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 14634（Foradil 12 µg 群），COPD＞
治験責任医師/施設番号：[redacted]/5803

患者（被験者番号 14634）は，フィリピンの 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 31 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 11 月 05 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 2 日，Visit 3 の 1 時間後，患者に高度な dyspnea（呼吸困難）が突然発現し，救急外来に駆け込んだ。PFT 試験を繰り返したことによる疲労も Visit 3 後に認めた。同日の 13 時 30 分頃，患者は入院した。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。治験薬を継続投与した。治療は，酸素，ヒドロコルチゾン，combivent，及びレボフロキサシンであった。パルスオキシメトリーを監視し，すべての臨床検査を行った。同年* 年 9 月 12 日，患者は当該事象から回復した。

同年* 年 9 月 19 日の 22 時，患者に dyspnea（呼吸困難）が突然発現し，ventolin 吸入を 2 吸入行った。しかし，dyspnea（呼吸困難）は持続したため病院に駆け込み，入院した。入院した日に胸部 X 線検査を実施したところ，bilateral pneumonia（両肺肺炎）が明らかになった。患者は，COPD の急性増悪及び community-acquired pneumonia（市中感性染肺炎）と診断された。治験薬を継続投与した。当該事象の治療は，酸素，アミノフィリン，サルブタモール，ヒドロコルチゾン，セフトリアキソン，アンブロキソール，及びサルブタモール／セフィキシム配合剤であった。2009 年 9 月 23 日，患者はいずれの事象からも回復した。

同年* 年 10 月 19 日の 7 時，dyspnea（呼吸困難）の進行に伴い両脚の浮腫が段階的に進んでいることを認め，同年* 年 10 月 20 日の深夜に入院した。COPD の急性増悪を発症していると診断され，フロセミドで治療した。患者は 同年* 年 10 月 24 日に回復した。

同年* 年 10 月 31 日，患者に dyspnea（呼吸困難）が突然発現し，サルブタモールで軽減しなかった。患者は病院に駆け込み，入院した。治療は，酸素，アミノフィリン，セファゾリン，チエナム，ヒドロコルチゾン，及びサルブタモールであった。同年* 年 11 月 9 日，患者は治験を中止し，同年* 年 11 月 5 日，治験薬を投与中止した。患者は 同年* 年 11 月 14 日に回復した。

COPD 罹病期間は 1 年 7 カ月であり，喫煙歴は 60 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質及び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 0.910 L，FEV_1/FVC の最大値は 46.43%であった。

重要な既往歴は，primary spontaneous pneumothorax（自然気胸）であった。eCRF に記録された既往歴は，labile hypertension（不安定高血圧），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，budecort 及び ventolin であった。eCRF に記録された併用薬は，ブデソニド，クラリスロマイシン，及び doxofylline 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，bilateral pneumonia（両肺肺炎）を伴った最初の COPD の増悪は試験デザインに関連する可能性があるが，治験薬（ホルモテロール 12 μg）の投与とは関連しないと判断した。他の COPD の増悪について，治験担当医師及び治験依頼者は，治験薬（ホルモテロール 12 μg）との関連なしと判断した。

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 15049（オロダテロール 10 µg 群），急性心筋梗塞，COPD，肺炎＞
治験責任医師/施設番号：[redacted]/5802

患者（被験者番号 15049）は，フィリピンの 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 10 月 16 日に同意取得し，同年* 年 11 月 16 日にランダム割付けされた。[redacted]年 11 月 16 日から投与開始し，翌年* 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。

翌年* 年 9 月 2 日，患者は yellow sputum（黄色喀痰），fever（発熱），及び呼吸困難を伴う咳嗽を訴えた。症状が悪化し，翌年* 年 9 月 4 日，入院した。COPD の増悪及び community-acquired pneumonia（市中感性染肺炎）診断された。duavent，ヒドロコルチゾン，ピペラシリン，クラリスロマイシン，及びオメプラゾールで治療した。入院中，胸痛を訴え，翌年* 年 9 月 6 日に非 ST 上昇型心筋梗塞と診断された。同日，治験薬を投与中止し，クレキサン，クロピドグレル，エナラプリル，アトルバスタチン，硝酸イソソルビド，ニトログリセリンパッチ，及びアスピリンで治療した。COPD の増悪及び肺炎は翌年* 年 9 月 14 日に消失した。非 ST 上昇型心筋梗塞の転帰は回復していなかった。退院日の報告はなかった。

COPD 罹病期間は 5 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，抗生物質とステロイド剤（経口又は静注）をそれぞれ 2 コース投与したが，入院に至る救急外来受診や緊急入院はなかった。ベースライン FEV_1 は 1.140 L，FEV_1/FVC の最大値は 49.14%であった。

重要な既往歴は，肺結核であった。eCRF に記録された既往歴は肺結核であった。

上記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なかった。

治験担当医師及び治験依頼者は，COPD の増悪及び肺炎を治験薬との関連なしと判断し， ST 部分下降を β_2 作用薬のクラスエフェクトとして注記し，非 ST 上昇型心筋梗塞を治験薬との関連する疑いがあると判断した。翌年* 年 9 月 13 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（オロダテロール 10 µg）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

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

3.8　申請する適応症に関する比較対照試験 1237.4

Randomised, Double-Blind, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 4 Weeks of Once Daily Treatment of 3 Doses of Orally Inhaled BI 1744 CL, each in fixed dose combination with 5 µg Tiotropium Bromide (Delivered by the Respimat® Inhaler) compared with 5 µg Tiotropium Bromide Monoproduct (Delivered by the Respimat® Inhaler) in Patients with COPD［CTD 5.3.5.1-9_試験 1237.4］

1)　試験方法

試験方法の概略を表 3.8: 1 に示した。

表 3.8: 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，チオトロピウム 5 µg との配合に適したオロダテロールの投与量を吸入用器具レスピマット®による 1 日 1 回 4 週間投与で決定する。
試験デザイン	第 IIb 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，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，肺機能検査の以下の基準を満たし，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）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（院内及び院外）及びピークフロー測定が可能，かつ，治験期間中の患者日誌（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，又は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） ・ 喘息の既往及び合併。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，経口ネドクロミルといった治療を継続中 ・ 甲状腺機能亢進症 ・ 発作性頻脈（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） ・ 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 3.8: 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/QTc 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 ・　妊娠又は授乳中の女性 ・　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 注意：以下は特に注意を要する。 1)　以下の患者を組み入れる場合 　・　心血管系の疾患（特に冠不全，高血圧 a））の合併 　・　モノアミン酸化酵素阻害薬又は三環系抗うつ薬 a）による治療中 2)　カリウム非保持性利尿薬 [a)] で治療中 　a)　既承認の LABA（サルメテロール，ホルモテロール）の情報に基づき設定 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） 4)　抗コリン薬チオトロピウムで悪化する可能性のある症状・徴候（狭隅角緑内障，前立腺肥大症，又は膀胱頸部閉塞）に対してのチオトロピウムの使用 5)　主に腎排泄の薬として，中等度から高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 50 mL/分以下）のある患者に対してのチオトロピウム投与は慎重に観察しなければならない。
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：5 µg/ 2 µg，5 µg/ 5 µg，5 µg/ 10 µg 対照薬 チオトロピウム吸入液 - レスピマット（投与量は塩フリー体として表示） 投与量：5 µg
被験者数	計画時：320 名 割付け：360 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

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

表 3.8: 1　　試験方法の概略（続き）

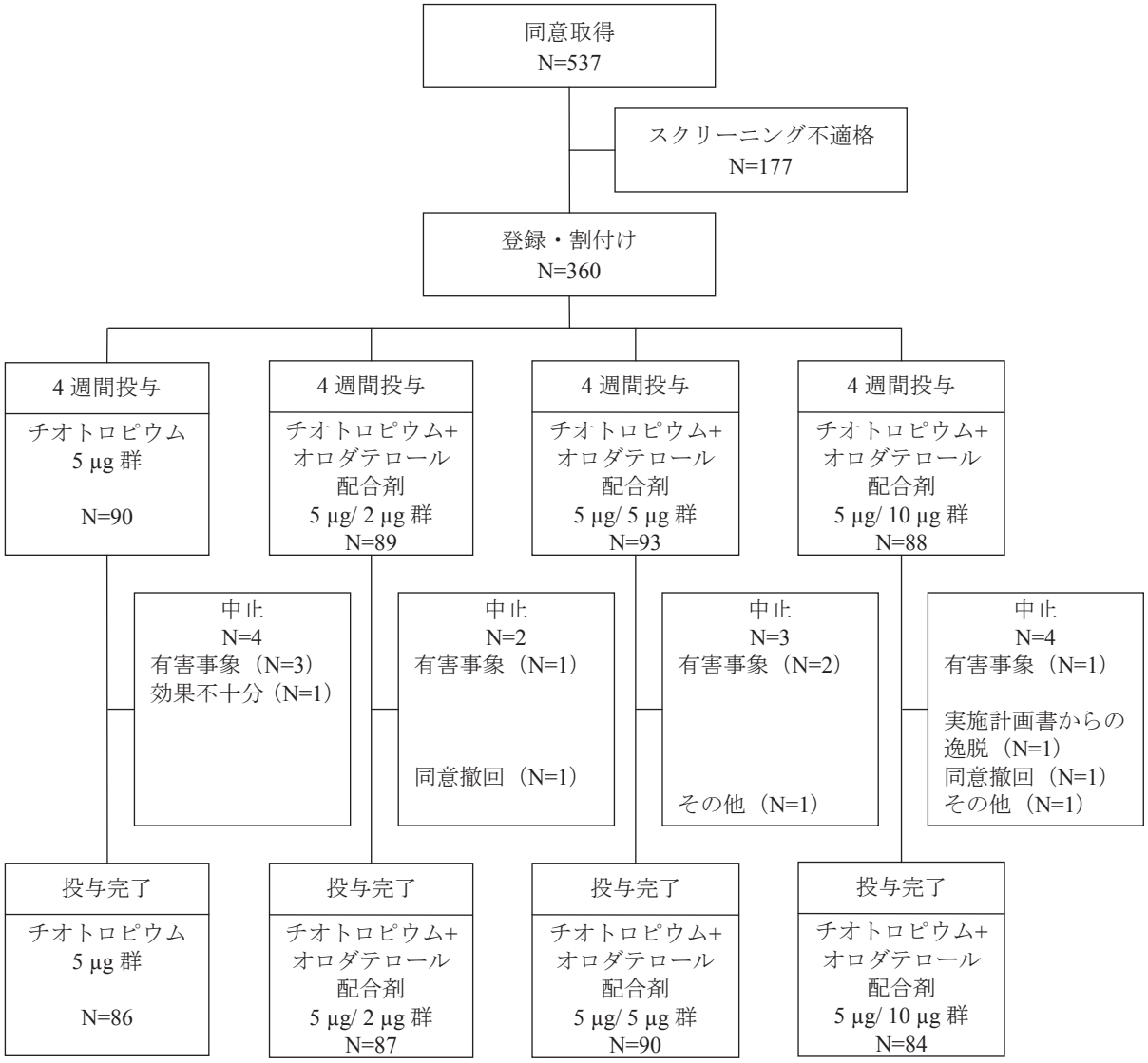
<table>
<tr><td>観察項目
観察時期</td><td>治験期間は Visit 1（スクリーニング期；治験薬投与前 2 週間），治験薬投与期（Visit 2～5），及び後観察期（Visit 6）からなる。
スクリーニング時に，患者はプラセボで吸入用器具レスピマットの使い方を練習した。Visit 2～5 は，治験担当医師又は代理の者の指導のもと，患者は治験薬を吸入した。Visit 2 で午前 7～10 時の間に治験薬を吸入し，その後（Visit 3，4，5）は Visit 2 の投与時刻± 30 分以内かつ午前 7～10 時の間に治験薬を吸入した。各来院日間の期間は，患者自身が座位で治験薬を吸入し，使用状況を患者日誌（e-Diary）に記録した。
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>Visit 2</td><td>治験薬投与前 30 分以内</td></tr><tr><td>Visit 5</td><td>治験薬投与前 10 分以内，投与後 5，10，20，40 分，1，3，6 時間</td></tr><tr><td colspan="2">薬物動態用蓄尿</td></tr><tr><td>Visit 2</td><td>治験薬投与前</td></tr><tr><td>Visit 5</td><td>治験薬投与後 0～3，3～6 時間</td></tr><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 2，3，4</td><td>治験薬投与前 1 時間，10 分，投与後 5，30 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，1，2，3，4，5，6 時間</td></tr><tr><td>Visit 6</td><td>Visit 2～5 の治験薬投与前 10 分と同時刻</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：投与 4 週でのトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量
副次評価項目：トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量，FEV_1，FVC，午前及び午後のピークフロー（PEF），救援治療薬の使用，医師の総合評価，患者の全般的評価
<u>薬物動態</u>
オロダテロール及びチオトロピウムの血漿中濃度及び尿中濃度
<u>安全性</u>
有害事象（身体所見を含む），臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，身体所見</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>施設を変量効果，投与群を固定効果，ベースライン FEV_1 値を共変量とした共分散分析，記述統計</td></tr>
<tr><td>目標被験者数の設定根拠</td><td>先行試験より，トラフ FEV_1 の標準偏差の期待値は 0.225 L と推定された（検出力 90%，片側 α=0.025 の場合，サンプルサイズは δ=115 mL とした場合は 82 名，δ=120 mL とした場合は 75 名）。
先行試験ではチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 2 µg，5 µg/ 5 µg，5 µg/ 10 µg とプラセボの差はそれぞれ，24 mL，33 mL，57 mL であった。また，チオトロピウム 5 µg 及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 2 µg, 5 µg/ 5 µg, 5 µg/ 10 µg の SD はそれぞれ, 165 mL, 221 mL，172 mL，180 mL であった。したがって，治療効果及び SD はいずれも過大に推定されており，検出力は大きく不足する。計算されたサンプルサイズを維持し，観察された差及び SD=170 mL を採用する場合，検出力は 15～60%となる。SD=180 mL，α=片側 0.025，及び検出力 90%で 57 mL の差を検出するために，各群 211 名の患者の登録が必要とされた。</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>カナダ，ドイツ，アメリカの計 38 施設</td></tr>
<tr><td>治験実施期間</td><td>2008 年 6 月 25 日～2009 年 2 月 10 日</td></tr>
</table>

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

2)　試験方法

(1)　被験者の内訳



引用元：CTD 5.3.5.1-9_Table 10.1: 1 より作成

図 3.8: 1　　被験者の内訳

(2)　治験対象

同意取得した患者 537 名のうち，360 名（男性 196 名，女性 164 名）が本治験に組み入れられ，すべての患者が治験薬投与を受けた。治験薬投与を受けた全患者（360 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。13 名が治験薬投与を途中中止し，347 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 94.4%，黒人が 5.0%，アジア人が 0.6%で，年齢は平均 63.3 歳，身長は平均 169.4 cm，体重は平均 79.4 kg，BMI は平均 27.6 kg/m^2 であり，COPD の平均罹病期間は 8.1 年であった。

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

治験薬の平均服薬率は，92.29%と高く，各投与群で同程度であった（91.16%～93.01%）。

表 3.8: 2　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

	チオトロピウム 5 µg				計
	単剤投与	オロダテロール 2 µg 併用群	オロダテロール 5 µg 併用群	オロダテロール 10 µg 併用群	
患者数	90	89	93	88	360
性別 [N (%)]					
男性	43 (47.8)	56 (62.9)	48 (51.6)	49 (55.7)	196 (54.4)
女性	47 (52.2)	33 (37.1)	45 (48.4)	39 (44.3)	164 (45.6)
年齢 [歳]					
平均値	61.87	64.44	64.19	62.66	63.30
SD	8.50	9.18	9.59	8.86	9.07
年齢 [N (%)]					
40-50 歳	7 (7.8)	5 (5.6)	9 (9.7)	7 (8.0)	28 (7.8)
51-65 歳	53 (58.9)	46 (51.7)	41 (44.1)	50 (56.8)	190 (52.8)
>65 歳	30 (33.3)	38 (42.7)	43 (46.2)	31 (35.2)	142 (39.4)
人種 [N (%)]					
白人	84 (93.3)	85 (95.5)	88 (94.6)	83 (94.3)	340 (94.4)
黒人	6 (6.7)	4 (4.5)	4 (4.3)	4 (4.5)	18 (5.0)
アジア人	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (0.6)
身長 [cm]					
平均値	168.12	170.19	169.27	169.86	169.36
SD	9.54	8.39	10.32	9.94	9.58
体重 [kg]					
平均値	80.82	80.04	76.58	80.19	79.38
SD	22.28	19.39	19.08	20.56	20.34
BMI [kg/m^2]					
平均値	28.47	27.48	26.67	27.76	27.59
SD	7.19	5.68	6.03	6.72	6.43
飲酒 [N (%)]					
非飲酒者	39 (43.3)	44 (49.4)	45 (48.4)	44 (50.0)	172 (47.8)
平均的な飲酒者	51 (56.7)	44 (49.4)	47 (50.5)	44 (50.0)	186 (51.7)
過剰な飲酒者	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.6)
喫煙 [N (%)]					
元喫煙者	43 (47.8)	49 (55.1)	47 (50.5)	37 (42.0)	176 (48.9)
喫煙者	47 (52.2)	40 (44.9)	46 (49.5)	51 (58.0)	184 (51.1)
喫煙歴 [pack-years]					
平均値	50.73	56.20	55.28	51.98	53.56
SD	23.48	30.48	21.40	23.40	24.89
罹病期間 [年]					
平均値	8.13	8.18	7.55	8.48	8.08
SD	5.67	5.11	4.96	5.50	5.31
罹病期間 [N (%)]					
1 年未満	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.1)	5 (1.4)
1～10 年未満	64 (71.1)	56 (62.9)	62 (66.7)	58 (65.9)	240 (66.7)
10～20 年未満	23 (25.6)	28 (31.5)	25 (26.9)	23 (26.1)	99 (27.5)
20 年以上	3 (3.3)	3 (3.4)	4 (4.3)	6 (6.8)	16 (4.4)

引用元：CTD 5.3.5.1-9_Table 11.2: 1

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

表 3.8: 3　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）

	チオトロピウム 5 µg 群	チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 2 µg 群	チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群	チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 10 µg 群	計
患者数 [N (%)]	90	89	93	88	360
FEV_1 [L]					
平均値	1.51	1.49	1.43	1.40	1.46
SD	0.58	0.51	0.51	0.44	0.51
Predicted normal FEV_1 [L]-ECSC					
平均値	2.72	2.80	2.73	2.80	2.76
SD	0.62	0.54	0.70	0.62	0.62
% predicted normal FEV_1 - ECSC					
平均値	55.00	53.28	52.88	50.08	52.82
SD	13.83	14.25	12.54	11.96	13.24
<30% [N (%)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
30-<50% [N (%)]	38 (42.2)	39 (43.8)	39 (41.9)	43 (48.9)	159 (44.2)
50-<80% [N (%)]	51 (56.7)	50 (56.2)	54 (58.1)	44 (50.0)	199 (55.3)
>=80% [N (%)]	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
FEV_1 [L] change from pre-bronchodilator					
平均値	0.18	0.18	0.19	0.19	0.18
SD	0.16	0.14	0.14	0.17	0.15
FEV_1 [% change from pre-bronchodilator]					
平均値	16.42	16.50	17.09	19.11	17.27
SD	17.61	12.66	13.24	17.86	15.49
FVC [L]					
平均値	2.87	2.98	2.89	2.87	2.90
SD	0.88	0.84	0.92	0.86	0.87
FEV_1/FVC [%]					
平均値	52.72	50.56	50.43	49.56	50.82
SD	10.94	11.37	10.59	10.66	10.91

a）サルブタモール 400 µg 吸入 10～15 分後
引用元：CTD 5.3.5.1-9_Table 11.2: 2

(3) 有効性

チオトロピウム 5 µg とのオロダテロール 2 µg，5 µg，及び 10 µg の吸入用器具レスピマットによる 1 日 1 回，4 週間併用投与で，チオトロピウム 5 µg 単剤投与と比べて，吸入前 FEV_1 及び吸入後 FEV_1 で用量に依存した反応が認められ，吸入前後の FVC では投与量ごとの差がより明確に認められた。

有効性の主要評価項目である投与 4 週後でのトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量[L]は，最高用量の配合剤（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 10 µg）でのみ，チオトロピウム 5 µg 単剤投与に対する統計的に有意な改善がみられた（配合剤 : チオトロピウム単剤, 0.168［SE, 0.021］ L : 0.110［0.021］ L，差 0.057［0.027］ L，p=0.0337）。

副次評価項目では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 10 µg はチオトロピウム 5 µg 単剤投与に対し，統計的に有意な改善を示し，FEV_1 $peak_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量は 0.410

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

（0.024） L 対 0.266（0.024） L，差 0.144（0.033） L（p <0.0001），FEV_1 $AUC_{0\text{-}6h}$ のベースラインからの変化量は 0.322（0.024） L 対 0.194（0.023） L，差 0.128（0.031）L（p <0.0001）であり，また，トラフ FVC，FVC $peak_{0\text{-}3h}$，及び FVC $AUC_{0\text{-}6h}$ のベースラインからの変化量でも統計的に有意な改善がみられた。他の副次評価項目（朝夕の PEF の週平均，救援治療薬の使用，患者の全般的評価）の結果も FEV_1 及び FVC の結果と一致した。

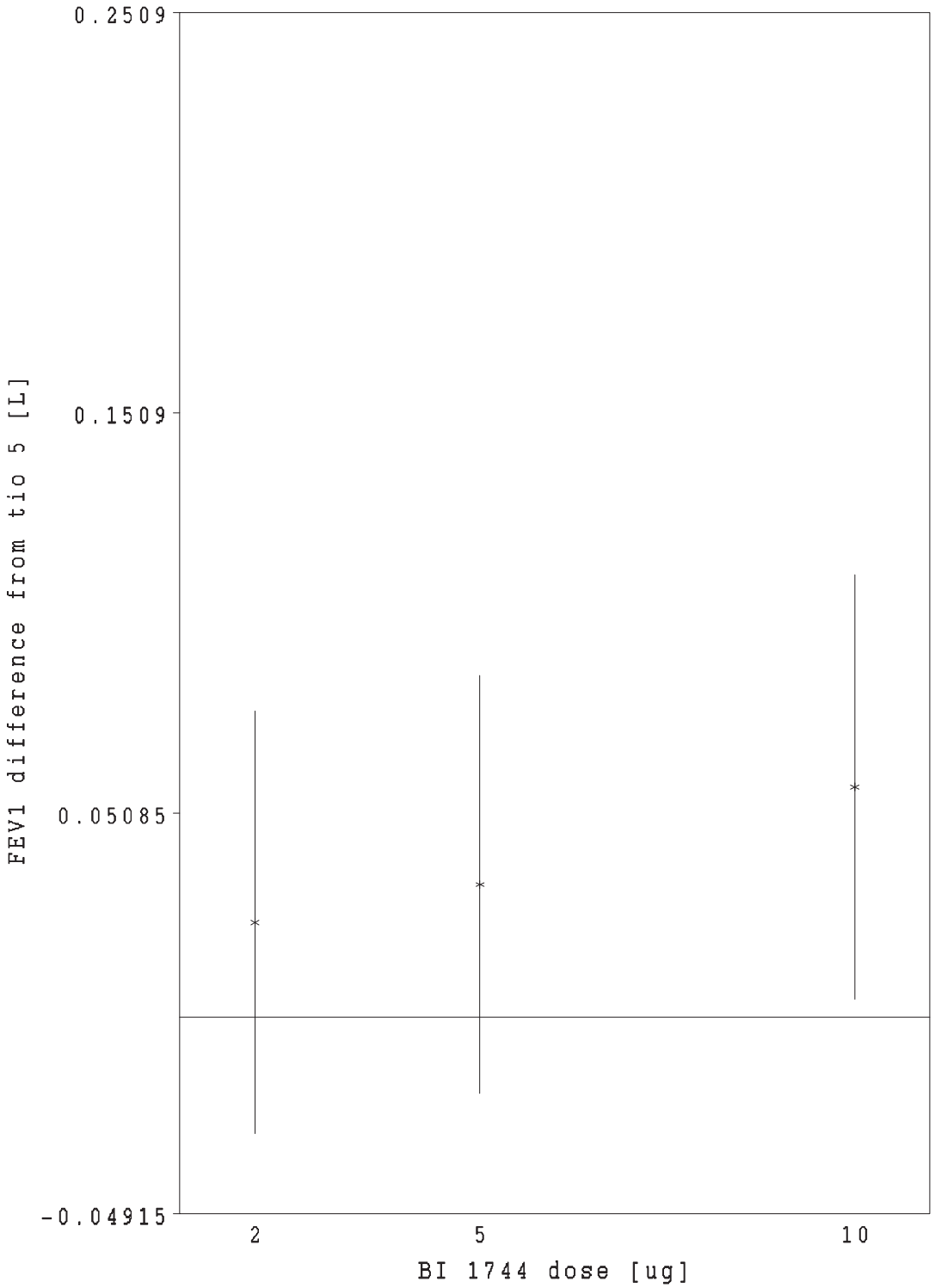
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 投与時の Day 8 及び Day 15，及び 5 µg/ 2 µg 投与時の Day 8 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量で，チオトロピウム 5 µg に対し統計的に有意な増加を示した。全体的に，用量反応性は先行のオロダテロール 4 週間単剤投与試験と一致しており, オロダテロール 2 µg が用量反応曲線の立ち上がり部分にあることが示されている。さらに，本試験の中用量（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg）では，反応にばらつきがみられ，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 2 µg 又は 5 µg/ 10 µg と同様の反応を示したり（1 時点又はある評価項目での），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 の間の反応であることもあった。同様のばらつきは, 先行試験のオロダテロール 5 µg 単剤投与でも認められている。

表 3.8: 4　チオトロピウムと比較したチオトロピウム+オロダテロール配合剤投与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 [a)] (SE) (FAS)

			投与群	チオトロピウム 5 µg との差		
Test day	投与群		平均値 (SE)	平均値 (SE)	p 値	95%信頼区間
8	Tio 5 µg		0.093 (0.020)	---	---	---
		Tio 5 µg + Olo 2 µg	0.149 (0.020)	0.056 (0.026)	0.0302	(0.005, 0.107)
		Tio 5 µg + Olo 5 µg	0.154 (0.019)	0.061 (0.026)	0.0177	(0.011, 0.111)
		Tio 5 µg + Olo 10 µg	0.166 (0.020)	0.073 (0.026)	0.0053	(0.022, 0.124)
15	Tio 5 µg		0.099 (0.020)	---	---	---
		Tio 5 µg + Olo 2 µg	0.141 (0.020)	0.042 (0.026)	0.1163	(-0.010, 0.093)
		Tio 5 µg + Olo 5 µg	0.159 (0.020)	0.060 (0.026)	0.0224	(0.009, 0.111)
		Tio 5 µg + Olo 10 µg	0.154 (0.021)	0.055 (0.026)	0.0380	(0.003, 0.107)
29	Tio 5 µg		0.110 (0.021)	---	---	---
		Tio 5 µg + Olo 2 µg	0.134 (0.021)	0.024 (0.027)	0.3791	(-0.029, 0.076)
		Tio 5 µg + Olo 5 µg	0.143 (0.020)	0.033 (0.027)	0.2133	(-0.019, 0.085)
		Tio 5 µg + Olo 10 µg	0.168 (0.021)	0.057 (0.027)	0.0337	(0.004, 0.110)

Tio：チオトロピウム，Olo：オロダテロール
a）ベースラインを共変量，投与群（以上，固定効果），施設（変量効果）による共分散分析に基づく
欠測値の補完解析
患者数：Tio 5 µg 群 90 名，Tio 5 µg + Olo 2 µg 群 89 名，Tio 5 µg + Olo 5 µg 群 93 名，Tio 5 µg + Olo 10 µg 群 88 名
共通のベースライン平均 (SE)=1.239 (0.481)
引用元：CTD 5.3.5.1-9_Table 11.4.1.1: 1

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



a）ベースラインを共変量，投与群（以上，固定効果），施設（変量効果）による共分散分析に基づく欠測値の補完解析
引用元：CTD 5.3.5.1-9_Figure 11.4.1.1: 1

図 3.8: 2　チオトロピウム 5 µg と比較したチオトロピウム+オロダテロール配合剤投与 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 [a)]（SE）（FAS）

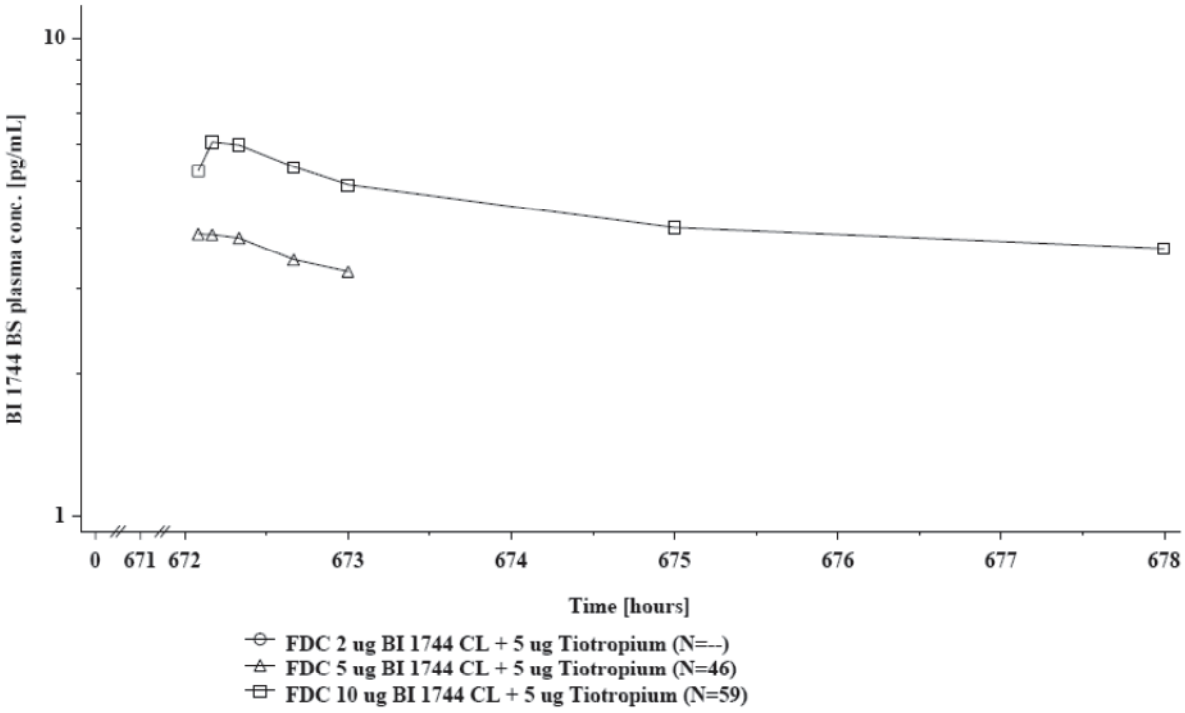
Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

(4) 薬物動態

a)　オロダテロールの薬物動態

最低用量であるチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 2 μg の反復吸入投与後のオロダテロールの血漿中濃度は概して低く，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/ 5 μg 及び 5 μg/ 10 μg の反復吸入投与後のオロダテロールの血漿中濃度は，投与後約 10 分で最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$, 幾何平均［gCV］）に到達し，それぞれ 4.39 pg/mL（49.2%），及び 6.87 pg/mL（56.1%）であった。$AUC_{0-1,ss}$ は，それぞれ 3.97 pg·h/mL（49.4%），及び 5.82 pg·h/mL（50.5%）であった。$AUC_{0-1,ss,norm}$ 及び $C_{max,ss,norm}$ は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 10 μg 投与後に比べて 5 μg/ 5 μg 投与後の方がやや高かった。この結果は，パラメータが評価できた患者数が，5 μg/ 10 μg 群（$AUC_{0-1,ss}$: N=52/88，$C_{max,ss}$: N=59/88）に比べて 5 μg/ 5 μg 群（$AUC_{0-1,ss}$: N=28/93，$C_{max,ss}$: N=42/93）で少なかったためであると考えられる。

オロダテロールの反復吸入投与後 6 時間までの投与量に対する未変化体の尿中排泄率は，3 投与群で 1.11～1.20%であり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 2 μg から 5 μg/ 10 μg の用量範囲内でオロダテロールの全身曝露は用量比例的に増加すると考えられた。



引用元：CTD 5.3.5.1-9_Figure 11.5.2.1.1: 1

図 3.8: 3　COPD 患者へのチオトロピウム+オロダテロール配合剤 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 3.8: 5　COPD 患者へのチオトロピウム+オロダテロール配合剤 1 日 1 回 4 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（Day 29）

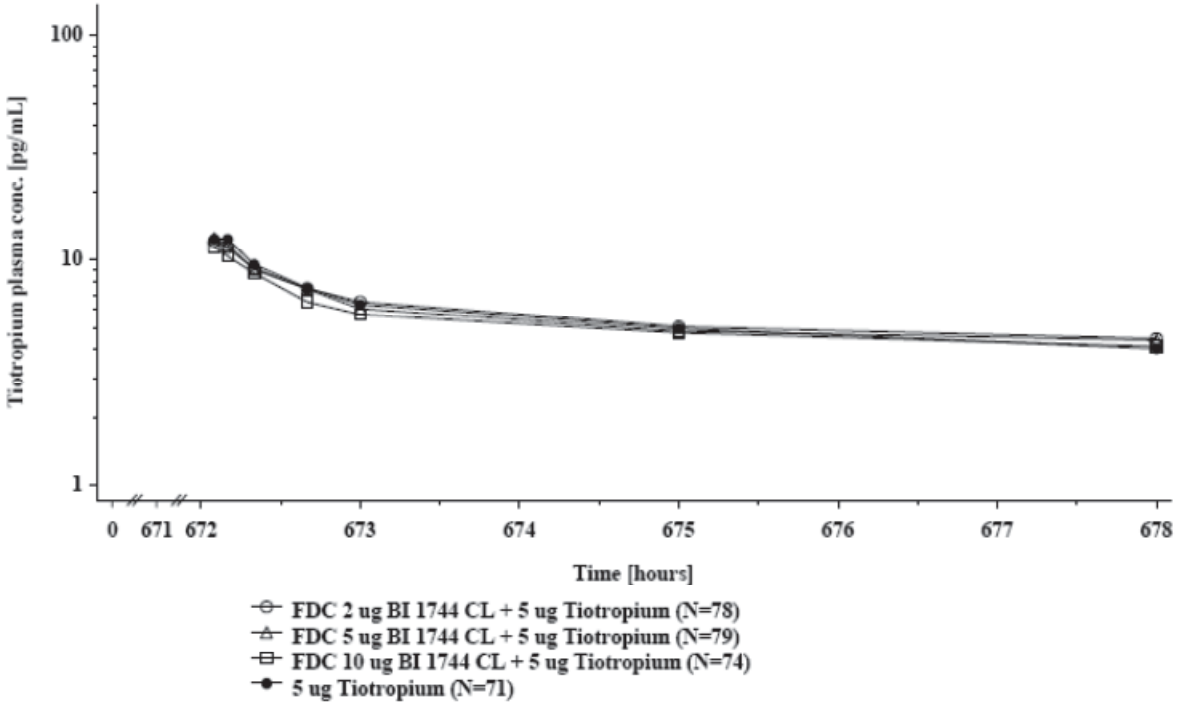
		チオトロピウム 5 µg+ オロダテロール 2 µg			チオトロピウム 5 µg+ オロダテロール 5 µg			チオトロピウム 5 µg+ オロダテロール 10 µg		
		N	gMean	gCV [%]	N	gMean	gCV [%]	N	gMean	gCV [%]
$C_{max,ss}$	[pg/mL]	---	---	---	42	4.39	49.2	59	6.87	56.1
$C_{max,ss,norm}$	[(pg/mL)/µg]	---	---	---	42	0.878	49.2	59	0.687	56.1
$t_{max,ss}$ a)	[h]	---	---	---	42	0.167	0.083-0.917	59	0.183	0.067-1.07
$AUC_{0-1,ss}$	[pg·h/mL]	---	---	---	28	3.97	49.4	52	5.82	50.5
$AUC_{0-1,ss,norm}$	[(pg·h/mL)/µg]	---	---	---	28	0.794	49.4	52	0.582	50.5
$AUC_{0-3,ss}$	[pg·h/mL]	---	---	---	---	---	---	42	16.3	47.2
$AUC_{0-3,ss,norm}$	[(pg·h/mL)/µg]	---	---	---	---	---	---	42	1.63	47.2
$AUC_{0-tz,ss}$	[pg·h/mL]	---	---	---	42	7.12	214	59	22.1	246
$AUC_{0-tz,ss,norm}$	[(pg·h/mL)/µg]	---	---	---	42	1.42	214	59	2.21	246
$t_{z,ss}$ a)	[h]	---	---	---	42	2.93	0.333-24.0	59	5.97	0.333-24.0
$fe_{0-3,ss}$	[%]	71	0.629	103	81	0.630	106	78	0.597	121
$fe_{0-6,ss}$	[%]	70	1.15	113	77	1.11	96.2	75	1.20	91.1

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 5.3.5.1-9_Table 11.5.2.1.3: 1，Tables 15.6.2.1: 1～3 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/ 5 µg, 及び 5 µg/ 10 µg の反復吸入投与後では投与群間で同様であり，チオトロピウム 5 µg 単剤投与後の結果とも同程度であった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤（5 µg/ 2 µg, 5 µg/ 5 µg, 及び 5 µg/ 10 µg）及びチオトロピウム 5 µg 単剤の反復吸入投与後，いずれも約 5～8 分でチオトロピウムは最高血漿中濃度（C_{max}）に到達した。$C_{max,ss}$（幾何平均［gCV］）は 12.4～14.4 pg/mL（64.7～75.3%）であり，$AUC_{0-3,ss}$（幾何平均［gCV］）は 21.0～21.9 pg·h/mL（42.8～47.9%）であった。チオトロピウムの反復投与後 6 時間までの投与量に対する尿中排泄率は，5.58～6.59%であった。

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



引用元：CTD 5.3.5.1-9_ Figure 11.5.2.1.1: 2

図 3.8: 4　COPD 患者へのチオトロピウム+オロダテロール配合剤 1 日 1 回 4 週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

表 3.8: 6　COPD 患者へのチオトロピウム+オロダテロール配合剤 1 日 1 回 4 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（Day 29）

		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 5 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 5 µg		
		N	gMean	gCV [%]	N	gMean	gCV [%]	N	gMean	gCV [%]	N	gMean	gCV [%]
$C_{max,ss}$	[pg/mL]	78	13.3	75.3	78	13.9	64.7	73	12.4	69.7	73	14.4	69.1
$C_{max,ss,norm}$	[(pg/mL)/µg]	78	2.67	75.3	78	2.78	64.7	73	2.48	69.7	73	2.88	69.1
$t_{max,ss}$ a)	[h]	78	0.100	0.0170-0.983	78	0.0830	0.0670-0.917	73	0.133	0.0500-0.667	73	0.133	0.0500-1.00
$AUC_{0-1,ss}$	[pg·h/mL]	66	9.30	56.5	70	8.98	56.0	62	8.41	52.0	67	9.28	49.1
$AUC_{0-1,ss,norm}$	[(pg·h/mL)/µg]	66	1.86	56.5	70	1.80	56.0	62	1.68	52.0	67	1.86	49.1
$AUC_{0-3,ss}$	[pg·h/mL]	59	21.9	45.3	56	21.9	47.9	50	21.0	42.9	58	21.8	42.8
$AUC_{0-3,ss,norm}$	[(pg·h/mL)/µg]	59	4.38	45.3	56	4.38	47.9	50	4.20	42.9	58	4.36	42.8
$AUC_{0-6,ss}$	[pg·h/mL]	35	42.3	40.0	39	39.1	42.9	---	---	---	37	39.1	42.6
$AUC_{0-6,ss,norm}$	[(pg·h/mL)/µg]	35	8.45	40.0	39	7.82	42.9	---	---	---	37	7.82	42.6
$AUC_{0-tz,ss}$	[pg·h/mL]	78	27.5	208	78	29.6	192	73	22.8	178	73	32.4	184
$AUC_{0-tz,ss,norm}$	[(pg·h/mL)/µg]	78	5.51	208	78	5.93	192	73	4.56	178	73	6.48	184
$t_{z,ss}$ a)	[h]	78	5.96	0.333-24.0	78	5.99	0.350-24.0	73	5.92	0.667-24.0	73	6.00	0.333-24.0
$fe_{0-3,ss}$	[%]	83	3.36	114	83	3.27	103	81	3.17	114	83	3.13	152
$fe_{0-6,ss}$	[%]	76	6.59	97.3	79	5.58	92.1	78	5.97	93.3	78	5.80	133

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 5.3.5.1-9_Table 11.5.2.1.3: 2，Tables 15.6.2.1: 4～7 より作成

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

(5) 安全性

a)　曝露状況

治験薬の平均曝露期間は 29 日間で，92.5%の患者が 28 日を超える治験薬の投与を受けた。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

本治験では，約 32%（360 名中 117 名）の患者で有害事象が報告された（各投与群で 29.0～34.4%）。ほとんどの有害事象の重症度は軽度から中等度であり，投与群にわたり同様の発現であった。治験薬と関連する有害事象が報告された患者の割合は 4.2%（360 名中 15 名）であった。本治験の対象集団に予想されたとおり，有害事象（重篤な有害事象を含む）は主として呼吸器系の事象であった。

高度の有害事象及び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なしと判断された。患者 1 名に発現した重要な有害事象は，治験薬との関連ありと判断され（被験者番号 1353［チオトロピウム 5 µg 群］，QTc 及び QTcF の延長），本事象により治験薬投与が中止された。有害事象又は有害事象の分類（重篤な有害事象など）で投与量との関係に一定の傾向は無く，投与群間にわずかにみられた違いは，少数で報告された事象のばらつきによるものと考えられた。有害事象について，安全性に懸念される問題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

1 件の死亡（esophageal cancer 食道がん）が，チオトロピウム 5 µg 単剤投与後の後観察期終了後に発現した。因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は他の 9 名の患者で報告された。3 名（上記死亡を含む）では後観察期間での発現であった。治験薬投与下で発現した重篤な有害事象は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 10 µg では報告されず，他の群では同程度の発現であった（各投与群 1~3 件）。治験薬との関連ありと判断されたものはなかった。

d)　死亡した患者の詳細（経過）

＜被験者番号 1776（チオトロピウム 5 µg 群）esophageal cancer（食道がん）＞

被験者 1776 は，64 歳の男性で [redacted] 年 8 月 12 日にチオトロピウム 5 µg 群にランダム割付けされ，最終投与日は 同年* 年 9 月 9 日であった。同年* 年 9 月 15 日に中等度の gastritis（胃炎）を発現し，同年* 年 10 月 20 日に内視鏡検査を実施し，esophageal cancer（食道がん）と診断された。同年* 年 11 月 4 日に gastritis（胃炎）が消失した。同年* 年 11 月 14 日，食道ステントを挿入して骨シンチを行った 同年* 年 12 月上旬に緩和ケアに入り，化学療法は受けず放射線療法を 10 回行ったが，翌年* 年 1 月 6 日に死亡した。治験担当医師及び治験依頼者は，gastritis（胃炎）が esophageal cancer（食道がん）の症状であると判断し，esophageal cancer（食道がん）は治験薬投与との関連性に合理的な可能性はなかった。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

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

臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，又は身体所見について，安全性に懸念される問題は認められなかった。

f)　忍容性

COPD 患者を対象とした，チオトロピウム 5 μg とオロダテロール（2 μg，5 μg 及び 10 μg）の配合剤の 1 日 1 回，4 週間投与の忍容性は良好であった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤の安全性プロファイルは，対象患者集団やオロダテロール及びチオトロピウム単剤投与の既知の有害事象プロファイルと一致しており，安全性に予想外の問題は認められなかった。

(6) まとめ

有効性の主要評価項目は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 10 μg の投与 4 週後のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量で目的が達成された。1 日 1 回 4 週間投与後，FEV_1 及び FVC，投与前（トラフ），及び投与後 6 時間までの期間について，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 10 μg はチオトロピウム 5 μg 単剤と比べて統計的に有意な増加を示した。これらの知見により，チオトロピウムとオロダテロールの組み合わせは，チオトロピウム単剤投与と比べて付加的な気管支拡張効果を発揮する可能性が示された。用量反応性は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤で用量反応関係が認められた。後続の治験で使用する投与量が特定され（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 10 μg 及び 5 μg/ 5 μg），本治験の主目的は達成された。

チオトロピウム+オロダテロールの各配合剤（5 μg/ 2 μg，5 μg/ 5 μg，及び 5 μg/ 10 μg）及びチオトロピウム 5 μg 単剤の反復吸入投与後のチオトロピウムの血漿中濃度及び薬物動態パラメータは，各投与群で同様であり，COPD 患者を対象としたオロダテロール及びチオトロピウムの薬物間相互作用試験の結果（チオトロピウムとオロダテロールとの間に薬物動態学的薬物間相互作用が認められなかった。）を支持するものであった。本治験でのオロダテロールの全身曝露量は以前のオロダテロール単剤投与試験の結果と同程度の値であった。

安全性では，チオトロピウム 5 μg とオロダテロール（最大 10 μg まで）の配合剤の吸入用器具レスピマットによる 1 日 1 回，4 週間投与の安全性プロファイルは，対象患者集団や各治験薬の既知の安全性プロファイルと一致しており，安全性に予想外の問題は認められなかった。

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

表 3.8: 7　　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.4）

	Tio 5		BI1744 2/T5		BI1744 5/T5		BI1744 10/T5	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	90	(100.0)	89	(100.0)	93	(100.0)	88	(100.0)
Total with adverse events	31	(34.4)	30	(33.7)	27	(29.0)	29	(33.0)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	11	(12.2)	10	(11.2)	10	(10.8)	10	(11.4)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	4	(4.4)	2	(2.2)	3	(3.2)	2	(2.3)
Bronchitis (気管支炎)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.3)
Sinusitis (副鼻腔炎)	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.3)
Oral candidiasis (口腔カンジダ症)	0	(0.0)	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	2	(2.2)	1	(1.1)	1	(1.1)	1	(1.1)
Acute sinusitis (急性副鼻腔炎)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Candidiasis (カンジダ症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
Herpes zoster (帯状疱疹)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
Hordeolum (麦粒腫)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.1)
Lower respiratory tract infection (下気道感染)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.1)	1	(1.1)
Oral herpes (口腔ヘルペス)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
Pharyngitis streptococcal (レンサ球菌性咽頭炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
Pneumonia (肺炎)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)
Post procedural infection (処置後感染)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory tract infection (気道感染)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rhinitis (鼻炎)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin infection (皮膚感染)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
Tooth abscess (歯膿瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
Urinary tract infection (尿路感染)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vaginitis bacterial (細菌性膣炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
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)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
Basal cell carcinoma (基底細胞癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.1)
Anaemia (貧血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
Neutrophilia (好中球増加症)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Immune system disorders (免疫系障害)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
Drug hypersensitivity (薬物過敏症)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypersensitivity (過敏症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
Gout (痛風)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
Psychiatric disorders (精神障害)	1	(1.1)	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Depression (うつ病)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Insomnia (不眠症)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nervousness (神経過敏)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

表 3.8: 7　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.4）（続き）

	Tio 5		BI1744 2/T5		BI1744 5/T5		BI1744 10/T5	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	90	(100.0)	89	(100.0)	93	(100.0)	88	(100.0)
Total with adverse events	31	(34.4)	30	(33.7)	27	(29.0)	29	(33.0)
Nervous system disorders (神経系障害)	0	(0.0)	1	(1.1)	4	(4.3)	4	(4.5)
Headache (頭痛)	0	(0.0)	1	(1.1)	4	(4.3)	2	(2.3)
Dizziness (浮動性めまい)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
Spinal haematoma (脊髄血腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
Eye disorders (眼障害)	1	(1.1)	2	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.1)
Dry eye (眼乾燥)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye inflammation (眼の炎症)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye oedema (眼球浮腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
Vision blurred (霧視)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)
Ear pain (耳痛)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tinnitus (耳鳴)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
Cardiac disorders (心臓障害)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Atrioventricular block first degree (第一度房室ブロック)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vascular disorders (血管障害)	2	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.1)
Haematoma (血腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
Hypertension (高血圧)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypotension (低血圧)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
Varicose vein (静脈瘤)	1	(1.1)	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)	10	(11.1)	10	(11.2)	11	(11.8)	10	(11.4)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	4	(4.4)	5	(5.6)	2	(2.2)	3	(3.4)
Cough (咳嗽)	2	(2.2)	2	(2.2)	4	(4.3)	2	(2.3)
Dyspnoea (呼吸困難)	2	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.1)	3	(3.4)
Respiratory tract congestion (気道うっ血)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.1)	3	(3.4)
Upper respiratory tract congestion (上気道うっ血)	2	(2.2)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry throat (咽喉乾燥)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Epistaxis (鼻出血)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoxia (低酸素症)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Increased upper airway secretion (上気道分泌増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
Nasal congestion (鼻閉)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)
Nasal dryness (鼻乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Postnasal drip	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sneezing (くしゃみ)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Throat irritation (咽喉刺激感)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.1)
Wheezing (喘鳴)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

表 3.8: 7　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.4）（続き）

	Tio 5		BI1744 2/T5		BI1744 5/T5		BI1744 10/T5	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	90	(100.0)	89	(100.0)	93	(100.0)	88	(100.0)
Total with adverse events	31	(34.4)	30	(33.7)	27	(29.0)	29	(33.0)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	6	(6.7)	6	(6.7)	5	(5.4)	5	(5.7)
Diarrhoea (下痢)	0	(0.0)	3	(3.4)	2	(2.2)	0	(0.0)
Dry mouth (口内乾燥)	1	(1.1)	2	(2.2)	2	(2.2)	2	(2.3)
Nausea (悪心)	2	(2.2)	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)
Colitis (大腸炎)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Constipation (便秘)	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.1)
Flatulence (鼓腸)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastritis (胃炎)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gingival pain (歯肉痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
Paraesthesia oral (口の錯感覚)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Stomatitis (口内炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
Vomiting (嘔吐)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Decubitus ulcer (褥瘡性潰瘍)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dermatitis contact (接触性皮膚炎)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin lesion (皮膚病変)	0	(0.0)	1	(1.1)	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)	2	(2.2)	3	(3.2)	2	(2.3)
Myalgia (筋肉痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.2)	0	(0.0)
Arthralgia (関節痛)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Back pain (背部痛)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.1)	1	(1.1)
Musculoskeletal pain (筋骨格痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
Neck pain (頚部痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urinary retention (尿閉)	1	(1.1)	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)	2	(2.2)	2	(2.2)	3	(3.2)	2	(2.3)
Chest discomfort (胸部不快感)	0	(0.0)	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Asthenia (無力症)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chest pain (胸痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
Fatigue (疲労)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
Irritability (易刺激性)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Malaise (倦怠感)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
Pyrexia (発熱)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
Investigations (臨床検査)	2	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
Blood calcium increased (血中カルシウム増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
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	(1.1)	0	(0.0)

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

表 3.8: 7　　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.4）（続き）

	Tio 5		BI1744 2/T5		BI1744 5/T5		BI1744 10/T5	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	90	(100.0)	89	(100.0)	93	(100.0)	88	(100.0)
Total with adverse events	31	(34.4)	30	(33.7)	27	(29.0)	29	(33.0)
Electrocardiogram QT prolonged (心電図ＱＴ延長)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Electrocardiogram ST segment depression (心電図ＳＴ部分下降)	1	(1.1)	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)	2	(2.2)	2	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.1)
Contusion (挫傷)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fall (転倒)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
Femur fracture (大腿骨骨折)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fibula fracture (腓骨骨折)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hand fracture (手骨折)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Procedural pain (処置による疼痛)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin laceration (皮膚裂傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)

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

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

表 3.8: 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 1237.4）

	Tio 5		BI1744 2/T5		BI1744 5/T5		BI1744 10/T5	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	90	(100.0)	89	(100.0)	93	(100.0)	88	(100.0)
Total with related adverse events	3	(3.3)	5	(5.6)	4	(4.3)	3	(3.4)
Nervous system disorders (神経系障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
Headache (頭痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
Eye disorders (眼障害)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry eye (眼乾燥)	0	(0.0)	1	(1.1)	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	(2.2)	2	(2.2)	0	(0.0)
Cough (咳嗽)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)
Dry throat (咽喉乾燥)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Increased upper airway secretion (上気道分泌増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
Throat irritation (咽喉刺激感)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	1	(1.1)	2	(2.2)	1	(1.1)	2	(2.3)
Dry mouth (口内乾燥)	1	(1.1)	2	(2.2)	0	(0.0)	2	(2.3)
Stomatitis (口内炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	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	(1.1)	0	(0.0)
Fatigue (疲労)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
Investigations (臨床検査)	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Electrocardiogram QT prolonged (心電図ＱＴ延長)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Electrocardiogram ST segment depression (心電図ＳＴ部分下降)	1	(1.1)	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: 11.1

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

3.9　申請する適応症に関する比較対照試験 1237.9

Randomised, double-blind, cross-over study to assess the efficacy and safety of 4 weeks of once daily treatment of 2 doses of orally inhaled BI 1744 CL, each in fixed dose combination (FDC) with 5 µg tiotropium bromide (delivered by the respimat® inhaler) in patients with COPD［CTD 5.3.5.1-10_試験 1237.9］

1)　試験方法

試験方法の概略を表 3.9: 1 に示した。

表 3.9: 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，チオトロピウム 5 µg との配合に適したオロダテロールの投与量を吸入用器具レスピマット®による 1 日 1 回 4 週間投与で決定する。
試験デザイン	第 IIb 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，2 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）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（院内及び院外）及びピークフロー測定が可能，かつ，治験期間中の患者日誌（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，又は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） ・ 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，経口ネドクロミルといった治療を継続中 ・ 甲状腺機能亢進症 ・ 発作性頻脈（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） ・ 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 3.9: 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/QTc 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 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 ・　妊娠又は授乳中の女性 ・　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が割付けられた，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：以下は特に注意を要する。 　1) 以下の患者を組み入れる場合 　・ 心血管系の疾患（特に冠不全，高血圧 a））の合併 　・　モノアミン酸化酵素阻害薬又は三環系抗うつ薬 a）による治療中 2)　カリウム非保持性利尿薬 [a)] で治療中 　a)　既承認の LABA（サルメテロール，ホルモテロール）の情報に基づき設定 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 6 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 6 週間経過後にランダム割付けする（Visit 2） 4)　抗コリン薬チオトロピウムで悪化する可能性のある症状・徴候（狭隅角緑内障，前立腺肥大症，又は膀胱頸部閉塞）に対してのチオトロピウムの使用 5)　主に腎排泄の薬として，中等度から高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 50 mL/分以下）のある患者に対してのチオトロピウム投与は慎重に観察しなければならない。
治験薬	<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 - レスピマット（投与量は塩フリー体として表示） 投与量：5 µg/ 2 µg，5 µg/ 5 µg <u>対照薬</u> なし <u>他の治療薬</u> スクリーニング期及びウォッシュアウト期にチオトロピウム 5 µg を投与
被験者数	計画時：120 名 割付け：141 名

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

表 3.9: 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 4 週間（計 8 週間）
各投与期の間に 2 週間のウォッシュアウト期
いずれかの投与順序（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 2 μg 投与後に 5 μg/ 5 μg 投与，又は 5 μg/ 5 μg 投与後に 5 μg/ 2 μg 投与）にランダム割付けされる</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，チオトロピウム 5 μg を投与），Visit 2～7（治験薬投与期 ; 各投与 4 週間［投与期 1 及び投与期 2］，治験薬投与期の間に 2 週間のウォッシュアウト期，チオトロピウム 5 μg を投与），及び Visit 8（後観察期 ; 2 週間）からなる。
スクリーニング時に，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 2～7 は，治験担当医師又は医師に指名された者の指導のもと，患者は座位で治験薬を吸入した。Visit 2 では午前 7～10 時の間に患者は治験薬を吸入し，その後（Visit 3，4，5，6，7）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。各来院日間の期間は，患者自身が座位にて治験薬を吸入し，治験薬投与状況を患者日誌（e-Diary）に記録した。
治験薬投与期には以下を実施した。
<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 2，3，5，6</td><td>治験薬投与前 1 時間，10 分，投与後 5，30 分，1，2，3 時間</td></tr>
<tr><td>Visit 4，7</td><td>治験薬投与前 1 時間，10 分，投与後 5，30 分，1，2，3，4，5，6 時間</td></tr>
<tr><td>Visit 8</td><td>治験薬投与期間での治験薬投与前 10 分と同時刻</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：投与 4 週後のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量
副次評価項目：投与 2 週後のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量，FEV_1，FVC，午前及び午後のピークフロー（PEFR），救援治療薬の使用，医師の総合評価，患者による全般評価（PGR）
<u>安全性</u>
有害事象（身体所見を含む），臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，身体所見</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>施設，施設内の患者，投与群，期間を分類変数，及び期間ごとのベースラインを連続変数とした共分散分析，記述統計</td></tr>
<tr><td>目標被験者数の設定根拠</td><td>先行試験及び［CTD 5.3.5.1-1_試験 1222.3］より，トラフ FEV_1 の標準偏差の期待値は 0.120～0.140 L と推定された。投与量間の差を検出するために，これらの SD と δ=50～100 mL の組合せでサンプルサイズを検討した（検出力 90%，α=片側 0.025）結果，最も保守的な組合せ（δ=50 mL，SD=140 mL）で 90 名となった。これらのデータに基づき，96 名の患者が本治験を完了することを確保するため，目標被験者数を 120 名とした。</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>ベルギー，カナダ，ドイツ，アメリカの計 24 施設</td></tr>
<tr><td>治験実施期間</td><td>2008 年 7 月 14 日～2009 年 2 月 20 日</td></tr>
</table>

1)　試験結果

(1)　治験対象

同意取得した患者 183 名のうち，141 名（男性 93 名，女性 48 名）割り付けられ，割り付けられたすべての患者が治験薬投与を受けた。治験薬投与を受けた患者のうち，ベースライン及び治験薬投与後の評価のある患者（141 名中 136 名，96.45%）を有効性解析対象集団（FAS）に含めた。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 2 μg 及び 5 μg/ 5 μg でそれぞれ，139 名及び 138 名が安全性解析対象集団となった。10 名が治験薬投与を途中中止し，131 名が治験薬投与を完了した。本治験の被験者は白人が 96.5%，黒人が 3.5%で，年齢は平均 63.7 歳，身長は平均 171.3 cm，体重は平均 79.7 kg，BMI は平均 27.0 kg/m^2 であり，COPD の罹病期間は平均 8.05 年であった。

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

治験薬の平均服薬率は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 2 µg で 91.01%，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で 93.51%と両投与時で高かった。

表 3.9: 2　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

	計
患者数	141 (100.0)
性別 [N (%)]	
男性	93 (66.0)
女性	48 (34.0)
年齢 [歳]	
平均値	63.67
SD	8.19
人種 [N (%)]	
白人	136 (96.5)
黒人	5 (3.5)
アジア人	0 (0.0)
身長 [cm]	
平均値	171.29
SD	8.52
体重 [kg]	
平均値	79.70
SD	17.09
BMI [kg/m^2]	
平均値	27.04
SD	4.91
飲酒 [N (%)]	
非飲酒者	45 (31.9)
平均的な飲酒者	96 (68.1)
過剰な飲酒者	0 (0.0)
喫煙 [N (%)]	
非喫煙者	0 (0.0)
元喫煙者	67 (47.5)
喫煙者	74 (52.5)
喫煙歴 [pack-years]	
平均値	49.05
SD	19.36
罹病期間 [年]	
平均値	8.05
SD	5.69
罹病期間 [N (%)]	
1 年未満	5 (3.5)
1～10 年未満	89 (63.1)
10～20 年未満	42 (29.8)
20 年以上	5 (3.5)

引用元：CTD 5.3.5.1-10_Table 11.2: 1

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

表 3.9: 3　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）

	計
患者数	141
FEV_1 [L]	
N	140
Mean	1.52
SD	0.48
% predicted normal FEV_1[L] - ECSC	
N	140
Mean	52.77
SD	13.43
<30% (N [%])	1 (0.7)
30-<50% (N [%])	60 (42.6)
50-<80% (N [%])	79 (56.0)
≥80% (N [%])	0 (0.0)
Missing (N [%])	1 (0.7)
FVC [L]	
N	140
Mean	3.04
SD	0.84
FEV_1/FVC (%)	
N	140
Mean	50.24
SD	8.81

a）サルブタモール 400 µg 吸入 10～15 分後
引用元：CTD 5.3.5.1-10_Table 11.2: 2

(2) 有効性

有効性の主要評価項目である投与 4 週後のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量［L］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/ 5 µg の投与群間差の調整平均値（標準誤差［SE］）が-0.002（0.017）［L］であった。用量反応性は認められず，主要評価項目であった投与群間の反応で統計的に有意とならなかった（p=0.8937）。

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

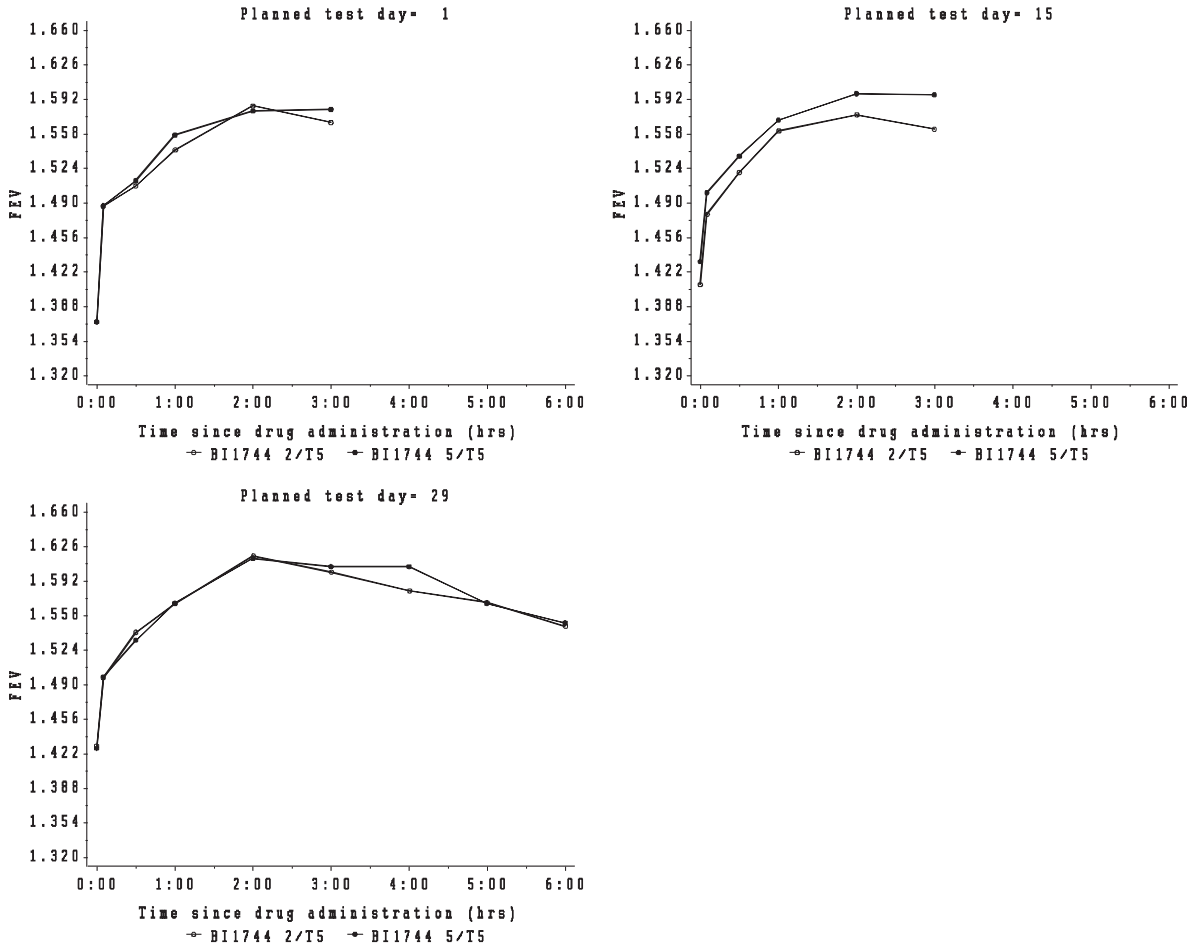
表 3.9: 4　チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 2 µg 及び 5 µg/ 5 µg 投与 4 週後のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量[L]の調整平均値 [a)]（SE）（FAS）

Test Day	投与群	投与群 平均値 (SE)	投与群間の差 平均値 (SE)	p 値	95%信頼区間
15	チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 2 µg	0.037 (0.015)	0.023 (0.019)	0.2425	(-0.015, 0.061)
	チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg	0.059 (0.015)			
29	チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 2 µg	0.057 (0.013)	-0.002 (0.017)	0.8937	(-0.035, 0.031)
	チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg	0.055 (0.013)			

a）ベースライン，投与群，施設，施設内の患者，期間（すべて固定効果）による共分散分析に基づく
欠測値の補完解析
患者数：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 2 µg 群 136 名，5 µg/ 5 µg 群 136 名
投与期 1 の共通のベースライン平均 (SE)=1.387 (0.502)
投与期 2 の共通のベースライン平均 (SE)=1.359 (0.499)
引用元：CTD 5.3.5.1-10_Table 11.4.1.1: 1

副次評価項目では，Day 15 の FEV_1 及び FVC で，投与群間差に関するエビデンスが得られた。治験薬投与 Day 1，15，及び 29 で，院内で実施した肺機能検査で FEV_1 の調整平均値（SE）が治験薬吸入後 5 分以内に増加し，この増加は各投与期で Day 15 及び 29 より Day 1 が大きく，投与後 3～6 時間まで継続した。Day 15 の投与後 3 時間でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 2 µg 及び 5 µg/ 5 µg の投与群間の差は 0.034（0.017）であり，統計的に有意で，（p=0.0449），投与量の増加に伴う有効性の増加傾向がみられた。この時点以外に投与群間で統計的に有意な差はみられなかった。FVC では, Day 15 の吸入後 3 時間でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 2 µg 及び 5 µg/ 5 µg の投与群間の差は 0.055（0.026）であり，統計的に有意で（p=0.0357），FEV_1 同様投与量の増加に伴う有効性の増加傾向がみられた。この時点以外に投与群間で統計的に有意な差はなかった。

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



a）ベースライン，投与群，施設，施設内の患者，期間（すべて固定効果）による共分散分析に基づく欠測値の補完解析
投与群間の差の SE（範囲）：0.006～0.021
引用元：CTD 5.3.5.1-10_Figure 11.4.1.2: 1

図 3.9: 1　チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 2 µg 及び 5 µg/ 5 µg の各検査日の経時的 FEV_1[L]の調整平均値 [a)]（SE）（FAS）

(3) 安全性

a)　曝露状況

治験薬の平均曝露期間は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 2 µg で 29.54 日間，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で 29.20 日間であった。

b)　有害事象

本治験では, 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/ 5 µg でそれぞれ, 43.9%（139 名中 61 名）及び 37.7%（138 名中 52 名）の患者で有害事象が報告された。重症度は主に軽度から中等度であり，有害事象の発現は低用量の配合剤（5 µg/ 2 µg）で高かった（5 µg/ 2 µg : 5 µg/ 5 µg，44% : 38%）。治験薬と関連ありと治験担当医師が判断した有害事象の発現はほとんどなかった（5 µg/ 2 µg で 2.2%［139 名中 3 名］，5 µg/ 5 µg はなし）。本治験の対象集団に予想された

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

とおり，有害事象は主として呼吸器に関する事象であった。有害事象について，安全性に懸念される問題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

本治験での死亡はなかった。試験期間中，8 名の患者で重篤な有害事象が報告されたが，医師により治験薬との関連ありと判断されたものはなかった。重篤な有害事象はすべての投与群にわたり同様にみられた（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 2 μg 及び 5 μg/ 5 μg でそれぞれ，3 件及び 5 件）。また，2 件の重篤な有害事象がスクリーニング期に報告された。本治験で有害事象による中止はほとんどなかった。

d)　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，バイタルサイン，12 誘導心電図，又は身体所見について，安全性に懸念される問題は認められなかった。

e)　忍容性

COPD 患者を対象とした本クロスオーバー試験で，配合剤の 1 日 1 回 4 週間投与（投与期 1），続く 2 週間のウォッシュアウト期，及びその後の配合剤の 1 日 1 回 4 週間投与（投与期 2）で，本剤の忍容性は良好であった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤の安全性プロファイルは，対象患者集団やオロダテロール及びチオトロピウム単剤投与の既知の有害事象プロファイルと一致しており，安全性に予想外の問題は認められなかった。

(4) まとめ

有効性の主要評価項目（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］）では，本治験でチオトロピウム+オロダテロール配合剤（5 μg/ 2 μg 及び 5 μg/ 5 μg）のいずれの投与量でも，ベースラインからの臨床的意義のある改善が認められた。ベースラインと比べた気管支拡張は，両投与量（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 2 μg 及び 5 μg/ 5 μg）で同程度であり，3 番目の投与量であるチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 10 μg（試験 1237.4［CTD 5.3.5.1-9］）を含んだ並行群間比較で実施した試験でこれらの投与量（5 μg/ 2 μg 及び 5 μg/ 5 μg）に認められた結果と同様であった。しかしながら，FEV_1 で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 投与での効果が，5 μg/ 2 μg に対して統計的に有意でなく，本治験の主要評価項目及び主目的は達成されなかった。Day 15 の FEV_1 及び FVC で，投与群間差に関するエビデンスが得られた。チオトロピウム 5 μg との配合に対するオロダテロールの用量反応という観点で本治験を総合的に解釈するために，3 番目の投与量（10 μg）が含まれた試験 1237.4 の結果を併せて検討する必要がある。

安全性では，チオトロピウム 5 μg とオロダテロール（2 μg 及び 5 μg）の配合剤の吸入用器具レスピマットによる 1 日 1 回，4 週間投与の安全性プロファイルは，対象患者集団や各治験薬の既知の安全性プロファイルと一致しており，安全性に予想外の問題は認められなかった。本治験の

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

対象集団に予想されたとおり，有害事象は主として呼吸器に関する事象であった。治験薬に関連する有害事象又は重篤な有害事象を発現した患者はほとんどなかった（重篤な有害事象はすべて関連なし）。

表 3.9: 5　　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.9）

System organ class/ Preferred term	BI1744 2/T5 N	(%)	BI1744 5/T5 N	(%)
Number of patients	139	(100.0)	138	(100.0)
Total with adverse events	61	(43.9)	52	(37.7)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	29	(20.9)	25	(18.1)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	15	(10.8)	10	(7.2)
Rhinitis (鼻炎)	1	(0.7)	4	(2.9)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	2	(1.4)	3	(2.2)
Pneumonia (肺炎)	1	(0.7)	2	(1.4)
Respiratory tract infection (気道感染)	2	(1.4)	1	(0.7)
Urinary tract infection (尿路感染)	2	(1.4)	0	(0.0)
Cystitis (膀胱炎)	1	(0.7)	0	(0.0)
Dermatophytosis (皮膚糸状菌症)	0	(0.0)	1	(0.7)
Ear infection (耳感染)	1	(0.7)	0	(0.0)
Gastroenteritis (胃腸炎)	1	(0.7)	0	(0.0)
Gastrointestinal infection (消化管感染)	0	(0.0)	1	(0.7)
Influenza (インフルエンザ)	1	(0.7)	1	(0.7)
Lower respiratory tract infection (下気道感染)	0	(0.0)	1	(0.7)
Oesophageal candidiasis (食道カンジダ症)	0	(0.0)	1	(0.7)
Sinusitis (副鼻腔炎)	1	(0.7)	0	(0.0)
Superinfection (重複感染)	0	(0.0)	1	(0.7)
Tooth abscess (歯膿瘍)	1	(0.7)	0	(0.0)
Tooth infection (歯感染)	0	(0.0)	1	(0.7)
Tracheitis (気管炎)	1	(0.7)	0	(0.0)
Viral rhinitis (ウイルス性鼻炎)	1	(0.7)	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	(0.7)
Squamous cell carcinoma (扁平上皮癌)	0	(0.0)	1	(0.7)
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	1	(0.7)	1	(0.7)
Anaemia (貧血)	0	(0.0)	1	(0.7)
Leukocytosis (白血球増加症)	1	(0.7)	0	(0.0)
Immune system disorders (免疫系障害)	0	(0.0)	1	(0.7)
Hypersensitivity (過敏症)	0	(0.0)	1	(0.7)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	2	(1.4)	0	(0.0)
Hyponatraemia (低ナトリウム血症)	1	(0.7)	0	(0.0)
Type 2 diabetes mellitus (２型糖尿病)	1	(0.7)	0	(0.0)
Psychiatric disorders (精神障害)	4	(2.9)	1	(0.7)
Depression (うつ病)	3	(2.2)	0	(0.0)
Anxiety (不安)	1	(0.7)	1	(0.7)

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

表 3.9: 5　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.9）（続き）

	BI1744 2/T5		BI1744 5/T5	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)
Number of patients	139	(100.0)	138	(100.0)
Total with adverse events	61	(43.9)	52	(37.7)
Nervous system disorders (神経系障害)	4	(2.9)	4	(2.9)
Headache (頭痛)	1	(0.7)	3	(2.2)
Cerebral infarction (脳梗塞)	1	(0.7)	0	(0.0)
Convulsion (痙攣)	1	(0.7)	0	(0.0)
Dizziness (浮動性めまい)	1	(0.7)	1	(0.7)
Hydrocephalus (水頭症)	1	(0.7)	0	(0.0)
Intracranial aneurysm (頭蓋内動脈瘤)	1	(0.7)	0	(0.0)
Paraesthesia (錯感覚)	1	(0.7)	0	(0.0)
Eye disorders (眼障害)	1	(0.7)	2	(1.4)
Blindness (失明)	0	(0.0)	1	(0.7)
Dry eye (眼乾燥)	1	(0.7)	0	(0.0)
Pterygium (翼状片)	0	(0.0)	1	(0.7)
Cardiac disorders (心臓障害)	4	(2.9)	3	(2.2)
Arteriosclerosis coronary artery (冠動脈硬化症)	1	(0.7)	0	(0.0)
Atrial fibrillation (心房細動)	1	(0.7)	1	(0.7)
Atrial flutter (心房粗動)	1	(0.7)	0	(0.0)
Bradycardia (徐脈)	0	(0.0)	1	(0.7)
Cardiac failure (心不全)	1	(0.7)	0	(0.0)
Coronary artery disease (冠動脈疾患)	1	(0.7)	1	(0.7)
Hypertensive heart disease (高血圧性心疾患)	0	(0.0)	1	(0.7)
Vascular disorders (血管障害)	2	(1.4)	1	(0.7)
Aneurysm (動脈瘤)	1	(0.7)	0	(0.0)
Haematoma (血腫)	0	(0.0)	1	(0.7)
Hypertension (高血圧)	1	(0.7)	0	(0.0)
Vasospasm (血管痙攣)	1	(0.7)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	15	(10.8)	17	(12.3)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	8	(5.8)	10	(7.2)
Cough (咳嗽)	5	(3.6)	1	(0.7)
Dyspnoea (呼吸困難)	3	(2.2)	3	(2.2)
Respiratory tract congestion (気道うっ血)	3	(2.2)	2	(1.4)
Dysphonia (発声障害)	0	(0.0)	2	(1.4)
Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛)	0	(0.0)	2	(1.4)
Productive cough (湿性咳嗽)	1	(0.7)	1	(0.7)
Rhinorrhoea (鼻漏)	0	(0.0)	1	(0.7)
Sinus congestion (副鼻腔うっ血)	1	(0.7)	0	(0.0)
Sneezing (くしゃみ)	0	(0.0)	1	(0.7)
Upper respiratory tract congestion (上気道うっ血)	1	(0.7)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	8	(5.8)	6	(4.3)
Toothache (歯痛)	3	(2.2)	0	(0.0)
Diarrhoea (下痢)	0	(0.0)	2	(1.4)
Gastrooesophageal reflux disease (胃食道逆流性疾患)	2	(1.4)	0	(0.0)
Abdominal pain (腹痛)	0	(0.0)	1	(0.7)
Abdominal pain lower (下腹部痛)	1	(0.7)	0	(0.0)

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

表 3.9: 5　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.9）（続き）

	BI1744 2/T5		BI1744 5/T5	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)
Number of patients	139	(100.0)	138	(100.0)
Total with adverse events	61	(43.9)	52	(37.7)
Constipation (便秘)	0	(0.0)	1	(0.7)
Dry mouth (口内乾燥)	1	(0.7)	0	(0.0)
Dyspepsia (消化不良)	0	(0.0)	1	(0.7)
Dysphagia (嚥下障害)	1	(0.7)	0	(0.0)
Enteritis (小腸炎)	0	(0.0)	1	(0.7)
Haemorrhoids (痔核)	0	(0.0)	1	(0.7)
Tongue coated (舌苔)	1	(0.7)	0	(0.0)
Vomiting (嘔吐)	0	(0.0)	1	(0.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	2	(1.4)	2	(1.4)
Eczema (湿疹)	0	(0.0)	1	(0.7)
Hyperkeratosis (過角化)	1	(0.7)	0	(0.0)
Hypoaesthesia facial (顔面感覚鈍麻)	0	(0.0)	1	(0.7)
Rash (発疹)	1	(0.7)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	8	(5.8)	4	(2.9)
Muscle spasms (筋痙縮)	2	(1.4)	0	(0.0)
Arthralgia (関節痛)	0	(0.0)	1	(0.7)
Arthritis (関節炎)	1	(0.7)	0	(0.0)
Back pain (背部痛)	1	(0.7)	0	(0.0)
Bursitis (滑液包炎)	1	(0.7)	1	(0.7)
Intervertebral disc protrusion (椎間板突出)	1	(0.7)	0	(0.0)
Muscular weakness (筋力低下)	0	(0.0)	1	(0.7)
Musculoskeletal chest pain (筋骨格系胸痛)	1	(0.7)	0	(0.0)
Musculoskeletal pain (筋骨格痛)	0	(0.0)	1	(0.7)
Osteoarthritis (変形性関節症)	1	(0.7)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	0	(0.0)	2	(1.4)
Haematuria (血尿)	0	(0.0)	1	(0.7)
Nocturia (夜間頻尿)	0	(0.0)	1	(0.7)
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	0	(0.0)	1	(0.7)
Prostatic pain (前立腺痛)	0	(0.0)	1	(0.7)
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	3	(2.2)	5	(3.6)
Chest pain (胸痛)	2	(1.4)	1	(0.7)
Chest discomfort (胸部不快感)	0	(0.0)	1	(0.7)
Fatigue (疲労)	0	(0.0)	1	(0.7)
Feeling cold (冷感)	0	(0.0)	1	(0.7)
Malaise (倦怠感)	1	(0.7)	0	(0.0)
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	0	(0.0)	1	(0.7)

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

表 3.9: 5　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.9）（続き）

	BI1744 2/T5		BI1744 5/T5	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)
Number of patients	139	(100.0)	138	(100.0)
Total with adverse events	61	(43.9)	52	(37.7)
Investigations (臨床検査)	4	(2.9)	1	(0.7)
Blood pressure increased (血圧上昇)	1	(0.7)	0	(0.0)
Electrocardiogram ST segment depression (心電図ＳＴ部分下降)	0	(0.0)	1	(0.7)
Electrocardiogram T wave inversion (心電図Ｔ波逆転)	0	(0.0)	1	(0.7)
Electrocardiogram abnormal (心電図異常)	1	(0.7)	0	(0.0)
Electrocardiogram change (心電図変化)	1	(0.7)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased (γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加)	1	(0.7)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	2	(1.4)	2	(1.4)
Fall (転倒)	2	(1.4)	0	(0.0)
Contusion (挫傷)	1	(0.7)	0	(0.0)
Scratch (引っかき傷)	1	(0.7)	0	(0.0)
Skeletal injury (骨格損傷)	0	(0.0)	1	(0.7)
Wrist fracture (手首関節骨折)	0	(0.0)	1	(0.7)
Surgical and medical procedures (外科および内科処置)	0	(0.0)	1	(0.7)
Intervertebral disc operation (椎間板手術)	0	(0.0)	1	(0.7)

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

表 3.9: 6　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 1237.9）

	BI1744 2/T5		BI1744 5/T5	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)
Number of patients	139	(100.0)	138	(100.0)
Total with related adverse events	3	(2.2)	0	(0.0)
Cardiac disorders (心臓障害)	2	(1.4)	0	(0.0)
Atrial fibrillation (心房細動)	1	(0.7)	0	(0.0)
Atrial flutter (心房粗動)	1	(0.7)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	1	(0.7)	0	(0.0)
Dry mouth (口内乾燥)	1	(0.7)	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

3.10　　申請する適応症に関する比較対照試験 1237.18

A randomised, double-blind, 8 treatment, 4 period, incomplete crossover study to determine the optimal free dose combination of olodaterol and tiotropium (both delivered by the Respimat® Inhaler) after 4 weeks once daily treatment in patients with COPD［CTD 5.3.5.1-11_試験 1237.18］

1)　試験方法

試験方法の概略を表 3.10: 1 に示した。

表 3.10: 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，チオトロピウム（1.25 µg，2.5 µg，5 µg）とオロダテロール（5 µg，10 µg）の最適な併用用量を吸入用器具レスピマットを用いた 1 日 1 回 4 週間投与で決定することであった。併用時の最適な投与量の選択は，気管支拡張効果及び安全性の評価に基づき行う。
試験デザイン	第 IIb 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，8 投与量 4 期不完備型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）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（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 ・ 肺機能検査測定が可能，かつ，治験期間中の患者日誌の記録が可能 ・ 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 値又は ALT 値が 80 IU/L を超える，又は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） ・ 喘息の既往又は血中好酸球数が 600/mm^3 以上。さらに，経口クロモリン，経口ネドクロミルのように喘息症状を示す治療を受けていた場合 ・ 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） ・ 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 ・ 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

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

表 3.10: 1　　試験方法の概略（続き）

対象（続き）	・　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/QTc 間隔延長リスクのある薬剤 　・　β 刺激薬の内服薬 　・　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，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 ・　妊娠又は授乳中の女性 ・　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 注意：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 [a)] ）の合併 ・　モノアミン酸化酵素阻害薬又は三環系抗うつ薬 [a)] による治療中 ・　カリウム非保持性利尿薬 [a)] で治療中 ・　β 遮断薬は，β 刺激薬の肺への作用を阻害するだけでなく，COPD 患者で高度の気管支痙攣を誘発する可能性がある。したがって，これらの患者に通常 β 遮断薬を投与してはならない。しかしながら，特定の状況（例えば心筋梗塞後の予防）で COPD 患者に β 作動性遮断薬投与以外の選択肢がない場合がある。この場合は心選択性 β 遮断薬 [a)] の投与を考慮し，注意して投与することとされた a)　登録された LABA（サルメテロール，ホルモテロール）の処方情報に基づく ・　抗コリン作動薬チオトロピウムが悪化させる可能性のある症状・徴候として，狭隅角緑内障，前立腺肥大症，又は膀胱頸部閉塞のある患者に対してチオトロピウムは慎重に使用しなければならない ・　主に腎排泄の薬として，中等度から高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 50 mL/分以下）のある患者は，チオトロピウム投与時に慎重に観察しなければならない ・　スクリーニング（Visit 1）前 6 週間以内に気道感染又は COPD の増悪を発症した患者のスクリーニング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。スクリーニング～Visit 2 の間に気道感染又は 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
治験薬	<u>被験薬</u> オロダテロール吸入液 - レスピマット チオトロピウム吸入液 - レスピマット 投与量： ・　オロダテロール 5 μg（朝，2 吸入） ・　チオトロピウム 1.25 μg とオロダテロール 5 μg（朝，各薬剤を 2 吸入） ・　チオトロピウム 2.5 μg とオロダテロール 5 μg（朝，各薬剤を 2 吸入） ・　チオトロピウム 5 μg とオロダテロール 5 μg（朝，各薬剤を 2 吸入） ・　オロダテロール 10 μg（朝，2 吸入） ・　チオトロピウム 1.25 μg とオロダテロール 10 μg（朝，各薬剤を 2 吸入） ・　チオトロピウム 2.5 μg とオロダテロール 10 μg（朝，各薬剤を 2 吸入） ・　チオトロピウム 5 μg とオロダテロール 10 μg（朝，各薬剤を 2 吸入） <u>対照薬</u> プラセボ（朝，2 吸入）（チオトロピウム投与に対するプラセボ）

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

表 3.10: 1　　試験方法の概略（続き）

目標被験者数 患者数	224 名 233 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（オロダテロール吸入後にチオトロピウム吸入液又はプラセボを吸入） 各投与 4 週間 ×4 期 各投与期の間に 3 週間のウォッシュアウト期 治療順序は，4 期クロスオーバーとしてランダム割付けされる
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 2～9（治験薬投与期；25 週間，各投与 4 週間［投与期 1～4］，各投与期の間に 3 週間のウォッシュアウト期），及び Visit 10（後観察期；3 週間）からなる。 スクリーニング時及び Visit 2 に，患者は吸入用器具レスピマットの使い方を練習した。Visit 2～9 は，治験担当医師又は医師に指名された者の指導のもと，患者は座位で治験薬を吸入した。Visit 2 では午前 7～10 時の間に患者は治験薬を吸入し，その後（Visit 3～9）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。各来院日間の期間は，患者自身で座位にて治験薬を吸入し，服薬状況を患者日誌に記録した。 観察項目及び観察時期の詳細は表 3.10: 2 に示す。
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 のベースラインからの変化量 副次評価項目：投与 4 週後のトラフ FVC，投与 4 週後の FEV_1，FVC 及び PEF $AUC_{0\text{-}3h}$，$AUC_{0\text{-}6h}$，及び $peak_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量，初回投与後の FEV_1，FVC，PEF $AUC_{0\text{-}3h}$ 及び $peak_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量，各時点の FEV_1，FVC 及び PEF 測定値，救援治療薬の吸入回数/日の週平均，医師の全般評価，及び患者による全般評価（PGR） 安全性 有害事象（身体所見を含む）の発現と傾向及びバイタルサイン（血圧，脈拍数）
解析方法	投与及び期間を固定効果，患者を変量効果，及びベースラインを共変量とした混合効果反復測定モデルを用いた探索的な投与群間比較，他のデータは記述統計
目標被験者数の設定根拠	クロスオーバー試験で，SD=0.140 L，検出力 90%でトラフ FEV_1 の投与群間差 0.050 L を検出するには，サンプルサイズとして患者 85 名の治験完了が必要と算出された。 本治験の不完備型ブロックデザインに必要な患者数を設定するため，式 n = 7*m /3 が用いられた（m は完全なクロスオーバー試験の患者数）。したがって，サンプルサイズとして 199 名の患者の治験完了が必要とされた。割付け後の最大 12%までの脱落の許容，及び完備型ブロックランダム化に基づき，224 名の患者を割付けすることが適切であると考えられた。
治験調整医師	[redacted]
治験実施施設	カナダ，ドイツ，オランダ，スウェーデンの計 34 施設
治験実施期間	2010 年 2 月 15 日～2011 年 2 月 3 日

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

表 3.10: 2　　試験方法のフローチャート

治験期間	スクリーニング期／run in 期		治験薬投与期										後観察期
			投与期 1			投与期 2			投与期 3			投与期 4	
Visit	0	1	2	3		4	5		6	7		8	9	10[1)]
Week		-2	-	4		7	11		14	18		21	25	28
Day，治験薬投与開始日からの経過 (許容範囲，日)		-14	1	29 (+2)		50	78 (+2)		99	127 (+2)		148	176 (+2)	196 (+2)
同意取得[2)]	x													
患者背景の確認		x												
既往歴（合併症）		x												
選択／除外基準の確認		x	x											
身体所見		x											x	x[3)]
臨床検査[4)]		x											x	x[3)]
妊娠検査[5)]		x	x			x			x			x		x
吸入用器具レスピマットの練習		x	x			x			x			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		x	x		x	x	
肺機能検査		x[6)]	x[7)]	x[8)]		x[7)]	x[8)]		x[7)]	x[8)]		x[7)]	x[8)]	x[9)]
治験薬の交付[10)]			x	x		x	x		x	x		x	x	
12 誘導心電図[11)]		x		x			x			x			x	x[3)]
患者日誌の交付		x	x			x			x			x		
患者日誌の回収と確認			x	x			x			x			x	
治験薬の処方			x			x			x			x		
治験薬の回収				x			x			x			x	
救援治療薬の処方	x	x	x	x		x	x		x	x		x		
服薬遵守状況の確認				x			x			x			x	
バイタルサイン（座位）		x	x	x		x	x		x	x		x	x	x
医師の総合評価			x	x		x	x		x	x		x	x	x
患者による全般評価				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	x
Drug accountability			x	x		x	x		x	x		x	x	
治験薬の投与終了				x			x			x			x	
治験の終了														x

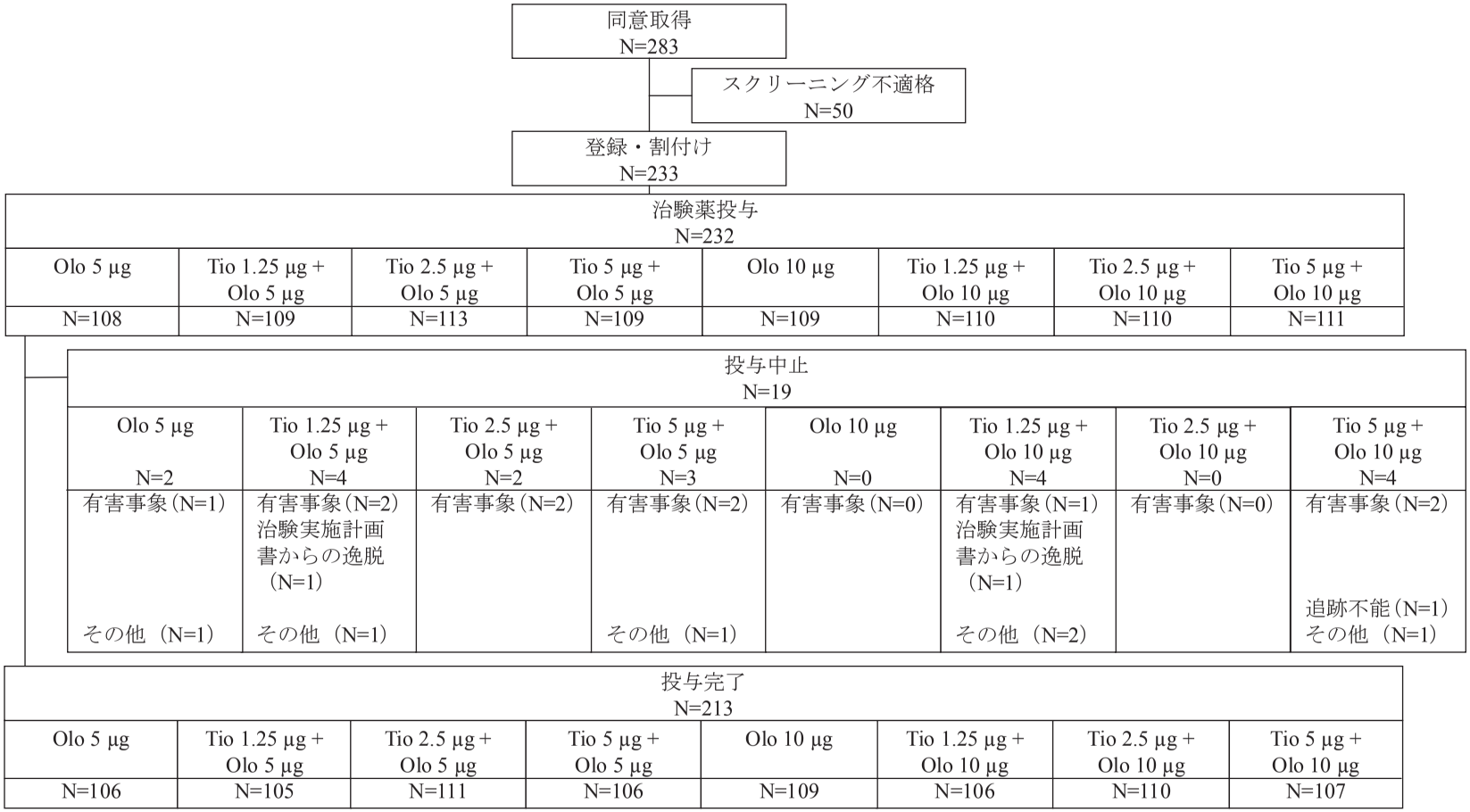
3-week washout　3-week washout　3-week washout

1）Visit 10 は治験薬最終投与後 21 日に実施された。
2）すべての患者から ICH-GCP に従った，治験参加前（併用薬剤のウォッシュアウトや規定前）の文書による同意取得を行った。
3）前の Visit で所見のあった患者のみに実施した。
4）絶食なし
5）妊娠可能な女性については，Visit 1 では血清検査，Visits 2，4，6，8 及び 10 では尿検査で妊娠検査を実施する。
6）サルブタモール（アルブテロール）400 µg 使用時の可逆性の検査（選択基準ではない）
7）Visits 2，4，6，8：治験薬投与前 1 時間，10 分，投与後 5，30 分，1，2，3 時間
8）Visits 3，5，7，9：治験薬投与前 1 時間，10 分，投与後 5，30 分，1，2，3，4，5，6 時間
9）治験薬投与前の肺機能検査が，治験薬投与期の治験薬投与前 10 分の肺機能検査とほぼ同時刻に実施された。
10）Visit 2 の午前 7～10 時の間に治験薬が投与され，Visit 3～9 は Visit 2 の投与時刻± 30 分以内かつ午前 7～10 時の間に治験薬が投与された。
11）Visit 1 は選択基準の確認のために実施された。Visits 3，5，7，9 は，治験薬投与後 40 分に実施された。
引用元：CTD 5.3.5.1-11_Table 9.5: 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



Olo：オロダテロール，Tio：チオトロピウム

引用元：CTD 5.3.5.1-11_Table 10.1: 1 より作成

図 3.10: 1　　被験者の内訳

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

(2) 治験対象

同意した 283 名の患者のうち，233 名がランダム割付けされ，232 名の患者が少なくとも 1 用量の治験薬の投与を受けた。治験薬投与を受けた全患者（232 名）を安全性解析対象集団とした。治験薬投与を受けた患者のうち，主要評価項目のデータが得られなかった 10 名を除く 222 名を有効性解析対象集団（FAS）とした。本治験の被験者は男性が 57.3%（133 名）であり，白人が 95.7%で，年齢は平均 63.3 歳，身長は平均 170.4 cm，体重は平均 79.1 kg，BMI は平均 27.1 kg/m^2 であり，COPD の平均罹病期間は 7.2 年であった。

治験薬の平均服薬率は，99%超と高く，各投与群で同程度であった（99.25%～99.77%）。

表 3.10: 3　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

	計
患者数 [N (%)]	232 (100.0)
性別 [N (%)]	
男性	133 (57.3)
女性	99 (42.7)
年齢 [歳]	
平均値 (SD)	63.3 (8.2)
範囲	42 - 80
人種 [N (%)]	
白人	222 (95.7)
データを入手せず	7 (3.0)
黒人／アフリカ系アメリカ人	2 (0.9)
ハワイ／南太平洋の島民	1 (0.4)
身長 [cm]	
平均値 (SD)	170.4 (9.2)
範囲	149 - 193
体重 [kg]	
平均値 (SD)	79.1 (17.8)
範囲	45 - 152
BMI [kg/m^2]	
平均 (SD)	27.1 (5.2)
範囲	14 - 59
喫煙 [N (%)]	
元喫煙者	125 (53.9)
喫煙者	107 (46.1)
飲酒 [N (%)]	
飲酒者（治験実施に影響を及ぼさない程度）	166 (71.6)
非飲酒者	66 (28.4)
罹病期間 [年]	
平均値 (SD)	7.16 (5.95)
罹病期間 [N (%)]	
1 年未満	16 (6.9)
1～10 年未満	153 (65.9)
10～20 年未満	53 (22.8)
20 年以上	10 (4.3)

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

引用元：CTD 5.3.5.1-11_Table 11.2.1: 1，Tables 15.1.4: 1 より作成

表 3.10: 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）

	気管支拡張薬使用前	気管支拡張薬使用後
患者数 [N (%)]	232 (100.0)	232 (100.0)
ベースライン値が得られた患者数 a)	227	227
FEV_1 [L]		
平均値 (SD)	1.379 (0.482)	1.551 (0.499)
範囲	0.57 - 2.89	0.72 - 3.01
FVC [L]		
平均値 (SD)	2.803 (0.880)	3.089 (0.922)
範囲	1.20 - 5.94	1.37 - 6.08
FEV_1 [L] pred.normal ECSC		
平均値 (SD)	2.818 (0.567)	-
範囲	1.49 - 4.38	-
FEV_1 [% pred.ECSC]		
平均値 (SD)	48.869 (13.182)	55.027 (13.115)
範囲	24.29 - 76.31	30.52 - 84.74
FEV_1 n (%) [% pred.ECSC,class]		
<30%	-	0 (0.0)
30% to <50%	-	87 (37.5)
50% to <80%	-	139 (59.9)
≥80%	-	1 (0.4)
FEV_1/FVC [%]		
平均値 (SD)	49.915 (10.745)	50.988 (10.344)
範囲	22.91 - 77.93	23.69 - 70.22
FEV_1 [L] change pre- to post-bronchodilator		
平均値 (SD)	0.172 (0.143)	
範囲	-0.26 - 0.77	
FEV_1% change pre- to post-bronchodilator		
平均値 (SD)	14.111 (12.635)	
範囲	-18.32 - 71.96	

a）途中で治験参加を取りやめた治験実施施設で治験に参加した患者 5 名のデータは治験薬投与した集団から除外した。

引用元：CTD 5.3.5.1-11_Table 11.2.2: 1

(3) 有効性

有効性の主要評価項目である投与 4 週後のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量［L］で，オロダテロール 5 μg と 10 μg の差は小さく，単剤投与時の差 12 mL に対し，チオトロピウム 1.25 μg，2.5 μg 及び 5 μg との併用時でそれぞれ，9 mL，30 mL 及び 8 mL であった。

トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量では，チオトロピウム 1.25 μg の併用投与は，オロダテロール 5 μg 単剤に対し 54 mL の増加がみられ，統計的に有意であった（$p<0.05$）。さらにチオトロピウムの投与量が 2.5 μg 及び 5 μg 併用投与時のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量はそれぞれ，11 mL 及び 19 mL と増加した。チオトロピウム 1.25 μg のオロダテロール 10 μg との併用では，オロダテロール 10 μg 単剤投与に対し，トラフ FEV_1 で 51 mL の増加がみられ，統計的に有意であった。チオトロピウム 2.5 μg 及び 5 μg の併用投与では，トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量はそれぞれ，32 mL 及び-3 mL 増加した。

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

表 3.10: 5　　トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（FAS）

チオトロピウム投与量	調整 [a)] 平均値 [L] (SE)	
	オロダテロール 5 µg	オロダテロール 10 µg
0 µg	0.071 (0.018)	0.083 (0.018)
1.25 µg	0.125 (0.018)	0.134 (0.018)
2.5 µg	0.136 (0.018)	0.166 (0.018)
5.0 µg	0.155 (0.018)	0.163 (0.018)

a）投与群，期間，患者，及びベースライン値で調整した混合効果反復測定モデル
引用元：CTD 5.3.5.1-11_Table 11.4.1.1: 1

表 3.10: 6　　トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（投与群間の差）（FAS）

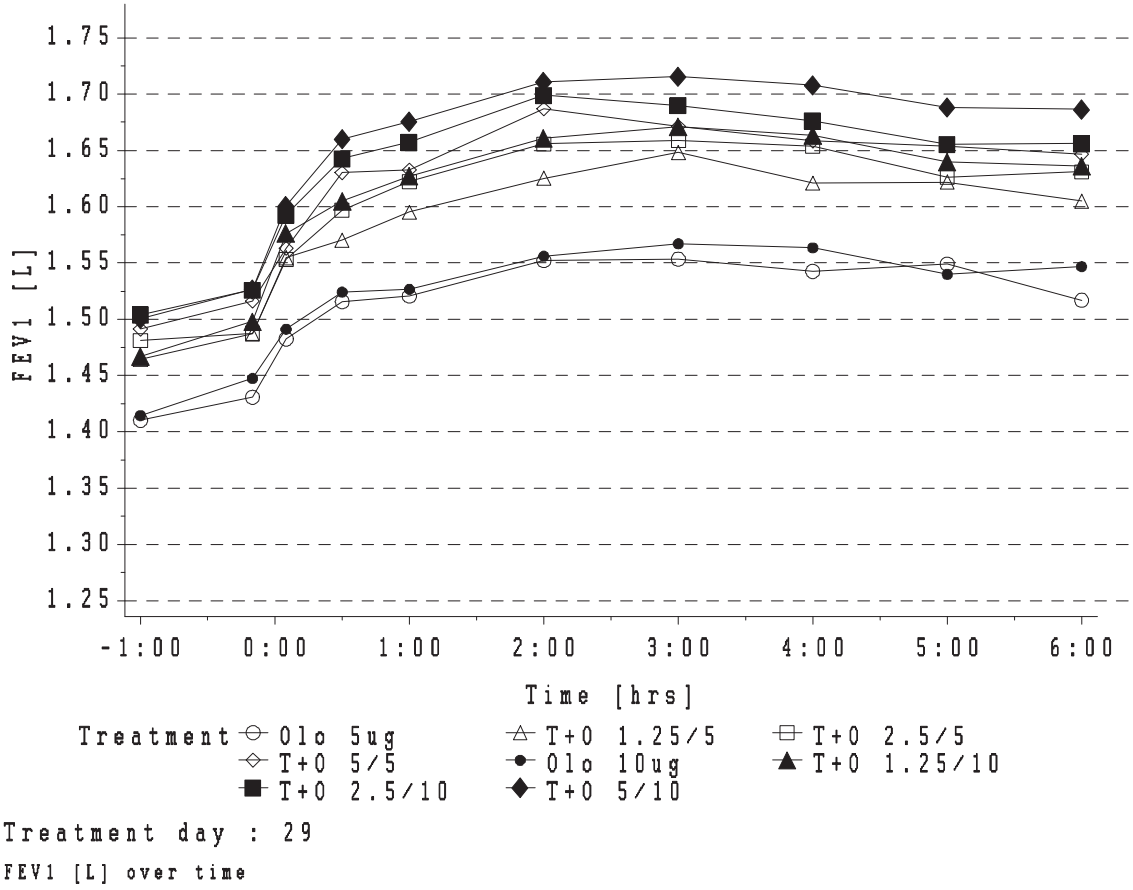
比較投与群	差 [L]	
	調整 [a)] 平均値 (SE)	95%信頼区間
Tio 1.25 µg + Olo 5 µg 対 Olo 5 µg	0.054 (0.019)	(0.016, 0.092)
Tio 2.5 µg + Olo 5 µg 対 Olo 5 µg	0.065 (0.019)	(0.027, 0.103)
Tio 5 µg + Olo 5 µg 対 Olo 5 µg	0.084 (0.020)	(0.046, 0.122)
Tio 2.5 µg + Olo 5 µg 対 Tio 1.25 µg + Olo 5 µg	0.011 (0.019)	(-0.027, 0.049)
Tio 5 µg + Olo 5 µg 対 Tio 1.25 µg + Olo 5 µg	0.030 (0.020)	(-0.008, 0.069)
Tio 5 µg + Olo 5 µg 対 Tio 2.5 µg + Olo 5 µg	0.019 (0.019)	(-0.019, 0.058)
Tio 1.25 µg + Olo 10 µg 対 Olo 10 µg	0.051 (0.019)	(0.013, 0.089)
Tio 2.5 µg + Olo 10 µg 対 Olo 10 µg	0.083 (0.019)	(0.045, 0.122)
Tio 5 µg + Olo 10 µg 対 Olo 10 µg	0.080 (0.020)	(0.042, 0.119)
Tio 2.5 µg + Olo 10 µg 対 Tio 1.25 µg + Olo 10 µg	0.033 (0.020)	(-0.006, 0.071)
Tio 5 µg + Olo 10 µg 対 Tio 1.25 µg + Olo 10 µg	0.030 (0.019)	(-0.009, 0.068)
Tio 5 µg + Olo 10 µg 対 Tio 2.5 µg + Olo 10 µg	-0.003 (0.019)	(-0.041, 0.035)

Olo：オロダテロール，Tio：チオトロピウム
a）投与群，期間，患者，及びベースライン値で調整した混合効果反復測定モデル
引用元：CTD 5.3.5.1-11_Table 11.4.1.1: 2

副次評価項目であった投与 4 週後の FEV_1 AUC_{0-6} のベースラインからの変化量［L］で，オロダテロール 5 µg と 10 µg の差は小さく，単剤投与時の差 10 mL に対し，チオトロピウム 1.25 µg，2.5 µg 及び 5 µg との併用時でそれぞれ，29 mL，33 mL 及び 35 mL であった。

FEV_1 AUC_{0-6} のベースラインからの変化量では，チオトロピウム 1.25 µg の併用投与は，オロダテロール 5 µg 単剤投与に対し 78 mL の増加がみられ，統計的に有意であった。さらにチオトロピウム 2.5 µg 及び 5 µg の併用投与時の FEV_1 AUC_{0-6} のベースラインからの変化量はそれぞれ，21 mL 及び 19 mL と増加した。チオトロピウム 1.25 µg のオロダテロール 10 µg との併用投与では，オロダテロール 10 µg 単剤投与に対し 98 mL の統計的に有意な増加を示した。チオトロピウム 2.5 µg 及び 5 µg の併用投与時の FEV_1 AUC_{0-6} のベースラインからの変化量はそれぞれ，23 mL 及び 23 mL と増加した。

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



Olo：オロダテロール，T+O：チオトロピウムとオロダテロールの併用
引用元：CTD 5.3.5.1-11_Figure 11.4.1.2.1: 1

図 3.10: 2　　各投与期の Day 29 での FEV_1 平均値のプロファイル

表 3.10: 7　　FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$，$AUC_{0\text{-}6h}$，及び $peak_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量（FAS）

パラメータ	チオトロピウム投与量	調整 [a] 平均値 [L] (SE)	
		オロダテロール 5 μg	オロダテロール 10 μg
$Peak_{0\text{-}3h}$	0 μg	0.264 (0.023)	0.267 (0.023)
	1.25 μg	0.353 (0.023)	0.374 (0.023)
	2.5 μg	0.355 (0.022)	0.399 (0.023)
	5 μg	0.379 (0.023)	0.412 (0.023)
$AUC_{0\text{-}3h}$	0 μg	0.183 (0.020)	0.191 (0.020)
	1.25 μg	0.258 (0.020)	0.288 (0.020)
	2.5 μg	0.280 (0.020)	0.319 (0.020)
	5 μg	0.302 (0.020)	0.334 (0.020)
$AUC_{0\text{-}6h}$	0 μg	0.188 (0.020)	0.198 (0.020)
	1.25 μg	0.267 (0.020)	0.296 (0.020)
	2.5 μg	0.287 (0.020)	0.320 (0.020)
	5 μg	0.307 (0.020)	0.342 (0.020)

a）投与群，期間，患者，及びベースライン値で調整した混合効果反復測定モデル
引用元：CTD 5.3.5.1-11_Table 11.4.1.2.1: 1

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

表 3.10: 8　FEV_1 AUC_{0-3h}，AUC_{0-6h}，及び $peak_{0-3h}$ のベースラインからの変化量（投与群間の差）（FAS）

パラメータ	比較した投与群	差 [L]	
		調整 a) 平均値 (SE)	95%信頼区間
$Peak_{0-3h}$	Tio 1.25 µg + Olo 5 µg 対 Olo 5 µg	0.089 (0.025)	(0.041, 0.138)
	Tio 2.5 µg + Olo 5 µg 対 Olo 5 µg	0.091 (0.024)	(0.043, 0.139)
	Tio 5 µg + Olo 5 µg 対 Olo 5 µg	0.115 (0.025)	(0.066, 0.164)
	Tio 2.5 µg + Olo 5 µg 対 Tio 1.25 µg + Olo 5 µg	0.002 (0.025)	(-0.046, 0.050)
	Tio 5 µg + Olo 5 µg 対 Tio 1.25 µg + Olo 5 µg	0.026 (0.025)	(-0.023, 0.074)
	Tio 5 µg + Olo 5 µg 対 Tio 2.5 µg + Olo 5 µg	0.024 (0.025)	(-0.025, 0.072)
	Tio 1.25 µg + Olo 10 µg 対 Olo 10 µg	0.107 (0.025)	(0.059, 0.156)
	Tio 2.5 µg + Olo 10 µg 対 Olo 10 µg	0.132 (0.025)	(0.084, 0.181)
	Tio 5 µg + Olo 10 µg 対 Olo 10 µg	0.145 (0.025)	(0.096, 0.193)
	Tio 2.5 µg + Olo 10 µg 対 Tio 1.25 µg + Olo 10 µg	0.025 (0.025)	(-0.024, 0.074)
	Tio 5 µg + Olo 10 µg 対 Tio 1.25 µg + Olo 10 µg	0.038 (0.025)	(-0.010, 0.086)
	Tio 5 µg + Olo 10 µg 対 Tio 2.5 µg + Olo 10 µg	0.013 (0.025)	(-0.036, 0.061)
AUC_{0-3h}	Tio 1.25 µg + Olo 5 µg 対 Olo 5 µg	0.075 (0.020)	(0.035, 0.114)
	Tio 2.5 µg + Olo 5 µg 対 Olo 5 µg	0.097 (0.020)	(0.057, 0.137)
	Tio 5 µg + Olo 5 µg 対 Olo 5 µg	0.119 (0.020)	(0.079, 0.159)
	Tio 2.5 µg + Olo 5 µg 対 Tio 1.25 µg + Olo 5 µg	0.022 (0.020)	(-0.017, 0.062)
	Tio 5 µg + Olo 5 µg 対 Tio 1.25 µg + Olo 5 µg	0.045 (0.021)	(0.004, 0.085)
	Tio 5 µg + Olo 5 µg 対 Tio 2.5 µg + Olo 5 µg	0.022 (0.020)	(-0.018, 0.062)
	Tio 1.25 µg + Olo 10 µg 対 Olo 10 µg	0.097 (0.020)	(0.057, 0.137)
	Tio 2.5 µg + Olo 10 µg 対 Olo 10 µg	0.128 (0.020)	(0.088, 0.168)
	Tio 5 µg + Olo 10 µg 対 Olo 10 µg	0.143 (0.020)	(0.103, 0.183)
	Tio 2.5 µg + Olo 10 µg 対 Tio 1.25 µg + Olo 10 µg	0.031 (0.020)	(-0.009, 0.071)
	Tio 5 µg + Olo 10 µg 対 Tio 1.25 µg + Olo 10 µg	0.046 (0.020)	(0.006, 0.086)
	Tio 5 µg + Olo 10 µg 対 Tio 2.5 µg + Olo 10 µg	0.015 (0.020)	(-0.025, 0.055)
AUC_{0-6h}	Tio 1.25 µg + Olo 5 µg 対 Olo 5 µg	0.078 (0.020)	(0.040, 0.117)
	Tio 2.5 µg + Olo 5 µg 対 Olo 5 µg	0.099 (0.019)	(0.060, 0.137)
	Tio 5 µg + Olo 5 µg 対 Olo 5 µg	0.118 (0.020)	(0.080, 0.157)
	Tio 2.5 µg + Olo 5 µg 対 Tio 1.25 µg + Olo 5 µg	0.020 (0.019)	(-0.018, 0.058)
	Tio 5 µg + Olo 5 µg 対 Tio 1.25 µg + Olo 5 µg	0.040 (0.020)	(0.001, 0.079)
	Tio 5 µg + Olo 5 µg 対 Tio 2.5 µg + Olo 5 µg	0.020 (0.020)	(-0.019, 0.058)
	Tio 1.25 µg + Olo 10 µg 対 Olo 10 µg	0.098 (0.020)	(0.060, 0.136)
	Tio 2.5 µg + Olo 10 µg 対 Olo 10 µg	0.121 (0.020)	(0.083, 0.159)
	Tio 5 µg + Olo 10 µg 対 Olo 10 µg	0.144 (0.020)	(0.105, 0.182)
	Tio 2.5 µg + Olo 10 µg 対 Tio 1.25 µg + Olo 10 µg	0.023 (0.020)	(-0.016, 0.062)
	Tio 5 µg + Olo 10 µg 対 Tio 1.25 µg + Olo 10 µg	0.046 (0.019)	(0.007, 0.084)
	Tio 5 µg + Olo 10 µg 対 Tio 2.5 µg + Olo 10 µg	0.023 (0.020)	(-0.016, 0.061)

Olo：オロダテロール，Tio：チオトロピウム
a）投与群，期間，患者，及びベースライン値で調整した混合効果反復測定モデル
引用元：CTD 5.3.5.1-11_Table 11.4.1.2.1: 2

FVC での結果は FEV_1 の結果を支持し，チオトロピウムとの併用投与すべてで，オロダテロール単剤投与に対し統計的に有意な増加がみられた。しかしながら，FEV_1 と異なり，トラフ FVC 又は FVC AUC_{0-6} では，チオトロピウム投与量間の明らかな差はなかった。PEF（肺機能検査実施中に測定したピークフロー）も FEV_1 の結果を支持し，チオトロピウムとオロダテロールの併用投

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

与すべてで，オロダテロール単剤投与に対し統計的に有意な増加がみられた。PEF ではチオトロピウム投与量で用量反応がみられた。

救援治療薬の使用状況及び医師の総合評価では，投与 4 週後ではいずれの投与量でもベースラインと比べて改善がみられたが，投与量間での顕著な違いはなかった。患者による全般評価（PGR）では，患者は概して投与 4 週後の自分の健康状態（呼吸器の状態）を『わずかに改善』と評価しており，投与量間で顕著な違いはなかった（スコアの範囲：2.88～3.36）。

(4) 安全性

a)　曝露状況

治験薬の平均曝露期間は 29 日間で，90%以上の患者が 28 日を超える治験薬の投与を受けた。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

オロダテロール 5 μg 単剤投与下で有害事象が発現した患者は 108 名中 35 名（32.4%）であったのに対し，チオトロピウム 1.25 μg，2.5 μg 及び 5 μg との併用投与下では，それぞれ 109 名中 42 名（38.5%），113 名中 38 名（33.6%），及び 109 名中 35 名（32.1%）であった。オロダテロール 10 μg 単剤投与下で有害事象が発現した患者は 109 名中 36 名（33.0%）であったのに対して，チオトロピウム 1.25 μg，2.5 μg 及び 5 μg の併用投与下では，それぞれ 110 名中 32 名（29.1%），110 名中 37 名（33.6%），及び 111 名中 39 名（35.1%）であった。発現が最も多かった有害事象は，鼻咽頭炎及び COPD の増悪であった。治験薬投与下で発現したほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であり，高度の有害事象は投与量の組合わせ全体にわたり同様の発現であった。

治験担当医師が治験薬との関連ありと判断した有害事象が発現した患者は，オロダテロール 5 μg 単剤投与下で 2 名（1.9%）であったのに対して，チオトロピウム 1.25 μg，2.5 μg 及び 5 μg の併用投与下では，それぞれ 4 名（3.7%），1 名（0.9%），及び 4 名（3.7%）であった。治験担当医師が治験薬との関連ありと判断した有害事象が発現した患者は，オロダテロール 10 μg 単剤投与下で 2 名（1.8%）であったのに対して，チオトロピウム 1.25 μg，2.5 μg 及び 5 μg との併用投与下では，それぞれ 1 名（0.9%），2 名（1.8%），及び 5 名（4.5%）であった。

治験薬投与中止に至った有害事象が発現した患者は，オロダテロール 5 μg 単剤投与下で 1 名（0.9%）であったのに対して，チオトロピウム 1.25 μg，2.5 μg 及び 5 μg の併用投与下では，それぞれ 2 名（1.8%），2 名（1.8%），及び 2 名（1.8%）であった。治験薬投与中止に至った有害事象が発現した患者は，オロダテロール 10 μg 単剤投与下で 0 名（0.0%）であったのに対して，チオトロピウム 1.25 μg，2.5 μg 及び 5 μg の併用投与下では，それぞれ 1 名（0.9%），0 名（0.0%），及び 1 名（0.9%）であった。

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

本治験中に患者 2 名が死亡した。いずれの患者も，死因はオロダテロール 10 μg 投与後のウォッシュアウト中に発現した心筋梗塞であり，1 名はオロダテロール最終投与後 13 日，もう 1 名は

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

オロダテロール最終投与後 5 日に有害事象を発現した。いずれの事象も治験薬との関連なしと治験担当医師に判断された。

重篤な有害事象は，オロダテロール 5 µg 単剤投与下で 108 名中 4 名（3.7%）で報告されたのに対して, チオトロピウム 1.25 µg, 2.5 µg 及び 5 µg の併用投与下では, それぞれ 109 名中 1 名（0.9%），113 名中 3 名（2.7%），及び 109 名中 1 名（0.9%）であった。重篤な有害事象は，オロダテロール 10 µg 単剤投与下で 109 名中 2 名（1.8%）で報告されたのに対して，チオトロピウム 1.25 µg, 2.5 µg 及び 5 µg の併用投与下では，それぞれ 110 名中 1 名（0.9%），110 名中 5 名（4.5%），及び 111 名中 0 名（0.0%）であった。治験担当医師に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。重篤な有害事象は，ほとんど（17 件中 15 件）が入院を要したことから重篤と分類された。

ICH E3 の基準による「他の重要な有害事象」は，チオトロピウム 1.25 µg とオロダテロール 5 µg の併用で 1 名（0.9%），チオトロピウム 5 µg とオロダテロール 5 µg の併用で 2 名（1.8%），チオトロピウム 1.25 µg とオロダテロール 10 µg の併用で 1 名（0.9%），及びチオトロピウム 5 µg とオロダテロール 10 µg の併用で 1 名（0.9%）に発現した。

d)　死亡した患者の詳細（経過）

＜被験者番号 3037（オロダテロール 10 µg 単剤投与）：心筋梗塞＞

被験者番号 3037 は，61 歳黒人男性の COPD の増悪を発現した患者で，[redacted] 年 6 月 1 日にランダム割付けされた。問題となるような合併症の診断はなかったが，80 pack-years（1 日 1 箱のタバコを 80 年間の喫煙に相当）の喫煙歴から心血管系リスクが高かったと考えられた。併用薬は Atrovent 及び Symbicort で, いずれも COPD の増悪に対する処置として 同年* 年 10 月 6 日から 同年* 年 10 月 17 日まで併用された。

治験薬の最初の投与期は 同年* 年 6 月 1 日から 同年* 年 6 月 29 日（チオトロピウム 5 µg とオロダテロール 5 µg の併用）であり，次の投与期は 同年* 年 7 月 20 日から 同年* 年 8 月 17 日（チオトロピウム 1.25 µg とオロダテロール 5 µg の併用）及び 同年* 年 9 月 7 日から 同年* 年 10 月 5 日（オロダテロール 10 µg 単剤投与）であった。オロダテロール 10 µg 単剤投与後のウォッシュアウト中に，死亡に至る有害事象が発現した。

同年* 年 10 月 18 日午前 3 時 15 分に，患者は左腕へ放散する胸痛で目が覚め，3 時 50 分までに atrial fibrillation（心房細動）を発現した。患者は除細動処置を 13 回受け，静注テネクテプラーゼ（Metalyse），アミオダロン（Cordarex）及びアトロピンの投与を受けた。同年* 年 10 月 18 日午前 6 時 5 分，患者は高度の心筋梗塞で死亡した。剖検は行われなかった。

最終投与治験薬はオロダテロール 10 µg で，当該事象発現時はウォッシュアウト中であった。結果として，有害事象に対する治験薬投与に対する処置はなしと報告された（患者は 13 日間のウォッシュアウト中であった）。治験担当医師は，当該事象は治験薬投与と有害事象に合理的な関連はないと判断した。

*：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

＜被験者番号 3309（オロダテロール 10 μg 単剤投与）心筋梗塞＞

被験者番号 3309 は, 72 歳白人男性の COPD 患者で [redacted] 年 2 月 17 日にランダム割付けされた。既往歴に pneumonia（肺炎）（1967 年）があったが heart disease（心疾患）又はほかに問題となるような疾患は認められなかった。重要な併用薬は COPD に対する ventolin（200 μg, 7年前* 年から頓用）であり，それ以外の併用薬はなかった。

治験薬の最初の投与期は 同年* 年 2 月 17 日から 同年* 年 3 月 17 日（チオトロピウム 1.25 μg とオロダテロール 5 μg の併用）であり，次の投与期は 同年* 年 4 月 7 日から 同年* 年 5 月 5 日（オロダテロール 10 μg）であった。オロダテロール 10 μg 単剤投与後のウォッシュアウト中に，死亡に至る有害事象が発現した。

同年* 年 5 月 10 日，患者が自宅で死亡しているのが発見された。検察医により，患者は心筋梗塞により 同年* 年 5 月 10 日に死亡したことが確認された。剖検が行われたが，結果は治験総括報告書作成時点までに得られなかった。

最終投与治験薬はオロダテロール 10 μg 単剤で，当該事象発現時は投与後のウォッシュアウト中であった。結果として，有害事象に対する治験薬投与に対する処置はなしと報告された（患者は 5 日間のウォッシュアウト中であった）。治験担当医師は当該事象を治験薬との関連なしと判断した。治験担当医師は，当該事象と併用薬投与との関連性は判断しなかった。

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

本治験では臨床検査パラメータは評価しなかった。臨床的に重要な臨床検査結果は，ベースライン又は有害事象のいずれかで評価された。ベースラインと Day 29 の間のバイタルサインの平均値で顕著な変化はなかった。

(5) まとめ

COPD 患者（GOLD Stage II 及び III）を対象に，チオトロピウムとオロダテロールの併用（チオトロピウム 1.25 μg，2.5 μg，5 μg とオロダテロール 5 μg との併用，及びチオトロピウム 1.25 μg，2.5 μg，5 μg とオロダテロール 10 μg との併用）での 1 日 1 回，4 週間投与時の忍容性は良好であり，安全性に懸念される問題は認められなかった。

オロダテロール 5 μg 及び 10 μg の投与（単剤投与及びチオトロピウムとの併用）では，トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量は，いずれの用量のチオトロピウムと併用の場合でも，オロダテロールの用量間での差がわずかに認められた。また，FEV_1 $AUC_{0\text{-}6}$ のベースラインからの変化量でもわずかな差が認められた。チオトロピウム 1.25 μg 投与では，オロダテロール 5 μg 及び 10 μg との併用で付加的な気管支拡張効果がみられた。さらに, チオトロピウムの投与量の増加（2.5 μg, 及び 5 μg）に伴い，明確な用量反応が認められ，各投与量で約 20 mL の FEV_1 のベースラインからの変化量の付加的な増加がみられた。チオトロピウムとオロダテロールの併用時の至適投与量を決定するには，各薬剤の投与量の安全性プロファイルと気管支拡張効果を総合的に判断する必要があると考えられた。

*：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 3.10: 9　　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.18）

	Olo 5 µg		T+O 1.25/5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Olo 10 µg		T+O 1.25/10		T+O 2.5/10		T+O 5/10	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	108	(100.0)	109	(100.0)	113	(100.0)	109	(100.0)	109	(100.0)	110	(100.0)	110	(100.0)	111	(100.0)
Total with adverse events	35	(32.4)	42	(38.5)	38	(33.6)	35	(32.1)	36	(33.0)	32	(29.1)	37	(33.6)	39	(35.1)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	17	(15.7)	21	(19.3)	20	(17.7)	7	(6.4)	12	(11.0)	11	(10.0)	13	(11.8)	6	(5.4)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	11	(10.2)	12	(11.0)	8	(7.1)	3	(2.8)	7	(6.4)	8	(7.3)	4	(3.6)	2	(1.8)
Bronchitis (気管支炎)	0	(0.0)	1	(0.9)	3	(2.7)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
Influenza (インフルエンザ)	2	(1.9)	0	(0.0)	2	(1.8)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	2	(1.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
Rhinitis (鼻炎)	0	(0.0)	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Appendicitis perforated (穿孔性虫垂炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
Aspergillosis (アスペルギルス症)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bacterial infection (細菌感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bronchiectasis (気管支拡張症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bronchitis bacterial (細菌性気管支炎)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Candidiasis (カンジダ症)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	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)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Erysipelas (丹毒)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)
Gastroenteritis (胃腸炎)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
Infected bites (咬傷感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
Infection (感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lower respiratory tract infection (下気道感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
Nasal vestibulitis (鼻前庭炎)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral candidiasis (口腔カンジダ症)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Otitis media (中耳炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pharyngitis (咽頭炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)

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

表 3.10: 9　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.18）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 µg N	Olo 5 µg (%)	T+O 1.25/5 N	T+O 1.25/5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Olo 10 µg N	Olo 10 µg (%)	T+O 1.25/10 N	T+O 1.25/10 (%)	T+O 2.5/10 N	T+O 2.5/10 (%)	T+O 5/10 N	T+O 5/10 (%)
Number of patients	108	(100.0)	109	(100.0)	113	(100.0)	109	(100.0)	109	(100.0)	110	(100.0)	110	(100.0)	111	(100.0)
Total with adverse events	35	(32.4)	42	(38.5)	38	(33.6)	35	(32.1)	36	(33.0)	32	(29.1)	37	(33.6)	39	(35.1)
Pneumonia (肺炎)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory tract infection (気道感染)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
Respiratory tract infection viral (ウイルス性気道感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinusitis (副鼻腔炎)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin infection (皮膚感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
Tonsillitis (扁桃炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Tooth infection (歯感染)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Urinary tract infection (尿路感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vaginal infection (膣感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	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)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	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)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Anaemia (貧血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphadenitis (リンパ節炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	2	(1.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Decreased appetite (食欲減退)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diabetes mellitus (糖尿病)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gout (痛風)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	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)	1	(0.9)	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 3.10: 9　　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.18）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 µg N	Olo 5 µg (%)	T+O 1.25/5 N	T+O 1.25/5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Olo 10 µg N	Olo 10 µg (%)	T+O 1.25/10 N	T+O 1.25/10 (%)	T+O 2.5/10 N	T+O 2.5/10 (%)	T+O 5/10 N	T+O 5/10 (%)
Number of patients	108	(100.0)	109	(100.0)	113	(100.0)	109	(100.0)	109	(100.0)	110	(100.0)	110	(100.0)	111	(100.0)
Total with adverse events	35	(32.4)	42	(38.5)	38	(33.6)	35	(32.1)	36	(33.0)	32	(29.1)	37	(33.6)	39	(35.1)
Psychiatric disorders (精神障害)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	2	(1.8)
Alcohol abuse (アルコール乱用)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
Anxiety (不安)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Depression (うつ病)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Insomnia (不眠症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Panic attack (パニック発作)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Post-traumatic stress disorder (外傷後ストレス障害)	0	(0.0)	1	(0.9)	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)	3	(2.8)	5	(4.6)	3	(2.7)	5	(4.6)	2	(1.8)	2	(1.8)	5	(4.5)	4	(3.6)
Headache (頭痛)	2	(1.9)	4	(3.7)	2	(1.8)	2	(1.8)	1	(0.9)	2	(1.8)	1	(0.9)	1	(0.9)
Dizziness (浮動性めまい)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	0	(0.0)
Hypoaesthesia (感覚鈍麻)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Ageusia (味覚消失)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Carpal tunnel syndrome (手根管症候群)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Clonus (間代)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
Cognitive disorder (認知障害)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Piriformis syndrome (梨状筋症候群)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Sciatica (坐骨神経痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Syncope (失神)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
Eye disorders (眼障害)	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
Blindness unilateral (片側失明)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Conjunctivitis (結膜炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Retinal disorder (網膜障害)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Visual impairment (視力障害)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	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 3.10: 9　　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.18）（続き）

	Olo 5 µg		T+O 1.25/5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Olo 10 µg		T+O 1.25/10		T+O 2.5/10		T+O 5/10	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	108	(100.0)	109	(100.0)	113	(100.0)	109	(100.0)	109	(100.0)	110	(100.0)	110	(100.0)	111	(100.0)
Total with adverse events	35	(32.4)	42	(38.5)	38	(33.6)	35	(32.1)	36	(33.0)	32	(29.1)	37	(33.6)	39	(35.1)
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	2	(1.9)	2	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
Vertigo (回転性めまい)	2	(1.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
Ear pain (耳痛)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac disorders (心臓障害)	1	(0.9)	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.8)	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.8)
Myocardial infarction (心筋梗塞)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tachycardia (頻脈)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Angina pectoris (狭心症)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiovascular disorder (心血管障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Palpitations (動悸)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Vascular disorders (血管障害)	0	(0.0)	2	(1.8)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	2	(1.8)
Hypertension (高血圧)	0	(0.0)	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
Aortic aneurysm (大動脈瘤)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Haematoma (血腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Phlebitis superficial (表在性静脈炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	12	(11.1)	12	(11.0)	10	(8.8)	14	(12.8)	11	(10.1)	11	(10.0)	11	(10.0)	13	(11.7)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	7	(6.5)	4	(3.7)	4	(3.5)	8	(7.3)	6	(5.5)	7	(6.4)	5	(4.5)	4	(3.6)
Cough (咳嗽)	1	(0.9)	4	(3.7)	1	(0.9)	4	(3.7)	0	(0.0)	4	(3.6)	2	(1.8)	3	(2.7)
Dyspnoea (呼吸困難)	4	(3.7)	1	(0.9)	1	(0.9)	3	(2.8)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.8)	1	(0.9)
Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	2	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(1.8)
Throat irritation (咽喉刺激感)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Dysphonia (発声障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)

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

表 3.10: 9　　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.18）（続き）

	Olo 5 µg		T+O 1.25/5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Olo 10 µg		T+O 1.25/10		T+O 2.5/10		T+O 5/10	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	108	(100.0)	109	(100.0)	113	(100.0)	109	(100.0)	109	(100.0)	110	(100.0)	110	(100.0)	111	(100.0)
Total with adverse events	35	(32.4)	42	(38.5)	38	(33.6)	35	(32.1)	36	(33.0)	32	(29.1)	37	(33.6)	39	(35.1)
Epistaxis (鼻出血)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Fibrinous bronchitis (線維素性気管支炎)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemoptysis (喀血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Increased upper airway secretion (上気道分泌増加)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasal congestion (鼻閉)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pharyngeal inflammation (咽頭の炎症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Pneumothorax (気胸)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	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)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rhinorrhoea (鼻漏)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sputum increased (喀痰増加)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
Wheezing (喘鳴)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	4	(3.7)	5	(4.6)	4	(3.5)	6	(5.5)	8	(7.3)	3	(2.7)	3	(2.7)	6	(5.4)
Diarrhoea (下痢)	2	(1.9)	2	(1.8)	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.8)	0	(0.0)	3	(2.7)	0	(0.0)
Nausea (悪心)	2	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Abdominal pain upper (上腹部痛)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrooesophageal reflux disease (胃食道逆流性疾患)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Abdominal distension (腹部膨満)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Abdominal pain (腹痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Abdominal pain lower (下腹部痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry mouth (口内乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
Dyspepsia (消化不良)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
Enteritis (小腸炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Flatulence (鼓腸)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	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 3.10: 9　　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.18）（続き）

	Olo 5 µg		T+O 1.25/5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Olo 10 µg		T+O 1.25/10		T+O 2.5/10		T+O 5/10	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	108	(100.0)	109	(100.0)	113	(100.0)	109	(100.0)	109	(100.0)	110	(100.0)	110	(100.0)	111	(100.0)
Total with adverse events	35	(32.4)	42	(38.5)	38	(33.6)	35	(32.1)	36	(33.0)	32	(29.1)	37	(33.6)	39	(35.1)
Haemorrhoids (痔核)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Inguinal hernia (鼠径ヘルニア)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lumbar hernia (腰ヘルニア)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mouth ulceration (口腔内潰瘍形成)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Oral pain (口腔内痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Toothache (歯痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vomiting (嘔吐)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cholestasis (胆汁うっ滞)	0	(0.0)	1	(0.9)	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)	3	(2.8)	3	(2.7)	3	(2.8)	0	(0.0)	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.8)
Rash (発疹)	0	(0.0)	2	(1.8)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eczema (湿疹)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperhidrosis (多汗症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Lichen sclerosus (硬化性苔癬)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pruritus generalised (全身性そう痒症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Seborrhoea (脂漏)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin atrophy (皮膚萎縮)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Swelling face (顔面腫脹)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	4	(3.7)	5	(4.6)	3	(2.7)	6	(5.5)	8	(7.3)	5	(4.5)	6	(5.5)	5	(4.5)
Back pain (背部痛)	0	(0.0)	2	(1.8)	1	(0.9)	3	(2.8)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.8)	1	(0.9)
Arthralgia (関節痛)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.8)	1	(0.9)	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Joint swelling (関節腫脹)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(1.8)	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 3.10: 9　　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.18）（続き）

	Olo 5 µg		T+O 1.25/5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Olo 10 µg		T+O 1.25/10		T+O 2.5/10		T+O 5/10	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	108	(100.0)	109	(100.0)	113	(100.0)	109	(100.0)	109	(100.0)	110	(100.0)	110	(100.0)	111	(100.0)
Total with adverse events	35	(32.4)	42	(38.5)	38	(33.6)	35	(32.1)	36	(33.0)	32	(29.1)	37	(33.6)	39	(35.1)
Bursitis (滑液包炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Coccydynia (尾骨痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Flank pain (側腹部痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle spasms (筋痙縮)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal chest pain (筋骨格系胸痛)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal pain (筋骨格痛)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)
Myalgia (筋肉痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
Myosclerosis (筋硬化症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Neck pain (頚部痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
Osteitis (骨炎)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Osteoarthritis (変形性関節症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pain in extremity (四肢痛)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)
Rheumatoid arthritis (関節リウマチ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Rotator cuff syndrome (肩回旋筋腱板症候群)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
Soft tissue haemorrhage (軟部組織出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tendonitis (腱炎)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Torticollis (斜頚)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysuria (排尿困難)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	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)	4	(3.7)	6	(5.5)	1	(0.9)	6	(5.5)	3	(2.8)	1	(0.9)	4	(3.6)	1	(0.9)
Chest pain (胸痛)	1	(0.9)	2	(1.8)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
Fatigue (疲労)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)

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

表 3.10: 9　　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.18）（続き）

	Olo 5 µg		T+O 1.25/5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Olo 10 µg		T+O 1.25/10		T+O 2.5/10		T+O 5/10	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	108	(100.0)	109	(100.0)	113	(100.0)	109	(100.0)	109	(100.0)	110	(100.0)	110	(100.0)	111	(100.0)
Total with adverse events	35	(32.4)	42	(38.5)	38	(33.6)	35	(32.1)	36	(33.0)	32	(29.1)	37	(33.6)	39	(35.1)
Inflammation (炎症)	0	(0.0)	2	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Asthenia (無力症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Calcinosis (石灰沈着症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
Chills (悪寒)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Device failure (医療機器不具合)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
Influenza like illness (インフルエンザ様疾患)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pain (疼痛)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sensation of pressure (圧迫感)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Investigations (臨床検査)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
Electrocardiogram QT prolonged (心電図ＱＴ延長)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Electrocardiogram T wave abnormal (心電図異常Ｔ波)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
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)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	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)	2	(1.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	4	(3.7)	2	(1.8)	1	(0.9)	3	(2.7)	1	(0.9)
Fall (転倒)	2	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Contusion (挫傷)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Arthropod sting (節足動物刺傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
Burns second degree (第２度熱傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
Muscle rupture (筋断裂)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Scratch (引っかき傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)

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

表 3.10: 9　　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.18）（続き）

	Olo 5 µg		T+O 1.25/5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Olo 10 µg		T+O 1.25/10		T+O 2.5/10		T+O 5/10	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	108	(100.0)	109	(100.0)	113	(100.0)	109	(100.0)	109	(100.0)	110	(100.0)	110	(100.0)	111	(100.0)
Total with adverse events	35	(32.4)	42	(38.5)	38	(33.6)	35	(32.1)	36	(33.0)	32	(29.1)	37	(33.6)	39	(35.1)
Skeletal injury (骨格損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin laceration (皮膚裂傷)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Soft tissue injury (軟部組織損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thermal burn (熱傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	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: 13.1

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

表 3.10: 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 1237.18）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 µg		T+O 1.25/5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Olo 10 µg		T+O 1.25/10		T+O 2.5/10		T+O 5/10	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	108	(100.0)	109	(100.0)	113	(100.0)	109	(100.0)	109	(100.0)	110	(100.0)	110	(100.0)	111	(100.0)
Total with drug-related adverse events	2	(1.9)	4	(3.7)	1	(0.9)	4	(3.7)	2	(1.8)	1	(0.9)	2	(1.8)	5	(4.5)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	1	(0.9)	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)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
Ageusia (味覚消失)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Headache (頭痛)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
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)	1	(0.9)
Palpitations (動悸)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	3	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	3	(2.7)
Cough (咳嗽)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
Dysphonia (発声障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Dyspnoea (呼吸困難)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
Sputum increased (喀痰増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	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)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	2	(1.8)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)
Diarrhoea (下痢)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
Dry mouth (口内乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dyspepsia (消化不良)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrooesophageal reflux disease (胃食道逆流性疾患)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	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	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pruritus generalised (全身性そう痒症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	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 3.10: 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 1237.18）（続き）

	Olo 5 µg		T+O 1.25/5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Olo 10 µg		T+O 1.25/10		T+O 2.5/10		T+O 5/10	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	108	(100.0)	109	(100.0)	113	(100.0)	109	(100.0)	109	(100.0)	110	(100.0)	110	(100.0)	111	(100.0)
Total with drug-related adverse events	2	(1.9)	4	(3.7)	1	(0.9)	4	(3.7)	2	(1.8)	1	(0.9)	2	(1.8)	5	(4.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Back pain (背部痛)	0	(0.0)	1	(0.9)	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)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysuria (排尿困難)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	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)	0	(0.0)	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Asthenia (無力症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fatigue (疲労)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	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: 13.1

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

3.11　申請する適応症に関する比較対照試験 1237.5

A randomised, double-blind, parallel group study to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 µg / 5 µg; 5 µg / 5 µg) (delivered by the Respimat® Inhaler) compared with the individual components (2.5 µg and 5 µg tiotropium, 5 µg olodaterol) (delivered by the Respimat® Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [TOnado™ 1] ［CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5］

本試験は同じ治験実施計画書（試験 1237.5 及び試験 1237.6）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 3.11: 1 に示した。

表 3.11: 1　　試験方法の概略

目的	各試験の全般的目的は，慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象として，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg / 5 µg 及び 5 µg / 5 µg（レスピマット吸入器を用いて投与）を 1 日 1 回，52 週間経口吸入投与したときの有効性及び安全性を，それぞれ単剤（チオトロピウム 2.5 µg 又は 5 µg，及びオロダテロール 5 µg）で吸入投与した場合と比較すること。
試験デザイン	第 III 相，ランダム化，二重盲検，実薬対照，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 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 80%未満（GOLD II～IV） 　・ 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，PEF の測定，服薬日誌の記録及び治験実施手順の実施が可能 ・ 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） ・ 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 ・ 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）

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

表 3.11: 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 を超える投与量の経口ステロイド剤を投与中 ・ 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 カ月以内のほかの治験薬の投与，又は治験薬を半減期の 6 倍未満内の期間で投与中 ・ 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 ・ 狭隅角緑内障又は前立腺肥大症などによる排尿障害
治験薬	被験薬 チオトロピウム+オロダテロール配合剤 投与量：2.5 µg/ 5 µg,　5 µg/ 5 µg 対照薬 1 オロダテロール吸入液 投与量：5 µg 対照薬 2 チオトロピウム吸入液 投与量：2.5 µg，5 µg
症例数	計画時：2500 名（各群 500 名） 登録：2624 名 ・ オロダテロール 5 µg 群 割付け：528 名，治験薬投与：528 名 ・ チオトロピウム 2.5 µg 群 割付け：525 名，治験薬投与：525 名 ・ チオトロピウム 5 µg 群 割付け：527 名，治験薬投与：527 名 ・ チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群 割付け：522 名，治験薬投与：522 名 ・ チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群 割付け：522 名，治験薬投与：522 名
投与方法 投与期間	1 回 2 噴霧を 1 日 1 回吸入投与 52 週間

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

表 3.11: 1　　試験方法の概略（続き）

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：52 週間），Visit 11（後観察期：3 週間）からなった。患者には，治験期間を通して朝のほぼ同じ時刻（7:00～10:00）かつ Visit 2 で治験薬を吸入した時刻から± 30 分以内に治験薬を吸入するよう指導した。来院時には，自宅で吸入せずに院内で吸入した。 主な観察項目と観察時期を表 3.11: 2 に示す。
評価項目 評価基準	有効性評価項目： 主要評価項目：投与 24 週後の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量（投与 169 日目），投与 24 週後のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（投与 170 日目） 試験 1237.6 との併合データセットでの主要評価項目として SGRQ，重要な副次評価項目として Mahler Transitional Dyspnoea Index (TDI)総スコアを設定した。 その他の副次評価項目：投与 1 日，12 週，52 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量，投与 2 週，6 週，12 週，24 週，52 週でのトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量，投与 1 日目，12 週，24 週（169 日目），52 週の FVC $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量，投与 2 週，6 週，12 週，24 週（170 日目），52 週のトラフ FVC 変化量 安全性評価項目： 有害事象，臨床検査，12 誘導心電図，24 時間ホルター心電図，バイタルサイン（脈拍及び血圧）
解析方法	チオトロピウム+オロダテロール配合剤（2 用量）の「単剤群との仮説検証を階層的に行った。まず高用量の配合剤から 2 つの主要評価項目について階層的な検証を行った。その際，先行する仮説検証で有意（両側 5%の有意水準）であった場合に検証的であるとし，高用量でのすべての仮説検証で有意であった場合に，低用量の配合剤と単剤群との検証的比較を実施した。 主要評価項目である投与 24 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量について，チオトロピウム+オロダテロール配合剤を各製剤（チオトロピウム，オロダテロール）の単剤投与と比較した。 主要な解析は FAS を解析対象集団とした。2 つの主要評価項目である FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 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，並びに SGRQ 総スコアなどについては制限付き最尤法（REML）に基づく混合効果反復測定モデル（MMRM）を用いて群間比較を行った。 モデルには，投与群，試験日，試験日と投与群の交互作用を固定カテゴリー効果，ベースライン及び試験日とベースラインの交互作用を固定共変量，患者を変量効果として含めた。結果は調整平均値とともに p 値及び 95%信頼区間を示した。 なお，感度分析は，漸近的には一貫した推定量と考えられる経験的サンドイッチ分散法並びにパターン混合モデル法を用いた。

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

表 3.11: 1　　試験方法の概略（続き）

症例数の設定根拠	先行した試験結果から，標準偏差の妥当な推定値は FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ で 0.226 L，トラフ FEV_1 で 0.225 L, SGRQ 総スコアで 13 単位, 及び TDI 総スコアでは 2.8 単位であった。症例数は nQuery Advisor（各投与群同数の患者数で行う 2 標本 t 検定の手順）を用いて算出した。投与 24 週後の投与中止例は極めて少ないと予測されること，及び反復測定モデルでは欠測値が考慮されることから，患者数の減少に対処する症例数の増加は必要ないと考えた。上記の標準偏差の推定値及び片側 α（=0.025）の有意水準下では： (i)　各投与群 500 名の症例数とした場合，トラフ FEV_1 で 0.046 L の差を見出す検出力は 90% (ii)　各投与群 500 名の症例数とした場合，FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ で 0.046 L の差を 90%の検出力で検出できる (iii)　各投与群 1000 名の症例数（試験 1237.5 及び試験 1237.6 の併合データ）とした場合，SGRQ 総スコアで 1.885 の差を見出す検出力は 90% (iv)　各投与群 1000 名の症例数（試験 1237.5 及び試験 1237.6 の併合データ）とした場合，TDI 総スコア 0.406 の差を 90%の検出力で検出できる 上記算出結果は，先行する一連の階層的検定で帰無仮説がすべて棄却されたことを前提とした。 なお，SGRQ 総スコア及び TDI 総スコアについては，試験 1237.5 及び試験 1237.6 の併合データでそれぞれ主要評価項目及び重要な副次評価項目とした（1237.5 及び試験 1237.6 の併合データで別途報告）。
治験調整医師	[redacted]
治験実施施設	日本を含む 25 カ国の計 239 施設
治験実施期間	2011 年 9 月 15 日～2013 年 9 月 19 日

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

表 3.11: 2　　主な観察項目と観察時期

	スクリーニング期間			治験薬投与期間											後観察期間
Visit Week Day 各 visit の許容日数	0	1 -2 -14	2*[15]	2 0 1	3 2 15 ± 3	4 6 43 ± 7	5 12 85 ± 7	6 18 127 ± 7	7 24 169 +7	7* V7 +1 day	8 32 225 ± 7	9 40 281 ± 7	TC[3] 46 323 ± 7	10 EOT 52[13] 365 +7	11 +3 +21 +7
同意取得[1]	X														
ファーマコゲノミクス検査[2]				X											
患者背景		X													
選択・除外基準の確認	X	X		X											
身体所見		X							X					X	X[4]
バイタルサイン[5]（座位）		X		X			X		X					X	X[4]
臨床検査		X		X			X		X					X	X[4]
妊娠検査[14]		X		X			X		X					X	X
12 誘導心電図[6]		X		X			X		X					X	X[4]
ホルター心電図[7] （各投与群 75 名）			X				X								
治験薬の割付け				X											
救援治療薬の処方[17] （必要な場合）	X	X		X	X	X	X	X	X		X	X		X	
服薬状況の確認[12]				X	X	X	X	X	X		X	X		X	X
肺機能検査（FEV_1 及び FVC）[8]		X[10]		X	X	X	X	X	X[9]	X	X	X		X[16]	
SGRQ				X			X		X					X[16]	
BDI				X											
TDI						X	X	X	X					X[16]	
EQ-5D				X		X	X		X		X	X		X[16]	
Functional Performance Inventory (米国のみ実施)				X			X							X[16]	
医療資源の利用状況 Healthcare Resource Utilisation (HCRU)				X	X	X	X	X	X		X	X		X	X
患者の全般評価（PGR）							X		X			X		X[16]	
健在確認									X[11]						X[11]
有害事象の確認		X	X	X	X	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	X	X	X	X
治験薬の吸入終了														X	
治験の終了															X

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

引用元：CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 9.5: 1

TC：Telephone Contact（電話連絡）

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 に従って同意文書に署名しなければならない。

2） ファーマコゲノミクス検査に同意した患者では治験期間中に 2 度の採血をした。本検査は任意で，治験参加の条件ではない。

3） Visit 9 と Visit 10 の間に電話連絡を予定した。治験担当医師又はその委任者が患者に電話で連絡を取り，COPD の増悪，併用薬，有害事象に関する情報を収集する。

4） Visit 10 で臨床的に問題となる所見が認められた場合にのみ実施する。

5） 治験薬吸入前及び治験薬吸入 60 分後の肺機能検査の直前に測定する。

6） すべての患者の Visit 1 と，患者が途中で治験を中止した場合は中止時の来院（EOT）で，12 誘導心電図を測定する。Visit 2，5，7，10 での 12 誘導心電図は，治験薬吸入前及び吸入 40 分後に測定する。

7） 特定の治験実施医療機関で 375 名の患者（各投与群 75 名）で割付け前（Visit 2）及び Visit 5 後にホルター心電図を測定する。これら特定した治験実施医療機関ではすべての患者に本検査への協力を依頼する。

8） Visit 2，5，7，10：吸入 1 時間前，吸入 10 分前，吸入 5，15，30 分後，吸入 1，2，3 時間後
Visits 3，4，6，8，9：吸入 10 分前のみ
Visit 7（サブセット）；吸入 1 時間前，吸入 10 分前，吸入 5，15，30 分後，吸入 1，2，3，4，5，6，8，10，12 時間後
Visit 7*（すべての患者）：Visit 7*の肺機能検査は，Visit 7 の治験薬吸入 23 時間後及び 23 時間 50 分後

9） 特定の治験実施医療機関では 410 名の患者（各投与群 82 名）で吸入 12 時間後までの肺機能検査を実施する。これら特定した治験実施医療機関ではすべての患者に本検査への協力を依頼する。

10） サルブタモール 400 µg を用いて気道可逆性試験を実施する（気道可逆性は選択基準としての規定ではない）。

11） 治験薬割付け後に投与中止した患者で実施する。Visit 2 を起点として予定していた Visit 7（投与 24 週）（投与 24 週までに中止した場合）及び予定していた治験終了日（投与 52 週+21 日）に実施。

12） 救援治療薬の吸入回数の確認を含む。

13） 52 週間の治験薬投与を終了したすべての患者及び投与中止したすべての患者で実施する。

14） 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 では血清検査を行い，Visit 2，5，7，10 及び 11 では尿検査で妊娠検査を実施する。

15） Visit 2*は Visit 2 の 24 時間ホルター心電図の測定前であれば Visit 1 と 2 の間のいつでも実施可能である。

16） 投与中止時には，評価は不要である。

17） Visit 0 では，本 Visit で交付される救援治療薬のサルブタモールの頓用について使用方法を患者に指導する。チオトロピウムをウォッシュアウトする必要がある患者の場合は，本 Visit で治験担当医師がイプラトロピウムの要否を判断の上，処方する。

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

表 3.11: 3　　検査の実施手順：Visit 2，Visit 5，Visit 7，Visit 10　－　吸入前

	時間（各手順の終了からの時間）Visit 2，5，7，10				
	-	バイタルサイン測定の 0 分後	吸入 1 時間前肺機能検査の 30 分後	吸入 1 時間前肺機能検査の 50 分後	吸入 10 分前肺機能検査の 10 分後
	-	+5 分	± 10 分	± 5 分	± 5 分
吸入 1 時間前のバイタルサイン（座位）[1]	X				
吸入 1 時間前の肺機能検査（FEV_1，FVC）		X			
吸入30分前の12誘導心電図			X		
吸入 10 分前の肺機能検査（FEV_1，FVC）				X	
治験薬の吸入					X

1)　バイタルサインの測定は肺機能検査の直前に実施する。
引用元：CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 9.5: 2

表 3.11: 4　　検査の実施手順：Visit 2，Visit 5，Visit 7，Visit 7*，Visit 10　－　吸入後

	時間（治験薬吸入時間を基準とする）Visit 2，5，7，10								Visit 7*	
	0	5 分後	15 分後	30 分後	40 分後	1 時間後	2 時間後	3 時間後	23 時間後	23 時間 50 分後
	-	± 5 分	± 5 分	± 5 分	± 5 分	± 5 分	± 10 分	± 10 分	± 10 分	± 10 分
治験薬の吸入	X									
バイタルサイン（座位）[1]						X				
12 誘導心電図					X					
肺機能検査（FEV_1，FVC）		X	X	X		X	X	X	X	X

1)　バイタルサインの測定は肺機能検査の直前に実施する。
引用元：CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 9.5: 3

表 3.11: 5　　追加検査の実施手順：Visit 7 サブセット

	時間（治験薬吸入時間を基準とする）					
	4 時間後	5 時間後	6 時間後	8 時間後	10 時間後	12 時間後
	± 10 分	± 10 分	± 10 分	± 10 分	± 10 分	± 10 分
治験薬の吸入						
バイタルサイン（座位）[1]						
12 誘導心電図						
肺機能検査（FEV_1，FVC）	X	X	X	X	X	X

1)　バイタルサインの測定は肺機能検査の直前に実施する。
引用元：CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 9.5: 4

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

被験者の内訳を表 3.11: 6 に示した。

表 3.11: 6　　被験者の内訳（治験薬投与した集団）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Enrolled											3369	
Entered	528		525		527		522		522		2624	
Treated	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Did not prematurely discontinue trial medication	431	(81.6)	448	(85.3)	455	(86.3)	462	(88.5)	466	(89.3)	2262	(86.2)
Prematurely discontinued trial medication[1]	97	(18.4)	77	(14.7)	72	(13.7)	60	(11.5)	56	(10.7)	362	(13.8)
Adverse event (AE)	51	(9.7)	37	(7.0)	43	(8.2)	30	(5.7)	37	(7.1)	198	(7.5)
Other AE	21	(4.0)	20	(3.8)	26	(4.9)	23	(4.4)	20	(3.8)	110	(4.2)
Trial disease worsening	28	(5.3)	14	(2.7)	16	(3.0)	4	(0.8)	15	(2.9)	77	(2.9)
Other pre-existing disease worsening	2	(0.4)	3	(0.6)	1	(0.2)	3	(0.6)	2	(0.4)	11	(0.4)
Consent withdrawn not due to AE	29	(5.5)	20	(3.8)	17	(3.2)	20	(3.8)	11	(2.1)	97	(3.7)
Non-compliance to protocol	5	(0.9)	8	(1.5)	4	(0.8)	4	(0.8)	4	(0.8)	25	(1.0)
Lost to follow-up	6	(1.1)	7	(1.3)	1	(0.2)	4	(0.8)	0	(0.0)	18	(0.7)
Other reason	6	(1.1)	5	(1.0)	7	(1.3)	2	(0.4)	4	(0.8)	24	(0.9)

Olo；オロダテロール，Tio；チオトロピウム，T+O；チオトロピウム+オロダテロール配合剤
1 治験薬の投与中止の理由は CRF の「治験薬の投与中止」ページに治験担当医師が記載した理由
引用元：CTD 5.3.5.1-12_Table 10.1: 1

(2)　治験対象

25 カ国の計 239 施設で計 3369 名から同意を得て，2624 名に治験薬を各群 1 : 1 : 1 : 1 でランダム割付けし，オロダテロール 5 μg 群に 528 名，チオトロピウム 2.5 μg 群に 525 名，チオトロピウム 5 μg 群に 527 名，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群に 522 名，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群に 522 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 362 名（13.8%）が投与中止し，その内訳はオロダテロール 5 μg 群が 97 名，チオトロピウム 2.5 μg 群が 77 名，チオトロピウム 5 μg 群が 72 名，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群が 60 名，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群が 56 名であった。中止例の割合は配合剤投与群（2.5 μg/ 5 μg 11.5%，5 μg/ 5 μg 10.7%）より，単剤投与群（13.7%～18.4%）で高かった。Kaplan-Meier による投与中止率の推定結果では投与 24 週後の主解析時の投与中止率は全体で比較的低いことが示された（4%～12%）。全体で多かった中止理由は有害事象（7.5%）及び同意撤回（3.7%）であり，その他の理由による中止例の割合はいずれも 1%以下であった。2262 名（86.2%）が治験を完了した。

a)　治験実施計画書からの逸脱

事前に解析計画書で規定した重大な治験実施計画書の不遵守は全体で 225 名（8.6%）にあり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群（12.8%）で，他の投与群（5.3%～9.0%）よ

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

り高かったが，PPS 解析から除外するものに偏ってはいない。重大な治験実施計画書からの逸脱の主なものは，「安全性解析のみに関連する逸脱（Visit 6-7 間以外の服薬率が 50%未満又は 150%超など）」（60 名，2.3%）及び「モニタリング報告書に報告された治験薬の重篤な服薬遵守違反（Visit 6-7 間の服薬率が 50%未満又は 150%超など）」（40 名，1.5%）であった。その他の重大な治験実施計画書からの逸脱の割合はいずれも全体で 1%未満であった。

b)　解析対象集団

解析対象集団を表 3.11: 7 に示した。有効性評価の対象集団は，治験薬を少なくとも 1 回投与し，ベースライン及び治験薬投与期間中の有効性測定値が少なくとも 1 つある患者（FAS）とし，2622 名であった。安全性評価の対象集団は治験薬を少なくとも 1 回投与した患者（TS）とし，2624 名であった。重大な治験実施計画書からの逸脱は要約し記載した。逸脱例数は少なく，計画していた解析にすべて含めたため，Per protocol set（PPS）での感度解析は実施しなかった。安全性のために治験担当医師によってキーコードが開鍵された患者は 2 名，未知で重篤な治験薬と因果関係のある有害事象発現のために，BI の安全性グループがキーコードを開鍵した患者は 16 名であった。

表 3.11: 7　　解析対象集団

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Enrolled											3369	
Randomised set (RS)	528		525		527		522		522		2624	
Treated set (TS)	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Full analysis set (FAS)	528	(100.0)	524	(99.8)	526	(99.8)	522	(100.0)	522	(100.0)	2622	(99.9)
Per protocol set (PPS)	513	(97.2)	501	(95.4)	507	(96.2)	498	(95.4)	484	(92.7)	2503	(95.4)
12-h PFT set (12PFT)	104	(19.7)	100	(19.0)	85	(16.1)	97	(18.6)	83	(15.9)	469	(17.9)
Holter monitoring set (HMS)	93	(17.6)	85	(16.2)	97	(18.4)	75	(14.4)	81	(15.5)	431	(16.4)
Pharmacogenomic set (PGS)	338	(64.0)	364	(69.3)	346	(65.7)	357	(68.4)	341	(65.3)	1746	(66.5)

パーセンテージは各投与群の患者数を分母として算出
引用元：CTD 5.3.5.1-12_Table 11.1: 1

c)　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 3.11: 8　に示した。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。患者の多くは男性（73.7%）で，人種はほとんどが白人（69.5%）又はアジア人（25.6%）であり，平均年齢は 64.2 歳，平均 BMI は 25.8 kg/m^2，COPD の平均罹患期間は 6.5 年であった。

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

表 3.11: 8 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）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
Treated patients, N (%)	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Sex, N (%)												
Male	386	(73.1)	392	(74.7)	383	(72.7)	389	(74.5)	384	(73.6)	1934	(73.7)
Female	142	(26.9)	133	(25.3)	144	(27.3)	133	(25.5)	138	(26.4)	690	(26.3)
Age, N	528		525		527		522		522		2624	
Mean (SD) [years]	63.7	(8.0)	64.2	(8.6)	64.2	(8.5)	64.1	(8.0)	64.8	(8.2)	64.2	(8.3)
Race, N (%)												
White	358	(73.1)	388	(73.9)	356	(67.6)	364	(69.7)	357	(68.4)	1823	(69.5)
Asian	150	(28.4)	118	(22.5)	141	(26.8)	131	(25.1)	132	(25.3)	672	(25.6)
American Indian/Alaska Native	0		2	(0.4)	9	(1.7)	6	(1.1)	6	(1.1)	23	(0.9)
Black/African American	4	(0.8)	3	(0.6)	5	(0.9)	7	(1.3)	5	(1.0)	24	(0.9)
Native Hawaiian/Pacific Islander	0		1	(0.2)	0		0		0		1	(0.0)
Missing[1]	16	(3.0)	13	(2.5)	16	(3.0)	14	(2.7)	22	(4.2)	81	(3.1)
Region, N (%)												
Western Europe	135	(25.6)	126	(24.0)	147	(27.9)	152	(29.1)	126	(24.1)	686	(26.1)
East Asia	132	(25.0)	102	(19.4)	123	(23.3)	121	(23.2)	121	(23.2)	599	(22.8)
Eastern Europe	89	(16.9)	114	(21.7)	86	(16.3)	86	(16.5)	94	(18.0)	469	(17.9)
North America	97	(18.4)	92	(17.5)	105	(19.9)	82	(15.7)	91	(17.4)	467	(17.8)
Latin America	52	(9.8)	65	(12.4)	44	(8.3)	62	(11.9)	71	(13.6)	294	(11.2)
India	18	(3.4)	15	(2.9)	17	(3.2)	10	(1.9)	9	(1.7)	69	(2.6)
Australia/New Zealand/		(0.9)	11	(2.1)		(0.9)		(1.7)	10	(1.9)	40	(1.5)
S. Africa	5				5		9					
Height[2], N	525		525		526		520		517		2613	
Mean (SD) [cm]	167.9	(8.5)	169.6	(8.8)	168.3	(8.8)	168.5	(8.7)	167.4	(8.6)	168.4	(8.7)
Weight, N	519		523		526		514		513		2595	
Mean (SD) [kg]	72.7	(18.6)	75.4	(18.8)	73.8	(17.1)	73.5	(19.2)	71.6	(16.8)	73.4	(18.1)
BMI, N	519		523		526		514		513		2595	
Mean (SD) [kg/m^2]	25.6	(5.7)	26.1	(5.8)	25.9	(5.1)	25.8	(5.8)	25.4	(5.0)	25.8	(5.5)
Alcohol history, N (%)												
Non drinker	220	(41.7)	208	(39.6)	219	(41.6)	213	(40.8)	222	(42.5)	1082	(41.2)
Drinks − no interference with trial	295	(55.9)	316	(60.2)	302	(57.3)	295	(56.5)	293	(56.1)	1501	(57.2)
Drinks − possible interference with trial	13	(2.5)	1	(0.2)	6	(1.1)	14	(2.7)	7	(1.3)	41	(1.6)
Smoking status, N (%)												
Ex-smoker	332	(62.9)	310	(59.0)	339	(64.3)	326	(62.5)	333	(63.8)	1640	(62.5)
Current smoker	196	(37.1)	215	(41.0)	188	(35.7)	196	(37.5)	189	(36.2)	984	(37.5)
Never smoked	0		0		0		0		0		0	
Mean pack years (SD)	46.4	(23.3)	44.7	(24.8)	47.1	(28.7)	46.6	(24.8)	47.4	(26.1)	46.4	(25.6)
Trial diagnosis duration [years]												
N	528		524		527		522		522		2623	
Mean (SD)	6.5	(6.1)	6.4	(5.8)	6.6	(6.4)	6.2	(5.1)	6.6	(5.6)	6.5	(5.8)
Median	5.0		5.0		5.0		5.0		5.0		5.0	
Min – Max	0.0-	45.3	0.0-	42.0	0.0-	43.0	0.0-	31.0	0.1-	40.0	0.0-	45.3
Trial diagnosis duration, N (%)												
1 year	69	(13.1)	59	(11.2)	66	(12.5)	44	(8.4)	44	(8.4)	282	(10.7)
1 to <10 years	342	(64.8)	353	(67.2)	340	(64.5)	362	(69.3)	345	(66.1)	1742	(66.4)
10 to <20 years	92	(17.4)	94	(17.9)	98	(18.6)	100	(19.2)	118	(22.6)	502	(19.1)
≥20 years	25	(4.7)	18	(3.4)	23	(4.4)	16	(3.1)	15	(2.9)	97	(3.7)
Missing	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

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

1）　81 名の患者の人種が不明（うち 71 名はフランス出身）
2）　11 名の患者の身長が BI データベースで記録がなかったが，身長及び肺機能検査の予測値に対する割合はすべての患者で ERT 社の MasterScope CT spirometer に Visit 1 で直接入力され，ERT 社のデータベースに記録された。

引用元：CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 11.2.1: 1，15.1.4: 2

スクリーニング時の肺機能検査の結果を表 3.11: 9 に示した。気管支拡張薬使用後の FEV_1 の平均値は全体で 1.380 L（予測値に対する割合は 50.1%）であった。患者の大半が GOLD Stage II（50.2%）又は GOLD Stage III（39.1%）に分類され，10.7%の患者が GOLD Stage IV に分類された。

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

表 3.11: 9　　スクリーニング時の肺機能検査結果（治験薬投与した集団）

	Olo 5	Tio 2.5	Tio 5	T+O 2.5/5	T+O 5/5	Total
Pre-bronchodilator						
Treated patients, N (%)	528 (100.0)	525 (100.0)	527 (100.0)	522 (100.0)	522 (100.0)	2624 (100.0)
FEV_1, mean (SD) [L]	1.204 (0.515)	1.258 (0.493)	1.197 (0.495)	1.218 (0.469)	1.167 (0.473)	1.209 (0.490)
Percent predicted normal[1] FEV_1, mean (SD)	43.729 (15.482)	44.673 (14.746)	43.616 (15.350)	44.078 (14.702)	43.265 (14.862)	43.872 (15.029)
ATS category, N (%)						
Stage I (≥50% of predicted normal)	186 (35.2)	184 (35.0)	178 (33.8)	180 (34.5)	172 (33.0)	900 (34.3)
Stage II (35% to <50% of predicted normal)	162 (30.7)	177 (33.7)	172 (32.6)	191 (36.6)	176 (33.7)	878 (33.5)
Stage III (<35% of predicted normal)	180 (34.1)	164 (31.2)	177 (33.6)	151 (28.9)	174 (33.3)	846 (32.2)
FVC, mean (SD) [L]	2.777 (0.833)	2.873 (0.870)	2.762 (0.835)	2.846 (0.832)	2.731 (0.831)	2.798 (0.842)
FEV_1/FVC, mean (SD) [%]	43.180 (11.567)	43.937 (11.304)	43.377 (11.727)	42.945 (11.109)	42.907 (11.537)	43.270 (11.449)
Post-bronchodilator						
Treated patients, N (%)	528 (100.0)	525 (100.0)	527 (100.0)	522 (100.0)	522 (100.0)	2624 (100.0)
FEV_1, mean (SD) [L]	1.371 (0.527)	1.434 (0.515)	1.362 (0.510)	1.397 (0.491)	1.334 (0.488)	1.380 (0.507)
Percent predicted normal[1] FEV_1, mean (SD)	49.868 (15.621)	50.859 (14.747)	49.659 (15.303)	50.469 (14.699)	49.530 (15.190)	50.077 (15.114)
GOLD category, N (%)						
GOLD I (≥80% of predicted normal)	0	0	0	0	0	0
GOLD II (50 to <80% of predicted normal)	257 (48.7)	270 (51.4)	263 (49.9)	269 (51.5)	258 (49.4)	1317 (50.2)
GOLD III (30 to <50% of predicted normal)	207 (39.2)	210 (40.0)	202 (38.3)	206 (39.5)	201 (38.5)	1026 (39.1)
GOLD IV (<30% of predicted normal)	64 (12.1)	45 (8.6)	62 (11.8)	47 (9.0)	63 (12.1)	281 (10.7)
FEV_1 change from pre−bronchodilator, mean (SD) [L]	0.167 (0.142)	0.175 (0.155)	0.165 (0.147)	0.179 (0.144)	0.167 (0.148)	0.171 (0.147)
FEV_1 [% change from pre-bronchodilator], mean (SD)	16.439 (14.246)	16.118 (14.507)	16.464 (15.067)	16.848 (14.128)	16.622 (14.439)	16.498 (14.473)

1）　ECSC 基準値に基づく

注：気管支拡張薬使用前の肺機能検査はサルブタモール 400 µg 吸入前に実施。気管支拡張薬使用後の肺機能検査はサルブタモール 400 µg 吸入 10～45 分後に実施。

引用元：CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 11.2.4: 1~2 より作成

d)　服薬遵守率

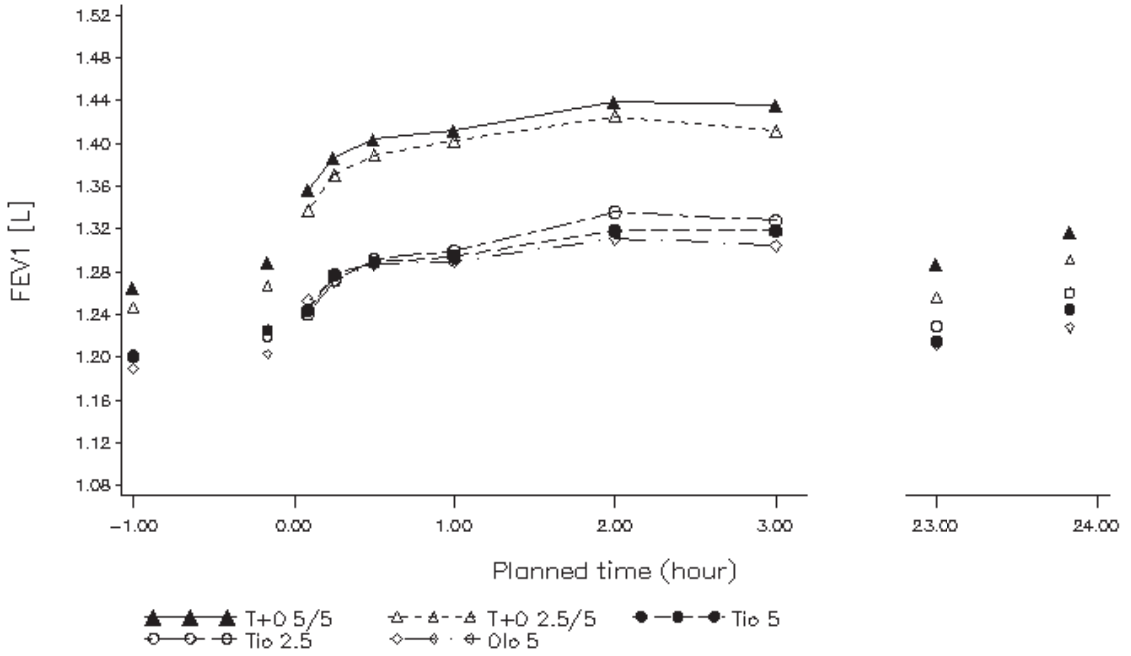
治験薬の平均服薬率は，95.05%と高く，各投与群で同程度であった（94.66%～95.46%）。

(3) 有効性

ここに記載する有効性の結果は試験 1237.5 の解析データに基づいている。試験 1237.5 及び試験 1237.6 の併合データの解析に基づく有効性評価項目の結果は別途報告する。

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

投与 24 週後の当日の FEV_1 ［L］の治験薬吸入前及び吸入 3 時間後までの各測定値の調整平均値，及び投与 23 時間並びに 23 時間 50 分後の時間推移を図 3.11: 1 に示した。チオトロピウム+オロダテロール配合剤の両投与群の吸入前（吸入 1 時間前及び 10 分前）FEV_1 の調整平均値は，チオトロピウム又はオロダテロール単剤投与群に比べ大きかった。いずれの投与群も FEV_1 の調整平均値は治験薬吸入前から吸入 3 時間後まで増加した。配合剤の 2 群の FEV_1 の調整平均値は，吸入 3 時間後まで，及び投与 23 時間並びに 23 時間 50 分後で単剤投与群よりも高い値を示した。



調整平均値（標準誤差）は，投与群，予定試験日，試験日と投与群の交互作用，ベースライン及び試験日とベースラインの交互作用を固定効果，患者を変量効果とする MMRM を用いた。また，患者内誤差に空間ベキ共分散構造を指定し，分母の自由度は Kenward-Roger の近似法により算出した。
各投与群で MMRM に含まれた患者数：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群（522），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群（521），チオトピウム 5 µg 群（526），チオトピウム 2.5 µg 群（524），オロダテロール 5 µg 群（525）
共通ベースライン平均値（標準誤差）：1.158（0.010）L
引用元：CTD 5.3.5.1-12_Figure 11.4.1: 1

図 3.11: 1　　投与 24 週の FEV_1 [L]の調整平均値，時間推移（FAS）

a)　主要評価項目

投与 24 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$（投与 169 日目）及びトラフ FEV_1（投与 170 日目）のベースラインからの変化量の調整平均値を表 3.11: 10 に，その投与群間比較を表 3.11: 11 に示した。

投与 24 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量の調整平均値はチオトロピウム+オロダテロール配合剤の両投与群で各単剤投与群に対して統計学的に有意に高かった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量の調整平均値の単剤投与群との差は，0.123 L（対オロダテロール 5 µg 群）及び 0.117 L（対チオトロピウム 5

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

μg 群）であった（いずれも p<0.0001）。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群では，それぞれ 0.109 L（対オロダテロール 5 μg 群）及び 0.093 L（対チオトロピウム 2.5 μg 群）であった（いずれも p<0.0001）。

投与 24 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もチオトロピウム+オロダテロール配合剤の両投与群で各単剤投与群に対して統計学的に有意に高かった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群におけるトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の調整平均値の単剤との差は, 0.082 L（対オロダテロール 5 μg 群）及び 0.071 L（対チオトロピウム 5 μg 群）であった（いずれも p<0.0001）。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群では，それぞれ 0.058 L（対オロダテロール 5 μg 群，p<0.0001）及び 0.029 L（対チオトロピウム 2.5 μg 群，p=0.0174）であった。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群では，チオトロピウム 5 μg 群に対しても FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の調整平均値が統計学的に有意に高かった（それぞれ 0.102 L，p<0.0001 及び 0.046 L，p=0.0001）。

なお，記述的な比較結果として，投与 24 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量の調整平均値で, チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群と 2.5 μg/ 5 μg 群の差は 0.014 L（nominal p=0.2169），トラフ FEV_1 では 0.024 L（nominal p=0.0407）であった。

また，感度解析の結果は主要な解析と同様の結果であった。

表 3.11: 10　投与 24 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の調整平均値 － MMRM（FAS）

Parameter		Response
Treatment	N[1]	Adjusted[2] mean (SE)
FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ (Day 169)[3]		
Olo 5	525	0.133 (0.008)
Tio 2.5	524	0.148 (0.008)
Tio 5	526	0.139 (0.008)
Tio+Olo 2.5/5	521	0.241 (0.008)
Tio+Olo 5/5	522	0.256 (0.008)
Trough FEV_1 (Day 170)[4]		
Olo 5	519	0.054 (0.009)
Tio 2.5	519	0.083 (0.008)
Tio 5	520	0.065 (0.008)
Tio+Olo 2.5/5	518	0.111 (0.008)
Tio+Olo 5/5	521	0.136 (0.008)

1）　MMRM に含まれた患者数
2）　調整平均値（標準誤差）は，投与群，予定試験日，試験日と投与群の交互作用，ベースライン，及び試験日とベースラインの交互作用を固定効果，患者を変量効果とする MMRM を用いた。また，患者内誤差に空間ベキ共分散構造を指定し，分母の自由度は Kenward-Roger の近似法により算出した。
3）　共通ベースライン平均値（標準誤差）：1.158 (0.010) L
4）　共通ベースライン平均値（標準誤差）：1.161 (0.010) L
引用元：CTD 5.3.5.1-12_Table 11.4.1.1.1: 1

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

表 3.11: 11　投与 24 週での FEV_1 AUC_{0-3h} 及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の調整平均値の投与群間比較 － MMRM（FAS）

