドポイント及び基本語別に要約した（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.19～1.20］）。10 pack-years を超える喫煙歴を有することが対象の基準であった。患者の 37%が現在も喫煙者であり，63%が元喫煙者であった［表 1.3.1.1: 1］。2 つの部分集団の有害事象の発現割合は類似しており，投与群間に顕著な差は認められなかった。

5.2.8 P-糖蛋白阻害薬の併用

52 週間投与第 III 相国際共同試験（試験 1237.5 及び 1237.6）の併合で，治験薬期間中に P-糖蛋白質（P-gp）阻害薬を併用するとチオトロピウム+オロダテロール配合剤の有害事象プロファイルに影響を及ぼすか否かを検討するため，治験薬のランダム化後の P-gp 阻害薬の使用有無別で検討した。治験薬投与期間中に，P-gp 阻害薬の投与を受けた集団の有害事象を要約した（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.33～1.34］）。

全体で，ベースラインで P-gp 阻害薬を使用していた患者の有害事象の発現割合（84.8%）は，ベースラインで P-gp 阻害薬を使用していなかった患者（73.1%）と比べて高かった［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 1.33］。P-gp 阻害薬を使用していた患者で有害事象発現割合が高かったのは，一部の器官別大分類（「心臓障害」，「胃腸障害」，「感染症および寄生虫症」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」など）で有害事象が比較して高かったためである。なお，P-gp 阻害薬を使用していた患者は，やや年齢が高く COPD 罹病期間も長かった。また，気管支拡張薬吸入前後の FEV_1 も低値であった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 1_Table 4.8.12, 4.9.12, 4.12.12，4.13.12］）。

P-gp 阻害薬を使用していた患者及び使用していなかった患者間で，有害事象の発現割合は，全投与群を通しておおむね同程度であった。

全体で，ベースラインで P-gp 阻害薬を使用していた患者で重篤な有害事象の発現割合（23.3%）は，使用していなかった集団（15.5%）と比べて高かった。P-gp 阻害薬を使用していた患者の重篤な有害事象発現割合は，チオトロピウム 2.5 µg 群（27.0%）が最も高く，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群（20.2%）が最も低かった。P-gp 阻害薬を使用していなかった患者において，重篤な有害事象が発現した患者の割合は，13.7%（チオトロピウム 2.5 µg 群）～16.6%（オロダテロール 5 µg 群）であった（臨床的安全性の概要の補遺［CTD 5.3.5.3-7_Section 6_Table 2.33～2.34］）。

5.3 薬物相互作用

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 10 µg の薬物動態及び安全性を，ランダム化，二重盲検，3 期クロスオーバー試験［CTD 5.3.3.2-2_試験 1237.3］で，単剤（オロダテロール 10 µg 及びチオトロピウム 5 µg）と比較検討した。本試験において，チオトロピウム+オロダテロール配合

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

剤の薬物動態には，2 種類の成分を単独投与したときと比べて大きな変化は認められなかった［CTD 5.3.3.2-2_試験 1237.3_Section 11.6］。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

データカットオフ日（2013 年 12 月 9 日）現在，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の曝露を受けた妊娠に関するヒトでのデータは得られていない。

オロダテロールでは，ウサギに極めて高い用量を投与したときに重大な胎児の異常が報告されている。しかしながら，妊娠期に LABA に曝露することで胎児の奇形リスクが増加したという報告はないことから，動物の作用をヒトに置き換えることはできない。また，ウサギの $AUC_{0\text{-}24h}$ とヒトの臨床用量に基づくと，無毒性量（NOAEL）はウサギの胚・胎児の NOAEL の 1353 倍である。ラットでは，オロダテロールを投与したところ，発情周期，交尾，受胎能，妊娠への影響で，いずれも影響は認められず，F_1 世代の雌親ラットにヒト曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$ に基づく）の約 2332 倍まで投与したところ，交尾，受胎能又は着床への影響は認められなかった。得られているデータで，妊娠中のオロダテロール使用で，特別な懸念は認められない。

