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：	2.7.6 個々の試験のまとめ
文書作成日：	11 June 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

2.7.6 個々の試験のまとめ 1
目次 2
臨床試験一覧表 5
表 1 臨床試験一覧表 5
1. 臨床薬物動態（PK）試験報告書 12
1.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 1222.1 12
1.2 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 1222.2 24
1.3 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 1222.7 34
1.4 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 1222.9 51
1.5 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 1222.19 68
1.6 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 1222.21 76
1.7 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 1237.1 91
1.8 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 1237.2 103
1.9 患者における PK 及び初期忍容性試験 1237.24 116
1.10 患者における PK 及び初期忍容性試験 1237.3 132
1.11 内因性要因を検討した PK 試験 1222.20 144
1.12 内因性要因を検討した PK 試験 1222.35 153
1.13 外因性要因を検討した PK 試験 1222.47 161
1.14 外因性要因を検討した PK 試験 1222.48 170
2. 臨床薬力学（PD）試験報告書 185
2.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験 1222.8 185
2.2 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験 205.302 198
3. 有効性及び安全性試験報告書 213
3.1 申請する適応症に関する比較対照試験 1222.3 213
3.2 申請する適応症に関する比較対照試験 1222.5 229
3.3 申請する適応症に関する比較対照試験 1222.22 254
3.4 申請する適応症に関する比較対照試験 1222.11 272
3.5 申請する適応症に関する比較対照試験 1222.12 318
3.6 申請する適応症に関する比較対照試験 1222.13 369
3.7 申請する適応症に関する比較対照試験 1222.14 446
3.8 申請する適応症に関する比較対照試験 1237.4 538
3.9 申請する適応症に関する比較対照試験 1237.9 557
3.10 申請する適応症に関する比較対照試験 1237.18 569
3.11 申請する適応症に関する比較対照試験 1237.5 593
3.12 申請する適応症に関する比較対象試験 1237.6 796
3.13 申請する適応症に関する比較対照試験 1237.22 1001
3.14 申請する適応症に関する比較対照試験 1237.20 1024
3.15 複数の試験成績を併せて解析した報告書試験 1222.9992 1052
3.16 複数の試験成績を併せて解析した報告書 試験 1222.9993 1061
3.17 複数の試験成績を併せて解析した報告書 試験 1237.9991 1073
3.18 その他の臨床試験 1222.24 1105
3.19 その他の臨床試験 1222.25 1127
3.20 その他の臨床試験 1222.9991 1149
3.21 その他の臨床試験 1222.26 1155
3.22 その他の臨床試験報告書 試験 1222.37 1174
3.23 その他の臨床試験報告書 試験 1222.38 1197
3.24 その他の臨床試験 1222.39 1217
3.25 その他の臨床試験 1222.40 1234

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

3.26 その他の臨床試験 1222.9994 1252
3.27 その他の臨床試験 1222.9956 1257
3.28 その他の臨床試験 1237.13 1264
3.29 その他の臨床試験 1237.14 1293
3.30 その他の臨床試験 1237.15 1321

付録 1 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 1343
Listing 1.1 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1222.1 1344
Listing 1.2 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1222.2 1345
Listing 1.3 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1222.7 1346
Listing 1.4 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1222.19 1347
Listing 1.5 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1222.8 1348
Listing 1.6 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1222.9 1349
Listing 1.7 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1222.20 1350
Listing 1.8 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1222.35 1351
Listing 1.9 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1222.21 1352
Listing 1.10 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1222.47 1353
Listing 1.11 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1222.48 1354
Listing 1.12 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1222.3 1355
Listing 1.13 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1222.5 1356
Listing 1.14 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1222.22 1357
Listing 1.15 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1222.26 1358
Listing 1.16 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients - 1222.11 1359
Listing 1.17 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients - 1222.12 1366
Listing 1.18 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients - 1222.13 1374
Listing 1.19 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients - 1222.14 1392
Listing 1.20 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients - 1222.24 1411
Listing 1.21 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients - 1222.25 1412
Listing 1.22 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1222.37 1415
Listing 1.23 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients - 1222.38 1416
Listing 1.24 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1222.39 1419
Listing 1.25 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients - 1222.40 1420
Listing 1.26 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1237.01 1423
Listing 1.27 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1237.02 1424
Listing 1.28 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1237.03 1425
Listing 1.29 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1237.24 1426
Listing 1.30 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients - 1237.4 1427
Listing 1.31 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1237.09 1428
Listing 1.32 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients - 1237.18 1429
Listing 1.33 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients - 1237.5 1432
Listing 1.34 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - 1237.5 - Japanese patients 1458
Listing 1.35 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients - 1237.6 1461
Listing 1.36 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - 1237.6 - Japanese patients 1487
Listing 1.37 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - 1237.20 - all patients 1490
Listing 1.38 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients - 1494

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

1237.13 .....
Listing 1.39 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients - 1237.14 1498
Listing 1.40 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients - 1237.15 1505
Listing 1.41 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients - 1237.22 1509
Listing 1.42 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ - trial 205.302, ... 1512

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

臨床試験一覧表

表 1　　臨床試験一覧表

試験番号 （実施地域）	試験の目的	試験デザイン	対象 ランダム化被験者数	投与量（/日） （吸入以外の場合，投与経路）	投与 期間	添付資料 番号	資料の 取扱い
Phase I							
1222.1 （海外）	安全性・忍容性・PK	二重盲検（用量群内） プラセボ対照	健康成人 102 名 Olo:Plc=3:1（各用量内）	Olo（用量漸増）：0.5，1，2.5，5，10，15，20，30，40，50，60，70 µg Plc	単回	CTD 5.3.3.1-1	評価資料
1222.2 （海外）	安全性・忍容性・PK・PD	二重盲検（用量群内） プラセボ対照	健康成人　47 名 Olo:Plc=3:1（各用量内）	Olo（用量漸増）：2.5，10，30 µg Plc	14 日	CTD 5.3.3.1-2 CTD 5.3.3.1-3	評価資料
1222.7 （海外）	安全性・忍容性・PK	単盲検（用量群内） プラセボ対照	健康成人男性 64 名 Olo:Plc=3:1（各用量内）	Olo（用量漸増）：0.5，2.5，5，10，15，20，25 µg Plc （静脈内投与）	単回	CTD 5.3.3.1-4	評価資料
1222.9 （海外）	PK・　ADME	非盲検 並行群間比較	健康成人男性 11 名 静脈:経口=1:1	Olo：20，40 µg （静脈内投与，経口投与）	単回	CTD 5.3.3.1-5	評価資料
1222.19 （海外）	安全性・忍容性・PK	単盲検（用量群内） プラセボ対照	健康成人男性 24 名 Olo:Plc=3:1（各用量内）	Olo（用量漸増）：15，30，40 µg Plc （経口投与）	単回	CTD 5.3.3.1-6	評価資料
1222.21 （日本）	安全性・忍容性・PK	二重盲検（用量群内） プラセボ対照	健康成人男性 36 名 Olo:Plc=3:1（各用量内）	Olo（用量漸増）：5，10，20 µg， Plc	14 日	CTD 5.3.3.1-7	評価資料
1237.1 （海外）	安全性・忍容性・PK・PD	二重盲検（用量群内） プラセボ対照	健康成人男性 48 名 Olo:Plc=3:1（各用量内）	Tio：5 µg + Olo（用量漸増）：2.5，5，10，20 µg 又は Tio：10 µg + Olo（用量漸増）：20，40 µg Plc	単回	CTD 5.3.3.1-8	評価資料

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

表 1　　臨床試験一覧表（続き）

試験番号 （実施地域）	試験の目的	試験デザイン	対象 ランダム化被験者数	投与量（/日） （吸入以外の場合，投与経路）	投与 期間	添付資料 番号	資料の 取扱い
1237.2 （海外）	安全性・忍容性・PK・PD	二重盲検（用量群内） プラセボ対照	健康成人男性 36 名 Olo:Plc=3:1（各用量内）	Tio+Olo（用量漸増）：5/2 µg, 5/10 µg，10/40 µg Plc	14 日	CTD 5.3.3.1-9	評価資料
1237.24 （国内）	安全性・PK	非盲検 並行群間	COPD 患者 32 名	Tio+Olo：2.5/5 µg，5/5 µg	21 日	CTD 5.3.3.2-1	評価資料
1237.3 （海外）	安全性・忍容性・PK	二重盲検, 3 期クロスオーバー法	COPD 患者 47 名	Tio+Olo：5/10 µg, Olo：10 µg ，Tio：5µg	21 日	CTD 5.3.3.2-2	評価資料
1222.20 （海外）	安全性・忍容性・PK	非盲検，並行群間比較	軽度から中等度肝機能障害各 8 名 健康成人 16 名	Olo : :20 µg（肝機能障害患者）， 30 µg（健康成人）	単回	CTD 5.3.3.3-1	評価資料
1222.35 （海外）	安全性・PK・PD	非盲検 並行群間比較	重度の腎機能障害 8 名 健康成人 14 名	Olo：30 µg（腎機能障害患者） 30 µg（健康成人）	単回	CTD 5.3.3.3-2	評価資料
1222.47 （海外）	相対バイオアベイラビリティー	非盲検	健康成人 32 名	Olo：10 µg 10 µg とケトコナゾールとの併用	14 日	CTD 5.3.3.4-1	評価資料
1222.48 （海外）	相対バイオアベイラビリティー	非盲検	健康成人 35 名	Olo：10 µg, 10 µg とフルコナゾールとの併用	14 日	CTD 5.3.3.4-2	評価資料
1222.8 （海外）	QT/QTc・PK	二重盲検 プラセボ対照 6 期クロスオーバー法	健康成人 24 名	Olo：10，20，30，50 µg, Plc，moxifloxacin（陽性対照）	単回	CTD 5.3.4.1-1	評価資料
205.302 （海外）	QT/QTc・PK	二重盲検，プラセボ対照，陽性対照非盲検期を含む 3 期クロスオーバー法	健康成人 56 名	Tio HH 18 µg，54 µg Plc，moxifloxacin（陽性対照） 400 mg	12 日	CTD 5.3.4.1-2	評価資料

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

表 1　　臨床試験一覧表（続き）

試験番号 （実施地域）	試験の目的	試験デザイン	対象 ランダム化被験者数	投与量（/日） （吸入以外の場合，投与経路）	投与 期間	添付資料 番号	資料の 取扱い
Olodaterol mono Phase II							
1222.3 （海外）	有効性・安全性・PK 主要評価項目：トラフ FEV_1 （早期用量検討）	二重盲検，プラセボ対照，5 期クロスオーバー法	COPD 患者 36 名	Olo：2，5，10，20 µg， Plc 40 µg（非盲検）	単回	CTD 5.3.5.1-1, 1222.9003 CTD 5.3.5.1-2	評価資料
1222.5 （海外）	有効性・安全性・PK 主要評価項目：トラフ FEV_1	二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	COPD 患者 405 名	Olo：2，5，10，20 µg， Plc	4 週	CTD 5.3.5.1-3	評価資料
1222.22 （国内）	有効性・安全性・PK 主要評価項目：トラフ FEV_1	二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	COPD 患者 328 名	Olo：2，5，10 µg， Plc	4 週	CTD 5.3.5.1-4	評価資料
Olodaterol mono Phase III							
1222.11 （海外）	有効性・安全性 主要評価項目（投与 12 週）： トラフ FEV_1，FEV_1 AUC_{0-3}	二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	COPD 患者 625 名	Olo：5，10 µg Plc	48 週	CTD 5.3.5.1-5	評価資料
1222.12 （海外）	有効性・安全性 主要評価項目（投与 12 週）： トラフ FEV_1，FEV_1 AUC_{0-3}	二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	COPD 患者 644 名	Olo：5，10 µg Plc	48 週	CTD 5.3.5.1-6	評価資料
1222.13 （海外）	有効性・安全性 主要評価項目（投与 24 週）： トラフ FEV_1，FEV_1 AUC_{0-3}， TDI	二重盲検，プラセボと LABA 対照，並行群間比較	COPD 患者 906 名	Olo：5，10 µg ホルモテロール Plc	48 週	CTD 5.3.5.1-7	評価資料
1222.14 （海外）	有効性・安全性 主要評価項目（投与 24 週）： トラフ FEV_1，FEV_1 AUC_{0-3}， TDI	二重盲検，プラセボと LABA 対照，並行群間比較	COPD 患者 937 名	Olo：5，10 µg ホルモテロール Plc	48 週	CTD 5.3.5.1-8	評価資料

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

表 1　　臨床試験一覧表（続き）

試験番号 （実施地域）	試験の目的	試験デザイン	対象 ランダム化被験者数	投与量（/日） （吸入以外の場合，投与経路）	投与 期間	添付資料 番号	資料の 取扱い
Tiotropium+Olodaterol FDC Phase II							
1237.4 （海外）	有効性・安全性 主要評価項目：トラフ FEV_1	二重盲検，並行群間比較	COPD 患者 360 名	Tio+Olo : 5/2 µg，5/5 µg，5/10 µg Tio：5 µg	4 週	CTD 5.3.5.1-9	評価資料
1237.9 （海外）	有効性・安全性 主要評価項目：トラフ FEV_1	二重盲検，クロスオーバー法	COPD 患者 141 名	Tio+Olo：5/2 µg，5/5 µg Tio：5 µg	4 週	CTD 5.3.5.1-10	評価資料
1237.18 （海外）	有効性・安全性 主要評価項目：トラフ FEV_1	二重盲検, 8 群 4 期不完備型クロスオーバー法	COPD 患者 233 名	Tio+Olo：1.25/5 µg，2.5/5 µg，5/5 µg，1.25/10 µg，2.5/10 µg，5/10 µg Olo：5 µg，10 µg	4 週	CTD 5.3.5.1-11	評価資料
Tiotropium+Olodaterol FDC Phase III							
1237.5 （日本を含む国際共同）	有効性・安全性 主要評価項目（投与 24 週）：トラフ FEV_1，FEV_1 AUC_{0-3}，SGRQ	二重盲検，単剤対照，並行群間比較	COPD 患者 2624 名 （うち日本人 204 名）	Tio+Olo：2.5/5，5/5 µg Tio：2.5，5 µg Olo：5 µg	52 週	CTD 5.3.5.1-12	評価資料
1237.6 （日本を含む国際共同）	有効性・安全性 主要評価項目（投与 24 週）：トラフ FEV_1，FEV_1 AUC_{0-3}，SGRQ	二重盲検，単剤対照，並行群間比較	COPD 患者 2539 名 （うち日本人 209 名）	Tio+Olo：2.5/5，5/5 µg Tio：2.5，5 µg Olo：5 µg	52 週	CTD 5.3.5.1-13	評価資料
1237.22 （国内）	安全性・有効性	二重盲検，並行群間比較	COPD 患者 122 名	Tio+Olo：2.5/5，5/5 µg Olo：5 µg	52 週	CTD 5.3.5.1-14	評価資料
1237.20 （海外）	有効性・安全性・PK 主要評価項目 :24 時間肺機能	二重盲検，プラセボ対照, 6 群 4 期不完備型クロスオーバー法	COPD 患者 219 名	Tio+Olo：2.5/5，5/5 µg Tio：2.5，5 µg Olo：5 µg	6 週	CTD 5.3.5.1-15	評価資料
1222.9992 （海外）	試験 1222.11 及び 1222.12 の併合解析	1222.11/.12 の併合解析	-	-	-	CTD 5.3.5.3-1	評価資料
1222.9993 （海外）	試験 1222.13 及び 1222.14 の併合解析	1222.13/.14 の併合解析	-	-	-	CTD 5.3.5.3-2	評価資料

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

表 1　　臨床試験一覧表（続き）

試験番号 （実施地域）	試験の目的	試験デザイン	対象 ランダム化被験者数	投与量（/日） （吸入以外の場合，投与経路）	投与 期間	添付資料 番号	資料の 取扱い
1237.9991 （日本を含む国際共同）	試験 1237.5 及び 1237.6 の併合解析	1237.5/.6 の併合解析	-	-	-	CTD 5.3.5.3-3	評価資料

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

表 1　　臨床試験一覧表（続き）

試験番号 （実施地域）	試験の目的	試験デザイン	対象 ランダム化被験者数	投与量（/日） （吸入以外の場合，投与経路）	投与 期間	添付資料 番号	資料の 取扱い
その他参考となる試験							
1222.24 （海外）	有効性・安全性 主要評価項目：FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$，FEV_1 $AUC_{12\text{-}24}$	二重盲検，プラセボと LABA 対照，4 期クロスオーバー法 r	COPD 患者 99 名	Olo：5，10 µg ホルモテロール Plc	6 週	CTD 5.3.5.4-1	参考資料
1222.25 （海外）	有効性・安全性 主要評価項目：FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$，FEV_1 $AUC_{12\text{-}24}$	二重盲検，プラセボと LABA 対照，4 期クロスオーバー法 r	COPD 患者 100 名	Olo：5，10 µg ホルモテロール Plc	6 週	CTD 5.3.5.4-2	参考資料
1222.9991 （海外）	試験 1222.24 及び 1222.25 の併合解析	1222.24/.25 の併合解析	-	-	-	CTD 5.3.5.4-3	参考資料
1222.26 （海外） （Phase IIb）	有効性・安全性 主要評価項目：24 時間 FEV_1	二重盲検，4 期クロスオーバー法	COPD 患者 47 名	Olo：5，10 µg（1 日 1 回），2，5 µg（1 日 2 回）	3 週	CTD 5.3.5.4-4	参考資料
1222.37 （海外）	有効性・安全性 主要評価項目：運動耐容能	二重盲検，プラセボ対照，3 期クロスオーバー法	COPD 患者 151 名	Olo：5，10 µg Plc	6 週	CTD 5.3.5.4-5	参考資料
1222.38 （海外）	有効性・安全性 主要評価項目：運動耐容能	二重盲検，プラセボ対照，3 期クロスオーバー法	COPD 患者 157 名	Olo：5，10 µg Plc	6 週	CTD 5.3.5.4-6	参考資料
1222.39 （海外）	有効性・安全性 主要評価項目：FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$，FEV_1 $AUC_{12\text{-}24}$	二重盲検，プラセボと Tio 対照，4 期クロスオーバー法	COPD 患者 108 名	Olo：5，10 µg Plc Tio HH（副次有効性）	6 週	CTD 5.3.5.4-7	参考資料
1222.40 （海外）	有効性・安全性 主要評価項目：FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$，FEV_1 $AUC_{12\text{-}24}$	二重盲検，プラセボと Tio 対照，4 期クロスオーバー法	COPD 患者 122 名	Olo：5，10 µg， Tio HH（副次有効性） Plc	6 週	CTD 5.3.5.4-8	参考資料
1222.9994 （海外）	試験 1222.39 及び 1222.40 の併合解析	1222.39/.40 の併合解析	-	-	-	CTD 5.3.5.4-9	参考資料

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

表 1　　臨床試験一覧表（続き）

試験番号 （実施地域）	試験の目的	試験デザイン	対象 ランダム化被験者数	投与量（/日） （吸入以外の場合，投与経路）	投与 期間	添付資料 番号	資料の 取扱い
1222.9956/ 1222.49 （海外）	試験 1222.5 及び 1222.6 の併合解析	1222.5/.6 の併合解析	-	-	-	CTD 5.3.5.4-10	参考資料
1237.13 （海外）	有効性・安全性 主要評価項目：運動耐容能	二重盲検，プラセボ対照，5 群 4 期不完備型クロスオーバー法	COPD 患者 295 名	Tio+Olo：2.5/5，5/5 µg Tio：5 µg Olo：5 µg Plc	6 週	CTD 5.3.5.4-11	参考資料
1237.14 （海外）	有効性・安全性 主要評価項目：運動耐容能	二重盲検，プラセボ対照，5 群 4 期不完備型クロスオーバー法	COPD 患者 291 名	Tio+Olo：2.5/5，5/5 µg Tio：5 µg Olo：5 µg Plc	6 週	CTD 5.3.5.4-12	参考資料
1237.15 （海外）	有効性・安全性 主要評価項目：運動耐容能	二重盲検，プラセボ対照，並行群間	COPD 患者 404 名	Tio+Olo：2.5/5，5/5 µg Plc	12 週	CTD 5.3.5.4-13	参考資料

HH：ハンディヘラー，Olo：オロダテロール，Plc：プラセボ，Tio：チオトロピウム，Tio+Olo：チオトロピウム+オロダテロール配合剤

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

1.　臨床薬物動態（PK）試験報告書

1.1　健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 1222.1

A randomised, double-blind, placebo-controlled (within dose groups) study to assess safety, tolerability and pharmacokinetics of single rising inhaled doses (0.5 µg to 70 µg administered with the Respimat®) of BI 1744 CL in healthy male and female volunteers［CTD 5.3.3.1-1_試験 1222.1］

1)　試験方法

試験方法の概略を表 1.1: 1 に示した。

表 1.1: 1　　試験方法の概略

目的	オロダテロール塩酸塩の安全性，忍容性，及び薬物動態を検討する。
試験デザイン	第 I 相，単施設，ランダム化，二重盲検，用量群内プラセボ対照，用量漸増単回投与試験
対象	選択基準 ・　身体所見，バイタルサイン（血圧，脈拍数），12 誘導心電図，臨床検査を含む病歴に基づき健康な成人。基準値からの逸脱や臨床的に問題となる所見がない。臨床的に問題となる合併症がない。 ・　年齢が 21 歳以上，50 歳以下 ・　BMI が 18.5 kg/m^2 以上，30 kg/m^2 未満 ・　GCP 及び各地域の要件に従った，治験登録前の文書による同意取得 除外基準 ・　血圧，脈拍数，心電図を含む検査の基準値からの逸脱や臨床的に問題となる所見 ・　消化管手術（虫垂切除を除く） ・　胃腸，肝機能，腎機能，呼吸器，心血管，代謝，免疫系又は内分泌系の疾患 ・　中枢神経系疾患（てんかんなど），精神障害又は神経系の疾患 ・　起立性低血圧症，失神発作又は意識喪失の既往 ・　慢性感染症又は臨床的に問題となる急性感染症 ・　治験担当医師の判断により，治験実施に問題となるアレルギー又は過敏症（治験薬又は添加されている成分に対するアレルギーを含む）の既往 ・　割付け前 1 カ月以内の半減期の長い（24 時間を超える）薬剤の使用，又は割付け時に半減期の 10 倍未満の期間で使用中 ・　治験実施計画書作成時の知見に基づき，治験結果に影響を及ぼす可能性がある薬剤の割付け前 10 日以内の使用 ・　薬剤を対象とした他の試験への割付け前 2 カ月以内の参加 ・　タバコ 10 本／日，葉巻 3 本／日又はパイプ 3 回／日を超える喫煙者 ・　治験期間中の禁煙ができないと治験担当医師が判断 ・　60 g／日を超えるアルコール摂取 ・　薬物乱用 ・　割付け前 4 週間以内の 100 mL を超える献血 ・　割付け前 1 週間以内の過度の運動 ・　臨床的に問題となる，基準値外の臨床検査値異常がある ・　治験実施施設での食事内容に従うことができない ・　（β_2 刺激薬のクラスエフェクトとして既知の副作用）喘息，肺過敏症の既往，甲状腺機能亢進症，治療を要するアレルギー性鼻炎，臨床的に問題となる不整脈，発作性頻脈（100 回／分を超える） ・　（女性被験者のみ）妊娠中，妊娠検査が陽性，適切な避妊（経口避妊薬，避妊手術，子宮内避妊器具留置など）をしていない（なお，不妊手術を受けていない女性には，治験薬投与前，治験期間中，及び治験終了後少なくとも 1 カ月はコンドームなどのバリア避妊法の追加実施を依頼），適切な避妊を治験期間中に実施できない，又は授乳中

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

表 1.1: 1　　試験方法の概略（続き）

<table>
<tr><td>治験薬</td><td>被験薬
オロダテロール塩酸塩吸入液
投与量：0.5 µg，1.0 µg，2.5 µg，5 µg，10 µg，15 µg，20 µg，30 µg，40 µg，50 µg，60 µg，70 µg（投与量は塩フリー体として表示）
対照薬
プラセボ
練習用
吸入用器具レスピマット A 4.2 によるプラセボ吸入液</td></tr>
<tr><td>症例数</td><td>計画時：104 名（男性は用量群ごとに 8 名，計 96 名，女性は 15 µg 群のみ 8 名）
各用量群内でオロダテロール：プラセボに 3：1 の比で割付け
登録：102 名</td></tr>
<tr><td>投与方法
投与期間</td><td>吸入用器具レスピマット A 4.2 による経口吸入
各用量 1 日（単回投与）</td></tr>
<tr><td>観察項目
観察時期</td><td>治験期間は Visit 1（スクリーニング期：Visit 2 の治験薬投与前 21 日以内），Visit 2（治験薬投与期：Day -1～Day 4，Day 1 に治験薬投与），及び Visit 3（後観察期：治験薬投与終了後の Day 6～Day 12 の間に終了時観察）からなる。
被験者は，治験薬投与前に吸入用器具の正しい使い方を練習した。治験薬は軽い朝食後 100 分以降に投与された。被験者は，治験薬の吸入後 150 mL の水を摂取した。吸入後 1 時間以降は適宜自由に水分補給を行った。食事は治験薬投与後 6，8.5，10 時間に提供された。
治験薬投与期には以下を実施した。
<table>
<tr><td colspan="2">薬物動態用採血</td></tr>
<tr><td>0.5 µg 群，1.0 µg 群</td><td>測定なし</td></tr>
<tr><td>2.5 µg 群, 5 µg 群, 10 µg 群, 15 µg 群, 20 µg 群, 30 µg 群</td><td>治験薬投与前，投与後 2，5，10，20，30，40，50 分，1，2，3，4，6，8，10，12，24，48 時間
治験薬投与後 48 時間の採血は，30 µg 群（男性）及び 15 µg 群（女性）のみ実施</td></tr>
<tr><td>40 µg 群，50 µg 群，60 µg 群，70 µg 群</td><td>治験薬投与前，投与後 2，5，10，20，30 分，1，2，4，6，8，10，12，24，48 時間</td></tr>
<tr><td colspan="2">薬物動態用蓄尿</td></tr>
<tr><td>0.5 µg 群，1 µg 群</td><td>測定なし</td></tr>
<tr><td>2.5 µg 群, 5 µg 群, 10 µg 群, 15 µg 群, 20 µg 群, 30 µg 群</td><td>治験薬投与前，投与後 0～2，2～4，4～8，8～12，12～24，24～48 時間
15 µg 群（女性）では，治験薬投与後 48～72，72～96，96～120 時間の蓄尿も実施</td></tr>
<tr><td>40 µg 群，50 µg 群，60 µg 群，70 µg 群</td><td>治験薬投与前，投与後 0～2，2～4，4～8，8～12，12～24，24～48，48～72，72～96 時間</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>評価項目
評価基準</td><td>有効性
評価なし
薬物動態
AUC0-tz，AUCt1-t2，C_{max}，t_{max}，Aet1-t2，fet1-t2，CLR,t1-t2
可能であれば，λz，$t_{1/2}$，$AUC_{0-\infty}$，MRTih，CL/F，V_z/F
安全性
身体所見，バイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数，舌下温，起立試験），肺聴診，心電図，気道抵抗測定（Raw），口腔咽頭検査，肺機能検査，臨床検査，有害事象，及び忍容性</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>安全性パラメータの記述統計，用量比例性の判定の共分散分析，特定の検査パラメータの共分散分析</td></tr>
</table>

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

表 1.1: 1　　試験方法の概略（続き）

治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	単施設：Dept. of Clinical Research / Human Pharmacology Centre, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG（ドイツ）
治験実施期間	2005 年 2 月 14 日～2005 年 7 月 13 日

2)　試験結果

(1)　治験対象

122 名の患者から同意を取得した。被験者 104 名（男性 96 名，女性 8 名）が割り付けられる計画であったが，2 名が治験薬投与直前に治験への参加を拒否した。したがって，被験者 102 名（男性 94 名，女性 8 名）が本治験に組み入れられ，治験薬を投与された。内訳は，プラセボ群に 25 名（男性 23 名，女性 2 名），オロダテロール塩酸塩 0.5 μg 群，1.0 μg 群，2.5 μg 群，5 μg 群，10 μg 群，15 μg 群，20 μg 群，30 μg 群，40 μg 群，50 μg 群，60 μg 群にそれぞれ 6 名，及び 70 μg 群に 5 名の男性被験者が割り付けられ，さらに 15 μg 群（女性）に 6 名の女性被験者が割り付けられた。本治験の被験者はすべて白人で，年齢は平均 33.3 歳，身長は平均 178.3 cm，体重は平均 80.3 kg，BMI は平均 25.2 kg/m^2 であった。

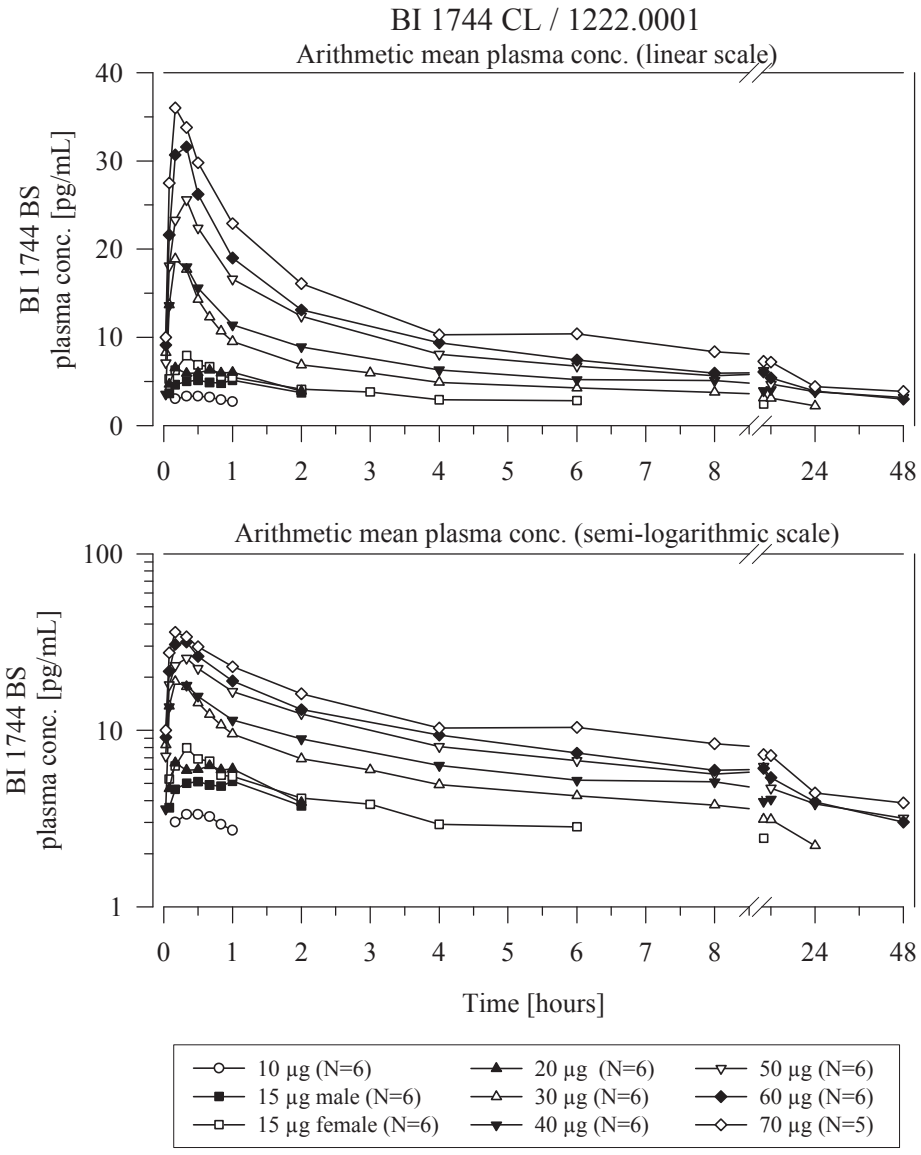
(2)　薬物動態

オロダテロール塩酸塩 2.5 μg 群では，すべての被験者で単回吸入投与後のオロダテロールの血漿中濃度は定量下限未満であった。また，オロダテロール塩酸塩 5 μg 群では，オロダテロールの血漿中濃度は 6 名中 2 名でのみ検出され，最長でも吸入後 1 時間までしか定量できなかった。オロダテロール塩酸塩 40～70 μg 群では，オロダテロールの血漿中濃度は，一部の被験者で吸入後 48 時間まで検出された（オロダテロール塩酸塩 40 μg 群 6 名中 2 名，50 μg 群 6 名中 4 名，60 μg 群 6 名中 5 名，70 μg 群 5 名中 3 名）。

オロダテロールの血漿中濃度は，吸入後 14～22 分に最高血漿中濃度に達し，その後速やかに減少した。オロダテロールは少なくとも二相性の消失を示した。オロダテロール塩酸塩 15 μg 群で男性被験者と女性被験者とでオロダテロールの血漿中濃度及び未変化体の尿中排出量を比較した結果，男性に比べて女性で高い値を示した。未変化体の投与量に対する尿中排出率（fe_{0-96}）は，投与量の約 5～6%であった。

$t_{1/2}$ は，オロダテロール塩酸塩 30～70 μg 群で 16.7～39.5 時間であった。オロダテロールの腎クリアランス（$CL_{R,0-24}$）は，オロダテロール塩酸塩 30～70 μg 群で約 190～250 mL/min であり，投与量の増減に伴う傾向は認められなかった。オロダテロール塩酸塩 2.5～70 μg の用量範囲で，オロダテロールの曝露量（C_{max}，AUC_{0-24}，$AUC_{0-\infty}$，及び尿中排泄量）は，用量比例的に増加した。

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

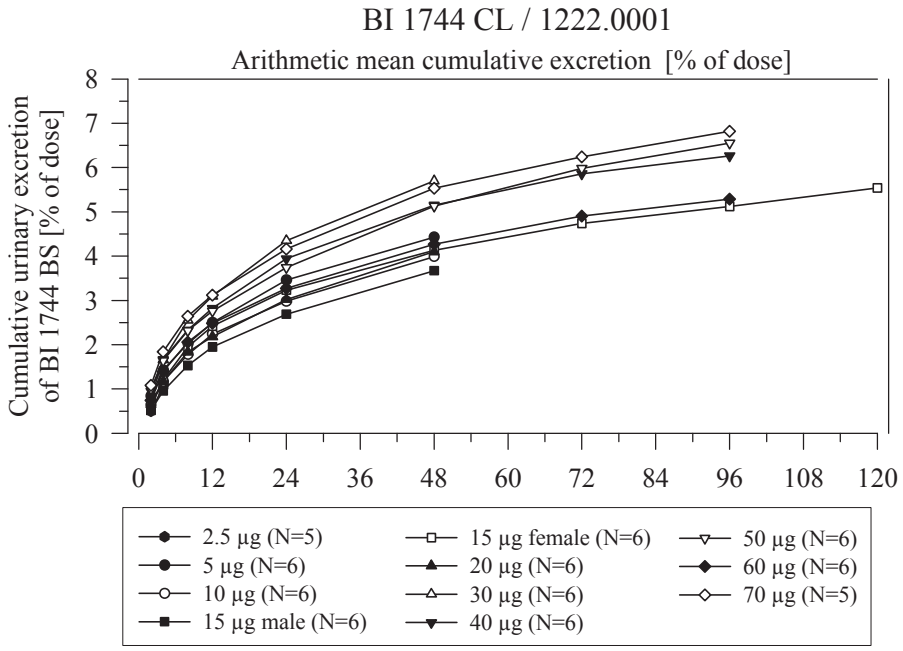


BI Trial No.: 1222.0001
..\BI1744\1222_0001\Data_Reporting\Graphs\[SU_1222_0001_mean_V1_050909.JNB]

引用元：CTD 5.3.3.1-1_Figure 11.5.2: 1

図 1.1: 1　　健康成人へのオロダテロール塩酸塩 10 µg，15 µg（男性及び女性），20 µg，30 µg，40 µg，50 µg，60 µg，及び 70 µg 単回吸入投与後のオロダテロールの血漿中濃度（算術平均）-時間プロファイル（上：普通軸グラフ，下：片対数グラフ）

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



BI Trial No.: 1222.0001
..\BI1744\1222_0001\Data_Reporting\Graphs\SU_1222_0001_fecum_Aecum_V1_050909.JNB

引用元：CTD 5.3.3.1-1_Figure 11.5.2: 3 より作成

図 1.1: 2　　健康成人へのオロダテロール塩酸塩 5 µg，10 µg，15 µg（男性及び女性），20 µg，30 µg，40 µg，50 µg，60 µg，及び 70 µg 単回吸入投与後のオロダテロールの尿中排泄率（算術平均）-時間プロファイル

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

表 1.1: 2　健康成人へのオロダテロール塩酸塩 2.5 µg，5 µg，10 µg，15 µg（男性及び女性），及び 20 µg 単回吸入投与後のオロダテロールの薬物動態パラメータ [b)]

		2.5 µg 群			5 µg 群			10 µg 群			15 µg 群 男性			15 µg 群 女性			20 µg 群		
		N	gMean	gCV(%)	N	gMean	gCV(%)	N	gMean	gCV(%)	N	gMean	gCV(%)	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV(%)
C_{max}	[pg/mL]	---	---	---	---	---	---	6	3.62	24.0	6	4.89	52.6	6	7.89	26.1	6	5.33	76.2
$C_{max,norm}$	[(pg/mL)/µg]	---	---	---	---	---	---	6	0.362	24.0	6	0.326	52.6	6	0.526	26.1	6	0.266	76.2
t_{max} [a)]	[h]	---	---	---	---	---	---	6	0.333	0.167-0.500	6	0.367	0.200-0.533	6	0.367	0.217-0.383	6	0.350	0.183-0.850
fe_{0-4}	[%]	4	0.946	61.9	6	1.34	41.1	6	1.12	33.3	6	0.903	38.7	6	1.18	21.4	6	1.07	49.3
fe_{0-24}	[%]	---	---	---	6	3.31	34.1	6	2.83	34.9	6	2.54	39.4	6	3.15	24.3	6	2.80	44.0
fe_{0-96}	[%]	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	6	5.00	24.6	---	---	---

gMean：幾何平均値，gCV：幾何変動係数

a）中央値及び幅（最小値-最大値）

b）オロダテロール塩酸塩 2.5～20 µg 群では血漿中濃度が定量下限未満であったため，一部の薬物動態パラメータのみ算出した。

---：2/3 の被験者でパラメータが評価できなかったため（2/3 ルール），記述解析は実施されなかった

引用元：CTD 5.3.3.1-1_Table 11.5.2: 1，Table 15.5.2: 1-6，Table 15.5.1.2: 67-72 より作成

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

表 1.1: 3　健康成人へのオロダテロール塩酸塩 30 µg，40 µg，50 µg，60 µg，及び 70 µg 単回吸入投与後のオロダテロールの薬物動態パラメータ

		30 µg 群			40 µg 群			50 µg 群			60 µg 群			70 µg 群	
		N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)
$AUC_{0-\infty}$	[pg·h/mL]	6	126	90.0	6	145	79.9	6	356	89.8	6	398	43.8	5	304	105
$AUC_{0-\infty,norm}$	[(pg·h/mL)/µg]	6	4.21	90.0	6	3.62	79.9	6	7.12	89.8	6	6.64	43.8	5	4.35	105
AUC_{0-24}	[pg·h/mL]	6	80.6	44.0	6	96.2	54.9	6	144	40.1	6	162	37.0	5	177	68.2
$AUC_{0-24,norm}$	[(pg·h/mL)/µg]	6	2.69	44.0	6	2.41	54.9	6	2.87	40.1	6	2.69	37.0	5	2.53	68.2
C_{max}	[pg/mL]	6	17.7	57.3	6	15.4	68.2	6	26.2	28.3	6	29.8	71.1	5	32.7	54.3
$C_{max,norm}$	[(pg/mL)/µg]	6	0.590	57.3	6	0.384	68.2	6	0.524	28.3	6	0.497	71.1	5	0.467	54.3
t_{max} [a)]	[h]	6	0.275	0.167-0.500	6	0.367	0.117-0.517	6	0.292	0.200-0.550	6	0.292	0.217-0.550	5	0.233	0.217-0.383
$t_{½}$	[h]	6	16.8	116	6	16.7	50.8	6	38.0	91.0	6	39.5	43.4	5	21.5	81.0
CL/F	[mL/min]	6	3960	90.0	6	4610	79.9	6	2340	89.8	6	2510	43.8	5	3830	105
V_z/F	[L]	6	5760	27.0	6	6680	25.8	6	7690	33.3	6	8600	38.7	5	7140	45.8
fe_{0-4}	[%]	6	1.50	51.5	6	1.32	88.4	6	1.47	56.3	6	1.28	45.5	5	1.57	68.1
fe_{0-24}	[%]	6	3.99	47.5	6	3.31	76.0	6	3.52	39.0	6	3.08	40.3	5	3.66	61.1
fe_{0-96}	[%]	---	---	---	6	5.63	55.3	6	6.30	31.8	6	5.05	36.0	5	5.98	62.5
$CL_{R,0-24}$	[mL/min]	6	248	22.0	6	229	24.2	6	205	19.5	6	191	9.64	5	241	20.3

gMean：幾何平均値，gCV：幾何変動係数

a）中央値及び幅（最小値-最大値）

---：2/3 の被験者でパラメータが評価できなかったため（2/3 ルール），記述解析は実施されなかった

引用元：CTD 5.3.3.1-1_Table 11.5.2: 2，Table 15.5.2: 7-11，Table 15.5.1.2: 73-77 より作成

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

(3) 安全性

a)　有害事象

治験薬投与を受けた 102 名中 39 名に有害事象が認められた。治験薬割付け後に発生した有害事象は 34 名で報告された（5 名は観察期での報告）。また，10 名に報告された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。うち 9 名で発現した有害事象は 30 μg 以上の高用量群で認められた。発現した事象は，落ち着きのなさ，めまい，頻脈，振戦及び頭痛といった，本治験薬の薬力学的特性により発現すると考えられるものであった。治験担当医師が治験薬と因果関係ありと判断した。

b)　死亡，その他の重篤な有害事象，及び他の重要な有害事象

1 名に重篤な有害事象が発現した。当該被験者（被験者番号 83）は，治験薬投与後 5 日に肛門周囲膿瘍と診断された。当初，本事象は高度の有害事象と判定されたが，治療のために入院を要したことから重篤な有害事象と判定された。被験者は 3 日間入院して，完全に回復した。被験者は被験薬（オロダテロール塩酸塩 60 μg）を投与されていた。本事象と治験薬との関連はなしと判定された。

本治験期間中の死亡は報告されなかった。

本治験では重要な有害事象が定義されていないため，重要な有害事象に該当する事象はなかった。

c)　臨床検査，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

本治験期間中に実施された臨床検査，心電図，肺機能検査（ボディプレチスモグラフィ），バイタルサイン（収縮期／拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，舌下温，起立試験を含む），及び口腔咽頭検査や肺聴診などの評価で，治験薬によると考えられる変動，副作用は認められなかった。β_2 作用による薬力学的全身効果を感度良く評価できる cAMP では，オロダテロール塩酸塩 15 μg 投与以上で血漿中濃度の上昇を認めた。カリウムの減少が 40 μg 投与以上で，乳酸の上昇が 50 μg 超投与でみられたが，臨床的に問題となるものではなかった。

プロトコールで事前に規定していなかったが，QT 変化に対する最大の作用は，オロダテロールの血漿中濃度の変化から，投与 1 時間まで（オロダテロール血漿中濃度の最大となる約 20 分付近）と推測した。投与 20 分での QTcF の平均値のベースラインからの変化は，オロダテロール塩酸塩 0.5～20 μg 投与では，プラセボも含め，同様の変動であった。30 μg 以上の投与では，低用量投与やプラセボに比べ QTcF の平均値の延長（7 ms 以上）が認められた（男性被験者）。女性被験者は，15 μg 投与を受けたが，男性の 30 μg 以上と同程度の延長がみられた。

ボディプレチスモグラフィによる気道抵抗（R_{aw}）のベースラインからの変化量で，治験薬又はプラセボのいずれの群でも通常の生理変動を超えるような臨床的に問題となる R_{aw} 増加は認められなかった。気管支系に与える薬力学的な効果のシグナルは，2.5 μg 投与から認められた。オロダテロール塩酸塩 0.5～2.5 μg 群では 24 時間にわたる明らかな R_{aw} 減少はなかった。しかしながら，オロダテロール塩酸塩 2.5 μg 群で治験薬投与後 8 時間までの潜在的な R_{aw} 減少を認めた。オロダ

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

テロール塩酸塩 5～70 μg 群では，投与 24 時間までに平均 R_{aw} の減少を認めた。ベースラインからの最大の減少は 15 μg 投与でみられ，最小の変化は 20 μg 投与時でみられた。この変化はプラセボよりも小さかった。

d)　忍容性

オロダテロール塩酸塩の単回吸入投与は, 0.5～70 μg 投与では男性を対象とし安全性が示され, 忍容性は良好であった。15 μg 投与での女性に対する安全性及び忍容性も良好であった。

(4) まとめ

オロダテロール塩酸塩 0.5～70 μg の単回吸入投与の安全性及び忍容性は良好であった。また，β_2 作用による薬力学的全身作用はオロダテロール塩酸塩 15 μg 以上の投与で報告されたが，治験期間を通じて臨床検査，心電図，肺機能，バイタルサイン（血圧，脈拍数）では，副作用と考えられるものはなかった。

オロダテロール塩酸塩 2.5～70 μg の用量範囲で, オロダテロールの曝露量（C_{max}, AUC_{0-24}, $AUC_{0-\infty}$, 及び尿中排泄量）は用量比例的に増加した。$t_{1/2}$ は，オロダテロール塩酸塩 30～70 μg 群で 16.7～39.5 時間であった。オロダテロール塩酸塩 15 μg 群で男性被験者と女性被験者とでオロダテロールの血漿中濃度及び未変化体の尿中排出量を比較した結果, 男性に比べて女性で高い値を示した。

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

表 1.1: 4　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.1）

System organ class/ Preferred term	Placebo		Olo 0.5 µg		Olo 1 µg		Olo 2.5 µg		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Olo 15 µg		Olo 20 µg		Olo 30 µg		Olo 40 µg		Olo 50 µg		Olo 60 µg		Olo 70 µg		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	25	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	12	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	5	(100.0)	102	(100.0)
Total with adverse events	6	(24.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	1	(16.7)	0	(0.0)	2	(33.3)	5	(41.7)	2	(33.3)	2	(33.3)	4	(66.7)	2	(33.3)	4	(66.7)	4	(80.0)	34	(33.3)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	2	(8.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	6	(5.9)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.9)
Perianal abscess (肛門周囲膿瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(1.0)
Sinusitis (副鼻腔炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Rhinitis (鼻炎)	1	(4.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Psychiatric disorders (精神障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
Restlessness (落ち着きのなさ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
Nervous system disorders (神経系障害)	3	(12.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(16.7)	2	(33.3)	1	(16.7)	4	(66.7)	1	(16.7)	2	(33.3)	3	(60.0)	20	(19.6)
Headache (頭痛)	3	(12.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(16.7)	1	(16.7)	1	(16.7)	3	(50.0)	1	(16.7)	1	(16.7)	2	(40.0)	16	(15.7)
Dizziness (浮動性めまい)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
Tremor (振戦)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(20.0)	2	(2.0)
Dysgeusia (味覚異常)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Migraine (片頭痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(20.0)	1	(1.0)
Vertigo (回転性眩暈)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(20.0)	1	(1.0)
Cardiac disorders (心臓障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	2	(2.0)
Palpitations (動悸)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	2	(2.0)
Vascular disorders (血管障害)	1	(4.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Orthostatic hypotension (起立性低血圧)	1	(4.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
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)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Cough (咳嗽)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	1	(4.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
Toothache (歯痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Nausea (悪心)	1	(4.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)

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

表 1.1: 4　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.1）（続き）

	Placebo		Olo 0.5 µg		Olo 1 µg		Olo 2.5 µg		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Olo 15 µg		Olo 20 µg		Olo 30 µg		Olo 40 µg		Olo 50 µg		Olo 60 µg		Olo 70 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	25	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	12	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	5	(100.0)	102	(100.0)
Total with adverse events	6	(24.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	1	(16.7)	0	(0.0)	2	(33.3)	5	(41.7)	2	(33.3)	2	(33.3)	4	(66.7)	2	(33.3)	4	(66.7)	4	(80.0)	34	(33.3)
General disorders and administration site conditions(全身障害および投与局所様態)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(20.0)	3	(2.9)
Inflammation (炎症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
Fatigue (疲労)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(20.0)	1	(1.0)
Investigations (臨床検査)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Blood amylase increased (血中アミラーゼ増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Lipase increased (リパーゼ増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 8.0

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

表 1.1: 5　担当医師が因果関係ありと判断した有害事象の発現例数（%）（試験 1222.1）

	Placebo		Olo 0.5 µg		Olo 1 µg		Olo 2.5 µg		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Olo 15 µg		Olo 20 µg		Olo 30 µg		Olo 40 µg		Olo 50 µg		Olo 60 µg		Olo 70 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	25	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	12	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	5	(100.0)	102	(100.0)
Total with related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(16.7)	2	(33.3)	1	(16.7)	3	(50.0)	2	(40.0)	10	(9.8)
Psychiatric disorders (精神障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
Restlessness (落ち着きのなさ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
Nervous system disorders (神経系障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)	2	(33.3)	2	(40.0)	6	(5.9)
Dizziness (浮動性めまい)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
Headache (頭痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(20.0)	3	(2.9)
Tremor (振戦)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(20.0)	2	(2.0)
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(20.0)	1	(1.0)
Vertigo (回転性眩暈)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(20.0)	1	(1.0)
Cardiac disorders (心臓障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	2	(2.0)
Palpitations (動悸)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	2	(2.0)
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)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Cough (咳嗽)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 8.0

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

1.2　健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 1222.2

Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple rising inhalative doses (2.5 µg, 10 µg, and 30 µg) of BI 1744 CL for 14 days in healthy male and female volunteers (double-blind, randomised, placebo controlled [at each dose level] study)［CTD 5.3.3.1-2_試験 1222.2，CTD 5.3.3.1-3_試験 1222.2］

1)　試験方法

試験方法の概略を表 1.2: 1 に示した。

表 1.2: 1　試験方法の概略

目的	オロダテロール塩酸塩の安全性，忍容性，薬物動態，及び薬力学を検討する。
試験デザイン	第 I 相，単施設，ランダム化，二重盲検，用量群内プラセボ対照，用量漸増反復投与試験
対象	選択基準 ・　身体所見，バイタルサイン（血圧，脈拍数），12 誘導心電図，臨床検査を含む病歴に基づき健康な男女。基準値からの逸脱や臨床的に問題となる所見がない。臨床的に問題となる合併症がない。 ・　年齢が 21 歳以上，50 歳以下 ・　BMI が 18.5 kg/m^2 以上，30 kg/m^2 未満 ・　GCP 及び各地域の要件に従った，治験登録前の文書による同意取得 除外基準 ・　血圧，脈拍数，心電図を含む検査の基準値からの逸脱や臨床的に問題となる所見 ・　臨床的に問題となる合併症 ・　胃腸，肝機能，腎機能，呼吸器，心血管，代謝，免疫系又は内分泌系の疾患 ・　中枢神経系疾患（てんかんなど），精神障害又は神経系の疾患 ・　起立性低血圧症，失神発作又は意識喪失の既往 ・　慢性感染症又は臨床的に問題となる急性感染症 ・　治験担当医師の判断により，治験実施に問題となるアレルギー又は過敏症（治験薬又は添加されている成分に対するアレルギーを含む）の既往 ・　割付け前 1 カ月以内の半減期の長い（24 時間を超える）薬剤の使用，又は割付け時に半減期の 10 倍未満の期間で使用中 ・　治験実施計画書作成時の知見に基づき，治験結果に影響を及ぼす可能性がある薬剤の割付け前 10 日以内の使用 ・　薬剤を対象とした他の試験への割付け前 2 カ月以内の参加 ・　タバコ 10 本／日，葉巻 3 本／日又はパイプ 3 回／日を超える喫煙者 ・　治験期間中の禁煙ができないと治験担当医師が判断 ・　60 g／日を超えるアルコール摂取 ・　薬物乱用 ・　割付け前 4 週間以内及び治験期間中の 100 mL を超える献血 ・　割付け前 1 週間以内及び治験期間中の過度の運動 ・　臨床的に問題となる，基準値外の臨床検査値異常がある ・　試験実施施設での食事内容に従うことができない ・　（β_2 刺激薬のクラスエフェクトとして既知の副作用）喘息，肺過敏症の既往，甲状腺機能亢進症，治療を要するアレルギー性鼻炎，臨床的に問題となる不整脈，発作性頻脈（100 回／分を超える） ・　（女性被験者のみ）妊娠中，妊娠検査が陽性，適切な避妊（経口避妊薬，避妊手術，子宮内避妊器具留置など）をしていない（なお，不妊手術を受けていない女性には，治験薬投与前，治験期間中，及び治験終了後少なくとも 2 カ月はコンドームなどのバリア避妊法の追加実施を依頼），適切な避妊を治験期間中に実施できない，又は授乳中

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

表 1.2: 1　　試験方法の概略（続き）

治験薬	被験薬 オロダテロール塩酸塩吸入液 投与量：2.5 μg，10 μg，30 μg（投与量は塩フリー体として表示） 対照薬 プラセボ
症例数	計画時：48 名（男性は用量群ごとに 12 名，計 36 名，女性は 10 μg 群のみ 12 名） 各用量群内でオロダテロール：プラセボに 3：1 の比で割付け 登録：48 名
投与方法 投与期間	吸入用器具レスピマット A 5 による経口吸入 各用量 1 日 1 回，14 日（2 週間）
観察項目 観察時期	治験期間は Visit 1（スクリーニング期：Visit 2 の治験薬投与開始前 21 日以内），Visit 2（治験薬投与期：Day 1～Day 18，Day 1～Day 14 に治験薬投与），及び Visit 3（後観察期：治験薬投与終了後の Day 25～Day 32 の間に終了時観察）からなる。 治験担当医師又は治験担当医師の指名を受けた担当者の管理のもとで，被験者は治験薬の投与群に応じた回数の吸入を行った。被験者は，治験薬の吸入後 150 mL の水を摂取した。吸入後 1 時間以降は適宜自由に水分補給を行った。Day 1～Day 14 の食事は，治験薬投与前 45 分，治験薬投与後 5，7，10 時間に提供された。Day 1～Day 14 の間，被験者は治験実施施設に 24 時間滞在し，治験担当医師による健康状態の確認後に帰宅した。 治験薬投与期には以下を実施した。

薬物動態用採血	
Day 1～4	治験薬投与前 2 時間，投与後 5，10，20，30，40 分，1，2，4，6，48，72 時間 10 μg 群（男性及び女性）及び 30 μg 群（男性）では，治験薬投与後 8，12，24 時間に採血
Day 10，Day 13	治験薬投与前 2 時間
Day 14～18	治験薬投与前 2 時間，投与後 5，10，20，30，40 分，1，2，4，6，8，12，24，48，72，96 時間
薬物動態用蓄尿	
Day 1～2	治験薬投与前 2 時間以内，投与後 0～4，4～12，12～24 時間
Day 13	治験薬投与後 0～4 時間
Day 14～23	治験薬投与後 0～4，4～12，12～24，24～48，48～72，72～96，168～192，216～240 時間

評価項目 評価基準	有効性 評価なし 薬物動態（投与群ごとに使用可能なデータによる） 初回投与後：C_{max}，t_{max}，AUC_{0-tz}，AUC_{0-24}，$AUC_{0-\infty}$，$\%AUC_{tz-\infty}$，λ_z，$t_{1/2}$，MRT_{ih}，CL/F，V_z/F，Ae_{0-24}，fe_{0-24}，$CL_{R,0-24}$ 最終投与後：$C_{max,ss}$，$t_{max,ss}$，$C_{min,ss}$，$t_{min,ss}$，$C_{pre,ss}$，$AUC_{0-24,ss}$，$\lambda_{z,ss}$，$t_{1/2,ss}$，$MRT_{ih,ss}$，$CL/F_{,ss}$，$V_z/F_{,ss}$，$CL_{R,t1-t2,ss}$，$Ae_{0-24,ss}$，$fe_{0-24,ss}$ 累積係数：$R_{A,AUC}$，$R_{A,Cmax}$，及び linearity index (LI) なお，オロダテロールの代謝物（SOM 1522 及びオロダテロールのグルクロン酸抱合体）の濃度は，30 μg のみで評価 安全性 身体所見，バイタルサイン（血圧，脈拍数），気道抵抗測定（R_{aw}），振戦，心電図，臨床検査，有害事象，及び忍容性
解析方法	安全性及び薬物動態の評価については記述統計，用量比例性については共分散分析，定常状態の到達については分散分析
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	単施設：Human Pharmacology Centre, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG（ドイツ）
治験実施期間	2006 年 1 月 13 日～2006 年 9 月 8 日

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

2)　試験結果

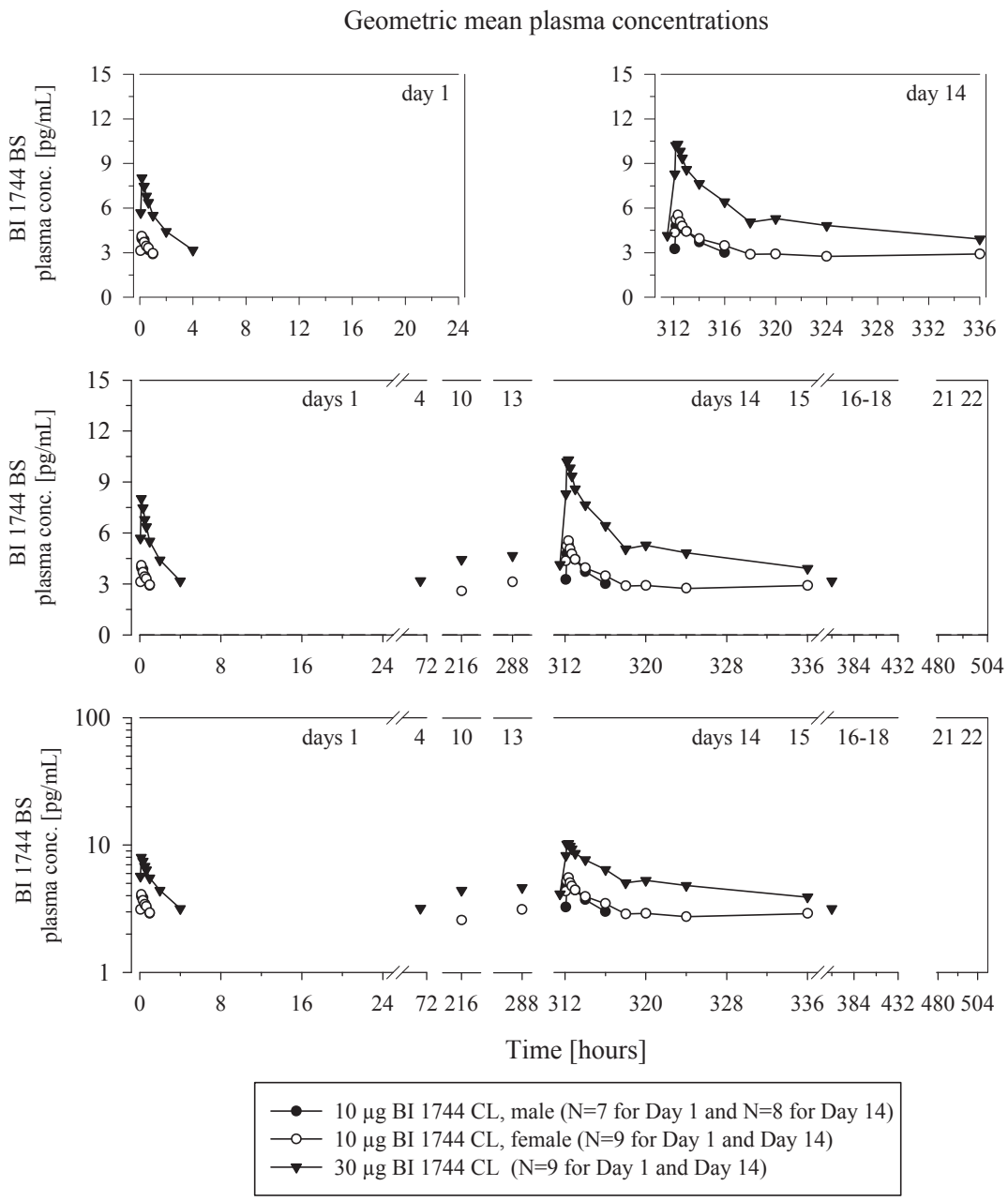
(1)　治験対象

被験者 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，被験者 47 名（男性 35 名，女性 12 名）が本治験に組み入れられ，治験薬を投与された。内訳は，プラセボ群に 11 名（男性 8 名，女性 3 名），オロダテロール塩酸塩 2.5 μg 群，10 μg 群，30 μg 群にそれぞれ 9 名の男性被験者が割り付けられ，さらに 10 μg 群（女性）に 9 名の女性被験者が割り付けられた。本試験の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。

(2)　薬物動態

オロダテロールの血漿中濃度は単回及び反復吸入投与後 10～20 分後に最高血漿中濃度に達し，その後速やかに減少した。健康成人での被験者個別及び平均値の血漿中濃度-時間プロファイルの視覚的な判断より，オロダテロール塩酸塩 1 日 1 回投与において，10 日目には定常状態への到達が示唆された。オロダテロール塩酸塩 1 日 1 回，14 日間反復吸入投与後の C_{max} 値に基づくと，累積係数は 10 μg 群（男性）1.45，10 μg 群（女性）1.25，及び 30 μg（男性）群 1.27 と血漿中の薬物累積は少なかった。オロダテロール塩酸塩 10 μg 群で男性と女性とで単回及び反復吸入投与時の最高血漿中濃度及び尿中排泄量を比較した結果，同程度の値を示した。オロダテロールの反復吸入投与後の血漿中濃度は，男性に比べて女性でより長時間にわたり検出された。$t_{1/2,ss}$ は，オロダテロール塩酸塩 10 μg 群（女性）及び 30 μg 群で，それぞれ 45.9 時間及び 45.1 時間であり，被験者間のばらつきは小さかった（gCV はそれぞれ，30.5%及び 36.0%）。オロダテロールの吸入後 24 時間の投与量に対する尿中排出率は，単回吸入投与後で約 2～3%，定常状態で 5～7%であった。したがって，オロダテロールの尿中排泄率に基づく累積係数は約 2 であった。オロダテロールの AUC 及び C_{max} の増加は，2.5～30 μg の用量範囲内で，用量比以下であった。

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

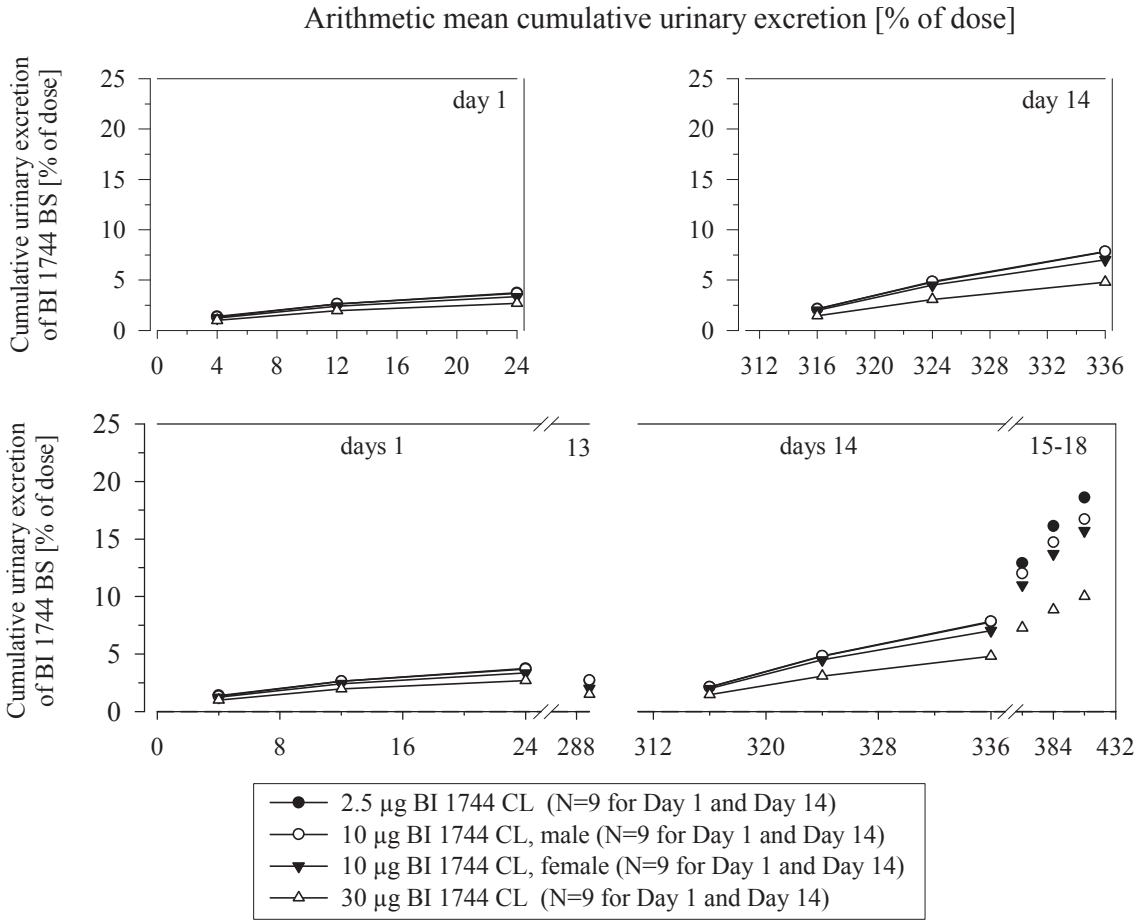


BI Trial No.: 1222.0002
..\BI1744CL\1222_0002\Data_Reporting\Graphs\[SB_1222_0002_mean_V1_061026.JNB]

引用元：CTD 5.3.3.1-2，5.3.3.1-3_Figure 11.5.2.1.1: 1

図 1.2: 1　　健康成人へのオロダテロール塩酸塩 10 µg（男性及び女性）及び 30 µg1 日 1 回 14 日間反復吸入投与後のオロダテロールの血漿中濃度（幾何平均）-時間プロファイル（Day 1 及び Day 14-22，普通軸及び片対数グラフ）

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



BI Trial No.: 1222.0002
..\BI1744CL\1222_0002\Data_Reporting\Graphs\[SB_1222_0002_fecum_V1_061107.JNB]

引用元：CTD 5.3.3.1-2，5.3.3.1-3_Figure 11.5.2.1.2: 1 より作成

図 1.2: 2　　健康成人へのオロダテロール塩酸塩 2.5～30 µg 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与後のオロダテロールの投与量に対する尿中排泄率（算術平均）-時間プロファイル（Day 1 及び Day 14-18）

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

表 1.2: 2　健康成人へのオロダテロール塩酸塩 2.5 μg[a)]，10 μg，及び 30 μg 単回吸入投与後のオロダテロールの薬物動態パラメータ

Day 1		10 μg 群 男性			10 μg 群 女性			30 μg 群 男性		
		N	gMean	gCV [%]	N	gMean	gCV [%]	N	gMean	gCV [%]
AUC_{0-tz}	[pg·h/mL]	7	4.34	89.0	9	3.79	157	9	27.6	108
t_z[b)]	[h]	7	2.00	0.667-4.00	9	2.00	0.333-4.00	9	4.08	4.00-23.6
AUC_{0-1}	[pg·h/mL]	6	3.29	23.5	6	3.43	25.9	9	6.43	55.3
$AUC_{0-1,norm}$	[(pg·h/mL)/μg]	6	0.329	23.5	6	0.343	25.9	9	0.214	55.3
C_{max}	[pg/mL]	7	4.12	26.3	9	4.28	29.2	9	8.47	63.8
$C_{max,norm}$	[(pg/mL)/μg]	7	0.412	26.3	9	0.428	29.2	9	0.282	63.8
t_{max}[b)]	[h]	7	0.333	0.150-0.333	9	0.183	0.150-0.333	9	0.167	0.0830-0.500
fe_{0-24}[c)]	[%]	9	3.39	47.4	9	3.17	36.8	9	2.45	50.5

gMean：幾何平均値，gCV：幾何変動係数
a）2.5 μg 群では血漿中濃度が低く測定できなかったため，薬物動態パラメータは算出できなかった。
b）中央値及び幅（最小値-最大値）
c）2.5 μg 群：3.48%（gCV，42.9%），N=9
引用元：CTD 5.3.3.1-2，5.3.3.1-3_Table 11.5.2.2: 1，Table 15.5.3: 1 より作成

表 1.2: 3　健康成人へのオロダテロール塩酸塩 2.5 μg[a)]，10 μg，及び 30 μg 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与後のオロダテロールの薬物動態パラメータ

		10 μg 群男性			10 μg 群女性			30 μg 群男性		
Day 14		N	gMean	gCV [%]	N	gMean	gCV [%]	N	gMean	gCV [%]
$AUC_{0-24,ss}$	[pg·h/mL]	4	80.5	26.6	6	76.7	19.5	9	126	35.4
$AUC_{0-24,ss,norm}$	[(pg·h/mL)/μg]	4	8.05	26.6	6	7.67	19.5	9	4.20	35.4
$AUC_{0-1,ss}$	[pg·h/mL]	8	4.50	53.8	8	4.85	18.3	9	9.18	42.3
$AUC_{0-1,ss,norm}$	[(pg·h/mL)/μg]	8	0.450	53.8	8	0.485	18.3	9	0.306	42.3
$C_{max,ss}$	[pg/mL]	8	5.33	57.1	9	5.34	34.5	9	10.7	45.3
$C_{max,ss,norm}$	[(pg/mL)/μg]	8	0.533	57.1	9	0.534	34.5	9	0.358	45.3
$t_{max,ss}$[b)]	[h]	8	0.342	0.333-1.00	9	0.183	0.167-0.667	9	0.333	0.167-0.667
$t_{½,ss}$	[h]	8	22.9	205	8	45.9	30.5	9	45.1	36.0
$CL/F_{,ss}$	[mL/min]	8	3290	58.2	8	2310	20.5	9	3970	35.4
$V_z/F_{,ss}$	[L]	8	6520	115	8	9200	34.6	9	15500	44.8
$MRT_{ih,ss}$	[h]	8	31.0	189	8	65.1	34.8	9	59.3	30.6
$fe_{0-24,ss}$[c)]	[%]	9	6.97	56.5	9	6.21	66.2	9	4.53	39.7
$R_{A,Cmax}$		6	1.45	38.2	9	1.25	46.5	9	1.27	39.9

gMean：幾何平均値，gCV：幾何変動係数
a）2.5 μg 群では血漿中濃度が低く測定できなかったため，薬物動態パラメータは算出できなかった。
b）中央値及び幅（最小値-最大値）
c）2.5 μg 群：7.26%（gCV，42.3%），N=9
引用元：CTD 5.3.3.1-2，5.3.3.1-3_Table 11.5.2.2: 2，Table 15.5.3: 2 より作成

代謝物 SOM 1522 は，オロダテロール 30 μg 単回及び反復投与後では，血漿中ではすべての被験者で検出されず，尿中でも 9 例中 2 例で検出されただけであった。

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

オロダテロールグルクロン酸抱合体の血漿中濃度はオロダテロール 30 μg 単回及び反復吸入投与後 2 時間後に最高血漿中濃度に到達した。健康成人での被験者個別及び平均値の血漿中濃度-時間プロファイルの視覚的な判断より，オロダテロール塩酸塩 1 日 1 回投与において，10 日目から 13 日目の間には定常状態への到達が示唆された。オロダテロール塩酸塩 1 日 1 回，14 日間反復吸入投与後の C_{max} 値に基づく累積係数は 1.25 (gCV 31.1%)であった。オロダテロールグルクロン酸抱合体の $AUC_{0-\infty}$と $AUC_{0-24,ss}$ は同程度の値であったことから，オロダテロールグルクロン酸抱合体の薬物動態は反復投与による変化は認められないと考えられた。オロダテロールに対するオロダテロールグルクロン酸抱合体代謝比は，$AUC_{0-24,ss}$ で 0.498（gCV 26.8%），$Ae_{0-24,ss}$ で 0.869（gCV 29.1%）であった。

(3) 安全性

a)　有害事象

治験薬を投与した 47 名中 29 名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たため，治験薬投与中では，27 名に有害事象が発現した。また，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。

本治験で認められた有害事象の総発現数は，治療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塩酸塩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たが，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る。「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。本治験期間中に高度の有害事象は報告されなかった。

b)　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験期間中に死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった。本治験では重要な有害事象が定義されていないため，重要な有害事象に該当する事象はなかった。

c)　臨床検査，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

本治験期間中に実施された臨床検査，心電図，肺機能検査（ボディ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）の評価で，治験薬によると考えられる変動，副作用は認められなかった。

オロダテロール塩酸塩10 μg群の女性被験者及び30 μg群以上の男性被験者にQTcF延長を認め，特に治験薬投与後 1 時間で顕著であった。気管支系に与える薬力学的効果のシグナルは，すべてのオロダテロール塩酸塩投与群でみられた。

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

d)　忍容性

14 日間反復吸入投与で, オロダテロール塩酸塩 2.5～30 μg（オロダテロール塩酸塩 2.5 μg, 10 μg, 30 μg）投与の男性に対する安全性及び忍容性は良好で，オロダテロール塩酸塩 10 μg 投与の女性に対する安全性及び忍容性も良好であった。

(4) まとめ

14 日間にわたるオロダテロール塩酸塩 2.5～30 μg の用量漸増反復吸入投与での安全性及び忍容性は良好であった。β_2 刺激作用特異的な薬力学的全身作用を個々の被験者に認めたが，明確な用量依存性はなかった。本治験期間中に実施された臨床検査，心電図，肺機能検査（ボディ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），及び治験担当医師による他の評価により，治験薬の副作用は認められなかった。

気道抵抗（R_{aw}）値のベースラインからの変化量では，すべてのオロダテロール塩酸塩投与群の投与 1 日で治験薬吸入後 22 時間まで薬力学的作用の持続を認めたが, 投与 14 日では最高用量（30 μg 投与）及び 10 μg 投与（女性）の被験者にのみ薬力学的作用を認めた。

オロダテロール塩酸塩 10 μg 投与以上では，数値として，また，一貫して気道抵抗の低下を認めており, 気道に対し治験薬投与 14 日で吸入 22 時間までβ刺激作用を示す可能性が示唆された。β刺激作用は治験薬最終投与後 96 時間でもみられた。

被験者個別及び平均値の血漿中濃度-時間プロファイルの視覚的な判断より，1 日 1 回投与において，10 日目には定常状態への到達が示唆された。男性と女性とで単回及び反復吸入投与時の最高血漿中濃度及び尿中排泄量を比較した結果，同程度の値を示した。オロダテロールの AUC 及び C_{max} の増加は，2.5～30 μg の用量範囲内で，用量比以下であった。オロダテロールの $t_{1/2,ss}$ は約 45 時間であり，被験者間のばらつきは小さかった。代謝物 SOM 1522 は，オロダテロール 30 μg 単回及び反復投与後では，血漿中ではすべての被験者で検出されず，尿中でも 9 例中 2 例で検出されただけであった。オロダテロールグルクロン酸抱合体の血漿中濃度はオロダテロール 30 μg 単回及び反復吸入投与後 2 時間後に最高血漿中濃度に到達した。オロダテロール塩酸塩 1 日 1 回投与において，10 日目から 13 日目の間には定常状態への到達が示唆された。オロダテロール塩酸塩 1 日 1 回，14 日間反復吸入投与後の C_{max} 値に基づく累積係数は 1.25 (gCV 31.1%)であった。オロダテロールグルクロン酸抱合体の $AUC_{0-\infty}$ と $AUC_{0-24,ss}$ は同程度の値であったことから，オロダテロールグルクロン酸抱合体の薬物動態は反復投与による変化は認められないと考えられた。オロダテロールに対するオロダテロールグルクロン酸抱合体代謝比は，$AUC_{0-24,ss}$ で 0.498（gCV 26.8%），$Ae_{0-24,ss}$ で 0.869（gCV 29.1%）であった。

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

表 1.2: 4　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.2）

	Placebo		Olo 2.5 µg		Olo 10 µg		Olo 30 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	11	(100.0)	9	(100.0)	18	(100.0)	9	(100.0)	47	(100.0)
Total with adverse events	4	(36.4)	7	(77.8)	9	(50.0)	7	(77.8)	27	(57.4)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.1)	1	(11.1)	3	(6.4)
Herpes simplex (単純ヘルペス)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(2.1)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(2.1)
Rhinitis (鼻炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(2.1)
Psychiatric disorders (精神障害)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(5.6)	0	(0.0)	2	(4.3)
Restlessness (落ち着きのなさ)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(5.6)	0	(0.0)	2	(4.3)
Nervous system disorders (神経系障害)	1	(9.1)	3	(33.3)	5	(27.8)	3	(33.3)	12	(25.5)
Headache (頭痛)	1	(9.1)	1	(11.1)	5	(27.8)	2	(22.2)	9	(19.1)
Tremor (振戦)	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	2	(22.2)	3	(6.4)
Dizziness (浮動性めまい)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(5.6)	0	(0.0)	2	(4.3)
Cardiac disorders (心臓障害)	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(11.1)	3	(6.4)
Tachyarrhythmia (頻脈性不整脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(2.1)
Tachycardia (頻脈)	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	2	(4.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	0	(0.0)	3	(33.3)	2	(11.1)	1	(11.1)	6	(12.8)
Throat irritation (咽喉刺激感)	0	(0.0)	2	(22.2)	1	(5.6)	0	(0.0)	3	(6.4)
Dry throat (咽喉乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(2.1)
Increased upper airway secretion (上気道分泌増加)	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)
Pharyngolaryngeal pain (咽喉頭疼痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(2.1)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(5.6)	2	(22.2)	4	(8.5)
Dry mouth (口内乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(2.1)
Dyspepsia (消化不良)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(2.1)
Toothache (歯痛)	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)
Nausea (悪心)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(2.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(11.1)	2	(4.3)
Eczema (湿疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(2.1)
Hyperhidrosis (多汗症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(2.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	2	(18.2)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	3	(6.4)
Back pain (背部痛)	1	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)
Tendonitis (腱炎)	1	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)
Muscle spasms (筋痙縮)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(2.1)
General disorders and administration site conditions (全身障害および投与局所様態)	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(11.1)	2	(4.3)
Chest discomfort (胸部不快感)	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)
Fatigue (疲労)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(2.1)

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

表 1.2: 4　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.2）（続き）

	Placebo		Olo 2.5 µg		Olo 10 µg		Olo 30 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	11	(100.0)	9	(100.0)	18	(100.0)	9	(100.0)	47	(100.0)
Total with adverse events	4	(36.4)	7	(77.8)	9	(50.0)	7	(77.8)	27	(57.4)
Investigations (臨床検査)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(11.1)	2	(4.3)
Blood creatine phosphokinase increased (血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(11.1)	2	(4.3)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 9.1

表 1.2: 5　担当医師が因果関係ありと判断した有害事象の発現例数（%）（試験 1222.2）

	Placebo		Olo 2.5 µg		Olo 10 µg		Olo 30 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	11	(100.0)	9	(100.0)	18	(100.0)	9	(100.0)	47	(100.0)
Total with related adverse events	0	(0.0)	3	(33.3)	3	(16.7)	3	(33.3)	9	(19.1)
Psychiatric disorders (精神障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(2.1)
Restlessness (落ち着きのなさ)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(2.1)
Nervous system disorders (神経系障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	3	(33.3)	4	(8.5)
Tremor (振戦)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(22.2)	2	(4.3)
Headache (頭痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(11.1)	2	(4.3)
Dizziness (浮動性めまい)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(2.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	0	(0.0)	3	(33.3)	1	(5.6)	1	(11.1)	5	(10.6)
Throat irritation (咽喉刺激感)	0	(0.0)	2	(22.2)	1	(5.6)	0	(0.0)	3	(6.4)
Dry throat (咽喉乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(2.1)
Increased upper airway secretion (上気道分泌増加)	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(11.1)	2	(4.3)
Dry mouth (口内乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(2.1)
Nausea (悪心)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(2.1)
General disorders and administration site conditions (全身障害および投与局所様態)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(2.1)
Fatigue (疲労)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(2.1)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 9.1

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

1.3　健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 1222.7

Safety, tolerability and pharmacokinetics of single rising doses of 0.5 µg, 2.5 µg, 5 µg, 10 µg, 15 µg, 20 µg, 25 µg and 30 µg BI 1744 CL (calculated as free base) given as intravenous infusion over 30 minutes to healthy male subjects. A single-centre, single-blind, placebo-controlled, randomised study.［CTD 5.3.3.1-4_試験 1222.7］

1)　試験方法

試験方法の概略を表 1.3: 1 に示した。

表 1.3: 1　　試験方法の概略

目的	オロダテロール塩酸塩の用量漸増単回静脈内投与の安全性，忍容性及び薬物動態を評価する。
試験デザイン	第 I 相，単施設，ランダム化，単盲検，プラセボ対照，用量漸増単回投与試験
対象	選択基準 ・　身体所見，バイタルサイン（血圧，脈拍数），12 誘導心電図，臨床検査を含む病歴に基づき健康な成人男性 ・　年齢が 21 歳以上，45 歳以下 ・　BMI が 18.5 kg/m^2 以上，30 kg/m^2 未満 ・　GCP 及び各地域の要件に従った，治験参加前の文書による同意取得 除外基準 ・　血圧，脈拍数，心電図を含む検査の基準値からの逸脱や臨床的に問題となる所見 ・　臨床的に問題となる合併症 ・　胃腸，肝機能，腎機能，呼吸器，心血管，代謝，免疫系又は内分泌系の疾患 ・　中枢神経系疾患（てんかんなど），精神障害又は神経系の疾患 ・　起立性低血圧症，失神発作又は意識喪失の既往 ・　慢性感染症又は臨床的に問題となる急性感染症 ・　治験担当医師の判断により，治験実施に問題となるアレルギー又は過敏症（治験薬又は添加されている成分に対するアレルギーを含む）の既往 ・　治験薬投与前 1 カ月以内の半減期の長い（24 時間を超える）薬剤の使用，又は薬剤を半減期の 10 倍未満の期間で使用 ・　治験実施計画書作成時の知見に基づき，治験結果に影響を及ぼす可能性がある薬剤の治験薬投与前 10 日以内の使用 ・　薬剤を対象とした他の試験への治験薬投与前 2 カ月以内の参加 ・　タバコ 10 本/日，葉巻 3 本/日又はパイプ 3 回/日を超える喫煙者 ・　治験期間中の禁煙ができないと治験担当医師が判断 ・　40 g/日を超えるアルコール摂取 ・　薬物乱用 ・　治験薬投与前 4 週間以内又は治験期間中の 100 mL を超える献血 ・　割付け前 1 週間以内又は治験期間中の過度の運動 ・　臨床的に問題となる基準値範囲外の臨床検査値 ・　試験実施施設の食事内容に従うことができない ・　（β_2 刺激薬のクラスエフェクトとして既知の副作用）喘息，肺過敏症の既往，甲状腺機能亢進症，治療を要するアレルギー性鼻炎，臨床的に問題となる不整脈，発作性頻脈（100 回/分を超える）

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

表 1.3: 1　　試験方法の概略（続き）

治験薬	被験薬 オロダテロール塩酸塩 投与量：0.5 μg，2.5 μg，5 μg，10 μg，15 μg，20 μg，25 μg，及び 30 μg*（投与量は塩フリー体として表示） *30 μg は投与を計画していたが，実際には投与されなかった。 対照薬 プラセボ
症例数	計画時：64 名（用量群ごとに 8 名） 各用量群内でオロダテロール塩酸塩：プラセボに 3：1 の比で割付け 登録：64 名（57 名登録され，7 名は 2 回同意しで述べ 2 回参加。）
投与方法 投与期間	被験薬 静脈内単回投与 1（0.5 μg，2.5 μg，5 μg，10 μg，15 μg）：30 分間の持続静脈内注入 静脈内単回投与 2（15 μg，20 μg，25 μg）：180 分間（3 時間）の持続静脈内注入 対照薬 30 分間又は 180 分間（3 時間）の持続静脈内注入 1 日（単回投与）
観察項目 観察時期	治験期間は Visit 1（スクリーニング期；治験薬投与前 21 日以内），Visit 2（治験薬投与期；Day 1～Day 5［Day 1 に治験薬投与］）及び Visit 3（後観察期；Day 5～Day 10 の間に終了時観察）からなる。治験薬投与期には以下を実施した。 静脈内投与 1（0.5 μg，2.5 μg，5 μg，10 μg，15 μg）：30 分間の持続静脈内注入 薬物動態用採血：治験薬投与前 2 時間以内，投与後 15，29，40，50 分，1 時間，1 時間 20 分，2，3，4，6，8，10，12，24 時間（0.5 μg，2.5 μg，5 μg，10 μg，15 μg），48 時間（10 μg，15 μg） 薬物動態用蓄尿：治験薬投与前 2 時間，投与後 0～4，4～8，8～12，12～24 時間 静脈内投与 2（15 μg，20 μg，25 μg）：180 分間（3 時間）の持続静脈内注入 薬物動態用採血：治験薬投与前 2 時間以内，投与後 3，10，30 分，2 時間 59 分，3 時間 3 分，3 時間 6 分，3 時間 10 分，3 時間 30 分，4 時間 30 分，5 時間 30 分，6 時間 30 分，8 時間 30 分，10，24 時間 薬物動態用蓄尿：治験薬投与前 2 時間以内，投与後 0～4，4～8，8～12，12～24 時間 15 μg までの用量群のデータの中間解析に基づき，20 μg，25 μg，30 μg の投与方法は持続静脈内注入時間が 30 分間から 3 時間に変更された。この投与方法で観察された薬力学的作用が低下していることを確認するために，15 μg は変更後の投与方法で再度検討した。個体内比較を可能にするために，一度投与した被験者に対して再投与することとなった。
評価項目 評価基準	有効性 評価なし 薬物動態 C_{max}，t_{max}，$AUC_{0-\infty}$，$\%AUC_{tz-\infty}$，λ_z，$t_{1/2}$，MRT，CL，V_z，V_{ss}，Ae_{t1-t2}，fe_{t1-t2}，$CL_{R,t1-t2}$ 安全性 身体所見，バイタルサイン（血圧，脈拍数），12 誘導心電図，臨床検査，有害事象，及び忍容性
解析方法	安全性及び薬物動態の評価項目の記述統計量を算出した。回帰モデルを用いてオロダテロール塩酸塩の用量比例性を検討した。傾きの 95%信頼区間を算出した。 追加臨床検査パラメータ（cAMP，カリウム）の解析には共分散分析を行った。
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	単施設：Human Pharmacology Centre, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG（ドイツ）
治験実施期間	2006 年 10 月 9 日～2007 年 2 月 13 日

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

2)　試験結果

(1)　治験対象

57 名の男性が本治験に組み入れられ，そのうち 7 名が治験薬投与を 2 回受けたため，のべ 64 名が治験薬投与を受けた。まず, 被験者 40 名がオロダテロール塩酸塩低用量（0.5 μg, 2.5 μg, 5 μg, 10 μg，15 μg 又はプラセボ）に組み入れられ，30 分間の持続静脈内注入で治験薬投与を受けた。オロダテロール塩酸塩高用量 15 μg 群では，持続静脈内注入時間を 3 時間に延長し，治験薬を再投与したが，被験者 1 名で個人的な理由で再投与が不可能であったため，代わりの被験者が追加で組み入れられた。すなわち，被験者 1 名（15 μg 群，3 時間の持続静脈内注入）が Visit 2 で同意撤回により脱落した。その後，被験者 16 名がオロダテロール塩酸塩高用量（20 μg，25 μg 又はプラセボ）群に組み入れられ，3 時間の持続静脈内注入で治験薬投与を受け，治験を完了した。オロダテロール塩酸塩 30 μg の治験薬投与は実施されなかった。

本治験の被験者はすべて白人で, 年齢は平均 32.2 歳, 身長は平均 179.7 cm, 体重は平均 80.7 kg, BMI は平均 24.9 kg/m^2 であった。

(2)　薬物動態

a)　オロダテロールの薬物動態

オロダテロールの血漿中濃度は，持続静脈内注入終了時に最高血漿濃度（C_{max}）が認められた。血漿中濃度は急速に，かつ，少なくとも二相性の消失を示した。定常状態の分布容積（V_{ss}）の推定値は 1190 L（gCV：39.6%）であり，組織への高い分布が示唆された。総クリアランスの推定値は 1520 mL/min（gCV：25.7%）であり，オロダテロールが高クリアランスの薬物であることが示唆された。終末相での消失半減期の推定値は 16.1 時間（gCV：22.2%）であり，個体間変動は小さかった。

オロダテロールの投与後 96 時間以内の投与量に対する尿中排泄率は，オロダテロール塩酸塩 10 μg 及び 15 μg の 30 分間の持続静脈内注入後，約 14%であり，全体の排泄への腎排泄の寄与は小さかった。オロダテロール塩酸塩 10 μg 及び 15 μg の 30 分間の持続静脈内注入後のデータにより, オロダテロールは投与後 24 時間でほぼ排泄され, 24～96 時間の投与量の尿中排泄率は約 2.5%と少なかった。

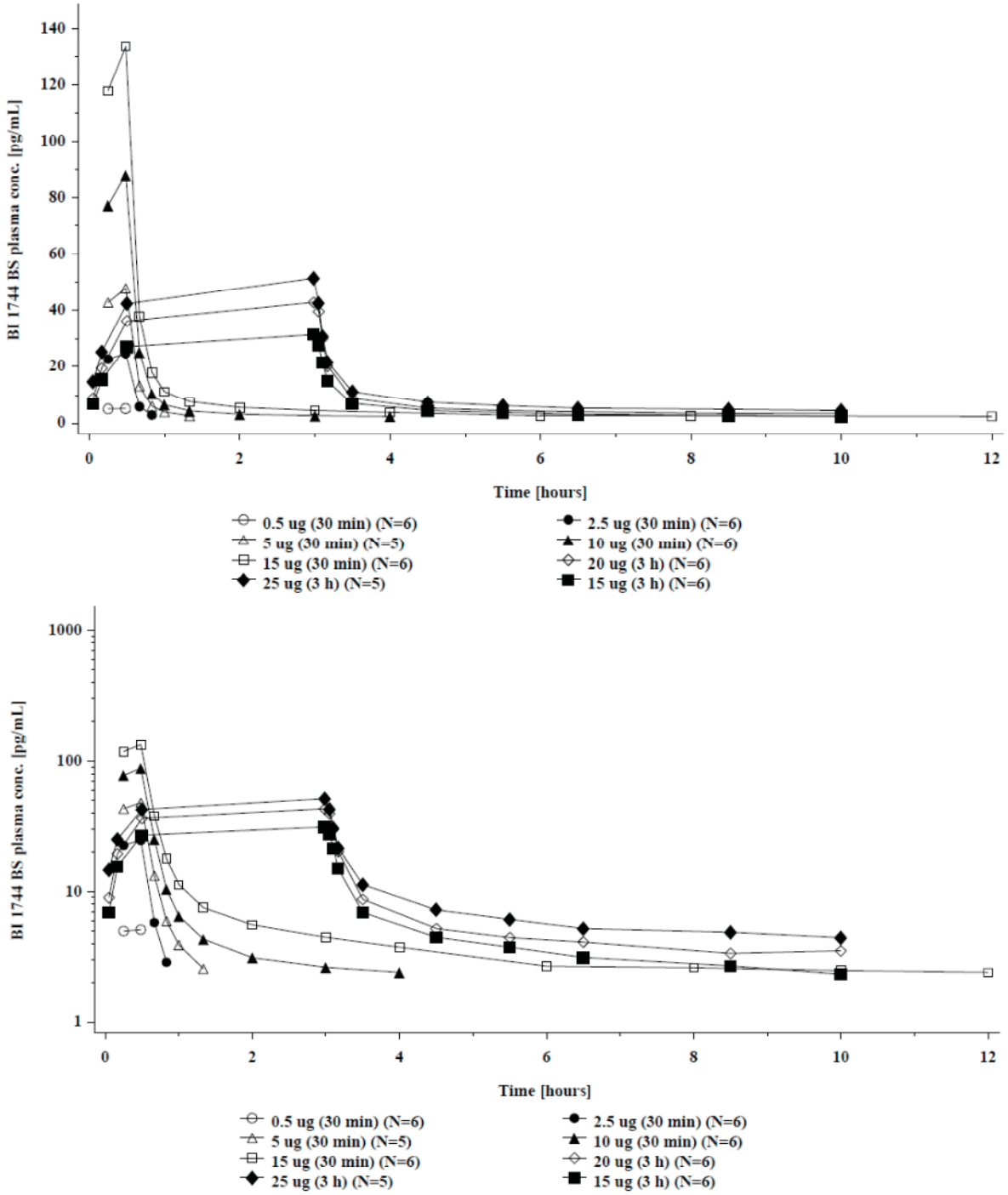
$AUC_{0\text{-}tz}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の比較から，全身曝露量がオロダテロール塩酸塩 15 μg の投与方法（持続静脈内注入時間の違い）には依存しないことが示唆された。

用量比例性は，$AUC_{0\text{-}\infty}$（オロダテロール塩酸塩 15～25 μg）又は $AUC_{0\text{-}tz}$（オロダテロール塩酸塩 2.5～25 μg）のいずれでも示されなかった。$AUC_{0\text{-}\infty}$は，オロダテロール塩酸塩 15～25 μg の用量の範囲で用量比例的な増加は示さず，一方，$AUC_{0\text{-}tz}$ は，オロダテロール塩酸塩 2.5～25 μg の用量範囲で用量比例的な増加よりも大きい増加を示した。さらに，C_{max} はいずれの投与方法でも用量比例的な増加より小さく, その影響は 30 分間の持続静脈内注入に比べて 3 時間の持続静脈内注入ではるかに大きかった。

以上の結果，オロダテロールの全身曝露の用量比例的な増加に関しては，C_{max} 及び AUC で一貫した傾向はみられなかった。

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

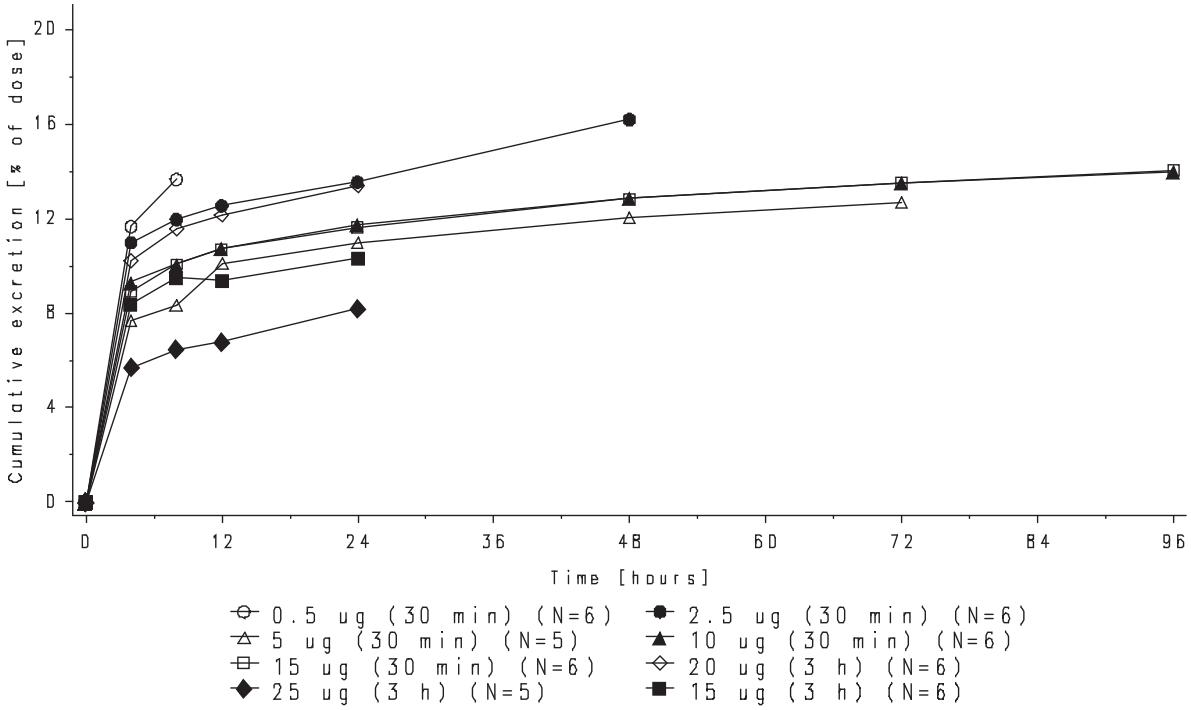
オロダテロールの 2 種の代謝物の血漿中濃度及び尿中濃度は, 最高用量の 25 µg で定量された。



引用元：CTD 5.3.3.1-4_Figure 15.5.5.3: 5～6

図 1.3: 1　健康成人被験者にオロダテロール塩酸塩 0.5，2.5，5，10，15 µg 30 分間及び 15，20，25 µg 3 時間の単回持続静脈内注入後のオロダテロールの血漿中濃度（幾何平均）-時間プロファイル（上：普通軸グラフ，下：片対数グラフ）

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



引用元：CTD 5.3.3.1-4_Figure 11.5.2.1.2: 1

図 1.3: 2　　健康成人被験者にオロダテロール塩酸塩 0.5，2.5，5，10，15 µg 30 分間及び 15，20，25 µg 3 時間の単回持続静脈内注入後のオロダテロールの投与量に対する尿中排泄率（幾何平均）-時間プロファイル

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

表 1.3: 2　健康成人被験者にオロダテロール塩酸塩 0.5，2.5，5，及び 10 µg 30 分間の単回持続静脈内注入後のオロダテロールの薬物動態パラメータ

オロダテロール	Unit	オロダテロール塩酸塩 0.5 µg			オロダテロール塩酸塩 2.5 µg			オロダテロール塩酸塩 5 µg			オロダテロール塩酸塩 10 µg		
		N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)
C_{max}	[pg/mL]	6	5.28	7.66	6	24.6	7.97	5	47.9	6.98	6	87.9	16.9
$C_{max,norm}$	[pg/mL/µg]	6	12.2	14.2	6	10.3	14.5	5	9.37	5.49	6	9.83	21.4
t_{max} a)	[h]	6	0.359	0.233-0.483	6	0.483	0.250-0.483	5	0.483	0.483-0.500	6	0.483	0.483-0.483
AUC_{0-tz}	[pg•h/mL]	---	---	---	6	11.5	9.75	5	25.3	6.26	6	50.6	18.8
$AUC_{0-tz,norm}$	[pg•h/mL/µg]	---	---	---	6	4.82	14.8	5	4.95	6.76	6	5.66	23.4
t_z a)	[h]	---	---	---	6	0.833	0.833-1.00	5	2.00	1.33-2.00	6	4.00	2.00-4.00
Ae_{0-24}	[ng]	---	---	---	6	324	19.3	4	537	22.1	6	1050	5.36
fe_{0-24}	[%]	---	---	---	6	13.6	22.0	4	10.6	29.6	6	11.7	9.24

gMean：幾何平均値，gCV：幾何変動係数
a）中央値及び範囲（最小値-最大値）
---：算出せず
引用元：CTD 5.3.3.1-4_Table 11.5.2.1.3: 1, Table 15.5.2.1: 1～4 より作成

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

表 1.3: 2　健康成人被験者にオロダテロール塩酸塩 0.5，2.5，5，及び 10 µg 30 分間の単回持続静脈内注入後のオロダテロールの薬物動態パラメータ（続き）

オロダテロール	Unit	オロダテロール塩酸塩 15 µg 30 分間			オロダテロール塩酸塩 15 µg 3 時間			オロダテロール塩酸塩 20 µg			オロダテロール塩酸塩 25 µg		
		N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)
C_{max}	[pg/mL]	6	133	15.1	6	31.9	13.2	6	43.9	7.75	5	51.6	15.5
$C_{max,norm}$	[pg/mL/µg]	6	9.23	25.0	6	2.08	13.3	6	2.54	33.4	5	2.07	13.4
t_{max} a)	[h]	6	0.483	0.483-0.500	6	2.98	2.98-3.10	6	2.98	0.500-3.05	5	2.98	2.98-2.98
$AUC_{0-\infty}$	[pg•h/mL]	5	157	18.7	5	135	13.9	6	213	19.9	5	277	21.4
$AUC_{0-\infty,norm}$	[pg•h/mL/µg]	5	11.0	25.7	5	8.81	14.0	6	12.3	34.4	5	11.1	24.0
$\%AUC_{tz-\infty}$	[%]	5	33.8	16.2	5	18.2	22.8	6	25.0	37.7	5	25.1	47.6
AUC_{0-tz}	[pg•h/mL]	6	99.8	18.7	6	110	9.56	6	155	15.1	5	198	22.6
$AUC_{0-tz,norm}$	[pg•h/mL/µg]	6	6.90	28.0	6	7.18	9.63	6	8.96	29.6	5	7.96	20.4
t_z a)	[h]	6	12.0	6.00-12.1	6	9.98	6.50-10.0	6	9.94	9.93-24.0	5	9.93	9.92-24.0
AUC_{0-24}	[pg•h/mL]	5	126	16.3	5	128	11.7	6	183	9.95	5	227	13.9
$AUC_{0-24,norm}$	[pg•h/mL/µg]	5	8.76	26.8	5	8.34	11.8	6	10.6	29.9	5	9.10	13.8
$t_{1/2}$	[h]	5	16.1	22.2	5	7.38	29.0	6	12.5	40.4	5	14.2	37.1
MRT	[h]	5	13.0	27.7	5	4.55	28.7	6	8.49	57.9	5	10.6	51.7
CL	[mL/min]	5	1520	25.7	5	1890	14.0	6	1350	34.4	5	1500	24.0
V_{ss}	[L]	5	1190	39.6	5	517	20.1	6	689	54.2	5	950	27.3
V_z	[L]	5	2120	33.6	5	1210	19.6	6	1470	43.2	5	1840	14.8
$CL_{R,0-24}$	[mL/min]	5	219	17.8	5	207	39.4	6	212	29.9	5	148	34.3
Ae_{0-24}	[ng]	6	1680	15.4	5	1590	46.3	6	2320	21.1	5	2010	42.7
fe_{0-24}	[%]	6	11.6	23.9	5	10.3	46.5	6	13.4	23.0	5	8.09	45.9

gMean：幾何平均値，gCV：幾何変動係数

a）中央値及び範囲（最小値-最大値）

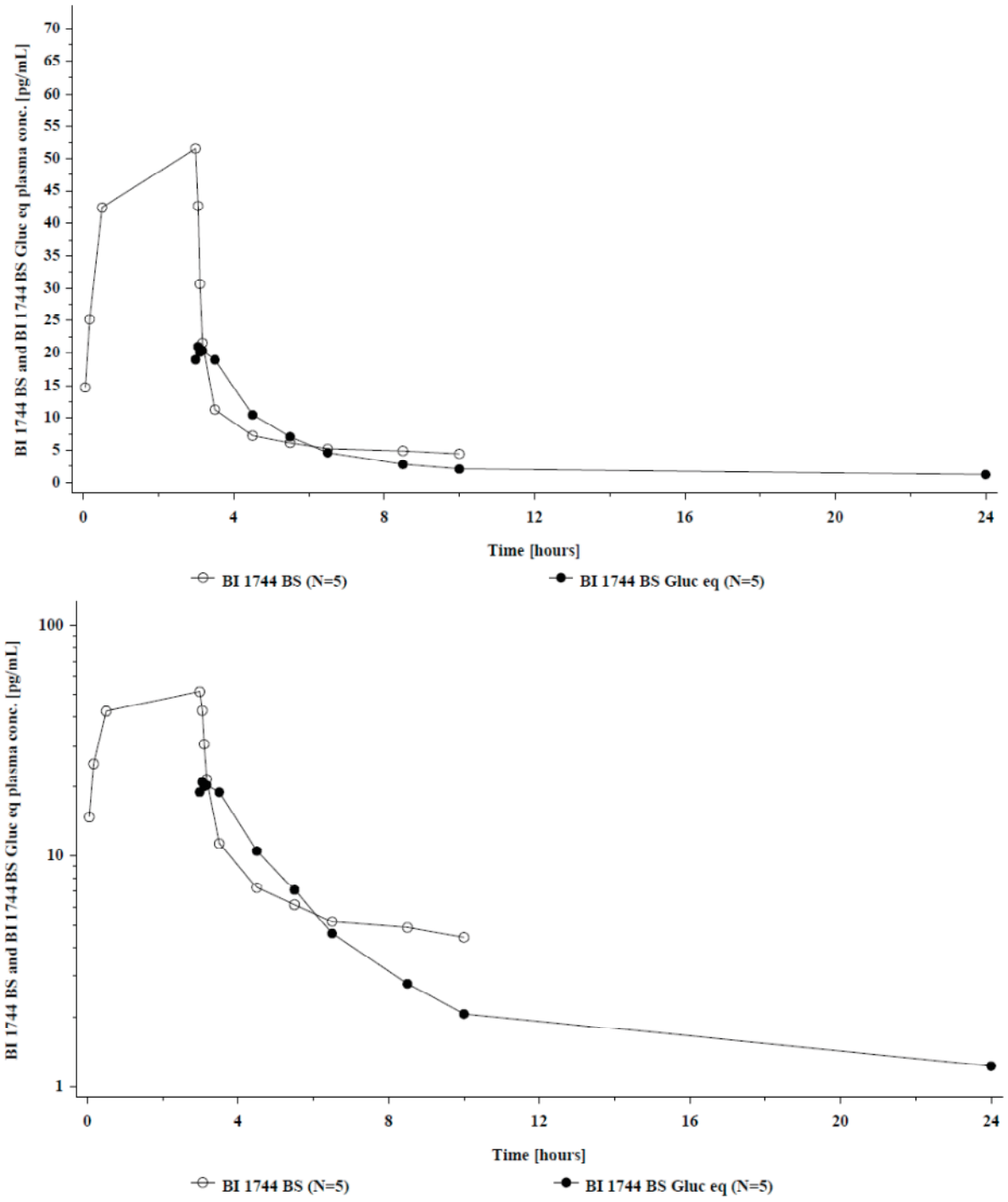
引用元：CTD 5.3.3.1-4_Table 11.5.2.1.3: 2, Table 15.5.2.1: 5～8 より作成

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

b)　オロダテロールグルクロン酸抱合体の薬物動態

オロダテロールグルクロン酸抱合体の血漿中濃度は，持続静脈内注入終了付近（2.98～3.17 時間）に最高血漿中濃度（C_{max}）に到達し，親化合物と比べて低かった。終末相での消失半減期（$t_{1/2}$）は，被験者 2 名でのみで算出され，それぞれ 6.25 及び 5.21 時間であった。オロダテロールグルクロン酸抱合体とオロダテロールの $AUC_{0\text{-}tz}$ 及び $Ae_{0\text{-}24}$ に基づく代謝比は，0.508（gCV：26.5%）及び 0.961（gCV：84.4%）であった。

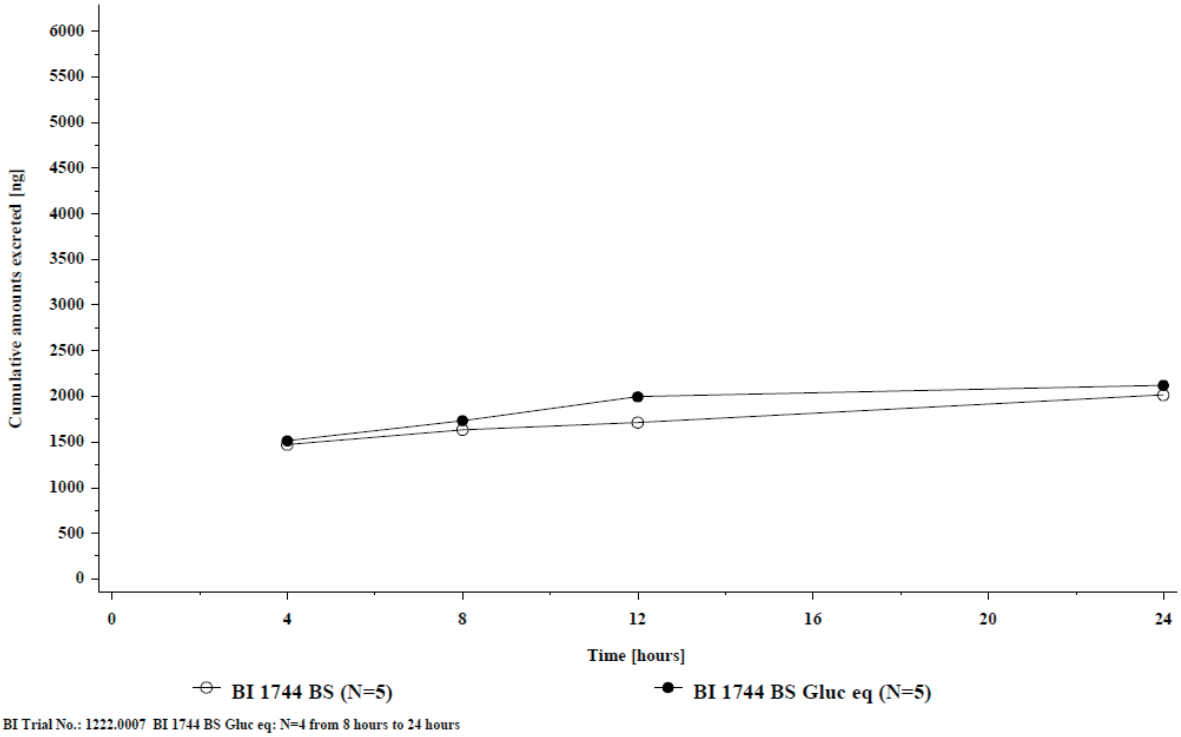
Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



引用元：CTD 5.3.3.1-4_Figure 16.1.9.5.2: 7～8

図 1.3: 3　健康成人被験者にオロダテロール塩酸塩 25 µg 3 時間の単回持続静脈内注入後のオロダテロール及びオロダテロールグルクロン酸抱合体の血漿中濃度（幾何平均）-時間プロファイル（上：普通軸グラフ，下：片対数グラフ）

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



引用元：CTD 5.3.3.1-4_Figure 16.1.9.5.2: 11

図 1.3: 4　健康成人被験者にオロダテロール塩酸塩 25 µg 3 時間の単回持続静脈内注入後のオロダテロール及びオロダテロールグルクロン酸抱合体等価物の累積尿中排泄量（幾何平均）［ng］-時間プロファイル

表 1.3: 3　健康成人被験者にオロダテロール塩酸塩 25 µg 3 時間の単回持続静脈内注入後のオロダテロールグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ

オロダテロール グルクロン酸抱合体	Unit	オロダテロール塩酸塩 25 µg		
		N	gMean	gCV (%)
C_{max}	[pg/mL]	5	33.0	15.1
t_{max} [a)]	[h]	5	3.05	2.98-3.17
AUC_{0-tz}	[pg•h/mL]	5	147	8.39
t_z [a)]	[h]	5	24.0	24.0 - 24.0
Ae_{0-24}	[ng]	4	3090	41.1
$R_{Cmax,Met}$ [b)]		5	0.440	21.2
$RAUC_{0-tz,Met}$ [b)]		5	0.508	26.5
$RAe_{0-24,Met}$ [b)]		4	0.961	84.4

gMean：幾何平均値，gCV：幾何変動係数
a）中央値及び範囲（最小値-最大値）
b）比はオロダテロールグルクロン酸抱合体等価物/オロダテロール
引用元：CTD 5.3.3.1-4_Table 11.5.2.1.3: 3 より作成

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

c)　SOM 1522 BS の薬物動態

SOM 1522 BS の血漿中濃度は, すべての被験者の血漿中では定量下限未満であった。また, SOM 1522 BS の尿中濃度は，被験者 1 名のオロダテロール塩酸塩投与後 0～4 時間の尿で検出されたのみであった。

d)　薬物動態／薬力学

血中カリウム濃度の変化に対するオロダテロールの血漿中濃度の影響は遅延して発現した。血中カリウム濃度の減少は，C_{max} よりむしろ AUC との相関が高かった。cAMP 濃度変化に対するオロダテロールの血漿中濃度の影響は，わずかに遅延して発現した。cAMP 濃度変化は，オロダテロールの C_{max} の上昇に伴い，増加した。脈拍数及び血圧（収縮期／拡張期，平均値）への影響は，オロダテロールの C_{max} との相関が示唆された。QTcF に対しては，オロダテロールの AUC 又は C_{max} の影響の有無や程度については，明確な結論を導くことはできなかった。

(3) 安全性

a)　低用量（0.5 µg，2.5 µg，5 µg，10 µg，15 µg）30 分間の持続静脈内注入

オロダテロール塩酸塩 0.5～15 µg の 30 分間の持続静脈内注入による単回投与で, β_2 刺激薬の典型的なプロファイルに起因する既知の薬力学的副作用の用量依存的な増加がみられた。

測定された作用を以下に示す。

・臨床的に問題となるカリウムの減少（一般的な基準値範囲下限である 3.6 mmol/L 未満）
・拡張期血圧の低下（ベースラインから 40 mmHg の減少）
・収縮期血圧の上昇（ベースラインから 40 mmHg の増加）
・頻脈（心拍数に基づき，ベースラインから 34 bpm の増加）
・QTcF の延長（ベースラインから 36 ms までの延長）

報告された有害事象を以下に示す。

・落ち着きのなさ
・振戦
・動悸

報告された副作用の用量依存的な増加，及び被験者の忍容性に関する主観的訴えから，15 µg を超える用量では持続静脈内注入時間を延長した。オロダテロール塩酸塩単剤静脈内投与経験及び本治験で得られた低用量投与時の薬物動態データに基づき, 持続静脈内注入時間を 3 時間とした。15 µg 群で同意撤回した被験者 1 名を除くすべての被験者が治験薬の再投与を受けた。

15 µg の異なる投与方法で, 有害事象及び薬力学的データの違いが顕著でないことが示されたことから，3 時間の持続静脈内注入で，最高 25 µg まで用量を漸増した。

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

表 1.3: 4　有害事象（MedDRA/J，基本語）を発現した被験者数（治験薬投与中に少なくとも 2 名の被験者に報告された有害事象）

	オロダテロール塩酸塩 15 µg（30 分間）	オロダテロール塩酸塩 15 µg（3 時間）
治験薬投与	6	6
有害事象発現	6	3
動悸	5	1
頭痛	0	2

MedDRA version 10.0
引用元：CTD 5.3.3.1-4_Table 12.2.2: 6

表 1.3: 5　オロダテロール塩酸塩の持続静脈内注入時間別カリウム濃度変化

	オロダテロール塩酸塩 15 µg（30 分）	オロダテロール塩酸塩 15 µg（3 時間）
Mean Absolute response (min/max) [mmol/L]	-0.67 (-1.0/-0.40)	-0.52 (-0.90/-0.30)
Percentage response (min/max) [%]	-16.67 (-25.0/-10.3)	-12.69 (-22.0/-7.5)
Time to response (min/max) [h]	1.0 (1.0/1.0)	2.42 (0.5/4.5)
Weigthed Average Response (min/max) [mmol/L]	3.8 (3.53/4.00)	3.82 (3.64/4.06)

引用元：CTD 5.3.3.1-4_Table 12.4.1: 1

表 1.3: 6　オロダテロール塩酸塩 15 µg の持続静脈内注入時間別心拍数，QT，QTcF の平均変化量（静脈内投与終了時）

Time point（30 分間持続静脈内注入/3 時間持続静脈内注入）	パラメータ	オロダテロール塩酸塩 15 µg（30 分間）	オロダテロール塩酸塩 15 µg（3 時間）
End of infusion (0:30/3:00)	ΔHR (min/max) [bPM]	25.4 (21/32)	13.7 (5/20)
	ΔQT (min/max) [ms]	-32.6 (-53/-9)	-17.3 (-43/1)
	ΔQTcF (min/max) [ms]	16.9 (-4/36)	9.0 (1/18)

引用元：CTD 5.3.3.1-4_Table 12.5.1: 5 より作成

表 1.3: 7　オロダテロール塩酸塩 15 µg の持続静脈内注入時間別脈拍数，血圧（収縮期／拡張期，及び平均値）の平均変化量（静脈内投与終了時）

Time point（30 分間持続静脈内注入/3 時間持続静脈内注入）	パラメータ	オロダテロール塩酸塩 15 µg（30 分間）	オロダテロール塩酸塩 15 µg（3 時間）
End of infusion (0:30/3:00)	ΔsBP[a] (min/max) [mmHg]	22.0 (8/40)	11.3 (-4/22)
	ΔdBP[b] (min/max) [mmHg]	-30.7 (-40/-22)	-17.7 (-34/-4)
	ΔMAP[c] (min/max) [mmHg]	-13.11 (-18.7/-7.3)	-8.00 (-15.3/1.3)
	ΔPR[d] (min/max) [bpm]	26.7 (19/37)	11.8 (-1/19)

a）sBP：収縮期血圧
b）dBP：拡張期血圧
c）MAP：a），b）に基づく平均血圧
d）PR：脈拍数
引用元：CTD 5.3.3.1-4_Table 12.5.2: 3 より作成

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

b)　高用量（15 µg，20 µg，25 µg）3 時間の持続静脈内注入

オロダテロール塩酸塩 15～25 µg での 3 時間の持続静脈内注入による単回投与で，β_2 刺激薬典型的なプロファイルに起因する既知の薬力学的副作用の用量依存的な増加がみられた。

測定された作用を以下に示す。

・臨床的に問題となるカリウムの減少（一般的な閾値として定めた 3.0 mmol/L 未満）
・拡張期血圧の低下（ベースラインから 34 mmHg の減少）
・収縮期血圧の上昇（ベースラインから 30 mmHg の増加）
・頻脈（心拍数に基づき，ベースラインから 67 bpm の増加）
・QTcF の延長（ベースラインから 44 ms までの延長）

報告された有害事象を以下に示す。

・落ち着きのなさ
・振戦
・動悸

オロダテロール塩酸塩 25 µg の投与完了後，かつ計画された最高用量の 30 µg の投与開始前に，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過大な薬力学的作用により，安全性に対する予防的措置のため本治験は中止された。

c)　有害事象

治験期間中（スクリーニング期，治験薬投与終了後，及び後観察期を含む），低用量（0.5 µg，2.5 µg，5 µg，10 µg，15 µg）30 分間の持続静脈内注入では，治験薬投与を受けた被験者 40 名中 19 名に少なくとも 1 件の有害事象がみられた。治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現で，用量依存的な増加が認められた。概して，プラセボ投与よりオロダテロール塩酸塩投与で有害事象が多く報告された。

治験期間中（スクリーニング期，治験薬投与終了後，及び治験終了期を含む），高用量（15 µg，20 µg，25 µg）3 時間の持続静脈内注入では，治験薬投与を受けた被験者 24 名中 13 名に有害事象がみられた。高用量でも有害事象の用量依存的増加が認められた。プラセボ投与の被験者では有害事象は報告されなかった。治験薬投与中止に至った重要な有害事象 1 件（低カリウム血症；オロダテロール塩酸塩 25 µg 群の被験者 1 名）が報告された。

治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現は，心血管イベント（動悸，期外収縮など），落ち着きのなさ，又は低カリウム血症といった典型的な β_2 刺激薬の薬力学的作用による影響であった（注：低カリウム血症は，カリウム濃度が 3 mmol/l 未満の場合のみ有害事象と判断された）。

治験期間中に発現したいずれの有害事象も『軽度』又は『中等度』であった。

d)　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では，死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬投与中止に至った重要な有害事象 1 件（低カリウム血症）が報告された。被験者 1 名（被験者番号 53）でオロダテロール塩

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

酸塩 25 μg の 3 時間の持続静脈内注入開始後 169 分でカリウム値が 3 mmol/L 未満（中等度の低カリウム血症）となり，治験薬投与が中止された。

e)　臨床検査，バイタルサイン，身体的所見及び 12 誘導心電図

β_2 刺激薬の薬力学的作用から考えられる影響として，心拍数の増加，QTcF の変化，拡張期及び収縮期血圧の上昇，カリウム値の減少，及び心血管パラメータ（cAMP の増加など）を評価した。

QTcF の評価より，QTcF の延長が心拍数の増加及び未補正 QT 間隔の短縮と関連があることが明確に示された。

拡張期血圧は，特に 3 時間の持続静脈内注入を行った高用量（15 μg，20 μg，25 μg）のデータを考慮する際に，短時間（30 分間）の持続静脈内注入を行った低用量（0.5 μg，2.5 μg，5 μg，10 μg，15 μg）と比べて，血圧低下に関する一種の天井効果を否定できない。

本治験の用量及び用法（すなわち，投与時間あたりの最高用量）では，カリウム値の変化量及び変化率（$\Delta C/\Delta t$）に関して，安全性の意味のある特徴となるほどカリウムの生理的恒常性（ホメオスタシス）を変化させるのに十分であった。このカリウム値の変動は，カリウムの消失自体によるものではなく，カリウム値の推移に起因していることに注目すべきである。さらに，変動の絶対量（すなわち，カリウム値の最大変化量）に到達する時間は持続静脈内注入時間に依存した。短時間（30 分）の持続静脈内注入ではカリウム値の最大変化は注入終了 30 分後であったが，長時間（3 時間）の持続静脈内注入ではカリウム値の最大変化は注入終了前となった。このことから，既に述べられてきた β_2 刺激薬のクラスエフェクト同様，ヒトの生理学系の逆反応は弱まるという仮説が導かれる。

cAMP に関して，異なる持続静脈内注入時間で投与された異なる用量群の比較に基づく結論には慎重を要するものの，用量の増加に伴いみられた cAMP の増加は，増量毎（例えば用量群毎に 5 μg）による増加量が弱まった。このことで，用量漸増に伴う cAMP の増加には天井効果がある可能性があることが示唆された。

f)　忍容性

全体的な忍容性は良好であった。最高用量（25 μg）投与の被験者 3 名のオロダテロール塩酸塩に対する忍容性は比較的良好な『容認できる』であったが，被験者 1 名での忍容性は『容認できない』と判断され，忍容性の低下と判断し，高用量に移行せず治験を中止した。しかしながら，本治験期間中のいかなる時点でも，被験者の安全性が危惧されることはなかった。本治験中止は，試験中止基準（治験担当医師判断による予防的措置）の遂行であった。

(4) まとめ

オロダテロール塩酸塩の薬力学的作用がない低用量（0.5 μg，2.5 μg，5 μg，10 μg，15 μg）から薬力学的作用がみられる高用量（15 μg，20 μg，25 μg）までを，それぞれ 30 分間及び 3 時間の単回持続静脈内注入で評価し，β_2 刺激薬で予想される薬力学的作用を広範囲に本治験で評価した。本治験で注目し評価した薬力学的作用は，心拍数，QTcF，拡張期及び収縮期血圧，電解質（カリ

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

ウム），及び代謝パラメータ（cAMP）などからなる心血管パラメータであった。これらのパラメータではいずれも臨床的に薬剤によると判断できる変化を示し，一過性の低カリウム血症（3 mmol/L 未満）がみられた。

投与方法は，オロダテロール塩酸塩 15 μg の 30 分間の持続静脈内注入，オロダテロール塩酸塩 25 μg の 180 分間（3 時間）の持続静脈内注入という 2 種類の閾値が特定され，安全性に対する予防的措置で 25 μg を超える増量は行われなかった。最高用量の 25 μg 群の 1 名で忍容性なしと判断されたが，被験者の安全性への危惧はいずれの時点でもなかった。本治験結果により，オロダテロール塩酸塩の静脈内投与を他の治験で実施する場合は，3 時間の持続静脈内注入の 20 μg 投与を超えないことが推奨される。

オロダテロールの定常状態の分布容積は 1190 L（gCV：39.6%）と高く，組織への高い分布が示唆された。総クリアランスは 1520 mL/min（gCV：25.7%）であり，オロダテロールが高クリアランスの薬物であることが示唆された。終末相の消失半減期は 16.1 時間（gCV：22.2%）であり，個体間変動は小さかった。オロダテロールは投与量の約 14%が未変化体のまま 96 時間以内に尿中に排泄されたため，腎からの排泄は全体の排泄への寄与は小さかった。C_{max} 及び AUC の用量比例的な増加に一貫した傾向は認められなかった。

SOM 1522 BS の血漿中濃度は，すべての被験者で定量下限未満であった。SOM 1522 BS の尿中濃度は，被験者 1 名のオロダテロール塩酸塩投与後 0～4 時間の尿で検出されたのみであった。オロダテロールグルクロン酸抱合体とオロダテロールの $AUC_{0\text{-}tz}$ 及び $Ae_{0\text{-}24}$ に基づく代謝比は，それぞれ 0.508（gCV：26.5%）及び 0.961（gCV：84.4%）であった。

β_2 刺激薬による典型的な作用は投与量及び投与時間に相互に依存した（すなわち，投与量の増加により作用は増大し，静脈内持続注入時間の短縮により作用は減少した）。薬力学的作用の範囲が増大したことから，最終的に本治験では 25 μg 投与群の個々の被験者で許容できる忍容性とはならなかった。

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

表 1.3: 8　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.7）

	iv, 30 min		iv, 3h		iv, 30 min		iv, 3h													
	Placebo		Placebo		Olo 0.5 µg		Olo 2.5 µg		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Olo 15 µg		Olo 15 µg		Olo 20 µg		Olo 25 µg		Total	
System organ class/Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	10	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	64	(100.0)
Total with adverse events	2	(20.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	4	(66.7)	4	(66.7)	6	(100.0)	3	(50.0)	5	(83.3)	5	(83.3)	30	(46.9)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(16.7)	2	(3.1)
Hypokalaemia (低カリウム血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(16.7)	2	(3.1)
Psychiatric disorders (精神障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(16.7)	4	(6.3)
Restlessness (落ち着きのなさ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(16.7)	4	(6.3)
Nervous system disorders (神経系障害)	2	(20.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	3	(50.0)	4	(66.7)	13	(20.3)
Tremor (振戦)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	4	(66.7)	6	(9.4)
Headache (頭痛)	2	(20.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(9.4)
Dysgeusia (味覚異常)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
Hypoaesthesia (感覚鈍麻)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
Migraine (片頭痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
Cardiac disorders (心臓障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	4	(66.7)	6	(100.0)	1	(16.7)	2	(33.3)	4	(66.7)	19	(29.7)
Palpitations (動悸)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	4	(66.7)	5	(83.3)	1	(16.7)	2	(33.3)	2	(33.3)	16	(25.0)
Tachycardia (頻脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(50.0)	3	(4.7)
Arrhythmia (不整脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(1.6)
Extrasystoles (期外収縮)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.1)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.7)
Diarrhoea (下痢)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.1)
Dry mouth (口内乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 10.0

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

表 1.3: 9　　担当医師が因果関係ありと判断した有害事象の発現例数（%）（試験 1222.7）

	iv, 30 min		iv, 3h		iv, 30 min								iv, 3h									
	Placebo		Placebo		Olo 0.5 µg		Olo 2.5 µg		Olo 5 µg iv		Olo 10 µg		Olo 15 µg		Olo 15 µg		Olo 20 µg		Olo 25 ug		Total	
System organ class/Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	10	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	64	(100.0)
Total with related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(50.0)	4	(66.7)	6	(100.0)	1	(16.7)	5	(83.3)	5	(83.3)	24	(37.5)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(16.7)	2	(3.1)
Hypokalaemia (低カリウム血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(16.7)	2	(3.1)
Psychiatric disorders (精神障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(16.7)	4	(6.3)
Restlessness (落ち着きのなさ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(16.7)	4	(6.3)
Nervous system disorders (神経系障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(50.0)	4	(66.7)	7	(10.9)
Tremor (振戦)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	4	(66.7)	6	(9.4)
Hypoaesthesia (感覚鈍麻)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
Cardiac disorders (心臓障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	4	(66.7)	6	(100.0)	1	(16.7)	2	(33.3)	4	(66.7)	19	(29.7)
Palpitations (動悸)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	4	(66.7)	5	(83.3)	1	(16.7)	2	(33.3)	2	(33.3)	16	(25.0)
Tachycardia (頻脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(50.0)	3	(4.7)
Arrhythmia (不整脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(1.6)
Extrasystoles (期外収縮)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.1)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
Dry mouth (口内乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 10.0

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

1.4　健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 1222.9

Investigation of the metabolism and pharmacokinetics of 20 µg (calculated as free base) [^{14}C]BI 1744 CL administered as a 3-hour infusion and 40 µg (calculated as free base) [^{14}C]BI 1744 CL administered as an oral solution［CTD 5.3.3.1-5_試験 1222.9］

1)　試験方法

試験方法の概略を表 1.4: 1 に示した。

表 1.4: 1　試験方法の概略

目的	主要目的：[^{14}C]オロダテロール塩酸塩の静脈内投与及び経口投与後のオロダテロール，その代謝物であるオロダテロールグルクロン酸抱合体，及び[^{14}C]総放射能の吸収，代謝，排泄及び薬物動態を検討する。 副次目的：[^{14}C]オロダテロール塩酸塩の静脈内及び経口投与後の安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン	単施設，非盲検，単回投与，並行群間，第 I 相試験
対象	選択基準 ・　身体所見，バイタルサイン（血圧，脈拍数），12 誘導心電図，臨床検査を含む病歴に基づき健康な男性 ・　年齢が 18 歳以上，45 歳以下 ・　BMI が 18.0 kg/m^2 以上，30.0 kg/m^2 以下 ・　GCP 及び各地域の要件に従った治験参加前の文書による同意取得 除外基準 ・　血圧，脈拍数，心電図を含む検査の基準値範囲からの逸脱や臨床的に問題となる所見 ・　臨床的に問題となる合併症 ・　胃腸，肝機能，腎機能，呼吸器，心血管，代謝，免疫系又は内分泌系の疾患 ・　中枢神経系疾患（てんかんなど），精神障害又は神経系の疾患 ・　起立性低血圧症，失神発作又は意識喪失の既往 ・　慢性感染症又は臨床的に問題となる急性感染症 ・　臨床的に問題となるアレルギー又は過敏症（治験薬又は治験薬に含まれる他の成分に対するアレルギーを含む）の既往 ・　治験薬投与前 1 カ月以内の半減期の長い（24 時間超）薬剤の使用，又は薬剤を半減期の 10 倍未満の期間で使用中，又は治験期間中に使用 ・　治験薬投与前 10 日以内～Visit 2 の最終検体が採取されるまでの治験結果に影響を及ぼす可能性がある薬剤の使用 ・　薬剤を用いた臨床試験への治験薬投与前 2 カ月以内又は治験期間中の参加 ・　タバコ 10 本/日，葉巻 3 本/日又はパイプ 3 回/日を超える喫煙者 ・　治験実施施設入院中に禁煙ができない ・　平均 2 単位/日又は 14 単位/週を超えるアルコール飲料の摂取（1 単位は，1 パイント［285 mL］のビール，グラス 1 杯［125 mL］のワイン，1 ショット［25 mL］の 40%蒸留酒に相当） ・　薬物乱用 ・　治験薬投与前 60 日以内又は治験期間中の 100 mL を超える献血 ・　治験薬投与前 1 週間以内又は治験期間中の過度の運動 ・　臨床的に問題となる，基準値範囲外の臨床検査値 ・　治験実施施設の食事内容に従うことができない ・　ベースラインで QT/QTc 間隔の明らかな延長がみられる（450 ms を超える QTc 間隔を繰り返し認めるなど）

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

表 1.4: 1　　試験方法の概略（続き）

<table>
<tr><td>対象（続き）</td><td>・　（本治験に特有の除外基準）静脈が注入及び採血に不適当，PR 間隔が 220 ms を超える又は QRS 間隔が 120 ms を超える，仕事による放射線への被曝又は過去 1 年の臨床試験参加のための診断用放射線への被曝（歯科 X 線，胸郭及び骨格［脊柱以外］単純 X 線を除く），不規則な排便の傾向（2 日に 1 回未満）
・　（β_2 刺激薬のクラスエフェクトとして既知の副作用に対する除外基準）喘息，肺過敏症の既往，甲状腺機能亢進症，治療を要するアレルギー性鼻炎，臨床的に問題となる不整脈，発作性頻脈（100 回/分を超える）</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td><u>被験薬</u>
静脈内投与：[^{14}C]オロダテロール塩酸塩 20 μg（0.096 MBq）（塩フリー体として表示）
<u>対照薬</u>
経口投与：[^{14}C]オロダテロール塩酸塩 40 μg（0.192 MBq）（塩フリー体として表示）</td></tr>
<tr><td>症例数</td><td>計画時：12 名（静脈内投与 6 名，経口投与 6 名）
登録：12 名</td></tr>
<tr><td>投与方法
投与期間</td><td>静脈内投与：3 時間以上の持続静脈内注入
経口投与：水溶液の経口投与
1 日（単回投与）</td></tr>
<tr><td>観察項目
観察時期</td><td>治験期間は Visit 1（スクリーニング期：Visit 2 の治験薬投与開始前 21 日以内），Visit 2（治験薬投与期：-Day 1～Day 10，Day 1 に治験薬投与），及び Visit 3（後観察期：Day 17～Day 24 の間に終了時観察）からなる。
被験者は，-Day 1～Day 10 まで治験実施施設に入院した。10 時間以上の絶食後，Day 1 の午前 8 時～10 時の間に治験薬を投与した。治験薬投与開始後 4 時間まで絶食を継続した。治験薬投与前 1 時間及び投与後 1 時間を除く時間は，適宜水分を補給した。Day 1 は，カロリー計算し標準化した食事を提供した。
治験薬投与期には以下を実施した。
<table>
<tr><td colspan="2">静脈内投与</td></tr>
<tr><td>薬物動態用採血</td><td>治験薬投与前 30 分，投与後 10，30 分，2 時間 59 分，3 時間 4 分，3 時間 10 分，3 時間 30 分，4，5，6，8，10，12，24（Day 2），48（Day 3），96 時間（Day 5）</td></tr>
<tr><td>薬物動態用蓄尿</td><td>治験薬投与前 25 分以内，投与後 0～4，4～8，8～12，12～24，24～48，48～72，72～96，96～120，120～144，144～168，168～192，192～216 時間</td></tr>
<tr><td>薬物動態用採便</td><td>治験薬投与前（Day -1 又は Day 1），投与後 0～24，24～48，48～72，72～96，96～120，120～144，144～168，168～192，192～216 時間</td></tr>
<tr><td colspan="2">経口投与</td></tr>
<tr><td>薬物動態用採血</td><td>治験薬投与前 30 分，投与後 30，45 分，1，2，3，4，6，8，10，12，24（Day 2），48（Day 3），96 時間（Day 5）</td></tr>
<tr><td>薬物動態用蓄尿</td><td>治験薬投与前 25 分以内，投与後 0～4，4～8，8～12，12～24，24～48，48～72，72～96，96～120，120～144，144～168，168～192，192～216 時間</td></tr>
<tr><td>薬物動態用採便</td><td>治験薬投与前（Day -1 又は Day 1），投与後 0～24，24～48，48～72，72～96，96～120，120～144，144～168，168～192，192～216 時間</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

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

表 1.4: 1　　試験方法の概略（続き）

評価項目 評価基準	有効性 評価なし 薬物動態 [^{14}C]放射能の全血，血漿，尿，及び糞便中の濃度-時間プロファイル オロダテロール及びその代謝物オロダテロールグルクロン酸抱合体の血漿及び尿中濃度-時間プロファイル 尿及び糞便中の総[^{14}C]放射能に基づくマスバランス 尿，糞便，及び血漿中の代謝物の構造推定及び主要代謝物の同定 オロダテロール及びその代謝物オロダテロールグルクロン酸抱合体の血漿及び尿中濃度，並びに全血，血漿，尿中，糞便中の[^{14}C]放射能に基づく薬物動態パラメータ 安全性 身体所見，バイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数，舌下温），12 誘導心電図，臨床検査，全般的な臨床評価，及び有害事象の評価 静脈内投与では上記に加えて，局所忍容性，カリウムモニタリング
解析方法	安全性，忍容性，及び薬物動態は，記述統計による要約
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	単施設：[redacted]（オランダ）
治験実施期間	2008 年 2 月 27 日～2008 年 4 月 21 日

2)　試験結果

(1)　治験対象

男性 12 名がスクリーニングを受けたが，1 名が来院せず治験薬投与を受けなかった。したがって, 11 名が治験薬の投与を受けた([^{14}C]オロダテロール塩酸塩の静脈内投与 5 名, 経口投与 6 名)。投与を受けたすべての被験者が治験を完了した。静脈内投与を受けた 5 名のうち 4 名が白人，1 名が黒人であり, 経口投与を受けた 6 名のうち 4 名が白人, 1 名が黒人, 1 名がアジア人であった。年齢は平均 25.2 歳，身長は平均 178.6 cm，体重は平均 77.2 kg，BMI は平均 24.3 kg/m^2 であった。

(2)　薬物動態

a)　静脈内投与

i)　[^{14}C]オロダテロール

[^{14}C]オロダテロールの血漿中濃度は，静脈内投与終了前後に C_{max} に到達した。[^{14}C]オロダテロールの血漿中濃度は，ほとんどの被験者で静脈内投与終了後 30 分まで測定された。総回収率は投与量の 95.4%（gCV：1.86%）であり，90%以上が 6 日以内に排泄された。尿中に投与量の 42.5%（gCV：2.81%）が排泄され，ほとんどが静脈内投与開始後 72 時間以内に排泄された（38.4%）。一方，糞便中に 53.0%（gCV：1.63%）が排泄され，ほとんどが静脈内投与開始後 120 時間以内に排泄された（47.7%）。

ii)　オロダテロール

オロダテロールの血漿中濃度は，すべての被験者で静脈内投与終了後 24 時間まで測定された。被験者 5 名のうち 3 名で，投与後 48 時間の血漿中濃度が測定可能であった。オロダテロールの血漿中濃度は，静脈内投与終了時に C_{max} に到達した。血漿中濃度はその後，速やかに減衰し，三相

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

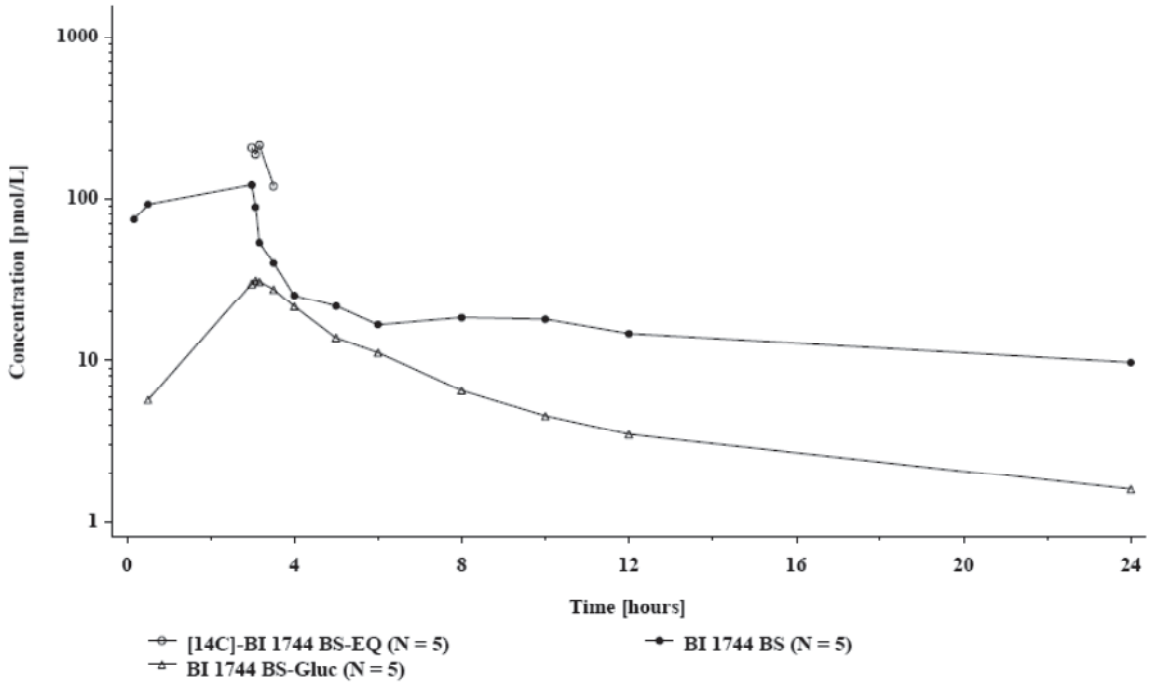
性の消失を示した。終末相半減期（$t_{1/2}$）は，22.1 時間（gCV：46.8%）であった。$AUC_{0\text{-}tz,norm}$ は，38.3 pmol·h/L/μg であった。定常状態の分布容積（V_{ss}）は 1110 L（gCV：29.5%）であり，組織への高い分布が示された。総クリアランスは，872 mL/min（gCV：33.5%）であった。オロダテロールの投与量に対する尿中排泄率（$fe_{0\text{-}tz}$）は 18.9%（gCV : 12.5%）であった。そのほとんど（17.2%）が静脈内投与開始後 72 時間以内に尿中に排泄された。

iii) オロダテロールグルクロン酸抱合体

オロダテロールグルクロン酸抱合体の血漿中濃度は，静脈内投与終了前後に C_{max} に到達した。オロダテロールグルクロン酸抱合体は投与開始後 30 分には血漿中で検出されていることから，グルクロン酸抱合体への代謝は速やかであると考えられた。被験者 5 名のうち 4 名で，投与後 24 時間まで血漿中濃度が測定可能であった。オロダテロールグルクロン酸抱合体の $t_{1/2}$ は，親化合物（オロダテロール）に比べて少し短く，16.0 時間（gCV：39.3%）であった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$に基づくオロダテロールグルクロン酸抱合体のオロダテロールに対する代謝比はそれぞれ，0.262（gCV；24.6%）及び 0.206（gCV：21.3%）であった。

オロダテロール及びオロダテロールグルクロン酸抱合体の尿中排泄量の合計は，[^{14}C]オロダテロールの尿中排泄量の約 64%であり，グルクロン酸以外の代謝物の存在が示唆された。ほとんどが静脈内投与開始後 72 時間以内に尿中に排泄されており，親化合物（オロダテロール）と並行した尿中排泄が示された。

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

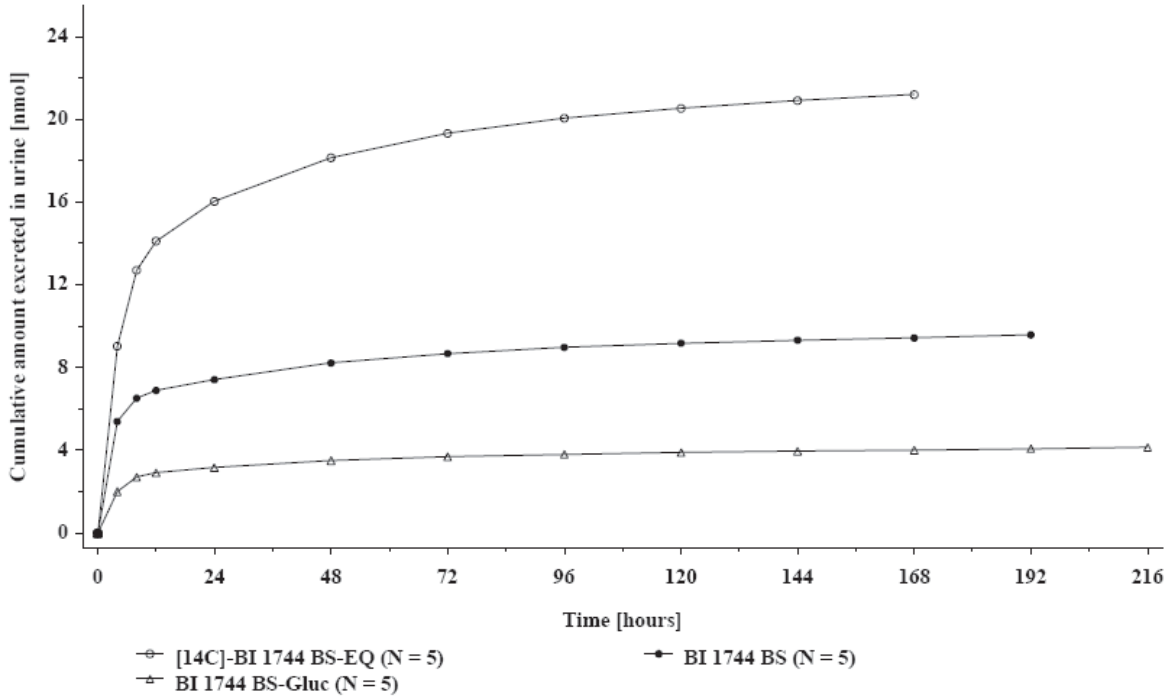


[^{14}C]-BI 1744 BS-EQ：[^{14}C]オロダテロール，BI 1744 BS：オロダテロール，BI 1744 BS-Gluc：オロダテロールグルクロン酸抱合体

引用元：CTD 5.3.3.1-5_Figure 11.5.2.1.1: 1

図 1.4: 1　健康被験者への[^{14}C]オロダテロール塩酸塩 20 µg 単回静脈内投与後の[^{14}C]オロダテロール，オロダテロール，及びオロダテロールグルクロン酸抱合体の投与後 3 時間の血漿中濃度（幾何平均）-時間プロファイル（片対数グラフ）

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



[^{14}C]-BI 1744 BS-EQ：[^{14}C]オロダテロール，BI 1744 BS：オロダテロール，BI 1744 BS-Gluc：オロダテロールグルクロン酸抱合体

引用元：CTD 5.3.3.1-5_Figure 11.5.2.1.2: 1

図 1.4: 2　健康被験者への[^{14}C]オロダテロール塩酸塩 20 µg 単回静脈内投与後の[^{14}C]オロダテロール，オロダテロール，及びオロダテロールグルクロン酸抱合体の投与後 3 時間の累積尿中排泄（幾何平均）

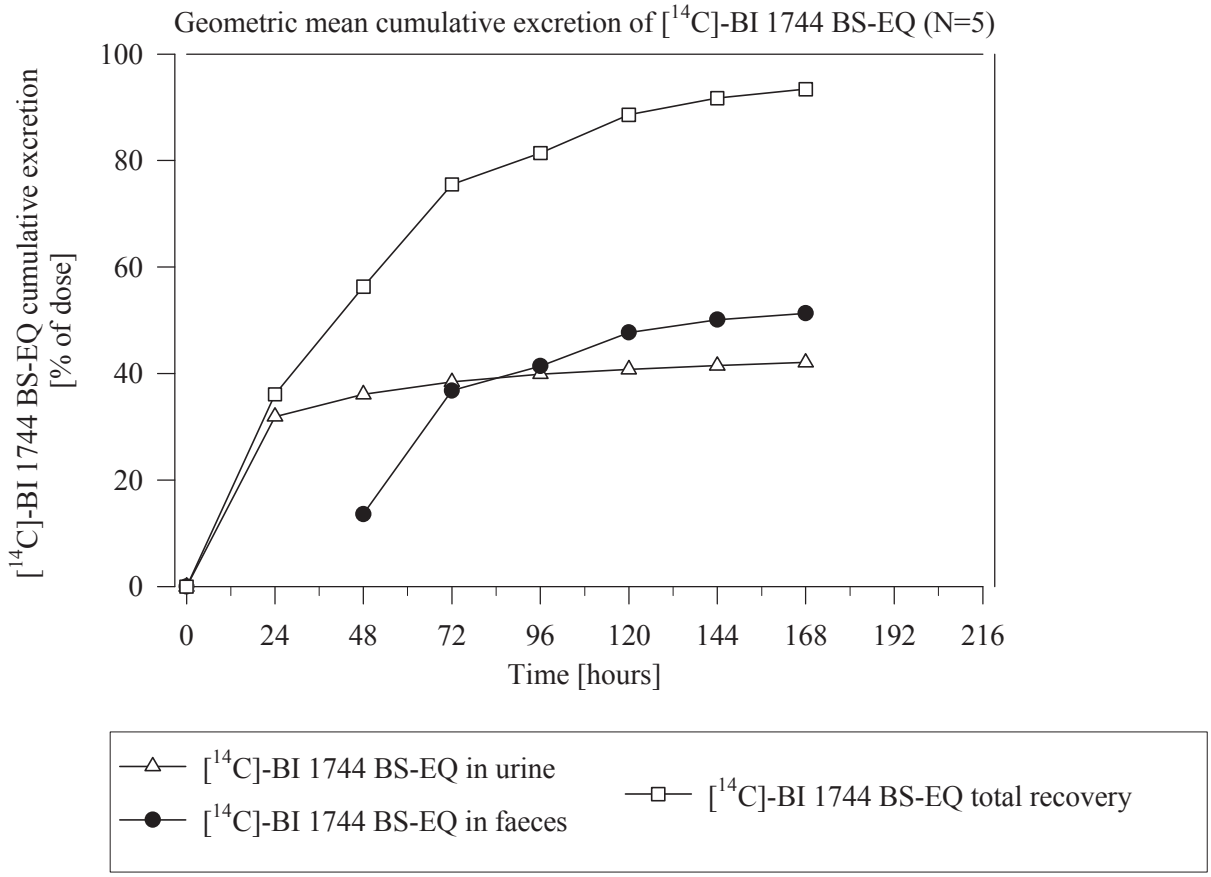
Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.4: 2　健康被験者への[^{14}C]オロダテロール塩酸塩 20 µg 単回静脈内投与後の[^{14}C]オロダテロール，オロダテロール，及びオロダテロールグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ

		[^{14}C]オロダテロール			オロダテロール			オロダテロール グルクロン酸抱合体		
		N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)
C_{max}	[pmol/L]	5	233	31.7	5	122	13.6	5	32.0	29.0
t_{max} a)	[h]	5	2.98	2.98-3.17	5	2.98	2.98-3.07	5	3.07	2.98-3.17
$AUC_{0-\infty}$	[pmol·h/L]	---	---	---	5	963	28.3	5	199	38.9
AUC_{0-tz}	[pmol·h/L]	5	435	32.2	5	746	24.9	5	173	39.6
$AUC_{0-tz,norm}$	[pmol·h/L/µg]	5	22.4	35.4	5	38.3	28.5	---	---	---
t_z a)	[h]	5	4.00	3.50-5.00	5	48.0	24.0-48.0	5	48.0	24.0-48.0
$t_{1/2}$	[h]	---	---	---	5	22.1	46.8	5	16.0	39.3
MRT	[h]	---	---	---	5	21.3	61.5	5	13.6	44.7
CL	[mL/min]	---	---	---	5	872	33.5	---	---	---
V_{ss}	[L]	---	---	---	5	1110	29.5	---	---	---
$CL_{R,0-48}$	[mL/min]	---	---	---	5	173	30.1	5	322	24.7
Ae_{0-tz}	[nmol]	5	21.4	5.2	5	9.52	13.7	5	4.14	19.3
fe_{0-tz}	[%]	5	42.5	2.8	5	18.9	12.5	---	---	---
$Ae_{faeces,0-tz}$	[nmol]	5	26.7	6.6	---	---	---	---	---	---
$fe_{faeces,0-tz}$	[%]	5	53.0	1.6	---	---	---	---	---	---
$RC_{max,Met}$		---	---	---	---	---	---	5	0.262	24.6
$RAUC_{0-\infty,Met}$		---	---	---	---	---	---	5	0.206	21.3

gMean：幾何平均値，gCV：幾何変動係数
a）中央値及び幅（最小値-最大値）
引用元：CTD 5.3.3.1-5_Table 11.5.2.1.4: 1，Table 15.6.2: 1-3 より作成

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



BI Trial No.: 1222.0009
N=5
[^{14}C]-BI 1744 BS-EQ：[^{14}C]オロダテロール
引用元：CTD 5.3.3.1-5_Figure 11.5.2.1.4: 1

図 1.4: 3　健康被験者への[^{14}C]オロダテロール塩酸塩 20 µg 単回静脈内投与後の[^{14}C]オロダテロールの投与量に対する尿中及び糞便中排泄率及び総排泄率（幾何平均）-時間プロファイル

b)　経口投与

i)　[^{14}C]オロダテロール

1 名（被験者番号 7）では，[^{14}C]オロダテロールの血漿中濃度がすべての時点で定量下限以下であった。[^{14}C]オロダテロールの血漿中濃度は，投与後 2 時間に C_{max} に到達した。総回収率は投与量の 93.5%（gCV：2.99%）であり，1 名を除くすべての被験者で投与量の 90%以上が 5 日以内に排泄された。尿中に投与量の 8.90%（gCV：24.2%）が排泄され，ほとんどが静脈内投与開始後 48 時間以内に排泄された（8.51%）。一方，糞便中に 84.4%（gCV：3.88%）が排泄され，ほとんどが静脈内投与開始後 96 時間以内に排泄された（78.5%）。

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

ii)　オロダテロール

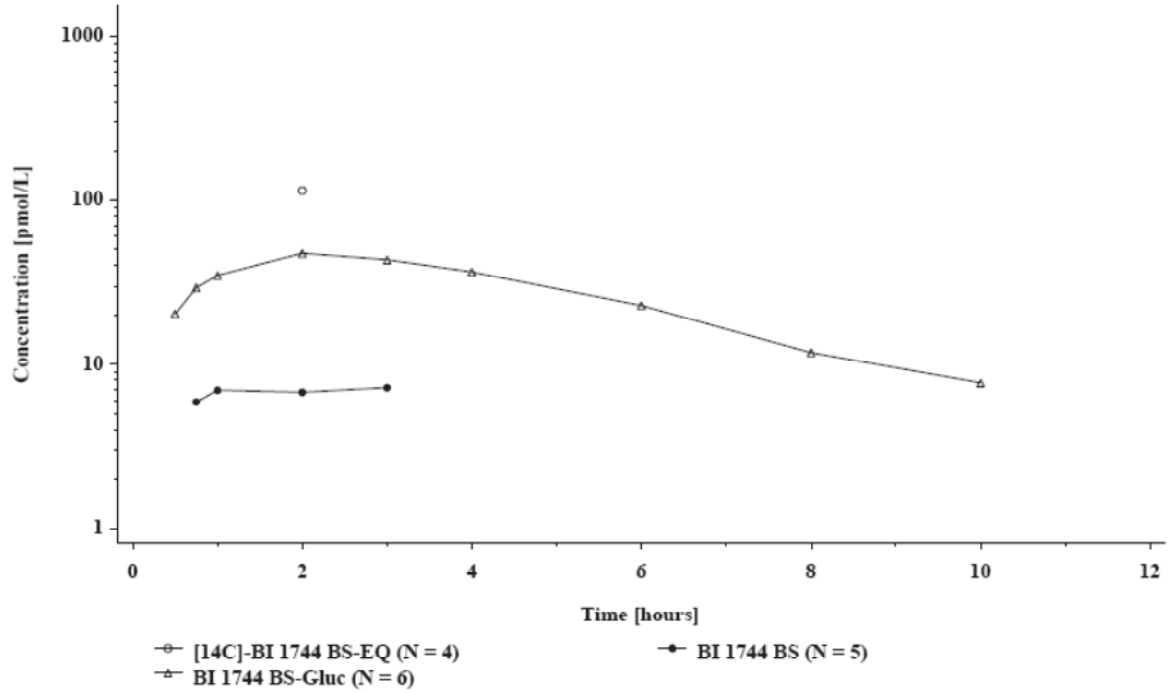
オロダテロールの血漿中濃度は，被験者 6 名のうち 2 名では投与後 0.5 時間以降，3 名では投与後 0.75 時間以降で検出されており，オロダテロールは経口投与後，速やかに吸収されると考えられた。オロダテロールの血漿中濃度は，被験者 6 名のうち 4 名では投与後 3 時間まで，2 名では投与後 4 時間まで測定された。1 名（被験者番号 8）では，オロダテロールの血漿中濃度が測定されなかった。オロダテロールの血漿中濃度は，投与後 1 時間に C_{max} に到達した。$AUC_{0\text{-}tz,norm}$ は，0.367 pmol·h/L/μg（gCV：81.7%）であった。経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 1%未満であった。投与量の 0.496%（gCV：31.1%）のオロダテロールが尿中に排泄され，そのほとんど（0.471%）が投与後 48 時間以内に尿中に排泄された。

iii)　オロダテロールグルクロン酸抱合体

オロダテロールグルクロン酸抱合体の血漿中濃度はすべての被験者で 0.5 時間の間に検出されており，グルクロン酸抱合体への代謝は速やかであると考えられた。オロダテロールグルクロン酸抱合体の血漿中濃度は，被験者 6 名のうち 5 名では投与後 10 時間まで測定された。オロダテロールグルクロン酸抱合体の C_{max} は経口投与後 2 時間前後に認められ，親化合物（オロダテロール）と比較して大きな遅れはなかった。$t_{1/2}$ は 2.56 時間（gCV：23.1%）であり，反復経口投与時に累積はしないと考えられた。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ に基づくオロダテロールグルクロン酸抱合体のオロダテロールに対する代謝比は，それぞれ 6.48（gCV：50.6%）及び 18.3（gCV：104%）と静脈内投与に比べて高かったことから，オロダテロールは経口投与後に顕著な初回通過効果を受けると考えられた。

オロダテロール及びオロダテロールグルクロン酸抱合体の尿中排泄量の合計は，[^{14}C]オロダテロールの尿中排泄量の約 36%であり，グルクロン酸以外の代謝物の存在が示唆された。オロダテロールグルクロン酸抱合体はほとんどが投与後 24 時間以内に尿中に排泄されており，親化合物（オロダテロール）と少なくとも同程度の速度での尿中排泄が示された。

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

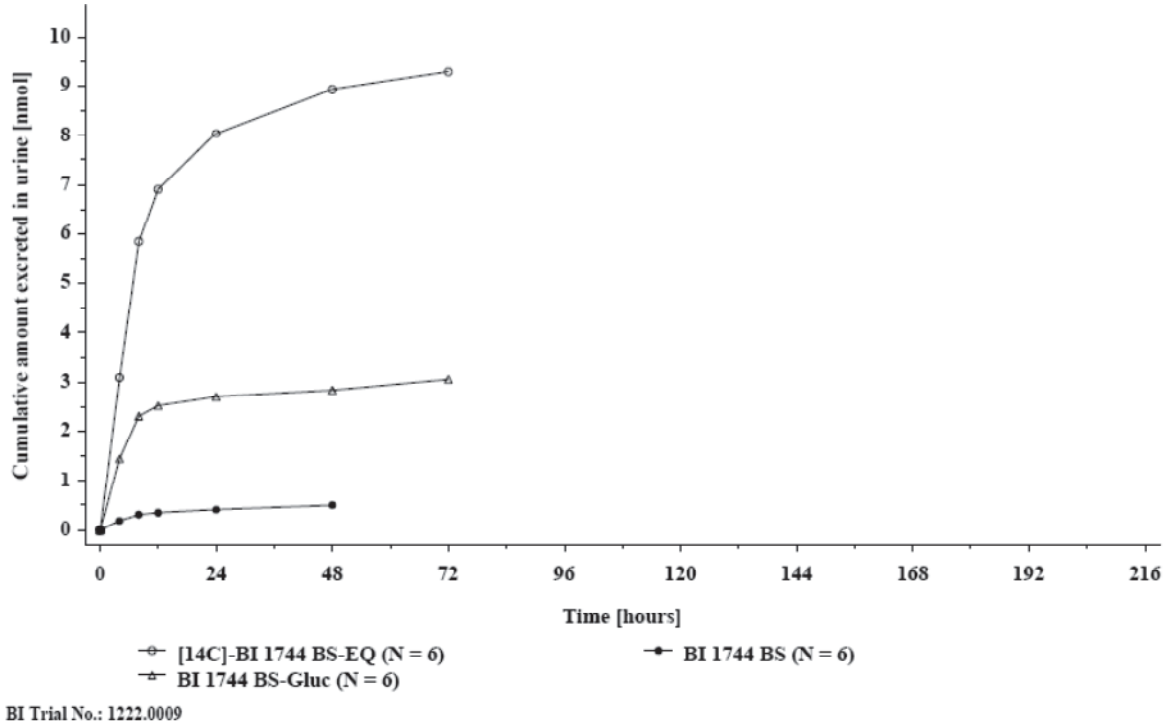


[^{14}C]-BI 1744 BS-EQ：[^{14}C]オロダテロール，BI 1744 BS：オロダテロール，BI 1744 BS-Gluc：オロダテロールグルクロン酸抱合体

引用元：CTD 5.3.3.1-5_Figure 11.5.2.2.1: 1

図 1.4: 4　健康被験者への[^{14}C]オロダテロール塩酸塩 40 µg 単回経口投与後の[^{14}C]オロダテロール，オロダテロール，及びオロダテロールグルクロン酸抱合体の血漿中濃度（幾何平均）-時間プロファイル（片対数グラフ）

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



[^{14}C]-BI 1744 BS-EQ：[^{14}C]オロダテロール，BI 1744 BS：オロダテロール，BI 1744 BS-Gluc：オロダテロールグルクロン酸抱合体

引用元：CTD 5.3.3.1-5_Figure 11.5.2.2.2: 1

図 1.4: 5　健康被験者への[^{14}C]オロダテロール塩酸塩 40 µg 単回経口投与後の[^{14}C]オロダテロール，オロダテロール，及びオロダテロールグルクロン酸抱合体の累積尿中排泄（幾何平均）