Parameter	Treatment difference		
Treatment comparison	Adjusted[1] mean difference (SE)	95% CI	p-value
FEV_1 AUC_{0-3h} (Day 169)[2]			
Tio+Olo 5/5 – Olo 5	0.123 (0.012)	0.100, 0.146	<0.0001
Tio+Olo 5/5 – Tio 5	0.117 (0.012)	0.094, 0.140	<0.0001
Tio+Olo 2.5/5 – Olo 5	0.109 (0.012)	0.086, 0.132	<0.0001
Tio+Olo 2.5/5 – Tio 2.5	0.093 (0.012)	0.070, 0.116	<0.0001
Tio+Olo 2.5/5 – Tio 5	0.102 (0.012)	0.080, 0.125	<0.0001
Trough FEV_1 (Day 170)[3]			
Tio+Olo 5/5 – Olo 5	0.082 (0.012)	0.059, 0.106	<0.0001
Tio+Olo 5/5 – Tio 5	0.071 (0.012)	0.047, 0.094	<0.0001
Tio+Olo 2.5/5 – Olo 5	0.058 (0.012)	0.034, 0.081	<0.0001
Tio+Olo 2.5/5 – Tio 2.5	0.029 (0.012)	0.005, 0.052	0.0174
Tio+Olo 2.5/5 – Tio 5	0.046 (0.012)	0.023, 0.070	0.0001

1）　調整平均値（標準誤差）は，投与群，予定試験日，試験日と投与群の交互作用，ベースライン及び試験日とベースラインの交互作用を固定効果，患者を変量効果とする MMRM を用いた。また，患者内誤差に空間ベキ共分散構造を，共通因子の自由度の推測に Kenward-Roger 推定法を用いて算出した。
2）　共通ベースライン平均値（標準誤差）：1.158 (0.010) L
3）　共通ベースライン平均値（標準誤差）：1.161 (0.010) L
引用元：CTD 5.3.5.1-12_Table 11.4.1.1.1: 2

b)　副次評価項目

副次評価項目の解析は記述統計的に評価したため，投与群間比較の p 値はすべて nominal である。

i)　投与 1 日，12 週及び 52 週での FEV_1 AUC_{0-3h} のベースラインからの変化量の調整平均値

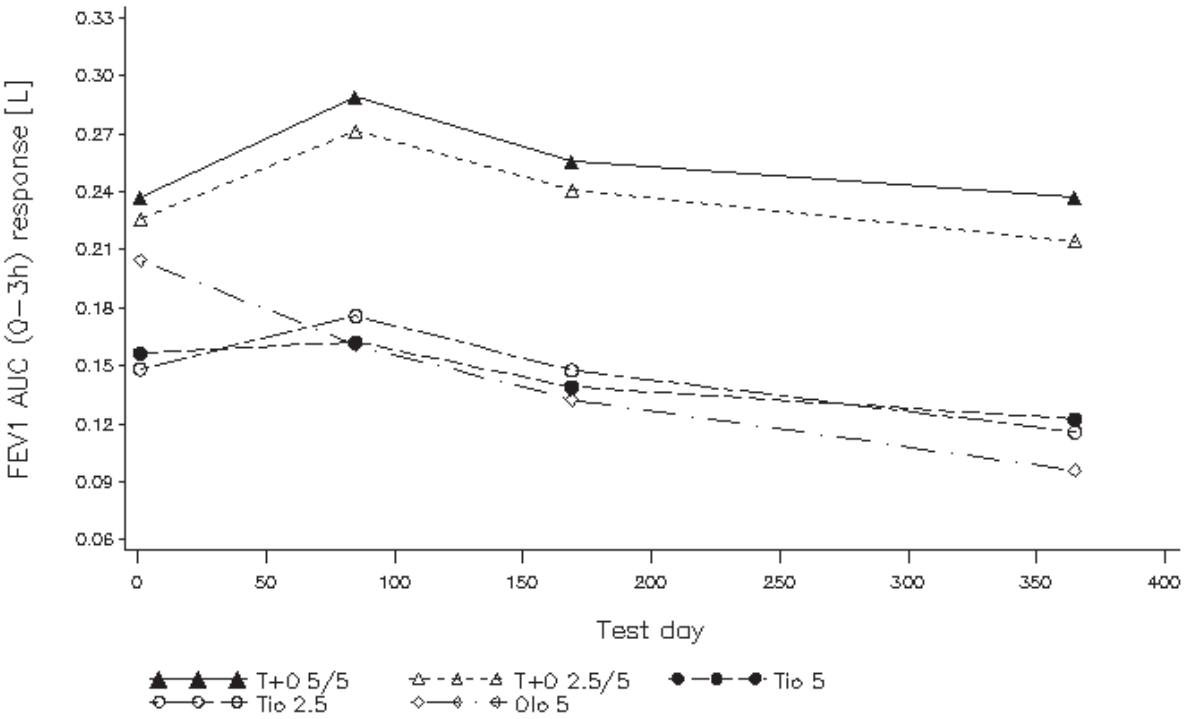
投与 52 週間の FEV_1 AUC_{0-3h} のベースラインからの変化量の調整平均値を図 3.11: 2 に示した。

FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量の調整平均値は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群でオロダテロール 5 μg 群より増加し，その差は，投与 1 日，12 週及び 52 週で，それぞれ 0.033 L（p=0.0067），0.128 L（p<0.0001）及び 0.141 L（p<0.0001）であった。チオトロピウム 5 μg 群に対しての増加は 0.081～0.126 L（いずれも p<0.0001）であった。

FEV_1 AUC_{0-3h} のベースラインからの変化量の調整平均値は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群でオロダテロール 5 μg 群より増加し，その差は，投与 1 日，12 週及び 52 週で，それぞれ 0.022 L（p=0.0746），0.111 L（p<0.0001）及び 0.119 L（p<0.0001）であった。チオトロピウム 2.5 μg 群に対しての増加は 0.078～0.099 L（いずれも p<0.0001）であった。なお，チオトロピウム 5 μg 群に対しての増加は 0.070～0.109 L（いずれも p<0.0001）であった。

投与 52 週間で，一貫してチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群と 2.5 μg/ 5 μg 群の間に FEV_1 AUC_{0-3h} の変化量の差（0.011～0.023 L）がみられた（p=0.0717～0.3549）。

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



調整平均値（標準誤差）は，投与群，予定試験日，試験日と投与群の交互作用，ベースライン及び試験日とベースラインの交互作用を固定効果，患者を変量効果とする MMRM を用いた。また，患者内誤差に空間ベキ共分散構造を指定し，分母の自由度は Kenward-Roger の近似法により算出した。
各投与群で MMRM に含まれた患者数：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群（522），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群（521），チオトピウム 5 µg 群（526），チオトピウム 2.5 µg 群（524），オロダテロール 5 µg 群（525）
共通ベースライン平均値（標準誤差）：1.158（0.010）L
引用元：CTD 5.3.5.1-12_Figure 11.4.1.2.1: 1

図 3.11: 2　　投与後 52 週間の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量の調整平均値（FAS）

ii) 投与 2 週，6 週，12 週，24 週，52 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

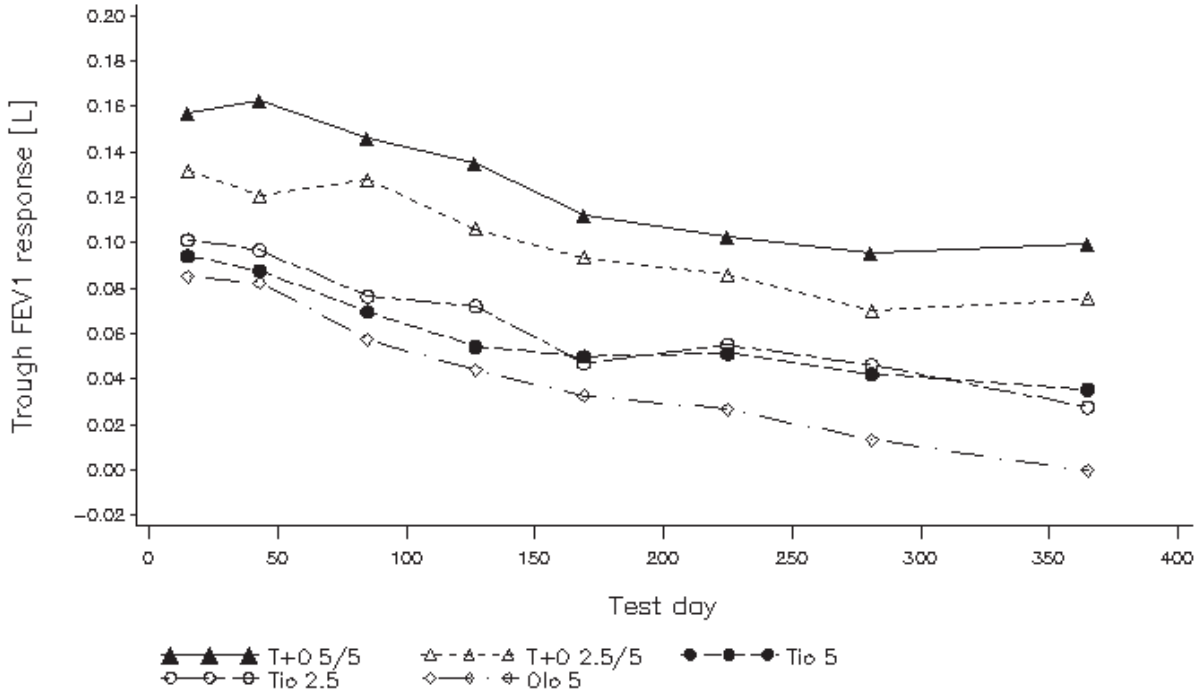
投与 52 週間のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の調整平均値を図 3.11: 3 に示した。

トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の調整平均値は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群ではオロダテロール 5 µg 群より 0.072～0.100 L（いずれも $p<0.0001$），チオトロピウム 5 µg 群より 0.062～0.076 L（いずれも $p<0.0001$）増加した。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群では，オロダテロール 5 µg 群と比べて，トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の調整平均値は 0.038～0.076 L（$p<0.0001$～$p=0.0018$），チオトロピウム 2.5 µg 群と比べて 0.024～0.051 L（$p<0.0001$～$p=0.0517$）増加した。チオトロピウム 5 µg 群と比べた増加量は 0.033～0.058 L（$p<0.0001$～$p=0.0072$）であった。

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

投与 52 週間では一貫してチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群と 2.5 µg/ 5 µg 群の間にトラフ FEV_1 の変化量の差（0.018～0.042 L）がみられた（p=0.0005～0.1405）。



調整平均値（標準誤差）は，投与群，予定試験日，試験日と投与群の交互作用，ベースライン及び試験日とベースラインの交互作用を固定効果，患者を変量効果とする MMRM を用いた。また，患者内誤差に空間ベキ共分散構造を指定し，分母の自由度は Kenward-Roger の近似法により算出した。
各投与群で MMRM に含まれた患者数：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群（521），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群（518），チオトピウム 5 µg 群（520），チオトピウム 2.5 µg 群（519），オロダテロール 5 µg 群（519）
共通ベースライン平均値（標準誤差）：1.161（0.010）L
引用元：CTD 5.3.5.1-12_Figure 11.4.1.2.1: 2

図 3.11: 3　　投与後 52 週間のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の調整平均値（FAS）

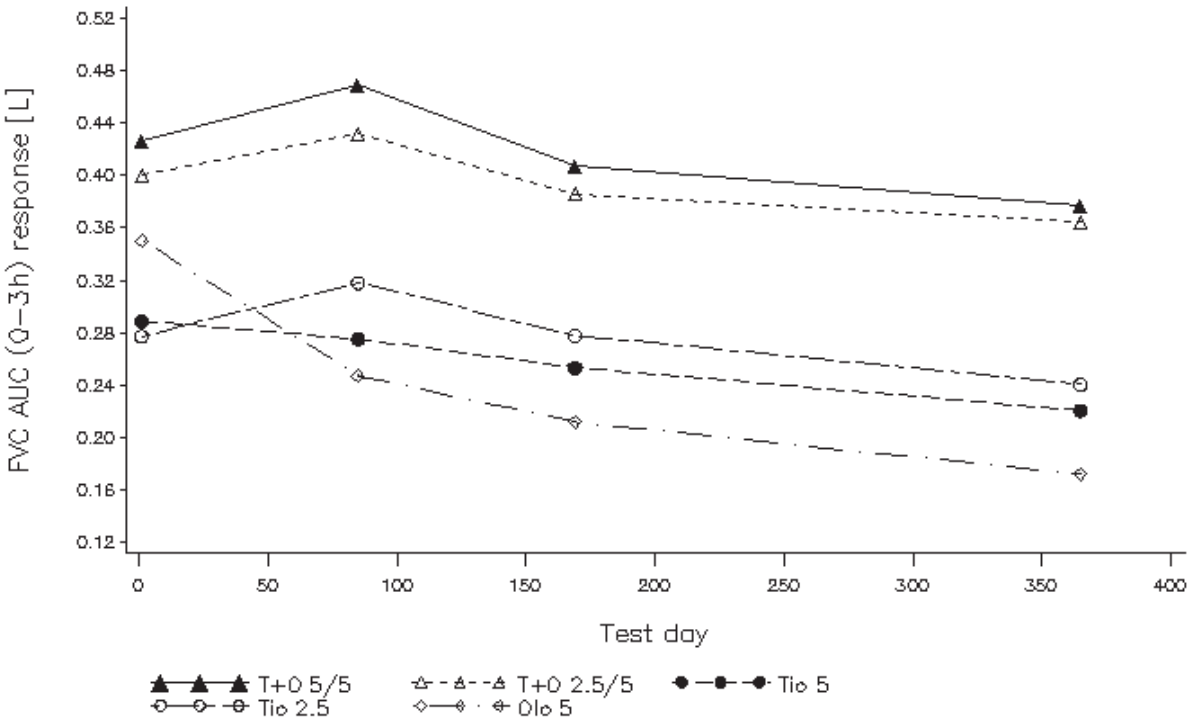
iii) 投与 24 週（169 日目）での FVC $AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量の調整平均値

投与 52 週間の FVC $AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量の調整平均値を図 3.11: 4 示した。

投与 24 週（169 日目）での FVC $AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量の調整平均値は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群ではオロダテロール 5 µg 群と比べて 0.195 L，チオトロピウム 5 µg 群より 0.153 L （いずれも p<0.0001）増加した。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群では，投与 24 週での FVC $AUC_{0\text{-}3h}$ 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 群より 0.174 L，チオトロピウム 2.5 µg 群より 0.107 L 増加し，チオトロピウム 5 µg 群と比べた増加量は 0.132 L（いずれも p<0.0001）であった。

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



調整平均値（標準誤差）は，投与群，予定試験日，試験日と投与群の交互作用，ベースライン，及び試験日とベースラインの交互作用を固定効果，患者を変量効果とする MMRM を用いた。また，患者内誤差に空間ベキ共分散構造を指定し，分母の自由度は Kenward-Roger の近似法により算出した。
各投与群で MMRM に含まれた患者数：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群（522），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群（521），チオトピウム 5 µg 群（526），チオトピウム 2.5 µg 群（524），オロダテロール 5 µg 群（525）
共通ベースライン平均値（標準誤差）：2.747（0.016）L
引用元：CTD 5.3.5.1-12_Figure 11.4.1.2.2: 1

図 3.11: 4　　投与 52 週間のトラフ FVC $AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量の調整平均値（FAS）

iv)　投与 24 週（170 日目）でのトラフ FVC のベースラインから変化量の調整平均値

投与 24 週（170 日目）でのトラフ FVC のベースラインからの変化量の調整平均値は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群ではオロダテロール 5 µg 群と比べて 0.153 L，チオトロピウム 5 µg 群と比べて 0.077 L（p<0.0001～p=0.0016）増加した。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群ではオロダテロール 5 µg 群，チオトロピウム 2.5 µg 及び 5 µg 群と比べて，それぞれ 0.132 L，0.041 及び 0.055 L 増加した（p<0.0001～p=0.0926）。

v)　投与 1 日，12 週，52 週での FVC $AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量の調整平均値

FVC $AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量の調整平均値はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群ではオロダテロール 5 µg 群と比べて，投与 1 日，12 週及び 52 週で，それぞれ 0.077 L（p=0.0017），0.221 L（p<0.0001）及び 0.192 L（p<0.0001）増加した。チオトロピウム 5 µg 群と

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

比べた増加は 0.138～0.193 L（いずれも p<0.0001）であった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群ではオロダテロール 5 μg 群と比べて, 投与 1 日, 12 週, 52 週で, それぞれ 0.050 L（p=0.0426），0.185 L（p<0.0001），0.192 L（p<0.0001）増加し，チオトロピウム 2.5 μg 群との比較では 0.114～0.124 L, チオトロピウム 5 μg 群との比較では 0.111～0.157 L（いずれも p<0.0001）増加した。

vi) 投与 2 週，6 週，12 週，52 週でのトラフ FVC のベースラインからの変化量の調整平均値

トラフ FVC のベースラインからの変化量の調整平均値は, 投与 52 週間でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群ではオロダテロール 5 μg 群及びチオトロピウム 5 μg 群と比べて, それぞれ 0.147～0.187 L 及び 0.076～0.121 L の増加がみられた（p<0.0001～p=0.0023）。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群ではオロダテロール 5 μg 群，チオトロピウム 2.5 μg 群及びチオトロピウム 5 μg 群と比べて, それぞれ 0.103～0.153 L，0.041～0.062 L 及び 0.041～0.086 L 増加した（p<0.0001～p=0.1112）。

(4) 安全性

a) 曝露状況

治験薬の投与期間は全体の 80.9%の患者で 365 日以上であった。曝露期間の平均値はチオトロピウム+オロダテロール配合剤投与群（2.5 μg/ 5 μg 群 : 345.7 日間，5 μg/ 5 μg 群 : 344.9 日間）と比べて単剤投与群（325.6～336.3 日間）でやや短かったが，これは単剤投与群で投与中止した患者が多かった（オロダテロール 5 μg 群 : 18.4%, チオトロピウム 2.5 μg 群 : 14.7%, 5 μg 群 : 13.7%, チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群 : 11.5%, 5 μg/ 5 μg 群 : 10.7%）ことによる。

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

表 3.11: 12　　治験薬の曝露期間（治験薬投与した集団）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Exposure [days]												
Mean (SD)	325.6	(97.9)	336.3	(85.2)	336.2	(87.5)	345.7	(67.5)	344.9	(71.5)	337.7	(83.0)
Median	365.0		365.0		365.0		365.0		365.0		365.0	
Range	1, 389		4, 426		1, 421		1, 418		7, 410		1, 426	
Exposure categories, N (%)												
≤14 days	5	(0.9)	7	(1.3)	5	(0.9)	2	(0.4)	1	(0.2)	20	(0.8)
15−42 days	11	(2.1)	9	(1.7)	11	(2.1)	4	(0.8)	5	(1.0)	40	(1.5)
43−84 days	22	(4.2)	8	(1.5)	14	(2.7)	5	(1.0)	9	(1.7)	58	(2.2)
85−126 days	13	(2.5)	8	(1.5)	7	(1.3)	9	(1.7)	8	(1.5)	45	(1.7)
127−168 days	14	(2.7)	6	(1.1)	9	(1.7)	5	(1.0)	6	(1.1)	40	(1.5)
169−224 days	6	(1.1)	16	(3.0)	8	(1.5)	15	(2.9)	13	(2.5)	58	(2.2)
225−280 days	9	(1.7)	10	(1.9)	7	(1.3)	10	(1.9)	7	(1.3)	43	(1.6)
281−364 days	46	(8.7)	46	(8.8)	35	(6.6)	35	(6.7)	35	(6.7)	197	(7.5)
≥365 days	402	(76.1)	415	(79.0)	431	(81.8)	437	(83.7)	438	(83.9)	2123	(80.9)

引用元：CTD 5.3.5.1-12_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 3.11: 13 に示した。治験期間中に発現した有害事象の発現割合は全体で 73.4%であり，各投与群での発現割合は 71.2～75.7%で，投与群間で同程度であった。有害事象は大半が軽度又は中等度で，高度の有害事象は全体で 12.1%の患者に発現した。治験担当医師が治験薬と因果関係がありと判断した有害事象は各投与群で同程度であった（4.6～6.9%）。投与中止に至った有害事象は単剤投与群と比べて配合剤投与群で低かった（オロダテロール 5 μg 群：9.3%，チオトロピウム 2.5 μg 群：7.0%，5 μg 群：8.0%，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群：5.6%，5 μg/ 5 μg 群：7.1%）。重篤な有害事象は全体で 388 名（14.8%）に発現し，そ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 群で最も高かった（オロダテロール 5 μg 群：14.2%，チオトロピウム 2.5 μg 群：12.6%，5 μg 群：15.0%，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群：15.5%，5 μg/ 5 μg 群：16.7%）。重篤な有害事象のうち治験担当医師が治験薬との因果関係がありと判断したものは 17 名に発現した。

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

表 3.11: 13　　有害事象の要約（治験薬投与した集団）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Patients with any AE	390	(73.9)	374	(71.2)	381	(72.3)	395	(75.7)	387	(74.1)	1927	(73.4)
Patients with severe AEs	69	(13.1)	51	(9.7)	58	(11.0)	63	(12.1)	77	(14.8)	318	(12.1)
Patients with investigator-defined drug-related AEs	32	(6.1)	24	(4.6)	25	(4.7)	30	(5.7)	36	(6.9)	147	(5.6)
Patients with other significant AEs (according to ICH E3)	27	(5.1)	19	(3.6)	21	(4.0)	11	(2.1)	14	(2.7)	92	(3.5)
Patients with AEs leading to discontinuation of trial drug	49	(9.3)	37	(7.0)	42	(8.0)	29	(5.6)	37	(7.1)	194	(7.4)
Patients with pre-specified significant AEs[1]	0		0		0		0		0		0	
Patients with serious AEs	75	(14.2)	66	(12.6)	79	(15.0)	81	(15.5)	87	(16.7)	388	(14.8)
Fatal	4	(0.8)	8	(1.5)	9	(1.7)	8	(1.5)	9	(1.7)	38	(1.4)
Immediately life-threatening	2	(0.4)	2	(0.4)	1	(0.2)	2	(0.4)	2	(0.4)	9	(0.3)
Disability/incapacity	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		2	(0.4)	4	(0.2)
Required hospitalisation	69	(13.1)	59	(11.2)	71	(13.5)	71	(13.6)	80	(15.3)	350	(13.3)
Prolonged hospitalisation	4	(0.8)	4	(0.8)	2	(0.4)	3	(0.6)	3	(0.6)	16	(0.6)
Congenital anomaly	0		0		0		0		0		0	
Other	7	(1.3)	6	(1.1)	7	(1.3)	13	(2.5)	6	(1.1)	39	(1.5)

1） 本試験では，AST 及び／又は ALT が基準範囲上限の 3 倍以上が同一検体で試験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
注：重複例あり
引用元：CTD 5.3.5.1-12_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いずれかの投与群で 2%超に認められた有害事象を表 3.11: 14 に示した。発現したすべての有害事象の一覧は表 1.5: 19 に示した。

発現割合が高かった有害事象は，器官別大分類では「呼吸器，胸郭及び縦隔障害」の 40.1%，次いで「感染症及び寄生虫症」の 35.3%であった。基本語では，5.0%超の患者で発現したものは COPD（下層語：COPD の増悪，32.4%），鼻咽頭炎（12.5%）及び上気道感染（5.7%）であった。各有害事象の発現割合は各投与群で同程度であり，チオトロピウムの明らかな用量依存性は配合剤投与でも単剤投与でもみられなかった。

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

表 3.11: 14 治験薬投与期間中にいずれかの投与群で 2%超に認められた有害事象（治験薬投与した集団）

System organ class	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
Preferred tm	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Patients with any AE	390	(73.9)	374	(71.2)	381	(72.3)	395	(75.7)	387	(74.1)	1927	(73.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	**230**	**(43.6)**	**215**	**(41.0)**	**215**	**(40.8)**	**190**	**(36.4)**	**202**	**(38.7)**	**1052**	**(40.1)**
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	182	(34.5)	169	(32.2)	175	(33.2)	153	(29.3)	170	(32.6)	849	(32.4)
Dyspnoea（呼吸困難）	18	(3.4)	20	(3.8)	22	(4.2)	15	(2.9)	17	(3.3)	92	(3.5)
Cough（咳嗽）	14	(2.7)	19	(3.6)	20	(3.8)	14	(2.7)	16	(3.1)	83	(3.2)
Rhinorrhoea（鼻漏）	11	(2.1)	5	(1.0)	3	(0.6)	2	(0.4)	0	(0.0)	21	(0.8)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	**184**	**(34.8)**	**176**	**(33.5)**	**179**	**(34.0)**	**205**	**(39.3)**	**182**	**(34.9)**	**926**	**(35.3)**
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	65	(12.3)	64	(12.2)	67	(12.7)	64	(12.3)	67	(12.8)	327	(12.5)
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	24	(4.5)	30	(5.7)	30	(5.7)	40	(7.7)	25	(4.8)	149	(5.7)
Pneumonia（肺炎）	22	(4.2)	11	(2.1)	19	(3.6)	20	(3.8)	19	(3.6)	91	(3.5)
Bronchitis（気管支炎）	11	(2.1)	11	(2.1)	14	(2.7)	14	(2.7)	17	(3.3)	67	(2.6)
Influenza（インフルエンザ）	12	(2.3)	14	(2.7)	10	(1.9)	13	(2.5)	15	(2.9)	64	(2.4)
Urinary tract infection（尿路感染）	10	(1.9)	10	(1.9)	14	(2.7)	13	(2.5)	9	(1.7)	56	(2.1)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	**82**	**(15.5)**	**73**	**(13.9)**	**73**	**(13.9)**	**72**	**(13.8)**	**69**	**(13.2)**	**369**	**(14.1)**
Diarrhoea（下痢）	18	(3.4)	11	(2.1)	13	(2.5)	16	(3.1)	12	(2.3)	70	(2.7)
Constipation（便秘）	7	(1.3)	8	(1.5)	7	(1.3)	11	(2.1)	4	(0.8)	37	(1.4)
Dry mouth（口内乾燥）	3	(0.6)	5	(1.0)	8	(1.5)	6	(1.1)	11	(2.1)	33	(1.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	**63**	**(11.9)**	**48**	**(9.1)**	**63**	**(12.0)**	**69**	**(13.2)**	**79**	**(15.1)**	**322**	**(12.3)**
Back pain（背部痛）	20	(3.8)	10	(1.9)	11	(2.1)	20	(3.8)	13	(2.5)	74	(2.8)
Nervous system disorders（神経系障害）	**41**	**(7.8)**	**48**	**(9.1)**	**48**	**(9.1)**	**43**	**(8.2)**	**41**	**(7.9)**	**221**	**(8.4)**
Headache（頭痛）	16	(3.0)	12	(2.3)	16	(3.0)	15	(2.9)	14	(2.7)	73	(2.8)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	**45**	**(8.5)**	**25**	**(4.8)**	**45**	**(8.5)**	**40**	**(7.7)**	**33**	**(6.3)**	**188**	**(7.2)**
Chest pain（胸痛）	7	(1.3)	4	(0.8)	12	(2.3)	7	(1.3)	5	(1.0)	35	(1.3)
Vascular disorders（血管障害）	**35**	**(6.6)**	**29**	**(5.5)**	**27**	**(5.1)**	**26**	**(5.0)**	**37**	**(7.1)**	**154**	**(5.9)**
Hypertension（高血圧）	22	(4.2)	18	(3.4)	19	(3.6)	16	(3.1)	18	(3.4)	93	(3.5)

MedDRA version 16.1
引用元：CTD 5.3.5.1-12_Table 12.2.2.1: 1

iii) 高度の有害事象

有害事象の多くは軽度から中等度で，高度の有害事象は全体で 318 名（12.1%）に発現した（オロダテロール 5 μg 群：69 名［13.1%］，チオトロピウム 2.5 μg 群：51 名［9.7%］，5 μg 群：58

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

名［11.0%］，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群：63 名［12.1%］，5 µg/ 5 µg 群：77 名［14.8%］）。よくみられた高度の有害事象は COPD（下層語：COPD の増悪，それぞれ 5.1% ，3.8%，3.0%，3.6%，5.7%）及び肺炎（0.8%，0.6%，0.9%，1.5%，1.5%）であった。

iv)　治験薬と因果関係がありと判断された有害事象

本治験で計 3 名以上に発現した治験担当医師が治験薬と因果関係がありと判断した有害事象を表 3.11: 15 に示した。担当医師が因果関係ありと判断した有害事象を表 3.11: 20 に示した。

本治験で治験担当医師が治験薬と因果関係がありと判断した有害事象は，全体で 147 名（5.6%）に発現し，多かったものは口内乾燥（1.0%）及び咳嗽（0.3%）であった。口内乾燥の発現割合は単剤投与群及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群と比べて 5 µg/ 5 µg 群で高かった（オロダテロール 5 µg 群：0.6%，チオトロピウム 2.5 µg 群：1.0%，5 µg 群：0.8%，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群：0.6%，5 µg/ 5 µg 群：1.9%）。その他の因果関係のある有害事象では発現割合に投与群間で大きな違いはみられなかった。

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

表 3.11: 15 全体で 3 名以上に発現した治験担当医師が治験薬と因果関係がありと判断した有害事象（治験薬投与した集団）

System organ class	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Patients with any AE	32	(6.1)	24	(4.6)	25	(4.7)	30	(5.7)	36	(6.9)	147	(5.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器, 胸郭および縦隔障害）	**8**	**(1.5)**	**4**	**(0.8)**	**7**	**(1.3)**	**5**	**(1.0)**	**6**	**(1.1)**	**30**	**(1.1)**
Cough（咳嗽）	1	(0.2)	2	(0.4)	4	(0.8)	0		1	(0.2)	8	(0.3)
Dysphonia（発声障害）	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	2	(0.4)	0		6	(0.2)
Dyspnoea（呼吸困難）	3	(0.6)	0		0		0		1	(0.2)	4	(0.2)
Dry throat（咽喉乾燥）	0		0		2	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.2)
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	1	(0.2)	0		0		0		2	(0.4)	3	(0.1)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	**6**	**(1.1)**	**6**	**(1.1)**	**5**	**(0.9)**	**5**	**(1.0)**	**10**	**(1.9)**	**32**	**(1.2)**
Dry mouth（口内乾燥）	3	(0.6)	5	(1.0)	4	(0.8)	3	(0.6)	10	(1.9)	25	(1.0)
Diarrhoea（下痢）	2	(0.4)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		4	(0.2)
Nervous system disorders（神経系障害）	**6**	**(1.1)**	**3**	**(0.6)**	**1**	**(0.2)**	**3**	**(0.6)**	**4**	**(0.8)**	**17**	**(0.6)**
Headache（頭痛）	2	(0.4)	1	(0.2)	0		2	(0.4)	1	(0.2)	6	(0.2)
Dizziness（浮動性めまい）	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.2)
Investigations（臨床検査）	**1**	**(0.2)**	**3**	**(0.6)**	**4**	**(0.8)**	**4**	**(0.8)**	**5**	**(1.0)**	**17**	**(0.6)**
Electrocardiogram QT prolonged（心電図 QT 延長）	0		1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.4)	5	(0.2)
Blood creatine phosphokinase increased（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.1)
Cardiac disorders（心臓障害）	**0**		**2**	**(0.4)**	**2**	**(0.4)**	**5**	**(1.0)**	**4**	**(0.8)**	**13**	**(0.5)**
Atrial fibrillation（心房細動）	0		0		1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	4	(0.2)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	**5**	**(0.9)**	**2**	**(0.4)**	**3**	**(0.6)**	**3**	**(0.6)**	**0**		**13**	**(0.5)**
Chest discomfort（胸部不快感）	3	(0.6)	0		0		0		0		3	(0.1)
Chest pain（胸痛）	0		0		1	(0.2)	2	(0.4)	0		3	(0.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	**2**	**(0.4)**	**3**	**(0.6)**	**0**		**2**	**(0.4)**	**3**	**(0.6)**	**10**	**(0.4)**
Muscle spasms（筋痙縮）	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	**1**	**(0.2)**	**2**	**(0.4)**	**1**	**(0.2)**	**1**	**(0.2)**	**3**	**(0.6)**	**8**	**(0.3)**
Pruritus（そう痒症）	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	4	(0.2)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	**3**	**(0.6)**	**1**	**(0.2)**	**2**	**(0.4)**	**0**		**1**	**(0.2)**	**7**	**(0.3)**
Vascular disorders（血管障害）	**2**	**(0.4)**	**0**		**0**		**3**	**(0.6)**	**1**	**(0.2)**	**6**	**(0.2)**
Hypertension（高血圧）	2	(0.4)	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.2)
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	**0**		**1**	**(0.2)**	**1**	**(0.2)**	**2**	**(0.4)**	**2**	**(0.4)**	**6**	**(0.2)**
Urinary retention（尿閉）	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.1)

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

表 3.11: 15　全体で 3 名以上に発現した治験担当医師が治験薬と因果関係がありと判断した有害事象（治験薬投与した集団）（続き）

System organ class	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害）	**2**	**(0.4)**	**0**		**0**		**2**	**(0.4)**	**1**	**(0.2)**	**5**	**(0.2)**
Benign prostatic hyperplasia（良性前立腺肥大症）	2	(0.4)	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.2)
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	**0**		**1**	**(0.2)**	**1**	**(0.2)**	**2**	**(0.4)**	**0**		**4**	**(0.2)**
Psychiatric disorders（精神障害）	**2**	**(0.4)**	**0**		**0**		**2**	**(0.4)**	**0**		**4**	**(0.2)**
Eye disorders（眼障害）	**2**	**(0.4)**	**0**		**0**		**0**		**1**	**(0.2)**	**3**	**(0.1)**
Ear and labyrinth disorders（耳および迷路障害）	2	(0.4)	0		0		0		0		2	(0.1)
Vertigo（回転性めまい）	2	(0.4)	0		0		0		0		2	(0.1)

MedDRA version 16.1
引用元：CTD 5.3.5.1-12_Table 12.2.2.3: 1

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

i)　死亡

本プロジェクトでは，死亡判定委員会を設置し，症例の経緯から死因を判定した。治験担当医師と，判定委員会の判定結果を併せて治験薬投与期間中の死亡例一覧（表 3.11: 16），後観察期及び治験終了後の死亡例一覧（表 3.11: 17）に示した。判定委員会で死因が報告された死因と異なった主な理由は，報告された死因が，死亡原因ではなく状況説明だったなどである。なお，死亡例及び因果関係ありと判断された重篤な有害事象の一覧は［CTD 2.7.6_付録 1_Listing 1.33～1.34］に示した。死亡例の詳細は［CTD 2.7.6.3.11_表 3.11: 21］に示した。

本治験では計 48 名の死亡例があった。このうち 38 名が治験薬投与中に死亡した（オロダテロール 5 µg 群 : 4 名［0.8%］，チオトロピウム 2.5 µg 群 : 8 名［1.5%］，5 µg 群 : 9 名［1.7%］， チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群 : 8 名［1.5%］，5 µg/ 5 µg 群 : 9 名［1.7%］）。後観察期での死亡例は 3 名であった（チオトロピウム 2.5 µg 群，チオトロピウム 5 µg 群，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群に各 1 名）。治験終了後の死亡例は 7 名であった（オロダテロール 5 µg 群 : 1 名，チオトロピウム 2.5 µg 群，5 µg 群，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群に各 2 名）。治験薬投与中の死亡例のうち 1 名で治験担当医師により治験薬との因果関係がありと判断された（チオトロピウム 2.5 µg 群の急性膵炎）。

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

表 3.11: 16　治験薬投与期間中の死亡例及び治験担当医師と死亡評価判定委員会が判断した主要死因（治験薬投与した集団）

Treatment group	Primary cause of death	
Patient	Investigator assessment	MAC assessment
Olo 5		
50855	Oesophageal carcinoma（食道癌）	Oesophageal carcinoma（食道癌）
51483	Cerebral infarction（脳梗塞）	Cerebrovascular accident（脳血管発作）
54162	Arteriosclerosis coronary artery（冠動脈硬化症）	Sudden cardiac death（心突然死）
58863	COPD（慢性閉塞性肺疾患）	COPD（慢性閉塞性肺疾患）
Tio 2.5		
52748	Cardiac failure（心不全）	Peripheral vascular disease（末梢血管疾患）
53004	Pancreatitis acute（急性膵炎）	Pancreatitis acute（急性膵炎）
54643	Bronchial carcinoma（気管支癌）	Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）
54896	Pulmonary oedema（肺水腫）	COPD（慢性閉塞性肺疾患）
57766	Haematemesis（吐血）	Gastrointestinal haemorrhage（胃腸出血）
58209	Cerebrovascular accident（脳血管発作）	Cerebrovascular accident（脳血管発作）
59417	Cardiac failure（心不全）	Pneumonia（肺炎）
70349	Respiratory failure（呼吸不全）	Death（死亡）
Tio 5		
51561	Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）	Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）
52353	Multi−organ failure（多臓器不全）	Lung adenocarcinoma metastatic（遠隔転移を伴う肺腺癌）
52388	Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）	Death（死亡）
52401	Renal cancer（腎癌）	Renal cancer（腎癌）
52804	Death（死亡）	Death（死亡）
52960	Amyotrophic lateral sclerosis（筋萎縮性側索硬化症）	Amyotrophic lateral sclerosis（筋萎縮性側索硬化症）
55724	COPD（慢性閉塞性肺疾患）	COPD（慢性閉塞性肺疾患）
58606	Cardiac failure acute（急性心不全）	Sudden cardiac death（心突然死）
70253	Multi−organ failure（多臓器不全）	COPD（慢性閉塞性肺疾患）
T+O 2.5/5		
50450	Cardio−respiratory arrest（心肺停止）	Sudden cardiac death（心突然死）
52330	Glioblastoma multiforme（多形性神経膠芽細胞腫）	Glioblastoma（神経膠芽細胞腫）
53977	Pancreatitis acute（急性膵炎）	Pancreatitis acute（急性膵炎）
54372	Oesophageal carcinoma（食道癌）	Oesophageal carcinoma（食道癌）
54964	Ventricular fibrillation（心室細動）	Sudden cardiac death（心突然死）
55921	Lung cancer metastatic（遠隔転移を伴う肺癌）	Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）
56001	Pulmonary mass（肺腫瘤）	Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）
58809	Death（死亡）	COPD（慢性閉塞性肺疾患）

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

表 3.11:16　治験薬投与期間中の死亡例及び治験担当医師と死亡評価判定委員会が判断した主要死因（治験薬投与した集団）（続き）

Treatment group	Primary cause of death	
Patient	Investigator assessment	MAC assessment
T+O 5/5		
50160	Death（死亡）	Death（死亡）
52043	Pulmonary mass（肺腫瘤）	Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）
54563	Peripheral vascular disorder（末梢血管障害）	Peripheral vascular thrombosis（末梢血管血栓症）
54880	Cardiopulmonary failure（心肺不全）	Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）
55047	Cardiac arrest（心停止）	Sudden cardiac death（心突然死）
55369	Brain neoplasm（脳新生物）	Brain neoplasm（脳新生物）
57200	Sudden death（突然死）	Sudden death（突然死）
57655	Cardio−respiratory arrest（心肺停止）	Sudden cardiac death（心突然死）
59419	Haemorrhagic stroke（出血性卒中）	COPD（慢性閉塞性肺疾患）

注：主要死因は MedDRA version 16.1 に基づく
注：主要死因のみ記載。複数の有害事象による死亡例あり
引用元：CTD 5.3.5.1-12_試験 1237.5_Table 12.3.1: 1

表 3.11: 17　後観察期及び治験終了後の死亡例及び治験担当医師と死亡評価判定委員会が判断した主要死因（治験薬投与した集団）

Trial period		Primary cause of death	
Treatment assigned	Patient	Investigator assessment	MAC assessment
Post-treatment			
Tio 2.5	51331	Pneumonia（肺炎）	COPD（慢性閉塞性肺疾患）
Tio 5	50392	Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）	Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）
T+O 5/5	55226	Respiratory failure（呼吸不全）	COPD（慢性閉塞性肺疾患）
Post-study			
Olo 5	51840	Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）	Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）
Tio 2.5	50723	Injury（傷害）	Injury（損傷）
Tio 2.5	53600	Death（死亡）	Death（死亡）
Tio 5	56000	Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）	Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）
Tio 5	70269	Post procedural sepsis（処置後敗血症）	Peripheral vascular disorder（末梢血管障害）
T+O 2.5/5	51925	Respiratory failure（呼吸不全）	COPD（慢性閉塞性肺疾患）
T+O 2.5/5	54297	Pneumonia（肺炎）	Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）

注：主要死因は MedDRA version 16.1 に基づく
注：主要死因のみ記載。複数の有害事象による死亡例あり
引用元：CTD 5.3.5.1-12_Table 12.3.1: 2

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

ii)　重篤な有害事象

重篤な有害事象は全体で 388 名（14.8%）に発現した（オロダテロール 5 μg 群：14.2%，チオトロピウム 2.5 μg 群：12.6%，5 μg 群：15.0%，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群：15.5%，5 μg/ 5 μg 群：16.7%）。全体の 1%超に発現した重篤な有害事象は COPD（5.0%）及び肺炎（1.4%）であった。器官別大分類で「呼吸器，胸郭及び縦隔障害」に含まれる重篤な有害事象の発現割合はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群で他の投与群と比べて高かった（それぞれ 5.7%，5.5%，5.5%，4.8%，8.0%）が，これは主に COPD の発現割合が高いためであった。「心臓障害」に含まれる重篤な有害事象もチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群でやや高かった（それぞれ 1.1%，1.1%，1.7%，1.5%，2.3%）。これはオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群で，主に狭心症（4 名）及び急性心筋梗塞/心筋梗塞（4 名，うち 1 名は心筋梗塞・急性心筋梗塞とも発現）の発現が他の投与群（0～1 名）と比べて多かったことに起因した。

治験担当医師が治験薬と因果関係がありと判断した重篤な有害事象は全体で 17 名に発現した（それぞれ 2 名，2 名，4 名，4 名，5 名）。オロダテロール 5 μg 群では錯乱状態及び COPD，チオトロピウム 2.5 μg 群では急性膵炎及び脳血管発作，チオトロピウム 5 μg 群では脳梗塞，痛風，心房細動及び尿路閉塞，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群では自殺念慮，慢性心不全，尿閉及び良性前立腺肥大症，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群では急性心筋梗塞，急性呼吸不全及び COPD（同じ患者），COPD，良性前立腺肥大症及び大腿骨頚部骨折が報告された。12 名の患者が重篤な有害事象のために投与中止し，このうちチオトロピウム 2.5 μg 群の 1 名の重篤な有害事象は致死的と報告された。重篤な有害事象を発現した 388 名の大半は回復した。

iii)　その他の重要な有害事象

ICH E3 の基準による「他の重要な有害事象」は，全体で 92 名（3.5%）に発現し，オロダテロール 5 μg 群で 27 名（5.1%），チオトロピウム 2.5 μg 群で 19 名（3.6%），5 μg 群で 21 名（4.0%），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群で 11 名（2.1%），5 μg/ 5 μg 群で 14 名（2.7%）であった。

iv)　投与中止に至った有害事象

本治験で計 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象を表 3.11: 18 に示した。

本治験で投与中止に至った有害事象は全体で 194 名（7.4%）に発現し，発現割合は単剤投与群と比較して配合剤投与群で低かった（オロダテロール 5 μg 群：9.3%，チオトロピウム 2.5 μg 群：7.0%，5 μg 群：8.0%，　チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群：　5.6%，5 μg/ 5 μg 群：7.1%）。全体の 0.5%超でみられた投与中止に至った有害事象は COPD（2.5%）及び呼吸困難（0.6%）であった。投与中止に至った COPD の発現割合はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群で最も低かった（それぞれ 3.8%，2.5%，2.8%，0.6%，2.7%）。その他の投与中止に至った有害事象の種類及び発現割合に投与群間で大きな違いはみられなかった。

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

表 3.11: 18 全体で 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象（治験薬投与した集団）

System organ class	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Patients with any AE	49	(9.3)	37	(7.0)	42	(8.0)	29	(5.6)	37	(7.1)	194	(7.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	**28**	**(5.3)**	**17**	**(3.2)**	**20**	**(3.8)**	**4**	**(0.8)**	**17**	**(3.3)**	**86**	**(3.3)**
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	20	(3.8)	13	(2.5)	15	(2.8)	3	(0.6)	14	(2.7)	65	(2.5)
Dyspnoea（呼吸困難）	6	(1.1)	3	(0.6)	5	(0.9)	0		1	(0.2)	15	(0.6)
Acute respiratory failure（急性呼吸不全）	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)	2	(0.1)
Cough（咳嗽）	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		2	(0.1)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)（良性，悪性および詳細不明の新生物［嚢胞およびポリープを含む］）	**7**	**(1.3)**	**7**	**(1.3)**	**8**	**(1.5)**	**10**	**(1.9)**	**3**	**(0.6)**	**35**	**(1.3)**
Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）	1	(0.2)	0		4	(0.8)	3	(0.6)	0		8	(0.3)
Bladder cancer（膀胱癌）	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	2	(0.1)
Lung adenocarcinoma（肺腺癌）	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		3	(0.1)
Lung cancer metastatic（遠隔転移を伴う肺癌）	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		2	(0.1)
Oesophageal carcinoma（食道癌）	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0		2	(0.1)
Prostate cancer（前立腺癌）	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		3	(0.1)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	**0**		**8**	**(1.5)**	**2**	**(0.4)**	**3**	**(0.6)**	**4**	**(0.8)**	**17**	**(0.6)**
Pneumonia（肺炎）	0		2	(0.4)	2	(0.4)	2	(0.4)	1	(0.2)	7	(0.3)
Bronchitis（気管支炎）	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)
Influenza（インフルエンザ）	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)
Nervous system disorders（神経系障害）	**3**	**(0.6)**	**4**	**(0.8)**	**3**	**(0.6)**	**1**	**(0.2)**	**3**	**(0.6)**	**14**	**(0.5)**
Cerebrovascular accident（脳血管発作）	0		2	(0.4)	0		0		0		2	(0.1)
Cerebral infarction（脳梗塞）	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0		2	(0.1)
Headache（頭痛）	1	(0.2)	0		0		0		1	(0.2)	2	(0.1)
Intracranial aneurysm（頭蓋内動脈瘤）	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	2	(0.1)
Transient ischaemic attack（一過性脳虚血発作）	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	2	(0.1)
Cardiac disorders（心臓障害）	**1**	**(0.2)**	**3**	**(0.6)**	**2**	**(0.4)**	**4**	**(0.8)**	**4**	**(0.8)**	**14**	**(0.5)**
Cardiac failure（心不全）	0		2	(0.4)	0		0		0		2	(0.1)
Atrial fibrillation（心房細動）	0		1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		3	(0.1)
Cardio-respiratory arrest（心肺停止）	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	**3**	**(0.6)**	**4**	**(0.8)**	**1**	**(0.2)**	**3**	**(0.6)**	**1**	**(0.2)**	**12**	**(0.5)**
Pancreatitis acute（急性膵炎）	0		2	(0.4)	0		1	(0.2)	0		3	(0.1)

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

表 3.11:18　全体で 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象（治験薬投与した集団）（続き）

System organ class	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	**3**	**(0.6)**	**3**	**(0.6)**	**3**	**(0.6)**	**2**	**(0.4)**	**1**	**(0.2)**	**12**	**(0.5)**
Condition aggravated（状態悪化）	1	(0.2)	0		2	(0.4)	0		0		3	(0.1)
Multi-organ failure（多臓器不全）	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		2	(0.1)
Investigations（臨床検査）	**3**	**(0.6)**	**1**	**(0.2)**	**1**	**(0.2)**	**1**	**(0.2)**	**1**	**(0.2)**	**7**	**(0.3)**
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		1	(0.2)	2	(0.1)
Forced expiratory volume decreased（努力呼気量減少）	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0		2	(0.1)
Psychiatric disorders（精神障害）	**2**	**(0.4)**	**0**		**1**	**(0.2)**	**2**	**(0.4)**	**1**	**(0.2)**	**6**	**(0.2)**
Vascular disorders（血管障害）	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.4)	0		1	(0.2)	5	(0.2)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害，中毒および処置合併症）	4	(0.8)	0		0		0		0		4	(0.2)
Hepatobiliary disorders（肝胆道系障害）	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.1)
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	3	(0.1)
Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害）	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0		2	(0.1)
Ear and labyrinth disorders（耳および迷路障害）	2	(0.4)	0		0		0		0		2	(0.1)
Vertigo（回転性めまい）	2	(0.4)	0		0		0		0		2	(0.1)
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)
Hyperkalaemia（高カリウム血症）	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0		2	(0.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	2	(0.1)

発現割合は各投与群の患者数を分母として算出
MedDRA version 16.1
引用元：CTD 5.3.5.1-12_Table 12.2.2.2: 1

d)　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，バイタルサイン，12 誘導心電図及びホルター心電図の異常の発現割合に，投与群間で大きな違いはみられなかった。

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

3)　まとめ

主要評価項目であった FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 では，配合剤（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 及び 2.5 μg/ 5 μg）で各単剤に対して統計学的に有意な改善が示された。また，既に認可されているチオトロピウム 5 μg と比べてチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg で肺機能の改善がみられ，FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 で統計学的に有意であった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群に対してチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群で，投与 52 週間にわたり一貫した肺機能の改善が認められた。本試験において，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg はともに忍容性が良好であり，安全性に問題は特にみられなかった。

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

表 3.11: 19　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.5）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with adverse events	390	(73.9)	374	(71.2)	381	(72.3)	395	(75.7)	387	(74.1)	1927	(73.4)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	184	(34.8)	176	(33.5)	179	(34.0)	205	(39.3)	182	(34.9)	926	(35.3)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	65	(12.3)	64	(12.2)	67	(12.7)	64	(12.3)	67	(12.8)	327	(12.5)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	24	(4.5)	30	(5.7)	30	(5.7)	40	(7.7)	25	(4.8)	149	(5.7)
Pneumonia (肺炎)	22	(4.2)	11	(2.1)	19	(3.6)	20	(3.8)	19	(3.6)	91	(3.5)
Bronchitis (気管支炎)	11	(2.1)	11	(2.1)	14	(2.7)	14	(2.7)	17	(3.3)	67	(2.6)
Influenza (インフルエンザ)	12	(2.3)	14	(2.7)	10	(1.9)	13	(2.5)	15	(2.9)	64	(2.4)
Urinary tract infection (尿路感染)	10	(1.9)	10	(1.9)	14	(2.7)	13	(2.5)	9	(1.7)	56	(2.1)
Gastroenteritis (胃腸炎)	10	(1.9)	3	(0.6)	6	(1.1)	2	(0.4)	4	(0.8)	25	(1.0)
Pharyngitis (咽頭炎)	10	(1.9)	3	(0.6)	6	(1.1)	7	(1.3)	5	(1.0)	31	(1.2)
Sinusitis (副鼻腔炎)	8	(1.5)	10	(1.9)	8	(1.5)	8	(1.5)	10	(1.9)	44	(1.7)
Cystitis (膀胱炎)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.6)	8	(1.5)	2	(0.4)	15	(0.6)
Oral candidiasis (口腔カンジダ症)	4	(0.8)	7	(1.3)	1	(0.2)	8	(1.5)	7	(1.3)	27	(1.0)
Respiratory tract infection (気道感染)	2	(0.4)	3	(0.6)	2	(0.4)	1	(0.2)	6	(1.1)	14	(0.5)
Rhinitis (鼻炎)	5	(0.9)	6	(1.1)	4	(0.8)	5	(1.0)	2	(0.4)	22	(0.8)
Ear infection (耳感染)	0	(0.0)	4	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.6)	5	(1.0)	12	(0.5)
Viral infection (ウイルス感染)	1	(0.2)	2	(0.4)	4	(0.8)	3	(0.6)	5	(1.0)	15	(0.6)
Herpes zoster (帯状疱疹)	4	(0.8)	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.6)	2	(0.4)	11	(0.4)
Laryngitis (喉頭炎)	1	(0.2)	4	(0.8)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	9	(0.3)
Periodontitis (歯周炎)	4	(0.8)	3	(0.6)	1	(0.2)	3	(0.6)	2	(0.4)	13	(0.5)
Acute sinusitis (急性副鼻腔炎)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.6)	3	(0.6)	9	(0.3)
Candida infection (カンジダ感染)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.6)	1	(0.2)	2	(0.4)	8	(0.3)
Cellulitis (蜂巣炎)	2	(0.4)	3	(0.6)	1	(0.2)	2	(0.4)	2	(0.4)	10	(0.4)
Gastroenteritis viral (ウイルス性胃腸炎)	3	(0.6)	1	(0.2)	2	(0.4)	2	(0.4)	2	(0.4)	10	(0.4)
Lobar pneumonia (大葉性肺炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.6)	1	(0.2)	5	(0.2)
Otitis externa (外耳炎)	3	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.6)	1	(0.2)	2	(0.4)	9	(0.3)
Otitis media (中耳炎)	2	(0.4)	3	(0.6)	1	(0.2)	3	(0.6)	0	(0.0)	9	(0.3)

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

表 3.11:19　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with adverse events	390	(73.9)	374	(71.2)	381	(72.3)	395	(75.7)	387	(74.1)	1927	(73.4)
Sputum purulent (膿性痰)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.6)	0	(0.0)	4	(0.2)
Tooth abscess (歯膿瘍)	1	(0.2)	3	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.4)	8	(0.3)
Tooth infection (歯感染)	0	(0.0)	3	(0.6)	3	(0.6)	2	(0.4)	2	(0.4)	10	(0.4)
Viral upper respiratory tract infection (ウイルス性上気道感染)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.6)	7	(0.3)
Bronchitis bacterial (細菌性気管支炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Diverticulitis (憩室炎)	2	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	5	(0.2)
Erysipelas (丹毒)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	4	(0.2)
Folliculitis (毛包炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.1)
Furuncle (せつ)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.2)
Gastrointestinal infection (消化管感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.1)
Gingivitis (歯肉炎)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.1)
Helicobacter infection (ヘリコバクター感染)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.2)
Infected bites (咬傷感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.4)	4	(0.2)
Infection (感染)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.2)
Lower respiratory tract infection (下気道感染)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.4)	7	(0.3)
Lung infection (肺感染)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Oesophageal candidiasis (食道カンジダ症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	3	(0.1)
Oral herpes (口腔ヘルペス)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.4)	6	(0.2)
Pharyngotonsillitis (咽頭扁桃炎)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.2)
Sepsis (敗血症)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Septic shock (敗血症性ショック)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Tinea pedis (足部白癬)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.4)	6	(0.2)
Tracheobronchitis (気管気管支炎)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Abscess (膿瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Acute tonsillitis (急性扁桃炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Adenoiditis (アデノイド咽頭炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Amoebiasis (アメーバ症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Appendicitis (虫垂炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Bacterial diarrhoea (細菌性下痢)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

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

表 3.11:19　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with adverse events	390	(73.9)	374	(71.2)	381	(72.3)	395	(75.7)	387	(74.1)	1927	(73.4)
Bacterial infection (細菌感染)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Borrelia infection (ボレリア感染)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Bronchopneumonia (気管支肺炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Carbuncle (癰)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cestode infection (条虫感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Chronic hepatitis B (慢性Ｂ型肝炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Chronic hepatitis C (慢性Ｃ型肝炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Chronic sinusitis (慢性副鼻腔炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Clostridium difficile colitis (クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Conjunctivitis infective (感染性結膜炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ear infection bacterial (細菌性耳感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Eczema infected (感染性湿疹)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Enteritis infectious (感染性腸炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Enterocolitis infectious (感染性小腸結腸炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
External ear cellulitis (外耳蜂巣炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Extradural abscess (硬膜外膿瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Eye infection (眼感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Fungal infection (真菌感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Fungal skin infection (皮膚真菌感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Gastrointestinal candidiasis (消化器カンジダ症)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gastrointestinal fungal infection (真菌性消化管感染)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Genital herpes (陰部ヘルペス)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Haemophilus infection (ヘモフィルス感染)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hepatitis C (Ｃ型肝炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hepatitis E (Ｅ型肝炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Herpes simplex (単純ヘルペス)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(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	(0.2)	1	(0.0)
Hordeolum (麦粒腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Incision site infection (切開部位感染)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

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

表 3.11:19　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with adverse events	390	(73.9)	374	(71.2)	381	(72.3)	395	(75.7)	387	(74.1)	1927	(73.4)
Infected dermal cyst (感染性皮膚嚢腫)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
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)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Intertrigo candida (カンジダ性間擦疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Kidney infection (腎感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Klebsiella sepsis (クレブシエラ性敗血症)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Labyrinthitis (迷路炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Laryngitis viral (ウイルス性喉頭炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Localised infection (限局性感染)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Lung abscess (肺膿瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Malaria (マラリア)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Mycoplasma infection (マイコプラズマ感染)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Myringitis (鼓膜炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nasal vestibulitis (鼻前庭炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Onychomycosis (爪真菌症)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Oral fungal infection (口腔真菌感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Otitis media acute (急性中耳炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.1)
Otitis media chronic (慢性中耳炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)
Paronychia (爪囲炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Perineal abscess (会陰膿瘍)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pharyngitis bacterial (細菌性咽頭炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Pneumonia bacterial (細菌性肺炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.1)
Pneumonia pneumococcal (肺炎球菌性肺炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Post procedural infection (処置後感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Psittacosis (オウム病)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pulpitis dental (歯髄炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.1)
Purulence (化膿)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Pyelonephritis (腎盂腎炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Pyoderma (膿皮症)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Rectal abscess (直腸膿瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

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

表 3.11:19　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with adverse events	390	(73.9)	374	(71.2)	381	(72.3)	395	(75.7)	387	(74.1)	1927	(73.4)
Respiratory tract infection viral (ウイルス性気道感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Rhinovirus infection (ライノウイルス感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Skin infection (皮膚感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Staphylococcal infection (ブドウ球菌感染)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Staphylococcal sepsis (ブドウ球菌性敗血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Subcutaneous abscess (皮下組織膿瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)
Syphilis (梅毒)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Tonsillitis (扁桃炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Urethritis (尿道炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Urinary tract infection fungal (真菌性尿路感染)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vaginal infection (腟感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Viral rhinitis (ウイルス性鼻炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Wound infection (創傷感染)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	18	(3.4)	13	(2.5)	22	(4.2)	22	(4.2)	14	(2.7)	89	(3.4)
Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	1	(0.2)	1	(0.2)	5	(0.9)	3	(0.6)	1	(0.2)	11	(0.4)
Prostate cancer (前立腺癌)	3	(0.6)	1	(0.2)	2	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)	8	(0.3)
Basal cell carcinoma (基底細胞癌)	2	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.2)
Benign lung neoplasm (肺の良性新生物)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.1)
Chronic lymphocytic leukaemia (慢性リンパ性白血病)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Gastric cancer (胃癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.1)
Lipoma (脂肪腫)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	4	(0.2)
Lung adenocarcinoma (肺腺癌)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)
Malignant melanoma (悪性黒色腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Skin papilloma (皮膚乳頭腫)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Thyroid neoplasm (甲状腺新生物)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.2)
Adenocarcinoma pancreas (膵腺癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Benign breast neoplasm (乳房の良性新生物)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Benign laryngeal neoplasm (喉頭の良性新生物)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Benign neoplasm of bladder (膀胱の良性新生物)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)

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

表 3.11:19　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with adverse events	390	(73.9)	374	(71.2)	381	(72.3)	395	(75.7)	387	(74.1)	1927	(73.4)
Benign neoplasm of skin (皮膚良性新生物)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Benign ovarian tumour (卵巣良性腫瘍)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Benign salivary gland neoplasm (唾液腺の良性新生物)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Bladder cancer (膀胱癌)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.2)
Bladder neoplasm (膀胱新生物)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Bladder papilloma (膀胱乳頭腫)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Brain neoplasm (脳新生物)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Bronchial carcinoma (気管支癌)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Colon cancer (結腸癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Enchondroma (内軟骨腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Fibroma (線維腫)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gastric neoplasm (胃新生物)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Glioblastoma multiforme (多形性神経膠芽細胞腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Haemangioma of breast (乳房血管腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Haemangioma of liver (肝臓血管腫)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Hepatic cancer (肝癌)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Keratoacanthoma (ケラトアカントーマ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lung adenocarcinoma metastatic (遠隔転移を伴う肺腺癌)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lung cancer metastatic (遠隔転移を伴う肺癌)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Melanocytic naevus (メラノサイト性母斑)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.1)
Meningioma (髄膜腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Metastases to bone (骨転移)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Metastases to central nervous system (中枢神経系転移)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Metastases to lymph nodes (リンパ節転移)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Neuroendocrine carcinoma of the skin (皮膚神経内分泌癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Oesophageal carcinoma (食道癌)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.1)
Renal cancer (腎癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Renal cell carcinoma (腎細胞癌)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Seborrhoeic keratosis (脂漏性角化症)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Small cell lung cancer (小細胞肺癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)

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

表 3.11:19　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with adverse events	390	(73.9)	374	(71.2)	381	(72.3)	395	(75.7)	387	(74.1)	1927	(73.4)
Small cell lung cancer metastatic (遠隔転移を伴う小細胞肺癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Squamous cell carcinoma of skin (皮膚有棘細胞癌)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Tongue neoplasm malignant stage unspecified (舌の悪性新生物、病期不明)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ureteric cancer (尿管癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Uterine leiomyoma (子宮平滑筋腫)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	10	(1.9)	5	(1.0)	6	(1.1)	5	(1.0)	3	(0.6)	29	(1.1)
Anaemia (貧血)	3	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.6)	1	(0.2)	9	(0.3)
Lymphadenopathy (リンパ節症)	2	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)
Polycythaemia (赤血球増加症)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Anaemia megaloblastic (巨赤芽球性貧血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Eosinophilia (好酸球増加症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Haemorrhagic anaemia (出血性貧血)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Idiopathic thrombocytopenic purpura (特発性血小板減少性紫斑病)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Increased tendency to bruise (内出血発生の増加傾向)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Iron deficiency anaemia (鉄欠乏性貧血)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Leukocytosis (白血球増加症)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Leukopenia (白血球減少症)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Neutropenia (好中球減少症)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.1)
Pancytopenia (汎血球減少症)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Thrombocytopenia (血小板減少症)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Immune system disorders (免疫系障害)	3	(0.6)	2	(0.4)	4	(0.8)	1	(0.2)	2	(0.4)	12	(0.5)
Seasonal allergy (季節性アレルギー)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.2)	6	(0.2)
Allergy to arthropod sting (節足動物刺傷アレルギー)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Drug hypersensitivity (薬物過敏症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.1)
Hypersensitivity (過敏症)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Sarcoidosis (サルコイドーシス)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Endocrine disorders (内分泌障害)	1	(0.2)	3	(0.6)	1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.8)	10	(0.4)
Adrenal cyst (副腎嚢胞)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Adrenal mass (副腎腫瘤)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)

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

表 3.11:19　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with adverse events	390	(73.9)	374	(71.2)	381	(72.3)	395	(75.7)	387	(74.1)	1927	(73.4)
Goitre (甲状腺腫)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Hyperparathyroidism primary (原発性副甲状腺機能亢進症)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hyperthyroidism (甲状腺機能亢進症)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hypothyroidism (甲状腺機能低下症)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.1)
Thyroid cyst (甲状腺嚢腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	16	(3.0)	21	(4.0)	29	(5.5)	26	(5.0)	15	(2.9)	107	(4.1)
Hyperglycaemia (高血糖)	3	(0.6)	1	(0.2)	1	(0.2)	5	(1.0)	2	(0.4)	12	(0.5)
Decreased appetite (食欲減退)	1	(0.2)	1	(0.2)	5	(0.9)	3	(0.6)	1	(0.2)	11	(0.4)
Gout (痛風)	1	(0.2)	2	(0.4)	5	(0.9)	2	(0.4)	2	(0.4)	12	(0.5)
Diabetes mellitus (糖尿病)	1	(0.2)	2	(0.4)	4	(0.8)	1	(0.2)	0	(0.0)	8	(0.3)
Hypercholesterolaemia (高コレステロール血症)	2	(0.4)	3	(0.6)	4	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(0.3)
Hyperuricaemia (高尿酸血症)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.4)	1	(0.2)	4	(0.8)	9	(0.3)
Vitamin D deficiency (ビタミンD欠乏)	0	(0.0)	4	(0.8)	2	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)	8	(0.3)
Hyperkalaemia (高カリウム血症)	0	(0.0)	3	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.6)	8	(0.3)
Hyperlipidaemia (高脂血症)	3	(0.6)	1	(0.2)	3	(0.6)	2	(0.4)	2	(0.4)	11	(0.4)
Hypokalaemia (低カリウム血症)	2	(0.4)	3	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.6)	0	(0.0)	8	(0.3)
Type 2 diabetes mellitus (２型糖尿病)	0	(0.0)	3	(0.6)	3	(0.6)	2	(0.4)	0	(0.0)	8	(0.3)
Dehydration (脱水)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.2)
Hyponatraemia (低ナトリウム血症)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	4	(0.2)
Cachexia (悪液質)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Dyslipidaemia (脂質異常症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Electrolyte imbalance (電解質失調)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Failure to thrive (成長障害)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Fluid overload (水分過負荷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Glucose tolerance impaired (耐糖能障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Haemochromatosis (ヘモクロマトーシス)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hypercalcaemia (高カルシウム血症)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hyperphosphataemia (高リン酸塩血症)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hypervolaemia (血液量増加症)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hypoglycaemia (低血糖症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)

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

表 3.11:19　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with adverse events	390	(73.9)	374	(71.2)	381	(72.3)	395	(75.7)	387	(74.1)	1927	(73.4)
Hypomagnesaemia (低マグネシウム血症)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Hypovitaminosis (ビタミン欠乏症)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hypovolaemia (血液量減少症)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Psychiatric disorders (精神障害)	23	(4.4)	13	(2.5)	12	(2.3)	21	(4.0)	16	(3.1)	85	(3.2)
Insomnia (不眠症)	6	(1.1)	4	(0.8)	3	(0.6)	9	(1.7)	5	(1.0)	27	(1.0)
Depression (うつ病)	4	(0.8)	5	(1.0)	4	(0.8)	2	(0.4)	8	(1.5)	23	(0.9)
Anxiety (不安)	7	(1.3)	2	(0.4)	3	(0.6)	2	(0.4)	1	(0.2)	15	(0.6)
Confusional state (錯乱状態)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.6)	0	(0.0)	5	(0.2)
Panic attack (パニック発作)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Psychotic disorder (精神病性障害)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	4	(0.2)
Sleep disorder (睡眠障害)	2	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.2)
Abnormal behaviour (異常行動)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Agitation (激越)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Apathy (無感情)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bipolar disorder (双極性障害)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Burnout syndrome (燃え尽き症候群)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Drug abuse (薬物乱用)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Major depression (大うつ病)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nightmare (悪夢)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Psychiatric decompensation (精神的機能代償不全)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Restlessness (落ち着きのなさ)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Suicidal ideation (自殺念慮)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Suicide attempt (自殺企図)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tic (チック)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nervous system disorders (神経系障害)	41	(7.8)	48	(9.1)	48	(9.1)	43	(8.2)	41	(7.9)	221	(8.4)
Headache (頭痛)	16	(3.0)	12	(2.3)	16	(3.0)	15	(2.9)	14	(2.7)	73	(2.8)
Dizziness (浮動性めまい)	7	(1.3)	3	(0.6)	9	(1.7)	6	(1.1)	9	(1.7)	34	(1.3)
Syncope (失神)	2	(0.4)	5	(1.0)	8	(1.5)	3	(0.6)	2	(0.4)	20	(0.8)
Sciatica (坐骨神経痛)	2	(0.4)	5	(1.0)	3	(0.6)	2	(0.4)	5	(1.0)	17	(0.6)
Burning sensation (灼熱感)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	4	(0.2)

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

表 3.11:19　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with adverse events	390	(73.9)	374	(71.2)	381	(72.3)	395	(75.7)	387	(74.1)	1927	(73.4)
Carotid artery stenosis (頚動脈狭窄)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Cerebral infarction (脳梗塞)	2	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)
Cerebrovascular accident (脳血管発作)	2	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)
Hypoaesthesia (感覚鈍麻)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	5	(0.2)
Lacunar infarction (ラクナ梗塞)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Migraine (片頭痛)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Neuropathy peripheral (末梢性ニューロパチー)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.2)
Paraesthesia (錯感覚)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	5	(0.2)
Sinus headache (副鼻腔炎に伴う頭痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)
Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.1)
Tremor (振戦)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	5	(0.2)
Amputation stump pain (断端痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Amyotrophic lateral sclerosis (筋萎縮性側索硬化症)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Aphasia (失語症)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ataxia (運動失調)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Balance disorder (平衡障害)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Carpal tunnel syndrome (手根管症候群)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Cerebral artery embolism (大脳動脈塞栓症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Cerebral small vessel ischaemic disease (虚血性脳小血管疾患)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cerebrovascular disorder (脳血管障害)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cervicobrachial syndrome (頚腕症候群)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cluster headache (群発頭痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Convulsion (痙攣)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Critical illness polyneuropathy (重症疾患多発ニューロパチー)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cubital tunnel syndrome (肘部管症候群)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Dementia (認知症)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Depressed level of consciousness (意識レベルの低下)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Diabetic neuropathy (糖尿病性ニューロパチー)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Diplegia (両麻痺)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Disturbance in attention (注意力障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)

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

表 3.11:19　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with adverse events	390	(73.9)	374	(71.2)	381	(72.3)	395	(75.7)	387	(74.1)	1927	(73.4)
Dysgeusia (味覚異常)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Epilepsy (てんかん)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Haemorrhagic stroke (出血性卒中)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Hypersomnia (過眠症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hyporeflexia (反射減弱)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Intracranial aneurysm (頭蓋内動脈瘤)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lethargy (嗜眠)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Loss of consciousness (意識消失)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Lumbar radiculopathy (腰髄神経根障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Memory impairment (記憶障害)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Multiple sclerosis (多発性硬化症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nerve compression (神経圧迫)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Nervous system disorder (神経系障害)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Neuralgia (神経痛)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.1)
Neuritis (神経炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Neurological symptom (神経学的症状)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Occipital neuralgia (後頭神経痛)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Parkinson's disease (パーキンソン病)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.1)
Parkinsonism (パーキンソニズム)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Polyneuropathy (多発ニューロパチー)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Post herpetic neuralgia (ヘルペス後神経痛)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Presyncope (失神寸前の状態)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Radicular syndrome (根症候群)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Radiculopathy (神経根障害)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Restless legs syndrome (下肢静止不能症候群)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Senile dementia (老年認知症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tarsal tunnel syndrome (足根管症候群)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tension headache (緊張性頭痛)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Trigeminal neuralgia (三叉神経痛)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

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

表 3.11:19　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with adverse events	390	(73.9)	374	(71.2)	381	(72.3)	395	(75.7)	387	(74.1)	1927	(73.4)
VIIth nerve paralysis (第７脳神経麻痺)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vertebral artery stenosis (椎骨動脈狭窄)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vocal cord paralysis (声帯麻痺)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Eye disorders (眼障害)	20	(3.8)	16	(3.0)	16	(3.0)	20	(3.8)	22	(4.2)	94	(3.6)
Cataract (白内障)	3	(0.6)	6	(1.1)	4	(0.8)	4	(0.8)	7	(1.3)	24	(0.9)
Conjunctivitis (結膜炎)	3	(0.6)	2	(0.4)	4	(0.8)	3	(0.6)	3	(0.6)	15	(0.6)
Vision blurred (霧視)	3	(0.6)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.4)	8	(0.3)
Age-related macular degeneration (加齢黄斑変性)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)
Dry eye (眼乾燥)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)	6	(0.2)
Eye haemorrhage (眼出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	4	(0.2)
Eye inflammation (眼の炎症)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.2)
Glaucoma (緑内障)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	6	(0.2)
Visual impairment (視力障害)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	5	(0.2)
Angle closure glaucoma (閉塞隅角緑内障)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Arcus lipoides (角膜リポイド環)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Blepharitis (眼瞼炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Cataract nuclear (核性白内障)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Dacryostenosis acquired (後天性涙道狭窄)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Diabetic retinopathy (糖尿病網膜症)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Eye allergy (眼のアレルギー)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Eye irritation (眼刺激)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Eye pain (眼痛)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Eye pruritus (眼そう痒症)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	4	(0.2)
Eyelid ptosis (眼瞼下垂)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Iridocyclitis (虹彩毛様体炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Macular degeneration (黄斑変性)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Normal tension glaucoma (正常眼圧緑内障)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Ocular hyperaemia (眼充血)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Retinal artery occlusion (網膜動脈閉塞)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Retinal degeneration (網膜変性)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

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

表 3.11:19　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with adverse events	390	(73.9)	374	(71.2)	381	(72.3)	395	(75.7)	387	(74.1)	1927	(73.4)
Retinal disorder (網膜障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Retinal haemorrhage (網膜出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Retinal tear (網膜裂孔)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Scotoma (暗点)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Uveitis (ブドウ膜炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vitreous detachment (硝子体剥離)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vitreous floaters (硝子体浮遊物)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Vitreous haemorrhage (硝子体出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vitreous opacities (硝子体混濁)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.1)
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	8	(1.5)	7	(1.3)	6	(1.1)	15	(2.9)	3	(0.6)	39	(1.5)
Vertigo (回転性めまい)	4	(0.8)	2	(0.4)	4	(0.8)	6	(1.1)	1	(0.2)	17	(0.6)
Cerumen impaction (耳垢栓塞)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Deafness (難聴)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.1)
Tinnitus (耳鳴)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	4	(0.2)
Vertigo positional (頭位性回転性めまい)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Deafness bilateral (両耳難聴)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Deafness neurosensory (感音性難聴)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ear pain (耳痛)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.1)
Ear pruritus (耳そう痒症)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hyperacusis (聴覚過敏)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Middle ear inflammation (中耳の炎症)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Neurosensory hypoacusis (感音性聴力低下)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tympanic membrane disorder (鼓膜障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cardiac disorders (心臓障害)	22	(4.2)	25	(4.8)	21	(4.0)	26	(5.0)	24	(4.6)	118	(4.5)
Atrial fibrillation (心房細動)	2	(0.4)	5	(1.0)	2	(0.4)	6	(1.1)	2	(0.4)	17	(0.6)
Angina pectoris (狭心症)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.6)	1	(0.2)	5	(1.0)	11	(0.4)
Cardiac failure (心不全)	3	(0.6)	4	(0.8)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	11	(0.4)
Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.6)	6	(0.2)
Sinus bradycardia (洞性徐脈)	0	(0.0)	3	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Tachycardia (頻脈)	2	(0.4)	1	(0.2)	3	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.2)	7	(0.3)

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

表 3.11:19　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with adverse events	390	(73.9)	374	(71.2)	381	(72.3)	395	(75.7)	387	(74.1)	1927	(73.4)
Bundle branch block left (左脚ブロック)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	3	(0.1)
Bundle branch block right (右脚ブロック)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	5	(0.2)
Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Coronary artery disease (冠動脈疾患)	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)	6	(0.2)
Myocardial infarction (心筋梗塞)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.4)	5	(0.2)
Myocardial ischaemia (心筋虚血)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)
Stress cardiomyopathy (ストレス心筋症)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Supraventricular extrasystoles (上室性期外収縮)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)
Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.2)
Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	4	(0.2)
Acute coronary syndrome (急性冠動脈症候群)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Angina unstable (不安定狭心症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Arrhythmia (不整脈)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Arrhythmia supraventricular (上室性不整脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Arteriosclerosis coronary artery (冠動脈硬化症)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.2)
Atrial flutter (心房粗動)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Atrial tachycardia (心房頻脈)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Atrioventricular block (房室ブロック)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Atrioventricular block complete (完全房室ブロック)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Atrioventricular block first degree (第一度房室ブロック)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Bradycardia (徐脈)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.1)
Cardiac arrest (心停止)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Cardiac failure acute (急性心不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Cardiac failure chronic (慢性心不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cardio-respiratory arrest (心肺停止)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)
Cardiomyopathy (心筋症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cardiopulmonary failure (心肺不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Congestive cardiomyopathy (うっ血性心筋症)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Coronary artery occlusion (冠動脈閉塞)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Heart valve incompetence (心臓弁閉鎖不全)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

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

表 3.11:19　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with adverse events	390	(73.9)	374	(71.2)	381	(72.3)	395	(75.7)	387	(74.1)	1927	(73.4)
Hypertensive heart disease (高血圧性心疾患)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Left ventricular failure (左室不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Mitral valve incompetence (僧帽弁閉鎖不全症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Mitral valve stenosis (僧帽弁狭窄症)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Palpitations (動悸)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Pericardial effusion (心嚢液貯留)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pulmonary valve incompetence (肺動脈弁閉鎖不全症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Right ventricular failure (右室不全)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Sinus arrhythmia (洞性不整脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Sinus tachycardia (洞性頻脈)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Tricuspid valve incompetence (三尖弁閉鎖不全症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ventricular arrhythmia (心室性不整脈)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Ventricular fibrillation (心室細動)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vascular disorders (血管障害)	35	(6.6)	29	(5.5)	27	(5.1)	26	(5.0)	37	(7.1)	154	(5.9)
Hypertension (高血圧)	22	(4.2)	18	(3.4)	19	(3.6)	16	(3.1)	18	(3.4)	93	(3.5)
Haematoma (血腫)	4	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.4)	1	(0.2)	9	(0.3)
Aortic aneurysm (大動脈瘤)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.6)	5	(0.2)
Peripheral vascular disorder (末梢血管障害)	2	(0.4)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.6)	8	(0.3)
Arteriosclerosis (動脈硬化症)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.4)	7	(0.3)
Hypertensive crisis (高血圧クリーゼ)	2	(0.4)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.2)
Hypotension (低血圧)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	5	(0.2)
Varicose vein (静脈瘤)	2	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	5	(0.2)
Angiopathy (血管障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Aortic arteriosclerosis (大動脈硬化症)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Arterial occlusive disease (動脈閉塞性疾患)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Arteritis (動脈炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Circulatory collapse (循環虚脱)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Essential hypertension (本態性高血圧症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Haemorrhage (出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

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

表 3.11:19　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with adverse events	390	(73.9)	374	(71.2)	381	(72.3)	395	(75.7)	387	(74.1)	1927	(73.4)
Hot flush (ほてり)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)
Intermittent claudication (間欠性跛行)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Orthostatic hypotension (起立性低血圧)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Peripheral artery stenosis (末梢動脈狭窄)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Phlebitis (静脈炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Raynaud's phenomenon (レイノー現象)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Thrombophlebitis (血栓性静脈炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Thrombosis (血栓症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vascular insufficiency (血行不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Vascular pain (血管痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vasculitis (血管炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Venous insufficiency (静脈不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Venous thrombosis (静脈血栓症)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	230	(43.6)	215	(41.0)	215	(40.8)	190	(36.4)	202	(38.7)	1052	(40.1)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	182	(34.5)	169	(32.2)	175	(33.2)	153	(29.3)	170	(32.6)	849	(32.4)
Dyspnoea (呼吸困難)	18	(3.4)	20	(3.8)	22	(4.2)	15	(2.9)	17	(3.3)	92	(3.5)
Cough (咳嗽)	14	(2.7)	19	(3.6)	20	(3.8)	14	(2.7)	16	(3.1)	83	(3.2)
Rhinorrhoea (鼻漏)	11	(2.1)	5	(1.0)	3	(0.6)	2	(0.4)	0	(0.0)	21	(0.8)
Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛)	10	(1.9)	6	(1.1)	5	(0.9)	9	(1.7)	6	(1.1)	36	(1.4)
Epistaxis (鼻出血)	0	(0.0)	9	(1.7)	3	(0.6)	0	(0.0)	4	(0.8)	16	(0.6)
Productive cough (湿性咳嗽)	7	(1.3)	2	(0.4)	2	(0.4)	2	(0.4)	3	(0.6)	16	(0.6)
Upper respiratory tract inflammation (上気道の炎症)	7	(1.3)	3	(0.6)	1	(0.2)	2	(0.4)	2	(0.4)	15	(0.6)
Dysphonia (発声障害)	3	(0.6)	5	(1.0)	4	(0.8)	6	(1.1)	6	(1.1)	24	(0.9)
Haemoptysis (喀血)	4	(0.8)	3	(0.6)	2	(0.4)	5	(1.0)	1	(0.2)	15	(0.6)
Sputum increased (喀痰増加)	2	(0.4)	4	(0.8)	5	(0.9)	2	(0.4)	0	(0.0)	13	(0.5)
Dry throat (咽喉乾燥)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.6)	1	(0.2)	1	(0.2)	6	(0.2)
Pulmonary embolism (肺塞栓症)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.6)	4	(0.2)
Pulmonary mass (肺腫瘤)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.6)	8	(0.3)

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

表 3.11:19　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with adverse events	390	(73.9)	374	(71.2)	381	(72.3)	395	(75.7)	387	(74.1)	1927	(73.4)
Sleep apnoea syndrome (睡眠時無呼吸症候群)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.6)	0	(0.0)	6	(0.2)
Acute respiratory failure (急性呼吸不全)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.1)
Hypoxia (低酸素症)	1	(0.2)	2	(0.4)	2	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)	7	(0.3)
Nasal congestion (鼻閉)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.4)	1	(0.2)	6	(0.2)
Nasal obstruction (鼻閉塞)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Nasal oedema (鼻浮腫)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Oropharyngeal discomfort (口腔咽頭不快感)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	5	(0.2)
Pleural effusion (胸水)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.2)
Respiratory tract congestion (気道うっ血)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.2)
Rhinitis allergic (アレルギー性鼻炎)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	2	(0.4)	7	(0.3)
Sneezing (くしゃみ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)
Upper respiratory tract congestion (上気道うっ血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.1)
Upper-airway cough syndrome (上気道咳症候群)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	4	(0.2)
Wheezing (喘鳴)	2	(0.4)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	6	(0.2)
Asthma (喘息)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Bronchial secretion retention (気管支分泌物貯留)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bronchitis chronic (慢性気管支炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Bronchospasm (気管支痙攣)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Dyspnoea exertional (労作性呼吸困難)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Emphysema (肺気腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hypercapnia (高炭酸ガス血症)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Increased viscosity of bronchial secretion (高粘稠性気管支分泌物)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Laryngeal disorder (喉頭障害)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lung disorder (肺障害)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lung infiltration (肺浸潤)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.1)
Nasal polyps (鼻茸)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nasal septum deviation (鼻中隔弯曲)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nocturnal dyspnoea (夜間呼吸困難)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Organising pneumonia (器質化肺炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Oropharyngeal plaque (口腔咽頭プラーク)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

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

表 3.11:19　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with adverse events	390	(73.9)	374	(71.2)	381	(72.3)	395	(75.7)	387	(74.1)	1927	(73.4)
Pharyngeal oedema (咽頭浮腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pharyngeal polyp (咽頭ポリープ)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pleurisy (胸膜炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pleuritic pain (胸膜痛)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pneumonia aspiration (誤嚥性肺炎)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Pneumonitis (肺臓炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pneumothorax (気胸)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pneumothorax spontaneous (自然気胸)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Pulmonary congestion (肺うっ血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pulmonary hypertension (肺高血圧症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Pulmonary oedema (肺水腫)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Respiratory distress (呼吸窮迫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Respiratory failure (呼吸不全)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Rhinitis seasonal (季節性鼻炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Sinus congestion (副鼻腔うっ血)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	5	(0.2)
Sputum discoloured (変色痰)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.1)
Sputum retention (痰貯留)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Stridor (上気道性喘鳴)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Throat irritation (咽喉刺激感)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.1)
Vasomotor rhinitis (血管運動性鼻炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Vocal cord disorder (声帯障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vocal cord inflammation (声帯の炎症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	82	(15.5)	73	(13.9)	73	(13.9)	72	(13.8)	69	(13.2)	369	(14.1)
Diarrhoea (下痢)	18	(3.4)	11	(2.1)	13	(2.5)	16	(3.1)	12	(2.3)	70	(2.7)
Constipation (便秘)	7	(1.3)	8	(1.5)	7	(1.3)	11	(2.1)	4	(0.8)	37	(1.4)
Dry mouth (口内乾燥)	3	(0.6)	5	(1.0)	8	(1.5)	6	(1.1)	11	(2.1)	33	(1.3)
Gastritis (胃炎)	8	(1.5)	9	(1.7)	8	(1.5)	5	(1.0)	3	(0.6)	33	(1.3)
Nausea (悪心)	8	(1.5)	9	(1.7)	4	(0.8)	6	(1.1)	7	(1.3)	34	(1.3)
Abdominal pain (腹痛)	6	(1.1)	4	(0.8)	2	(0.4)	1	(0.2)	7	(1.3)	20	(0.8)
Gastrooesophageal reflux disease (胃食道逆流性疾患)	5	(0.9)	7	(1.3)	4	(0.8)	3	(0.6)	5	(1.0)	24	(0.9)

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

表 3.11:19　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with adverse events	390	(73.9)	374	(71.2)	381	(72.3)	395	(75.7)	387	(74.1)	1927	(73.4)
Toothache (歯痛)	2	(0.4)	7	(1.3)	5	(0.9)	2	(0.4)	0	(0.0)	16	(0.6)
Vomiting (嘔吐)	7	(1.3)	6	(1.1)	7	(1.3)	3	(0.6)	4	(0.8)	27	(1.0)
Dental caries (齲歯)	5	(0.9)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	9	(0.3)
Dyspepsia (消化不良)	4	(0.8)	2	(0.4)	5	(0.9)	2	(0.4)	2	(0.4)	15	(0.6)
Abdominal discomfort (腹部不快感)	1	(0.2)	3	(0.6)	3	(0.6)	4	(0.8)	2	(0.4)	13	(0.5)
Abdominal pain upper (上腹部痛)	3	(0.6)	3	(0.6)	4	(0.8)	3	(0.6)	4	(0.8)	17	(0.6)
Large intestine polyp (大腸ポリープ)	3	(0.6)	4	(0.8)	3	(0.6)	1	(0.2)	0	(0.0)	11	(0.4)
Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	3	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	5	(0.2)
Haemorrhoids (痔核)	2	(0.4)	3	(0.6)	1	(0.2)	3	(0.6)	2	(0.4)	11	(0.4)
Inguinal hernia (鼠径ヘルニア)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.6)	8	(0.3)
Abdominal distension (腹部膨満)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	5	(0.2)
Duodenitis (十二指腸炎)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Food poisoning (食中毒)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.1)
Gastric ulcer (胃潰瘍)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	4	(0.2)
Gastritis atrophic (萎縮性胃炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.1)
Gastrointestinal disorder (胃腸障害)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	4	(0.2)
Glossodynia (舌痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.1)
Hiatus hernia (裂孔ヘルニア)	2	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)
Intestinal obstruction (腸閉塞)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.1)
Irritable bowel syndrome (過敏性腸症候群)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Mouth ulceration (口腔内潰瘍形成)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	5	(0.2)
Pancreatitis acute (急性膵炎)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Stomatitis (口内炎)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)
Abdominal adhesions (腹部癒着)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Abdominal hernia (腹部ヘルニア)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.1)
Abdominal pain lower (下腹部痛)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.1)
Anal fissure (裂肛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Anal fistula (痔瘻)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Anal skin tags (肛門皮膚垂)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Aphthous stomatitis (アフタ性口内炎)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)

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

表 3.11:19　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with adverse events	390	(73.9)	374	(71.2)	381	(72.3)	395	(75.7)	387	(74.1)	1927	(73.4)
Breath odour (呼気臭)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Coeliac disease (セリアック病)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Colitis (大腸炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Crohn's disease (クローン病)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Diverticular perforation (憩室穿孔)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Diverticulum (憩室)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Diverticulum intestinal (腸憩室)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Duodenal polyp (十二指腸ポリープ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Duodenal ulcer (十二指腸潰瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Dysphagia (嚥下障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Enteritis (小腸炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Enterocolitis (腸炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Epigastric discomfort (心窩部不快感)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Eructation (おくび)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Frequent bowel movements (排便回数増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Gastric polyps (胃ポリープ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gastritis erosive (びらん性胃炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gastrointestinal pain (消化器痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gingival disorder (歯肉障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Glossitis (舌炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Haematemesis (吐血)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Haematochezia (血便排泄)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.1)
Impaired gastric emptying (胃排出不全)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Intestinal infarction (腸梗塞)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lip haemorrhage (口唇出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lip ulceration (口唇潰瘍)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Loose tooth (弛緩歯)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Melaena (メレナ)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Mouth haemorrhage (口腔内出血)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Oesophageal pain (食道痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

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

表 3.11:19　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with adverse events	390	(73.9)	374	(71.2)	381	(72.3)	395	(75.7)	387	(74.1)	1927	(73.4)
Oesophagitis (食道炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Oral disorder (口腔障害)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Oral mucosa erosion (口腔粘膜びらん)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Oral pruritus (口腔そう痒症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pancreatic cyst (膵嚢胞)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Pancreatic duct dilatation (膵管拡張)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pancreatic pseudocyst (膵仮性嚢胞)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pancreatic steatosis (膵脂肪変性)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Pancreatitis chronic (慢性膵炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Peptic ulcer (消化性潰瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Periodontal disease (歯周病)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Rectal haemorrhage (直腸出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Rectal ulcer (直腸潰瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Retroperitoneal haematoma (後腹膜血腫)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Salivary gland calculus (唾液腺結石)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Small intestinal obstruction (小腸閉塞)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Tongue geographic (地図状舌)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tooth disorder (歯の障害)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tooth loss (歯の脱落)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Umbilical hernia (臍ヘルニア)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	3	(0.6)	10	(1.9)	8	(1.5)	5	(1.0)	7	(1.3)	33	(1.3)
Hepatic cyst (肝嚢胞)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.6)	5	(0.2)
Hepatic function abnormal (肝機能異常)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.2)	5	(0.2)
Cholecystitis (胆嚢炎)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Cholelithiasis (胆石症)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	5	(0.2)
Hepatitis (肝炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Bile duct obstruction (胆管閉塞)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bile duct stone (胆管結石)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.1)
Biliary cirrhosis primary (原発性胆汁性肝硬変)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Biliary colic (胆道仙痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

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

表 3.11:19　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with adverse events	390	(73.9)	374	(71.2)	381	(72.3)	395	(75.7)	387	(74.1)	1927	(73.4)
Biliary dilatation (胆管拡張)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cholangitis (胆管炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cholecystitis acute (急性胆嚢炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Gallbladder pain (胆嚢痛)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hepatic steatosis (脂肪肝)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hepatitis alcoholic (アルコール性肝炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Jaundice (黄疸)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Jaundice cholestatic (胆汁うっ滞性黄疸)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Liver injury (肝損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	25	(4.7)	29	(5.5)	17	(3.2)	36	(6.9)	28	(5.4)	135	(5.1)
Pruritus (そう痒症)	3	(0.6)	4	(0.8)	6	(1.1)	5	(1.0)	1	(0.2)	19	(0.7)
Psoriasis (乾癬)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.0)	0	(0.0)	5	(0.2)
Dermatitis contact (接触性皮膚炎)	2	(0.4)	2	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.8)	10	(0.4)
Eczema (湿疹)	3	(0.6)	4	(0.8)	1	(0.2)	4	(0.8)	3	(0.6)	15	(0.6)
Rash (発疹)	1	(0.2)	4	(0.8)	1	(0.2)	2	(0.4)	2	(0.4)	10	(0.4)
Urticaria (蕁麻疹)	4	(0.8)	2	(0.4)	2	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)	10	(0.4)
Dermatitis (皮膚炎)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.6)	7	(0.3)
Dry skin (皮膚乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.1)
Xeroderma (乾皮症)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.6)	5	(0.2)
Dermal cyst (皮膚嚢腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)
Dermatitis allergic (アレルギー性皮膚炎)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Ecchymosis (斑状出血)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Hyperhidrosis (多汗症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.4)	4	(0.2)
Rash macular (斑状皮疹)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.1)
Skin ulcer (皮膚潰瘍)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.4)	6	(0.2)
Acanthosis (表皮肥厚)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Alopecia (脱毛症)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Angioedema (血管浮腫)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Blister (水疱)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Decubitus ulcer (褥瘡性潰瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)

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

表 3.11:19　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with adverse events	390	(73.9)	374	(71.2)	381	(72.3)	395	(75.7)	387	(74.1)	1927	(73.4)
Dermatitis atopic (アトピー性皮膚炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Dermatitis bullous (水疱性皮膚炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Dermatitis diaper (おむつ皮膚炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Drug eruption (薬疹)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Eczema asteatotic (皮脂欠乏性湿疹)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Eczema nummular (貨幣状湿疹)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Erythema (紅斑)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lichen planus (扁平苔癬)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lichen sclerosus (硬化性苔癬)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nail disorder (爪の障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Night sweats (寝汗)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Onychoclasis (爪破損)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Onychogryphosis (爪甲鉤弯症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Papule (丘疹)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Photosensitivity reaction (光線過敏性反応)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Prurigo (痒疹)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pruritus generalised (全身性そう痒症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)
Rosacea (酒さ)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Scar pain (瘢痕痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Seborrhoeic dermatitis (脂漏性皮膚炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)
Senile pruritus (老人性そう痒症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Skin irritation (皮膚刺激)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Skin lesion (皮膚病変)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Skin necrosis (皮膚壊死)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Swelling face (顔面腫脹)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	63	(11.9)	48	(9.1)	63	(12.0)	69	(13.2)	79	(15.1)	322	(12.3)
Back pain (背部痛)	20	(3.8)	10	(1.9)	11	(2.1)	20	(3.8)	13	(2.5)	74	(2.8)
Osteoarthritis (変形性関節症)	6	(1.1)	3	(0.6)	5	(0.9)	3	(0.6)	10	(1.9)	27	(1.0)
Arthralgia (関節痛)	9	(1.7)	4	(0.8)	6	(1.1)	6	(1.1)	9	(1.7)	34	(1.3)

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

表 3.11:19　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with adverse events	390	(73.9)	374	(71.2)	381	(72.3)	395	(75.7)	387	(74.1)	1927	(73.4)
Muscle spasms (筋痙縮)	4	(0.8)	2	(0.4)	4	(0.8)	9	(1.7)	6	(1.1)	25	(1.0)
Musculoskeletal pain (筋骨格痛)	7	(1.3)	9	(1.7)	8	(1.5)	6	(1.1)	6	(1.1)	36	(1.4)
Myalgia (筋肉痛)	6	(1.1)	3	(0.6)	4	(0.8)	4	(0.8)	1	(0.2)	18	(0.7)
Pain in extremity (四肢痛)	5	(0.9)	6	(1.1)	4	(0.8)	4	(0.8)	6	(1.1)	25	(1.0)
Neck pain (頚部痛)	2	(0.4)	1	(0.2)	4	(0.8)	2	(0.4)	2	(0.4)	11	(0.4)
Arthritis (関節炎)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.6)	1	(0.2)	1	(0.2)	7	(0.3)
Bursitis (滑液包炎)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.6)	8	(0.3)
Intervertebral disc protrusion (椎間板突出)	3	(0.6)	2	(0.4)	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.6)	11	(0.4)
Osteoporosis (骨粗鬆症)	3	(0.6)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.6)	9	(0.3)
Spinal osteoarthritis (変形性脊椎症)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.6)	1	(0.2)	3	(0.6)	8	(0.3)
Tendonitis (腱炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.4)	3	(0.6)	7	(0.3)
Bone pain (骨痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.1)
Intervertebral disc degeneration (椎間板変性症)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.2)
Joint swelling (関節腫脹)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	4	(0.2)
Lumbar spinal stenosis (腰部脊柱管狭窄症)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Muscle tightness (筋緊張)	2	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)
Musculoskeletal stiffness (筋骨格硬直)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	4	(0.2)
Periarthritis (関節周囲炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.4)	5	(0.2)
Rheumatoid arthritis (関節リウマチ)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	4	(0.2)
Spinal pain (脊椎痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.4)	4	(0.2)
Synovial cyst (滑液嚢腫)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Arthropathy (関節障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Axillary mass (腋窩腫瘤)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Bone disorder (骨障害)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cervical spinal stenosis (頚部脊柱管狭窄症)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Chest wall mass (胸壁腫瘤)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Chondropathy (軟骨疾患)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Coccydynia (尾骨痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Dupuytren's contracture (デュプイトラン拘縮)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Exostosis (外骨腫)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)

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

表 3.11:19　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with adverse events	390	(73.9)	374	(71.2)	381	(72.3)	395	(75.7)	387	(74.1)	1927	(73.4)
Fascial hernia (筋膜ヘルニア)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Flank pain (側腹部痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.1)
Gouty arthritis (痛風性関節炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Groin pain (鼠径部痛)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Growing pains (成長痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Intervertebral disc disorder (椎間板障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Joint range of motion decreased (関節可動域低下)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Muscle contracture (筋拘縮)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Muscle fatigue (筋肉疲労)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Muscular weakness (筋力低下)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Musculoskeletal chest pain (筋骨格系胸痛)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.2)
Musculoskeletal discomfort (筋骨格不快感)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Myosclerosis (筋硬化症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Myositis (筋炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Osteitis (骨炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Osteochondrosis (骨端症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Osteolysis (骨溶解)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Osteonecrosis (骨壊死)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Osteopenia (骨減少症)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.2)
Rheumatic disorder (リウマチ性障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Scoliosis (側弯症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Spinal column stenosis (脊柱管狭窄症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Spinal disorder (脊椎障害)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.1)
Spondylitis (脊椎炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Synovitis (滑膜炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tenosynovitis (腱鞘炎)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Trigger finger (弾発指)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Vertebral foraminal stenosis (椎間孔狭窄)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	15	(2.8)	15	(2.9)	17	(3.2)	15	(2.9)	17	(3.3)	79	(3.0)
Haematuria (血尿)	3	(0.6)	7	(1.3)	5	(0.9)	3	(0.6)	4	(0.8)	22	(0.8)

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

表 3.11:19　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with adverse events	390	(73.9)	374	(71.2)	381	(72.3)	395	(75.7)	387	(74.1)	1927	(73.4)
Renal failure acute (急性腎不全)	3	(0.6)	1	(0.2)	4	(0.8)	1	(0.2)	0	(0.0)	9	(0.3)
Urinary retention (尿閉)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.6)	2	(0.4)	4	(0.8)	9	(0.3)
Nephrolithiasis (腎結石症)	2	(0.4)	1	(0.2)	3	(0.6)	2	(0.4)	0	(0.0)	8	(0.3)
Proteinuria (蛋白尿)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.6)	6	(0.2)
Renal cyst (腎嚢胞)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.6)	3	(0.6)	9	(0.3)
Calculus ureteric (尿管結石)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.1)
Dysuria (排尿困難)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	3	(0.1)
Nocturia (夜間頻尿)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	5	(0.2)
Renal colic (腎仙痛)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Urethral stenosis (尿道狭窄)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	4	(0.2)
Anuria (無尿)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bladder trabeculation (膀胱肉柱形成)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Glomerulonephritis chronic (慢性糸球体腎炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Hypertonic bladder (緊張性膀胱)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Incontinence (失禁)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Micturition urgency (尿意切迫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Nephritis (腎炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nephrocalcinosis (腎石灰沈着症)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pollakiuria (頻尿)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Renal failure (腎不全)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Renal failure chronic (慢性腎不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Renal impairment (腎機能障害)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Stress urinary incontinence (腹圧性尿失禁)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Urethral pain (尿道痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Urge incontinence (切迫性尿失禁)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Urinary bladder polyp (膀胱ポリープ)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Urinary incontinence (尿失禁)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Urinary tract obstruction (尿路閉塞)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	13	(2.5)	12	(2.3)	9	(1.7)	11	(2.1)	17	(3.3)	62	(2.4)
Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症)	6	(1.1)	6	(1.1)	3	(0.6)	7	(1.3)	10	(1.9)	32	(1.2)

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

表 3.11:19　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with adverse events	390	(73.9)	374	(71.2)	381	(72.3)	395	(75.7)	387	(74.1)	1927	(73.4)
Prostatitis (前立腺炎)	3	(0.6)	2	(0.4)	1	(0.2)	3	(0.6)	2	(0.4)	11	(0.4)
Epididymitis (精巣上体炎)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Erectile dysfunction (勃起不全)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Balanitis (亀頭炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Breast cyst (乳房嚢胞)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Breast tenderness (乳房圧痛)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Fibrocystic breast disease (線維嚢胞性乳腺疾患)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Gynaecomastia (女性化乳房)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Menorrhagia (月経過多)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nipple exudate bloody (血性乳頭滲出液)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nipple pain (乳頭痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Pelvic adhesions (骨盤癒着症)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Penile pain (陰茎痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Prostatic calcification (前立腺石灰化)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Prostatomegaly (前立腺腫大)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Uterine prolapse (子宮脱)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vaginal haemorrhage (膣出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Vulvovaginal pruritus (外陰膣そう痒症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
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)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.1)
Adenomatous polyposis coli (大腸腺腫性ポリポーシス)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Familial tremor (家族性振戦)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	45	(8.5)	25	(4.8)	45	(8.5)	40	(7.7)	33	(6.3)	188	(7.2)
Chest pain (胸痛)	7	(1.3)	4	(0.8)	12	(2.3)	7	(1.3)	5	(1.0)	35	(1.3)
Fatigue (疲労)	8	(1.5)	2	(0.4)	1	(0.2)	6	(1.1)	6	(1.1)	23	(0.9)
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	5	(0.9)	4	(0.8)	8	(1.5)	3	(0.6)	5	(1.0)	25	(1.0)
Pyrexia (発熱)	7	(1.3)	3	(0.6)	3	(0.6)	6	(1.1)	7	(1.3)	26	(1.0)
Influenza like illness (インフルエンザ様疾患)	5	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	7	(0.3)
Chest discomfort (胸部不快感)	4	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.6)	10	(0.4)

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

表 3.11:19　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with adverse events	390	(73.9)	374	(71.2)	381	(72.3)	395	(75.7)	387	(74.1)	1927	(73.4)
Asthenia (無力症)	2	(0.4)	3	(0.6)	1	(0.2)	3	(0.6)	1	(0.2)	10	(0.4)
Condition aggravated (状態悪化)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)
Local swelling (局所腫脹)	2	(0.4)	2	(0.4)	2	(0.4)	3	(0.6)	2	(0.4)	11	(0.4)
Malaise (倦怠感)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.6)	6	(0.2)
Pain (疼痛)	3	(0.6)	1	(0.2)	3	(0.6)	1	(0.2)	0	(0.0)	8	(0.3)
Inflammation (炎症)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	2	(0.4)	1	(0.2)	6	(0.2)
Multi-organ failure (多臓器不全)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.1)
Adverse drug reaction (医薬品副作用)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Chills (悪寒)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)
Cyst (嚢胞)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Death (死亡)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.1)
Discomfort (不快感)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Drug ineffective (薬効欠如)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Drug intolerance (薬物不耐性)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Dysplasia (異形成)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Electrocution (感電死)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Exercise tolerance decreased (運動耐性低下)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Facial pain (顔面痛)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Feeling hot (熱感)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
General physical health deterioration (全身健康状態低下)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Generalised oedema (全身性浮腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Hernia (ヘルニア)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Idiosyncratic drug reaction (薬物特異体質反応)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Impaired healing (治癒不良)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Medical device pain (医療機器による疼痛)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Mucosal dryness (粘膜乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Nodule (小結節)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Oedema (浮腫)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.2)
Sudden death (突然死)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)

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

表 3.11:19　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with adverse events	390	(73.9)	374	(71.2)	381	(72.3)	395	(75.7)	387	(74.1)	1927	(73.4)
Systemic inflammatory response syndrome (全身性炎症反応症候群)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Thirst (口渇)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vaccination site reaction (ワクチン接種部位反応)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Investigations (臨床検査)	26	(4.9)	32	(6.1)	20	(3.8)	23	(4.4)	16	(3.1)	117	(4.5)
Blood urine present (尿中血陽性)	6	(1.1)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.6)	1	(0.2)	12	(0.5)
Blood glucose increased (血中ブドウ糖増加)	2	(0.4)	5	(1.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.3)
Gamma-glutamyltransferase increased (γーグルタミルトランスフェラーゼ増加)	2	(0.4)	2	(0.4)	1	(0.2)	4	(0.8)	1	(0.2)	10	(0.4)
Weight decreased (体重減少)	1	(0.2)	4	(0.8)	3	(0.6)	1	(0.2)	0	(0.0)	9	(0.3)
Alanine aminotransferase increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)	2	(0.4)	3	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(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)	3	(0.6)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.2)
Blood creatine phosphokinase increased (血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	2	(0.4)	3	(0.6)	3	(0.6)	3	(0.6)	3	(0.6)	14	(0.5)
Blood potassium increased (血中カリウム増加)	0	(0.0)	3	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Protein urine present (尿中蛋白陽性)	3	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Blood pressure increased (血圧上昇)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.1)
Electrocardiogram QT prolonged (心電図ＱＴ延長)	1	(0.2)	2	(0.4)	2	(0.4)	1	(0.2)	2	(0.4)	8	(0.3)
Hepatic enzyme increased (肝酵素上昇)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	5	(0.2)
White blood cell count decreased (白血球数減少)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Alanine aminotransferase abnormal (アラニンアミノトランスフェラーゼ異常)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Arteriogram coronary (冠血管造影)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Aspartate aminotransferase abnormal (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Aspergillus test positive (アスペルギルス検査陽性)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
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)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

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

表 3.11:19　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with adverse events	390	(73.9)	374	(71.2)	381	(72.3)	395	(75.7)	387	(74.1)	1927	(73.4)
Blood bilirubin increased (血中ビリルビン増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Blood calcium increased (血中カルシウム増加)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Blood cholesterol increased (血中コレステロール増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Blood creatinine decreased (血中クレアチニン減少)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Blood creatinine increased (血中クレアチニン増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Blood pressure decreased (血圧低下)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Blood testosterone decreased (血中テストステロン減少)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Blood urea increased (血中尿素増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Blood uric acid increased (血中尿酸増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
C-reactive protein increased (Ｃ－反応性蛋白増加)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cardiac murmur (心雑音)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Chest X-ray abnormal (胸部Ｘ線異常)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Electrocardiogram ST segment abnormal (心電図ＳＴ部分異常)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Electrocardiogram ST segment depression (心電図ＳＴ部分下降)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Electrocardiogram T wave inversion (心電図Ｔ波逆転)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Endoscopy upper gastrointestinal tract (上部消化管内視鏡検査)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Eosinophil count increased (好酸球数増加)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Forced expiratory volume decreased (努力呼気量減少)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Free fatty acids increased (遊離脂肪酸増加)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase abnormal (γーグルタミルトランスフェラーゼ異常)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Glucose urine (尿中ブドウ糖)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Glucose urine present (尿中ブドウ糖陽性)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Glycosylated haemoglobin increased (グリコヘモグロビン増加)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Haematocrit decreased (ヘマトクリット減少)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Haematocrit increased (ヘマトクリット増加)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Haemoglobin decreased (ヘモグロビン減少)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Haemoglobin increased (ヘモグロビン増加)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

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

表 3.11:19　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with adverse events	390	(73.9)	374	(71.2)	381	(72.3)	395	(75.7)	387	(74.1)	1927	(73.4)
Hepatitis C virus test positive (C型肝炎ウイルス検査陽性)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Intraocular pressure increased (眼圧上昇)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Liver function test abnormal (肝機能検査異常)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Neutrophil count decreased (好中球数減少)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Neutrophil count increased (好中球数増加)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Occult blood (便潜血)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Occult blood positive (便潜血陽性)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Oxygen saturation decreased (酸素飽和度低下)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Peak expiratory flow rate decreased (最大呼気流量減少)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Platelet count decreased (血小板数減少)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Prostatic specific antigen increased (前立腺特異性抗原増加)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Protein urine (尿蛋白)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Prothrombin time prolonged (プロトロンビン時間延長)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pulmonary function test decreased (肺機能検査値低下)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Red blood cell count decreased (赤血球数減少)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Red blood cell sedimentation rate increased (血沈亢進)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Smear cervix abnormal (子宮頚部スミア異常)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Urine output decreased (尿量減少)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
White blood cell count increased (白血球数増加)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.1)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	39	(7.4)	44	(8.4)	40	(7.6)	36	(6.9)	47	(9.0)	206	(7.9)
Fall (転倒)	6	(1.1)	5	(1.0)	4	(0.8)	8	(1.5)	8	(1.5)	31	(1.2)
Contusion (挫傷)	3	(0.6)	2	(0.4)	4	(0.8)	7	(1.3)	5	(1.0)	21	(0.8)
Ligament sprain (靭帯捻挫)	1	(0.2)	6	(1.1)	2	(0.4)	2	(0.4)	4	(0.8)	15	(0.6)
Arthropod bite (節足動物咬傷)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.8)	8	(0.3)
Laceration (裂傷)	1	(0.2)	2	(0.4)	4	(0.8)	1	(0.2)	2	(0.4)	10	(0.4)
Limb injury (四肢損傷)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.8)	8	(0.3)
Muscle strain (肉離れ)	4	(0.8)	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.6)	2	(0.4)	12	(0.5)
Foot fracture (足骨折)	0	(0.0)	3	(0.6)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.4)	7	(0.3)
Joint dislocation (関節脱臼)	3	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)

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

表 3.11:19　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with adverse events	390	(73.9)	374	(71.2)	381	(72.3)	395	(75.7)	387	(74.1)	1927	(73.4)
Joint injury (関節損傷)	0	(0.0)	3	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.6)	6	(0.2)
Procedural pain (処置による疼痛)	2	(0.4)	3	(0.6)	1	(0.2)	3	(0.6)	1	(0.2)	10	(0.4)
Rib fracture (肋骨骨折)	2	(0.4)	3	(0.6)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	9	(0.3)
Skeletal injury (骨格損傷)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.6)	7	(0.3)
Thermal burn (熱傷)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.6)	5	(0.2)
Tooth fracture (歯牙破折)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.6)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.2)
Chest injury (胸部損傷)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	5	(0.2)
Excoriation (擦過傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.1)
Femur fracture (大腿骨骨折)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.1)
Hand fracture (手骨折)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.1)
Head injury (頭部損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)
Humerus fracture (上腕骨骨折)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Lower limb fracture (下肢骨折)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Scratch (引っかき傷)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	5	(0.2)
Soft tissue injury (軟部組織損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.1)
Wound (創傷)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	6	(0.2)
Alcohol poisoning (アルコール中毒)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Anaemia postoperative (術後貧血)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Animal bite (動物咬傷)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Animal scratch (動物による引っかき傷)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ankle fracture (足関節部骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Arthropod sting (節足動物刺傷)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Bone fissure (骨亀裂)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Brain contusion (脳挫傷)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cervical vertebral fracture (頚椎骨折)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Clavicle fracture (鎖骨骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Corneal abrasion (角膜擦過傷)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ear injury (耳部損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Epicondylitis (上顆炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Exposure to toxic agent (毒性物質曝露)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

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

表 3.11:19　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with adverse events	390	(73.9)	374	(71.2)	381	(72.3)	395	(75.7)	387	(74.1)	1927	(73.4)
Eyelid injury (眼瞼損傷)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Face injury (顔面損傷)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Facial bones fracture (顔面骨骨折)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Femoral neck fracture (大腿骨頚部骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Foreign body (体内異物)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Foreign body in eye (眼内異物)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Fractured coccyx (尾骨骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Gas poisoning (ガス中毒)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Incisional hernia (瘢痕ヘルニア)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Injury (損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ligament rupture (靭帯断裂)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Meniscus injury (半月板損傷)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	4	(0.2)
Multiple injuries (多発性外傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Muscle injury (筋損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Periorbital haemorrhage (眼窩周囲出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Periprosthetic fracture (人工関節周囲骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pneumothorax traumatic (外傷性気胸)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Post laminectomy syndrome (椎弓切除後症候群)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Post procedural contusion (処置後挫傷)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Post vaccination syndrome (ワクチン接種後症候群)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Post-traumatic pain (外傷後疼痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Postoperative ileus (術後イレウス)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Radius fracture (橈骨骨折)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Road traffic accident (交通事故)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Scar (瘢痕)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Skull fractured base (頭蓋底骨折)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Splinter (表在性異物)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Stab wound (刺創)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Subcutaneous haematoma (皮下血腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Subdural haematoma (硬膜下血腫)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

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

表 3.11:19　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with adverse events	390	(73.9)	374	(71.2)	381	(72.3)	395	(75.7)	387	(74.1)	1927	(73.4)
Subdural haemorrhage (硬膜下出血)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tendon injury (腱損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tendon rupture (腱断裂)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Thoracic vertebral fracture (胸椎骨折)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tibia fracture (脛骨骨折)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tooth injury (歯牙損傷)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Traumatic arthropathy (外傷性関節障害)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Traumatic haematoma (外傷性血腫)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Upper limb fracture (上肢骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Wound secretion (創部分泌)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Wrist fracture (手首関節骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Surgical and medical procedures (外科および内科処置)	4	(0.8)	3	(0.6)	4	(0.8)	1	(0.2)	9	(1.7)	21	(0.8)
Tooth extraction (抜歯)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	7	(1.3)	9	(0.3)
Bursa removal (滑液包切除)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Dental implantation (歯科インプラント埋込み)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Endodontic procedure (歯内療法)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Eye operation (眼部手術)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hip arthroplasty (股関節形成)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Leg amputation (下肢切断)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nasal septal operation (鼻中隔手術)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Shoulder operation (肩関節手術)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Sinus operation (副鼻腔手術)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Thyroidectomy (甲状腺摘除)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Social circumstances (社会環境)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Immobile (運動不能)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)

Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

表 3.11: 20　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 1237.5）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with related adverse events	32	(6.1)	24	(4.6)	25	(4.7)	30	(5.7)	36	(6.9)	147	(5.6)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	3	(0.6)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	7	(0.3)
Borrelia infection (ボレリア感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Influenza (インフルエンザ)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Oral candidiasis (口腔カンジダ症)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Pharyngitis (咽頭炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Urinary tract infection (尿路感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.2)
Decreased appetite (食欲減退)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gout (痛風)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hypokalaemia (低カリウム血症)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hypovolaemia (血液量減少症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Psychiatric disorders (精神障害)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.2)
Anxiety (不安)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Confusional state (錯乱状態)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Insomnia (不眠症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Suicidal ideation (自殺念慮)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tic (チック)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nervous system disorders (神経系障害)	6	(1.1)	3	(0.6)	1	(0.2)	3	(0.6)	4	(0.8)	17	(0.6)
Headache (頭痛)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	6	(0.2)
Burning sensation (灼熱感)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Cerebral infarction (脳梗塞)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cerebrovascular accident (脳血管発作)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Dizziness (浮動性めまい)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.2)
Dysgeusia (味覚異常)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

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

表 3.11:20　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 1237.5）（続き）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with related adverse events	32	(6.1)	24	(4.6)	25	(4.7)	30	(5.7)	36	(6.9)	147	(5.6)
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)	1	(0.0)
Syncope (失神)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tremor (振戦)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Eye disorders (眼障害)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.1)
Angle closure glaucoma (閉塞隅角緑内障)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vision blurred (霧視)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Visual impairment (視力障害)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Vertigo (回転性めまい)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Cardiac disorders (心臓障害)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.4)	5	(1.0)	4	(0.8)	13	(0.5)
Atrial fibrillation (心房細動)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	4	(0.2)
Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Arrhythmia (不整脈)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Atrial flutter (心房粗動)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Atrioventricular block first degree (第一度房室ブロック)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bundle branch block left (左脚ブロック)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cardiac failure chronic (慢性心不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Sinus tachycardia (洞性頻脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Supraventricular extrasystoles (上室性期外収縮)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tachycardia (頻脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Vascular disorders (血管障害)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.6)	1	(0.2)	6	(0.2)
Hypertension (高血圧)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.2)
Hypotension (低血圧)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vasculitis (血管炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)

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

表 3.11:20　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 1237.5）（続き）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with related adverse events	32	(6.1)	24	(4.6)	25	(4.7)	30	(5.7)	36	(6.9)	147	(5.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	8	(1.5)	4	(0.8)	7	(1.3)	5	(1.0)	6	(1.1)	30	(1.1)
Cough (咳嗽)	1	(0.2)	2	(0.4)	4	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)	8	(0.3)
Dyspnoea (呼吸困難)	3	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	4	(0.2)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.1)
Dry throat (咽喉乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.2)
Dysphonia (発声障害)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	6	(0.2)
Acute respiratory failure (急性呼吸不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Bronchospasm (気管支痙攣)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nocturnal dyspnoea (夜間呼吸困難)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Productive cough (湿性咳嗽)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Respiratory tract congestion (気道うっ血)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Sputum discoloured (変色痰)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Throat irritation (咽喉刺激感)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	6	(1.1)	6	(1.1)	5	(0.9)	5	(1.0)	10	(1.9)	32	(1.2)
Dry mouth (口内乾燥)	3	(0.6)	5	(1.0)	4	(0.8)	3	(0.6)	10	(1.9)	25	(1.0)
Diarrhoea (下痢)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.2)
Abdominal discomfort (腹部不快感)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Abdominal distension (腹部膨満)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Abdominal pain (腹痛)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Abdominal pain upper (上腹部痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Constipation (便秘)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nausea (悪心)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pancreatitis acute (急性膵炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

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

表 3.11:20　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 1237.5）（続き）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with related adverse events	32	(6.1)	24	(4.6)	25	(4.7)	30	(5.7)	36	(6.9)	147	(5.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.6)	8	(0.3)
Dermatitis (皮膚炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Dry skin (皮膚乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pruritus (そう痒症)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	4	(0.2)
Rash macular (斑状皮疹)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Senile pruritus (老人性そう痒症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	2	(0.4)	3	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.6)	10	(0.4)
Arthralgia (関節痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)
Back pain (背部痛)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Muscle spasms (筋痙縮)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.2)
Musculoskeletal stiffness (筋骨格硬直)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Myalgia (筋肉痛)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.4)	2	(0.4)	6	(0.2)
Dysuria (排尿困難)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Haematuria (血尿)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Micturition urgency (尿意切迫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Nocturia (夜間頻尿)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Proteinuria (蛋白尿)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Urinary retention (尿閉)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.1)
Urinary tract obstruction (尿路閉塞)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	5	(0.2)
Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.2)
Prostatomegaly (前立腺腫大)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	5	(0.9)	2	(0.4)	3	(0.6)	3	(0.6)	0	(0.0)	13	(0.5)
Chest discomfort (胸部不快感)	3	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Chest pain (胸痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.1)

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

表 3.11:20　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 1237.5）（続き）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	528	(100.0)	525	(100.0)	527	(100.0)	522	(100.0)	522	(100.0)	2624	(100.0)
Total with related adverse events	32	(6.1)	24	(4.6)	25	(4.7)	30	(5.7)	36	(6.9)	147	(5.6)
Asthenia (無力症)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Chills (悪寒)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Condition aggravated (状態悪化)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Feeling hot (熱感)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Malaise (倦怠感)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Thirst (口渇)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Investigations (臨床検査)	1	(0.2)	3	(0.6)	4	(0.8)	4	(0.8)	5	(1.0)	17	(0.6)
Electrocardiogram QT prolonged (心電図ＱＴ延長)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.4)	5	(0.2)
Blood bilirubin increased (血中ビリルビン増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
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	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.1)
Blood pressure increased (血圧上昇)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Blood urine present (尿中血陽性)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Electrocardiogram ST segment depression (心電図ＳＴ部分下降)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Electrocardiogram T wave inversion (心電図Ｔ波逆転)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Peak expiratory flow rate decreased (最大呼気流量減少)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pulmonary function test decreased (肺機能検査値低下)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Weight decreased (体重減少)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(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)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Femoral neck fracture (大腿骨頚部骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)

Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

表 3.11: 21　　死亡した患者の詳細（経過）試験 1237.5

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。

Type of Event:

FATAL: Fatal Serious Adverse Events

- SAER: Drug-related or trial-related Serious Adverse Events
- SAELD: Serious Adverse Events leading to discontinuation
- SAE: All other Serious Adverse Events
- AELD: Non-Serious Adverse Events leading to discontinuation

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

概要

1237_0005_50160

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		50160	
Age (years) at study entry:	70	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	United States	**Site number:**		1005	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Death	Fatal	06 Dec 翌年*	06 Dec 翌年*	20[redacted]-RU-00712BP (3)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	01 Nov 同年*	.
T+O 5/5	22 Nov [redacted]	19 Nov 翌年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：50160） は，70 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 11 月 1 日に米国の施設番号 1005 で同意取得した。治験登録時の体重は 75 kg，身長は 188 cm であった。

COPD 罹病期間は 2 年 10 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，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.860 L（予測値に対する割合は 52.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 31.00%であった。

既往歴は，高コレステロール血症，腹部大動脈瘤，関節リウマチ，及び骨粗鬆症であった。

治験組入れ時の併用薬は，acetylsalicylic acid（Aspirin®），atorvastatin calcium，及び multi-vitamins であった。

死亡

患者は [redacted] 年 11 月 22 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5/ 5 µg を投与開始し，最終投与日は 翌年* 年 11 月 19 日であった。治験実施計画書に従って治験を完了した。

治験薬の最終投与 17 日後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，患者が原因不明で死亡した（基本語：死亡）と報告された。死亡は治験終了後であった。剖検は実施されなかった。

有害事象発現時に使用された併用薬は，acetylsalicylic acid（Aspirin®），atorvastatin calcium，及び multi-vitamins であった。

治験担当医師は死亡を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

概要

1237_0005_50392

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		50392	
Age (years) at study entry:	76	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	United States	**Site number:**		1010	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Chronic obstructive pulmonary disease	AELD	25 Jun 同年*	01 Jul 同年*	N/A
Lung neoplasm malignant	Fatal	17 Jul 同年*	18 Oct 同年*	20[redacted]-RU-00474BP (4)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	12 Mar 同年*	.
Tio 5	05 Apr [redacted]	24 Jun 同年*
Study termination	24 Jul 同年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：50392）は，76 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 3 月 12 日に米国の施設番号 1010 で同意取得した。治験登録時の体重は 80 kg，身長は 173 cm であった。

COPD 罹病期間は 6 年 5 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，抗生物質の投与が 1 クール，ステロイド剤の投与が 1 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.150 L（予測値に対する割合は 42.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 45.00%であった。

既往歴は，顔の基底細胞癌（3年前* 年に摘出），環境アレルギー（6年前* 年），2 型糖尿病（6年前* 年），高脂血症（6年前* 年），高血圧（6年前* 年），骨粗鬆症（12年前* 年），左手デュピュイトラン拘縮（12年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は，acetylsalicylic acid（Aspirin®），enalapril，dietary supplement（Ultimate 10 probiotic®），*Camellia sinensis*（Green tea extract），fish oil，simvastatin，metformin hydrochloride，loratadine，mometasone furoate（Asmanex®），multivitamins（Ultimate man 50 plus®），hyaluronic acid，glimepiride，vitamin D，multi-enzymes，及び montelukast sodium（Singulair®）であった。スクリーニング中には上記に追加して mometasone furoate-formoterol fumarate dihydrate FDC（Dulera®）を 同年* 年 3 月 16 日まで投与された。

慢性閉塞性疾患，肺の悪性新生物

患者は [redacted] 年 4 月 5 日から二重盲検でチオトロピウム 5 µg を投与開始し，最終投与日は 同年* 年 6 月 24 日であった。

同年* 年 6 月 25 日に COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の非重篤な有害事象を発現した。COPD の増悪のため，治験薬を投与中止した。COPD の増悪のために azithromycin（Zithromax®）及び methylprednisolone（Medrol® Dosepak）を，COPD のために salmeterol

*：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

xinafoate-fluticasone propionate FDC（Seretide®）及び mometasone furoate（Asmanex®）を投与された。同年* 年 7 月 1 日に COPD の増悪から回復した。

最終投与 23 日後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に肺癌（基本語：**肺の悪性新生物**）の重篤な有害事象と診断された（肺癌の種類及びグレードは報告されていない）。患者は本有害事象の治療を拒否した。

最終投与 116 日後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に肺の悪性新生物のため死亡した。治験担当医師は多量の喫煙歴（60 pack years）が肺の悪性新生物の原因である可能性が高いと報告した。剖検は実施されなかった。

両有害事象の発現時に使用された併用薬は，multivitamins-multiminerals（Centrum® Silver® men plus），acetylsalicylic acid（Aspirin®），enalapril, dietary supplement（Ultimate 10 probiotic®），*Camellia sinensis*（Green tea extract），fish oil，simvastatin，metformin hydrochloride，loratadine，hyaluronic acid，glimepiride，vitamin D，multi-enzymes，salmeterol xinafoate--fluticasone propionate FDC（Seretide®），及び montelukast sodium（Singulair®）であった。

治験担当医師は COPD の増悪及び肺の悪性新生物を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

概要

1237_0005_50450

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		50450	
Age (years) at study entry:	63	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	United States	**Site number:**		1012	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Cardio-respiratory arrest	Fatal SAELD	18 Jan 翌年*	18 Jan 翌年*	20[redacted]-RU-00105BP (5)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	13 Mar 同年*	.
T+O 2.5/5	19 Apr [redacted]	18 Jan 翌年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：50450） は，63 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 3 月 13 日に米国の施設番号 1012 で同意取得した。治験登録時の体重は 71 kg，身長は 173 cm であった。

COPD 罹病期間は 2 カ月，喫煙歴は 100 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.460 L（予測値に対する割合は 47.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 41.00%であった。

既往歴は，季節性アレルギー性鼻炎（12年前* 年より），貧血（前年* 年より），Percocet® アレルギー，Percodan® アレルギー，Talwin® アレルギー（4年前* 年より），糖尿病（4年前* 年より），慢性肩痛（前年* 年より），慢性背部痛（5年前* 年より），関節炎（2年前* 年より），及び神経因性膀胱（4年前* 年より）であった。

治験組入れ時の併用薬は，guaifenesin（Mucinex®），budesonide（Pulmicort®），bethanechol，albuterol，及び ferrous sulfate であった。

スクリーニング中には上記に追加して budesonide-formoterol fumarate dihydrate FDC（Symbicort®）を 同年* 年 3 月 30 日まで投与された。

心肺停止

患者は [redacted] 年 4 月 19 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5/ 5 µg を投与開始した。

翌年* 年 1 月 18 日に息切れを訴え，心肺停止（基本語：**心肺停止**）の重篤な有害事象を発現した。救急外来到着前に心肺機能蘇生が約 80 分行われたが，救急外来到着前には心肺停止状態のままであった。脈拍，呼吸及び心音がなく，自発的運動もなかった。本有害事象に対する治療は行われず，同日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に患者は死亡した。剖検は実施されなかった。

患者には高脂血症，高血圧，虚血性心疾患，心不全，不整脈，心内膜心筋炎，脳卒中，一過性

*：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

虚血発作及び脳血管イベントの既往はなかった。

有害事象発現時に使用された併用薬は，esomeprazole magnesium（Nexium®），bethanechol，budesonide（Pulmicort®），及び ferrous sulfate であった。

治験担当医師は心肺停止を治験薬との関連なしと判断した。

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

概要

1237_0005_50723

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		50723	
Age (years) at study entry:	58	**Sex:**	Female	**Race:**	White
Country:	United States	**Site number:**		1019	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Fall	Fatal	02 Mar 翌年*	02 Mar 翌年*	20[redacted]-RU-00446BP (5)
Injury	Fatal	02 Mar 翌年*	02 Mar 翌年*	20[redacted]-RU-00446BP (5)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	06 Jan 同年*	.
Tio 2.5	01 Feb [redacted]	30 Jan 翌年*
Study termination	27 Feb 翌年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：50723）は，58 歳，白人女性の COPD 患者で，同年* 年 1 月 6 日に米国の施設番号 1019 で同意取得した。治験登録時の体重は 66 kg，身長は 163 cm であった。

COPD 罹病期間は 10 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，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 1 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.020 L（予測値に対する割合は 43.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 44.00%であった。

既往歴は，C 型肝炎，うつ病，不眠症，胃食道逆流疾患，左脚骨折（前年* 年 8 月），閉経（12年前* 年），及び過去の薬物アルコール乱用（substance alcohol use）であった。

治験組入れ時の併用薬は，sertraline hydrochloride（Zoloft®），zolpidem tartrate（Ambien®），及び omeprazole（Prilosec®）であった。

転倒，損傷

患者は[redacted] 年 2 月 1 日から二重盲検でチオトロピウム 2.5 µg を投与開始し，最終投与日は 翌年* 年 1 月 30 日であり，治験実施計画書に従って治験を完了した。

治験薬の最終投与 31 日後の[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に**転倒**の重篤な有害事象を発現し，もう一つの重篤な有害事象である転倒による外傷（基本語：**損傷**）に至った。両有害事象とも同日（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の死亡に至った。有害事象の治療は行われなかった。剖検は実施されなかった。

有害事象発現時に使用された併用薬は，sertraline hydrochloride（Zoloft®），zolpidem tartrate（Ambien®），simvastatin，及び omeprazole（Prilosec®）であった。

治験担当医師は転倒及び損傷を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

概要

1237_0005_50855

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		50855	
Age (years) at study entry:	64	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	United States	**Site number:**		1021	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Esophageal carcinoma	Fatal SAELD	05 Jul 同年*	06 Oct 同年*	20[redacted]-RU-00301BP (11)
Neutropenic sepsis	SAE	06 Oct 同年*	06 Oct 同年*	20[redacted]-RU-00301BP (11)
Renal failure acute	SAE	06 Oct 同年*	06 Oct 同年*	20[redacted]-RU-00301BP (11)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	19 Jan 同年*	.
Olodaterol 5.0	20 Feb [redacted]	05 Jul 同年*
Study termination	12 Jul 同年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：50855）は，64 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 1 月 19 日に米国の施設番号 1021 で同意取得した。治験登録時の体重は 84 kg，身長は 178 cm であった。

COPD 罹病期間は 12 年 0 カ月，喫煙歴は 48 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 1 クール，ステロイド剤の投与が 1 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.640 L（予測値に対する割合は 19.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 25.00%であった。

既往歴は，血管運動性鼻炎（20年前* 年），高脂血症（8年前* 年），2 型糖尿病（11年前* 年），うつ病不安（2年前* 年 5 月），視野欠損（22年前* 年），うっ血性心不全（4年前* 年），動脈閉塞性疾患（10年前* 年），大動脈硬化症（前年* 年 4 月），高血圧（10年前* 年），痔核（7年前* 年），筋痙攣（2年前* 年 3 月），慢性腎疾患（腎/尿路疾患），左脚手術（43年前* 年），及び腫瘍摘出（41年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は，urosemide，hydrochlorothiazide，potassium chloride，supplemental oxygen，lorazepam，simvastatin，escitalopram oxalate（Lexapro®），及び budesonide（Pulmicort®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して budesonide formoterol fumarate FDC（Symbicort®）を 同年* 年 1 月 27 日まで，ipratropium bromide（Atrovent®）を 同年* 年 1 月 20 日から 同年* 年 2 月 19 日まで投与された。

*：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

食道癌，好中球減少性敗血症，及び急性腎不全

患者は[redacted]年 2 月 20 日から二重盲検でオロダテロール 5 μg を投与開始した。

同年* 年 1 月頃から約 6 カ月間嚥下困難及び体重減少を示した。

同年* 年 7 月 5 日に食道癌の重篤な有害事象が報告された。腹部 CT（検査日不明）で食道に腫瘤を確認し，医学的に重要であることから重篤な有害事象と判断された。

有害事象の発現日（同年* 年 7 月 5 日）に治験薬を投与中止した。治験薬の中止に至る他の有害事象はなかった。

同年* 年 7 月 9 日に食道胃十二指腸鏡検査でも下部食道に脆弱な腫瘤を認め，生検で中分化腺癌であったことから診断が確認された。放射線治療及び化学療法が実施された。

患者は以前（日付不明）より慢性腎疾患の既往を有していた。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬最終投与 92 日後）に疲労及び脱力を発現し入院した。同年* 年 10 月 6 日 20 日に**好中球減少性敗血症**及び**急性腎不全**と診断され，いずれも生命を脅かす有害事象であったことから重篤と判断された。この 2 つの重篤な有害事象に対する治療は実施されなかった。

有害事象発現時に併用薬として escitalopram oxalate（Lexapro®），furosemide，hydrochlorothiazide，lorazepam，potassium chloride，supplemental oxygen，simvastatin，budesonide（Pulmicort®），及び docusate sodium（Colace®）が使用された。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬最終投与 93 日後）に食道癌，好中球減少性敗血症及び急性腎不全の併発により死亡した。剖検は実施されなかった。

治験担当医師は食道癌，好中球減少性敗血症及び急性腎不全がすべて致死的であったと考えたが，好中球減少性敗血症及び急性腎不全は食道癌に起因すると判断し，食道癌を主死因とした。

治験担当医師は食道癌，好中球減少性敗血症及び急性腎不全を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

概要

1237_0005_51331

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		51331	
Age (years) at study entry:	81	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	United States	**Site number:**		1035	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Pneumonia bacterial	SAE	18 Jan 翌年*	N/A	20[redacted]-RU-00110BP (10)
Chronic obstructive pulmonary disease	SAELD	18 Jan 翌年*	N/A	20[redacted]-RU-00110BP (10)
Pneumonia	Fatal	26 Feb 翌年*	26 Feb 翌年*	20[redacted]-RU-00110BP (10)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	02 Mar 同年*	.
Tio 2.5	28 Mar [redacted]	17 Jan 翌年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：51331）は，81 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 3 月 2 日に米国の施設番号 1035 で同意取得した。治験登録時の体重は 73 kg，身長は 183 cm であった。

COPD 罹病期間は 9 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，抗生物質の投与が 1 クール，ステロイド剤の投与が 1 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 1 回，緊急入院は 1 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.680 L（予測値に対する割合は 23.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 39.00%であった。

既往歴は，アレルギー性鼻炎（3年前* 年より），急性呼吸不全（前年* 年 12 月），慢性尿路感染（5年前* 年より），貧血（前年* 年 12 月），levaquin 及び flouroquinolones 薬アレルギー（5年前* 年より），高カリウム血症（前年* 年 12 月），右脚ブロック（2年前* 年より），冠動脈疾患（7年前* 年より），左脚前後枝ブロック（同年* 年 3 月），第 1 度房室ブロック（2年前* 年より），腹部大動脈瘤（10年前* 年及び 9年前* 年にステント挿管術），高血圧，痛風（12年前* 年より），両側膝裏動脈瘤（5年前* 年），骨減少症（3年前* 年より），下肢浮腫（2年前* 年より），腎機能不全（6年前* 年より），夜間頻尿（3年前* 年），椎間板摘出術（9年前* 年），両側白内障手術（22年前* 年），及び両側膝窩動脈摘出（5年前* 年）。

治験組入れ時には，triamcinolone（Nasacort®），clopidogrel（Plavix®），tamsulosin（Flomax®），multivitamins，acetylsalicylic acid（Aspirin®），及び持続気道陽圧が使用されていた。スクリーニング中には上記に追加して ipratropium bromide（Atrovent®）を 同年* 年 3 月 2 日から 同年* 年 3 月 27 日まで投与された。

*：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

細菌性肺炎，慢性閉塞性肺疾患，肺炎

患者は [redacted] 年 3 月 28 日から二重盲検でチオトロピウム 2.5 µg を投与開始し，最終投与日は翌年* 年 1 月 17 日であった。

高カリウム血症，貧血，及び呼吸不全を 前年* 年 12 月から有していた。

翌年* 年 1 月 18 日に入院に至る COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の重篤な有害事象を発現した（同日入院）。COPD の増悪のため治験薬は投与中止した。投与中止に至った他の有害事象は報告されなかった。COPD の増悪の治療として methylprednisolone sodium succinate（Solu-Medrol®），piperacillin-tazobactam，salbutamol sulfate，oxygen，azithromycin，tiotropium（Spiriva®），acetylcysteine（Mucomyst®），及び sulfamethoxazole-trimethoprim FDC(Bactrim® DS)，prednisone，cefdinir（Omnicef®），及び clindamycin を，COPD の治療として budesonide-formoterol fumarate FDC（Symbicort®）を投与された。

上記有害事象の発現日（翌年* 年 1 月 18 日）に*ステノトロフォモナス・マルトフィリア* 肺炎（基本語：**肺炎**）の重篤な有害事象とも診断され，imipenem-cilastatin で治療された。翌年* 年 1 月 19 日に. 高カリウム血症の悪化（基本語：**高カリウム血症**）の非重篤な有害事象を認め，慢性特発性血小板減少症（基本語：**特発性血小板減少性紫斑病**）の非重篤な有害事象と診断された。高カリウム血症の悪化のために glucose，insulin human（Novolin® R）を，高カリウム血症のために sodium polystyrene sulfonate（Kayexalate®）及び calcium gluconate を投与された。しかし特発性血小板減少性紫斑病のための治療は行われなかった。

翌年* 年 1 月 23 日に慢性失血性貧血（基本語：**出血性貧血**）の非重篤な有害事象を発現した。出血性貧血のために濃厚赤血球を，輸血合併症予防に diphenhydramine hydrochloride（Benadryl®）及び paracetamol を投与された。

翌年* 年 1 月 29 日に長期急性介護施設に移された。

翌年* 年 1 月 31 日に鵞口瘡（基本語：**口腔カンジダ症**）を認め nystatin，fluconazole（Diflucan®）及び diphenhydramine-lidocaine-hydrocortisone-nystatin-tetracycline hydrochloride（Magic mouthwash）で治療された。

翌年* 年 2 月 6 日に高カリウム血症の悪化から回復し，翌年* 年 2 月 8 日に出血性貧血から回復した。

翌年* 年 2 月 20 日に家族がホスピスを希望し，静注薬，経口薬，及び抗生剤の投与を中止し，翌年* 年 2 月 21 日にネブライザー治療もすべて中止した。この期間，患者が苦痛のない状態を維持できるようにし酸素及び疼痛治療のみが与えられた。

翌年* 年 2 月 26 日に肺炎による呼吸不全（基本語：**肺炎**）の重篤な有害事象と診断され，同日，死亡に至った。剖検は実施されなかった。担当医は死亡の誘発素因はステージ 3～4 の COPD，高齢，及び悪性の所見のない肺気腫と胸膜斑の両方の器質的肺疾患であるとした。病院の記録による死因は治療不成功，末期 COPD，及び呼吸不全であった。死亡診断書による死因は呼吸不全であった。

*：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

COPD の増悪，細菌性肺炎，特発性血小板減少性紫斑病，及び口腔カンジダ症それぞれの死亡時点での転帰「不明」であった。

上記のすべての有害事象発現時に使用された併用薬は，tamsulosin（Flomax®），paracetamol，oseltamivir phosphate（Tamiflu®），ceftriaxone sodium（Rocephin®），methylprednisolone，enoxaparin sodium（Lovenox®），furosemide（Lasix®），alprazolam（Xanax®），sodium chloride，clorazepate dipotassium（Tranxene®），diphenhydramine hydrochloride（Diphenhist®），fentanyl，lidocaine，morphine，midazolam hydrochloride（Versed®），amino acids-electrolytes-glucose（Clinimix®），acyclovir sodium（Zovirax®），bisacodyl（Ducolax®），triamcinolone（Nasacort®），clopidogrel（Plavix®），multivitamins，acetylsalicylic acid（Aspirin®），CPAP，duloxetine hydrochloride（Cymbalta®），cyproheptadine hydrochloride（Periactin®），bumetanide（Bumex®），soybean oil-purified egg-phospholipids-glycerol-anhydrous sodium hydroxide-water（Intralipid®），bisacodyl, calamine（Calmoseptine®），prochlorperazine，及び morphine sulfate（Roxanol®）であった。

治験担当医師は細菌性肺炎，COPD の増悪，及び肺炎を治験薬との関連なしと判断した。

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

概要

1237_0005_51483

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		51483	
Age (years) at study entry:	85	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	United States	**Site number:**		1039	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Subdural haematoma	SAELD	08 Jan 翌年*	12 Jan 翌年*	20[redacted]-RU-00009BP (20)
Cerebral infarction	Fatal SAELD	08 Jan 翌年*	03 Feb 翌年*	20[redacted]-RU-00009BP (20)
Deep vein thrombosis	SAE	12 Jan 翌年*	27 Jan 翌年*	20[redacted]-RU-00009BP (20)
Failure to thrive	SAE	24 Jan 翌年*	N/A	20[redacted]-RU-00009BP (20)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	07 Nov 同年*	.
Olodaterol 5.0	14 Dec[redacted]	07 Jan 翌年*
Study termination	10 Jan 翌年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：51483）は，85 歳，白人男性の COPD 患者で 同年* 年 11 月 7 日に米国の施設番号 1039 で同意取得した。治験登録時の体重は 83 kg，身長は 173 cm であった。

COPD 罹病期間は 13 年 7 カ月，喫煙歴は 44 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.920 L（予測値に対する割合は 77.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 57.00%であった。

既往歴は，ポリオ，前立腺癌（7年前* 年），うつ病（8年前* 年），右眼網膜剥離（27年前* 年），左眼網膜裂孔（27年前* 年），両耳難聴（前年* 年），両側静脈うっ滞性潰瘍（同年* 年），左脚血栓（深部静脈血栓症）（7年前* 年），静脈瘤（同年* 年），胃食道逆流性疾患（5年前* 年），胃潰瘍（5年前* 年），慢性下痢，過敏性腸症候群（5年前* 年），関節炎（9年前* 年），慢性腎疾患ステージ II（前年* 年），下肢血管複数回手術（7年前* 年），胆嚢摘出後状態（32年前* 年），ヘルニア修復後状態（前年* 年），虫垂切除（72年前* 年），経尿道的前立腺摘除後状態（23年前* 年），右眼複数回手術（27年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は，fluticasone, warfarin sodium（Coumadin®），calcium，colestipol hydrochloride（Colestid®），acetylsalicylic acid（Aspirin®），azithromycin（AzaSite®），cetirizine hydrochloride（Zyrtec®），bumetanide，及び oxybutynin chloride であった。

スクリーニング中には上記に追加して tiotropium（Spiriva®）を 同年* 年 11 月 15 日まで，ipratropium bromide（Atrovent®）を 同年* 年 11 月 16 日から 同年* 年 12 月 14 日まで投与された。

*：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

硬膜下血腫，脳梗塞，深部静脈血栓，老衰

患者は [redacted] 年 12 月 14 日から二重盲検でオロダテロール 5 μg を投与開始し，最終投与は 翌年* 年 1 月 7 日であった。

患者は 8年前* 年にうつ病の既往があり，7年前* 年の左脚血栓（深部静脈血栓）のため warfarin sodium （Coumadin®）を毎日服用し，また 同年* 年には静脈瘤を発現し，さらに心筋梗塞予防のため acetylsalicylic acid（Aspirin®）を毎日服用していたことから，発現した重篤な有害事象の硬膜下血腫は Coumadin®及び Aspirin®の因果関係も疑われた。

翌年* 年 1 月 8 日に転倒して頭部損傷し，無反応状態で入院し，気道保護のため短期間挿管された。CT で 2cm のミッドラインシフトを伴う大きな硬膜下血腫を認め，**硬膜下血腫**の重篤な有害事象と診断された。生命を脅かす有害事象であったことから重篤と判断された。臨床検査では BUN 16 mmol/L，クレアチニン 1.39 mg/dL，白血球数 12.8 x10^9/L，ヘモグロビン 9.2 mmol/L，及び INR 1.9 であった。新鮮凍結血漿を 2 単位及びビタミン K を投与された。翌年* 年 1 月 9 日に右前頭側頭頂骨開頭により硬膜下血腫を摘出した。

入院中に連続遠隔測定で洞性徐脈を認め，循環器科で硬膜下血腫及び手術による心拍異常と考えられた。

入院中の 翌年* 年 1 月 11 日に再度の CT で亜急性心筋梗塞を認め，重篤な有害事象である脳血管閉塞症（基本語：**脳梗塞**）と診断された。治療内容の情報はない。

硬膜下血腫及び脳梗塞のため治験薬を投与中止した。治験薬の中止に至る他の有害事象はなかった。

翌年* 年 1 月 12 日に硬膜下血腫から回復した。

入院中の 翌年* 年 1 月 12 日に鎖骨下静脈カテーテル留置跡に凝血塊を認め，左鎖骨下静脈血栓（基本語で**深部静脈血栓**）の重篤な有害事象と診断された。静脈血栓のため warfarin sodium（Coumadin®）の投与が継続された。本有害事象は医学的に重要であることから重篤と判断された。鎖骨下静脈カテーテルは外された。本有害事象による入院の延期はなかった。

入院中の 翌年* 年 1 月 19 日に非重篤の**転倒**をし，CT で非重篤の鼻骨骨折（基本語：**顔面骨骨折**）を確認した。本有害事象に対する治療は実施されなかった。同日，非重篤の**うつ病**を認め，citalopram hydrobromide（Celexa®）が投与された。

翌年* 年 1 月 20 日に反復嚥下検査を実施し，吸引を伴う非重篤の遅発性の嚥下逆流（基本語：**反射減弱**）を認め，絶食が推奨された。胃瘻も助言したが患者は拒否した。その後患者は反応を示すようになり四肢をすべて動かせるようになった。

翌年* 年 1 月 24 日にホスピスに転院した。このときの臨床検査値は安定していた。

翌年* 年 1 月 24 日に**老衰**の重篤な有害事象を発現し，入院した。治療は行われなかった。

翌年* 年 1 月 27 日に深部静脈血栓から回復した。

*：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

翌年* 年 2 月 3 日に転倒，脳梗塞，及び顔面骨骨折より回復し，後遺症を伴って反射減弱から回復した。

翌年* 年 2 月 3 日に患者は緩和ケアのため移送したホスピスで死亡したと報告された。死因は脳血管閉塞症であった。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硬膜下血腫による二次的な嚥下肺炎であった。

死亡時の老衰及びうつ病の有害事象の転帰は不明であった。

上記の有害事象発現時に使用された併用薬は，fluticasone，calcium，colestipol hydrochloride（Colestid®），acetylsalicylic acid（Aspirin®），azithromycin（AzaSite®），cetirizine hydrochloride（Zyrtec®），及び bumetanide であった。

治験担当医師は脳血管閉塞症，硬膜下血腫，深部静脈瘤，及び老衰を治験薬との関連なしと判断した。

治験担当医師は硬膜下血腫を Coumadin®及び Aspirin®との関連ありと判断した。

*：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

概要

1237_0005_51561

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		51561	
Age (years) at study entry:	81	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Australia	**Site number:**		61002	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	CaseID (version)
Lung neoplasm malignant	Fatal SAELD	26 Mar 翌年*	16 Oct 翌年*	20[redacted]-RD-00478EU (10)
Chronic lymphocytic leukemia	SAE	26 Mar 翌年*	N/A	20[redacted]-RD-00478EU (10)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	21 Oct 同年*	.
Tio 5	21 Nov [redacted]	10 Apr 翌年*
Study termination	24 Apr 翌年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：51561）は，81 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 11 月 21 日にオーストラリアの施設番号 61002 で同意取得した。治験登録時の体重は 104 kg，身長は 189 cm であった。

COPD 罹病期間は 2 年 1 カ月，喫煙歴は 204 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 であった。ベースライン FEV_1 は 1.520 L（予測値に対する割合は 46.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 43.00%であった。

既往歴は，右胸水（2年前* 年），閉塞型睡眠時無呼吸（2年前* 年より），2 型呼吸不全（2年前* 年），右脚熱帯潰瘍（56年前* 年），良性前立腺肥大症（15年前* 年），両側性圧痕浮腫（2年前* 年より），肥満（2年前* 年より），前立腺摘出後血尿（15年前* 年），間欠性意識消失虚脱［原因不明］（2年前* 年），除脈（2年前* 年より），軽度うっ血性心不全（同年* 年より），左脚深部静脈血栓（4年前* 年），両脚静脈瘤（4年前* 年より），肺高血圧症（2年前* 年より），高血圧（4年前* 年），慢性左下肢血栓（3年前* 年），間欠性便秘（前年* 年より），急性腎不全（2年前* 年），尿閉（2年前* 年），及び左肋骨，胸骨，喉頭及び気管骨折（2年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は，budesonide（Pulmicort®），theophylline（Nuelin®），2 L/分酸素の持続気道陽圧，pimeclone hydrochloride（Spiractin®），docusate sodium（Coloxyl®），及び ipratropium bromide（Atrovent®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して tiotropium（Spiriva®）を 同年* 年 10 月 30 日まで，budesonide-formoterol fumarate FDC（Symbicort®）を 同年* 年 11 月 4 日まで，及び furosemide を 同年* 年 11 月 21 日まで投与された。

*：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

肺の悪性新生物，慢性リンパ性白血病

患者は[redacted]年 11 月 21 日から二重盲検でチオトロピウム 5 µg を投与開始した。

翌年* 年 1 月（日付不明）に，患者は非重篤な間欠性の左**胸痛**を発現したが，治療は行われなかった。

翌年* 年 2 月 7 日に非重篤の**頭痛**を発現し，paracetamol（Panadol® Osteo）を投与され 翌年* 年 2 月 9 日に回復した。

翌年* 年 3 月 4 日に間欠性の霞目（基本語：**霧視**）の非重篤な有害事象を発現したが，治療は行われなかった。

翌年* 年 3 月 13 日に再度，非重篤な**頭痛**を発現した。翌年* 年 3 月 14 日に霧視から回復した。

患者の喫煙歴は 204 pack years であった。

翌年* 年 3 月 26 日に定期的な呼吸器外来受診の X 線検査で右肺中葉に病巣を認め，肺癌（基本語：**肺の悪性新生物**）の重篤な有害事象の診断に至った。さらに，右肺腫瘤の経皮的生検で原発性肺癌を示唆する特徴を有する腺癌を確認した。また，同外来受診時の血液検体から**慢性リンパ性白血病**の重篤な有害事象と診断され，これは同日（[redacted]年 3 月 26 日）流動細胞分析法及び免疫表現型臨床検査で確認された。肺の悪性新生物及び慢性リンパ性白血病は医学的判断で重篤と考えられた。

翌年* 年 5 月 28 日にポジトロン断層法で右肺の右肺門リンパ節，縦隔リンパ節，及び鎖骨状リンパ節腫瘤のフルオロデオキシグルコース結合活性を認めた。肺癌はステージ IV の右肺中葉腺癌で傍気管，肺門及び気管分岐下リンパ節に及んでいた。喫煙以外の危険因子はなかった。肺の悪性新生物及び慢性リンパ性白血病の治療のため細胞毒性化学療法が 6 クール実施された。

翌年* 年 4 月 10 日に肺の新生物のため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

翌年* 年 10 月 16 日に患者は肺の悪性新生物のため死亡した。剖検は実施されなかった。

すべての有害事象発現時に使用された併用薬は，budesonide（Pulmicort®），theophylline（Nuelin®），CPAP with 2l/min O2，pimeclone hydrochloride（Spiractin®），docusate sodium（Coloxyl®），ipratropium bromide（Atrovent®），furosemide，tiotropium（Spiriva®）及び budesonide formoterol fumarate FDC（Symbicort®）であった。

治験担当医師は肺の悪性新生物及び慢性リンパ性白血病を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

概要

1237_0005_51840

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		51840	
Age (years) at study entry:	75	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Canada	**Site number:**		2003	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	CaseID (version)
Prostate cancer	SAELD	15 Dec 同年*	N/A	20[redacted]-RU-00140BP (10)
Chronic obstructive pulmonary disease	SAE	01 Jan 翌年*	01 Feb 翌年*	20[redacted]-RU-00019BP (12)
Pneumonia	SAE	13 Jan 翌年*	01 Feb 翌年*	20[redacted]-RU-00019BP (12)
Myocardial infarction	SAE	20 Jan 翌年*	20 Jan 翌年*	20[redacted]-RU-00019BP (12)
Lung neoplasm malignant	Fatal	05 Nov 翌年*	30 Nov 翌年*	20[redacted]-RU-00663BP (6)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	11 Oct 同年*	.
Olodaterol 5.0	03 Nov [redacted]	16 Dec 同年*
Study termination	19 Jan 翌年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：51840）は，75 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 10 月 11 日にカナダの施設番号 2003 で同意取得した。治験登録時の体重は 109 kg，身長は 176 cm であった。

COPD 罹病期間は 3 年 0 カ月，喫煙歴は 74 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.690 L（予測値に対する割合は 58.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 59.00%であった。

既往歴は，睡眠時無呼吸，毛巣嚢腫（2年前* 年に摘出），色盲（75年前* 年），老視（2年前* 年より），高血糖（同年* 年 10 月），高脂血症（11年前* 年より），房室ブロック，冠動脈硬化性心疾患，高血圧（同年* 年 4 月より），腰部捻挫（同年* 年 7 月），時折の下肢痙攣（6年前* 年），胃潰瘍（回復），胆石症，腹部大動脈瘤治療，冠動脈バイパス術（7年前* 年），臍ヘルニア手術，及び心臓ペースメーカー装着（2年前* 年 12 月）。

治験組入れ時に使用された併用薬は，budesonide（Pulmicort®），verapamil hydrochloride（Isoptin®），clopidogrel bisulfate（Plavix®），rosuvastatin calcium（Crestor®），paracetamol（Tylenol®），及び ipratropium bromide（Atrovent®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して budesonide-formoterol fumarate FDC（Symbicort®）を 同年* 年 10 月 16 日まで投与された。

前立腺癌，慢性閉塞性肺疾患，肺炎，心筋梗塞，肺の悪性新生物

患者は[redacted] 年 11 月 3 日から二重盲検でオロダテロール 5 µg を投与開始した。

*：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

同年* 年 11 月 17 日に**尿路感染**の非重篤な有害事象を認め，主治医にこの診断の経過観察を受けた。治療として ciprofloxacin hydrochloride を投与され，流感予防のために influenza vaccine（Fluviral®）も投与された。治験薬に関する処置は行わなかった。同年* 年 12 月 9 日に尿路感染から回復した。

同年* 年 12 月 15 日に予定どおり医師に受診したところ，前立腺癌（基本語：**前立腺癌**）の重篤な有害事象と診断され，医学的に重大と考えられた。放射線療法，及び leuprorelin acetate（Eligard®）及び bicalutamide（Casodex®）によるホルモン療法が行われた。

同年* 年 12 月 16 日に前立腺癌のため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

治験薬の最終投与 16 日後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，入院に至る COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の重篤な有害事象を発現した。COPD の増悪のため budesonide-formoterol fumarate FDC（Symbicort®）を投与され，COPD のため tiotropium（Spiriva®），ipratropium bromide（Atrovent®）及び budesonide（Pulmicort®）を継続投与された。

治験薬の最終投与 28 日後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，**肺炎**の重篤な有害事象と診断され，入院期間の延長に至った。治療のため，moxifloxacin hydrochloride（Avelox®），cefuroxime axetil（Ceftin®），azithromycin（Azithromax®），及び prednisone を投与された。

治験薬の最終投与 35 日後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，呼吸困難を訴えて外来を受診し病院に移され，心筋梗塞の重篤な有害事象を発現した。本事象は生命を脅かすもので入院期間の延長に至った。救急外来で胸部 CT スキャン及び心電図でペースメーカーによる安定したリズムが示された。入院時に心筋梗塞のために fondaparinux sodium（Arixtra®）を投与され，心筋梗塞の管理のため clopidogrel bisulfate（Plavix®）を投与継続された。本有害事象の発現日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に心筋梗塞から回復した。

治験薬の最終投与 36 日後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，トロポニン値が 0.15 μg /L（>0.10 μg /L）であったことから，心筋発作の高い可能性が示された。

翌年* 年 2 月 1 日に COPD の増悪及び肺炎から回復した。

治験薬の最終投与 335 日後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，患者は病院受診し，肺癌（基本語：**肺の悪性新生物**）の重篤な有害事象と診断された。本有害事象は医学的に重大であり，入院に至り，致死的となった。患者は 2年前* 年以来元喫煙者であり過去には過剰なアルコール摂取があった。患者は化学療法による治療を受けた。

すべての有害事象発現時に使用された併用薬は，rosuvastatin calcium（Crestor®），paracetamol（Tylenol®）及び verapamil hydrochloride（Isoptin®）であった。

翌年* 年 11 月 30 日に肺癌のため死亡した。剖検の実施の有無は報告されなかった。

死亡時の前立腺癌の転帰は不明と報告された。

治験担当医師は前立腺癌，心筋梗塞，肺炎，COPD の増悪，及び肺癌を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

概要

1237_0005_51925

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		51925	
Age (years) at study entry:	73	**Sex:**	Female	**Race:**	White
Country:	Canada	**Site number:**		2005	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Respiratory failure	Fatal	24 Feb 2年後*	24 Feb 2年後*	20[redacted]-RU-00528BP (5)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	21 Nov 同年*	.
T+O 2.5/5	23 Dec [redacted]	21 Dec 翌年*
Study termination	11 Jan 2年後*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：51925） は，73 歳，白人女性の COPD 患者で，同年* 年 11 月 21 日にカナダの施設番号 2005 で同意取得した。治験登録時の体重は 68 kg，身長は 178 cm であった。

COPD 罹病期間は 7 年 3 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，抗生物質の投与が 3 クール，ステロイド剤の投与が 1 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 1 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.810 L（予測値に対する割合は 31.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 33.00%であった。

既往歴は，季節性アレルギー性鼻炎，呼吸不全/挿管（6年前* 年），軽度の肺高血圧症，貧血（7年前* 年より），うつ病，時折の不眠症，心不全（NYHA class III 又は IV），心筋梗塞（2年前* 年），肺性心（7年前* 年），非特異性軽度心筋症（7年前* 年），発作性心房細動（6年前* 年より），高血圧（6年前* 年より），腹水（6年前* 年より），胃潰瘍（7年前* 年より），慢性腰痛，及び閉経であった。

治験組入れ時の併用薬は，trazodone，fluticasone propionate（Flovent®），vitamin B12，vitamin C，及び vitamin D であった。

スクリーニング中には上記に追加して tiotropium（Spiriva®）を 同年* 年 12 月 1 日まで，及び ipratropium bromide（Atrovent®）を 同年* 年 12 月 2 日から 同年* 年 12 月 22 日まで投与された。

*：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

呼吸不全

患者は[redacted]年 12 月 23 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5/ 5 μg を投与開始した。

患者は呼吸不全/挿管（6年前* 年），軽度肺性高血圧症，心不全（NYHA class III 又は IV），心筋梗塞（2年前* 年），肺性心（7年前* 年），非特異性軽度心筋症（7年前* 年），及び発作性心房細動（6年前* 年より）の既往を有していた。

翌年* 年 12 月 21 日に治験薬の最終投与が実施され，治験計画書に従って治験を完了した。

治験薬の最終投与 65 日後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，**呼吸不全**の重篤な有害事象を発現し，同日死亡した。自宅での死亡であったと報告された。本有害事象の治療は行われなかった。剖検は実施されなかった。死亡診断書は入手した。

有害事象発現時に使用された併用薬は，vitamin C，vitamin D，trazodone，vitamin B12，及び fluticasone propionate（Flovent®）であった。

治験担当医師は呼吸不全を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

概要

1237_0005_52043

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		52043	
Age (years) at study entry:	73	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Canada	**Site number:**		2008	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Pulmonary mass	Fatal SAELD	30 Mar 翌年*	02 Jan 2年後*	20[redacted]-RU-00037BP (4)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	26 Oct 同年*	.
T+O 5/5	24 Nov [redacted]	30 Mar 翌年*
Study termination	01 May 翌年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：52043） は，73 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 10 月 26 日にカナダの施設番号 2008 で同意取得した。治験登録時の体重は 67 kg，身長は 169 cm であった。

COPD 罹病期間は 3 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，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.270 L（予測値に対する割合は 48.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 34.00%であった。

既往歴は，アレルギー性鼻炎，前立腺癌（6年前* 年），心筋梗塞（18年前* 年），鼠径ヘルニア，骨粗鬆症，及び根治的前立腺摘除（6年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は，calcium-vitamin D 及び risedronate sodium（Actonel®）であった。スクリーニング中には上記に追加して salbutamol sulfate（Ventolin®）を 同年* 年 11 月 9 日まで投与された。

*：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

肺腫瘤

患者は [redacted] 年 11 月 24 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5/ 5 μg を投与開始した。

翌年* 年 1 月に実施した胸部 X 線で陰影を認め，翌年* 年 1 月 17 日に右肺下葉の**肺炎**の非重篤な有害事象の診断に至った。肺炎の治療として moxifloxacin hydrochloride（Avelox®）を投与された。治験薬に関する処置は行わなかった。翌年* 年 2 月 16 日に肺炎から回復した。

肺炎の治療後も状態改善がみられず，再度実施した胸部 X 線で陰影が継続していることを認めた。翌年* 年 3 月 30 日に入院し，PET スキャンで右肺下葉腫瘤（基本語：**肺腫**瘤）の重篤な有害事象の診断に至った。肺腫瘤の治療は実施されなかった。

本有害事象の発現日（[redacted] 年 3 月 30 日）に，肺腫瘤のため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。翌年* 年 4 月に実施された気管支鏡検査の結果から右肺下葉癌の疑いが強いと考えられた。その後の数カ月で患者の状態は徐々に悪化した。

翌年* 年 4 月 28 日に右胸痛（基本語：胸痛）の非重篤な有害事象を発現した。胸痛の治療薬として morphine sulphate pentahydrate（Statex®），naproxen（Naprosyn®），orphenadrine citrate（Norflex®），及び acetaminophen（Tylenol®）を投与された。

すべての有害事象発現時に使用された併用薬は，formoterol fumarate dehydrate- mometasone 17-(2-furoate) FDC（Zenhale®）及び docusate sodium（Colace®），calcium-vitamin D，及び risedronate sodium（Actonel®）であった。

2年後* 年 1 月 2 日に右肺下葉腫瘤のため死亡した。剖検は実施されなかった。

胸痛の有害事象は死亡時に継続していた。

治験担当医師は肺腫瘤を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

概要

1237_0005_52330

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		52330	
Age (years) at study entry:	76	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Germany	**Site number:**		49004	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Glioblastoma multiforme	Fatal SAELD	29 May 同年*	16 Jul 同年*	20[redacted]-RD-00295EU (15)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	06 Dec 前年*	.
T+O 2.5/5	20 Feb [redacted]	04 Jun 同年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：52330） は，76 歳，白人男性の COPD 患者で，前年* 年 12 月 6 日にドイツの施設番号 49004 で同意取得した。治験登録時の体重 90 kg，身長は 174 cm であった。

COPD 罹病期間は 1 年 4 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，抗生物質の投与が 1 クール，ステロイド剤の投与が 1 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.350 L（予測値に対する割合は 48.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 31.00%であった。

既往歴は，脳血管発作（11年前* 年 12 月），大動脈弁及び僧帽弁閉鎖不全症，及び全骨格の変性変化であった。

治験組入れ時の併用薬は，diclofenac sodium（Diclo KD® akut）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

多形性神経膠芽細胞腫

患者は [redacted] 年 2 月 20 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5/ 5 μg を投与開始した。

同年* 年 5 月 29 日に頭からの転倒後に失神を繰り返したため検査入院した。入院時には覚醒し見当識があり，一部攻撃的で，心肺バイタルサインは安定しており，軽度の全身状態低下を認めた。神経学的には間欠性の構語障害及び左腕不全片麻痺（左腕下落傾向）の症状がみられた。診断評価では心臓との関連は除外された。頭部 CT スキャンで骨折が除外され，右大脳半球に脳室の圧迫及び正中線の偏位を伴う明確な脳浮腫がみられ，また右側頭-頭頂部に，周囲に浮腫を伴い急速に増大する 5 cm 大の広範な病巣を認めた。**多形性神経膠芽細胞腫**と診断された。

同年* 年 6 月 4 日に多形性神経膠芽細胞腫のため治験薬を投与中止した。他に報告された有害事象はなかった。同日（[redacted] 年 6 月 4 日）に患者は腫瘍の精密検査のため神経科クリニックに転院した。

メチシリン耐性ブドウ球菌（MRSA）及びバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）の迅速テストの結果は陽性で，脳腫脹のため dexamethasone（Fortecortin®）治療が開始された。

同年* 年 6 月 8 日に右翼状開頭術を施術され，術中 MRI 下で腫瘍は再切除された。MRI で，右側前頭に造影剤を吸収しシルビウス裂溝に触れる円形の占拠性病変を認めた。病巣は右前脳底部で 1 cm 大で周囲を浮腫が囲み，正中の血管は腹側及び頭側に偏位し，腫瘍の前面に到達していた。手術検体の病理所見では，膠芽腫（WHO 分類 IV）が確認された Pantoprazole，doxepin，prothipendyl hydrochloride（Dominal® forte） dexamethasone（Fortecortin®），ceftriaxone，及び sodium hydroxide（Nutriflex Peri®）が投与された。

術後，同年* 年 6 月 11 日まで ICU に移された患者は部分見当識あり，構造障害を示し，ベッドから離れる傾向があった。腕の動作運動低下の改善がみられ，同年* 年 6 月 11 日に観察のため一般病棟に移された。同日，再度失神を発現したため clonidine（Paracefan®）が投与された。その直後に上肺野の出血が始まった。胃内視鏡検査で急性出血の所見のない逆流性食道炎グレード III を認めた。出血は proton pump inhibitors で治療された。血圧は正常で脈拍数は 60～70/分であった。利尿作用がやや低下した。臨床検査では炎症数値が高値であった。聴診で両側上肺野のゼーゼー音及びブンブン音の増加を認め，肺炎が疑われたため ceftriaxone が投与された。

同年* 年 6 月 19 日に介護施設に移された。退院時には患者は覚醒し部分見当識あり，COPD のための肺の補助のみを必要とした。創傷は治癒していなかった。

有害事象発現時に使用された併用薬は，全骨格の変性変化のための diclofenac sodium（Diclo KD® 75 akut）であった。

同年* 年 7 月 16 日に患者は多形性神経膠芽細胞腫のため死亡した（同年* 年 7 月 30 日に義理の息子からの報告あり）。剖検は実施されなかった。

治験担当医師は多形性神経膠芽細胞腫を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

概要

1237_0005_52353

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		52353	
Age (years) at study entry:	66	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Germany	**Site number:**		49004	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Metastases to bone	Fatal	12 Dec 同年*	04 Jun 翌年*	20[redacted]-RD-00504EU (9)
Chronic obstructive pulmonary disease	SAELD	17 May 翌年*	04 Jun 翌年*	20[redacted]-RD-00504EU (9)
Multi-organ failure	Fatal	04 Jun 翌年*	04 Jun 翌年*	20[redacted]-RD-00504EU (9)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	05 Jul 同年*	.
Tio 5	25 Jul [redacted]	17 May 翌年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：52353） は，66 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 7 月 5 日にドイツの施設番号 49004 で同意取得した。治験登録時の体重は 62 kg，身長は 176 cm であった。

COPD 罹病期間は 2 年 6 カ月，喫煙歴は 51 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 であった。ベースライン FEV_1 は 0.900L（予測値に対する割合は 28.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 24.00%あった。

既往歴は，珪肺結核（治癒）及び変形性膝関節症（2年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は，theophylline，ibuprofen，及び tramadol 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

骨転移，慢性閉塞性肺疾患，多臓器不全

患者は[redacted]年 7 月 25 日から二重盲検でチオトロピウム 5 µg を投与開始した。

同年* 年 12 月 12 日に入院に至る**骨転移**の重篤な有害事象が認められた。同日（[redacted]年 12 月 12 日）に左膝大腿遠位の骨生検が実施され ibuprofen 及び metamizole sodium（Novalgin®）で治療された。同年* 年 12 月 14 日に退院した。同年* 年 12 月 27 日に得られた病理（生検）結果では明確な線維形成性間質成分を伴う腺癌の骨及び傍骨の軟組織への癌性浸潤を 1～3 個認め，診断が確定した。骨転移巣からの生検検体にはサイトケラチン 7 及び一部サイトケラチン 20 を認め，左大腿遠位の腺癌が示唆された。治験薬に関する処置は行なわなかった。

骨転移の有害事象発現中の 翌年* 年 1 月 5 日に COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の非重篤な有害事象を発現した。治療として prednisone（Decortin®）が投与された。治験薬に関する処置は行わず，本事象からは 翌年* 年 1 月 14 日に回復した.