チオトロピウム単剤での臨床開発プログラムで，合計 14 件の妊娠が記録され，そのうち 12 名は最初の三半期にチオトロピウムの曝露を受けた。妊娠転帰は，健常児出産（6 名），自然流産及び人工妊娠中絶（4 名），人工妊娠中絶に至った異所性妊娠（1 名），及び転帰不明 3 名であった。得られているデータで，妊娠中のチオトロピウム使用で，特別な懸念は認められない。

ヒトでの妊娠に対する安全性は確立されていないため，チオトロピウム+オロダテロール配合剤は期待される利益が，胎児に予想されるリスクを上回らない限り，妊婦に使用しないこと。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤がヒトの乳汁中に排泄されるか否かは不明である。多くの薬剤がヒトの乳汁中に排泄されるため，またオロダテロール又はその代謝物がラットの乳汁中に検出されていることから，チオトロピウム+オロダテロール配合剤を授乳中の女性に投与する場合は注意する必要がある。授乳中の女性患者では，乳児に対する授乳及び患者に対するチオトロピウム+オロダテロール配合剤の利益を考慮しつつ，授乳及び薬剤使用の継続又は中止に関する決定を行うべきである。

詳細については，治験依頼者が入手次第，新たな安全性情報として提供する。

5.5 過量投与

用量漸増試験によって，チオトロピウム+オロダテロール配合剤を 10 µg/ 40 µg までの用量で吸入による単回投与（試験 1237.1）及び吸入による 14 日間の反復投与（試験 1237.2）を実施したところ，用量を制限する安全性の所見は認められなかったことが示された。

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

5.6 薬物乱用

本項は該当しないと考えられる。チオトロピウムとオロダテロールはいずれも規制薬物ではなく，乱用の可能性については不明である。

5.7 離脱及び反跳現象

COPD 患者を対象とした 52 週間投与の国際共同第 III 相並行群間比較試験（試験 1237.5 及び 1237.6）において，治験薬の最終投与日後に 21 日間の追跡期間を設け，最大呼気流量（PEFR），救援治療薬の使用，医師による全般評価のデータを記録した。潜在的な離脱又はリバウンド効果を検討するために特定の解析は実施していないが，21 日間の追跡期間中に注目すべき所見は認められなかった。

5.8 自動車の運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

車の運転や機械の操作への影響を検討する試験は実施していない。しかしながら，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の使用で浮動性めまい及び霧視が報告されていることを患者に説明すべきである。

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

6. 市販後データ

チオトロピウム+オロダテロール配合剤が販売されている国はないため（2015 年 6 月現在），本文書で利用できる市販後データはない。

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

7. 付録：

7.1 曝露量で調整したリスク比及びリスク差の評価

リスク比（発現割合の比），リスク差（発現割合の差）及びリスク比（発現割合の比）は，器官別大分類・PV エンドポイント・基本語別に算出する。同一の器官別大分類・PV エンドポイント・基本語に属する複数の有害事象を発現した患者については，最初に発現した有害事象のみをリスク差及びリスク比の算出に用いる。

曝露期間（リスク期間）

対象とする有害事象が発現しなかった場合は，その患者の曝露期間は次のとおり定義する。

曝露期間 = ［投与終了日 − 投与開始日 +（1 + 21）］日，
（死亡日 − 投与開始日 +1）日のうちの最小値

対象とする有害事象が発現した場合は，その患者の曝露期間は次のとおり定義する。

曝露期間 = 有害事象発現日 − 投与開始日 +1 日

ある器官別大分類・基本語又は PV エンドポイント・基本語に対する曝露期間の合計は，次のように算出する。

リスク（有害事象）までの期間の合計［年］= すべての患者での個々の曝露期間（上式で算出）の合計［日］/ 365.25

曝露量で調整した発現割合

曝露量で調整した発現割合［1/100 患者・年］ = 100 ×（有害事象を発現した患者の総数）/（曝露期間の合計）

曝露量で調整したリスク比（発現割合の比）

リスク比の解析は，試験別に層別化したコクラン・マンテル・ヘンツェル（CMH）検定に基づく。本解析は，試験間でリスク比は一定であることを前提として実施する。各曝露期間（試験別，投与群別及び対象とする事象別）を，事象が発現したかどうかを一定の未知の確率で発現する独立したベルヌーイ「確率」として集計する。その後リスク比及び 95%信頼区間を次のとおり導き出す。