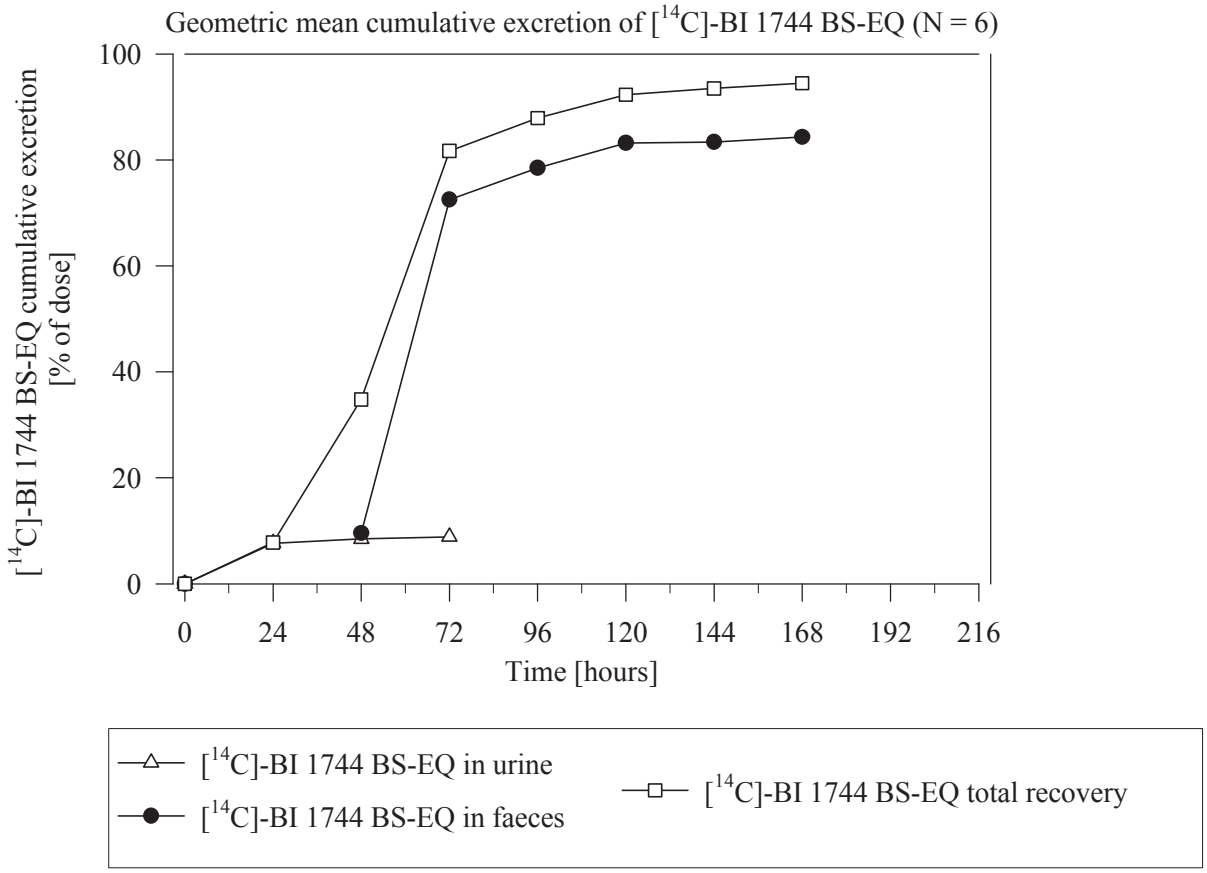
Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.4: 3　健康被験者への[^{14}C]オロダテロール塩酸塩 40 µg 単回経口投与後の[^{14}C]オロダテロール，オロダテロール，及びオロダテロールグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ

		[^{14}C]オロダテロール			オロダテロール			オロダテロール グルクロン酸抱合体		
		N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)
C_{max}	[pmol/L]	5	112	21.1	5	7.51	19.6	6	48.0	34.9
t_{max} a)	[h]	5	2.00	2.00-3.00	5	1.00	0.50-3.00	6	2.00	2.00-3.00
$AUC_{0-\infty}$	[pmol·h/L]	---	---	---	---	---	---	6	288	32.6
AUC_{0-tz}	[pmol·h/L]	---	---	---	5	14.5	82.0	6	260	36.5
$AUC_{0-tz,norm}$	[pmol·h/L/µg]	---	---	---	5	0.367	81.7	---	---	---
t_z a)	[h]	---	---	---	5	3.00	1.00-4.00	6	10.0	8.00-12.0
$t_{1/2}$	[h]	---	---	---	---	---	---	6	2.56	23.1
MRT_{po}	[h]	---	---	---	---	---	---	6	4.94	13.9
Ae_{0-tz}	[nmol]	6	9.15	23.7	6	0.509	31.1	6	2.74	38.4
fe_{0-tz}	[%]	6	8.90	24.2	6	0.496	31.1	---	---	---
$Ae_{faeces,0-tz}$	[nmol]	6	86.7	4.55	---	---	---	---	---	---
$fe_{faeces,0-tz}$	[%]	6	84.4	3.88	---	---	---	---	---	---
$RC_{max,Met}$		---	---	---	---	---	---	5	6.48	50.6
$RAUC_{0-tz,Met}$		---	---	---	---	---	---	5	18.3	104

gMean：幾何平均値，gCV：幾何変動係数
a）中央値及び幅（最小値-最大値）
引用元：CTD 5.3.3.1-5_Table 11.5.2.2.4: 1，Table 15.6.2.1: 4-6 より作成

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



BI Trial No.: 1222.0009
N=6
[^{14}C]-BI 1744 BS-EQ：[^{14}C]オロダテロール
引用元：CTD 5.3.3.1-5_Figure 11.5.2.2.4: 1

図 1.4: 6　健康被験者への[^{14}C]オロダテロール塩酸塩 40 µg 単回経口投与後の[^{14}C]オロダテロールの投与量に対する尿中及び糞便中排泄率及び総排泄率（幾何平均）-時間プロファイル

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

(3) 安全性

a)　有害事象

被験者 11 名中 9 名（81.8%）に合計 23 件の有害事象が認められた。投与経路別では，経口投与を受けた 6 名中 5 名（83.3%），静脈内投与を受けた 5 名中 4 名（80.0%）に有害事象が認められた。被験者 1 名（9.1%）でみられた有害事象は，スクリーニング期で報告されたものであった。

被験者 11 名中 6 名（54.5%）に認められた合計 10 件の有害事象は，治験担当医師が治験薬と因果関係ありと判断した。投与経路別では，経口投与を受けた 3 名で発現した 3 件及び静脈内投与を受けた 3 名に発現した 7 件であった。最も発現頻度の高かった有害事象（器官別大分類）は，神経系障害（10 件中 7 件）で，最も発現頻度の高かった有害事象（基本語）は傾眠（10 件中 4 件）であった。

頭痛，精神運動亢進，振戦，筋力低下，及び動悸は，オロダテロール塩酸塩の薬力学的作用により説明可能である。傾眠は，健康被験者が治験期間中に長期にわたり入院する場合には珍しくない事象である。

報告された有害事象には重症度が高度のものはなく，治験薬投与中止に至ったものはなかった。被験者はすべての有害事象から完全に回復した。

b)　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡及び他の重篤な有害事象は認められなかった。

c)　臨床検査，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

[^{14}C]オロダテロール塩酸塩の経口投与及び静脈内投与で，バイタルサインで臨床的に問題となるような所見は認められなかった。拡張期血圧及び脈拍数で β_2 刺激作用による反応と考えられる反応が認められた。静脈内投与で，拡張期血圧が中央値で最大約 10 mmHg 減少した。脈拍数では，中央値で最大 5 bpm（経口投与後）～13 bpm（静脈内投与後）にわたり増加した。静脈内投与時の脈拍数増加は注入後 30 時間まで持続した。

12 誘導心電図では，経口投与及び静脈内投与，いずれの投与でも治験薬投与による有害反応は認められなかった。心拍数の中央値は，経口投与後に最大 5.5 bpm，静脈内投与後に最大 11 bpm 増加した。

臨床検査値では，記述統計，被験者個々での推移（ベースラインの「正常」から投与後の「異常」への推移）の解析で，臨床的に問題となるような変化や特定の傾向は示唆されなかった。静脈内投与でみられたカリウム減少は，[^{14}C]オロダテロール塩酸塩の薬力学的効果を反映したものであると考えられた（平均値は最大 0.88 mmol/L 減少）。

d)　忍容性

[^{14}C]オロダテロール塩酸塩の全般的な忍容性はすべての被験者で「良好」と評価され，静脈内投与後の局所忍容性で問題となる徴候は認められなかった。

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

(4) まとめ

[^{14}C]オロダテロールは，静脈内投与後は尿中及び糞便中に，それぞれ投与量の 42.5%及び 53.0%が排泄され，一方，経口投与後は大部分（84.4%）が糞便中に排泄された。

オロダテロールは経口投与後に顕著な初回通過効果を受けると考えられた。経口投与後のオロダテロールの絶対バイオアベイラビリティは 1%未満であった。

[^{14}C]オロダテロール塩酸塩の静脈内及び経口投与後の主要代謝物は，オロダテロールグルクロン酸抱合体であった。オロダテロールグルクロン酸抱合体は静脈内及び経口投与後，速やかに生成された。

静脈内及び経口投与後で，[^{14}C]オロダテロールの尿中排泄量はオロダテロール及びオロダテロールグルクロン酸抱合体の尿中排泄量の合計よりも高かったことから，グルクロン酸抱合体以外の代謝物の存在が示唆された。

健康男性被験者 11 名に対するオロダテロール塩酸塩 40 μg の単回経口投与，及びオロダテロール塩酸塩 20 μg の 3 時間静脈内投与の安全性及び忍容性は良好であった。

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

表 1.4: 4　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.9）

	Olo 20 µg,ra		Olo 40 µg,ra		Total	
System organ class/Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	5	(100.0)	6	(100.0)	11	(100.0)
Total with adverse events	4	(80.0)	5	(83.3)	9	(81.8)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(9.1)
Rhinitis (鼻炎)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(9.1)
Nervous system disorders (神経系障害)	3	(60.0)	3	(50.0)	6	(54.5)
Somnolence (傾眠)	2	(40.0)	2	(33.3)	4	(36.4)
Dizziness (浮動性めまい)	1	(20.0)	0	(0.0)	1	(9.1)
Headache (頭痛)	1	(20.0)	1	(16.7)	2	(18.2)
Psychomotor hyperactivity (精神運動亢進)	1	(20.0)	0	(0.0)	1	(9.1)
Tremor (振戦)	1	(20.0)	0	(0.0)	1	(9.1)
Cardiac disorders (心臓障害)	2	(40.0)	0	(0.0)	2	(18.2)
Palpitations (動悸)	2	(40.0)	0	(0.0)	2	(18.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	1	(20.0)	0	(0.0)	1	(9.1)
Dry throat (咽喉乾燥)	1	(20.0)	0	(0.0)	1	(9.1)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	2	(40.0)	1	(16.7)	3	(27.3)
Abdominal discomfort (腹部不快感)	1	(20.0)	0	(0.0)	1	(9.1)
Constipation (便秘)	1	(20.0)	0	(0.0)	1	(9.1)
Dyspepsia (消化不良)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(9.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(9.1)
Hyperhidrosis (多汗症)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(9.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	1	(20.0)	2	(33.3)	3	(27.3)
Pain in extremity (四肢痛)	1	(20.0)	1	(16.7)	2	(18.2)
Muscle spasms (筋痙縮)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(9.1)
Muscular weakness (筋力低下)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(9.1)
General disorders and administration site conditions (全身障害および投与局所様態)	1	(20.0)	0	(0.0)	1	(9.1)
Fatigue (疲労)	1	(20.0)	0	(0.0)	1	(9.1)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 11.0

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

表 1.4: 5　　担当医師が因果関係ありと判断した有害事象の発現例数（%）（試験 1222.9）

	Olo 20 µg,ra		Olo 40 µg,ra		Total	
System organ class/Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	5	(100.0)	6	(100.0)	11	(100.0)
Total with related adverse events	3	(60.0)	3	(50.0)	6	(54.5)
Nervous system disorders (神経系障害)	2	(40.0)	2	(33.3)	4	(36.4)
Somnolence (傾眠)	2	(40.0)	2	(33.3)	4	(36.4)
Headache (頭痛)	1	(20.0)	0	(0.0)	1	(9.1)
Psychomotor hyperactivity (精神運動亢進)	1	(20.0)	0	(0.0)	1	(9.1)
Tremor (振戦)	1	(20.0)	0	(0.0)	1	(9.1)
Cardiac disorders (心臓障害)	2	(40.0)	0	(0.0)	2	(18.2)
Palpitations (動悸)	2	(40.0)	0	(0.0)	2	(18.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(9.1)
Muscular weakness (筋力低下)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(9.1)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 11.0

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

1.5　健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 1222.19

A randomised, single-blind, placebo-controlled (within dose groups) study to assess safety, tolerability and pharmacokinetics of single rising peroral doses (15, 30, 40 µg free base) BI 1744 CL in healthy male volunteers［CTD 5.3.3.1-6_試験 1222.19］

1)　試験方法

試験方法の概略を表 1.5: 1 に示した。

表 1.5: 1　試験方法の概略

目的	オロダテロール塩酸塩の用量漸増単回経口投与時の安全性，忍容性及び薬物動態を評価する。
試験デザイン	第 I 相，単施設，ランダム化，単盲検，用量群内プラセボ対照，用量漸増単回投与試験
対象	選択基準 ・　身体所見，バイタルサイン（血圧，脈拍数），12 誘導心電図，臨床検査を含む病歴に基づき健康な成人男性 ・　年齢が 21 歳以上，45 歳以下 ・　BMI が 18.5 kg/m^2 以上，30 kg/m^2 未満 ・　GCP 及び各地域の要件に従った，治験参加前の文書による同意取得 除外基準 ・　血圧，脈拍数，心電図を含む検査の基準値範囲からの逸脱や臨床的に問題となる所見 ・　臨床的に問題となる合併症 ・　胃腸，肝機能，腎機能，呼吸器，心血管，代謝，免疫系又は内分泌系の疾患 ・　中枢神経系疾患（てんかんなど），精神障害又は神経系の疾患 ・　起立性低血圧症，失神発作又は意識喪失の既往 ・　慢性感染症又は臨床的に問題となる急性感染症 ・　治験担当医師の判断により，治験実施に問題となるアレルギー又は過敏症（治験薬又は添加されている成分に対するアレルギーを含む）の既往 ・　割付け前 1 カ月以内の半減期の長い（24 時間を超える）薬剤の使用，又は薬剤を半減期の 10 倍未満の期間中で使用中 ・　治験実施計画書作成時の知見に基づき，治験結果に影響を及ぼす可能性がある薬剤の同意取得前 10 日以内の使用 ・　薬剤を対象とした他の試験への割付け前 30 日以内の参加 ・　タバコ 10 本/日，葉巻 3 本/日又はパイプ 3 回/日を超える喫煙者 ・　治験期間中の禁煙ができないと治験担当医師が判断 ・　定期的な 40 g/日を超えるアルコール摂取 ・　薬物乱用 ・　割付け前 4 週間以内又は治験期間中の 100 mL を超える献血 ・　割付け前 1 週間以内又は治験期間中の過度の運動 ・　臨床的に問題となる，基準値範囲外の臨床検査値 ・　試験実施施設の食事内容に従うことができない ・　（β_2 刺激薬のクラスエフェクトとして既知の副作用）喘息，肺過敏症の既往，甲状腺機能亢進症，治療を要するアレルギー性鼻炎，臨床的に問題となる不整脈，発作性頻脈（100 回/分を超える）
治験薬	被験薬 オロダテロール塩酸塩溶液 投与量：15 µg，30 µg，40 µg（投与量は塩フリー体として表示） 対照薬 プラセボ
被験者数	計画時：24 名（用量群ごとに 8 名） 各用量群内でオロダテロール塩酸塩：プラセボに 3：1 の比で割付け 登録：24 名

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

表 1.5: 1　　試験方法の概略（続き）

投与方法 投与期間	コップ 1 杯の水とともに経口投与 1 日（単回投与）
観察項目 観察時期	治験期間は Visit 1（スクリーニング期；Visit 2 の開始前 21 日以内），Visit 2（治験薬投与期；Day -1～Day 3［Day 1 に治験薬投与］）及び Visit 3（後観察期；Day 8～Day 17 の間に終了時観察）からなる。治験薬投与期には以下を実施した。 薬物動態用採血：治験薬投与前 2 時間，投与後 15，30，45 分，1，2，3，4，6，8，10，12，24，36，48 時間 薬物動態用蓄尿：治験薬投与前 2 時間，投与後 0～4，4～8，8～12，12～24，24～48 時間 10 時間以上の絶食後，治験担当医師又は指名された者の管理のもとで Day 1 の午前 8 時頃，被験者は座位で治験薬を単回経口で服用した。治験薬投与後，使用した容器を 190 mL の水でゆすぎ，被験者は飲用した。治験薬投与開始後 4 時間まで絶食を継続した。治験薬投与前 1 時間及び投与後 1 時間を除く時間は，適宜水分を補給した。標準化した食事を治験薬投与後 4 時間（昼食），6 時間（間食），8 時間（間食），10 時間（夕食），及び 24 時間（朝食）に提供した。
評価項目 評価基準	有効性 評価なし 薬物動態 C_{max}，t_{max}，$AUC_{0-\infty}$，$\%AUC_{tz-\infty}$，AUC_{0-tz}，λ_z，$t_{1/2}$，MRT_{po}，CL/F，V_z/F，Ae_{t1-t2}，fe_{t1-t2}，$CL_{R,t1-t2}$ 安全性 身体所見，バイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数，舌下温），12 誘導心電図，臨床検査，有害事象及び忍容性
解析方法	安全性及び薬物動態の評価項目の記述統計量を算出した。回帰モデルを用いてオロダテロールの用量比例性を検討した。傾きの 95%信頼区間を算出した。 追加臨床検査パラメータ（cAMP，カリウム）の解析には共分散分析を用いた。
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	単施設：[redacted]（ドイツ）
治験実施期間	2007 年 6 月 18 日～2007 年 7 月 16 日

2)　試験結果

(1)　治験対象

24 名の男性が本治験に組み入れられた。すべての被験者が治験薬の投与を受け，治験を完了した。本治験の被験者はすべて白人で, 年齢は平均 34.6 歳, 身長は平均 177.5 cm, 体重は平均 77.7 kg, BMI は平均 24.6 kg/m^2 であった。

(2)　薬物動態

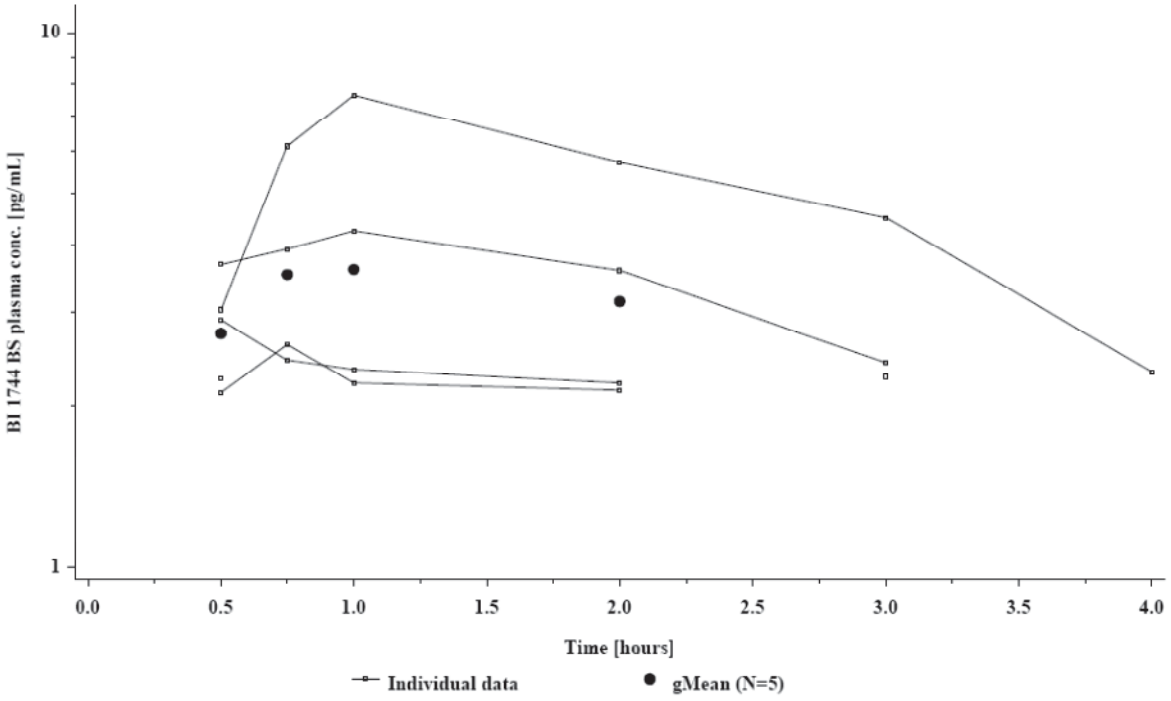
a)　オロダテロール

オロダテロール塩酸塩 15 µg の経口投与後, オロダテロールの血漿中濃度は検出されなかった。オロダテロール塩酸塩 30 µg 群及び 40 µg 群では，オロダテロールの血漿中濃度は 0.875～1.50 時間の間に C_{max} に到達した。全体的に，血漿中濃度は全測定時点で低～中程度の被験者間変動を示した（gCV：22.9～63.5%）。

投与後 0～48 時間のオロダテロールの投与量に対する尿中排泄率（fe_{0-48}，幾何平均値）は，30 µg 群及び 40 µg 群でそれぞれ，投与量の 0.456%（gCV：28.9%）及び 0.388%（gCV：38.6%）であった。オロダテロールの C_{max} 及び AUC_{0-tz} は，30 µg から 40 µg への投与量の増加に伴い増加した。

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

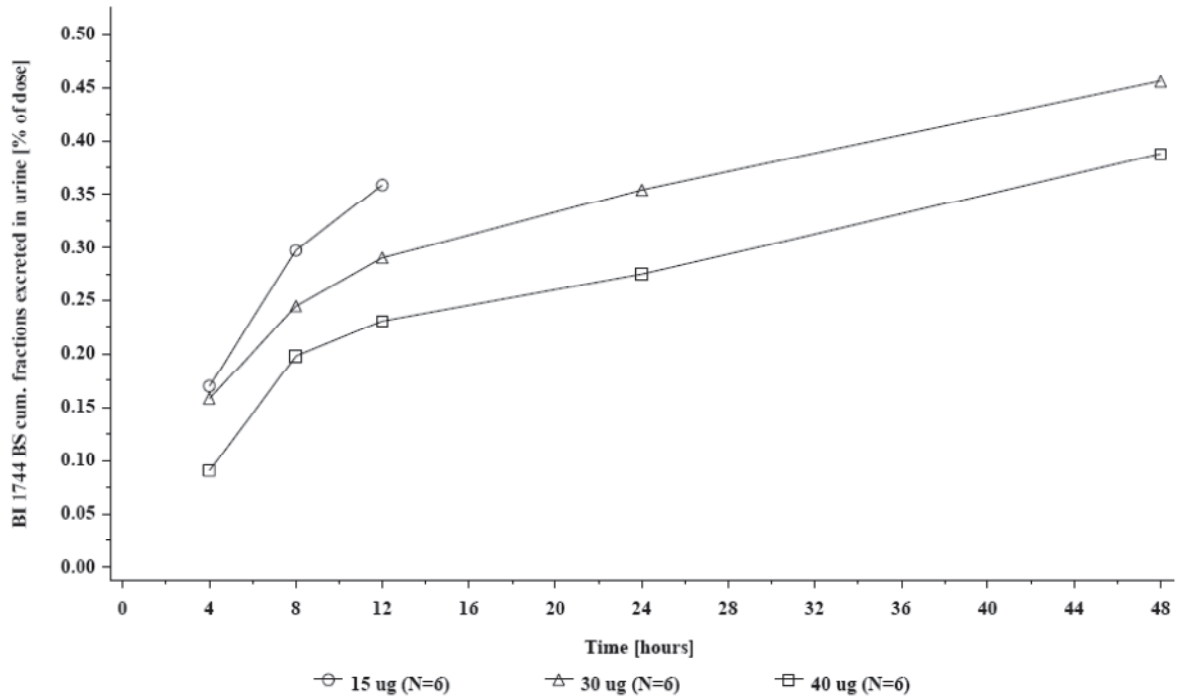
しかしながら，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tz}$ は，2 用量群（30 µg 群及び 40 µg 群）の狭い用量範囲しか評価できなかったため，用量比例性は統計学的に妥当な評価はできなかった。オロダテロールの $fe_{0\text{-}12}$ は，オロダテロール塩酸塩 15～40 µg の用量範囲内では，用量の増加に応じて減少した。しかしながら，オロダテロールの $fe_{0\text{-}12}$ は非常に小さく（0.4%以下），オロダテロールの尿中排泄の寄与は少なかったことから，尿中排泄データに基づく妥当な用量比例性の評価はできないと考えられた。以上のことから，用量比例性に関する妥当な評価はできなかった。



引用元：CTD 5.3.3.1-6_Figure 11.5.2.1.1: 1

図 1.5: 1　健康成人被験者へのオロダテロール塩酸塩 40 µg 単回経口投与後のオロダテロールの血漿中濃度（各被験者個別値及び幾何平均）-時間プロファイル（片対数グラフ）

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



引用元：CTD 5.3.3.1-6_Figure 11.5.2.1.2: 1

図 1.5: 2　健康成人被験者へのオロダテロール塩酸塩 15 µg，30 µg，及び 40 µg 単回経口投与後のオロダテロールの投与量に対する累積尿中排泄率（幾何平均）-時間プロファイル

表 1.5: 2　健康成人被験者へのオロダテロール塩酸塩 15 µg，30 µg，及び 40 µg 単回経口投与後のオロダテロールの薬物動態パラメータ（幾何平均値及び gCV［%］）

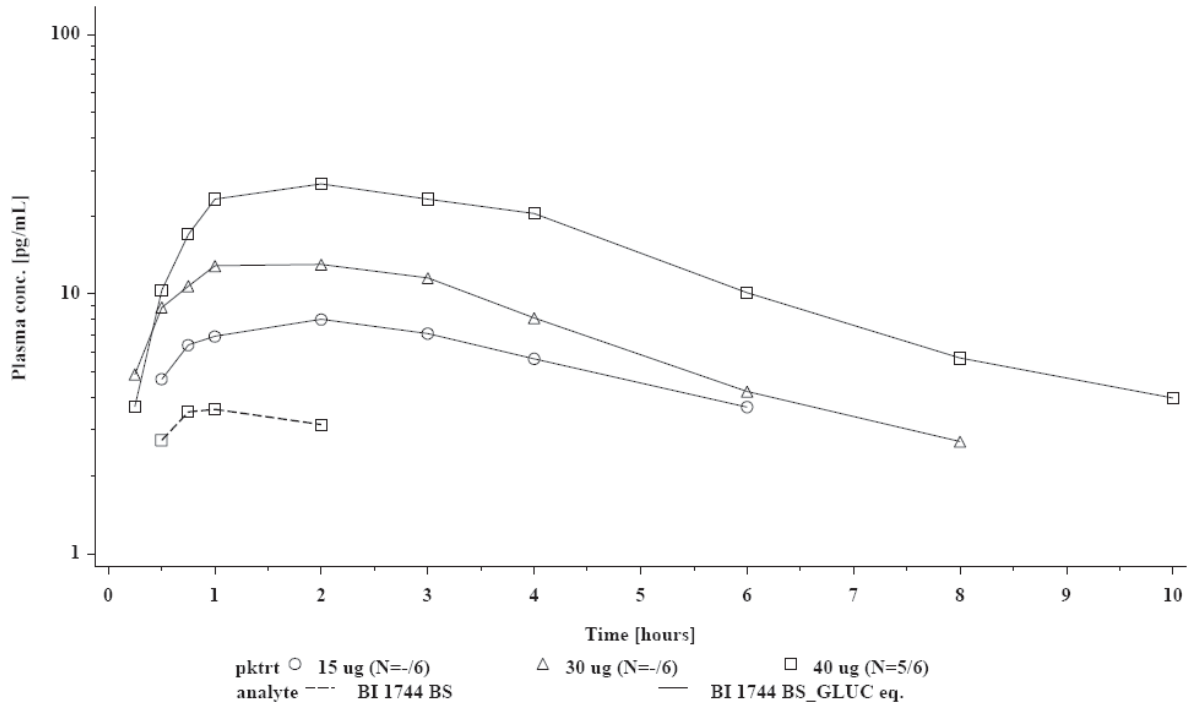
オロダテロール	Unit	オロダテロール塩酸塩 15 µg			オロダテロール塩酸塩 30 µg			オロダテロール塩酸塩 40 µg		
		N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)
C_{max}	[pg/mL]	---	---	---	4	2.66	36.0	6	3.28	50.3
$C_{max,norm}$	[pg/mL/µg]	---	---	---	4	0.0888	36.0	6	0.0821	50.3
t_{max} a)	[h]	---	---	---	4	1.50	0.500-2.00	6	0.875	0.517-3.00
AUC_{0-tz}	[pg•h/mL]	---	---	---	---	---	---	4	6.98	90.0
$AUC_{0-tz,norm}$	[pg•h/mL/µg]	---	---	---	---	---	---	4	0.175	90.0
t_z a)	[h]	---	---	---	---	---	---	4	2.50	2.00-4.00
Ae_{0-48}	[ng]	---	---	---	5	137	28.9	5	155	38.6
fe_{0-12}	[%]	4	0.359	16.6	6	0.291	38.8	6	0.231	67.0
fe_{0-48}	[%]	---	---	---	5	0.456	28.9	5	0.388	38.6

gMean：幾何平均値，gCV：幾何変動係数
a）中央値及び幅（最小値-最大値）
---：算出せず
引用元：CTD 5.3.3.1-6_Table 11.5.2.1.3: 1，Table 15.6.2.1: 1-3 より作成

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

b)　オロダテロールグルクロン酸抱合体

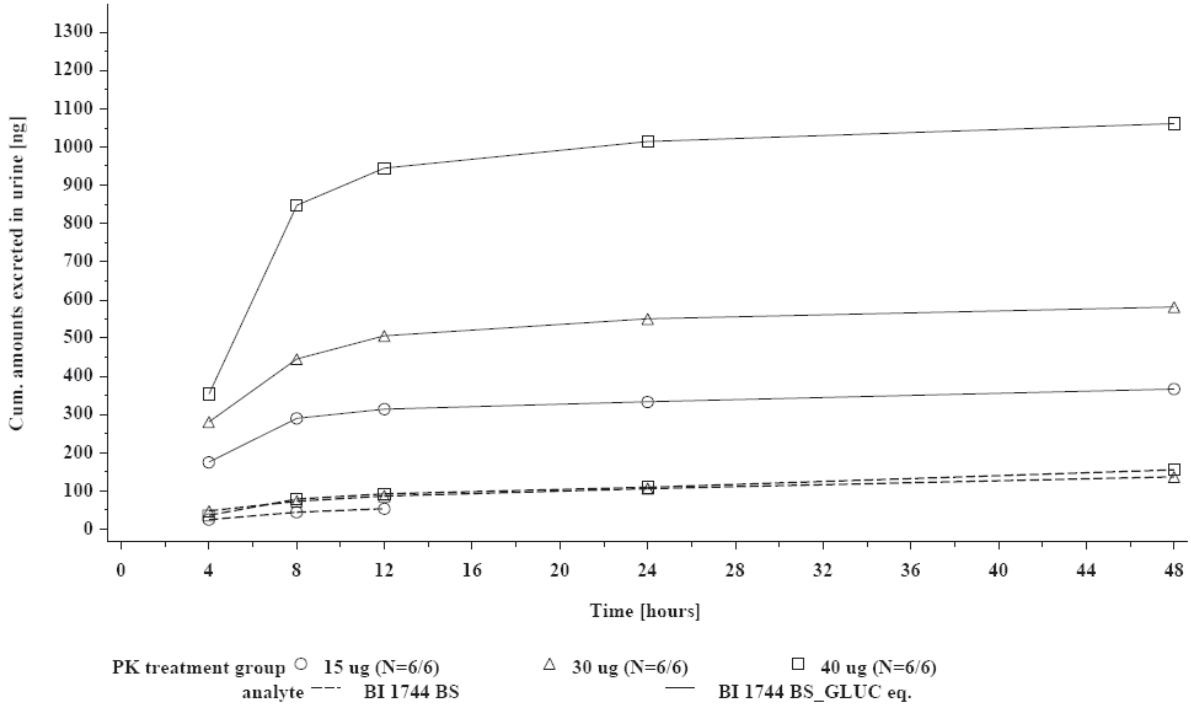
オロダテロールグルクロン酸抱合体の血漿中濃度は，オロダテロール塩酸塩投与後 1～2 時間に検出された。オロダテロール塩酸塩 15 µg 群，30 µg 群，及び 40 µg 群の終末相半減期 $t_{1/2}$（幾何平均値［gCV%］）はそれぞれ，3.53 時間（80.4%），2.70 時間（14.8%），及び 2.72 時間（22.3%）であり，低～中程度の被験者間変動を示した。オロダテロールに対するオロダテロールグルクロン酸抱合体の $Ae_{0\text{-}48}$ に基づく代謝比（$R_{Ae0\text{-}48,Met}$）は，オロダテロール塩酸塩 30 µg 群及び 40 µg 群でそれぞれ，4.67（gCV：23.8%）及び 7.83（gCV：34.0%）であった。オロダテロールグルクロン酸抱合体の C_{max}，AUC，及び Ae は，オロダテロール塩酸塩の投与量の増加に伴い用量比例的に増加した。



引用元：CTD 5.3.3.1-6_Figure 11.5.2.1.1: 2

図 1.5: 3　　健康成人被験者へのオロダテロール塩酸塩 15 µg，30 µg，及び 40 µg 単回経口投与後のオロダテロール及びオロダテロールグルクロン酸抱合体の血漿中濃度（幾何平均）-時間プロファイル（片対数グラフ）

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



引用元：CTD 5.3.3.1-6_Figure 11.5.2.1.2: 2

図 1.5: 4　健康成人被験者へのオロダテロール塩酸塩 15 µg，30 µg，及び 40 µg 単回経口投与後のオロダテロール及びオロダテロールグルクロン酸抱合体の累積尿中排泄量（幾何平均）-時間プロファイル

表 1.5: 3　健康成人被験者へのオロダテロール塩酸塩 15 µg，30 µg，及び 40 µg 単回経口投与後のオロダテロールグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ

オロダテロールグルクロン酸抱合体	Unit	オロダテロール塩酸塩 15 µg			オロダテロール塩酸塩 30 µg			オロダテロール塩酸塩 40 µg		
		N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)
C_{max}	[pg/mL]	6	11.8	48.9	6	20.4	32.4	6	39.9	72.7
t_{max} [a)]	[h]	6	2.00	0.750-2.00	6	1.00	1.00-2.00	6	2.00	1.00-4.00
AUC_{0-tz}	[pg•h/mL]	6	46.3	66.0	6	90.2	36.9	6	202	72.6
t_z [a)]	[h]	6	6.00	4.00-10.0	6	9.01	6.00-10.0	6	11.0	8.00-12.0
$AUC_{0-\infty}$	[pg•h/mL]	6	82.0	53.1	6	104	30.6	6	220	68.2
$\%AUC_{tz-\infty}$	[%]	6	29.1	78.0	6	12.2	38.1	6	7.42	56.6
AUC_{0-48}	[pg•h/mL]	6	80.5	50.5	6	104	30.8	6	221	68.1
$t_{1/2}$	[h]	6	3.53	80.4	6	2.70	14.8	6	2.72	22.3
MRT_{po}	[h]	6	5.99	69.1	6	4.40	6.51	6	4.69	12.9
Ae_{0-48}	[ng]	5	534	47.6	6	846	42.1	6	1550	68.9
$CL_{R,0-48}$	[mL/min]	5	125	18.5	6	135	25.1	6	117	15.1
$R_{Cmax,Met}$ [b)]		---	---	---	4	6.34	50.8	6	8.34	28.6
$R_{Ae0-48,Met}$ [b)]		---	---	---	5	4.67	23.8	5	7.83	34.0

gMean：幾何平均値，gCV：幾何変動係数
a）中央値及び幅（最小値-最大値）
b）オロダテロールグルクロン酸抱合体/オロダテロール
---：算出せず
引用元：CTD 5.3.3.1-6_Table 11.5.2.1.3: 1，Table 15.6.2.1: 4-9 より作成

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

c)　SOM 1522 BS の薬物動態

SOM 1522 BS は，血漿中ではオロダテロール塩酸塩 30 μg 群の被験者 1 名の投与後 1 時間の検体でのみ検出され，尿中ではすべての検体で検出されなかった。

(3) 安全性

a)　有害事象

治験期間中（スクリーニング期，治験薬投与期，及び後観察期）で，治験薬投与を受けた被験者 24 名中 5 名（20.8%）に合計 8 件の有害事象が認められた。8 件中 7 件は軽度，1 件は中等度と判断された。治験期間中に発現したいずれの事象も治験薬と因果関係なしと判断された。すべての有害事象から被験者は回復し，治験薬投与を完了した。また，治療を必要とする有害事象はなかった。オロダテロール塩酸塩 30 μg 群及び 40 μg 群で有害事象は報告されなかった。

b)　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験期間中に死亡，重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。

c)　臨床検査，バイタルサイン，身体所見及び 12 誘導心電図

標準的な臨床検査項目，追加臨床検査として設定したカリウム及び cAMP の平均値のベースラインからの変化，バイタルサイン及び心電図で，臨床的に問題となる異常は認められなかった。

d)　忍容性

すべての被験者に対する臨床的な忍容性は良好と判断された。

(4) まとめ

オロダテロール塩酸塩 15 μg の経口投与後, オロダテロールの血漿中濃度は検出されなかった。オロダテロール塩酸塩 30 μg 群及び 40 μg 群では，オロダテロールの血漿中濃度は 0.875～1.50 時間の間に C_{max} に到達した。オロダテロールの $fe_{0\text{-}48}$ は，30 μg 群及び 40 μg 群でそれぞれ，0.456%（gCV：28.9%）及び 0.388%（gCV：38.6%）であった。用量比例性に関する適切な評価は実施できなかった。

オロダテロールグルクロン酸抱合体の血漿中濃度は，投与後 1～2 時間に検出された。オロダテロール塩酸塩 15 μg 群，30 μg 群，及び 40 μg 群の終末相半減期 $t_{1/2}$ はそれぞれ，3.53 時間（gCV：80.4%），2.70 時間（gCV：14.8%），及び 2.72 時間（gCV：22.3%）であり，低～中程度の被験者間変動を示した。$R_{Ae0\text{-}48,Met}$ は，オロダテロール塩酸塩 30 μg 群及び 40 μg 群でそれぞれ，4.67（gCV：23.8%）及び 7.83（gCV：34.0%）であった。

SOM 1522 BS は，血漿中ではオロダテロール塩酸塩 30 μg 群の被験者 1 名の投与後 1 時間の検体でのみ検出され，尿中ではすべての検体で検出されなかった。

安全性パラメータ及び有害事象の結果に基づき，健康成人男性に対するオロダテロール塩酸塩 40 μg（塩フリー体として）までの単回経口投与の安全性及び忍容性は良好であった。

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

表 1.5: 4　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.19）

System organ class/ Preferred term	Placebo N	(%)	Olo 15 µg po N	(%)	Olo 30 µg po N	(%)	Olo 40 µg po N	(%)	Total N	(%)
Number of patients	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	24	(100.0)
Total with adverse events	1	(16.7)	2	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(12.5)
Nervous system disorders (神経系障害)	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.3)
Dizziness (浮動性めまい)	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.3)
Headache (頭痛)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
Pharyngolaryngeal pain (咽喉頭疼痛)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 10.0

表 1.5: 5　担当医師が因果関係ありと判断した有害事象の発現例数（%）（試験 1222.19）

System organ class/ Preferred term	Placebo N	(%)	Olo 15 µg po N	(%)	Olo 30 µg po N	(%)	Olo 40 µg po N	(%)	Total N	(%)
Number of patients	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	24	(100.0)
Total with related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 10.0

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

1.6　健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 1222.21

A double-blind, randomised, placebo-controlled (within a dose group) study to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of multiple rising inhalative doses (5 µg, 10 µg and 20 µg) of BI 1744 CL for 14 days in healthy male volunteers［CTD 5.3.3.1-7_試験 1222.21］

1)　試験方法

試験方法の概略を表 1.6: 1 に示した。

表 1.6: 1　試験方法の概略

目的	日本人健康成人男性に対するオロダテロール塩酸塩の安全性，忍容性，及び薬物動態を評価する。
試験デザイン	第 I 相，単施設，ランダム化，二重盲検，用量群内プラセボ対照，用量漸増反復投与試験
対象	選択基準 ・　身体所見，バイタルサイン（血圧，脈拍数），12 誘導心電図，臨床検査を含む病歴に基づき健康な日本人成人男性 ・　年齢が 20 歳以上，35 歳以下 ・　BMI が 18.5 kg/m^2 以上，25.0 kg/m^2 未満 ・　GCP 及び各地域の要件に従った，治験参加前の文書による同意取得 ・　指示通りに吸入用器具レスピマットによる吸入が可能 除外基準 ・　血圧，脈拍数，心電図を含む検査の基準値からの逸脱や臨床的に問題となる所見 ・　臨床的に問題となる合併症 ・　胃腸，肝機能，腎機能，呼吸器，心血管，代謝，免疫系又は内分泌系の疾患 ・　消化管手術（虫垂手術を除く） ・　中枢神経系疾患（てんかんなど），精神障害又は神経系の疾患 ・　起立性低血圧症，失神発作又は意識喪失の既往 ・　慢性感染症又は臨床的に問題となる急性感染症 ・　治験担当医師の判断により，治験実施に問題となるアレルギー又は過敏症（治験薬又は添加されている成分に対するアレルギーを含む）の既往 ・　治験薬投与開始前 1 カ月以内の半減期の長い（24 時間を超える）薬剤の使用，又は治験薬投与開始時に半減期の 10 倍未満の期間で使用中 ・　医療用又は一般用医薬品を治験薬投与開始前 10 日以内又は治験期間中に使用。ただし，市販の外用薬（コンタクトレンズ使用時の目の乾きに対する点眼液や虫さされに対する液体のかゆみ止めなど）の使用はこの限りではない ・　薬剤を対象とした他の試験への治験薬投与開始前 4 カ月以内又は治験期間中の参加 ・　タバコ 10 本/日，葉巻 3 本/日又はパイプ 3 回/日を超える喫煙者 ・　治験期間中の禁煙ができないと治験担当医師が判断 ・　エタノールとして 60 g/日を超えるアルコール摂取 ・　薬物乱用 ・　治験薬投与開始前 4 週間以内の 100 mL を超える献血 ・　治験薬投与開始前 1 週間以内又は治験期間中の過度の運動 ・　臨床的に問題となる，基準値範囲外の臨床検査値 ・　治験実施施設の食事内容に従うことができない ・　ベースラインで QT/QTc 間隔の明らかな延長がみられる（450 ms を超える QTc 間隔を繰り返し認めるなど）又は QT 間隔延長症候群 ・　Torsade de pointes の危険因子（心不全，低カリウム血症等）又は他の心不整脈 ・　甲状腺機能亢進症 ・　治験期間中の避妊（被験者本人はコンドームを使用，かつ，パートナーは経口避妊薬又は IUD を使用）に同意できない

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

表 1.6: 1　　試験方法の概略（続き）

治験薬	被験薬 オロダテロール塩酸塩吸入液 投与量：5 μg，10 μg，20 μg（投与量は塩フリー体として表示） 対照薬 プラセボ
被験者数	計画時：36 名（用量群ごとに 12 名） 各用量群内でオロダテロール塩酸塩：プラセボに 3：1 の比で割付け 登録：36 名
投与方法 投与期間	吸入用器具レスピマットによる経口吸入 14 日
観察項目 観察時期	治験期間は Visit 1（スクリーニング期；Day -21 日～Day -1 日），Visit 2（治験薬投与期；Day -1～Day 18［Day 1～Day 14 に治験薬投与］）及び Visit 3（後観察期；Day 25～Day 27 の間に終了時観察）からなる。 治験薬投与開始前に，被験者は吸入用器具の正しい使い方を練習した。治験担当医師又は治験担当医師の指名を受けた担当者の管理のもとで，被験者は投与群に応じた回数で治験薬を吸入した。吸入後，被験者は 150 mL 以内の水を摂取した。Day 1 及び Day 14 の吸入後 1 時間以降は適宜自由に水分を補給した。食事は，治験薬投与 45 分前，治験薬投与 5，10 時間後に提供された。被験者は治験実施施設に治験薬の最終投与 96 時間後まで滞在した。 治験薬投与期には以下を実施した。 薬物動態用採血 Day 1：治験薬投与前 2 時間，投与後 10，20，30 分，1，2，4，6，8，10，12 時間 Day 2：治験薬投与直前（投与 5 分前） Day 4，6，8，10，12：治験薬投与直前（投与 5 分前） Day 14～18：治験薬投与直前（投与 5 分前），投与後 10，20，30 分，1，2，4，6，8，10，12，24，48，72，96 時間 薬物動態用蓄尿 Day 1：治験薬投与前 2 時間以内，投与後 0～4，4～12，12～24 時間 Day 14～18：治験薬投与後 0～4，4～12，12～24，24～48，48～72，72～96 時間
評価項目 評価基準	有効性 評価なし 薬物動態 初回投与後：C_{max}，t_{max}，$AUC_{t1\text{-}t2}$，$AUC_{0\text{-}tz}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$\%AUC_{tz\text{-}\infty}$，λ_z，$t_{1/2}$，MRT_{ih}，$Ae_{\tau,1}$，$fe_{\tau,1}$，$CL_{R,t1\text{-}t2}$ 最終投与後：$C_{max,ss}$，$t_{max,ss}$，$C_{min,ss}$，$C_{pre,ss}$，$AUC_{t1\text{-}t2,ss}$，$AUC_{\tau,ss}$，$\lambda_{z,ss}$，$t_{1/2,ss}$，$MRT_{ih,ss}$，$CL/F_{,ss}$，$V_z/F_{,ss}$，$Ae_{\tau,ss}$，$fe_{\tau,ss}$，$CL_{R,t1\text{-}t2,ss}$ 累積係数：$R_{A,AUC}$，$R_{A,Cmax}$ 定常状態の到達，薬物動態の用量比例性 安全性 身体所見，バイタルサイン（血圧，脈拍数），12 誘導心電図，臨床検査，有害事象，忍容性，追加臨床検査（カリウム）
解析方法	安全性及び薬物動態パラメータは，記述統計により要約した。用量比例性は，パワーモデルを用いて投与量と薬物動態評価項目の関係を検討した。定常状態の到達は，反復測定分散分析モデルを用いて検討した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	単施設：[redacted]（日本）
治験実施期間	2008 年 1 月 21 日～2008 年 5 月 28 日

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

2)　試験結果

(1)　治験対象

治験参加に同意した被験者 58 名のうち，36 名の男性が治験薬の投与を受けた。被験者は，オロダテロール塩酸塩 5 μg 群，10 μg 群，及び 20 μg 群にそれぞれ 12 名割り付けられ，各用量群内で 9 名がオロダテロール塩酸塩，3 名がプラセボの投与を受けた。すべての被験者が治験を完了した。本治験の被験者はすべて日本人で，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 であった。

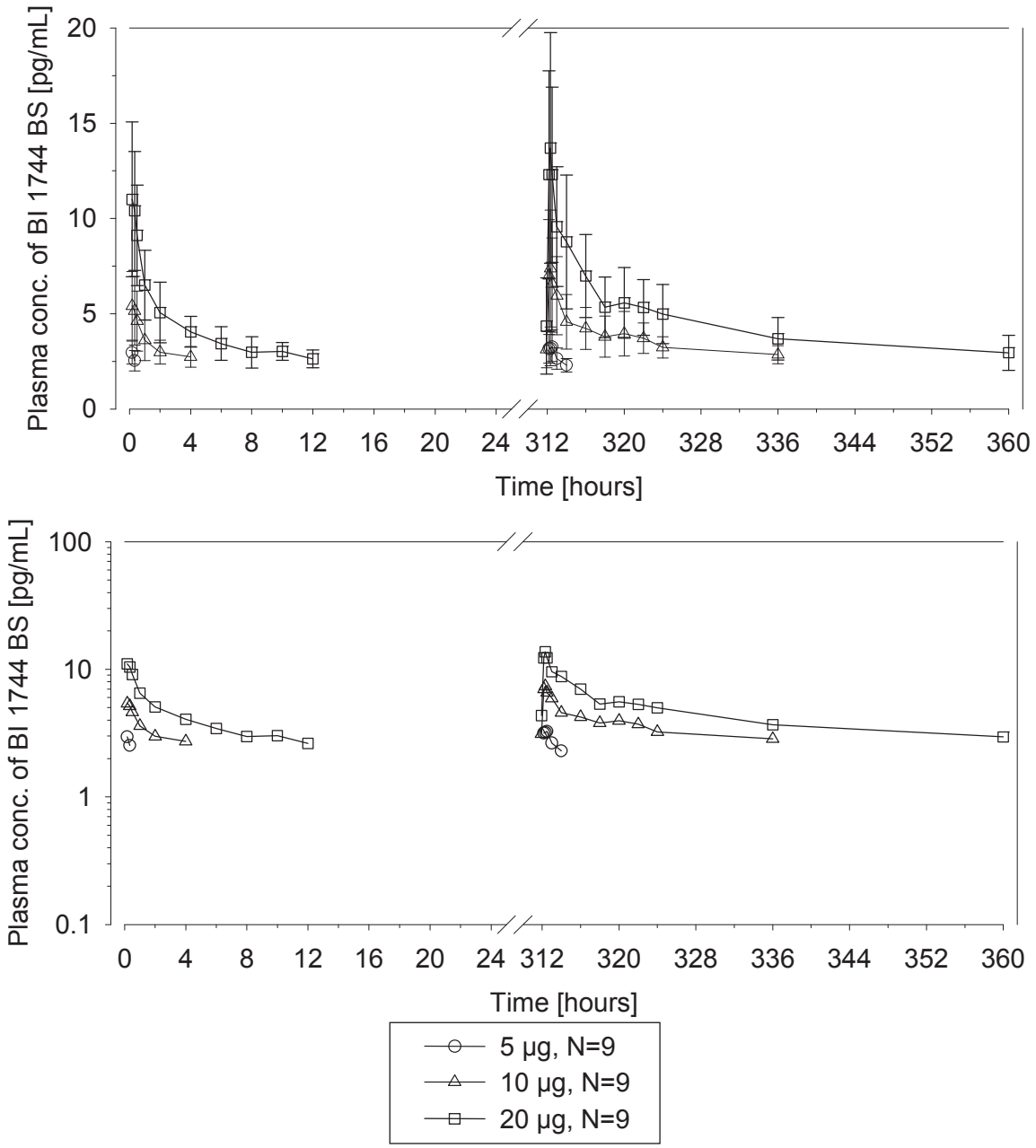
(2)　薬物動態

a)　オロダテロールの薬物動態

オロダテロールの血漿中濃度は，治験薬の反復吸入投与後 0.333～0.500 時間で最高血漿中濃度に到達し，その後速やかに減少した。定常状態の終末相半減期（$t_{1/2,ss}$）の幾何平均値は，オロダテロール塩酸塩 20 μg 群で 35.6 時間であった。オロダテロールの累積尿中排泄率は，単回投与後 0～24 時間で投与量の約 4%～5%であり，定常状態の投与後 0～24 時間で投与量の約 7%～10%であった。

C_{max} 及び AUC_{0-1} に基づくオロダテロールの累積係数はそれぞれ，1.19～1.26 及び 1.34～1.51 であった。視覚的な判断及び統計解析の結果より，オロダテロールの C_{max} 及び AUC は検討された用量範囲内（5～20 μg）で用量比例的に増加することが示唆された。オロダテロールは，1 日 1 回投与開始後少なくとも 7 日後に定常状態に達したと考えられた。

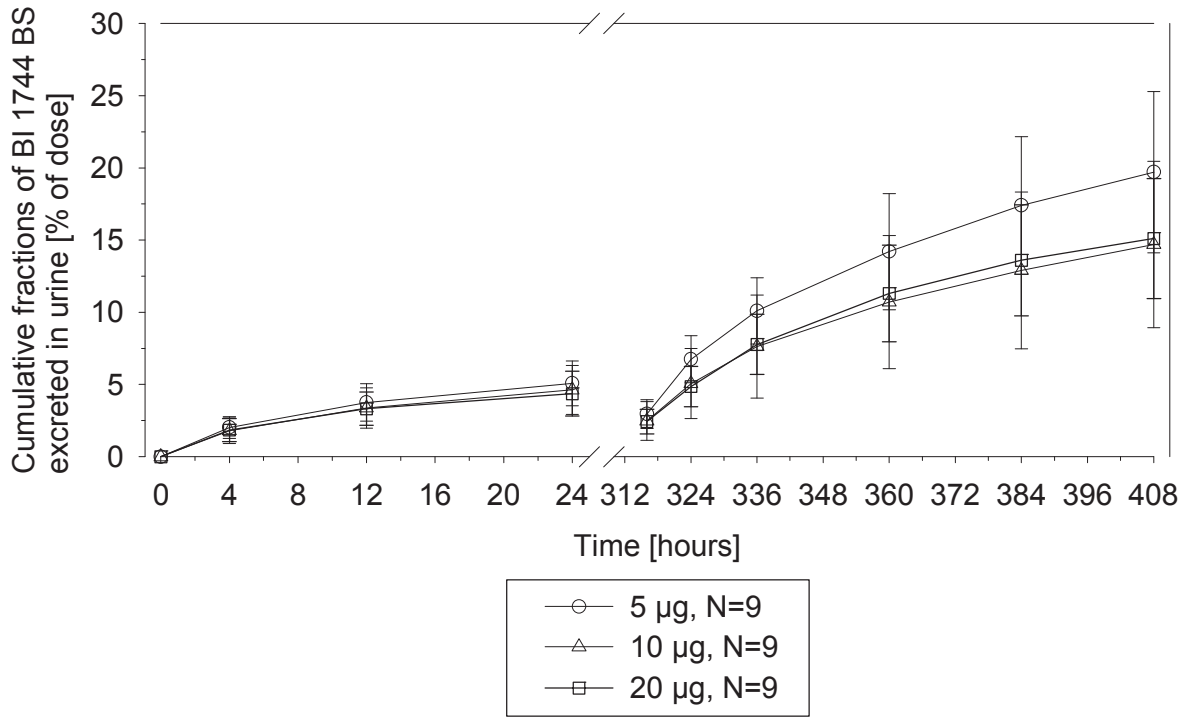
Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



引用元：CTD 5.3.3.1-7_Figure 11.5.2.1: 1

図 1.6: 1　　日本人健康成人男性へのオロダテロール塩酸塩 5 µg，10 µg，及び 20 µg 吸入投与後のオロダテロールの血漿中濃度（算術平均 ± SD）-時間プロファイル（上：普通軸グラフ，下：片対数グラフ）

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



引用元：CTD 5.3.3.1-7_Figure 11.5.2.2: 1

図 1.6: 2　日本人健康成人男性へのオロダテロール塩酸塩 5 µg，10 µg，及び 20 µg 吸入投与後のオロダテロールの投与量に対する累積尿中排泄（算術平均 ± SD）-時間プロファイル

表 1.6: 2　日本人健康成人男性へのオロダテロール塩酸塩 5 µg，10 µg，及び 20 µg 単回吸入投与後のオロダテロールの薬物動態パラメータ

オロダテロール Day 1		オロダテロール塩酸塩 5 µg			オロダテロール塩酸塩 10 µg			オロダテロール塩酸塩 20 µg		
		N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)
C_{max}	[pg/mL]	7	2.82	23.8	9	5.44	29.4	9	10.7	39.8
$C_{max,norm}$	[pg/mL/µg]	7	0.564	23.8	9	0.544	29.4	9	0.535	39.8
t_{max} [a)]	[h]	7	0.167	0.167-0.367	9	0.167	0.167-0.500	9	0.333	0.167-0.333
AUC_{0-1}	[pg•h/mL]	---	---	---	8	4.21	26.0	9	7.80	35.8
$AUC_{0-1,norm}$	[pg•h/mL/µg]	---	---	---	8	0.421	26.0	9	0.390	35.8
fe_{0-24}	[%]	9	4.86	33.7	9	4.26	48.5	9	4.11	38.6

gMean：幾何平均値，gCV：幾何変動係数
a）中央値及び幅（最小値-最大値）
---：算出せず
引用元：CTD 5.3.3.1-7_Table 11.5.2.3: 1，Table 15.6.2.1: 1-3 より作成

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

表 1.6: 3　日本人健康成人男性へのオロダテロール塩酸塩 5 µg，10 µg，及び 20 µg 反復吸入投与後のオロダテロールの薬物動態パラメータ

オロダテロール Day 14		オロダテロール塩酸塩 5 µg			オロダテロール塩酸塩 10 µg			オロダテロール塩酸塩 20 µg		
		N	gMean	gCV [%]	N	gMean	gCV [%]	N	gMean	gCV [%]
$C_{max,ss}$	[pg/mL]	9	3.35	23.8	9	6.80	53.5	9	12.7	44.3
$C_{max,ss,norm}$	[(pg/mL)/µg]	9	0.669	23.8	9	0.680	53.5	9	0.636	44.3
$t_{max,ss}$ a)	[h]	9	0.500	0.167-0.500	9	0.333	0.167-0.333	9	0.333	0.167-0.500
$AUC_{0-1,ss}$	[pg·h/mL]	9	2.66	26.3	8	6.17	35.8	9	10.5	39.2
$AUC_{0-1,ss,norm}$	[(pg·h/mL)/µg]	9	0.532	26.3	8	0.617	35.8	9	0.524	39.2
$AUC_{0-24,ss}$	[pg·h/mL]	---	---	---	7	89.1	17.8	8	134	26.0
$AUC_{0-24,ss,norm}$	[(pg·h/mL)/µg]	---	---	---	7	8.91	17.8	8	6.71	26.0
$t_{1/2,ss}$	[h]	---	---	---	---	---	---	8	35.6	30.8
$CL/F_{,ss}$	[mL/min]	---	---	---	7	1870	17.8	8	2480	26.0
$V_z/F_{,ss}$	[L]	---	---	---	---	---	---	8	7650	34.7
$fe_{0-24,ss}$	[%]	9	9.87	24.9	9	6.74	61.9	9	7.51	29.0
$CL_{R,0-24,ss}$	[mL/min]	---	---	---	7	163	22.5	8	198	18.4
$R_{A,Cmax}$		7	1.26	19.6	9	1.25	48.9	9	1.19	36.4
$R_{A,AUC0-1}$		---	---	---	7	1.51	23.8	9	1.34	30.2

gMean：幾何平均値，gCV：幾何変動係数
a）中央値及び幅（最小値-最大値）
---：算出せず
引用元：CTD 5.3.3.1-7_Table 11.5.2.3: 2，Table 15.6.2.1: 7-9 より作成

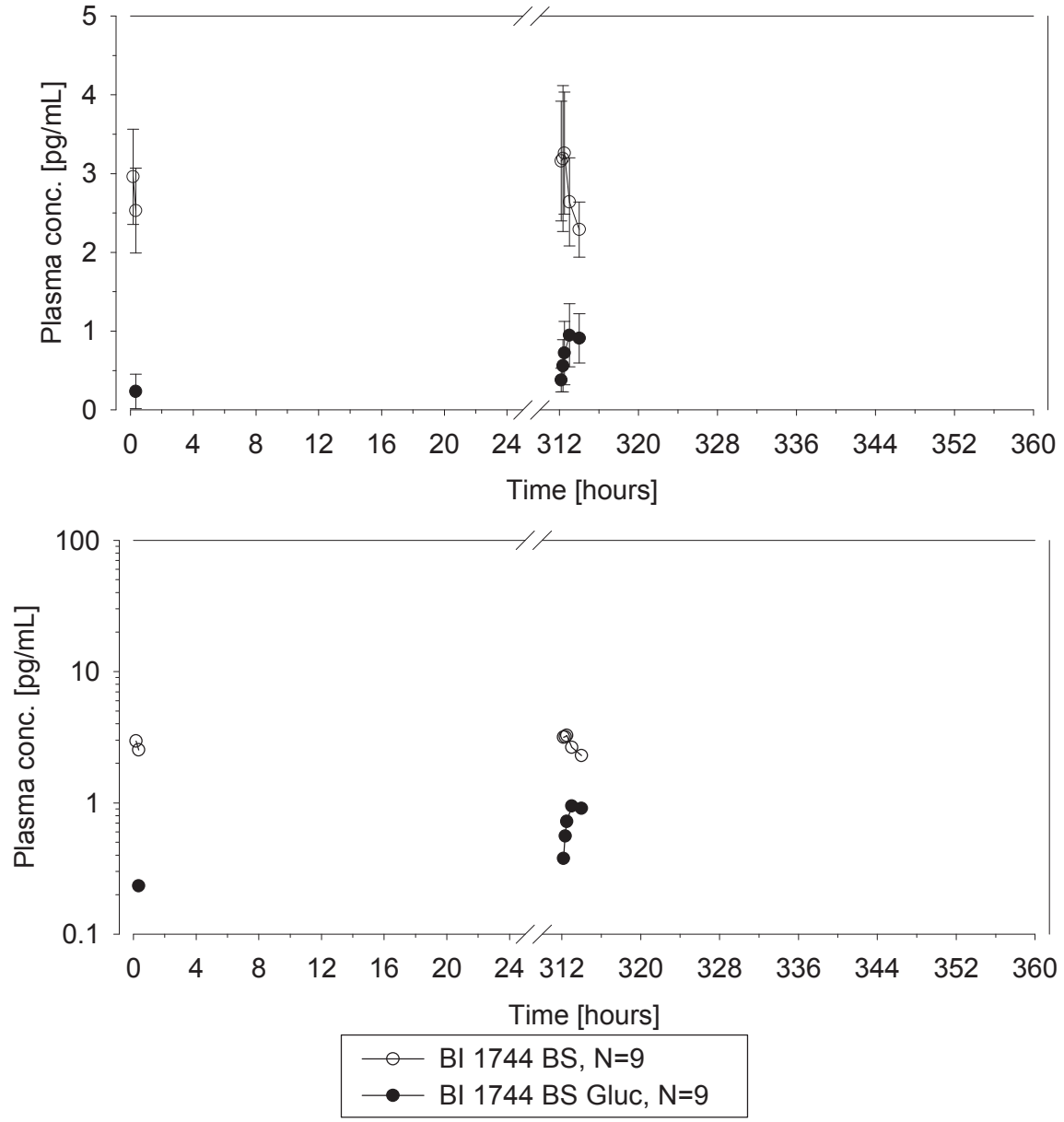
Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

b)　オロダテロールグルクロン酸抱合体の薬物動態

オロダテロールグルクロン酸抱合体の血漿中濃度は，オロダテロールの血漿中濃度と比べて緩やかに増加し，治験薬の反復吸入投与後 1～4 時間で最高血漿中濃度に到達し，その後少しずつ減少した。オロダテロールグルクロン酸抱合体の累積尿中排泄率は，単回投与後 0～24 時間で投与量の約 1%～2%であり，定常状態の投与後 0～24 時間で投与量の約 2%～3%であった。

オロダテロールグルクロン酸抱合体の $C_{max(,ss)}$及び $AUC_{0\text{-}1(,ss)}$はオロダテロールの $C_{max(,ss)}$及び $AUC_{0\text{-}1(,ss)}$と比べて低く，$RC_{max(,ss),Met}$ が単回投与後 0.147～0.376 及び反復投与後 0.273～0.505，$RAUC_{0\text{-}1(,ss),Met}$ が単回投与後 0.101～0.126 及び反復投与後 0.135～0.200 であった。オロダテロールグルクロン酸抱合体は,1 日 1 回投与開始後少なくとも 7 日後に定常状態に達したと考えられた。

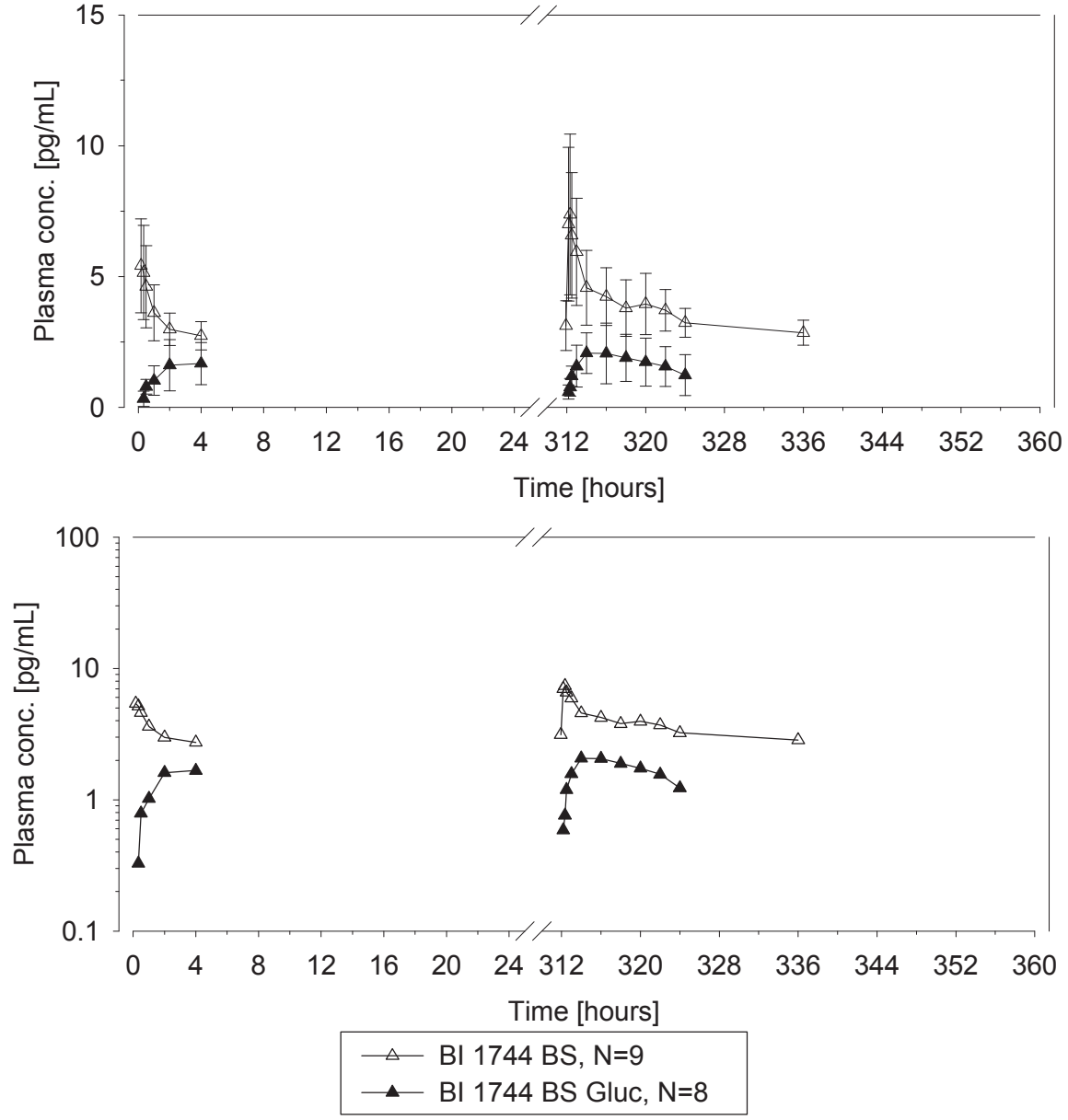
Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



引用元：CTD 5.3.3.1-7_Figure 11.5.2.1: 2

図 1.6: 3　日本人健康成人男性へのオロダテロール塩酸塩 5 µg 吸入投与後のオロダテロール及びオロダテロールグルクロン酸抱合体の血漿中濃度（算術平均 ± SD）-時間プロファイル（上：普通軸グラフ，下：片対数グラフ）

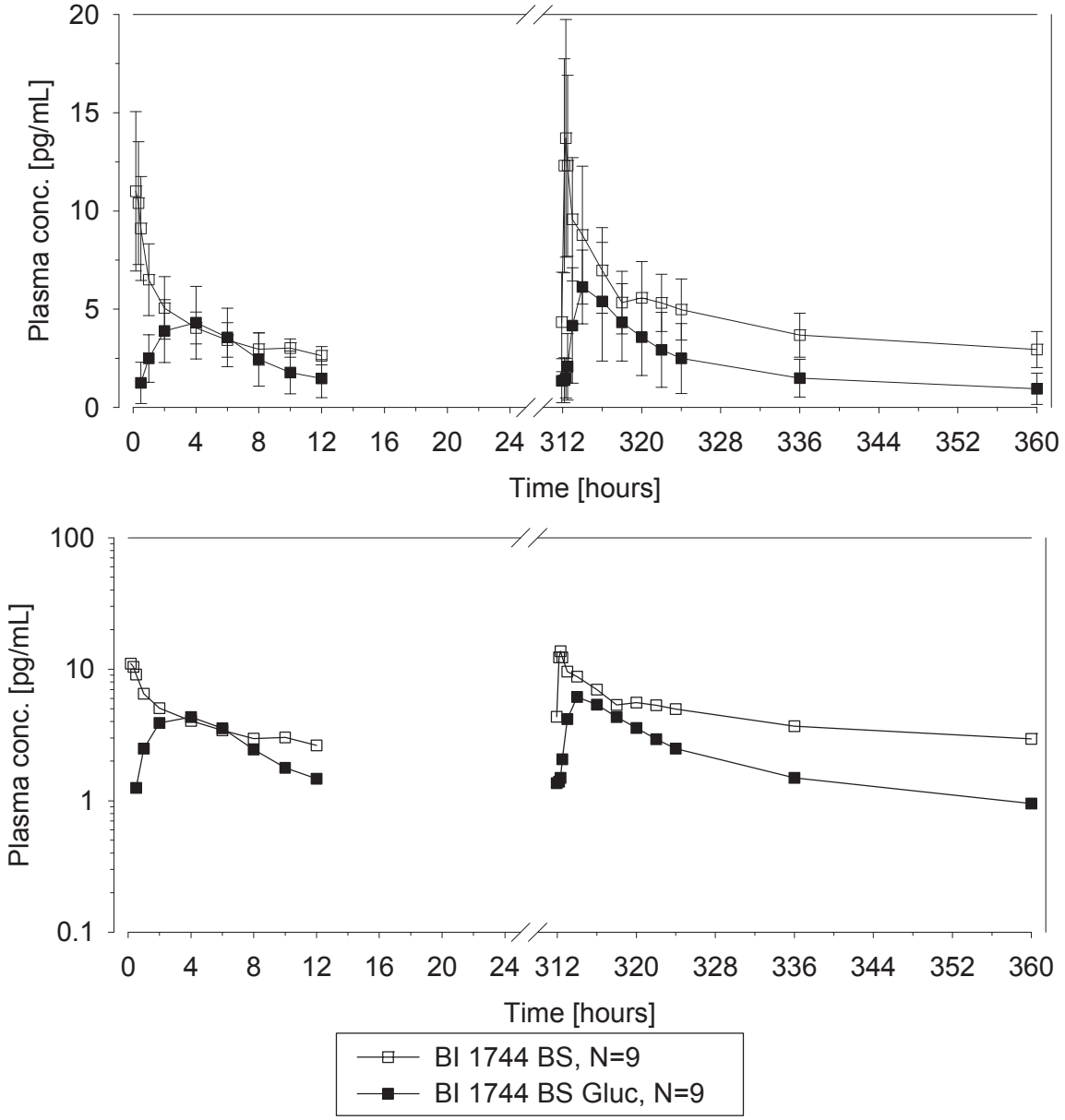
Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



引用元：CTD 5.3.3.1-7_Figure 11.5.2.1: 3

図 1.6: 4　日本人健康成人男性へのオロダテロール塩酸塩 10 µg 吸入投与後のオロダテロール及びオロダテロールグルクロン酸抱合体の血漿中濃度（算術平均 ± SD）-時間プロファイル（上：普通軸グラフ，下：片対数グラフ）

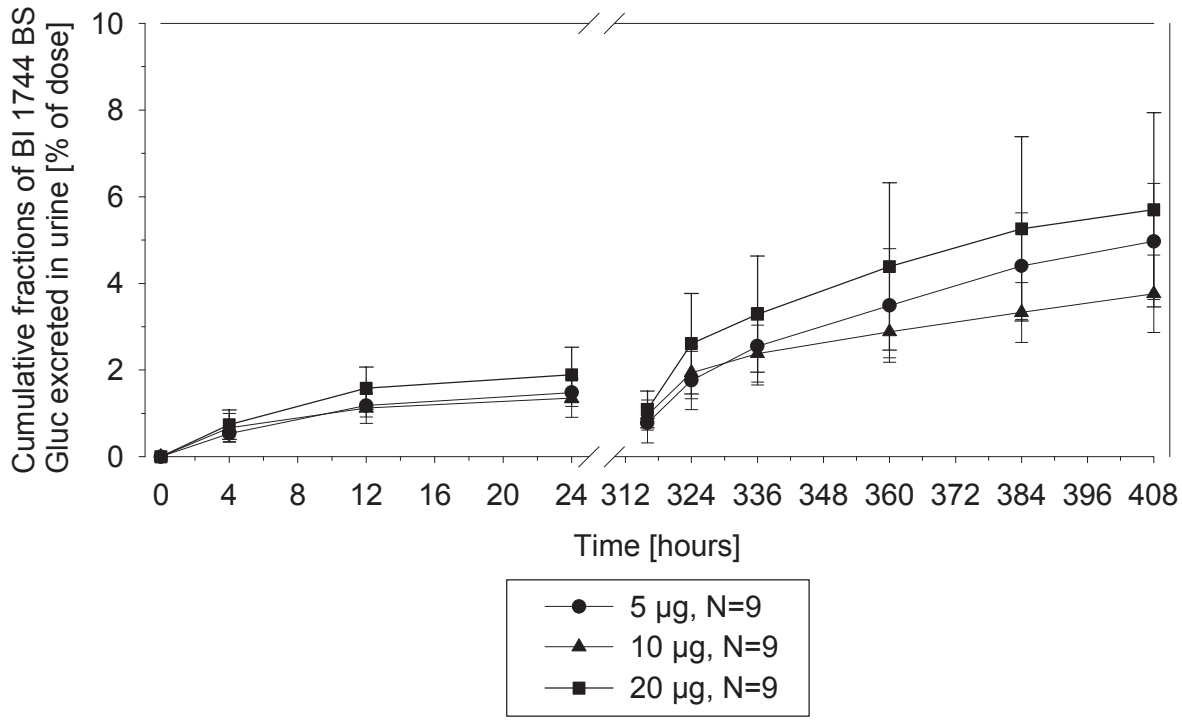
Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



引用元：CTD 5.3.3.1-7_Figure 11.5.2.1: 4

図 1.6: 5　日本人健康成人男性へのオロダテロール塩酸塩 20 µg 吸入投与後のオロダテロール及びオロダテロールグルクロン酸抱合体の血漿中濃度（算術平均 ± SD）-時間プロファイル（上：普通軸グラフ，下：片対数グラフ）

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



引用元：CTD 5.3.3.1-7_Figure 11.5.2.2: 2

図 1.6: 6　日本人健康成人男性へのオロダテロール塩酸塩 5 µg，10 µg，及び 20 µg 吸入投与後のオロダテロールグルクロン酸抱合体の投与量に対する累積尿中排泄率（算術平均 ± SD）-時間プロファイル

表 1.6: 4　日本人健康成人男性へのオロダテロール塩酸塩 5 µg，10 µg，及び 20 µg 単回吸入投与後のオロダテロールグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ

オロダテロールグルクロン酸抱合体 Day 1		オロダテロール塩酸塩 5 µg			オロダテロール塩酸塩 10 µg			オロダテロール塩酸塩 20 µg		
		N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)
C_{max}	[pg/mL]	6	0.607	101	9	2.01	73.2	9	5.86	42.0
$C_{max,norm}$	[pg/mL/µg]	6	0.121	101	9	0.201	73.2	9	0.293	42.0
t_{max} [a)]	[h]	6	0.417	0.333-1.00	9	2.00	0.333-4.00	9	4.00	2.00-6.00
AUC_{0-1}	[pg•h/mL]	---	---	---	8	0.618	72.8	9	1.43	68.8
$AUC_{0-1,norm}$	[pg•h/mL/µg]	---	---	---	8	0.0618	72.8	9	0.0716	68.8
fe_{0-24}	[%]	7	1.45	22.2	9	1.30	31.0	9	1.80	33.8

gMean：幾何平均値，gCV：幾何変動係数
a）中央値及び幅（最小値-最大値）
---：算出せず
引用元：CTD 5.3.3.1-7_Table 11.5.2.3: 3，Table 15.6.2.1: 4-6 より作成

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

表 1.6: 5　日本人健康成人男性へのオロダテロール塩酸塩 5 µg，10 µg，及び 20 µg 反復吸入投与後のオロダテロールグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ

オロダテロールグルクロン酸抱合体 Day 14		オロダテロール塩酸塩 5 µg			オロダテロール塩酸塩 10 µg			オロダテロール塩酸塩 20 µg		
		N	gMean	gCV [%]	N	gMean	gCV [%]	N	gMean	gCV [%]
$C_{max,ss}$	[pg/mL]	9	1.49	30.0	9	2.70	75.2	9	9.34	42.0
$C_{max,ss,norm}$	[(pg/mL)/µg]	9	0.298	30.0	9	0.270	75.2	9	0.467	42.0
$t_{max,ss}$ [a)]	[h]	9	1.00	0.333-2.00	9	4.00	0.333-12.0	9	2.00	1.00-4.00
$AUC_{0-1,ss}$	[pg·h/mL]	9	0.776	77.0	8	1.21	84.5	9	2.62	95.4
$AUC_{0-1,ss,norm}$	[(pg·h/mL)/µg]	9	0.155	77.0	8	0.121	84.5	9	0.131	95.4
$AUC_{0-24,ss}$	[pg·h/mL]	---	---	---	---	---	---	8	94.0	46.1
$AUC_{0-24,ss,norm}$	[(pg·h/mL)/µg]	---	---	---	---	---	---	8	4.70	46.1
$fe_{0-24,ss}$	[%]	7	2.36	50.0	8	2.29	31.8	9	3.06	41.2
$CL_{R,0-24,ss}$	[mL/min]	---	---	---	---	---	---	8	156	49.0
$R_{A,Cmax}$		6	2.73	80.6	9	1.35	66.7	9	1.59	32.7
$R_{A,AUC0-1}$		---	---	---	7	1.78	76.6	9	1.83	101

gMean：幾何平均値，gCV：幾何変動係数
a）中央値及び幅（最小値-最大値）
---：算出せず
引用元：CTD 5.3.3.1-7_Table 11.5.2.3: 4，Table 15.6.2.1: 10-12 より作成

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

c)　SOM 1522 BS の薬物動態

SOM 1522 BS の血漿中濃度は，少数の被験者のうちオロダテロール塩酸塩 20 µg 群の 1 名（被験者番号 311）の治験薬投与後 2 時間の検体でのみ測定可能であり，健康な日本人成人男性被験者でオロダテロール塩酸塩の 1 日 1 回, 14 日間吸入投与後の SOM 1522 BS の薬物動態に関して結論することはできなかった。

SOM 1522 BS は，オロダテロール塩酸塩 10 µg 群の 9 名中 2 名，オロダテロール塩酸塩 20 µg 群の 9 名中 5 名の尿中にのみ検出された。尿中排泄量が少なかったため，SOM 1522 BS の fe_{0-24} はいずれの被験者でも算出されず，$fe_{0-24,ss}$ はオロダテロール塩酸塩 20 µg 群の 1 名の被験者（被験者番号 303）でのみ算出された（投与量の 1.20%）。

(3) 安全性

a)　有害事象

治験薬投与を受けた被験者 36 名中 3 名（8.3%）に合計 4 件の有害事象がみられた。オロダテロール塩酸塩 5 µg 群の 9 名中 1 名（11.1%）に鼻咽頭炎が発現した。オロダテロール塩酸塩 10 µg 群の 9 名中 1 名（11.1%）に発疹及び脂肪肝が発現した。プラセボ群の 9 名中 1 名（11.1%）に上室性期外収縮が発現した。いずれの有害事象も軽度であった。有害事象のうち，1 件の発疹のみ治験担当医師が治験薬との因果関係ありと判断した。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。

有害事象により治験中止した被験者はいなかった。

b)　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験期間中に死亡又は重篤な有害事象は報告されなかった。本治験では，重要な有害事象は定義されていなかった。

c)　臨床検査，バイタルサイン，身体所見及び 12 誘導心電図

臨床検査では，臨床的に問題となる値はいずれの投与群にもみられなかった。追加臨床検査（血中カリウム濃度）では，オロダテロール塩酸塩 5 µg，オロダテロール塩酸塩 10 µg，オロダテロール塩酸塩 20 µg, 及びプラセボ投与後のベースラインからの平均変化量はそれぞれ, Day 1 に-0.24, -0.32，-0.33，及び-0.20 mmol/L であり，Day 14 に-0.15，-0.18，-0.19，及び-0.19 mmol/L であった。プラセボ群と比べた血中カリウム濃度（平均値）の低下傾向は，Day 1 のオロダテロール塩酸塩 10 µg 群（0.11 mmol/L［p=0.0908］の減少）及びオロダテロール塩酸塩 20 µg 群（0.12 mmol/L［p=0.0665］）でみられた。この血中カリウム濃度の低下は，統計的有意ではなく，かつ，小さなサンプルサイズでみられたものであるが，日本人以外を対象とし本治験実施までに行われた他治験の結果を考慮して, 次のように考察した。オロダテロール塩酸塩 10 µg 群でみられた低下は，オロダテロール塩酸塩 10 µg 投与の健康成人女性とプラセボ投与の健康成人男女の差 0.14 mmol/L（p=0.023）（BI Trial No.1222.2）と同程度であったが，オロダテロール塩酸塩 10 µg 投与の男性被験者での 0.03 mmol/L（p=0.4986）より大きい。反応の違いは，平均体重が低いことで説明でき

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

る可能性がある（平均体重は，オロダテロール塩酸塩 10 µg 投与の日本人被験者 63 kg，オロダテロール塩酸塩 10 µg 投与の日本以外の女性被験者 66 kg に対して，オロダテロール塩酸塩 10 µg 投与の日本人以外の男性被験者 85 kg）。一方，オロダテロール塩酸塩 20 µg 群でみられた低下は，日本人以外の健康成人男性でのオロダテロール塩酸塩 30 µg 投与とプラセボ投与時の差 0.11 mmol/L（p=0.0023）（BI Trial No.1222.2），及び日本人以外の COPD 患者でのオロダテロール塩酸塩 20 µg 投与とプラセボ投与時の差 0.14 mmol/L（p=0.0015）（BI Trial No.1222.5）と同程度であり，他試験でもみられている程度の低下であった。

バイタルサインで，臨床的に問題となる所見は認められなかった。心電図及び心拍数でも，臨床的に問題となる所見は認められなかった。

d)　忍容性

臨床的な忍容性は概して良好であった。

(4) まとめ

オロダテロールの血漿中濃度は反復吸入投与後，急速に増加し，0.333～0.500 時間程度で最高血漿中濃度に到達した。定常状態の終末相半減期（$t_{1/2,ss}$）は 35.6 時間であった。オロダテロールの累積尿中排泄率は定常状態の投与後 0～24 時間で投与量の約 7%～10%であった。オロダテロールの $C_{max(,ss)}$及び $AUC_{0\text{-}1(,ss)}$は，検討した用量範囲内（5～20 µg）で用量比例的に増加することが示唆された。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}1}$ に基づくオロダテロールの累積係数はそれぞれ，1.19～1.26 及び 1.34～1.51 であった。$RC_{max(,ss),Met}$ は 0.147～0.505，$RAUC_{0\text{-}1(,ss),Met}$ は 0.101～0.200 であり，オロダテロールグルクロン酸抱合体の $C_{max(,ss)}$及び $AUC_{0\text{-}1(,ss)}$はオロダテロールより低かった。オロダテロール及びオロダテロールグルクロン酸抱合体は，1 日 1 回投与開始後少なくとも 7 日後に定常状態に達したと考えられた。

本治験では，死亡又は重篤な有害事象の発現はなかった。有害事象により治験中止した被験者はいなかった。合計 4 事象の有害事象が報告された。有害事象のうち，1 件の発疹は治験担当医師が治験薬との因果関係ありと判断した。安全性評価（すなわち，血圧，脈拍数，治験担当医師又は心臓専門医が独立に評価した 12 誘導心電図，並びに追加臨床検査の血中カリウム値及び他の臨床検査値）で臨床的に問題となる異常は認められなかった。ベースライン値からのカリウム濃度の変化に用量依存性は認められなかった。

日本人健康成人男性に対するオロダテロール塩酸塩 5 µg，10 µg，及び 20 µg の 1 日 1 回，14 日間投与は安全であり忍容性が良好であった。

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

表 1.6: 6　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.21）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Olo 20 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	9	(100.0)	9	(100.0)	9	(100.0)	9	(100.0)	36	(100.0)
Total with adverse events	1	(11.1)	1	(11.1)	1	(11.1)	0	(0.0)	3	(8.3)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
Cardiac disorders (心臓障害)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
Supraventricular extrasystoles (上室性期外収縮)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(2.8)
Hepatic steatosis (脂肪肝)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(2.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(2.8)
Rash (発疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(2.8)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 10.1

表 1.6: 7　担当医師が因果関係ありと判断した有害事象発現例数（%）（試験 1222.21）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Olo 20 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	9	(100.0)	9	(100.0)	9	(100.0)	9	(100.0)	36	(100.0)
Total with related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(2.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(2.8)
Rash (発疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(2.8)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 10.1

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

1.7　健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 1237.1

A randomised, double-blind, placebo-controlled (within dose groups) study to assess safety, tolerability and pharmacokinetics of single rising inhaled doses (2.5 µg, 5 µg, 10 µg, 20 µg and 40 µg) of BI 1744 CL (administered with the Respimat®) in free dose combination with tiotropium bromide 5 µg (for doses up to and including 20 µg BI 1744 CL), 10 µg (for doses of 20 µg and 40 µg BI 1744 CL) (administered with the Respimat®) in healthy male volunteers.［CTD 5.3.3.1-8_試験 1237.1］

1)　試験方法

試験方法の概略を表 1.7: 1 に示した。

表 1.7: 1　試験方法の概略

目的	健康な成人男性に対するチオトロピウム 5 µg とオロダテロール（2.5 µg，5 µg，10 µg，20 µg）の併用時及びチオトロピウム 10 µg とオロダテロール（20 µg 及び 40 µg）の併用時（吸入用器具レスピマットによる単回吸入投与）の安全性及び忍容性を検討する。また，チオトロピウムとオロダテロールの併用時の薬物動態，用量比例性，特定の代謝パラメータ及び肺機能パラメータに対する薬力学的作用を検討する。
試験デザイン	第 I 相，単施設，ランダム化，用量群内二重盲検，プラセボ対照，6 段階の用量漸増単回投与試験
対象	選択基準 ・　身体所見，バイタルサイン（血圧，脈拍数），12 誘導心電図，臨床検査を含む病歴に基づき健康な成人男性 ・　年齢が 21 歳以上，50 歳以下 ・　BMI が 18.5 kg/m^2 以上，30.0 kg/m^2 未満 ・　GCP 及び各地域の要件に従った，治験参加前の文書による同意取得 除外基準 ・　血圧，脈拍数，心電図を含む検査の基準値からの逸脱や臨床的に問題となる所見 ・　臨床的に問題となる合併症 ・　胃腸，肝機能，腎機能，呼吸器，心血管，代謝，免疫系又は内分泌系の疾患 ・　中枢神経系疾患（てんかんなど），精神障害又は神経系の疾患 ・　起立性低血圧症，失神発作又は意識喪失の既往 ・　慢性感染症又は臨床的に問題となる急性感染症 ・　治験担当医師の判断により，臨床的に問題となるアレルギー又は過敏症（治験薬又は添加されている成分に対するアレルギーを含む）の既往 ・　割付け前 1 カ月以内の半減期の長い（24 時間を超える）薬剤の使用，又は薬剤を半減期の 10 倍未満の期間で使用 ・　治験実施計画書作成時の知見に基づき，治験結果に影響を及ぼす可能性がある薬剤の割付け前 10 日以内の使用 ・　薬剤を対象とした他の試験への割付け前 2 カ月以内の参加 ・　タバコ 10 本/日，葉巻 3 本/日又はパイプ 3 回/日を超える喫煙者 ・　治験期間中の禁煙ができないと治験担当医師が判断 ・　日常的に 40 g/日を超えるアルコール摂取 ・　薬物乱用 ・　割付け前 4 週間以内又は治験期間中の 100 mL を超える献血 ・　割付け前 1 週間以内又は治験期間中の過度の運動 ・　臨床的に問題となる基準値範囲外の臨床検査値 ・　試験実施施設の食事内容に従うことができない ・　（β_2 刺激薬のクラスエフェクトとして既知の副作用）喘息，肺過敏症の既往，甲状腺機能亢進症，治療を要するアレルギー性鼻炎，臨床的に問題となる不整脈，発作性頻脈（100 回/分を超える）

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

表 1.7: 1　　試験方法の概略（続き）

対象（続き）	・　（抗ムスカリン抗コリン作用薬としてチオトロピウムに既知の副作用）チオトロピウム又は同じクラスの類似薬に対する過敏性，狭角緑内障の既往，前立腺過形成の既往，膀胱頸閉塞の既往
治験薬	被験薬 オロダテロール吸入液 チオトロピウム吸入液 投与量：（オロダテロール投与量は塩フリー体として表示，チオトロピウム投与量はチオトロピウム陽イオンとして算出） ・D1：チオトロピウム 5 μg（2.5 μg の 2 吸入）とオロダテロール 2.5 μg（2.5 μg の 1 吸入） ・D2：チオトロピウム 5 μg（2.5 μg の 2 吸入）とオロダテロール 5 μg（2.5 μg の 2 吸入） ・D3：チオトロピウム 5 μg（2.5 μg の 2 吸入）とオロダテロール 10 μg（10 μg の 1 吸入） ・D4：チオトロピウム 5 μg（2.5 μg の 2 吸入）とオロダテロール 20 μg（10 μg の 2 吸入） ・D5：チオトロピウム 10 μg（2.5 μg の 4 吸入）とオロダテロール 20 μg（10 μg の 2 吸入） ・D6：チオトロピウム 10 μg（2.5 μg の 4 吸入）とオロダテロール 40 μg（10 μg の 4 吸入） 対照薬 プラセボ
症例数	計画時：48 名（用量群ごとに 8 名） 各用量群内でチオトロピウムとオロダテロールの併用：プラセボに 3：1 の比で割付け 登録：48 名
投与方法 投与期間	吸入用器具レスピマットによる経口吸入（チオトロピウム吸入液をオロダテロール吸入液の吸入前後いずれかに吸入） 1 日（単回投与）
観察項目 観察時期	治験期間は Visit 1（スクリーニング期：Visit 2 の治験薬投与前 21 日以内），Visit 2（治験薬投与期：Day 1～Day 5，Day 1 に治験薬投与），及び Visit 3（後観察期：治験薬投与終了後の Day 6～Day 12 の間に終了時観察）からなる。 被験者は，治験薬投与前に吸入用器具の正しい使い方を練習した。1 晩の絶食後，治験薬投与前 1 時間に標準化した食事（朝食）が提供された。被験者は，治験薬の吸入後 150 mL の水を摂取した。吸入前後 1 時間以外は適宜自由に水分補給を行った。治験薬投与後 4 時間（間食），6 時間（間食），8 時間（軽食），10 時間（間食），及び 24 時間（朝食）に標準化した食事が提供された。被験者は，治験薬投与日の朝から治験薬投与後 24 時間まで治験実施施設に滞在した。 治験薬投与期には以下を実施した。 薬物動態用採血 Day 1：治験薬投与前 2 時間，投与後 2，5，10，15，20，30，40，50 分，1，2，3，4，6，8，10，12 時間 Day 2～5：Day 1 の治験薬投与後 24，48 時間 Day 1 の治験薬投与後 72，96 時間（チオトロピウム 10 μg とオロダテロール 40 μg の併用のみ） 薬物動態用蓄尿 Day 1～5：治験薬投与前 2 時間以内，投与後 0～2，2～4，4～8，8～12，12～24，24～48，48～72，72～96 時間
評価項目 評価基準	有効性 評価なし 薬物動態 C_{max}，t_{max}，$AUC_{0-\infty}$，$\%AUC_{tz-\infty}$，λ_z，$t_{1/2}$，MRT_{ih}，CL/F，V_z/F，AUC_{0-tz}，Ae_{t1-t2}，fe_{t1-t2}，$CL_{R,t1-t2}$ 安全性 身体所見，バイタルサイン（血圧，脈拍数），臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），薬力学関連の追加臨床検査（cAMP，カリウム），12 誘導心電図，有害事象，口腔咽頭検査及び肺聴診，気道抵抗測定（R_{aw}）及びボディプレチスモグラフィによる特異的気道コンダクタンス（sG_{aw}），及び忍容性の治験担当医師の評価
解析方法	安全性パラメータは記述統計，用量比例性の検討は共分散分析，追加臨床検査の解析は共分散分析

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

表 1.7: 1　　試験方法の概略（続き）

治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	単施設：Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Dept. of Clinical Research, Human Pharmacology Centre（ドイツ）
治験実施期間	2006 年 4 月 27 日～2006 年 7 月 19 日

2)　試験結果

(1)　治験対象

48 名の男性が本治験に組み入れられ，ランダム割り付けされた。内訳は，6 用量段階の各投与群にそれぞれ 8 名が割り付けられ，各群内で 6 名がチオトロピウムとオロダテロールの併用，2 名がプラセボの投与を受けた。すべての被験者が治験薬の投与を受け，治験を完了した。本治験の被験者はすべて白人で，年齢は平均 33.8 歳，身長は平均 179.6 cm，体重は平均 82.8 kg，BMI は平均 25.65 kg/m^2 であった。

(2)　薬物動態

a)　オロダテロール及びチオトロピウムの薬物動態

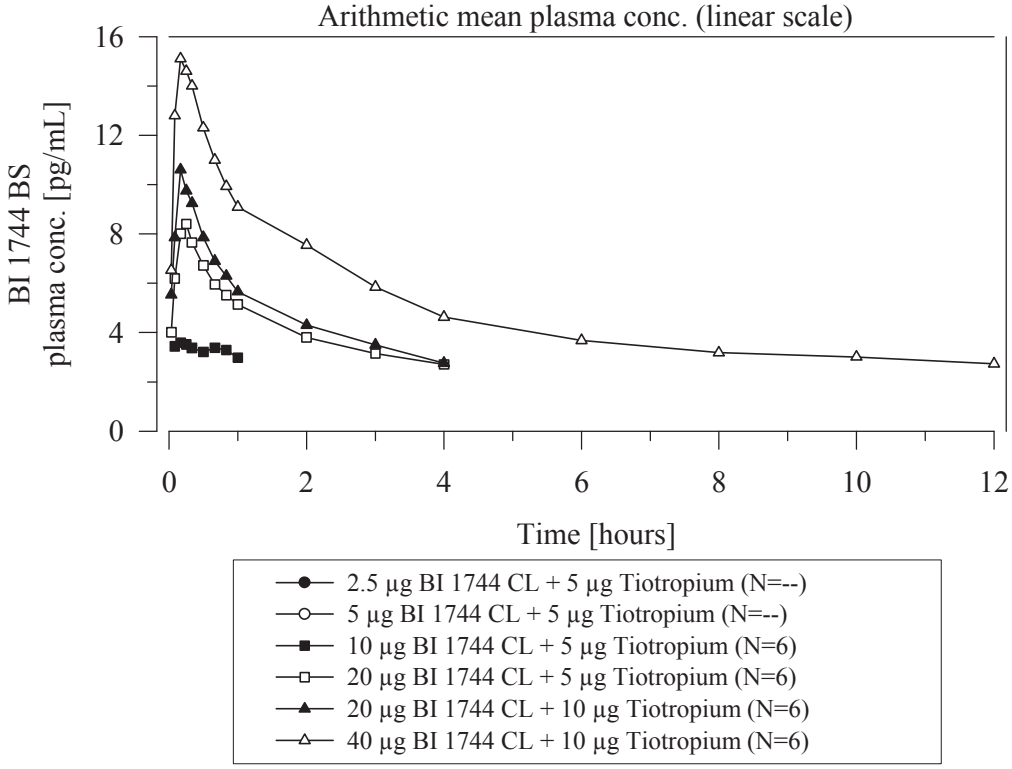
オロダテロールは単回吸入投与後 13～19 分の間に最高血漿中濃度（C_{max}）に到達し，チオトロピウムは単回吸入投与後 3～6 分の間に最高血漿中濃度（C_{max}）に到達した。

オロダテロールの C_{max} 及びすべての測定時点の血漿中濃度に低～中程度の個人間変動が認められた。また，チオトロピウムの C_{max}，すべての測定時点の血漿中濃度，及び最終定量可能時間（t_z）に中～高程度の個人間変動が認められた。終末消失半減期（$t_{1/2}$）はチオトロピウム 10 µg とオロダテロール 40 µg の併用時のみ算出され，10.6 時間であり，中程度（gCV：63.0%）の個人間変動であった。チオトロピウム 5 µg 又は 10 µg とオロダテロール 2.5～40 µg を併用したとき，オロダテロールの曝露量（$C_{max,norm}$，$AUC_{0-1,norm}$ 及び fe_{0-24}）が用量比例的に増加することが確認された。一方，チオトロピウムの血漿中濃度はばらつきが大きく，チオトロピウムの用量比例性に関する明確な結論を導くことはできなかった。尿中排泄データの視覚的な判断により，チオトロピウム 5 µg 及び 10 µg の全身曝露量の増加に用量比例性からの逸脱は確認されなかった。

オロダテロールの血漿中濃度及び尿中排泄率は，チオトロピウム 5 µg とオロダテロール 20 µg の併用時とチオトロピウム 10 µg とオロダテロール 20 µg の併用時との間で同程度の値であったことから，異なる投与量のチオトロピウムの併用がオロダテロールの薬物動態に影響を与えないことが示唆された。一方，チオトロピウムの血漿中濃度はばらつきが大きく，オロダテロールと併用時のチオトロピウムの薬物動態への影響に関して明確な結論を導くことはできなかった。

チオトロピウムの尿中排泄データは，チオトロピウム 5 µg とオロダテロール 2.5～20 µg の併用時とチオトロピウム 10 µg とオロダテロール 20～40 µg の併用時との間で，異なる投与量のオロダテロールの併用がチオトロピウムの全身曝露量に影響を与えないことが示唆された。

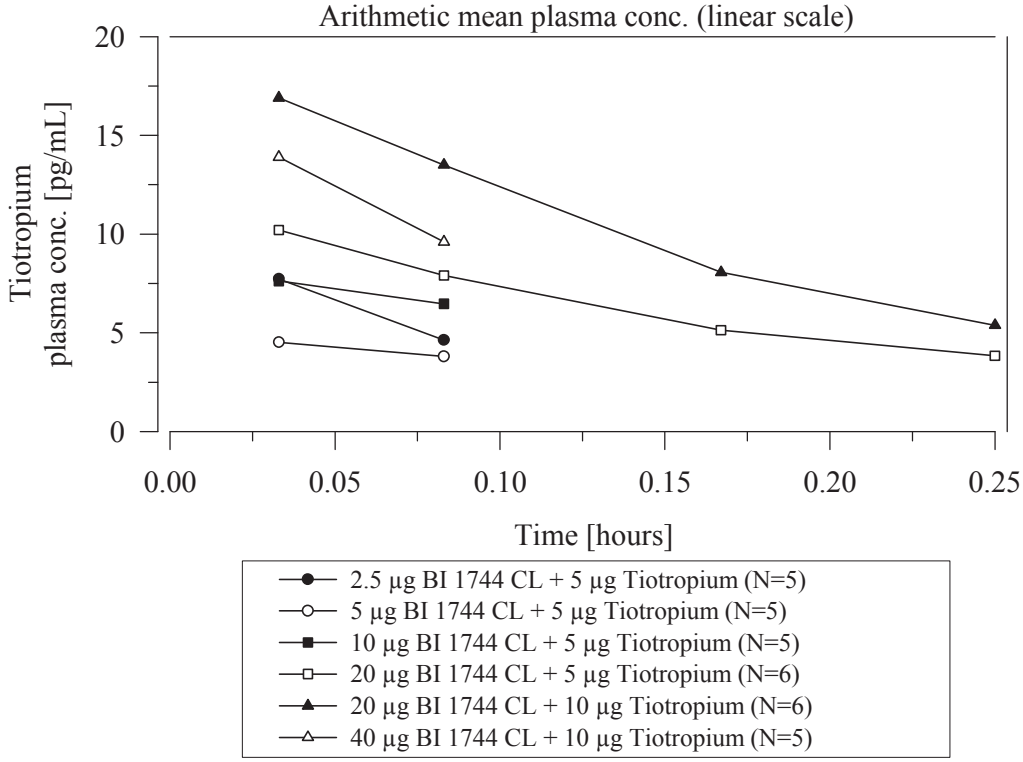
Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



BI 1744 CL：オロダテロール
引用元：CTD 5.3.3.1-8_Figure 11.5.2: 1

図 1.7: 1　健康成人にチオトロピウム 5 µg 又は 10 µg とオロダテロール 2.5～40 µg の併用時の単回吸入投与後のオロダテロールの血漿中濃度（算術平均）-時間プロファイル

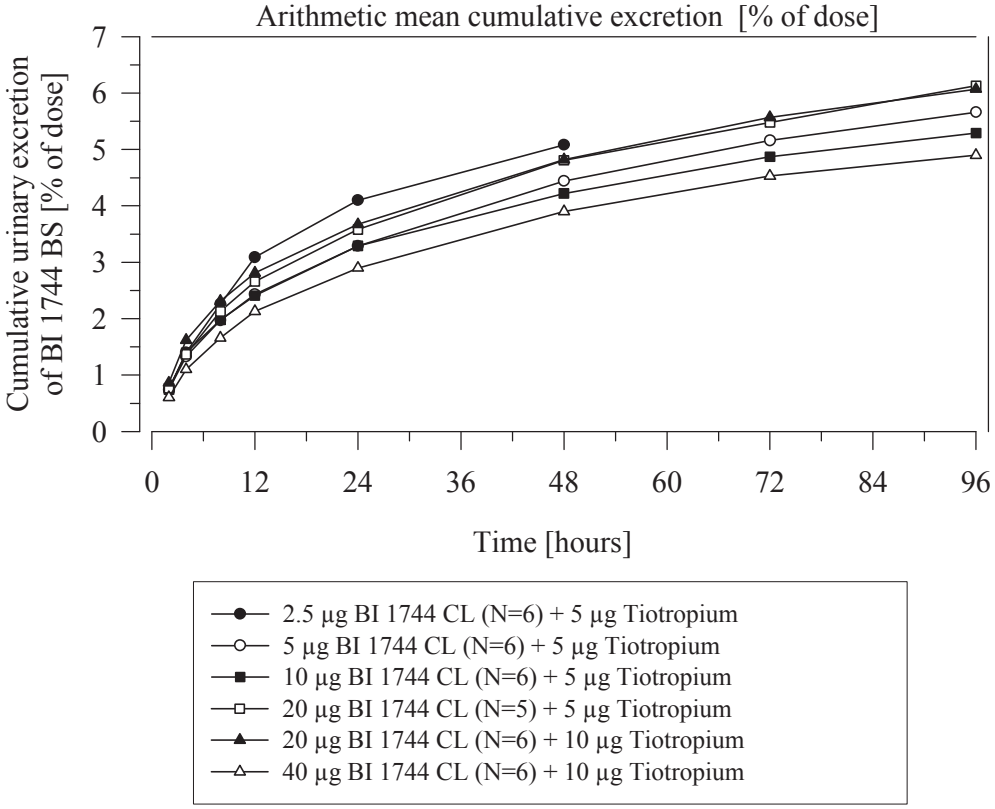
Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



BI 1744 CL：オロダテロール
引用元：CTD 5.3.3.1-8_Figure 11.5.2: 2

図 1.7: 2　健康成人へのオロダテロール 2.5～40 µg とチオトロピウム 5 µg 又は 10 µg の併用時の単回吸入投与後のチオトロピウムの血漿中濃度（算術平均）-時間プロファイル

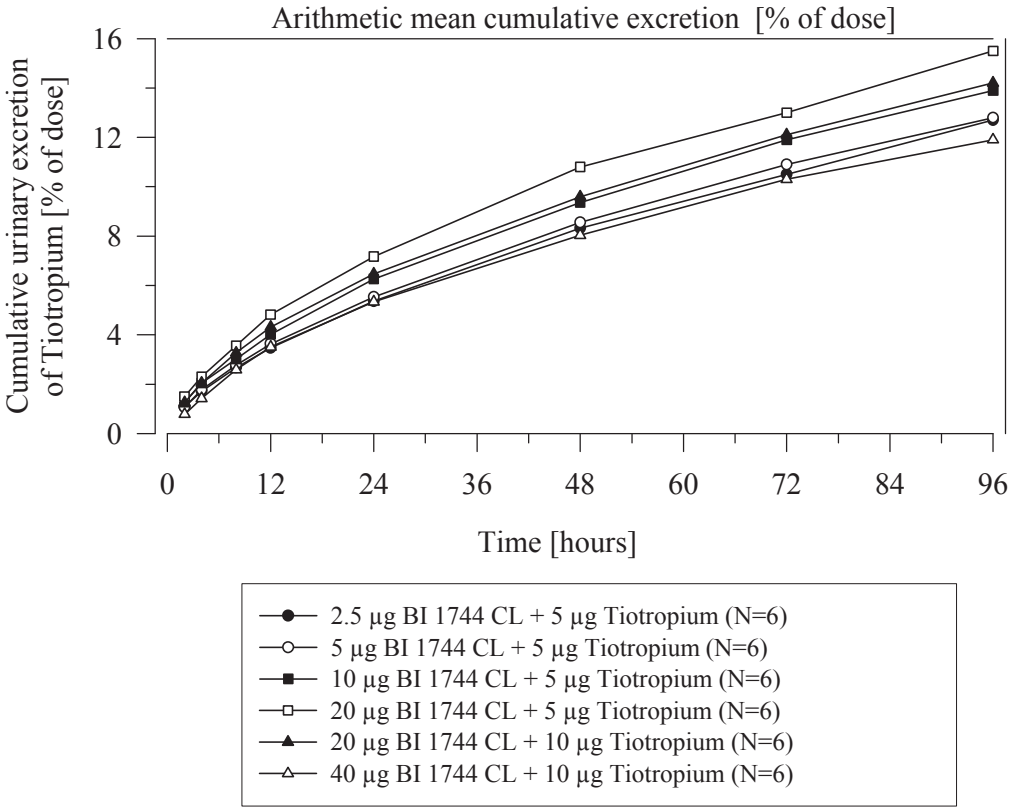
Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



BI 1744 CL：オロダテロール
引用元：CTD 5.3.3.1-8_Figure 11.5.2: 3

図 1.7: 3　健康成人へのチオトロピウム 5 µg 又は 10 µg とオロダテロール 2.5～40 µg の併用時の単回吸入投与後のオロダテロールの投与量に対する尿中排泄率（算術平均）-時間プロファイル

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



BI 1744 CL：オロダテロール
引用元：CTD 5.3.3.1-8_Figure 11.5.2: 4

図 1.7: 4　　健康成人へのオロダテロール 2.5～40 µg とチオトロピウム 5 µg 又は 10 µg の併用時の単回吸入投与後のチオトロピウムの投与量に対する尿中排泄率（算術平均）-時間プロファイル

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

表 1.7: 2　健康成人へのチオトロピウム 5 µg 又は 10 µg とオロダテロール 2.5～40 µg[a)] の併用時の単回吸入投与後のオロダテロールの薬物動態パラメータ

		Tio 5 µg + Olo 2.5 µg		Tio 5 µg + Olo 5 µg		Tio 5 µg + Olo 10 µg		Tio 5 µg + Olo 20 µg		Tio 10 µg + Olo 20 µg		Tio10 µg + Olo 40 µg	
		N=4		N=6		N=6		N=6		N=6		N=6	
		gMean	gCV	gMean	gCV	gMean	gCV	gMean	gCV	gMean	gCV	gMean	gCV
$AUC_{0-\infty}$	[pg·h/mL]	--	--	--	--	--	--	34.1	78.6	34.7	60.3	93.1	63.8
$AUC_{0-\infty,norm}$	[pg·h/mL/µg]	--	--	--	--	--	--	1.70	78.6	1.74	60.3	2.33	63.8
AUC_{0-1}	[pg·h/mL]	--	--	--	--	2.96[c)]	23.0[c)]	5.94	31.7	6.61	51.5	10.7	36.7
$AUC_{0-1,norm}$	[pg·h/mL/µg	--	--	--	--	0.296[c)]	23.0[c)]	0.297	31.7	0.331	51.5	0.268	36.7
AUC_{0-tz}	[pg·h/mL]					4.63	104	15.9	63.2	21.3	70.1	54.7	58.6
$AUC_{0-tz,norm}$	[pg·h/mL/µg]					0.463	104	0.797	63.2	1.07	70.1	1.37	58.6
t_z[b)]	[h]					1.53	0.533-4.03	4.03	2.03-10.0	4.05	4.03-12.0	12.1	6.05-24.1
C_{max}	[pg/mL]	--	--	--	--	3.90	18.3	8.20	29.3	9.51	60.1	14.5	40.3
$C_{max,norm}$	[pg/mL/µg]	--	--	--	--	0.390	18.3	0.410	29.3	0.476	60.1	0.363	40.3
t_{max}[b)]	[h]	--	--	--	--	0.317	0.117-0.867	0.283	0.117-0.283	0.217	0.133-0.550	0.233	0.217-0.400
$t_{½}$	[h]	--	--	--	--	--	--	4.68	105	4.12	56.5	10.6	63.0
MRT_{ih}	[h]	--	--	--	--	--	--	6.48	100	5.64	51.0	13.6	61.8
CL/F	[mL/min]	--	--	--	--	--	--	9780	78.6	9600	60.3	7160	63.8
V_z/F	[L]	--	--	--	--	--	--	3960	26.3	3420	27.2	6550	18.4
fe_{0-24}	[%]	3.88	41.2	3.23	20.9	3.14	33.5	3.56[c)]	12.2[c)]	3.46	38.0	2.76	36.4
fe_{0-96}	[%]	--	--	5.53	23.4	5.17	23.9	6.07[c)]	16.1[c)]	5.79	33.9	4.63	39.5

Olo：オロダテロール，Tio：チオトロピウム，gMean：幾何平均値，gCV：幾何変動係数

a）オロダテロール 2.5 µg 群及び 5 µg 群は血漿中濃度が低く定量できなかったため，限られた薬物動態パラメータしか算出できなかった。

b）中央値及び範囲（最小値-最大値）

c）被験者数（N）=5

---：算出せず

引用元：CTD 5.3.3.1-8_Table 11.5.2: 1, Table 15.5.2.1: 2, Table 15.5.2.1: 4, Table 15.5.2.1: 6, Table 15.5.2.1: 8, Table 15.5.2.1: 10, Table 15.5.2.1: 12 より作成

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

表 1.7: 3　健康成人へのオロダテロール 2.5～40 µg とチオトロピウム 5 µg 又は 10 µg の併用時の単回吸入投与後のチオトロピウムの薬物動態パラメータ

		Tio 5 µg + Olo 2.5 µg		Tio 5 µg + Olo 5 µg		Tio 5 µg + Olo 10 µg		Tio 5 µg + Olo 20 µg		Tio10 µg + Olo 20 µg		Tio10 µg + Olo 40 µg	
		N=5		N=6		N=6		N=6		N=6		N=5	
		gMean	gCV	gMean	gCV	gMean	gCV	gMean	gCV	gMean	gCV	gMean	gCV
$AUC_{0\text{-}tz}$	[pg·h/mL]	0.465	262	0.229	176	0.638	477	1.45	74.7	3.56	394	0.944	1220
$AUC_{0\text{-}tz,norm}$	[pg·h/mL/µg]	0.0929	262	0.0457	176	0.128	477	0.291	74.7	0.356	394	0.0944	1220
t_z [a)]	[h]	0.100	0.100-0.850	0.117	0.0670-0.267	0.192	0.0670-3.03	0.283	0.117-0.367	0.342	0.133-12.0	0.150	0.133-8.07
C_{max}	[pg/mL]	5.78	65.8	3.88	40.5	6.03	66.0	9.68	37.9	13.5	90.6	7.83	121
$C_{max,norm}$	[pg/mL/µg]	1.16	65.8	0.775	40.5	1.21	66.0	1.94	37.9	1.35	90.6	0.783	121
t_{max} [a)]	[h]	0.0500	0.0500-0.100	0.0835	0.0670-0.117	0.0670	0.0670-0.117	0.0670	0.0670-0.0670	0.0830	0.0830-0.133	0.100	0.0830-0.133
$fe_{0\text{-}96}$	[%]	12.5[b)]	21.2[b)]	12.5	25.2	13.5	26.4	15.1	24.7	13.4	37.4	10.8[b)]	51.2[b)]

Olo：オロダテロール，Tio：チオトロピウム，gMean：幾何平均値，gCV：幾何変動係数

a）中央値及び範囲（最小値-最大値）

b）被験者数（N）=6

引用元：CTD 5.3.3.1-8_Table 11.5.2: 2, Table 15.5.2.1: 1, Table 15.5.2.1: 3, Table 15.5.2.1: 5, Table 15.5.2.1: 7, Table 15.5.2.1: 9, Table 15.5.2.1: 11 より作成

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

(3) 安全性

a)　有害事象

治験薬投与を受けた被験者 48 名中 5 名に合計 5 件の有害事象が認められた。プラセボ群の 1 名に中等度の頭痛が発現し，被験薬群の 4 名にそれぞれ，軽度の鼻咽頭炎，軽度の頭痛，高度の片頭痛，及び軽度の下痢が発現した。

特に顕著な発現率の有害事象はなかった。最も発現頻度の高かった（被験者 3 名）有害事象（器官別大分類）は神経系障害であった。高度と判断された片頭痛 1 件以外の有害事象は軽度だった。治験薬との関連ありと判断された有害事象はなかった。すべての有害事象が継続することなく直ちに回復した。有害事象 2 件（頭痛及び片頭痛）で症状を緩和するための薬剤が投与された。

b)　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では死亡又は重篤な有害事象はなかった。本治験では，ICH E3 の基準による重要な有害事象はなかった。有害事象により治験中止した被験者はいなかった。

c)　臨床検査，バイタルサイン，身体的所見及び 12 誘導心電図

臨床検査は，治験期間中又は治験薬の影響があり得る期間内に安全性に問題となる個々の値，平均値，又は変動は認められなかった。被験薬投与では，2 段階目の投与量（チオトロピウム 5 µg とオロダテロール 5 µg の併用）で cAMP の平均的な増加が発現した。このような傾向は最低用量でも認められた。cAMP の増加反応は投与量に伴い増加した。反応の中央値は，プラセボ群 18.1%，チオトロピウム 5 µg とオロダテロール 2.5 µg の併用時 22.2%，チオトロピウム 5 µg とオロダテロール 5 µg の併用時 27.4%，チオトロピウム 5 µg とオロダテロール 10 µg の併用時 37.9%，チオトロピウム 5 µg とオロダテロール 20 µg の併用時 35.6%，チオトロピウム 10 µg とオロダテロール 20 µg の併用時 40.6%，チオトロピウム 10 µg とオロダテロール 40 µg の併用時 60.4%であった。一方，被験薬投与後のカリウム値に一貫した変動はみられなかった。カリウム値変化の加重平均値は，最高用量の 2 群（チオトロピウム 10 µg とオロダテロール 20 µg の併用時，チオトロピウム 10 µg とオロダテロール 40 µg の併用時）で平均的な減少傾向がみられた。

バイタルサインのベースラインからの変化に治験薬と関連する一貫した変動はなかった。治験期間中の身体所見に問題となる変化は認められなかった。全体的な心電図異常の有無に治験薬と関連する変化は認められなかった。QT，QTcF，及び QTcB に注目すべき値及び変動はなかった。治験期間中の心拍数に治験薬と関連する一貫した変動は認められなかった。すべての被験者のすべての観察時点で，口腔咽頭検査及び肺聴診に異常所見はなかった。気道抵抗測定（R_{aw}）の平均的な減少傾向及び特異的気道コンダクタンス（sG_{aw}）の平均的な増加傾向があり，投与量との明白な関係はなかった。ボディプレチスモグラフィの結果で，気管支収縮作用に有害な反応は認められなかった。

d)　忍容性

全体的な忍容性は，すべての投与群のすべての被験者で良好と判断された。

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

(4) まとめ

チオトロピウム 5 μg 又は 10 μg との併用時に，オロダテロール 2.5～40 μg の用量範囲で，オロダテロールの曝露量（C_{max}，AUC_{0-1}，及び fe_{0-24}）は用量比例的に増加した。オロダテロール 40 μg での終末消失半減期（$t_{1/2}$）は 10.6 時間であり，個人間変動は中程度（gCV：63.0%）であった。

チオトロピウムの血漿中濃度はばらつきが大きく，チオトロピウムの用量比例性に関しては明確な結論を導くことはできなかった。尿中排泄データの視覚的な判断により，チオトロピウム 5 μg 及び 10 μg の全身曝露量の増加に用量比例性からの逸脱は認められなかった。

オロダテロールの血漿中濃度及び尿中排泄率は，チオトロピウム 5 μg とオロダテロール 20 μg の併用時とチオトロピウム 10 μg とオロダテロール 20 μg の併用時との間で同程度の値であったことから，異なる投与量のチオトロピウムの併用がオロダテロールの薬物動態に影響を与えないことが示唆された。一方，チオトロピウムの血漿中濃度はばらつきが大きく，オロダテロールと併用時のチオトロピウムの薬物動態への影響に関して明確な結論を導くことはできなかった。

チオトロピウムの尿中排泄データは，オロダテロール 2.5～20 μg とチオトロピウム 5 μg の併用時とオロダテロール 20～40 μg とチオトロピウム 10 μg の併用時との間で，異なる投与量のオロダテロールの併用がチオトロピウムの全身曝露量に影響を与えないことが示唆された。

チオトロピウム 5 μg とオロダテロール 2.5 μg，5 μg，10 μg，20 μg の併用及びチオトロピウム 10 μg とオロダテロール 20 μg，40 μg の併用の単回吸入投与では，投与量を制限するような安全性の所見は認められなかった。

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

表 1.7: 4　　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.1）

	Placebo		Tio 5 µg + Olo 2.5 µg		Tio 5 µg + Olo 5 µg		Tio 5 µg + Olo 10 µg		Tio5 µg + Olo 20 µg		Tio 10 µg + Olo 20 µg		Tio 10 µg + Olo 40 µg		Total Tio+Olo	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	12	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	36	(100.0)
Total with adverse events	1	(8.3)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	4	(11.1)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
Nervous system disorders (神経系障害)	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.6)
Headache (頭痛)	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
Migraine (片頭痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(2.8)
Diarrhoea (下痢)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(2.8)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 9.1

表 1.7: 5　　担当医師が因果関係ありと判断した有害事象の発現例数（%）（試験 1237.1）

	Placebo		Tio5 µg + Olo 2.5 µg		Tio 5 µg + Olo 5 µg		Tio 5 µg + Olo 10 µg		Tio 5 µg + Olo 20 µg		Tio 10 µg + Olo 20 µg		Tio 10 µg + Olo 40 µg		Total Tio+Olo	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	12	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	36	(100.0)
Total with adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 9.1

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

1.8　健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 1237.2

Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple rising inhalative doses (2 µg / 5 µg, 10 µg/ 5 µg, and 40 µg/ 10 µg) of BI 1744 CL in fixed dose combination with Tiotropium Bromide for 14 days in healthy male volunteers (double-blind, randomised, placebo controlled [at each dose level] study)［CTD 5.3.3.1-9_試験 1237.2］

1)　試験方法

試験方法の概略を表 1.8: 1 に示した。

表 1.8: 1　　試験方法の概略

目的	チオトロピウムとオロダテロールの配合剤の安全性，忍容性，薬物動態，及び薬力学を検討する。
試験デザイン	第 I 相，単施設，ランダム化，用量群内二重盲検，用量群内プラセボ対照，用量漸増反復投与試験
対象	選択基準 ・　身体所見，バイタルサイン（血圧，脈拍数），12 誘導心電図，臨床検査を含む病歴に基づき健康な成人男性 ・　年齢が 21 歳以上，45 歳以下 ・　BMI が 18.5 kg/m^2 以上，30.0 kg/m^2 未満 ・　GCP 及び各地域の要件に従った，治験参加前の文書による同意取得 除外基準 ・　血圧，脈拍数，心電図を含む検査の基準値からの逸脱や臨床的に問題となる所見 ・　臨床的に問題となる合併症 ・　胃腸，肝機能，腎機能，呼吸器，心血管，代謝，免疫系又は内分泌系の疾患 ・　中枢神経系疾患（てんかんなど），精神障害又は神経系の疾患 ・　起立性低血圧症，失神発作又は意識喪失の既往 ・　慢性感染症又は臨床的に問題となる急性感染症 ・　治験担当医師の判断により，臨床的に問題となるアレルギー又は過敏症（治験薬又は添加されている成分に対するアレルギーを含む）の既往 ・　割付け前 1 カ月以内の半減期の長い（24 時間を超える）薬剤の使用，又は薬剤を半減期の 10 倍未満の期間で使用 ・　治験実施計画書作成時の知見に基づき，治験結果に影響を及ぼす可能性がある薬剤の割付け前 10 日以内の使用 ・　薬剤を対象とした他の試験への割付け前 2 カ月以内の参加 ・　タバコ 10 本/日，葉巻 3 本/日又はパイプ 3 回/日を超える喫煙者 ・　治験期間中の禁煙ができないと治験担当医師が判断 ・　40 g/日を超えるアルコール摂取 ・　薬物乱用 ・　割付け前 4 週間以内又は治験期間中の 100 mL を超える献血 ・　割付け前 1 週間以内又は治験期間中の過度の運動 ・　臨床的に問題となる基準値範囲外の臨床検査値 ・　試験実施施設の食事内容に従うことができない ・　（β_2 刺激薬のクラスエフェクトとして既知の副作用）喘息，肺過敏症の既往，甲状腺機能亢進症，治療を要するアレルギー性鼻炎，臨床的に問題となる不整脈，発作性頻脈（100 回/分を超える） ・　（チオトロピウムのクラスエフェクトとして既知の副作用）チオトロピウム又は同じクラスの類似薬に対する過敏性，狭隅角緑内障の既往，前立腺肥大症の既往，膀胱頸部閉塞の既往

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

表 1.8: 1　　試験方法の概略（続き）

<table>
<tr><td>治験薬</td><td><u>被験薬</u>
チオトロピウム+オロダテロール配合剤吸入液
投与量：5 μg/ 2 μg，5 μg/ 10 μg，10 μg/ 40 μg（チオトロピウム投与量はチオトロピウム陽イオンとして算出，オロダテロール投与量は塩フリー体として表示）
<u>対照薬</u>
プラセボ</td></tr>
<tr><td>症例数</td><td>計画時：36 名（用量群ごとに 12 名）
各用量群内でチオトロピウム+オロダテロール配合剤：プラセボに 3：1 の比で割付け
登録：36 名</td></tr>
<tr><td>投与方法
投与期間</td><td>吸入用器具レスピマットによる経口吸入
14 日（2 週間），1 日 1 回</td></tr>
<tr><td>観察項目
観察時期</td><td>治験期間は Visit 1（スクリーニング期），Visit 2（治験薬投与期；Day 1～Day 14 に治験薬投与），及び Visit 3（後観察期；治験薬投与終了 21-32 日後）からなる。
治験薬投与開始前に，被験者はプラセボ吸入液で吸入用器具レスピマットの正しい使い方を練習した。治験担当医師又は治験担当医師の指名を受けた担当者の管理のもとで，被験者は治験薬の投与群に応じた回数の吸入を行った。被験者は，治験薬の吸入後 150 mL の水を摂取した。Day 1 及び Day 14 の吸入後 1 時間以降は適宜自由に水分補給を行った。Day 1 及び Day 14 の食事は，治験薬投与前 45 分，治験薬投与後 5，7，10 時間に提供された。Day 1 及び Day 14 は，被験者は治験実施施設に 24 時間滞在し，治験担当医師による健康状態の確認後に帰宅した。
治験薬投与期には以下を実施した。
<table>
<tr><td colspan="2">薬物動態用採血</td></tr>
<tr><td>Day 1</td><td>治験薬投与前 2 時間，投与後 2，5，10，15，20，30，40 分，1，2，4，6 時間
治験薬投与後 8, 12 時間（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 10 μg，10 μg/ 40 μg のみ）</td></tr>
<tr><td>Day 2</td><td>Day 1 の治験薬投与後 24 時間（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 10 μg，10 μg/ 40 μg のみ）</td></tr>
<tr><td>Day 4，8，10，13</td><td>治験薬投与直前</td></tr>
<tr><td>Day 14</td><td>治験薬投与前，投与後 2，5，10，15，20，30，40 分，1，2，3，4，6，8，12 時間</td></tr>
<tr><td>Day 15</td><td>Day 14 の治験薬投与後 24 時間</td></tr>
<tr><td>Day 16</td><td>Day 14 の治験薬投与後 48 時間（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 10 μg，10 μg/ 40 μg のみ）</td></tr>
<tr><td>Day 17</td><td>Day 14 の治験薬投与後 72 時間（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 10 μg，10 μg/ 40 μg のみ）</td></tr>
<tr><td>Day 18</td><td>Day 14 の治験薬投与後 96 時間（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 10 μg，10 μg/ 40 μg のみ）</td></tr>
<tr><td>Day 21</td><td>Day 14 の治験薬投与後 168 時間（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 10 μg/ 40 μg のみ）</td></tr>
<tr><td colspan="2">薬物動態用蓄尿</td></tr>
<tr><td>Day 1</td><td>治験薬投与前 2 時間以内，投与後 0～4，4～8，8～12，12～24 時間</td></tr>
<tr><td>Day 4，6，8，10，12，13</td><td>治験薬投与後 0～24 時間</td></tr>
<tr><td>Day 14</td><td>治験薬投与後 0～4，4～8，8～12，12～24 時間</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

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

表 1.8: 1　　試験方法の概略（続き）

評価項目 評価基準	有効性 評価なし 薬物動態 初回投与後：C_{max}，t_{max}，AUC_{0-tz}，t_z，AUC_{t1-t2}，$AUC_{\tau,1}$，$AUC_{0-\infty}$，$\%AUC_{tz-\infty}$，λ_z，$t_{1/2}$，MRT_{ih}，CL/F，V_z/F，$Ae_{t1-t2,1}$，$fe_{t1-t2,1}$，$CL_{R,t1-t2}$ 最終投与後：$C_{max,ss}$，$t_{max,ss}$，$C_{min,ss}$，$t_{min,ss}$，$C_{pre,N}$，$C_{pre,ss}$，$AUC_{\tau,ss}$，$AUC_{t1-t2,ss}$，$t_{z,ss}$，$\lambda_{z,ss}$，$t_{1/2,ss}$，$MRT_{ih,ss}$，$CL/F_{,ss}$，$V_z/F_{,ss}$，$CL_{R,t1-t2,ss}$，$Ae_{t1-t2,ss}$，$fe_{t1-t2,ss}$ 累積係数：$R_{A,AUC}$，$R_{A,Cmax}$，$R_{A,Ae}$，及び linearity index（LI） 定常状態の到達，薬物動態の用量比例性 安全性 身体所見，バイタルサイン（血圧，脈拍数），気道抵抗測定（R_{aw}），12 誘導心電図，臨床検査，有害事象，及び忍容性
解析方法	安全性及び薬物動態の評価項目の記述統計量を算出した。回帰モデルを用いてチオトロピウム及びオロダテロールの用量比例性を検討した。傾きの 95%信頼区間を算出した。定常状態の到達は，分散分析を用いて検討した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	単施設：Human Pharmacology Centre, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG（ドイツ）
治験実施期間	2007 年 4 月 30 日～2007 年 9 月 17 日

2)　試験結果

(1)　治験対象

36 名の男性が本治験に組み入れられ，ランダム割り付けされた。内訳は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 2 µg, 5 µg/ 10 µg, 及び 10 µg/ 40 µg 群にそれぞれ 12 名が割り付けられ，各群内で 9 名がチオトロピウム+オロダテロール配合剤，3 名がプラセボの投与を受けた。すべての被験者が治験薬の投与を受け，治験を完了した。本治験の被験者はすべて白人で，年齢は平均 32.1 歳，身長は平均 179.2 cm，体重は平均 79.9 kg，BMI は平均 24.9 kg/m^2 であった。

(2)　薬物動態

a)　オロダテロールの薬物動態

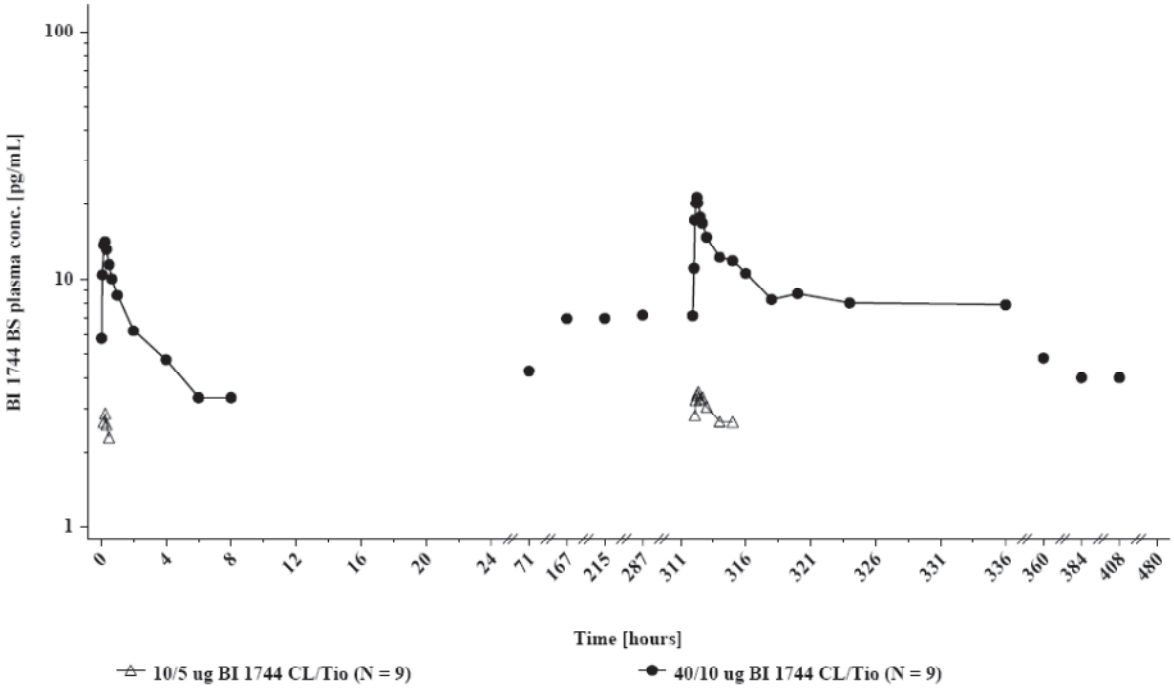
オロダテロールの血漿中濃度は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 2 µg の吸入投与後は定量できなかった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 10 µg 及び 10 µg/ 40 µg の単回及び反復吸入投与後 11～20 分の間に最高血漿中濃度（C_{max}）に到達し，その後少なくとも二相性の消失を示した。

オロダテロールの累積係数は，C_{max} では 1.31（gCV：18.3%）～1.54（gCV：30.7%），Ae_{0-24} では約 2 であった。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 10 µg/ 40 µg の血漿中濃度（幾何平均値）及び個別の時間濃度プロファイルの視覚的な判断より，1 日 1 回投与ではほぼ 8 日目に定常状態に到達したことが示唆された。定常状態の終末消失半減期（$t_{1/2,ss}$，幾何平均）は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 10 µg/ 40 µg で 56.7 時間であり，個人間変動は小さかった（gCV：26.9%）。オロダテロールの投与後 24 時間の投与量に対する累積尿中排泄率は，単回投与時で約 3%，定常状態時で

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

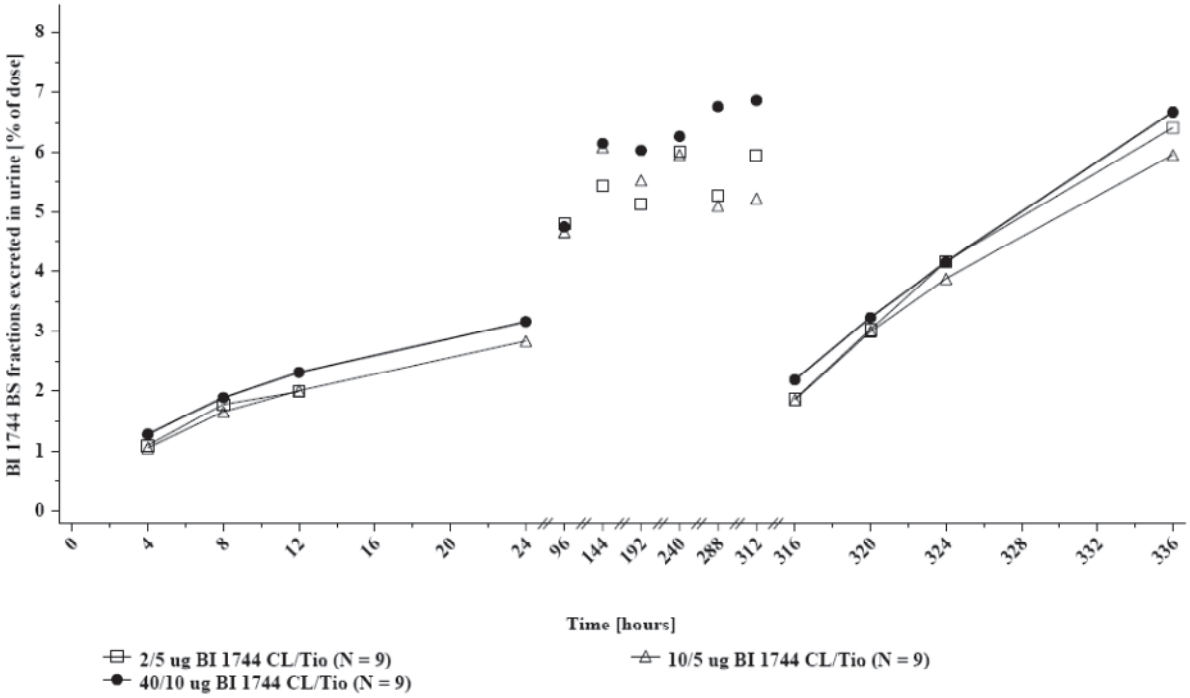
6～7%であった。オロダテロールの 2 用量でしか算出できなかったため，用量比例性の適切な評価はできなかった。



10/5 µg BI 1744 CL/Tio：チオトロピウム 5 µg+オロダテロール 10 µg
40/10 µg BI 1744 CL/Tio：チオトロピウム 10 µg+オロダテロール 40 µg
引用元：CTD 5.3.3.1-9_Figure 11.5.2.1.1: 1

図 1.8: 1　　健康成人にチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 10 µg 及び 10 µg/ 40 µg，1 日 1 回 14 日間反復吸入投与後のオロダテロールの血漿中濃度（幾何平均）-時間プロファイル（片対数グラフ）

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



2/5 µg BI 1744 CL/Tio：チオトロピウム 5 µg+オロダテロール 2 µg
10/5 µg BI 1744 CL/Tio：チオトロピウム 5 µg+オロダテロール 10 µg
40/10 µg BI 1744 CL/Tio：チオトロピウム 10 µg+オロダテロール 40 µg
引用元：CTD 5.3.3.1-9_Figure 11.5.2.1.2: 1

図 1.8: 2　健康成人にチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 2 µg，及び 10 µg/ 40 µg，1 日 1 回 14 日間反復吸入投与後のオロダテロールの投与量に対する尿中排泄率（幾何平均）-時間プロファイル

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

表 1.8: 2　健康成人にチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 2 μg，5 μg/ 10 μg，及び 10 μg/ 40 μg，1 日 1 回 14 日間反復吸入投与後のオロダテロールの薬物動態パラメータ

Day 1	Unit	チオトロピウム 5 μg+ オロダテロール 10 μg			チオトロピウム 10 μg+ オロダテロール 40 μg		
		N	gMean	gCV [%]	N	gMean	gCV [%]
t_z[a)]	[h]	7	0.517	0.333-1.00	9	12.0	4.02-23.9
$AUC_{0-\infty}$	[pg·h/mL]	---	---	---	9	92.8	93.8
$\%AUC_{tz-\infty}$	[%]	---	---	---	9	37.8	29.1
C_{max}	[pg/mL]	8	2.94	21.7	9	14.7	37.2
$C_{max,norm}$	[pg/mL/μg]	8	0.294	21.7	9	0.368	37.2
t_{max}[a)]	[h]	8	0.250	0.167-0.333	9	0.183	0.167-0.250
$t_{½,}$	[h]	---	---	---	9	10.3	127
CL/F	[mL/min]	---	---	---	9	7180	93.8
V_z/F	[L]	---	---	---	9	6380	38.5
MRT_{ih}	[h]	---	---	---	9	13.6	122
fe_{0-24}	[%]	7	2.84	43.9	9	3.17	40.1
Day 14							
$AUC_{\tau,ss}$	[pg·h/mL]	---	---	---	9	220	49.0
$C_{max,ss}$	[pg/mL]	9	3.69	25.3	9	22.7	51.4
$C_{max,ss,norm}$	[pg/mL/μg]	9	0.369	25.3	9	0.567	51.4
$t_{max,ss}$[a)]	[h]	9	0.333	0.167-0.667	9	0.250	0.083-0.333
$t_{½,ss}$	[h]	---	---	---	8	56.7	26.9
$CL/F_{,ss}$	[mL/min]	---	---	---	9	3030	49.0
$V_z/F_{,ss}$	[L]	---	---	---	8	13600	40.0
$MRT_{ih,ss}$	[h]	---	---	---	8	73.0	20.6
$fe_{0-24,ss}$[b)]	[%]	9	5.95	35.8	7	6.68	44.0
$CL_{R,0-24,ss}$	[mL/min]	---	---	---	7	204	34.0
$R_{A,Cmax}$		8	1.31	18.3	9	1.54	30.7
$R_{A,Ae0-24}$		7	2.11	22.0	7	2.13	35.5
LI		---	---	---	9	2.37	86.0

gMean：幾何平均値，gCV：幾何変動係数
a）中央値及び範囲（最小値-最大値）
b）チオトロピウム 5 μg+オロダテロール 2 μg 群：6.41 (48.4%)，N=9
---：算出せず
引用元：CTD 5.3.3.1-9_Table 11.5.2.1.3: 1, Table 15.6.2.1: 1～6 より作成

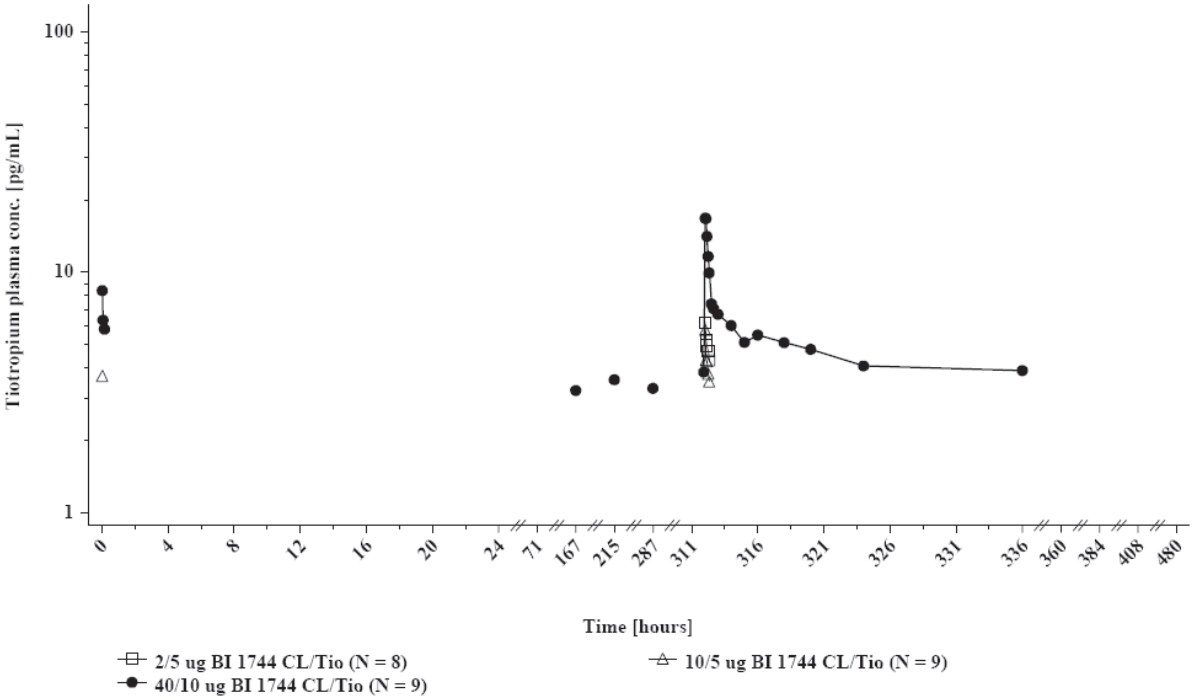
b)　チオトロピウムの薬物動態

チオトロピウムの血漿中濃度は, チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 2 μg, 5 μg/ 10 μg, 及び 10 μg/ 40 μg の単回及び反復吸入投与後 2～4 分の間に最高血漿中濃度（C_{max}）に到達した。その後，少なくとも二相以上の消失を示した。オロダテロール 2 μg 又は 10 μg のいずれの併用投与でもチオトロピウム 5 μg 投与時の血漿中濃度及び尿中排泄量は同程度の値であった。

チオトロピウムの累積係数は，C_{max} では 1.36（gCV：63.4%）～2.19（gCV：51.7%），Ae_{0-24} では 4.22（gCV：30.1%）～4.93（gCV：28.6%）であった。チオトロピウムは，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 2 μg 及び 5 μg/ 10 μg の吸入投与後の Ae_{0-24} に基づく判断から，10 日目に定常状態に到達したことが示唆された。しかしながら，最高用量のチオトロピウム+オロダテロール配合剤 10 μg/ 40 μg ではより遅い時点で定常状態に到達したようであった。終末消失半減期（$t_{1/2,ss}$，幾何平均）は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 10 μg/ 40 μg で 58.6 時間であり，

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

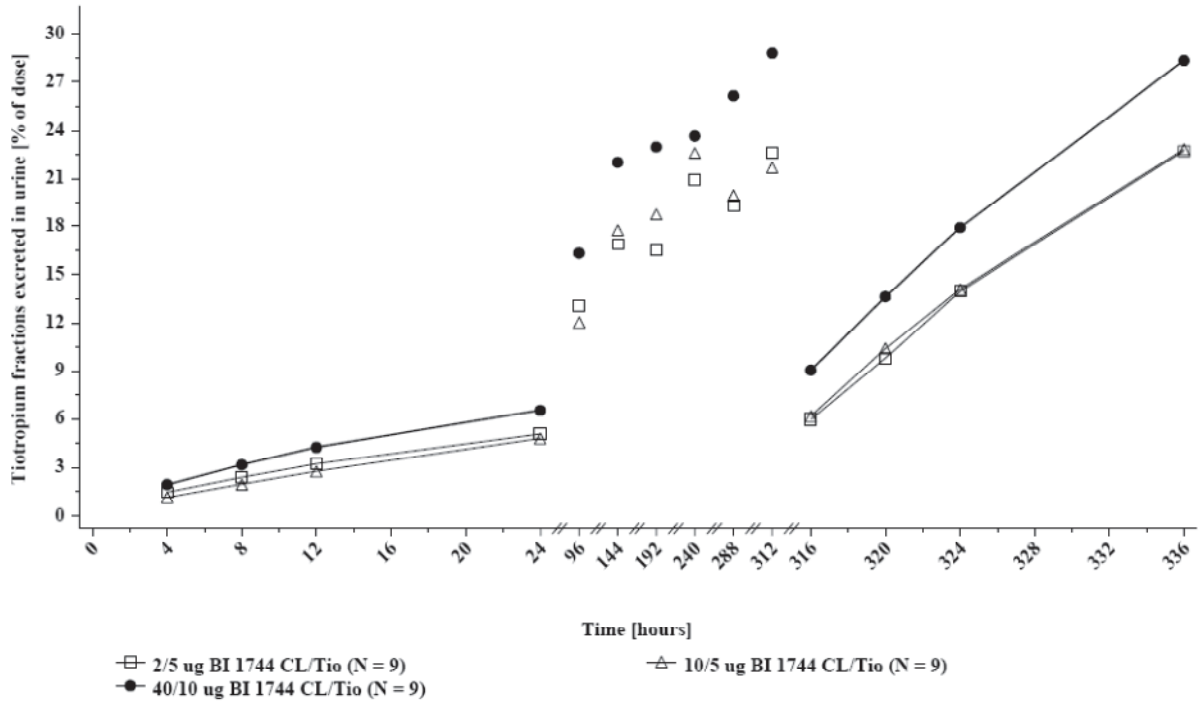
個人間変動は大きかった（gCV：278%）。チオトロピウムの投与後 24 時間の投与量に対する尿中排泄率は，単回投与後で 4.81～6.53%であり，定常状態時で 22.7～28.3%であった。



2/5 µg BI 1744 CL/Tio：チオトロピウム 5 µg+オロダテロール 2 µg
10/5 µg BI 1744 CL/Tio：チオトロピウム 5 µg+オロダテロール 10 µg
40/10 µg BI 1744 CL/Tio：チオトロピウム 10 µg+オロダテロール 40 µg
引用元：CTD 5.3.3.1-9_Figure 11.5.2.1.1: 2

図 1.8: 3　健康成人にチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 2 µg，5 µg/ 10 µg，及び 10 µg/ 40 µg，1 日 1 回 14 日間反復吸入投与後のチオトロピウムの血漿中濃度（幾何平均）-時間プロファイル（片対数グラフ）

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



2/5 µg BI 1744 CL/Tio：チオトロピウム 5 µg+オロダテロール 2 µg
10/5 µg BI 1744 CL/Tio：チオトロピウム 5 µg+オロダテロール 10 µg
40/10 µg BI 1744 CL/Tio：チオトロピウム 10 µg+オロダテロール 40 µg
引用元：CTD 5.3.3.1-9_Figure 11.5.2.1.2: 2

図 1.8: 4　健康成人にチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 2 µg，5 µg/ 10 µg，及び 10 µg/ 40 µg，1 日 1 回 14 日間反復吸入投与後のチオトロピウムの投与量に対する尿中排泄率（幾何平均）-時間プロファイル

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

表 1.8: 3　健康成人にチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 2 µg，5 µg/ 10 µg，及び 10 µg/ 40 µg，1 日 1 回 14 日間反復吸入投与後のチオトロピウムの薬物動態パラメータ

Day 1	Unit	チオトロピウム 5 µg+オロダテロール 2 µg			チオトロピウム 5 µg+オロダテロール 10 µg			チオトロピウム 10 µg +オロダテロール 40 µg		
		N	gMean	gCV [%]	N	gMean	gCV [%]	N	gMean	gCV [%]
C_{max}	[pg/mL]	7	4.92	107	8	3.72	38.7	9	8.41	73.6
$C_{max,norm}$	[pg/mL/µg]	7	0.984	107	8	0.744	38.7	9	0.841	73.6
t_{max} a)	[h]	7	0.050	0.033-0.333	8	0.033	0.033-4.00	9	0.033	0.033-0.050
fe_{0-24}	[%]	9	5.08	77.4	8	4.81	42.0	9	6.53	36.6
Day 14										
$AUC_{\tau,ss}$	[pg·h/mL]	---	---	---	---	---	---	6	116	23.5
$C_{max,ss}$	[pg/mL]	8	7.39	56.8	9	5.84	43.4	9	18.4	84.9
$C_{max,ss,norm}$	[pg/mL/µg]	8	1.48	56.8	9	1.17	43.4	9	1.84	84.9
$t_{max,ss}$ a)	[h]	8	0.0665	0.033-0.333	9	0.033	0.033-0.250	9	0.050	0.0330-0.167
$t_{½,ss}$	[h]	---	---	---	---	---	---	8	58.6	278
$CL/F_{,ss}$	[mL/min]	---	---	---	---	---	---	6	1440	23.5
$V_z/F_{,ss}$	[L]	---	---	---	---	---	---	6	11600	246
$MRT_{ih,ss}$	[h]	---	---	---	---	---	---	6	124	181
$fe_{0-24,ss}$	[%]	9	22.7	45.7	9	22.8	36.9	7	28.3	34.7
$R_{A,Cmax}$		7	1.36	63.4	8	1.70	33.8	9	2.19	51.7
$R_{A,Ae0-24}$		9	4.47	53.6	8	4.93	28.6	7	4.22	30.1

gMean：幾何平均値，gCV：幾何変動係数
a）中央値及び範囲（最小値-最大値）
---：算出せず
引用元：CTD 5.3.3.1-9_Table 11.5.2.1.3: 2, Table 15.6.2.1: 7～12 より作成

(3) 安全性

a)　有害事象

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 2 µg，5 µg/ 10 µg，及び 10 µg/ 40 µg の 14 日間の用量漸増反復吸入投与は，すべての被験者で安全であり忍容性が良好であった。

治験薬投与を受けた被験者 36 名中 20 名（うち，2 名はスクリーニング期の発現）に合計 85 件の有害事象が認められた。85 件のうち，57 件は最高用量群（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 10 µg/ 40 µg）で報告された。4 名を超える被験者に発現した有害事象（器官別分類）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」，「神経系障害」，及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」であった。

本治験期間中にみられた有害事象はいずれも，軽度（大多数）又は中等度であり，高度の有害事象は発現しなかった。

被験者 9 名に報告された 13 件の有害事象は，治験担当医師が治験薬との関連ありと判断した。そのほとんどがチオトロピウム+オロダテロール配合剤 10 µg/ 40 µg 群及びプラセボ群に発現した有害事象であった。プラセボ群の被験者 1 名に調節障害が発現し，盲検下でチオトロピウム投与が疑われ，治験薬との関連ありと判断された。

治験薬との関連ありと判断された有害事象は，頭痛及び落ち着きのなさといった β 作用性薬剤投与時にみられるもので，オロダテロールによると考えられた。チオトロピウム又はオロダテロ

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

ールのいずれの化合物も心拍数を増加させる可能性があるため，頻脈はチオトロピウム又はオロダテロールのいずれにも関連があり得る。口渇，咽喉乾燥，又は咽喉刺激感のような有害事象は，一般的に薬剤の吸入後にしばしば認められる有害事象であり，治験薬との関連ありと判断された。

b)　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では死亡又は重篤な有害事象は報告されなかった。本治験では重要な有害事象は定義していない。

c)　臨床検査，バイタルサイン，身体的所見及び 12 誘導心電図

臨床検査で，いずれの項目にも問題となるような用量依存性の変化はみられなかった。比較的長期にわたる観察期間では，多くの臨床検査項目を確認すると，臨床的に問題となる単発的な変化が健康被験者でもみられる。概して，安全性の臨床検査結果で特筆すべきものはなかった。しかしながら，臨床的に問題ではない範囲でのクレアチニンキナーゼ増加が，第 I 相試験ではみられる。現象は，特に用量漸増反復投与試験といった長期試験に健康被験者が参加した際にしばしばみられ，健康被験者の日常の活動に起因していると考えられる。とはいうものの，観察された所見すべてを日常活動によるものと説明できるということではない。

12 誘導心電図の解析で，治験薬に起因する重篤な変化はみられなかった。心電図波形の形態的解析の中央判定結果で，臨床的に問題となる所見はなかった。最高用量群（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 10 μg/ 40 μg）のデータが示すように，心拍数の平均値の増加傾向が Day 1 及び Day 14 の治験薬投与から 2 時間で観察された。それに伴い QT 間隔の平均値が減少した。心拍数の増加傾向，及び未補正 QT 間隔の平均値が一定である傾向から，補正した QT 間隔は延長した。最高用量群（10 μg/ 40 μg）の被験者数名では，補正後 QT 間隔（QTcF）が顕著に延長した。QTc 間隔の延長が一部でのみられたこと，心拍数の変化に遅れて QT 変化がみられたこと（心拍数変化に対する QT 変化のヒステレシス）は，この顕著な変化のほとんどが治験薬投与後 4 時間以内に観察されたからということだけで説明できない。最高用量群（10 μg/ 40 μg）でみられた QTcF の平均値及び最大値の増加は先行試験［CTD 5.3.3.1-1，CTD 5.3.3.1-2］の結果と一致し，QTcF 間隔延長がオロダテロールの用量依存的であるという仮説を支持する。チオトロピウム投与が QTcF 間隔の延長につながらないことは他試験で示されている。QTcF 間隔が延長するという安全性シグナルはチオトロピウム+オロダテロール配合剤 10 μg/ 40 μg 投与でみられた。治験薬投与後 2 時間のベースラインからの QTcF の平均値の変化の範囲は，Day 1 で 1.7～9.5 ms であった。興味深いことに，この治験薬投与初期にみられた QTcF 間隔の延長は，Day 14 では異なっていた。同じ観察期間（治験薬投与後 2 時間）で，QTcF の平均値の変化の範囲は，Day 14 では-7.7～3.9 ms であった。この治験は QT 間隔自体の変化を検出するようにデザインや検出力をもつわけではないが，QTcF 間隔の延長が和らいでいくという結果は，既に市販されている β 作動薬で記述されているように［CTD 5.4-2_R05-2145］，タキフィラキシー（速成耐性）が長期使用と関連があるという仮説を支持するものかもしれない。

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

肺機能への有害作用は肺機能検査（ボディプレチスモグラフィ）では認められなかった。ボディプレチスモグラフィで，チオトロピウム+オロダテロール配合剤吸入と関連する R_{aw} 低下が示され，いずれの被験者でも逆作用性又は遅発性の気管支収縮は示されなかった。プラセボ吸入（BACなどが含まれる）でも，逆作用性の気管支収縮は発現しなかった。

バイタルサイン（血圧，心拍数）の評価で，本治験の対象集団で臨床的に問題となる所見はみられず，治験薬によると考えられる副作用は認められなかった。

d)　忍容性

最高用量（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 10 μg/ 40 μg）群を含むすべての被験者で忍容性は良好であった。

(4) まとめ

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 2 μg，5 μg/ 10 μg，及び 10 μg/ 40 μg の 14 日間の用量漸増反復吸入投与で，安全性が確認され，忍容性が良好であった。典型的な β_2 刺激作用及び抗コリン作用による薬力学的全身作用が，主に最高用量（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 10 μg/ 40 μg）群の個々の被験者に認められた。本治験期間中に実施された臨床検査，心電図，肺機能検査（ボディ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），及び治験担当医師による他の評価により，治験薬による有害反応は認められなかった。

オロダテロールの累積係数は，C_{max} では 1.31（gCV：18.3%）～1.54（gCV：30.7%），Ae_{0-24} では約 2 であった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 10 μg/ 40 μg の 1 日 1 回投与では，ほぼ 8 日目に定常状態に到達した。終末消失半減期（$t_{1/2,ss}$，幾何平均）は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 10 μg/ 40 μg で 56.7 時間であり，個人間変動は小さかった（gCV：26.9%）。

チオトロピウムの累積係数は，C_{max} では 1.36（gCV：63.4%）～2.19（gCV：51.7%），Ae_{0-24} では 4.22（gCV：30.1%）～4.93（gCV：28.6%）を示した。チオトロピウム 5 μg は，オロダテロール 2 μg 及び 10 μg と併用時で吸入投与後の Ae_{0-24} に基づく判断から，10 日目に定常状態に到達したことが示唆された。しかしながら，最高用量（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 10 μg/ 40 μg）では，より遅い時点で定常状態に到達したようであった。終末消失半減期（$t_{1/2,ss}$，幾何平均）は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 10 μg/ 40 μg で特定された 58.6 時間であり，個人間変動は大きかった（gCV：278%）。

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

表 1.8: 4 有害事象の発現例数（%）（試験 1237.2）

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo (%)	Olo 2 µg + Tio 5 µg N	Olo 2 µg + Tio 5 µg (%)	Olo 10 µg + Tio 5 µg N	Olo 10 µg + Tio 5 µg (%)	Olo 40 µg + Tio 10 µg N	Olo 40 µg + Tio 10 µg (%)	Total Tio+Olo N	Total Tio+Olo (%)
Number of patients	9	(100.0)	9	(100.0)	9	(100.0)	9	(100.0)	27	(100.0)
Total with adverse events	6	(66.7)	4	(44.4)	3	(33.3)	7	(77.8)	14	(51.9)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	3	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(3.7)
Rhinitis (鼻炎)	3	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(3.7)
Psychiatric disorders (精神障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(33.3)	3	(11.1)
Restlessness (落ち着きのなさ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(33.3)	3	(11.1)
Nervous system disorders (神経系障害)	2	(22.2)	3	(33.3)	1	(11.1)	5	(55.6)	9	(33.3)
Headache (頭痛)	1	(11.1)	3	(33.3)	1	(11.1)	5	(55.6)	9	(33.3)
Tremor (振戦)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysaesthesia (異常感覚)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(3.7)
Migraine (片頭痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(3.7)
Eye disorders (眼障害)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Accommodation disorder (調節障害)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac disorders (心臓障害)	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.7)
Tachycardia (頻脈)	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	2	(22.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(44.4)	4	(14.8)
Dysphonia (発声障害)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pharyngolaryngeal pain (咽喉頭疼痛)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(3.7)
Dry throat (咽喉乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(3.7)
Epistaxis (鼻出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(3.7)
Nasal dryness (鼻乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(3.7)
Throat irritation (咽喉刺激感)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(3.7)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	2	(22.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(22.2)	2	(7.4)
Diarrhoea (下痢)	2	(22.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gingival pain (歯肉痛)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vomiting (嘔吐)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry mouth (口内乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(22.2)	2	(7.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(3.7)
Skin fissures (皮膚亀裂)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(3.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(22.2)	2	(22.2)	4	(14.8)
Back pain (背部痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(3.7)
Muscle spasms (筋痙縮)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(3.7)
Musculoskeletal pain (筋骨格痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(3.7)
Myalgia (筋痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(3.7)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(3.7)
Renal pain (腎臓痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(3.7)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.7)
Arthropod bite (節足動物咬傷)	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.7)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 10.1

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

表 1.8: 5　　担当医師が因果関係ありと判断した有害事象の発現例数（%）（試験 1237.2）

	Placebo		Olo 2 µg + Tio 5 µg		Olo 10 µg + Tio 5 µg		Olo 40 µg + Tio 10 µg		Total Tio+Olo	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	9	(100.0)	9	(100.0)	9	(100.0)	9	(100.0)	27	(100.0)
Total with related adverse events	3	(33.3)	1	(11.1)	0	(0.0)	5	(55.6)	6	(22.2)
Psychiatric disorders (精神障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(33.3)	3	(11.1)
Restlessness (落ち着きのなさ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(33.3)	3	(11.1)
Nervous system disorders (神経系障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(3.7)
Headache (頭痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(3.7)
Eye disorders (眼障害)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Accommodation disorder (調節障害)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac disorders (心臓障害)	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.7)
Tachycardia (頻脈)	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(22.2)	2	(7.4)
Dysphonia (発声障害)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry throat (咽喉乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(3.7)
Nasal dryness (鼻乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(3.7)
Throat irritation (咽喉刺激感)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(3.7)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(22.2)	2	(7.4)
Gingival pain (歯肉痛)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry mouth (口内乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(22.2)	2	(7.4)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 10.1

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

1.9　患者における PK 及び初期忍容性試験 1237.24

A randomised, open-label, parallel-group trial to assess pharmacokinetics and safety of tiotropium + olodaterol fixed-dose combination (2.5 µg/ 5 µg, 5 µg/ 5 µg) delivered by the RESPIMAT inhaler after 3 weeks once daily treatment in Japanese patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)［CTD 5.3.3.2-1_試験 1237.24］

1)　試験方法

試験方法の概略を表 1.9: 1 に示した。

表 1.9: 1　試験方法の概略

目的	日本人慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象として，レスピマットを用いてチオトロピウム + オロダテロール配合剤を 1 日 1 回 3 週間吸入投与した際の薬物動態及び安全性を評価する。
試験デザイン	ランダム化，非盲検，並行群間試験
対象	下記の選択基準を満たす患者 選択基準 ・ ICH-GCP ガイドラインに従った治験参加前の文書による同意取得 ・ COPD と診断され，以下の肺機能検査の基準を満たし，症状が比較的安定している 　・ Visit 1 で気管支拡張薬使用後の FEV_1 の予測値（ECSC）に対する割合が 30%以上 80%未満（GOLD II～III） 　・ Visit 1 で気管支拡張薬使用後の 1 秒率（FEV_1/FVC）が 70%未満 ・ 年齢 40 歳以上の男女 ・ 10 pack-years を超える喫煙歴を有する喫煙者又は元喫煙者 Pack-years = ［喫煙本数/日/20］ × 喫煙年数 ・ 肺機能検査が可能 ・ 服薬日誌の記録が可能 ・ 吸入用器具レスピマット及び MDI（定量噴霧式吸入剤）での吸入が可能 除外基準 ・ 治験担当医師の判断で，COPD 以外の以下に示す重度の疾患を有する 　・ 治験参加により患者を危険にさらす 　・ 治験の結果に影響を及ぼす 　・ 患者の治験参加能力に影響を及ぼす ・ 臨床的に問題となる臨床検査値（血液一般，血液生化学，尿）の異常（AST［SGOT］値が基準値上限の 2 倍を超える，ALT[SGPT]値が基準値上限の 2 倍を超える，ビリルビン値が基準値上限の 2 倍を超える，又はクレアチニン値が基準値上限の 2 倍を超える） ・ 喘息の既往歴若しくは合併がある患者。アレルギー性鼻炎若しくはアトピー性疾患がある患者については，気管支喘息でないことを確認する。血中好酸球数が 600/mm^3 以上の患者は，好酸球数高値が気管支喘息によるものではないことが説明されること ・ 甲状腺機能亢進症 ・ 発作性頻脈（100 回/分を超える） ・ ベースライン時（Visit 1）で，明らかな QT/QTc 間隔の延長がみられている患者（QTcF が繰り返し 470 ms を超える） ・ Torsades de Points（TdP）の危険因子がある患者（心不全，低カリウム血症，QT 延長症候群の家族歴など） ・ 1 年以内に心筋梗塞の既往 ・ 不安定な，若しくは生命を脅かす不整脈