翌年* 年 4 月 1 日に，骨転移のため再度入院し，翌[redacted]年 4 月 2 日に右肩の腫瘍摘出術が実施された。

翌年* 年 4 月 10 日に腺癌のための膝関節置換術が実施され，治療のため bromazepam（Bromazanil®），濃厚赤血球液，及び metamizole sodium（Novalgin®）を投与された。また，術後予防のため cefuroxime sodium，enoxaparin sodium（Clexane®），及び pantoprazole sodium sesquihydrate（Pantozol®）を投与された。

入院中の 翌年* 年 4 月 10 日に持続性不整脈（基本語：**不整脈**）の非重篤な有害事象と診断された。治療として nebivolol 及び digitoxin（Digimerck®）を投与された。

翌年* 年 5 月 3 日に退院した。

翌年* 年 5 月 17 日に呼吸困難，絞扼感，全身脱力，及び咳嗽を訴え，COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の重篤な有害事象と診断され，入院に至った。数日前よりこれらの症状を呈していたもので，入院後急速に状態悪化した。治療として theophylline（Contiphyllin®）を投与された。

有害事象の発現日（[redacted]年 5 月 17 日）に COPD の増悪のため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

翌年* 年 6 月 4 日に状態不良のため**多臓器不全**を発現したが，治療は実施されなかった。重篤な状態であったためこれ以上の診断は行われなかった。同日（[redacted]年 6 月 4 日），多臓器不全および骨転移のため病院で死亡した。

剖検は実施されなかった。新生物の局所性，左大腿遠位での原発性発現のある不明確な原発性腫瘍を伴う腺癌，及び骨転移が報告された。

すべての有害事象発現時に使用された併用薬は， theophylline, ibuprofen, and oxycodone hydrochloride であった。

不整脈及び COPD の増悪の転帰は不明と報告された。

*：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

治験担当医師は骨転移，COPD の増悪，及び多臓器不全を治験薬との関連なしと判断した。

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

概要

1237_0005_52388

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		52388	
Age (years) at study entry:	73	**Sex:**	Male	**Race:**	Amer.Ind./Alaska Nat
Country:	Germany	**Site number:**		49005	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Lung neoplasm malignant	Fatal	N/A	24 Feb 翌年*	20[redacted]-RD-00365EU (7)
Dyspnea	AELD	21 Jun 同年*	02 Aug 同年*	N/A

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	24 May 同年*	.
Tio 5	19 Jun [redacted]	29 Jul 同年*
Study termination	23 Aug 同年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：52388）は，73 歳，アメリカ・インディアン／アラスカ原住民男性の COPD 患者で，同年* 年 5 月 24 日にドイツの施設番号 49005 で同意取得した。治験登録時の体重は 63 kg，身長は 178 cm であった。

COPD 罹病期間は 2 年 0 カ月，喫煙歴は 51 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 4 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 2.040 L（予測値に対する割合は 67.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 43.00%であった。

既往歴は，抑うつ症候群（前年* 年 2 月より），遠視（67年前* 年より），右槌状第二趾手術（52年前* 年），及びニコチン乱用（52年前* 年～2年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は，budesonide（Budes®）及び fluoxetine hydrochloride であった。

スクリーニング中には上記に追加して ipratropium bromide（Atrovent®）を 同年* 年 5 月 25 日から 同年* 年 6 月 18 日まで，及び formoterol を 同年* 年 5 月 29 日まで投与された。

*：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

呼吸困難，肺の悪性新生物

患者は[redacted]年 6 月 19 日から二重盲検でチオトロピウム 5 μg を投与開始した。

同年* 年 6 月 21 日に朝方呼吸困難の増加（基本語：**呼吸困難**）の非重篤な有害事象を発現した。同年* 年 7 月 10 日に刺激性咳嗽（基本語：**咳嗽**）の非重篤な有害事象を発現した。呼吸困難及び咳嗽の治療は行われなかったが，COPD のため salbutamol 及び budesonide（Budes®）を継続投与され，COPD のため tiotropium（Spiriva®）及び formoterol を投与された。有害事象発現時に使用された併用薬は，抑うつ症候群のための fluoxetine であった。

同年* 年 7 月 29 日に呼吸困難のため治験薬を投与中止した。投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

同年* 年 8 月 2 日に呼吸困難から，同年* 年 8 月 15 日に咳嗽から回復した。

患者は肺癌（基本語：**肺の悪性新生物**）と診断された（日付不明）。治療の有無は不明である。翌年* 年 2 月 24 日に肺の悪性新生物のため死亡した。治験担当医師は死因を以前のニコチン乱用と報告した。剖検は実施されなかった。有害事象発現時に使用された併用薬は，抑うつ症候群のための fluoxetine，及び COPD のための tiotropium（Spiriva®），formoterol 及び budesonide（Budes®）であった。

治験担当医師は肺の悪性新生物及び呼吸困難を治験薬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

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

概要

1237_0005_52401

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		52401	
Age (years) at study entry:	76	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Germany	**Site number:**		49006	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Renal cancer	Fatal SAELD	09 Nov 同年*	04 Dec 同年*	20[redacted]-RD-00756EU (9)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	10 Jan 同年*	.
Tio 5	31 Jan[redacted]	03 Dec 同年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：52401） は，76 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 1 月 10 日にドイツの施設番号 49006 で同意取得した。治験登録時の体重は 96 kg，身長は 170 cm であった。

COPD 罹病期間は 8 年 7 カ月，喫煙歴は 15 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.860 L（予測値に対する割合は 33.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 47.00%であった。

既往歴は，肺気腫（12年前* 年より），睡眠時無呼吸症候群（前年* 年より），テオフィリン禁忌［過度の口渇反応］（12年前* 年より），甲状腺腫（2年前* 年より），糖尿病（12年前* 年より），脂肪沈着症（12年前* 年より），眼圧上昇（12年前* 年より），心筋梗塞（27年前* 年），右脚ブロック（12年前* 年より），洞性頻脈（12年前* 年より），心不全後状態（12年前* 年より），高血圧（32年前* 年より），下痢（12年前* 年より），アカラシア（12年前* 年より），逆流（6年前* 年より），胃潰瘍（27年前* 年より），および慢性顕微鏡的血尿（12年前* 年より）であった。

治験組入れ時の併用薬は，omeprazole，digoxin（Novodigal®），ramipril，verapamil hydrochloride（Vera Lich®），doxazosin，acetylcysteine（ACC®），bromazepam（Normoc®），budesonide（Miflonide®），ipratropium bromide（Atrovent®），and brinzolamide（Azopt®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して formoterol を 同年* 年 1 月 15 日まで投与された。

*：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

腎癌

患者は[redacted]年 1 月 31 日から二重盲検でチオトロピウム 5 μg を投与開始した。

患者は[12年前*]年より慢性顕微鏡的血尿の既往を有していた。

[同年*]年 7 月 10 日に**血尿**の非重篤な有害事象を発現した。[同年*]年 7 月 19 日の尿検査では尿潜血は 3+，尿蛋白は 2+であった。血尿の有害事象の治療のため ciprofloxacin（Keciflox®）を投与された。血液検査では白血球増加 21.1（3.80000～10.80000）（単位の報告なし）を伴う変型リンパ球 55.1（16.00000～46.00000）（単位の報告なし）を認め，癌専門医は**慢性リンパ白血病**の非重篤な有害事象と診断した。白血病の治療は行われなかった。

[同年*]年 7 月 26 日には左**腎結石症**の非重篤な有害事象とも診断されたが，本有害事象の治療は行われなかった。

[同年*]年 7 月 26 日に血尿から回復した。

[同年*]年 11 月 9 日に血と混じった茶色の分泌物を含む嘔吐を発現し，救急外来に運ばれた。胸部，腹部，及び全骨格の CT スキャンで右腎臓の膿腎症，右肩甲部の広範骨転移と右上肺野転移，及び腸への転移を認めた。**腎癌**の重篤な有害事象と診断され，グレード 3 水腎症及び全身健康状態不良のため入院した。酸素吸入を受け，臨床検査では高い炎症数値が示された。保存療法では改善がみられなかったため，[同年*]年 11 月 16 日に右側サルベージ腎摘出術が実施された。術後，metamizole sodium，prochlorperazine（Novamin®），isotonic electrolyte solution（Sterofundin®），heparin，meropenem，metamizole magnesium，pantoprazole sodium sesquihydrate，paracetamol（Perfalgan®），及び piritramide を投与された。

[同年*]年 11 月 18 日に漠然とした呼吸困難を発現し ICU に移された。非侵襲的補助換気により呼吸困難は改善し[同年*]年 11 月 23 日に一般病棟に移された。

[同年*]年 12 月 3 日に腎癌のため治験薬を投与中止した。投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

[同年*]年 12 月 4 日に状態はさらに悪化し，ICU で高炭酸ガス血性呼吸不全を発現したため非侵襲的補助換気が行われた。高度に進行した癌の予後不良のため，それ以上の治療は実施されなかった。[同年*]年 12 月 4 日に患者は腎癌のため ICU で死亡した。剖検は実施されなかった。

腎癌発現時に使用された併用薬は，omeprazole, digoxin（Novodigal®），ramipril，verapamil hydrochloride（Vera Lich®），doxazosin, acetylcysteine（ACC®），bromazepam（Normoc®），budesonide（Miflonide®），levothyroxine sodium（L Thyrox®），ipratropium bromide（Atrovent®），brinzolamide（Azopt®），ambroxol hydrochloride（Ambroxol Retard®），salbutamol, and ipratropium であった。

治験担当医師は腎癌を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

概要

1237_0005_52748

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		52748	
Age (years) at study entry:	64	**Sex:**	Female	**Race:**	White
Country:	Germany	**Site number:**		49014	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Arterial occlusive disease	SAE	05 Sep 同年*	N/A	20[redacted]-RD-00567EU (6)
Sepsis	SAE	05 Sep 同年*	N/A	20[redacted]-RD-00567EU (6)
Sepsis	Fatal SAELD	08 Sep 同年*	08 Sep 同年*	20[redacted]-RD-00567EU (6)
Cardiac failure	Fatal	08 Sep 同年*	08 Sep 同年*	20[redacted]-RD-00567EU (6)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	30 Jan 同年*	.
Tio 2.5	05 Mar [redacted]	05 Sep 同年*
Study termination	05 Sep 同年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：52748）は，64 歳，白人女性の COPD 患者で 同年* 年 1 月 30 日にドイツの施設番号 49014 で同意取得した。治験登録時の体重は 38 kg，身長は 163 cm であった。

COPD 罹病期間は 6 年 0 カ月，喫煙歴は 49 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 1 クール，ステロイド剤の投与が 1 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 1 回，緊急入院は 0 であった。ベースライン FEV_1 は 0.990 L（予測値に対する割合は 45.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 50.00%であった。

既往歴は，呼吸困難（同年* 年より），ペニシリンアレルギー（2年前* 年より），ロキシスロマイシンアレルギー（2年前* 年より），胸椎帯状疱疹（前年* 年より），脊髄空洞症（2年前* 年より），知覚過敏（2年前* 年より），髄膜炎（6年前* 年より），髄膜炎後の疼痛症候群（前年* 年より），（右耳疼痛）（同年* 年より），肺塞栓症（前年* 年より），右深部静脈血栓症（同年* 年より），左大腿ヘルニア（20年前* 年より），骨粗鬆症（前年* 年より），左足しびれ（6年前* 年より），神経痛）2年前* 年より），ヘルニア（20年前* 年より），上体外側疼痛（2年前* 年より），閉経（10年前* 年より），虫垂切除（58年前* 年），及び卵巣摘除（6年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は，citalopram，amitriptyline，carbamazepine，phenprocoumon（Marcumar®），pregabalin（Lyrica®），budesonide（Pulmicort®），ibuprofen 及び omeprazole であった。

スクリーニング中には上記に追加して 同年* 年 2 月 13 日まで budesonide formoterol fumarate FDC（Symbicort®）を投与された。

*：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

動脈閉塞性疾患, 敗血症，心不全

患者は [redacted] 年 3 月 5 日から二重盲検でチオトロピウム 2.5 µg を投与開始した。

同年* 年 9 月 5 日に壊死性の右足前部及びつま先のため病院を受診した。動脈閉塞が疑われが，確認できなかった。足脈拍は触診可能であった。臨床検査で白血球数 15.5 t/nL（基準値の報告なし）の白血球増加症，及び CRP 172 mg/L を認めた。右足が動脈閉塞疾患の重篤な有害事象（基本語で**動脈閉塞性疾患**）と診断され，その後，**敗血症**の重篤な有害事象も認め，入院した。敗血症の治療として imipenem cilastatin FDC（Primaxin®），imipenem cilastatin FDC（Zienam®），及び vancomycin を，足前部の壊死の治療として alprostadil alfadex（Prostavasin®）を投与された。治験薬の最終投与日は 同年* 年 9 月 5 日であった。

同年* 年 9 月 8 日に，敗血症状態下の心不全（基本語で**心不全**）の重篤な有害事象と診断され，同日死亡に至った。本有害事象の治療は実施されていない。死因は敗血症状態下の心不全と考えられた。剖検は実施されなかった。

有害事象発現時に使用された併用薬は，citalopram，amitriptyline，carbamazepine，phenprocoumon（Marcumar®），pregabalin（Lyrica®），budesonide（Pulmicort®），ibuprofen，及び omeprazole であった。

動脈閉塞疾患及び敗血症の転帰は入手可能な最終報告時には不明であった。

治験担当医師は動脈閉塞疾患，敗血症，及び心不全を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

概要

1237_0005_52804

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		52804	
Age (years) at study entry:	67	**Sex:**	Male	**Race:**	.
Country:	France	**Site number:**		33001	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Lung neoplasm malignant	SAELD	02 Mar 同年*	N/A	20[redacted]-RD-00115EU (8)
Death	Fatal	28 Mar 同年*	28 Mar 同年*	20[redacted]-RD-00144EU (7)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	08 Dec 前年*	.
Tio 5	04 Jan[redacted]	19 Mar 同年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：52804）は，67 歳男性の COPD 患者で，前年* 年 12 月 8 日にフランスの施設番号 33001 で同意取得した。治験登録時の体重は 51 kg，身長は 163 cm であった。

COPD 罹病期間は 1 カ月，喫煙歴は 70 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 5 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 1 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.430 L（予測値に対する割合は 17.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 37.00%であった。

既往歴は，肺気腫及び低酸素性肺疾患（いずれも 前年* 年 11 月より）であった。

治験組入れ時の併用薬は，prednisolone 21 metasulfobenzoate sodium（Solupred®），amoxicillin clavulanate potassium FDC（Augmentin®），ipratropium bromide（Atrovent®），及び terbutaline sulfate（Bricanyl®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して indacaterol maleate（Onbrez®）及び tiotropium（Spiriva®）を 前年* 年 12 月 12 日まで投与された。

肺の悪性新生物，死亡

患者は[redacted] 年 1 月 4 日から二重盲検でチオトロピウム 5 µg を投与開始した。

前年* 年 11 月からの肺気腫及び低酸素性肺疾患に加え，前年* 年 11 月に胸部 X 線で陰影を認めたと報告されている。

同年* 年 1 月 4 日に非重篤な COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）を認め，呼吸困難の増加及び肺感染の症状を伴った。治療として prednisolone 21 metasulfobenzoate sodium（Solupred®），amoxicillin clavulanate potassium FDC（Augmentin®）ipratropium bromide（Atrovent®），及び terbutaline sulfate（Bricanyl®）を投与された。同年* 年 1 月 17 日に COPD の増悪から回復した。

*：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

同年* 年 2 月に，経口ステロイドの治療に関わらず心尖部胸痛及び呼吸困難が悪化した。COPD の増悪の疑いのため，再度，prednisolone 21 metasulfobenzoate sodium（Solupred®），ipratropium bromide（Atrovent®），及び terbutaline sulfate（Bricanyl®）による治療が行われた。

同年* 年 3 月 2 日に肺癌（基本語：**肺の悪性新生物**）と診断され，肺 X 線，内視鏡及び肺生検により確認された。本有害事象は医学的判断で重篤と考えられた。治療は実施されなかった。

同年* 年 3 月 19 日に肺の悪性新生物のため治験薬を投与中止した。投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

同年* 年 3 月 28 日に原因不明で死亡した（基本語：**死亡**）。剖検は実施されなかった。

治験担当医師は肺の悪性新生物及び死亡を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

概要

1237_0005_52960

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		52960	
Age (years) at study entry:	64	**Sex:**	Female	**Race:**	.
Country:	France	**Site number:**		33005	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	CaseID (version)
Decreased appetite	SAE	28 Nov 同年*	03 Jan 翌年*	20[redacted]-RD-00826EU (3)
Amyotrophic lateral sclerosis	Fatal	15 Jan 翌年*	10 Feb 翌年*	20[redacted]-RD-00064EU (4)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	28 Dec 前年*	.
Tio 5	18 Jan[redacted]	15 Jan 翌年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：52960） は，64 歳女性の COPD 患者で，前年* 年 12 月 28 日にフランスの施設番号 33005 で同意取得した。治験登録時の体重は 44 kg，身長は 160 cm であった。

COPD 罹病期間は 3 年 2 カ月，喫煙歴は 26 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.450 L（予測値に対する割合は 68.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 57.00%であった。

既往歴は，鼻出血，喀血，甲状腺機能低下症（甲状腺切除後），軽度うつ病，及び閉経であった。

治験組入れ時の併用薬は，levothyroxine sodium（Levothyrox®）及び bromazepam（Lexomil®）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

食欲減退，筋萎縮性側索硬化症

患者は[redacted]年 1 月 18 日から二重盲検でチオトロピウム 5 μg を投与開始した。

患者は軽度うつ病の既往のため bromazepam（Lexomil®）を投与継続されていた。

同年* 年 9 月に抑うつ症候群（基本語：**うつ病**）の非重篤な有害事象を発現したが，治療は行われなかった。

同年* 年 11 月 28 日に入院に至る食欲不振（基本語：**食欲減退**）の重篤な有害事象を発現し，精神科病棟へ入院した。本有害事象の治療は行われなかったが、心理療法が実施された。治験薬に関する処置は行わなかった。

入院 36 日後の[redacted]年 1 月 3 日に食欲減退およびうつ病から回復した。

翌年* 年 1 月 15 日に入院に至る**筋萎縮性側索硬化症**の重篤な有害事象を発現した（1 日間の入。治療は行われなかった。

本有害事象の発現日（[redacted]年 1 月 15 日）に治験薬の最終投与が行われ，治験実施計画書に従って治験を完了した。

治験薬最終投与 26 日後の[redacted]年 2 月 10 日に筋萎縮性側索硬化症のため死亡した。剖検は実施されなかった。

有害事象発現時に使用された併用薬は，甲状腺機能低下症のための levothyroxine sodium（Levothyrox®）及び COPD のための indacaterol maleate（Onbrez®）であった。

治験担当医師は食欲減退及び筋萎縮性側索硬化症を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

概要

1237_0005_53004

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		53004	
Age (years) at study entry:	63	**Sex:**	Male	**Race:**	.
Country:	France	**Site number:**		33006	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Pancreatitis acute	Fatal SAER SAELD	02 Aug 同年*	07 Aug 同年*	20[redacted]-RD-00487EU (10)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	13 Jan 同年*	.
Tio 2.5	08 Feb [redacted]	02 Aug 同年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：53004） は，63 歳男性の COPD 患者で，同年* 年 1 月 13 日にフランスの施設番号 33006 で同意取得した。治験登録時の体重は 70 kg，身長は 168 cm であった。

COPD 罹病期間は 3 年 0 カ月，喫煙歴は 30 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 1 クール，ステロイド剤の投与が 1 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 1 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.400 L（予測値に対する割合は 48.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 36.00%であった。

既往歴は，高血圧（42年前* 年より，治療なし）及び胃潰瘍（33年前* 年より，治療あり）であった。

治験組入れ時の併用薬は，budesonide（Pulmicort®）及び esomeprazole magnesium（Inexium®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して ipratropium bromide（Atrovent®）を 同年* 年 1 月 13 日から 同年* 年 1 月 22 日まで投与された。

*：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

急性膵炎

患者は [redacted] 年 2 月 8 日から二重盲検でチオトロピウム 2.5 µg を投与開始した。

同年* 年 8 月 2 日に急性膵炎 Balthazar E（基本語で**急性膵炎**）の重篤な有害事象と診断され，直ちに生命の危険があると考えられた。本有害事象の発現日（[redacted] 年 8 月 2 日）に急性膵炎のため治験薬を投与中止した。他に報告された有害事象はなかった。治験担当医師は患者に胆石症の既往及びアルコール乱用歴はなかったと報告している。

患者は 同年* 年 8 月 13 日に入院し透析を受けた。臨床検査（検査日不明）では AST が 21 U/L（基準値 10～34），ALT が 14 U/L（基準値 10～44），GGT が 11 UI/L（基準値 12～64），アルカリホスファターゼが 90 U/L（基準値 40～150），ビリルビンが 17.3 µmol/L（基準値<17），1812 U/L のリパーゼ上昇（基準値 8～78），及びトロポニン陰性の結果であった。治療薬として，droperidol（Droleptan®），morphine，nefopam hydrochloride（Acupan®），paracetamol，ceftriaxone，metronidazole，insulin，norepinephrine，propofol（Diprivan®），remifentanil hydrochloride（Ultiva®），imipenem cilastatin FDC（Primaxin®），cisatracurium besylate（Nimbex®），及び heparin が投与された。また，入院中には COPD のため ipratropium 及び terbutaline を投与された。

同年* 年 8 月 7 日に急性膵炎のため ICU で死亡した。剖検は実施されなかった。

有害事象発現時に使用された併用薬は，budesonide（Pulmicort®）及び esomeprazole magnesium（Inexium®）であった。

治験担当医師は，チオトロピウムの製品特性の要約に記載されているチオトロピウムの括約筋に対するアトロピン作用の可能性から急性膵炎を治験薬との因果関係ありと判断した（間接的因果関係）。

*：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

概要

1237_0005_53600

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		53600	
Age (years) at study entry:	58	**Sex:**	Female	**Race:**	White
Country:	Netherlands	**Site number:**		31002	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Dyspnea	AELD	02 Apr 翌年*	21 May 翌年*	N/A
Death	Fatal	24 Jun 翌年*	24 Jun 翌年*	20[redacted]-RD-00529EU (9)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	02 Nov 同年*	.
Tio 2.5	28 Nov [redacted]	14 May 翌年*
Study termination	04 Jun 翌年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：53600）は，58 歳，白人女性の COPD 患者で，同年* 年 11 月 2 日にオランダの施設番号 31002 で同意取得した。治験登録時の体重は 110 kg，身長は 161 cm であった。

COPD 罹病期間は 4 年 7 カ月，喫煙歴は 25 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 1 クール，ステロイド剤の投与が 1 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.910 L（予測値に対する割合は 39.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 49.00%であった。

既往歴は，脂肪過多（4年前* 年），頭痛（7年前* 年），足浮腫（3年前* 年），及び閉経（6年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は，beclomethasone propionate（Qvar®）及び paracetamol であった。スクリーニング中には上記に追加して 同年* 年 11 月 13 日まで salbutamol sulfate（Airomir®）を，及び 同年* 年 11 月 3 日にインフルエンザ・ワクチンが投与された。

*：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

呼吸困難，死亡

患者は[redacted]年 11 月 28 日から二重盲検でチオトロピウム 2.5 µg を投与開始した。

翌年* 年 4 月 2 日に**呼吸困難**及び風邪（基本語：**鼻咽頭炎**）の非重篤な有害事象を発現した。呼吸困難は有効性不十分のためと考えられた。呼吸困難の治療として salbutamol sulfate（Airomir®）を投与されたが，鼻咽頭炎の治療は行われなかった。有害事象発現時に使用された併用薬は，COPD のための beclomethasone propionate（Qvar®）及び頭痛のための paracetamol であった。

翌年* 年 5 月 14 日に呼吸困難のため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至った他の有害事象は報告されなかった。

翌年* 年 5 月 21 日に呼吸困難及び鼻咽頭炎から回復した。

治験薬の最終投与 41 日後の[redacted]年 6 月 24 日の睡眠中に，原因不明の死因により死亡したと報告された（基本語：**死亡**）。剖検は実施されなかった。

治験担当医師は治験終了後に発現した呼吸困難及び死亡を治験薬と関連なしと判断した。治験担当医師は死亡の原因を不明と記載した。心停止による死亡ではなかった。

*：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

概要

1237_0005_53977

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		53977	
Age (years) at study entry:	76	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Portugal	**Site number:**		35101	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Pancreatitis acute	Fatal SAELD	01 Jan 翌年*	03 Jan 翌年*	20[redacted]-RD-00048EU (6)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	23 Jul 同年*	.
T+O 2.5/5	13 Aug [redacted]	03 Jan 翌年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号:53977）は，76 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 7 月 23 日にポルトガルの施設番号 35101 で同意取得した。治験登録時の体重は 88 kg，身長は 175 cm であった。

COPD 罹病期間は 7 年 0 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，抗生物質の投与が 2 クール，ステロイド剤の投与が 1 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.470 L（予測値に対する割合は 52.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 42.00%であった。

既往歴は，α1 アンチトリプシン欠損症，高尿酸血症，回転性めまい症候群，点状角膜炎，高血圧性心臓病，及び不整脈であった。

治験組入れ時の併用薬は，cilazapril monohydrate-hydrochlorothiazide FDC（Inibace Plus®），trimetazidine（Vastarel® Lm），betahistine hydrochloride（Betaserc®），aminophylline（Filotempo®），allopurinol（Zyloric®），acetylcysteine（Fluimucil®），propafenone hydrochloride（Rytmonorm®），及び fluticasone propionate（Brisovent®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して，fluticasone propionate-salmeterol xinafoate FDC（Seretide®）を同年* 年 7 月 28 日まで，及び salbutamol（Ventilan®）を 同年* 年 7 月 30 日まで投与された。

*：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

急性膵炎

患者は [redacted] 年 8 月 13 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5/ 5 μg を投与開始した。

翌年* 年 1 月 1 日に嘔吐及び上腹部から腹部の他部位に広がった激痛を訴え救急外来を受診した。その後，主診断を Ranson の 4 つの重度基準（年齢，LDH，AST，白血球増加症）を満たす識別可能な結石症を伴わない**急性膵炎**の重篤な有害事象，副次診断を**腎嚢胞**及びアテローム性腹大動脈（基本語：**大動脈硬化症**）の非重篤な有害事象，及び COPD，高血圧，膵臓壊死，代謝性アシドーシス，胸水と腹腔液，高ナトリウム血症，高カリウム血症，低アルブミン血症，右肺炎，及び脂肪肝として，ICU に入院した。治療として tramadol，機械的人工換気，及び酸素が使われた。膀胱 カテーテル及び中心静脈カテーテルも施された。

入院後，全身状態及び腹痛は徐々に悪化した。さらに，入院 24 時間後に全般呼吸機能障害及び臓器不全（急性腎機能障害，呼吸不全，正赤血球性貧血，血小板減少症，国際標準化比高値，麻痺性腸閉塞）を発現したため，挿管及び呼吸補助を必要とした。また，対症療法にも関わらず血液量減少性ショックを発現した。

翌年* 年 1 月 3 日に上記のすべての併発のため死亡した。剖検は実施されず，急性膵炎に関連する危険因子は報告されなかった。

有害事象発現時に使用された併用薬は，cilazapril monohydrate-hydrochlorothiazide FDC（Inibace Plus®），trimetazidine（Vastarel® Lm），betahistine hydrochloride（Betaserc®），aminophylline（Filotempo®），allopurinol（Zyloric®），acetylcysteine（Fluimucil®），propafenone hydrochloride（Rytmonorm®），及び fluticasone propionate（Brisovent®）であった。

治験担当医師は急性膵炎を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

概要

1237_0005_54162

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		54162	
Age (years) at study entry:	52	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Portugal	**Site number:**		35106	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Arteriosclerosis coronary artery	Fatal SAELD	22 Aug 同年*	22 Aug 同年*	20[redacted]-RD-00527EU (4)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	14 Mar 同年*	.
Olodaterol 5.0	03 Apr[redacted]	22 Aug 同年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号： 54162）は，52 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 3 月 14 日にポルトガルの施設番号 35106 で同意取得した。治験登録時の体重は 77 kg，身長は 174 cm であった。

COPD 罹病期間は 1 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，抗生物質の投与が 0，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 であった。ベースライン FEV_1 は 2.590 L（予測値に対する割合は 74.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 52.00%であった。

既往歴は，不安及び高血圧であった。

治験組入れ時の併用薬は，bisoprolol fumarate（Concor®），bromazepam（Bromalex®），及び lisinopril であった。

スクリーニング中には上記に追加して 同年* 年 4 月 3 日まで indapamide（Fludex®）を投与された。

冠動脈硬化症

患者は[redacted] 年 4 月 3 日から二重盲検でオロダテロール 5 µg を投与開始した。

患者は高血圧及び不安の既往を有していた。

同年* 年 8 月 22 日に激しい運動（自転車乗り）後に心停止を発現し，突然死に至った。病院外で救急隊により自動体外式除細動器（AED）での電気ショックを 4 回実施後，心停止状態で救急外来に運ばれ 22 分間の循環呼吸処置が行われたが変化はなかった。剖検の結果，重篤な冠動脈硬化疾患（基本語：**冠動脈硬化症**）の有害事象の診断を確認し，死因も同事象と判断された。冠動脈疾患や不整脈の既往は報告されていない。

有害事象発現時に使用された併用薬は，高血圧のための bisoprolol fumarate（Concor®）及び

*：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

lisinopril，不安のための bromazepam（Bromalex®），消化不良のための esomeprazole であった。

治験担当医師は冠動脈硬化症を治験薬との関連なしと判断した。

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

概要

1237_0005_54297

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		54297	
Age (years) at study entry:	72	**Sex:**	Male	**Race:**	Asian
Country:	Korea	**Site number:**		82002	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Lung neoplasm malignant	SAELD	08 Mar 同年*	N/A	20[redacted]-RU-00099BP (17)
Pneumonia	Fatal	03 May 同年*	04 May 2012	20[redacted]-RU-00099BP (17)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	16 Feb 同年*	.
T+O 2.5/5	08 Mar [redacted]	23 Mar 同年*
Study termination	23 Mar 同年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：54297）は，72 歳，アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 2 月 16 日に韓国の施設番号 82002 で同意取得した。治験登録時の体重は 58 kg，身長は 162 cm であった。

COPD 罹病期間は 2 年 2 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，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.570 L（予測値に対する割合は 66.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 53.00%であった。

既往歴は，肺結核症，肺小結節，アレルギー性鼻炎，右脚ブロック，高窒素血症，慢性腎疾患，刺激性接触皮膚炎，変形性関節症，良性過形成及び白内障であった。

治験組入れ時の併用薬は，erdosteine（Erdos®），doxofylline（Asima®），*Pelargonium Sidoides*（Umckamin®），ambroxol acefyllinate（Sulfolase®），theobromine（Anycough®），及び ciclesonide（Alvesco®）であった。

肺の悪性新生物，肺炎

患者は [redacted] 年 3 月 8 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5/ 5 µg を投与開始した。

同年* 年 3 月 8 日に，肺小結節の既往のため，定期健診を受け CT スキャンが実施された。同日（[redacted] 年 3 月 8 日），経過観察の HRTC スキャンが実施された。同年* 年 3 月 20 日に，治験主担当医師が CT スキャンによる肺癌の所見を確認した。

同年* 年 3 月 23 日に肺癌のため治験薬を投与中止した。

同年* 年 3 月 25 日に肺癌の精密検査のため入院した。同年* 年 3 月 26 日に気管支鏡肺生検が実施された。同年* 年 3 月 27 日に治験主担当医師が肺癌（基本語：**肺の悪性新生物**）の重篤な有害事

*：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

象の診断を確認した。治療のため filgrastim（Leucostim®）が投与された。肺癌のさらなる治療が必要とされたため治験を中止した。

治験薬の最終投与 11 日後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，**不眠症**の非重篤な有害事象も発現したが，治療は実施されず，同年* 年 4 月 4 日に回復した。

同年* 年 4 月 4 日及び 同年* 年 4 月 25 日に肺癌のために paclitaxel 及び cisplatin による化学治療が行われた。

治験薬の最終投与 41 日後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，呼吸困難の悪化を訴え救急外来を受診し，肺炎の悪化（基本語：**肺炎**）の重篤な有害事象と診断された。本有害事象の発現時に，COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の非重篤な有害事象も発現し，これは肺炎に起因するものであった。肺炎の悪化の治療として diltiazem hydrochloride（Herben®），methylprednisolone sodium succinate（Solu-Medrol®），cefepime hydrochloride（Maxipime®），atropine，dopamine hydrochloride（Dopamine® Premix），epinephrine，etomidate（Etomidate-®Lipuro），norepinephrine tartrate（Norpin®）及び vancomycin を，COPD の増悪の治療として acetylcysteine（Mucosten®），ipratropium bromide（Atrovent® UDV），pantoprazole sodium sesquihydrate（Pantoloc®），及び piprinhydrinate（Plokon®）を投与された。また，入院中に albumin human，及び補助電解質として calcium gluconate，sodium bicarbonate を投与された。

同年* 年 5 月 4 日に肺炎の悪化のため死亡した。剖検は実施されなかった。

上記のすべての有害事象の発現時に使用された併用薬は，erdosteine（Erdos®），doxofylline（Asima®），及び ciclesonide（Alvesco®）であった。

死亡時の肺の悪性新生物及び COPD の増悪の転帰は不明であった。

治験担当医師は肺の悪性新生物及び肺炎の悪化を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

概要

1237_0005_54372

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		54372	
Age (years) at study entry:	70	**Sex:**	Male	**Race:**	Asian
Country:	Korea	**Site number:**		82004	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Esophageal carcinoma	Fatal SAELD	29 Aug 翌年*	07 Nov 翌年*	20[redacted]-RU-00503BP (10)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	29 Nov 同年*	.
T+O 2.5/5	16 Dec [redacted]	20 Sep 翌年*
Study termination	04 Oct 翌年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：54372） は，70 歳，アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 11 月 29 日に韓国の施設番号 82004 で同意取得した。治験登録時の体重 50 kg，身長は 166 cm であった。

COPD 罹病期間は 8 年 9 カ月，喫煙歴は 28 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 4 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.360 L（予測値に対する割合は 52.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 61.00%であった。

既往歴は，肺結核，虫垂炎，流行性出血熱，及び良性前立腺肥大症（3年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は，doxofylline （Asima®），erdosteine （Erdos®），mosapride citrate （Gasmotin®），mequitazine（Primalan®），myrtol-limonene-cineole-alpha-pinene FDC（GeloMyrtol® forte），及び ebastine-pseudoephedrine FDC（Rino Ebastel®）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

食道癌

患者は[redacted]年 12 月 16 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5/ 5 μg を投与開始した。

翌年* 年 8 月 29 日に嚥下障害を訴え，治療が行われた（治療内容不明）。翌年* 年 9 月 20 日に治験薬を投与中止した。

翌年* 年 9 月 21 日に状態が改善しなかったため入院した。胸部 CT スキャンで食道癌の重篤な有害事象と診断された（基本語：**食道癌**）。骨スキャン及び食道十二指腸生検で食道癌ステージ 3 を認めた（TNM 分類：3-1-0）。診断結果から，手術，放射線療法，及び化学療法が不可能であることが確認された。治療薬として pancreatin（Pantase®），paracetamol（Hutecs® AAP），roxithromycin（Roxithro®），domperidone maleate（Malidon®），trimebutine maleate-bromelain-pancreatin-cymethicone FDC（Grandpaze-F®），almagate（Seland®），eupatilin（Stillen®），levosupilride（Levopride®），tiropramide hydrochloride（Tiropa®），adenosine triphosphate disodium，soya oil-triglycerides-olive oil-fish oil（SMOFlipid®），lipids（Clinoleic®），vitamin C-vitamin A-vitamin D-vitamin B（Tamipool®），glucose，potassium，ranitidine hydrochloride（Zantac®），dextrose-sodium chloride，nystatin，及び sodium chloride が投与された。

翌年* 年 9 月 22 日に，発熱（基本語：**発熱**）の非重篤な有害事象を認め，ceftriaxone sodium（Gomcephin®），sodium chloride，proparacetamol hydrochloride（Denogan®），及び metronidazole（Flagyl®）を投与された。翌年* 年 9 月 23 日に発熱から回復した。翌年* 年 9 月 25 日に**下痢**及び**頭痛**の非重篤な有害事象とも診断され，頭痛のために proparacetamol hydrochloride（Denogan®），acetaminophen-tramadol FDC（Ultracet®），及び sodium chloride を，下痢のために diosmectite（Smecta®）を投与された。

翌年* 年 9 月 27 日に退院し介護施設に移された。介護施設では食道癌の治療は行われなかった。

食道癌の診断後，翌年* 年 10 月 4 日に同意撤回があり，治験を中止した。

翌年* 年 11 月 7 日に，3 週間前からの呼吸困難を訴えて救急外来を受診した。救急外来では「蘇生処置拒否指示」が出された。

同日（[redacted]年 11 月 7 日）に食道癌のため死亡した。剖検は実施されなかった。治験担当医師は、呼吸困難は食道癌の悪化に起因したと報告した。

すべての有害事象発現時に使用された併用薬は，erdosteine（Erdos®），myrtol limonene cineole alpha-pinene FDC（GeloMyrtol® forte），theobromine（AnyCough®），ranitidine hydrochloride-bismuth subcritrate-sucralfate FDC（Albis®），ambroxol acefyllinate（Surfolase®），levofloxacin（Cravit®），cough syrup，及び extracts of coptidis rhizome and ivy leaf（Synatura®）であった。

治験担当医師は食道癌を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

概要

1237_0005_54563

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		54563	
Age (years) at study entry:	63	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Czech Republic	**Site number:**		42001	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Peripheral vascular disorder	Fatal SAELD	05 Mar 翌年*	09 Mar 翌年*	20[redacted]-RD-00133AP (10)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	28 Nov 同年*	.
T+O 5/5	19 Dec [redacted]	05 Mar 翌年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：54563） は，63 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 11 月 28 日にチェコ共和国の施設番号 42001 で同意取得した。治験登録時の体重は 80 kg，身長は 182 cm であった。

COPD 罹病期間は 7 年 9 カ月，喫煙歴は 70 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 1 クール，ステロイド剤の投与が 1 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.200 L（予測値に対する割合は 34.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 29.00%であった。

既往歴は，高コレステロール血症 （17年前* 年より），動脈性高血圧症 （17年前* 年より），末梢血管疾患 （18年前* 年より），及び骨髄炎 （3年前* 年より）であった。

治験組入れ時の併用薬は，warfarin，naftidrofuryl oxalate（Enelbin® Retard），amlodipine besilate（Agen®），perindopril（Prestarium®），cyclosporine（Sandimmum Neoral®），fluticasone propionate（Flixotide® Diskus®），及び erdosteine（Erdomed®）であった。スクリーニング中には上記に追加して ipratropium bromid（Atrovent®）を 同年* 年 12 月 2 日から 同年* 年 12 月 18 日まで投与された。

*：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

末梢血管障害

患者は [redacted] 年 12 月 19 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5/ 5 μg を投与開始した。

末梢血管疾患（18年前* 年より）の既往のため warfarin，naftidrofuryl oxalate（Enelbin® Retard），及び cyclosporine（Sandimmum Neoral®）を投与継続していた。

翌年* 年 3 月 5 日に右脚の激痛を訴え，血栓症の疑いで入院した。その後，血栓を伴う末梢血管疾患（基本語：**末梢血管障害**）の重篤な有害事象と診断された。

同日（[redacted] 年 3 月 5 日）に治験薬の最終投与が行われた。

翌年* 年 3 月 7 日に左大腿膝窩動脈バイパス術を伴う血栓除去術が実施された。術後，コンパートメント症候群を発現したため筋膜切開が行われた。術後すぐに，高ミオグロビン血症を併発した。肥満及び糖尿病の既往は報告されていなかった。24 時間ホルター―心電図は行われなかった。治療薬として，amoxicillin-clavulanate potassium FDC（Augmentin®），ambroxol hydrochloride（Mucosolvan®），ampicillin sodium（Ampicilin Biotika®），furosemide，ketoprofen（Ketonal®），lactulose（Lactulosa Biomedica®），levobupivacaine（Chirocaine®），mannitol（Infusio Mannitoli Imuna®），metamizole sodium（Novalgin®），morphine，nadroparin calcium（Fraxiparine®），piritramide（Dipidolor®），tiapride hydrochloride（Tiapra®），tramadol hydrochloride（Tramal®），caffeine-paracetamol-phenylephrine hydrochloride FDC（Paralen®），及び ipratropium bromide-fenoterol hydrobromide FDC（Berodual®）を投与された。

翌年* 年 3 月 8 日に呼吸不全及び心不全を伴う呼吸困難を発現した。

翌年* 年 3 月 9 日に右大腿血栓のため死亡した（翌年* 年 7 月 31 日の治験実施医療機関からの報告による）。剖検が実施されたが結果は公開不可であった。

有害事象発現時に使用された併用薬は，amlodipine besilate（Agen®），perindopril（Prestarium®），fluticasone propionate（Flixotide® Diskus®），及び erdosteine（Erdomed®）であった。

治験担当医師は末梢血管障害を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

概要

1237_0005_54643

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		54643	
Age (years) at study entry:	65	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Czech Republic	**Site number:**		42003	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Bronchial carcinoma	Fatal SAELD	11 Jun 同年*	11 Jun 同年*	20[redacted]-RD-00324AP (4)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	29 Feb 同年*	.
Tio 2.5	21 Mar [redacted]	11 Jun 同年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：54643） は，65 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 2 月 29 日にチェコ共和国の施設番号 42003 で同意取得した。治験登録時の体重は 80 kg，身長は 175 cm であった。

COPD 罹病期間は 8 年 1 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，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 1 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.550 L（予測値に対する割合は 49.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 39.00%であった。

既往歴は高血圧であった。

治験組入れ時の併用薬は，bisoprolol fumarate（Concor® Cor）であった。

気管支癌

患者は [redacted] 年 3 月 21 日から二重盲検でチオトロピウム 2.5 µg を投与開始した。

同年* 年 6 月 11 日に喀血を伴う咳嗽を訴えた。救急車の到着とともに蘇生が行われ，その後アドレナリン投与された。同日，失血のため死亡したが，その時点での確定診断は不明であった。剖検が実施された結果，左気管支癌（基本語：**気管支癌**）の重篤な有害事象を認めた。出血の原因は主血管（詳細なし）の一つのびらんであった。

有害事象発現時に使用された併用薬は，bisoprolol fumarate（Concor® Cor）であった。

治験担当医師は気管支癌を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

概要

1237_0005_54880

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		54880	
Age (years) at study entry:	75	**Sex:**	Female	**Race:**	White
Country:	Hungary	**Site number:**		36002	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Pulmonary embolism	SAE	03 Aug 同年*	26 Aug 同年*	20[redacted]-RD-00453AP (6)
Lung neoplasm malignant	SAE	12 Oct 同年*	N/A	20[redacted]-RD-00717AP (7)
Atrial fibrillation	SAE	16 Dec 同年*	N/A	20[redacted]-RD-00869EU (4)
Cardiopulmonary failure	Fatal SAELD	13 Jan 翌年*	28 Jan 翌年*	20[redacted]-RD-00098EU (6)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	07 Feb 同年*	.
T+O 5/5	29 Feb[redacted]	12 Jan 翌年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：54880）は，75 歳，白人女性の COPD 患者で，同年* 年 2 月 7 日にハンガリーの施設番号 36002 で同意取得した。治験登録時の体重は 90 kg，身長は 152 cm であった。

COPD 罹病期間は 6 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，抗生物質の投与が 2 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.970 L（予測値に対する割合は 62.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 56.00%であった。

既往歴は，高血圧（22年前* 年より），動脈硬化症（前年* 年より），不整脈，痛風（11年前* 年より），乳腺癌（乳癌）（11年前* 年），閉経（21年前* 年より），及び不眠症（11年前* 年より）であった。

治験組入れ時の併用薬は，perindopril erbumine（Vidotin®），vinpocetine（Cavinton® forte），piracetam（Lucetam®），acetylsalicylic acid（Astrix®），allopurinol（Milurit®），tolperisone hydrochloride（Mydeton®），alprazolam（Xanax®），bisoprolol fumarate（Concor®），及び theophylline（Retafyllin®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して ipratropium bromide（Atrovent®）を 同年* 年 2 月 28 日まで投与された。

*：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

肺塞栓症，肺の悪性新生物，心房細動，心肺不全

患者は[redacted]年2月29日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤5/ 5 μgを投与開始した。

患者は高血圧（22年前*年より），動脈硬化症（前年*年より），不整脈，及び乳腺癌（乳癌）（11年前*年）の既往を有していた。また，肥満でありBMIは38.95であった。

同年*年3月28日に下肢の腫脹（基本語：局所腫脹）の非重篤な有害事象を発現した。治験薬に関する処置は行わなかった。治療として furosemide（Furon®）及び potassium chloride（Kaldyum®）を投与され，同年*年4月1日に回復した。

同年*年6月5日に高血圧の悪化（基本語：高血圧）の非重篤な有害事象を発現した。治験薬に関する処置は行わなかった。治療として amlodipine besilate（Amlipin®）及び indapamide-perindopril FDC（Vidotin® Komb）を投与され，同年*年7月4日に回復した。

同年*年8月3日に高度の呼吸困難を発現し入院した。胸部CTスキャンの結果およびDダイマー上昇から，**肺塞栓症**の重篤な有害事象と診断され，肺癌が疑われた。治験薬に関する処置は行わなかった。治療として heparin-calcium salt FDC（Fraxiparine®）及び acenocoumarol（Syncumar®）を投与された。

同年*年8月26日に肺塞栓症から回復した。

同年*年10月12日に肺癌（基本語：**肺の悪性新生物**）と報告され，重大な障害に至ったため重篤な有害事象と考えられた。治験担当医師は本有害事象が喫煙歴（40 pack years）と関連すると考え，手術不能であり，進行して重大な障害に至ると確認した。治験薬に関する処置は行わず，放射線療法で治療された。

同年*年11月8日に呼吸困難及び咳嗽が増加しを塩し，COPDの増悪（基本語：慢性閉塞性肺疾患）の非重篤な有害事象を認めた。治験薬に関する処置は行れず，methylprednisolone（Medrol®）で治療され，同年*年11月22日に回復した。

同年*年12月16日に高度の呼吸困難を発現した。入院に至る心電図で高頻度の**心房細動**の重篤な有害事象を認めた（同年*年12月20日からの35日間の入院）。呼吸困難は心房細動の症状と考えられた。治験薬に関する処置は行わなかった。治療のため amiodarone（Cordarone®）及び digitoxin（Digimerck®）が投与された。

翌年*年1月12日に治験薬の最終投与が行われた。

治験薬の最終投与の翌日の[redacted]年1月13日に，突然高度の呼吸困難，肺水腫，高度の低酸素血症，及び頻脈を発現した。心肺不全（基本語：**心肺不全**）と診断され，本有害事象は直ちに生命を脅かすものであった。本有害事象のため治験薬の次の投与が不可能となり，心肺不全のため治験薬を投与中止した。人工呼吸を開始し，高血圧のため bisoprolol fumarate（Concor®），amlodipine besilate（Amlipin®）及び indapamide-perindopril FDC（Vidotin® Komb）を，肺高血圧症のため acenocoumarol（Syncumar®）を，動脈硬化症のため vinpocetine（Cavinton® forte），piracetam（Lucetam®），acetylsalicylic acid（Astrix®）を，及び COPD のため theophylline

*：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

（Retafyllin®）を継続投与された。

治験薬の最終投与 16 日後の [redacted] 年 1 月 28 日に心肺不全のため死亡した。剖検で左肺下葉癌，両側肺炎，及び心肺不全の兆候を認めた

治験担当医師は，心肺不全が以前の心房細動，肺塞栓症，COPD，及び肺癌と関連していると述べた。

上記のすべての有害事象発現時に使用された併用薬は，リウマチ性痛風のための allopurinol（Milurit®）及び tolperisone hydrochloride（Mydeton®），及び不眠症のための alprazolam（Xanax®）であった。

肺の悪性新生物及び心房細動の有害事象は死亡時に継続していた。

治験担当医師は肺塞栓症，肺の悪性新生物，心房細動及び心肺不全を治験薬との関連なしと判断した。

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

概要

1237_0005_54896

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		54896	
Age (years) at study entry:	66	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Hungary	**Site number:**		36002	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Inguinal hernia	SAE	06 Aug 同年*	06 Aug 同年*	20[redacted]-RD-00555AP (6)
Chronic obstructive pulmonary disease	SAE	16 Apr 翌年*	26 Apr 翌年*	20[redacted]-RD-00532EU (6)
Chronic obstructive pulmonary disease	SAE	11 Jun 翌年*	N/A	20[redacted]-RD-00532EU (6)
Pulmonary edema	Fatal	16 Jun 翌年*	16 Jun 翌年*	20[redacted]-RD-00533EU (4)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	23 May 同年*	.
Tio 2.5	11 Jun [redacted]	12 Jun 翌年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：54896）は，66 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 5 月 23 日にハンガリーの施設番号 36002 で同意取得した。治験登録時の体重は 60 kg，身長は 156 cm であった。

COPD 罹病期間は 10 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，抗生物質の投与が 0，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.860 L（予測値に対する割合は 37.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 45.00%であった。

既往歴は，高コレステロール血症（5年前* 年より），高血圧（5年前* 年より），虚血性心疾患（5年前* 年より），及び内頸動脈ステント挿入（8年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は，acetyl salicylic acid（Aspirin® Protect），enalapril maleate（Ednyt®），glyceryl trinitrate（Nitromint® Retard），propafenone hydrochloride（Rytmonorm®），simvastatin（Zocor®），fluticasone propionate（Flixotide®）及び theophylline（Theospirex®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して ipratropium bromide（Atrovent® N）を 同年* 年 5 月 23 日から 同年* 年 6 月 10 日まで投与された。

*：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

鼠径ヘルニア，慢性閉塞性肺疾患 2 回，肺水腫

患者は[redacted] 年 6 月 11 日から二重盲検でチオトロピウム 2.5 µg を投与開始した。

同年* 年 8 月 6 日に入院に至る**鼠径ヘルニア**の重篤な有害事象を発現した。本有害事象の発現日（[redacted] 年 8 月 6 日）に鼠径ヘルニア切開術を実施した。血栓予防のため nadroparin calcium（Fraxiparine®）を投与された。治験薬に関する処置は行わなかった。同年* 年 8 月 6 日に鼠径ヘルニアから回復した。

本有害事象の発現日（[redacted] 年 8 月 6 日）に発作性心房細動（基本語：**心房細動**）の非重篤な有害事象も認めたが，治療は行われず，同年* 年 8 月 11 日に回復し，同日退院した。

翌年* 年 4 月 16 日に入院に至る COPD 増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の重篤な有害事象の最初の発現を認めた（翌年* 年 4 月 18 日から 8 日間入院）。治療薬として methylprednisolone sodium succinate（Solu Medrol®）及び acetylcysteine（ACC®）を投与された。治験薬に対する処置は行わなかった。翌年* 年 4 月 26 日に最初の COPD 増悪から回復した。

翌年* 年 6 月 11 日に入院に至る COPD 増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の重篤な有害事象の 2 回目の発現し，呼吸困難の悪化を伴った。翌年* 年 6 月 12 日に状態悪化し methylprednisolone sodium succinate（Solu Medrol®）による治療を受けた。治験薬に対する処置は行わなかった。

翌年* 年 6 月 12 日に治験薬の最終投与を行い，治験実施計画書に従って治験を完了した。

治験薬の最終投与の 4 日後の[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に，突発性**肺水腫**の重篤な有害事象を発現した。治療のため epinephrine（Tonogen®），furosemide（Furon®）及び morphine hydrochloride が投与されたが，同日肺水腫のため死亡した。治験実施中に心臓介入は実施されず，心不全，深部血栓及び肺塞栓はなかったと報告された。剖検の結果，肺塞栓の可能性は否定され，COPD，急性気管支炎の悪化，慢性肺性心及び全身動脈硬化を認めた。

死亡時の COPD 増悪の 2 回目の発現の転帰は不明であった。

有害事象発現時に使用された併用薬は，fluticasone propionate（Flixotide®），acetylsalicylic acid（Aspirin® Protect），enalapril maleate（Ednyt®），glyceryl trinitrate（Nitromint® Retard），propafenone hydrochloride（Rytmonorm®），simvastatin（Zocor®），theophylline（Theospirex®）であった。

治験担当医師は鼠径ヘルニア，COPD 増悪及び肺水腫を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

概要

1237_0005_54964

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		54964	
Age (years) at study entry:	61	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Hungary	**Site number:**		36006	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Ventricular fibrillation	Fatal SAELD	03 Nov 同年*	03 Nov 同年*	20[redacted]-RD-00744AP (6)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	12 Apr 同年*	.
T+O 2.5/5	09 May [redacted]	03 Nov 同年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：54964） は，61 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 4 月 12 日にハンガリーの施設番号 36006 で同意取得した。治験登録時の体重は 94 kg，身長は 176 cm であった。

COPD 罹病期間は 1 年 1 カ月，喫煙歴は 44 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0，緊急入院は 0 であった。ベースライン FEV_1 は 2.290 L（予測値に対する割合は 69.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 53.00%であった。

既往歴は，筋緊張亢進（8年前* 年より），脳血管発作卒中（31年前* 年），心筋症（6年前* 年より），Lenegre 症候群（14年前* 年より），アトピー性皮膚炎（4年前* 年より），及び坐骨神経痛を伴う腰痛症（20年前* 年より）であった。

治験組入れ時の併用薬は，fexofenadine hydrochloride（Altiva®），perindopril erbumine（Coverex®），amlodipine besilate（Cardilopin®），terbinafine，carvedilol（Coryol®），*Serenoa repens* extract（Prostamol® Uno），ketoconazole（Nizoral®），fluocinolone acetonide（Flucinar®），及び loratadine であった。

スクリーニング中には上記に追加して ipratropium bromide（Atrovent®）が 同年* 年 4 月 12 日から 同年* 年月 5 日 8 目まで投与された。

*：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

心室細動

患者は [redacted] 年 5 月 9 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5/ 5 μg を投与開始し，最終投与日は 同年* 年 11 月 3 日であった。

患者は脳血管発作卒中（31年前* 年），6年前* 年より心筋症，及び 14年前* 年より Lenegre 症候群の既往を有していた。

同年* 年 11 月 3 日に運転中に体調不良を感じ，停車したが，意識消失した。救急車内での心電図検査で**心室細動**停止の診断が確認された。また，本有害事象以前に体調不良を訴えたことはなかったと報告された。

治療として intravenous epinephrine（Tonogen®）及び Ringer's solution を投与され，除細動後に蘇生が 40 分行われたが，同日（[redacted] 年 11 月 3 日）に死亡した。死因は心室細動と報告された。剖検で前壁の心筋梗塞の既往を確認したが，組織学的報告については最終報告待ちであった。有害事象発現時に使用された併用薬は，perindopril erbumine（Coverex®），amlodipine besilate（Cardilopin®），carvedilol（Coryol®），*Serenoa repens* extract（Prostamol® Uno），ketoconazole（Nizoral®），fluocinolone acetonide（Flucinar®），及び loratadine であった。

治験担当医師は心室細動を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

概要

1237_0005_55047

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		55047	
Age (years) at study entry:	64	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Russia	**Site number:**		7001	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	CaseID (version)
Chronic obstructive pulmonary disease	SAE	26 Dec 同年*	02 Jan 翌年*	20[redacted]-RD-00077EU (4)
Cardiac arrest	Fatal SAELD	23 Feb 翌年*	23 Feb 翌年*	20[redacted]-RD-00192EU (4)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	13 Jul 同年*	.
T+O 5/5	01 Aug [redacted]	23 Feb 翌年*
Study termination	23 Feb 翌年*	

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：55047）は，64 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 7 月 13 日にロシアの施設番号 7001 で同意取得した。治験登録時の体重は 99 kg，身長は 170 cm であった。

COPD 罹病期間は 9 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，抗生物質の投与が 1 クール，ステロイド剤の投与が 3 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 3 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.040 L（予測値に対する割合は 35.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 32.00%であった。

既往歴は，動脈性高血圧症および心臓硬化症（いずれも 5年前* 年より）であった。

治験組入れ時の併用薬は，acetylsalicylic acid-magnesium hydroxide FDC Cardiomagnyl®），acetylcysteine（Fluimucil®），eprosartan-hydrochlorothiazide FDC（Teveten® Plus），verapamil，及び beclomethasone であった。スクリーニング中には上記に追加して fenoterol hydrobromide-ipratropium bromide FDC（Duovent®）を 同年* 年 7 月 14 日まで投与された。

*：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

慢性閉塞性肺疾患，心停止

患者は [redacted] 年 8 月 1 日からチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5/ 5 µg を投与開始した。

同年* 年 12 月 26 日に入院に至る重篤な COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）を発現した（同日入院）。COPD の増悪は dexamethasone で治療された。治験薬に関する処置は行わなかった。翌年* 年 1 月 2 日に COPD の増悪から回復し，7 日間の入院後退院した。

5年前* 年より高血圧及び心臓硬化症を併発していた。

翌年* 年2月23日に突然心停止（基本語：心停止）を発現した。治療は行われなかった。本有害事象は同日の救急医療中に死亡に至った。死亡のため治験薬の投与中止となった。剖検が実施された（結果は入手不可）。心不全，不整脈，心内膜炎，心筋炎，左心カテーテル法，経皮経管冠動脈形成術（PTCA），ステント挿入法，及び冠状動脈バイパス移植（CABG）術，一過性虚血発作，脳血管発作，狭心症，及び心筋梗塞の既往はなかった。

有害事象発現時に使用された併用薬は，動脈硬化症のためのacetylsalicylic acid-magnesium hydroxide FDC（Cardiomagnyl®），動脈性高血圧症のためのeprosartan-hydrochlorothiazide FDC（Emestar Plus®）及びverapamil，COPDのためのacetylcysteine（Fluimucil®）及びbeclomethasone dipropionateであった。

治験担当医師は慢性閉塞性肺疾患の増悪及び突然心停止を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

概要

1237_0005_55226

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		55226	
Age (years) at study entry:	58	**Sex:**	Female	**Race:**	White
Country:	Slovenia	**Site number:**		38601	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Asthma	SAELD	20 Jul 同年*	N/A	20[redacted]-RD-00429AP (10)
Chronic obstructive pulmonary disease	SAE	20 Jul 同年*	N/A	20[redacted]-RD-00429AP (10)
Respiratory failure	Fatal	03 Oct 同年*	07 Oct 同年*	20[redacted]-RD-00674AP (4)
Chronic obstructive pulmonary disease	Fatal	03 Oct 同年*	07 Oct 同年*	20[redacted]-RD-00429AP (10)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	09 Jan 同年*	.
T+O 5/5	03 Feb[redacted]	20 Jul 同年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：55226）は，58 歳，白人女性の COPD 患者で，同年* 年 1 月 9 日にスロベニアの施設番号 38601 で同意取得した。治験登録時の体重は 55 kg，身長は 165 cm であった。

COPD 罹病期間は 7 カ月，喫煙歴は 30 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.010 L（予測値に対する割合は 41.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 36.00%であった。

既往歴は，うつ病，妄想型統合失調症，及び閉経（10年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は，fluticasone propionate（Flixotide®），paliperidone（Invega®），biperiden hydrochloride（Akineton®），venlafaxine hydrochloride（Alventa®），及び sertraline（Maprom®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して fenoterol hydrobromide-ipratropium bromide FDC（Duovent®），及び tiotropium（Spiriva®）を 同年* 年 1 月 12 日まで，及び salmeterol xinafoate-fluticasone propionate FDC（Seretide®）を 同年* 年 1 月 17 日まで投与された。

*：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

喘息，慢性閉塞性肺疾患（発作 2 回），呼吸不全

患者は [redacted] 年 2 月 3 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5/ 5 μg を投与開始した。

同年* 年 3 月 1 日に COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の非重篤な有害事象を発現し，amoxicillin-clavulanic acid FDC（Amoxiklav Solvo®）で治療された。同年* 年 3 月 11 日に本有害事象から回復した。

同年* 年 7 月 20 日に全身倦怠感及び膿性痰を伴う湿性咳嗽を訴え病院を受診した。発熱及び悪寒はなかった。入院に至る COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の重篤な有害事象を発現し，入院時に酸素及び IV corticosteroid で治療された。

同日（[redacted] 年 7 月 20 日）に，呼吸停止のため ICU に移され，挿管後人工呼吸器が使用された。その後，気管支鏡で好酸球増加性気管支炎を認め，**喘息**の重篤な有害事象の診断に至った。また，CT スキャンで肺気腫及び喘息のみが可能性のある合併症と確認された。ICU の治療医が喘息を治験中止に至る最初で最重要の事象とした。

同年* 年 7 月 20 日に喘息のため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

COPD の治療薬として methylprednisolone（Medrol®），salbutamol sulfate（Ventolin®），fenoterol hydrobromide-ipratropium bromide FDC（Duovent®），paracetamol（Lekadol®），zolpidem tartarate（Sanval®），amoxicillin-clavulanic acid FDC（Amoxiklav Solvo®），oxazepam（Praxiten®），lactulose（Portalak®），hetastarch，metamizole sodium monohydrate（Analgin®），methylprednisolone sodium succinate（Solu-Medrol®），thiethylperazine maleate（Torecan®），tramadol hydrochloride（Tramal®），aminophylline dihydrate，bisacodyl（Dulcolax®），vitamins 及び他の配合剤，pantoprazole（Controloc®），nadroparin（Fraxiparine®），及び tramadol hydrochloride-acetaminophen FDC（Ultracet®），diazepam（Apaurin®），hydroxyethyl starch-sodium chloride FDC（Infukoll HES®），propofol（Diprivan®），sucralfate（Venter 1 G®），nitrazepam（Dormicum®），midazolam（Dormicum®），haloperidol（Haldol®）及び piperacillin-tazobactam FDC（Tazocin®），fluticasone propionate（Flixotide®），morphine，propofol，furosemide（Edemid®），*Senna angustifolia*（Bekunis®），theophylline（Teotard®）を，喘息の治療薬として budesonide-formoterol fumarate FDC（Symbicort®）を投与された。

同年* 年 8 月 7 日に抜管し一般病棟に移された。

同年* 年 10 月 3 日に入院に至る COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）及び高炭酸ガス血性**呼吸不全**の重篤な有害事象を発現した。入院時に過換気，呼吸困難，呼吸補助筋による呼吸を認めた。酸素吸入は 31%酸素マスクで充分であった。前回の COPD の増悪時には基質特異性拡張型βラクタマーゼ（ESBL）陽性で，極めて小さい肺用量（FEV_1 400 mL）及び直近の人工呼吸使用のため，これ以上の人工呼吸を受けられる状態でなく，保守的な治療が行われた。COPD の増悪及び呼吸不全の治療として aminophylline，methylprednisolone（Medrol®），moxifloxacin hydrochloride（Avelox®），fenoterol hydrobromide-ipratropium bromide FDC（Duovent®），morphine，nadroparin（Fraxiparine®），theophylline（Teotard®），及び salbutamol sulfate

*：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

（Ventolin®）を投与された。胃の予防に omeprazole（Ultop®）が投与された。

すべての有害事象発現時に使用された併用薬は，うつ病のための sertraline（Maprom®），biperiden （ Akineton® ）， paliperidone （ Invega® ）， sertraline hydrochloride （ Zoloft® ）， 及 び venlafaxine hydrochloride（Alventa®）であった。

入院 4 日後の [redacted] 年 10 月 7 日に COPD の増悪及び呼吸不全のため死亡し，これは呼吸筋低下に起因した。

治験担当医師は COPD の増悪，喘息，及び呼吸不全を治験薬との関連なしと判断した。

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

概要

1237_0005_55369

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		55369	
Age (years) at study entry:	65	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Turkey	**Site number:**		90003	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Brain neoplasm	Fatal SAELD	17 Jan 翌年*	31 Mar 翌年*	20[redacted]-RD-00165EU (7)
Nausea	SAE	07 Feb 翌年*	12 Feb 翌年*	20[redacted]-RD-00165EU (7)
Vomiting	SAE	07 Feb 翌年*	12 Feb 翌年*	20[redacted]-RD-00165EU (7)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	11 Jun 同年*	.
T+O 5/5	04 Jul [redacted]	27 Mar 翌年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：55369）は，65 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 11 日にトルコの施設番号 90003 で同意取得した。治験登録時の体重は 68 kg，身長は 168 cm であった。

COPD 罹病期間は 3 年 0 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，抗生物質の投与が 2 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 3 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.860 L（予測値に対する割合は 65.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 50.00%であった。

既往歴は，高コレステロール血症及び高血圧（いずれも 8年前* 年より）であった。

治験組入れ時の併用薬は，atorvastatin calcium（Avitorel®），hydrochlorothiazide-spironolactone FDC（Aldactazide®），lisinopril-hydrochlorothiazide FDC（Sinoretik® forte），fluticasone propionate（Flixotide® Diskus®），theophylline（Bronkolin®），famotidine（Famodin®），及び piracetam（Nootropil®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して fluticasone propionate-salmeterol xinafoate FDC（Seretide® Diskus®）を 同年* 年 6 月 17 日まで投与された。

*：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

脳新生物，悪心，嘔吐

患者は [redacted] 年 7 月 4 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5/ 5 μg を投与開始した。

翌年* 年 1 月 17 日にもの忘れが発現し，翌年* 年 1 月 20 日に病院に連れられ，脳生検（右頭頂定位穿頭孔）を実施して脳腫瘍（基本語：**脳新生物**）の重篤な有害事象と診断された。

翌年* 年 1 月 30 日に健康状態の全般的改善がみられたため退院した。急性疼痛の管理のため etodolac（Lodine®）が退院時投薬され，脳腫瘍のため放射線療法が実施された。

翌年* 年 2 月 7 日に入院に至る**嘔吐**及び**悪心**の重篤な有害事象を認めた。治験薬に関する処置は行わなかった。いずれの有害事象についても治療は行われなかった。

翌年* 年 2 月 12 日に嘔吐及び悪心から回復し，退院した。

翌年* 年 3 月 27 日に脳新生物のため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

翌年* 年 3 月 31 日に脳腫瘍のため救急外来に運ばれたが死亡した。剖検は実施されなかった。

治験担当医師は治験薬の投与が過量であり，正確でなかったと報告した。

有害事象発現時に使用された併用薬は，atorvastatin calcium（Avitorel®），hydrochlorothiazide-spironolactone FDC（Aldactazide®），lisinopril-hydrochlorothiazide FDC（Sinoretik® forte），fluticasone propionate（Flixotide® Diskus®），theophylline（Bronkolin®），famotidine（Famodin®），dexamethasone（Dekort®），及び piracetam（Nootropil®）であった。

治験担当医師は脳新生物，悪心及び嘔吐を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

概要

1237_0005_55724

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		55724	
Age (years) at study entry:	58	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Argentina	**Site number:**		54009	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Chronic obstructive pulmonary disease	Fatal	05 Aug 翌年*	24 Aug 翌年*	20[redacted]-RU-00821BP (7)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	29 Jun 同年*	.
Tio 5	17 Jul [redacted]	23 Jul 翌年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：55724） は，58 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 29 日にアルゼンチンの施設番号 54009 で同意取得した。治験登録時の体重は 82 kg，身長は 179 cm であった。

COPD 罹病期間は 6 年 0 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，抗生物質の投与が 2 クール，ステロイド剤の投与が 1 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 であった。ベースライン FEV_1 は 0.720 L（予測値に対する割合は 20.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 22.00%であった。

既往歴は報告されなかった。

治験組入れ時の併用薬は，fluticasone propionate（Flixotide®）であった。 スクリーニング中には上記に追加して salbutamol 及び fluticasone propionate-salmeterol xinafoate FDC（Seretide®）を 同年* 年 7 月 2 日まで，及び ipratropium bromide（Atrovent®）を 同年* 年 7 月 16 日まで投与された。

慢性閉塞性肺疾患

患者は [redacted] 年 7 月 17 日から二重盲検でチオトロピウム 5 µg を投与開始し，最終投与日は 翌年* 年 7 月 23 日であり，治験実施計画書に従って治験を完了した。

最終投与 13 日後の [redacted] 年 8 月 5 日に，入院に至る COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の重篤な有害事象を発現した（同日入院）。本有害事象の治療内容は不明であるが，COPD のため機械的人工換気，ipratropium bromide（Atrovent®），及び fluticasone propionate-salmeterol xinafoate FDC（Seretide®）は継続された。翌年* 年 8 月の後日に開胸術が実施された。

翌年* 年 8 月 24 日に，患者は COPD の増悪のため死亡した。死亡は 2 日後に治験担当医師に患者の妻から報告された。剖検情報は報告されなかった。

治験担当医師は COPD の増悪を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

概要

1237_0005_55921

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		55921	
Age (years) at study entry:	68	**Sex:**	Male	**Race:**	Amer.Ind./Alaska Nat
Country:	Guatemala	**Site number:**		50203	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Back pain	SAE	08 Sep 同年*	N/A	20[redacted]-RU-00467BP (8)
Lung neoplasm malignant	Fatal SAELD	10 Sep 同年*	23 Oct 同年*	20[redacted]-RU-00575BP (10)
Pneumonia	SAE	03 Oct 同年*	N/A	20[redacted]-RU-00574BP (7)
Hyponatraemia	SAE	03 Oct 同年*	05 Oct 同年*	20[redacted]-RU-00467BP (8)
Lung cancer metastatic	Fatal SAELD	05 Oct 同年*	23 Oct 同年*	20[redacted]-RU-00575BP (10)
Diplegia	AELD	08 Oct 同年*	N/A	20[redacted]-RU-00575BP (10)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	07 Feb 同年*	.
T+O 2.5/5	12 Mar[redacted]	04 Oct 同年*
Study termination	19 Oct 同年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号:55921）は, 68 歳, アメリカ・インディアン／アラスカ原住民男性の COPD 患者で, 同年* 年 2 月 7 日にグアテマラの施設番号 50203 で同意取得した。治験登録時の体重は 82 kg, 身長は 187 cm であった。

COPD 罹病期間は 3 年 8 カ月, 喫煙歴は 86 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては, 抗生物質の投与が 1 クール, ステロイド剤の投与が 1 クール（経口又は静注）, 入院に至る救急外来の受診は 0 回, 緊急入院は 1 回であった。ベースライン FEV_1 は 2.250 L（予測値に対する割合は 63.00%）, 1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 44.00%であった。

既往歴は, 胃食道逆流（4年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は, budesonide（Miflonide®）であった。スクリーニング中には上記に追加して formoterol fumarate（Foradil®）を 同年* 年 2 月 24 日まで投与された。

*：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

背部痛，肺の悪性新生物，肺炎，低ナトリウム血症，遠隔転移を伴う肺癌，両麻痺

患者は[redacted]年 3 月 12 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5/ 5 μg を投与開始した。

同年* 年 6 月 1 日に脊椎上の腰背部痛（基本語：**脊椎痛**）の非重篤な有害事象を発現し，naproxen で治療された。

同年* 年 9 月 8 日に入院に至る腰背部痛の悪化（基本語：**背部痛**）の重篤な有害事象を発現した（同年* 年 9 月 10 日入院）。背部の CT スキャンで椎間肥大を認め，胸部スキャンで左肺に腫瘤を認めた。肺の生検では特定診断のない壊死組織を認めた。治験薬に関する処置は行わなかった。背部腰痛の治療ため ketorolac tromethamine（Dolgenal®）及び morphine が使用された。

同年* 年 9 月 10 日に，CT スキャン，胸部スキャン，及び生検結果から左肺の悪性腫瘤（基本語：肺の悪性新生物）の重篤な有害事象と診断された。

同年* 年 9 月 15 日に退院したが背部痛は継続していた。

同年* 年 10 月 3 日に**肺炎**の重篤な有害事象のため再度病院を受診した。胸部 X 線で浸潤の継続を認めた。同日，**低ナトリウム血症**及び**脱水**のいずれも重篤な有害事象も認めた。肺炎治療のため ceftriaxone，ipratropium，budesonide（Pulmicort®），及び oxygen を，肺炎及び脱水治療のため saline solution を投与された。

同年* 年 10 月 4 日に治験薬の最終投与が行われた。

同年* 年 10 月 5 日に低ナトリウム血症及び脱水から回復したが，同日，肺癌転移（基本語：**遠隔転移を伴う肺癌**）と診断され，入院期間の延長に至った。肺癌の危険因子は 86 pack years の喫煙歴であった。他に曝露物質はなかった。継続していた症状は慢性咳嗽を伴う COPD によるもののみであった。背部痛も継続していた。脳転移の治療のため dexamethasone が投与された。

同年* 年 10 月 8 日に肺癌転移の二次的症状である下肢の麻痺（基本語：**両麻痺**）の非重篤な有害事象を発現した。脳の CT スキャンで脳転移が疑われる転移が示唆された。予防薬として esomeprazole magnesium（Nexium®）を投与された。

治験薬は肺の悪性新生物，両麻痺，及び転移性肺癌のため治験薬を投与中止した。

同年* 年 10 月 23 日に脳転移性の肺癌のため死亡した。剖検は実施されなかった。

治験担当医師は肺炎，腰痛の悪化，低ナトリウム血症，左肺の悪性腫瘤，肺癌転移，及び下肢の麻痺を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

概要

1237_0005_56000

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		56000	
Age (years) at study entry:	78	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Argentina	**Site number:**		54010	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Lung neoplasm malignant	Fatal	09 Jan 翌年*	08 Apr 翌年*	20[redacted]-RU-00677BP (6)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	21 Mar 同年*	
Tio 5	10 Apr [redacted]	06 Nov 同年*
Study termination	07 Dec 同年*	

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：56000） は，78 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 3 月 21 日にアルゼンチンの施設番号 54010 で同意取得した。治験登録時の体重は 50 kg，身長は 172 cm であった。

COPD 罹病期間は 22 年 0 カ月，喫煙歴は 90 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 1 クール，ステロイド剤の投与が 1 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.880 L（予測値に対する割合は 33.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 37.00%であった。

既往歴は，狭心症（26年前* 年），孤立性無症候性心室性期外収縮（5年前* 年より）， 僧帽弁及び大動脈弁の石灰化（4年前* 年より），及び胃潰瘍（28年前* 年～23年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は，acetylsalicylic acid であった。スクリーニング中には上記に追加して budesonide-formoterol fumarate FDC（Symbicort®を） 同年* 年 3 月 25 日まで，及び salbutamol を 同年* 年 3 月 26 日まで投与された。

*：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

肺の悪性新生物

患者は [redacted] 年 4 月 10 日から二重盲検でチオトロピウム 5 μg を投与開始した。

患者は 1 日 40 本を 45 年間喫煙し，職業被曝はなかった。

同年* 年 10 月 8 日に呼吸困難の増加（基本語：**呼吸困難**）の非重篤な有害事象を発現した。治療のため corticosteroids を投与され，同年* 年 10 月 10 日に本有害事象のため外来受診し同日回復した。有害事象発現時に併用薬として左臀筋痛のため ibuprofen が使用された。

同年* 年 11 月 2 日に縦隔腫瘍による食道圧迫と診断され，docetaxel（Taxotere®），doxorubicin hydrochloride（Adriamycin®）及び cyclophosphamide（TAC）による化学療法が開始された。

同年* 年 11 月 6 日に治験薬の最終投与が行われ，治験実施計画書に従って治験を完了した。

治験終了後の 翌年* 年 1 月 9 日に，生検で角化型扁平上皮癌を認め，肺癌（基本語：**肺の悪性新生物**）と診断された。翌年* 年 2 月 1 日には健康状態はよかった。翌年* 年 3 月 30 日から癌治療として cisplatin 及び gemcitabine が投与開始された。

翌年* 年 4 月 8 日に肺癌及び心停止のため死亡したと家族から報告された。剖検は実施されなかった。

有害事象発現時に使用された併用薬は acetylsalicylic acid，losartan，tiotropium，及び budesonide-formoterol fumarate FDC（Neumoterol®）であった。

肺癌は，医学的に重大で死亡に至ったため重篤と考えられた。

治験担当医師は肺癌を治験薬との関連なしと判断した。肺癌及び死亡は治験薬と関連がない。

*：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

概要

1237_0005_56001

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		56001	
Age (years) at study entry:	68	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Argentina	**Site number:**		54010	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Pulmonary mass	Fatal	17 Nov 同年*	15 Feb 翌年*	20[redacted]-RU-00678BP (3)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	21 Mar 同年*	.
T+O 2.5/5	10 Apr[redacted]	29 Oct 同年*
Study termination	03 Dec 同年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：56001） は，68 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 3 月 21 日にアルゼンチンの施設番号 54010 で同意取得した。治験登録時の体重は 55 kg，身長は 164 cm であった。

COPD 罹病期間は 7 年 0 カ月，喫煙歴は 84 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 1 クール，ステロイド剤の投与が 1 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.920 L（予測値に対する割合は 35.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 22.00%であった。

既往歴は，嚥下障害（7年前* 年より），胃炎（3年前* 年より），及び右鼡径ヘルニア（4年前* 年より）であった。

治験組入れ時の併用薬は報告されなかった。しかし，スクリーニング中に budesonide-formoterol fumarate FDC（Symbicort®）を 同年* 年 3 月 25 日まで，及び salbutamol sulfate を 同年* 年 3 月 26 日まで投与された。

*：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

肺腫瘤

患者は [redacted] 年 4 月 10 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5/ 5 μg を投与開始し，同意撤回のため最終投与日は 同年* 年 10 月 29 日であった。

患者は 9年前* 年まで 84 pack years の喫煙歴があり，職業曝露リスクはなかった。

患者は 同年* 年 10 月 30 日からの治験経過観察期間中であった。

治験薬の最終投与 19 日後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，胸部 CT スキャンで左下葉の肺尖区に白い針状輪郭の結節像（肺腫瘍）を認め，左下葉の肺結節（基本語：**肺腫瘤**）の重篤な有害事象と診断された。生検は実施されず，本有害事象の治療も実施されなかった。

同年* 年 12 月 3 日に受診したが，状態は安定していた。翌年* 年 1 月 9 日に再度受診し，前回の診断（同年* 年 11 月 17 日の CT スキャンの結果）の説明を受け，気管支鏡検査を勧められた。

翌年* 年 2 月 14 日に，肺腫瘤は同様の症状を伴って継続していた。

翌年* 年 2 月 15 日に患者は非外傷性心停止のため死亡し，剖検は実施されなかった。

有害事象発現時に使用された併用薬は，COPD のための budesonide-formoterol fumarate FDC（Neumoterol®）及び salbutamol sulfate であった。

治験担当医師は肺腫瘤を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

概要

1237_0005_57200

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		57200	
Age (years) at study entry:	71	**Sex:**	Male	**Race:**	Asian
Country:	Japan	**Site number:**		81042	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Sudden death	Fatal SAELD	13 Jan 翌年*	13 Jan 翌年*	20[redacted]-RU-00054BP (7)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	10 Jan 同年*	
T+O 5/5	15 Mar [redacted]	13 Jan 翌年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：57200） は，71 歳，アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 1 月 10 日に日本の施設番号 81042 で同意取得した。治験登録時の体重は 57 kg，身長は 162 cm であった。

COPD 罹病期間は 7 年 0 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，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.660 L（予測値に対する割合は 69.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 66.00%であった。

既往歴は，狭心症（17年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は，fluticasone propionate（Flutide®）であった。

突然死

患者は [redacted] 年 3 月 15 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5/ 5 μg を投与開始した。

患者は 翌年* 年 1 月 13 日に治験薬の最終服薬をし，その日は朝食及び昼食を抜き，十分な食事及び飲水なして屋外で交通整理をしていたと報告された。同日（[redacted] 年 1 月 13 日），自宅で椅子に座っているときに突然死亡した。死因は説明されなかった。剖検は実施されなかった。患者が頻繁なアルコール摂取をし，死亡の前夜にも飲酒していたことも報告された。治験担当医師は死因が脱水の可能性が高いと考えた。他の死因の可能性は除外された。

有害事象発現時に使用された併用薬は，COPD のための fluticasone propionate（Flutide®）であった。

治験担当医師は死亡が脱水に起因すると考えた。治験担当医師は，脳血管疾患，虚血性心血管疾患，狭心症及び一酸化炭素被毒等の死因の可能性は除外した。

治験担当医師は突然死を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

概要

1237_0005_57655

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		57655	
Age (years) at study entry:	54	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Guatemala	**Site number:**		50205	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Cardio-respiratory arrest	Fatal SAELD	25 Dec 同年*	25 Dec 同年*	20[redacted]-RU-00030BP (3)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	22 May 同年*	
T+O 5/5	12 Jun [redacted]	18 Dec 同年*
Study termination	18 Dec 同年*	

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：57655） は，54 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 5 月 22 日にグアテマラの施設番号 50205 で同意取得した。治験登録時の体重は 58 kg，身長は 168 cm であった。

COPD 罹病期間は 3 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，抗生物質の投与が 1 クール，ステロイド剤の投与が 1 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 1 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.430 L（予測値に対する割合は 45.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 56.00%であった。

既往歴は，顎顔面骨接合術（2年前* 年）及び試験開腹術（2年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は報告されなかった。

心肺停止

患者は [redacted] 年 6 月 12 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5/ 5 µg を投与開始し，最終投与日は 同年* 年 12 月 18 日であった。患者が治験薬の服薬を中止した理由についての情報はなかった。

治験薬の最終投与の 8 日後の 同年* 年 12 月 25 日に，心肺停止（基本語：**心肺停止**）の重篤な有害事象が発現した。突然の呼吸窮迫を発現し 10 分未満に死亡に至った。本有害事象の治療は行われなかった。死亡診断書に記載された死因は心肺停止であった。剖検は実施されなかった。

本有害事象発現時の併用薬はなかった。

治験担当医師は心肺停止を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

概要

1237_0005_57766

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		57766	
Age (years) at study entry:	77	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Argentina	**Site number:**		54004	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Hematemesis	Fatal SAELD	16 Aug 同年*	17 Aug 同年*	20[redacted]-RU-00413BP (3)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	16 Jul 同年*	
Tio 2.5	02 Aug [redacted]	15 Aug 同年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：57766） は，77 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 7 月 16 日にアルゼンチンの施設番号 54004 で同意取得した。治験登録時の体重は 79kg，身長は 177 cm であった。

COPD 罹病期間は 14 年 7 カ月，喫煙歴は 30 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 1 クール，ステロイド剤の投与が 1 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.300 L（予測値に対する割合は 45.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 34.00%であった。

既往歴は，慢性動脈性高血圧症（同年* 年より），B 型肝炎（前年* 年 6 月 8 日より），慢性腎不全（前年* 年 6 月 8 日より［安定］），鼠径ヘルニア修復術（22年前* 年），胆嚢切除（9年前* 年），左眼白内障手術（7年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は，hydrochlorothiazide losartan potassium FDC（Losacor D®）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

吐血

患者は [redacted] 年 8 月 2 日から二重盲検でチオトロピウム 2.5 μg を投与開始し，最終投与日は 同年* 年 8 月 15 日であった。

同年* 年 8 月 16 日に嘔吐及び代償不全の症状を呈して救急外来を受診した。水分補給し同日退院した。

翌 8 月 17 日に**吐血**し集中治療室に入院した。再度水分補給したが，同日吐血のため死亡した。剖検は実施されなかった。

治験薬は吐血のため投与中止し，その後の治験薬を受け取っていない。他の有害事象は報告されていない。

有害事象発現時に使用された併用薬は，動脈性高血圧症のための hydrochlorothiazide losartan potassium FDC（Losacor D®）であった。

治験担当医師は吐血を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

概要

1237_0005_58209

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		58209	
Age (years) at study entry:	58	**Sex:**	Male	**Race:**	Asian
Country:	India	**Site number:**		91009	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Cerebrovascular accident	Fatal SAELD	26 Mar 翌年*	29 Mar 翌年*	20[redacted]-RU-00347BP (6)
Chronic obstructive pulmonary disease	Fatal SAELD	26 Mar 翌年*	29 Mar 翌年*	20[redacted]-RU-00347BP (6)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	26 Jun 同年*	
Tio 2.5	25 Jul [redacted]	24 Mar 翌年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：58209） は，58 歳，アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 26 日にインドの施設番号 91009 で同意取得した。治験登録時の体重は 68 kg，身長は 162 cm であった。

COPD 罹病期間は 2 年 1 カ月，喫煙歴は 38 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 2，ステロイド剤の投与が 2 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.180 L（予測値に対する割合は 48.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 55.00%であった。

既往歴はなかった。

治験組入れ時の併用薬は，budesonide（Budecort®）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

脳血管発作，慢性閉塞性肺疾患

患者は [redacted] 年 7 月 25 日から二重盲検でチオトロピウム 2.5 µg を投与開始し，最終投与日は翌年* 年 3 月 24 日であった。

翌年* 年 3 月 9 日に患者の状態はよく健康上の訴えはない旨の報告が娘よりあった。

翌年* 年 3 月 26 日に呼吸困難と右半身の脱力を訴え近医を受診し，診察後に病院に紹介された。救急病棟に入院し，急性 COPD 増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の重篤な有害事象，**脳血管発作**による右不全片麻痺の重篤な有害事象，及び下気道感染の非重篤な有害事象と診断された。これらの事象の発現時に患者に意識はあったが焦燥感が強かった。治療のため，mannitol，budesonide（Budecort®），acetylsalicylic acid clopidogrel FDC（Clognil Plus®），pantoprazole sodium sesquihydrate（Pantocid®），piperacillin tazobactum，rosuvastatin（Razel®），salbutamol ipratropium FDC（Duolin®），enoxaparin（Lmwx®），levofloxacin，及び piracetam（Nutum®）が投与された。有害事象発現時に使用された併用薬は，COPD のための budesonide（Budecort®）であった。

治療されるも患者は 翌年* 年 3 月 27 日に意識消失し，呼吸状態悪化のため挿管され機械的人工換気が行われた。この間とき、静脈内輸液注入を受けていたが行われた。脳血管発作の管理について神経科医を受診した。しばらくして状態は安定したが，その後悪化し，夜間にさらに悪化した。疼痛性刺激への反応がなく集中監視下におかれた。

翌年* 年 3 月 28 日に不十分な全身状態が継続しており，ライル管による栄養補給が行われた。神経科医は予後不良であることを肉親に説明した。その直後に昏睡状態となった。

翌年* 年 3 月 29 日に患者の状態，機械的人工換気の継続の必要性，ICU での観察の継続の必要性，不十分な全身状態および予後不良が家族に説明された。

翌年* 年 3 月 29 日に，医師の医学的勧告に反して，宗教上の理由から自宅で息を引き取らせたいとの家族からの要望で患者は退院した。同日患者は死亡した。

死因は脳血管発作であった。剖検は実施されなかった。

死亡時に急性 COPD 増悪からは回復していなかった。

治験薬は COPD の増悪および脳血管発作のため投与中止した。他に報告された有害事象はなかった。

治験担当医師は脳血管発作及び急性 COPD 増悪を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

概要

1237_0005_58606

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		58606	
Age (years) at study entry:	61	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Bulgaria	**Site number:**		35908	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Hypertensive crisis	Fatal SAELD	19 Jan 翌年*	19 Jan 翌年*	20[redacted]-RD-00078EU (8)
Cardiac failure acute	Fatal SAELD	19 Jan 翌年*	19 Jan 翌年*	20[redacted]-RD-00078EU (8)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	24 Jul 同年*	
Tio 5	15 Aug [redacted]	18 Jan 翌年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：58606）は，61 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 7 月 24 日にブルガリアの施設番号 35908 で同意取得した。治験登録時の体重は 80 kg，身長は 169 cm であった。

COPD 罹病期間は 4 年 1 カ月，喫煙歴は 25 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 2 クール，ステロイド剤の投与が 2 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.060 L（予測値に対する割合は 35.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 37.00%であった。

既往歴は，動脈性高血圧症（前年* 年より）であった。

治験組入れ時の併用薬は，losartan potassium（Lorista®）及び clonidine hydrochloride（Chlophazolin®）であった。スクリーニング中には上記に追加して budesonide-formoterol fumarate FDC（Symbicort®）を 同年* 年 7 月 29 日まで，salbutamol を 同年* 年 7 月 31 日まで継続投与され，ipratropium bromide（Atrovent®）を 同年* 年 7 月 24 日から 同年* 年 7 月 31 日まで投与された。

*：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

高血圧クリーゼ，急性心不全

患者は [redacted] 年 8 月 15 日から二重盲検でチオトロピウム 5 µg を投与開始し，最終投与日は 翌年* 年 1 月 18 日であった。

前年* 年より動脈性高血圧症の既往があり，心疾患の既往はなかった。動脈性高血圧症のため losartan potassium（Lorista®）及び clonidine hydrochloride（Chlophazolin®）を継続投与されていた。

翌年* 年 1 月 19 日に高度の呼吸困難及び胸痛を発現したと報告され，同日死亡に至った。本有害事象の治療は行われなかった。救急隊による死亡診断書に記載された死因は**急性心不全**（基本語：急性心不全）及び**高血圧クリーゼ**であった。剖検は実施されなかった。

有害事象発現時に使用された併用薬は、COPD のための albuterol sulphate（Ventolin®）であった。

治験担当医師は高血圧クリーゼ及び急性心不全を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

概要

1237_0005_58809

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		58809	
Age (years) at study entry:	51	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Denmark	**Site number:**		45005	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Chronic obstructive pulmonary disease	SAE	02 Feb 翌年*	N/A	20[redacted]-RD-00147EU (5)
Death	Fatal SAELD	14 Feb 翌年*	14 Feb 翌年*	20[redacted]-RD-00170EU (5)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	07 Jun 同年*	.
T+O 2.5/5	25 Jun [redacted]	13 Feb 翌年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：58809） は，51 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 7 日にデンマークの施設番号 45005 で同意取得した。治験登録時の体重は 84 kg，身長は 157 cm であった。

COPD 罹病期間は 1 年 9 カ月，喫煙歴は 61 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 2 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 1 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.560 L（予測値に対する割合は 56.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 52.00%であった。

既往歴は，高脂血症，不眠症，心筋梗塞（13年前* 年），高血圧，末梢関節症及び肩関節周囲炎（同年* 年 4 月）であった。

治験組入れ時の併用薬は， B-combin, calcium-vitamin D FDC（Unikalk®），metoprolol succinate（Selo-Zok®），amlodipine，rosuvastatin calcium（Crestor®），albyl-enterosoluble FDC（Magnyl®），paracetamol（Pinex®），zolpidem，oxycodone hydrochloride（Oxynorm®），oxycodone hydrochloride（Oxycontin®） ascorbic acid（vitamin C），*Allium Sativum*（garlic capsules），fish oil，及び vitamin D 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

慢性閉塞性肺疾患，死亡

患者は [redacted] 年 6 月 25 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5/ 5 μg を投与開始した。

同年* 年 10 月 19 日に**インフルエンザ**の非重篤な有害事象を発現し，治療なしで 同年* 年 11 月 10 日に回復した。

同年* 年 12 月 5 日に，**肺炎**の非重篤な有害事象と診断された。肺炎治療のため roxithromycin（Surlid®）を，COPD 治療のため prednisolone を投与された。同年* 年 12 月 15 日に肺炎から回復した。

同年* 年 12 月 27 日に COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の非重篤な有害事象を発現し，翌年* 年 1 月 14 日に治療なしで回復した。

翌年* 年 2 月 2 日に入院に至る COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の重篤な有害事象を発現した。COPD の増悪の治療として fenoterol hydrobromide-ipratropium bromide FDC（Duovent®），methylprednisolone sodium succinate（Solu-Medrol®），prednisolone，salbutamol sulfate（Ventolin®），及び phenoxymethylpenicillin（Vepicombin®）を投与された。

翌年* 年 2 月 10 日に退院した。翌年* 年 2 月 11 日に, 一般開業医は咽頭痛及び嗄声の症状を認めた。

翌年* 年 2 月 13 日に治験薬の最終投与が行われた。

翌年* 年 2 月 14 日に原因不明で死亡した。治験担当医師は、死亡は転帰であったが，COPD の増悪が死亡に至ったかどうかを確認できなかったと報告した。剖検は実施されなかった。

有害事象発現時に使用された併用薬は，albyl-enterosoluble（Magnyl®），*Allium Sativum*（garlic capsules），amlodipine，chlordiazepoxide（Klopoxid®），tiamin，ascorbic acid（vitamin C），B-combin，calcium-vitamin D FDC（Unikalk®），ergocalciferol（vitamin D），fish oil, metoprolol succinate（Selo-Zok®），oxycodone hydrochloride（Oxycontin®），oxycodone hydrochloride（Oxynorm®），paracetamol（Pinex®），rosuvastatin calcium（Crestor®），zolpidem，promethazine hydrochloride，mirtazapine，及び omeprazole であった。

治験担当医師は COPD の増悪及び原因不明の死亡を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

概要

1237_0005_58863

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		58863	
Age (years) at study entry:	56	**Sex:**	Female	**Race:**	White
Country:	Denmark	**Site number:**		45008	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Depression	SAE	26 Jun 同年*	13 Aug 同年*	20[redacted]-RD-00368EU (8)
Chronic obstructive pulmonary disease	Fatal SAELD	20 Aug 同年*	13 Mar 翌年*	20[redacted]-RD-00512EU (10)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	20 Jun 同年*	.
Olodaterol 5.0	13 Jul [redacted]	05 Sep 同年*
Study termination	26 Sep 同年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：58863）は，56 歳，白人女性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 20 日にデンマークの施設番号 45008 で同意取得した。治験登録時の体重は，42 kg，身長は 154 cm であった。

6 年 1 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，抗生物質の投与が 2 クール，ステロイド剤の投与が 2 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 1 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.560L（予測値に対する割合は 27.00），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 34.00%であった。

既往歴は，肺塞栓（31年前* 年），赤血球増加症（前年* 年より），うつ病（3年前* 年より），高血圧（前年* 年より），及び子宮摘出（16年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は，acetylsalicylic acid（Hjertemagnyl®），paracetamol（Pinex®），olanzapine，vitamin D，losartan potassium（Ancozan®），citalopram hydrobromide（Cipramil®），budesonide（Spirocort®），calcium vitamin D FDC（Unikalk® Forte），oxazepam（Oxapax®），及び zopiclone（Imoclone®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して folic acid，multivitamins（Vitamin Plus®），及び iron supplement vitamin C FDC（Vitron C®）を 同年* 年 6 月 26 日まで投与された。

*：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

うつ病，慢性閉塞性肺疾患

患者は 3年前* 年よりうつ病があり 同年* 年 5 月 27 年から 同年* 年 6 月 23 日まで citalopram hydrobromide（Cipramil®）を投与された。スクリーニング期間中の 同年* 年 6 月 26 日に，入院に至る**うつ病**の重篤な有害事象を認めた。Citalopram hydrobromide（Cipramil®），olanzapine，oxazepam（Oxapax®），及び zopliclone（Imoclone®）で治療された。本有害事象発現時の併用薬は，folic acid，losartan potassium（Ancozan®），multivitamins（Vitamin Plus®），calcium vitamin D FDC（Unikalk® Forte），iron supplement vitamin C FDC（Vitron C®），terbutaline sulphate（Bricanyl®），budesonide formoterol fumarate FDC（Symbicort® Forte），budesonide（Spirocort®），bendroflumethiazide potassium chloride FDC（Salures K®），diazepam，ibuprofen（Burana®），metoclopramide hydrochloride（Emperal®），acetylsalicylic acid（Hjertemagnyl®），paracetamol（Pinex®），及び vitamin D であった。

スクリーニング期間中の 同年* 年 7 月 7 日に，患者は**頭痛**の非重篤な有害事象を訴え，治療を受け（治験担当医師からの詳細情報なし），疼痛予防のため paracetamol（Pinex®）の服用を継続した。同日頭痛から回復した。

[redacted] 年 7 月 13 日に二重盲検下で治験薬のオロダテロール 5 µg を投与開始した。

同年* 年 7 月 26 日に再度**頭痛**を訴え，非重篤な有害事象として報告された。治療を受け（治験担当医師からの詳細情報なし），疼痛予防のため paracetamol（Pinex®）の服用を継続し，同日回復した。治験薬に関する処置は行わなかった。

同年* 年 8 月 13 日にうつ病から回復した。

同年* 年 8 月 20 日に慢性閉塞性肺疾患（COPD）の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の重篤な有害事象を発現した。高度の進行性 COPD のため呼吸機能不全の悪化を認めた。COPD の増悪の治療として，ipratropium bromide salbutamol sulfate FDC（Combivent®），methylprednisolone sodium succinate（Solu Medrol®），benzylpenicillin，amoxicillin trihydrate clavulanic acid potassium FDC（Spektramox®），moxifloxacin hydrochloride（Avelox®），piperacillin tazobactam，及び prednisolone を投与され，COPD の治療として budesonide formoterol fumarate FDC（Symbicort® Forte）の投与が継続された。

COPD の増悪発現時には，acetylsalicylic acid（Hjertemagnyl®），paracetamol（Pinex®），vitamin D，calcium vitamin D FDC（Unikalk® Forte），losartan potassium（Ancozan®），bendroflumethiazide potassium chloride FDC（Salures K®），diazepam，ibuprofen（Burana®），budesonide（Spirocort®），metoclopramide hydrochloride（Emperal®），furosemide（Furix®），furosemide（Diural®），oxygen，potassium chloride（Kaleroid®），piperacillin tazobactam，及び fluconazole が併用された。

同年* 年 9 月 5 日に COPD の増悪のため治験薬を投与中止した。治験薬の中止に至る他の有害事象はなかった。

翌年* 年 3 月 13 日に患者は COPD の増悪のため死亡した。剖検は実施されなかった。

治験担当医師はうつ病及び COPD の増悪を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

概要

1237_0005_59417

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		59417	
Age (years) at study entry:	78	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Slovenia	**Site number:**		38601	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Cardiac failure	Fatal SAELD	30 Jun 同年*	22 Jul 同年*	20[redacted]-RD-00384AP (10)
Atrial fibrillation	SAELD	30 Jun 同年*	N/A	20[redacted]-RD-00384AP (10)
Pneumonia	SAELD	30 Jun 同年*	N/A	20[redacted]-RD-00384AP (10)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	01 Jun 同年*	.
Tio 2.5	27 Jun [redacted]	30 Jun 同年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：59417）は，78 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 1 日にスロベニアの施設番号 38601 で同意取得した。治験登録時の体重は 76 kg，身長は 172 cm であった。

COPD 罹病期間は 22 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，抗生物質の投与が 1 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 1 回，緊急入院は 1 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.820 L（予測値に対する割合は 31.00% ），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 32.00%であった。

既往歴は，不整脈，心不全（NYHA III または IV），心房細動，前立腺肥大，前立腺肥大症，及び足関節創傷であった。

治験組入れ時の併用薬は，metildigoxin（Lanitop®），spironolactone（Aldactone®），furosemide（Edemid®），fluticasone propionate（Flixotide®），dutasteride tamsulosin hydrochloride FDC（Combodart®），bisoprolol fumarate（Concor®），warfarin sodium（Marevan®），candesartan cilexetil hydrochlorothiazide FDC（Atacand plus®），及び ambroxol hydrochloride（Solvolan®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して indacaterol maleate（Onbrez®）及び tiotropium（Spiriva®）を 同年* 年 6 月 5 日まで投与された。

*：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

心不全，心房細動，肺炎

患者は [redacted] 年 6 月 27 日から二重盲検でチオトロピウム 2.5 µg を投与開始し，最終投与日は同年* 年 6 月 30 日であった。

患者は不整脈，心不全（NYHA III または IV），及び心房細動の既往があった（発現日不明）。

同年* 年 6 月 30 日に, 入院に至る未検証の両側性肺炎（基本語：**肺炎**），心房細動の悪化（基本語：**心房細動**），及び非代償性心不全の悪化（基本語：**心不全**）のいずれも重篤な有害事象を発現した。

同年* 年 7 月 16 日に高度の呼吸機能不全を伴う肺炎の悪化のため ICU に移され，挿管後，機械的人工換気が使用された。治療のため，fentanyl，midazolam（Dormicum®），noradrenaline（norepinephrine）を投与され，肺炎のため cilastatin imipenem FDC（Conet®）が投与継続された。また頻脈及び血行動態不安定のため verapamil hydrochloride（Lekoptin®）を，心不全のため metildigoxin（Lanitop®），spironolactone（Aldactone®），furosemide（Edemid®），dutasteride tamsulosin hydrochloride FDC（Combodart®），bisoprolol fumarate（Concor®），warfarin sodium（Marevan®），candesartan cilexetil hydrochlorothiazide FDC（Blopress plus®）が投与継続された。

また，同年* 年 7 月 18 日から voriconazole（Vfend®）が投与され，肺炎のため投与継続された。抗生剤の変更にかかわらず炎症数値は減少した。

入院 4 日目に意識消失し亜熱性の状態となり，体温は 40 度に上昇した。CT スキャンで胸水を認め，胸膜穿刺を実施して 760 mL の濾出液が排出された。

入院 5 日目に中心静脈カテーテルの挿入部位が赤味を帯びたため，別の部位より中心静脈カテーテルを挿入した。

入院 6 日目に乏尿を認めたが，拡張型心筋症，COPD 及び多臓器不全を伴う肺炎のため血液透析を実施できず，患者は 同年* 年 7 月 22 日に死亡した。

死因は非代償性心不全の悪化を伴う心不全と報告された。死亡時の心房細動の悪化及び未検証の両側性肺炎の転帰は不明であった。

有害事象発現時には，fluticasone propionate（Flixotide®），ambroxol hydrochloride（Solvolan®），indacaterol maleate（Onbrez®）及び tiotropium（Spiriva®）が COPD のため併用されていた。

剖検の結果，両側性肺炎，両側性胸水，右上葉の肺主腫瘍，肺気腫，うっ血，及び肺浮腫，化膿性の気管気管支炎，拡張型心筋症，軽度の全身性動脈硬化，びまん性甲状腺腫，腹水，陰嚢浮腫，脾うっ血，腎アテローム硬化症，前立腺肥大症，慢性胆嚢炎を認めた。

治験担当医師は未検証の両側性肺炎，心房細動の悪化及び非代償性心不全を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

概要

1237_0005_59419

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		59419	
Age (years) at study entry:	68	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Slovenia	**Site number:**		38601	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Chronic obstructive pulmonary disease	SAE	30 Mar 翌年*	N/A	20[redacted]-RD-00306EU (4)
Hemorrhagic stroke	Fatal	02 Apr 翌年*	04 Apr 翌年*	20[redacted]-RD-00306EU (4)
Intracranial aneurysm	SAELD	02 Apr 翌年*	N/A	20[redacted]-RD-00306EU (4)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	04 Jun 同年*	.
T+O 5/5	03 Jul [redacted]	30 Mar 翌年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：59419） は，68 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 4 日にスロベニアの施設番号 38601 で同意取得した。治験登録時の体重は 45 kg，身長は 166 cm であった。

COPD 罹病期間は 16 年 0 カ月，喫煙歴は 42 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.720 L（予測値に対する割合は 27.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 31.00%であった。

既往歴は，動脈性高血圧症，脳動脈瘤（10年前* 年），及び骨粗鬆症であった。

治験組入れ時の併用薬は，lacipidine（Lacipil®），theophylline（Teotard®），alendronate sodium（Alenax®），ergocalciferol-retinol palmitate FDC（Vitol®），omeprazole（Ultop®），miconazole（Daktarin®），及び budesonide（Pulmicort®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して tiotropium（Spiriva®）を 同年* 年 6 月 12 日まで，及び beclometasone dipropionate-formoterol fumarate FDC（Forster®）を 同年* 年 6 月 16 日まで投与された。

*：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

慢性閉塞性肺疾患，出血性卒中，頭蓋内動脈瘤

患者は [redacted] 年 7 月 3 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5/ 5 μg を投与開始した。

患者は脳動脈瘤（10年前* 年），及び高血圧の既往を有していた。

翌年* 年 3 月 30 日に入院に至る COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の重篤な有害事象を発現した。COPD の増悪の治療として moxifloxacin hydrochloride （Avelox®），fenoterol hydrobromide-ipratropium bromide FDC（Berodual®）を投与され，COPD の治療として theophylline（Teotard®）を投与継続された。治験薬の最終投与日は 翌年* 年 3 月 30 日であった。

翌年* 年 4 月 1 日に状態悪化のため ICU に移された。翌日の [redacted] 年 4 月 2 日に昏睡を発現し中枢神経系の関与の兆候がみられた。CT スキャンにより**頭蓋内動脈瘤**及び**出血性卒中**の重篤な有害事象と診断された。

頭蓋内動脈瘤のため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。翌年* 年 4 月 4 日に出血性卒中のため死亡した。剖検は実施されなかった。

有害事象発現時に使用された併用薬は，骨粗鬆症に alendronate sodium（Alenax®），動脈性高血圧症に lacipidine（Lacipil®），胃炎予防に omeprazole（Ultop®），骨粗鬆症に ergocalciferol-retinol palmitate FDC（Vitol®），及び 鵞口瘡に miconazole （Daktarin®）であった。

死亡時の COPD の増悪及び頭蓋内動脈瘤の転帰は不明であった。

治験担当医師は COPD の増悪，頭蓋内動脈流，及び出血性卒中を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

概要

1237_0005_70253

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		70253	
Age (years) at study entry:	79	**Sex:**	Male	**Race:**	Asian
Country:	China, Peoples Republic of	**Site number:**		86001	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Chronic obstructive pulmonary disease	Fatal SAELD	22 Aug 同年*	06 Sep 同年*	20[redacted]-RU-00432BP (6)
Pneumonia	Fatal SAELD	22 Aug 同年*	06 Sep 同年*	20[redacted]-RU-00432BP (6)
Multi-organ failure	Fatal SAELD	05 Sep 同年*	06 Sep 同年*	20[redacted]-RU-00432BP (6)
Septic shock	Fatal SAELD	05 Sep 同年*	06 Sep 同年*	20[redacted]-RU-00432BP (6)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	24 Jul 同年*	
Tio 5	09 Aug [redacted]	22 Aug 同年*
Study termination	22 Aug 同年*	

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：70253） は，79 歳，アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 7 月 24 日に中国の施設番号 86001 で同意取得した。治験登録時の体重は 65 kg，身長は 171 cm であった。

COPD 罹病期間は 6 年 1 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，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.480 L（予測値に対する割合は 18.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 19.00%であった。

既往歴は，高血圧であった。

治験組入れ時の併用薬は，aminophylline（Shu Fu Mei），carbocisteine，amlodipine besylate，及び fluticasone propionate（Flixotide®）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

慢性閉塞性肺疾患，肺炎，多臓器不全，敗血症性ショック

患者は[redacted]年 8 月 9 日から二重盲検でチオトロピウム 5 μg を投与開始した。

同年* 年 8 月 22 日に入院に至る COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の重篤な有害事象を発現した（同日入院）。本有害事象の発現日（[redacted]年 8 月 22 日）に重篤な有害事象として高度の肺炎（基本語：**肺炎**）の重篤な有害事象とも診断された。治療薬として COPD のために methylprednisolone sodium succinate，ambroxol hydrochloride（Mucosolvan®），budesonide（Pulmicort®），ipratropium bromide，theophylline，myrtol，doxophylline，及び acetylcysteine を，抗感染症薬として cefoperazone sodium-sulbactam sodium FDC（Sulperazon®）及び imipenem-cilastatin sodium FDC（Primaxin®）を投与されたが，息切れがあった。

喀痰塗抹検査ではミコデルマカンジダ酵母菌陽性であったため，itraconazole 及び voriconazole が投与された。しかし症状の改善はみられなかった。同年* 年 8 月 22 日に COPD の増悪及び肺炎のため治験薬を投与中止した。

同年* 年 9 月 5 日に患者の状態は悪化し，**多臓器不全**及び**敗血症性ショック**の重篤な有害事象を認めた。ICU に移され挿管され，機械的人工換気，抗ショック，臓器維持治療が使用された。翌日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に血圧及び心拍数が次第に低下した。救命処置が施されたが，昏睡が続いた。自発呼吸は無く，両眼ともに散瞳が確認された。。心電図上も心停止を認め，同年* 年 9 月 6 日に死亡した。主死因は多臓器不全と報告された。剖検は実施されなかった。

上記のすべて有害事象発現時に使用された併用薬は、aminophylline，amlodipine besylate，carbocisteine，lansoprazole，bisoprolol fumarate，esomeprazole magnesium，fluticasone propionate（Flixotide®），及び domperidone であった。

治験担当医師は COPD の増悪，肺炎，多臓器不全，及び敗血症性ショックを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

概要

1237_0005_70269

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		70269	
Age (years) at study entry:	79	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Denmark	**Site number:**		45011	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Post procedural sepsis	Fatal	05 May 翌年*	22 May 翌年*	20[redacted]-RD-00798EU (1)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	24 May 同年*	.
Tio 5	14 Aug [redacted]	22 Nov 同年*
Study termination	14 Dec 同年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：70269） は，79 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 5 月 24 日にデンマークの施設番号 45011 で同意取得した。治験登録時の体重は 92 kg，身長は 176 cm であった。

COPD 罹病期間は 30 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，抗生物質の投与が 2 クール，ステロイド剤の投与が 5 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.270 L（予測値に対する割合は 45.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 37.00%であった。

既往歴は，思春期からの夜間頻尿（60年前* 年），脳血管発作，後遺症なしの脳血管イベント（12年前* 年），心不全（NYHA class III 又は IV），十分に治療された拡張型心筋症，大腸炎（前年* 年 9 月），前立腺肥大症，及び症候性前立腺肥大症であった。

治験組入れ時の併用薬は，lansoprazole，acetylsalicylic acid-magnesium hydroxide FDC（Magnyl®），losartan potassium（Losarstad®），prednisolone，及び budesonide（Pulmicort®）であった。スクリーニング中には上記に追加して budesonide-formoterol fumarate FDC（Symbicort®）及び tiotropium（Spiriva®）を 同年* 年 7 月 25 日まで投与された。

*：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

処置後敗血症

患者は [redacted] 年 8 月 14 日から二重盲検でチオトロピウム 5 µg を投与開始し，最終投与日は 同年* 年 11 月 22 日であり，治験実施計画書不遵守のため治験薬を投与中止した。

治験薬の最終投与 164 日後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，足の手術のため入院した。その後，足の手術のため敗血症（基本語：**処置後敗血症**）の重篤な有害事象を発現した。手術を 3 回実施し，最後の手術は 翌年* 年 5 月 20 日で，CT nr 13 を用いて実施されたが，翌年* 年 5 月 22 日に状態が悪化し，敗血症のため死亡した。剖検は実施されなかった。

有害事象発現時に使用された併用薬は，lansoprazole，acetylsalicylic acid-magnesium hydroxide FDC（Magnyl®），losartan potassium（Losarstad®），prednisolone，budesonide（Pulmicort®），magnesium oxide（magnesia），budesonide-formoterol fumarate FDC（Symbicort®），及び tiotropium（Spiriva®）であった。

治験担当医師は足の手術による敗血症を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

概要

1237_0005_70349

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		70349	
Age (years) at study entry:	81	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Germany	**Site number:**		49014	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	AELD	27 Feb 翌年*	12 Mar 翌年*	N/A
Respiratory failure	Fatal	Mar 翌年*	22 Apr 翌年*	20[redacted]-RD-00876EU (2)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	24 Jul 同年*	.
Tio 2.5	08 Aug [redacted]	26 Feb 翌年*
Study termination	05 Mar 翌年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：70349） は，81 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 7 月 24 日にドイツの施設番号 49014 で同意取得した。治験登録時の体重は 90 kg，身長は 179 cm であった。

COPD 罹病期間は 5 年 0 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，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.890 L（予測値に対する割合は 31.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 34.00%であった。

既往歴は，肺気腫症，呼吸困難，心筋炎（6年前* 年より），結腸癌（6年前* 年より），両眼白内障，冠動脈性心疾患，高血圧，高尿酸血症，背部痛，関節痛であった。

治験組入れ時の併用薬は，spironolactone，ibuprofen，torasemide，ramipiril，及び budesonide 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

感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪，呼吸不全

患者は[redacted]年 8 月 8 日から二重盲検でチオトロピウム 2.5 µg を投与開始し，最終投与日は 翌年* 年 2 月 26 日であった。

翌年* 年 2 月 27 日に COPD の悪化（基本語：**感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪**）の非重篤な有害事象を発現した。本有害事象のため治験薬は投与中止し，その後の治験薬を受け取っていない。治療のため，aclidinium bromide（Eklira®），ipratropium bromide（Atrovent®），及び budesonide formoterol fumarate FDC（Symbicort®）を投与され，COPD のため budesonide を継続投与された。

治験薬最終投与 7 日後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日に**心房細動**の非重篤な有害事象を認めた。心房細動の治療は実施されなかったが，心機能不全のため spironolactone と torasemide を，及び高血圧のため rampiril を継続投与された。

治験薬最終投与 14 日後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日に慢性閉塞性気道疾患の増悪から回復した。

翌年* 年 3 月に実施された生命状態評価で呼吸機能不全（基本語：**呼吸不全**）と診断された。本事象の治療は行われなかった。

すべての有害事象発現時に使用された併用薬は，関節痛のための ibuprofen であった。

治験薬最終投与 55 日後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日呼吸機能不全のため死亡した。剖検は実施されなかった。

治験担当医師は慢性閉塞性気道疾患の増悪及び呼吸不全を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 3.11: 22　　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。

Type of Event:

- FATAL: Fatal Serious Adverse Events
- SAER: Drug-related or trial-related Serious Adverse Events
- SAELD: Serious Adverse Events leading to discontinuation
- SAE: All other Serious Adverse Events
- AELD: Non-Serious Adverse Events leading to discontinuation

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

概要

1237_0005_50561

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		50561	
Age (years) at study entry:	64	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	United States	**Site number:**		1015	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Hyperkalaemia	SAELD	15 Mar 同年*	05 Apr 同年*	20[redacted]-RU-00084BP (6)
Respiratory tract infection	SAELD	15 Mar 同年*	16 Mar 同年*	20[redacted]-RU-00084BP (6)
Acute respiratory failure	SAER SAELD	15 Mar 同年*	16 Mar 同年*	20[redacted]-RU-00084BP (6)
Chronic obstructive pulmonary disease	SAER SAELD	15 Mar 同年*	16 Mar 同年*	20[redacted]-RU-00084BP (6)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	09 Nov 前年*	.
T+O 5/5	13 Jan[redacted]	19 Mar 同年*
Study termination	04 Apr 同年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：50561）は，64 歳，白人男性の COPD 患者で，前年* 年 11 月 9 日に米国の施設番号 1015 で同意取得した。治験登録時の体重は 91 kg，身長は 178 cm であった。

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，抗生物質の投与が 1 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.020 L（予測値に対する割合は 31.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 38.00%であった。

既往歴は，夜間低酸素血症（4年前* 年），軽度肺高血圧症（4年前* 年），高脂血症（4年前* 年），冠動脈疾患（心ステント 4年前* 年），高血圧（4年前* 年），及び末梢血管疾患（腸骨ステント 4年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は，fluticasone propionate（Flovent®），acetylsalicylic acid（Aspirin®），furosemide，clopidogrel bisulphate（Plavix®），oxygen，potassium chloride，carvedilol，rosuvastatin calcium（Crestor®），valsartan（Diovan®）及び vitamin D であった。スクリーニング中には上記に追加して，azithromycin を 前年* 年 11 月 16 日から 前年* 年 11 月 19 日まで，及び fluticasone propionate-salmeterol xinafoate FDC（Advair®）を 前年* 年 12 月 25 日まで投与された。

*：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

慢性閉塞性肺疾患，気道感染，急性呼吸不全，高カリウム血症

患者は [redacted] 年 1 月 13 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5/ 5 μg を投与開始した。

患者は治験薬の投与開始時から粘液及び咳嗽の増加を訴えた。

同年* 年 3 月 1 日に，COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の非重篤な有害事象を発現した。本有害事象の治療は実施されなかったが，上気道感染のために prednisone 及び clarithromycin を投与され，COPD のために fluticasone propionate（Flovent®）を投与継続された。治験薬に関する処置は行わなかった。

同年* 年 3 月 15 日に，状態悪化し，息切れの症状を呈し，救急外来受診後に入院した。胸部 X 線及び心電図は正常であった。臨床試験結果では，白血球数 17,000，好中球数 15,800，カリウム 5.5，国際標準化比正常，トロポニン及びクレアチニンキナーゼ（CK-MB）陰性であった。COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**），**急性呼吸不全**，急性気道感染（基本語：**気道感染**），及び軽度高カリウム血症（基本語：**高カリウム血症**）の重篤な有害事象と診断された。また，患者がカリウム補給として potassium chloride 1 日 10 mEq を日付不明時より服用しており，この potassium chloride が急性呼吸不全の原因である可能性の一つとして疑われたと報告された。治療として，有害事象のために albuterol，prednisone，ipratropium bromide-albuterol sulphate FDC（DuoNeb®），levofloxacin（Levaquin®），及び methylprednisolone（Solu-Medrol®）を投与された。有害事象発現時に使用されていた併用薬は，acetylsalicylic acid（Aspirin®），carvedilol，rosuvastatin calcium（Crestor®），valsartan（Diovan®），furosemide，oxygen，clopidogrel bisulphate（Plavix®），potassium chloride，vitamin D，prednisone，fluticasone-salmeterol FDC（Advair®），ipratropium（Atrovent®），及び albuterol sulphate（ProAir®）であった。

同年* 年 3 月 16 日に COPD の増悪，急性呼吸不全，及び気道感染から回復し，同日退院した。

同年* 年 3 月 19 日に上記 4 つのすべて事象のため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

同年* 年 4 月 4 日にカリウム値は 4.6 mmol/L となり，同年* 年 4 月 5 日に高カリウム血症から治療なしで回復した。

治験担当医師は COPD の増悪，及び急性呼吸不全を治験薬との関連ありと判断したが，気道感染及び高カリウム血症は治験薬との関連なしと判断した。治験担当医師は急性呼吸不全は potassium chloride との関連ありと判断した。

*：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

概要

1237_0005_51446

BI Trial number:	1237_0005		**Patient number:**	51446	
Age (years) at study entry:	54		**Sex:**	Male	**Race:** White
Country:	United States		**Site number:**	1038	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Procedural pain	SAE	18 Jun 同年*	19 Jun 同年*	20[redacted]-RU-00247BP (5)
Cellulitis	SAE	22 Jun 同年*	25 Jun 同年*	20[redacted]-RU-00258BP (8)
Benign prostatic hyperplasia	AELD	23 Nov 同年*	19 Dec 同年*	20[redacted]-RU-00012BP (1)
Benign prostatic hyperplasia	SAER	19 Dec 同年*	20 Dec 同年*	20[redacted]-RU-00012BP (1)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	08 Feb 同年*	.
T+O 2.5/5	29 Feb[redacted]	04 Dec 同年*
Study termination	05 Dec 同年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：51446） は，54 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 2 月 8 日に米国の施設番号 1038 で同意取得した。治験登録時の体重は 144 kg，身長は 175 cm であった。

COPD 罹病期間は 18 年 0 カ月，喫煙歴は 72 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 1 クール，ステロイド剤の投与が 1 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 1 回，緊急入院は 1 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.810 L（予測値に対する割合は 52.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 41.00%であった。

既往歴は，アレルギー性鼻炎（3年前* 年より），閉塞性睡眠時無呼吸（7年前* 年より），体部白癬，鼻基底細胞癌（24年前* 年より），良性前立腺肥大症，ペニシリンアレルギー（52年前* 年より），病的肥満（7年前* 年より），高脂血症（10年前* 年より），不安（8年前* 年より），不眠症（8年前* 年より），うつ病，不整脈，軽度心肥大（7年前* 年より），高血圧（6年前* 年より），発作性心房細動，齲歯（8年前* 年より），胃食道逆流疾患（18年前* 年より），便秘（3年前* 年より），関節炎（37年前* 年より），慢性左下肢浮腫（7年前* 年 1 月より），左下肢疼痛（3年前* 年より），左下肢紅斑（3年前* 年より），左脚静脈不全（3年前* 年より），左膝変性関節疾患，脊髄嚢胞，腎結石（30年前* 年より），腎/尿路感染，慢性疼痛症候群，顕微鏡的血尿，膝下下肢切断（7年前* 年），左膝軟骨断裂修復術（40年前* 年），左肩骨棘修復術（8年前* 年），及び左二頭筋腱断裂修復術（8年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は diltiazem，alprazolam（Xanax®），lisinopril-hydrochlorothiazide FDC（Zestoretic®），esomeprazole（Nexium®），furosemide，及び simvastatin（Zocor®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して ipratropium bromide 及び albuterol sulfate FDC（Combivent®）を 同年* 年 2 月 12 日まで投与された。

*：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

処置による疼痛，蜂巣炎，良性前立腺肥大症

患者は[redacted]年 2 月 29 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5/ 5 μg を投与開始した。

同年* 年 6 月 2 日に右断端損傷（基本語：**下肢切断**）（7年前* 年の膝下切断に関連）の非重篤な有害事象を発現して救急外来を受診した。治療として，ondansetron hydrochloride（Zofran®），clindamycin，acetaminophen-hydrocodone bitartrate FDC（Lortab®）及び gabapentin（Neurontin®）を投与された。同年* 年 6 月 18 日に外来で右断端修復術が行われた。

同日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日），右断端修復術後に入院期間の延長に至る術後疼痛（基本語：処置による疼痛）の重篤な有害事象を発現した。

治療として，右断端修復術のために acetaminophen-hydrocodone bitartrate FDC（Lortab®），cefazolin（Ancef®），meperidine（Demerol®），morphine for procedural pain 及び pregabalin（Lyrica®），tizandine hydrochloride，succinylcholine chloride（Anectine®），ephedrine，fentanyl，sodium chloride（Lactate Ringers®），lidocaine，neostigmine，propofol，glycopyrrolate（Robinol®），vancomycin，midazolam（Versed®），vancomycin，ondansetron hydrochloride（Zofran®），rocuronium（Zemuron®）を投与された。また，悪心のために promethazine hydrochloride（Phenergan®）を，胃食道逆流疾患のために pantoprazole sodium sesquihydrate（Protonix®）を投与された。治験薬に関する処置は行わなかった。

同年* 年 6 月 19 日に処置による疼痛から回復し，退院した。

同年* 年 6 月 22 日に，左脚の腫脹及び発赤，直近の膝下切断端修復術の発赤を訴えて救急外来を受診した。同日に入院し，右膝下断端の蜂巣炎（基本語：**蜂巣炎**）の重篤な有害事象と診断された。本有害事象の発現日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に，表在性の血栓（基本語：**血栓症**）の非重篤な有害事象とも診断された。

両側下肢静脈ドップラーで，右下肢の表在性静脈血栓が確認され，深部静脈血栓の可能性が除外された。同年* 年 6 月 22 日の臨床検査結果から白血球数 11.0×10^3/L（基準値：4.8～10.8×10^3/LU）で白血球増加症が確認された。心電図正常，尿検査正常，及び血液培養陰性であった。同年* 年 6 月 23 日に白血球数は 8.9×10^3/L で正常であった。治療として，clindamycin，hydromorphone hydrochloride（Dilaudid®），levofloxacin（Levaquin®），vancomycin，saline flush，enoxaparin（Lovenox®），muciprocin（Bactroban®），acetaminophen-hydrocodone FDC（Vicodin®）及び sulfamethoxazole-trimethoprim FDC（Bactrim DS®）が投与された。蜂巣炎を発現中の併用薬は pantoprazole（Protonix®），esomeprazole，(Nexium®) diltiazem，simvastatin（Zocor®），lisinopril-hydrochlorothiazide FDC（Zestoretic®），alprazolam（Xanax®），tamsulosin hydrochloride，furosemide，hydrochlorothiazide（Hydrodiuril®），lisinopril，amphetamine-dextroamphetamine FDC（Adderall®），及び clonazepam であった。

治験薬に関する処置は行わなかった。

同年* 年 6 月 25 日に蜂巣炎から回復し，退院した。

経過観察来院（退院 1 カ月後）では，右断端切開部は良好に治癒し，必要に応じて経過観察受

*：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

診するよう指示された。

同年* 年 7 月 24 日に血栓症から回復した。

同年* 年 11 月 23 日に既存の**良性前立腺肥大症**の悪化の非重篤な有害事象のため受診し，tamsulosin hydrochloride が投与継続された。

同年* 年 12 月 4 日に，良性前立腺肥大症のため治験薬を投与中止した。

治験薬の最終投与 15 日後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，良性前立腺肥大症の悪化の重篤な有害事象のため，再度受診し，手術が実施された。術後 24 時間観察のため入院した。翌日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に良性前立腺肥大症から回復した。治療として，前立腺肥大症の悪化のために sodium chloride（Lactate Ringers®），morphine，ceftriaxone（Rocephin®），ciprofloxacin（Cipro®），phenazopyridine（Pyridium®），及び methenamine-sodium phosphate-monobasic-methylene blue-hyoscyamine sulfate FDC（Urogesic Blue®）を投与された。本有害事象の発現時に使用されていた併用薬は，diltiazem，simvastatin（Zocor®），albuterol（Ventolin HFA®），potassium chloride，ipratropium bromide-albuterol sulphate FDC（Combivent®），amlodipine，olmesartan（Benicar®），hydrochlorothiazide，lisinopril，ondansetron（Zofran®），及び olmesartan medoxomil（Azor®）であった。

治験担当医師は良性前立腺肥大症を治験薬との関連ありと判断した。しかし蜂巣炎及び処置による疼痛を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

概要

1234_0005_51450

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		51450	
Age (years) at study entry:	56	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	United States	**Site number:**		1038	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Suicidal ideation	SAER SAELD	22 May 同年*	06 Jun 同年*	20[redacted]-RU-00252BP (1)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	08 Mar 同年*	.
T+O 2.5/5	27 Mar [redacted]	05 Jun 同年*
Study termination	06 Jun 同年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：51450） は，56 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 3 月 8 日に米国の施設番号 1038 で同意取得した。治験登録時の体重は 74 kg，身長は 173 cm であった。

COPD 罹病期間は 14 年 8 カ月，喫煙歴は 42 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.150 L（予測値に対する割合は 35.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 32.00%であった。

既往歴は，慢性アレルギー性鼻炎（2年前* 年 4 月），うつ病（18年前* 年），頭痛（22年前* 年），背部痛（前年* 年 9 月），勃起不全（22年前* 年）及び慢性前立腺炎（22年前* 年），左腕骨折（8年前* 年），多発顔面骨折（8年前* 年），及び不妊手術（32年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は sertraline hydrochloride（Zoloft®）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

自殺念慮

患者は [redacted] 年 3 月 27 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5/ 5 μg を投与開始した。

同年* 年 5 月 22 日に**自殺念慮**の重篤な有害事象，及び**不眠症**及び**食欲減退**の非重篤な有害事象を発現した。自殺念慮は生命を脅かすものであったため重篤と考えられた。治療として不眠症のために diphenhydramine hydrochloride（Sominex®）を投与されたが，食欲減退及び自殺念慮の治療は行われなかった。

同年* 年 6 月 5 日に自殺念慮のため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

同年* 年 6 月 6 日に不眠症，食欲減退，及び自殺念慮から回復した。

有害事象発現時に使用された併用薬は，うつ病のための sertraline hydrochloride（Zoloft®）であった。

治験担当医師は自殺念慮を治験薬との関連ありと判断した。治験担当医師は自殺念慮を併用薬の sertraline hydrochloride（Zoloft®）との関連ありとも判断した。また，一時的な気分の変容 及び自殺念慮の時期が治験薬の投与開始の時期と重なったとも報告された。

*：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

概要

1237_0005_54887

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		54887	
Age (years) at study entry:	61	**Sex:**	Female	**Race:**	White
Country:	Hungary	**Site number:**		36002	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Atrial fibrillation	SAER SAELD	06 Apr 同年*	06 Apr 同年*	20[redacted]-RD-00188AP (6)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	14 Mar 同年*	.
Tio 5	05 Apr [redacted]	17 Apr 同年*
Study termination	18 Apr 同年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：54887） は，61 歳，白人女性の COPD 患者で，同年* 年 3 月 14 日にハンガリーの施設番号 36002 で同意取得した。治験登録時の体重は 72 kg，身長は 162 cm であった。

COPD 罹病期間は 6 年 0 カ月，喫煙歴は 35 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 1 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.700 L（予測値に対する割合は 30.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 37.00%であった。

既往歴は，高血圧（10年前* 年より），骨粗鬆症（3年前* 年より），及び閉経（8年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は，nebivolol，ramipril，ramipril-hydrochlorothiazide FDC（Salutec®），rilmenidine（Tenaxum®），及び calcisedron-D であった。

スクリーニング中には上記に追加して theophylline（Theospirex®）を 同年* 年 3 月 19 日まで投与された。

*：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

心房細動

患者は[redacted]年 4 月 5 日から二重盲検でチオトロピウム 5 µg を投与開始した。

患者は[10年前*]年から高血圧の既往を有し，その治療のために[同年*]年 4 月 13 日まで nebivolol を投与され，ramipril，rilmenidine （Tenaxum®），及び ramipril-hydrochlorothiazide FDC（Salutec®）を投与継続された。

[同年*] 年 4 月 6 日に入院に至る発作性心房細動（基本語：**心房細動**）の重篤な有害事象を発現した（7 日間の入院）。治療として acetylsalicylic acid（Aspirin® Protect）及び acetylsalicylic acid（Astrix®）を投与され，治験薬に関する処置は行われなかった。有害事象発現時に使用されていた併用薬は骨疾患のための calcisedron-D であった。

同日（[redacted]年 4 月 6 日）に心房細動から回復した。

[同年*] 年 4 月 17 日に心房細動のため治験薬を投与中止した。他に報告された有害事象はなかった。

治験担当医師は心房細動が治験薬の投与 2 日目に発現したため治験薬との関連ありと判断し，治験中止した。

*：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

概要

1237_0005_54897

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		54897	
Age (years) at study entry:	70	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Hungary	**Site number:**		36002	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Cerebral infarction	SAE	15 Aug 同年*	15 Aug 同年*	20[redacted]-RD-00517AP (3)
Cerebrovascular accident	SAER SAELD	26 Aug 同年*	N/A	20[redacted]-RD-00541AP (5)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	17 Jul 同年*	
Tio 2.5	03 Aug [redacted]	25 Aug 同年*
Study termination	07 Dec 同年*	

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：54897）は，70 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 7 月 17 日にハンガリーの施設番号 36002 で同意取得した。治験登録時の体重は 80 kg，身長は 180 cm であった。

COPD 罹病期間は 10 年 0 カ月，喫煙歴は 51 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 2.090 L（予測値に対する割合は 64.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 50.00%であった。

既往歴は，高脂血症（3年前* 年），アテローム性動脈硬化（3年前* 年），高血圧（54年前* 年），脳卒中（3年前* 年），椎間円板ヘルニア（32年前* 年），及び前立腺肥大症であった。

治験組入れ時の併用薬は，acetylsalicylic acid（Aspirin®），losartan potassium（Lavestra®），metoprolol tartrate（Betaloc®），piracetam（Pirabene®），betahistine hydrochloride（Betarevin®），及び atorvastatin calcium（Atorvo®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して，ipratropium bromide（Atrovent®）を 同年* 年 7 月 17 日から 同年* 年 8 月 2 日まで投与された。

*：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

脳梗塞，脳血管発作

患者は [redacted] 年 8 月 3 日から二重盲検でチオトロピウ 2.5 μg を投与開始した。

患者は脳梗塞（3年前* 年）の既往を有していた。

同年* 年 8 月 15 日に，患者は浮動性めまい及び発語困難を発現したが，患者によるとこの症状は 5 分後に止まった。CT スキャンで脳梗塞イベントによる新しい虚血病巣が示唆された。入院に至る脳梗塞（左脳）（基本語：**脳梗塞**）の重篤な有害事象と診断された。治験薬に関する処置は行わなかった。治療として，clopidogrel，mirtazapine，及び piracetam infusion が投与された。本有害事象の発現時に使用されていた併用薬は ipratropium bromide（Atrovent®）であった。本有害事象の発現日（[redacted] 年 8 月 15 日）に後遺症を伴って脳梗塞から回復した。

治験薬の最終投与は 同年* 年 8 月 25 日であった。

同年* 年 8 月 26 日に，発語困難，右上肢の脱力，嚥下困難を訴えた。神経科に入院し，脳卒中（基本語：**脳血管発作**）の重篤な有害事象と診断された。治療として，piracetam を投与され，脳卒中のため betahistine hydrochloride（Betarevin®）及び piracetam（Pirabene®）を，脳卒中予防のため acetylsalicylic acid（Aspirin®）を投与継続された。

脳血管発作のため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

患者は後遺症を伴って脳血管発作から回復した。回復日は不明である。

2 つの有害事象の発現時に使用されていた併用薬は，atorvastatin calcium（Atorvo®），losartan potassium（Lavestra®），及び metoprolol tartrate（Betaloc®）であった。

治験担当医師は脳梗塞を治験薬との関連なしと判断したが，脳血管発作は 3 週間で 2 回発現し，いずれも治験薬の投与開始後であったことから，治験薬との関連ありと判断した。

*：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

概要

1237_0005_55445

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		55445	
Age (years) at study entry:	85	**Sex:**	Male	**Race:**	Asian
Country:	Japan	**Site number:**		81031	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Cardiac failure chronic	SAE	31 Aug 同年*	04 Oct 同年*	20[redacted]-RU-00457BP (4)
Pneumonia	AELD	29 Nov 同年*	10 Dec 同年*	20[redacted]-RU-00690BP (3)
Atrial fibrillation	AELD	29 Nov 同年*	N/A	20[redacted]-RU-00690BP (3)
Cardiac failure chronic	SAER SAELD	29 Nov 同年*	11 Dec 同年*	20[redacted]-RU-00457BP (4)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	08 May 同年*	
T+O 2.5/5	19 Jun [redacted]	03 Dec 同年*
Study termination	04 Jan 翌年*	

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：55445） は，85 歳，アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 5 月 8 日に日本の施設番号 81031 で同意取得した。治験登録時の体重は 58 kg，身長は 158 cm であった。

COPD 罹病期間は 10 年 8 カ月，喫煙歴は 112 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 1 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.440 L（予測値に対する割合は 78.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 41.00%であった。

既往歴は，慢性心不全（同年* 年 3 月 9 日より），高血圧（14年前* 年 9 月 16 日より），多発性脳梗塞（9年前* 年 7 月 23 日より），高脂血症（9年前* 年 7 月 23 日より），逆流性食道炎（7年前* 年 10 月 5 日より），結腸ポリープ（4年前* 年 9 月 16 日～3年前* 年 1 月 20 日），及び不安神経症（2年前* 年 5 月 11 日より）であった。

治験組入れ時の併用薬は，torasemide （Luprac®），budesonide （Pulmicort®），pravastatin （Mevarich®），etizolam （Sedekopan®），amlodipine，lansoprazole，及び ifenprodil tartrate （Cerocral®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して，tiotropium（Spiriva®）を 同年* 年 5 月 28 日まで投与された。

*：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

慢性心不全 - 発作 2 回，肺炎，心房細動

患者は [redacted] 年 6 月 19 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5/ 5 μg を投与開始した。

患者は 同年* 年 3 月から慢性心不全，4年前* 年から高血圧，及び 9年前* 年から多発性脳梗塞の既往を有していた。

同年* 年 8 月 31 日に喘鳴を発現した。同年* 年 9 月 7 日に喘鳴，呼吸困難，及び起座呼吸を訴えて病院を受診した。入院に至る慢性心不全の悪化（基本語：**慢性心不全**）の重篤な有害事象の最初の発作と診断された。治験薬に関する処置は行わなかった。治療として，慢性心不全の悪化のために electrolytes（Lactec®）及び furosemide を投与された。また，酸素吸入及び減塩食が提供され，休息を取ることを助言された。

同日（[redacted] 年 9 月 7 日）に利尿剤による**便秘**の非重篤な有害事象を発現した。治療として magnesium oxide（Magmitt®）が投与された。

併用薬の furosemide の用量が 1 日 1 回 20 mg から 30 mg に増量された。しかし 同年* 年 9 月 14 日に BUN 上昇（基本語：**血中尿素増加**），血清クレアチニン上昇（血中クレアチニン増加）の非重篤な有害事象と診断され，furosemide による軽度脱水が示唆された。このため，furosemide の用量が再度 1 日 20 mg に減量された。基礎疾患の慢性心不全のために torasemide（Luprac®）を投与継続された。

同年* 年 9 月 20 日に退院した。

同年* 年 10 月 4 日に，慢性心不全の悪化の最初の発作，血中尿素増加，及び血中クレアチニン増加から回復した。

同年* 年 11 月 29 日に咳嗽，喀痰，及び呼吸困難の悪化を訴えた。同年* 年 12 月 3 日に来院し，血液検査で軽度の CRP 及び脳ナトリウム利尿ペプチドの上昇を認めたことから，心不全だけでなく感染症が示唆された。

胸部 X 線及び CT スキャンで両肺に少量の胸水を認めたことからも心不全が示唆された。心電図では頻拍性**心房細動**の非重篤な有害事象を認めたため，digoxin 及び warfarin で治療された。最終的な診断は，慢性心不全の悪化（基本語：**慢性心不全**）の重篤な有害事象の 2 回目の発作，及び**肺炎**の非重篤な有害事象と診断された。肺炎の治療として，azithromycin（Zithromax®）を投与された。

障害の程度は高くなかったものの，休息のため入院を継続した。慢性心不全の悪化は心房細動に起因したことが疑われた。治験薬が心房細動の原因となった疑いから，同年* 年 12 月 3 日に治験薬を投与中止した。治験薬は，心房細動，慢性心不全の悪化の 2 回目の発作，及び肺炎のため投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

入院中に，患者は 7 g の塩分制限，800 ml/日の水分制限を受け，また，体液管理のため spironolactone（Aldactone®A）を，抗凝血療法のため warfarin を投与された。さらに，心拍数コントロールのため digoxin で治療された。同年* 年 12 月 6 日に体重が 56.3 kg から 53 kg に減少

*：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

し，胸部 X 線で両肺の胸水の改善を認めた。同年* 年 12 月 10 日の 循環器診療の際に，高カリウム血症の傾向がみられた。治療薬が spironolactone（Aldactone®A）から torasemide（Luprac®）に変更された。

有害事象発現時に使用された併用薬は，budesonide（Pulmicort®），pravastatin（Mevarich®），etizolam（Sedekopan®），amlodipine，lansoprazole，ifenprodil tartrate（Cerocral®），acetylsalicylic acid（Bayaspirin®），及び magnesium oxide（Magmitt®）であった。

同年* 年 12 月 10 日に肺炎から回復した。

同年* 年 12 月 11 日に慢性心不全の悪化の 2 回目の発作から回復し，安定した状態で退院した。

最終報告時にまだ継続していた心房細動及び便秘からは完全に回復していなかった。

治験担当医師は慢性心不全の悪化の最初の発作を治験薬と関連なしと判断した。原因は過労であることが疑われた。

治験担当医師は慢性心不全の悪化の 2 回目の発作及び心房細動を治験薬及び治験デザインと関連ありと判断した。治験担当医師は肺炎を治験薬及び治験デザインとの関連なしと判断した。肺炎は心不全及び COPD の過程で頻繁に発現する。軽度の肺炎は COPD 患者の心不全とのみ関連があると考えられた。心房細動は治験薬によって発現した可能性がある。2 つの事象で治験薬との因果関係が示唆された。

*：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

概要

1237_0005_57724

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		57724	
Age (years) at study entry:	72	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Argentina	**Site number:**		54006	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Ischemic stroke	SAE	10 Jun 同年*	17 Jun 同年*	20[redacted]-RU-00239BP (10)
Urinary tract obstruction	SAER SAELD	05 Jan 翌年*	15 Jan 翌年*	20[redacted]-RU-00186BP (6)
Renal failure acute	SAE	05 Jan 翌年*	15 Jan 翌年*	20[redacted]-RU-00186BP (6)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	16 Apr 同年*	
Tio 5	03 May [redacted]	21 Feb 翌年*
Study termination	21 Feb 翌年*	

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：57724） は，72 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 4 月 16 日にアルゼンチンの施設番号 54006 で同意取得した。治験登録時の体重は 96 kg，身長は 177 cm であった。

COPD 罹病期間は 2 年 0 カ月，喫煙歴は 86 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.040 L（予測値に対する割合は 34.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 31.00%であった。

既往歴は，高血圧（12年前* 年），心血管発作，急性心筋梗塞の心電図上の後遺症（同年* 年 4 月 18 日），脳卒中（8年前* 年），胃潰瘍（33年前* 年），虫垂摘出（42年前* 年），及び胆嚢摘出（4年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は enalapril であった。

スクリーニング中には上記に追加して salbutamol を 同年* 年 4 月 18 日から 同年* 年 5 月 3 日まで投与された。

*：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

虚血性脳卒中，尿路閉塞，急性腎不全

患者は[redacted] 年 5 月 3 日から二重盲検でチオトロピウム 5 µg を投与開始した。

患者は[12年前*] 年に高血圧，[8年前*] 年に脳卒中の既往を有していた。

[同年*] 年 6 月 10 日に自宅で意識不明で発見された。救急外来に運ばれ，CT スキャンで入院に至る**虚血性脳卒中**の重篤な有害事象を認めた（同日入院）。治療として虚血性脳卒中のために clopidogrel 及び nimodipine を投与された。高血圧もあったため isosorbide dinitrate 及び enalapril が投与された。治験薬に関する処置は行わなかった。

[同年*] 年 6 月 17 日に後遺症を伴って虚血性脳卒中から回復し退院した。後遺症は右上肢及び下肢の不全麻痺であった。

[同年*] 年 9 月 20 日から [同年*] 年 9 月 27 日まで**尿閉**及び**尿路感染**の非重篤な有害事象を発現した。治療として感染のために ciprofloxacin を投与され，尿閉のために膀胱カテーテル処置が行われた。治験薬に関する処置は行わなかった。

[翌年*] 年 1 月 5 日に入院に至る尿閉塞（基本語：**尿路閉塞**）及び急性腎不全（基本語：**急性腎不全**）の重篤な有害事象を認めた。入院は尿閉塞に起因する急性尿閉によるものであった。本有害事象の発現日（[redacted] 年 1 月 5 日）に，尿カテーテル挿管ができなかったため恥骨上穿刺が実施された。[翌年*] 年 1 月 8 日に膀胱瘻形成術が行われ，[翌年*] 年 1 月 10 日に腎機能が正常化した。また，両事象のために bupivacaine が投与された。

[翌年*] 年 1 月 15 日に，尿路閉塞及び急性腎不全から回復し，退院した。

[翌年*] 年 2 月 21 日に尿閉塞のため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

[翌年*] 年 3 月 6 日に膀胱瘻形成が閉じられ，尿カテーテルが挿管された。

すべての有害事象の発現時に使用されていた併用薬は omeprazole であった。

治験担当医師は虚血性脳梗塞及び急性腎不全を治験薬との関連なしと判断したが，尿閉塞を治験薬との関連ありと判断した。

治験担当医師は尿閉塞と治験薬との因果関係の論理的可能性があると考えた。治験担当医師は本有害事象がチオトロピウムの抗コリン作用による可能性があり，尿閉との関連の可能性が腎不全を確定したと報告した。

*：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

概要

1237_0005_57970

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		57970	
Age (years) at study entry:	71	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Guatemala	**Site number:**		50204	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Benign prostatic hyperplasia	SAE	07 Feb 翌年*	08 Feb 翌年*	20[redacted]-RU-00182BP (6)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	28 May 同年*	.
T+O 5/5	25 Jun [redacted]	24 Jun 翌年*
Study termination	18 Jul 翌年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：57970） は，71 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 5 月 28 日にグアテマラの施設番号 50204 で同意取得した。治験登録時の体重は 49 kg，身長は 155 cm であった。

COPD 罹病期間は 1 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，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.560 L（予測値に対する割合は 74.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 46.00%であった。

既往歴は，高血圧（2年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は報告されなかった。

*：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

良性前立腺肥大症

患者は[redacted]年 6 月 25 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5/ 5 μg を投与開始した。

患者には前立腺肥大の既往はなかったと報告された。

同年* 年 12 月 25 日に良性前立腺肥大（基本語：**良性前立腺肥大症**）の非重篤な有害事象を発現した。治験薬に関する処置は行わなかった。同日（[redacted]年 12 月 25 日）に，本有害事象の治療のため尿道カテーテル法が実施された。翌年* 年 2 月 7 日に良性前立腺肥大から回復した。

同日（[redacted]年 2 月 7 日）に入院に至る前立腺肥大の悪化（基本語：**良性前立腺肥大症**）の重篤な有害事象を発現した。経直腸法で前立腺摘出された。予防として ceftriaxone sodium を，術後疼痛のため ketorolac tromethamine を投与された。因果関係の疑いのある薬剤として ceftriaxone sodium 及び ketorolac tromethamine も報告された。本有害事象発現時に使用されていた併用薬は高血圧のための losartan potassium であった。

翌年* 年 2 月 8 日に良性前立腺肥大症の悪化から回復し，退院した。

翌年* 年 2 月 8 日に治験薬を一時的に 3 日間中断したと報告された。

翌年* 年 2 月 12 日に導尿管を抜管し，困難なく排尿した。

翌年* 年 6 月 24 日に治験薬の最終投与が行われ，治験実施計画書に従って治験完了した。

治験担当医師は良性前立腺肥大の非重篤な有害事象を治験薬との関連ありと判断したが，良性前立腺肥大の悪化を治験薬との関連なしと判断した。また，治験担当医師は良性前立腺肥大の悪化の有害事象はその特徴からみて治験薬との関連はないと考えると報告した。さらに，治験担当医師は前立腺肥大の悪化を治験デザイン，ceftriaxone sodium，及び ketorolac tromethamine との関連ありと判断した。

*：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

概要

1237_0005_58329

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		58329	
Age (years) at study entry:	75	**Sex:**	Male	**Race:**	Asian
Country:	India	**Site number:**		91006	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Fall	SAE	16 Nov 同年*	24 Jan 翌年*	20[redacted]-RU-00716BP (11)
Femoral neck fracture	SAER	16 Nov 同年*	24 Jan 翌年*	20[redacted]-RU-00716BP (11)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	04 Jun 同年*	
T+O 5/5	26 Jun [redacted]	26 Jun 翌年*
Study termination	19 Jul 翌年*	

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：58329） は，75 歳，アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 4 日にインドの施設番号 91006 で同意取得した。治験登録時の体重は 49 kg，身長は 158 cm であった。

COPD 罹病期間は 10 年 0 カ月，喫煙歴は 27 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 1 クール，ステロイド剤の投与が 1 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.600 L（予測値に対する割合は 32.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 28.00%であった。

既往歴は報告されなかった。

治験組入れ時の併用薬は budesonide（Budecort®）であった。スクリーニング中には上記に追加して albendazole（Zentel®）を 同年* 年 6 月 15 日に投与された。

*：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

転倒，大腿骨頚部骨折

患者は[redacted]年 6 月 26 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5/ 5 μg を投与開始した。

同年* 年 11 月 16 日に，**浮動性めまい**の非重篤な有害事象を発現し，バランスを失い，右半身への転倒（基本語：**転倒**）の重篤な有害事象に至った。本有害事象の発現日（[redacted]年 11 月 16 日）に，浮動性めまいから治療なしで回復し，次の 2 日間は症状がなかった。治験担当医師は，患者が以前にバランスを崩したことがなかったことから，浮動性めまいが治験薬と関連する可能性があると報告した。また，治験薬を午前中に吸入後に浮動性めまいを発現して転倒に至ったとも報告した。治験薬に関する処置は行わなかった。

同年* 年 11 月 19 日に激痛を発現して来院し，右大腿骨頚部関節包内骨折（基本語：**大腿骨頚部骨折**）の重篤な有害事象と診断された。入院し，双極移植を伴う股関節置換術が実施された。術後の患者の安定していた。治験薬に関する処置は行わなかった。治療として，関節包内骨折に至る転倒のために cefotaxime （Taxim®），diclofenac （Zonac®），gentamicin sulfate （Genta®），*Lactobacillus sporogenes* （Sporlac®），diclofenac sodium-serratiopeptidase FDC （Emanzed®-D），faropenem sodium （Duonem®），calcium carbonate-vitamin D FDC （Shelcal®），及び povidone-iodine FDC （Betadine®） を，COPD のために budesonide （Budecort®）を投与された。同年* 年 11 月 24 日に退院し，同年* 年 12 月 3 日に抜糸された。本報告書の時点では患者は安定して動作にやや障害のあるものの動作可能であり，杖での歩行が可能であった。

翌年* 年 1 月 24 日に大腿骨頚部骨折及び転倒から回復した。

翌年* 年 6 月 26 日に治験薬の最終投与が行われ，治験実施計画書に従って治験を完了した。

治験担当医師は，事故転倒は治験薬との関連はないが，治験デザインとの関連ありと判断した。

治験担当医師は，浮動性めまい及び右大腿骨頚部関節包内骨折は治験デザインとの関連はないが，治験薬との関連ありと判断した。

*：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

概要

1237_0005_58892

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		58892	
Age (years) at study entry:	66	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Denmark	**Site number:**		45009	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Urinary retention	SAER	10 Aug 同年*	11 Aug 同年*	20[redacted]-RD-00497EU (8)
Hypoglycemia	SAE	10 Mar 翌年*	20 Mar 翌年*	20[redacted]-RD-00264EU (5)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	21 May 同年*	
T+O 2.5/5	11 Jul [redacted]	10 Jul 翌年*
Study termination	01 Aug 翌年*	

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：58892）は，66 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 5 月 21 日にデンマークの施設番号 45009 で同意取得した。治験登録時の体重は 64 kg，身長は 179 cm であった。

COPD 罹病期間は 2 年 0 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，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.570 L（予測値に対する割合は 48.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 41.00%であった。

既往歴は，腎/尿路疾患，良性前立腺肥大症（8年前* 年），高血圧（7年前* 年），糖尿病（7年前* 年），高コレステロール（7年前* 年），右踵骨外骨腫（5年前* 年），両手関節症，及び多発ニューロパチーであった。

治験組入れ時の併用薬は paracetamol（Pinex®），alfuzosin，finasteride，enalapril maleate（Corodil®），amitriptyline hydrochloride，gabapentin，calcium-vitamin D3，及び simvastatin であった。

スクリーニング中には上記に追加して，salbutamol sulfate（Ventolin®）を 同年* 年 6 月 28 日まで投与された。

*：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

尿閉，低血糖症

患者は [redacted] 年 7 月 11 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5/ 5 μg を投与開始した。

患者は糖尿病（7年前* 年），腎/尿路疾患及び良性前立腺肥大症（8年前* 年）を有していた。

同年* 年 7 月 26 日に**尿路感染**の非重篤な有害事象と診断され，抗生剤の pivmecillinam hydrochloride（Selexid®）及び sulfamethizole で治療された。

同年* 年 8 月 10 日に入院に至る**尿閉**の重篤な有害事象を発現し，留置カテーテルで治療された。治験薬に関する処置は行わなかった。尿路感染及び尿閉を発現時に使用されていた併用薬は良性前立腺肥大症のための alfuzosi, 及び finasteride であった。

同年* 年 8 月 11 日に尿閉から，同年* 年 8 月 13 日に尿路感染から回復した。

翌年* 年 3 月 10 日に血糖値 9.8 mmol/L（基準値：4.2～6.3 mmol/L），及び HbA1c 7.8%と高く，治療として insulin human（Lantus® SoloStar®）を投与された。Lantus® SoloStar®の投与後に**低血糖症**の重篤な有害事象を発現した。本有害事象のために投与された他の薬剤はなかった。

翌年* 年 3 月 20 日に低血糖症から回復した。

すべての有害事象発現時に使用されていた併用薬は amitriptyline hydrochloride，calcium-vitamin D3，enalapril maleate （Corodil®），gabapentin，paracetamol (Pinex®), 及び simvastatin であった。

翌年* 年 7 月 10 日に治験薬の最終投与が行われ，治験実施計画書に従って治験を完了した。

治験担当医師は低血糖症を治験薬との関連なしと判断した。しかし，尿閉を治験薬との関連ありと判断した。

*：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

概要

1237_0005_59292

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		59292	
Age (years) at study entry:	74	**Sex:**	Female	**Race:**	White
Country:	Argentina	**Site number:**		54012	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Scar	AELD	Nov 2012	N/A	N/A
Confusional state	SAER SAELD	13 Nov 同年*	24 Dec 同年*	20[redacted]-RU-00526BP (6)
Klebsiella sepsis	SAE	15 Nov 同年*	28 Nov 同年*	20[redacted]-RU-00218BP (9)
Acute respiratory failure	SAELD	15 Nov 同年*	22 Nov 同年*	20[redacted]-RU-00526BP (6)
Convulsion	SAELD	15 Nov 同年*	21 Nov 同年*	20[redacted]-RU-00526BP (6)
Pneumonia	SAE	29 Nov 同年*	09 Dec 同年*	20[redacted]-RU-00219BP (6)
Anemia	AELD	Dec 同年*	Dec 同年*	N/A
Urinary tract infection bacterial	AELD	17 Dec 同年*	24 Dec 同年*	N/A

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	24 May 同年*	
Olodaterol 5.0	25 Jun [redacted]	14 Nov 同年*
Study termination	26 Nov 同年*	

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：59292）は，74 歳，白人女性の COPD 患者で，同年* 年 5 月 24 日にアルゼンチンの施設番号 54012 で同意取得した。治験登録時の体重は 71 kg，身長は 162 cm であった。

COPD 罹病期間は 9 年 2 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，抗生物質の投与が 2 クール，ステロイド剤の投与が 2 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.640 L（予測値に対する割合は 33.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 34.00%であった。

既往歴は，高血圧（17年前* 年 12 月 15 日より），及び扁桃切除術（32年前* 年 5 月）であった。

治験組入れ時の併用薬は，budesonide，enalapril maleate（Lotrial®）であった。スクリーニング中には上記に追加して，budesonide-formoterol fumarate dihydrate FDC（Symbicort®），及び ipratropium bromide-salbutamol sulfate FDC（Combivent®）を 同年* 年 6 月 9 日まで投与された。

*：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

瘢痕，錯乱状態，クレブシエラ性敗血症，急性呼吸不全，痙攣，肺炎，貧血，細菌性尿路感染

患者は[redacted]年 6 月 25 日から二重盲検でオロダテロール 5 µg を投与開始した。

同年* 年 11 月に踵瘢痕（基本語：瘢痕）の非重篤な有害事象を発現し，治療として瘢痕のために sulfadiazine-lidocaine-vitamin A FDC（Platsul-A®）を，下肢浮腫のために spironolactone を投与された。

同年* 年 11 月 13 日に高度の錯乱状態で発見され，この錯乱状態は注意欠陥，全身性の高度行動障害，意識障害を伴って急速に進行し，入院に至る急性錯乱状態（基本語：**錯乱状態**）の重篤な有害事象となった。急性錯乱状態は haloperidol で治療された。

治験薬の最終投与は 同年* 年 11 月 14 日であった。

同年* 年 11 月 15 日に，神経認知症状の悪化を発現し，入院した。入院中，全身痙攣発作がみられ，痙攣症候群（基本語：**痙攣**）の重篤な有害事象を発現した。このため ICU に移され，midazolam，levatiracetam，antibiotic pipertazobactam，及び phenytoin sodium（Epamin®）で治療された。脳 CT スキャンの結果は正常で，低ナトリウム血症がみられたため塩化ナトリウム補正を要した。

本有害事象の発現日（[redacted]年 11 月 15 日）に，**急性呼吸不全**の重篤な有害事象も発現し，機械的人工換気を要した。臨床検査では，pH 7.24，動脈血炭酸ガス分圧（pCO2）68，動脈血酸素分圧（pO2）60.9，重炭酸イオン（BC）29，過剰塩基-0.2（EB），酸素飽和度 86%，白血球数 16,000（単位の記録なし），ナトリウム 134（単位の記録なし），及びカリウム 4.4（単位の記録なし）であった。血液培養でグラム陰性クレブシエラ・ニューモニエが検出され，尿路感染からのクレブシエラ・ニューモニエ敗血症（基本語：**クレブシエア敗血症**）の重篤な有害事象に至り，入院期間が延長され，ceftriaxone 及び amikacin による抗生剤治療が行われた。また，補助的な臨床検査結果では，尿培養で潜血陽性であった。当初 piperacillin-tazobactam の静注で治療されたが，後に耐性記録のため ceftriazone-amikacin に変更された。計 12 日間の抗生剤治療を完了し，奏功がみられた。
同年* 年 11 月 16 日に，心電図で痙攣活動を認めた。同年* 年 11 月 19 日の脳波図では痙攣活動は示されなかった。

同年* 年 11 月 21 日に痙攣症候群から，同年* 年 11 月 22 日に急性呼吸不全から，及び 同年* 年 11 月 28 日にクレブシエラ・ニューモニエ敗血症から回復した。

同年* 年 11 月 29 日に入院期間の延長に至る院内感染肺炎（基本語：**肺炎**）（診断試験パラメータの報告なし）の重篤な有害事象を認めた。院内感染肺炎の治療のため，新たな抗生剤治療として imipenem 及び colistin を投与された。

入院中の 同年* 年 12 月 1 日に**貧血**（赤血球数の記録なし）の非重篤な有害事象を認め，赤血球濃厚液の輸血を要した。

同年* 年 12 月 5 日に ICU から一般病棟に移され，入院期間の延長を要した筋委縮のため 同年* 年 12 月 13 日まで腸管栄養補給（経腸栄養）が行われた。

同年* 年 12 月 9 日に院内感染肺炎から回復した。

*：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

同年* 年 12 月 17 日にアシネクトバクター尿路感染（基本語：**細菌性尿路感染**）の非重篤な有害事象と診断され（診断試験パラメータの報告なし），ceftazidime 及び amikacin による治療が行われた。

同年* 年 12 月 22 日まで機械的人工換気が使用され，その後は非侵襲性補助換気に切替えられた。

癒痕，錯乱状態，急性呼吸不全，痙攣，貧血，及び細菌性尿路感染のため，治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

入院中に投与された薬剤は，ranitidine，hydrocortisone，noradrenaline，heparin，potassium oral，furosemide，alprazolam，ibuprofen，及び difenilhidantoin であった。また SD により midazolam，fentanyl，acetylsalicylic acid（Aspirin®），budesonide，salbutamol，ipratropium，metoclopramide，valsartan，amlodipine，bisoprolol，hydralazine，及び deltasone が投与された。すべての有害事象発現時に使用されていた併用薬は，enalapril maleate（Lotrial®）及び budesonide であった。

同年* 年 12 月 24 日に患者は細菌性尿路感染，及び後遺症を伴って急性錯乱状態から回復し，退院して帰宅した。

同年* 年 12 月に（日付不明）に貧血からも回復した。最終報告での癒痕の転帰は不明であった。

治験担当医師は急性錯乱状態を治験薬（治療前治験薬を含む）及び治験デザインとの関連ありと判断した。因果関係の根拠は，錯乱状態が注意欠陥，全身性の高度行動障害，意識障害を伴って，発現日の [redacted] 年 11 月１３日に急速に進行したことによる。治験担当医師は痙攣症候群及び急性呼吸不全を治験薬（治療前治験薬を含む）及び治験デザインとの関連なしと判断した。

治験担当医師は院内感染肺炎及びクレブシエア・ニューモニエ敗血症を治験薬との関連なしと判断し，癒痕，貧血，及び尿路感染と治験薬の関連については言及しなかった。

*：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

概要

1237_0005_59405

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		59405	
Age (years) at study entry:	77	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Slovenia	**Site number:**		38601	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Acute myocardial infarction	SAER SAELD	13 Jun 同年*	20 Jun 同年*	20[redacted]-RD-00323AP (7)
Pneumonia	SAE	22 Jun 同年*	03 Jul 同年*	20[redacted]-RD-00351AP (5)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	09 Mar 同年*	
T+O 5/5	03 Apr [redacted]	13 Jun 同年*
Study termination	26 Jul 同年*	

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：59405）は，77 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 3 月 9 日にスロベニアの施設番号 38601 で同意取得した。治験登録時の体重は 74 kg，身長は 168 cm であった。

COPD 罹病期間は 15 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，抗生物質の投与が 1 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.140 L（予測値に対する割合は 46.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 77.00%であった。

既往歴は，高脂血症，糖尿病，及び動脈性高血圧症であった。

治験組入れ時の併用薬は，perindopril（Prenessa®），bisoprolol fumarate（Concor®），metformin hydrochloride（Glucophage®），flurbiprofen（Tulip®），indapamide（Tertensif®），lacidipine（Lacipil®），及び fluticasone propionate（Flixotide®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して，fenoterol hydrobromide-ipratropium bromide FDC（Duovent®），tiotropium（Spiriva®），formoterol（Oxis®），及び fluticasone propionate-salmeterol xinafoate FDC（Seretide®）が投与された。

*：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

急性心筋梗塞，肺炎

患者は [redacted] 年 4 月 3 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5/ 5 μg を投与開始した。

同年* 年 6 月 13 日に前胸部痛を発現して来院した。心電図で**急性心筋梗塞**の重篤な有害事象による下壁誘導の ST 上昇を認めた。直ちに他院のコロノグラフィ ICU に移され，冠動脈のステント術が実施された。治療として心筋梗塞のために acetylsalicylic acid（Aspirin®），clopidogrel bisulfate（Plavix®），glyceryl trinitrate（Nitrolingual®），及び heparin を投与された。

本有害事象の発現日に（[redacted] 年 6 月 13 日）に心筋梗塞のため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

治験薬の最終投与 7 日後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に急性心筋梗塞から回復した。

治験薬の最終投与 9 日後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，入院に至る**肺炎**（診断試験結果なし）の重篤な有害事象を発現した。肺炎の治療をされ（治療内容不明），同年* 年 7 月 3 日に回復した。

心筋梗塞及び肺炎の発現時に使用されていた併用薬は，bisoprolol fumarate（Concor®），flurbiprofen（Tulip®），indapamide（Tertensif®），lacidipine（Lacipil®），metformin hydrochloride（Glucophage®），perindopril（Prenessa®），fluticasone propionate（Flixotide®），及び amoxicillin trihydrate-clavulanic acid potassium FDC（Amoksiklav®）であった。

治験担当医師は急性心筋梗塞を治験薬との関連ありと判断したが，肺炎は治験薬との関連なしと判断した。また，急性心筋梗塞は治験薬の一成分にと関連ありと判断するものであり，治験手順との因果関係ありとも判断した。

*：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

概要

1237_0005_70163

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		70163	
Age (years) at study entry:	62	**Sex:**	Male	**Race:**	Asian
Country:	China, Peoples Republic of	**Site number:**		86016	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Gout	SAER	18 Feb 翌年*	21 Mar 翌年*	20[redacted]-RU-00342BP (9)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	18 Apr 同年*	
Tio 5	07 May [redacted]	09 May 翌年*
Study termination	30 May 翌年*	

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：70163）は，62 歳，アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 4 月 18 日に中国の施設番号 86016 で同意取得した。治験登録時の体重は 75 kg，身長は 173 cm であった。

COPD 罹病期間は 2 カ月，喫煙歴は 64 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.510 L（予測値に対する割合は 48.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 33.00%であった。

既往歴は，脳梗塞（9年前* 年 4 月 7 日，後遺症なし）であった。

治験組入れ時の併用薬は acetylsalicylic acid（Aspirin®），*Ginkgo biloba*（Ginkgo leaf®）及び vitamin E 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

痛風

患者は [redacted] 年 5 月 7 日から二重盲検でチオトロピウム 5 µg を投与開始した。

翌年* 年 2 月 18 日左足中指節第一関節の疼痛を発現した。

翌年* 年 3 月 12 日に足中指節第一関節の発赤及び腫脹を伴って疼痛が悪化したため入院した。臨床検査及び X 線検査で，関節石症（基本語：**痛風**）の重篤な有害事象と診断された。治験薬に関する処置は行わなかった。治療として allopurinol，loxoprofen sodium hydrate（Loxoprofen®），cefoxitin，及び sodium aescinate（Escin®）が投与された。足中指節第一関節の発赤，腫脹及び疼痛は軽減した。

翌年* 年 3 月 21 日に痛風から回復し，同日退院した。

有害事象発現時に使用されていた併用薬は，acetylsalicylic acid（Aspirin®），Ginkgo biloba（Ginkgo leaf®）及び vitamin E であった。

翌年* 年 5 月 9 日に治験薬の最終投与が行われ，治験実施計画書に従って治験を完了した。

治験担当医師は，関節石症が治験参加後に発現したもので，原因を説明しうる他の因子がないことから，治験薬との関連ありと判断した。

*：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

概要

1237_0005_70168

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		70168	
Age (years) at study entry:	76	**Sex:**	Male	**Race:**	Asian
Country:	China, Peoples Republic of	**Site number:**		86016	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Chronic obstructive pulmonary disease	SAER	03 Nov 同年*	27 Nov 同年*	20[redacted]-RU-00645BP (7)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	10 May 同年*	
T+O 5/5	28 May [redacted]	27 May 翌年*
Study termination	17 Jun 翌年*	

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：70168） は，76 歳，アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 5 月 10 日に中国の施設番号 86016 で同意取得した。治験登録時の体重は 68 kg，身長は 165 cm であった。

COPD 罹病期間は 1 カ月，喫煙歴は 56 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 3 クール，ステロイド剤の投与が 1 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 1 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.110 L（予測値に対する割合は 46.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 35.00%であった。

既往歴は，冠動脈硬化症（同年* 年 4 月，治療なし），胃潰瘍（前年* 年 3 月，胃内視鏡），肝多発嚢胞（同年* 年 11 月），両腎多発嚢胞（同年* 年 11 月），及び住血吸虫症（38年前* 年，治癒）であった。

治験組入れ時の併用薬は budesonide（Pulmicort®）であった。スクリーニング中には上記に追加して，salbutamol sulfate（Ventolin®）を 同年* 年 5 月 10 日から 同年* 年 5 月 13 日まで，及び ipratropium bromide（Atrovent®）を 同年* 年 5 月 11 日から 同年* 年 5 月 27 日まで投与された。

*：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

慢性閉塞性肺疾患

患者は [redacted] 年 5 月 28 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5/ 5 μg を投与開始した。

同年* 年 11 月 3 日に，咳嗽，喀痰，及び呼吸困難を発現し，入院に至る COPD の急性増悪（基本語：慢性閉塞性肺疾患）の重篤な有害事象と診断された（同年* 年 11 月 5 日入院）。治験薬に関する処置は行わなかった。治療として，COPD の増悪のために，ticarcillin-clavulanate potassium，doxofylline，latamoxef，unspecified herbals（jin qiao mai），ambroxol，aztreonam，cephalosporin，ofloxacin，theophylline，及び dexamethasone を投与された。

また，入院中には，栄養補給として adenosine triphosphate，potassium magnesium aspartate，vitamins (B1，B2，B6，B12)，vitamin C，nicotinamide，folic acid，及び glycine を，胃潰瘍のために pantoprazole，rabeprazole sodium を，消化不良のために lactasin（Biofermin®）を，及び COPD の維持療法として terbutaline sulfate（Bricanyl®）を投与された。

同年* 年 11 月 27 日に，COPD の増悪から回復し，同日退院した。

翌年* 年 5 月 27 日に治験薬の最終投与が行われ，治験実施計画書に従って治験完了した。

治験担当医師は COPD の急性増悪を治験薬との関連ありと判断した。その理由は本有害事象が患者の治験参加後に発現し，本有害事象の原因を説明しうる他の因子がないためであった。

*：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

概要

1237_0005_70175

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		70175	
Age (years) at study entry:	69	**Sex:**	Male	**Race:**	Asian
Country:	China, Peoples Republic of	**Site number:**		86016	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Cerebral infarction	SAER SAELD	10 Feb 翌年*	08 Apr 翌年*	20[redacted]-RU-00522BP (7)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	07 Jun 同年*	
Tio 5	27 Jun [redacted]	25 Mar 翌年*
Study termination	22 Apr 翌年*	

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号:70175）は, 69 歳, アジア人男性の COPD 患者で, 同年* 年 6 月 7 日に中国の施設番号 86016 で同意取得した。治験登録時の体重は 61 kg, 身長は 167 cm であった。

COPD 罹病期間は 9 カ月, 喫煙歴は 51 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては, 抗生物質の投与が 2 クール, ステロイド剤の投与が 1 クール（経口又は静注）, 入院に至る救急外来の受診は 0 回, 緊急入院は 1 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.760 L（予測値に対する割合は 28.00%）, 1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 27.00%であった。

既往歴は, 胃切除（5年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は estazolam であった。スクリーニング中には上記に追加して theophylline を 同年* 年 6 月 9 日まで, 及び salbutamol（Ventolin®）を 同年* 年 6 月 7 日から 同年* 年 6 月 11 日まで投与された。

*：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

脳梗塞

患者は[redacted]年 6 月 27 日から二重盲検でチオトロピウム 5 μg を投与開始した。

翌年* 年 2 月 10 日に筋緊張の低下を感じたが，そのときはあまり気に掛けなかった。

治験薬の最終投与日は 翌年* 年 3 月 25 日であった。

翌年* 年 4 月 1 日の治験実施医療機関への来院時に，患者は筋緊張低下がより深刻であるとの報告を受け，治験を中止し神経科医へ受診するよう助言した。

翌年* 年 4 月 2 日に患者は近くの病院に入院し，MRI 検査の結果，**脳梗塞**の重篤な有害事象と診断された。脳梗塞の領域は脳幹，両側基底核，半卵円中心，及び前頭葉であった。治療として，循環改善のため，edaravone，clopidogrel，cyclandelate，nicergoline，及び naoxuetong（伝統的中国薬剤）を投与された。また，神経の栄養及び抗血小板凝集薬を 6 日間投与されたところ，患者は体調の改善を感じた。

有害事象発現時に使用された併用薬は estazolam であった。

脳梗塞のため治験薬を投与中止した。他に報告された有害事象はなかった。

翌年* 年 4 月 8 日に患者は脳梗塞から回復し，同日退院した。

治験担当医師は脳梗塞の発現が患者の治験参加後であり，原因を説明しうる他の因子がないことから，治験薬との関連ありと判断した。

*：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

概要

1237_0005_70179

BI Trial number:	1237_0005	**Patient number:**		70179	
Age (years) at study entry:	54	**Sex:**	Male	**Race:**	Asian
Country:	China, Peoples Republic of	**Site number:**		86016	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Chronic obstructive pulmonary disease	SAER	19 Dec 同年*	23 Jan 翌年*	20[redacted]-RU-00784BP (8)
Chronic obstructive pulmonary disease	SAER	15 Feb 翌年*	23 Feb 翌年*	20[redacted]-RU-00784BP (8)
Chronic obstructive pulmonary disease	SAER SAELD	02 Mar 翌年*	12 Mar 翌年*	20[redacted]-RU-00784BP (8)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	14 Jun 同年*	
Olodaterol 5.0	12 Jul [redacted]	06 May 翌年*
Study termination	27 May 翌年*	

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：70179） は，54 歳，アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 14 日に中国の施設番号 86016 で同意取得した。治験登録時の体重は 58 kg，身長は 165 cm であった。

COPD 罹病期間は 8 年 3 カ月，喫煙歴は 58 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 3 クール，ステロイド剤の投与が 2 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 3 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.660 L（予測値に対する割合は 22.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 21.00%であった。

既往歴は，高血圧（同年* 年 6 月 14 日，治癒），及び胃炎（同年* 年 3 月，改善）であった。

治験組入れ時の併用薬は，spironolactone 及び fluticasone propionate（Flixotide®）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

慢性閉塞性肺疾患 - 発作 3 回

患者は [redacted] 年 7 月 12 日から二重盲検でオロダテロール 5 µg を投与開始した。

同年* 年 12 月 19 日に，咳嗽，喀痰，及び呼吸困難の悪化を訴えて来院し，COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の最初の入院に至る重篤な有害事象と診断された。治験薬に関する処置は行わなかった。COPD の維持治療として fluticasone propionate（Flixotide®）を投与されていた。

翌年* 年 1 月 23 日に急性 COPD 増悪の最初の発作から回復し，同日退院した。

翌年* 年 1 月 28 日に患者は呼吸の不具合を報告し時折疲労感があったため，経過観察のための治験実施医療機関への来院が一時的にできなかった。

翌年* 日 2 月 15 日に再度，咳嗽，喀痰，呼吸困難，及び胸痛を訴えて来院し，入院に至る COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の重篤な有害事象の 2 回目の発作と診断された。治験薬に関する処置は行わなかった。治療として，急性 COPD 増悪のために aminophylline，cefoperazone-sulbactam，eucalyptol-limonene-pinene（詳細不明の薬草），ambroxol，levofloxacin，doxofylline，及び hydrocortisone を投与され，COPD のために fluticasone propionate（Flixotide®）を投与継続された。本有害事象の発現時に使用されていた併用薬は高血圧のための Panax ginseng であった。

翌年* 年 2 月 19 日に，心電図で**洞性頻脈**，肺性 P 波，及び不完全右脚ブロックを認めた。血液分析で白血球数 11.7 x 10^9，好中球 82.6%であった。洞性頻脈の治療は行われなかったが，高血圧のために *Panax ginseng* 及び spironolactone を投与継続された。

翌年* 年 2 月 23 日に急性 COPD 増悪の 2 回目の発作から回復し，同日退院した。

翌年* 年 3 月 2 日に，咳嗽，呼吸困難，及び喀痰を訴え，また来院し，入院に至る COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の重篤な有害事象の 3 回目の発作と診断された。再度行われた心電図検査でも同様の所見がみられた。CT スキャンでは気管支炎，気腫，肺の拡張した気管支部分，及び軽度の感染を認めた。

治療として，急性 COPD 増悪のために抗生剤，抗感染剤，酸素，他の対症療法，doxofylline（去痰剤），及び methoxyphenamine（抗喘息薬）を投与され，COPD のために fluticasone propionate（Flixotide®）を投与継続された。本有害事象発現時に使用されていた併用薬は高血圧のための furosemide（Lasix®）及び potassium chloride であった。翌年* 年 3 月 12 日に急性 COPD 増悪の 3 回目の発作から回復し，同日退院した。

翌年* 年 5 月 6 日に急性 COPD 増悪の 3 回目の発作のため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

すべての有害事象の発現時に使用されていた併用薬は，高血圧のための spironolactone であった。

翌年* 年 5 月 22 日に，患者は洞性頻脈から回復した。

*：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

治験担当医師は急性 COPD 増悪の 3 回の発作とも治験薬との関連ありと判断した。理由は，COPD の増悪が患者の治験参加後に発現し，他に本有害事象の発現を説明しうる因子がなかったためであった。

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

3.12　　申請する適応症に関する比較対象試験 1237.6

A randomised, double-blind, parallel group study to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 µg / 5 µg; 5 µg / 5 µg) (delivered by the Respimat® Inhaler) compared with the individual components (2.5 µg and 5 µg tiotropium, 5 µg olodaterol) (delivered by the Respimat® Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [TOnado™ 2]［CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6］

本試験は同じ治験実施計画書（試験 1237.5 及び試験 1237.6）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 3.12: 1 に示した。

表 3.12: 1　　試験方法の概略

目的	各試験の全般的目的は，閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象として，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg / 5 µg; 5 µg / 5 µg（レスピマット吸入器を用いて投与）を 1 日 1 回，52 週間経口吸入投与したときの有効性及び安全性を，それぞれ単剤（チオトロピウム 2.5 µg 又は 5 µg，及びオロダテロール 5 µg）で吸入投与した場合と比較すること。
試験デザイン	第 III 相，ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間試験
対象	試験 1237.5 と同じ
治験薬	試験 1237.5 と同じ
症例数	計画時：2500 名（各群 500 名） 登録：2539 名 ・　オロダテロール 5 µg 群 割付け：510 名，治験薬投与：510 名 ・　チオトロピウム 2.5 µg 群 割付け：507 名，治験薬投与：507 名 ・　チオトロピウム 5 µg 群 割付け：507 名，治験薬投与：506 名 ・　チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群 割付け：508 名，治験薬投与：508 名 ・　チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群 登録：507 名，治験薬投与：507 名
投与方法 投与期間	試験 1237.5 と同じ
観察項目 観察時期	試験 1237.5 と同じ
評価項目 評価基準	試験 1237.5 と同じ
解析方法	試験 1237.5 と同じ
症例数の設定根拠	試験 1237.5 と同じ
治験調整医師	[redacted]
治験実施施設	日本を含む 24 カ国の計 241 施設
治験実施期間	2011 年 9 月 15 日～2013 年 11 月 11 日

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

被験者の内訳を表 3.12: 2 に示した。

表 3.12: 2　　被験者の内訳（治験薬投与した集団）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Enrolled											3518	
Entered	510		507		507		508		507		2539	
Treated	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Did not prematurely discontinue trial medication	412	(80.8)	409	(80.7)	410	(81.0)	445	(87.6)	430	(84.8)	2106	(83.0)
Prematurely discontinued trial medication[1]	98	(19.2)	98	(19.3)	96	(19.0)	63	(12.4)	77	(15.2)	432	(17.0)
Adverse event (AE)	59	(11.6)	57	(11.2)	53	(10.5)	33	(6.5)	41	(8.1)	243	(9.6)
Other AE	35	(6.9)	20	(3.9)	25	(4.9)	24	(4.7)	24	(4.7)	128	(5.0)
Trial disease worsening	18	(3.5)	31	(6.1)	26	(5.1)	8	(1.6)	11	(2.2)	94	(3.7)
Other pre-existing disease worsening	6	(1.2)	6	(1.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	6	(1.2)	21	(0.8)
Consent withdrawn not due to AE	29	(5.7)	30	(5.9)	34	(6.7)	19	(3.7)	29	(5.7)	141	(5.6)
Non-compliance to protocol	6	(1.2)	6	(1.2)	5	(1.0)	6	(1.2)	5	(1.0)	28	(1.1)
Lost to follow-up	0		3	(0.6)	2	(0.4)	3	(0.6)	1	(0.2)	9	(0.4)
Other reason	4	(0.8)	2	(0.4)	2	(0.4)	2	(0.4)	1	(0.2)	11	(0.4)

Olo；オロダテロール，Tio；チオトロピウム，T+O；チオトロピウム+オロダテロール配合剤
1　　治験薬の投与中止の理由は CRF の「治験薬の投与中止」ページに治験担当医師が記載した理由
引用元：CTD 5.3.5.1-13_Table 10.1: 1

(2)　治験対象

24 カ国の計 241 施設で計 3518 名から同意を得て，2539 名に治験薬を各群 1:1:1:1:1 でランダム化割付けし，オロダテロール 5 μg 群に 510 名，チオトロピウム 2.5 μg 群に 507 名，チオトロピウム 5 μg 群に 507 名，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群に 508 名，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群に 507 名が割り付けられた。1 名を除き全員が少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた。このうち 432 名（17.0%）が投与中止し，その内訳はオロダテロール 5 μg 群が 98 名，チオトロピウム 2.5 μg 群が 98 名，チオトロピウム 5 μg 群が 96 名，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群が 63 名，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群が 77 名であった。中止例の割合は配合剤投与群（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群：12.4%，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群：15.2%）より単剤投与群（19.0～19.3%）で高かった。Kaplan-Meier による投与中止率の推定結果では投与 24 週後の主解析時の投与中止率は全体で比較的低いことが示された（7～12%）。全体で多かった中止理由は有害事象（9.6%）及び同意撤回（5.6%）であり，その他の理由による中止例の割合は全体で 1.9%であった。2106 名（83.0%）が試験を完了した。

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

a)　治験実施計画書からの逸脱

事前に解析計画書で規定した重大な治験実施計画書からの逸脱は全体で 184 名（7.2%）にあり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群（9.6%）で，他の投与群（6.1～7.1%）よりやや高かった。重大な治験実施計画書からの逸脱の主なものは，「治験薬の服薬期間が規定よりも 2 週間長い」（25 名，1.0%）であり，各投与群で同程度みられた（0.8～1.2%）。その他の重大な治験実施計画書からの逸脱の割合はいずれも全体で 1%未満であった。

b)　解析対象集団

解析対象集団を表 3.12: 3 に示した。有効性評価の対象集団は，治験薬を少なくとも 1 回投与し，ベースライン及び治験薬投与期間中の有効性測定値が少なくとも 1 つある患者（FAS）とし，2528 名であった。安全性評価の対象集団は，治験薬を少なくとも 1 回投与した患者（TS）とし，2538 名であった。重大な治験実施計画書の不遵守は要約し記載した。逸脱例数は少なく，計画していた解析にすべて含めたため，Per protocol set（PPS）での感度解析は実施しなかった。安全性のために治験担当医師によってキーコードが開鍵された患者はなかった。未知で重篤な治験薬と因果関係がある有害事象発現のために，BI の安全性グループがキーコードを開鍵した患者は 22 名であった。