	対象とする事象が発現した日数の合計（=対象とする事象を発現した患者数の合計）	対象とする事象を発現していない日数の合計	曝露期間（リスク期間）の合計 [1]
投与群 1	E_1	$T_1 - E_1$	T_1
投与群 2	E_2	$T_2 - E_2$	T_2

1） 曝露期間：事象を発現した日数（患者数）+事象を発現していない日数

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

例えば，事象が 6 日目に発現したとき，その患者は事象を発現する前が 5 日間，事象を発現した日が 1 日となる。

リスク比が定義されない場合（分子が 0 のため）は，リスク比はブランクで表示する。

曝露量で調整したリスク差（発現割合の差）

リスク差及び95%信頼区間の推定値は, Greenland と Robins の方法（Estimation of a Common Effect Parameter from Sparse Follow-Up Data）［CTD 5.4-17_R09-1299］に基づいて算出する。

曝露量で調整しないリスク差を次のアルゴリズムで算出する。

E_1 と E_2 をそれぞれ投与群 1 及び投与群 2 下で事象を 1 件以上発現した患者数とし，N_1 と N_2 をそれぞれ投与群 1 及び投与群 2 下の総患者数とする。

投与群 i（i = 1，2）での，対象とする事象の発現割合は *Ei/Ni* となる。

統合リスク差の推定は，次のとおり定義される。

$\hat{\delta}_{MH} = \frac{\sum_{i=1}^{k} w_i \hat{\delta}_i}{\sum_{i=1}^{k} w_i}$ ，ここで

$\hat{\delta}_i = \frac{x_i}{y_i} - \frac{y_i}{m_i}$ は試験 i（i=1,…,k）でのリスク差を示す。

$w_i = \frac{n_i * m_i}{n_i + m_i}$ は試験 i（k=1,...,k）の重み付けを示す。

x_i は試験 i（i=1,…,k）の投与群 1 で事象を発現した患者数を示す（上記 E_1 に相当）。

y_i は試験 i（i=1,…,k）の投与群 2 で事象を発現した患者数を示す（上記 E_2 に相当）。

n_i は試験 i（i=1,…,k）の投与群 1 での患者数を示す（上記 N_1 に相当）。

m_i は試験 i（i=1,…,k）の投与群 2 での患者数を示す（上記 N_2 に相当）。

$\hat{\delta}_{MH}$ の分散推定値は次のとおり定義される。

$\widehat{var}\left(\hat{\delta}_{MH}\right) = \frac{\sum_{i=1}^{k} L_i}{\left(\sum_{i=1}^{k} w_i\right)^2}$ ，ここで

$L_i = \frac{x_i * m_i^2 + y_i * n_i^2}{(n_i + m_i)^2}, i = 1, \ldots, k$ である。

$\hat{\delta}_{MH}$ が正規分布すると仮定すると，95%近似信頼区間は次の式で得られる。このとき $z_{0.975}$ は標準正規分布の 97.5%のパーセンタイルである。

$$CI = \left[\hat{\delta}_{MH} \pm z_{0.975} * \sqrt{\widehat{var}\left(\hat{\delta}_{MH}\right)}\right]$$

曝露量で調整したリスク差のアルゴリズムは基本的に上記の方法と同じである。ただし，次のとおり，分母に患者数ではなく日数を用いる。

E_1 及び E_2 は，それぞれ投与群 1 及び投与群 2 で対象とする事象を少なくとも 1 件発現した患者数とする。また，T_1 及び T_2 は，それぞれ投与群 1 及び投与群 2 での，リスクがある期間（日数）の合計とする。

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

投与群 *i*（*i=1,2*）での，対象とする事象の発現割合は 100×365.25×*Ei/Ti*（100 患者・年あたり）により得られる。

統合リスク差の推定は，次のとおり定義される。

$\hat{\delta}_{MH} = \frac{\sum_{i=1}^{k} w_i \hat{\delta}_i}{\sum_{i=1}^{k} w_i}$，ここで