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

表 1.9: 1　　試験方法の概略（続き）

対象（続き）	・ 1 年以内の心不全による入院 ・ 活動性の結核 ・ 5 年以内に切除，放射線療法，化学療法の治療を要した悪性腫瘍（治療済みの基底細胞癌は許容した） ・ 生命を脅かす気道閉塞の既往 ・ 嚢胞性線維症の既往 ・ 臨床的に明らかな気管支拡張症 ・ 明らかなアルコール又は薬物乱用歴 ・ 肺切除を伴う開胸術を受けた（肺切除を伴わない開胸術の場合，1 番目の除外基準で判断する） ・ β 刺激薬を経口又は貼付薬で投与中 ・ 固定用量でない経口ステロイド剤（固定用量になって 6 週間未満），又はプレドニゾロン換算で 1 日あたり 10 mg, 隔日使用の場合 20 mg を超える投与量の経口ステロイド剤投与中 ・ 1 日 1 時間を超える日中の酸素療法を実施中で，治験期間中の酸素療法の中止が不可能 ・ スクリーニング（Visit 1）前 6 週間以内に呼吸リハビリテーションプログラムを終了した，又は呼吸リハビリテーションプログラムに参加中 ・ スクリーニング（Visit 1）前 1 カ月以内の他の治験薬の投与，又は治験薬を半減期の 6 倍未満の期間で投与中 ・ β 刺激薬，抗コリン剤，塩化ベンザルコニウム，エチレンジアミン四酢酸又はレスピマット吸入液のほかの成分に対する過敏症 ・ 妊婦又は授乳中の女性 ・ 極めて効果的な避妊法を使用していない妊娠可能な女性*。子宮摘出術又は両側卵管結紮術を行った，若しくは閉経後 2 年以上経った女性以外は妊娠可能とみなす * ICH M3（R2）による極めて効果的な避妊法とは，継続的に正しく使用したときの妊娠率が低い（年 1%未満）避妊法と定義される ・ 本治験で一度割り付けられた，又は他の治験に参加中 ・ ランダム割付け前の肺疾患治療薬の使用制限を遵守できない ・ 狭隅角緑内障又は前立腺肥大症などによる排尿障害 ・ QT/QTc 間隔を延長する薬剤で治療中
治験薬	被験薬 1 ・ チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 被験薬 2 ・ チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg
症例数	計画時：32 名（各群 16 名） 割付け：32 名 ・ チオトロピウム+オロダテロール配合剤（2.5 µg/ 5 µg ）16 名 組入れ：16 名，治験薬投与：16 名，薬物動態解析症例：16 名 ・ チオトロピウム+オロダテロール配合剤（5 µg/ 5 µg ）16 名 組入れ：16 名，治験薬投与：16 名，薬物動態解析症例：14 名
投与方法 投与期間	吸入用器具レスピマットを用い，1 回 2 噴霧を 1 日 1 回 3 週間吸入投与
観察項目 観察時期	治験期間は，Visit 1（スクリーニング期：2 週間），Visit 2～3（治験薬投与期：3 週間），Visit 4（後観察期：3 週間）からなった。治験薬の吸入方法は，Visit 1 及び 2 来院時にプラセボを用いて実施し，患者には，治験期間を通して朝のほぼ同じ時刻（7:00～10:00）に吸入するよう指導した。Visit 3 では，PK 測定のため，自宅で吸入せずに来院し院内で吸入した。Visit 3 前の 3 日間に吸入したことを確認の上で PK 測定用に採血した。 主な観察項目と観察時期を表 1.9: 2 に示す。

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

表 1.9: 1　　試験方法の概略（続き）

評価項目 評価基準	薬物動態評価項目： チオトロピウム及びオロダテロールの薬物動態パラメータ： $C_{max,ss}$，$AUC_{t1\text{-}t2,ss}$，　$AUC_{0\text{-}tz,ss}$，　$t_{max,ss}$，$Ae_{t1\text{-}t2,ss}$，$fe_{t1\text{-}t2,ss}$，$CL_{R,t1\text{-}t2,ss}$ 及び適切なパラメータ 有効性評価項目：該当なし 安全性評価項目： 有害事象，バイタルサイン（脈拍及び血圧），臨床検査，　12 誘導ホルター心電図
解析方法	薬物動態及び安全性を評価するための記述統計的解析を行う。
症例数の設定根拠	治験完了例数が 24 名以上となるように 32 名をランダム割付けした。本治験は薬物動態及び安全性評価を目的としたため，正式な症例数の算出は行わなかった。第 I 相反復投与試験で通常実施する規模として各群 12 名，中止割合を 25%と想定すると，各群 16 名が妥当な症例数と考えた。
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験実施期間	2012 年 10 月 4 日～2013 年 3 月 29 日

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

表 1.9: 2　　主な観察項目と観察時期

治験期間	スクリーニング期間		治験薬投与期間		後観察期間
Visit	0	1 [6]	2 [8]	3	4
Week	―	-2	0	3	+3
Day	―	-14	1	21	+21
各 visit の許容日数		-14		+7	+7
同意取得 [1]	X				
患者背景の確認		X			
選択・除外基準の確認		X	X		
身体所見		X	X	X [11]	X [12]
治験薬の割付け			X		
肺機能検査（FEV_1 及び FVC）		X [7]			
バイタルサイン（血圧及び脈拍） [2]		X	X [9]	X [10,11]	X [12]
12 誘導心電図		X			X [12]
12 誘導ホルター心電図 [3]			X [9]	X [10,11]	
臨床検査		X	X [9]	X [10,11]	X [12]
妊娠検査 [4]		X	X [9]	X [10,11]	X
薬物動態試料採取（採血・採尿）			X [9]	X [10,11]	
有害事象／併用療法の確認		X	X	X [11]	X
治験薬の処方			X		
救援治療薬の処方（必要な場合） [5]	X	X	X	X [11]	
救援治療薬の回収（必要な場合）					X
服薬状況の確認				X [11]	
治験薬の吸入終了				X [11]	
治験の終了					X

1） すべての患者は，治験に参加する（薬剤のウォッシュアウト及び制限を含む）前に ICH-GCP ガイドライン及び日本の医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に従って同意文書に署名しなければならない。
2） 臥位にて，5 分間安静後測定する。
3） 3 時間以上の絶食後実施する。
4） 妊娠が可能な女性患者については必ず妊娠検査を実施する。Visit 1 では血清検査，Visit 2，3 の治験薬吸入前及び Visit 4 では尿検査で実施する。
5） Visit 1～3 では，追加のサルブタモールが必要な場合のみ交付する。
6） Visit 1 は同意取得後 28 日以内に予定する。市販のスピリーバ（レスピマット又はハンディヘラー）を使用していた患者では，Visit 2 前 3 週間のウォッシュアウトが必要であることに注意する。
7） 肺機能検査はサルブタモール吸入の前後で実施する。
8） スクリーニング期間（Visit 1 と Visit 2 の間）は管理上の理由により，さらに 2 週間延長可能である（総スクリーニング期間として 4 週間まで）。
9） 表 1.9: 3 参照。
10） 表 1.9: 4 参照。
11） 投与中止した患者を含むすべての患者で実施する。ただし，投与中止した患者で薬物動態用採血・採尿と 12 誘導ホルター心電図を実施するか否かは治験責任医師とトライアルクリニカルモニター（TCM）が検討の上判断する。12 誘導ホルター心電図を測定しない場合，安全性の確認のため 12 誘導心電図を実施する。
12） Visit 3 で臨床的に問題となる所見が認められた場合のみ実施する。

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

表 1.9: 3　　検査の実施手順：Visit 2

	時間（プラセボ吸入時間を基準とする）						
	-30 分以前	-30 分	-15 分	0	30 分後	1 時間後	1 時間後以降
		± 5 分	± 5 分		± 5 分	± 10 分	
プラセボの吸入				X			
12 誘導ホルター心電図（臥位）[1]		←	―	―	―	→	
バイタルサイン（臥位）		X			X		
臨床検査（安全性評価）[3]	X						
医療機関での食事[2]							X
尿妊娠検査[3]	X						
薬物動態用採血（ブランク用）			X				
薬物動態用採尿（ブランク用）[3]	X						
治験薬の吸入							X[4]

1) 安全性 ECG 評価の時間を一致させたベースラインとして，プラセボ吸入前（-15 分），プラセボ吸入後 5，10，20，40，60 分の値を用いる。
2) 心電図測定開始前 3 時間以上は絶食とし，心電図測定終了後に食事を摂る。心電図測定前の食事及び院内での食事の時間を記録。
3) 尿妊娠検査後，臨床検査用の尿サンプルを採取。次にクエン酸を加え，薬物動態用の尿検体を採取し，3 サンプルに分注する。患者にプラセボ吸入前に完全に排尿するよう指導する。
4) すべての検査の終了後に治験薬を吸入。

表 1.9: 4　　検査の実施手順：Visit 3

	時間（治験薬吸入時間を基準とする）												
	-30 分以前	-30 分	-15 分	0	5 分後	10 分後	20 分後	30 分後	40 分後	1 時間後	2 時間後	3 時間後	4 時間後
		± 5 分	± 5 分		± 2 分	± 5 分	± 5 分	± 5 分	± 5 分	± 10 分	± 10 分	± 10 分	± 10 分
治験薬の吸入				X[1]									
12 誘導ホルター心電図（臥位）[2]		←	―	―	―	―	―	―	―	→			
バイタルサイン（臥位）		X						X					
臨床検査（安全性評価）	X												
医療機関での標準食[3]										X			
尿妊娠検査	X												
薬物動態用採血（留置針を使用）			X		X	X	X		X	X	X	X	X
薬物動態用採尿[4]			←	―	―	―	―	―	―	―	→	←	→

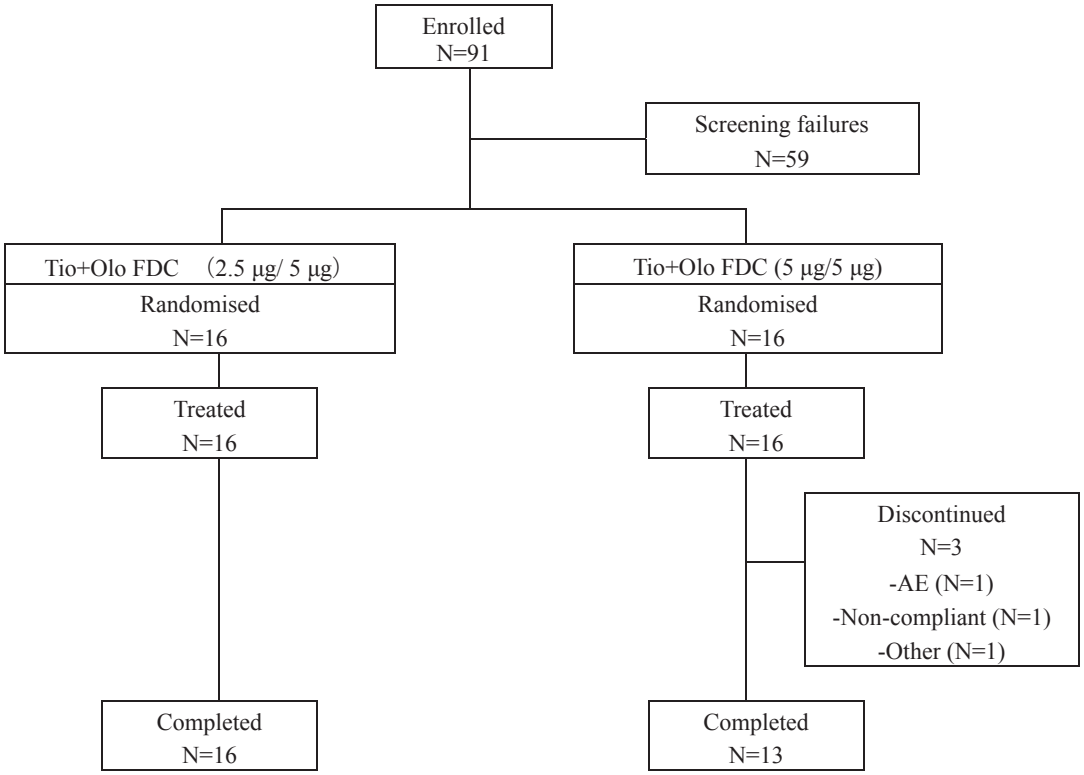
1) Visit 2 でのプラセボ吸入時刻の± 5 分に治験薬を吸入する。Visit 2 と 3 の吸入時刻を一致させることは時間を一致させた ECG 評価をする上で重要。
2) 安全性 ECG 評価として，治験薬吸入前（-15 分），吸入後 5，10，20，40，60 分を解析に用いる。
3) 心電図測定開始前 3 時間以上は絶食とし，心電図測定終了後に食事を摂る。心電図測定前の食事及び院内での食事の時間を記録。
4) 患者に治験薬吸入前に完全に排尿するよう指導する。治験薬吸入 0～2 時間及び 2～4 時間の尿を採取する。クエン酸入りコンテナに蓄尿。

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

2)　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を図 1.9: 1 に示した。



引用元：CTD 5.3.3.2-1_Figure 10.1: 1

図 1.9: 1　　被験者の内訳

(2)　治験対象

計 91 名から同意を得て，32 名に治験薬を 1:1 でランダム割付けし，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群に 16 名，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群に 16 名が割り付けられた。全員が少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた。このうち 3 名（9.4%）が投与中止したが，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 群で，理由は有害事象（浮動性めまい）1 名，治験実施計画書不遵守（服薬率 22.7%）1 名，その他（治験審査委員会が治験参加を推奨しない生活保護受給者であることが治験開始後に判明）1 名であった。29 名が治験を完了した。

a)　治験実施計画書からの逸脱

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群の 1 名が重大な服薬不遵守（服薬率 22.7%）による重大な治験実施計画書からの逸脱例であった。この患者の定常状態での薬物動態の測定値は評価不能と判断されたため，Visit 3 の投与後の観察項目について測定せず治験中止した。

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

b)　解析対象集団

薬物動態評価の対象集団は，治験薬を少なくとも 1 回投与し，治験薬投与期間中に薬物動態測定値が少なくとも 1 つあり，薬物動態関連の治験実施計画書からの重大な逸脱のない患者とし，投与中止で Visit 3 の薬物動態測定値の得られなかった 2 名を除いた 30 名とした。安全性評価の対象集団は治験薬を投与した集団（32 名）とした。

c)　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 1.9: 5 に示した。2 投与群間の人口統計学的特性，治験対象疾患の罹病期間，肺機能に大きな違いはみられなかった。治験対象集団はすべて男性で，平均年齢は 66.4 歳，平均 BMI は 22.7 kg/m^2 であった。薬物動態及び安全性の評価に影響を及ぼす合併症及び併用療法はなかった。

表 1.9: 5　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（治験薬投与した集団）

	Tio+Olo FDC (2.5 µg / 5 µg)	Tio+Olo FDC (5 µg / 5 µg)	Total
Number of patients, N (%)	16 (100.0)	16 (100.0)	32 (100.0)
Gender, N (%)			
Male	16 (100.0)	16 (100.0)	32 (100.0)
Age [years]			
Mean (SD)	69.4 (7.8)	63.4 (10.5)	66.4 (9.6)
Min – Max	52 – 80	46 – 84	46 – 84
Weight [kg]			
Mean (SD)	64.21 (10.73)	60.76 (11.29)	62.48 (10.97)
Min – Max	50.6 – 92.2	47.7 – 78.6	47.7 – 92.2
BMI [kg/m^2]			
Mean (SD)	23.19 (2.75)	22.27 (3.52)	22.73 (3.14)
Min – Max	19.0 – 30.5	17.1 – 27.8	17.1 – 30.5
Smoking status, N (%)			
Ex-smoker	3 (18.8)	7 (43.8)	10 (31.3)
Current smoker	13 (81.3)	9 (56.3)	22 (68.8)
Smoking history [pack years]			
Mean (SD)	52.41 (14.97)	50.06 (25.14)	51.23 (20.39)
Min – Max	26.0 – 85.5	26.0 – 112.0	26.0 – 112.0
FEV_1 [L]			
Mean (SD)	1.708 (0.425)	1.770 (0.543)	1.739 (0.481)
Min – Max	0.86 – 2.29	1.05 – 2.49	0.86 – 2.49
% predicted normal FEV_1 [%] - ECSC			
Mean (SD)	64.4 (11.7)	63.4 (12.6)	63.9 (12.0)
Min – Max	34 – 80	39 – 79	34 – 80
GOLD stage, N (%)			
Stage II: 50-<80%	15 (93.8)	13 (81.3)	28 (87.5)
Stage III: 30-<50%	1 (6.3)	3 (18.8)	4 (12.5)
FVC [L]			
Mean (SD)	3.124 (0.468)	3.419 (0.418)	3.272 (0.461)
Min – Max	1.96 – 3.71	2.85 – 4.20	1.96 – 4.20
FEV_1/FVC [%]			
Mean (SD)	54.7 (11.5)	51.4 (13.3)	53.0 (12.4)
Min – Max	33 – 69	31 – 69	31 – 69

Tio+Olo=tiotropium + olodaterol; FDC=fixed-dose combination
引用元：CTD 5.3.3.2-1_Table 11.2: 1-2 より作成

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

d)　服薬遵守率

治験薬の服薬率は，2 名を除くすべての患者で 80%超であった（2 名の患者の服薬率は 22.7%及び 76.2%）。

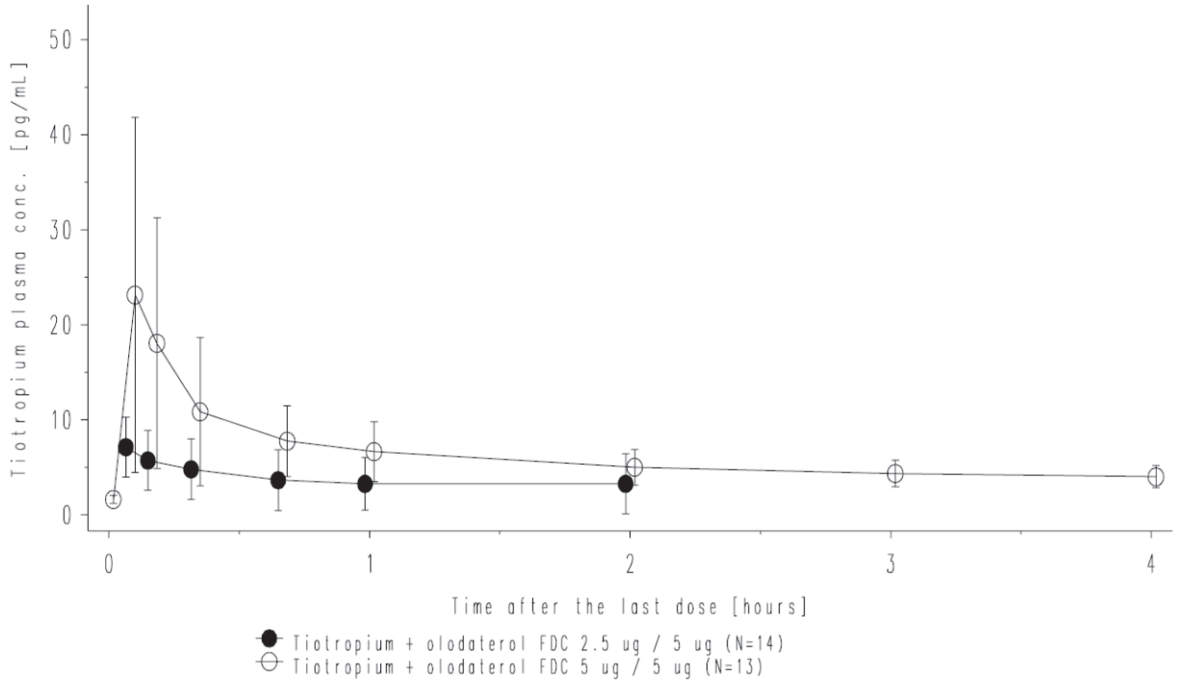
(3)　薬物動態

a)　血漿中濃度の時間推移

i)　チオトロピウム

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 1 日 1 回 3 週間反復吸入投与後の血漿中チオトロピウム濃度（算術平均）の時間推移を図 1.9: 2 に示した。

両投与群とも血漿中チオトロピウム濃度は最終投与 5 分後（0.083 時間後）に最高値に達し，その後，低下した。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群の血漿中チオトロピウム濃度は，投与 2 時間後まで 2/3 以上の患者で定量可能で，最高血漿中濃度の 45.9%の値を示した。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群の投与 4 時間後の血漿中チオトロピウム濃度は，最高血漿中濃度の 17.3%であった。



引用元：CTD 5.3.3.2-1_Figure 11.5.2.1.1: 1

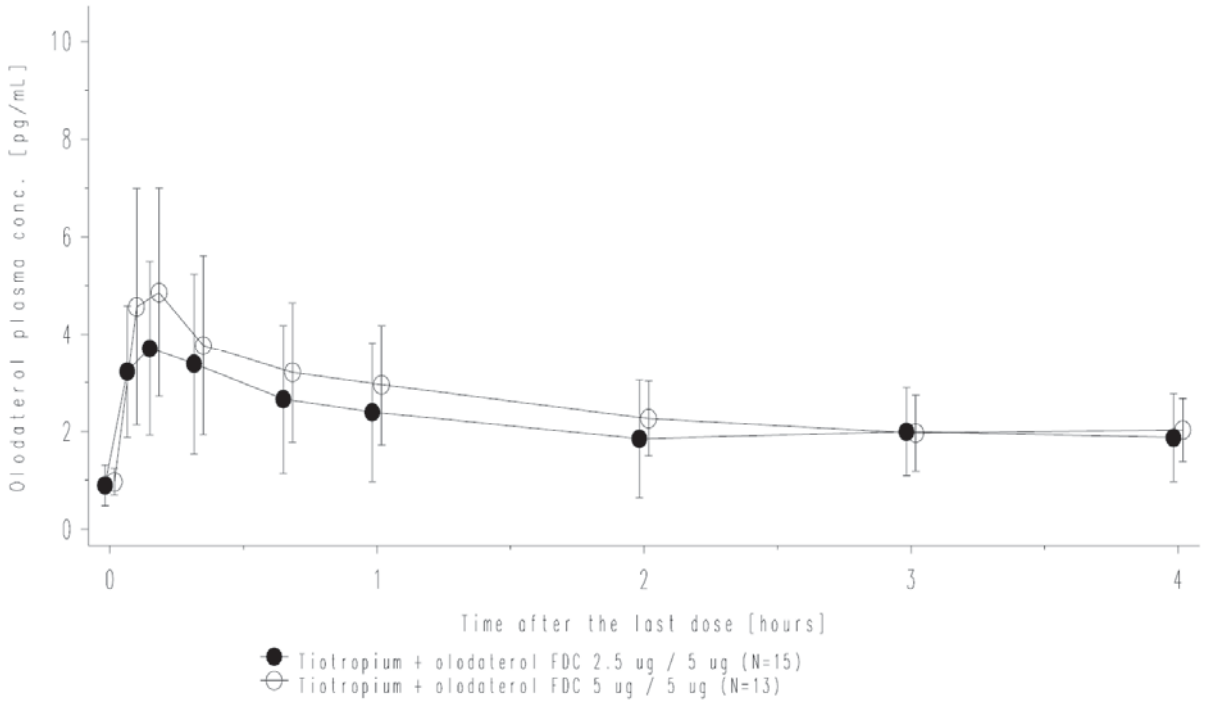
図 1.9: 2　　日本人 COPD 患者にチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg / 5 μg 1 日 1 回 3 週間反復吸入投与後の血漿中チオトロピウム濃度（算術平均±標準偏差）-時間推移

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

ii)　オロダテロール

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 μg1 日 1 回 3 週間反復吸入投与後の血漿中オロダテロール濃度（算術平均）の時間推移を図 1.9: 3 に示した。

両投与群とも血漿中オロダテロール濃度は最終投与 10 分後（0.167 時間後）に最高値に達し，その後，低下した。投与 4 時間後の平均血漿中オロダテロール濃度は，最高血漿中濃度の 41.8～50.5%であった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群の平均血漿中オロダテロール濃度は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群に比べ低い傾向がみられたが，ばらつきは大きかった。



引用元：CTD 5.3.3.2-1_Figure 11.5.2.1.2: 1

図 1.9: 3　日本人 COPD 患者にチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 1 日 1 回 3 週間反復吸入投与後の血漿中オロダテロール濃度（算術平均±標準偏差）-時間推移

b)　薬物動態パラメータ

i)　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 1 日 1 回 3 週間反復吸入投与後のチオトロピウムの薬物動態パラメータを表 1.9: 6 に示した。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群とも $t_{max,ss}$（中央値）は投与後 0.100 時間であった。$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{,ss}$ （幾何平均値）は用量増加に伴って増加した。$fe_{0-4,ss}$（幾何平均値）は 4.89～6.72%であった。$C_{max,ss,norm}$，$AUC_{,ss,norm}$ 及び $fe_{0-4,ss}$（幾何平均値）はチオトロピウム+オロダ

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

テロール配合剤 2.5 μg/ 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 群で同程度であり，チオトロピウムの曝露量がチオトロピウムの本治験の用量範囲内（2.5～5 μg）で用量に依存して増加したことが示された。チオトロピウムの $CL_{R,0-2,ss}$（幾何平均値）はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群（273 mL/min）とチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群（243 mL/min）とで同程度であった。

表 1.9: 6　日本人 COPD 患者にチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 1 日 1 回 3 週間反復吸入投与後のチオトロピウムの薬物動態パラメータ

Tiotropium		Tio+Olo FDC (2.5 μg / 5 μg)			Tio+Olo FDC (5 μg / 5 μg)		
PK parameter	Unit	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)
$C_{max,ss}$	[pg/mL]	14	6.49	50.4	13	16.5	92.0
$C_{max,ss,norm}$	[pg/mL/μg]	14	2.60	50.4	13	3.30	92.0
$t_{max,ss}$ a)	[h]	14	0.100	0.0830-0.183	13	0.100	0.100-0.333
$AUC_{0-1,ss}$	[pg·h/mL]	12	3.95	51.5	12	9.39	55.9
$AUC_{0-1,ss,norm}$	[pg·h/mL/μg]	12	1.58	51.5	12	1.88	55.9
$AUC_{0-2,ss}$	[pg·h/mL]	11	7.00	52.8	12	14.8	50.7
$AUC_{0-2,ss,norm}$	[pg·h/mL/μg]	11	2.80	52.8	12	2.97	50.7
$AUC_{0-3,ss}$	[pg·h/mL]	---	---	---	12	19.3	47.5
$AUC_{0-3,ss,norm}$	[pg·h/mL/μg]	---	---	---	12	3.86	47.5
$AUC_{0-4,ss}$	[pg·h/mL]	---	---	---	12	23.3	44.8
$AUC_{0-4,ss,norm}$	[pg·h/mL/μg]	---	---	---	12	4.67	44.8
$fe_{0-4,ss}$	[%]	16	4.89	118	13	6.72	119
$CL_{R,0-2,ss}$	[mL/min]	11	273	58.2	12	243	115

Tio+Olo=tiotropium + olodaterol; FDC=fixed-dose combination; PK=pharmacokinetic; gMean=geometric mean; gCV=geometric coefficient of variation

a) 中央値（最小値～最大値）

---：算出せず

引用元：CTD 5.3.3.2-1_Table 11.5.2.2.1: 1

ii)　オロダテロール

チオトロピウム+オロダテロール配合剤の 1 日 1 回 3 週間反復吸入投与後のオロダテロールの薬物動態パラメータを表 1.9: 7 に示した。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群のオロダテロールの $t_{max,ss}$（中央値）は同程度であった（2.5 μg/ 5 μg 群：0.217 時間，5 μg/ 5 μg 群：0.183 時間）。$fe_{0-4,ss}$（幾何平均値）は 0.999～1.50%であった。$C_{max,ss}$，$AUC_{,ss}$ 及び $fe_{0-4,ss}$（幾何平均値）はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群と比べてチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群で 1.2～1.5 倍高かった。しかし，曝露量の個体間差はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群で高く（幾何変動係数：65.5～123%），個別の値の分布は両群間で重なっていた。オロダテロールの $CL_{R,0-4,ss}$（幾何平均値）はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群（148 mL/min）とチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群（152 mL/min）とで同程度であった。

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

表 1.9: 7　日本人 COPD 患者にチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 1 日 1 回 3 週間反復吸入投与後のオロダテロールの薬物動態パラメータ

Olodaterol		Tio+Olo FDC (2.5 µg / 5 µg)			Tio+Olo FDC (5 µg / 5 µg)		
PK parameter	Unit	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)
$C_{max,ss}$	[pg/mL]	15	2.82	106	13	4.33	53.7
$C_{max,ss,norm}$	[pg/mL/µg]	15	0.565	106	13	0.866	53.7
$t_{max,ss}$ a)	[h]	15	0.217	0.100-2.00	13	0.183	0.100-0.333
$AUC_{0-1,ss}$	[pg·h/mL]	14	2.33	90.9	12	3.31	37.9
$AUC_{0-1,ss,norm}$	[pg·h/mL/µg]	14	0.466	90.9	12	0.663	37.9
$AUC_{0-2,ss}$	[pg·h/mL]	14	4.06	91.6	12	5.81	33.6
$AUC_{0-2,ss,norm}$	[pg·h/mL/µg]	14	0.812	91.6	12	1.16	33.6
$AUC_{0-3,ss}$	[pg·h/mL]	13	6.42	67.5	12	7.93	31.0
$AUC_{0-3,ss,norm}$	[pg·h/mL/µg]	13	1.28	67.5	12	1.59	31.0
$AUC_{0-4,ss}$	[pg·h/mL]	13	8.14	65.5	12	9.94	29.9
$AUC_{0-4,ss,norm}$	[pg·h/mL/µg]	13	1.63	65.5	12	1.99	29.9
$fe_{0-4,ss}$	[%]	16	0.999	123	13	1.50	100
$CL_{R,0-4,ss}$	[mL/min]	13	148	42.8	12	152	48.7

Tio+Olo=tiotropium + olodaterol; FDC=fixed-dose combination; PK=pharmacokinetic; gMean=geometric mean; gCV=geometric coefficient of variation

a) 中央値（最小値～最大値）

引用元：CTD 5.3.3.2-1_Table 11.5.2.2.2: 1

(4) 安全性

a)　曝露状況

各投与群の曝露期間の中央値はいずれも 22 日間であった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群の 3 名（18.8%）が投与中止したが，各投与群の平均曝露期間は同程度であった（中央値でともに 22.0 日間，［CTD 5.3.3.2-1_Table 12.1: 1］）。

b)　有害事象

i)　有害事象の要約

有害事象の要約を表 1.9: 8 に示した。本治験期間中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 2.5 µg/ 5 µg 群（12.5%）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（25.0%）で高かった。高度の有害事象の発現はなかった。治験担当医師によって治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は各投与群 1 名（6.3%）に発現した。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（6.3%）で投与中止に至る有害事象が発現した。死亡，重篤な有害事象，治験実施計画書で規定した重要な有害事象の発現はなかった。

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

表 1.9: 8　　有害事象の要約（治験薬投与した集団）

	Tio+Olo FDC (2.5 µg / 5 µg)		Tio+Olo FDC 5 µg/ 5 µg	
	N	(%)	N	(%)
Number of patients	16	(100.0)	16	(100.0)
Patients with any AE	2	(12.5)	4	(25.0)
Patients with severe AEs	0	(0.0)	0	(0.0)
Patients with investigator defined drug-related AEs	1	(6.3)	1	(6.3)
Patients with other significant AEs (according to ICH E3)	0	(0.0)	1	(6.3)
Patients with AEs leading to discontinuation of trial drug	0	(0.0)	1	(6.3)
Patients with significant AEs (pre-specified events) [1]	0	(0.0)	0	(0.0)
Patients with serious AEs	0	(0.0)	0	(0.0)

Tio+Olo=tiotropium + olodaterol; FDC=fixed-dose combination
1） 本治験では，AST 及び／又は ALT が基準範囲上限の 3 倍以上と定義した肝損傷が，同一検体で測定した総ビリルビンが基準範囲上限の 2 倍以上の上昇を伴った場合に，重要な有害事象と定義
引用元：CTD 5.3.3.2-1_Table 12.2.1: 1

ii)　比較的よくみられた有害事象

治験薬投与期間中に認められた有害事象を表 1.9: 9 に示した。

有害事象を発現した患者はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群で 2 名（12.5%），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群で 4 名（25.0%）であった。全体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 群で高かったが，有害事象はいずれの有害事象も 1 名での発現であり，投与群間に大きな違いはみられなかった。

発現割合が最も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 群で 1 名（6.3%），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群で 2 名（12.5%）にみられた。次いでよくみられたのは臨床検査の有害事象で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg / 5 µg 群で 2 名（12.5%）に発現した。

表 1.9: 9　　治験薬投与期間中に認められた有害事象（治験薬投与した集団）

System organ class/ Preferred term	Tio+Olo FDC 2.5 µg/ 5 µg		Tio+Olo FDC 5 µg/ 5 µg	
	N	(%)	N	(%)
Number of patients	16	(100.0)	16	(100.0)
Total with adverse events	2	(12.5)	4	(25.0)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	1	(6.3)	2	(12.5)
Bronchitis（気管支炎）	0	(0.0)	1	(6.3)
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	1	(6.3)	1	(6.3)
Nervous system disorders（神経系障害）	0	(0.0)	1	(6.3)
Dizziness（浮動性めまい）	0	(0.0)	1	(6.3)
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	1	(6.3)	0	(0.0)
Haematuria（血尿）	1	(6.3)	0	(0.0)
Investigations（臨床検査）	0	(0.0)	2	(12.5)
Blood creatine phosphokinase increased（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）	0	(0.0)	1	(6.3)
Blood urine present（尿中血陽性）	0	(0.0)	1	(6.3)

Tio+Olo=tiotropium + olodaterol; FDC=fixed-dose combination
MedDRA version 16.0
引用元：CTD 5.3.3.2-1_Table 12.2.2: 1

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

iii)　高度の有害事象

治験薬投与下で発現した有害事象は中等度の 1 件を除いてすべて軽度であり，高度の有害事象の発現はなかった。中等度の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 群の 1 名（6.3%）で発現し，浮動性めまいであった。本有害事象は，投与中止に至る有害事象と判断され，治験薬投与期終了日であった投与 22 日目の吸入直前に発現したもので，治験担当医師は治験薬との因果関係なしと判断した。

iv)　治験薬と因果関係ありと判断された有害事象

本治験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は，各投与群 1 名（6.3%）に発現し，血尿がチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg で，尿潜血陽性が 5 µg/ 5 µg で発現した。担当医師が因果関係ありと判断した有害事象を表 1.9: 11 に示した。いずれも治験薬投与期終了日であった投与 22 日目に発現したもので，治験担当医師は時間的関係から考えて治験薬との因果関係の可能性があると判断した。いずれも投与後 43 日目の後観察期に回復が確認された。

c)　死亡，その他の重篤な有害事象，及び他の重要な有害事象

本治験では死亡，重篤な有害事象，治験実施計画書で規定した重要な有害事象の発現はなかった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群の 1 名（6.3%）が浮動性めまいの有害事象で投与中止に至り，本有害事象は ICH E3 に基づいてその他の重要な有害事象に分類された。下記に叙述を記載する。

患者番号 777 は 46 歳の男性で，治験薬投与期間終了日の投与 22 日目の治験薬吸入直前に中等度の浮動性めまいを発現した。この患者は，投与 22 日目以前に 16 回（日）治験薬を吸入していたが，この治験薬投与期間中一度も有害事象を発現していなかった。治験担当医師は治験薬との因果関係はないと判断した。患者は翌日回復した。

d)　臨床検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図

臨床検査，バイタルサイン及び心電図の結果は，投与群間で類似していた。臨床検査，バイタルサイン及び心電図のいずれにも臨床的に問題となる変化はみられなかった。

臨床検査値の解析（血液検査，生化学検査及び尿検査）で，いずれの項目又は投与群でも臨床的に関連のある傾向はみられなかった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群の 1 名（6.3%）に臨床的に重要な臨床検査値変動で好酸球の増加がみられたが，治験担当医師によって臨床的に関連はないと判断された。また，本症例では，スクリーニングでも好酸球が高値（12%）であった。したがって，有害事象とは判断されなかった。

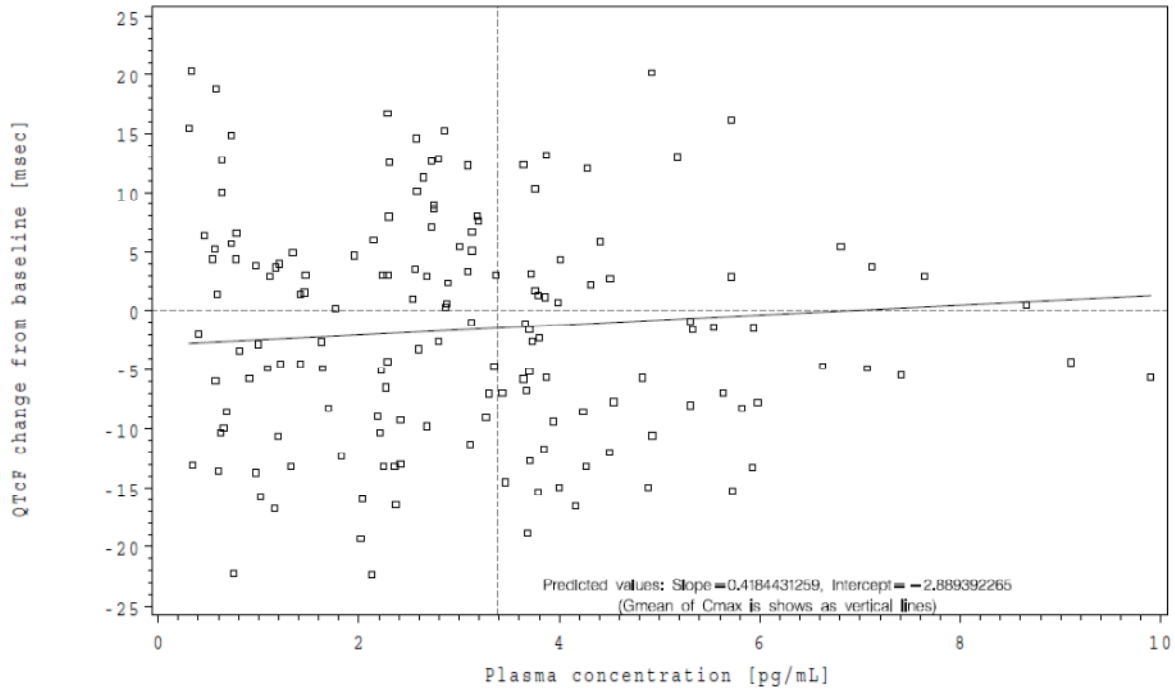
バイタルサインではいずれの項目でもベースラインからの大きな変化はみられなかった。

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

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，QTcF，心拍数，脈拍数及び QRS の平均変化量にあきらかな傾向やパターンはなかった。各投与群の 1 名で治験薬投与期終了日に QTcF が閾値の 450 ms を超えたが，いずれの患者ともベースラインの QTcF 値が高い傾向にあった（432.7 ms 及び 462.3～467.7 ms）。QTcF のベースラインからの変化量が 30 ms 超の患者はいなかった。

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を図 1.9: 4 に示した。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（最大変化時と考えられる投与 1 時間後）の間に相関性はみられなかった。また，血漿中オロダテロールの C_{max} と 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 12.5.2.5: 2］。

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



引用元：CTD 5.3.3.2-1_Figure 12.5.2.5: 1

図 1.9: 4　　チオトロピウム+オロダテロール配合剤（2.5 µg/ 5 µg 及び 5 µg/ 5 µg）反復吸入投与時の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（治験薬投与した集団）

(5) まとめ

1 日 1 回 3 週間反復吸入後のチオトロピウムの全身曝露量は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群に比べて 5 µg/ 5 µg 群ではおよそ 2 倍であった。一方，オロダテロールの全身曝露量には投与群間で大きな違いはないと考えられた。

日本人 COPD 患者に対するチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 及び 5 µg/ 5 µg の 1 日 1 回の 3 週間吸入投与は，安全で良好な忍容性を示した。

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

表 1.9: 10　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.24）

	T+O 2.5/5		T+O 5/5	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)
Number of patients	16	(100.0)	16	(100.0)
Total with adverse events	2	(12.5)	4	(25.0)
Infections and infestations (感染症及び寄生虫症)	1	(6.3)	2	(12.5)
Bronchitis (気管支炎)	0	(0.0)	1	(6.3)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	1	(6.3)	1	(6.3)
Nervous system disorders (神経系障害)	0	(0.0)	1	(6.3)
Dizziness (浮動性めまい)	0	(0.0)	1	(6.3)
Renal and urinary disorders (腎及び尿路障害)	1	(6.3)	0	(0.0)
Haematuria (血尿)	1	(6.3)	0	(0.0)
Investigations (臨床検査)	0	(0.0)	2	(12.5)
Blood creatine phosphokinase increased (血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	0	(0.0)	1	(6.3)
Blood urine present (尿中血陽性)	0	(0.0)	1	(6.3)

Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 16.0

表 1.9: 11　担当医師が因果関係ありと判断した有害事象の発現例数（%）（試験 1237.24）

	T+O 2.5/5		T+O 5/5	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)
Number of patients	16	(100.0)	16	(100.0)
Total with drug-related adverse events	1	(6.3)	1	(6.3)
Renal and urinary disorders (腎及び尿路障害)	1	(6.3)	0	(0.0)
Haematuria (血尿)	1	(6.3)	0	(0.0)
Investigations (臨床検査)	0	(0.0)	1	(6.3)
Blood urine present (尿中血陽性)	0	(0.0)	1	(6.3)

Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 16.0

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

1.10　患者における PK 及び初期忍容性試験 1237.3

A randomised, double-blind, 3-way crossover study to compare pharmacokinetics and safety of 10 µg BI 1744 CL plus 5 µg tiotropium bromide given as fixed dose combination via the Respimat® Inhaler with the pharmacokinetics and the safety of the single agents, i.e. 10 µg BI 1744 CL and 5 µg tiotropium bromide, delivered via the Respimat® Inhaler following 21 day-treatment periods in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)［CTD 5.3.3.2-2_試験 1237.3］

1)　試験方法

試験方法の概略を表 1.10: 1 に示した。

表 1.10: 1　　試験方法の概略

目的	吸入用器具レスピマットによる 1 日 1 回，慢性閉塞性疾患（COPD）患者に 21 日間投与した場合の，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 10 µg 21 日投与後，定常状態でのチオトロピウム及びオロダテロールの薬物動態と，各単剤吸入投与後，定常状態での薬物動態を比較する。副次目的は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤投与又は単剤投与の安全性及び忍容性（有害事象，12 誘導心電図，肺機能検査）を比較することである。
試験デザイン	第 Ib 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，3 期クロスオーバー試験
対象	選択基準 ・ ICH-GCP に従った治験参加前の文書による同意取得 ・ COPD と診断され，以下の肺機能検査の基準を満たし，症状が比較的安定している 　・ Visit 1 で，気管支拡張薬使用後の FEV1 の予測値（ECSC 予測式で）に対する割合が 30%以上 80%未満 　・ Visit 1 で，気管支拡張薬使用後の 1 秒率（FEV1/FVC）が 70%未満 ・ 年齢 40 歳以上の男女 ・ 10 pack-years を超える喫煙歴を有する喫煙者又は元喫煙者 Pack-years = ［喫煙本数/日/20］ × 喫煙年数 ・ 肺機能検査が可能 ・ 吸入用器具レスピマット及び MDI（定量噴霧式吸入剤）での吸入が可能 除外基準 ・ 治験担当医師の判断で，COPD 以外の以下に示す重度の疾患を有する 　・ 治験参加で患者を危険にさらす 　・ 治験結果に影響を及ぼす 　・ 患者の治験参加能力に影響を及ぼす ・ 臨床的に問題となる臨床検査値（血液一般，血液生化学，尿）の異常（AST 値又は ALT 値が基準値上限の 2.5 倍を超える，ビリルビン値又はクレアチニン値が基準値上限の 2 倍を超える，又はクレアチニンクリアランスが 50 mL/分未満［Cockcroft-Gault 式による推算 GFR］） ・ 喘息の既往又は血中好酸球数が 600 /mm^3 以上。さらに，喘息の状態を示す，経口クロモリン，経口ネドクロミル，抗ロイコトリエン薬といった治療を継続中 ・ 甲状腺機能亢進症 ・ 発作性頻脈（例：100 回/分を超える） ・ ICH E14［CTD 5.4-59_R05-0989］で規定される，ベースライン時の明らかな QT/QTc 間隔の延長（QTc 間隔が繰り返し 450 ms を超えるなど）。治験実施施設で測定した QTcF* 間隔が 450～500 ms の患者は，中央測定機関（eResearch）でデータを再確認した。中央測定機関で 450 ms を超えた場合は除外。QTcF*間隔が 500 ms 以上の患者は，その時点で除外（* Fridericia 補正） ・ ICH E14［CTD 5.4-59_R05-0989］で規定される，Torsade de Points（TdP，多形性心室頻拍）の危険因子がある（心不全，低カリウム血症，QT 延長症候群の家族歴など）

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

表 1.10: 1　　試験方法の概略（続き）

対象（続き）	・ 1 年以内の心筋梗塞の既往 ・ 心不整脈，動脈高血圧又は冠動脈性心疾患，活動性の結核 ・ 5 年以内に切除，放射線療法，化学療法の治療を要した悪性腫瘍（治療済みの基底細胞癌は許容した） ・ 生命を脅かす気道閉塞の既往 ・ 嚢胞性線維症の既往 ・ 臨床的に明らかな気管支拡張症 ・ 明らかなアルコール又は薬物乱用歴 ・ 肺切除を伴う開胸術を受けた（肺切除を伴わない開胸術の場合，1 番目の除外基準で判断する） ・ 以下のいずれかの併用薬剤で治療中 　・ QT 間隔延長リスクのある薬剤 　・ β 刺激薬の内服薬 　・ β 遮断薬（眼症状のための点眼薬は許容した） 　・ 固定用量でない経口ステロイド剤（固定用量になって 6 週間未満），又はプレドニゾロン換算で 1 日あたり 10 mg，隔日使用の場合 20 mg を超える投与量の経口ステロイド剤 ・ 1 日 1 時間を超える日中の酸素療法を実施中であり，治験期間中の酸素療法の中止が不可能 ・ スクリーニング（Visit 1）前 6 週間以内に呼吸リハビリテーションプログラムを終了した，又は呼吸リハビリテーションプログラムに参加中 ・ スクリーニング（Visit 1）前 1 カ月以内の他の治験薬の投与，又は治験薬を半減期の 6 倍未満の期間で投与中 ・ β 刺激薬又は抗コリン作動薬，塩化ベンザルコニウム，エチレンジアミン四酢酸又はレスピマット吸入液のほかの成分に対する過敏症 ・ 妊婦又は授乳中の女性 ・ 妊娠可能な女性（子宮摘出又は両側卵管結紮による外科的な避妊手術を受けているか，閉経後 2 年以上経過している場合以外）で 2 種（バリア法とバリア法以外）の有効な方法による避妊を実施していない ・ 本治験で一度治験薬を割り付けられた，又は他の治験に参加中 ・ ランダム割付け前の肺疾患治療薬の使用制限を遵守できない ・ 選択基準 2 で，気管支拡張薬使用後の FEV_1 が予測値に対して 30%未満の患者は除外され，30～50%の場合，慢性的な呼吸機能不全又は右室不全の症状を示す場合に除外された ・ 狭隅角緑内障，前立腺肥大，又は膀胱頸部閉塞がある 注意：以下の患者を組み入れる場合は特に注意を要する。 1) モノアミン酸化酵素阻害薬又は三環系抗うつ薬による治療中 2) カリウム非保持性利尿薬で治療中 3) スクリーニング（Visit 1）前 6 週間以内，又はスクリーニング中（ベースライン）に気道感染又は COPD の増悪を発症した患者のランダム割付けは感染又は増悪の回復から少なくとも 4 週間以上延期しなければならない。感染又は増悪の回復から 4 週間経過後にランダム割付けする（Visit 2）
治験薬	被験薬 チオトロピウム+オロダテロール配合剤吸入液 - レスピマット（投与量は塩フリー体として表示） 投与量：チオトロピウム 5 μg 及びオロダテロール 10 μg 対照薬 オロダテロール吸入液 - レスピマット 投与量：オロダテロール 10 μg チオトロピウム吸入液 - レスピマット 投与量：チオトロピウム 5 μg
被験者数	計画時：42 名 登録：47 名

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

表 1.10: 1 試験方法の概略（続き）

<table>
<tr><td>投与方法
投与期間</td><td>吸入用器具レスピマットによる経口吸入
各投与 21 日間，1 日 1 回</td></tr>
<tr><td>観察項目
観察時期</td><td>治験期間は Visit 1（スクリーニング期；治験薬投与前 2 週間），Visit 2～13（治験薬投与期；9 週間，各投与 21 日間），及び Visit 14（後観察期；治験薬投与終了後 21 日間）からなる。治験薬投与開始前に，患者はプラセボで吸入用器具レスピマットの使い方を練習した。Visit 2～13 は，必要な場合は治験担当医師又は医師に指名された者の指導のもと，患者は治験薬を吸入した。Visit 2 は午前 7～10 時の間に治験薬を吸入し，その後は Visit 2 の投与時刻± 30 分以内かつ午前 7～10 時の間に治験薬を吸入した。患者は，Visit 3，4，5，7，8，9，11，12，及び 13 の治験薬投与前 10 時間は絶食した。Visit 5，9，及び 13（各投与の Day 21）の薬物動態用採血日は，患者は治験薬投与 4 時間後まで絶食した。薬物動態用採血 4 時間後及び投与 10 時間後に標準化した食事が提供され，治験薬投与 7 時間後に軽食が提供された。患者は，Visit 3，4，7，8，11，及び 12 の治験薬投与 20 分後の薬物動態用採血まで絶食し，採血後に食事が提供された。治験薬投与期には以下を実施した。
<table>
<tr><td colspan="2">薬物動態用採血</td></tr>
<tr><td>Day 1（Visit 2）</td><td>治験薬投与前 30 分</td></tr>
<tr><td>Day 8（Visit 3），Day 14（Visit 4），
Day 29（Visit 7），Day 35（Visit 8），
Day 50（Visit 11），Day 56（Visit 12）</td><td>治験薬投与後 20 分</td></tr>
<tr><td>Day 21（Visit 5），Day 42（Visit 9），
Day 63（Visit 13）</td><td>治験薬投与前，投与後 2，5，10，15，20，40 分，
1，2，4，6，8，12，24 時間</td></tr>
<tr><td colspan="2">薬物動態用蓄尿</td></tr>
<tr><td>Day 1（Visit 2）</td><td>治験薬投与前</td></tr>
<tr><td>Day 21（Visit 5），Day 42（Visit 9），
Day 63（Visit 13）</td><td>治験薬投与後 0～4，4～8，8～12，12～24 時間</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>評価項目
評価基準</td><td><u>有効性</u>
評価なし
<u>薬物動態</u>
主要評価項目：（チオトロピウム）$Ae_{0-24,ss}$，（オロダテロール）$C_{max,ss}$，$AUC_{0-1,ss}$
副次評価項目：（チオトロピウム）$C_{max,ss}$，$AUC_{0-6,ss}$，（オロダテロール）$Ae_{0-24,ss}$，（チオトロピウム及びオロダテロール）$AUC_{0-tz,ss}$，$AUC_{\tau,ss}$，$t_{max,ss}$，$\lambda_{z,ss}$，$t_{½,ss}$，$MRT_{ih,ss}$，$CL/F_{,ss}$，$V_z/F_{,ss}$，$Ae_{t1-t2,ss}$，$fe_{t1-t2,ss}$，$CLR_{t1\ t2,ss}$
<u>安全性</u>
バイタルサイン，12 誘導心電図，血圧，脈拍数，臨床検査，有害事象，身体所見，肺機能検査</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>信頼区間，分散分析，記述統計</td></tr>
<tr><td>目標被験者数の設定根拠</td><td>薬物動態の先行研究である試験 1222.2［CTD 5.3.3.1-2］（オロダテロールの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-2,ss}$），試験 1222.3［CTD 5.3.5.1-1］（オロダテロールの C_{max} 及び AUC_{0-1}），及び試験 1237.2［CTD 5.3.3.1-9］（オロダテロールの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-3,ss}$ 及びチオトロピウムの $Ae_{0-24,ss}$）に基づきサンプルサイズを計算した。すべての計算にオロダテロール 10 µg のデータ及びチオトロピウム 5 µg のデータを用いた。被験者内の標準偏差（SD）は同じ治験薬の反復データの SD に基づき近似された。被験者内の反復測定の相関は 0.7，0.8，及び 0.9 と仮定した。検出力を 80%及び 90%とし，差の平均値を 0 として，対応のある t 検定により各試験の各パラメータごとにサンプルサイズを計算した。群間差（対数変換後）は ln(1.25)=0.223 とした。
以上の条件より計算されたサンプルサイズのなかから，各群 36 名を解析対象例数として選択した。少なくとも 10%の脱落率を考慮して，各群 42 名を目標被験者数として設定した。</td></tr>
<tr><td>治験調整医師</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>治験実施施設</td><td>ドイツの 6 施設</td></tr>
<tr><td>治験実施期間</td><td>2008 年 6 月 17 日～2008 年 11 月 20 日</td></tr>
</table>

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

2)　試験結果

(1)　治験対象

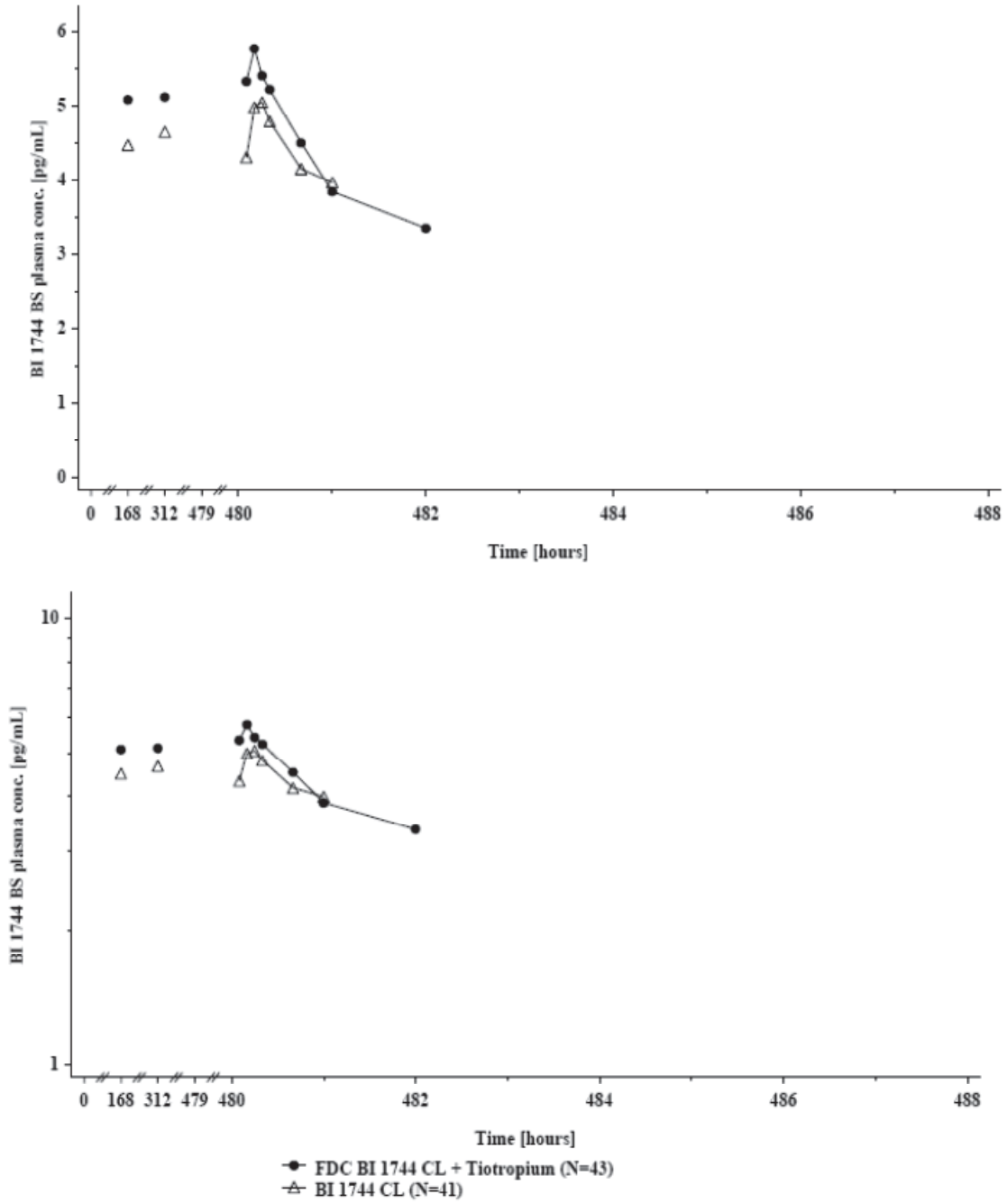
本治験では，47 名の患者（男性 25 名，女性 22 名）がランダム割付けされ，すべての患者が治験薬の投与を受け，3 期すべての治験薬投与を完了した。45 名の患者が治験実施計画書に従った治験薬投与を受け，チオトロピウムに関して 1 名が低用量（被験者番号 166，投与期間での総投与量 200 μg），1 名が高用量（被験者番号 169，投与期間での総投与量 215 μg）の投与を受けた。本治験の被験者は，すべて白人で，年齢は平均 59.8 歳，身長は平均 170.5 cm，体重は平均 74.4 kg，BMI は平均 25.45 kg/m^2 であった。

(2)　薬物動態

a)　オロダテロールの薬物動態

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 21 日間反復吸入投与後のオロダテロールの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-1,ss}$ は，オロダテロール単剤反復吸入投与後に比べて 11～12%高かった（90%信頼区間：101～122%及び 99～127%）。一方，チオトロピウム+オロダテロール配合剤吸入投与後の $AUC_{0-2,ss}$ 及び $Ae_{0-24,ss}$ は，オロダテロール単剤吸入投与後に比べて 2～5%だけ高く，90%信頼区間は生物学的同等性の判断基準の範囲内（80～125%）に入っていたため（90%信頼区間：93～112%及び 98～113%），オロダテロールの全身曝露に対するチオトロピウム併用投与による重要な影響は認められないと考えられた。オロダテロールの最高血漿中濃度到達時間（$t_{max,ss}$）は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤吸入投与後及びオロダテロール単剤吸入投与後で同程度であった（中央値：0.250 時間）。オロダテロールの血漿中濃度の最終定量可能時間（$t_{z,ss}$）は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤吸入投与後及びオロダテロール単剤吸入投与後で 0.250～24 時間及び 0.083～24 時間であり，個体間で大きくばらついた（中央値：6 時間）。そのため，オロダテロールの半減期（$t_{1/2}$）は一部の患者でのみ評価可能であったものの，5.02～38.5 時間と大きくばらついた。

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



FDC：配合剤
最初の 2 時点は Day 8 及び 14 の治験薬投与後 20 分オロダテロールの血漿中濃度（幾何平均）を表す
引用元：CTD 5.3.3.2-2_Figure 11.5.2: 1

図 1.10: 1　チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 10 µg 及びオロダテロール 10 µg 単剤，1 日 1 回 21 日間反復吸入投与後のオロダテロールの血漿中濃度（幾何平均）-時間プロファイル（上：普通軸グラフ，下：片対数グラフ）

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

表 1.10: 2　**チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 10 µg 反復投与後とオロダテロール 10 µg 単剤反復投与後との間のオロダテロールの薬物動態パラメータの比較**

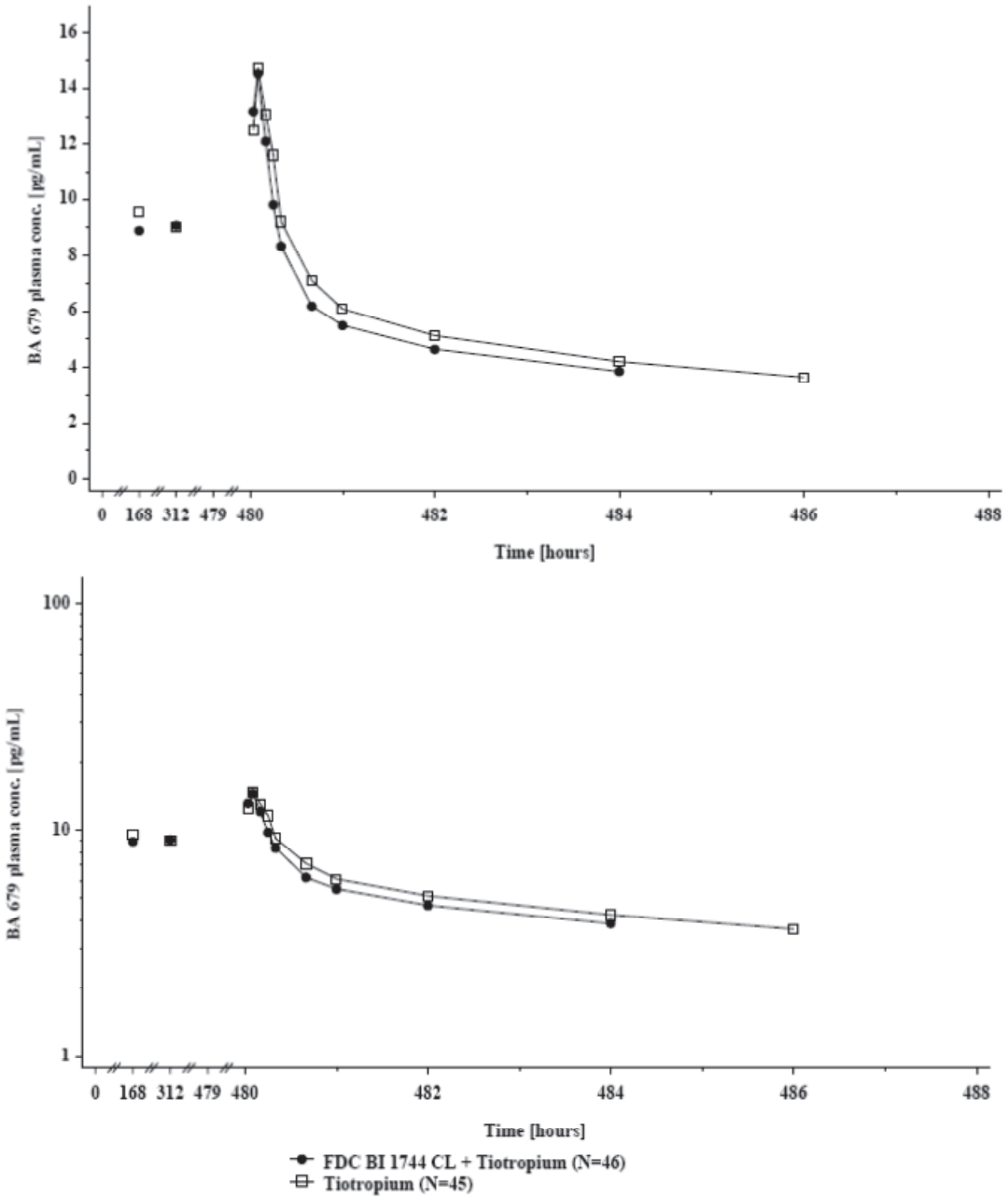
		チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 10 µg			オロダテロール 10 µg 単剤		
		N	gMean	gCV [%]	N	gMean	gCV [%]
$AUC_{0\text{-}1,ss}$	[pg·h/mL]	39	4.86	43.4	37	4.30	62.3
$AUC_{0\text{-}2,ss}$	[pg·h/mL]	37	8.67	38.3	---	---	---
$AUC_{0\text{-}tz,ss}$	[pg·h/mL]	45	14.6	349	44	10.3	398
$t_{z,ss}$ a)	[h]	45	6.02	0.250-24.0	44	6.00	0.083-24.0
$C_{max,ss}$	[pg/mL]	45	5.99	56.4	44	5.30	54.2
$t_{max,ss}$ a)	[h]	45	0.250	0.050-2.02	44	0.250	0.083-1.00
$Ae_{0\text{-}24,ss}$	[ng]	46	362	43.8	43	357	47.7
$fe_{0\text{-}24,ss}$	[%]	46	3.62	43.8	43	3.57	47.7

gMean：幾何平均値，gCV：幾何変動係数
a）中央値及び範囲（最小値-最大値）
---：データを利用可能な患者が 2/3 未満であったため算出せず
引用元：CTD 5.3.3.2-2_Table 11.5.2: 1，Table 15.6.2.1: 1～2 より作成

b)　チオトロピウムの薬物動態

チオトロピウムの $Ae_{0\text{-}24,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤反復吸入投与後とチオトロピウム単剤反復吸入投与後との間で同程度であった（比率（90%信頼区間）：98%（91～106%）及び 96%（87～107%））。一方，$AUC_{0\text{-}4,ss}$ 及び $AUC_{0\text{-}6,ss}$ はチオトロピウム単剤反復吸入投与後に比べてチオトロピウム+オロダテロール配合剤反復吸入投与後では 9～10%低かった（90%信頼区間：84～100%及び 83～98%）。しかしながら，$C_{max,ss}$，$AUC_{0\text{-}4,ss}$，$AUC_{0\text{-}6,ss}$，$Ae_{0\text{-}24,ss}$ の 90%信頼区間は生物学的同等性の判定基準の範囲（80～125%）に入っていたことから，チオトロピウムの全身曝露に対するオロダテロール併用による重要な影響は認められなかった。チオトロピウムの最高血漿中濃度到達時間（$t_{max,ss}$）は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤吸入投与後とチオトロピウム単剤吸入投与後とで同程度の値であった（中央値：0.083 時間）。チオトロピウムの血漿中濃度の最終定量可能時間（$t_{z,ss}$）は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤吸入投与後及びチオトロピウム単剤吸入投与後で 0.333～24 時間と個体間で大きくばらついた（中央値：8 時間）。そのため，チオトロピウムの半減期（$t_{1/2}$）は一部の患者のみで評価可能であったものの，3.24～117 時間と大きくばらついた。

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



FDC：配合剤
最初の 2 時点は Day 8 及び 14 の治験薬投与後 20 分オロダテロールの血漿中濃度（幾何平均）を表す
引用元：CTD 5.3.3.2-2_Figure 11.5.2: 2

図 1.10: 2　　チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 10 µg 及びチオトロピウム 5 µg 単剤，1 日 1 回 21 日間反復吸入投与後のチオトロピウムの血漿中濃度（幾何平均）-時間プロファイル（上：普通軸グラフ，下：片対数グラフ）

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

表 1.10: 3　チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 10 µg 反復投与後とチオトロピウム 5 µg 単剤反復投与後との間のチオトロピウムの薬物動態パラメータの比較

		チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 10 µg			チオトロピウム 5 µg 単剤		
		N	gMean	gCV [%]	N	gMean	gCV [%]
$AUC_{0\text{-}4,ss}$	[pg·h/mL]	44	22.2	33.4	39	25.1	37.2
$AUC_{0\text{-}6,ss}$	[pg·h/mL]	36	31.4	27.4	35	34.0	33.5
$AUC_{0\text{-}tz,ss}$	[pg·h/mL]	47	32.7	104	45	32.9	135
$t_{z,ss}$ a)	[h]	47	8.00	0.333–24.0	45	8.00	0.333–24.1
$C_{max,ss}$	[pg/mL]	47	15.3	65.7	45	15.9	63.8
$t_{max,ss}$ a)	[h]	47	0.0830	0.033–0.333	45	0.0830	0.033–0.333
$Ae_{0\text{-}24,ss}$	[ng]	45	911	41.5	43	932	46.1
$fe_{0\text{-}24,ss}$	[%]	45	18.2	41.5	43	18.6	46.1

gMean：幾何平均値，gCV：幾何変動係数
a）中央値及び範囲（最小値-最大値）
引用元：CTD 5.3.3.2-2_Table 11.5.2: 2，Table 15.6.2.1: 3～4 より作成

(3) 安全性

a)　有害事象

本治験では，COPD 患者 47 名がチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 10 µg 及び各単剤の吸入用器具レスピマットによる 1 日 1 回，21 日間の吸入投与を受けた。COPD 患者 47 名中 34 名に，有害事象の発現が認められた。患者 1 名に高度の有害事象（手骨折）が発現した。他のすべての有害事象は軽度又は中等度であった。最も頻度が高く報告された有害事象は頭痛（神経系障害）で，次いで鼻咽頭炎（感染症及び寄生虫症）及び咳嗽（呼吸器，胸郭及び縦隔障害）であった。

治験薬との関連ありと判断された有害事象（動悸，口内乾燥，消化不良，無力症，四肢痛，浮動性めまい，頭痛，COPD，発声障害，鼻漏）は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤投与下で 47 名中 7 名（14.9%），オロダテロール単剤投与下で 47 名中 4 名（8.5%），及びチオトロピウム単剤投与下で 47 名中 4 名（8.5%）であり，配合剤投与下でやや多かった。治験薬との関連ありと判断された有害事象で最も多かったのは頭痛であった。

b)　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では死亡，重篤な有害事象及び重要な有害事象はなかった。

c)　臨床検査，バイタルサイン，身体的所見及び 12 誘導心電図

本治験では，臨床検査，バイタルサイン，又は 12 誘導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なかった。

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

d)　忍容性

チオトロピウム及びオロダテロールは，単剤投与又は配合剤投与でおおむね忍容性が良好であった。

(4) まとめ

チオトロピウム+オロダテロール 5 μg/ 10 μg 配合剤又は各単剤の吸入用器具レスピマットによる 1 日 1 回，21 日間の吸入投与は，COPD 患者での忍容性が良好であった。本治験の結果は，チオトロピウム及びオロダテロールの安全性薬理上，新たな知見を加えるものではなかった。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。

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

表 1.10: 4　　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.3）

	Screening		BI 10		BI 10 + T 5		T 5		Post-treat		Post-study	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	47	(100.0)	47	(100.0)	47	(100.0)	47	(100.0)	40	(100.0)	47	(100.0)
Total with adverse events	4	(8.5)	18	(38.3)	16	(34.0)	13	(27.7)	1	(2.5)	0	(0.0)
Cardiac disorders (心臓障害)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Palpitations (動悸)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye disorders (眼障害)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Conjunctivitis (結膜炎)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	1	(2.1)	3	(6.4)	2	(4.3)	2	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diarrhoea (下痢)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry mouth (口内乾燥)	1	(2.1)	1	(2.1)	1	(2.1)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dyspepsia (消化不良)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nausea (悪心)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
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	(2.1)	2	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Asthenia (無力症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fatigue (疲労)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	1	(2.1)	6	(12.8)	5	(10.6)	4	(8.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
Herpes zoster (帯状疱疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hordeolum (麦粒腫)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	0	(0.0)	4	(8.5)	2	(4.3)	3	(6.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Orchitis (精巣炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinusitis (副鼻腔炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin infection (皮膚感染)	1	(2.1)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(2.1)	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)	2	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Contusion (挫傷)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hand fracture (手骨折)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

表 1.10: 4　　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.3）（続き）

	Screening		BI 10		BI 10 + T 5		T 5		Post-treat		Post-study	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	47	(100.0)	47	(100.0)	47	(100.0)	47	(100.0)	40	(100.0)	47	(100.0)
Total with adverse events	4	(8.5)	18	(38.3)	16	(34.0)	13	(27.7)	1	(2.5)	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)	4	(8.5)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Back pain (背部痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemarthrosis (出血性関節症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Osteoarthritis (変形性関節症)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pain in extremity (四肢痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nervous system disorders (神経系障害)	1	(2.1)	4	(8.5)	4	(8.5)	6	(12.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dizziness (浮動性めまい)	0	(0.0)	1	(2.1)	1	(2.1)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Headache (頭痛)	0	(0.0)	3	(6.4)	3	(6.4)	5	(10.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Paraesthesia (錯感覚)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Restless legs syndrome (下肢静止不能症候群)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysuria (排尿困難)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	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)	5	(10.6)	3	(6.4)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cough (咳嗽)	0	(0.0)	5	(10.6)	1	(2.1)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysphonia (発声障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rhinorrhoea (鼻漏)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	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)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin lesion (皮膚病変)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
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	(2.5)	0	(0.0)
Foot operation (足部手術)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)

Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 11.1

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

表 1.10: 5　　担当医師が因果関係ありと判断した有害事象の発現例数（%）（試験 1237.3）

	Screening		BI 10		BI 10 + T 5		T 5		Post-treat		Post-study	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	47	(100.0)	47	(100.0)	47	(100.0)	47	(100.0)	40	(100.0)	47	(100.0)
Total with related adverse events	1	(2.1)	4	(8.5)	7	(14.9)	4	(8.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac disorders (心臓障害)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Palpitations (動悸)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	1	(2.1)	1	(2.1)	1	(2.1)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry mouth (口内乾燥)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(2.1)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dyspepsia (消化不良)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
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	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Asthenia (無力症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	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	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pain in extremity (四肢痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nervous system disorders (神経系障害)	0	(0.0)	2	(4.3)	3	(6.4)	3	(6.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dizziness (浮動性めまい)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Headache (頭痛)	0	(0.0)	2	(4.3)	3	(6.4)	3	(6.4)	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)	2	(4.3)	2	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cough (咳嗽)	0	(0.0)	2	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysphonia (発声障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rhinorrhoea (鼻漏)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 11.1

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

1.11　内因性要因を検討した PK 試験 1222.20

Pharmacokinetics, safety and tolerability of a single dose of BI 1744 CL (20 µg administered with the Respimat® Inhaler) in patients with mild and moderate hepatic impairment (Child Pugh classifications A and B) in comparison to a single dose of BI 1744 CL (30 µg administered with the Respimat® Inhaler) in subjects with normal hepatic function in a monocentric, open label, parallel group Phase I trial［CTD 5.3.3.3-1_試験 1222.20］

1)　試験方法

試験方法の概略を表 1.11: 1 に示した。

表 1.11: 1　　試験方法の概略

目的	吸入用器具レスピマット®を用いたオロダテロール塩酸塩の単回経口吸入投与後の薬物動態，安全性及び薬力学パラメータを，正常肝機能を有する健康成人の対照群と，軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者とで比較する。
試験デザイン	単施設，非盲検，並行群間，第 I 相試験
対象	群 1：軽度（Child Pugh スコア 5～6）の肝機能障害を有する患者 群 2：中等度（Child Pugh スコア 7～9）の肝機能障害を有する患者 群 3：正常肝機能を有する健康成人被験者（年齢，体重，性別を群 1 及び群 2 と対応させる） 選択基準 健康成人被験者： ・　身体所見，バイタルサイン（血圧，脈拍数），12 誘導心電図，臨床検査を含む病歴に基づき以下の基準を満たす健康な男女。また，軽度及び中等度肝機能障害を有する患者群と対応させるための要件（年齢 ±7 歳，体重 ±10%以内，性別）を満たす ・　BMI が 18.5 kg/m^2 以上，32 kg/m^2 以下 ・　Cockroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランスが 70 mL/min 以上 肝機能障害患者： ・　スクリーニングの結果，群 1（Child Pugh 分類 A ; Child Pugh スコア 5～6）及び群 2（Child Pugh 分類 B ; Child Pugh スコア 7～9）に分類される肝機能障害を有する男女 ・　BMI が 18.5 kg/m^2 以上，34 kg/m^2 以下 ・　Cockroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランスが 40 mL/min 以上 全被験者共通： ・　年齢が 21 歳以上，75 歳以下 ・　GCP 及び各地域の要件に従った，治験参加前の文書による同意取得 除外基準 健康成人被験者： ・　血圧（収縮期血圧が 140 mmHg を超える，又は拡張期血圧が 95 mmHg を超える），脈拍数，心電図などの検査で，基準値から逸脱し，臨床的に問題となる所見を有する ・　臨床的に問題となる合併症 ・　胃腸，肝機能，腎機能，呼吸器，心血管，代謝，免疫系又は内分泌系の疾患 ・　消化管手術（虫垂切除，ヘルニア切開を除く） ・　慢性感染症又は臨床的に問題となる急性感染症（B 型及び C 型肝炎，ヒト免疫不全ウイルスなどを含む） ・　同意取得時点を起点として，半減期の長い（24 時間を超える）薬剤の 1 カ月以内の使用，又は薬剤の半減期の 10 倍未満の期間中で薬剤を使用中 ・　男性で 40 g/日，女性で 20 g/日を超えるアルコール摂取 ・　治験担当医師の判断により，臨床的に問題となる基準範囲外の臨床検査値 肝機能障害患者： ・　治験担当医師又は治験依頼者の判断により，被験者の治験参加又は完了に問題となる疾患，病態又は既往

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

表 1.11: 1　　試験方法の概略（続き）

対象 （続き）	・　高度の脳血管障害又は心機能障害（治験薬投与前 6 カ月未満の心筋梗塞，NYHA III 又は IV のうっ血性心不全，高度の不整脈など） ・　消化管手術（虫垂切除，ヘルニア切開，食道静脈瘤を除く） ・　慢性肝疾患に関連したグレード 2 を超える肝性脳症のところ見（Number Connection Test による除外） ・　覚醒安静時の 1 分あたりの心拍数が 45 bPM 未満又は 100 bPM を超える；収縮期血圧が 100 mmHg 未満又は 160 mmHg を超える，拡張期血圧が 95 mmHg を超える ・　B 型及び C 型肝炎を除く，慢性感染症又は臨床的に問題となる急性感染症（ヒト免疫不全ウイルスなど） ・　半減期の長い（24 時間超）薬剤の 1 カ月以内の使用，又は薬剤の半減期の 10 倍未満の期間でので使用（肝疾患又は合併症の治療のために投与している場合を除く） ・　治験薬投与前 4 週間以内の常用薬の変更 ・　男性で 60 g/日，女性で 40 g/日を超えるアルコール摂取 ・　過去 3 カ月以内の消化管出血の既往 ・　電解質異常を含む，臨床的に問題となる臨床検査値異常（Child-Pugh 分類に準ずる肝機能検査又は Child-Pugh の条件を満たす患者では典型的に変動する検査項目を除く） ・　血清アルブミンが 20 g/L 未満 ・　ヘモグロビンが 8 g/dL 未満 全被験者共通： ・　中枢神経系疾患（てんかん，痙攣など），精神障害又は臨床的に問題となる神経系の疾患 ・　起立性低血圧症，失神発作又は意識喪失の既往 ・　治験担当医師の判断により，治験実施に問題となるアレルギー又は過敏症（薬物アレルギーを含む）の既往 ・　ヨウ素又は造影剤に対するアレルギー又は過敏症，潜在的又は顕性の甲状腺機能亢進症，又はインドシアニングリーンに対するアレルギー性素因 ・　インドシアニングリーン試験に禁忌である薬剤の投与 ・　治験薬投与前 1 カ月以内の単回投与試験又は 2 カ月以内の反復投与試験への参加，又は他治験への参加 ・　タバコ 10 本/日，葉巻 3 本/日又はパイプ 3 回/日を超える喫煙者 ・　治験実施医療機関の滞在期間中に禁煙ができない ・　薬物乱用（病歴及び薬物の尿中スクリーニング結果から治験担当医師が判定） ・　いずれかの腕が静脈内穿刺に不適当（位置の特定，到達，穿刺が難しい静脈，穿刺中や穿刺後に破裂しやすい静脈など） ・　治験薬投与前 4 週間以内又は治験期間中の 100 mL を超える献血 ・　治験薬投与前 48 時間以内又は治験期間中の過度の運動 ・　試験実施施設の食事内容に従うことができない ・　治験実施計画書の規定を理解して遵守することができない ・　以下は β2 刺激薬のクラスエフェクトとして既知の副作用を基に設定 　・　喘息，肺過敏症の既往，甲状腺機能亢進症，治療を要するアレルギー性鼻炎，臨床的に問題となる不整脈 ・　以下は女性被験者のみで設定 　・　妊娠中又は治験終了後 2 カ月以内の妊娠の希望，妊娠検査が陽性，妊娠可能な女性で最低 3 カ月以上前から治験期間終了まで適切な避妊（避妊手術，子宮内避妊器具留置，又はエチニルエストラジオールやエチニルエストラジオールを含まない経口避妊薬に加えてバリア法を行うなど）を実施できない，又は授乳中
治験薬	オロダテロール塩酸塩吸入液 投与量：（投与量は塩フリー体として表示） 軽度肝機能障害患者：20 µg 中等度肝機能障害患者：20 µg 正常肝機能被験者：30 µg

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

表 1.11: 1　　試験方法の概略（続き）

<table>
<tr><td>症例数</td><td>計画時：32 名
軽度肝機能障害患者：8 名
中等度肝機能障害患者：8 名
正常肝機能被験者：16 名

登録：32 名</td></tr>
<tr><td>投与方法
投与期間</td><td>吸入用器具レスピマット®による経口吸入
1 日（単回投与）</td></tr>
<tr><td>観察項目
観察時期</td><td>治験期間は Visit 1（スクリーニング期；Visit 2 の開始前 21 日以内），Visit 2（治験薬投与期；Day -1～Day 4［Day 1 に治験薬投与］）及び Visit 3（治験終了期；Day 5～Day 14 の間に終了時観察）からなる。治験薬投与期には以下を実施した。
<table>
<tr><td>薬物動態用採血</td><td>治験薬投与前 2 時間，投与後 5，10，20，40 分，1，2，4，6，8，12，24，48，72 時間</td></tr>
<tr><td>薬力学パラメータ（カリウム，cAMP）用採血</td><td>治験薬投与前 2 時間，投与後 30，40 分，1，2，3，4，6，8 時間</td></tr>
<tr><td>薬物動態用蓄尿</td><td>治験薬投与前 2 時間，投与後 0～8，8～12，12～24，24～48，48～72 時間</td></tr>
</table>
治験薬の吸入後，150 mL の水を摂取した。吸入後 1 時間以降は，適宜自由に水分補給を行った。食事は治験薬投与後 4，8，12 時間に提供した。
スクリーニング時にクレアチニンクリアランス測定を実施した。また，試験治療期は治験薬投与前 24 時間にインドシアニングリーン試験，治験薬投与前 2 時間に蛋白結合検査用採血を実施した。</td></tr>
<tr><td>評価項目
評価基準</td><td><u>薬物動態</u>
主要評価項目：
・　オロダテロールの C_{max},norm，AUC0-4,norm
副次評価項目：
・　オロダテロールの C_{max}，t_{max}，$AUC_{0\text{-}tz(,norm)}$，$\%AUC_{tz\text{-}\infty}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，λ_z，$t_{1/2}$，MRT_{ih}，CL/F，V_z/F，$Ae_{t1\text{-}t2}$，$fe_{t1\text{-}t2}$，$CL_{R,t1\text{-}t2}$，血漿蛋白結合
・　（追加的に）オロダテロールの $AUC_{0\text{-}\infty,norm}$，$AUC_{t1\text{-}t2,norm}$，$t_z$，$t_{z,urine}$，$Ae_{0\text{-}tz}$，$fe_{0\text{-}tz}$
<u>肝機能</u>
肝血流量により肝機能を測定するインドシアニングリーン試験
<u>安全性</u>
身体所見，バイタルサイン（血圧，脈拍数），12 誘導心電図，臨床検査，有害事象及び全般的な忍容性</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>分散分析，信頼区間，記述統計</td></tr>
<tr><td>治験責任医師</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>治験実施施設</td><td>単施設：[redacted]（ドイツ）</td></tr>
<tr><td>治験実施期間</td><td>2009 年 7 月 1 日～2009 年 12 月 19 日</td></tr>
</table>

2)　試験結果

(1)　治験対象

軽度肝機能障害を有する患者 8 名，中等度肝機能障害を有する患者 8 名，正常肝機能を有する健康被験者 16 名の合計 32 名（男性 24 名，女性 8 名）が本治験に組み入れられた。全例に治験薬が投与され，治験を完了した。1 名（被験者番号 19）の治験薬投与前オロダテロール血漿中濃度に最高血漿中濃度（C_{max}）の 5%を超える値を認めたため，本症例は血漿中濃度及び血漿中濃度から算出される薬物動態パラメータの解析から除外された。本試験の被験者の年齢は平均 54.1 歳，身長は平均 175.6 cm，体重は平均 85.1 kg，BMI は平均 27.4 kg/m^2 であった。

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

(2) 薬物動態

a)　オロダテロールの薬物動態

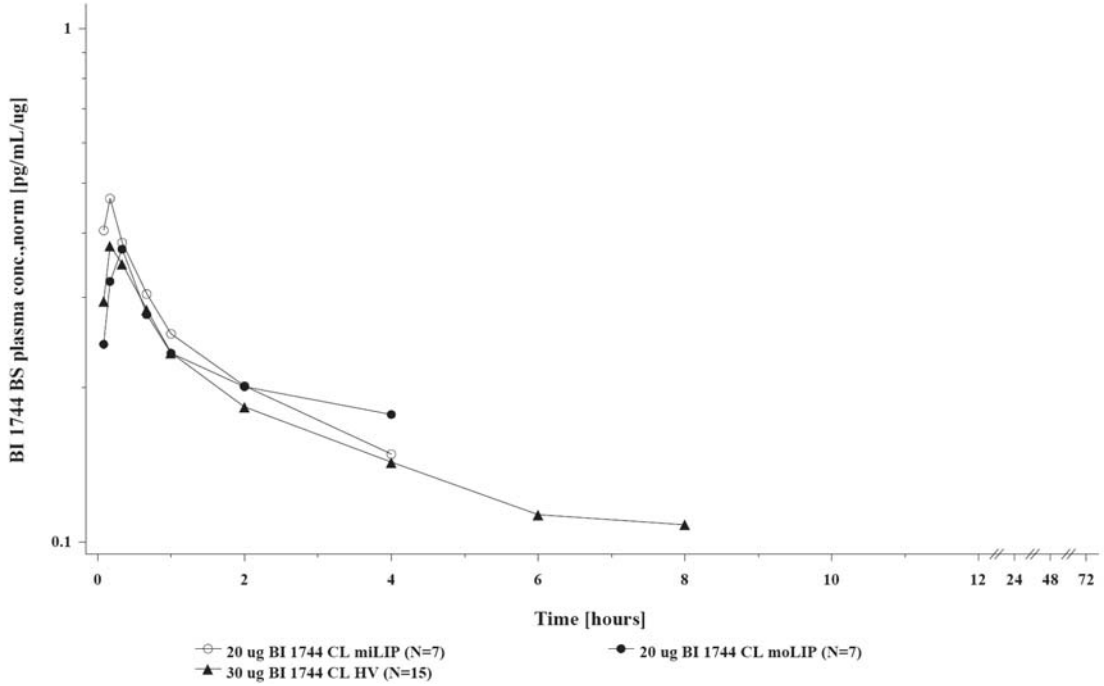
軽度及び中等度肝機能障害患者並びに対応する健康被験者のオロダテロールの血漿中濃度は，概して非常に低かった（C_{max} の幾何平均値は定量下限値の 5 倍以下）。また，血漿中濃度測定可能時間（t_z）はばらつきが大きかった。そのため，被験者ごとに λ_z は異なる相から算出されたため，信頼性のある $AUC_{0-\infty,norm}$ を算出することができなかった。したがって，肝機能障害患者と健康被験者との全身曝露の比較には $C_{max,norm}$ 及び $AUC_{0-4,norm}$ を用いた。

健康被験者，軽度肝機能障害患者，中等度肝機能障害患者の C_{max} の幾何平均値（幾何変動係数［gCV］）は，それぞれ 11.7 pg/mL（36.8%)，8.77 pg/mL（51.3%），7.74 pg/mL（38.0%）であり，AUC_{0-4} の幾何平均値（幾何変動係数［gCV］）は，それぞれ 24.9 pg·h/mL（35.6%），16.0 pg·h/mL（38.4%），17.4 pg·h/mL（32.4%）であった。

オロダテロールの薬物動態パラメータの調整幾何平均値の健康被験者に対する比（90%信頼区間）は，軽度肝機能障害患者では $C_{max,norm}$ が 112%（84-151%），$AUC_{0-4,norm}$ が 97%（75-125%），fe_{0-tz} が 92%（57-148%）であり，中等度肝機能障害患者では $C_{max,norm}$ が 99%（73-135%），$AUC_{0-4,norm}$ が 105%（79-140%），fe_{0-tz} が 82%（50-135%）であった。

線形回帰分析の結果，肝機能障害パラメータである Child-Pugh スコア及びインドシアニングリーンクリアランスと，薬物動態パラメータ（$C_{max,norm}$，$AUC_{0-4,norm}$，fe_{0-tz}）との間には明らかな関係は認められなかった。したがって，肝機能障害の程度とオロダテロール曝露量及び排泄量との間に線形性は示されなかった。

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



miLIP　：軽度肝機能障害患者，moLIP：中等度肝機能障害患者，HV：健康被験者
引用元　：CTD 5.3.3.3-1_ Figure 11.5.2.1.1: 1

図 1.11: 1　軽度及び中等度肝機能障害患者へのオロダテロール塩酸塩 20 µg 及び健康被験者へのオロダテロール塩酸塩 30 µg 単回吸入投与後の投与量補正したオロダテロール幾何平均血漿中濃度-時間プロファイル（片対数グラフ）

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

表 1.11: 2　　オロダテロールの薬物動態パラメータの群間比較（被験者番号 19 を除く）

		軽度肝機能障害患者			中等度肝機能障害患者			健康被験者		
		N	gMean	gCV %	N	gMean	gCV %	N	gMean	gCV %
AUC_{0-4}	[pg·h/mL]	8	16.0	38.4	6	17.4	32.4	15	24.9	35.6
$AUC_{0-4,norm}$ [b)]	[pg·h/mL/μg]	8	0.802	38.4	6	0.871	32.4	15	0.829	35.6
C_{max}	[pg/mL]	8	8.77	51.3	7	7.74	38.0	15	11.7	36.8
$C_{max,norm}$	[pg/mL/μg]	8	0.439	51.3	7	0.387	38.0	15	0.391	36.8
AUC_{0-tz}	[pg·h/mL]	8	18.8	62.2	7	19.7	123	15	45.9	78.9
t_z [a)]	[h]	8	6.04	1.05-8.05	7	8.03	1.05-12.1	15	12.1	4.05-48.0
t_{max} [a)]	[h]	8	0.200	0.117-2.05	7	0.367	0.200-0.383	15	0.217	0.133-0.400
$AUC_{0-\infty}$ [d)]	[pg·h/mL]	8	36.4	46.2	---	---	---	14	72.9	61.8
$t_{1/2}$ [d)]	[h]	8	4.55	81.5	---	---	---	14	8.11	60.1
CL/F [d)]	[mL/min]	8	9170	46.2	---	---	---	14	6860	61.8
V_z/F [d)]	[L]	8	3610	41.2	---	---	---	14	4810	29.1
$CL_{R,0-8}$	[mL/min]	8	180	58.5	6	169	67.8	15	214	46.3
fe_{0-tz} [c)]	[%]	8	3.31	50.4	8	2.86	76.8	16	3.61	77.4
$t_{z,urine}$ [a), c)]	[h]	8	72.0	72.0-72.0	8	72.0	8.00-72.0	16	72.0	8.00-72.0

gMean：幾何平均値，gCV：幾何変動係数

a）中央値及び幅（最小値-最大値）

b）血漿中濃度が測定可能な最終時間（t_z）が吸入後 1 時間又は 2 時間であったため，軽度肝機能障害 2 例及び中等度肝機能障害 1 例では λ_z を外挿して算出した

c）被験者番号 19 を集計に含めた

d）被験者ごとに異なる相から λ_z を計算したため，本パラメータは信頼性に欠ける

---：2/3 の被験者でパラメータが評価できなかったため（2/3 ルール），記述解析は実施されなかった

引用元：CTD 5.3.3.3-1_Table 11.5.2.1.3: 1

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

表 1.11: 3　　オロダテロールの薬物動態パラメータの調整幾何平均値の比及び 90%信頼区間

パラメータ		LIP N	LIP Adj. gMean	HV N	HV Adj. gMean	Ratio LIP/HV [%]	被験者内 gCV[%]	両側 90% CI 下限 (%)	両側 90% CI 上限 (%)
軽度肝機能障害									
$C_{max,norm}$	[pg/mL/μg]	8	0.439	15	0.391	112.2	41.1	83.6	150.7
$AUC_{0-4,norm}$	[pg·h/mL/μg]	8	0.802	15	0.829	96.7	35.8	74.6	125.3
fe_{0-tz}	[%]	8	3.31	16	3.61	91.8	72.4	56.9	148.1
中等度肝機能障害									
$C_{max,norm}$	[pg/mL/μg]	7	0.387	15	0.391	99.0	41.1	72.7	134.7
$AUC_{0-4,norm}$	[pg·h/mL/μg]	6	0.871	15	0.829	105.1	35.8	79.0	140.0
fe_{0-tz}	[%]	7	2.95	16	3.61	81.8	72.4	49.6	135.0

LIP：肝機能障害患者，HV：健康被験者，Adj. gMean：調整幾何平均値，gCV：幾何変動係数
引用元：CTD 5.3.3.3-1_Table 11.5.2.1.4: 1

b)　SOM 1522 BS の薬物動態

代謝物 SOM 1522 BS は，いずれの群でも定量限界を超える濃度は血漿中に検出されず，尿中にのみいくつか検出された。

(3) 薬力学

薬力学パラメータとしてカリウム及び cAMP を測定した。ベースライン及び治験終了時のカリウム及び cAMP の平均値は基準値内であり，臨床的に問題となる変化は認められなかった。中等度肝機能障害患者 2 例に治験薬投与後の血中カリウムの減少が認められ，有害事象として報告された。当該被験者のカリウム値は，スクリーニング時及びベースライン時に基準値（3.5～5.3 mmol/L）をわずかに下回っており，治験薬投与後に低下し，併用薬投与後に上昇した。

(4) 安全性

a)　有害事象

治験薬投与を受けた 32 名中 2 名に有害事象が認められた。いずれも中等度肝機能障害患者に発現した血中カリウム減少であり，基準値を下回るカリウムの低下を認めた。しかし，当該被験者の血中カリウム濃度は，投与前既に基準値に対して低かったことを考慮する必要がある。いずれの事象も軽度であり，治験薬と関連ありとされ，併用薬による治療を受けて治験終了時には回復した。健康被験者と軽度肝機能障害患者に有害事象は認められなかった。

高度の有害事象，重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。

b)　臨床検査，バイタルサイン，身体所見及び，安全性に関連する他の観察項目

安全性の標準的な臨床検査項目，バイタルサイン及び心電図について治験薬に関連した変動は認められなかった。

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

c)　忍容性

すべての肝機能障害患者及び正常肝機能被験者に対する忍容性は良好と判断された。

(5) まとめ

正常肝機能被験者に対するオロダテロール塩酸塩 30 μg の単回経口吸入投与の安全性及び忍容性は良好であった。また，軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に対するオロダテロール塩酸塩 20 μg の単回経口吸入投与の安全性及び忍容性は良好であった。

肝機能障害でも，正常肝機能と比較してオロダテロールの全身曝露に有意な違いは認められなかった。活性代謝物 SOM 1522 BS は，肝機能障害患者又は健康被験者のいずれの血漿中にも検出されなかった。したがって，肝機能障害を有する場合に SOM 1522 BS が薬理学的に問題となる全身曝露に達する徴候は示されなかった。

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

表 1.11: 4　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.20）

	Olo 20 µg		Olo 30 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	16	(100.0)	16	(100.0)	32	(100.0)
Total with adverse events	2	(12.5)	0	(0.0)	2	(6.3)
Investigations (臨床検査)	2	(12.5)	0	(0.0)	2	(6.3)
Blood potassium decreased (血中カリウム減少)	2	(12.5)	0	(0.0)	2	(6.3)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 12.1

表 1.11: 5　担当医師が因果関係ありと判断した有害事象の発現例数（%）（試験 1222.20）

	Olo 20 µg		Olo 30 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	16	(100.0)	16	(100.0)	32	(100.0)
Total with related adverse events	2	(12.5)	0	(0.0)	2	(6.3)
Investigations (臨床検査)	2	(12.5)	0	(0.0)	2	(6.3)
Blood potassium decreased (血中カリウム減少)	2	(12.5)	0	(0.0)	2	(6.3)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 12.1

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

1.12　内因性要因を検討した PK 試験 1222.35

Pharmacokinetics, safety, and tolerability of a single dose of BI 1744 CL (30 µg administered with the Respimat® Inhaler) in patients with severe renal impairment in comparison to subjects with normal renal function in a mono-centric, open-label, parallel-group Phase I trial［CTD 5.3.3.3-2_試験 1222.35］

1)　試験方法

試験方法の概略を表 1.12: 1 に示した。

表 1.12: 1　試験方法の概略

目的	オロダテロール塩酸塩（吸入用器具レスピマットを用いた 30 µg 経口吸入投与）の薬物動態，安全性及び特定の薬力学パラメータに及ぼす高度腎機能障害の影響を評価する。
試験デザイン	単施設，非盲検，非対照，単回投与，並行群間，第 I 相試験
対象	選択基準 健康成人： ・　スクリーニングの結果で，クレアチニンクリアランスが 80 mL/min を超えた健康な男女 ・　BMI が 18.5 kg/m^2 以上，32 kg/m^2 以下 腎機能障害患者： ・　スクリーニングの結果で，Cockroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランスが 30 L/min 未満（腎機能障害病期分類ステージ 4）の腎機能障害を有した男女 ・　BMI が 18.5 kg/m^2 以上，34 kg/m^2 以下 全被験者共通： ・　年齢が 21 歳以上，75 歳以下 ・　GCP 及び各地域の要件に従った治験参加前の文書による同意取得 除外基準 健康成人： ・　血圧（収縮期血圧が 140 mmHg を超える，又は拡張期血圧が 95 mmHg を超える），脈拍数，心電図などの検査で，基準値範囲から逸脱し，臨床的に問題となる所見を有する ・　臨床的に問題となる合併症 ・　胃腸，肝機能，腎機能，呼吸器，心血管，代謝，免疫系又は内分泌系の疾患 ・　治験薬投与前 1 カ月以内の半減期の長い（24 時間超）薬剤の使用，又は薬剤を半減期の 10 倍未満の期間で使用中，又は治験期間中に使用 ・　臨床的に問題となる基準値範囲外の臨床検査値 腎機能障害患者： ・　中等度及び高度の肝機能障害の合併（肝腎症候群など） ・　腎機能障害以外に問題となる疾患（治験担当医師が以下を判断）を有する 　・　治験参加で患者を危険にさらす 　・　治験結果に影響を及ぼす 　・　患者の治験参加能力に影響を及ぼす ・　治験薬投与前 1 カ月以内の半減期の長い（24 時間超）薬剤の使用，又は薬剤を半減期の 10 倍未満の期間で使用中，又は治験期間中に使用（腎疾患又は合併症の治療のために投与している場合を除く） ・　治験薬投与前 4 週間未満の常用薬の変更 ・　臨床的に問題となる臨床検査値異常（腎機能検査項目又は腎機能障害と関連する臨床検査値異常を除く） ・　ヘモグロビンが 8 g/dL 未満であり高度の腎性貧血を示す（ヘマトクリット維持のためのエリスロポエチン投与は許容される） ・　収縮期血圧が 100 mmHg 未満又は 180 mmHg を超える，拡張期血圧が 60 mmHg 未満又は 110 mmHg を超える，脈拍数が 50 bpm 未満又は 100 bpm を超える

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

表 1.12: 1　　試験方法の概略（続き）

<table>
<tr><td>対象（続き）</td><td>全被験者共通：
・　消化管手術（虫垂切除，ヘルニア切開を除く）
・　中枢神経系疾患（てんかん，痙攣など），精神障害又は神経系の疾患
・　起立性低血圧症，失神発作又は意識喪失の既往
・　慢性感染症又は臨床的に問題となる急性感染症（B 型及び C 型肝炎，ヒト免疫不全ウイルスなどを含む）
・　治験担当医師の判断により，治験実施に問題となるアレルギー又は過敏症（薬物アレルギーを含む）の既往
・　治験薬投与前 1 カ月以内のほかの単回投与試験又は 2 カ月以内の反復投与試験への参加，又は治験期間中のほかの試験への参加
・　タバコ 10 本/日，葉巻 3 本/日又はパイプ 3 回/日を超える喫煙者
・　治験実施施設の滞在期間中に禁煙ができない
・　男性で 40 g/日，女性で 20 g/日を超えるアルコール摂取
・　薬物乱用（病歴及び薬物の尿中スクリーニング結果から治験担当医師が判断）
・　いずれかの腕が静脈内穿刺に不適当（位置の特定，到達，穿刺が難しい静脈，穿刺中や穿刺後に破裂しやすい静脈など）
・　治験薬投与前 4 週間以内又は治験期間中の 100 mL を超える献血
・　治験薬投与前 48 時間以内又は治験期間中の過度の運動
・　治験実施施設の食事内容に従うことができない
・　治験実施計画書の規定を理解して遵守することができない
・　（β_2 刺激薬のクラスエフェクトとして既知の副作用に対する除外基準）喘息，肺過敏症の既往，甲状腺機能亢進症，治療を要するアレルギー性鼻炎，臨床的に問題となる不整脈
・　（女性被験者のみ）妊娠中又は治験終了後 2 カ月以内の妊娠の希望，妊娠検査が陽性，妊娠可能な女性で最低 3 カ月以上前から治験期間終了まで適切な避妊（避妊手術，子宮内避妊器具留置，又はエチニルエストラジオールやエチニルエストラジオールを含まない経口避妊薬に加えてバリア法を行うなど）を実施できない，又は授乳中</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td><u>被験薬</u>
オロダテロール塩酸塩吸入液
投与量：30 µg（投与量は塩フリー体として表示）</td></tr>
<tr><td>症例数</td><td>計画時：22 名（高度腎機能障害を有する患者 8 名，年齢，性別，体重をマッチさせた正常腎機能を有する健康成人 14 名）
登録：22 名</td></tr>
<tr><td>投与方法
投与期間</td><td>吸入用器具レスピマットによる経口吸入
1 日（単回投与）</td></tr>
<tr><td>観察項目
観察時期</td><td>治験期間は Visit 1（スクリーニング期；Visit 2 の開始前 2～21 日以内），Visit 2（治験薬投与期；Day -1～Day 4，Day 1 に治験薬投与）及び Visit 3（後観察期；Day 5～Day 14 の間に終了時観察）からなる。
被験者は，治験薬投与前に吸入用器具の正しい使い方を練習した。被験者は，治験薬の吸入後 150 mL の水を摂取した。吸入後 1 時間以降は適宜自由に水分補給を行った。食事は治験薬投与前 45 分及び治験薬投与後 4，8，12 時間に提供した。
治験薬投与期には以下を実施した。
<table>
<tr><td>薬物動態用採血</td><td>治験薬投与前 2 時間以内，投与後 5，10，20，40 分，1，2，4，6，8，12，24，48，72 時間</td></tr>
<tr><td>薬力学パラメータ（カリウム，cAMP）用採血</td><td>治験薬投与前 2 時間以内，投与後 30，40 分，1，2，3，4，6，8 時間</td></tr>
<tr><td>薬物動態用蓄尿</td><td>治験薬投与前 2 時間以内，投与後 0～8，8～12，12～24，24～48，48～72 時間</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

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

表 1.12: 1　　試験方法の概略（続き）

評価項目 評価基準	有効性 評価なし 薬物動態 主要評価項目： オロダテロールの AUC_{0-4}，C_{max} 副次評価項目： オロダテロールの t_{max}，t_z，AUC_{0-tz}，AUC_{t1-t2}，$AUC_{0-\infty}$，$\%AUC_{tz-\infty}$，λ_z，$t_{1/2}$，MRT_{ih}，CL/F，V_z/F，Ae_{t1-t2}，fe_{t1-t2}，$t_{z,urine}$，Ae_{0-tz}，fe_{0-tz}，$CL_{R,t1-t2}$ オロダテロールの血漿蛋白結合 安全性 有害事象，臨床検査，12 誘導心電図，バイタルサイン（血圧，脈拍数），身体所見，及び全般的な忍容性
解析方法	安全性，全般的な忍容性，及び薬物動態の記述統計，分散分析
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	単施設：[redacted]（ドイツ）
治験実施期間	2009 年 8 月 7 日～2009 年 12 月 7 日

2)　試験結果

(1)　治験対象

正常腎機能を有する健康成人 14 名（男性 11 名，女性 3 名），高度腎機能障害患者 8 名（男性 6 名，女性 2 名）の合計 22 名（男性 17 名，女性 5 名）が本治験に組入れられた。全被験者が治験薬の投与を受け，治験を完了した。2 名（被験者番号 6 及び被験者番号 107）のオロダテロールの血漿中濃度が検出されなかったため，血漿中薬物動態パラメータを用いる記述統計及び推測統計には高度腎機能障害患者 7 名及び健康成人 13 名のデータを用いた。本治験の被験者はすべて白人で，年齢は平均 58.2 歳，身長は平均 176.6 cm，体重は平均 80.0 kg，BMI は平均 25.65 kg/m^2 であった。

(2)　薬物動態

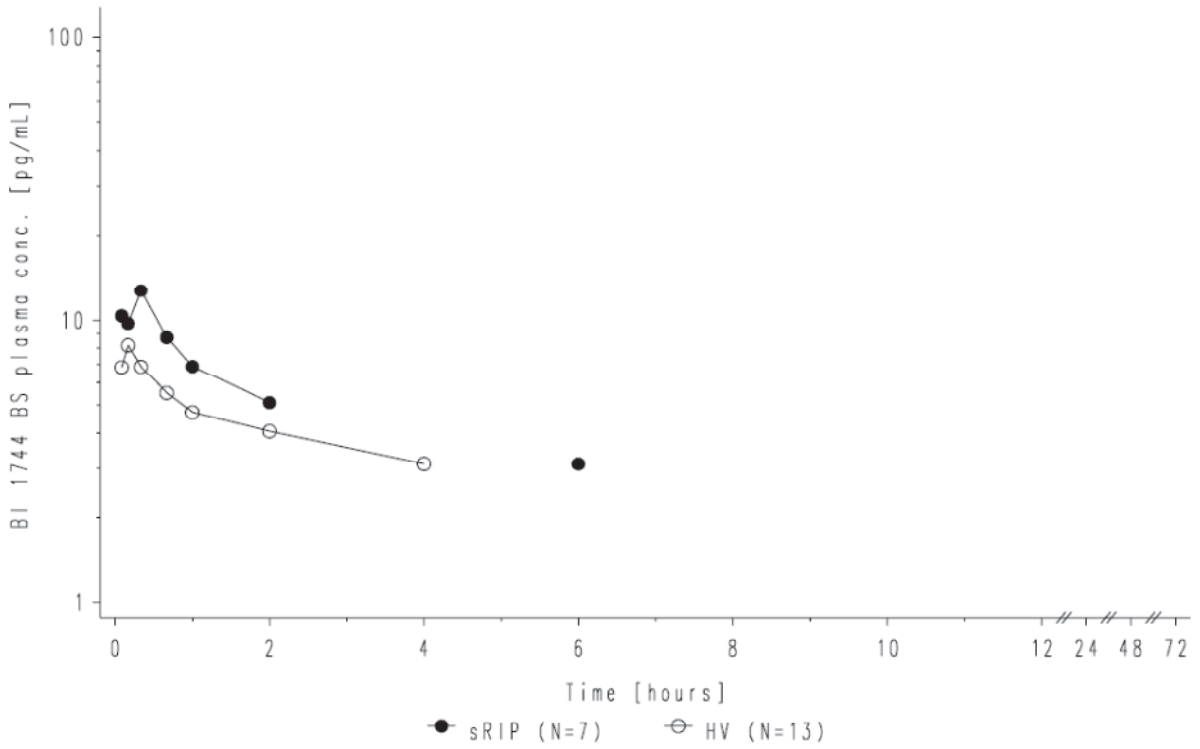
a)　オロダテロールの薬物動態

健康成人及び高度腎機能障害患者でのオロダテロールの血漿中濃度は，概して非常に低かった。また，血漿中濃度測定可能時間（t_z）はばらつきが大きかった。そのため，被験者ごとの終末相の消失速度定数（λ_z）は異なる相から算出されたため，信頼性のある $t_{1/2}$，$AUC_{0-\infty}$，CL/F，V_z/F，MRT_{ih} を算出することはできなかった。したがって，高度腎機能障害患者と健康成人との全身曝露の比較には，C_{max} 及び AUC_{0-4} を用いた。

高度腎機能障害患者の C_{max} 及び AUC_{0-4} の幾何平均値（幾何変動係数）は，それぞれ 11.1 pg/mL（96.3%）及び 23.4 pg·h/mL（65.4%）であった。健康成人の C_{max} 及び AUC_{0-4} の幾何平均値（幾何変動係数）は，それぞれ 8.15 pg/mL（48.0%）及び 17.3 pg·h/mL（36.8%）であった。分散分析による解析の結果，C_{max} 及び AUC_{0-4} の調整幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 137%（84～222%）及び 135%（94～195%）であった。

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

オロダテロールの尿中排泄量（$Ae_{0\text{-}tz}$）及び腎クリアランス（$CL_{R,0\text{-}8}$）の調整幾何平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ 17.8%（8.5～37.3%）及び 20.1%（12.9～31.4%）であり，高度腎機能障害患者では健康成人に比べて 5～6 倍低かった。



sRIP：高度腎機能障害患者，HV：健康成人
各時点で少なくとも 2/3 の被験者で濃度を定量可能な場合のみ記述統計量を算出
引用元：CTD 5.3.3.3-2_Figure 11.5.2.1.1: 1

図 1.12: 1　高度腎機能障害患者及び健康成人へのオロダテロール 30 µg 単回吸入投与後のオロダテロールの血漿中濃度（幾何平均）-時間プロファイル（片対数グラフ）

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

表 1.12: 2　　オロダテロールの薬物動態パラメータの腎機能による群間比較

		高度腎機能障害患者			健康成人		
		N	gMean	gCV [%]	N	gMean	gCV [%]
AUC_{0-4} [b]	[pg·h/mL]	7	23.4	65.4	13	17.3	36.8
AUC_{0-tz}	[pg·h/mL]	7	37.5	159	13	27.6	104
t_z [a]	[h]	7	12.1	2.05-24.1	13	6.08	2.07-48.1
$AUC_{0-\infty}$ [c]	[pg·h/mL]	7	84.0	85.5	13	65.2	119
C_{max}	[pg/mL]	7	11.1	96.3	13	8.15	48.0
t_{max} [a]	[h]	7	0.383	0.233-0.717	13	0.233	0.133-1.08
$t_{1/2}$ [c]	[h]	7	11.8	87.3	13	10.8	156
CL/F [c]	[mL/min]	7	5950	85.5	13	7670	119
V_z/F [c]	[L]	7	6090	40.7	13	7190	27.0
$CL_{R,0-8}$	[mL/min]	7	35.9	48.4	13	179	64.2
Ae_{0-tz}	[ng]	8	123	161	14	694	107
fe_{0-tz}	[%]	8	0.411	161	14	2.31	107
$t_{z,urine}$ [a]	[h]	8	48.0	12.0-72.0	14	72.0	24.0-72.0

gMean：幾何平均値，gCV：幾何変動係数
a）中央値及び幅（最小値-最大値）
b）血漿中濃度が測定可能な最終時間（t_z）が吸入後 2 時間であったため，各群 1 名で λ_z を外挿して算出した
c）被験者ごとに異なる相から λ_z を計算したため，本パラメータは信頼性に欠ける
引用元：CTD 5.3.3.3-2_Table 11.5.2.1.3: 1，Table 15.6.3.1，Table 15.6.3.3 より作成

表 1.12: 3　　オロダテロールの薬物動態パラメータの高度腎機能障害患者及び健康成人の比較

パラメータ		sRIP		HV		sRIP/HV の比[%]	被験者間 gCV[%]	両側 90%信頼区間	
		N	Adj. gMean	N	Adj. gMean			下限(%)	上限(%)
主要評価項目									
C_{max}	[pg/mL]	7	11.1	13	8.1	136.6	65.5	84.1	222.0
AUC_{0-4}	[pg·h/mL]	7	23.4	13	17.3	135.2	47.5	93.7	195.0
副次評価項目									
AUC_{0-tz}	[pg·h/mL]	7	37.5	13	27.6	135.8	121.9	62.5	295.0
$AUC_{0-\infty}$ [a]	[pg·h/mL]	7	84.0	13	65.2	128.9	108.0	63.0	263.4
CL/F [a]	[mL/min]	7	5954	13	7673	77.6	108.0	38.0	158.6
$t_{1/2}$ [a]	[h]	7	11.8	13	10.8	109.1	132.1	48.2	246.9
Ae_{0-tz}	[ng]	8	123.2	14	693.5	17.8	125.2	8.5	37.3
$CL_{R,0-8}$	[mL/min]	7	35.9	13	178.9	20.1	59.2	12.9	31.3

sRIP：高度腎機能障害患者，HV：健康成人，Adj. gMean：調整幾何平均値，gCV：幾何変動係数
a）被験者ごとに異なる相から λ_z を計算したため，本パラメータは信頼性に欠ける
引用元：CTD 5.3.3.3-2_Table 11.5.2.1.4: 1，Table 15.5.1.1: 2，Table 15.5.1.2: 2，Table 15.5.1.3: 2，Table 15.5.1.4: 2，Table 15.5.1.5: 2，Table 15.5.1.6: 2，Table 15.5.1.7: 2，Table 15.5.1.8: 2 より作成

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

b)　SOM 1522 BS の薬物動態

活性代謝物 SOM 1522 BS は，いずれの群でも定量限界を超える濃度は血漿中に検出されなかった。一方，尿中では，健康成人被験者の群でいくつか検出されたが，高度腎機能障害患者の群では検出されなかった。

c)　血漿蛋白結合

オロダテロールの血漿蛋白結合は高度腎機能障害患者と健康成人とで同程度の値（高度腎機能障害患者：60.1 ± 3.8%，健康成人：63.7 ± 3.6%）であり，腎機能の低下に伴い変化しなかった。

(3) 薬力学

薬力学パラメータとして血中カリウム及び cAMP を測定した。

ほとんどの被験者で個々の血中カリウムは，ベースラインから治験薬投与後 30～40 分の間（オロダテロールの t_{max} 付近）にわずかに減少した。この変化は，高度腎機能障害患者と健康成人とで同様であった。

ほとんどの被験者で個々の cAMP は，ベースラインから治験薬投与後 30～40 分の間（オロダテロールの t_{max} 付近）にわずかに増加した。この変化は，高度腎機能障害患者と健康成人で同様であった。また，cAMP の平均値は，高度腎機能障害患者（ベースライン 33.0 nmol/L，投与後 8 時間 35.0 nmol/L）では健康成人（ベースライン 17.8 nmol/L，投与後 8 時間 19.9 nmol/L）と比べて明らかに高かった。いずれの群でも，オロダテロール塩酸塩投与後の cAMP はベースラインに対して投与後 8 時間でわずかに増加した（ベースラインから投与後 8 時間の変化量 ± SD，高度腎機能障害患者：2.0 ± 11.0 mmol/L，健康成人：2.0 ± 2.6 mmol/L）。

血中カリウム（わずかに減少）及び cAMP（わずかに増加）に及ぼすオロダテロール塩酸塩の影響は小さく，高度腎機能障害患者と健康成人とでは同様であった。また，影響は一過性であり，安全性に問題となる徴候は認められなかった。

(4) 安全性

a)　有害事象

治験薬投与を受けた 22 名中 3 名（13.6%）に有害事象が認められた。有害事象が発現したのは健康成人のみで，高度腎機能障害患者では認められなかった。有害事象の重症度はいずれも軽度から中等度であり，高度のものはなかった。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治験終了までに回復した。治験担当医師により，オロダテロール塩酸塩と因果関係がありと判断された有害事象はなかった。

b)　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡及び他の重篤な有害事象は観察されなかった。

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

c)　臨床検査，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

臨床検査については，ヘモグロビン，ヘマトクリット，及び赤血球の減少（24 時間内で約 200 mL を採血したことによると考えられる）を除き，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。

平均血圧は両群で多少の日内変動が認められた。高度腎機能障害患者のベースラインからの平均変化の最大値は，収縮期血圧で-9 mmHg，拡張期血圧で-4 mmHg であった。平均脈拍数は両群で減少する傾向が認められた。臨床的に問題となる心電図異常は認められなかった。

d)　忍容性

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。

(5) まとめ

高度腎機能障害患者 8 名及び年齢，性別，体重をマッチさせた健康成人 14 名に対する本治験では，オロダテロール塩酸塩の安全性及び忍容性は良好であった。

オロダテロールの全身曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-4}）は高度腎機能障害患者では健康成人に比べて 1.4 倍高かった。C_{max} 及び AUC_{0-4} の調整幾何平均値の比の 90%信頼区間の上限（それぞれ 222%及び 195%）に基づくと，高度腎機能障害を有する場合，オロダテロールの全身曝露量は最大で約 2 倍程度の増加と考えられた。また，オロダテロールの全身曝露量は，高度腎機能障害患者で健康成人に比べてわずかに増加したものの，安全性，忍容性及び薬力学パラメータ（血中カリウム及び cAMP）に高度腎機能障害患者と健康成人との間で違いは認められなかった。

活性代謝物 SOM 1522 BS は，高度腎機能障害患者又は健康成人のいずれの血漿中にも検出されなかった。

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

表 1.12: 4　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.35）

	Olo 30 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)
Number of patients	22	(100.0)	22	(100.0)
Total with adverse events	3	(13.6)	3	(13.6)
Nervous system disorders (神経系障害)	1	(4.5)	1	(4.5)
Headache (頭痛)	1	(4.5)	1	(4.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	1	(4.5)	1	(4.5)
Cough (咳嗽)	1	(4.5)	1	(4.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	1	(4.5)	1	(4.5)
Back pain (背部痛)	1	(4.5)	1	(4.5)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 12.1

表 1.12: 5　担当医師が因果関係ありと判断した有害事象の発現例数（%）（試験 1222.35）

	Olo 30 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)
Number of patients		(100.0)	22	(100.0)
Total with related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 12.1

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

1.13　外因性要因を検討した PK 試験 1222.47

Relative bioavailability of 10 µg olodaterol (solution for inhalation administered with the Respimat®) at steady state alone or in combination with multiple doses of 400 mg q.d. ketoconazole (tablet) in healthy male and female volunteers (an open-label, fixed sequence, Phase I study)［CTD 5.3.3.4-1_試験 1222.47］

1)　試験方法

試験方法の概略を表 1.13: 1 に示した。

表 1.13: 1　試験方法の概略

目的	オロダテロールの定常状態での薬物動態パラメータ（$AUC_{,ss}$ 及び $C_{max,ss}$）に対する P-gp 阻害薬ケトコナゾールの影響の有無と程度を検討する。
試験デザイン	単施設，非盲検，投与順固定，第 I 相試験
対象	選択基準 ・　身体所見，バイタルサイン（血圧，脈拍数），12 誘導心電図，臨床検査を含む病歴に基づき健康な成人男女。 ・　年齢が 21 歳以上，50 歳以下 ・　BMI が 18.5 kg/m^2 以上，30 kg/m^2 未満 ・　GCP 及び各地域の要件に従った，治験参加前の文書による同意取得 除外基準 ・　血圧，脈拍数，心電図を含む検査の基準値からの逸脱や臨床的に問題となる所見 ・　臨床的に問題となる合併症 ・　胃腸，肝機能，腎機能，呼吸器，心血管，代謝，免疫系又は内分泌系の疾患 ・　中枢神経系疾患（てんかんなど），精神障害又は神経系の疾患 ・　起立性低血圧症，失神発作又は意識喪失の既往 ・　慢性感染症又は臨床的に問題となる急性感染症 ・　治験担当医師の判断により，問題となるアレルギー又は過敏症（治験薬又は添加されている成分に対するアレルギーを含む）の既往 ・　割付け前 1 カ月以内の半減期の長い（24 時間を超える）薬剤の使用，又は薬剤を半減期の 10 倍未満の期間中で使用中 ・　治験実施計画書作成時の知見に基づき，治験結果に影響を及ぼす可能性がある薬剤の割付け前 10 日以内の使用 ・　薬剤を対象とした他の試験への割付け前 2 カ月以内の参加 ・　タバコ 10 本/日，葉巻 3 本/日又はパイプ 3 回/日を超える喫煙者 ・　治験期間中の禁煙ができないと治験担当医師が判断 ・　30 g/日を超えるアルコール摂取 ・　薬物乱用 ・　割付け前 1 週間以内又は治験期間中の過度の運動 ・　臨床的に問題となる，基準値範囲外の臨床検査値 ・　割付け前 4 週間以内又は治験期間中の 100 mL を超える献血 ・　治験実施施設の食事内容に従うことができない ・　（β_2 刺激薬のクラスエフェクトとして既知の副作用）喘息，肺過敏症の既往，甲状腺機能亢進症，治療を要するアレルギー性鼻炎，臨床的に問題となる不整脈，発作性頻脈（100 回/分を超える）

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

表 1.13: 1　　試験方法の概略（続き）

<table>
<tr><td>対象（続き）</td><td>・　（女性被験者のみ）妊娠中，妊娠検査が陽性，治験期間中又は治験終了後 1 カ月以内に妊娠を計画している。適切な避妊（避妊用インプラント，避妊注射薬，経口避妊薬，子宮内避妊器具留置，性的禁欲［少なくとも同意取得前 1 カ月以上］，避妊手術［子宮摘出を含む］など）を治験期間中又は治験終了後 1 カ月以内に実施できない（なお，不妊手術を受けていない女性には，治験薬投与前，治験期間中，及び治験終了後少なくとも 1 カ月はコンドーム，殺精子薬つきのペッサリーなどのバリア避妊法の追加実施を依頼）。又は授乳中</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td><u>被験薬（治験薬投与期 2）</u>
オロダテロール吸入液，ケトコナゾール錠剤
投与量：オロダテロール 10 µg，ケトコナゾール 400 mg
<u>対照薬（治験薬投与期 1）</u>
オロダテロール吸入液
投与量：オロダテロール 10 µg</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>計画時：少なくとも 35 名（治験完了 30 名，女性少なくとも 10 名）
登録：32 名（投与完了：32 名，うち女性 12 名）</td></tr>
<tr><td>投与方法
投与期間</td><td><u>被験薬（治験薬投与期 2）</u>
オロダテロール：吸入用器具レスピマットによる経口吸入
ケトコナゾール：経口投与，1 日 1 回反復投与
14 日，1 日 1 回反復投与
<u>対照薬（治験薬投与期 1）</u>
オロダテロール：吸入用器具レスピマットによる経口吸入
8 日，1 日 1 回反復投与</td></tr>
<tr><td>観察項目
観察時期</td><td>治験期間は Visit 1（スクリーニング期；Day -21～Day -2），Visit 2（治験薬投与期 1；Day -1～Day 8［Day 1～Day 8 に治験薬投与］），Visit 3（治験薬投与期 2；Day 1～Day 14［Day 1～Day 13 に治験薬投与］）及び Visit 4（後観察期；治験薬投与期 2 の終了［Day 14］後 5 日～17 日の間に終了時観察）からなる。スクリーニング時に，被験者は吸入用器具の使い方を練習した。

<u>治験薬投与期 1（オロダテロール単独投与）</u>
治験薬投与期 1 の Day 1～Day 7 は外来で治験薬を投与し，Day 8 で，被験者は治験薬投与後 24 時間入院した。被験者は，1 日 1 回朝，吸入用器具レスピマットを用いて座位でオロダテロールを 2 吸入し，治験薬吸入後 150 mL の水を摂取した。治験薬投与後 1 時間以降は適宜自由に水分補給を行った。被験者は，治験薬投与前 1 時間に軽食をとった。Day 8 の治験薬投与後 4，6，8 時間及び Day 9 の退院前に標準化した食事を提供した。
治験薬投与期 1 には以下を実施した。
<table>
<tr><td colspan="2">治験薬投与期 1（オロダテロール単独投与）</td></tr>
<tr><td colspan="2">オロダテロールの薬物動態用採血</td></tr>
<tr><td>Day 5，6，7</td><td>オロダテロール投与後 10 分</td></tr>
<tr><td>Day 8</td><td>オロダテロール投与前 2 時間，
オロダテロール投与後 2，5，10，15，20，30，45 分，1 時間，1 時間 30 分，2，4，6，8，12，23 時間（Day 9 のケトコナゾール投与前）</td></tr>
<tr><td colspan="2">オロダテロールの薬物動態用蓄尿</td></tr>
<tr><td>Day 1</td><td>オロダテロール投与前</td></tr>
<tr><td>Day 5，6，7</td><td>オロダテロール投与後 0～24 時間</td></tr>
<tr><td>Day 8</td><td>オロダテロール投与前 2 時間以内，
オロダテロール投与後 0～4，4～24 時間</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

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

表 1.13: 1　　試験方法の概略（続き）

<table>
<tr><td>観察項目
観察時期（続き）</td><td>治験薬投与期 2（オロダテロール，ケトコナゾール併用投与）
治験薬投与期 2 の Day 1～Day 13 は外来で治験薬を投与し，Day 14 で，被験者は治験薬投与後 24 時間入院した。被験者は，治験薬投与期 1 と同じ方法でオロダテロール 10 µg の吸入を継続した。また，Day 1～Day 14 のオロダテロール吸入の少なくとも 1 時間前にケトコナゾールが投与された。被験者は，240 mL の水とともに座位又は立位でケトコナゾールを内服した。ケトコナゾール投与後 1 時間は背臥位を避けた。ケトコナゾール投与前 1 時間～投与後 1 時間（オロダテロール吸入開始時）以外は適宜自由に水分補給を行った。被験者は，ケトコナゾール投与後及びオロダテロール吸入前に軽食をとった。Day 14 の治験薬投与後 4，6，8 時間及び Day 15 の退院前に標準化された食事が提供された。
治験薬投与期 2 には以下を実施した。
<table>
<tr><td colspan="2">治験薬投与期 2（オロダテロール，ケトコナゾール併用投与）</td></tr>
<tr><td colspan="2">ケトコナゾールの薬物動態用採血</td></tr>
<tr><td>Day 11，12，13</td><td>ケトコナゾール投与前 1 時間以内</td></tr>
<tr><td>Day 14</td><td>ケトコナゾール投与前 2 時間，
ケトコナゾール投与後 2，30 分，1，3 時間</td></tr>
<tr><td colspan="2">オロダテロールの薬物動態用採血</td></tr>
<tr><td>Day 11，12，13</td><td>オロダテロール投与後 10 分</td></tr>
<tr><td>Day 14</td><td>オロダテロール投与前 1 時間（ケトコナゾール投与前），
オロダテロール投与後 2，5，10，15，20，30，45 分，1 時間，1 時間 30 分，2，4，6，8，12，23 時間</td></tr>
<tr><td colspan="2">オロダテロールの薬物動態用蓄尿</td></tr>
<tr><td>Day 1</td><td>オロダテロール投与前</td></tr>
<tr><td>Day 11，12，13</td><td>オロダテロール投与後 0～24 時間</td></tr>
<tr><td>Day 14</td><td>オロダテロール投与前 2 時間以内，
オロダテロール投与後 0～4，4～24 時間</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>評価項目
評価基準</td><td>有効性
評価なし
薬物動態
主要評価項目：オロダテロールの $AUC_{0\text{-}t,ss}$ 及び $C_{max,ss}$
副次評価項目：オロダテロールのほかの薬物動態パラメータ，オロダテロール代謝物，オロダテロールグルクロン酸抱合体，及び SOM 1522 の薬物動態パラメータ，ケトコナゾールの薬物動態パラメータ
安全性
身体所見，バイタルサイン（血圧，脈拍数），12 誘導心電図，臨床検査，有害事象，及び全般的な忍容性</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>記述統計，分散分析</td></tr>
<tr><td>治験責任医師</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>治験実施施設</td><td>単施設：Human Pharmacology Centre, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG（ドイツ）</td></tr>
<tr><td>治験実施期間</td><td>2010 年 5 月 17 日～2010 年 8 月 17 日</td></tr>
</table>

2)　試験結果

(1)　治験対象

本治験では，男性 20 名，女性 12 名，合計 32 名の健康成人被験者に治験薬が投与された。すべての被験者が治験薬の投与（8 日間のオロダテロール 10 µg 投与，14 日間のオロダテロール 10 µg 及びケトコナゾール 400 mg 併用投与）を完了した。被験者はすべて白人で，年齢は平均 38.5 歳，身長は平均 175.5 cm，体重は平均 77.0 kg，BMI は平均 24.9 kg/m^2 であった。

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

(2) 薬物動態

a)　オロダテロール及びオロダテロールグルクロン酸抱合体の薬物動態

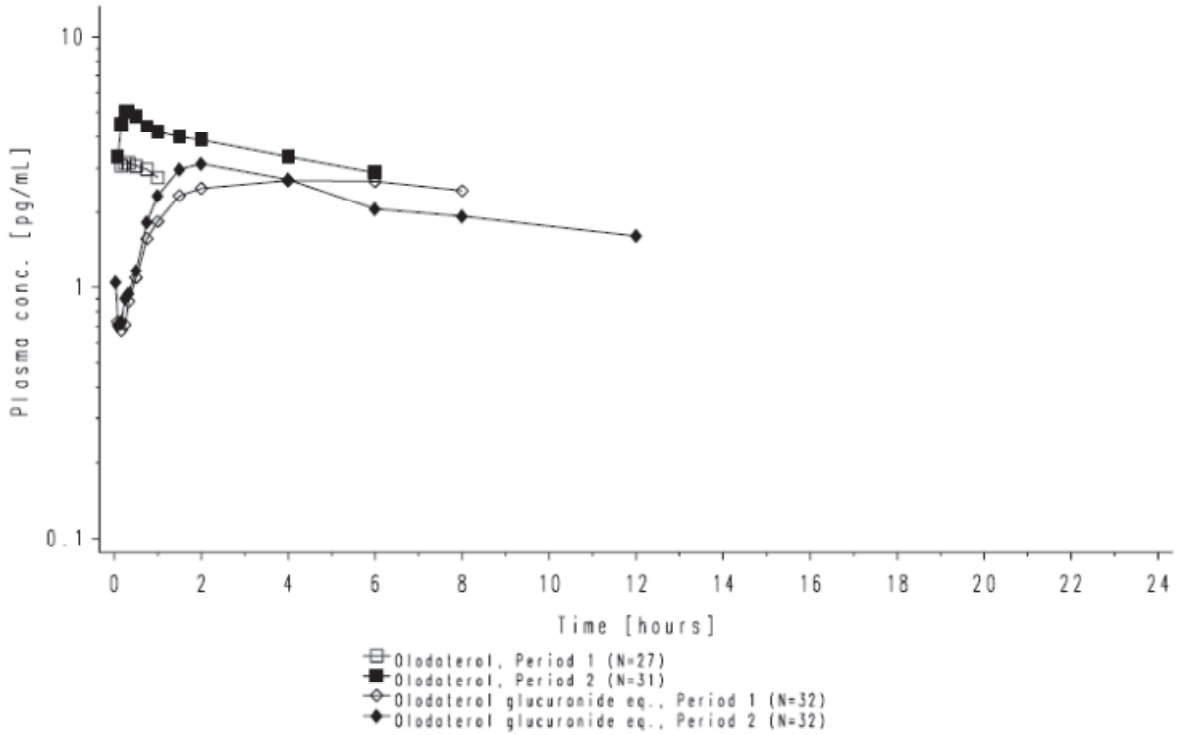
オロダテロール及びオロダテロールグルクロン酸抱合体の吸入 10 分後の血漿中濃度は，治験薬投与期 1（オロダテロール単独投与）の 5 回目（Day 5）から 8 回目（Day 8）投与期間，及び治験薬投与期 2（オロダテロール，ケトコナゾール併用投与）の 19 回目（Day 11）から 22 回目（Day 14）の投与期間で同程度の値を示していたことから，オロダテロール及びオロダテロールグルクロン酸抱合体が薬物動態プロファイル測定日（治験薬投与期 1 の Day 8 及び治験薬投与期 2 の Day 14）に定常状態に到達していたと考えられた。

オロダテロールに対するオロダテロールグルクロン酸抱合体の $AUC_{0\text{-}1,ss}$ 及び $Ae_{0\text{-}24,ss}$ の代謝比（幾何平均）は，オロダテロール単独投与ではそれぞれ 0.379 及び 0.713，オロダテロール，ケトコナゾール併用投与ではそれぞれ 0.326 及び 0.657 であり，ケトコナゾール併用によって減少した。オロダテロールの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0\text{-}1,ss}$ のオロダテロール単独投与時に対するオロダテロール，ケトコナゾール併用投与時の調整幾何平均の比（90%信頼区間）は，それぞれ 166.1%（153.6%～179.6%）及び 168.4%（155.5%～182.4%）であり，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は増加した。

オロダテロールの $Ae_{0\text{-}24,ss}$ のオロダテロール単独投与時に対するオロダテロール，ケトコナゾール併用投与時の調整幾何平均の比（90%信頼区間）は 144.2%（90%信頼区間：133.9%～155.4%）であった。

オロダテロールグルクロン酸抱合体の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0\text{-}8,ss}$ の調整幾何平均の比（90%信頼区間）は，それぞれ $C_{max,ss}$ 106.6%（100.2%～113.5%）及び $AUC_{0\text{-}8,ss}$ 100.8%（92.5%～109.7%）であり，オロダテロール単独投与時とオロダテロール，ケトコナゾールの併用投与時とで同程度であった。一方，オロダテロールグルクロン酸抱合体の $Ae_{0\text{-}24,ss}$ の調整幾何平均の比（90%信頼区間）は 132.9%（122.7%～143.8%）であり，オロダテロール単独投与時に比べてオロダテロール，ケトコナゾールの併用投与時で高かった。

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



□：オロダテロール（オロダテロール単独投与），■：オロダテロール（ケトコナゾール併用投与），◇：オロダテロールグルクロン酸抱合体（オロダテロール単独投与），◆：オロダテロールグルクロン酸抱合体（ケトコナゾール併用投与）

引用元：CTD 5.3.3.4-1_Figure 11.5.2.1: 1

図 1.13: 1　健康成人被験者へのオロダテロール 10 µg 単独及びオロダテロール 10 µg とケトコナゾール 400 mg 併用の反復吸入投与後のオロダテロール及びオロダテロールグルクロン酸抱合体の血漿中濃度（幾何平均）-時間プロファイル（片対数グラフ）

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

表 1.13: 2　　オロダテロールの薬物動態パラメータの群間比較

パラメータ		オロダテロール，ケトコナゾール 併用投与 （治験薬投与期 2）			オロダテロール 単独投与 （治験薬投与期 1）		
		N	gMean	gCV [%]	N	gMean	gCV [%]
$C_{max,ss}$	[pg/mL]	31	5.17	36.3	26	3.32	24.1
$AUC_{0-1,ss}$	[pg·h/mL]	31	4.23	37.4	24	2.78	23.5
$AUC_{0-tz,ss}$ a)	[pg·h/mL]	31	26.3	96.9	26	6.74	153
$t_{max,ss}$ b)	[h]	31	0.333	(0.167-0.750)	26	0.250	(0.0830-0.750)
$t_{z,ss}$ b)	[h]	31	8.03	(2.00-23.0)	26	4.00	(0.317-12.0)
$C_{0.167,ss}$ c)	[pg/mL]	30	4.52	32.8	25	3.07	22.8
$Ae_{0-24,ss}$	[ng]	32	619	35.9	32	429	35.2
$fe_{0-24,ss}$	[%]	32	6.19	35.9	32	4.29	35.2

gMean：幾何平均，gCV：幾何変動係数
a）$t_{z,ss}$ のばらつきが大きかったため，$AUC_{0-tz,ss}$ の解釈には注意を要する
b）中央値及び幅（最小値-最大値）
c）$C_{0.167,ss}$ は治験薬投与期 2 の 22 回目の投与 10 分後及び治験薬投与期 1 の 8 回目の投与 10 分後に測定された
引用元：CTD 5.3.3.4-1_Table 11.5.2.1: 1，Table Table 15.6.3: 1-2 より作成

表 1.13: 3　　オロダテロールの薬物動態パラメータの調整幾何平均の比及び 90%信頼区間

パラメータ		オロダテロール, ケトコナゾール 併用投与		オロダテロール 単独投与		オロダテロール単独投与に対するオロダテロール, ケトコナゾール併用投与の幾何平均の比 (90%信頼区間) [%]	被験者内 gCV [%]
		N	Adjusted gMean	N	Adjusted gMean		
主要評価項目							
$C_{max,ss}$	[pg/mL]	31	5.17	26	3.11	166.1 (153.6, 179.6)	16.8
$AUC_{0-1,ss}$	[pg·h/mL]	31	4.23	24	2.51	168.4 (155.5, 182.4)	16.4
副次評価項目							
$Ae_{0-24,ss}$	[ng]	32	618.7	32	429.0	144.2 (133.9, 155.4)	17.8

Adjusted gMean：調整幾何平均，gCV：幾何変動係数
引用元：CTD 5.3.3.4-1_Table 11.5.2.1: 2，Table 15.5.1.1: 2，Table 15.5.1.2: 2，Table 15.5.1.4: 2 より作成

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

表 1.13: 4　　オロダテロールグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータの群間比較

パラメータ		オロダテロール，ケトコナゾール 併用投与 （治験薬投与期 2）			オロダテロール 単独投与 （治験薬投与期 1）		
		N	gMean	gCV [%]	N	gMean	gCV [%]
$C_{max,ss}$	[pg/mL]	32	5.47	33.6	32	5.13	23.5
$AUC_{0-1,ss}$	[pg·h/mL]	32	2.03	47.0	32	1.74	48.6
$AUC_{0-8,ss}$	[pg·h/mL]	30	28.1	47.0	25	28.6	35.6
$AUC_{0-tz,ss}$ a)	[pg·h/mL]	32	50.3	58.8	32	35.8	87.9
$t_{max,ss}$ b)	[h]	32	3.01	(1.00-23.0)	32	4.00	(1.00-12.0)
$t_{z,ss}$ b)	[h]	32	22.9	(6.02-23.0)	32	9.99	(2.02-22.9)
$C_{0.167,ss}$ c)	[pg/mL]	30	1.06	72.6	28	0.984	105
$Ae_{0-24,ss}$	[ng]	32	592	34.6	32	445	45.9
$RAUC_{0-1,ss,Met}$		31	0.326	48.7	24	0.379	47.5
$RAe_{0-24,ss,Met}$		32	0.657	27.7	32	0.713	29.4

gMean：幾何平均，gCV：幾何変動係数
a）$t_{z,ss}$ のばらつきが大きかったため，$AUC_{0-tz,ss}$ の解釈には注意を要する
b）中央値及び幅（最小値-最大値）
c）$C_{0.167,ss}$ は治験薬投与期 2 の 22 回目の投与 10 分後及び治験薬投与期 1 の 8 回目の投与 10 分後に測定された
引用元：CTD 5.3.3.4-1_Table 11.5.2.2: 1，Table Table 15.6.3: 3-4 より作成

表 1.13: 5　　オロダテロールグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータの調整幾何平均の比及び 90%信頼区間

パラメータ		オロダテロール, ケトコナゾール 併用投与		オロダテロール 単独投与		オロダテロール単独投与に対するオロダテロール, ケトコナゾール併用投与の幾何平均の比 (90%信頼区間) [%]	被験者内 gCV [%]
		N	Adjusted gMean	N	Adjusted gMean		
$C_{max,ss}$	[pg/mL]	32	5.47	32	5.13	106.6 (100.2, 113.5)	14.7
$AUC_{0-8,ss}$	[pg·h/mL]	30	28.08	25	27.87	100.8 (92.5, 109.7)	17.9
$Ae_{0-24,ss}$	[ng]	32	591.62	32	445.27	132.9 (122.7, 143.8)	18.9
$RAUC_{0-1,ss,Met}$		31	0.326	24	0.404	80.7 (71.9, 90.5)	23.9
$RAe_{0-24,ss,Met}$		32	0.657	32	0.713	92.1 (87.1, 97.4)	13.2

Adjusted gMean：調整幾何平均，gCV：幾何変動係数
引用元 : CTD 5.3.3.4-1_Table 11.5.2.2: 2，Table 15.5.2.1: 2，Table 15.5.2.2: 2，Table 15.5.2.4: 2，Table 15.5.2.5: 2，Table 15.5.2.6: 2 より作成

b)　SOM 1522 の薬物動態

オロダテロール単独投与及びオロダテロール，ケトコナゾール併用投与のいずれの治験薬投与期も，すべての被験者の血漿及び尿検体で，オロダテロールの代謝物 SOM 1522 は検出されなかった。

c)　ケトコナゾールの薬物動態

ケトコナゾールのトラフ血漿中濃度（幾何平均）により，ケトコナゾールも治験薬投与期 2 の Day 14 に定常状態であったことが示された。ケトコナゾールは，ケトコナゾール投与約 1 時間後（すなわち，オロダテロール吸入の時点）に $C_{max,ss}$（4510 ng/mL）に到達した。

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

(3) 安全性

本治験は，定常状態でオロダテロールの薬物動態に対するケトコナゾールの影響を評価する目的で実施されたため，試験デザインにより安全性評価は限定的となった。特に，治験薬投与期 1（8 日間）及び治験薬投与期 2（14 日間）の有害事象発現被験者数の比較で限られた評価となった。それでも安全性は評価され，本治験では安全性で特に問題となる所見はなかった。

a)　有害事象

すべての有害事象を表 1.13: 6 に示した。

治験薬投与期 1（オロダテロール単独投与）及び治験薬投与期 2（オロダテロール，ケトコナゾール併用投与）で治験薬投与を受けた被験者 32 名中，オロダテロール単独投与で被験者 7 名（21.9%），オロダテロールとケトコナゾールの併用投与で被験者 10 名（31.3%）に少なくとも 1 件の有害事象がみられた（表 1.13: 6）。最も発現頻度の高かった有害事象（器官別大分類）は，オロダテロール単独投与で神経系障害，オロダテロールとケトコナゾールの併用投与で胃腸障害及び神経系障害であった。オロダテロール単独投与で被験者 4 名（12.5%），オロダテロールとケトコナゾールの併用投与で被験者 8 名（25.0%）に発現した有害事象は，治験担当医師が治験薬との因果関係ありと判断した（表 1.13: 7）。いずれの有害事象も軽度又は中等度であった。

b)　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験期間中に死亡又は重篤な有害事象は報告されなかった。本治験では，他の重要な有害事象は定義されていないため，重要な有害事象に該当する事象はなかった。有害事象により治験を中止した被験者はいなかった。

c)　臨床検査，バイタルサイン，身体所見及び，安全性に関連する他の観察項目

肝酵素を含む臨床検査パラメータ，バイタルサイン及び心電図で，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。

d)　忍容性

全般的な忍容性はすべての被験者で良好と判断された。

(4) まとめ

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に約 70%の増加がみられた。

本治験の健康成人男女の被験者 32 名に対するオロダテロール 10 µg の反復単独投与又はケトコナゾール 400 mg との反復併用投与では，安全性の所見に予測できないものはみられなかった。

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

表 1.13: 6　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.47）

System organ class/ Preferred term	Olo 10 µg N	Olo 10 µg (%)	Olo 10 µg/Keto 400 mg N	Olo 10 µg/Keto 400 mg (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	32	(100.0)	32	(100.0)	32	(100.0)
Total with adverse events	7	(21.9)	10	(31.3)	15	(46.9)
Immune system disorders (免疫系障害)	2	(6.3)	0	(0.0)	2	(6.3)
Allergy to arthropod bite (節足動物咬傷アレルギー)	2	(6.3)	0	(0.0)	2	(6.3)
Psychiatric disorders (精神障害)	0	(0.0)	1	(3.1)	1	(3.1)
Nervousness (神経過敏)	0	(0.0)	1	(3.1)	1	(3.1)
Nervous system disorders (神経系障害)	2	(6.3)	3	(9.4)	5	(15.6)
Headache (頭痛)	2	(6.3)	1	(3.1)	3	(9.4)
Tremor (振戦)	0	(0.0)	2	(6.3)	2	(6.3)
Cardiac disorders (心臓障害)	1	(3.1)	0	(0.0)	1	(3.1)
Palpitations (動悸)	1	(3.1)	0	(0.0)	1	(3.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	1	(3.1)	0	(0.0)	1	(3.1)
Throat irritation (咽喉刺激感)	1	(3.1)	0	(0.0)	1	(3.1)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	1	(3.1)	7	(21.9)	8	(25.0)
Nausea (悪心)	0	(0.0)	5	(15.6)	5	(15.6)
Dry mouth (口内乾燥)	1	(3.1)	2	(6.3)	3	(9.4)
Diarrhoea (下痢)	0	(0.0)	2	(6.3)	2	(6.3)
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	0	(0.0)	1	(3.1)	1	(3.1)
Dysmenorrhoea (月経困難症)	0	(0.0)	1	(3.1)	1	(3.1)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 13.0

表 1.13: 7　担当医師が因果関係ありと判断した有害事象発現例数（%）（試験 1222.47）

System organ class/ Preferred term	Olo 10 µg N	Olo 10 µg (%)	Olo 10 µg/Keto 400 mg N	Olo 10 µg/Keto 400 mg (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	32	(100.0)	32	(100.0)	32	(100.0)
Total with related adverse events	4	(12.5)	8	(25.0)	11	(34.4)
Psychiatric disorders (精神障害)	0	(0.0)	1	(3.1)	1	(3.1)
Nervousness (神経過敏)	0	(0.0)	1	(3.1)	1	(3.1)
Nervous system disorders (神経系障害)	1	(3.1)	2	(6.3)	3	(9.4)
Tremor (振戦)	0	(0.0)	2	(6.3)	2	(6.3)
Headache (頭痛)	1	(3.1)	0	(0.0)	1	(3.1)
Cardiac disorders (心臓障害)	1	(3.1)	0	(0.0)	1	(3.1)
Palpitations (動悸)	1	(3.1)	0	(0.0)	1	(3.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	1	(3.1)	0	(0.0)	1	(3.1)
Throat irritation (咽喉刺激感)	1	(3.1)	0	(0.0)	1	(3.1)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	1	(3.1)	6	(18.8)	7	(21.9)
Nausea (悪心)	0	(0.0)	4	(12.5)	4	(12.5)
Dry mouth (口内乾燥)	1	(3.1)	2	(6.3)	3	(9.4)
Diarrhoea (下痢)	0	(0.0)	2	(6.3)	2	(6.3)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 13.0

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

1.14　外因性要因を検討した PK 試験 1222.48

Relative bioavailability of 10 µg olodaterol (solution for inhalation administered with the Respimat®) at steady state alone or in combination with multiple doses of 400 mg q.d. fluconazole (hard capsule) in healthy male and female volunteers (an open label, fixed sequence, Phase I study)［CTD 5.3.3.4-2_試験 1222.48］

1)　試験方法

試験方法の概略を表 1.14: 1 に示した。

表 1.14: 1　試験方法の概略

目的	オロダテロールの薬物動態（AUC，C_{max}）に及ぼす CYP2C9 阻害剤フルコナゾール併用投与の影響の有無及びその程度の検討
試験デザイン	第 I 相，順序固定，非盲検試験
対象	選択基準 ・　身体検査，バイタルサイン（血圧，脈拍数），12 誘導心電図及び臨床検査の結果を含む病歴を基に以下の基準を満たす健康な男女 ・　年齢が 21～50 歳 ・　Body mass index（BMI）が 18.5 以上，30.0 kg/m^2 以下 ・　GCP 及び各地域の要件に従って文書による同意を取得 除外基準 ・　血圧，脈拍数，心電図を含む診察で，基準値から逸脱し，臨床的に問題となる所見を有する（例：QTcB 間隔が 450 msec 以上） ・　臨床的に問題となる合併症 ・　胃腸，肝機能，腎機能，呼吸器，心血管，代謝，免疫系又は内分泌の疾患 ・　中枢神経系疾患（てんかんなど），精神障害（精神異常又は統合失調症）又は神経系の疾患 ・　問題となる起立性低血圧，失神発作又は眼前暗黒感の既往 ・　慢性感染症又は臨床的に問題となる急性感染症 ・　治験担当医師の判断により，治験実施に問題となるアレルギー又は過敏症（治験薬又はその添加されている成分に対するアレルギーを含む）の既往 ・　割付け前 1 カ月以内の半減期の長い（24 時間を超える）薬剤の使用，又は割付け時に半減期の 10 倍未満の期間で使用中 ・　治験の結果に影響を与えると考えられる薬剤又は QT 間隔に影響する薬剤の治験薬投与前 10 日以内の使用 ・　治験薬投与前の 2 カ月以内のほか治験への参加 ・　タバコ 10 本/日，葉巻 3 本/日又はパイプ 3 回/日を超える喫煙者 ・　治験期間中の禁煙ができない ・　30 g/日を超えるアルコール摂取 ・　薬物乱用者 ・　治験薬投与前の 4 週間以内又は治験期間中の 100 mL 以上の献血 ・　治験薬投与前の 1 週間以内又は治験期間中の過度の運動 ・　臨床的に問題となる基準範囲外の臨床検査値が認められた，又はスクリーニング検査で，ALT，AST，GGT 若しくは LDH が基準範囲外であった ・　治験実施施設の食事の計画に従うことができない ・　虫垂切除術以外の消化器手術を受けた ・　行政上又は法令上の監督下にある者を含む社会的弱者

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

表 1.14: 1　　試験方法の概略（続き）

対象（続き）	・ 以下は β_2 刺激薬のクラスエフェクトとして既知の副作用を基に設定 　・ 喘息又は呼吸器系の過敏症 　・ 甲状腺機能亢進症 　・ 治療が必要なアレルギー性鼻炎 　・ 臨床的に問題となる不整脈 　・ 100 bpm 以上の発作性頻脈 ・ 以下は女性被験者のみで設定 　・ 妊娠中又は授乳中 　・ 治験期間中又は治験終了 1 カ月後までの妊娠の希望 　・ 治験期間中又は治験終了 1 カ月後までの適切な避妊（避妊手術，子宮内避妊器具留置，又はエチニルエストラジオールやエチニルエストラジオールを含まない経口避妊薬に加えてバリア法を行うなど）を行えない ・ 以下は男性被験者のみで設定 　・ 治験薬の初回投与から最終投与の 28 日後までの避妊が不可能。つまり，性的活動が可能であり，不妊手術を受けていない場合で性行為を控えることができない，妊娠可能な女性と性行為を行う場合，コンドームに加え，別の避妊法（殺精子剤，女性パートナーの子宮内避妊器具留置，経口避妊薬の服用あるいは殺精子剤付きのペッサリー使用など）を組み合わせての避妊が不可能。妊婦又は授乳婦と性行為を行う場合，コンドームの使用が不可能。
治験薬	被験薬 ・ 吸入用のオロダテロール塩酸塩水溶液 　投与量：10 μg（投与量は塩フリー体として表示） ・ フルコナゾールの硬カプセル剤 　投与量：200 mg 対照薬 ・ オロダテロールに対応するプラセボ
症例数	計画時：35 名（男女各 10 名以上） 組入れ：35 名（男性 17 名，女性 18 名）
投与方法 投与期間	・ 治験期間は，スクリーニング期，第 1 期（8 日間）及び第 2 期（14 日間）からなる。 ・ レスピマットを用いて，プラセボをスクリーニング期に 1 回及び初回投与の 1 日前に 1 回，計 2 回吸入投与した。 ・ 第 1 期の 1 日目から 8 日目の朝に，レスピマットを用いて 1 日 1 回，オロダテロール 10 μg（噴霧回数 2 回）を吸入投与した。オロダテロール吸入後 150 mL の水を摂取した。 ・ 第 2 期の 1 日目から 14 日目までは，第 1 期と同じ方法でオロダテロールの吸入投与を継続した。加えて，1 日目にはフルコナゾール 800 mg，2 日目から 14 日目までは，フルコナゾール 400 mg を 1 日 1 回経口投与した。なお，フルコナゾールの投与はオロダテロールの吸入投与の 1 時間以上前とした。治験責任医師又は治験分担医師のもとで，着席又は起立状態で 240 mL の水とともにフルコナゾールを摂取した。

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

表 1.14: 1　　試験方法の概略（続き）

観察項目
観察時期

治験薬投与期には以下を実施した。

薬物動態用採血（オロダテロール及びオロダテロールグルクロン酸抱合体）	
日/期	採血時間（時間:分）
5/1	第 1 期，オロダテロール初回投与後 96:10
6/1	第 1 期，オロダテロール初回投与後 120:10
7/1	第 1 期，オロダテロール初回投与後 144:10
8/1	第 1 期，オロダテロール初回投与後 166:0，168:02，168:05，168:10，168:15，168:20，168:30，168:45，169:00，169:30, 170:00, 172:00, 174:00, 176:00 及び 180:00
1/2 (or 9/1) [1]	第 2 期，オロダテロール初回投与後 191:00（フルコナゾール初回直接投与前）
11/2	第 2 期，オロダテロール初回投与後 240:10
12/2	第 2 期，オロダテロール初回投与後 264:10
13/2	第 2 期，オロダテロール初回投与後 288:10
14/2	第 2 期，オロダテロール初回投与後 311:00 [2]，312:02，312:05，312:10，312:15，312:20，312:30，312:45，313:00，313:30，314:00，316:00，318:00，320:00 及び 324:00
15/2	第 2 期，オロダテロール初回投与後 335:00

1 第2期のフルコナゾール投与前に直接採取されたこの検体は,第1期に割り当てられた。これは，8 日目の薬物動態の測定時間である 23 時間に相当する。
2 この検体はフルコナゾール投与前に採取された。

引用元：CTD 5.3.3.4-2_Table 9.5.5.1.1:1 より作成

薬物動態用採血（フルコナゾール）	
日/期	採血時間（時間:分）
11/2	第 2 期，オロダテロール初回投与後 238:00
12/2	第 2 期，オロダテロール初回投与後 262:00
13/2	第 2 期，オロダテロール初回投与後 286:00
14/2	第 2 期，オロダテロール初回投与後 310:00，312:02，312:30 及び 313:00

引用元：CTD 5.3.3.4-2_Table 9.5.5.1.1:2 より作成

安全性を検討するために，治験期間中，身体所見の観察，バイタルサイン（血圧，脈拍数），12 誘導心電図，臨床検査，有害事象及び忍容性の評価を行った。

評価項目
評価基準

有効性
評価なし
薬物動態
主要評価項目：
- オロダテロール；$AUC_{0\text{-}6,ss}$， $C_{max,ss}$

副次的評価項目：
- オロダテロール；$C_{pre,ss}$， $C_{0.167,N}$， $C_{0.167,ss}$， $AUC_{t1\text{-}t2,ss}$， $AUC_{0\text{-}tz,ss}$， $AUC_{\tau,ss}$， $t_{max,ss}$， $\lambda_{z,ss}$， $t_{½,ss}$， $t_{z,ss}$， $MRT_{ih,ss}$， $Ae_{0\text{-}24,N}$， $fe_{0\text{-}24,N}$， $Ae_{t1\text{-}t2,ss}$， $fe_{t1\text{-}t2,ss}$， $CL_{R,t1\text{-}t2,ss}$， $CL/F_{,ss}$， $V_z/F_{,ss}$
- オロダテロールグルクロン酸抱合体（オロダテロールの代謝物）；$C_{pre,ss}$，$C_{0.167,N}$，$C_{0.167,ss}$，$C_{max,ss}$，$AUC_{t1\text{-}t2,ss}$，$AUC_{0\text{-}t,ss}$，$AUC_{0\text{-}tz,ss}$，$AUC_{\tau,ss}$，$t_{max,ss}$，$t_{z,ss}$，$MRT_{ih,ss}$，$Ae_{t1\text{-}t2,ss}$，$CL_{R,t1\text{-}t2,ss}$，$RC_{max,ss,Met}$， $RAUC_{t1\text{-}t2,ss,Met}$， $RAUC_{\tau,ss,Met}$， $RAe_{t1\text{-}t2,ss,Met}$
- フルコナゾール；$C_{pre,N}$， $C_{max,ss}$， $t_{max,ss}$

安全性
身体所見，バイタルサイン（血圧，脈拍数），12 誘導心電図，臨床検査，有害事象及び忍容性

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

表 1.14: 1　　試験方法の概略（続き）

解析方法	オロダテロール単独吸入投与時（第 1 期）とオロダテロール及びフルコナゾール併用投与時（第 2 期）とで薬物動態パラメータを比較した。 主要評価項目（$AUC_{0\text{-}6,ss}$ 及び $C_{max,ss}$）については，「被験者」を変量効果，「単独投与／併用投与」を固定効果とした対数スケールの ANOVA（分散分析）モデルを用いて解析した。また，t 分布に基づく両側 90%信頼区間を算出した。 副次的評価項目である薬物動態パラメータについても，主要評価項目と同様の手法を用いて，統計学的に評価した。 薬物動態パラメータの記述統計量を計算した。 安全性評価における有害事象の解析は，「treatment-emergent adverse event」の概念に基づいて行った。
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	単施設：[redacted]（ドイツ）
治験実施期間	2010 年 5 月 14 日～2010 年 7 月 20 日

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

2)　試験結果

(1)　治験対象

35 名が本治験に組み入れられ，全員が第 1 期及び第 2 期で治験薬の投与を受け，32 名が試験を完了した。途中中止例は 3 名で，第 1 期で 1 名（私的な理由での同意撤回［男性，投与 7 日］），第 2 期で 2 名（1 名が有害事象［中等度の肝酵素上昇］の発現［女性，7 日目の投与前］，1 名が除外基準［薬物乱用者］に抵触［女性，7 日目の投与前］）であった。35 名全員が白人で，男性 17 名及び女性 18 名，平均年齢は 32 歳，身長の平均値は 172.2 cm，体重の平均値は 70.1 kg，BMI の平均値は 23.5 kg/m^2 であった。

(2)　薬物動態

オロダテロール 10 µg 単独吸入投与又はフルコナゾール 400 mg（経口投与）との併用投与で反復投与したときのオロダテロール及びオロダテロールグルクロン酸抱合体の血漿中濃度-時間プロファイルを図 1.14: 1 に示した。

オロダテロール単独吸入投与及びフルコナゾールとの併用投与のいずれの場合も，オロダテロールの吸入投与後約 15 分に最高血漿中濃度に到達した（$t_{max,ss}$ の中央値はいずれも 0.250 時間）。その後，速やかに減衰し，二相性の消失を示した。オロダテロールグルクロン酸抱合体は，オロダテロール単独吸入投与時及びフルコナゾール併用投与時のいずれの場合も，投与後約 2 時間に最高血漿中濃度に到達した（$t_{max,ss}$ の中央値はそれぞれ 2.00 時間及び 2.03 時間）。その後，速やかに減衰し，二相性の消失を示した。

オロダテロール及びオロダテロールグルクロン酸抱合体の血漿中濃度は，ほとんどの被験者において，オロダテロール単独吸入投与時に比べてフルコナゾール併用投与時でわずかに高かった。

オロダテロールの薬物動態パラメータの群間比較を表 1.14: 2 に示した。

ほとんどの被験者において，オロダテロールの血漿中濃度は定量下限未満であり，オロダテロール単独吸入投与時及びフルコナゾール併用投与時のいずれの場合も終末消失相のデータ数が少なかったため，$\lambda_{z,ss}$ を用いた外挿は行えなかった。その結果，$AUC_{0\text{-}24,ss}$，$AUC_{\tau,ss}$ 及び $CL_{R,0\text{-}24,ss}$ の幾何平均値は算出できなかった。

第 1 期の 5 日目から 8 日目及び第 2 期の 11 日目から 14 日目のオロダテロール吸入投与後 10 分の血漿中濃度の幾何平均値から，第 1 期の 8 日目及び第 2 期の 14 日目には，定常状態に到達していると考えられた。

オロダテロールについて，$C_{max,ss}$ の幾何平均値は，オロダテロール単独吸入投与時で 5.36 pg/mL，フルコナゾール併用投与時で 5.79 pg/mL であった。また，$AUC_{0\text{-}6,ss}$ の幾何平均値は，オロダテロール単独吸入投与時で 20.4 pg·h/mL，フルコナゾール併用投与時で 22.1 pg·h/mL であった。さらに，投与後 24 時間までの尿中排泄量（$Ae_{0\text{-}24,ss}$）は，オロダテロール単独吸入投与時 563 ng，フルコナゾール併用投与時で 645 ng であった。