表 3.12: 3　　解析対象集団

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Enrolled											3518	
Randomised set (RS)	510		507		507		508		507		2539	
Treated set (TS)	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Full analysis set (FAS)	507	(99.4)	505	(99.6)	503	(99.4)	508	(100.0)	505	(99.6)	2528	(99.6)
Per protocol set (PPS)	490	(96.1)	488	(96.3)	489	(96.6)	485	(95.5)	492	(97.0)	2444	(96.3)
12-h PFT set (12PFT)	92	(18.0)	86	(17.0)	75	(14.8)	82	(16.1)	87	(17.2)	422	(16.6)
Holter monitoring set (HMS)	86	(16.9)	87	(17.2)	84	(16.6)	85	(16.7)	65	(12.8)	407	(16.0)
Pharmacogenomic set (PGS)	307	(60.2)	286	(56.4)	276	(54.5)	312	(61.4)	285	(56.2)	1466	(57.8)

パーセンテージは各投与群の患者数を分母として算出
引用元：CTD 5.3.5.1-13_Table 11.1: 1

c)　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 3.12: 4 に示した。5 投与群間の人口統計学的特性に大きな違いはみられなかった。被験者の多くは男性（72.0%）で，人種はほとんどが白人（72.5%）又はアジア人（25.0%）であり，平均年齢は 63.8 歳，平均 B MI は 25.9 kg/m^2，COPD の平均罹病期間は 6.6 年であった。

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

表 3.12: 4　　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）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
Treated patients, N (%)	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Sex, N (%)												
Male	378	(74.1)	361	(71.2)	372	(73.5)	368	(72.4)	349	(68.8)	1828	(72.0)
Female	132	(25.9)	146	(28.8)	134	(26.5)	140	(27.6)	158	(31.2)	710	(28.0)
Age, mean (SD) [years]	64.7	(8.3)	63.9	(8.7)	63.5	(8.7)	64.1	(7.6)	62.7	(8.4)	63.8	(8.4)
Race, N (%)												
White	371	(72.7)	356	(70.2)	358	(70.8)	379	(74.6)	375	(74.0)	1839	(72.5)
Asian	129	(25.3)	130	(25.6)	137	(27.1)	120	(23.6)	118	(23.3)	634	(25.0)
Black/African American	8	(1.6)	16	(3.2)	7	(1.4)	9	(1.8)	11	(2.2)	51	(2.0)
American Indian/Alaska Native	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.6)	0		1	(0.2)	7	(0.3)
Native Hawaiian/Pacific Islander	0		1	(0.2)	0		0		0		1	
Missing	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	0		2	(0.4)	6	(0.2)
Region, N (%)												
Western Europe	146	(28.6)	129	(25.4)	137	(27.1)	156	(30.7)	142	(28.0)	710	(28.0)
East Asia	106	(20.8)	113	(22.3)	120	(23.7)	106	(20.9)	107	(21.1)	552	(21.7)
North America	102	(20.0)	109	(21.5)	101	(20.0)	102	(20.1)	110	(21.7)	524	(20.6)
Eastern Europe	80	(15.7)	77	(15.2)	73	(14.4)	78	(15.4)	83	(16.4)	391	(15.4)
Latin America	36	(7.1)	37	(7.3)	36	(7.1)	35	(6.9)	38	(7.5)	182	(7.2)
Australia/New Zealand/S. Africa	17	(3.3)	27	(5.3)	23	(4.5)	17	(3.3)	17	(3.4)	101	(4.0)
India	23	(4.5)	15	(3.0)	16	(3.2)	14	(2.8)	10	(2.0)	78	(3.1)
Height[1], N	510		503		502		506		505		2526	
Mean (SD) [cm]	168.2	(8.1)	167.9	(9.2)	168.6	(9.2)	168.3	(8.9)	168.0	(9.0)	168.2	(8.9)
Weight, N	506		499		500		501		502		2508	
Mean (SD) [kg]	74.0	(17.7)	72.6	(17.7)	74.1	(18.1)	73.6	(18.3)	74.3	(18.5)	73.7	(18.1)
BMI, N	506		499		500		501		502		2508	
Mean (SD) [kg/m^2]	26.1	(5.8)	25.6	(5.1)	26.0	(5.5)	25.8	(5.6)	26.2	(5.8)	25.9	(5.6)
Alcohol history, N (%)												
Non drinker	276	(54.1)	262	(51.7)	263	(52.0)	263	(51.8)	262	(51.7)	1326	(52.2)
Drinks − no interference with trial	234	(45.9)	245	(48.3)	242	(47.8)	245	(48.2)	245	(48.3)	1211	(47.7)
Drinks − possible interference with trial	0		0		1	(0.2)	0		0		1	(0.0)
Smoking status, N (%)												
Ex-smoker	328	(64.3)	334	(65.9)	324	(64.0)	332	(65.4)	296	(58.4)	1614	(63.6)
Current smoker	182	(35.7)	173	(34.1)	182	(36.0)	176	(34.6)	211	(41.6)	924	(36.4)
Never smoked	0		0		0		0		0		0	
Mean pack years (SD)	47.8	(27.0)	44.6	(22.7)	45.5	(26.5)	45.6	(25.4)	46.0	(25.0)	45.9	(25.4)
Trial diagnosis duration [years]												
Mean (SD)	7.1	(6.2)	6.5	(6.0)	6.2	(5.7)	7.0	(6.1)	6.1	(5.5)	6.6	(5.9)
Median	5.3		5.0		5.0		5.4		4.8		5.0	
Min – Max	0.0-	40.0	0.0-	42.0	0.0-	34.1	0.0-	34.2	0.0-	40.0	0.0-	42.0
Trial diagnosis duration, N (%)												
<1 year	49	(9.6)	72	(14.2)	74	(14.6)	60	11.8)	65	(12.8)	320	(12.6)
1 to <10 years	317	(62.2)	311	(61.3)	314	(62.1)	304	(59.8)	335	(66.1)	1581	(62.3)
10 to <20 years	114	(22.4)	100	(19.7)	101	(20.0)	112	(22.0)	90	(17.8)	517	(20.4)
≥20 years	30	(5.9)	24	(4.7)	17	(3.4)	32	(6.3)	17	(3.4)	120	(4.7)

1　12 名の患者の身長が BI データベースで記録がなかったが，身長及び肺機能検査の予測値に対する割合はすべての患者で ERT 社の MasterScope CT spirometer に Visit 1 で直接入力され，ERT 社のデータベースに記録された。

引用元：CTD 5.3.5.1-13_Table 11.2.1: 1，15.1.4: 2

スクリーニング時の肺機能検査の結果を表 3.12: 5 に示した。気管支拡張薬使用後の FEV_1 の平均値は全体で 1.368 L（予測値に対する割合は 49.8%）であった。患者の大半が GOLD Stage II（50.1%）又は GOLD Stage III（37.9%）に分類され，11.8%の患者が GOLD Stage IV に分類された。

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

表 3.12: 5　　スクリーニング時の肺機能検査結果（治験薬投与した集団）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
Pre-bronchodilator												
Treated patients, N (%)	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
FEV_1, mean (SD) [L]	1.215	(0.495)	1.177	(0.482)	1.203	(0.514)	1.198	(0.479)	1.193	(0.513)	1.197	(0.497)
Percent predicted normal[1] FEV_1, mean (SD)	44.394	(15.099)	43.187	(14.864)	43.381	(15.850)	43.588	(14.827)	43.165	(15.402)	43.544	(15.207)
ATS category, N (%)												
Stage I (≥50% of predicted normal)	190	(37.3)	168	(33.1)	178	(35.2)	171	(33.7)	170	(33.5)	877	(34.6)
Stage II (35% to <50% of predicted normal)	168	(32.9)	173	(34.1)	152	(30.0)	179	(35.2)	167	(32.9)	839	(33.1)
Stage III (<35% of predicted normal)	152	(29.8)	165	(32.5)	176	(34.8)	158	(31.1)	170	(33.5)	821	(32.3)
FVC, mean (SD) [L]	2.735	(0.834)	2.698	(0.849)	2.722	(0.849)	2.758	(0.832)	2.664	(0.883)	2.715	(0.849)
FEV_1/FVC, mean (SD) [%]	44.480	(11.589)	43.853	(12.042)	44.239	(12.359)	43.639	(11.733)	44.823	(11.586)	44.207	(11.863)
Post-bronchodilator												
Treated patients, N (%)	510		507		506		508		507		2538	
FEV_1, mean (SD) [L]	1.383	(0.512)	1.351	(0.503)	1.379	(0.533)	1.373	(0.501)	1.355	(0.523)	1.368	(0.514)
Percent predicted normal[1] FEV_1, mean (SD)	50.668	(15.553)	49.686	(15.347)	49.738	(16.052)	49.993	(15.205)	49.099	(15.401)	49.838	(15.510)
GOLD category, N (%)												
GOLD I (≥80% of predicted normal)	0		1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		3	(0.1)
GOLD II (50% to <80% of predicted normal)	275	(53.9)	248	(48.9)	254	(50.2)	250	(49.2)	244	(48.1)	1271	(50.1)
GOLD III (30% to <50% of predicted normal)	171	(33.5)	199	(39.3)	185	(36.6)	201	(39.6)	207	(40.8)	963	(37.9)
GOLD IV (<30% of predicted normal)	64	(12.5)	58	(11.4)	66	(13.0)	56	(11.0)	56	(11.0)	300	(11.8)
FEV_1 change from pre-bronchodilator, mean (SD) [L]	0.168	(0.144)	0.174	(0.145)	0.176	(0.145)	0.174	(0.132)	0.161	(0.148)	0.171	(0.143)
FEV_1 [% change from pre-bronchodilator], mean (SD)	16.073	(14.773)	17.384	(14.953)	17.103	(14.332)	16.708	(13.010)	16.307	(14.429)	16.714	(14.312)
FVC, mean (SD) [L]	3.044	(0.855)	3.045	(0.857)	3.060	(0.869)	3.084	(0.860)	2.959	(0.899)	3.038	(0.869)
FEV_1/FVC, mean (SD) [%]	45.660	(11.609)	44.663	(11.747)	45.290	(12.323)	44.859	(11.848)	46.100	(11.584)	45.315	(11.827)

1　CSC 基準値に基づく

注：気管支拡張薬使用前の肺機能検査はサルブタモール 400 µg 吸入前に実施。気管支拡張薬使用後の肺機能検査はサルブタモール 400 µg 吸入 10～45 分後に実施。

引用元：CTD 5.3.5.1-13_Table 11.2.4: 1～2 より作成

d)　服薬遵守率

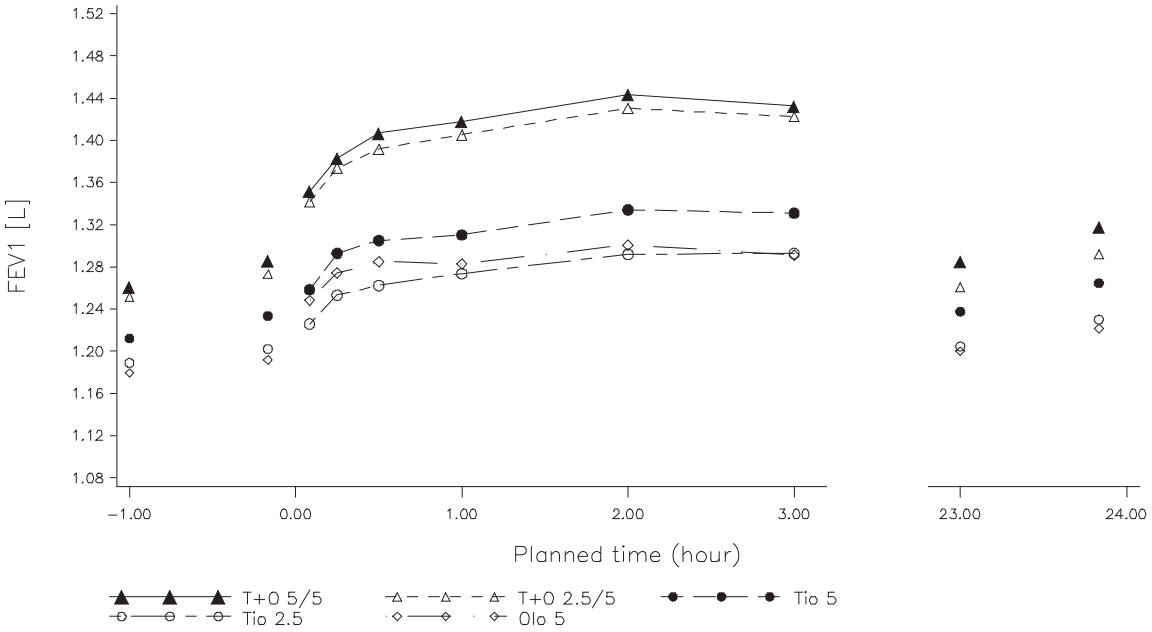
治験薬の平均服薬率は，94.20%と高く，各投与群で同程度であった（93.57～94.77%）。

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

(3) 有効性

ここに記載する有効性の結果は試験 1237.6 の解析データに基づく。試験 1237.5 及び試験 1237.6 の併合データの解析に基づく有効性評価項目の結果は別途報告する。

投与 24 週後の当日の FEV_1 [L]の治験薬吸入前及び吸入 3 時間後までの各測定値の調整平均値，及び投与 23 時間並びに 23 時間 50 分後の時間推移を図 3.12: 1 に示した。当日のチオトロピウム+オロダテロール配合剤の両投与群の吸入前（吸入 1 時間前及び 10 分前）FEV_1 の調整平均値は，チオトロピウム又はオロダテロール単剤投与群に比べ大きかった。いずれの投与群も FEV_1 の調整平均値は治験薬吸入前から吸入 3 時間後まで増加した。配合剤の 2 群の FEV_1 の調整平均値は，吸入 3 時間後まで，及び吸入 23 時間並びに 23 時間 50 分後で単剤投与群よりも高い値を示した。



調整平均値（標準誤差）は，投与群，予定試験日，試験日と投与群の交互作用，ベースライン及び試験日とベースラインの交互作用を固定効果，患者を変量効果とする MMRM を用いた。また，患者内誤差に空間ベキ共分散構造を指定し，分母の自由度は Kenward-Roger の近似法により算出した。
各投与群で MMRM に含まれた患者数：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群（502），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群（506），チオトピウム 5 µg 群（500），チオトピウム 2.5 µg 群（504），オロダテロール 5 µg 群（507）
共通ベースライン平均値（標準誤差）：1.150（0.010）L
引用元：CTD 5.3.5.1-13_試験 1237.6_Figure 11.4.1: 1

図 3.12: 1　　投与 24 週の FEV_1 [L]の調整平均値，時間推移（FAS）

a)　主要評価項目

投与 24 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$（投与 169 日目）及びトラフ FEV_1（投与 170 日目）のベースラインからの変化量の調整平均値を表 3.12: 6 に，その投与群間比較を表 3.12: 7 に示した。

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

投与 24 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量の調整平均値はともにチオトロピウム+オロダテロール配合剤の両投与群で各単剤投与群に対して統計学的に有意に高かった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群での FEV_1 $AUC_{0\text{-}h3}$ のベースラインからの変化量の調整平均値の各単剤投与群との差は 0.132 L（対オロダテロール 5 μg 群），0.103 L（対チオトロピウム 5 μg 群）であった（いずれも p<0.0001）。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群では，それぞれ 0.121 L（対オロダテロール 5 μg 群）及び 0.131 L（対チオトロピウム 2.5 μg 群）であった（いずれも p<0.0001）。

投与 24 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もチオトロピウム+オロダテロール配合剤の両投与群で各単剤投与群に対して統計学的に有意に高かった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群におけるトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の調整平均値の各単剤投与群との差は，0.088 L（対オロダテロール 5 μg 群，p<0.0001）及び 0.050 L（対チオトロピウム 5 μg 群，p=0.0001）であった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群では，それぞれ 0.067 L（対オロダテロール 5 μg 群）及び 0.062 L（対チオトロピウム 2.5 μg 群）であった（いずれも p<0.0001）。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群では，チオトロピウム 5 μg 群に対しても FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の調整平均値が統計学的に有意に高かった（それぞれ 0.091 L，p<0.0001 及び 0.029 L，p=0.0231）。

なお，記述的な比較結果として，投与 24 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量の調整平均値で, チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群と 2.5 μg/ 5 μg 群の差は 0.012 L（nominal p=0.3394），トラフ FEV_1 では 0.021 L（nominal p=0.1073）であった。

また，感度解析の結果は主要な解析と同様の結果であった。

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

表 3.12: 6　投与 24 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の調整平均値－MMRM（FAS）

Parameter		Response
Treatment	N[1]	Adjusted[2] mean (SE)
FEV_1 $AUC_{\text{-}3h}$ (Day 169)[3]		
Olo 5	507	0.136 (0.009)
Tio 2.5	504	0.125 (0.009)
Tio 5	500	0.165 (0.009)
Tio+Olo 2.5/5	506	0.256 (0.009)
Tio+Olo 5/5	502	0.268 (0.009)
Trough FEV_1 (Day 170)[4]		
Olo 5	503	0.057 (0.009)
Tio 2.5	499	0.062 (0.009)
Tio 5	498	0.096 (0.009)
Tio+Olo 2.5/5	500	0.125 (0.009)
Tio+Olo 5/5	497	0.145 (0.009)

1　MMRM に含まれた患者数
2　調整平均値（標準誤差）は，投与群，予定試験日，試験日と投与群の交互作用，ベースライン，及び試験日とベースラインの交互作用を固定効果，患者を変量効果とする MMRM を用いた。また，患者内誤差に空間ベキ共分散構造を指定し，分母の自由度は Kenward-Roger の近似法により算出した。
3　共通ベースライン平均値（標準誤差）：1.150 (0.010) L
4　共通ベースライン平均値（標準誤差）：1.150 (0.010) L
引用元：CTD 5.3.5.1-13_Table 11.4.1.1.1: 1

表 3.12: 7　投与 24 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の調整平均値の投与群間比較　－　MMRM（FAS）

Parameter	Treatment difference		
Treatment comparison	Adjusted[1] mean difference (SE)	95% CI	p-value
FEV_1 $AUC_{\text{-}3h}$ (Day 169)[2]			
Tio+Olo 5/5 – Olo 5	0.132 (0.013)	0.108, 0.157	<0.0001
Tio+Olo 5/5 – Tio 5	0.103 (0.012)	0.078; 0.127	<0.0001
Tio+Olo 2.5/5 – Olo 5	0.121 (0.012)	0.096, 0.145	<0.0001
Tio+Olo 2.5/5 – Tio 2.5	0.131 (0.012)	0.106, 0.155	<0.0001
Tio+Olo 2.5/5 – Tio 5	0.091 (0.012)	0.066, 0.115	<0.0001
Trough FEV_1 (Day 170)[3]			
Tio+Olo 5/5 – Olo 5	0.088 (0.013)	0.063, 0.113	<0.0001
Tio+Olo 5/5 – Tio 5	0.050 (0.013)	0.024, 0.075	0.0001
Tio+Olo 2.5/5 – Olo 5	0.067 (0.013)	0.042, 0.092	<0.0001
Tio+Olo 2.5/5 – Tio 2.5	0.062 (0.013)	0.037, 0.087	<0.0001
Tio+Olo 2.5/5 – Tio 5	0.029 (0.013)	0.004, 0.054	0.0231

1　調整平均値（標準誤差）は，投与群，予定試験日，試験日と投与群の交互作用，ベースライン及び試験日とベースラインの交互作用を固定効果，患者を変量効果とする MMRM を用いた。また，患者内誤差に空間ベキ共分散構造を，分母の自由度は Kenward-Roger の近似法により算出した。
2　共通ベースライン平均値（標準誤差）：1.150 (0.010) L
3　共通ベースライン平均値（標準誤差）：1.150 (0.010) L
引用元：CTD 5.3.5.1-13_Table 11.4.1.1.1: 2

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

b)　副次評価項目

副次評価項目の解析は記述統計的に評価したため，投与群間比較の p 値はすべて nominal である。

i)　投与 1 日，12 週及び 52 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量の調整平均値

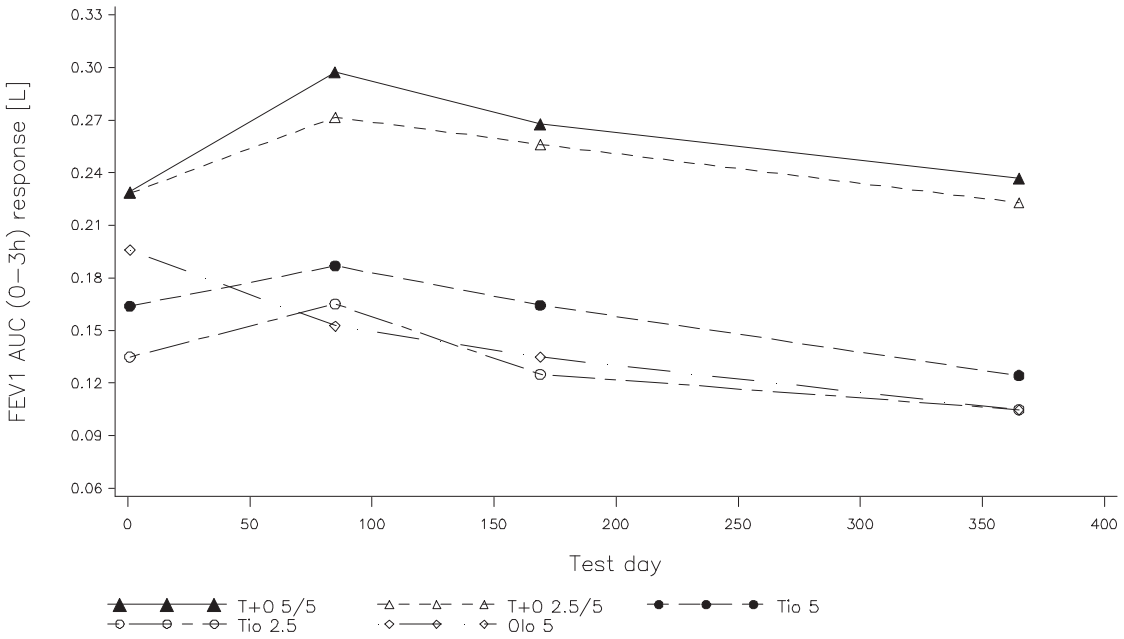
投与 52 週間の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量の調整平均値を図 3.12: 2 に示した。

FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量の調整平均値は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群でオロダテロール 5 µg 群より増加し，その差は，投与 1 日，投与 12 週及び 52 週で，それぞれ 0.033 L（p=0.0095），0.145 L（p<0.0001）及び 0.133 L（p<0.0001）であった。チオトロピウム 5 µg 群に対しての増加量は 0.065～0.112 L（いずれも p<0.0001）であった。

FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量の調整平均値は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群でオロダテロール 5 µg 群より増加し，その差は，投与 1 日，12 週及び 52 週で，それぞれ 0.033 L（p=0.0112），0.119 L（p<0.0001）及び 0.118 L（p<0.0001）であった。チオトロピウム 2.5 µg 群に対しての増加量は 0.093～0.131 L（いずれも p<0.0001）であった。チオトロピウム 5 µg 群に対しての増加量は 0.064～0.098 L（いずれも p<0.0001）であった。

投与 52 週間で，一貫してチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群と 2.5 µg/ 5 µg 群の間に FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ の変化量の差（0.001～0.026 L）がみられた（p=0.0470～0.9514）。

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



調整平均値（標準誤差）は，投与群，予定試験日，試験日と投与群の交互作用，ベースライン及び試験日とベースラインの交互作用を固定効果，患者を変量効果とする MMRM を用いた。また，患者内誤差に空間ベキ共分散構造を指定し，分母の自由度は Kenward-Roger の近似法により算出した。
各投与群で MMRM に含まれた患者数：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群（502），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群（506），チオトピウム 5 µg 群（500），チオトピウム 2.5 µg 群（504），オロダテロール 5 µg 群（507）
共通ベースライン平均値（標準誤差）：1.150（0.010）L
引用元：CTD 5.3.5.1-13_Figure 11.4.1.2.1: 1

図 3.12: 2　　投与 52 週での FEV_1 AUC_{0-3h} のベースラインからの変化量の調整平均値（FAS）

ii) 投与 2 週，6 週，12 週，24 週，52 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

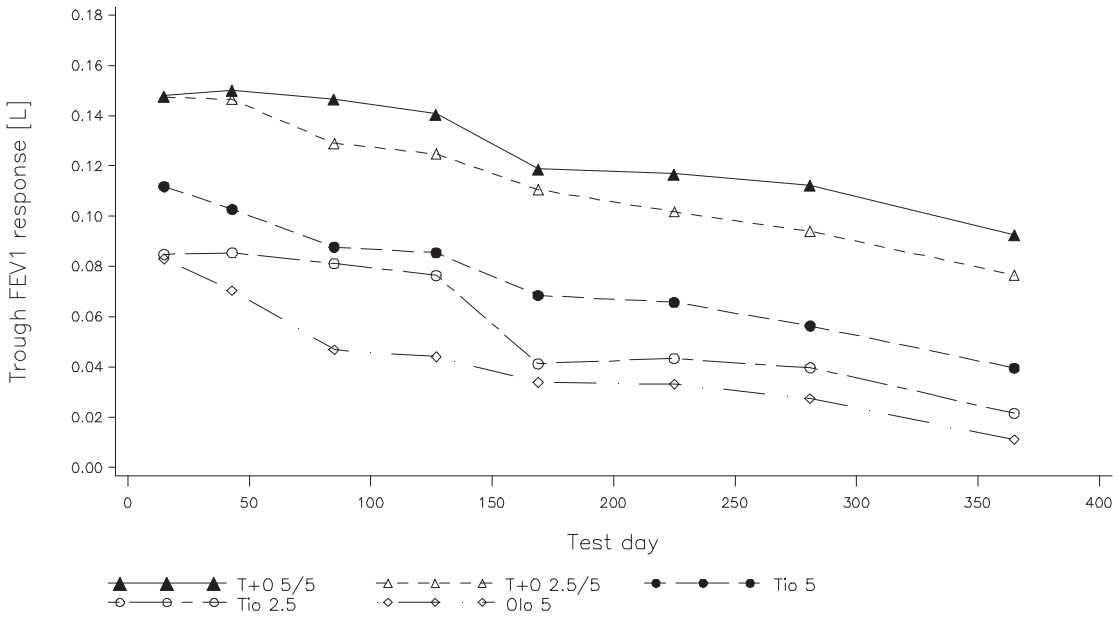
投与 52 週間のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の調整平均値を図 3.12: 3 に示した。

トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の調整平均値は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群ではオロダテロール 5 µg 群と比べて 0.065～0.100 L（いずれも p<0.0001），チオトロピウム 5 µg 群と比べて 0.036～0.059 L （p<0.0001～p=0.0050）増加した。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群では，オロダテロール 5 µg 群と比べて，トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の調整平均値は 0.064～0.082 L（いずれも p<0.0001），チオトロピウム 2.5 µg 群と比べて 0.048～0.069 L（p<0.0001～p=0.0002）増加した。チオトロピウム 5 µg 群と比べた増加量は 0.036～0.044 L（p=0.0007～0.0057）であった。

投与後 52 週間では一貫してチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群と 2.5 µg/ 5 µg 群の間にトラフ FEV_1 の変化量の差（0.001～0.018 L）がみられた（p=0.1747～0.9633）。

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



調整平均値（標準誤差）は，投与群，予定試験日，試験日と投与群の交互作用，ベースライン及び試験日とベースラインの交互作用を固定効果，患者を変量効果とする MMRM を用いた。また，患者内誤差に空間ベキ共分散構造を指定し，分母の自由度は Kenward-Roger の近似法により算出した。
各投与群で MMRM に含まれた患者数：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群（497），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群（500），チオトピウム 5 µg 群（498），チオトピウム 2.5 µg 群（499），オロダテロール 5 µg 群（503）
共通ベースライン平均値（標準誤差）：1.150（0.010）L
引用元：CTD 5.3.5.1-13_Figure 11.4.1.2.1: 2

図 3.12: 3　　投与 52 週間でのトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の調整平均値（FAS）

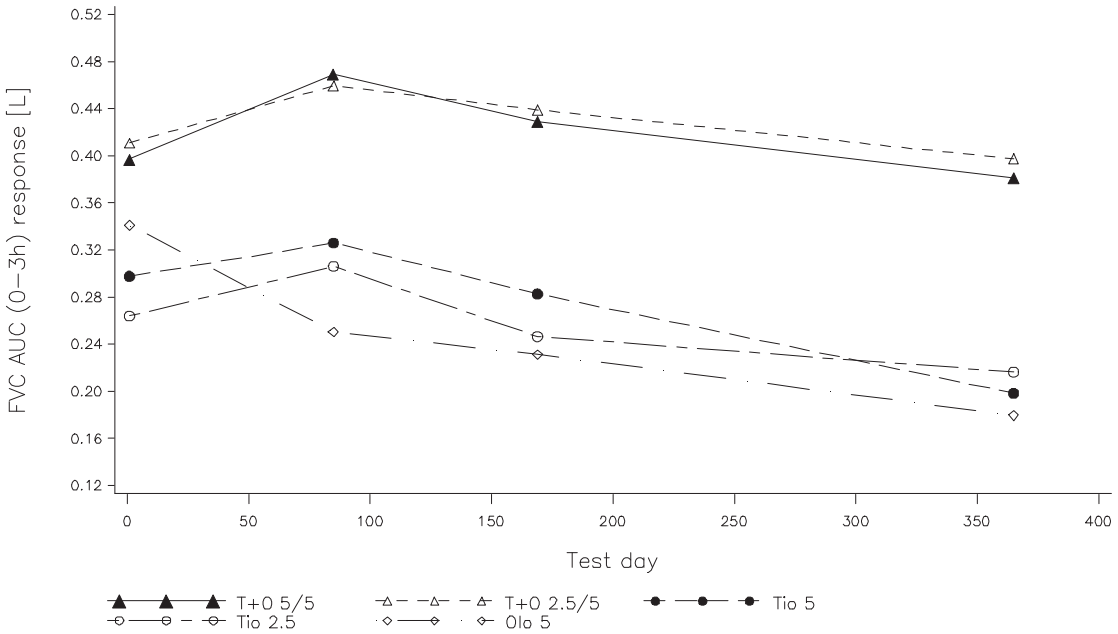
iii) 投与 24 週（169 日目）での FVC $AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量の調整平均値

投与 52 週間の FVC $AUC_{0\text{-}3h}$ の変化量の調整平均値を図 3.12: 4 に示した。

投与 24 週（169 日目）での FVC $AUC_{0\text{-}3h}$ の変化量の調整平均値は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群ではオロダテロール 5 µg 群と比べて 0.198 L，チオトロピウム 5 µg 群と比べて 0.146 L （いずれも $p<0.0001$）増加した。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群では，投与 24 週（169 日目）での FVC $AUC_{0\text{-}3h}$ の変化量の調整平均値はオロダテロール 5 µg 群と比べて 0.208 L，チオトロピウム 2.5 µg 群と比べて 0.193 L 増加し，チオトロピウム 5 µg 群と比べた増加量は 0.156 L（いずれも $p<0.0001$）であった。

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



調整平均値（標準誤差）は，投与群，予定試験日，試験日と投与群の交互作用，ベースライン，及び試験日とベースラインの交互作用を固定効果，患者を変量効果とする MMRM を用いた。また，患者内誤差に空間ベキ共分散構造を指定し，分母の自由度は Kenward-Roger の近似法により算出した。
各投与群で MMRM に含まれた患者数：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群（502），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群（506），チオトピウム 5 μg 群（500），チオトピウム 2.5 μg 群（504），オロダテロール 5 μg 群（507）
共通ベースライン平均値（標準誤差）：2.678（0.017）L
引用元：CTD 5.3.5.1-13_Figure 11.4.1.2.2: 1

図 3.12: 4　投与 52 週間でのトラフ FVC $AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量の調整平均値（FAS）

iv)　投与 24 週（170 日目）でのトラフ FVC のベースラインからの変化量の調整平均値

投与 24 週（170 日目）でのトラフ FVC のベースラインからの変化量の調整平均値は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群ではオロダテロール 5 μg 群と比べて 0.158 L（p<0.0001），チオトロピウム 5 μg 群と比べて 0.072 L（p=0.0048）増加した。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群ではオロダテロール 5 μg 群と比べて 0.150 L（p<0.0001），チオトロピウム 2.5 μg 群と比べて 0.103 L（p<0.0001），チオトロピウム 5 μg 群と比べて 0.064 L（p=0.0116）増加した。

v)　投与 1 日，12 週，52 週での FVC $AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量の調整平均値

FVC $AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量の調整平均値はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群ではオロダテロール 5 μg 群と比べて，投与 1 日，12 週及び 52 週で，それぞれ 0.056 L（p=0.0241），0.219 L（p<0.0001）及び 0.202 L（p<0.0001）増加した。チオトロピウム 5 μg 群と比べた増加量は 0.100～0.183 L（いずれも p<0.0001）であった。チオトロピウム+オロダテロー

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

ル配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群ではオロダテロール 5 μg 群と比べて投与 1 日，12 週及び 52 週で，それぞれ 0.070 L（p=0.0049），0.209 L（p<0.0001）及び 0.218 L（p<0.0001）増加した。チオトロピウム 2.5 μg 群との比較では 0.147～0.181 L，チオトロピウム 5 μg 群との比べて 0.113～0.199 L（いずれも p<0.0001）増加した。

vi) 投与 2 週，6 週，12 週，52 週でのトラフ FVC のベースラインからの変化量の調整平均値

トラフ FVC のベースラインからの変化量の調整平均値は，投与 52 週間でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群ではオロダテロール 5 μg 群及びチオトロピウム 5 μg 群と比べて，それぞれ 0.122～0.210 L 及び 0.063～0.089 L の増加がみられた（p<0.0001～p=0.0154）。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群ではオロダテロール 5 μg 群及びチオトロピウム 2.5 μg 群と比べて，それぞれ 0.130～0.183 L 及び 0.068～0.102 L，チオトロピウム 5 μg 群と比べて，0.059～0.100 L（p<0.0001～p=0.0233）増加した。

(4) 安全性

a) 曝露状況

治験薬の投与期間は全体の 77.9%の患者で 365 日以上であった。曝露期間の平均値はチオトロピウム+オロダテロール配合剤群（2.5 μg/ 5 μg 群：341.2 日間，5 μg/ 5 μg 群：335.0 日間）と比べて単剤投与群（324.2～327.1 日間）でやや短かったが，これは投与中止した患者がチオトロピウム+オロダテロール配合剤群（2.5 μg/ 5 μg 群：12.4%，5 μg/ 5 μg 群：15.2%）と比べて単剤投与群（19.0～19.3%）で高かったことによる。

表 3.12: 8　　治験薬の曝露期間（治験薬投与した集団）

	Olo 5	Tio 2.5	Tio 5	T+O 2.5/5	T+O 5/5	Total
Number of patients, N (%)	510 (100.0)	507 (100.0)	506 (100.0)	508 (100.0)	507 (100.0)	2538 (100.0)
Exposure [days]						
Mean (SD)	327.0 (95.4)	324.2 (99.1)	327.1 (94.9)	341.2 (78.7)	335.0 (86.9)	330.9 (91.4)
Median	365.0	365.0	365.0	365.0	365.0	365.0
Range	7, 411	1, 397	7, 420	1, 409	1, 438	1, 438
Exposure categories, N (%)						
≤14 days	8 (1.6)	7 (1.4)	5 (1.0)	4 (0.8)	5 (1.0)	29 (1.1)
15−42 days	7 (1.4)	11 (2.2)	9 (1.8)	6 (1.2)	10 (2.0)	43 (1.7)
43−84 days	16 (3.1)	11 (2.2)	16 (3.2)	10 (2.0)	11 (2.2)	64 (2.5)
85−126 days	16 (3.1)	24 (4.7)	16 (3.2)	7 (1.4)	7 (1.4)	70 (2.8)
127−168 days	14 (2.7)	9 (1.8)	11 (2.2)	9 (1.8)	7 (1.4)	50 (2.0)
169−224 days	7 (1.4)	13 (2.6)	10 (2.0)	7 (1.4)	20 (3.9)	57 (2.2)
225−280 days	12 (2.4)	12 (2.4)	11 (2.2)	10 (2.0)	7 (1.4)	52 (2.0)
281−364 days	44 (8.6)	36 (7.1)	40 (7.9)	33 (6.5)	43 (8.5)	196 (7.7)
≥365 days	386 (75.7)	384 (75.7)	388 (76.7)	422 (83.1)	397 (78.3)	1977 (77.9)

引用元：CTD 5.3.5.1-13_Table 12.1: 1

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

b)　有害事象

i)　有害事象の要約

有害事象の要約を表 3.12: 9 に示した。本治験期間中に発現した有害事象の発現割合は全体で75.4%であり，有害事象の発現割合はオロダテロール 5 μg 群が他の投与群と比べてやや高かった（オロダテロール 5 μg 群：79.4%，チオトロピウム 2.5 μg 群：75.7%，5 μg 群：74.3%，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群：73.6%，5 μg/ 5 μg 群：73.8%）。有害事象は大半が軽度又は中等度で，高度の有害事象は全体で 412 名（16.2%）に発現した。治験担当医師が治験薬と因果関係がありと判断した有害事象はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群（6.3%）で，他の投与群よりやや低かった（7.3～7.5%）。投与中止に至った有害事象は配合剤投与群（5.5～7.7%）と比較して単剤投与群（10.1～10.6%）で高かった。重篤な有害事象は全体で 458 名（18.0%）に発現し，その発現割合はオロダテロール 5 μg 群（20.8%）で他の投与群（16.2～18.4%）と比べてやや高かった。重篤な有害事象のうち治験担当医師が治験薬との因果関係がありと判断したものは 18 名に発現した。

表 3.12: 9　　有害事象の要約（治験薬投与した集団）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Patients with any AE	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Patients with severe AEs	93	(18.2)	82	(16.2)	87	(17.2)	70	(13.8)	80	(15.8)	412	(16.2)
Patients with investigator-defined drug-related AEs	37	(7.3)	38	(7.5)	38	(7.5)	32	(6.3)	37	(7.3)	182	(7.2)
Patients with other significant AEs (according to ICH E3)	20	(3.9)	35	(6.9)	26	(5.1)	12	(2.4)	18	(3.6)	111	(4.4)
Patients with AEs leading to discontinuation of trial drug	54	(10.6)	53	(10.5)	51	(10.1)	28	(5.5)	39	(7.7)	225	(8.9)
Patients with pre-specified significant AEs[1]	0		0		0		0		0		0	
Patients with serious AEs	106	(20.8)	90	(17.8)	93	(18.4)	87	(17.1)	82	(16.2)	458	(18.0)
Fatal	10	(2.0)	4	(0.8)	8	(1.6)	6	(1.2)	9	(1.8)	37	(1.5)
Immediately life-threatening	1	(0.2)	3	(0.6)	1	(0.2)	3	(0.6)	3	(0.6)	11	(0.4)
Disability/incapacity	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	5	(0.2)
Required hospitalisation	93	(18.2)	85	(16.8)	84	(16.6)	78	(15.4)	73	(14.4)	413	(16.3)
Prolonged hospitalisation	8	(1.6)	6	(1.2)	1	(0.2)	4	(0.8)	3	(0.6)	22	(0.9)
Congenital anomaly	0		0		0		0		0		0	
Other	13	(2.5)	10	(2.0)	11	(2.2)	5	(1.0)	6	(1.2)	45	(1.8)

1　本試験では，AST 及び／又は ALT が基準範囲上限の 3 倍以上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

注：重複例あり

引用元：CTD 5.3.5.1-13_Table 12.2.1: 1

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

ii)　比較的よくみられた有害事象

治験薬投与期間中にいずれかの投与群で 2%超に認められた有害事象を表 3.12: 10 に示した。発現したすべての有害事象の一覧は表 3.12: 15 に示した。

発現割合が高かった有害事象は，器官別大分類では「呼吸器，胸郭及び縦隔障害」の 43.7%，次いで「感染症及び寄生虫症」の 37.3%であった。基本語では，5.0%超の患者で発現したものは COPD（下層語：COPD の増悪，33.3%），鼻咽頭炎（12.2%）及び上気道感染（5.8%）であった。各有害事象の発現割合は各投与群で同程度であり，チオトロピウムの明らかな用量依存性は配合剤投与でも単剤投与でもみられなかった。

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

表 3.12: 10 治験薬投与期間中にいずれかの投与群で 2%超に認められた有害事象（治験薬投与した集団）

System organ class	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Patients with any AE	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	**240**	**(47.1)**	**238**	**(46.9)**	**226**	**(44.7)**	**203**	**(40.0)**	**203**	**(40.0)**	**1110**	**(43.7)**
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	188	(36.9)	183	(36.1)	165	(32.6)	148	(29.1)	162	(32.0)	846	(33.3)
Dyspnoea（呼吸困難）	20	(3.9)	24	(4.7)	29	(5.7)	22	(4.3)	22	(4.3)	117	(4.6)
Cough（咳嗽）	17	(3.3)	27	(5.3)	25	(4.9)	29	(5.7)	24	(4.7)	122	(4.8)
Oropharyngeal pain（口腔咽頭痛）	7	(1.4)	11	(2.2)	11	(2.2)	11	(2.2)	4	(0.8)	44	(1.7)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	**209**	**(41.0)**	**187**	**(36.9)**	**169**	**(33.4)**	**189**	**(37.2)**	**192**	**(37.9)**	**946**	**(37.3)**
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	66	(12.9)	59	(11.6)	54	(10.7)	70	(13.8)	61	(12.0)	310	(12.2)
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	32	(6.3)	31	(6.1)	27	(5.3)	29	(5.7)	29	(5.7)	148	(5.8)
Bronchitis（気管支炎）	22	(4.3)	12	(2.4)	9	(1.8)	14	(2.8)	14	(2.8)	71	(2.8)
Influenza（インフルエンザ）	13	(2.5)	11	(2.2)	12	(2.4)	15	(3.0)	16	(3.2)	67	(2.6)
Pneumonia（肺炎）	14	(2.7)	13	(2.6)	7	(1.4)	11	(2.2)	15	(3.0)	60	(2.4)
Urinary tract infection（尿路感染）	3	(0.6)	8	(1.6)	16	(3.2)	10	(2.0)	13	(2.6)	50	(2.0)
Sinusitis（副鼻腔炎）	10	(2.0)	12	(2.4)	5	(1.0)	11	(2.2)	11	(2.2)	49	(1.9)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	**83**	**(16.3)**	**79**	**(15.6)**	**81**	**(16.0)**	**74**	**(14.6)**	**74**	**(14.6)**	**391**	**(15.4)**
Diarrhoea（下痢）	15	(2.9)	12	(2.4)	14	(2.8)	13	(2.6)	12	(2.4)	66	(2.6)
Constipation（便秘）	9	(1.8)	9	(1.8)	9	(1.8)	11	(2.2)	9	(1.8)	47	(1.9)
Nausea（悪心）	2	(0.4)	2	(0.4)	13	(2.6)	9	(1.8)	9	(1.8)	35	(1.4)
Abdominal pain（腹痛）	3	(0.6)	11	(2.2)	6	(1.2)	4	(0.8)	6	(1.2)	30	(1.2)
Dry mouth（口内乾燥）	7	(1.4)	9	(1.8)	11	(2.2)	7	(1.4)	5	(1.0)	39	(1.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	**61**	**(12.0)**	**71**	**(14.0)**	**54**	**(10.7)**	**86**	**(16.9)**	**77**	**(15.2)**	**349**	**(13.8)**
Back pain（背部痛）	15	(2.9)	13	(2.6)	8	(1.6)	20	(3.9)	24	(4.7)	80	(3.2)
Arthralgia（関節痛）	5	(1.0)	6	(1.2)	7	(1.4)	11	(2.2)	9	(1.8)	38	(1.5)
Pain in extremity（四肢痛）	1	(0.2)	12	(2.4)	8	(1.6)	12	(2.4)	2	(0.4)	35	(1.4)
Muscle spasms（筋痙縮）	12	(2.4)	5	(1.0)	4	(0.8)	9	(1.8)	3	(0.6)	33	(1.3)
Nervous system disorders（神経系障害）	**46**	**(9.0)**	**45**	**(8.9)**	**53**	**(10.5)**	**57**	**(11.2)**	**43**	**(8.5)**	**244**	**(9.6)**
Headache（頭痛）	15	(2.9)	11	(2.2)	25	(4.9)	15	(3.0)	13	(2.6)	79	(3.1)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	**42**	**(8.2)**	**39**	**(7.7)**	**53**	**(10.5)**	**42**	**(8.3)**	**40**	**(7.9)**	**216**	**(8.5)**
Chest pain（胸痛）	10	(2.0)	13	(2.6)	10	(2.0)	8	(1.6)	9	(1.8)	50	(2.0)
Vascular disorders（血管障害）	**37**	**(7.3)**	**25**	**(4.9)**	**23**	**(4.5)**	**32**	**(6.3)**	**25**	**(4.9)**	**142**	**(5.6)**
Hypertension（高血圧）	26	(5.19)	10	(2.0)	11	(2.2)	19	(3.7)	12	(2.4)	78	(3.1)
Psychiatric disorders（精神障害）	**26**	**(5.1)**	**19**	**(3.7)**	**18**	**(3.6)**	**21**	**(4.1)**	**18**	**(3.6)**	**102**	**(4.0)**
Insomnia（不眠症）	12	(2.4)	3	(0.6)	7	(1.4)	8	(1.6)	4	(0.8)	34	(1.3)

MedDRA version 16.1

引用元：CTD 5.3.5.1-13_Table 12.2.2.1: 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

有害事象の多くは軽度から中等度で，高度の有害事象は全体で 412 名（16.2%）に発現した（オロダテロール 5 µg 群：93 名［18.2%］，チオトロピウム 2.5 µg 群：82 名［16.2%］，5 µg 群：87 名［17.2%］，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群：70 名［13.8%］，5 µg/ 5 µg 群：80 名［15.8%］）。よくみられた高度の有害事象は COPD（下層語：COPD の増悪，それぞれ 7.1%，6.9%，6.7%，4.7%，6.3%）及び肺炎（0.4%，0.8%，0.4%，1.4%，1.6%）であった。

iv)　治験薬と因果関係がありと判断された有害事象

本治験で計 3 名以上に発現した治験担当医師が治験薬と因果関係がありと判断した有害事象を表 3.12: 11 に示した。担当医師が因果関係ありと判断した全有害事象を表 3.12: 16 に示した。

本治験で治験担当医師が治験薬と因果関係がありと判断した有害事象は，全体で 182 名（7.2%）に発現し，多かったものは口内乾燥（1.0%），咳嗽（0.8%），COPD（0.6%）及び呼吸困難と発声障害（各 0.4%）であった。因果関係のある有害事象の発現割合に投与群間で大きな違いはみられなかった。

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

表 3.12: 11 全体で 3 名以上に発現した治験担当医師が治験薬と因果関係がありと判断した有害事象（治験薬投与した集団）

System organ class	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Patients with any AE	37	(7.3)	38	(7.5)	38	(7.5)	32	(6.3)	37	(7.3)	182	(7.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器, 胸郭および縦隔障害）	**14**	**(2.7)**	**11**	**(2.2)**	**14**	**(2.8)**	**13**	**(2.6)**	**13**	**(2.6)**	**65**	**(2.6)**
Cough（咳嗽）	2	(0.4)	5	(1.0)	4	(0.8)	4	(0.8)	6	(1.2)	21	(0.8)
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	5	(1.0)	1	(0.2)	3	(0.6)	4	(0.8)	1	(0.2)	14	(0.6)
Dyspnoea（呼吸困難）	1	(0.2)	4	(0.8)	3	(0.6)	1	(0.2)	1	(0.2)	10	(0.4)
Dysphonia（発声障害）	2	(0.4)	1	(0.2)	3	(0.6)	3	(0.6)	1	(0.2)	10	(0.4)
Throat irritation（咽喉刺激感）	2	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	5	(0.2)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	**10**	**(2.0)**	**9**	**(1.8)**	**10**	**(2.0)**	**6**	**(1.2)**	**5**	**(1.0)**	**40**	**(1.6)**
Dry mouth（口内乾燥）	5	(1.0)	6	(1.2)	9	(1.8)	3	(0.6)	3	(0.6)	26	(1.0)
Constipation（便秘）	1	(0.2)	1	(0.2)	0		2	(0.4)	1	(0.2)	5	(0.2)
Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患）	2	(0.4)	1	(0.2)	0		0		0		3	(0.1)
Cardiac disorders（心臓障害）	**4**	**(0.8)**	**5**	**(1.0)**	**3**	**(0.6)**	**6**	**(1.2)**	**2**	**(0.4)**	**20**	**(0.8)**
Tachycardia（頻脈）	2	(0.4)	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		4	(0.2)
Palpitations（動悸）	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		4	(0.2)
Atrial fibrillation（心房細動）	0		1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		3	(0.1)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	**6**	**(1.2)**	**3**	**(0.6)**	**2**	**(0.4)**	**3**	**(0.6)**	**4**	**(0.8)**	**18**	**(0.7)**
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	3	(0.6)	0		1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	7	(0.3)
Nervous system disorders（神経系障害）	**3**	**(0.6)**	**4**	**(0.8)**	**3**	**(0.6)**	**4**	**(0.8)**	**3**	**(0.6)**	**17**	**(0.7)**
Dizziness（浮動性めまい）	0		2	(0.4)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	6	(0.2)
Headache（頭痛）	2	(0.4)	0		2	(0.4)	1	(0.2)	0		5	(0.2)
Tremor（振戦）	0		1	(0.2)	0		0		2	(0.4)	3	(0.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	**0**		**4**	**(0.8)**	**1**	**(0.2)**	**5**	**(1.0)**	**2**	**(0.4)**	**12**	**(0.5)**
Muscle spasms（筋痙縮）	0		3	(0.6)	0		3	(0.6)	1	(0.2)	7	(0.3)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	**2**	**(0.4)**	**3**	**(0.6)**	**4**	**(0.8)**	**0**		**3**	**(0.6)**	**12**	**(0.5)**
Thirst（口渇）	0		0		2	(0.4)	0		2	(0.4)	4	(0.2)
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	**2**	**(0.4)**	**1**	**(0.2)**	**4**	**(0.8)**	**2**	**(0.4)**	**0**		**9**	**(0.4)**
Dysuria（排尿困難）	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	0		5	(0.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	**1**	**(0.2)**	**4**	**(0.8)**	**1**	**(0.2)**	**0**		**3**	**(0.6)**	**9**	**(0.4)**
Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害）	**1**	**(0.2)**	**2**	**(0.4)**	**3**	**(0.6)**	**1**	**(0.2)**	**1**	**(0.2)**	**8**	**(0.3)**
Benign prostatic hyperplasia（良性前立腺肥大症）	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.6)	1	(0.2)	1	(0.2)	8	(0.3)

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

表 3.12:11　全体で 3 名以上に発現した治験担当医師が治験薬と因果関係がありと判断した有害事象（治験薬投与した集団）（続き）

System organ class	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Vascular disorders（血管障害）	**4**	**(0.8)**	**0**		**0**		**2**	**(0.4)**	**1**		**7**	**(0.3)**
Hypertension（高血圧）	4	(0.8)	0		0		0		0		4	(0.2)
Psychiatric disorders（精神障害）	**0**		**0**		**1**	**(0.2)**	**1**	**(0.2)**	**2**	**(0.4)**	**4**	**(0.2)**
Eye disorders（眼障害）	**1**	**(0.2)**	**0**		**2**	**(0.4)**	**0**		**1**	**(0.2)**	**4**	**(0.2)**
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	**1**	**(0.2)**	**1**	**(0.2)**	**0**		**0**		**1**	**(0.2)**	**3**	**(0.1)**
Investigations（臨床検査）	**0**		**0**		**0**		**1**	**(0.2)**	**2**	**(0.4)**	**3**	**(0.1)**

MedDRA version 16.1
引用元：CTD 5.3.5.1-13_Table 12.2.2.3: 1

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

i)　死亡

本プロジェクトでは，死亡判定委員会を設置し，症例の経緯から死因を判定した。治験担当医師と判定委員会の判定結果を併せて治験薬投与期間中の死亡例一覧（表 3.12: 12），後観察期及び治験終了後の死亡例一覧（表 3.12: 13）に示した。判定委員会で死因が報告された死因と異なった主な理由は，報告された死因が，死亡原因ではなく状況説明だったなどである。なお，死亡例及び因果関係ありと判断された重篤な有害事象の一覧は［CTD 2.7.6_付録 1_Listing 1.35～1.36］に示した。死亡例の詳細は，［CTD 2.7.6.3.12_表 3.12: 17］に示した。

本治験では計 48 名の死亡例があった。このうち 37 名が治験薬投与中に死亡した（オロダテロール 5 µg 群：10 名［2.0%］，チオトロピウム 2.5 µg 群：4 名［0.8%］， 5 µg 群：8 名［1.6%］，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群：6 名［1.2%］， 5 µg/ 5 µg 群：9 名［1.8%］）。後観察期の死亡例は 6 名であった（オロダテロール 5 µg 群：1 名，チオトロピウム 5 µg 群：2 名，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群：1 名， 5 µg/ 5 µg 群：2 名）。治験終了後の死亡例は 7 名であった（オロダテロール 5 µg 群：2 名，チオトロピウム 2.5 µg 群：1 名，5 µg 群：2 名， チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群：1 名， 5 µg/ 5 µg 群：1 名）。治験薬投与中の死亡例のうち 1 名で治験担当医師により治験薬との因果関係がありと判断された（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群の大動脈瘤破裂）。

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

表 3.12: 12　治験薬投与期間中の死亡例及び治験担当医師と死亡評価判定委員会が判断した主要死因（治験薬投与した集団）

Treatment group	Primary cause of death	
Patient	Investigator assessment	MAC assessment
Olo 5		
60367	Shock（ショック）	Myocardial infarction（心筋梗塞）
61160	Cardiac arrest（心停止）	Sudden death（突然死）
62610	Multi-organ failure（多臓器不全）	Cardiac failure（心不全）
64481	Cardiac failure（心不全）	COPD（慢性閉塞性肺疾患）
64842	Cardiac failure acute（急性心不全）	Sudden death（突然死）
64961	Ileus（イレウス）	Crohn's disease（クローン病）
65826	Death（死亡）	Sudden cardiac death（心突然死）
68082	COPD（慢性閉塞性肺疾患）	COPD（慢性閉塞性肺疾患）
69373	Delirium（譫妄）	Cerebrovascular accident（脳血管発作）
80511	Cerebral hemorrhage（脳出血）	Death（死亡）
Tio 2.5		
62368	Cardio-respiratory arrest（心肺停止）	Sudden cardiac death（心突然死）
62415	Pancreatic carcinoma（膵癌）	Pancreatic carcinoma（膵癌）
68886	COPD（慢性閉塞性肺疾患）	COPD（慢性閉塞性肺疾患）
68892	Death（死亡）	Sudden cardiac death（心突然死）
Tio 5		
61398	Hemorrhage intracranial（頭蓋内出血）	Injury（傷害）
61761	Cardiac arrest（心停止）	Sudden cardiac death（心突然死）
65621 [1]	Cardio-respiratory arrest（心肺停止）	Pneumonia（肺炎）
65853	Small cell lung cancer（小細胞肺癌）	Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）
65969	Sudden death（突然死）	Death（死亡）
68139	COPD（慢性閉塞性肺疾患）	COPD（慢性閉塞性肺疾患）
80965	Prostate cancer（前立腺癌）	COPD（慢性閉塞性肺疾患）
81242	Respiratory failure（呼吸不全）	Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）
T+O 2.5/5		
60043	Ventricular fibrillation（心室細動）	Sudden cardiac death（心突然死）
62777	Pulmonary embolism（肺塞栓症）	Sudden cardiac death（心突然死）
68529	Pneumonia（肺炎）	Pneumonia（肺炎）
69366	Acute myocardial infarction（急性心筋梗塞）	Myocardial infarction（心筋梗塞）
80527	COPD（慢性閉塞性肺疾患）	COPD（慢性閉塞性肺疾患）
80786	Cardiac arrest（心停止）	Sudden cardiac death（心突然死）
T+O 5/5		
60052 [1]	Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）	Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）
61726	Small cell lung cancer（小細胞肺癌）	Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）
63246	Prostate cancer metastatic（遠隔転移を伴う前立腺癌）	Prostate cancer（前立腺癌）
63257	Biliary sepsis（胆道性敗血症）	COPD（慢性閉塞性肺疾患）
63469	COPD（慢性閉塞性肺疾患）	COPD（慢性閉塞性肺疾患）
65155	Pulmonary oedema（肺水腫）	COPD（慢性閉塞性肺疾患）
65530	Drowning（溺死）	Drowning（溺死）
67644	Aortic aneurysm rupture（大動脈瘤破裂）	Aortic aneurysm（大動脈瘤）
80936	Dyspnoea（呼吸困難）	Sudden cardiac death（心突然死）

1：患者 65621 及び 60052 は，治験薬投与期間中及び投与期間後に死に至る有害事象が報告された。本表では，治験担当医師によって，主たる死因と判断された治験薬投与終了後に発現した有害事象を示した。

注：主要死因は MedDRA version 16.1 に基づく

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

注：主要死因のみ記載。複数の有害事象による死亡例あり
引用元：CTD 5.3.5.1-13_Table 12.3.1: 1

表 3.12: 13　後観察期及び治験終了後の死亡例及び治験担当医師と死亡評価判定委員会が判断した主要死因（治験薬投与した集団）

Trial period		Primary cause of death	
Treatment assigned	Patient	Investigator assessment	MAC assessment
Post-treatment			
Olo 5	61939	Cerebral haemorrhage（脳出血）	Cerebral haemorrhage（脳出血）
Tio 5	62744	Death（死亡）	Death（死亡）
Tio 5	65621 [1]	Cardio−respiratory arrest（心肺停止）	Pneumonia（肺炎）
T+O 2.5/5	62768	Septic shock（敗血症性ショック）	Oesophageal carcinoma（食道癌）
T+O 5/5	60052 [1]	Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）	Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）
T+O 5/5	64767	Cardiopulmonary failure（心肺不全）	Sudden death（突然死）
Post-study			
Olo 5	60182	Death（死亡）	Neoplasm malignant（悪性新生物）
Olo 5	80241	Duodenal ulcer perforation（穿孔性十二指腸潰瘍）	Duodenal ulcer perforation（穿孔性十二指腸潰瘍）
Tio 2.5	63470	Cardiac arrest（心停止）	Sudden death（突然死）
Tio 5	62320	Femoral neck fracture（大腿骨頚部骨折）	Injury（損傷）
Tio 5	65887	Myocardial infarction（心筋梗塞）	Sudden cardiac death（心突然死）
T+O 2.5/5	65963	Renal failure acute（急性腎不全）	Renal failure（腎不全）
T+O 5/5	60186	Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）

1：患者 65621 及び 60052 は治験薬投与中及び投与期間後に死に至る有害事象が報告された。本表では，治験担当医師によって，主たる死因と判断された治験薬投与終了後に発現した有害事象を示した。
注：主要死因は MedDRA version 16.1 に基づく
注：主要死因のみ記載。複数の有害事象による死亡例あり
引用元：CTD 5.3.5.1-13_Table 12.3.1: 2

ii)　重篤な有害事象

重篤な有害事象は全体で 458 名（18.0%）に発現した（オロダテロール 5 μg 群：20.8%，チオトロピウム 2.5 μg 群：17.8%，　5 μg 群：18.4%，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群：17.1%，　5 μg/ 5 μg 群：16.2%）。全体の 1%超に発現した重篤な有害事象は COPD（6.9%）及び肺炎（1.3%）であった。全般的に重篤な有害事象の発現割合は投与群間に大きな違いはみられなかった。

治験担当医師が治験薬と因果関係がありと判断した重篤な有害事象は全体で 18 名に発現した（それぞれ 1 名，3 名，6 名，3 名，5 名）。オロダテロール 5 μg 群では狭心症，チオトロピウム 2.5 μg 群では肺新生物，出血性十二指腸潰瘍及び COPD，チオトロピウム 5 μg 群では急性多発ニューロパチー，心房細動，COPD と良性前立腺肥大症（同じ患者），排尿困難，良性前立腺肥大症（別の患者），及び胸部不快感，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群では心筋梗塞，COPD と腎炎（同じ患者）及び COPD（別の患者），チオトロピウム+オロダテロール配

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

合剤 5 μg/ 5 μg 群では肺炎, 期外収縮, COPD, 大動脈瘤破裂及び良性前立腺肥大症が報告された。11 名の患者が重篤な有害事象のために投与中止し，このうちチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群の 1 名の重篤な有害事象は致死的と報告された。重篤な有害事象を発現した 458 名の大半は回復した。

iii) その他の重要な有害事象

ICH E3 の基準による「他の重要な有害事象」は，全体で 111 名（4.4%）に発現し，オロダテロール 5 μg 群で 20 名（3.9%），チオトロピウム 2.5 μg 群で 35 名（6.9%），5 μg 群で 26 名（5.1%），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群で 12 名（2.4%），5 μg/ 5 μg 群で 18 名（3.6%）であった。

iv) 投与中止に至った有害事象

本試験で計 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象を表 3.12: 14 に示した。

本試験で投与中止に至った有害事象は全体で 225 名（8.9%）に発現し，発現割合は単剤投与群と比較して配合剤投与群で低かった（オロダテロール 5 μg 群 : 10.6%，チオトロピウム 2.5 μg 群 : 10.5%，　5 μg 群 : 10.1%，　チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群 :　5.5%，　5 μg/ 5 μg 群 : 7.7%）。全体の 0.5%超でみられた投与中止に至った有害事象は COPD（3.2%）及び呼吸困難（0.6%）であった。投与中止に至った COPD の発現割合はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群で最も低かった（それぞれ 3.1%，5.5%，4.0%，1.2%，2.2%）。その他の投与中止に至った有害事象の発現割合に投与群間で大きな違いはみられなかった。

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

表 3.12: 14　　全体で２名以上に発現した投与中止に至った有害事象（治験薬投与した集団）

System organ class	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Patients with any AE	54	(10.6)	53	(10.5)	51	(10.1)	28	(5.5)	39	(7.7)	225	(8.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	**22**	**(4.3)**	**35**	**(6.9)**	**29**	**(5.7)**	**9**	**(1.8)**	**17**	**(3.4)**	**112**	**(4.4)**
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	16	(3.1)	28	(5.5)	20	(4.0)	6	(1.2)	11	(2.2)	81	(3.2)
Dyspnoea（呼吸困難）	3	(0.6)	3	(0.6)	5	(1.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	14	(0.6)
Cough（咳嗽）	0		3	(0.6)	0		2	(0.4)	2	(0.4)	7	(0.3)
Respiratory failure（呼吸不全）	0		1	(0.2)	2	(0.4)	0		0		3	(0.1)
Wheezing（喘鳴）	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		2	(0.1)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)（良性，悪性および詳細不明の新生物［嚢胞およびポリープを含む］）	**8**	**(1.6)**	**5**	**(1.0)**	**6**	**(1.2)**	**4**	**(0.8)**	**6**	**(1.2)**	**29**	**(1.1)**
Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		4	(0.2)
Lung adenocarcinoma（肺腺癌）	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		3	(0.1)
Bronchial carcinoma（気管支癌）	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	2	(0.1)
Metastases to central nervous system（中枢神経系転移）	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	2	(0.1)
Prostate cancer （前立腺癌）	0		0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)
Small cell lung cancer（小細胞肺癌）	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.2)	2	(0.1)
Cardiac disorders（心臓障害）	**8**	**(1.6)**	**4**	**(0.8)**	**4**	**(0.8)**	**8**	**(1.6)**	**1**	**(0.2)**	**25**	**(1.0)**
Cardiac arrest（心停止）	1	(0.2)	0		1	(0.2)	2	(0.4)	0		4	(0.2)
Myocardial infarction（心筋梗塞）	0		0		1	(0.2)	2	(0.4)	0		3	(0.1)
Acute myocardial infarction（急性心筋梗塞）	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0		2	(0.1)
Angina pectoris（狭心症）	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)	0		2	(0.1)
Atrial fibrillation（心房細動）	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		2	(0.1)
Coronary artery disease（冠動脈疾患）	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0		2	(0.1)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	**6**	**(1.2)**	**0**		**4**	**(0.8)**	**3**	**(0.6)**	**2**	**(0.4)**	**15**	**(0.6)**
Pneumonia（肺炎）	2	(0.4)	0		1	(0.2)	2	(0.4)	0		5	(0.2)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	**6**	**(1.2)**	**2**	**(0.4)**	**1**	**(0.2)**	**0**		**5**	**(1.0)**	**14**	**(0.6)**
Nausea（悪心）	0		0		0		0		2	(0.4)	2	(0.1)
Abdominal pain upper（上腹部痛）	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0		2	(0.1)
Nervous system disorders（神経系障害）	**3**	**(0.6)**	**2**	**(0.4)**	**3**	**(0.6)**	**3**	**(0.6)**	**1**	**(0.2)**	**12**	**(0.5)**
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	**1**	**(0.2)**	**5**	**(1.0)**	**2**	**(0.4)**	**1**	**(0.2)**	**2**	**(0.4)**	**11**	**(0.4)**

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

表 3.12:14　　全体で 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象（治験薬投与した集団）（続き）

System organ class	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害，中毒および処置合併症）	**0**		**0**		**1**	**(0.2)**	**2**	**(0.4)**	**3**	**(0.6)**	**6**	**(0.2)**
Fall（転倒）	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	0		2	(0.1)
Vascular disorders（血管障害）	**2**	**(0.4)**	**2**	**(0.4)**	**1**	**(0.2)**	**0**		**1**	**(0.2)**	**6**	**(0.2)**
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	**0**		**2**	**(0.4)**	**2**	**(0.4)**	**1**	**(0.2)**	**0**		**5**	**(0.2)**
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	**0**		**2**	**(0.4)**	**1**	**(0.2)**	**0**		**1**	**(0.2)**	**4**	**(0.2)**
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	**2**	**(0.4)**	**1**	**(0.2)**	**0**		**0**		**0**		**3**	**(0.1)**
Psychiatric disorders（精神障害）	**1**	**(0.2)**	**0**		**0**		**1**	**(0.2)**	**1**	**(0.2)**	**3**	**(0.1)**
Eye disorders（眼障害）	**1**	**(0.2)**	**0**		**1**	**(0.2)**	**0**		**0**		**2**	**(0.1)**
Ear and labyrinth disorders（耳および迷路障害）	**1**	**(0.2)**	**1**	**(0.2)**	**0**		**0**		**0**		**2**	**(0.1)**
Vertigo（回転性めまい）	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0		2	(0.1)
Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害）	**0**		**0**		**2**	**(0.4)**	**0**		**0**		**2**	**(0.1)**
Benign prostatic hyperplasia（良性前立腺肥大症）	0		0		2	(0.4)	0		0		2	(0.1)
Investigations（臨床検査）	**0**		**1**	**(0.2)**	**0**		**0**		**1**	**(0.2)**	**2**	**(0.1)**

MedDRA version 16.1
発現割合は各投与群の患者数を分母として算出
引用元：CTD 5.3.5.1-13_Table 12.2.2.2: 1

d)　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，バイタルサイン，12 誘導心電図及びホルター心電図の異常の発現割合に，投与群間で大きな違いはみられなかった。

3)　まとめ

主要評価項目であった FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 で，配合剤（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 及び 2.5 μg/ 5 μg）の各単剤に対して統計学的に有意な改善が示された。既に認可されているチオトロピウム 5 μg と比べてチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg で肺機能の改善がみられ，FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 で統計学的に有意であった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg に対してチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg において，投与 52 週間にわたり一貫した肺機能の改善が認められた。本治験で，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 はともに忍容性は良好であり，安全性に問題は特にみられなかった。

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

表 3.12: 15　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.6）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with adverse events	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	209	(41.0)	187	(36.9)	169	(33.4)	189	(37.2)	192	(37.9)	946	(37.3)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	66	(12.9)	59	(11.6)	54	(10.7)	70	(13.8)	61	(12.0)	310	(12.2)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	32	(6.3)	31	(6.1)	27	(5.3)	29	(5.7)	29	(5.7)	148	(5.8)
Bronchitis (気管支炎)	22	(4.3)	12	(2.4)	9	(1.8)	14	(2.8)	14	(2.8)	71	(2.8)
Influenza (インフルエンザ)	13	(2.5)	11	(2.2)	12	(2.4)	15	(3.0)	16	(3.2)	67	(2.6)
Urinary tract infection (尿路感染)	3	(0.6)	8	(1.6)	16	(3.2)	10	(2.0)	13	(2.6)	50	(2.0)
Pneumonia (肺炎)	14	(2.7)	13	(2.6)	7	(1.4)	11	(2.2)	15	(3.0)	60	(2.4)
Sinusitis (副鼻腔炎)	10	(2.0)	12	(2.4)	5	(1.0)	11	(2.2)	11	(2.2)	49	(1.9)
Gastroenteritis (胃腸炎)	10	(2.0)	7	(1.4)	7	(1.4)	4	(0.8)	3	(0.6)	31	(1.2)
Pharyngitis (咽頭炎)	9	(1.8)	4	(0.8)	10	(2.0)	5	(1.0)	4	(0.8)	32	(1.3)
Rhinitis (鼻炎)	4	(0.8)	10	(2.0)	7	(1.4)	6	(1.2)	8	(1.6)	35	(1.4)
Respiratory tract infection (気道感染)	4	(0.8)	3	(0.6)	3	(0.6)	8	(1.6)	7	(1.4)	25	(1.0)
Laryngitis (喉頭炎)	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.6)	1	(0.2)	6	(1.2)	13	(0.5)
Lower respiratory tract infection (下気道感染)	3	(0.6)	4	(0.8)	6	(1.2)	1	(0.2)	2	(0.4)	16	(0.6)
Oral candidiasis (口腔カンジダ症)	6	(1.2)	4	(0.8)	3	(0.6)	5	(1.0)	4	(0.8)	22	(0.9)
Herpes zoster (帯状疱疹)	2	(0.4)	3	(0.6)	2	(0.4)	3	(0.6)	5	(1.0)	15	(0.6)
Viral infection (ウイルス感染)	2	(0.4)	2	(0.4)	2	(0.4)	5	(1.0)	2	(0.4)	13	(0.5)
Viral upper respiratory tract infection (ウイルス性上気道感染)	2	(0.4)	5	(1.0)	3	(0.6)	4	(0.8)	3	(0.6)	17	(0.7)
Cystitis (膀胱炎)	0	(0.0)	4	(0.8)	3	(0.6)	3	(0.6)	2	(0.4)	12	(0.5)
Gastroenteritis viral (ウイルス性胃腸炎)	1	(0.2)	2	(0.4)	2	(0.4)	4	(0.8)	2	(0.4)	11	(0.4)
Acute sinusitis (急性副鼻腔炎)	3	(0.6)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	8	(0.3)
Bronchitis viral (ウイルス性気管支炎)	3	(0.6)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.2)
Cellulitis (蜂巣炎)	3	(0.6)	2	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	8	(0.3)
Diverticulitis (憩室炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.6)	2	(0.4)	1	(0.2)	6	(0.2)

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

表 3.12: 15　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with adverse events	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Ear infection (耳感染)	3	(0.6)	3	(0.6)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.6)	11	(0.4)
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease (感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪)	3	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.2)
Oral herpes (口腔ヘルペス)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.6)	1	(0.2)	5	(0.2)
Otitis media (中耳炎)	3	(0.6)	2	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.3)
Respiratory tract infection viral (ウイルス性気道感染)	0	(0.0)	3	(0.6)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.2)
Tonsillitis (扁桃炎)	3	(0.6)	1	(0.2)	3	(0.6)	2	(0.4)	1	(0.2)	10	(0.4)
Tooth infection (歯感染)	3	(0.6)	2	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	8	(0.3)
Bronchitis bacterial (細菌性気管支炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	4	(0.2)
Bronchopneumonia (気管支肺炎)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Chronic sinusitis (慢性副鼻腔炎)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Erysipelas (丹毒)	2	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	5	(0.2)
Folliculitis (毛包炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)
Fungal infection (真菌感染)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Fungal skin infection (皮膚真菌感染)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Helicobacter infection (ヘリコバクター感染)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Hordeolum (麦粒腫)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Infection (感染)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.1)
Lobar pneumonia (大葉性肺炎)	2	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)
Oesophageal candidiasis (食道カンジダ症)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Otitis externa (外耳炎)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	2	(0.4)	2	(0.4)	7	(0.3)
Periodontitis (歯周炎)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.2)
Post procedural infection (処置後感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)
Postoperative wound infection (術後創感染)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.1)
Pulmonary tuberculosis (肺結核)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Sepsis (敗血症)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	4	(0.2)
Skin infection (皮膚感染)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Tinea pedis (足部白癬)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	4	(0.2)
Tooth abscess (歯膿瘍)	2	(0.4)	2	(0.4)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	8	(0.3)
Tracheobronchitis (気管気管支炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)

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

表 3.12: 15　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with adverse events	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Upper respiratory fungal infection (真菌性上気道感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Viral pharyngitis (ウイルス性咽頭炎)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)
Abscess (膿瘍)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Abscess of eyelid (眼瞼膿瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Acarodermatitis (ダニ皮膚炎)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Acute tonsillitis (急性扁桃炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Anal abscess (肛門膿瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Anal infection (肛門感染)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Appendicitis perforated (穿孔性虫垂炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ascariasis (回虫症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Bacterial infection (細菌感染)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Biliary sepsis (胆道性敗血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Body tinea (体部白癬)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Borrelia infection (ボレリア感染)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Breast abscess (乳房膿瘍)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Bursitis infective (感染性滑液包炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Candida infection (カンジダ感染)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.2)
Cellulitis pharyngeal (咽頭蜂巣炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Conjunctivitis bacterial (細菌性結膜炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Dermatitis infected (感染性皮膚炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Dysentery (赤痢)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Echinococciasis (包虫症)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Eczema infected (感染性湿疹)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Escherichia bacteraemia (大腸菌性菌血症)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Eye infection (眼感染)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Eyelid boil (眼瞼せつ)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Febrile infection (熱性感染症)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Fungal oesophagitis (真菌性食道炎)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Furuncle (せつ)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Gastroenteritis norovirus (ノロウイルス性胃腸炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

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

表 3.12: 15　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with adverse events	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Gastrointestinal infection (消化管感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Genital herpes (陰部ヘルペス)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Genitourinary tract infection (泌尿生殖器感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Gingival abscess (歯肉膿瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Gingival infection (歯肉感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Gingivitis (歯肉炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Graft infection (移植片感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
H1N1 influenza (Ｈ１Ｎ１インフルエンザ)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Helicobacter gastritis (ヘリコバクター性胃炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Hepatitis B (Ｂ型肝炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Herpes simplex (単純ヘルペス)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Herpes virus infection (ヘルペスウイルス感染)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Infected bites (咬傷感染)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Infected dermal cyst (感染性皮膚嚢腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Injection site infection (注射部位感染)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Kidney infection (腎感染)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Klebsiella infection (クレブシエラ感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Labyrinthitis (迷路炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Laryngitis viral (ウイルス性喉頭炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Localised infection (限局性感染)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.1)
Lung infection (肺感染)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.2)
Lyme disease (ライム病)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nail infection (爪感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Onychomycosis (爪真菌症)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Ophthalmic herpes zoster (眼帯状疱疹)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Oral fungal infection (口腔真菌感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Oropharyngeal candidiasis (中咽頭カンジダ症)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Otitis media viral (ウイルス性中耳炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Paronychia (爪囲炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Parotitis (耳下腺炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)

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

表 3.12: 15　　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with adverse events	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Pelvic abscess (骨盤膿瘍)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pericoronitis (歯冠周囲炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Peritonitis (腹膜炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pharyngitis bacterial (細菌性咽頭炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pneumococcal sepsis (肺炎球菌性敗血症)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pneumonia bacterial (細菌性肺炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pneumonia pseudomonas aeruginosa (緑膿菌性肺炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Postoperative abscess (術後膿瘍)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pulpitis dental (歯髄炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pyelonephritis (腎盂腎炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)
Rash pustular (膿疱性皮疹)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Septic shock (敗血症性ショック)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Sinobronchitis (副鼻腔気管支炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Sputum purulent (膿性痰)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Staphylococcal abscess (ブドウ球菌性膿瘍)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Staphylococcal skin infection (ブドウ球菌皮膚感染)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Subcutaneous abscess (皮下組織膿瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Superinfection (重複感染)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Tracheitis (気管炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Upper respiratory tract infection bacterial (細菌性上気道感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Urethritis (尿道炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Urosepsis (尿路性敗血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vestibular neuronitis (前庭神経炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Viral sinusitis (ウイルス性副鼻腔炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vulvovaginal candidiasis (外陰部腟カンジダ症)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Vulvovaginal mycotic infection (外陰腟真菌感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Wound infection (創傷感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)

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

表 3.12: 15　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with adverse events	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
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）)	18	(3.5)	14	(2.8)	15	(3.0)	14	(2.8)	13	(2.6)	74	(2.9)
Colon cancer (結腸癌)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Hepatic cancer (肝癌)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)	6	(0.2)
Metastases to liver (肝転移)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Prostate cancer (前立腺癌)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	5	(0.2)
Skin papilloma (皮膚乳頭腫)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	4	(0.2)
Adenocarcinoma of colon (結腸腺癌)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Basal cell carcinoma (基底細胞癌)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	5	(0.2)
Benign breast neoplasm (乳房の良性新生物)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Benign lung neoplasm (肺の良性新生物)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Benign neoplasm of thyroid gland (甲状腺の良性新生物)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bladder cancer (膀胱癌)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bladder neoplasm (膀胱新生物)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Bronchial carcinoma (気管支癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Colon adenoma (大腸腺腫)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Endometrial cancer (子宮内膜癌)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gastric cancer (胃癌)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lung adenocarcinoma (肺腺癌)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Lung adenocarcinoma metastatic (遠隔転移を伴う肺腺癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Lung cancer metastatic (遠隔転移を伴う肺癌)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Lung neoplasm (肺新生物)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lymphangiosis carcinomatosa (癌性リンパ管症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Melanocytic naevus (メラノサイト性母斑)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Metastases to adrenals (副腎転移)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Metastases to central nervous system (中枢神経系転移)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)

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

表 3.12: 15　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with adverse events	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Neoplasm prostate (前立腺新生物)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Neuroendocrine carcinoma (神経内分泌癌)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Non-small cell lung cancer (非小細胞肺癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Non-small cell lung cancer stage I (非小細胞肺癌第１期)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Oesophageal carcinoma (食道癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Oesophageal squamous cell carcinoma (食道扁平上皮癌)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Oral neoplasm benign (口腔の良性新生物)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Oropharyngeal cancer (中咽頭癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)
Pancreatic carcinoma (膵癌)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Paraneoplastic syndrome (腫瘍随伴症候群)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Penile cancer (陰茎癌)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Prostate cancer metastatic (遠隔転移を伴う前立腺癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Rectal cancer (直腸癌)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Renal cancer (腎癌)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Renal cancer metastatic (遠隔転移を伴う腎癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Seborrhoeic keratosis (脂漏性角化症)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Skin cancer (皮膚癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Small cell lung cancer (小細胞肺癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Squamous cell carcinoma of lung (肺扁平上皮癌)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Squamous cell carcinoma of skin (皮膚有棘細胞癌)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Squamous cell carcinoma of the tongue (舌扁平上皮癌)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Sweat gland tumour (汗腺腫瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Thyroid adenoma (甲状腺腺腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Thyroid neoplasm (甲状腺新生物)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Transitional cell carcinoma (移行上皮癌)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	13	(2.5)	7	(1.4)	5	(1.0)	8	(1.6)	10	(2.0)	43	(1.7)
Anaemia (貧血)	4	(0.8)	2	(0.4)	1	(0.2)	2	(0.4)	4	(0.8)	13	(0.5)
Leukocytosis (白血球増加症)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.6)	6	(0.2)

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

表 3.12: 15　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with adverse events	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Leukopenia (白血球減少症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.6)	4	(0.2)
Eosinophilia (好酸球増加症)	2	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)
Iron deficiency anaemia (鉄欠乏性貧血)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	6	(0.2)
Anisocytosis (赤血球大小不同症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Haemorrhagic anaemia (出血性貧血)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Lymphadenopathy (リンパ節症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Macrocytosis (大赤血球症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Microcytic anaemia (小球性貧血)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Monocytosis (単球増加症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Neutropenia (好中球減少症)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.1)
Normochromic normocytic anaemia (正色素性正球性貧血)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Polycythaemia (赤血球増加症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Thrombocytopenia (血小板減少症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Thrombocytosis (血小板増加症)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.1)
Immune system disorders (免疫系障害)	3	(0.6)	4	(0.8)	2	(0.4)	5	(1.0)	3	(0.6)	17	(0.7)
Seasonal allergy (季節性アレルギー)	0	(0.0)	3	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	6	(0.2)
Drug hypersensitivity (薬物過敏症)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.2)
Anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis (抗好中球細胞質抗体陽性血管炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Food allergy (食物アレルギー)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hypersensitivity (過敏症)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.2)
Type IV hypersensitivity reaction (４型過敏症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Endocrine disorders (内分泌障害)	3	(0.6)	1	(0.2)	4	(0.8)	2	(0.4)	4	(0.8)	14	(0.6)
Hypothyroidism (甲状腺機能低下症)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	2	(0.4)	6	(0.2)
Adrenal mass (副腎腫瘤)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Goitre (甲状腺腫)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.1)
Hyperthyroidism (甲状腺機能亢進症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hypogonadism (性腺機能低下)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Thyroid disorder (甲状腺障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)

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

表 3.12: 15　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with adverse events	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	32	(6.3)	31	(6.1)	25	(4.9)	29	(5.7)	33	(6.5)	150	(5.9)
Diabetes mellitus (糖尿病)	4	(0.8)	6	(1.2)	6	(1.2)	7	(1.4)	4	(0.8)	27	(1.1)
Hyperglycaemia (高血糖)	4	(0.8)	1	(0.2)	4	(0.8)	4	(0.8)	6	(1.2)	19	(0.7)
Hypokalaemia (低カリウム血症)	0	(0.0)	5	(1.0)	3	(0.6)	3	(0.6)	4	(0.8)	15	(0.6)
Dehydration (脱水)	0	(0.0)	4	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.6)	8	(0.3)
Gout (痛風)	2	(0.4)	1	(0.2)	4	(0.8)	2	(0.4)	2	(0.4)	11	(0.4)
Decreased appetite (食欲減退)	3	(0.6)	2	(0.4)	2	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)	9	(0.4)
Diabetes mellitus inadequate control (コントロール不良の糖尿病)	1	(0.2)	3	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)
Dyslipidaemia (脂質異常症)	3	(0.6)	3	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.6)	10	(0.4)
Hypercholesterolaemia (高コレステロール血症)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.6)	0	(0.0)	7	(0.3)
Hyperkalaemia (高カリウム血症)	3	(0.6)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	6	(0.2)
Hyperlipidaemia (高脂血症)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.6)	9	(0.4)
Hypoglycaemia (低血糖症)	2	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.6)	9	(0.4)
Vitamin D deficiency (ビタミンD欠乏)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.6)	6	(0.2)
Hypercalcaemia (高カルシウム血症)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	6	(0.2)
Hyperuricaemia (高尿酸血症)	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.4)	1	(0.2)	7	(0.3)
Hypomagnesaemia (低マグネシウム血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.1)
Type 2 diabetes mellitus (２型糖尿病)	2	(0.4)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.2)
Alkalosis (アルカローシス)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cachexia (悪液質)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Diabetic ketoacidosis (糖尿病性ケトアシドーシス)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Folate deficiency (葉酸欠乏)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Glucose tolerance impaired (耐糖能障害)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Histamine intolerance (ヒスタミン不耐性)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hyperphosphataemia (高リン酸塩血症)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hyponatraemia (低ナトリウム血症)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.2)
Hypoproteinaemia (低蛋白血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hypovitaminosis (ビタミン欠乏症)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hypovolaemia (血液量減少症)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

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

表 3.12: 15　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with adverse events	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Lactic acidosis (乳酸アシドーシス)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Obesity (肥満)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Overweight (過体重)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vitamin B complex deficiency (ビタミンＢ群欠乏)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Vitamin B12 deficiency (ビタミンＢ１２欠乏)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Psychiatric disorders (精神障害)	26	(5.1)	19	(3.7)	18	(3.6)	21	(4.1)	18	(3.6)	102	(4.0)
Insomnia (不眠症)	12	(2.4)	3	(0.6)	7	(1.4)	8	(1.6)	4	(0.8)	34	(1.3)
Anxiety (不安)	5	(1.0)	8	(1.6)	5	(1.0)	2	(0.4)	2	(0.4)	22	(0.9)
Depression (うつ病)	5	(1.0)	3	(0.6)	4	(0.8)	6	(1.2)	6	(1.2)	24	(0.9)
Sleep disorder (睡眠障害)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.6)	0	(0.0)	6	(0.2)
Agitation (激越)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)
Delirium (譫妄)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Acute stress disorder (急性ストレス反応)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Aggression (攻撃性)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Alcohol abuse (アルコール乱用)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Alcohol problem (アルコールに関連する問題)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Anxiety disorder (不安障害)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bipolar I disorder (双極１型障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Confusional state (錯乱状態)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.1)
Conversion disorder (転換性障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Disorientation (失見当識)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Dissociation (解離)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Grief reaction (悲嘆反応)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hallucination (幻覚)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Major depression (大うつ病)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Mental disorder (精神障害)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Mood swings (気分動揺)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nightmare (悪夢)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Panic attack (パニック発作)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Psychotic disorder (精神病性障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

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

表 3.12: 15　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with adverse events	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Stress (ストレス)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Nervous system disorders (神経系障害)	46	(9.0)	45	(8.9)	53	(10.5)	57	(11.2)	43	(8.5)	244	(9.6)
Headache (頭痛)	15	(2.9)	11	(2.2)	25	(4.9)	15	(3.0)	13	(2.6)	79	(3.1)
Dizziness (浮動性めまい)	7	(1.4)	8	(1.6)	7	(1.4)	10	(2.0)	9	(1.8)	41	(1.6)
Syncope (失神)	1	(0.2)	3	(0.6)	3	(0.6)	7	(1.4)	5	(1.0)	19	(0.7)
Tremor (振戦)	0	(0.0)	3	(0.6)	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(1.0)	9	(0.4)
Paraesthesia (錯感覚)	2	(0.4)	1	(0.2)	4	(0.8)	3	(0.6)	1	(0.2)	11	(0.4)
Cervicobrachial syndrome (頚腕症候群)	3	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	4	(0.2)
Hypoaesthesia (感覚鈍麻)	3	(0.6)	1	(0.2)	2	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)	8	(0.3)
Sciatica (坐骨神経痛)	3	(0.6)	2	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	8	(0.3)
Altered state of consciousness (意識変容状態)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Carotid artery stenosis (頚動脈狭窄)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)
Carpal tunnel syndrome (手根管症候群)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.1)
Cerebral infarction (脳梗塞)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.1)
Cerebrovascular accident (脳血管発作)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	5	(0.2)
Dysgeusia (味覚異常)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.1)
Lumbar radiculopathy (腰髄神経根障害)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Migraine (片頭痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)
Presyncope (失神寸前の状態)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	4	(0.2)
Restless legs syndrome (下肢静止不能症候群)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	3	(0.1)
Sinus headache (副鼻腔炎に伴う頭痛)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	4	(0.2)
Somnolence (傾眠)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	3	(0.1)
Tension headache (緊張性頭痛)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	4	(0.2)
Acute polyneuropathy (急性多発ニューロパチー)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Aphonia (失声症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Balance disorder (平衡障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Burning sensation (灼熱感)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Carotid artery aneurysm (頚動脈瘤)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cerebellar haemorrhage (小脳出血)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

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

表 3.12: 15　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with adverse events	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Cerebral atrophy (大脳萎縮)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cerebral circulatory failure (脳循環不全)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Cerebral haemorrhage (脳出血)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cerebral thrombosis (脳血栓症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cerebrovascular disorder (脳血管障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Cognitive disorder (認知障害)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Convulsion (痙攣)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cubital tunnel syndrome (肘部管症候群)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Diabetic neuropathy (糖尿病性ニューロパチー)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Disturbance in attention (注意力障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Epilepsy (てんかん)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Essential tremor (本態性振戦)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.1)
Haemorrhage intracranial (頭蓋内出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Head discomfort (頭部不快感)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Hyperaesthesia (知覚過敏)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hypertonia (筋緊張亢進)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hypoxic-ischaemic encephalopathy (低酸素性虚血性脳症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Intercostal neuralgia (肋間神経痛)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lacunar infarction (ラクナ梗塞)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Memory impairment (記憶障害)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Morton's neuralgia (モートン神経痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nerve root compression (神経根圧迫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nervous system disorder (神経系障害)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Neuralgia (神経痛)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Neuritis (神経炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Neuromyopathy (ニューロミオパチー)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Neuropathy peripheral (末梢性ニューロパチー)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Occipital neuralgia (後頭神経痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)

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

表 3.12: 15　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with adverse events	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Polyneuropathy (多発ニューロパチー)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Post herpetic neuralgia (ヘルペス後神経痛)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Radicular pain (神経根痛)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Radiculitis cervical (頚髄神経根炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Radiculitis lumbosacral (腰仙部神経根炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Radiculopathy (神経根障害)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Spondylitic myelopathy (脊椎炎性脊髄症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Subarachnoid haemorrhage (くも膜下出血)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Subdural hygroma (硬膜下ヒグローマ)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Thrombotic cerebral infarction (血栓性脳梗塞)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
VIIth nerve paralysis (第７脳神経麻痺)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vocal cord paralysis (声帯麻痺)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Eye disorders (眼障害)	18	(3.5)	14	(2.8)	22	(4.3)	10	(2.0)	24	(4.7)	88	(3.5)
Cataract (白内障)	8	(1.6)	5	(1.0)	7	(1.4)	6	(1.2)	4	(0.8)	30	(1.2)
Conjunctivitis (結膜炎)	2	(0.4)	2	(0.4)	2	(0.4)	1	(0.2)	8	(1.6)	15	(0.6)
Dry eye (眼乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	6	(0.2)
Vision blurred (霧視)	3	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	5	(0.2)
Age-related macular degeneration (加齢黄斑変性)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Eye pain (眼痛)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Eye swelling (眼部腫脹)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.1)
Visual acuity reduced (視力低下)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Abnormal sensation in eye (眼の異常感)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Blepharitis (眼瞼炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Chalazion (霰粒腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Conjunctival haemorrhage (結膜出血)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Conjunctival oedema (結膜浮腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Diabetic retinopathy (糖尿病網膜症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Entropion (眼瞼内反)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Erythema of eyelid (眼瞼紅斑)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Eye haemorrhage (眼出血)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

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

表 3.12: 15　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with adverse events	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Eye pruritus (眼そう痒症)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Eyelid oedema (眼瞼浮腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Glaucoma (緑内障)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Lacrimation increased (流涙増加)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.2)
Macular degeneration (黄斑変性)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Macular oedema (黄斑浮腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Myopia (近視)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ocular hyperaemia (眼充血)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Panophthalmitis (全眼球炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Periorbital oedema (眼窩周囲浮腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Punctate keratitis (点状角膜炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Retinal detachment (網膜剥離)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Retinal haemorrhage (網膜出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Retinal tear (網膜裂孔)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.1)
Retinopathy hypertensive (高血圧性網膜症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Visual impairment (視力障害)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vitreous detachment (硝子体剥離)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vitreous opacities (硝子体混濁)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Xerophthalmia (眼球乾燥症)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	15	(2.9)	7	(1.4)	14	(2.8)	9	(1.8)	7	(1.4)	52	(2.0)
Vertigo (回転性めまい)	7	(1.4)	4	(0.8)	4	(0.8)	4	(0.8)	3	(0.6)	22	(0.9)
Ear pain (耳痛)	3	(0.6)	0	(0.0)	4	(0.8)	1	(0.2)	1	(0.2)	9	(0.4)
Cerumen impaction (耳垢栓塞)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)	5	(0.2)
External ear inflammation (外耳の炎症)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Tinnitus (耳鳴)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	5	(0.2)
Auricular perichondritis (耳介軟骨膜炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Deafness (難聴)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ear congestion (耳閉)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ear discomfort (耳不快感)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hearing impaired (聴覚障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)

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

表 3.12: 15　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with adverse events	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Hypoacusis (聴力低下)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Presbyacusis (老人性難聴)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Sudden hearing loss (突発難聴)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vertigo labyrinthine (迷路性回転性めまい)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vertigo positional (頭位性回転性めまい)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cardiac disorders (心臓障害)	37	(7.3)	35	(6.9)	34	(6.7)	34	(6.7)	22	(4.3)	162	(6.4)
Atrial fibrillation (心房細動)	2	(0.4)	8	(1.6)	3	(0.6)	4	(0.8)	1	(0.2)	18	(0.7)
Tachycardia (頻脈)	6	(1.2)	3	(0.6)	2	(0.4)	3	(0.6)	1	(0.2)	15	(0.6)
Coronary artery disease (冠動脈疾患)	4	(0.8)	3	(0.6)	5	(1.0)	1	(0.2)	3	(0.6)	16	(0.6)
Angina pectoris (狭心症)	4	(0.8)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	7	(0.3)
Cardiac failure (心不全)	4	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.6)	2	(0.4)	1	(0.2)	10	(0.4)
Palpitations (動悸)	4	(0.8)	1	(0.2)	4	(0.8)	3	(0.6)	3	(0.6)	15	(0.6)
Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.4)	4	(0.8)	2	(0.4)	10	(0.4)
Atrioventricular block first degree (第一度房室ブロック)	3	(0.6)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	8	(0.3)
Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	1	(0.2)	3	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.2)
Myocardial ischaemia (心筋虚血)	1	(0.2)	3	(0.6)	3	(0.6)	1	(0.2)	0	(0.0)	8	(0.3)
Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	6	(0.2)
Aortic valve stenosis (大動脈弁狭窄)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Arrhythmia (不整脈)	2	(0.4)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.2)
Atrial flutter (心房粗動)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.1)
Atrioventricular block second degree (第二度房室ブロック)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	3	(0.1)
Bradycardia (徐脈)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Bundle branch block left (左脚ブロック)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	2	(0.4)	5	(0.2)
Bundle branch block right (右脚ブロック)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	5	(0.2)
Cardiac arrest (心停止)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.2)
Defect conduction intraventricular (心室内伝導障害)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.2)
Extrasystoles (期外収縮)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	4	(0.2)
Myocardial infarction (心筋梗塞)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	4	(0.2)

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

表 3.12: 15　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with adverse events	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Sinus tachycardia (洞性頻脈)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.2)
Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.1)
Acute coronary syndrome (急性冠動脈症候群)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Angina unstable (不安定狭心症)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Aortic valve sclerosis (大動脈弁硬化症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Arteriosclerosis coronary artery (冠動脈硬化症)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Atrioventricular block (房室ブロック)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cardiac aneurysm (心臓瘤)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Cardiac disorder (心障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.1)
Cardiac failure acute (急性心不全)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Cardio-respiratory arrest (心肺停止)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cardiomyopathy (心筋症)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cardiovascular disorder (心血管障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cor pulmonale (肺性心)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Coronary artery insufficiency (冠動脈不全)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Diastolic dysfunction (拡張機能障害)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ischaemic cardiomyopathy (虚血性心筋症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Left ventricular dysfunction (左室機能不全)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Left ventricular failure (左室不全)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Microvascular coronary artery disease (微小血管性冠動脈疾患)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Mitral valve incompetence (僧帽弁閉鎖不全症)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pericardial effusion (心嚢液貯留)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Sinus bradycardia (洞性徐脈)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Supraventricular extrasystoles (上室性期外収縮)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Supraventricular tachycardia (上室性頻脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Tachyarrhythmia (頻脈性不整脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tricuspid valve incompetence (三尖弁閉鎖不全症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ventricular fibrillation (心室細動)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Wandering pacemaker (移動性ペースメーカー)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

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

表 3.12: 15　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with adverse events	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Vascular disorders (血管障害)	37	(7.3)	25	(4.9)	23	(4.5)	32	(6.3)	25	(4.9)	142	(5.6)
Hypertension (高血圧)	26	(5.1)	10	(2.0)	11	(2.2)	19	(3.7)	12	(2.4)	78	(3.1)
Hypotension (低血圧)	2	(0.4)	3	(0.6)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.8)	10	(0.4)
Aortic aneurysm (大動脈瘤)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.6)	5	(0.2)
Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)
Haematoma (血腫)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)	6	(0.2)
Intermittent claudication (間欠性跛行)	2	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)
Varicose vein (静脈瘤)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)
Accelerated hypertension (進行性高血圧)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Aneurysm (動脈瘤)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Angiopathy (血管障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Aortic aneurysm rupture (大動脈瘤破裂)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Aortic arteriosclerosis (大動脈硬化症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Aortic thrombosis (大動脈血栓症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Arteriosclerosis (動脈硬化症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)
Arteritis (動脈炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Blood pressure fluctuation (血圧変動)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Circulatory collapse (循環虚脱)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Haemorrhage (出血)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Hot flush (ほてり)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Hypertensive crisis (高血圧クリーゼ)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	5	(0.2)
Labile hypertension (不安定高血圧)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Leriche syndrome (ルリーシュ症候群)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lymphatic fistula (リンパ瘻)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Orthostatic hypotension (起立性低血圧)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.1)
Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Peripheral artery aneurysm (末梢動脈瘤)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Peripheral artery stenosis (末梢動脈狭窄)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Peripheral ischaemia (末梢性虚血)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

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

表 3.12: 15　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with adverse events	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Phlebitis (静脈炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Phlebitis superficial (表在性静脈炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Phlebolith (静脈結石)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Shock (ショック)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Superior vena cava syndrome (上大静脈症候群)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Thrombophlebitis (血栓性静脈炎)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Thrombophlebitis superficial (表在性血栓性静脈炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Thrombosis (血栓症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.1)
Venous insufficiency (静脈不全)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	240	(47.1)	238	(46.9)	226	(44.7)	203	(40.0)	203	(40.0)	1110	(43.7)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	188	(36.9)	183	(36.1)	165	(32.6)	148	(29.1)	162	(32.0)	846	(33.3)
Cough (咳嗽)	17	(3.3)	27	(5.3)	25	(4.9)	29	(5.7)	24	(4.7)	122	(4.8)
Dyspnoea (呼吸困難)	20	(3.9)	24	(4.7)	29	(5.7)	22	(4.3)	22	(4.3)	117	(4.6)
Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛)	7	(1.4)	11	(2.2)	11	(2.2)	11	(2.2)	4	(0.8)	44	(1.7)
Dysphonia (発声障害)	6	(1.2)	6	(1.2)	7	(1.4)	7	(1.4)	4	(0.8)	30	(1.2)
Productive cough (湿性咳嗽)	7	(1.4)	4	(0.8)	4	(0.8)	1	(0.2)	1	(0.2)	17	(0.7)
Haemoptysis (喀血)	5	(1.0)	2	(0.4)	3	(0.6)	2	(0.4)	3	(0.6)	15	(0.6)
Epistaxis (鼻出血)	3	(0.6)	4	(0.8)	4	(0.8)	2	(0.4)	4	(0.8)	17	(0.7)
Respiratory failure (呼吸不全)	2	(0.4)	3	(0.6)	4	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.6)	12	(0.5)
Sputum increased (喀痰増加)	4	(0.8)	3	(0.6)	4	(0.8)	3	(0.6)	3	(0.6)	17	(0.7)
Throat irritation (咽喉刺激感)	4	(0.8)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	7	(0.3)
Acute respiratory failure (急性呼吸不全)	2	(0.4)	3	(0.6)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	9	(0.4)
Dyspnoea exertional (労作性呼吸困難)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.6)	6	(0.2)
Nasal congestion (鼻閉)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.6)	6	(0.2)
Pneumothorax (気胸)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.2)	4	(0.2)
Pulmonary embolism (肺塞栓症)	2	(0.4)	3	(0.6)	1	(0.2)	3	(0.6)	0	(0.0)	9	(0.4)
Pulmonary mass (肺腫瘤)	3	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)
Rhinitis allergic (アレルギー性鼻炎)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.6)	7	(0.3)

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

表 3.12: 15　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with adverse events	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Rhinorrhoea (鼻漏)	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.6)	1	(0.2)	0	(0.0)	7	(0.3)
Sinus congestion (副鼻腔うっ血)	2	(0.4)	1	(0.2)	3	(0.6)	1	(0.2)	0	(0.0)	7	(0.3)
Upper-airway cough syndrome (上気道咳症候群)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.6)	7	(0.3)
Wheezing (喘鳴)	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.6)	2	(0.4)	2	(0.4)	10	(0.4)
Asthma (喘息)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.1)
Hypoxia (低酸素症)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	5	(0.2)
Nasal obstruction (鼻閉塞)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Respiratory disorder (呼吸障害)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Rhonchi (低音性連続性ラ音)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	4	(0.2)
Sleep apnoea syndrome (睡眠時無呼吸症候群)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Sputum retention (痰貯留)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Upper respiratory tract inflammation (上気道の炎症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	4	(0.2)
Allergic bronchitis (アレルギー性気管支炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Allergic cough (アレルギー性咳嗽)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Analgesic asthma syndrome (鎮痛剤喘息症候群)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Atelectasis (無気肺)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bronchial hyperreactivity (気管支反応性亢進)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bronchial obstruction (気管支閉塞)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bronchiectasis (気管支拡張症)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Bronchospasm (気管支痙攣)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bronchostenosis (気管支狭窄)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Bullous lung disease (嚢胞性肺疾患)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Diaphragmalgia (横隔膜痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Dry throat (咽喉乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Emphysema (肺気腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Hiccups (しゃっくり)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hydrothorax (胸水症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hypercapnia (高炭酸ガス血症)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Hyperventilation (過換気)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Increased bronchial secretion (気管支分泌増加)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

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

表 3.12: 15　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with adverse events	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Increased upper airway secretion (上気道分泌増加)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Increased viscosity of bronchial secretion (高粘稠性気管支分泌物)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Interstitial lung disease (間質性肺疾患)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Laryngeal pain (喉頭痛)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lung infiltration (肺浸潤)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nasal disorder (鼻部障害)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nasal inflammation (鼻の炎症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nasal polyps (鼻茸)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Nasal septum disorder (鼻中隔障害)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nasal turbinate hypertrophy (鼻甲介肥大)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Organising pneumonia (器質化肺炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Oropharyngeal discomfort (口腔咽頭不快感)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Paranasal sinus discomfort (副鼻腔不快感)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pharyngeal oedema (咽頭浮腫)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pleural effusion (胸水)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)
Pleurisy (胸膜炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pleuritic pain (胸膜痛)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pneumonia aspiration (誤嚥性肺炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Pneumothorax spontaneous (自然気胸)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pulmonary granuloma (肺肉芽腫)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Pulmonary hypertension (肺高血圧症)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Pulmonary infarction (肺梗塞)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pulmonary oedema (肺水腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Respiration abnormal (呼吸異常)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Respiratory distress (呼吸窮迫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Respiratory tract congestion (気道うっ血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Rheumatoid lung (リウマチ肺)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Rhinalgia (鼻痛)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Rhinitis seasonal (季節性鼻炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)

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

表 3.12: 15　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with adverse events	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Sinus disorder (副鼻腔障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Snoring (いびき)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Tonsillar hypertrophy (扁桃肥大)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Upper respiratory tract congestion (上気道うっ血)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Upper respiratory tract irritation (上気道刺激症状)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Vasomotor rhinitis (血管運動性鼻炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Vocal cord cyst (声帯嚢胞)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Vocal cord polyp (声帯ポリープ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vocal cord thickening (声帯肥厚)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	83	(16.3)	79	(15.6)	81	(16.0)	74	(14.6)	74	(14.6)	391	(15.4)
Diarrhoea (下痢)	15	(2.9)	12	(2.4)	14	(2.8)	13	(2.6)	12	(2.4)	66	(2.6)
Nausea (悪心)	2	(0.4)	2	(0.4)	13	(2.6)	9	(1.8)	9	(1.8)	35	(1.4)
Abdominal pain (腹痛)	3	(0.6)	11	(2.2)	6	(1.2)	4	(0.8)	6	(1.2)	30	(1.2)
Constipation (便秘)	9	(1.8)	9	(1.8)	9	(1.8)	11	(2.2)	9	(1.8)	47	(1.9)
Dry mouth (口内乾燥)	7	(1.4)	9	(1.8)	11	(2.2)	7	(1.4)	5	(1.0)	39	(1.5)
Gastritis (胃炎)	9	(1.8)	5	(1.0)	2	(0.4)	2	(0.4)	4	(0.8)	22	(0.9)
Gastrooesophageal reflux disease (胃食道逆流性疾患)	9	(1.8)	7	(1.4)	9	(1.8)	6	(1.2)	2	(0.4)	33	(1.3)
Vomiting (嘔吐)	3	(0.6)	8	(1.6)	7	(1.4)	1	(0.2)	4	(0.8)	23	(0.9)
Abdominal pain upper (上腹部痛)	6	(1.2)	5	(1.0)	2	(0.4)	3	(0.6)	3	(0.6)	19	(0.7)
Inguinal hernia (鼠径ヘルニア)	6	(1.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.6)	1	(0.2)	11	(0.4)
Abdominal distension (腹部膨満)	1	(0.2)	2	(0.4)	5	(1.0)	5	(1.0)	3	(0.6)	16	(0.6)
Dyspepsia (消化不良)	3	(0.6)	3	(0.6)	2	(0.4)	5	(1.0)	5	(1.0)	18	(0.7)
Toothache (歯痛)	3	(0.6)	3	(0.6)	3	(0.6)	4	(0.8)	4	(0.8)	17	(0.7)
Abdominal discomfort (腹部不快感)	1	(0.2)	3	(0.6)	2	(0.4)	1	(0.2)	2	(0.4)	9	(0.4)
Dysphagia (嚥下障害)	3	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)	7	(0.3)
Haemorrhoids (痔核)	3	(0.6)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	2	(0.4)	9	(0.4)
Hiatus hernia (裂孔ヘルニア)	2	(0.4)	3	(0.6)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	7	(0.3)
Abdominal pain lower (下腹部痛)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Anal haemorrhage (肛門出血)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Colitis (大腸炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)

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

表 3.12: 15　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with adverse events	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Dental caries (齲歯)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.1)
Diverticulum intestinal (腸憩室)	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)	6	(0.2)
Duodenal ulcer (十二指腸潰瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.1)
Duodenitis (十二指腸炎)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.2)
Gastrointestinal disorder (胃腸障害)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Large intestine polyp (大腸ポリープ)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	5	(0.2)
Oesophagitis (食道炎)	2	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)
Rectal haemorrhage (直腸出血)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Salivary gland enlargement (唾液腺腫大)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Stomatitis (口内炎)	1	(0.2)	2	(0.4)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	6	(0.2)
Abdominal adhesions (腹部癒着)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Abdominal hernia (腹部ヘルニア)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)
Abdominal tenderness (腹部圧痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Anal fissure (裂肛)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Aphthous stomatitis (アフタ性口内炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Barrett's oesophagus (バレット食道)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Cheilitis (口唇炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Colitis ischaemic (虚血性大腸炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Colitis ulcerative (潰瘍性大腸炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Crohn's disease (クローン病)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Diverticulum (憩室)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Duodenal polyp (十二指腸ポリープ)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Duodenal ulcer haemorrhage (出血性十二指腸潰瘍)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Duodenal ulcer perforation (穿孔性十二指腸潰瘍)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Enteritis (小腸炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Enterocolitis (腸炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)
Erosive duodenitis (びらん性十二指腸炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Eructation (おくび)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Faeces pale (白色便)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Flatulence (鼓腸)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

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

表 3.12: 15　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with adverse events	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Frequent bowel movements (排便回数増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gastric ulcer (胃潰瘍)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gastritis atrophic (萎縮性胃炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Gastritis erosive (びらん性胃炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.1)
Gastrointestinal motility disorder (消化管運動障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gingival bleeding (歯肉出血)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gingival recession (歯肉退縮)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Gingival swelling (歯肉腫脹)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Glossitis (舌炎)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.1)
Glossodynia (舌痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Hyperchlorhydria (胃酸過多)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hypoaesthesia oral (口の感覚鈍麻)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ileus (イレウス)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Inguinal hernia strangulated (絞扼性鼠径ヘルニア)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Intestinal haemorrhage (腸出血)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Large intestinal haemorrhage (大腸出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lumbar hernia (腰ヘルニア)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Melaena (メレナ)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Mesenteric artery stenosis (腸間膜動脈狭窄)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Mouth ulceration (口腔内潰瘍形成)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Odynophagia (嚥下痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Oesophageal achalasia (食道アカラシア)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Oesophageal stenosis (食道狭窄)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Oesophageal ulcer (食道潰瘍)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Oral lichen planus (口腔扁平苔癬)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Oral pain (口腔内痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pancreatitis acute (急性膵炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Paraesthesia oral (口の錯感覚)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Periodontal disease (歯周病)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

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

表 3.12: 15　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with adverse events	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Proctalgia (肛門周囲痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Salivary duct obstruction (唾液管閉塞)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Small intestinal obstruction (小腸閉塞)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.1)
Tongue ulceration (舌潰瘍)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tooth malformation (歯奇形)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Umbilical hernia (臍ヘルニア)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)
Umbilical hernia perforation (臍ヘルニア穿孔)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Upper gastrointestinal haemorrhage (上部消化管出血)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	6	(1.2)	9	(1.8)	6	(1.2)	10	(2.0)	6	(1.2)	37	(1.5)
Cholelithiasis (胆石症)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	6	(1.2)	0	(0.0)	10	(0.4)
Hepatic cyst (肝嚢胞)	0	(0.0)	3	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	6	(0.2)
Hepatic steatosis (脂肪肝)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.6)	1	(0.2)	7	(0.3)
Cholecystitis acute (急性胆嚢炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.2)
Hepatic function abnormal (肝機能異常)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)
Bile duct stone (胆管結石)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Biliary colic (胆道仙痛)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Cholecystitis (胆嚢炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.1)
Drug-induced liver injury (薬物性肝障害)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gallbladder polyp (胆嚢ポリープ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Hepatic failure (肝不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hepatomegaly (肝腫大)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	29	(5.7)	30	(5.9)	35	(6.9)	31	(6.1)	28	(5.5)	153	(6.0)
Dermatitis contact (接触性皮膚炎)	2	(0.4)	0	(0.0)	7	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	10	(0.4)
Eczema (湿疹)	4	(0.8)	4	(0.8)	6	(1.2)	5	(1.0)	1	(0.2)	20	(0.8)
Pruritus (そう痒症)	4	(0.8)	6	(1.2)	4	(0.8)	4	(0.8)	4	(0.8)	22	(0.9)
Rash (発疹)	2	(0.4)	3	(0.6)	4	(0.8)	6	(1.2)	4	(0.8)	19	(0.7)
Skin ulcer (皮膚潰瘍)	3	(0.6)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.2)
Dermatitis (皮膚炎)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	5	(0.2)
Dry skin (皮膚乾燥)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.4)	1	(0.2)	2	(0.4)	7	(0.3)

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

表 3.12: 15　　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with adverse events	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Eczema asteatotic (皮脂欠乏性湿疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.4)	4	(0.2)
Erythema (紅斑)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.4)	6	(0.2)
Miliaria (汗疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	3	(0.1)
Psoriasis (乾癬)	2	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)
Urticaria (蕁麻疹)	1	(0.2)	2	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	6	(0.2)
Acne (ざ瘡)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Actinic keratosis (日光性角化症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)
Alopecia (脱毛症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Cold sweat (冷汗)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cutis laxa (皮膚弛緩症)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Dandruff (頭部粃糠疹)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Decubitus ulcer (褥瘡性潰瘍)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Dermal cyst (皮膚嚢腫)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Dermatitis allergic (アレルギー性皮膚炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.1)
Dermatitis atopic (アトピー性皮膚炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Drug eruption (薬疹)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Dyshidrotic eczema (異汗性湿疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Ecchymosis (斑状出血)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.2)
Eczema nummular (貨幣状湿疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Erythrosis (紅色症)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Haemorrhage subcutaneous (皮下出血)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hyperhidrosis (多汗症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)
Ingrowing nail (嵌入爪)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Intertrigo (間擦疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Nail psoriasis (爪乾癬)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Night sweats (寝汗)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Onycholysis (爪甲離床症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Onychomadesis (爪甲脱落症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pain of skin (皮膚疼痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Photosensitivity reaction (光線過敏性反応)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)

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

表 3.12: 15　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with adverse events	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Pruritus generalised (全身性そう痒症)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Rash macular (斑状皮疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Rash papular (丘疹性皮疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Rash pruritic (そう痒性皮疹)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Scar pain (瘢痕痛)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Seborrhoeic dermatitis (脂漏性皮膚炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Skin erosion (皮膚びらん)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Skin exfoliation (皮膚剥脱)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Skin fissures (皮膚亀裂)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Skin irritation (皮膚刺激)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.1)
Skin lesion (皮膚病変)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Solar dermatitis (日光皮膚炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Swelling face (顔面腫脹)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vitiligo (尋常性白斑)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	61	(12.0)	71	(14.0)	54	(10.7)	86	(16.9)	77	(15.2)	349	(13.8)
Back pain (背部痛)	15	(2.9)	13	(2.6)	8	(1.6)	20	(3.9)	24	(4.7)	80	(3.2)
Muscle spasms (筋痙縮)	12	(2.4)	5	(1.0)	4	(0.8)	9	(1.8)	3	(0.6)	33	(1.3)
Pain in extremity (四肢痛)	1	(0.2)	12	(2.4)	8	(1.6)	12	(2.4)	2	(0.4)	35	(1.4)
Arthralgia (関節痛)	5	(1.0)	6	(1.2)	7	(1.4)	11	(2.2)	9	(1.8)	38	(1.5)
Osteoarthritis (変形性関節症)	9	(1.8)	8	(1.6)	2	(0.4)	4	(0.8)	2	(0.4)	25	(1.0)
Myalgia (筋肉痛)	1	(0.2)	8	(1.6)	4	(0.8)	4	(0.8)	6	(1.2)	23	(0.9)
Musculoskeletal pain (筋骨格痛)	5	(1.0)	3	(0.6)	4	(0.8)	5	(1.0)	6	(1.2)	23	(0.9)
Spinal osteoarthritis (変形性脊椎症)	5	(1.0)	4	(0.8)	2	(0.4)	6	(1.2)	3	(0.6)	20	(0.8)
Intervertebral disc protrusion (椎間板突出)	1	(0.2)	5	(1.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	4	(0.8)	13	(0.5)
Musculoskeletal chest pain (筋骨格系胸痛)	2	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.4)	5	(1.0)	11	(0.4)
Spinal column stenosis (脊柱管狭窄症)	1	(0.2)	5	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.6)	11	(0.4)
Arthritis (関節炎)	3	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.4)	1	(0.2)	8	(0.3)
Bursitis (滑液包炎)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.6)	1	(0.2)	6	(0.2)
Musculoskeletal discomfort (筋骨格不快感)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.6)	4	(0.2)

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

表 3.12: 15　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with adverse events	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Neck pain (頚部痛)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.6)	3	(0.6)	2	(0.4)	10	(0.4)
Osteochondrosis (骨端症)	0	(0.0)	3	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Osteoporosis (骨粗鬆症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.6)	3	(0.6)	7	(0.3)
Tendonitis (腱炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.6)	3	(0.6)	3	(0.6)	10	(0.4)
Costochondritis (肋軟骨炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.1)
Crystal arthropathy (結晶性関節障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Flank pain (側腹部痛)	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)	6	(0.2)
Joint swelling (関節腫脹)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.2)
Lumbar spinal stenosis (腰部脊柱管狭窄症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)
Osteopenia (骨減少症)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.1)
Periarthritis (関節周囲炎)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.2)
Rheumatoid arthritis (関節リウマチ)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.2)
Synovial cyst (滑液嚢腫)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.2)
Tenosynovitis (腱鞘炎)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Bone deformity (骨変形)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bone formation increased (骨形成亢進)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bone pain (骨痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bunion (バニオン)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Chest wall cyst (胸壁嚢胞)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Dupuytren's contracture (デュプイトラン拘縮)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Exostosis (外骨腫)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Fibromyalgia (線維筋痛)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Foot deformity (足変形)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Gouty arthritis (痛風性関節炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Groin pain (鼠径部痛)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.1)
Intervertebral disc compression (椎間板圧迫)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Intervertebral disc degeneration (椎間板変性症)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	4	(0.2)
Intervertebral disc disorder (椎間板障害)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Intervertebral disc space narrowing (椎間板腔狭窄)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Joint crepitation (関節摩擦音)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)

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

表 3.12: 15　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with adverse events	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Joint range of motion decreased (関節可動域低下)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Knee deformity (膝関節変形)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Monarthritis (単関節炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Muscle twitching (筋攣縮)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Muscular weakness (筋力低下)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Musculoskeletal stiffness (筋骨格硬直)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Myofascial pain syndrome (筋膜疼痛症候群)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Osteitis (骨炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Osteomalacia (骨軟化症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Osteoporotic fracture (骨粗鬆症性骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Polyarthritis (多発性関節炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Rhabdomyolysis (横紋筋融解症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Rheumatic disorder (リウマチ性障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Rotator cuff syndrome (肩回旋筋腱板症候群)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.2)
Scoliosis (側弯症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Spinal disorder (脊椎障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Spinal ligament ossification (脊椎靭帯骨化症)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Spinal pain (脊椎痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)
Spondylolisthesis (脊椎すべり症)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Synovitis (滑膜炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Temporomandibular joint syndrome (顎関節症候群)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tendon pain (腱痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Torticollis (斜頸)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.1)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	13	(2.5)	17	(3.4)	19	(3.8)	17	(3.3)	17	(3.4)	83	(3.3)
Haematuria (血尿)	5	(1.0)	1	(0.2)	3	(0.6)	4	(0.8)	4	(0.8)	17	(0.7)
Nephrolithiasis (腎結石症)	1	(0.2)	4	(0.8)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	8	(0.3)
Dysuria (排尿困難)	2	(0.4)	2	(0.4)	3	(0.6)	2	(0.4)	1	(0.2)	10	(0.4)
Renal cyst (腎嚢胞)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.4)	3	(0.6)	0	(0.0)	7	(0.3)
Nocturia (夜間頻尿)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.1)
Pollakiuria (頻尿)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.1)

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

表 3.12: 15　　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with adverse events	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Proteinuria (蛋白尿)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Renal colic (腎仙痛)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.1)
Renal failure (腎不全)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.1)
Renal failure acute (急性腎不全)	2	(0.4)	2	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	8	(0.3)
Urinary retention (尿閉)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.2)
Albuminuria (アルブミン尿)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bladder cyst (膀胱嚢胞)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Bladder obstruction (膀胱閉塞)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Calculus ureteric (尿管結石)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Glomerulonephropathy (糸球体腎症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hydronephrosis (水腎症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Ketonuria (ケトン尿)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Kidney enlargement (腎腫大)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Microalbuminuria (ミクロアルブミン尿)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Micturition disorder (排尿異常)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Micturition urgency (尿意切迫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nephritis (腎炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nephropathy (腎症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Polyuria (多尿)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pyuria (膿尿)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Renal failure chronic (慢性腎不全)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Renal impairment (腎機能障害)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Renal vasculitis (腎血管炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Renal vein occlusion (腎静脈閉塞)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Stress urinary incontinence (腹圧性尿失禁)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Urethral stenosis (尿道狭窄)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Urinary incontinence (尿失禁)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	10	(2.0)	9	(1.8)	11	(2.2)	8	(1.6)	5	(1.0)	43	(1.7)
Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症)	2	(0.4)	8	(1.6)	7	(1.4)	4	(0.8)	5	(1.0)	26	(1.0)

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

表 3.12: 15　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with adverse events	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Epididymitis (精巣上体炎)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Erectile dysfunction (勃起不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	4	(0.2)
Prostatitis (前立腺炎)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.2)
Bartholinitis (バルトリン腺炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cervical cyst (子宮頚部嚢胞)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gynaecomastia (女性化乳房)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Postmenopausal haemorrhage (閉経後出血)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Prostatomegaly (前立腺腫大)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.1)
Vaginal prolapse (膣脱)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Congenital, familial and genetic disorders (先天性、家族性および遺伝性障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.6)	1	(0.2)	5	(0.2)
Atrial septal defect (心房中隔欠損症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Branchial cyst (鰓性嚢胞)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Factor II mutation (第ＩＩ因子突然変異)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Malformation biliary (胆管奇形)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Spinal muscular atrophy (脊髄性筋萎縮症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	42	(8.2)	39	(7.7)	53	(10.5)	42	(8.3)	40	(7.9)	216	(8.5)
Chest pain (胸痛)	10	(2.0)	13	(2.6)	10	(2.0)	8	(1.6)	9	(1.8)	50	(2.0)
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	10	(2.0)	4	(0.8)	8	(1.6)	8	(1.6)	9	(1.8)	39	(1.5)
Fatigue (疲労)	5	(1.0)	5	(1.0)	7	(1.4)	5	(1.0)	5	(1.0)	27	(1.1)
Pyrexia (発熱)	5	(1.0)	7	(1.4)	4	(0.8)	7	(1.4)	4	(0.8)	27	(1.1)
Chest discomfort (胸部不快感)	4	(0.8)	3	(0.6)	4	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.6)	14	(0.6)
Asthenia (無力症)	2	(0.4)	1	(0.2)	3	(0.6)	1	(0.2)	3	(0.6)	10	(0.4)
Inflammation (炎症)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.6)	0	(0.0)	5	(0.2)
Oedema (浮腫)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.2)
Pain (疼痛)	3	(0.6)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	7	(0.3)
Thirst (口渇)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.6)	1	(0.2)	2	(0.4)	6	(0.2)
Influenza like illness (インフルエンザ様疾患)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)	6	(0.2)
Local swelling (局所腫脹)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.4)	2	(0.4)	7	(0.3)

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

表 3.12: 15　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with adverse events	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Malaise (倦怠感)	2	(0.4)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	6	(0.2)
Nodule (小結節)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.1)
Adverse drug reaction (医薬品副作用)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Chills (悪寒)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cyst (嚢胞)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Death (死亡)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Device dislocation (医療機器位置異常)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)
Drowning (溺死)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Exercise tolerance decreased (運動耐性低下)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Facial pain (顔面痛)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Feeling hot (熱感)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
General physical health deterioration (全身健康状態低下)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Generalised oedema (全身性浮腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Implant site inflammation (埋込み部位炎症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Mass (腫瘤)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Medical device complication (医療機器合併症)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Microlithiasis (微石症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Mucosal dryness (粘膜乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Mucosal inflammation (粘膜の炎症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Multi-organ failure (多臓器不全)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Polyp (ポリープ)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Sensation of foreign body (異物感)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Sudden death (突然死)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Suprapubic pain (恥骨上痛)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Investigations (臨床検査)	25	(4.9)	20	(3.9)	21	(4.2)	26	(5.1)	28	(5.5)	120	(4.7)
Blood urine present (尿中血陽性)	1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.8)	4	(0.8)	3	(0.6)	13	(0.5)
Weight decreased (体重減少)	4	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	6	(0.2)

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

表 3.12: 15　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with adverse events	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Blood creatine phosphokinase increased (血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	3	(0.6)	2	(0.4)	2	(0.4)	2	(0.4)	1	(0.2)	10	(0.4)
Blood glucose increased (血中ブドウ糖増加)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	3	(0.6)	7	(0.3)
Blood pressure increased (血圧上昇)	3	(0.6)	3	(0.6)	3	(0.6)	3	(0.6)	1	(0.2)	13	(0.5)
Blood uric acid increased (血中尿酸増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.6)	1	(0.2)	4	(0.2)
Gamma-glutamyltransferase increased (γーグルタミルトランスフェラーゼ増加)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.6)	6	(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)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)	5	(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)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	4	(0.2)
Blood cholesterol increased (血中コレステロール増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.1)
Electrocardiogram QT prolonged (心電図ＱＴ延長)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	5	(0.2)
Electrocardiogram T wave inversion (心電図Ｔ波逆転)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	4	(0.2)
Electrocardiogram abnormal (心電図異常)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.1)
Eosinophil count increased (好酸球数増加)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)	5	(0.2)
Haemoglobin decreased (ヘモグロビン減少)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.1)
Hepatic enzyme increased (肝酵素上昇)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.1)
Albumin urine present (尿中アルブミン陽性)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Aortic bruit (大動脈雑音)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Blood bilirubin increased (血中ビリルビン増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Blood calcium increased (血中カルシウム増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Blood creatinine increased (血中クレアチニン増加)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Blood glucose abnormal (血中ブドウ糖異常)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Blood iron decreased (血中鉄減少)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Blood lactate dehydrogenase increased (血中乳酸脱水素酵素増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Blood potassium increased (血中カリウム増加)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Blood pressure decreased (血圧低下)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Blood pressure systolic increased (収縮期血圧上昇)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

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

表 3.12: 15　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with adverse events	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Blood urea increased (血中尿素増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)
Cardiac murmur (心雑音)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Chest X-ray abnormal (胸部Ｘ線異常)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Electrocardiogram PR prolongation (心電図ＰＲ延長)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Electrocardiogram ST segment depression (心電図ＳＴ部分下降)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Electrocardiogram T wave amplitude decreased (心電図Ｔ波振幅減少)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Electrocardiogram T wave biphasic (心電図２相性Ｔ波)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Electrocardiogram ambulatory abnormal (外来心電図異常)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Electrocardiogram low voltage (心電図低電位)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Glycosylated haemoglobin increased (グリコヘモグロビン増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Haemoglobin increased (ヘモグロビン増加)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Helicobacter test positive (ヘリコバクター検査陽性)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
International normalised ratio decreased (国際標準比減少)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
International normalised ratio fluctuation (国際標準比変動)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Laboratory test abnormal (臨床検査異常)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Liver function test abnormal (肝機能検査異常)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Low density lipoprotein increased (低比重リポ蛋白増加)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Neutrophil count increased (好中球数増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Occult blood (便潜血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Occult blood positive (便潜血陽性)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Oxygen saturation decreased (酸素飽和度低下)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Platelet count increased (血小板数増加)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

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

表 3.12: 15　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with adverse events	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Prostatic specific antigen increased (前立腺特異性抗原増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)
Red blood cell burr cells present (バーセル陽性)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Troponin T increased (トロポニンＴ増加)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Weight increased (体重増加)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
White blood cell count decreased (白血球数減少)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
White blood cell count increased (白血球数増加)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.1)
White blood cell morphology abnormal (白血球形態異常)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	45	(8.8)	43	(8.5)	45	(8.9)	38	(7.5)	52	(10.3)	223	(8.8)
Contusion (挫傷)	7	(1.4)	6	(1.2)	10	(2.0)	4	(0.8)	9	(1.8)	36	(1.4)
Fall (転倒)	8	(1.6)	6	(1.2)	8	(1.6)	6	(1.2)	10	(2.0)	38	(1.5)
Muscle strain (肉離れ)	3	(0.6)	2	(0.4)	3	(0.6)	1	(0.2)	5	(1.0)	14	(0.6)
Rib fracture (肋骨骨折)	3	(0.6)	2	(0.4)	5	(1.0)	4	(0.8)	4	(0.8)	18	(0.7)
Skeletal injury (骨格損傷)	0	(0.0)	5	(1.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.2)
Ligament sprain (靭帯捻挫)	2	(0.4)	4	(0.8)	4	(0.8)	2	(0.4)	2	(0.4)	14	(0.6)
Joint dislocation (関節脱臼)	3	(0.6)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	7	(0.3)
Laceration (裂傷)	2	(0.4)	3	(0.6)	2	(0.4)	1	(0.2)	3	(0.6)	11	(0.4)
Procedural pain (処置による疼痛)	2	(0.4)	3	(0.6)	1	(0.2)	3	(0.6)	1	(0.2)	10	(0.4)
Tendon rupture (腱断裂)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.6)	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.2)
Wound (創傷)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.6)	6	(0.2)
Abdominal injury (腹部損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Arthropod bite (節足動物咬傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	3	(0.1)
Arthropod sting (節足動物刺傷)	2	(0.4)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.2)
Excoriation (擦過傷)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
Foot fracture (足骨折)	2	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.2)
Humerus fracture (上腕骨骨折)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Limb injury (四肢損傷)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	4	(0.2)
Muscle rupture (筋断裂)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)

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

表 3.12: 15　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with adverse events	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Overdose (過量投与)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	5	(0.2)
Road traffic accident (交通事故)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.2)
Spinal compression fracture (脊椎圧迫骨折)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	4	(0.2)
Subcutaneous haematoma (皮下血腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Tooth fracture (歯牙破折)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	4	(0.2)
Accident (事故)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Accident at work (労働災害)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Accidental overdose (偶発的過量投与)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Acetabulum fracture (寛骨臼骨折)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Alcohol poisoning (アルコール中毒)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Animal bite (動物咬傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Animal scratch (動物による引っかき傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Ankle fracture (足関節部骨折)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Anxiety postoperative (術後不安)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Avulsion fracture (剥離骨折)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bone contusion (骨挫傷)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Chest crushing (胸部の圧挫傷)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Chest injury (胸部損傷)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Clavicle fracture (鎖骨骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Concussion (脳振盪)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Epicondylitis (上顆炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Exposure to toxic agent (毒性物質曝露)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)
Face injury (顔面損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Femoral neck fracture (大腿骨頚部骨折)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Femur fracture (大腿骨骨折)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.1)
Fibula fracture (腓骨骨折)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Forearm fracture (前腕骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)
Foreign body aspiration (異物誤嚥)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Fractured sacrum (仙骨骨折)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hand fracture (手骨折)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

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

表 3.12: 15　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with adverse events	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Head injury (頭部損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.1)
Heat exhaustion (熱疲労)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Heat stroke (熱射病)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hip fracture (股関節部骨折)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Incision site pain (切開部位痛)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Injury (損傷)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.1)
Joint injury (関節損傷)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.1)
Ligament injury (靱帯損傷)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Ligament rupture (靱帯断裂)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Liver contusion (肝挫傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lumbar vertebral fracture (腰椎骨折)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Meniscus injury (半月板損傷)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.2)
Muscle injury (筋損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Neck injury (頚部損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Patella fracture (膝蓋骨骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Periorbital haematoma (眼窩周囲血腫)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Post procedural constipation (処置後便秘)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Post procedural haematoma (処置後血腫)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Post procedural haemorrhage (処置後出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Post-traumatic neck syndrome (外傷後頚部症候群)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Procedural nausea (処置による悪心)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pubis fracture (恥骨骨折)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Scar (瘢痕)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Scratch (引っかき傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Seroma (漿液腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Skin injury (皮膚損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Skull fractured base (頭蓋底骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Soft tissue injury (軟部組織損傷)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Spinal fracture (脊椎骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Stab wound (刺創)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)

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

表 3.12: 15　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with adverse events	405	(79.4)	384	(75.7)	376	(74.3)	374	(73.6)	374	(73.8)	1913	(75.4)
Subdural haematoma (硬膜下血腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Thermal burn (熱傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)
Thoracic vertebral fracture (胸椎骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Tongue injury (舌損傷)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Traumatic fracture (外傷性骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Traumatic haematoma (外傷性血腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)
Traumatic haemorrhage (外傷性出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Upper limb fracture (上肢骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vascular pseudoaneurysm (血管偽動脈瘤)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Wrist fracture (手首関節骨折)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Surgical and medical procedures (外科および内科処置)	3	(0.6)	2	(0.4)	6	(1.2)	3	(0.6)	4	(0.8)	18	(0.7)
Tooth extraction (抜歯)	2	(0.4)	1	(0.2)	5	(1.0)	1	(0.2)	4	(0.8)	13	(0.5)
Cholecystectomy (胆嚢切除)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Colon polypectomy (結腸ポリープ切除)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lens extraction (水晶体摘出)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Sinus operation (副鼻腔手術)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Stent placement (ステント装着)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)

Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

表 3.12: 16　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 1237.6）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with related adverse events	37	(7.3)	38	(7.5)	38	(7.5)	32	(6.3)	37	(7.3)	182	(7.2)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	6	(1.2)	3	(0.6)	2	(0.4)	3	(0.6)	4	(0.8)	18	(0.7)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	3	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	7	(0.3)
Infection (感染)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Laryngitis (喉頭炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Lower respiratory tract infection (下気道感染)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pharyngitis (咽頭炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pneumonia (肺炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Rash pustular (膿疱性皮疹)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Sinobronchitis (副鼻腔気管支炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tonsillitis (扁桃炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Upper respiratory fungal infection (真菌性上気道感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(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)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Monocytosis (単球増加症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Immune system disorders (免疫系障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Type IV hypersensitivity reaction (４型過敏症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Endocrine disorders (内分泌障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Goitre (甲状腺腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.1)
Diabetes mellitus (糖尿病)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Dyslipidaemia (脂質異常症)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hyperuricaemia (高尿酸血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Psychiatric disorders (精神障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.4)	4	(0.2)
Insomnia (不眠症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)

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

表 3.12:16　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 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with related adverse events	37	(7.3)	38	(7.5)	38	(7.5)	32	(6.3)	37	(7.3)	182	(7.2)
Nightmare (悪夢)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Sleep disorder (睡眠障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nervous system disorders (神経系障害)	3	(0.6)	4	(0.8)	3	(0.6)	4	(0.8)	3	(0.6)	17	(0.7)
Dizziness (浮動性めまい)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	6	(0.2)
Headache (頭痛)	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.2)
Tremor (振戦)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.1)
Acute polyneuropathy (急性多発ニューロパチー)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cognitive disorder (認知障害)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Dysgeusia (味覚異常)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Hypoaesthesia (感覚鈍麻)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Sinus headache (副鼻腔炎に伴う頭痛)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Subdural hygroma (硬膜下ヒグローマ)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Eye disorders (眼障害)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	4	(0.2)
Dry eye (眼乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Eye pain (眼痛)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Macular oedema (黄斑浮腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Visual acuity reduced (視力低下)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vertigo (回転性めまい)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cardiac disorders (心臓障害)	4	(0.8)	5	(1.0)	3	(0.6)	6	(1.2)	2	(0.4)	20	(0.8)
Tachycardia (頻脈)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.2)
Angina pectoris (狭心症)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Atrial fibrillation (心房細動)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Atrial flutter (心房粗動)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Atrioventricular block first degree (第一度房室ブロック)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Atrioventricular block second degree (第二度房室ブロック)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Extrasystoles (期外収縮)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Myocardial infarction (心筋梗塞)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)

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

表 3.12:16　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 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with related adverse events	37	(7.3)	38	(7.5)	38	(7.5)	32	(6.3)	37	(7.3)	182	(7.2)
Palpitations (動悸)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.2)
Sinus bradycardia (洞性徐脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Vascular disorders (血管障害)	4	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	7	(0.3)
Hypertension (高血圧)	4	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)
Aortic aneurysm (大動脈瘤)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Aortic aneurysm rupture (大動脈瘤破裂)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Circulatory collapse (循環虚脱)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Labile hypertension (不安定高血圧)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	14	(2.7)	11	(2.2)	14	(2.8)	13	(2.6)	13	(2.6)	65	(2.6)
Cough (咳嗽)	2	(0.4)	5	(1.0)	4	(0.8)	4	(0.8)	6	(1.2)	21	(0.8)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	5	(1.0)	1	(0.2)	3	(0.6)	4	(0.8)	1	(0.2)	14	(0.6)
Dyspnoea (呼吸困難)	1	(0.2)	4	(0.8)	3	(0.6)	1	(0.2)	1	(0.2)	10	(0.4)
Dysphonia (発声障害)	2	(0.4)	1	(0.2)	3	(0.6)	3	(0.6)	1	(0.2)	10	(0.4)
Throat irritation (咽喉刺激感)	2	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	5	(0.2)
Dry throat (咽喉乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Epistaxis (鼻出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Haemoptysis (喀血)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Laryngeal pain (喉頭痛)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Organising pneumonia (器質化肺炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Snoring (いびき)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Sputum increased (喀痰増加)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Upper respiratory tract irritation (上気道刺激症状)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	10	(2.0)	9	(1.8)	10	(2.0)	6	(1.2)	5	(1.0)	40	(1.6)
Dry mouth (口内乾燥)	5	(1.0)	6	(1.2)	9	(1.8)	3	(0.6)	3	(0.6)	26	(1.0)
Constipation (便秘)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	5	(0.2)
Gastrooesophageal reflux disease (胃食道逆流性疾患)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)

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

表 3.12:16　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 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with related adverse events	37	(7.3)	38	(7.5)	38	(7.5)	32	(6.3)	37	(7.3)	182	(7.2)
Abdominal discomfort (腹部不快感)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Abdominal pain (腹痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Abdominal pain upper (上腹部痛)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cheilitis (口唇炎)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Diarrhoea (下痢)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Duodenal ulcer haemorrhage (出血性十二指腸潰瘍)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Dyspepsia (消化不良)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Eructation (おくび)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nausea (悪心)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Salivary gland enlargement (唾液腺腫大)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	1	(0.2)	4	(0.8)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.6)	9	(0.4)
Alopecia (脱毛症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Dermatitis (皮膚炎)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Eczema (湿疹)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hyperhidrosis (多汗症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Pruritus (そう痒症)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Rash (発疹)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Rash papular (丘疹性皮疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Rash pruritic (そう痒性皮疹)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Urticaria (蕁麻疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	0	(0.0)	4	(0.8)	1	(0.2)	5	(1.0)	2	(0.4)	12	(0.5)
Muscle spasms (筋痙縮)	0	(0.0)	3	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.6)	1	(0.2)	7	(0.3)
Back pain (背部痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Osteoporosis (骨粗鬆症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pain in extremity (四肢痛)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Spinal osteoarthritis (変形性脊椎症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	2	(0.4)	1	(0.2)	4	(0.8)	2	(0.4)	0	(0.0)	9	(0.4)
Dysuria (排尿困難)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.2)
Nephritis (腎炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)

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

表 3.12:16　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 1237.6）（続き）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N	Olo 5 (%)	Tio 2.5 N	Tio 2.5 (%)	Tio 5 N	Tio 5 (%)	T+O 2.5/5 N	T+O 2.5/5 (%)	T+O 5/5 N	T+O 5/5 (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	510	(100.0)	507	(100.0)	506	(100.0)	508	(100.0)	507	(100.0)	2538	(100.0)
Total with related adverse events	37	(7.3)	38	(7.5)	38	(7.5)	32	(6.3)	37	(7.3)	182	(7.2)
Polyuria (多尿)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Renal impairment (腎機能障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Urinary retention (尿閉)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.6)	1	(0.2)	1	(0.2)	8	(0.3)
Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症)	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.6)	1	(0.2)	1	(0.2)	8	(0.3)
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	2	(0.4)	3	(0.6)	4	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.6)	12	(0.5)
Thirst (口渇)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	4	(0.2)
Asthenia (無力症)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Chest discomfort (胸部不快感)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
Exercise tolerance decreased (運動耐性低下)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Fatigue (疲労)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Mucosal inflammation (粘膜の炎症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Investigations (臨床検査)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(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)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Weight decreased (体重減少)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
White blood cell morphology abnormal (白血球形態異常)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Overdose (過量投与)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Wound (創傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)

Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

表 3.12: 17　　死亡した患者の詳細（経過）試験 1237.6

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。

Type of Event:

- FATAL: Fatal Serious Adverse Events
- SAER: Drug-related or trial-related Serious Adverse Events
- SAELD: Serious Adverse Events leading to discontinuation
- SAE: All other Serious Adverse Events
- AELD: Non-Serious Adverse Events leading to discontinuation

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

概要

1237_0006_60043

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		60043	
Age (years) at study entry:	78	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	United States	**Site number:**		1102	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Acute respiratory failure	Fatal	26 Apr 翌年*	08 May 翌年*	20[redacted]-RU-00152BP (10)
Ventricular fibrillation	Fatal SAELD	26 Apr 翌年*	08 May 翌年*	20[redacted]-RU-00152BP (10)
Cardiac arrest	Fatal SAELD	26 Apr 翌年*	08 May 翌年*	20[redacted]-RU-00152BP (10)
Hypoxic-ischemic encephalopathy	SAE	26 Apr 翌年*	08 May 翌年*	20[redacted]-RU-00152BP (10)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	28 Nov 同年*	.
T+O 2.5/5	16 Dec [redacted]	25 Apr 翌年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号:60043）は, 78 歳, 白人男性の COPD 患者で, 同年* 年 11 月 28 日に米国の施設番号 1102 で同意取得した。治験登録時の体重は 81 kg, 身長は 182 cm であった。

COPD 罹病期間は 5 カ月, 喫煙歴は 61 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては, 抗生物質の投与が 0 クール, ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注）, 入院に至る救急外来の受診は 0 回, 緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.130 L（予測値に対する割合は 37.00%）, 1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 40.00%であった。

既往歴は, 高血圧（15年前* 年）, 高脂血症（6年前* 年より）, 冠動脈疾患（6年前* 年）, 末梢血管疾患（6年前* 年）, 跛行（左大腿動脈バイパス, 6年前* 年）, 2 型糖尿病（前年* 年 4 月 16 日より）, リウマチ熱（33年前* 年）, 及び勃起不全であった。

治験組入れ時の併用薬は, cilostazol（Pletal®）, amlodipine, fish oil, valsartan（Diovan®）, acetylsalicylic acid（Aspirin®）, simvastatin, 及び sertraline hydrochloride（Zoloft®）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

急性呼吸不全, 心室細動, 心停止, 低酸素性虚血性脳症

患者は [redacted] 年 12 月 16 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5/ 5 μg を投与開始した。

患者は喫煙歴 61 pack years であり, 高血圧 (15年前* 年), 高脂血症 (6年前* 年より), 2 型糖尿病 (前年* 年 4 月 16 日より), 及び冠動脈疾患 (6年前* 年) の既往を有していた。

治験薬の最終投与は 翌年* 年 4 月 25 日であった。

翌年* 年 4 月 26 日に起床し, 意識消失して床に転倒したため病院に運ばれた。入院に至る**心室細動**, 及び**心停止**の重篤な有害事象と診断された。同日 ([redacted] 年 4 月 26 日) に入院期間の延長に至る**急性呼吸不全**及び心停止後に無酸素性脳症 (基本語:**低酸素性虚血性脳症**) の重篤な有害事象が発現した。

心室細動及び心停止のため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

入院時に気管内挿管し, 機械的人工換気で生命維持した。また, 鼻腔栄養チューブ挿管し, 有害事象の治療として cisatracurium besylate (Nimbex®), midazolam (Versed®), fentanyl, dopamine, norepinephrine bitartrate (Levophed®), vasopressin, amiodarone, epinephrine, pantoprazole sodium (Protonix®), 及び enoxaparin sodium (Lovenox®) を投与された。

有害事象発現時に使用された併用薬は, 循環機能不全のための cilostazol (Pletal®) を, 高血圧のために amlodipine 及び valsartan (Diovan®), 心予防のための acetylsalicylic acid (Aspirin®), 高脂血症のために fish oil 及び simvastatin, 及びうつ病のための sertraline hydrochloride (Zoloft®) であった。

翌年* 年 5 月 4 日にホスピスに移された。

治験薬の最終投与 13 日後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に, 後遺症を伴って無酸素性脳症から回復したが, 同日 ([redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日) に死亡した。死因は心室細動及び心停止であった。剖検は実施されなかった。

治験担当医師は心室細動, 心停止, 心停止後の低酸素性虚血性脳症, 及び呼吸不全を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

概要

1237_0006_60052

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		60052	
Age (years) at study entry:	65	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	United States	**Site number:**		1102	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Conversion disorder	SAE	30 Mar 同年*	31 Mar 同年*	20[redacted]-RU-00124BP (2)
Metastases to central nervous system	Fatal SAELD	17 Jul 同年*	01 Oct 同年*	20[redacted]-RU-00410BP (12)
Chronic obstructive pulmonary disease	SAE	15 Aug 同年*	18 Aug 同年*	20[redacted]-RU-00410BP (12)
Leukocytosis	SAE	16 Aug 同年*	N/A	20[redacted]-RU-00410BP (12)
Lung neoplasm malignant	Fatal SAELD	17 Aug 同年*	01 Oct 同年*	20[redacted]-RU-00410BP (12)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	12 Jan 同年*	.
T+O 5/5	07 Feb [redacted]	17 Jul 同年*
Study termination	20 Aug 同年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：60052）は，65 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 1 月 12 日に米国の施設番号 1102 で同意取得した。治験登録時の体重は 81 kg，身長は 199 cm であった。

COPD 罹病期間は 4 年 0 カ月，喫煙歴は 84 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.960 L（予測値に対する割合は 23.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 31.00%であった。

既往歴は不安（3年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は，diazepam 及び fluticasone propionate（Flovent®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して fluticasone propionate-salmeterol xinafoate FDC（Seretide®）を 同年* 年 1 月 22 日まで投与された。

*：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

転換性障害，中枢神経系転移，慢性閉塞性肺疾患，白血球増加症，肺の悪性新生物

患者は [redacted] 年 2 月 7 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5/ 5 µg を投与開始した。

患者は不安（3年前* 年より）の既往及び 84 pack years の喫煙歴を有していた。

同年* 年 3 月 30 日に，言語不明瞭のため救急外来を受診し，一過性虚血発作と転換性障害が疑われたが，入院に至る**転換性障害**の重篤な有害事象と診断された。

頭部 CT スキャンで急性頭蓋内出血，ミッドラインシフト，慢性副鼻腔炎，頭蓋内動脈硬化疾患又は両側テント上白質内の散在性の低吸収領域は認められなかったが，微小血管症性変化が示唆された。

胸部 X 線及び心電図には大きな問題はなかった。頸動脈エコーでは左右の分岐点に非狭窄プラークを認め，左右内頸動脈は基本的に正常であった。理学療法評価及び作業療法評価は正常であった。

治験薬に関する処置は行わなかった。不安を diazepam で治療され，心予防及び高血圧のためにそれぞれ acetylsalicylic acid（Aspirin®）及び hydrochlorothiazide を投与された。

同年* 年 3 月 31 日に転換性障害から回復した。しかし，血圧上昇がみられ，慢性高血圧と診断されて退院した。

同年* 年 7 月 17 日に MRI の結果，原発部位不明の**中枢神経系転移**の重篤な有害事象と診断された。

有害事象の発現日（[redacted] 年 7 月 17 日）に中枢神経系転移のため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

放射線療法前の予防として dexamethasone（Decadron®）を投与された後，中枢神経系転移のため，全体で 3000 cGY の 10 クールの脳放射線療法が行われた。

治験薬の最終投与 29 日後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，息切れを訴えた。翌日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に緊急治療室を受診し，入院に至る COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）及び白血球増加症の重篤な有害事象と診断された。COPD の増悪の治療のため methylprednisolone sodium succinate（Solu-Medrol®）及び ipratropium bromide-salbutamol sulfate FDC（Breva®）を投与され，基礎疾患の COPD のために fluticasone propionate-salmeterol xinafoate FDC（Seretide®）を投与継続された。白血球増加症の治療は実施されなかった。

治験薬の最終投与 31 日後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に入院し，気管支鏡で**肺の悪性新生物**の重篤な有害事象とも診断された。気管支鏡検査中に fentanyl，lidocaine，及び midazolam を投与された。

治験薬の最終投与 32 日後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，COPD の増悪から回復した。

*：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

すべての有害事象発現時に使用されていた併用薬は，fluticasone propionate（Flovent®）であった。

治験薬の最終投与 76 日後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，患者は中枢神経系転移を伴う肺の悪性新生物のため死亡した。剖検は実施されなかった。

死亡時の白血球増加症の転帰は不明であった。

治験担当医師は転換性障害，COPD の増悪，中枢神経系転移，肺の悪性新生物，及び白血球増加症を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

概要

1237_0006_60182

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		60182	
Age (years) at study entry:	72	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	United States	**Site number:**		1105	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Chronic obstructive pulmonary disease	SAE	03 Aug 同年*	07 Aug 同年*	20[redacted]-RU-00368BP (5)
Pulmonary mass	SAELD	03 Aug 同年*	N/A	20[redacted]-RU-00368BP (5)
Death	Fatal	04 Apr 翌年*	04 Apr 翌年*	20[redacted]-RU-00459BP (2)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	21 Mar 同年*	.
Olodaterol 5.0	11 Apr [redacted]	09 Aug 同年*
Study termination	21 Aug 同年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：60182）は，72 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 3 月 21 日に米国の施設番号 1105 で同意取得した。治験登録時の体重は 61 kg，身長は 178 cm であった。

COPD 罹病期間は 6 年 0 カ月，喫煙歴は 56 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 1 クール，ステロイド剤の投与が 1 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.030 L（予測値に対する割合は 33.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 33.00%であった。

既往歴は，心筋梗塞，大動脈瘤（3年前* 年より），鉄欠乏性貧血（前年* 年 5 月 24 日），及び不眠症（7年前* 年より）であった。

治験組入れ時の併用薬は，fluticasone propionate（Flovent®），acetylsalicylic acid（Aspirin®），oxygen，及び vitamin B complex with C-folic acid-iron-zinc FDC（Tandem® plus）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

慢性閉塞性肺疾患，肺腫瘤，死亡

患者は[redacted]年 4 月 11 日から二重盲検でオロダテロール 5 μg を投与開始した。

同年* 年 8 月 3 日に息切れが増加し，入院に至る COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の重篤な有害事象と診断された。さらに，右肺上葉腫瘤（基本語：**肺腫瘤**）の重篤な有害事象とも診断され，入院期間の延長に至った。肺腫瘤から採取した培養は悪性ではなかった。

同日（[redacted]年 8 月 3 日）に右肺上葉肺炎（基本語：**大葉性肺炎**）の非重篤な有害事象も認めた。治験実施医療機関では結核の可能性を除外するため菌株報告を待っていた。

治療として COPD の増悪及び肺炎のために，methylprednisolone sodium succinate（Solu-Medrol®），salbutamol sulfate，ceftriaxone sodium（Rocefin®），guaifenesin，paracetamol（Tylenol®），azithromycin（Zithromax®），ipratropium bromide-albuterol sulphate FDC（Combivent®） paracetamol-codeine phosphate FDC（Panadeine Co®），cefuroxime axetil（Ceftin®），prednisone を投与された。基礎疾患の COPD のために fluticasone propionate（Flovent®），salbutamol 及び oxygen による治療が継続された。しかし，右肺上葉腫瘤の治療は実施されなかった。

同年* 年 8 月 7 日に COPD の増悪から回復した。

同年* 年 8 月 9 日に肺腫瘤のため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象はなかった。

治験薬の最終投与 235 日後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日に入院し，治験薬の最終投与 238 日後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日に原因不明により死亡した（基本語：**死亡**）。本有害事象の治療は行われなかった。剖検は実施されなかった。死亡前の直近に直腸癌と診断されたと報告された。

上記のすべての有害事象発現時に使用されていた併用薬は，acetylsalicylic acid（Aspirin®），vitamin B complex with C-folic acid-iron-zinc FDC（Tandem® plus），enoxaparin sodium（Lovenox®），sodium chloride，pantaprazole sodium sesquihydrate（Protonix®），fluconazole（Dilflucan®），及び zolpidem tartrate（Ambien®）であった。

死亡時の右肺上葉腫瘤の転帰は不明であった。

治験担当医師は COPD の増悪，右肺上葉腫瘤，及び死亡を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

概要

1237_0006_60186

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		60186	
Age (years) at study entry:	72	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	United States	**Site number:**		1105	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Pneumonia	SAE	22 May 同年*	24 May 同年*	20[redacted]-RU-00207BP (9)
Chronic obstructive pulmonary disease	Fatal	25 Sep 同年*	25 Sep 同年*	20[redacted]-RU-00618BP (7)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	26 Apr 同年*	.
T+O 5/5	17 May [redacted]	22 May 同年*
Study termination	29 May 同年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：60186） は，72 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 4 月 26 日に米国の施設番号 1105 で同意取得した。治験登録時の体重は 76 kg，身長は 180 cm であった。

COPD 罹病期間は 9 年 0 カ月，喫煙歴は 110 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 1 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.720 L（予測値に対する割合は 23.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 36.00%であった。

既往歴は，気管支炎（同年* 年 3 月 12 日），心筋梗塞の前歴，高脂血症（9年前* 年），高血圧（13年前* 年），冠動脈疾患（13年前* 年），左心室肥大（3年前* 年 2 月 13 日），憩室症（14年前* 年），腹部大動脈瘤（12年前* 年 6 月 1 日），便秘（12年前* 年），胃食道逆流疾患（12年前* 年），甲状腺機能低下症（3年前* 年 2 月 18 日），間欠性腎結石（42年前* 年），右腎嚢胞（6年前* 年），Lipitor®アレルギー，脂漏性皮膚炎（前年* 年 4 月 29 日），肘頭部滑液包炎（前年* 年 11 月 9 日），勃起不全（継続中），時折の頭痛（12年前* 年），及びうつ病（13年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は perindopril erbumine（Aceon®），levothyroxine sodium（Synthroid®），及び acetylsalicylic acid（Aspirin®）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

肺炎，慢性閉塞性肺疾患

患者は[redacted]年 5 月 17 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5/ 5 μg を投与開始した。

同年* 年 5 月 22 日に治験中止し，治験薬の最終投与を行った。

同日（[redacted]年 5 月 22 日）に入院に至る市中肺炎（基本語：肺炎）の重篤な有害事象と診断された。

治療として肺炎のために ceftriaxone sodium 及び azithromycin を，ステロイドによる高血糖のために insulin aspart（NovoLog® FlexPen®）を，脱水のために sodium chloride（normal saline）を，COPD の増悪のために酸素，salbutamol-ipratropium，prednisone，fluticasone propionate-salmeterol xinafoate FDC（Seretide®），methylprednisolone sodium succinate（Solu-Medrol®）を，予防のために glyceryl trinitrate（Nitrostat®），heparin，及び omeprazole を，及び低カリウム血症のために potassium chloride を投与された。

同年* 年 5 月 24 日に肺炎から回復した。

治験薬の最終投与 126 日後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，COPD（基本語：慢性閉塞性肺疾患）のため自宅で死亡した。治療は行われなかった。

有害事象発現時に使用されていた併用薬は，perindopril erbumine（Aceon®），levothyroxine sodium（Synthroid®），及び acetylsalicylic acid（Aspirin®）であった。

剖検は実施されず，同年* 年 11 月 21 日に受け取った死亡診断書で死因が COPD であることが確認された。

治験担当医師は市中感染肺炎及び COPD による死亡を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

概要

1237_0006_60367

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		60367	
Age (years) at study entry:	68	**Sex:**	Female	**Race:**	White
Country:	United States	**Site number:**		1110	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Sepsis	SAE	10 Jun 同年*	14 Jun 同年*	20[redacted]-RU-00232BP (8)
Coronary artery disease	SAELD	15 Jun 同年*	18 Jun 同年*	20[redacted]-RU-00609BP (6)
Shock	Fatal	18 Jun 同年*	18 Jun 同年*	20[redacted]-RU-00609BP (6)
Hypotension	Fatal	18 Jun 同年*	18 Jun 同年*	20[redacted]-RU-00609BP (6)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	09 Jan 同年*	.
Olodaterol 5.0	26 Jan[redacted]	08 Jun 同年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：60367）は，68 歳，白人女性の COPD 患者で，同年* 年 1 月 9 日に米国の施設番号 1110 で同意取得した。治験登録時の体重は 93 kg，身長は 161 cm であった。

COPD 罹病期間は 9 年 0 カ月，喫煙歴は 78 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 1 クール，ステロイド剤の投与が 1 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.930 L（予測値に対する割合は 45.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 46.00%であった。

既往歴は，高脂血症（9年前* 年），高コレステロール血症（9年前* 年），高血圧（17年前* 年），狭心症（17年前* 年），冠動脈疾患（冠動脈バイパス移植，9年前* 年），肺炎，慢性副鼻腔炎（27年前* 年），アレルギー性鼻炎（8年前* 年），胃食道逆流疾患（5年前* 年），食道裂孔ヘルニア（5年前* 年 11 月），便秘（4年前* 年），腸内ガス（24年前* 年），過敏性腸症候群（12年前* 年），慢性尿酸血症（同年* 年 1 月 12 日），腎嚢胞，緊張性尿失禁（5年前* 年 5 月），類線維腫（27年前* 年），marcillin に対するアレルギー，蜂巣炎，両腕斑状出血，慢性腰痛（24年前* 年），側弯症，関節炎（12年前*），下肢痙攣（7年前* 年），末梢性浮腫（9年前* 年），変性椎間板疾患（12年前* 年），子宮摘出，閉経，圧迫神経（5年前* 年 11 月），不眠症（5年前* 年），ニューロパチー（7年前* 年），及び間欠性頭痛であった。

治験組入れ時の併用薬は，gabapentin（Neurontin®），simvastatin，acetylsalicylic acid（Aspirin®），lisinopril，tramadol hydrochloride（Ultram®），omeprazole（Prilosec®），meloxicam（Mobic®），furosemide（Lasix®），multivitamins，acetaminophen-hydrocodone FDC（Vicodin®），glyceryl trinitrate，fluticasone propionate（Flonase®），及び vitamin B_{12}，paracetamol（Tylenol®），及び sodium bicarbonate-sodium chloride FDC（Nisita®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して fluvoxamine maleate（Relafin®）を 同年* 年 1 月まで，ipratropium bromide（Atrovent®）を 同年* 年 1 月 9 日から 同年* 年 1 月 25 日まで，及び meloxicam（Mobic®）を 同年* 年 1 月から治験期間中投与された。

*：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

敗血症，冠動脈疾患，ショック，低血圧

患者は [redacted] 年 1 月 26 日から二重盲検でオロダテロール 5 μg を投与開始し，最終投与日は 同年* 年 6 月 8 日であり，治験実施計画書に従って治験を完了した。

患者は蜂巣炎の既往を有していた。

治験薬の最終投与 2 日後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，蜘蛛咬傷による感染性炎症を発現し入院した。同日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），メチシリン耐性*黄色ブドウ球菌*（MRSA）陽性膿瘍の非重篤な有害事象を右内腿に認め（基本語：**ブドウ球菌性膿瘍**），**敗血症**の重篤な有害事象に至った。敗血症は精神状態変化及び急性腎不全とともにみられた。治療薬として lorazepam（Ativan®），clindamycin，vancomycin，morphine，imipinem-cilastatin FDC（Primaxin®），acetaminophen-hydrocodone FDC（Vicodin®），silver（Arglaes® powder），haloperidol（Haldol®），及び sulfamethoxazole-trimethoprim FDC（Bactrim®）を投与された。

治験薬の最終投与 6 日後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，敗血症から回復し安定した状態で退院した。

患者は高脂血症（9年前* 年），高コレステロール血症（9年前* 年），高血圧（17年前* 年），狭心症（17年前* 年），冠動脈疾患（冠動脈バイパス移植，9年前* 年），及び左心カテーテルでの右冠動脈の 50%狭窄（5年前* 年）の既往を有していた。心不全の既往はなかった。

治験薬の最終投与 7 日後の翌日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），息切れ，体温上昇，悪心，及び胸部圧迫感を訴え救急外来を受診した。入院に至る冠動脈疾患の悪化（基本語：**冠動脈疾患**）の重篤な有害事象と診断された。本有害事象発現時に，MRSA 感染の治療を受けていた。

治験薬の最終投与の 10 日後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，ステントによる経皮的冠動脈形成術が実施され，ICU に移され，冠動脈疾患から回復した。

治療薬として，acetylsalicylic acid（Aspirin®），glyceryl trinitrate，morphine，ondansetron hydrochloride（Zofran®），heparin，furosemide（Lasix®），labetolol，phenylephrine，amiodarone，clopidogrel bisulfate（Plavix®），clorazepate dipotassium（Tranxene®），diphenhydramine hydrochloride（Benadryl®），eptifibatide（Integrilin®），fentanyl（Sublimaze®），midazolam hydrochloride（Versed®）及び sodium bicarbonate を投与された。

治験薬は冠動脈疾患のため投与中止された。治験薬の投与中止に至った他の有害事象は報告されなかった。

同日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に，左心カテーテル後の低血圧ショック（基本語：**低血圧**）及びショック（基本語：**ショック**），左心カテーテル後の重篤な有害事象を発現した。治療のため新鮮凍結血漿及び濃厚赤血球を投与された。同日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に，心停止を発現し，低血圧ショックのため死亡した。

治験担当医師は左心カテーテルで併発した低血圧ショックのため死亡したと結論した。剖検は

*：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

実施されなかった。

有害事象発現時に使用されていた併用薬は，gabapentin（Neurontin®），simvastatin，acetylsalicylic acid（Aspirin®），lisinopril，tramadol hydrochloride（Ultram®），omeprazole（Prilosec），furosemide（Lasix®），multivitamin，acetaminophen-hydrocodone FDC（Vicodin®），glyceryl trinitrate，fluticasone propionate（Flonase®），及び vitamin B_{12}，paracetamol（Tylenol®），cyclobenzaprine hydrochloride（Flexaril®），famotidine（Pepcid®），enoxaparin sodium（Lovenox®）及び sodium bicarbonate-sodium chloride（Nisita®）であった。

死亡時の右内腿の MRSA 陽性膿瘍の転帰は不明であった。

治験担当医師は敗血症，冠動脈疾患の悪化，低血圧ショック，及びショックを治験薬との関連なしと判断した。

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

概要

1237_0006_61160

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		61160	
Age (years) at study entry:	58	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	United States	**Site number:**		1130	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Cardiac arrest	Fatal SAELD	02 Sep 翌年*	02 Sep 翌年*	20[redacted]-RU-00451BP (3)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	01 Dec 同年*	.
Olodaterol 5.0	22 Dec [redacted]	01 Sep 翌年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：61160）は，58 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 12 月 1 日に米国の施設番号 1130 で同意取得した。治験登録時の体重は 106 kg，身長は 170 cm であった。

COPD 罹病期間は 7 年 0 カ月，喫煙歴は 36 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 1 クール，ステロイド剤の投与が 2 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.290 L（予測値に対する割合は 41.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 37.00%であった。

既往歴は，高血圧（36年前* 年），高コレステロール血症（9年前* 年），睡眠時無呼吸（前年* 年），胃食道逆流疾患（8年前* 年），性腺機能低下（同年* 年 6 月），膝関節炎（前年* 年），慢性背部痛（3年前* 年），慢性頭痛（前年* 年），慢性疲労（前年* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は，rosuvastatin calcium（Crestor®），omeprazole（Prilosec®），budesonide（Pulmicort®），hydrochlorothiazide，及び lisinopril 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

心停止

患者は[redacted]年 12 月 22 日から二重盲検でオロダテロール 5 μg を投与開始し，最終投与日は 翌年* 年 9 月 1 日であった。

患者は高血圧（36年前* 年）及び高コレステロール血症（9年前* 年）の既往を有していた。

翌年* 年 9 月 2 日に，無反応であったことから救急医療技師が呼ばれた。検査で無反応心停止（基本語：**心停止**）を認めた。病院に運ばれたが，到着時に死亡と診断された。臨床検査，心電図検査，画像検査は実施されなかった。無反応心停止の治療は行われなかった。

剖検は実施されず，死因は無反応心停止と報告された。

有害事象発現時に使用されていた併用薬は，budesonide（Pulmicort®），hydrochlorothiazide，lisinopril，omeprazole（Prilosec®），及び rosuvastatin calcium（Crestor®）であった。

治験担当医師は無反応心停止を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

概要

1237_0006_61398

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		61398	
Age (years) at study entry:	54	**Sex:**	Female	**Race:**	White
Country:	United States	**Site number:**		1135	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Alcohol poisoning	AELD	21 Oct 同年*	21 Oct 同年*	20[redacted]-RU-00648BP (3)
Hemorrhage intracranial	Fatal SAELD	21 Oct 同年*	23 Oct 同年*	20[redacted]-RU-00583BP (3)
Head injury	AELD	21 Oct 同年*	23 Oct 同年*	20[redacted]-RU-00583BP (3)
Fall	AELD	21 Oct 同年*	21 Oct 同年*	20[redacted]-RU-00583BP (3)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	26 Sep 同年*	.
Tio 5	15 Oct [redacted]	21 Oct 同年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：61398）は，54 歳，白人女性の COPD 患者で，同年* 年 9 月 26 日に米国の施設番号 1135 で同意取得した。治験登録時の体重は 61 kg，身長は 168 cm であった。

COPD 罹病期間は 1 カ月，喫煙歴は 46 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.900 L（予測値に対する割合は 71.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 67.00%であった。

既往歴は，慢性咳嗽（22年前* 年より），肺炎（14年前* 年），季節性アレルギー（6年前* 年より），子宮摘出（30年前* 年），子宮癌（30年前* 年），片頭痛（38年前* 年より），近視（46年前* 年より），聴力低下（2年前* 年より），股関節痛（3年前* 年より）であった。

治験組入れ時の併用薬は，acetaminophen-aspirin-caffeine FDC（Goody's® powder）及び acetylsalicylic acid（Aspirin®）であった。

アルコール中毒，頭蓋内出血, 頭部損傷，転倒

患者は[redacted] 年 10 月 15 日から二重盲検でチオトロピウム 5 µg を投与開始した。

同年* 年 10 月 21 日にアルコール中毒（基本語：**アルコール中毒**），**転倒**（アルコール中毒に起因），**頭部損傷**（転倒に起因）の非重篤な有害事象を発現した。

同日（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にアルコール中毒及び転倒から回復した。

2 日後（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に，無反応となり病院に連れられ，正中線の 3～4 mm の偏位を伴う**頭蓋内出血**（実質内前頭出血）の重篤な有害事象と診断された。

*：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

アルコール中毒，頭蓋内出血，頭部損傷，及び転倒のため，治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

精神状態変化のため挿管され，他院に移された後，神経外科で精密検査を実施したところ，前頭出血が確認された。損傷の程度のため，患者はさらなる介入を拒否し，モルヒネによる緩和ケアが行われ，抜管された。予後不良のため，さらなる観血的処置を家族は拒否した。転倒に起因する頭部損傷及び頭蓋内出血の治療は行われなかった。

同日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に，後遺症を伴って頭部損傷（アルコール中毒に起因）から回復した。

同年* 年 10 月 23 日に，ほどなく抜管され死亡と診断された。剖検が実施され，死因は頭蓋内出血と報告された。

有害事象発現時に使用されていた併用薬は，acetaminophen-aspirin-caffeine FDC（Goody's® powder）及び acetylsalicylic acid（Aspirin®）であった。

治験担当医師はアルコール中毒，頭蓋内出血，頭部損傷，及び転倒を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

概要

1237_0006_61726

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		61726	
Age (years) at study entry:	63	**Sex:**	Female	**Race:**	White
Country:	Belgium	**Site number:**		32005	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Small cell lung cancer	Fatal SAELD	18 Dec 同年*	04 Mar 翌年*	20[redacted]-RD-00871EU (14)
Pneumonia	SAE	05 Jan 翌年*	15 Jan 翌年*	20[redacted]-RD-00871EU (14)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	20 Jul 同年*	.
T+O 5/5	06 Aug [redacted]	06 Jan 翌年*
Study termination	01 Feb 翌年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：61726）は，63 歳，白人女性の COPD 患者で，同年* 年 7 月 20 日にベルギーの施設番号 32005 で同意取得した。治験登録時の体重は 60 kg，身長は 177 cm であった。

COPD 罹病期間は 6 年 0 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，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.740 L（予測値に対する割合は 62.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 40.00%であった。

既往歴は，コレカルシフェロール機能不全（同年* 年 2 月 6 日），コレステロール増加（再発）（同年* 年 12 月 10 日），食欲不振（5年前* 年 6 月），骨減少症（同年* 年 1 月 17 日），外反母趾（左足手術）（5年前* 年 1 月 15 日），左肩骨折（5年前* 年 4 月 12 日），左転子骨折（4年前* 年 6 月 21 日），閉経（6年前* 年 6 月），うつ病（43年前* 年），不眠症（再発）（10年前* 年），不安（再発）（17年前* 年），白内障手術（29年前* 年 12 月）であった。

治験組入れ時の併用薬は，valproate sodium（Depakene®），escitalopram oxalate（Sipralexa®），alprazolam（Xanax®），zolpidem，及び mirtazapine（Remergon®）であった。

小細胞肺癌，肺炎

患者は [redacted] 年 8 月 6 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5/ 5 μg を投与開始した。

同年* 年 9 月 29 日に**気管支炎**（非重篤な有害事象），及び COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）（非重篤な有害事象）を発現し初回報告で報告された。治験薬に関する処置は行わなかった。治療として気管支炎のため bromhexine hydrochloride（Bisolvon®）を，及び COPD の増悪のために salbutamol（Ventolin®）を投与された。

*：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

有害事象発現時に併用薬として，フラップ手術のに対して chlorhexidine diacetate-retinol palmitate FDC（Neo-Cutigenol®）を，腕創傷に対し fusidate sodium（Fucidin®）が使用されていた。同年* 年 11 月 1 日に気管支炎及び COPD の増悪から回復した。

同年* 年 11 月 20 日に**呼吸困難**の非重篤な有害事象を発現した。治験薬に関する処置は行わなかった。本有害事象の治療のため salbutamol（Ventolin®）を投与された。

また，後に診断された肺炎のため，同年* 年 11 月 20 日から疲労及び COPD の増悪を発現したとも報告された。

同年* 年 12 月 10 日に，臨床検査で，LDH，カルシウム，好中球，D-ダイマー，GGT，CRP，及びコレステロールの増加がみられた（臨床検査値の報告なし）。同日（[redacted] 年 12 月 10 日）に，胸部 X 線が実施され，**肺炎**の非重篤な有害事象と診断された。本有害事象の発現日（[redacted] 年 12 月 10 日）に，**腫瘍随伴症候群**の非重篤な有害事象とも診断された。治験薬に関する処置は行わなかった。治療として，肺炎のために amoxicillin-clavulanate potassium FDC（Augmentin®）を投与し，腫瘍随伴症候群のために化学療法が実施された。同年* 年 12 月 17 日に肺炎から回復した。

同年* 年 12 月 18 日に，CT スキャン及び気管支鏡で肺癌（基本語：**小細胞癌**）ステージ IV の重篤な有害事象と診断された。本事象は医学的判断に基づき重篤とした。さらに，同年* 年 12 月 21 日の腹部 CT 及び頭蓋内 CT，同年* 年 12 月 27 日の心超音波検査及び骨スキャンを含むいくつかの検査が実施され，最終診断は生検によって小細胞肺癌ステージ T4N3M1（腫瘍，結節，転移）と確認された。治療として，肺癌のために cisplatin 及び etoposide を，予防として tropisetron hydrochloride（Novaban®），furosemide（Lasix®），potassium chloride（KCl），及び dexamethasone を投与された。また，気管支鏡検査のため lidocaine hydrochloride を，化学療法のため folic acid（Folavit®）を，及び禁煙のため varenicline tartrate（Champix®）を投与された。

翌年* 年 1 月 3 日に化学療法による**悪心**の非重篤な有害事象を発現した。治験薬に関する処置は行わなかった。悪心の治療として domperidone（Motilium®）及び aprepitant（Emend®）を投与された。同日（[redacted] 年 1 月 3 日）から 16 日間入院した。

入院中の 翌年* 年 1 月 4 日に COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の 2 回目の非重篤な有害事象を発現した。治療として ipratropium bromide-albuterol FDC（Combivent®），oxygen，budesonide（Pulmicort®），ipratropium bromide（Atrovent®），methylprednisolone sodium succinate（Solumedrol®）を投与され，筋肉痛のため tetrazepam（Myolastan®）も投与された。

翌年* 年 1 月 5 日に，癌の進行再発のため，右胸水増加（基本語：**胸水**），**癌性リンパ管症**，及び**上大静脈症候群**の非重篤な有害事象を認めた。また，左**肺炎**の重篤な有害事象も発現し，これは入院期間の延長に至り，無治療では短期で生命を脅かすとされた。菌株は*大腸菌*を認め，抗生剤に多敏感（反応性）であった。治療として，肺炎のため amoxicillin-clavulanate potassium FDC（Augmentin®）を投与され，癌性リンパ管症及び上大静脈症候群のため化学療法が実施された。また，胸水の治療のため胸水排液が行われた。小細胞肺癌は新生細胞を伴う胸水のためステージ IV と診断されたと報告されている。

翌年* 年 1 月 6 日に，癌の進行のため右肺下縁の気管支狭窄（基本語：**気管支狭窄**）の非重篤な

*：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

有害事象も認め，化学療法で治療された。

本有害事象の発現日（[redacted] 年 1 月 6 日）に，小細胞肺癌及び非常に重大な全身状態低下のため，治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止後も小細胞肺癌ステージ IV は改善しなかった。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

入院中であった，治験薬の最終投与の翌日の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，炭酸ガスナルコーシス及び肺炎のため，急性呼吸機能不全（基本語：**急性呼吸不全**）の非重篤な有害事象を認めた。本有害事象の発現日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に，挿管，機械的人工換気が行われ，ICU に移され経腸栄養補給された。また，急性呼吸機能不全のため，morphine，nitrazepam（Dormicum®）を投与された。

同日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に心不全の疑い（基本語：**心不全**）の非重篤な有害事象も認め，治療のため furosemide（Lasix®）を投与され，また予防のため enoxaparin sodium（Clexane®）も投与された。

治験薬の最終投与 2 日後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に慢性動脈性高血圧症（基本語：**高血圧**）の非重篤な有害事象を認め（血圧所見の報告なし），治療のため nicardipine hydrochloride（Rydene®），amlodipine besilate（Amlor®）及び perindopril erbumine（Coversyl®）を投与された。

治験薬の最終投与 5 日後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，抜管後に非集中的機械的人工換気におかれ侵襲的補助換気が行われ，急性呼吸不全から回復した。

同日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に，非集中的機械的人工換気後，虚脱のため，急性動脈性低血圧症（基本語：**低血圧**）の非重篤な有害事象を認めた（血圧所見の報告なし）。治療が実施され（治療内容は不明），低血圧から回復した。

翌年* 年 1 月 15 日に左肺炎から，翌年* 年 1 月 16 日に心不全，上大静脈症候群，及び COPD 増悪の 2 回目の発作から回復した。COPD のため，fluticasone propionate-salmeterol xinafoate FDC（Seretide®）及び tiotropium（Spiriva®）を投与開始された。