$\hat{\delta}_i = \frac{x_i}{y_i} - \frac{y_i}{m_i}$ は試験 i（i=1,…,k）でのリスク差を示す。

$w_i = \frac{n_i * m_i}{n_i + m_i}$ は試験 i（k=1,...,k）の重み付けを示す。

x_i は試験 i（i=1,…,k）の投与群 1 で事象を発現した患者数を示す（上記 E_1 に相当）。

y_i は試験 i（i=1,…,k）の投与群 2 で事象を発現した患者数を示す（上記 E_2 に相当）。

n_i は試験 i（i=1,…,k）の投与群 1 での曝露期間の患者・日を示す（上記 T_1 に相当）。

m_i は試験 i（i=1,…,k）の投与群 2 での曝露期間の患者・日を示す（上記 T_2 に相当）。

$\hat{\delta}_{MH}$ の分散推定値及び信頼区間は，上記と同じ式で得られる。

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：	2.7.5 参考文献
文書作成日：	3 October 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

目　次

目　次 2
1. 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要で引用した参考文献 3
2. 2.7.2 臨床薬理試験で引用した参考文献 4
3. 2.7.3 臨床的有効性で引用した参考文献 6
4. 2.7.4 臨床的安全性で引用した文献 7

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

1. 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要で引用した参考文献

R01-0476 Guidance for industry: bioanalytical method validation. Website: fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm 0701 07.pdf (access date: 19 October 2011) ; U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2001.（CTD 5.4-10）

R07-2481 Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, DeStefano AJ, Rose MJ, Sailstad J, Shah VP, Skelly JP, Swann PG, Weiner R. Workshop/conference report – quantitative bioanalytical methods validation and implementation: best practices for chromatographic and ligand binding assays. AAPS J 2007;9(1):e4（CTD 5.4-16）

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

2. 2.7.2 臨床薬理試験で引用した参考文献

P98-3499 Newman SP, Brown J, Steed KP, Reader SJ, Kladders H. Lung deposition of fenoterol and flunisolide delivered using a novel device for inhaled medicines: comparison of Respimat with conventional metered-dose inhalers with and without spacer devices. Chest 1998;113(4):957-963. （CTD 5.4-3）

P12-05791 U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry: drug interaction studies - study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations (draft guidance, February 2012 (this guidance document is being distributed for comment purposes only)). Website:fda.gov /downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm292362.pdf (access date: 14 May 2012) ; U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 2012. （CTD 5.4-61）

P12-10638 European Medicines Agency (EMA). Committee for Human Medicinal Products (CHMP): guideline on the investigation of drug interactions: final (21 June 2012, CPMP/EWP/560/95/Rev. 1). Website:ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/0 7/WC500129606.pdf (access date: 14 September 2012); 2012. （CTD 5.4-62）

R97-0046 Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, Inui Y, Guengerich FP. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: Studies with liver microsomes of 30 japanese and 30 caucasians. J Pharmacol Exp Ther 1994;270(1):414-423. （CTD 5.4-7）

R01-0516 Olkkola KT, Backman JT, Neuvonen PJ. Midazolam should be avoided in patients receiving the systemic antimycotics ketoconazole or itraconazole. Clin Pharmacol Ther 1994;55(5):481-485. （CTD 5.4-11）

R07-0501 Park JY, Kim KA, Shin JG, Lee KY. Effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of rosiglitazone in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 2004;58(4):397-402. （CTD 5.4-13）

R07-0535 Varhe A, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Oral triazolam is potentially hazardous to patients receiving systemic antimycotics ketoconazole or itraconazole. Clin Pharmacol Ther 1994;56:601-607. （CTD 5.4-14）

R07-0904 Yong WP, Ramirez J, Innocenti F, Ratain MJ. Effects of ketoconazole on glucuronidation by UDP-glucuronosyltransferase enzymes. Clin Cancer Res 2005; 11(18):6699-6704. （CTD 5.4-15）

R10-1157 International Transporter Consortium. Membrane transporters in drug development. Nat Rev Drug Discov 2010;9:215-236. （CTD 5.4-18）

R10-2925 Lasker JM, Wester MR, Aramsombatdee E, Raucy JL. Characterization of CYP2C19 and CYP2C9 from human liver: respective roles in microsomal tolbutamide, S-mephenytoin, and omeprazole hydroxylations. Arch Biochem Biophys 1998;353(1):16-28. （CTD 5.4-19）

R10-6656 Satoh T, Tomikawa Y, Takanashi K, Itoh S, Itoh S, Yoshizawa I. Studies on the interactions between drugs and estrogen. III. Inhibitory effects of 29 drugs reported to induce gynecomastia on the glucuronidation of estradiol. Biol Pharm Bull 2004;27(11):1844-1849. （CTD 5.4-20）

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

R10-6657 Krishnaiah YSR, Satyanarayana S, Visweswaram D. Interaction between tolbutamide and ketoconazole in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 1994;37 :205-207. （CTD 5.4-21）

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

3. 2.7.3 臨床的有効性で引用した参考文献

P11-05865 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: updated 2010. Website: goldcopd.com/ (access date: 12 May 2011); 2010. （CTD 5.4-67）

R94-1408 Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J 1993;6(Suppl 16): 5-40. （CTD 5.4-4）

R96-0686 Jones PW, Quirk FH. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. Am Rev Respir Dis 1992;145:1321-1327. （CTD 5.4-5）

R96-2117 Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. Chest 1984;85(6):751-758. （CTD 5.4-6）

R98-1487 Coates AL, Peslin R, Rodenstein D, Stocks J. Measurement of lung volumes by plethysmography. Eur Respir J 1997;10:1415-1427. （CTD 5.4-66）

R99-1291 Revill SM, Morgan MDL, Singh SJ, Williams J, Hardman AE. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1999;54:213-222. （CTD 5.4-70）

R04-4259 Singh SJ, Morgan MDL, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. Thorax 1992;47:1019-1024. （CTD 5.4-71）

R05-0607 Pulmonary Physiology Specialist Committee of the Japanese Respiratory Society. Report by the Pulmonary Physiology Specialist Committee of the Japanese Respiratory Society: standard values for spirometry and partial pressure of blood gas. J Jpn Respir Soc 2001;39:1-17. （CTD 5.4-24）

R10-4391 Kenward MG, Roger JH. The use of baseline covariates in crossover studies. Biostatistics 2010;11(1):1-17. （CTD 5.4-69）

R14-0975 Hareendran A, Leidy NK, Monz BU, Winnette R, Becker K, Mahler DA. Proposing a standardized method for evaluating patient report of the intensity of dyspnea during exercise testing in COPD. Int J Chronic Obstruct Pulm Dis 2012;7:345-355. （CTD 5.4-68）

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

4. 2.7.4 臨床的安全性で引用した文献

P12-01205 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2011).
Website: goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Jan21.pdf
(access date: 2 February 2012); 2011. （CTD 5.4-46）

R94-1408 Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J 1993;6(Suppl 16): 5-40. （CTD 5.4-4）

R05-0339 European Medicines Agency (EMEA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): note for guidance on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired renal function (London, 23 June 2004, CHMP/EWP/225/02). Website: emea.eu.int/pdfs/human/ewp/022502en.pdf ; European Medicines Agency (EMEA), Evaluation of Medicines for Human Use, London, 2004; 2004. （CTD 5.4-63）

R05-0607 Pulmonary Physiology Specialist Committee of the Japanese Respiratory Society. Report by the Pulmonary Physiology Specialist Committee of the Japanese Respiratory Society: standard values for spirometry and partial pressure of blood gas. J Jpn Respir Soc 2001;39:1-17. （CTD 5.4-24）

R09-1299 Greenland S, Robins JM. Estimation of a common effect parameter from sparse follow-up data. Biometrics 1985;41:55-68. （CTD 5.4-17）

R12-0742 Torres JP de, Marin JM, Casanova C, Cote C, Carrizo S, Cordoba-Lanus E, Baz-Davila R, Zulueta JJ, Aguirre-Jaime A, Saetta M, Cosio MG, Celli BR. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence and predicting factors. Am J Respir Crit Care Med 2011;184:913-919. （CTD 5.4-22）

R14-1413 Roche N, Deslee G, Caillaud D, Brinchault G, Court-Fortune I, Nesme-Meyer P, Surpas P, Escamilla R, Perez T, Chanez P, Pinet C, Jebrak G, Paillasseur JL, Burgel PR, Initiatives BPCO Scientific Committee. Impact of gender on COPD expression in a real-life cohort. Respir Res (Lond) 2014;15:20（CTD 5.4-64）