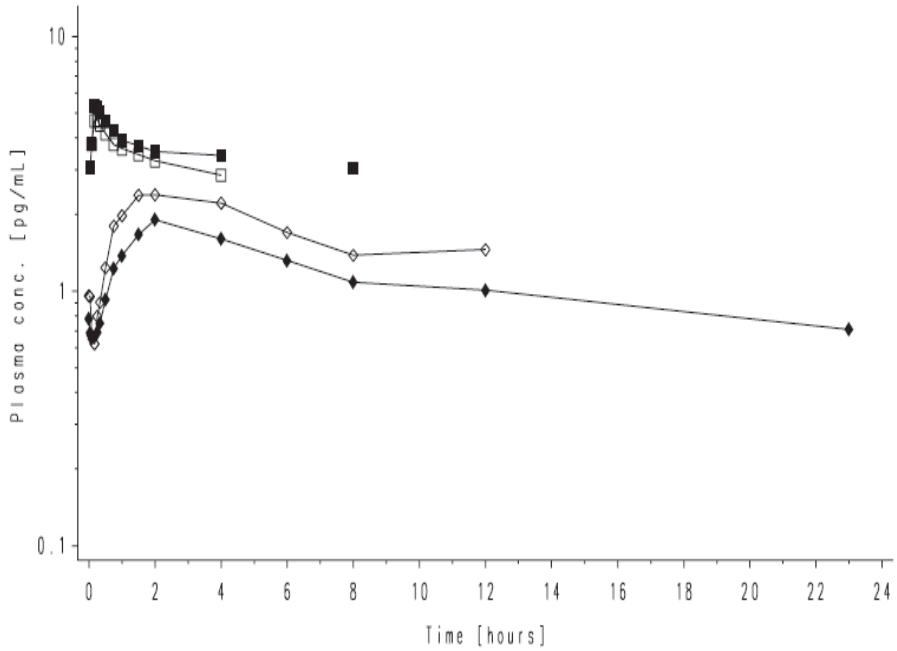
オロダテロールグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータの群間比較を表 1.14: 3 に示した。

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

$C_{max,ss}$ の幾何平均値は，オロダテロール単独吸入投与時で 4.21 pg/mL，フルコナゾール併用投与時で 3.62 pg/mL であった。また，$AUC_{0-12,ss}$ の幾何平均値は，オロダテロール単独吸入投与時で 33.9 pg·h/mL，フルコナゾール併用投与時で 24.7 pg·h/mL であった。さらに，$Ae_{0-24,ss}$ は，オロダテロール単独吸入投与時で 466 ng，フルコナゾール併用投与時で 347 ng であった。

$AUC_{0-6,ss}$ 及び $Ae_{0-24,ss}$ のオロダテロールグルクロン酸抱合体のオロダテロールに対する代謝比は，オロダテロール単独吸入投与時でそれぞれ 0.579 及び 0.568 であった。また，フルコナゾール併用投与時には，それぞれ 0.415 及び 0.369 であり，わずかに低かった。

フルコナゾールは，投与後約 1.5 時間に最高血漿中濃度（幾何平均値：22.5 μg/mL）に到達した。この時点は，オロダテロールの吸入投与後 30 分及びオロダテロールの $t_{max,ss}$ の 15 分後に相当した。



引用元：CTD 5.3.3.4-2_Figure 11.5.2.1: 1

図 1.14: 1　オロダテロール 10 μg 単独吸入反復投与又はオロダテロール 10 μg とフルコナゾール 400 mg（経口）併用反復投与後のオロダテロール及びオロダテロールグルクロン酸抱合体の血漿中濃度（幾何平均値）-時間プロファイル（片対数グラフ）

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

表 1.14: 2　　オロダテロールの薬物動態パラメータの群間比較

Parameter		オロダテロール + フルコナゾール併用（第 2 期）			オロダテロール単独（第 1 期）		
		N	gMean	gCV [%]	N	gMean	gCV [%]
$C_{max,ss}$	[pg/mL]	32	5.79	27.3	30	5.36	34.4
$AUC_{0-6,ss}$	[pg·h/mL]	28	22.1	27.2	24	20.4	22.3
$AUC_{0-tz,ss}$ [1]	[pg·h/mL]	32	42.1	99.5	31	27.9	118
$t_{max,ss}$ [2]	[h]	32	0.250	(0.0830-1.00)	30	0.250	(0.117-1.00)
$t_{z,ss}$ [2]	[h]	32	23.0	(1.50-23.1)	31	11.9	(2.00-23.1)
$C_{0.167,ss}$ [3]	[pg/mL]	29	5.33	28.6	31	4.67	34.8
$Ae_{0-24,ss}$	[ng]	32	645	33.1	32	563	39.8
$fe_{0-24,ss}$	[%]	32	6.45	33.1	32	5.63	39.8

1.　$t_{z,ss}$ のばらつきが大きいため，$AUC_{0-tz,ss}$ の解釈には注意が必要である。
2.　中央値及び幅（最小値-最大値）
3.　$C_{0.167,ss}$ は，第 2 期の 22 回目及び第 1 期の 8 回目の投与 10 分後に測定された。
引用元：CTD 5.3.3.4-2_Table 11.5.2.1: 1 より作成

表 1.14: 3　　オロダテロールグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータの群間比較

Parameter		オロダテロール + フルコナゾール併用（第 2 期）			オロダテロール単独（第 1 期）		
		N	gMean	gCV [%]	N	gMean	gCV [%]
$C_{max,ss}$	[pg/mL]	32	3.62	25.9	33	4.21	29.8
$AUC_{0-6,ss}$	[pg·h/mL]	31	13.7	33.2	32	17.9	34.8
$AUC_{0-12,ss}$	[pg·h/mL]	29	24.7	39.8	27	33.9	34.2
$AUC_{0-tz,ss}$ [1]	[pg·h/mL]	32	34.6	65.5	33	41.8	62.5
$t_{max,ss}$ [2]	[h]	32	2.03	(0.0330-23.0)	33	2.00	(0.0330-22.9)
$t_{z,ss}$ [2]	[h]	32	23.0	(4.07-23.1)	33	22.9	(4.03-23.1)
$C_{0.167,ss}$ [3]	[pg/mL]	26	0.961	89.7	31	0.904	176
$Ae_{0-24,ss}$	[ng]	32	347	37.7	32	466	37.2
$RAUC_{0-6,ss,Met}$		28	0.415	32.0	24	0.579	32.1
$RAe_{0-24,ss,Met}$		32	0.369	25.0	32	0.568	28.8

1.　$t_{z,ss}$ のばらつきが大きいため，$AUC_{0-tz,ss}$ の解釈には注意が必要である。
2.　中央値及び幅（最小値-最大値）
3.　$C_{0.167,ss}$ は，第 2 期の 22 回目及び第 1 期 8 回目の投与 10 分後に測定された。
引用元：CTD 5.3.3.4-2_Table 11.5.2.2: 1 より作成

オロダテロールの薬物動態パラメータのオロダテロール単独吸入投与時に対するフルコナゾール併用投与時の調整幾何平均値の比及び 90%信頼区間を表 1.14: 4 に示した。

オロダテロールの薬物動態パラメータのオロダテロール単独吸入投与時に対するフルコナゾール併用投与時の調整幾何平均値の比（90%信頼区間）は，$C_{max,ss}$ で 108.8%（101.6～116.5%），$AUC_{0-6,ss}$ で 113.3%（105.9～121.2%）であった。これらの結果から，オロダテロールの全身曝露量（$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-6,ss}$）はオロダテロール単独吸入投与時に比べてフルコナゾール併用投与時でわずかに高かった。比の 90%信頼区間はいずれも 100%を含んでいなかったものの，生物学的同等性の一般的な許容域（80～125%）の範囲内にあった。また，オロダテロールの $Ae_{0-24,ss}$ で 114.8%（99.9%～131.9%）はオロダテロール単独吸入投与時に比べてフルコナゾール併用投与時でわずかに高かった。

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

オロダテロールグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータのオロダテロール単独吸入投与時に対するフルコナゾール併用投与時の調整幾何平均値の比及び 90%信頼区間を表 1.14: 5 に示した。

$C_{max,ss}$ で 86.0%（79.3～93.3%），$AUC_{0-12,ss}$ で 74.1%（69.1～79.4%），$Ae_{0-24,ss}$ で 74.5%（66.6～83.3%）であり，オロダテロール単独吸入投与時に比べてフルコナゾール併用投与時で低かった。

表 1.14: 4　オロダテロールの薬物動態パラメータの調整幾何平均値の比及び 90%信頼区間

Parameter		オロダテロール + フルコナゾール		オロダテロール単独		オロダテロール+ フルコナゾールの 幾何学平均値の比（90%CI）	Intra-individual gCV
		N	Adjusted gMean	N	Adjusted gMean	[%]	[%]
Primary endpoints							
$C_{max,ss}$	[pg/mL]	32	5.81	30	5.34	108.8 (101.6, 116.5)	15.5
$AUC_{0-6,ss}$	[pg·h/mL]	28	22.3	24	19.7	113.3 (105.9, 121.2)	13.6
Secondary endpoint							
$Ae_{0-24,ss}$	[ng]	32	647	32	563	114.8 (99.9, 131.9)	33.5

引用元：CTD 5.3.3.4-2_Table 11.5.2.1: 2 より作成

表 1.14: 5　オロダテロールグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータの調整幾何平均値の比及び 90%信頼区間

Parameter		オロダテロール + フルコナゾール		オロダテロール単独		オロダテロール+ フルコナゾールの 幾何学平均値の比（90%CI）	Intra-individual gCV
		N	Adjusted gMean	N	Adjusted gMean	[%]	[%]
$C_{max,s}$	[pg/mL]	32	3.62	33	4.21	86.0 (79.3, 93.3)	19.4
$AUC_{0-12,ss}$	[pg·h/mL]	29	24.7	27	33.4	74.1 (69.1, 79.4)	14.6
$Ae_{0-24,ss}$	[ng]	32	347	32	466	74.5 (66.6, 83.3)	26.5
$RAUC_{0-6,ss,Met}$		28	0.415	24	0.582	71.3 (63.1, 80.5)	25.4
$RAe_{0-24,ss,Met}$		32	0.365	32	0.567	64.3 (60.7, 68.2)	13.7

引用元：CTD 5.3.3.4-2_Table 11.5.2.2: 2 より作成

(3) 安全性

a)　有害事象

治療期別で発現した有害事象を表 1.14: 6 に示した。発現したすべての有害事象の一覧は表 1.14: 7 に示した。

有害事象が報告された被験者の割合は，第 1 期（オロダテロール単独吸入投与）で 14.3%（5/35 名），第 2 期（オロダテロールとフルコナゾールの併用投与）で 67.6%（23/34 名）であった。また，22 名（第 1 期 3 名，第 2 期 20 名，両治療期 1 名）でみられた有害事象を，治験責任医師が治験薬と因果関係ありと判断した。担当医師が因果関係ありと判断した有害事象を表 1.14: 8 に示した。なお，発現した有害事象はすべて軽度又は中等度であった。

重篤な有害事象及び死亡例はみられなかった。1 名が有害事象発現（中等度の肝酵素上昇）のために第 2 期で中止した。

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

器官別大分類（SOC）で，第 1 期で最も多く報告された有害事象は，胃腸障害（5.7%［2/35 名］）であった。第 2 期で最も多く報告された有害事象は，代謝および栄養障害（26.5%［9/34 名］），一般・全身障害および投与部位の状態（23.5%［8/34 名］），胃腸障害（17.6%［6/34 名］），神経系障害（17.6%［6/34 名］）及び精神障害（11.8%［4/34 名］）であった。

b)　臨床検査，バイタルサイン，身体所見及び 12 誘導心電図

臨床検査，バイタルサイン及び心電図で，問題となる所見は認められなかった。

オロダテロールとフルコナゾールとの併用投与時（第 2 期投与 6 日目）の 1 名に，肝酵素の上昇がみられ，治験薬投与を中止した。フルコナゾール単独経口投与で肝臓に何らかの反応が引き起こされることが知られていたことから，本事象は予期できないものではなかった。なお，被験者で認められた肝酵素の上昇は，治験薬の最終投与後 16 日間で，基準範囲に回復したことが確認された。

c)　忍容性

有害事象及び最終の臨床検査の結果を基に，治験責任医師が全般的な忍容性を，「Good」，「Satisfactory」，「Not satisfactory」及び「Bad」の 4 段階で評価した。第 1 期（オロダテロール単独吸入投与）では，35 名で「Good」と評価された。第 2 期（オロダテロールとフルコナゾールの併用投与）では，「Good」が 88.2%（30/34 名），「Satisfactory」が 8.8%（3/34 名），「Not satisfactory」が 0%，及び「Bad」が 2.9%（1/34 名）であった。なお，「Bad」と評価された 1 名は，有害事象発現（肝酵素の上昇）での中止例であった。

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

表 1.14: 6　　投与時期別の有害事象発現率

器官別大分類／基本語	オロダテロール N (%) （第 1 期 8 日間）	オロダテロール + フルコナゾール N (%) （第 2 期 14 日間）
例数	35 (100.0)	34 (100.0)
代謝および栄養障害 （Metabolism and nutrition disorder）	0	9 (26.5)
食欲減退（Decreased appetite）	0	9 (26.5)
一般・全身障害および 投与部位の状態 （General disorders and administration site condition）	0	8 (23.5)
疲労（Fatigue）	0	7 (20.6)
悪寒（Chills）	0	1 (2.9)
活力増進 （Increased energy）	0	1 (2.9)
胃腸障害 （Gastrointestinal disorders）	2 (5.7)	6 (17.6)
便秘（Constipation）	1 (2.9)	2 (5.9)
口の錯感覚 （Oral paraesthesia）	0	2 (5.9)
腹部不快感 （Abdominal discomfort）	0	1 (2.9)
口内乾燥（Dry mouth）	1 (2.9)	0
鼓腸（Flatulence）	0	1 (2.9)
排便回数増加 （Frequent bowel movements）	0	1 (2.9)
悪心（Nausea）	0	1 (2.9)
歯痛（Toothache）	0	1 (2.9)
神経系障害 （Nervous system disorders）	1 (2.9)	6 (17.6)
頭痛（Headache）	1 (2.9)	5 (14.7)
浮動性めまい（Dizziness）	0	1 (2.9)
味覚異常（Dysgeusia）	0	1 (2.9)
錯感覚（Paraesthesia）	1 (2.9)	0
精神障害（Psychiatric disorders）	0	4 (11.8)
睡眠障害（Sleep disorder）	0	3 (8.8)
落ち着きのなさ（Restlessness）	0	1 (2.9)
筋骨格系および結合組織障害 （Musculoskeletal and connective tissue disorders）	1 (2.9)	3 (8.8)
筋肉痛（Myalgia）	1 (2.9)	1 (2.9)
筋攣縮（Muscle twitching）	0	1 (2.9)
四肢痛（Pain in extremity）	0	1 (2.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 （Respiratory, thoracic and mediastinal disorders）	0	3 (8.8)
咳嗽（Cough）	0	1 (2.9)
鼻出血（Epistaxis）	0	1 (2.9)
口腔咽頭痛 （Oropharyngeal pain）	0	1 (2.9)

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

表 1.14: 6　　投与時期別の有害事象発現率（続き）

器官別大分類／基本語	オロダテロール N (%) （第 1 期 8 日間）	オロダテロール + フルコナゾール N (%) （第 2 期 14 日間）
例数	35 (100.0)	34 (100.0)
傷害、中毒および処置合併症（Injury, poisoning and procedural complications）	0	2 (5.9)
手骨折（Hand fracture）	0	1 (2.9)
関節捻挫（Joint sprain）	0	1 (2.9)
血管障害（Vascular disorders）	0	2 (5.9)
血腫（Haematoma）	0	1 (2.9)
ほてり（Hot flush）	0	1 (2.9)
感染症および寄生虫症（Infections and infestations）	1 (2.9)	1 (2.9)
鼻咽頭炎（Nasopharyngitis）	1 (2.9)	0
鼻炎（Rhinitis）	0	1 (2.9)
臨床検査（Investigations）	0	1 (2.9)
肝機能検査異常（Liver function test abnormal）	0	1 (2.9)
生殖系および乳房障害（Reproductive system and breast disorders）	0	1 (2.9)
月経困難症（Dysmenorrhoea）	0	1 (2.9)
皮膚および皮下組織障害（Skin and subcutaneous tissue disorders）	0	1 (2.9)
光線過敏性反応（Photosensitivity reaction）	0	1 (2.9)

MedDRA version 15.0
引用元：CTD 5.3.3.4-2_Table 12.2.2: 1 より作成

(4) まとめ

a)　薬物動態

オロダテロールの全身曝露量（$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-6,ss}$）は，オロダテロール単独吸入投与時に比べてフルコナゾール併用投与時で，$C_{max,ss}$ で 8.8%，$AUC_{0-6,ss}$ で 13.3%高かった。しかしながら，両パラメータのオロダテロール単独吸入投与時に対するフルコナゾール併用投与時の調整幾何平均値の比は，生物学的同等性の一般的な許容域（80～125%）の範囲内にあった。また，$Ae_{0-24,ss}$ は，オロダテロール単独吸入投与時に比べてフルコナゾール併用投与時でわずかに高かった。以上のことから，CYP2C9 阻害剤であるフルコナゾールの併用投与は，オロダテロールの薬物動態に大きな影響は与えないと考えられた。

オロダテロールグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータのオロダテロール単独吸入投与時に対するフルコナゾール併用投与時の調整幾何平均値の比（90%信頼区間）は，$C_{max,ss}$ で 86.0%（79.3～93.3%），$AUC_{0-12,ss}$ で 74.1%（69.1～79.4%），$Ae_{0-24,ss}$ で 74.5%（66.6～83.3%）であり，オロダテロール単独吸入投与時に比べてフルコナゾール併用投与時で低かった。

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

b)　安全性及び忍容性のまとめ

オロダテロール 10 μg の単独吸入投与又はフルコナゾール 400 mg との併用投与を実施した結果，安全性及び忍容性は良好であった。

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

表 1.14: 7　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.48）

	Olo 10 µg		Olo 10 µg/Fluco 400 mg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	35	(100.0)	34	(100.0)	35	(100.0)
Total with adverse events	5	(14.3)	23	(67.6)	26	(74.3)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	1	(2.9)	1	(2.9)	2	(5.7)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(2.9)
Rhinitis (鼻炎)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	0	(0.0)	9	(26.5)	9	(25.7)
Decreased appetite (食欲減退)	0	(0.0)	9	(26.5)	9	(25.7)
Psychiatric disorders (精神障害)	0	(0.0)	4	(11.8)	4	(11.4)
Sleep disorder (睡眠障害)	0	(0.0)	3	(8.8)	3	(8.6)
Restlessness (落ち着きのなさ)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Nervous system disorders (神経系障害)	1	(2.9)	6	(17.6)	7	(20.0)
Headache (頭痛)	1	(2.9)	5	(14.7)	6	(17.1)
Dizziness (浮動性めまい)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Dysgeusia (味覚異常)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Paraesthesia (錯感覚)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(2.9)
Vascular disorders (血管障害)	0	(0.0)	2	(5.9)	2	(5.7)
Haematoma (血腫)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Hot flush (ほてり)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	0	(0.0)	3	(8.8)	3	(8.6)
Cough (咳嗽)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Epistaxis (鼻出血)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	2	(5.7)	6	(17.6)	7	(20.0)
Constipation (便秘)	1	(2.9)	2	(5.9)	3	(8.6)
Paraesthesia oral (口の錯感覚)	0	(0.0)	2	(5.9)	2	(5.7)
Abdominal discomfort (腹部不快感)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Dry mouth (口内乾燥)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(2.9)
Flatulence (鼓腸)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Frequent bowel movements (排便回数増加)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Nausea (悪心)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Toothache (歯痛)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Photosensitivity reaction (光線過敏性反応)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	1	(2.9)	3	(8.8)	4	(11.4)
Myalgia (筋肉痛)	1	(2.9)	1	(2.9)	2	(5.7)
Muscle twitching (筋攣縮)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Pain in extremity (四肢痛)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Dysmenorrhoea (月経困難症)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)

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

表 1.14: 7　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.48）（続き）

	Olo 10 µg		Olo 10 µg/Fluco 400 mg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	35	(100.0)	34	(100.0)	35	(100.0)
Total with adverse events	5	(14.3)	23	(67.6)	26	(74.3)
General disorders and administration site conditions (全身障害および投与局所様態)	0	(0.0)	8	(23.5)	8	(22.9)
Fatigue (疲労)	0	(0.0)	7	(20.6)	7	(20.0)
Chills (悪寒)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Energy increased (活力増進)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Investigations (臨床検査)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Liver function test abnormal (肝機能検査異常)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	0	(0.0)	2	(5.9)	2	(5.7)
Hand fracture (手骨折)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Joint sprain (関節捻挫)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 13.0

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

表 1.14: 8　　担当医師が因果関係ありと判断した有害事象の発現例数（%）（試験 1222.48）

	Olo 10 µg		Olo 10 µg/Fluco 400 mg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	35	(100.0)	34	(100.0)	35	(100.0)
Total with related adverse events	3	(8.6)	20	(58.8)	22	(62.9)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	0	(0.0)	7	(20.6)	7	(20.0)
Decreased appetite (食欲減退)	0	(0.0)	7	(20.6)	7	(20.0)
Psychiatric disorders (精神障害)	0	(0.0)	2	(5.9)	2	(5.7)
Sleep disorder (睡眠障害)	0	(0.0)	2	(5.9)	2	(5.7)
Nervous system disorders (神経系障害)	1	(2.9)	4	(11.8)	5	(14.3)
Headache (頭痛)	1	(2.9)	3	(8.8)	4	(11.4)
Dizziness (浮動性めまい)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Dysgeusia (味覚異常)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Paraesthesia (錯感覚)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(2.9)
Vascular disorders (血管障害)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Hot flush (ほてり)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Cough (咳嗽)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	2	(5.7)	5	(14.7)	6	(17.1)
Constipation (便秘)	1	(2.9)	2	(5.9)	3	(8.6)
Paraesthesia oral (口の錯感覚)	0	(0.0)	2	(5.9)	2	(5.7)
Abdominal discomfort (腹部不快感)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Dry mouth (口内乾燥)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(2.9)
Flatulence (鼓腸)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Frequent bowel movements (排便回数増加)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Photosensitivity reaction (光線過敏性反応)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Dysmenorrhoea (月経困難症)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
General disorders and administration site conditions (全身障害および投与局所様態)	0	(0.0)	7	(20.6)	7	(20.0)
Fatigue (疲労)	0	(0.0)	7	(20.6)	7	(20.0)
Investigations (臨床検査)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Liver function test abnormal (肝機能検査異常)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 13.0

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

2.　臨床薬力学（PD）試験報告書

2.1　健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験 1222.8

A double-blind, randomised, placebo controlled, six-way crossover study including an open-label positive control (moxifloxacin) to assess the influence of via Respimat® inhaled BI 1744 CL (single doses of 10 µg, 20 µg, 30 µg and 50 µg) on the QT/QTc interval of the ECG in healthy male and female volunteers［CTD 5.3.4.1-1_試験 1222.8］

1)　試験方法

試験方法の概略を表 2.1: 1 に示した。

表 2.1: 1　試験方法の概略

目的	オロダテロール塩酸塩の心電図 QT/QTc 間隔に対する影響をプラセボと比較する。
試験デザイン	第 I 相，単施設，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，陽性対照非盲検期を含む 6 期クロスオーバー試験
対象	選択基準 ・　年齢が 21 歳以上，50 歳以下の健康成人男女 ・　BMI が 18.5 kg/m2 以上，29.9 kg/m^2 以下 ・　GCP 及び各地域の要件に従った治験参加前の文書による同意取得 除外基準 ・　血圧，脈拍数，心電図を含む検査の基準値範囲からの逸脱や臨床的に問題となる所見 ・　胃腸，肝機能，腎機能，呼吸器，心血管，代謝，免疫系又は内分泌系の疾患，臨床的に問題となる電解質の変動 ・　中枢神経系疾患（てんかんなど），精神障害又は神経系の疾患 ・　起立性低血圧症，失神発作又は意識喪失の既往 ・　慢性感染症又は臨床的に問題となる急性感染症 ・　治験担当医師の判断により，治験実施に問題となるアレルギー又は過敏症（薬物アレルギーを含む）の既往 ・　同意取得前 1 カ月以内の半減期の長い（24 時間超）薬剤の使用，又は薬剤を半減期の 10 倍未満の期間中で使用中，又は治験期間中に使用 ・　治験結果に影響を及ぼす可能性がある薬剤の同意取得前 7 日以内の使用 ・　薬剤を対象とした他の試験への治験薬投与前 2 カ月以内の参加 ・　タバコ 10 本/日，葉巻 3 本/日又はパイプ 3 回/日を超える喫煙者 ・　治験期間中に禁煙ができない ・　男性で 60 g/日，女性で 20 g/日を超えるアルコール摂取 ・　薬物乱用 ・　治験薬投与前 4 週間以内又は治験期間中の 100 mL を超える献血 ・　基礎疾患又は健康不良による，臨床的に問題となる基準値範囲外の臨床検査値 ・　治験薬投与前 1 週間以内又は治験期間中の過度の運動 ・　治療薬剤，モキシフロキサシン又は関連薬剤に対する過敏症 ・　キノロン系薬剤治療に関連する腱障害の既往 ・　先天性又は後天性（記録で確認）の QT 延長，症候性不整脈の既往 ・　スクリーニング時の脈拍数が 45 bpm 未満又は 80 bpm を超える ・　臨床的に問題となる基準値範囲外のスクリーニング時 ECG 結果（PR 間隔が 220 ms を超える，QRS 間隔が 115 ms を超える，QTcB が 450 ms を超える，QT 間隔（未補正）が 470 ms を超えるなどを含むがこれらに限定されない）

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

表 2.1: 1　　試験方法の概略（続き）

<table>
<tr><td>対象（続き）</td><td>・　（女性被験者のみ）妊娠中，妊娠検査が陽性，適切な避妊（避妊手術，子宮内避妊器具留置，経口避妊薬など）をしていない，適切な避妊を治験期間中に実施できない，授乳中</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>被験薬
オロダテロール塩酸塩吸入液
投与量（投与量は塩フリー体として表示）
投与 B：10 µg
投与 C：20 µg
投与 D：30 µg
投与 E：50 µg
対照薬
投与 A：陽性対照としてモキシフロキサシン（Avalox®）錠 400 mg
投与 F：プラセボ</td></tr>
<tr><td>症例数</td><td>計画時：24 名（女性 12 名，男性 12 名）
登録：24 名</td></tr>
<tr><td>投与方法
投与期間</td><td>被験薬
絶食後，吸入用器具レスピマットによる経口吸入
各投与につき 1 日 1 回，単回投与
対照薬
モキシフロキサシン：絶食後，経口投与
プラセボ：吸入用器具レスピマットによる経口吸入
各投与につき 1 日 1 回，単回投与</td></tr>
<tr><td>観察項目
観察時期</td><td>治験期間はスクリーニング期（ベースライン心電図測定前 21 日以内），治験薬投与期（Visit 2～7，Day 1 に治験薬を単回投与），及び後観察期（治験薬投与終了後 13～21 日）からなる。治験薬は 10 時間以上の絶食後に投与した。被験者は，モキシフロキサシンは 240 mL の水とともに経口投与し，オロダテロール塩酸塩及びプラセボは吸入投与し，吸入後 240 mL の水を摂取した。治験薬投与前 1 時間～投与後 1 時間以外は，適宜自由に水分補給を行った。食事は，Visit 2～7 の心電図測定日は心電図測定後 2，4 時間に，Day -1 は治験薬投与 22，20 時間前に（治験薬投与時間に応じて）提供した。

治験薬投与期には以下を実施した。
<table>
<tr><td colspan="2">薬物動態用採血</td></tr>
<tr><td>Day 1</td><td>治験薬投与前，投与後 5，10，20，30，40，50 分，1，2，4，6，8 時間</td></tr>
<tr><td colspan="2">薬物動態用蓄尿</td></tr>
<tr><td>Day 1</td><td>治験薬投与前，投与後 0～4，4～8 時間</td></tr>
</table>
12 誘導心電図は，スクリーニング時及び以下の時点で，30～120 秒の間隔をあけて 3 回測定し，治験終了時は 1 回測定した。
<table>
<tr><td colspan="2">12 誘導心電図</td></tr>
<tr><td>Day -1：投与 A</td><td>治験薬投与前 25，23，22，21，20 時間（投与に応じて）</td></tr>
<tr><td>Day -1：投与 B～F</td><td>治験薬投与前 25 時間，23 時間 50 分，23 時間 40 分，23 時間 30 分，23 時間 20 分，23 時間 10 分，23，22，20，18，16 時間（投与に応じて）</td></tr>
<tr><td>Day 1：投与 A</td><td>治験薬投与前，投与後 1，2，3，4 時間</td></tr>
<tr><td>Day 1：投与 B～F</td><td>治験薬投与前，投与後 10，20，30，40，50 分，1，2，4，6，8 時間</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

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

表 2.1: 1　　試験方法の概略（続き）

評価項目 評価基準	有効性 評価なし 薬物動態 オロダテロール及び SOM 1522 BS の血漿中及び尿中の薬物動態パラメータを算出した。 安全性 主要評価項目： 治験薬投与後 20 分～2 時間までの QTcI のベースラインからの平均変化量 副次評価項目： 各時点の QTcI のベースラインからの変化量，1～4 時間までの QTcI のベースラインからの平均変化量（モキシフロキサシン及びプラセボのみ），心拍数で補正した QT 間隔，未補正 QT 間隔，心拍数，ECG カテゴリカル評価，身体所見，血圧，脈拍数，臨床検査，有害事象及び全般的な忍容性
解析方法	主要解析には，投与順序，期間，投与群を固定効果，投与順序内での被験者を変量効果，ベースラインを共変量とした共分散分析モデルを用いた。そして，投与群の対比較として，平均の差の両側 90%信頼区間及びベースラインで調整した，対応する点推定値を算出した。 薬物動態パラメータの記述統計量を計算した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	単施設：Human Pharmacology Centre, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG（ドイツ）
治験実施期間	2007 年 6 月 11 日～2007 年 10 月 24 日

2)　試験結果

(1)　治験対象

24 名（男性 12 名，女性 12 名）が本治験に組み入れられた。2 名が，それぞれ 1 期の治験薬投与を受けなかった（被験者番号 6 の男性で第 3 期，被験者番号 22 の女性で第 6 期）。いずれもオロダテロール塩酸塩 30 µg の投与であった。本治験の被験者はすべて白人で, 年齢は平均 38.1 歳，身長は平均 173.5 cm，体重は平均 75.6 kg，BMI は平均 25.0 kg/m^2 であった。

(2)　薬物動態

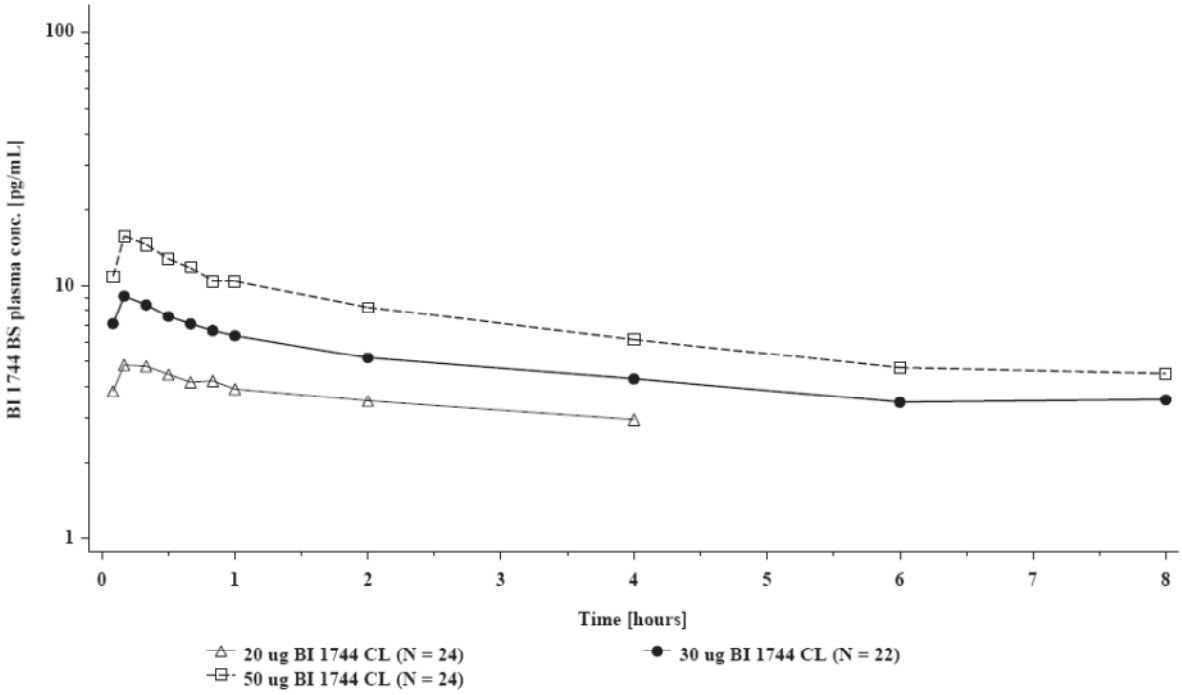
a)　オロダテロールの薬物動態

オロダテロールは，吸入後 14～24 分までに最高血漿中濃度に到達した。オロダテロールの投与後 0～8 時間の投与量に対する尿中排泄率は，1.24%（gCV : 56.8%）～1.47%（gCV : 51.5%）であった。オロダテロールの全身曝露（C_{max}，AUC_{0-1} 及び尿中排泄量）は，本治験で検討された用量範囲内（オロダテロール塩酸塩 10～50 µg）で用量比例的に増加した。オロダテロールの血漿中濃度及び尿中排泄量は男女間で同程度の値であった。

b)　SOM 1522 BS の薬物動態

SOM 1522 BS は，血漿中に検出されなかった。一方，SOM 1522 BS は，オロダテロール塩酸塩 50 µg 吸入後の被験者 3 名の尿中に検出された（治験薬投与後 0～4 時間で 2 名, 4～8 時間で 1 名）。0～4 時間の尿中排泄量に基づくオロダテロールに対する SOM 1522 BS の比（$RAe_{0-4,Met}$）は被験者 2 名で算出可能であり，それぞれ 0.338 及び 0.366 であった。

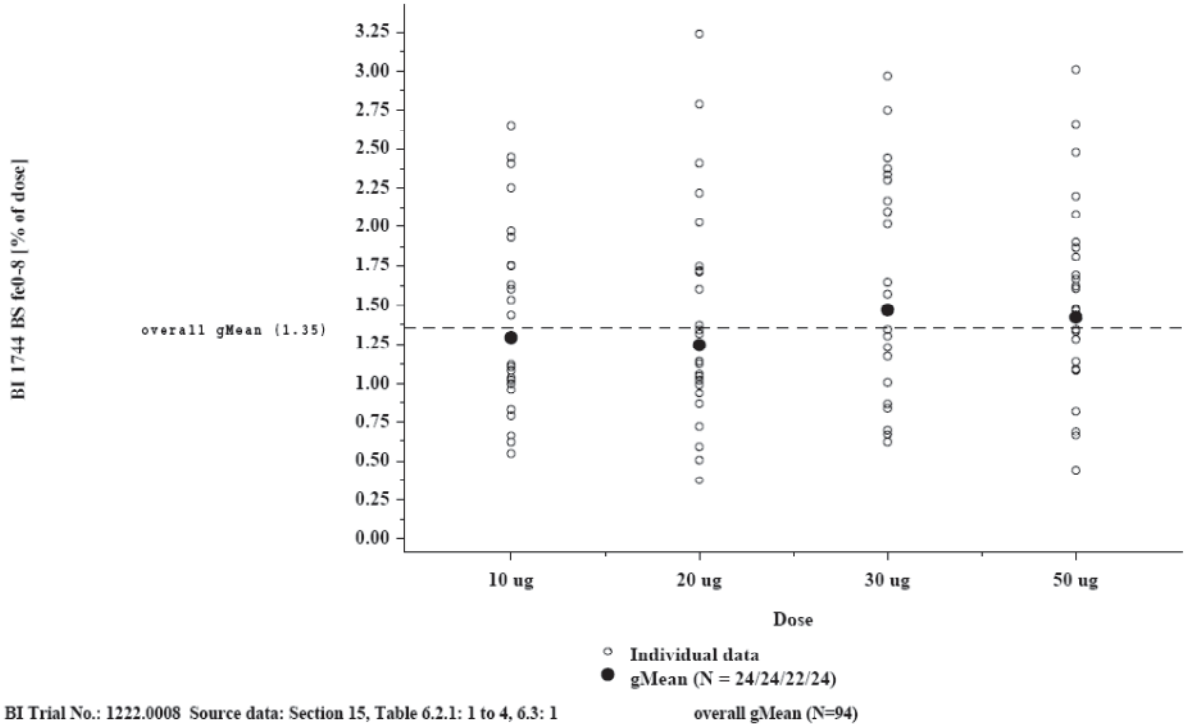
Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



BI 1744 BS：オロダテロール，BI 1744 CL：オロダテロール塩酸塩
引用元：CTD 5.3.4.1-1_Figure 11.5.2.1.1: 1

図 2.1: 1　健康成人へのオロダテロール塩酸塩 20 µg，30 µg，及び 50 µg 単回吸入投与後のオロダテロールの血漿中濃度（幾何平均）-時間プロファイル（片対数グラフ）

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



BI 1744 BS：オロダテロール，gMean：幾何平均値
引用元：CTD 5.3.4.1-1_Figure 11.5.2.1.2: 1

図 2.1: 2　　健康成人へのオロダテロール塩酸塩 10 µg，20 µg，30 µg，及び 50 µg 単回吸入投与後のオロダテロール投与後 0～8 時間の投与量に対する尿中排泄率

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

表 2.1: 2　健康成人へのオロダテロール塩酸塩 10 µg，20 µg，30 µg，及び 50 µg 単回吸入投与後のオロダテロールの薬物動態パラメータ

		オロダテロール 10 µg			オロダテロール 20 µg			オロダテロール 30 µg			オロダテロール 50 µg		
		N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)
C_{max}	[pg/mL]	17	3.29	42.1	24	5.27	51.3	22	9.57	59.6	24	16.2	58.2
$C_{max,norm}$	[(pg/mL)/µg]	17	0.329	42.1	24	0.264	51.3	22	0.319	59.6	24	0.325	58.2
t_{max} [a)]	[h]	17	0.367	0.117-1.05	24	0.400	0.117-1.03	22	0.250	0.117-1.05	24	0.233	0.117-1.05
$AUC_{0-\infty}$	[pg•h/mL]	---	---	---	---	---	---	15	96.3	44.7	23	106	43.9
AUC_{0-tz}	[pg•h/mL]	---	---	---	23	12.2	131	22	29.3	82.0	24	56.0	44.1
$AUC_{0-tz,norm}$	[(pg•h/mL)/µg]	---	---	---	23	0.609	131	22	0.976	82.0	24	1.12	44.1
t_z [a)]	[h]	---	---	---	23	4.05	0.717-8.07	22	8.03	2.03-8.18	24	8.05	6.07-8.12
$t_{1/2}$	[h]	---	---	---	---	---	---	15	9.64[b)]	57.8[b)]	23	7.49[b)]	26.5[b)]
Ae_{0-8}	[ng]	24	129	48.1	24	249	56.8	22	442	51.5	24	712	48.6
fe_{0-8}	[%]	24	1.29	48.1	24	1.24	56.8	22	1.47	51.5	24	1.42	48.6

gMean：幾何平均値，gCV：幾何変動係数
--- 算出せず
a）中央値及び幅（最小値-最大値）
b）採血の実施は吸入後 8 時間までであったため，正確に終末相を示すものではない。
引用元：CTD 5.3.4.1-1_Table 11.5.2.1.3: 1，Table 15.6.2.1: 1-4 より作成

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

(3) 安全性

a) 12 誘導心電図

主要解析により，QTcI 間隔のベースラインからの平均変化量（投与 20 分～2 時間の平均）のプラセボとの差は，1.6 ms（オロダテロール塩酸塩 10 µg）～6.5 ms（オロダテロール塩酸塩 50 µg）まで用量依存的に増加することが示された。両側 90%信頼区間上限はいずれの投与量でも 10 ms 未満であった。オロダテロール塩酸塩 50 µg 投与での信頼区間上限は 9.2 ms であった。

共分散分析モデルを用いてモキシフロキサシンとプラセボを比較した検定により，十分な分析感度が示された。モキシフロキサシンによる QTcI 間隔のベースラインからの平均変化量（投与 1～4 時間の平均）のプラセボとの差は，12.8 ms（90%信頼区間：10.0～15.5 ms）であった（表 2.1: 3）。

重要な副次評価項目である，治験薬投与後 10 分～8 時間の各時点での QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の解析では，QTcI 間隔の変化量のプラセボとの差は，オロダテロール塩酸塩 20 µg，30 µg，50 µg 投与では投与後 40 分，オロダテロール塩酸塩 10 µg 投与では投与後 2 時間に最大となった。オロダテロール塩酸塩 20 µg，30 µg，50 µg 投与では，QTcI 間隔の変化量のプラセボとの差の 90%信頼区間上限は，投与後 40 分前後の複数の時点で，事前に規定した 10 ms のマージンを上回った（表 2.1: 4）。

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

心拍数増加が用量依存的に認められたが，臨床的に問題になると考えられるものではなかった。心拍数増加の結果として補正していない QT 間隔の短縮がみられた。心拍数増加などによる QT 間隔の減少により，結果的にオロダテロール塩酸塩 30 µg 及び 50 µg 投与での QTcI がわずかに増加した。

本治験では，主要パラメータを個々の心拍数で補正した QTcI 間隔に注目した。その他の補正による QTc 間隔評価を副次的としたが，これは心拍数補正が適切でない場合の潜在的なバイアスを考慮するために用いた。QTcI，QTcN 及び QTcF では，オロダテロール塩酸塩及びプラセボのいずれも顕著な変化は認められなかった。オロダテロール塩酸塩 30 µg 投与時に 2 名で，QTcI の時間を一致させたベースラインからの変化量が 30 ms を超えた。オロダテロール塩酸塩 10 µg 投与時に 1 名，オロダテロール塩酸塩 30 µg 投与時に 1 名及びプラセボ投与時に 1 名で，QTcN の時間を一致させたベースラインからの変化量が 30 ms を超えた。オロダテロール塩酸塩 10 µg 投与時に 1 名，オロダテロール塩酸塩 30 µg 投与時に 2 名，オロダテロール塩酸塩 50 µg 投与時に 1 名で，QTcF の時間を一致させたベースラインからの変化量が 30 ms を超えた。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，U 波は正常であった。

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

オロダテロールの血漿中濃度と QTcI 及び心拍数の関係を解析した。なお，薬物濃度と QTcI 及び心拍数との関係に時間的遅れ（ヒステリシス）は認められなかった。線形回帰モデルを用いて，血漿中濃度と QTcI 変化量，血漿中濃度と心拍数の変化量を評価した（表 2.1: 5 及び表 2.1: 6）。オロダテロールの血漿中濃度と心拍数に明確な正の相関があり，QTcI はわずかな正の相関がみられた。

非線形混合効果モデル解析の結果，オロダテロール塩酸塩の投与量と ΔΔQTcI との関係は，以下の線形モデルによって適切に記述できた。最終モデルの推定値を表 1.8: 7 に示した。ΔΔQTcI の t_{max}（0.54 時間）は，オロダテロールの血漿中濃度の t_{max}（0.233～0.400 時間）と比較してやや遅かった（表 2.1: 7）。

$$\Delta\Delta QT_{c,i,j} = BI_{eff} \cdot A(t) \cdot k_{eq,i} + \varepsilon_{i,j}$$

BI_{eff}: proportional factor between A(t) and the effect

A(t): amount at a given time t estimated by the following equation:

$$A(t) = \frac{k_{eq} \cdot D}{k_{eq} - k_{el}} \cdot \left(e^{-k_{el} \cdot t} - e^{-k_{eq} \cdot t}\right)$$

D: administrated dose

k_{eq}: equilibration constants of the effect,

k_{el}: elimination constants of the effect

表 2.1: 3　　QTcI の時間を一致させたベースラインからの平均変化量（治験薬投与後 20 分～2 時間の平均）（最大の解析対象集団）

投与	調整平均値 [ms] (標準誤差)	プラセボとの差 [ms] 平均値 (標準誤差)	90%信頼区間 下限，上限
プラセボ	-5.8 (2.0)		
オロダテロール塩酸塩 10 µg	-4.2 (2.0)	1.6 (1.6)	-1.1, 4.3
オロダテロール塩酸塩 20 µg	-1.7 (2.0)	4.1 (1.6)	1.4, 6.8
オロダテロール塩酸塩 30 µg	-0.5 (2.0)	5.3 (1.7)	2.5, 8.0
オロダテロール塩酸塩 50 µg	0.7 (2.0)	6.5 (1.6)	3.8, 9.2

モデル：評価項目 ＝ 投与順序 ＋ 被験者（投与順序） ＋ 期間 ＋ 投与 ＋ ベースライン
引用元：CTD 5.3.4.1-1_Table 12.5.1.1: 1，Table 15.5.1: 1

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

表 2.1: 4　QTcI の時間を一致させたベースラインからの調整平均変化量及びプラセボとの差の時間推移（最大の解析対象集団）

時間	プラセボ	オロダテロール塩酸塩 10 µg	プラセボとの差		オロダテロール塩酸塩 20 µg	プラセボとの差	
	平均変化量 (標準誤差)	平均変化量 (標準誤差)	平均値 (標準誤差)	90% 信頼区間	平均変化量 (標準誤差)	平均値 (標準誤差)	90% 信頼区間
0:10	-0.3 (2.9)	-1.2 (2.9)	-0.8 (2.2)	-4.5, 2.9	0.8 (2.9)	1.1 (2.2)	-2.6, 4.9
0:20	-4.1 (2.9)	-3.6 (2.9)	0.5 (2.2)	-3.2, 4.2	0.3 (2.9)	4.4 (2.2)	0.7, 8.1
0:30	-2.4 (2.9)	-1.9 (2.9)	0.5 (2.2)	-3.2, 4.2	2.6 (2.9)	5.0 (2.2)	1.3, 8.7
0:40	-1.4 (3.0)	-0.2 (3.0)	1.2 (2.4)	-2.7, 5.2	4.9 (3.0)	6.3 (2.4)	2.3, 10.2[a)]
0:50	0.4 (3.0)	1.5 (3.0)	1.1 (2.4)	-2.9, 5.1	5.3 (3.0)	4.9 (2.4)	0.9, 8.9
1:00	0.8 (3.0)	2.0 (3.0)	1.2 (2.4)	-2.7, 5.2	3.5 (3.0)	2.7 (2.4)	-1.2, 6.7
2:00	-6.8 (2.9)	-4.8 (2.9)	2.1 (2.1)	-1.4, 5.5[a)]	-3.5 (2.9)	3.3 (2.1)	-0.1, 6.7
4:00	-13.1 (2.8)	-11.8 (2.8)	1.4 (1.6)	-1.4, 4.1	-10.2 (2.8)	3.0 (1.6)	0.2, 5.7
6:00	-11.3 (2.8)	-14.2 (2.8)	-2.9 (1.9)	-6.0, 0.3	-11.1 (2.8)	0.3 (1.9)	-2.9, 3.4
8:00	-9.4 (2.8)	-11.2 (2.8)	-1.8 (1.8)	-4.8, 1.2	-8.2 (2.8)	1.2 (1.8)	-1.8, 4.2

時間	プラセボ	オロダテロール塩酸塩 30 µg	プラセボとの差		オロダテロール塩酸塩 50 µg	プラセボとの差	
	平均変化量 (標準誤差)	平均変化量 (標準誤差)	平均値 (標準誤差)	90% 信頼区間	平均変化量 (標準誤差)	平均値 (標準誤差)	90% 信頼区間
0:10	-0.3 (2.9)	2.4 (3.0)	2.7 (2.3)	-1.1, 6.5	0.4 (3.0)	0.7 (2.2)	-3.0, 4.4
0:20	-4.1 (2.9)	2.6 (3.0)	6.7 (2.3)	2.9, 10.5	2.7 (3.0)	6.8 (2.2)	3.1, 10.5
0:30	-2.4 (2.9)	4.5 (3.0)	6.9 (2.3)	3.2, 10.7	4.6 (3.0)	7.0 (2.2)	3.4, 10.7
0:40	-1.4 (3.0)	6.4 (3.1)	7.7 (2.4)	3.7, 11.8[a)]	7.2 (3.0)	8.6 (2.4)	4.7, 12.6[a)]
0:50	0.4 (3.0)	5.4 (3.1)	5.1 (2.5)	1.0, 9.2	6.9 (3.0)	6.6 (2.4)	2.6, 10.6
1:00	0.8 (3.0)	4.6 (3.1)	3.8 (2.4)	-0.3, 7.9	6.9 (3.0)	6.2 (2.4)	2.2, 10.1
2:00	-6.8 (2.9)	-3.0 (2.9)	3.8 (2.1)	0.3, 7.3	-1.0 (2.9)	5.9 (2.1)	2.4, 9.3
4:00	-13.1 (2.8)	-11.2 (2.8)	1.9 (1.7)	-0.9, 4.7	-10.6 (2.8)	2.6 (1.6)	-0.2, 5.3
6:00	-11.3 (2.8)	-10.1 (2.9)	1.2 (1.9)	-2.0, 4.4	-11.7 (2.8)	-0.4 (1.9)	-3.5, 2.7
8:00	-9.4 (2.8)	-9.4 (2.8)	-0.0 (1.9)	-3.1, 3.1	-9.0 (2.8)	0.4 (1.8)	-2.6, 3.4

モデル：評価項目 = 投与順序 + 被験者（投与順序） + 期間 + 投与 + 時間 + 投与 × 時間 + 期間 × 時間 + ベースライン
時間効果について選択した共分散モデルは「無構造」とした。
a）時間を一致させた，プラセボとの差の 90%信頼区間上限の最大値を示す。
引用元：CTD 5.3.4.1-1_Table 12.5.1.2.1: 1

表 2.1: 5　線形回帰モデルを用いた血漿中濃度-QTcI 解析：傾きの推定値，C_{max}（幾何平均），及びプラセボで補正した QTcI の時間を一致させたベースラインからの平均変化量の推定値（最大の解析対象集団）

	血漿中濃度-QTcI 解析			
	オロダテロール塩酸塩 10 µg	オロダテロール塩酸塩 20 µg	オロダテロール塩酸塩 30 µg	オロダテロール塩酸塩 50 µg
傾き [ms/(pg/mL)]	0.337			
C_{max}（幾何平均） [pg/mL]	3.29	5.27	9.57	16.2
平均効果の推定値 [ms]	1.11	1.78	3.23	5.46

平均効果の推定値 = 傾き × C_{max}（幾何平均）
引用元：CTD 5.3.4.1-1_Table 12.5.1.4.1: 1

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

表 2.1: 6　線形回帰モデルを用いた血漿中濃度-心拍数解析：傾きの推定値，C_{max}（幾何平均），及びプラセボで補正した心拍数の時間を一致させたベースラインからの平均変化量の推定値（最大の解析対象集団）

	血漿中濃度-心拍数解析			
	オロダテロール塩酸塩 10 µg	オロダテロール塩酸塩 20 µg	オロダテロール塩酸塩 30 µg	オロダテロール塩酸塩 50 µg
傾き [ms/(pg/mL)]	0.471			
C_{max}（幾何平均） [pg/mL]	3.29	5.27	9.57	16.2
平均効果の推定値 [bpm]	1.55	2.48	4.51	7.63

平均効果の推定値 = 傾き $\times C_{max}$（幾何平均）
引用元：CTD 5.3.4.1-1_Table 12.5.1.4.1: 2

表 2.1: 7　非線形混合効果モデル解析の最終モデルの推定値

パラメータ[units]	推定値 (RSE %)	IIV (%) (RSE %)
BIeff [ms.h/mcg]	0.958 (36.5)	140 (59.5)
k_{eq} [h^{-1}][a)]	7.18 (16.9) + k_{el}	
k_{el} [h^{-1}]	0.147 (32)	
Residual additive error [ms]	10	

a）フリップフロップを防ぐために，k_{el} を用いた。
引用元：CTD 5.3.4.1-1_Table 12.5.1.4.2.1: 1

b)　有害事象

治験薬の投与を受けた 24 名中 15 名に有害事象が認められた。報告された有害事象 24 事象のうち 6 名に発現した 7 事象は治験薬と因果関係ありと判断された。他の有害事象はすべて治験薬との因果関係はなしと判断された。有害事象はいずれも，軽度から中等度であり，被験者はいずれの事象からも完全に回復した。オロダテロール塩酸塩と因果関係がありと判断された有害事象（4 名に発現した 5 事象，すべて軽度）は，すべて，オロダテロール塩酸塩 50 µg 投与時の女性で発現した。オロダテロール塩酸塩と因果関係ありと判断された有害事象は，落ち着きのなさ及び指の振戦で，本化合物のプロファイルとよく一致していた。モキシフロキサシンと因果関係がありと判断された有害事象（2 名で発現した 2 事象，うち軽度 1 件，中等度 1 件）はアレルギー反応（潮紅，過敏症）であった。予測されない有害事象及び新たに安全性として問題となる所見は認められなかった。

c)　死亡，その他の重篤な有害事象，及び他の重要な有害事象

本治験では，死亡又は重篤な有害事象の発現はなかった。1 件の有害事象が治験薬投与中止に至ったため，ICH E3 に従い，他の重要な有害事象に分類した。本中止は，被験者番号 22 の被験者が有害事象（上気道感染）により Visit 6 を最後まで完了できず，以降の来院も予定されなかったことによるものであった。本有害事象は，中等度のもので，治験薬と因果関係なしと判断された。

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

d)　臨床検査，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

バイタルサイン及び臨床検査で，臨床的に問題となる所見は認められなかった。

e)　忍容性

オロダテロール塩酸塩の全般的な忍容性は，いずれの投与量でも良好と評価された。モキシフロキサシンの忍容性は，被験者 1 名で「容認できる」と判断された（忍容性は，「良い」，「容認できる」，「容認できない」，「悪い」の 4 段階評価）。

(4) まとめ

オロダテロール塩酸塩 50 µg までの単回吸入投与時の安全性及び忍容性は良好であった。12 誘導心電図及び他の安全性評価で臨床的に問題となる所見は認められなかった。主要評価項目及び副次評価項目であった QTcI の解析で，オロダテロール塩酸塩 10 µg 単回吸入投与時に男女ともにプラセボとの違いはみられなかった。オロダテロール塩酸塩 20 µg，30 µg，50 µg 投与では，90% 信頼区間上限がいくつかの時点で 10 ms を上回り，オロダテロール塩酸塩投与で軽度の QTcI 延長がみられた。臨床用量を超える投与量（オロダテロール塩酸塩 50 µg）で，女性被験者 4 名に治験薬と因果関係ありと判断された有害事象（落ち着きのなさ及び振戦）が認められたが，軽度で，忍容性は良好であり，数時間以内に被験者はこれらの有害事象から完全に回復した。臨床的に問題となる有害事象は認められなかった。

本治験で観察されたオロダテロールの血漿中濃度-時間プロファイルは，健康成人，喘息患者及び COPD 患者を対象とした他の治験での単回及び反復投与で観察されたものと類似していた。オロダテロールの全身曝露（C_{max}，AUC_{0-1} 及び尿中排泄量）は，本治験で検討された用量範囲内（オロダテロール塩酸塩 10～50 µg）で用量比例的に増加した。オロダテロールの血漿中濃度及び尿中排泄量は男女間で同程度の値であった。本治験でのオロダテロール塩酸塩 50 µg 単回吸入後のオロダテロールの C_{max}（幾何平均）は，COPD 患者を対象としてオロダテロール塩酸塩 10 µg を反復吸入した際の，オロダテロールの C_{max}（幾何平均）より高い値であった。

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

表 2.1: 8　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.8）

	Placebo		Olo 10 µg		Olo 20 µg		Olo 30 µg		Olo 50 µg		Moxi 400 mg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	24	(100.0)	24	(100.0)	24	(100.0)	22	(100.0)	24	(100.0)	24	(100.0)	24	(100.0)
Total with adverse events	1	(4.2)	1	(4.2)	2	(8.3)	0	(0.0)	6	(25.0)	5	(20.8)	8	(33.3)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.3)	0	(0.0)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.3)	0	(0.0)
Immune system disorders (免疫系障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)
Hypersensitivity (過敏症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)
Psychiatric disorders (精神障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(12.5)	0	(0.0)	3	(12.5)
Restlessness (落ち着きのなさ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(12.5)	0	(0.0)	3	(12.5)
Nervous system disorders (神経系障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	2	(8.3)	0	(0.0)	3	(12.5)
Tremor (振戦)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.3)	0	(0.0)	2	(8.3)
Headache (頭痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
Vascular disorders (血管障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)
Flushing (潮紅)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	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)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	1	(4.2)
Eczema (湿疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	1	(4.2)
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	1	(4.2)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	2	(8.3)
Dysmenorrhoea (月経困難症)	1	(4.2)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	2	(8.3)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(4.2)
Arthropod bite (節足動物咬傷)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(4.2)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 10.1

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

表 2.1: 9　　担当医師が因果関係ありと判断した有害事象の発現例数（%）（試験 1222.8）

	Placebo		Olo 10 µg		Olo 20 µg		Olo 30 µg		Olo 50 µg		Moxi 400 mg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	24	(100.0)	24	(100.0)	24	(100.0)	22	(100.0)	24	(100.0)	24	(100.0)	24	(100.0)
Total with related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(16.7)	2	(8.3)	4	(16.7)
Immune system disorders (免疫系障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)
Hypersensitivity (過敏症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)
Psychiatric disorders (精神障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(12.5)	0	(0.0)	3	(12.5)
Restlessness (落ち着きのなさ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(12.5)	0	(0.0)	3	(12.5)
Nervous system disorders (神経系障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.3)	0	(0.0)	2	(8.3)
Tremor (振戦)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.3)	0	(0.0)	2	(8.3)
Vascular disorders (血管障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)
Flushing (潮紅)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 10.1

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

2.2　健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験 205.302

A double-blind, randomised, placebo controlled, three-way crossover study with an open label positive control (moxifloxacin) to assess the influence of inhaled tiotropium once daily over twelve days on the QTc interval of the ECG in healthy male and female volunteers ［CTD 5.3.4.1-2_試験 205.302］

1)　試験方法

試験方法の概略を表 2.2: 1 に示した。

表 2.2: 1　試験方法の概略

目的	チオトロピウムがプラセボと比較して心電図 QT 間隔を延長しないことを示す。
試験デザイン	第 I 相，単施設，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，陽性対照非盲検期を含む 3 期クロスオーバー試験。
対象	選択基準 ・　年齢が 21 歳以上，50 歳以下の健康成人男女 ・　BMI が 18.5 kg/m^2 以上，29.9 kg/m^2 以下 ・　治験参加前の文書による同意取得 除外基準 ・　血圧，脈拍数，心電図を含む検査の基準値範囲からの逸脱や臨床的に問題となる所見 ・　胃腸，肝機能，腎機能，呼吸器，心血管，代謝，免疫系又は内分泌系の疾患 ・　中枢神経系疾患（てんかんなど），精神障害又は神経系の疾患 ・　起立性低血圧症，失神発作又は意識喪失の既往 ・　慢性感染症又は臨床的に問題となる急性感染症 ・　治験担当医師の判断により，治験実施に問題となるアレルギー又は過敏症（薬物アレルギーを含む）の既往 ・　同意取得前 1 カ月以内の半減期の長い（24 時間超）薬剤の使用，又は薬剤を半減期の 10 倍未満の期間中で使用中，又は治験期間中に使用 ・　治験結果に影響を及ぼす可能性がある薬剤の同意取得前 7 日以内，又は治験期間中の使用 ・　薬剤を対象とした他の試験への治験薬投与前 2 カ月以内，又は治験期間中の参加 ・　タバコ 10 本/日，葉巻 3 本/日又はパイプ 3 回/日を超える喫煙者，又は治験期間中に禁煙ができない者 ・　アルコール 60 g/日を超える摂取，又は薬物乱用 ・　治験薬投与前 4 週間以内又は治験期間中の 100 mL 以上の献血 ・　基礎疾患又は健康不良による，臨床的に問題となる基準値範囲外の臨床検査値 ・　治験薬投与前 1 週間以内又は治験期間中の過度の運動 ・　チオトロピウム，モキシフロキサシン又は関連薬剤に対する過敏症 ・　スクリーニング時の脈拍数が 45 bpm 未満又は 80 bpm を超える ・　臨床的に問題となる基準値範囲外のスクリーニング時 ECG 結果（PR 間隔が 220 ms を超える，QRS 間隔が 115 ms を超える，QTcB が 450 ms を超える，QT 間隔［未補正］が 470 ms を超えるなどを含むがこれらに限定されない） ・　（女性被験者のみ）妊娠中，妊娠検査が陽性，適切な避妊（避妊手術，子宮内避妊器具留置，経口避妊薬など）をしていない，適切な避妊を治験期間中に実施できない，授乳中

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

表 2.2: 1　　試験方法の概略（続き）

<table>
<tr><td>治験薬</td><td>被験薬
チオトロピウム 18 µg 吸入カプセル
投与量
投与 A：18 µg
投与 B：54 µg
対照薬
投与 C：プラセボ
陽性対照：モキシフロキサシン（Avalox®）錠 400 mg</td></tr>
<tr><td>症例数</td><td>計画時：56 名（女性 28 名，男性 28 名）
登録：56 名</td></tr>
<tr><td>投与方法
投与期間</td><td>被験薬
ハンディヘラーによる吸入投与
各投与につき 1 日 1 回，12 日間反復投与
対照薬
・モキシフロキサシン：経口単回投与
・プラセボ：ハンディヘラーによる吸入投与，各投与につき 1 日 1 回，12 日間反復投与</td></tr>
<tr><td>観察項目
観察時期</td><td>治験期間はスクリーニング期（Visit 1，ベースライン心電図測定前 28 日以内），陽性対照非盲検投与期（Visit 2，Day -1 にベースライン検査，Day 1 にモキシフロキサシン単回投与），モキシフロキサシンのウォッシュアウト（6〜21 日）後，二重盲検投与期（Visit 3〜5，投与 A，B 及び C をクロスオーバーで各 12 日間投与）からなる。治験薬（陽性対照を含む）は午前 8:00〜10:00 に投与した。

二重盲検投与期（Visit 3〜5）各 Visit の Day 1 及び 12 の以下の時点で薬物動態用採血を実施した。
<table>
<tr><td colspan="2">薬物動態用採血</td></tr>
<tr><td>Day 1, 12</td><td>治験薬投与前，投与後 5，10，20，40 分，1，2，4 時間</td></tr>
</table>
12 誘導心電図は，Visit 2 及び Visit 3〜5 の以下の時点で，45 秒〜5 分（投与 10 分後までの測定では 45 秒〜3 分）の間隔をあけて 3 回測定し，治験終了時は 1 回測定した。
<table>
<tr><td colspan="2">12 誘導心電図</td></tr>
<tr><td>Visit 2,
Day -1 及び 1</td><td>投与前，投与後 1 時間，2 時間，3 時間，4 時間，8 時間，
23 時間 50 分</td></tr>
<tr><td>Visit 3〜5
Day -1，1 及び 12</td><td>投与前，投与後 5 分，10 分，20 分，40 分，1 時間，2 時間，3 時間，4 時間，8 時間，12 時間，23 時間 50 分</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>評価項目
評価基準</td><td>有効性
評価なし
薬物動態
血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}tz}$，$AUC_{0\text{-}tz,ss}$，$AUC_{0\text{-}1}$，$AUC_{0\text{-}2}$，$AUC_{0\text{-}1,ss}$，$AUC_{0\text{-}2,ss}$，AUC_{τ}，$AUC_{\tau,ss}$，C_{max}，$C_{max,\,ss}$，t_{max}，$t_{max,ss}$，$t_{1/2}$，$t_{1/2,ss}$）
安全性
主要評価項目：Day 12 の投与後 5 分〜2 時間の QTcN（試験対象の心拍数で補正した QT 間隔）
副次評価項目：Day 1（投与後 5 分〜2 時間及び 5 分〜23 時間 50 分）及び Day 12 の投与後 5 分〜23 時間 50 分の QTcN，QTcF，QTcB，その他心電図パラメータ，身体所見，血圧，脈拍数，臨床検査，有害事象及び全般的な忍容性</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>チオトロピウムとプラセボの QTcN については，時間を一致させたベースラインからの変化量の平均値の解析には，投与順序，投与順序内での被験者，投与群及び期間を要因効果，時間を一致させたベースラインを共変量とした共分散分析モデルを用いた。さらに QTcN 及び未補正 QT 間隔の評価には，追加として推測的及び記述統計的解析も実施した。
薬物動態パラメータについては，記述統計量を計算した。</td></tr>
<tr><td>治験責任医師</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>治験実施施設</td><td>単施設：Human Pharmacology Centre, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG（ドイツ）</td></tr>
<tr><td>治験実施期間</td><td>2004 年 10 月 5 日〜2005 年 7 月 29 日</td></tr>
</table>

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

2)　試験結果

(1)　治験対象

56 名（男性 28 名，女性 28 名）が本治験に組み入れられ，すべての被験者がモキシフロキサシンの投与を完了した。56 名中 53 名は治験を完了したが，3 名が二重盲検投与期に有害事象のため投与中止となった（被験者番号 50：Visit 3 まで完了，被験者番号 19：Visit 4 まで完了，被験者番号 34：Visit 4 で中止）。被験者番号 50 はプラセボのみの投与であり，被験者番号 19 及び 34 はプラセボとチオトロピウム 54 µg の投与を受けた（ただし，被験者番号 34 のチオトロピウム 54 µg の投与は Day 11 までであった）。

本治験の被験者はすべて白人で，年齢は平均 36.0 歳，身長は平均 172.8 cm，体重は平均 72.6 kg，BMI は平均 24.23 kg/m^2 であった。

(2)　薬物動態

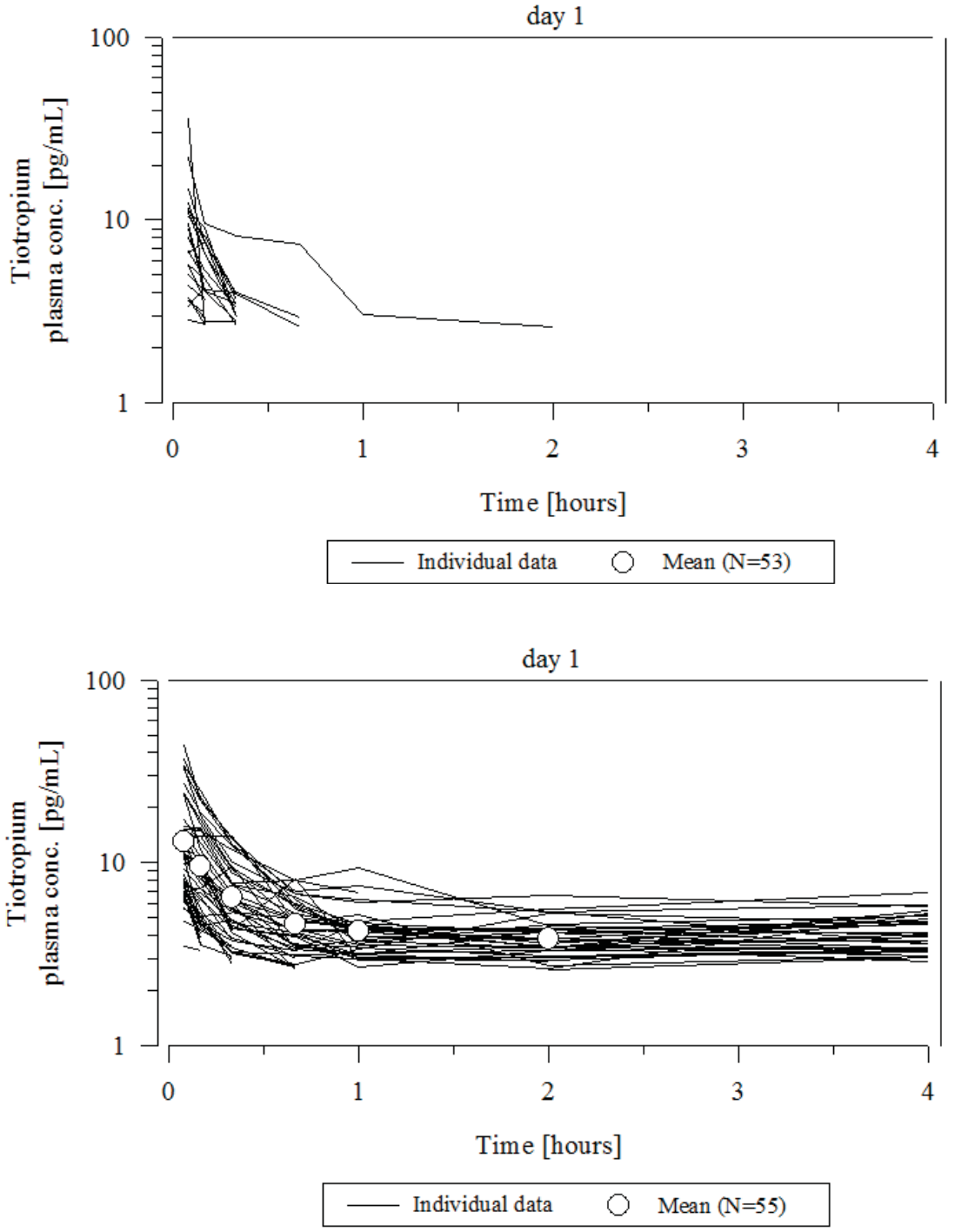
チオトロピウムは，単回吸入投与及び 1 日 1 回の反復吸入投与（12 日間）後で，いずれも吸入後 5～10 分で最高血漿中濃度に到達し，その後，急速に低下した（図 2.2: 1 及び図 2.2: 2）。個体間変動は C_{max} では大きかったが，その他の測定時間での血漿中濃度ではあまり大きくなかった。

チオトロピウム 18 µg 単回吸入投与及び反復吸入投与（12 日間）後の血漿中濃度は，多くの被験者において吸入 20 分以降は定量下限以下であった。一方，チオトロピウム 54 µg 単回吸入投与及び反復吸入投与（12 日間）後の血漿中濃度は，大部分の被験者においてそれぞれ吸入後 2 時間及び 4 時間後まで測定可能であった。チオトロピウム 54 µg 1 日 1 回反復吸入投与（12 日間）後の終末相での半減期は 19.5 時間（gCV：35.6%）であった（表 2.2: 2）。

C_{max} の累積係数（$R_{A,Cmax}$；12 日間反復（Day 12）投与と単回投与（Day 1）との比）は，チオトロピウム 18 µg 投与後では 1.25，チオトロピウム 54 µg 投与後では約 2 であった。ただし，チオトロピウム 18 µg 投与後の比較においては，単回投与と 12 日間反復投与との間で被験者数が異なっている点（Day 1 は 35 名，Day 12 は 51 名）に留意する必要がある。チオトロピウム 54 µg 投与後の AUC の累積係数は，AUC_{0-1} で 2.20 及び AUC_{0-2} で 2.32 であった（表 2.2: 2）。

ハンディヘラーによるチオトロピウム 18 µg 及び 54 µg の 1 日 1 回反復吸入投与（12 日間）後の C_{max} 及び AUC_{0-2} は用量比例的に増加した。

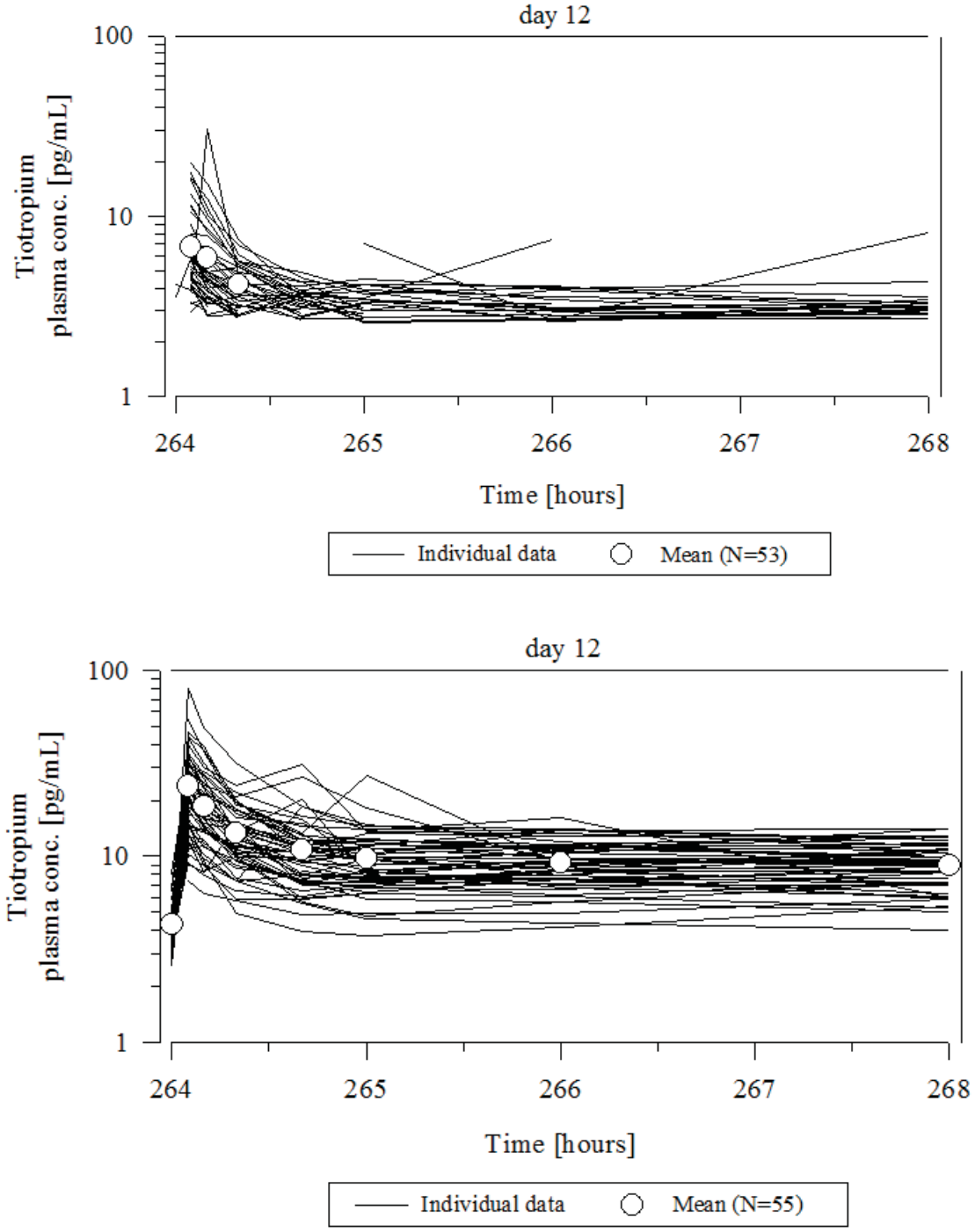
Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



引用元：CTD 5.3.4.1-2_Figures 11.5.2: 1 及び 11.5.2: 2 より作成

図 2.2: 1　　健康成人へのハンディヘラーによるチオトロピウム 18 µg（上段）及び 54 µg（下段）単回吸入投与後（Day 1）のチオトロピウムの血漿中濃度-時間プロファイル（片対数グラフ）

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



引用元：CTD 5.3.4.1-2_Figures 11.5.2: 3 及び 11.5.2: 4 より作成

図 2.2: 2　　健康成人へのハンディヘラーによるチオトロピウム 18 µg（上段）及び 54 µg（下段）1 日 1 回 12 日間反復吸入投与後（Day 12）のチオトロピウムの血漿中濃度-時間プロファイル（片対数グラフ）

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

表 2.2: 2　健康成人へのハンディヘラーによるチオトロピウム 18 µg 及び 54 µg 1 日 1 回 12 日間反復吸入投与後のチオトロピウム薬物動態パラメータ

	チオトロピウム 18 µg		チオトロピウム 54 µg	
	N	gMean (gCV [%])	N	gMean (gCV [%])
$AUC_{0\text{-}1}$[pg·h/mL]	--	--	43	5.85 (45.3)
$AUC_{0\text{-}1,norm}$[(pg·h/mL)/µg]	--	--	43	0.108 (45.3)
$AUC_{0\text{-}1,ss}$[pg·h/mL]	38	3.98 (27.0)	54	12.0 (39.3)
$AUC_{0\text{-}1,ss,norm}$[(pg·h/mL)/µg]	38	0.221 (27.0)	54	0.222 (39.3)
$AUC_{0\text{-}2}$[pg·h/mL]	--	--	39	10.1 (34.7)
$AUC_{0\text{-}2,norm}$[(pg·h/mL)/µg]	--	--	39	0.187 (34.7)
$AUC_{0\text{-}2,ss}$[pg·h/mL]	34	7.35 (21.5)	54	21.1 (34.6)
$AUC_{0\text{-}2,ss,norm}$[(pg·h/mL)/µg]	34	0.408 (21.5)	54	0.391 (34.6)
$AUC_{0\text{-}4,ss}$[pg·h/mL]	--	--	52	38.9 (30.2)
$AUC_{0\text{-}4,ss,norm}$[(pg·h/mL)/µg]	--	--	52	0.721 (30.2)
$AUC_{\tau,ss}$[(pg·h/mL)]	--	--	47	166 (23.3)
$AUC_{\tau,ss,norm}$[(pg·h/mL)/µg]	--	--	47	3.08 (23.3)
C_{max}[pg/mL]	35	5.78 (72.5)	55	10.7 (65.0)
$C_{max,norm}$[(pg/mL)/µg]	35	0.321 (72.5)	55	0.198 (65.0)
t_{max}[a][h]	35	0.133 (0.0670-2.03)	55	0.133 (0.0670-0.733)
$t_{max,ss}$[a][h]	51	0.117 (0.0670-4.02)	54	0.125 (0.0830-2.03)
$C_{max,ss}$[pg/mL]	51	6.30 (54.0)	54	21.0 (50.9)
$C_{max,ss,norm}$[(pg/mL)/µg]	51	0.350 (54.0)	54	0.390 (50.9)
$t_{1/2,ss}$[h]	--	--	54	19.5 (35.6)
$R_{A,Cmax}$	34	1.25 (41.6) [b]	54	1.96 (40.5)
$R_{A,AUC0\text{-}1}$	--	--	43	2.20 (32.8)
$R_{A,AUC0\text{-}2}$	--	--	39	2.32 (29.4)

gMean：幾何平均値，gCV：幾何変動係数
--　算出せず
a）　中央値（最小値-最大値）
b）　全被験者のうち，評価可能であった被験者数が 2/3 以下であっても記述統計量を算出した
引用元：CTD 5.3.4.1-2_Table 15.5.2.1: 1-4

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

(3) 安全性

a)　12 誘導心電図

i)　主要評価項目

チオトロピウム又はプラセボ 1 日 1 回 12 日間吸入投与後の QTcN の時間を一致させたベースラインからの変化量の平均値（投与 5 分～2 時間の平均）は，プラセボ，チオトロピウム 18 µg 及び 54 µg で，それぞれ-1.37 ms，+0.55 ms 及び-2.13 ms であった。変化量のプラセボとの差の 95%信頼区間の上限はチオトロピウム 18 µg 及び 54 µg で，それぞれ+4.93 ms 及び+2.23 ms であり，事前に規定した非劣性マージンの 10 ms を十分に下回った（表 2.2: 3）。なお，モキシフロキサシン単回経口投与後 1～4 時間での QTcN の平均変化量は 8.4 ms，時間を一致させたベースラインからの変化量の最大値は 9.28 ms であり，95%信頼区間の下限はいずれも 5 ms を超えていた（それぞれ 7.05，7.38）。これはモキシフロキサシンで予測された範囲の延長であったことから，本試験は QTcN 間隔の変動を検出できる試験であることが示唆された［CTD 5.3.4.1-2_Table 12.5.1.5: 1］。

表 2.2: 3　チオトロピウム 1 日 1 回 12 日間反復吸入投与後の QTcN の時間を一致させたベースラインからの変化量の平均値（治験薬投与後 5 分～2 時間の平均値）

投与	調整平均値 [ms]（標準誤差）	プラセボとの差 [ms]	
		平均値（標準誤差）	95%信頼区間の上限
プラセボ	-1.37 (1.27)		
チオトロピウム 18 µg	0.55 (1.31)	1.92 (1.82)	4.93
チオトロピウム 54 µg	-2.13 (1.30)	-0.77 (1.81)	2.23

引用元：CTD 5.3.4.1-2_Table 12.5.1.1: 1

ii)　副次評価項目

12 日間吸入投与後（Day 12）の QTcN の時間を一致させたベースラインからの変化量の投与後 5 分～23 時間 50 分までの平均値のプラセボとの差は，チオトロピウム 18 µg 及び 54 µg で，それぞれ+0.89 ms 及び-1.08 ms であった。投与初日（Day 1）での， QTcN の時間を一致させたベースラインからの変化量の投与後 5 分～2 時間及び投与後 5 分～23 時間 50 分までの平均値のプラセボとの差は，チオトロピウム 18 µg 及び 54 µg で，いずれも 0 に近かった（表 2.2: 4）。いずれもチオトロピウムとプラセボとの差は事前に規定した非劣性マージン 10 ms を十分に下回った。

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

表 2.2: 4　チオトロピウム単回（Day 1）及び 1 日 1 回 12 日間吸入投与後（Day 12）の QTcN の時間を一致させたベースラインからの変化量の平均値（治験薬投与後 5 分～2 時間及び 5 分～23 時間 50 分の平均値）のプラセボとの差

投与	Day 1, 0:05-2:00 差の平均値 (SE) [ms]	Day 1, 0:05-2:00 95%信頼区間の上限 [ms]	Day 1, 0:05-23:50 差の平均値 (SE) [ms]	Day 1, 0:05-23:50 95%信頼区間の上限 [ms]	Day 12, 0:05-23:50 差の平均値 (SE) [ms]	Day 12, 0:05-23:50 95%信頼区間の上限 [ms]
チオトロピウム 18 µg	0.35 (1.14)	2.23	0.18 (0.89)	1.65	0.89 (1.52)	3.41
チオトロピウム 54 µg	-0.03 (1.12)	1.83	0.09 (0.88)	1.55	-1.08 (1.52)	1.43

SE：標準誤差
引用元：CTD 5.3.4.1-2_Table 12.5.1.2: 1

二重盲検投与期のプラセボ，チオトロピウム 18 µg 及び 54 µg の投与初日（Day 1）での QTcN のベースラインから変化量は，いずれも約-6 ms であった（表 2.2: 5）。このような QTcN の短縮はいずれの投与期でもみられ，また，各投与期の Day 1 の治験薬投与前も同様（-3.4～-5.0 ms の短縮）であったため，この短縮は治験薬によるものではなく，試験の一般的手順と関連している可能性がある。

表 2.2: 5　プラセボ及びチオトロピウム単回（Day 1）及び 1 日 1 回 12 日間反復吸入投与後（Day 12）の QTcN の時間を一致させたベースラインからの変化量の平均値（治験薬投与後 5 分～2 時間及び 5 分～23 時間 50 分の平均）

投与	Day 1, 0:05-2:00 平均 QTcN (SD) [ms]	Day 1, 0:05-23:50 平均 QTcN (SD) [ms]	Day 12, 0:05-23:50 平均 QTcN (SD) [ms]
プラセボ	-6.5 (6.4)	-5.4 (4.6)	-1.1 (8.3)
チオトロピウム 18 µg	-5.9 (6.5)	-5.1 (5.3)	-0.0 (8.5)
チオトロピウム 54 µg	-6.3 (6.2)	-5.2 (4.6)	-1.9 (7.5)

SD：標準偏差
引用元：CTD 5.3.4.1-2_Table 12.5.1.2: 2

投与初日（Day 1）及び 12 日間吸入投与後（Day 12）の QTcN の時間を一致させたベースラインからの変化量でのチオトロピウムとプラセボとの最大差は，治験薬投与後 5 分～2 時間及び 5 分～23 時間 50 分において，わずかであり，チオトロピウムの投与量の増加で差が増大することはなかった。プラセボとの差の 95%信頼区間の上限は，主要評価項目での結果と同様であった（表 2.2: 6）。

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

表 2.2: 6　投与初日（Day 1）及び 12 日間吸入投与後（Day 12）の QTcN の時間を一致させたベースラインからの変化量のチオトロピウムとプラセボとの最大差（治験薬投与後 5 分～2 時間及び 5 分～23 時間 50 分）

Treatment	Day 1, 0:05-2:00		Day 1, 0:05-23:50		Day 12, 0:05-2:00		Day 12, 0:05-23:50	
	差の平均値 (SE) [ms]	95%信頼区間の上限 [ms]	差の平均値 (SE) [ms]	95%信頼区間の上限 [ms]	差の平均値 (SE) [ms]	95%信頼区間の上限 [ms]	差の平均値 (SE) [ms]	95%信頼区間の上限 [ms]
チオトロピウム 18 µg	1.44 (1.37)	3.70	0.74 (1.19)	2.71	2.70 (2.01)	6.02	1.33 (1.89)	4.45
チオトロピウム 54 µg	-0.02 (1.35)	2.22	-0.45 (1.18)	1.50	-0.94 (2.00)	2.38	-1.51 (1.88)	1.59

SE：標準誤差
引用元：CTD 5.3.4.1-2_Table 12.5.1.2: 3

iii) 他の心電図パラメータ

- QTcF，QTcB，未補正 QT，RR

QTcF 及び QTcB は，主要評価項目の QTcN とほぼ同様の結果であった。また，本試験での心拍数の変動はわずかであったため，未補正 QT の結果も，QTcF 及び QTcB とほぼ同様であった。

- 最大作用（平均値）の時間での追加解析

本試験の実施中に公表された ICH ガイドライン E14 の記載「被験薬が QT/QTc 間隔へ与える作用の解析は，最も一般的には，時間を一致させた被験薬群とプラセボ群の平均値の差（ベースライン値による調整後）の，収集の全期間を通じた最大値を用いて行われる。」に基づき，プロトコールには規定していなかった追加解析を行った。元々，この解析を計画していなかったため，検出力は不十分だが，チオトロピウム 18 µg 及び 54 µg ともに Day 1 及び Day 12 で，プラセボとの差の最大値を示した時間でのベースラインからの変化量のプラセボとの差の 95%信頼区間の上限は，ICH ガイドライン E14 で示されている閾値 10 ms を下回った（表 2.2: 7）。

表 2.2: 7　最大作用がみられた時間での各試験日で QTcN の時間を一致させたベースラインからの変化量のプラセボとの差の平均値

試験日	投与	最大値を示した時間（治験薬投与後）[h]	プラセボとの差 [ms]	
			調整平均値 (SE)	95%信頼区間の上限
Day 1	チオトロピウム 18 µg	0:40	1.80 (1.51)	4.29
	チオトロピウム 54 µg	1:00	2.11 (1.41)	4.44
Day 12	チオトロピウム 18 µg	1:00	3.33 (2.13)	6.85
	チオトロピウム 54 µg	1:00	0.86 (2.12)	4.36

SE：標準誤差
引用元：CTD 5.3.4.1-2_Table 12.5.1.3: 5

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

- QTcN が顕著な変動を示した被験者

プラセボ又はチオトロピウム投与で，QTcN が 500 ms 超，又はベーラインから変化量が 60 ms 以上延長した被験者はいなかった。

Day 12 でベースラインからの変化量が 30 ms 以上延長した被験者は，プラセボ，チオトロピウム 18 µg 及び 54 µg で，それぞれ 4 名（56 名中），3 名（53 名中）及び 1 名（55 名中）であった。Day 12 で 450 ms 超の QTcN が認められた被験者は，チオトロピウム 18 µg で 53 名中 2 名であった。

プラセボ又はチオトロピウム投与後，未補正 QT 間隔が 500 ms 超を示した被験者は，認められなかった。

b)　有害事象

モキシフロキサシン，プラセボ，チオトロピウム 18 µg 及び 54 µg 投与後に，それぞれ 56 名中 10 名に 13 事象，56 名中 13 名に 22 事象，53 名中 18 名に 24 事象，及び 55 名中 23 名に 40 事象の有害事象が認められた。治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した有害事象の重症度は，中等度の 2 事象（プラセボ：鼻咽頭炎，チオトロピウム 54 µg：副鼻腔炎）を除いていずれも軽度であった。発現した有害事象のプロファイルは過去のチオトロピウムの健康人での治験と同様の結果であった。チオトロピウム（18 µg 及び 54 µg）と関連ありと判断された有害事象で多かった事象は，口内乾燥（7 名），鼻乾燥（6 名），咽喉乾燥（4 名），鼻炎（3 名），咳嗽（3 名）及び眼乾燥（2 名）であった。チオトロピウムでのこれらの有害事象の多くで，その発現割合に用量依存性がみられた。

c)　死亡，その他の重篤な有害事象，及び他の重要な有害事象

本治験では死亡例はなかった。重篤な有害事象はチオトロピウム 54 µg 投与時 1 名（皮膚嚢腫），プラセボ投与時 1 名（視神経炎及び多発性硬化症）に発現した。これらの有害事象の重症度はいずれも高度で，治験薬の投与中止に至った。いずれの重篤な有害事象も治験薬と関連なしと判断された。チオトロピウム 54 µg での皮膚嚢腫は治験薬投与中止後の手術により消失した。

他の 1 名が，中等度の貧血（チオトロピウム 54 µg 投与時発現）により治験薬投与中止に至った。本事象は治験薬と関連なしと判断され，治験薬投与中止後に硫酸鉄の投与が行われ，回復した。

d)　臨床検査，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

臨床検査で臨床的に問題となる所見は認められず，バイタルサイン及び身体的所見で，有害事象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

e)　忍容性

治験薬の全般的な忍容性（「良い」，「容認できる」，「容認できない」，「悪い」の 4 段階評価）で，治験担当医師により「良い」と判定された患者は，モキシフロキサシンで 56 名中 51 名（91.1%），プラセボで 56 名中 53 名（94.6%），チオトロピウム 18 μg で 53 名中 46 名（86.8%）及びチオトロピウム 54 μg で 55 名中 43 名（78.2%）であった。「良い」と判定された被験者以外では，チオトロピウム 18 μg の 1 名で「容認できない」の判定を除いて，いずれも「容認できる」の判定された。

(4) まとめ

本治験により，チオトロピウムの臨床用量（18 μg）及びその 3 倍の用量（54 μg）は心電図 QT 間隔を延長しないことが示され，本治験結果は ICH E14 ガイドラインでの「QT/QTc 評価試験陰性（negative through QT-study）」を明らかに示した。

本治験でのチオトロピウム血漿中濃度は過去の健康成人又は患者を対象とした試験での単回及び反復投与の結果と同様であった。チオトロピウムの曝露量は，Day 1 に比べて Day 12 で約 2 倍の累積が認められた。チオトロピウム 18 μg と 54 μg との間で用量比例性がみられた。

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

表 2.2: 8　有害事象発現例数（%）（試験 205.302）

	Screening		Mox		Placebo		T18		T54		Wash a. Mox		Wash a. TP1		Wash a. TP2		Post-treat		Post-study	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	56	(100.0)	56	(100.0)	56	(100.0)	53	(100.0)	55	(100.0)	17	(100.0)	56	(100.0)	55	(100.0)	39	(100.0)	56	(100.0)
Total with adverse events	2	(3.6)	10	(17.9)	13	(23.2)	18	(34.0)	23	(41.8)	1	(5.9)	5	(8.9)	9	(16.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	2	(3.6)	2	(3.6)	7	(12.5)	5	(9.4)	5	(9.1)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Herpes simplex (単純ヘルペス)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	1	(1.8)	2	(3.6)	5	(8.9)	2	(3.8)	3	(5.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rhinitis (鼻炎)	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(3.8)	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinusitis (副鼻腔炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vaginal candidiasis (膣カンジダ症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Viral infection (ウイルス感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
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	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Anaemia (貧血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Immune system disorders (免疫系障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypersensitivity (過敏症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Psychiatric disorders (精神障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nightmare (悪夢)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nervous system disorders (神経系障害)	0	(0.0)	3	(5.4)	3	(5.4)	4	(7.5)	3	(5.5)	1	(5.9)	2	(3.6)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dizziness (浮動性めまい)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Headache (頭痛)	0	(0.0)	3	(5.4)	2	(3.6)	3	(5.7)	3	(5.5)	1	(5.9)	2	(3.6)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Multiple sclerosis (多発性硬化症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Optic neuritis (視神経炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

表 2.2: 8　有害事象発現例数（%）（試験 205.302）（続き）

	Screening		Mox		Placebo		T18		T54		Wash a. Mox		Wash a. TP1		Wash a. TP2		Post-treat		Post-study	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Eye disorders (眼障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	3	(5.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry eye (眼乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye irritation (眼刺激)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye pruritus (眼そう痒症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ocular hyperaemia (眼充血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac disorders (心臓障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Palpitations (動悸)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	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)	0	(0.0)	3	(5.4)	6	(11.3)	8	(14.5)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bronchospasm (気管支痙攣)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cough (咳嗽)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	2	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry throat (咽喉乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.6)	1	(1.9)	3	(5.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Epistaxis (鼻出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasal dryness (鼻乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(5.7)	3	(5.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pharyngolaryngeal pain (咽喉頭疼痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Productive cough (湿性咳嗽)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	0	(0.0)	3	(5.4)	1	(1.8)	2	(3.8)	5	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diarrhoea (下痢)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry mouth (口内乾燥)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	2	(3.8)	5	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nausea (悪心)	0	(0.0)	2	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vomiting (嘔吐)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	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	(1.8)	1	(1.8)	0	(0.0)	2	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dermal cyst (皮膚嚢腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eczema (湿疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pruritus (そう痒症)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rosacea (酒さ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

表 2.2: 8　有害事象発現例数（%）（試験 205.302）（続き）

	Screening		Mox		Placebo		T18		T54		Wash a. Mox		Wash a. TP1		Wash a. TP2		Post-treat		Post-study	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
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	(3.8)	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Arthralgia (関節痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Back pain (背部痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pain in extremity (四肢痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pain in jaw (顎痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysmenorrhoea (月経困難症)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	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)	0	(0.0)	3	(5.4)	3	(5.4)	2	(3.8)	3	(5.5)	0	(0.0)	1	(1.8)	5	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Application site reaction (投与部位反応)	0	(0.0)	2	(3.6)	3	(5.4)	2	(3.8)	3	(5.5)	0	(0.0)	1	(1.8)	5	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pyrexia (発熱)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vessel puncture site haemorrhage (血管穿刺部位出血)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Investigations (臨床検査)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Electrocardiogram change (心電図変化)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	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	(1.9)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Arthropod bite (節足動物咬傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fall (転倒)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Percentages are calculated using total number of subjects per treatment as the denominator.
Containing data from study 0205_0302
MedDRA version used for reporting: 8.0

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

表 2.2: 9　担当医師が因果関係ありと判断した有害事象の発現例数（%）（試験 205.302）

	Screening		Mox		Placebo		T18		T54		Wash a. Mox		Wash a. TP1		Wash a. TP2		Post-treat		Post-study	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	56	(100.0)	56	(100.0)	56	(100.0)	53	(100.0)	55	(100.0)	17	(100.0)	56	(100.0)	55	(100.0)	39	(100.0)	56	(100.0)
Total with related adverse events	0	(0.0)	5	(8.9)	3	(5.4)	6	(11.3)	14	(25.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(3.8)	2	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rhinitis (鼻炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinusitis (副鼻腔炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nervous system disorders (神経系障害)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Headache (頭痛)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye disorders (眼障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	2	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry eye (眼乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye irritation (眼刺激)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	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)	0	(0.0)	2	(3.6)	5	(9.4)	8	(14.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cough (咳嗽)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	2	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry throat (咽喉乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.6)	1	(1.9)	3	(5.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Epistaxis (鼻出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasal dryness (鼻乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(5.7)	3	(5.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pharyngolaryngeal pain (咽喉頭疼痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Productive cough (湿性咳嗽)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	0	(0.0)	3	(5.4)	0	(0.0)	2	(3.8)	5	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry mouth (口内乾燥)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	2	(3.8)	5	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nausea (悪心)	0	(0.0)	2	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	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	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pruritus (そう痒症)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Percentages are calculated using total number of subjects per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 8.0

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

3. 有効性及び安全性試験報告書

3.1 申請する適応症に関する比較対照試験 1222.3

Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, 5-Way Cross-Over Study to Assess the Efficacy and Safety of a Single Dose of Orally Inhaled BI 1744 CL (2 µg, 5 µg, 10 µg, 20 µg) in COPD Patients Followed by Open-Label BI 1744 CL (40 µg)［CTD 5.3.5.1-1_試験 1222.3，CTD 5.3.5.1-2_試験 1222.9003］

1) 試験方法

試験方法の概略を表 3.1: 1 に示した。

表 3.1: 1　試験方法の概略

目的	本治験の目的は，慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に，オロダテロール単回投与の有効性，安全性，及び探索的な薬物動態を検討することである。継続試験の目的は，薬物動態を測定した COPD 患者サブセットを対象に，オロダテロール 40 µg 単回投与の薬物動態，安全性，及び忍容性を検討することである。
試験デザイン	第 IIa 相，単施設，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，5 期クロスオーバー試験， 及び非盲検，1 期継続試験
対象	選択基準 ・ ICH-GCP 及び各地域の要件に従った，治験参加前の文書による同意取得 ・ 年齢 40 歳以上の男女 ・ 10 pack-years 以上の喫煙歴を有する喫煙者又は元喫煙者 Pack-years = ［喫煙本数/日/20］ × 喫煙年数 ・ COPD と診断され，以下の肺機能検査の基準を満たし，症状が比較的安定している ・ Visit 1 及び Visit 2 で，気管支拡張薬使用後の FEV_1 の予測値（ECSC）に対する割合が 60%以下の中等度から高度の気道閉塞 ・ Visit 1 及び Visit 2 で，1 秒率（FEV1/ FVC）が 70%以下 ・ Visit 1 で，MDI（定量噴霧式吸入剤）によるサルブタモール 400 µg 吸入 45 分後の FEV_1 が，ベースライン（治験薬投与前 10 分の測定）から少なくとも 12%増加 ・ 肺機能検査が可能 ・ 吸入用器具レスピマットの吸入が可能 除外基準 ・ 治験担当医師の判断で，COPD 以外の以下に示す重度の疾患を有する ・ 治験参加で患者を危険にさらす ・ 治験結果に影響を及ぼす ・ 患者の治験参加能力に影響を及ぼす ・ 臨床的に問題となる臨床検査値（血液一般，血液生化学，尿）の異常（AST 値又は ALT 値が 80 IU/L を超える，ビリルビン値が 2.0 mg/dL を超える，又はクレアチニン値が 2.0 mg/dL を超える） ・ 5 年以内の心筋梗塞の既往 ・ 不安定又は生命を脅かす不整脈（Visit 1 の心電図検査で新たに診断された臨床的に問題となる不整脈を含む）又は治療を要する不整脈（入院，電気除細動，ペースメーカー設置，及び自動植込み型除細動器の埋植）又は過去 1 年以内の薬物療法の変更 （ペースメーカーで症状が安定した患者は適格とした） ・ 発作性頻脈（例：100 回/分を超える） ・ ICH E14［CTD 5.4-59_R05-0989］で規定される，ベースライン時の明らかな QT/QTc 間隔の延長（QTc 間隔が繰り返し 450 ms を超えるなど） ・ ICH E14［CTD 5.4-59_R05-0989］で規定される，Torsade de Points（TdP，多形性心室頻拍）の危険因子がある（心不全，低カリウム血症，QT 延長症候群の家族歴など） ・ 甲状腺機能亢進症

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

表 3.1: 1　　試験方法の概略（続き）

対象（続き）	・ 生命を脅かす気道閉塞，嚢胞性線維症，又は臨床的に明らかな気管支拡張症の既往 ・ 5 年以内に切除，放射線療法，化学療法の治療を要した悪性腫瘍（治療済みの基底細胞癌は許容した） ・ 活動性の結核 ・ 喘息の既往，血中好酸球数が 600 /mm^3 以上，さらに，喘息又はアレルギーの症状を示す，クロモリンナトリウム，ネドクロミルナトリウム，抗ヒスタミン（H_1 受容体拮抗薬），抗ロイコトリエン薬又はロイコトリエン受容体拮抗薬といった治療を継続中 ・ 明らかなアルコール又は薬物乱用歴（1 番目の除外基準を参照） ・ 肺切除を伴う開胸術を受けた（肺切除を伴わない開胸術の場合，1 番目の除外基準で判断） ・ Visit 1 前 6 週間以内に呼吸リハビリテーションプログラムを終了した，又は呼吸リハビリテーションプログラムに参加中 ・ 妊娠可能な女性（子宮摘出又は両側卵管結紮による外科的な避妊手術を受けているか，閉経後 2 年以上経過している場合以外）で有効な方法による避妊（失敗率が年間 1%未満）を実施していない。 ・ β 刺激薬，塩化ベンザルコニウム，エチレンジアミン又はレスピマット吸入液のほかの成分に対する過敏症 ・ 1 日 1 時間を超える日中の酸素療法を実施中で，治験期間中の酸素療法の中止が不可能 ・ スクリーニング（Visit 1）前 1 カ月以内のほかの治験薬の投与，又は治験薬を半減期の 6 倍未満の期間で投与中 ・ β 遮断薬で治療中（狭隅角緑内障以外に対する β 遮断薬の点眼薬は許容） ・ 薬剤のウォッシュアウトが遵守できない ・ モノアミン酸化酵素阻害薬又は三環系抗うつ薬で治療中 ・ 固定用量でない経口ステロイド剤（固定用量になって 6 週間未満），又はプレドニゾロン換算で 1 日あたり 10 mg，隔日使用の場合 20 mg を超える経口ステロイド剤の投与 ・ 他の治験へ参加 ・ 本治験で一度治験薬が割り付けられた ・ スクリーニング（Visit 1）前 6 週間以内，又はスクリーニング中（ベースライン）に気道感染又は COPD 増悪を発症した患者のランダム割付けは延期しなければならない。感染又は増悪の回復から 6 週間経過後にランダム割付けする（Visit 2）。
治験薬	被験薬 オロダテロール塩酸塩吸入液 投与量：2 µg，5 µg，10 µg，20 µg 継続試験：40 µg 対照薬 プラセボ吸入液
被験者数	計画時：主試験 30 名，継続試験：18 名 登録：主試験 36 名，継続試験 14 名
投与方法 投与期間	吸入用器具レスピマットによる経口吸入 各投与につき，1 日 1 回，単回投与 各投与の間に 14 日間のウォッシュアウト期

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

表 3.1: 1　　試験方法の概略（続き）

<table>
<tr><td>観察項目
観察時期</td><td>治験期間は Visit 1～2（スクリーニング期；1～2 週間），Visit 2～6（クロスオーバー治験薬投与期），Visit6～7（後観察期；3 週間），及び継続試験の Visit 1（スクリーニング期；1～2 週間），Visit 2（治験薬投与期），Visit 3（後観察期；3 週間）からなる。
治験薬投与期の各 Visit の来院時の午前 7～10 時の間（± 30 分以内）に，患者は治験担当医師又は代理の者の指導のもとで座位にて治験薬を吸入した。
治験薬投与期には以下を実施した。他の観察項目と時期は表 3.1: 2 に示した。
<table>
<tr><td colspan="2">薬物動態用採血</td></tr>
<tr><td>Visit 2～6</td><td>治験薬投与前 10 分，投与後 10，20 分，1，2，4 時間</td></tr>
<tr><td colspan="2">薬物動態用蓄尿</td></tr>
<tr><td>Visit 2～6</td><td>治験薬投与前，投与後 0～4，4～8，8～24 時間</td></tr>
<tr><td colspan="2">肺機能検査（FEV_1，FVC）</td></tr>
<tr><td>Visit 2～6</td><td>治験薬投与前 10 分，投与後 30 分，1，2，3，4，6，8，10，12，14，22，23，24 時間</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>評価項目
評価基準</td><td><u>有効性</u>
主要評価項目：治験薬投与後 24 時間の FEV_1
副次評価項目：FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h,}$ FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$，FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$，FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$，各時点の FEV_1 及び FVC
継続試験：薬物動態パラメータ（オロダテロールの代謝物（SOM 1522 及びオロダテロールのグルクロン酸抱合体）の濃度は，40 µg のみで評価）
<u>安全性</u>
バイタルサイン（血圧，脈拍数），12 誘導心電図，臨床検査，カリウム及びカルシウムへの影響，有害事象（身体所見を含む）</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>主試験：患者，期間，及び投与群を主効果，及びベースラインを共変量とした共分散分析
継続試験：患者，及び投与群を主効果，及びベースラインを共変量とした共分散分析</td></tr>
<tr><td>被験者数の設定根拠</td><td>有意水準 α=片側 0.025 及び検出力 90%／95%の 2 標本検定によりサンプルサイズを計算した。先行研究［CTD 5.4-60_P95-4051］から，FEV_1 の群間差の標準偏差は約 140 mL と想定された。William 法では 2 ラテン方格を要するためサンプルサイズは 10 の倍数になる必要があった。異なる仮定に基づき，標準偏差 135，150 mL と群間差 75，100，125 mL の組合せでサンプルサイズを検討した。各群 30 名の場合，標準偏差 150 mL で 100 mL の差を検出力 90%で検出可能であり，標準偏差 135 mL で 100 mL の差を検出力 95%で検出可能である。以上より，各群 30 名を適切な目標被験者数として設定した。</td></tr>
<tr><td>治験責任医師</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>治験実施施設</td><td>単施設：[redacted]（オランダ）</td></tr>
<tr><td>治験実施期間</td><td>2005 年 12 月 15 日～2006 年 11 月 26 日</td></tr>
</table>

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

表 3.1: 2　試験方法のフローチャート

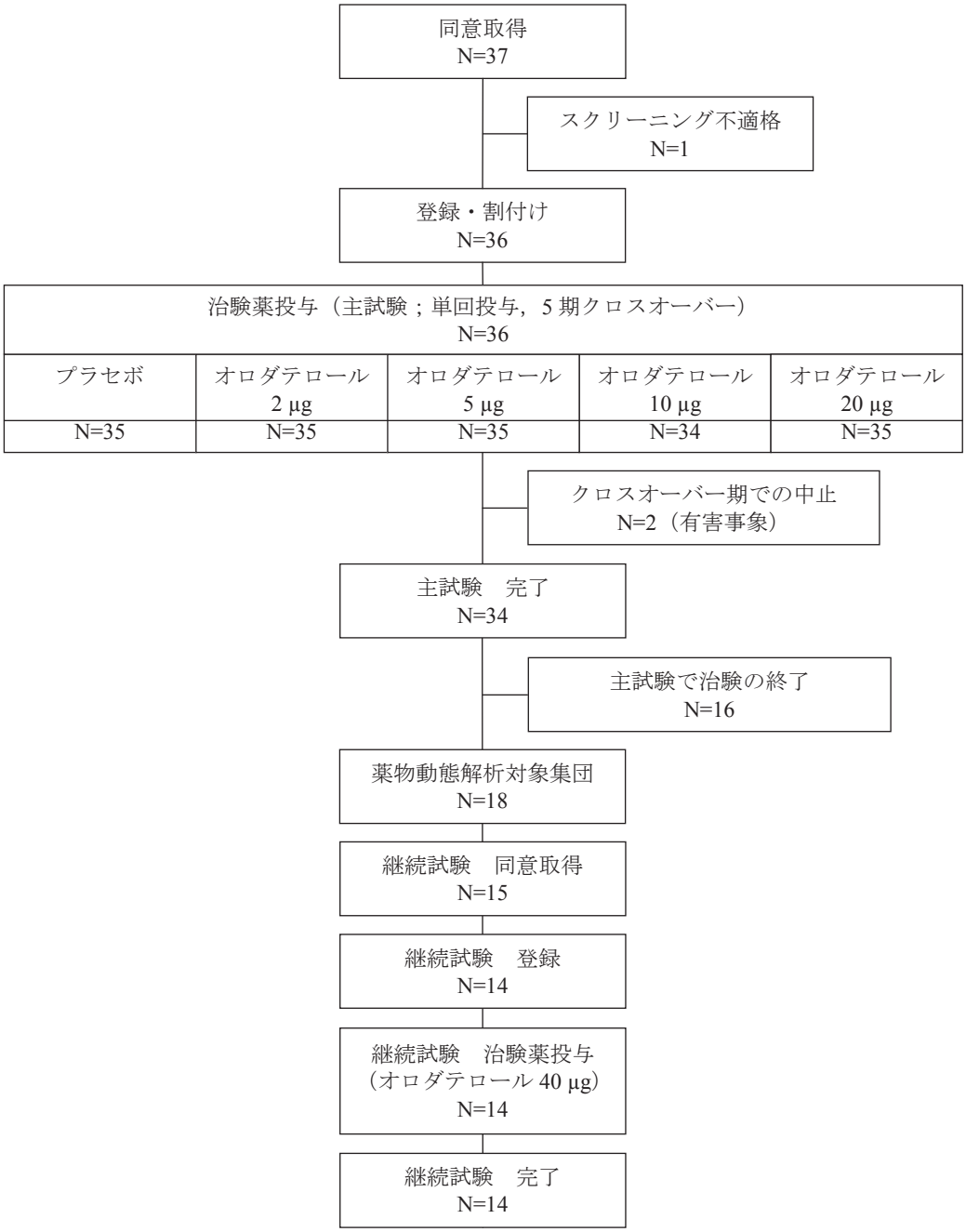
	主試験：二重盲検，5 期クロスオーバー							継続試験：単回投与		
治験期間	スクリーニング期	治験薬投与期 [1)]					後観察期 [6)]	スクリーニング期	治験薬投与期 [1)]	後観察期 [6)]
Visit	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3
Week	-2	0	2	4	6	8	11	-2	0	3
同意取得	X							X		
患者背景の確認	X									
既往歴	X							X		
喫煙状況	X							X		
COPD の経過	X									
選択／除外基準の確認	X	X								
身体所見	X					X[2),6)]		X	X[2),6)]	
臨床検査（全部）	X					X[2),6)]		X	X[2),6)]	
妊娠検査（血清）[3)]	X							X		
妊娠検査（尿）[3]		X	X	X	X	X	X		X	
テオフィリン濃度 [4]	X									
吸入用器具レスピマットの練習	X							X		
治験薬の割付け		X								
治験薬の吸入		X	X	X	X	X			X	
12 誘導心電図	X	X	X	X	X	X[6)]		X	X	
臨床検査（一部）		X	X	X	X	X			X	
薬物動態		X	X	X	X	X			X	
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ウォッシュアウトの確認	X	X	X	X	X	X		X	X	
肺機能検査	X	X	X	X	X	X			X	
有害事象の確認	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用療法の確認	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Drug accountability		X	X	X	X	X			X	
治験薬の投与終了						X[5)]			X	
治験の終了							X[6)]			X[6)]

1）各投与の間に少なくとも 14 日間のウォッシュアウトを設定した。
2）24 時間後の肺機能検査完了後に実施した。異常所見がある場合は Visit 7 及び継続試験の Visit 3 で再検査を実施した。
3）妊娠検査（尿）は妊娠可能な女性すべてに対して治験薬投与期の全 Visit の治験薬吸入前及び Visit 7 の治験終了前に実施された。プロトコール改訂 1 で明記していなかったが，継続試験でも妊娠検査（尿）を実施した。それぞれの試験の開始時は，妊娠検査（血清）を実施した。
4）テオフィリン投与中の患者はいなかった。
5）継続試験に組み入れられなかった患者のみ該当。
6）治験参加を終えた時点で治験を終了した。
引用元：CTD 5.3.5.1-1，5.3.5.1-2_Table 9.5.1.4: 1

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

2)　試験結果

(1)　被験者の内訳



引用元：CTD 5.3.5.1-1，5.3.5.1-2_Table 10.1: 1，Table 10.2: 1，Table 11.1: 1 より作成

図 3.1: 1　　被験者の内訳

(2)　治験対象

同意取得した患者 37 名のうち，36 名（男性 25 名，女性 11 名）が本治験に組み入れられ，すべての患者が治験薬の投与を受け，34 名が主試験を完了した。治験薬の投与を受けた全患者を有

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

効性解析対象集団（FAS）及び安全性解析対象集団に含めた。患者 2 名が重篤な有害事象（原疾患の悪化）のために定められた観察を完了できなかった（被験者番号 1017 は COPD の増悪により Visit 2 で中止，被験者番号 1034 は COPD の増悪及び respiratory insufficiency（呼吸不全）により Visit 4 で中止）。薬物動態を測定した患者 18 名が継続試験の対象となり，15 名から同意取得し，14 名が組み入れられ，すべての患者が治験薬の投与を受けて継続試験を完了した。

本治験の被験者（治験薬投与した集団，36 名）は大多数が男性（69.4%）及び年齢が 50 歳以上（88.9%）であった。白人が 94.4%（34 名），アジア人が 5.6%（2 名）で，年齢は平均 65.0 歳，身長は平均 167.5 cm，体重は平均 67.7 kg，BMI は平均 24.0 kg/m^2 であった。喫煙歴は平均 36.85 pack-years であり，非喫煙者の患者はいなかった。COPD の平均罹病期間は 9.4 年であり，ほとんどの患者は COPD の罹病期間が 10 年未満（69.5%）であった。最も高頻度の合併症は COPD の増悪（11 名），並びに高血圧及び高脂血症（各 9 名）であった。

表 3.1: 3　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

		計 (N=36)
性別 [N (%)]	男性	25 (69.4)
	女性	11 (30.6)
年齢 [歳]	平均値 (SD)	65.0 (9.8)
年齢 [N (%)]	40 歳未満	0 (0.0)
	40～50 歳	4 (11.1)
	51～65 歳	15 (41.7)
	65 歳超	17 (47.2)
人種 [N (%)]	白人	34 (94.4)
	黒人	0 (0.0)
	アジア人	2 (5.6)
身長 [cm]	平均値 (SD)	167.5 (8.2)
体重 [kg]	平均値(SD)	67.69 (15.33)
BMI [kg/m^2]	平均値(SD)	23.99 (4.20)
飲酒歴 [N (%)]	非飲酒者	8 (22.2)
	平均的な飲酒	28 (77.8)
	過剰な飲酒	0 (0.0)
喫煙歴 [N (%)]	非喫煙者	0 (0.0)
	元喫煙者	22 (61.1)
	喫煙者	14 (38.9)
喫煙歴 [pack-years]	平均値(SD)	36.85 (15.96)
罹病期間 [年]	平均値(SD)	9.39 (6.59)
罹病期間 [N (%)]	1 年未満	1 (2.8)
	1～10 年未満	24 (66.7)
	10～20 年未満	8 (22.2)
	20 年以上	3 (8.3)

引用元：CTD 5.3.5.1-1，5.3.5.1-2_Table 11.2.1: 1，Table 11.2.2: 1

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

表 3.1: 4　　スクリーニング時の肺機能検査値（治験薬投与した集団）

		気管支拡張薬投与前 (N=36)	気管支拡張薬投与後 (N=36)
FEV_1 [L]	平均値 (SD)	1.005 (0.360)	1.211 (0.418)
	範囲	0.43 - 2.06	0.51 - 2.40
Predicted normal FEV_1 [L]	平均値 (SD)	2.694 (0.544)	2.694 (0.544)
	範囲	1.33 - 3.83	1.33 - 3.83
Change in FEV_1 [L]	平均値 (SD)	---	0.206 (0.086)
	範囲	---	0.08 - 0.38
% Predicted normal FEV_1	平均値 (SD)	37.44 (10.79)	45.13 (12.47)
	範囲	17.5 - 59.7	22.4 - 67.8
Change in FEV_1 [%]	平均値 (SD)	---	21.15 (7.96)
	範囲	---	13.0 - 45.1
FVC [L]	平均値 (SD)	2.954 (0.859)	3.346 (0.944)
	範囲	1.26 - 4.95	1.65 - 5.43
FEV/FVC [%]	平均値 (SD)	34.29 (8.70)	36.55 (9.45)
	範囲	21.5 - 69.0	23.2 - 75.9

引用元：CTD 5.3.5.1-1，5.3.5.1-2_Table 11.2.4: 1

(3) 有効性

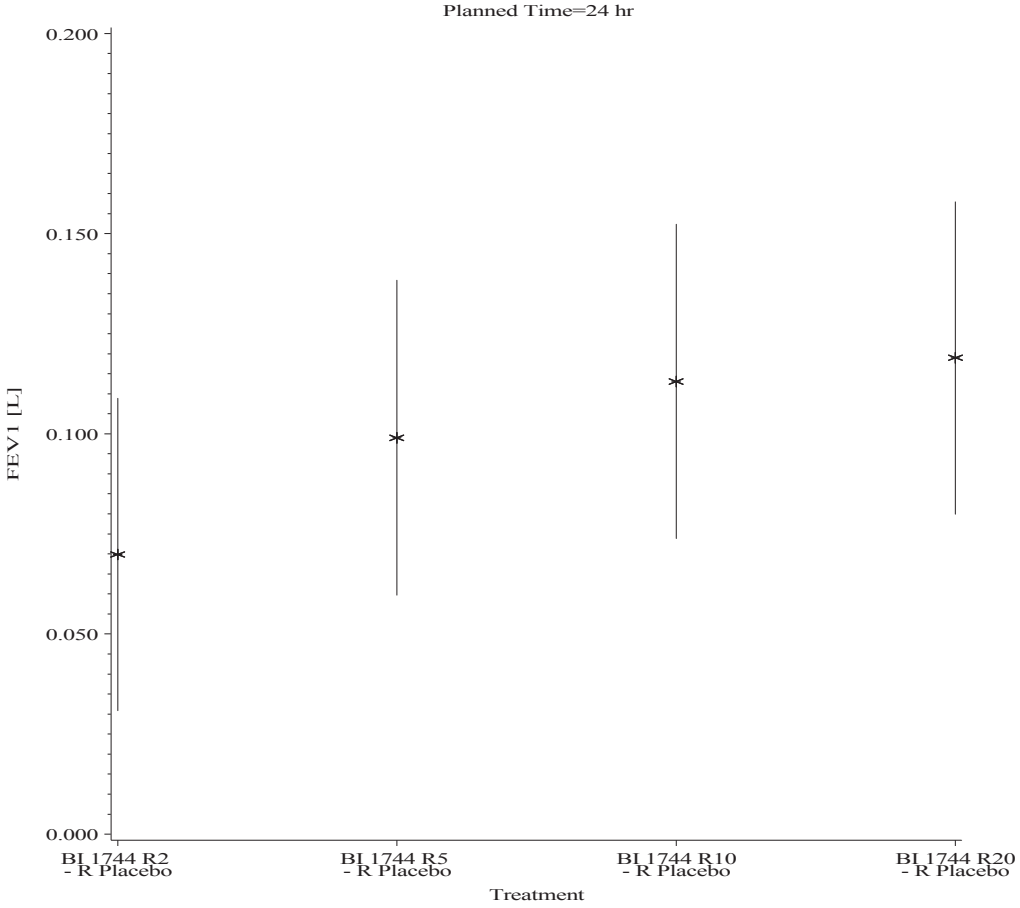
主要評価項目である治験薬投与 24 時間後の FEV_1 のプラセボとの差は，オロダテロール 2 μg，5 μg，10 μg 及び 20 μg でそれぞれ 0.070 L，0.099 L，0.113 L，及び 0.119 L であり，いずれの投与量でも統計的に有意であった（$p \leq 0.0005$）。治験実施計画書に適合した集団（PPS）での解析でもオロダテロールの気管支拡張効果が確認された（すべての投与量で $p \leq 0.0002$）。

表 3.1: 5　　治験薬投与後 24 時間の FEV_1 の調整平均値及びプラセボとの差（FAS）

投与群	FEV_1 [L] 平均 (SE)	プラセボとの差 [L]		
		平均 (SE)	p 値	95%信頼区間
プラセボ	0.916 (0.014)	---	---	---
オロダテロール 2 μg	0.986 (0.014)	0.070 (0.020)	0.0005	(0.031, 0.109)
オロダテロール 5 μg	1.015 (0.014)	0.099 (0.020)	<.0001	(0.060, 0.138)
オロダテロール 10 μg	1.029 (0.014)	0.113 (0.020)	<.0001	(0.074, 0.152)
オロダテロール 20 μg	1.035 (0.014)	0.119 (0.020)	<.0001	(0.080, 0.158)

引用元：CTD 5.3.5.1-1，5.3.5.1-2_Table 11.4.1.1: 1

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



BI1744R：オロダテロール，R：Respimat
引用元：CTD 5.3.5.1-1，5.3.5.1-2_Figure 11.4.1.1: 1

図 3.1: 2　　治験薬投与 24 時間後の FEV_1 のプラセボとの差（95%信頼区間）（FAS）

副次評価項目の肺機能評価（治験実施期間にわたる各時点の FEV_1 及び FVC，0～3 時間の peak FEV_1 及び peak FVC，及び 0～3 時間，0～12 時間，0～24 時間，12～24 時間の FEV_1 AUC）で，主要評価と同様に，オロダテロールの気管支拡張効果が確認された。投与後の peak FEV_1 反応が認められるまでの時間はいずれの投与群でも 1～2 時間の範囲にあり，測定した時間が 3 時間であったことによる中心傾向と考えられた。オロダテロール投与後の反応発現までの時間の中央値は，オロダテロール 2 μg で 49.7 分であり，5 μg，10 μg，20 μg では 21～24 分の間であった。治験薬投与日に救援治療薬を要した患者数は，オロダテロール投与日でプラセボ投与日より少なかった。

継続試験では，オロダテロール 40 μg を投与した患者での主要及び副次評価項目の結果により，オロダテロールの気管支拡張効果が確認された。

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

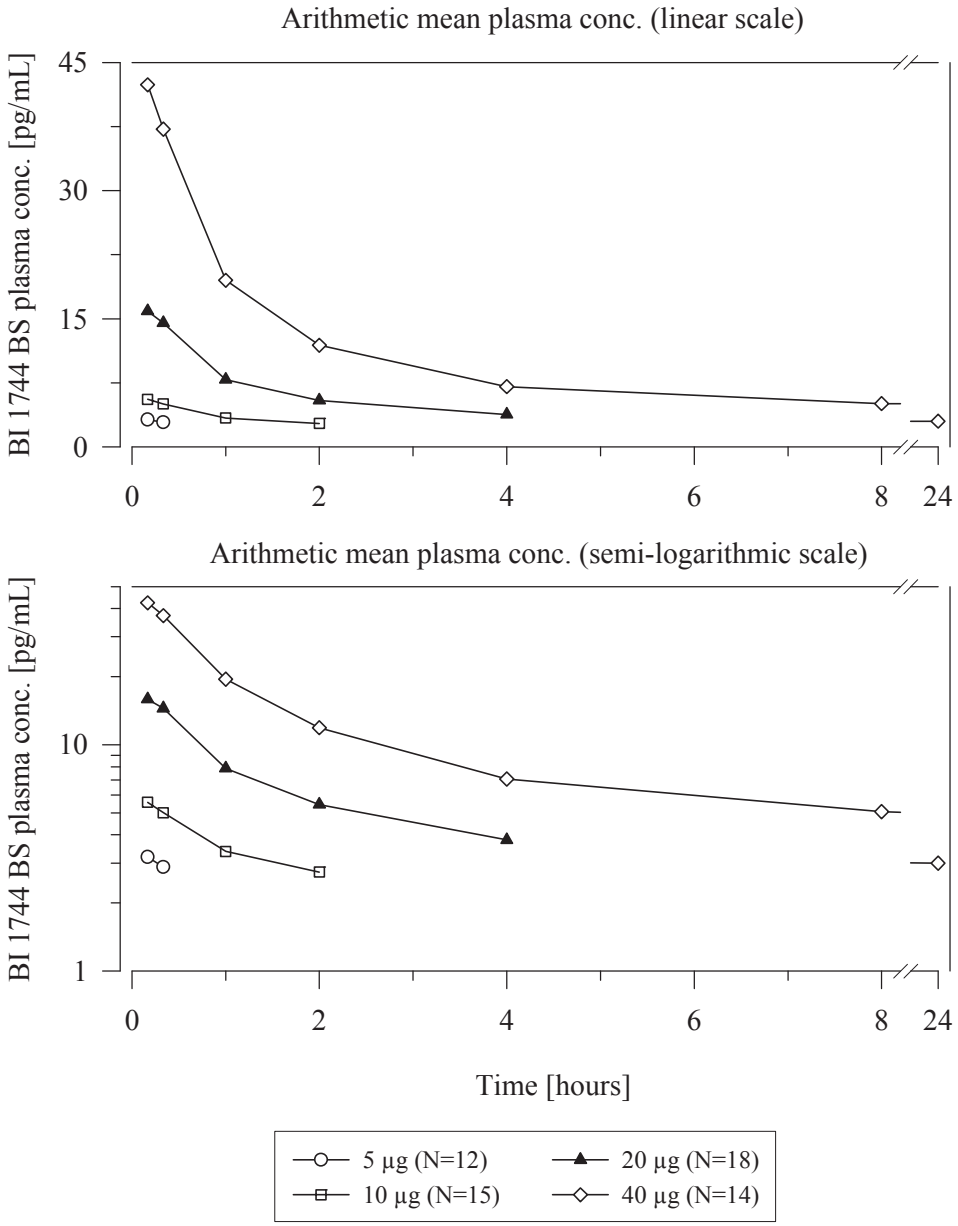
(4) 薬物動態

オロダテロールは，吸入投与後 10 分で最高血漿中濃度に到達し，その後急速に減衰した。オロダテロールの吸入投与後 24 時間の投与量に対する尿中排泄率は，約 2%であった。

用量比例性の評価では，オロダテロール 40 μg 投与群の $AUC_{0\text{-}1,norm}$ が他の投与群と比べてわずかに高かった。一方，オロダテロール 20 μg 投与群までの $AUC_{0\text{-}1,norm}$ 及びオロダテロール 40 μg 投与群までの $C_{max,norm}$ では，特定の傾向はみられなかった。オロダテロールの投与 24 時間後までの尿中排泄量は，オロダテロール 2 μg～40 μg の用量範囲で用量比例的な増加が認められた。

オロダテロールの血漿中濃度は，オロダテロール 5 μg 及び 10 μg 投与群では，男女間で同様であったが，オロダテロール 20 μg 投与群では男性に比べて女性で高かった。オロダテロールの投与 24 時間後の尿中排泄量は，男性に比べて女性で高かった。しかし，薬物動態解析対象に含まれた女性は，少数例であったため，オロダテロールの薬物動態に対する性別の影響については，結論を導くことはできなかった。

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



引用元：CTD 5.3.5.1-1，5.3.5.1-2_Figure 11.5.2.1.1: 1

図 3.1: 3　COPD 患者へのオロダテロール塩酸塩 5 µg～40 µg 単回吸入投与後のオロダテロールの血漿中濃度（幾何平均）-時間プロファイル（上：普通軸グラフ，下：片対数グラフ）

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

表 3.1: 6　COPD 患者へのオロダテロール塩酸塩 5 μg～40 μg[a] の単回吸入投与後のオロダテロールの薬物動態パラメータ

	オロダテロール 5 μg			オロダテロール 10 μg			オロダテロール 20 μg			オロダテロール 40 μg		
	N	gMean	(gCV [%])	N	gMean	(gCV [%])	N	gMean	(gCV [%])	N	gMean	(gCV [%])
$AUC_{0\text{-}1}$ [pg·h/mL]	---	---	---	11[c]	4.22	(39.0)	18	9.75	(57.1)	14	26.8	(36.8)
$AUC_{0\text{-}1,norm}$ [(pg·h/mL)/μg]	---	---	---	11[c]	0.422	(39.0)	18	0.487	(57.1)	14	0.670	(36.8)
C_{max} [pg/mL]	12	3.16	(26.3)	16	4.95	(53.8)	18	14.6	(57.0)	14	40.4	(36.8)
$C_{max,norm}$ [(pg/mL)/μg]	12	0.631	(26.3)	16	0.495	(53.8)	18	0.731	(57.0)	14	1.01	(36.8)
t_{max}[b] [h]	12	0.183	(0.167-0.350)	16	0.200	(0.167-2.02)	18	0.183	(0.167-0.367)	14	0.200	(0.200-0.400)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [pg·h/mL]	---	---	---	---	---	---	---	---	---	13	221	(26.6)
$t_{1/2}$ [h]	---	---	---	---	---	---	---	---	---	13	17.0	(26.2)
CL/F [mL/min]	---	---	---	---	---	---	---	---	---	13	3010	(26.6)
V_z/F [L]	---	---	---	---	---	---	---	---	---	13	4440	(34.8)
$CL_{R,0\text{-}24}$ [mL/min]	---	---	---	---	---	---	---	---	---	13	116	(28.4)
$fe_{0\text{-}24}$[d] [%]	14	1.93	(24.0)	16	1.72	(58.6)	17	2.25	(45.4)	14	2.50	(50.7)

gMean：幾何平均値，gCV：幾何変動係数

---：算出せず

a）オロダテロール 2 μg では血漿中濃度が定量下限未満であったため，血漿中データに関する薬物動態パラメータは算出されなかった。

b）中央値及び範囲（最小値-最大値）

c）2/3 ルールは適用されず，患者 6 名で測定値がある場合，記述統計量は算出した。

d）オロダテロール 2 μg：2.19% (gCV 23.5%)，N=13

引用元：CTD 5.3.5.1-1，5.3.5.1-2_Table 11.5.2.1.3: 1，Table 15.5.2.1: 1～5 より作成

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

40 μg 投与群において，オロダテロールの代謝物 SOM 1522 及びオロダテロールのグルクロン酸抱合体の血漿中及び尿中濃度を測定した。SOM 1522 は吸入投与後 10 及び 20 分の患者 1 例の血漿，並びに患者 14 例中 7 例の尿のみで検出された。定量可能であった場合のオロダテロールに対する SOM 1522 の投与後 24 時間の尿中排泄量（Ae0-24）の代謝比は 0.239～0.785 の範囲であった。オロダテロールのグルクロン酸抱合体の血漿中濃度は，概して吸入投与後 2 時間に最高血漿中濃度に到達した。オロダテロールに対するオロダテロールのグルクロン酸抱合体の $AUC_{0-\infty}$及び Ae_{0-24} の代謝比はそれぞれ，0.374（gCV 62.2%）及び 0.725（gCV 37.6%）であった。

(5) 安全性

a)　有害事象

有害事象は，オロダテロール 2 μg 投与で 35 名中 7 名（20.0%），5 μg 投与で 35 名中 12 名（34.3%），10 μg 投与で 34 名中 9 名（26.5%），20 μg 投与で 35 名中 5 名（14.3%），及びプラセボ投与で 35 名中 8 名（22.9%）に発現した。治験薬投与期の有害事象の発現は，オロダテロール 2 μg～10 μg 投与及びプラセボ投与よりオロダテロール 20 μg 投与で少なかった。治験薬投与日の有害事象の発現は，オロダテロール 2 μg 投与よりオロダテロール 5 μg～20 μg 投与で少なかった。治験薬投与期に最も高頻度に報告された有害事象は，鼻咽頭炎及び COPD の増悪であった。治験薬投与日に最も高頻度に報告された有害事象は頭痛であり，オロダテロール投与日とプラセボ投与日で差はなかった。ほとんどの有害事象の重症度は軽度であった。患者 2 名（被験者番号 1015 及び 1034）は，高度の COPD の増悪を発現し，2 名（被験者番号 1017 及び 1034）は COPD の増悪により治験を中止した。高度の有害事象，重篤な有害事象，及び治験中止した有害事象は主に COPD の増悪であったが，オロダテロール 10 μg 以上の投与量の治験薬投与期ではみられなかった。治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象はなかった。

b)　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では，死亡，及び他の重要な有害事象はなかった。本治験中に，患者 4 名が重篤な有害事象（入院を要した有害事象）を発現した（喀血，会陰膿瘍，及び COPD の増悪）。治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった。すべての患者は重篤な有害事象から回復した。

c)　臨床検査，バイタルサイン，身体的所見及び 12 誘導心電図

臨床検査では，安全性の問題は示されなかった。オロダテロール 2 μg～20 μg 投与後の血中カリウム濃度にプラセボとの差はなかったが，オロダテロール 40 μg 投与後の血中カリウム濃度に統計的に有意な減少が認められた。血中カルシウム濃度及び全身薬力学的パラメータ（血圧，心拍数，及び 12 誘導心電図）にオロダテロール投与の影響はなかった。

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

d)　忍容性

COPD 患者に対するオロダテロール 2 μg～40 μg 単回投与は，安全であり良好な忍容性が示された。

(6) まとめ

本治験の目的は，COPD 患者を対象に，オロダテロール単回投与の有効性，安全性，及び薬物動態を検討することであった。結論として，COPD 患者に対するオロダテロール 2 μg～20 μg 単回投与で 24 時間にわたる作用が確認され，長時間作用性気管支拡張薬として有効であると考えられた。COPD 患者に対するオロダテロール 2 μg～40 μg 単回投与は安全であり良好な忍容性が示された。AUC_{0-1} 及び C_{max}，及び尿中排泄量の増加は，オロダテロール 2 μg～40 μg の用量範囲内で用量比例性からの逸脱は示唆されなかった。薬物動態解析集団には女性が少なかったため，オロダテロールの薬物動態に対する性別の影響に関して結論を導くことはできなかった。代謝物 SOM 1522 の血漿中濃度は，オロダテロール 40 μg 投与後でも非常に低く，定量下限（10 pg/mL）付近又はこれ未満であった。オロダテロールに対するオロダテロールのグルクロン酸抱合体の $AUC_{0-\infty}$ 及び Ae_{0-24} の代謝比はそれぞれ，0.374（gCV 62.2%）及び 0.725（gCV 37.6%）であった。本治験の結果から，COPD 患者に対するオロダテロールの今後の評価に影響するような安全性の懸念は示されなかった。

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

表 3.1: 7　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.3）

	Placebo		Olo 2 µg		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Olo 20 µg		Total	
System organ class/Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	35	(100.0)	35	(100.0)	35	(100.0)	34	(100.0)	35	(100.0)	36	(100.0)
Total with adverse events	8	(22.9)	7	(20.0)	12	(34.3)	9	(26.5)	5	(14.3)	25	(69.4)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	3	(8.6)	2	(5.7)	1	(2.9)	4	(11.8)	2	(5.7)	11	(30.6)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	3	(8.6)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)	1	(2.9)	6	(16.7)
Respiratory tract infection (気道感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.9)	1	(2.9)	3	(8.3)
Perineal abscess (会陰膿瘍)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
Tooth infection (歯感染)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
Vaginal candidiasis (腟カンジダ症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(2.8)
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)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(2.8)
Anaemia (貧血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(2.8)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
Hyperglycaemia (高血糖)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
Nervous system disorders (神経系障害)	1	(2.9)	2	(5.7)	1	(2.9)	1	(2.9)	1	(2.9)	6	(16.7)
Headache (頭痛)	1	(2.9)	2	(5.7)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)	5	(13.9)
Dizziness (浮動性めまい)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
Vascular disorders (血管障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
Hypertension (高血圧)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	4	(11.4)	0	(0.0)	4	(11.4)	2	(5.9)	3	(8.6)	11	(30.6)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	1	(2.9)	0	(0.0)	3	(8.6)	1	(2.9)	2	(5.7)	7	(19.4)
Cough (咳嗽)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.6)
Dysphonia (発声障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.8)
Dyspnoea (呼吸困難)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
Haemoptysis (喀血)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
Pharyngolaryngeal pain (咽喉頭疼痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(2.8)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	2	(5.7)	2	(5.7)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(11.1)
Abdominal pain upper (上腹部痛)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)

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

表 3.1: 7　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.3）（続き）

	Placebo		Olo 2 µg		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Olo 20 µg		Total	
System organ class/Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	35	(100.0)	35	(100.0)	35	(100.0)	34	(100.0)	35	(100.0)	36	(100.0)
Total with adverse events	8	(22.9)	7	(20.0)	12	(34.3)	9	(26.5)	5	(14.3)	25	(69.4)
Dyspepsia (消化不良)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
Nausea (悪心)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
Stomatitis (口内炎)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
Tongue ulceration (舌潰瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
Vomiting (嘔吐)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
Rash (発疹)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	1	(2.9)	0	(0.0)	2	(5.7)	1	(2.9)	0	(0.0)	3	(8.3)
Back pain (背部痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.6)
Musculoskeletal pain (筋骨格痛)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
Myalgia (筋痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(2.8)
General disorders and administration site conditions (全身障害および投与局所様態)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
Chest pain (胸痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
Investigations (臨床検査)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(2.8)
Blood bilirubin increased (血中ビリルビン増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(2.8)
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	(2.9)	0	(0.0)	1	(2.8)
Foreign body in eye (眼内異物)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(2.8)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 9.1

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

表 3.1: 8　担当医師が因果関係ありと判断した有害事象の発現例数（%）（試験 1222.3）

	Placebo		Olo 2 µg		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Olo 20 µg		Total	
System organ class/Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	35	(100.0)	35	(100.0)	35	(100.0)	34	(100.0)	35	(100.0)	36	(100.0)
Total with related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 9.1

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

3.2　申請する適応症に関する比較対照試験 1222.5

Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 4 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL (2 µg, 5 µg, 10 µg, 20 µg) Delivered by the Respimat® Inhaler in Patients with COPD［CTD 5.3.5.1-3_試験 1222.5］

1)　試験方法

試験方法の概略を表 3.2: 1 に示した。

表 3.2: 1　試験方法の概略

目的	慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に，オロダテロール吸入液の吸入用器具レスピマットによる 1 日 1 回 4 週間吸入投与時のオロダテロールの至適投与量を決定する。
試験デザイン	第 II 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験
対象	選択基準 ・ ICH-GCP に従った治験参加前の文書による同意取得 ・ COPD と診断され，以下の肺機能検査の基準を満たし，症状が比較的安定している 　・ Visit 1 で，気管支拡張薬使用後の FEV_1 の予測値（ECSC）に対する割合が 30%以上 80%未満（GOLD II～III） 　・ Visit 1 で，気管支拡張薬使用後の 1 秒率（FEV_1/FVC）が 70%未満 ・ 年齢 40 歳以上の男女 ・ 10 pack-years を超える喫煙歴を有する喫煙者又は元喫煙者 Pack-years = ［喫煙本数/日/20］ × 喫煙年数 ・ 肺機能検査（院内及び院外），ピークフロー測定及び患者日誌（e-Diary）の記録が可能 ・ 吸入用器具レスピマット及び MDI（定量噴霧式吸入剤）での吸入が可能 除外基準 ・ 治験担当医師の判断で，COPD 以外の以下に示す重度の疾患を有する 　・ 治験参加で患者を危険にさらす 　・ 治験結果に影響を及ぼす 　・ 患者の治験参加能力に影響を及ぼす ・ 臨床的に問題となる臨床検査値（血液一般，血液生化学，尿）の異常（AST 値又は ALT 値が 80 IU/L を超える，ビリルビン値が 17 µmol/L を超える，又はクレアチニン値が男性で 110 µmol/L，女性で 95 µmol/L を超える ・ 喘息の既往及び合併。血中好酸球数が 600 /mm^3 以上の場合，喘息によるものでないことが説明されること。経口クロモリン，経口ネドクロミル，抗ロイコトリエン薬のように喘息症状に対する治療を受けている場合は除外する ・ 甲状腺機能亢進症 ・ 発作性頻脈（例：100 回/分を超える） ・ ICH E14 で規定される，ベースライン時の明らかな QT/QTc 間隔の延長（QTc 間隔が繰り返し 450 ms を超えるなど）。治験実施施設で測定した QTc 間隔が 450～500 ms の患者は，中央測定機関（eResearch）でデータを再確認し，450 ms を超えた場合は除外。QTc 間隔が 500 ms 以上の患者は，その時点で除外 ・ ICH E14 で規定される，Torsade de Points（TdP，多形性心室頻拍）の危険因子がある（心不全，低カリウム血症，QT 延長症候群の家族歴など） ・ 1 年以内の心筋梗塞の既往 ・ 不安定な，若しくは生命を脅かす不整脈 ・ 活動性の結核 ・ 5 年以内に切除，放射線療法，化学療法の治療を要した悪性腫瘍（治療済みの基底細胞癌は許容した） ・ 生命を脅かす気道閉塞の既往 ・ 嚢胞性線維症の既往

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

表 3.2: 1　　試験方法の概略（続き）

対象（続き）	・　臨床的に明らかな気管支拡張症 ・　明らかなアルコール又は薬物乱用歴 ・　肺切除を伴う開胸術を受けた（肺切除を伴わない開胸術の場合，1 番目の除外基準で判断する） ・　以下のいずれかの併用薬剤で治療中 ・ QT 間隔延長リスクのある薬剤 ・ β 刺激薬の内服薬 ・ β 遮断薬（眼症状のための点眼薬は許容した） ・ 固定用量でない経口ステロイド剤（固定用量になって 6 週間未満），又はプレドニゾロン換算で 1 日あたり 10 mg，隔日使用の場合 20 mg を超える投与量の経口ステロイド剤 ・　1 日 1 時間を超える日中の酸素療法を実施中であり，治験期間中の酸素療法の中止が不可能 ・　スクリーニング（Visit 1）前 6 週間以内に呼吸リハビリテーションプログラムを終了した，又は呼吸リハビリテーションプログラムに参加中 ・　スクリーニング（Visit 1）前 1 カ月以内の他の治験薬の投与，又は治験薬を半減期の 6 倍未満の期間で使用中 ・　β 刺激薬，塩化ベンザルコニウム，エチレンジアミン四酢酸又はレスピマット吸入液のほかの成分に対する過敏症 ・　妊婦又は授乳中の女性 ・　妊娠可能な女性（子宮摘出又は両側卵管結紮による外科的な避妊手術を受けているか，閉経後 2 年以上経過している場合以外）で 2 種（バリア法とバリア法以外）の有効な方法による避妊を実施していない ・　本治験で一度治験薬を割付けられた，又は他の治験に参加中 ・　ランダム割付け前の肺疾患治療薬の使用制限を遵守できない 注意：以下の患者を組み入れる場合は特に注意を要する。 1)　心血管系の疾患（特に冠不全，高血圧）の合併 モノアミン酸化酵素阻害薬又は三環系抗うつ薬による治療中 2)　カリウム非保持性利尿薬で治療中 3)　スクリーニング（Visit 1）前 6 週間以内，又はスクリーニング中（ベースライン）に気道感染又は COPD の増悪を発症した患者のランダム割付けは延期しなければならない。感染又は増悪の回復から 6 週間経過後にランダム割付けする（Visit 2）
治験薬	被験薬 オロダテロール塩酸塩吸入液 - レスピマット 投与量：2 µg，5 µg，10 µg，20 µg（投与量は塩フリー体として表示） 対照薬 プラセボ吸入液 - レスピマット
被験者数	計画時：400 名 登録：405 名
投与方法 投与期間	経口吸入 4 週間
観察項目 観察時期	治験期間は Visit 1（スクリーニング期：2 週間），Visit 2～5（治験薬投与期：4 週間），及び Visit 6（後観察期：治験薬投与終了後 30 日間）からなる。 各 Visit の来院時に，患者は治験担当医師又は医師に指名された者の指導のもとで座位にて治験薬を 2 吸入した。Visit 2 は午前 7～10 時の間に治験薬を吸入し，その後の Visit 3，4，5 は Visit 2 の投与時刻± 30 分以内かつ午前 7～10 時の間に治験薬を吸入した。各 Visit 間の期間は，患者自身が Visit 2 の投与時刻± 30 分以内かつ午前 7～10 時の間に座位にて治験薬を吸入した。患者は治験薬投与状況を患者日誌（e-Diary）に記録した。

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

表 3.2: 1　　試験方法の概略（続き）

観察項目 観察時期 （続き）	治験薬投与期には以下を実施した。 薬物動態用採血 Visit 2：治験薬投与前 2 時間以内，投与後 5，10，20，40 分，1，3 時間 Visit 3，4：治験薬投与前 30 分以内，投与後 10 分 Visit 5：治験薬投与前 30 分以内，投与後 5，10，20，40 分，1，3，6 時間 薬物動態用蓄尿 Visit 2：治験薬投与前，投与後 0～3 時間 Visit 5：治験薬投与後 0～3 時間 肺機能検査（FEV_1，FVC） Visit 1：来院時 Visit 2，3，4：治験薬投与前 1 時間，10 分，投与後 30 分，1，2，3 時間 Visit 5：治験薬投与後 6 時間 Visit 6：Visit 2～4 の治験薬投与前 10 分と同時刻
評価項目 評価基準	有効性 主要評価項目：投与 4 週後のトラフ FEV_1 副次評価項目：FEV_1，FVC，午前及び午後のピークフロー（PEFR）値，救援治療薬の使用，COPD 症状のスコア，医師の総合評価 薬物動態 オロダテロール及び代謝物の血漿中濃度及び尿中濃度 安全性 バイタルサイン，12 誘導心電図，臨床検査，有害事象（身体所見を含む），身体所見
解析方法	施設，投与群，及びベースラインを共変量とした共分散分析，記述統計
被験者数の設定根拠	以前行った試験から，トラフ FEV_1 の標準偏差は 0.229 L と推定された。80 名/群でプラセボとの差 0.12 L を 90%の確率で検出可能（両側有意水準 5%）とするため，各群 80 名を目標被験者数と設定した。
治験調整医師	[redacted]
治験実施施設	カナダ，ドイツ，オランダ，アメリカの計 42 施設
治験実施期間	2007 年 3 月 12 日～2008 年 1 月 14 日

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

表 3.2: 2　　試験方法のフローチャート

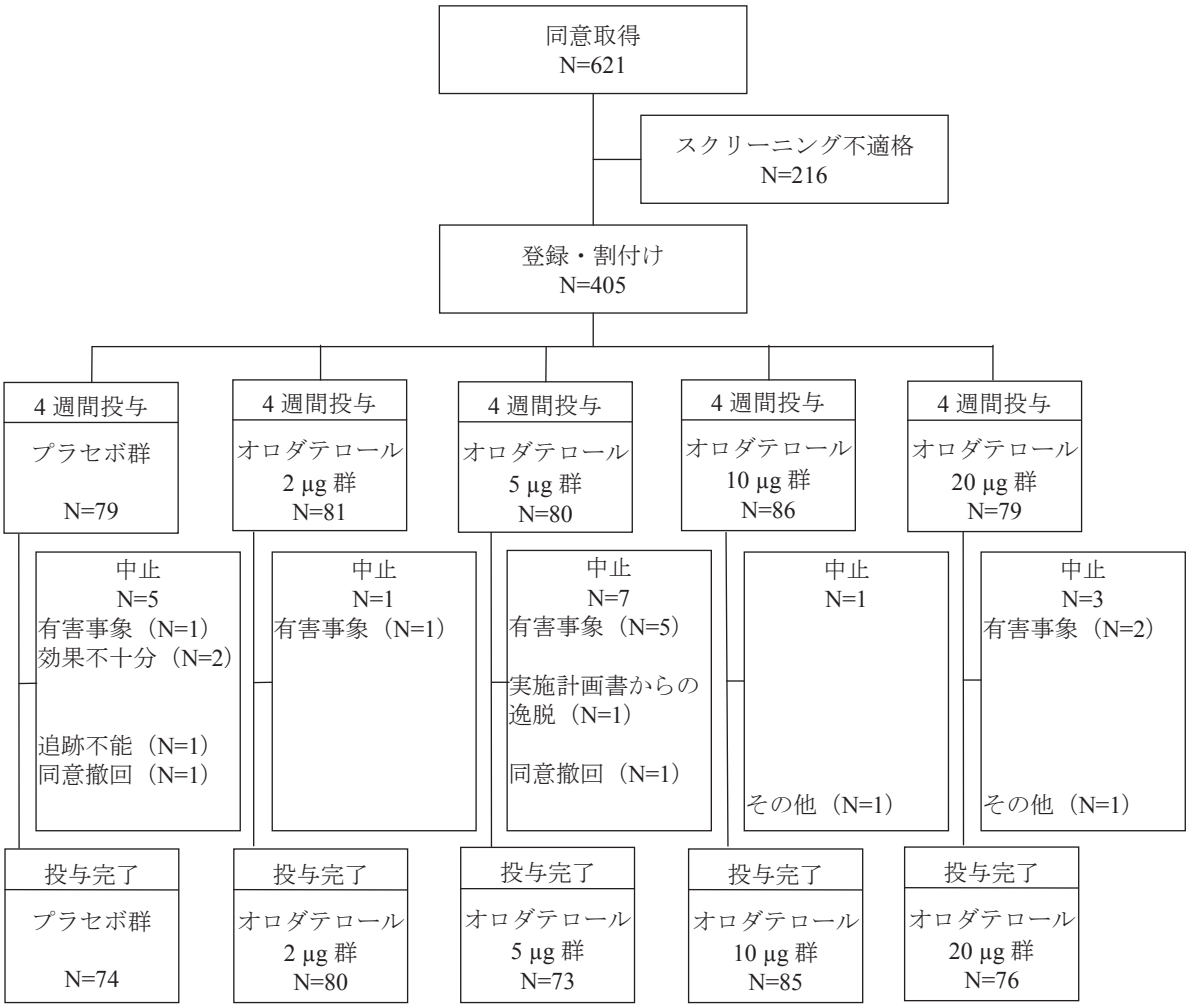
Trial Periods	スクリーニング期（ベースライン）	治験薬投与期				後観察期
Visit	1	2	3	4	5	6
Week	-2～-4	-	1	2	4	8
Day	-14～-28	1	8+2	15+2	29+2	V5+30
同意取得 1)	X					
患者背景・既往歴	X					
選択／除外基準の確認	X	X				
身体所見	X				X2)	
臨床検査	X3)	X4)	X	X	X2), 3)	
妊娠検査 5)	X	X	X	X	X	X6)
吸入用器具レスピマットの練習	X					
治験薬の割付け		X				
ウォッシュアウトの確認	X	X	X	X	X	
肺機能検査（FEV_1，FVC）	X	X	X	X	X	X
気道可逆性検査	X					
治験薬の投与		X	X	X	X	
12 誘導心電図	X	X	X	X	X2)	X6)
AM2+／e-Diary の配布	X	X	X	X	X	
治験薬の処方		X	X	X		
救援治療薬の処方	X	X	X	X	X	
薬物動態測定用採血		X	X	X	X	
コンプライアンスの確認			X	X	X	
血圧・脈拍数（座位）	X	X	X	X	X	X6)
e-Diary の確認		X	X	X	X	X
COPD 症状のスコア		X	X	X	X	X
医師の総合評価		X	X	X	X	X
有害事象の確認	X	X	X	X	X	X6)
併用療法の確認	X	X	X	X	X	X6)
Drug accountability		X	X	X	X	
治験薬の吸入終了					X	
治験の終了						X6)

1）併用療法のウォッシュアウト及び制限開始を含め，治験参加前に ICH GCP ガイドラインに従った文書による同意を取得する。
2）異常がみられた場合，後観察時（Visit 6）に実施する。
3）8 時間以上の絶食後実施する。
4）遺伝子型（β_2受容体の多型）の解析のため Visit 2 に 2 検体まで追加採血する。
5）妊娠が可能な女性患者は必ず妊娠検査を実施する。Visit 1 に血清 βHCG 検査を実施する。Visit 2～5 の治験薬投与前及び後観察時（Visit 6）に尿検査を実施する。
6）治験参加終了時点で実施する（治験中止した患者を含む）。
引用元：CTD 5.3.5.1-3_Table16.1.1 より作成

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

2)　試験結果

(1)　被験者の内訳



引用元：CTD 5.3.5.1-3_Table 10.1: 1 より作成

図 3.2: 1　　被験者の内訳

(2)　治験対象

同意取得した患者 621 名のうち，405 名（男性 234 名，女性 171 名）が本治験に組み入れられ，すべての患者が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を受けた全患者（405 名）を有効性解析対象集団（FAS）及び安全性解析対象集団に含めた。17 名（オロダテロール 2 μg 群 1 名，5 μg 群 7 名，10 μg 群 1 名，20 μg 群 3 名，及びプラセボ群 5 名）が治験薬投与を中止し，388 名が 4 週間の治験薬投与を完了した。

本治験の被験者は白人が 94.1%，黒人が 5.7%，アジア人が 0.2%で，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 であり，COPD の罹病期間は平均 7.6 年であった。

治験薬の平均服薬率は，94%と高く，各投与群で同程度であった（93%～95%）。

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

表 3.2: 3　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

	プラセボ群	オロダテロール 2 µg 群	オロダテロール 5 µg 群	オロダテロール 10 µg 群	オロダテロール 20 µg 群	計
患者数	79	81	80	86	79	405
性別 [N (%)]						
男性	39 (49.4)	42 (51.9)	56 (70.0)	51 (59.3)	46 (58.2)	234 (57.8)
女性	40 (50.6)	39 (48.1)	24 (30.0)	35 (40.7)	33 (41.8)	171 (42.2)
年齢 [歳]						
平均値	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
人種 [N (%)]						
白人	78 (98.7)	76 (93.8)	72 (90.0)	82 (95.3)	73 (92.4)	381 (94.1)
黒人	1 (1.3)	5 (6.2)	8 (10.0)	3 (3.5)	6 (7.6)	23 (5.7)
アジア人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
身長 [cm]						
平均値	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
体重 [kg]						
平均値	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
BMI [kg/m^2]						
平均値	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
飲酒 [N (%)]						
非飲酒者	28 (35.4)	33 (40.7)	27 (33.8)	36 (41.9)	35 (44.3)	159 (39.3)
飲酒者（問題とならない程度）	51 (64.6)	48 (59.3)	53 (66.3)	49 (57.0)	44 (55.7)	245 (60.5)
過剰な飲酒者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
喫煙 [N (%)]						
元喫煙者	38 (48.1)	41 (50.6)	46 (57.5)	40 (46.5)	38 (48.1)	203 (50.1)
喫煙者	41 (51.9)	40 (49.4)	34 (42.5)	46 (53.5)	41 (51.9)	202 (49.9)
喫煙歴 [pack-years]						
平均値	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
罹病期間 [年]						
平均値	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
罹病期間 [N (%)]						
1 年未満	4 (5.1)	3 (3.7)	2 (2.5)	4 (4.7)	8 (10.1)	21 (5.2)
1～10 年未満	52 (65.8)	54 (66.7)	55 (68.8)	60 (69.8)	48 (60.8)	269 (66.4)
10～20 年未満	19 (24.1)	21 (25.9)	18 (22.5)	18 (20.9)	22 (27.8)	98 (24.2)
20 年以上	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_Table 11.2: 1

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

表 3.2: 4　スクリーニング時の肺機能検査値（気管支拡張薬投与後[a)]，治験薬投与した集団）

	プラセボ群	オロダテロール 2 μg 群	オロダテロール 5 μg 群	オロダテロール 10 μg 群	オロダテロール 20 μg 群	計
患者数	79	81	80	86	79	405
FEV_1 [L]						
平均値	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 - ECSC						
平均値	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
<30% [N (%)]	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (0.7)
30%～<50% [N (%)]	31 (39.2)	32 (39.5)	32 (40.0)	34 (39.5)	28 (35.4)	157 (38.8)
50%～<80% [N (%)]	47 (59.5)	49 (60.5)	47 (58.8)	51 (59.3)	50 (63.3)	244 (60.2)
≥80% [N (%)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
FEV_1 [L] change from pre-bronchodilator						
平均値	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
FEV_1 [% change from pre-bronchodilator]						
平均値	14.39	15.88	19.87	17.47	17.80	17.09
SD	14.01	12.03	16.49	12.70	15.79	14.32
FVC [L]						
平均値	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 [%]						
平均値	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

a）サルブタモール 400 μg 吸入 10～15 分後
引用元：CTD 5.3.5.1-3_Table 11.2: 2，Table15.1.4: 5

(3) 有効性

本治験では，オロダテロール（2 μg，5 μg，10 μg，20 μg）投与 4 週後のトラフ（投与前）FEV_1，$FEV_1peak_{0\text{-}3h}$ 及び $FEV_1AUC_{0\text{-}6h}$ のベースラインからの変化量で統計的に有意な改善が認められた。また，COPD 患者に対するオロダテロール 1 日 1 回投与時の 24 時間気管支拡張効果がさらに確認された。オロダテロール投与 4 週後のトラフ FEV_1（主要評価項目）ベースラインからの変化量で，各オロダテロール投与群のプラセボとの差は，2 μg 群で 0.061 L（p=0.0233），5 μg 群で 0.097 L（p=0.0003），10 μg 群で 0.123 L（p<0.0001），20 μg 群で 0.132 L（p<0.0001）であった。オロダテロール投与 4 週後の，$FEV_1peak_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量で各投与群のプラセボとの差は，2 μg 群で 0.164 L，5 μg 群で 0.169 L，10 μg 群で 0.218 L，20 μg 群で 0.225 L であり（全投与群で p<0.0001），$FEV_1AUC_{0\text{-}6h}$ のベースラインからの変化量のプラセボとの差は，2 μg 群で 0.141 L，5 μg 群で 0.162 L，10 μg 群で 0.213 L，20 μg 群で 0.214 L であった（全投与群で p<0.0001）。

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

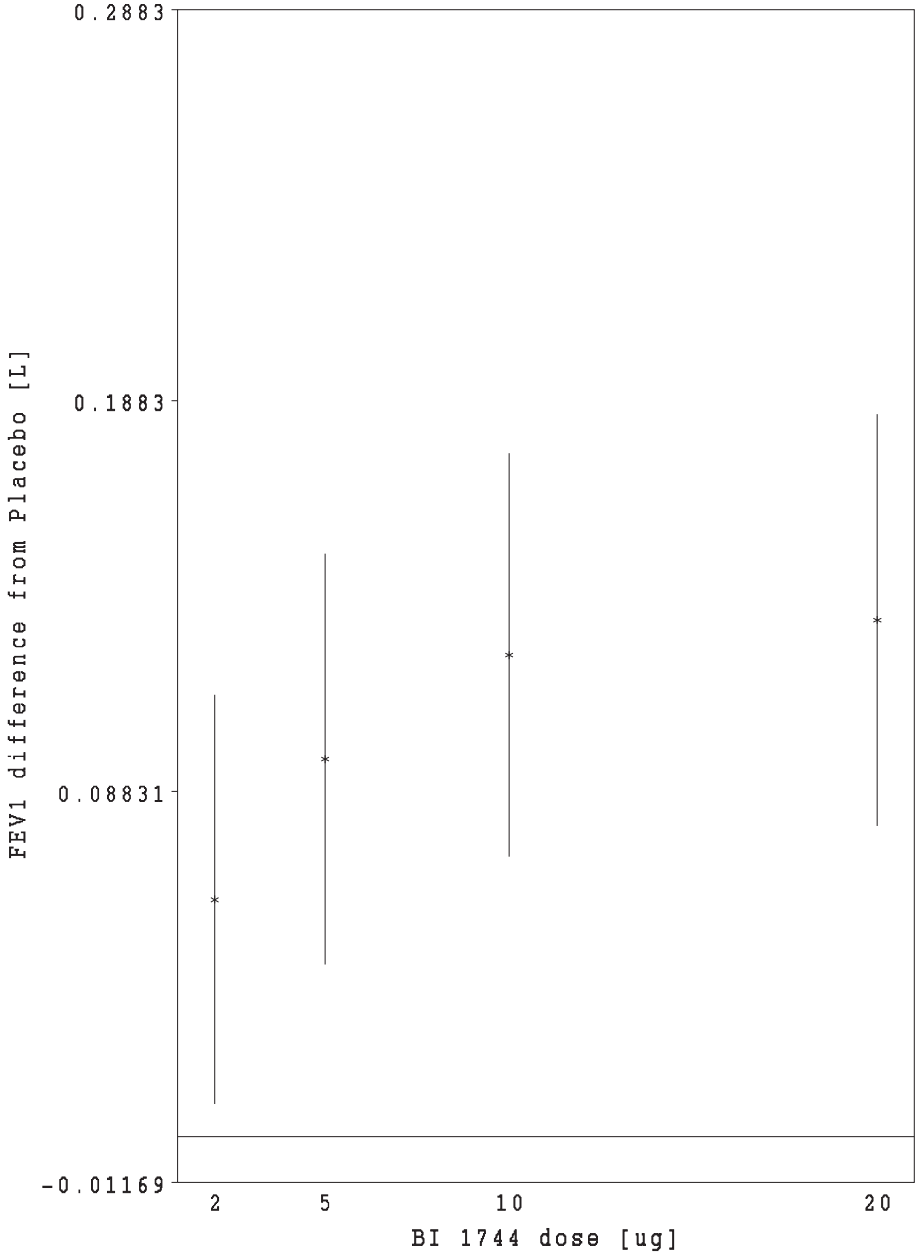
肺機能で明確な用量反応性が認められた。つまり, オロダテロール 10 μg 群及び 20 μg 群は, 2 μg 群と比較して有効性で一貫した改善が示され，2 μg 群が用量反応曲線の立ち上がり部分にあったことが示唆された。また，オロダテロール 10 μg 群及び 20 μg 群の有効性はほぼ同様であり，両投与量が用量反応曲線のプラトー付近であったことが示唆された。オロダテロール 2 μg 群及び 10 μg 群と比較した 5 μg 群の相対的な有効性は変動的で, 2 μg 群及び 5 μg 群で同様の有効性が認められることもあれば，5 μg 群及び 10 μg 群で同様の有効性が認められることもあり，また，5 μg 群の有効性が 2 μg 群と 10 μg 群の間に認められることもあった。

表 3.2: 5　プラセボと比較した治験薬投与４週後のトラフFEV_1のベースラインからの変化量[L]の調整平均値（SE）：欠測値の補完解析（FAS）

			プラセボとの差		
Test Day	投与群	投与群 平均 (SE)	平均 (SE)	p 値	95%信頼区間
8	プラセボ	-0.029 (0.019)			
	オロダテロール 2 μg	0.059 (0.018)	0.088 (0.025)	0.0004	(0.039, 0.137)
	オロダテロール 5 μg	0.108 (0.019)	0.137 (0.025)	<.0001	(0.088, 0.186)
	オロダテロール 10 μg	0.099 (0.018)	0.128 (0.024)	<.0001	(0.080, 0.176)
	オロダテロール 20 μg	0.140 (0.019)	0.169 (0.025)	<.0001	(0.120, 0.218)
15	プラセボ	-0.023 (0.020)			
	オロダテロール 2 μg	0.062 (0.020)	0.085 (0.026)	0.0011	(0.034, 0.136)
	オロダテロール 5 μg	0.099 (0.020)	0.121 (0.026)	<.0001	(0.070, 0.173)
	オロダテロール 10 μg	0.102 (0.020)	0.125 (0.026)	<.0001	(0.075, 0.175)
	オロダテロール 20 μg	0.105 (0.020)	0.128 (0.026)	<.0001	(0.077, 0.179)
29	プラセボ	-0.014 (0.021)			
	オロダテロール 2 μg	0.046 (0.021)	0.061 (0.027)	0.0233	(0.008, 0.113)
	オロダテロール 5 μg	0.082 (0.021)	0.097 (0.027)	0.0003	(0.044, 0.149)
	オロダテロール 10 μg	0.109 (0.021)	0.123 (0.026)	<.0001	(0.072, 0.177)
	オロダテロール 20 μg	0.118 (0.021)	0.132 (0.027)	<.0001	(0.080, 0.185)