治験薬の最終投与 11 日後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，化学療法のため，グレード 3 の**貧血**，腎機能不全（基本語：**腎不全**），及び**低カリウム血症**（臨床検査値の報告なし）の非重篤な有害事象を認めた。翌年* 年 1 月 17 日にクレアチニンは 50.9，血中尿素窒素は 9.1 であった。貧血及び腎不全は化学療法に起因していた。同日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に再度入院し，腎機能不全の治療のため potassium gluconate を投与された。低カリウム血症も治療された（治療内容不明）。治験薬の最終投与 12 日後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に腎不全から回復し，酸素療法を受けて退院した。

治験薬の最終投与 23 日後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，呼吸困難のため再度入院し，貧血のため赤血球を 2 単位輸血された。同日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に 1300 mL の胸水排液も行われた。

治験薬の最終投与 24 日後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に**尿路感染**の非重篤な有害事象を発現し，cefuroxime（Zinacef®）を投与された。同日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の心電図所見が異常（所見の報告なし）で，**狭心症**の非重篤な有害事象の診断に至った。心臓専門医により心電図異常は貧血及び感染症に起因と報告された。心血管予防のため acetylsalicylic acid（Cardioaspirin®）を投与さ

*：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

れた。入院 3 日後に退院した。

治験薬の最終投与 57 日後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に小細胞肺癌ステージ IV のため死亡した。剖検は実施されなかった。

すべての有害事象発現時に使用されていた併用薬は，valproate sodium（Depakine®），escitalopram oxalate（Sipralexa®），alprazolam（Xanax®），zolpidem，及び mirtazapine（Remergon®）であった。

死亡時には，呼吸困難，腫瘍随伴症候群，悪心，胸水，癌性リンパ管症，気管支狭窄，高血圧，貧血，低カリウム血症，尿路感染及び狭心症は継続していた。

治験担当医師は小細胞肺癌を治験薬との関連なしと判断した。

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

概要

1237_0006_61761

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		61761	
Age (years) at study entry:	65	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Belgium	**Site number:**		32006	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Coronary artery disease	SAE	10 Jul 同年*	N/A	20[redacted]-RD-00410EU (13)
Cardiac arrest	Fatal SAELD	23 Jan 翌年*	23 Jan 翌年*	20[redacted]-RD-00097EU (8)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	08 May 同年*	.
Tio 5	10 Jul [redacted]	23 Jan 翌年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：61761）は，65 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 5 月 8 日にベルギーの施設番号 32006 で同意取得した。治験登録時の体重は 76 kg，身長は 168 cm であった。

COPD 罹病期間は 7 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，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.580 L（予測値に対する割合は 56.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 38.00%であった。

既往歴は，高コレステロール血症グレード 1（4年前* 年 9 月 2 日），高トリグリセリド血症グレード 1（4年前* 年 9 月 2 日），肥満グレード 2（6年前* 年 11 月 23 日），肺過誤腫（7年前* 年より），左胸膜炎（53年前* 年），慢性鼻閉塞（7年前* 年），肺気腫（7年前* 年より），顎の骨折（19年前* 年），円盤状ヘルニア（21年前* 年），左肋間神経痛（間欠性）（12年前* 年より），不安（9年前* 年より），及び耳鳴（9年前* 年より）であった。糖尿病はなかった。

治験組入れ時の併用薬は，alprazolam（Docalprazo®），tramadol-paracetamol FDC（Zaldiar®），ibuprofen（Brufen®），及び tetrazepam（Myolastan®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して indacaterol maleate（Onbrez®）を 同年* 年 5 月 31 日まで，及び piroxicam（Feldene®）を 同年* 年 6 月 6 日から 同年* 年 6 月 29 日まで投与された。

*：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

冠動脈疾患，心停止

同年* 年 6 月 15 日に，患者は前胸部に広がる左肩痛（基本語：**筋骨格痛**）の非重篤な有害事象を発現した。治療として ibuprofen（Brufen®），tramadol-paracetamol FDC（Zaldiar®），及び tetrazepam（Myolastan®），paracetamol（Dafalgan®），clonazepam（Rivotril®），methylprednisolone acetate（Depo-Medrol®），tramadol，kinesitherapy，及び ibuprofen（Nurofen®）を投与された。左肩痛のための多数の鎮痛剤の投与，及び抗炎症療法と理学療法の実施にもかかわらず，疼痛は継続した。

同年* 年 6 月 29 日に救急病棟で心電図検査が行われたが正常であった。

[redacted] 年 7 月 10 日から二重盲検でチオトロピウム 5 µg を投与開始した。

同日（[redacted] 年 7 月 10 日）に，心電図変化として非症候性の T 波逆転を認めたと報告された。このため心臓内科を受診し，負荷試験が実施されたが心電図は正常であった。入院に至る右冠動脈症（基本語：**冠動脈疾患**）の重篤な有害事象と診断された。治験薬に関する処置は行わなかった。同年* 年 7 月 13 日に冠動脈造影で無症候性虚血の疑いが示唆された。血管形成の適応でなく，治療は molsidomine（Coruno），acetylsalicylic acid（Cardioaspirin），及び diazepam のみで行われた。同年* 年 7 月 14 日に退院した。有害事象発現時に使用された併用薬は piroxicam（Feldene®）であった。

同年* 年 1 月 23 日に，理学療法士に受診時に**心停止**の重篤な有害事象がみられたと家族より報告された。蘇生術が実施されたが状態は改善されなかった。同日（[redacted] 年 1 月 23 日）に心停止のため死亡し，この日に治験薬の最終投与が行われた。剖検は実施されなかった。

心死亡及び冠動脈疾患発現時に使用されていた併用薬は，malprazolam（Docalprazo®）であった。

死亡時に冠動脈疾患及び筋骨格痛は継続していた。

治験担当医師は冠動脈疾患及び心停止を治験薬との関連なしと判断した。心停止の因果関係の判断は，心停止が冠動脈疾患と関連している可能性が高いという考えに基づいた。治験担当医師は心停止と治験薬の関連は不明瞭であるとも報告した。

*：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

概要

1237_0006_61939

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		61939	
Age (years) at study entry:	73	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Belgium	**Site number:**		32010	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Chest pain	SAE	15 Jul 翌年*	16 Jul 翌年*	20[redacted]-RD-00643EU (1)
Enteritis	SAE	15 Jul 翌年*	22 Jul 翌年*	20[redacted]-RD-00643EU (1)
Cerebral hemorrhage	Fatal	12 Sep 翌年*	12 Sep 翌年*	20[redacted]-RD-00844EU (1)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	26 Jul 同年*	.
Olodaterol 5.0	17 Aug[redacted]	20 Aug 翌年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：61939）は，73 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 7 月 26 日にベルギーの施設番号 32010 で同意取得した。治験登録時の体重は 98 kg，身長は 177 cm であった。

COPD 罹病期間は 1 年 7 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，抗生物質の投与が 1 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 2.120 L（予測値に対する割合は 71.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 53.00%であった。

既往歴は，高コレステロール血症（17年前* 年），動脈性高血圧症（2年前* 年 12 月 1 日），虚血性心疾患（17年前* 年），不整脈，慢性心房細動（13年前* 年 7 月），脳血管発作（9年前* 年 11 月），胃潰瘍（47年前* 年），糖尿病（17年前* 年），てんかん（8年前* 年 1 月）及び不眠症（31年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は，simvastatin（Zocor®），fenofibrate（Lipanthyl®），diltiazem hydrochloride（Progor®），metoprolol succinate（Selozok®），ramipril（Tritace®），bumetanide（Burinex®），omeprazole，metildigoxin（Lanitop®），molsidomine（Coruno®），metformin hydrochloride（Glucophage®），phenprocoumon（Marcoumar®），phenytoin sodium（Diphantoine®），gliclazide（Unidiamicron®），triazolam（Halcion®），及び fluticasone propionate（Flixotide®）であった。

また，高血圧のため diltiazem hydrochloride（Progor®），metoprolol succinate（Selozok®）及び ramipril（Tritace®）を，虚血性心疾患のため metildigoxin（Lanitop®）及び molsidomine（Coruno®）を，及び慢性心房細動のため phenprocoumon（Marcoumar®）を投与継続された。

スクリーニング中には上記に追加して，ipratropium bromide（Atrovent®）を 同年* 年 7 月 26 日から 同年* 年 8 月 16 日まで投与された。

*：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

胸痛，小腸炎，脳出血

患者は[redacted]年 8 月 17 日から二重盲検でオロダテロール 5 μg を投与開始した。

翌年* 年 3 月 1 日に軽度心代償不全（基本語：**心不全**）の非重篤な有害事象と診断され，bumetanide（Burinex®）を投与継続された。治験薬に関する処置は行わなかった。本有害事象発現時に併用薬として口内炎のための metoclopramide hydrochloride（Primperan®）が使用された。

翌年* 年 5 月 7 日に胸骨痛（基本語：**胸痛**）の非重篤な有害事象を発現し，isosorbide dinitrate（Cedocard®）を投与され，翌年* 年 5 月 23 日に回復した。

翌年* 年 7 月 15 日に発熱のない下痢を発現し CRP は 247 mg/dL（基準値：0～10 mg/dL）であった。入院に至る胸骨後痛（基本語：**胸痛**）及び**小腸炎**の重篤な有害事象を発現した。治験薬に関する処置は行わなかった。治療として胸骨後痛のために molsidomine（Corvaton®）を，小腸炎のために amoxicillin-clavulanate potassium FDC（Augmentin®）及び fluconazole（Diflucan®）を投与された。

翌年* 年 7 月 16 日に胸骨後痛から，翌年* 年 7 月 22 日に小腸炎から回復した。

翌年* 年 8 月 20 日に治験薬の最終投与が行われ，治験実施計画書に従って治験を完了した。

治験薬の最終投与 23 日後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，入院に至る脳内出血（基本語：**脳出血**）の重篤な有害事象を発現し，予後不良で，その後死亡した。治療として dobutamine hydrochloride（Dobutrex®）及び norepinephrine bitartrate（Levophed®）を投与された。報告された死因は頭蓋内出血であった。剖検は実施されなかった。

心不全の転帰は不明であった。

上記のすべての有害事象発現時に使用されていた併用薬は，simvastatin（Zocor®），fenofibrate（Lipanthyl®），omeprazole，metildigoxin（Lanitop®），metformin hydrochloride （Glucophage®），phenytoin sodium（Diphantoine），gliclazide（Unidiamicron®），triazolam（Halcion®），fluticasone propionate（Flixotide®），sitagliptin phosphate（Januvia®），zolpidem tartrate（Zolpitop®），fluticasone propionate-salmeterol xinafoate FDC（Seretide®）及び tiotropium（Spiriva®）であった。

治験担当医師は脳出血，胸痛及び小腸炎を治験薬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

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

概要

1237_0006_62320

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		62320	
Age (years) at study entry:	63	**Sex:**	Female	**Race:**	White
Country:	Canada	**Site number:**		2110	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Dyspnea	AELD	01 Jan 翌年*	26 Jan 翌年*	N/A
Comminuted fracture	SAE	27 Jul 翌年*	24 Aug 翌年*	20[redacted]-RU-00492BP (0)
Femoral neck fracture	Fatal	01 Nov 翌年*	11 Nov 翌年*	20[redacted]-RU-00443BP (4)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	27 Oct 同年*	.
Tio 5	01 Dec [redacted]	25 Jan 翌年*
Study termination	17 Apr 翌年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：62320） は，63 歳，白人女性の COPD 患者で，同年* 年 10 月 27 日にカナダの施設番号 2110 で同意取得した。

COPD 罹病期間は 7 年 0 カ月，喫煙歴は 58 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.680 L（予測値に対する割合は 69.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 53.00%であった。

既往歴は，鼻閉 （10年前* 年），後鼻漏 （48年前* 年），骨関節炎-背部 （3年前* 年 6 月），骨粗鬆症 （3年前* 年），高血圧 （7年前* 年），消化不良 （48年前* 年），閉経，及びうつ病 （同年* 年 6 月） であった。

治験組入れ時の併用薬は fluticasone propionate（Flovent®），candesartan cilexetil（Atacand®），paracetamol（Tylenol®），fluticasone propionate（Flonase®），及び risedronate sodium（Actonel®） であった。

スクリーニング中には上記に追加して ipratropium bromide（Atrovent®）を 同年* 年 11 月 10 日から 同年* 年 11 月 16 日まで，及び tiotropium（Spiriva®）を 同年* 年 11 月 9 日まで投与された。

*：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

呼吸困難，粉砕骨折，大腿骨頚部骨折

患者は[redacted]年 12 月 1 日から二重盲検でチオトロピウム 5 μg を投与開始した。

翌年* 年 1 月 1 日に息切れ増加（基本語：呼吸困難）の非重篤な有害事象を発現した。呼吸困難の治療は行われなかった。

翌年* 年 1 月 25 日に呼吸困難のため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

翌年* 年 1 月 26 日に呼吸困難から回復した。

治験薬の最終投与 62 日後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，腰部脊椎の圧迫骨折（基本語：**脊椎圧迫骨折**）の非重篤な有害事象を発現した。圧迫骨折痛の治療のため acetaminophen-codeine FDC（Panadeine®）が投与された。

治験薬の最終投与 184 日後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日に入院に至る左膝蓋骨非変位性粉砕骨折（基本語：**粉砕骨折**）の重篤な有害事象を発現した。本有害事象の治療は行われなかった。

治験薬の最終投与 212 日後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日に粉砕骨折から回復した。

治験薬の最終投与 281 日後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日に転倒し，入院に至る右大腿骨頚部骨折（基本語：**大腿骨頚部骨折**）の重篤な有害事象も発現した。翌年* 年 11 月 7 日に外科的修復のため右大腿骨頚部の半関節形成術が行われた。

有害事象発現時に使用されていた併用薬は，candesartan cilexetil（Atacand®），fluticasone propionate（Flonase®），fluticasone propionate（Flovent®），paracetamol（Tylenol®），及び risedronate sodium（Actonel®）であった。

翌年* 年 11 月 11 日に患者は死亡した。剖検実施の有無は報告されなかった。死因は大腿骨頚部骨折と報告された。

死亡時の脊椎圧迫骨折の転帰は不明であった。

治験担当医師は呼吸困難を治験薬との関連ありと判断した。

治験担当医師は粉砕骨折及び大腿骨頚部骨折を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

概要

1237_0006_62368

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		62368	
Age (years) at study entry:	75	**Sex:**	Female	**Race:**	Amer.Ind./Alaska Nat
Country:	Canada	**Site number:**		2111	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Renal failure acute	SAE	16 Sep 同年*	21 Sep 同年*	20[redacted]-RU-00490BP (3)
Chronic obstructive pulmonary disease	SAE	16 Sep 同年*	25 Sep 同年*	20[redacted]-RU-00490BP (3)
Cholelithiasis	SAE	05 Dec 同年*	12 Dec 同年*	20[redacted]-RU-00707BP (3)
Biliary colic	SAE	05 Dec 同年*	12 Dec 同年*	20[redacted]-RU-00707BP (3)
Cardio-respiratory arrest	Fatal SAELD	21 Apr 翌年*	21 Apr 翌年*	20[redacted]-RU-00512BP (2)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	30 Apr 同年*	.
Tio 2.5	15 May [redacted]	21 Apr 翌年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：62368）は，75 歳，アメリカ・インディアン／アラスカ原住民女性の COPD 患者で，同年* 年 4 月 30 日にカナダの施設番号 2111 で同意取得した。治験登録時の体重は 44 kg，身長は 152 cm であった。

COPD 罹病期間は 8 年以上（月数不明），喫煙歴は 30 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 5 クール，ステロイド剤の投与が 5 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 5 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.120 L（予測値に対する割合は 74.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 51.00%であった。

既往歴は，2 型糖尿病（7年前* 年 1 月より），高血圧（7年前* 年 1 月より），脂質異常症（7年前* 年 1 月より），不確かなうっ血性心不全（7年前* 年 1 月より），胆石，胃食道逆流疾患（7年前* 年 1 月より），痔核，変形性関節症，閉経，脳血管発作，白内障手術（左眼，2年前* 年 4 月），網膜剥離手術（網膜前膜）（右眼，2年前* 年 2 月），左耳難聴であった。

治験組入れ時の併用薬は，bisoprolol，ramipril，simvastatin，spironolactone，pantoprazole，calcium carbonate-etidronic acid FDC（Co Etodrocal®），furosemide，calcium carbonate，vitamin D，digoxin，metformin，multivitamin，and acetaminophen-codeine FDC（Panadeine®）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

急性腎不全，慢性閉塞性肺疾患，胆石症，胆道仙痛，心肺停止

患者は[redacted]年 5 月 15 日から二重盲検でチオトロピウム 2.5 µg を投与開始した。

同年* 年 9 月 16 日に息切れ増加，咳嗽，痰増加，痰色変化で救急外来を受診し，1 週間前から咳嗽，悪寒，鼻水の症状があったと訴えた。COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の重篤な有害事象と診断された。本有害事象の発現日（[redacted]年 9 月 16 日）に血清クレアチニン値が 120 µmol/L で急性腎障害（クレアチニン上昇）（基本語：**腎不全**）の重篤な有害事象とも診断され，入院した。クレアチニン値上昇は治療薬に起因すると考えられ，水分摂取を減らした。

同年* 年 9 月 17 日に治験薬を一時的に 3 日間投与中断した。また入院中は ramipril， furosemide 及び spironolactone も投与中断した。

治療薬として COPD の増悪のために salbutamol（Ventolin®），ipratropium bromide（Atrovent®），moxifloxacin，及び prednisolone を投与されたが，急性腎不全の治療は行われなかった。同年* 年 9 月 17 日でクレアチニン値は 79 µmol/L となった。入院中に呼吸状態は改善し，クレアチニン値は正常に戻った。

COPD の増悪及び急性腎不全の有害事象発現時に使用された併用薬は，furosemide，ramipril，temazepam， spironolactone， prednisone， acetaminophen-codeine FDC （ Panadeine® ）， 及 び dimenhydrinate であった。

同年* 年 9 月 20 日に治験薬を再開した。

同年* 年 9 月 21 日に，急性腎障害から回復し退院した。同年* 年 9 月 25 日に，COPD の増悪から回復した。

同年* 年 12 月 5 日の昼食 2 時間後に心窩部痛及び右上腹部痛を発現した。悪心及び嘔吐があり，痛みは一定しており（10 点を最大とすると 8 点の痛み），悪寒のない主観的発熱もあった。

同日（[redacted]年 12 月 5 日）に，高度の腹痛を訴えて救急外来を受診し，入院に至たる胆石（基本語：**胆石症**）に起因する可能性の高い胆道仙痛（基本語：**胆道仙痛**）の重篤な有害事象と診断された（ 7 日間入院）。

患者の報告によると，同様の痛み及び胆石の既往あり，約 15 回の発作あったが最近は発作がないとのことであった。臨床検査では Al-p 増加 361 U/L（基準値：20～125 U/L），ALT 増加 1382 U/L（基準値：0～48 U/L），AST 増加 1336 U/L（基準値：0～55 U/L），gamma-GT 増加 599 U/L（基準値：0～75 U/L），LDH 増加 1171 U/L（基準値：0～270 U/L），及び総ビリルビン増加 31 µmol/L（基準値：0～22 µmol/L）が示された。

腹部 CT スキャンで胆管及び胆嚢の拡張を認めた。胆道仙痛の治療として acetaminophen-codeine FDC （Tylenol®），dimenhydrinate (Gravol®)， ceftriaxone， metronidazole， potassium chloride， ondanseteron，及び hydromorphone を投与された。

胆道仙痛及び胆石の有害事象発現時に使用されていた併用薬は，acetaminophen-codeine FDC（Panadeine®），salbutamol (Ventolin®)，bupropion，及び ipratropium bromide（Atrovent®）であっ

*：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

た。

同年* 年 12 月 12 日に胆道仙痛及び胆石から回復した。

翌年* 年 4 月 21 日に虚脱し救急救命士が呼ばれた。**心肺停止**の重篤な有害事象と診断された。心肺蘇生が実施されたが，効果はなかった。救急外来に運ばれたが，入院時に死亡宣告された。剖検は実施されなかった。死因は心肺停止と報告された。

治験薬の最終投与は有害事象の発現日（[redacted] 年 4 月 21 日）であった。

すべての有害事象発現時に使用された併用薬は，bisoprolol，calcium carbonate，calcium carbonate-etidronic acid FDC（Co Etodrocal®），digoxin，metformin，multivitamin，pantoprazole，simvastatin，及び vitamin D であった。

治験担当医師は急性腎不全，慢性閉塞性肺疾患，胆石症，胆道仙痛，及び心肺停止を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

概要

1237_0006_62415

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		62415	
Age (years) at study entry:	74	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Germany	**Site number:**		49016	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Pancreatic carcinoma	Fatal SAELD	04 Feb 翌年*	24 Mar 翌年*	20[redacted]-RD-00163EU (10)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	10 Jul 同年*	.
Tio 2.5	06 Aug[redacted]	18 Feb 翌年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：62415）は，74 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 7 月 10 日にドイツの施設番号 49016 で同意取得した。治験登録時の体重は 63 kg，身長は 178 cm であった。

COPD 罹病期間は 3 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，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.650 L（予測値に対する割合は 55.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 43.00%であった。

既往歴は，慢性膵炎（同年* 年より），悪液質（同年* 年より），2 型糖尿病（進行中），高血圧（同年* 年より），及び慢性腎機能不全（翌年* 年 2 月 4 日より）であった。

治験組入れ時の併用薬は，pancreatin（Kreon®），amlodipine，及び aliskiren fumarate（Rasilez®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して formoterol fumarate（Oxis®）を 同年* 年 7 月 20 日まで，及び ipratropium bromide（Atrovent®）を 同年* 年 7 月 11 日から 同年* 年 8 月 5 日まで投与された。

*：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

膵癌

患者は[redacted] 年 8 月 6 日から二重盲検でチオトロピウム 2.5 μg を投与開始した。

患者は 同年* 年より慢性膵炎，同年* 年より悪質液，及び 2 型糖尿病（進行中）の既往を有していた。

翌年* 年 2 月 4 日に腸及び胃の急性損傷が報告され緊急救命室に運ばれた。同日（[redacted] 年 2 月 4 日）に胃内視鏡検査及び十二指腸内視鏡検査が，翌年* 年 2 月 5 日に結腸内視鏡検査が実施され，入院に至る胃腸悪性腫瘍（基本語：**膵癌**）の重篤な有害事象の診断された（入院 9 日間）。胃腸悪性腫瘍はその後上部消化管の腺癌と分類された。本有害事象の治療として lactulose（Bifiteral®）を，及び腹痛のために metamizole sodium（Novalgin®）を投与され，慢性膵炎のために pancreatin（Kreon®）を継続投与された。

有害事象発現時に使用されていた併用薬は，tiotropium（Spiriva®），amlodipine，aliskiren fumarate（Rasilez®），cineole（Soledum® forte），paracetamol，及び doxycycline であった。

翌年* 年 2 月 18 日に膵癌のため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

治験薬の最終投与 10 日後の[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に癌損傷のため再度入院した。

治験薬の最終投与 16 日後の[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に再出血に至る合併症を発現し，翌年* 年 3 月 9 日は挿管が必要となった。

治験薬の最終投与 34 日後の[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に膵癌（多臓器不全）のため死亡した。剖検は実施されなかった。

治験担当医師は膵癌を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

概要

1237_0006_62610

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		62610	
Age (years) at study entry:	71	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Germany	**Site number:**		49021	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Multi-organ failure	Fatal SAELD	03 Jan 翌年*	05 Jan 翌年*	20[redacted]-RD-00031EU (4)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	04 Jan 同年*	.
Olodaterol 5.0	26 Jan [redacted]	03 Jan 翌年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：62610）は，71 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 1 月 4 日にドイツの施設番号 49021 で同意取得した。治験登録時の体重は 96 kg，身長は 174 cm であった。

COPD 罹病期間は 3 年 5 カ月，喫煙歴は 43 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.930 L（予測値に対する割合は 66.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 54.00%であった。

既往歴は，虫垂切除（17年前* 年），糖尿病（32年前* 年より），不妊手術（3年前* 年），前立腺肥大（4年前* 年より），経尿道的前立腺切除術（3年前* 年），及びうつ病（12年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は，vildagliptin-metformin hydrochloride FDC（Eucreas®）及び duloxetine hydrochloride（Cymbalta®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して formoterol fumarate（Foradil®）を 同年* 年 1 月 9 日まで，及び ipratropium bromide-fenoterol hydrobromide FDC（Duovent®）を 同年* 年 1 月 11 日まで投与された。

*：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

多臓器不全

患者は[redacted]年 1 月 26 日から二重盲検でオロダテロール 5 μg を投与開始した。

同年* 年 11 月 26 日に**高血圧**の非重篤な有害事象を発現し，acetylsalicylic acid 及び metoprolol tartrate（MetoHEXAL®）を投与された。治験薬に関する処置は行わなかった。

翌年* 年 1 月 3 日に呼吸困難を発現し，入院に至った。X 線及び心臓超音波検査で胸水，腹水，及び僧帽弁と三尖弁の機能不全を認めた。また，左心室の機能不良も認められた。心，肝，腎不全（基本語：**多臓器不全**）の重篤な有害事象を発現した。治験薬の最終投与は同日（[redacted]年 1 月 3 日）となった。

無尿のため血液濾過が実施された。しかし，血液循環を安定させることができず，治験薬の最終投与 2 日後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日に死亡した。剖検は実施されなかった。高血圧は 翌年* 年 1 月 5 日には回復していたと報告された。

有害事象発現時に使用されていた併用薬は，うつ病のための duloxetine hydrochloride（Cymbalta®），及び糖尿病のための vildagliptin-metformin hydrochloride FDC（Eucreas®）及び metformin であった。

治験担当医師は多臓器不全を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

概要

1237_0006_62744

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		62744	
Age (years) at study entry:	63	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Germany	**Site number:**		49024	

Event as reported	**Type of Event**	**Start date**	**End date**	**Case ID (version)**
Death	Fatal SAER SAELD	09 Mar 翌年*	09 Mar 翌年*	20[redacted]-RD-00286EU (8)

Study Phase	**Start date**	**End date**
Informed consent	03 Jul 同年*	.
Tio 5	07 Aug [redacted]	29 Jan 翌年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：62744）は，63 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 7 月 3 日にドイツの施設番号 49024 で同意取得した。治験登録時の体重は 112 kg，身長は 177 cm であった。

COPD 罹病期間は 7 年 0 カ月，喫煙歴は 103 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 1 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.690 L（予測値に対する割合は 21.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 28.00%であった。

既往歴は，動脈性高血圧症（13年前* 年より），臍ヘルニアのためのヘルニア根治手術（14年前* 年），虫垂摘出（13年前* 年），肥満（32年前* 年より），丹毒（同年* 年 2 月より），乾癬（17年前* 年より），半月板手術（30年前* 年），右脛骨骨折（13年前* 年），左手関節骨折（2年前* 年 9 月 18 日），左手関節骨折手術（2年前* 年 9 月 23 日及び 前年* 年 6 月 23 日），腰椎症（14年前* 年より），両眼白内障（前年* 年 10 月より），両眼白内障摘出（前年* 年 11 月），両眼内レンズ挿入術（前年* 年 11 月）であった。

治験組入れ時の併用薬は，xipamide，moxonidine，olmesartan medoxomil（Olmetec®），及び budesonide（Budecort®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して，tiotropium（Spiriva®）を 同年* 年 7 月 17 日まで，fluticasone propionate-salmeterol xinafoate FDC（Seretide®）を 同年* 年 7 月 22 日まで，及び ipratropium bromide（Atrovent®）を 同年* 年 7 月 18 日から 同年* 年 8 月 6 日まで投与された。

*：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

死亡

患者は[redacted]年 8 月 7 日から二重盲検でチオトロピウム 5 µg を投与開始した。

翌年* 年 1 月 2 日に COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の非重篤な有害事象を発現した。本有害事象の治療として prednisone（Decortin®）を投与され，基礎疾患の COPD のために budesonide（Budecort®）を投与継続された。治験薬に関する処置は行わなかった。翌年* 年 1 月 25 日に COPD の増悪から回復した。

翌年* 年 1 月 28 日は Visit 7 であり，この日が治験薬の最終投与日となった。

翌年* 年 3 月 9 日に患者は原因不明で死亡した（基本語：**死亡**）。本有害事象の治療の有無及び剖検の有無は報告されなかった。治験担当医師は心停止がみられたかどうかは不明であると報告した。治験薬の服用に関する情報がないため最終服用日を特定できない。

有害事象発現時に使用されていた併用薬は，動脈性高血圧のための xipamide，moxonidine，及び olmesartan medoxomil（Olmetec®）であった。

治験担当医師は死亡を治験薬と関連ありと判断した。

治験担当医師の因果関係の判断の根拠：本患者は，慢性閉塞性肺疾患のための国際指針（GOLD）グレード IV の COPD であり，治験に参加し，治験中の排気量の大きな改善はなく頻繁に救済薬が服用され，最後の数週間は特に救済薬の服用が増加した。その上，翌年* 年 1 月 2 日に COPD の増悪を認めた。すべての来院時に患者の治験継続の意思を確認したところいずれも治験継続を希望した。排気量検査の結果が安定し低下していなかったことから治験担当医師は治験継続に同意した。患者が受けた治験薬が不十分であった可能性がある。

*：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

概要

1237_0006_62768

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		62768	
Age (years) at study entry:	65	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Germany	**Site number:**		49025	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Oropharyngeal cancer	SAE	15 Jun 同年*	15 Aug 同年*	20[redacted]-RD-00438EU (11)
Esophageal carcinoma	SAELD	31 Jul 同年*	N/A	20[redacted]-RD-00438EU (11)
Pleural effusion	SAE	Dec 同年*	N/A	20[redacted]-RD-00438EU (11)
Tachyarrhythmia	SAE	Dec 同年*	N/A	20[redacted]-RD-00438EU (11)
Pneumonia	SAE	Dec 同年*	N/A	20[redacted]-RD-00438EU (11)
Hemothorax	SAE	31 Dec 同年*	N/A	20[redacted]-RD-00438EU (11)
Infectious pleural effusion	SAE	31 Dec 同年*	N/A	20[redacted]-RD-00438EU (11)
Septic shock	Fatal	31 Dec 同年*	01 Jan 翌年*	20[redacted]-RD-00438EU (11)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	05 Dec 前年*	.
T+O 2.5/5	25 Jan [redacted]	11 Nov 同年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：62768）は，65 歳，白人男性の COPD 患者で，前年* 年 12 月 5 日にドイツの施設番号 49025 で同意取得した。治験登録時の体重は 59 kg，身長は 171 cm であった。

COPD 罹病期間は 8 年 0 カ月，喫煙歴は 51 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.910 L（予測値に対する割合は 30.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 38.00%であった。

既往歴は，冠動脈疾患（9年前* 年より）及び女性化乳房（前年* 年 7 月 6 日より）であった。

治験組入れ時の併用薬はなかった。

スクリーニング中には salbutamol（Sultanol®）を 同年* 年 1 月 5 日まで投与された。

*：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

中咽頭癌，食道癌，胸水，頻脈，肺炎，血胸，感染性胸水，敗血症性ショック

患者は [redacted] 年 1 月 25 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5/ 5 μg を投与開始した。

同年* 年 6 月（日付不明）に，**老人性難聴**の非重篤な有害事象を発現した。治験薬に関する処置は行わなかった。

同年* 年 6 月 15 日に嚥下障害及び嚥下痛を訴えた。同年* 年 7 月 20 日に胸部及び頚部の CT スキャンで中咽頭癌（基本語：**中咽頭癌**）の重篤な有害事象を認めた。治験薬に関する処置は行わなかった。

同年* 年 7 月 30 日に入院し，同年* 年 7 月 31 日に中咽頭癌のため根治的頸部郭清術及び扁桃切除術を実施した。また，中咽頭癌の手術のため，metamizole sodium（Novalgin®）及び naloxone hydrochloride（Targin®）が投与された。

同年* 年 7 月 31 日の手術中にパンエンドスコピーも実施した結果，食道癌（基本語：**食道癌**）の重篤な有害事象（ステージ III）の診断にも至った。

同年* 年 8 月 6 日に退院した。

同年* 年 8 月 8 日にさらなる診断及び可能な治療のため再度入院した。同年* 年 8 月 9 日に腹部 CT が実施され，すべての病理所見の可能性が除外された。

入院中に経皮内視鏡的胃瘻造設術及びポート留置が行われ，これを通して食道癌のための 5-fluorouracil 及び oxaliplatin による化学療法を実施された。治験薬に関する処置は行わなかった。

入院中の 同年* 年 8 月 10 日に心エコーで慢性心機能不全（基本語：**心障害**）の非重篤な有害事象を認めた。治験薬に関する処置は行わなかった。心障害の治療は実施されなかった。

同年* 年 8 月 15 日に経皮内視鏡的胃瘻造設術に起因する腹膜炎（基本語：**腹膜炎**）の非重篤な有害事象を発現した。治験薬に関する処置は行わなかった。治療が実施されたが治療内容は不明である。

本有害事象の発現日（[redacted] 年 8 月 15 日）に中咽頭癌から回復し，本有害事象に関してこれ以上の治療は予定されなかった。

同年* 年 8 月 20 日に腹部超音波検査で膀胱筋壁肥大による尿閉（疑い）（基本語：**尿閉**）を認めた。尿閉の治療は行われなかった。同年* 年 8 月 24 日に退院し，腹膜炎から回復した。

同年* 年 10 月 15 日に経皮内視鏡的胃瘻造設の外科的置換が行われた。

同年* 年 10 月 30 日に食道癌の化学療法が中止された。

食道癌の手術が予定されていたことから，治験担当医師は高リスク手術のための確実で最善の気管支拡張療法に備え，患者の安全性のため治験中止することを判断した。手術予定及び入院

*：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

期間の延長のため患者の治験を中止した。

同年* 年 12 月 11 日に食道癌のため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至った他の有害事象はなかった。

同年* 年 11 月 19 日に食道癌の手術が実施され，患者は ICU に移された。

同年* 年 12 月（日付不明）に**胸水**を伴う**肺炎**，及び間欠性頻脈（基本語：**頻脈**）の重篤な有害事象の術後合併症と診断された。気管瘻孔造設が実施され，胸水を伴う肺炎のため気管内挿管された。

同年* 年 12 月 31 日に CT スキャンで膿胸（基本語：**感染性胸水**），**血胸**，及び**敗血症性ショック**の更なる重篤な有害事象と診断され，敗血症性ショックのため ICU に移された。

同日（[redacted] 年 12 月 31 日）に血胸のため胸腔ドレナージ術が実施された。

翌年* 年 1 月 1 日に患者は死亡した。剖検は実施されなかった。死因は敗血症性ショックと報告された。

死亡時の老人性難聴，食道癌，心障害，尿閉，胸水を伴う肺炎，間欠性頻脈，血胸，及び膿胸の転帰は不明であった。

治験担当医師は中咽頭癌，食道癌，胸水を伴う肺炎，間欠性頻脈，血胸，膿胸，及び敗血症性ショックを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

概要

1237_0006_62777

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		62777	
Age (years) at study entry:	64	**Sex:**	Female	**Race:**	White
Country:	Germany	**Site number:**		49025	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Pulmonary infarction	SAE	18 Feb 翌年*	N/A	20[redacted]-RD-00166EU (5)
Pulmonary embolism	Fatal	18 Feb 翌年*	18 Feb 2013	20[redacted]-RD-00166EU (5)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	06 Feb 同年*	.
T+O 2.5/5	21 Mar[redacted]	06 Feb 翌年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：62777）は，64 歳，白人女性の COPD 患者で，同年* 年 2 月 6 日にドイツの施設番号 49025 で同意取得した。治験登録時の体重は 135 kg，身長は 163 cm であった。

COPD 罹病期間は 2 年 2 カ月，喫煙歴は 44 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.860 L（予測値に対する割合は 38.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 44.00%であった。

既往歴は，動脈性高血圧症（12年前* 年より），脂肪過多症（32年前* 年より），高尿酸血症（5年前* 年より），股関節置換術（右 5年前* 年，左 2年前* 年）及び子宮摘出術（20年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は，metropolol tartrate（Metropolol AL®），nitrendipine（Nitrepress®），xipamide，allopurinol，diclofenac，及び metamizole sodium（Novalgin®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して tiotropium（Spiriva®）を 同年* 年 2 月 28 日まで，及び ipratropium bromide（Atrovent®）を 同年* 年 2 月 29 日から 同年* 年 3 月 20 日まで投与された。

*：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

肺梗塞，肺水腫

患者は[redacted]年3月21日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤2.5/ 5 μgを投与開始した。

翌年* 年 2 月 18 日に突然呼吸困難を発現し救急医が呼ばれた。すぐに病院に運ばれ，心肺蘇生が行われ，挿管，除細動された。また，血栓溶解薬及びカテコールアミンで治療された。治験薬に関する処置は行わなかった。

すべての処置及び治療にかかわらず，呼吸が止まり同日死亡した（[redacted] 年 2 月 18 日）。治験担当医師は死因を**肺水腫**と報告した。剖検が実施された結果，肺梗塞（基本語：**肺梗塞**）の重篤な有害事象の診断に至り，死因は肺水腫に次ぐ肺梗塞と確認された。治験担当医師は心不全には心筋の心室肥大を伴っていた報告した。

剖検の結果，本有害事象発現日（[redacted] 年 2 月 18 日）に，他にもいくつかの非重篤な有害事象も報告された：**動脈硬化症**， 大動脈瘤（基本語：**大動脈瘤**），心不全（基本語：**心不全**），憩室症（基本語：**腸憩室**），**肋骨骨折**，脂肪肝（基本語：**脂肪肝**），**糸球体腎症**，及び**胆嚢切除**であった。

死亡時の肺梗塞の転帰は不明であった。

すべての有害事象発現時に使用されていた併用薬は，metropolol tartrate（Metropolol AL®），nitrendipine （ Nitrepress® ）， xipamide ， allopurinol ， diclofenac ， 及 び metamizole sodium（Novalgin®）であった。

治験担当医師は肺梗塞及び肺水腫を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

概要

1237_0006_63246

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		63246	
Age (years) at study entry:	71	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Spain	**Site number:**		34009	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Prostate cancer metastatic	Fatal SAELD	08 Nov 同年*	09 Jul 翌年*	20[redacted]-RD-00762EU (7)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	25 Jan 同年*	.
T+O 5/5	24 Feb [redacted]	08 Nov 同年*
Study termination	05 Dec 同年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：63246） は，71 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 1 月 25 日にスペインの施設番号 34009 で同意取得した。治験登録時の体重は 87 kg，身長は 177 cm であった。

COPD 罹病期間は 1 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，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.880 L（予測値に対する割合は 62.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 56.00%であった。

既往歴は，前立腺上皮内癌（9年前* 年に摘出），前立腺術後失禁（9年前* 年より），高コレステロール血症（13年前* 年より），動脈性高血圧症（13年前* 年），冠動脈ステント術（13年前* 年）（無症候性冠動脈硬化），右上肺葉非特異的病巣（2年前* 年 10 月），消化不良（前年* 年 8 月），脂漏性角化症（9年前* 年 5 月より），及び臍帯繊維腫（3年前* 年に手術）であった。

治験組入れ時の併用薬は，budesonide（Pulmicort®），simvastatin，amlodipine-valsartan FDC（Copalia®），acetylsalicylic acid（Adiro®），solifenacin succinate（Vesicare®），及び metoclopramide-dimeticone FDC（Aeroflat®）であった。

スクリーニング中に上記に追加して，tiotropium（Spiriva®）を 同年* 年 1 月 30 日まで，budesonide-formoterol fumarate FDC（Symbicort®）を 同年* 年 2 月 3 日まで，及び ipratropium bromide（Atrovent®）を 同年* 年 1 月 31 日から 同年* 年 2 月 23 日まで投与された。

*：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

遠隔転移を伴う前立腺癌

患者は前立腺上皮内癌（9年前* 年に摘出）の既往があり，同年に根治手術及び骨盤の放射線補助療法で治療された。9年前* 年から前立腺術後失禁があり，8年前* 年に経過観察を開始した。

8年前* 年 4 月に定期経過観察で原因不明の血清中前立腺特異抗原（PSA）の増加を認め，追加検査が開始されたと患者から報告があった。無症候性であったが，抗アンドロゲン療法が開始された。

その後 PSA 値は上昇を続けたため，CT スキャンを実施したところ，腹部リンパ節腫脹の大きさ及び数の増大を認めた。組織病理学所見はなかったが，転移性前立腺癌と推測された。生化学的及び放射線学的検査結果で疾患進行がみられたことから，抗アンドロゲン療法は無効との判断で中止され，別の治療を開始するために腫瘍科に紹介された。

同年* 年 1 月 25 日に治験に組入れ，残存病変の疑いはなかった。

[redacted] 年 2 月 24 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5/ 5 µg を投与開始した。

同年* 年 2 月 28 日に PSA 高値（基本語：**前立腺特異性抗原増加**）の非重篤な有害事象を認めた。治療として bicalutamide（Casodex®）が投与された。治験薬に関する処置は行わなかった。

同年* 年 11 月 8 日に後遺症を伴って PSA 高値から回復した。PSA 高値は転移性前立腺癌の間接所見となり，同日（[redacted] 年 11 月 8 日）に転移性前立腺癌の間接所見（基本語：**遠隔転移を伴う前立腺癌**）の重篤な有害事象と診断された。本有害事象は，その他の医学的基準から重篤と考えられた。

同日（[redacted] 年 11 月 8 日）は転移性前立腺癌の間接所見のため治験薬を投与中止した。投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。本事象の治療として，cabazitaxel，dexamethasone，dexchlorpheniramine，metoclopramide，hydrochloride，prednisone 及び ranitidine hydrochloride が投与された。

治験薬の最終投与 243 日後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に転移性前立腺癌（間接所見）のため死亡した。剖検は実施されなかった。

上記の有害事象発現時に使用されていた併用薬は，ipratropium bromide（Atrovent®），budesonide（Pulmicort®），indacaterol，simvastatin，amlodipine-valsartan FDC（Diovan Amlo®），acetylsalicylic acid（Adiro®），solifenacin succinate（Vesicare®），及び metoclopramide-dimeticone FDC（Aeroflat®）であった。

治験担当医師は転移性前立腺癌（間接所見）を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

概要

1237_0006_63257

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		63257	
Age (years) at study entry:	74	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Spain	**Site number:**		34009	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Chronic obstructive pulmonary disease	SAE	01 Dec 同年*	20 Dec 同年*	20[redacted]-RD-00859EU (3)
Biliary sepsis	Fatal	14 Jan 翌年*	02 Feb 翌年*	20[redacted]-RD-00139EU (8)
Confusional state	SAELD	14 Jan 翌年*	N/A	20[redacted]-RD-00139EU (8)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	16 Jul 同年*	.
T+O 5/5	14 Aug[redacted]	22 Jan 翌年*
Study termination	22 Jan 翌年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：63257）は，74 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 7 月 16 日にスペインの施設番号 34009 で同意取得した。治験登録時の体重は 61 kg，身長は 164 cm であった。

COPD 罹病期間は 16 年 0 カ月，喫煙歴は 72 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 1 クール，ステロイド剤の投与が 1 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 1 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.700 L（予測値に対する割合は 29.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 34.00%であった。

既往歴は，不整脈（前年* 年 10 月より），動脈性高血圧症（前年* 年 10 月より），痔核（8年前* 年 7 月より），紅斑性狼瘡，良性前立腺肥大（9年前* 年 9 月より），前立腺肥大症，てんかん（9年前* 年より），及び反応性うつ病（同年* 年 4 月より）であった。

治験組入れ時の併用薬は，fluticasone propionate（Flixotide®），valproic acid（Depakine®），acetylsalicylic acid（Adiro®），enalapril，及び citalopram であった。

スクリーニング中には上記に追加して，tiotropium bromide（Spiriva®）を 同年* 年 7 月 23 日まで，ipratropium bromide（Atrovent®）を 同年* 年 7 月 24 日から 同年* 年 8 月 13 日まで，及び fluticasone propionate-salmeterol xinafoate FDC（Seretide®）を 同年* 年 7 月 28 日まで投与された。

*：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

慢性閉塞性肺疾患，胆道性敗血症，錯乱状態

患者は[redacted]年 8 月 14 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5/ 5 μg を投与開始した。

同年* 年 12 月 1 日に脱力，息切れ，呼吸困難感，発熱感及び膿性痰を訴えた。家庭医から緊急治療室に紹介され，そこで高炭酸ガス血性呼吸不全を認め，肺炎も疑われた。病院に運ばれ，COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の重篤な有害事象と診断された。治験薬に関する処置は行わなかった。

非侵襲的人工換気が使用され，oxygen，ceftriaxone，levofloxacin，prednisone（Dacortin®），及び acetylcysteine が投与された。基礎疾患の COPD のために fluticasone propionate（Flixotide®）が継続投与された。状態は安定し，呼吸不全から回復した。同年* 年 12 月 20 日に COPD の増悪から回復した。

翌年* 年 1 月 14 日に，7 日前から発現していた全身健康状態の悪化，進行性の軽度労作での呼吸困難を訴え緊急治療室を受診した。咳嗽，痰喀出，発熱はなかった。入院し，COPD の増悪の可能性，及び錯乱症候群（錯乱うつ状態）（基本語：**錯乱状態**）の重篤な有害事象と診断された。同日（[redacted]年 1 月 14 日），胆嚢敗血症（推定）（基本語：**胆道性敗血症**）の重篤な有害事象も認めた。

翌年* 年 1 月 22 日に錯乱状態のため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

基礎疾患の COPD のために酸素を，抗凝固予防として clopidogrel を，予防として paracetamol を，てんかんのために valproic acid を，輸液療法として glucose を，予防の抗生剤として amoxicillin-clavulanic acid 及び vancomycin を，鎮痛緩和剤として butylscopolamine 及び morphine を投与された。

有害事象発現時に使用されていた併用薬は，fluticasone propionate（Flixotide®），duloxetine，enalapril，acetylsalicylic acid（Adiro®），diltiazem，isosorbide mononitrate，dexchlorpheniramine，furosemide，citalopram，及び salbutamol であった。

治験薬の最終投与 11 日後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日に胆嚢敗血症（推定）のため死亡した。剖検は実施されなかった。

死亡時の錯乱症候群の転帰は不明であった。

治験担当医師は慢性閉塞性肺疾患，胆道性敗血症，及び錯乱状態を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

概要

1237_0006_63469

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		63469	
Age (years) at study entry:	76	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Norway	**Site number:**		47005	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Chronic obstructive pulmonary disease	Fatal SAELD	19 Mar 翌年*	08 Apr 翌年*	20[redacted]-RD-00321EU (3)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	19 Jul 同年*	.
T+O 5/5	14 Sep[redacted]	02 Apr 翌年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：63469）は，76 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 7 月 19 日にノルウェーの施設番号 47005 で同意取得した。治験登録時の体重は 66 kg，身長は 181 cm であった。

COPD 罹病期間は 5 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，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.570 L（予測値に対する割合は 18.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 30.00%であった。

既往歴は，転倒後の肺破裂（外傷性肺損傷，23年前* 年），心筋梗塞（2年前* 年），及び左腕骨折（6年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は，acetylsalicylic acid-magnesium oxide FDC（Albyl-E®），metoprolol succinate（Selo-zok®），及び acetylcysteine（Bronkyl®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して，tiotropium（Spiriva®）を 同年* 年 8 月 23 日まで，及び budesonide-formoterol fumarate FDC（Symbicort®）を 同年* 年 8 月 28 日まで投与された。

慢性閉塞性肺疾患

患者は[redacted] 年 9 月 14 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5/ 5 μg を投与開始した。

翌年* 年 3 月 19 日に呼吸困難を発現し，入院に至る COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の重篤な有害事象を発現した。基礎疾患の COPD のため acetylcysteine（Bronkyl®）による治療が継続された。翌年* 年 3 月 27 日に退院した。

治験薬の最終投与日は 翌年* 年 4 月 2 日であった。

*：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

翌年* 年 4 月 3 日に CODP の増悪の症状が継続していたため再度入院した。COPD の増悪のため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

治療として amoxicillin 及び prednisolone を投与された。翌年* 年 4 月 6 日に退院したが，治験薬の最終投与 6 日後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に自宅で死亡した。剖検は実施されず，死因は COPD の増悪と報告された。

有害事象発現時に使用されていた併用薬は，acetylsalicylic acid-magnesium oxide FDC（Albyl-E®），metoprolol succinate（Selo-zok®），acetylcysteine（Bronkyl®），chloramphenicol，及び azithromycin（Azyter®）であった。

治験担当医師は COPD の増悪を治験薬との関連なしと判断した。因果関係の根拠は COPD の増悪は COPD の自然な進展によるものであり治療にかかわらず発現したと考えられたことであった。

*：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

概要

1237_0006_63470

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		63470	
Age (years) at study entry:	64	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Norway	**Site number:**		47005	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Cardiac arrest	Fatal	11 Jun 翌年*	11 Jun 翌年*	20[redacted]-RD-00578EU (3)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	21 Aug 同年*	.
Tio 2.5	26 Sep [redacted]	16 Oct 同年*
Study termination	09 Nov 同年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：63470）は，64 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 8 月 21 日にノルウェーの施設番号 47005 で同意取得した。治験登録時の体重は 78 kg，身長は 180 cm であった。

COPD 罹病期間は 2 年 10 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，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.740 L（予測値に対する割合は 51.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 49.00%であった。

既往歴は報告されなかった。

治験組入れ時の併用薬は報告されなかった。しかし，スクリーニング中に indacaterol maleate（Onbrez®）を 同年* 年 8 月 26 日まで，及び tiotropium（Spiriva®）を 同年* 年 8 月 27 日まで投与された。

心停止

患者は[redacted] 年 9 月 26 日から二重盲検でチオトロピウム 2.5 µg を投与開始した。

有効性不十分のため治験薬の最終投与は 同年* 年 10 月 16 日となった。

治験薬の最終投与 238 日後の[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に，患者が駐車場で死亡したと妻から報告された。**心停止**を発現し，死亡に至ったと推測された。治療は行われなかった。剖検は実施されなかった。

有害事象発現時に使用されていた併用薬は，COPD のための indacaterol maleate（Onbrez®）及び tiotropium（Spiriva®）であった。

治験担当医師は心停止を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

概要

1237_0006_64481

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		64481	
Age (years) at study entry:	74	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Russia	**Site number:**		7002	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Chronic obstructive pulmonary disease	SAE	14 Nov 同年*	21 Nov 同年*	20[redacted]-RD-00819EU (7)
Cardiac failure	Fatal SAELD	21 Nov 同年*	21 Nov 同年*	20[redacted]-RD-00550EU (3)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	22 Jun 同年*	.
Olodaterol 5.0	12 Jul [redacted]	21 Nov 同年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：64481）は，74 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 22 日にロシアの施設番号 7002 で同意取得した。治験登録時の体重は 65 kg，身長は 171 cm であった。

COPD 罹病期間は 6 年 11 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，抗生物質の投与が 3 クール，ステロイド剤の投与が 3 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 1 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.610 L（予測値に対する割合は 22.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 36.00%であった。

既往歴は，冠（虚血性）心疾患（前年* 年 8 月 31 日），高血圧（前年* 年 8 月 31 日），脳血管疾患（前年* 年 9 月 23 日），動脈硬化症（前年* 年 8 月 31 日）及び心不全 II（前年* 年 8 月 31 日）であった。

治験組入れ時の併用薬は，fenoterol hydrobromide（Berotec®），ezetimibe（Coraxan®），isosorbide dinitrate（Nitrosorbide®），acetylsalicylic acid（Thrombo ASS®），及び budesonide であった。

スクリーニング中には上記に追加して budesonide-formoterol fumarate FDC（Foradil®）を 同年* 年 6 月 26 日から投与され，治験期間中継続投与された。

*：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

慢性閉塞性肺疾患，心不全

患者は[redacted]年 7 月 12 日から二重盲検でオロダテロール 5 μg を投与開始した。

患者は冠（虚血性）心疾患（前年* 年 8 月 31 日），高血圧（前年* 年 8 月 31 日），脳血管疾患（前年* 年 9 月 23 日），動脈硬化症（前年* 年 8 月 31 日）及び心不全 II（前年* 年 8 月 31 日）の既往を有していた。高脂血症，糖尿病，肥満，脳血管事象，一過性虚血発作，心内膜炎，心筋炎，不整脈，脳卒中の既往はなかった。

同年* 年 11 月 14 日に息切れ増加，咳嗽，及び脱力を発現し，入院に至る COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の重篤な有害事象を発現した。治療のため dexamethasone を投与され，基礎疾患の COPD のため fenoterol hydrobromide（Berotec®）を投与継続された。治験薬に関する処置は行わなかった。

同年* 年 11 月 21 日に突然，脱力感が増加し，意識消失した。蘇生部に運ばれたが，心不全（基本語：**心不全**）の重篤な有害事象のため死亡した。治験薬の最終投与は同日（報告による）であった。

有害事象発現時に使用されていた併用薬は，ezetimibe（Coraxan®），isosorbide（Nitrosorbide®），及び acetylsalicylic acid（Thrombo ASS®）であった。

剖検が実施されたが，現地法により提供されなかった。検死官報告はなかった。死亡診断書には死因の記載はなかった。

治験担当医師は COPD の増悪及び心不全を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

概要

1237_0006_64767

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		64767	
Age (years) at study entry:	59	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Romania	**Site number:**		40004	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Cardiopulmonary failure	Fatal SAELD	14 Jan 翌年*	14 Jan 翌年*	20[redacted]-RD-00115EU (4)
Cerebrovascular accident	Fatal SAELD	14 Jan 翌年*	14 Jan 翌年*	20[redacted]-RD-00115EU (4)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	04 Jun 同年*	.
T+O 5/5	25 Jun [redacted]	10 Dec 同年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：64767）は，59 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 4 日にルーマニアの施設番号 40004 で同意取得した。治験登録時の体重は 60 kg，身長は 172 cm であった。

COPD 罹病期間は 1 カ月，喫煙歴は 32 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.120 L（予測値に対する割合は 35.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 50.00%であった。

基礎疾患は報告されなかった。

治験組入れ時の併用薬は salbutamol であった。

心肺不全，脳血管発作

患者は[redacted] 年 6 月 25 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5/ 5 μg を投与開始し，最終投与日は 同年* 年 12 月 10 日であった。

最終投与 35 日後の[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に，患者は自宅のベッドで死亡した。治療は行われなかった。治験担当医師は死亡の主因を急性心肺不全（基本語：**心肺不全**）及び脳卒中（基本語：**脳血管発作**）と報告した。死亡のトリガー因子は脳卒中と考えられた。脳卒中の唯一の危険因子は喫煙と報告された。

心肺不全及び脳卒中のため治験薬を投与中止し，その後の予定された治験薬は患者に渡されなかった。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

死亡診断書は家族から提供されたが，脳卒中の原因は特定されていなかった。剖検は実施されなかった。

*：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

治験担当医師は急性心肺不全及び脳血管発作（血管発作）を治験薬との関連なしと判断した。

概要

1237_0006_64842

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		64842	
Age (years) at study entry:	65	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Slovakia	**Site number:**		42101	

Event as reported	**Type of Event**	**Start date**	**End date**	**Case ID (version)**
Cardiac failure acute	Fatal SAELD	06 Mar 翌年*	06 Mar 翌年*	20[redacted]-RD-00098AP (3)

Study Phase	**Start date**	**End date**
Informed consent	24 Nov 同年*	.
Olodaterol 5.0	13 Dec [redacted]	06 Mar 翌年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：64842）は，65 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 11 月 24 日にスロバキアの施設番号 42101 で同意取得した。治験登録時の体重は 105 kg，身長は 171 cm であった。

COPD 罹病期間は 8 年 11 カ月，喫煙歴は 34 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.730 L（予測値に対する割合は 58.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 63.00%であった。

既往歴は，高血圧（9年前* 年 3 月 12 日），虚血性心疾患（代償性，9年前* 年 3 月 12 日），脳卒中（32年前* 年 1 月 1 日）後状態，下肢静脈瘤（10年前* 年 9 月 10 日より），肺手術後状態（小児期に外傷後気胸），糖尿病（低脂肪食で補正，32年前* 年 1 月 1 日），及び慢性脊椎痛症候群（6年前* 年 7 月 25 日より）であった。

治験組入れ時の併用薬は，molsidomine（Corvaton®），urapidil（Ebrantil®），ramipril（Tritace®），verapamil hydrochloride（Verogalid® ER），dihydroergocristine mesilate（Anavenol®），beclometasone dipropionate（Ecobec®），及び salbutamol sulfate（Ventolin®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して formoterol fumarate を 同年* 年 11 月 26 日まで投与された。

*：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

急性心不全

患者は[redacted] 年 12 月 13 日から二重盲検でオロダテロール 5 μg を投与開始した。

患者は 9年前* 年 3 月 12 日より，高血圧（コントロール）及び虚血性心疾患（心カテーテル未実施で，心電図のみによる診断），経皮経管冠動脈形成術，ステント術，冠動脈バイパス移植術の既往を有していた。

翌年* 年 3 月 6 日に急性心不全（基本語：**急性心不全**）を発現した。24 時間ホルター検査の実施の報告はなかった。治験薬の最終投与は同日（[redacted] 年 3 月 6 日）。本有害事象の治療は行われなかった。同日（[redacted] 年 3 月 6 日）に急性心不全のため死亡した。剖検は実施されなかった。

有害事象発現時に使用されていた併用薬は，虚血性心疾患のための molsidomine（Corvaton®）及び verapamil hydrochloride（Verogalid® ER），高血圧のための urapidil（Ebrantil®）及び ramipril（Tritace®），下肢静脈瘤のための dihydroergocristine mesilate（Anavenol®），及び COPD のための beclometasone dipropionate（Ecobec®）及び salbutamol sulfate（Ventolin®）であった。

治験担当医師は急性心不全を治験薬との関連なしと判断した。治験担当医師の死因の根拠は治験中に治験薬による副作用を示さなかったことであった。

*：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

概要

1237_0006_64961

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		64961	
Age (years) at study entry:	52	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Slovakia	**Site number:**		42104	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Crohn's disease	SAE	30 Mar 翌年*	06 Apr 翌年*	20[redacted]-RD-00218AP (7)
Crohn's disease	SAE	26 Apr 翌年*	01 May 翌年*	20[redacted]-RD-00218AP (7)
Crohn's disease	SAE	21 May 翌年*	25 May 翌年*	20[redacted]-RD-00218AP (7)
Crohn's disease	SAE	22 Jun 翌年*	27 Jun 翌年*	20[redacted]-RD-00218AP (7)
Ileus	Fatal SAELD	14 Dec 翌年*	23 Jan 2年後*	20[redacted]-RD-00861EU (8)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	27 Nov 同年*	.
Olodaterol 5.0	18 Dec [redacted]	14 Dec 翌年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：64961）は，52 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 11 月 27 日にスロバキアの施設番号 42104 で同意取得した。治験登録時の体重は 67 kg，身長は 169 cm であった。

COPD 罹病期間は 4 カ月，喫煙歴は 38 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 2.370 L（予測値に対する割合は 73.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 55.00%であった。

既往歴は，クローン病（前年* 年 12 月 31 日より），潰瘍性大腸炎（前年* 年 12 月 31 日より），慢性膵疾患（同年* 年 2 月 1 日），イレウス（前年* 年 3 月 1 日より），瘢痕ヘルニア（前年* 年 6 月 1 日より），肝障害（同年* 年 2 月 1 日），腎結石症，acylpyrin 及び betadine アレルギー，左足関節骨折（前年* 年 2 月 1 日より）であった。

治験組入れ時の併用薬は，salbutamol（Ventolin®），mesalazine（Salofalk®），pancreatin（Pangrol®），Escherichia coli（Mutaflor®），及び alverine citrate-simeticone FDC（Meteospasmyl®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して ipratropium bromide（Atrovent®）が 同年* 年 11 月 27 日から 同年* 年 12 月 18 日まで投与された。

*：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

クローン病発作 4 回，イレウス

患者は[redacted] 年 12 月 18 日から二重盲検でオロダテロール 5 μg を投与開始した。

患者はクローン病（前年* 年 12 月 31 日より）及びイレウス（前年* 年 3 月 1 日より）の既往を有していた。クローン病のため mesalazine（Salofalk®）及び alverine citrate-simeticone FDC（Meteospasmyl®）を継続投与されていた。

翌年* 年 3 月 30 日に入院に至るクローン病の悪化（基本語：**クローン病**）の重篤な有害事象を発現した。治験薬に関する処置は行わなかった。治療薬として metamizole-pitofenone hydrochloride FDC（Algifen®），ceftizoxime sodium（Cefizox®），ciprofloxacin hydrochloride（Medociprin®），etamsilate（Dicynone®），metoclopramide hydrochloride（Degan®），metronidazole，pantoprazole sodium sesquihydrate（Nolpaza®），*Silybum marianum*（Flavobion®），trimecaine hydrochloride（Mesocain®），hydrocortisone，pancrelipase（Kreon®），dalteparin sodium（Fragmin®），human insulin（Insuman®），potassium chloride，sodium chloride，glucose 10%，potassium chloride-sodium chloride-sodium lactate（Darrow's® infusion），sodium chloride-sodium lactate-potassium chloride-calcium chloride dehydrate（Lactated Ringer's®），furosemide，bisulepin hydrochloride（Dithiaden®），thiethylperazine（Torecan®），diazepam，及び aminophylline（Syntophyllin®）を投与された。

翌年* 年 4 月 6 日にクローン病の悪化の最初の発作から回復して退院し，クローン病のため budesonide（Budefalk®）が投与開始された。

本有害事象発現時に使用された併用薬は，amoxicillin-clavulanate（Spektramox®）及び clarithromycin（Fromilid®）であった。

翌年* 年 4 月 26 日に腹痛及び発熱を発現した。クローン病の悪化（基本語：**クローン病**）の重篤な有害事象の 2 度目の発作と診断され，再度入院に至った。治療として ciprofloxacin hydrocortisone sodium succinate，gentamycin，bisulepin hydrochloride（Dithiaden®），ciprofloxacin，metamizole（Novalgin®），dalteparin sodium（Fragmin®），pantoprazole sodium sesquihydrate（Nolpaza®），diazepam，metoclopramide hydrochloride（Degan®），trimecaine hydrochloride（Mesocain®），human insulin（Insuman®），glucose，sodium chloride，potassium chloride 及び sodium chloride-sodium lactate-potassium chloride-calcium chloride dehydrate（Lactated Ringer's®）を投与された。治験薬に関する処置は行わなかった。翌年* 年 5 月 1 日にクローン病の悪化の 2 回目の発作から回復し，退院した。

翌年* 年 5 月 21 日にクローン病の悪化（基本語：**クローン病**）の入院に至る重篤な有害事象の 3 回目の発作を発現した。治療として ciprofloxacin hydrochloride（Ciphin®）が投与された。治験薬に関する処置は行わなかった。翌年* 年 5 月 25 日にクローン病の悪化の 3 回目の発作から回復し，退院した。

翌年* 年 6 月 22 日に，クローン病の悪化（基本語：**クローン病**）の入院に至る重篤な有害事象の 4 回目の発作を発現し，入院し，熱病（基本語：**発熱**）の非重篤な有害事象も発現した。治療として diphenoxylate-atropine（Lomotil®），mesalazine（Salofalk®），budesonide（Budefalk®），iron

*：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

polymaltose（Maltofer®），pantoprazole sodium sesquihydrate（Nolpaza®），potassium chloride（Kaldyum®），sodium chloride を投与され，赤血球の輸血もされた。治験薬に関する処置は行わなかった。翌年* 年 6 月 27 日にクローン病の悪化の 4 回目の発作から回復し，退院した。

翌年* 年 12 月 14 日に腹痛を発現し，入院に至る急性イレウス（基本語：**イレウス**）重篤な有害事象と診断された。急性イレウスのため手術が実施され，治療として cefotaxime，ciprofloxacin（Ciprinol®），metronidazole（Efloran®），metronidazole，nitrazepam（Dormicum®），pantoprazole（Controloc®），thiethylperazine maleate（Torecan®），tramadol hydrochloride（Tramal®），amikacin sulfate（Amikin®），colistin（Coly-Mycin®），dobutamine hydrochloride（Dobutrex®），meropenem trihydrate（Meronem®），及び norepinephrine を投与された。

同日（[redacted] 年 12 月 14 日）に，急性イレウスのため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

術後，呼吸機能不全を発現し，麻酔科で治療された。3 度の手術が行われたが，2年後* 年 1 月 23 日に急性イレウスのため死亡した。剖検は実施されなかった。

上記のすべての有害事象に使用されていた併用薬は，ciprofloxacin hydrochloride（Ciprofloxacin Sandoz®），salbutamol（Ventolin®），pancreatin（Pangrol®），及び Escherichia coli（Mutaflor®）であった。

治験担当医師はクローン病発作 4 回及び急性イレウスを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

概要

1237_0006_65155

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		65155	
Age (years) at study entry:	69	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Serbia	**Site number:**		38101	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Pulmonary edema	Fatal SAELD	13 Apr 翌年*	13 Apr 翌年*	20[redacted]-RD-00343EU (11)
Chronic obstructive pulmonary disease	SAE	13 Apr 翌年*	13 Apr 翌年*	20[redacted]-RD-00343EU (11)
Dyspnea	SAE	13 Apr 翌年*	13 Apr 翌年*	20[redacted]-RD-00343EU (11)
Abdominal pain	SAE	13 Apr 翌年*	13 Apr 翌年*	20[redacted]-RD-00343EU (11)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	29 Sep 同年*	.
T+O 5/5	17 Oct[redacted]	13 Apr 翌年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：65155）は，69 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 9 月 29 日にセルビアの施設番号 38101 で同意取得した。治験登録時の体重は 85 kg，身長は 167 cm であった。

COPD 罹病期間は 4 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，抗生物質の投与が 2 クール，ステロイド剤の投与が 2 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.170 L（予測値に対する割合は 44.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 38.00%であった。

既往歴は，動脈性高血圧症（5年前* 年より）であった。

治験組入れ時の併用薬は enalapril であった。

スクリーニング中には上記に追加して aminophylline（Aminofylin® Retard）及び budesonide-formoterol fumarate FDC（Symbicort® Turbuhaler®）を 同年* 年 9 月 30 日まで継続投与された。

肺水腫，慢性閉塞性肺疾患，呼吸困難，腹痛

患者は[redacted] 年 10 月 17 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5/ 5 μg を投与開始した。

翌年* 年 4 月 13 日に，来院し，入院に至る**腹痛**，**呼吸困難**及び COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の重篤な有害事象を認めた。

臨床検査ではグルコース，尿素，クレアチニン，AST，LDH，CRP 及び白血球数の増加がみら

*：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

れた（臨床検査値未入手）。

有害事象発現日（[redacted] 年 4 月 13 日）に**肺水腫**の重篤な有害事象とも診断された。

入院中に酸素 oxygen 2 L/分が吸入され，治療として呼吸困難及び COPD の増悪のために aminophylline （ Aminofylin® ），azithromycin （ Hemomycin® ），cefixime，fenoterol hydrobromide-ipratropium bromide FDC （ Duovent® ），furosemide，methylprednisolone sodium succinate（Lemod®），nifedipine（Nifelat®），sodium chloride，spironolactone を，疼痛のために diclofenac sodium を投与された。肺水腫の治療は行われなかった。上記有害事象発現時に併用薬として enalapril が使用されていた。

翌年* 年 4 月 13 日に治験薬の最終投与を行い，COPD の増悪，腹痛及び呼吸困難から後遺症を伴って回復した。しかし同日（[redacted] 年 4 月 13 日）に死亡した。

剖検が実施され，翌年* 年 5 月 29 日付の最終剖検による死因は肺水腫であった。

さらに，剖検/病理学報告書には，心肥大，心筋肥大（左右心室），心筋の線維症及び脂肪腺腫，冠動脈のアテローム症，全身動脈性アテローム症，肺気腫，高度の肺水腫，脳浮腫，慢性肝炎症，慢性腎盂腎炎，及び腎動脈粥状硬化症も有していたと記載されていた。

治験担当医師は肺水腫，呼吸困難，腹痛，及び COPD の増悪を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

概要

1237_0006_65530

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		65530	
Age (years) at study entry:	67	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Sweden	**Site number:**		46006	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Drowning	Fatal SAELD	20 Aug 同年*	20 Aug 同年*	20[redacted]-RD-00524EU (7)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	22 May 同年*	.
T+O 5/5	18 Jun[redacted]	19 Aug 同年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：65530）は，67 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 5 月 22 日にスウェーデンの施設番号 46006 で同意取得した。治験登録時の体重は 67 kg，身長は 178 cm であった。

COPD 罹病期間は 2 年 0 カ月，喫煙歴は 38 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 2.530 L（予測値に対する割合は 79.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 52.00%であった。

既往歴は，背部神経損傷であった。

治験組入れ時の併用薬は報告されなかったが，スクリーニング中には ipratropium bromide（Atrovent®）を 同年* 年 5 月 29 日から 同年* 年 6 月 17 日まで投与された。

溺死

患者は[redacted]年 6 月 18 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5/ 5 µg を投与開始し，最終投与日は 同年* 年 8 月 19 日であった。

同年* 年 8 月 20 日に，飲酒し，崖からの**転倒**及び**溺死**の有害事象を発現した。同日（[redacted]年 8 月 20 日）に転倒から回復したが，検査時に高度の喘鳴がみられ救急車が呼ばれた。心肺蘇生が実施されたが，同日（[redacted]年 8 月 20 日）に死亡した。

剖検が実施され，血中アルコール濃度は 2.19 mg/ mL，尿中アルコール濃度は 2.51 mg/ mL であった。 死因は溺死と報告された。

治験担当医師は転倒及び溺死を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

概要

1237_0006_65621

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		65621	
Age (years) at study entry:	75	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Turkey	**Site number:**		90101	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Respiratory failure	Fatal SAELD	25 Aug 翌年*	21 Sep 翌年*	20[redacted]-RD-01020EU (1)
Pneumonia	Fatal SAELD	25 Aug 翌年*	21 Sep 翌年*	20[redacted]-RD-01020EU (1)
Cardio-respiratory arrest	Fatal SAELD	21 Sep 翌年*	21 Sep 翌年*	20[redacted]-RD-01020EU (1)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	17 Aug 同年*	.
Tio 5	11 Sep[redacted]	24 Aug 翌年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：65621）は，75 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 8 月 17 日にトルコの施設番号 90101 で同意取得した。治験登録時の体重は 77 kg，身長は 168 cm であった。

COPD 罹病期間は 10 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，抗生物質の投与が 4 クール，ステロイド剤の投与が 1 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.350 L（予測値に対する割合は 53.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 48.00%であった。

既往歴は，高血圧，胃炎，アルツハイマー病，及び躁うつ病であった。

治験組入れ時の併用薬は， memantine hydrochloride（Ebixa®），quetiapine fumarate（Seroquel XR®），irbesartan（Karvea®），lamotrigine（Lamictal®），donepezil hydrochloride（Aricept®），及び lansoprazole（Lansor®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して fluticasone propionate-salmeterol xinafoate FDC（Seretide®）を 同年* 年 8 月 22 日まで，及び ipratropium bromide-albuterol sulfate FDC（Combivent®）を 同年* 年 8 月 23 日まで投与された。

呼吸不全，肺炎，心肺停止

患者は[redacted] 年 9 月 11 日から二重盲検でチオトロピウム 5 µg を投与開始し，最終投与日は 翌年* 年 8 月 24 日であった。

翌年* 年 8 月 25 日に，他院の ICU に入院し，市中**肺炎**及び**呼吸不全**の重篤な有害事象と診断された。呼吸器検体からアシネトバクター細菌が分離された。心肺停止を発現し蘇生された。挿管後，機械的人工換気がなされた。その後換気関連肺炎を発現した。

*：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

治験薬は，肺炎，呼吸不全，心肺停止のため投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

治療にもかかわらず，翌年* 年 9 月 21 日に心肺停止（基本語：**心肺停止**）の重篤な有害事象の 2 回目の発作を発現し，蘇生術に反応せず 翌年* 年 9 月 21 日に死亡した。

死因は心肺停止と報告された。剖検は実施されなかった。

上記有害事象発現時に使用されていた併用薬は，magnesium hydroxide, pancreatin（Kreon®），aspartic acid dipotassium-magnesium FDC（Trophicard®），alprazolam（Xanax®），calcium polystyrene sulfonate（Anti-Potasium® Granuel），及び amlodipine besilate（Norvasc®）であった。

治験担当医師は肺炎，呼吸不全，及び心肺停止を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

概要

1237_0006_65826

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		65826	
Age (years) at study entry:	79	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	South Africa	**Site number:**		27001	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Death	Fatal	21 May 翌年*	21 May 翌年*	20[redacted]-RD-00462EU (3)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	13 Apr 同年*	.
Olodaterol 5.0	03 May [redacted]	09 May 翌年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：65826）は，79 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 4 月 13 日に南アフリカの施設番号 27001 で同意取得した。治験登録時の体重は 67 kg，身長は 166 cm であった。

COPD 罹病期間は 14 年 0 カ月，喫煙歴は 56 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.300 L（予測値に対する割合は 55.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 42.00%であった。

既往歴は，高血圧（5年前* 年より），咽喉痛（同年* 年 1 月 3 日～同年* 年 1 月 7 日），軽度腎機能障害（前年* 年 6 月より），歩行困難（前年* 年より），良性前立腺肥大症（3年前* 年より），両側角膜移植（12年前* 年より）であった。

治験組入れ時の併用薬は，tamsulosin 及び hydrochlorothiazide であった。

スクリーニング中には上記に追加して influenza vaccine を 同年* 年 4 月 26 日に投与された。

*：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

死亡

患者は[redacted]年 5 月 3 日から二重盲検でオロダテロール 5 µg を投与開始した。

同年* 年 10 月 18 日に心電図 T 波逆転（基本語：**心電図 T 波逆転**）の非重篤な有害事象を発現した。本有害事象の治療は実施されず，治験薬に関する処置は行わなかった。

翌年* 年 5 月 9 日に治験薬の最終投与を行い，治験実施計画書に従って治験を完了した。同日（[redacted]年 5 月 9 日）に**小球性貧血**の非重篤な有害事象と診断された。ヘモグロビン値は 106（基準値：118～168）であった。本有害事象の治療は行われなかった。

治験薬の最終投与 8 日後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日，小球性貧血のため胃内視鏡検査を実施したところ，胃全体の胃炎（基本語：**胃炎**）及び**十二指腸炎**の非重篤な有害事象と診断された。治療として amoxicillin，metronidazole（Flagyl®），及び omeprazole を投与された。

治験薬の最終投与12日後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，外来通院した際は通常よりも息切れしやすかったが治療をするほどでもなかった。しかしその後しばらくして同日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に死亡していることを娘が発見した。剖検は実施されず死因は不明であった（基本語：**死亡**）。しかし，突然の死亡であったことから，致死的な心筋梗塞が最も可能性の高い死因であると報告された。

有害事象の発現時に使用されていた併用薬は，hydrochlorothiazide，tamsulosin，acetylsalicylic acid（Disprin®），simvastatin，ipratropium bromide（Ipvent®），及び theophylline であった。

死亡時の心電図 T 波逆転，小球性貧血，胃炎及び十二指腸炎の転帰は不明であった。

治験担当医師は原因不明の死亡を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

概要

1237_0006_65853

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**	65853		
Age (years) at study entry:	66	**Sex:**	Female	**Race:**	White
Country:	South Africa	**Site number:**	27002		

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Metastases to central nervous system	Fatal SAELD	21 Jun 同年*	28 Jul 同年*	20[redacted]-RD-00361AP (6)
Small cell lung cancer	Fatal SAELD	21 Jun 同年*	28 Jul 同年*	20[redacted]-RD-00361AP (6)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	12 Jan 同年*	.
Tio 5	31 Jan [redacted]	26 Jun 同年*
Study termination	26 Jun 同年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：65853） は，66 歳，白人女性の COPD 患者で，同年* 年 1 月 12 日に南アフリカの施設番号 27002 で同意取得した。治験登録時の体重は 77 kg，身長は 167 cm であった。

COPD 罹病期間は 17 年 0 カ月，喫煙歴は 72 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.490 L（予測値に対する割合は 63.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 55.00%であった。

既往歴は，頭痛（11年前* 年より），高コレステロール血症（2年前* 年 7 月 8 日），頚神経圧迫（11年前* 年より），閉経（39年前* 年より），及び子宮摘出（39年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は，conjugated estrogens（Premarin®），simvastatin（Adco-Simvastatin®），及び budesonide（Budeflam®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して albuterol sulfate-ipratropium bromide FDC（Combivent®）を同年* 年 1 月 14 日まで投与された。

中枢神経系転移，小細胞肺癌

患者は[redacted] 年 1 月 31 日から二重盲検でチオトロピウム 5 µg を投与開始した。

同年* 年 6 月 21 日に精神病（基本語：**精神病性障害**）の非重篤な有害事象を認めた。治験薬に関する処置は行わなかった。精神病のために haloperidol を投与された。

同年* 年 6 月 26 日に，状態が悪化し，妄想及び極端な情緒を示した。家族による監督維持が困難となり，患者は非常に混乱した状態で入院した。

*：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

治験薬の最終投与は同日（[redacted] 年 6 月 26 日）。

同年* 年 6 月 28 日に CT スキャンで脳及び肝転移を伴う肺癌を認め，小細胞肺癌（基本語：**小細胞肺癌**）及び脳転移（基本語：**中枢神経系転移**）の重篤な有害事象の診断に至った。肝臓生検で肺癌の診断が確認された。緩和療法として sodium valproate（Epilim®），dexamethasone（Decadron®），lorazepam（Ativan®）及び betamethasone（Betanoid）を投与された。

小細胞肺癌及び中枢神経系転移のため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象の報告はなかった。

有害事象発現時に併用薬として，conjugated estrogens（Premarin®），simvastatin（Adco-Simvastatin®），及び budesonide（Budeflam®）が使用されていた。

治験薬の最終投与 32 日後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に小細胞肺癌及び中枢神経系転移のため死亡した。剖検は実施されなかった。

死亡時の精神病の転帰は不明であった。

治験担当医師は小細胞肺癌及び中枢神経系転移を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

概要

1237_0006_65887

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		65887	
Age (years) at study entry:	74	**Sex:**	Female	**Race:**	White
Country:	South Africa	**Site number:**		27003	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Cerebral hemorrhage	Fatal	17 Aug 同年*	17 Aug 同年*	20[redacted]-RD-00527EU (1)
Myocardial infarction	Fatal	17 Aug 同年*	17 Aug 同年*	20[redacted]-RD-00527EU (1)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	18 Jan 同年*	.
Tio 5	09 Feb [redacted]	17 Jun 同年*
Study termination	18 Jun 同年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：65887）は，74 歳，白人女性の COPD 患者で，同年* 年 1 月 18 日に南アフリカの施設番号 27003 で同意取得した。治験登録時の体重は 88 kg，身長は 158 cm であった。

COPD 罹病期間は 7 年 7 カ月，喫煙歴は 25 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 2 クール，ステロイド剤の投与が 2 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.190 L（予測値に対する割合は 66.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 64.00%であった。

既往歴は，高血圧（14年前* 年より），虚血性心疾患（8年前* 年より），高脂血症（6年前* 年 3 月より），憩室疾患（3年前* 年 11 月より），糖尿病（翌年* 年 1 月より），及び閉経（23年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は budesonide（Budeflam®），theophylline，enalapril maleate（PharmaPress®），diltiazem hydrochloride（Tilazem®），acetylsalicylic acid（Ecotrin®），simvastatin（Simvacor®），及び gliclazide であった。

スクリーニング中には上記に追加して salmeterol xinafoate（Serevent®）を 同年* 年 1 月 23 日まで投与された。

*：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

脳出血，心筋梗塞

患者は[redacted] 年 2 月 9 日から二重盲検でチオトロピウム 5 μg を投与開始した。

患者は高血圧（14年前* 年より）及び虚血性心疾患（8年前* 年より）の既往を有していた。また，6年前* 年 3 月に冠動脈バイパス移植術（左内乳腺動脈から左前下行枝への移植）を実施していた。心不全の既往はなく，左室駆出率は正常であった。喫煙歴 25 pack years の元喫煙者で 6年前* 年 5 月に禁煙した。心内膜心筋炎及び心筋炎の既往はなかった。

同年* 年 4 月 10 日に**心房細動**の非重篤な有害事象と診断された。治験薬に関する処置は行わなかった。心房細動の治療として amiodarone hydrochloride（Hexarone®）及び warfarin を投与された。また，高血圧のために enalapril maleate（PharmaPress®），furosemide（Puresis®），及び losartan を投与された。有害事象発現時に使用された併用薬は，COPD の増悪のための cefpodoxime proxetil（Orelox®）及び prednisone であった。

患者が治験薬の継続投与を拒否したため，治験薬の最終投与は 同年* 年 6 月 17 日となった。

治験薬の最終投与 61 日後の[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に，入院に至る**心筋梗塞**及び頭蓋内出血（基本語：**脳出血**）の重篤な有害事象を発現した。入院時に国際標準化比は 10 超であった。同日（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に治療開始前にベッドの近くで虚脱し，死亡した。死因として心筋梗塞を伴う虚血性心疾患が疑われた。剖検は実施されなかった。死亡診断書は入手不可であった。

死亡時の心房細動の転帰は不明であった。

有害事象発現時に使用されていた併用薬は，budesonide（Budeflam），theophylline，diltiazem hydrochloride（Tilazem®），acetylsalicylic acid（Ecotrin®），simvastatin（Simvacor），及び gliclazide であった。

治験担当医師は心筋梗塞及び脳出血を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

概要

1237_0006_65963

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		65963	
Age (years) at study entry:	83	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	South Africa	**Site number:**		27005	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Back pain	SAE	07 Mar 翌年*	25 Mar 翌年*	20[redacted]-RD-00231EU (10)
Renal failure acute	Fatal	10 Mar 翌年*	25 Mar 翌年*	20[redacted]-RD-00231EU (10)
Acute respiratory failure	Fatal	11 Mar 翌年*	25 Mar 翌年*	20[redacted]-RD-00231EU (10)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	19 Jan 同年*	.
T+O 2.5/5	09 Feb [redacted]	07 Feb 翌年*
Study termination	04 Mar 翌年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：65963） は，83 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 1 月 19 日に南アフリカの施設番号 27005 で同意取得した。治験登録時の体重は 99 kg，身長は 176 cm であった。

COPD 罹病期間は 27 年 0 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，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.670 L（予測値に対する割合は 62.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 56.00%であった。

既往歴は，腎機能障害（7年前* 年 2 月 14 日），心房細動（11年前* 年 3 月より），心不全（11年前* 年 4 月より），永久 VVI ペースメーカー使用（3年前* 年 10 月 9 日），高血圧（7年前* 年 2 月 14 日），消化性潰瘍（13年前* 年），前立腺肥大症（10年前* 年 8 月より），黒色腫（4年前* 年 2 月），Voltaren ®アレルギー（64年前* 年より），痛風（39年前* 年 1 月より），関節炎（12年前* 年より），白内障（10年前* 年より，6年前* 年 3 月 24 日），及び両耳難聴（15年前* 年より）であった。

治験組入れ時の併用薬は，beclometasone dipropionate（Beclate®），furosemide（Puresis®），spironolactone（Spiractin®），warfarin，allopurinol（Puricos®），tamsulosin（Tamzul®），diltiazem hydrochloride（Zildem®），diclofenac sodium（Panamor®），calcium carbonate（Caltrate®），及び fusafungine（Locabiotal®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して salbutamol（Asthavent®）を投与された。

*：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

背部痛，急性腎不全，急性呼吸不全

患者は[redacted]年 2 月 9 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5/ 5 μg を投与開始し，最終投与日は 翌年* 年 2 月 7 日で，治験計画書に従って治験を完了した。

患者は 7年前* 年 2 月 14 日の腎機能障害，及び関節炎（12年前* 年より）の既往を有していた。

治験薬の最終投与 13 日後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の非重篤な有害事象を発現した。本有害事象の治療は行われなかったが，基礎疾患の COPD のため beclometasone dipropionate（Beclate®）を投与された。治験薬の最終投与 24 日後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日に COPD の増悪から回復した。

治験薬の最終投与 28 日後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，神経科医の診断による入院に至る急性背部痛（基本語：**背部痛**）の重篤な有害事象を発現した。背部痛の治療として tramadol hydrochloride（Tramal®）及び lidocaine を投与された。

治験薬の最終投与の 31 日後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，腎機能障害を発現し急性腎不全（基本語：**急性腎不全**）の重篤な有害事象と診断され，無尿のため入院期間の延長に至った。毎日の血液透析が開始され，急性腎不全の治療のために ipratropium bromide-salbutamol sulfate（Breva®），enoxaparin sodium（Clexane®），dextrose-sodium chloride，morphine，tramadol hydrochloride（Dolotram®），nitrazepam（Dormicum®），calcium gluconate，hydrocortisone sodium succinate（Solu-Cortef®），esomeprazole magnesium（Nexium®），dobutamine hydrochloride（Dobutrex®），lidocaine hydrochloride（Remicane®），magnesium sulfate，chlorhexidine gluconate（Corsydyl®），antioxidants-glutamine（Intestamine®），enteral nutrition（Survimed®），buprenorphine hydrochloride（Temgesic®），minerals-vitamins，ascorbic acid-biotin-calcium chloride-calcium（Fortijuice），oxygen，enteral nutrition（Renilon®），paracetamol（Perfalgan® I G），piperacillin-tazobactam FDC（Tazocin®），lorazepam（Ativan®） and potassium chloride（Slow K®）が投与された。また，COPD の増悪予防のため salbutamol sulfate（Ventolin®）の投与，浣腸及び理学療法が実施された。

入院中の翌日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に肺水腫を発現し，**急性呼吸不全**の重篤な有害事象と診断された。経口気管チューブ挿管され，機械的人工換気が使用された。

治験薬の最終投与 35 日後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，抜管され，顔マスクで陽圧式人工換気が継続された。状態は安定したが，腎不全は継続していた。透析治療は隔日に変更された。

治験薬の最終投与 46 日後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，病棟で覚醒し自発呼吸を行ったが，同日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に急性腎不全及び急性呼吸不全のため死亡した。剖検は実施されなかった。

上記のすべての有害事象発現時に使用されていた併用薬は，furosemide（Lasix®），heparin，sodium polysysteine sulfonate（Kavexalate®），methylprednisolone sodium succinate（Solu-Medrol®），insulin aspart（NovoRapid®），warfarin，pimeclone hydrochloride（Spiractin®），furosemide（Puresis®），sodium bicarbonate-potassium chloride-sodium chloride-polyethylene glycol（Meroken®

*：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

New），calcium carbonate（Caltrate®），diltiazem hydrochloride（Zildem®），diclofenac sodium（Panamor®），tamsulosin（Tamzul®），fusafungine（Locabiotal®） 及び allopurinol（Puricos®）であった。

治験担当医師は背部痛，急性腎不全，及び急性呼吸不全を治験薬との関連なしと判断した。急性呼吸不全は腎不全に起因した。

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

概要

1237_0006_65969

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		65969	
Age (years) at study entry:	58	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	South Africa	**Site number:**		27005	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Sudden death	Fatal SAELD	25 Apr 同年*	25 Apr 同年*	20[redacted]-RD-00219AP (6)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	13 Feb 同年*	.
Tio 5	29 Feb [redacted]	24 Apr 同年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：65969） は，58 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 2 月 13 日に南アフリカの施設番号 27005 で同意取得した。治験登録時の体重は 84 kg，身長は 195 cm であった。

COPD 罹病期間は 18 年 0 カ月，喫煙歴は 30 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.880 L（予測値に対する割合は 21.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 23.00%であった。

既往歴は，術後呼吸窮迫（前年* 年 2 月），肘手術（前年* 年 2 月），及び精管切除術（34年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は，ciclesonide（Alvesco®）であった。スクリーニング中には上記に追加して ipratropium bromide（Atrovent®）を 前年* 年 2 月 15 日から 同年* 年 2 月 28 日まで投与された。

突然死

患者は [redacted] 年 2 月 29 日から二重盲検でチオトロピウム 5 µg を投与開始し，最終投与日は 同年* 年 4 月 24 日であった。

同年* 年 4 月 25 日に患者は原因不明で突然死亡した（基本語：**突然死**）。本有害事象の治療は行われなかった。剖検は実施されたが，家族の要望で結果は入手できなかった。また，死亡診断書も得られなかった。

有害事象発現時に使用されていた併用薬は，急性胃腸炎のための ciclesonide（Alvesco®），ciprofloxacin hydrochloride（Ciprobay®），domperidone（Motilium®），及び esomeprazole magnesium（Nexium®）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

治験担当医師は突然死を治験薬との関連なしと判断した。

概要

1237_0006_67644

BI Trial number:	1237_0006		**Patient number:**	67644	
Age (years) at study entry:	68		**Sex:**	Male	**Race:** Asian
Country:	Japan		**Site number:**	81139	

Event as reported	**Type of Event**	**Start date**	**End date**	**Case ID (version)**
Aortic aneurysm rupture	Fatal SAER SAELD	27 Jan 翌年*	27 Jan 翌年*	20[redacted]-RU-00116BP (5)

Study Phase	**Start date**	**End date**
Informed consent	31 Jan 同年*	.
T+O 5/5	21 Feb [redacted]	27 Jan 翌年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：67644）は，68 歳，アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 1 月 31 日に日本の施設番号 81139 で同意取得した。治験登録時の体重は 61 kg，身長は 165 cm であった。

COPD 罹病期間は 1 年 0 カ月，喫煙歴は 88 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 1 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.920 L（予測値に対する割合は 73.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 45.00%であった。

既往歴は，腹部大動脈瘤（13年前* 年），閉塞性動脈硬化症（14年前* 年），膝窩動脈瘤（4年前* 年），高血圧（13年前* 年），感冒（前年* 年 12 月 14 日），上気道感染（前年* 年 12 月 27 日），鼻出血（前年* 年 12 月 13 日），胃潰瘍（12年前* 年），結腸癌適摘出歴（14年前* 年），白内障（4年前* 年），及び緑内障（4年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は，warfarin，atenolol（Tenormin®），candesartan cilexetil（Blopress®），amlodipine besilate（Amlodin®），sarpogrelate hydrochloride（Anplag®），beraprost sodium（Dorner®），lansoprazole（Takepron®），calcium carbonate-coptis trifolia-diastase（fk powder），felbinac（Felnabion®），及び travoprost-timolol FDC（DuoTrav®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して salmeterol xinafoate（Serevent® Diskus®）を 同年* 年 2 月 4 日まで，及び salbutamol sulfate（Sultanol®）を 同年* 年 1 月 31 日から 同年* 年 2 月 6 日まで投与された。

大動脈瘤破裂

患者は[redacted] 年 2 月 21 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5/ 5 μg を投与開

*：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

始した。

患者は高血圧の基礎疾患，及び腹部大動脈瘤（13年前* 年より），腹部大動脈瘤のステント術（7年前* 年 7 月 1 日），閉塞性動脈硬化症（14年前* 年），膝窩動脈瘤（4年前* 年），及び高血圧（13年前* 年より）の既往を有していた。

7年前* 年 7 月 1 日に腹部大動脈瘤のステント術が実施された，術後の経過観察時の CT スキャン，MR 検査，超音波及び足関節腕血圧比（ABI）では，吻合部に，現在までに臨床的な異常は確認されておらず，血流量も一定であった。膝窩動脈瘤（合併症）の経緯は 5年前* 年 11 月に長時間歩くと脚が重く感じられたことであった。

24年前* 年から患者は病院の心臓外科を定期的に受診し，息切れを発現後 前年* 年 1 月に呼吸器内科に紹介された。治験期間中，心臓外科で術後腹部大動脈瘤，膝窩動脈瘤，閉塞性動脈硬化症及び高血圧の経過観察及び治療が行われていた。治験開始時に心臓外科医に治験の概要が説明された。心臓外科と情報及び治療を共有するため患者面談及び医療記録の確認が行われた。大動脈瘤術後，患者は経口降圧剤を投与され，服用遵守していた。血圧は約 130 mmHg，心拍数は約 60/分であった。同年* 年 2 月の治験薬投与開始後の血圧の変動は不明であった。

同年* 年 9 月 13 日に胸部大動脈瘤（基本語：**大動脈瘤**）の非重篤な有害事象を発現した。X 線検査で胸部大動脈瘤を明確に認めた（前年* 年 1 月の X 線所見と比べて）。治験薬が血圧及び脈拍数を上昇させ，胸部大動脈瘤形成の一因となった可能性があると報告された。治験薬に関する処置は行わなかったが，高血圧のため amlodipine besilate（Amlodin®），candesartan cilexetil（Blopress®），及び atenolol（Tenormin®）が投与継続された。

有害事象発現時に使用されていた併用薬は，dibekacin sulfate（Panimycin®），cataract operation，cefazolin sodium（Rasenazolin®），hyaluronate sodium（oPegan® Hi），lidocaine hydrochloride，ofloxacin（Tarivid®），oxiglutatione（Bss Plus®），oxybuprocaine hydrochloride（Benoxil®），prednisolone，sodium chloride（normal saline），glucose-sodium chloride-sodium lactate（Solita®-T1），cefditoren pivoxil（Meiact® Ms），influenza vaccine，及び betamethasone（Rinderon®）であった。

翌年* 年 1 月 27 日に患者に無反応がみられたため，救急センタースタッフの指示で家族による心臓マッサージを行われた。病院搬送時には心停止状態であった。血液検査及び動脈血ガス検査が実施された。Epinephrine（Bosmin®）を 1 アンプル，及び sodium chloride が投与され，心肺蘇生が行われたが，自発循環は戻らず，家族の要望で処置が中止された。頭部及び胸部 CT スキャンで胸部大動脈瘤破裂（基本語：**大動脈瘤破裂**）の重篤な有害事象と診断された。

治験薬の最終投与日は 翌年* 年 1 月 27 日であった。

同日（[redacted] 年 1 月 27 日）に胸部大動脈瘤のため死亡した。胸部大動脈瘤による出血のために死亡した可能性が高かった。剖検は実施されなかった。

いずれの有害事象発現時にも使用された併用薬は，sarpogrelate hydrochloride（Anplag®），beraprost sodium（Dorner®），lansoprazole（Takepron®），acetylsalicylic acid（Bavaspirin®），warfarin and metformin hydrochloride（Metgluco®），calcium carbonate-coptis trifolia-diastase（fk powder），felbinac（Felnabion®），levofloxacin hemihydrate（Cravit®），nepafenac（Nevanac®），pranoprofen

*：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

（Proranon®），及び travoprost-timolol FDC（DuoTrav®）であった。

治験担当医師は胸部大動脈瘤破裂を治験薬との関連ありと判断した。

概要

1237_0006_68082

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		68082	
Age (years) at study entry:	65	**Sex:**	Female	**Race:**	White
Country:	Brazil	**Site number:**		55001	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Chronic obstructive pulmonary disease	Fatal SAELD	30 Jun 翌年*	05 Jul 翌年*	20[redacted]-RU-00700BP (4)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	03 Aug 同年*	.
Olodaterol 5.0	21 Aug[redacted]	01 Jul 翌年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：68082）は，65 歳，白人女性の COPD 患者で，同年* 年 8 月 3 日にブラジルの施設番号 55001 で同意取得した。治験登録時の体重は 60 kg，身長は 153 cm であった。

COPD 罹病期間は 6 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，抗生物質の投与が 2 クール，ステロイド剤の投与が 2 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.680 L（予測値に対する割合は 37.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 59.00%であった。

既往歴は，高血圧（5年前* 年より），胃炎（間欠性，35年前* 年より），甲状腺機能低下症（10年前* 年より），会陰形成（45年前* 年より），乳房小結節（28年前* 年より，小結節は良性），腟脱出症手術（2年前* 年），閉経（23年前* 年），不眠症（10年前* 年より），うつ病（2年前* 年より），狭角緑内障（2年前* 年に手術），及び白内障（2年前* 年に手術）であった。

治験組入れ時の併用薬は，atenolol，amlodipine，furosemide，omeprazole，diazepam，amitriptyline，levothyroxine sodium，及び beclomethasone dipropionate であった。

スクリーニング中には上記に追加して budesonide 及び formoterol fumarate を同年* 年 8 月 5 日まで投与された。

*：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

慢性閉塞性肺疾患

患者は[redacted]年 8 月 21 日から二重盲検でオロダテロール 5 μg を投与開始した。

翌年* 年4月6日にCOPDの増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の非重篤な有害事象の最初の発作を発現した。本有害事象の重症度は軽度であった。治療としてaminophylline，fenoterol hydrobromide，hydrocortisone，ipratropium bromide，及びprednisoneを投与され，COPDのためにbeclomethasone dipropionateを継続投与された。治験薬に関する処置は行わなかった。翌年* 年5月21日にCOPDの増悪から回復した。

翌年* 年 6 月 30 日に呼吸困難の悪化，喘鳴，及び咳嗽を訴え病院を受診した。医師は肺炎及び心疾患の診断は除外した。糖尿病，高脂血症及び肥満の既往はなかった。職業性曝露はなく，虚血性心疾患，心不全，不整脈，心内膜炎，心筋炎，脳卒中，一過性虚血疾患，及び脳血管発作の既往もなかった。治験担当医師は患者の息子に連絡をとり，COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の 2 回目の発作との診断を確認した。本有害事象の重症度は高度であった。COPD の増悪の治療は行われなかったが，COPD のために beclomethasone dipropionate を継続投与された。

翌年* 年 7 月 1 日に，COPD の増悪の 2 回目の発作のため，治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至った他の有害事象はなかった。

治験薬の最終投与 4 日後の[redacted]年 7 月 5 日に患者は死亡し，剖検は実施されなかった。喫煙歴は 65 pack years であり，11 歳から死亡まで喫煙していた（66 年間）。本人からの最後の情報では喫煙量は 1 日 20 本であった。

すべての有害事象の発現時に使用されていた併用薬は，atenolol，amlodipine，furosemide，omeprazole，diazepam，amitriptyline，及び levothyroxine sodium であった。

治験担当医師は COPD の増悪を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

概要

1237_0006_68139

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		68139	
Age (years) at study entry:	65	**Sex:**	Female	**Race:**	White
Country:	Brazil	**Site number:**		55002	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Chronic obstructive pulmonary disease	Fatal SAELD	28 Nov 同年*	20 Dec 同年*	20[redacted]-RU-00685BP (3)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	06 Sep 同年*	.
Tio 5	27 Sep[redacted]	09 Dec 同年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：68139）は，65 歳，白人女性の COPD 患者で，同年* 年 9 月 6 日にブラジルの施設番号 55002 で同意取得した。治験登録時の体重は 39 kg，身長は 148 cm であった。

COPD 罹病期間は 11 年 2 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，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.530 L（予測値に対する割合は 33.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 32.00%であった。

既往歴は，脂質異常症（前年* 年 4 月より），閉経（25年前* 年より），及び老視（4年前* 年より）であった。

併用薬の報告はなかった。

*：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

慢性閉塞性肺疾患

患者は[redacted]年 9 月 27 日から二重盲検でチオトロピウム 5 μg を投与開始した。

同年* 年 11 月 28 日に COPD の増悪を発現し，短時間作用型 β_2 刺激薬で改善の兆候がみられなかった。COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の重篤な有害事象のため救急治療室を受診し，入院した。治療として ceftriaxone，fenoterol hydrobromide（Berotec®），hydrocortisone，及び酸素を投与され，良好な臨床反応を示した。

同年* 年 11 月 30 日，同年* 年 12 月 4 日，同年* 年 12 月 7 日，及び 同年* 年 12 月 11 日に治験実施医療機関からの電話による経過追跡が行われ，家族の報告によると患者の状態は安定していたがまだ入院中であった。

同年* 年 12 月 9 日に COPD の増悪のため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

同年* 年 12 月 17 日に臨床的増悪を発現し 同年* 年 12 月 20 日に死亡に至った。死因は COPD の増悪と報告された。剖検は実施されなかった。

治験担当医師は COPD の増悪を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

概要

1237_0006_68529

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		68529	
Age (years) at study entry:	62	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Colombia	**Site number:**		57003	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Pneumonia	Fatal SAELD	11 Oct 同年*	12 Oct 同年*	20[redacted]-RU-00579BP (5)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	04 Jun 同年*	.
T+O 2.5/5	27 Jun [redacted]	11 Oct 同年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：68529）は，62 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 4 日にコロンビアの施設番号 57003 で同意取得した。治験登録時の体重は 69 kg，身長は 168 cm であった。

COPD 罹病期間は 9 年 0 カ月，喫煙歴は 25 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 1 クール，ステロイド剤の投与が 1 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 1 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.830 L（予測値に対する割合は 28.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 24.00%であった。

既往歴は，動脈性高血圧症（前年* 年 10 月 1 日より），赤血球増加症（同年* 年 6 月 10 日の臨床検査），酸による右眼火傷（54年前* 年 11 月 1 日），右眼失明（54年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は，theophylline，enalapril，amlodipine，beclomethasone dipropionate，acetylsalicylic acid（Aspirin®），及び salbutamol であった。

スクリーニング中には上記に追加して ipratropium bromide を 同年* 年 6 月 26 日まで，budesonide 及び formoterol を 同年* 年 6 月 6 日まで投与された。

*：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

肺炎

患者は[redacted]年6月27日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤2.5/ 5 μgを投与開始した。

同年* 年 10 月 9 日に，感冒，咳嗽，及び膿性痰を訴え治験実施医療機関を受診した。理学的検査の結果，血圧 120/70 mmHg で不安定，脈拍数 90 拍/分，呼吸数 16 回/分，及び酸素飽和度 90%であった。聴診では肺はクリアで心音は正常であった。腹部及び神経系検査結果も正常であった。COPD の増悪と診断され，治療として trimethoprim sulfa，oxygen，及び salbutamol が投与された。

同年* 年 10 月 11 日に，緊急治療室で，3 度蘇生術が実施され，adrenalin，calcium gluconate，vasopressin，meropenem，及び linezolid が投与された。最初の心肺蘇生時に機械的人工換気の使用でバイタルサインが戻った。蘇生中に bicarbonate，hydrocortisone，及び omeprazole が投与された。臨床検査，及び X 線，心電図，その他の臨床検査（詳細不明），血液ガス・培養などの診断検査が実施された結果，**肺炎**，呼吸不全，及び高度 COPD の重篤な有害事象と診断された。3 回超の蘇生処置が実施された。

有害事象の発現日（[redacted] 年 10 月 11 日）に肺炎のため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

治療として，肺炎のために trimethoprim-sulfamethoxazole FDC（Bactrim®）を投与され，COPD のために ipratropium bromide，budesonide，及び formoterol を投与継続された。

翌日（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）高度肺炎及び呼吸不全のため死亡した。剖検は実施されなかった。

有害事象発現時に使用されていた併用薬は，theophylline，enalapril，amlodipine，beclomethasone dipropionate，acetylsalicylic acid（Aspirin®），及び salbutamol であった。

治験担当医師は肺炎を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

概要

1237_0006_68886

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		68886	
Age (years) at study entry:	61	**Sex:**	Male	**Race:**	Asian
Country:	India	**Site number:**		91007	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Chronic obstructive pulmonary disease	Fatal SAELD	01 Nov 同年*	15 Nov 同年*	20[redacted]-RU-00631BP (8)
Myocardial ischaemia	Fatal SAELD	11 Nov 同年*	15 Nov 同年*	20[redacted]-RU-00631BP (8)
Respiratory failure	Fatal SAELD	13 Nov 同年*	15 Nov 同年*	20[redacted]-RU-00631BP (8)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	12 Jun 同年*	.
Tio 2.5	21 Jul[redacted]	14 Nov 同年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：68886） は，61 歳，アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 12 日にインドの施設番号 91007 で同意取得した。治験登録時の体重は 59 kg，身長は 158 cm であった。

COPD 罹病期間は 2 年 9 カ月，喫煙歴は 15 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 1 クール，ステロイド剤の投与が 1 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.820 L（予測値に対する割合は 37.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 37.00%であった。

既往歴は，全身性高血圧（同年* 年4月13日），便秘（3年前* 年1月1日）及び胃食道逆流疾患（3年前* 年1月1日）であった。

治験組入れ時の併用薬は，fluticasone propionate（Flohale®），doxofylline（Doxobid®）及び olmesartan（Olmighty®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して ipratropium bromide（Ipravent®）を 同年* 年 6 月 12 日から 同年* 年 7 月 20 日まで，及び albendazole（Zentel®）を 同年* 年 7 月 7 日から 同年* 年 7 月 9 日まで投与された。

*：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

慢性閉塞性肺疾患，心筋虚血，呼吸不全

者は [redacted] 年 7 月 21 日から二重盲検でチオトロピウム 2.5 µg を投与開始した。

患者は 同年* 年 4 月 13 日から全身性高血圧の既往を有していた。状態は安定しており，高血圧治療のため olmesartan（Olmighty®）を定期的に投与されていた。

同年* 年 10 月 17 日に COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の非重篤な有害事象を発現した。治療として azithromycin（Azee®），deflazacort（Defcort®）及び Hedera helix leaf extract（Prospan®）を投与された。

同年* 年 10 月 22 日に COPD の増悪から回復した。

同年* 年 11 月 8 日に数日前からの息切れ増加，喀出を伴う咳嗽，発熱及び喘鳴を訴えて治験実施医療機関を受診した。治験担当医師は患者を診察し，酸素飽和度が 80%未満であったことからデイケアの監視下に入るよう助言した。胸部 X 線は COPD の兆候を示し，全血球算定は好中球増加を示した。肺炎のない，COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の重篤な有害事象と診断された。

治療として，デイケアで aminophylline，sulbactam sodium-cefoperazone sodium FDC（Jumbocef Forte®），methylprednisolone sodium succinate（Solu-Medrol®），ambroxol（Inhalex®），levosalbutamol-ipratropium bromide FDC（Duolin®），及び酸素が投与された。状態は一部改善したが酸素飽和度はまだ 90%未満であったため，さらなる管理及び検査のため入院した。COPD の増悪の治療として budesonide（Budecort®），methylprednisolone（Ivepred®），piperacillin-tazobactam FDC（Pepgen®），doxofylline（Doxolin®），linezolid（Lizolid®），magnesium sulfate（Magneon®），及び Hedera helix leaf extract（Prospan®）を投与された。

患者には全身性高血圧の既往があったため 同年* 年 11 月 11 日に心臓内科医の意見が求められた。心エコーで全左室運動過多，中等度から高度の左室収縮機能障害，軽度の肺動脈性高血圧を認め，左室駆出率は 33%であったことから，全身性高血圧のために torasemide（Dytor®）が投与開始された。また，NT-プロ脳ナトリウム利尿ペプチド，甲状腺刺激ホルモンなどの臨床検査，腎機能検査，及び随意血糖検査が実施された。NT-プロ脳ナトリウム利尿ペプチド値は 2217.00 pg/mL（基準値：<125 pg/mL），クレアチニンは 1.7 mg/dL（基準値：0.5～1.0 mg/dL）と高く，TSH は正常範囲であった。同日（[redacted] 年 11 月 11 日）に臨床検査結果を踏まえて虚血性心疾患（基本語：**心筋虚血**）の重篤な有害事象と診断され，atorvastatin-clopidogrel FDC（Atorfit-Cv®），及び digoxin and isosorbide mononitrate（Ismo®）で治療された。

同年* 年 11 月 13 日に入院期間の延長の至る**呼吸不全**の重篤な有害事象を発現した。すぐに ICU に移され緩和のため非侵襲的換気（持続気道陽圧）が実施された。動脈血ガス，電解質，KFT 及び血糖値が監視された。本有害事象の発現日（[redacted] 年 11 月 13 日）に血清カリウム値が低く，**低カリウム血症**（臨床検査値の報告なし）の非重篤な有害事象と診断された。血清カリウム値は塩化カリウムの投与によって調整され，同年* 年 11 月 14 日に低カリウム血症から回復した。

*：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

同日（[redacted] 年 11 月 14 日）に急性 COPD 増悪，虚血性心疾患及び呼吸不全のため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

同年* 年 11 月 15 日に再度呼吸停止を発現し，挿管され機械的人工換気が行われた。その後，除脈を発現し，心拍数は 30/分となり，感覚及び努力性呼吸はなかった。CPR が実施され，アドレナリン及びアトロピンが連続投与されたが，心臓活動はみられなかった。

すべての標準治療が行われたが，患者は 同年* 年 11 月 15 日に死亡した。死因は急性感染増悪，心肺停止及び急性 COPD 増悪と並行した左室機能不良と 2 型呼吸不全を伴う虚血性心疾患と報告された。剖検は実施されなかった。患者には，糖尿病，高脂血症，肥満，虚血性心疾患，肺水腫，深部静脈血栓，心不全，不整脈，心内膜炎・心筋炎，脳卒中，一過性虚血発作，及び脳血管イベントの既往はなかった。

すべての有害事象の発現時に使用されていた併用薬は，fluticasone（Flohale®），doxofylline（Doxobid®）及び lactulose であった。

治験担当医師は急性 COPD の増悪，呼吸不全，及び心筋虚血を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

概要

1237_0006_68892

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		68892	
Age (years) at study entry:	48	**Sex:**	Male	**Race:**	Asian
Country:	India	**Site number:**		91007	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Death	Fatal SAELD	02 Mar 翌年*	02 Mar 翌年*	20[redacted]-RU-00255BP (6)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	27 Jun 同年*	.
Tio 2.5	27 Jul [redacted]	01 Mar 翌年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：68892）は，48 歳，アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 27 日にインドの施設番号 91007 で同意取得した。治験登録時の体重は 70 kg，身長は 160 cm であった。

COPD 罹病期間は 2 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，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.310 L（予測値に対する割合は 50.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 47.00%であった。

既往歴は，全身性高血圧（4年前* 年 1 月 1 日），左不全片麻痺（脳血管イベント，4年前* 年 1 月 1 日），及び胃食道逆流疾患（前年* 年 2 月 15 日より）であった。

治験組入れ時の併用薬は，acetylsalicylic acid（Ecosprin®），olmesartan（Olmighty®），及び budesonide（Budate®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して ipratropium bromide（Ipravent®）を 同年* 年 6 月 27 日から 同年* 年 7 月 27 日まで投与された。

死亡

患者は [redacted] 年 7 月 27 日から二重盲検でチオトロピウム 2.5 μg を投与開始し，最終投与日は 翌年* 年 3 月 1 日であった。

翌年* 年 3 月 2 日に，いつもの朝の散歩をした。散歩後，休むために横になった。数時間後，反応がないことがわかり死亡が発見された。

患者は糖尿病，高脂血症，肥満，虚血性心疾患，心内膜炎又は心筋炎，一過性虚血発作，狭心症，心筋梗塞，左心カテーテル，経皮経管冠動脈形成術，ステント術，冠動脈バイパス移植術，NYHA 分類及び超音波検査による心不全，及び不整脈（上室性，心室性，頻脈又は除脈）の既往は有していなかったが，50 pack years の喫煙歴，全身性高血圧（4年前* 年 1 月 1 日より），

*：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

及び左不全片麻痺（脳血管イベント，4年前* 年 1 月 1 日）の既往があった。

剖検は実施されず，死因は不明であった。死亡に関する資料もなかった。

有害事象発現時に使用されていた併用薬は，acetylsalicylic acid（Ecosprin®），olmesartan（Olmighty®），及び budesonide（Budate®）であった。

治験担当医師は死亡を治験薬（死因不明）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

概要

1237_0006_69366

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		69366	
Age (years) at study entry:	63	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Brazil	**Site number:**		55011	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Acute myocardial infarction	Fatal SAELD	17 Nov 同年*	17 Nov 同年*	20[redacted]-RU-00674BP (6)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	01 Aug 同年*	.
T+O 2.5/5	04 Sep[redacted]	16 Nov 同年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：69366） は，63 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 8 月 1 日にブラジルの施設番号 55011 で同意取得した。治験登録時の体重は 70 kg，身長は 170 cm であった。

COPD 罹病期間は 4 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，抗生物質の投与が 2 クール，ステロイド剤の投与が 2 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.980 L（予測値に対する割合は 33.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 34.00%であった。

既往歴は，全身性動脈性高血圧症（6年前* 年より），糖尿病前症，高尿酸血症（同年* 年 5 月より），及び結核（43年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は，budesonide，allopurinol，enalapril，及び hydrochlorothiazide 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

急性心筋梗塞

患者は[redacted]年 9 月 4 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5/ 5 μg を投与開始した。

同年* 年 11 月 16 日に治験薬の最終投与が行われた。

同年* 年 11 月 17 日午前中に体調不良で病院を受診した。心筋肥大による心筋梗塞の重篤な有害事象と診断された。本有害事象の治療は実施されなかった。

同日（[redacted]年 11 月 17 日），**急性心筋梗塞**のため死亡した。剖検は実施されなかった。

同年* 年 11 月 17 日付の死亡診断書の死因は心筋梗塞及び肥大型心筋症であった。剖検で心筋肥大は認められた。患者はそのようなイベントの既往はなかった。他の検査は実施されなかった。

有害事象発現時に使用されていた併用薬は，budesonide，allopurinol，enalapril，及び hydrochlorothiazide であった。

治験担当医師は急性心筋梗塞を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

概要

1237_0006_69373

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		69373	
Age (years) at study entry:	81	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Brazil	**Site number:**		55011	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Delirium	SAE	26 Dec 同年*	29 Dec 同年*	20[redacted]-RU-00047BP (5)
Delirium	Fatal SAELD	03 Jan 翌年*	08 Jan 翌年*	20[redacted]-RU-00047BP (5)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	19 Sep 同年*	.
Olodaterol 5.0	08 Oct [redacted]	07 Jan 翌年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：69373）は，81 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 9 月 19 日にブラジルの施設番号 55011 で同意取得した。治験登録時の体重は 50 kg，身長は 160 cm であった。

COPD 罹病期間は 20 年 0 カ月，喫煙歴は 120 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 1 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.850 L（予測値に対する割合は 42.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 30.00%であった。

既往歴は，脳血管発作（11年前* 年），急性心筋梗塞（15年前* 年，14年前* 年，及び 7年前* 年），安定不整脈（12年前* 年より），心房細動，右股関節置換（14年前* 年），及び両側難聴（6年前* 年より）であった。

治験組入れ時の併用薬は，acetylsalicylic acid，digoxin，diltiazem，及び omeprazole 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

譫妄 - 発作 2 回

患者は[redacted] 年 10 月 8 日から二重盲検でオロダテロール 5 µg を投与開始した。

同年* 年 12 月 24 日に右足関節炎（基本語：**関節炎**）の非重篤な有害事象を発現した。治験薬に関する処置は行わなかった。治療として metamizole sodium（Dipyrone®），ceftriaxone 及び cephalexin を投与された。

同年* 年 12 月 26 日に構語障害とともに精神錯乱（譫妄）を発現し神経科で検査が行われた。翌日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），**譫妄**の重篤な有害事象のため入院した。脳卒中の症状はなく本有害事象の治療は行われなかった。同年* 年 12 月 28 日に退院した。翌日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に譫妄から回復した。

翌年* 年 1 月 3 日に精神錯乱が悪化し 翌年* 年 1 月 5 日に外来救急を受診した。**譫妄**の再度の重篤な有害事象と診断され，入院し観察下に置かれた。本有害事象の治療は行われず翌日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に退院した。

翌年* 年 1 月 7 日に治験薬の最終投与を行った。

翌日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に，眠気及び呼吸パターンの悪化を伴う全身状態の悪化が家族から報告された。同日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に病院に連れられたが，到着時に死亡していた。病院での治療は行われなかった。剖検は実施されず死亡診断書には死因は譫妄と報告された。

死亡時の関節炎の転帰は不明であった。

有害事象発現時に使用されていた併用薬は，安定不整脈のための digoxin 及び diltiazem，胃保護のための omeprazole，及び心臓血管疾患予防のための acetylsalicylic acid であった。

治験担当医師は譫妄の 2 回の発作を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

概要

1237_0006_80241

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		80241	
Age (years) at study entry:	72	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	United Kingdom	**Site number:**		44007	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Abdominal pain upper	SAELD	28 Nov 同年*	04 Dec 同年*	20[redacted]-RD-00824EU (3)
Chronic obstructive pulmonary disease	SAELD	28 Nov 同年*	05 Dec 同年*	20[redacted]-RD-00824EU (3)
Duodenal ulcer perforation	Fatal	09 Apr 翌年*	15 Apr 翌年*	20[redacted]-RD-00379EU (3)
Cardiac arrest	Fatal	15 Apr 翌年*	15 Apr 翌年*	20[redacted]-RD-00379EU (3)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	04 Jul 同年*	.
Olodaterol 5.0	15 Aug [redacted]	28 Nov 同年*
Study termination	28 Nov 同年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：80241）は，72 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 7 月 4 日に英国の施設番号 44007 で同意取得した。治験登録時の体重は 67 kg，身長は 169 cm であった。

COPD 罹病期間は 14 年 0 カ月，喫煙歴は 32 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 5 クール，ステロイド剤の投与が 1 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.630 L（予測値に対する割合は 23.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 32.00%であった。

既往歴は，軽度の正赤血球性貧血であった。

治験組入れ時の併用薬は fluticasone propionate（Flixotide®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して ipratropium bromide（Atrovent®）を 同年* 年 7 月 4 日から 同年* 年 8 月 14 日まで投与された。

*：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

上腹部痛，慢性閉塞性肺疾患，穿孔性十二指腸潰瘍，心停止

患者は[redacted]年 8 月 15 日から二重盲検でオロダテロール 5 μg を投与開始した。

同年* 年 9 月 10 日に下**腹部痛**の非重篤な有害事象を発現したが，治療は行われなかった。治験薬に関する処置は行わなかった。

同年* 年 9 月 14 日に**胃食道逆流疾患**の症状の非重篤な有害事象を発現した。治験薬に関する処置は行わなかった。本有害事象の治療のため omeprazole を投与された。

同年* 年 10 月 12 日に腹部不快感及び胃食道逆流疾患から回復した。

同年* 年 11 月 28 日に入院に至る背部に広がる急性**上腹部痛**，及び COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の重篤な有害事象を発現した。

本有害事象の発現日（[redacted]年 11 月 28 日）に，上腹部痛及び COPD の増悪のため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象はなかった。

上腹部痛の治療のため lansoprazole を，COPD の増悪のため doxycycline 及び prednisolone を投与された。また COPD のために fluticasone propionate（Flixotide®）及び ipratropium を投与された。

有害事象発現時に使用されていた併用薬は，enoxaparin 及び paracetamol であった。

同年* 年 12 月 4 日に上腹部痛から，同年* 年 12 月 5 日に COPD の増悪から回復した。

腹部痛の原因を調べるため広範な検査が行われたが（所見の報告なし）が，重要な所見はなかった。治験担当医師の報告によると，抗生剤治療から判断して，COPD の増悪が入院の一因と考えられた。

治験薬の最終投与の 132 日後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日に胃腸出血，腹部痛及び嘔吐のため来院した。内視鏡検査で穿孔性十二指腸潰瘍（基本語：**穿孔性十二指腸潰瘍**）の重篤な有害事象を認め，ICU への入院に至った。胃の部分摘出術が実施された。術後，虚血腸管を発現し，再度手術が実施された。

治験薬の最終投与 138 日後であり，術後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，**心停止**の重篤な有害事象を発現した。同日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日），穿孔性十二指腸潰瘍により死亡した。心停止の治療は行われなかった。剖検は実施されなかった。

心停止及び穿孔性十二指腸潰瘍の有害事象発現時に使用されていた併用薬は，COPD のための fluticasone propionate（Flixotide®）であった。

治験担当医師は COPD の増悪，上腹部痛，心停止，及び穿孔性十二指腸潰瘍を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

概要

1237_0006_80511

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		80511	
Age (years) at study entry:	82	**Sex:**	Male	**Race:**	Asian
Country:	China, Peoples Republic of	**Site number:**		86101	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Cerebral hemorrhage	Fatal SAELD	01 Feb 翌年*	01 Feb 翌年*	20[redacted]-RU-00199BP (7)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	12 Jun 同年*	.
Olodaterol 5.0	03 Jul [redacted]	01 Feb 翌年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号:80511）は, 82 歳, アジア人男性の COPD 患者で, 同年* 年 6 月 12 日に中国の施設番号 86101 で同意取得した。治験登録時の体重は 70 kg, 身長は 178 cm であった。

COPD 罹病期間は 2 年 7 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, 抗生物質の投与が 0 クール, ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注）, 入院に至る救急外来の受診は 0 回, 緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.730 L（予測値に対する割合は 62.00%）, 1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 44.00%であった。

既往歴は, 高血圧（2年前* 年）, 冠動脈心疾患（3年前* 年より）, 浮動性めまい, 便秘, 虫垂切除, 義歯装着（使用目的の明記なし, 5年前* 年）, 胆石症（7年前* 年より）, 慢性胆嚢炎（7年前* 年より）, 良性前立腺肥大症（4年前* 年より）, 不眠症, 及びうつ病（22年前* 年 3 月より）であった。

治験組入れ時の併用薬は, trimetazidine dihydrochlorid, cinnarizine, traditional chinese medicines（xiang bao xin wan, she dan chuan bei kou fu ye, danning, qian lie kang, zhen ju jiang ya pian）, dipyridamole, 及び doxepin であった。

スクリーニング中には上記に追加して ipratropium bromide-albuterol sulfate FDC（Combivent®）を 同年* 年 7 月 2 日まで, erdosteine を 同年* 年 6 月 12 日から 同年* 年 6 月 14 日まで, 及び salbutamol を 同年* 年 6 月 12 日から 同年* 年 6 月 15 日まで投与された。

*：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

脳出血

患者は [redacted] 年 7 月 3 日から二重盲検でオロダテロール 5 μg を投与開始した。

患者は 2年前* 年より高血圧の既往を有していた。

翌年* 年 2 月 1 日に脳出血を発現したと報告されたが，治療は実施されなかった。同日（[redacted] 年 2 月 1 日）に**脳出血**のため死亡した。剖検は実施されなかった。治験薬の最終投与日は同日（[redacted] 年 2 月 1 日）であった。

有害事象発現時に使用されていた併用薬は，trimetazidine dihydrochloride，cinnarizine，she xiang bao xin wan，she dan chuan bei kou fu ye，dipyridamole，doxepin，danning，qian lie kang，zhen ju jiang ya pian，*Aesculus hippocastanum* extract（Aescuven® forte），ma ren，fursultiamine，oryzanol，phydroxybenzoate ester-phenethyl alcohol FDC（Amiotide®），loratadine，及び irbesartan であった。

治験担当医師は脳出血を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

概要

1237_0006_80527

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		80527	
Age (years) at study entry:	64	**Sex:**	Male	**Race:**	Asian
Country:	China, Peoples Republic of	**Site number:**		86102	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Lung infection	Fatal SAELD	01 Jan 翌年*	05 Jan 翌年*	20[redacted]-RU-00022BP (7)
Chronic obstructive pulmonary disease	Fatal SAELD	01 Jan 翌年*	05 Jan 翌年*	20[redacted]-RU-00022BP (7)
Septic shock	Fatal SAELD	04 Jan 翌年*	05 Jan 翌年*	20[redacted]-RU-00022BP (7)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	04 Jun 同年*	.
T+O 2.5/5	25 Jun [redacted]	05 Jan 翌年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：80527）は，64 歳，アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 4 日に中国の施設番号 86102 で同意取得した。治験登録時の体重は 77 kg，身長は 171 cm であった。

COPD 罹病期間は 5 年 7 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，抗生物質の投与が 1 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.650 L（予測値に対する割合は 26.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 25.00%であった。

既往歴は，高血圧（同年* 年 1 月 1 日）及び良性前立腺肥大症（5年前* 年 10 月 1 日）であった。

治験組入れ時の併用薬は terazosin hydrochloride，lanreotide，amlodipine besilate（Levamlodipine），及び diltiazem 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

肺感染，慢性閉塞性肺疾患，敗血症性ショック

患者は[redacted]年 6 月 25 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5/ 5 μg を投与開始した。

翌年* 年 1 月 1 日に下肢の軽度浮腫を発現し，furosemide 及び dexamethasone で治療された。

その後，同日（[redacted]年 1 月 1 日）に喘鳴が増加し，仰臥位を維持できず，入院に至る COPD（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）及び肺感染（基本語：**肺感染**）を併発した重篤な有害事象を発現した。間欠的に人工換気が行われた。肺炎は市中感染であると報告され，痰で Stenotrophomonas Maltophilia が特定された。翌年* 年 1 月 2 日に意識消失した。挿管され，機械的人工換気が使用された。発熱が継続し，COPD 及び肺感染のため cefepime，diprophylline，ambroxol，cefmetazole sodium，imipenem-cilastatin，itraconazole，minocycline，及び cefoperazone-sulbactam-vancomycin-ciprofloxacin が投与されたが，感染をコントロールできなかった。治療後，喘鳴は減少した。

翌年* 年 1 月 4 日に血圧が減少し（バイタルサインの報告なし），播種性血管内凝固を伴う低蛋白血症を認めた。**敗血症性ショック**の重篤な有害事象と診断された。敗血症性ショックの治療は行われなかったが，血液循環のためドパミン及びノルエピネフリンが，低蛋白血症に対してアルブミン及び血漿が投与された。

翌年* 年 1 月 5 日に COPD，肺感染，及び敗血症ショックのため治験薬を投与中止した。他の有害事象は報告されなかった。

同日（[redacted]年 1 月 5 日）に血圧の低下が継続した（バイタルサインの報告なし）。心拍が止まり，心電図がフラットとなり死亡した。死因は肺感染及び敗血症性ショックを併発した COPD と報告された。剖検は実施されなかった。

治験担当医師は肺感染及び敗血症性ショックを併発した COPD を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

概要

1237_0006_80786

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		80786	
Age (years) at study entry:	61	**Sex:**	Male	**Race:**	Asian
Country:	China, Peoples Republic of	**Site number:**		86108	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Cardiac arrest	Fatal SAELD	16 Apr 翌年*	17 Apr 翌年*	20[redacted]-RU-00586BP (4)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	20 Jul 同年*	.
T+O 2.5/5	27 Aug [redacted]	16 Apr 翌年*
Study termination	16 Apr 翌年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：80786） は，61 歳，アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 7 月 20 日に中国の施設番号 86108 で同意取得した。治験登録時の体重は 70 kg，身長は 160 cm であった。

COPD 罹病期間は 10 年 6 カ月，喫煙歴は 46 pack years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.750 L（予測値に対する割合は 67.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 49.00%であった。

既往歴は，高血圧及び心房細動であった。

治験組入れ時の併用薬は，nifedipine，perindopril erbumine（Acertil®），acetylsalicylic acid（Aspirin®），trimetazidine hydrochloride（Vasorel®），及び fluticasone propionate（Flixotide®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して ipratropium を 同年* 年 7 月 20 日から 同年* 年 8 月 26 日まで投与された。

*：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

心停止

患者は [redacted] 年 8 月 27 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5/ 5 μg を投与開始した。

患者は 2 年前から高血圧の既往を有しており，felodipine 及び perindopril erbumine（Acertil®）の投与で効果的にコントロールされていた。しかし，翌年* 年 2 月 4 日に血圧が 148/90 mmHg，翌年* 年 4 月 8 日に 142/88 mmHg と上昇した。24 時間ホルター―RR 検査の結果は特に異常はなかった。

治験薬の最終投与日は翌年* 年 4 月 16 日であった。

同日（[redacted] 年 4 月 16 日）に激しい口論後に突然転倒し意識消失し，救急治療のため病院に運ばれた。気管カニューレ挿管され，閉鎖心マッサージされ， norepinephrine 及び epinephrine hydrochloride（adrenaline）を投与された。しかし，翌年* 年 4 月 17 日に**心停止**のため死亡した。

剖検は実施されず，死亡診断書も入手できなかった。

患者は心房細動の既往を有していたが，催不整脈剤及び抗不整脈剤は投与されていなかった。狭心症，心筋梗塞，左心カテーテル，経皮経管冠動脈形成術，ステント術，冠動脈バイパス移植術，NYHA 分類及び超音波検査による心不全既往は有していなかった。

有害事象発現時に使用されていた併用薬は，all other therapeutic products（traditional Chinese medicine），diclofenac sodium，nifedipine，acetylsalicylic acid（Aspirin®），trimetazidine hydrochloride（Vasorel®），及び fluticasone propionate（Flixotide®）であった。

治験担当医師は心停止を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

概要

1237_0006_80936

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		80936	
Age (years) at study entry:	50	**Sex:**	Male	**Race:**	Asian
Country:	China, Peoples Republic of	**Site number:**		86112	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Dyspnea	Fatal SAELD	13 Oct 同年*	13 Oct 同年*	20[redacted]-RU-00570BP (3)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	03 Jul 同年*	.
T+O 5/5	25 Jul [redacted]	13 Oct 同年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：80936）は，50 歳，アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 7 月 3 日に中国の施設番号 86112 で同意取得した。治験登録時の体重は 55 kg，身長は 158 cm であった。

COPD 罹病期間は 40 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，抗生物質の投与が 3 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.810 L（予測値に対する割合は 28.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 32.00%であった。

既往歴は報告されなかった。

治験組入れ時の併用薬は，fluticasone propionate（Flixotide®）であった。

呼吸困難

患者は[redacted] 年 7 月 25 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5/ 5 μg を投与開始し，最終投与日は 同年* 年 10 月 13 日であった。

同年* 年 10 月 13 日に帰宅後に息切れ（基本語：**呼吸困難**）を発現した。酸素吸入及び salbutamol の投与が行われたが，症状は緩和せず死亡した。死因は息切れと報告された。剖検は実施されなかった。有害事象発現時に併用薬として COPD のために fluticasone propionate（Flixotide®）が使用されていた。

治験担当医師は呼吸困難を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

概要

1237_0006_80965

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		80965	
Age (years) at study entry:	74	**Sex:**	Male	**Race:**	Asian
Country:	China, Peoples Republic of	**Site number:**		86113	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Chronic obstructive pulmonary disease	Fatal SAELD	14 Sep 同年*	07 Oct 同年*	20[redacted]-RU-00514BP (8)
Lung cancer metastatic	SAE	17 Sep 同年*	N/A	20[redacted]-RU-00514BP (8)
Renal failure acute	Fatal SAELD	28 Sep 同年*	07 Oct 同年*	20[redacted]-RU-00514BP (8)
Cardiac failure	Fatal	28 Sep 同年*	07 Oct 同年*	20[redacted]-RU-00514BP (8)
Prostate cancer	Fatal	28 Sep 同年*	07 Oct 同年*	20[redacted]-RU-00514BP (8)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	13 Jun 同年*	.
Tio 5	12 Jul [redacted]	28 Sep 同年*
Study termination	28 Sep 同年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：80965）は，74 歳，アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 13 日に中国の施設番号 86113 で同意取得した。治験登録時の体重は 65 kg，身長は 176 cm であった。

COPD 罹病期間は 7 年 9 カ月，喫煙歴は 19 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.750 L（予測値に対する割合は 25.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 25.00%であった。

既往歴は，心房細動（同年* 年 6 月 27 日）であった。

治験組入れ時の併用薬は，fluticasone propionate（Flixotide®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して ipratropium bromide（Atrovent®）を 同年* 年 7 月 11 日まで投与された。

慢性閉塞性肺疾患，遠隔転移を伴う肺癌，急性腎不全，心不全，前立腺癌

患者は[redacted] 年 7 月 12 日から二重盲検でチオトロピウム 5 μg を投与開始した。

患者は心房細動（同年* 年 6 月 27 日）の既往を有していた。

同年* 年 9 月 14 日に季節の変化による咳嗽，痰，及び呼吸困難を発現し，COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の重篤な有害事象と診断されたが，肺炎は伴わなかった。近医に治療

*：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

として抗生剤が投与され，基本疾患の COPD のために fluticasone propionate（Flixotide®）が投与されたが，症状は改善しなかった。

COPD の増悪のため ipratropium，potassium chloride，furosemide，spironolactone，doxofylline，heparin calcium，piperacillin-tazobactam，ambroxol hydrochloride（Mucosolvan®），thymopentin（Thymopentidum®），flucanozole（Diflucan®），pantoprazole sodium sesquihydrate が投与された。入院日に右肺下葉に結節を認めたことから，転移性癌が疑われた。同年* 年 9 月 17 日に肺の転移性癌（基本語：**遠隔転移を伴う肺癌**）の重篤な有害事象と診断された。医学的に重大であったことから重篤と考えられた。肺の転移性癌の治療は行われなかった。

同年* 年 9 月 28 日に計画に従って治験実施医療機関に来院した。患者の状態からさらなる治療のため同日入院するよう助言したと治験担当医師は報告した。

入院期間中に担当医が腹部にしこりを認め，前立腺癌が疑われたが，患者が拒否したため超音波検査や CT スキャンなどの検査は実施されなかった。

同日（[redacted] 年 9 月 28 日）に前立腺癌（基本語：**前立腺癌**），急性腎不全（基本語：**急性腎不全**），心不全（基本語：**心不全**）の重篤な有害事象，及び咽頭の真菌感染（基本語：**真菌性上気道感染**）及び肝機能不全（基本語：**肝不全**）の非重篤な有害事象と診断された。

同日（[redacted] 年 9 月 28 日）に急性腎不全及び COPD の増悪のため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

心不全のため，isosorbide dinitrate，sodium ferulic，phosphocreatine sodium，furosemide，bisoprolol 及び heparin calcium が，咽頭の真菌感染のため nystatin 及び water melon frost が，急性腎不全のために calcium carbonate-vitamin D_3 FDC（Lekovit® Ca）が，及び肝機能不全のために amino acids 及び glutathione sodium が投与された。前立腺癌の治療は行われなかった。積極的治療及び管理にかかわらず状態は悪化した。

治験薬の最終投与 9 日後の [redacted] 年 10 月 7 日にバイタルサインが悪化し，血圧が低下し，呼吸及び心臓が停止し，死亡した。死因は COPD の増悪，前立腺癌，心不全及び急性腎不全であった。剖検は実施されなかった。

死亡時の遠隔転移を伴う肺癌，咽頭の真菌感染，及び肝不全の転帰は不明であった。

患者は COPD の増悪，前立腺癌から完全には回復しなかった。また，死亡時に心不全，及び急性腎不全は継続中であった。

治験担当医師は慢性閉塞性肺疾患，遠隔転移を伴う肺癌，急性腎不全，心不全，及び前立腺癌を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

概要

1237_0006_81242

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		81242	
Age (years) at study entry:	67	**Sex:**	Female	**Race:**	White
Country:	Norway	**Site number:**		47008	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Lung neoplasm malignant	Fatal SAELD	26 Sep 同年*	11 Oct 同年*	20[redacted]-RD-00713EU (4)
Generalized edema	Fatal SAELD	26 Sep 同年*	11 Oct 同年*	20[redacted]-RD-00713EU (4)
Respiratory failure	Fatal SAELD	26 Sep 同年*	11 Oct 同年*	20[redacted]-RD-00713EU (4)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	02 Aug 同年*	.
Tio 5	20 Aug[redacted]	26 Sep 同年*

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：81242）は，67 歳，白人女性の COPD 患者で，同年* 年 8 月 2 日にノルウェーの施設番号 47008 で同意取得した。治験登録時の体重は 98 kg，身長は 172 cm であった。

COPD 罹病期間は 7 年 0 カ月，喫煙歴は 59 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 1 クール，ステロイド剤の投与が 1 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.060 L（予測値に対する割合は 42.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 54.00%であった。

既往歴は，アレルギー（7年前* 年）及び閉経（17年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は，cetirizine であった。

スクリーニング中には上記に追加して salbutamol（Ventolin®）を 同年* 年 8 月 3 日まで投与された。

*：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

肺の悪性新生物，全身性浮腫，呼吸不全

患者は[redacted]年 8 月 20 日から二重盲検でチオトロピウム 5 μg を投与開始した。

同年* 年 9 月 26 日に，入院に至る**全身性浮腫**，肺機能不全（基本語：**呼吸不全**）の悪化，及び尿失禁（精検査要）の重篤な有害事象が発現した。胸部 CT スキャンで肺動脈の圧縮を伴う左肺癌及び肝転移（精検査要）を認めた。CT スキャン結果に基づき左肺癌（基本語：**肺の悪性新生物**）の重篤な有害事象と診断された。

上記有害事象の発現日（[redacted]年 9 月 26 日）に，肺機能不全の悪化，肺癌，及び全身性浮腫のため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至った他の有害事象は報告されなかった。

治療として肺機能不全の悪化及び全身性浮腫のために bumetanide（Burinex®）を，肺癌のために carboplatin 及び etoposide を投与された。

治験薬の最終投与 15 日後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日に肺機能不全の悪化，肺癌，及び全身性浮腫のため死亡した。剖検は実施されなかった。死亡診断書は入手不可であった。

治験担当医師は肺機能不全，肺の悪性新生物，及び全身性浮腫を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 3.12: 18　　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。

Type of Event:

- FATAL: Fatal Serious Adverse Events
- SAER: Drug-related or trial-related Serious Adverse Events
- SAELD: Serious Adverse Events leading to discontinuation
- SAE: All other Serious Adverse Events
- AELD: Non-Serious Adverse Events leading to discontinuation

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

概要

1237_0006-81285

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		81285	
Age (years) at study entry:	65	**Sex:**	Male	**Race:**	Asian
Country:	India	**Site number:**		91011	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	SAE	13 Aug 翌年*	29 Aug 翌年*	20[redacted]-RU-00851BP (2)
Acute respiratory failure	SAE	17 Sep 翌年*	21 Sep 翌年*	20[redacted]-RU-00959BP (2)
Gastro-esophageal reflux disease	SAE	17 Sep 翌年*	01 Oct 翌年*	20[redacted]-RU-00959BP (2)
Chronic obstructive pulmonary disease	SAE	17 Sep 翌年*	23 Sep 翌年*	20[redacted]-RU-00959BP (2)
Angina pectoris	SAER SAELD	18 Sep 翌年*	N/A	20[redacted]-RU-00959BP (2)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	28 Sep 同年*	
Olodaterol 5.0	17 Oct [redacted]	01 Oct 翌年*
Study termination	01 Oct 翌年*	

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：81285）は，65 歳，アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 9 月 28 日にインドの施設番号 91011 で同意取得した。治験登録時の体重は 54 kg，身長は 165 cm であった。

COPD 罹病期間は 9 年 9 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，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.490 L（予測値に対する割合は 21.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 35.00%であった。

既往歴は，胃食道逆流疾患（4年前* 年より），甲状腺障害の手術（14年前* 年），鼻出血（2年前* 年 2 月），及び 2 型糖尿病（3年前* 年 2 月より）であった。

治験組入れ時の併用薬は budesonide（Budecort®）及び glimepiride-metformin FDC（Zoryl® M）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

慢性閉塞性気道疾患の感染性悪化，急性呼吸不全，胃食道逆流疾患，
慢性閉塞性肺疾患，狭心症

患者は[redacted]年 10 月 17 日から二重盲検でオロダテロール 5 µg を投与開始した。

患者は胃食道逆流疾患（4年前* 年より）の既往を有していた。

翌年* 年8月13日に発熱（体温の報告なし），咳嗽，息切れの増加，及び喀痰増加を発現した。後日入院に至るCOPDの増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の重篤な有害事象が始まった。1週間後（[redacted]年[redacted]月[redacted]日），これらすべての症状を訴えて来院した。検査の結果，頻呼吸，血圧110/70 mmHg，脈拍数102/分，呼吸数28/分であり，意識及び見当識があり，心血管系はS1S2，呼吸系は喘鳴及び酸素飽和度85%を伴って両側肺胞呼吸音正常であった。治験薬に関する処置は行わなかった。治療として鼻酸素，hydrocortisone，ceftriaxone，salbutamol（Asthalin®），cetirizine hydrochloride（Alex®），cefpodoxime proxetil（Cepodem®），及びmethylprednisolone（Medrol®）を投与された。また，2型糖尿病のためinsulin（Human Mixtard®）を，胃食道逆流疾患のためpantoprazole-domperidone （Pan D®），lactulose （Duphalac®），cinitapride tartrate （Kinpride®），mucaine gel，及びpantoprazole sodium （Pan®）を投与された。

胃食道逆流疾患について胃腸科専門医の意見が求められ，所定検査の結果，好中球性白血球増加症，HbA1C 増加，重炭酸塩増加，及び低塩素血（臨床検査値不明）がみられた。胸部 X 線では過膨張が示唆されたが，心電図は正常であった。

翌年* 年8月13日に状態改善し，退院した。

翌年* 年 8 月 29 日に経過観察来院し，症状は改善していた。咳嗽，息切れ，及び喘鳴が減少していた。再検査の結果，体温 98.4 F（無熱），血圧 108/70 mmHg，脈拍数 90/分，呼吸数 18/分であり，意識及び見当識があり，軽度喘鳴及び酸素飽和度 96%を伴って両側肺胞呼吸音正常であった。同日（[redacted]年 8 月 29 日）に慢性閉塞性気肝疾患の感染性悪化から回復した。

翌年* 年 9 月 14 日に**肺性心**の非重篤な有害事象を発現した。治験薬に関する処置は行わなかった。治療として spironolactone（Aldactone®）を投与された。

翌年* 年 9 月 17 日に息切れ及び腹痛を発現し，翌日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にこれらの症状を訴えて来院した。検査の結果，頻呼吸，血圧 120/80 mmHg，脈拍数 90/分，呼吸数 26/分であり，意識及び見当識があり，心血管系は心雑音がなく S1S2，呼吸系は喘鳴及び室内空気での酸素飽和度 84%を伴って両側半音減の正常肺胞呼吸音，中枢神経系は正常であった。腹部軟化と報告されたが，腹部超音波検査の結果は不明であった。心電図正常で，V1，V2，V3，及び V4 の T 波逆転，最近の労作性狭心症の発現を示し，トロポニン T は陰性であった。血液像は好酸球 7%以外は正常であった。ナトリウム，カリウム，肝機能試験及び任意血糖は正常であった。直近の労作性狭心症の発現が疑われた。

急性呼吸不全，COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**），胃食道逆流疾患の悪化（基本語：**胃食道逆流疾患**），及び直近の労作性狭心症の発現（基本語：**狭心症**）のため入院に至り，重篤な有害事象と診断された。

*：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

急性呼吸不全のため鼻酸素吸入され，COPD の増悪のために levosalbutamol（Levolin®）を，胃食道逆流疾患のために pantoprazole-domperidone FDC（Pan D®）及び sucralfate-oxetacaine FDC（Sucrafil O® gel）を，直近の労作性狭心症の発現のために diltiazime hydrochloride（Dilzem® CD），glyceryl trinitrate（Nitrocontin®），clopidogrel-aspirin FDC（Clopivas® AP），及び rosuvastatin calcium（Rosucor®）を投与され，基礎疾患の COPD のために budesonide（Budecort®）を投与継続された。

翌年* 年 9 月 21 日に急性呼吸不全から回復した。

翌年* 年 9 月 23 日に COPD の増悪から回復し，退院した。

翌年* 年 10 月 1 日に胃食道逆流疾患の悪化から回復し，同日（[redacted] 年 10 月 1 日）に狭心症のため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

狭心症及び肺性心からは完全に回復せず，最終報告時にまだ継続していた。

すべての有害事象の発現時に使用されていた併用薬は，glimepiride-metformin FDC（Zoryl® M）及び carbamazepine（Tegretol®）であった。

治験担当医師は COPD の急性感染性増悪，COPD の増悪，胃食道逆流疾患の悪化，及び急性呼吸不全を治験薬との関連なしと判断した。治験担当医師は狭心症を治験薬との関連ありと判断した。

*：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

概要

1237_0006_66562

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**	66562		
Age (years) at study entry:	74	**Sex:**	Male	**Race:**	Asian
Country:	Japan	**Site number:**	81112		

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Lung neoplasm malignant	SAER SAELD	18 Nov 同年*	25 Dec 同年*	20[redacted]-RU-00654BP (11)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	17 May 同年*	.
Tio 2.5	28 Jun [redacted]	19 Nov 同年*
Study termination	25 Dec 同年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：66562）は，74 歳，アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 5 月 17 日に日本の施設番号 81112 で同意取得した。治験登録時の体重は 81 kg，身長は 163 cm であった。

COPD 罹病期間は 11 年 9 カ月，喫煙歴は 49 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.220 L（予測値に対する割合は 51.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 49.00%であった。

既往歴は，高血圧（前年* 年 2 月 24 日），高脂血症（前年* 年 2 月 24 日），不整脈，2 型糖尿病（前年* 年 2 月 24 日），高尿酸血症（前年* 年 2 月 24 日），慢性腎疾患（前年* 年 2 月 24 日），薬物アレルギー（allopirinol）（前年* 年 5 月 26 日），及び脊柱管狭窄症（同年* 年 4 月 1 日）であった。

治験組入れ時の併用薬は，telmisartan（Micardis®），benzbromarone（Urinorm®），limaprost alfadex（Opalmon®），mecobalamin（Methycobal®），lornoxicam（Lorcam®），rebamipide（Mucosta®），ketoprofen（Mohrus®），theophylline（Theodur®），及び bezafibrate（Bezatol® SR）であった。

スクリーニング中には上記に追加して，tiotropium（Spiriva®）を 同年* 年 6 月 6 日まで，salbutamol sulphate（Sultanol®）を 同年* 年 5 月 17 日から 同年* 年 6 月 13 日まで，及び ipratropium bromide（Atrovent®）を 同年* 年 6 月 8 日から 同年* 年 6 月 27 日まで投与された。

*：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

肺の悪性新生物

患者には癌の既往はなく，飲酒もなく，5年前* 年以来禁煙（49 pack years の元喫煙者）している。

8 カ月前に治験に登録されたときには腫瘍部位には CT での異常所見はなく，それ以降に本疾患の可能性となる臨床介入はなかった。

患者は[redacted] 年 6 月 28 日から二重盲検でチオトロピウム 2.5 µg を投与開始した。

同年* 年 11 月 18 日に痰を発現し救急外来を受診した。血液検査及び胸部 X 線検査で右肺門に腫瘤を認めた。同日（[redacted] 年 11 月 18 日）に精密検査のため入院した。腫瘤が出血部位とみられ，heparin sodium（Hepaflush®），carbazochrome sodium sulfonate（Adona®）injection，及び tranexamic acid（Transamin®）の静脈内投与が開始され，その後継続された。また，lidocaine hydrochloride（Xylocaine®），isotonic sodium chloride solution，atropine sulphate，epinephrine（Bosmin®），naloxone hydrochloride，pethidine hydrochloride（Opystan®），及び sodium chloride（Otsuka normal saline）も投与された。

同年* 年 11 月 19 日に，治験担当医師が診断確定まで治験薬を中断するとの判断で，治験薬を投与中止した。悪性腫瘍が強く疑われたことから，患者の安全性を確保するために治験担当医師は治験中止を決断した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

喀痰塗抹検査で抗酸菌は検出されなかった。同年* 年 11 月 20 日に再度胸部 X 線が行われたが，同年* 年 11 月 18 日の胸部 X 線結果からの大きな違いはみられなかった。同年* 年 11 月 21 日に胸部造影の新たな CT スキャンで右上葉の肺門部に約 38 mm の腫瘤を認めた。同年* 年 11 月 22 日の気管支鏡検査が実施された（詳細の報告なし）。同年* 年 11 月 24 日に精密検査完了後，退院した。

同年* 年 11 月 27 日に，呼吸外科外来を受診し，肺癌による呼吸困難緩和のための 肺リハビリテーションの胸部理学療法を開始した。同年* 年 11 月 29 日に PET が実施された（詳細報告なし）。

同年* 年 11 月 30 日に，悪性肺腫瘍の胸腔鏡下手術のため再度入院した。同年* 年 12 月 5 日に悪性肺腫瘍の胸腔鏡下切除術を実施され，病理スクリーニングのために検体採取された。肺癌のために，senna alexandrina（Pursennid®），glucose-sodium lactate-potassium chloride-sodium chloride-carbohydrates-FDC（Soldem 3a®），cefazolin sodium（Sefmazon®），dexmedetomidine hydrochloride（Precedex®），dobutamine，electrolytes-glucose FDC（Veen-D®），ephedrine hydrochloride，fentanyl，flurbiprofen axetil（Ropion®），furosemide（Lasix®），hetastarch，insulin human（Humulin® R），phenylephrine hydrochloride（Neosynesin® Kowa），propofol（Diprivan®），propofol，remifentanil hydrochloride（Ultiva®），rocuronium bromide（Eslax®），ropivacaine hydrochloride（Anapeine®），sevoflurane（Sevofrane®），ampicillin-sulbactum FDC（Unacid®），electrolytes（Lactec®），loxoprofen，teprenone（Selbex®），insulin isophane（Humulin® N），pentazocine（Sosegon），及び insulin isophane（Novolin® N）を投与された。

同年* 年 12 月 12 日に，病理報告で肺癌（基本語：**肺の悪性新生物**）の重篤な有害事象の診断が確認された。同年* 年 12 月 14 日に術後の進展良好で退院した。

*：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

同年* 年 12 月 25 日に，肺の悪性新生物から回復した。

有害事象発現時に使用された併用薬は，limaprost alfadex（Opalmon®），mecobalamin（Methycobal®），lornoxicam（Lorcam®），rebamipide（Mucosta®），telmisartan（Micardis®），ketoprofen（Mohrus®），theophylline（Theodur®），febuxostat（Feburic®），limaprost alfadex（Prorenal®），alprostadil（Prink®），indacaterol（Onbrez®），及び tiotropium（Spiriva®）であった。

治験担当医師は肺の悪性新生物を治験薬との関連ありと判断した。治験担当医師は肺の悪性新生物を tiotropium bromide とも関連ありと判断した。

治験担当医師は当初，「肺の悪性新生物の疑い」は治験薬の投与中に発現したことから，治験薬と事象との関連を除外できないと報告した。その後，肺癌の疑いに対して詳細な検査が実施され，検査結果に基づく診断で，因果関係について治験担当医師は，除外しがたいから除外できるに変更した。同年* 年 11 月 26 日，及び 同年* 年 11 月 30 日に上記の検査結果が届いた。しかしながら，8 カ月前に患者が治験に組み入れられたときには CT 画像では腫瘍部位に異常所見はみられなかった。したがって，完全に本有害事象と治験薬との因果関係を除外する証拠がないとみられる。しかし，他の原因に対する説明がないことから本有害事象と治験薬の因果関係はあると判断するとされた。

*：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

概要

1237_0006-81051

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**	81051		
Age (years) at study entry:	63	**Sex:**	Male	**Race:**	Asian
Country:	China, Peoples Republic of	**Site number:**	86115		

Event as reported	**Type of Event**	**Start date**	**End date**	**Case ID (version)**
Chronic obstructive pulmonary disease	SAER SAELD	18 Jan 翌年*	26 Jan 翌年*	20[redacted]-RU-00094BP (4)

Study Phase	**Start date**	**End date**
Informed consent	21 Jun 同年*	.
Tio 2.5	11 Jul [redacted]	09 Apr 翌年*
Study termination	30 Apr 翌年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：81051） は，63 歳，アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 7 月 21 日に中国の施設番号 86115 で同意取得した。治験登録時の体重は 50 kg，身長は 159 cm であった。

COPD 罹病期間は 8 年 0 カ月，喫煙歴は 11 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.570 L（予測値に対する割合は 23.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 22.00%であった。

既往歴は報告されなかった。

治験組入れ時の併用薬は，ipratropium 及び ipratropium bromide（Atrovent®）で，同年* 年 7 月 10 日まで投与された。

慢性閉塞性肺疾患

患者は[redacted] 年 7 月 11 日から二重盲検でチオトロピウム 2.5 µg を投与開始した。

同年* 年 12 月 18 日に，患者に COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の非重篤な有害事象を認めた。治験薬に関する処置は行わなかった。治療として aminophylline 及び theophylline を投与された。

同年* 年 12 月 23 日に COPD の増悪から回復した。

翌年* 年 1 月 18 日に感冒による咳嗽，喀痰，及び呼吸困難の悪化を発現し，翌年* 年 1 月 19 日に緊急治療室への入院に至る COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の重篤な有害事象と診断された。

*：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

同日（[redacted]年 1 月 19 日）に治験薬の投与と一時中止した。

基本検査及び治療後も本有害事象から回復しなかったため，翌年* 年 1 月 21 日から 7 日間入院し，治療として COPD の増悪のために doxofylline，piperacillin-tazobactam FDC，詳細不明の薬草（Asarone），及び methylprednisolone を投与され，呼吸困難のために theophylline を投与継続された。

翌年* 年 1 月 25 日に退院し，翌年* 年 1 月 26 日に COPD の増悪から回復した。

翌年* 年 4 月 9 日に COPD の増悪のため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

治験担当医師は COPD の増悪が治験薬の投与開始後に発現し，他に本事象を惹き起こしう明確な因子がなかったことから，本有害事象を治験薬との関連ありと判断した。

治験担当医師は COPD の増悪を治験デザイン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

概要

1237_0006-80888

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		80888	
Age (years) at study entry:	61	**Sex:**	Male	**Race:**	Asian
Country:	China, Peoples Republic of	**Site number:**		86111	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Avulsion fracture	SAE	26 Sep 同年*	14 Aug 翌年*	20[redacted]-RU-00554BP (7)
Duodenal ulcer haemorrhage	SAER	13 Jan 翌年*	26 Jan 翌年*	20[redacted]-RU-00099BP (5)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	28 Jun 同年*	.
Tio 2.5	20 Jul [redacted]	25 Jul 翌年*
Study termination	15 Aug 翌年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：80888）は，61 歳，アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 28 日に中国の施設番号 86111 で同意取得した。治験登録時の体重は 65 kg，身長は 159 cm であった。

COPD 罹病期間は 1 年 5 カ月，喫煙歴は 75 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.570 L（予測値に対する割合は 61.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 55.00%であった。

既往歴は，高血圧（前年* 年 8 月 3 日）であった。

治験組入れ時の併用薬は captopril 及び fluticasone propionate（Flixotide®）であった。

剥離骨折，十二指腸潰瘍出血

患者は[redacted] 年 7 月 20 日から二重盲検でチオトロピウム 2.5 µg を投与開始した。

同年* 年 9 月 26 日に車両事故後に右手に激痛を発現した。入院に至る右腕大粗面の剥離骨折（基本語：**剥離骨折**）の重篤な有害事象，及び右肩甲骨脱臼（基本語：**関節脱臼**）の非重篤な有害事象と診断された。治験薬に関する処置は行わなかった。

同日（[redacted] 年 9 月 26 日）に脱臼及び骨折の徒手整復及び内固定のための手術がそれぞれ実施された。治療として術後に ceftadizime，aescine sodium，及び medicinal leech application（Shu xue tong）を投与された。

また，右肋骨の古い骨折，右鎖骨下変形治癒，及び高血圧の高危険因子ありとも診断された。

*：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

右上肢の可動範囲は限定されていた。同年* 年 10 月 4 日に退院した。

同年* 年 10 月 13 日に抜糸のため来院した。精神状態，食事は良好であり，排便，排尿は正常で，睡眠も良好であった。咳嗽，喀痰はなく，呼吸や胸部の症状もなかった。

翌年* 年 1 月 13 日に患者は胃痛及び膨満感を発現し，血便があることに気付いた。翌年* 年 1 月 16 日に近くの病院に入院し，出血を伴う十二指腸潰瘍（基本語：**十二指腸潰瘍出血**）の重篤な有害事象と診断された。治験薬に関する処置は行わなかった。大腸内視鏡検査が実施され，摘出検体の生検が行われた。生検報告で慢性炎症が示された。治療として aminomethylbenzoic acid，omeprazole，及び thrombin を投与された。COPD のために doxofylline も投与された。症状は緩和し血便はなくなった。

翌年* 年 1 月 26 日に十二指腸潰瘍出血から回復し，退院した。

十二指腸潰瘍を発現時に使用されていた併用薬は，salmeterol xinafoate- fluticasone propionate FDC（Seretide®）であった。

両有害事象を発現時に使用されていた併用薬は，captopril and fluticasone propionate（Flixotide®）であった。

翌年* 年 7 月 25 日に治験薬の最終投与が行われ，治験実施計画書に従って治験完了した。

治験薬の最終投与 20 日後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に後遺症を伴って剥離骨折から回復し，関節脱臼からも回復した。

治験担当医師は剥離骨折を治験薬との関連なしと判断した。しかし，十二指腸潰瘍出血は，治験薬の投与開始後に発現し，治験薬との因果関係を除外し得る因子がないことから，治験薬との関連ありと判断した。

*：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

概要

1237_0006-65682

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		65682	
Age (years) at study entry:	55	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Turkey	**Site number:**		90103	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Acute polyneuropathy	SAER SAELD	26 Jun 翌年*	12 Jul 翌年*	20[redacted]-RD-00593EU (4)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	08 Jun 同年*	
Tio 5	03 Jul [redacted]	03 Jul 翌年*
Study termination	03 Jul 翌年*	

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：65682）は，55 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 8 日にトルコの施設番号 90103 で同意取得した。治験登録時の体重は 82 kg，身長は 167 cm であった。

COPD 罹病期間は 2 年 1 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，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.740 L（予測値に対する割合は 56.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 62.00%であった。

既往歴は，高血圧（2年前* 年より），睡眠時無呼吸（2年前* 年より），及び高コレステロール血症（2年前* 年より）であった。

治験組入れ時の併用薬は，nebivolol hydrochloride（Vasoxen®），amlodipine besilate-perindopril arginine FDC（Coveram®）及び atorvastatin calcium（Alvastin®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して，fluticasone propionate-salmeterol xinafoate FDC（Seretide®）を 同年* 年 6 月 13 日まで投与された。

*：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

急性多発ニューロパチー

患者は[redacted]年 7 月 3 日から二重盲検でチオトロピウム 5 μg を投与開始した。

翌年* 年 6 月 26 日に神経科への入院に至る**急性多発ニューロパチー**の重篤な有害事象を発現した。治療として，急性多発ニューロパチーのために nebivolol（Vasoxen®），sertraline（Lustral®），human normal immunoglobulin（Kiovig®）を，抗血栓療法として acetylsalicylic acid（Ecosprin®）を，大うつ病のために bupropion（Wellbutrin®） 及び sertraline hydrochloride（Selectra®）を，栄養補助として calcium gluconate（Calcium Picken®） 及び isolyte を，低マグネシウム血症のために magnesium sulfate を，塞栓症予防に enoxaparin（Clexane®）を，高血圧のために(Nexivol®）を，COPD のために budesonide（Pulmicort®），theophylline（Teokap®） 及び theophylline （Talotren®）を，及び造影剤として gadopentetic （Magnevist®），iopromide（Ultravist®），及び diatrizoic（Urografin®）を投与された。

翌年* 年 7 月 3 日に，急性多発ニューロパチーのため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

翌年* 年 7 月 12 日に急性多発ニューロパチーから回復し，退院した。

退院時の処方薬は，sertraline（Lustec®），nebivolol（Nexivol®），theophylline（Talotren®），bupropion （Wellbutrin® ），ipratropium bromide-albuterol sulfate FDC （Combivent® ），fluticasone-salmeterol FDC（Seretide®），及び tiotropium（Spiriva®）であった。

本有害事象発現時に使用されていた併用薬は，pritorplus（Micardis®）及び acetylsalicylic acid（Coraspin®）であった。

治験担当医師は急性多発ニューロパチーを治験薬との関連ありと判断した。治験担当医師は急性多発ニューロパチーと治験デザインとの関連ありと判断した。

*：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

概要

1237_0006-68326

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		68326	
Age (years) at study entry:	70	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Brazil	**Site number:**		55007	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Atrial fibrillation	SAER SAELD	05 Oct 同年*	09 Oct 同年*	20[redacted]-RU-00546BP (3)
Prostate cancer	SAE	18 Jan 翌年*	05 Apr 翌年*	20[redacted]-RU-00878BP (1)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	29 Jun 同年*	.
Tio 5	24 Jul[redacted]	05 Oct 同年*
Study termination	17 Oct 同年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：68326）は，70 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 29 日にブラジルの施設番号 55007 で同意取得した。治験登録時の体重は 86 kg，身長は 175 cm であった。

COPD 罹病期間は 5 年 3 カ月，喫煙歴は 98 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.740 L（予測値に対する割合は 58.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 57.00%であった。

既往歴は，動脈性高血圧症（25年前* 年），ブドウ糖不耐性（前年* 年 7 月より），良性右肺結節（5年前* 年），良性右肺結節摘出術（5年前* 年），ヨウ素アレルギー（5年前* 年より），及び左聴力低下（3年前* 年より）であった。

治験組入れ時の併用薬は，losartan，spironolactone（Aldactone®），hydrochlorothiazide，及び budesonide であった。

スクリーニング中には上記に追加して，tiotropium（Spiriva®）を 同年* 年 7 月 1 日まで，budesonide を 同年* 年 7 月 7 日まで，formoterol を 同年* 年 7 月 7 日まで，及び ipratropium bromide（Atrovent®）を 同年* 年 7 月 7 日から 同年* 年 7 月 20 日まで投与された。

*：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

心房細動，前立腺癌

患者は[redacted] 年 7 月 24 日から二重盲検でチオトロピウム 5 μg を投与開始した。

同年* 年 10 月 5 日に動悸を発現し心拍数 156 回/分であった。入院に至る不整脈（急性心房細動）（基本語：**心房細動**）の重篤な有害事象であった。この日が治験薬の最終投与となった。

翌日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に CK-MB 値が 12 U/L（基準値は 24 U/L 未満）及びトロポニン I 値が 0.20 ng/mL（基準値は 1 ng/mL 未満）であった。心電図で心房細動を認めた。心エコーも実施された。同年* 年 10 月 8 日にドップラー心エコーが実施された。

心房細動のため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。治療として，acetylsalicylic acid，metoprolol succinate（Selozok®），及び amiodarone を投与された。本有害事象発現時に使用されていた併用薬は，budesonide，formoterol，prednisone 及び tiotropium（Spiriva®）であった。

同年* 年 10 月 9 日に心房細動から回復した。

治験薬の最終投与 97 日後の[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に PSA 上昇（基本語：**前立腺特異性抗原増加**）の非重篤な有害事象を認めた。PSA 上昇のため前立腺生検が実施されたが，治療は行われなかった。

治験薬の最終投与 105 日後の[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，生検で，翌年* 年 4 月 3 日に入院に至る前立腺腺癌（基本語：**前立腺癌**）の重篤な有害事象の診断が確認された。前立腺癌は医学的に重大だとも考えられた。同日（[redacted] 年 4 月 3 日）に前立腺摘出術（腹部より）を実施し，合併症は発現しなかった。

両有害事象の発現時に使用された併用薬は，losartan 及び hydrochlorothiazide であった。

治験薬の最終投与 180 日後の[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，PSA 上昇から回復した。

治験薬の最終投与 182 日後の[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，前立腺腺癌から回復し，退院した。

治験担当医師は心房細動を治験薬との関連ありと判断したが，前立腺癌については発現が後観察期であったため治験薬との関連なしと判断した。治験は早期に中止された。

*：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

概要

1237_0006-81040

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		81040	
Age (years) at study entry:	73	**Sex:**	Male	**Race:**	Asian
Country:	China, Peoples Republic of	**Site number:**		86115	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Chronic obstructive pulmonary disease	SAER SAELD	06 May 翌年*	23 May 翌年*	20[redacted]-RU-01164BP (0)
Benign prostatic hyperplasia	SAER SAELD	07 May 翌年*	17 Jun 翌年*	20[redacted]-RU-00557BP (10)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	02 May 同年*	.
Tio 5	30 May [redacted]	06 May 翌年*
Study termination	17 Jun 翌年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：81040） は，73 歳，アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 5 月 2 日に中国の施設番号 86115 で同意取得した。治験登録時の体重は 58 kg，身長は 162 cm であった。

COPD 罹病期間は 8 年 0 カ月，喫煙歴は 30 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.950 L（予測値に対する割合は 40.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 30.00%であった。

既往歴は不整脈であった。

治験組入れ時の併用薬は，fluticasone propionate（Flixotide®）であった。

スクリーニング中には上記に追加して salbutamol を 同年* 年 5 月 10 日まで，及び ipratropium を 2年前* 年 5 月 2 日から 同年* 年 5 月 29 日まで投与された。

*：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

慢性閉塞性肺疾患，良性前立腺肥大症

患者は [redacted] 年 5 月 30 日から二重盲検でチオトロピウム 5 μg を投与開始し，最終投与日は 翌年* 年 5 月 6 日であった。

翌年* 年 5 月 6 日に咳嗽及び喀痰増加を訴えて来院し，入院に至る COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の重篤な有害事象と診断された。本有害事象のための治療は行われなかったが，抗感染症，抗喘息，及び去痰の治療が実施された（治療で使用された薬剤は不明）。

治験薬の最終投与翌日の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，突然，排尿困難を発現し，翌年* 年 5 月 18 日に入院した。CT スキャンで尿結石が疑われた。このため医師は，手術を要する可能性を想定し，精密検査のため入院するよう助言した。

治験薬の最終投与 17 日後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，COPD の増悪から回復し，退院した。

治験薬の最終投与 23 日後の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，排尿困難の精密検査のため他院を受診した。医師は前立腺肥大症（基本語：**良性前立腺肥大症**）の重篤な有害事象，及び膀胱結石（基本語：**膀胱結石**）の非重篤な有害事象と診断し，後者のため膀胱カテーテル法が実施された。

翌年* 年 6 月 17 日にカテーテルが除去され，排尿困難は緩和し，患者の状態は安定した。治験薬の最終投与 42 日後の同日（[redacted] 年 6 月 17 日）に良性前立腺肥大症から回復した。

治験薬は COPD の増悪及び良性前立腺肥大症のため投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

膀胱結石からは完全に回復せず，最終報告時点ではまだ継続していた。

治験担当医師は COPD の増悪及び良性前立腺肥大症が治験薬の投与開始後に発現し，本有害事象を惹き起し得る他の明確な発現因子がないことから，治験薬との関連ありと判断した。

*：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

概要

1237_0006-63770

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		63770	
Age (years) at study entry:	74	**Sex:**	Male	**Race:**	Asian
Country:	Taiwan	**Site number:**		88607	

Event as reported	**Type of Event**	**Start date**	**End date**	**Case ID (version)**
Benign prostatic hyperplasia	SAE	11 Nov 同年*	20 Dec 同年*	20[redacted]-RU-00709BP (5)
Dysuria	SAER	11 Nov 同年*	20 Dec 同年*	20[redacted]-RU-00709BP (5)

Study Phase	**Start date**	**End date**
Informed consent	28 Jun 同年*	
Tio 5	18 Jul [redacted]	17 Jul 翌年*
Study termination	08 Aug 翌年*	

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：63770） は，74 歳，アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 28 日に台湾の施設番号 88607 で同意取得した。治験登録時の体重は 53 kg，身長は 161 cm であった。

COPD 罹病期間は 4 年 1 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，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.570 L（予測値に対する割合は 68.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 66.00%であった。

既往歴は，前立腺肥大（良性）（症候性，2年前* 年 5 月 10 日より），虚血性心疾患，高血圧，アレルギー性鼻炎，過敏性腸症候群，慢性肝炎，筋肉痛，筋炎，末梢性回転性めまい，脳粥状硬化症，右側頭部脳内出血（8年前* 年に頭部損傷），及び外傷性くも膜下出血（8年前* 年に頭部損傷）であった。

治験組入れ時の併用薬は brown mixture liquid，theophylline，desmopressin，tamsulosin hydrochloride（Harnalidge®），及び solifenacin succinate 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

良性前立腺肥大症，排尿困難

患者は[redacted]年 7 月 18 日から二重盲検でチオトロピウム 5 μg を投与開始した。

2年前* 年 5 月より良性前立腺肥大の状態であり，solifenacin succinate を投与され，desmopressin，imipramine，及び tamsulosin hydrochloride（Harnalidge®）を投与継続された。

同年* 年 11 月 11 日に，急性尿閉を発現し，入院に至る良性前立腺肥大症（基本語：**良性前立腺肥大症**）の悪化及び**排尿困難**の重篤な有害事象と診断された。治験薬に関する処置は行わなかった。膀胱カテーテル法（Foley カテーテル）が実施され，cefadroxil monohydrate を投与され，排尿困難の治療ために bethanechol hydrochloride を投与継続された。

同年* 年 12 月 9 日にさらなる治療のため入院した。前月より膀胱膨張圧痛及びひりひり痛を伴う排尿困難を発現していた。頻尿を伴わない排尿躊躇，尿失禁，発熱，又は無尿があった。救急外来を受診し，Foley 挿管後に症状が改善した。膀胱エコーで尿閉を，前立腺エコーで前立腺肥大を認め，それぞれ約 29 mL であった。同年* 年 12 月 10 日に別棟に移され，排尿困難のため経尿道的前立腺切除術が実施された。経尿道的前立腺切除術では，十分な（脊椎）麻酔下で膀胱頚部の 7 時の位置での前立腺切除を行った。溝を実施し，前立腺を被膜まで切除し，尖部を整えた。対象部位を Ellik 吸引器で除去し，膀胱に Foley カテーテルが挿管された。

患者は経尿道的前立腺切除術に良好に耐え，安定した状態で回復室に移された。対象部位の生検で腺及び間質の両方の肥大の前立腺組織を認めた。経尿道的前立腺切除術のために cefazolin，gentamicin，pethidine（Meperidine®），及び paracetamol を投与された。経尿道的前立腺切除術のために ceftibuten を投与継続され，便秘のために magnesium 及び sennoside A+B calcium oxide を投与された。Foley カテーテルは除去され（日付不明），患者の状態は安定していた。同年* 年 12 月 13 日に退院した。

両有害事象発現時に使用されていた併用薬は，brown mixture 及び theophylline であった。

同年* 年 12 月 20 日に尿閉が改善し，状態は安定していた。同日（[redacted]年 12 月 20 日）に良性前立腺肥大症及び排尿困難から回復した。

翌年* 年 7 月 17 日に治験薬の最終投与が行われ，治験実施計画書に従って治験を完了した。

治験担当医師は良性前立腺肥大症の悪化を治験薬との関連なしと判断した。治験担当医師は排尿困難を治験薬と関連ありと判断した。

*：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

概要

1237_0006-69772

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		69772	
Age (years) at study entry:	77	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Colombia	**Site number:**		57006	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Benign prostatic hyperplasia	SAER SAELD	17 Jan 翌年*	N/A	20[redacted]-RU-00130BP (6)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	22 Aug 同年*	.
Tio 5	20 Sep[redacted]	08 May 翌年*
Study termination	08 May 翌年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：69772）は，77 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 8 月 22 日にコロンビアの施設番号 57006 で同意取得した。治験登録時の体重は 51 kg，身長は 151 cm であった。

COPD 罹病期間は 6 年 0 カ月，喫煙歴は 92 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.650 L（予測値に対する割合は 37.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 28.00%であった。

既往歴は，両側鼠径ヘルニア術（6年前* 年），ギラン・バレー症候群（6年前* 年），及び高血圧（21年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は，enalapril，acetylsalicylic acid（Aspirin®），hydrochlorothiazide，salbutamol，ipratropium bromide，及び indacaterol 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

良性前立腺肥大症

患者は[redacted] 年 9 月 20 日から二重盲検でチオトロピウム 5 μg を投与開始した。

同年* 年 12 月 22 日に尿閉（基本語：**尿閉**）の非重篤な有害事象を発現した。同年* 年 12 月 23 日に尿閉の 24 時間持続，排尿不能，及び感染のため救急外来を受診した。体液貯留の防止のためカテーテル挿管され，尿閉の治療のために hyoscine butylbromide を投与された。

翌年* 年 1 月 14 日に尿路感染（基本語：**尿路感染**）の非重篤な有害事象と診断され，尿カテーテルとの関連の可能性が考えられた。治療として gentamicin 及び nitrofurantion を投与された。治験薬に関する処置は行わなかった。

翌年* 年 1 月 17 日に尿路感染から回復した。

同日（[redacted] 年 1 月 17 日）に，長期的又は重大な障害/無能力に至る（治験担当医による評価）前立腺肥大症（基本語：**良性前立腺肥大症**）の重篤な有害事象と泌尿器科医に診断された。

翌年* 年 1 月 28 日に経尿道膀胱鏡検査で膀胱小柱形成を伴わない中等度の前立腺性閉塞を認めた。同日（[redacted] 年 1 月 28 日）に経尿道カテーテルが除去された。本有害事象の治療は実施されなかった。

翌年* 年 2 月 13 日に尿閉から回復した。

翌年* 年 5 月 8 日に良性前立腺肥大症のため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

患者は後遺症を伴って良性前立腺肥大症から回復した（日付不明）。

有害事象発現時に使用されていた併用薬は，prednisolone，enalapril，acetylsalicylic acid（Aspirin®），hydrochlorothiazide，salbutamol，indacaterol，及び ipratropium bromide であった。

治験担当医師は前立腺肥大症を治験薬及び治験デザインとの関連ありと判断した。治験薬は，未診断の慢性疾患であった前立腺肥大の症状を発症させた可能性があった。前立腺肥大症の症状の発症が治験薬の全身性抗コリン作用と関連している可能性があったが，治験薬の投与開始前に前立腺肥大症の素因が既にあった可能性もある。

*：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

概要

1237_0006-63644

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		63644	
Age (years) at study entry:	69	**Sex:**	Male	**Race:**	Asian
Country:	Taiwan	**Site number:**		88604	

Event as reported	**Type of Event**	**Start date**	**End date**	**Case ID (version)**
Chest discomfort	SAER	12 May 同年*	13 May 同年*	20[redacted]-RU-00176BP (2)

Study Phase	**Start date**	**End date**
Informed consent	20 Feb 同年*	
Tio 5	07 Mar[redacted]	05 Jun 同年*
Study termination	27 Mar 翌年*	

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：63644）は，69 歳，アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 2 月 20 日に台湾の施設番号 88604 で同意取得した。治験登録時の体重は 60 kg，身長は 162 cm であった。

COPD 罹病期間は 4 年 11 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，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 1.010 L（予測値に対する割合は 41.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 30.00%であった。

既往歴は，本態性高血圧（2年前* 年 8 月 2 日），慢性虚血性心疾患（前年* 年 1 月 17 日），歯周炎（同年* 年 3 月 29 日），全口腔粘膜下線維症（同年* 年 3 月 29 日），アレルギー性蕁麻疹（2年前* 年 9 月 13 日），接触性皮膚炎（2年前* 年 9 月 13 日），及び他の原因不明の湿疹（5年前* 年 4 月 10 日）であった。

治験組入れ時の併用薬は，theophylline，aspirin，salmeterol xinafoate-fluticasone propionate FDC（Seretide®），telmisartan，levocetirizine，amlodipine，及び isosorbide dinitrate 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

胸部不快感

患者は[redacted]年 3 月 7 日から二重盲検でチオトロピウム 5 μg を投与開始した。

同年* 年 5 月 12 日に，医学的に重大と考えられた急の胸部絞扼感（基本語：**胸部不快感**）の重篤な有害事象を発現した。治療のため nitroglycerine を舌下投与され，救急室に運ばれた。心電図では大きな異常はなく疼痛は自然に緩和した。

同年* 年 5 月 13 日に**浮動性めまい**の非重篤な有害事象を発現した。浮動性めまいの治療として acetylsalicylic acid（Bokey®）及び flunarizine（Flunazine®）を投与された。

本有害事象発現時に使用された併用薬は，salmeterol xinafoate-fluticasone propionate FDC（Seretide®），theophylline，telmisartan，及び levocetirizine であった。

同年* 年 5 月 13 日に胸部絞扼感から回復し，退院した。同年* 年 5 月 15 日に浮動性めまいから回復したと報告された。

同年* 年 6 月 5 日に治験薬の最終投与が行われ，治験実施計画書に従って治験完了した。

治験担当医師は胸部絞扼感を治験薬との関連ありと判断した。

*：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

概要

1237_0006-69972

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		69972	
Age (years) at study entry:	61	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	United Kingdom	**Site number:**		44001	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Myocardial infarction	SAER SAELD	02 Sep 同年*	May 翌年*	20[redacted]-RD-00568EU (9)
Myocardial ischemia	SAE	06 Sep 同年*	N/A	20[redacted]-RD-00856EU (5)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	14 May 同年*	.
T+O 2.5/5	31 May [redacted]	06 Sep 同年*
Study termination	09 Jan 翌年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：69972）は，61 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 5 月 14 日に英国の施設番号 44001 で同意取得した。治験登録時の体重は 84 kg，身長は 171 cm であった。

COPD 罹病期間は 8 年 0 カ月，喫煙歴は 59 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 2.200 L（予測値に対する割合は 71.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 61.00%であった。

既往歴は，副鼻腔炎（8年前* 年），裂肛（7年前* 年），胸やけ（36年前* 年より），高脂血症（16年前* 年より），胃逆流（8年前* 年より），扁桃摘出（54年前* 年），あせも（13年前* 年），関節炎（両膝）（8年前* 年 5 月より），再発性腰痛（8年前* 年 10 月 12 日より），頭蓋骨骨折（8年前* 年），勃起不全（6年前* 年 9 月 4 日より），ヘルニア修復（6年前* 年 4 月 20 日），精管切除術（16年前* 年），頻繁な頭痛（幼少期より），浮動性めまい発作（8年前* 年），疼痛発作（11年前* 年 12 月 1 日より），遠視（24年前* 年より），及び軽度難聴（8年前* 年より）であった。

治験組入れ時の併用薬は，budesonide，glucosamine，paracetamol，simvastatin， terbutaline，及び Harpagophytum procumbens（Devil’s claw）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

心筋梗塞，心筋虚血

患者は [redacted] 年 5 月 31 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5/ 5 μg を投与開始した。

患者は 59 pack years の喫煙歴を有する元喫煙者であり，高脂血症の既往のため simvastatin を投与されていた。消化不良様の胸痛の長い既往があることも報告されており，これは胃食道逆流疾患だと考えられた。一般開業医（及び治験スタッフ）にこれらの胸痛が冷えたじっとり感の症状を伴うことを述べなかったため，以前からの未診断の狭心症が疑われ，後に狭心症と確認された。

同年* 年 9 月 2 日及び 同年* 年 9 月 4 日に胸痛発作を発現し，心筋梗塞に起因すると考えられた。一般開業医を受診し，トロポニンテストで高値を認め，同年* 年 9 月 6 日の入院に至るタイプ 1 心内膜下心筋梗塞（基本語：**心筋梗塞**）の重篤な有害事象と診断された。

同年* 年 9 月 6 日にタイプ 1 心内膜下心筋梗塞のため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

同日（[redacted] 年 9 月 6 日）に血管造影が実施され，冠動脈バイパス移植を要する虚血性心疾患（基本語：**心筋虚血**）の重篤な有害事象と診断された。同年* 年 9 月 27 日に冠動脈バイパス移植が成功裡に実施された。治療として，虚血性心疾患のために bisoprolol，acetylsalicylic acid（Aspirin®）及び atorvastatin を，消化不良のため lansoprazole を投与された。

同年* 年 9 月（日付不明）に，術後低カリウム血症（基本語：**低カリウム血症**），術後便秘（基本語：**術後便秘**），及び術後胸部感染（基本語：**処置後感染**）の非重篤な有害事象を発現した。術後胸部感染は退院要約で報告されたが，患者からの言及はなかったため軽微な事象であったと考えられた。術後低カリウム血症のために potassium chloride（Sando-K®）を，術後便秘のために Senna alexandrina を，及び術後胸部感染のため amoxicillin-clavulanate potassium FDC（Co-Amoxiclav®）を投与された。

同年* 年 10 月（日付不明）に，低カリウム血症，術後便秘，及び処置後感染から回復した。

翌年* 年 5 月（日付不明）に，後遺症を伴ってタイプ 1 心内膜下心筋梗塞から回復した。

虚血性心疾患からは完全に回復せず，最終報告の時点でまだ継続していた。

タイプ 1 心内膜下心筋梗塞及び虚血性心疾患発現時に使用された併用薬は，budesonide であった。

すべての有害事象の発現時に使用されていた併用薬は，budesonide-formoterol fumarate dihydrate FDC（Symbicort®），glucosamine，paracetamol，terbutaline，Harpagophytum procumbens（Devil's claw），及び codeine phosphate-paracetamol FDC（Panadeine®）であった。

治験担当医師はタイプ 1 心内膜下心筋梗塞を治験薬との関連ありと判断した。因果関係の可能性は低いが可能性を除外できないと報告された。患者は 59 pack years の喫煙歴を有し，高脂血症，及び勃起不全の既往があったことから，治験薬にかかわらず虚血性発作の危険因子は多か

*：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

った。心臓疾患が既知の患者の治験組入れは治験実施計画書で注意喚起されていたが，禁止されてはいなかった。治験薬には既知の心臓への影響があった。治験担当医はこのため因果関係の可能性を除外できなかった。

治験担当医師は虚血性心疾患を治験薬との関連なしと判断した。因果関係の判断の根拠は，虚血性心疾患は治験薬に起因したのでなく，患者が，過去には消化不良と誤診された胸痛の既往を治験前から有していたことから虚血性心疾患は以前よりあった可能性が高いということであった（患者は同意前から実際に消化不良があったため有害事象ではない)。

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

概要

1237_0006-62753

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		62753	
Age (years) at study entry:	62	**Sex:**	Female	**Race:**	White
Country:	Germany	**Site number:**		49024	

Event as reported	**Type of Event**	**Start date**	**End date**	**Case ID (version)**
Chronic obstructive pulmonary disease	SAER	28 Jul 翌年*	04 Aug 翌年*	20[redacted]-RD-00692EU (5)

Study Phase	**Start date**	**End date**
Informed consent	17 Aug 同年*	.
T+O 2.5/5	04 Sep [redacted]	03 Sep 翌年*
Study termination	25 Sep 翌年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：62753）は，62 歳，白人女性の COPD 患者で，同年* 年 8 月 17 日にドイツの施設番号 49024 で同意取得した。治験登録時の体重は 109 kg，身長は 161 cm であった。

COPD 罹病期間は 5 年 0 カ月，喫煙歴は 44 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.910 L（予測値に対する割合は 42.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 45.00%であった。

既往歴は，睡眠時無呼吸（経鼻的持続腸圧療法，同年* 年より），動脈性高血圧症（6年前* 年より），左深部静脈血栓症（21年前* 年～20年前* 年），両側静脈瘤（41年前* 年より），肥満（2年前* 年より），A 型肝炎（55年前* 年），結核（21年前* 年～20年前* 年），刺激性植物性皮膚炎接触性皮膚炎（2年前* 年より），両側腱膜瘤（42年前* 年より），腰部脊椎症（12年前* 年より），脊椎管狭窄症（第 4/5 腰椎，3年前* 年より），左膝置換術（関節炎のため）（21年前* 年），自転車事故後の肋骨及び膝打撲傷（同年* 年 7 月 27 日），及び子宮摘出（骨盤底機能障害のため，32年前* 年）であった。

治験組入れ時の併用薬は，ramipril，bisoprolol，mechanical ventilation（在宅非侵襲性人工換気），budesonide（Novopulmon®）及び ibuprofen であった。

スクリーニング中には上記に追加して，ipratropium bromide（Atrovent®）を 同年* 年 8 月 19 日から 同年* 年 9 月 3 日まで投与された。

*：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

慢性閉塞性肺疾患

患者は[redacted]年 9 月 4 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5/ 5 μg を投与開始した。

翌年* 年 7 月 28 日に，咳嗽，喀痰（量），喘鳴，及び息切れを伴い，8 日間の入院に至った COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の重篤な有害事象を発現した。治験薬に関する処置は行わなかった。治療として COPD の増悪のために corticosteroids 及び fenoterol hydrobromide-ipratropium bromide FDC（Berodual®）を投与された。

本有害事象発現時に使用されていた併用薬は，amlodipine，candesartan，ibuprofen， bisoprolol，ramipril，budesonide（Novopulmon®）で，機械的人工換気された。

翌年* 年 8 月 4 日に COPD の増悪から回復した。

翌年* 年 9 月 3 日に治験薬の最終投与が行われ，治験実施計画書に従って治験完了した。

治験担当医師の COPD の増悪を治験薬との関連ありと判断した。因果関係の判断の根拠は，COPD の増悪が治験薬の低い有効性に起因している可能性があるということであり，COPD も重篤な有害事象に関連している可能性がある。

*：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

概要

1237_0006-80893

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		80893	
Age (years) at study entry:	64	**Sex:**	Male	**Race:**	Asian
Country:	China, Peoples Republic of	**Site number:**		86111	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Nephritis	SAER	16 Feb 翌年*	16 Apr 翌年*	20[redacted]-RU-00582BP (2)
Chronic obstructive pulmonary disease	SAER	02 May 翌年*	10 May 翌年*	20[redacted]-RU-00583BP (3)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	08 Aug 同年*	.
T+O 2.5/5	24 Aug [redacted]	23 Aug 翌年*
Study termination	16 Sep 翌年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：80893） は，64 歳，アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 8 月 8 日に中国の施設番号 86111 で同意取得した。治験登録時の体重は 50 kg，身長は 161 cm であった。

COPD 罹病期間は 1 年 0 カ月，喫煙歴は 36 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 2 クール，ステロイド剤の投与が 1 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.570 L（予測値に対する割合は 22.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 25.00%であった。

既往歴は高血圧であった。

治験組入れ時の併用薬は amlodipine besylate 及び salbutamol 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

腎炎，慢性閉塞性肺疾患

患者は [redacted] 年 8 月 24 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5/ 5 μg を投与開始した。

翌年* 年 2 月 16 日に尿検査で赤血球 2+であった。翌年* 年 2 月 24 日の尿検査でも同じ結果であった。翌年* 年 4 月 9 日に無痛の血尿を発現して入院し，腎炎（基本語：**腎炎**）の重篤な有害事象と診断された。治験薬に関する処置は行わなかった。

治療として cefamycine 及び penicillin を投与された。有害事象発現時に治験薬は治験実施計画書に従って投与され，救援治療薬の使用頻度は増加しなかった。

有害事象発現時に使用されていた併用薬は aminophylline であった。

翌年* 年 4 月 16 日に尿検査の結果は赤血球 1 +となり，腎炎からの回復が示され，退院した。

翌年* 年 8 月 23 日に尿検査の結果は赤血球 1+で，腎炎からの回復が確認された。

翌年* 年 5 月 2 日に激しい咳嗽，膿状喀痰，及び呼吸困難の増加を発現し，COPD の急性増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の重篤な有害事象と診断された。治験薬に関する処置は行わなかった。

治療として，Tan Re Qing，penicillin，ambroxol，及び aminophylline を投与された。

両有害事象発現時に使用されていた併用薬は amlodipine besylate 及び salbutamol であった。

有害事象発現時に治験薬は適正に投与され，救援治療薬の使用頻度は増加しなかった。翌年* 年 5 月 10 日に症状は緩和し，咳嗽，白い泡状の喀痰少量，及び激しい活動時の呼吸困難のみとなり，ベースラインの状態に戻った。同日（[redacted] 年 5 月 10 日）に COPD の急性増悪から回復し，退院した。

翌年* 年 8 月 23 日に治験薬の最終投与が行われ，治験実施計画書に従って治験完了した。

治験担当医師は腎炎及び COPD の急性増悪を治験薬との関連ありと判断した。

*：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

概要

1237_0006-69484

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		69484	
Age (years) at study entry:	74	**Sex:**	Male	**Race:**	White
Country:	Brazil	**Site number:**		55013	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Extrasystoles	SAER SAELD	08 Jan 翌年*	09 Jan 翌年*	20[redacted]-RU-00040BP (2)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	19 Jun 同年*	.
T+O 5/5	19 Jul[redacted]	09 Jan 翌年*
Study termination	14 Jan 翌年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：69484） は，74 歳，白人男性の COPD 患者で，同年* 年 6 月 19 日にブラジルの施設番号 55013 で同意取得した。治験登録時の体重は 84 kg，身長は 164 cm であった。

COPD 罹病期間は 7 年 0 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，抗生物質の投与が 0 クール，ステロイド剤の投与が 0 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.600 L（予測値に対する割合は 25.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 35.00%であった。

既往歴は安定不整脈，脂質異常症，左膝関節炎，及び良性前立腺肥大症であった。

治験組入れ時の併用薬は budesonide，diltiazem，doxazosin，finasteride，及び simvastatin であった。

スクリーニング中には上記に追加して，formoterol を 同年* 年 6 月 20 日まで投与された。

*：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

期外収縮

患者は[redacted]年 7 月 19 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5/ 5 μg を投与開始した。

患者は不整脈の既往を有し，diltiazem を投与継続されていた。

翌年* 年 1 月 8 日の心電図検査時に，入院に至る二段脈（基本語：**期外収縮**）の重篤な有害事象と診断された。二段脈が最悪の不整脈に悪化する可能性があることから，治験担当医師は心臓検査を助言した。患者は安定しており無症候性であった。本有害事象の治療は行われなかったが，予防的に acetylsalicylic acid を投与された。

翌年* 年 1 月 9 日に，二段脈のため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

同日（[redacted]年 1 月 9 日）に二段脈から回復し，退院した。

治験薬の最終投与 5 日後の[redacted]年 1 月 14 日に二段脈（基本語：**期外収縮**）の非重篤な有害事象を発現した。本有害事象の治療は行われなかった。

両有害事象発現時に使用されていた併用薬は budesonide，doxazosin，finasteride，simvastatin，hydrochlorothiazide，furosemide，tiotropium，及び ipratropium bromide（Atrovent®）であった。

患者は二段脈から完全に回復せず（[redacted]年 1 月 14 日に発現），最終報告時にまだ進行中であった。

治験担当医師は二段脈を治験薬との関連ありと判断した。治験担当医師は治験薬が患者の状態を悪化させた可能性があると結論づけた。

*：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

概要

1237_0006-80895

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		80895	
Age (years) at study entry:	63	**Sex:**	Male	**Race:**	Asian
Country:	China, Peoples Republic of	**Site number:**		86111	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Chronic obstructive pulmonary disease	SAER	05 Mar 翌年*	30 Mar 翌年*	20[redacted]-RU-00968BP (5)
Chronic obstructive pulmonary disease	SAER SAELD	14 Sep 翌年*	14 Oct 翌年*	20[redacted]-RU-00968BP (5)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	12 Sep 同年*	.
T+O 5/5	08 Oct [redacted]	18 Oct 翌年*
Study termination	08 Nov 翌年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：80895）は，63 歳，アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 9 月 12 日に中国の施設番号 86111 で同意取得した。治験登録時の体重は 73 kg，身長は 168 cm であった。

COPD 罹病期間は 6 年，喫煙歴は 40 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 5 クール，ステロイド剤の投与が 2 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.670 L（予測値に対する割合は 23.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 26.00%であった。

既往歴は報告されなかった。

治験組入れ時の併用薬は fluticasone propionate（Flixotide®）及び salbutamol 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

慢性閉塞性肺疾患 - 発作 2 回

患者は[redacted]年 10 月 8 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5/ 5 μg を投与開始した。

翌年* 年 3 月 5 日に感冒，咳嗽，黄色い喀痰，及び労作時の呼吸困難増加を発現した。同日（[redacted]年 3 月 5 日）に近くの病院を受診し，外来で注入療法が行われた。翌年* 年 3 月 20 日に体調は改善せず，同日入院が必要となり，COPD の急性増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の重篤な有害事象と診断された。治験薬に関する処置は行わなかった。治療として，piperacillin-tazobactam，methylprednisolone 及び omeprazole を投与され，基礎疾患の COPD のために salbutamol 及び fluticasone propionate（Flixotide®）を投与継続された。翌年* 年 3 月 30 日に COPD の急性増悪から回復し，退院した。

翌年* 年 9 月 14 日に感冒，咳嗽，喀痰，及び労作時の呼吸困難増加を発現した。翌日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に近くの病院に入院し，COPD の急性増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）：タイプ II 呼吸不全の重篤な有害事象と診断された。

入院後，気管形成術が実施され，機械的人工換気され，基礎疾患の COPD のために salbutamol 及び fluticasone propionate（Flixotide®）による治療が継続された。 入院 2 日後（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に患者は抜管を要望した。翌年* 年 10 月 13 日に退院し，翌日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に COPD の急性増悪から回復した。

翌年* 年 10 月 18 日に最初の COPD の急性増悪のため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

治験担当医師は COPD の急性増悪の両発作を治験薬との関連ありと判断した。

*：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

概要

1237_0006-80740

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		80740	
Age (years) at study entry:	61	**Sex:**	Male	**Race:**	Asian
Country:	China, Peoples Republic of	**Site number:**		86107	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Chronic obstructive pulmonary disease	SAE	27 Feb 翌年*	05 Mar 翌年*	20[redacted]-RU-00404BP (4)
Benign prostatic hyperplasia	SAER	05 Aug 翌年*	16 Aug 翌年*	20[redacted]-RU-00860BP (1)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	17 Jul 同年*	.
T+O 5/5	03 Aug [redacted]	25 Sep 翌年*
Study termination	17 Oct 翌年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：80740） は，61 歳，アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 7 月 17 日に中国の施設番号 86107 で同意取得した。治験登録時の体重は 50 kg，身長は 165 cm であった。

COPD 罹病期間は 1 カ月，喫煙歴は 30 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 4 クール，ステロイド剤の投与が 4 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 2 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.720 L（予測値に対する割合は 26.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 30.00%であった。

既往歴は報告されなかった。

治験組入れ時の併用薬は報告されなかった。

*：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

慢性閉塞性肺疾患，良性前立腺肥大症

患者は [redacted] 年 8 月 3 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5/ 5 μg を投与開始した。

翌年* 年1月10日に**前立腺腫大**の非重篤な有害事象を発現した。治験薬に関する処置は行わなかった。本有害事象の治療は実施されなかった。

翌年* 年 2 月 27 日に咳嗽及び息切れを発現し，入院に至る COPD の増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の重篤な有害事象と診断された。治験薬に関する処置は行わなかった。治療として COPD の増悪のために，hydrocortisone，all other therapeutic products（中国の伝統薬剤），ambroxol，azithromycin，azlocillin，cefaclor，及び terbutaline sulfate（Bricanyl®）を投与された。

翌年* 年 3 月 5 日に退院し，COPD の増悪から回復した。

翌年* 年 8 月 5 日に，3 年以上継続した排尿困難症候群のため入院し，前立腺肥大症（基本語：**良性前立腺肥大症**）の重篤な有害事象と診断された。治験薬に関する処置は行わなかった。前立腺摘出術が実施され，治療として finasteride，tamsolusin hydrochloride，及び cefoxitin が投与された。治療後に患者の状態が改善し 翌年* 年 8 月 16 日に退院したと報告された。

同日（[redacted] 年 8 月 16 日）に前立腺肥大症から回復した。

eCRF のデータによると，患者は前立腺肥大からは完全には回復せず，最終報告時にまだ継続中であった。

翌年* 年 9 月 25 日に治験薬の最終投与が行われ，治験実施計画書に従って治験完了した。

治験担当医師は COPD 増悪の発作を治験薬及び治験デザインとの関連なしと判断したが，前立腺肥大を治験薬との関連ありと判断した。治験担当医師はまた，前立腺肥大を治験デザインとも関連ありと判断した。

*：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

概要

1237_0006-80895

BI Trial number:	1237_0006	**Patient number:**		80895	
Age (years) at study entry:	63	**Sex:**	Male	**Race:**	Asian
Country:	China, Peoples Republic of	**Site number:**		86111	

Event as reported	Type of Event	Start date	End date	Case ID (version)
Chronic obstructive pulmonary disease	SAER	05 Mar 翌年*	30 Mar 翌年*	20[redacted]-RU-00968BP (5)
Chronic obstructive pulmonary disease	SAER SAELD	14 Sep 翌年*	14 Oct 翌年*	20[redacted]-RU-00968BP (5)

Study Phase	Start date	End date
Informed consent	12 Sep 同年*	.
T+O 5/5	08 Oct [redacted]	18 Oct 翌年*
Study termination	08 Nov 翌年*	.

人口統計学的特性及びベースラインまでの既往歴

患者（被験者番号：80895）は，63 歳，アジア人男性の COPD 患者で，同年* 年 9 月 12 日に中国の施設番号 86111 で同意取得した。治験登録時の体重は 73 kg，身長は 168 cm であった。

COPD 罹病期間は 6 年，喫煙歴は 40 pack-years であった。過去 1 年の COPD の経過としては，抗生物質の投与が 5 クール，ステロイド剤の投与が 2 クール（経口又は静注），入院に至る救急外来の受診は 0 回，緊急入院は 0 回であった。ベースライン FEV_1 は 0.670 L（予測値に対する割合は 23.00%），1 秒率（FEV_1/FVC）の最大値は 26.00%であった。

既往歴は報告されなかった。

治験組入れ時の併用薬は fluticasone propionate（Flixotide®）及び salbutamol 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

慢性閉塞性肺疾患 - 発作 2 回

患者は[redacted]年 10 月 8 日から二重盲検でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5/ 5 μg を投与開始した。

翌年* 年 3 月 5 日に感冒，咳嗽，黄色い喀痰，及び激しい活動時の呼吸困難増加を発現した。同日（[redacted]年 3 月 5 日）に近くの病院を受診し，外来で注入療法が行われた。翌年* 年 3 月 20 日に体調は改善せず，同日入院が必要となり，COPD の急性増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）の重篤な有害事象と診断された。治験薬に関する処置は行わなかった。治療として，piperacillin-tazobactam，methylprednisolone 及び omeprazole を投与され，基礎疾患の COPD のために salbutamol 及び fluticasone propionate（Flixotide®）を投与継続された。翌年* 年 3 月 30 日に COPD の急性増悪から回復し，退院した。

翌年* 年 9 月 14 日に感冒，咳嗽，喀痰，及び激しい活動時の呼吸困難増加を発現した。翌日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に近くの病院に入院し COPD の急性増悪（基本語：**慢性閉塞性肺疾患**）：タイプ II 呼吸不全の重篤な有害事象と診断された。

入院後，気管形成術が実施され，機械的人工換気がなされ，基礎疾患の COPD のために salbutamol 及び fluticasone propionate（Flixotide®）による治療が継続された。 入院 2 日後（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に患者は抜管を要望した。翌年* 年 10 月 13 日に退院し，翌日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に COPD の急性増悪から回復した。

翌年* 年 10 月 18 日に最初の COPD の急性増悪のため治験薬を投与中止した。治験薬の投与中止に至る他の有害事象は報告されなかった。

治験担当医師は COPD の急性増悪の両発作を治験薬との関連ありと判断した。

*：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

3.13　申請する適応症に関する比較対照試験 1237.22

A randomised, double-blind, parallel-group study to assess the safety and efficacy of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed-dose combination (2.5 µg/ 5 µg, 5 µg/ 5 µg) and olodaterol (5 µg) delivered by the Respimat® inhaler in Japanese patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)［CTD 5.3.5.1-14_試験 1237.22］

1)　試験方法

試験方法の概略を表 3.13: 1 に示した。

表 3.13: 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又はオロダテロールを 1 日 1 回吸入投与した際の長期安全性を検討する。
試験デザイン	第 III 相，ランダム化，二重盲検，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 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 80%未満（GOLD II～IV） 　・ 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，服薬日誌の記録及び治験実施手順の実施が可能 ・ 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） ・ 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 ・ 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

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

表 3.13: 1　　試験方法の概略（続き）

対象（続き）	・ 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 を超える投与量の経口ステロイド剤を投与中 ・ 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 ・ 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 ・ 狭隅角緑内障又は前立腺肥大症などによる排尿障害
治験薬	被験薬 1 チオトロピウム+オロダテロール配合剤 投与量：2.5 µg/ 5 µg，5 µg/ 5 µg 被験薬 2 オロダテロール吸入液 投与量：5 µg
症例数	計画時：120 名（各群 40 名） 登録：172 名 割付け／治験薬投与：122 名 ・ チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群 割付け：40 名，治験薬投与：40 名 ・ チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群 割付け：41 名，治験薬投与：41 名 ・ オロダテロール 5 µg 群 割付け：41 名，治験薬投与：41 名
投与方法 投与期間	1 回 2 噴霧を 1 日 1 回吸入投与 52 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 2～10（治験薬投与期：52 週間），Visit 11（後観察期：3 週間）からなった。治験薬の吸入方法の練習を Visit 1 に行い，患者には，治験期間を通して朝のほぼ同じ時刻（7:00～10:00）かつ Visit 2 で治験薬を吸入した時刻から± 30 分以内に吸入するよう指導した。来院時で肺機能検査がある時はには，自宅で吸入せずに院内で吸入した。 主な観察項目と観察時期を表 3.13: 2 に示す。

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

表 3.13: 1　　試験方法の概略（続き）

評価項目 評価基準	有効性評価項目： 主要評価項目：本治験の主目的は安全性評価としたため，有効性主要評価項目の設定はない 副次評価項目：$FEV_1AUC_{0\text{-}3}$ 変化量，トラフ FEV_1 変化量 安全性評価項目： 有害事象（身体所見を含む），バイタルサイン（脈拍及び血圧），臨床検査 ，12 誘導心電図
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。 さらに長期安全性及び有効性（肺機能検査）については，本治験及び海外の 2 試験（1237.5 試験及び 1237.6 試験）の日本人集団を併合した解析（日本の承認申請を補完するため，併合した解析の結果を有効性と安全性の概括評価に記述する）を別途行う。
症例数の設定根拠	サンプルサイズは，ICH-E1 及び 1995 年 5 月 24 日に厚生省より発出された“致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について”の通知に基づき決定した。当該通知によると，少なくとも 1 年間の曝露期間を有する患者が 100 例必要とされている。 本治験薬で 1 年間の長期投与を行う日本人患者の大部分（80 例／群）は別の 2 つの国際共同治験（1237.5 試験及び 1237.6 試験）に参加する予定であった。日本人集団の脱落率を，チオトロピウム 18 µg 吸入カプセルの長期投与国内試験の報告結果（U03-3144：205.227 試験）に基づき 13%と仮定すると，約 12 例／群の日本人患者が上記 2 試験から脱落すると見込まれた。そのため，1 年間曝露された症例を合計で 100 例／群集積するためには，上記試験とは別に 32 例／群の患者が，長期安全性の評価のために本治験で必要であった。脱落率を上記仮定と同じであるとすると，本治験に必要な症例数は 38 例／群と算出された。以上のことから，サンプルサイズは 40 例／群が妥当であると考えられた。
治験調整医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験実施期間	2012 年 2 月 25 日～2013 年 9 月 26 日

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

表 3.13: 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	2	3	4	5	6	7	7*	8	9	TC[1]	10	11
Week		-2	0	2	6	12	18	24		32	40	46	52[12]	+3
Day		-14	1	15	43	85	127	169		225	281	323	365	+21
各 visit の許容日数		-14		± 3	± 7	± 7	± 7	+7		± 7	± 7	± 7	+7	+7
同意取得[2]	X													
患者背景		X												
選択・除外基準の確認		X	X											
身体所見		X						X					X	X[13]
バイタルサイン（座位）[3)]		X	X			X		X					X	X[13]
臨床検査[4]		X	X			X		X					X	X[13]
妊娠検査[5]		X	X			X		X					X	X
12 誘導心電図[6]		X	X			X		X					X	X[13]
治験薬の割付け			X											
医療機関での治験薬吸入[7]			X			X		X					X[14]	
肺機能検査（FEV_1 & FVC）[8]		X[9]	X			X		X	X				X[14]	
健在確認								X[10]						X[10]
有害事象の確認		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
服薬状況の確認[11]			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	X	X	X
治験薬の処方			X	X	X	X	X	X		X	X			
救援治療薬の処方[15]（必要な場合）	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X		X	
治験薬の吸入終了													X	
治験の終了														X

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

TC：Telephone Contact（電話連絡）

1） Visit 9 と Visit 10 の間に電話連絡を予定した。治験担当医師又は治験協力者が患者に電話で連絡を取り, COPD の増悪，併用薬，有害事象に関する情報を収集する。
2） 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。
3） 脈拍及び血圧（座位）を治験薬吸入 60 分前の肺機能検査の直前及び治験薬吸入 60 分後の肺機能検査の直前に測定する（表 3.13: 3 参照）
4） Visit 2 の臨床検査は必ず治験薬投与前に実施する。
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 では血清検査を行い，Visit 2，5，7，10 及び 11 では尿検査で妊娠検査を実施する。
6） すべての患者の Visit 1 と，患者が途中で治験を中止する場合は中止時の来院で，12 誘導心電図を測定する。Visit 2，5，7，10 での 12 誘導心電図は，治験薬吸入 30 分前及び吸入 40 分後に測定する（表 3.13: 3 参照）。
7） 治験薬の吸入は，午前 7:00～10:00 の間で，かつ Visit 2 で治験薬を吸入した時刻から± 30 分以内に行う。
8） Visit 2，5，7，10：吸入 1 時間前，吸入 10 分前，吸入 30 分後，吸入 1，2，3 時間後（表 3.13: 3 参照）
Visit 7*：Visit 7*の肺機能検査は，Visit 7 の治験薬吸入 23 時間後及び 23 時間 50 分後（表 3.13: 3 参照）
スクリーニング期で COPD の増悪や呼吸器感染がみられた場合は，Visit 2 の予定を変更する。
9） サルブタモール 400 µg を用いて気道可逆性試験を実施する（気道可逆性は選択基準としての規定ではない）。
10）治験薬割付け後に早期中止した患者で実施する。Visit 2 を起点として予定していた Visit 7（投与 24 週）（投与 24 週までに中止した場合）及び予定していた治験終了日（投与 52 週+21 日）に実施。
11）救援治療薬の吸入回数の確認を含む。
12）52 週間の治験薬投与を終了したすべての患者及び早期中止したすべての患者で実施する。脚注 15）参照。
13）Visit 10 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。
14）早期中止時には，評価は不要である。
15）Visit 0 では，本 Visit で交付される救援治療薬のサルブタモールの頓用について使用方法を患者に指導する。チオトロピウムをウォッシュアウトする必要がある患者の場合は，本 Visit で治験担当医師がイプラトロピウムの要否を判断の上，処方する。

引用元：CTD 5.3.5.1-14_Table 9.5: 1 より作成

表 3.13: 3　　検査の実施手順：Visit 2，Visit 5，Visit 7，Visit 7*，Visit 10

	時間（治験薬吸入時間を基準とする）Visit 2，5，7，10									Visit 7*	
	-1 時間	-30 分	-10 分	0	30 分後	40 分後	1 時間後	2 時間後	3 時間後	23 時間後	23 時間 50 分後
	± 5 分	± 10 分	± 5 分	-	± 5 分	± 5 分	± 5 分	± 10 分	± 10 分	± 10 分	± 10 分
治験薬の吸入				X							
バイタルサイン（座位）[1)]	X						X				
12 誘導心電図		X				X					
肺機能検査（FEV_1，FVC）	X		X		X		X	X	X	X	X

1） バイタルサイン（脈拍及び血圧）は肺機能検査の直前に実施する。

引用元：CTD 5.3.5.1-14_Table 9.5: 2 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

被験者の内訳を表 3.13: 4 に示した。

表 3.13: 4　　被験者の内訳（治験薬投与した集団）

	Olo 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Enrolled							172	
Entered/randomised	41		40		41		122	
Treated	41	(100.0)	40	(100.0)	41	(100.0)	122	(100.0)
Not prematurely discontinued trial medication	33	(80.5)	38	(95.0)	39	(95.1)	110	(90.2)
Prematurely discontinued trial medication	8	(19.5)	2	(5.0)	2	(4.9)	12	(9.8)
Adverse events (AE)	6	(14.6)	1	(2.5)	2	(4.9)	9	(7.4)
Worsening of disease under study	1	(2.4)	1	(2.5)	1	(2.4)	3	(2.5)
Worsening of other pre-existing disease	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Other AE	4	(9.8)	0	(0.0)	1	(2.4)	5	(4.1)
Non-compliant with protocol	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lost to follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Consent withdrawn not due to AEs	1	(2.4)	1	(2.5)	0	(0.0)	2	(1.6)
Other	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)

Olo 5=olodaterol 5 µg; T+O 2.5/5=Tio+Olo FDC 2.5/5 µg; T+O 5/5=Tio+Olo FDC 5/5 µg; AE=adverse event
引用元：CTD 5.3.5.1-14_Table 10.1: 1

(2)　治験対象

計 172 名から同意を得て，122 名に治験薬を各群 1：1：1 でランダム割付けし，オロダテロール 5 µg 群に 41 名，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg に 40 名，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群に 41 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 12 名（9.8%）が投与中止し，その内訳はオロダテロール 5 µg 群が 8 名，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群が 2 名，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群が 2 名であった。110 名（90.2%）が治験を完了した。治験完了した患者の割合はオロダテロール群（80.5%）と比べてチオトロピウム+オロダテロール配合剤群（それぞれ 95.0% 及び 95.1%）で高かった。最も多かった中止理由は有害事象（9 名）で，オロダテロール群で 6 名（COPD 増悪 1 名，その他の基礎疾患の増悪 1 名，その他の有害事象 4 名），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（COPD 増悪）及び 5 µg/ 5 µg 群で 2 名（COPD 増悪 1 名，その他の有害事象 1 名）であった。

a)　治験実施計画書からの逸脱

本治験では重大な治験実施計画書からの逸脱例はなかった。

b)　解析対象集団

有効性評価の対象集団は，治験薬を少なくとも 1 回投与し，ベースライン及び治験薬投与期間中の有効性測定値が少なくとも 1 つある患者（FAS）とし，安全性評価対象集団は治験薬を少な

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

くとも 1 回投与した患者（治験薬投与した集団）とした。有効性評価対象集団及び安全性評価対象集団はいずれも計 122 名（オロダテロール 5 µg 群：41 名，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群：40 名，5 µg/ 5 µg 群：41 名）であった。

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 3.13: 5 に示した。3 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。治験対象集団はほとんどが男性（95.9%）で，平均年齢は 69.9 歳，平均 BMI は 22.5 kg/m^2，COPD の罹患期間（中央値）は 3.1 年であった。

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

表 3.13: 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）

	Olo 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
Number of patients, N (%)	41	(100.0)	40	(100.0)	41	(100.0)	122	(100.0)
Gender, N (%)								
Male	40	(97.6)	39	(97.5)	38	(92.7)	117	(95.9)
Female	1	(2.4)	1	(2.5)	3	(7.3)	5	(4.1)
Age [years]								
Mean (SD)	71.5	(7.2)	70.0	(7.5)	68.1	(7.1)	69.9	(7.3)
Min – Max	57	– 83	53	– 86	53	– 79	53	– 86
Weight [kg]								
Mean (SD)	59.8	(10.5)	59.8	(9.4)	61.3	(12.7)	60.3	(10.9)
Min – Max	41	– 76	46	– 77	33	– 93	33	– 93
Height [cm]								
Mean (SD)	162.7	(6.7)	163.8	(6.5)	164.5	(8.1)	163.7	(7.1)
Min – Max	142	– 176	147	– 179	146	– 192	142	– 192
BMI [kg/m^2]								
Mean (SD)	22.5	(3.5)	22.3	(3.3)	22.5	(3.8)	22.5	(3.5)
Min – Max	16	– 29	17	– 29	14	– 31	14	– 31
Alcohol history, N(%)								
Non drinker	9	(22.0)	13	(32.5)	16	(39.0)	38	(31.1)
Drinks – no interference	32	(78.0)	27	(67.5)	25	(61.0)	84	(68.9)
Drinks – possible interference	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Smoking status, N (%)								
Never smoked	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ex-smoker	31	(75.6)	29	(72.5)	28	(68.3)	88	(72.1)
Current smoker	10	(24.4)	11	(27.5)	13	(31.7)	34	(27.9)
Smoking history [pack years]								
Mean (SD)	64.7	(29.6)	61.1	(37.4)	55.2	(25.6)	60.3	(31.2)
Min – Max	11	– 150	25	– 227	11	– 120	11	– 227
Trial diagnosis duration [years]								
Mean (SD)	4.4	(5.5)	4.5	(3.9)	3.8	(3.0)	4.2	(4.2)
Median	3.0		3.2		3.1		3.1	
Min – Max	0.0	– 32.0	0.1	– 19.3	0.0	– 13.2	0.0	– 32.0
Trial diagnosis duration, N (%)								
<1 year	11	(26.8)	6	(15.0)	7	(17.1)	24	(19.7)
1 to <10 years	26	(63.4)	32	(80.0)	33	(80.5)	91	(74.6)
10 to <20 years	3	(7.3)	2	(5.0)	1	(2.4)	6	(4.9)
≤20 years	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)

Olo 5=olodaterol 5 µg; T+O 2.5/5=Tio+Olo FDC 2.5/5 µg; T+O 5/5=Tio+Olo FDC 5/5 µg
引用元：CTD 5.3.5.1-14_Table 11.2.1: 1，Table 11.2.2: 1 より作成

スクリーニング時の肺機能検査の結果を表 3.13: 6 に示した。気管支拡張薬使用後の FEV_1 の平均値は 1.437 L であった。気管支拡張薬使用後の FEV_1/ FVC の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（41.4%）でオロダテロール 5 µg 群（45.3%）及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群（47.5%）と比較して低かった。FEV_1 の予測値に対する割合（%FEV_1）の平均値は全体で 57.5%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 群では，Gold の Stage III 及び IV に分類される患者が他の 2 投与群よりも多く，気管支拡張薬使用後の%FEV_1 の平均値（53.8%）はオロダテロール 5 µg 群（59.6%）及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群（59.1%）と比較して低かった。

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

表 3.13: 6　　スクリーニング時の肺機能検査結果（治験薬投与した集団）

	Olo 5 (N=41)		T+O 2.5/5 (N=40)		T+O 5/5 (N=41)		Total (N=122)	
	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)
Pre-bronchodilator								
FEV_1								
Actual [L]	1.291	(0.461)	1.185	(0.406)	1.328	(0.483)	1.268	(0.452)
Predicted normal [L]	2.425	(0.411)	2.517	(0.377)	2.582	(0.489)	2.508	(0.430)
% predicted normal [1]	52.906	(14.957)	47.508	(15.465)	51.754	(16.940)	50.749	(15.852)
FVC								
Actual [L]	2.946	(0.844)	2.842	(0.609)	2.845	(0.800)	2.878	(0.754)
FEV_1/FVC [%]	43.580	(9.008)	41.101	(8.314)	46.475	(11.026)	43.740	(9.703)
Post-bronchodilator								
FEV_1								
Actual [L]	1.447	(0.436)	1.342	(0.394)	1.518	(0.475)	1.437	(0.439)
% predicted normal [1)]	59.582	(14.156)	53.777	(14.583)	59.140	(16.229)	57.530	(15.127)
FEV_1 change from pre-bronchodilator [L]	0.156	(0.117)	0.158	(0.126)	0.190	(0.113)	0.168	(0.119)
FEV_1% change from pre-bronchodilator [%]	15.197	(14.259)	15.502	(12.107)	17.045	(12.003)	15.918	(12.757)
FVC								
Actual [L]	3.204	(0.762)	3.235	(0.645)	3.204	(0.765)	3.214	(0.721)
FEV_1/FVC [%]	45.287	(9.329)	41.369	(8.660)	47.545	(11.523)	44.761	(10.167)

	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
GOLD stage [2)]								
GOLD I: ≥80%	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
GOLD II: 50-<80%	29	(70.7)	24	(60.0)	28	(68.3)	81	(66.4)
GOLD III: 30-<50%	12	(29.3)	13	(32.5)	10	(24.4)	35	(28.7)
GOLD IV: <30%	0	(0.0)	3	(7.5)	3	(7.3)	6	(4.9)

Olo 5=olodaterol 5 µg; T+O 2.5/5=Tio+Olo FDC 2.5/5 µg; T+O 5/5=Tio+Olo FDC 5/5 µg
1) ECSC 基準値に基づく
2) GOLD 分類は気管支拡張薬使用後の FEV_1 の予測値に対する割合に基づく
引用元：CTD 5.3.5.1-14_Table 11.2.4: 1

d)　服薬遵守率

治験薬の平均服薬率は，99.1%と高く，各投与群で同程度であった（オロダテロール 5 µg 群：99.2%，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群：98.7%，5 µg/ 5 µg 群：99.4%）。

(3) 有効性

ベースラインの FEV_1 はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群（1.148 L）が他の 2 投与群と比較して低かった（オロダテロール 5 µg 群：1.232 L，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群：1.273 L）。FVC は 3 投与群でほぼ同程度であった。

a)　副次評価項目

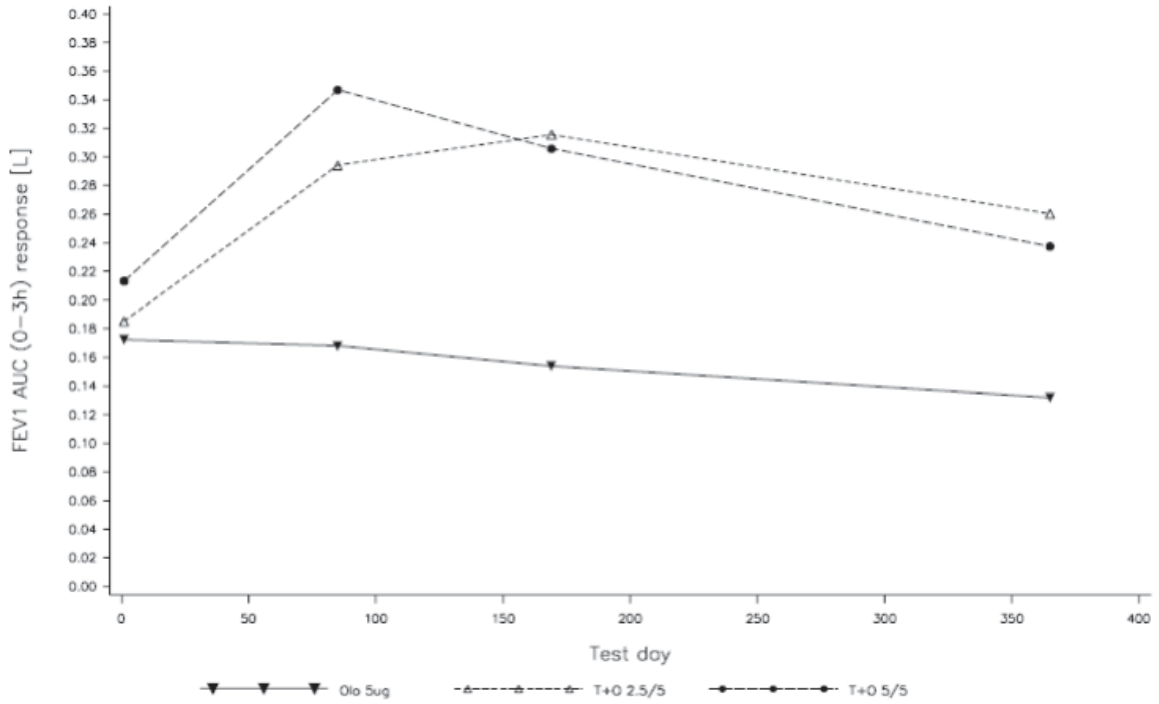
i)　FEV_1 AUC_{0-3}

投与期間中の FEV_1 AUC_{0-3} の変化量の時間推移を図 3.13: 1 に示した。

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

FEV_1 $AUC_{0\text{-}3}$ の変化量の平均値（未調整）は 52 週間の投与期間を通してオロダテロール 5 µg 群よりも 2 つのチオトロピウム+オロダテロール配合剤群が数値的に高かった。

投与 52 週後の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3}$ の変化量の平均値（未調整）は，オロダテロール 5 µg 群の 0.132 L に対して，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群及び 5 µg/ 5 µg 群では，それぞれ 0.260 L 及び 0.237 L であった。



Olo 5=olodaterol 5 µg; T+O 2.5/5=Tio+Olo FDC 2.5/5 µg; T+O 5/5=Tio+Olo FDC 5/5 µg
引用元：CTD 5.3.5.1-14_Figure 11.4.1.2: 1

図 3.13: 1　　投与 52 週間の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3}$ の変化量の平均値（未調整）の時間推移（FAS）

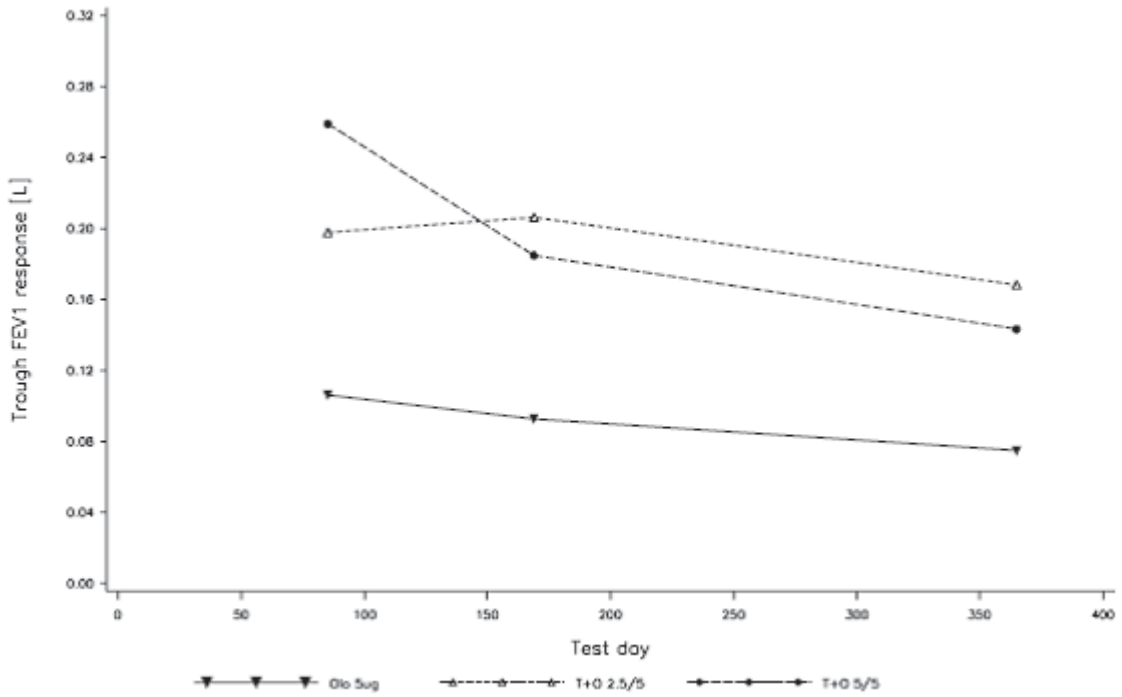
ii)　トラフ FEV_1

投与期間中のトラフ FEV_1 の変化量の時間推移を図 3.13: 2 に示した。

トラフ FEV_1 の平均値（未調整）も FEV_1 $AUC_{0\text{-}3}$ と同様に，52 週間の投与期間を通してオロダテロール 5 µg 群よりも 2 つのチオトロピウム+オロダテロール配合剤群が数値的に高かった。

投与 52 週後のトラフ FEV_1 の変化量の平均値（未調整）は，オロダテロール 5 µg 群の 0.075 L に対して，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群及び 5 µg/ 5 µg 群では，それぞれ 0.168 L 及び 0.143 L であった。

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



Olo 5=olodaterol 5 µg; T+O 2.5/5=Tio+Olo FDC 2.5/5 µg; T+O 5/5=Tio+Olo FDC 5/5 µg
引用元：CTD 5.3.5.1-14_Figure 11.4.1.2: 2

図 3.13: 2　　投与 52 週間のトラフ FEV_1 の変化量の平均値（未調整）の時間推移（FAS）

副次評価項目の記述統計的解析では，全般的にオロダテロール 5 µg 群と比べて，2 つのチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 及び 5 µg/ 5 µg 群で数値的に高い気管支拡張作用がみられ，この結果はその他の有効性評価項目と一貫していた。

(4) 安全性

a)　曝露状況

治験薬の曝露期間を表 3.13: 7 に示した。各投与群の曝露期間の中央値はいずれも 365.0 日間であった。曝露期間の平均値は 2 つのチオトロピウム+オロダテロール配合剤群（2.5 µg/ 5 µg : 359.0 日間，5 µg/ 5 µg : 356.2 日間）と比べてオロダテロール 5 µg 群（320.8 日間）でやや短かったが，これはオロダテロール 5 µg 群で中止例数が多かったことによる（オロダテロール 5 µg 群 : 8 名，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群 : 2 名，5 µg/ 5 µg 群 : 2 名）。

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

表 3.13: 7　　治験薬の曝露期間（治験薬投与した集団）

	Olo 5	T+O 2.5/5	T+O 5/5	Total
Total treated [N (%)]	41 (100.0)	40 (100.0)	41 (100.0)	122 (100.0)
Extent of exposure [days]				
Mean	320.8	359.0	356.2	345.2
SD	105.6	35.0	41.6	70.4
Minimum	5	175	168	5
Median	365.0	365.0	365.0	365.0
Maximum	371	372	372	372
Sum	13154	14361	14604	42119
Extent of exposure [N (%)]				
≤14 Days	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
15 - 42 Days	2 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
43 - 84 Days	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
85 - 126 Days	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
127 - 168 Days	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)	2 (1.6)
169 - 224 Days	1 (2.4)	1 (2.5)	1 (2.4)	3 (2.5)
225 - 280 Days	1 (2.4)	1 (2.5)	0 (0.0)	2 (1.6)
281 - 364 Days	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)	2 (1.6)
≥365 Days	33 (80.5)	38 (95.0)	38 (92.7)	109 (89.3)

Olo 5=olodaterol 5 µg; T+O 2.5/5=Tio+Olo FDC 2.5/5 µg; T+O 5/5=Tio+Olo FDC 5/5 µg
引用元：CTD 5.3.5.1-14_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 3.13: 8 に示した。本治験期間中に発現した有害事象の発現割合及びプロファイルは 3 投与群で同様であった。有害事象を発現した患者数は全体で 98 名（80.3%）であり，各投与群での発現割合は 75.0～85.4%の範囲で同程度であった。有害事象は大半が軽度又は中等度で，高度の有害事象は全体で 8 名（6.6%）に発現し，その発現割合は 3 投与群で同程度であった。治験担当医師が治験薬との因果関係がありと判断した有害事象は全体で 7 名（5.7%）に発現し，オロダテロール 5 µg 群で 2 名（4.9%），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（5.0%），5 µg/ 5 µg 群で 3 名（7.3%）にみられた。治験担当医師が治験薬との因果関係がありと判断した有害事象は，2 名に発現した便秘を除きいずれも 1 名での発現であった。投与中止に至った有害事象は全体で 9 名（7.4%）に発現し，発現患者数は 2 つのチオトロピウム+オロダテロール配合剤（1～2 名）と比べてオロダテロール 5 µg 群（6 名）でやや多かった。死亡はなかった。重篤な有害事象は全体で 14 名（11.5%）に発現し，オロダテロール 5 µg 群で 2 名，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群で 5 名（12.2%），5 µg/ 5 µg 群で 3 名（7.3%）であった。

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

表 3.13: 8　　有害事象の要約（治験薬投与した集団）

	Olo 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	41	(100.0)	40	(100.0)	41	(100.0)	122	(100.0)
Patients with any AE	33	(80.5)	30	(75.0)	35	(85.4)	98	(80.3)
Patients with severe AEs	3	(7.3)	3	(7.5)	2	(4.9)	8	(6.6)
Patients with investigator defined drug-related AEs	2	(4.9)	2	(5.0)	3	(7.3)	7	(5.7)
Patients with other significant AEs (according to ICH E3)	3	(7.3)	1	(2.5)	2	(4.9)	6	(4.9)
Patients with AEs leading to discontinuation of trial drug	6	(14.6)	1	(2.5)	2	(4.9)	9	(7.4)
Patients with significant AEs (pre-specified events)[1)]	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Patients with serious AEs	5	(12.2)	6	(15.0)	3	(7.3)	14	(11.5)
Fatal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Immediately life-threatening	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Disability/incapacity	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Required hospitalisation	5	(12.2)	6	(15.0)	3	(7.3)	14	(11.5)
Prolonged hospitalisation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Congenital anomaly	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Other	1	(2.4)	0	(0.0)	1	(2.4)	2	(1.6)

Olo 5=olodaterol 5 µg; T+O 2.5/5=Tio+Olo FDC 2.5/5 µg; T+O 5/5=Tio+Olo FDC 5/5 µg

1）　本治験では，同一血液検体で AST 及び／又は ALT が基準範囲上限の 3 倍以上，かつ総ビリルビンが基準範囲上限の 2 倍以上の上昇が認められた場合に，重要な有害事象と定義

引用元：CTD 5.3.5.1-14_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いずれかの投与群で 2 名以上に認められた有害事象を表 3.13: 9 に示した。発現したすべての有害事象の一覧は表 3.13: 11 に示した。

有害事象の発現割合は全体で 80.3%であり，発現割合が高かった有害事象は器官別大分類では「感染症及び寄生虫症」で 52.5%，次いで「呼吸器，胸郭及び縦隔障害」の 27.9%及び「胃腸障害」の 26.2%であった。基本語では，鼻咽頭炎（32.0%），COPD（18.0%），気管支炎（11.5%）及び便秘（6.6%）の発現が多かった。その他の有害事象（基本語）の発現割合は 5%未満であった。

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

表 3.13: 9　治験薬投与期間中にいずれかの投与群で 2 名以上に認められた有害事象（治験薬投与した集団）

System organ class/ Preferred term	Olo 5 N (%)	T+O 2.5/5 N (%)	T+O 5/5 N (%)	Total N (%)
Number of patients	41 (100.0)	40 (100.0)	41 (100.0)	122 (100.0)
Total with adverse events	33 (80.5)	30 (75.0)	35 (85.4)	98 (80.3)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	21 (51.2)	21 (52.5)	22 (53.7)	64 (52.5)
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	17 (41.5)	11 (27.5)	11 (26.8)	39 (32.0)
Bronchitis（気管支炎）	3 (7.3)	5 (12.5)	6 (14.6)	14 (11.5)
Gastroenteritis（胃腸炎）	0 (0.0)	3 (7.5)	2 (4.9)	5 (4.1)
Pharyngitis（咽頭炎）	1 (2.4)	3 (7.5)	2 (4.9)	6 (4.9)
Oral herpes（口腔ヘルペス）	0 (0.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
Infected dermal cyst（感染性皮膚嚢腫）	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (4.9)	3 (2.5)
Pneumonia（肺炎）	2 (4.9)	0 (0.0)	1 (2.4)	3 (2.5)
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	2 (4.9)	1 (2.5)	1 (2.4)	4 (3.3)
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	2 (4.9)	4 (10.0)	3 (7.3)	9 (7.4)
Hyperuricaemia（高尿酸血症）	0 (0.0)	2 (5.0)	2 (4.9)	4 (3.3)
Vascular disorders（血管障害）	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (4.9)	3 (2.5)
Hypertension（高血圧）	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.9)	2 (1.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭及び縦隔障害）	9 (22.0)	11 (27.5)	14 (34.1)	34 (27.9)
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	6 (14.6)	7 (17.5)	9 (22.0)	22 (18.0)
Rhinitis allergic（アレルギー性鼻炎）	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (4.9)	3 (2.5)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	14 (34.1)	7 (17.5)	11 (26.8)	32 (26.2)
Constipation（便秘）	3 (7.3)	1 (2.5)	4 (9.8)	8 (6.6)
Abdominal pain upper（上腹部痛）	2 (4.9)	1 (2.5)	1 (2.4)	4 (3.3)
Diarrhoea（下痢）	2 (4.9)	1 (2.5)	1 (2.4)	4 (3.3)
Gastritis（胃炎）	2 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	4 (9.8)	3 (7.5)	6 (14.6)	13 (10.7)
Eczema（湿疹）	0 (0.0)	2 (5.0)	2 (4.9)	4 (3.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系及び結合組織障害）	4 (9.8)	6 (15.0)	5 (12.2)	15 (12.3)
Back pain（背部痛）	1 (2.4)	2 (5.0)	2 (4.9)	5 (4.1)
Musculoskeletal stiffness（筋骨格硬直）	0 (0.0)	2 (5.0)	1 (2.4)	3 (2.5)
Periarthritis（関節周囲炎）	0 (0.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
Spinal osteoarthritis（変形性脊椎症）	1 (2.4)	2 (5.0)	0 (0.0)	3 (2.5)
Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害）	2 (4.9)	0 (0.0)	1 (2.4)	3 (2.5)
Benign prostatic hyperplasia（良性前立腺肥大症）	2 (4.9)	0 (0.0)	1 (2.4)	3 (2.5)

Olo 5=olodaterol 5 µg; T+O 2.5/5=Tio+Olo FDC 2.5/5 µg; T+O 5/5=Tio+Olo FDC 5/5 µg
MedDRA version 16.1
引用元：CTD 5.3.5.1-14_Table 12.2.2: 1

iii) 高度の有害事象

治験薬投与下で発現した高度の有害事象は全体で 8 名（6.6%）にみられた（オロダテロール 5 µg 群：3 名，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群：3 名，5 µg/ 5 µg 群：2 名）。最もよくみられた高度の有害事象は COPD であった（それぞれ 2 名，2 名，1 名）。その他の高度の有害事象はすべて各 1 名での発現であり，オロダテロール 5 µg 群の細菌性肺炎及び肺の悪性新生

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

物，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群の急性心筋梗塞，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 群の急性心不全及び慢性心不全であった。治験担当医師により治験薬と因果関係がありと判断された高度の有害事象はなかった。

iv)　治験薬と因果関係が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がありと判断した有害事象を表 3.13: 11 に示した。

本治験で治験担当医師が治験薬と因果関係がありと判断した有害事象は，全体で 7 名（5.7%）に発現した（オロダテロール 5 μg 群：2 名，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群：2 名，5 μg/ 5 μg 群：3 名）。全体で 2 名に発現した便秘を除きいずれも各 1 名での発現であった。

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

死亡

本治験では死亡はなかった。

重篤な有害事象

重篤な有害事象は全体で 14 名（11.5%）に発現した（オロダテロール 5 μg 群：5 名，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群：6 名，5 μg/ 5 μg 群：3 名）。いずれも入院によるものであったが，このうち 2 件（肺の悪性新生物及び慢性心不全）は治験担当医師にその他の医学的に重要な疾患とも判断された。最もよくみられた重篤な有害事象は COPD であり，全体で 7 名報告され，各投与群で同程度の発現数であった（オロダテロール 5 μg 群：2 名，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群：3 名，5 μg/ 5 μg 群：2 名）。他の重篤な有害事象はいずれも 1 名での発現であった。

重篤な有害事象のうちオロダテロール 5 μg 群の 1 名に発現した間質性肺疾患のみが治験薬との因果関係がありと判断された（被験者番号：2802）。この患者は間質性肺炎を治験開始時から合併しており，治験担当医師は本事象を「間質性肺炎の増悪」と報告し，本増悪を最終的に因果関係ありと判断した。本事象は，未知で重篤な副作用に該当し，治験依頼者の安全管理部によりキーコードが開鍵された。本症例の経過を以下に示した。

治験終了時までに回復に至らなかった重篤な有害事象で，オロダテロール 5 μg 群の 2 名（間質性肺疾患及び肺の悪性新生物）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 1 名（慢性心不全）は，経過観察十分と判断された。

スクリーニング期及び後観察期に発現した重篤な有害事象はなかったが，治験終了後に 2 件の重篤な有害事象がみられた（治験終了 175 日後に発現した肺の悪性新生物及び治験終了 137 日後に発現した COPD）。

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

患者 2802 の経過：

被験者番号 2802（75 歳男性）は，治験参加時に間質性肺炎，高血圧，骨粗鬆症に罹患していた。[redacted] 年 4 月 9 日，治験薬の投与が開始された。[redacted] 月 [redacted] 日（投与 129 日）経皮的動脈酸素飽和度の低下がみられた。胸部 X-P 検査の結果，気管支炎の診断にて 4 日間クラリシッド錠 200 mg 投与となった。この気管支炎（軽度）は，治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。[redacted] 月 [redacted] 日（投与 164 日），気管支炎の経過を確認するために患者は来院した。胸部 X-P 検査の結果，間質性肺炎の悪化と診断された。初期判断では，治験担当医師は本事象は偶発的な感染によるものであり，治験薬との因果関係はないと判断したが，治験は中止された。翌日の [redacted] 月 [redacted] 日，患者は入院となり治療が開始された。その翌日の胸部 CT 検査では，両肺に比較的強い気腫性変化を認め，下葉レベルでは間質性変化を強く認め，間質性肺炎・肺線維症と考えられると診断された。入院中に，リハビリテーション（在宅酸素療法導入に伴う準備）が実施された。10 月 11 日，症状が改善し，患者は退院した。在宅酸素療法が導入された。退院後，患者は症状チェックのため定期的に来院した。翌年* 年 2 月 12 日，治験担当医師は本事象と治験薬との関連を「あり」と変更した。理由は，治験薬との時間的相関，併用治療が原因の可能性が低いことからであった。これに伴い，間質性肺炎が未知で重篤な副作用に分類され，2 月 22 日に BI 社の治験薬安全管理部で治験薬のキーコードが開鍵された。3 月 27 日，間質性肺炎の状態は著変なく，治験としての追跡は終了された。同日の X-P 検査で左下葉上部に影が認められており，4 月 24 日に肺癌と診断され，治験終了後の SAE 報告として報告された。治験責任医師は，本事象は潜在的な間質性肺炎に合併したと考えるのが妥当であり，肺癌と治験薬との因果関係はなしと判断した。

その他の重要な有害事象

ICH E3 の基準による「他の重要な有害事象」は，全体で 6 名（4.9%）に 7 件（オロダテロール 5 µg 群：3 名 4 件［食欲減退，不安／心房細動，COPD］，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群：1 名 1 件［COPD］，5 µg/ 5 µg 群：2 名 2 件［バセドウ病，COPD］）発現し，いずれも投与中止に至った非重篤な有害事象であった。各投与群 1 名に発現した COPD を除きいずれも全体で 1 名でのみでの報告であり，いずれも治験担当医師は治験薬との因果関係なしと判断した。4 名で治療を要し，2 名に対しては治療はなされなかった。バセドウ病を除きすべて消失した。本治験で定義した重要な有害事象（同一血液検体で ALT 及び／又は AST が基準値上限 3 倍以上，かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上）の発現はなかった。

投与中止に至った有害事象

本治験で投与中止に至った有害事象を表 3.13: 10 に示した。

本治験で投与中止に至った有害事象は全体で 9 名（7.4%）に発現した（オロダテロール 5 µg 群：6 名，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群：1 名，5 µg/ 5 µg 群：2 名）。各投与群に共通してみられたものは各1名にみられたCOPDで，その他の投与中止に至った有害事象は，いずれも全体で各 1 名にのみ発現した。

*：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

オロダテロール 5 μg 群に発現した間質性肺疾患は治験担当医師に治験薬と因果関係がありと判断されたが，その他の投与中止に至った有害事象は治験薬との因果関係はなしと判断された。投与中止に至った有害事象のうち 3 件が重篤な有害事象として報告された（肺の悪性新生物，間質性肺疾患及び胆管結石）。

投与中止に至った有害事象の発現時期は多様であり，治験薬投与開始から発現時期までの期間に明らかな傾向はみられなかった。

表 3.13: 10　　投与中止に至った有害事象（治験薬投与した集団）

	Olo 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	41	(100.0)	40	(100.0)	41	(100.0)	122	(100.0)
Total with adverse events leading to treatment discontinuation	6	(14.6)	1	(2.5)	2	(4.9)	9	(7.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)（良性，悪性及び詳細不明の新生物［嚢胞及びポリープを含む］）	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Endocrine disorders（内分泌障害）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Basedow's disease（バセドウ病）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Metabolism and nutrition disorders（代謝及び栄養障害）	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Decreased appetite（食欲減退）	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Psychiatric disorders（精神障害）	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Anxiety（不安）	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Cardiac disorders（心臓障害）	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Atrial fibrillation（心房細動）	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭及び縦隔障害）	2	(4.9)	1	(2.5)	1	(2.4)	4	(3.3)
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	1	(2.4)	1	(2.5)	1	(2.4)	3	(2.5)
Interstitial lung disease（間質性肺疾患）	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Hepatobiliary disorders（肝胆道系障害）	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Bile duct stone（胆管結石）	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)

Olo 5=olodaterol 5 μg; T+O 2.5/5=Tio+Olo FDC 2.5/5 μg; T+O 5/5=Tio+Olo FDC 5/5 μg
MedDRA version 16.1
引用元：CTD 5.3.5.1-14_Table 12.2.2.3: 1

d)　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（血液学的検査，生化学検査及び尿検査）の治験薬の投与前後の変動で，いずれの投与群の臨床検査項目に臨床的に関連のある傾向はみられなかった。

バイタルサイン（血圧，脈拍数）の治験薬の投与前後の変動で，いずれの投与群も臨床的にも関連のある傾向はみられなかった。12 誘導心電図では，52 週間の投与期間中の QTcF，心拍数，PR 及び QRS の変化量の平均値に明らかな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

3)　まとめ

本治験の性格上, 本治験のみからの結論はなく, 日本人 COPD 患者における長期安全性は 1237.5 試験及び 1237.6 試験との併合解析により評価する。本治験では全般的に，日本人 COPD 患者におけるチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg /5 μg，5 μg /5 μg 及びオロダテロール 5 μg の安全性に問題はなかった。有効性の記述統計的解析では，52 週間の投与期間で一貫して，オロダテロール 5 μg 群と比較してチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg /5 μg 群，5 μg /5 μg 群で FEV_1 AUC_{0-3} の変化量及びトラフ FEV_1 の変化量が大きかった。

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

表 3.13: 11　　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.22）

	Olo 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	41	(100.0)	40	(100.0)	41	(100.0)	122	(100.0)
Total with adverse events	33	(80.5)	30	(75.0)	35	(85.4)	98	(80.3)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	21	(51.2)	21	(52.5)	22	(53.7)	64	(52.5)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	17	(41.5)	11	(27.5)	11	(26.8)	39	(32.0)
Bronchitis (気管支炎)	3	(7.3)	5	(12.5)	6	(14.6)	14	(11.5)
Gastroenteritis (胃腸炎)	0	(0.0)	3	(7.5)	2	(4.9)	5	(4.1)
Pharyngitis (咽頭炎)	1	(2.4)	3	(7.5)	2	(4.9)	6	(4.9)
Oral herpes (口腔ヘルペス)	0	(0.0)	2	(5.0)	0	(0.0)	2	(1.6)
Infected dermal cyst (感染性皮膚嚢腫)	1	(2.4)	0	(0.0)	2	(4.9)	3	(2.5)
Pneumonia (肺炎)	2	(4.9)	0	(0.0)	1	(2.4)	3	(2.5)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	2	(4.9)	1	(2.5)	1	(2.4)	4	(3.3)
Bronchopneumonia (気管支肺炎)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Cystitis (膀胱炎)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Dacryocystitis (涙嚢炎)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Herpes simplex (単純ヘルペス)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Influenza (インフルエンザ)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Otitis media chronic (慢性中耳炎)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Sepsis (敗血症)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Gingival abscess (歯肉膿瘍)	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Gingivitis (歯肉炎)	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Nasal vestibulitis (鼻前庭炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Onychomycosis (爪真菌症)	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Pneumonia bacterial (細菌性肺炎)	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Skin bacterial infection (皮膚細菌感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Endocrine disorders (内分泌障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Basedow's disease (バセドウ病)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	2	(4.9)	4	(10.0)	3	(7.3)	9	(7.4)
Hyperuricaemia (高尿酸血症)	0	(0.0)	2	(5.0)	2	(4.9)	4	(3.3)
Decreased appetite (食欲減退)	1	(2.4)	1	(2.5)	0	(0.0)	2	(1.6)
Diabetes mellitus (糖尿病)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.4)	2	(1.6)
Type 2 diabetes mellitus (2 型糖尿病)	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Psychiatric disorders (精神障害)	2	(4.9)	1	(2.5)	1	(2.4)	4	(3.3)
Anxiety (不安)	1	(2.4)	1	(2.5)	0	(0.0)	2	(1.6)
Insomnia (不眠症)	1	(2.4)	0	(0.0)	1	(2.4)	2	(1.6)
Nervous system disorders (神経系障害)	0	(0.0)	2	(5.0)	3	(7.3)	5	(4.1)
Dizziness (浮動性めまい)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Hypoaesthesia (感覚鈍麻)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Headache (頭痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Intercostal neuralgia (肋間神経痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Tremor (振戦)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)

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

表 3.13: 11　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.22）（続き）

	Olo 5 µg		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	41	(100.0)	40	(100.0)	41	(100.0)	122	(100.0)
Total with adverse events	33	(80.5)	30	(75.0)	35	(85.4)	98	(80.3)
Eye disorders (眼障害)	1	(2.4)	5	(12.5)	3	(7.3)	9	(7.4)
Asthenopia (眼精疲労)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Blepharitis (眼瞼炎)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Cataract (白内障)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.4)	2	(1.6)
Dry eye (眼乾燥)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Normal tension glaucoma (正常眼圧緑内障)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Allergic keratitis (アレルギー性角膜炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Astigmatism (乱視)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Conjunctival haemorrhage (結膜出血)	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Conjunctivitis allergic (アレルギー性結膜炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	1	(2.4)	2	(5.0)	1	(2.4)	4	(3.3)
Sudden hearing loss (突発難聴)	1	(2.4)	1	(2.5)	0	(0.0)	2	(1.6)
Vertigo positional (頭位性回転性めまい)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Tinnitus (耳鳴)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Cardiac disorders (心臓障害)	1	(2.4)	1	(2.5)	1	(2.4)	3	(2.5)
Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Coronary artery stenosis (冠動脈狭窄)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Aortic valve incompetence (大動脈弁閉鎖不全症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Atrial fibrillation (心房細動)	1	(2.4)	0	(0.0)	1	(2.4)	2	(1.6)
Cardiac failure acute (急性心不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Cardiac failure chronic (慢性心不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Mitral valve incompetence (僧帽弁閉鎖不全症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Tricuspid valve incompetence (三尖弁閉鎖不全症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Vascular disorders (血管障害)	0	(0.0)	1	(2.5)	2	(4.9)	3	(2.5)
Hypertension (高血圧)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.9)	2	(1.6)
Arteriosclerosis (動脈硬化症)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	9	(22.0)	11	(27.5)	14	(34.1)	34	(27.9)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	6	(14.6)	7	(17.5)	9	(22.0)	22	(18.0)
Rhinitis allergic (アレルギー性鼻炎)	1	(2.4)	0	(0.0)	2	(4.9)	3	(2.5)
Nasal dryness (鼻乾燥)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Oropharyngeal discomfort (口腔咽頭不快感)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Pneumothorax (気胸)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Rhinorrhoea (鼻漏)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.4)	2	(1.6)
Asthma (喘息)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Cough (咳嗽)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Dysphonia (発声障害)	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Interstitial lung disease (間質性肺疾患)	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Productive cough (湿性咳嗽)	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Upper respiratory tract inflammation (上気道の炎症)	1	(2.4)	0	(0.0)	1	(2.4)	2	(1.6)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	14	(34.1)	7	(17.5)	11	(26.8)	32	(26.2)
Constipation (便秘)	3	(7.3)	1	(2.5)	4	(9.8)	8	(6.6)
Abdominal pain upper (上腹部痛)	2	(4.9)	1	(2.5)	1	(2.4)	4	(3.3)

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

表 3.13: 11　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.22）（続き）

	Olo 5 µg		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	41	(100.0)	40	(100.0)	41	(100.0)	122	(100.0)
Total with adverse events	33	(80.5)	30	(75.0)	35	(85.4)	98	(80.3)
Diarrhoea (下痢)	2	(4.9)	1	(2.5)	1	(2.4)	4	(3.3)
Gastritis (胃炎)	2	(4.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)
Abdominal discomfort (腹部不快感)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Abdominal distension (腹部膨満)	1	(2.4)	1	(2.5)	0	(0.0)	2	(1.6)
Dental caries (齲歯)	1	(2.4)	1	(2.5)	1	(2.4)	3	(2.5)
Gastrooesophageal reflux disease (胃食道逆流性疾患)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.4)	2	(1.6)
Stomatitis (口内炎)	1	(2.4)	1	(2.5)	0	(0.0)	2	(1.6)
Toothache (歯痛)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Abdominal pain (腹痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Dyspepsia (消化不良)	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Hiatus hernia (裂孔ヘルニア)	1	(2.4)	0	(0.0)	1	(2.4)	2	(1.6)
Inguinal hernia (鼠径ヘルニア)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Large intestine polyp (大腸ポリープ)	1	(2.4)	0	(0.0)	1	(2.4)	2	(1.6)
Nausea (悪心)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Vomiting (嘔吐)	1	(2.4)	0	(0.0)	1	(2.4)	2	(1.6)
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	2	(4.9)	1	(2.5)	0	(0.0)	3	(2.5)
Hepatic function abnormal (肝機能異常)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Bile duct stone (胆管結石)	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Cholecystitis acute (急性胆嚢炎)	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	4	(9.8)	3	(7.5)	6	(14.6)	13	(10.7)
Eczema (湿疹)	0	(0.0)	2	(5.0)	2	(4.9)	4	(3.3)
Acne (ざ瘡)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Eczema asteatotic (皮脂欠乏性湿疹)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.4)	2	(1.6)
Dermatitis (皮膚炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Dermatitis contact (接触性皮膚炎)	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Eczema nummular (貨幣状湿疹)	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Erythema (紅斑)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Nail bed inflammation (爪床の炎症)	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Seborrhoeic dermatitis (脂漏性皮膚炎)	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Solar dermatitis (日光皮膚炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Urticaria (蕁麻疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	4	(9.8)	6	(15.0)	5	(12.2)	15	(12.3)
Back pain (背部痛)	1	(2.4)	2	(5.0)	2	(4.9)	5	(4.1)
Musculoskeletal stiffness (筋骨格硬直)	0	(0.0)	2	(5.0)	1	(2.4)	3	(2.5)
Periarthritis (関節周囲炎)	0	(0.0)	2	(5.0)	0	(0.0)	2	(1.6)
Spinal osteoarthritis (変形性脊椎症)	1	(2.4)	2	(5.0)	0	(0.0)	3	(2.5)
Muscle spasms (筋痙縮)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.4)	2	(1.6)
Arthralgia (関節痛)	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Bursitis (滑液包炎)	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Intervertebral disc disorder (椎間板障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Intervertebral disc protrusion (椎間板突出)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Myalgia intercostal (肋間筋肉痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Rotator cuff syndrome (肩回旋筋腱板症候群)	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	2	(4.9)	1	(2.5)	1	(2.4)	4	(3.3)
Renal impairment (腎機能障害)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Glycosuria (糖尿)	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)

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

表 3.13: 11　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.22）（続き）

	Olo 5 µg		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	41	(100.0)	40	(100.0)	41	(100.0)	122	(100.0)
Total with adverse events	33	(80.5)	30	(75.0)	35	(85.4)	98	(80.3)
Haematuria (血尿)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Hypertonic bladder (緊張性膀胱)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Nephrolithiasis (腎結石症)	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	2	(4.9)	0	(0.0)	1	(2.4)	3	(2.5)
Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症)	2	(4.9)	0	(0.0)	1	(2.4)	3	(2.5)
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	2	(4.9)	1	(2.5)	3	(7.3)	6	(4.9)
Vessel puncture site haemorrhage (血管穿刺部位出血)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Vessel puncture site inflammation (血管穿刺部位炎症)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Face oedema (顔面浮腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Oedema (浮腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Pyrexia (発熱)	1	(2.4)	0	(0.0)	1	(2.4)	2	(1.6)
Thirst (口渇)	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Investigations (臨床検査)	2	(4.9)	3	(7.5)	2	(4.9)	7	(5.7)
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	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Blood creatine phosphokinase increased (血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	1	(2.4)	1	(2.5)	0	(0.0)	2	(1.6)
Glucose urine present (尿中ブドウ糖陽性)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Blood lactate dehydrogenase increased (血中乳酸脱水素酵素増加)	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Drug level increased (薬物濃度増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
White blood cell count increased (白血球数増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	3	(7.3)	4	(10.0)	2	(4.9)	9	(7.4)
Epicondylitis (上顆炎)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Rib fracture (肋骨骨折)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Scratch (引っかき傷)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.4)	2	(1.6)
Skin injury (皮膚損傷)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Tendon rupture (腱断裂)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Arthropod bite (節足動物咬傷)	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Contusion (挫傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Head injury (頭部損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Joint injury (関節損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Laceration (裂傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Ligament sprain (靱帯捻挫)	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Periorbital contusion (眼窩周囲挫傷)	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)

Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 16.1
Stable other¥tb_meddraj_1237.sas 18FEB2014

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

表 3.13: 12　　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 1237.22）

	Olo 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	41	(100.0)	40	(100.0)	41	(100.0)	122	(100.0)
Total with related adverse events	2	(4.9)	2	(5.0)	3	(7.3)	7	(5.7)
Nervous system disorders (神経系障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Tremor (振戦)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	1	(2.4)	1	(2.5)	0	(0.0)	2	(1.6)
Oropharyngeal discomfort (口腔咽頭不快感)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Interstitial lung disease (間質性肺疾患)	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.4)	2	(1.6)
Constipation (便秘)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.4)	2	(1.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Solar dermatitis (日光皮膚炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.8)
Investigations (臨床検査)	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Blood lactate dehydrogenase increased (血中乳酸脱水素酵素増加)	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)

Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 16.1
Stable other¥tb_meddraj_1237.sas 18FEB2014

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

3.14　申請する適応症に関する比較対照試験 1237.20

Randomised, double-blind, placebo-controlled, 6 treatment, 4 period, incomplete cross-over trial to characterise the 24-hour lung function profiles of tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5/ 5 µg, 5/ 5 µg), tiotropium (2.5 µg, 5 µg) and olodaterol (5 µg) (oral inhalation, delivered by the Respimat® Inhaler) after 6 weeks once daily treatment in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [VIVACITO™]［CTD 5.3.5.1-15_試験 1237.20］

1)　試験方法

試験方法の概略を表 3.14: 1 に示した。

表 3.14: 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，吸入用器具レスピマットによる 1 日 1 回 6 週間投与した場合の，チオトロピウム+オロダテロール配合剤（2.5 µg/ 5 µg，5 µg/ 5 µg）の 24 時間 FEV_1-時間プロファイルを検討することであった。副次目的は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤（2.5 µg/ 5 µg，5 µg/ 5 µg）とチオトロピウム単剤（2.5 µg，5 µg）及びオロダテロール単剤（5 µg）の 24 時間 FEV_1-時間プロファイルを比較することと，チオトロピウム+オロダテロール配合剤（2.5 µg/ 5 µg，5 µg/ 5 µg）のほかの肺機能指標（FVC，FRC，IC，TLC，RV*）の 24 時間プロファイルをチオトロピウム単剤（2.5 µg，5 µg）及びオロダテロール単剤（5 µg）との比較により検討することであった。 * FVC; forced vital capacity, FRC; functional residual capacity, IC; inspiratory capacity, TLC; total lung capacity, RV; respiratory volume
試験デザイン	第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，6 群 4 期不完備型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 ・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* ・気管支拡張薬使用後の 1 秒率（FEV_1/FVC）が 70%未満 *ドイツでは，Local での治験実施計画書変更が要求され，気管支拡張薬使用後の FEV_1 の予測値に対する割合が 30%以上 80%未満で実施した。 ・ 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 ・ 肺機能検査測定が可能，かつ，治験期間中の患者日誌の記録が可能，かつ，体プレチスモグラフィ測定が可能（対象となった治験実施施設の検査対象者のみ） ・ 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，ALT 値，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） ・ 喘息の既往。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。 ・ 甲状腺機能亢進症 ・ 発作性頻脈（100 回/分を超える） ・ 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 ・ 1 年以内の心不全による入院 ・ 活動性の結核

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

表 3.14: 1　　試験方法の概略（続き）

対象（続き）	・　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 刺激薬の内服薬又は貼付薬で治療中 ・　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 を超える投与量の経口ステロイド剤で治療中 ・　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 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 ・　妊娠又は授乳中の女性 ・　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） ・　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規定を遵守できない 注意：以下の患者を組み入れる場合は特に注意を要する。 ・　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 ・　カリウム非保持性利尿薬*で治療中 *β 遮断薬は，心選択性 β 遮断薬の投与のみ，COPD 患者での心筋梗塞後予防などを考慮し注意の上投与可能とした。抗コリン作動薬チオトロピウムが悪化させる可能性のある症状・徴候として，狭隅角緑内障，前立腺肥大症，又は膀胱頸部閉塞のある患者に対してチオトロピウムは慎重に使用とした。主に腎排泄の薬として，中等度から高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 50 mL/分以下）のある患者は，チオトロピウム投与時に慎重に観察とした
治験薬	<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 - レスピマット 投与量：2.5 µg/ 5 µg，5 µg/ 5 µg <u>対照薬</u> オロダテロール吸入液 - レスピマット 投与量：5 µg チオトロピウム吸入液 - レスピマット 投与量：2.5 µg，5 µg プラセボ - レスピマット
被験者数	計画時：216 名 登録：259 名，治験薬投与 219 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 各投与期 6 週間 ×4 期 各投与期の間に 3 週間のウォッシュアウト期 治療順序は，4 期クロスオーバーとしてランダム割付けされる

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

表 3.14: 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（スクリーニング期；2～6 週間），Visit 2～9（治験薬投与期；33 週間，各投与期 6 週間［投与期 1～4］，各投与期の間に 3 週間のウォッシュアウト期），及び Visit 10（後観察期；3 週間）からなる。
各治験薬投与日に，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 又は 5 µg/ 5 µg，チオトロピウム 2.5 µg 又は 5 µg，オロダテロール 5 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 3.14: 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 2，4，6，8</td><td>治験薬投与前 30 分，投与後 30 分，1，2，3 時間</td></tr>
<tr><td>Visit 3，5，7，9</td><td>治験薬投与前 30 分，投与後 30 分，1，2，3，4，6，8，10，12，22，23 時間，23 時間 50 分</td></tr>
<tr><td colspan="2">薬物動態用採血</td></tr>
<tr><td>Visit 2，3</td><td>治験薬投与前 15 分，投与後 2，5，7，10，20，30，40 分，1，2，3，6 時間，12 時間（Visit 3 のみ）</td></tr>
<tr><td colspan="2">薬物動態用蓄尿</td></tr>
<tr><td>Visit 2，3</td><td>治験薬投与前 1～0 時間（Visit 2 のみ），投与後 0～6，6～24 時間</td></tr>
<tr><td colspan="2">体プレチスモグラフィ（測定可能な一部の治験実施施設のみ）</td></tr>
<tr><td>Visit 1</td><td>実施可能な患者のみで，可逆性試験前</td></tr>
<tr><td>Visit 2，4，6，8</td><td>治験薬投与前 1 時間</td></tr>
<tr><td>Visit 3，5，7，9</td><td>治験薬投与後 2 時間 30 分，22 時間 30 分</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：投与 6 週後の FEV_1 の $AUC_{0\text{-}24h}$ のベースラインからの変化量
重要な副次評価項目：投与 6 週後の FEV_1 の $AUC_{0\text{-}12h}$，FEV_1 の $AUC_{12\text{-}24h}$ のベースラインからの変化量
副次評価項目：投与 6 週後のトラフ FEV_1，FEV_1 $peak_{0\text{-}3h}$，トラフ FVC，FVC $peak_{0\text{-}3h}$，FVC $AUC_{0\text{-}24h}$，FVC $AUC_{0\text{-}12h}$，FVC $AUC_{12\text{-}24h}$ のベースラインからの変化量
Visit 2 の初回投与時（Day 1）及び Visit 3 の投与 6 週後（Day 43）の血漿中及び尿中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
<u>安全性</u>
有害事象（身体所見を含む），臨床検査，12 誘導心電図，バイタルサイン（脈拍数及び血圧）の発現と傾向及びバイタルサイン（血圧，脈拍数）</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>制限付き最尤法に基づく混合効果反復測定モデル（MMRM）を用いた。モデルには投与群及び投与期を固定効果，患者を変量効果，投与期のベースライン及び患者のベースラインを共変量として含めた。主要な解析では，検証の順序を定めた階層的な仮説構造下で両側検定を行い，全体の第一種の過誤を 5%に保持した。薬物動態パラメータは記述統計により要約した。</td></tr>
<tr><td>目標被験者数の設定根拠</td><td>先行研究である［CTD 5.3.5.4-7_試験 1222.39，CTD 5.3.5.4-8_試験 1222.40，CTD 5.3.5.4-1_試験 1222.24，CTD 5.3.5.4-2_試験 1222.25］に基づき，FEV_1 $AUC_{0\text{-}24}$ の標準偏差（SD）は 190 mL と仮定された。本治験の不完備型ブロックデザインに必要なサンプルサイズを設定するため，式 n = 5*m /3 が用いられた（m は完全なクロスオーバー試験の患者数）。検出力 90%で FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ の投与群間差 60 mL を検出するには，180 名の治験完了例が必要と算出された。36 名の脱落を考慮し，216 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>ベルギー，カナダ，デンマーク，ドイツ，ハンガリー，オランダ，アメリカの計 29 施設</td></tr>
<tr><td>治験実施期間</td><td>2012 年 3 月 27 日～2013 年 8 月 12 日</td></tr>
</table>

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

表 3.14: 2　　試験方法のフローチャート

治験期間	スクリーニング期／run in 期		治験薬投与期															後観察期
			投与期 1				投与期 2				投与期 3				投与期 4			
Visit	0	1	2[15)]	TC	3[14)]		4	TC	5[14)]		6	TC	7[14)]		8	TC	9[14)]	10
Week（累積）	-	-6～-2	-	3	6		9	12	15		18	21	24		27	30	33	36
治験薬投与開始日からの経過（累積）		-42～-14	1	22	43/44		64	85	106/107		127	148	169/170		190	211	232/233	253
治験薬投与開始日からの経過	-	-42～-14	1	22	43		1	22	43		1	22	43		1	22	43	-
(許容範囲，日)[1)]		-	-	± 3	+7[1)]		+7[1)]	± 3	+7[1)]		+7[1)]	± 3	+7[1)]		+7[1)]	± 3	+7[1)]	+2
同意取得[2)]	x																	
薬理遺伝学[3)]			x															
患者背景の確認		x																
既往歴（合併症）		x																
選択／除外基準の確認		x	x															
身体所見		x															x[4)]	x[5)]
バイタルサイン[6)]			x		x		x		x		x		x		x		x	
臨床検査		x			x				x				x				x[4)]	x[5)]
妊娠検査[7)]		x	x				x				x				x			x
12 誘導心電図[8)]		x	x		x		x		x		x		x		x		x[4)]	x[5)]
吸入用器具レスピマットの練習		x	x[9)]				x[9)]				x[9)]				x[9)]			
治験薬の割付け			x															
ウォッシュアウトの確認[10)]		x	x		x		x		x		x		x		x		x	
治験薬の交付			x				x				x				x			
治験薬の回収					x				x				x				x[4)]	
施設での治験薬投与			x		x		x		x		x		x		x		x	
救援治療薬の交付と説明（必要時）	x	x	x		x		x		x		x		x		x		x[4)]	
救援治療薬の回収[11)]		x	x		x		x		x		x		x		x		x	x
Drug accountability の確認[12)]			x		x		x		x		x		x		x		x[4)]	
肺機能検査		x	x		x		x		x		x		x		x		x	
薬物動態（採血）			x		x													
体プレチスモグラフィ検査		x[16)]	x		x		x		x		x		x		x		x	
喫煙状況の確認		x	x				x				x				x		x[4)]	
有害事象の確認		x	x	x	x		x	x	x		x	x	x		x	x	x[4)]	x
併用療法の確認	x	x	x	x	x		x	x	x		x	x	x		x	x	x[4)]	x
治験薬の投与終了					x				x				x				x	
治験の終了																		x

3-week washout　3-week washout　3-week washout

TC；電話連絡

1）治験実施施設は，治験開始時に患者と来院日のスケジュールを決める際は，投与 6 週当日に実施できるよう最大限努力すること。

2）すべての患者から治験参加前（併用薬剤のウォッシュアウトや規定）に，ICH-GCP に従った文書による同意を取得した。

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

3）Visit 2（又は以降の Visit）の未特定の薬理遺伝学検査への同意を取得した患者から 1 検体を採血した。薬理遺伝学検査への協力は治験参加の必要要件ではなかった。
4）患者が治験薬投与期間中に中止し全 Visit を完了しなかった場合など，治験参加が終了した場合はいつでも実施することとした。
5）Visit 9（又は中止 Visit）で所見のあった場合のみ実施することとした。
6）バイタルサインは，肺機能検査前に座位で実施することとし，肺機能検査（治験薬投与前 30 分及び投与後 2 及び 3 時間）前に少なくとも 5 分休憩後に測定した。心電図は治験薬投与後 50 分休憩後に測定することとした。
7）妊娠可能な女性では，Visit 1 では血清検査，Visit 2，4，6，8 及び 10 では尿検査で妊娠検査を実施した。
8）12 誘導心電図は，全患者で，スクリーニング時（Visit 1），Visits 2～9 の治験薬投与前 40 分及び治験薬投与後 50 分に実施した。
9）患者はレスピマット吸入器の使用の指導を受けた（プラセボの吸入は行わなかった）。
10）肺機能検査前併用制限薬の注意喚起のため，Visit 1～9 の来院 2 日前に電話連絡をした。また，正確な治験薬投与時間の注意喚起のため，Visit 3，5，7 及び 9 の来院前日に電話連絡をした。
11）治験及び遅くとも後観察期（Visit 10）内に処方された救援治療薬の回収。
12）処方された救援治療薬及びイプラトロピウム使用（該当する場合）の服薬確認及び治験薬の服薬状況の確認。
13）体プレチスモグラフィ測定の設備がある治験実施施設では体プレチスモグラフィのサブスタディを実施した。これらの実施施設ではすべての患者にサブスタディ参加への同意の機会が与えられた。
14）薬物動態（Visit 3 のみ），肺機能検査及び体プレチスモグラフィ（特定の治験実施施設のみ）実施のための一泊の滞在。Visits 3，5，7，及び 9 では，患者は治験実施施設（又は施設の近隣のホテル）で一泊した。したがってこれらの Visit は 1 日目及び 2 日目を含む。
15）薬物動態の尿検体採取など夜間を通じた検査があり，翌朝に治験実施施設に戻ることとし，宿泊入院は不要とした。

引用元：CTD 5.3.5.1-15_Table 9.5: 1

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

同意した患者 259 名のうち，219 名（男性 129 名，女性 90 名）が本治験に組み入れられ，治験薬の投与を受けた。治験薬投与を受けた患者のうち 193 名（88.1%）が 4 期すべてで治験薬投与を受け治験を終了した。

表 3.14: 3 被験者の内訳

	プラセボ N (%)	オロダテロール 5 µg N (%)	チオトロピウム		チオトロピウム+オロダテロール配合剤		計 N (%)[a)]
			2.5 µg N (%)	5 µg N (%)	2.5 µg/ 5 µg N (%)	5 µg/ 5 µg N (%)	
同意取得							259
登録・割付け	138	138	137	138	136	139	219
治験薬投与	138 (100)	138 (100)	137 (100)	138 (100)	136 (100)	139 (100)	219 (100)
治験薬投与完了 [b)]	130 (94.2)	136 (98.6)	135 (98.5)	135 (97.8)	135 (99.3)	138 (99.3)	193 (88.1)
治験薬投与中止 [c)]	8 (5.8)	2 (1.4)	2 (1.5)	3 (2.2)	1 (0.7)	1 (0.7)	
有害事象	6 (4.3)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	
有害事象：原疾患の悪化	4 (2.9)	0	1 (0.7)	0	0	0	
有害事象：他の疾患の悪化	1 (0.7)	0	0	0	0	0	
有害事象：その他	1 (0.7)	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	
効果不十分	1 (0.7)	0	0	0	0	0	
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	0	0	0	
追跡不能	1 (0.7)	0	0	0	0	0	
同意撤回	0	0	0	0	1 (0.7)	0	
その他	0	0	1 (0.7)	2 (1.4)	0	1 (0.7)	

a）本治験は不完備型クロスオーバー試験であるため，患者総数（計）は各投与の患者数の合計ではない。
b）割り付けられた投与順で全投与期の治験薬投与を完了した患者。
c）治験担当医師により報告された治験薬投与中止理由。
引用元：CTD 5.3.5.1-15_Table 10.1: 1

b) 治験実施計画書からの逸脱

患者 21 名（9.6%）に重大な治験実施計画書からの逸脱があった。最も多かった逸脱理由は「治験期間中の禁止された薬剤の使用」であった。3 件の「重大な GCP 違反」はすべて，治験分担医師が検査実施のための規定された適切な研修を受けていなかったが実施の権限を与えられたものであった。患者の人権，安全性及びデータの信頼性は確保されていた。

c) 解析対象集団

治験薬投与を受けた全患者（219 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，主要評価項目のベースライン値の欠測又は投与 6 週の測定がなかった 7 名を除く 212 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全患者（219 名）を薬物動態解析

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

対象集団に含めた。体プレチスモグラフィ検査を実施した患者 143 名（65.3%）をサブスタディの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, 男性が 58.9%, 白人が 99.1%であり , 年齢は平均 61.1 歳, 身長は平均 170.2 cm, 体重は平均 79.3 kg，BMI は平均 27.3 kg/m^2 で，COPD の罹病期間は平均 7.8 年であった。

治験薬の服薬率は，服薬率が 80%以上の患者が 92%以上と高かった（80~100%の患者の割合：92.0%～99.3%）。

表 3.14: 4　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（治験薬を投与した集団）

	計
患者数 [N (%)]	219 (100.0)
性別 [N (%)]	
男性	129 (58.9)
女性	90 (41.1)
年齢 [歳]	
平均値	61.1
SD	7.7
人種 [N (%)]	
アジア人	2 (　0.9)
白人	217 (99.1)
身長 [cm]	
平均値	170.2
SD	9.3
体重 [kg]	
平均値	79.3
SD	19.4
BMI [kg/m^2]	
平均値	27.3
SD	5.9
飲酒 [N (%)]	
非飲酒者	64 (29.2)
飲酒者-影響のない程度	155 (70.8)
飲酒者-影響を与える可能性を含む	0
喫煙 [N (%)]	
非喫煙者	0
元喫煙者	82 (37.4)
喫煙者	137 (62.6)
喫煙歴 [pack-years]	
平均値	44.4
SD	19.5
罹病期間 [年]	
平均値	7.8
SD	5.8
最小値	0.0
中央値	6.2
最大値	37.5
罹病期間 [N (%)]	
1 年未満	12 (　5.5)
1～10 年未満	139 (63.5)

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

表 3.14: 5　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（治験薬を投与した集団）（続き）

	計
10～20 年未満	57 (26.0)
20 年以上	11 (　5.0)

引用元：CTD 5.3.5.1-15_Table 11.2.1: 1, Table 15.1.4: 1～2 より作成

表 3.14: 6　スクリーニング時の肺機能検査値（気管支拡張薬投与後，治験薬を投与した集団）

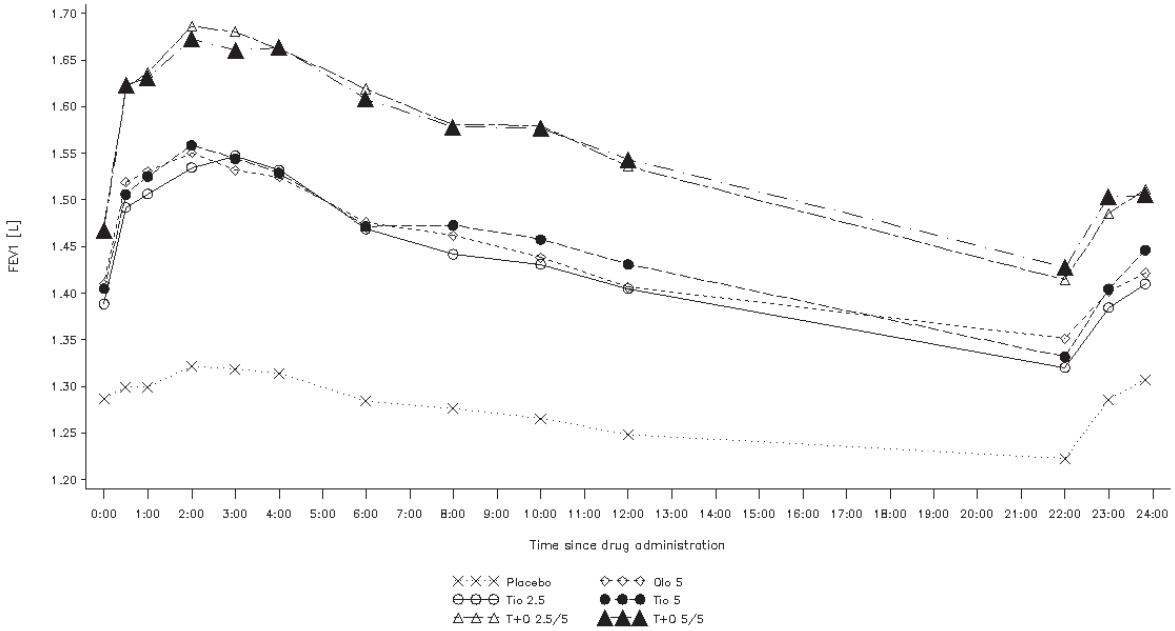
	計
患者数	219 (100.0)
FEV_1 [L]	
平均値	1.553
SD	0.487
% predicted normal[a)] FEV_1,	
平均値	54.0
SD	13.022
GOLD 分類 [N (%)]	
GOLD I：≥80% of predicted normal	0
GOLD II：50 to <80% of predicted normal	139 (63.5)
GOLD III：30 to <50% of predicted normal	75 (34.2)
GOLD IV：<30% of predicted normal	5 (　2.3)
FEV_1 [L] change from pre-bronchodilator	
平均値	0.193
SD	0.151
FEV_1 [% change from pre-bronchodilator]	
平均値	15.903
SD	12.832
FVC [L]	
平均値	3.288
SD	0.936
FEV_1/FVC [%]	
平均値	48.0
SD	10.9

サルブタモール 400 μg 吸入 10～45 分後
a）ECSC の予測式に基づく
引用元：CTD 5.3.5.1-15_Table 11.2.4: 2

(2) 有効性

有効性の主要評価項目である投与 6 週後の FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ のベースラインからの変化量で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg は，プラセボ，オロダテロール 5 μg 及びチオトロピウム 5 μg に対し，それぞれ統計的に有意に大きく（p<0.0001），2.5 μg/ 5 μg でもプラセボ，オロダテロール及びチオトロピウムに対し，それぞれ統計的に有意に大きかった（p<0.0001）。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg では，プラセボ，オロダテロール 5 μg，チオトロピウム 5 μg に対し，それぞれ，0.280 L，0.115 L 及び 0.110 L 増加した。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg では，プラセボ，オロダテロール 5 μg 及びチオトロピウム 2.5 μg に対し，それぞれ，0.277 L，0.111 L 及び 0.124 L 増加した。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg では，チオトロピウム 5 μg に対しても統計的に有意に増加した（0.107 L，p<0.0001）。

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



Olo：オロダテロール，Tio：チオトロピウム，T+O：チオトロピウム+オロダテロール配合剤
投与及び投与期を固定効果，患者を変量効果，投与期のベースライン及び患者のベースラインを共変量とした混合効果反復測定モデル（MMRM）に基づく
混合効果反復測定モデル（MMRM）に寄与した患者数：プラセボ 132 名，オロダテロール 5 µg 136 名，チオトロピウム 2.5 µg 136 名，チオトロピウム 5 µg 135 名，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 135 名，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 138 名
共通の患者のベースライン平均[L] (SE)：1.301 (0.030)
引用元：CTD 5.3.5.1-15_Figure 11.4.1: 1

図 3.14: 1　　投与 6 週の投与後 24 時間の FEV_1（治験薬投与した集団）

表 3.14: 7　　投与 6 週の FEV_1 AUC_{0-24h} のベースラインからの変化量（FAS）

投与群	N[a)]	ベースラインからの変化量 調整[b)] 平均値 [L] (SE)
プラセボ	132	-0.037 (0.014)
オロダテロール 5 µg	136	0.129 (0.013)
チオトロピウム 2.5 µg	136	0.117 (0.013)
チオトロピウム 5 µg	135	0.133 (0.014)
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg	135	0.241 (0.014)
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg	138	0.244 (0.013)

共通の患者のベースライン平均[L] (SE)：1.301 (0.030)
a)　投与 6 週に測定可能であった患者数
b)　投与及び投与期を固定効果，患者を変量効果，投与期のベースライン及び患者のベースラインを共変量とした混合効果反復測定モデル（MMRM）に基づく
引用元：CTD 5.3.5.1-15_Table 11.4.1.1.1: 1

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

表 3.14: 8　　投与6週の FEV_1 AUC_{0-24h} のベースラインからの変化量（投与群間の差）（FAS）

	投与群間の差		
比較投与群	調整 [a] 平均値の差 (SE)	95%信頼区間	p 値
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 対プラセボ	0.280 (0.014)	(0.252, 0.309)	<.0001
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 対オロダテロール 5 µg	0.115 (0.014)	(0.087, 0.143)	<.0001
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 対チオトロピウム 5 µg	0.110 (0.014)	(0.082, 0.139)	<.0001
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 対プラセボ	0.277 (0.015)	(0.249, 0.306)	<.0001
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 対オロダテロール 5 µg	0.111 (0.014)	(0.083, 0.140)	<.0001
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 対チオトロピウム 2.5 µg	0.124 (0.014)	(0.096, 0.152)	<.0001
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 対チオトロピウム 5 µg[b]	0.107 (0.014)	(0.079, 0.136)	<.0001

a）　投与及び投与期を固定効果，患者を変量効果，投与期のベースライン及び患者のベースラインを共変量とした混合効果反復測定モデル（MMRM）に基づく
b）　この仮説検定は EU のための追加解析の一部（EU ではチオトロピウム 5 µg が市販されているため必要）
引用元：CTD 5.3.5.1-15_Table 11.4.1.1.1: 2

重要な副次評価項目である投与 6 週後の FEV_1 AUC_{0-12h} のベースラインからの変化量は，主要評価項目の結果を支持する結果であった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg は，プラセボ，オロダテロール 5 µg 及びチオトロピウム 5 µg に対し，それぞれ，0.319 L，0.126 L 及び 0.119 L 増加した（p<0.0001）。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg では，プラセボ, オロダテロール 5 µg 及びチオトロピウム 2.5 µg に対し, それぞれ, 0.323 L, 0.131 L 及び 0.139 L 増加した（p<0.0001）。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg では，チオトロピウム 5 µg に対しても統計的に有意に増加した（0.124 L，p<0.0001）。

重要な副次評価項目である投与 6 週後の FEV_1 AUC_{12-24h} のベースラインからの変化量は，主要評価項目の結果を支持する結果であった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg は，プラセボ，オロダテロール 5 µg 及びチオトロピウム 5 µg に対し，それぞれ，0.243 L，0.103 L 及び 0.102 L 増加した（p<0.0001）。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg では，プラセボ，オロダテロール 5 µg 及びチオトロピウム 2.5 µg に対し，それぞれ，0.232 L，0.093 L 及び 0.110 L 増加した（p<0.0001）。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg では，チオトロピウム 5 µg に対しても統計的に有意に増加した（0.091 L，p<0.0001）。

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

表 3.14: 9　投与 6 週の FEV_1 AUC_{0-12h} 及び FEV_1 AUC_{12-24h} のベースラインからの変化量（FAS）

投与群	N[a)]	FEV_1 AUC_{0-12h} ベースラインからの変化量 調整[b)] 平均値 (SE)	FEV_1 AUC_{12-24h} ベースラインからの変化量 調整[b)] 平均値 (SE)
プラセボ	132	-0.013 (0.015)	-0.060 (0.014)
オロダテロール 5 µg	136	0.179 (0.015)	0.079 (0.013)
チオトロピウム 2.5 µg	136	0.171 (0.015)	0.062 (0.013)
チオトロピウム 5 µg	135	0.186 (0.015)	0.081 (0.014)
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg	135	0.310 (0.015)	0.172 (0.014)
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg	138	0.305 (0.015)	0.182 (0.013)

共通の患者のベースライン平均[L] (SE)：　1.301 (0.030)

a)　投与 6 週に測定可能であった患者数

b)　投与及び投与期を固定効果，患者を変量効果，投与期のベースライン及び患者のベースラインを共変量とした混合効果反復測定モデル（MMRM）に基づく

引用元：CTD 5.3.5.1-15_Table 11.4.1.2.1: 1

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

表 3.14: 10　投与 6 週の FEV_1 AUC_{0-12h} 及び FEV_1 AUC_{12-24h} のベースラインからの変化量（投与群間の差）（FAS）

比較投与群	投与群間の差 調整 [a] 平均値の差 (SE)	95%信頼区間	p 値
FEV_1 AUC_{0-12h}			
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 対プラセボ	0.319 (0.015)	(0.289, 0.349)	<.0001
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 対オロダテロール 5 μg	0.126 (0.015)	(0.096, 0.156)	<.0001
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 対チオトロピウム 5 μg	0.119 (0.015)	(0.089, 0.149)	<.0001
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 対プラセボ	0.323 (0.015)	(0.293, 0.354)	<.0001
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 対オロダテロール 5 μg	0.131 (0.015)	(0.101, 0.161)	<.0001
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 対チオトロピウム 2.5 μg	0.139 (0.015)	(0.109, 0.169)	<.0001
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 対チオトロピウム 5 μg	0.124 (0.015)	(0.093, 0.154)	<.0001
FEV_1 AUC_{12-24h}			
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 対プラセボ	0.243 (0.015)	(0.212, 0.273)	<.0001
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 対オロダテロール 5 μg	0.103 (0.015)	(0.074, 0.133)	<.0001
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 対チオトロピウム 5 μg	0.102 (0.015)	(0.072, 0.132)	<.0001
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 対プラセボ	0.232 (0.015)	(0.201, 0.262)	<.0001
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 対オロダテロール 5 μg	0.093 (0.015)	(0.063, 0.123)	<.0001
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 対チオトロピウム 2.5 μg	0.110 (0.015)	(0.080, 0.140)	<.0001
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 対チオトロピウム 5 μg	0.091 (0.015)	(0.061, 0.121)	<.0001

a) 投与及び投与期を固定効果，患者を変量効果，投与期のベースライン及び患者のベースラインを共変量とした混合効果反復測定モデル（MMRM）に基づく

引用元：CTD 5.3.5.1-15_Table 11.4.1.2.1: 2

FEV_1 $peak_{0-3h}$ 及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の 24 時間 FEV_1 プロファイルに関するさらなる知見が得られた。投与 6 週後の $FEV_{1\ peak0-3h}$ のベースラインからの変化量で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg は，プラセボ，オロダテロール 5 μg 及びチオトロピウム 5 μg に対し，それぞれ，0.338 L，0.120 L 及び 0.111 L 増加した（p<0.0001）。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg では，プラセボ，オロダテロール 5 μg 及びチオトロピウム 2.5 μg に対し，それぞれ，0.350 L，0.131 L 及び 0.132 L 増加した（p<0.0001）。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg では，チオトロピウム 5 μg に対しても統計的に有意に増加した（0.122 L，p<0.0001）。

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

投与 6 週後のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg は，プラセボ，オロダテロール 5 μg 及びチオトロピウム 5 μg に対し，それぞれ，0.207 L，0.092 L 及び 0.079 L 増加した（p<0.0001）。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg では，プラセボ，オロダテロール 5 μg 及びチオトロピウム 2.5 μg に対し，それぞれ，0.201 L，0.086 L 及び 0.101 L 増加した（p<0.0001）。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg では，チオトロピウム 5 μg に対しても統計的に有意に増加した（0.073 L，p<0.0001）。

FVC での結果は FEV_1 の結果を支持した。投与 6 週後の FVC $AUC_{0\text{-}24h}$ のベースラインからの変化量で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg は，プラセボ，オロダテロール 5 μg 及びチオトロピウム 5 μg に対し，それぞれ，0.433 L，0.210 L 及び 0.177 L 増加した（p<0.0001）。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg では，プラセボ，オロダテロール 5 μg 及びチオトロピウム 2.5 μg に対し，それぞれ，0.396 L，0.173 L 及び 0.159 L 増加した（p<0.0001）。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg では，チオトロピウム 5 μg に対しても統計的に有意に増加した（0.140 L，p<0.0001）。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤の FRC 及び他の肺容量測定関連の指標（RV，TLC，IC）への影響を評価するために，部分集団で治験薬投与後 2.5 時間及び 22.5 時間に体プレチスモグラフィ検査を実施した。投与 6 週後の治験薬投与後 2.5 時間の FRC ベースラインからの変化量で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg は，プラセボ，オロダテロール 5 μg 及びチオトロピウム 5 μg に対し，それぞれ，-0.495 L（95%信頼区間：-0.384～-0.606），-0.112 L（-0.003～-0.221）及び-0.116 L（-0.009～-0.224）変化（改善）した。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg では，プラセボ，オロダテロール 5 μg 及びチオトロピウム 2.5 μg に対し，それぞれ，-0.535 L（-0.424～-0.647），-0.152 L（-0.042～-0.262）及び-0.309 L（-0.200～-0.418）変化（改善）した。投与 6 週後の治験薬投与 22.5 時間の FRC のベースラインからの変化量で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg は，プラセボ，オロダテロール 5 μg 及びチオトロピウム 5 μg に対し，それぞれ，-0.300 L（-0.167～0.433），-0.145 L（-0.014～-0.276）及び-0.197 L（-0.066～-0.328）変化（改善）した。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg では，プラセボ，オロダテロール 5 μg 及びチオトロピウム 2.5 μg に対し，それぞれ，-0.241 L（-0.108～-0.375），-0.086 L（0.045～-0.218）及び-0.102 L（0.030～-0.233）変化（改善）した。

他の有効性評価項目では，投与 1 日の FEV_1 $peak_{0\text{-}3h}$ 及び FVC $peak_{0\text{-}3h}$，投与 1 日及び投与 6 週（投与 43 日）の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及び FVC $AUC_{0\text{-}3h}$，投与 6 週後の全時点の FEV_1 及び FVC で，主要及び副次評価項目の肺機能検査結果を支持する結果となった。

(3) 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，初回投与後及び定常状態（ss）でチオトロピウム+オロダテロール配合剤又はオロダテロールの吸入投与後 10 分で最高血漿中濃度に到達した。定常状態の $C_{max(ss)}$及び $AUC_{(ss)}$は，初回投与後と比べて 1.6～2.0 倍高かった。

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

チオトロピウム+オロダテロール配合剤（2.5 μg/ 5 μg 又は 5 μg/ 5 μg, T）及びオロダテロール 5 μg（R）の $C_{max(ss)}$，$AUC_{(ss)}$及び $fe_{0-24(ss)}$の分散分析モデルを用いた統計的比較では，T/R 比が 95.8～132%となり，2 つの例外（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg とオロダテロール 5 μg とを比較した場合の AUC_{0-6} 及び $C_{max,ss}$）を除いて，90%信頼区間は 100%を含んでいた。したがって，オロダテロールの全身曝露量は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤とオロダテロール吸入投与との間で同程度であった。

表 3.14: 11　チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg /5 μg, 5 μg /5 μg 及びオロダテロール 5 μg 反復投与 6 週後のオロダテロールの薬物動態パラメータ

	チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg			チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg			オロダテロール 5 μg		
	N	gMean	gCV(%)	N	gMean	gCV(%)	N	gMean	gCV(%)
$C_{pre,ss}$ [pg/mL]	33	1.01	71.4	33	1.05	76.3	34	0.898	70.3
$C_{max,ss}$ [pg/mL]	36	3.06	68.9	35	3.62	63.2	35	2.73	55.5
$t_{max,ss}$ [a)] [h]	36	0.167	0.083-2.00	35	0.167	0.033-3.00	35	0.167	0.0-12.0
$AUC_{0-1,ss}$ [pg·h/mL]	36	2.31	66.1	35	2.76	65.6	35	2.17	53.1
$AUC_{0-6,ss}$ [pg·h/mL]	35	10.9	57.2	35	12.0	60.5	35	9.53	51.2
$AUC_{\tau,ss}$ [pg·h/mL]	33	32.1	54.1	35	33.2	66.1	35	28.2	54.8
$AUC_{0-tz,ss}$ [pg·h/mL]	36	27.5	87.0	35	33.2	66.1	35	28.2	54.8
$t_{z,ss}$ [a)] [h]	36	24.0	3.00-24.0	35	24.0	23.9-24.1	35	24.0	23.9-24.1
$R_{A,Cmax}$	36	1.71	65.4	35	1.73	65.0	34	1.60	59.8
$R_{A,AUC0-1}$	36	1.81	63.2	35	1.84	54.3	34	1.72	56.9
$R_{A,AUC0-6}$	28	1.97	39.4	27	1.95	47.7	30	1.78	44.2
$fe_{0-24,ss}$ [%]	34	3.80	62.4	35	3.53	55.6	35	3.12	45.2

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 5.3.5.1-15_Table 11.5.2.4: 2, Table 15.6.2.1.2: 4～6 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，初回投与後及び定常状態でチオトロピウム+オロダテロール配合剤又はチオトロピウムの吸入投与後 5～7 分で最高血漿中濃度に到達した。$C_{max(ss)}$及び $AUC_{(ss)}$は，チオトロピウムの投与量が 2 倍になると約 2 倍になり，定常状態で初回投与後と比べて 1.3～2.0 倍高かった。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤（2.5 μg/ 5 μg 又は 5 μg/ 5 μg，T）及びチオトロピウム（2.5 μg 又は 5 μg，R）の $C_{max(ss)}$，$AUC_{(ss)}$及び $fe_{0-24(ss)}$の分散分析モデルを用いた統計的比較では，1 つの例外（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg とチオトロピウム 2.5 μg とを比較した場合の AUC_{0-tz}：T/R 比 61.6%，90%信頼区間 35.7～106%）を除いて，T/R 比が 100%に近く（87.7%～117%），また，90%信頼区間は常に 100%を含んでいた。したがって，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 及び 5 μg/ 5 μg）とチオトロピウム吸入投与との間での曝露と同程度であった。

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

表 3.14: 12　チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg /5 µg，5 µg /5 µg 及びチオトロピウム 2.5　µg，5 µg 反復投与 6 週後のチオトロピウムの薬物動態パラメータ

	チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg			チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg			チオトロピウム 2.5 µg			チオトロピウム 5 µg		
	N	gMean	gCV(%)	N	gMean	gCV(%)	N	gMean	gCV(%)	N	gMean	gCV(%)
$C_{pre,ss}$ [pg/mL]	---	---	---	21	1.88	42.4	---	---	---	16	1.70	39.7
$C_{max,ss}$ [pg/mL]	36	4.80	81.9	35	12.5	75.9	35	4.92	75.3	35	10.7	66.1
$C_{max,ss,norm}$ [(pg/mL)/µg]	36	1.92	81.9	35	2.50	75.9	35	1.97	75.3	35	2.14	66.1
$t_{max,ss}$ [a)] [h]	36	0.083	0.017-0.333	35	0.083	0.033-2.00	35	0.117	0.017-0.667	35	0.083	0.033-1.00
$AUC_{0-1,ss}$ [pg·h/mL]	29	3.07	52.1	35	6.50	69.4	31	3.05	56.2	34	6.33	53.2
$AUC_{0-1,ss,norm}$ [(pg·h/mL)/µg]	29	1.23	52.1	35	1.30	69.4	31	1.22	56.2	34	1.27	53.2
$AUC_{0-2,ss}$ [pg·h/mL]	26	5.40	43.1	34	11.3	54.4	24	5.91	45.1	34	10.1	51.1
$AUC_{0-2,ss,norm}$ [(pg·h/mL)/µg]	26	2.16	43.1	34	2.26	54.4	24	2.36	45.1	34	2.02	51.1
$AUC_{0-3,ss}$ [pg·h/mL]	22	7.89	34.8	34	14.8	52.8	23	7.90	42.6	32	13.9	47.7
$AUC_{0-3,ss,norm}$ [(pg·h/mL)/µg]	22	3.16	34.8	34	2.96	52.8	23	3.16	42.6	32	2.78	47.7
$AUC_{0-6,ss}$ [pg·h/mL]	17	13.9	28.3	29	25.1	46.7	17	13.5	37.5	29	22.9	47.8
$AUC_{0-6,ss,norm}$ [(pg·h/mL)/µg]	17	5.58	28.3	29	5.02	46.7	17	5.41	37.5	29	4.58	47.8
$AUC_{\tau,ss}$ [pg·h/mL]	---	---	---	19	69.4	33.2	---	---	---	20	60.2	43.4
$AUC_{0-tz,ss}$ [pg·h/mL]	36	6.68	282	35	32.8	140	35	6.77	228	35	30.2	146
$t_{z,ss}$ [a)] [h]	36	3.00	0.333-24.0	35	24.0	1.00-24.0	35	3.02	0.150-24.0	35	24.0	0.667-24.1
$R_{A,Cmax}$	33	1.50	67.1	35	1.77	70.6	33	1.34	62.3	35	1.69	54.9
$R_{A,AUC0-1}$	14	1.54	40.1	31	1.97	63.3	18	1.29	28.7	29	1.67	48.3
$R_{A,AUC0-3}$	---	---	---	21	1.84	48.4	---	---	---	22	1.62	50.1
$fe_{0-24,ss}$ [%]	36	16.8	57.6	35	16.6	61.0	35	15.3	60.9	35	16.6	43.1

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）

---：患者数が 13 名未満であったため算出せず

引用元：CTD 5.3.5.1-15_Table 11.5.2.3: 2, Table 15.6.2.1.1: 5～8 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

219 名の患者が治験薬投与を受けた（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg：136 名，5 µg/ 5 µg：139 名，オロダテロール 5 µg：138 名，チオトロピウム：2.5 µg137 名，5 µg：138 名及びプラセボ：138 名）。治験薬の平均曝露期間は投与薬剤間で同程度であり，プラセボ投与の 42.1 日からチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 投与の 43.8 日の範囲であった。大多数（92.0～97.8%）の患者が 43 日以上で投与を完了した。

表 3.14: 13　　曝露状況- treated set

	Placebo	Olo 5	Tio 2.5	Tio 5	T+O 2.5/5	T+O 5/5
Patients [N (%)]	138 (100.0)	138 (100.0)	137 (100.0)	138 (100.0)	136 (100.0)	139 (100.0)
Exposure [days]						
Mean (SD)	42.1 (7.5)	43.6 (2.8)	43.5 (2.3)	43.2 (5.5)	43.5 (1.8)	43.8 (3.0)
Median	43	43	43	43	43	43
Range	1, 51	23, 56	37, 62	1, 61	36, 51	41, 71
Exposure categories [N (%)]						
1 day	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
2−21 days	5 (3.6)	0	0	1 (0.7)	0	0
22−42 days	5 (3.6)	11 (8.0)	7 (5.1)	5 (3.6)	4 (2.9)	3 (2.2)
43−86 days	127 (92.0)	127 (92.0)	130 (94.9)	131 (94.9)	132 (97.1)	136 (97.8)
87−129 days	0	0	0	0	0	0
130−172 days	0	0	0	0	0	0
≥173 days	0	0	0	0	0	0

引用元：CTD 5.3.5.1-15_Table 12.1: 1

b)　有害事象

すべての有害事象を表 3.14: 14 に示した。

治験薬投与下での有害事象は，全体で患者 219 名中 172 名（78.5%）に発現し，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 及び 5 µg/ 5 µg でそれぞれ，136 名中 49 名（36.0%）及び 139 名中 52 名（37.4%），オロダテロール 5 µg で 138 名中 52 名（37.7%），チオトロピウム 2.5 µg 及び 5 µg でそれぞれ，137 名中 54 名（39.4%）及び 138 名中 61 名（44.2%）及びプラセボで 138 名中 64 名（46.4%）であった。

特定の有害事象の発現に投与間差又は用量依存性はなかった。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。高度の有害事象は，全体で 19 名（8.7%）の患者に発現し，各治験薬投与下で 0 名～7 名（5.1%）であった。

c)　高頻度で発現した有害事象

治験薬投与下で，最も高頻度に発現した有害事象（器官別大分類）は，感染症および寄生虫症 98 名（44.7%），呼吸器，胸郭および縦隔障害 88 名（40.2%）であった。全体の 10%以上の患者

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

に発現した有害事象は，鼻咽頭炎 55 名（25.1%），COPD の悪化（MedDRA 基本語：COPD）53 名（24.2%）及び咳嗽 22 名（10.0%）であった。

d)　治験担当医師に治験薬と因果関係がありと判断された有害事象

治験担当医師が治験薬と関連ありと判断したすべての有害事象を表 3.14: 15 に示した。

治験担当医師が治験薬との関連ありと判断した有害事象が発現した患者は，全体で 219 名中 29 名（13.2%）の患者に発現し，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 及び 5 µg/ 5 µg でそれぞれ，136 名中 4 名（2.9%）及び 139 名中 3 名（2.2%），オロダテロール 5 µg で 138 名中 6 名（4.3%），チオトロピウム 2.5 µg 及び 5 µg でそれぞれ，137 名中 7 名（5.1%）及び 138 名中 8 名（5.8%）及びプラセボで 138 名中 9 名（6.5%）であった。治験担当医師が治験薬との関連ありと判断した有害事象で最も高頻度に発現した事象は，咳嗽及び口内乾燥で，いずれも 6 名（2.7%）であった。

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

本治験中に死亡した患者はなかった。患者 1 名が bronchial carcinoma（気管支癌）で治験終了後に死亡した。重篤な有害事象は，全体で 219 名中 22 名（10.0%）の患者に発現し，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 及び 5 µg/ 5 µg でそれぞれ，136 名中 4 名（2.9%）及び 139 名中 1 名（0.7%），オロダテロール 5 µg で 138 名中 8 名（5.8%），チオトロピウム 2.5 µg 及び 5 µg でそれぞれ，137 名中 5 名（3.6%）及び 138 名中 3 名（2.2%）及びプラセボで 138 名中 4 名（2.9%）であった。3 名以上に報告された重篤な有害事象は，5 名に発現した COPD（COPD の悪化等）及び 4 名に発現した肺炎であった。重篤な有害事象 3 件（プラセボ投与の 1 名に発現した脳血管発作及び transient ischemic attack（一過性脳虚血発作），チオトロピウム 2.5 µg 投与の 1 名に発現した心房頻脈）は，治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された。重篤な有害事象 43 件中 27 件は治験薬投与期に報告され，16 件はウォッシュアウト中又は後観察期に報告された。重篤な有害事象の大多数は治験薬投与中の回復が報告された。

ICH E3 の基準による「他の重要な有害事象」は，重篤な有害事象以外での治験薬の投与中止又は減量することになった事象及び顕著な血液学異常，その他の臨床検査値異常であった。他の重要な有害事象は，219 名中 5 名（2.3%）に発現した。

f)　死亡した患者の詳細（経過）

＜被験者番号 203064（治験薬の投与順：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg，5 µg/ 5 µg，チオトロピウム 5 µg）：Bronchial carcinoma（気管支癌）＞

患者（被験者番号 203064）は，58 歳の白人女性の COPD 患者であり，COPD 罹病期間は 2 年 10 カ月，喫煙歴は 45 pack-years であった。既往歴は，diabetes mellitus type II（2 型糖尿病），hyperlipidaemia（高脂血症），高血圧及び gastro-oesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患）があった。併用薬は，シンバスタチン，メトホルミン，アムロジピン，グリピジド，ランソプラゾール（Prevacid®），エナラプリル及びイブプロフェンであった。

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

患者は，[redacted] 年 5 月 14 日から 同年* 年 6 月 25 日までチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg，同年* 年 7 月 16 日から 同年* 年 8 月 27 日までチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg，同年* 年 9 月 17 日から 同年* 年 10 月 29 日までチオトロピウム 5 µg の投与を受けた 同年* 年 11 月 06 日（ウオッシュアウト中）に，患者は increased shortness of breath（息切れの増加）を発現し，呼吸不全，肺炎及び胸水で入院した。当該事象により治験薬投与を中止した。同年* 年 11 月 13 日に実施した気管支分岐部下リンパ節の経気管支性針生検では，adenocarcinoma（腺癌）（臨床的に bronchogenic carcinoma（気管支癌）に最も一致）陽性だった。同年* 年 11 月 19 日，患者は再び increased shortness of breath（息切れの増加）を発現し，重篤な有害事象の急性呼吸不全と診断され，同日入院した。同年* 年 11 月 21 日，治験薬最終投与 23 日後に患者は重篤な有害事象 bronchogenic carcinoma（気管支癌）及び胸水と診断された 同年* 年 12 月 05 日，患者は bronchogenic carcinoma（気管支癌）で死亡した。

治験担当医師は，重篤な有害事象呼吸不全，肺炎，胸水，急性呼吸不全，胸水及び bronchogenic carcinoma（気管支癌）と治験薬との因果関係は関連なしと判断した。

g)　臨床検査，バイタルサイン，身体的所見及び 12 誘導心電図

本治験では標準的な臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査）を治験実施施設内で実施したが，治験実施計画書の規定に従い，臨床検査データは収集しなかった。バイタルサインの結果は投与薬剤間で同様であった。用量又は時間に関連する傾向又は特徴は認められなかった。

(5) まとめ

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 の両用量で，プラセボ，チオトロピウム単剤（2.5 µg，5 µg）及びオロダテロール単剤（5 µg）と比べて統計学的及び臨床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。重要な副次評価項目（FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ 及び FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$ のベースラインからの変化量）及び他の副次評価項目は，主要評価項目の結果を支持する結果であった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 及び 5 µg/ 5 µg の忍容性は良好であり，本治験で安全性に懸念される問題は認められなかった。チオトロピウム及びオロダテロールのいずれも，配合剤投与時と単剤投与時で薬物動態に臨床的に有意な違いはなかった。

*：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 3.14: 14　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.20）

System organ class/ Preferred term	Placebo		Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	138	(100.0)	138	(100.0)	137	(100.0)	138	(100.0)	136	(100.0)	139	(100.0)	219	(100.0)
Total with adverse events	64	(46.4)	52	(37.7)	54	(39.4)	61	(44.2)	49	(36.0)	52	(37.4)	172	(78.5)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	28	(20.3)	20	(14.5)	22	(16.1)	23	(16.7)	22	(16.2)	20	(14.4)	98	(44.7)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	14	(10.1)	12	(8.7)	12	(8.8)	12	(8.7)	12	(8.8)	9	(6.5)	55	(25.1)
Influenza (インフルエンザ)	4	(2.9)	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(1.4)	1	(0.7)	1	(0.7)	9	(4.1)
Bronchitis (気管支炎)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(1.5)	2	(1.4)	1	(0.7)	1	(0.7)	7	(3.2)
Pneumonia (肺炎)	3	(2.2)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	7	(3.2)
Rhinitis (鼻炎)	1	(0.7)	2	(1.4)	1	(0.7)	2	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	7	(3.2)
Urinary tract infection (尿路感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(1.4)	1	(0.7)	3	(2.2)	6	(2.7)
Sinusitis (副鼻腔炎)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.4)	4	(1.8)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	0	(0.0)	2	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	4	(1.8)
Gastroenteritis viral (ウイルス性胃腸炎)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)
Pharyngitis (咽頭炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(1.4)
Oral herpes (口腔ヘルペス)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.9)
Viral infection (ウイルス感染)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.9)
Acute sinusitis (急性副鼻腔炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Cellulitis (蜂巣炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Chronic sinusitis (慢性副鼻腔炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.5)
Cystitis (膀胱炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
Diverticulitis (憩室炎)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Erysipelas (丹毒)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Fungal skin infection (皮膚真菌感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
Groin abscess (鼠径部膿瘍)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Lobar pneumonia (大葉性肺炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
Oesophageal candidiasis (食道カンジダ症)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Oral candidiasis (口腔カンジダ症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.5)
Otitis externa (外耳炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
Otitis media (中耳炎)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Respiratory tract infection (気道感染)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Salpingitis (卵管炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)

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 1237.20）（続き）

	Placebo		Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	138	(100.0)	138	(100.0)	137	(100.0)	138	(100.0)	136	(100.0)	139	(100.0)	219	(100.0)
Total with adverse events	64	(46.4)	52	(37.7)	54	(39.4)	61	(44.2)	49	(36.0)	52	(37.4)	172	(78.5)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.9)
Basal cell carcinoma (基底細胞癌)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Rectal cancer (直腸癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
Lymphadenopathy (リンパ節症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
Immune system disorders (免疫系障害)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Anaphylactic reaction (アナフィラキシー反応)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Food allergy (食物アレルギー)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Hypersensitivity (過敏症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Endocrine disorders (内分泌障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(0.9)
Goitre (甲状腺腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
Hypothyroidism (甲状腺機能低下症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)	3	(1.4)
Cachexia (悪液質)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.5)
Diabetes mellitus (糖尿病)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.5)
Hyponatraemia (低ナトリウム血症)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Psychiatric disorders (精神障害)	2	(1.4)	1	(0.7)	2	(1.5)	1	(0.7)	1	(0.7)	3	(2.2)	8	(3.7)
Insomnia (不眠症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.9)
Nervousness (神経過敏)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.9)
Sleep disorder (睡眠障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.9)
Attention deficit/hyperactivity disorder (注意欠陥多動性障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.5)
Depressed mood (抑うつ気分)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Stress (ストレス)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)

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 1237.20）（続き）

	Placebo		Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	138	(100.0)	138	(100.0)	137	(100.0)	138	(100.0)	136	(100.0)	139	(100.0)	219	(100.0)
Total with adverse events	64	(46.4)	52	(37.7)	54	(39.4)	61	(44.2)	49	(36.0)	52	(37.4)	172	(78.5)
Nervous system disorders (神経系障害)	8	(5.8)	8	(5.8)	4	(2.9)	7	(5.1)	4	(2.9)	5	(3.6)	28	(12.8)
Headache (頭痛)	5	(3.6)	6	(4.3)	3	(2.2)	6	(4.3)	3	(2.2)	4	(2.9)	19	(8.7)
Dizziness (浮動性めまい)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(2.3)
Cerebrovascular accident (脳血管発作)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)
Balance disorder (平衡障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
Hypoaesthesia (感覚鈍麻)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Somnolence (傾眠)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Syncope (失神)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.5)
Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Eye disorders (眼障害)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(1.4)
Cataract (白内障)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(1.4)
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.9)
Cerumen impaction (耳垢栓塞)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
Ear pain (耳痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Cardiac disorders (心臓障害)	5	(3.6)	3	(2.2)	4	(2.9)	2	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)	14	(6.4)
Atrial fibrillation (心房細動)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.8)
Bundle branch block right (右脚ブロック)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.9)
Coronary artery disease (冠動脈疾患)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)
Arrhythmia (不整脈)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Atrial tachycardia (心房頻脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Extrasystoles (期外収縮)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Myocardial ischaemia (心筋虚血)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Palpitations (動悸)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Supraventricular extrasystoles (上室性期外収縮)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Supraventricular tachycardia (上室性頻脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Tachycardia (頻脈)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Vascular disorders (血管障害)	0	(0.0)	6	(4.3)	3	(2.2)	4	(2.9)	3	(2.2)	1	(0.7)	15	(6.8)
Hypertension (高血圧)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(1.5)	3	(2.2)	3	(2.2)	0	(0.0)	9	(4.1)
Arterial occlusive disease (動脈閉塞性疾患)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.9)

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 1237.20）（続き）

	Placebo		Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	138	(100.0)	138	(100.0)	137	(100.0)	138	(100.0)	136	(100.0)	139	(100.0)	219	(100.0)
Total with adverse events	64	(46.4)	52	(37.7)	54	(39.4)	61	(44.2)	49	(36.0)	52	(37.4)	172	(78.5)
Arterial disorder (動脈障害)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Haematoma (血腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.5)
Intermittent claudication (間欠性跛行)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Intra-abdominal haematoma (腹腔内血腫)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Peripheral artery aneurysm (末梢動脈瘤)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Peripheral artery thrombosis (末梢動脈血栓症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Peripheral vascular disorder (末梢血管障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Vasoconstriction (血管収縮)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	33	(23.9)	16	(11.6)	21	(15.3)	21	(15.2)	12	(8.8)	21	(15.1)	88	(40.2)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	17	(12.3)	7	(5.1)	13	(9.5)	12	(8.7)	8	(5.9)	10	(7.2)	53	(24.2)
Cough (咳嗽)	7	(5.1)	2	(1.4)	3	(2.2)	6	(4.3)	2	(1.5)	7	(5.0)	22	(10.0)
Dyspnoea (呼吸困難)	9	(6.5)	4	(2.9)	4	(2.9)	3	(2.2)	1	(0.7)	2	(1.4)	19	(8.7)
Dysphonia (発声障害)	3	(2.2)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(2.2)	9	(4.1)
Dry throat (咽喉乾燥)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(1.4)
Nasal congestion (鼻閉)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.9)
Sputum increased (喀痰増加)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)
Acute respiratory failure (急性呼吸不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Dyspnoea exertional (労作性呼吸困難)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Haemothorax (血胸)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Increased bronchial secretion (気管支分泌増加)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Increased upper airway secretion (上気道分泌増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.5)
Nasal inflammation (鼻の炎症)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Pleural effusion (胸水)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Pneumothorax (気胸)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Productive cough (湿性咳嗽)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.5)
Pulmonary congestion (肺うっ血)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Respiratory failure (呼吸不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)

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 1237.20）（続き）

	Placebo		Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	138	(100.0)	138	(100.0)	137	(100.0)	138	(100.0)	136	(100.0)	139	(100.0)	219	(100.0)
Total with adverse events	64	(46.4)	52	(37.7)	54	(39.4)	61	(44.2)	49	(36.0)	52	(37.4)	172	(78.5)
Throat irritation (咽喉刺激感)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Vocal cord leukoplakia (声帯白斑症)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Wheezing (喘鳴)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	5	(3.6)	5	(3.6)	6	(4.4)	5	(3.6)	6	(4.4)	7	(5.0)	30	(13.7)
Diarrhoea (下痢)	0	(0.0)	3	(2.2)	2	(1.5)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)	8	(3.7)
Dry mouth (口内乾燥)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(2.2)	2	(1.4)	7	(3.2)
Toothache (歯痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(2.2)	4	(1.8)
Abdominal pain upper (上腹部痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(1.4)
Nausea (悪心)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.4)
Gastrooesophageal reflux disease (胃食道逆流性疾患)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.9)
Vomiting (嘔吐)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)
Abdominal pain (腹痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.5)
Constipation (便秘)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Dental caries (齲歯)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Diverticulum intestinal (腸憩室)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Dyspepsia (消化不良)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Flatulence (鼓腸)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.5)
Gastritis (胃炎)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Inguinal hernia (鼠径ヘルニア)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
Stomatitis (口内炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.5)
Cholelithiasis (胆石症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.5)
Hepatomegaly (肝腫大)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	2	(1.4)	5	(3.6)	1	(0.7)	4	(2.9)	4	(2.9)	1	(0.7)	14	(6.4)
Alopecia (脱毛症)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)
Rash (発疹)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)
Actinic keratosis (日光性角化症)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Dermatitis allergic (アレルギー性皮膚炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)

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 1237.20）（続き）

	Placebo		Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	138	(100.0)	138	(100.0)	137	(100.0)	138	(100.0)	136	(100.0)	139	(100.0)	219	(100.0)
Total with adverse events	64	(46.4)	52	(37.7)	54	(39.4)	61	(44.2)	49	(36.0)	52	(37.4)	172	(78.5)
Eczema (湿疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
Erythema nodosum (結節性紅斑)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
Hidradenitis (汗腺炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Night sweats (寝汗)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Photosensitivity reaction (光線過敏性反応)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Pruritus (そう痒症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.5)
Rosacea (酒さ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Seborrhoeic dermatitis (脂漏性皮膚炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
Skin lesion (皮膚病変)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
Stasis dermatitis (うっ滞性皮膚炎)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Urticaria (蕁麻疹)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	3	(2.2)	7	(5.1)	0	(0.0)	7	(5.1)	4	(2.9)	4	(2.9)	25	(11.4)
Back pain (背部痛)	1	(0.7)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(1.4)	6	(2.7)
Intervertebral disc protrusion (椎間板突出)	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.8)
Pain in extremity (四肢痛)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	4	(1.8)
Musculoskeletal pain (筋骨格痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)
Neck pain (頚部痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.9)
Arthralgia (関節痛)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Finger deformity (指変形)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.5)
Joint swelling (関節腫脹)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Muscle spasms (筋痙縮)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Musculoskeletal chest pain (筋骨格系胸痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
Myalgia (筋肉痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Rotator cuff syndrome (肩回旋筋腱板症候群)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(1.4)
Haematuria (血尿)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.5)
Renal cyst (腎嚢胞)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Renal infarct (腎梗塞)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)

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 1237.20）（続き）

	Placebo		Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	138	(100.0)	138	(100.0)	137	(100.0)	138	(100.0)	136	(100.0)	139	(100.0)	219	(100.0)
Total with adverse events	64	(46.4)	52	(37.7)	54	(39.4)	61	(44.2)	49	(36.0)	52	(37.4)	172	(78.5)
Renal mass (腎腫瘤)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
Ovarian cyst (卵巣嚢胞)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	1	(0.7)	5	(3.6)	4	(2.9)	4	(2.9)	5	(3.7)	5	(3.6)	21	(9.6)
Fatigue (疲労)	0	(0.0)	2	(1.4)	2	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	5	(2.3)
Influenza like illness (インフルエンザ様疾患)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)	3	(1.4)
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(1.4)
Chest discomfort (胸部不快感)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)
Pain (疼痛)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.9)
Chest pain (胸痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.5)
Chills (悪寒)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
Condition aggravated (状態悪化)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Generalised oedema (全身性浮腫)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Impaired healing (治癒不良)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Inflammation (炎症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
Oedema (浮腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.5)
Pyrexia (発熱)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.5)
Investigations (臨床検査)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.5)	1	(0.7)	2	(1.5)	0	(0.0)	5	(2.3)
Blood potassium decreased (血中カリウム減少)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)
Gamma-glutamyltransferase increased (γーグルタミルトランスフェラーゼ増加)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)
Blood glucose increased (血中ブドウ糖増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
Blood sodium decreased (血中ナトリウム減少)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Haemoglobin decreased (ヘモグロビン減少)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Protein urine (尿蛋白)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)

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 1237.20）（続き）

	Placebo		Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	138	(100.0)	138	(100.0)	137	(100.0)	138	(100.0)	136	(100.0)	139	(100.0)	219	(100.0)
Total with adverse events	64	(46.4)	52	(37.7)	54	(39.4)	61	(44.2)	49	(36.0)	52	(37.4)	172	(78.5)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	1	(0.7)	3	(2.2)	3	(2.2)	2	(1.4)	1	(0.7)	1	(0.7)	11	(5.0)
Arthropod sting (節足動物刺傷)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.9)
Fall (転倒)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.9)
Arthropod bite (節足動物咬傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Bone contusion (骨挫傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Comminuted fracture (粉砕骨折)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Contusion (挫傷)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Ligament sprain (靱帯捻挫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Muscle strain (肉離れ)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Procedural pain (処置による疼痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Thermal burn (熱傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Surgical and medical procedures (外科および内科処置)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Arterial stent insertion (動脈ステント挿入)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)

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

表 3.14: 15　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 1237.20）

	Placebo		Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	138	(100.0)	138	(100.0)	137	(100.0)	138	(100.0)	136	(100.0)	139	(100.0)	219	(100.0)
Total with related adverse events	9	(6.5)	6	(4.3)	7	(5.1)	8	(5.8)	4	(2.9)	3	(2.2)	29	(13.2)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.4)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.4)
Psychiatric disorders (精神障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Insomnia (不眠症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Nervous system disorders (神経系障害)	2	(1.4)	1	(0.7)	1	(0.7)	3	(2.2)	1	(0.7)	0	(0.0)	7	(3.2)
Headache (頭痛)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.8)
Dizziness (浮動性めまい)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.4)
Balance disorder (平衡障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)
Cerebrovascular accident (脳血管発作)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Cardiac disorders (心臓障害)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.4)
Arrhythmia (不整脈)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Atrial tachycardia (心房頻脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Supraventricular extrasystoles (上室性期外収縮)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	5	(3.6)	4	(2.9)	4	(2.9)	3	(2.2)	0	(0.0)	2	(1.4)	18	(8.2)
Cough (咳嗽)	2	(1.4)	1	(0.7)	2	(1.5)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.7)
Dysphonia (発声障害)	3	(2.2)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.8)
Dry throat (咽喉乾燥)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(1.4)
Dyspnoea (呼吸困難)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.4)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)
Dyspnoea exertional (労作性呼吸困難)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Increased bronchial secretion (気管支分泌増加)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Increased upper airway secretion (上気道分泌増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.5)
Sputum increased (喀痰増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)

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 1237.20）（続き）

	Placebo		Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	138	(100.0)	138	(100.0)	137	(100.0)	138	(100.0)	136	(100.0)	139	(100.0)	219	(100.0)
Total with related adverse events	9	(6.5)	6	(4.3)	7	(5.1)	8	(5.8)	4	(2.9)	3	(2.2)	29	(13.2)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(2.2)	2	(1.4)	6	(2.7)
Dry mouth (口内乾燥)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(2.2)	2	(1.4)	6	(2.7)
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Chest discomfort (胸部不快感)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)

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

3.15　複数の試験成績を併せて解析した報告書試験 1222.9992

Combined analysis of efficacy and safety data obtained in Studies 1222.11 and 1222.12 - Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group studies 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 5.3.5.3-1_試験 1222.9992］

本報告は，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 相試験の併合データセットの解析である。

1)　試験方法

試験方法の概略を表 3.15: 1 に示した。

表 3.15: 1　試験方法の概略

目的	試験 1222.11 及び 1222.12 の併合解析の主目的は，各試験の患者サブセットで実施した 12 時間肺機能検査（PFT）から，オロダテロールの吸入前（トラフ FEV_1）から投与後 12 時間にわたる FEV_1-時間プロファイルをより頑健に記述することである。 併合解析の副次目的は，各試験のサブセットで実施した 24 時間ホルター心電図のデータをより頑健に記述することである。 さらに，12 誘導心電図，オロダテロールの血漿中濃度，及び血中カリウム濃度といった重要な評価項目もより頑健に解析するために，これらのデータの併合解析も事前に規定した。
試験デザイン	第 III 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験
被験者数	計画時：1200 名 登録：1269 名，治験薬投与：1266 名
評価項目 評価基準	有効性 各試験の主解析は主要評価項目（投与 12 週での FEV_1AUC_{0-3} のベースラインからの変化量及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量）の評価に基づく。 併合データを用いた有効性の副次評価項目：投与開始日の吸入 3 時間までの FEV_1 のベースラインからの変化量，投与 12 週でのトラフ FEV_1 及び投与 12 時間後までの FEV_1 のベースラインからの変化量，及び投与 12 週での FEV_1AUC_{0-12} のベースラインからの変化量（以上，すべて 12 時間 PFT 実施集団）。 さらに，併合データセットで，各報告書で示されたすべての有効性パラメータを評価した。 薬物動態：オロダテロールの血漿中濃度 薬力学：血中カリウム濃度 安全性 併合データセットの解析で重要な安全性パラメータには，12 誘導心電図，ホルター心電図，及びの血中カリウム濃度の評価を含めた。 さらに，併合データセットで，各報告書で示されたすべての安全性パラメータを評価した。
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
被験者数の設定根拠	試験 1222.11 及び試験 1222.12 の被験者数の設定根拠に基づき算出した。
治験調整医師	[redacted]（試験 1222.11）及び[redacted]（試験 1222.12）
治験実施施設	試験 1222.11 の 54 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）及び試験 1222.12 の 52 施設（アメリカ，ドイツ，中国，台湾） ただし，12 時間肺機能検査（PFT）及びホルター心電図は一部の医療機関で実施。
治験実施期間	2008 年 11 月 5 日～2010 年 9 月 27 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

試験 1222.11 及び試験 1222.12 は，アメリカ，ドイツ，オーストラリア，ニュージーランド，中国，台湾で実施された多施設国際共同治験であった。同意取得した患者 1751 名のうち，1269 名が割り付けられたが 3 名は治験薬投与した集団から除外された（2 名は割り付けられたがスクリーニングの心電図異常及び有害事象により投与を受けず，1 名は投与を受けたが HIPAA［医療保険の相互運用性と説明責任に関する法律］の遵守ができないため除外された）。

a)　解析対象集団

1266 名（男性 913 名，女性 353 名）が少なくとも 1 回の治験薬投与を受け，その全患者を治験薬投与した集団として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 9 名を除く 1257 名（オロダテロール 5 µg 群 413 名，オロダテロール 10 µg 群 421 名，プラセボ群 423 名）を有効性解析対象集団（FAS）に含めた。

表 3.15: 2　　解析対象集団及び除外理由

	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				1269
治験薬投与せず [a)]				3 [b)]
治験薬投与した集団 [a)]	425 (100.0)	417 (100.0)	424 (100.0)	1266 (100.0)
薬物動態解析対象集団	14 (3.3)	317 (76.0)	378 (89.2)	709 (56.0)
薬物動態解析対象集団の除外理由				
投与後の薬物動態データの欠測	411 (96.7)	100 (24.0)	46 (10.8)	557 (44.0)
ホルター心電図実施集団	126 (29.6)	135 (32.4)	132 (31.1)	393 (31.0)
ホルター心電図実施集団の除外理由				
ベースラインの欠測	299 (70.4)	282 (67.6)	292 (68.9)	873 (69.0)
Full analysis set（FAS）	423 (99.5)	413 (99.0)	421 (99.3)	1257 (99.3)
FAS の除外理由				
ベースラインの欠測又は主要評価項目の欠測	2 (0.5)	4 (1.0)	3 (0.7)	9 (0.7)
12 時間 PFT 実施集団（TPS）	169 (39.8)	201 (48.2)	192 (45.3)	562 (44.4)
12 時間 PFT 実施集団の除外理由				
ベースラインの欠測又は投与後の主要評価項目の欠測	2 (0.5)	4 (1.0)	3 (0.7)	9 (0.7)
Visit 5 の 3 時間後の欠測	254 (59.8)	212 (50.8)	229 (54.0)	695 (54.9)

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 2 名（被験者番号 3310 及び 7351）が治験薬投与開始前に治験を中止した。
すべての割合（%）は治験薬投与した患者数に基づく。
引用元：CTD 5.3.5.3-1_Table 11.1: 1

b)　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（12 時間 PFT 実施集団）は，白人が 87.4%で，年齢は平均 63.6 歳，身長は平均 170.2 cm，体重は平均 80.3 kg，BMI は平均 27.6 kg/m^2 であった。

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

表 3.15: 3　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（12 時間 PFT 実施集団）

	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	169	201	192	562
性別 [N (%)]				
男性	100 (59.2)	130 (64.7)	116 (60.4)	346 (61.6)
女性	69 (40.8)	71 (35.3)	76 (39.6)	216 (38.4)
年齢 [歳]				
平均値	63.0	63.7	63.8	63.6
SD	8.4	8.2	9.1	8.6
人種 [N (%)]				
白人	155 (91.7)	171 (85.1)	165 (85.9)	491 (87.4)
黒人／アフリカ系アメリカ人	6 (3.6)	9 (4.5)	9 (4.7)	24 (4.3)
アジア人	7 (4.1)	20 (10.0)	16 (8.3)	43 (7.7)
アメリカ／アラスカ先住民	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.4)
ハワイ／南太平洋島民	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.4)
身長 [cm]				
平均値	169.9	170.8	169.9	170.2
SD	8.8	9.1	9.4	9.1
体重 [kg]				
平均値	79.8	82.2	78.6	80.3
SD	22.1	21.1	20.5	21.2
BMI [kg/m^2]				
平均値	27.6	28.1	27.1	27.6
SD	7.2	6.6	6.6	6.8
飲酒 [N (%)]				
非飲酒者	59 (34.9)	92 (45.8)	90 (46.9)	241 (42.9)
飲酒者–影響のない程度	110 (65.1)	107 (53.2)	100 (52.1)	317 (56.4)
飲酒者–影響を与える可能性を含む	0 (0.0)	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (0.7)
喫煙 [N (%)]				
元喫煙者	81 (47.9)	104 (51.7)	94 (49.0)	279 (49.6)
喫煙者	88 (52.1)	97 (48.3)	98 (51.0)	283 (50.4)
喫煙歴 [pack-years]				
平均値	50.8	50.7	52.6	51.4
SD	25.7	24.1	28.2	26.0

引用元：CTD 5.3.5.3-1_Table 11.2: 1

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

表 3.15: 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)] ）

	治験薬を投与した全集団				12 時間 PFT 実施集団			
	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	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	425	417	424	1266	169	201	192	562
FEV_1 [L]								
N	425	417	424	1266	169	201	192	562
Mean	1.351	1.347	1.343	1.347	1.477	1.429	1.429	1.443
SD	0.524	0.485	0.519	0.509	0.538	0.496	0.556	0.529
% predicated normal FEV_1 - ECSC								
N	425	417	424	1266	169	201	192	562
Mean	49.062	48.621	48.901	48.863	52.817	50.771	51.408	51.604
SD	16.054	14.940	15.459	15.483	15.340	14.940	15.502	15.250
GOLD[b)] Stage [N (%)]								
GOLD I: >=80%	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
GOLD II: 50～<80%	207 (48.7)	196 (47.0)	187 (44.1)	590 (46.6)	101 (59.8)	103 (51.2)	102 (53.1)	306 (54.4)
GOLD III: 30～<50%	155 (36.5)	170 (40.8)	190 (44.8)	515 (40.7)	53 (31.4)	80 (39.8)	74 (38.5)	207 (36.8)
GOLD IV: <30%	62 (14.6)	51 (12.2)	46 (10.8)	159 (12.6)	15 (8.9)	18 (9.0)	15 (7.8)	48 (8.5)
FEV_1 [L] change from pre-bronchodilator								
N	425	417	424	1266	169	201	192	562
Mean	0.165	0.179	0.157	0.167	0.182	0.187	0.171	0.180
SD	0.148	0.172	0.139	0.153	0.169	0.180	0.140	0.164
FEV_1 [% change from pre-bronchodilator]								
N	425	417	424	1266	169	201	192	562
Mean	15.519	17.453	15.371	16.107	15.731	17.430	16.084	16.459
SD	13.010	15.655	14.015	14.279	13.389	15.828	13.907	14.470
FVC [L]								
N	425	417	424	1266	169	201	192	562
Mean	2.988	2.950	2.998	2.979	3.034	2.998	3.077	3.036
SD	0.852	0.781	0.898	0.845	0.891	0.783	0.948	0.874
FEV_1/FVC [%]								
N	425	417	424	1266	169	201	192	562
Mean	45.345	45.973	45.204	45.504	48.894	47.951	46.796	47.840
SD	12.038	11.874	11.772	11.891	11.328	11.669	11.825	11.632

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 5.3.5.3-1_Table 11.2.1: 2

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

(2) 有効性

a) 同時主要評価項目

併合データセットによる, 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 0.149 L（0.161L 対 0.012 L）及び 0.141 L（0.152 L 対 0.012 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 0.059 L（0.045 L 対-0.014 L）及び 0.061 L（0.047 L 対-0.014 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=0.0003 及び p=0.0001）。

表 3.15: 5　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；併合データセット）

	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	0.012 (0.011)	---	---	---
オロダテロール 5 μg	0.161 (0.011)	0.149 (0.016)	<0.0001	(0.118, 0.180)
オロダテロール 10 μg	0.152 (0.011)	0.141 (0.016)	<0.0001	(0.110, 0.171)

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 423 名，オロダテロール 5 μg 群 413 名，オロダテロール 10 μg 群 421 名
共通ベースライン平均 (SE)：1.145 (0.014)
引用元：CTD 5.3.5.3-1_Section 16.1.9.2_Table 6.1.1.2.16

表 3.15: 6　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；併合データセット）

	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	-0.014 (0.012)	---	---	---
オロダテロール 5 μg	0.045 (0.012)	0.059 (0.016)	p=0.0003	(0.027, 0.091)
オロダテロール 10 μg	0.047 (0.011)	0.061 (0.016)	p=0.0001	(0.030, 0.092)

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 405 名，オロダテロール 5 μg 群 404 名，オロダテロール 10 μg 群 409 名
共通ベースライン平均 (SE)：1.146 (0.014)
引用元：CTD 5.3.5.3-1_Section 16.1.9.2_Table 6.1.1.3.14

併合データセットでの, 投与 12 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量の調整平均値は, 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, チオトロピウムなしでは 0.170 L（0.162 L 対-0.008 L）及び 0.173 L（0.166 L 対-0.008 L）であり，チオトロピウムありでは 0.129 L（0.160 L 対 0.031 L）及び 0.108 L（0.139 L 対 0.031 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）。

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

表 3.15: 7　チオトロピウムの併用有無で層別した投与 12 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；併合データセット）

層	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
チオトロピウムあり				
プラセボ	0.031 (0.020)	---	---	---
オロダテロール 5 µg	0.160 (0.020)	0.129 (0.028)	<0.0001	(0.073, 0.184)
オロダテロール 10 µg	0.139 (0.019)	0.108 (0.028)	<0.0001	(0.054, 0.162)
チオトロピウムなし				
プラセボ	-0.008 (0.010)	---	---	---
オロダテロール 5 µg	0.162 (0.010)	0.170 (0.014)	<0.0001	(0.142, 0.198)
オロダテロール 10 µg	0.166 (0.010)	0.173 (0.014)	<0.0001	(0.145, 0.202)

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
チオトロピウムありの患者数：プラセボ群 90 名，オロダテロール 5 µg 群 86 名，オロダテロール 10 µg 群 95 名
チオトロピウムなしの患者数：プラセボ群 333 名，オロダテロール 5 µg 群 327 名，
オロダテロール 10 µg 群 326 名
共通ベースライン平均 (SE)：1.145 (0.014)
引用元：CTD 5.3.5.3-1_Table 11.4.1.1: 2

併合データセットでの，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，チオトロピウムなしでは 0.076 L（0.048 L 対-0.028 L）及び 0.083 L（0.055 L 対-0.028 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が（p<0.0001），チオトロピウムありでは 0.043 L（0.043 L 対 0.001 L，p=0.1454）及び 0.039 L（0.039 L 対 0.001 L，p=0.1724）となり，いずれもプラセボと比べて統計的に有意とならなかった。

併合データセットでの，投与 12 週での FEV_1AUC_{0-12} のベースラインからの変化量の調整平均値（12 時間 PFT 実施集団）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 0.137 L（0.131 L 対-0.006 L）及び 0.124 L（0.118 L 対-0.006 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）。

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

表 3.15: 8　チオトロピウムの併用有無で層別した投与 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；併合データセット）

層	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
チオトロピウムあり				
プラセボ	0.001 (0.021)	---	---	---
オロダテロール 5 μg	0.043 (0.021)	0.043 (0.029)	0.1454	(-0.015, 0.100)
オロダテロール 10 μg	0.039 (0.019)	0.039 (0.028)	0.1724	(-0.017, 0.094)
チオトロピウムなし				
プラセボ	-0.028 (0.010)	---	---	---
オロダテロール 5 μg	0.048 (0.010)	0.076 (0.015)	<0.0001	(0.047, 0.105)
オロダテロール 10 μg	0.055 (0.011)	0.083 (0.015)	<0.0001	(0.054, 0.113)

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
チオトロピウムありの患者数：プラセボ群 83 名，オロダテロール 5 μg 群 82 名，オロダテロール 10 μg 群 93 名
チオトロピウムなしの患者数：プラセボ群 322 名，オロダテロール 5 μg 群 322 名，
オロダテロール 10 μg 群 316 名
共通ベースライン平均 (SE)：1.146 (0.014)
引用元：CTD 5.3.5.3-1_Table 11.4.1.1: 4

表 3.15: 9　併合データセットでの投与 12 週の $FEV_1AUC_{0\text{-}12}$ のベースラインからの変化量[L]の調整平均値（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	-0.006 (0.016)	---	---	---
オロダテロール 5 μg	0.131 (0.015)	0.137 (0.020)	<0.0001	(0.098, 0.177)
オロダテロール 10 μg	0.118 (0.015)	0.124 (0.020)	<0.0001	(0.084, 0.164)

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 169 名，オロダテロール 5 μg 群 201 名，オロダテロール 10 μg 群 192 名
共通ベースライン平均 (SE)：1.240 (0.021)
引用元：CTD 5.3.5.3-1_Table 11.4.1.2.1: 3

(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（4.06 pg/mL）に比べて 10 μg 群（6.99 pg/mL）で 1.7 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=338）で 10 μg 群（BLQ，NOP：N=102）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 3.15: 10　　オロダテロールの血漿中濃度（人種別）

$C_{0.167,ss}$ [pg/mL]	患者全員	白人	アジア人	黒人／アフリカ系アメリカ人	ハワイ／南太平洋の島民	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	311	197	105	7	1	1
平均値	4.56	4.18	5.33	3.59	6.50	2.70
SD	2.59	2.23	3.08	0.801	2.35	0.465
最小値	2.00	2.01	2.00	2.45	3.91	2.23
Q1	2.85	2.75	3.14	2.91	3.91	2.23
中央値	3.83	3.63	4.61	3.49	7.09	2.71
Q3	5.32	4.93	6.47	4.09	8.50	3.16
最大値	25.1	25.1	19.1	4.95	8.50	3.16
CV [%]	56.9	53.4	57.7	22.3	36.2	17.2
gMean	4.06	3.79	4.66	3.51	6.18	2.67
gCV [%]	48.2	43.6	53.7	22.6	42.4	17.6
投与群：オロダテロール 10 µg						
患者数	372	243	117	10	1	1
平均値	8.43	7.79	9.78	9.77	7.80	4.80
SD	5.83	5.43	6.62	4.39	2.03	---
最小値	2.00	2.00	2.04	2.98	5.45	4.80
Q1	4.57	4.37	4.94	6.28	5.45	4.80
中央値	6.83	6.52	7.87	8.75	8.940	4.80
Q3	10.6	9.66	13.1	12.1	9.00	4.80
最大値	57.5	57.5	43.3	21.6	9.00	4.80
CV [%]	69.2	69.7	67.6	44.9	26.1	---
gMean	6.99	6.53	7.99	8.82	7.60	4.80
gCV [%]	66.0	63.2	70.8	50.0	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 PK 測定の全検査日（Days 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 708，オロダテロール 10 µg 群 912
引用元：CTD 5.3.5.3-1_Table 11.5.2.1: 1，Table 15.5.1.2: 1 より作成

(4) 安全性

併合データセットでは，特に 12 誘導心電図，24 時間ホルター心電図，及び血中カリウム濃度を評価した。12 誘導心電図及びホルター心電図での異常波形の発現は，投与群間で差は認められなかった。血中カリウム濃度は，オロダテロール群とプラセボ群で統計的に有意な差はみられなかった。以上の安全性の結論は，個々の試験の CTR で記述した安全性の結論を支持した。

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

(5) まとめ

試験 1222.11 及び 1222.12 の併合データセットを用いた 12 時間 PFT 実施集団の投与 12 週では，FEV_1 の増加は，オロダテロールのいずれの投与量（5 μg 及び 10 μg）でも治験薬投与前及び投与後の各時点でプラセボに対し統計的に有意であった。併合データセットでの投与 12 週での $FEV_1AUC_{0\text{-}12}$ のベースラインからの変化量の調整平均値は，オロダテロールのいずれの投与量（5 μg 及び 10 μg）でもプラセボに対し統計的に有意な増加を示した。血中カリウム濃度の変化ではオロダテロールの影響は統計的に有意ではなかった。オロダテロール 5 μg の 1 日 1 回投与又はオロダテロール 10 μg の 1 日 1 回投与時の心拍数，QT/QTc への明らかな影響を示す所見はみられず，12 誘導心電図又はホルター心電図の評価で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

3.16　　複数の試験成績を併せて解析した報告書 試験 1222.9993

Combined analysis of studies 1222.13 and 1222.14: randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel group studies 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 5.3.5.3-2_試験 1222.9993］

本報告は，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 相試験の併合データセットの解析である。

1)　試験方法

試験方法の概略を表 3.16: 1 に示した。

表 3.16: 1　　試験方法の概略

目的	［CTD 5.3.5.1-7_試験 1222.13］及び［CTD 5.3.5.1-8_試験 1222.14］の併合解析の主目的は，同時主要評価項目の Mahler TDI 総スコア（投与 24 週：Day 169）及び重要な副次評価項目の SGRQ 総スコア（投与 24 週）の事前に定められた仮説を検証することである。 併合解析の副次目的は，同時主要評価項目（投与 24 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$，投与 24 週のトラフ FEV_1，投与 24 週の Mahler TDI 総スコア）の実薬との比較（オロダテロール 10 µg 対 Foradil，オロダテロール 5 µg 対 Foradil）で事前に定めた仮説を検証することである。 また，24 時間ホルター心電図測定は各試験の部分集団でのみ実施されたことから，より頑健に記述するために併合データセットで解析した。さらに，12 誘導心電図測定，オロダテロールの血漿中濃度，及び血中カリウム濃度といった重要な評価項目をより頑健に解析するため，これらのデータの併合解析を事前に規定し，本併合解析で実施した。
試験デザイン	第 III 相，ランダム化，ダブルダミー，二重盲検，プラセボ対照，実薬対照，並行群間比較試験
被験者数	計画時：1720 名 割付け：1838 名
評価項目 評価基準	有効性 各試験で，肺機能の同時主要評価項目である投与 24 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3}$ 及び投与 24 週のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の主解析を実施した。 併合データセットでは以下の解析を実施した。投与 24 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3}$ 及び投与 24 週のトラフ FEV_1，チオトロピウムで層別した投与 24 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3}$ 及びトラフ FEV_1，投与 24 週の Mahler TDI 総スコア（症状の同時主要評価項目），投与 24 週の SGRQ 総スコア（症状の重要な副次評価項目），すべての同時主要評価項目の実薬との比較（オロダテロール対 Foradil），投与 24 週の Mahler の呼吸困難指標（Dyspnea Index）の各コンポーネントのスコア，及び投与 24 週の SGRQ の各スコア。さらに，併合データセットで，各試験のすべての有効性パラメータを評価した。 薬物動態：オロダテロールの血漿中濃度 薬力学：血中カリウム濃度 安全性 併合データセットの解析で重要な安全性パラメータには，心電図（12 誘導心電図及びホルター心電図）及び血中カリウム濃度の評価を含む。さらに，併合データセットで，各章（試験 1222.13［U10 3194-01］及び試験 1222.14［U10-3195-01］）のすべての安全性パラメータを評価した。

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

表 3.16: 1　　試験方法の概略（続き）

解析方法	制限付き最尤法（REML）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，負の二項分布回帰，ログランク検定，生存関数のカプラン・マイヤー推定，負の二項分布モデル，記述統計により解析した。
治験調整医師	[redacted]
治験実施施設	試験 1222.13 の 93 施設（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）及び試験 1222.14 の 97 施設（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）
治験実施期間	2009 年 2 月 3 日～2010 年 12 月 8 日

2)　試験結果

(1)　治験対象

試験 1222.13 及び試験 1222.14 は，多施設国際共同治験として実施した。同意取得した患者 2469 名のうち，1843 名が割り付けられたが 5 名は治験薬の投与を受けず，「治験薬投与した集団」から除外された。1838 名（男性 1464 名，女性 374 名）が治験薬投与を受け，その全患者を「治験薬投与した集団」として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 10 名及びベースラインの欠測又は主要評価項目の欠測のあった 15 名を除く 1813 名（オロダテロール 5 µg 群 452 名，10 µg 群 456 名，Foradil 12 µg 群 455 名，プラセボ群 450 名）を有効性解析対象集団（FAS）に含めた。

本治験の患者は，大多数が男性（79.7%）で，白人が（68.7%），アジア人が（30.7%），年齢は平均 63.9 歳，BMI は平均 25.1 kg/m^2 で，慢性閉塞性肺疾患（COPD）の罹病期間は平均 6.8 年であった。

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

表 3.16: 2　　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	460	459	459	460	1838
性別 [N (%)]					
男性	375 (81.5)	364 (79.3)	354 (77.1)	371 (80.7)	1464 (79.7)
女性	85 (18.5)	95 (20.7)	105 (22.9)	89 (19.3)	374 (20.3)
年齢 [歳]					
平均値	63.9	63.7	63.2	64.9	63.9
SD	8.1	8.9	8.7	8.4	8.5
人種 [N (%)]					
白人	315 (68.5)	313 (68.2)	317 (69.1)	317 (68.9)	1262 (68.7)
黒人／アフリカ系アメリカ人	3 (0.7)	3 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)	8 (0.4)
アジア人	142 (30.9)	141 (30.7)	142 (30.9)	140 (30.4)	565 (30.7)
アメリカ／アラスカ先住民	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)
BMI [kg/m^2]					
患者数	459	458	459	460	1836
平均値	25.2	25.3	25.1	24.9	25.1
SD	5.2	5.7	5.4	5.2	5.4
喫煙 [N (%)]					
元喫煙者	301 (65.4)	303 (66.0)	305 (66.4)	305 (66.3)	1214 (66.1)
喫煙者	159 (34.6)	156 (34.0)	154 (33.6)	155 (33.7)	624 (33.9)
喫煙歴 [pack-years]					
平均値	43.7	43.0	43.5	45.1	43.8
SD	25.0	25.0	30.1	26.0	26.6
罹病期間 [年]					
患者数	457	456	456	458	1827
平均値	6.7	6.4	7.2	6.8	6.8
SD	5.6	5.2	6.2	6.0	5.8
最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
中央値	5	5	6	6	5
最大値	39	35	49	65	65
罹病期間 [N (%)]					
1 年未満	34 (7.4)	39 (8.5)	36 (7.8)	42 (9.1)	151 (8.2)
1～10 年未満	327 (71.1)	323 (70.4)	306 (66.7)	306 (66.5)	1262 (68.7)
10～20 年未満	79 (17.2)	81 (17.6)	93 (20.3)	90 (19.6)	343 (18.7)
20 年以上	17 (3.7)	13 (2.8)	21 (4.6)	20 (4.3)	71 (3.9)
記載なし	3 (0.7)	3 (0.7)	3 (0.7)	2 (0.4)	11 (0.6)

引用元：CTD 5.3.5.3-2_Table 11.2: 1～2

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

表 3.16: 3　　スクリーニング時の肺機能検査値（気管支拡張薬投与後）

	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	460	459	459	460	1838
FEV_1 [L]					
平均値	1.401	1.433	1.386	1.399	1.405
SD	0.505	0.506	0.496	0.487	0.498
% predicted normal FEV_1 - ECSC[a)]					
平均値	50.936	52.261	50.526	51.794	51.379
SD	15.316	14.787	14.832	15.231	15.047
GOLD I: >= 80%	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.7)	6 (0.3)
GOLD II: 50 - < 80%	242 (52.6)	255 (55.6)	228 (49.7)	247 (53.7)	972 (52.9)
GOLD III: 30 - < 50%	171 (37.2)	171 (37.3)	197 (42.9)	172 (37.4)	711 (38.7)
GOLD IV: < 30%	46 (10.0)	31 (6.8)	34 (7.4)	38 (8.3)	149 (8.1)
FEV_1 [L] change from pre-bronchodilator					
患者数	460	459	458	459	1836
平均値	0.149	0.158	0.155	0.161	0.155
SD	0.145	0.165	0.147	0.156	0.153
FEV_1 [% change from pre-bronchodilator]					
患者数	460	459	458	459	1836
平均値	13.170	14.224	14.737	14.872	14.250
SD	12.406	15.031	16.286	14.886	14.721
FVC [L]					
平均値	3.056	3.053	2.985	3.024	3.030
SD	0.877	0.861	0.873	0.791	0.851
FEV_1/FVC [%]					
平均値	46.232	47.226	46.827	46.543	46.707
SD	11.699	10.884	11.091	11.576	11.314

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 5.3.5.3-2_Table 11.2: 4

(2) 有効性

同時主要評価項目

併合データセットで，同時主要評価項目である投与 24 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量で，オロダテロールのいずれの投与量（5 µg 及び 10 µg）及び Foradil 12 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 24 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 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，10 µg，及び Foradil 12 µg とプラセボとの差は，それぞれ 0.140 L（0.129 L 対-0.011 L），0.159 L（0.148 L 対-0.011 L）及び 0.163 L（0.152 L 対-0.011 L）であった（すべて p<0.0001）。投与 24 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は，オロダテロール 5 µg，10 µg，及び Foradil 12 µg とプラセボとの差は，それぞれ 0.065 L（0.009 L 対-0.056 L，p<0.0001），0.076 L（0.021 L 対-0.056 L，p<0.0001）及び 0.048 L（-0.007 L 対-0.056 L，p=0.0006）であった。

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

表 3.16: 4　投与 24 週の FEV_1 AUC_{0-3h} のベースラインからの変化量[L]の調整平均値（SE）（FAS；併合データセット）

	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	-0.011 (0.010)			
オロダテロール 5 µg	0.129 (0.010)	0.140 (0.014)	<0.0001	0.112, 0.168
オロダテロール 10 µg	0.148 (0.010)	0.159 (0.014)	<0.0001	0.131, 0.187
Foradil 12 µg	0.152 (0.010)	0.163 (0.014)	<0.0001	0.135, 0.191

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 450 名，オロダテロール 5 µg 群 452 名，オロダテロール 10 µg 群 456 名，Foradil 12 µg 群 455 名
共通ベースライン平均 (SE)：1.208 (0.011)
引用元：CTD 5.3.5.3-2_Table 11.4.1.1.1: 1

表 3.16: 5　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；併合データセット）

	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 (0.010)			
オロダテロール 5 µg	0.009 (0.010)	0.065 (0.014)	<0.0001	0.037, 0.092
オロダテロール 10 µg	0.021 (0.010)	0.076 (0.014)	<0.0001	0.049, 0.104
Foradil 12 µg	-0.007 (0.010)	0.048 (0.014)	0.0006	0.021, 0.076

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 437 名，オロダテロール 5 µg 群 449 名，オロダテロール 10 µg 群 447 名，Foradil 12 µg 群 444 名
共通ベースライン平均 (SE)：1.209 (0.011)
引用元：CTD 5.3.5.3-2_Table 11.4.1.1.1: 2

併合データセットで，投与 24 週の FEV_1 AUC_{0-3h} 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，10 µg，及び Foradil 12 µg とプラセボとの差は，それぞれ，チオトロピウムの併用なしでは 0.134 L（0.120 L 対-0.014 L），0.171 L（0.156 L 対-0.014 L），及び 0.172 L（0.157 L 対-0.014 L）であり，チオトロピウムの併用ありでは 0.156 L（0.162 L 対 0.005 L），0.125 L（0.130 L 対 0.005 L），及び 0.138 L（0.143 L 対 0.005 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（すべて $p<0.0001$）。

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

表 3.16: 6　チオトロピウムで層別した投与 24 週の FEV_1 AUC_{0-3h} のベースラインからの変化量[L]の調整平均値（SE）（FAS；併合データセット）

層	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
チオトロピウムの併用あり				
プラセボ	0.005 (0.020)			
オロダテロール 5 µg	0.162 (0.020)	0.156 (0.028)	<0.0001	(0.102, 0.211)
オロダテロール 10 µg	0.130 (0.019)	0.125 (0.028)	<0.0001	(0.070, 0.180)
Foradil 12 µg	0.143 (0.020)	0.138 (0.028)	<0.0001	(0.082, 0.194)
チオトロピウムの併用なし				
プラセボ	-0.014 (0.012)			
オロダテロール 5 µg	0.120 (0.012)	0.134 (0.017)	<0.0001	(0.102, 0.167)
オロダテロール 10 µg	0.156 (0.011)	0.171 (0.016)	<0.0001	(0.138, 0.203)
Foradil 12 µg	0.157 (0.011)	0.172 (0.016)	<0.0001	(0.139, 0.204)

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
チオトロピウムの併用ありの患者数：プラセボ群 115 名，オロダテロール 5 µg 群 117 名，オロダテロール 10 µg 群 115 名，Foradil 12 µg 群 111 名
チオトロピウムの併用なしの患者数：プラセボ群 335 名，オロダテロール 5 µg 群 335 名，オロダテロール 10 µg 群 341 名，Foradil 12 µg 群 344 名
共通ベースライン平均 (SE)：1.208 (0.011)
引用元：CTD 5.3.5.3-2_Table 11.4.1.1.2: 1

併合データセットで，投与 24 週のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の調整平均値は，オロダテロール 5 µg, 10 µg とプラセボとの差は，それぞれ，チオトロピウムの併用なしでは 0.059 L（0.010 L 対-0.049 L，p=0.0003）及び 0.083 L（0.035 L 対-0.049 L，p<0.0001）であり，チオトロピウムの併用ありでは 0.082 L（0.027 L 対-0.054 L, p=0.0028）及び 0.057 L（0.002 L 対-0.054 L, p=0.0402）であり，いずれもプラセボに対して統計的に有意な増加を示した。併合データセットで，投与 24 週のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の調整平均値は，Foradil 12 µg とプラセボとの差は，チオトロピウムの併用なしでは 0.053 L（0.004 L 対-0.049 L，p=0.0011）であり，プラセボに対して統計的に有意な増加を示したが，チオトロピウムの併用ありでは 0.034 L（-0.020 L 対-0.054 L，p=0.2173）であり，プラセボに対して統計的に有意とはならなかった。

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

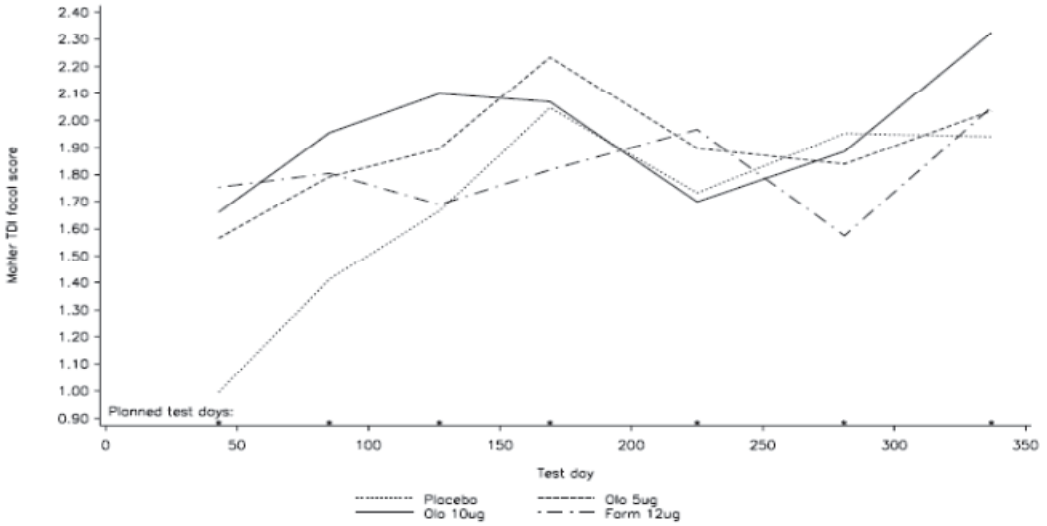
表 3.16: 7　　チオトロピウムで層別した投与 24 週のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量[L]の調整平均値（SE）（FAS；併合データセット）

層	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
チオトロピウムの併用あり				
プラセボ	-0.054 (0.020)			
オロダテロール 5 µg	0.027 (0.019)	0.082 (0.027)	0.0028	(0.028, 0.135)
オロダテロール 10 µg	0.002 (0.019)	0.057 (0.028)	0.0402	(0.003, 0.111)
Foradil 12 µg	-0.020 (0.020)	0.034 (0.028)	0.2173	(-0.020, 0.089)
チオトロピウムの併用なし				
プラセボ	-0.049 (0.012)			
オロダテロール 5 µg	0.010 (0.010)	0.059 (0.016)	0.0003	(0.027, 0.091)
オロダテロール 10 µg	0.035 (0.011)	0.083 (0.016)	<0.0001	(0.051, 0.115)
Foradil 12 µg	0.004 (0.011)	0.053 (0.016)	0.0011	(0.021, 0.085)

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
チオトロピウムの併用ありの患者数：プラセボ群 114 名，オロダテロール 5 µg 群 117 名，オロダテロール 10 µg 群 114 名，Foradil 12 µg 群 108 名
チオトロピウムの併用なしの患者数：プラセボ群 323 名，オロダテロール 5 µg 群 332 名，オロダテロール 10 µg 群 333 名，Foradil 12 µg 群 336 名
共通ベースライン平均 (SE)：1.209 (0.011)
引用元：CTD 5.3.5.3-2_Table 11.4.1.1.2: 2

併合データセットでは，投与 6 週及び投与 12 週の TDI 総スコアは，オロダテロール 5 µg 及び 10 µg はプラセボに対して改善した（オロダテロール 5 µg で $p<0.03$，10 µg で $p<0.008$）。しかしながら，試験 1222.13 でのプラセボ投与群では予想外の経時的な改善がみられた。試験併合の事前要件は両試験での結果が同程度であるとしたことから，本併合データセットに基づく投与 24 週での仮説検証でプラセボに対するオロダテロールの効果の信頼性のある推定はできなかった。各試験の結果は以下のとおりである。試験 1222.13 の投与 24 週の TDI 総スコアの平均値は，オロダテロール 5 µg で 2.234，10 µg で 2.068，及び Foradil 12 µg で 1.818 であったのに対し，プラセボは 2.046 であった。試験 1222.14 の投与 24 週の TDI 総スコアの平均値は，オロダテロール 5 µg で 1.504，10 µg で 1.521，及び Foradil 12 µg で 1.703 であったのに対し，プラセボは 1.102 であった。

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
引用元：CTD 5.3.5.3-2_Figure 11.4.1.1.3: 1

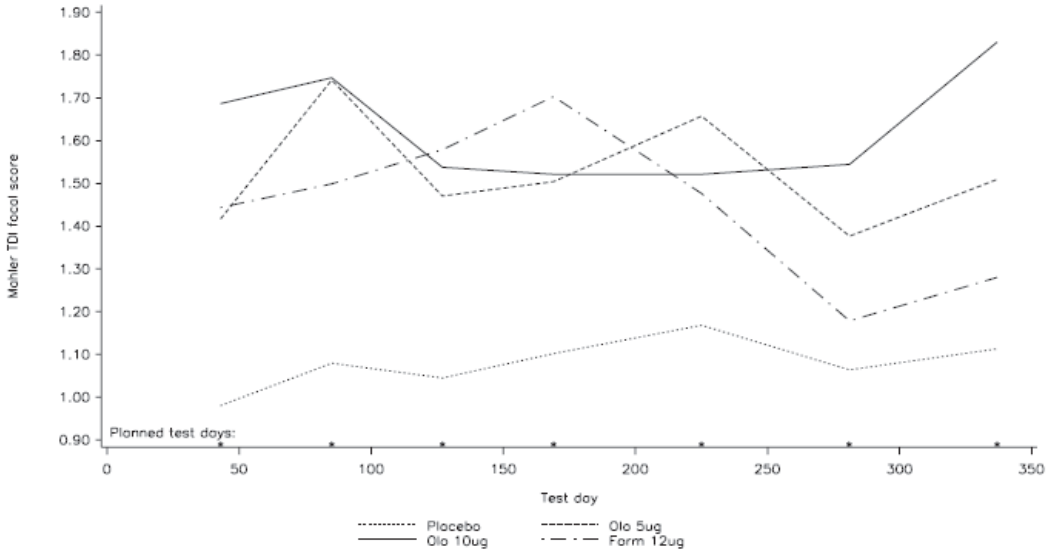
図 3.16: 1　　48 週間の Mahler TDI 総スコアの調整平均値（試験 1222.13）

表 3.16: 8　　投与 24 週の Mahler TDI 総スコアの調整平均値（SE）（FAS ; 試験 1222.13）

	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	2.046 (0.255)			
オロダテロール 5 µg	2.234 (0.240)	0.188 (0.343)	0.5843	(-0.485, 0.860)
オロダテロール 10 µg	2.068 (0.245)	0.022 (0.345)	0.9494	(-0.656, 0.699)
Foradil 12 µg	1.818 (0.247)	-0.228 (0.346)	0.5099	(-0.908, 0.451)

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 192 名，オロダテロール 5 µg 群 212 名，オロダテロール 10 µg 群 207 名，Foradil 12 µg 群 202 名
共通ベースライン平均 (SE)：6.839 (0.084)
引用元：CTD 5.3.5.3-2_Table 11.4.1.1.3: 1

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
引用元：CTD 5.3.5.3-2_Figure 11.4.1.1.3: 2

図 3.16: 2　　48 週間の Mahler TDI 総スコアの調整平均値（試験 1222.14）

表 3.16: 9　　投与 24 週の Mahler TDI 総スコアの調整平均値（SE）（FAS ; 試験 1222.14）

	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	1.102 (0.229)			
オロダテロール 5 μg	1.504 (0.225)	0.402 (0.314)	0.1999	(-0.213, 1.018)
オロダテロール 10 μg	1.521 (0.225)	0.419 (0.314)	0.1818	(-0.196, 1.035)
Foradil 12 μg	1.703 (0.228)	0.602 (0.316)	0.0572	(-0.019, 1.222)

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 221 名，オロダテロール 5 μg 群 221 名，オロダテロール 10 μg 群 220 名，Foradil 12 μg 群 215 名
共通ベースライン平均 (SE)：6.653 (0.080)
引用元：CTD 5.3.5.3-2_Table 11.4.1.1.3: 2

副次評価項目

重要な副次評価項目の仮説検証は，同時主要評価項目で事前に規定された仮説が検証された場合にのみ確認されることとしていた。Mahler TDI の仮説が検証できなかったため，重要な副次評価項目の解析は記述統計となった。

併合データセットでは，投与 24 週の SGRQ 総スコアは，プラセボに対してオロダテロール 5 μg 及び 10 μg で統計的に有意な改善(減少)を示した(オロダテロール 5 μg でプラセボとの差-2.846 , p=0.0034，10 μg でプラセボとの差-3.434，p=0.0004）のに対し，Foradil 12 μg は有意な差を示さなかった（プラセボとの差-1.248，p=0.2009）。投与 24 週でのレスポンダー（反応を示した患者：ベースラインからの SGRQ 総スコアの減少が 4.0 以上）の割合は，プラセボに対してオロダテロール 5 μg 及び 10 μg で統計的に有意に増加した（プラセボ 36.4%に対して，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

50.2%，p<0.0001，10 μg 49.1%，p=0.0002）。投与 24 週でのレスポンダーの割合は，プラセボに対し Foradil 12 μg で有意な差はみられなかった（プラセボ 36.4%に対して Foradil 12 μg 39.1%，p=0.4621）。

併合データセットでは，投与 24 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量の平均値は，オロダテロール 10 μg 又は 5 μg と Foradil 12 μg との間で統計的に有意な差はみられなかった。トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量は，オロダテロール 10 μg で Foradil 12 μg に対して統計的に有意な増加が認められたが，オロダテロール 5 μg と Foradil 12 μg との間では統計的に有意な差はみられなかった。投与 24 週の TDI 総スコアの平均値は，オロダテロール 10 μg 又は 5 μg と Foradil 12 μg との間で統計的に有意な差を示さなかった。

(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（4.05 pg/mL）に比べて 10 μg 群（7.11 pg/mL）で 1.8 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=363）で 10 μg 群（N=82）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。

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関するエビデンスは得られなかった。

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

表 3.16: 10　　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 1 日 1 回					
患者数	360	239	117	3	1
平均値	5.01	4.94	5.15	4.95	6.56
SD	9.38	11.4	3.17	2.70	---
最小値	2.00	2.00	2.00	2.92	6.56
Q1	2.74	2.66	2.97	3.13	6.56
中央値	3.78	3.56	4.14	3.34	6.56
Q3	5.46	5.00	6.27	8.24	6.56
最大値	231	231	21.7	9.40	6.56
CV [%]	187	232	61.7	54.5	---
gMean	4.05	3.84	4.45	4.44	6.56
gCV [%]	55.5	54.8	55.4	51.5	---
投与群：オロダテロール 10 µg 1 日 1 回					
患者数	421	293	128	---	---
平均値	8.81	8.29	10.0	---	---
SD	6.89	6.15	8.28	---	---
最小値	2.00	2.00	2.05	---	---
Q1	4.35	4.13	5.05	---	---
中央値	6.78	6.56	7.35	---	---
Q3	10.9	10.5	12.0	---	---
最大値	74.8	74.1	74.8	---	---
CV [%]	78.3	74.2	82.7	---	---
gMean	7.11	6.78	7.94	---	---
gCV [%]	70.4	68.2	73.7	---	---

gMean：幾何平均値，gCV：幾何変動係数
---：算出せず
全患者の PK 測定の全検査日（投与 6 週，12 週及び 18 週）に基づく記述統計
総記録数：オロダテロール 5 µg 群 763，オロダテロール 10 µg 群 1027
引用元：CTD 5.3.5.3-2_Table 11.5.2.1: 1, Table 15.5.1.2: 1 より作成

(4) 安全性

併合データセットでは，特に 12 誘導心電図，24 時間ホルター心電図，及び血中カリウム濃度を評価した。12 誘導心電図及びホルター心電図の異常所見では，投与群間で特に差は認められなかった。治験薬投与後 1 時間又は 3 時間の血中カリウム濃度の平均値で，オロダテロール群と Foradil 群で統計的に有意な差は認められなかった。以上の安全性の結論は，各試験の CTR での安全性の結論を支持した。

(5) まとめ

試験 1222.13 でのプラセボ群でみられた予想外の経時的な改善により，併合データセットで事前に規定した投与 24 週の Mahler TDI 総スコア（症状の同時主要評価項目）のオロダテロール群

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

のプラセボと比較した効果は，信頼性のある推定ができなかった。SGRQ 総スコアでは，オロダテロール 5 μg 及び 10 μg で統計的に有意な効果が認められた。しかしながら，SGRQ の解析は閉検定手順により Mahler TDI の解析後に実施したため，SGRQ の解析結果は記述的とみなされた。オロダテロールの血中カリウム濃度への影響はなかった。12 誘導心電図及びホルター心電図評価により，オロダテロール 5 μg 又は 10 μg の 1 日 1 回投与で，心拍数，QT/QTc への影響はみられなかった。

3.17　　複数の試験成績を併せて解析した報告書 試験 1237.9991

Combined analysis of efficacy data obtained in the replicate studies 1237.5 and 1237.6 - Randomised, double-blind, parallel group studies to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 µg / 5 µg; 5 µg / 5 µg) (delivered by the Respimat® Inhaler) compared with the individual components (2.5 µg and 5 µg tiotropium, 5 µg olodaterol) (delivered by the Respimat® Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [TOnado™ 1 and TOnado™ 2]

本報告は，同じ治験実施計画書（試験 1237.5 及び試験 1237.6）に基づいて実施した 2 つの第 III 相試験の併合データセットの解析である。

1)　試験方法

試験方法の概略を表 3.17: 1 に示した。

表 3.17: 1　　試験方法の概略

目的	試験 1237.5 及び 1237.6 の併合解析の目的は閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象として，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 及び 5 µg/ 5 µg（レスピマット吸入器を用いて投与）を 1 日 1 回，52 週間経口吸入投与したときの有効性を，それぞれ単剤（チオトロピウム 2.5 µg 又は 5 µg，及びオロダテロール 5 µg）を吸入投与した場合と比較することであった。
試験デザイン	第 III 相，ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間試験
対象	試験 1237.5 と同じ
治験薬	試験 1237.5 と同じ
症例数	計画時：5000 名（各群 1000 名） 登録：5163 名 ・　オロダテロール 5 µg 群 割付け：1038 名，治験薬投与：1038 名 ・　チオトロピウム 2.5 µg 群 割付け：1032 名，治験薬投与：1032 名 ・　チオトロピウム 5 µg 群 割付け：1034 名，治験薬投与：1033 名 ・　チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群 割付け：1030 名，治験薬投与：1030 名 ・　チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群 割付け：1029 名，治験薬投与：1029 名
投与方法 投与期間	試験 1237.5 と同じ
観察項目 観察時期	試験 1237.5 と同じ

表 3.17: 1　　試験方法の概略（続き）

評価項目 評価基準	有効性評価項目： 主要評価項目：投与 24 週（投与 169 日目）での SGRQ 総スコア 重要な副次評価項目：投与 24 週（投与 169 日目）での TDI 総スコア その他の副次評価項目：12 時間肺機能検査を実施した患者サブセットにおける投与 24 週（投与 169 日目）の $FEV_1AUC_{0\text{-}12h}$，$FEV_1\ AUC_{0\text{-}24h}$，FVC $AUC_{0\text{-}12h}$，FVC $AUC_{0\text{-}24h}$ の変化量，及び投与 12 週及び 52 週での SGRQ 総スコア，及び投与 6 週，12 週，52 週での TDI 総スコア 各試験での主要評価は各試験の報告を参照の事。 安全性評価項目： 該当せず
解析方法	試験 1237.5 と同じ。ただし，試験 1237.5 及び 1237.6 の併合データで EU の仮説検証戦略に基づき上記主要評価項目及び重要な副次評価項目について，以下の一連の階層的な順序により検定を実施した（全体の有意水準は両側 5%で制御）。 ・まずチオトロピウム+オロダテロール配合剤の高用量から各単剤との比較検証を評価項目ごとに行う ・配合剤の高用量（5 µg/ 5 µg 群）について，$FEV_1\ AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量，トラフ FEV_1 の変化量，SGRQ 総スコア，そして最後に TDI 総スコアの順序で，オロダテロール単剤，チオトロピウム単剤に対して，検証する。 ・次に配合剤の低用量（2.5 µg/ 5 µg 群）について上記 4 評価項目について同様の順序で検証する。 ・途中で検証が達成できなかった場合には，次の仮説検証は行わず，以降の階層下での p 値はすべて記述的な扱い（名目上の p 値，nominal p 値）とする。 なお, US の仮説検証戦略では上記の SGRQ 総スコア及び TDI 総スコアは仮説検証の対象外とする。
症例数の設定根拠	試験 1237.5 と同じ
治験調整医師	[redacted]
治験実施施設	40 カ国の計 480 施設
治験実施期間	2011 年 9 月 15 日～2013 年 11 月 11 日

2)　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 3.17: 2 に示した。

表 3.17: 2　　被験者の内訳（治験薬投与した集団）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Enrolled											6887	
Entered	1038		1032		1034		1030		1029		5163	
Treated	1038	(100.0)	1032	(100.0)	1033	(100.0)	1030	(100.0)	1029	(100.0)	5162	(100.0)
Did not prematurely discontinue trial medication	843	(81.2)	857	(83.0)	865	(83.7)	907	(88.1)	896	(87.1)	4368	(84.6)
Prematurely discontinued trial medication[1]	195	(18.8)	175	(17.0)	168	(16.3)	123	(11.9)	133	(12.9)	794	(15.4)
Adverse event (AE)	110	(10.6)	94	(9.1)	96	(9.3)	63	(6.1)	78	(7.6)	441	(8.5)
Study disease worsening	46	(4.4)	45	(4.4)	42	(4.1)	12	(1.2)	26	(2.5)	171	(3.3)
Other pre-existing disease worsening	8	(0.8)	9	(0.9)	3	(0.3)	4	(0.4)	8	(0.8)	32	(0.6)
Other AE	56	(5.4)	40	(3.9)	51	(4.9)	47	(4.6)	44	(4.3)	238	(4.6)
Non-compliance to protocol	11	(1.1)	14	(1.4)	9	(0.9)	10	(1.0)	9	(0.9)	53	(1.0)
Lost to follow-up	6	(0.6)	10	(1.0)	3	(0.3)	7	(0.7)	1	(0.1)	27	(0.5)
Consent withdrawn not due to AE	58	(5.6)	50	(4.8)	51	(4.9)	39	(3.8)	40	(3.9)	238	(4.6)
Other reason	10	(1.0)	7	(0.7)	9	(0.9)	4	(0.4)	5	(0.5)	35	(0.7)

Olo；オロダテロール，Tio；チオトロピウム，T+O；チオトロピウム+オロダテロール配合剤
1 治験薬の投与中止の理由は CRF の「治験薬の投与中止」ページに治験担当医師が記載した理由
引用元：CTD 5.3.5.3-3_1237.9991_Table 10.1: 1

(2)　治験対象

試験 1237.5 及び 1237.6 に参加した 40 カ国の 480 施設で 5163 名に治験薬が割り付けられ，うち 1 名を除いた 5162 名（オロダテロール 5 µg 群 : 1038 名，チオトロピウム 2.5 µg 群 : 1032 名，5 µg 群 : 1033 名，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群 : 1030 名，5 µg/ 5 µg 群 : 1029 名）が治験薬の投与を受けた。うち 794 名が投与中止したが，その主な理由は有害事象であった。中止例の割合は配合剤投与群（2.5 µg/ 5 µg 群 : 11.9%，5 µg/ 5 µg 群 : 12.9%）より，単剤投与群（16.3～18.8%）で高かった。Kaplan-Meier による投与中止率の推定結果では投与 24 週後の主解析時の投与中止率は全体で比較的低いことが示された。

a)　治験実施計画書からの逸脱

試験 1237.5 及び 1237.6 全体での重大な治験実施計画書からの逸脱例の割合は 10%未満と低かった。詳細は試験 1237.5 及び 1237.6 の 2.7.6 に記載している。

b)　解析対象集団

解析対象集団を表 3.17: 3 に示した。有効性評価の対象集団は試験 1237.5 及び 1237.6 で，治験薬を少なくとも 1 回投与し，ベースライン及び治験薬投与期間中の有効性測定値が少なくとも 1 つある患者（FAS）とし，5149 名が対象となった。安全性評価の対象集団は治験薬を少なくとも 1 回投与した患者（TS）とし，5162 名が対象となった。各試験同様に，重大な治験実施計画書からの逸脱は少なく，計画していた解析にすべて含めたため，Per protocol set（PPS）での感度解析は実施しなかった。なお，12 時間肺機能検査サブセット（12-h PFT set）は計 890 名であった。

表 3.17: 3　　解析対象集団

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Enrolled											6887	
Randomised set（RS）	1038		1032		1034		1030		1029		5163	
Treated set（TS）	1038	(100.0)	1032	(100.0)	1033	(100.0)	1030	(100.0)	1029	(100.0)	5162	(100.0)
Full analysis set（FAS）	1035	(99.7)	1029	(99.7)	1029	(99.6)	1030	(100.0)	1026	(99.7)	5149	(99.7)
Per protocol set (PPS)	1003	(96.6)	989	(95.8)	996	(96.4)	983	(95.4)	975	(94.8)	4946	(95.8)
12-h PFT set (12PFT)	196	(18.9)	186	(18.0)	160	(15.5)	179	(17.4)	169	(16.4)	890	(17.2)
Pharmacogenomic set (PGS)	645	(62.1)	650	(63.0)	622	(60.2)	669	(65.0)	626	(60.8)	3212	(62.2)

パーセンテージは各投与群の患者数を分母として算出
引用元：CTD 5.3.5.3-3_1237.9991_Table 11.1: 1

c)　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

試験 1237.5 又は 1237.6 で治験薬投与された 5162 名の人口統計学的特性及び COPD の罹病期間を表 3.17: 4 に示した。平均年齢は 64.0 歳で，72.9%が男性，ほとんどが白人（70.9%）又はアジア人（25.3%）であった。COPD の平均罹患期間は 6.5 年で，64.4%の患者が罹病期間 1 年以上 10 年未満であった。

スクリーニング時の肺機能検査の結果を表 3.17: 5 に示した。スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の肺機能検査では，患者の多くは GOLD Stage II（%FEV_1 が 50%以上 80%未満）又は GOLD Stage III（%FEV_1 が 30%以上 50%未満）であり（それぞれ 50.1%，38.5%），GOLD Stage IV（%FEV_1 が 30%未満）の患者は少数であった（11.3%）。気管支拡張薬投与後の FEV_1 の平均値は 1.374 L（予測値の 49.959%）で，気管支拡張薬投与前からの FEV_1 の平均変化量は 0.171 L（16.604%）であった。

表 3.17: 4 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）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
Treated patients, N (%)	1038	(100.0)	1032	(100.0)	1033	(100.0)	1030	(100.0)	1029	(100.0)	5162	(100.0)
Sex, N (%)												
Male	764	(73.6)	753	(73.0)	755	(73.1)	757	(73.5)	733	(71.2)	3762	(72.9)
Female	274	(26.4)	279	(27.0)	278	(26.9)	273	(26.5)	296	(28.8)	1400	(27.1)
Age, N	1038		1032		1033		1030		1029		5162	
Mean (SD) [years]	64.2	(8.2)	64.0	(8.7)	63.9	(8.6)	64.1	(7.8)	63.8	(8.3)	64.0	(8.3)
Race, N (%)												
White	729	(70.2)	744	(72.1)	714	(69.1)	743	(72.1)	732	(71.1)	3662	(70.9)
Asian	279	(26.9)	248	(24.0)	278	(26.9)	251	(24.4)	250	(24.3)	1306	(25.3)
Black/African American	12	(1.2)	19	(1.8)	12	(1.2)	16	(1.6)	16	(1.6)	75	(1.5)
American Indian/Alaska Native	1	(0.1)	4	(0.4)	12	(1.2)	6	(0.6)	7	(0.7)	30	(0.6)
Native Hawaiian/Pacific Islander	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
Missing[1]	17	(1.6)	15	(1.5)	17	(1.6)	14	(1.4)	24	(2.3)	87	(1.7)
Region, N (%)												
Western Europe	281	(27.1)	255	(24.7)	284	(27.5)	308	(29.9)	268	(26.0)	1396	(27.0)
East Asia	238	(22.9)	215	(20.8)	243	(23.5)	227	(22.0)	228	(22.2)	1151	(22.3)
North America	199	(19.2)	201	(19.5)	206	(19.9)	184	(17.9)	201	(19.5)	991	(19.2)
Eastern Europe	169	(16.3)	191	(18.5)	159	(15.4)	164	(15.9)	177	(17.2)	860	(16.7)
Latin America	88	(8.5)	102	(9.9)	80	(7.7)	97	(9.4)	109	(10.6)	476	(9.2)
India	41	(3.9)	30	(2.9)	33	(3.2)	24	(2.3)	19	(1.8)	147	(2.8)
Australia/New Zealand/S.		(2.1)	38	(3.7)		(2.7)		(2.5)	27	(2.6)	141	(2.7)
Africa	22				28		26					
Height[2], N	1035		1028		1028		1026		1022		5139	
Mean (SD) [cm]	168.0	(8.3)	168.8	(9.0)	168.4	(9.0)	168.4	(8.8)	167.7	(8.8)	168.3	(8.8)
Weight, N	1025		1022		1026		1015		1015		5103	
Mean (SD) [kg]	73.3	(18.2)	74.0	(18.3)	74.0	(17.6)	73.6	(18.8)	72.9	(17.7)	73.6	(18.1)
BMI, N	1025		1022		1026		1015		1015		5103	
Mean (SD) [kg/m^2]	25.9	(5.8)	25.8	(5.5)	26.0	(5.3)	25.8	(5.7)	25.8	(5.4)	25.9	(5.5)
Alcohol history, N (%)												
Non drinker	496	(47.8)	470	(45.5)	482	(46.7)	476	(46.2)	484	(47.0)	2408	(46.6)
Drinks − no interference with trial	529	(51.0)	561	(54.4)	544	(52.7)	540	(52.4)	538	(52.3)	2712	(52.5)
Drinks − possible interference with trial	13	(1.3)	1	(0.1)	7	(0.7)	14	(1.4)	7	(0.7)	42	(0.8)
Smoking status, N (%)												
Ex-smoker	660	(63.6)	644	(62.4)	663	(64.2)	658	(63.9)	629	(61.1)	3254	(63.0)
Current smoker	378	(36.4)	388	(37.6)	370	(35.8)	372	(36.1)	400	(38.9)	1908	(37.0)
Never smoked	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mean pack years (SD)	47.1	(25.2)	44.7	(23.8)	46.3	(27.6)	46.1	(25.1)	46.7	(25.6)	46.2	(25.5)
Trial diagnosis duration [years]												
Mean (SD)	6.8	(6.2)	6.4	(5.9)	6.4	(6.1)	6.6	(5.6)	6.4	(5.6)	6.5	(5.9)
Median	5.0		5.0		5.0		5.0		5.0		5.0	
Min – Max	0.0-	45.3	0.0-	42.0	0.0-	43.0	0.0-	34.2	0.0-	40.0	0.0-	45.3
Trial diagnosis duration, N (%)												
<1 year	118	(11.4)	131	(12.7)	140	(13.6)	104	(10.1)	109	(10.6)	602	(11.7)
1 to <10 years	659	(63.5)	664	(64.3)	654	(63.3)	666	(64.7)	680	(66.1)	3323	(64.4)
10 to <20 years	206	(19.8)	194	(18.8)	199	(19.3)	212	(20.6)	208	(20.2)	1019	(19.7)
≥ 20 years	55	(5.3)	42	(4.1)	40	(3.9)	78	(4.7)	32	(3.1)	217	(4.2)
Missing	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

1 87 名の患者の人種が不明（うち 71 名はフランス出身）

2 23 名の患者の身長が BI データベースで記録がなかったが，身長及び肺機能検査の予測値に対する割合はすべての患者で ERT 社の MasterScope CT spirometer に Visit 1 で直接入力され，ERT 社のデータベースに記録された。

引用元：CTD 5.3.5.3-3_1237.9991_Table 11.2.1: 1，Table 15.1.4: 2

表 3.17: 5　　スクリーニング時の肺機能検査結果（治験薬投与した集団）

	Olo 5		Tio 2.5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
Pre-bronchodilator												
Treated patients, N (%)	1038	(100.0)	1032	(100.0)	1033	(100.0)	1030	(100.0)	1029	(100.0)	5162	(100.0)
FEV_1, mean (SD) [L]	1.209	(0.505)	1.218	(0.489)	1.200	(0.504)	1.208	(0.473)	1.180	(0.493)	1.203	(0.493)
Percent predicted normal[1]1FEV_1, mean (SD)	44.056	(15.291)	43.944	(14.816)	43.501	(15.590)	43.836	(14.758)	43.216	(15.123)	43.711	(15.117)
ATS category, N (%)												
Stage I (≥50% of predicted normal)	376	(36.2)	352	(34.1)	356	(34.5)	351	(34.1)	342	(33.2)	1777	(34.4)
Stage II (35% to <50% of predicted normal)	330	(31.8)	350	(33.9)	324	(31.4)	370	(35.9)	343	(33.3)	1717	(33.3)
Stage III (<35% of predicted normal)	332	(32.0)	329	(31.9)	353	(34.2)	309	(30.0)	344	(33.4)	1667	(32.3)
FVC, mean (SD) [L]	2.756	(0.833)	2.787	(0.864)	2.742	(0.842)	2.803	(0.833)	2.698	(0.857)	2.757	(0.846)
FEV_1/FVC, mean (SD) [%]	43.819	(11.590)	43.896	(11.667)	43.799	(12.043)	43.287	(11.421)	43.851	(11.595)	43.731	(11.663)
Post-bronchodilator												
Treated patients, N (%)	1038	(100.0)	1032	(100.0)	1033	(100.0)	1030	(100.0)	1029	(100.0)	5162	(100.0)
FEV_1, mean (SD) [L]	1.377	(0.520)	1.393	(0.511)	1.370	(0.521)	1.385	(0.496)	1.344	(0.505)	1.374	(0.511)
Percent predicted normal[1] FEV_1, mean (SD)	50.261	(15.585)	50.283	(15.048)	49.698	(15.667)	50.234	(14.945)	49.318	(15.288)	49.959	(15.309)
GOLD category, N (%)												
GOLD I (≥80% of predicted normal)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)
GOLD II (50 to <80% of predicted normal)	532	(51.3)	518	(50.2)	517	(50.0)	519	(50.4)	502	(48.8)	2588	(50.1)
GOLD III (30 to <50% of predicted normal)	378	(36.4)	409	(39.6)	387	(37.5)	407	(39.5)	408	(39.7)	1989	(38.5)
GOLD IV (<30% of predicted normal)	128	(12.3)	103	(10.0)	128	(12.4)	103	(10.0)	119	(11.6)	581	(11.3)
FEV_1 change from pre−bronchodilator, mean (SD) [L]	0.168	(0.143)	0.174	(0.150)	0.171	(0.146)	0.177	(0.138)	0.164	(0.148)	0.171	(0.145)
FEV_1 [% change from pre-bronchodilator], mean (SD)	16.259	(14.501)	16.739	(14.734)	16.777	(14.708)	16.779	(13.582)	16.467	(14.428)	16.604	(14.393)
FVC, mean (SD) [L]	3.068	(0.853)	3.112	(0.874)	3.062	(0.852)	3.134	(0.871)	3.003	(0.874)	3.076	(0.866)
FEV_1/FVC, mean (SD) [%]	45.026	(11.562)	45.078	(11.593)	45.009	(12.021)	44.554	(11.533)	45.124	(11.632)	44.958	(11.667)

1　CSC 基準値に基づく

注：気管支拡張薬使用前の肺機能検査はサルブタモール 400 µg 吸入前に実施。気管支拡張薬使用後の肺機能検査はサルブタモール 400 µg 吸入 10～45 分後に実施。

引用元：CTD 5.3.5.3-3_1237.9991_Table 11.2.4: 1 及び Table 11.2.4: 2 より作成

d)　服薬遵守率

試験 1237.5 及び 1237.6 の治験薬の平均服薬率は，94.63%と高く，各投与群で同程度であった（94.48～95.08%）。

(3) 有効性

a)　主要評価項目

試験 1237.5 及び 1237.6 各試験での有効性の同時主要評価項目は投与 24 週後の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の調整平均値で，結果の詳細は各試験の 2.7.6 に記載している。

試験 1237.5 及び 1237.6 の併合データ解析では SGRQ 総スコアを第 3 の同時主要評価項目とした。

各試験（試験 1237.5 及び 1237.6）では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 投与で，各単剤投与（オロダテロール 5 μg，チオトロピウム 5 μg）に対して，投与 24 週後の肺機能に対する 2 つの同時主要評価項目（FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1）はいずれも統計学的に有意に優れていたので，第 3 の同時主要評価項目である 2 試験の併合データでの SGRQ 総スコアの評価を行った。

投与 24 週後の SGRQ 総スコアの調整平均値を表 3.17: 6 に，投与群間の比較を表 3.17: 7 に示した。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 投与群の投与 24 週後の SGRQ 総スコアは，各単剤投与群に対して統計学的に有意な改善がみられ，ベースラインからの変化量の調整平均値の単剤との差はオロダテロール 5 μg 投与群に対して-1.693（p=0.0022），チオトロピウム 5 μg 投与群に対して-1.233（p=0.0252）であった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 投与は各単剤投与に対して 3 つの主要評価項目で統計学的に有意に優れていた。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 投与も各試験で各単剤投与（オロダテロール 5 μg, チオトロピウム 2.5 μg）に対し, 投与 24 週後の肺機能での同時主要評価項目（FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1）のいずれにおいても統計学的に有意に優れていたので，2 試験の併合データでの SGRQ 総スコアの評価を行った。しかしながら，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 投与群の投与 24 週後の SGRQ 総スコアは，各単剤投与群に対して有意ではなく，単剤との差はオロダテロール 5 μg 投与群に対して-1.031（p=0.0620），チオトロピウム 2.5 μg 投与群に対して-0.456（p=0.4051）であった。

従って，この後の階層的仮説検定はすべて記述的（nominal p 値）とみなした。なお，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 投与のチオトロピウム 5 μg 投与に対する SGRQ 総スコアの差は-0.571（nominal p=0.2988）であった。

感度解析の結果は主要な解析と同様の結果であった。

表 3.17: 6　投与 24 週後の SGRQ 総スコアの調整平均値－ MMRM 解析（FAS）

Treatment	N[1]	Adjusted[2] mean (SE)
Olo 5	954	38.366 (0.396)
Tio 2.5	960	37.792 (0.390)
Tio 5	954	37.907 (0.393)
Tio+Olo 2.5/5	990	37.335 (0.385)
Tio+Olo 5/5	979	36.674 (0.386)

1　MMRM に含まれた患者数
2　調整平均値（標準誤差）は，投与群，予定試験日，試験日と投与群の交互作用，ベースライン，及び試験日とベースラインの交互作用を固定効果，患者を変量効果とする MMRM を，患者内誤差に空間ベキ共分散構造を，分母の自由度は Kenward-Roger の近似法により算出した。
共通ベースライン平均値（標準誤差）：43.512 (0.259)
引用元：CTD 5.3.5.3-3_1237.9991_Table 11.4.1.1.1: 1

表 3.17: 7　投与 24 週後の SGRQ 総スコアの調整平均値の投与群間比較 － MMRM 解析（FAS）

	Treatment difference			
Treatment comparison on Day 169	Adjusted[1] mean difference (SE)	95% CI	p-value	Hypothesis test[2]
Tio+Olo 5/5 – Olo 5	−1.693 (0.553)	−2.778, −0.608	0.0022	5
Tio+Olo 5/5 – Tio 5	−1.233 (0.551)	−2.313, −0.153	0.0252	6
Tio+Olo 2.5/5 – Olo 5	−1.031 (0.552)	−2.113, 0.052	0.0620	11
Tio+Olo 2.5/5 – Tio 2.5	−0.456 (0.548)	−1.531, 0.618	0.4051	12
Tio+Olo 2.5/5 – Tio 5	−0.571 (0.550)	−1.649, 0.507	0.2988	19

1　調整平均値（標準誤差）は，投与群，予定試験日，試験日と投与群の交互作用，ベースライン，及び試験日とベースラインの交互作用を固定効果，患者を変量効果とする MMRM を，患者内誤差に空間ベキ共分散構造を，分母の自由度は Kenward-Roger の近似法により算出した。
2　SGRQ の仮説検証は，個々の試験での主要評価項目の階層的検証下での有意性が前提。
共通ベースライン平均値（標準誤差）：43.512 (0.259)
引用元：CTD 5.3.5.3-3_1237.9991_Table 11.4.1.1.1: 2

b)　重要な副次評価項目

試験 1237.5 及び 1237.6 の併合データに基づく重要な副次評価項目は投与 24 週後（投与 169 日目）の TDI 総スコアとした。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 投与のチオトロピウム 5 µg 投与に対する SGRQ 総スコアに有意差が認められなかったことから，TDI 総スコアのすべての比較は記述的（nominal p 値）とみなした。

投与 24 週後の TDI 総スコアの調整平均値を表 3.17: 8 に，その投与群間比較を表 3.17: 9 に示した。

TDI 総スコアの調整平均値はチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 投与でオロダテロール 5 µg 投与（0.420 の差，p=0.0019）及びチオトロピウム 5 µg 投与（0.356 の差，p=0.0082）と比べて高かった。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 投与では，TDI 総スコアの調整平均値はオロダテロール 5 µg 投与（0.416 の差, p=0.0020），チオトロピウム 2.5 µg 投与（0.290 の差, p=0.0307），及びチオトロピウム 5 µg 投与（0.352 の差，p=0.0088）と比べて高かった。

表 3.17: 8　　投与 24 週後の TDI 総スコアの調整平均値－ MMRM 解析（FAS）

Treatment	N[1]	Adjusted[2] mean (SE)
Olo 5	984	1.564 (0.096)
Tio 2.5	982	1.690 (0.095)
Tio 5	978	1.627 (0.096)
Tio+Olo 2.5/5	992	1.980 (0.095)
Tio+Olo 5/5	992	1.983 (0.095)

1　MMRM に含まれた患者数
2　調整平均値（標準誤差）は，試験，投与群，試験日，試験日と投与群の交互作用，ベースライン，及び試験日とベースラインの交互作用を固定効果，患者を変量効果とする MMRM を用いた。また，患者内誤差に空間ベキ共分散構造を指定し，分母の自由度は Kenward-Roger の近似法により算出した。。
共通ベースライン平均（標準誤差）BDI：6.544 (0.031)
引用元：CTD 5.3.5.3-3_1237.9991_Table 11.4.1.2.1: 1

表 3.17: 9　　投与 24 週後の TDI 総スコアの調整平均値の投与群間比較 － MMRM 解析（FAS）

	Treatment difference			
Treatment comparison on Day 169	Adjusted[1] mean difference (SE)	95% CI	p-value	Hypothesis test
Tio+Olo 5/5 – Olo 5	0.420 (0.135)	0.155, 0.684	0.0019	13
Tio+Olo 5/5 – Tio 5	0.356 (0.135)	0.092, 0.619	0.0082	14
Tio+Olo 2.5/5 – Olo 5	0.416 (0.135)	0.152, 0.681	0.0020	15
Tio+Olo 2.5/5 – Tio 2.5	0.290 (0.134)	0.027, 0.554	0.0307	16
Tio+Olo 2.5/5 – Tio 5	0.352 (0.135)	0.089, 0.616	0.0088	20

1　調整平均値（標準誤差）は，投与群，予定試験日，試験日と投与群の交互作用，ベースライン，及び試験日とベースラインの交互作用を固定効果，患者を変量効果とする MMRM を，患者内誤差に空間ベキ共分散構造を，共通因子の自由度の推測に Kenward-Roger 推定法を用いて算出した。
共通ベースライン平均（標準誤差）BDI：6.544 (0.031)
引用元：CTD 5.3.5.3-3_1237.9991_Table 11.4.1.2.1: 2

c)　その他の副次評価項目

副次評価項目は仮説検定手順に含まれなかったため，解析は記述的（nominal p 値）であるとみなした。

i)　投与 12 週，52 週の SGRQ 総スコア

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 投与の SGRQ 総スコアは各単剤投与と比べ，投与 12 週に明らかな改善を示し，単剤との差はオロダテロール 5 μg 投与に対して-2.141（p=0.0001），チオトロピウム 5 μg 投与に対して-1.131（p=0.0435）であった。投与 52 週にはこの差はオロダテロール 5 μg 投与に対して-1.852（p=0.0014），チオトロピウム 5 μg 投与に対して-0.444（p=0.4413）となった。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 投与では，オロダテロール 5 μg 投与に対する差は投与 24 週と比べて投与 12 週（-1.528，p=0.0063）及び 52 週（-1.437，p=0.0129）でより大きかった。投与 12 週でのチオトロピウム投与との差は投与 24 週でみられた差（チオトロピウム

2.5 μg 投与に対して-0.517［p=0.3545］，チオトロピウム 5 μg 投与に対して-0.518［p=0.3542］）と同程度であった。投与 52 週にはチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 投与とチオトロピウム単剤投与との SGRQ 総スコアで差はみられなかった（チオトロピウム 2.5 μg 投与に対して-0.056［p=0.9222］，チオトロピウム 5 μg 投与に対して-0.029［p=0.9602］）。

ii)　投与 6 週，12 週，52 週の TDI 総スコア

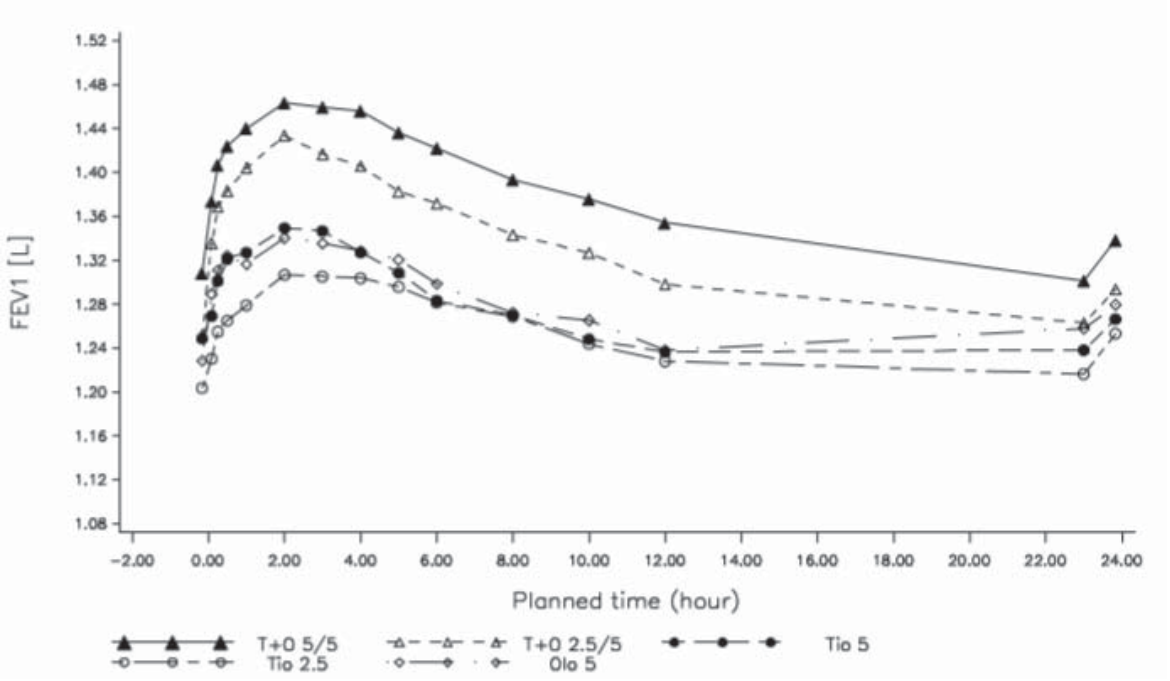
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 投与と各単剤投与の TDI 総スコアを比較すると，投与 6 週，12 週，52 週の差は投与 24 週の差と同程度で，オロダテロール 5 μg 投与に対して 0.595～0.647 の差 （いずれも p<0.0001），チオトロピウム 5 μg 投与に対して 0.322～0.640 の差（p<0.0001～p=0.0226）であった。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 投与では, 各単剤投与との投与 6 週, 12 週, 52 週の TDI 総スコアの差はオロダテロール 5 μg 投与に対して 0.371～0.423 (p=0.0019～0.0089), チオトロピウム 2.5 μg 投与に対して 0.227～0.446（p=0.0011～0.0966）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 投与とチオトロピウム 5 μg 投与では，投与 6 週で 0.468（p=0.0006）及び投与 12 週で 0.223（p=0.1029）の TDI 総スコアの差がみられた。投与 52 週にはチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 投与とチオトロピウム 5 μg 投与に差はなかった（0.046，p=0.7441）。

投与 24 週と異なり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 投与とチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 投与の間に TDI 総スコアのわずかな差が投与 6 週（0.172，p=0.2045），投与 12 週（0.211，p=0.1220），及び投与 52 週（0.276，p=0.0492）にみられた。

iii)　投与 24 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$（12 時間肺機能検査サブセット）

12 時間肺機能検査サブセットでの投与 24 週（169 日目）の FEV_1 の調整平均値の時間推移を図 3.17: 1　　に示した。



調整平均値（標準誤差）は，投与群のカテゴリー効果及びベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに当てはめて求めた。
各投与群の ANCOVA モデルに組み入れた患者数
　チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群（T+O 5/5）：167 名
　チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群（T+O 2.5/5）：176 名
　チオトロピウム 5 µg 群（Tio 5）：160 名
　チオトロピウム 2.5 µg 群（Tio 2.5）：185 名
　オロダテロール 5 µg 群（Olo 5）：195 名
共通ベースライン平均（標準誤差）：1.165 (0.016) L
引用元：CTD 5.3.5.3-3_1237.9991_ Figure 11.4.1.2.2:1

図 3.17: 1　　投与 24 週の FEV_1 [L]の調整平均値の時間推移（12 時間肺機能検査サブセット）

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 投与では，投与 24 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でオロダテロール 5 µg 投与に対し 0.118 L（p<0.0001），チオトロピウム 5 µg 投与に対し 0.123 L（p<0.0001）の増加がみられた。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 投与では，オロダテロール 5 µg に対し 0.071 L（p=0.0012），チオトロピウム 2.5 µg 投与に対し 0.094（p＜0.0001）の増加がみられた。また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg では 2.5 µg/ 5 µg に対し投与 24 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が増加した（0.047 L，p=0.0384）。

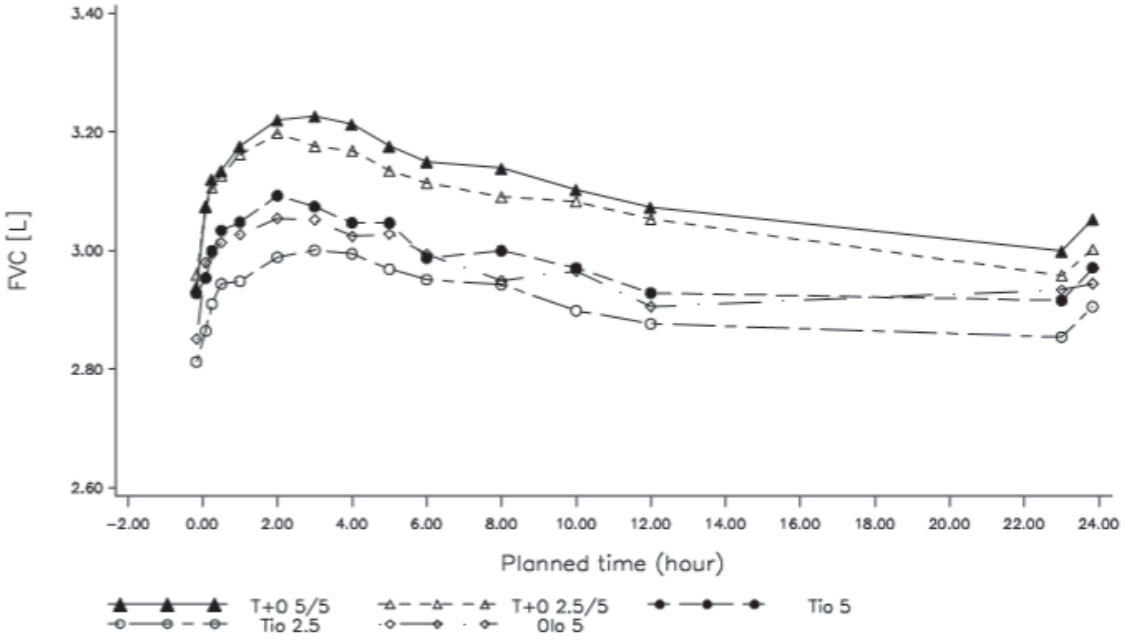
iv)　投与 24 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$（12 時間肺機能検査実施サブセット）

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 投与では，投与 24 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ のベースラインからの変化量の調整平均値でオロダテロール 5 µg 投与に対し 0.098 L（p<0.0001），チオトロピウム 5 µg 投与に対し 0.106 L（p<0.0001）の増加がみられた。チオトロピウム+オロダテ

ロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 投与では, 投与 24 週にオロダテロール 5 µg 投与に対し 0.051 L（p=0.0136）, チオトロピウム 2.5 µg 投与に対し 0.075 L（p=0.0003），チオトロピウム 5 µg 投与に対し 0.059 L（p=0.0065）の増加がみられた。また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 投与ではチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 投与に対し投与 24 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ のベースラインからの変化量の調整平均値が増加した（0.047 L，p=0.0277）。

v)　投与 24 週の FVC $AUC_{0\text{-}12h}$（12 時間肺機能検査実施サブセット）

12 時間肺機能検査サブセットでの投与 24 週（169 日目）の FVC の調整平均値の時間推移を図 3.17: 2　　に示した。



調整平均値（標準誤差）は，投与群のカテゴリー効果及びベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに当てはめて求めた。
各投与群の ANCOVA モデルに組み入れた患者数
　チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群（T+O 5/5）：167 名
　チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群（T+O 2.5/5）：178 名
　チオトロピウム 5 µg 群（Tio 5）：160 名
　チオトロピウム 2.5 µg 群（Tio 2.5）：185 名
　オロダテロール 5 µg 群（Olo 5）：195 名
共通ベースライン平均（標準誤差）：2.764 (0.028) L
引用元：CTD 5.3.5.3-3_1237.9991_ Figure 11.4.1.2.2:2

図 3.17: 2　　投与 24 週の FVC [L]の調整平均値の時間推移（12 時間肺機能検査サブセット）

投与 24 週での FVC $AUC_{0\text{-}12h}$ のベースラインからの変化量は投与 24 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ の変化量と一貫していた。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 投与では FVC $AUC_{0\text{-}12h}$

が投与24週での FVC $AUC_{0\text{-}12h}$ のベースラインからの変化量がオロダテロール5 μgに対し0.161 L（p=0.0002），チオトロピウム 5 μg 投与に対し 0.140 L（p=0.0017）増加した。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 投与では FVC $AUC_{0\text{-}12h}$ が投与 24 週にオロダテロール 5 μg 投与に対し 0.128 L（p=0.0022），チオトロピウム 2.5 μg 投与に対し 0.176 L（p<0.0001），チオトロピウム 5 μg に対し 0.108 L（p=0.0141）増加した。また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 投与ではチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 投与に対し投与 24 週での FVC_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ のベースラインからの変化量の調整平均値が増加した（0.032 L，p=0.4581）。

vi)　投与 24 週の FVC $AUC_{0\text{-}24h}$（12 時間肺機能検査実施サブセット）

投与 24 週での FVC $AUC_{0\text{-}24h}$ のベースラインからの変化量は投与 24 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ の変化量と一貫していた。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 投与では FVC $AUC_{0\text{-}24h}$ が投与 24 週のベースラインからの変化量がオロダテロール 5 μg に対し 0.137 L（p=0.0008），チオトロピウム 5 μg 投与に対し 0.126 L（p=0.0032）増加した。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 投与では FVC $AUC_{0\text{-}24h}$ が投与 24 週にオロダテロール 5 μg 投与に対し 0.105 L（p=0.0085），チオトロピウム 2.5 μg 投与に対し 0.156 L（p=0.0001），及びチオトロピウム 5 μg 投与に対し 0.094 L（p=0.0255）増加した。また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 投与ではチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 投与に対し投与 24 週での FVC_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ のベースラインからの変化量の調整平均値が増加した（0.032 L，p=0.4393）。

vii) 追加の試験 1237.5 及び 1237.6 の併合解析

試験 1237.5 及び 1237.6 では，試験毎で $FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 を有効性の同時主要評価項目に設定し，2 試験の併合解析で，症状に対する評価として SGRQ 総スコアを有効性のもう一つの同時主要評価項目として設定し，評価した。本項では，追加的に実施した以下に示す試験 1237.5 及び 1237.6 の併合解析を全体集団（1237.9991）及び日本人部分集団（1222.9991j）について示す。

なお，解析は仮説検定手順に含まれているものではなく，記述的（nominal p 値）である。

追加の併合解析：

– FEV1AUC0-3h 及びトラフ FEV1： 表 3.17: 10，表 3.17: 11，表 3.17: 12，表 3.17: 13，図 3.17: 3，図 3.17: 4，図 3.17: 5，図 3.17: 6
– 初回投与日（Day 1）での効果発現： 表 3.17: 14，表 3.17: 15，表 3.17: 16，表 3.17: 17
– FVC $AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FVC： 図 3.17: 7，図 3.17: 8，図 3.17: 9，図 3.17: 10
– SGRQ の各ドメインスコア： 表 3.17: 18，表 3.17: 19
– TDI 総スコア： 図 3.17: 11，　図 3.17: 12
– 救援治療薬の 1 日使用量： 図 3.17: 13，図 3.17: 14

投与 24 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$（投与 169 日）及びトラフ FEV_1（投与 170 日）

全体集団

表 3.17: 10　投与 24 週での FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の調整平均値 － MMRM（試験 1237.5 及び 1237.6 併合，FAS）

Parameter Treatment	N[1]	Response Adjusted[2] mean (SE)
FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ (Day 169)[3]		
Olo 5	1032	0.134 (0.006)
Tio 2.5	1028	0.137 (0.006)
Tio 5	1026	0.152 (0.006)
Tio+Olo 2.5/5	1027	0.249 (0.006)
Tio+Olo 5/5	1023	0.262 (0.006)
Trough FEV_1 (Day 170)[4]		
Olo 5	1022	0.055 (0.006)
Tio 2.5	1018	0.073 (0.006)
Tio 5	1018	0.080 (0.006)
Tio+Olo 2.5/5	1018	0.118 (0.006)
Tio+Olo 5/5	1017	0.140 (0.006)

1） MMRM に含まれた患者数
2） 調整平均値（標準誤差）は，投与群，試験日，試験日と投与群の交互作用，ベースライン，及び試験日とベースラインの交互作用を固定効果，患者を変量効果とする MMRM を用いた。また，患者内誤差に空間ベキ共分散構造を指定し，分母の自由度は Kenward-Roger の近似法により算出した。
3） 共通ベースライン平均値（標準誤差）：1.154 (0.007) L
4） 共通ベースライン平均値（標準誤差）：1.155 (0.007) L

引用元：CTD 5.3.5.3-3_1237.9991_Table 15.2.1.1: 1，Table 15.2.1.2: 1

表 3.17: 11 投与 24 週での FEV_1 AUC_{0-3h} 及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の調整平均値の投与群間比較 － MMRM（試験 1237.5 及び 1237.6 併合, FAS）

Parameter Treatment comparison	Treatment difference Adjusted[1] mean difference (SE)	95% CI	p-value[4]
FEV_1 AUC_{0-3h} (Day 169)[2]			
Tio+Olo 5/5 – Olo 5	0.128 (0.009)	0.111, 0.144	<0.0001
Tio+Olo 5/5 – Tio 5	0.110 (0.009)	0.093, 0.127	<0.0001
Tio+Olo 2.5/5 – Olo 5	0.115 (0.009)	0.098, 0.131	<0.0001
Tio+Olo 2.5/5 – Tio 2.5	0.111 (0.009)	0.095, 0.128	<0.0001
Tio+Olo 2.5/5 – Tio 5	0.097 (0.009)	0.080, 0.113	<0.0001
Trough FEV1 (Day 170)[3]			
Tio+Olo 5/5 – Olo 5	0.085 (0.009)	0.067, 0.102	<0.0001
Tio+Olo 5/5 – Tio 5	0.060 (0.009)	0.043, 0.077	<0.0001
Tio+Olo 2.5/5 – Olo 5	0.062 (0.009)	0.045, 0.080	<0.0001
Tio+Olo 2.5/5 – Tio 2.5	0.045 (0.009)	0.028, 0.062	<0.0001
Tio+Olo 2.5/5 – Tio 5	0.038 (0.009)	0.021, 0.055	<0.0001

1） 調整平均値（標準誤差）は，投与群，予定試験日，試験日と投与群の交互作用，ベースライン及び試験日とベースラインの交互作用を固定効果，患者を変量効果とする MMRM を用いた。また，患者内誤差に空間ベキ共分散構造を，共通因子の自由度の推測に Kenward-Roger 推定法を用いて算出した。
2） 共通ベースライン平均値（標準誤差）：1.154 (0.007) L
3） 共通ベースライン平均値（標準誤差）：1.155 (0.007) L
4） 名目上の p 値：各比較は検証的仮説検定戦略に含まれていない。
解析に含まれた症例数は，表 3.17: 10 に記載
引用元：CTD 5.3.5.3-3_1237.9991_Table 15.2.1.1: 2，15.2.1.2: 2

日本人部分集団

表 3.17: 12 投与 24 週での FEV_1 AUC_{0-3h} 及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の調整平均値 － MMRM（試験 1237.5 及び 1237.6 併合日本人部分集団, FAS）

Parameter Treatment	N[1]	Response Adjusted[2] mean (SE)
FEV_1 AUC_{0-3h} (Day 169)[3]		
Olo 5	107	0.143 (0.016)
Tio 2.5	72	0.160 (0.019)
Tio 5	75	0.160 (0.018)
Tio+Olo 2.5/5	78	0.230 (0.018)
Tio+Olo 5/5	79	0.294 (0.018)
Trough FEV_1 (Day 170)[4]		
Olo 5	107	0.075 (0.015)
Tio 2.5	72	0.087 (0.018)
Tio 5	75	0.098 (0.018)
Tio+Olo 2.5/5	78	0.134 (0.017)
Tio+Olo 5/5	79	0.205 (0.018)

1） MMRM に含まれた患者数
2） 調整平均値（標準誤差）は，投与群，試験日，試験日と投与群の交互作用，ベースライン，及び試験日とベースラインの交互作用を固定効果，患者を変量効果とする MMRM を用いた。また，患者内誤差に空間ベキ共分散構造を指定し，分母の自由度は Kenward-Roger の近似法により算出した。
3） 共通ベースライン平均値（標準誤差）：1.120 (0.023) L
4） 共通ベースライン平均値（標準誤差）：1.120 (0.023) L
引用元：CTD 5.3.5.3-12_1237.9991j_Table 15.2.1.1: 1，15.2.1.2: 1

表 3.17: 13　投与 24 週での FEV_1 AUC_{0-3h} 及びトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の調整平均値の投与群間比較 ー MMRM（試験 1237.5 及び 1237.6 併合日本人部分集団，FAS）

Parameter Treatment comparison	Treatment difference Adjusted[1] mean difference (SE)	95% CI	p-value[4]
FEV_1 AUC_{0-3h} (Day 169)[2]			
Tio+Olo 5/5 – Olo 5	0.151 (0.024)	0.104, 0.198	<0.0001
Tio+Olo 5/5 – Tio 5	0.134 (0.026)	0.083, 0.185	<0.0001
Tio+Olo 2.5/5 – Olo 5	0.087 (0.024)	0.039, 0.134	0.0003
Tio+Olo 2.5/5 – Tio 2.5	0.070 (0.026)	0.018, 0.122	0.0082
Tio+Olo 2.5/5 – Tio 5	0.070 (0.026)	0.019, 0.120	0.0070
Trough FEV_1 (Day 170)[3]			
Tio+Olo 5/5 – Olo 5	0.131 (0.023)	0.085, 0.176	<0.0001
Tio+Olo 5/5 – Tio 5	0.108 (0.025)	0.059, 0.156	<0.0001
Tio+Olo 2.5/5 – Olo 5	0.060 (0.023)	0.014, 0.105	0.0099
Tio+Olo 2.5/5 – Tio 2.5	0.047 (0.025)	−0.003, 0.097	0.0650
Tio+Olo 2.5/5 – Tio 5	0.036 (0.025)	−0.012, 0.085	0.1426

1）調整平均値（標準誤差）は，投与群，試験日，試験日と投与群の交互作用，ベースライン及び試験日とベースラインの交互作用を固定効果，患者を変量効果とする MMRM を用いた。また，患者内誤差に空間ベキ共分散構造を，共通因子の自由度の推測に Kenward-Roger 推定法を用いて算出した。

2）共通ベースライン平均値（標準誤差）：1.120 (0.023) L

3）共通ベースライン平均値（標準誤差）：1.120 (0.023) L

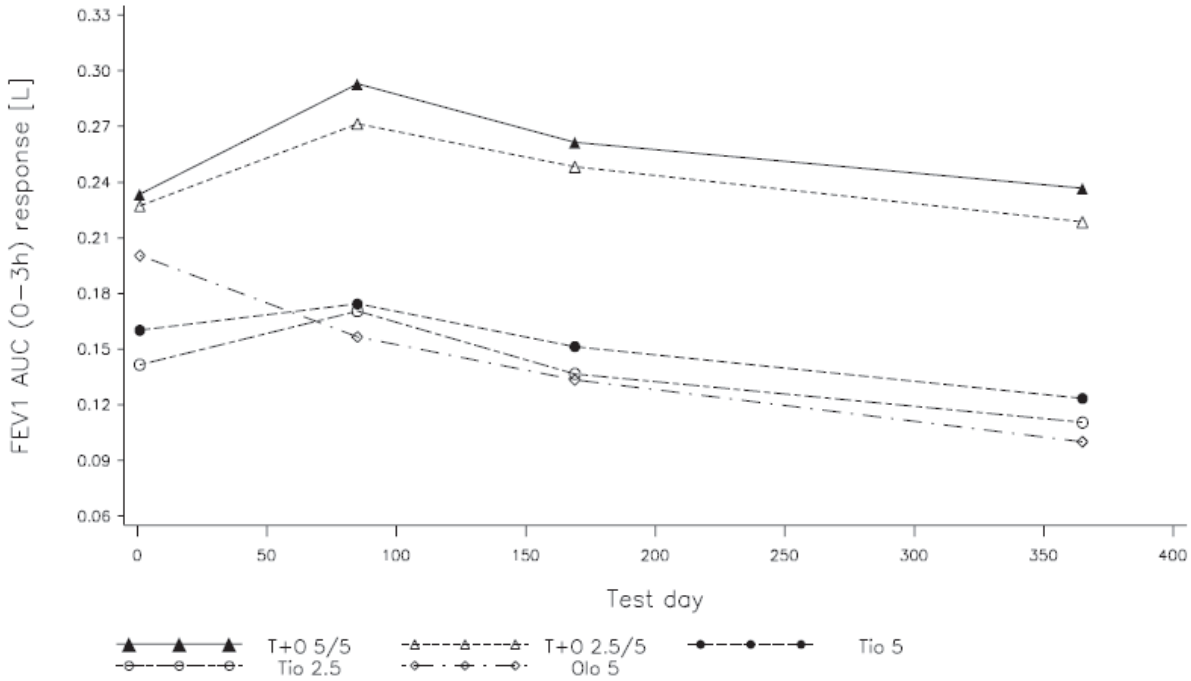
4）名目上の p 値：各比較は検証的仮説検定戦略に含まれていない。

解析に含まれた症例数は，表 3.17: 12 に記載

引用元：CTD 5.3.5.3-12_1237.9991j_Table 15.2.1.1: 2，15.2.1.2: 2

FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ 及びトラフ FEV_1 の経年的推移

全体集団



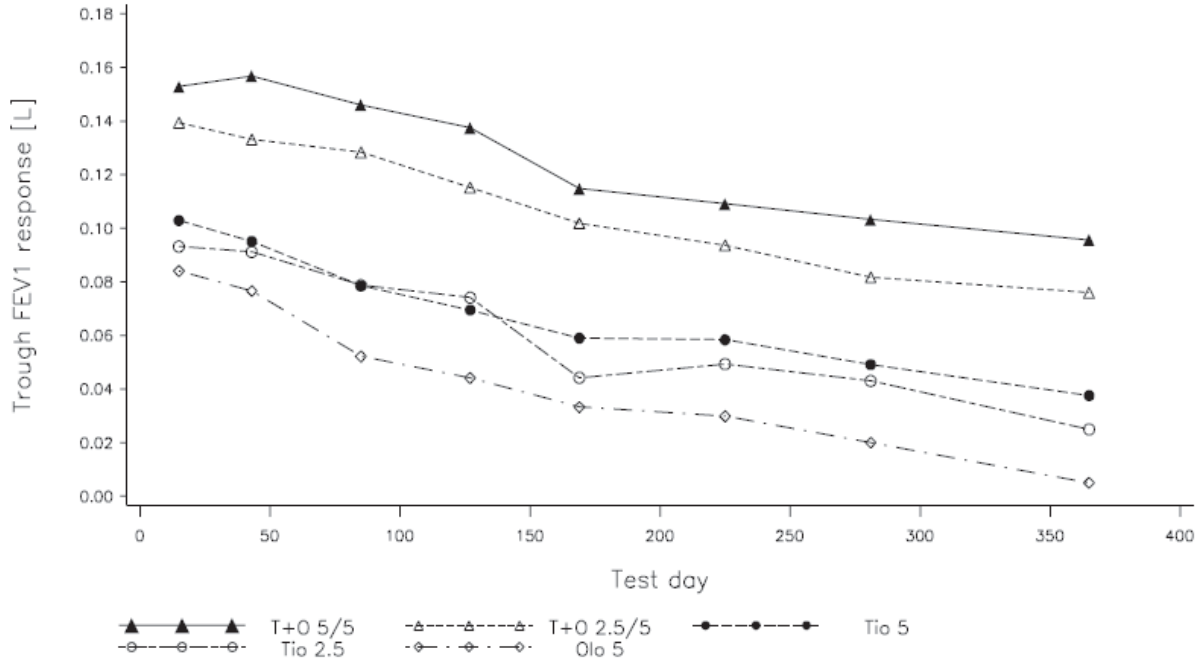
調整平均値（標準誤差）は，投与群，予定試験日，試験日と投与群の交互作用，ベースライン及び試験日とベースラインの交互作用を固定効果，患者を変量効果とする MMRM を用いた。また，患者内誤差に空間ベキ共分散構造を指定し，分母の自由度は Kenward-Roger の近似法により算出した。

各投与群で MMRM に含まれた患者数：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群（1023），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群（1027），チオトピウム 5 µg 群（1026），チオトピウム 2.5 µg 群（1028），オロダテロール 5 µg 群（1032）

共通ベースライン平均値（標準誤差）：1.154 (0.007)L

引用元：CTD 5.3.5.3-3_1237.9991_Figure 11.4.1.2.1: 1

図 3.17: 3　投与後 52 週間の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$ のベースラインからの変化量の調整平均値（試験 1237.5 及び 1237.6 併合，FAS）



調整平均値（標準誤差）は，投与群，予定試験日，試験日と投与群の交互作用，ベースライン及び試験日とベースラインの交互作用を固定効果，患者を変量効果とする MMRM を用いた。また，患者内誤差に空間ベキ共分散構造を指定し，分母の自由度は Kenward-Roger の近似法により算出した。

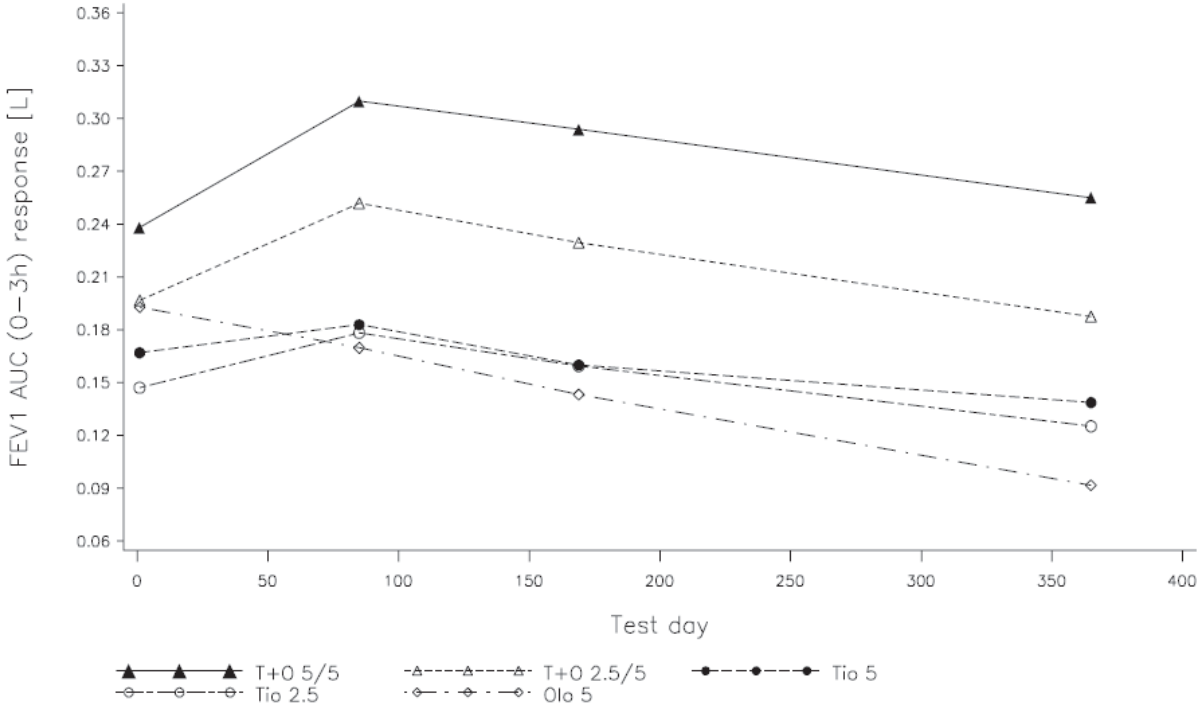
各投与群で MMRM に含まれた患者数：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群（1017），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群（1018），チオトピウム 5 µg 群（1018），チオトピウム 2.5 µg 群（1018），オロダテロール 5 µg 群（1022）

共通ベースライン平均値（標準誤差）：1.155 (0.007)L

引用元：CTD 5.3.5.3-3_1237.9991_Figure 11.4.1.2.1: 2

図 3.17: 4　投与後 52 週間のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の調整平均値（試験 1237.5 及び 1237.6 併合，FAS）

日本人部分集団



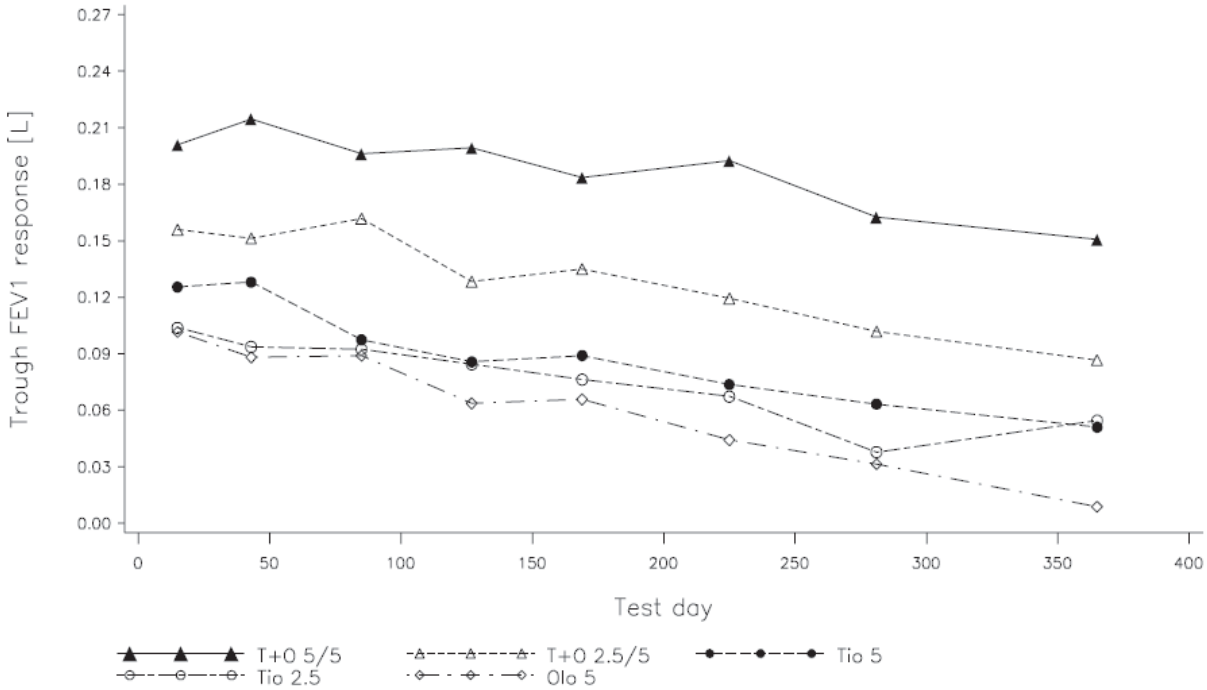
調整平均値（標準誤差）は，投与群，予定試験日，試験日と投与群の交互作用，ベースライン及び試験日とベースラインの交互作用を固定効果，患者を変量効果とする MMRM を用いた。また，患者内誤差に空間ベキ共分散構造を指定し，分母の自由度は Kenward-Roger の近似法により算出した。

各投与群で MMRM に含まれた患者数：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群（79），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群（78），チオトピウム 5 µg 群（75），チオトピウム 2.5 µg 群（72），オロダテロール 5 µg 群（107）

共通ベースライン平均値（標準誤差）：1.120 (0.023)L

引用元：CTD 5.3.5.3-12_1237.9991j_Figure 15.2.1.1: 1

図 3.17: 5　投与後 52 週間の FEV_1 AUC_{0-3h} のベースラインからの変化量の調整平均値（試験 1237.5 及び 1237.6 併合日本人部分集団，FAS）



調整平均値（標準誤差）は，投与群，予定試験日，試験日と投与群の交互作用，ベースライン及び試験日とベースラインの交互作用を固定効果，患者を変量効果とする MMRM を用いた。また，患者内誤差に空間ベキ共分散構造を指定し，分母の自由度は Kenward-Roger の近似法により算出した。

各投与群で MMRM に含まれた患者数：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群（79），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群（78），チオトピウム 5 µg 群（75），チオトピウム 2.5 µg 群（72），オロダテロール 5 µg 群（107）

共通ベースライン平均値（標準誤差）：1.120 (0.023)L

引用元：CTD 5.3.5.3-12_1237.9991j_Figure 15.2.1.2: 1

図 3.17: 6　投与後 52 週間のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の調整平均値（試験 1237.5 及び 1237.6 併合日本人部分集団，FAS）

初回投与日（Day 1）での効果発現

全体集団

表 3.17: 14　　初回投与後の FEV_1［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び 1237.6 併合，FAS）

Time post-dose	Treatment	Adjusted Mean (SE)
5 minutes	Olo 5	1.279 (0.006)
	Tio 5	1.212 (0.006)
	T+O 5/5	1.291 (0.006)
15 minutes	Olo 5	1.320 (0.006)
	Tio 5	1.257 (0.006)
	T+O 5/5	1.337 (0.006)
30 minutes	Olo 5	1.339 (0.006)
	Tio 5	1.286 (0.006)
	T+O 5/5	1.364 (0.006)

調整平均値（標準誤差）は，投与群，予定試験日，試験日と投与群の交互作用，ベースライン及び試験日とベースラインの交互作用を固定効果，患者を変量効果とする MMRM を用いた。また，患者内誤差に空間ベキ共分散構造を指定し，分母の自由度は Kenward-Roger の近似法により算出した。
各投与群で MMRM に含まれた患者数：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群（1023），チオトロピウム 5 µg 群（1026），オロダテロール 5 µg 群（1032）
共通ベースライン平均値（標準誤差）：1.154 (0.007)L
引用元：CTD 5.3.5.3-3_1237.9991_Table 15.2.1.4: 1

表 3.17: 15　　初回投与後の FEV_1［L］変化量の調整平均値の投与群間比較（試験 1237.5 及び 1237.6 併合，FAS）

	Treatment difference		
Treatment comparison	Adjusted mean (SE)	p-value[a]	(95% CI)
T+O 5/5 – Olo 5			
5 minutes	0.011 (0.008)	0.1639	(-0.005, 0.028)
15 minutes	0.017 (0.009)	0.0415	(0.001, 0.034)
30 minutes	0.025(0.009)	0.0043	(0.008, 0.042)
T+O 5/5 – Tio 5			
5 minutes	0.079 (0.008)	<.0001	(0.063, 0.095)
15 minutes	0.080(0.009)	<.0001	(0.063, 0.097)
30 minutes	0.078 (0.009)	<.0001	(0.060, 0.095)

調整平均値（標準誤差）は，投与群，予定試験日，試験日と投与群の交互作用，ベースライン及び試験日とベースラインの交互作用を固定効果，患者を変量効果とする MMRM を用いた。また，患者内誤差に空間ベキ共分散構造を指定し，分母の自由度は Kenward-Roger の近似法により算出した。
各投与群で MMRM に含まれた患者数：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群（1023），チオトロピウム 5 µg 群（1026），オロダテロール 5 µg 群（1032）
共通ベースライン平均値（標準誤差）：1.154 (0.007)L
a　名目上の p 値：各比較は検証的仮説検定戦略に含まれていない。
引用元：CTD 5.3.5.3-3_1237.9991_Table 15.2.1.4: 2

日本人部分集団

表 3.17: 16　初回投与後の FEV_1［L］の調整平均値（試験 1237.5 及び 1237.6 併合日本人部分集団，FAS）

Time post-dose	Treatment	Adjusted Mean (SE)
5 minutes	Olo 5	1.241 (0.015)
	Tio 5	1.176 (0.018)
	T+O 5/5	1.260 (0.017)
15 minutes	Olo 5	1.282 (0.015)
	Tio 5	1.220 (0.018)
	T+O 5/5	1.308 (0.018)
30 minutes	Olo 5	1.301 (0.015)
	Tio 5	1.261 (0.018)
	T+O 5/5	1.341 (0.018)

調整平均値（標準誤差）は，投与群，予定試験日，試験日と投与群の交互作用，ベースライン及び試験日とベースラインの交互作用を固定効果，患者を変量効果とする MMRM を用いた。また，患者内誤差に空間ベキ共分散構造を指定し，分母の自由度は Kenward-Roger の近似法により算出した。
各投与群で MMRM に含まれた患者数：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群（79），チオトピウム 5 µg 群（75），オロダテロール 5 µg 群（107）
共通ベースライン平均値（標準誤差）：1.120(0.023)L
引用元：引用元：CTD 5.3.5.3-12_1237.9991j_Table 15.2.4.1: 1

表 3.17: 17　初回投与後の FEV_1［L］変化量の調整平均値の投与群間比較（試験 1237.5 及び 1237.6 併合日本人部分集団，FAS）

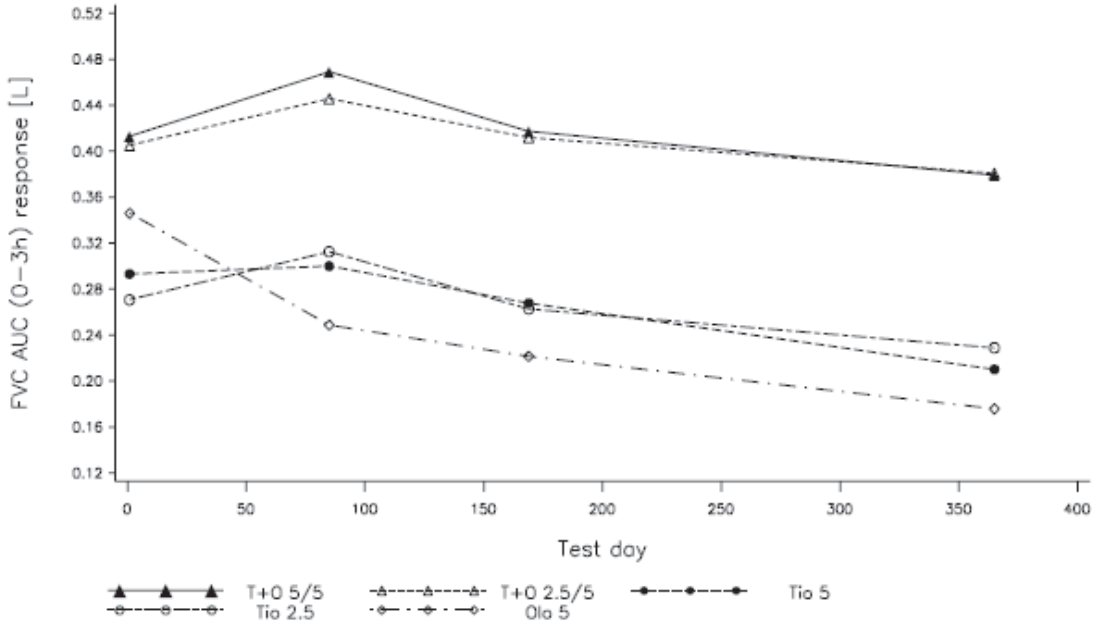
	Treatment difference		
Treatment comparison	Adjusted mean (SE)	p-value[a]	(95% CI)
T+O 5/5 – Olo 5			
5 minutes	0.019 (0.023)	0.4103	(-0.026, 0.064)
15 minutes	0.026 (0.024)	0.2698	(-0.020, 0.072)
30 minutes	0.040(0.024)	0.0903	(-0.006, 0.087)
T+O 5/5 – Tio 5			
5 minutes	0.084(0.025)	0.0008	(0.035, 0.132)
15 minutes	0.088(0.026)	0.0006	(0.038, 0.138)
30 minutes	0.080 (0.026)	0.0019	(0.030, 0.131)

調整平均値（標準誤差）は，投与群，予定試験日，試験日と投与群の交互作用，ベースライン及び試験日とベースラインの交互作用を固定効果，患者を変量効果とする MMRM を用いた。また，患者内誤差に空間ベキ共分散構造を指定し，分母の自由度は Kenward-Roger の近似法により算出した。
各投与群で MMRM に含まれた患者数：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群（79），チオトピウム 5 µg 群（75），オロダテロール 5 µg 群（107）
共通ベースライン平均値（標準誤差）：1.120 (0.023)L
a　名目上の p 値：各比較は検証的仮説検定戦略に含まれていない。
引用元：CTD 5.3.5.3-12_1237.9991j_Table 15.2.1.4: 2

努力性肺機能（FVC）

FVC AUC_{0-3h}及びトラフ FVC の経年的推移

全体集団

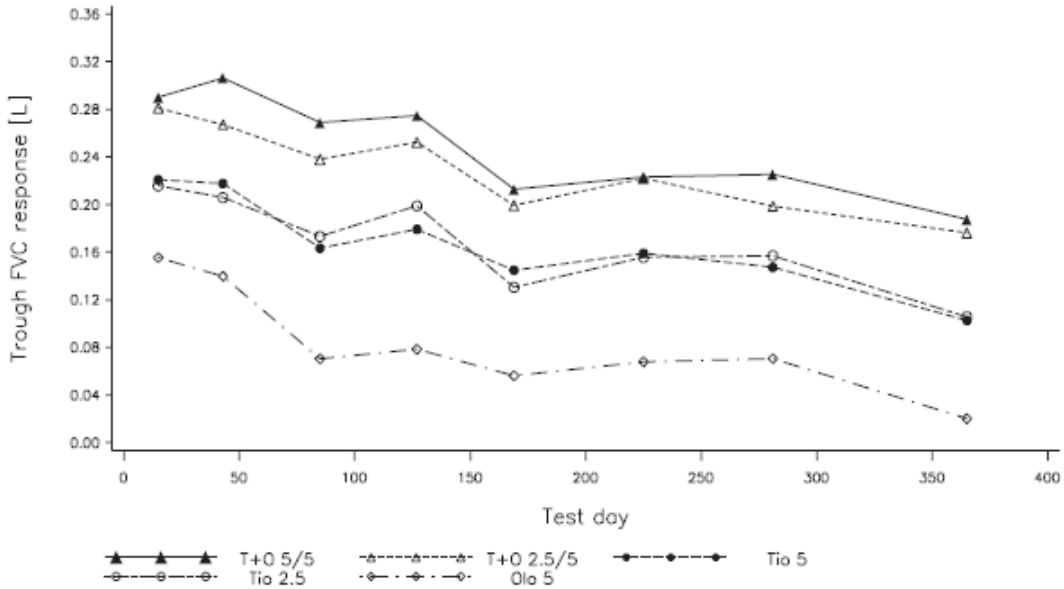


各投与群で MMRM に含まれた患者数：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群（1023），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群（1027），チオトピウム 5 µg 群（1026），チオトピウム 2.5 µg 群（1028），オロダテロール 5 µg 群（1032）

共通ベースライン平均値（標準誤差）：2.713 (0.012)L

引用元：CTD 5.3.5.3-3_1237.9991_Figure 15.2.4.1: 1

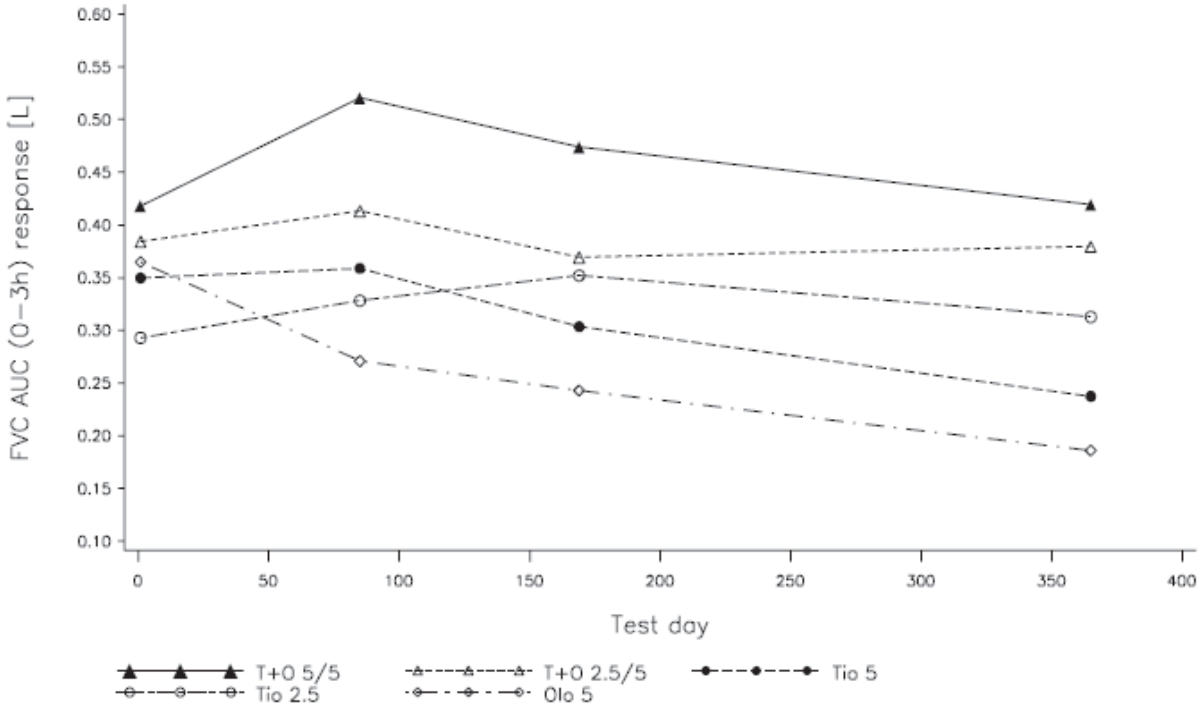
図 3.17: 7　52 週間にわたる FVC AUC_{0-3h} 変化量［L］の調整平均値の推移（試験 1237.5, FAS）



各投与群で MMRM に含まれた患者数：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群（1017　），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群（1018），チオトピウム 5 µg 群（1018），チオトピウム 2.5 µg 群（1018），オロダテロール 5 µg 群（1022）
共通ベースライン平均値（標準誤差）：2.715 (0.012)L
引用元：CTD 5.3.5.3-3_1237.9991_Figure 15.2.4.2: 1

図 3.17: 8　52 週間にわたるトラフ FVC 変化量［L］の調整平均値の推移（試験 1237.5, FAS）

日本人部分集団

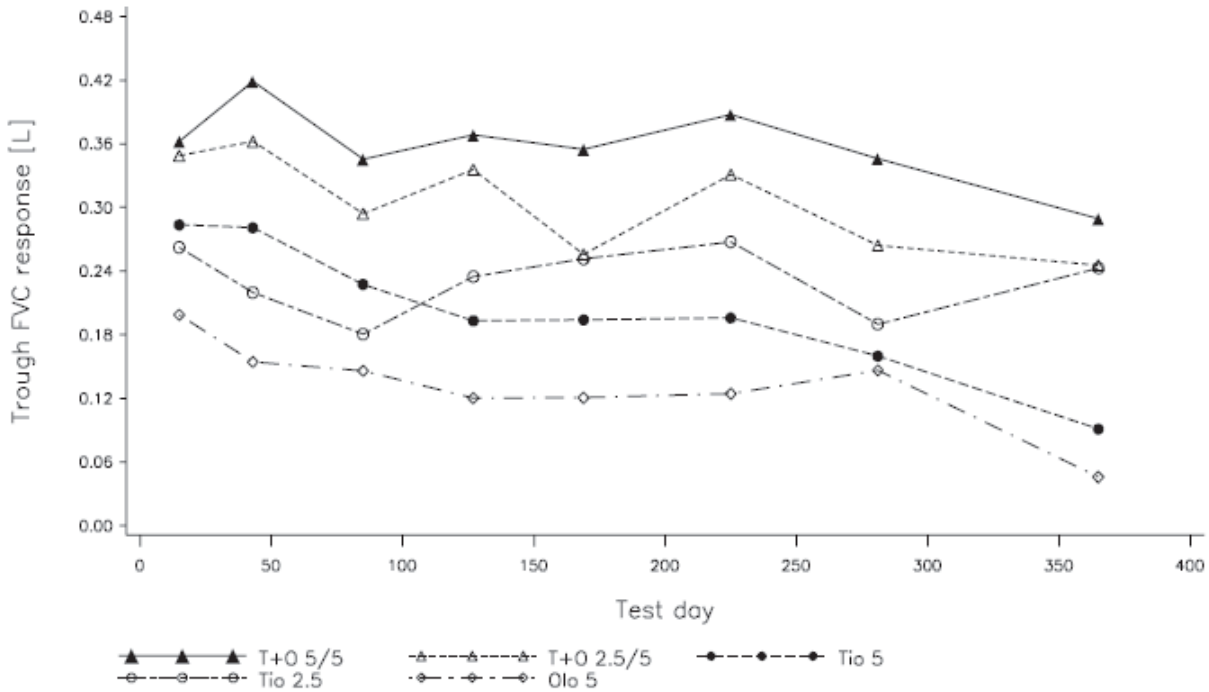


各投与群で MMRM に含まれた患者数：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群（79），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群（78），チオトピウム 5 µg 群（75），チオトピウム 2.5 µg 群（72），オロダテロール 5 µg 群（107）

共通ベースライン平均値（標準誤差）：2.727 (0.037)L

引用元：CTD 5.3.5.3-12_1237.9991j_Figure 15.2.4.1: 1

図 3.17: 9　　52 週間にわたる FVC $AUC_{0\text{-}3h}$ 変化量［L］の調整平均値の推移（試験 1237.5 及び 1237.6 併合日本人部分集団，FAS）



各投与群で MMRM に含まれた患者数：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群（79），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群（78），チオトピウム 5 µg 群（75），チオトピウム 2.5 µg 群（72），オロダテロール 5 µg 群（107）

共通ベースライン平均値（標準誤差）：2.727 (0.037)L

引用元：CTD 5.3.5.3-12_1237.9991j_Figure 15.2.4.2: 1

図 3.17: 10　52 週間にわたるトラフ FVC 変化量［L］の調整平均値の推移（試験 1237.5 及び 1237.6 併合日本人部分集団，FAS）

SGRQ スコア（各ドメイン）

全体集団

表 3.17: 18　投与 24 週での SGRQ 総スコア及び SGRQ ドメインスコアー試験 1237.5 と 1237.6 の併合データセット，FAS

		Number[1]	Treatment Mean(SE)	Difference to T+O 5/5 µg FDC Mean (p-value)
Total score	Baseline		43.5(0.3)	
	Tio+Olo FDC 5/5 µg	979	36.7 (0.4)	
	Tio 5 µg	954	37.9 (0.4)	-1.23 (p=0.025)
	Olo 5 µg	954	38.4 (0.4)	-1.69 (p=0.002)
Symptoms	Baseline		51.9 (0.3)	
	Tio+Olo FDC 5/5 µg	982	42.6 (0.6)	
	Tio 5 µg	957	45.5(0.6)	-2.94 (p=0.0008)
	Olo 5 µg	958	45.0 (0.6)	-2.48 (p=0.0046)
Activities	Baseline		58.0 (0.3)	
	Tio+Olo FDC 5/5 µg	981	51.9 (0.5)	
	Tio 5 µg	959	53.2 (0.5)	-1.34 (p=0.052)
	Olo 5 µg	958	54.0 (0.5)	-2.11 (p=0.002)
Impact	Baseline		32.6 (0.3)	
	Tio+Olo FDC 5/5 µg	983	26.1 (0.4)	
	Tio 5 µg	960	26.8 (0.4)	-0.67 (p=0.283)
	Olo 5 µg	959	27.2 (0.4)	-1.11 (p=0.075)

1) Number of patients contributing to MMRM

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

日本人部分集団

表 3.17: 19　投与 24 週での SGRQ 総スコア及び SGRQ ドメインスコアー試験 1237.5 と 1237.6 の併合データセット，日本人部分集団，FAS

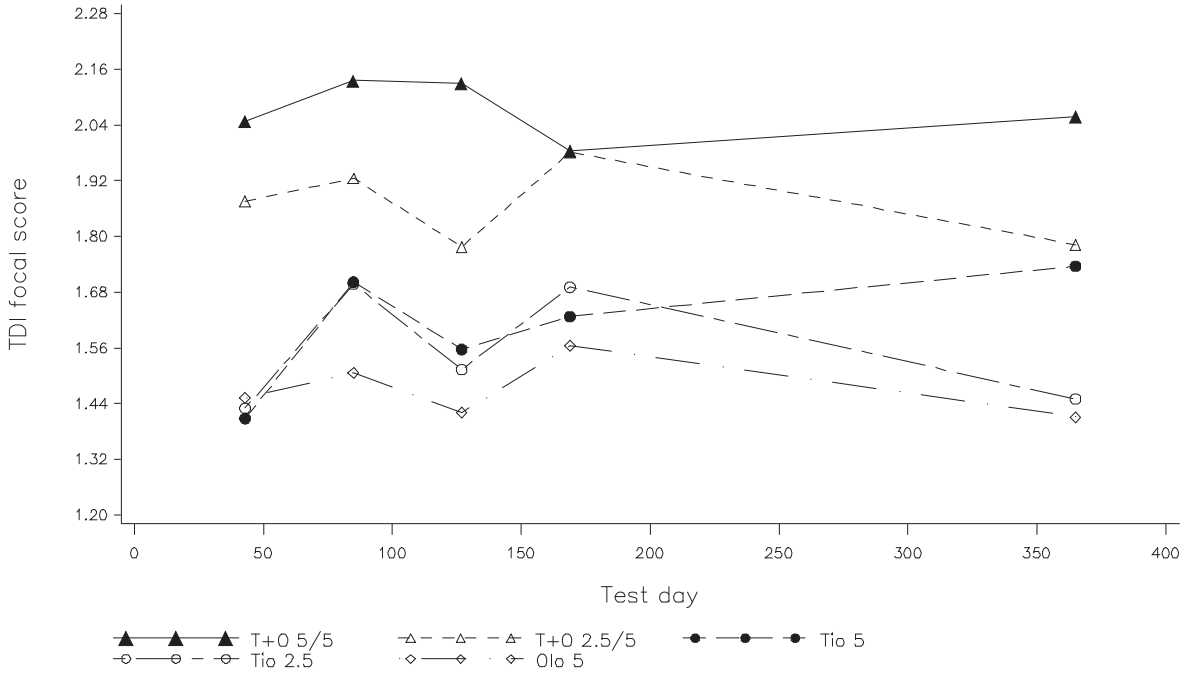
		Number[1]	Treatment Mean (SE)	Difference to T+O 5/5 µg FDC Mean (p-value)
Total score	Baseline		33.7(0.8)	
	Tio+Olo FDC 5/5 µg	76	26.8 (1.2)	
	Tio 5 µg	74	30.4 (1.1)	-3.60 (p=0.0231)
	Olo 5 µg	103	30.1 (1.0)	-3.33 (p=0.0298)
Symptoms	Baseline		46. 7(1.1)	
	Tio+Olo FDC 5/5 µg	76	34.3(2.0)	
	Tio 5 µg	74	43. 7(2.0)	-9.41 (p=0.0010)
	Olo 5 µg	103	38.7(1.7)	-4.42(p=0.1017)
Activities	Baseline		48.7(1.0)	
	Tio+Olo FDC 5/5 µg	76	40.5(1.5)	
	Tio 5 µg	74	44.4(1.5)	-3.92 (p=0.0674)
	Olo 5 µg	103	45.1(1.3)	-4.65 (p=0.0208)
Impact	Baseline		21.2(0.8)	
	Tio+Olo FDC 5/5 µg	76	17.4(1.1)	
	Tio 5 µg	74	18.5(1.1)	-1.20 (p=0.4518)
	Olo 5 µg	103	18.6(1.0)	-1.20 (p=0.4170)

1) Number of patients contributing to MMRM

引用元：CTD 5.3.5.3-12_1237.9991j_Tables 15.2.2: 1, 15.2.2: 2, 15.2.2: 8; 15.2.2: 9

TDI 総スコアの経年的推移

全体集団



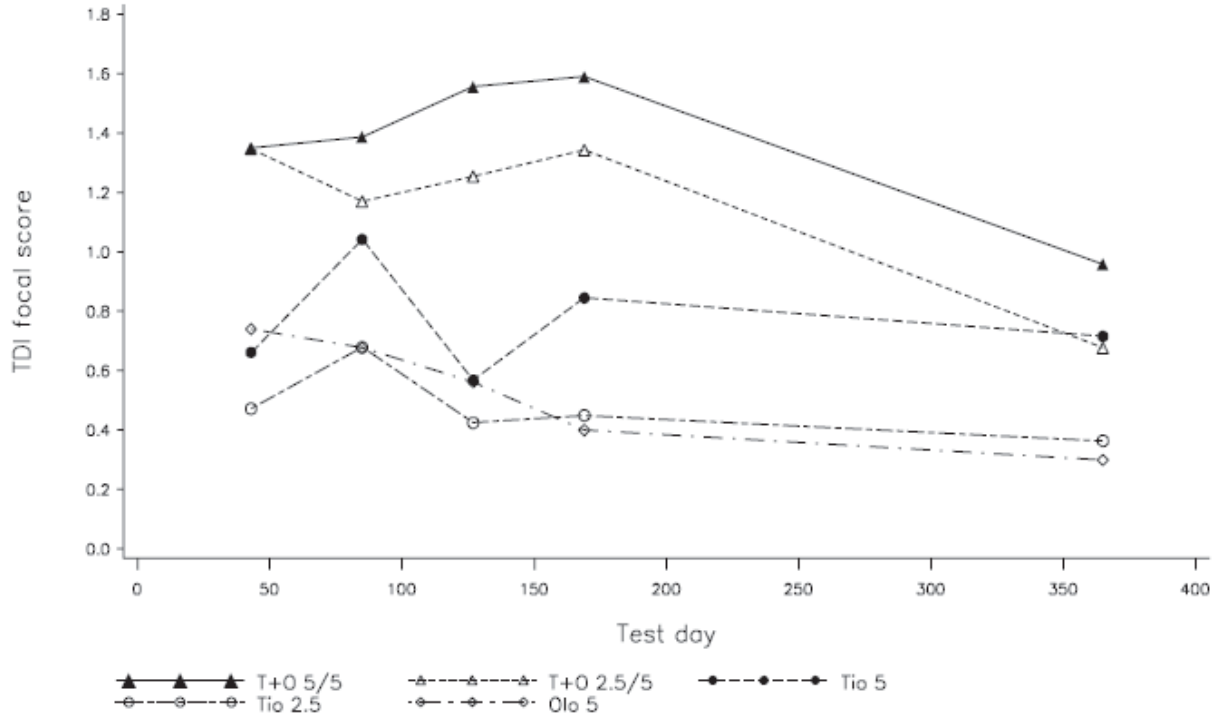
各投与群で MMRM に含まれた患者数：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群（992），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群 (992)，チオトピウム 5 µg 群 (978)，チオトピウム 2.5 µg 群 (982)，オロダテロール 5 µg 群（984）

共通ベースライン平均値（標準誤差）：6.544 (0.031)L

引用元：CTD 5.3.5.3-3_1237.9991_Figure 15.2.3: 1

図 3.17: 11　TDI 総スコアの調整平均値の 52 週間にわたる推移（試験 1237.5 及び 1237.6 併合，FAS）

日本人部分集団



各投与群で MMRM に含まれた患者数：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群（77），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群（76），チオトピウム 5 µg 群（74），チオトピウム 2.5 µg 群（70），オロダテロール 5 µg 群（104）

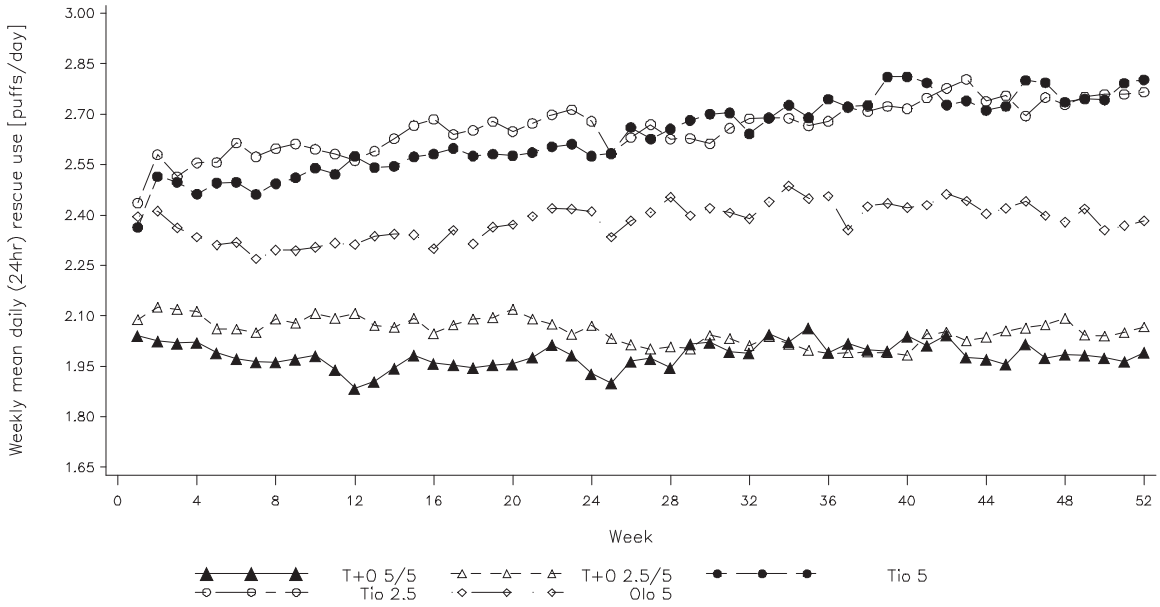
共通ベースライン平均値（標準誤差）：7.753 (0.097)L

引用元：CTD 5.3.5.3-12_1237.9991j_Figure 15.2.3: 1

図 3.17: 12　TDI 総スコアの調整平均値の 52 週間にわたる推移（試験 1237.5 及び 1237.6 併合，FAS）

24 時間（日中及び夜間）の救援治療薬使用回数

全体集団



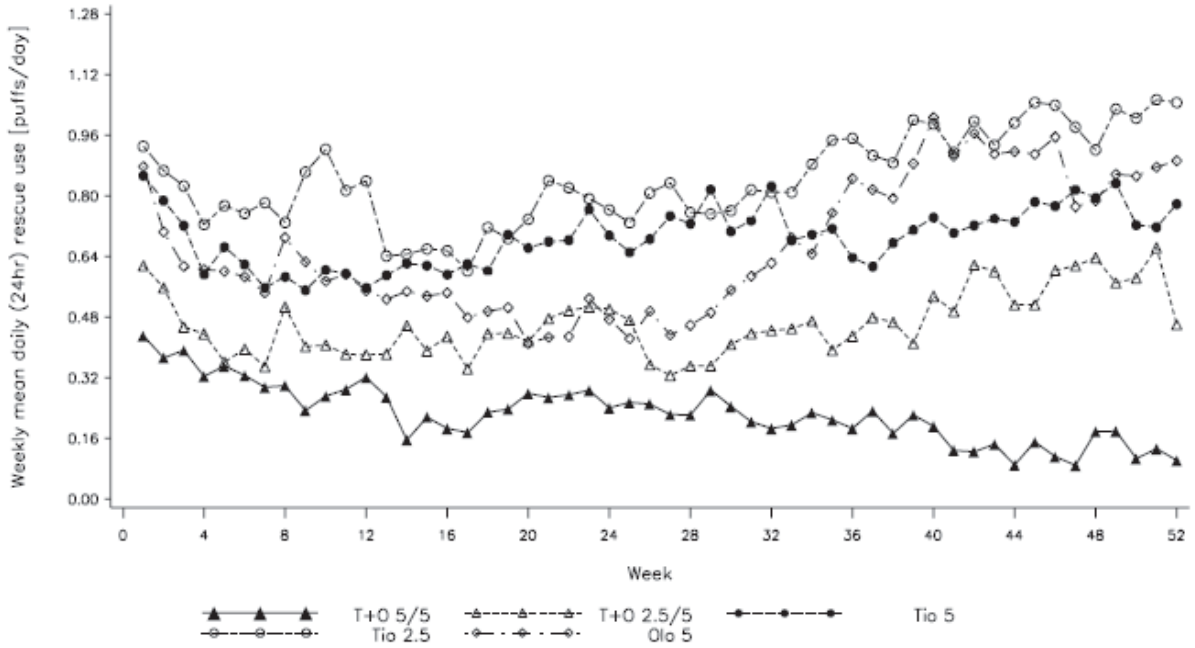
各投与群で MMRM に含まれた患者数：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群（1026），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群（1030），チオトピウム 5 µg 群（1029），チオトピウム 2.5 µg 群（1029），オロダテロール 5 µg 群（1035）

共通ベースライン平均値（標準誤差）：3.36 (0.054)

引用元：CTD 5.3.5.3-3_1237.9991_Figure 15.2.6: 3

図 3.17: 13　　1 日あたり（24 時間，週平均）の救援治療薬使用回数［回／日］の調整週平均値の 52 週間にわたる推移（試験 1237.5 及び 1237.6 併合，FAS）

日本人部分集団



各投与群で MMRM に含まれた患者数：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 群（79），チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 群（78），チオトピウム 5 µg 群（76），チオトピウム 2.5 µg 群（72），オロダテロール 5 µg 群（107）
共通ベースライン平均値（標準誤差）：1.08（0.109）
引用元：CTD 5.3.5.3-12_1237.9991j_Figure 15.2.6: 3

図 3.17: 14　1 日あたり（24 時間，週平均）の救援治療薬使用回数［回／日］の調整週平均値の 52 週間にわたる推移（試験 1237.5 及び 1237.6 併合日本人部分集団，FAS）

(4) 安全性

該当せず。

3) まとめ

試験 1237.5 及び 1237.6 の併合データに基づく解析で，症状についての主要評価項目（SGRQ 総スコア）で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg で各単剤（オロダテロール 5 µg 及びチオトロピウム 5 µg）に対して有意な改善が示された。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg では各単剤（オロダテロール 5 µg 及びチオトロピウム 2.5 µg）に対する効果は，統計学的に有意ではなかった。TDI 総スコアは，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 投与で各単剤（オロダテロール 5 µg，チオトロピウム 5 µg）と比べて改善がみられ，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 投与でも各単剤（オロダテロール 5 µg，チオトロピウム 2.5 µg）と比べて改善がみられた。

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

3.18　その他の臨床試験 1222.24

Randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, 4-way cross-over study to determine the 24-hour FEV_1-time profiles of orally inhaled BI 1744 CL (5 µg [2 actuations of 2.5 µg] and 10 µg [2 actuations of 5 µg]), administered once daily with the Respimat® Inhaler, and orally inhaled Foradil® (12 µg), administered twice daily with the Aerolizer® Inhaler, after 6 weeks of treatment in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)［CTD 5.3.5.4-1_試験 1222.24］

本試験は同じ治験実施計画書（試験 1222.24 及び試験 1222.25）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 3.18: 1 に示した。

表 3.18: 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，投与 6 週後の吸入 0～12 時間後の FEV_1 時間曲線下面積（AUC_{0-12}）及び 12～24 時間後の FEV_1 時間曲線下面積（AUC_{12-24}）で，吸入用器具レスピマットを使用した 1 日 1 回のオロダテロール吸入液 5 µg（2.5 µg の 2 吸入）及び 10 µg（5 µg の 2 吸入）投与がプラセボ投与より優れるかを評価することである。 副次目的は，投与 6 週後の FEV_1 AUC_{0-12} 及び FEV_1 AUC_{12-24} で，1 日 1 回のオロダテロール吸入液（5 µg 及び 10 µg）投与がエアロライザー®を使用した Foradil®12 µg 1 日 2 回吸入より優れるか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，4 期クロスオーバー試験
対象	下記の選択基準を満たす患者 選択基準（要約） ・　COPD と診断され，肺機能検査値が以下の基準を満たし，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 が予測値（ECSC）に対して 80%未満 　・　Visit 1 で，気管支拡張薬使用後の 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（要約） ・　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。アレルギー性鼻炎又はアトピーの場合，喘息がないことが説明されること。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 ・　下記のいずれかに該当する患者 　・　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 　・　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 ・　下記のいずれかに該当する患者（β 刺激薬の既知の副作用による） 　・　甲状腺機能亢進症 　・　発作性頻脈（例：100 回/分を超える）

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

表 3.18: 1　　試験方法の概略（続き）

対象（続き）	・　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来院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
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：5 µg 及び 10 µg（投与量はオロダテロールとして算出）1 日 1 回 対照薬 1 ・　Foradil®（ホルモテロール） - エアロライザー® ・　投与量：12 µg 1 日 2 回 対照薬 2 ・　プラセボ
症例数	計画時：100 名 登録：99 名
投与方法 投与期間	オロダテロール（又はプラセボ）は，レスピマットを使用し 1 日 1 回経口吸入投与 ホルモテロール（又はプラセボ）は，エアロライザー®を使用し 1 日 2 回経口吸入投与 各投与 6 週間 ×4 期（計 24 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：治験薬割付け前 2～6 週間），Visit 2～13（治験薬投与期：治験薬投与は各 6 週間，各治験薬投与期の間にウォッシュアウト期 14 日間）及び Visit 14（後観察期：治験薬投与終了後 14 日間）からなった。治療順序は，4 期クロスオーバーとしてランダム割付けした。Visit 2，5，8，11 の午前 7～9 時に，患者はオロダテロール吸入液（又はプラセボ）をレスピマットで 2 吸入し，続けて Foradil®（又はプラセボ）をエアロライザーで 1 カプセル吸入した。Visit 4，7，10，13 及び自宅では上記（午前）投与 12 時間後に Foradil®（又はプラセボ）をエアロライザーで 1 カプセル吸入した。 主な観察項目と観察時期を表 3.18: 2 に示す。
評価項目 評価基準	有効性 同時主要評価項目：投与 6 週後の FEV_1 AUC_{0-12} 及び FEV_1 AUC_{12-24} のベースラインからの変化量 副次評価項目：投与 6 週後の FEV_1 AUC_{0-24}，FVC AUC_{0-12}，FVC AUC_{12-24}，FVC AUC_{0-24}，トラフ及びピークの FEV_1，FEV_1 AUC_{0-3}，FVC AUC_{0-3}，トラフ及びピークの FVC のベースラインからの変化量及び投与後 24 時間の各時点の FEV_1 及び FVC 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，12 誘導心電図，身体所見
解析方法	有効性評価項目：治験実施医療機関，投与群及び投与期を固定効果，治験実施医療機関内の患者を変量効果とした混合効果反復測定モデルを用いて解析した。 安全性評価項目：有害事象の発現例数は投与治験薬ごとに要約した。連続データについては記述統計を算出した。
症例数の設定根拠	先行試験に基づき，標準偏差は FEV_1 AUC_{0-12} が 0.160 L，FEV_1 AUC_{12-24} が 0.140 L と推定された。80 名が本治験を完了したとすると，FEV_1 AUC_{0-12}（標準偏差 0.160 L）で 0.060 L の差を得る検出力は 90%となり，FEV_1 AUC_{12-24}（標準偏差 0.140 L）で 0.051 L の差を得る検出力は 90%となる。中止脱落割合を 20%と見積もり，100 名をランダム化の目標症例数と設定した。
治験調整医師	[redacted]
治験実施施設	アメリカの計 10 施設
治験実施期間	2009 年 6 月 28 日～2010 年 4 月 30 日

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

表 3.18: 2　　主な観察項目と観察時期

	スクリーニング期		治療期間			後観察期
Visit	0	1	2, 5, 8, 11	3, 6, 9, 12	4, 7, 10, 13	14
Week	-	-	0	3	6	治療期間後 2 週間
Day	-	-42～-14	1	22（± 3 日）	43/44 [1]	（± 3 日）
同意取得		X				
人口統計学的特性		X				
既往歴		X				
喫煙状況		X	X			
身体所見		X			X [2]	
臨床検査（空腹時）		X			X [2]	
妊娠検査		X	X			X
12 誘導心電図		X	X		X [2]	
レスピマット及びエアロライザー® 吸入器の使用指導		X	X [3]	X [3]	X [3]	
治験薬の回収				X	X [4]	X
患者日記の回収			X	X	X	
肺機能検査（FEV_1/FVC）		X [5]	X [6]		X [7]	
バイタルサイン（座位）[8]		X	X		X	
有害事象		X	X	X	X	X
併用療法		X	X	X	X	X

1）　各投与期の最終来院時（Visit 4，7，10 及び 13）には患者は治験実施医療機関に一泊し，24 時間肺機能検査を実施。43/44 日は各来院時の 1 日目と 2 日目に該当する。
2）　治験終了時に実施
3）　レスピマットの使用方法を再度指導するが，この来院ではプラセボを吸入しない
4）　各投与期の最終投与は最終 Visit の初日（投与 43 日目）の夕投与（Foradil®又は Foradil®のプラセボ）とし，治験薬を回収した
5）　気管支拡張薬（サルブタモール 400 µg）投与前後に測定
6）　治験薬朝投与前 1 時間，10 分。治験薬朝投与後 30 分，1，2，3 時間
7）　治験薬朝投与前 30 分。治験薬朝投与後 30 分，1，2，3，4，6，8，10 時間，11 時間 50 分，12 時間。治験薬夕投与後 30 分，1，2，10，11 時間，11 時間 50 分
8）肺機能検査と同じタイムポイントで実施（治験薬朝投与後 3 時間まで）
引用元：CTD 5.3.5.4-1_治験実施計画書フローチャートより作成

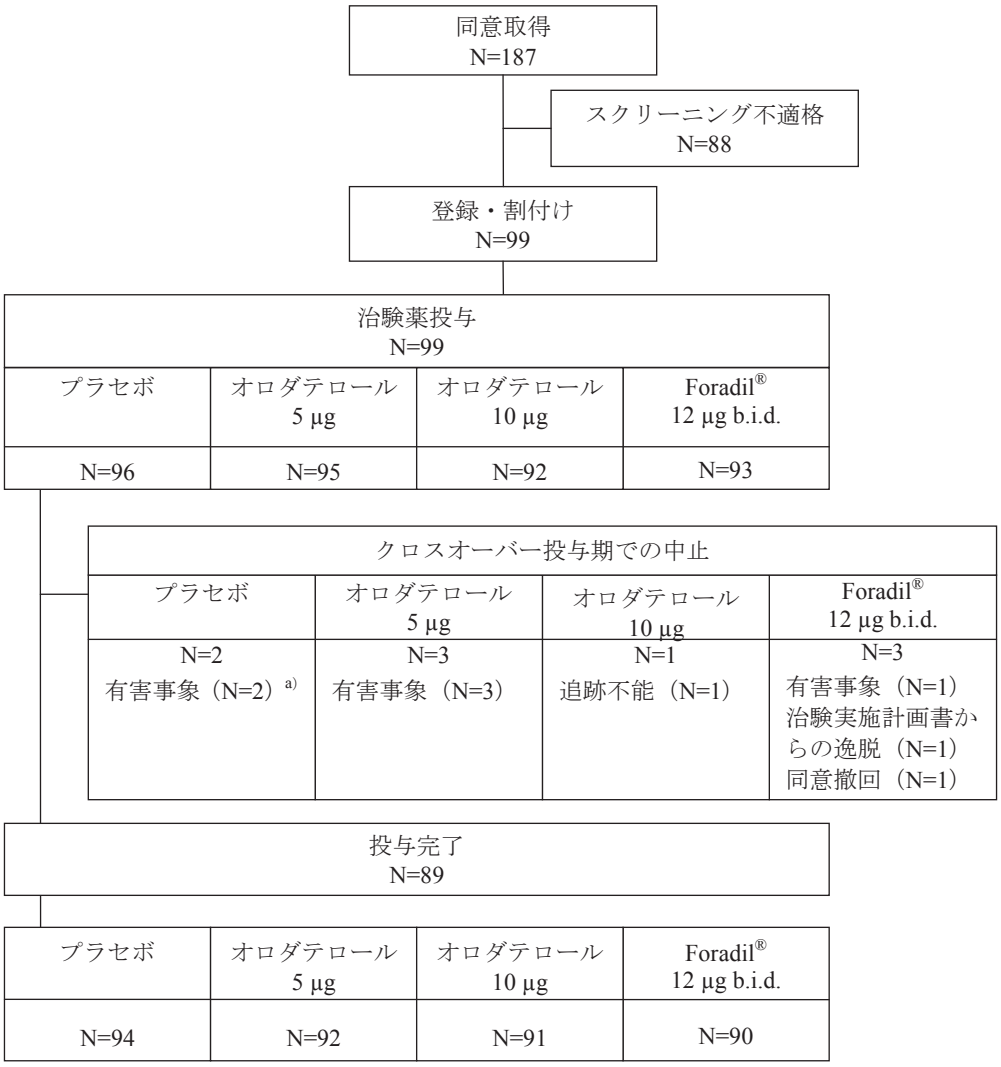
Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2)　試験結果

(1)　治験対象

a)　被験者の内訳

被験者の内訳を図 3.18: 1 に示した。本試験はアメリカ国内の 10 施設で実施した。計 187 名から同意を得て, 99 名をランダム化割付けし, 99 名すべてが少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた。このうち 9 名（9.09%）が治験を中止し，その主な理由は有害事象であった（6 名）。4 投与期で治験を中止した割合に大きな違いはなかった。



a)　1 名（患者 1461）は，第 4 期プラセボ投与開始約 37 日後（COPD の増悪のため治験を中止した。に有害事象として報告され，治験薬の投与を中止した。有害事象の発現が最終投与の翌日であったため，中止に至った有害事象の発現患者には含めていない（表 3.18: 10）。

引用元：CTD 5.3.5.4-1_Table 10.1: 1 より作成

図 3.18: 1　　被験者の内訳

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

b)　治験実施計画書からの逸脱

患者 3 名（3.0%）に治験実施計画書からの重大な逸脱があった。内訳は，β 刺激薬のウォッシュアウト不適切が 1 名及び治験薬の処方ミスが 2 名であった。治験薬の処方ミスの 2 名は，いずれも治験薬投与第 3 期の最初の 3 週間であった。患者 1254 はプラセボを割り当てられたがオロダテロール 5 µg を，患者 1260 はオロダテロール 5 µg を割り当てられたがプラセボをそれぞれ誤って投与された。しかしながらこの 2 名は投与第 3 期の後半の 3 週間では割り付けられた治験薬が投与され，24 時間肺機能検査時には割り付けられた治験薬を服用していたため，割り付けられた治験薬の投与患者として解析した。

なお，キーコードが開鍵された患者はいなかった。

c)　解析対象集団

治験薬を 1 回以上投与し，主要評価項目のベースライン値及び投与後の値のある患者を最大の解析対象集団（Full analysis set［FAS］）とした。治験中止で主要評価項目のデータが得られなかった 3 名（3.0%）を除いた 96 名（97.0%）を有効性の解析対象集団（FAS）とした。安全性評価の対象集団は治験薬投与集団（99 名）とした。

d)　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 3.18: 3 に示した。本治験に組み入れられた患者の年齢は平均 61.8 歳で，52.5%が男性，93.9%が白人であった。全患者が現喫煙者（60.6%）又は元喫煙者（39.4%）であり，喫煙歴の平均は 54.9 pack-years であった。COPD の罹病期間は 7.4 年で，24.2%の患者が 10 年以上の罹病期間であった。

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

表 3.18: 3　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（治験薬投与集団）

	Total
患者数	99
性別 [N (%)]	
男性	52 (52.5)
女性	47 (47.5)
年齢 [歳]	
N	99
平均値（SD）	61.8 (8.9)
人種 [N (%)]	
白人	93 (93.9)
黒人/アフリカ系アメリカ人	6 (6.1)
身長 [cm]	
N	99
平均値（SD）	169.5 (9.0)
体重 [kg]	
N	99
平均値（SD）	82.7 (23.3)
BMI [kg/m^2]	
N	99
平均値（SD）	28.7 (7.7)
飲酒歴 [N (%)]	
非飲酒者	65 (65.7)
飲酒者－影響なし	34 (34.3)
喫煙歴 [N (%)]	
元喫煙者	39 (39.4)
現喫煙者	60 (60.6)
喫煙歴 [pack-years]	
N	99
平均値（SD）	54.9 (24.8)
罹病期間 [年]	
N	99
平均値（SD）	7.4 (5.2)
中央値（範囲）	7 (1-29)
罹病期間 [N (%)]	
N	99
1～10 年未満	75 (75.8)
10～20 年未満	20 (20.2)
20 年以上	4 (4.0)

引用元：CTD 5.3.5.4-1_Table 11.2: 1~2 より作成

スクリーニング時の気管支拡張薬投与前後の肺機能検査値をそれぞれ表 3.18: 4 及び表 3.18: 5 に示した。

スクリーニング時の気管支拡張薬投与前の FEV_1 の平均値は 1.24 L（予測値の 44.9%）で，FEV_1/FVC の平均値は 49.6%であった。

スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の肺機能検査では，患者の多くは GOLD II（FEV_1 が予測値の 50%以上 80%未満）又は GOLD III（FEV_1 が予測値の 30%以上 50%未満）であり（それぞれ 51.5%，39.4%），GOLD IV（FEV_1 が予測値の 30%未満）の患者は少数であった（9.1%）。気管支拡張薬投与後の FEV_1 の平均値は 1.42 L（予測値の 51.4%）で，気管支拡張薬投与前の FEV_1 からの増加量の平均値は 0.18 L（15.1%）であった。

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

表 3.18: 4　　スクリーニング時の肺機能検査値（気管支拡張薬投与前，治験薬投与集団）

	Total
Number of patients	99
FEV_1 [L]	
N	99
Mean (SD)	1.241 (0.451)
Predicted normal FEV_1 [L] - ECSC	
N	99
Mean (SD)	2.769 (0.541)
% predicted normal FEV_1 – ECSC	
N	99
Mean (SD)	44.904 (13.908)
FVC [L]	
N	99
Mean (SD)	2.532 (0.773)
FEV_1/FVC [%]	
N	99
Mean (SD)	49.571 (11.562)

引用元：CTD 5.3.5.4-1_Table 11.2.1: 1

表 3.18: 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，治験薬投与集団）

	Total Post-bronchodilator[a)]
Number of patients	
FEV_1 [L]	
N	99
Mean (SD)	1.417 (0.494)
% predicted normal FEV_1 - ECSC	
N	99
Mean (SD)	51.368 (15.099)
GOLD Stage [N(%)]	
GOLD I:≥ 80%	0
GOLD II: 50 - <80%	51 (51.5)
GOLD III: 30 - <50%	39 (39.4)
GOLD IV: <30%	9 (9.1)
FEV_1 [L] change from pre-bronchodilator	
N	99
Mean (SD)	0.177 (0.158)
FEV_1 [% change from pre-bronchodilator]	
N	99
Mean (SD)	15.125 (13.126)
FVC [L]	
N	99
Mean (SD)	2.842 (0.829)
FEV_1/FVC [%]	
N	99
Mean (SD)	50.224 (11.133)

a）サルブタモール 400 μg 吸入 10～15 分後

引用元：CTD 5.3.5.4-1_Table 11.2.1: 2

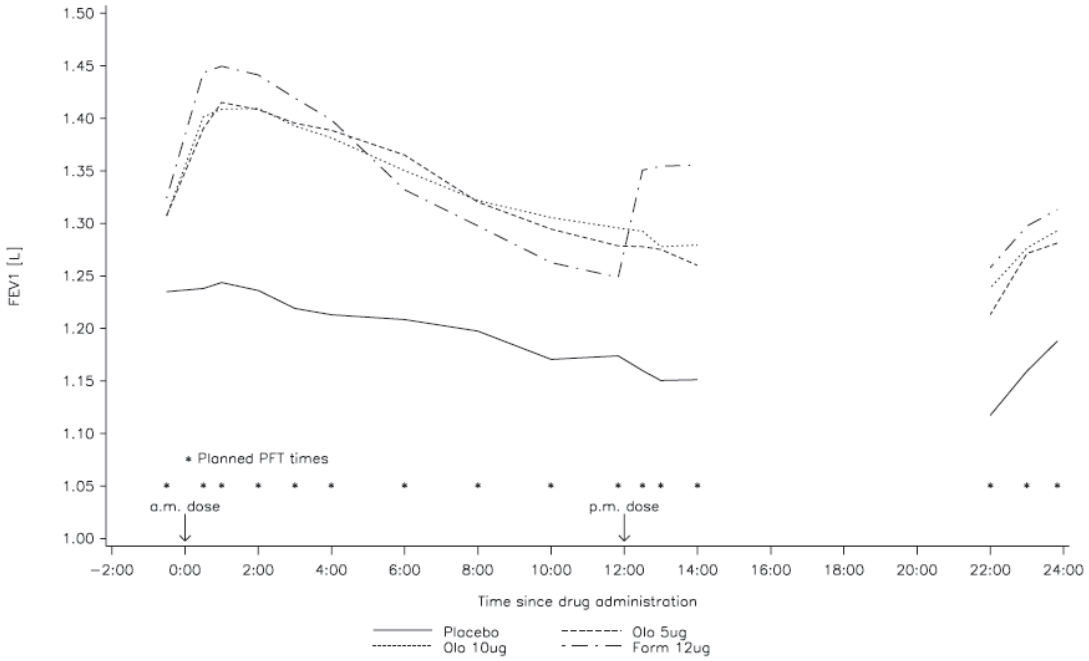
Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

e)　服薬遵守率

治験薬の服薬率は，レスピマット使用が 99.7%でエアロライザー®使用が 99.5%といずれも非常に高かった。

(2) 有効性

治験薬投与 6 週後の FEV1 の調整平均値の 24 時間推移を図 3.18: 2 に示した。プラセボでは，FEV_1 調整平均値は投与前から投与 22 時間後まで徐々に低下し，投与 24 時間後に投与前値に近づくような日内変動を示した。オロダテロールでは投与 30 分後に FEV_1 調整平均値は上昇し，5 μg 及び 10 μg 投与時ともほぼ同様の時間推移を示した。ただし，投与 12～24 時間後では，10 μg 投与時が 5 μg 投与時よりもやや高い FEV_1 調整平均値を示した。Foradil®12 μg 1 日 2 回投与では，投与 30 分後に FEV_1 調整平均値は上昇後，下降し，2 回目の投与後再度吸入後の上昇がみられた。



Olo：オロダテロール，Form：Foradil®
欠測値の補完解析
引用元：CTD 5.3.5.4-1_Figure 11.4.1: 1

図 3.18: 2　　治験薬投与 6 週後の FEV_1 の調整平均値の 24 時間推移（FAS）

a)　主要評価項目

治験薬投与 6 週後の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ 及び FEV_1 $AUC_{12\text{-}24}$ のベースラインからの変化量の調整平均値を表 3.18: 6 に示した。

一つ目の同時主要評価項目である投与 6 週後の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ のベースラインからの変化量では，オロダテロール 10 μg 及び 5 μg とプラセボの差は，いずれも 148 mL（オロダテロール 10 μg 及び

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

5 µg : 88 mL 対プラセボ : -60 mL）であり，オロダテロールはいずれもプラセボに対し統計的に有意な増加を示した（いずれも p<0.0001）。

他方の同時主要評価項目である投与 6 週後の FEV_1 AUC_{12-24} のベースラインからの変化量では，オロダテロール 10 µg 及び 5 µg とプラセボの差は，それぞれ 127 mL（4 mL 対-123 mL）及び 109 mL（-14 mL 対-123 mL）であり，オロダテロールはいずれもプラセボに対し統計的に有意な増加を示した（いずれも p<0.0001）。

FEV_1 AUC_{0-12} 及び FEV_1 AUC_{12-24} のベースラインからの変化量について，Foradil®12 µg とプラセボの差は，それぞれ 141 mL（81 mL 対-60 mL）及び 172 mL（49 mL 対-123 mL）であり，Foradil®12 µg でプラセボに対し統計的に有意な増加がみられた（p<0.0001）。

表 3.18: 6　治験薬投与 6 週後の FEV_1 AUC_{0-12} 及び FEV_1 AUC_{12-24} のベースラインからの変化量の調整平均値及びプラセボとの差（L）（FAS）

Time interval Treatment	N	Treatment Mean (SE)[a]	Difference from Placebo Mean (SE)	p-value	95% CI
0-12 hours					
Placebo	93	−0.060 (0.020)			
Olodaterol 5 µg q.d.	92	0.088 (0.021)	0.148 (0.018)	<.0001	(0.113, 0.183)
Olodaterol 10 µg q.d.	91	0.088 (0.021)	0.148 (0.018)	<.0001	(0.113, 0.183)
Foradil® 12 µg b.i.d.	90	0.081 (0.021)	0.141 (0.018)	<.0001	(0.106, 0.177)
12-24 hours					
Placebo	93	−0.123 (0.021)			
Olodaterol 5 µg q.d.	92	−0.014 (0.022)	0.109 (0.019)	<.0001	(0.073, 0.146)
Olodaterol 10 µg q.d.	91	0.004 (0.022)	0.127 (0.019)	<.0001	(0.091, 0.164)
Foradil® 12 µg b.i.d.	90	0.049 (0.022)	0.172 (0.019)	<.0001	(0.135, 0.209)

a）混合効果反復測定モデルに基づく
欠測値の補完解析
引用元：CTD 5.3.5.4-1_Table 11.4.1.1: 1

b)　副次評価項目

i)　FEV_1 AUC_{0-12} 及び FEV_1 AUC_{12-24}：オロダテロールと Foradil®の比較

投与 6 週後のオロダテロールと Foradil®間で比較した FEV_1 AUC_{0-12} 及び FEV_1 AUC_{12-24} のベースラインからの変化量の調整平均値を表 3.18: 7 に示した。投与 6 週後の FEV_1 AUC_{0-12} のベースラインからの変化量では，オロダテロール 10 µg，5 µg 及び Foradil® 12 µg の間で統計的に有意な差はなかった。FEV_1 AUC_{12-24} のベースラインからの変化量は，Foradil®12 µg でオロダテロール 10 µg（-45 mL の差，p=0.0176）又はオロダテロール 5 µg（-63 mL の差，p=0.0009）に対し統計的に有意な増加がみられた。これは主に Foradil® 12 µg の夕投与後の FEV_1 の増加によるものと考えられ，夕投与後 10～12 時間の FEV_1 の値（トラフ値）は 3 つの実薬投与下で同程度であった。オロダテロール 10 µg と 5 µg で統計的に有意な差はなかった。

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

表 3.18: 7　治験薬投与 6 週後の実薬間で比較した FEV_1 AUC_{0-12} 及び FEV_1 AUC_{12-24} のベースラインからの変化量の調整平均値（L）（FAS）

Time interval Comparison	Treatment Difference Mean (SE)	p-value	95% CI
0-12 hours			
Olodaterol 10 µg q.d. - Olodaterol 5 µg q.d.	0.000 (0.018)	0.9988	(−0.035, 0.035)
Olodaterol 10 µg q.d. - Foradil® 12 µg b.i.d.	0.007 (0.018)	0.7131	(−0.029, 0.042)
Olodaterol 5 µg q.d. - Foradil® 12 µg b.i.d.	0.007 (0.018)	0.7138	(−0.029, 0.042)
12-24 hours			
Olodaterol 10 µg q.d. - Olodaterol 5 µg q.d.	0.018 (0.019)	0.3360	(−0.019, 0.055)
Olodaterol 10 µg q.d. - Foradil® 12 µg b.i.d.	−0.045 (0.019)	0.0176	(−0.081, −0.008)
Olodaterol 5 µg q.d. - Foradil® 12 µg b.i.d.	−0.063 (0.019)	0.0009	(−0.099, −0.026)

注）混合効果反復測定モデルに基づく調整平均値
欠測値の補完解析
引用元：CTD 5.3.5.4-1_Table 11.4.1.2.1: 1

投与 6 週後のプラセボと比較した FEV_1 AUC_{0-24} のベースラインからの変化量を表 3.18: 8 に示した。投与 6 週後の FEV_1 AUC_{0-24} のベースラインからの変化量では，オロダテロール 10 µg，5 µg 及び Foradil®12 µg とプラセボとの差は，それぞれ 137 mL（46 mL 対-92 mL），128 mL（37 mL 対-92 mL）及び 156 mL（65 mL 対-92 mL）であり，いずれもプラセボに対し統計的に有意な増加を示した（いずれも p<0.0001）。実薬間で統計的に有意な差はなかった。

表 3.18: 8　治験薬投与 6 週後のプラセボと比較した FEV_1 AUC_{0-24} のベースラインからの変化量の調整平均値（L）（FAS）

Treatment	N	Treatment Mean (SE)[a)]	Difference from Placebo Mean (SE)	p-value	95% CI
Placebo	93	−0.092 (0.020)			
Olodaterol 5 µg	92	0.037 (0.021)	0.128 (0.017)	<.0001	(0.094, 0.163)
Olodaterol 10 µg q.d.	91	0.046 (0.021)	0.137 (0.017)	<.0001	(0.103, 0.172)
Foradil® 12 µg b.i.d.	90	0.065 (0.021)	0.156 (0.018)	<.0001	(0.122, 0.191)

a）混合効果反復測定モデルに基づく
欠測値の補完解析
引用元：CTD 5.3.5.4-1_Table 11.4.1.2.2: 1

ii)　FEV_1 AUC_{0-3}

投与 6 週後の FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量をに示した。投与 6 週後の FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量では，オロダテロール 10 µg，5 µg 及び Foradil®12 µg とプラセボとの差は，それぞれ 164 mL（135 mL 対-30 mL），164 mL（134 mL 対-30 mL）及び 198 mL（168 mL 対-30 mL）であり，いずれもプラセボに対し統計的に有意な増加を示した（いずれも p<0.0001）。

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

表 3.18: 9　治験薬投与 6 週後のプラセボと比較した FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量の調整平均値（L）（FAS）

		Treatment	Difference from Placebo		
Treatment	N	Mean (SE)[a)]	Mean (SE)	p-value	95% CI
Placebo	93	−0.030 (0.020)			
Olodaterol 5 µg	92	0.134 (0.021)	0.164 (0.019)	<.0001	(0.126, 0.201)
Olodaterol 10 µg q.d.	91	0.135 (0.021)	0.164 (0.019)	<.0001	(0.127, 0.202)
Foradil® 12 µg b.i.d.	90	0.168 (0.021)	0.198 (0.019)	<.0001	(0.160, 0.236)

a)　混合効果反復測定モデルに基づく
欠測値の補完解析
引用元：CTD 5.3.5.4-1_Table 11.4.1.2.3: 1

iii)　ピーク FEV_1

投与 6 週後のピーク FEV_1 では，オロダテロール 10 µg，5 µg 及び Foradil®12 µg はプラセボに対し統計的に有意な増加を示した（いずれも p<0.0001）。オロダテロール 10 µg 及び 5 µg のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量は Foradil®12 µg と比べて低かった（オロダテロール 10 µg 及び 5 µg 各投与と Foradil®との変化量の差はそれぞれ-52 mL 及び 43 mL）。オロダテロール 10 µg 及び 5 µg のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量で統計的に有意な差はなかった（プラセボとの差はそれぞれ 166 mL 及び 174 mL）。

iv)　トラフ FEV_1

投与 6 週後のトラフ FEV_1 では，オロダテロール 10 µg，5 µg 及び Foradil®12 µg はプラセボに対し統計的に有意な増加を示した。実薬間に統計的な有意差はなかった。オロダテロール 10 µg 及び 5 µg のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量で統計的に有意な差はなかった（プラセボとの差はそれぞれ 113 mL 及び 106 mL）。

v)　FVC AUC_{0-12}，FVC AUC_{12-24} 及び FVC AUC_{0-24}

投与 6 週後の FVC AUC_{0-12}，FVC AUC_{12-24} 及び FVC AUC_{0-24} のベースラインからの変化量は，FEV_1 AUC のベースラインからの変化量と全般的に一貫していた。オロダテロール 10 µg はプラセボと比較して FVC AUC_{0-12}（プラセボとの差：229 mL［オロダテロール対プラセボ：142 mL 対-86 mL］，p<0.0001）及び FVC AUC_{12-24}（差：171 mL［8 mL 対-164 mL］，p<0.0001）のベースラインからの変化量で統計的に有意な増加を示した。また，オロダテロール 5 µg もプラセボと比較して FVC AUC_{0-12}（プラセボとの差：226 mL［139 mL 対-86 mL］，p<0.0001）及び FVC AUC_{12-24}（差：147 mL［-16 mL 対-164 mL］，p<0.0001）のベースラインからの変化量で統計的に有意な増加を示した。Foradil®12 µg もプラセボに対し統計的に有意な増加を示した。オロダテロールの 2 用量間に FVC AUC_{0-12}，FVC AUC_{12-24} 及び FVC AUC_{0-24} のベースラインからの変化量で統計的に有意な差はなかった。FVC AUC_{12-24} での Foradil®12 µg との比較では，オロダテロール 10 µg（オロダテロールと Foradil®との差：-80 mL，p=0.0090）及び 5 µg（差：-104 mL，p=0.0007）とも低い値を示した。他の項目に実薬間で統計的に有意な差はなかった。

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

vi)　ピーク及びトラフ FVC

投与 6 週後のピーク FVC AUC_{0-3} では，オロダテロール 10 µg，5 µg 及び Foradil® 12 µg はプラセボと比べて統計的に有意な増加を示した（プラセボとの差:それぞれ 252 mL, 261 mL 及び 302 mL）。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 10 µg，5 µg 及び Foradil®12 µg はプラセボに対し統計的に有意な増加を示した（プラセボとの差：それぞれ 154 mL，154 mL 及び 183 mL）。

(3) 安全性

a)　曝露状況

各投与期の平均曝露期間は同程度であった（プラセボ投与期 : 42.5 日間～オロダテロール 10 µg 投与期：42.9 日間）。ほとんどの患者（96.0%）で投与期間が 43 日間超であった。

b)　有害事象

i)　有害事象の要約

有害事象の要約を表 3.18: 10 に示した。本治験期間中に 1 件以上の有害事象が発現した患者は 49 名（49.5%）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 で 23.2%（95 名中 22 名），オロダテロール 10 µg で 21.7%（92 名中 20 名），Foradil®12 µg で 18.3%（93 名中 17 名）及びプラセボで 26.0%（96 名中 25 名）であり，各治験薬投与期でほぼ同様であった。有害事象及び重篤な有害事象などの発現に，オロダテロールの用量との関連性はみられなかった。

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

表 3.18: 10　　有害事象の要約（治験薬投与集団）

	Placebo N (%)	Olodaterol 5 µg q.d. N (%)	Olodaterol 10 µg q.d. N (%)	Foradil® 12 µg b.i.d. N (%)	Total N (%)
Number of patients	96 (100.0)	95 (100.0)	92 (100.0)	93 (100.0)	99 (100.0)
Patients with any AE	25 (26.0)	22 (23.2)	20 (21.7)	17 (18.3)	49 (49.5)
Patients with severe AEs	4 (4.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	6 (6.1)
Patients with investigator-defined related AEs	2 (2.1)	3 (3.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	4 (4.0)
Patients with other significant AEs (ICH E3)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)
Patients with AEs leading to discontinuation of study drug[a]	1 (1.0)	3 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	5 (5.1)[a]
Patients with significant AEs (prespecified events)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with serious AEs	4 (4.2)	3 (3.2)	2 (2.2)	1 (1.1)	9 (9.1)
Death (all causes)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
Requires hospitalization	4 (4.2)	2 (2.1)	2 (2.2)	1 (1.1)	8 (8.1)

重複例あり

a）患者 1461 はプラセボ投与開始約 37 日後に COPD の増悪のため治験を中止した。有害事象の発現が最終投与の翌日であったため，中止に至った有害事象の発現患者には含めていない。

引用元：CTD 5.3.5.4-1_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（いずれかの治験薬投与下で基本語での発現率 2%以上）を表 3.18: 11 に示した。発現したすべての有害事象の一覧は表 3.18: 12 に示した。

治験薬投与下（投与終了 12 日後までを含む）で発現した有害事象のうち，全体で 5%を超える患者に発現した有害事象は，COPD の増悪 14.1%（99 名中 14 名），気管支炎 6.1%（99 名中 6 名），頭痛 6.1%（99 名中 6 名）及び高血圧 5.1%（99 名中 5 名）であった。治験薬投与下で発現した有害事象の発現割合とオロダテロールの用量に関連性はみられなかった。

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

表 3.18: 11　治験薬投与期間中に認められた有害事象（いずれかの治験薬投与下で基本語での発現率 2%以上）（治験薬投与集団）

System Organ Class/ Preferred Term	Placebo N (%)	Olodaterol 5 µg q.d. N (%)	Olodaterol 10 µg q.d. N (%)	Foradil® 12 µg b.i.d. N (%)	Total N (%)
Number of patients	96 (100.0)	95 (100.0)	92 (100.0)	93 (100.0)	99 (100.0)
Total with adverse events	25 (26.0)	22 (23.2)	20 (21.7)	17 (18.3)	49 (49.5)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）					
Bronchitis（気管支炎）	0 (0.0)	3 (3.2)	2 (2.2)	2 (2.2)	6 (6.1)
Upper respiratory tract Infection（上気道感染）	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.2)	2 (2.2)	4 (4.0)
Urinary tract infection（尿路感染）	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (2.0)
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.0)
Immune system disorders（免疫系障害）					
Seasonal allergy（季節性アレルギー）	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.0)
Metabolism and nutrition Disorders（代謝および栄養障害）					
Hyperglycaemia（高血糖）	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.0)
Psychiatric disorders（精神障害）					
Insomnia（不眠症）	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.0)
Nervous system disorders（神経系障害）					
Headache（頭痛）	1 (1.0)	1 (1.1)	4 (4.3)	2 (2.2)	6 (6.1)
Dizziness（浮動性めまい）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (2.0)
Cardiac disorders（心疾患）					
Myocardial infarction（心筋梗塞）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.0)
Vascular disorders（血管障害）					
Hypertension（高血圧）	3 (3.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	5 (5.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）					
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	6 (6.3)	5 (5.3)	1 (1.1)	4 (4.3)	14 (14.1)
Cough（咳嗽）	1 (1.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.0)
Respiratory tract congestion（気道うっ血）	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）					
Nausea（悪心）	2 (2.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.0)
Diarrhoea（下痢）	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (2.0)

MedDRA version 13.0
クロスオーバー試験であったため，Total は各投与群の和と一致しない。
引用元：CTD 5.3.5.4-1_Table 12.2.2.2: 1 より作成

iii) 高度の有害事象

治験薬投与下で発現し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は全体で患者 6 名（6.1%）に発現し，オロダテロール 5 µg で 1.1%（95 名中 1 名），オロダテロール 10 µg で 1.1%（92 名中 1 名），Foradil®12 µg で 1.1%（93 名中 1 名）及びプラセボで 4.2%（96 名中 4 名）で認められた。これら高度の有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された。

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

iv)　治験薬と因果関係がある有害事象

本治験で報告されたほとんどの有害事象は，治験担当医師が治験薬との因果関係なしと判断した。担当医師が因果関係ありと判断した有害事象を表 3.18: 13 に示した。治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は，全体で患者 4 名（4.0%）に 7 件発現し，発現割合はオロダテロール 5 μg で 3.2%（95 名中 3 名），オロダテロール 10 μg で 1.1%（92 名中 1 名），Foradil®12 μg で 1.1%（93 名中 1 名）及びプラセボで 2.1%（96 名中 2 名）であった。内訳は，プラセボ投与での咽喉刺激感及び COPD の増悪，オロダテロール 5 μg でのインフルエンザ，心拍数増加及び悪心，オロダテロール 10 μg 投与での下痢，Foradil®12 μg 投与での頻脈及び浮動性めまいであった。いずれも程度は軽度又は中等度であり，これらの事象は消失した。オロダテロール 5 μg の 1 名は治験薬との因果関係ありと判断された悪心の有害事象のため投与中止した。

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

i)　死亡

オロダテロール 5 μg 投与の 1 名の患者が重篤な有害事象（心肺停止）により死亡した。治験担当医師は本事象と治験薬との因果関係をなしと判断した。本死亡例の叙述を以下に示す。

重篤な有害事象名：心肺停止
患者番号：1512（プラセボ，オロダテロール 5 μg）
患者背景：63 歳，女性，白人
COPD 罹病期間：1 年 8 カ月
喫煙歴：31 pack-years
既往歴：うっ血性心不全，高血圧，カリウム補充，関節炎，慢性気管支炎，憩室炎，裂孔ヘルニア
併用薬：furosemide, carvedilol, Klor-Con, lisinopril/hydrochlorothiazide, Flovent, fluticasone propionate, omeprazole，potassium chloride，Zestoretic
経緯：[redacted] 年 9 月 9 日～同年* 年 10 月 21 日にプラセボを投与し，同年* 年 11 月 4 日~同年* 年 11 月 20 日にオロダテロール 5 μg を投与。

同年* 年 11 月 20 日に患者は息切れを訴えた。救急隊が自宅で自発呼吸のない患者を発見。間欠的心停止で，無脈性電気活動を発現し救急室に搬送。挿管し，静脈ラインを確保した後，その後二次救命処置を行ったが，反応はなかった。同年* 年 11 月 20 日 13 時 18 分に死亡を確認。剖検は実施されなかった。本事象はオロダテロール 5 μg 投与中に発現し，程度は高度で，治療を必要とし，転帰は死亡。オロダテロール 5 μg の最終投与日は本事象発現日。

因果関係：治験担当医師及び治験依頼者は本事象と治験薬（オロダテロール 5 μg）との因果関係はないと判断した。

*：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

ii)　その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は 8 名（オロダテロール 5 μg 投与：2 名に 2 件，オロダテロール 10 μg 投与：2 名［1 名はプラセボ投与でも発現］に 3 件，Foradil®12 μg 投与：1 名に 2 件，プラセボ投与：4 名［1 名はオロダテロール 10 μg 投与でも発現］に 4 件）に発現し，このうち複数の患者に発現した重篤な有害事象は，3 名に発現した COPD の増悪（オロダテロール 5 μg 投与，Foradil®12 μg 及びプラセボ投与の各 1 名）及び 2 名に発現した心筋梗塞（オロダテロール 10 μg 及び Foradil®12 μg 投与の各 1 名）のみであった。重篤な有害事象はいずれも治験担当医師によって治験薬との因果関係が否定され，致死的な事象（心肺停止）以外の重篤な有害事象はすべて消失した。重篤な有害事象の一覧を［2.7.6_付録 1_Listing 1.20］に示した。

iii)　投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象はオロダテロール 5 μg 投与時に 3 名（心肺停止，下肢骨折，悪心），Foradil®12 μg 投与時に 1 名（心筋梗塞）及びプラセボ投与時に 1 名（脳血管発作）に発現した。これらの有害事象はオロダテロール 5 μg 投与時の悪心を除いて，いずれも治験担当医師によって治験薬の因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち，オロダテロール 5 μg 投与時の心肺停止（死亡）及び Foradil®12 μg 投与時の心筋梗塞は重篤な有害事象であった。致死的な有害事象の心肺停止を除いて，いずれの投与中止に至った有害事象も消失した。

iv)　他の重要な有害事象

ICH E3 の基準による「他の重要な有害事象」は，オロダテロール 5 μg 投与時の 2 名に発現した（悪心：1 名，下肢骨折：1 名）。いずれの患者も本有害事象により投与を中止し，回復した。

d)　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，バイタルサイン及び 12 誘導心電図の結果は，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。

(4)　まとめ

有効性の同時主要評価項目について，オロダテロール 10 μg 及びオロダテロール 5 μg の 1 日 1 回，6 週間投与後の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ 及び FEV_1 $AUC_{12\text{-}24}$ のベースラインからの変化量は，プラセボと比べて統計的に有意な増加が示されたことから，本治験の主目的は達成された。オロダテロールは安全性に特に問題はみられず，忍容性も良好であった。

なお，本治験の副次目的であったオロダテロール 1 日 1 回投与及び Foradil®12 μg の 1 日 2 回投与の 24 時間 FEV_1-時間プロファイルの比較に関する結論は，試験 1222.24 と 1222.25 の併合解析の治験総括報告書（試験 1222.9991）に述べる。

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

表 3.18: 12　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.24）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	96	(100.0)	95	(100.0)	92	(100.0)	93	(100.0)	99	(100.0)
Total with adverse events	25	(26.0)	22	(23.2)	20	(21.7)	17	(18.3)	49	(49.5)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	4	(4.2)	7	(7.4)	8	(8.7)	4	(4.3)	18	(18.2)
Bronchitis (気管支炎)	0	(0.0)	3	(3.2)	2	(2.2)	2	(2.2)	6	(6.1)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	0	(0.0)	1	(1.1)	2	(2.2)	2	(2.2)	4	(4.0)
Urinary tract infection (尿路感染)	1	(1.0)	0	(0.0)	2	(2.2)	0	(0.0)	2	(2.0)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.0)
Abscess (膿瘍)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Bacterial infection (細菌感染)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Influenza (インフルエンザ)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Laryngitis (喉頭炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Myringitis (鼓膜炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Tooth infection (歯感染)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Viral infection (ウイルス感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Pneumonia (肺炎)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Sinusitis (副鼻腔炎)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Acrochordon (アクロコルドン)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Immune system disorders (免疫系障害)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.0)
Seasonal allergy (季節性アレルギー)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.0)
Endocrine disorders (内分泌障害)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Hypothyroidism (甲状腺機能低下症)	1	(1.0)	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 3.18: 12　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.24）（続き）

System organ class/ Preferred term	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	96	(100.0)	95	(100.0)	92	(100.0)	93	(100.0)	99	(100.0)
Total with adverse events	25	(26.0)	22	(23.2)	20	(21.7)	17	(18.3)	49	(49.5)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	3	(3.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	4	(4.0)
Hyperglycaemia (高血糖)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.0)
Diabetes mellitus (糖尿病)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Dyslipidaemia (脂質異常症)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Hypoglycaemia (低血糖症)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Psychiatric disorders (精神障害)	0	(0.0)	3	(3.2)	0	(0.0)	2	(2.2)	4	(4.0)
Insomnia (不眠症)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	2	(2.0)
Anxiety (不安)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Depression (うつ病)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Nervousness (神経過敏)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Nervous system disorders (神経系障害)	2	(2.1)	2	(2.1)	5	(5.4)	5	(5.4)	12	(12.1)
Headache (頭痛)	1	(1.0)	1	(1.1)	4	(4.3)	2	(2.2)	6	(6.1)
Dizziness (浮動性めまい)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.2)	2	(2.0)
Burning sensation (灼熱感)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Radiculopathy (神経根障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Somnolence (傾眠)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Cerebrovascular accident (脳血管発作)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Eye disorders (眼障害)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Cataract (白内障)	1	(1.0)	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)	1	(1.1)	1	(1.0)
Meniere's disease (メニエール病)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Cardiac disorders (心臓障害)	1	(1.0)	2	(2.1)	1	(1.1)	2	(2.2)	5	(5.1)
Myocardial infarction (心筋梗塞)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.1)	2	(2.0)
Cardio-respiratory arrest (心肺停止)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Palpitations (動悸)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Tachycardia (頻脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)

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

表 3.18: 12　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.24）（続き）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	96	(100.0)	95	(100.0)	92	(100.0)	93	(100.0)	99	(100.0)
Total with adverse events	25	(26.0)	22	(23.2)	20	(21.7)	17	(18.3)	49	(49.5)
Atrial fibrillation (心房細動)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Vascular disorders (血管障害)	4	(4.2)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	6	(6.1)
Hypertension (高血圧)	3	(3.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	5	(5.1)
Hot flush (ほてり)	1	(1.0)	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)	9	(9.4)	8	(8.4)	2	(2.2)	5	(5.4)	21	(21.2)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	6	(6.3)	5	(5.3)	1	(1.1)	4	(4.3)	14	(14.1)
Cough (咳嗽)	1	(1.0)	2	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.0)
Respiratory tract congestion (気道うっ血)	2	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
Nasal congestion (鼻閉)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Sinus congestion (副鼻腔うっ血)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Snoring (いびき)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Throat irritation (咽喉刺激感)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	3	(3.1)	2	(2.1)	4	(4.3)	2	(2.2)	10	(10.1)
Nausea (悪心)	2	(2.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.0)
Diarrhoea (下痢)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.2)	0	(0.0)	2	(2.0)
Colonic polyp (結腸ポリープ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Diverticulum intestinal (腸憩室)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Dyspepsia (消化不良)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Gastrooesophageal reflux disease (胃食道逆流性疾患)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Inguinal hernia (鼠径ヘルニア)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Vomiting (嘔吐)	1	(1.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Toothache (歯痛)	1	(1.0)	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 3.18: 12　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.24）（続き）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	96	(100.0)	95	(100.0)	92	(100.0)	93	(100.0)	99	(100.0)
Total with adverse events	25	(26.0)	22	(23.2)	20	(21.7)	17	(18.3)	49	(49.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	0	(0.0)	1	(1.1)	3	(3.3)	1	(1.1)	5	(5.1)
Rash (発疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.1)	2	(2.0)
Dermal cyst (皮膚嚢腫)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Erythema (紅斑)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Skin irritation (皮膚刺激)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	0	(0.0)	1	(1.1)	2	(2.2)	1	(1.1)	3	(3.0)
Arthralgia (関節痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Lumbar spinal stenosis (腰部脊柱管狭窄症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Musculoskeletal pain (筋骨格痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Neck pain (頚部痛)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Dysuria (排尿困難)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
General disorders and administration site conditions (全身障害及び投与局所様態)	0	(0.0)	1	(1.1)	3	(3.3)	0	(0.0)	4	(4.0)
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	0	(0.0)	1	(1.1)	2	(2.2)	0	(0.0)	3	(3.0)
Fatigue (疲労)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Investigations (臨床検査)	1	(1.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	3	(3.0)
Heart rate increased (心拍数増加)	1	(1.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
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	(1.1)	1	(1.0)

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

表 3.18: 12　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.24）（続き）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	96	(100.0)	95	(100.0)	92	(100.0)	93	(100.0)	99	(100.0)
Total with adverse events	25	(26.0)	22	(23.2)	20	(21.7)	17	(18.3)	49	(49.5)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害，中毒および処置合併症)	1	(1.0)	2	(2.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	4	(4.0)
Muscle strain (筋挫傷)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.0)
Arthropod bite (節足動物咬傷)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Lower limb fracture (下肢骨折)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Surgical and medical procedures (外科および内科処置)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Cyst removal (嚢胞切除)	1	(1.0)	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: 13.0

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

表 3.18: 13　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 1222.24）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	96	(100.0)	95	(100.0)	92	(100.0)	93	(100.0)	99	(100.0)
Total with related adverse events	2	(2.1)	3	(3.2)	1	(1.1)	1	(1.1)	4	(4.0)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Influenza (インフルエンザ)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Nervous system disorders (神経系障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Dizziness (浮動性めまい)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Cardiac disorders (心臓障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Tachycardia (頻脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器, 胸郭および縦隔障害)	2	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Throat irritation (咽喉刺激感)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.0)
Diarrhoea (下痢)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Nausea (悪心)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Investigations (臨床検査)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Heart rate increased (心拍数増加)	0	(0.0)	1	(1.1)	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: 13.0

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

3.19　その他の臨床試験 1222.25

Randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, 4-way cross-over study to determine the 24-hour FEV_1-time profiles of orally inhaled BI 1744 CL (5 µg [2 actuations of 2.5 µg] and 10 µg [2 actuations of 5 µg]), administered once daily with the Respimat® Inhaler, and orally inhaled Foradil® (12 µg), administered twice daily with the Aerolizer®Inhaler, after 6 weeks of treatment in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)［CTD 5.3.5.4-2_試験 1222.25］

本試験は同じ治験実施計画書（試験 1222.24 及び試験 1222.25）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 3.19: 1 に示した。

表 3.19: 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，投与 6 週後の吸入後 0～12 時間の FEV_1 時間曲線下面積（AUC_{0-12}）及び 12～24 時間の FEV_1 時間曲線下面積（AUC_{12-24}）で，吸入用器具レスピマットを使用した 1 日 1 回のオロダテロール 5 µg(2.5 µg の 2 吸入)及び 10 µg(5 µg の 2 吸入）投与がプラセボ投与より優れるかを評価することである。 副次目的は，投与 6 週後の FEV_1 AUC_{0-12} 及び FEV_1 AUC_{12-24} で，1 日 1 回のオロダテロール 5 µg 及び 10 µg 投与がエアロライザー®を使用した Foradil®12 µg 1 日 2 回吸入より優れるか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，4 期クロスオーバー試験
対象	試験 1222.24 と同じ［CTD 2.7.6.3.18_表 3.18: 1］
治験薬	試験 1222.24 と同じ［CTD 2.7.6.3.18_表 3.18: 1］
症例数	計画時：100 名 同意取得：187 名 割付け：100 名 各群完了例：オロダテロール 5 µg；92 名，10 µg；90 名，Foradil®12 µg；90 名，プラセボ；91 名
投与方法 投与期間	試験 1222.24 と同じ［CTD 2.7.6.3.18_表 3.18: 1］
観察項目 観察時期	試験 1222.24 と同じ［CTD 2.7.6.3.18_表 3..18: 1］
評価項目 評価基準	試験 1222.24 と同じ［CTD 2.7.6.3.18__表 3.18: .1］
解析方法	試験 1222.24 と同じ［CTD 2.7.6.3.18_表 3.18: 1］
症例数の設定根拠	試験 1222.24 と同じ［CTD 2.7.6.3.18_表 3.18: 1 ］
治験調整医師	[redacted]
治験実施施設	アメリカの計 13 施設
治験実施期間	2009 年 7 月 9 日～2010 年 4 月 28 日

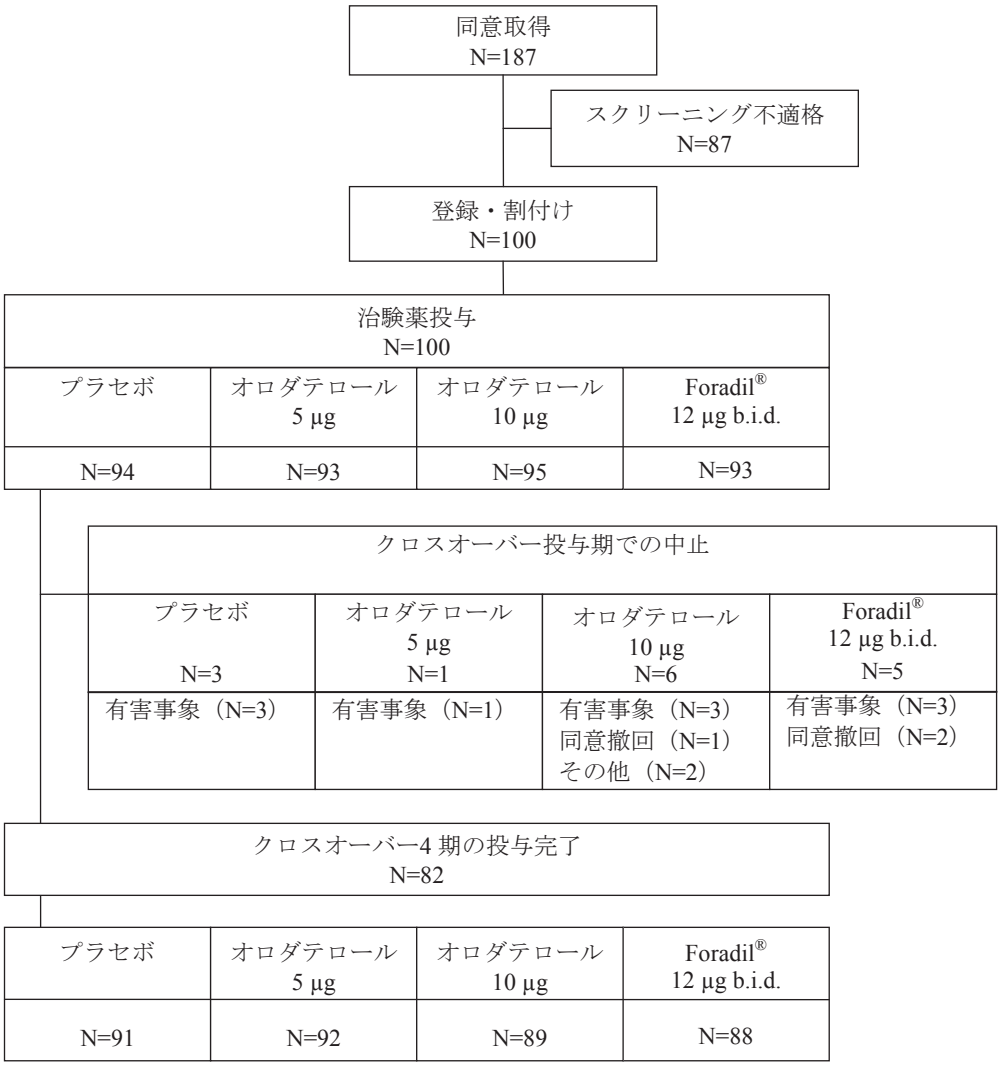
Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2)　試験結果

(1)　治験対象

a)　被験者の内訳

被験者の内訳を図 3.19: 1 に示した。本試験はアメリカ国内の 13 施設で実施した。計 187 名から同意を得て，100 名に治験薬をランダム化割り付けし，全員が少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた。このうち 18 名（18.0%）が途中中止し，その主な理由は有害事象（10 名）であったが，各治験薬の投与期で途中中止の割合に大きな違いはなかった。



引用元：CTD 5.3.5.4-2_Table 10.1: 1 より作成

図 3.19: 1　　被験者の内訳

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

b)　治験実施計画書からの逸脱

患者 6 名（6.0%）に治験実施計画書からの重大な逸脱があった。内訳は，長時間作用性抗コリン薬のウォッシュアウト不適切が 1 名，選択基準逸脱（スクリーニング時の FEV_1/ FVC＞70%）が 1 名，除外基準抵触（ランダム化割付け時の上気道感染併発で症状が安定せずベースラインの肺機能検査値に影響）が 1 名，24 時間肺機能検査での規定時間外の治験薬服用が 2 名，割り付けられた投与順序不遵守が 1 名であった。

なお，1 名の患者が Foradil®投与期に発現した血管浮腫が生命を脅かす事象で治験薬と因果関係ありと判断されたため，治験依頼者安全性管理グループによって緊急キーコードが開鍵された。

c)　解析対象集団

治験薬を少なくとも 1 回投与し，主要評価項目のベースライン値及び投与後の値のある患者を最大の解析対象集団（Full analysis set［FAS］）とし，途中中止で主要評価項目のデータが得られなかった 3 名（3.0%）を除いた 97 名（97.0%）を有効性の解析対象集団とした。安全性評価の対象集団は治験薬投与集団 （100 名）とした。

d)　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 3.19: 2 に示した。本治験に組み入れられた患者の年齢は平均 63.5 歳で，54.0%が男性，91.0%が白人であった。全患者が現喫煙者（43.0%）又は元喫煙者（57.0%）であり，喫煙歴の平均は 51.2 pack-years であった。COPD の診断から治験登録までの平均期間は 9.4 年で，39.0%の患者が罹病期間 10 年以上であった。

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

表 3.19: 2　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（治験薬投与集団）

	計
患者数	100
性別 [N (%)]	
男性	54 (54.0)
女性	46 (46.0)
年齢 [歳]	
N	100
平均値（SD）	63.5 (8.2)
人種 [N (%)]	
アメリカンインディアン/アラスカネイティブ人	1 (1.0)
黒人/アフリカ系アメリカ人	8 (8.0)
白人	91 (91.0)
身長 [cm]	
N	100
平均値（SD）	169.0 (9.3)
体重 [kg]	
N	100
平均値（SD）	80.0 (24.0)
BMI [kg/m^2]	
N	100
平均値（SD）	27.8 (7.2)
飲酒歴 [N (%)]	
非飲酒者	55 (55.0)
飲酒者－影響なし	45 (45.0)
喫煙歴 [N (%)]	
元喫煙者	57 (57.0)
現喫煙者	43 (43.0)
喫煙歴 [pack-years]	
N	100
平均値（SD）	51.2 (26.7)
罹病期間 [年]	
N	100
平均値（SD）	9.4
中央値（範囲）	7.9
罹病期間 [N (%)]	
N	100 (100.0)
1 年未満	1 (1.0)
1～10 年未満	60 (60.0)
10～20 年未満	28 (28.0)
20 年以上	11 (11.0)

引用元：CTD 5.3.5.4-2_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

スクリーニング時の気管支拡張薬投与前後の肺機能検査値をそれぞれ表 3.19: 3 及び表 3.19: 4 に示した。

スクリーニング時の気管支拡張薬投与前の FEV_1 の平均値は 1.242 L（予測値の 46.0%）で，FEV_1/FVC の平均値は 48.7%であった。

スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の肺機能検査では，患者の多くは GOLD II（FEV_1 が予測値の 50%以上 80%未満）又は GOLD III（FEV_1 が予測値の 30%以上 50%未満）であり（それぞれ 56.0%，39.0%），GOLD IV（FEV_1 が予測値の 30%未満）の患者は少数であった（5.0%）。気管支拡張薬投与後の FEV_1 の平均値は 1.439 L（予測値の 53.2%）で，気管支拡張薬投与前の FEV_1 からの平均増加量は 0.197 L（18.0%）であった。

表 3.19: 3　スクリーニング時の肺機能検査値（気管支拡張薬投与前，治験薬投与集団 ）

	Total
Number of patients	100
FEV_1 [L]	
N	100
Mean (SD)	1.242 (0.504)
Predicted normal FEV_1 [L] - ECSC	
N	100
Mean (SD)	2.711 (0.598)
% predicted normal FEV_1 - ECSC	
N	100
Mean (SD)	46.010 (14.678)
FVC [L]	
N	100
Mean (SD)	2.581 (0.844)
FEV_1/FVC [%]	
N	100
Mean (SD)	48.673[a)] (12.144)

引用元：CTD 5.3.5.4-2_Table 11.2.1: 1，15.1.4: 5

a) CTD 5.3.5.4-2_Table 11.2.1: 1 の 48.73 は誤記であるため Table 15.1.4: 5 から参照した。

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

表 3.19: 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，治験薬投与した集団）

	Total Post-bronchodilator[a)]
Number of patients	100
FEV_1 [L]	
N	100
Mean (SD)	1.439 (0.530)
% predicted normal FEV_1 - ECSC	
N	100
Mean (SD)	53.242 (14.706)
GOLD Stage [N(%)]	
GOLD I:≧80%	0
GOLD II: 50 - <80%	56 (56.0)
GOLD III: 30 - <50%	39 (39.0)
GOLD IV: <30%	5 (5.0)
FEV_1 [L] change from pre-bronchodilator	
N	100
Mean (SD)	0.197 (0.158)
FEV_1 [% change from pre-bronchodilator]	
N	100
Mean (SD)	18.030 (15.038)
FVC [L]	
N	100
Mean (SD)	2.942 (0.874)
FEV_1/FVC [%]	
N	100
Mean (SD)	49.354 (11.460)

a）サルブタモール 400 μg 吸入 10～15 分後
引用元：CTD 5.3.5.4-2_Table 11.2.1: 2

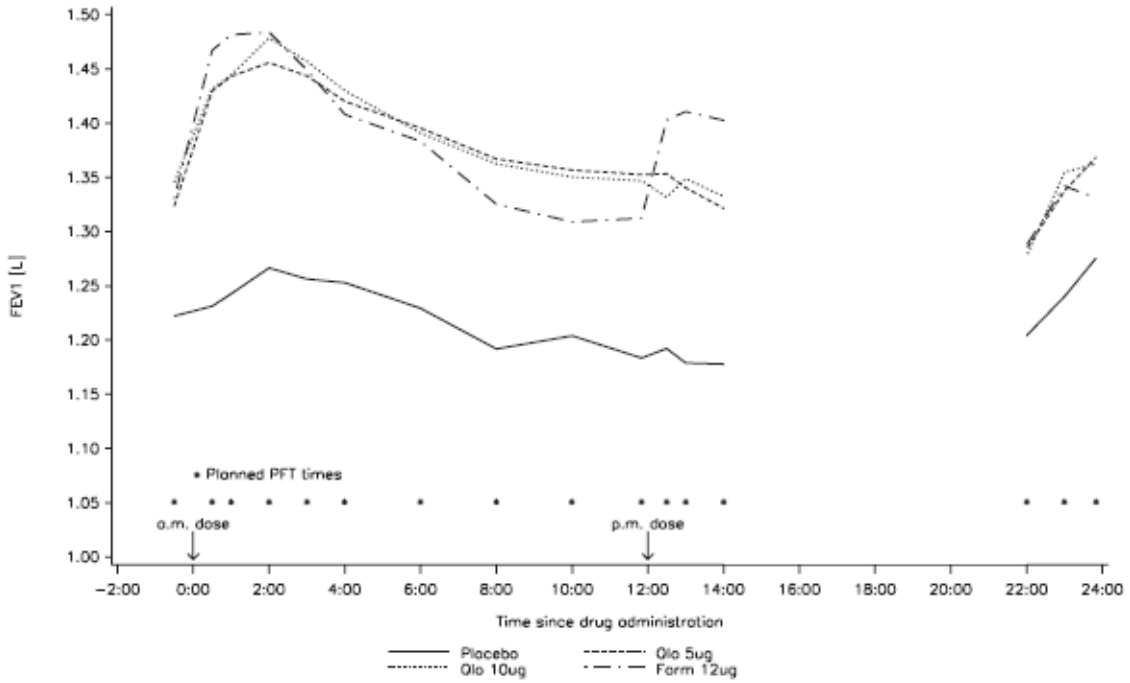
e)　服薬遵守率

治験薬の服薬率は，レスピマット使用が 99.5%で，エアロライザー®使用が 99.1%といずれも非常に高かった。

(2) 有効性

治験薬投与 6 週後の FEV_1 の調整平均値の 24 時間推移を図 3.19: 2 に示した。プラセボでは，FEV_1 調整平均値は投与前から投与 22 時間後まで徐々に低下し，投与 24 時間後に投与前値に近づくような日内変動を示した。オロダテロールでは 5 μg 及び 10 μg 投与時とも投与 30 分後に FEV_1 調整平均値は上昇し，投与後 24 時間まで維持された。オロダテロール 5 μg 及び 10 μg 投与時ともほぼ同様の FEV_1 時間推移を示したが，投与 12～24 時間後では，10 μg 投与時が 5 μg 投与時よりもやや高い FEV_1 調整平均値を示した。Foradil®12 μg では，投与 30 分後に FEV_1 調整平均値は上昇し，投与 12 時間後までほぼ維持され，2 回目の投与後，上昇した。

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
引用元：CTD 5.3.5.4-2_Figure 11.4.1: 1

図 3.19: 2　　治験薬投与 6 週後の FEV_1 の調整平均値の 24 時間推移（FAS）

a)　主要評価項目

治験薬投与 6 週後の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ 及び FEV_1 $AUC_{12\text{-}24}$ のベースラインからの変化量の調整平均値を表 3.19: 5 に示した。

第 1 の同時主要評価項目である投与 6 週後の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ のベースラインからの変化量では，オロダテロール 10 μg 及び 5 μg とプラセボの差は，それぞれ 174 mL（オロダテロール 10 μg：152 mL 対プラセボ：-22 mL）及び 172 mL（オロダテロール 5 μg：150 mL 対プラセボ：-22 mL）であり，オロダテロールはいずれもプラセボに対し統計的に有意な増加を示した（p<0.0001）。