調整平均は，ベースライン，投与群（以上，固定効果）及び施設（変量効果）による共分散分析に基づく
患者数：プラセボ群 79 名，オロダテロール 2 μg 群 81 名，オロダテロール 5 μg 群 80 名，オロダテロール 10 μg 群 86 名，オロダテロール 20 μg 群 79 名
共通のベースライン平均 (SE)=1.253 (0.479)
引用元：CTD 5.3.5.1-3_Table 11.4.1.1: 1

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



調整平均は，ベースライン，投与群（以上，固定効果）及び施設（変量効果）による共分散分析に基づく
引用元：CTD 5.3.5.1-3_Figure 11.4.1.1: 1

図 3.2: 2　治験薬投与 4 週後のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量[L]の調整平均値（SE）：欠測値の補完解析（FAS）

(4) 薬物動態

オロダテロール及びオロダテロールグルクロン酸抱合体は Day 8 に定常状態に到達した。オロダテロールの C_{max} に基づく累積係数は，1.12（gCV 54.6%）～1.34（gCV 54.1%）であった。AUC_{0-3} に基づく累積係数も，1.37（gCV 67.5%）であり，同程度であった。オロダテロールグルクロン酸抱合体の C_{max} に基づく累積係数も，1.04（gCV 71.3%）～1.13（gCV 99.0%）と同程度であった。オロダテロールの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-1,ss}$ は，オロダテロール 5～20 μg の用量範囲で用量比例的に増

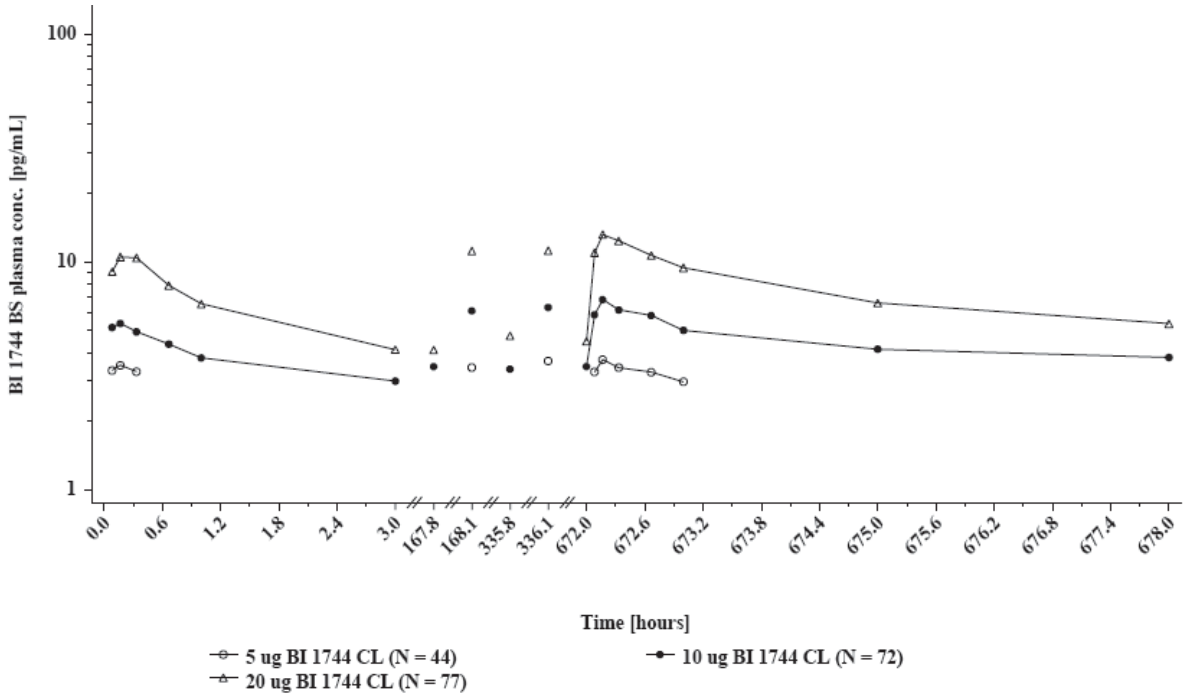
Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

加することが示された。Day 29 の $AUC_{0\text{-}6,ss}$ のオロダテロールに対するオロダテロールグルクロン酸抱合体代謝比は，0.592（gCV 75.0%）～0.697（gCV 85.1%）であった。SOM 1522 BS の濃度は，血漿中及び尿中でほとんどのサンプルで検出されなかった。

オロダテロールの全身曝露（$AUC_{0\text{-}6,ss}$，$AUC_{0\text{-}24,ss}$ 及び $C_{max,ss}$）は，正常腎機能患者に比べて中等度腎機能障害患者で認められた差は小さかった。また，オロダテロールの全身曝露に対する，年齢，体重，人種（黒人／白人の比較のみ），及び性別による影響は認められなかった。

オロダテロールの全身曝露（$AUC_{0\text{-}6,ss}$，$C_{max,ss}$）は，CYP2C9 酵素活性の低下が予測された患者（CYP2C9*2/*2 及び CYP2C9*2/*3）6 名と野生型患者（CYP2C9*1/*1）及びヘテロ接合型患者（CYP2C9*1/*2，CYP2C9*1/*3）との間に差はなかった。野生型患者（CYP2C9*1/*1）とヘテロ接合型患者（CYP2C9*1/*3，CYP2C9*1/*2）との間にも，オロダテロールの全身曝露の差は認められなかった。

オロダテロールの全身曝露（$AUC_{0\text{-}6,ss}$，$C_{max,ss}$）は，CYP2C8*3 のホモ接合型患者（CYP2C8*3/*3）1 名と野生型患者（CYP2C8*1/*1）及びヘテロ接合型患者（CYP2C8*1/*3）との間に差はなかった。野生型患者（CYP2C8*1/*1）とヘテロ接合アレル保有患者（CYP2C8*1/*3）との間では，オロダテロールの全身曝露の差は認められなかった。



オロダテロールの血漿中濃度が少なくとも 1/3（N=27）の患者で定量できた場合，記述統計量を算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-3_Figure 11.5.2.1.1: 1

図 3.2: 3　COPD 患者へのオロダテロール塩酸塩 5 µg，10 µg 及び 20 µg 1 日 1 回 4 週間反復吸入投与後のオロダテロールの血漿中濃度（幾何平均）-時間プロファイル（片対数グラフ）

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

表 3.2: 6　COPD 患者へのオロダテロール塩酸塩 5 µg，10 µg 及び 20 µg 1 日 1 回 4 週間吸入反復投与時のオロダテロールの薬物動態パラメータ

		オロダテロール 5 µg 群			オロダテロール 10 µg 群			オロダテロール 20 µg 群		
Day 1		N [b]	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)
C_{max}	[pg/mL]	40	3.58	51.4	71	5.45	63.5	69	12.2	76.0
$C_{max,norm}$	[(pg/mL)/µg]	40	0.716	51.4	71	0.545	63.5	69	0.609	76.0
t_{max} [a]	[h]	40	0.167	0.0830-1.00	71	0.183	0.0500-1.58	69	0.200	0.0330-1.27
AUC_{0-tz}	[pg·h/mL]	-	-	-	58	5.94	133	69	16.6	90.2
t_z [a]	[h]	-	-	-	58	1.94	0.333-3.32	69	3.00	0.667-4.00
AUC_{0-1}	[pg·h/mL]	-	-	-	48	4.93	45.7	68	8.42	72.2
AUC_{0-3}	[pg·h/mL]	-	-	-	29	13.3	37.9	58	20.3	56.0
fe_{0-3}	[%]	66	0.492	114	71	0.453	134	68	0.510	102
Day 29		N [b]	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)
$C_{max,ss}$	[pg/mL]	46	4.02	46.7	72	7.13	63.8	72	14.1	83.4
$C_{max,ss,norm}$	[(pg/mL)/µg]	46	0.803	46.7	72	0.713	63.8	72	0.760	83.4
$t_{max,ss}$ [a]	[h]	46	0.192	0.0830-1.02	72	0.200	0.0500-1.02	72	0.200	0.0830-1.00
$AUC_{0-1,ss}$	[pg·h/mL]	28	3.38	39.2	68	5.76	55.8	72	10.9	79.4
$AUC_{0-1,ss,norm}$	[(pg·h/mL)/µg]	28	0.675	39.2	68	0.576	55.8	72	0.544	79.4
$AUC_{0-3,ss}$	[pg·h/mL]	-	-	-	63	15.6	49.9	70	27.7	64.3
$AUC_{0-6,ss}$	[pg·h/mL]	-	-	-	55	29.7	43.0	69	46.4	57.3
$AUC_{0-24,ss}$	[pg·h/mL]	-	-	-	39	104	40.9	60	145	55.1
$AUC_{0-tz,ss}$	[pg·h/mL]	39	4.59	150	69	20.3	108	72	41.7	83.8
$t_{z,ss}$ [a]	[h]	39	1.03	0.350-6.08	69	6.00	0.350-6.15	72	6.00	1.00-6.17
$C_{pre,8}$	[pg/mL]	-	-	-	28	3.47	60.4	61	4.11	52.4
$C_{pre,15}$	[pg/mL]	-	-	-	38	3.39	54.3	67	4.74	53.5
$C_{pre,ss}$	[pg/mL]	-	-	-	42	3.45	47.9	65	4.48	68.4
$t_{1/2,ss}$	[h]	-	-	-	31	34.9	60.0	52	31.7	52.1
$CL/F_{,ss}$	[mL/min]	-	-	-	39	1600	40.9	60	2290	55.1
$V_z/F_{,ss}$	[L]	-	-	-	31	4850	82.4	52	6780	76.3
$MRT_{ih,ss}$	[h]	-	-	-	31	49.0	60.5	52	43.4	53.2
$fe_{0-3,ss}$	[%]	66	0.720	95.4	78	0.738	122	66	0.814	102
$R_{A,Cmax}$		28	1.12	54.6	63	1.34	50.1	64	1.16	85.1
$R_{A,AUC0-3}$		-	-	-	-	-	-	54	1.37	67.5

gMean：幾何平均値，gCV：幾何変動係数
a）中央値及び範囲（最小値-最大値）
b）オロダテロールの血漿中濃度が少なくとも 1/3（N=27）の患者で定量できた場合，記述統計量を算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-3_Table 11.5.2.3:1，Table 15.6.2.1: 2～4，Table 15.6.2.1: 10～12 より作成

(5) 安全性

a)　曝露状況

治験薬の平均曝露期間は 29 日間で，89%の患者がこの中に含まれた。治験薬の曝露状況はすべての投与群で同様であった。

b)　有害事象

全ての有害事象を表 3.2: 8 に示した。有害事象は，オロダテロール 2 µg 群 81 名中 30 名（37.0%），5 µg 群 80 名中 33 名（41.3%），10 µg 群 86 名中 26 名（30.2%），20 µg 群 79 名中 30 名（38.0%），

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

及びプラセボ群 79 名中 29 名（36.7%）に発現した。ほとんどの有害事象の重症度は軽度から中等度であり，投与群全体で同様の発現であった。高度の有害事象は，オロダテロール 2 µg 群 3 名（3.7%），5 µg 群 2 名（2.5%），10 µg 群 2 名（2.3%），20 µg 群 3 名（3.8%），及びプラセボ群 1 名（1.3%）に発現した。

c)　高頻度に発現した有害事象

本治験の有害事象の発現頻度は概して低く，投与群全体で同様の発現であった。本治験で用量依存的に発現した有害事象は認められなかった。発現率が 3%を超える（1 群 3 名以上）有害事象の発現件数は少なかった。本治験の対象集団に予測されたとおり，多くは呼吸器系の有害事象であった。発現した有害事象の症状が回復しなかった患者は，各投与群に 1〜2 名であった。

d)　治験薬と因果関係がある有害事象

治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した全ての有害事象を表 3.2: 9 に示した。治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現は少なく，オロダテロール 2 µg 群 4 名（4.9%），5 µg 群 3 名（3.8%），10 µg 群 2 名（2.3%），20 µg 群 1 名（1.3%），及びプラセボ群 5 名（6.3%）に発現した。投与量と有害事象発現の関連性を示すエビデンスは得られず，発現頻度は他の投与群よりプラセボ群でわずかに高く，投与量増加に従い若干低下した。

e)　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では，死亡はなかった。重篤な有害事象は，患者 8 名に発現した。治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった。重篤な有害事象を発現した患者 8 名のうち，入院が必要となったのは 6 名であった。内訳は，オロダテロール 2 µg 群 1 名（1.2%），5 µg 群 2 名（2.5%），10 µg 群 2 名（2.3%），及び 20 µg 群 1 名（1.3%）であった。

ICH E3 の基準による「重要な有害事象」及び治験薬投与中止に至った有害事象の発現は，全体で患者 6 名に発現した。内訳は，オロダテロール 2 µg 群 1 名（1.2%），5 µg 群 4 名（5.0%），及びプラセボ群 1 名（1.3%）であり 5 µg 群で多かった。治験薬投与中止に至った有害事象は，全体で 9 名に発現し，内訳は，オロダテロール 2 µg 群 1 名（1.2%），5 µg 群 5 名（6.3%），20 µg 群 2 名（2.5%），及びプラセボ群 1 名（1.3%）であった（表 3.2: 7）。

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

表 3.2: 7　　治験薬投与中止に至った有害事象

	BI 1744 R2		BI 1744 R5		BI 1744 R10		BI 1744 R20		R Placebo	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	81	(100.0)	80	(100.0)	86	(100.0)	79	(100.0)	79	(100.0)
Total with adverse events leading to treatment discontinuation	1	(1.2)	5	(6.3)	0	(0.0)	2	(2.5)	1	(1.3)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
Sinusitis (副鼻腔炎)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
Nervous system disorders (神経系障害)	0	(0.0)	2	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Syncope (失神)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Syncope vasovagal (血管迷走神経性失神)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac disorders (心臓障害)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Palpitations (動悸)	1	(1.2)	0	(0.0)	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)	2	(2.5)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.3)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
Cough (咳嗽)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dyspnoea (呼吸困難)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
Upper gastrointestinal haemorrhage (上部消化管出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
General disorders and administration site conditions (全身障害および投与局所様態)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)
Fatigue (疲労)	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	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hip fracture (股関節部骨折)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 10.1

f)　臨床検査，バイタルサイン，身体所見及び 12 誘導心電図

バイタルサイン，臨床検査，12 誘導心電図及び身体所見について，全投与群で良好な安全性及び忍容性プロファイルが示された。β_2 刺激薬への感受性を示すとされる全身薬力学パラメータ（カリウム，心拍数，クレアチニンホスホキナーゼ）でオロダテロール 2 µg，5 µg，及び 10 µg の影響

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

は示されなかった。オロダテロール 20 μg で，カリウムの低下及びクレアチニンホスホキナーゼの上昇がわずかにみられた。

g)　忍容性

本治験の結果から，COPD 患者でのオロダテロール 20 μg までの 1 日 1 回，4 週間投与の安全性及び忍容性が示された。安全性及び忍容性に関して，COPD 患者でオロダテロールの臨床評価を継続できなくなるような問題は示されなかった。

(6) まとめ

本治験では，次の 2 つの主目的を達成した。1 つに，すべての投与量でオロダテロールの 1 日 1 回，4 週投与後にトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の有意な増加が認められ，継続投与後のオロダテロールの作用が 24 時間継続することが確認された。さらに，肺機能の改善で明確な用量反応関係が認められた。肺機能に与える影響では，オロダテロール 2 μg 投与は用量反応曲線の立ち上がり部分にあったことが示唆され，一方で，オロダテロール 10 μg 投与及び 20 μg 投与で有効性が同様であったことから，10 μg で用量反応曲線のプラトーに到達していたことが示唆された。

有害事象，バイタルサイン，臨床検査，12 誘導心電図及び身体所見では，すべての投与量で良好な安全性及び忍容性プロファイルが示された。オロダテロール 2 μg，5 μg，及び 10 μg で β_2 刺激薬への感受性を示す既知の全身薬力学パラメータ（カリウム，心拍数，クレアチニンホスホキナーゼ）への影響は示されなかった。オロダテロール 20 μg でこれらのパラメータでわずかにではあるが，特定の時点で統計的に有意となる影響があったことから，COPD 患者でオロダテロールの全身薬力学的作用の閾値は約 20 μg と考えられた。これは健康成人被験者及び喘息患者の試験結果と一致した。

本治験の結果から，COPD 患者でのオロダテロール 20 μg までの 1 日 1 回，4 週間投与の安全性及び忍容性が示された。COPD 患者でオロダテロールの臨床評価を継続できなくなるような問題は示されなかった。

オロダテロール及びオロダテロールグルクロン酸抱合体は Day 8 に定常状態に到達した。オロダテロール及びオロダテロールグルクロン酸抱合体の累積は少なく，いずれも同じ範囲内であった。オロダテロールの $C_{ma,ss}$ 及び $AUC_{0\text{-}1,ss}$ は，オロダテロール 5～20 μg の用量範囲で用量比例的に増加した。特定の共変量と関連したオロダテロールの全身曝露に対する共変量の影響は小さく，特に問題ないものと考えられる。

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

表 3.2: 8　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.5）

	Screening		BI 1744 R2		BI 1744 R5		BI 1744 R10		BI 1744 R20		R Placebo		Post-Treat		Post-Study	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	405	(100.0)	81	(100.0)	80	(100.0)	86	(100.0)	79	(100.0)	79	(100.0)	392	(100.0)	405	(100.0)
Total with adverse events	52	(12.8)	30	(37.0)	33	(41.3)	26	(30.2)	30	(38.0)	29	(36.7)	39	(9.9)	0	(0.0)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	12	(3.0)	7	(8.6)	16	(20.0)	6	(7.0)	7	(8.9)	4	(5.1)	13	(3.3)	0	(0.0)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	4	(1.0)	2	(2.5)	6	(7.5)	4	(4.7)	2	(2.5)	1	(1.3)	4	(1.0)	0	(0.0)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(2.5)	1	(1.2)	4	(5.1)	1	(1.3)	1	(0.3)	0	(0.0)
Bronchitis (気管支炎)	0	(0.0)	1	(1.2)	3	(3.8)	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Urinary tract infection (尿路感染)	3	(0.7)	1	(1.2)	2	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cellulitis (蜂巣炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diverticulitis (憩室炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastroenteritis (胃腸炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastroenteritis viral (ウイルス性胃腸炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease (慢性閉塞性気道疾患の感染性増悪)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Laryngitis (喉頭炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinusitis (副鼻腔炎)	2	(0.5)	1	(1.2)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Viral upper respiratory tract infection (ウイルス性上気道感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Acute sinusitis (急性副鼻腔炎)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral herpes (口腔ヘルペス)	1	(0.2)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pneumonia (肺炎)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Influenza (インフルエンザ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
Oral candidiasis (口腔カンジダ症)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Candidiasis (カンジダ症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)

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

表 3.2: 8　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.5）（続き）

	Screening		BI 1744 R2		BI 1744 R5		BI 1744 R10		BI 1744 R20		R Placebo		Post-Treat		Post-Study	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	405	(100.0)	81	(100.0)	80	(100.0)	86	(100.0)	79	(100.0)	79	(100.0)	392	(100.0)	405	(100.0)
Total with adverse events	52	(12.8)	30	(37.0)	33	(41.3)	26	(30.2)	30	(38.0)	29	(36.7)	39	(9.9)	0	(0.0)
Tinea infection (白癬感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Tooth abscess (歯膿瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Tooth infection (歯感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	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)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lung neoplasm (肺新生物)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	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)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	1	(0.2)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.3)	2	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
Anaemia (貧血)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Polycythaemia (赤血球増加症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	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)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymph node pain (リンパ節痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.2)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Dehydration (脱水)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperkalaemia (高カリウム血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypokalaemia (低カリウム血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Anorexia (食欲不振)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Psychiatric disorders (精神障害)	3	(0.7)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nervousness (神経過敏)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Insomnia (不眠症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

表 3.2: 8　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.5）（続き）

	Screening		BI 1744 R2		BI 1744 R5		BI 1744 R10		BI 1744 R20		R Placebo		Post-Treat		Post-Study	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	405	(100.0)	81	(100.0)	80	(100.0)	86	(100.0)	79	(100.0)	79	(100.0)	392	(100.0)	405	(100.0)
Total with adverse events	52	(12.8)	30	(37.0)	33	(41.3)	26	(30.2)	30	(38.0)	29	(36.7)	39	(9.9)	0	(0.0)
Anxiety (不安)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Restlessness (落ち着きのなさ)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sleep disorder (睡眠障害)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nervous system disorders (神経系障害)	6	(1.5)	6	(7.4)	5	(6.3)	7	(8.1)	1	(1.3)	5	(6.3)	4	(1.0)	0	(0.0)
Headache (頭痛)	2	(0.5)	3	(3.7)	1	(1.3)	3	(3.5)	1	(1.3)	4	(5.1)	1	(0.3)	0	(0.0)
Dizziness (浮動性めまい)	2	(0.5)	2	(2.5)	1	(1.3)	2	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Syncope (失神)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Syncope vasovagal (血管迷走神経性失神)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.3)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tremor (振戦)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Migraine (片頭痛)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinus headache (副鼻腔炎に伴う頭痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
Hypoaesthesia (感覚鈍麻)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Restless legs syndrome (下肢静止不能症候群)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye disorders (眼障害)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye pain (眼痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cataract (白内障)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry eye (眼乾燥)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	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)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Tympanic membrane disorder (鼓膜障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)

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

表 3.2: 8　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.5）（続き）

	Screening		BI 1744 R2		BI 1744 R5		BI 1744 R10		BI 1744 R20		R Placebo		Post-Treat		Post-Study	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	405	(100.0)	81	(100.0)	80	(100.0)	86	(100.0)	79	(100.0)	79	(100.0)	392	(100.0)	405	(100.0)
Total with adverse events	52	(12.8)	30	(37.0)	33	(41.3)	26	(30.2)	30	(38.0)	29	(36.7)	39	(9.9)	0	(0.0)
Cardiac disorders (心臓障害)	5	(1.2)	1	(1.2)	1	(1.3)	1	(1.2)	1	(1.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Atrioventricular block first degree (第一度房室ブロック)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinus arrhythmia (洞性不整脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tachycardia (頻脈)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Palpitations (動悸)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bundle branch block left (左脚ブロック)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac disorder (心障害)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinus bradycardia (洞性徐脈)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vascular disorders (血管障害)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haematoma (血腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypertension (高血圧)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypotension (低血圧)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	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)	15	(3.7)	10	(12.3)	12	(15.0)	9	(10.5)	10	(12.7)	13	(16.5)	10	(2.6)	0	(0.0)
Dyspnoea (呼吸困難)	3	(0.7)	3	(3.7)	2	(2.5)	0	(0.0)	3	(3.8)	6	(7.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cough (咳嗽)	3	(0.7)	4	(4.9)	6	(7.5)	2	(2.3)	2	(2.5)	2	(2.5)	1	(0.3)	0	(0.0)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	9	(2.2)	3	(3.7)	2	(2.5)	4	(4.7)	2	(2.5)	2	(2.5)	5	(1.3)	0	(0.0)
Pharyngolaryngeal pain (咽喉頭疼痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.2)	2	(2.5)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory tract congestion (気道うっ血)	0	(0.0)	2	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Productive cough (湿性咳嗽)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.3)	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysphonia (発声障害)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

表 3.2: 8　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.5）（続き）

	Screening		BI 1744 R2		BI 1744 R5		BI 1744 R10		BI 1744 R20		R Placebo		Post-Treat		Post-Study	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	405	(100.0)	81	(100.0)	80	(100.0)	86	(100.0)	79	(100.0)	79	(100.0)	392	(100.0)	405	(100.0)
Total with adverse events	52	(12.8)	30	(37.0)	33	(41.3)	26	(30.2)	30	(38.0)	29	(36.7)	39	(9.9)	0	(0.0)
Epistaxis (鼻出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasal congestion (鼻閉)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pulmonary congestion (肺うっ血)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rhinitis allergic (アレルギー性鼻炎)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rhinitis seasonal (季節性鼻炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Throat irritation (咽喉刺激感)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Wheezing (喘鳴)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Dry throat (咽喉乾燥)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pleural effusion (胸水)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rhinorrhoea (鼻漏)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sneezing (くしゃみ)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoxia (低酸素症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Pleuritic pain (胸膜痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Rhonchi (低音性連続性ラ音)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Sinus congestion (副鼻腔うっ血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	2	(0.5)	6	(7.4)	1	(1.3)	3	(3.5)	3	(3.8)	3	(3.8)	4	(1.0)	0	(0.0)
Diarrhoea (下痢)	0	(0.0)	2	(2.5)	1	(1.3)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(0.3)	0	(0.0)
Dry mouth (口内乾燥)	0	(0.0)	2	(2.5)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vomiting (嘔吐)	0	(0.0)	2	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
Abdominal distension (腹部膨満)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dyspepsia (消化不良)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eructation (おくび)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

表 3.2: 8　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.5）（続き）

	Screening		BI 1744 R2		BI 1744 R5		BI 1744 R10		BI 1744 R20		R Placebo		Post-Treat		Post-Study	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	405	(100.0)	81	(100.0)	80	(100.0)	86	(100.0)	79	(100.0)	79	(100.0)	392	(100.0)	405	(100.0)
Total with adverse events	52	(12.8)	30	(37.0)	33	(41.3)	26	(30.2)	30	(38.0)	29	(36.7)	39	(9.9)	0	(0.0)
Gastrooesophageal reflux disease (胃食道逆流性疾患)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lip dry (口唇乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nausea (悪心)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Toothache (歯痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
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)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Constipation (便秘)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
Abdominal pain lower (下腹部痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Food poisoning (食中毒)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Inguinal hernia (鼠径ヘルニア)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	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)	1	(0.2)	2	(2.5)	0	(0.0)	1	(1.2)	3	(3.8)	1	(1.3)	2	(0.5)	0	(0.0)
Dermatitis (皮膚炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry skin (皮膚乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ecchymosis (斑状出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Pruritus (そう痒症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dermal cyst (皮膚嚢腫)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Erythema (紅斑)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	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)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash (発疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Neurodermatitis (神経皮膚炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	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)	9	(2.2)	7	(8.6)	5	(6.3)	1	(1.2)	4	(5.1)	4	(5.1)	3	(0.8)	0	(0.0)
Arthralgia (関節痛)	2	(0.5)	2	(2.5)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

表 3.2: 8　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	Screening N	Screening (%)	BI 1744 R2 N	BI 1744 R2 (%)	BI 1744 R5 N	BI 1744 R5 (%)	BI 1744 R10 N	BI 1744 R10 (%)	BI 1744 R20 N	BI 1744 R20 (%)	R Placebo N	R Placebo (%)	Post-Treat N	Post-Treat (%)	Post-Study N	Post-Study (%)
Number of patients	405	(100.0)	81	(100.0)	80	(100.0)	86	(100.0)	79	(100.0)	79	(100.0)	392	(100.0)	405	(100.0)
Total with adverse events	52	(12.8)	30	(37.0)	33	(41.3)	26	(30.2)	30	(38.0)	29	(36.7)	39	(9.9)	0	(0.0)
Bursitis (滑液包炎)	0	(0.0)	2	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(0.3)	0	(0.0)
Muscle spasms (筋痙縮)	1	(0.2)	1	(1.2)	1	(1.3)	0	(0.0)	2	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pain in extremity (四肢痛)	3	(0.7)	2	(2.5)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Back pain (背部痛)	2	(0.5)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Intervertebral disc protrusion (椎間板突出)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal chest pain (筋骨格系胸痛)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal pain (筋骨格痛)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Myalgia (筋痛)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Periarthritis (関節周囲炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neck pain (頚部痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tendonitis (腱炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Arthritis (関節炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Exostosis (外骨腫)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Proteinuria (蛋白尿)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal pain (腎臓痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haematospermia (血精液症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	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)	2	(0.5)	2	(2.5)	2	(2.5)	1	(1.2)	2	(2.5)	2	(2.5)	4	(1.0)	0	(0.0)
Catheter site pain (カテーテル留置部位疼痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

表 3.2: 8　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.5）（続き）

	Screening		BI 1744 R2		BI 1744 R5		BI 1744 R10		BI 1744 R20		R Placebo		Post-Treat		Post-Study	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	405	(100.0)	81	(100.0)	80	(100.0)	86	(100.0)	79	(100.0)	79	(100.0)	392	(100.0)	405	(100.0)
Total with adverse events	52	(12.8)	30	(37.0)	33	(41.3)	26	(30.2)	30	(38.0)	29	(36.7)	39	(9.9)	0	(0.0)
Chest pain (胸痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fatigue (疲労)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.3)	1	(0.3)	0	(0.0)
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pain (疼痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pyrexia (発熱)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
Chest discomfort (胸部不快感)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Inflammation (炎症)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Malaise (倦怠感)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Investigations (臨床検査)	4	(1.0)	2	(2.5)	1	(1.3)	0	(0.0)	3	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Electrocardiogram QT prolonged (心電図ＱＴ延長)	1	(0.2)	1	(1.2)	1	(1.3)	0	(0.0)	2	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood creatine phosphokinase increased (血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased (γーグルタミルトランスフェラーゼ増加)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood glucose increased (血中ブドウ糖増加)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	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)	6	(1.5)	3	(3.7)	3	(3.8)	2	(2.3)	3	(3.8)	1	(1.3)	4	(1.0)	0	(0.0)
Fall (転倒)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(2.5)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	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)	0	(0.0)	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)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Injury (損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle strain (筋挫傷)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

表 3.2: 8　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.5）（続き）

	Screening		BI 1744 R2		BI 1744 R5		BI 1744 R10		BI 1744 R20		R Placebo		Post-Treat		Post-Study	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	405	(100.0)	81	(100.0)	80	(100.0)	86	(100.0)	79	(100.0)	79	(100.0)	392	(100.0)	405	(100.0)
Total with adverse events	52	(12.8)	30	(37.0)	33	(41.3)	26	(30.2)	30	(38.0)	29	(36.7)	39	(9.9)	0	(0.0)
Procedural pain (処置による疼痛)	1	(0.2)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Skin laceration (皮膚裂傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rib fracture (肋骨骨折)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	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)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Animal bite (動物咬傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Joint sprain (関節捻挫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Skeletal injury (骨格損傷)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Joint dislocation (関節脱臼)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Limb crushing injury (四肢圧挫損傷)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Radius fracture (橈骨骨折)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sunburn (サンバーン)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Surgical and medical procedures (外科および内科処置)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Myringoplasty (鼓膜形成)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gingival operation (歯肉手術)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 10.1

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

表 3.2: 9　担当医師が因果関係ありと判断した有害事象の発現例数（%）（試験 1222.5）

	Screening		BI 1744 R2		BI 1744 R5		BI 1744 R10		BI 1744 R20		R Placebo		Post-Treat		Post-Study	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	405	(100.0)	81	(100.0)	80	(100.0)	86	(100.0)	79	(100.0)	79	(100.0)	392	(100.0)	405	(100.0)
Total with related adverse events	0	(0.0)	4	(4.9)	3	(3.8)	2	(2.3)	1	(1.3)	5	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nervous system disorders (神経系障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tremor (振戦)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	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)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye disorders (眼障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye pain (眼痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	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)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tachycardia (頻脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	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)	2	(2.5)	1	(1.3)	1	(1.2)	1	(1.3)	4	(5.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cough (咳嗽)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.3)	1	(1.2)	1	(1.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dyspnoea (呼吸困難)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasal congestion (鼻閉)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pharyngolaryngeal pain (咽喉頭疼痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	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)	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)	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)	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)	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)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

表 3.2: 9　担当医師が因果関係ありと判断した有害事象の発現例数（%）（試験 1222.5）（続き）

	Screening		BI 1744 R2		BI 1744 R5		BI 1744 R10		BI 1744 R20		R Placebo		Post-Treat		Post-Study	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	405	(100.0)	81	(100.0)	80	(100.0)	86	(100.0)	79	(100.0)	79	(100.0)	392	(100.0)	405	(100.0)
Total with related adverse events	0	(0.0)	4	(4.9)	3	(3.8)	2	(2.3)	1	(1.3)	5	(6.3)	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)	0	(0.0)	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)	0	(0.0)	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)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fatigue (疲労)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 10.1

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

3.3　申請する適応症に関する比較対照試験 1222.22

Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to assess the efficacy and safety of 4 weeks of once daily treatment of orally inhaled BI 1744 CL (2 µg, 5 µg, 10 µg) delivered by the Respimat® inhaler in Japanese patients with COPD［CTD 5.3.5.1-4_試験 1222.22］

1)　試験方法

試験方法の概略を表 3.3: 1 に示した。

表 3.3: 1　試験方法の概略

目的	日本人慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に，オロダテロール吸入液の吸入用器具レスピマットによる 1 日 1 回 4 週間吸入投与時のオロダテロールの至適投与量を決定する。
試験デザイン	第 II 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験
対象	選択基準 ・ GCP に従った治験参加前の文書による同意取得 ・ COPD と診断され，以下の肺機能検査の基準を満たし，症状が比較的安定している 　・ Visit 1 で，気管支拡張薬使用後の FEV_1 の予測値（JRS:日本呼吸器学会肺整理専門委員会報告の予測式による）に対する割合いが 30%以上 80%未満（GOLD II~III） 　・ 気管支拡張薬使用後の 1 秒率（FEV_1/FVC）が 70%未満 ・ 年齢 40 歳以上の男女 ・ 10 pack-years を超える喫煙歴を有する喫煙者又は元喫煙者 Pack-years = ［喫煙本数 / 日 / 20］ × 喫煙年数 ・ 肺機能検査（院内スパイロメーター及び携帯スパイロメーター）及びピークフロー測定が可能，かつ，治験期間中の服薬日誌の記録が可能 ・ 吸入用器具レスピマット及び MDI（定量噴霧式吸入剤）での吸入が可能 除外基準 ・ 治験担当医師の判断で，COPD 以外の以下に示す重度の疾患を有する 　・ 治験参加で患者を危険にさらす 　・ 治験結果に影響を及ぼす 　・ 患者の治験参加能力に影響を及ぼす ・ 臨床的に問題となる臨床検査値（血液一般，血液生化学，尿）の異常（AST 値が 80 IU/L を超える，ALT 値が 80 IU/L を超える，ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍を超える，又はクレアチニン値が基準値の 1.5 倍を超える） ・ 喘息の既往及び合併。血中好酸球数が 600 /mm3 以上の場合，気管支喘息によるものでないことが説明されること ・ 甲状腺機能亢進症 ・ 発作性頻脈（例：100 回/分を超える） ・ ICH E14［CTD 5.4-59_R05-0989］で規定される，ベースライン時の明らかな QT/QTc 間隔の延長（QTc 間隔が繰り返し 450 ms を超えるなど）。治験実施施設で測定した QTc 間隔が 450～500 ms の患者は，中央評価機関でデータを再確認した。中央評価機関で 450 ms を超えた場合は除外。QTc 間隔が 500 ms 以上の患者は，その時点で除外 ・ ICH E14［CTD 5.4-59_R05-0989］で規定される，Torsade de Points（TdP）の危険因子がある（心不全，低カリウム血症，QT 延長症候群の家族歴など） ・ 1 年以内の心筋梗塞の既往 ・ 不安定な，若しくは生命を脅かす不整脈 ・ 活動性の結核 ・ 5 年以内に切除，放射線療法，化学療法の治療を要した悪性腫瘍（治療済みの基底細胞癌は許容した）

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

表 3.3: 1　　試験方法の概略（続き）

対象（続き）	・　生命を脅かす気道閉塞の既往 ・　嚢胞性肺線維症の既往 ・　臨床的に明らかな気管支拡張症 ・　明らかなアルコール又は薬物乱用歴 ・　肺切除を伴う開胸術を受けた（肺切除を伴わない開胸術の場合，1 番目の除外基準で判断する） ・　以下のいずれかの併用薬剤で治療中 　・　QT 間隔延長リスクのある薬剤 　・　β 刺激薬の内服薬及び貼付薬 　・　β 遮断薬（眼症状のための点眼薬は許容した） 　・　固定用量でない経口ステロイド剤（固定用量になって 6 週間未満），又はプレドニゾロン換算で 1 日あたり 10 mg，隔日使用の場合 20 mg を超える投与量の経口ステロイド剤 ・　1 日 1 時間を超える日中の酸素療法を実施中であり，治験期間中の酸素療法の中止が不可能 ・　スクリーニング（Visit 1）前 6 週間以内に呼吸リハビリテーションプログラムを終了した，又は呼吸リハビリテーションプログラムに参加中 ・　スクリーニング（Visit 1）前 1 カ月以内の他の治験薬の投与，又は治験薬を半減期の 6 倍未満の期間で投与中 ・　β 刺激薬，塩化ベンザルコニウム，エチレンジアミン四酢酸又はレスピマット吸入液のほかの成分に対する過敏症 ・　妊婦又は妊娠している可能性がある，治験期間中に妊娠を希望している女性，又は授乳中の女性 ・　本治験で一度治験薬を割付けられた，又は他の治験に参加中 ・　ランダム割付け前の肺疾患治療薬の使用制限を遵守できない ・　スクリーニング（Visit 1）前 6 週間以内，又はスクリーニング中（ベースライン）に気道感染又は COPD 増悪を発症した患者のランダム割付けは延期しなければならない。感染又は増悪の回復から 6 週間経過後にランダム割付けする（Visit 2） 注意： 1)　以下の患者を組み入れる場合は特に注意を要する 心血管系の疾患（特に冠不全，高血圧）の合併 モノアミン酸化酵素阻害薬又は三環系抗うつ薬による治療中 2)　カリウム非保持性利尿薬で治療中
治験薬	<u>被験薬</u> ・　オロダテロール塩酸塩吸入液 - レスピマット 投与量：2 µg，5 µg，10 µg（投与量は塩フリー体として表示） <u>対照薬</u> ・　プラセボ吸入液 - レスピマット
症例数	計画時：320 名 登録：328 名 （オロダテロール 2 µg 群；84 名，5 µg 群；79 名，10 µg 群；86 名，プラセボ群；79 名）
投与方法 投与期間	吸入用器具レスピマットによる経口吸入 4 週間
観察項目 観察時期	治験期間は Visit 1（スクリーニング期： 2〜4 週間），Visit 2〜5（治験薬投与期：4 週間），及び Visit 6（後観察期：治験薬投与終了後 14 日間）からなった。 各 Visit の来院時に，患者は治験担当医師又は医師に指名された者の指導のもとで座位にて治験薬を吸入した。患者は，Visit 1 にプラセボ吸入液を用いて吸入用器具レスピマットの使い方を練習した。Visit 2 は午前 7〜10 時の間に治験薬を吸入し，その後の Visit 3，4，5 は Visit 2 の投与時刻± 30 分以内かつ午前 7〜10 時の間に治験薬を吸入した。各 Visit 間の期間は，患者自身が Visit 2 の投与時刻の± 30 分以内かつ午前 7〜10 時の間に治験薬を吸入した。患者は治験薬投与状況を服薬日誌に記録した。 主な観察項目及び観察時期の詳細は，表 3.3: 2 に示す。

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

表 3.3: 1　　試験方法の概略（続き）

<table>
<tr><td>観察項目
観察時期
（続き）</td><td>治験薬投与期には以下を実施した。
<table>
<tr><td colspan="2">薬物動態用採血</td></tr>
<tr><td>Visit 2</td><td>治験薬投与前 30 分，投与後 5，20，40 分，1，3 時間</td></tr>
<tr><td>Visit 3，Visit 4</td><td>測定なし</td></tr>
<tr><td>Visit 5</td><td>治験薬投与前 30 分，投与後 5，20，40 分，1，3 時間</td></tr>
<tr><td colspan="2">院内スパイロメーターによる肺機能検査（FEV_1，FVC）</td></tr>
<tr><td>Visit 2</td><td>治験薬投与前 1 時間，10 分，投与後 30 分，1，2，3 時間</td></tr>
<tr><td>Visit 3，Visit 4</td><td>治験薬投与前 1 時間，10 分，投与後 30 分，1，2，3 時間</td></tr>
<tr><td>Visit 5</td><td>治験薬投与前 1 時間，10 分，投与後 30 分，1，2，3 時間</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>評価項目
評価基準</td><td>有効性
主要評価項目：FEV_1
副次評価項目：FVC，午前及び午後のピークフロー（PEFR）値，救援治療薬の使用，COPD 症状のスコア，医師の総合評価
薬物動態
オロダテロールの血漿中濃度
安全性
バイタルサイン，12 誘導心電図，臨床検査，追加安全性臨床検査（カリウム），有害事象（身体所見を含む），身体所見</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>有効性の解析
FAS は，割付けされた患者のうち，ベースラインデータ（治験薬投与開始の 4 週間前～2 週間前）及び 1 つ以上の評価項目に対する治験薬投与後 5 日後以降の適切な測定データを有する集団とした。主要評価項目である FEV_1 及び副次評価項目である他の肺機能測定値（PFTs）などについては，投与群を固定効果，ベースラインを共変量，及び施設を変量効果とした共分散分析モデルを用いて，閉手順により最高用量から順にプラセボと比較する解析を行った。
安全性の解析
割付けされ少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた患者集団（treated set）を対象とした。有害事象などの安全性評価項目は記述統計により要約した。</td></tr>
<tr><td>症例数の設定根拠</td><td>ブリッジング対象である試験 1222.5 の成績［CTD 5.3.5.1-3_U09-3125-01］から，投与 4 週後でのトラフ FEV_1 のプラセボとの差は，オロダテロール 5 μg 群では 0.097［L］，オロダテロール 10 μg 群では 0.123［L］と推定された。共通の SD を 0.190［L］と仮定すると，80 名/群で 5 μg 群及び 10 μg 群それぞれとプラセボとの差を 86%の確率で検出可能（片側有意水準 2.5%）となるため，各群 80 名を目標症例数と設定した。</td></tr>
<tr><td>治験調整医師</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>治験実施施設</td><td>日本の計 48 施設</td></tr>
<tr><td>治験実施期間</td><td>2009 年 1 月 13 日～2010 年 3 月 31 日</td></tr>
</table>

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

表 3.3: 2　　主な観察項目と観察時期

Trial Periods	スクリーニング期（ベースライン）	治験薬投与期				後観察期
Visit	1	2	3	4	5	6
Week	-2～-4	-	1	2	4	6
Day	-14～-28	1	8 ± 1	15 ± 2	29 ± 2	V5+14
同意取得 [1)]	X					
患者背景の確認	X					
選択／除外基準の確認	X	X				
身体所見	X				X[2)]	X[3)]
臨床検査 [4)]	X		X	X	X	X[2), 3)]
追加安全性臨床検査（カリウム）		X	X	X	X	
妊娠検査 [5)]	X					X[2)]
治験薬の割付け		X				
肺機能検査（FEV_1，FVC）	X	X	X	X	X	X
気道可逆性検査	X					
12 誘導心電図	X	X	X	X	X	X[2), 3)]
携帯スパイロメーターでの肺機能測定 [6)]	X	X	X	X	X	
治験薬の処方		X	X	X		
救援治療薬の処方	X	X	X	X	X	
薬物動態測定用採血		X			X	
血圧・脈拍数（座位）	X	X	X	X	X	X[2)]
携帯スパイロメーターの回収及び確認		X	X	X	X	X
服薬状況の確認		X	X	X	X	X
医師の総合評価		X	X	X	X	X
有害事象の確認	X	X	X	X	X	X[2)]
併用療法の確認	X	X	X	X	X	X[2)]
治験薬の吸入終了					X	
治験の終了						X[2)]

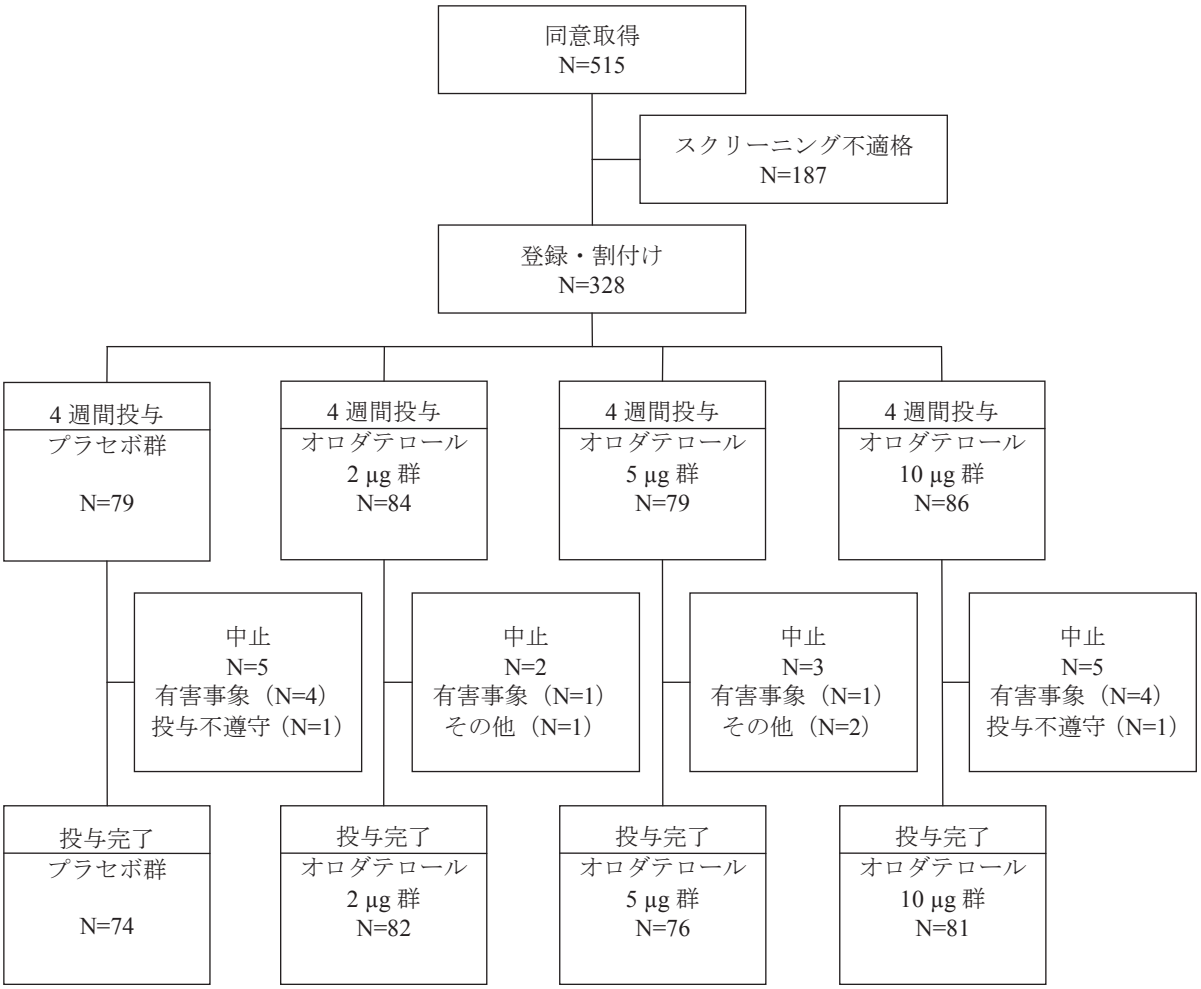
1）併用療法のウォッシュアウト及び制限開始を含め，治験参加前に ICH GCP ガイドラインに従った文書による同意を取得する。
2）途中中止したすべての患者についても実施する。
3）Visit 5 にて臨床的な異常がみられた場合のみ実施する。
4）8 時間以上の絶食後実施する。
5）妊娠が可能な女性患者については必ず妊娠検査を実施する。Visit 1 及び後観察時（Visit 6）に尿検査を実施する。
6）携帯スパイロメーターは，Visit 2，3，4，5 の携帯スパイロメーターによる肺機能検査，及びスクリーニング期から後観察期を通じ毎日 2 回（起床時及び就寝前）のピークフロー（PEFR）測定に用いる。

引用元：CTD 5.3.5.1-4_Table 9.5: 1 より作成

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

2)　試験結果

(1)　被験者の内訳



引用元：CTD 5.3.5.1-4_Figure 10.1: 1 より作成

図 3.3: 1　　被験者の内訳

(2)　治験対象

同意取得した患者 515 名のうち，328 名（男性 310 名，女性 18 名）が本治験に組み入れられ，オロダテロール塩酸塩 2 μg 群（84 名），5 μg 群（79 名），10 μg 群（86 名），及びプラセボ群（79 名）に割り付けされ，すべての患者が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を受けた全患者（328 名）を有効性解析対象集団（FAS）及び安全性解析対象集団に含めた。15 名（オロダテロール塩酸塩 2 μg 群 2 名，5 μg 群 3 名，10 μg 群 5 名，及びプラセボ群 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。本治験の被験者はすべて日本人で，年齢は平均 69.3 歳，身長は平均 163.2 cm，体重は平均 58.2 kg，BMI は平均 21.8 kg/m^2 であり，COPD の平均罹病期間は 3.5 年であった（表 3.3: 3）。

治験薬の平均服薬率は，99.6%と高く，各投与群で同程度であった（99.4%～99.8%）。

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

表 3.3: 3　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

	プラセボ群	オロダテロール 2 µg 群	オロダテロール 5 µg 群	オロダテロール 10 µg 群	計
患者数	79	84	79	86	328
性別 [N (%)]					
男性	75 (94.9)	79 (94.0)	76 (96.2)	80 (93.0)	310 (94.5)
女性	4 (5.1)	5 (6.0)	3 (3.8)	6 (7.0)	18 (5.5)
年齢 [歳]					
平均値	68.9	68.9	70.1	69.3	69.3
SD	6.5	7.6	6.7	7.4	7.1
身長 [cm]					
平均値	163.9	163.8	162.7	162.2	163.2
SD	6.0	7.2	6.9	6.5	6.7
体重 [kg]					
平均値	59.37	58.39	57.63	57.35	58.17
SD	8.52	9.09	10.53	9.97	9.55
BMI [kg/m^2]					
平均値	22.11	21.73	21.70	21.70	21.81
SD	3.07	2.98	3.43	3.04	3.12
飲酒 [N (%)]					
非飲酒者	40 (50.6)	33 (39.3)	33 (41.8)	39 (45.3)	145 (44.2)
飲酒者（問題とならない程度）	39 (49.4)	51 (60.7)	46 (58.2)	47 (54.7)	183 (55.8)
喫煙 [N (%)]					
元喫煙者	59 (74.7)	62 (73.8)	56 (70.9)	65 (75.6)	242 (73.8)
喫煙者	20 (25.3)	22 (26.2)	23 (29.1)	21 (24.4)	86 (26.2)
喫煙歴 [pack-years]					
平均値	65.47	59.15	64.80	60.19	62.31
SD	31.50	27.87	35.04	43.81	35.12
罹病期間 [年]					
平均値	3.16	3.95	3.38	3.61	3.53
SD	3.96	5.02	3.36	3.48	4.01
罹病期間 [N (%)]					
1 年未満	29 (36.7)	19 (22.6)	24 (30.4)	26 (30.2)	98 (29.9)
1～10 年未満	47 (59.5)	60 (71.4)	52 (65.8)	55 (64.0)	214 (65.2)
10～20 年未満	2 (2.5)	4 (4.8)	3 (3.8)	5 (5.8)	14 (4.3)
20 年以上	1 (1.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)

引用元：CTD 5.3.5.1-4_Table 11.2: 1 より作成

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

表 3.3: 4　スクリーニング時の肺機能検査値（気管支拡張薬投与後[a)]，治験薬投与した集団）

	プラセボ群	オロダテロール 2 μg 群	オロダテロール 5 μg 群	オロダテロール 10 μg 群	オロダテロール 20 μg 群	計
患者数	79	81	80	86	79	405
FEV_1 [L]						
平均値 (SD)	1.45	1.49	1.55	1.54	1.48	1.50
中央値 (範囲)	0.47	0.47	0.50	0.53	0.53	0.50
% predicted normal FEV_1 - ECSC						
平均値	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
<30% [N (%)]	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (0.7)
30% to <50% [N (%)]	31 (39.2)	32 (39.5)	32 (40.0)	34 (39.5)	28 (35.4)	157 (38.8)
50% to <80% [N (%)]	47 (59.5)	49 (60.5)	47 (58.8)	51 (59.3)	50 (63.3)	244 (60.2)
≥80% [N (%)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
FEV_1 [L] change from pre-bronchodilator						
平均値	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
FEV_1 [% change from pre-bronchodilator]						
平均値	14.39	15.88	19.87	17.47	17.80	17.09
SD	14.01	12.03	16.49	12.70	15.79	14.32
FVC [L]						
平均値	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 [%]						
平均値	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

a）サルブタモール 400 μg 吸入 10～15 分後
引用元：CTD 5.3.5.1-4_Table 11.2: 2，Table15.1.4: 5

(3) 有効性

主要評価項目である投与 4 週のトラフ FEV_1 反応は，オロダテロールのいずれの投与群でもプラセボに対する優越性が示され（$p<0.0001$），投与量 2 μg（0.091 L），5 μg（0.132 L）及び 10 μg（0.132 L）にわたる明確な用量反応性が認められた。5 μg 及び 10 μg は，2 μg と比較して有効性評価で一貫した改善が示された。これにより，5 μg 及び 10 μg の両投与量が用量反応曲線のプラトーに到達又は近い状態であったこと，一方で 5 μg 及び 10 μg が 2 μg より統計的に優れていたことから，2 μg が用量反応曲線の立ち上がり部分にあったことが示唆された。さらに，投与 1 週及び 2 週後のトラフ FEV_1 反応でも同様の用量反応性が観察され，オロダテロールのいずれの投与群でもプラセボに対する優越性が示された（$p<0.005$）。

FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及び FEV_1 $peak_{0\text{-}3h}$ 反応についても，投与 1 日，投与 1 週，2 週及び 4 週後にオロダテロール投与群全体にわたる明確な用量反応性が認められた。高い用量での反応性の高さは，5 μg と 10 μg の間で投与 1 日，投与 1 週及び 2 週後にも認められたが，投与 4 週後には認められ

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

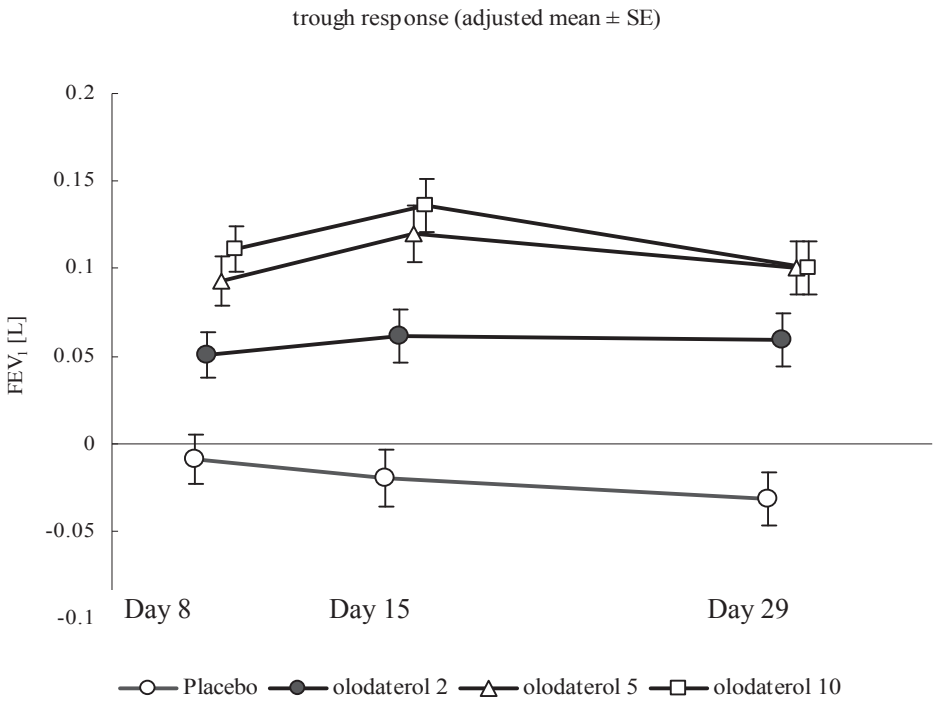
なかった。投与 4 週後の FVC トラフ反応については，投与 4 週後のトラフ FEV_1 ほど明らかな用量反応性は認められなかった。

表 3.3: 5　プラセボと比較した治験薬投与 4 週後（Day 29）のトラフ FEV_1 反応[L]の調整平均値（SE）：欠測値の補完解析（最大の解析対象集団）

			プラセボとの差		
Test Day	投与群	投与群 平均 (SE)	平均 (SE)	p 値	95%信頼区間
29	プラセボ	-0.032 (0.015)			
	オロダテロール 2 µg	0.059 (0.015)	0.091 (0.020)	<.0001	(0.051, 0.131)
	オロダテロール 5 µg	0.100 (0.015)	0.132 (0.021)	<.0001	(0.091, 0.172)
	オロダテロール 10 µg	0.100 (0.015)	0.132 (0.020)	<.0001	(0.092, 0.172)

調整平均は，ベースライン，投与群（以上，固定効果）及び施設（変量効果）による共分散分析に基づく
患者数：プラセボ群 79 名，オロダテロール 2 µg 群 84 名，オロダテロール 5 µg 群 79 名，オロダテロール 10 µg 群 86 名
共通のベースライン平均 (SE)=1.186 (0.436)
引用元：CTD 5.3.5.1-4_Table 11.4.1.1: 1

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



調整平均は，ベースライン，投与群（以上，固定効果）及び施設（変量効果）による共分散分析に基づく
引用元：CTD 5.3.5.1-4_Figure 11.4.1.2: 1

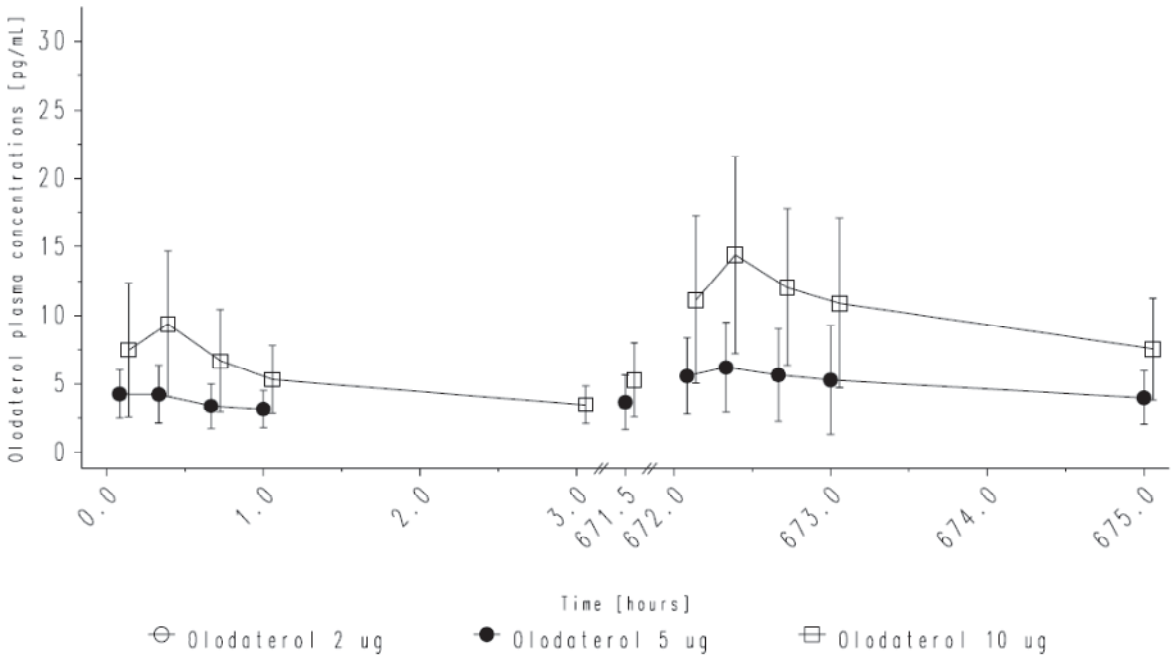
図 3.3: 2　投与 1 週，2 週及び 4 週後（Days 8，15，及び 29）のトラフ FEV_1 変化[L]の調整平均値（SE）：欠測値の補完解析（最大の解析対象集団）

(4) 薬物動態

2 μg 群のほとんどの患者で血漿中濃度が低く測定できなかったため，血漿中濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量は算出できなかった。オロダテロールの血漿中濃度は，反復吸入投与の場合は吸入後およそ 20 分で最高血漿中濃度に達した。オロダテロールの C_{max} 及び AUC_{0-1} に基づく累積係数は，それぞれ 1.59～1.60 及び 1.69～1.77 であった。視覚的な判断により，オロダテロールの C_{max} 及び AUC_{0-1} は，検討された用量範囲で用量比例的に増加することが示された。

オロダテロールの全身曝露（$C_{max,norm}$，$AUC_{0-1,norm}$，$C_{max,ss,norm}$，及び $AUC_{0-1,ss,norm}$）に対する，年齢，性別，体重，腎機能，肝機能，又は肺機能による影響は認められなかった。本治験ではチトクローム P450 (CYP) 2C8, CYP2C9, CYP3A4, UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ (UGT)，又は P 糖蛋白質（P-gp）の阻害剤を併用していた患者は少なかったが，これら薬剤を服用している患者と服用していない患者とではオロダテロールの全身曝露量は類似していた。

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



解析計画と異なり 2/3 ルールは適用されず，オロダテロールの血漿中濃度が少なくとも 1/3 の患者で確認された濃度範囲内で定量できた場合，その時点の記述解析は実施された。
オロダテロール 2 µg 群では，オロダテロールの血漿濃度が 1/3 の患者で定量できなかった。
引用元：CTD 5.3.5.1-4_Figure 11.5.2: 1

図 3.3: 3　COPD 患者へのオロダテロール塩酸塩 2 µg，5 µg 及び 10 µg の 1 日 1 回 4 週間吸入投与時のオロダテロールの算術平均血漿中濃度-時間プロファイル

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

表 3.3: 6　COPD 患者へのオロダテロール塩酸塩 5 μg 及び 10 μg 1 日 1 回単回吸入投与時のオロダテロールの薬物動態パラメータ

		オロダテロール 5 μg 群			オロダテロール 10 μg 群		
Day 1 (Visit 2)		N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)
C_{max}	[pg/mL]	53	4.17	46.7	81	8.22	58.3
$C_{max,norm}$	[pg/mL/μg]	53	0.833	46.7	81	0.822	58.3
t_{max} a)	[h]	53	0.283	0.0500-0.633	81	0.300	0.0500-0.667
AUC_{0-1}	[pg·h/mL]	30	3.67	35.6	77	6.08	50.8
$AUC_{0-1,norm}$	[pg·h/mL/μg]	30	0.735	35.6	77	0.608	50.8

gMean：幾何平均値，gCV：幾何変動係数
a）中央値及び幅（最小値-最大値）
引用元：CTD 5.3.5.1-4_Table 11.5.2: 1，Table 15.6.2.1: 2-3 より作成

表 3.3: 7　COPD 患者へのオロダテロール塩酸塩 5 μg 及び 10 μg 1 日 1 回 28 日間反復吸入投与後のオロダテロールの薬物動態パラメータ

		オロダテロール 5 μg 群			オロダテロール 10 μg 群		
Day 29 (Visit 5)		N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)
$C_{max,ss}$	[pg/mL]	67	5.92	57.4	78	13.1	58.6
$C_{max,ss,norm}$	[pg/mL/μg]	67	1.18	57.4	78	1.31	58.6
$t_{max,ss}$ a)	[h]	67	0.333	0.0500-0.883	78	0.300	0.0830-1.00
$AUC_{0-1,ss}$	[pg·h/mL]	64	4.85	54.6	77	10.8	54.0
$AUC_{0-1,ss,norm}$	[pg·h/mL/μg]	64	0.970	54.6	77	1.08	54.0
$AUC_{0-3,ss}$	[pg·h/mL]	51	13.9	45.4	76	26.9	51.7
$AUC_{0-3,ss,norm}$	[pg·h/mL/μg]	51	2.79	45.4	76	2.69	51.7
$AUC_{0-24,ss}$	[pg·h/mL]	27	104	36.4	62	160	40.7
$AUC_{0-24,ss,norm}$	[pg·h/mL/μg]	27	20.9	36.4	62	16.0	40.7
$CL/F_{,ss}$	[mL/min]	27	798	36.4	62	1040	40.7
$R_{A,Cmax}$		47	1.59	46.7	74	1.60	55.3
$R_{A,AUC0-1}$		28	1.69	39.9	71	1.77	47.7

gMean：幾何平均値，gCV：幾何変動係数
a）中央値及び幅（最小値-最大値）
引用元：CTD 5.3.5.1-4_Table 11.5.2: 2，Table 15.6.2.1: 2-3 より作成

(5) 安全性

a)　曝露状況

治験薬の平均曝露期間は 28.7 日間で，82.9%の患者が 28 日以上の投与であった。治験薬の曝露状況はすべての投与群で同様であった。

b)　有害事象

有害事象は，オロダテロール 2 μg 群 84 名中 28 名（33.3%），オロダテロール 5 μg 群 79 名中 25 名（31.6%），オロダテロール 10 μg 群 86 名中 36 名（41.9%），及びプラセボ群 79 名中 28 名（35.4%）に発現した。発現頻度は，他の投与群よりオロダテロール 10 μg 群でわずかに高かった。

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，軽度又は中等度であった。高度の有害事象は，オロダテロール 2 μg 群 1 名（1.2%），オロダテロール 5 μg 群 1 名（1.3%），オロダテロール 10 μg 群 2 名（2.3%），及びプラセボ群 1 名（1.3%）に発現した。

治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象は，オロダテロール 2 μg 群 2 名（2.4%），オロダテロール 5 μg 群 5 名（6.3%），オロダテロール 10 μg 群 6 名（7.0%），及びプラセボ群 3 名（3.8%）に発現した。

最も発現頻度の高かった有害事象は，鼻咽頭炎であり，オロダテロール 2 μg 群 9 名（10.7%），オロダテロール 5 μg 群 3 名（3.8%），オロダテロール 10 μg 群 5 名（5.8%），及びプラセボ群 3 名（3.8%）に発現した。

c)　死亡，その他の重篤な有害事象，及び他の重要な有害事象

本治験では，死亡はなかった。

重篤な有害事象は，全体で患者 9 名に発現し，すべての患者で治療のための入院が必要となった。内訳は，オロダテロール 2 μg 群 3 名（3.6%）の狭心症，白内障，及び COPD，オロダテロール 5 μg 群 1 名（1.3%）の COPD，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，及びプラセボ群 2 名（2.5%）の気胸，インフルエンザ，及び COPD 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しと判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，全体で患者 9 名に発現した。内訳は，オロダテロール 2 μg 群 1 名（1.2%），オロダテロール 5 μg 群 1 名（1.3%），オロダテロール 10 μg 群 3 名（3.5%），及びプラセボ群 4 名（5.1%）であった。患者 9 名のうち 4 名は，重篤な有害事象のため治験を中止した。

d)　臨床検査，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

QTcF のベースラインからの平均変化は，-3.0 ms（プラセボ群で Day 1 の治験薬投与後 10 分に測定）～4.2 ms（オロダテロール 2 μg 群で Week 4 の治験薬投与前 30 分，オロダテロール 10 μg 群で Week 2 の治験薬投与前 30 分に測定）にわたった。用量依存的な変化は示されなかった。臨床検査及びバイタルサインに臨床的に問題となる変化は認められなかった。

(6) まとめ

本治験では，有効性評価で，投与群にわたる明確な用量反応性が認められ，主要評価項目の FEV_1 はいずれのオロダテロール投与群でもプラセボに対する優越性が示された。副次的評価項目である他の肺機能検査項目（PFTs）では，概して主要評価項目の結果を支持する結果であった。オロダテロール 2 μg でもプラセボより有意に優れていることが示されたが，オロダテロール 5 μg 及び 10 μg では，2 μg と比較して有効性評価で一貫した改善が認められた。これらの結果は，オロダテロール 2 μg が用量反応曲線の立ち上がり部分にあることを示唆した。日本人 COPD 患者に対する，吸入用オロダテロール水溶液の 4 週間投与時の至適投与量は 5 μg 又は 10 μg であると考えられる。

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

オロダテロールの血漿中濃度は，反復吸入投与の場合は吸入後およそ 20 分で最高血漿中濃度に達した。オロダテロールの C_{max} 及び AUC_{0-1} に基づく累積係数は，それぞれ 1.59～1.60 及び 1.69～1.77 であった。オロダテロールの全身曝露量（$C_{max(,ss)}$及び $AUC_{0-1(,ss)}$）は検討された用量範囲で用量比例的に増加することが示された。オロダテロールの全身曝露量に対する，年齢，性別，体重，腎機能，肝機能又は肺機能による影響は認められなかった。

安全性に関する問題はなく，オロダテロール 2 μg，5 μg 又は 10 μg の日本人 COPD 患者に対する 4 週間投与時の忍容性は良好であった。

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

表 3.3: 8　有害事象発現例数（%）（試験 1222.22）

	Placebo		Olo 2 µg		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	79	(100.0)	84	(100.0)	79	(100.0)	86	(100.0)	328	(100.0)
Total with adverse events	28	(35.4)	28	(33.3)	25	(31.6)	36	(41.9)	117	(35.7)
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)	32	(9.8)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	3	(3.8)	9	(10.7)	3	(3.8)	5	(5.8)	20	(6.1)
Pneumonia (肺炎)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(2.5)	0	(0.0)	3	(0.9)
Bronchitis (気管支炎)	1	(1.3)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
Influenza (インフルエンザ)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Oral candidiasis (口腔カンジダ症)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Herpes zoster (帯状疱疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
Infection (感染)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Pharyngitis (咽頭炎)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Respiratory tract infection (気道感染)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.6)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.6)
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)	4	(1.2)
Eosinophilia (好酸球増加症)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
Anaemia (貧血)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Iron deficiency anaemia (鉄欠乏性貧血)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.3)
Immune system disorders (免疫系障害)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Seasonal allergy (季節性アレルギー)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.3)	2	(2.3)	4	(1.2)
Decreased appetite (食欲減退)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.3)
Hypokalaemia (低カリウム血症)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.6)
Hyperuricaemia (高尿酸血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
Nervous system disorders (神経系障害)	4	(5.1)	1	(1.2)	2	(2.5)	5	(5.8)	12	(3.7)
Syncope (失神)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.5)	0	(0.0)	2	(0.6)
Dizziness (浮動性めまい)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.3)	3	(0.9)
Cholinergic syndrome (コリン作動性症候群)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Headache (頭痛)	1	(1.3)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	3	(0.9)
Intercostal neuralgia (肋間神経痛)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Autonomic nervous system imbalance (自律神経失調)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
Hypoaesthesia (感覚鈍麻)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
Eye disorders (眼障害)	0	(0.0)	2	(2.4)	2	(2.5)	0	(0.0)	4	(1.2)
Cataract (白内障)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
Conjunctival deposit (結膜沈着物)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.3)
Eyelid oedema (眼瞼浮腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.3)
Conjunctivitis (結膜炎)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

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

表 3.3: 8　有害事象発現例数（%）（試験 1222.22）（続き）

	Placebo		Olo 2 µg		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	79	(100.0)	84	(100.0)	79	(100.0)	86	(100.0)	328	(100.0)
Total with adverse events	28	(35.4)	28	(33.3)	25	(31.6)	36	(41.9)	117	(35.7)
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	2	(2.3)	3	(0.9)
Meniere's disease (メニエール病)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
Otorrhoea (耳漏)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
Tinnitus (耳鳴)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Cardiac disorders (心臓障害)	1	(1.3)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	3	(0.9)
Palpitations (動悸)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Angina pectoris (狭心症)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
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)	1	(0.3)
Vascular disorders (血管障害)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.6)
Hypertension (高血圧)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Hypotension (低血圧)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
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)	24	(7.3)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	3	(3.8)	3	(3.6)	3	(3.8)	1	(1.2)	10	(3.0)
Dysphonia (発声障害)	1	(1.3)	0	(0.0)	2	(2.5)	0	(0.0)	3	(0.9)
Asthma (喘息)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Epistaxis (鼻出血)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Haemoptysis (喀血)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.3)
Oropharyngeal discomfort (口腔咽頭不快感)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.6)
Pneumothorax (気胸)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Rhinitis allergic (アレルギー性鼻炎)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Sputum discoloured (変色痰)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.3)
Dyspnoea (呼吸困難)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
Productive cough (湿性咳嗽)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Rhinorrhoea (鼻漏)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
Upper respiratory tract inflammation (上気道の炎症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	2	(2.5)	3	(3.6)	3	(3.8)	5	(5.8)	13	(4.0)
Diarrhoea (下痢)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(2.5)	1	(1.2)	4	(1.2)
Nausea (悪心)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.3)	2	(2.3)	4	(1.2)
Colitis (大腸炎)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Constipation (便秘)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
Duodenal polyp (十二指腸ポリープ)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Enterocele (腸ヘルニア)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Gastritis atrophic (萎縮性胃炎)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Hypoaesthesia oral (口の感覚鈍麻)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
Lip dry (口唇乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
Vomiting (嘔吐)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)

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

表 3.3: 8　有害事象発現例数（%）（試験 1222.22）（続き）

	Placebo		Olo 2 µg		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	79	(100.0)	84	(100.0)	79	(100.0)	86	(100.0)	328	(100.0)
Total with adverse events	28	(35.4)	28	(33.3)	25	(31.6)	36	(41.9)	117	(35.7)
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.6)
Hepatic function abnormal (肝機能異常)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	2	(2.5)	0	(0.0)	2	(2.5)	2	(2.3)	6	(1.8)
Dermatitis (皮膚炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.2)	2	(0.6)
Eczema (湿疹)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.6)
Haemorrhage subcutaneous (皮下出血)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Rash (発疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.3)
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)	12	(3.7)
Myalgia (筋肉痛)	4	(5.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.2)
Back pain (背部痛)	1	(1.3)	1	(1.2)	1	(1.3)	1	(1.2)	4	(1.2)
Osteoarthritis (変形性関節症)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Spinal osteoarthritis (変形性脊椎症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.3)
Musculoskeletal pain (筋骨格痛)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.6)
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
General disorders and administration site conditions (全身障害および投与局所様態)	3	(3.8)	2	(2.4)	2	(2.5)	3	(3.5)	10	(3.0)
Application site rash (適用部位発疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.2)	2	(0.6)
Chest pain (胸痛)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.6)
Fatigue (疲労)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.3)
Feeling abnormal (異常感)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Local swelling (局所腫脹)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Chest discomfort (胸部不快感)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
Device failure (医療機器不具合)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Investigations (臨床検査)	2	(2.5)	1	(1.2)	3	(3.8)	2	(2.3)	8	(2.4)
Blood creatine phosphokinase increased (血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
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)	1	(0.3)
Electrocardiogram QT prolonged (心電図 QT 延長)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.6)
Occult blood (便潜血)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.3)
Blood glucose increased (血中ブドウ糖増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
International normalised ratio increased (INR 増加)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
White blood cell count decreased (白血球数減少)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)

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

表 3.3: 8　有害事象発現例数（%）（試験 1222.22）（続き）

	Placebo		Olo 2 µg		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	79	(100.0)	84	(100.0)	79	(100.0)	86	(100.0)	328	(100.0)
Total with adverse events	28	(35.4)	28	(33.3)	25	(31.6)	36	(41.9)	117	(35.7)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	2	(2.5)	2	(2.4)	2	(2.5)	3	(3.5)	9	(2.7)
Arthropod sting (節足動物刺傷)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.6)
Excoriation (擦過傷)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Ligament rupture (靭帯断裂)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.3)
Tooth injury (歯牙損傷)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Arthropod bite (節足動物咬傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
Contusion (挫傷)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.6)
Fall (転倒)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Hand fracture (手骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 13.0

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

表 3.3: 9　担当医師が因果関係ありと判断した有害事象の発現例数（%）（試験 1222.22）

	Placebo		Olo 2 µg		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	79	(100.0)	84	(100.0)	79	(100.0)	86	(100.0)	328	(100.0)
Total with related adverse events	3	(3.8)	2	(2.4)	5	(6.3)	6	(7.0)	16	(4.9)
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)	1	(0.3)
Eosinophilia (好酸球増加症)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
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)	3	(0.9)
Hypokalaemia (低カリウム血症)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.6)
Hyperuricaemia (高尿酸血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
Nervous system disorders (神経系障害)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.2)	3	(0.9)
Dizziness (浮動性めまい)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.6)
Syncope (失神)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.3)
Cardiac disorders (心臓障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
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)	1	(0.3)
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)	4	(1.2)
Dysphonia (発声障害)	1	(1.3)	0	(0.0)	2	(2.5)	0	(0.0)	3	(0.9)
Oropharyngeal discomfort (口腔咽頭不快感)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.6)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
Nausea (悪心)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
Vomiting (嘔吐)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.3)
Hepatic function abnormal (肝機能異常)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.3)
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)	1	(0.3)
Dermatitis (皮膚炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.3)
Investigations (臨床検査)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	2	(2.3)	3	(0.9)
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)	1	(0.3)
Blood glucose increased (血中ブドウ糖増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
White blood cell count decreased (白血球数減少)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 13.0

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

3.4　申請する適応症に関する比較対照試験 1222.11

Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to assess the efficacy and safety of 48 weeks of once daily treatment of orally inhaled BI 1744 CL (5 µg [2 actuations of 2.5 µg] and 10 µg [2 actuations of 5 µg]) delivered by the Respimat® inhaler, in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)［CTD 5.3.5.1-5_試験 1222.11］

本試験は同じ治験実施計画書（試験 1222.11 及び試験 1222.12）に基づいて実施した 2 つの第 III 相試験のうちの 1 試験であった。

1)　試験方法

試験方法の概略を表 3.4: 1 に示した。

表 3.4: 1　　試験方法の概略

目的	慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に，オロダテロール吸入液 5 µg 及び 10 µg を 1 日 1 回吸入用器具レスピマットを用いて 48 週間吸入投与した際の長期有効性及び安全性をプラセボを対照として評価する。
試験デザイン	第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験
対象	選択基準 ・　COPD と診断され，以下の肺機能検査の基準を満たし，症状が比較的安定している ・Visit 1 で，気管支拡張薬使用後の FEV_1 の予測値（ECSC）に対する割合が 80%未満 ・Visit 1 で，気管支拡張薬使用後の 1 秒率（FEV_1/FVC）が 70%未満 ・　年齢 40 歳以上の男女 ・　10 pack-years を超える喫煙歴を有する喫煙者又は元喫煙者 Pack-years = ［喫煙本数/日/20］ × 喫煙年数 除外基準 ・　治験担当医師の判断で，COPD 以外の以下に示す重度の疾患を有する ・治験参加で患者を危険にさらす ・治験結果に影響を及ぼす ・患者の治験参加能力に影響を及ぼす ・　喘息の既往及び合併。血中好酸球数が 600 /mm^3 以上の場合，喘息によるものでないことが説明されること。 ・　1 年以内の心筋梗塞の既往 ・　安定しない又は生命を脅かす不整脈 ・　1 年以内の心不全による入院 ・　活動性の結核 ・　生命を脅かす気道閉塞の既往 ・　嚢胞性線維症の既往 ・　臨床的に明らかな気管支拡張症 ・　甲状腺機能亢進症 ・　発作性頻脈（例：100 回/分を超える） ・　肺切除を伴う開胸術を受けた（肺切除を伴わない開胸術の場合，1 番目の除外基準で判断する） ・　1 日 1 時間を超える日中の酸素療法を実施中であり，治験期間中の酸素療法の中止が不可能 ・　スクリーニング（Visit 1）前 6 週間以内に呼吸リハビリテーションプログラムを終了した，又は呼吸リハビリテーションプログラムに参加中

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

表 3.4: 1　　試験方法の概略（続き）

<table>
<tr><td>治験薬</td><td><u>被験薬</u>
オロダテロール塩酸塩
投与量：5 µg（2.5 µg の 2 吸入），10 µg（5 µg の 2 吸入）（投与量は塩フリー体として表示）
<u>対照薬</u>
プラセボ</td></tr>
<tr><td>目標被験者数</td><td>計画時：600 名，オロダテロール 5 µg，10 µg 及びプラセボ：各 200 名
登録：625 名，治験薬投与：624 名</td></tr>
<tr><td>投与方法
投与期間</td><td>1 日 1 回経口吸入投与
48 週間</td></tr>
<tr><td>観察項目
観察時期</td><td>治験期間は Visit 1（スクリーニング期：2 週間），Visit 2～10（治験薬投与期：48 週間），及び Visit 11（後観察期：治験薬投与終了後 2 週間）からなる。治験薬投与期では，治験薬投与開始日，投与開始 2，6，12，18，24，32，40 及び 48 週後に Visit 2～10 を設定した。
各治験薬投与日に，患者はオロダテロール（5 µg 又は 10 µg）又はプラセボをレスピマットで 1 日 1 回吸入した。
各 Visit での肺機能検査及び薬物動態採血を以下の表に，主な観察項目と観察時期を表 3.4: 2 に示す。
<table>
<tr><td colspan="2">肺機能検査（FEV_1，FVC）</td></tr>
<tr><td>Visit 1</td><td>来院時</td></tr>
<tr><td>Visit 2</td><td>治験薬投与前 1 時間，10 分，投与後 5，15，30 分，1，2，3 時間</td></tr>
<tr><td>Visit 3，7，10</td><td>治験薬投与前 10 分，投与後 5，15，30 分，1，2，3 時間</td></tr>
<tr><td>Visit 4</td><td>治験薬投与前 1 時間，10 分，投与後 5，15，30 分，1，2，3 時間</td></tr>
<tr><td>Visit 5</td><td>治験薬投与前 1 時間，10 分，投与後 5，15，30 分，1，2，3，4，5，6，8，10，12 時間
（12 時間 PFT 実施集団以外：治験薬投与前 1 時間，10 分，投与後 5，15，30 分，1，2，3 時間）</td></tr>
<tr><td>Visit 6，8，9</td><td>治験薬投与前 10 分（トラフ測定のみ）</td></tr>
<tr><td colspan="2">薬物動態用採血</td></tr>
<tr><td>Visit 2</td><td>治験薬投与前 2 時間以内</td></tr>
<tr><td>Visit 4，5，6</td><td>治験薬投与後 10 分</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>評価項目
評価基準</td><td><u>有効性</u>
同時主要評価項目：投与 12 週（Day 85）での $FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量，トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量
副次評価項目：$FEV_1AUC_{0\text{-}12h}$（12 時間 PFT 実施集団），$FEV_1peak_{0\text{-}3h}$，FVC $AUC_{0\text{-}3h}$，トラフ FVC，FVC $peak_{0\text{-}3h}$，FVC $AUC_{0\text{-}12h}$（12 時間 PFT 集団）のベースラインからの変化量，各時点の FEV_1 及び FVC，朝夕のピークフロー（PEFR），昼間・夜間及び 1 日（24 時間）の救援治療薬の使用回数，患者の全般的評価（PGR），初回の COPD 増悪までの時間，初回の中等度 COPD 増悪までの時間，初回の COPD 増悪での入院までの時間，増悪率（/人-年），増悪での入院率（/人-年），COPD の中等度の増悪率（/人-年）
薬物動態：治験薬投与前及び投与 10 分後のオロダテロールの血漿中濃度
薬力学：治験薬投与 1 時間後及び 3 時間後の血中カリウム値
<u>安全性</u>
有害事象，治験薬投与と関連する気管支収縮，バイタルサイン，臨床検査，12 誘導心電図（ECG），ホルター心電図（一部の医療機関で実施）</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>尤度に基づく混合効果反復測定モデル（MMRM），共分散分析（ANCOVA），Cox 回帰，ログランク検定，生存関数のカプランマイヤー推定値，負の二項分布モデル，記述統計</td></tr>
</table>

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

表 3.4: 1　　試験方法の概略（続き）

被験者数の設定根拠	先行研究から，推定された標準偏差は $FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$ で 0.226 L，トラフ FEV_1 で 0.225 L とされた。各群同数での 2 標本 t 検定によりサンプルサイズを計算した。Day 85（治験薬投与 12 週後）に患者の脱落が非常に少なく，また欠測値は反復測定モデルにより自然に処理されることを完全に想定すると，以下の計算では患者数の減少に伴うサンプルサイズの追加は考慮しなかった。 検出力 90%，α = 片側 0.025 でオロダテロールとプラセボの間に $FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量の 120 mL の差を検出するには，各群 76 名の患者が必要とされた。検出力 90%，片側 α = 0.025 でオロダテロールとプラセボの間にトラフ FEV_1 の 75 mL の差を検出するには，各群 191 名の患者が必要とされた。これらの計算は閉検定手順により 2 つの帰無仮説が棄却される仮定に基づいた。以上より，各群 200 名の患者を目標被験者数に設定した。
治験調整医師	[redacted]
治験実施施設	アメリカ，ドイツ，オーストラリア，ニュージーランド，中国，台湾の計 54 施設
治験実施期間	2008 年 11 月 5 日～2010 年 9 月 21 日

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

表 3.4: 2　　主な観察・検査項目と時期

	スクリーニング期			治験薬投与期									後観察期
来院回数（Visit） 週（Week）	0	1 -2	2 -	2 0	3 2	4 6	5 12	6 18	7 24	8 32	9 40	10 48	11 +2
ファーマコゲノミクス検査				X[1)]									
患者背景		X											
身体所見		X							X			X[5)]	X[6)]
血圧・脈拍数（座位）		X[2)]		X[2)]	X[2)]	X[2)]	X[2)]	X[2)]	X[2)]	X[2)]	X[2)]	X[2,5)]	
臨床検査（空腹時）		X		X			X		X			X[5)]	X[6)]
妊娠検査		X											
12 誘導心電図		X[3)]		X[3)]		X[3)]	X[3)]		X[3)]			X[3,5)]	X[6)]
ホルター心電図 （投与群あたり 50 名）			X[3)]				X[3)]		X[3)]		X[3)]	X[3)]	
携帯ピークフロー/ 日誌				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
肺機能検査（FEV_1，FVC）		X[4)]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
薬物動態				X[7)]		X[7)]	X[7)]	X[7)]					
血中カリウム濃度検査						X[8)]	X[8)]						
EQ-5D				X		X	X		X	X	X	X	
COPD に対する治療の資源活用の確認				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
患者による全般的評価						X	X		X			X	X[9)]
Health status の確認													X[9)]
有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用療法		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

1）薬理遺伝学検査への同意を取得した患者から 2 検体を採血する。
2）肺機能検査の前に実施する。12 時間 PFT 実施患者は，Visit 5 に 3 時間 PFT を実施する。
3）12 誘導心電図は，Visit 1 ですべての患者で，治験中止した場合は中止来院時，Visit 2，4，5，7 及び 10 の治験薬投与前及び投与 40 分後に実施する。ホルター心電図は，患者 150 名（各群 50 名）のサブセットで治験薬の割付け前（Visit 2）及び Visit 5，7，9 及び 10 で実施する。
4）サルブタモール 4 吸入（100 µg/吸入）での気道可逆性検査を実施する。
5）治験参加終了時点で実施する（治験中止した患者を含む）。
6）Visit 10 で異常がみられた場合に実施する。
7）特定の国でのみ実施する。
8）血中カリウムは治験薬投与 1 及び 3 時間後に測定する。
9）治験中止した患者でのみ実施する。治験薬投与 24 週より前に治験中止した場合は，24 週後（予定 Visit 7）及び 50 週後（予定治験終了日；48 週+2 週）に患者と連絡をとる。
引用元：CTD 5.3.5.1-5_Table 16.1.1 より作成

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

2)　試験結果

(1)　治験対象

a)　被験者の内訳

表 3.4: 3　　被験者の内訳

	プラセボ群 N (%)		オロダテロール 5 µg 群 N (%)		オロダテロール 10 µg 群 N (%)		計 N (%)	
同意取得							859	
スクリーニング不適格							234	
登録・割付け							625	
治験薬投与せず							1[a)]	
治験薬投与	209	(100.00)	208	(100.00)	207	(100.00)	624	(100.00)
治験薬投与完了	159	(76.08)	173	(83.17)	172	(83.09)	504	(80.77)
治験薬投与中止	50	(23.92)	35	(16.83)	35	(16.91)	120	(19.23)
有害事象	21	(10.05)	17	(8.17)	16	(7.73)	54	(8.65)
有害事象：原疾患の悪化	13	(6.22)	7	(3.37)	4	(1.93)	24	(3.85)
有害事象：他の疾患の悪化	2	(0.96)	0	(0.00)	3	(1.45)	5	(0.80)
有害事象：その他	6	(2.87)	10	(4.81)	9	(4.35)	25	(4.01)
効果不十分	13	(6.22)	4	(1.92)	1	(0.48)	18	(2.88)
治験実施計画書の不順守	0	(0.00)	3	(1.44)	2	(0.97)	5	(0.80)
追跡不能	2	(0.96)	1	(0.48)	2	(0.97)	5	(0.80)
同意撤回	11	(5.26)	8	(3.85)	11	(5.31)	30	(4.81)
その他	3	(1.44)	2	(0.96)	3	(1.45)	8	(1.28)

すべての割合（%）は治験薬投与した患者数に基づく。
a) 患者 1 名が心電図の結果確認前に割付けられたが，心電図の結果が確認され，治験薬投与せず治験を中止した。
引用元：CTD 5.3.5.1-5_Table 10.1: 1 より作成

b)　治験実施計画書からの逸脱

患者 27 名（4.3%）に重要な治験実施計画書からの逸脱があった。最も多かった逸脱は「治験薬投与期間の大幅な延長」（治験薬投与期間終了後 2 週間）であり，オロダテロール 5 µg 群で 5 名（2.4%），10 µg 群で 5 名（2.4%），及びプラセボ群で 5 名（2.4%）でみられた。他の治験実施計画書からの逸脱は，すべて 1%未満であった。

c)　解析対象集団

同意が得られた患者 859 名のうち，625 名が本治験に組み入れられ，治験薬投与開始前に中止となった 1 名を除く 624 名（男性 457 名，女性 167 名）が少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた。治験薬投与を受けた全患者（624 名）を安全性解析対象集団に含めた。治験薬投与を受けた患者のうちベースラインの欠測又は投与後の主要評価項目の測定がない 4 名を除く，620 名を有効性解析対象集団（FAS）に含めた。重要な治験実施計画書からの逸脱を除いた PPS は，FAS の 90%超の集団であったため，PPS での解析は実施しなかった。治験薬投与を受けた患者のうち 504 名（80.8%）が 48 週の治験薬投与を完了した。12 時間肺機能検査を実施した患者 241 名（38.6%，内訳はオロダテロール 5 µg 群 85 名［40.9%］, 10 µg 群 85 名［41.1%］, 及びプラセボ群 71 名［34.0%］）を 12 時間 PFT 実施集団（TPS）に含めた。

d)　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

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

本治験の被験者は，大多数が白人（62.7%）又はアジア人（34.1%）であり，年齢は平均 64.9 歳，身長は平均 168.8 cm，体重は平均 75.0 kg，BMI は平均 26.2 kg/m^2 であり，COPD の罹病期間は平均 8.4 年であった。

治験薬の平均服薬率は，96.61%と高く，各投与群で同程度であった（96.01%～97.00%）。

表 3.4: 4　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

	プラセボ群	オロダテロール 5 µg 群	オロダテロール 10 µg 群	計
患者数	209	208	207	624
性別 [N (%)]				
男性	152 (72.7)	150 (72.1)	155 (74.9)	457 (73.2)
女性	57 (27.3)	58 (27.9)	52 (25.1)	167 (26.8)
年齢 [歳]				
平均値	65.8	64.0	65.0	64.9
SD	8.5	8.6	8.2	8.5
人種[N (%)]				
白人	130 (62.2)	130 (62.5)	131 (63.3)	391 (62.7)
黒人／アフリカ系アメリカ人	5 (2.4)	3 (1.4)	4 (1.9)	12 (1.9)
アジア人	70 (33.5)	72 (34.6)	71 (34.3)	213 (34.1)
アメリカ／アラスカ先住民	2 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.5)
ハワイ／南太平洋の島民	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	5 (0.8)
身長 [cm]				
平均値	168.8	168.4	169.2	168.8
SD	8.2	8.5	8.5	8.4
体重 [kg]				
平均値	72.3	76.7	76.1	75.0
SD	17.6	20.5	19.4	19.3
BMI [kg/m^2]				
平均値	25.3	26.9	26.4	26.2
SD	5.5	6.5	5.9	6.0
飲酒 [N (%)]				
非飲酒者	90 (43.1)	95 (45.7)	86 (41.5)	271 (43.4)
飲酒者-影響のない程度	117 (56.0)	109 (52.4)	118 (57.0)	344 (55.1)
飲酒者-影響を与える可能性を含む	2 (1.0)	4 (1.9)	3 (1.4)	9 (1.4)
喫煙 [N (%)]				
元喫煙者	123 (58.9)	133 (63.9)	127 (61.4)	383 (61.4)
喫煙者	86 (41.1)	75 (36.1)	80 (38.6)	241 (38.6)
喫煙歴 [pack-years]				
平均値	48.4	49.0	49.1	48.8
SD	26.5	31.9	37.5	32.2
罹病期間 [年]				
平均値	8.6	8.4	8.4	8.4
SD	6.8	6.5	6.7	6.7
罹病期間 [N (%)]				
1 年未満	11 (5.3)	12 (5.8)	15 (7.2)	38 (6.1)
1～10 年未満	126 (60.3)	131 (63.0)	125 (60.4)	382 (61.2)
10～20 年未満	56 (26.8)	45 (21.6)	50 (24.2)	151 (24.2)
20 年以上	16 (7.7)	20 (9.6)	17 (8.2)	53 (8.5)
未記載	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.4)	5 (0.8)

引用元：CTD 5.3.5.1-5_Table 11.2: 1～2

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

表 3.4: 5　スクリーニング時の肺機能検査値（気管支拡張薬投与後[a)]，治験薬投与した集団）

	プラセボ群	オロダテロール 5 μg 群	オロダテロール 10 μg 群	計
患者数	209	208	207	624
FEV_1 [L]				
平均値	1.332	1.316	1.365	1.338
SD	0.488	0.475	0.493	0.485
% predicted normal FEV_1 - ECSC				
平均値	49.073	48.070	49.393	48.845
SD	15.390	15.383	15.506	15.412
GOLD[b)] Stage [N (%)]				
GOLD I: ≥80%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
GOLD II: 50%～<80%	101 (48.3)	93 (44.7)	93 (44.9)	287 (46.0)
GOLD II: 30%～<50%	83 (39.7)	86 (41.3)	93 (44.9)	262 (42.0)
GOLD IV: <30%	25 (12.0)	29 (13.9)	21 (10.1)	75 (12.0)
FEV_1 [L] change from pre-bronchodilator				
平均値	0.165	0.185	0.167	0.172
SD	0.146	0.140	0.132	0.139
FEV_1 [% change from pre-bronchodilator]				
平均値	15.627	18.333	15.898	16.619
SD	12.927	13.903	13.011	13.322
FVC [L]				
平均値	2.977	2.939	3.041	2.985
SD	0.841	0.778	0.903	0.842
FEV_1/FVC [%]				
平均値	45.096	45.235	45. 489	45.273
SD	11.734	12.181	11. 665	11.844

a）サルブタモール 400 μg 吸入 10～15 分後
b）気管支拡張薬投与後の FEV_1 %予測値に基づく GOLD 分類
引用元：CTD 5.3.5.1-5_Table 11.2.5: 2

(2) 有効性

a)　同時主要評価項目

有効性の同時主要評価項目である投与 12 週での $FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量では，オロダテロールのいずれの投与量（5 μg 及び 10 μg）でもプラセボと比べて統計的に有意な増加を示した。

投与 12 週での $FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量の調整平均値では，オロダテロール 5 μg 及び 10 μg とプラセボの差は，それぞれ 0.164 L（0.167 L 対 0.002 L）及び 0.155 L（0.157 L 対 0.002 L）であり，いずれもプラセボと比べて統計的に有意な増加を示した（$p<0.0001$）。

投与 12 週でのトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の調整平均値では，オロダテロール 5 μg 及び 10 μg とプラセボとの差は，それぞれ 0.084 L（0.052 L 対-0.032 L）及び 0.080 L（0.048 L 対

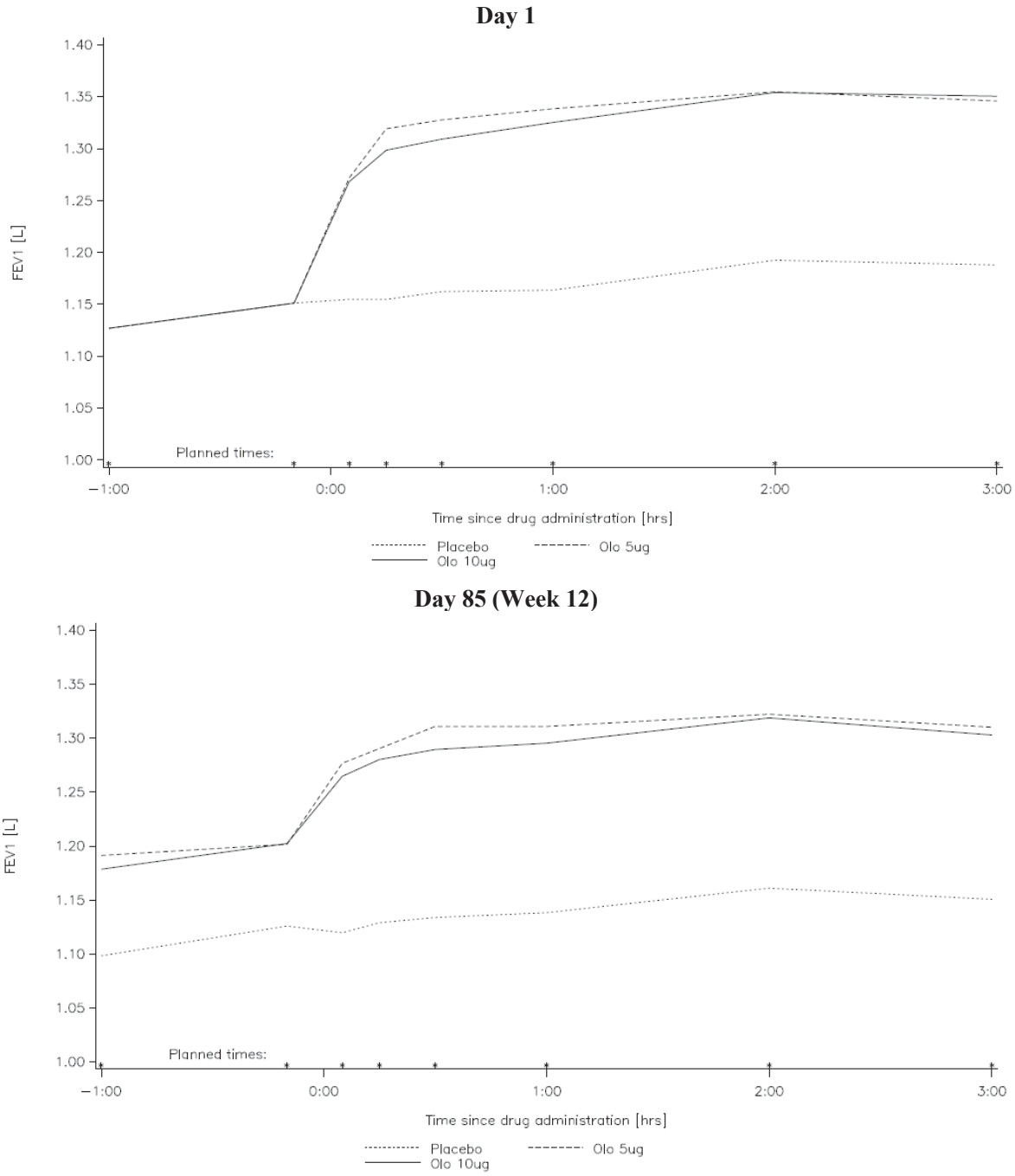
Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

-0.032 L）であり，いずれもプラセボと比べて統計的に有意な増加を示した（p=0.0002 及び p=0.0003）。

本治験では，スクリーニング時にチオトロピウム投与中であった患者では，治験期間中もチオトロピウムを併用療法として継続投与とし，チオトロピウムの併用有無で層別ランダム化し，チオトロピウムの併用有無を主解析のモデルの共変量に含めた。結果は，チオトロピウム併用なしの患者のサブグループ（患者の約 75%）が優勢となった。チオトロピウム併用患者でもオロダテロールで改善がみられたが，患者数は少なく，統計的に有意とならなかった。

本治験（試験 1222.11）及び同デザインの試験 1222.12 の併合データセットでのチオトロピウム併用有無別の解析は，併合データの報告書（［CTD 5.3.5.3-1_試験 1222.9992］と表記）に述べる。

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



Olo：オロダテロール
欠測値の補完解析
共通のベースライン平均 (SE)，全投与群でプールした観察値に基づく：1.139 (0.019)
モデルに寄与した患者数：プラセボ群 208 名，オロダテロール 5 µg 群 206 名，オロダテロール 10 µg 群 206 名
引用元：CTD 5.3.5.1-18_Figure 3.2.1.3.1.1.1.3，3.2.1.3.1.1.1.4

図 3.4: 1　　投与 1 日及び投与 12 週での吸入 3 時間までの FEV_1 の調整平均値（FAS）

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

表 3.4: 6　投与 12 週の $FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量[L]の調整平均値（SE）（FAS）

	投与群	プラセボとの差		
投与群	平均値 (SE)	平均値 (SE)	p 値	95%信頼区間
プラセボ	0.002 (0.016)	---	---	---
オロダテロール 5 μg	0.167 (0.016)	0.164 (0.023)	<.0001	(0.120, 0.209)
オロダテロール 10 μg	0.157 (0.016)	0.155 (0.022)	<.0001	(0.111, 0.199)

治験実施計画書記載の空間ベキ共分散構造を用いた混合効果反復測定モデル（MMRM）に基づく欠測値の補完解析
患者数：プラセボ群 208 名，オロダテロール 5 μg 群 206 名，オロダテロール 10 μg 群 206 名
共通のベースライン平均 (SE)：1.139 (0.019)
引用元：CTD 5.3.5.1-5_Section 16.1.9.2_Table 6.1.1.2.16

表 3.4: 7　投与 12 週のトラフ FEV_1 ベースラインからの変化量[L]の調整平均値（SE）（FAS）

	投与群	プラセボとの差		
投与群	平均値 (SE)	平均値 (SE)	p 値	95%信頼区間
プラセボ	-0.032 (0.016)	---	---	---
オロダテロール 5 μg	0.052 (0.016)	0.084 (0.023)	0.0002	(0.040, 0.129)
オロダテロール 10 μg	0.048 (0.015)	0.080 (0.022)	0.0003	(0.037, 0.124)

治験実施計画書記載の空間ベキ共分散構造を用いた混合効果反復測定モデル（MMRM）に基づく欠測値の補完解析
患者数：プラセボ群 200 名，オロダテロール 5 μg 群 199 名，オロダテロール 10 μg 群 202 名
共通のベースライン平均 (SE)：1.139 (0.019)
引用元：CTD 5.3.5.1-5_ Section 16.1.9.2_ Table 6.1.1.3.14

b)　副次評価項目

12 時間 PFT 実施集団での投与 12 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ のベースラインからの変化量の調整平均値は，オロダテロール 5 μg 及び 10 μg とプラセボの差は，それぞれ 0.173 L（0.144 L 対-0.029 L），0.169 L（0.139 L 対-0.029 L）であり，統計的に有意な増加を示した（$p<0.0001$）。

投与 48 週までの各 Visit での $FEV_1AUC_{0\text{-}3}$ 及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量は，主要評価項目であった投与 12 週での結果と同様であった。FEV_1 $peak_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量は 48 週にわたり一貫した効果がみられた。

治験薬投与開始日（投与 1 日）の治験薬吸入後 5，15，30 分の FEV_1 のベースラインからの変化量のプラセボとの差の平均値は，オロダテロール 5 μg 群では，それぞれ 0.117，0.164 及び 0.165 L であり，10 μg 群では，それぞれ 0.113，0.143 及び 0.147 L であった。

FVC の結果は，FEV_1 の結果と同様であった。投与 48 週までの各 Visit での FVC $AUC_{0\text{-}3h}$，トラフ FVC 及び FVC $peak_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量は，オロダテロールのいずれの投与量（5 μg 及び 10 μg）でもプラセボと比べて統計的に有意な増加を示し（それぞれ，$p<0.0001$，$p<0.0001$～$p=0.0233$，$p<0.0001$），同様に投与 12 週での FVC $AUC_{0\text{-}12h}$ のベースラインからの変化量は，オロダテロールのいずれの投与量（5 μg 及び 10 μg）でもプラセボと比べて統計的に有意な増加を示した（$p<0.0001$）。

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

朝夕の PEFR の結果は, 各週すべての評価でオロダテロールのいずれの投与量(5 μg 及び 10 μg)でもプラセボと比べて統計的に有意な気管支拡張を示した。48 週を通して, 救援治療薬の 1 日 (24 時間）平均使用量，昼間の平均使用量，及び夜間の平均使用量は，オロダテロール群よりプラセボ群で多かった。治験薬投与後 6，12，24 及び 48 週の患者の全般的評価（PGR）では，すべての時点で，オロダテロール投与群（5 μg 及び 10 μg）でプラセボと比べて改善がみられた。

初回の COPD 増悪までの時間，初回の中等度 COPD 増悪までの時間，及び初回の COPD 増悪での入院までの時間では，オロダテロール群はプラセボに対し統計的に有意とならなかった。初回の COPD 増悪までの平均時間のプラセボに対するハザード比は，オロダテロール 5 μg 群で 0.728（p=0.0658），10 μg 群で 0.799（p=0.1701）であった。COPD の増悪回数， COPD の中程度増悪及び入院に至った増悪回数の平均値（いずれも回/人-年）で，オロダテロール投与でプラセボに対し統計的に有意な差はみられなかった。

表 3.4: 8　投与 12 週の FEV_1AUC_{0-12} のベースラインからの変化量のベースラインからの変化量の調整平均値［L］（SE）（12 時間 PFT 実施集団［TPS］）

	投与群	プラセボとの差		
投与群	平均値 (SE)	平均値 (SE)	p 値	95%信頼区間
プラセボ	-0.029 (0.025)	---	---	---
オロダテロール 5 μg	0.144 (0.022)	0.173 (0.031)	<.0001	(0.113, 0.233)
オロダテロール 10 μg	0.139 (0.022)	0.169 (0.031)	<.0001	(0.108, 0.229)

共分散分析（ANCOVA）に基づく
欠測値の補完解析
患者数：プラセボ群 71 名，オロダテロール 5 μg 群 85 名，オロダテロール 10 μg 群 85 名
共通のベースライン平均 (SE)：1.228 (0.030)
引用元：CTD 5.3.5.1-5_Table 11.4.1.2.1: 1

(3) 薬物動態及び薬力学

全体として，オロダテロール反復吸入投与 10 分後の血漿中濃度（$C_{0.167,ss}$，幾何平均値）は，オロダテロール 5 μg 群（4.04 pg/mL）に比べて 10 μg 群（6.62 pg/mL）で 1.6 倍高かった。血漿中濃度の増加が用量比例性の増加に比べて小さくなった理由は，血漿中濃度の定量下限未満のサンプルがオロダテロール 5 μg 群（定量下限未満（BLQ），ピーク検出されず（NOP）: N=183）で 10 μg 群（BLQ，NOP：N=40）に比べて多かったためと考えられる。

オロダテロールの血漿中濃度は，アジア人の方が白人に比べて若干高かった（1.2 倍）。

オロダテロール（5 μg 及び 10 μg）1 日 1 回吸入投与後のオロダテロールの血漿中濃度と血中カリウム濃度との関係に一定の傾向は認められなかった。

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

表 3.4: 9　　オロダテロールの血漿中濃度（人種別）

$C_{0.167,ss}$ [pg/mL]	全患者	白人	アジア人	黒人／アフリカ系アメリカ人	ハワイ／南太平洋島民	アメリカ／アラスカ先住民
投与群：オロダテロール 5 µg						
患者数	150	91	54	3	1	1
平均値	4.56	4.20	5.20	3.76	6.50	2.70
SD	2.52	2.23	2.88	0.964	2.35	0.465
最小値	2.00	2.01	2.00	2.77	3.91	2.23
Q1	2.77	2.63	3.14	2.94	3.91	2.23
中央値	3.78	3.52	4.49	3.75	7.09	2.71
Q3	5.44	5.19	6.48	4.57	8.50	3.16
最大値	17.7	13.5	17.7	4.76	8.50	3.16
CV [%]	55.2	53.0	55.5	25.7	36.2	17.2
gMean	4.04	3.76	4.59	3.66	6.18	2.67
gCV [%]	50.0	47.4	52.1	26.6	42.4	17.6
投与群：オロダテロール 10 µg						
患者数	183	119	60	3	1	---
平均値	8.02	7.50	9.22	8.93	7.80	---
SD	5.99	5.81	6.39	4.56	2.03	---
最小値	2.00	2.00	2.04	2.98	5.45	---
Q1	4.29	4.10	4.94	4.49	5.45	---
中央値	6.55	6.03	7.55	9.58	8.94	---
Q3	10.1	9.12	11.8	12.6	9.00	---
最大値	57.5	57.5	43.3	15.1	9.00	---
CV [%]	74.6	77.5	69.4	51.0	26.1	---
gMean	6.62	6.23	7.57	7.74	7.60	---
gCV [%]	65.7	63.4	69.5	66.4	29.4	---

gMean：幾何平均値，gCV：幾何変動係数
---：算出せず
一人の患者あたり複数の記録がある
全患者の全 PK 測定日（Day 43，85 及び 127）に基づく記述統計
総サンプル数：オロダテロール 5 µg 群 326，オロダテロール 10 µg 群 436
引用元：CTD 5.3.5.1-5_Table 11.5.2.1: 1, Table 15.5.1.2: 1 より作成

(4) 安全性

a)　曝露状況

全体で 624 名の患者が少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた（オロダテロール 5 µg 群 208 名，10 µg 群 207 名，プラセボ群 209 名）。治験薬の平均曝露期間は，オロダテロール 5 µg 群（303.4 日）及び 10 µg 群（306.6 日）と比べてプラセボ群（286.2 日）で短かった。

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

表 3.4: 10　　曝露状況- treated set

	Placebo		Olodaterol 5 µg		Olodaterol 10 µg		Total	
Extent of exposure [days]								
N	209		208		207		624	
Mean	286.2		303.4		306.6		298.7	
SD	107.1		88.2		83.1		93.7	
Min	1		11		1		1	
Median	337		337		337		337	
Max	391		372		376		391	
Extent of exposure [N (%)]								
<=15 days	10	(4.8)	4	(1.9)	4	(1.9)	18	(2.9)
16 - 43 days	9	(4.3)	4	(1.9)	5	(2.4)	18	(2.9)
44 - 85 days	5	(2.4)	8	(3.8)	4	(1.9)	17	(2.7)
86 - 127 days	7	(3.3)	5	(2.4)	3	(1.4)	15	(2.4)
128 - 169 days	3	(1.4)	3	(1.4)	5	(2.4)	11	(1.8)
170 - 225 days	5	(2.4)	5	(2.4)	2	(1.0)	12	(1.9)
226 - 281 days	5	(2.4)	2	(1.0)	6	(2.9)	13	(2.1)
282-337 days	108	(51.7)	111	(53.4)	117	(56.5)	336	(53.8)
>=338 days	57	(27.3)	66	(31.7)	61	(29.5)	184	(29.5)

引用元：CTD 5.3.5.1-5_Table 12.1: 1

b)　有害事象

本治験期間中に 1 件以上の有害事象が発現した患者は 452 名（72.4%）であった。1 件以上の有害事象が発現した患者の割合（%）は，オロダテロール 5 µg 群で 72.6%（208 名中 151 名），10 µg 群で 70.5%（207 名中 146 名），及びプラセボ群で 74.2%（209 名中 155 名）であった。

治験薬投与下で発現したほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。高度な有害事象は患者 120 名（19.2%）に発現し，オロダテロール 5 µg 群で 20.7%（208 名中 43 名），10 µg 群で 19.3%（207 名中 40 名），及びプラセボ群で 17.7%（209 名中 37 名）であった。高度な有害事象を発現した患者の割合に偏りは認められなかった。

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

表 3.4: 11　　有害事象の要約- treated set

	Placebo N (%)		Olodaterol 5 µg N (%)		Olodaterol 10 µg N (%)		Total N (%)	
Number of patients	209	(100)	208	(100)	207	(100)	624	(100)
Patients with any AE	155	(74.2)	151	(72.6)	146	(70.5)	452	(72.4)
Patients with severe AEs	37	(17.7)	43	(20.7)	40	(19.3)	120	(19.2)
Patients with investigator-defined drug related AEs	19	(9.1)	16	(7.7)	10	(4.8)	45	(7.2)
Patients with other significant AEs (according to ICH E3)[1]	9	(4.3)	7	(3.4)	3	(1.4)	19	(3.0)
Patients with AEs leading to discontinuation of study drug[2]	20	(9.6)	15	(7.2)	16	(7.7)	51	(8.2)
Patients with serious AEs	34	(16.3)	39	(18.8)	43	(20.8)	116	(18.6)
Fatal	1	(0.5)	3	(1.4)	1	(0.5)	5	(0.8)
Immediately life-threatening	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(1.0)	4	(0.6)
Persistent or significant disability/incapacity	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	2	(0.3)
Requires patient hospitalisation	33	(15.8)	34	(16.3)	39	(18.8)	106	(17.0)
Prolongs patient hospitalisation	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)	3	(0.5)
Congenital anomaly	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Other	3	(1.4)	3	(1.4)	4	(1.9)	10	(1.6)

1) 本カテゴリーに含まれる事象は，重篤な有害事象以外で，介入が必要となった（治験薬の中止，治験薬の減量，重要な併用療法の追加と含む）有害事象，血液学的及びその他の顕著な臨床試験の異常値を含む有害事象である。
2) 表 3.4: 3 では，54 名が有害事象により治験を中止したが，治験薬投与下以外での有害事象が 3 名（患者番号 3012，3171，及び 3684）含まれている。本 3 名の中止例は有害事象の要約（治験薬投与下で発現した有害事象）には含まれない。
1 名の患者が 2 つ以上の重篤性カテゴリーに含まれることがある。
1 名の患者が 2 つ以上の重篤性カテゴリーに含まれることがある。
割合（%）算出の分母には，投与群の合計を用いた。
MedDRA version used for reporting: 13.1
引用元：CTD 5.3.5.1-5_Table 12.2.1: 1

c)　高頻度に発現した有害事象

有害事象の大多数は呼吸器系の事象で，これは COPD 患者を対象とした試験では予想されるものであった。全体（624 名）の 3%を超える患者に発現した有害事象は，COPD の悪化（MedDRA 基本語では COPD，報告された用語は「COPD の増悪」及び「COPD の悪化」，188 名［30.1%］），上気道感染 49 名（7.9%），鼻咽頭炎 47 名（7.5%），気管支炎 25 名（4.0%），咳嗽 29 名（4.6%），呼吸困難 25 名（4.0%），高血圧 23 名（3.7%）及び下痢 20 名（3.2%）であった。

d)　治験薬と因果関係がある有害事象

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 45 名（7.2%）にみられた。内訳は，オロダテロール 5 µg 群で 16 名（7.7%），10 µg 群で 10 名（4.8%），及びプラセボ群で 19 名（9.1%）であった。治験薬と因果関係ありと判断された有害事象（基本語）を発現した患者の割合について，全体的な傾向は認められなかった。最も多く発現した治験薬と因果関係がある有害事象は，

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

SOC 分類では呼吸器，胸郭及び縦隔障害で，オロダテロール 5 µg 群，10 µg 群及びプラセボ群でそれぞれ 7 名（3.4%），5 名（2.4%）及び 9 名（4.3%）で報告された。

e)　死亡及びその他の重篤な有害事象

i)　死亡

本治験に参加した患者で 10 名で死亡が報告された。うち，患者 5 名が治験期間中に発現した有害事象で死亡した（オロダテロール 5 µg 群 3 名，10 µg 群 1 名，プラセボ群 1 名）。また，患者 1 名（被験者番号 3621）は治験薬投与終了後に死亡したが，死亡に至った有害事象（小細胞肺癌）は治験期間中に発現していた。死亡に至った有害事象で治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判断されたものはなかった。被験者番号 4079 を除くすべての患者の死因の Mortality Adjudication Committee（MAC）での評価は治験担当医師の評価と一致した。被験者番号 3431 及び 4037 の死因について，MAC は書面での説明を提供した。

患者 5 名で治験終了後の死亡が報告された。患者 4 名（被験者番号 4047，3010，3695，4348）は治験を途中中止しており，治験として規定していた健在確認追跡調査で死亡が報告された（治験薬投与期 48 週間 + 後観察期 2 週間［オロダテロール 5 µg 群 1 名，10 µg 群 1 名，プラセボ群 2 名］）。一方，患者 1 名（オロダテロール 5 µg 群の被験者番号 3578）は治験を完了しており，死亡は追跡調査対象期間後に治験担当医師から報告された。

ii)　死亡した患者の詳細（経過）

死亡した患者の詳細は表 3.4: 15 で示した。

iii)　重篤な有害事象

患者 116 名（18.6%）に少なくとも 1 件の重篤な有害事象が発現し，その内訳はオロダテロール 5 µg 群で 18.8%（208 名中 39 名），10 µg 群で 20.8%（207 名中 43 名），及びプラセボ群で 16.3%（209 名中 34 名）であった。

重篤な有害事象の大多数は入院に至った呼吸器系の事象で，これは COPD 患者を対象とした試験では予想されるものであった。全体（624 名）で最も頻度が高かった重篤な有害事象は COPD の悪化（MedDRA 基本語：COPD）42 名（6.7%）であり，次いで，肺炎 8 名（1.3%），大葉性肺炎 3 名（0.5%），心房細動 3 名（0.5%）及び転倒 3 名（0.5%）であり，このほかに患者 3 名以上に発現した重篤な有害事象（基本語）はなかった。

治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象（心房細動）が患者 1 名（被験者番号 3621）に発現した。治験薬と関連がある未知の重篤な有害事象であったため，当該患者の盲検は解除された（オロダテロール 10 µg）。治験依頼者は当該事象の詳細及び患者の既往歴から治験薬との関連があるとは判断しなかった。2 番目の患者での盲検解除は，施設 IRB の要請（患者死亡）で実施した。当該患者はプラセボ投与であった。

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

iv)　治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至る有害事象が患者 51 名（8.2%）に発現した。内訳は，オロダテロール 5 μg 群で 15 名（7.2%），10 μg 群で 16 名（7.7%），及びプラセボ群で 20 名（9.6%）であった。治験薬投与中止に至る有害事象で最も頻度が高かったのは COPD の増悪 13 名（2.1%）及び呼吸困難 4 名（0.6%）であった。治験薬投与中止に至る有害事象で 3 名以上に発現した有害事象（基本語）は，このほかにはなかった。各々の事象の発現頻度は低く，投与量と関連した傾向は認められなかった。重篤ではない有害事象により治験薬投与を中止した患者は 3 名であり，いずれもプラセボ群であった（被験者番号 3127［呼吸困難］，3493［呼吸困難，咳嗽］，及び 3695［高血圧］）。

v)　他の重要な有害事象

本治験で事前に定義された重要な有害事象はなかった。ICH E3 基準に従い「他の重要な有害事象」として分類された有害事象が患者 19 名（3.0%）に発現した。この分類には，（重篤の定義を満たすもの以外の）血液学的及びその他の臨床検査の異常，並びに介入（治験薬投与の中止，減量又は重要な併用療法など）に至った事象のうち重篤な有害事象として報告されるもの以外を含む。

最も頻度が高かった他の重要な有害事象（器官別大分類）は「呼吸器，胸郭および縦隔障害」であった（11 名）。「呼吸器，胸郭および縦隔障害」で最も頻度が高かった有害事象は COPD（6 名［1.0%］で内訳はオロダテロール 5 μg 群 2 名［1.0%］，10 μg 群 1 名［0.5%］，及びプラセボ群 3 名［1.4%］），呼吸困難（4 名［0.6%］で内訳はオロダテロール 5 μg 群 1 名［0.5%］，10 μg 群はなし，及びプラセボ群 3 名［1.4%］），咳嗽（プラセボ群 1 名［0.5%］），及び咽頭痛（プラセボ群 1 名［0.5%］）であった。

重要な有害事象で，特に問題となるような傾向は認められなかった。

vi)　治験薬と関連する気管支収縮を示す呼吸器系の有害事象

市販の気管支拡張剤で，投与と関連する気管支収縮がまれに発現することがあったため，治験薬吸入投与後 30 分以内に発現する気管支収縮を本治験で評価した。

治験薬投与と関連する気管支収縮を示す呼吸器系の事象が患者 41 名（6.6%）に発現した。その内訳は，FEV_1 のトラフから 15%以上の低下が 31 名（5.0%）でみられ，検査来院日に治験薬吸入後 30 分以内に救援治療薬を使用した患者が 11 名（1.8%）であった。検査来院日に治験薬吸入後 30 分以内に咳嗽，喘鳴又は呼吸困難の発現はなかった。

FEV_1 がトラフから低下した患者の割合は，オロダテロール群（5 μg 群 4 名［1.9%］，10 μg 群 5 名［2.4%］）と比べてプラセボ群（22 名［10.5%］）で大きかった。また，治験薬投与と関連する気管支収縮を示す呼吸器系の事象の発現割合も，オロダテロール群（5 μg 群 5 名［2.4%］，10 μg 群 8 名［3.9%］）と比べてプラセボ群（28 名［13.4%］）で大きかった。

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

表 3.4: 12　　治験薬と関連する気管支収縮を示す呼吸器系の有害事象

	プラセボ群 N (%)	オロダテロール 5 µg 群 N (%)	オロダテロール 10 µg 群 N (%)	計 N (%)
患者数	209 (100)	208 (100)	207 (100)	624 (100)
治験薬と関連する気管支収縮を示す呼吸器系の有害事象	28 (13.4)	5 (2.4)	8 (3.9)	41 (6.6)
FEV_1 のトラフから 15%以上の低下	22 (10.5)	4 (1.9)	5 (2.4)	31 (5.0)
検査来院日に治験薬吸入後 30 分以内に救援治療薬を使用	7 (3.3)	1 (0.5)	3 (1.4)	11 (1.8)
検査来院日に治験薬吸入後 30 分以内に咳嗽，喘鳴又は呼吸困難の発現	0	0	0	0

引用元：CTD 5.3.5.1-5_Table 12.3.3.3: 1

f)　臨床検査，バイタルサイン，身体所見及び 12 誘導心電図

バイタルサイン，臨床検査パラメータ（CPK 以外），12 誘導心電図，ホルター心電図，及び身体所見での異常の発現は，投与群間で特に差は認められなかった。CPK（治験薬投与終了時の値）のベースラインからの平均変化量は，オロダテロール 5 µg 群で+8 U/L，10 µg 群で+59 U/L，及びプラセボ群で-24 U/L であった。治験薬投与中の最大値により，CPK のベースラインからの上昇傾向が認められたのは，オロダテロール 5 µg 群で 31/177 名（17.5%），10 µg 群で 38/183 名（20.8%），及びプラセボ群で 11/172 名（6.4%）であった。オロダテロール 10 µg 群の患者 1 名は，血中 CPK 上昇の有害事象を発現したため治験薬投与を中止した。血中カリウム濃度は，オロダテロール群でプラセボ群と比べて統計的に有意な差は認められなかった。

g)　忍容性

オロダテロール 5 µg 又は 10 µg の 1 日 1 回，48 週間投与の安全性及び忍容性は概して良好であり，安全性に懸念される問題は認められなかった。

(5) まとめ

オロダテロール 5 µg 及び 10 µg の 1 日 1 回投与で，同時主要評価項目である投与 12 週での $FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量にプラセボと比べて統計的に有意な改善が示されたことから，本治験の主目的は達成された。オロダテロール 5 µg 及び 10 µg の 1 日 1 回，48 週間投与の安全性及び忍容性は概して良好であり，安全性に懸念される問題は認められなかった。

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

表 3.4: 13　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.11）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Total	
System organ class/Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	209	(100.0)	208	(100.0)	207	(100.0)	624	(100.0)
Total with adverse events	155	(74.2)	151	(72.6)	146	(70.5)	452	(72.4)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	69	(33.0)	85	(40.9)	62	(30.0)	216	(34.6)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	13	(6.2)	21	(10.1)	13	(6.3)	47	(7.5)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	15	(7.2)	21	(10.1)	13	(6.3)	49	(7.9)
Bronchitis (気管支炎)	8	(3.8)	11	(5.3)	6	(2.9)	25	(4.0)
Urinary tract infection (尿路感染)	4	(1.9)	9	(4.3)	5	(2.4)	18	(2.9)
Sinusitis (副鼻腔炎)	8	(3.8)	1	(0.5)	7	(3.4)	16	(2.6)
Pharyngitis (咽頭炎)	0	(0.0)	6	(2.9)	1	(0.5)	7	(1.1)
Pneumonia (肺炎)	6	(2.9)	3	(1.4)	3	(1.4)	12	(1.9)
Lower respiratory tract infection (下気道感染)	3	(1.4)	5	(2.4)	0	(0.0)	8	(1.3)
Herpes zoster (帯状疱疹)	2	(1.0)	3	(1.4)	4	(1.9)	9	(1.4)
Cellulitis (蜂巣炎)	1	(0.5)	3	(1.4)	0	(0.0)	4	(0.6)
Diverticulitis (憩室炎)	3	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)
Gastroenteritis (胃腸炎)	3	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)	4	(0.6)
Gastroenteritis viral (ウイルス性胃腸炎)	3	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)	4	(0.6)
Influenza (インフルエンザ)	3	(1.4)	3	(1.4)	1	(0.5)	7	(1.1)
Rhinitis (鼻炎)	3	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.6)
Tooth abscess (歯膿瘍)	0	(0.0)	3	(1.4)	1	(0.5)	4	(0.6)
Viral upper respiratory tract infection (ウイルス性上気道感染)	3	(1.4)	1	(0.5)	2	(1.0)	6	(1.0)
Acute sinusitis (急性副鼻腔炎)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(1.0)	3	(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)	2	(1.0)	2	(1.0)	1	(0.5)	5	(0.8)
Laryngitis (喉頭炎)	1	(0.5)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.5)
Lobar pneumonia (大葉性肺炎)	1	(0.5)	2	(1.0)	1	(0.5)	4	(0.6)
Oral candidiasis (口腔カンジダ症)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(1.0)	3	(0.5)
Pharyngitis streptococcal (レンサ球菌性咽頭炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	2	(0.3)
Skin infection (皮膚感染)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(1.0)	3	(0.5)
Abdominal abscess (腹部膿瘍)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Abscess limb (四肢膿瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Acarodermatitis (ダニ皮膚炎)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Arthritis infective (感染性関節炎)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Bone abscess (骨膿瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Bronchiectasis (気管支拡張症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Candidiasis (カンジダ症)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.3)
Chronic tonsillitis (慢性扁桃炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)

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

表 3.4: 13　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.11）（続き）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Total	
System organ class/Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	209	(100.0)	208	(100.0)	207	(100.0)	624	(100.0)
Total with adverse events	155	(74.2)	151	(72.6)	146	(70.5)	452	(72.4)
Device related infection (医療機器関連感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Ear infection (耳感染)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Enterovirus infection (エンテロウイルス感染)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Escherichia urinary tract infection (大腸菌性尿路感染)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Eye infection (眼感染)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Fungal infection (真菌感染)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Fungal oesophagitis (真菌性食道炎)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Haemophilus infection (ヘモフィルス感染)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Localised infection (限局性感染)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lower respiratory tract infection bacterial (細菌性下気道感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Lung infection (肺感染)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Mastitis (乳腺炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Onychomycosis (爪真菌症)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Oral herpes (口腔ヘルペス)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Orchitis (精巣炎)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Osteomyelitis (骨髄炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Otitis externa (外耳炎)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Otitis media (中耳炎)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.3)
Pulmonary tuberculosis (肺結核)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pulpitis dental (歯髄炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Rocky mountain spotted fever (ロッキー山紅斑熱)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Sepsis (敗血症)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Staphylococcal abscess (ブドウ球菌性膿瘍)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Subcutaneous abscess (皮下組織膿瘍)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Tinea infection (白癬感染)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Tonsillitis (扁桃炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Tooth infection (歯感染)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Urethritis (尿道炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Viral infection (ウイルス感染)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.3)
Vulvovaginal candidiasis (外陰部腟カンジダ症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Vulvovaginal mycotic infection (外陰腟真菌感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Wound infection (創傷感染)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)

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

表 3.4: 13　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.11）（続き）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Total	
System organ class/Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	209	(100.0)	208	(100.0)	207	(100.0)	624	(100.0)
Total with adverse events	155	(74.2)	151	(72.6)	146	(70.5)	452	(72.4)
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）)	3	(1.4)	6	(2.9)	12	(5.8)	21	(3.4)
Small cell lung cancer stage unspecified (小細胞肺癌，病期不明)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	2	(0.3)
Adenocarcinoma (腺癌)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Basal cell carcinoma (基底細胞癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Colon adenoma (大腸腺腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Gastric cancer (胃癌)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hepatic neoplasm malignant (肝の悪性新生物)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Leukaemia (白血病)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lipoma (脂肪腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Lung adenocarcinoma (肺腺癌)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Lung neoplasm (肺新生物)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Malignant melanoma (悪性黒色腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Metastases to liver (肝転移)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Oesophageal carcinoma (食道癌)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Parathyroid tumour benign (良性副甲状腺腫瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Sarcoma (肉腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Seborrhoeic keratosis (脂漏性角化症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Skin papilloma (皮膚乳頭腫)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Spinal cord neoplasm (脊髄新生物)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Squamous cell carcinoma of skin (皮膚有棘細胞癌)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	3	(1.4)	5	(2.4)	6	(2.9)	14	(2.2)
Anaemia (貧血)	2	(1.0)	4	(1.9)	2	(1.0)	8	(1.3)
Anaemia of chronic disease (慢性疾患の貧血)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Leukocytosis (白血球増加症)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Lymphadenopathy (リンパ節症)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Macrocytosis (大赤血球症)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Splenic granuloma (脾肉芽腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Thrombocytopenia (血小板減少症)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.3)
Immune system disorders (免疫系障害)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hypersensitivity (過敏症)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

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

表 3.4: 13　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.11）（続き）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Total	
System organ class/Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	209	(100.0)	208	(100.0)	207	(100.0)	624	(100.0)
Total with adverse events	155	(74.2)	151	(72.6)	146	(70.5)	452	(72.4)
Endocrine disorders (内分泌障害)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Goitre (甲状腺腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Hypothyroidism (甲状腺機能低下症)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	11	(5.3)	5	(2.4)	10	(4.8)	26	(4.2)
Hypokalaemia (低カリウム血症)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(1.4)	5	(0.8)
Hypercholesterolaemia (高コレステロール血症)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(1.0)	3	(0.5)
Hyperglycaemia (高血糖)	2	(1.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)
Hyperlipidaemia (高脂血症)	2	(1.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	4	(0.6)
Decreased appetite (食欲減退)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Diabetes mellitus (糖尿病)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Diabetes mellitus inadequate control (コントロール不良の糖尿病)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Electrolyte imbalance (電解質失調)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Glucose tolerance impaired (耐糖能障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Gout (痛風)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hyperkalaemia (高カリウム血症)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hypoglycaemia (低血糖症)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Hypomagnesaemia (低マグネシウム血症)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hyponatraemia (低ナトリウム血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Increased appetite (食欲亢進)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Metabolic acidosis (代謝性アシドーシス)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Type 2 diabetes mellitus (２型糖尿病)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Psychiatric disorders (精神障害)	12	(5.7)	4	(1.9)	12	(5.8)	28	(4.5)
Insomnia (不眠症)	6	(2.9)	1	(0.5)	6	(2.9)	13	(2.1)
Anxiety (不安)	3	(1.4)	2	(1.0)	4	(1.9)	9	(1.4)
Depression (うつ病)	2	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(0.5)
Agitation (激越)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Bipolar disorder (双極性障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Depressed mood (抑うつ気分)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Fear (恐怖)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Mania (躁病)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Restlessness (落ち着きのなさ)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Seasonal affective disorder (季節性感情障害)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Sleep disorder (睡眠障害)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)

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

表 3.4: 13　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.11）（続き）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Total	
System organ class/Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	209	(100.0)	208	(100.0)	207	(100.0)	624	(100.0)
Total with adverse events	155	(74.2)	151	(72.6)	146	(70.5)	452	(72.4)
Nervous system disorders (神経系障害)	10	(4.8)	16	(7.7)	22	(10.6)	48	(7.7)
Dizziness (浮動性めまい)	4	(1.9)	7	(3.4)	4	(1.9)	15	(2.4)
Headache (頭痛)	3	(1.4)	3	(1.4)	4	(1.9)	10	(1.6)
Syncope (失神)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.9)	4	(0.6)
Carotid artery stenosis (頚動脈狭窄)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	2	(0.3)
Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(1.0)	3	(0.5)
Tremor (振戦)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	2	(0.3)
Basal ganglia haemorrhage (大脳基底核出血)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Carotid arteriosclerosis (頚動脈硬化症)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cerebral arteriosclerosis (脳動脈硬化症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Cervical myelopathy (頚髄症)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Diabetic neuropathy (糖尿病性ニューロパチー)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Dysgeusia (味覚異常)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Epidural lipomatosis (髄膜外脂肪腫症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Formication (蟻走感)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hemiplegia (片麻痺)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hypoaesthesia (感覚鈍麻)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.3)
Intercostal neuralgia (肋間神経痛)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lethargy (嗜眠)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Migraine (片頭痛)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Motor dysfunction (運動機能障害)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Myotonia (ミオトニー)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Nerve compression (神経圧迫)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Paraesthesia (錯感覚)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Presyncope (失神寸前の状態)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Sciatica (坐骨神経痛)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.3)
Somnolence (傾眠)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Tension headache (緊張性頭痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Eye disorders (眼障害)	8	(3.8)	2	(1.0)	8	(3.9)	18	(2.9)
Cataract (白内障)	6	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.0)	8	(1.3)
Conjunctivitis (結膜炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(1.0)	3	(0.5)
Amaurosis fugax (一過性黒内障)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Conjunctival haemorrhage (結膜出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Conjunctivitis allergic (アレルギー性結膜炎)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Ocular hyperaemia (眼充血)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Photophobia (羞明)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)

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

表 3.4: 13　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.11）（続き）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Total	
System organ class/Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	209	(100.0)	208	(100.0)	207	(100.0)	624	(100.0)
Total with adverse events	155	(74.2)	151	(72.6)	146	(70.5)	452	(72.4)
Scleral oedema (強膜浮腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Vision blurred (霧視)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	4	(1.9)	6	(2.9)	4	(1.9)	14	(2.2)
Ear pain (耳痛)	0	(0.0)	3	(1.4)	1	(0.5)	4	(0.6)
Vertigo (回転性めまい)	2	(1.0)	2	(1.0)	3	(1.4)	7	(1.1)
Cerumen impaction (耳垢栓塞)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Ear congestion (耳閉)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Eustachian tube dysfunction (耳管機能障害)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Tinnitus (耳鳴)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Cardiac disorders (心臓障害)	14	(6.7)	18	(8.7)	18	(8.7)	50	(8.0)
Atrial fibrillation (心房細動)	2	(1.0)	3	(1.4)	4	(1.9)	9	(1.4)
Atrioventricular block first degree (第一度房室ブロック)	0	(0.0)	2	(1.0)	3	(1.4)	5	(0.8)
Angina pectoris (狭心症)	1	(0.5)	2	(1.0)	2	(1.0)	5	(0.8)
Bundle branch block left (左脚ブロック)	2	(1.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	4	(0.6)
Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(1.0)	3	(0.5)
Cardiomyopathy (心筋症)	2	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Coronary artery occlusion (冠動脈閉塞)	2	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	1	(0.5)	2	(1.0)	1	(0.5)	4	(0.6)
Acute coronary syndrome (急性冠動脈症候群)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Angina unstable (不安定狭心症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Arteriosclerosis coronary artery (冠動脈硬化症)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Atrial flutter (心房粗動)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.3)
Atrioventricular block (房室ブロック)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Atrioventricular block complete (完全房室ブロック)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Bundle branch block right (右脚ブロック)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cardiac failure (心不全)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cardiomegaly (心拡大)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Cor pulmonale acute (急性肺性心)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Coronary artery disease (冠動脈疾患)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)	3	(0.5)
Coronary artery stenosis (冠動脈狭窄)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Left ventricular hypertrophy (左室肥大)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Mitral valve incompetence (僧帽弁閉鎖不全症)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Myocardial infarction (心筋梗塞)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Myocardial ischaemia (心筋虚血)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)

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

表 3.4: 13　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.11）（続き）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Total	
System organ class/Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	209	(100.0)	208	(100.0)	207	(100.0)	624	(100.0)
Total with adverse events	155	(74.2)	151	(72.6)	146	(70.5)	452	(72.4)
Palpitations (動悸)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Pulmonary valve incompetence (肺動脈弁閉鎖不全症)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Right ventricular dysfunction (右室機能不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Right ventricular failure (右室不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Sinus bradycardia (洞性徐脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Sinus tachycardia (洞性頻脈)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Supraventricular extrasystoles (上室性期外収縮)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)	3	(0.5)
Supraventricular tachycardia (上室性頻脈)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Tachycardia (頻脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Tricuspid valve incompetence (三尖弁閉鎖不全症)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Vascular disorders (血管障害)	16	(7.7)	11	(5.3)	13	(6.3)	40	(6.4)
Hypertension (高血圧)	12	(5.7)	3	(1.4)	8	(3.9)	23	(3.7)
Haematoma (血腫)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(1.4)	4	(0.6)
Hypotension (低血圧)	0	(0.0)	2	(1.0)	2	(1.0)	4	(0.6)
Accelerated hypertension (進行性高血圧)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Aortic aneurysm (大動脈瘤)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Aortic arteriosclerosis (大動脈硬化症)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Femoral arterial stenosis (大腿動脈狭窄)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Flushing (潮紅)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hypertensive crisis (高血圧クリーゼ)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Intermittent claudication (間欠性跛行)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Orthostatic hypotension (起立性低血圧)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Peripheral coldness (末梢冷感)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Peripheral vascular disorder (末梢血管障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Phlebitis (静脈炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Venous insufficiency (静脈不全)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	103	(49.3)	78	(37.5)	84	(40.6)	265	(42.5)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	71	(34.0)	50	(24.0)	67	(32.4)	188	(30.1)
Cough (咳嗽)	8	(3.8)	14	(6.7)	7	(3.4)	29	(4.6)
Dyspnoea (呼吸困難)	11	(5.3)	10	(4.8)	4	(1.9)	25	(4.0)
Sputum increased (喀痰増加)	3	(1.4)	6	(2.9)	5	(2.4)	14	(2.2)
Nasal congestion (鼻閉)	0	(0.0)	5	(2.4)	0	(0.0)	5	(0.8)
Rhinorrhoea (鼻漏)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.9)	4	(0.6)

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

表 3.4: 13　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.11）（続き）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Total	
System organ class/Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	209	(100.0)	208	(100.0)	207	(100.0)	624	(100.0)
Total with adverse events	155	(74.2)	151	(72.6)	146	(70.5)	452	(72.4)
Atelectasis (無気肺)	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(1.4)	4	(0.6)
Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛)	3	(1.4)	3	(1.4)	1	(0.5)	7	(1.1)
Sinus congestion (副鼻腔うっ血)	2	(1.0)	1	(0.5)	3	(1.4)	6	(1.0)
Bronchospasm (気管支痙攣)	2	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(0.5)
Dry throat (咽喉乾燥)	1	(0.5)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.5)
Dysphonia (発声障害)	2	(1.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	4	(0.6)
Dyspnoea exertional (労作性呼吸困難)	2	(1.0)	2	(1.0)	1	(0.5)	5	(0.8)
Haemoptysis (喀血)	2	(1.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	4	(0.6)
Pleurisy (胸膜炎)	0	(0.0)	2	(1.0)	1	(0.5)	3	(0.5)
Productive cough (湿性咳嗽)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	2	(0.3)
Pulmonary hypertension (肺高血圧症)	2	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Throat irritation (咽喉刺激感)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Wheezing (喘鳴)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	4	(0.6)
Acute respiratory failure (急性呼吸不全)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Chronic respiratory failure (慢性呼吸不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Epistaxis (鼻出血)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Lung disorder (肺障害)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lung infiltration (肺浸潤)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Nasal oedema (鼻浮腫)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Nasal polyps (鼻茸)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Paranasal sinus discomfort (副鼻腔不快感)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Pleural effusion (胸水)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pleuritic pain (胸膜痛)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pneumothorax (気胸)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.3)
Pulmonary embolism (肺塞栓症)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Respiration abnormal (呼吸異常)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Respiratory failure (呼吸不全)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Respiratory tract congestion (気道うっ血)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Rhinitis allergic (アレルギー性鼻炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Sneezing (くしゃみ)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Upper airway obstruction (上気道閉塞)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)	3	(0.5)
Upper respiratory tract congestion (上気道うっ血)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Upper-airway cough syndrome (上気道咳症候群)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.3)
Vocal cord inflammation (声帯の炎症)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)

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

表 3.4: 13　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.11）（続き）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Total	
System organ class/Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	209	(100.0)	208	(100.0)	207	(100.0)	624	(100.0)
Total with adverse events	155	(74.2)	151	(72.6)	146	(70.5)	452	(72.4)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	32	(15.3)	35	(16.8)	28	(13.5)	95	(15.2)
Diarrhoea (下痢)	7	(3.3)	9	(4.3)	4	(1.9)	20	(3.2)
Nausea (悪心)	4	(1.9)	5	(2.4)	7	(3.4)	16	(2.6)
Constipation (便秘)	7	(3.3)	3	(1.4)	6	(2.9)	16	(2.6)
Gastrooesophageal reflux disease (胃食道逆流性疾患)	3	(1.4)	4	(1.9)	1	(0.5)	8	(1.3)
Vomiting (嘔吐)	3	(1.4)	4	(1.9)	1	(0.5)	8	(1.3)
Dyspepsia (消化不良)	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(1.4)	4	(0.6)
Gastritis (胃炎)	3	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)
Abdominal distension (腹部膨満)	2	(1.0)	2	(1.0)	1	(0.5)	5	(0.8)
Abdominal pain (腹痛)	1	(0.5)	2	(1.0)	2	(1.0)	5	(0.8)
Abdominal pain upper (上腹部痛)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(1.0)	3	(0.5)
Colonic polyp (結腸ポリープ)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	2	(0.3)
Dental caries (齲歯)	2	(1.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)
Dry mouth (口内乾燥)	0	(0.0)	2	(1.0)	1	(0.5)	3	(0.5)
Haemorrhoids (痔核)	2	(1.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)
Mouth ulceration (口腔内潰瘍形成)	0	(0.0)	2	(1.0)	1	(0.5)	3	(0.5)
Abdominal hernia (腹部ヘルニア)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Abdominal pain lower (下腹部痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Ascites (腹水)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Buccal polyp (頬ポリープ)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Colitis collagenous (膠原性大腸炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Diverticulum (憩室)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Diverticulum intestinal (腸憩室)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Duodenal ulcer (十二指腸潰瘍)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Duodenitis (十二指腸炎)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Dysphagia (嚥下障害)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Femoral hernia (大腿ヘルニア)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Gastric ulcer (胃潰瘍)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gingivitis (歯肉炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Glossodynia (舌痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Haematochezia (血便排泄)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hiatus hernia (裂孔ヘルニア)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Ileus (イレウス)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Impaired gastric emptying (胃排出不全)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

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

表 3.4: 13　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.11）（続き）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Total	
System organ class/Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	209	(100.0)	208	(100.0)	207	(100.0)	624	(100.0)
Total with adverse events	155	(74.2)	151	(72.6)	146	(70.5)	452	(72.4)
Inguinal hernia (鼠径ヘルニア)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.3)
Irritable bowel syndrome (過敏性腸症候群)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lip swelling (口唇腫脹)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Loose tooth (弛緩歯)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lower gastrointestinal haemorrhage (下部消化管出血)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Oesophageal food impaction (食道食物嵌入)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Oesophageal stenosis (食道狭窄)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Oesophageal ulcer (食道潰瘍)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pancreatic cyst (膵嚢胞)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Pancreatic mass (膵腫瘤)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Periodontitis (歯周炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Rectal haemorrhage (直腸出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Reflux gastritis (逆流性胃炎)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Reflux oesophagitis (逆流性食道炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Salivary gland enlargement (唾液腺腫大)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Toothache (歯痛)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Upper gastrointestinal haemorrhage (上部消化管出血)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	2	(1.0)	2	(1.0)	2	(1.0)	6	(1.0)
Bile duct stone (胆管結石)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Cholelithiasis (胆石症)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hepatic cyst (肝嚢胞)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Hepatic function abnormal (肝機能異常)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hepatomegaly (肝腫大)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	8	(3.8)	15	(7.2)	14	(6.8)	37	(5.9)
Ecchymosis (斑状出血)	3	(1.4)	1	(0.5)	5	(2.4)	9	(1.4)
Rash (発疹)	0	(0.0)	4	(1.9)	2	(1.0)	6	(1.0)
Dermatitis (皮膚炎)	2	(1.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)
Erythema (紅斑)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Actinic keratosis (日光性角化症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Angioedema (血管浮腫)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Decubitus ulcer (褥瘡性潰瘍)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Dermal cyst (皮膚嚢腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Dermatitis contact (接触性皮膚炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Diabetic ulcer (糖尿病性潰瘍)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)

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

表 3.4: 13　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.11）（続き）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Total	
System organ class/Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	209	(100.0)	208	(100.0)	207	(100.0)	624	(100.0)
Total with adverse events	155	(74.2)	151	(72.6)	146	(70.5)	452	(72.4)
Eczema (湿疹)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hyperhidrosis (多汗症)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Hyperkeratosis (過角化)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Intertrigo (間擦疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Macule (斑)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Prurigo (痒疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Pruritus (そう痒症)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.3)
Rash generalised (全身性皮疹)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Scab (痂皮)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Skin induration (皮膚硬結)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Skin lesion (皮膚病変)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Skin tightness (皮膚のつっぱり感)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Skin ulcer (皮膚潰瘍)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	20	(9.6)	34	(16.3)	28	(13.5)	82	(13.1)
Arthralgia (関節痛)	2	(1.0)	7	(3.4)	1	(0.5)	10	(1.6)
Back pain (背部痛)	4	(1.9)	4	(1.9)	7	(3.4)	15	(2.4)
Muscle spasms (筋痙縮)	3	(1.4)	4	(1.9)	3	(1.4)	10	(1.6)
Arthritis (関節炎)	3	(1.4)	2	(1.0)	0	(0.0)	5	(0.8)
Musculoskeletal pain (筋骨格痛)	2	(1.0)	2	(1.0)	3	(1.4)	7	(1.1)
Myalgia (筋肉痛)	2	(1.0)	3	(1.4)	1	(0.5)	6	(1.0)
Neck pain (頚部痛)	0	(0.0)	3	(1.4)	0	(0.0)	3	(0.5)
Bursitis (滑液包炎)	0	(0.0)	2	(1.0)	1	(0.5)	3	(0.5)
Intervertebral disc protrusion (椎間板突出)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	2	(0.3)
Musculoskeletal chest pain (筋骨格系胸痛)	1	(0.5)	2	(1.0)	1	(0.5)	4	(0.6)
Osteoarthritis (変形性関節症)	2	(1.0)	1	(0.5)	2	(1.0)	5	(0.8)
Pain in extremity (四肢痛)	2	(1.0)	2	(1.0)	2	(1.0)	6	(1.0)
Spinal osteoarthritis (変形性脊椎症)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(1.0)	3	(0.5)
Bunion (バニオン)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Chondritis (軟骨炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Costochondritis (肋軟骨炎)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Dupuytren's contracture (デュプイトラン拘縮)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Facet joint syndrome (椎間関節症候群)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Flank pain (側腹部痛)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)	3	(0.5)
Intervertebral disc degeneration (椎間板変性症)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Joint swelling (関節腫脹)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

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

表 3.4: 13　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.11）（続き）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Total	
System organ class/Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	209	(100.0)	208	(100.0)	207	(100.0)	624	(100.0)
Total with adverse events	155	(74.2)	151	(72.6)	146	(70.5)	452	(72.4)
Muscle rigidity (筋固縮)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Muscle tightness (筋緊張)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Myofascial pain syndrome (筋膜疼痛症候群)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Rhabdomyolysis (横紋筋融解)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Rheumatoid arthritis (関節リウマチ)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Rotator cuff syndrome (肩回旋筋腱板症候群)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Spinal column stenosis (脊柱管狭窄症)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Spinal disorder (脊椎障害)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Tendon calcification (腱石灰化)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Tendon pain (腱痛)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Tendonitis (腱炎)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Trigger finger (弾発指)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	4	(1.9)	11	(5.3)	4	(1.9)	19	(3.0)
Haematuria (血尿)	0	(0.0)	3	(1.4)	0	(0.0)	3	(0.5)
Dysuria (排尿困難)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Nephrolithiasis (腎結石症)	1	(0.5)	2	(1.0)	1	(0.5)	4	(0.6)
Proteinuria (蛋白尿)	0	(0.0)	2	(1.0)	1	(0.5)	3	(0.5)
Renal failure acute (急性腎不全)	0	(0.0)	2	(1.0)	1	(0.5)	3	(0.5)
Calculus urinary (尿路結石)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Oliguria (乏尿)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Pollakiuria (頻尿)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Renal failure (腎不全)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Renal impairment (腎機能障害)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Renal pain (腎臓痛)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Stress urinary incontinence (腹圧性尿失禁)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Urinary retention (尿閉)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	2	(1.0)	9	(4.3)	2	(1.0)	13	(2.1)
Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症)	2	(1.0)	6	(2.9)	2	(1.0)	10	(1.6)
Postmenopausal haemorrhage (閉経後出血)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Prostatitis (前立腺炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Testicular cyst (精巣嚢胞)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Congenital, familial and genetic disorders (先天性、家族性および遺伝性障害)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gastrointestinal angiodysplasia (胃腸管血管異形成)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

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

表 3.4: 13　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.11）（続き）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Total	
System organ class/Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	209	(100.0)	208	(100.0)	207	(100.0)	624	(100.0)
Total with adverse events	155	(74.2)	151	(72.6)	146	(70.5)	452	(72.4)
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	18	(8.6)	11	(5.3)	14	(6.8)	43	(6.9)
Chest pain (胸痛)	6	(2.9)	2	(1.0)	3	(1.4)	11	(1.8)
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	0	(0.0)	3	(1.4)	5	(2.4)	8	(1.3)
Chest discomfort (胸部不快感)	4	(1.9)	3	(1.4)	3	(1.4)	10	(1.6)
Pyrexia (発熱)	3	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)
Asthenia (無力症)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(1.0)	3	(0.5)
Fatigue (疲労)	2	(1.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)
Adverse drug reaction (医薬品副作用)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Application site reaction (適用部位反応)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Chills (悪寒)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Inflammation (炎症)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Influenza like illness (インフルエンザ様疾患)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Nodule (小結節)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Oedema (浮腫)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.3)
Investigations (臨床検査)	9	(4.3)	8	(3.8)	11	(5.3)	28	(4.5)
Blood creatine phosphokinase increased (血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.9)	4	(0.6)
Weight decreased (体重減少)	1	(0.5)	3	(1.4)	0	(0.0)	4	(0.6)
Blood glucose increased (血中ブドウ糖増加)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(1.0)	3	(0.5)
Weight increased (体重増加)	2	(1.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)
Blood creatinine increased (血中クレアチニン増加)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Blood pressure increased (血圧上昇)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Blood sodium increased (血中ナトリウム増加)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Blood uric acid increased (血中尿酸増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Body temperature increased (体温上昇)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Breath sounds abnormal (呼吸音異常)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Colonoscopy (結腸内視鏡検査)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Electrocardiogram PR prolongation (心電図ＰＲ延長)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Electrocardiogram QT prolonged (心電図ＱＴ延長)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Forced expiratory volume decreased (努力呼気量減少)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Gamma-glutamyltransferase increased (γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Liver scan abnormal (肝スキャン異常)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

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

表 3.4: 13　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.11）（続き）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Total	
System organ class/Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	209	(100.0)	208	(100.0)	207	(100.0)	624	(100.0)
Total with adverse events	155	(74.2)	151	(72.6)	146	(70.5)	452	(72.4)
Myoglobin blood increased (血中ミオグロビン増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
White blood cell count increased (白血球数増加)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	18	(8.6)	22	(10.6)	23	(11.1)	63	(10.1)
Fall (転倒)	2	(1.0)	5	(2.4)	2	(1.0)	9	(1.4)
Muscle strain (肉離れ)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(1.9)	5	(0.8)
Skin laceration (皮膚裂傷)	3	(1.4)	1	(0.5)	4	(1.9)	8	(1.3)
Contusion (挫傷)	3	(1.4)	1	(0.5)	2	(1.0)	6	(1.0)
Humerus fracture (上腕骨骨折)	2	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Joint dislocation (関節脱臼)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Joint sprain (関節捻挫)	2	(1.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	4	(0.6)
Laceration (裂傷)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Procedural pain (処置による疼痛)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(1.0)	4	(0.6)
Road traffic accident (交通事故)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Thermal burn (熱傷)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Arterial restenosis (動脈再狭窄)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Arteriovenous graft site haemorrhage (動静脈グラフト部位出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Arthropod bite (節足動物咬傷)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)	3	(0.5)
Crush injury (挫滅)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Drug toxicity (薬物毒性)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Epicondylitis (上顆炎)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Exposure to toxic agent (毒物曝露)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Eyelid injury (眼瞼損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Facial bones fracture (顔面骨骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Fracture (骨折)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Fracture displacement (転位骨折)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Head injury (頭部損傷)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hip fracture (股関節部骨折)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Incision site haematoma (切開部位血腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Incision site pain (切開部位痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Injury (損傷)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Joint injury (関節損傷)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Ligament rupture (靭帯断裂)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Meniscus lesion (半月板障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Muscle rupture (筋断裂)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

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

表 3.4: 13　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.11）（続き）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Total	
System organ class/Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	209	(100.0)	208	(100.0)	207	(100.0)	624	(100.0)
Total with adverse events	155	(74.2)	151	(72.6)	146	(70.5)	452	(72.4)
Neck injury (頚部損傷)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Operative haemorrhage (術中出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Overdose (過量投与)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Pneumothorax traumatic (外傷性気胸)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Seroma (漿液腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Skeletal injury (骨格損傷)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.3)
Spinal compression fracture (脊椎圧迫骨折)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Subcutaneous haematoma (皮下血腫)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Tooth fracture (歯牙破折)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Vascular graft complication (移植血管合併症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Surgical and medical procedures (外科および内科処置)	2	(1.0)	4	(1.9)	1	(0.5)	7	(1.1)
Antiviral prophylaxis (ウイルス感染予防)	1	(0.5)	2	(1.0)	1	(0.5)	4	(0.6)
Sinus operation (副鼻腔手術)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Intraocular lens implant (眼内レンズ植込み)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 13.1

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

表 3.4: 14　　担当医師が因果関係ありと判断した有害事象の発現例数（%）（試験 1222.11）

	Placebo		Olo 5 ug		Olo 10 ug		Total	
System organ class/Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	209	(100.0)	208	(100.0)	207	(100.0)	624	(100.0)
Total with related adverse events	19	(9.1)	16	(7.7)	10	(4.8)	45	(7.2)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	2	(1.0)	6	(2.9)	2	(1.0)	10	(1.6)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Pharyngitis (咽頭炎)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Acute sinusitis (急性副鼻腔炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Bronchitis (気管支炎)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Candidiasis (カンジダ症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Herpes zoster (帯状疱疹)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Laryngitis (喉頭炎)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Anaemia (貧血)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Macrocytosis (大赤血球症)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.3)
Hyperglycaemia (高血糖)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hyponatraemia (低ナトリウム血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Psychiatric disorders (精神障害)	2	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(0.5)
Depression (うつ病)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Insomnia (不眠症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Seasonal affective disorder (季節性感情障害)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Nervous system disorders (神経系障害)	2	(1.0)	4	(1.9)	2	(1.0)	8	(1.3)
Headache (頭痛)	2	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(0.5)
Dizziness (浮動性めまい)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Dysgeusia (味覚異常)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Formication (蟻走感)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Motor dysfunction (運動機能障害)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Myotonia (ミオトニー)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Syncope (失神)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Cardiac disorders (心臓障害)	0	(0.0)	2	(1.0)	2	(1.0)	4	(0.6)
Atrial fibrillation (心房細動)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	2	(0.3)
Angina pectoris (狭心症)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Vascular disorders (血管障害)	3	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.6)
Hypertension (高血圧)	2	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Accelerated hypertension (進行性高血圧)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Intermittent claudication (間欠性跛行)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)

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

表 3.4: 14　　担当医師が因果関係ありと判断した有害事象の発現例数（%）（試験 1222.11）（続き）

	Placebo		Olo 5 ug		Olo 10 ug		Total	
System organ class/Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	209	(100.0)	208	(100.0)	207	(100.0)	624	(100.0)
Total with related adverse events	19	(9.1)	16	(7.7)	10	(4.8)	45	(7.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	9	(4.3)	7	(3.4)	5	(2.4)	21	(3.4)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	1	(0.5)	1	(0.5)	4	(1.9)	6	(1.0)
Dyspnoea (呼吸困難)	3	(1.4)	2	(1.0)	1	(0.5)	6	(1.0)
Cough (咳嗽)	2	(1.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)
Dry throat (咽喉乾燥)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Dysphonia (発声障害)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Nasal congestion (鼻閉)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Nasal oedema (鼻浮腫)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Throat irritation (咽喉刺激感)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Upper respiratory tract congestion (上気道うっ血)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Vocal cord inflammation (声帯の炎症)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Wheezing (喘鳴)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	2	(1.0)	4	(1.9)	2	(1.0)	8	(1.3)
Gastrooesophageal reflux disease (胃食道逆流性疾患)	1	(0.5)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.5)
Abdominal distension (腹部膨満)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Diarrhoea (下痢)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Dry mouth (口内乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Dyspepsia (消化不良)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gastric ulcer (胃潰瘍)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Nausea (悪心)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Oesophageal ulcer (食道潰瘍)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Vomiting (嘔吐)	1	(0.5)	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)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.3)
Ecchymosis (斑状出血)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Macule (斑)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Skin induration (皮膚硬結)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	3	(1.4)	4	(1.9)	0	(0.0)	7	(1.1)
Arthralgia (関節痛)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Arthritis (関節炎)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Back pain (背部痛)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Bursitis (滑液包炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)

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

表 3.4: 14　担当医師が因果関係ありと判断した有害事象の発現例数（%）（試験 1222.11）（続き）

	Placebo		Olo 5 ug		Olo 10 ug		Total	
System organ class/Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	209	(100.0)	208	(100.0)	207	(100.0)	624	(100.0)
Total with related adverse events	19	(9.1)	16	(7.7)	10	(4.8)	45	(7.2)
Muscle rigidity (筋固縮)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Muscle spasms (筋痙縮)	0	(0.0)	1	(0.5)	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)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.3)
Chest discomfort (胸部不快感)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Chest pain (胸痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Oedema (浮腫)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Investigations (臨床検査)	2	(1.0)	3	(1.4)	1	(0.5)	6	(1.0)
Electrocardiogram QT prolonged (心電図ＱＴ延長)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Forced expiratory volume decreased (努力呼気量減少)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Weight decreased (体重減少)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Weight increased (体重増加)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Surgical and medical procedures (外科および内科処置)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Sinus operation (副鼻腔手術)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 13.1

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

表 3.4: 15　　死亡した患者の詳細（経過）

MedDRA 基本語がある場合は，MedDRA-J Version 16.1 による訳語を記載した。それ以外は，英語（MedDRA LLT，ない場合は症状に近い日本語）で記載した。

＜被験者番号 3010（オロダテロール 10 μg 群），Small intestinal obstruction（小腸閉塞）＞
治験責任医師/施設番号：[redacted]/1101

患者（被験者番号 3010）は，アメリカの 74 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）白人女性の COPD 患者で，同年* 年 3 月 17 日に同意取得し，同年* 年 4 月 10 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 4 月 10 日に投与開始し，同年* 年 8 月 25 日に投与中止した。投与されたのは，オロダテロール 10 μg であった。
患者は，治験薬最終投与から約 3 カ月後の 同年* 年 11 月 22 日に small bowel obstruction（小腸閉塞），peritonitis（腹膜炎），及び jejunal perforation（空腸穿孔）を発現した。同年* 年 12 月 10 日に処置として開腹術を実施したところ，jejunal perforation with diffuse peritonitis（びまん性腹膜炎を伴う空腸穿孔）が認められた。翌年* 年 1 月 6 日に死亡するまで状態は極めて悪く，人工呼吸器を使用していた。死因は small bowel obstruction（小腸閉塞）と報告された。剖検は行われなかった。
患者の COPD 罹病期間は 16 年 0 カ月であり，喫煙歴は 60 pack-years であった。過去 1 年の COPD 経過としては，抗生物質又はステロイド（経口又は静注）の投与を受けたことがなく，入院に至る救急外来受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 0.950 L，1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 38.78% であった。
重要な既往歴は，睡眠時無呼吸症候群及び冠動脈疾患であった。eCRF に記録された既往歴は，貧血，appendicectomy（虫垂切除術），関節痛，背部痛，白内障，蜂巣炎，胸痛，便秘，coronary arterial stent insertion（冠状動脈ステント挿入），冠動脈疾患，cystopexy（膀胱固定術），dental implantation（歯科インプラント），うつ病，drug hypersensitivity（薬剤過敏症），drug intolerance（薬物不耐性），消化不良，abnormal electrocardiogram（心電図異常），endolymphatic hydrops（内リンパ水腫），胃食道逆流性疾患，痔核，hepatitis A（A 型肝炎），帯状疱疹，hospitalization（入院），高コレステロール血症，incontinence（失禁），鼡径ヘルニア，不眠症，眼内レンズ植込み，irregular menstruation（月経不順），筋痙縮，peripheral neuropathy（末梢神経障害），esophagitis（食道炎），変形性関節症，chronic renal failure（慢性腎不全），restless legs syndrome（レストレスレッグス症候群），seasonal rhinitis（季節性鼻炎），sleep apnea syndrome（睡眠時無呼吸症候群），及び tonsillectomy（扁桃摘出術）であった。
治験担当医師が報告した併用薬は，スピリーバ，アドベア及びフロベントであった。eCRF に記録された併用薬は，アセチルサリチル酸，シロスタゾール，硫酸クロピドグレル，ドキュセートナトリウム，塩酸フルオキセチン，プロピオン酸フルチカゾン，メロキシカム，パントプラゾールナトリウム，プラミペキソール二塩化水素化物，臭化チオトロピウム，及び塩酸トラマドールであった。
治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（オロダテロール 10 μg）との関連なしと判断した。本死亡は審査され，主たる死因について Mortality adjudication committee（MAC）は治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.4: 15　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 3431（オロダテロール 5 μg 群），急性呼吸不全＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/1124

患者（被験者番号 3431）はアメリカの 73 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）白人女性の COPD 患者で，同年* 年 7 月 1 日に同意取得し，同年* 年 7 月 27 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 7 月 27 日に投与開始し，同年* 年 10 月 3 日に投与中止した。オロダテロール 5 μg が投与されていた。

患者は酸素吸入が必要な COPD の既往があり，同年* 年 10 月 3 日に息切れが悪化し，救急救命室（ER）に来院した。救急外来での所見では患者に呼吸不全が認められ，二相性気道陽圧（BiPAP）マスク交換を数回失敗後，挿管して鎮静に至った。患者の家族は，患者がその晩息切れを発現する前は，比較的正常に行動していたと述べた。患者は，最近疾患にかかっておらず，痛みを訴えることもなかった。患者は集中治療室（ICU）に運ばれ，アトロベント，アルブテロール，コンビベント，二酸化炭素，静脈内補液，ゾペネックス，レボフロキサシン及びプレドニゾンによる治療を受けた。

心電図，動脈血ガス，及び一般の臨床検査を行ったところ，リン酸塩，CK-MB とブドウ糖の値の上昇が認められた。家族は患者の遺言書を発見し，その意志を尊重するために必要なことを家族間で議論後，患者は ICU で抜管された。その後，患者は，家族と訪問客とのプライバシー保護のため個室に移された。家族が患者と家で過ごすことを望んだため患者は退院し自宅に戻ったが，ホスピス・サービスと，酸素マスクで安定していた。同年* 年 10 月 11 日午前 3 時 15 分に，呼吸不全による患者の死亡が報告された。剖検は行われなかった。

患者の COPD 罹病期間は 5 年 0 カ月であり，喫煙歴は 55 pack-years であった。過去 1 年の COPD 経過としては，抗生物質又はステロイド（経口又は静注）の投与を受けたことがなく，入院に至る救急外来受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 1.040 L，FEV_1/FVC の最大値は 47.71%であった。重要な既往歴は，2 型糖尿病，高血圧，変形性関節症，貧血，osteoporosis（骨粗鬆症）及び不眠症であった。eCRF に記録された既往歴は，貧血，背部痛，白内障，cholecystectomy（胆嚢切除），高血圧，変形性関節症，osteoporosis（骨粗鬆症），seasonal allergy（季節性アレルギー），不妊手術及び 2 型糖尿病であった。

治験担当医師が報告した併用薬は，メトホルミン，ロトレル，マキシデックス，トラマドール，セレブレックス，ファーゴン及びアムビエンであった。eCRF に記録された併用薬は，アセチルサリチル酸，アムロジピンベシル酸塩と塩酸ベナゼプリル，セレコキシブ，セチリジン塩酸塩，ダイアザイド，グルコン酸第一鉄，プロピオン酸フルチカゾン，メトホルミン，モンテルカストナトリウム及びゾルピデム酒石酸塩であった。

治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（オロダテロール 5 μg）との関連なしと判断した。本死亡は審査され，主たる死因について MAC は治験担当医師と同じ結論に至った。

本症例では，死因を，施設の治験担当医師は『急性呼吸不全』としたのに対し，MAC は COPD の増悪と決定した。MAC の意見によると，本症例のように，担当医師は死亡に至った呼吸不全の『原因』（COPD の増悪）より，死亡の『機序』（すなわち急性呼吸不全）とすることが多いとのことである。MAC の見解では，これは意見の不一致というより複数意見の存在であるとした。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.4: 15　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 3578（オロダテロール 5 µg 群），肺炎＞
治験責任医師/施設番号：[redacted]/1136

患者（被験者番号 3578）は，ニュージーランドの 83 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の白人男性の COPD 患者で，同年* 年 3 月 2 日に同意取得し，同年* 年 3 月 17 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 3 月 17 日に投与開始し，翌年* 年 2 月 18 日に投与中止した。投与されたのは，オロダテロール 5 µg であった。

翌年* 年 1 月 7 日に，患者は白血病と暫定的に診断された。翌年* 年 2 月 18 日に，以降の治験薬投与を完全に中止した。翌年* 年 4 月 8 日に白血病の診断が確認された。翌年* 年 5 月 28 日，治験薬投与完了後，患者は肺炎を発現した。患者は 翌年* 年 6 月 1 日に肺炎で入院し，翌年* 年 6 月 11 日に肺炎により死亡した。

患者の COPD 罹病期間は 6 年 0 カ月であり，喫煙歴は 40 pack-years であった。過去 1 年の COPD 経過としては，抗生物質又はステロイド（経口又は静注）の投与を受けたことがなく，入院に至る救急外来受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 1.860 L，FEV_1/FVC の最大値は 55.52%であった。重要な既往歴は，心房細動，狭心症，congestive heart failure（うっ血性心不全），thyroid nodule（甲状腺結節），multiple liver cysts（複数の肝嚢胞），喀血と高血圧であった。eCRF に記録された既往歴は，日光性角化症，大動脈瘤，乱視，心房細動，眼瞼炎，left bundle branch block（左脚ブロック），白内障，allergic conjunctivitis（アレルギー性結膜炎），冠動脈バイパス，冠動脈疾患，深部静脈血栓症，眼瞼外反，胃食道逆流性疾患，喀血，肝嚢胞，過角化，高血圧，片頭痛，心筋梗塞，開放角緑内障，膝蓋骨切除，プリンツメタル狭心症，季節性アレルギー，腱障害及び甲状腺新生物であった。

治験担当医師が報告した併用薬は，ワルファリン，アテノロール，一硝酸イソソルビド，アトロベント，フロセミド，ベクラゾン，ジルチアゼム，オーキシス及びコンビベント。eCRF に記録された併用薬には以下が含まれていた：アテノロール，ジプロピオン酸ベクロメタゾン，ジルチアゼム，臭化イプラトロピウム，一硝酸イソソルビド，ラタノプロスト，ラニチジン，シンバスタチン及びワルファリンであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬投与（オロダテロール 5 µg）との関連なしと判断した。

本死亡は審査され，主たる死因について，MAC は治験担当医師と同じ結論に至らなかった。MAC の評価による主たる死因は白血病とされた。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.4: 15　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 3621（オロダテロール 10 µg 群），心房細動，失神，Small cell lung cancer，呼吸停止＞
治験責任医師/施設番号：[redacted]/1139

患者（被験者番号 3621）は，ニュージーランドの 70 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 3 月 12 日に同意取得し，同年* 年 4 月 3 日にランダム割付けされた。[redacted]年 4 月 3 日に投与開始し，同年* 年 7 月 29 日に投与中止した。投与されたのは，オロダテロール 10 µg であった。同年* 年 7 月 26 日に患者は自宅で倒れた。患者は同日中に入院し，intermittent fast atrial fibrillation（間欠性であり速い心房細動）と診断された。同日，病院にいる間に患者は失神したが，意識喪失を伴う虚脱の 2 つのエピソード（反復発現）と記録された。同年* 年 7 月 27 日，胸部 X 線では肺癌の可能性が示され，生検で small cell lung carcinoma（小細胞肺癌）が確認された。心房細動により 同年* 年 7 月 29 日に，以降の治験薬投与を完全に中止した。本症例は 同年* 年 7 月 31 日に盲検が解除された。患者はオロダテロール 10 µg を投与されていた。

同年* 年 7 月 30 日，small cell lung cancer（小細胞肺癌）に続発する肝転移と診断された。患者は，カルボプラチンとエトポシド（5 サイクル，同年* 年 8 月 26 日～同年* 年 12 月 11 日）の投与を受けた。翌年* 年 2 月 22 日，small cell lung cancer（小細胞肺癌）に続発する脳転移と診断された。翌年* 年 4 月 20 日に，患者は呼吸停止を発現し，約 10 分後に死亡した。死亡診断書には直接的な死因は呼吸停止と記載された。治験担当医師は，呼吸停止を small cell lung carcinoma（小細胞肺癌）と医学的に関連ありと確認した。剖検は行われなかった。

患者の COPD 罹病期間は 5 年 0 カ月であり，喫煙歴は 40 pack-years であった。過去 1 年の COPD 経過としては，7 コースの抗生物質投与，2 コースのステロイド（経口又は静注）投与，入院に至った緊急外来 1 回，緊急入院が 1 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.960 L，FEV_1/FVC の最大値は 29.09%であった。

重要な既往歴は，COPD，dyslipidemia（脂質異常症）及び末梢血管障害であった。eCRF に記録された既往歴は，日光性角化症，白内障，蜂巣炎，dyslipidemia（脂質異常症），神経皮膚炎及び末梢血管障害であった。

治験担当医師が報告した併用薬は，シンバスタチン，チオトロピウム，セレベント，アスピリン，ゾピクロン，サルブタモール及びモルヒネであった。eCRF で報告された併用薬は，プロピオン酸フルチカゾン，シンバスタチンと臭化チオトロピウムであった。

治験担当医師は，心房細動と治験薬投与との関連性に合理的な可能性があると判断したが，他の事象については治験薬投与との関連性に合理的な可能性はなかった。

治験依頼者は，当該事象を治験薬（オロダテロール 10 µg）との関連なしと判断した。

本死亡は審査され，主たる死因について MAC は治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.4: 15　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 3695（プラセボ群），死亡＞ 治験責任医師/施設番号：[redacted]/1152
患者（被験者番号 3695）は，ドイツの 62 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 4 月 6 日に同意取得し，同年* 年 4 月 21 日にランダム割付けされた。[redacted]年 4 月 21 日に投与開始し，同年* 年 5 月 7 日に投与中止した。投与されたのは，プラセボであった。 翌年* 年 4 月 14 日の生存確認調査で，患者が[redacted]年[redacted]月（治験薬最終投与後約 2 カ月）に未知の原因で死亡していたことが判明した。患者のかかりつけ医に対する電話では，追加情報を得られなかった。剖検が行われたかどうかは不明である。 患者の COPD 罹病期間は 9 年 4 カ月であり，喫煙歴は 48 pack-years であった。過去 1 年の COPD 経過としては，抗生物質又はステロイド（経口又は静注）の投与を受けたことがなく，入院に至る救急外来受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 1.680 L，FEV_1/FVC の最大値は 53.33%であった。 重要な既往歴は，高血圧，adiposity（脂肪症）及び diabetes（糖尿病）であった。eCRF に記録された既往歴は，糖尿病，高血圧，肥満及び変形性脊椎症であった。 治験担当医師が報告した併用薬は，カーロン，nifehexal uno 及びグリメピリドであった。eCRF に記録された併用薬は，塩酸ベタキソロール，ニフェジピン及び臭化チオトロピウムであった。 治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（プラセボ）との関連なしと判断した。 本死亡は審査され，主たる死因について MAC は治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.4: 15　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 3719（プラセボ群），大動脈瘤＞ 治験責任医師/施設番号：[redacted]/1153
患者（被験者番号 3719）は，ドイツの 71 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 7 月 15 日に同意取得し，同年* 年 8 月 18 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 8 月 18 日に投与開始し，同年* 年 9 月 22 日に投与中止した。投与されたのは，プラセボであった。 患者は 同年* 年 9 月 10 日のコンピュータ断層撮影（CT）に基づき腹部 aneurysm of the aorta（大動脈の動脈瘤）と診断され，同年* 年 9 月 16 日に入院した。同年* 年 9 月 21 日に動脈瘤を治療する手術を受けたが，手術の結果として 同年* 年 9 月 22 日に死亡した。 患者の COPD 罹病期間は 9 年 0 カ月であり，喫煙歴は 50 pack-years であった。過去 1 年の COPD 経過としては，抗生物質又はステロイド（経口又は静注）の投与を受けたことがなく，入院に至る救急外来受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 2.000 L，FEV_1/FVC の最大値は 53.62%であった。 重要な既往歴は，arterial hypertension（動脈高血圧），polycystic left kidney（左腎多嚢胞），status post posterior wall infarction（後壁梗塞後状態），COPD，nicotine abuse（ニコチン乱用），右腕の residual paresis（残存性不全麻痺）を伴う status post stroke（脳卒中後状態）及び chronic renal failure（慢性腎不全）であった。eCRF に記録された既往歴は，筋緊張亢進であった。 治験担当医師が報告した併用薬は，ニトレンジピン，エナラプリル，ヒドロクロロチアジド-ヘキサル，アトロベント及びサルタノールであった。eCRF に記録された併用薬は，エナラプリル，ヒドロクロロチアジド，臭化イプラトロピウム及びニトレンジピンであった。 治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（プラセボ）との関連なしと判断した。 本死亡は審査され，主たる死因について MAC は治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.4: 15　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 4037（オロダテロール 5 µg 群），呼吸不全，COPD＞
治験責任医師/施設番号：[redacted]/1168

患者（被験者番号 4037）は中国の 57 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 15 日に同意取得し，同年* 年 7 月 1 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 7 月 1 日に投与開始し，同年* 年 12 月 25 日に投与中止した。投与されたのは，オロダテロール 5 µg であった。

同年* 年 12 月 16 日，風邪をひいていた患者は喀痰を伴う咳嗽，胸部絞扼感及び difficulty breathing（呼吸困難）を発現した。入院せず抗生物質（セホペラゾン），ドキソフィリン及び酸素療法による治療を受けた。患者は急性 COPD の増悪と呼吸不全と診断された。症状はより高度になり，呼吸不全で 同年* 年 12 月 26 日に死亡した。

患者の COPD 期間は 10 年（月は不明）であり，喫煙歴は 15 pack-years であった。過去 1 年の COPD 経過としては，抗生物質又はステロイド（経口又は静注）の投与を受けたことがなく，入院に至る救急外来受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 0.830 L，FEV_1/FVC の最大値は 30.40%であった。

病歴又は併用薬について，治験担当医師又は eCRF による報告はなかった。

治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（オロダテロール 5 µg）との関連なしと判断した。

本死亡は審査され，主たる死因について MAC は治験担当医師と同じ結論に至った。

本症例では，死因を，施設の治験担当医師は『急性呼吸不全』としたのに対し，MAC は COPD の増悪と決定した。MAC の意見によると，本症例のように，担当医師は死亡に至った呼吸不全の『原因』（COPD の増悪）より，死亡の『機序』（すなわち急性呼吸不全）とすることが多いとのことである。MAC の見解では，これは意見の不一致というより複数意見の存在であるとした。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.4: 15　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 4047（オロダテロール 5 µg 群），COPD，糖尿病，心不全，多臓器不全，呼吸不全，低蛋白血症＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/1169

患者（被験者番号 4047）は，中国 66 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）のアジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 5 月 7 日に同意取得し，同年* 年 6 月 3 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 6 月 3 日に投与開始し，同年* 年 9 月 11 日に投与中止した。投与されたのは，オロダテロール 5 µg であった。

同年* 年 6 月 6 日，患者は咳嗽，呼吸困難，胸痛と足の浮腫が増悪した。同年* 年 6 月 22 日に入院し，COPD の増悪と心不全と診断され，抗生物質の投与と酸素療法を受けた。鎮痙薬が phlegm（痰）の消失及び利尿を期待し投与された。患者は right heart failure（右心不全）の徴候を示したが，治療後に軽快した。同年* 年 7 月 22 日に，咳嗽，呼吸困難，胸痛及び浮腫は消失したことが報告された。同年* 年 9 月 11 日に患者は治験を途中中止した。

治験薬の最終投与後約 6 カ月の [redacted] 年 3 月 11 日，患者は COPD の増悪を発現した。患者は 翌年* 年 3 月 21 日に入院し，酸素療法，抗生物質及び鎮痙薬による治療を受けた。翌年* 年 3 月 22 日，患者は hypoproteinemia（低蛋白血症）を発現し治療（詳細は不明）を受けた。翌年* 年 4 月 13 日，糖尿病と診断され，治療（詳細は不明）を受けた。COPD の症状はより高度になり，翌年* 年 4 月 19 日に呼吸器 ICU に移動し人工呼吸器を装着した。患者は多臓器不全を発現し，治験薬の最後投与から 6 カ月以上後の 翌年* 年 5 月 1 日に死亡した。死因は多臓器不全と報告された。剖検は行われなかった。

患者の COPD 罹病期間は 8 年 2 カ月であり，喫煙歴は 21 pack-years であった。過去 1 年の COPD 経過としては，5 コースの抗生物質投与，1 コースのステロイド投与（経口又は静注）を受けたものの，入院に至る救急外来受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 0.910 L，FEV_1/FVC の最大値は 30.54%であった。

重要な既往歴は，chronic pulmonary heart disease（慢性肺性心疾患）であった。eCRF に記録された既往歴は，COPD であった。

病歴又は併用薬について，治験担当医師又は eCRF による報告はなかった。

治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（オロダテロール 5 µg）との関連なしと判断した。本死亡は審査され，主な死因について MAC は治験担当医師と同じ結論に至らなかった。MAC の評価による主たる死因は COPD の増悪であった。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.4: 15　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 4079（オロダテロール 5 µg 群），肺感染＞ 治験責任医師/施設番号：[redacted]/1170
患者（被験者番号 4079）は，中国の 58 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のアジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 19 日に同意取得し，同年* 年 7 月 6 日にランダム割付けされた。[redacted]年 7 月 6 日に投与開始し，翌年* 年 1 月 19 日に投与中止した。投与されたのは，オロダテロール 5 µg であった。 翌年* 年 1 月 15 日，患者は咳嗽，喀痰及び喘鳴が増悪したため入院し，pulmonary infection（肺感染）と診断され，抗生物質投与及び支持療法を受けた。症状はより高度になり，患者は ICU に移動し人工呼吸器を装着した。患者の親族はさらなる治療を拒否したので，患者は医師の診断に反して退院した。 翌年* 年 2 月 4 日，患者が 翌年* 年 1 月 29 日に死亡したことが治験担当医師に報告された。治験担当医師は，pulmonary infection（肺感染）が死因であると考えた。 患者の COPD 罹病期間は 8 年（月は不明）であり，喫煙歴は 30 pack-years であった。過去 1 年の COPD 経過としては，抗生物質又はステロイド（経口又は静注）の投与を受けたことがなく，入院に至る救急外来受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 0.630 L，FEV_1/FVC の最大値は 27.27%であった。 既往歴について，治験担当医師から又は eCRF 記載上の報告はなかった。 併用薬について，治験担当医師による報告はなかった。eCRF に記録された併用薬は，プロピオン酸フルチカゾンであった。 治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（オロダテロール 5 µg）との関連なしと判断した。本死亡は審査され，主たる死因について MAC は治験担当医師と同じ結論に至らなかった。MAC の評価による主たる死因は COPD の増悪であった。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.4: 15　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 4348（プラセボ群），多臓器不全＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/1178

患者（被験者番号 4348）は，台湾の 75 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 3 月 9 日に同意取得し，同年* 年 3 月 25 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 3 月 25 日に投与開始し，同年* 年 4 月 8 日に投与中止した。投与されたのは，プラセボであった。

同年* 年 4 月 3 日，患者は COPD の増悪を発現した。治療（詳細は不明）を受け，同年* 年 4 月 8 日に治験薬投与を中止した。同年* 年 4 月 24 日に COPD の増悪の消失が報告された。

同年* 年 4 月 27 日，患者は poor appetite（食欲不振）及び drowsy consciousness（うとうとした状態）を自覚した。患者は脳血管発作と診断され入院し，クロピドグレル，カプトプリル，ラミプリル，アスピリン及びラベタロールによる治療を受けた。

同年* 年 5 月 6 日，患者は院内肺炎と診断され，プレドニゾロン，バンブテロール，タゾシン，イプラトロピウム，ブリカニル，セフェピム，アセチルシステイン及び酸素療法による治療を受けた。更なる疾患管理のため患者は ICU に入った。患者は気管切開を受けて人工呼吸器が装着され，さらに治療するため呼吸管理病棟に移動した。同年* 年 6 月 27 日，患者は，後遺症があるものの呼吸不全を伴う肺炎と脳血管発作から回復し，同年* 年 6 月 30 日に退院した。

同年* 年 7 月 10 日，呼吸管理病棟に入っていた患者は，多臓器不全を発現し死亡した。患者は治療を受けていなかったことが報告された。死因は多臓器不全であった。剖検は行われなかった。

患者の COPD 罹病期間は 5 年 11 カ月であり，喫煙歴は 25.5 pack-years であった。過去 1 年の COPD 経過としては，抗生物質又はステロイド（経口又は静注）の投与を受けたことがなく，入院に至る救急外来受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 0.910 L，FEV_1/FVC の最大値は 41.74%であった。

重要な既往歴は，胃潰瘍，便秘及び貧血であった。eCRF に記録された既往歴は，貧血，白内障，便秘，ヘリコバクター胃潰瘍，眼内レンズ植込み及び消化性潰瘍であった。

治験担当医師が報告した併用薬は，ザンシウム及びパルミコートターボヘーラーであった。eCRF に記録された併用薬は，ブデソニド及びテオフィリンであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬との関連なしと判断した。しかし，医療機関の IRB は治験参加者の安全性を保証するため本症例の盲検解除を要求し，同年* 年 10 月 16 日に本症例の盲検を解除した。患者はプラセボにランダム化されていた。

本死亡は審査され，主たる死因について MAC は治験担当医師と同じ結論に至らなかった。MAC の評価による主たる死因は脳血管発作とされた。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.4: 16　　治験薬と因果関係のある重篤な有害事象を発現した患者の詳細（経過）

MedDRA 基本語がある場合は，MedDRA-J Version 16.1 による訳語を記載した。それ以外は，英語（MedDRA LLT，ない場合は症状に近い日本語）で記載した。

＜被験者番号 3621（オロダテロール 10 μg 群），心房細動，失神，Small cell lung cancer（小細胞肺癌），呼吸停止＞
死亡した患者の詳細（経過）に記載済。

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

3.5　申請する適応症に関する比較対照試験 1222.12

Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to assess the efficacy and safety of 48 weeks of once daily treatment of orally inhaled BI 1744 CL (5 µg [2 actuations of 2.5 µg] and 10 µg [2 actuations of 5 µg]) delivered by the Respimat® inhaler, in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)［CTD 5.3.5.1-6_試験 1222.12］

本試験は同じ治験実施計画書（試験 1222.11 及び試験 1222.12）に基づいて実施した 2 つの第 III 相試験のうちの 1 試験であった。

1)　試験方法

試験方法の概略を表 3.5: 1 に示した。試験デザインの詳細は，同じデザインで実施した試験 1222.11［CTD 2.7.6.3.4_試験 1222.11］に示した。

表 3.5: 1　試験方法の概略

目的	慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に，オロダテロール吸入液 5 µg 及び 10 µg を 1 日 1 回吸入用器具レスピマットを用いて 48 週間吸入投与した際の長期有効性及び安全性をプラセボを対照として評価する。
試験デザイン	第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験
対象	試験 1222.11 と同じ
治験薬	試験 1222.11 と同じ
目標被験者数	計画時：600 名，オロダテロール 5 µg，10 µg 及びプラセボ：各 200 名 登録：644 名，治験薬投与：642 名
投与方法 投与期間	試験 1222.11 と同じ
観察項目 観察時期	試験 1222.11 と同じ 各 Visit での肺機能検査及び薬物動態採血を以下の表に，主な観察項目と観察時期を表 3.5: 2 に示す。

肺機能検査（FEV_1，FVC）	
Visit 1	来院時
Visit 2	治験薬投与前 1 時間，10 分，投与後 5，15，30 分，1，2，3 時間
Visit 3，7，10	治験薬投与前 10 分，投与後 5，15，30 分，1，2，3 時間
Visit 4	治験薬投与前 1 時間，10 分，投与後 5，15，30 分，1，2，3 時間
Visit 5	治験薬投与前 1 時間，10 分，投与後 5，15，30 分，1，2，3，4，5，6，8，10，12 時間 （12 時間 PFT 実施集団以外：治験薬投与前 1 時間，10 分，投与後 5，15，30 分，1，2，3 時間）
Visit 6，8，9	治験薬投与前 10 分（トラフ測定のみ）
薬物動態用採血	
Visit 2	治験薬投与前 2 時間以内
Visit 4，5，6	治験薬投与後 10 分

評価項目 評価基準	試験 1222.11 と同じ
解析方法	試験 1222.11 と同じ
被験者数の設定根拠	試験 1222.11 と同じ

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

表 3.5: 1　　試験方法の概略（続き）

治験調整医師	[redacted]
治験実施施設	アメリカ，ドイツ，中国，台湾の計 52 施設
治験実施期間	2009 年 2 月 5 日～2010 年 9 月 27 日

表 3.5: 2　　主な観察・検査項目と時期

	スクリーニング期			治験薬投与期									後観察期
来院回数（Visit） 週（Week）	0	1 -2	2 -	2 0	3 2	4 6	5 12	6 18	7 24	8 32	9 40	10 48	11 +2
ファーマコゲノミクス検査				X[1)]									
患者背景		X											
身体所見		X							X			X[5)]	X[6)]
血圧・脈拍数（座位）		X[2)]		X[2)]	X[2)]	X[2)]	X[2)]	X[2)]	X[2)]	X[2)]	X[2)]	X[2,5)]	
臨床検査（空腹時）		X		X			X		X			X[5)]	X[6)]
妊娠検査		X											
12 誘導心電図		X[3)]		X[3)]		X[3)]	X[3)]		X[3)]			X[3,5)]	X[6)]
ホルター心電図 （投与群あたり 50 名）			X[3)]				X[3)]		X[3)]		X[3)]	X[3)]	
携帯ピークフロー／日誌				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
肺機能検査（FEV_1，FVC）		X[4)]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
薬物動態				X[7)]		X[7)]	X[7)]	X[7)]					
血中カリウム濃度検査						X[8)]	X[8)]						
EQ-5D				X		X	X		X	X	X	X	
COPD に対する治療の資源活用の確認				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
患者による全般的評価						X	X		X			X	X[9)]
Health status の確認													X[9)]
有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用療法		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

1）薬理遺伝学検査への同意を取得した患者から 2 検体を採血する。本治験で薬理遺伝学検査の参加は必須ではなく任意である。
2）肺機能検査の前に実施する。12 時間 PFT 実施集団の患者は，Visit 5 に 3 時間後の肺機能検査まで実施する。
3）スクリーニング期（Visit 1）にすべての患者で 12 誘導心電図を実施し，治験中止した患者は中止の来院時に実施する。また，Visit 2，4，5，7，10 は，治験薬投与前及び投与後 40 分に 12 誘導心電図を実施する。ホルター心電図は，患者 150 名（各群 50 名）のサブセットで治験薬の割付け前（Visit 2）及び Visit 5，7，9，10 に実施する。
4）サルブタモール 4 吸入（100 µg/吸入）の気道可逆性検査を実施する。
5）治験参加終了時点で実施する（治験中止した患者を含む）。
6）Visit 10 に異常がみられた場合に実施する。
7）特定の国でのみ実施する。
8）血中カリウムは治験薬投与 1 時間後及び 3 時間後に測定する。
9）治験中止した患者のみ実施する。治験薬投与開始後 24 週より前に治験中止した場合は，24 週後（Visit 7）及び治験終了予定日（Visit 7，48 週+2 週間）に患者と連絡をとる。

引用元：CTD 5.3.5.1-6_Table 16.1.1 より作成

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

2)　試験結果

(1)　治験対象

a)　被験者の内訳

表 3.5: 3　　被験者の内訳

	プラセボ群 N (%)		オロダテロール 5 μg 群 N (%)		オロダテロール 10 μg 群 N (%)		計 N (%)	
同意取得					892			
スクリーニング不適格					248			
登録・割付け							644	
治験薬投与せず [a)]							2 [b)]	
治験薬投与	216	(100. 00)	209	(100.00)	217	(100.00)	642	(100.00)
治験薬投与完了	175	(81. 02)	185	(88.52)	181	(83.41)	541	(84.27)
治験薬投与中止	41	(18.98)	24	(11.48)	36	(16.59)	101	(15.73)
有害事象	20	(9.26)	10	(4.78)	20	(9.22)	50	(7.79)
有害事象：原疾患の悪化	8	(3.70)	3	(1.44)	2	(0.92)	13	(2.02)
有害事象：他の疾患の悪化	3	(1.39)	3	(1.44)	2	(0.92)	8	(1.25)
有害事象：その他	9	(4.17)	4	(1.91)	16	(7.37)	29	(4.52)
効果不十分	10	(4.63)	5	(2.39)	2	(0.92)	17	(2.65)
治験実施計画書の不順守	2	(0.93)	0	(0.00)	0	(0.00)	2	(0.31)
追跡不能	1	(0.46)	2	(0.96)	3	(1.38)	6	(0.93)
同意撤回	3	(1.39)	5	(2.39)	8	(3.69)	16	(2.49)
その他	5	(2.31)	2	(0.96)	3	(1.38)	10	(1.56)

a）「治験薬投与せず」は HIPAA の承認を受けていなかったため解析から除外された 1 名（被験者番号 6257）を含む。
b）患者 1 名（被験者番号 7351）は治験薬投与開始前に治験を中止した。
引用元：CTD 5.3.5.1-6_Table 10.1: 1 より作成

b)　治験実施計画書からの逸脱

患者 25 名（3.9%）に重要な治験実施計画書からの逸脱があった。最も多かった逸脱は，「治験薬投与期間の大幅な延長」（治験薬投与期間終了後 2 週間）であり，オロダテロール 5 μg 群で 3 名（1.4%），10 μg 群で 4 名（1.8%），及びプラセボ群で 9 名（4.2%）でみられた。

c)　解析対象集団

同意が得られた患者 892 名のうち，644 名が本治験に組み入れられ，治験薬投与開始前に中止となった 1 名を除く 643 名が少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた。HIPAA（Health Insurance Portability and Accountability Act：医療保険の相互運用性と説明責任に関する法律）の承認を受けていなかった 1 名（オロダテロール 5 μg 群）を除く 642 名（男性 456 名，女性 186 名）を安全性解析対象集団に含めた。治験薬投与を受けた患者のうちベースラインの欠測又は投与後の主要評価項目の測定がない 5 名を除く，637 名を有効性解析対象集団（FAS）に含めた。重要な治験実施計画書からの逸脱を除いた PPS は，FAS の 90%超の集団であったため，PPS での解析は実施しなかった。治験薬投与を受けた患者のうち 541 名（84.3%）が 48 週の治験薬投与を完了した。12 時間肺機能検査を実施した患者 321 名（50.0%, 内訳はオロダテロール 5 μg 群 116 名［55.5%］, 10 μg 群 107 名［49.3%］，及びプラセボ群 98 名［45.4%］）を 12 時間 PFT 実施集団（TPS）に含めた。

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

d)　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

本治験の被験者は，大多数が白人（63.7%）又はアジア人（33.0%）であり，年齢は平均 64.6 歳，身長は平均 169.4 cm，体重は平均 74.8 kg，BMI は平均 25.9 kg/m^2 であり，COPD の罹病期間は平均 7.6 年であった。

治験薬の平均服薬率は，97.49%と高く，各投与群で同程度であった（97.20%～97.70%）。

表 3.5: 4　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

	プラセボ群	オロダテロール 5 µg 群	オロダテロール 10 µg 群	計
患者数	216	209	217	642
性別 [N (%)]				
男性	152 (70.4)	152 (72.7)	152 (70.0)	456 (71.0)
女性	64 (29.6)	57 (27.3)	65 (30.0)	186 (29.0)
年齢 [歳]				
平均値	63.8	64.7	65.4	64.6
SD	8.3	8.1	9.7	8.8
人種 [N (%)]				
アメリカ／アラスカ先住民	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.3)
アジア人	73 (33.8)	68 (32.5)	71 (32.7)	212 (33.0)
黒人／アフリカ系アメリカ人	3 (1.4)	7 (3.3)	9 (4.1)	19 (3.0)
白人	139 (64.4)	134 (64.1)	136 (62.7)	409 (63.7)
身長 [cm]				
平均値	169.2	170.0	168.8	169.4
SD	9.1	9.3	9.3	9.2
体重 [kg]				
平均値	75.4	76.1	73.0	74.8
SD	23.2	21.4	20.0	21.6
BMI [kg/m^2]				
平均値	26.2	26.1	25.4	25.9
SD	7.4	6.2	6.0	6.6
飲酒 [N (%)]				
非飲酒者	86 (39.8)	94 (45.0)	109 (50.2)	289 (45.0)
飲酒者–影響のない程度	128 (59.3)	113 (54.1)	107 (49.3)	348 (54.2)
飲酒者–影響を与える可能性を含む	2 (0.9)	2 (1.0)	1 (0.5)	5 (0.8)
喫煙 [N (%)]				
元喫煙者	125 (57.9)	111 (53.1)	125 (57.6)	361 (56.2)
喫煙者	91 (42.1)	98 (46.9)	92 (42.4)	281 (43.8)
喫煙歴 [pack-years]				
平均値	47.8	52.3	50.8	50.3
SD	23.0	27.3	31.0	27.3
罹病期間 [年]				
平均値	7.7	7.5	7.6	7.6
SD	6.4	6.9	6.5	6.6
罹病期間 [N (%)]				
1 年未満	15 (6.9)	21 (10.0)	22 (10.1)	58 (9.0)
1～10 年未満	129 (59.7)	126 (60.3)	119 (54.8)	374 (58.3)
10～20 年未満	60 (27.8)	50 (23.9)	63 (29.0)	173 (26.9)
20 年以上	12 (5.6)	12 (5.7)	13 (6.0)	37 (5.8)

引用元：CTD 5.3.5.1-6_Table 11.2: 1～2

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

表 3.5: 5　スクリーニング時の肺機能検査値（気管支拡張薬投与後[a]，治験薬投与した集団）

	プラセボ群	オロダテロール 5 µg 群	オロダテロール 10 µg 群	計
患者数	216	209	217	642
FEV_1 [L]				
平均値	1.369	1.378	1.322	1.356
SD	0.558	0.495	0.542	0.532
% predicated normal FEV_1-ECSC				
平均値	49.053	49.169	48.433	48.881
SD	16.707	14.502	15.434	15.564
GOLD[b] Stage [N (%)]				
GOLD I: ≥80%	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.3)
GOLD II: 50%～<80%	106 (49.1)	103 (49.3)	94 (43.3)	303 (47.2)
GOLD II: 30%～<50%	72 (33.3)	84 (40.2)	97 (44.7)	253 (39.4)
GOLD IV: <30%	37 (17.1)	22 (10.5)	25 (11.5)	84 (13.1)
FEV_1 [L] change from pre-bronchodilator				
平均値	0.165	0.173	0.148	0.162
SD	0.149	0.199	0.145	0.166
FEV_1 [% change from pre bronchodilator]				
平均値	15.415	16.577	14.868	15.608
SD	13.118	17.211	14.923	15.145
FVC [L]				
平均値	2.999	2.960	2.956	2.972
SD	0.864	0.786	0.893	0.848
FEV_1/FVC [%]				
平均値	45.585	46.707	44.931	45.729
SD	12.348	11.543	11.894	11.941

a）サルブタモール 400 µg 吸入 10～15 分後
b）気管支拡張薬投与後のの FEV_1 %予測値に基づく GOLD 分類
引用元：CTD 5.3.5.1-6_Table 11.2.5: 2

(2) 有効性

a)　同時主要評価項目

有効性の同時主要評価項目の一つである投与 12 週での $FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量では，オロダテロールのいずれの投与量（5 µg 及び 10 µg）でもプラセボと比べて統計的に有意な増加を示し，投与 12 週でのトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量では，プラセボより数値的に大きな増加がみられた。

投与 12 週での $FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量の調整平均値では，オロダテロール 5 µg 及び 10 µg とプラセボの差は，それぞれ 0.134 L（0.155 L 対 0.021 L）及び 0.130 L（0.151 L 対 0.021 L）であり，いずれもプラセボと比べて統計的に有意な増加を示した（$p<0.0001$）。

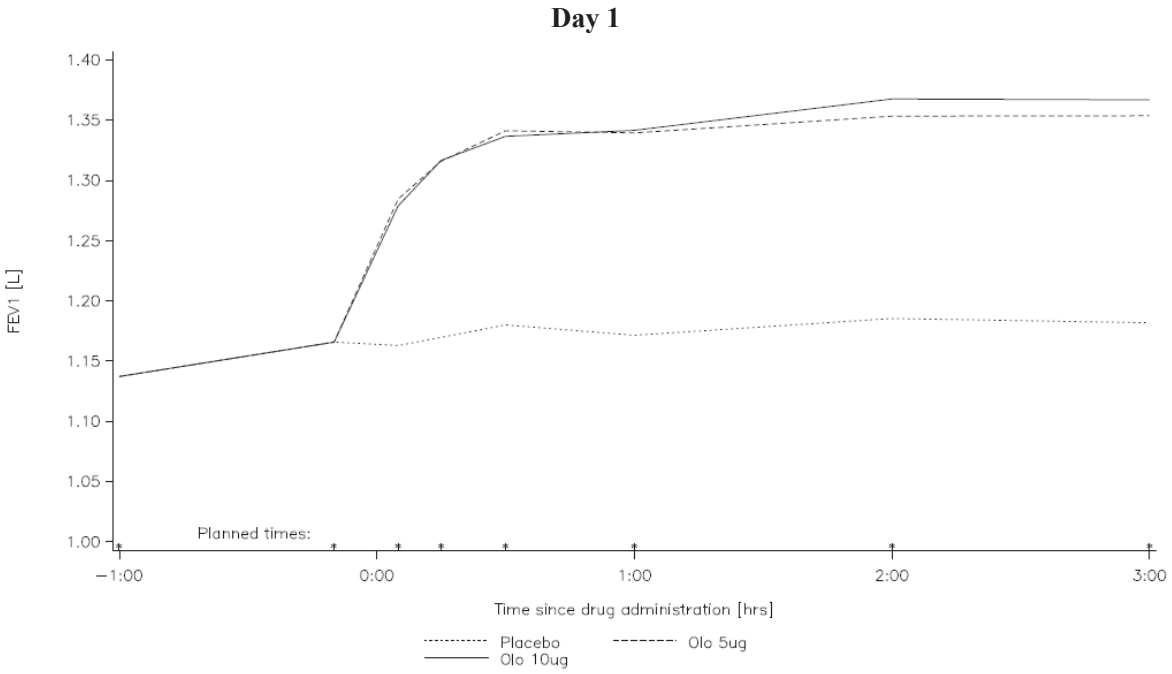
投与 12 週でのトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の調整平均値では，オロダテロール 5 µg 及び 10 µg とプラセボの差は，それぞれ 0.033 L（0.038 L 対 0.005 L，$p=0.1624$）及び 0.045 L（0.049 L 対 0.005 L，$p=0.0563$）であり，いずれもプラセボより数値的に大きな増加を示した。

本治験では，スクリーニング時にチオトロピウム投与中であった患者は治験期間中もチオトロピウムを併用療法として継続投与し，チオトロピウムの併用有無で層別ランダム化し，チオトロ

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

ピウムの併用有無を主解析のモデルの共変量に含めた。結果は，チオトロピウム併用なしの患者のサブグループ（患者の約 80%）が優勢となった。チオトロピウム併用患者でもオロダテロールで改善がみられたが，患者数は少なく，統計的に有意とならなかった。

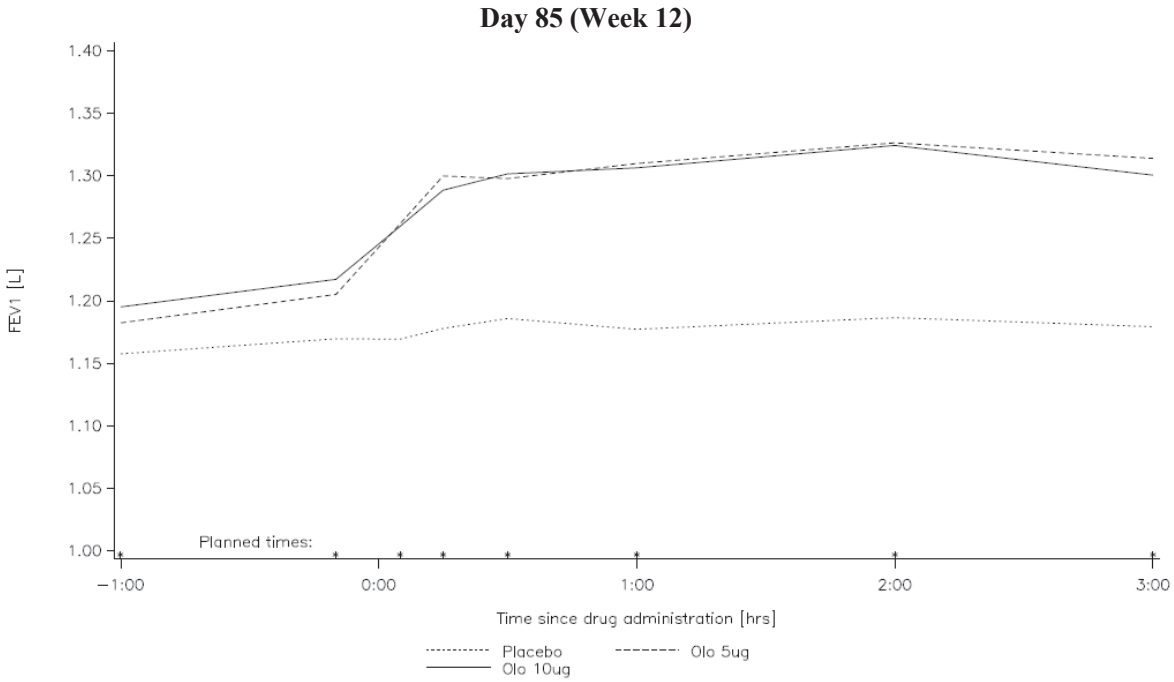
本治験（試験 1222.12）及び同デザインの試験 1222.12 の併合データセットでのチオトロピウム併用有無別の解析は，併合データの報告書（［CTD 5.3.5.3-1_試験 1222.9992］と表記）に述べる。



Olo：オロダテロール
欠測値の補完解析
共通のベースライン平均 (SE)，全投与群でプールした観察値に基づく：1.151 (0.020)
モデルに寄与した患者数：プラセボ群 215 名，オロダテロール 5 µg 群 207 名，オロダテロール 10 µg 群 215 名
引用元：CTD 5.3.5.1-19_Figure 3.2.1.3.2.1.1.3，3.2.1.3.2.1.1.4

図 3.5: 1　　投与 1 日及び投与 12 週の経時的な FEV_1 の調整平均値（FAS）

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



Olo：オロダテロール
欠測値の補完解析
共通のベースライン平均 (SE)，全投与群でプールした観察値に基づく：1.151 (0.020)
モデルに寄与した患者数：プラセボ群 215 名，オロダテロール 5 µg 群 207 名，オロダテロール 10 µg 群 215 名
引用元：CTD 5.3.5.1-19_Figure 3.2.1.3.2.1.1.3，3.2.1.3.2.1.1.4

図 3.5: 1　　投与 1 日及び投与 12 週の経時的な FEV_1 の調整平均値（FAS）（続き）

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

表 3.5: 6　投与 12 週の $FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量[L]の調整平均値（SE）（FAS）

	投与群	プラセボとの差		
投与群	平均値 (SE)	平均値 (SE)	p 値	95%信頼区間
プラセボ	0.021 (0.016)	---	---	---
オロダテロール 5 μg	0.155 (0.016)	0.134 (0.022)	<0.0001	(0.090, 0.177)
オロダテロール 10 μg	0.151 (0.015)	0.130 (0.022)	<0.0001	(0.087, 0.172)

治験実施計画書記載の空間ベキ共分散構造を用いた混合効果反復測定モデル（MMRM）に基づく欠測値の補完解析
患者数：プラセボ群 215 名，オロダテロール 5 μg 群 207 名，オロダテロール 10 μg 群 215 名
共通のベースライン平均 (SE)：1.151 (0.020)
引用元：CTD 5.3.5.1-6_Section 16.1.9.2_Table 6.1.1.2.16

表 3.5: 7　投与 12 週のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量[L]の調整平均値（SE）（FAS）

	投与群	プラセボとの差		
投与群	平均値 (SE)	平均値 (SE)	p 値	95%信頼区間
プラセボ	0.005 (0.017)	---	---	---
オロダテロール 5 μg	0.038 (0.017)	0.033 (0.024)	0.1624	(-0.013, 0.080)
オロダテロール 10 μg	0.049 (0.016)	0.045 (0.023)	0.0563	(-0.001, 0.090)

治験実施計画書記載の空間ベキ共分散構造を用いた混合効果反復測定モデル（MMRM）に基づく欠測値の補完解析
患者数：プラセボ群 205 名，オロダテロール 5 μg 群 205 名，オロダテロール 10 μg 群 207 名
共通のベースライン平均 (SE)：1.153 (0.020)
引用元：CTD 5.3.5.1-6_Section 16.1.9.2_Table 6.1.1.3.14

b)　副次評価項目

12 時間 PFT 実施集団での投与 12 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ のベースラインからの変化量で推定された調整平均値は，オロダテロール 5 μg 及び 10 μg とプラセボの差は，それぞれ 0.110 L（0.120 L 対 0.010 L，p<0.0001），0.089 L（0.100 L 対 0.010 L，p=0.0011）であり，統計的に有意な増加を示した。投与 48 週までの各 Visit での肺機能の評価項目（$FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$，トラフ FEV_1，及び FEV_1 $peak_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量）の結果は，主要評価項目の結果（投与 12 週の評価）と同様であった。

投与 48 週までの各 Visit での FVC $AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量，及び投与 12 週での FVC $AUC_{0\text{-}12h}$ のベースラインからの変化量は，オロダテロール 5 μg 及び 10 μg のいずれもプラセボと比べて統計的に有意な増加を示した（p<0.0001）。

投与 48 週までの各 Visit での FVC のベースラインからの変化量は，主要評価項目であった投与 12 週での結果と同様であった。投与 48 週までの各 Visit での FVC $peak_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量は，オロダテロール 5 μg 及び 10 μg のいずれもプラセボと比べて統計的に有意な改善を示し，主解析の結果と一致した（各群で p<0.0001～p=0.0003）。投与 48 週までの各 Visit でのトラフ FVC のベースラインからの変化量では，オロダテロール 5 μg 及び 10 μg とプラセボの差は全般的に統計的に有意とならなかった。

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

朝夕の PEFR は，48 週にわたるすべての評価でオロダテロール 5 μg 及び 10 μg のいずれもプラセボと比べて統計的に有意な改善を示した（p<0.0001～p=0.0168 及び p<0.0001～p=0.0325）。PEFR のオロダテロール 5 μg 及び 10 μg とプラセボとの差の調整平均値は，朝 PEFR ではそれぞれ 14.177～16.549 L/min 及び 18.412～20.934 L/min であり，夕 PEFR ではそれぞれ 12.456～17.278 L/min 及び 19.582～20.800 L/min であった。

救援治療薬の 1 日（24 時間）使用量の調整平均値は，約 0.575～1.340 吸入/日で，プラセボよりオロダテロール（5 μg 及び 10 μg）で少なく（p<0.0001～p=0.0062），昼間及び夜間の救援治療薬の使用の減少と関連している。主な時点（投与開始後 1，12，24，及び 48 週）のオロダテロール 5 μg 及び 10 μg とプラセボとの差の平均は，それぞれ 5 μg で-0.594（p=0.0016），-0.694（p=0.0035），-0.847（p=0.0004），及び-0.837（p=0.0010）吸入/日，10 μg で-0.619（p=0.0009），-1.058（p<0.0001），-1.145（p<0.0001），及び-1.278（p<0.0001）吸入/日であった。

患者の全般的評価（PGR）の調整平均値は，オロダテロール群で 2.8～3.2（『わずかに改善』），プラセボ群で 3.2～3.3 であり（p=0.0019～p=0.1993），オロダテロール 5 μg 群の投与 6 週（p=0.0567）投与 48 週（p=0.1993）を除くすべての時点で，オロダテロール 5 μg 群及び 10 μg 群はいずれもプラセボに比べて統計的に有意な改善がみられた。

初回の COPD 増悪までの時間，初回の中等度 COPD 増悪までの時間，及び初回の COPD 増悪での入院までの時間では，オロダテロール群はプラセボと比べて統計的に有意とならなかった。初回の COPD 増悪までの平均時間のプラセボに対するハザード比は，オロダテロール 5 μg 群で 0.993（p=0.9853），10 μg 群で 1.241（p=0.2344）であった。COPD 増悪，中等度 COPD 増悪，及び入院に至った COPD 増悪の回数の平均値（いずれも/人-年）で，オロダテロール群はプラセボに対し統計的に有意ではなかった。

表 3.5: 8　　投与 12 週の FEV_1AUC_{0-12} のベースラインからの変化量の調整平均値[L]（SE）（12 時間 PFT 実施集団［TPS］）

	投与群	プラセボとの差		
投与群	平均値 (SE)	平均値 (SE)	p 値	95%信頼区間
プラセボ	0.010 (0.021)	---	---	---
オロダテロール 5 μg	0.120 (0.020)	0.110 (0.027)	<0.0001	(0.057, 0.162)
オロダテロール 10 μg	0.100 (0.020)	0.089 (0.027)	0.0011	(0.036, 0.143)

共分散分析に基づく
欠測値の補完解析
患者数：プラセボ群 98 名，オロダテロール 5 μg 群 116 名，オロダテロール 10 μg 群 107 名
共通のベースライン平均 (SE)：1.249 (0.029)
引用元：CTD 5.3.5.1-6_Table 11.4.1.2.1: 1

(3) 薬物動態及び薬力学

全体として，オロダテロール反復吸入投与 10 分後の血漿中濃度（$C_{0.167,ss}$，幾何平均値）は，オロダテロール 5 μg 群（4.07 pg/mL）に比べて 10 μg 群（7.34 pg/mL）で 1.8 倍高かった。血漿中濃度の増加が用量比例性の増加に比べて小さくなった理由は，血漿中濃度の定量下限未満のサンプ

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

ルがオロダテロール 5 μg 群（定量下限未満（BLQ），ピーク検出されず（NOP）：N=155）で 10 μg 群（BLQ，NOP：N=62）に比べて多かったためと考えられる。

オロダテロールの血漿中濃度は，アジア人の方が白人に比べて若干高かった（1.2 倍）。

オロダテロール（5 μg 及び 10 μg）1 日 1 回吸入投与後のオロダテロールの血漿中濃度と血中カリウム濃度との関係に一定の傾向は認められなかった。

表 3.5: 9　　オロダテロールの血漿中濃度（人種別）

$C_{0.167,ss}$ [pg/mL]	全患者	白人	アジア人	黒人／アフリカ系アメリカ人	アメリカ／アラスカ先住民
投与群：オロダテロール 5 μg					
患者数	161	106	51	4	---
平均値	4.56	4.16	5.45	3.51	---
SD	2.66	2.24	3.26	0.77	---
最小値	2.01	2.04	2.01	2.45	---
Q1	2.89	2.80	3.17	2.91	---
中央値	3.89	3.71	4.64	3.49	---
Q3	5.28	4.83	6.43	3.92	---
最大値	25.1	25.1	19.1	4.95	---
CV [%]	58.3	53.8	59.7	21.9	---
gMean	4.07	3.81	4.73	3.44	---
gCV [%]	46.7	40.6	55.5	22.0	---
投与群：オロダテロール 10 μg					
患者数	189	124	57	7	1
平均値	8.79	8.06	10.3	10.1	4.80
SD	5.67	5.03	6.79	4.39	---
最小値	2.04	2.04	2.09	4.35	4.80
Q1	4.81	4.69	5.00	6.53	4.80
中央値	7.13	6.82	8.03	8.72	4.80
Q3	11.1	10.0	14.4	12.1	4.80
最大値	33.1	33.1	32.3	21.6	4.80
CV [%]	64.4	62.4	66.0	43.4	---
gMean	7.34	6.83	8.38	9.32	4.80
gCV [%]	65.7	62.6	71.8	43.0	---

gMean：幾何平均値，gCV：幾何変動係数
---：算出せず
一人の患者あたり複数の記録がある
全患者の全 PK 測定日（Day 43，85 及び 127）に基づく記述統計
総サンプル数：オロダテロール 5 μg 群 382，オロダテロール 10 μg 群 476
引用元：CTD 5.3.5.1-6_Table 11.5.2.1: 1, Table 15.5.1.2: 1 より作成

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

(4) 安全性

a)　曝露状況

全体で 642 名の患者が少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた（オロダテロール 5 μg 群 209 名，10 μg 群 217 名，プラセボ群 216 名）。治験薬の平均曝露期間は，オロダテロール 5 μg 群（316.2 日）及び 10 μg 群（304.6 日）よりプラセボ群（295.4 日）で短かった。

表 3.5: 10　　曝露状況- treated set

	Placebo		Olodaterol 5 μg		Olodaterol 10 μg		Total	
Extent of exposure (days)								
N	216		209		217		642	
Mean	295.4		316.2		304.6		305.3	
SD	100.3		69.4		87.7		87.2	
Min	4		12		1		1	
Median	337		337		337		337	
Max	430		386		392		430	
Extent of exposure (N [%])								
≤15 days	10	(4.6)	1	(0.5)	5	(2.3)	16	(2.5)
16 - 43 days	5	(2.3)	2	(1.0)	5	(2.3)	12	(1.9)
44 - 85 days	5	(2.3)	4	(1.9)	5	(2.3)	14	(2.2)
86 - 127 days	6	(2.8)	6	(2.9)	4	(1.8)	16	(2.5)
128 - 169 days	5	(2.3)	1	(0.5)	2	(0.9)	8	(1.2)
170 - 225 days	4	(1.9)	4	(1.9)	7	(3.2)	15	(2.3)
226 - 281 days	1	(0.5)	3	(1.4)	1	(0.5)	5	(0.8)
282 - 337 days	117	(54.2)	123	(58.9)	122	(56.2)	362	(56.4)
≥338 days	63	(29.2)	65	(31.1)	66	(30.4)	194	(30.2)

引用元：CTD 5.3.5.1-6_Table 12.1: 1

b)　有害事象

本治験期間中に 1 件以上の有害事象が発現した患者は 451 名（70.2%）であった。1 件以上の有害事象が発現した患者の割合（%）は，オロダテロール 5 μg 群で 67.9%（209 名中 142 名），10 μg 群で 75.1%（217 名中 163 名），及びプラセボ群で 67.6%（216 名中 146 名）であった。

治験薬投与下で発現したほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。高度な有害事象は患者 74 名（11.5%）に発現し，オロダテロール 5 μg 群で 12.0%（209 名中 25 名），10 μg 群で 11.5%（217 名中 25 名），及びプラセボ群で 11.1%（216 名中 24 名）であった。高度な有害事象の発現率に，特に問題となるような投与群間の偏りは認められなかった。

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

表 3.5: 11　有害事象の概要- treated set

	Placebo N (%)		Olodaterol 5 µg N (%)		Olodaterol 10 µg N (%)		Total N (%)	
Number of patients	216	(100)	209	(100)	217	(100)	642	(100)
Patients with any AE	146	(67.6)	142	(67.9)	163	(75.1)	451	(70.2)
Patients with severe AEs	24	(11.1)	25	(12.0)	25	(11.5)	74	(11.5)
Patients with investigator-defined related AEs	18	(8.3)	18	(8.6)	16	(7.4)	52	(8.1)
Patients with other significant AEs (according to ICH E3)[a)]	13	(6.0)	6	(2.9)	8	(3.7)	27	(4.2)
Patients with AEs leading to discontinuation of study drug[b)]	19	(8.8)	9	(4.3)	19	(8.8)	47	(7.3)
Patients with pre-specified significant AEs	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Patients with serious AEs	32	(14.8)	32	(15.3)	37	(17.1)	101	(15.7)
Death (all causes)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(1.8)	5	(0.8)
Immediately life-threatening	3	(1.4)	1	(0.5)	2	(0.9)	6	(0.9)
Persistent or significant disability/incapacity	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Requires patient hospitalisation	29	(13.4)	29	(13.9)	35	(16.1)	93	(14.5)
Prolongs patient hospitalisation	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Congenital anomaly	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Other	3	(1.4)	3	(1.4)	1	(0.5)	7	(1.1)

a) 本カテゴリーに含まれる事象は，重篤な有害事象以外で，介入が必要となった（治験薬の中止，治験薬の減量，重要な併用療法の追加と含む）有害事象，血液学的及びその他の顕著な臨床試験の異常値を含む有害事象である。
b）表 3.5: 3 では，50 名が有害事象による中止であるが，治験薬投与下以外での有害事象が含まれている（被験者番号 6107，6844 及び 7003）。本 3 名の中止例は有害事象の要約（治験薬投与下で発現した有害事象）には含まれない。
1 名の患者が 2 つ以上の重篤性カテゴリーに含まれることがある。
割合（%）算出の分母には，投与群の合計を用いた。
MedDRA version used for reporting: 13.1
引用元：CTD 5.3.5.1-6_Table 12.2.1: 1

c)　高頻度に発現した有害事象

有害事象の大多数は呼吸器系の事象で，これは COPD 患者を対象とした試験では予想されるものであった。全体（642 名）の 3%を超える患者に発現した有害事象（MedDRA 用語，基本語）は，COPD の悪化（MedDRA 基本語では COPD，報告された用語は「COPD 増悪」及び「COPD 悪化」，160 名［24.9%］），鼻咽頭炎 62 名（9.7%），上気道感染 59 名（9.2%），頭痛 22 名（3.4%），気管支炎 20 名（3.1%），及び高血圧 20 名（3.1%）であった。

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

d)　治験薬と因果関係がある有害事象

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 52 名（8.1%）にみられた。投与群間で発現は同様であり, 内訳は, オロダテロール 5 µg 群で 18 名（8.6%）, 10 µg 群で 16 名（7.4%）, 及びプラセボ群で 18 名（8.3%）であった。

治験薬と因果関係ありと判断された有害事象で，心臓障害（器官別大分類）はオロダテロール投与群で発現率が高かった。投与群間の差が小さかったため，治験薬と因果関係ありと判断された有害事象（器官別大分類中の基本語）の発現割合に全体的な傾向は認められなかった。最も多く発現した治験薬と因果関係がある有害事象は, SOC 分類で心臓障害で, オロダテロール 5 µg 群, 10 µg 群及びプラセボ群でそれぞれ 7 名（3.3%），7 名（3.2%）及び 2 名（0.9%）で報告された。

e)　死亡及びその他の重篤な有害事象

i)　死亡

本治験に参加した患者のうち，5 名の治験期間中の死亡，及び 5 名の治験終了後の死亡が報告された。また，スクリーニングで不適格となった 1 名が 1 回も治験薬投与を受けずに死亡した。

治験期間中の死亡 5 名（オロダテロール 10 µg 群 4 名及びプラセボ群 1 名）の死亡に至った有害事象で治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判断されたものはなかった。死亡した 5 名のうち被験者番号 7015 及び 6671 を除く患者の死因の Mortality Adjudication Committee（MAC）での評価は治験担当医師の評価と一致した。

患者 5 名の治験終了後（治験終了日の後）の死亡が報告された。内訳は，オロダテロール 5 µg 群 1 名（被験者番号 7404），10 µg 群 2 名（被験者番号 6205 及び 7369），プラセボ群 2 名（被験者番号 6685 及び 7352）であった。死亡した 5 名のうち 4 名（被験者番号 7352，7369，6685 及び 7404）は治験を中止しており，治験として規定していた健在確認追跡調査で死亡が確認された。患者 1 名（被験者番号 6205）は治験完了しており，健在確認追跡調査期間外の 1 カ月後に死亡した。

ii)　死亡した患者の詳細（経過）

死亡した患者の詳細は表 3.5: 15 で示した。

iii)　重篤な有害事象

患者 101 名（15.7%）に少なくとも 1 件の重篤な有害事象が発現し，その内訳はオロダテロール 5 µg 群で 15.3%（209 名中 32 名），10 µg 群で 17.1%（217 名中 37 名），及びプラセボ群で 14.8%（216 名中 32 名）であった。

重篤な有害事象の大多数は入院に至った呼吸器系の事象で，これは COPD 患者を対象とした試験では予想されるものであった。全体（642 名）で最も頻度が高かった重篤な有害事象は COPD の悪化（MedDRA 基本語：COPD）31 名（4.8%）であり，次いで，肺炎 12 名（1.9%），気胸 5 名（0.8%），呼吸不全 4 名（0.6%），冠動脈疾患 4 名（0.6%），大動脈瘤 3 名（0.5%），交通事

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

故 3 名（0.5%），及び肺感染 3 名（0.5%）であり，このほかに患者 3 名以上に発現した重篤な有害事象（基本語）は報告されなかった。

治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象が患者 5 名に発現した。治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象を発現した患者の詳細は表 3.5: 16 で示した。治験薬と因果関係ありと分類されたこれらの重篤な有害事象はすべて未知の事象であったため，これらの患者 5 名の盲検は解除された。内訳は，オロダテロール 5 µg 群 2 名（被験者番号 6460 の胸痛及び被験者番号 6113 の心室性頻脈），10 µg 群 1 名（被験者番号 6992 の呼吸不全），及びプラセボ群 2 名（被験者番号 6273 のブドウ球菌性敗血症及び被験者番号 7467 の心房細動）であった。当該事象の詳細及び患者の既往歴から，治験依頼者はこれらの重篤な有害事象のいずれも治験薬との関連があるとは判断しなかった。

iv)　治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至る有害事象が患者 47 名（7.3%）に発現した。内訳は，オロダテロール 5 µg 群で 9 名（4.3%），10 µg 群で 19 名（8.8%），及びプラセボ群で 19 名（8.8%）であった。治験薬投与中止に至る有害事象（基本語）で最も頻度が高かったのは COPD の悪化（MedDRA 基本語：COPD），呼吸不全，肺炎，心房細動，及び心室性頻脈で各々3 名（0.5%）であった。各々の事象の発現頻度は低く，投与量と関連した傾向は認められなかった。

因果関係ありの有害事象で治験薬投与を中止した患者は 11 名であり，その内訳は，オロダテロール 5 µg 群で 4 名（被験者番号 6113［心室性頻脈］，6278［左脚ブロック，QT 延長］，6297［心室性頻脈］，7366［末梢性浮腫］），10 µg 群で 3 名（被験者番号 7353［不眠，振戦］，6080［心室性期外収縮］，7325［心室性頻脈］），プラセボ群で 4 名（被験者番号 6101［緑内障］，6528［呼吸困難］，6273［重篤な有害事象のブドウ球菌性敗血症］，及び 7467［治験薬投与後に発現した心房細動］）であった。

v)　他の重要な有害事象

本治験で事前に定義された重要な有害事象はなかった。ICH E3 基準に従い「他の重要な有害事象」として分類された有害事象が患者 27 名（4.2%）に発現した。この分類には，（重篤の定義を満たすもの以外の）血液学的及びその他の臨床検査の異常，並びに介入（治験薬投与の中止，減量又は重要な併用投与など）に至った事象のうち重篤な有害事象として報告されるもの以外を含む。

最も頻度が高かった他の重要な有害事象（器官別大分類）は，患者 7 名に発現した呼吸器，胸郭および縦隔障害，及び患者 7 名に発現した心臓障害であった。前者 7 名に発現した呼吸器，胸郭および縦隔障害の内訳は，COPD の悪化（MedDRA 基本語：COPD）が 6 名（0.9%）及び呼吸困難 1 名（0.2%）であった。後者 7 名に発現した心臓障害の内訳は，心房細動 2 名（0.3%），心室性頻脈 2 名（0.3%），及び狭心症 1 名（0.2%），左脚ブロック 1 名（0.2%），うっ血性心不全 1 名（0.2%），及び心室性期外収縮 1 名（0.2%）であった。

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

全体として，他の重要な有害事象の発現頻度は，オロダテロール群（5 µg 群 6 名［2.9%］，10 µg 群 8 名［3.7%］）よりプラセボ群（13 名［6.0%］）で高かった。重要な有害事象で，特に問題となるような投与群間の傾向は認められなかった。

vi)　治験薬と関連する気管支収縮を示す呼吸器系の有害事象

市販の気管支拡張剤で，投与と関連する気管支収縮がまれに発現することがあったため，治験薬吸入投与後 30 分以内に発現する気管支収縮を本治験で評価した。

治験薬投与と関連する気管支収縮を示す呼吸器系の事象が 49 名（7.6%）に発現した。その内訳は，FEV_1 のトラフから 15%以上の低下が 46 名（7.2%）でみられ（オロダテロール 5 µg 群 7 名［3.3%］，10 µg 群で 11 名［5.1%］，及びプラセボ群 28 名［13.0%］），検査来院日に治験薬吸入後 30 分以内に救援治療薬を使用した患者が 3 名（0.5%）であった（オロダテロール 10 µg 群 1 名［0.5%］，及びプラセボ群 2 名［0.9%］）。検査来院日に治験薬吸入後 30 分以内に咳嗽，喘鳴又は呼吸困難の発現はなかった。

FEV_1 がトラフから低下した患者の割合は，オロダテロール群（5 µg 群 7 名［3.3%］，10 µg 群 11 名［5.1%］）よりプラセボ群（28 名［13.0%］）で大きかった。また，治験薬投与と関連する気管支収縮を示す呼吸器系の事象の発現割合も，オロダテロール群（5 µg 群 7 名［3.3%］，10 µg 群 12 名［5.5%］）よりプラセボ群（30 名［13.9%］）で大きかった。

表 3.5: 12　　治験薬と関連する気管支収縮を示す呼吸器系の有害事象

	プラセボ群 N (%)	オロダテロール 5 µg 群 N (%)	オロダテロール 10 µg 群 N (%)	計 N (%)
患者数	216	209	217	642
治験薬と関連する気管支収縮を示す呼吸器系の有害事象				
FEV_1 のトラフから 15%以上の低下 (a)	28 (13.0)	7 (3.3)	11 (5.1)	46 (7.2)
検査来院日に治験薬吸入後 30 分以内に救援治療薬を使用 (b)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (0.5)
検査来院日に治験薬吸入後 30 分以内に咳嗽，喘鳴又は呼吸困難の発現 (c)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
a，b，又は c のいずれか	30 (13.9)	7 (3.3)	12 (5.5)	49 (7.6)
a，b，又は c のいずれもなし	186 (86.1)	202 (96.7)	205 (94.5)	593 (92.4)

引用元：CTD 5.3.5.1-6_Table 12.3.3.3: 1

f)　臨床検査，バイタルサイン，身体所見及び 12 誘導心電図

バイタルサイン，臨床検査パラメータ（CPK 以外），12 誘導心電図，ホルター心電図，及び身体所見からは，治験薬投与による有害作用を示唆する一貫した傾向は認められなかった。治験薬投与中の最大値により，CPK の正常値上限を超えるベースラインからの上昇傾向が認められたのは，オロダテロール 5 µg 群で 19/183 名（10.4%），10 µg 群で 35/187 名（18.7%），及びプラセボ群で 12/192 名（6.3%）であった。血中カリウム濃度は，オロダテロール群でプラセボ群と比べて統計的に有意な差は認められなかった。

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

g)　忍容性

オロダテロール 5 μg 又は 10 μg の 1 日 1 回，48 週間投与の安全性及び忍容性は概して良好であり，懸念される問題は認められなかった。

(5) まとめ

オロダテロール 5 μg 及び 10 μg の 1 日 1 回投与で，同時主要評価項目である投与 12 週の $FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$及びトラフ FEV_1のベースラインからの変化量にプラセボと比べて統計的に有意な改善が示された。オロダテロール 5 μg 及び 10 μg の 1 日 1 回投与の安全性及び忍容性は概して良好であり，安全性に懸念される問題は認められなかった。

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

表 3.5: 13　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.12）

System organ class/ Preferred term	Trt missing N	Trt missing (%)	Placebo N	Placebo (%)	Olo 5 µg N	Olo 5 µg (%)	Olo 10 µg N	Olo 10 µg (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	1	(100.0)	216	(100.0)	209	(100.0)	217	(100.0)	642	(100.0)
Total with adverse events	1	(100.0)	146	(67.6)	142	(67.9)	163	(75.1)	451	(70.2)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	0	(0.0)	62	(28.7)	71	(34.0)	84	(38.7)	217	(33.8)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	0	(0.0)	18	(8.3)	19	(9.1)	25	(11.5)	62	(9.7)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	0	(0.0)	17	(7.9)	20	(9.6)	22	(10.1)	59	(9.2)
Pneumonia (肺炎)	0	(0.0)	5	(2.3)	4	(1.9)	9	(4.1)	18	(2.8)
Bronchitis (気管支炎)	0	(0.0)	6	(2.8)	7	(3.3)	7	(3.2)	20	(3.1)
Sinusitis (副鼻腔炎)	0	(0.0)	7	(3.2)	3	(1.4)	6	(2.8)	16	(2.5)
Urinary tract infection (尿路感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.4)	5	(2.3)	8	(1.2)
Lung infection (肺感染)	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(1.4)	4	(1.8)	8	(1.2)
Gastroenteritis (胃腸炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.4)	2	(0.9)	5	(0.8)
Gastroenteritis viral (ウイルス性胃腸炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(1.4)	1	(0.5)	5	(0.8)
H1N1 influenza (Ｈ１Ｎ１インフルエンザ)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(1.4)	4	(0.6)
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)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Influenza (インフルエンザ)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(1.0)	0	(0.0)	4	(0.6)
Oral candidiasis (口腔カンジダ症)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	1	(0.5)	3	(0.5)
Otitis media (中耳炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	1	(0.5)	3	(0.5)
Rhinitis (鼻炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.5)
Acute sinusitis (急性副鼻腔炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.3)
Cellulitis (蜂巣炎)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)
Herpes zoster (帯状疱疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.9)	3	(0.5)
Oesophageal candidiasis (食道カンジダ症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.3)
Tooth infection (歯感染)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.9)	4	(0.6)
Bacterial infection (細菌感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Bronchiectasis (気管支拡張症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Bronchiolitis (細気管支炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Clostridium difficile colitis (クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cystitis (膀胱炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Ear infection (耳感染)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.3)
Erysipelas (丹毒)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Eye infection (眼感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Fungaemia (真菌血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Fungal infection (真菌感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Furuncle (せつ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Gingival abscess (歯肉膿瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Helicobacter gastritis (ヘリコバクター性胃炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)

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

表 3.5: 13　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.12）（続き）

System organ class/ Preferred term	Trt missing N	Trt missing (%)	Placebo N	Placebo (%)	Olo 5 µg N	Olo 5 µg (%)	Olo 10 µg N	Olo 10 µg (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	1	(100.0)	216	(100.0)	209	(100.0)	217	(100.0)	642	(100.0)
Total with adverse events	1	(100.0)	146	(67.6)	142	(67.9)	163	(75.1)	451	(70.2)
Helicobacter infection (ヘリコバクター感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Herpes virus infection (ヘルペスウイルス感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Infection (感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Labyrinthitis (迷路炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Laryngitis (喉頭炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lower respiratory tract infection (下気道感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Mastoiditis (乳様突起炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Mycobacterium avium complex infection (マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Onychomycosis (爪真菌症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Oral herpes (口腔ヘルペス)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Orchitis (精巣炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Oropharyngitis fungal (真菌性口腔咽頭炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Otitis externa (外耳炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Parotitis (耳下腺炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pharyngitis (咽頭炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.3)
Pharyngitis streptococcal (レンサ球菌性咽頭炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pneumonia legionella (レジオネラ菌性肺炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Pneumonia staphylococcal (ブドウ球菌性肺炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Skin infection (皮膚感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Staphylococcal sepsis (ブドウ球菌性敗血症)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Tinea capitis (頭部白癬)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Tinea pedis (足部白癬)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Tonsillitis (扁桃炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Tooth abscess (歯膿瘍)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.3)
Tracheitis (気管炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Vaginal infection (膣感染)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Vaginitis bacterial (細菌性膣炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Viral infection (ウイルス感染)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	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)	5	(2.3)	7	(3.3)	6	(2.8)	18	(2.8)
Basal cell carcinoma (基底細胞癌)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.5)
Acrochordon (アクロコルドン)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Adenoma benign (良性腺腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)

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

表 3.5: 13　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.12）（続き）

System organ class/ Preferred term	Trt missing N	Trt missing (%)	Placebo N	Placebo (%)	Olo 5 µg N	Olo 5 µg (%)	Olo 10 µg N	Olo 10 µg (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	1	(100.0)	216	(100.0)	209	(100.0)	217	(100.0)	642	(100.0)
Total with adverse events	1	(100.0)	146	(67.6)	142	(67.9)	163	(75.1)	451	(70.2)
Adrenal neoplasm (副腎新生物)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Bladder cancer (膀胱癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Colon adenoma (大腸腺腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Fibrous histiocytoma (線維性組織球腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Haemangioma of liver (肝臓血管腫)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hypopharyngeal cancer (下咽頭癌)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Keratoacanthoma (ケラトアカントーマ)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lipoma (脂肪腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lung neoplasm (肺新生物)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)	3	(0.5)
Lymphoma (リンパ腫)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Neuroma (神経腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Seborrhoeic keratosis (脂漏性角化症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Small cell lung cancer stage unspecified (小細胞肺癌、病期不明)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Thyroid neoplasm (甲状腺新生物)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	0	(0.0)	6	(2.8)	3	(1.4)	3	(1.4)	12	(1.9)
Anaemia (貧血)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(1.0)	1	(0.5)	5	(0.8)
Leukocytosis (白血球増加症)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Lymphadenopathy (リンパ節症)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Haemorrhagic anaemia (出血性貧血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Lymphadenopathy mediastinal (縦隔リンパ節腫脹)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Thrombocytopenia (血小板減少症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Immune system disorders (免疫系障害)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(1.0)	2	(0.9)	6	(0.9)
Drug hypersensitivity (薬物過敏症)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Seasonal allergy (季節性アレルギー)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.3)
Contrast media allergy (造影剤アレルギー)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hypersensitivity (過敏症)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Endocrine disorders (内分泌障害)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Goitre (甲状腺腫)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hypothyroidism (甲状腺機能低下症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	0	(0.0)	7	(3.2)	16	(7.7)	9	(4.1)	32	(5.0)
Hypokalaemia (低カリウム血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.9)	0	(0.0)	4	(0.6)
Dehydration (脱水)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.4)	0	(0.0)	3	(0.5)
Vitamin D deficiency (ビタミンＤ欠乏)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(1.4)	4	(0.6)
Hyperlipidaemia (高脂血症)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(1.0)	1	(0.5)	4	(0.6)
Decreased appetite (食欲減退)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.9)	4	(0.6)
Type 2 diabetes mellitus (２型糖尿病)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.5)	2	(0.9)	5	(0.8)

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

表 3.5: 13　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.12）（続き）

System organ class/ Preferred term	Trt missing N	Trt missing (%)	Placebo N	Placebo (%)	Olo 5 µg N	Olo 5 µg (%)	Olo 10 µg N	Olo 10 µg (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	1	(100.0)	216	(100.0)	209	(100.0)	217	(100.0)	642	(100.0)
Total with adverse events	1	(100.0)	146	(67.6)	142	(67.9)	163	(75.1)	451	(70.2)
Diabetes mellitus (糖尿病)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Dyslipidaemia (脂質異常症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Electrolyte imbalance (電解質失調)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Gout (痛風)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Hypercalcaemia (高カルシウム血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Hypercholesterolaemia (高コレステロール血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hyperglycaemia (高血糖)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hypocalcaemia (低カルシウム血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hypomagnesaemia (低マグネシウム血症)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lipomatosis (脂肪腫症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Metabolic alkalosis (代謝性アルカローシス)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Psychiatric disorders (精神障害)	0	(0.0)	2	(0.9)	8	(3.8)	8	(3.7)	18	(2.8)
Anxiety (不安)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.9)	3	(1.4)	7	(1.1)
Depression (うつ病)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(1.4)	4	(0.6)
Insomnia (不眠症)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(1.0)	3	(1.4)	6	(0.9)
Bipolar disorder (双極性障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Stress (ストレス)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Nervous system disorders (神経系障害)	0	(0.0)	25	(11.6)	23	(11.0)	19	(8.8)	67	(10.4)
Headache (頭痛)	0	(0.0)	11	(5.1)	7	(3.3)	4	(1.8)	22	(3.4)
Dizziness (浮動性めまい)	0	(0.0)	6	(2.8)	6	(2.9)	6	(2.8)	18	(2.8)
Hypoaesthesia (感覚鈍麻)	0	(0.0)	1	(0.5)	4	(1.9)	0	(0.0)	5	(0.8)
Carotid artery disease (頚動脈疾患)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Neuropathy peripheral (末梢性ニューロパチー)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.9)	3	(0.5)
Tremor (振戦)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.3)
Altered state of consciousness (意識変容状態)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Aphasia (失語症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Ataxia (運動失調)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cerebral arteriosclerosis (脳動脈硬化症)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cerebral circulatory failure (脳循環不全)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cerebral infarction (脳梗塞)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cerebrovascular accident (脳血管発作)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cervicobrachial syndrome (頚腕症候群)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Cognitive disorder (認知障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Convulsion (痙攣)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Dementia (認知症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Lethargy (嗜眠)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Memory impairment (記憶障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Myoclonus (ミオクローヌス)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

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

表 3.5: 13　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.12）（続き）

System organ class/ Preferred term	Trt missing N	Trt missing (%)	Placebo N	Placebo (%)	Olo 5 µg N	Olo 5 µg (%)	Olo 10 µg N	Olo 10 µg (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	1	(100.0)	216	(100.0)	209	(100.0)	217	(100.0)	642	(100.0)
Total with adverse events	1	(100.0)	146	(67.6)	142	(67.9)	163	(75.1)	451	(70.2)
Neuritis (神経炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Paraesthesia (錯感覚)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Sciatica (坐骨神経痛)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Subarachnoid haemorrhage (くも膜下出血)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Syncope (失神)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
VIth nerve paralysis (第６脳神経麻痺)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Visual field defect (視野欠損)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Eye disorders (眼障害)	0	(0.0)	7	(3.2)	7	(3.3)	10	(4.6)	24	(3.7)
Cataract (白内障)	0	(0.0)	3	(1.4)	1	(0.5)	2	(0.9)	6	(0.9)
Conjunctivitis (結膜炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(1.4)	1	(0.5)	5	(0.8)
Dry eye (眼乾燥)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Eye inflammation (眼の炎症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Eye irritation (眼刺激)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Eye pain (眼痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Glaucoma (緑内障)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Lens dislocation (水晶体脱臼)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Normal tension glaucoma (正常眼圧緑内障)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Ocular discomfort (眼部不快感)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Retinal detachment (網膜剥離)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Trichiasis (睫毛乱生)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Vision blurred (霧視)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)	3	(0.5)
Visual impairment (視力障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Vitreous opacities (硝子体混濁)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	0	(0.0)	2	(0.9)	4	(1.9)	6	(2.8)	12	(1.9)
Vertigo (回転性めまい)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(1.4)	4	(0.6)
Deafness neurosensory (感音性難聴)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Ear discomfort (耳不快感)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Ear haemorrhage (耳出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Middle ear effusion (中耳滲出液)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Otorrhoea (耳漏)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Tinnitus (耳鳴)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Tympanic membrane disorder (鼓膜障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Vestibular disorder (前庭障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cardiac disorders (心臓障害)	0	(0.0)	13	(6.0)	23	(11.0)	21	(9.7)	57	(8.9)
Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	0	(0.0)	2	(0.9)	6	(2.9)	7	(3.2)	15	(2.3)
Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.9)	1	(0.5)	5	(0.8)
Atrial fibrillation (心房細動)	0	(0.0)	3	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.6)

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

表 3.5: 13　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.12）（続き）

System organ class/ Preferred term	Trt missing N	Trt missing (%)	Placebo N	Placebo (%)	Olo 5 µg N	Olo 5 µg (%)	Olo 10 µg N	Olo 10 µg (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	1	(100.0)	216	(100.0)	209	(100.0)	217	(100.0)	642	(100.0)
Total with adverse events	1	(100.0)	146	(67.6)	142	(67.9)	163	(75.1)	451	(70.2)
Atrioventricular block first degree (第一度房室ブロック)	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(1.4)	2	(0.9)	6	(0.9)
Coronary artery disease (冠動脈疾患)	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(1.4)	2	(0.9)	6	(0.9)
Sinus tachycardia (洞性頻脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.4)	1	(0.5)	4	(0.6)
Supraventricular extrasystoles (上室性期外収縮)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(1.0)	3	(1.4)	6	(0.9)
Bundle branch block left (左脚ブロック)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Palpitations (動悸)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.9)	3	(0.5)
Tachycardia (頻脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.3)
Accelerated idioventricular rhythm (頻脈性固有心室調律)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Angina pectoris (狭心症)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)	3	(0.5)
Aortic valve incompetence (大動脈弁閉鎖不全症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Atrial flutter (心房粗動)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Atrioventricular block (房室ブロック)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Atrioventricular block second degree (第二度房室ブロック)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Bradycardia (徐脈)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Bundle branch block right (右脚ブロック)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Cardiomegaly (心拡大)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Coronary artery occlusion (冠動脈閉塞)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Coronary artery stenosis (冠動脈狭窄)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Left atrial dilatation (左房拡張)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Mitral valve incompetence (僧帽弁閉鎖不全症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Mitral valve stenosis (僧帽弁狭窄症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Myocardial infarction (心筋梗塞)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pericardial effusion (心嚢液貯留)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Sinus bradycardia (洞性徐脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Supraventricular tachycardia (上室性頻脈)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Tricuspid valve incompetence (三尖弁閉鎖不全症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Vascular disorders (血管障害)	0	(0.0)	10	(4.6)	16	(7.7)	10	(4.6)	36	(5.6)
Hypertension (高血圧)	0	(0.0)	7	(3.2)	8	(3.8)	5	(2.3)	20	(3.1)
Aortic aneurysm (大動脈瘤)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.4)	1	(0.5)	4	(0.6)
Hypotension (低血圧)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(1.0)	1	(0.5)	4	(0.6)
Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.3)
Arteriosclerosis (動脈硬化症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)

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

表 3.5: 13　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.12）（続き）

System organ class/ Preferred term	Trt missing N	Trt missing (%)	Placebo N	Placebo (%)	Olo 5 µg N	Olo 5 µg (%)	Olo 10 µg N	Olo 10 µg (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	1	(100.0)	216	(100.0)	209	(100.0)	217	(100.0)	642	(100.0)
Total with adverse events	1	(100.0)	146	(67.6)	142	(67.9)	163	(75.1)	451	(70.2)
Hypertensive crisis (高血圧クリーゼ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Orthostatic hypotension (起立性低血圧)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Peripheral vascular disorder (末梢血管障害)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Thrombophlebitis superficial (表在性血栓性静脈炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Vascular calcification (血管石灰化)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Venous insufficiency (静脈不全)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Venous thrombosis limb (四肢静脈血栓症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	1	(100.0)	81	(37.5)	68	(32.5)	83	(38.2)	232	(36.1)
Haemoptysis (喀血)	1	(100.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	0	(0.0)	55	(25.5)	46	(22.0)	59	(27.2)	160	(24.9)
Cough (咳嗽)	0	(0.0)	4	(1.9)	10	(4.8)	3	(1.4)	17	(2.6)
Dyspnoea (呼吸困難)	0	(0.0)	4	(1.9)	5	(2.4)	4	(1.8)	13	(2.0)
Nasal congestion (鼻閉)	0	(0.0)	5	(2.3)	1	(0.5)	0	(0.0)	6	(0.9)
Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛)	0	(0.0)	3	(1.4)	4	(1.9)	5	(2.3)	12	(1.9)
Respiratory failure (呼吸不全)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	5	(2.3)	7	(1.1)
Sinus congestion (副鼻腔うっ血)	0	(0.0)	4	(1.9)	2	(1.0)	5	(2.3)	11	(1.7)
Pneumothorax (気胸)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(1.0)	1	(0.5)	5	(0.8)
Acute respiratory failure (急性呼吸不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.9)	3	(0.5)
Epistaxis (鼻出血)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.5)	2	(0.9)	5	(0.8)
Productive cough (湿性咳嗽)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.9)	3	(0.5)
Sputum increased (喀痰増加)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.9)	3	(0.5)
Bronchitis chronic (慢性気管支炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Bronchospasm (気管支痙攣)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Dysphonia (発声障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Dyspnoea exertional (労作性呼吸困難)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hiccups (しゃっくり)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hydropneumothorax (水気胸)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hypercapnia (高炭酸ガス血症)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hypoxia (低酸素症)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Interstitial lung disease (間質性肺疾患)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Nasal discomfort (鼻部不快感)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Nasal dryness (鼻乾燥)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Nasal oedema (鼻浮腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Nasal septum deviation (鼻中隔弯曲)	0	(0.0)	1	(0.5)	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	(0.5)	1	(0.2)
Pleural effusion (胸水)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Pleurisy (胸膜炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)

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

表 3.5: 13　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.12）（続き）

System organ class/ Preferred term	Trt missing N	Trt missing (%)	Placebo N	Placebo (%)	Olo 5 µg N	Olo 5 µg (%)	Olo 10 µg N	Olo 10 µg (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	1	(100.0)	216	(100.0)	209	(100.0)	217	(100.0)	642	(100.0)
Total with adverse events	1	(100.0)	146	(67.6)	142	(67.9)	163	(75.1)	451	(70.2)
Pleuritic pain (胸膜痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Pulmonary granuloma (肺肉芽腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pulmonary hypertension (肺高血圧症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pulmonary oedema (肺水腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Rales (ラ音)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Respiratory acidosis (呼吸性アシドーシス)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Respiratory disorder (呼吸障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Respiratory tract congestion (気道うっ血)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Rhinitis allergic (アレルギー性鼻炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Rhinorrhoea (鼻漏)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Sleep apnoea syndrome (睡眠時無呼吸症候群)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.3)
Sputum discoloured (変色痰)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Upper airway obstruction (上気道閉塞)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Upper respiratory tract congestion (上気道うっ血)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.3)
Upper-airway cough syndrome (上気道咳症候群)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)	3	(0.5)
Vasomotor rhinitis (血管運動性鼻炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Wheezing (喘鳴)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	0	(0.0)	31	(14.4)	25	(12.0)	33	(15.2)	89	(13.9)
Diarrhoea (下痢)	0	(0.0)	4	(1.9)	4	(1.9)	6	(2.8)	14	(2.2)
Constipation (便秘)	0	(0.0)	3	(1.4)	0	(0.0)	5	(2.3)	8	(1.2)
Nausea (悪心)	0	(0.0)	3	(1.4)	2	(1.0)	5	(2.3)	10	(1.6)
Toothache (歯痛)	0	(0.0)	4	(1.9)	2	(1.0)	3	(1.4)	9	(1.4)
Vomiting (嘔吐)	0	(0.0)	4	(1.9)	2	(1.0)	3	(1.4)	9	(1.4)
Gastritis (胃炎)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.5)	4	(1.8)	7	(1.1)
Abdominal pain (腹痛)	0	(0.0)	3	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.6)
Abdominal discomfort (腹部不快感)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Pancreatolithiasis (膵石症)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Abdominal pain upper (上腹部痛)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.5)	2	(0.9)	5	(0.8)
Diverticulum (憩室)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(0.5)
Gastrooesophageal reflux disease (胃食道逆流性疾患)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.9)	4	(0.6)
Haemorrhoids (痔核)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.5)	1	(0.5)	4	(0.6)
Hiatus hernia (裂孔ヘルニア)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.9)	3	(0.5)
Inguinal hernia (鼠径ヘルニア)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)
Abdominal distension (腹部膨満)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Abdominal hernia (腹部ヘルニア)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.3)
Abdominal tenderness (腹部圧痛)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

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

表 3.5: 13　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.12）（続き）

System organ class/ Preferred term	Trt missing N	Trt missing (%)	Placebo N	Placebo (%)	Olo 5 µg N	Olo 5 µg (%)	Olo 10 µg N	Olo 10 µg (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	1	(100.0)	216	(100.0)	209	(100.0)	217	(100.0)	642	(100.0)
Total with adverse events	1	(100.0)	146	(67.6)	142	(67.9)	163	(75.1)	451	(70.2)
Acquired oesophageal web (後天性食道ウエッブ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Anal fistula (痔瘻)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Anal ulcer (肛門潰瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Ascites (腹水)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Colitis (大腸炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Colonic polyp (結腸ポリープ)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Diarrhoea haemorrhagic (血性下痢)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Dry mouth (口内乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Duodenal ulcer (十二指腸潰瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Dyspepsia (消化不良)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Dysphagia (嚥下障害)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Enteritis (小腸炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Flatulence (鼓腸)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Food poisoning (食中毒)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gastric polyps (胃ポリープ)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gastric ulcer (胃潰瘍)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gastric ulcer haemorrhage (出血性胃潰瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Gastritis erosive (びらん性胃炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gastritis haemorrhagic (出血性胃炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gastrointestinal pain (消化器痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gingival pain (歯肉痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gingival swelling (歯肉腫脹)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gingivitis (歯肉炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Ileus (イレウス)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Intestinal perforation (腸管穿孔)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Intestinal polyp (腸管ポリープ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Lower gastrointestinal haemorrhage (下部消化管出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Oesophageal disorder (食道障害)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Oesophageal rupture (食道破裂)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Oesophagitis (食道炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Periodontitis (歯周炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Splenic artery aneurysm (脾臓動脈瘤)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Swollen tongue (舌腫脹)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Umbilical hernia (臍ヘルニア)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	0	(0.0)	3	(1.4)	4	(1.9)	2	(0.9)	9	(1.4)
Cholecystitis (胆嚢炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)	3	(0.5)
Cholecystitis acute (急性胆嚢炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Cholelithiasis (胆石症)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)

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

表 3.5: 13　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.12）（続き）

System organ class/ Preferred term	Trt missing N	Trt missing (%)	Placebo N	Placebo (%)	Olo 5 µg N	Olo 5 µg (%)	Olo 10 µg N	Olo 10 µg (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	1	(100.0)	216	(100.0)	209	(100.0)	217	(100.0)	642	(100.0)
Total with adverse events	1	(100.0)	146	(67.6)	142	(67.9)	163	(75.1)	451	(70.2)
Hepatic cyst (肝嚢胞)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hepatic function abnormal (肝機能異常)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hepatomegaly (肝腫大)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hyperbilirubinaemia (高ビリルビン血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Jaundice (黄疸)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	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)	8	(3.7)	13	(6.2)	10	(4.6)	31	(4.8)
Dermatitis (皮膚炎)	0	(0.0)	3	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)
Pruritus (そう痒症)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	1	(0.5)	3	(0.5)
Rash (発疹)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(1.0)	0	(0.0)	4	(0.6)
Urticaria (蕁麻疹)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.9)	3	(0.5)
Actinic keratosis (日光性角化症)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Alopecia areata (円形脱毛症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Blister (水疱)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Dermatitis allergic (アレルギー性皮膚炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Dermatitis contact (接触性皮膚炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Dry skin (皮膚乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Eczema (湿疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Erythema (紅斑)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Exfoliative rash (剥脱性発疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Hyperkeratosis (過角化)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Hypoaesthesia facial (顔面感覚鈍麻)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Ingrowing nail (嵌入爪)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Psoriasis (乾癬)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Rash generalised (全身性皮疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Rash pruritic (そう痒性皮疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Skin irritation (皮膚刺激)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Skin lesion (皮膚病変)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	0	(0.0)	18	(8.3)	24	(11.5)	25	(11.5)	67	(10.4)
Back pain (背部痛)	0	(0.0)	3	(1.4)	8	(3.8)	8	(3.7)	19	(3.0)
Arthralgia (関節痛)	0	(0.0)	2	(0.9)	4	(1.9)	4	(1.8)	10	(1.6)
Intervertebral disc degeneration (椎間板変性症)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.9)	0	(0.0)	4	(0.6)
Spinal osteoarthritis (変形性脊椎症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	4	(1.8)	5	(0.8)
Arthritis (関節炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.4)	0	(0.0)	3	(0.5)
Osteoarthritis (変形性関節症)	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(1.4)	0	(0.0)	4	(0.6)
Neck pain (頚部痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Osteoporosis (骨粗鬆症)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	2	(0.9)	4	(0.6)
Pain in extremity (四肢痛)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(1.0)	1	(0.5)	4	(0.6)
Bursitis (滑液包炎)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)

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

表 3.5: 13　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.12）（続き）

System organ class/ Preferred term	Trt missing N	Trt missing (%)	Placebo N	Placebo (%)	Olo 5 µg N	Olo 5 µg (%)	Olo 10 µg N	Olo 10 µg (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	1	(100.0)	216	(100.0)	209	(100.0)	217	(100.0)	642	(100.0)
Total with adverse events	1	(100.0)	146	(67.6)	142	(67.9)	163	(75.1)	451	(70.2)
Intervertebral disc protrusion (椎間板突出)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.9)	3	(0.5)
Muscle spasms (筋痙縮)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(0.5)
Musculoskeletal pain (筋骨格痛)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.5)	2	(0.9)	5	(0.8)
Bone disorder (骨障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Dupuytren's contracture (デュプイトラン拘縮)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Fibromyalgia (線維筋痛)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Joint swelling (関節腫脹)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lumbar spinal stenosis (腰部脊柱管狭窄症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Musculoskeletal chest pain (筋骨格系胸痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Myalgia (筋肉痛)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Myopathy (ミオパチー)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Osteopenia (骨減少症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Rheumatoid arthritis (関節リウマチ)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Rotator cuff syndrome (肩回旋筋腱板症候群)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.3)
Scoliosis (側弯症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Spinal column stenosis (脊柱管狭窄症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Spinal disorder (脊椎障害)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Synovial cyst (滑液嚢腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	0	(0.0)	2	(0.9)	4	(1.9)	10	(4.6)	16	(2.5)
Renal cyst (腎嚢胞)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Renal artery arteriosclerosis (腎動脈の動脈硬化症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.3)
Azotaemia (高窒素血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Dysuria (排尿困難)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.3)
Haematuria (血尿)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Nephrolithiasis (腎結石症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Neurogenic bladder (神経因性膀胱)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Pollakiuria (頻尿)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.3)
Polyuria (多尿)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Proteinuria (蛋白尿)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Renal failure acute (急性腎不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Urinary incontinence (尿失禁)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Urinary retention (尿閉)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	0	(0.0)	4	(1.9)	4	(1.9)	2	(0.9)	10	(1.6)
Prostatomegaly (前立腺腫大)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.3)
Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Breast disorder (乳房障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Calculus prostatic (前立腺結石)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)

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

表 3.5: 13　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.12）（続き）

System organ class/ Preferred term	Trt missing N	Trt missing (%)	Placebo N	Placebo (%)	Olo 5 µg N	Olo 5 µg (%)	Olo 10 µg N	Olo 10 µg (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	1	(100.0)	216	(100.0)	209	(100.0)	217	(100.0)	642	(100.0)
Total with adverse events	1	(100.0)	146	(67.6)	142	(67.9)	163	(75.1)	451	(70.2)
Epididymitis (精巣上体炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Erectile dysfunction (勃起不全)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Menopausal symptoms (閉経期症状)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Prostatitis (前立腺炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
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)	10	(4.6)	15	(7.2)	17	(7.8)	42	(6.5)
Chest pain (胸痛)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(1.0)	3	(1.4)	7	(1.1)
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	0	(0.0)	3	(1.4)	3	(1.4)	2	(0.9)	8	(1.2)
Chest discomfort (胸部不快感)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(1.0)	2	(0.9)	5	(0.8)
Pyrexia (発熱)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(1.0)	2	(0.9)	5	(0.8)
Adverse drug reaction (医薬品副作用)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Application site irritation (適用部位刺激感)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Asthenia (無力症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cyst (嚢胞)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Device failure (医療機器不具合)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Fatigue (疲労)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Feeling jittery (びくびく感)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Generalised oedema (全身性浮腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Hernia (ヘルニア)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hypertrophy (肥大)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Inflammation (炎症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Nodule (小結節)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Oedema (浮腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Pain (疼痛)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Polyp (ポリープ)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Sudden cardiac death (心突然死)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Tenderness (圧痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Investigations (臨床検査)	0	(0.0)	8	(3.7)	9	(4.3)	8	(3.7)	25	(3.9)
Blood glucose increased (血中ブドウ糖増加)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(1.0)	1	(0.5)	4	(0.6)
Electrocardiogram T wave amplitude decreased (心電図T波振幅減少)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Electrocardiogram T wave inversion (心電図T波逆転)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Alanine aminotransferase increased (アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Aspartate aminotransferase increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Biopsy (生検)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.3)
Blood alkaline phosphatase increased (血中アルカリホスファターゼ増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)

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

表 3.5: 13　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.12）（続き）

System organ class/ Preferred term	Trt missing N	Trt missing (%)	Placebo N	Placebo (%)	Olo 5 µg N	Olo 5 µg (%)	Olo 10 µg N	Olo 10 µg (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	1	(100.0)	216	(100.0)	209	(100.0)	217	(100.0)	642	(100.0)
Total with adverse events	1	(100.0)	146	(67.6)	142	(67.9)	163	(75.1)	451	(70.2)
Blood bilirubin increased (血中ビリルビン増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Blood calcium increased (血中カルシウム増加)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.3)
Blood creatine phosphokinase increased (血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Blood lactate dehydrogenase increased (血中乳酸脱水素酵素増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Blood magnesium decreased (血中マグネシウム減少)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Blood sodium increased (血中ナトリウム増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Blood urea increased (血中尿素増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Electrocardiogram QT prolonged (心電図ＱＴ延長)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Electrocardiogram T wave abnormal (心電図異常Ｔ波)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Eosinophil count increased (好酸球数増加)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.3)
Gamma-glutamyltransferase increased (γーグルタミルトランスフェラーゼ増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hepatic enzyme increased (肝酵素上昇)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Liver function test abnormal (肝機能検査異常)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Protein urine present (尿中蛋白陽性)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Weight decreased (体重減少)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.3)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	0	(0.0)	19	(8.8)	19	(9.1)	21	(9.7)	59	(9.2)
Fall (転倒)	0	(0.0)	2	(0.9)	4	(1.9)	3	(1.4)	9	(1.4)
Contusion (挫傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	4	(1.8)	5	(0.8)
Limb injury (四肢損傷)	0	(0.0)	3	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)	4	(0.6)
Procedural pain (処置による疼痛)	0	(0.0)	3	(1.4)	2	(1.0)	2	(0.9)	7	(1.1)
Skeletal injury (骨格損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.4)	3	(0.5)
Spinal compression fracture (脊椎圧迫骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.4)	0	(0.0)	3	(0.5)
Excoriation (擦過傷)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(1.0)	1	(0.5)	4	(0.6)
Rib fracture (肋骨骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	1	(0.5)	3	(0.5)
Animal bite (動物咬傷)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Muscle strain (肉離れ)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.9)	4	(0.6)
Road traffic accident (交通事故)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.5)	1	(0.5)	4	(0.6)
Burns second degree (第２度熱傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Chemical eye injury (眼部化学的損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Chest injury (胸部損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Clavicle fracture (鎖骨骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Compression fracture (圧迫骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Concussion (脳振盪)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

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

表 3.5: 13　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.12）（続き）

System organ class/ Preferred term	Trt missing N	Trt missing (%)	Placebo N	Placebo (%)	Olo 5 µg N	Olo 5 µg (%)	Olo 10 µg N	Olo 10 µg (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	1	(100.0)	216	(100.0)	209	(100.0)	217	(100.0)	642	(100.0)
Total with adverse events	1	(100.0)	146	(67.6)	142	(67.9)	163	(75.1)	451	(70.2)
Exposure to toxic agent (毒物曝露)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Eye injury (眼外傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Eyelid injury (眼瞼損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Facial bones fracture (顔面骨骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Femoral neck fracture (大腿骨頚部骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Foot fracture (足骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Graft haemorrhage (移植部位出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hip fracture (股関節部骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Injury (損傷)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Joint injury (関節損傷)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Joint sprain (関節捻挫)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Ligament injury (靭帯損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Ligament rupture (靭帯断裂)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Overdose (過量投与)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Pelvic fracture (骨盤骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Procedural complication (処置合併症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Radius fracture (橈骨骨折)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Scratch (引っかき傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Skin laceration (皮膚裂傷)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Soft tissue injury (軟部組織損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Subdural haemorrhage (硬膜下出血)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Tooth fracture (歯牙破折)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Wound (創傷)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.3)
Wrist fracture (手首関節骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Surgical and medical procedures (外科および内科処置)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Sinus operation (副鼻腔手術)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Tooth extraction (抜歯)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 13.1

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

表 3.5: 14　　担当医師が因果関係ありと判断した有害事象の発現例数（%）（試験 1222.12）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	1	(100.0)	216	(100.0)	209	(100.0)	217	(100.0)	642	(100.0)
Total with related adverse events	0	(0.0)	18	(8.3)	18	(8.6)	16	(7.4)	52	(8.1)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	0	(0.0)	3	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)
Sinusitis (副鼻腔炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Staphylococcal sepsis (ブドウ球菌性敗血症)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Hypokalaemia (低カリウム血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Psychiatric disorders (精神障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
Anxiety (不安)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Insomnia (不眠症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Nervous system disorders (神経系障害)	0	(0.0)	4	(1.9)	1	(0.5)	4	(1.8)	9	(1.4)
Headache (頭痛)	0	(0.0)	4	(1.9)	1	(0.5)	3	(1.4)	8	(1.2)
Tremor (振戦)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Eye disorders (眼障害)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Cataract (白内障)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Glaucoma (緑内障)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cardiac disorders (心臓障害)	0	(0.0)	2	(0.9)	7	(3.3)	7	(3.2)	16	(2.5)
Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.9)	1	(0.5)	5	(0.8)
Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	4	(1.8)	6	(0.9)
Supraventricular extrasystoles (上室性期外収縮)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	3	(1.4)	5	(0.8)
Atrial fibrillation (心房細動)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Atrioventricular block (房室ブロック)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Atrioventricular block first degree (第一度房室ブロック)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.3)
Atrioventricular block second degree (第二度房室ブロック)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Bundle branch block left (左脚ブロック)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Palpitations (動悸)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Sinus bradycardia (洞性徐脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Sinus tachycardia (洞性頻脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Vascular disorders (血管障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Orthostatic hypotension (起立性低血圧)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	0	(0.0)	8	(3.7)	3	(1.4)	3	(1.4)	14	(2.2)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.5)
Cough (咳嗽)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(0.5)
Dyspnoea (呼吸困難)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.9)	4	(0.6)

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

表 3.5: 14　担当医師が因果関係ありと判断した有害事象の発現例数（%）（試験 1222.12）（続き）

System organ class/ Preferred term	Trt missing N	Trt missing (%)	Placebo N	Placebo (%)	Olo 5 µg N	Olo 5 µg (%)	Olo 10 µg N	Olo 10 µg (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	1	(100.0)	216	(100.0)	209	(100.0)	217	(100.0)	642	(100.0)
Total with related adverse events	0	(0.0)	18	(8.3)	18	(8.6)	16	(7.4)	52	(8.1)
Dyspnoea exertional (労作性呼吸困難)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Respiratory failure (呼吸不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Sinus congestion (副鼻腔うっ血)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	3	(1.4)	5	(0.8)
Constipation (便秘)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.3)
Abdominal distension (腹部膨満)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Dry mouth (口内乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Dyspepsia (消化不良)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	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)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Rash generalised (全身性皮疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Rash pruritic (そう痒性皮疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	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)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pain in extremity (四肢痛)	0	(0.0)	1	(0.5)	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)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Chest pain (胸痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Investigations (臨床検査)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Blood glucose increased (血中ブドウ糖増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Electrocardiogram QT prolonged (心電図ＱＴ延長)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Surgical and medical procedures (外科および内科処置)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Sinus operation (副鼻腔手術)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 13.1

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

表 3.5: 15　　死亡した患者の詳細（経過）

MedDRA 基本語がある場合は，MedDRA-J Version 16.1 による訳語を記載した。それ以外は，英語（MedDRA LLT，ない場合は症状に近い日本語）で記載した。

＜被験者番号 6205（オロダテロール 10 μg 群），膀胱癌，呼吸不全＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/1216

患者（被験者番号 6205）は，米国の 69 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 3 月 11 日に同意取得し，同年* 年 3 月 30 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 3 月 30 日に投与開始し 翌年* 年 2 月 24 日に投与中止した。オロダテロール 10 μg の投与を受けていた。

翌年* 年 2 月 10 日，患者は hypogastric discomfort（下腹部不快感）及び血尿のため，本有害事象に関連する最初の診察を受けた。翌年* 年 2 月 24 日，以降の治験薬投与を完全に中止した。翌年* 年 3 月 18 日の CT で大きな膀胱腫瘤が認められ，同日の尿細胞診で異型移行細胞が確認された。患者は膀胱癌と診断され，翌年* 年 4 月 1 日に papillary urothelial cancer of the bladder neck（膀胱頸部乳頭状尿路上皮性癌）に対し経尿道的切除術を実施した。

翌年* 年 4 月 6 日，患者は COPD の増悪を発現したが蘇生処置拒否（DNR）により，BiPAP と緩和ケアが行われた。翌年* 年 4 月 11 日，患者は呼吸不全により死亡した。剖検は行われなかった。

患者の COPD 罹病期間は 5 年 0 カ月であり，喫煙歴は 49 pack-years であった。過去 1 年の COPD 経過としては，抗生物質又はステロイド（経口又は静注）の投与を受けたことがなく，入院に至る救急外来受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 0.700 L で一秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 23.73%であった。

重要な既往歴は，尿路感染，緑内障，ocular infection（眼部感染）及び hypogastric pain（下腹部痛）であった。eCRF に記録された既往歴は，chronic bronchitis（慢性気管支炎），nuclear cataract（核性白内障），憩室，肺気腫，裂孔ヘルニア，近視，脂漏性角化症及び扁平上皮癌であった。

治験担当医師が報告した併用薬は，ルミガン，アドベア，アセチルサリチル酸，フロベント，ドキシサイクリン，バクトリム及びパラセタモールであった。eCRF に記録された併用薬は，アセチルサリチル酸，ビマトプロスト及びプロピオン酸フルチカゾンであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（オロダテロール 10 μg）との関連なしと判断した。本死亡は審査され，主たる死因について Mortality adjudication committee（MAC）は治験担当医師と同じ結論に至らなかった。

MAC の評価による主たる死因は膀胱癌とされた。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.5: 15　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 6379（オロダテロール 10 μg 群），呼吸不全＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/1227

患者（被験者番号 6379）は，米国の 49 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 3 月 6 日に同意取得し，同年* 年 4 月 3 日にランダム割付けされた。[redacted]年 4 月 3 日に投与開始し，翌年* 年 2 月 24 日に投与中止した。オロダテロール 10 μg の投与を受けていた。

同年* 年 6 月 5 日，患者は nonproductive cough（乾性咳嗽），増悪した congestion（うっ血）と咳嗽を伴う息切れを訴え来院し入院した。患者は咳をするとき胸痛を伴い白い痰を出した。検査により左下葉の肺炎が認められ，胸部 X 線が行われた。患者は経口バクトリム DS 及びプレドニゾン漸減投与を用いた治療を受けた。入院中の 同年* 年 6 月 7 日，elevated blood sugars（血糖上昇）が認められ，患者は 2 型糖尿病と診断されメトホルミンを投与された。同年* 年 6 月 8 日，患者は退院し，経口抗生物質（アベロックス）及びメトホルミンを処方され帰宅した。経口抗生物質を数日投与後の 同年* 年 6 月 11 日に患者は下痢を発現し，その下痢により抗生物質服用を中止した。患者はイモジウム及びロモティルを投与された。同年* 年 6 月 22 日，再度の救急外来で，咳嗽，fever（発熱），悪寒及び pleuritic left-sided chest pain（左側胸膜痛）を 2～3 日発現していたことから入院となり，recurrent pneumonia（肺炎の再発）と診断された。入院中，患者は静注で抗生物質及びステロイドを投与された。同年* 年 6 月 24 日，患者は，急性副鼻腔炎を検査する副鼻洞 X 線とコンピュータ断層撮影（CT）スキャンを受けた。患者には副鼻腔炎の既往歴があった。治療に静注抗生物質投与を続けることを含めて，患者は引き続き入院した。2 型糖尿病，下痢及び急性副鼻腔炎は非重篤な有害事象と判断された。患者は，経口ステロイド及び抗生物質を処方され，同年* 年 6 月 29 日に安定した状態で退院し自宅に戻った。

3 週間後，肺炎の消失を確認するため，プライマリケア医が患者の追跡調査を行った。患者は，抗生物質の投与中止後 同年* 年 7 月 7 日に下痢から回復した。同年* 年 7 月 12 日，患者はバクトリム DS 及びプレドニゾン漸減投与の治療コースを完了し，肺炎から回復した。同年* 年 7 月 27 日，患者は急性副鼻腔炎から回復したが 2 型糖尿病は継続であった。

同年* 年 10 月 10 日，患者は COPD の増悪を発現した。同年* 年 10 月 13 日，患者は 2～3 日以内に呼吸困難があり程度がひどくなっていると訴え来院した。患者は nonproductive cough（乾性咳嗽）も訴えたが，fever（発熱）又は悪寒，及び裏付けとなる補助的所見はなかった。パルスオキシメトリでは，室内で 96%，呼吸数は 28 呼吸/分であった。肺の所見では，吸気及び呼気の wheezes（喘鳴）を示し，低音性連続性ラ音の拡散が認められた。胸部 X 線では，急性異常はみられなかった。白血球数は 8.7×10^9 /L であった。患者は入院し，酸素補充療法，頻繁な噴霧療法（duo nebs），ステロイド（静注ソルメドロール）及び抗生物質（アベロックス）による治療を受けた。HbA1C は 6.8%であった。アマリール及びグルコファージも投与開始し，患者は栄養士から糖尿病について指導を受けた。患者の息切れは消失した。同年* 年 10 月 18 日に，患者は室内空気の適量より多い酸素を吸入し，バイタルサインは安定していた。肺の聴診はクリアだった。COPD の増悪は消失したものと判断され，患者は退院し自宅に戻った。退院の際の指示には，米国糖尿病学会（American Diabetic Association）が認める 1800 カロリーの食事療法と行動（活動）が含まれていた。患者は，喫煙せず，2～3 週でプライマリケア医による追跡調査を受けることが求められた。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.5: 15　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

治験薬投与は，当該事象が認められている間も継続された。

翌年* 年 2 月 24 日，患者は，入院を必要とする COPD の増悪を発現した。患者は，chest tightness（胸部絞扼感），breathlessness（息切れ）及び喘鳴により来院した。pulmonary thromboembolism（肺動脈血栓塞栓症）が疑われたが確認は行われなかった。胸部について X 線及びコンピューター断層撮影（CT）スキャンが行われた。患者は，追加治療としてステロイド及び抗生物質の静注投与を受けるため入院した。翌年* 年 2 月 24 日に，以降の治験薬投与を完全に中止した。患者は退院することになっていた

翌年* 年 2 月 28 日，14 時 27 分に respiratory distress（呼吸窮迫）を発現した。酸素飽和度は，酸素補充しても 80 台に減少しており，患者は喘鳴があり，明らかな air hunger（空気飢餓感）を示し，集中治療室に移された。翌年* 年 3 月 1 日，患者はまだ酸素飽和度 80 台で 100%ノンリブリーザー（非再呼吸式マスク）を装着した。選択的挿管を行い，患者の状態は落ち着いた。

翌年* 年 3 月 12 日に抜管したが，翌日に患者は気胸を発現した。翌年* 年 3 月 14 日，持続する気胸及び hemothorax（血胸）のため，右肺を再拡張する緊急手術となった。右中葉の右の筋肉温存開胸と楔状切除術が行われ，広範囲な癒着剥離が行われた。翌年* 年 3 月 14 日に抜管し，hemothorax（血胸）は消失した。

翌年* 年 3 月 25 日，患者は heartburn（胸やけ）を訴え，腹部は腸音が稀で堅く圧痛があった。浣腸依頼が出された。18 時 40 分に患者の酸素飽和度が 80 台に落ちたので，ノンリブレーザーの酸素を 50%から 100%に増加したが酸素飽和度は落ち続けたので挿管し，19 時 50 分に人工呼吸器をつけた。患者は，洞性徐脈リズム，広い QRS 幅，そして死戦期にまで悪化し続けた。蘇生処置を懸命に行ったが患者は 19 時 48 分に死亡した。患者は呼吸不全を発現しており，これが最終的に死亡する結果となった。患者の COPD 罹病期間は 3 年 0 カ月であり，喫煙歴は 44 pack-years であった。過去 1 年の COPD 経過としては，4 コースの抗生物質投与と 3 コースのステロイド（経口又は静注）投与を受けたが，入院に至る救急外来受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 1.100 L, FEV_1/FVC の最大値は 52.63%であった。

重要な既往歴は，背部痛，高血圧，副鼻腔炎及び degenerative disk disease（変形性椎間板疾患）であった。eCRF に記録された既往歴は，弱視，関節炎，背部痛，齲歯，薬物過敏症，高血圧，不眠症，椎間板変性症，筋骨格系胸痛，歯周病，cervical radiculitis（頸髄神経根炎症），脊柱管狭窄症，脊椎奇形，斜視及び失神であった。

治験担当医師が報告した併用薬は，ロータブ及びミカルディス HCT であった。eCRF に記録された併用薬は，テルミサルタン及びバイコディンであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（オロダテロール 10 μg）との関連なしと判断した。本死亡は審査され，主たる死因について MAC は治験担当医師と同じ結論に至った。

本症例では，死因を，施設の治験担当医師は『急性呼吸不全』としたのに対し，MAC は COPD の増悪と決定した。MAC の意見によると，本症例のように，担当医師は死亡に至った呼吸不全の『原因』(COPD の増悪）より，死亡の『機序』（すなわち急性呼吸不全）とすることが多いとのことである。MAC の見解では，これは意見の不一致というより複数意見の存在であるとした。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.5: 15　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 6596（治験薬の投与なし），死亡＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/1233

患者（被験者番号 6596）は，米国の 68 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）白人男性の COPD 患者で，[redacted]年 3 月 25 日に同意取得したが，スクリーニング不適格でランダム割付けされず治験薬は投与されなかった。

患者は 同年* 年 3 月 25 日にインフォームドコンセントに署名し 同年* 年 4 月 13 日に電子日記が付与された。その後まもなく患者は同意を取り下げ，電子日記の返却を約束した。治験実施施設は患者と連絡が取れなくなり，翌年* 年 9 月 20 日に友人（緊急時連絡先）に連絡したところ，患者は 翌年* 年 6 月中に死亡していたことが報告された。その友人はそれ以上の情報を知らず，ファイルでは近親者もいなかった。治療が行われないうちに死亡という結果に至った。治験実施施設は患者の死亡に関連する記録を得ることができず，死因は不明であった。剖検は行われていなかった。

患者の COPD 罹病期間は 8 年 2 カ月であり，喫煙歴は 64 pack-years であった。過去 1 年の COPD 経過としては，抗生物質又はステロイド（経口又は静注）の投与を受けたことがなく，入院に至る救急外来受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 1.030 L，FEV_1/FVC の最大値は 30.75%であった。

治験担当医師が報告した重要な既往歴はなかった。eCRF に記録された既往歴は，不整脈，血中コレステロール増加，congestive cardiac failure（うっ血性心不全），白内障，COPD，心電図 QT 延長，末梢性ニューロパチー，耳鳴及び 2 型糖尿病であった。

患者は，8年前* 年 6 月（日は不明）から必要に応じてアルブテロール 90 mcg を併用薬として服用しており，このアルブテロールが疑いの可能性がある薬剤と考えられた。eCRF に記録された他の併用薬はなかった。

治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬との関連なしと判断した。

本死亡は審査され，主たる死因について MAC は治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.5: 15　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 6671（オロダテロール 10 µg 群），心突然死＞ 治験責任医師/施設番号：[redacted]/1267
患者（被験者番号 6671）は，ドイツの 63 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 8 月 10 日に同意取得し，同年* 年 9 月 3 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 9 月 3 日に投与開始し，翌年* 年 3 月 15 日に投与中止した。オロダテロール 10 µg の投与を受けていた。 翌年* 年 3 月 12 日，患者は COPD の増悪を発現したが非重篤な事象として報告され，プレドニゾロンが投与された。治験薬投与は継続していた。 翌年* 年 3 月 16 日，患者の娘により 翌年* 年 3 月 15 日に患者が心突然死したことが報告された。これは救急医によって確認された。剖検は行われなかった。 患者の COPD 罹病期間は 11 年（月は不明）であり，喫煙歴は 30 pack-years であった。過去 1 年の COPD 経過としては，抗生物質又はステロイド（経口又は静注）の投与を受けたことがなく，入院に至る救急外来受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 1.380 L，FEV_1/FVC の最大値は 48.42%であった。 重要な既往歴は，高血圧であった。eCRF に記録された既往歴は，左脚ブロック及び高血圧であった。治験担当医師が報告した併用薬は，ノルバスク及びプレドニゾロンであった。eCRF に記録された併用薬は，アムロジピンベシル酸塩であった。 治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（オロダテロール 10 µg）との関連なしと判断した。本死亡は審査され，主たる死因について MAC は治験担当医師と同じ結論に至らなかった。MAC は，死因が不明であり患者が心突然死したと判断する証拠が不十分であると表明した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.5: 15　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 6685（プラセボ群），死亡＞ 治験責任医師/施設番号：[redacted]/1268
患者（被験者番号 6685）は，ドイツの 63 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 7 月 2 日に同意取得し，同年* 年 8 月 6 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 8 月 6 日に投与開始し，同年* 年 8 月 24 日に投与中止した。プラセボの投与を受けていた。 翌年* 年 4 月 29 日に患者が死亡したが原因は不明であった。剖検が行われたかどうかは不明である。治験実施計画書不遵守により，患者は 同年* 年 8 月 24 日を最後に以降来院せず，同年* 年 9 月 14 日に治験から脱落した。患者の家族及びかかりつけ医に連絡を取ろうとしたが，詳しい情報は得られなかった。 患者の COPD 罹病期間 2 年 0 カ月であり，喫煙歴は 23 pack-years であった。過去 1 年の COPD 経過としては，抗生物質又はステロイド（経口又は静注）の投与を受けたことがなく，入院に至る救急外来受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 0.950 L で FEV_1/FVC の最大値は 32.53%であった。 重要な既往歴は胃潰瘍であった。eCRF に記録された既往歴は頻脈であった。 治験担当医師が報告した併用薬及び eCRF に記録された併用薬は，テオフィリンであった。 治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象が治験薬（プラセボ）との関連なしと判断した。 本死亡は審査され，主たる死因について MAC は治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.5: 15　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 6910（オロダテロール 10 μg 群），小細胞肺癌，病期不明＞
治験責任医師/施設番号：[redacted]/1300

患者（被験者番号 6910）は，中国の 57 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 5 月 13 日に同意取得し，同年* 年 6 月 2 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 6 月 2 日に投与開始し，同年* 年 6 月 8 日に投与中止した。オロダテロール 10 μg の投与を受けていた。

同年* 年 6 月 8 日に，患者は intermittent chest pain（間欠的な胸痛）の症状で入院した。心電図，全身のスキャン，血液凝固検査，尿検査及び検便の結果は正常だった。血液ガス分析では軽度の hypoxemia（低酸素血症）を示した。一般尿検査では白血球が陽性だった。肝機能及び腎機能検査では，CPK 781 U/L 及び CK-MB 37 U/L を示した。血液検査では軽度の貧血を示し，赤血球沈降速度は 30 mm/時間であった。気管支擦過では，抗酸染色陰性菌が陰性であり真菌も陰性であることを示した。気管支鏡検査及び肺生検の診断では癌が確認された。患者は，左肺下方の lung cancer (small-cell type)（肺癌，小細胞型）と診断された。痰を消失させるための抗生物質及び鎮痛薬が投与された。患者は化学療法を拒否して退院を要求し 同年* 年 6 月 19 日に退院した。患者の娘により 同年* 年 9 月に患者が Tangdu 病院で lung cancer（肺癌）により死亡したことが報告された。正確な死亡年月日は不明であり，剖検が行われたかどうかも不明である。

患者の COPD 罹病期間は 1 カ月であり，喫煙歴は 30 pack-years であった。過去 1 年の COPD 経過としては，1 コースの抗生物質投与を受けたもののステロイド（経口又は静注）の投与は受けたことがなく，入院に至る救急外来受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 2.190 L，FEV_1/FVC の最大値は 68.22%であった。

病歴及び併用薬について，治験担当医師又は eCRF による報告はなかった。

治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（オロダテロール 10 μg）との関連なしと判断した。本死亡は審査され，主たる死因について MAC は治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.5: 15　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 7015（プラセボ群），肺炎＞ 治験責任医師/施設番号：[redacted]/1306
患者（被験者番号 7015）は，中国の 81 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 24 日に同意取得し，同年* 年 7 月 10 日にランダム割付けされた。[redacted]年 7 月 10 日に投与開始し，同年* 年 7 月 31 日に投与中止した。プラセボの投与を受けていた。 同年* 年 7 月 30 日，患者は急に breathless（息切れ）を発現して入院した。胸部画像診断では右側に気胸を示した。患者の既往歴には気胸（7年前* 年 10 月，5年前* 年 7 月，3年前* 年 8 月，前年* 年 6 月）があった。同年* 年 7 月 30 日に症状が発現してから，患者は COPD の増悪及び肺炎と診断された。胸腔ドレナージ，メロペネム静注及び人工呼吸器による治療が行われたが肺炎は寛解せず，同年* 年 10 月 18 日に患者は死亡した。剖検は行われなかった。 患者の COPD 罹病期間は 20 年 0 カ月であり，喫煙歴は 30 pack-years であった。過去 1 年の COPD 経過としては，抗生物質又はステロイド（経口又は静注）の投与は受けたことがなく，入院に至る救急外来受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 0.790 L，FEV_1/FVC の最大値は 32.51%であった。 病歴及び併用薬について，治験担当医師又は eCRF による報告はなかった。 治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（プラセボ）との関連なしと判断した。 本死亡は審査され，主たる死因について MAC は治験担当医師と同じ結論に至らなかった。MAC の評価による主たる死因は COPD の増悪とされた。MAC は，死因につながる最終的な事象が肺炎ではないことを表明した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.5: 15　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 7352（プラセボ群），肺胞含気亢進，閉塞性気道障害，肺臓炎＞
治験責任医師/施設番号：[redacted]/1286

患者（被験者番号 7352）は，台湾の 73 歳（生年月日[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 4 月 9 日に同意取得し，同年* 年 5 月 7 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 5 月 7 日に投与開始し，同年* 年 9 月 3 日に投与中止した。プラセボの投与を受けていた。

同年* 年 9 月 29 日，患者は COPD の急性増悪で入院した。患者は 同年* 年 7 月 13 日以降断続的に症状を発現していた。同年* 年 9 月 30 日，胸部 X 線では左門上に軟部組織腫瘤を認めた。同年* 年 10 月 2 日，胸部 CT はステージ T4N2Mx であることを裏付けた。同年* 年 10 月 17 日，肺生検では扁平上皮癌が確認された。患者の臨床症状は徐々に落ち，補助療法（疼痛管理及び BIPAP による呼吸補助）が行われた。患者の血行力学な状態は不安定だったのでドーパミン及びレボフェドが投与された。挿管後の胸部 X 線では右肺葉に肺炎を示したので，抗生物質の投与量を増量した。患者は安定し，集中治療室（ICU）に移動した。ICU への移動後ドーパミンを中止し，レボフェドの投与量を漸減した。輸液蘇生を行ったが安定した状態は続かず，同年* 年 11 月 25 日に患者は RCC に移動した。同年* 年 11 月 30 日，胸部 X 線では左肺の圧潰を示した。患者の臨床症状は徐々に悪化し，同年* 年 12 月 7 日に左肺の obstructive pneumonitis（閉塞性肺炎）により死亡した。

同年* 年 7 月 13 に患者は COPD の増悪と診断され，同年* 年 9 月 30 日に lung cancer（肺癌），同年* 年 10 月 15 日に呼吸不全及び右肺葉の肺炎の合併，同年* 年 10 月 16 日及び 同年* 年 11 月 25 日にショック（敗血症と関連してよく起こる），同年* 年 11 月 26 日にエアトラッピングが確認され，左の obstructive pneumonitis（閉塞性肺炎）と診断された。

患者の COPD 罹病期間は 5 年 0 カ月であり，喫煙歴は 60 pack-years であった。過去 1 年の COPD 経過としては，2 コースの抗生物質投与を受けたがステロイド（経口又は静注）の投与は受けたことがなく，入院に至る救急外来受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 1.130 L，FEV_1/FVC の最大値は 41.54%であった。

重要な既往歴は，軽度の良性前立腺肥大症，繊維石灰化した肺結核及び鼻炎であった。eCRF に記録された既往歴は，良性前立腺肥大症，肺石灰化，肺結核及び鼻炎であった。

治験担当医師が報告した併用薬は，テオフィリン，フルラゼパム，クラリナーゼ，secorine シロップ，チオトロピウム，フルチカゾン及びランソプラゾールであった。eCRF に記録された併用薬は，感冒薬，フルジアゼパム，フルチカゾン，メトクロプラミド，ナリネ，テオフィリン及びチオトロピウムであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（プラセボ）との関連なしと判断した。

本死亡は審査され，主たる死因について MAC は治験担当医師と同じ結論に至らなかった。MAC は，治験担当医師が主たる死因として lung cancer（肺癌）ではなく“肺臓炎”を間違って指定したと判断した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.5: 15　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 7365（オロダテロール 10 μg 群），骨粗鬆症，レジオネラ菌性肺炎，呼吸不全＞ 治験責任医師/施設番号：[redacted]/1287
患者（被験者番号 7365）は，中国の 84 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 2 月 24 日に同意取得し，同年* 年 3 月 19 日にランダム割付けされた。[redacted]年 3 月 19 日に投与開始し，同年* 年 9 月 6 日に投与中止した。オロダテロール 10 μg の投与を受けていた。 患者は，同年* 年 5 月 9 日から左側の胸痛を訴えており，同年* 年 5 月 26 日に入院した。脊椎 X 線により骨粗鬆症の増悪と診断された。治療及び退院日は報告されなかった。 同年* 年 8 月 10 日以降の sputum（痰）を伴う咳嗽と，右胸部と上背部の痛みのため同年* 年 8 月 11 日に入院した。右肺のレジオネラ菌性肺炎，pulmonary gangrene（肺壊疽），呼吸不全の合併が診断され，気管内挿管後に人工呼吸器をつけた。患者は，ブタニル + イプラトロピウム，INH 溶液及びアベロックスにより集中治療病棟で治療を受けた。患者の状態は悪化し，同年* 年 9 月 6 日に呼吸不全を発現し，同年* 年 9 月 18 日に死亡した。剖検は行われなかった。死因は Legionella pneumonia（レジオネラ菌性肺炎）と報告された。 患者の COPD 罹病期間は 1 年 0 カ月であり，喫煙歴は 30 pack-years であった。過去 1 年の COPD 経過としては，3 コースのステロイド（経口又は静注）を受けたが抗生物質の投与はなく，入院に至る救急外来受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 1.430 L で FEV_1/FVC の最大値は 49.31%であった。 重要な既往歴は，骨粗鬆症，冠動脈疾患（CAD），手根管症候群，lumbar intervertebral disc disorder（腰椎間板障害）及び関節障害であった。eCRF に記録された既往歴は，関節障害，手根管症候群，冠動脈疾患，intervertebral disc disorder（椎間板障害）及び骨粗鬆症であった。 治験担当医師が報告した併用薬は，スピリーバ，ムコソルバン，ザンシウム，パルミコート，ミアカルシック，ソンゴーラ，ドサベン，ハイザール，リコンジン，シグマート，ボンジュール（bonjour）及びスーパージェル（supergel）であった。eCRF に記録された併用薬は，塩酸アンブロキソール，ブデソニド，カルシトニン，サーモン，ドキサゾシンメシラート，ハイザール，ニカメタート二水素クエン酸塩，ニコランジル，テオフィリン，チクロピジン，臭化チオトロピウム，塩酸トルペリゾン，トラムセット （ultracet）及び酒石酸ゾルピデムであった。 治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（オロダテロール 10 μg）との関連なしと判断した。本死亡は審査され，主たる死因について MAC は治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.5: 15　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 7369（オロダテロール 10 µg 群），交通事故，腸管穿孔，気胸，腎機能障害＞
治験責任医師/施設番号：[redacted]/1287

患者（被験者番号 7369）は，台湾の 79 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 3 月 17 日に同意取得し，同年* 年 4 月 10 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 4 月 10 日に投与開始し，同年* 年 7 月 20 日に投与中止した。オロダテロール 10 µg の投与を受けていた。

同年* 年 7 月 20 日夜，患者は交通事故により入院した。同年* 年 7 月 21 日，患者は気胸と腸管穿孔と診断された。右側の気胸を伴う右胸部の皮下気腫が認められた。

腹部のコンピューター断層撮影では，腸間膜及び腸ループの穿孔並びに溢出物の造影を示した。消化管機能再建と管理が良好なため，同年* 年 9 月 21 日に，患者はさらに治療を受けるため通常の病棟に移された。同年* 年 11 月 6 日に患者は退院し自宅に戻った。患者は気胸が回復し，また腸管穿孔と交通事故の後遺症も回復した。

同年* 年 5 月に治験担当医師は，患者が 同年* 年 12 月下旬に交通事故の後遺症により再入院し，同年* 年 1 月 1 日に renal function deterioration（腎機能悪化）により死亡したことが分かった。

患者の COPD 罹病期間は 8 年 3 カ月であり，喫煙歴は 98 pack-years であった。過去 1 年の COPD 経過としては，1 コースの抗生物質投与を受けたがステロイド（経口又は静注）の投与は受けたことがなく，入院に至る救急外来受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 1.880 L で FEV_1/FVC の最大値は 53.11%であった。

重要な既往歴は，不眠症及び変形性関節症であった。eCRF に記録された既往歴は，不眠症，鼻咽頭炎及び変形性関節症であった。

治験担当医師が報告した併用薬は，duasma，ザンシウム，ムコソルバン及びリグロウであった。eCRF に記録された併用薬は，塩酸アンブロキソール，ブデソニド，臭化水素酸デキストロメトルファン及びテオフィリンであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（オロダテロール 10 µg）との関連なしと判断した。本死亡は審査され，主たる死因について MAC は治験担当医師と同じ結論に至らなかった。MAC は，腎機能障害よりも交通事故がおそらく素因であると判断した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.5: 15　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 7404（オロダテロール 5 µg 群），肺炎，死亡＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/1289

患者（被験者番号 7404）は，台湾の 78 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 3 月 25 日に同意取得し，同年* 年 4 月 16 日にランダム割付けされた。[redacted]年 4 月 16 日に投与開始し，同年* 年 6 月 3 日に投与中止した。オロダテロール 5 µg の投与を受けていた。

同年* 年 4 月 20 日に患者は肺炎を発現した。患者が医療行為中に ER（救急外来）経由で入院したので，重篤な有害事象とみなされた。患者が風邪をひいてこじらせ bacterial pneumonia（細菌性肺炎）を発現したと報告された。有害事象に対する治療が行われたが詳細は提供されなかった。同年* 年 6 月 3 日，患者はイベントから回復したと考えられた。

翌年* 年 2 月 1 日，治験薬最終投与から 6 カ月以上後に患者は自然死した。剖検は行われなかった　翌年* 年 4 月 9 日，患者の妻がこのことを治験実施施設に報告した。

患者の COPD 罹病期間は 1 年 6 カ月であり，喫煙歴は 50 pack-years であった。過去 1 年の COPD 経過としては，抗生物質又はステロイド（経口又は静注）の投与を受けたことがなく，入院に至る救急外来受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 1.420 L，FEV_1/FVC の最大値は 42.39%であった。重要な既往歴は，気管支と肺の良性新生物，本態性高血圧及び腹痛であった。eCRF に記録された既往歴は，肺の良性新生物，benign bronchial neoplasm（気管の良性新生物），本態性高血圧，高血糖，高尿酸血症及び洞性頻脈であった。

治験担当医師が報告した併用薬は，テオフィリン，モデュレティック，チオトロピウム，フルチカゾン MDI，フェノテロール MDI，モサプリド及びファモチジンであった。eCRF に記録された併用薬は，ファモチジン，フルチカゾン，モデュレティック，モサプリドクエン酸塩，テオフィリン及びチオトロピウムであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（オロダテロール 5 µg）との関連なしと判断した。本死亡は審査され，主たる死因について MAC は治験担当医師と同じ結論に至らなかった。MAC は，死因は不明であると判断した。治験担当医師は死因を natural death（自然死）としたが，MAC は意味が明確でないと感じた。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.5: 16　治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象を発現した患者の詳細（経過）

MedDRA 基本語がある場合は，MedDRA-J Version 16.1 による訳語を記載した。それ以外は，英語（MedDRA LLT，ない場合は症状に近い日本語）で記載した。

＜被験者番号 6113（オロダテロール 5 μg 群），心室性頻脈＞
治験責任医師/施設番号：[redacted]/1209

患者（被験者番号 6113）は，米国の 63 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 3 月 19 日に同意取得し，同年* 年 4 月 8 日にランダム割付けされた。[redacted]年 4 月 8 日に投与開始し，同年* 年 7 月 14 日に投与中止した。オロダテロール 5 μg の投与を受けていた。

同年* 年 7 月 2 日，ホルター心電図設置中に患者は長時間継続する心室性頻脈を発現した。症状/イベントの時刻は，朝の治療/分泌クリアランスと関連していた。胸痛又は失神はなかった。同年* 年 7 月 14 日，有害事象のため以降の治験薬投与を完全に中止した。

同年* 年 7 月 17 日，患者は治験実施施設に最終測定のため再来院し，担当の心臓専門医の診察を受けた。

同年* 年 7 月 29 日，心臓専門医はホルターモニター所見に異常を認め，処置として，左心カテーテル法，選択的冠動脈造影，静脈移植片血管造影，左内乳腺動脈（LIMA）血管造影，アオルトグラフィ，右大腿血管造影，後方下行動脈（PDA）に対する静脈移植片への経皮介入，PDA に対する静脈移植片の血栓吸引除去，脈管アクセス閉鎖の mynx closure device（創傷閉鎖危惧）及びアデノシンの冠内注入を行った。

その際に，バースト（2 mg），ディラウディッド（1 mg），静脈内ヘパリン（7500 単位）及び静脈内アデノシン（180 mcg）冠内注射の投与を行った。患者の予後は良好で，退院し自宅に戻った。その後，患者は繰り返しホルター心電図検査を行ったが，継続的に著しい ventricular ectopy（心室期外収縮）を示した。自動細動除去器（AICD）の埋め込みを行った 同年* 年 8 月 3 日とは別の日に，患者は病院に運び込まれたが，再び予後良好になり退院し自宅に戻った。AICD 配置後の追跡調査では，患者は非常に気分が良いと述べていた。

段階的な処置として左回旋枝動脈に介入するため患者を病院に戻すことが計画され，患者は担当の心臓専門医により引き続き診察を受けた。最後の診察時，状態が進行中であるというのが治験担当医師の意見であった。

患者の COPD 罹病期間は 40 年 6 カ月であり，喫煙歴は 40 pack-years であった。過去 1 年の COPD 経過としては，抗生物質又はステロイド（経口又は静注）の投与を受けたことがなく，入院に至る救急外来受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 0.990 L，FEV_1/FVC の最大値は 57.56%であった。

重要な既往歴は，高血圧，冠動脈疾患，高コレステロール血症及び coronary artery bypass graft surgery（冠状動脈バイパス移植術）であった。eCRF に記録された既往歴は，coronary artery bypass（冠状動脈バイパス移植術），冠動脈疾患，高コレステロール血症及び高血圧であった。

治験担当医師が報告した併用薬は，ラノキシン，リシノプリル，シンバスタチン，カルベジロール，フロセミド，ナソネックス，アセチルサリチル酸（ASA）及びパルミコートであった。過去に投与さ

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.5: 16　　治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象を発現した患者の詳細（経過）（続き）

れた薬剤は，アドベア，アルブテロール及びバクトリムであった。eCRF に記録された併用薬は，ASA，ブデソニド，カルベジロール，ジゴキシン，フロセミド，リシノプリル，フランカルボン酸モメタゾン及びシンバスタチンであった。
治験担当医師は，当該事象を治験薬（オロダテロール 5 μg）との関連ありと判断し，同年* 年 7 月 16 日に本症例の盲検を解除した。治験依頼者は，患者には他の強い交絡因子（冠動脈疾患，冠状動脈バイパス移植術後の移植片の状態，高血圧及び高コレステロール血症の長期の既往歴）があったことから，当該事象が治験薬との関連なしと判断した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.5: 16　　治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象を発現した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 6273（プラセボ群），ブドウ球菌性敗血症＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/1220

患者（被験者番号 6273）は，米国の 77 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 3 月 18 日に同意取得し，同年* 年 4 月 10 日にランダム割付けされた。[redacted]年 4 月 10 日に投与開始し，同年* 年 9 月 13 日に投与中止した。プラセボの投与を受けていた。

同年* 年 8 月 23 日，患者は目がさめるとすぐに気分が悪く，息切れを訴え，体温は 101.5 度（華氏）であった。悪寒及び呼吸窮迫も発現した。患者は救急車で病院へ運ばれ入院したが，体温は 102.5 度（華氏）であった。患者は，staphylococcus septicemia（ブドウ球菌敗血症）を発現したが，既知の感染源と肺炎のエビデンスがなかった。有害事象に対し，ダプトマイシン（460 mg），静注アベロックス（400 mg）及びロセフィン（1 g）を連日投与し，同年* 年 9 月 17 日に患者は回復した。

治験薬投与は 同年* 年 8 月 24 日から 同年* 年 8 月 28 日まで中断し 同年* 年 9 月 13 日に以降の投与を完全に中止した。

患者の COPD 罹病期間は 13 年 0 カ月であり，喫煙歴は 75 pack-years であった。過去 1 年の COPD 経過としては，3 コースの抗生物質の投与，1 コースのステロイド（経口又は静注）の投与，1 回の救急外来受診があったが緊急入院はなかった。ベースライン FEV_1 は 0.680 L，FEV_1/FVC の最大値は 24.73% であった。

重要な既往歴は，冠動脈疾患，良性前立腺肥大症，心筋梗塞及び斑状出血であった。eCRF に記録された既往歴は，心房頻脈，良性前立腺肥大症，冠動脈疾患，難聴，斑状出血，鼡径ヘルニア，心筋梗塞，変形性関節症，末梢血管障害，慢性腎不全，洞不全症候群，洞性徐脈及び睡眠時無呼吸症候群であった。

治験担当医師が報告した併用薬は，プロエアー，エナラプリル，アスピリン，スピリーバ，プレドニゾン，酸素及びフロマックスであった。eCRF に記録された併用薬は，アセチルサリチル酸，エナラプリル，モルニフルマート，酸素，プレドニゾンと臭化チオトロピウムであった。

治験担当医師は，当該事象を治験薬との関連ありと判断し，同年* 年 9 月 9 日に本症例の盲検を解除した。治験依頼者は，当該事象が治験薬（プラセボ）との関連なしと判断した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.5: 16　　治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象を発現した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 6460（オロダテロール 5 μg 群），胆嚢炎，脱水，ヘリコバクター性胃炎，尿路感染，COPD，胸痛，冠動脈閉塞＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/1232

患者（被験者番号 6460）は，米国の 62 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）白人女性の COPD 患者で，同年* 年 2 月 13 日に同意取得し，同年* 年 3 月 3 日にランダム割付けされた。[redacted]年 3 月 3 日に投与開始し，同年* 年 12 月 14 日に投与中止した。オロダテロール 5 μg の投与を受けていた。

同年* 年 6 月 18 日，患者は断続的に腹痛を発現し，胆嚢炎と診断された。同年* 年 7 月 6 日，患者は胆嚢摘出術のため緊急入院した。同年* 年 7 月 7 日に回復し，同日退院した。同年* 年 7 月 12 日，患者は悪心，嘔吐，loss of appetite（食欲の喪失）と若干の腹部不快感を伴って救急外来に現れた。脱水及び ileus (small bowel) obstruction（閉塞性イレウス）疑いのため，同年* 年 7 月 13 日に入院した。イレウスに対して絶食（NPO）を行い，イレウスの追跡調査のためにレントゲン検査を行った。

同日に，患者が尿路感染を起こしていることが分かり，抗生物質（詳細不明）を投与した。患者は，静注輸液により脱水症状を改善した後 同年* 年 7 月 15 日に退院したが 同年* 年 7 月 19 日に腹部不快感，悪心及び嘔吐で再入院した。患者は脱水状態で，静注輸液により再び脱水症状を改善させた。同年* 年 7 月 22 日に尿路感染が寛解したものとして報告され，患者は 同年* 年 7 月 23 日に退院した。追加検査後，患者がイレウスでなくヘリコバクターピロリに感染していることが分かった。同年* 年 7 月 15 日にヘリコバクターピロリ感染と診断され，入院を必要としたため重篤と判断された。同年* 年 7 月 27 日，患者はプライマリケア医に会い，ヘリコバクターピロリのためにアモキシシリンとエリスロマイシンの投与を開始した。

患者は，悪心，嘔吐，脱水及び lightheadedness（頭部ふらふら感）で 同年* 年 7 月 29 日に再入院した。静注輸液で脱水症状が改善された。日付は不明だが，超音波で carotid stenosis（頸動脈狭窄）が明らかになった。同年* 年 8 月 1 日，患者は脱水及びヘリコバクターピロリから回復したものと判断され，同日退院した。同年* 年 8 月 4 日，患者が連絡を受けたときに，ベースラインへ戻っていると感じていると言った。患者は悪心，嘔吐，腹痛及び浮動性めまいを否定した。

同年* 年 9 月 30 日，chest heaviness（胸部重圧感），放散痛のない胸痛及び息切れを発現した。救急車が呼ばれ，患者が heart attack（心臓発作）と報告し入院することになった。心筋梗塞について，トロポニンレベルは未確定，CK と CK-MB は正常範囲内，及びストレステストは陰性であった。イベントについて非心疾患であると判断され，COPD の増悪と診断された。患者は 3 日間挿管され，ソルメドロール，ロセフィン及びアジスロマイシンを投与された。患者は，集中治療室で 5 日過ごした。外科的介入は必要なかった。患者は 同年* 年 10 月 7 日に回復し，同日退院した。このイベントのため，治験薬投与は，同年* 年 10 月 1 日から 同年* 年 10 月 13 日まで中断した。

同年* 年 12 月 9 日，患者は胸痛の時間が長くなり始め，かかりつけ医の診察を受けた。患者のかかりつけ医は，同年* 年 12 月 11 日に心臓専門医の予約を取った。心臓専門医は，同年* 年 12 月 15 日に外来心臓カテーテル検査を手配した。同年* 年 12 月 14 日に，以降の治験薬投与を完全に中止した。同年* 年 12 月 15 日のカテーテル検査で 3 つの冠状動脈に閉塞があるとわかり，患者は入院した。同年* 年 12 月 17

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.5: 16　　治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象を発現した患者の詳細（経過）（続き）

日，両側性の胸水があると判断された。浸出液は新しく，非重篤と判断された。同年* 年 12 月 17 日，トリプル冠動脈バイパス移植が行われた。患者は，安定した状態で 同年* 年 12 月 22 日に退院した 同年* 年 12 月 22 日，患者は胸痛及び coronary artery blockages（冠動脈妨害）が回復した。X 線追跡調査によると，胸水は 翌年* 年 4 月 13 日に回復した。

患者の COPD 罹病期間は 1 年 4 カ月であり，喫煙歴は 100 pack-years であった。過去 1 年の COPD 経過としては，抗生物質又はステロイド（経口又は静注）の投与を受けたことがなく，入院に至る救急外来受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 1.070 L，FEV_1/FVC の最大値は 50.71%であった。

重要な既往歴は，高脂血症，高血圧，2 型糖尿病及び夜間の低酸素症であった。eCRF に記録された既往歴は，benign breast neoplasm（乳房の良性新生物），高脂血症，高血圧，低酸素症，子宮摘出及び 2 型糖尿病であった。

治験担当医師が報告した併用薬は，メトホルミン，ロバスタチン，リシノプリル及び酸素であった。eCRF に記録された併用薬は，プロピオン酸フルチカゾン，リシノプリル，ロバスタチン，メトホルミン，酸素，テオフィリン及び臭化チオトロピウムであった。

治験担当医師は，おそらく治験薬は有害事象の原因ではないものの β_2 刺激薬なので，可能性があるかもしれないと述べた。治験薬は冠動脈疾患を悪化させる可能性があり，また胸痛の急性症状を誘発する可能性があるものの，基礎疾患である冠動脈疾患の原因ではなかった。治験担当医師は，胸痛が狭心症によるものか又は胸水との同時発生かは不明であると述べた。治験担当医師は，胸痛の事象と治験薬又はプラセボとの関連性に合理的な可能性があると結論し 翌年* 年 12 月 8 日に本症例の盲検を解除した。治験担当医師は，coronary artery blockages（冠動脈妨害）の事象は治験薬又はプラセボと関連があるという合理的な可能性がないと結論した。

治験依頼者は，当該事象を治験薬（オロダテロール 5 μg）との関連なしと判断した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.5: 16　　治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象を発現した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 6992（オロダテロール 10 μg 群），COPD，肺感染，呼吸不全＞
治験責任医師/施設番号：[redacted]/1305

患者（被験者番号 6992）は，中国の 51 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 25 日に同意取得し，同年* 年 7 月 9 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 7 月 9 日に投与開始し，同年* 年 12 月 1 日に投与中止した。オロダテロール 10 μg の投与を受けていた。

同年* 年 11 月 5 日，患者は喀痰を少し伴う咳嗽を発現した。呼吸困難と sweating（発汗）も報告された。患者は入院し，同年* 年 11 月 21 日に退院した。同年* 年 12 月 2 日，状態は悪化し（pus sputum（膿痰），chest tightness（胸部絞扼感）及び咳嗽）他の病院に入院し，以降の治験薬投与を完全に中止した。患者は非常に重篤な状態になり，翌年* 年 1 月 28 日，人工呼吸器のためにさらにもう一つの病院に転送された。同年* 年 11 月 5 日に発現した症状について，COPD の増悪，呼吸不全及び pulmonary infection（肺感染）と診断され，抗生物質，気管支拡張剤及び対症療法で治療された。患者は改善し 翌年* 年 4 月 2 日に退院した。アトロベント，セレタイド及びモキシフロキサシンの投与は継続した。呼吸不全は 翌年* 年 4 月 2 日に消失したものと考えられた。患者は呼吸困難が継続し，運動能が低下したので，COPD の悪化及び pulmonary infection（肺感染）は進行中であると報告された。

患者の COPD 罹病期間は 8 カ月であり，喫煙歴は 34 pack-years であった。過去 1 年の COPD 経過としては，1 コースの抗生物質投与と 1 コースのステロイド（経口又は静注）投与を受けたが，入院に至る救急外来受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 0.830 L，FEV_1/FVC の最大値は 31.80%であった。

治験担当医師が報告した重要な既往歴はなかった。eCRF に記録された既往歴は，肺結核及び洞性頻脈であった。

治験担当医師又は eCRF で報告された併用薬はなかった。

治験担当医師は，COPD の増悪及び呼吸不全について，患者は以前にいずれの事象も発現していないことから，治験薬との関連性の可能性は排除できないと報告し，本症例の盲検を解除した。治験担当医師は，pulmonary infection（肺感染）は治験薬に関連していないと判断した。治験依頼者は，当該事象を治験薬（オロダテロール 10 μg）との関連なしと判断した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.5: 16　　治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象を発現した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 7467（プラセボ群），心房細動＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/1222

患者（被験者番号 7467）は，米国の 56 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 9 月 4 日に同意取得し，同年* 年 9 月 24 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 9 月 24 日に投与開始し，翌年* 年 3 月 15 日に投与中止した。プラセボの投与を受けていた。

翌年* 年 3 月 16 日，心電図で心房細動が明らかになり，患者は入院し，ロプレッサー及びカルディゼムを投与され，洞調律は正常になった。カルディゼム CD 及びエノキサパリンも投与された患者は，翌年* 年 3 月 16 日に有害事象から回復した。

患者の COPD 罹病期間は 3 年 2 カ月であり，喫煙歴は 20 pack-years であった。

過去 1 年の COPD 経過としては，1 コースのステロイド（経口又は静注）の投与を受けたが抗生物質の投与は受けたことがなく，入院に至る救急外来受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 2.120 L で FEV_1/FVC の最大値は 49.19%であった。

重要な既往歴は，高血圧であった。eCRF に記録された既往歴は，上腹部痛，不安，背部痛，良性前立腺肥大症，脂質異常症，勃起不全，胃食道逆流性疾患，頭痛，increased hepatic enzyme（肝酵素上昇），高血圧，inappropriate antidiuretic hormone secretion（不適当な抗利尿ホルモン分泌），口腔カンジダ症，坐骨神経痛，側弯症，季節性アレルギー及び脂漏性角化症であった。

治験担当医師が報告した併用薬はなかった。eCRF に記録された併用薬は，アセチルサリチル酸，アルプラゾラム，アスコルビン酸，カプサイシン，魚油，プロピオン酸フルチカゾン，イブプロフェン，臭化イプラトロピウム，モンテルカストナトリウム，モルニフルマート，総合ビタミン剤とクエン酸シルデナフィルであった。

治験担当医師は，患者が実薬を投与されていた場合，イベントと治験薬の関連性に合理的な可能性があると判断したので，翌年* 年 3 月 18 日に本症例の盲検を解除した。

治験依頼者は，当該事象を治験薬（プラセボ）との関連なしと判断した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

3.6　申請する適応症に関する比較対照試験 1222.13

A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel group study to assess the efficacy and safety of 48 weeks of once daily treatment of orally inhaled BI 1744 CL (5 µg [2 actuations of 2.5 µg] and 10 µg [2 actuations of 5 µg]) delivered by the Respimat® Inhaler, and 48 weeks of twice daily Foradil® (12 µg) delivered by the Aerolizer® Inhaler, in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13］

本試験は同じ治験実施計画書（試験 1222.13 及び試験 1222.14）に基づいて実施した 2 つの第 III 相試験のうちの 1 試験であった。

1)　試験方法

試験方法の概略を表 3.6: 1 に示した。

表 3.6: 1　　試験方法の概略

目的	主目的は，慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に，オロダテロール吸入液 5 µg 及び 10 µg を 1 日 1 回吸入用器具レスピマットを用いて長期投与した際の有効性及び安全性を評価することである。
試験デザイン	第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，ダブルダミー，プラセボ対照，実薬対照，並行群間比較試験
対象	選択基準 ・　COPD と診断され，以下の肺機能検査の基準を満たし，症状が比較的安定している ・Visit 1 で，気管支拡張薬使用後の FEV_1 の予測値（ECSC）に対する割合が 80%未満 ・Visit 1 で，気管支拡張薬使用後の 1 秒率（FEV_1/FVC）が 70%未満 ・　年齢 40 歳以上の男女 ・　10 pack-years を超える喫煙歴を有する喫煙者又は元喫煙者 Pack-years = ［喫煙本数/日/20］ × 喫煙年数 除外基準 ・　治験担当医師の判断で，COPD 以外の以下に示す重度の疾患を有する ・治験参加で患者を危険にさらす ・治験結果に影響を及ぼす ・患者の治験参加能力に影響を及ぼす ・　喘息の既往及び合併。血中好酸球数が 600 /mm^3 以上の場合，喘息によるものでないことが説明されること。 ・　1 年以内の心筋梗塞の既往 ・　安定しない又は生命を脅かす不整脈 ・　1 年以内の心不全による入院 ・　活動性の結核 ・　生命を脅かす気道閉塞の既往 ・　嚢胞性線維症の既往 ・　臨床的に明らかな気管支拡張症 ・　甲状腺機能亢進症 ・　発作性頻脈（100 回/分を超える） ・　肺切除を伴う開胸術を受けた（肺切除を伴わない開胸術の場合，1 番目の除外基準で判断する） ・　1 日 1 時間を超える日中の酸素療法を実施中であり，治験担当医師により治験期間中の酸素療法の中止が不可能と判断される ・　スクリーニング（Visit 1）前 6 週間以内に呼吸リハビリテーションプログラムを終了した，又は呼吸リハビリテーションプログラムに参加中

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

表 3.6: 1　　試験方法の概略（続き）

治験薬	被験薬 オロダテロール塩酸塩 投与量：5 µg（2.5 µg の 2 吸入），10 µg（5 µg の 2 吸入）（投与量は塩フリー体として表示） 対照薬 Foradil - Aerolizer 投与量：12 µg プラセボ（オロダテロール塩酸塩又は Foradil - Aerolizer）
目標被験者数 患者数	計画時：860 名（各群 215 名） 906 名
投与方法 投与期間	経口吸入 1 日 1 回（オロダテロール塩酸塩又はプラセボ） 1 日 2 回（Foradil - Aerolizer 又はプラセボ） 48 週間
観察項目 観察時期	治験期間は Visit 1（スクリーニング期；2 週間），Visit 2～10（治験薬投与期：治験薬投与開始日，投与 2，6，12，18，24，32，40 及び 48 週後），及び Visit 11（後観察期：治験薬投与終了後 2 週間）からなる。 各治験薬投与日で，患者はレスピマットを用いてオロダテロール 5 µg 又は 10 µg を 1 日 1 回，又は Aerolizer を用いて Foradil（12 µg）を 1 日 2 回，又はそれぞれのプラセボを吸入した。 各 Visit での肺機能検査及び薬物動態採血を以下の表に，主な観察項目と観察時期を［表 3.6: 2 ］に示す。 肺機能検査（FEV_1，FVC） Visit 1：来院時 Visit 2，4，5：治験薬投与 -1 時間，-10 分，投与 5，15，30 分，1，2，3 時間 Visit 3，7，10：治験薬投与 -10 分，投与 5，15，30 分，1，2，3 時間 Visit 6，8，9：治験薬投与 -10 分（トラフ測定のみ） 薬物動態用採血 Visit 2：治験薬投与前 2 時間以内 Visit 4，5，6：治験薬投与後 10 分（-2～+5 分以内）
評価項目 評価基準	有効性 同時主要評価項目：$FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量，Mahler TDI 副次評価項目：St. George's Respiratory Questionnaire（SGRQ）， FEV_1 $peak_{0\text{-}3h}$，FVC $AUC_{0\text{-}3h}$，トラフ FVC，FVC $peak_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量，各時点の FEV_1 及び FVC，朝夕のピークフロー（PEFR）（週平均），日中，夜間及び 1 日（24 時間）の救援治療薬の使用回数，患者の全般的評価（PGR），初回の COPD 増悪までの時間，初回の中等度 COPD 増悪までの時間，初回の COPD 増悪での入院までの時間，増悪率（/人-年），増悪での入院率（/人-年） 薬物動態：オロダテロールの血漿中濃度 薬力学：血中カリウム値 安全性 有害事象，バイタルサイン，臨床検査，心電図（12 誘導心電図及びホルター心電図）
解析方法	尤度に基づく混合効果反復測定モデル（MMRM），共分散分析（ANCOVA），Cox 回帰，ログランク検定，生存関数のカプランマイヤー推定値，負の二項分布モデル，記述統計により解析した。

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

表 3.6: 1　　試験方法の概略（続き）

被験者数の設定根拠	先行研究から，推定される標準偏差は $FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$ で 0.226 L，トラフ FEV_1 で 0.225 L とされた。各群同数での 2 標本 t 検定でサンプルサイズを計算した。治験薬投与 24 週後の患者の脱落は非常に少ないことが想定されたので，以下のサンプルサイズの計算では脱落率は考慮に入れなかった。 検出力 90%, α=片側 0.025 でオロダテロールとプラセボの間に $FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量で 120 mL の差を検出するには，各群 76 名の患者が必要とされた。検出力 90%, 片側 α=0.025 でオロダテロールとプラセボとの間にトラフ FEV_1 で 80 mL の差を検出するには，各群 168 名の患者が必要とされた。なお，$FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフは FEV_1 同時主要評価項目であることから，閉検定手順によりこの順に検証を行うこととした。一方，検出力 90%, α=片側 0.025 でオロダテロールとプラセボとの間に TDI 総スコアで 0.7 の差を検出するには，各群 338 名の患者が必要とされた（同デザインの試験データ併合時）。検出力 90%, 片側 α=0.025 でオロダテロールと Foradil との間にトラフ FEV_1 の 50 mL の差を検出するには，各群 427 名の患者が必要とされた（同デザインの試験データ併合時）。 さらに，1222.13/14 併合データでの主要評価項目である TDI 総スコアの検証も考量すると，本試験で検証に必要な各群 215 名の患者を目標被験者数に設定した（同デザインの試験データ併合時に各群 430 名）。
治験調整医師	[redacted]
治験実施施設	20 カ国（アルゼンチン，ブラジル，カナダ，ドイツ，イタリア，スペイン，南アフリカ，韓国，デンマーク，フィンランド，スウェーデン，ノルウェー，タイ，インド，フィリピン，マレーシア，香港，チェコ，クロアチア，ウクライナ）の計 93 施設
治験実施期間	2009 年 2 月 3 日～2010 年 12 月 2 日

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

表 3.6: 2　　主な観察・検査項目と時期

	スクリーニング期			治験薬投与期									後観察期
来院回数 週	0	1 -2	2 -	2 0	3 2	4 6	5 12	6 18	7 24	8 32	9 40	10 48	11 +2
ファーマコゲノミクス検査				X[1)]									
患者背景		X											
身体所見		X							X			X[5)]	X[6)]
血圧・脈拍数（座位）		X[2)]		X[2)]	X[2)]	X[2)]	X[2)]	X[2)]	X[2)]	X[2)]	X[2)]	X[2,5)]	
臨床検査（空腹時）		X		X			X		X			X[5)]	X[6)]
妊娠検査		X											
12 誘導 ECG		X[3)]		X[3)]		X[3)]	X[3)]		X[3)]			X[3,5)]	X[6)]
ホルター心電図 （投与群あたり 50 名）			X[3)]				X[3)]		X[3)]		X[3)]	X[3)]	
携帯ピークフロー/ 日誌				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
肺機能検査（FEV_1，FVC）		X[4)]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
薬物動態				X		X	X	X					
血中カリウム濃度検査						X[7)]	X[7)]						
Mahler BDI				X									
Mahler TDI						X	X	X	X	X	X	X	
SGRQ				X			X		X			X	
EQ-5D				X		X	X		X	X	X	X	
COPD に対する治療の資源活用の確認				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
患者による全般的評価						X	X		X			X	X[8)]
Health status の確認									X[8)]				X[8)]
有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[5)]	X
併用療法		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[5)]	X

1)　薬理遺伝学検査への同意を取得した患者から 2 検体を採血する。
2)　肺機能検査の前に実施する。
3)　12 誘導心電図は，Visit 1 ですべての患者で，治験中止した場合は中止来院時，Visit 2，4，5，7 及び 10 の治験薬投与前及び投与 40 分後に実施する。ホルター心電図は，患者 200 名（各群 50 名）のサブセットで治験薬の割付け前（Visit 2）及び Visit 5，7，9 及び 10 で実施する。
4)　サルブタモール 4 吸入（100 μg/吸入）での気道可逆性検査を実施する。
5)　治験参加終了時点で実施する（治験中止した患者を含む）。
6)　Visit 10 で異常がみられた場合に実施する。
7)　血中カリウムは治験薬投与 1 及び 3 時間後に測定する。
8)　治験中止した患者でのみ実施する。治験薬投与 24 週より前に治験中止した場合は，24 週後（予定 Visit 7）及び 50 週後（予定治験終了日；48 週+2 週）に患者と連絡をとる。