第 2 の同時主要評価項目である投与 6 週後の FEV_1 $AUC_{12\text{-}24}$ 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 10 μg 及び 5 μg とプラセボの差は，それぞれ 120 mL（72 mL 対-48 mL）及び 118 mL（69 mL 対-48 mL）であり，オロダテロールはいずれもプラセボに対し統計的に有意な増加を示した（p<0.0001）。

FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ 及び FEV_1 $AUC_{12\text{-}24}$ のベースラインからの変化量の調整平均値では，Foradil®12 μg とプラセボの差は，それぞれ 158 mL（136 mL 対-22 mL）及び 155 mL（107 mL 対-48 mL）であり，Foradil®12 μg 投与でプラセボに対し統計的に有意な増加がみられた（p<0.0001）。

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

表 3.19: 5　治験薬投与 6 週後のプラセボと比較した FEV_1 AUC_{0-12} 及び FEV_1 AUC_{12-24} のベースラインからの変化量の調整平均値及びプラセボとの差（L）（FAS）

Time interval		Treatment	Difference from Placebo		
Treatment	N	Mean (SE)[a)]	Mean (SE)	p-value	95% CI
0-12 hours					
Placebo	91	−0.022 (0.024)			
Olodaterol 5 µg	92	0.150 (0.024)	0.172 (0.017)	<.0001	(0.139, 0.205)
Olodaterol 10 µg q.d.	90	0.152 (0.024)	0.174 (0.017)	<.0001	(0.140, 0.208)
Foradil® 12 µg	90	0.136 (0.024)	0.158 (0.017)	<.0001	(0.124, 0.191)
12-24 hours					
Placebo	91	−0.048 (0.025)			
Olodaterol 5 µg	92	0.069 (0.025)	0.118 (0.018)	<.0001	(0.082, 0.154)
Olodaterol 10 µg q.d.	90	0.072 (0.025)	0.120 (0.018)	<.0001	(0.084, 0.157)
Foradil® 12 µg b.i.d.	90	0.107 (0.025)	0.155 (0.018)	<.0001	(0.119, 0.191)

a) 混合効果反復測定モデルに基づく
欠測値の補完解析
引用元：CTD 5.3.5.4-2_Table 11.4.1.1: 1

b)　副次評価項目

FEV_1 AUC_{0-12} 及び FEV_1 AUC_{12-24}：オロダテロールと Foradil®の比較

投与 6 週後のオロダテロールと Foradil®間で比較した FEV_1 AUC_{0-12} 及び FEV_1 AUC_{12-24} のベースラインからの変化量の調整平均値を表 3.19: 6 に示した。投与 6 週後の FEV_1 AUC_{0-12} 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 10 µg，5 µg 及び Foradil® 12 µg の間で統計的に有意な差はなかったが，FEV_1 AUC_{12-24} のベースラインからの変化量の調整平均値では，Foradil®12 µg 投与でオロダテロール 5 µg 投与（-37 mL の差，p=0.0436）に対し統計的に有意な増加がみられた。これは主に Foradil® 12 µg の夕投与後 2 時間までの FEV_1 の増加によるもので，夕投与後 10～12 時間の FEV_1 の値（トラフ値）は 3 つの実薬投与下で同程度であった。オロダテロール 10 µg と 5 µg には統計的に有意な差はなかった。

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

表 3.19: 6　治験薬投与 6 週後の実薬間で比較した FEV_1 AUC_{0-12} 及び FEV_1 AUC_{12-24} のベースラインからの変化量の調整平均値（L）（FAS）

Time interval	Treatment Difference		
Comparison	Mean (SE) [a)]	p-value	95% CI
0-12 hours			
Olodaterol 10 µg q.d. - Olodaterol 5 µg q.d.	0.002 (0.017)	0.9030	(−0.031, 0.036)
Olodaterol 10 µg q.d. - Foradil® 12 µg b.i.d.	0.016 (0.017)	0.3386	(−0.017, 0.050)
Olodaterol 5 µg q.d. - Foradil® 12 µg b.i.d.	0.014 (0.017)	0.3973	(−0.019, 0.048)
12-24 hours			
Olodaterol 10 µg q.d. - Olodaterol 5 µg q.d.	0.003 (0.018)	0.8840	(−0.033, 0.039)
Olodaterol 10 µg q.d. - Foradil® 12 µg b.i.d.	−0.034 (0.018)	0.0642	(−0.071, 0.002)
Olodaterol 5 µg q.d. - Foradil® 12 µg b.i.d.	−0.037 (0.018)	0.0436	(−0.073, −0.001)

a)混合効果反復測定モデルに基づく
欠測値の補完解析
引用元：CTD 5.3.5.4-2_Table 11.4.1.2.1: 1

投与 6 週後のプラセボと比較した FEV_1 AUC_{0-24} のベースラインからの変化量の調整平均値を表 3.19: 7 に示した。投与 6 週後の FEV_1 AUC_{0-24} 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 10 µg，5 µg 及び Foradil®12 µg とプラセボとの差は，それぞれ 147 mL（112 mL 対 -35 mL），145 mL（110 mL 対-35 mL）及び 156 mL（121 mL 対-35 mL）であり，いずれもプラセボに対し統計的に有意な増加を示した（p<0.0001）。実薬間に統計的に有意な差はなかった。

表 3.19: 7　治験薬投与 6 週後のプラセボと比較した FEV_1 AUC_{0-24} のベースラインからの変化量の調整平均値（L）（FAS）

		Treatment	Difference from Placebo		
Treatment	N	Mean (SE)[a)]	Mean (SE)	p-value	95% CI
Placebo	91	−0.035 (0.024)			
Olodaterol 5 µg	92	0.110 (0.024)	0.145(0.016)	<.0001	(0.114, 0.176)
Olodaterol 10 µg q.d.	90	0.112 (0.024)	0.147(0.016)	<.0001	(0.116, 0.179)
Foradil® 12 µg b.i.d.	90	0.121 (0.024)	0.156(0.016)	<.0001	(0.125, 0.187)

a) 混合効果反復測定モデルに基づく
欠測値の補完解析
引用元：CTD 5.3.5.4-2_Table 11.4.1.2.2: 1

FEV_1 AUC_{0-3}

投与 6 週後の FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量の調整平均値を表 3.19: 8 に示した。投与 6 週後の FEV_1 AUC_{0-3} 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 10 µg，5 µg 及び Foradil®12 µg とプラセボとの差は，それぞれ 198 mL（202 mL 対 4 mL），186 mL（190 mL 対 4 mL）及び 213 mL（217 mL 対 4 mL）であり，いずれもプラセボに対し統計的に有意な増加を示した（p<0.0001）。

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

表 3.19: 8　治験薬投与 6 週後のプラセボと比較した FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量の調整平均値（L）（FAS）

		Treatment	Difference from Placebo		
Treatment	**N**	**Mean (SE) [a)]**	**Mean (SE)**	**p-value**	**95% CI**
Placebo	91	0.004 (0.024)			
Olodaterol 5 µg q.d.	92	0.190 (0.025)	0.186 (0.019)	<.0001	(0.149, 0.223)
Olodaterol 10 µg q.d.	90	0.202 (0.025)	0.198 (0.019)	<.0001	(0.162, 0.235)
Foradil® 12 µg b.i.d.	90	0.217 (0.025)	0.213 (0.019)	<.0001	(0.176, 0.250)

a) 混合効果反復測定モデルに基づく
欠測値の補完解析
引用元：CTD 5.3.5.4-2_Table 11.4.1.2.3: 1

ピーク FEV_1

投与 6 週後のピーク FEV_1 では，オロダテロール 10 µg，5 µg 及び Foradil®12 µg はプラセボに対し統計的に有意な増加を示した（p<0.0001）。実薬間に統計的に有意な差はなかった。

トラフ FEV_1

投与 6 週後のトラフ FEV_1 では，オロダテロール 10 µg，5 µg 及び Foradil®12 µg はプラセボに対し統計的に有意な増加を示した。実薬間に統計的な有意差はなかった。

FVC AUC_{0-12}，FVC AUC_{12-24} 及び FVC AUC_{0-24}

投与 6 週後の FVC AUC_{0-12}，FVC AUC_{12-24} 及び FVC AUC_{0-24} のベースラインからの変化量の調整平均値は FEV_1 AUC のベースラインからの変化量の調整平均値と全般的に一貫していた。オロダテロール 10 µg，5 µg 及び Foradil®12 µg ともプラセボと比較して FVC AUC_{0-12}（プラセボとの差：それぞれ 246 mL，251 mL 及び 235 mL，いずれも p<0.0001），FVC AUC_{12-24}（差：それぞれ 157 mL，161 mL 及び 223 mL，いずれも p<0.0001）及び FVC AUC_{0-24}（差：それぞれ 202 mL，206 mL，及び 229 mL，いずれも p<0.0001）のベースラインからの変化量の調整平均値で統計的に有意な増加を示した。オロダテロールの 2 用量間に FVC AUC_{0-12}，FVC AUC_{12-24}，又は FVC AUC_{0-24} のベースラインからの変化量の調整平均値で，統計的に有意な差はなかった。Foradil®の 2 回目の吸入後である FVC AUC_{12-24} での Foradil®12 µg との比較では，オロダテロール 10 µg（オロダテロールと Foradil®との差：-65 mL，p=0.0370）及び 5 µg（差：-62 mL，p=0.0469）とも低い値であったが，FVC AUC_{0-24} も含め，他の項目で実薬間に統計的に有意な差はなかった。

ピーク及びトラフ FVC

ピーク FVC AUC_{0-3} では，オロダテロール 10 µg，5 µg 及び Foradil®12 µg はプラセボに対し統計的に有意な増加を示した（プラセボとの差：それぞれ 302 mL，299 mL 及び 338 mL，いずれも p<0.0001）。トラフ FVC のベースラインからの変化量の調整平均値では，プラセボに対してオロ

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

ダテロール 10 µg，5 µg 及び Foradil®12 µg は統計的に有意な増加を示した（プラセボとの差：それぞれ 139 mL，132 mL 及び 148 mL，いずれも p<0.02）。

(3) 安全性

a)　曝露状況

各投与期の平均曝露期間は同程度であった（Foradil®12 µg 投与期：42.75 日間～オロダテロール 5 µg 投与期の 43.23 日間）。大半の患者（97.0%）で投与期間が 43 日間超であった。

b)　有害事象（MedDRA version 13.0）

有害事象の概略

有害事象の概略を表 3.19: 9 に示した。本治験期間中に有害事象が発現した患者は 80 名（80.0%）であった。有害事象が報告された患者の割合は，オロダテロール 5 µg で 41.9%（93 名中 39 名），オロダテロール 10 µg で 46.3%（95 名中 44 名），Foradil®12 µg で 34.4%（93 名中 32 名）及びプラセボで 37.2%（94 名中 35 名）であり，各治験薬投与期でほぼ同様であった。有害事象及び重篤な有害事象などの発現に，オロダテロールの用量との関連性はみられなかった。

表 3.19: 9　　有害事象の概略（治験薬投与集団 ）

	Placebo N (%)	Olodaterol 5 µg q.d. N (%)	Olodaterol 10 µg q.d. N (%)	Foradil® 12 µg b.i.d. N (%)	Total N (%)
Number of patients	94 (100.0)	93 (100.0)	95 (100.0)	93 (100.0)	100 (100.0)
Patients with any AE	35 (37.2)	39 (41.9)	44 (46.3)	32 (34.4)	80 (80.0)
Patients with severe AEs	7 (7.4)	8 (8.6)	5 (5.3)	9 (9.7)	22 (22.0)
Patients with investigator-defined related AEs	0 (0.0)	2 (2.2)	4 (4.2)	3 (3.2)	9 (9.0)
Patients with other significant AEs (ICH E3)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.0)
Patients with AEs leading to discontinuation of study drug [a]	3 (3.2)	1 (1.1)	3 (3.2)	2 (2.2)[a]	9 (9.0)
Patients with significant AEs (prespecified events)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with serious AEs	3 (3.2)	4 (4.3)	3 (3.2)	4 (4.3)	14 (14.0)
Death (all causes)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
Immediately life threatening	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (3.0)
Disability/incapacity	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Required hospitalisation	2 (2.1)	3 (3.2)	2 (2.1)	3 (3.2)	10 (10.0)
Prolonged hospitalisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Congenital anomaly	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)

重複例あり

a) 患者 2565 は Foradil®12 µg 最終投与 15 日後に慢性気管支炎の急性増悪のため治験中止したが，事象の発現が最終投与 15 日後であったため，治験中止例に含まれなかった。

引用元：CTD 5.3.5.4-2_Table 12.2.1: 1

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

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（いずれかの投与群で基本語での発現率 2%以上）を表 3.19: 10 に，発現したすべての有害事象の一覧を表 3.19: 11 に示した。

治験薬投与下（投与終了後 12 日までを含む）で発現した有害事象のうち，全体の 5%を超える患者に発現した有害事象は，COPD の増悪（MedDRA 基本語：慢性閉塞性肺疾患）21.0%（100 名中 21 名），上気道感染 15.0%（100 名中 15 名），咳嗽 9.0%（100 名中 9 名），気管支炎 8.0%（100 名中 8 名），副鼻腔炎 8.0%（100 名中 8 名）及び尿路感染 7.0%（100 名中 7 名）であった。治験薬投与下で発現した各有害事象の割合とオロダテロールの用量に関連性はみられなかった。

表 3.19: 10　治験薬投与期間中に認められた有害事象（いずれかの治験薬投与下で，基本語での発現率 2%以上）（治験薬投与集団 ）

Preferred Term	Placebo N (%)	Olodaterol 5 µg q.d. N (%)	Olodaterol 1 g q.d. N (%)	Foradil® 12 µg b.i.d. N (%)	Total N (%)
Number of patients	94(100.0)	93(100.0)	95(100.0)	93(100.0)	100(100.0)
Total with adverse events	35(37.2)	39(41.9)	44(46.3)	32(34.4)	80(80.0)
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	6 (6.4)	5 (5.4)	8 (8.4)	4 (4.3)	21 (21.0)
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	4 (4.3)	4 (4.3)	5 (5.3)	5 (5.4)	15 (15.0)
Cough（咳嗽）	0 (0.0)	4 (4.3)	1 (1.1)	4 (4.3)	9 (9.0)
Bronchitis（気管支炎）	3 (3.2)	4 (4.3)	2 (2.1)	2 (2.2)	8 (8.0)
Sinusitis（副鼻腔炎）	2 (2.1)	1 (1.1)	3 (3.2)	3 (3.2)	8 (8.0)
Urinary tract infection（尿路感染）	3 (3.2)	0 (0.0)	2 (2.1)	2 (2.2)	7 (7.0)
Muscle spasms（筋痙縮）	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.2)	5 (5.0)
Chest pain（胸痛）	2 (2.1)	1 (1.1)	2 (2.1)	0 (0.0)	5 (5.0)
Hypertension（高血圧）	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (2.2)	4 (4.0)
Oedema peripheral（末梢性浮腫）	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	2 (2.2)	4 (4.0)
Tooth abscess（歯膿瘍）	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.0)
Acute sinusitis（急性副鼻腔炎）	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.1)	0 (0.0)	3 (3.0)
Oral candidiasis（口腔カンジダ症）	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (3.0)
Pneumonia（肺炎）	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	1 (1.1)	3 (3.0)
Dysphonia（発声障害）	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	3 (3.0)
Epistaxis（鼻出血）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (3.0)
Diarrhoea（下痢）	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	3 (3.0)
Fall（転倒）	2 (2.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.0)
Cellulitis（蜂巣炎）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (2.0)
Wheezing（喘鳴）	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)
Arthralgia（関節痛）	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)
Chest discomfort（胸部不快感）	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)

MedDRA version 13.0
引用元：CTD 5.3.5.4-2_Table 12.2.2.2: 1 より作成

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

高度の有害事象

治験薬投与下で発現した多く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は全体で 22.0%（100 名中 22 名）に発現し，オロダテロール 5 µg で 8.6%（93 名中 8 名），オロダテロール 10 µg で 5.3%（95 名中 5 名），Foradil®12 µg で 9.7%（93 名中 9 名）及びプラセボで 7.4%（94 名中 7 名）でみられた。Foradil®12 µg 投与下に発現した血管浮腫（重篤）を除いて，いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。

治験薬と因果関係がありと判断された有害事象

担当医師が因果関係ありと判断した有害事象を表 3.19: 12 に示した。本治験で報告されたほとんどの有害事象は，治験担当医師が治験薬との因果関係なしと判断した。治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は，全体で患者 9 名（9.0%）に発現し，発現割合は，オロダテロール 5 µg で 2.2%（93 名中 2 名），オロダテロール 10 µg で 4.2%（95 名中 4 名），Foradil®12 µg で 3.2%（93 名中 3 名）及びプラセボで 0.0%（94 名中 0 名）であった。発現した事象は，オロダテロール 5 µg 投与での咳嗽，オロダテロール 10 µg 投与での口腔カンジダ症，右脚ブロック，呼吸困難及び心電図 QT 延長，Foradil®12 µg 投与での血管浮腫，不安及び頻脈であった。Foradil®12 µg 投与での血管浮腫（高度で途中中止に至った）を除いて，いずれも程度は軽度から中等度であり，オロダテロール 10 µg 投与の右脚ブロックを除いてすべて消失した。

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

死亡

オロダテロール 10 µg 投与下の 1 名の患者が重篤な有害事象（呼吸不全）により死亡した。本件は治験担当医師によって治験薬との因果関係はなしと判断された。本死亡例の叙述を以下に示す。

重篤な有害事象名：呼吸不全
患者番号 2151（Foradil®12 µg，オロダテロール 10 µg）
患者背景：80 歳，男性，白人
COPD 罹病期間：3 年以上 4 年未満
喫煙歴：62.5 pack-years
既往歴：間欠性下痢，良性前立腺肥大症，胃食道逆流性疾患，健忘，低カリウム血症，低鉄血症，以下は eCRF に入力された既往歴：虫垂炎，消化器の良性新生物，血中鉄減少，血中カリウム減少，白内障，胆嚢切除，下痢，心電図異常，胃食道逆流性疾患，黄斑変性，肥満，前立腺腫大，通年性鼻炎
併用薬：Flomax，aspirin, omeprazole，Exelon，以下 eCRF に入力されていた併用薬：acetylsalicylic acid, cyanocobalamin, fish oil, iron, morniflumate, multivitamins, ophthalmologicals, potassium chloride，prednisone，tiotropium bromide

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

経緯:[redacted] 年 9 月 15 日～同年* 年 10 月 27 日に Foradil®12 µg を投与し 同年* 年 11 月 10 日から 同年* 年 12 月 3 日にオロダテロール 10 µg を投与。

同年* 年 12 月 3 日に患者は COPD に伴う呼吸不全を発現し，自宅で睡眠中に死亡した。翌日の検死の結果，死因は COPD と判断され，治験担当医師は死因を COPD に伴う呼吸不全と報告した。有害事象の程度は高度で，治療は実施されなかった。

因果関係：治験担当医師及び治験依頼者は本事象と治験薬（オロダテロール 10 µg）との因果関係はないと判断した。

死亡例以外の重篤な有害事象

死亡例以外の重篤な有害事象は 13 名（オロダテロール 5 µg 投与 : 4 名 5 件［うち 3 件はウォッシュアウト期］，オロダテロール 10 µg 投与 : 2 名 3 件，Foradil®12 µg 投与 : 4 名 6 件，プラセボ投与:3 名 5 件)に発現し, このうち複数の患者にみられた重篤な有害事象は 4 名に発現した COPD の増悪（オロダテロール 10 µg 投与 1 名，Foradil®12 µg 投与 2 名及びプラセボ投与 1 名）のみであった。重篤な有害事象は Foradil®12 µg 投与下で発現した血管浮腫を除いていずれも治験担当医師に治験薬との因果関係はなしと判断された。死亡例以外の重篤な有害事象はすべて消失した。重篤な有害事象の一覧を［CTD 2.7.6 付録 Listing 1.21］に示した。

投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は，オロダテロール 5 µg 投与下に 1 名（気胸），オロダテロール 10 µg 投与下に 3 名（うっ血性心不全, COPD, 呼吸不全）, Foradil®12 µg 投与下に 2 名（COPD, 血管浮腫）及びプラセボ投与下に 3 名（COPD［2 名］，転倒，仙骨骨折，骨盤骨折）に発現した。これらの有害事象は Foradil®12 µg 投与下で発現した血管浮腫を除いていずれも治験担当医師によって治験薬との因果関係が否定された。また，オロダテロール 5 µg 投与下で発現した重篤な気胸及びオロダテロール 10 µg 投与下で発現した致死的な呼吸不全を除いて，すべて消失した。

なお，患者 2565 は Foradil®12 µg 最終投与 15 日後に COPD の急性増悪のため治験中止したが，事象の発現が最終投与 15 日後であったため，治験薬投与下（治験薬最終投与後 12 日まで）での中止例に含まれなかった。

他の重要な有害事象

ICH E3 の基準による「他の重要な有害事象」は，オロダテロール 10 µg 投与及びプラセボ投与の各 1 名に発現し，いずれも COPD であった。いずれの患者も本有害事象により投与中止し，回復した。

d)　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，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。

*：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

(4) まとめ

有効性の同時主要評価項目について，オロダテロール 10 µg 及びオロダテロール 5 µg の 1 日 1 回, 6 週間投与後の FEV_1 AUC_{0-12} 及び FEV_1 AUC_{12-24} のベースラインからの変化量の調整平均値は，プラセボと比べて統計的に有意な増加が示されたことから，本治験の主目的は達成された。オロダテロールは安全性に特に問題はみられず，忍容性も良好であった。

なお，本治験の副次目的であったオロダテロール 1 日 1 回投与及び Foradil®12 µg の 1 日 2 回投与の 24 時間 FEV_1-時間プロファイルの比較に関する結論は，試験 1222.24 と 1222.25 の併合解析の治験総括報告書（試験 1222.9991）に述べる。

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

表 3.19: 11　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.25）

System organ class/ Preferred term	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	94	(100.0)	93	(100.0)	95	(100.0)	93	(100.0)	100	(100.0)
Total with adverse events	35	(37.2)	39	(41.9)	44	(46.3)	32	(34.4)	80	(80.0)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	16	(17.0)	16	(17.2)	19	(20.0)	16	(17.2)	48	(48.0)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	4	(4.3)	4	(4.3)	5	(5.3)	5	(5.4)	15	(15.0)
Bronchitis (気管支炎)	3	(3.2)	4	(4.3)	2	(2.1)	2	(2.2)	8	(8.0)
Sinusitis (副鼻腔炎)	2	(2.1)	1	(1.1)	3	(3.2)	3	(3.2)	8	(8.0)
Urinary tract infection (尿路感染)	3	(3.2)	0	(0.0)	2	(2.1)	2	(2.2)	7	(7.0)
Tooth abscess (歯膿瘍)	0	(0.0)	3	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.0)
Acute sinusitis (急性副鼻腔炎)	0	(0.0)	1	(1.1)	2	(2.1)	0	(0.0)	3	(3.0)
Gastroenteritis viral (ウイルス性胃腸炎)	1	(1.1)	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(3.0)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.1)	1	(1.1)	3	(3.0)
Oral candidiasis (口腔カンジダ症)	2	(2.1)	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(3.0)
Pneumonia (肺炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.1)	1	(1.1)	3	(3.0)
Cellulitis (蜂巣炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.2)	2	(2.0)
Diverticulitis (憩室炎)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Gastroenteritis (胃腸炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Gingival infection (歯肉感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Helicobacter infection (ヘリコバクター感染)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Hordeolum (麦粒腫)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Influenza (インフルエンザ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Lobar pneumonia (大葉性肺炎)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Lower respiratory tract infection (下気道感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Lung infection pseudomonal (シュードモナス菌性肺感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Oral herpes (口腔ヘルペス)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Pharyngitis (咽頭炎)	0	(0.0)	1	(1.1)	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 3.19: 11　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.25）（続き）

System organ class/ Preferred term	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	94	(100.0)	93	(100.0)	95	(100.0)	93	(100.0)	100	(100.0)
Total with adverse events	35	(37.2)	39	(41.9)	44	(46.3)	32	(34.4)	80	(80.0)
Pharyngitis streptococcal (レンサ球菌性咽頭炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Rhinitis (鼻炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Staphylococcal infection (ブドウ球菌感染)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Tooth infection (歯感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Viral infection (ウイルス感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	1	(1.1)	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.0)
Breast cancer (乳癌)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Melanocytic naevus (メラノサイト性母斑)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Squamous cell carcinoma (扁平上皮癌)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Haemorrhagic anaemia (出血性貧血)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Immune system disorders (免疫系障害)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.0)
Drug hypersensitivity (薬物過敏症)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.0)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	1	(1.1)	1	(1.1)	1	(1.1)	1	(1.1)	4	(4.0)
Gout (痛風)	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
Electrolyte imbalance (電解質失調)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Hypokalaemia (低カリウム血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Psychiatric disorders (精神障害)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	2	(2.0)
Anxiety (不安)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Insomnia (不眠症)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Nervous system disorders (神経系障害)	2	(2.1)	1	(1.1)	4	(4.2)	1	(1.1)	7	(7.0)
Headache (頭痛)	1	(1.1)	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(3.0)
Cerebrovascular accident (脳血管発作)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Dizziness (浮動性めまい)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Hypoaesthesia (感覚鈍麻)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)

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

表 3.19: 11　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.25）（続き）

System organ class/ Preferred term	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	94	(100.0)	93	(100.0)	95	(100.0)	93	(100.0)	100	(100.0)
Total with adverse events	35	(37.2)	39	(41.9)	44	(46.3)	32	(34.4)	80	(80.0)
Migraine (片頭痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Paraesthesia (錯感覚)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Sciatica (坐骨神経痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Eye disorders (眼障害)	1	(1.1)	2	(2.2)	1	(1.1)	0	(0.0)	4	(4.0)
Cataract (白内障)	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
Asthenopia (眼精疲労)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Maculopathy (黄斑症)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Retinal tear (網膜裂孔)	0	(0.0)	1	(1.1)	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)	2	(2.1)	0	(0.0)	2	(2.0)
Ear pain (耳痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Vertigo (回転性めまい)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Cardiac disorders (心臓障害)	0	(0.0)	2	(2.2)	2	(2.1)	1	(1.1)	5	(5.0)
Atrioventricular block first degree (第一度房室ブロック)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Bundle branch block right (右脚ブロック)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Coronary artery disease (冠動脈疾患)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Tachycardia (頻脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Ventricular fibrillation (心室細動)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Vascular disorders (血管障害)	0	(0.0)	2	(2.2)	1	(1.1)	2	(2.2)	5	(5.0)
Hypertension (高血圧)	0	(0.0)	2	(2.2)	0	(0.0)	2	(2.2)	4	(4.0)
Orthostatic hypotension (起立性低血圧)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器，胸郭および縦隔障害)	11	(11.7)	14	(15.1)	13	(13.7)	11	(11.8)	43	(43.0)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	6	(6.4)	5	(5.4)	8	(8.4)	4	(4.3)	21	(21.0)
Cough (咳嗽)	0	(0.0)	4	(4.3)	1	(1.1)	4	(4.3)	9	(9.0)
Dysphonia (発声障害)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.2)	3	(3.0)
Epistaxis (鼻出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	2	(2.2)	3	(3.0)

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

表 3.19: 11　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.25）（続き）

System organ class/ Preferred term	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	94	(100.0)	93	(100.0)	95	(100.0)	93	(100.0)	100	(100.0)
Total with adverse events	35	(37.2)	39	(41.9)	44	(46.3)	32	(34.4)	80	(80.0)
Wheezing (喘鳴)	0	(0.0)	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
Dyspnoea (呼吸困難)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.0)
Respiratory tract congestion (気道うっ血)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.0)
Rhinitis allergic (アレルギー性鼻炎)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	2	(2.0)
Asthma (喘息)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Nasal congestion (鼻閉)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Pleuritic pain (胸膜痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Pneumothorax (気胸)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Productive cough (湿性咳嗽)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Respiratory failure (呼吸不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Sinus congestion (副鼻腔うっ血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	7	(7.4)	3	(3.2)	2	(2.1)	6	(6.5)	17	(17.0)
Diarrhoea (下痢)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.2)	3	(3.0)
Toothache (歯痛)	1	(1.1)	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(3.0)
Constipation (便秘)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	2	(2.0)
Gastritis (胃炎)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.0)
Gastrooesophageal reflux disease (胃食道逆流性疾患)	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
Nausea (悪心)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	2	(2.0)
Oesophagitis (食道炎)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	2	(2.0)
Vomiting (嘔吐)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	2	(2.0)
Abdominal pain upper (上腹部痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Aphthous stomatitis (アフタ性口内炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Colonic polyp (結腸ポリープ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Duodenal ulcer haemorrhage (出血性十二指腸潰瘍)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Gingival pain (歯肉痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)

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

表 3.19: 11　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.25）（続き）

System organ class/ Preferred term	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	94	(100.0)	93	(100.0)	95	(100.0)	93	(100.0)	100	(100.0)
Total with adverse events	35	(37.2)	39	(41.9)	44	(46.3)	32	(34.4)	80	(80.0)
Impaired gastric emptying (胃排出不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Oesophageal polyp (食道ポリープ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Rectal polyp (直腸ポリープ)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	0	(0.0)	2	(2.2)	0	(0.0)	2	(2.2)	4	(4.0)
Angioedema (血管浮腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Dermatitis contact (接触性皮膚炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Precancerous skin lesion (前癌性皮膚病変)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Rosacea (酒さ)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	3	(3.2)	6	(6.5)	3	(3.2)	2	(2.2)	14	(14.0)
Muscle spasms (筋痙縮)	1	(1.1)	1	(1.1)	1	(1.1)	2	(2.2)	5	(5.0)
Arthralgia (関節痛)	0	(0.0)	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
Back pain (背部痛)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.0)
Musculoskeletal pain (筋骨格痛)	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
Pain in extremity (四肢痛)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Polymyalgia rheumatica (リウマチ性多発筋痛)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Synovial cyst (滑液嚢腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.0)
Hypertonic bladder (緊張性膀胱)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Nephrolithiasis (腎結石症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Breast calcifications (乳房石灰化)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
General disorders and administration site conditions (全身障害及び投与局所様態)	4	(4.3)	2	(2.2)	7	(7.4)	2	(2.2)	14	(14.0)
Chest pain (胸痛)	2	(2.1)	1	(1.1)	2	(2.1)	0	(0.0)	5	(5.0)
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.1)	2	(2.2)	4	(4.0)
Chest discomfort (胸部不快感)	2	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)

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

表 3.19: 11　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.25）（続き）

System organ class/ Preferred term	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	94	(100.0)	93	(100.0)	95	(100.0)	93	(100.0)	100	(100.0)
Total with adverse events	35	(37.2)	39	(41.9)	44	(46.3)	32	(34.4)	80	(80.0)
Influenza like illness (インフルエンザ様疾患)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.0)
Application site haematoma (適用部位血腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Pyrexia (発熱)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Investigations (臨床検査)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)	2	(2.0)
Electrocardiogram QT prolonged (心電図 QT 延長)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Heart rate increased (心拍数増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害，中毒および処置合併症)	3	(3.2)	2	(2.2)	2	(2.1)	3	(3.2)	9	(9.0)
Fall (転倒)	2	(2.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.0)
Rib fracture (肋骨骨折)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	2	(2.0)
Skin laceration (皮膚裂傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.1)	2	(2.0)
Animal bite (動物咬傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Contusion (挫傷)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Fractured sacrum (仙骨骨折)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Muscle strain (筋挫傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Pelvic fracture (骨盤骨折)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Procedural pain (処置による疼痛)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Skeletal injury (骨格損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Surgical and medical procedures (外科および内科処置)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Sinus operation (副鼻腔手術)	0	(0.0)	1	(1.1)	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: 13.0

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

表 3.19: 12　　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 1222.25）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Form 12 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	94	(100.0)	93	(100.0)	95	(100.0)	93	(100.0)	100	(100.0)
Total with related adverse events	0	(0.0)	2	(2.2)	4	(4.2)	3	(3.2)	9	(9.0)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Oral candidiasis (口腔カンジダ症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Psychiatric disorders (精神障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Anxiety (不安)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Cardiac disorders (心臓障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.1)	2	(2.0)
Bundle branch block right (右脚ブロック)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Tachycardia (頻脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器，胸郭および縦隔障害)	0	(0.0)	2	(2.2)	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(3.0)
Cough (咳嗽)	0	(0.0)	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
Dyspnoea (呼吸困難)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
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	(1.1)	1	(1.0)
Angioedema (血管浮腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.0)
Investigations (臨床検査)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Electrocardiogram QT prolonged (心電図 QT 延長)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	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: 13.0

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

3.20　その他の臨床試験 1222.9991

Combined analysis of efficacy data obtained in Studies 1222.24 and 1222.25 - Randomised, double-blind, double-dummy, placebo controlled, 4-way cross-over studies to determine the 24-hour FEV_1-time profiles of orally inhaled BI 1744 CL (5 µg [2 actuations of 2.5 µg] and 10 µg [2 actuations of 5 µg]), administered once daily with the Respimat® Inhaler, and orally inhaled Foradil® (12 µg) administered twice daily with the Aerolizer® Inhaler, after 6 weeks of treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) ［CTD5.3.5.4-3_試験 1222.9991］

本報告は，同じ治験実施計画書（試験 1222.24 及び試験 1222.25）に基づいて実施した 2 つの第 III 相試験の併合データセットの解析である。

1)　試験方法

試験方法の概略を表 3.20: 1 に示した。

表 3.20: 1　試験方法の概略

目的	検出力を高めるため同デザインで実施した試験 1222.24 及び試験 1222.25 を併合し，慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者に対するオロダテロール（5 µg 及び 10 µg）と Foradil®の有効性を評価する。解析は事前に規定した。 併合解析の目的は，試験 1222.24 及び試験 1222.25 の試験目的を補完するため，両試験の併合データに基づき，事前に規定した下記の重要な副次評価項目について評価することである。 ・ 投与 6 週の FEV_1 AUC_{0-12} 及び FEV_1 AUC_{12-24} のベースラインからの変化量の平均値の平均値で，オロダテロール（5 µg 及び 10 µg）1 日 1 回投与がプラセボ投与より優れるかを評価する ・ 投与 6 週の FEV_1 AUC_{0-12} のベースラインからの変化量の平均値で，オロダテロール 10 µg 及び 5 µg 1 日 1 回投与が Foradil®12 µg 1 日 2 回投与より優れるかを評価する ・ 投与 6 週の FEV_1 AUC_{12-24} のベースラインからの変化量の平均値で，オロダテロール 10 µg 及び 5 µg　1 日 1 回投与が Foradil®12 µg 1 日 2 回投与より優れるかを評価する ・
試験デザイン	第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，ダブルダミー，プラセボ対照，4 期クロスオーバー試験
対象	試験 1222.24 と同じ［CTD 2.7.6.3.18_表 3.18: 1］
治験薬	試験 1222.24 と同じ［CTD 2.7.6.3.18_表 3.18: 1］
症例数	計画時：200 名（各試験：100 名） 登録： オロダテロール 5 µg：188 名 オロダテロール 10 µg：187 名 Foradil®12 µg：186 名 プラセボ：190 名
投与方法 投与期間	試験 1222.24 と同じ［CTD 2.7.6.3.18_表 3.18: 1］
観察項目 観察時期	試験 1222.24 と同じ［CTD 2.7.6.3.18_表 3.18: 1］
評価項目 評価基準	併合解析データで各投与群の下記の有効性評価項目を求め，群間比較を実施した。 ・ 投与 6 週の FEV_1 $AUC_{0-12,}$ FEV_1 AUC_{12-24} 及び FEV_1 AUC_{0-24} のベースラインからの変化量
解析方法	有効性評価項目は，治験実施医療機関，投与群及び投与期を固定効果，治験実施医療機関内の患者を変量効果とする混合効果反復測定モデル，並びに記述統計で解析した。

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

表 3.20: 1　　試験方法の概略（続き）

症例数の設定根拠	各試験の症例数の設定根拠は試験 1222.24 と同じ［CTD 2.7.6.3.18_表 3.18: 1］
治験調整医師	[redacted]
治験実施施設	アメリカの計 23 施設
治験実施期間	2009 年 6 月 28 日～2010 年 4 月 28 日

2)　試験結果

(1)　治験対象

a)　被験者の内訳

試験 1222.24 及び 1222.25 で計 199 名が治験薬の投与を受けた。うち 27 名が途中中止し，その主な理由は有害事象であった。

b)　治験実施計画書からの逸脱

試験 1222.24 及び 1222.25 で，計 9 名の患者で治験実施計画書からの重大な逸脱があった。詳細は各試験の 2.7.6 に記載している。

試験 1222.25 の 1 名の患者が Foradil®投与期に発現した血管浮腫のため，薬剤安全性グループによってキーコードが開鍵された。なお，試験 1222.24 ではキーコードが開鍵された患者はいなかった。

c)　解析対象集団

試験 1222.24 及び 1222.25 で，治験薬を 1 回以上投与し，主要評価項目のベースライン値及び投与後の値のある患者を最大の解析対象集団（Full analysis set［FAS］）とし，中止で主要評価項目のデータが得られなかった 6 名（3.0%）を除いた 193 名（97.0%）を有効性の解析対象集団とした（オロダテロール 5 μg：184 名，10 μg：181 名，Foradil®12 μg：180 名，プラセボ：184 名）。

d)　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

試験 1222.24 又は 1222.25 に組み入れられた患者 199 名の平均年齢は 62.7 歳で，53.3%が男性，92.5%が白人であった。全患者が現喫煙者（51.8%）又は元喫煙者（48.2%）であり，喫煙歴の平均は 53.1 pack-years であった。COPD の診断から治験登録までの平均期間は 8.4 年で，31.6%の患者が罹病期間 10 年以上であった。

スクリーニング時の気管支拡張薬投与前の FEV_1 の平均値は 1.2 L で，FEV_1/FVC の平均値は 49.1%であった。

スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の肺機能検査では，患者の多くは GOLD II（FEV_1 が予測値の 50%以上 80%未満）又は GOLD III（FEV_1 が予測値の 30%以上 50%未満）であり（それぞれ 53.8%，39.2%），GOLD IV（FEV_1 が予測値の 30%未満）の患者は少数であった（7.0%）。気管支拡張薬投与後の FEV_1 の平均値は 1.43 L（予測値の 52.3%）で，気管支拡張薬投与前の FEV_1 からの平均増加量は 0.19 L（16.8%）であった。

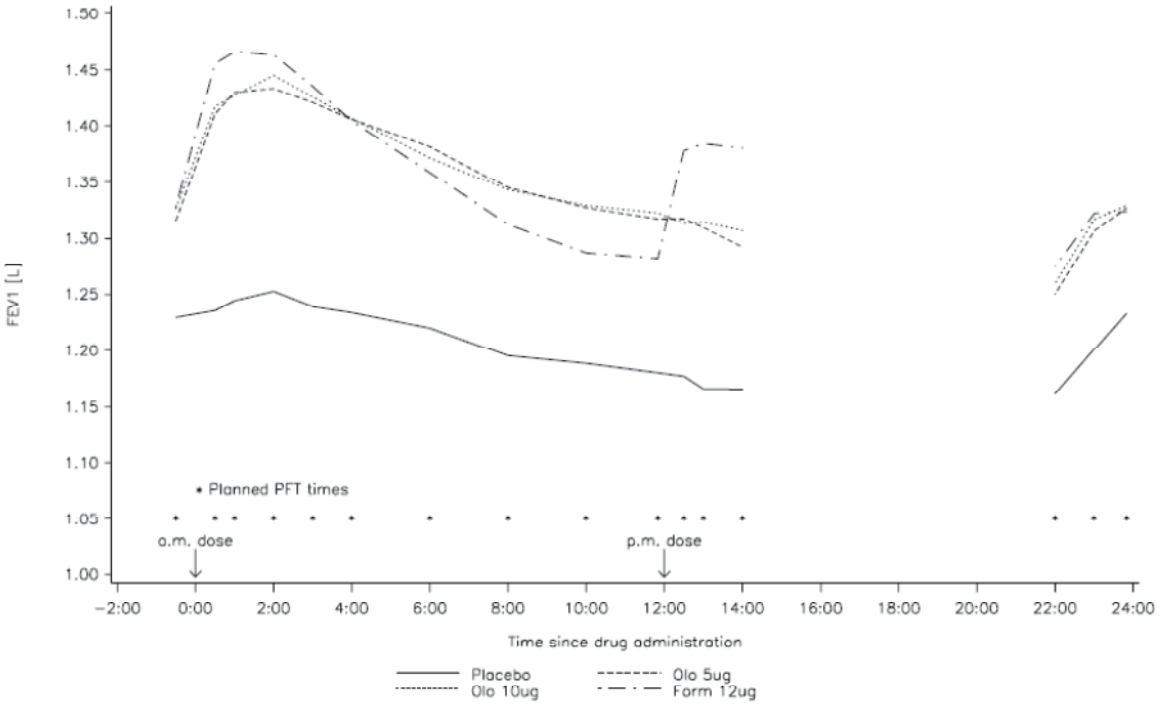
Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

e)　服薬遵守率

治験薬の服薬率は，レスピマット使用が 99.6%で，エアロライザー®使用が 99.3%といずれも非常に高かった。

(2) 有効性

治験薬投与 6 週後での当日の投与 24 時間後までの FEV_1 調整平均値の推移を図 3.20: 1 に示した。



Olo：オロダテロール，Form：Foradil®
欠測値の補完解析
引用元：CTD 5.3.5.4-3_Figure 11.4.1: 1

図 3.20: 1　　治験薬投与 6 週後の FEV_1 の調整平均値の 24 時間推移（FAS）

a)　主要評価項目

治験薬投与 6 週後の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ 及び FEV_1 $AUC_{12\text{-}24}$ のベースラインからの変化量の調整平均値を表 3.20: 2 に示した。

投与 6 週後の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ のベースラインからの変化量では，オロダテロール 10 µg，5 µg 1 日 1 回投与及び Foradil®12 µg 1 日 2 回投与とプラセボの差は，それぞれ 161 mL（オロダテロール 10 µg : 121 mL 対プラセボ : -40 mL），160 mL（オロダテロール 5 µg : 120 mL 対プラセボ : -40 mL）及び 149 mL（Foradil® : 109 mL 対プラセボ : -40 mL）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 6 週後の FEV_1 $AUC_{12\text{-}24}$ のベースラインからの変化量では，オロダテロール 10 µg，5 µg 1 日 1 回投与及び Foradil®12 µg 1 日 2 回投与とプラセボの差は，それぞれ 123 mL（オロダテロール

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

10 µg : 39 mL 対プラセボ : -84 mL），113 mL（オロダテロール 5 µg : 29 mL 対プラセボ : -84 mL）及び 163 mL（Foradil® : 79 mL 対プラセボ : -84 mL）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）。

表 3.20: 2　治験薬投与 6 週後のプラセボと比較した FEV_1 AUC_{0-12} 及び FEV_1 AUC_{12-24} のベースラインからの変化量の調整平均値及びプラセボとの差（L）（FAS）

Time interval		Treatment	Difference from Placebo		
Treatment	N	Mean (SE)[a)]	Mean (SE)	p-value	95% CI
0-12 hours					
Placebo	184	−0.040 (0.016)			
Olodaterol 5 µg q.d.	184	0.120 (0.016)	0.160 (0.012)	<.0001	(0.136, 0.184)
Olodaterol 10 µg q.d.	181	0.121 (0.016)	0.161 (0.012)	<.0001	(0.136, 0.185)
Foradil® 12 µg b.i.d	180	0.109 (0.016)	0.149 (0.012)	<.0001	(0.125, 0.174)
12-24 hours					
Placebo	184	−0.084 (0.017)			
Olodaterol 5 µg q.d.	184	0.029 (0.017)	0.113 (0.013)	<.0001	(0.088, 0.139)
Olodaterol 10 µg q.d.	181	0.039 (0.017)	0.123 (0.013)	<.0001	(0.098, 0.149)
Foradil® 12 µg b.i.d.	180	0.079 (0.017)	0.163 (0.013)	<.0001	(0.138, 0.189)

a)混合効果反復測定モデルに基づく
欠測値の補完解析
引用元：CTD 5.3.5.4-3_Table 11.4.1.1: 1

i)　副次評価項目

FEV_1 AUC_{0-12} 及び FEV_1 AUC_{12-24} : オロダテロールと Foradil®の比較

投与 6 週後のオロダテロールと Foradil®間で比較した FEV_1 AUC_{0-12} 及び FEV_1 AUC_{12-24} のベースラインからの変化量の調整平均値を表 3.20: 3 に示した。

FEV_1 AUC_{0-12} のベースラインからの変化量では，オロダテロール 10 µg 及び 5 µg 1 日 1 回投与と Foradil®12 µg 1 日 2 回投与との差は, それぞれ 11 mL（オロダテロール 10 µg : 121 mL 対 Foradil® : 109 mL），11 mL（オロダテロール 10 µg : 120 mL 対 Foradil® : 109 mL）であり，オロダテロール 10 µg 及び 5 µg 1 日 1 回と Foradil®12 µg 1 日 2 回の間に統計的に有意な差はなかった。

FEV_1 AUC_{12-24} のベースラインからの変化量では，Foradil ®12 µg 投与でオロダテロール 10 µg（-40 mL の差，p=0.0024）又はオロダテロール 5 µg（-50 mL の差，p=0.0001）投与に対し統計的に有意な増加がみられた。これは主に Foradil® 12 µg の夕方投与後 2 時間までの FEV_1 の増加によるもので，夕方投与後 10～12 時間の FEV_1 の値は 3 つの実薬投与下で同程度であった。

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

表 3.20: 3　治験薬投与 6 週後の実薬間で比較した FEV_1 AUC_{0-12} 及び FEV_1 AUC_{12-24} のベースラインからの変化量の調整平均値（L）（FAS）

Time interval	**Treatment Difference**		
Comparison	**Mean (SE)**	**p-value**	**95% CI**
0-12 hours			
Olodaterol 10 µg q.d. - Olodaterol 5 µg q.d.	0.001 (0.012)	0.9527	(−0.023, 0.025)
Olodaterol 10 µg q.d. - Foradil® 12 µg b.i.d.	0.011 (0.012)	0.3588	(−0.013, 0.036)
Olodaterol 5 µg q.d. - Foradil® 12 µg b.i.d.	0.011 (0.012)	0.3876	(−0.014, 0.035)
12-24 hours			
Olodaterol 10 µg q.d. - Olodaterol 5 µg q.d.	0.010 (0.013)	0.4423	(−0.016, 0.036)
Olodaterol 10 µg q.d. - Foradil® 12 µg b.i.d.	−0.040 (0.013)	0.0024	(−0.066, −0.014)
Olodaterol 5 µg q.d. - Foradil® 12 µg b.i.d.	−0.050 (0.013)	0.0001	(−0.076, −0.024)

混合効果反復測定モデルに基づく
欠測値の補完解析
引用元：CTD 5.3.5.4-3_Table 11.4.1.2.1: 1

FEV_1 AUC_{0-24}：オロダテロールとプラセボ及び Foradil® との比較

投与 6 週後の FEV_1 AUC_{0-24} のベースラインからの変化量の調整平均値を表 3.20: 4 に示した。

FEV_1 AUC_{0-24} 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 10 µg，5 µg 1 日 1 回投与及び Foradil®12 µg 1 日 2 回投与とプラセボとの差は，それぞれ 142 mL（80 mL 対-62 mL），137 mL（74 mL 対-62 mL）及び 156 mL（94 mL 対-62 mL）であり，いずれもプラセボに対し統計的に有意な増加を示した（p<0.0001）。

表 3.20: 4　治験薬投与 6 週後のプラセボと比較した FEV_1 AUC_{0-24} のベースラインからの変化量の調整平均値（L）（FAS）

		Treatment	**Difference from Placebo**		
	N	**N**	**Mean (SE)[a)]**	**Mean (SE)**	**p-value**	**95% CI**
Placebo	184		−0.062 (0.016)			
Olodaterol 5 µg q.d.	184		0.074 (0.016)	0.137 (0.012)	<.0001	(0.114, 0.160)
Olodaterol 10 µg q.d.	181		0.080 (0.016)	0.142 (0.012)	<.0001	(0.119, 0.165)
Foradil® 12 µg b.i.d.	180		0.094 (0.016)	0.156 (0.012)	<.0001	(0.133, 0.179)

a) 混合効果反復測定モデルに基づく
欠測値の補完解析
引用元：CTD 5.3.5.4-3_Table 11.4.1.2.2: 1

治験薬投与 6 週後の FEV_1 AUC_{0-24} のベースラインからの変化量では，オロダテロール 10 µg 及び 5 µg 1 日 1 回投与と Foradil®12 µg 1 日 2 回投与の差は，それぞれ-14 mL（80 mL 対 94 mL）及び-20 mL（74 mL 対 94 mL）で統計的に有意な差はなかった（表 3.20: 5）。なお，オロダテロール 10 µg と 5 µg 1 日 1 回投与間にも統計的に有意な差はなかった。

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

表 3.20: 5　治験薬投与 6 週後の実薬間で比較した FEV_1 AUC_{0-24} のベースラインからの変化量の調整平均値（L）（FAS）

	Treatment Difference		
Comparison	**Mean (SE)**	**p-value**	**95% CI**
Olodaterol 10 µg q.d. - Olodaterol 5 µg q.d.	0.005 (0.012)	0.6474	(−0.018, 0.028)
Olodaterol 10 µg q.d. - Foradil® 12 µg b.i.d.	−0.014 (0.012)	0.2268	(−0.037, 0.009)
Olodaterol 5 µg q.d. - Foradil® 12 µg b.i.d.	−0.020 (0.012)	0.0944	(−0.043, 0.003)

注）混合効果反復測定モデルに基づく調整平均値
欠測値の補完解析
引用元：CTD 5.3.5.4-3_Table 11.4.1.2.2: 2

トラフ FEV_1

トラフ FEV_1 では，オロダテロール 10 µg，5 µg 1 日 1 回投与及び Foradil®12 µg 1 日 2 回投与はプラセボに対し統計的に有意な増加を示した（いずれも $p<0.0001$）。実薬間に統計的な有意差はなかった。

(3) まとめ

24 時間 FEV_1-時間プロファイルから，オロダテロール 1 日 1 回投与（5 µg 及び 10 µg）は Foradil®12 µg の 1 日 2 回投与とほぼ同程度のトラフ FEV_1 を示した。 ピーク値とトラフ値の差は Foradil®12 µg の 1 日 2 回投与に比べて小さかった。6 週間投与後の FEV_1 AUC_{0-12} 及び FEV_1 AUC_{0-24} のベースラインからの変化量の調整平均値で，オロダテロール 5 µg 1 日 1 回，10 µg 1 日 1 回及び Foradil®12 µg 1 日 2 回投与間に統計的に有意な差はみられなかった。Foradil®12 µg の 1 日 2 回投与は，FEV_1 AUC_{12-24} をオロダテロール 1 日 1 回投与（5 µg 及び 10 µg）に比較して統計的に有意に改善させた（主に Foradil® 12 µg の夕方投与後 2 時間までの FEV_1 の増加によるもの）が，24 時間 FEV_1 トラフ値は Foradil®とオロダテロールでほぼ同じであった。全体的にみると，オロダテロールは Foradil®と同程度の β アドレナリン作用を示すが，その作用は安定して，長時間維持されることから 1 日 1 回投与が可能である。

オロダテロール 10 µg 1 日 1 回投与での FEV_1 AUC_{0-12}，FEV_1 AUC_{12-24} 及び FEV_1 AUC_{0-24} の変化量は，オロダテロール 5 µg 1 日 1 回投与に比べてわずかであるが大きかった。

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

3.21　その他の臨床試験 1222.26

Randomised, double-blind, cross-over study to determine the 24-hour FEV_1-time profile of orally inhaled BI 1744 CL, delivered with the Respimat® inhaler, after 3 weeks of once daily (5 µg [2 actuations of 2.5 µg], 10 µg [2 actuations of 5 µg]) or twice daily (2 µg [2 actuations of 1 µg], 5 µg [2 actuations of 2.5 µg]) administration in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)［CTD 5.3.5.4-4_試験 1222.26］

1)　試験方法

試験方法の概略を表 3.21: 1 に示した。

表 3.21: 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，吸入用器具レスピマットによるオロダテロール 5 µg 及び 10 µg（1 日 1 回）又は 2 µg 及び 5 µg（1 日 2 回），3 週間吸入投与時の 24 時間 FEV_1-時間プロファイルを検討する。
試験デザイン	第 IIb 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，4 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 が予測値（ECSC）に対して 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，ALT 値，ビリルビン値又はクレアチニン値のいずれかが基準値上限の 2 倍を超える） ・ 気管支喘息の既往及び合併。血中好酸球数が 600 /mm^3 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 ・ スクリーニング（Visit 1）前 6 週間以内，又はスクリーニング期間での気道感染又は COPD 増悪 ・ 甲状腺機能亢進症 ・ 発作性頻脈（例：100 回/分を超える） ・ 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 ・ 1 年以内の心不全による入院

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

表 3.21: 1　　試験方法の概略（続き）

対象（続き）	・　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 　・　β 刺激薬の内服薬 　・　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，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）までに，他の治験薬投与後 1 カ月又はその治験薬の半減期の 6 倍のいずれか長い方の期間が経過していない ・　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規定を遵守できない 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 3)　β 遮断薬は β 刺激薬の肺作用を阻害するだけでなく，COPD 患者では重篤な気管支痙攣をもたらす可能性があるため，患者は β 遮断薬を使用してはならない。しかしながら，特定の状況（例えば心筋梗塞後の予防）で，COPD 患者での β 遮断薬使用以外の処置がない場合がある。このような状況では，注意の上，心選択性 β 遮断薬の投与を許容した
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（投与量は塩フリー体として表示） ・　オロダテロール塩酸塩 10 µg 1 日 1 回 ・　オロダテロール塩酸塩　5 µg 1 日 1 回 ・　オロダテロール塩酸塩　5 µg 1 日 2 回 ・　オロダテロール塩酸塩　2 µg 1 日 2 回 <u>対照薬</u> なし 1 日投与量をそろえた比較のため，オロダテロール塩酸塩 2.5 µg 1 日 2 回投与群の設定が望ましかったが，該当の製剤がないため，FEV_1 の評価では，オロダテロール 2 µg と 5 µg 投与時の値を用い，2 用量間の用量-反応がリニアであると仮定した上で 2.5 µg1 日 2 回投与理論値で確認し，オロダテロール 2 µg と 5 µg 投与時の比較を適用できると判断した［CTD 5.3.5.4-4_13 章］。
症例数	計画時：48 名 登録：44 名

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

表 3.21: 1　　試験方法の概略（続き）

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 3 週間（計 12 週間） 各投与期の間にウォッシュアウト期は設定しない
観察項目 観察時期	治験期間は Visit 0～2（スクリーニング期），Visit 2～6（治験薬投与期：各投与 3 週間），及び Visit 7（後観察期：治験薬投与終了後 14 日間）からなる。 各 Visit の来院時に，患者は治験担当医師又は指名された者の指導のもとで治験薬を吸入した。患者は，Visit 1 に説明書で使用説明を受け，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 7～9 時の間に，朝用の治験薬 2 吸入を治験実施施設内で吸入した。その後の Visit 3（Day 21），4（Day 42），5（Day 63），6（Day 84）では，Visit 2 の朝用治験薬投与時刻 ±30 分以内に，朝用の治験薬を 2 吸入し，朝用治験薬吸入 12 時間後（±5 分以内）に，夕用の治験薬（被検薬又はプラセボ）2 吸入を治験実施施設内で吸入した。各 Visit 来院 2 日目（Visit 3［Day 22］，4［Day 43］，5［Day 64］）では，Visit 2 の投与時刻 ±30 分以内に，次の投与期間用の治験薬を処方し 2 吸入，吸入した。 観察項目及び観察時期の詳細は，表 3.21: 2 に示す。
評価項目 評価基準	有効性 主要評価項目：投与 3 週後の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ 反応及び FEV_1 $AUC_{12\text{-}24}$ 反応 副次評価項目：FEV_1 $AUC_{0\text{-}24}$，投与 3 週後のピーク FEV_1 及びトラフ FEV_1 各患者の投与 3 週後 24 時間の各時点の FEV_1 及び FVC 測定値 FVC $AUC_{0\text{-}12}$，FVC $AUC_{12\text{-}24}$，FVC $AUC_{0\text{-}24}$，投与 3 週後のピーク FVC 及びトラフ FVC 安全性 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（身体所見を含む） 薬物動態 $C_{0.167,ss}$，$C_{pre,ss}$，$Ae_{t1\text{-}t2,ss}$，$fe_{t1\text{-}t2,ss}$
解析方法	有効性は，投与群及び投与期を固定効果，患者を投与期を通して反復する変量効果とした混合効果反復測定モデルを用いて評価した。安全性は，記述統計により評価した。
症例数の設定根拠	先行試験及び［CTD 5.4-1_P06-02521］に基づき，標準偏差は FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ が 0.160［L］，FEV_1 $AUC_{12\text{-}24}$ が 0.140［L］と推定された。治験完了した患者 36 名以上で以下が検出可能とされた。 ・ 検出力 90%，片側 α=0.025 で FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ のオロダテロール塩酸塩とベースラインの差 90 mL ・ 検出力 90%, 片側 α=0.025 で FEV_1 $AUC_{12\text{-}24}$ のオロダテロール塩酸塩とベースラインの差 80 mL ランダム割付け後の中止脱落率を保守的に 25%と推定し，48 名の患者をランダム化の目標症例数と設定した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	ベルギー，オランダの計 5 施設
治験実施期間	2009 年 2 月 16 日～2009 年 7 月 20 日

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

表 3.21: 2　　試験方法のフローチャート

Trial Periods	スクリーニング期			治験薬投与期 [1]				後観察期
				1 期	2 期	3 期	4 期	
Visit	0	1	2	3	4	5	6	7
Week		-1		3	6	9	12	14
Day[2]		-8	0/1	21/22	42/43	63/64	84/85	V6 + 14
同意取得	X[3]							
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	X	X[4]	
臨床検査（絶食後）		X		X	X	X	X[4]	
妊娠検査[5]		X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図		X		X	X	X	X[4]	
治験薬の割付け			X (Day 1)					
治験薬の回収				X[6] (Day 21)	X[6] (Day 42)	X[6] (Day 63)	X[6] (Day 84)	
治験薬の処方			X (Day 1)	X[7] (Day 22)	X[7] (Day 43)	X[7] (Day 64)		
治験薬の交付			X[8] (Day 1)	X[8]	X[8]	X[8]	X[8]	
救援治療薬の処方	X	X	X	X	X	X	X	
服薬日誌の交付	X	X	X	X	X	X	X	
肺機能検査（FEV_1，FVC）		X[9]	X[10]	X[11]	X[11]	X[11]	X[11]	
薬物動態測定用検体採取（血漿／尿）			X[12]	X[12]	X[12]	X[12]	X[12]	
バイタルサイン（座位）[13]		X	X	X	X	X	X	
有害事象の確認		X	X	X	X	X	X	X
併用療法の確認		X	X	X	X	X	X	X
服薬遵守状況の確認				X	X	X	X	
治験薬の投与終了				X	X	X	X	
治験の終了								X[4]

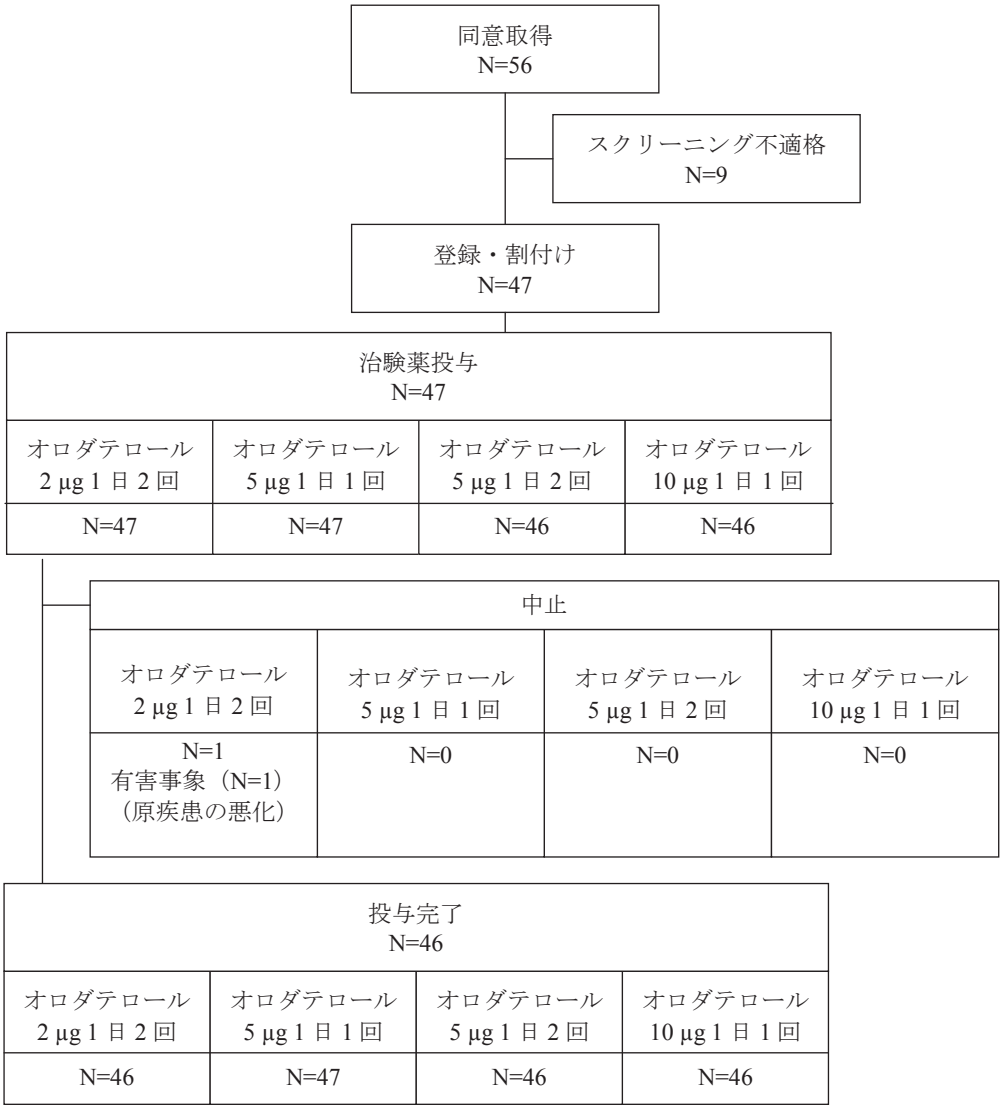
Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1）各投与の間にウォッシュアウト期は設定しない（脚注 6，7，8 を参照）。
2）Visits 2～6 は 24 時間肺機能検査を実施するため, 各 Visit の初日及び 2 日目に患者が治験実施施設で一泊する。
3）併用薬剤のウォッシュアウトや規定を含め，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。
4）途中中止したすべての患者についても実施する。
5）妊娠可能な女性については，Visit 1 では血清検査，Visits 2～5 及び Visit 7 では尿検査で妊娠検査を実施する。
6）治験薬の各投与期間の最終投与は，治験実施施設来院の初日（すなわち，Day 21，42，63，84）の夕投与で，各投与期の治験薬は回収される）
7）24 時間肺機能検査の完了後，次の治験薬投与期間 3 週間分の治験薬を処方する
8）24 時間肺機能検査の完了後及び治験薬の処方後，次の治験薬投与期間の初回（朝）投与分を交付する。夕用レスピマットも，装填し交付する。
9）気管支拡張薬（サルブタモール / アルブテロール，400 μg）使用前後
10）治験薬投与前（ベースライン）24 時間 FEV_1-時間プロファイル［測定ポイントは，治験薬投与期間中の測定タイムポイント（朝用治験薬吸入を起点とした測定タイムポイント）を計画し，ポイントを合わせる］（脚注 11 を参照）
11）朝投与前の肺機能検査：朝用治験薬吸入前 10 分
朝投与後の肺機能検査：朝用治験薬吸入後 30 分，1，2，3，4，6，8，10 時間及び 11 時間 50 分
夕投与時刻：朝用治験薬吸入 12 時間後
夕投与後の肺機能検査：夕用治験薬吸入後 30 分，1，2，10，11 時間及び 11 時間 50 分
12）血漿：Day 1 は朝投与前，Day 21，42，63，84 は朝投与前及び朝投与後 10（-2/+5）分
尿：Day 1 は朝投与前，Day 21，42，63，84 は朝投与後 0-12 時間及び夕投与後 0-12 時間
13）肺機能検査毎に実施（朝投与後 6 時間まで）
引用元：CTD 5.3.5.4-4_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 5.3.5.4-4_Table 10.1: 1 より作成

図 3.21: 1　　被験者の内訳

(2)　治験対象

同意取得した患者 56 名のうち，47 名（男性 36 名，女性 11 名）が本治験に組み入れられ，1 回以上治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を受けた患者のうち 46 名（97.9%）が 4 期すべての治験薬投与を完了した。本治験の被験者はすべて白人で，年齢は平均 65.6 歳，身長は平均 169.6 cm，体重は平均 75.2 kg，BMI は平均 26.2 kg/m^2 であり，COPD の罹病期間は平均 12.3 年であった。

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

表 3.21: 3　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

	計
患者数	47
性別 [N (%)]	
男性	36 (76.6)
女性	11 (23.4)
年齢 [歳]	
平均値	65.6
SD	8.0
人種 [N (%)]	
白人	47 (100.0)
身長 [cm]	
平均値	169.6
SD	7.1
体重 [kg]	
平均値	75.2
SD	12.0
BMI [kg/m^2]	
平均値	26.2
SD	4.0
飲酒 [N (%)]	
非飲酒者	7 (14.9)
平均的な飲酒者	40 (85.1)
喫煙 [N (%)]	
元喫煙者	30 (63.8)
喫煙者	17 (36.2)
喫煙歴 [pack-years]	
平均値	39.5
SD	19.7
罹病期間 [年]	
平均値	12.3
SD	8.0
罹病期間 [N (%)]	
1～10 年未満	20 (42.6)
10～20 年未満	18 (38.3)
20 年以上	9 (19.1)

引用元：CTD 5.3.5.4-4_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

表 3.21: 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)；治験薬投与集団）

	全患者 気管支拡張薬使用後 a)
患者数 [N (%)]	47 (100.0)
FEV_1 [L]	
平均値 (SD)	1.44 (0.38)
中央値 (幅)	1.40 (0.78-2.59)
% predicted normal FEV_1 -ECSC	
平均値 (SD)	51.7 (12.0)
中央値 (幅)	49.6 (29.0-77.3)
GOLD Stage [N (%)]	
GOLD II ≥50%	23 (48.9)
GOLD III 30% to <50%	23 (48.9)
GOLD IV <30%	1 (2.1)
FEV_1 [L] change from pre bronchodilator	
平均値 (SD)	0.18 (0.15)
中央値 (幅)	0.17 (-0.14-0.63)
$FEV_{1\%}$ change from pre bronchodilator	
平均値 (SD)	14.8 (12.4)
中央値 (幅)	12.8 (-8.8-63)
FVC [L]	
平均値 (SD)	3.16 (0.7)
中央値 (幅)	3.02 (2.0-5.0)
FEV_1/FVC [%]	
平均値 (SD)	46.0 (8.8)
中央値 (幅)	44.3 (31.2-66.1)

a）サルブタモール 400 µg 吸入 10～15 分後
引用元：CTD 5.3.5.4-4_Table 11.2: 3

(3) 有効性

有効性主要評価であった投与 3 週間後の FEV_1 AUC_{0-12} 反応及び FEV_1 AUC_{12-24} 反応は，いずれのオロダテロール投与法でもベースラインと比べて有意な増加を示した（p<0.001）。

a)　オロダテロール 10 µg 1 日 1 回投与　対　オロダテロール 5 µg 1 日 1 回投与

FEV_1-時間プロファイルで，オロダテロール 10 µg 1 日 1 回投与とオロダテロール 5 µg 1 日 1 回投与でほぼ同じであり，FEV_1 AUC_{0-12} 反応（-0.006［0.015］L，p=0.7046）及び FEV_1 AUC_{12-24} 反応（-0.006［0.015］L，p=0.7090）に差はなかった。

b)　オロダテロール 5 µg 1 日 2 回投与　対　オロダテロール 2 µg 1 日 2 回投与

FEV_1 AUC_{0-12} 反応及び FEV_1 AUC_{12-24} 反応で，オロダテロール 5 µg 1 日 2 回投与はオロダテロール 2 µg 1 日 2 回投与と比べて有意な改善を示した（それぞれ，0.033［0.015］L，p=0.0248 及び 0.035［0.015］L，p=0.0211）。

c)　オロダテロール 5 µg 1 日 1 回投与　対　オロダテロール 2 µg 1 日 2 回投与

FEV_1 AUC_{0-12} 反応について，オロダテロール 5 µg 1 日 1 回投与はオロダテロール 2 µg 1 日 2 回投与と比べて有意な改善を示した（0.054［0.015］L，p=0.0003）。FEV_1 AUC_{12-24} 反応では，オロ

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

ダテロール 5 µg 1 日 1 回投与とオロダテロール 2 µg 1 日 2 回投与で差はなかった（-0.012［0.015］L，p=0.4111）。

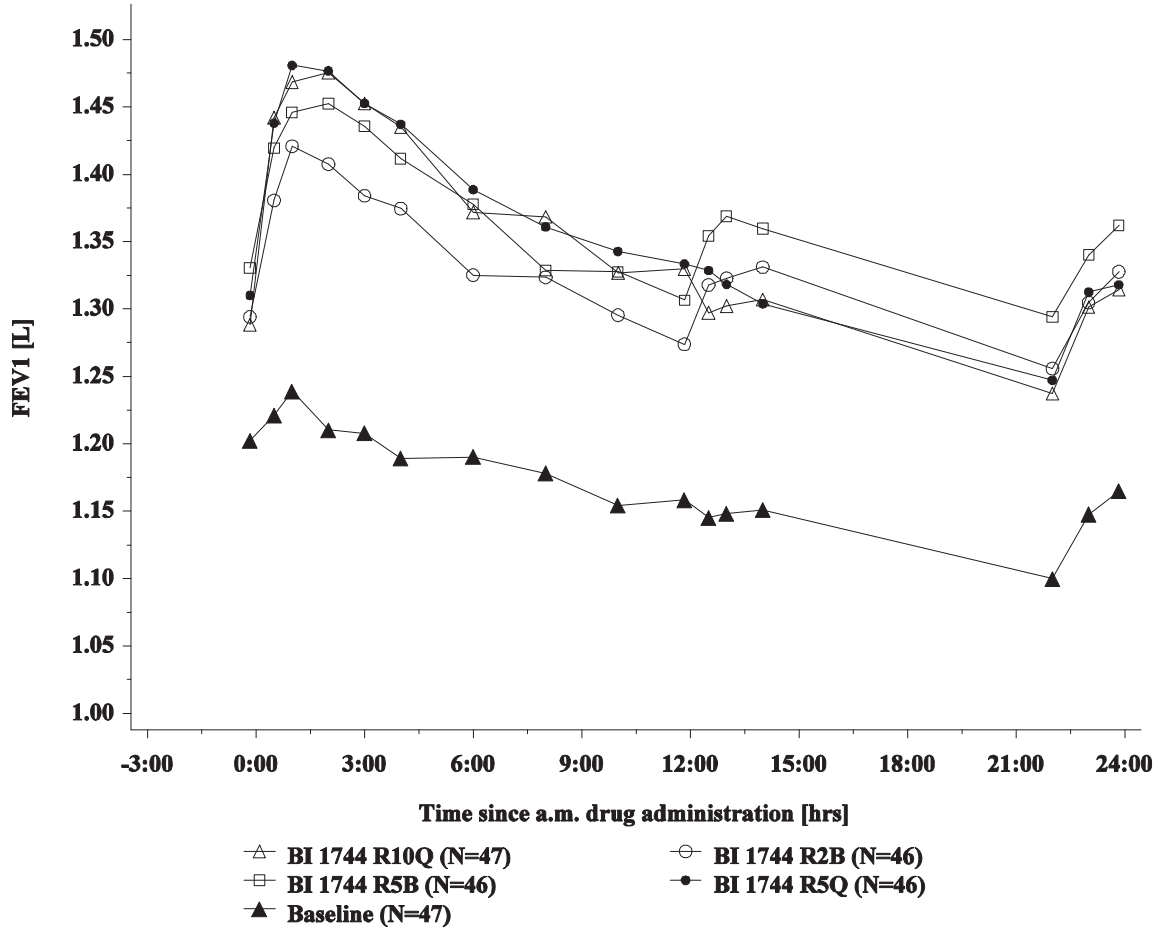
d)　オロダテロール 5 µg 1 日 1 回投与　対　オロダテロール 5 µg 1 日 2 回投与

FEV_1 AUC_{0-12}反応で，オロダテロール 5 µg 1 日 2 回投与はオロダテロール 5 µg 1 日 1 回投与と比べてわずかに低く（有意ではない），朝投与後の FEV_1反応に対し，オロダテロール 5 µg の夕投与による持越し効果がないことが示された。予想された通り，1 日 2 回投与時の第 2 ピーク（夕投与時のピーク）により，オロダテロール 5 µg 1 日 2 回投与の FEV_1 AUC_{12-24}反応はオロダテロール 5 µg 1 日 1 回投与と比べて有意な改善を示した。（0.047［0.015］L，p=0.0019）。

e)　オロダテロール 10 µg 1 日 1 回投与　対　オロダテロール 5 µg 1 日 2 回投与

1 日 1 回投与時のオロダテロール 10 µg と 5 µg の反応性は，試験ごとにばらつきがあり，本治験では，10 µg 1 日 1 回投与で 5 µg 1 日 1 回投与と比べて有効性での改善が全くみられなかった。これにより，5 µg 1 日 2 回投与時の夕投与で，5 µg 1 日 1 回投与及び 10 µg 1 日 1 回投与のいずれと比べても付加的な気管支拡張作用がみられた。オロダテロール 5 µg 1 日 2 回投与時の FEV_1 AUC_{12-24}反応は，オロダテロール 10 µg 1 日 1 回投与と比べて有意な改善を示した（0.052［0.015］L，p=0.0006）。

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



BI1744 R10Q：オロダテロール 10 µg 1 日 1 回投与，BI1744 R2B：オロダテロール 2 µg 1 日 2 回投与，
BI1744 R5B：オロダテロール 5 µg 1 日 2 回投与，BI1744 R5Q：オロダテロール 5 µg 1 日 1 回投与
a）混合効果反復測定モデルに基づく
投与群間の差の標準誤差の範囲は 0.017～0.020 L であった。
引用元：CTD 5.3.5.4-4_Figure 11.4.1: 1 より作成

図 3.21: 2　治験薬投与 3 週後の FEV_1 [L]の調整平均値 [a)] の経時変化：欠測値の補完解析（最大の解析対象集団）

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

表 3.21: 5　治験薬投与 3 週後の FEV_1 AUC_{0-12} 反応，FEV_1 AUC_{12-24} 反応，及び FEV_1 AUC_{0-24} 反応[L]の調整平均値 [a)]（SE）（最大の解析対象集団）

時間			Dose A	Dose B	差		
間隔	Dose A	Dose B	平均値 (SE)	平均値 (SE)	平均値 (SE)	p 値	95%信頼区間
0-12 時間	オロダテロール 10 µg 1 日 1 回	オロダテロール 5 µg 1 日 2 回	0.204 (0.024) ***	0.189 (0.024) ***	0.015 (0.015)	0.3011	(-0.014, 0.044)
	オロダテロール 10 µg 1 日 1 回	オロダテロール 2 µg 1 日 2 回	0.204 (0.024) ***	0.155 (0.024) ***	0.049 (0.015)	0.0012	(0.019, 0.078)
	オロダテロール 5 µg 1 日 1 回	オロダテロール 5 µg 1 日 2 回	0.209 (0.024) ***	0.189 (0.024) ***	0.021 (0.015)	0.1582	(-0.008, 0.050)
	オロダテロール 5 µg 1 日 1 回	オロダテロール 2 µg 1 日 2 回	0.209 (0.024) ***	0.155 (0.024) ***	0.054 (0.015)	0.0003	(0.025, 0.083)
	オロダテロール 10 µg 1 日 1 回	オロダテロール 5 µg 1 日 1 回	0.204 (0.024) ***	0.209 (0.024) ***	-0.006 (0.015)	0.7046	(-0.034, 0.023)
	オロダテロール 5 µg 1 日 2 回	オロダテロール 2 µg 1 日 2 回	0.189 (0.024) ***	0.155 (0.024) ***	0.033 (0.015)	0.0248	(0.004, 0.063)
12-24 時間	オロダテロール 10 µg 1 日 1 回	オロダテロール 5 µg 1 日 2 回	0.149 (0.022) ***	0.201 (0.022) ***	-0.052 (0.015)	0.0006	(-0.081,-0.023)
	オロダテロール 10 µg 1 日 1 回	オロダテロール 2 µg 1 日 2 回	0.149 (0.022) ***	0.167 (0.022) ***	-0.018 (0.015)	0.2333	(-0.047, 0.012)
	オロダテロール 5 µg 1 日 1 回	オロダテロール 5 µg 1 日 2 回	0.155 (0.022) ***	0.201 (0.022) ***	-0.047 (0.015)	0.0019	(-0.076,-0.017)
	オロダテロール 5 µg 1 日 1 回	オロダテロール 2 µg 1 日 2 回	0.155 (0.022) ***	0.167 (0.022) ***	-0.012 (0.015)	0.4111	(-0.041, 0.017)
	オロダテロール 10 µg 1 日 1 回	オロダテロール 5 µg 1 日 1 回	0.149 (0.022) ***	0.155 (0.022) ***	-0.006 (0.015)	0.7090	(-0.035, 0.024)
	オロダテロール 5 µg 1 日 2 回	オロダテロール 2 µg 1 日 2 回	0.201 (0.022) ***	0.167 (0.022) ***	0.035 (0.015)	0.0211	(0.005, 0.064)
0-24 時間	オロダテロール 10 µg 1 日 1 回	オロダテロール 5 µg 1 日 2 回	0.176 (0.022) ***	0.195 (0.022) ***	-0.019 (0.014)	0.1753	(-0.045, 0.008)
	オロダテロール 10 µg 1 日 1 回	オロダテロール 2 µg 1 日 2 回	0.176 (0.022) ***	0.160 (0.022) ***	0.016 (0.014)	0.2445	(-0.011, 0.043)
	オロダテロール 5 µg 1 日 1 回	オロダテロール 5 µg 1 日 2 回	0.182 (0.022) ***	0.195 (0.022) ***	-0.013 (0.014)	0.3444	(-0.040, 0.014)
	オロダテロール 5 µg 1 日 1 回	オロダテロール 2 µg 1 日 2 回	0.182 (0.022) ***	0.160 (0.022) ***	0.022 (0.014)	0.1161	(-0.005, 0.049)
	オロダテロール 10 µg 1 日 1 回	オロダテロール 5 µg 1 日 1 回	0.176 (0.022) ***	0.182 (0.022) ***	-0.006 (0.014)	0.6789	(-0.033, 0.021)
	オロダテロール 5 µg 1 日 2 回	オロダテロール 2 µg 1 日 2 回	0.195 (0.022) ***	0.160 (0.022) ***	0.035 (0.014)	0.0129	(0.007, 0.062)

a）混合効果反復測定モデルに基づく
欠測値を補完した解析
患者数：オロダテロール 2 µg 1 日 2 回投与群 46 名，オロダテロール 5 µg 1 日 1 回投与群 47 名，オロダテロール 5 µg 1 日 2 回投与群 46 名，オロダテロール 10 µg 1 日 1 回投与群 46 名
共通のベースライン平均 (SE)：AUC (0-12 時間)=1.187 (0.052)，AUC (12-24 時間)=1.132 (0.048)，AUC (0-24 時間)=1.160 (0.050)
* p<0.05 対ベースライン，** p<0.01 対ベースライン，*** p<0.001 対ベースライン
患者番号 5108 は第 4 期（オロダテロール 2 µg 1 日 2 回投与）の投与 2 時間後より以前のデータに欠測があったため，オロダテロール 2 µg 1 日 2 回投与群の AUC (0-12) の N=45 であった。
引用元：CTD 5.3.5.4-4_Table 11.4.1.1: 1 より作成

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

(4) 薬物動態

3 週間反復吸入投与後のオロダテロールのトラフ血漿中濃度（$C_{pre,ss}$）は，2 μg 1 日 2 回投与群及び 5 μg 1 日 1 回投与群のほとんどの患者で定量下限未満（LOQ : 2.0 pg/mL）であったため，$C_{pre,ss}$ の幾何平均値は算出されなかった。5 μg 1 日 2 回投与群（N=24）及び 10 μg 1 日 1 回投与群（N=19）では $C_{pre,ss}$ は，少なくとも 1/3 以上の患者で定量可能であり，幾何平均値（gCV%）は，それぞれ 2.92 pg/mL（24.3）及び 2.97 pg/mL（23.2），と 2 群間で同程度の値であった。

3 週間反復吸入投与後 10 分のオロダテロールの血漿中濃度（$C_{0.167,ss}$）は，2 μg 1 日 2 回投与群のほとんどの患者で定量下限未満であったため，幾何平均値は算出されなかった。5 μg 1 日 1 回投与群（N=25），5 μg 1 日 2 回投与群（N=36）及び 10 μg 1 日 1 回投与群（N=41）の $C_{0.167,ss}$ の幾何平均値（gCV%）は，それぞれ 3.52 pg/mL（35.9），4.28 pg/mL（42.0），及び 5.78 pg/mL（62.1）であった。

投与間隔内での投与量に対する尿中排泄率（1 日 2 回投与群：$fe_{0-12,41,ss}$ 及び $fe_{0-12,42,ss}$，1 日 1 回投与群：$fe_{0-24,ss}$）は，すべての投与群で同程度の値であり（3.27～3.61%），用量線形性を示した。

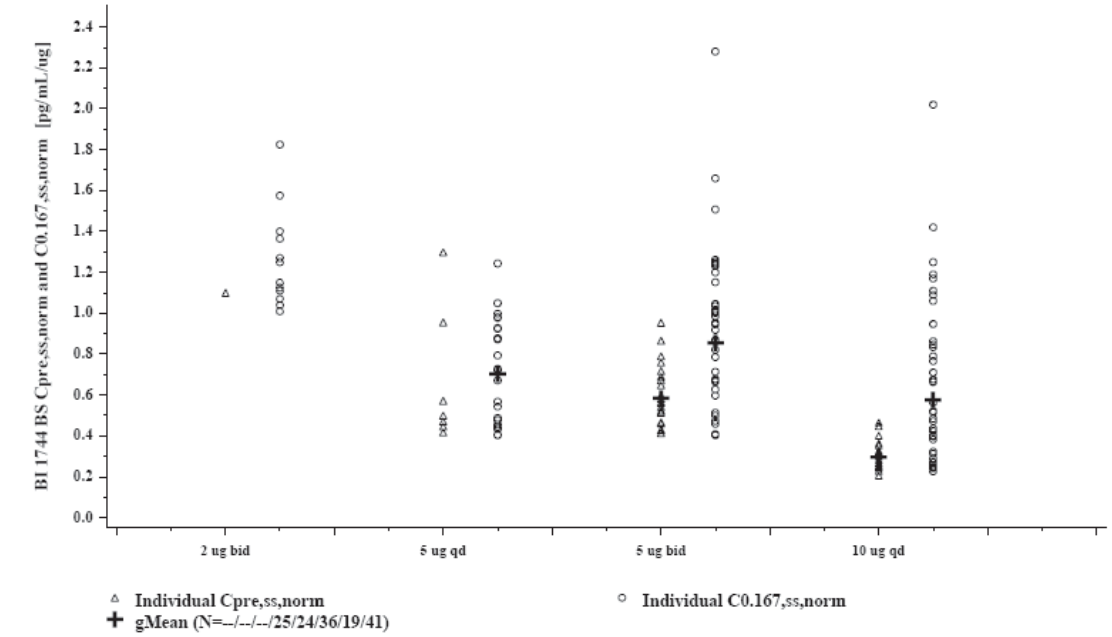
Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

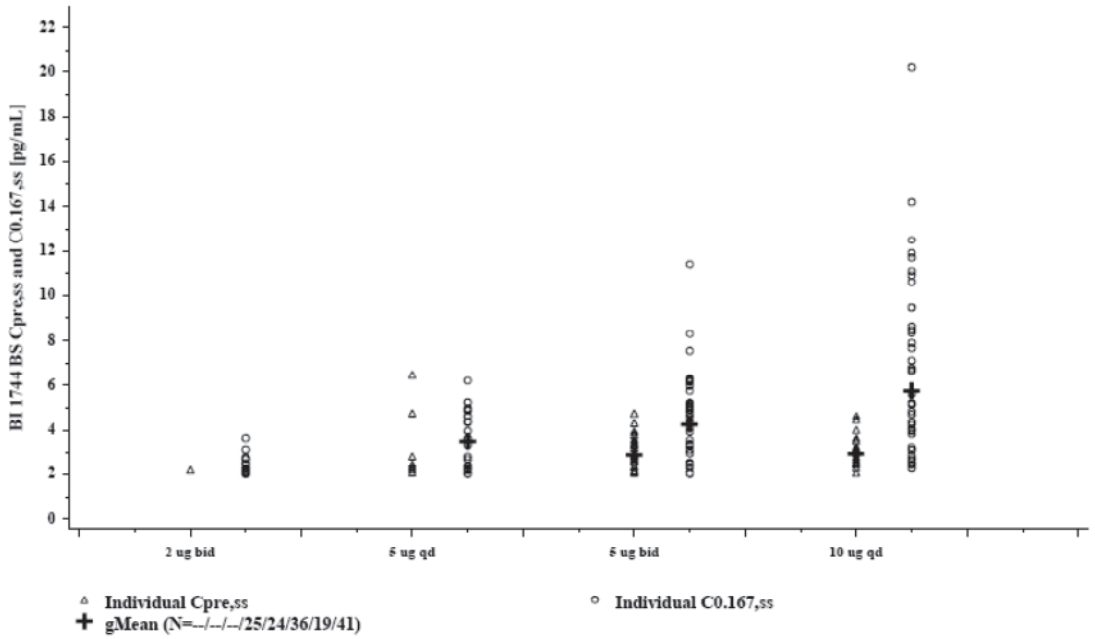
表 3.21: 6　COPD 患者でのオロダテロール塩酸塩 1 日 1 回又は 2 回，3 週間反復吸入投与後のオロダテロールの薬物動態パラメータ

		2 μg 1 日 2 回			5 μg 1 日 1 回			5 μg 1 日 2 回			10 μg 1 日 1 回		
		N	gMean	gCV [%]	N	gMean	gCV [%]	N	gMean	gCV [%]	N	gMean	gCV [%]
$C_{pre,ss}$	[pg/mL]	---	---	---	---	---	---	24	2.92	24.3	19	2.97	23.2
$C_{pre,ss,norm}$	[pg/mL/μg]	---	---	---	---	---	---	24	0.585	24.3	19	0.297	23.2
$C_{0.167,ss}$	[pg/mL]	---	---	---	25	3.52	35.9	36	4.28	42.0	41	5.78	62.1
$C_{0.167,ss,norm}$	[pg/mL/μg]	---	---	---	25	0.704	35.9	36	0.857	42.0	41	0.578	62.1
$fe_{0-24,ss}$	[%]	NC	NC	NC	46	3.61	66.8	NC	NC	NC	46	3.43	65.9
$fe_{0-12,41,ss}$	[%]	45	3.41	67.5	NC	NC	NC	46	3.55	64.8	NC	NC	NC
$fe_{0-12,42,ss}$	[%]	43	3.37	62.9	NC	NC	NC	46	3.27	71.5	NC	NC	NC

gMean：幾何平均値，gCV：幾何変動係数，NC：算出せず
---：1/3 の患者でパラメータが評価できなかったため，幾何平均値及び幾何変動係数は算出されなかった
引用元：CTD 5.3.5.4-4_Table 11.5.2.1: 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





gMean：幾何平均値
引用元：CTD 5.3.5.4-4_Figure 11.5.2.1: 1 より作成

図 3.21: 3　COPD 患者でのオロダテロール塩酸塩 1 日 1 回又は 2 回，3 週間反復吸入投与後の $C_{pre,ss}$ 及び $C_{0.167,ss}$ の比較（上図）及び $C_{pre,ss,norm}$ 及び $C_{0.167,ss,norm}$ の比較（下図）

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

(5) 安全性

a)　有害事象

オロダテロールの安全性及び忍容性は概して良好であった。

治験薬投与期間中の有害事象の総発現率は，5 μg の 1 日 2 回投与群（1 件以上の有害事象が発現した患者の割合は 28.3%）では他の投与群（19.6～23.4%）と比べてわずかに高かった。有害事象の発現に用量反応性はなかった。最も発現頻度の高かった有害事象は，鼻咽頭炎，咳嗽，及び呼吸困難であった。鼻咽頭炎は，オロダテロール 5 μg 1 日 2 回投与群及び 10 μg 1 日 1 回投与群で，各群 3 名（6.5%）に発現し，他の各群での発現（1 名，2.1%）より発現頻度が高かった。他のほとんどの有害事象で，投与群間の発現率は同様であった。

治験担当医師が治験薬との関連ありと判断した有害事象は，オロダテロール 10 μg 1 日 1 回投与群で 6 名（13.0%）に発現し，他の各群での発現（1～2 名，2.1～4.3%）より発現頻度が高かった。

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

本治験で死亡はなかった。

重篤な有害事象が報告された患者は 1 名であった。当該患者は，オロダテロール 2 μg 1 日 2 回投与中に COPD の増悪及び肺炎を発現し，治験を中止した。入院が必要であったため本事象は重篤と判断されたが，死亡に至る又は生命を脅かすものではなく，当該患者は本事象から完全に回復した。治験担当医師は，本事象と治験薬との関連はないと判断した。

本治験では，ICH E3 の基準による「他の重要な有害事象」に分類される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

オロダテロール 5 μg 1 日 2 回投与群の患者 2 名（4.5%）に臨床的に問題となる可能性のある血清クレアチンホスホキナーゼ増加がみられたが，他の投与群ではみられなかった。

血圧（拡張期・収縮期）又は脈拍数の変化について投与群間の違いは示されなかった。12 誘導心電図で確認された，治験薬投与後の新たな異常所見の発現又は異常な変化は，有害事象として報告された。該当する有害事象は 1 事象で，頻脈であった。

(6) まとめ

オロダテロール 2 μg 及び 5 μg の 1 日 2 回投与，オロダテロール 5 μg 及び 10 μg の 1 日 1 回投与で，24 時間にわたる有意な気管支拡張作用が示された。

オロダテロール 5 μg 1 日 1 回投与とオロダテロール 5 μg 1 日 2 回投与の比較で，1 日 2 回投与による朝投与後 0～12 時間の有効性への蓄積又は持越し効果はみられなかった。

少なくとも 1 用量が用量反応曲線の立ち上がり部分にある場合（オロダテロール 5 μg 1 日 1 回投与対 2 μg 1 日 2 回投与）では，朝投与後 0～12 時間の有効性（FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$，FVC $AUC_{0\text{-}12}$）は，1 日 1 回投与で，1 日 2 回投与と比べて統計的に有意な改善がみられた。また，同条件下では，朝投与後 12～24 時間（夕投与後 0～12 時間）の有効性は，1 日 2 回投与と 1 日 1 回投与とで同様であった。

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

1 日 1 回投与時のオロダテロール 10 μg と 5 μg の反応性は，試験ごとにばらつきがあり，本治験では，10 μg 1 日 1 回投与は 5 μg 1 日 1 回投与と比べて有効性での改善がみられなかった。これにより，5 μg 1 日 2 回投与時の夕投与で，5 μg 1 日 1 回投与及び 10 μg 1 日 1 回投与のいずれに対しても付加的な気管支拡張作用がみられた。5 μg 1 日 1 回投与と 10 μg 1 日 1 回投与で効果が同様であったことは他のいくつかの試験結果とは異なっており，用量反応曲線の感度の高い部分（立ち上がり部分）での反応の予測のように容易ではないと考えられた。

オロダテロールの安全性及び忍容性は概して良好であった。

オロダテロールの尿中排泄量に基づく 1 日全身曝露量は投与量と比例しており，同一投与量では 1 日 1 回の投与法と 1 日 2 回の投与法で同程度であった。

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

表 3.21: 7　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.26）

	Olo 2 µg 1 日 2 回		Olo 5 µg 1 日 1 回		Olo 5 µg 1 日 2 回		Olo 10 µg 1 日 1 回		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	47	(100.0)	47	(100.0)	46	(100.0)	46	(100.0)	47	(100.0)
Total with adverse events	11	(23.4)	11	(23.4)	13	(28.3)	9	(19.6)	29	(61.7)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	3	(6.4)	4	(8.5)	6	(13.0)	3	(6.5)	11	(23.4)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	1	(2.1)	1	(2.1)	3	(6.5)	3	(6.5)	6	(12.8)
Rhinitis (鼻炎)	1	(2.1)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.3)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.3)	0	(0.0)	2	(4.3)
Penile infection (陰茎感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
Eye infection (眼感染)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)
Localised infection (限局性感染)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)
Pneumonia (肺炎)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)
Nervous system disorders (神経系障害)	0	(0.0)	2	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.3)
Dizziness (浮動性めまい)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)
Presyncope (失神寸前の状態)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)
Eye disorders (眼障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(2.2)	2	(4.3)
Eye irritation (眼刺激)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(2.2)	2	(4.3)
Cardiac disorders (心臓障害)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)
Angina pectoris (狭心症)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)
Tachycardia (頻脈)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)
Vascular disorders (血管障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
Hypertension (高血圧)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	2	(4.3)	3	(6.4)	2	(4.3)	4	(8.7)	6	(12.8)
Cough (咳嗽)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	2	(4.3)	3	(6.4)
Dyspnoea (呼吸困難)	0	(0.0)	3	(6.4)	1	(2.2)	0	(0.0)	3	(6.4)
Dysphonia (発声障害)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	2	(4.3)	2	(4.3)
Dry throat (咽喉乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)
Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(2.2)	2	(4.3)
Abdominal discomfort (腹部不快感)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(2.1)
Dry mouth (口内乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(2.1)

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

表 3.21: 7　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.26）（続き）

	Olo 2 µg 1 日 2 回		Olo 5 µg 1 日 1 回		Olo 5 µg 1 日 2 回		Olo 10 µg 1 日 1 回		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	47	(100.0)	47	(100.0)	46	(100.0)	46	(100.0)	47	(100.0)
Total with adverse events	11	(23.4)	11	(23.4)	13	(28.3)	9	(19.6)	29	(61.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	3	(6.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(6.4)
Actinic keratosis (日光性角化症)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)
Psoriasis (乾癬)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)
Urticaria (蕁麻疹)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	4	(8.5)	1	(2.1)	2	(4.3)	0	(0.0)	7	(14.9)
Arthralgia (関節痛)	2	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.3)
Muscle spasms (筋痙縮)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.3)	0	(0.0)	2	(4.3)
Musculoskeletal chest pain (筋骨格系胸痛)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)
Neck pain (頚部痛)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)
Pain in extremity (四肢痛)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)
Sensation of heaviness (重感)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	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)	1	(2.1)	1	(2.1)	1	(2.2)	2	(4.3)	5	(10.6)
Fatigue (疲労)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.3)	2	(4.3)
Mucosal inflammation (粘膜の炎症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
Chest pain (胸痛)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	0	(0.0)	1	(2.1)	1	(2.2)	0	(0.0)	2	(4.3)
Bone fissure (骨亀裂)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
Skeletal injury (骨格損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
Post-traumatic pain (外傷後疼痛)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	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: 12.0

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

表 3.21: 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 1222.26）

	Olo 2 µg 1 日 2 回		Olo 5 µg 1 日 1 回		Olo 5 µg 1 日 2 回		Olo 10 µg 1 日 1 回		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	47	(100.0)	47	(100.0)	46	(100.0)	46	(100.0)	47	(100.0)
Total with related adverse events	1	(2.1)	2	(4.3)	2	(4.3)	6	(13.0)	7	(14.9)
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)	4	(8.7)	4	(8.5)
Cough (咳嗽)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	2	(4.3)	3	(6.4)
Dysphonia (発声障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.3)	2	(4.3)
Dyspnoea (呼吸困難)	0	(0.0)	2	(4.3)	1	(2.2)	0	(0.0)	2	(4.3)
Dry throat (咽喉乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)
Sensation of heaviness (重感)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	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)	2	(4.3)	2	(4.3)
Fatigue (疲労)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.3)	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: 12.0

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

3.22　その他の臨床試験報告書 試験 1222.37

Randomised, double-blind, placebo-controlled, 3-way cross-over study to determine the effect of 6 weeks 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 on exercise endurance time during constant work rate cycle ergometry in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) ［CTD 5.3.5.4-5_試験 1222.37］

1)　試験方法

試験方法の概略を表 3.22: 1 に示した。

表 3.22: 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，投与 6 週後の一定運動負荷での運動耐容能に対するオロダテロールの効果をプラセボと比較することである。 副次目的は，COPD 患者を対象に，最大吸気量（IC）の測定値に基づく一定運動負荷時の肺過膨張及び一定運動負荷時の呼吸困難感に対するオロダテロールの効果をプラセボと比較することである。呼吸困難感は Borg Category-Ratio Scale を用いて患者自身が評価した。
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，3 期クロスオーバー試験
対象	下記の選択基準を満たす患者 選択基準（要約） ・ COPD と診断され，肺機能検査が以下の基準を満たし，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 1 秒量（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 40～75 歳の男女 ・ 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（要約） ・ 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 ・ 下記のいずれかに該当する患者 　・ 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 　・ 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，来院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 3.22: 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）（投与量はオロダテロールとして算出） 対照薬 プラセボ
症例数	計画時：150 名 登録：201 名 ・オロダテロール 5 μg 組入れ：147 名，治験薬投与：147 名，主要評価項目解析症例：140 名 ・オロダテロール 10 μg 組入れ：143 名，治験薬投与：143 名，主要評価項目解析症例：136 名 ・プラセボ 組入れ：143 名，治験薬投与：143 名，主要評価項目解析症例：136 名
投与方法 投与期間	1 日 1 回経口吸入投与 各投与 6 週間 ×3 期（計 18 週間）
観察項目 観察時期	治験期間はスクリーニング期（14 日間），治験薬投与期（治験薬投与は各 6 週間の 3 期クロスオーバー，各治験薬投与期の間にウォッシュアウト期 14 日間）及び後観察期（治験薬投与終了後 14 日間）からなった。まず，スクリーニング（Visit 1）で実施した漸増運動負荷試験で各患者の最大運動能を測定した。その最大運動能の 75%に設定した一定運動負荷試験を「トレーニング」として， Visit 1 と Visit 2 の間に実施（ただし，Visit 2 での一定運動負荷試験との間に 2 日以上空ける）し，最大吸気量（IC）及び Borg Category-Ratio Scale による呼吸困難感を測定した。その後の 2 週間の導入期（Visit 2）に最大運動能の 75%に設定し，症候限界まで一定運動負荷試験を実施し，各患者の IC 及び呼吸困難感のベースライン値を測定した。導入期を完了した患者を Visit 3 で 3 期クロスオーバーとして，オロダテロール 5 μg 吸入液のレスピマット吸入器による 1 日 1 回投与, オロダテロール 10 μg 吸入液のレスピマット吸入器による 1 日 1 回投与及びプラセボのレスピマット吸入器による 1 日 1 回投与からなる各治療順序にランダム割付けした。各 Visit では患者は座位で治験薬をレスピマットを用いて 2 吸入した。Visit 3 では午前 7～10 時に吸入し，その後の Visit 及び自宅では Visit 3 の投与時間の前後 30 分以内かつ午前 7～10 時に吸入し，患者日記に記録した。 Visit 4, 6, 8 では一定運動負荷サイクルエルゴメーター試験（投与 2 時間後）を，Visit 3～8 では体プレチスモグラフィー及びスパイロメーター（投与 30 分前及び投与 1 時間後）を実施した。 主な観察項目と観察時期を表 3.22: 2 に示す。
評価項目 評価基準	有効性 主要評価項目：投与 6 週後の一定運動負荷耐久時間 重要な副次評価項目：一定運動負荷時最大吸気量（IC），一定運動負荷時の呼吸困難感 その他の副次評価項目：体プレチスモグラフィーのパラメーター（機能的残気量［FRC］，IC，全肺気量［TLC］），スパイロメーターのパラメーター（FEV_1，FVC，PEF），一定運動負荷時の下肢疲労感，一定運動負荷時の症候限界部位（呼吸困難感，下肢疲労感，呼吸困難感／下肢疲労感） 安全性 有害事象（身体所見含む），バイタルサイン，臨床検査，12 誘導心電図
解析方法	主要評価項目はベースラインの耐久時間の log10 変換値，投与群，投与期及びベースラインを固定効果，患者を変量効果，ベースラインの Log10 変換量を共変量とするとする混合効果反復測定モデル（MMRM）で，log10 変換値に基づき解析した。仮説検証はまず主要評価項目で高用量から順に実施し，次に重要な副次評価項目に移る閉手順にて実施した。 安全性評価項目は記述統計で要約した。

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

表 3.22: 1　　試験方法の概略（続き）

症例数の設定根拠	試験 205.334 での標準偏差及び第一種過誤 0.05（両側）に基づき，検出力 90%で帰無仮説を棄却し 15%の耐久時間の差を検出するために 102 名を必要とした。本治験で標準偏差が増加した場合も検出力を維持できるように症例数は 120 名とした。中止脱落割合を 20%と見積もり，150 名を目標症例数と設定した。
治験調整医師	[redacted]
治験実施施設	オーストラリア，カナダ，ドイツ，オーストリア及びフランスの計 19 施設
治験実施期間	2010 年 1 月 23 日～2011 年 4 月 16 日

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

表 3.22: 2　　主な観察項目と観察時期

	スクリーニング期			投与期間 [1]		後観察期
Visit	0	1	2	3, 5, 7	4, 6, 8	9
Week	-		-	0	6	V8+ 2 週間
Day Time Window (days)	-	-14	-7～-2	1	43 +7	V8+14 +7
同意取得	X[2]					
喫煙状況		X		X		
身体所見		X			X[3]	
臨床検査		X			X[3]	
妊娠検査 [4]		X		X		X
治験薬の割付け				X（Visit 3）		
薬理遺伝学				X（Visit 3）		
12 誘導心電図 [5]		X		X	X[3]	
レスピマット吸入器の使用指導		X		X[6]		
救援治療薬の処方	X[7]	X		X	X	
患者日記の配布		X		X	X	
患者日記の回収				X	X	
漸増負荷サイクルエルゴメーター試験		X				
一定運動負荷サイクルエルゴメーター試験		X[8]	X[9]		X[10]	
運動負荷時の呼吸困難感/下肢疲労感 （Borg Category-Ratio Scale）						
運動負荷時の最大吸気量（IC）		X[11]	X		X	
体プレチスモグラフィー（FRC，IC，TLC）				X[12]	X[12]	
スパイロメーター（FEV_1，FVC，PEF）		X[13]		X[14]	X[14]	
バイタルサイン（座位）[15]		X		X	X	
有害事象		X	X	X	X	X
併用療法		X	X	X	X	X

1　本クロスオーバーデザインでは，各投与期（投与期 1，投与期 2 及び投与期 3）は同じ観察項目について，同じ観察時期に行った（Visit 3, 5, 7 は同一手順，Visit 4, 6, 8 は同一手順）
2　ICH-GCP に従って取得（治療薬のウォッシュアウト及び制限を含む）
3　治験終了時に実施
4　妊娠可能な女性には Visit 1 で血清妊娠検査を，Visit 3, 5, 7, 9 に尿妊娠検査を実施
5　12 誘導心電図検査をスクリーニング（Visit 1）で実施。Visit 3～9 の投与前及び投与 40 分後にも実施
6　レスピマットの使用方法を再度指導するが，この来院ではプラセボを吸入しない
7　救援治療薬は必要に応じて Visit 0 で処方
8　トレーニング一定運動負荷サイクルエルゴメーター試験として最大運動能の 75%で実施（Visit 1 及び Visit 2 の間に実施可，トレーニング試験とベースライン試験には 2 日間以上の期間を空けることとした）
9　ベースライン一定運動負荷サイクルエルゴメーター試験として最大運動能の 75%で実施
10　一定運動負荷サイクルエルゴメーター試験は最大運動能の 75%で，朝投与 2 時間後（+15 分）に実施
11　最大吸気量（IC）はトレーニング一定運動負荷サイクルエルゴメーター試験時にのみ測定
12　朝投与前の体プレチスモグラフィー（“body box”）は治験薬朝投与 30 分前に測定
朝投与後の体プレチスモグラフィー（“body box”）は治験薬朝投与 1 時間後に測定
13　気管支拡張薬（サルブタモール 400 µg）投与前後に測定
14　朝投与前のスパイロメーターは治験薬朝投与 30 分前に測定（body box 後)
朝投与後のスパイロメーターは治験薬朝投与 1 時間後に測定（body box 後)
15　体プレチスモグラフィーの直前に実施

引用元：CTD 5.3.5.4-5_治験実施計画書フローチャートより作成

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

被験者の内訳を表 3.22: 3 に示した。本試験は 5 カ国（オーストラリア，カナダ，ドイツ，オーストリア及びフランス）の計 19 施設で実施した。計 201 名から同意を得て，151 名に治験薬をランダム化割付けし，全員が少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた。投与期 3 期のすべてを完了した患者は 133 名であった。17 名（11.3%）は治験薬の投与を中止し，その主な理由は有害事象であった。投与期 3 期で途中中止の患者の割合に大きな違いはなかった。

表 3.22: 3　　被験者の内訳

	Patients, N (%)			
	Placebo	Olo 5 µg	Olo 10 µg	Total
Enrolled				201
Not entered/randomized				50
Entered/randomized				151
Not treated				0
Treated	143 (100.00)	147 (100.00)	143 (100.00)	151 (100.00)[a]
Not prematurely discontinued from trial medication	137 (95.80)	139 (94.56)	140 (97.90)	133 (88.08)[b]
Prematurely discontinued from trial medication	6 (4.20)	8 (5.44)	3 (2.10)	
Adverse event	4 (2.80)	4 (2.72)	2 (1.40)	
AE study dis. worse	2 (1.40)	1 (0.68)	0 (0.00)	
AE-oth. dis. worse	0 (0.00)	1 (0.68)	0 (0.00)	
AE-other	2 (1.40)	2 (1.36)	2 (1.40)	
Non compliant with protocol	1 (0.70)	1 (0.68)	0 (0.00)	
Consent withdrawn	1 (0.70)	0 (0.00)	0 (0.00)	
Other	0 (0.00)	3 (2.04)	1 (0.70)	

Olo = olodaterol
a）治験薬を少なくとも 1 回投与された患者
b）すべての治験薬投与期を完了した患者
引用元：CTD 5.3.5.4-5_Table 10.1: 1

b)　治験実施計画書からの逸脱

患者 32 名（21.2%）に治験実施計画書からの重大な逸脱があった。最も多かった重大な逸脱は 12 名（7.9%）にみられた治療薬のウォッシュアウト不遵守であった。有効性に影響すると考えられた重大な逸脱のあった 24 名（15.9%）は治験実施計画書を遵守した対象集団（PPS）から除外した。

c)　解析対象集団

安全性評価の対象集団は治験薬を投与した集団（151 名）とした。有効性評価の対象集団は，ベースライン又は主要評価項目のデータが得られなかった 4 名を除く最大の解析対象集団（Full analysis set［FAS］）の 147 名とした。PPS の患者数は FAS の 83.7%（123/147 名）であり，主要評価項目について PPS で解析を実施した。

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

薬理遺伝学対象集団からは同意の得られなかった 55 名（36.4%）を除外した（大半がオーストリア）。

d)　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 3.22: 4 に示した。本治験に組み入れられた患者の年齢は平均 60.6 歳で，76.8%が男性であった。全患者が白人で，現喫煙者（44.4%）又は元喫煙者（55.6%）であり，喫煙歴の平均は 45.3 pack-years であった。COPD の診断から治験登録までの平均期間は 6.4 年で，23%の患者が罹病期間 10 年以上であった。

表 3.22: 4　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（治験薬を投与した集団）

	Total
患者数	151
性別 [N (%)]	
N	151
男性	116 (76.8)
女性	35 (23.2)
年齢	
N	151
平均値 (SD)	60.6 (7.7)
最小値	41
中央値	62
最大値	74
人種 [N (%)]	
N	151
白人	151 (100.0)
身長 [cm]	
N	149
平均値 (SD)	171.2 (8.6)
最小値	148
中央値	171
最大値	191
体重 [kg]	
N	151
平均値 (SD)	76.8 (18.0)
最小値	33
中央値	76
最大値	128
BMI [kg/m^2]	
N	149
平均値 (SD)	26.2 (5.5)
最小値	12
中央値	26
最大値	44

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

表 3.22: 4　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（治験薬を投与した集団）（続き）

	Total
飲酒歴 [N (%)]	
非飲酒者	44 (29.1)
飲酒者－影響なし.	107 (70.9)
喫煙歴 [N (%)]	
元喫煙者	84 (55.6)
現喫煙者	67 (44.4)
喫煙歴 - pack years	
N	150
平均値 (SD)	45.3 (22.5)
最小値	13
中央値	40
最大値	120
罹病期間 [年]	
N	151
平均値 (SD)	6.4 (5.3)
最小値	0.0
中央値	5.3
最大値	25.0
罹病期間 [N (%)]	
N	151 (100.0)
1 年未満	21 (13.9)
1 年～10 年未満	96 (63.6)
10 年～20 年未満	29 (19.2)
20 年以上	5 (3.3)

引用元：CTD 5.3.5.4-5_Table 11.2:1- 2 より作成

スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の肺機能検査値を表 3.22: 5 に示した。

スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の FEV_1 の平均値は 1.66 L（予測値の 55.1%）で，気管支拡張薬投与前の FEV_1 からの平均増加量は 0.19 L（15.7%）であり，FVC は 3.486 L であった。患者の多くは GOLD II（FEV_1 が予測値の 50%以上 80%未満）又は GOLD III（FEV_1 が予測値の 30%以上 50%未満）であり（それぞれ 66.2%，28.5%），GOLD IV（FEV_1 が予測値の 30%未満）の患者は少数であった（5.3%）。

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

表 3.22: 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)]，治験薬を投与した集団 ）

	Total
Number of patients	151
FEV_1 [L]	
Mean (SD)	1.661 (0.554)
%predicted normal FEV_1 - ECSC	
Mean (SD)	55.108 (14.357)
GOLD Stage [N (%)]	151 (100.0)
GOLD I: ≥80% [N (%)]	0 (0.0)
GOLD II: 50≤80% [N (%)]	100 (66.2)
GOLD III: 30≤50% [N (%)]	43 (28.5)
GOLD IV: <30% [N (%)]	8 (5.3)
FEV_1[L] change from pre-bronchodilator	
Mean (SD)	0.194 (0.179)
FEV_1 [% change from pre-bronchodilator]	
Mean (SD)	15.688 (14.683)
FVC [L]	
Mean (SD)	3.486 (0.942)
FEV_1/FVC [%]	
Mean (SD)	47.938 (11.234)

a)　サルブタモール 400 µg 吸入 10～15 分後
引用元：CTD 5.3.5.4-5_Table 11.2.1: 2

e)　ベースラインの運動特性

ベースラインの一定運動負荷サイクルエルゴメーター試験の結果を表 3.22: 6 に要約した。

ベースラインの平均運動耐久時間は 478.17 秒（7 分 58 秒）であった。運動中止理由の大半は呼吸に関する症状であった。患者の 37.1%が呼吸困難感を，34.4%の患者が呼吸困難感及び下肢疲労感を，26.5%の患者が下肢疲労感を訴え，運動を中止した。ベースラインの最大吸気量（IC）の平均値は安静時（2.29 L）より運動後に約 13%（2.00 L）減少し，運動時の肺過膨張が示唆された。

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

表 3.22: 6　　ベースラインの運動特性（治験薬を投与した集団）

	Total
Number of patients	151
Baseline endurance time	
N	147
Mean	478.17
SD	264.98
Baseline locus of symptom limitation [N (%)]	
N	151 (100.0)
Breathing discomfort	56 (37.1)
Leg discomfort	40 (26.5)
Leg/breath discomf	52 (34.4)
None	3 (　2.0)
Baseline IC (L) at rest	
N	145
Mean	2.29
SD	0.73
Baseline IC (L) at end-of-exercise	
N	147
Mean	2.00
SD	0.77

SD: standard deviation; IC: inspiratory capacity
引用元：CTD 5.3.5.4-5_Table 11.2.2: 1

ベースラインに測定した体プレチスモグラフィー（body box）のパラメーターを表 3.22: 7 に示した。体プレチスモグラフィーで測定した IC は運動前に測定した IC と一貫していた。

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

表 3.22: 7　　ベースラインの体プレチスモグラフィーデータ（治験薬を投与した集団）

	Total
Number of patients	151
FRC (L)	
N	149
Mean	5.03
SD	1.37
IC (L)	
N	150
Mean	2.26
SD	0.68
[a)]TLC (L)	
N	150
Mean	7.24
SD	1.59

SD:standard deviation FRC: functional residual capacity,　IC: inspiratory capacity,　TLC: total lung capacity.
a）TLC = FRC + IC
引用元：CTD 5.3.5.4-5_Table 11.2.2: 2

f)　服薬遵守率

治験薬の服薬率は，99.25%～99.36%と全般的に非常に高かった。

(2) 有効性

a)　主要評価項目

治験薬投与 6 週後の運動耐久時間の調整平均値及びオロダテロールとプラセボとの差を表 3.22: 8 に示した。

最大運動能の 75%での一定運動負荷サイクルエルゴメーター試験でベースラインでの症候限界までの運動耐久時間の幾何平均値は 414 秒（6 分 54 秒）であった。投与 6 週後の耐久時間はプラセボ投与時に 370 秒，オロダテロール 5 μg 投与時に 422 秒，オロダテロール 10 μg 投与時に 421 秒であり，プラセボよりオロダテロール 5 μg で 14.0%（95%信頼区間： 6.5～22.1），オロダテロール 10 μg で 13.8%（95%信頼区間：6.2～21.9）の改善がみられ，いずれも統計学的に有意な差であった（p≤0.0003）。投与 6 週後の運動耐久時間に対する効果でオロダテロール 5 μg 及び 10 μg に有意な差はなかった。

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

表 3.22: 8　オロダテロール投与 6 週後の運動耐久時間（秒）の調整平均値（SE）（log_{10} 変換に基づく）及びプラセボとの差（FAS）

			Ratio to Placebo		
Treatment	N	Treatment mean (SE)	Mean (SE)	P-value	95% CI
Placebo	136	369.81 (11.941)			
Olodaterol 5 µg	140	421.58 (13.459)	1.140 (0.040)	0.0002	(1.065, 1.221)
Olodaterol 10 µg	136	420.72 (13.602)	1.138 (0.040)	0.0003	(1.062, 1.219)

SE : standard error,　CI : confidence interval
Log_{10}データを用いた混合効果反復測定モデルに基づく。モデルには固定効果として，投与群，投与期及びベースライン運動耐久時間を，変量効果として患者を含む。分散共分散構造として compound symmetry を用いた。
平均値及び信頼区間はモデルで用いた対数スケールデータに基づいて逆変換した。
ベースラインの幾何平均値（SE）：414.2 (18.45)
引用元：CTD 5.3.5.4-5_Table 11.4.1.1: 1

b)　重要な副次評価項目

Isotime での最大吸気量（IC）及び呼吸困難感

治験薬投与 6 週後の isotime（一定運動負荷での耐久時間）での IC の調整平均値とオロダテロールとプラセボとの差を表 3.22: 9 に示した。

投与 6 週後の isotime での IC の調整平均値はオロダテロール 5 µg 及び 10 µg 投与でプラセボより増加し，調整平均値のプラセボとの差はそれぞれ 0.182 L（p<0.0001）及び 0.174 L（p<0.0001）で，いずれも統計学的に有意な差であった。また，オロダテロール 5 µg 及び 10 µg 投与ともプラセボより運動前の IC の調整平均値（p<0.0001）及び運動終了時の IC の調整平均値（オロダテロール 5 µg ：p<0.0001，オロダテロール 10 µg：p=0.0003）で増加がみられた。運動前，isotime 及び運動終了時のいずれにおいても，IC にオロダテロールの 2 用量間で有意な差はなかった。

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

表 3.22: 9　　オロダテロール投与 6 週後の isotime での IC（L）の調整平均値（SE）及びプラセボとの差（FAS）

					Difference to Placebo		
Time point	Treatment	N	Time [mm:ss]	Treatment mean (SE)	Mean (SE)	P-value	95% CI
Pre-exercise	Placebo	134	00:00	2.220 (0.032)			
	Olodaterol 5 µg	139	00:00	2.478 (0.032)	0.258 (0.034)	<.0001	(0.191, 0.325)
	Olodaterol 10 µg	133	00:00	2.513 (0.032)	0.294 (0.035)	<.0001	(0.226, 0.362)
Isotime	Placebo	136	05:58	1.917 (0.038)			
	Olodaterol 5 µg	140	06:02	2.099 (0.038)	0.182 (0.036)	<.0001	(0.112, 0.252)
	Olodaterol 10 µg	135	06:03	2.091 (0.038)	0.174 (0.036)	<.0001	(0.104, 0.245)
End-exercise	Placebo	136	07:26	1.887 (0.035)			
	Olodaterol 5 µg	140	08:13	2.067 (0.035)	0.180 (0.037)	<.0001	(0.107, 0.252)
	Olodaterol 10 µg	135	08:18	2.024 (0.035)	0.137 (0.037)	0.0003	(0.064, 0.210)

SE : standard error,　CI : confidence interval
混合効果反復測定モデルに基づく。モデルには固定効果として，投与群，投与期及びベースライン運動耐久時間を，変量効果として患者を含む。分散共分散構造として compound symmetry を用いた。
運動前ベースライン平均値（SE）= 2.293 (0.061)
Isotime ベースライン平均値（SE）= 2.035 (0.066)
運動終了時ベースライン平均値（SE）= 1.995 (0.064)
欠測値の補完解析
引用元：CTD 5.3.5.4-5_Table 11.4.1.2.1: 1

Isotime での呼吸困難感（Borg Category-Ratio Scale）

治験薬投与 6 週後の運動時の呼吸困難感の調整平均値及びプラセボとの差を表 3.22: 10 に示した。

投与 6 週後の運動時の isotime での呼吸困難感でのオロダテロール 5 µg 及び 10 µg とプラセボとの差は，それぞれ-0.766（p=0.0007）及び-0.634（p=0.0051）であり，いずれも統計学的に有意な差であった。運動終了時のオロダテロール 5 µg 及び 10 µg とプラセボとの差は，それぞれ-0.088（p=0.5698）及び 0.256（p=0.1003）であり，統計学的に有意な差は認められなかった。また，呼吸困難感に対する効果でオロダテロールの 2 用量間で有意な差はなかった。

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

表 3.22: 10　オロダテロール投与 6 週後の isotime での呼吸困難感（Borg Category-Ratio Scale）の調整平均値（SE）及びプラセボとの差（FAS）

					Difference to Placebo			
Time point	Treatment	N	Time [mm:ss]	Treatment mean (SE)	Mean (SE)	P-value	95% CI	
Pre-exercise								
	Placebo	136	00:00	0.288 (0.041)				
	Olodaterol 5 µg	140	00:00	0.185 (0.040)	-0.103 (0.051)	0.0447	(-0.204,	-0.002)
	Olodaterol 10 µg	135	00:00	0.224 (0.041)	-0.064 (0.052)	0.2132	(-0.166,	0.037)
Isotime								
	Placebo	136	05:58	5.870 (0.185)				
	Olodaterol 5 µg	140	06:02	5.104 (0.182)	-0.766 (0.223)	0.0007	(-1.205,	-0.326)
	Olo 10 µg	136	06:05	5.235 (0.185)	-0.634 (0.225)	0.0051	(-1.077,	-0.192)
End-exercise								
	Placebo	136	07:26	6.978 (0.143)				
	Olodaterol 5 µg	140	08:13	6.890 (0.141)	-0.088 (0.154)	0.5698	(-0.391,	0.216)
	Olodaterol 10 µg	136	08:19	7.234 (0.143)	0.256 (0.155)	0.1003	(-0.050,	0.561)

SE: standard error; CI :confidence interval
混合効果反復測定モデルに基づく。モデルには固定効果として，投与群，投与期及びベースライン運動耐久時間を，変量効果として患者を含む。分散共分散構造として compound symmetry を用いた。
欠測値の補完解析
引用元：CTD 5.3.5.4-5_Table 11.4.1.2.2: 1

i)　その他の副次評価項目

体プレチスモグラフィー

投与 6 週後の機能的残気量（FRC）では，オロダテロール 5 µg 及び 10 µg とも投与 1 時間後にプラセボに対し統計学的に有意な低下を示した（それぞれ p=0.0015 及び p<0.0001）。

投与 6 週後の IC では，オロダテロール 5 µg 及び 10 µg とも投与 30 分前及び投与 1 時間後にプラセボに対し統計学的に有意な増加を示した（投与 30 分前ではそれぞれ p=0.0005 及び p=0.0073，投与 1 時間後ではいずれも p<0.0001）。

投与 6 週後の全肺気量（TLC）では投与 1 時間後にオロダテロール 10 µg がプラセボに対し統計学的に有意な低下を示した。

スパイロメーター

投与 6 週後の FEV_1，FVC 及び PEF では，オロダテロール 5 µg 及び 10 µg とも投与 30 分前及び投与 1 時間後にプラセボに対し統計学的に有意な増加を示した。

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

ii)　その他の運動データ

運動時の下肢疲労感

Borg scale に基づく投与 6 週後の下肢疲労感では，運動前及び運動終了時の下肢疲労感へのオロダテロールの効果はみられなかったが，isotime の下肢疲労感ではオロダテロール 5 μg がプラセボに対し統計学的に有意な低下を示した。

運動時の症候限界部位

投与 6 週後の症候限界部位がベースラインの「呼吸」から「下肢のみ」又は「呼吸及び下肢」に変化した患者数は，オロダテロール 5 μg，10 μg 及びプラセボのいずれでも有意であった。

(3) 安全性

a)　曝露状況

各投与期の平均曝露期間は同程度であった（プラセボ投与期の 44.7 日間～オロダテロール 5 μg 投与期の 45.7 日間）。大半の患者（98.7%）で投与期間が 43 日間超であった。

b)　有害事象（MedDRA version 14.0）

有害事象の要約

有害事象の要約を表 3.22: 11 に示した。本治験期間中に有害事象を発現した患者は 79 名（52.3%）であった。有害事象が発現した患者の割合（%）は，各投与期で同程度であった（プラセボ投与時の 26.6%～オロダテロール 5 μg 投与時の 33.3%）。有害事象及び重篤な有害事象などの発現に，オロダテロールの用量との関連性はみられなかった。

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

表 3.22: 11　　有害事象の要約（治験薬を投与した集団）

	Placebo N (%)	Olodaterol 5 µg N (%)	Olodaterol 10 µg N (%)	Total N (%)
Number of patients	143 (100.0)	147 (100.0)	143 (100.0)	151 (100.0)
Patients with any AE	38 (26.6)	49 (33.3)	42 (29.4)	79 (52.3)
Patients with severe AEs	1 (0.7)	4 (2.7)	3 (2.1)	8 (5.3)
Patients with investigator defined drug-related AEs	2 (1.4)	4 (2.7)	2 (1.4)	8 (5.3)
Patients with other significant AEs (according to ICH E3)	4 (2.8)	2 (2.4)	1 (0.7)	7 (4.6)
Patients with AEs leading to discontinuation of trial drug	4 (2.8)	4 (2.7)	2 (1.4)	10 (6.6)
Patients with serious AEs	3 (2.1)	3 (2.0)	3 (2.1)	9 (6.0)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Immediately life-threatening	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Disability/incapacitation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Requiring hospitalisation	3 (2.1)	3 (2.0)	2 (1.4)	8 (5.3)
Prolonging hospitalisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)

重複例あり
%は各治療期の患者数を分母とした
クロスオーバー試験のため計は各投与期の合計と一致しない
引用元：CTD 5.3.5.4-5_Table 12.2.1: 1

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（いずれかの治験薬投与下で基本語での発現割合 2%以上）を表 3.22: 12 に示した。発現したすべての有害事象の一覧は表 3.22: 13 に示した。

治験薬投与下（投与終了後 12 日までを含む）で発現した有害事象のうち，全体の 4%を超える患者に発現した有害事象は，COPD の増悪 15.2%（プラセボ投与時 7.0%，オロダテロール 5 µg 投与時 7.5%，オロダテロール 10 µg 投与時 4.9%，以下同順），呼吸困難 6.0%（2.1%，2.7%，1.4%），鼻咽頭炎 4.6%（2.8%，2.0%，0.7%）及び咳嗽 4.0%（1.4%，0.7%，2.1%）であった。治験薬投与下で発現した各有害事象の割合（%）とオロダテロールの用量に関連性はみられず，各治験薬投与下での発現割合の差は全体的に発現数が少ないことによると考えられた。

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

表 3.22: 12　治験薬投与期間中に認められた有害事象（いずれかの治験薬投与下で，基本語での発現割合 2%以上）（治験薬を投与した集団）

System organ class/ Preferred term	Placebo N (%)	Olodaterol 5 μg N (%)	Olodaterol 10 μg N (%)	Total N (%)
Number of subjects	143 (100.0)	147 (100.0)	143 (100.0)	151 (100.0)
Total with adverse events	38 (26.6)	49 (33.3)	42 (29.4)	79 (52.3)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）				
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	4 (2.8)	3 (2.0)	1 (0.7)	7 (4.6)
Bronchitis（気管支炎）	2 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (2.0)
Herpes zoster（帯状疱疹）	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	3 (2.0)
Respiratory tract infection bacterial（細菌性気道感染）	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (1.4)	3 (2.0)
Psychiatric disorders（精神障害）				
Insomnia（不眠症）	0 (0.0)	2 (1.4)	3 (2.1)	5 (3.3)
Nervous system disorders（神経障害）				
Headache（頭痛）	1 (0.7)	4 (2.7)	2 (1.4)	5 (3.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）				
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	10 (7.0)	11 (7.5)	7 (4.9)	23 (15.2)
Dyspnoea（呼吸困難）	3 (2.1)	4 (2.7)	2 (1.4)	9 (6.0)
Cough（咳嗽）	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (2.1)	6 (4.0)
Oropharyngeal pain（口腔咽頭痛）	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (2.1)	3 (2.0)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）				
Diarrhoea（下痢）	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (1.4)	4 (2.6)

%は各治療期の患者数を分母とした
MedDRA version 14.0
クロスオーバー試験のため計は各投与期の合計と一致しない
引用元：CTD 5.3.5.4-5_Table 12.2.2.2: 1 より作成

高度の有害事象

治験薬投与下で発現し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は全体で患者 8 名（5.3%）に発現し，プラセボ投与時に 1 名（0.7%），オロダテロール 5 μg 投与時に 4 名（2.7%）及びオロダテロール 10 μg 投与時に 3 名（2.1%）でみられた。高度の有害事象は，プラセボ投与時にみられた百日咳 1 名及びオロダテロール 5 μg 投与時にみられた感染による COPD の増悪（その後のオロダテロール 10 μg 投与でも継続）1 名を除き，いずれも重篤な有害事象として報告された。治験薬との因果関係があると判定された高度の有害事象はなかった。

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

治験薬と因果関係がある有害事象

担当医師が因果関係ありと判断した有害事象を表 3.22: 14 に示した。本治験で治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は，全体で患者 8 名に発現し，内訳はプラセボ投与時の口腔咽頭痛及び咳嗽，オロダテロール 5 μg 投与時の頻脈，咳嗽，呼吸困難及び頭痛，並びにオロダテロール 10 μg 投与時の不眠症及び夜間下肢筋痙縮であった。いずれも程度は軽度から中等度であり，消失した。オロダテロール 5 μg 投与時に中等度の頭痛を発現した 1 名の有害事象は治験薬との因果関係ありと判断され投与中止に至った。

運動耐容能測定 Visit 時に発現した有害事象

運動耐容能測定 Visit 時に発現した有害事象は 8 名（プラセボ投与時 2 名，オロダテロール 5 μg 投与時に 3 名， オロダテロール 10 μg 投与時に 4 名）にみられた。このうちオロダテロール 10 μg 投与時の 1 名に発現した心房細動は重篤な有害事象であった。その他の有害事象の内訳は，高血圧（オロダテロール 5 μg 投与時に 1 名），低血圧（オロダテロール 5 μg 投与時に 1 名），呼吸困難（各投与時に 1 名），リウマチ性多発筋痛（オロダテロール 10 μg 投与時に 1 名），リンパ球数増加（オロダテロール 10 μg 投与時に 1 名）及び好中球数減少（オロダテロール 10 μg 投与時に 1 名）であった。

i)　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

本治験では死亡例はなかった。

その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は 9 名（6.0%，各投与時 3 名）に発現し，このうち複数の患者にみられたものは 5 名に発現した COPD の増悪（プラセボ投与時 2 名，オロダテロール 5 μg 投与時 1 名，オロダテロール 10 μg 投与時 2 名）であった。重篤な有害事象はいずれも治験担当医師によって治験薬との因果関係が否定され，中止に至ったものは 3 名に発現した（COPD の増悪が 2 名［オロダテロール 5 μg 投与時及び 10 μg 投与時各 1 名］, 腓骨骨折が 1 名［オロダテロール 5 μg 投与時］）。重篤な有害事象はすべて消失した。

投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は計 10 名に発現し，プラセボ投与時に 4 名，オロダテロール 5 μg 投与時に 4 名，オロダテロール 10 μg 投与時に 2 名にみられた。これらの有害事象はオロダテロール 5 μg 投与時の頭痛を除いて，いずれも治験担当医師によって治験薬の因果関係は否定された。また，プラセボ投与時の軽度の不安及びオロダテロール 10 μg 投与時の中等度の前立腺炎を除いて，いずれの投与中止に至った有害事象も消失した。

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

他の重要な有害事象

ICH E3 の基準による「他の重要な有害事象」は 7 名に発現した。内訳は，プラセボ投与時の不安が 1 名，COPD の増悪が 2 名，便秘が 1 名，オロダテロール 5 μg 投与時の肺新生物が 1 名，頭痛が 1 名，オロダテロール 10 μg 投与時の前立腺炎が 1 名であった。いずれの患者も本有害事象により投与中止した。

ii)　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，バイタルサイン，身体的所見及び心電図のいずれにも有害事象を示唆する変化はみられなかった。

(4) まとめ

有効性の主要評価項目について，オロダテロール 5 μg 及び 10 μg の 1 日 1 回投与した際の，Day 43 の最大運動能の 75%での一定運動負荷サイクルエルゴメーター試験時の運動耐久時間で，プラセボに対し統計学的に有意な増加を示したことから，本治験の主目的は達成された。また，Day 43 の最大運動能の 75%での一定運動負荷サイクルエルゴメーター試験時の isotime での最大吸気量は増加した。また，isotime での呼吸困難感が，オロダテロール 5 μg 及び 10 μg の 1 日 1 回投与で，プラセボに対し統計的に有意な減少が示され，本試験の副次目的も達成された。主要評価項目及び重要な副次評価項目に対する効果はオロダテロール 5 μg 及び 10 μg で同程度であった。オロダテロール 5 μg 及び 10 μg 1 日 1 回投与は，全般的に安全で忍容性は良好であり，安全性の懸念はみられなかった。

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

表 3.22: 13　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.37）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	143	(100.0)	147	(100.0)	143	(100.0)	151	(100.0)
Total with adverse events	38	(26.6)	49	(33.3)	42	(29.4)	79	(52.3)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	14	(9.8)	12	(8.2)	14	(9.8)	34	(22.5)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	4	(2.8)	3	(2.0)	1	(0.7)	7	(4.6)
Bronchitis (気管支炎)	2	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(2.0)
Herpes zoster (帯状疱疹)	2	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(2.0)
Respiratory tract infection bacterial (細菌性気道感染)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.4)	3	(2.0)
Sinusitis (副鼻腔炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)	2	(1.3)
Pneumonia (肺炎)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.3)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.3)
Diverticulitis (憩室炎)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
Ear infection (耳感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Furuncle (せつ)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Gastroenteritis (胃腸炎)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
Gastroenteritis viral (ウイルス性胃腸炎)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
Gastrointestinal infection (消化管感染)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
Gingival infection (歯肉感染)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
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)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
Labyrinthitis (迷路炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Laryngitis (喉頭炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Pertussis (百日咳)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
Pharyngitis (咽頭炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Respiratory tract infection (気道感染)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
Rhinitis (鼻炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Tooth abscess (歯膿瘍)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
Tooth infection (歯感染)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
Tracheitis (気管炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Urinary tract infection (尿路感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Viral infection (ウイルス感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Viral upper respiratory tract infection (ウイルス性上気道感染)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
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	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
Lung neoplasm (肺新生物)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
Anaemia (貧血)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
Immune system disorders (免疫系障害)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.4)	3	(2.0)
Seasonal allergy (季節性アレルギー)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(1.3)
Hypersensitivity (過敏症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)

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

表 3.22: 13　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.37）（続き）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	143	(100.0)	147	(100.0)	143	(100.0)	151	(100.0)
Total with adverse events	38	(26.6)	49	(33.3)	42	(29.4)	79	(52.3)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.3)
Decreased appetite (食欲減退)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
Gout (痛風)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
Psychiatric disorders (精神障害)	1	(0.7)	2	(1.4)	3	(2.1)	6	(4.0)
Insomnia (不眠症)	0	(0.0)	2	(1.4)	3	(2.1)	5	(3.3)
Anxiety (不安)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
Nervous system disorders (神経系障害)	3	(2.1)	4	(2.7)	4	(2.8)	9	(6.0)
Headache (頭痛)	1	(0.7)	4	(2.7)	2	(1.4)	5	(3.3)
Sciatica (坐骨神経痛)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)
Burning sensation (灼熱感)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Dizziness (浮動性めまい)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Presyncope (失神寸前の状態)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Eye disorders (眼障害)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
Eye pain (眼痛)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	2	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(2.0)
Ear pain (耳痛)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.3)
Vertigo (回転性めまい)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
Cardiac disorders (心臓障害)	2	(1.4)	2	(1.4)	2	(1.4)	4	(2.6)
Atrial fibrillation (心房細動)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Coronary artery occlusion (冠動脈閉塞)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
Palpitations (動悸)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)
Tachycardia (頻脈)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
Vascular disorders (血管障害)	0	(0.0)	2	(1.4)	1	(0.7)	3	(2.0)
Hypotension (低血圧)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(1.3)
Hypertension (高血圧)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器，胸郭および縦隔障害)	15	(10.5)	18	(12.2)	16	(11.2)	37	(24.5)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	10	(7.0)	11	(7.5)	7	(4.9)	23	(15.2)
Dyspnoea (呼吸困難)	3	(2.1)	4	(2.7)	2	(1.4)	9	(6.0)
Cough (咳嗽)	2	(1.4)	1	(0.7)	3	(2.1)	6	(4.0)
Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛)	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(2.1)	3	(2.0)
Haemoptysis (喀血)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Increased bronchial secretion (気管支分泌増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Nasal congestion (鼻閉)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Nocturnal dyspnoea (夜間呼吸困難)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
Sinus congestion (副鼻腔うっ血)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
Sputum discoloured (変色痰)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Throat irritation (咽喉刺激感)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
Wheezing (喘鳴)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)

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

表 3.22: 13　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.37）（続き）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	143	(100.0)	147	(100.0)	143	(100.0)	151	(100.0)
Total with adverse events	38	(26.6)	49	(33.3)	42	(29.4)	79	(52.3)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	2	(1.4)	5	(3.4)	3	(2.1)	8	(5.3)
Diarrhoea (下痢)	0	(0.0)	2	(1.4)	2	(1.4)	4	(2.6)
Gastrooesophageal reflux disease (胃食道逆流性疾患)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.3)
Toothache (歯痛)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(1.3)
Constipation (便秘)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
Dry mouth (口内乾燥)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
Salivary hypersecretion (流涎過多)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(1.3)
Erythema (紅斑)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Psoriasis (乾癬)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	4	(2.8)	8	(5.4)	8	(5.6)	18	(11.9)
Back pain (背部痛)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(1.3)
Intervertebral disc protrusion (椎間板突出)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.3)
Muscle spasms (筋痙縮)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(1.3)
Musculoskeletal chest pain (筋骨格系胸痛)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(1.3)
Myalgia (筋肉痛)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.3)
Osteoarthritis (変形性関節症)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(1.3)
Arthritis (関節炎)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
Bursitis (滑液包炎)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
Musculoskeletal pain (筋骨格痛)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)
Osteoporosis (骨粗鬆症)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
Pain in extremity (四肢痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Plantar fasciitis (足底筋膜炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Polymyalgia rheumatica (リウマチ性多発筋痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
Diabetic nephropathy (糖尿病性腎症)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
Glomerulonephritis membranoproliferative (膜性増殖性糸球体腎炎)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
Renal failure (腎不全)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Prostatitis (前立腺炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	2	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(2.0)
Chest discomfort (胸部不快感)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(1.3)
Fatigue (疲労)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
Investigations (臨床検査)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)	2	(1.3)
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)	1	(0.7)	1	(0.7)

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

表 3.22: 13　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.37）（続き）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	143	(100.0)	147	(100.0)	143	(100.0)	151	(100.0)
Total with adverse events	38	(26.6)	49	(33.3)	42	(29.4)	79	(52.3)
Lymphocyte count increased (リンパ球数増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Neutrophil count decreased (好中球数減少)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害，中毒および処置合併症)	1	(0.7)	4	(2.7)	4	(2.8)	9	(6.0)
Joint sprain (関節捻挫)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(1.3)
Animal bite (動物咬傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Chillblains (凍瘡)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
Contusion (挫傷)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
Fibula fracture (腓骨骨折)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
Muscle injury (筋損傷)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
Muscle strain (肉離れ)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Splinter (表在性異物)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Surgical and medical procedures (外科および内科処置)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
Tooth extraction (抜歯)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)

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 3.22: 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 1222.37）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	143	(100.0)	147	(100.0)	143	(100.0)	151	(100.0)
Total with related adverse events	2	(1.4)	4	(2.7)	2	(1.4)	8	(5.3)
Psychiatric disorders (精神障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Insomnia (不眠症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Nervous system disorders (神経系障害)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
Headache (頭痛)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
Cardiac disorders (心臓障害)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
Tachycardia (頻脈)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器，胸郭および縦隔障害)	2	(1.4)	2	(1.4)	0	(0.0)	4	(2.6)
Cough (咳嗽)	2	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(2.0)
Dyspnoea (呼吸困難)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Muscle spasms (筋痙縮)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)

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

3.23　その他の臨床試験報告書　試験 1222.38

Randomised, double-blind, placebo-controlled, 3-way cross-over study to determine the effect of 6 weeks 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 on exercise endurance time during constant work rate cycle ergometry in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)［CTD 5.3.5.4-6_試験 1222.38］

1)　試験方法

試験方法の概略を表 3.23: 1 に示した。

表 3.23: 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，投与 6 週後の一定運動負荷での運動耐容能に対するオロダテロールの効果をプラセボと比較することである。 副次目的は，COPD 患者を対象に，最大吸気量（IC）の測定値に基づく一定運動負荷時の肺過膨張及び一定運動負荷時の呼吸困難感に対するオロダテロールの効果をプラセボと比較することである。呼吸困難感は Borg Category-Ratio Scale を用いて患者自身が評価した。
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，3 期クロスオーバー試験
対象	試験 1222.37 と同じ［CTD 2.7.6.3.22_表 3.22:1］
治験薬	試験 1222.37 と同じ［CTD 2.7.6.3.22_表 3.22:1］
症例数	計画時：150 名 登録：157 名 ・オロダテロール 5 µg 組入れ：150 名，治験薬投与：150 名，主要評価項目解析症例：141 名 ・オロダテロール 10 µg 組入れ：147 名，治験薬投与：147 名，主要評価項目解析症例：140 名 ・プラセボ 組入れ：149 名，治験薬投与：149 名，主要評価項目解析症例：146 名
投与方法 投与期間	試験 1222.37 と同じ［CTD 2.7.6.3.22_表 3.22:1］
観察項目 観察時期	試験 1222.37 と同じ［CTD 2.7.6.3.22_表 3.22:1］
評価項目 評価基準	試験 1222.37 と同じ［CTD 2.7.6.3.22_表 3.22:1］
解析方法	試験 1222.37 と同じ［CTD 2.7.6.3.22_表 3.22:1］
症例数の設定根拠	試験 1222.37 と同じ［CTD 2.7.6.3.22_表 3.22:1］
治験調整医師	[redacted]
治験実施施設	オーストリア，ベルギー，カナダ，ドイツ及びロシアの計 19 施設
治験実施期間	2010 年 1 月 27 日～2011 年 4 月 5 日

2)　試験結果

(1)　治験対象

a)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 3.23: 2 に示した。本試験は 5 カ国（オーストリア，ベルギー，カナダ，ドイツ及びロシア）の計 19 施設で実施した。計 204 名から同意を得て，157 名に治験薬をランダム化割付けし，全員が少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた。投与期 3 期のすべてを完了した患者は

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

133 名であった。プラセボ投与時に 3 名（2.01%），オロダテロール 5 μg 投与時に 8 名（5.33%），オロダテロール 10 μg 投与時に 5 名（3.40%）が有害事象のため投与中止した。

表 3.23: 2　　被験者の内訳

	Placebo N (%)	Olodaterol 5 μg N (%)	Olodaterol 10 μg N (%)	Total N (%)
Enrolled				204
Not entered/randomsed				47
Entered/randomised				157
Not treated				0
Treated	149(100.00)	150(100.00)	147(100.00)	157(100.00)
Did not prematurely discontinue trial medication	144(96.64)	142(94.67)	138(93.88)	133(84.71) [a)]
Prematurely discontinued trial medication	5(3.36)	8(5.33)	9(6.12)	
Adverse event	3(2.01)	8(5.33)	5(3.40)	
AE study disease worsening	1(0.67)	1(0.67)	2(1.36)	
AE-other disease worsening	1(0.67)	2(1.33)	0(0.00)	
AE other	1(0.67)	5(3.33)	3(2.04)	
Non-compliant with protocol	1(0.67)	0(0.00)	1(0.68)	
Lost to follow-up	1(0.67)	0(0.00)	0(0.00)	
Consent withdrawn	0(0.00)	0(0.00)	1(0.68)	
Other	0(0.00)	0(0.00)	2(1.36)	

a) Total : 投与中止せずすべての治験薬投与期を完了した患者
引用元：CTD 5.3.5.4-6_Table 10.1: 1

b)　治験実施計画書からの逸脱

患者 22 名（14.0%）に有効性又は安全性評価に影響する治験実施計画書からの重大な逸脱があった。有効性評価に影響すると考えられた治験実施計画書からの重大な逸脱は，併用禁止薬の使用が 5 名，選択基準からの逸脱が 3 名，主要評価項目の規定時間外測定が 3 名，治験薬投与の規定時間外吸入が 3 名及び治験薬の吸入が 1 日 1 噴霧のみ（有効性不遵守）の 1 名であった。また，有効性及び安全性評価に影響すると考えられた治験実施計画書からの重大な逸脱は，スクリーニング開始前 1 カ月以内に他の治験薬の投与を受けていた 1 名であった。安全性の評価のみに影響すると考えられた重大な逸脱は，計画より極めて長い投与期間（64 日超）の 7 名，ウォッシュアウト期に治験薬投与継続があった 1 名であった。

c)　解析対象集団

安全性評価の対象集団は治験薬を投与した集団（157 名）とした。有効性評価の対象集団は，ベースライン又は主要評価項目のデータが得られなかった 3 名（1.9%）を除く最大の解析対象集団（Full analysis set［FAS］）の 154 名とした。治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）には有効性に影響すると考えられた 18 名を除く 139 名を含めた。

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

薬理遺伝学対象集団には同意の得られた 94 名（59.9%）を含めた。

d)　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 3.23: 3 に示した。本治験に組み入れられた患者の年齢は平均 60.6 歳で，73.9%が男性であった。2 名を除く全患者が白人であった。全患者が現喫煙者（41.4%）又は元喫煙者（58.6%）であり，喫煙歴の平均は 50.0 pack-years であった。COPD の診断から治験登録までの平均期間は 7.1 年で，67.5%の患者が罹病期間 1 年以上 10 年未満であった。

表 3.23: 3　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（治験薬を投与した集団）

	Total
Number of patients	157
性別 [N (%)]	
N	157
男性	116 (73.9)
女性	41 (26.1)
年齢	
N	157
平均値（SD）	60.6 (7.7)
最小値	41
中央値	61
最大値	75
人種 [N (%)]	
N	157
白人	155 (98.7)
アメリカ・インディアン／アラスカ原住民	2 (1.3)
身長[cm]	
N	156
平均値（SD）	171.6 (8.7)
最小値	151
中央値	172
最大値	203
体重[kg]	
N	155
平均値（SD）	79.7 (16.5)
最小値	50
中央値	79
最大値	155

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

表 3.23: 3　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（治験薬を投与した集団）（続き）

	Total
BMI [Kg/m^2]	
N	154
平均値（SD）	27.1 (5.1)
最小値	17
中央値	26
最大値	50
飲酒歴 [N (%)]	
N	157
非飲酒者	62 (39.5)
飲酒者 – 治験実施に影響なし	95 (60.5)
喫煙歴 [N (%)]	
N	157
元喫煙者	92 (58.6)
現喫煙者	65 (41.4)
喫煙歴 - pack years	
N	155
平均値（SD）	50.0 (29.0)
最小値	11
中央値	45
最大値	188
罹病期間 [年]	
N	156
平均値（SD）	7.1 (4.8)
最小値	0.2
中央値	6.0
最大値	30.0
罹病期間 [N (%)]	
N	157 (100.0)
1 年未満	5 (3.2)
1 年～10 年未満	106 (67.5)
10 年～20 年未満	42 (26.8)
20 年以上	3 (1.9)
不明	1 (0.6)

引用元：CTD 5.3.5.4-6_Table 11.2: 1-2 より作成

スクリーニング時の気管支拡張薬投与前後の肺機能検査値をそれぞれ表 3.23: 4 及び表 3.23: 5 に示した。

スクリーニング時の気管支拡張薬投与前の FEV_1 の平均値は 1.56 L（予測値の 51.6%）で，FEV_1/FVC の平均値は 48.7%であった。

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

表 3.23: 4　　スクリーニング時の肺機能検査値（気管支拡張薬投与前，治験薬を投与した集団）

	Total
Number of patients	157
FEV_1 [L][a)]	
Mean (SD)	1.558 (0.534)
Predicted normal FEV_1 [L] - ECSC	
Mean (SD)	3.013 (0.550)
% predicted normal FEV_1 – ECSC	
Mean (SD)	51.641 (14.166)
FVC [L]	
Mean (SD)	3.216 (0.856)
FEV_1/FVC [%]	
Mean (SD)	48.734 (11.655)

a) サルブタモール 400 µg 吸入前
ECSC : European Coal and Steel Community
引用元：CTD 5.3.5.4-6_Table 11.2.1: 1

スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の FEV_1 の平均値は 1.70 L（予測値の 56.1%）で，気管支拡張薬投与前の FEV_1 からの平均増加量は 0.137 L（10.9%）であった。多くの患者が GOLD II（FEV_1 が予測値の 50%以上 80%未満）又は GOLD III（FEV_1 が予測値の 30%以上 50%未満）であり（それぞれ 70.7%, 26.1%），GOLD IV（FEV_1 が予測値の 30%未満）の患者は少数であった（2.5%）。

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

表 3.23: 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)]，治験薬を投与した集団）

	Total Post-bronchodilator
Number of patients	157
FEV_1 [L]	
N	157
Mean (SD)	1.695 (0.532)
% predicted normal FEV_1 - ECSC	
N	157
Mean (SD)	56.137 (13.121)
GOLD Stage [N(%)]	
GOLD I: ≥80%	1 (0.6)
GOLD II: 50 to <80%	111 (70.7)
GOLD III: 30 to <50%	41 (26.1)
GOLD IV: <30%	4 (2.5)
FEV_1 [L] change from pre-bronchodilator	
N	157
Mean (SD)	0.137 (0.192)
FEV_1 [% change from pre-bronchodilator]	
N	157
Mean (SD)	10.852 (14.268)
FVC [L]	
N	157
Mean (SD)	3.448 (0.888)
FEV_1/FVC [%]	
N	157
Mean (SD)	49.748(11.181)

a) サルブタモール 400 µg 吸入 10～15 分後
引用元：CTD 5.3.5.4-6_Table 11.2.1: 2

e)　ベースラインの運動特性

ベースラインの一定運動負荷サイクルエルゴメーター試験の結果を表 3.23: 6 に要約した。

ベースラインの平均運動耐久時間は 415.47 秒（6 分 54 秒）であった。運動中止の理由の大半は呼吸に関する症状であった。患者の 52.9%が呼吸困難感を，26.8%の患者が呼吸困難感及び下肢疲労感を，17.2%の患者が下肢疲労感を訴えた。ベースラインの最大吸気量（IC）の平均値は安静時（2.37 L）に対し運動後に約 10.4%（2.13 L）減少し，運動時の肺過膨張が示唆された。

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

表 3.23: 6　　ベースラインの運動特性（治験薬を投与した集団）

	Total
Number of patients	157
Baseline endurance time	
N	154
Mean	415.47
SD	215.31
Baseline locus of symptom limitation [N (%)]	
N	157
Breathing discomfort	83 (52.9)
Leg discomfort	27 (17.2)
Leg/breath discomfort	42 (26.8)
None	5 (3.2)
Baseline IC (L) at rest	
N	154
Mean	2.37
SD	0.70
Baseline IC (L) at end-of-exercise	
N	154
Mean	2.13
SD	0.70

SD: standard deviation; IC: inspiratory capacity
引用元：CTD 5.3.5.4-6_Table 11.2.2: 1

ベースラインで測定した体プレチスモグラフィー（body box）のパラメーターを表 3.23: 7 に示した。

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

表 3.23: 7　　ベースラインのプレチスモグラフィーデータ（治験薬を投与した集団）

	Total
Number of patients	157
FRC (L)	
N	156
Mean	4.83
SD	1.29
IC (L)	
N	157
Mean	2.50
SD	0.77
[a)]TLC (L)	
N	157
Mean	7.31
SD	1.52

SD: standard deviation; FRC: functional residual capacity; IC: inspiratory capacity; TLC: total lung capacity.
a) TLC : FRC + IC
引用元：CTD 5.3.5.4-6_Table 11.2.2: 2

f)　服薬遵守率

治験薬の服薬率は, 98.6%～99.25%と全般的に非常に高く, 各投与期の平均値は同程度であった。

(2) 有効性

a)　主要評価項目

治験薬投与 6 週後の運動耐久時間の調整平均値及びプラセボとの差を表 3.23: 8 に示した。

最大運動能の 75%での一定運動負荷サイクルエルゴメーター試験で，ベースラインでの症候限界までの運動耐久時間の幾何平均値は 374 秒（6 分 14 秒）であった。投与 6 週後の運動耐久時間はプラセボ投与時に 354 秒，オロダテロール 5 μg 投与時に 396 秒，オロダテロール 10 μg 投与時に 391 秒であり, プラセボと比較してオロダテロール 5 μg で 11.8%(95%信頼区間:4.3%～19.9%), オロダテロール 10 μg で 10.5%（95%信頼区間：3.0%～18.4%）の改善がみられ，いずれも統計学的に有意な差であった(p≤0.0052)。投与 6 週後の運動耐久時間に対する効果でオロダテロール 5 μg 及び 10 μg に有意な差はなかった。

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

表 3.23: 8　　オロダテロール投与 6 週後の運動耐久時間（秒）の調整平均値（SE）（log_{10} 変換に基づく）及びプラセボとの差（FAS）

			Ratio to Placebo		
Treatment	N	Treatment mean (SE)	Mean (SE)	P-value	95% CI
Placebo	146	354.33 (12.069)			
Olodaterol 5 µg	141	396.31 (13.680)	1.118 (0.040)	0.0018	(1.043, 1.199)
Olodaterol 10 µg	140	391.45 (13.566)	1.105 (0.039)	0.0052	(1.030, 1.184)

SE : standard error; CI : confidence interval
Log_{10} データを用いた混合効果反復測定モデルに基づく。モデルには固定効果として，投与群，投与期及びベースライン運動耐久時間を，変量効果として患者を含む。分散共分散構造として compound symmetry を用いた。
平均値及び信頼区間はモデルで用いた対数スケールデータに基づいて逆変換した。
ベースラインの幾何平均値（SE）：373.9 (13.45)
引用元：CTD 5.3.5.4-6_Table 11.4.1.1: 1

b)　重要な副次評価項目

Isotime での最大吸気量（IC）

治験薬投与 6 週後の isotime（一定運動負荷での運動耐久時間 ）での運動時の IC の調整平均値及びプラセボとの差を表 3.23: 9 に示した。

投与 6 週後の isotime での IC の調整平均値はオロダテロール 5 µg 及び 10 µg 投与でプラセボより増加し，調整平均値のプラセボとの差はそれぞれ 0.084 L（p=0.0155）及び 0.166 L（p<0.0001）で，いずれも統計学的に有意な差であった。また，オロダテロール 5 µg 及び 10 µg 投与ともプラセボより運動前の IC の調整平均値（p<0.0001）及び運動終了時の IC の調整平均値（p≤0.0245）を増加させた。isotime 及び運動終了時の IC では，オロダテロール 10 µg 投与時に 5 µg 投与に対し統計学的に有意な増加がみられた。一方，運動前での IC でオロダテロールの 2 用量間に有意な差はなかった。

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

表 3.23: 9　オロダテロール投与 6 週後の isotime での IC（L）の調整平均値（SE）及びプラセボとの差（FAS）

					Difference to Placebo		
Time point	Treatment	N	Time [mm:s]	Treatment mean (SE)	Mean (SE)	P-value	95% CI
Pre-exercise							
	Placebo	146	00:00	2.273 (0.036)			
	Olodaterol 5 µg	141	00:00	2.437 (0.036)	0.164 (0.036)	<.0001	(0.094, 0.234)
	Olodaterol 10 µg	138	00:00	2.468 (0.037)	0.195 (0.036)	<.0001	(0.125, 0.265)
Isotime							
	Placebo	146	05:29	2.162 (0.039)			
	Olodaterol 5 µg	141	05:25	2.246 (0.039)	0.084 (0.035)	0.0155	(0.016, 0.152)
	Olodaterol 10 µg	139	05:22	2.328 (0.039)	0.166 (0.034)	<.0001	(0.098, 0.234)
End-exercise							
	Placebo	146	06:51	2.158 (0.039)			
	Olodaterol 5 µg	141	07:52	2.236 (0.040)	0.078 (0.034)	0.0245	(0.010, 0.146)
	Olodaterol 10 µg	139	07:23	2.330 (0.040)	0.172 (0.034)	<.0001	(0.105, 0.240)

SE : standard error; CI : confidence interval
混合効果反復測定モデルに基づく。モデルには固定効果として，投与群，投与期及びベースライン運動耐久時間を，変量効果として患者を含む。分散共分散構造として compound symmetry を用いた。
運動前ベースライン平均値（SE）= 2.374 (0.057)
運動終了時ベースライン平均値（SE）= 2.125 (0.057)
欠測値の補完解析
引用元：CTD 5.3.5.4-6_Table 11.4.1.2.1: 1

Isotime での呼吸困難感（Borg Category-Ratio Scale）

治験薬投与 6 週後の運動時の呼吸困難感の調整平均値及びプラセボとの差を表 3.23: 10 に示した。

治験薬投与 6 週後の運動時の isotime の呼吸困難感でのオロダテロール 5 µg 及び 10 µg とプラセボとの差は，それぞれ-0.336（p=0.1176）及び-0.066（p=0.7591）であり，いずれも統計学的に有意な差はなかった。運動終了時のオロダテロール 5 µg 及び 10 µg とプラセボとの差は，それぞれ 0.091（p=0.5313）及び 0.341（p=0.0198）であり，オロダテロール 10 µg とプラセボとの差のみが統計学的に有意であった。呼吸困難感に対する効果でオロダテロールの 2 用量間に有意な差はなかった。

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

表 3.23: 10　　オロダテロール投与 6 週後の運動時の呼吸困難感（Borg Category-Ratio Scale）の調整平均値（SE）及びプラセボとの差（FAS）

					Difference to Placebo		
Time point	Treatment	N	Time [mm:ss]	Treatment mean (SE)	Mean (SE)	P-value	95% CI
Pre-exercise							
	Placebo	146	00:00	0.389 (0.062)			
	Olodaterol 5 µg	141	00:00	0.315 (0.063)	-0.074 (0.070)	0.2897	(-0.211, 0.063)
	Olodaterol 10 µg	140	00:00	0.364 (0.064)	-0.025 (0.069)	0.7199	(-0.162, 0.112)
Isotime							
	Placebo	146	05:29	5.585 (0.177)			
	Olodaterol 5 µg	141	05:25	5.250 (0.180)	-0.336 (0.214)	0.1176	(-0.757, 0.085)
	Olodaterol 10 µg	140	05:22	5.520 (0.181)	-0.066 (0.214)	0.7591	(-0.486, 0.355)
End-exercise							
	Placebo	146	06:51	7.010 (0.129)			
	Olodaterol 5 µg	141	07:52	7.101 (0.131)	0.091 (0.146)	0.5313	(-0.196, 0.379)
	Olodaterol 10 µg	140	07:22	7.351 (0.132)	0.341 (0.146)	0.0198	(0.055, 0.628)

SE : standard error; CI : confidence interval
混合効果反復測定モデルに基づく。モデルには固定効果として，投与群，投与期及びベースライン運動耐久時間を，変量効果として患者を含む。分散共分散構造として compound symmetry を用いた。
欠測値の補完解析
引用元：CTD 5.3.5.4-6_Table 11.4.1.2.2: 1

c)　その他の副次評価項目

プレチスモグラフィー

投与 6 週後の機能的残気量（FRC）では，オロダテロール 10 µg で投与 30 分前にプラセボに対し統計学的に有意な低下が示された（-0.120 L; p=0.0246）。オロダテロール 5 µg とプラセボとの間には統計学的に有意な差はなかった。また投与 1 時間後にはオロダテロール 5 µg（p<0.0001）及びオロダテロール 10 µg（p=0.0005）ともプラセボに対し統計学的に有意な低下を示した。

投与 6 週後の IC では，オロダテロール 5 µg 及び 10 µg とも投与 30 分前及び投与 1 時間後にプラセボに対し統計学的に有意な増加を示した（p≤0.0002）。

投与 6 週後の全肺気量（TLC）では投与 30 分前，投与 1 時間後とも，オロダテロール 5 µg 及び 10 µg でプラセボに対し有意な差は示されなかった。

スパイロメーター

投与 6 週後の FEV_1，FVC 及び PEF では，オロダテロール 5 µg 及び 10 µg とも投与 30 分前及び投与 1 時間後にプラセボに対し統計学的に有意な増加を示した。

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

d)　その他の運動データ

運動時の下肢疲労感

Borg scale に基づく投与 6 週後の下肢疲労感では, isotime（p=0.0412）及び運動終了時（p=0.0004）の下肢疲労感の調整平均値がオロダテロール 10 μg 投与で統計学的に有意に増加した。その他の時点（運動前，isotime 及び運動終了時）での評価では，オロダテロール 5 μg 及び 10 μg ともプラセボに対し統計学的な有意な差を示さなかった。

運動時の症候限界部位

投与 6 週後の症候限界部位がベースラインの「呼吸」から「呼吸及び下肢」に変化した患者数は，オロダテロール 5 μg 及び 10 μg で有意であった。

(3) 安全性

a)　曝露状況

各投与期の平均曝露期間は同程度であった（プラセボ投与期の 44.9 日間～オロダテロール 5 μg 投与期の 45.8 日間）。大半の患者（96.8%）で投与期間が 43 日間超であった。

b)　有害事象

有害事象の概略

有害事象の概略を表 3.23: 11 に示した。本治験期間中に有害事象を発現した患者は 73 名（46.5%）であった。有害事象が発現した患者の割合（%）は，各投与期で同程度であった（プラセボ投与時 22.8%，オロダテロール 5 μg 投与時 28.0%，オロダテロール 10 μg 投与時 21.1%）。有害事象及び重篤な有害事象などの発現に，オロダテロールの用量との関連性はみられなかった。

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

表 3.23: 11　　有害事象の概略（治験薬を投与した集団）

	Placebo N (%)	Olodaterol 5 µg N (%)	Olodaterol 10 µg N(%)	Total N(%)
Number of patients	149 (100.0)	150 (100.0)	147 (100.0)	157 (100.0)
Patients with any AE	34 (22.8)	42 (28.0)	31 (21.1)	73 (46.5)
Patients with severe AEs	1 (0.7)	6 (4.0)	5 (3.4)	12 (7.6)
Patients with investigator defined drug-related AEs	3 (2.0)	2 (1.3)	2 (1.4)	6 (3.8)
Patients with other significant AEs (according to ICH E3)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.6)
Patients with AEs leading to discontinuation of trial drug	1 (0.7)	2 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.9)
Patients with serious AEs	3 (2.0)	8 (5.3)	3 (2.0)	14 (8.9)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
Immediately life-threatening	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
Disability/incapacitation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Requiring hospitalisation	3 (2.0)	7 (4.7)	2 (1.4)	12 (7.6)
Prolonging hospitalisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.6)

重複例あり
%は各治療期の患者数を分母とした
クロスオーバー試験のため計は各投与期の合計と合致しない
引用元：CTD 5.3.5.4-6_Table 12.2.1: 1

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（いずれかの治験薬の投与下で基本語での発現割合 2%以上）を表 3.23: 12 に示した。発現したすべての有害事象の一覧は表 3.23: 13 に示した。

治験薬投与下（投与終了後 12 日までを含む）で発現した有害事象のうち，全体の 5%を超える患者に発現した有害事象は，COPD の増悪 12.7%（プラセボ投与時 6.7%，オロダテロール 5 µg 投与時 6.0%，オロダテロール 10 µg 投与時 2.7%，以下同順）及び鼻咽頭炎 7.6%（2.0%，1.3%，4.8%）であった。治験薬投与下で発現した各有害事象の割合（%）とオロダテロールの用量に関連性はみられず，各治験薬投与下での発現割合の差は全体的に発現数が少ないことによると考えられた。

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

表 3.23: 12　治験薬投与期間中に認められた有害事象（いずれかの治験薬投与下で，基本語での発現割合 2%以上）（治験薬を投与した集団）

System organ class/ Preferred term	Placebo N (%)	Olodaterol 5 µg N (%)	Olodaterol 10 µg N (%)	Total[a)] N (%)
Number of subjects	149 (100.0)	150 (100.0)	147 (100.0)	157 (100.0)
Total with adverse events	34 (22.8)	42 (28.0)	31 (21.1)	73 (46.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	16 (10.7)	12 (8.0)	7 (4.8)	32 (20.4)
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	10 (6.7)	9 (6.0)	4 (2.7)	21 (12.7)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	7 (4.7)	7 (4.7)	12 (8.2)	24 (15.3)
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	3 (2.0)	2 (1.3)	7 (4.8)	12 (7.6)
Bronchitis（気管支炎）	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.7)	4 (2.5)

a) クロスオーバー試験のため計は各投与期の合計と一致しない
MedDRA version 13.1
引用元：CTD 5.3.5.4-6_Table 12.2.2.2: 1 より作成

高度の有害事象

治験薬投与下で発現し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は全体で患者の 7.6%に発現した（プラセボ投与時 0.7%，オロダテロール 5 µg 投与時 4.0%，オロダテロール 10 µg 投与時 3.4%）。

治験薬と因果関係がある有害事象

担当医師が因果関係ありと判断した有害事象を表 3.23: 14 に示した。本治験で治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は，全体で患者 6 名に発現し，内訳はプラセボ投与時の COPD の増悪 1 名，便秘 1 名及び状態悪化 1 名，オロダテロール 5 µg 投与時の心房細動 1 名及び筋痙縮 1 名，並びにオロダテロール 10 µg 投与時の耳鳴 1 名及び筋痙縮 1 名であった。オロダテロール 5 µg 投与時の中等度の心房細動を除いていずれも程度は軽度であり，投与中止に至るものはなかった。オロダテロール 5 µg 投与時の心房細動は投与中止に至り，重篤な有害事象として報告された。

運動耐容能測定 Visit 時に発現した有害事象

運動 Visit 時に発現した有害事象は 18 名（プラセボ投与時 6 名［4.0%］，オロダテロール 5 µg 投与時に 7 名［4.7%］，オロダテロール 10 µg 投与時に 6 名［4.1%］）にみられた。多くみられたものは COPD の増悪（プラセボ投与時 1 名及びオロダテロール 10 µg 投与時 1 名）及び水疱（オロダテロール 5 µg 投与時 2 名）であった。その他の運動 Visit 時の有害事象は各 1 名にみられた。

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

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

死亡

オロダテロール 10 μg 投与時に 1 名の患者が死亡した。治験担当医師は死亡告知から患者の死亡を知り，患者のかかりつけ医に確認した。検死は実施されず，治験実施医療機関及び治験依頼者は本件に関する情報収集に努めた。本件は治験担当医師によって治験薬との因果関係を否定された。

スクリーニング時にもう 1 名の死亡があった。この患者は不適格であったためランダム割付けされなかった。

その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は 14 名（8.9%，プラセボ投与時 3 名，オロダテロール 5 μg 投与時 8 名，オロダテロール 10 μg 投与時 3 名）に発現し，このうち複数の患者にみられたものは 2 名に発現した COPD の増悪であった。重篤な有害事象は，オロダテロール 5 μg 投与時の心房細動を除いていずれも治験担当医師によって治験薬との因果関係が否定され，オロダテロール 10 μg 投与時の死亡例を除いてすべて消失した。

投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は 3 名に発現した。内訳は，プラセボ投与時に重篤で高度な COPD の増悪を発現し投与期間終了後に治験中止した 1 名，オロダテロール 5 μg 投与時に中等度の COPD の増悪を発現した 1 名，オロダテロール 5 μg 投与時に中等度の心房細動を発現した 1 名であった。心房細動のみが治験担当医師によって治験薬の因果関係ありと判断された。

他の重要な有害事象

ICH E3 の基準による「他の重要な有害事象」はオロダテロール 5 μg 投与時に COPD の増悪を発現した 1 名にみられた。

d)　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，バイタルサイン，身体的所見及び心電図のいずれにも有害事象を示唆する変化はみられなかった。

(4) まとめ

有効性の主要評価項目について，オロダテロール 5 μg 及び 10 μg の 1 日 1 回投与した際の，Day 43 の最大運動能の 75%での一定運動負荷サイクルエルゴメーター試験時の運動耐久時間で，プラセボに対し統計学的に有意な増加を示したことから，本治験の主目的は達成された。また，Day 43 の最大運動能の 75%での一定運動負荷サイクルエルゴメーター試験時の isotime での IC が，オロダテロール 5 μg 及びオロダテロール 10 μg の 1 日 1 回投与で，プラセボに対する統計的に有意増

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

加が示されたことから，本試験の副次目的の一つも達成された。もう一つの副次目的であった Day 43 の最大運動能の 75%での一定運動負荷サイクルエルゴメーター試験時の isotime の呼吸困難感は，オロダテロール投与でプラセボに対し統計的に有意な減少を示さなかったため未達であった。主要評価項目でオロダテロール 5 μg 及びオロダテロール 10 μg とも同程度であった。オロダテロール 5 μg 及びオロダテロール 10 μg の 1 日 1 回投与は，全般的に安全で忍容性は良好であり，安全性の懸念はみられなかった。

表 3.23: 13　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.38）

	Placebo		Olo 5 μg		Olo 10 μg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	149	(100.0)	150	(100.0)	147	(100.0)	157	(100.0)
Total with adverse events	34	(22.8)	42	(28.0)	31	(21.1)	73	(46.5)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	7	(4.7)	7	(4.7)	12	(8.2)	24	(15.3)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	3	(2.0)	2	(1.3)	7	(4.8)	12	(7.6)
Bronchitis (気管支炎)	1	(0.7)	2	(1.3)	1	(0.7)	4	(2.5)
Pneumonia (肺炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)	2	(1.3)
Urinary tract infection (尿路感染)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.3)
Erysipelas (丹毒)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.6)
Gastroenteritis (胃腸炎)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Localised infection (限局性感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.6)
Lower respiratory tract infection (下気道感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.6)
Onychomycosis (爪真菌症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.6)
Pyelonephritis (腎盂腎炎)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.6)
Rhinitis (鼻炎)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	1	(0.7)	2	(1.3)	0	(0.0)	3	(1.9)
Prostate cancer (前立腺癌)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.6)
Skin papilloma (皮膚乳頭腫)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.6)
Squamous cell carcinoma (扁平上皮癌)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.6)
Lymphadenitis (リンパ節炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.6)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.6)
Gout (痛風)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.6)
Psychiatric disorders (精神障害)	0	(0.0)	2	(1.3)	1	(0.7)	3	(1.9)
Sleep disorder (睡眠障害)	0	(0.0)	2	(1.3)	1	(0.7)	3	(1.9)
Depressed mood (抑うつ気分)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.6)
Nervous system disorders (神経系障害)	0	(0.0)	4	(2.7)	2	(1.4)	5	(3.2)
Headache (頭痛)	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(1.4)	3	(1.9)
Cerebrovascular accident (脳血管発作)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.6)
Drop attacks (転倒発作)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.6)
Paraesthesia (錯感覚)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.6)

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

表 3.23: 13　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.38）（続き）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	149	(100.0)	150	(100.0)	147	(100.0)	157	(100.0)
Total with adverse events	34	(22.8)	42	(28.0)	31	(21.1)	73	(46.5)
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	2	(1.3)	0	(0.0)	2	(1.4)	4	(2.5)
Vertigo (回転性めまい)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(1.3)
Ear pain (耳痛)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Hypoacusis (聴力低下)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.6)
Tinnitus (耳鳴)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.6)
Cardiac disorders (心臓障害)	2	(1.3)	4	(2.7)	1	(0.7)	6	(3.8)
Extrasystoles (期外収縮)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)	2	(1.3)
Angina pectoris (狭心症)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Aortic valve sclerosis (大動脈弁硬化症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.6)
Atrial fibrillation (心房細動)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.6)
Coronary artery disease (冠動脈疾患)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.6)
Vascular disorders (血管障害)	2	(1.3)	0	(0.0)	2	(1.4)	4	(2.5)
Circulatory collapse (循環虚脱)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Hypertension (高血圧)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.6)
Phlebitis (静脈炎)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Venous thrombosis limb (四肢静脈血栓症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器，胸郭および縦隔障害)	16	(10.7)	12	(8.0)	7	(4.8)	32	(20.4)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	10	(6.7)	9	(6.0)	4	(2.7)	20	(12.7)
Cough (咳嗽)	2	(1.3)	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.9)
Dyspnoea (呼吸困難)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(1.4)	3	(1.9)
Productive cough (湿性咳嗽)	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)
Foreign body aspiration (異物誤嚥)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Nasal congestion (鼻閉)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.6)
Respiratory disorder (呼吸障害)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.6)
Sinus congestion (副鼻腔うっ血)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.6)
Sneezing (くしゃみ)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Upper respiratory tract congestion (上気道うっ血)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.6)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	3	(2.0)	3	(2.0)	1	(0.7)	7	(4.5)
Toothache (歯痛)	2	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(1.9)
Constipation (便秘)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.3)
Gastritis (胃炎)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.6)
Mallory-Weiss syndrome (マロリー・ワイス症候群)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	0	(0.0)	3	(2.0)	0	(0.0)	3	(1.9)
Blister (水疱)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)	2	(1.3)
Dermatitis (皮膚炎)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	4	(2.7)	3	(2.0)	3	(2.0)	9	(5.7)
Arthralgia (関節痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)	2	(1.3)

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

表 3.23: 13　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.38）（続き）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	149	(100.0)	150	(100.0)	147	(100.0)	157	(100.0)
Total with adverse events	34	(22.8)	42	(28.0)	31	(21.1)	73	(46.5)
Back pain (背部痛)	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)
Muscle spasms (筋痙縮)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(1.3)
Arthritis (関節炎)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Intervertebral disc protrusion (椎間板突出)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Musculoskeletal pain (筋骨格痛)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.6)
Rotator cuff syndrome (肩回旋筋腱板症候群)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.6)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.6)
Stress urinary incontinence (腹圧性尿失禁)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.6)
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	4	(2.7)	3	(2.0)	5	(3.4)	11	(7.0)
Condition aggravated (状態悪化)	2	(1.3)	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.9)
Application site vesicles (適用部位小水疱)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.6)
Asthenia (無力症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.6)
Chest pain (胸痛)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Death (死亡)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.6)
Device breakage (医療機器破損)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.6)
Influenza like illness (インフルエンザ様疾患)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.6)
Malaise (倦怠感)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.6)
Investigations (臨床検査)	2	(1.3)	3	(2.0)	1	(0.7)	4	(2.5)
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	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.6)
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	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.6)
Blood creatine phosphokinase increased (血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.6)
Blood pressure increased (血圧上昇)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.6)
Electrocardiogram ST segment depression (心電図 ST 部分下降)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
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	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.6)

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

表 3.23: 13　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.38）（続き）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	149	(100.0)	150	(100.0)	147	(100.0)	157	(100.0)
Total with adverse events	34	(22.8)	42	(28.0)	31	(21.1)	73	(46.5)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害, 中毒および処置合併症)	1	(0.7)	2	(1.3)	2	(1.4)	5	(3.2)
Rib fracture (肋骨骨折)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.3)
Chest injury (胸部損傷)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.6)
Contusion (挫傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.6)
Excoriation (擦過傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.6)
Joint injury (関節損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.6)
Ligament sprain (靱帯捻挫)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.6)
Road traffic accident (交通事故)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.6)
Surgical and medical procedures (外科および内科処置)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)	2	(1.3)
Cholecystectomy (胆嚢切除)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.6)
Dental implantation (歯科インプラント埋込み)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.6)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 13.1