引用元：CTD 5.3.5.1-7_ Appendices 16.1.1_FLOW CHART より作成

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

2)　試験結果

(1)　治験対象

a)　被験者の内訳

表 3.6: 3　　被験者の内訳

	プラセボ群 N (%)	オロダテロール 5 µg 群 N (%)	オロダテロール 10 µg 群 N (%)	Foradil 12 µg 群 N (%)	計 N (%)
同意取得					1212
スクリーニング不適格					306
登録・割付け					906
治験薬投与せず					2[a)]
治験薬投与	225 (100.00)	227 (100.00)	225 (100.00)	227 (100.00)	904 (100.00)
治験薬投与完了	168 (74.67)	191 (84.14)	186 (82.67)	184 (81.06)	729 (80.64)
治験薬投与中止	57 (25.33)	36 (15.86)	39 (17.33)	43 (18.94)	175 (19.36)
有害事象	18 (8.00)	16 (7.05)	15 (6.67)	20 (8.81)	69 (7.63)
有害事象：原疾患の悪化	7 (3.11)	11 (4.85)	4 (1.78)	4 (1.76)	26 (2.88)
有害事象：他の疾患の悪化	0 (0.00)	2 (0.88)	0 (0.00)	2 (0.88)	4 (0.44)
有害事象：その他	11 (4.89)	3 (1.32)	11 (4.89)	14 (6.17)	39 (4.31)
効果不十分	9 (4.00)	2 (0.88)	1 (0.44)	3 (1.32)	15 (1.66)
治験実施計画書からの逸脱	2 (0.89)	3 (1.32)	2 (0.89)	3 (1.32)	10 (1.11)
追跡不能	2 (0.89)	2 (0.88)	4 (1.78)	0 (0.00)	8 (0.88)
同意撤回	20 (8.89)	9 (3.96)	11 (4.89)	14 (6.17)	54 (5.97)
その他	6 (2.67)	4 (1.76)	6 (2.67)	3 (1.32)	19 (2.10)

すべての割合（%）は治験薬投与した患者数に基づく。

a)　患者（被験者番号 10477）は治験薬投与せずに治験を中止し，患者（被験者番号 11580）は肺機能検査実施不可能のため治験を中止した。

引用元：CTD 5.3.5.1-7_ Table 10.1: 1 より作成

b)　治験実施計画書からの逸脱

患者 904 名中 86 名（9.5%）に 1 件以上の重要な治験実施計画書からの逸脱があった。治験実施計画書からの逸脱の発生は 4 投与群間で同様であった。最も多かった逸脱理由は「治験薬投与期の併用禁止薬の使用」（27 名［3.0%］），「同意取得時期の違反（遅延）」（25 名［2.8%］），及び「主要評価項目の測定 Visit（Visit 7）前日の治験薬未服薬」（19 名［2.1%］）であった。他の理由による治験実施計画書からの逸脱は全体の 1%未満であった。

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

c)　解析対象集団

同意取得した患者 1212 名のうち，906 名が本治験に組み入れられ，904 名（男性 706 名，女性 198 名）が治験薬の投与を受けた。患者 2 名は治験薬投与開始前に中止となった（同意撤回 1 名，肺機能検査実施不可能 1 名）。治験薬投与を受けた全患者（904 名）を安全性解析対象集団に含めた。治験薬投与を受けた患者のうち，服薬遵守に問題のあった 9 名及び同時主要評価項目のベースライン値の欠測又は治験薬投与期間中の測定がなかった 10 名を除く 885 名を有効性解析対象集団（FAS）に含めた。治験薬投与を受けた患者のうち 729 名（80.6%）が 48 週の治験薬投与を完了した。薬物動態データを得られた患者 397 名（43.9%，内訳はオロダテロール 5 μg 群 185 名［81.5%］，10 μg 群 206 名［91.6%］，Foradil 12 μg 群 2 名［0.9%］，及びプラセボ群 4 名［1.8%］）を薬物動態解析対象集団に含めた。

d)　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

本治験の被験者は，大多数が男性（78.1%）で，白人が 70.9%，アジア人が 28.2%，年齢は平均 63.8 歳，身長は平均 168.0 cm，体重は平均 71.8 kg，BMI は平均 25.3 kg/m^2 で，COPD の罹病期間は平均 6.9 年であった。

治験薬の平均服薬率は，97.5%と高く，各投与群で同程度であった（96.96%～98.25%）。

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

表 3.6: 4　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

	プラセボ群	オロダテロール 5 µg 群	オロダテロール 10 µg 群	Foradil 12 µg 群	計
患者数	225	227	225	227	904
性別 [N (%)]					
男性	180 (80.0)	177 (78.0)	170 (75.6)	179 (78.9)	706 (78.1)
女性	45 (20.0)	50 (22.0)	55 (24.4)	48 (21.1)	198 (21.9)
年齢 [歳]					
平均値	64.0	63.7	62.6	64.8	63.8
SD	8.4	9.1	8.8	8.6	8.7
人種[N (%)]					
白人	159 (70.7)	160 (70.5)	159 (70.7)	163 (71.8)	641 (70.9)
黒人／アフリカ系アメリカ人	2 (0.9)	3 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	6 (0.7)
アジア人	64 (28.4)	63 (27.8)	66 (29.3)	62 (27.3)	255 (28.2)
アメリカ／アラスカ先住民	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
未記載	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
身長 [cm]					
平均値	168.4	168.1	167.4	168.4	168.0
SD	9.4	8.5	8.7	9.1	8.9
体重 [kg]					
平均値	72.4	73.7	69.5	71.7	71.8
SD	18.0	17.6	16.1	17.4	17.3
BMI [kg/m^2]					
平均値	25.3	25.9	24.7	25.2	25.3
SD	5.2	5.2	4.9	5.4	5.2
飲酒 [N (%)]					
非飲酒者	103 (45.8)	110 (48.5)	100 (44.4)	105 (46.3)	418 (46.2)
平均的な飲酒者	121 (53.8)	113 (49.8)	123 (54.7)	121 (53.3)	478 (52.9)
過剰な飲酒者	1 (0.4)	4 (1.8)	2 (0.9)	1 (0.4)	8 (0.9)
喫煙 [N (%)]					
元喫煙者	138 (61.3)	159 (70.0)	147 (65.3)	144 (63.4)	588 (65.0)
喫煙者	87 (38.7)	68 (30.0)	78 (34.7)	83 (36.6)	316 (35.0)
喫煙歴 [pack-years]					
平均値	46.2	45.2	43.4	45.8	45.1
SD	26.4	25.0	31.6	23.6	26.8
罹病期間 [年]					
患者数	225	225	224	226	900
平均値	6.6	6.6	7.3	7.1	6.9
SD	5.2	4.7	5.9	5.6	5.4
最小値	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0
中央値	5	5	6	6	6
最大値	30	25	35	26	35
罹病期間 [N (%)]					
1 年未満	14 (6.2)	9 (4.0)	11 (4.9)	18 (7.9)	52 (5.8)
1～10 年未満	162 (72.0)	166 (73.1)	154 (68.4)	153 (67.4)	635 (70.2)
10～20 年未満	41 (18.2)	46 (20.3)	49 (21.8)	43 (18.9)	179 (19.8)
20 年以上	8 (3.6)	4 (1.8)	10 (4.4)	12 (5.3)	34 (3.8)
未記載	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.4)

引用元：CTD 5.3.5.1-7_ Table 11.2.1: 1, Table 11.2.3: 1

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

表 3.6: 5　スクリーニング時の肺機能検査値（気管支拡張薬投与後，治験薬投与した集団）

	プラセボ群 N (%)	オロダテロール 5 µg 群 N (%)	オロダテロール 10 µg 群 N (%)	Foradil 12 µg 群 N (%)	計 N (%)
患者数	225	227	225	227	904
FEV_1 [L]					
平均値	1.387	1.443	1.359	1.442	1.408
SD	0.508	0.511	0.508	0.492	0.506
% predicted normal FEV_1 – ECSC[a)]					
平均値	50.0	52.3	49.8	52.8	51.2
SD	14.7	14.9	14.7	14.6	14.8
GOLD I: ≥ 80%	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
GOLD II: 50 to < 80%	110 (48.9)	125 (55.1)	114 (50.7)	136 (59.9)	485 (53.7)
GOLD III: 30 to < 50%	95 (42.2)	87 (38.3)	91 (40.4)	75 (33.0)	348 (38.5)
GOLD IV: < 30%	20 (8.9)	14 (6.2)	20 (8.9)	16 (7.0)	70 (7.7)
FEV_1 [L] change from pre-bronchodilator					
患者数	225	227	224	226	902
平均値	0.155	0.165	0.149	0.174	0.161
SD	0.145	0.174	0.160	0.168	0.162
FEV_1 [% change from pre-bronchodilator]					
患者数	225	227	224	226	902
平均値	14.1	14.9	14.9	15.8	14.9
SD	12.880	15.711	19.211	16.090	16.109
FVC [L]					
平均値	3.126	3.053	3.015	3.118	3.078
SD	0.895	0.835	0.896	0.799	0.857
FEV_1/FVC [%]					
平均値	44.7	47.4	45.4	46.6	46.0
SD	11.3	10.9	11.4	11.7	11.4

サルブタモール 400 µg 吸入 10～15 分後
a)　気管支拡張薬投与後の $FEV_{1\%}$予測値に基づく GOLD 分類
引用元：CTD 5.3.5.1-7_ Table 11.2.6: 2

(2) 有効性

本章では，試験 1222.13 のみのデータに基づき，肺機能検査（FEV_1 及び FVC，プラセボとの比較），ピークフロー（PEFR），救援治療薬の使用頻度，患者の全般的評価（PGR），及び COPD の増悪を示した。他の有効性評価として，（i）Mahler TDI 総スコア（同時主要評価項目），（ii）SGRQ 総スコア（重要な副次評価項目），（iii）オロダテロールと Foradil の比較（投与 24 週の $FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$, 投与 24 週のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量, 及び Mahler TDI 総スコア）（重要な副次評価項目），及び（iv）48 週にわたる Mahler Dyspnoea Indices の各コンポーネントのスコア及び SGRQ の各スコア（他の副次評価項目）は，事前に定められた試験 1222.13 及び同デザインの試験 1222.14 の併合解析に基づき，別途報告書［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993］に示した。

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

同時主要評価項目

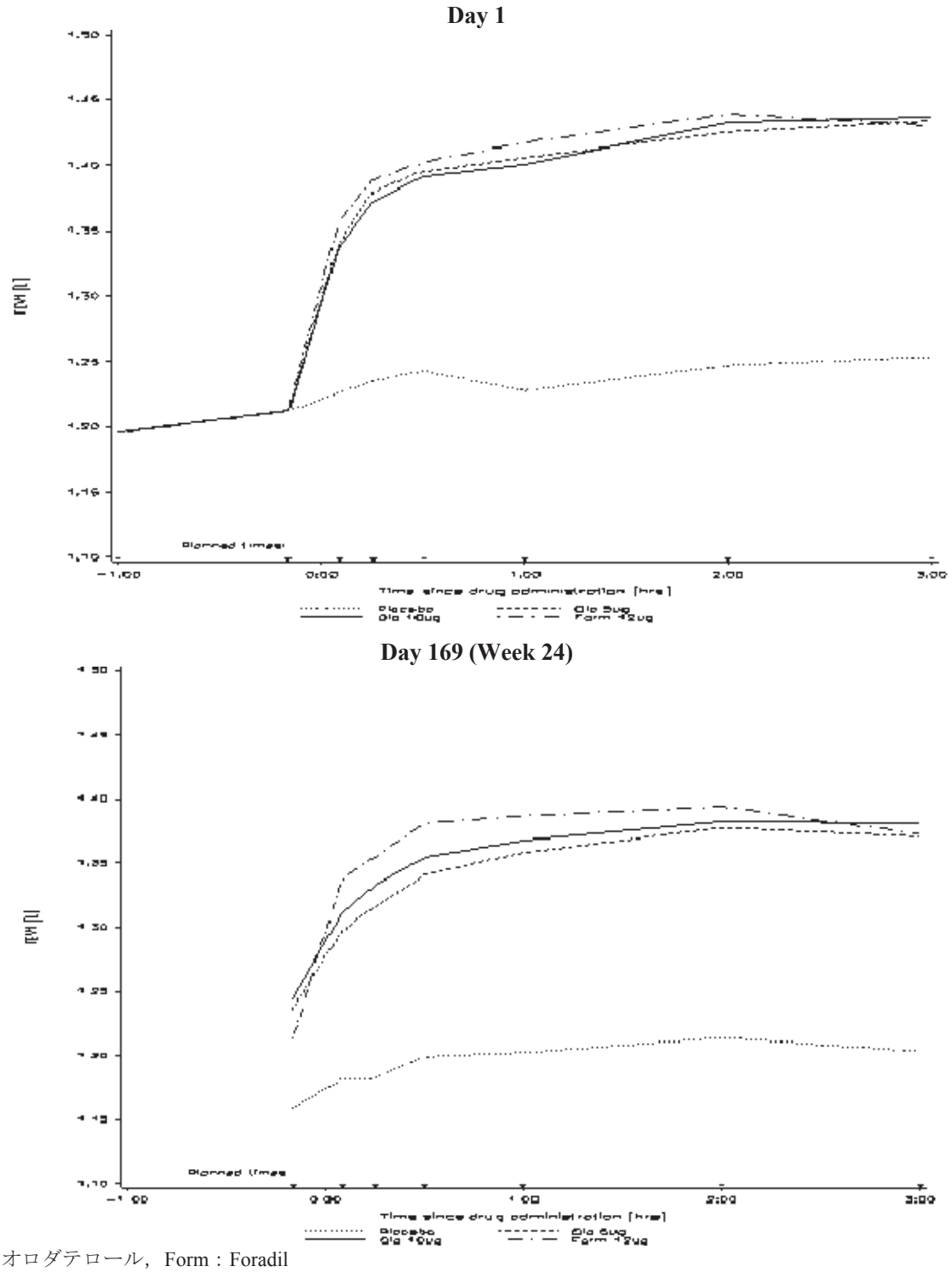
投与 24 週（Day 169）の $FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量では，オロダテロール 5 μg 及び 10 μg とプラセボの差は, それぞれ 0.151 L(0.142 L 対-0.009 L)及び 0.165 L(0.156 L 対-0.009 L)であり，いずれもプラセボに対し統計的に有意な改善が認められた（いずれも $p<0.0001$）。Foradil 12 μg とプラセボとの差は 0.177 L（0.168 L 対-0.009 L）であり，統計的に有意な増加が認められた（$p<0.0001$）。

投与 24 週のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量では，オロダテロール 5 μg 及び 10 μg とプラセボの差は，それぞれ 0.078 L（0.021 L 対-0.056 L）及び 0.085 L（0.028 L 対-0.056 L）であり，いずれもプラセボに対し統計的に有意な改善が認められた（いずれも $p\leq0.0002$）。Foradil 12 μg とプラセボの差は 0.054 L（-0.002 L 対-0.056 L）であり，統計的に有意な増加が認められた（$p=0.0088$）。

スクリーニング時にチオトロピウム投与中であった患者は治験期間中もチオトロピウム投与を併用療法として継続したため，チオトロピウム併用有無で層別ランダム化し，チオトロピウム併用有無を主解析のモデルの共変量に含めた。チオトロピウムの併用なしの患者（患者の約 75%）での結果は全体の結果と一致した。チオトロピウムの併用ありの患者でもオロダテロールによる改善がみられたが，患者数が少なかったため評価は困難であると考えられた。

TDI は，本治験（試験 1222.13）及び同デザインの試験 1222.14 の併合データセットを用い，別の章［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993］に示した。併せて，チオトロピウム併用有無による解析も別途報告書［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993］に示した。

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



Olo：オロダテロール，Form：Foradil
欠測値の補完解析
投与 1 日の投与前平均及び SE はすべての投与群にわたり集計された観察値
共通のベースライン平均 (SE)：1.204 (0.016)
患者数：プラセボ群 217 名，オロダテロール 5 µg 群 222 名，オロダテロール 10 µg 群 223 名，Foradil 12 µg 群 223 名
引用元：CTD 5.3.5.1-7_ Figure 11.4.1: 1

図 3.6: 1　　投与 1 日及び投与 24 週の治験薬吸入後 3 時間 FEV_1 の調整平均値（FAS）

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

表 3.6: 6　投与 24 週の $FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量[L]の調整平均値（SE）（FAS）

	投与群	プラセボとの差		
投与群	平均値 (SE)	平均値 (SE)	p 値	95%信頼区間
プラセボ	-0.009 (0.016)			
オロダテロール 5 μg	0.142 (0.015)	0.151 (0.021)	<0.0001	(0.110, 0.193)
オロダテロール 10 μg	0.156 (0.015)	0.165 (0.021)	<0.0001	(0.124, 0.206)
Foradil 12 μg	0.168 (0.015)	0.177 (0.021)	<0.0001	(0.136, 0.218)

空間ベキ共分散構造を用いた混合効果反復測定モデル（MMRM）に基づく
欠測値の補完解析
患者数：プラセボ群 217 名，オロダテロール 5 μg 群 222 名，オロダテロール 10 μg 群 223 名，Foradil 12 μg 群 223 名
共通のベースライン平均 (SE)：1.204 (0.016)
引用元：CTD 5.3.5.1-7_ Table 11.4.1.1.1: 1

表 3.6: 7　投与 24 週のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量[L]の調整平均値（SE）（FAS）

	投与群	プラセボとの差		
投与群	平均値 (SE)	平均値 (SE)	p 値	95%信頼区間
プラセボ	-0.056 (0.015)			
オロダテロール 5 μg	0.021 (0.015)	0.078 (0.021)	0.0002	(0.037, 0.118)
オロダテロール 10 μg	0.028 (0.015)	0.085 (0.021)	<0.0001	(0.044, 0.125)
Foradil 12 μg	-0.002 (0.015)	0.054 (0.021)	0.0088	(0.014, 0.095)

空間ベキ共分散構造を用いた混合効果反復測定モデル（MMRM）に基づく
欠測値の補完解析
患者数：プラセボ群 205 名，オロダテロール 5 μg 群 220 名，オロダテロール 10 μg 群 219 名，Foradil 12 μg 群 223 名
共通のベースライン平均 (SE)：1.204 (0.016)
引用元：CTD 5.3.5.1-7_Table 11.4.1.1.2: 1

重要な副次評価項目

TDI 同様，重要な副次評価項目であった SGRQ 総スコアの解析は試験 1237.13 及び試験 1237.14 の併合データセットを用い，別途報告書［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993］に示した。試験毎の TDI，SGRQ の結果は各試験の総括報告書に示した［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13］。

他の副次評価項目

48 週にわたる治験薬投与期の肺機能（FEV_1 及び FVC）の解析結果は概して，オロダテロールのいずれの投与量（5 μg 及び 10 μg）でも主解析結果と一致した。以下の副次評価項目で，実薬投与群（オロダテロールの両投与量及び Foradil 12 μg のいずれも）でプラセボに対し統計的に有意な増加が認められた（$p<0.0001$～$p=0.0455$）。

- $FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$ 及び FEV_1 $peak_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量（各 Visit でのプラセボに対する実薬投与 3 群でのプラセボに対する有意な増加）
- トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（プラセボに対し実薬投与 3 群で有意性がみられなかった投与 40 週を除いた他 Visit でのプラセボに対する実薬投与 3 群での統計的に有意な増加）

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

・各時点の FEV_1 の調整平均値（投与後 PFT を実施した各 Visit での各測定時点のプラセボに対する実薬投与 3 群での有意な増加）
・FVC $AUC_{0\text{-}3h}$ 及び FVC $peak_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量（全 Visit のプラセボに対する実薬投与 3 群での有意な増加）
・トラフ FVC のベースラインからの変化量（オロダテロール 5 μg での投与 6 週，12 週，48 週，オロダテロール 10 μg での投与 2 週，6 週，12 週，24 週，及び Foradil 12 μg での投与 2 週，6 週，12 週のプラセボに対する有意な増加）
・各時点の FVC の調整平均値（投与後まで測定した肺機能検査 Visit でのプラセボに対する実薬投与 3 群での有意な増加）

肺機能の改善が示された主解析及び副次解析と同様に，48 週までの PEFR の改善，救援治療薬の使用回数の減少，患者による全般評価の改善が示された。

朝の PEFR（週平均値）は，オロダテロール 5 μg 群の 48 週にわたるほぼすべての Visit，並びにオロダテロール 10 μg 群及び Foradil 12 μg 群の全 Visit で，プラセボに対し統計的に有意な改善が認められた。夕の PEFR では，実薬投与 3 群の 48 週にわたる全 Visit で，プラセボに対し統計的に有意な改善が認められた。

救援治療薬（サルブタモール）の日中，夜間，及び 1 日（24 時間）の平均使用量では，オロダテロール 5 μg 及び 10 μg 投与で，投与 1 週から投与 48 週までプラセボに対し統計的に有意な減少がみられた。救援治療薬の昼間，夜間，及び 1 日（24 時間）の週平均使用回数は，Foradil 12 μg 投与群でもプラセボと比べて減少がみられたが，減少の程度はオロダテロールの両投与群（5 μg 及び 10 μg）でみられた減少より一貫して小さく，統計的に有意な減少は認められなかった。

患者による全般評価は，オロダテロールのいずれの投与群（5 μg 及び 10 μg）でも 24 週まで（投与 6，12，及び 24 週に評価）はプラセボに対し統計的に有意な改善がみられたが，投与 48 週ではみられなかった。（プラセボと比べた）同様の改善は Foradil 12 μg 群で 12 週まで示された。

初回の COPD 増悪までの時間，初回の中等度 COPD 増悪までの時間，及び初回の入院に至った COPD 増悪までの時間では，オロダテロール又は Foradil 12 μg のいずれにおいてもプラセボに対し統計的に有意な改善はみられなかった。初回の COPD 増悪までの平均時間のプラセボに対するハザード比は，オロダテロール 5 μg 群で 1.162（p=0.3424），10 μg 群で 1.186（p=0.3023），及び Foradil 12 μg 群で 0.854（p=0.3589）であった。COPD 増悪，中等度 COPD 増悪，及び入院に至った COPD 増悪の回数の平均（いずれも/人年）は，実薬投与 3 群のいずれもでプラセボに対し統計的に有意な差はなかった。

(3) 薬物動態及び薬力学

オロダテロールの吸入投与 10 分後の血漿中濃度（$C_{0.167,ss}$，幾何平均値）は，オロダテロール 5 μg 群（4.18 pg/mL）に比べて 10 μg 群（7.25 pg/mL）で 1.7 倍高かった。血漿中濃度の増加が用量比の増加より小さかった理由は，血漿中濃度の定量下限未満のデータが，オロダテロール 5 μg 群（N=176）で 10 μg 群（N=43）に比べて多く認められたためであり，そのため，オロダテロール 5 μg 群の幾何平均値は過大評価されている可能性が考えられた。

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

オロダテロール 5 µg 及び 10 µg 1 日 1 回吸入投与後のオロダテロールの血漿中濃度と血中カリウム濃度との関係に関するエビデンスは得られなかった。オロダテロールの血漿中濃度は，白人に比べてアジア人で若干高い傾向が認められた。

表 3.6: 8　　オロダテロールの血漿中濃度（人種別）

$C_{0.167,ss}$ [pg/mL]	全患者	白人	アジア人	黒人／アフリカ系アメリカ人
投与群：オロダテロール 5 µg 1 日 1 回				
患者数	178	121	54	3
平均値	5.48	5.41	5.66	4.95
SD	12.5	15.1	3.46	2.70
最小値	2.00	2.00	2.00	2.92
Q1	2.76	2.64	3.10	3.13
中央値	3.92	3.60	4.78	3.34
Q3	5.74	5.09	6.82	8.24
最大値	231	231	18.8	9.40
CV [%]	228	280	61.1	54.5
gMean	4.18	3.89	4.85	4.44
gCV [%]	60.3	59.7	58.8	51.5
投与群：オロダテロール 10 µg 1 日 1 回				
患者数	205	146	59	---
平均値	9.03	8.53	10.4	---
SD	6.95	5.62	9.56	---
最小値	2.03	2.03	2.25	---
Q1	4.24	4.16	4.62	---
中央値	6.98	6.98	7.03	---
Q3	11.2	11.0	11.5	---
最大値	74.8	36.6	74.8	---
CV [%]	77.0	65.9	92.1	---
gMean	7.25	7.03	7.85	---
gCV [%]	72.2	68.5	81.6	---

gMean：幾何平均値，gCV：幾何変動係数
---：算出せず
全患者の全 PK 測定日（投与 4 週，12 週，18 週）に基づく記述統計
総サンプル数：オロダテロール 5 µg 群 374 例，オロダテロール 10 µg 群 491 例
引用元：CTD 5.3.5.1-7_Table 11.5.2.1: 1, Table 15.5.1.2: 1 より作成

(4) 安全性

a)　曝露状況

904 名の患者が治験薬投与を受けた（オロダテロール 5 µg 群 227 名，10 µg 群 225 名，Foradil 12 µg 群 227 名，プラセボ群 225 名）。治験薬の平均曝露期間は，実薬投与 3 群（295.5～305.8 日）と比べてプラセボ群（277.1 日）で短かった。この差は，治験薬投与の途中中止がオロダテロール 5 µg

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

群（15.9%），10 μg 群（17.3%），及び Foradil 12 μg 群（18.9%）と比べてプラセボ群（25.3%）で多かったことによる可能性がある。

b)　有害事象

本治験で有害事象が発現した患者は 904 名中 626 名（69.2%）であった。有害事象が発現した患者の割合（%）は 4 投与群で同様であり，オロダテロール 5 μg，10 μg，Foradil 12 μg 及びプラセボでそれぞれ，70.5%（160 名），72.9%（164 名），65.6%（149 名）及び 68.0%（153 名）であった。

ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。高度と判断された有害事象が発現した患者は 904 名中 93 名（10.3%）であった。高度の有害事象の発現割合は投与群間で同様であり，オロダテロール 5 μg，10 μg，Foradil 12 μg 及びプラセボで 8.8%（20 名），9.3%（21 名），12.8%（29 名）及び 10.2%（23 名）であった。高度の有害事象（基本語）の発現に特定の傾向は認められなかった。

c)　高頻度に発現した有害事象

治験薬投与下で認められた有害事象の大多数は呼吸器系の事象であった（38.9%［904 名中 352 名］）。治験薬投与下で最も高頻度に発現した有害事象（MedDRA 基本語）は，COPD（報告された用語は excerbation［COPD 増悪］，worsening［悪化］又は deterioration［状態悪化］）30.3%（274 名），鼻咽頭炎 9.4%（85 名）及び上気道感染 6.1%（55 名）であった。他のすべての有害事象の発現割合は全患者の 5%以下であった。

治験薬投与下で最も高頻度に発現した有害事象の投与群ごとの発現は，COPD（COPD の増悪）がオロダテロール 5 μg，10 μg，Foradil 12 μg 及びプラセボでそれぞれ，33.9%（77 名），33.3%（75 名），27.3%（62 名）及び 26.7%（60 名）であり，鼻咽頭炎がそれぞれ 9.7%（22 名），11.1%（25 名），10.1%（23 名）及び 6.7%（15 名）であり，上気道感染がそれぞれ 7.5%（17 名），5.3%（12 名）4.8%（11 名）及び 6.7%（15 名）であった。

d)　治験薬と因果関係があると判断された有害事象

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発現した患者は 904 名中 70 名（7.7%）であった。内訳は，オロダテロール 5 μg，10 μg，Foradil 12 μg 及びプラセボでそれぞれ 16 名（7.0%），12 名（5.3%），25 名（11.0%）及び 17 名（7.6%）であった。治験薬と因果関係ありの有害事象（基本語）の発現に特定の傾向は認められなかった。

e)　死亡及びその他の重篤な有害事象

<u>死亡</u>

本治験中に患者 26 名の死亡が認められた（治験薬投与を受けた患者 25 名，及び割付けされたが治験薬投与を受けなかった患者 1 名）。治験薬投与を受けた患者のうち 17 名（オロダテロール 5 μg，10 μg，Foradil 12 μg 及びプラセボでそれぞれ，3 名，6 名，4 名及び 4 名）は，死亡に至っ

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

た有害事象が治験薬投与中に発現した。患者 4 名（オロダテロール 5 µg で 2 名，Foradil 12 µg で 2 名）は，死亡に至った有害事象が治験薬投与後（後観察期）に発現した。患者 4 名（4 名ともプラセボ）は，死亡に至った有害事象が治験終了後に発現した。治験終了後の致死的事象 4 件中 3 件は，規定された観察期間中の生存状態の追跡調査結果で報告された。他の 1 件［心筋梗塞（患者番号 11463）］は，プログラム上，治験終了後の致死的事象として分類されているが，実際は患者がプラセボ投与を受けている時に発現していた事象であると後に判定された。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上記の心筋梗塞のみであった。

死亡した患者の詳細（経過）

死亡した患者の詳細は表 3.6: 11 で示した。

重篤な有害事象

本治験中に重篤な有害事象が発現した患者は 904 名中 123 名（13.6%）であり，その内訳はオロダテロール 5 µg, 10 µg, Foradil 12 µg 及びプラセボで 33 名（14.5%）, 26 名（11.6%）, 33 名（14.5%）及び 31 名（13.8%）であった。全体で患者 3 名以上に発現した重篤な有害事象は，COPD の増悪（41 名，4.5%），肺炎（18 名，2.0%），胃腸炎（4 名，0.4%），感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪（4 名，0.4%），心房細動（4 名，0.4%），及び急性呼吸不全（4 名，0.4%）であった。

治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象は患者 8 名に発現し，うち 6 名（治験薬投与中 5 名，治験終了後 1 名）の重篤な有害事象が治験薬と因果関係ありと判断され，2 名の重篤な有害事象が試験デザインの手順に関連すると判断された。治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象は，COPD の増悪（3 名，オロダテロール 5 µg），心房細動（1 名，Foradil 12 µg），及び心電図 QT 延長・心電図 T 波逆転・胸痛（以上の 3 事象はすべて Foradil 12 µg の患者 1 名に発現）であった。6 人目の患者は，致死的な重篤な有害事象である心筋梗塞が発現しており，プログラム上，治験終了後の致死的事象として分類され，治験薬投与中（プラセボ）に発現していたことが後に判定された（「死亡」の項を参照）。試験デザインの手順と関連すると判断された重篤な有害事象は，肺炎（1 名，オロダテロール 5 µg），及びスクリーニング中に報告された 1 件の COPD の増悪（1 名，Foradil 12 µg）であった。

治験薬と因果関係がある重篤な有害事象を発現した患者の詳細（経過）

治験薬と因果関係がある重篤な有害事象を発現した患者の詳細は表 3.6: 12 で示した。

治験薬投与中止に至った有害事象

904 名中 65 名（7.2%）の患者が，治験薬投与下で発現した有害事象により治験薬投与を中止した。その内訳は，オロダテロール 5 µg，10 µg，Foradil 12 µg 及びプラセボで 15 名（6.6%），15 名（6.7%），19 名（8.4%）及び 16 名（7.1%）であった。治験薬投与中止に至った有害事象で患者 3 名以上に報告された有害事象は，COPD の増悪（23 名，2.5%），肺炎（3 名，0.3%），呼吸

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

困難（3 名，0.3%）であった。COPD の増悪での治験薬投与中止の頻度は，オロダテロール 5 μg，10 μg，Foradil 12 μg 及びプラセボで 4.0%，1.8%，2.2%及び 2.2%であった。

他の重要な有害事象

本治験で事前に定義された重要な有害事象はなかった。ICH E3 基準に従い「他の重要な有害事象」として分類された有害事象が患者 904 名中 31 名（3.4%）に発現した。この分類には，血液学的及びその他の臨床検査の顕著な異常，並びに介入（治験薬投与の中止，減量又は重要な併用療法など）のいずれかに至った重篤でない有害事象及び重要でない有害事象すべてを含む。

「他の重要な有害事象」が発現した患者（%）は 4 投与群間で同様であり，その内訳は，オロダテロール 5 μg，10 μg，Foradil 12 μg 及びプラセボで 2.6%（6 名），3.1%（7 名），3.5%（8 名）及び 4.4%（10 名）であった。最も高頻度にみられた「他の重要な有害事象」（器官別大分類）は『呼吸器，胸郭および縦隔障害』（14 名，1.5%），『心臓障害』（4 名，0.4%），『神経系障害』（3 名，0.3%）であった。最も高頻度に報告された「他の重要な有害事象」（基本語）は COPD の増悪（10 名，1.1%），呼吸困難（3 名，0.3%），及び頭痛（2 名，0.2%）であった。他のすべての「他の重要な有害事象」（基本語）は患者 2 名以下の発現であった。

f)　臨床検査，バイタルサイン，身体所見及び 12 誘導心電図

バイタルサイン，臨床検査パラメータ，12 誘導心電図，ホルター心電図，及び身体所見での異常の発現は，投与群間で特に差は認められなかった。平均血中カリウム濃度は，投与 6 週及び投与 12 週（投与後 1 時間及び 3 時間）に実薬投与 3 群すべてでプラセボと比べて若干低い値が認められ（範囲：-0.035～-0.099 mmol/L），オロダテロール（5 μg 及び 10 μg）の投与 12 週の投与後 3 時間及び Foradil 12 μg の投与後 1 時間で統計的に有意となった。12 誘導心電図及びホルター心電図のデータの総合的な解析は，本治験（試験 1222.13）及び同デザインの試験（試験 1222.14）から得られたデータに基づく。併合解析の結果は別途，報告書［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993］に示す。

g)　忍容性

オロダテロール（5 μg 及び 10 μg）の 48 週間長期投与の安全性及び忍容性は概して良好であり，安全性に懸念される問題は認められなかった。

(5) まとめ

肺機能に関して，オロダテロール 5 μg 及び 10 μg の 1 日 1 回投与で，同時主要評価項目である投与 24 週の $FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量でプラセボに対し統計的に有意な改善が示されたことから，本治験の主目的は達成された。オロダテロール 5 μg 及び 10 μg の 1 日 1 回投与の安全性及び忍容性は概して良好であり，安全性に懸念される問題は認められなかった。

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

表 3.6: 9　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.13）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	2	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	904	(100.0)
Total with adverse events	1	(50.0)	153	(68.0)	160	(70.5)	164	(72.9)	149	(65.6)	626	(69.2)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	0	(0.0)	78	(34.7)	77	(33.9)	82	(36.4)	69	(30.4)	306	(33.8)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	0	(0.0)	15	(6.7)	22	(9.7)	25	(11.1)	23	(10.1)	85	(9.4)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	0	(0.0)	15	(6.7)	17	(7.5)	12	(5.3)	11	(4.8)	55	(6.1)
Bronchitis (気管支炎)	0	(0.0)	9	(4.0)	10	(4.4)	8	(3.6)	5	(2.2)	32	(3.5)
Pneumonia (肺炎)	0	(0.0)	6	(2.7)	8	(3.5)	10	(4.4)	5	(2.2)	29	(3.2)
Gastroenteritis (胃腸炎)	0	(0.0)	7	(3.1)	5	(2.2)	2	(0.9)	8	(3.5)	22	(2.4)
Influenza (インフルエンザ)	0	(0.0)	7	(3.1)	8	(3.5)	3	(1.3)	5	(2.2)	23	(2.5)
Urinary tract infection (尿路感染)	0	(0.0)	1	(0.4)	8	(3.5)	3	(1.3)	0	(0.0)	12	(1.3)
Oral candidiasis (口腔カンジダ症)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	4	(1.8)	2	(0.9)	9	(1.0)
Sinusitis (副鼻腔炎)	0	(0.0)	3	(1.3)	1	(0.4)	4	(1.8)	1	(0.4)	9	(1.0)
Viral infection (ウイルス感染)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	4	(1.8)	2	(0.9)	8	(0.9)
Cellulitis (蜂巣炎)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	4	(0.4)
Herpes zoster (帯状疱疹)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	1	(0.4)	3	(1.3)	7	(0.8)
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)	3	(1.3)	1	(0.4)	3	(1.3)	2	(0.9)	9	(1.0)
Pharyngitis (咽頭炎)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	4	(0.4)
Rhinitis (鼻炎)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	3	(1.3)	1	(0.4)	7	(0.8)
Cystitis (膀胱炎)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	5	(0.6)
H1N1 influenza (Ｈ１Ｎ１インフルエンザ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.2)
Localised infection (限局性感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.2)
Lower respiratory tract infection (下気道感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	3	(0.3)
Malaria (マラリア)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	3	(0.3)
Oral fungal infection (口腔真菌感染)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	4	(0.4)
Oral herpes (口腔ヘルペス)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
Otitis externa (外耳炎)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)

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

表 3.6: 9　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.13）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	2	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	904	(100.0)
Total with adverse events	1	(50.0)	153	(68.0)	160	(70.5)	164	(72.9)	149	(65.6)	626	(69.2)
Respiratory tract infection (気道感染)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	4	(0.4)
Tracheobronchitis (気管気管支炎)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0.3)
Viral upper respiratory tract infection (ウイルス性上気道感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.9)	4	(0.4)
Abscess jaw (顎膿瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Acarodermatitis (ダニ皮膚炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Acute sinusitis (急性副鼻腔炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(0.3)
Acute tonsillitis (急性扁桃炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Arthritis infective (感染性関節炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Bacterial infection (細菌感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Bronchopneumonia (気管支肺炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Candidiasis (カンジダ症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.2)
Dengue fever (デング熱)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Device related infection (医療機器関連感染)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Diphyllobothriasis (裂頭条虫症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Diverticulitis (憩室炎)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Erysipelas (丹毒)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Febrile infection (熱性感染症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Fungal oesophagitis (真菌性食道炎)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Fungal skin infection (皮膚真菌感染)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Gastroenteritis norovirus (ノロウイルス性胃腸炎)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Gastroenteritis viral (ウイルス性胃腸炎)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Gastrointestinal infection (消化管感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Helicobacter gastritis (ヘリコバクター性胃炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Impetigo (膿痂疹)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Infected skin ulcer (感染性皮膚潰瘍)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

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

表 3.6: 9　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.13）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	2	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	904	(100.0)
Total with adverse events	1	(50.0)	153	(68.0)	160	(70.5)	164	(72.9)	149	(65.6)	626	(69.2)
Lower respiratory tract infection viral (ウイルス性下気道感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Lung infection (肺感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Meningitis (髄膜炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Onychomycosis (爪真菌症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Orchitis (精巣炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Otitis media (中耳炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Parasitic gastroenteritis (寄生虫性胃腸炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Pharyngotonsillitis (咽頭扁桃炎)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Postoperative wound infection (術後創感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Pulmonary tuberculosis (肺結核)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Sepsis (敗血症)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Septic shock (敗血症性ショック)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Soft tissue infection (軟部組織感染)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Sputum purulent (膿性痰)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Staphylococcal skin infection (ブドウ球菌皮膚感染)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Strongyloidiasis (糞線虫症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Tinea pedis (足部白癬)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Tonsillitis (扁桃炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Tooth abscess (歯膿瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Tooth infection (歯感染)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	4	(0.4)
Typhoid fever (腸チフス熱)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Vaginal infection (腟感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Vulval abscess (外陰部膿瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Wound abscess (創部膿瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Wound infection (創傷感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)

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

表 3.6: 9　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.13）（続き）

System organ class/ Preferred term	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	2	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	904	(100.0)
Total with adverse events	1	(50.0)	153	(68.0)	160	(70.5)	164	(72.9)	149	(65.6)	626	(69.2)
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)	3	(1.3)	3	(1.3)	6	(2.7)	6	(2.6)	18	(2.0)
Basal cell carcinoma (基底細胞癌)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
Thyroid neoplasm (甲状腺新生物)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.2)
Diffuse large B-cell lymphoma (びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Gastric neoplasm (胃新生物)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Haemangioma (血管腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Lipoma (脂肪腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Lung adenocarcinoma (肺腺癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.2)
Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Lung squamous cell carcinoma stage unspecified (肺扁平上皮癌、病期不明)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Neurilemmoma (神経鞘腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Oesophageal squamous cell carcinoma (食道扁平上皮癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Prostate cancer (前立腺癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Seborrhoeic keratosis (脂漏性角化症)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Squamous cell carcinoma (扁平上皮癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	0	(0.0)	3	(1.3)	3	(1.3)	3	(1.3)	3	(1.3)	12	(1.3)
Anaemia (貧血)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(1.3)	0	(0.0)	3	(1.3)	7	(0.8)
Lymphadenopathy (リンパ節症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.2)
Eosinophilia (好酸球増加症)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Macrocytosis (大赤血球症)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Immune system disorders (免疫系障害)	0	(0.0)	2	(0.9)	5	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.8)
Drug hypersensitivity (薬物過敏症)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)

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

表 3.6: 9　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.13）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	2	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	904	(100.0)
Total with adverse events	1	(50.0)	153	(68.0)	160	(70.5)	164	(72.9)	149	(65.6)	626	(69.2)
Hypersensitivity (過敏症)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.4)
Allergy to metals (金属アレルギー)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Endocrine disorders (内分泌障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(0.3)
Hyperparathyroidism secondary (続発性副甲状腺機能亢進症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Hypothyroidism (甲状腺機能低下症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	0	(0.0)	11	(4.9)	11	(4.8)	13	(5.8)	3	(1.3)	38	(4.2)
Diabetes mellitus (糖尿病)	0	(0.0)	1	(0.4)	4	(1.8)	2	(0.9)	1	(0.4)	8	(0.9)
Hyperglycaemia (高血糖)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	3	(1.3)	0	(0.0)	6	(0.7)
Dehydration (脱水)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.3)
Gout (痛風)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.6)
Hyperlipidaemia (高脂血症)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	4	(0.4)
Hyperuricaemia (高尿酸血症)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.4)
Decreased appetite (食欲減退)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(0.3)
Dyslipidaemia (脂質異常症)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Hypercholesterolaemia (高コレステロール血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Hyperkalaemia (高カリウム血症)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Hyperphosphataemia (高リン酸塩血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Hypertriglyceridaemia (高トリグリセリド血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Hypoglycaemia (低血糖症)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Iron deficiency (鉄欠乏)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Type 2 diabetes mellitus (２型糖尿病)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Vitamin B12 deficiency (ビタミンＢ１２欠乏)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Vitamin D deficiency (ビタミンＤ欠乏)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Psychiatric disorders (精神障害)	0	(0.0)	4	(1.8)	6	(2.6)	7	(3.1)	7	(3.1)	24	(2.7)
Depression (うつ病)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	3	(1.3)	4	(1.8)	10	(1.1)

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

表 3.6: 9　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.13）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	2	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	904	(100.0)
Total with adverse events	1	(50.0)	153	(68.0)	160	(70.5)	164	(72.9)	149	(65.6)	626	(69.2)
Insomnia (不眠症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	1	(0.4)	4	(0.4)
Abnormal behaviour (異常行動)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Adjustment disorder (適応障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Anxiety (不安)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	4	(0.4)
Completed suicide (自殺既遂)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Delirium (譫妄)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Depressed mood (抑うつ気分)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Major depression (大うつ病)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Restlessness (落ち着きのなさ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Stress (ストレス)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Nervous system disorders (神経系障害)	0	(0.0)	19	(8.4)	15	(6.6)	26	(11.6)	11	(4.8)	71	(7.9)
Headache (頭痛)	0	(0.0)	8	(3.6)	5	(2.2)	11	(4.9)	6	(2.6)	30	(3.3)
Dizziness (浮動性めまい)	0	(0.0)	6	(2.7)	3	(1.3)	7	(3.1)	3	(1.3)	19	(2.1)
Syncope (失神)	0	(0.0)	3	(1.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	5	(0.6)
Hypoaesthesia (感覚鈍麻)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.9)	4	(0.4)
Neuralgia (神経痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.2)
Paraesthesia (錯感覚)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	4	(0.4)
Sciatica (坐骨神経痛)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.4)
Amnesia (健忘)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Anosmia (無嗅覚)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Aphonia (失声症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Balance disorder (平衡障害)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
Burning sensation (灼熱感)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Carpal tunnel syndrome (手根管症候群)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Cerebral infarction (脳梗塞)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Cerebrovascular accident (脳血管発作)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

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

表 3.6: 9　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.13）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	2	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	904	(100.0)
Total with adverse events	1	(50.0)	153	(68.0)	160	(70.5)	164	(72.9)	149	(65.6)	626	(69.2)
Complex regional pain syndrome (複合性局所疼痛症候群)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Decreased vibratory sense (振動覚低下)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Essential tremor (本態性振戦)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Hyperaesthesia (知覚過敏)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Intercostal neuralgia (肋間神経痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Loss of consciousness (意識消失)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Migraine (片頭痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Parkinson's disease (パーキンソン病)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Presyncope (失神寸前の状態)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Somnolence (傾眠)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Tremor (振戦)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Eye disorders (眼障害)	0	(0.0)	5	(2.2)	8	(3.5)	7	(3.1)	6	(2.6)	26	(2.9)
Cataract (白内障)	0	(0.0)	1	(0.4)	4	(1.8)	1	(0.4)	2	(0.9)	8	(0.9)
Conjunctivitis (結膜炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.9)	1	(0.4)	5	(0.6)
Lacrimation increased (流涙増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	3	(0.3)
Ocular hyperaemia (眼充血)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
Age-related macular degeneration (加齢黄斑変性)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Cataract cortical (皮質白内障)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Corneal oedema (角膜浮腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Dry eye (眼乾燥)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Foreign body sensation in eyes (眼の異物感)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Glaucoma (緑内障)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Iridocyclitis (虹彩毛様体炎)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Keratoconjunctivitis sicca (乾性角結膜炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Ophthalmoplegia (眼筋麻痺)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)

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

表 3.6: 9　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.13）（続き）

System organ class/ Preferred term	Trt missing N	Trt missing (%)	Placebo N	Placebo (%)	Olo 5 µg N	Olo 5 µg (%)	Olo 10 µg N	Olo 10 µg (%)	Form 12 µg N	Form 12 µg (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	2	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	904	(100.0)
Total with adverse events	1	(50.0)	153	(68.0)	160	(70.5)	164	(72.9)	149	(65.6)	626	(69.2)
Parophthalmia (眼傍結合織炎)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Visual impairment (視力障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	3	(1.3)	1	(0.4)	7	(0.8)
Cerumen impaction (耳垢栓塞)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Ear pain (耳痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Hypoacusis (聴力低下)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Tinnitus (耳鳴)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Vertigo (回転性めまい)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.3)
Cardiac disorders (心臓障害)	0	(0.0)	18	(8.0)	14	(6.2)	11	(4.9)	14	(6.2)	57	(6.3)
Atrial fibrillation (心房細動)	0	(0.0)	3	(1.3)	2	(0.9)	2	(0.9)	1	(0.4)	8	(0.9)
Atrioventricular block first degree (第一度房室ブロック)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.9)	6	(0.7)
Tachycardia (頻脈)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.3)	6	(0.7)
Bradycardia (徐脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.3)
Cardiac failure (心不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	1	(0.4)	4	(0.4)
Ischaemic cardiomyopathy (虚血性心筋症)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
Palpitations (動悸)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	2	(0.9)	1	(0.4)	6	(0.7)
Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	2	(0.9)	2	(0.9)	7	(0.8)
Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	4	(0.4)
Acute coronary syndrome (急性冠動脈症候群)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
Angina pectoris (狭心症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Aortic valve stenosis (大動脈弁狭窄)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Arrhythmia (不整脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Atrioventricular block (房室ブロック)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Bundle branch block left (左脚ブロック)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)

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

表 3.6: 9　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.13）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	2	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	904	(100.0)
Total with adverse events	1	(50.0)	153	(68.0)	160	(70.5)	164	(72.9)	149	(65.6)	626	(69.2)
Bundle branch block right (右脚ブロック)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Cardiac failure acute (急性心不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Cardio-respiratory arrest (心肺停止)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Congestive cardiomyopathy (うっ血性心筋症)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Coronary artery disease (冠動脈疾患)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
Coronary artery stenosis (冠動脈狭窄)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Extrasystoles (期外収縮)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Hypertensive heart disease (高血圧性心疾患)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Mitral valve incompetence (僧帽弁閉鎖不全症)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Sick sinus syndrome (洞不全症候群)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Supraventricular extrasystoles (上室性期外収縮)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Supraventricular tachycardia (上室性頻脈)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(0.3)
Vascular disorders (血管障害)	0	(0.0)	7	(3.1)	10	(4.4)	10	(4.4)	7	(3.1)	34	(3.8)
Hypertension (高血圧)	0	(0.0)	5	(2.2)	6	(2.6)	6	(2.7)	2	(0.9)	19	(2.1)
Arteriosclerosis (動脈硬化症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.3)
Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.2)
Hypotension (低血圧)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.2)
Aortic aneurysm rupture (大動脈瘤破裂)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Hot flush (ほてり)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Hypertensive crisis (高血圧クリーゼ)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Hypovolaemic shock (血液量減少性ショック)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Intermittent claudication (間欠性跛行)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.2)
Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Peripheral vascular disorder (末梢血管障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)

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

表 3.6: 9　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.13）（続き）

System organ class/ Preferred term	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	2	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	904	(100.0)
Total with adverse events	1	(50.0)	153	(68.0)	160	(70.5)	164	(72.9)	149	(65.6)	626	(69.2)
Varicose vein (静脈瘤)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Vasculitis (血管炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Venous thrombosis limb (四肢静脈血栓症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	0	(0.0)	84	(37.3)	94	(41.4)	97	(43.1)	77	(33.9)	352	(38.9)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	0	(0.0)	60	(26.7)	77	(33.9)	75	(33.3)	62	(27.3)	274	(30.3)
Cough (咳嗽)	0	(0.0)	7	(3.1)	7	(3.1)	13	(5.8)	13	(5.7)	40	(4.4)
Dyspnoea (呼吸困難)	0	(0.0)	11	(4.9)	9	(4.0)	13	(5.8)	6	(2.6)	39	(4.3)
Dysphonia (発声障害)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	4	(1.8)	1	(0.4)	8	(0.9)
Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛)	0	(0.0)	4	(1.8)	4	(1.8)	1	(0.4)	2	(0.9)	11	(1.2)
Productive cough (湿性咳嗽)	0	(0.0)	3	(1.3)	2	(0.9)	2	(0.9)	2	(0.9)	9	(1.0)
Epistaxis (鼻出血)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	4	(0.4)
Haemoptysis (喀血)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.9)	1	(0.4)	5	(0.6)
Hypoxia (低酸素症)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
Respiratory failure (呼吸不全)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
Rhinitis allergic (アレルギー性鼻炎)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	4	(0.4)
Rhinorrhoea (鼻漏)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.9)	5	(0.6)
Sleep apnoea syndrome (睡眠時無呼吸症候群)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	5	(0.6)
Sputum increased (喀痰増加)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.6)
Acute respiratory failure (急性呼吸不全)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	4	(0.4)
Diaphragmatic hernia (横隔膜ヘルニア)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Dry throat (咽喉乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Dyspnoea exertional (労作性呼吸困難)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.2)
Increased bronchial secretion (気管支分泌増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Lung infiltration (肺浸潤)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)

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

表 3.6: 9　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.13）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	2	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	904	(100.0)
Total with adverse events	1	(50.0)	153	(68.0)	160	(70.5)	164	(72.9)	149	(65.6)	626	(69.2)
Nasal congestion (鼻閉)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Nasal obstruction (鼻閉塞)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Oropharyngeal blistering (口腔咽頭水疱形成)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Oropharyngeal swelling (口腔咽頭腫脹)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Pleuritic pain (胸膜痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Pneumothorax (気胸)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Pulmonary embolism (肺塞栓症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Sputum retention (痰貯留)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0.3)
Throat irritation (咽喉刺激感)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Throat tightness (咽喉絞扼感)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Upper-airway cough syndrome (上気道咳症候群)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Vasomotor rhinitis (血管運動性鼻炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Wheezing (喘鳴)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.2)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	0	(0.0)	33	(14.7)	23	(10.1)	25	(11.1)	30	(13.2)	111	(12.3)
Diarrhoea (下痢)	0	(0.0)	6	(2.7)	3	(1.3)	3	(1.3)	7	(3.1)	19	(2.1)
Dyspepsia (消化不良)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	3	(1.3)	5	(2.2)	10	(1.1)
Gastritis (胃炎)	0	(0.0)	5	(2.2)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	8	(0.9)
Abdominal pain upper (上腹部痛)	0	(0.0)	4	(1.8)	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(1.8)	9	(1.0)
Dry mouth (口内乾燥)	0	(0.0)	3	(1.3)	4	(1.8)	2	(0.9)	1	(0.4)	10	(1.1)
Nausea (悪心)	0	(0.0)	4	(1.8)	1	(0.4)	3	(1.3)	2	(0.9)	10	(1.1)
Toothache (歯痛)	0	(0.0)	2	(0.9)	4	(1.8)	4	(1.8)	1	(0.4)	11	(1.2)
Abdominal distension (腹部膨満)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	3	(0.3)
Constipation (便秘)	0	(0.0)	3	(1.3)	1	(0.4)	3	(1.3)	1	(0.4)	8	(0.9)
Gastrooesophageal reflux disease (胃食道逆流性疾患)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.9)	3	(1.3)	7	(0.8)
Periodontitis (歯周炎)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)
Abdominal pain (腹痛)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.9)	2	(0.9)	1	(0.4)	7	(0.8)

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

表 3.6: 9　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.13）（続き）

System organ class/ Preferred term	Trt missing N	Trt missing (%)	Placebo N	Placebo (%)	Olo 5 µg N	Olo 5 µg (%)	Olo 10 µg N	Olo 10 µg (%)	Form 12 µg N	Form 12 µg (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	2	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	904	(100.0)
Total with adverse events	1	(50.0)	153	(68.0)	160	(70.5)	164	(72.9)	149	(65.6)	626	(69.2)
Dental caries (齲歯)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)
Flatulence (鼓腸)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	5	(0.6)
Gingivitis (歯肉炎)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	4	(0.4)
Vomiting (嘔吐)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.2)
Abdominal discomfort (腹部不快感)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Aphthous stomatitis (アフタ性口内炎)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Bowel movement irregularity (便通不規則)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Breath odour (呼気臭)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Colonic polyp (結腸ポリープ)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Crohn's disease (クローン病)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Diverticulum (憩室)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
Diverticulum intestinal (腸憩室)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.2)
Duodenitis (十二指腸炎)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Epigastric discomfort (心窩部不快感)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Gastric ulcer (胃潰瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Gastritis erosive (びらん性胃炎)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Gastrointestinal tract irritation (消化管刺激症状)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Inguinal hernia (鼠径ヘルニア)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Mouth ulceration (口腔内潰瘍形成)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Oedema mouth (口腔浮腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Oral pain (口腔内痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Pancreatic insufficiency (膵機能不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Peptic ulcer reactivated (再発性消化性潰瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Rectal haemorrhage (直腸出血)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Reflux oesophagitis (逆流性食道炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Sensitivity of teeth (歯の知覚過敏)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)

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

表 3.6: 9　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.13）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	2	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	904	(100.0)
Total with adverse events	1	(50.0)	153	(68.0)	160	(70.5)	164	(72.9)	149	(65.6)	626	(69.2)
Stomatitis (口内炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Tongue ulceration (舌潰瘍)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Tooth loss (歯の脱落)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	0	(0.0)	4	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	6	(0.7)
Bile duct stone (胆管結石)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Cholecystitis acute (急性胆嚢炎)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Cholelithiasis (胆石症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Hepatic cirrhosis (肝硬変)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Hepatic steatosis (脂肪肝)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Jaundice (黄疸)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	0	(0.0)	10	(4.4)	8	(3.5)	16	(7.1)	9	(4.0)	43	(4.8)
Eczema (湿疹)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(1.3)	0	(0.0)	5	(0.6)
Pruritus (そう痒症)	0	(0.0)	3	(1.3)	1	(0.4)	2	(0.9)	2	(0.9)	8	(0.9)
Rash (発疹)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.3)	1	(0.4)	5	(0.6)
Psoriasis (乾癬)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	3	(0.3)
Urticaria (蕁麻疹)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)
Actinic keratosis (日光性角化症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Alopecia (脱毛症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Dermal cyst (皮膚嚢腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Dermatitis (皮膚炎)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Dermatitis allergic (アレルギー性皮膚炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Dermatitis contact (接触性皮膚炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Dry skin (皮膚乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Eczema nummular (貨幣状湿疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Exfoliative rash (剥脱性発疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)

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

表 3.6: 9　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.13）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	2	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	904	(100.0)
Total with adverse events	1	(50.0)	153	(68.0)	160	(70.5)	164	(72.9)	149	(65.6)	626	(69.2)
Hyperhidrosis (多汗症)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Ingrowing nail (嵌入爪)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Lentigo (黒子)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Lichen planus (扁平苔癬)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Mechanical urticaria (機械性蕁麻疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Night sweats (寝汗)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Photosensitivity reaction (光線過敏性反応)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Pruritus allergic (アレルギー性そう痒症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Pruritus generalised (全身性そう痒症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Rash macular (斑状皮疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Seborrhoeic dermatitis (脂漏性皮膚炎)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Skin exfoliation (皮膚剥脱)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Skin lesion (皮膚病変)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	0	(0.0)	29	(12.9)	34	(15.0)	25	(11.1)	32	(14.1)	120	(13.3)
Back pain (背部痛)	0	(0.0)	8	(3.6)	9	(4.0)	6	(2.7)	9	(4.0)	32	(3.5)
Arthralgia (関節痛)	0	(0.0)	2	(0.9)	6	(2.6)	5	(2.2)	2	(0.9)	15	(1.7)
Muscle spasms (筋痙縮)	0	(0.0)	2	(0.9)	4	(1.8)	3	(1.3)	6	(2.6)	15	(1.7)
Myalgia (筋肉痛)	0	(0.0)	3	(1.3)	5	(2.2)	1	(0.4)	3	(1.3)	12	(1.3)
Musculoskeletal pain (筋骨格痛)	0	(0.0)	2	(0.9)	3	(1.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	6	(0.7)
Neck pain (頚部痛)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(1.3)	7	(0.8)
Osteoarthritis (変形性関節症)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.3)	5	(0.6)
Pain in extremity (四肢痛)	0	(0.0)	2	(0.9)	3	(1.3)	3	(1.3)	3	(1.3)	11	(1.2)
Tendonitis (腱炎)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	3	(1.3)	1	(0.4)	7	(0.8)
Arthritis (関節炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.2)
Bursitis (滑液包炎)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	3	(0.3)

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

表 3.6: 9　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.13）（続き）

System organ class/ Preferred term	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	2	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	904	(100.0)
Total with adverse events	1	(50.0)	153	(68.0)	160	(70.5)	164	(72.9)	149	(65.6)	626	(69.2)
Spinal osteoarthritis (変形性脊椎症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.2)
Trigger finger (弾発指)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.2)
Bone metabolism disorder (骨代謝障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Bone pain (骨痛)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Fibromyalgia (線維筋痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Groin pain (鼠径部痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Joint instability (関節不安定)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Joint stiffness (関節硬直)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Joint swelling (関節腫脹)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Limb discomfort (四肢不快感)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Musculoskeletal chest pain (筋骨格系胸痛)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Musculoskeletal stiffness (筋骨格硬直)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Myositis (筋炎)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
Osteoporosis (骨粗鬆症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Pathological fracture (病的骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Periarthritis (関節周囲炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Plantar fasciitis (足底筋膜炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Psoriatic arthropathy (乾癬性関節症)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Rhabdomyolysis (横紋筋融解症)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Rheumatoid arthritis (関節リウマチ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Rotator cuff syndrome (肩回旋筋腱板症候群)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Spinal disorder (脊椎障害)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Tenosynovitis (腱鞘炎)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	0	(0.0)	7	(3.1)	6	(2.6)	7	(3.1)	8	(3.5)	28	(3.1)
Haematuria (血尿)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	4	(1.8)	2	(0.9)	7	(0.8)
Proteinuria (蛋白尿)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)

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

表 3.6: 9　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.13）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	2	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	904	(100.0)
Total with adverse events	1	(50.0)	153	(68.0)	160	(70.5)	164	(72.9)	149	(65.6)	626	(69.2)
Acute prerenal failure (急性腎前性腎不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Azotaemia (高窒素血症)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Dysuria (排尿困難)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Microalbuminuria (ミクロアルブミン尿)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Micturition disorder (排尿異常)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Micturition urgency (尿意切迫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Nephrolithiasis (腎結石症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Pollakiuria (頻尿)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Renal cyst (腎嚢胞)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
Renal failure (腎不全)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
Renal failure acute (急性腎不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Renal failure chronic (慢性腎不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Renal impairment (腎機能障害)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
Urethral haemorrhage (尿道出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Urinary incontinence (尿失禁)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	0	(0.0)	2	(0.9)	4	(1.8)	3	(1.3)	5	(2.2)	14	(1.5)
Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.9)	1	(0.4)	5	(0.6)
Prostatitis (前立腺炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	3	(0.3)
Breast calcifications (乳房石灰化)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Breast mass (乳房腫瘤)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Dysmenorrhoea (月経困難症)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Erectile dysfunction (勃起不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Prostatism (前立腺症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)

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

表 3.6: 9　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.13）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	2	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	904	(100.0)
Total with adverse events	1	(50.0)	153	(68.0)	160	(70.5)	164	(72.9)	149	(65.6)	626	(69.2)
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	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Tracheo-oesophageal fistula (気管食道瘻)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	1	(50.0)	19	(8.4)	20	(8.8)	21	(9.3)	14	(6.2)	74	(8.2)
Death (死亡)	1	(50.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Chest pain (胸痛)	0	(0.0)	3	(1.3)	2	(0.9)	7	(3.1)	6	(2.6)	18	(2.0)
Pyrexia (発熱)	0	(0.0)	5	(2.2)	4	(1.8)	5	(2.2)	3	(1.3)	17	(1.9)
Asthenia (無力症)	0	(0.0)	1	(0.4)	4	(1.8)	3	(1.3)	1	(0.4)	9	(1.0)
Fatigue (疲労)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.8)	3	(1.3)	1	(0.4)	8	(0.9)
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	0	(0.0)	4	(1.8)	3	(1.3)	3	(1.3)	1	(0.4)	11	(1.2)
Chest discomfort (胸部不快感)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	5	(0.6)
Pain (疼痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
Adverse drug reaction (医薬品副作用)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Chills (悪寒)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Condition aggravated (状態悪化)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Granuloma (肉芽腫)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Hernia (ヘルニア)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Inflammation (炎症)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Influenza like illness (インフルエンザ様疾患)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Mass (腫瘤)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Oedema (浮腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Sudden death (突然死)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Investigations (臨床検査)	0	(0.0)	6	(2.7)	10	(4.4)	11	(4.9)	12	(5.3)	39	(4.3)
Electrocardiogram QT prolonged (心電図ＱＴ延長)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	2	(0.9)	2	(0.9)	7	(0.8)

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

表 3.6: 9　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.13）（続き）

System organ class/ Preferred term	Trt missing N	Trt missing (%)	Placebo N	Placebo (%)	Olo 5 µg N	Olo 5 µg (%)	Olo 10 µg N	Olo 10 µg (%)	Form 12 µg N	Form 12 µg (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	2	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	904	(100.0)
Total with adverse events	1	(50.0)	153	(68.0)	160	(70.5)	164	(72.9)	149	(65.6)	626	(69.2)
Weight decreased (体重減少)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.3)	5	(0.6)
Blood pressure increased (血圧上昇)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.2)
Alanine aminotransferase increased (アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Arthroscopy (関節鏡検査)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Aspartate aminotransferase increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Biopsy lung (肺生検)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Blood creatine phosphokinase increased (血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.2)
Blood creatinine increased (血中クレアチニン増加)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Blood lactate dehydrogenase increased (血中乳酸脱水素酵素増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Blood pressure decreased (血圧低下)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Blood uric acid increased (血中尿酸増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Blood urine present (尿中血陽性)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Culture urine positive (尿培養陽性)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Electrocardiogram ST segment depression (心電図ＳＴ部分下降)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Electrocardiogram T wave inversion (心電図Ｔ波逆転)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.2)
Electrocardiogram abnormal (心電図異常)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Eosinophil count increased (好酸球数増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Gamma-glutamyltransferase increased (γーグルタミルトランスフェラーゼ増加)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Hepatic enzyme increased (肝酵素上昇)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Hepatitis B virus test (Ｂ型肝炎ウイルス検査)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Investigation abnormal (検査異常)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)

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

表 3.6: 9　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.13）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	2	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	904	(100.0)
Total with adverse events	1	(50.0)	153	(68.0)	160	(70.5)	164	(72.9)	149	(65.6)	626	(69.2)
Prostatic specific antigen increased (前立腺特異性抗原増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Serum ferritin increased (血清フェリチン増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Sputum abnormal (喀痰異常)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Vibration test abnormal (振動検査異常)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(0.3)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	0	(0.0)	10	(4.4)	16	(7.0)	15	(6.7)	15	(6.6)	56	(6.2)
Muscle strain (肉離れ)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	4	(1.8)	6	(0.7)
Contusion (挫傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(1.3)	5	(0.6)
Fall (転倒)	0	(0.0)	3	(1.3)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	6	(0.7)
Laceration (裂傷)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(1.3)	5	(0.6)
Joint sprain (関節捻挫)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	4	(0.4)
Overdose (過量投与)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0.3)
Road traffic accident (交通事故)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	4	(0.4)
Accident (事故)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Anaemia postoperative (術後貧血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Animal bite (動物咬傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.2)
Arthropod sting (節足動物刺傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Epicondylitis (上顆炎)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
Excoriation (擦過傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Femur fracture (大腿骨骨折)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Fibula fracture (腓骨骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Foot fracture (足骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Foreign body (体内異物)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Hand fracture (手骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Humerus fracture (上腕骨骨折)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

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

表 3.6: 9　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.13）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	2	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	904	(100.0)
Total with adverse events	1	(50.0)	153	(68.0)	160	(70.5)	164	(72.9)	149	(65.6)	626	(69.2)
Incisional hernia (瘢痕ヘルニア)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Joint dislocation (関節脱臼)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Joint injury (関節損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.2)
Limb injury (四肢損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Lower limb fracture (下肢骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Muscle injury (筋損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Pneumothorax traumatic (外傷性気胸)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Postoperative fever (術後発熱)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Procedural pain (処置による疼痛)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Radius fracture (橈骨骨折)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Rib fracture (肋骨骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Skeletal injury (骨格損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Sunburn (サンバーン)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Tendon rupture (腱断裂)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Toxicity to various agents (各種物質毒性)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Tracheal deviation (気管偏位)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Traumatic fracture (外傷性骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Traumatic haematoma (外傷性血腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Upper limb fracture (上肢骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Wound (創傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Wrist fracture (手首関節骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

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

表 3.6: 9　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.13）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	2	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	904	(100.0)
Total with adverse events	1	(50.0)	153	(68.0)	160	(70.5)	164	(72.9)	149	(65.6)	626	(69.2)
Surgical and medical procedures (外科および内科処置)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	3	(1.3)	1	(0.4)	6	(0.7)
Tooth extraction (抜歯)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	1	(0.4)	4	(0.4)
Dental care (デンタルケア)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Eyelid operation (眼瞼手術)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Lenticular operation (水晶体手術)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 14.0

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

表 3.6: 10　担当医師が因果関係ありと判断した有害事象の発現例数（%）（試験 1222.13）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	2	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	904	(100.0)
Total with related adverse events	0	(0.0)	17	(7.6)	16	(7.0)	12	(5.3)	25	(11.0)	70	(7.7)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.3)	6	(0.7)
Bronchitis (気管支炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Gastroenteritis (胃腸炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
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)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Oral fungal infection (口腔真菌感染)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Pneumonia (肺炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Rhinitis (鼻炎)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
Urinary tract infection (尿路感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(0.3)
Decreased appetite (食欲減退)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Diabetes mellitus (糖尿病)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Hyperglycaemia (高血糖)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Type 2 diabetes mellitus (２型糖尿病)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Psychiatric disorders (精神障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Restlessness (落ち着きのなさ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Nervous system disorders (神経系障害)	0	(0.0)	3	(1.3)	1	(0.4)	3	(1.3)	2	(0.9)	9	(1.0)
Headache (頭痛)	0	(0.0)	3	(1.3)	1	(0.4)	2	(0.9)	2	(0.9)	8	(0.9)
Neuralgia (神経痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Cardiac disorders (心臓障害)	0	(0.0)	5	(2.2)	2	(0.9)	0	(0.0)	5	(2.2)	12	(1.3)
Tachycardia (頻脈)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	3	(0.3)
Arrhythmia (不整脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Atrial fibrillation (心房細動)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)

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

表 3.6: 10　担当医師が因果関係ありと判断した有害事象の発現例数（%）（試験 1222.13）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	2	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	904	(100.0)
Total with related adverse events	0	(0.0)	17	(7.6)	16	(7.0)	12	(5.3)	25	(11.0)	70	(7.7)
Atrioventricular block (房室ブロック)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Atrioventricular block first degree (第一度房室ブロック)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Bundle branch block right (右脚ブロック)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Palpitations (動悸)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Vascular disorders (血管障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Hypertension (高血圧)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	0	(0.0)	7	(3.1)	9	(4.0)	7	(3.1)	10	(4.4)	33	(3.7)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	0	(0.0)	1	(0.4)	8	(3.5)	5	(2.2)	7	(3.1)	21	(2.3)
Cough (咳嗽)	0	(0.0)	4	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	6	(0.7)
Dyspnoea (呼吸困難)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Epistaxis (鼻出血)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Oropharyngeal blistering (口腔咽頭水疱形成)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Oropharyngeal swelling (口腔咽頭腫脹)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Respiratory failure (呼吸不全)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Sputum increased (喀痰増加)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	0	(0.0)	3	(1.3)	2	(0.9)	0	(0.0)	3	(1.3)	8	(0.9)
Dry mouth (口内乾燥)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)
Flatulence (鼓腸)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Gastritis (胃炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Mouth ulceration (口腔内潰瘍形成)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Nausea (悪心)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)

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

表 3.6: 10　担当医師が因果関係ありと判断した有害事象の発現例数（%）（試験 1222.13）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	2	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	904	(100.0)
Total with related adverse events	0	(0.0)	17	(7.6)	16	(7.0)	12	(5.3)	25	(11.0)	70	(7.7)
Vomiting (嘔吐)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(0.3)
Hyperhidrosis (多汗症)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Lichen planus (扁平苔癬)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Photosensitivity reaction (光線過敏性反応)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
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	(0.4)	2	(0.9)	4	(1.8)	7	(0.8)
Muscle spasms (筋痙縮)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	3	(1.3)	6	(0.7)
Osteoporosis (骨粗鬆症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Spinal osteoarthritis (変形性脊椎症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Pollakiuria (頻尿)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
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	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.3)	4	(0.4)
Chest pain (胸痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Chills (悪寒)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Fatigue (疲労)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Pain (疼痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Investigations (臨床検査)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	3	(0.3)
Electrocardiogram QT prolonged (心電図ＱＴ延長)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Electrocardiogram T wave inversion (心電図Ｔ波逆転)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Weight decreased (体重減少)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)

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

表 3.6: 10　担当医師が因果関係ありと判断した有害事象の発現例数（%）（試験 1222.13）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	2	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	225	(100.0)	227	(100.0)	904	(100.0)
Total with related adverse events	0	(0.0)	17	(7.6)	16	(7.0)	12	(5.3)	25	(11.0)	70	(7.7)
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)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Muscle strain (肉離れ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 14.0

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

表 3.6: 11　　死亡した患者の詳細（経過）

MedDRA 基本語がある場合は，MedDRA-J Version 16.1 による訳語を記載した。それ以外は，英語（MedDRA LLT，ない場合は症状に近い日本語）で記載した。

＜被験者番号 10307（オロダテロール 10 μg 群），自殺既遂＞
治験責任医師/施設番号：[redacted]/1508

患者（被験者番号 10307）は，ドイツの 52 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 3 月 31 日に同意取得し，同年* 年 4 月 21 日にランダム割付けされた。[redacted]年 4 月 21 日から投与開始し，同年* 年 5 月 29 日に投与中止した。オロダテロール 10 μg の投与を受けていた。

同年* 年 5 月 30 日，COPD の増悪のため呼吸器科医の診察を受けたのが最後の受診となった。患者は Visit 4 の予定日に来院できなかった。同年* 年 7 月 6 日，患者の姉妹から，患者が 同年* 年 5 月 30 日に自殺した旨の連絡を受けた。これ以上の詳細は情報提供がない。

COPD 罹病期間は 4 年 4 カ月，喫煙歴は 29 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質やステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 1.170 L，1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 31.03%であった。

重要な既往歴は，arterial hypertension（動脈性高血圧症）及び depressive psychosis（うつ病）であった。eCRF に記録された既往歴は，うつ病，emphysema（肺気腫），及び高血圧であった。

治験担当医師が報告した併用薬は，スピリーバ，エナラプリル，及びラミクタールであった。eCRF に記録された併用薬は，エナラプリル，ラモトリギン，及びチオトロピウムであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（オロダテロール 10 μg）との関連なしと判断した。

この死亡は審査され，委員会は主たる死因について治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.6: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 10526（プラセボ群），急性心筋梗塞＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/1801

患者（被験者番号 10526）は，スペインの 64 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 5 月 25 日に同意取得し，同年* 年 6 月 30 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 6 月 30 日から投与開始し，同年* 年 9 月 28 日に投与中止した。プラセボの投与を受けていた。

同年* 年 11 月 6 日，非重篤な有害事象として気管支炎を認めたため，アモキシシリンを投与した。

同年* 年 11 月 8 日，自宅で死亡しているのが発見された。剖検は実施されなかった。死亡診断書に記載された死因は急性心筋梗塞であった。

COPD 罹病期間は 1 年 8 カ月，喫煙歴は 37 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質やステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 1.150 L，FEV_1/FVC の最大値は 52.04%であった。

重要な既往歴は，glucose intolerance（ブドウ糖不耐性），high blood pressure（高血圧），benign prostatic hypertrophy（良性前立腺肥大症），obesity（肥満），腎嚢胞，及び tobacco use（タバコ使用）であった。eCRF に記録された既往歴は，良性前立腺肥大症，impaired glucose tolerance（グルコース耐性障害），hemorrhoids（痔核），高血圧，鼡径ヘルニア，obesity（肥満），腎嚢胞，及び創傷であった。

治験担当医師が報告した併用薬は，doxazocina，avidart，omnic ocas，blokium，vals，broncomar inhaler，atrovent inhaler，及び ventolin inhaler であった。eCRF に記録された併用薬は，アテノロール，メシル酸ドキサゾシン，デュタステリド，臭化イプラトロピウム，塩酸タムスロシン，トロピカミド，及びバルサルタンであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（プラセボ）との関連なしと判断した。

治験担当医師は，死因を急性心筋梗塞とした。この死亡は審査され，MAC は急性心筋梗塞の診断を裏付ける客観的なエビデンスがないとして，死因を突然死（1 時間超かつ 24 時間未満）とした。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.6: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 10855（Foradil 12 µg 群），肺腺癌＞

治験責任医師/施設番号 : [redacted]/2302

患者（被験者番号 10855）は，南アフリカの 71 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）アジア人男性の COPD 患者で 同年* 年 7 月 15 日に同意取得し 同年* 年 8 月 5 日にランダム割付けされた [redacted] 年 8 月 5 日から投与開始し，同年* 年 10 月 5 日に投与中止した。ホルモテロール 12 µg の投与を受けていた。

同年* 年 10 月 7 日に胸痛（right pleuritic（右胸膜痛））を訴え，肺の adenocarcinoma（腺癌）と診断されたため，外来治療を受けた。追跡期間中，翌年* 年 4 月 1 日に死亡したことが報告された。剖検は実施されなかった。

COPD 罹病期間は 12 年（月は不明），喫煙歴は 59 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質やステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 1.510 L，FEV_1/FVC の最大値は 47.19%であった。

重要な既往歴は，hypercholesterolemia（高コレステロール血症），ischemic heart disease（虚血性心疾患），benign colon polyps（良性の結腸ポリープ），及び penicillin allergy（ペニシリン・アレルギー）であった。eCRF に記録された既往歴は，結腸ポリープ，薬物過敏症，hypercholesterolemia（高コレステロール血症），及び myocardial ischemia（心筋虚血）であった。

治験担当医師が報告した併用薬は，リピトールであった。eCRF に記録された併用薬は，アトルバスタチンカルシウム，ブデソニド及び臭化イプラトロピウムであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（ホルモテロール 12 µg）との関連なしと判断した。

この死亡は審査され，委員会は主たる死因について治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.6: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 10939（プラセボ群），死亡＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/2401

患者（被験者番号 10939）は，アルゼンチンの 69 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 8 月 4 日に同意取得し，同年* 年 8 月 15 日にランダム割付けされた。[redacted]年 8 月 15 日から投与開始し，同年* 年 11 月 23 日に投与中止した。プラセボの投与を受けていた。

同年* 年 5 月，原因不明の理由により患者が死亡した。剖検は実施されなかった。翌年* 年 12 月 28 日，治験担当医師は，これ以上の詳細情報を数回要請したが入手できず，今後も得られる見込みはないと報告した。

COPD 罹病期間は 6 年 3 カ月，喫煙歴は 73.5 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質とステロイド剤をそれぞれ 1 コース投与（経口又は静注）したが，入院に至る救急外来の受診や緊急入院はなかった。ベースライン FEV_1 は 2.180 L，FEV_1/FVC の最大値は 54.50%であった。

重要な既往歴は，prostatectomy（前立腺摘除）及び nocturia（夜間頻尿）であった。eCRF に記録された既往歴は nocturia（夜間頻尿）及び prostatectomy（前立腺摘除）であった。

治験担当医師が報告した併用薬は，サルブタモール及びイプラトロピウムであった。eCRF に記録された併用薬はイプラトロピウムであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（プラセボ）との関連なしと判断した。

この死亡は審査され，委員会は主たる死因について治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.6: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 10945（Foradil 12 µg 群），COPD，呼吸不全＞

治験責任医師/施設番号： [redacted]/2401

患者（被験者番号 10945）は，アルゼンチンの 63 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 8 月 6 日に同意取得し，同年* 年 8 月 27 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 8 月 27 日から投与開始し，翌年* 年 8 月 23 日に投与中止した。ホルモテロール 12 µg の投与を受けていた。

翌年* 年 2 月 4 日に軽度の prolonged QTc（QTc 間隔延長）を発現した。当該事象は重篤とは考えられず，治療は行われなかった。

翌年* 年 8 月 16 日に高度の COPD の増悪と診断された。翌年* 年 8 月 23 日に入院し，当該事象のため治験薬の投与を中止した。翌年* 年 9 月 1 日に気管切開術を施行した。これ以上の治療は明らかにされていない。

翌年* 年 9 月 8 日，呼吸不全のため死亡した。剖検は実施されなかった。

COPD 罹病期間は 4 年 0 カ月，喫煙歴は 41 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質とステロイド剤をそれぞれ 2 コース投与（経口又は静注）したが，入院に至る救急外来の受診や緊急入院はなかった。FEV_1 は 1.110 L，FEV_1/FVC の最大値は 31.36%であった。

重要な既往歴はなかった。eCRF に記録された既往歴は COPD であった。

治験担当医師が報告した併用薬は，アトロベント及びサルブタモールであった。eCRF に記録された併用薬はイプラトロピウムであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（ホルモテロール 12 µg）との関連なしと判断した。

この死亡は審査され，委員会は主たる死因について治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.6: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 10996（オロダテロール 10 µg 群），副鼻腔炎，肺炎，急性呼吸不全＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/2503

患者（被験者番号 10996）は，ブラジルの 58 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 10 月 19 日に同意取得し，同年* 年 11 月 6 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 11 月 6 日から投与開始し，翌年* 年 8 月 8 日に投与中止した。オロダテロール 10 µg の投与を受けていた。

翌年* 年 7 月 23 日に副鼻腔炎を認めた。Fever（発熱）及び dyspnea（呼吸困難）が悪化し，翌年* 年 7 月 25 日に症状増悪のため入院した。翌年* 年 8 月 6 日に退院したが，患者の気分は依然としてすぐれなかった。dyspnea（呼吸困難）及び fever（発熱）が持続したため，翌年* 年 8 月 9 日に再入院した。肺炎と診断され，集中治療室（ICU）に入った。クラリスロマイシン及び tazocin（注射用タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム）で治療し，呼吸不全に対して非侵襲的換気を行った。2年後* 年 8 月 10 日に経口気管内挿管し，機械的換気を行った。

2年後* 年 8 月 11 日，患者が死亡した。治験担当医師による死亡の原因は肺炎及び呼吸不全であった。死亡診断書に記載された死因は pulmonary sepsis（肺敗血症），肺炎，及び COPD であった。

COPD 罹病期間は 11 年（月は不明），喫煙歴は 87 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質とステロイド剤をそれぞれ 2 コース投与（経口又は静注）したが，入院に至る救急外来の受診や緊急入院はなかった。ベースライン FEV_1 は 1.160 L，FEV_1/FVC の最大値は 38.80%であった。

重要な既往歴は，past myocardial infarction（心筋梗塞），venous thrombosis（静脈血栓症），甲状腺機能低下症，chronic gastritis （慢性胃炎），及び糖尿病であった。eCRF に記録された既往歴は，糖尿病，胃炎，hypercholesterolemia（高コレステロール血症），甲状腺機能低下症，myocardial infarction（心筋梗塞），副鼻腔炎，及び venous thrombosis（静脈血栓症）であった。

治験担当医師が報告した併用薬は，オメプラゾール，Euthyrox，glifage，ディオバン，monocordil，及びラシックスであった。eCRF に記録された併用薬は，アトルバスタチンカルシウム，ブデソニド，バファリン，フロセミド，臭化イプラトロピウム，一硝酸イソソルビド，レボチロキシンナトリウム，メトホルミン，モメタゾンフロ酸エステル，オメプラゾール，塩化カリウム，及びバルサルタンであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（オロダテロール 10 µg）との関連なしと判断した。

治験担当医師は死因を肺炎／急性呼吸不全とした。この死亡は審査され，MAC は，急性呼吸不全は十分に詳述されていないとして，死因を COPD の増悪とした。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.6: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 11112（オロダテロール 5 μg 群），Malignant lung neoplasm（肺の悪性新生物）＞
治験責任医師/施設番号：[redacted]/2701

患者（被験者番号 11112）は，大韓民国の 73 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 3 月 17 日に同意取得し，同年* 年 4 月 3 日にランダム割付けされた。[redacted]年 4 月 3 日から投与開始し，同年* 年 8 月 27 日に投与中止した。オロダテロール 5 μg の投与を受けていた。

同年* 年 8 月 7 日，右肺下葉及び右肺中葉の肺炎のため入院した。右肺下葉に新たに発現した腫瘤様病変を認めた。経気管支肺生検の結果，扁平上皮癌であることがわかった。患者は 同年* 年 7 月 23 日に lung cancer（肺癌）を発症と診断された。

患者を，fullgran injection，アトロベント，epacelin，erdos，mucomyst，melact，durogesic，及び devans により治療した。同年* 年 8 月 18 日に退院した。同年* 年 12 月 17 日に死亡した旨，治験実施施設が報告を受けた。剖検は実施されなかった。治験担当医師は死因を lung cancer（肺癌）と報告した。

COPD 罹病期間は 4 年 7 カ月，喫煙歴は 50 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質とステロイド剤をそれぞれ 1 コースの投与し（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診はなく，緊急入院が 1 回あった。ベースライン FEV_1 は 1.320 L，FEV_1/FVC の最大値は 45.99%であった。

重要な既往歴は，そう痒症，既往歴は TB pleurisy（結核性肋膜炎）であった。eCRF に記録された既往歴は，そう痒症であった。

治験担当医師が報告した併用薬は，asima 及び stillen，スピリーバ，オルベスコ，ベントリン，シメチジン，フェニラミン，adipam，及び tinset であった。eCRF に記録された併用薬は，シクレソニド，シメチジン，ドキソフィリン，塩酸ヒドロキシジン，オキサトミド，pheniramine aminosalicylate，チオトロピウム，及び不特定のハーブ療法であった。

治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（オロダテロール 5 μg）との関連なしと判断した。

この死亡は審査され，委員会は主たる死因について治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.6: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 11217（オロダテロール 10 µg 群），Esophageal squamous cell carcinoma（食道扁平上皮癌），気管食道瘻＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/2801

患者（被験者番号 11217）は，インドの 64 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 7 月 11 日に同意取得し，同年* 年 8 月 11 日にランダム割付けされた。[redacted]年 8 月 11 日から投与開始し，翌年* 年 3 月 12 日に投与中止した。オロダテロール 10 µg の投与を受けていた。

翌年* 年 3 月 11 日に 1 回のみ（約 5 mL）の hemoptysis（喀血）を認めた。患者は入院し，botropase，トラネキサム酸，及びコデインによる治療を受けた。その後，dysphagia（嚥下障害）及び嘔吐を認めた。検査の結果，食道に気管食道瘻を伴う扁平上皮癌がみつかった。管理のため，患者を腫瘍内科に紹介した。翌年* 年 3 月 25 日，in situ 食道ステントによる癌治療を受けたのを機に退院した。翌年* 年 4 月 9 日，治験担当医師は患者が当日自宅で死亡した旨の連絡を受けた。剖検は実施されなかった。

COPD 罹病期間は 5 年 4 カ月，喫煙歴は 16 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質とステロイド剤をそれぞれ 1 コースの投与し（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診はなく，緊急入院が 1 回あった。ベースライン FEV_1 は 0.900 L，FEV_1/FVC の最大値は 42.65%であった。

重要な既往歴はなかった。eCRF に記載された既往歴はなかった。

治験担当医師が報告した併用薬は deriphylline であった。eCRF に記録された併用薬は，cordalin 及び COPD 用治療薬であった。

治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（オロダテロール 10 µg）との関連なしと判断した。

この死亡は審査され，委員会は主たる死因について治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.6: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 11288（プラセボ群），死亡＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/2804

患者（被験者番号 11288）は，インドの 55 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 17 日に同意取得し，同年* 年 7 月 2 日にランダム割付けされた。[redacted]年 7 月 2 日から投与開始し，同年* 年 9 月 2 日に投与中止した。プラセボの投与を受けていた。

同年* 年 6 月 20 日のスクリーニング来院時に，患者に secondary bacterial infection（二次細菌感染）を示す重篤な neutrophilia（好中球増加症）を伴う high leukocyte count（白血球増加）を認めた。患者は 同年* 年 6 月 20 日に secondary bacterial infection（二次細菌感染）を発症と診断された。当該事象は非重篤であると考えられた。セフジトレンピボキシルにより治療を行い，同年* 年 7 月 13 日に回復した旨，報告があった。

同年* 年 9 月 2 日に患者が死亡した。死因は不明と報告された。剖検は実施されなかった。追加情報は提供されていない。

COPD 罹病期間は 2 年（月は不明），喫煙歴は 27 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質を 1 コース投与したが，ステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院はなかった。ベースライン FEV_1 は 0.430 L，FEV_1/FVC の最大値は 36.44%であった。

重要な既往歴はなかった。eCRF に記載された既往歴はなかった。

治験担当医師が報告した併用薬は，deriphylline 及び duolin であった。eCRF に記録された併用薬はなかった。

治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（プラセボ）との関連なしと判断した。治験担当医師は死因を不明とした。この死亡は審査され，MAC は死因を sudden cardiac death（心突然死）とした。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.6: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 11323（Foradil 12 µg 群），突然死＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/2401

患者（被験者番号 11323）は，インドの 60 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 8 月 9 日に同意取得し，同年* 年 8 月 24 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 8 月 24 日から投与開始し，同年* 年 11 月 21 日に投与中止した。ホルモテロール 12 µg の投与を受けていた。

同年* 年 11 月 16 日に Visit 5 のため来院した。患者は気分が優れ，新たな症状はなかった。服薬遵守の状況確認のため定期的に電話連絡した際，患者の息子から患者が 同年* 年 11 月 21 日に突然死亡した旨の連絡を受けた。

同年* 年 11 月 21 日，患者は症状がほとんどなく，気分がよく会話もしていたが，profuse perspiration（大量の発汗），sweating（発汗），及び discomfort（不快感）を認めた。家族が看護スタッフに電話した際，来院するよう勧められたが，病院に到着する前に死亡した。当該事象は原因不明の心イベントである可能性が考えられた。しかし，家族から，患者には胸痛など心疾患の症状はなかったとの報告を受けた。患者の主治医からそれ以外の記録は入手できなかった。

COPD 罹病期間は 5 年 0 カ月，喫煙歴は 40 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質とステロイド剤をそれぞれ 2 コース投与（経口又は静注）したが，入院に至る救急外来の受診や緊急入院はなかった。ベースライン FEV_1 は 1.550 L, FEV_1/FVC の最大値は 49.84% であった。

重要な既往歴は，高血圧，良性前立腺肥大症，及び acid peptic disease（酸性消化性疾患）であった。eCRF に記録された既往歴は COPD であった。

治験担当医師が報告した併用薬は，エトフィリン／テオフィリン配合剤，イトプリド塩酸塩，アムロジピン，トルセミド，塩酸タムスロシン，ブデソニド，サルブタモール，マグネシア乳，及び becelac forte（複合ビタミン剤）であった。eCRF に記録された併用薬は，イプラトロピウムであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（ホルモテロール 12 µg）との関連なしと判断した。

この死亡は審査され，委員会は主たる死因について治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.6: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 11463（プラセボ群），COPD，Myocardial infarction（心筋梗塞）＞
治験責任医師/施設番号：[redacted]/2811

患者（被験者番号 11463）は，インドの 68 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 5 月 7 日に同意取得し，同年* 年 5 月 26 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 5 月 26 日から投与開始し，翌年* 年 3 月 1 日に投与中止した。プラセボの投与を受けていた。

同年* 年 11 月 25 日，患者は increased breathlessness（息切れの悪化），increased sputum expectoration（痰喀喀出の増加），change in sputum color（痰の色の変色），及び fever（発熱）のため，来院した。当該治験実施施設で初期治療を受けた後，ICU に入院した。Type 2 respiratory failure（2 型呼吸不全）を伴う COPD の急性感染増悪（Type 2 respiratory failure（2 型呼吸不全）は COPD の増悪の後遺症であるため別の事象とは考えられなかった）と診断された。患者は最初に，酸素，サルブタモール，hydrocort，duolin，及び ipravent による治療を受けた。その後に受けた治療は，オーグメンチン，メチルプレドニゾロン，azee，flothin，omnacortil，omez，ラシックス，unicontin，anxit，mucolite，及び低流量の酸素であった。同年* 年 12 月 2 日に ICU から一般病棟に移り，同年* 年 12 月 5 日に退院した。同年* 年 11 月 26 日から 同年* 年 12 月 5 日の間，一時的に治験薬の投与を中止した。退院時投薬は unicontin，mucolite，及び mucinac であった。患者 同年* 年 12 月 5 日に回復した。

治験担当医師は COPD の増悪を治験参加／試験デザインとの関連があると考えた。チオトロピウムの定期使用（患者はスクリーニング時チオトロピウム投与群ではなかった）又は吸入ステロイド剤及び長時間作用性 β 刺激薬（LABA）の定期使用など，現在使用可能な代替療法（薬物療法）により COPD の増悪の発現頻度が大幅に減少することが知られている。本治験では，このような治療が許可されていないことから，当該被験者の COPD の増悪が治験参加によるものであると考えられた。治験依頼者は当該事象を治験薬やデザインとの関連はなく，感染によるものと考えている。

翌年* 年 3 月 1 日，患者に increasing breathlessness（息切れの悪化）及び expectoration（喀出）を伴う咳嗽を認めた。当該治験実施施設のバイタルサインは，呼吸数 22/分，動脈血酸素飽和度（SaO_2）81%，血圧 150／80 mmHg，心拍数 81/分であった。Fever（発熱）は認められなかった。呼吸音は胸部から聞こえ，ラ音ではなかった。身体所見に目立ったものはなかった。症状の誘因となるものは特定できなかった。呼吸を強いると患者の病態を増悪させる可能性があったため，スパイロメトリー検査の実施は不適格であった。当該事象が治験依頼者の中等度増悪の内容と一致し，治験薬との関連がなかったため，当初，治験担当医師は非重篤な事象と考え，COPD の急性増悪と診断した。患者を，酸素，気管支拡張薬，ステロイド剤，及び抗生物質（サルブタモールとイプラトロピウム，オーグメンチン，プレドニゾロン，及び daclin 噴霧，wysolone）により管理した。病状は安定し，治験薬投与を続行した。飽和度が 89%だったため，酸素を外した。同日，経口ステロイド剤及び抗生物質（wysolone 及びオーグメンチン）の処方を受けて帰宅した。自宅ではわずかな breathlessness（息ぎれ）を除き病状は安定していた。翌年* 年 3 月 2 日早朝（午前 1:00），胸部に重苦しさを感じた。眠りに落ち，朝に目を覚まさなかった。地元の医師に連絡した。治療

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

介入は行わなかった。翌年* 年 3 月 2 日，地元の医師により死亡宣告を受けた。剖検は実施されなかった。治験担当医師は死亡診断書を請求したが，家族は入手していないとのことであった。患者の死亡診断書がみつからなかったため，死因を特定できなかった。

COPD 罹病期間は 12 年 4 カ月，喫煙歴は 20 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質やステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 0.700 L，FEV_1/FVC の最大値は 33.98%であった。

重要な既往歴は COPD であった。eCRF に記録された既往歴は right ventricular dysfunction（右室機能不全）であった。

有害事象に対する上記の治療に加え，治験担当医師が報告した併用薬は，ipravent 及び seroflo であった。eCRF に記録された併用薬は，臭化イプラトロピウムであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，2 回目の COPD の増悪及び myocardial infarction（心筋梗塞）を治験薬（プラセボ）との関連なしと判断した。しかし，治験担当医師は，患者の死亡が治験薬によるものであると考え，翌年* 年 3 月 5 日，治験担当医師の依頼に基づき治験依頼者はこの患者の盲検を解除した。

治験担当医師は死因を myocardial infarction（心筋梗塞）とした。この死亡は審査され，MAC は，最後の内科的疾患の特徴が myocardial infarction（心筋梗塞）よりも COPD の増悪と一致しているとした。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.6: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 11532（オロダテロール 5 μg 群），COPD，COPD，COPD 及び急性呼吸不全＞
治験責任医師/施設番号：[redacted]/3102

患者（被験者番号 11532）は，マレーシアの 50 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）アジア人男性の COPD 患者で 同年* 年 10 月 6 日に同意取得し 同年* 年 11 月 2 日にランダム割付けされた。[redacted]年 11 月 2 日から投与開始し，翌年* 年 2 月 19 日に投与中止した。オロダテロール 5 μg の投与を受けていた。

同年* 年 11 月 13 日，COPD の急性増悪を認めた。治験担当医師は当該事象が重症であると考えたが，患者は入院を拒否した。コンビベント，ヒドロコルチゾン，プレドニゾロン，及びセフロキシムにより治療した。治験薬を継続投与し，患者は 同年* 年 11 月 19 日に回復した。

翌年* 年 1 月 13 日，COPD の急性増悪のため入院した。翌年* 年 1 月 13 日から 翌年* 年 1 月 15 日まで機械的換気を行った。それ以外の治療は特定されていない。患者は回復し，翌年* 年 1 月 19 日に退院した。治験薬を継続投与した。

翌年* 年 2 月 19 日午後 11 時頃，突然息切れを発症した。病院への搬送途中で意識を失った。深夜到着時，gasping（あえぎ）があった。患者に挿管した。血圧 219／137 mmHg。血液ガスにより hypercapnic respiratory failure（高炭酸ガス性呼吸不全）であることがわかった。脳 CT により intracranial bleed（頭蓋内出血）を除外した。COPD の急性増悪と診断され ICU に入院した。治験薬を投与中止した。翌年* 年 2 月 20 日から 翌年* 年 2 月 24 日まで機械的換気を行った。意識は戻らなかった。翌年* 年 2 月 25 日に内科病棟に移動し，継続してマスクによる酸素補充を行った。翌年* 年 3 月 10 日に死亡宣告を受けた。死因は hypoxic ischemic encephalopathy（低酸素性虚血性脳症）と報告された。剖検は実施されなかった。治験担当医師は 2 つの致死的事象（COPD の急性増悪及び急性呼吸不全）を報告した。治験担当医師は，hypoxic ischemic encephalopathy（低酸素性虚血性脳症）が急性呼吸不全によるもので，他の重篤な事象によるものでないことを確認した。

COPD 罹病期間は 3 年 10 カ月，喫煙歴は 24 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質を 1 コース投与し，ステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院はなかった。ベースライン FEV_1 は 0.790 L, FEV_1/FVC の最大値は 38.16% であった。

重要な既往歴はなかった。eCRF に記録された既往歴は intestinal polyp（腸管ポリープ）であった。

治験担当医師が報告した併用薬は，ブデソニド，アトロベント，及び neulin であった。eCRF に記録された併用薬は，ブロムヘキシン，ブデソニド，decolfet，臭化イプラトロピウム，サルブタモール，及びテオフィリンであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（オロダテロール 5 μg）との関連なしと判断した。

治験担当医師は死因を急性呼吸不全／COPD とした。この死亡は審査され，MAC は，急性呼吸不全は十分に詳述されていないとして，死因を COPD の増悪とした。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.6: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 11561（プラセボ群），突然死＞
治験責任医師/施設番号：[redacted]/3104

患者（被験者番号 11561）は，マレーシアの 67 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）アジア人男性の COPD 患者で 同年* 年 8 月 20 日に同意取得し 同年* 年 9 月 15 日にランダム割付けされた[redacted]年 9 月 15 日から投与開始し，翌年* 年 4 月 26 日に投与中止した。プラセボの投与を受けていた。

翌年* 年 4 月 27 日に虚脱状態となり，自宅で死亡した。fever（発熱），息切れ，胸痛，stroke（脳卒中）の症状，又は動悸の愁訴はなかったが，虚脱状態となる数秒前に咳嗽を認めた。死因は不明であり，剖検は実施されなかった。死亡診断書には死因が asthma（ぜんそく）（「lelah」）とあったが，治験実施施設は死亡診断書に記載されているマレー語が COPD に対して使用されることも多いことを認めた。いずれの場合も，死因は医療関係者ではなく警察官が判断する。治験実施施設は患者の既往歴が有力な情報と考え，死因を myocardial infarction（心筋梗塞）又は stroke（脳卒中）とした。

COPD 罹病期間は 10 年 0 カ月，喫煙歴は 29 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質とステロイド剤をそれぞれ 3 コース投与し（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診はなく，緊急入院が 1 回あった。ベースライン FEV_1 は 1.510 L，FEV_1/FVC の最大値は 53.55%であった。

重要な既往歴は，上室性頻脈（ランダム割付け後に報告），hematuria（血尿），及び好酸球増加症であった。eCRF に記載された既往歴はなかった。

治験担当医師が報告した併用薬は，ブデソニド，neulin，asthalin であった。eCRF に記録された併用薬は，ブデソニド及びテオフィリンであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（プラセボ）との関連なしと判断した。この死亡は審査され，委員会は主たる死因について治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.6: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 11580（治験薬の投与なし），死亡＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/3201

患者（被験者番号 11580）は，フィリピンの 44 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）アジア人男性の COPD 患者で[redacted]年 11 月 4 日に同意取得し 同年* 年 11 月 17 日に音声自動応答システム（IVRS）によりランダム割付けされたが，患者に肺機能検査実施が不可能であったため，治験薬を受け取っていなかった。重篤な有害事象報告書には，治験責任医師によりこの患者がスクリーニング不適格であることが報告されていた。

翌年* 年（月日は不明）に死亡した。これ以上の情報はない。

COPD 罹病期間は 1 年 8 カ月，喫煙歴は 18 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質を 1 コース投与し，ステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院はなかった。ベースライン FEV_1 は 0.780 L, FEV_1/FVC の最大値は 29.55%であった。

既往歴はなかった。

併用薬は報告されていない。

治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（患者は投与を受けていない）との関連なしと判断した。

データベースの固定と当該事象の報告のタイミングの関係上，当該事象は治験が固定され，盲検解除後に審査された。委員会は主たる死因について治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.6: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 11606（オロダテロール 10 µg 群），肺腺癌，急性心筋梗塞，Cardiac arrest（心停止），COPD，Cor pulmonale（肺性心），Obstructive airways disorder（閉塞性気道疾患），Metabolic acidosis（代謝性アシドーシス），Pneumonitis（肺炎）＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/3302

患者（被験者番号 11606）は，タイの 56 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 30 日に同意取得し，同年* 年 8 月 27 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 8 月 27 日から投与開始し，翌年* 年 6 月 29 日に投与中止した。オロダテロール 10 µg の投与を受けていた。

患者は 翌年* 年 6 月 10 日まで臨床的に安定していた。その後 3 日間，悪心，weakness（脱力），及び loss of appetite（食欲減退）を訴えた。胸部身体所見は正常であり，critical lymphadenopathy（重篤なリンパ節症）も clubbing of fingers（ばち状指）もみられなかった。胸部 X 線検査により，左下肺葉に cavity（空洞）を伴う alveolar infiltration（肺胞浸潤）がみつかった。鑑別診断に lung cancer（肺癌）や tuberculosis（結核）などの pulmonary infection（肺感染）を含めた。胸部 CT によりレベル N 3，直径 4 cm の腫瘤及び mediastinal lymphadenopathy（縦隔リンパ節腫脹）がみつかった。身体所見の再検査の結果，直径 1 cm の cervical lymph node enlargement（頸部リンパ節腫脹）が認められた。リンパ節吸引細胞診により metastatic adenocarcinoma（転移性腺癌）の存在が明らかになった。最終診断は肺の adenocarcinoma（腺癌）であった。翌年* 年 6 月 29 日，当該事象により治験薬を永久に投与中止した。

翌年* 年 7 月 16 日，dyspnea（呼吸困難）のため入院したところ，心筋酵素の上昇が認められた。また，高度の metabolic acidosis（代謝性アシドーシス），cor pulmonale（肺性心）を伴う obstructive pneumonitis（閉塞性肺炎）／COPD，急性心筋梗塞，及び cardiac arrest（心停止）が認められた。beradual，酸素，ヘパリンにより治療したが，翌年* 年 7 月 18 日に死亡した。主たる死因を cardiac arrest（心停止）とした。

COPD 罹病期間は 2 年 6 カ月，喫煙歴は 41 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質やステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 2.030 L，FEV_1/FVC の最大値は，65.48%であった。

重要な既往歴は，高血圧，dyslipidemia（脂質異常症），脳血管発作，ischemic stroke（虚血性脳卒中），COPD，及び gastroesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患）であった。eCRF に記録された既往歴は，increased blood uric acid（血中尿酸増加），脳血管発作，dyslipidemia（脂質異常症），increased gamma-glutamyltransferase（γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加），gastroesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患），高血圧，ischemic stroke（虚血性脳卒中），大赤血球症，及び presence of protein in his urine（尿中蛋白陽性）であった。

治験担当医師が報告した併用薬は，ダイクロトライド，テオフィリン，アスピリン，炭酸カルシウム，葉酸，及びシンバスタチンであった。eCRF に記録された併用薬は，アセチルサリチル酸，brown mixture，ブデソニド，デキストロメトルファン，葉酸，ヒドロクロロチアジド，硫酸サルブタモール，シンバスタチン，及びテオフィリンであった。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（オロダテロール 10 μg）との関連なしと判断した。
この死亡は審査され，委員会は主たる死因について治験担当医師と同じ結論に至った。

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

表 3.6: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 11648（プラセボ群），急性呼吸不全，COPD，Hemoptysis（喀血）＞
治験責任医師/施設番号：[redacted]/3201

患者（被験者番号 11648）は，フィリピンの 74 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）アジア人女性の COPD 患者で 同年* 年 5 月 4 日に同意取得し 同年* 年 5 月 29 日にランダム割付けされた[redacted]年 5 月 29 日から投与開始し，同年* 年 7 月 22 日に投与中止した（データベースによる）。プラセボの投与を受けていた。

同年* 年 7 月 16 日，約 1700 時間の時点で difficulty breathing（呼吸困難）を覚え始め，サルブタモールの投与により症状が緩和した。軽度の fever（発熱）を認めたため，必要に応じてパラセタモールを投与した。

同年* 年 7 月 18 日，exertional dyspnea（労作性呼吸困難）を発現し，サルブタモールの投与によりわずかに症状が緩和した。他の関連症状は anorexia（食欲不振）及び黄緑色の痰を伴う湿性咳嗽であった。同年* 年 7 月 21 日，病態が悪化し，安静時にも dyspnea（呼吸困難）を認めるようになった。患者を救急処置室に運び，同年* 年 7 月 24 日に同病院に入院した。身体所見により両肺の中部ないし底部に crackle（断続性ラ音）を認めた。バイタルサインは血圧（BP）110／70 mmHg，呼吸回数（RR）24/分，心拍数 88/分であった。入院時，クレアチニン濃度及びカリウム濃度上昇を伴う脱水症状が認められた。その後，肺集中治療室に搬送された。

同年* 年 7 月 16 日，中等度リスクの community-acquired pneumonia（市中肺炎）及び急性増悪の COPD 発現と診断された。治験薬は 同年* 年 7 月 20 日に投与中止した（重篤な有害事象報告書による）。患者はこのほか，同年* 年 7 月 24 日に，azotemia（高窒素血症）及び hyperkalemia（高カリウム血症）を伴う脱水を発現と診断され，さらに 同年* 年 7 月 26 日に hypertensive cardiac disease（高血圧性心疾患）を発現と診断された。治験担当医師は，hyperkalemia（高カリウム血症）が脱水に続発したものと思われるとの見解を示した。いずれの事象も入院が必要な重篤なものであると考えられた。当該事象の結果として行った治療は，コンビベント，symbient，スピリーバ，生理食塩水静注，持続的気道陽圧，pintazocin，酸素吸入，抗生物質，ヒドロコルチゾン，サルブタモール，静脈内輸液，D50-50，一硝酸イソソルビド，肺集中治療室での監視，及び硝酸イソソルビドであった。

患者は，シムビコート，チオトロピウム，コンビベント，一硝酸イソソルビド，ロサルタン，クロピドグレル，硝酸イソソルビド，及び酸素吸入の治療を中止した。同年* 年 8 月 2 日，azotemia（高窒素血症）を伴う脱水及び hyperkalemia（高カリウム血症）が消失した。

同年* 年 8 月 10 日，肺炎，COPD の増悪，及び hypertensive cardiac disease（高血圧性心疾患）が回復。同年* 年 8 月 10 日に退院した。

同年* 年 11 月 22 日，massive hemoptysis（大量喀血），急性呼吸不全，及び COPD の急性増悪の症状が発現し始めた。同年* 年 11 月 24 日に入院した。経験的抗生物質療法及びエピネフリンによる治療を行った。患者に挿管し，機械的換気を行った。

同年* 年 11 月 25 日に，massive hemoptysis（大量喀血），急性呼吸不全，及び COPD の急性増悪により死亡した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

COPD 罹病期間は 7 年 0 カ月，喫煙歴は 20 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質とステロイド剤をそれぞれ 1 コース投与し（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院はなかった。ベースライン FEV_1 は 0.650 L，FEV_1/FVC の最大値は 40.88%であった。

重要な既往歴は，atherosclerotic cardiovascular disease（アテローム動脈硬化性心血管疾患）及び肺結核の病状安定であった。eCRF に記録された既往歴は，動脈硬化症及び肺結核であった。

治験担当医師が報告した併用薬は，スピリーバ，budecort，及びアスピリンであった。eCRF に記録された併用薬は，アセチルサリチル酸，ブデソニド，サルブタモール，及びチオトロピウムであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（プラセボ）との関連なしと判断した。

治験担当医師は死因を急性呼吸不全／COPD／hemoptysis（喀血）とした。

データベースの固定と当該事象の報告のタイミングの関係上，当該事象は治験が固定され，盲検解除後に審査された。委員会は主たる死因について治験担当医師と同じ結論に至った。

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

表 3.6: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 11707（オロダテロール 10 μg 群），徐脈，COPD，浮動性めまい，動悸，肺炎＞
治験責任医師/施設番号 : [redacted]/2901

患者（被験者番号 11707）は，香港の 74 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 29 日に同意取得し，同年* 年 8 月 7 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 8 月 7 日から投与開始し，同年* 年 12 月 14 日に投与中止した。オロダテロール 10 μg の投与を受けていた。

同年* 年 11 月 18 日，心拍数 48/分，胸部不快感，及び浮動性めまいのため来院。病院では，心拍数が正常であった。患者が服用していた降圧薬を中止し，降圧薬再開について次回来院予定日に評価する計画が立てられた。transient palpitations（一過性の動悸），徐脈，及び浮動性めまいと診断された。

同年* 年 12 月 4 日未明，息切れがひどくなり，黄色の痰を喀痰した。同年* 年 12 月 5 日に入院し，プレドニゾロンによる治療を行った。非感染性 COPD の増悪と診断され，同年* 年 12 月 7 日に退院した。

同年* 年 12 月 14 日 21 時頃，息切れと胸部不快感を認めた。救急車で病院に搬送され，そこで入院した。ヒドロコルチゾン及びオーグメンチンにより肺炎の治療を受けた。動脈血液ガス（ABG）として炭酸ガス分圧（PCO_2）が 13.07 Kpa に上昇した際，マスク換気（BiPAP）ST モードを受けた。同年* 年 12 月 15 日午前 3 時 15 分，患者は低血圧を発現し，意識不明になった。選択的挿管が計画されたが，患者が progressive bradycardia（進行性徐脈）を発現後，初めて挿管しようとした際に cardiac arrest（心停止）となった。蘇生術を行ったが，午前 4 時 17 分に死亡した。

COPD 罹病期間は 14 年 0 カ月，喫煙歴は 39 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質やステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 0.530 L，FEV_1/FVC の最大値は 32.12%であった。

重要な既往歴は，benign prostatic hypertrophy（良性前立腺肥大症），高血圧，及び urinary bladder stone（膀胱結石）であった。eCRF に記録された既往歴は，良性前立腺肥大症，bladder calculus（膀胱結石），高血圧，peripheral edema（末梢性浮腫），及び上気道感染であった。

治験担当医師が報告した併用薬は，ブロムヘキシン，フルチカゾン，スピリーバ，及びノルバスクであった。eCRF に記録された併用薬は，actifed，アムロジピン，ブロムヘキシン，プロピオン酸フルチカゾン，及びチオトロピウムであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（オロダテロール 10 μg）との関連なしと判断した。

治験担当医師は，死因を肺炎とした。この死亡は審査され，MAC は，肺炎の診断を裏付ける X 線によるエビデンスがないとして，死因を COPD の増悪とした。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.6: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 11836（オロダテロール 5 μg 群），COPD，肺炎＞

治験責任医師/施設番号 : [redacted]/3504

患者（被験者番号 11836）は，クロアチアの 55 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）白人女性の COPD 患者で，同年* 年 10 月 4 日に同意取得し，同年* 年 10 月 19 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 10 月 19 日から投与開始し，翌年* 年 6 月 6 日に投与中止した。オロダテロール 5 μg の投与を受けていた。

翌年* 年 5 月 5 日，fever（発熱），dyspnea（呼吸困難），及び咳嗽を認めた。COPD の増悪と診断され入院し，koamoksiklav，メチルプレドニゾロン，及び酸素による治療を受けた。翌年* 年 5 月 13 日，当該事象は消失した。治験薬は変更しなかった。治験担当医師は，COPD の増悪が治験薬投与や試験の他の手順に関連している合理的な可能性はないと考えた。

翌年* 年 6 月 7 日，再度 COPD の増悪と診断され，入院した。当該事象はさらに，Insuffitientio Respitoria Globalis と報告された。実施された治療は，メチルプレドニゾロン，アミノフィリン，酸素，強心薬，及び機械的換気であった。治験担当医は，当該事象が治験薬投与や試験の他の手順に関連している合理的な可能性はないと考えた。

翌年* 年 6 月 15 日に hospital-acquired（院内感染），post-mechanical ventilation infection（機械的換気後の院内感染）と診断され入院した。抗生物質による治療を受けたが，翌年* 年 7 月 7 日に当該事象により死亡した。剖検は実施されなかった。

COPD 罹病期間は 3 年 8 カ月，喫煙歴は 31 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質を 2 コース投与し，ステロイド剤を 3 コース投与したが（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院はなかった。ベースライン FEV_1 は 0.940 L，FEV_1/FVC の最大値は 41.41%であった。

重要な既往歴は，hypothyreosis（甲状腺機能低下症），arterial hypertension（動脈性高血圧），hyperlipidemia（高脂血症），adipositas（脂肪過多），及び obesitas（肥満症）であった。eCRF に記録された既往歴は，hyperlipidemia（高脂血症），高血圧，甲状腺機能低下症，及び obesity（肥満症）であった。

治験担当医師が報告した併用薬は，tritace，フロセミド，atorvox，及び eutyrox であった。eCRF に記録された併用薬は，アトルバスタチンカルシウム，フロセミド，臭化イプラトロピウム，レボチロキシンナトリウム，ramipril，サルブタモール，及びテオフィリンであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（オロダテロール 5 μg）との関連なしと判断した。

治験担当医師は死因を COPD とした。この死亡は審査され，MAC は，COPD の増悪が病態に現れており，肺炎は終末期の事象であるとして，死因を COPD の増悪とした。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.6: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 11845（オロダテロール 10 μg 群），肺炎＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/3601

患者（被験者番号 11845）は，ウクライナの 71 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 9 月 17 日に同意取得し，同年* 年 10 月 6 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 10 月 6 日から投与開始し，翌年* 年 6 月 9 日に投与中止した。オロダテロール 10 μg の投与を受けていた。

翌年* 年 5 月 27 日，elevated temperature（体温上昇）（39°C），mucopurulent sputum（粘液性膿痰），咳嗽，及び息切れ（呼吸数 29 回/分）を認めた。両肺上部の community-associated pneumonia（市中肺炎）と診断された。プレーティングしたが，培養結果は得られなかった。cebanex，amoksiklav，及びレボフロキサシンによる治療を受けた。人工呼吸は行わなかった。他の合併症又は他の関連疾患は認められなかった。翌年* 年 6 月 9 日，当該事象により死亡した。死因は cardiopulmonary decompensation（心肺代償不全）の症状悪化であった。

COPD 罹病期間は 8 年 5 カ月，喫煙歴は 55 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与はなく，ステロイド剤を 1 コース投与し（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診が 1 回あり，緊急入院はなかった。ベースライン FEV_1 は 1.130 L，FEV_1/FVC の最大値は 39.24%であった。

重要な既往歴はなかった。eCRF に記載された既往歴はなかった。

治験担当医師が報告した併用薬はなかった。eCRF に記録された併用薬はなかった。

治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（オロダテロール 10 μg）との関連なしと判断した。

治験担当医師は，致命的事象が肺炎であるが，死因は cardiopulmonary decompensation（心肺代償不全）の症状悪化とした。この死亡は審査され，MAC は，治験担当医師が極めて非特異的な用語を使用しているとして，死因を肺炎とした。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.6: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 11862（Foradil 12 µg 群），心不全＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/3602

患者（被験者番号 11862）は，ウクライナの 75 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 7 月 15 日に同意取得し，同年* 年 9 月 7 日にランダム割付けされた。[redacted]年 9 月 7 日から投与開始し，同年* 年 9 月 25 日に投与中止した。ホルモテロール 12 µg の投与を受けていた。

同年* 年 9 月 21 日，heart failure（心不全）を認めた。同年* 年 9 月 26 日，heart failure（心不全）のため死亡した。heart insufficiency（心不全）の主たる死因は COPD であり，死亡の最終的な原因は heart insufficiency（心不全）であった。

COPD 罹病期間は 5 年（月は不明），喫煙歴は 24 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与はなく，ステロイド剤を 1 コース投与したが（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院はなかった。ベースライン FEV_1 は 1.480 L，FEV_1/FVC の最大値は 37.37%であった。

重要な既往歴は，ischemic heart disease（虚血性心疾患），cardiosclerosis（心硬化症），essential hypertension（本態性高血圧），及び heart failure（心不全）であった。eCRF に記録された既往歴は，coronary artery arteriosclerosis（冠状動脈硬化症），心不全，essential hypertension（本態性高血圧），hypertensive encephalopathy（高血圧性脳症），liver disorder（肝障害），myocardial ischemia（心筋虚血），腎結石症，変形性関節症，腎嚢胞，及び vascular encephalopathy（血管性脳症）であった。

治験担当医師が報告した併用薬は，エナラプリル／ヒドロクロロチアジド配合剤であった。eCRF に記録された併用薬は，アトルバスタチンカルシウム，ブデソニド，バファリン，フロセミド，臭化イプラトロピウム，一硝酸イソソルビド，レボチロキシンナトリウム，メトホルミン，フランカルボン酸モメタゾン，オメプラゾール，塩化カリウム，及びバルサルタンであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（ホルモテロール 12 µg）との関連なしと判断した。

治験担当医師は死因を心不全とした。この死亡は審査され，MAC は，心不全の診断を裏付けるエビデンスがないとして，死因は不明とした。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.6: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 11943（Foradil 12 µg 群），大動脈瘤破裂＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/2401

患者（被験者番号 11943）は，アルゼンチンの 68 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 8 月 21 日に同意取得し，同年* 年 9 月 7 日にランダム割付けされた。[redacted]年 9 月 7 日から投与開始し，翌年* 年 4 月 21 日に投与中止した。ホルモテロール 12 µg の投与を受けていた。

翌年* 年 4 月 22 日，下腹部の strong pain（激しい痛み），低血圧，及び cold sweats（冷汗）を認めた。下腹部及び生殖器への放散痛を伴う intense lumbar pain（強度の腰痛）によるショック状態にあるように思われた。また，internal bleeding（内出血）を認めた。救急治療室に搬送したが，同日（午前 9 時 30 分）に死亡宣告され，死因は abdominal aortic aneurysm（腹部大動脈瘤）が破裂した可能性が指摘された。剖検は実施されなかった。

COPD 罹病期間は 3 年 5 カ月，喫煙歴は 45 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質やステロイド剤の投与はなかったが（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 0.750 L，FEV_1/FVC の最大値は 23.15%であった。

重要な既往歴はなかった。eCRF に記録された既往歴は高血圧であった。

治験担当医師が報告した併用薬は，アトロベント，サルブタモール，及びビソプロロールであった。eCRF に記録された併用薬は，ビソプロロール及び臭化イプラトロピウムであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（ホルモテロール 12 µg）との関連なしと判断した。

この死亡は審査され，委員会は主たる死因について治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.6: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 12054（オロダテロール 5 µg 群），過量投与，COPD，心肺停止＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/2401

患者（被験者番号 12054）は，アルゼンチンの 77 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）白人女性の COPD 患者で，同年* 年 8 月 29 日に同意取得し，同年* 年 9 月 15 日にランダム割付けされた。[redacted]年 9 月 15 日から投与開始し，翌年* 年 1 月 24 日に投与中止した。オロダテロール 5 µg の投与を受けていた。

同年* 年 12 月から 翌年* 年 1 月にかけて患者が，（Visit 5 と 6 の間に）15～30 回のレスピマットの追加服用と 56 カプセルの aerolizer 服用を行い，（Visit 6 と治験中止時の Visit の間に）75～80 回のレスピマット服用と 11 カプセルの aerolizer 服用を行った。当該事象は，医学的基準（過量投与）により重篤であると考えられた。治療は行われず，翌年* 年 1 月に回復した。

翌年* 年 1 月から 翌年* 年 2 月にかけて，高度の COPD の増悪を認めた。翌年* 年 1 月 24 日に治験薬を投与中止した。翌年* 年 1 月 25 日，機能分類クラス III～IV の dyspnea（呼吸困難），bronchial sputum（気管支の痰），ronchis（ラ音），及び喘鳴を認めたため入院した。当該事象に対して行った治療は，レボフロキサシン，テオフィリン，イプラトロピウム，アモキシシリン，及び deltisona であった。翌年* 年 2 月 2 日に退院した。

翌年* 年 2 月 28 日（午前 9 時 55 分），non-traumatic cardiopulmonary arrest（非外傷性心肺停止）のため自宅で死亡した。死亡診断書が提供された。剖検は実施されなかった。

COPD 罹病期間は 4 年 3 カ月，喫煙歴は 54 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質やステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 0.680 L，FEV_1/FVC の最大値は 40.48%であった。

重要な既往歴は，appendicectomy（虫垂切除），menopause（閉経），及び筋肉痛であった。eCRF に記録された既往歴は，appendicectomy（虫垂切除），menopause（閉経），及び筋肉痛であった。

治験担当医師が報告した併用薬は，アトロベント，サルブタモール，ブデソニド，及びメロキシカムであった。eCRF に記録された併用薬は，ブデソニド，臭化イプラトロピウム，及びメロキシカムであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（オロダテロール 5 µg）との関連なしと判断した。

治験担当医師は，死因を心肺停止とした。この死亡は審査され，MAC は死因を COPD の増悪とした。MAC からのコメントはなかった。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.6: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 12066（Foradil 12 µg 群），Cardiac death（心臓死）＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/2401

患者（被験者番号 12066）は，アルゼンチンの 68 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 9 月 5 日に同意取得し，同年* 年 9 月 24 日にランダム割付けされた。[redacted]年 9 月 24 日から投与開始し，翌年* 年 9 月 6 日に投与中止した。ホルモテロール 12 µg の投与を受けていた。

理由不明の入院中，翌年* 年 9 月 21 日に心臓病により死亡した。患者は，本治験の治験薬投与終了後の段階にあった。

COPD 罹病期間は 25 年 0 カ月，喫煙歴は 93 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質とステロイド剤をそれぞれ 2 コース投与したが（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院はなかった。ベースライン FEV_1 は 1.570 L, FEV_1/FVC の最大値は 52.33%であった。

治験担当医師は患者には chronic atrial fibrillation（慢性心房細動），inferior infarct（下壁梗塞），及び atrial hypertension（心房性高血圧）を含む significant cardiologic history（重大な心臓病既往歴）があったと報告した。eCRF に記録された既往歴は，心房細動，高血圧，及び myocardial infarction（心筋梗塞）であった。

治験担当医師が報告した併用薬は，イプラトロピウム，サルブタモール，エナラプリル，及び acenocoumarol であった。eCRF に記録された併用薬はなかった。

治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（ホルモテロール 12 µg）との関連なしと判断した。

この死亡は審査され，委員会は主たる死因について治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.6: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 12118（プラセボ群），心肺停止＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/2401

患者（被験者番号 12118）は，アルゼンチンの 84 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 10 月 20 日に同意取得し，同年* 年 11 月 9 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 11 月 9 日から投与開始し，翌年* 年 3 月 28 日に投与中止した。プラセボの投与を受けていた。

翌年* 年 3 月 28 日，心肺停止を認め，自宅で死亡した。患者の自宅でケアに当たった内科医は死因を心肺停止とした。剖検は実施せず，追加の詳細は報告されていない。

COPD 罹病期間は 8 年 9 カ月，喫煙歴は 62 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質とステロイド剤をそれぞれ 1 コース投与したが（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院はなかった。ベースライン FEV_1 は 0.950 L, FEV_1/FVC の最大値は 45.45%であった。

重要な既往歴は，arterial hypertension（動脈性高血圧）及び chronic atrial fibrillation（慢性心房細動）であった。eCRF に記録された既往歴は，心房細動及び高血圧であった。

治験担当医師が報告した併用薬は，アトロベント，サルブタモール，ブデソニド，及び diurex であった。eCRF に記録された併用薬は，amiloride／hydrochlorothiazie 配合剤，ブデソニド，及び臭化イプラトロピウムであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（プラセボ）との関連なしと判断した。治験担当医師は死因を心肺停止とした。この死亡は審査され，MAC は，治験担当医師が判断したのは死因というより死亡機序であるとして，死因を不明とした。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.6: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 12146（オロダテロール 5 µg 群），Positive urine culture（尿培養陽性），COPD，Acute cardiac failure（急性心不全）＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/2404

患者（被験者番号 12146）は，アルゼンチンの 67 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）白人女性の COPD 患者で，同年* 年 11 月 4 日に同意取得し，同年* 年 11 月 20 日にランダム割付けされた。[redacted]年 11 月 20 日から投与開始し，翌年* 年 7 月 16 日に投与中止した。オロダテロール 5 µg の投与を受けていた。

翌年* 年 7 月 16 日，difficulty breathing（呼吸困難），orthopnea（起座呼吸）を伴う dyspnea（呼吸困難），peripheral edema（末梢性浮腫）及び pulmonary edema（肺水腫）の徴候を認めた。入院し，当日に中等度の acute heart failure（急性心不全）と診断された。尿培養で大腸菌陽性であったが，urinary infection（尿路感染）の症状はみられなかった。

患者は，ampicillin／sulbactam 配合剤，ラシックス，ヒドロコルチゾン，アモキシシリン，シプロフロキサシン，deltisona，ランソプラゾール，lexotanil，無塩食，輸液による体液バランス減少，及び持続的気道陽圧による治療を受けた。翌年* 年 7 月 20 日に positive urine culture（尿培養陽性）が陰性となり，翌年* 年 7 月 21 日に acute heart failure（急性心不全）が消失したと考えられた。患者は入院を続けたが，時空間に適応がみられ血行力学的に安定していた。翌年* 年 7 月 26 日に退院した。

翌年* 年 7 月 31 日，mucopurulent catarrh（粘液膿性カタル）及び入院が必要な febrile registries（登録された熱性疾患）を認めた。COPD の急性増悪と診断され，ピペラシリン／タゾバクタム配合剤及びヒドロコルチゾンによる治療を受けた。翌年* 年 8 月 8 日，臨床的及び血行力学的に改善がみられ 翌年* 年 8 月 11 日に退院した。退院日の午後 8 時 0 分に死亡した。治験担当医師は，chronic cardiorespiratory comorbidities（慢性心肺合併症）（heart failure［心不全］，心房細動，及び COPD）により突然死が起き，これが死因となった可能性があると指摘した。治験担当医師は，死因が急性 COPD であると報告した。剖検は実施されなかった。

COPD 罹病期間は 12 年 4 カ月，喫煙歴は 60 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質を 2 コース投与し，ステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院はなかった。ベースライン FEV_1 は 0.990 L, FEV_1/FVC の最大値は 31.33%であった。

重要な既往歴は，heart failure（心不全），高血圧，心房細動，及び鼡径ヘルニア修復術であった。eCRF に記録された既往歴は，心房細動，心不全，高血圧，及び鼡径ヘルニア修復術であった。

治験担当医師が報告した併用薬は，ジゴキシン，スピロノラクトン，acenocoumarol，エナラプリル，フルチカゾン，及びサルブタモールであった。eCRF に記録された併用薬は，acenocoumarol，ジゴキシン，エナラプリル，フルチカゾン，及びスピロノラクトンであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（オロダテロール 5 µg）との関連なしと判断した。

この死亡は審査され，委員会は主たる死因について治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.6: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 12162（プラセボ群），COPD，急性呼吸不全＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/3203

患者（被験者番号 12162）は，フィリピンの 76 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 11 月 9 日に同意取得し，同年* 年 11 月 20 日にランダム割付けされた。[redacted]年 11 月 20 日から投与開始し，翌年* 年 5 月 15 日に投与中止した。プラセボの投与を受けていた。

翌年* 年 5 月 16 日，COPD の増悪に続発して急性呼吸不全を認め，同日に死亡した。死因は呼吸不全と報告された。剖検は実施されなかった。

COPD 罹病期間は 0 年 0 カ月，喫煙歴は 60 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質やステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 0.720 L，FEV_1/FVC の最大値は 32.00%であった。

重要な既往歴はなかった。eCRF に記載された既往歴はなかった。

治験担当医師が報告した併用薬はなかった。eCRF に記録された併用薬はなかった。

治験担当医師及び治験依頼者は，当該事象を治験薬（プラセボ）との関連なしと判断した。治験担当医師は死因を急性呼吸不全／COPD とした。この死亡は審査され，MAC は，治験担当医師が判断したのは死因というより死亡機序であるとして，死因を突然死（1 時間超かつ 24 時間未満）とした。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.6: 12　　治験薬と因果関係のある重篤な有害事象を発現した患者の詳細（経過）

MedDRA 基本語がある場合は，MedDRA-J Version 16.1 による訳語を記載した。それ以外は，英語（MedDRA LLT，ない場合は症状に近い日本語）で記載した。

＜被験者番号 10085（オロダテロール 5 μg 群），COPD＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/1406

患者（被験者番号 10085）は，カナダの 76 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 7 月 13 日に同意取得し，同年* 年 9 月 2 日にランダム割付けされた。[redacted]年 9 月 2 日から投与開始し，同年* 年 10 月 29 日に投与中止した。オロダテロール 5 μg の投与を受けていた。

同年* 年 10 月 28 日に息切れの増加，食欲減退，weakness（脱力），dyspnea（呼吸困難），low-grade fever（微熱）及び coughing（咳嗽）（治験担当医師が COPD の増悪による徴候／症状であることを確認）を認めた。同年* 年 10 月 31 日に救急治療室に行き，入院し，高度とみなされる COPD の増悪であると診断された。COPD の増悪の事象がみられた結果，行われた治療はタミフル，プレドニゾン，ベントリン，レボフロキサシン，アトロベント，及び入院中の抗生物質の静脈内投与（抗生物質名なし）であった。同年* 年 11 月 2 日退院した。同年* 年 11 月 27 日に COPD の増悪が消失した。

COPD 罹病期間は 1 年 9 カ月，喫煙歴は 52 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質やステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 1.140 L，FEV_1/FVC の最大値は 42.86%であった。

重要な既往歴は，高血圧，冠動脈疾患，hypercholesterolemia（高コレステロール血症），前立腺癌／prostatectomy（前立腺摘除），stomach ulcer（胃潰瘍）／gastrectomy（胃切除），及び食欲減退であった。eCRF に記録された既往歴は，冠動脈疾患，食欲減退，胃潰瘍，hypercholesterolemia（高コレステロール血症），高血圧，前立腺癌，及び decreased weight（体重減少）であった。

有害事象に対する上記の治療に加え，治験担当医師が報告した併用薬は，ディオバン，アスピリン，アテノロール，リピディル，複合ビタミン剤，ビタミン C，E，D，B_{12}，及びベントリンであった。eCRF に記録された併用薬は，アセチルサリチル酸，アスコルビン酸，アテノロール，シアノコバラミンタンニン複合剤，フェノフィブラート，複合ビタミン剤，トコフェロール，バルサルタン，及びビタミン D であった。

治験担当医師は，当該事象を治験薬との関連ありとし，前治療薬又は併用薬あるいはその両方との関連なしとした。同年* 年 11 月 10 日，治験依頼者はこの患者の盲検を解除した。治験依頼者は，当該事象を治験薬（オロダテロール 5 μg）投与との関連なしとした。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.6: 12　治験薬と因果関係のある重篤な有害事象を発現した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 10599（Foradil 12 µg 群），心房細動＞
治験責任医師/施設番号：[redacted]/1806

患者（被験者番号 10599）は，スペインの 58 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 9 月 21 日に同意取得し，同年* 年 10 月 16 にランダム割付けされた。[redacted] 年 10 月 16 日から投与開始し，翌年* 年 6 月 1 日に投与中止した。ホルモテロール 12 µg の投与を受けていた。

翌年* 年 4 月 1 日，rapid atrial fibrillation（急性心房細動）を認めた。患者は無症候性であったが，担当の心臓病専門医がよりよい監視と病状治療を目的として入院を推奨した。入院により，当該事象が重篤と考えられた。入院中（入院日と退院日は報告なし）に行われた治療は，trangorex，アテノロール，及びスピリーバであった。翌年* 年 4 月 28 日に有害事象が消失した。

COPD 罹病期間は 3 年 6 カ月，喫煙歴は 40 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質とステロイド剤をそれぞれ 2 コース投与し（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診はなく，緊急入院が 2 回あった。ベースライン FEV_1 は 2.380 L，FEV_1/FVC の最大値は 57.63%であった。

重要な既往歴は，心房細動，obstructive apnea syndrome（閉塞型無呼吸症候群）及び arterial hypertension（動脈性高血圧）であった。eCRF に記録された既往歴は，心房細動，高血圧，及び sleep apnea syndrome（睡眠時無呼吸症候群）であった。

有害事象に対する上記の治療に加え，治験担当医師が報告した併用薬は，sintrom，digoxina，seguril，pulmicort，及び emconcor であった。eCRF に記録された併用薬は，acenocoumarol，ブデソニド，ジゴキシン，塩酸ジルチアゼム，フロセミド，イルベサルタン，及びパントプラゾールナトリウムであった。

治験担当医師は，心房細動を治験薬投与との関連性に合理的な可能性があると判断し，翌年* 年 5 月 26 日にこの患者の盲検を解除した。治験依頼者は，心房細動を治験薬（ホルモテロール 12 µg）との関連なしと判断した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.6: 12　治験薬と因果関係のある重篤な有害事象を発現した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 10910（オロダテロール 5 µg 群），COPD＞
治験責任医師/施設番号：[redacted]/2403

患者（被験者番号 10910）は，アルゼンチンの 73 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 7 月 29 日に同意取得し，同年* 年 8 月 19 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 8 月 19 日から投与開始し，同年* 年 10 月 23 日に投与中止した。オロダテロール 5 µg の投与を受けていた。

同年* 年 10 月 17 日午前 6 時 0 分，自宅で安静時に，dyspnea（呼吸困難）及び咳嗽の増悪を認めた。同年* 年 10 月 24 日，低酸素血症（Pa O_2=48 mmHg）及び COPD の増悪のため入院した。ヒドロコルチゾン及び抗生物質の静脈内投与（セフタジジム及び amoxicilin-sulbactam）による治療を受け，同年* 年 11 月 11 日に消失した。治験薬の最終投与は 同年* 年 10 月 23 日であり，再投与することはなかった。

COPD 罹病期間は 5 年（月は不明），喫煙歴は 100 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質を 2 コース投与し，ステロイド剤を 4 コース投与し（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院はなかった。ベースライン FEV_1 は 0.990 L，FEV_1/FVC の最大値は 30.84%であった。

重要な既往歴は，arterial hypertension（動脈性高血圧）及び syphilis（梅毒）であった。eCRF に記録された既往歴は，right bundle branch block（右脚ブロック），湿疹，頭痛，高血圧，及び primary syphilis（第 1 期梅毒）であった。

有害事象に対する上記の治療に加え，治験担当医師が報告した併用薬は，エナラプリル，サルブタモール，イプラトロピウム，及びフルチカゾン／サルメテロール配合剤，及びフルチカゾンであった。eCRF に記録された併用薬は，エナラプリル，プロピオン酸フルチカゾン，イプラトロピウム，及びサルブタモールであった。

治験担当医師は COPD の増悪を治験薬投与との関連ありとする合理的な可能性があると考え，同年* 年 10 月 27 日，治験依頼者はこの患者の盲検を解除した。治験依頼者は，当該事象を治験薬（オロダテロール 5 µg）投与との関連なしと考えた。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.6: 12　　治験薬と因果関係のある重篤な有害事象を発現した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 11073（オロダテロール 5 µg 群），COPD＞
治験責任医師/施設番号：[redacted]/1406

患者（被験者番号 11073）は，カナダの 62 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 25 日に同意取得し，同年* 年 8 月 13 日にランダム割付けされた。[redacted]年 8 月 13 日から投与開始し，翌年* 年 8 月 12 日に投与中止した。オロダテロール 5 µg の投与を受けていた。

翌年* 年 8 月 12 日，呼吸器疾患専門医との経過観察の面会時に，患者は，息切れの増加，coughing（咳嗽），及び fever（発熱）を訴えた。検査に基づいて，呼吸器疾患専門医は患者に，救急治療室に行き，さらには治験薬投与を中止するよう助言した。翌年* 年 8 月 12 日，COPD の増悪により入院し，抗生物質の静脈内投与，噴霧吸入器治療，インスリン，アスピリン，advair，アジスロマイシン及びソル・メドロールによる治療を受けた。翌年* 年 8 月 18 日に退院した。その時点で，患者から回復したと報告があった。翌年* 年 8 月 25 日，治験担当医師は COPD の増悪が消失したと考えた。

COPD 罹病期間は 4 年 0 カ月，喫煙歴は 65 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質とステロイド剤をそれぞれ 2 コース投与し（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院はなかった。ベースライン FEV_1 は 1.030 L，FEV_1/FVC の最大値は 41.04%であった。

重要な既往歴は，type 2 diabetes（2 型糖尿病），hypercholesterolemia（高コレステロール血症），anxiety disorder（不安障害），不眠症，鼻炎，benign prostate hypertrophy（良性前立腺肥大），肺炎，上気道感染，及び worsening of diabetes（糖尿病悪悪）であった。eCRF に記録された既往歴は，anxiety disorder（不安障害），良性前立腺肥大症，hypercholesterolemia（高コレステロール血症），不眠症，肺炎，鼻炎，及び 2 型糖尿病であった。

有害事象に対する上記の治療に加え，治験担当医師が報告した併用薬は，ativan，リピトール，apo glyburide，novotrazone，ナゾネックス，スピリーバ，flovent，塩酸タムスロシン，及びメトホルミンであった。eCRF に記録された併用薬は，アトルバスタチンカルシウム，プロピオン酸フルチカゾン，グリベンクラミド，ロラゼパム，塩酸メトホルミン，モメタゾンフロ酸エステル，塩酸タムスロシン，チオトロピウム，及び塩酸トラゾドンであった。

治験担当医師は，COPD の増悪の事象を治験薬（オロダテロール 5 µg）投与との関連ありと考え，併用薬／前治療薬投与との関連なしと考えた。治験担当医師は，この患者が COPD の増悪／respiratory infections（呼吸器感染症）を数回繰り返し発現したことや，いくつかの文献で類似医薬品 advair と respiratory infections（呼吸器感染症）増大との間に考え得る因果関係に言及している点について説明した。このような理由から，治験担当医師は，当該事象が原因として，advair の成分の 1 つが同じクラスである治験薬との関連ありと判断した。翌年* 年 8 月 24 日，治験依頼者はこの患者の盲検を解除した。治験依頼者は，当該事象を治験薬（オロダテロール 5 µg）との関連なしと判断した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.6: 12　　治験薬と因果関係のある重篤な有害事象を発現した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 11476（オロダテロール 5 µg 群），肺炎，Pyothorax（膿胸）＞

治験責任医師/施設番号 : [redacted]/2811

患者（被験者番号 11476）は，インドの 55 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 7 月 6 日に同意取得し，同年* 年 7 月 25 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 7 月 25 日から投与開始し，翌年* 年 5 月 19 日に患者が同意を撤回した時点で投与中止した。オロダテロール 5 µg の投与を受けていた。

翌年* 年 3 月 27 日未明に，fever（発熱），burning micturition（排尿時灼熱感），blocked nose（鼻詰まり），及び上気道感染を認めた。翌年* 年 3 月 29 日，治験実施施設に来院し治療を受けた（治療内容は特定されていない）。その時点で empyema（蓄膿）又は肺炎の徴候及び症状はなかった。治験担当医師は，上気道感染及び尿路感染が非重篤な事象であると考えた。翌年* 年 4 月 6 日に上気道感染から，翌年* 年 4 月 19 日に尿路感染から回復した。

翌年* 年 3 月 30 日，increased fever（体温上昇）及び right sided chest pain（右側胸痛）により，治験実施施設に再来院した。さらに精密検査を受けるため病院に搬送され，肺炎を伴う right-sided empyema（右側蓄膿）と診断された。empyema（蓄膿）のため，翌年* 年 4 月 1 日に右肋間ドレーン（ICD）を挿入した。翌年* 年 4 月 2 日，活気がなくなり，低血圧及び severe hypoxia（高度の低酸素症）（PCO_2=54 mmHg に上昇）を認めた。ICU に移動し，管理酸素療法，ドパミン，及び抗生物質による治療を受けた。このほかの治療は，オーグメンチン，azee，effcorlin，brozedex，cremaffin，shelcal，duphalac，zosyn，forcan，linospan，アミノフィリン，bambudil，unicontin，duolin，budecort，pan-d，cinid，novaclox，foracort，及び tiova であった。翌年* 年 4 月 19 日，さらに排膿するため in situ に ICD を挿入して退院した。翌年* 年 5 月 27 日に当該事象が消失した。翌年* 年 3 月 30 日に治験薬投与を中止し，翌年* 年 4 月 30 日に再開した。

COPD 罹病期間は 15 年 6 カ月，喫煙歴は 40 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質やステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 0.710 L，FEV_1/FVC の最大値は 29.22%であった。

治験担当医師が報告した重要な既往歴はなかった。eCRF に記録された既往歴は，allergic rhinitis（アレルギー性鼻炎）であった。

有害事象に対する上記の治療に加え，治験担当医師が報告した併用薬はチオトロピウムであった。eCRF に記録された併用薬は，プロピオン酸フルチカゾン及び臭化イプラトロピウムであった。治験担当医師は，当該事象を試験デザインと関連すると考えた。Visit 7 まで tiova による治療を制限していたため，頻繁に増悪を認めたが，ipravent から tiova に切り替えられなかった。治験担当医師は，poor lung function（肺機能低下）により感染しやすくなったと考えた。治験依頼者は，empyema（蓄膿）を伴う肺炎を治験薬（オロダテロール 5 µg）との関連なしと判断した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.6: 12　治験薬と因果関係のある重篤な有害事象を発現した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 11614（Foradil 12 µg 群），COPD＞

治験責任医師/施設番号 : [redacted]/3303

患者（被験者番号 11614）は，タイの 65 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 5 月 22 日に同意取得し，同年* 年 7 月 24 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 7 月 24 日から投与開始し，翌年* 年 6 月 23 日に投与中止した。ホルモテロール 12 µg の投与を受けていた。

ランダム割付けされる前の 同年* 年 5 月 31 日に，dyspnea（呼吸困難）及び湿性咳嗽の症状を伴う COPD の増悪を認めた。患者は入院し，プレドニゾロン，berodual，及びアモキシシリンによる治療を受け退院した。同年* 年 6 月 9 日に当該事象が消失した。

COPD 罹病期間は 26 年 0 カ月，喫煙歴は 47 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質やステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 1.230 L，FEV_1/FVC の最大値は 47.13%であった。

重要な既往歴は，高血圧であった。eCRF に記録された既往歴は，高血圧であった。

治験担当医師が報告した併用薬は，ventolin 及びプラゾシンであった。eCRF に記録された併用薬は，プラゾシンであった。

治験担当医師は，COPD の増悪を試験デザイン（試験の手順）との関連ありとする合理性があると考えた。患者は当該事象が発現するまで，同年* 年 3 月 22 日から 1 日 2 回，計 18 回ピークフロー測定（肺機能検査）を実施している。治験担当医師は，COPD の増悪がこの手順に起因している可能性があるとの見解を示した。治験依頼者は，当該事象と治験薬（ホルモテロール 12 µg）又は試験の手順との関連する可能性はないと判断し，患者の基礎疾患によって説明できるかもしれないと判断した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.6: 12　治験薬と因果関係のある重篤な有害事象を発現した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 12102（Foradil 12 µg 群），Electrocardiogram prolonged QT（心電図 QT 延長），心電図 T 波逆転，胸痛＞

治験責任医師/施設番号 : [redacted]/2404

患者（被験者番号 12102）は，アルゼンチンの 75 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）白人女性の COPD 患者で，同年* 年 10 月 19 日に同意取得し，同年* 年 11 月 7 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 11 月 7 日から投与開始し，翌年* 年 4 月 27 日に投与中止した。ホルモテロール 12 µg の投与を受けていた。

翌年* 年 4 月 27 日（午前 9 時 18 分），患者は atypical precordial pain（非定型前胸部痛），inverted T wave（T 波逆転），及び prolonged QTc interval（QTc 間隔延長）と診断された。同日午前 9 時 49 分に治験薬を投与中止した。入院（入院日と退院日は報告なし）が必要であったことから，当該事象は重篤であると考えられた。患者の冠血管造影図，心エコー図，及び CPK 値はすべて正常であった。当該事象に対して行った治療は，ニトログリセリン及びジルチアゼムであった。inverted T wave（T 波逆転）は 翌年* 年 4 月 27 日の午後 12 時 16 分に，atypical precordial pain（非定型前胸部痛）は同日 13 時 30 分に，いずれも初回発現日に症状が消失した。患者は最終データ収集時に，当該事象 prolonged QTc interval（QTc 間隔延長）の消失はみられなかった。

COPD 罹病期間は 18 年 4 カ月，喫煙歴は 80 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質とステロイド剤をそれぞれ 1 コース投与し（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院はなかった。ベースライン FEV_1 は 0.810 L，FEV_1/FVC の最大値は 45.00%であった。

重要な既往歴は，COPD であった。eCRF に記録された既往歴は高血圧であった。

有害事象に対する上記の治療に加え，治験担当医師が報告した併用薬はエナラプリル，サルブタモール，及びブデソニドであった。eCRF に記録された併用薬は，マレイン酸エナラプリルであった。

治験担当医師は，prolonged QT interval（QT 間隔延長），T wave inversion（T 波逆転），及び胸痛を治験薬との関連がある可能性があると判断し，翌年* 年 4 月 29 日にこの患者の盲検を解除した。
治験依頼者は，prolonged QT interval（QT 間隔延長），T wave inversion（T 波逆転），及び胸痛を治験薬（ホルモテロール 12 µg）との関連なしと判断した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

3.7　申請する適応症に関する比較対照試験 1222.14

A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel group study to assess the efficacy and safety of 48 weeks of once daily treatment of orally inhaled BI 1744 CL (5 µg [2 actuations of 2.5 µg] and 10 µg [2 actuations of 5 µg]) delivered by the RESPIMAT® Inhaler, and 48 weeks of twice daily Foradil® (12 µg) delivered by the Aerolizer® Inhaler, in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14］

本試験は同じ治験実施計画書（試験 1222.13 及び試験 1222.14）に基づいて実施した 2 つの第 III 相試験のうちの 1 試験であった。

1)　試験方法

試験方法の概略を表 3.7: 1 に示した。

表 3.7: 1　　試験方法の概略

<table>
<tr><td>目的</td><td>主目的は，慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に，オロダテロール吸入液 5 µg 及び 10 µg を 1 日 1 回吸入用器具レスピマットを用いて長期投与した際の有効性及び安全性を評価することである。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，ダブルダミー，プラセボ対照，実薬対照，並行群間比較試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>試験 1222.13 と同じ</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>試験 1222.13 と同じ</td></tr>
<tr><td>目標被験者数
患者数</td><td>計画時：860 名（各群 215 名）
登録：937 名，治験薬投与：934 名</td></tr>
<tr><td>投与方法
投与期間</td><td>試験 1222.13 と同じ</td></tr>
<tr><td>観察項目
観察時期</td><td>試験 1222.13 と同じ各 Visit での肺機能検査及び薬物動態採血を以下の表に，主な観察項目と観察時期を表 3.7: 2 に示す。
<table>
<tr><td colspan="2">肺機能検査（FEV_1，FVC）</td></tr>
<tr><td>Visit 1</td><td>来院時</td></tr>
<tr><td>Visit 2，4，5</td><td>治験薬投与 -1 時間，-10 分，投与 5，15，30 分，1，2，3 時間</td></tr>
<tr><td>Visit 3，7，10</td><td>治験薬投与 -10 分，投与 5，15，30 分，1，2，3 時間</td></tr>
<tr><td>Visit 6，8，9</td><td>治験薬投与 -10 分（トラフ測定のみ）</td></tr>
<tr><td colspan="2">薬物動態用採血</td></tr>
<tr><td>Visit 2</td><td>治験薬投与前 2 時間以内</td></tr>
<tr><td>Visit 4，5，6</td><td>治験薬投与後 10 分（-2～+5 分以内）</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

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

表 3.7: 1　　試験方法の概略（続き）

評価項目 評価基準	有効性 同時主要評価項目：$FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量，Mahler TDI 副次評価項目：St. George's Respiratory Questionnaire（SGRQ）， FEV_1 $peak_{0\text{-}3h}$，FVC $AUC_{0\text{-}3h}$，トラフ FVC，FVC $peak_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量，各時点の FEV_1 及び FVC，朝夕のピークフロー（PEFR），日中，夜間及び 1 日（24 時間）の救援治療薬の使用回数，患者の全般的評価（PGR），初回の COPD 増悪までの時間，初回の中等度 COPD 増悪までの時間，初回の COPD 増悪での入院までの時間，増悪率（/人-年），増悪での入院率（/人-年） 薬物動態：オロダテロールの血漿中濃度 薬力学：血中カリウム値 安全性 有害事象（身体所見を含む），バイタルサイン，臨床検査，心電図（12 誘導心電図及びホルター心電図）
解析方法	試験 1222.13 と同じ
被験者数の設定根拠	試験 1222.13 と同じ
治験調整医師	[redacted]
治験実施施設	20 カ国（アルゼンチン，ブラジル，カナダ，チェコ，デンマーク，フィンランド，ドイツ，香港，インド，イタリア，マレーシア，ノルウェー，フィリピン，ルーマニア，ロシア，南アフリカ，韓国，スペイン，スウェーデン，タイ）の計 97 施設
治験実施期間	2009 年 1 月 27 日～2010 年 12 月 8 日

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

表 3.7: 2　　主な観察・検査項目と時期

	スクリーニング期			治験薬投与期									後観察期
来院回数 週	0	1 -2	2 -	2 0	3 2	4 6	5 12	6 18	7 24	8 32	9 40	10 48	11 +2
ファーマコゲノミクス検査				X[1)]									
患者背景		X											
身体所見		X							X			X[5)]	X[6)]
血圧・脈拍数（座位）		X[2)]		X[2)]	X[2)]	X[2)]	X[2)]	X[2)]	X[2)]	X[2)]	X[2)]	X[2,5)]	
臨床検査（空腹時）		X		X			X		X			X[5)]	X[6)]
妊娠検査		X											
12 誘導 ECG		X[3)]		X[3)]		X[3)]	X[3)]		X[3)]			X[3,5)]	X[6)]
ホルター心電図 （投与群あたり 50 名）			X[3)]				X[3)]		X[3)]		X[3)]	X[3)]	
携帯ピークフロー/ 日誌				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
肺機能検査（FEV_1，FVC）		X[4)]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
薬物動態				X		X	X	X					
血中カリウム濃度検査						X[7)]	X[7)]						
Mahler BDI				X									
Mahler TDI						X	X	X	X	X	X	X	
SGRQ				X			X		X			X	
EQ-5D				X		X	X		X	X	X	X	
COPD に対する治療の資源活用の確認				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
患者による全般的評価						X	X		X			X	X[8)]
Health status の確認									X[8)]				X[8)]
有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[5)]	X
併用療法		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[5)]	X

1）　薬理遺伝学検査への同意を取得した患者から 2 検体を採血する。
2）　肺機能検査の前に実施する。
3）　12 誘導心電図は，Visit 1 ですべての患者で，治験中止した場合は中止来院時，Visit 2，4，5，7 及び 10 の治験薬投与前及び投与 40 分後に実施する。ホルター―心電図は，患者 200 名（各群 50 名）のサブセットで治験薬の割付け前（Visit 2）及び Visit 5，7，9 及び 10 で実施する。
4）　サルブタモール 4 吸入（100 μg/吸入）での気道可逆性検査を実施する。
5）　治験参加終了時点で実施する（治験中止した患者を含む）。
6）　Visit 10 で異常がみられた場合に実施する。
7）　血中カリウムは治験薬投与 1 及び 3 時間後に測定する。
8）　治験中止した患者でのみ実施する。治験薬投与 24 週より前に治験中止した場合は，24 週後（予定 Visit 7）及び 50 週後（予定治験終了日；48 週+2 週）に患者と連絡をとる。

引用元：CTD 5.3.5.1-8_ Appendices 16.1.1_FLOW CHART より作成

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

2)　試験結果

(1)　治験対象

a)　被験者の内訳

表 3.7: 3　　被験者の内訳

	プラセボ群 N (%)	オロダテロール 5 µg 群 N (%)	オロダテロール 10 µg 群 N (%)	Foradil 12 µg 群 N (%)	計 [b] N (%)
同意取得					1257
スクリーニング不適格					320
登録・割付け					937
治験薬投与せず					3[a]
治験薬投与	235(100.00)	232(100.00)	234(100.00)	233(100.00)	934(100.00)
治験薬投与完了 [b]	184(78.30)	195(84.05)	198(84.62)	193(82.83)	770(82.44)
治験薬投与中止	51(21.70)	37(15.95)	36(15.38)	40(17.17)	164(17.56)
有害事象	19(　8.09)	16(　6.90)	16(　6.84)	16(　6.87)	67(　7.17)
有害事象：原疾患の悪化	5(　2.13)	6(　2.59)	4(　1.71)	9(　3.86)	24(　2.57)
有害事象：他の疾患の悪化	2(　0.85)	1(　0.43)	3(　1.28)	1(　0.43)	7(　0.75)
有害事象：その他	12(　5.11)	9(　3.88)	9(　3.85)	6(　2.58)	36(　3.85)
効果不十分	8(　3.40)	1(　0.43)	3(　1.28)	2(　0.86)	14(　1.50)
治験実施計画書からの逸脱	2(　0.85)	2(　0.86)	0(　0.00)	2(　0.86)	6(　0.64)
追跡不能	2(　0.85)	1(　0.43)	2(　0.85)	3(　1.29)	8(　0.86)
同意撤回	16(　6.81)	8(　3.45)	8(　3.42)	13(　5.58)	45(　4.82)
その他	4(　1.70)	9(　3.88)	7(　2.99)	4(　1.72)	24(　2.57)

すべての割合（%）は治験薬投与した患者数に基づく。
a）患者（被験者番号 14138 及び 13497）は治験薬投与せずに治験を中止した。患者（被験者番号 13536）は治験薬投与前の心電図結果のため治験薬投与せずに治験を中止した。
b）治験薬投与を中止しなかった全患者（全投与群の完了）
引用元：CTD 5.3.5.1-8_Table 10.1: 1 より作成

b)　治験実施計画書からの逸脱

治験薬を投与した患者 934 名中 120 名（12.8%）に重要な治験実施計画書からの逸脱があった。治験実施計画書からの逸脱の発生は 4 投与群間で同様であった。最も多かった逸脱理由は「治験薬投与期の禁止された薬剤の使用」（50 名［5.3%］）として主に期限切れの Foradil 又はプラセボ製剤の使用，「同意取得時期の違反（遅延）」（30 名［3.2%］），及び「主要評価項目の測定 Visit（Visit 7）前日の治験薬未服薬」（13 名［1.4%］）であった。他の理由による治験実施計画書からの逸脱は全体の 1%未満であった。

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

c)　解析対象集団

同意取得した患者 1257 名のうち，937 名が本治験に組み入れられ，934 名（男性 758 名，女性 176 名）が治験薬の投与を受けた。患者 3 名は治験薬投与開始前に中止となった（同意撤回 2 名，治験薬投与前の心電図結果による除外 1 名）。治験薬投与を受けた全患者（934 名）を安全性解析対象集団に含めた。治験薬投与を受けた患者のうち，服薬遵守に問題のあった 1 名及び同時主要評価項目のベースライン値の欠測又は治験薬投与期間中の測定がなかった 5 名を除く 928 名を有効性解析対象集団（FAS）に含めた。治験薬投与を受けた患者のうち 770 名（82.4%）が 48 週の治験薬投与を完了した。薬物動態データを得られた患者 437 名（46.8%，内訳はオロダテロール 5 μg 群 194 名［83.6%］，10 μg 群 222 名［94.9%］，Foradil 12 μg 群 0 名，及びプラセボ群 21 名［8.9%］）を薬物動態解析対象集団に含めた。

d)　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

本治験の患者は，大多数が男性（81.2%）で，白人が 66.5%又はアジア人が 33.2%，年齢は平均 64.1 歳，身長は平均 167.7 cm，体重は平均 70.6 kg，BMI は平均 25.0 kg/m^2 で，COPD の罹病期間は平均 6.6 年であった。

治験薬の平均服薬率は，97.45%と高く，各投与群で同程度であった（96.70%～98.26%）。

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

表 3.7: 4　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

	プラセボ群	オロダテロール 5 µg 群	オロダテロール 10 µg 群	Foradil 12 µg 群	計
患者数	235	232	234	233	934
性別 [N (%)]					
男性	195 (83.0)	187 (80.6)	184 (78.6)	192 (82.4)	758 (81.2)
女性	40 (17.0)	45 (19.4)	50 (21.4)	41 (17.6)	176 (18.8)
年齢 [歳]					
平均値	63.9	63.7	63.8	65.0	64.1
SD	7.8	8.8	8.5	8.2	8.3
人種 [N (%)]					
白人	156 (66.4)	153 (65.9)	158 (67.5)	154 (66.1)	621 (66.5)
黒人／アフリカ系アメリカ人	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)
アジア人	78 (33.2)	78 (33.6)	76 (32.5)	78 (33.5)	310 (33.2)
アメリカ／アラスカ先住民	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
身長 [cm]					
患者数	235	231	234	233	933
平均値	167.5	167.7	168.4	167.2	167.7
SD	8.4	9.3	8.5	8.3	8.6
体重 [kg]					
患者数	234	231	234	233	932
平均値	70.7	70.0	72.4	69.3	70.6
SD	17.4	19.4	17.9	17.1	18.0
BMI [kg/m^2]					
患者数	234	231	234	233	932
平均値	25.0	24.7	25.5	24.6	25.0
SD	5.3	6.0	5.7	5.1	5.5
飲酒 [N (%)]					
非飲酒者	127 (54.0)	114 (49.1)	108 (46.2)	115 (49.4)	464 (49.7)
飲酒者（治験参加に影響しない程度の飲酒）	105 (44.7)	118 (50.9)	125 (53.4)	117 (50.2)	465 (49.8)
喫煙 [N (%)]					
元喫煙者	163 (69.4)	144 (62.1)	158 (67.5)	161 (69.1)	626 (67.0)
喫煙者	72 (30.6)	88 (37.9)	76 (32.5)	72 (30.9)	308 (33.0)
喫煙歴 [pack-years]					
平均値	41.2	40.7	43.6	44.5	42.5
SD	23.5	24.9	28.6	28.1	26.4
罹病期間 [年]					
患者数	232	231	232	232	927
平均値	6.7	6.3	7.0	6.6	6.6
SD	5.9	5.7	6.4	6.4	6.1
最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
中央値	5	5	5	5	5
最大値	39	35	49	65	65
罹病期間 [N (%)]					
1 年未満	20 (8.5)	30 (12.9)	25 (10.7)	24 (10.3)	99 (10.6)
1～10 年未満	165 (70.2)	157 (67.7)	152 (65.0)	153 (65.7)	627 (67.1)
10～20 年未満	38 (16.2)	35 (15.1)	44 (18.8)	47 (20.2)	164 (17.6)
20 年以上	9 (3.8)	9 (3.9)	11 (4.7)	8 (3.4)	37 (4.0)
未記載	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)	7 (0.7)

引用元：CTD 5.3.5.1-8_Table 11.2.1: 1, Table 11.2.3: 1

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

表 3.7: 5　スクリーニング時の肺機能検査値（気管支拡張薬投与後，治験薬投与した集団）

	プラセボ群 N (%)	オロダテロール 5 µg 群 N (%)	オロダテロール 10 µg 群 N (%)	Foradil 12 µg 群 N (%)	計 N (%)
患者数	235	232	234	233	934
FEV_1 [L]					
平均値	1.414	1.424	1.411	1.357	1.402
SD	0.502	0.502	0.484	0.479	0.492
% predicated normal FEV_1 - ECSC[a)]					
平均値	52.0	52.2	51.3	51.0	51.5
SD	16.0	14.7	14.9	15.8	15.3
GOLD I: ≥ 80%	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.3)	5 (0.5)
GOLD II: 50 to < 80%	132 (56.2)	130 (56.0)	114 (48.7)	111 (47.6)	487 (52.1)
GOLD III: 30 to < 50%	76 (32.3)	84 (36.2)	106 (45.3)	97 (41.6)	363 (38.9)
GOLD IV: < 30%	26 (11.1)	17 (7.3)	14 (6.0)	22 (9.4)	79 (8.5)
FEV_1 [L] change from pre-bronchodilator					
平均値	0.142	0.150	0.160	0.148	0.150
SD	0.144	0.155	0.133	0.143	0.144
FEV_1 [% change from pre-bronchodilator]					
平均値	12.2	13.5	14.6	13.9	13.6
SD	11.9	14.3	12.9	13.6	13.2
FVC [L]					
平均値	2.989	3.054	2.956	2.933	2.983
SD	0.856	0.887	0.853	0.774	0.843
FEV_1/FVC [%]					
平均値	47.7	47.0	48.2	46.5	47.3
SD	11.9	10.9	10.7	11.5	11.2

サルブタモール 400 µg 吸入 10～15 分後
a）気管支拡張薬投与後の $FEV_{1\%}$予測値に基づく GOLD 分類
引用元：CTD 5.3.5.1-8_Table 11.2.6: 2

(2) 有効性

本章では，試験 1222.14 のみのデータに基づき，肺機能検査（FEV_1 及び FVC，プラセボとの比較），ピークフロー（PEFR），救援治療薬の使用頻度，患者の全般的評価（PGR），及び COPD 増悪を示した。他の有効性評価として，（i）Mahler TDI 総スコア（同時主要評価項目），（ii）SGRQ 総スコア（重要な副次評価項目），（iii）オロダテロールと Foradil の比較（投与 24 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$，トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量，及び Mahler TDI 総スコア）（重要な副次評価項目），及び（iv）48 週にわたる Mahler Dyspnoea Indices の各スコア及び SGRQ の各スコア（他の副次評価項目）は，事前に定められた試験 1222.14 及び同デザインの試験 1222.13 の併合解析に基づき，別の章［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993］に示した。

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

同時主要評価項目

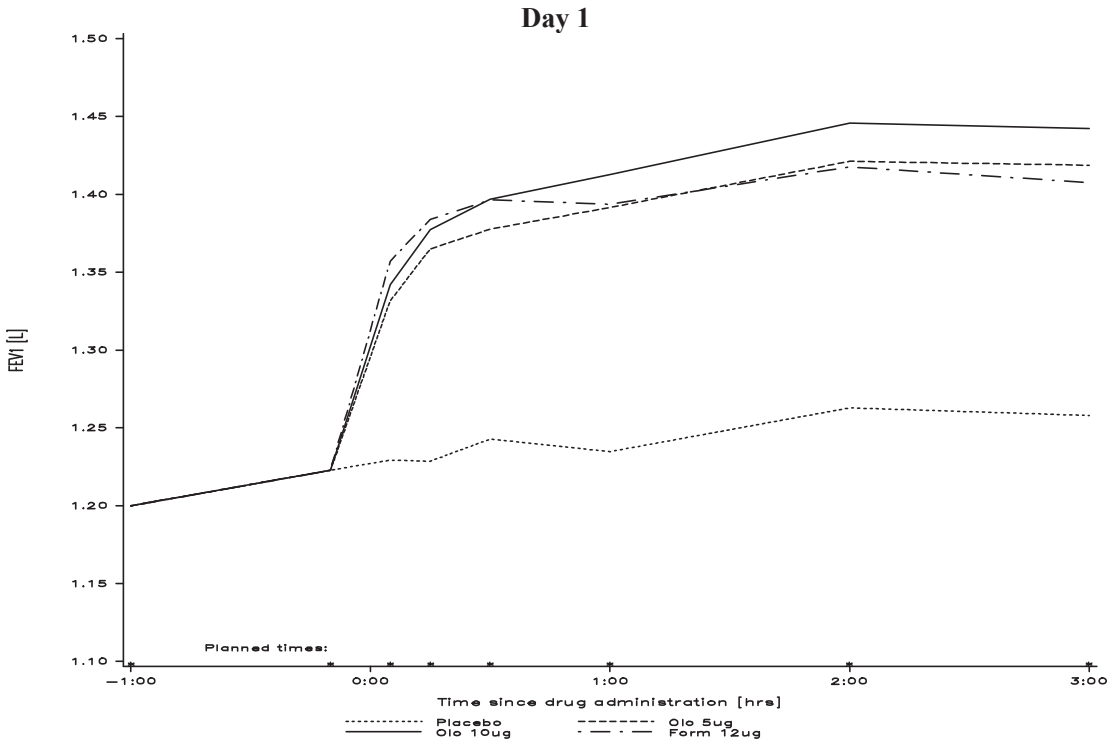
投与 24 週（Day 169）の $FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量では，オロダテロール 5 µg 及び 10 µg とプラセボとの差は，それぞれ 0.129 L（0.116 L 対-0.013 L）及び 0.154 L（0.140 L 対-0.013 L）であり，いずれもプラセボに対し統計的に有意な改善が認められた（いずれも $p<0.0001$）。Foradil 12 µg とプラセボとの差は 0.150 L（0.137 L 対-0.013 L）であり，統計的に有意な増加が認められた（$p<0.0001$）。

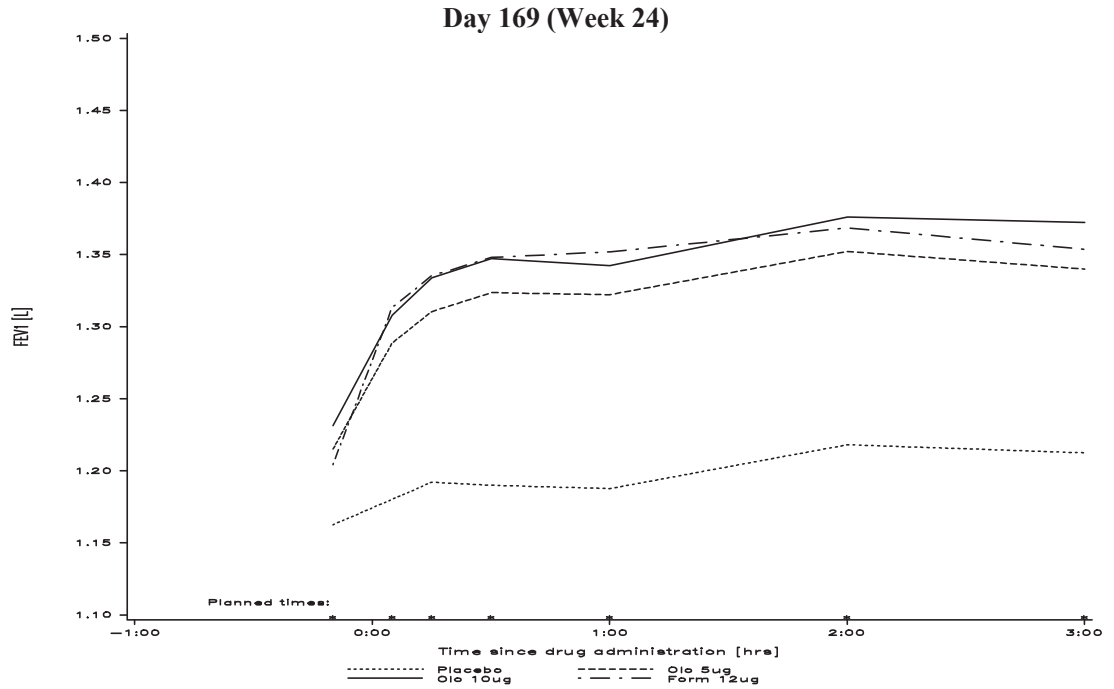
投与 24 週のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量では，オロダテロール 5 µg 及び 10 µg とプラセボの差は，それぞれ 0.053 L（-0.003 L 対-0.055 L）及び 0.069 L（0.014 L 対-0.055 L）であり，いずれもプラセボに対し統計的に有意な改善が認められた（いずれも $p\leq0.0055$）。Foradil 12 µg とプラセボの差は 0.042 L（-0.013 L 対-0.055 L）であり，統計的に有意な増加が認められた（$p=0.0270$）。

スクリーニング時にチオトロピウム投与中であった患者は治験期間中もチオトロピウム投与を併用療法として継続したため，チオトロピウム併用有無で層別ランダム化し，チオトロピウム併用有無を主解析のモデルの共変量に含めた。チオトロピウムの併用なしの患者（患者の約 75%）での結果は全体の結果と一致した。チオトロピウムの併用ありの患者でもオロダテロールによる改善がみられたが，患者数が少なかったため評価は困難であると考えられた。

TDI は，本治験（試験 1222.14）及び同デザインの試験 1222.13 の併合データセットを用い，別の章［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993］に示した。併せて，チオトロピウム併用有無による解析も別の章［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993］に示した。

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





Olo：オロダテロール，Form：Foradil
欠測値の補完解析
投与 1 日の投与前平均及び SE はすべての投与群にわたり集計された観察値
共通のベースライン平均 (SE)：1.211 (0.015)
患者数：プラセボ群 233 名，オロダテロール 5 µg 群 230 名，オロダテロール 10 µg 群 233 名，Foradil 12 µg 群 232 名
引用元：CTD 5.3.5.3-2_Figure 11.4.1: 1

図 3.7: 1　　投与 1 日及び投与 24 週の治験薬吸入後 3 時間 FEV_1 の調整平均値（FAS）

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

表 3.7: 6　投与 24 週の FEV_1AUC_{0-3h} のベースラインからの変化量[L]の調整平均値（SE）（FAS）

	投与群	プラセボとの差		
投与群	平均値 (SE)	平均値 (SE)	p 値	95%信頼区間
プラセボ	-0.013 (0.014)			
オロダテロール 5 μg	0.116 (0.014)	0.129 (0.019)	<0.0001	(0.091, 0.167)
オロダテロール 10 μg	0.140 (0.014)	0.154 (0.019)	<0.0001	(0.116, 1.191)
Foradil 12 μg	0.137 (0.014)	0.150 (0.019)	<0.0001	(0.112, 0.188)

空間ベキ共分散構造を用いた混合効果反復測定モデル（MMRM）に基づく
欠測値の補完解析
患者数：プラセボ群 233 名，オロダテロール 5 μg 群 230 名，オロダテロール 10 μg 群 233 名，Foradil 12 μg 群 232 名
共通のベースライン平均 (SE)：1.211 (0.015)
引用元：CTD5.3.5.3-2_ Table 11.4.1.1.1: 1

表 3.7: 7　投与 24 週のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量[L]の調整平均値（SE）（FAS）

	投与群	プラセボとの差		
投与群	平均値 (SE)	平均値 (SE)	p 値	95%信頼区間
プラセボ	-0.055 (0.014)			
オロダテロール 5 μg	-0.003 (0.014)	0.053 (0.019)	0.0055	(0.015, 0.090)
オロダテロール 10 μg	0.014 (0.014)	0.069 (0.019)	0.0003	(0.032, 0.106)
Foradil 12 μg	-0.013 (0.014)	0.042 (0.019)	0.0270	(0.005, 0.080)

空間ベキ共分散構造を用いた混合効果反復測定モデル（MMRM）に基づく
欠測値の補完解析
患者数：プラセボ群 232 名，オロダテロール 5 μg 群 229 名，オロダテロール 10 μg 群 228 名，Foradil 12 μg 群 229 名
共通のベースライン平均 (SE)：1.213 (0.015)
引用元：CTD 5.3.5.3-2_Table 11.4.1.1.2: 1

重要な副次評価項目

TDI 同様, 重要な副次評価項目であった SGRQ の解析は試験 1237.13 及び試験 1237.14 の併合データセットを用い，別の章［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993］に示した。試験毎の TDI，SGRQ の結果は各試験の総括報告書に示した［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14］。

他の副次評価項目

48 週にわたる治験薬投与期の肺機能（FEV_1 及び FVC）の解析結果は概して，オロダテロールのいずれの投与量（5 μg 及び 10 μg）でも主解析の結果と一致した。以下の副次評価項目は，実薬投与群（オロダテロールの両投与量及び Foradil 12 μg のいずれも）でプラセボに対し統計的に有意な増加が認められた（$p<0.0001$～$p=0.0270$）。

・FEV_1AUC_{0-3h} のベースラインからの変化量及び FEV_1 $peak_{0-3h}$ のベースラインからの変化量（各 Visit でのプラセボに対する実薬投与 3 群で有意な増加）

・トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（Foradil 12 μg 群の投与 48 週を除き，各 Visit でのプラセボに対する実薬投与 3 群での有意な増加［$p=0.0664$］）

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

・各時点の調整平均 FEV_1 のベースラインからの変化量（投与後 PFT を実施した各 Visit のプラセボに対する実薬投与 3 群での有意な増加）

・FVC $AUC_{0\text{-}3h}$ 及び FVC $peak_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量（全 Visit のプラセボに対する実薬投与 3 群での有意な増加）

・トラフ FVC のベースラインからの変化量 : 投与 24 週（オロダテロール 5 μg 群 p=0.0718 及び 10 μg 群 p=0.0863）及び投与 32 週（オロダテロール 10 μg 群 p=0.0601）を除く全 Visit で，オロダテロールのいずれの投与量（5 μg 及び 10 μg）も，プラセボに対する統計的に有意な増加が認められた。投与 32 週のオロダテロール 5 μg 群のトラフ FVC のベースラインからの変化量は統計的に有意な増加が示された。Foradil 12 μg 群では，投与 24 週（p=0.2982），32 週（p=0.2573），40 週（p=0.1598），及び 48 週（p=0.3147）を除く全 Visit で，統計的に有意な増加が認められた。

・各時点の調整平均 FVC（投与後 PFT を実施した全 Visit のプラセボに対する実薬投与 3 群での有意な増加）

肺機能改善が示された主解析及び副次解析と同様に，48 週までの PEFR の改善，救援治療薬の使用回数の減少，患者による全般評価の改善が示された。

朝夕の PEFR（週平均値）は，オロダテロール（5 μg 及び 10 μg）及び Foradil 12 μg の 48 週にわたるすべての Visit で，プラセボに対して統計的に有意な改善が認められた。

救援治療薬の日中，夜間，及び 1 日（24 時間）使用は，オロダテロール（5 μg 及び 10 μg）及び Foradil 12 μg 投与で，プラセボに対して減少が認められた。オロダテロール 10 μg 群では，救援治療薬のほとんどの週の日中の平均使用量，すべての週の夜間及び 1 日（24 時間）の平均使用量で，プラセボに対して統計的に有意な減少が認められた。オロダテロール 5 μg 群及び Foradil 12 μg 群でも，救援治療薬の日中，夜間，及び 1 日（24 時間）の週平均使用量はプラセボに対して減少がみられたが，減少の程度はオロダテロール 10 μg 群でみられた減少より一貫して小さく，統計的に有意な減少は認められなかった。

患者の全般的評価は，オロダテロール 10 μg 群及び Foradil 12 μg 群の投与 6 週，12 週，及び 24 週，オロダテロール 5 μg 群の投与 6 週及び 12 週で，プラセボに対して統計的に有意な呼吸状態の改善が認められた。

初回の COPD 増悪までの時間，初回の中等度 COPD 増悪までの時間，及び初回の入院に至った COPD 増悪までの時間では，オロダテロール又は Foradil 12 μg のいずれにおいてもプラセボに対し統計的に有意な改善はみられなかった。初回の COPD 増悪までの平均時間のプラセボに対するハザード比は，オロダテロール 5 μg 群で 0.802（p=0.1946），10 μg 群で 0.872（p=0.141），及び Foradil 12 μg 群で 0.922（p=0.6404）であった。COPD 増悪，中等度 COPD 増悪，及び入院に至った COPD 増悪の回数の平均（いずれも/人年）は，実薬投与 3 群のいずれもでプラセボに対し統計的に有意な差はなかった。

(3) 薬物動態及び薬力学

オロダテロール吸入投与 10 分後の血漿中濃度（$C_{0.167,ss}$，幾何平均値）は，オロダテロール 5 μg 群（3.92 pg/mL）に比べてオロダテロール 10 μg 群（6.98 pg/mL）で 1.8 倍高かった。血漿中濃度

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

の増加が用量比の増加より小さかった理由は，血漿中濃度の定量下限未満のデータが，オロダテロール 10 µg 群（N=39）に比べてオロダテロール 5 µg 群（N=187）で多く認められたためであり，そのため，オロダテロール 5 µg 群の幾何平均値は過大評価されている可能性が考えられた。

オロダテロールの投与 10 分後の血漿中濃度と投与 3 時間後の血中カリウム濃度との間の相関関係は，投与 6 週と投与 12 週との間で異なり，一定の傾向は示さなかった。オロダテロールの血漿中濃度は，白人に比べてアジア人で若干高い傾向が認められた。

表 3.7: 8　　オロダテロールの血漿中濃度（人種別）

$C_{0.167,ss}$ [pg/mL]	全患者	白人	アジア人	アメリカ／アラスカ先住民
投与群：オロダテロール 5 µg				
患者数	182	118	63	1
平均値	4.56	4.45	4.72	6.56
SD	4.69	5.50	2.86	---
最小値	2.00	2.00	2.03	6.56
Q1	2.73	2.66	2.92	6.56
中央値	3.61	3.55	3.79	6.56
Q3	5.08	4.87	5.82	6.56
最大値	83.2	83.2	21.7	6.56
CV [%]	103	124	60.6	---
gMean	3.92	3.78	4.15	6.56
gCV [%]	50.5	49.7	51.4	---
投与群：オロダテロール 10 µg				
患者数	216	147	69	---
平均値	8.60	8.06	9.74	---
SD	6.84	6.63	7.16	---
最小値	2.0	2.0	2.05	---
Q1	4.43	4.11	5.11	---
中央値	6.63	6.30	8.08	---
Q3	10.6	9.80	12.1	---
最大値	74.1	74.1	63.2	---
CV [%]	79.6	82.3	73.5	---
gMean	6.98	6.54	8.01	---
gCV [%]	68.6	67.8	67.6	---

gMean：幾何平均値，gCV：幾何変動係数
---：算出せず
全患者の全 PK 測定日（投与 6 週，12 週及び 18 週）に基づく記述統計
総サンプル数：オロダテロール 5 µg 群 389 例，オロダテロール 10 µg 群 536 例
引用元：CTD 5.3.5.1-8_Table 11.5.2.1: 1, Table 15.5.1.2: 1 より作成

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

(4) 安全性

a)　曝露状況

934 名の患者が治験薬投与を受けた（オロダテロール 5 μg，10 μg，Foradil 12 μg 及びプラセボでそれぞれ，232 名，234 名，233 名及び 235 名であった）。治験薬の平均曝露期間は，オロダテロール 5 μg（308.5 日），10 μg（306.6 日），及び Foradil 12 μg（302.4 日）よりプラセボ（291.4 日）で短かった。この差は，治験薬投与の途中中止がオロダテロール 5 μg（37 名［16.0%］），10 μg 群（36 名［15.4%］），及び Foradil 12 μg（40 名［17.2%］）よりプラセボ（51 名［21.7%］）で多かったことによる可能性が高い。

b)　有害事象

本治験で有害事象が発現した患者は 934 名中 680 名（72.8%）であった。有害事象が発現した患者の割合（%）は 4 投与群で同様であり，オロダテロール 5 μg，10 μg，Foradil 12 μg 及びプラセボでそれぞれ，72.8%（169 名），72.2%（169 名），72.5%（169 名）及び 73.6%（173 名）であった。

ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。高度と判断された有害事象が発現した患者は 934 名中 115 名（12.3%）であった。高度の有害事象の発現割合は投与群間で同様であり，オロダテロール 5 μg，10 μg，Foradil 12 μg 及びプラセボでそれぞれ，9.1%（21 名），14.1%（33 名），12.0%（28 名）及び 14.0%（33 名）であった。高度の有害事象（基本語）の発現に特定の傾向は認められなかった。

c)　高頻度に発現した有害事象

治験薬投与下で認められた有害事象の大多数は呼吸器系の事象であった（39.2%，934 名中 366 名）。治験薬投与下で最も高頻度に発現した有害事象（MedDRA 基本語）は，COPD（報告された用語は excerbation［COPD 増悪］，worsening［悪化］又は deterioration［状態悪化］）27.5%（257 名），鼻咽頭炎 11.8%（110 名），上気道感染 7.4%（69 名），及び咳嗽 5.1%（48 名）であった。これらの事象のうち，鼻咽頭炎のみオロダテロール群（5 μg 及び 10 μg）でプラセボ群より発現頻度が高かった。内訳は，オロダテロール 5 μg，10 μg，Foradil 12 μg 及びプラセボでそれぞれ，15.9%（37 名），12.0%（28 名），9.9%（23 名）及び 9.4%（22 名）であった。他のすべての有害事象の発現は全患者の 5%以下であった。

d)　治験薬と因果関係がある有害事象

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発現した患者は 934 名中 77 名（8.2%）であった。内訳は，オロダテロール 5 μg，10 μg，Foradil 12 μg 及びプラセボでそれぞれ，12 名（5.2%），14 名（6.0%），26 名（11.2%）及び 25 名（10.6%）であった。治験薬と因果関係ありの有害事象（基本語）の発現割合に全体的な傾向は認められなかった。

治験担当医師が治験薬と因果関係ありと判断した高度な有害事象は，オロダテロール（5 μg 及び 10 μg）でなし，Foradil 12 μg で 1 名，プラセボで 7 名で報告された。

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

e)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡

全体で，本治験で割付けされた患者のうち 31 名の死亡が報告された。患者 25 名は治験薬投与中に発現した有害事象により死亡した（オロダテロール 5 µg，10 µg，Foradil 12 µg 及びプラセボでそれぞれ，7 名，6 名，6 名及び 6 名）。患者 3 名は治験薬投与後（後観察期）に発現した有害事象により死亡した（オロダテロール 10 µg で 1 名，プラセボで 2 名）。患者 4 名は治験終了後に発現した有害事象により死亡した（オロダテロール 5 µg で 1 名，Foradil 12 µg で 1 名，プラセボで 1 名）。患者 1 名（オロダテロール 5 µg）は治験薬投与中及び投与後（後観察期）に発現した有害事象により死亡したが，本治験の死亡総数では 1 名として集計された。患者 3 名の死亡はスクリーニング期間中であり割付けは行われなかった。いずれの死亡も治験薬と因果関係ありと判断されたものはなかった。うちプラセボ投与を受けていた患者 1 名の死亡は，治験担当医師により試験デザインと関連ありと判断された。死亡に至った有害事象で最も高頻度の事象は COPD であった（7 名）。

死亡した患者の詳細（経過）

死亡した患者の詳細は表 3.7: 11 で示した。

重篤な有害事象

本治験中に 1 件以上の重篤な有害事象が発現した患者は 934 名中 159 名（17.0%）であった。内訳は，オロダテロール 5 µg，10 µg，Foradil 12 µg 及びプラセボでそれぞれ，34 名（14.7%），41 名（17.5%），36 名（15.5%）及び 48 名（20.4%）であった。治験薬投与下で発現した重篤な有害事象のうち最も高頻度に報告された事象は，慢性閉塞性肺疾患（67 名，7.2%），肺炎（15 名，1.6%），呼吸困難（5 名，0.5%），心房細動（4 名，0.4%），肺塞栓症（4 名，0.4%），呼吸不全（4 名，0.4%），気胸（3 名，0.3%），椎間板突出（3 名，0.3%），急性心筋梗塞（3 名，0.3%），急性冠動脈症候群（3 名，0.3%）及び死亡（3 名，0.3%）であった。他に患者 3 名以上に報告された重篤な有害事象はなかった。

治験薬投与下で発現した重篤な有害事象のうち治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判断された事象は，オロダテロール 5 µg では報告されず，オロダテロール 10 µg で 1 名に，Foradil 12 µg で 5 名に，プラセボで 4 名に報告されており，5 名（オロダテロール 10 µg 1 名，Foradil 12 µg 1 名，プラセボ 3 名）の重篤な有害事象は治験薬と因果関係ありと判断され，4 名（すべて Foradil 12 µg）の重篤な有害事象（COPD）は試験デザインの手順と関連すると判断された。オロダテロール 10 µg 群の 1 名は，治験薬投与後（後観察期，治験薬投与中止後 13 日以降）に浮動性めまいが報告され，治験薬と因果関係ありと判断された。

治験薬と因果関係がある重篤な有害事象を発現した患者の詳細（経過）

治験薬と因果関係がある重篤な有害事象を発現した患者の詳細は表 3.7: 12 で示した。

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

治験薬投与中止に至った有害事象

934 名中 67 名（7.2%）の患者が，治験薬投与下で発現した 1 件以上の有害事象により治験薬投与を中止した。その内訳は，オロダテロール 5 µg，10 µg，Foradil 12 µg 及びプラセボでそれぞれ，15 名（6.5%），16 名（6.8%），17 名（7.3%）及び 19 名（8.1%）であった。治験薬投与下で発現した，治験薬投与中止に至った有害事象で最も高頻度の事象は，慢性閉塞性肺疾患の増悪（22 名，2.4%），呼吸困難（4 名，0.4%），死亡（3 名，0.3%），肺炎（2 名，0.2%），膀胱癌（2 名，0.2%），肺の悪性新生物（2 名，0.2%），急性心筋梗塞（2 名，0.2%），心房細動（2 名，0.2%），心室性期外収縮（2 名，0.2%），呼吸不全（2 名，0.2%），急性腎不全（2 名，0.2%），及び胸痛（2 名，0.2%）であった。COPD の増悪の有害事象による治験薬投与中止の頻度は，オロダテロール 5 µg，10 µg，Foradil 12 µg 及びプラセボでそれぞれ 2.2%，2.6%，3.0%及び 1.7%であった。

他の重要な有害事象

本治験で事前に定義された重要な有害事象はなかった。ICH E3 基準に従い「他の重要な有害事象」として分類された有害事象が患者 934 名中 25 名（2.7%）に発現した。この分類には，血液学的及びその他の臨床検査の顕著な異常，並びに介入（治験薬投与の中止，減量又は重要な併用療法など）のいずれかに至った，重篤でない有害事象すべてを含む。

「他の重要な有害事象」が発現した患者の割合（%）は 4 投与群間で同様であり，その内訳は，オロダテロール 5 µg，10 µg，Foradil 12 µg 及びプラセボでそれぞれ，2.6%（6 名），2.1%（5 名），3.0%（7 名）及び 3.0%（7 名）であった。「他の重要な有害事象」（器官別大分類又は基本語）の発現割合に投与群間で特に差は認められなかった。

f)　臨床検査，バイタルサイン，身体所見及び 12 誘導心電図

バイタルサイン，臨床検査パラメータ，12 誘導心電図，ホルター心電図，及び身体所見での異常の発現は，投与群間で特に差は認められなかった。平均血中カリウム濃度は，実薬投与 3 群すべて（オロダテロール 5 µg，オロダテロール 10 µg，及び Foradil 12 µg）でプラセボと比べて統計的に有意な減少はなかった。12 誘導心電図及びホルター心電図のデータの総合的な解析は，本治験（試験 1222.14）及び同デザインの試験（試験 1222.13）から得られたデータに基づく。併合解析の結果は別途，報告書［CTD 5.3.5.3-2_試験 1222.9993］に示す。

g)　忍容性

オロダテロール（5 µg 及び 10 µg）の 48 週間長期吸入投与の安全性及び忍容性は概して良好であり，安全性に懸念される問題は認められなかった。

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

(5) まとめ

肺機能に関して，オロダテロール 5 μg 及び 10 μg の 1 日 1 回投与で，同時主要評価項目である投与 24 週の $FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量にプラセボと比べて統計的に有意な改善が示されたことから，本治験の主目的は達成された。オロダテロール 5 μg 及び 10 μg の 1 日 1 回投与の安全性及び忍容性は概して良好であり，安全性に懸念される問題は認められなかった。

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

表 3.7: 9　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.14）

System organ class/ Preferred term	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	3	(100.0)	235	(100.0)	232	(100.0)	234	(100.0)	233	(100.0)	934	(100.0)
Total with adverse events	1	(33.3)	173	(73.6)	169	(72.8)	169	(72.2)	169	(72.5)	680	(72.8)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	0	(0.0)	83	(35.3)	100	(43.1)	89	(38.0)	78	(33.5)	350	(37.5)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	0	(0.0)	22	(9.4)	37	(15.9)	28	(12.0)	23	(9.9)	110	(11.8)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	0	(0.0)	19	(8.1)	14	(6.0)	15	(6.4)	21	(9.0)	69	(7.4)
Bronchitis (気管支炎)	0	(0.0)	9	(3.8)	13	(5.6)	10	(4.3)	8	(3.4)	40	(4.3)
Pneumonia (肺炎)	0	(0.0)	7	(3.0)	6	(2.6)	12	(5.1)	9	(3.9)	34	(3.6)
Influenza (インフルエンザ)	0	(0.0)	4	(1.7)	3	(1.3)	5	(2.1)	6	(2.6)	18	(1.9)
Respiratory tract infection (気道感染)	0	(0.0)	2	(0.9)	6	(2.6)	5	(2.1)	4	(1.7)	17	(1.8)
Urinary tract infection (尿路感染)	0	(0.0)	4	(1.7)	2	(0.9)	3	(1.3)	5	(2.1)	14	(1.5)
Cystitis (膀胱炎)	0	(0.0)	3	(1.3)	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	6	(0.6)
Gastroenteritis (胃腸炎)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	3	(1.3)	2	(0.9)	8	(0.9)
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)	3	(1.3)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.9)	7	(0.7)
Lower respiratory tract infection (下気道感染)	0	(0.0)	2	(0.9)	3	(1.3)	2	(0.9)	1	(0.4)	8	(0.9)
Oral candidiasis (口腔カンジダ症)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	6	(0.6)
Respiratory tract infection viral (ウイルス性気道感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.4)
Sinusitis (副鼻腔炎)	0	(0.0)	3	(1.3)	3	(1.3)	3	(1.3)	0	(0.0)	9	(1.0)
Abscess limb (四肢膿瘍)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)
Febrile infection (熱性感染症)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.3)
Herpes zoster (帯状疱疹)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.5)
Hordeolum (麦粒腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
Laryngitis (喉頭炎)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.9)	5	(0.5)
Pharyngitis (咽頭炎)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	2	(0.9)	2	(0.9)	7	(0.7)
Rhinitis (鼻炎)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	5	(0.5)
Viral infection (ウイルス感染)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	5	(0.5)
Abscess (膿瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)

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

表 3.7: 9　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.14）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	3	(100.0)	235	(100.0)	232	(100.0)	234	(100.0)	233	(100.0)	934	(100.0)
Total with adverse events	1	(33.3)	173	(73.6)	169	(72.8)	169	(72.2)	169	(72.5)	680	(72.8)
Abscess jaw (顎膿瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Acute sinusitis (急性副鼻腔炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Amoebiasis (アメーバ症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Bacterial infection (細菌感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Body tinea (体部白癬)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Borrelia infection (ボレリア感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Bronchopulmonary aspergillosis (気管支肺アスペルギルス症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Candidiasis (カンジダ症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Carbuncle (癰)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Cellulitis (蜂巣炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.2)
Cellulitis pharyngeal (咽頭蜂巣炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Chlamydial infection (クラミジア感染)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Cholecystitis infective (感染性胆嚢炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Diarrhoea infectious (感染性下痢)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Diverticulitis (憩室炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Ear infection (耳感染)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Erysipelas (丹毒)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Eye infection (眼感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Fungal infection (真菌感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Furuncle (せつ)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Gastroenteritis norovirus (ノロウイルス性胃腸炎)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Gastroenteritis viral (ウイルス性胃腸炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Gingival abscess (歯肉膿瘍)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
H1N1 influenza (Ｈ１Ｎ１インフルエンザ)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Helicobacter gastritis (ヘリコバクター性胃炎)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

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

表 3.7: 9　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.14）（続き）

System organ class/ Preferred term	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	3	(100.0)	235	(100.0)	232	(100.0)	234	(100.0)	233	(100.0)	934	(100.0)
Total with adverse events	1	(33.3)	173	(73.6)	169	(72.8)	169	(72.2)	169	(72.5)	680	(72.8)
Herpes simplex (単純ヘルペス)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Herpes virus infection (ヘルペスウイルス感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Impetigo (膿痂疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Incision site infection (切開部位感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Infected epidermal cyst (感染性表皮嚢胞)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Infected skin ulcer (感染性皮膚潰瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Infection (感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Kidney infection (腎感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Lobar pneumonia (大葉性肺炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Localised infection (限局性感染)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Oesophageal candidiasis (食道カンジダ症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Onychomycosis (爪真菌症)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(0.3)
Oral fungal infection (口腔真菌感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Orchitis (精巣炎)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Oropharyngeal candidiasis (中咽頭カンジダ症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Otitis externa (外耳炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Peritonsillar abscess (扁桃周囲膿瘍)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Pharyngotonsillitis (咽頭扁桃炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Pulmonary tuberculosis (肺結核)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Pyelonephritis (腎盂腎炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Relapsing fever (回帰熱)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Scarlet fever (猩紅熱)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Sepsis (敗血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Skin infection (皮膚感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Sputum purulent (膿性痰)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Staphylococcal infection (ブドウ球菌感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)

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

表 3.7: 9　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.14）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	3	(100.0)	235	(100.0)	232	(100.0)	234	(100.0)	233	(100.0)	934	(100.0)
Total with adverse events	1	(33.3)	173	(73.6)	169	(72.8)	169	(72.2)	169	(72.5)	680	(72.8)
Strongyloidiasis (糞線虫症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.2)
Subcutaneous abscess (皮下組織膿瘍)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Tinea versicolour (癜風)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Tonsillitis (扁桃炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Tooth abscess (歯膿瘍)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
Tooth infection (歯感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(0.3)
Tracheobronchitis (気管気管支炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Tuberculosis (結核)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Upper respiratory fungal infection (真菌性上気道感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Ureteritis (尿管炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Vaginal infection (膣感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Viral tonsillitis (ウイルス性扁桃炎)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Viral upper respiratory tract infection (ウイルス性上気道感染)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
Vulvovaginal mycotic infection (外陰膣真菌感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(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）)	0	(0.0)	3	(1.3)	6	(2.6)	8	(3.4)	4	(1.7)	21	(2.2)
Skin papilloma (皮膚乳頭腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	1	(0.4)	4	(0.4)
Adenoma benign (良性腺腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Bladder cancer (膀胱癌)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Breast cancer (乳癌)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Hepatic neoplasm malignant (肝の悪性新生物)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Laryngeal cancer (喉頭癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Lipoma (脂肪腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Lung adenocarcinoma (肺腺癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

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

表 3.7: 9　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.14）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	3	(100.0)	235	(100.0)	232	(100.0)	234	(100.0)	233	(100.0)	934	(100.0)
Total with adverse events	1	(33.3)	173	(73.6)	169	(72.8)	169	(72.2)	169	(72.5)	680	(72.8)
Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.2)
Malignant melanoma (悪性黒色腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Metastases to lung (肺転移)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Neoplasm skin (皮膚の新生物)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Oesophageal carcinoma (食道癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Prostate cancer (前立腺癌)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Prostate cancer recurrent (再発前立腺癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Squamous cell carcinoma (扁平上皮癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(1.3)	2	(0.9)	2	(0.9)	8	(0.9)
Anaemia (貧血)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.9)	4	(0.4)
Iron deficiency anaemia (鉄欠乏性貧血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Leukopenia (白血球減少症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Lymphadenopathy mediastinal (縦隔リンパ節腫脹)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Monocytosis (単球増加症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Neutropenia (好中球減少症)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Immune system disorders (免疫系障害)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.9)	5	(0.5)
Anaphylactic shock (アナフィラキシーショック)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Drug hypersensitivity (薬物過敏症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Food allergy (食物アレルギー)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
House dust allergy (家塵アレルギー)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Reaction to colouring (色素に対する反応)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Seasonal allergy (季節性アレルギー)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Endocrine disorders (内分泌障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(1.3)	5	(0.5)
Hypothyroidism (甲状腺機能低下症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.2)
Autoimmune thyroiditis (自己免疫性甲状腺炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)

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

表 3.7: 9　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.14）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	3	(100.0)	235	(100.0)	232	(100.0)	234	(100.0)	233	(100.0)	934	(100.0)
Total with adverse events	1	(33.3)	173	(73.6)	169	(72.8)	169	(72.2)	169	(72.5)	680	(72.8)
Goitre (甲状腺腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	0	(0.0)	7	(3.0)	9	(3.9)	7	(3.0)	4	(1.7)	27	(2.9)
Diabetes mellitus (糖尿病)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0.3)
Hypercholesterolaemia (高コレステロール血症)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	4	(0.4)
Hyperlipidaemia (高脂血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0.3)
Decreased appetite (食欲減退)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Dehydration (脱水)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Diabetic ketoacidosis (糖尿病性ケトアシドーシス)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Gout (痛風)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Hyperglycaemia (高血糖)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.3)
Hyperkalaemia (高カリウム血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Hypocalcaemia (低カルシウム血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Hypoglycaemia (低血糖症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Hypokalaemia (低カリウム血症)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Impaired fasting glucose (空腹時血中ブドウ糖不良)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Malnutrition (栄養障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Metabolic syndrome (代謝症候群)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Obesity (肥満)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Type 2 diabetes mellitus (２型糖尿病)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Psychiatric disorders (精神障害)	0	(0.0)	8	(3.4)	10	(4.3)	2	(0.9)	4	(1.7)	24	(2.6)
Depression (うつ病)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	6	(0.6)
Anxiety (不安)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.4)
Insomnia (不眠症)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.9)	5	(0.5)
Agitation (激越)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Anxiety disorder (不安障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Burnout syndrome (燃え尽き症候群)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)

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

表 3.7: 9　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.14）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	3	(100.0)	235	(100.0)	232	(100.0)	234	(100.0)	233	(100.0)	934	(100.0)
Total with adverse events	1	(33.3)	173	(73.6)	169	(72.8)	169	(72.2)	169	(72.5)	680	(72.8)
Conversion disorder (転換性障害)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Mental disorder (精神障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Middle insomnia (中期不眠症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Mood swings (気分動揺)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Panic disorder (パニック障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Psychotic disorder (精神病性障害)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Sleep disorder (睡眠障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Nervous system disorders (神経系障害)	0	(0.0)	24	(10.2)	17	(7.3)	17	(7.3)	20	(8.6)	78	(8.4)
Headache (頭痛)	0	(0.0)	10	(4.3)	10	(4.3)	11	(4.7)	9	(3.9)	40	(4.3)
Dizziness (浮動性めまい)	0	(0.0)	3	(1.3)	4	(1.7)	1	(0.4)	4	(1.7)	12	(1.3)
Sciatica (坐骨神経痛)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)
Lethargy (嗜眠)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.2)
Paraesthesia (錯感覚)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	3	(0.3)
Syncope (失神)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.4)
Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0.3)
Tremor (振戦)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	4	(0.4)
Aphonia (失声症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Carotid arteriosclerosis (頚動脈硬化症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Cerebral ischaemia (脳虚血)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Cerebrovascular accident (脳血管発作)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Cervicobrachial syndrome (頚腕症候群)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Diabetic neuropathy (糖尿病性ニューロパチー)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Hypoaesthesia (感覚鈍麻)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0.3)
Hypoxic-ischaemic encephalopathy (低酸素性虚血性脳症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Neuralgia (神経痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)

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

表 3.7: 9　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.14）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	3	(100.0)	235	(100.0)	232	(100.0)	234	(100.0)	233	(100.0)	934	(100.0)
Total with adverse events	1	(33.3)	173	(73.6)	169	(72.8)	169	(72.2)	169	(72.5)	680	(72.8)
Neuritis (神経炎)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Polyneuropathy (多発ニューロパチー)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Post herpetic neuralgia (ヘルペス後神経痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Somnolence (傾眠)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.2)
Tension headache (緊張性頭痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Eye disorders (眼障害)	0	(0.0)	8	(3.4)	8	(3.4)	9	(3.8)	6	(2.6)	31	(3.3)
Conjunctivitis (結膜炎)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	6	(0.6)
Vision blurred (霧視)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.3)	6	(0.6)
Conjunctival haemorrhage (結膜出血)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	3	(0.3)
Visual acuity reduced (視力低下)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.2)
Abnormal sensation in eye (眼の異常感)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Amaurosis fugax (一過性黒内障)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Blepharitis (眼瞼炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Cataract (白内障)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Eye discharge (眼脂)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Eye haemorrhage (眼出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Eye pain (眼痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Keratoconjunctivitis sicca (乾性角結膜炎)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Lacrimation increased (流涙増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Macular degeneration (黄斑変性)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Ocular hyperaemia (眼充血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Ocular hypertension (高眼圧症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Presbyopia (老視)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Pterygium (翼状片)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Retinal haemorrhage (網膜出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Uveitis (ブドウ膜炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

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

表 3.7: 9　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.14）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	3	(100.0)	235	(100.0)	232	(100.0)	234	(100.0)	233	(100.0)	934	(100.0)
Total with adverse events	1	(33.3)	173	(73.6)	169	(72.8)	169	(72.2)	169	(72.5)	680	(72.8)
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	0	(0.0)	2	(0.9)	5	(2.2)	3	(1.3)	3	(1.3)	13	(1.4)
Vertigo (回転性めまい)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	2	(0.9)	3	(1.3)	8	(0.9)
Cerumen impaction (耳垢栓塞)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Conductive deafness (伝音難聴)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Deafness unilateral (片耳難聴)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Ear pain (耳痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Presbyacusis (老人性難聴)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Tinnitus (耳鳴)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Cardiac disorders (心臓障害)	1	(33.3)	20	(8.5)	14	(6.0)	13	(5.6)	12	(5.2)	59	(6.3)
Angina pectoris (狭心症)	1	(33.3)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	4	(0.4)
Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)	5	(2.1)	9	(1.0)
Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	3	(0.3)
Atrial fibrillation (心房細動)	0	(0.0)	3	(1.3)	2	(0.9)	2	(0.9)	2	(0.9)	9	(1.0)
Acute coronary syndrome (急性冠動脈症候群)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.3)
Cardiac failure (心不全)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)
Cor pulmonale (肺性心)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
Sinus tachycardia (洞性頻脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.2)
Supraventricular extrasystoles (上室性期外収縮)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	4	(0.4)
Supraventricular tachycardia (上室性頻脈)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0.3)
Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.9)	1	(0.4)	1	(0.4)	6	(0.6)
Acute left ventricular failure (急性左室不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Angina unstable (不安定狭心症)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Arrhythmia (不整脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Arrhythmia supraventricular (上室性不整脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Atrial flutter (心房粗動)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Atrioventricular block first degree (第一度房室ブロック)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(0.3)

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

表 3.7: 9　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.14）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	3	(100.0)	235	(100.0)	232	(100.0)	234	(100.0)	233	(100.0)	934	(100.0)
Total with adverse events	1	(33.3)	173	(73.6)	169	(72.8)	169	(72.2)	169	(72.5)	680	(72.8)
Brugada syndrome (ブルガダ症候群)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Bundle branch block left (左脚ブロック)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Bundle branch block right (右脚ブロック)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Cardiac arrest (心停止)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Cardiac disorder (心障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Cardiac failure acute (急性心不全)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Cardio-respiratory arrest (心肺停止)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Cardiopulmonary failure (心肺不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Conduction disorder (伝導障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Coronary artery disease (冠動脈疾患)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Mitral valve incompetence (僧帽弁閉鎖不全症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Myocardial infarction (心筋梗塞)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Myocardial ischaemia (心筋虚血)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Palpitations (動悸)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Right ventricular failure (右室不全)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Sinus bradycardia (洞性徐脈)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Tachycardia (頻脈)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.3)
Vascular disorders (血管障害)	0	(0.0)	14	(6.0)	13	(5.6)	12	(5.1)	11	(4.7)	50	(5.4)
Hypertension (高血圧)	0	(0.0)	6	(2.6)	6	(2.6)	7	(3.0)	6	(2.6)	25	(2.7)
Hypertensive crisis (高血圧クリーゼ)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	4	(0.4)
Aortic aneurysm (大動脈瘤)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Aortic stenosis (大動脈狭窄)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Arteriosclerosis obliterans (閉塞性動脈硬化症)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.3)
Flushing (潮紅)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)

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

表 3.7: 9　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.14）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	3	(100.0)	235	(100.0)	232	(100.0)	234	(100.0)	233	(100.0)	934	(100.0)
Total with adverse events	1	(33.3)	173	(73.6)	169	(72.8)	169	(72.2)	169	(72.5)	680	(72.8)
Haematoma (血腫)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Hot flush (ほてり)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
Hypertensive emergency (高血圧緊急症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Hypotension (低血圧)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Hypovolaemic shock (血液量減少性ショック)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Intermittent claudication (間欠性跛行)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Peripheral vascular disorder (末梢血管障害)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Phlebitis (静脈炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Thrombophlebitis (血栓性静脈炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Varicose vein (静脈瘤)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Venous insufficiency (静脈不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Venous occlusion (静脈閉塞)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Venous thrombosis (静脈血栓症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	0	(0.0)	102	(43.4)	77	(33.2)	88	(37.6)	99	(42.5)	366	(39.2)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	0	(0.0)	69	(29.4)	54	(23.3)	65	(27.8)	69	(29.6)	257	(27.5)
Dyspnoea (呼吸困難)	0	(0.0)	11	(4.7)	11	(4.7)	4	(1.7)	19	(8.2)	45	(4.8)
Cough (咳嗽)	0	(0.0)	16	(6.8)	6	(2.6)	12	(5.1)	14	(6.0)	48	(5.1)
Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛)	0	(0.0)	5	(2.1)	6	(2.6)	6	(2.6)	3	(1.3)	20	(2.1)
Epistaxis (鼻出血)	0	(0.0)	4	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	6	(0.6)
Productive cough (湿性咳嗽)	0	(0.0)	1	(0.4)	4	(1.7)	2	(0.9)	4	(1.7)	11	(1.2)
Rhinorrhoea (鼻漏)	0	(0.0)	4	(1.7)	2	(0.9)	2	(0.9)	4	(1.7)	12	(1.3)
Pulmonary embolism (肺塞栓症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	1	(0.4)	4	(0.4)
Respiratory failure (呼吸不全)	0	(0.0)	3	(1.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.4)
Sputum increased (喀痰増加)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(1.3)	6	(0.6)
Dry throat (咽喉乾燥)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	3	(0.3)

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

表 3.7: 9　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.14）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	3	(100.0)	235	(100.0)	232	(100.0)	234	(100.0)	233	(100.0)	934	(100.0)
Total with adverse events	1	(33.3)	173	(73.6)	169	(72.8)	169	(72.2)	169	(72.5)	680	(72.8)
Dysphonia (発声障害)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	5	(0.5)
Haemoptysis (喀血)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.9)	1	(0.4)	5	(0.5)
Lung disorder (肺障害)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
Acute respiratory failure (急性呼吸不全)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Asthma (喘息)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Atelectasis (無気肺)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Bronchiectasis (気管支拡張症)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Hypoxia (低酸素症)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Increased bronchial secretion (気管支分泌増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Increased upper airway secretion (上気道分泌増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.2)
Laryngeal oedema (喉頭浮腫)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Mediastinal mass (縦隔腫瘤)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Nasal cyst (鼻嚢胞)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Nasal polyps (鼻茸)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Painful respiration (呼吸時疼痛)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Pleural effusion (胸水)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.2)
Pneumothorax (気胸)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(0.3)
Pulmonary hypertension (肺高血圧症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Respiratory disorder (呼吸障害)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Respiratory tract congestion (気道うっ血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Rhinitis allergic (アレルギー性鼻炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.2)
Sinus congestion (副鼻腔うっ血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Sneezing (くしゃみ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Throat irritation (咽喉刺激感)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Wheezing (喘鳴)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)

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

表 3.7: 9　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.14）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	3	(100.0)	235	(100.0)	232	(100.0)	234	(100.0)	233	(100.0)	934	(100.0)
Total with adverse events	1	(33.3)	173	(73.6)	169	(72.8)	169	(72.2)	169	(72.5)	680	(72.8)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	0	(0.0)	27	(11.5)	33	(14.2)	34	(14.5)	25	(10.7)	119	(12.7)
Diarrhoea (下痢)	0	(0.0)	5	(2.1)	9	(3.9)	9	(3.8)	4	(1.7)	27	(2.9)
Abdominal pain (腹痛)	0	(0.0)	3	(1.3)	6	(2.6)	1	(0.4)	3	(1.3)	13	(1.4)
Dyspepsia (消化不良)	0	(0.0)	3	(1.3)	5	(2.2)	3	(1.3)	3	(1.3)	14	(1.5)
Constipation (便秘)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	5	(2.1)	2	(0.9)	10	(1.1)
Abdominal pain upper (上腹部痛)	0	(0.0)	4	(1.7)	2	(0.9)	3	(1.3)	3	(1.3)	12	(1.3)
Dry mouth (口内乾燥)	0	(0.0)	2	(0.9)	3	(1.3)	4	(1.7)	2	(0.9)	11	(1.2)
Toothache (歯痛)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	4	(1.7)	0	(0.0)	6	(0.6)
Vomiting (嘔吐)	0	(0.0)	4	(1.7)	3	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)	8	(0.9)
Nausea (悪心)	0	(0.0)	3	(1.3)	3	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)	7	(0.7)
Abdominal discomfort (腹部不快感)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
Colonic polyp (結腸ポリープ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	3	(0.3)
Dental caries (齲歯)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	3	(0.3)
Diverticulum intestinal (腸憩室)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.2)
Food poisoning (食中毒)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
Gastritis (胃炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.3)
Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
Gastrooesophageal reflux disease (胃食道逆流性疾患)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	2	(0.9)	1	(0.4)	6	(0.6)
Haemorrhoids (痔核)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	1	(0.4)	4	(0.4)
Stomatitis (口内炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.9)	4	(0.4)
Abdominal distension (腹部膨満)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Abdominal hernia (腹部ヘルニア)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Aerophagia (空気嚥下)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Anal haemorrhage (肛門出血)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Duodenitis (十二指腸炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Dysphagia (嚥下障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)

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

表 3.7: 9　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.14）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	3	(100.0)	235	(100.0)	232	(100.0)	234	(100.0)	233	(100.0)	934	(100.0)
Total with adverse events	1	(33.3)	173	(73.6)	169	(72.8)	169	(72.2)	169	(72.5)	680	(72.8)
Enteritis (小腸炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Epigastric discomfort (心窩部不快感)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Flatulence (鼓腸)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.2)
Gastric disorder (胃障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Gastric polyps (胃ポリープ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Gastritis atrophic (萎縮性胃炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Gingival bleeding (歯肉出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Glossodynia (舌痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Hiatus hernia (裂孔ヘルニア)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Hyperchlorhydria (胃酸過多)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.3)
Ileus (イレウス)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Inguinal hernia (鼠径ヘルニア)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.3)
Mouth ulceration (口腔内潰瘍形成)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Pancreatitis (膵炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Rectal haemorrhage (直腸出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.2)
Rectal polyp (直腸ポリープ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Volvulus (腸の軸捻転)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.9)	1	(0.4)	1	(0.4)	6	(0.6)
Cholelithiasis (胆石症)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)
Acute hepatic failure (急性肝不全)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Cholecystitis (胆嚢炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Cholecystitis acute (急性胆嚢炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Hepatic steatosis (脂肪肝)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	0	(0.0)	9	(3.8)	9	(3.9)	11	(4.7)	11	(4.7)	40	(4.3)
Pruritus (そう痒症)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	3	(1.3)	6	(0.6)

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

表 3.7: 9　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.14）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	3	(100.0)	235	(100.0)	232	(100.0)	234	(100.0)	233	(100.0)	934	(100.0)
Total with adverse events	1	(33.3)	173	(73.6)	169	(72.8)	169	(72.2)	169	(72.5)	680	(72.8)
Urticaria (蕁麻疹)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	5	(0.5)
Dermatitis contact (接触性皮膚炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.3)
Rash (発疹)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	4	(0.4)
Rash pruritic (そう痒性皮疹)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0.3)
Skin ulcer (皮膚潰瘍)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	4	(0.4)
Angioedema (血管浮腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Blister (水疱)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Dermal cyst (皮膚嚢腫)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Dermatitis allergic (アレルギー性皮膚炎)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Dry skin (皮膚乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Ecchymosis (斑状出血)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Eczema (湿疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Erythema (紅斑)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Increased tendency to bruise (内出血発生の増加傾向)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Night sweats (寝汗)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Pruritus generalised (全身性そう痒症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Psoriasis (乾癬)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Skin lesion (皮膚病変)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	0	(0.0)	29	(12.3)	29	(12.5)	37	(15.8)	35	(15.0)	130	(13.9)
Back pain (背部痛)	0	(0.0)	9	(3.8)	10	(4.3)	7	(3.0)	9	(3.9)	35	(3.7)
Myalgia (筋肉痛)	0	(0.0)	1	(0.4)	4	(1.7)	8	(3.4)	2	(0.9)	15	(1.6)
Musculoskeletal pain (筋骨格痛)	0	(0.0)	3	(1.3)	1	(0.4)	6	(2.6)	3	(1.3)	13	(1.4)
Pain in extremity (四肢痛)	0	(0.0)	4	(1.7)	3	(1.3)	3	(1.3)	5	(2.1)	15	(1.6)
Arthralgia (関節痛)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	4	(1.7)	4	(1.7)	10	(1.1)
Muscle spasms (筋痙縮)	0	(0.0)	4	(1.7)	4	(1.7)	1	(0.4)	4	(1.7)	13	(1.4)

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

表 3.7: 9　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.14）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	3	(100.0)	235	(100.0)	232	(100.0)	234	(100.0)	233	(100.0)	934	(100.0)
Total with adverse events	1	(33.3)	173	(73.6)	169	(72.8)	169	(72.2)	169	(72.5)	680	(72.8)
Intervertebral disc protrusion (椎間板突出)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	3	(1.3)	6	(0.6)
Neck pain (頚部痛)	0	(0.0)	3	(1.3)	2	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)	6	(0.6)
Bursitis (滑液包炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	3	(0.3)
Musculoskeletal chest pain (筋骨格系胸痛)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	4	(0.4)
Osteoarthritis (変形性関節症)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	5	(0.5)
Osteoporosis (骨粗鬆症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.2)
Bone pain (骨痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Flank pain (側腹部痛)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
Foot deformity (足変形)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Jaw cyst (顎骨嚢胞)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Joint swelling (関節腫脹)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Lumbar spinal stenosis (腰部脊柱管狭窄症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Meniscal degeneration (半月板変性)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Metatarsalgia (中足骨痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Muscle tightness (筋緊張)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Muscular weakness (筋力低下)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.2)
Musculoskeletal stiffness (筋骨格硬直)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Myosclerosis (筋硬化症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Osteochondritis (骨軟骨炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Periostitis (骨膜炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Rheumatoid arthritis (関節リウマチ)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Rotator cuff syndrome (肩回旋筋腱板症候群)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Spinal column stenosis (脊柱管狭窄症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Synovial cyst (滑液嚢腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Tendon pain (腱痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Tendonitis (腱炎)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)

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

表 3.7: 9　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.14）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	3	(100.0)	235	(100.0)	232	(100.0)	234	(100.0)	233	(100.0)	934	(100.0)
Total with adverse events	1	(33.3)	173	(73.6)	169	(72.8)	169	(72.2)	169	(72.5)	680	(72.8)
Tenosynovitis stenosans (狭窄性腱鞘炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.2)
Torticollis (斜頚)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Trigger finger (弾発指)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	0	(0.0)	2	(0.9)	4	(1.7)	8	(3.4)	3	(1.3)	17	(1.8)
Haematuria (血尿)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(1.3)	2	(0.9)	1	(0.4)	7	(0.7)
Chromaturia (着色尿)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Dysuria (排尿困難)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.2)
Hydronephrosis (水腎症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Nephrolithiasis (腎結石症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.2)
Renal failure acute (急性腎不全)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(0.3)
Renal failure chronic (慢性腎不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Urethral stenosis (尿道狭窄)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Urinary retention (尿閉)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	0	(0.0)	1	(0.4)	4	(1.7)	2	(0.9)	2	(0.9)	9	(1.0)
Prostatitis (前立腺炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(0.3)
Epididymitis (精巣上体炎)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Erectile dysfunction (勃起不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Postmenopausal haemorrhage (閉経後出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Vaginal haemorrhage (膣出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
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)	26	(11.1)	25	(10.8)	25	(10.7)	28	(12.0)	104	(11.1)
Pyrexia (発熱)	0	(0.0)	8	(3.4)	6	(2.6)	13	(5.6)	9	(3.9)	36	(3.9)
Chest pain (胸痛)	0	(0.0)	5	(2.1)	5	(2.2)	3	(1.3)	7	(3.0)	20	(2.1)
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	0	(0.0)	2	(0.9)	4	(1.7)	1	(0.4)	3	(1.3)	10	(1.1)

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

表 3.7: 9　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.14）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	3	(100.0)	235	(100.0)	232	(100.0)	234	(100.0)	233	(100.0)	934	(100.0)
Total with adverse events	1	(33.3)	173	(73.6)	169	(72.8)	169	(72.2)	169	(72.5)	680	(72.8)
Pain (疼痛)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.9)	1	(0.4)	4	(1.7)	9	(1.0)
Fatigue (疲労)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(1.3)	5	(0.5)
Influenza like illness (インフルエンザ様疾患)	0	(0.0)	3	(1.3)	1	(0.4)	2	(0.9)	1	(0.4)	7	(0.7)
Asthenia (無力症)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.4)
Chest discomfort (胸部不快感)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
Adverse drug reaction (医薬品副作用)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Chills (悪寒)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0.3)
Death (死亡)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(0.3)
Hyperplasia (過形成)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Inflammation (炎症)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0.3)
Irritability (易刺激性)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Local reaction (局所反応)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Malaise (倦怠感)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.3)
Multi-organ failure (多臓器不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Nodule (小結節)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Oedema (浮腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Sudden cardiac death (心突然死)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Tenderness (圧痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Ulcer (潰瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Investigations (臨床検査)	0	(0.0)	7	(3.0)	4	(1.7)	5	(2.1)	6	(2.6)	22	(2.4)
Blood creatine phosphokinase increased (血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.2)
Gamma-glutamyltransferase increased (γーグルタミルトランスフェラーゼ増加)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	4	(0.4)
Weight decreased (体重減少)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.3)

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

表 3.7: 9　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.14）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	3	(100.0)	235	(100.0)	232	(100.0)	234	(100.0)	233	(100.0)	934	(100.0)
Total with adverse events	1	(33.3)	173	(73.6)	169	(72.8)	169	(72.2)	169	(72.5)	680	(72.8)
Alanine aminotransferase increased (アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.3)
Aspartate aminotransferase increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
Blood creatinine increased (血中クレアチニン増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Blood glucose abnormal (血中ブドウ糖異常)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Blood glucose increased (血中ブドウ糖増加)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Blood pressure increased (血圧上昇)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Blood urea increased (血中尿素増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Blood uric acid increased (血中尿酸増加)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Body temperature increased (体温上昇)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Electrocardiogram QT prolonged (心電図ＱＴ延長)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Electrocardiogram ST segment depression (心電図ＳＴ部分下降)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Electrocardiogram T wave inversion (心電図Ｔ波逆転)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Prostatic specific antigen increased (前立腺特異性抗原増加)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Weight increased (体重増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	1	(33.3)	19	(8.1)	19	(8.2)	24	(10.3)	15	(6.4)	77	(8.2)
Traumatic haematoma (外傷性血腫)	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Arthropod sting (節足動物刺傷)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.7)	5	(0.5)
Contusion (挫傷)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.9)	4	(1.7)	1	(0.4)	9	(1.0)
Joint sprain (関節捻挫)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(1.3)	1	(0.4)	6	(0.6)
Laceration (裂傷)	0	(0.0)	3	(1.3)	2	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)	6	(0.6)
Road traffic accident (交通事故)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	4	(0.4)
Fall (転倒)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.9)	1	(0.4)	5	(0.5)
Joint dislocation (関節脱臼)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.2)

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

表 3.7: 9　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.14）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	3	(100.0)	235	(100.0)	232	(100.0)	234	(100.0)	233	(100.0)	934	(100.0)
Total with adverse events	1	(33.3)	173	(73.6)	169	(72.8)	169	(72.2)	169	(72.5)	680	(72.8)
Limb injury (四肢損傷)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)
Tooth fracture (歯牙破折)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)	5	(0.5)
Animal bite (動物咬傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Ankle fracture (足関節部骨折)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Arthropod bite (節足動物咬傷)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Back injury (背部損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Burns second degree (第２度熱傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Concussion (脳振盪)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
Dislocation of vertebra (椎骨脱臼)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Epicondylitis (上顆炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Excoriation (擦過傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Femur fracture (大腿骨骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Fibula fracture (腓骨骨折)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Foot fracture (足骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Head injury (頭部損傷)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Injury corneal (角膜損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Joint injury (関節損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Muscle injury (筋損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Muscle rupture (筋断裂)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Muscle strain (肉離れ)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
Overdose (過量投与)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(0.3)
Patella fracture (膝蓋骨骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Periorbital haematoma (眼窩周囲血腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Post procedural complication (処置後合併症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Post procedural haematuria (処置後血尿)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Postoperative ileus (術後イレウス)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)

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

表 3.7: 9　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.14）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	3	(100.0)	235	(100.0)	232	(100.0)	234	(100.0)	233	(100.0)	934	(100.0)
Total with adverse events	1	(33.3)	173	(73.6)	169	(72.8)	169	(72.2)	169	(72.5)	680	(72.8)
Procedural dizziness (処置によるめまい)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Procedural pain (処置による疼痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(0.3)
Rib fracture (肋骨骨折)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Soft tissue injury (軟部組織損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Stab wound (刺創)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Stress fracture (ストレス骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Subcutaneous haematoma (皮下血腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Tendon rupture (腱断裂)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0.3)
Thermal burn (熱傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Vaccination complication (ワクチン接種合併症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Wound (創傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Wrong drug administered (誤薬投与)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Surgical and medical procedures (外科および内科処置)	0	(0.0)	2	(0.9)	3	(1.3)	2	(0.9)	1	(0.4)	8	(0.9)
Cholecystectomy (胆嚢切除)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Dental implantation (歯科インプラント埋込み)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Endodontic procedure (歯内療法)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Mastoidectomy (乳突洞削開)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Stent placement (ステント装着)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Tooth extraction (抜歯)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
Umbilical hernia repair (臍帯ヘルニア修復)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 14.0

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

表 3.7: 10　　担当医師が因果関係ありと判断した有害事象の発現例数（%）（試験 1222.14）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	3	(100.0)	235	(100.0)	232	(100.0)	234	(100.0)	233	(100.0)	934	(100.0)
Total with related adverse events	0	(0.0)	25	(10.6)	12	(5.2)	14	(6.0)	26	(11.2)	77	(8.2)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	2	(0.9)	5	(2.1)	10	(1.1)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.2)
Bronchopulmonary aspergillosis (気管支肺アスペルギルス症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Candidiasis (カンジダ症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(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)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Oral candidiasis (口腔カンジダ症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Oropharyngeal candidiasis (中咽頭カンジダ症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Pulmonary tuberculosis (肺結核)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Urinary tract infection (尿路感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Psychiatric disorders (精神障害)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Agitation (激越)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Nervous system disorders (神経系障害)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)	4	(1.7)	8	(0.9)
Dizziness (浮動性めまい)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.9)	5	(0.5)
Headache (頭痛)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0.3)
Hypoaesthesia (感覚鈍麻)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Tremor (振戦)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Eye disorders (眼障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Vision blurred (霧視)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Tinnitus (耳鳴)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Vertigo (回転性めまい)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Cardiac disorders (心臓障害)	0	(0.0)	4	(1.7)	1	(0.4)	3	(1.3)	3	(1.3)	11	(1.2)
Atrial fibrillation (心房細動)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	4	(0.4)
Sinus tachycardia (洞性頻脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.2)

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

表 3.7: 10　担当医師が因果関係ありと判断した有害事象の発現例数（%）（試験 1222.14）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	3	(100.0)	235	(100.0)	232	(100.0)	234	(100.0)	233	(100.0)	934	(100.0)
Total with related adverse events	0	(0.0)	25	(10.6)	12	(5.2)	14	(6.0)	26	(11.2)	77	(8.2)
Acute coronary syndrome (急性冠動脈症候群)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Angina unstable (不安定狭心症)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Myocardial infarction (心筋梗塞)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0.3)
Vascular disorders (血管障害)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Hypertension (高血圧)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	0	(0.0)	10	(4.3)	1	(0.4)	4	(1.7)	12	(5.2)	27	(2.9)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	3	(1.3)	6	(2.6)	12	(1.3)
Cough (咳嗽)	0	(0.0)	5	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	7	(0.7)
Dry throat (咽喉乾燥)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)
Dyspnoea (呼吸困難)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Haemoptysis (喀血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Pneumothorax (気胸)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Throat irritation (咽喉刺激感)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	0	(0.0)	4	(1.7)	2	(0.9)	5	(2.1)	1	(0.4)	12	(1.3)
Dry mouth (口内乾燥)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)	5	(0.5)
Nausea (悪心)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
Stomatitis (口内炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.2)
Constipation (便秘)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Diarrhoea (下痢)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Dyspepsia (消化不良)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Glossodynia (舌痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Mouth ulceration (口腔内潰瘍形成)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)

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

表 3.7: 10　担当医師が因果関係ありと判断した有害事象の発現例数（%）（試験 1222.14）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	3	(100.0)	235	(100.0)	232	(100.0)	234	(100.0)	233	(100.0)	934	(100.0)
Total with related adverse events	0	(0.0)	25	(10.6)	12	(5.2)	14	(6.0)	26	(11.2)	77	(8.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Dry skin (皮膚乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	0	(0.0)	3	(1.3)	2	(0.9)	1	(0.4)	4	(1.7)	10	(1.1)
Muscle spasms (筋痙縮)	0	(0.0)	3	(1.3)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	6	(0.6)
Back pain (背部痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Bone pain (骨痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Muscular weakness (筋力低下)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(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	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
Fatigue (疲労)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Irritability (易刺激性)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Malaise (倦怠感)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Investigations (臨床検査)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	4	(0.4)
Alanine aminotransferase increased (アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Aspartate aminotransferase increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Blood creatine phosphokinase increased (血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Electrocardiogram ST segment depression (心電図ＳＴ部分下降)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Electrocardiogram T wave inversion (心電図Ｔ波逆転)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Gamma-glutamyltransferase increased (γーグルタミルトランスフェラーゼ増加)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

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

表 3.7: 10　担当医師が因果関係ありと判断した有害事象の発現例数（%）（試験 1222.14）（続き）

	Trt missing		Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	3	(100.0)	235	(100.0)	232	(100.0)	234	(100.0)	233	(100.0)	934	(100.0)
Total with related adverse events	0	(0.0)	25	(10.6)	12	(5.2)	14	(6.0)	26	(11.2)	77	(8.2)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Overdose (過量投与)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 14.0

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

表 3.7: 11　　死亡した患者の詳細（経過）

MedDRA 基本語がある場合は，MedDRA-J Version 16.1 による訳語を記載した。それ以外は，英語（MedDRA LLT，ない場合は症状に近い日本語）で記載した。

＜被験者番号 13029（オロダテロール 10 µg 群），食欲減退，脱水，Peripheral edema（末梢性浮腫），Decreased thirst（口渇感の減退），無気肺，結腸ポリープ，深部静脈血栓症，十二指腸炎，胸水，Chronic renal failure（慢性腎不全），Congestive cardiac failure（鬱血性心不全）＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/4002

患者（被験者番号 13029）は，カナダの 87 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 8 月 4 日に同意取得し，同年* 年 8 月 18 日にランダム割付けされた。[redacted]年 8 月 18 日から投与開始し，翌年* 年 2 月 24 日に投与中止した。オロダテロール 10 µg の投与を受けていた。

患者は，同年* 年 9 月 16 日，買い物中にふらふらしたため座り込み，救急車で ICU に搬送された。ICU に到着時，疲労の増大，混乱，臨床検査値の異常が認められ，高度の脱水と診断された。患者は，飲食を摂っていないこと，また足の腫脹が増大したため最近ラシックスを増量したことを説明した。また，患者に認められた非重篤な事象は，食欲減退（同年* 年 8 月 15 日から 同年* 年 9 月 19 日まで），decreased thirst（口渇感の減退）（同年* 年 8 月 15 日から 同年* 年 9 月 19 日まで），及び leg edema（下肢浮腫）（同年* 年 8 月 18 日から 同年* 年 8 月 28 日まで）であった。この入院期間中（同年* 年 9 月 16 日から 同年* 年 9 月 19 日まで），治験薬投与を一時的に中止した。敗血症の精密検査を行ったところ，4 セットの血液培養のうち 1 セットが陽性であったが，コンタミネーションと考えられた。患者に水分を補給し，段階的に投薬を再開した。心エコー図では，左心室のサイズに異常は認めなかったが，左心室の機能が駆出率 20～30%と大幅に減少し，全体的な運動低下状態であった。治療は，β 遮断薬，bisoprolol，clavulin，，及びピペラシリン／タゾバクタム配合剤であった。患者は 同年* 年 9 月 19 日まで入院し，脱水から完全に回復して退院した。

翌年* 年 1 月 11 日，患者は足首の浮腫及び全身の気分不良を主治医に訴えた。患者は病院に紹介され，同日，congestive heart failure（うっ血性心不全）のため入院した。患者の入院期間中，治験薬投与を中止した（翌年* 年 1 月 11 日から 翌年* 年 1 月 21 日まで）。入院時に Chronic renal failure（慢性腎不全）と診断された。入院時，胸部 X 線検査で認められた非重篤な事象は，left lower lobe atelectasis（左下葉無気肺）及び small left pleural effusion（少量の左胸水）であった。翌年* 年 1 月 16 日，melena（メレナ）を認めた。上部胃腸内視鏡検査で，非重篤な十二指腸炎を認め（発現日 翌年* 年 1 月 16 日），同日に結腸内視鏡検査で，盲腸及び虫垂口に非重篤な sessile polyp（無茎性ポリープ）を認めた。翌年* 年 1 月 18 日，患者は重篤な事象である bilateral above-knee deep vein thrombosis（両大腿深部静脈血栓症）と追加診断された。治療は，nitrodur パッチ，ラベプラゾール，及びヘパリンであった。患者は 翌年* 年 1 月 21 日に退院した。

外来で患者を経過観察したが 翌年* 年 2 月 10 日，治験担当医師は，患者の両脚に広範囲の edema（浮腫）の持続と国際標準比の上昇を認めると報告した。治療は，ラシックス，栄養補助食品，及びワーファリンであった。

翌年* 年 2 月 24 日，患者は congestive heart failure（うっ血性心不全）のため再入院し，治験薬を

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

完全に投与中止した。翌年* 年 4 月 20 日に患者は死亡した。死因は，congestive heart failure（うっ血性心不全）であった。

COPD 罹病期間は（年は不明）1 カ月であり，喫煙歴は 20 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与はなく，ステロイド剤を 1 コース投与し（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院はなかった。ベースライン FEV_1 は 1.150 L，1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 48.94%であった。

重要な既往歴は，diabetes（糖尿病），ankle edema（足首浮腫），冠動脈疾患，peripheral vascular disease（末梢血管疾患），大動脈狭窄，高血圧，及び膀胱癌であった。eCRF に記録された既往歴は，大動脈狭窄，膀胱癌，冠動脈疾患，糖尿病，耳感染，高血圧，筋肉痛，edema peripheral（末梢性浮腫），末梢血管障害，副鼻腔炎，及び頻脈であった。

有害事象に対する上記の治療に加え，治験担当医師が報告した併用薬は，glyburide，メトホルミン，bisoprolol，ラシックス，スピロノラクトン，ラミプリル，ラベプラゾール，スピリーバ，enoxaparin，ニトログリセリン，及びアセチルサリチル酸（ASA）であった。eCRF に記録された併用薬は，グリベンクラミド，メトホルミン，ramipril，及びベラパミル塩酸塩であった。

治験担当医師及び治験依頼者は，すべての事象を治験薬（オロダテロール 10 μg）との関連なしと判断した。

この死亡は審査され，委員会は主たる死因について治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.7: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 13157（オロダテロール 5 μg 群），心肺停止＞
治験責任医師/施設番号 : [redacted]/4011

患者（被験者番号 13157）は，カナダの 74 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 5 月 27 日に同意取得し，同年* 年 6 月 12 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 6 月 12 日から投与開始し，同年* 年 11 月 23 日に投与中止した。オロダテロール 5 μg の投与を受けていた。

同年* 年 10 月 2 日に患者が予定外に来院し，同年* 年 8 月 1 日に発現した GI bleed（胃腸出血）による chronic abdominal pain（慢性の腹痛）及び melena stool（血便）の症状を訴えた。治験責任医師による腹部の診察では問題を認めなかったが，患者を消化管専門医に紹介した。GI bleed（胃腸出血）に対する治療を行った（詳細は不明）。

同年* 年 11 月 23 日（時間は不明），患者は，予定されている消化管検査のために Visit 7 の来院予定を変更する必要があり来院した。同日の 15 時 45 分頃，患者が自宅の屋外で偶然発見された。15 時 50 分頃，心肺蘇生術を開始した。16 時頃の救急治療室に到着時，無脈性電気活動（PEA）を呈していた。致死的事象に対する救急治療室の治療は，胸骨圧迫，炭酸水素塩，及びエピネフリンであった。16 時 5 分ごろ，心肺蘇生術を停止した。死亡時刻は 16 時 20 分であった。心肺停止により死亡した。

COPD 罹病期間は 3 年 2 カ月であり，喫煙歴は 36 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質やステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 1.780 L，FEV_1/FVC の最大値は 53.61%であった。

重要な既往歴は，stroke（脳卒中），TIA（一過性脳虚血発作），尿路感染，冠動脈疾患，bilateral hearing loss（両側難聴），duodenal ulcer（十二指腸潰瘍），良性前立腺肥大症，痛風，anemia（貧血），class II angina（クラス II 狭心症），diverticular disease（憩室性疾患），dyslipidemia（脂質異常症），carotid artery disease（頸動脈疾患），peptic ulcer（消化性潰瘍），osteoarthritis of the knees（変形性膝関節症），degenerative arthritis（変性性関節炎）（多関節），aortic sclerosis（大動脈硬化症），高血圧，左頸動脈の閉塞，勃起不全，乾癬，前立腺手術，グリーンライト前立腺蒸散術，overactive bladder（過活動性膀胱），left lower quadrant abdominal pain（左下腹部痛），sliding hiatus hernia（裂孔ヘルニア），GI bleed（胃腸出血），及び消化不良であった。eCRF に記録された既往歴は，lower abdominal pain（下腹部痛），anemia（貧血），狭心症，aortic arteriosclerosis（大動脈硬化症），arthritis（関節炎），良性前立腺肥大症，carotid artery disease（頸動脈疾患），carotid artery occlusion（頸動脈閉塞），脳血管発作，冠動脈疾患，bilateral deafness（両側難聴），diverticulum（憩室），duodenal ulcer（十二指腸潰瘍），dyslipidemia（脂質異常症），消化不良，勃起不全，胃腸出血，痛風，裂孔ヘルニア，高血圧，hypertonic bladder（緊張性膀胱），myocardial ischemia（心筋虚血），変形性関節症，peptic ulcer（消化性潰瘍），前立腺手術，乾癬，transient ischemic attack（一過性脳虚血発作），及び transurethral prostatectomy（経尿道的前立腺摘除）であった。

有害事象に対する上記の治療に加え，治験担当医師が報告した併用薬は，リピトール，nu-atenolo，ezetrol，apo-lisinopril，ヒドロクロロチアジド，novo-clonidine，スピリーバ，三硝酸グ

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

リセリン，ニコレットガム，flomax，及びコルヒチンであった。eCRF に記録された併用薬は，アテノロール，アトルバスタチンカルシウム，クロニジン塩酸塩，エゼチミブ，フィナステリド，タムスロシン塩酸塩，チオトロピウム臭化物，及び zestoretic であった。

治験担当医師及び治験依頼者は，心肺停止を治験薬（オロダテロール 5 µg）との関連なしと判断した。

治験担当医師は，死因を心肺停止とした。この死亡は審査され，MAC は，治験担当医師が判断したのは死因というより死亡機序であるとして，死因を心突然死とした。

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

表 3.7: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 13169（オロダテロール 5 µg 群），交通事故＞

治験責任医師/施設番号 : [redacted]/4011

患者（被験者番号 13169）は，カナダの 66 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 30 日に同意取得し，同年* 年 8 月 21 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 8 月 21 日から投与開始し，同年* 年 10 月 5 日に投与中止した。オロダテロール 5 µg の投与を受けていた。

翌年* 年 5 月 8 日に，患者が自動車事故により死亡した。患者は，複数の除外基準からの逸脱（気管挿管した心肺停止，尿中メサドン陽性，及び肺塞栓症）が明らかになったため，7 カ月早く治験を中止していた。

COPD 罹病期間は 6 年（月は不明）であり，喫煙歴は 36 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質やステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 2.100 L，FEV_1/FVC の最大値は 59.15%であった。

重要な既往歴は，chronic atrial fibrillation（慢性心房細動），痛風，obstructive sleep apnea（閉塞性睡眠時無呼吸），裂孔ヘルニア，edema（浮腫），2 型糖尿病，高血圧，dyslipidemia（脂質異常症），及び肥満が重要であった。eCRF に記録された既往歴は，aortic valve incompetence（大動脈弁閉鎖不全症），関節痛，心房細動，眼瞼炎，心肺停止，diabetic retinopathy（糖尿病性網膜症），atrial dilatation（心房拡張），dyslipidemia（脂質異常症），finger amputation（指切断），痛風，裂孔ヘルニア，高血圧，肥満，肺高血圧症，副鼻腔炎，sleep apnea syndrome（睡眠時無呼吸症候群），tonsillectomy（扁桃摘出），tricuspid valve incompetence（三尖弁閉鎖不全症），2 型糖尿病，及び VIIth nerve paralysis（第 7 脳神経麻痺）であった。

治験担当医師が報告した併用薬は，glyburide，メトホルミン，bisoprolol，ラシックス，スピロノラクトン，ラミプリル，ラベプラゾール，スピリーバ，エノキサパリン，ニトログリセリン，及び ASA であった。eCRF に記録された併用薬は，アロプリノール，クロニジン塩酸塩，ジゴキシン，ジルチアゼム塩酸塩，エナラプリル，フルチカゾンプロピオン酸エステル，フロセミド，グリベンクラミド，ヒドロクロロチアジド，メトホルミン，シンバスタチン，sitagliptin phosphate，塩化ナトリウム，チオトロピウム臭化物，及びワーファリンであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，死因（自動車事故）を治験薬（オロダテロール 5 µg）との関連なしと判断した。

この死亡は審査され，委員会は主たる死因について治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.7: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 13225（オロダテロール 5 µg 群），COPD＞

治験責任医師/施設番号 : [redacted]/4103

患者（被験者番号 13225）は，ドイツの 69 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 23 日に同意取得し，同年* 年 7 月 13 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 7 月 13 日から投与開始し，同年* 年 11 月 7 日に投与中止した。オロダテロール 5 µg の投与を受けていた。

同年* 年 11 月 7 日，患者に高度な COPD の急性増悪を認め，挿管したが，同年* 年 11 月 26 日に死亡した。剖検は行われなかった。

COPD 罹病期間は 3 年 0 カ月であり，喫煙歴は 100 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質を 2 コース投与，ステロイド剤を 3 コース投与（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院はなかった。ベースライン FEV_1 は 1.440 L，FEV_1/FVC の最大値は 44.86%であった。

重要な既往歴は，高血圧であった。eCRF に記録された既往歴は，高血圧であった。

有害事象に対する上記の治療に加え，治験担当医師が報告した併用薬は，nebilet，パルミコート，ASA，prednisone，及び berodual であった。eCRF に記録された併用薬は，アセチルサリチル酸，ブデソニド，ネビボロール塩酸塩，及び prednisone であった。

治験担当医師及び治験依頼者は，COPD の致死的増悪を治験薬（オロダテロール 5 µg）と関連なしと判断した。

この死亡は審査され，委員会は主たる死因について治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.7: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 13241（治験薬の投与なし），心筋梗塞＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/4104

患者（被験者番号 13241）は，ドイツの 66 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）白人男性の COPD 患者で，[redacted]年 5 月 7 日に同意取得した。患者はスクリーニング不適格で，治験薬を投与されなかった。スクリーニング来院は行われなかった。治験に関連した検査も実施されなかった。

同年* 年 5 月 11 日，心筋梗塞を認め 同年* 年 5 月 13 日に死亡した。患者は集中治療を受けた（詳細は不明）。治験担当医師は，新聞の死亡記事で死亡を知ったが，患者の妻や家族は連絡をとることを拒絶した。

COPD 罹病期間は 13 年 2 カ月であり，喫煙歴は 42 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質やステロイド剤の投与コース数は不明であり（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院の回数も不明であった。ベースライン FEV_1 及び FEV_1/FVC の最大値も不明である。

重要な既往歴は，高血圧，s. p. bypass operation（バイパス手術後），pulmonary emphysema（肺気腫），arterial occlusive disease（動脈閉塞性疾患），hyperlipidemia（高脂血症），冠動脈疾患，renal insufficiency（腎機能不全），prostatic hypertrophy（前立腺肥大），及び骨粗鬆症であった。eCRF に記録された既往歴はなかった。

治験担当医師が報告した併用薬は，チオトロピウム，シムビコート，sultanol，及び decortin であった。eCRF に記録された併用薬はなかった。

患者は治験薬を投与されていなかったため，治験担当医師及び治験依頼者は，心筋梗塞を治験薬と関連なしと判断した。

この死亡は審査され，委員会は主たる死因について治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.7: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 13277（オロダテロール 5 µg 群），心不全，心房細動，Peripheral edema（末梢性浮腫），Dyspnea（呼吸困難）＞

治験責任医師/施設番号 : [redacted]/4107

患者（被験者番号 13277）は，ドイツの 80 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）白人女性の COPD 患者で，同年* 年 5 月 6 日に同意取得し，同年* 年 6 月 4 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 6 月 4 日から投与開始し 同年* 年 10 月 25 日に投与中止した。オロダテロール 5 µg の投与を受けていた。

同年* 年 9 月 29 日，呼吸困難及び足首の浮腫の悪化を誘発する心代償不全を伴う心房細動のため入院した。同年* 年 10 月 26 日の 2 時に，心代償不全のため死亡した。剖検は行われなかった。

COPD 罹病期間は 4 年 0 カ月であり，喫煙歴は 15 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質を 3 コース投与し，ステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院はなかった。ベースライン FEV_1 は 0.700 L，FEV_1/FVC の最大値は 64.22%であった。

重要な既往歴は，多発ニューロパチー，hyperthyreosis（莢膜細胞過形成），甲状腺腫の autonomic adenoma（自律性腺腫），十二指腸潰瘍，及び edema（浮腫）であった。eCRF に記録された既往歴は，十二指腸潰瘍，hyperthyroidism（甲状腺機能亢進症），edema（浮腫），多発ニューロパチー，及び thyroid adenoma（甲状腺腺腫）であった。

治験担当医師が報告した併用薬は，carbimazole，toragamma，及びブデソニドであった。eCRF に記録された併用薬は，ブデソニド，carbimazole，チオトロピウム臭化物，及びトラセミドであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，すべての事象を治験薬（オロダテロール 5 µg）と関連なしと判断した。

治験担当医師は，致死的結果を招いた 4 事象すべてをリストにし，心代償不全を死因と判断した。この死亡は審査され，MAC は「心代償不全」という用語では心代償不全の主たる原因が COPD であることが認識できないとして，死因を COPD の増悪とした。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.7: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 13286（Foradil 12 µg 群），Aspiration pneumonia（嚥下性肺炎）＞
治験責任医師/施設番号：[redacted]/4107

患者（被験者番号 13286）は，ドイツの 72 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 5 日に同意取得し，同年* 年 7 月 2 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 7 月 2 日から投与開始し 翌年* 年 6 月 14 日に投与中止した。ホルモテロール 12 µg の投与を受けていた。

翌年* 年 6 月 14 日，患者に治験薬を最終投与した。投与終了後，翌年* 年 8 月 24 日に，dyspnea（呼吸困難）を伴う高度の aspiration pneumonia（嚥下性肺炎）を認めた。自宅で昏睡状態に陥り，救急車到着時まで不全収縮であった。約 14 分間の蘇生を試み，患者は自己心拍を十分に回復し，病院に搬送された（挿管し，人工呼吸機装着）。病院では，患者に低体温療法を施し，24 時間後に安定した。診断（CCT，EEG，及び診察）により，diffuse hypoxic brain damage（広汎性低酸素性脳障害）が明らかとなった。患者にセフロキシムを投与したが，状態が悪化し，翌年* 年 9 月 2 日に死亡した。

COPD 罹病期間は 2 年 0 カ月であり，喫煙歴は 34 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質やステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 1.400 L，FEV_1/FVC の最大値は 54.90%であった。

重要な既往歴は，気管支炎，lumbar/cervical spine syndrome（腰椎／頸椎症候群），vertebrogenic disease（脊椎疾患），hypercholesterolemia（高コレステロール血症），arterial occlusive disease（動脈閉塞性疾患），及びうつ病であった。eCRF に記録された既往歴は，arterial occlusive disease（動脈閉塞性疾患），気管支炎，滑液包炎，うつ病，hypercholesterolemia（高コレステロール血症），spinal disorder（脊椎障害），及び spinal osteoarthritis（変形性関節症）であった。

有害事象に対する上記の治療に加え，治験担当医師が報告した併用薬は，bronchoretard，novopulmon，marcumar，novaminsulfon，simvahexal，diclo，及びドキセピンであった。eCRF に記録された併用薬は，ブデソニド，ジクロフェナク，ドキセピン，metamizole sodium，phenprocoumon，シンバスタチン，及びテオフィリンであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，aspirational pneumonia（嚥下性肺炎）を治験薬（ホルモテロール 12 µg）と関連なしと判断した。

治験担当医師は，死因を aspirational pneumonia（嚥下性肺炎）とした。この死亡は審査され，MAC は，aspirational pneumonia（嚥下性肺炎）の診断を裏付けるエビデンスがないとして，死因を asphyxiation（窒息）とした。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.7: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 13346（オロダテロール 10 µg 群），膀胱癌，肺転移＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/4112

患者（被験者番号 13346）は，ドイツの 73 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 9 月 23 日に同意取得し，同年* 年 10 月 12 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 10 月 12 日から投与開始し，翌年* 年 4 月 1 日に投与中止した。オロダテロール 10 µg の投与を受けていた。

翌年* 年 2 月 1 日，血尿が増えたため，泌尿器科専門医を訪れた。膀胱鏡検査により，vesical carcinoma（膀胱癌）と診断された。翌年* 年 2 月 17 日，患者が入院し，翌年* 年 2 月 18 日，膀胱腫瘍の経尿道的切除術を行った。翌年* 年 2 月 20 日，CT，結腸鏡検査，及び腫瘍に関する術後管理計画を行い，患者は退院した。

翌年* 年 3 月 27 日，CT により患者の両肺に円形の病巣が明らかになり，両肺転移と診断された。胸部造影 CT 検査を行い，腫瘍学的治療並びに不可欠な化学療法を計画した。vesical carcinoma（膀胱癌）の後も治験薬を継続していたが，高度の両肺転移と診断された後，翌年* 年 4 月 1 日に投与中止した。

翌年* 年 8 月 18 日，患者が両肺転移のため死亡した。

COPD 罹病期間は 11 年 0 カ月であり，喫煙歴は 40 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質やステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 1.110 L，FEV_1/FVC の最大値は 39.08%であった。

重要な既往歴は，hydrocele（陰嚢水瘤），腺腫の結腸鏡切除術，及び糖尿病であった。eCRF に記録された既往歴は，colon adenoma（大腸腺腫），糖尿病，及び hydrocele（陰嚢水瘤）であった。

有害事象に対する上記の治療に加え，治験担当医師が報告した併用薬は，アトロベント，novopulmon，インスリンランタス，及びノボラピッドインスリンであった。eCRF に記録された併用薬は，ブデソニド，インスリンアスパルト，インスリングラルギン，イプラトロピウム臭化物，及びテオフィリンであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，肺転移を治験薬（オロダテロール 10 µg）と関連なしと判断した。

治験担当医師は，死因を肺転移とした。この死亡は審査され，MAC は，治験担当医師が原発巣を判定できなかったとして，死因を bladder carcinoma（膀胱癌）とした。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.7: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 13377（治験薬の投与なし），心筋梗塞，心停止＞

治験責任医師/施設番号 : [redacted]/4114

患者（被験者番号 13377）は，ドイツの 69 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）白人男性の COPD 患者で，[redacted] 年 6 月 25 日に同意取得した。患者はスクリーニング不適格で，ランダム割付けされず，治験薬を投与されなかった。

患者はバス停で倒れた後，同年* 年 7 月 1 日に高度の心筋梗塞が原因と考えられる心停止により死亡した。救急医が蘇生を試みるも蘇生しなかった。心静止を認めた。剖検は行われなかった。

COPD 罹病期間は 0 年 1 カ月であり，喫煙歴は 80 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質やステロイド剤の投与コース数は不明であり（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院の回数も不明であった。ベースライン FEV_1 及び FEV_1/FVC の最大値も不明である。

重要な既往歴は，abdominal aortic aneurysm（腹部大動脈瘤）及び分岐型人工血管挿入術（大動脈）であった。eCRF に記録された既往歴はなかった。

治験担当医師が報告した併用薬は，サルタノールであった。eCRF に記録された併用薬はなかった。

患者は治験薬を投与されていなかったため，治験担当医師及び治験依頼者は，myocardial infarct（心筋梗塞）及び心停止を治験薬と関連なしと判断した。

この死亡は審査され，委員会は主たる死因について治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.7: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 13406（オロダテロール 5 µg 群），心突然死＞
治験責任医師/施設番号：[redacted]/4108

患者（被験者番号 13406）は，ドイツの 59 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 4 月 1 日に同意取得し，同年* 年 05 月 25 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 5 月 25 日から投与開始し，同年* 年 6 月 14 日に投与中止した。オロダテロール 5 µg の投与を受けていた。

同年* 年 6 月 14 日の 5 時，患者が外来で意識がなくなり，無脈で倒れた。救急医が蘇生したが成功せず，患者は同日に死亡した。疑われた死因は心突然死であり，剖検は行われなかった。

COPD 罹病期間は 23 年 0 カ月であり，喫煙歴は 66 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質を 1 コース投与し，ステロイド剤を 1 コース投与し（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院はなかった。ベースライン FEV_1 は 1.440 L，FEV_1/FVC の最大値は 49.48%であった。

治験担当医師により示された重要な既往歴はなかった。eCRF に記録された既往歴はなかった。

治験担当医師が報告した併用薬は，budiair であった。eCRF に記録された併用薬は，ブデソニドであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，心突然死を治験薬（オロダテロール 5 µg）と関連なしと判断した。

この死亡は審査され，委員会は主たる死因について治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.7: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 13649（プラセボ群），Acute cardiac failure（急性心不全）＞
治験責任医師/施設番号：[redacted]/4503

患者（被験者番号 13649）は，スウェーデンの 71 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 4 月 29 日に同意取得し，同年* 年 5 月 27 日にランダム割付けされた。[redacted]年 5 月 27 日から投与開始し，翌年* 年 1 月 15 日に投与中止した。プラセボの投与を受けていた。

翌年* 年 1 月 16 日，患者が高度な acute heart failure（急性心不全）で死亡しているのが見つかった。当該事象に対して治療は行わなかった。報告された死因は acute heart failure（急性心不全）であり，剖検は行われなかった。死亡診断書には，generalized atherosclerosis（全身性アテローム性動脈硬化症）及び大動脈瘤の既往の結果，死に至ったと記載されている。

COPD 罹病期間は 1 年 6 カ月であり，喫煙歴は 45 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質やステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 2.020 L，FEV_1/FVC の最大値は 69.66%であった。

重要な既往歴は，restless legs syndrome（下肢静止不能症候群），COPD，hyperglycemia（高血糖症），generalized atherosclerosis（全身性アテローム性動脈硬化症），心筋梗塞，及び腹部大動脈瘤術であった。eCRF に記録された既往歴は，大動脈瘤，良性前立腺肥大症，hyperlipidemia（高脂血症），不眠症，心筋梗塞，及び restless legs syndrome（下肢静止不能症候群）であった。

治験担当医師が報告した併用薬は，チオトロピウム，メトプロロール，ASA，アトルバスタチン，alfuzosin，デュタステリド，プラミペキソール，エスゾピクロン，及びブデソニドである。eCRF に記録された併用薬は，ASA，塩酸アルフゾシン，アトルバスタチンカルシウム，ブデソニド，デュタステリド，metoprolol succinate，pramipexole dihydrochloride，チオトロピウム臭化物，及びエスゾピクロンであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，acute cardiac failur（急性心不全）を治験薬（プラセボ）と関連なしと判断した。

治験担当医師は，死因を acute cardiac failur（急性心不全）とした。この死亡は審査され，MAC は死因を不明とした。コメントは出されなかった。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.7: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 13661（プラセボ群），COPD，呼吸不全＞

治験責任医師/施設番号 : [redacted]/4503

患者（被験者番号 13661）は，スウェーデンの 64 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 8 月 26 日に同意取得し，同年* 年 9 月 24 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 9 月 24 日から投与開始し，翌年* 年 4 月 13 日に投与中止した。プラセボの投与を受けていた。

翌年* 年 4 月 13 日の 16 時 30 分, 自宅で患者が死亡しているのを隣人が発見した。死因は, COPD による respiratory insufficiency（呼吸不全）であった。

COPD 罹病期間は 9 年（月は不明）であり，喫煙歴は 35 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質やステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 1.190 L，FEV_1/FVC の最大値は 43.75%であった。

治験担当医師から重要な既往歴の報告はなかった。eCRF に記録された既往歴は，良性前立腺肥大症及び湿疹である。

治験担当医師から併用薬についての報告はなかった。eCRF に記録された併用薬は，アセチルシステイン及びベタメタゾンであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，呼吸不全を治験薬（プラセボ）と関連なしと判断した。

治験担当医師は，死因を COPD，呼吸不全とした。この死亡は審査され，MAC は，呼吸不全の診断を裏付ける客観的なエビデンスがないとして，死因を sudden death（突然死）であるとした。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.7: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 13695（プラセボ群），死亡＞ 治験責任医師/施設番号：[redacted]/4602
患者（被験者番号 13695）は，デンマークの 64 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 24 日に同意取得し，同年* 年 9 月 16 日にランダム割付けされた。[redacted]年 9 月 16 日から投与開始し，翌年* 年 2 月 8 日に投与中止した。プラセボの投与を受けていた。 翌年* 年 2 月 8 日，自宅にて死因不明で患者が死亡していた。剖検は行われず，死因は不明である。 COPD 罹病期間は 10 年 0 カ月であり，喫煙歴は 57 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質を 1 コース投与し，ステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院はなかった。ベースライン FEV_1 及び FEV_1/FVC の最大値も不明である。 治験担当医師から重要な既往歴の報告はなかった。eCRF に記録された既往歴はなかった。 治験担当医師から併用薬についての報告はなかった。eCRF に記録された併用薬は，bendroflumethiazide 及びフマル酸ホルモテロールであった。 治験担当医師及び治験依頼者は，死亡を治験薬（プラセボ）と関連なしと判断した。 この死亡は審査され，委員会は主たる死因について治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.7: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 13736（オロダテロール 10 µg 群），Malignant lung neoplasm（悪性肺新生物），COPD の増悪＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/4702

患者（被験者番号 13763）は，フィンランドの 63 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）白人女性の COPD 患者で，同年* 年 3 月 10 日に同意取得し，同年* 年 4 月 3 日にランダム割付けされた。[redacted]年 4 月 3 日から投与開始し，同年* 年 8 月 11 日に投与中止した。オロダテロール 10 µg の投与を受けていた。

同年* 年 8 月 9 日のはじめ，患者の安静時にも重篤な呼吸困難を認めたため，同年* 年 8 月 12 日に入院した。入院前に（同年* 年 8 月 11 日），治験薬を投与中止した。COPD の増悪と診断され，prednisone 及びサルブタモールで治療した。CT 検査で，左肺に腫瘍が 1 つ，また肝臓と両肺に多くの転移を認めた。腫瘍生検により，患者は small cell lung cancer（小細胞肺癌）を有することが明らかとなった。同年* 年 8 月 25 日，患者は化学療法（カルボプラチン及びエトポシド）を受け，同年* 年 9 月 1 日に自宅へ退院した。

同年* 年 9 月 9 日，患者は高度の dyspnea（呼吸困難）を伴い全身状態が非常に悪く再入院した。同年* 年 9 月 13 日, 酸素と BiPAP 換気による治療を開始したが, 患者は死亡した。死因は metastases in liver and both lungs（肝臓と両肺への転移）を伴う small cell lung cancer（小細胞肺癌）であった。

COPD 罹病期間は 13 年 1 カ月であり，喫煙歴は 32 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質とステロイド剤をそれぞれ 2 コース投与し（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院はなかった。ベースライン FEV_1 は 0.510 L，FEV_1/FVC の最大値は 29.65%であった。

重要な既往歴は，hypertension arterialis（動脈性高血圧），hypercholesterolemia（高コレステロール血症），及び polyps in colon（結腸ポリープ）であった。eCRF に記録された既往歴は，結腸ポリープ，hypercholesterolemia（高コレステロール血症），高血圧，及び骨粗鬆症であった。

有害事象に対する上記の治療に加え，治験担当医師が報告した併用薬は，パルミコート，スピリーバ，prednisone，atacand，lomir，及びシンバスタチンであった。eCRF に記録された併用薬は，ブデソニド，カンデサルタンシレキセチル，isradipine，prednisone，シンバスタチン，及びチオトロピウム臭化物であった。

治験担当医師は，これらの事象が治験薬の投与と関連ありとする合理的な理由はないが，COPD の増悪がプラセボと関連する合理的な可能性はあると判断した。同年* 年 8 月 17 日，治験依頼者はこの患者の盲検を解除した。

治験依頼者は，当該事象を治験薬の投与と関連しないと考えている。

この死亡は審査され，委員会は主たる死因について治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.7: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 13772（Foradil 12 µg 群），Dyspnea（呼吸困難），心停止＞
治験責任医師/施設番号 : [redacted]/4801

患者（被験者番号 13772）は，ノルウェーの 75 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 10 月 6 日に同意取得し，同年* 年 11 月 6 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 11 月 6 日から投与開始し，翌年* 年 1 月 3 日に投与中止した。ホルモテロール 12 µg の投与を受けていた。

翌年* 年 1 月 4 日，患者に高度の dyspnea（呼吸困難）を認めたが，医師を呼んだり，病院に行くことはなかった。同日 5 時，急性 dyspnea（呼吸困難）及び心停止のため，突然死亡した。

COPD 罹病期間は 6 年（月は不明）であり，喫煙歴は 10 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与はなく，ステロイド剤を 1 コース投与し（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院はなかった。ベースライン FEV_1 は 0.900 L，FEV_1/FVC の最大値は 27.61%であった。

重要な既往歴は，高血圧，COPD，大動脈瘤手術，心房細動，及び prostatic hyperplasia（前立腺肥大症）であった。eCRF に記録された既往歴は，allergy to animal（動物アレルギー），心房細動，良性前立腺肥大症，及び高血圧であった。

治験担当医師が報告した併用薬は，ipratropium，サルブタモール，albyl-enterosoluble，vaseretic，デュタステリド，bisoprolol，及び digitoxin であった。eCRF に記録された併用薬は，albyl-enterosoluble，ビソプロロールフマル酸塩，digitoxin，デュタステリド，イプラトロピウム臭化物，サルブタモール，及び vaseretic であった。

治験担当医師及び治験依頼者は，dyspnea（呼吸困難）及び心停止を治験薬（ホルモテロール 12 µg）と関連なしと判断した。

治験担当医師は，死因を心停止とした。この死亡は審査され，MAC は，心停止が死因というより最終的な結果であったとして，死因を COPD の増悪とした。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.7: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 13964（プラセボ群），Septic shock（敗血症性ショック），急性肝不全，深部静脈血栓症，Hypovolemic shock（血液量減少性ショック），Acute renal failure（急性腎不全），呼吸不全＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/5103

患者（被験者番号 13964）は，ブラジルの 72 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）白人女性の COPD 患者で，同年* 年 10 月 21 日に同意取得し，同年* 年 11 月 6 日にランダム割付けされた。[redacted]年 11 月 6 日から投与開始し，翌年* 年 6 月 21 日に投与中止した。プラセボの投与を受けていた。

翌年* 年 6 月 13 日の 11 時 12 分，患者の左足に疼痛が突然発現し，浮腫も認めたが，いずれも進行性であった。翌年* 年 6 月 15 日，治験実施施設のチーム（呼吸器科）が患者を診察し，深部静脈血栓症の臨床診断を下し，入院のため ER を紹介した。手術歴も有する臨床的に重要な静脈瘤を認め，治験担当医師はこの共存症を有害事象の原因と考えた。ヘパリン，enoxaparin，及び経口ワーファリンによる抗凝血治療を行った。浮腫の部分寛解及び疼痛の軽減が認められた。

翌年* 年 6 月 20 日，患者に倦怠感及び腹部不快感が発現した。翌年* 年 6 月 21 日，状態が悪化した。腹部触診で疼痛を伴い，低血圧，蒼白で嘔吐した。治験薬を投与中止した。ICU に入院した。腹部超音波検査及びドップラー超音波検査により，腹部血腫の疑いを示す画像が検出され，十二指腸炎も示していた。画像の示す状態が出血中なのか，胃又は十二指腸出血の残留物を示しているのか判別がつかなかった。抗凝血治療を中断した。ノルアドレナリン及びブドウ糖液，オメプラゾール，ビタミン K，ringer's lactate，フェンタニル，ミダゾラム，ドブタミン，及び輸血により hypovolemic shock（血液量減少性ショック）をコントロールした。血液量減少性ショック後，翌年* 年 6 月 21 日，患者は acute renal failure（急性腎不全），急性肝不全，及び呼吸不全を呈した。胸部 X 線検査により，さらなる異常は認められなかったが，呼吸不全を機械的換気により治療した。患者は安定したが，機械的換気を継続した。同日，腹部 CT により，abdominal wall hematoma（腹壁血腫）を確認した。

翌年* 年 6 月 23 日，開腹術を施術し，abdominal wall hematoma（腹壁血腫）の処置に取り掛かった。また acute renal failure（急性腎不全）の治療のため血液透析を開始した。腎機能は安定したが，患者は依然として透析が必要であった。著しい改善が認められ，肝機能試験はほぼ正常値であった。特別な治療は記録されなかった。同日，hypovolemic shock（血液量減少性ショック）及び機械的換気後，患者に respiratory infection（呼吸器感染症）が発現した。気管吸引によりセラチア菌及び黄色ブドウ球菌が同定された。respiratory infection（呼吸器感染症）の治療は，ピペラシリンとタゾバクタム，oxacillin，バンコマイシン，ポリミキシン B，及びメロペネムであった。患者の臨床状態及び検査値に改善を認めた。

翌年* 年 6 月 25 日，胸部 X 線検査で，両肺の肺葉に硬化を認めた。翌年* 年 6 月 26 日，ICU で治療を行ったが，hypothermia（低体温），acidosis（アシドーシス），及び septic shock（敗血症性ショック）を伴い，状態が悪化した。翌年* 年 6 月 27 日，ヘパリン，enoxaparin，及びワーファリンの予防的皮下投与を開始した。翌年* 年 7 月 02 日，abdominal wall hematoma（腹壁血腫）は安定した。また患者は hypovolemic shock（血液量減少性ショック）から回復し，抗低血圧薬を使用せ

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

ずに動的に安定した。翌年* 年 7 月 2 日，大静脈フィルターも留置し，脚の浮腫は完全寛解した。翌年* 年 7 月 5 日，X 線検査では，右肺硬化の完全寛解を示したが，左肺に pleural infection（胸膜感染症）を認めた。

翌年* 年 7 月 27 日の 12 時 25 分，患者が死亡した。死因は，septic shock（敗血症性ショック）であった。死亡診断書に記載された死因は，ショック，静脈炎，及び他の下肢の血栓性静脈炎，deep vessels（深在血管），acute renal failure（急性腎不全）並びに気管切開術であった。

COPD 罹病期間は 8 年（月は不明）であり，喫煙歴は 63 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質やステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 1.190 L，FEV_1/FVC の最大値は 52.42%であった。

重要な既往歴は，varicose veins（静脈瘤），骨粗鬆症，関節痛（頸椎の疼痛），及び heartburn（胸やけ）であった。eCRF に記録された既往歴は，appendicectomy（虫垂切除），関節痛，胆嚢切除，裂孔ヘルニア，頚部痛，骨粗鬆症，及び varicose veins（静脈瘤）であった。

有害事象に対する上記の治療に加え，治験担当医師が報告した併用薬は，グルコサミン，オメプラゾール，カルシウム／ビタミン D 配合剤，及びブデソニドであった。eCRF に記録された併用薬は，ブデソニド，クエン酸カルシウム／ビタミン D 配合剤，diclofenac，グルコサミン，オメプラゾール，サルブタモール，及び tears naturale であった。

治験担当医師及び治験依頼者は，すべての事象を治験薬（プラセボ）と関連なしと判断した。

治験担当医師は，死因を septic shock（敗血症性ショック）とした。この死亡は審査され，MAC は，治験担当医師の報告は主たる死因というより終末期の疾病であるとして，死因を静脈血栓症とした。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.7: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 14035（オロダテロール 10 μg 群），Pancreatic carcinoma（膵癌）＞
治験責任医師/施設番号：[redacted]/4104

患者（被験者番号 14035）は，ドイツの 63 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 5 月 27 日に同意取得し，同年* 年 7 月 14 日にランダム割付けされた。[redacted]年 7 月 14 日から投与開始し，同年* 年 9 月 2 日に投与中止した。オロダテロール 10 μg の投与を受けていた。

同年* 年 9 月 3 日，患者を肺塞栓症と診断した。この診断前の 同年* 年 9 月 2 日に治験薬を投与中止した。同年* 年 9 月 14 日，患者は回復した。患者は肺塞栓症に対する集中治療を受けた（詳細は不明）。

同年* 年 10 月 6 日，患者は，pancreatic carcinoma（膵癌）悪化のため入院し，同年* 年 10 月 11 日，病期進行のため死亡した。

COPD 罹病期間は 1 年 7 カ月であり，喫煙歴は 40 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質やステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 1.240 L，FEV_1/FVC の最大値は 44.13%であった。

重要な既往歴は，Morbus Basedow（バセドウ病），高血圧，Barrett's esophagus（バレット食道），hypercholesterinemia（高コレステロール血症），nicotine abuse（ニコチン乱用），及びインスリン依存性 1 型糖尿病であった。eCRF に記録された既往歴は，Ankylosing spondylitis（強直性脊椎炎），Barrett's esophagus（バレット食道），Basedow's disease（バセドウ病），冠動脈疾患，糖尿病，hypercholesterolemia（高コレステロール血症），高血圧，pancreatic carcinoma（膵癌），renal failure（腎不全），及び tobacco abuse（タバコ乱用）であった。

有害事象に対する上記の治療に加え，治験担当医師が報告した併用薬は，シムビコート，ブデソニド，ラミプリル，ASA，オメプラゾール，グリメピリド，及びインスリンあった。eCRF に記録された併用薬は，アセチルサリチル酸，ブデソニド，グリメピリド，インスリンアスパルト，オメプラゾール，及びラミプリルであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，肺塞栓症及び pancreatic cancer（膵癌）を治験薬（オロダテロール 10 μg）と関連なしと判断した。

この死亡は審査され，委員会は主たる死因について治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.7: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 14099（Foradil 12 µg 群），COPD＞
治験責任医師/施設番号：[redacted]/5901

患者（被験者番号 14099）は，タイの 66 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 10 月 22 日に同意取得し，同年* 年 11 月 9 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 11 月 9 日から投与開始し，同年* 年 11 月 13 日に投与中止した。ホルモテロール 12 µg の投与を受けていた。

同年* 年 11 月 10 日，患者に COPD の増悪の症状を認めた。同年* 年 11 月 13 日の朝，患者は元気そうであったが，夕方になると，高度の dyspnea（呼吸困難）及び 30 分以内の呼吸停止を発現した。同年* 年 11 月 13 日の 17 時頃，患者は自宅で死亡した。

COPD 罹病期間は 0 年（月は不明）であり，喫煙歴は 29 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質やステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 1.830 L，FEV_1/FVC の最大値は 64.44%であった。

重要な既往歴は，糖尿病及び高血圧であった。eCRF に記録された既往歴は，neurosensory deafness（感音性難聴），糖尿病，高血圧，allergic rhinitis（アレルギー性鼻炎），及び副鼻腔炎である。

有害事象に対する上記の治療に加え，治験担当医師が報告した併用薬は，アスピリン，minidiab，glucophage，及び plendil であった。eCRF に記録された併用薬は，アセチルサリチル酸，ベクロメタゾンプロピオン酸エステル，フェロジピン，glipizide，ロラタジン，及びメトホルミンであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，COPD を治験薬（ホルモテロール 12 µg）と関連なしと判断した。

この死亡は審査され，委員会は主たる死因について治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.7: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 14222（プラセボ群），気胸，心筋梗塞＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/5401

患者（被験者番号 14222）は，インドの 66 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 7 月 22 日に同意取得し，同年* 年 8 月 24 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 8 月 24 日から投与開始し，同年* 年 11 月 20 日に投与中止した。プラセボの投与を受けていた。

同年* 年 11 月 20 日の 18 時 30 分，電子日誌を使用し努力性呼出測定を実施直後に，患者が突然 dyspnea（呼吸困難）となり，右側胸痛を有した。地域の主治医に搬送され入院し，右側気胸と診断された。当該事象に対する治療は，右側チェストチューブ挿入，気管内挿管，及び機械的換気，ヒドロコルチゾン，セフトリアキソン，ラベプラゾール，メトクロプラミド，サルブタモール／ipratropium 配合剤，doxofylline，ピペラシリン／タゾバクタム配合剤，アミカシン，レボフロキサシン，メトロニダゾール，ethamsylate，アムロジピン，モンテルカスト／レボセチリジン配合剤，及びスクラルファートであった。

同年* 年 11 月 30 日，患者はさらに治療するため，別の病院へ搬送された。X 線検査によって，肺左上部の虚脱／硬化が疑われたため，同日に気管支鏡検査を実施し，気管支樹から膿を吸引した。気管支鏡検査後の胸部 X 線検査で，左肺の過膨張を認めた。同年* 年 12 月 1 日，機械的換気からの離脱と抜管に成功した。非侵襲的換気を開始し，12 時間持続した後，経鼻酸素吸入を続けた。同年* 年 12 月 3 日，肋間に留置したドレナージを抜去した。治療は，merocrit，アミカシン，リネゾリド，ラベプラゾール，nikoran，stamlo，atorec，doxofylline，synasma，brozedex，コリスチン，サルブタモール／ipratropium 配合剤，ホルモテロール，foracort，及び tiova を用いた。患者は安定し，同年* 年 12 月 8 日の 16 時に退院した。退院時に指示した治療は，faronem，リネゾリド，raciper，foracort，チオトロピウム臭化物，ニコランジル，アムロジピン，アトルバスタチン，doxofylline，brozedex，及び kesol であった。患者は退院後 2 日間は無症候であった。

同年* 年 12 月 11 日の朝，breathlessness（息切れ）が発現し，患者は失神した。また，患者は自宅のトイレで排泄直後に，胸痛を伴う dyspnea（呼吸困難）及び giddiness（めまい感）も経験した。患者は病院に搬送され，そこで心筋梗塞に続発する心停止と診断された。蘇生を試みたが失敗し，同年* 年 12 月 11 日の 8 時 30 分に死亡を宣告された。

COPD 罹病期間は 13 年 5 カ月であり，喫煙歴は 12.5 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質やステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 1.330 L，FEV_1/FVC の最大値は 61.29%であった。

治験担当医師から重要な既往歴の報告はなかった。eCRF に記録された既往歴は，COPD であった。

有害事象に対する上記の治療に加え，治験担当医師が報告した併用薬は，fluticasone 及び doxofylline であった。eCRF に記録された併用薬は，fluticasone 及び doxofylline であった。

治験担当医師及び治験依頼者は，気胸及び心筋梗塞を治験薬（プラセボ）と関連なしと判断した。治験担当医師は，気胸という事象を試験デザインと関連すると判断した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

この死亡は審査され，委員会は主たる死因について治験担当医師と同じ結論に至った。

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

表 3.7: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 14245（オロダテロール 10 µg 群），喉頭癌＞

治験責任医師/施設番号 : [redacted]/5402

患者（被験者番号 14245）は，インドの 70 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 4 月 23 日に同意取得し，同年* 年 5 月 11 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 5 月 11 日から投与開始し，同年* 年 11 月 19 日に投与中止した。オロダテロール 10 µg の投与を受けていた。

同年* 年 8 月 1 日，患者に咳嗽及び嗄声を認め，サルブタモールで治療した。

患者は，同年* 年 10 月 10 日から 同年* 年 10 月 14 日まで，及び 同年* 年 10 月 26 日から 同年* 年 10 月 28 日まで入院した。同年* 年 10 月 13 日と 同年* 年 10 月 27 日に，全身麻酔下で喉頭鏡検査を行ったところ，右仮声帯室と真声帯から声門下にかけて腫瘍を認めた。胸部 X 線で，両肺の肺野に過剰な浸潤を認めた。同年* 年 10 月 27 日，生検を行い，病理組織学検査に検体を送った。生検の結果，非特異的炎症を認める皮下基質増生を伴う扁平上皮の著明な増生が明らかとなった。悪性を認めなかった。患者に 2 週間後の経過観察を勧めた。捺印細胞診の結果によると，スメアは細胞によるものであった。これは，血液内の異形成扁平上皮細胞を示している。喉頭癌の治療は，セフォチアム，metrogyl，シプロフロキサシン，avil，mox，アンピシリン，及びクロキサシリンであった。

患者は自宅に戻り，全く薬を服用しなかった。同年* 年 11 月 20 日の 10 時に，治験薬を投与中止した。同年* 年 11 月 26 日の夕方，患者の意識がなくなり，死亡する 同年* 年 11 月 29 日まで昏睡状態が持続した。

（右）仮声帯室の腫瘍から採取した生検の組織病理学報告書が出てから，右声帯の扁平上皮癌の最終診断がなされた。当該事象の転帰は死亡であった。

COPD 罹病期間は 9 年 0 カ月であり，喫煙歴は 30 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質やステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 0.820 L，FEV_1/FVC の最大値は 38.86%であった。

治験担当医師から重要な既往歴の報告はなかった。eCRF に記録された既往歴はなかった。

有害事象に対する上記の治療に加え，治験担当医師が報告した併用薬は，ipravent であった。eCRF に記録された併用薬は，イプラトロピウム臭化物であった。

治験担当医師及び治験依頼者は，喉頭癌を治験薬（オロダテロール 10 µg）と関連なしと判断した。

この死亡は審査され，委員会は主たる死因について治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.7: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 14248（プラセボ群），COPD＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/5402

患者（被験者番号 14248）は，インドの 70 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 5 月 8 日に同意取得し，同年* 年 5 月 26 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 5 月 26 日から投与開始し，翌年* 年 1 月 22 日に投与中止した。プラセボの投与を受けていた。

同年* 年 11 月 2 日，患者に expectoration（喀出）と dypsnea（呼吸困難）を伴う咳嗽を認めた。同年* 年 11 月 3 日に病院に到着し，同日 11 時に入院した。患者に胸部低音性連続性ラ音及び捻髪音を認めた。患者は，高度の COPD の急性増悪であると診断され，治験薬を継続投与した。COPD の増悪の治療は，酸素，asthalin／ipravent／budecort 配合剤，アミノフィリン／adcortin 配合剤，efcorlin，セフトリアキソン，deriphylline，acilac，及び azilim であった。同年* 年 11 月 13 日，患者は当該事象から回復した。

翌年* 年 1 月 20 日，患者に expectoration（喀出），dypsnea（呼吸困難），及び悪寒を伴う咳嗽を認めた。翌年* 年 1 月 21 日，治験実施施設に来院した。胸部低音性連続性ラ音を認め，COPD の急性増悪と診断された。抗生物質とステロイド剤を投与した。翌年* 年 1 月 22 日，治験薬を投与中止した 翌年* 年 1 月 23 日の 10 時 36 分, systemic hypertension（体高血圧）及び obstructive sleep apnea（閉塞性睡眠時無呼吸）を伴う COPD の急性増悪のため，ICU に入院した。患者の SPO_2 は 43%，脈拍 120 拍/分，血圧 160／100 mmHg，及び平熱であった。広範囲にわたる両肺の低音性連続性ラ音から，呼吸器系症状が明らかであった。治療は，酸素，efcorlin, deriphyllin, asthalin／ipravent／budacort 配合剤，incef，amlodac，及びラミプリルであった。翌年* 年 1 月 24 日の 10 時 45 分，患者は呼吸促迫が始まり，脈拍が弱くなり，血圧は記録不能であり，瞳孔は拡張した。心肺蘇生術を開始し，酸素，efcortin，deriphyllin，及びアトロピンを投与した。同日の 10 時 55 分に患者が死亡した。死因は，高度の COPD の急性増悪であった。

COPD 罹病期間は 5 年 7 カ月であり，喫煙歴は 24 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質やステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 0.540 L，FEV_1/FVC の最大値は 39.13%であった。

重要な既往歴は，essential hypertension（本態性高血圧症）であった。eCRF に記録された既往歴は，essential hypertension（本態性高血圧症）であった。

有害事象に対する上記の治療に加え，治験担当医師が報告した併用薬は，アムロジピンであった。eCRF に記録された併用薬は，アムロジピン，イプラトロピウム臭化物，及び supradyn であった。

治験担当医師及び治験依頼者は，COPD の増悪を治験薬（プラセボ）と関連なしと判断した。この死亡は審査され，委員会は主たる死因について治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.7: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 14253（オロダテロール 10 μg 群），COPD＞
治験責任医師/施設番号：[redacted]/5402

患者（被験者番号 14253）は，インドの 65 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 5 月 29 日に同意取得し，同年* 年 6 月 26 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 6 月 26 日から投与開始し，翌年* 年 2 月 21 日に投与中止した。オロダテロール 10 μg の投与を受けていた。

翌年* 年 2 月 21 日，患者は終日快適に過ごし，治験薬の朝投与分を服用した。しかし，同日の 19 時，breathlessness（息切れ），高度の咳嗽，及び uneasiness（不安）を発現した。救急車を呼んだが，病院に搬送される前に同日 19 時 30 分，医療行為を全く受けずに虚脱状態となった。患者の既往歴及び病訴から，治験担当医師は可能性のある死因を COPD の急性増悪かもしれないと考えた。剖検は行われなかった。

COPD 罹病期間は 10 年 0 カ月であり，喫煙歴は 15 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質やステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 0.840 L，FEV_1/FVC の最大値は 46.93%であった。

治験担当医師から重要な既往歴の報告はなかった。eCRF に記録された既往歴は，anemia（貧血）及び allergic rhinitis（アレルギー性鼻炎）であった。

治験担当医師が報告した併用薬は，イプラトロピウム及びサルブタモールであった。eCRF に記録された併用薬は，イプラトロピウム臭化物及び鉄分であった。

治験担当医師及び治験依頼者は，COPD の増悪を治験薬（オロダテロール 10 μg）との関連なしと判断した。

この死亡は審査され，委員会は主たる死因について治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.7: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 14306（オロダテロール 10 μg 群），COPD，死亡＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/5404

患者（被験者番号 14306）は，インドの 43 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 7 月 27 日に同意取得し，同年* 年 08 月 21 日にランダム割付けされた。[redacted]年 8 月 21 日から投与開始し，翌年* 年 4 月 15 日に投与中止した。オロダテロール 10 μg の投与を受けていた。

同年* 年 12 月 9 日，患者に湿性咳嗽と white expectoration（白い喀痰）を伴う dypsnea（呼吸困難）を認めた。患者は COPD の急性増悪であると診断され，入院した。治療は，オーグメンチン，deriphyllin，pantodac，efcorlin，ascormet，及び duolin であった。患者は 同年* 年 12 月 10 日に回復した。治験薬を継続投与した。

翌年* 年 1 月 21 日，患者に white expectoration（白い喀痰）を伴う dypsnea（呼吸困難）及び湿性咳嗽を認めた。患者は，COPD の急性増悪であると診断され，入院した。治療は，magnex, deriphyllin, efcorlin，ascovent，ambrodil，ブデソニド，及び duolin であった。患者は 翌年* 年 1 月 23 日に回復した。

患者は，故郷を訪問するため，自宅を出た（日付は報告なし）。患者は歩行可能であったが，激しく動作すると breathlessness（息切れ）を感じた。故郷に到着後，規則正しく服薬を継続し，入院は一度もしなかった。翌年* 年 4 月 15 日，患者は突然死亡した。死因は不明であった。治験実施施設は死亡診断書を受領せず，剖検は行われなかった。

COPD 罹病期間は 2 年 6 カ月であり，喫煙歴は 26 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質を 2 コース投与し，ステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院はなかった。ベースライン FEV_1 は 0.630 L，FEV_1/FVC の最大値は 64.95%であった。

治験担当医師から重要な既往歴の報告はなかった。eCRF に記録された既往歴は，emphysem（肺気腫）及び tropical eosinophilia（熱帯性好酸球増加症）であった。

有害事象に対する上記の治療に加え，治験担当医師が報告した併用薬は，テオフィリン -etophylline，mannagran 栄養補助食品，ラベプラゾール／ドンペリドン配合剤，及びマルチビタミン beplex forte であった。eCRF に記録された併用薬は，cordalin であった。

治験担当医師及び治験依頼者は，COPD 及び死亡を治験薬（オロダテロール 10 μg）との関連なしと判断した。

この死亡は審査され，委員会は主たる死因について治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.7: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 14310（Foradil 12 µg 群），死亡＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/5404

患者（被験者番号 14310）は，インドの 59 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 8 月 26 日に同意取得し，同年* 年 9 月 21 日にランダム割付けされた。[redacted]年 9 月 21 日から投与開始し，翌年* 年 6 月 7 日に投与中止した。ホルモテロール 12 µg の投与を受けていた。

翌年* 年 6 月 7 日，患者は夕食と睡眠をいつも通りとった。翌年* 年 6 月 8 日，起床後，通常の行動をとった。しかし，患者は突然，虚脱状態となり，家族が医者につれて行く前に死亡した。死因は不明であった。剖検は行われなかった。

COPD 罹病期間は 2 年 8 カ月であり，喫煙歴は 36 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質を 1 コース投与し，ステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院はなかった。ベースライン FEV_1 は 2.100 L，FEV_1/FVC の最大値は 56.91%であった。

治験担当医師が報告した重要な既往歴はなく，eCRF に記録された既往症もなかった。

治験担当医師が報告した併用薬は，テオフィリン-etofylline 及び ultra-pro（栄養補助食品）であった。eCRF に記録された併用薬はなかった。

治験担当医師及び治験依頼者は，死亡を治験薬（ホルモテロール 12 µg）との関連なしと判断した。

治験担当医師は，死因を不明とした。この死亡は審査され，MAC は死因を心突然死とした。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.7: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 14434（プラセボ群），COPD＞
治験責任医師/施設番号：[redacted]/5409

患者（被験者番号 14434）は，インドの 70 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 17 日に同意取得し，同年* 年 7 月 13 日にランダム割付けされた。[redacted]年 7 月 13 日から投与開始し，翌年* 年 1 月 6 日に投与中止した。プラセボの投与を受けていた。

翌年* 年 1 月 7 日，患者に高度の dyspnea（呼吸困難），咳嗽，及び wheeziness（喘鳴）を認め，病院に入院し，COPD の急性増悪と診断された。翌年* 年 1 月 6 日，入院前に治験薬を投与中止した。患者の SpO_2 は 84%，血圧 130／90 mmHg，脈拍 115 拍/分，呼吸 25 bpm であった。治療は，monobute，dexone，アミカシン，levoflox，pavlop，ラシックス，酸素，tazact，ダラシン，及び BIPAP であった。患者の状態は改善したが，同日 13 時に不安定になり，血圧 90／60 mmHg，脈拍 125 bpm，SpO_2 88%，呼吸 32 bpm と，再び高度の dyspnea（呼吸困難）を認めた。治療は，ドパミン，デキストロース，アドレナリン，及び心肺蘇生術（CPR）であった。翌年* 年 1 月 17 日の 16 時 40 分に患者が死亡した。

COPD 罹病期間は 11 年 0 カ月であり，喫煙歴は 16.8 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質やステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 0.790 L，FEV_1/FVC の最大値は 30.50%であった。

治験担当医師が報告した重要な既往歴はなく，eCRF に記録された既往症もなかった。

有害事象に対する上記の治療に加え，治験担当医師が報告した併用薬は，チオトロピウム，及びサルブタモールであった。eCRF に記録された併用薬は，ベクロメタゾンプロピオン酸エステル，multivitamins，テオフィリン，及びチオトロピウムであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，COPD を治験薬（プラセボ）との関連なしと判断した。
この死亡は審査され，委員会は主たる死因について治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.7: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 14438（オロダテロール 5 μg 群），呼吸不全＞

治験責任医師/施設番号 : [redacted]/5409

患者（被験者番号 14438）は，インドの 69 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 30 日に同意取得し，同年* 年 7 月 29 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 7 月 29 日から投与開始し，同年* 年 11 月 8 日に投与中止した。オロダテロール 5 μg の投与を受けていた。

同年* 年 11 月 9 日，患者に COPD の急性増悪を認め，高度の breathlessness（息切れ），咳嗽，fever（発熱），及び uneasiness（不安）を伴い入院した。患者は，両肺に喘鳴を認め，SPO_2 は 72%であった。入院前の 同年* 年 11 月 8 日に治験薬を投与中止した。COPD の急性増悪と診断された。同年* 年 11 月 17 日，患者は当該事象から回復し，退院した。

治療は，tazact，ダラシン，ソル・メドロール，levoflox，pantoprazole，ラシックス，オンダンセトロン，サルブタモールとイプラトロピウムによる噴霧療法，酸素吸入，サルブタモール（asthalin），formoterol，ブデソニド，levosalbutamol，及びイプラトロピウムであった。

同年* 年 11 月 18 日，患者に高度の dypsnea（呼吸困難）を突然認め，死亡した。呼吸不全により死亡した。剖検は行われなかった。

COPD 罹病期間は 10 年 6 カ月であり，喫煙歴は 13.5 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質を 1 コース投与し，ステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院はなかった。ベースライン FEV_1 は 1.130 L，FEV_1/FVC の最大値は 51.36%であった。

治験担当医師が報告した重要な既往歴はなく，eCRF に記録された既往症もなかった。

有害事象に対する上記の治療に加え，治験担当医師が報告した併用薬は，サルブタモールであった。eCRF に記録された併用薬は，ブデソニド，イプラトロピウム，levosalbutamol，及びサルブタモールであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，呼吸不全を治験薬（オロダテロール 5 μg）との関連なしと判断した。

治験担当医師は，死因を呼吸不全とした。この死亡は審査され，MAC は，呼吸不全は詳述されていないとして，死因を COPD の増悪とした。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.7: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 14512（オロダテロール 5 µg 群），Malignant hepatic neoplasm（悪性肝新生物）＞
治験責任医師/施設番号 : [redacted]/5901

患者（被験者番号 14512）は，タイの 60 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 5 月 14 日に同意取得し，同年* 年 7 月 1 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 7 月 1 日から投与開始し，同年* 年 12 月 15 日に投与中止した。オロダテロール 5 µg の投与を受けていた。

同年* 年 12 月 21 日，Visit 7 後の観察として来院するように伝えるため，治験担当の看護師が患者に電話した。しかし，看護師は，患者の状態が良くなく，anorexia（食欲不振）であるため，後観察来院ができないと伝えられた。同年* 年 12 月 23 日，看護師が被験者に連絡すると，同じ返答であった。

同年* 年 12 月 25 日，患者は病院に行き，肝超音波検査を受けた。超音波検査で，肝臓に腫瘤が検出された。liver cancer（肝臓癌）と診断され，治療は行われなかった。

翌年* 年 2 月 9 日，患者の家族が病院に治験薬と AM3 機器を返却した。AM3 機器を停止し，確認のために患者の服薬尊守状況を印刷した。患者の服薬遵守率は 31%であり，治験薬の服薬遵守率は 20%であった。患者は治験を中止した。

翌年* 年 3 月 6 日，患者は cancer of the liver（肝臓癌）のため死亡した。剖検は行われなかった。

COPD 罹病期間は 1 年 0 カ月であり，喫煙歴は 10 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質やステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 1.520 L，FEV_1/FVC の最大値は 49.03%であった。

治験担当医師が報告した重要な既往歴はなく，eCRF に記録された既往症もなかった。

治験担当医師が報告した併用薬は，budecort 及び ventolin であった。eCRF に記録された併用薬は，ブデソニド及びサルブタモールであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，cancer of the liver（肝臓癌）を治験薬（オロダテロール 5 µg）との関連なしと判断した。

この死亡は審査され，委員会は主たる死因について治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.7: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 14517（Foradil 12 µg 群），アナフィラキシーショック，節足動物刺傷＞
治験責任医師/施設番号：[redacted]/5901

患者（被験者番号 14517）は，タイの 47 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 2 日に同意取得し，同年* 年 6 月 22 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 6 月 22 日から投与開始し，同年* 年 7 月 16 日に投与中止した。ホルモテロール 12 µg の投与を受けていた。

同年* 年 7 月 16 日，患者がサソリに噛まれ，その 1 時間後にショック状態で発見された。当該事象は即時に致命的であると考えられたため，患者を病院に搬送し，そこで蘇生を行った。管理のため，患者を別の病院に紹介した。転院前に，バイタルサイン，臨床検査結果，臨床所見又は治療に関する情報を入手できなかった。患者は，その後，アナフィラキシーショックと診断された。患者に反応がなく，自発呼吸ができなかったため，気管内チューブを挿管した。dilantin，フェノバルビタール，バリウム，デキサメタゾン，fortum，及びクロキサシリンで治療した。

同年* 年 7 月 18 日の 9 時，患者が死亡した。死因は，サソリ咬刺傷によるアナフィラキシーショックであった。剖検に関する情報は入手できなかった。

COPD 罹病期間は 2 年 1 カ月であり，喫煙歴は 11.5 pack-yearsyears であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質やステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 1.700 L，FEV_1/FVC の最大値は 66.93%であった。

重要な既往症は，鼻炎，消化不良，及び翼状片であった。eCRF に記録された既往歴は，消化不良，翼状片，及び鼻炎であった。

有害事象に対する上記の治療に加え，治験担当医師が報告した併用薬は，clenil，forte，ventolin，beconase，miracid，及び molax であった。eCRF に記録された併用薬は，ベクロメタゾンプロピオン酸エステル，diclofenac，ドンペリドン，オメプラゾール，及びサルブタモールであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，サソリ咬刺傷及びアナフィラキシーショックを治験薬（ホルモテロール 12 µg）との関連なしと判断した。

この死亡は審査され，委員会は主たる死因について治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.7: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 14631（オロダテロール 5 µg 群），COPD，栄養障害，肺炎，心肺停止，多臓器不全，敗血症＞

治験責任医師/施設番号 : [redacted]/5803

患者（被験者番号 14631）は，フィリピンの 68 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 22 日に同意取得し，同年* 年 7 月 21 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 7 月 21 日から投与開始し，翌年* 年 2 月 22 日に投与中止した。オロダテロール 5 µg の投与を受けていた。

翌年* 年 1 月 25 日，患者に，白から黄色がかった痰が出る咳嗽を伴う進行性 dyspnea（呼吸困難）を認めた。症状はサルブタモールで軽減しなかった。患者は，COPD の急性増悪の診断で入院し，酸素，アミノフィリン，ヒドロコルチゾン，及びサルブタモールで治療した。翌年* 年 2 月 4 日，当該事象から回復した。

翌年* 年 2 月 13 日のはじめ，progressive shortness of breath（進行性の息切れ）及び bipedal edema（両脚の浮腫）のため，患者の食欲が減退した。翌年* 年 2 月 16 日，患者は ER に搬送され，入院した。栄養障害及び COPD の急性増悪と診断された。経鼻胃チューブを挿入し，経口経管栄養を開始した。栄養障害のため，静脈内輸液を開始した。その他の治療は，酸素，サルブタモール，ヒドロコルチゾン，及び ansimar であった。しかし，dyspnea（呼吸困難）は改善しなかった。二次元心エコー検査を実施したところ，高度の肺高血圧症が明らかになった。翌年* 年 2 月 22 日，患者は治験参加を中止した。翌年* 年 3 月 2 日，医師の忠告に従わずに退院した。

翌年* 年 3 月 11 日，膿性痰の増加を伴う高度の dyspnea（呼吸困難）のため，患者が再入院した。患者は喀痰できず，白血球数が増加していた。遅発型 hospital-acquired pneumonia（院内感染性肺炎）として管理された。sulperazone による治療を追加した。医療管理にもかかわらず，患者の状態は悪化し，翌年* 年 3 月 13 日に死亡した。剖検は行われなかった。治験担当医師は主たる死因は肺炎であり，根本的な死因は COPD の増悪であり，また有力な死因は栄養障害であると確認した。

COPD 罹病期間は 0 年 7 カ月であり，喫煙歴は 80 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質とステロイド剤をそれぞれ 3 コース投与し（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院はなかった。ベースライン FEV_1 は 1.470 L，FEV_1/FVC の最大値は 53.85%であった。

重要な既往症は，肺結核，左気胸（二次的），senile cataract（老人性白内障），及び高血圧であった。eCRF に記録された既往歴は，arthritis（関節炎），白内障，気胸，及び肺結核であった。

有害事象に対する上記の治療に加え，治験担当医師が報告した併用薬は，arcoxia，アムロジピン，budecort，mosegor，fluimucil，ansimar，フロセミド，cor pulmonal（肺性心），ミカルディス，及びサルブタモールであった。eCRF に記録された併用薬は，アムロジピン，ブデソニド，doxofylline，etoricoxib，及びチオトロピウム臭化物であった。

治験担当医師及び治験依頼者は，すべての事象を治験薬（オロダテロール 5 µg）との関連なしと判断した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

治験担当医師は，死因を COPD 及び栄養障害とした。この死亡は審査され，MAC は，主たる死因が COPD であると認識できないことと肺炎は最終的な結果であることから，死因を COPD の増悪とした。

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

表 3.7: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 14641（治験薬の投与なし），肺炎，Septic shock（敗血症性ショック）＞
治験責任医師/施設番号：[redacted]/5701

患者（被験者番号 14641）は，マレーシアの 63 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）アジア人男性の COPD 患者で，[redacted] 年 4 月 20 日に同意取得したが，スクリーニング不適格で，ランダム割付けされず，治験薬を投与されなかった。

同年* 年 4 月 24 日，患者に breathlessness（息切れ）が突然出現した。胸部 X 線検査により，spontaneous pneumothorax（自然気胸）が生じていることが明らかとなり，入院した。当該事象に対する治療は，胸腔チューブ挿入であった。同年* 年 4 月 30 日，患者に diarrhea（下痢）を認めたため，lomotil 及び経口補液で治療した。抗生物質誘発性の diarrhea（下痢）が疑われ，入院期間が延長された。患者は，同年* 年 5 月 1 日に diarrhea（下痢），同年* 年 5 月 5 日に気胸から回復した。同年* 年 5 月 9 日，患者に便秘を認め，ラクツロースで治療した。lomotil の作用が疑われ，便秘により入院期間が延長された。同年* 年 5 月 10 日，患者は便秘から回復した。

同年* 年 5 月 18 日，続けて患者が nosocomial pneumonia（院内肺炎）を発現したと報告され，tazocin で治療した。同年* 年 5 月 20 日，septicemic shock（肺血症性ショック）に陥り，ノルアドレナリン，ドパミン，及び tazcom で治療した。当該事象は nosocomial pneumonia（院内肺炎）に続き発現した。患者は 同年* 年 5 月 22 日に死亡した。nosocomial pneumonia（院内肺炎）により死亡した。剖検は行われなかった。

COPD 罹病期間は 3 年（月は不明）であり，喫煙歴は 60 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質やステロイド剤の投与コース数は不明（経口又は静注）で，入院に至る救急外来の受診や緊急入院の回数も不明であった。ベースライン FEV_1 及び FEV_1/FVC の最大値のいずれも不明である。

治験担当医師が報告した重要な既往歴はなく，eCRF に記録された既往症もなかった。

有害事象に対する上記の治療に加え，治験担当医師が報告した併用薬は，アトロベント，ベクロメタゾンプロピオン酸エステル，及びテオフィリンであった。eCRF に記録された併用薬はなかった。

患者は治験薬を投与されていなかったため，治験担当医師及び治験依頼者は，すべての事象を治験薬との関連なしと判断した。

治験担当医師は，死因を肺炎とした。この死亡は審査され，MAC は，肺炎は終末期の事象であり主たる死因ではないとして，死因を気胸とした。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.7: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 14642（Foradil 12 µg 群），多臓器不全，肺炎，敗血症＞
治験責任医師/施設番号：[redacted]/5701

患者（被験者番号 14642）は，マレーシアの 57 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 4 月 20 日に同意取得し，同年* 年 5 月 15 日にランダム割付けされた。[redacted]年 5 月 15 日から投与開始し，同年* 年 7 月 27 日に投与中止した。ホルモテロール 12 µg の投与を受けていた。

同年* 年 7 月 25 日，患者に fever（発熱）及び咳嗽が出現した。同年* 年 7 月 27 日，患者は ER を受診し，COPD の増悪と診断された（発現日 同年* 年 7 月 25 日）。ER で患者の息切れ及びチアノーゼが悪化したため，入院した。入院時（同年* 年 7 月 27 日）に，治験薬を投与中止した。同日の入院後，患者に septicemia（敗血症）と multiorgan failure（多臓器不全）を伴う肺炎を認めた。患者は spiking fever（スパイク熱）も有し，胸部 X 線では肺炎による新たな斑を認めた。同年* 年 7 月 31 日，敗血症に続き，生死に直結する acute renal failure（急性腎不全）を認めた。また，患者に腎機能の悪化及び尿量不足も認めた。治療は，換気治療，サルブタモール，ヒドロコルチゾン，オーグメンチン，combivent，及び sulperazone であった。敗血症に続く acute renal failure（急性腎不全）のために血液透析も実施した。同年* 年 8 月 1 日の 6 時 40 分，患者が死亡した。死因は，multiorgan failure（多臓器不全）を伴う septicemia（敗血症）を併発した肺炎であった。剖検は行われなかった。

COPD 罹病期間は 6 年（月は不明）であり，喫煙歴は 20 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質やステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 0.680 L，FEV_1/FVC の最大値は 53.97%であった。

重要な既往歴は，高血圧であった。eCRF に記録された既往歴は，胃炎及び高血圧であった。

有害事象に対する上記の治療に加え，治験担当医師が報告した併用薬は，piriva，キュバール，neulin，ventolin，及びペリンドプリルであった。eCRF に記録された併用薬は，ベクロメタゾンプロピオン酸エステル，ペリンドプリル，テオフィリン，及びチオトロピウム臭化物であった。治験担当医師及び治験依頼者は，すべての事象を治験薬（ホルモテロール 12 µg）との関連なしと判断した。

治験担当医師は，死因を肺炎，敗血症，多臓器不全とした。この死亡は審査され，MAC は，肺炎が死因というより終末期の事象であるとして，死因を COPD の増悪とした。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.7: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 14647（プラセボ群），脳血管発作＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/5701

患者（被験者番号 14647）は，マレーシアの 74 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 9 月 11 日に同意取得し，同年* 年 10 月 6 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 10 月 6 日から投与開始し，翌年* 年 5 月 1 日に投与中止した。プラセボの投与を受けていた。

翌年* 年 4 月 29 日を発現日とし, infective exacerbation of COPD／bronchiectasis（感染による COPD／気管支拡張症の増悪）と診断された。breathlessness（息切れ）の悪化，咳嗽，及び fever（発熱）が 3 日間続き，slurring of speech（不明瞭な発声），嗜眠，及び weakness（脱力）が 1 週間続いた。治療は，オーグメンチン，硫酸塩の噴霧，アジスロマイシン，ipratropium，及びサルブタモールであった。翌年* 年 5 月 1 日，acute stroke（急性脳卒中）を認め，アスピリン，ラニチジン，及び生理食塩水の輸液で治療した。脳 CT により，multifocal infarction（多巣性梗塞）が確認された。翌年* 年 5 月 2 日に，患者に肺結核の症状を認めはじめ，翌年* 年 5 月 5 日に喀痰検査で確定した。抗結核治療として Akurit 4 を投与した。

翌年* 年 5 月 7 日，患者は acute stroke（急性脳卒中）のため死亡した。剖検は行われなかった。

COPD 罹病期間は 1 年 0 カ月であり，喫煙歴は 40 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質やステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 1.270 L，FEV_1/FVC の最大値は 72.99%であった。

重要な既往症は，高血圧，hyper-cholesterol（高コレステロール），及び heart disease（心疾患）であった。eCRF に記録された既往歴は，dyslipidemia（脂質異常症）及び高血圧であった。

有害事象に対する上記の治療に加え，治験担当医師が報告した併用薬は，エナラプリル，メトプロロール，ジゴキシン，アスピリン，及びロバスタチンであった。eCRF に記録された併用薬は，アセチルサリチル酸，ジゴキシン，エナラプリル，イプラトロピウム臭化物，ロバスタチン，及びメトプロロールであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，すべての事象を治験薬（プラセボ）との関連なしと判断した。

この死亡は審査され，委員会は主たる死因について治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.7: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 14662（Foradil 12 µg 群），不整脈，心筋梗塞＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/5702

患者（被験者番号 14662）は，マレーシアの 51 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 9 月 15 日に同意取得し，同年* 年 10 月 8 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 10 月 8 日から投与開始し，翌年* 年 3 月 20 日に投与中止した。ホルモテロール 12 µg の投与を受けていた。

同年* 年 12 月 31 日，治験実施施設を来院中に，患者が palpitation（動悸）を訴え，irregular heart beat（不整脈）を認めた。この来院では心房細動が疑われた。

患者は状態が良く，翌年* 年 3 月 20 日まで治験薬を服用していた。翌年* 年 3 月 21 日の朝，患者は起床してトイレに行った。トイレから出てくるときに，shortness of breath（息切れ）を訴え，数分以内に倒れた。病院に搬送される途中，7 時に患者は死亡した。治験実施施設の治験担当医師は，患者の既往歴と症状から不整脈又は心筋梗塞の疑いがあると診断した。剖検は行われなかった。

COPD 罹病期間は 5 年 0 カ月であり，喫煙歴は 33 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質を 1 コース投与し，ステロイド剤を 2 コース投与し（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院はなかった。ベースライン FEV_1 は 0.740 L，FEV_1/FVC の最大値は 50.68%であった。

重要な既往症は，心不全（NYHA 1～2）であった。eCRF に記録された既往歴は，心不全であった。

有害事象に対する上記の治療に加え，治験担当医師が報告した併用薬は，イプラトロピウム臭化物，テオフィリン，ペリンドプリル，frusemide，ジゴキシン，及びアスピリンあった。eCRF に記録された併用薬は，フロセミド，イプラトロピウム臭化物，ペリンドプリル，サルブタモール，及びテオフィリンであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，不整脈及び心筋梗塞を治験薬（ホルモテロール 12 µg）との関連なしと判断した。

この死亡は審査され，委員会は主たる死因について治験担当医師と同じ結論に至った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.7: 11　　死亡した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 14747（オロダテロール 5 µg 群），急性心筋梗塞＞

治験責任医師/施設番号 : [redacted]/6002

患者（被験者番号 14747）は，チェコの 74 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）白人女性の COPD 患者で，同年* 年 10 月 19 日に同意取得し，同年* 年 11 月 11 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 11 月 11 日から投与開始し，翌年* 年 2 月 16 日に投与中止した。オロダテロール 5 µg の投与を受けていた。

翌年* 年 3 月 20 日，患者が自宅で死亡した。死因は急性心筋梗塞であった。家族によると，症状は認めず，この診断以前に喫煙の危険因子以外の健康問題はなかった。心電図は実施されなかった。当該事象が生じたときに認めた胸痛を元に急性心筋梗塞と診断された。このとき治療は行われなかった。剖検は行われなかった。

COPD 罹病期間は 0 年 11 カ月であり，喫煙歴は 30 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質を 2 コース投与し，ステロイド剤を 1 コース投与し（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 1 回あったが緊急入院はなかった。ベースライン FEV_1 は 0.880 L，FEV_1/FVC の最大値は 31.43%であった。

治験担当医師から重要な既往歴の報告はなかった。eCRF に記録された既往歴はなかった。

治験担当医師が報告した併用薬は，アトロベント及び miflonide であった。eCRF に記録された併用薬は，ブデソニド及びイプラトロピウム臭化物であった。

治験担当医師及び治験依頼者は，心筋梗塞を治験薬（オロダテロール 5 µg）との関連なしと判断した。

治験担当医師は，死因を急性心筋梗塞とした。この死亡は審査され，MAC は，急性心筋梗塞の診断を裏付けるエビデンスがないとして，死因を sudden death（突然死）（1 時間超，24 時間未満）とした。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.7: 12　　治験薬と因果関係のある重篤な有害事象を発現した患者の詳細（経過）

MedDRA 基本語がある場合は，MedDRA-J Version 16.1 による訳語を記載した。それ以外は，英語（MedDRA LLT，ない場合は症状に近い日本語）で記載した。

＜被験者番号 13402（プラセボ群），腓骨骨折，肋骨骨折，心房細動＞
治験責任医師/施設番号：[redacted]/4108

患者（被験者番号 13402）は，ドイツの 75 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 4 月 6 日に同意取得し，同年* 年 5 月 22 日にランダム割付けされた。[redacted]年 5 月 22 日から投与開始し，翌年* 年 1 月 21 日に投与中止した。プラセボの投与を受けていた。

同年* 年 7 月 21 日，患者に costal bone fracture（肋骨骨折）及び腓骨骨折を認めた。当該事象の結果として行われた治療は，鎮痛剤であった。同年* 年 7 月 28 日，患者は両事象から回復した。投与量の変更はなく，当該事象による一時的な中断もなく，治験薬を計画通りに投与した。本患者のこれ以上の詳細は不明である。

同年* 年 10 月 29 日の午前 11 時，患者に動悸及び頻脈を認め，一般医を受診したところ，tachyarrhythmia absoluta（絶対性不整脈頻脈型）と診断された。患者は病院に搬送され，当該事象の第一選択治療として，Marcumar®が投与された。治験薬の投与量の変更はなかった。当該事象は持続していた。当該事象の第二選択治療として電気的心臓除細動を行うために，同年* 年 11 月 24 日に 2 度目の入院が計画された。翌年* 年 4 月 27 日，心臓除細動を失敗したと報告があり，不整脈を依然として認め，患者が当該事象から回復していないことを治験担当医師が確認した。

COPD 罹病期間は 9 年 0 カ月であり，喫煙歴は 20 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質を 1 コース投与し，ステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院はなかった。ベースライン FEV_1 は 1.160 L，FEV_1/FVC の最大値は 53.21%であった。

治験担当医師から重要な既往歴の報告はなかった。eCRF に記録された既往歴は，arterial occlusive disease（動脈閉塞性疾患），慢性閉塞性肺疾患，高コレステロール血症，及び高血圧であった。

有害事象に対する上記の治療以外に，治験担当医師は併用薬を報告しなかった。eCRF に記録された併用薬は，クロピドグレル二硫酸塩，イプラトロピウム臭化物，及びラミプリルであった。

治験担当医師及び治験依頼者は，腓骨骨折及び肋骨骨折を治験薬との関連なしと判断した。

心房細動という事象がオロダテロール及びホルモテロールの投与と関連し得るが，プラセボの投与とは関連しない合理的な可能性があると治験担当医師は考えた。同年* 年 11 月 17 日，治験依頼者はこの患者の盲検を解除した。

治験依頼者は，当該事象を治験薬の投与と関連しないと考えた。

この当該患者の盲検が解除され，プラセボ投与中であったことを治験担当医師は知らされず，患者は翌年* 年 1 月 21 日まで治験を継続した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.7: 12　治験薬と因果関係のある重篤な有害事象を発現した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 13474（Foradil 12 µg 群），心室性期外収縮＞
治験責任医師/施設番号：[redacted]/4303

患者（被験者番号 13474）は，イタリアの 62 歳（生年月日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）白人男性の COPD 患者で，同年* 年 10 月 14 日に同意取得し，同年* 年 11 月 13 日にランダム割付けされた。[redacted]年 11 月 13 日から投与開始し，翌年* 年 1 月 28 日に投与中止した。ホルモテロール 12 µg の投与を受けていた。

翌年* 年 1 月 25 日，患者は heart palpitation（心臓の動悸）及び徐脈を自宅で発現した。翌年* 年 1 月 28 日，心臓医が心電図を実施し，ventricular bigeminy（心室性二段脈）と診断した。翌年* 年 1 月 28 日の 9 時 30 分，治験薬を投与中止した。患者を cordarone で治療し，翌年* 年 2 月 4 日，当該事象は消失した。

COPD 罹病期間は 10 年（月は不明）であり，喫煙歴は 50 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質やステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 1.930 L，FEV_1/FVC の最大値は 54.37%であった。

重要な既往症は，arterial hypertension（動脈性高血圧）及び benign prostatic hypertrophy（良性前立腺肥大）であった。eCRF に記録された既往歴は，良性前立腺肥大症及び高血圧である。

有害事象に対する上記の治療に加え，治験担当医師が報告した併用薬は，zanedip，omnic，及び miflo であった。eCRF に記録された併用薬は，ブデソニド，塩酸レルカニジピン，及びタムスロシン塩酸塩であった。

治験担当医師は，β_2 刺激薬は心血管に作用（心拍数の増加及び心不整脈の可能性）する可能性があることから，当該事象と治験薬の投与が合理的に因果関係ありと判断した。翌年* 年 2 月 10 日，治験依頼者はこの患者の盲検を解除した。治験依頼者は，当該事象を治験薬（ホルモテロール 12 µg）の投与と関連ありと考えた。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.7: 12　　治験薬と因果関係のある重篤な有害事象を発現した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 14217（Foradil 12 µg 群），COPD＞
治験責任医師/施設番号：[redacted]/5401

患者（被験者番号 14217）は，インドの 72 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 5 月 21 日に同意取得し，同年* 年 6 月 9 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 6 月 9 日から投与開始し，翌年* 年 5 月 12 日に投与中止した。ホルモテロール 12 µg の投与を受けていた。

同年* 年 12 月 31 日，患者は COPD の急性増悪を疑わせる症状を呈し始めた。患者は無熱であり，室内気下での血中酸素飽和度は 94%，胸部聴診で両肺の低音性連続性ラ音を認めた。患者の白血球数は上昇し，胸部 X 線検査により bilateral pneumonia（両肺肺炎）と診断された。治験担当医師は，bilateral pneumonia（両肺肺炎）を COPD の増悪の一部と判断した。当該事象に対する治療は，アジスロマイシン，アモキシシリン／clavulinic acid 配合剤，ヒドロコルチゾン，酸素，レボセチリジン，サルブタモール／ヒドロコルチゾン配合剤，cremaffin，acebrophylline，メチルプレドニゾロン，アンブロキソール，doxofylline，アモキシシリン／clavulinic acid 配合剤，オメプラゾール，及びサルメテロール／fluticasone 配合剤であった。同年* 年 12 月 31 日，一時的に治験薬投与を中止した。翌年* 年 1 月 4 日，患者は COPD の増悪から回復した。

COPD 罹病期間は 5 年 0 カ月であり，喫煙歴は 27 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質やステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 0.920 L，FEV_1/FVC の最大値は 29.77%であった。

重要な既往歴は，COPD 及び高血圧であった。eCRF に記録された既往歴は，高血圧であった。

有害事象に対する上記の治療に加え，治験担当医師が報告した併用薬は，fluticasone，テオフィリン／etophylline 配合剤，チオトロピウム臭化物，及びアムロジピンであった。eCRF に記録された併用薬は，アムロジピン，doxofylline，fluticasone，テルブタリン硫酸塩，及びチオトロピウム臭化物であった。

治験担当医師は，試験デザイン上の制限に従いホルモテロールを投与中止したため，COPD の増悪が試験デザインに関連すると判断した。しかしながら，治験薬には関連しないと判断した。治験担当医師は被験者がプラセボ群であった可能性を考慮した。治験依頼者は，当該事象を試験デザインや治験薬（ホルモテロール 12 µg）と関連しないと考えている。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.7: 12　　治験薬と因果関係のある重篤な有害事象を発現した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 14218（Foradil 12 µg 群），感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪＞
治験責任医師/施設番号：[redacted]/5401

患者（被験者番号 14218）は，インドの 60 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 15 日に同意取得し，同年* 年 07 月 06 日にランダム割付けされた [redacted] 年 7 月 7 日から投与開始し，同年* 年 7 月 20 日に投与中止した。ホルモテロール 12 µg の投与を受けていた。

同年* 年 7 月 19 日，患者に fever（発熱），粘液性／粘液膿性喀痰を伴う咳嗽，及び dyspnea（呼吸困難）の悪化を認めた。患者に tachypnea（頻呼吸）（呼吸数 36 bpm），頻脈（心拍数 100 bpm），高血圧（血圧 170／86 mmHg），広範囲にわたる吸気終末低音性連続性ラ音及び胸部両側のラ音を認めた。パルスオキシメトリーによると酸素飽和度は 75%であった。心電図は，偶発的な心室性期外収縮洞性頻脈を伴う洞性頻脈を明らかにした。polymorphonuclear leucocytosis（多形核白血球増加症）-95%を伴い，白血球数も増加した。同年* 年 7 月 20 日の 16 時 30 分から 18 時 15 分，患者は地域の病院で治療され，その後同日に治験実施施設の病院に搬送された。急性感染症による COPD の急性増悪と診断された。当該事象は生死に直結し，入院が必要であったことから，重篤と考えられた。治療は，アジスロマイシン，アモキシシリン／clavulinic acid 配合剤，デキサメタゾン，酸素，イプラトロピウム臭化物／サルブタモール配合剤，インスリンであった。同年* 年 7 月 22 日の退院時に，ホルモテロール，ブデソニド，チオトロピウム臭化物，テオフィリン／etophylline 配合剤，アセチルシステイン，bambuterol，グリベンクラミドを処方された。同年* 年 7 月 27 日，患者は当該事象から回復した。同年* 年 8 月 4 日，長期にわたるチオトロピウム臭化物による治療が必要であるという治験担当医師の意見により，患者は治験参加を中止した。

COPD 罹病期間は 10 年 0 カ月であり，喫煙歴は 11.2 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質やステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 0.800 L，FEV_1/FVC の最大値は 55.94%であった。

重要な既往歴は，糖尿病及び tubercular pleural effusion（結核性胸水）であった。eCRF に記録された既往歴は糖尿病であった。

有害事象に対する上記の治療に加え，治験担当医師が報告した併用薬は，ブデソニド，テオフィリン／etophylline 配合剤，n-アセチルシステイン，及びグリベンクラミドであった。eCRF に記録された併用薬は，acefylline piperazine，ブデソニド，グリベンクラミド，及びテオフィリンであった。

治験担当医師及は，当該事象を治験薬との関連はないが，試験デザインと関連ありと判断した。治験担当医師の意見として，ホルモテロール吸入投与の中止は，当該事象と因果関係があるとした。治験依頼者は，当該事象を治験薬（ホルモテロール 12 µg）又は試験デザインと関連しないと考えた。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.7: 12　　治験薬と因果関係のある重篤な有害事象を発現した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 14221（Foradil 12 µg 群），COPD＞
治験責任医師/施設番号：[redacted]/5401

患者（被験者番号 14221）は，インドの 56 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 7 月 4 日に同意取得し，同年* 年 7 月 24 日にランダム割付けされた。eCRF によると，[redacted] 年 7 月 24 日から投与開始し，同年* 年 8 月 8 日に投与中止した。ホルモテロール 12 µg の投与を受けていた。

同年* 年 8 月 14 日，患者に粘液性／粘液膿性喀痰及び dyspnea（呼吸困難）の悪化を伴う咳嗽を認めた。同年* 年 8 月 16 日，患者は入院し，COPD の急性増悪と診断された。当該事象は生死に直結し，医学上重要であると考えられた。患者は最初のうちは治療に反応した。

しかし，同年* 年 8 月 18 日，breathlessness（息切れ）が増加し，乱暴な態度で的外れな話をするなど患者の全身状態が悪化した。血液ガス分析により，respiratory acidosis（呼吸性アシドーシス）が明らかとなった。患者は集中治療室に移動し，非侵襲的換気を開始した。抗生物質の投与を増量した。患者は非侵襲的換気に耐えられず，二酸化炭素蓄積を伴う breathless（息切れ）を認め，同年* 年 8 月 19 日，患者の挿管及び機械的換気の開始を決断した。積極的な治療（抗生物質，気管支拡張薬，機械的換気）により，患者の全身状態及び血液ガス分析結果は改善し，同年* 年 8 月 21 日朝に機械的換気を中止し，T ピースによる換気を開始した。同年* 年 8 月 21 日夕方，患者から抜管した。eCRF とは異なるが重篤な有害事象報告書に従うと，同年* 年 8 月 18 日に当該事象に続き治験薬の投与を中止した。

当該事象の結果として行われた治療は，ピペラシリン／taxobactam 配合剤の静脈内投与（8 時間毎に 4.5 g），アジスロマイシン（1 日 1 回 500 mg），アミノフィリン静脈内投与（生理食塩水に 250 mg），フルコナゾール（1 日 1 回 150 mg），ブデソニド／サルブタモール配合剤とイプラトロピウム臭化物吸入を交互に 4 時間毎，フロセミド静脈内投与（1 日 2 回 220 mg），トラセミド（1 日 1 回 10 mg），メチルプレドニゾロン静脈内投与（6 時間毎に 40 mg），経鼻酸素，pantoprazole 静脈内投与（1 日 2 回 40 mg），経口スクラルファート懸濁剤（8 時間毎に 1 g），経口テオフィリン／etofylline 配合剤（1 日 1 回 300 mg），非侵襲的換気，侵襲的な機械的換気，及びアドレナリン皮下投与（0.3 cc）であった。

当該事象の転帰は未回復と報告され，患者は追跡不能となった。

COPD 罹病期間は 3 年 5 カ月であり，喫煙歴は 43.7 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質を 1 コース投与し，ステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院もなかった。ベースライン FEV_1 は 1.66 L，FEV_1/FVC の最大値は 64.84%であった。

重篤な有害事象報告書や eCRF に治験担当医師から重要な既往歴の報告はなかった。

重要な併用薬は，3年前* 年 2 月 21 日からのブデソニド，2年前* 年 10 月 12 日からの deriphyllin，前年* 年 3 月 6 日からの mucinac 及び 前年* 年 1 月 8 日からの tiova であった。重要な過去の薬歴には，bronac 及び unicontin があった。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

eCRF に記録された併用薬は，アセチルシステイン，ブデソニド，deriphyllin，etofylline，テオフィリン，及びチオトロピウム臭化物であった。

治験担当医師は，当該事象を試験デザインと関連するが，オロダテロール，ホルモテロール，プラセボ，又は侵襲的手技には関連しないと判断する。治験担当医師は，治験の要求に従い，Visit 1 より前に長時間作用性 β_2 作用薬を投与中止したことが，COPD の急性増悪の原因となった可能性を指摘した。

治験依頼者は，当該事象を試験デザインや治験薬と関連しないと考えている。

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

表 3.7: 12　　治験薬と因果関係のある重篤な有害事象を発現した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 14405（オロダテロール 10 µg 群），浮動性めまい＞
治験責任医師/施設番号 : [redacted]/5408

患者（被験者番号 14405）は，インドの 62 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 5 月 18 日に同意取得し，同年* 年 6 月 4 日にランダム割付けされた。CRF によると，[redacted] 年 6 月 4 日から投与開始し，同年* 年 10 月 9 日に投与中止した。オロダテロール 10 µg の投与を受けていた。

同年* 年 11 月 23 日，患者がめまい（回転性めまい）を感じ，入院した。患者が治験の継続を望まなかったため，患者に電話で連絡したところ，患者は同意を撤回した。同年* 年 11 月 23 日の入院後，他の従来の薬剤による治療を受け，同年* 年 11 月 26 日，退院した。重篤な有害事象報告書によると，同年* 年 11 月 23 日に患者は治験薬を投与中止した。

治験担当医師はこれ以上患者と連絡がとれず，当該事象の転帰は不明であった。

COPD 罹病期間は 3 年（月は不明）であり，喫煙歴は 30 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質を 3 コース投与し，ステロイド剤の投与はなく（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診もなく，緊急入院が 1 回あった。ベースライン FEV_1 は 1.030 L, FEV_1/FVC の最大値は 34.45%であった。

重篤な有害事象報告書や eCRF に治験担当医師が報告した重要な既往歴はなかった。

治験担当医師が報告した併用薬はなかった。eCRF に記録された併用薬は，ブデソニド，doxofylline，サルブタモール，及びチオトロピウム臭化物であった。

治験担当医師は，めまいという事象がオロダテロール又はプラセボの投与に関連する疑いがあると判断した。同年* 年 12 月 16 日，治験依頼者はこの患者の盲検を解除した。
治験依頼者は，当該事象を治験薬の投与と関連しないと考えた。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

表 3.7: 12　治験薬と因果関係のある重篤な有害事象を発現した患者の詳細（経過）（続き）

＜被験者番号 14618（プラセボ群），心筋梗塞，急性冠動脈症候群，Unstable angina（不安定狭心症）＞

治験責任医師/施設番号：[redacted]/5802

患者（被験者番号 14618）は，フィリピンの 67 歳（生年月日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 7 月 31 日に同意取得し，同年* 年 8 月 18 日にランダム割付けされた。[redacted] 年 08 月 18 日から投与開始し，同年* 年 9 月 5 日に投与中止した。プラセボの投与を受けていた。

同年* 年 9 月 6 日，患者は胸骨下に示される中等度，突然のしめつけるような vague chest pain（胸の鈍痛）を発現した。疼痛は広がらず，安静にしても解消せず，また，呼吸や体位の変更によって悪化もしなかった。発汗を伴った。救急外来を受診し，症状の発現から 4 時間後，入院した。入院より前に治験薬を投与中止した。患者は無熱で胸の外傷歴はなかった。症状は食事で軽減しなかった。身体検査のバイタルサインは，血圧 130／70 mmHg，心拍数 80 bpm，呼吸数 18 bpm であった。トロポニン値は正常であった。患者に意識はあり，筋が通っており，心肺の苦痛は認めなかった。患者は，明瞭な呼吸，対称的な胸郭拡張，前胸部の麻痺，正常な心拍数と心リズム，no point tenderness（痛点なし），膨張した腹部，圧痛のない正常に活動している腸，及び光沢のある正常な四肢を有していた。心電図により，既存の anteroseptal wall myocardial infarction（前壁中隔壁梗塞）と新規に発現した left bundle-branch block（左脚ブロック）（LBBB）を認めた。初期診断は，急性冠動脈症候群及び anteroseptal wall myocardial infarction（前壁中隔壁梗塞），unstable angina（不安定狭心症）を伴う急性キリップ分類 IV であった。治療は，enoxaparin，アスピリン，アトルバスタチン，nitrol パッチ，硝酸イソソルビド，カプトプリル，ラクツロース，及びオメプラゾールであった。

同年* 年 9 月 7 日の 15 時 30 分，患者の胸痛，chest tightness（胸部絞扼感），及び呼吸困難が消失した。バイタルサインは，血圧 110～130／80 mmHg，心拍数 70～80 bpm，及び呼吸数 18～20 bpm だった。患者は，頭痛を訴え，nitrol パッチを除去後に消失した。トロポニン値は正常を維持した。連続心電図は，LBBB 及び正常ベースライン心電図からの ST 上昇を示した。心筋梗塞の治療後に心電図を連続測定したところ，ST 上昇が消失したが，LBBB 波形は持続していた。

同年* 年 9 月 14 日，患者は急性冠動脈症候群及び unstable angina（不安定狭心症）から回復した。既存の anteroseptal wall myocardial infarction（前壁中隔壁梗塞）は永続的な状態であると判断した。

COPD 罹病期間は 1 年 10 カ月であり，喫煙歴は 16.5 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質を 2 コース投与し，ステロイド剤を 1 コース投与し（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診や緊急入院はなかった。ベースライン FEV_1 は 1.800 L，FEV_1/FVC の最大値は 54.22%であった。

治験担当医師が報告した重要な既往歴はなく，eCRF に記録された既往症もなかった。

有害事象に対する上記の治療以外に，治験担当医師が報告した併用薬はなかった。eCRF に記録された併用薬は，フルチカゾンプロピオン酸エステルであった。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

治験担当医師は，当該事象がプラセボではなく実薬投与と関連する可能性があると述べ，同年* 年 9 月 10 日，治験依頼者はこの患者の盲検を解除した。治験依頼者は，これらの事象を治験薬（プラセボ）と関連なしと判断した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた