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

表 3.23: 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 1222.38）

	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 related adverse events	3	(2.0)	2	(1.3)	2	(1.4)	6	(3.8)
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	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)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.6)
Atrial fibrillation (心房細動)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器，胸郭および縦隔障害)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Constipation (便秘)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(1.3)
Muscle spasms (筋痙縮)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(1.3)
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)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Condition aggravated (状態悪化)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	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

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

3.24　その他の臨床試験 1222.39

Randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, 4-way cross over study to characterise the 24-hour FEV_1-time profiles of BI 1744 CL 5 µg and 10 µg (oral inhalation, delivered by the Respimat® Inhaler) and tiotropium bromide 18 µg (oral inhalation, delivered by the HandiHaler®) after 6 weeks of treatment in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)［CTD 5.3.5.4-7_試験 1222.39］

1)　試験方法

試験方法の概略を表 3.24: 1 に示した。

表 3.24: 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 週後の投与後 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}）について，吸入用器具レスピマットによる 1 日 1 回オロダテロール 5 µg（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ことを評価する。 副次目的は, 吸入用器具レスピマットによる 1 日 1 回のオロダテロール吸入液（5 µg 及び 10 µg）投与と，吸入用器具 HandiHaler による 1 日 1 回のチオトロピウム粉末吸入剤（18 µg）投与で，投与 6 週後の 24 時間 FEV_1-時間プロファイルを比較する。
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	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 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 1 秒率（FEV_1/FVC）が 70%未満 ・　年齢 40 歳以上の男女 ・　10 pack-years を超える喫煙歴を有する喫煙者又は元喫煙者 　Pack-years = ［喫煙本数/日/20］ × 喫煙年数 ・　肺機能検査が可能，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，HandiHaler，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） ・　喘息の既往及び合併。血中好酸球数が 600 /mm3 以上の場合，気管支喘息によるものでないことが説明されること ・　甲状腺機能亢進症 ・　発作性頻脈（例：100 回/分を超える） ・　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 3.24: 1　　試験方法の概略（続き）

対象（続き）	・　生命を脅かす気道閉塞の既往 ・　嚢胞性肺線維症の既往 ・　臨床的に明らかな気管支拡張症 ・　明らかなアルコール又は薬物乱用歴 ・　肺切除を伴う開胸術を受けた（肺切除を伴わない開胸術の場合，1 番目の除外基準で判断する） ・　以下のいずれかの併用薬剤で治療中 　・　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，抗コリン作用薬，塩化ベンザルコニウム，エチレンジアミン四酢酸又はレスピマット吸入液のほかの成分に対する過敏症 ・　妊婦又は授乳中の女性 ・　妊娠可能な女性（子宮摘出又は両側卵管結紮による外科的な避妊手術を受けているか，閉経後 2 年以上経過している場合以外）で 2 種（バリア法とバリア法以外）の有効な方法による避妊を実施していない ・　本治験で一度治験薬を割り付けられた，又は他の治験に参加中 ・　ランダム割付け前の肺疾患治療薬の使用制限を遵守できない
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，10 µg（投与量は塩フリー体として表示） 対照薬 ・　プラセボ吸入液 - レスピマット ・　チオトロピウム粉末吸入剤 - HandiHaler 　投与量：18 µg ・　プラセボ - HandiHaler
症例数	計画時：100 名 登録：108 名
投与方法 投与期間	経口吸入 各投与 6 週間 ×4 期（計 24 週間） 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：治験薬割付け前 2〜6 週間），Visit 2〜9（治験薬投与期：各投与 6 週間，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：治験薬投与終了後 21 日間）からなる。 各治験薬投与日に，患者はオロダテロール（又はプラセボ）をレスピマットで 2 吸入し，続けてチオトロピウム粉末吸入剤（又はプラセボ）を HandiHaler で 1 吸入した。

肺機能検査（FEV_1，FVC）	
Visit 1	
Visit 2，4，6，8	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
Visit 3，5，7，9	治験薬朝投与前 30 分 治験薬朝投与後 30 分，1，2，3，4，6，8，10，12，22，23 時間，23 時間 50 分

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

表 3.24: 1　　試験方法の概略（続き）

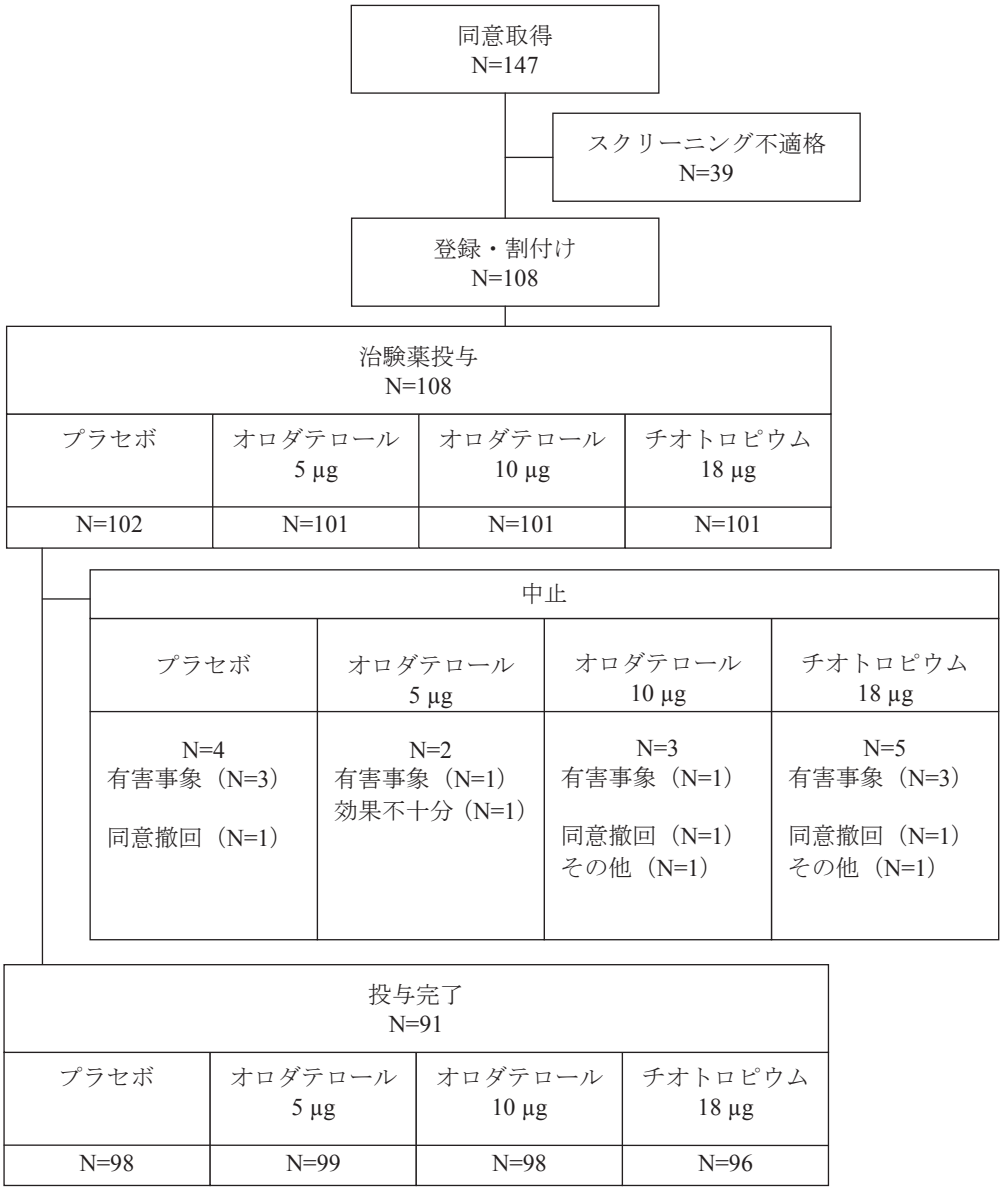
評価項目 評価基準	有効性 同時主要評価項目：投与 6 週後の FEV_1 AUC_{0-12} 反応及び FEV_1 AUC_{12-24} 反応 副次評価項目： ・　投与 6 週後の FEV_1 AUC_{0-24} 反応 ・　投与 6 週後の FVC AUC_{0-12} 反応，FVC AUC_{12-24} 反応，及び FVC AUC_{0-24} 反応 ・　投与 6 週後のトラフ FEV_1 反応及び FVC 反応 ・　初回投与後及び投与 6 週後の FEV_1 AUC_{0-3} 反応と FVC AUC_{0-3} 反応 ・　初回投与後及び投与 6 週後のピーク FEV1 反応及びピーク FVC 反応 ・　初回投与後（3 時間まで）及び投与 6 週後（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
解析方法	有効性は投与群及び投与期を固定効果，ベースラインを共変量固定効果，並びに患者を変量効果とした混合効果反復測定モデル（MMRM）により評価した。 安全性は，記述統計により評価した。
症例数の設定根拠	本治験のサンプルサイズを 80 名の治験完了患者とすると，FEV_1 AUC_{0-12}（標準偏差 0.160 L）の 0.060 L の差を検出力 91%で検出可能であり，FEV_1 AUC_{12-24}（標準偏差 0.140 L）の 0.060 L の差を検出力 96%で検出可能となる。同時主要評価項目の完全な独立性を仮定した場合，全体の検出力は 87%（87.4%）以上となる。しかし，同時主要評価項目間で相関している可能性があるため，全体の検出力はより大きくなるはずである。サンプルサイズ 80 名にて，平均値の差の真の標準偏差を 0.160 L，信頼区間が t 統計量に基づくことを仮定すると，90%の確率で，対応のある平均値の差の両側 95%信頼区間の幅は観察される差から 0.0391 L 以内となる。これは，オロダテロールとチオトロピウムの差を示すのに十分であると考えられた。以上より，中止脱落割合を 20%として患者 100 名を目標症例数に設定した。
治験調整医師	[redacted]
治験実施施設	ベルギー，デンマーク，ドイツ，ハンガリーの計 15 施設
治験実施期間	2010 年 1 月 8 日～2011 年 1 月 12 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



引用元：CTD 5.3.5.4-7_Table 10.1: 1 より作成

図 3.24: 1　　被験者の内訳

患者 6 名（5.6%）に治験実施計画書からの重大な逸脱があった。患者 1 名は，計画された治験薬投与期間をはるかに超えた 70 日間の治験薬投与を受けた。患者 1 名は，薬剤のウォッシュアウト違反があり，治験薬投与 8 時間以内に短時間 β アドレナリン作用薬の投与を受けた。患者 1 名は，主要評価項目の測定が規定外の期間であり，治験薬投与後 30 分の測定が治験薬投与前に測定されていた。

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

患者 3 名は，安全性のみに影響する治験実施計画書からの重大な逸脱があった。患者 1 名が文書による同意取得前に Seretide を中止し, 患者 1 名が文書による同意取得前に Spiriva を中止した。さらに，患者 1 名が Visit 1 の治験薬投与前後の肺機能検査を受けなかった。

b)　治験対象

同意取得した患者 147 名のうち，108 名（男性 83 名，女性 25 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 91 名（84.3%）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 61.7 歳, 身長は平均 170.6 cm, 体重は平均 80.2 kg，BMI は平均 27.5 kg/m^2 であり，COPD の罹病期間は平均 9.4 年であった。

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

表 3.24: 2　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

	計
患者数	108
性別 [N (%)]	
男性	83 (76.9)
女性	25 (23.1)
年齢 [歳]	
平均値	61.7
SD	8.8
人種 [N (%)]	
白人	108 (100.0)
身長 [cm]	
平均値	170.6
SD	8.2
体重[a)] [kg]	
平均値	80.2
SD	14.3
BMI[a)] [kg/m^2]	
平均値	27.5
SD	4.4
飲酒 [N (%)]	
非飲酒者	21 (19.4)
飲酒者（問題ない程度）	87 (80.6)
喫煙 [N (%)]	
元喫煙者	62 (57.4)
喫煙者	46 (42.6)
喫煙歴 [pack-years]	
平均値	41.5
SD	19.3
罹病期間 [年]	
平均値	9.4
SD	8.1
罹病期間 [N (%)]	
1 年未満	2 (　1.9)
1～10 年未満	63 (58.3)
10～20 年未満	32 (29.6)
20 年以上	11 (10.2)

a）患者数（N）=107

引用元：CTD 5.3.5.4-7_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 3.24: 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）

	全患者（108）
患者数	107[b)]
FEV_1 [L]	
平均値 (SD)	1.656 (0.527)
中央値 (幅)	1.600 (0.600-3.040)
% predicted normal FEV_1 - ECSC	
平均値 (SD)	56.403 (15.229)
中央値 (幅)	58.120 (20.938-80.000)
GOLD Stage [N (%)]	
GOLD I: ≥80%	1 (0.9)
GOLD II: 50% to <80%	69 (63.9)
GOLD II: 30% to <50%	32 (29.6)
GOLD IV: <30%	5 (4.6)
欠測	1 (0.9)
FEV_1 [L] change from pre bronchodilator	
平均値 (SD)	0.181 (0.162)
中央値 (幅)	0.180 (-0.38-0.57)
FEV_1% change from pre bronchodilator	
平均値 (SD)	14.432 (13.131)
中央値 (幅)	12.389 (-15.702-57.732)
FVC [L]	
平均値 (SD)	3.466 (0.809)
中央値 (幅)	3.34 (1.98-5.800)
FEV_1/FVC [%]	
平均値 (SD)	48.057 (11.746)
中央値 (幅)	48.951 (19.934-69.828)

a）サルブタモール 400 µg 吸入 10～15 分後
b）FEV 欠測の 1 名を除いた。
引用元：CTD 5.3.5.4-7_Table 11.2.1: 2，15.1.4: 6 より作成

(2) 有効性

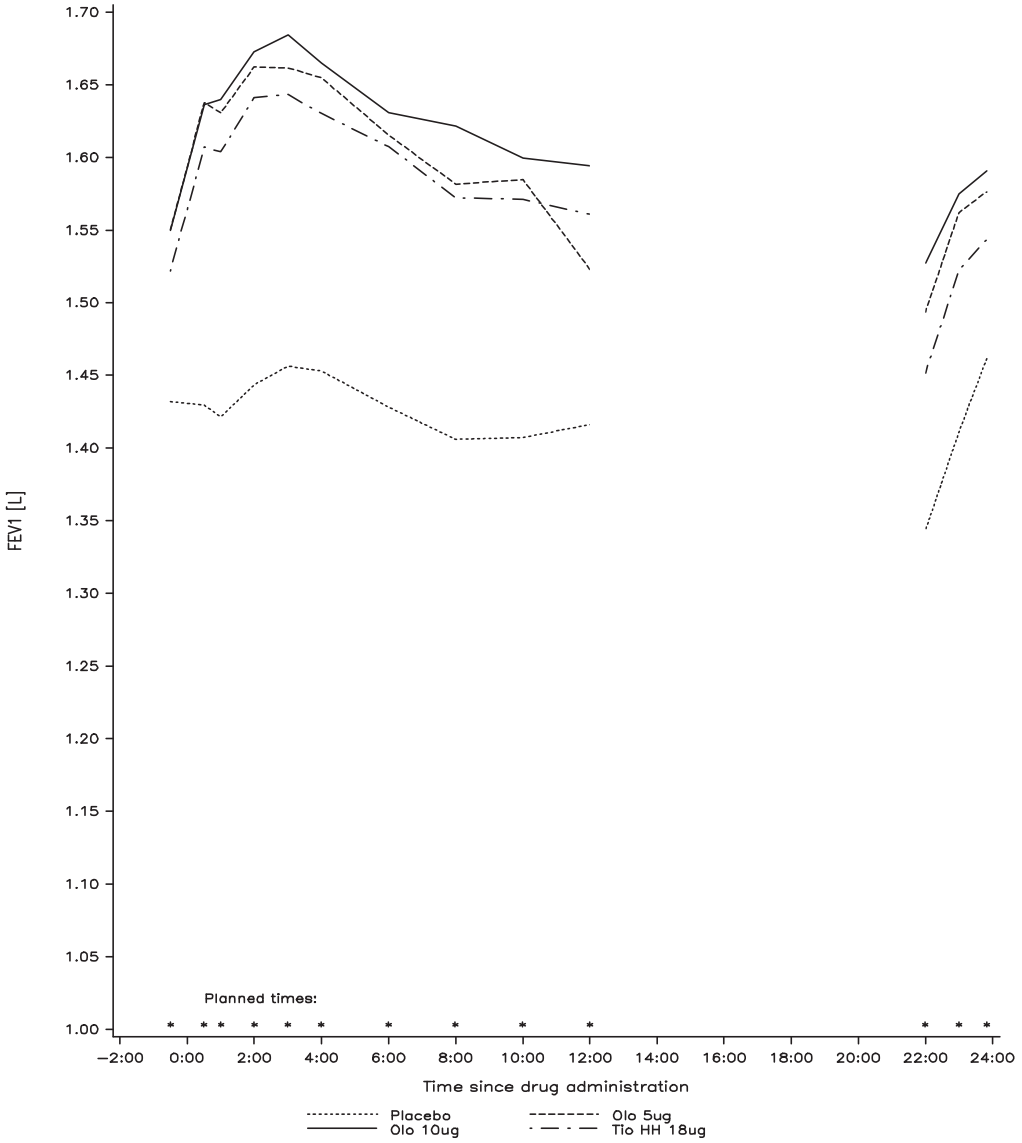
ベースライン値若しくは主要有効性評価のデータが得られなかった 4 名（3.7%）の患者を除く 104 名を主要評価項目の解析対象集団に含めた。

一つ目の同時主要評価項目である投与 6 週後の FEV_1 AUC_{0-12} 反応では，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 207 mL（152 mL 対-54 mL）及び 185 mL（131 mL 対-54 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（$p<0.0001$）。

もう一つの同時主要評価項目である投与 6 週後の FEV_1 AUC_{12-24} 反応では，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 178 mL（82 mL 対-95 mL）及び 131 mL（36 mL 対-95 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（$p<0.0001$）。

FEV_1 AUC_{0-12} 反応の平均値及び FEV_1 AUC_{12-24} 反応の平均値について，チオトロピウム 18 µg とプラセボの差は，それぞれ 173 mL（119 mL 対-54 mL）及び 123 mL（27 mL 対-95 mL）であり，チオトロピウム 18 µg は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



Olo：オロダテロール，Tio HH：チオトロピウム - HandiHaler
欠測値の補完解析
引用元：CTD 5.3.5.4-7_Figure 11.4.1: 1

図 3.24: 2　　治験薬投与 6 週後の 24 時間 FEV_1 の調整平均値（SE）（FAS）

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

表 3.24: 4　治験薬投与 6 週後の FEV_1 AUC_{0-12} 反応及び FEV_1 AUC_{12-24} 反応[L]の調整平均値（SE）（FAS）

時間		投与群	プラセボとの差		
投与群	N	平均値 (SE)[a)]	平均値 (SE)	p 値	95%信頼区間
0-12 時間					
プラセボ	99	-0.054 (0.020)	---	---	---
オロダテロール 5 µg	100	0.131 (0.020)	0.185 (0.020)	<.0001	(0.145, 0.224)
オロダテロール 10 µg	99	0.152 (0.020)	0.207 (0.020)	<.0001	(0.167, 0.246)
チオトロピウム 18 µg	99	0.119 (0.020)	0.173 (0.020)	<.0001	(0.133, 0.212)
12-24 時間					
プラセボ	99	-0.095 (0.021)	---	---	---
オロダテロール 5 µg	100	0.036 (0.021)	0.131 (0.021)	<.0001	(0.090, 0.173)
オロダテロール 10 µg	99	0.082 (0.021)	0.178 (0.021)	<.0001	(0.136, 0.219)
チオトロピウム 18 µg	99	0.027 (0.021)	0.123 (0.021)	<.0001	(0.081, 0.164)

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 5.3.5.4-7_Table 11.4.1.1: 1

副次評価項目であった投与 6 週後の FEV_1 AUC_{0-24} 反応では，オロダテロール 10 µg，5 µg 及びチオトロピウム 18 µg とプラセボの差はそれぞれ，192 mL（117 mL 対-75 mL），158 mL（83 mL 対-75 mL），及び 148 mL（73 mL 対-75 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 3.24: 5　治験薬投与 6 週後の FEV_1 AUC_{0-24} 反応[L]の調整平均値（SE）（FAS）

		投与群	プラセボとの差		
投与群	N	平均値 (SE)[a)]	平均値 (SE)	p 値	95%信頼区間
プラセボ	99	-0.075 (0.020)	---	---	---
オロダテロール 5 µg	100	0.083 (0.020)	0.158 (0.019)	<.0001	(0.121, 0.196)
オロダテロール 10 µg	99	0.117 (0.020)	0.192 (0.019)	<.0001	(0.155, 0.230)
チオトロピウム 18 µg	99	0.073 (0.020)	0.148 (0.019)	<.0001	(0.110, 0.185)

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 5.3.5.4-7_Table 11.4.1.2.1: 1

投与 6 週後の FEV_1 AUC_{0-3} 反応では，オロダテロール 10 µg，5 µg 及びチオトロピウム 18 µg とプラセボの差は，それぞれ 215 mL（170 mL 対-45 mL），206 mL（161 mL 対-45 mL）及び 182 mL（137 mL 対-45 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）。

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

表 3.24: 6　　治験薬投与 6 週後の FEV_1 AUC_{0-3} 反応[L]の調整平均値（SE）（FAS）

		投与群	プラセボとの差		
投与群	N	平均値 (SE)[a)]	平均値 (SE)	p 値	95%信頼区間
プラセボ	99	-0.045 (0.019)	---	---	---
オロダテロール 5 µg	100	0.161 (0.019)	0.206 (0.019)	<.0001	(0.170, 0.243)
オロダテロール 10 µg	99	0.170 (0.019)	0.215 (0.018)	<.0001	(0.179, 0.252)
チオトロピウム 18 µg	99	0.137 (0.019)	0.182 (0.019)	<.0001	(0.146, 0.219)

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 5.3.5.4-7_Table 11.4.1.2.3: 2

ピーク FEV_1 では，オロダテロール 10 µg，5 µg 及びチオトロピウム 18 µg とプラセボの差はそれぞれ，234 mL（253 mL 対 19 mL），213 mL（232 mL 対 19 mL）及び 201 mL（220 mL 対 19 mL）であった。トラフ FEV_1 で，オロダテロール 10 µg，5 µg 及びチオトロピウム 18 µg とプラセボの差は，それぞれ 147 mL（104 mL 対-43 mL），133 mL（90 mL 対-43 mL）及び 97 mL（54 mL 対-43 mL）であった。ピーク FEV_1 及びトラフ FEV_1 で，オロダテロールの両投与量（10 µg 及び 5 µg）及びチオトロピウム 18 µg は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）。

FVC AUC 反応，FEV_1 反応及び FVC 反応の投与後 24 時間評価は，主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析結果を支持した。

オロダテロール 10 µg とチオトロピウム 18 µg の差がそれぞれ，FEV_1 AUC_{12-24} 反応の平均値（55 mL，p=0.0100），FEV_1 AUC_{0-24} 反応の平均値（44 mL，p=0.0209），トラフ FEV_1 反応の平均値（50 mL，p=0.0084），FVC AUC_{12-24} 反応の平均値（69 mL，p=0.0414）及びトラフ FVC 反応の平均値（84 mL，p=0.0198）であったことを除き，被験薬（オロダテロール 10 µg，オロダテロール 5 µg，チオトロピウム 18 µg）間に統計的に有意な差はみられなかった。

(3) 安全性

a)　有害事象

本治験期間中に 1 件以上の有害事象が発現した患者は 72 名（66.7%）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 31.7%（101 名中 32 名），オロダテロール 10 µg で 33.7%（101 名中 34 名），チオトロピウム 18 µg で 34.7%（101 名中 35 名），及びプラセボで 34.3%（102 名中 35 名）であり，投与群全体で同様の発現であった。

治験薬投与下（投与終了後 21 日までを含む）で発現した有害事象のうち，全体の 5%以上の患者に発現した有害事象は，鼻咽頭炎 19.4%（108 名中 21 名），COPD の増悪（慢性閉塞性肺疾患でコーディング）13.9%（108 名中 15 名），呼吸困難 6.5%（108 名中 7 名），及び咳嗽 5.6%（108 名中 6 名）であった。治験薬投与下で発現した有害事象の割合（%）と用量に関連はみられなかった。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った。

高度と判断された有害事象は，全体で患者 8 名（7.4%）に発現し，オロダテロール 5 µg でなし，オロダテロール 10 µg で 1.0%（101 名中 1 名），チオトロピウム 18 µg で 4.0%（101 名中 4 名），及びプラセボで 3.9%（102 名中 4 名）であった。オロダテロール 10 µg 投与の女性患者 1 名に高度の関節痛，鼠径部痛及び筋骨格痛（LLT で膝，鼠径，及び肩の痛み）が発現し，治験担当医師

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

が治験薬との因果関係ありと判断した。当該患者は本治験を中止し，治療なしで回復した。他の高度の有害事象は，治験担当医師が治験薬との因果関係なしと判断した。

治験担当医師が治験薬と因果関係ありと判断した有害事象は，全体で患者 6 名（5.6%）に発現し，オロダテロール 5 μg で 3.0%（101 名中 3 名），オロダテロール 10 μg で 4.0%（101 名中 4 名），チオトロピウム 18 μg で 1.0%（101 名中 1 名），及びプラセボで 2.0%（102 名中 2 名）であった。治験薬と因果関係ありの有害事象は，上述した患者 1 名の高度の関節痛，鼠径部痛及び筋骨格痛を除き，すべて軽度又は中等度であった。治験薬と因果関係ありの有害事象は，患者 1 名の軽度の咽喉乾燥を除き，すべて回復した。また，患者 1 名の軽度の口腔カンジダ症を除き，治療を要するものはなかった。

b)　死亡，その他の重篤な有害事象，及び他の重要な有害事象

本治験では，死亡はなかった。

患者 10 名（9.3%）に重篤な有害事象が発現し，オロダテロール 5 μg で 1 名，オロダテロール 10 μg でなし，チオトロピウム 18 μg で 5 名及びプラセボで 5 名であった。重篤な有害事象のうち，治験担当医師が治験薬と因果関係ありと判断した有害事象はなかった。オロダテロール投与下の重篤な有害事象では，5 μg 投与の患者 1 名に心房細動が発現した。

治験薬投与下（投与終了後 21 日までを含む）で発現した有害事象のうち，治験薬投与中止に至った有害事象は患者 8 名（7.4%）に発現し，オロダテロール 5 μg で 1 名，オロダテロール 10 μg で 1 名，チオトロピウム 18 μg で 3 名及びプラセボで 3 名であった。治験薬投与中止に至った有害事象のうち，治験担当医師が治験薬との因果関係ありと判断した有害事象は，オロダテロール 10 μg で発現した関節痛（1 名での発現）のみであった。すべての患者は有害事象から回復した。オロダテロール 5 μg 投与の患者 1 名及びプラセボ投与の患者 2 名に発現した COPD の増悪は，ICH E3 の基準（非重篤な有害事象で治験中止に至った，又は薬剤の減量や併用療法の追加を要した，又は顕著な臨床検査値の変動がみられた）による「他の重要な有害事象」に分類された（1 名は後観察期での発現であり治験薬投与下ではなかった）。治験薬投与下で，ICH E3 の基準による「他の重要な有害事象」に分類された患者は 4 名（プラセボ，オロダテロール 5 μg，10 μg，チオトロピウム 18 μμg で各 1 名）であったが，全員が該当の有害事象から回復した。

c)　臨床検査，バイタルサイン，身体的所見及び 12 誘導心電図

臨床検査，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有害な作用を示唆す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 5 μg の 1 日 1 回，6 週間投与後の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ 反応及び FEV_1 $AUC_{12\text{-}24}$ 反応は，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。副次評価項目の解析は，同時主要評価項目の結果

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

を支持する結果であった。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。本治験では安全性に関する特定の傾向はみられなかった。

本治験の副次目的であったオロダテロール及びチオトロピウム 18 μg の 1 日 1 回投与の 24 時間 FEV_1-時間プロファイルの比較に関する結論は，別添する併合解析の治験総括報告書［CTD 5.3.5.4-9_試験 1222.9994］に述べる。

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

表 3.24: 7　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.39）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Tio HH 18 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	102	(100.0)	101	(100.0)	101	(100.0)	101	(100.0)	108	(100.0)
Total with adverse events	35	(34.3)	32	(31.7)	34	(33.7)	35	(34.7)	72	(66.7)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	17	(16.7)	10	(9.9)	10	(9.9)	13	(12.9)	39	(36.1)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	8	(7.8)	6	(5.9)	4	(4.0)	7	(6.9)	21	(19.4)
Pharyngitis (咽頭炎)	1	(1.0)	0	(0.0)	2	(2.0)	1	(1.0)	3	(2.8)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	0	(0.0)	2	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	3	(2.8)
Bronchitis (気管支炎)	2	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.9)
Cystitis (膀胱炎)	1	(1.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	2	(1.9)
Gastroenteritis viral (ウイルス性胃腸炎)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	2	(1.9)
Pneumonia (肺炎)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	2	(1.9)
Rhinitis (鼻炎)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	2	(1.9)
Viral upper respiratory tract infection (ウイルス性上気道感染)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	2	(1.9)
Diverticulitis (憩室炎)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Fungal skin infection (皮膚真菌感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Herpes zoster (帯状疱疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Influenza (インフルエンザ)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Oral candidiasis (口腔カンジダ症)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Oropharyngeal candidiasis (中咽頭カンジダ症)	0	(0.0)	1	(1.0)	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)	1	(1.0)	1	(0.9)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	2	(1.9)
Adrenal adenoma (副腎腺腫)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.9)
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	2	(1.9)
Lymphadenitis (リンパ節炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.9)
Lymphadenopathy mediastinal (縦隔リンパ節腫脹)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Immune system disorders (免疫系障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(1.9)
Drug hypersensitivity (薬物過敏症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.9)
Hypersensitivity (過敏症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Psychiatric disorders (精神障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Stress (ストレス)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Nervous system disorders (神経系障害)	4	(3.9)	3	(3.0)	2	(2.0)	5	(5.0)	8	(7.4)
Headache (頭痛)	2	(2.0)	3	(3.0)	1	(1.0)	2	(2.0)	4	(3.7)
Syncope (失神)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(1.0)	3	(2.8)
Neuralgia (神経痛)	1	(1.0)	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)	1	(1.0)	1	(0.9)

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

表 3.24: 7　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.39）（続き）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Tio HH 18 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	102	(100.0)	101	(100.0)	101	(100.0)	101	(100.0)	108	(100.0)
Total with adverse events	35	(34.3)	32	(31.7)	34	(33.7)	35	(34.7)	72	(66.7)
Thoracic outlet syndrome (胸郭出口症候群)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.9)
Eye disorders (眼障害)	1	(1.0)	1	(1.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	3	(2.8)
Keratoconjunctivitis sicca (乾性角結膜炎)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Lacrimation increased (流涙増加)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Vision blurred (霧視)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Vertigo (回転性めまい)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Cardiac disorders (心臓障害)	0	(0.0)	1	(1.0)	3	(3.0)	2	(2.0)	5	(4.6)
Angina pectoris (狭心症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(1.9)
Atrial fibrillation (心房細動)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Cardiac failure (心不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.9)
Palpitations (動悸)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Vascular disorders (血管障害)	2	(2.0)	1	(1.0)	2	(2.0)	2	(2.0)	6	(5.6)
Hypertension (高血圧)	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(2.0)	0	(0.0)	3	(2.8)
Arteriosclerosis (動脈硬化症)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Hypotension (低血圧)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.9)
Thrombophlebitis (血栓性静脈炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	11	(10.8)	15	(14.9)	11	(10.9)	10	(9.9)	35	(32.4)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	4	(3.9)	8	(7.9)	2	(2.0)	4	(4.0)	15	(13.9)
Dyspnoea (呼吸困難)	2	(2.0)	1	(1.0)	2	(2.0)	2	(2.0)	7	(6.5)
Cough (咳嗽)	2	(2.0)	0	(0.0)	3	(3.0)	1	(1.0)	6	(5.6)
Epistaxis (鼻出血)	2	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	2	(2.0)	3	(2.8)
Sputum increased (喀痰増加)	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(2.0)	0	(0.0)	3	(2.8)
Dysphonia (発声障害)	2	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(1.9)
Rhinorrhoea (鼻漏)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	2	(1.9)
Dry throat (咽喉乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Nasal polyps (鼻茸)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.9)
Productive cough (湿性咳嗽)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Pulmonary fibrosis (肺線維症)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Sleep apnoea syndrome (睡眠時無呼吸症候群)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Snoring (いびき)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Throat irritation (咽喉刺激感)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Wheezing (喘鳴)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	0	(0.0)	2	(2.0)	3	(3.0)	6	(5.9)	9	(8.3)
Gastrointestinal disorder (胃腸障害)	0	(0.0)	2	(2.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	3	(2.8)
Vomiting (嘔吐)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	2	(2.0)	3	(2.8)

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

表 3.24: 7　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.39）（続き）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Tio HH 18 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	102	(100.0)	101	(100.0)	101	(100.0)	101	(100.0)	108	(100.0)
Total with adverse events	35	(34.3)	32	(31.7)	34	(33.7)	35	(34.7)	72	(66.7)
Diarrhoea (下痢)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)	2	(1.9)
Dyspepsia (消化不良)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(1.9)
Abdominal pain (腹痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.9)
Abdominal pain upper (上腹部痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Constipation (便秘)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.9)
Dry mouth (口内乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.9)
Irritable bowel syndrome (過敏性腸症候群)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Nausea (悪心)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(2.0)	1	(1.0)	5	(4.6)
Blister (水疱)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Dermatitis (皮膚炎)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Pruritus (そう痒症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.9)
Rash (発疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Skin lesion (皮膚病変)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	3	(2.9)	3	(3.0)	2	(2.0)	6	(5.9)	14	(13.0)
Back pain (背部痛)	1	(1.0)	2	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	4	(3.7)
Neck pain (頚部痛)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	2	(1.9)
Osteoarthritis (変形性関節症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(1.9)
Arthralgia (関節痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Bone pain (骨痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.9)
Groin pain (鼠径部痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Musculoskeletal pain (筋骨格痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Myalgia (筋肉痛)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Pain in extremity (四肢痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.9)
Rheumatoid arthritis (関節リウマチ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.9)
Sensation of heaviness (重感)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Spinal osteoarthritis (変形性脊椎症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.9)
Synovial cyst (滑液嚢腫)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Torticollis (斜頚)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.9)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Dysuria (排尿困難)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	2	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	3	(2.8)
Balanitis (亀頭炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.9)
Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Prostatitis (前立腺炎)	1	(1.0)	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 3.24: 7　　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.39）（続き）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Tio HH 18 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	102	(100.0)	101	(100.0)	101	(100.0)	101	(100.0)	108	(100.0)
Total with adverse events	35	(34.3)	32	(31.7)	34	(33.7)	35	(34.7)	72	(66.7)
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	(1.0)	1	(0.9)
Chills (悪寒)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.9)
Investigations (臨床検査)	0	(0.0)	1	(1.0)	2	(2.0)	1	(1.0)	4	(3.7)
Blood glucose increased (血中ブドウ糖増加)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	2	(1.9)
Blood cholesterol increased (血中コレステロール増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Weight decreased (体重減少)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	2	(2.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	3	(3.0)	6	(5.6)
Accidental exposure (偶発的曝露)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Excoriation (擦過傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.9)
Joint sprain (関節捻挫)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Procedural pain (処置による疼痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.9)
Thoracic vertebral fracture (胸椎骨折)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Wound (創傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.9)
Surgical and medical procedures (外科および内科処置)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Angioplasty (血管形成)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Arterial stent insertion (動脈ステント挿入)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.9)

Percentages are calculated using total number of subjects in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 13.1

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

表 3.24: 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 1222.39）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Tio HH 18 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	102	(100.0)	101	(100.0)	101	(100.0)	101	(100.0)	108	(100.0)
Total with related adverse events	2	(2.0)	3	(3.0)	4	(4.0)	1	(1.0)	6	(5.6)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	2	(1.9)
Oral candidiasis (口腔カンジダ症)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Rhinitis (鼻炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Cardiac disorders (心臓障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Palpitations (動悸)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	2	(2.0)	2	(2.0)	2	(2.0)	1	(1.0)	4	(3.7)
Dysphonia (発声障害)	2	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(1.9)
Dry throat (咽喉乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Dyspnoea (呼吸困難)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Sputum increased (喀痰増加)	1	(1.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Throat irritation (咽喉刺激感)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Wheezing (喘鳴)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Rash (発疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Arthralgia (関節痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Groin pain (鼠径部痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
Musculoskeletal pain (筋骨格痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.9)

Percentages are calculated using total number of subjects 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

3.25　その他の臨床試験 1222.40

Randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, 4-way cross over study to characterise the 24-hour FEV_1-time profiles of BI 1744 CL 5 µg and 10 µg (oral inhalation, delivered by the Respimat® Inhaler) and tiotropium bromide 18 µg (oral inhalation, delivered by the HandiHaler®) after 6 weeks of treatment in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)［CTD 5.3.5.4-8_試験 1222.40］

1)　試験方法

試験方法の概略を表 3.25: 1 に示した。

表 3.25: 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 週後の投与後 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}）について，吸入用器具レスピマットによる 1 日 1 回のオロダテロール 5 µg（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ことを評価する。 副次目的は，吸入用器具レスピマットによる 1 日 1 回のオロダテロール吸入液（5 µg 及び 10 µg）投与と，吸入用器具 HandiHaler による 1 日 1 回のチオトロピウム粉末吸入剤（18 µg）投与で，投与 6 週後の 24 時間 FEV_1-時間プロファイルを比較する。
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	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 　・　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 1 秒率（FEV_1/FVC）が 70%未満 ・　年齢 40 歳以上の男女 ・　10 pack-years を超える喫煙歴を有する喫煙者又は元喫煙者 　Pack-years = ［喫煙本数/日/20］ × 喫煙年数 ・　肺機能検査が可能，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，HandiHaler，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 ・　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 ・　活動性の結核

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

表 3.25: 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） ・ 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）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，抗コリン作用薬，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が割り付けられた，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
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，10 µg（投与量は塩フリー体として表示） 対照薬 ・ プラセボ吸入液 - レスピマット ・ チオトロピウム粉末吸入剤 - HandiHaler 投与量：18 µg ・ プラセボ - HandiHaler
症例数	計画時：100 名 登録：116 名
投与方法 投与期間	経口吸入 各投与 6 週間 ×4 期（計 24 週間） 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 3.25: 1　　試験方法の概略（続き）

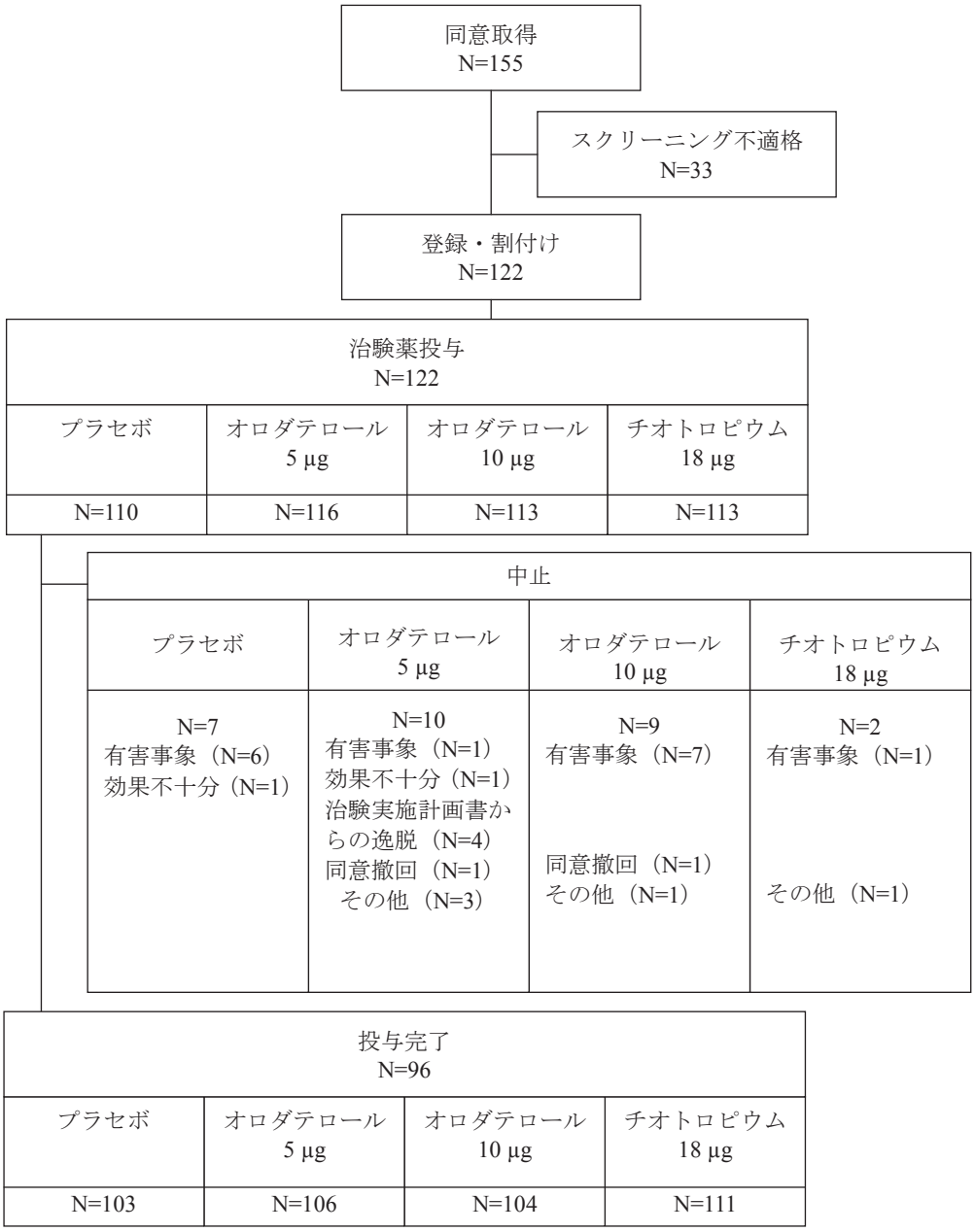
<table>
<tr><td>観察項目
観察時期</td><td>治験期間は Visit 1（スクリーニング期：治験薬割付け前 2～6 週間），Visit 2～9（治験薬投与期：各投与 6 週間，各投与期の間に 3 週間のウォッシュアウト期），及び Visit 10（後観察期：治験薬投与終了後 21 日間）からなる。
各治験薬投与日に，患者はオロダテロール塩酸塩吸入液（又はプラセボ）をレスピマットで 2 吸入し，続けてチオトロピウム粉末吸入剤（又はプラセボ）を HandiHaler で 1 吸入した。

<table><tr><td colspan="2">肺機能検査（FEV_1，FVC）</td></tr><tr><td>Visit 1</td><td></td></tr><tr><td>Visit 2，4，6，8</td><td>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</td></tr><tr><td>Visit 3，5，7，9</td><td>治験薬朝投与前 30 分
治験薬朝投与後 30 分，1，2，3，4，6，8，10，12，22，23 時間，23 時間 50 分</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>評価項目
評価基準</td><td><u>有効性</u>
同時主要評価項目：投与 6 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：
・　投与 6 週後の FEV_1 $AUC_{0\text{-}24}$ 反応
・　投与 6 週後の FVC $AUC_{0\text{-}12}$ 反応，FVC $AUC_{12\text{-}24}$ 反応，及び FVC $AUC_{0\text{-}24}$ 反応
・　投与 6 週後のトラフ FEV_1 反応及び FVC 反応
・　初回投与後及び投与 6 週後の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3}$ 反応と FVC $AUC_{0\text{-}3}$ 反応
・　初回投与後及び投与 6 週後のピーク FEV_1 反応及びピーク FVC 反応
・　初回投与後（3 時間まで）及び投与 6 週後（24 時間）の各時点の FEV_1 及び FVC
<u>安全性</u>
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</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>有効性は投与群及び投与期を固定効果，ベースラインを共変量固定効果，並びに患者を変量効果とした混合効果反復測定モデル（MMRM）により評価した。
安全性は，記述統計により評価した。</td></tr>
<tr><td>症例数の設定根拠</td><td>本治験のサンプルサイズを 80 名の治験完了患者とすると，FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$（標準偏差 0.160 L）の 0.060 L の差を検出力 91%で検出可能であり，FEV_1 $AUC_{12\text{-}24}$（標準偏差 0.140 L）の 0.060 L の差を検出力 96%で検出可能となる。同時主要評価項目の完全な独立性を仮定した場合，全体の検出力は 87%（87.4%）以上となる。しかし，同時主要評価項目間で相関している可能性があるため，全体の検出力はより大きくなるはずである。サンプルサイズ 80 名にて，平均値の差の真の標準偏差を 0.160 L，信頼区間が t 統計量に基づくことを仮定すると，90%の確率で，対応のある平均値の差の両側 95%信頼区間の幅は観察される差から 0.0391 L 以内となる。これは，オロダテロールとチオトロピウムの差を示すのに十分であると考えられた。以上より，中止脱落割合を 20%として患者 100 名を目標症例数に設定した。</td></tr>
<tr><td>治験調整医師</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>治験実施施設</td><td>ドイツ，オランダ，ノルウェー，アメリカの計 12 施設</td></tr>
<tr><td>治験実施期間</td><td>2010 年 1 月 12 日～2011 年 1 月 10 日</td></tr>
</table>

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

2)　試験結果

(1)　被験者の内訳



引用元：CTD 5.3.5.4-8_Table 10.1: 1 より作成

図 3.25: 1　　被験者の内訳

患者 12 名（9.8%）に治験実施計画書からの重大な逸脱があった。患者 8 名は，計画よりはるかに長い期間の治験薬投与を受けた。有効性とおそらく安全性に影響する除外基準違反として，患者 1 名にランダム割付け前の肺疾患治療薬の規定不遵守，患者 1 名に併用禁止薬剤の投与（ベースラインに長時間 β アドレナリン作用薬投与）があり，有効性とおそらく安全性に影響する治験実施計画書からの逸脱として，患者 1 名に治験薬投与第 1 期に HandiHaler の治験薬のみの投与が

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

あり，安全性のみに影響する治験実施計画書からの逸脱として，患者 1 名に Spiriva 中止後の文書による同意取得があった。

また，同じ治験実施施設の患者 2 名は，Visit 8（治験薬投与第 3 期の初回 Visit）に誤って入れ替わった治験薬が投与された（被験者番号 4605 はオロダテロール 5 μg，被験者番号 4606 はプラセボに割り付けられたが，4605 にプラセボ，4606 にオロダテロール 5 μg が投与された）。これらの患者は，第 3 期を通じて入れ替わった治験薬が投与されたが，他の投与期には正しい治験薬が投与された。有効性は，入れ替わった治験薬の投与期間のデータが除外された。安全性は，倍の集計が結果を混乱しないように，実際に投与された治験薬に従った投与群として解析した。

患者 2 名は，治験薬投与第 2 期の前のウォッシュアウト開始時に誤って治験薬が 1 回投与されたが，その後，残りのウォッシュアウト期を完了した。

(2) 治験対象

同意取得した患者 155 名のうち，122 名（男性 75 名，女性 47 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 96 名（78.7%）が 4 期すべての治験薬投与を完了した。本治験の被験者は白人が 99.2%，黒人が 0.8%で，年齢は平均 62.7 歳，身長は平均 171.4 cm，体重は平均 79.4 kg，BMI は平均 27.0 kg/m^2 であり，COPD の罹病期間は平均 9.3 年であった。

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

表 3.25: 2　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

	計
患者数	122
性別 [N (%)]	
男性	75 (61.5)
女性	47 (38.5)
年齢 [歳]	
平均値	62.7
SD	7.9
人種 [N (%)]	
黒人	1 (0.8)
白人	121 (99.2)
身長 a) [cm]	
平均値	171.4
SD	9.0
体重 b) [kg]	
平均値	79.4
SD	20.4
BMI c) [kg/m^2]	
平均値	27.0
SD	6.3
飲酒 [N (%)]	
非飲酒者	41 (33.6)
飲酒者	81 (66.4)
喫煙 [N (%)]	
元喫煙者	56 (45.9)
喫煙者	66 (54.1)
喫煙歴 [pack-years]	
平均値	47.4
SD	23.5
罹病期間 [年]	
平均値	9.3
SD	8.1
罹病期間 [N (%)]	
1 年未満	3 (2.5)
1～10 年未満	74 (60.7)
10～20 年未満	36 (29.5)
20 年以上	9 (7.4)

a）患者数（N）=121
b）患者数（N）=120
c）患者数（N）=119
引用元：CTD 5.3.5.4-8_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 3.25: 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）

	全患者
患者数	122
FEV1 [L]	
平均値 (SD)	1.456 (0.516)
中央値 (幅)	1.360 (0.490-3.310)
%predicted normal FEV1 - ECSC	
平均値 (SD)	50.509 (14.167)
中央値 (幅)	50.233 (15.504-78.810)
GOLD Stage [N (%)]	
GOLD I: ≥80%	0 (0.0)
GOLD II: 50% to <80%	63 (51.6)
GOLD III: 30% to <50%	48 (39.3)
GOLD IV: <30%	11 (9.0)
FEV1[L] change from pre bronchodilator	
平均値 (SD)	0.223 (0.152)
中央値 (幅)	0.205 (-0.080-0.670)
FEV1 % change from pre bronchodilator	
平均値 (SD)	20.502 (14.986)
中央値 (幅)	18.215 (-4.000-59.292)
FVC [L]	
平均値 (SD)	3.248 (1.012)
中央値 (幅)	3.160 (1.260-7.010)
FEV1/FVC [%]	
平均値 (SD)	45.540 (11.137)
中央値 (幅)	44.981 (21.104-67.140)

a）サルブタモール 400 µg 吸入 10～15 分後
引用元：CTD 5.3.5.4-8_Table 11.2.1: 2，15.1.4: 6 より作成

(3) 有効性

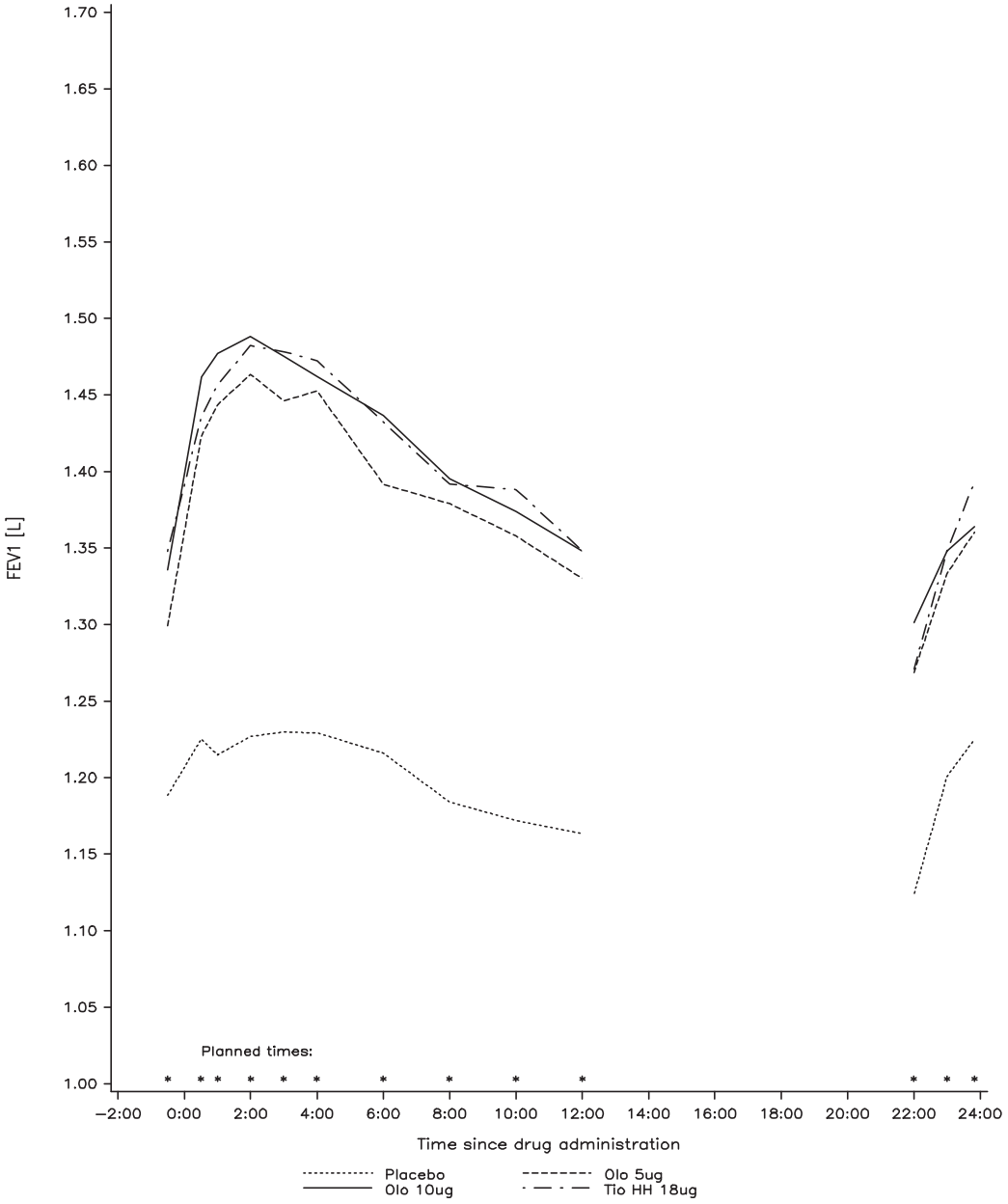
ベースライン値若しくは主要有効性評価のデータが得られなかった 1 名（0.8%）の患者を除く 121 名を主要評価項目の解析対象集団に含めた。

一つ目の同時主要評価項目である投与 6 週後の FEV_1 AUC_{0-12} 反応では，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 221 mL（213 mL 対-8 mL）及び 197 mL（189 mL 対-8 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）。

もう一つの同時主要評価項目である投与 6 週後の FEV_1 AUC_{12-24} 反応では，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 170 mL（111 mL 対-59 mL）及び 153 mL（94 mL 対-59 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）。

FEV_1 AUC_{0-12} 反応の平均値及び FEV_1 AUC_{12-24} 反応の平均値について，チオトロピウム 18 µg とプラセボの差は，それぞれ 221 mL（213 mL 対-8 mL）及び 164 mL（105 mL 対-59 mL）であり，チオトロピウム 18 µg は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



Olo：オロダテロール，Tio HH：チオトロピウム - HandiHaler
欠測値の補完解析
引用元：CTD 5.3.5.4-8_Figure 11.4.1: 1

図 3.25: 2　　治験薬投与 6 週後の FEV_1[L]の調整平均値（FAS）

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

表 3.25: 4　治験薬投与 6 週後の FEV_1 AUC_{0-12} 反応及び FEV_1 AUC_{12-24} 反応[L]の調整平均値（SE）（FAS）

時間		投与群	プラセボとの差		
投与群	N	平均値 (SE)[a)]	平均値 (SE)	p 値	95%信頼区間
0-12 時間					
プラセボ	105	-0.008 (0.019)	---	---	---
オロダテロール 5 µg	115	0.189 (0.019)	0.197 (0.017)	<.0001	(0.163, 0.231)
オロダテロール 10 µg	106	0.213 (0.019)	0.221 (0.018)	<.0001	(0.186, 0.255)
チオトロピウム 18 µg	112	0.213 (0.019)	0.221 (0.017)	<.0001	(0.187, 0.255)
12-24 時間					
プラセボ	105	-0.059 (0.018)	---	---	---
オロダテロール 5 µg	115	0.094 (0.018)	0.153 (0.018)	<.0001	(0.117, 0.188)
オロダテロール 10 µg	107	0.111 (0.018)	0.170 (0.018)	<.0001	(0.134, 0.205)
チオトロピウム 18 µg	112	0.105 (0.018)	0.164 (0.018)	<.0001	(0.128, 0.199)

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 5.3.5.4-8_Table 11.4.1.1: 1 より作成

副次評価項目であった投与 6 週後の FEV_1 AUC_{0-24} 反応では，オロダテロール 10 µg，5 µg 及びチオトロピウム 18 µg とプラセボの差はそれぞれ，191 mL（158 mL 対-33 mL），175 mL（142 mL 対-33 mL）及び 192 mL（159 mL 対-33 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 3.25: 5　治験薬投与 6 週後の FEV_1 AUC_{0-24} 反応[L]の調整平均値（SE）（FAS）

		投与群	プラセボとの差		
投与群	N	平均値 (SE)[a)]	平均値 (SE)	p 値	95%信頼区間
プラセボ	105	-0.033 (0.019)	---	---	---
オロダテロール 5 µg	115	0.142 (0.018)	0.175 (0.017)	<.0001	(0.141, 0.208)
オロダテロール 10 µg	107	0.158 (0.018)	0.191 (0.017)	<.0001	(0.157, 0.225)
チオトロピウム 18 µg	112	0.159 (0.018)	0.192 (0.017)	<.0001	(0.159, 0.226)

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 5.3.5.4-8_Table 11.4.1.2.1: 1

投与 6 週後の FEV_1 AUC_{0-3} 反応では，オロダテロール 10 µg，5 µg 及びチオトロピウム 18 µg とプラセボの差は，それぞれ 245 mL（255 mL 対 11 mL），214 mL（225 mL 対 11 mL），及び 235 mL（246 mL 対 11 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）。

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

表 3.25: 6　治験薬投与 6 週後のプラセボと比較した FEV_1 AUC_{0-3} 反応[L]の調整平均値（SE）（FAS）

		投与群	プラセボとの差		
投与群	N	平均値 (SE)[a)]	平均値 (SE)	p 値	95%信頼区間
プラセボ	105	0.011 (0.020)	---	---	---
オロダテロール 5 µg	115	0.225 (0.019)	0.214 (0.019)	<.0001	(0.178, 0.251)
オロダテロール 10 µg	106	0.255 (0.020)	0.245 (0.019)	<.0001	(0.208, 0.282)
チオトロピウム 18 µg	112	0.246 (0.019)	0.235 (0.019)	<.0001	(0.199, 0.271)

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 5.3.5.4-8_Table 11.4.1.2.3: 2

ピーク FEV_1 では，オロダテロール 10 µg，5 µg 及びチオトロピウム 18 µg とプラセボの差はそれぞれ，243 mL（325 mL 対 82 mL），208 mL（290 mL 対 82 mL）及び 244 mL（325 mL 対 82 mL）であった。トラフ FEV_1 で，オロダテロール 10 µg，5 µg 及びチオトロピウム 18 µg とプラセボの差は, それぞれ 143 mL（146 mL 対 3 mL）, 134 mL（137 mL 対 3 mL）及び 158 mL（161 mL 対 3 mL）であった。ピーク FEV_1 及びトラフ FEV_1 で，オロダテロールの両投与量（10 µg 及び 5 µg）及びチオトロピウム 18 µg は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（$p<0.0001$）。トラフ FEV_1 反応について，オロダテロール 5 µg とオロダテロール 10 µg は同様であった。

FVC AUC 反応，FEV_1 反応及び FVC 反応の投与後 24 時間評価は，主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析結果を支持した。

FEV_1 AUC_{0-12} 反応，FEV_1 AUC_{12-24} 反応，又は FEV_1 AUC_{0-24} 反応について，被験薬（オロダテロール 10 µg，オロダテロール 5 µg，チオトロピウム 18 µg）間に統計的に有意な差はみられなかった。

(4) 安全性

a)　有害事象

本治験期間中に 1 件以上の有害事象が発現した患者は 84 名（68.9%）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 35.7%（115 名中 41 名），オロダテロール 10 µg で 38.9%（113 名中 44 名），チオトロピウム 18 µg で 33.6%（113 名中 38 名），及びプラセボで 33.9%（109 名中 37 名）であり，投与群全体で同様の発現であった。

治験薬投与下（投与終了後 21 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（慢性閉塞性肺疾患でコーディング）14.8%（122 名中 18 名），鼻咽頭炎 14.8%（122 名中 18 名），咳嗽 9.0%（122 名中 11 名），及び呼吸困難 9.0%（122 名中 11 名）であった。治験薬投与下で発現した有害事象の割合（%）と用量に関連はみられなかった。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った。

高度と判断された有害事象は全体で患者 15 名（12.3%）に発現し，オロダテロール 5 µg で 2.6%（115 名中 3 名），オロダテロール 10 µg で 5.3%（113 名中 6 名），チオトロピウム 18 µg で 2.7%（113 名中 3 名），及びプラセボで 3.7%（109 名中 4 名）であった。オロダテロール 10 µg 投与の患者に発現した 1 件の重篤な有害事象（心房細動）及びプラセボ投与の患者に発現した 1 件の有

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

害事象（腎機能障害）は高度であり，治験担当医師が治験薬との因果関係ありと判断した。他の高度の有害事象及び重篤な有害事象は，治験担当医師が治験薬との因果関係なしと判断した。有害事象，事象の程度又は重篤性で，用量との関連を示す徴候はみられなかった。投与群間の発現のばらつきは，全体的に有害事象の発現がわずかであったことによるものとみなされた。

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 5 名（4.1%）に 8 件発現し，

オロダテロール 5 μg でなし，オロダテロール 10 μg で 1.8%（113 名中 2 名），チオトロピウム 18 μg で 1.8%（113 名中 2 名），及びプラセボで 0.9%（109 名中 1 名）であった。内訳は，オロダテロール 10 μg 投与の患者 1 名に発現した 1 件（心房細動）及び 1 名に発現した 2 件（脱毛症及び動悸），チオトロピウム 18 μg 投与の患者 1 名に発現した 2 件（呼吸困難及び疲労），1 名に発現した 1 件（咳嗽）及びプラセボ投与の患者 1 名に発現した 2 件（腎機能障害及び血中カリウム増加）であった。治験担当医師が治験薬と因果関係ありと判断したこれら有害事象の重症度は，プラセボ投与の患者に発現した腎機能障害及びオロダテロール 10 μg 投与の患者に発現した心房細動が高度，その他は軽度又は中等度であった。治験担当医師が治験薬と因果関係ありと判断した有害事象のうち治験薬投与中止に至った有害事象は，心房細動及び腎機能障害であり，心房細動は重篤な有害事象としても報告された。

b)　死亡，その他の重篤な有害事象，及び他の重要な有害事象

本治験では，死亡はなかった。

患者 17 名（13.9%）に重篤な有害事象が発現した。オロダテロール 5 μg で 3 名，オロダテロール 10 μg で 8 名，チオトロピウム 18 μg で 2 名，及びプラセボで 5 名に重篤な有害事象が発現した。複数の患者に発現した重篤な有害事象は COPD の増悪のみで，7 名に発現した。オロダテロール 10 μg 投与の患者 1 名に発現した重篤な有害事象であった心房細動は，治験担当医師が治験薬と因果関係ありと判断した。重篤な有害事象を発現した患者は，オロダテロール 10 μg の患者 1 名に発現した神経内分泌癌を除き，いずれの事象からも回復した。

治験薬投与下（投与終了後 21 日までを含む）で発現した有害事象のうち，治験薬投与中止に至った有害事象は患者 16 名（13.1%）に発現し，オロダテロール 5 μg で 2 名（1.7%），オロダテロール 10 μg で 6 名（5.3%），チオトロピウム 18 μg で 3 名（2.7%），及びプラセボで 5 名（4.6%）であった。治験薬投与中止に至った有害事象は，プラセボ投与の患者 1 名に発現した腎機能障害及びオロダテロール 10 μg 投与の患者 1 名に発現した心房細動を除き，いずれも治験担当医師が治験薬との因果関係なしと判断した。

ICH E3 の基準による「他の重要な有害事象」は患者 8 名（6.6%）に発現した。内訳は，オロダテロール 5 μg 投与の悪心 1 名，10 μg 投与の心房細動 1 名，血中クレアチニン増加 1 名，チオトロピウム 18 μg 投与の背部痛 1 名，関節リウマチ 1 名，及びプラセボ投与の貧血 1 名，COPD 2 名，腎機能障害 1 名の発現であった。

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

c)　臨床検査，バイタルサイン，身体的所見及び 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。

(5) 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 $AUC_{0\text{-}12}$ 反応及び FEV_1 $AUC_{12\text{-}24}$ 反応は，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。副次評価項目の解析は，同時主要評価項目の結果を支持する結果であった。オロダテロールの安全性及び忍容性は，概して良好であった。本治験では安全性に関する特定の傾向はみられなかった。

本治験の副次目的であったオロダテロール及びチオトロピウム 18 μg の 1 日 1 回投与の 24 時間 FEV_1-時間プロファイルの比較に関する結論は，別添する併合解析の治験総括報告書［CTD 5.3.5.4-9_試験 1222.9994］に述べる。

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

表 3.25: 7　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.40）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Tio HH 18 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	109	(100.0)	115	(100.0)	113	(100.0)	113	(100.0)	122	(100.0)
Total with adverse events	37	(33.9)	41	(35.7)	44	(38.9)	38	(33.6)	84	(68.9)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	9	(8.3)	18	(15.7)	18	(15.9)	9	(8.0)	42	(34.4)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	4	(3.7)	8	(7.0)	4	(3.5)	4	(3.5)	18	(14.8)
Urinary tract infection (尿路感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(3.5)	1	(0.9)	5	(4.1)
Cystitis (膀胱炎)	0	(0.0)	2	(1.7)	3	(2.7)	1	(0.9)	4	(3.3)
Bronchitis (気管支炎)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.8)	3	(2.5)
Respiratory tract infection (気道感染)	2	(1.8)	1	(0.9)	2	(1.8)	0	(0.0)	3	(2.5)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	0	(0.0)	2	(1.7)	1	(0.9)	0	(0.0)	3	(2.5)
Pneumonia (肺炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.6)
Tooth infection (歯感染)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.6)
Abscess neck (頚部膿瘍)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Acute sinusitis (急性副鼻腔炎)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Candidiasis (カンジダ症)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Cellulitis staphylococcal (ブドウ球菌性蜂巣炎)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Gastroenteritis (胃腸炎)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Gingival infection (歯肉感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.8)
Influenza (インフルエンザ)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.8)
Lower respiratory tract infection (下気道感染)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Oral herpes (口腔ヘルペス)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Otitis externa (外耳炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.8)
Pharyngitis (咽頭炎)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Rhinitis (鼻炎)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Sinusitis (副鼻腔炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	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	(0.9)	2	(1.7)	1	(0.9)	3	(2.7)	6	(4.9)
Basal cell carcinoma (基底細胞癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(1.6)
Colon cancer (結腸癌)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Lipoma (脂肪腫)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.8)
Neuroendocrine carcinoma (神経内分泌癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.8)
Renal cell carcinoma (腎細胞癌)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	2	(1.8)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.5)
Anaemia (貧血)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)
Haemorrhagic anaemia (出血性貧血)	1	(0.9)	0	(0.0)	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 3.25: 7　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.40）（続き）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Tio HH 18 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	109	(100.0)	115	(100.0)	113	(100.0)	113	(100.0)	122	(100.0)
Total with adverse events	37	(33.9)	41	(35.7)	44	(38.9)	38	(33.6)	84	(68.9)
Endocrine disorders (内分泌障害)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Goitre (甲状腺腫)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	2	(1.8)	1	(0.9)	2	(1.8)	2	(1.8)	6	(4.9)
Diabetes mellitus (糖尿病)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	3	(2.5)
Decreased appetite (食欲減退)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Hypercholesterolaemia (高コレステロール血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.8)
Hyperglycaemia (高血糖)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.8)
Hypokalaemia (低カリウム血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.8)
Psychiatric disorders (精神障害)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Anxiety (不安)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Insomnia (不眠症)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Nervous system disorders (神経系障害)	2	(1.8)	2	(1.7)	1	(0.9)	1	(0.9)	6	(4.9)
Headache (頭痛)	2	(1.8)	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	5	(4.1)
Dizziness (浮動性めまい)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Sinus headache (副鼻腔炎に伴う頭痛)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Eye disorders (眼障害)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.8)	3	(2.7)	6	(4.9)
Cataract (白内障)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.7)	3	(2.5)
Lacrimation increased (流涙増加)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Ocular hyperaemia (眼充血)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.8)
Retinal detachment (網膜剥離)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.8)
Cardiac disorders (心臓障害)	1	(0.9)	3	(2.6)	6	(5.3)	1	(0.9)	10	(8.2)
Palpitations (動悸)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.7)	0	(0.0)	3	(2.5)
Atrial fibrillation (心房細動)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(1.8)	0	(0.0)	3	(2.5)
Aortic valve incompetence (大動脈弁閉鎖不全症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.8)
Atrial flutter (心房粗動)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Atrioventricular block first degree (第一度房室ブロック)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Bundle branch block right (右脚ブロック)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Cardiac ventricular disorder (心室障害)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Extrasystoles (期外収縮)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.8)
Mitral valve incompetence (僧帽弁閉鎖不全症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.8)
Supraventricular tachycardia (上室性頻脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.8)

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

表 3.25: 7　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.40）（続き）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Tio HH 18 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	109	(100.0)	115	(100.0)	113	(100.0)	113	(100.0)	122	(100.0)
Total with adverse events	37	(33.9)	41	(35.7)	44	(38.9)	38	(33.6)	84	(68.9)
Vascular disorders (血管障害)	1	(0.9)	1	(0.9)	2	(1.8)	3	(2.7)	6	(4.9)
Hypertension (高血圧)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.8)	4	(3.3)
Hot flush (ほてり)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.8)
Hypotension (低血圧)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	14	(12.8)	14	(12.2)	15	(13.3)	10	(8.8)	39	(32.0)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	6	(5.5)	6	(5.2)	7	(6.2)	2	(1.8)	18	(14.8)
Cough (咳嗽)	4	(3.7)	1	(0.9)	4	(3.5)	4	(3.5)	11	(9.0)
Dyspnoea (呼吸困難)	3	(2.8)	4	(3.5)	3	(2.7)	4	(3.5)	11	(9.0)
Rhinorrhoea (鼻漏)	2	(1.8)	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(3.3)
Dysphonia (発声障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.8)
Epistaxis (鼻出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.8)
Haemoptysis (喀血)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.8)
Nasal congestion (鼻閉)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Pleuritic pain (胸膜痛)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Pneumonitis (肺臓炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.8)
Respiratory tract inflammation (気道の炎症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.8)
Sputum increased (喀痰増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.8)
Throat tightness (咽喉絞扼感)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	8	(7.3)	4	(3.5)	1	(0.9)	4	(3.5)	15	(12.3)
Nausea (悪心)	3	(2.8)	2	(1.7)	1	(0.9)	0	(0.0)	5	(4.1)
Vomiting (嘔吐)	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	3	(2.5)
Haemorrhoids (痔核)	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)
Toothache (歯痛)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(1.6)
Abdominal pain upper (上腹部痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.8)
Duodenal ulcer (十二指腸潰瘍)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Enteritis (小腸炎)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Gastritis (胃炎)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Gastritis erosive (びらん性胃炎)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Gastrooesophageal reflux disease (胃食道逆流性疾患)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Large intestinal haemorrhage (大腸出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.8)
Upper gastrointestinal haemorrhage (上部消化管出血)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Hepatic steatosis (脂肪肝)	1	(0.9)	0	(0.0)	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 3.25: 7 有害事象の発現例数（%）（試験 1222.40）（続き）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Tio HH 18 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	109	(100.0)	115	(100.0)	113	(100.0)	113	(100.0)	122	(100.0)
Total with adverse events	37	(33.9)	41	(35.7)	44	(38.9)	38	(33.6)	84	(68.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	2	(1.8)	0	(0.0)	3	(2.7)	2	(1.8)	7	(5.7)
Rash (発疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(1.6)
Eczema (湿疹)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.6)
Alopecia (脱毛症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.8)
Dermal cyst (皮膚嚢腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.8)
Pruritus (そう痒症)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	5	(4.6)	2	(1.7)	1	(0.9)	4	(3.5)	12	(9.8)
Back pain (背部痛)	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	4	(3.3)
Arthralgia (関節痛)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(1.6)
Muscle spasms (筋痙縮)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Osteoarthritis (変形性関節症)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Osteonecrosis (骨壊死)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Osteoporosis (骨粗鬆症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.8)
Pain in extremity (四肢痛)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Rheumatoid arthritis (関節リウマチ)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.8)
Tenosynovitis stenosans (狭窄性腱鞘炎)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	2	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	3	(2.5)
Renal failure (腎不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.8)
Renal impairment (腎機能障害)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Urethral stenosis (尿道狭窄)	1	(0.9)	0	(0.0)	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	(1.8)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.5)
Atrophic vulvovaginitis (萎縮性外陰腟炎)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Breast pain (乳房痛)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Fibrocystic breast disease (線維嚢胞性乳腺疾患)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	3	(2.8)	6	(5.2)	5	(4.4)	4	(3.5)	16	(13.1)
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	0	(0.0)	1	(0.9)	3	(2.7)	0	(0.0)	3	(2.5)
Condition aggravated (状態悪化)	0	(0.0)	2	(1.7)	1	(0.9)	0	(0.0)	3	(2.5)
Fatigue (疲労)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(1.6)
Chest discomfort (胸部不快感)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Chest pain (胸痛)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Cyst (嚢胞)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Inflammation (炎症)	1	(0.9)	0	(0.0)	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 3.25: 7　有害事象の発現例数（%）（試験 1222.40）（続き）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Tio HH 18 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	109	(100.0)	115	(100.0)	113	(100.0)	113	(100.0)	122	(100.0)
Total with adverse events	37	(33.9)	41	(35.7)	44	(38.9)	38	(33.6)	84	(68.9)
Mass (腫瘤)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.8)
Oedema (浮腫)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Pain (疼痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.8)
Pyrexia (発熱)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.8)
Ulcer (潰瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.8)
Investigations (臨床検査)	3	(2.8)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	4	(3.3)
Weight decreased (体重減少)	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)
Blood creatinine increased (血中クレアチニン増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.8)
Blood glucose increased (血中ブドウ糖増加)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Blood potassium increased (血中カリウム増加)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	2	(1.8)	1	(0.9)	0	(0.0)	3	(2.7)	6	(4.9)
Excoriation (擦過傷)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(1.6)
Fall (転倒)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)
Arthropod bite (節足動物咬傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.8)
Fracture displacement (転位骨折)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Skeletal injury (骨格損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.8)
Stress fracture (ストレス骨折)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Surgical and medical procedures (外科および内科処置)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.6)
Knee operation (膝手術)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Limb operation (四肢手術)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.8)

Percentages are calculated using total number of patients in the trial number/treatment class as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 13.1

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

表 3.25: 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 1222.40）

	Placebo		Olo 5 µg		Olo 10 µg		Tio HH 18 µg		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	109	(100.0)	115	(100.0)	113	(100.0)	113	(100.0)	122	(100.0)
Total with related adverse events	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(1.8)	5	(4.1)
Cardiac disorders (心臓障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.6)
Atrial fibrillation (心房細動)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.8)
Palpitations (動悸)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(1.6)
Cough (咳嗽)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.8)
Dyspnoea (呼吸困難)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.8)
Alopecia (脱毛症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.8)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Renal impairment (腎機能障害)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
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	(0.9)	1	(0.8)
Fatigue (疲労)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.8)
Investigations (臨床検査)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Blood potassium increased (血中カリウム増加)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)

Percentages are calculated using total number of subjects 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

3.26　その他の臨床試験 1222.9994

Combined analysis of efficacy data obtained in Studies 1222.39 and 1222.40 - Randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, 4-way cross over study to characterise the 24-hour FEV_1-time profiles of BI 1744 CL 5 µg and 10 µg (oral inhalation, delivered by the Respimat® Inhaler) and tiotropium bromide 18 µg (oral inhalation, delivered by the HandiHaler®) after 6 weeks of treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)［CTD 5.3.5.4-9_試験 1222.9994］

本報告は，同じ治験実施計画書（試験 1222.39 及び試験 1222.40）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 3.26: 1 に示した。

表 3.26: 1　試験方法の概略

目的	試験 1222.39 及び 1222.40 の併合解析では，オロダテロール 5 µg 及び 10 µg 投与とチオトロピウム 18 µg 投与の比較に焦点を合わせる。分析感度を高めるため，試験 1222.39 及び 1222.40 の併合データを用いた併合解析を実施することを事前に規定した。
試験デザイン	第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，ダブルダミー，プラセボ対照，4 期クロスオーバー試験
目標症例数	計画時：200 名（各試験 100 名）
評価項目 評価基準	有効性 ・　オロダテロール 10 µg，5 µg 及びチオトロピウム 18 µg 投与とプラセボ投与との比較：投与 6 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 ・　オロダテロール 10 µg, 5 µg 投与とチオトロピウム 18 µg 投与との比較:投与 6 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 ・　オロダテロール 10 µg 投与とオロダテロール 5 µg 投与との比較：投与 6 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 安全性 各試験（試験 1222.39 及び 1222.40）で評価し，併合解析していない。
解析方法	プラセボとの比較及び実薬群間の比較を実施した。同時主要評価項目の解析は，投与群及び時期を固定効果，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（MMRM）を用いた。
治験調整医師	[redacted]
治験実施施設	試験 1222.39 の 15 施設（ドイツ，ベルギー，デンマーク，ハンガリー）及び試験 1222.40 の 12 施設（ドイツ，オランダ，ノルウェー，アメリカ）
治験実施期間	2010 年 1 月 8 日～2011 年 1 月 12 日

2)　試験結果

(1)　治験対象

試験 1222.39 及び試験 1222.40 は，ベルギー，デンマーク，ドイツ，ハンガリー，オランダ，ノルウェー, アメリカ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 302 名のうち，230 名（男性 158 名，女性 72 名）が少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた。治験薬の投与を受けた患者のうち 187 名（81.3%）が 4 期すべての治験薬投与を完了した。最も多かった治験薬投与の

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

中止理由は，プラセボ，オロダテロール 10 μg 及びチオトロピウム 18 μg 投与では有害事象，オロダテロール 5 μg 投与では服薬不遵守であった。

表 3.26: 2　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

	計
患者数	230
性別 [N (%)]	
男性	158 (68.7)
女性	72 (31.3)
年齢 [歳]	
平均値	62.2
SD	8.3
人種 [N (%)]	
黒人	1 (0.4)
白人	229 (99.6)
身長 a) [cm]	
平均値	171.0
SD	8.6
体重 b) [kg]	
平均値	79.8
SD	17.7
BMI c) [kg/m^2]	
平均値	27.2
SD	5.5
飲酒 [N (%)]	
非飲酒者	62 (27.0)
飲酒者	168 (73.0)
喫煙 [N (%)]	
元喫煙者	118 (51.3)
喫煙者	112 (48.7)
喫煙歴 [pack-years]	
平均値	44.6
SD	21.8
罹病期間 [年]	
平均値	9.3
SD	8.0
罹病期間 [N (%)]	
1 年未満	5 (2.2)
1～10 年未満	137 (59.6)
10～20 年未満	68 (29.6)
20 年以上	20 (8.7)

a）患者数（N）=229
b）患者数（N）=227
c）患者数（N）=226
引用元：CTD5.3.5.4-9，Table 15.1.4: 1-2 より作成

(2) 有効性

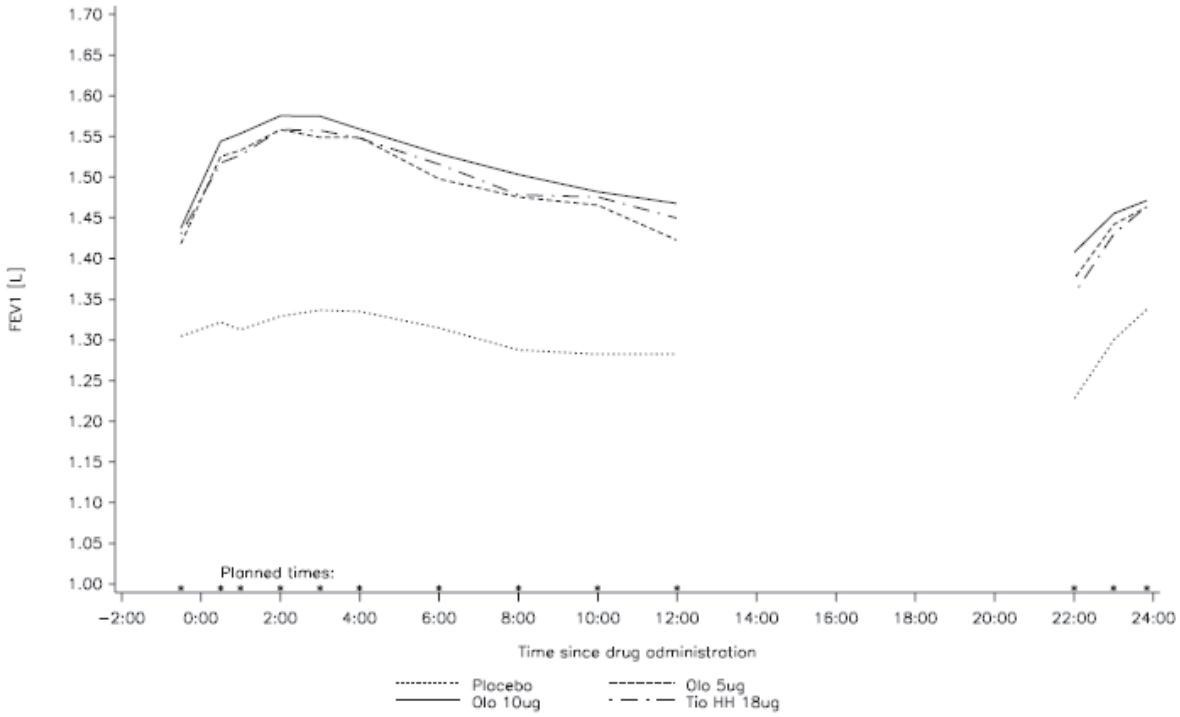
有効性の併合解析対象は，治験薬を投与された 230 名のうち，ベースライン又は有効性評価データが得られなかった 5 名（2.2%）を除く 225 名（97.8%）を解析対象集団（FAS）に含めた。オロダテロール 10 μg，5 μg，チオトロピウム 18 μg 及びプラセボで，治験薬の投与を受けた患者は

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

それぞれ，214 名，217 名，214 名及び 212 名であり，有効性解析対象はそれぞれ 205 名，215 名，211 名及び 204 名であった。

投与 6 週後の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ 反応で，オロダテロール 10 µg，5 µg 及びチオトロピウム 18 µg とプラセボの差は，それぞれ 216 mL（184 mL 対-31 mL），193 mL（162 mL 対-31 mL）及び 200 mL（169 mL 対-31 mL）であり，オロダテロールの両投与量（10 µg 及び 5 µg）及びチオトロピウム 18 µg は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 $AUC_{12\text{-}24}$ 反応で，オロダテロール 10 µg，5 µg 及びチオトロピウム 18 µg とプラセボの差は 175 mL（98 mL 対-77 mL），143 mL（66 mL 対-77 mL）及び 145 mL（68 mL 対-77 mL）であり，オロダテロールの両投与量（10 µg 及び 5 µg）及びチオトロピウム 18 µg は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）。



Olo：オロダテロール，Tio HH：チオトロピウム - HandiHaler
欠測値の補完解析
引用元：CTD 5.3.5.4-9，Figure 11.4.1: 1

図 3.26: 1　　治験薬投与 6 週後の 24 時間 FEV_1 の調整平均値（SE）（FAS）

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

表 3.26: 3　治験薬投与 6 週後の FEV_1 AUC_{0-12} 反応及び FEV_1 AUC_{12-24} 反応[L]の調整平均値（SE）（FAS）

時間		投与群	プラセボとの差		
投与群	N	平均値 (SE)[a)]	平均値 (SE)	p 値	95%信頼区間
0-12 時間					
プラセボ	204	-0.031 (0.014)	---	---	---
オロダテロール 5 µg	215	0.162 (0.014)	0.193 (0.013)	<.0001	(0.167, 0.219)
オロダテロール 10 µg	205	0.184 (0.014)	0.216 (0.013)	<.0001	(0.189, 0.242)
チオトロピウム 18 µg	211	0.169 (0.014)	0.200 (0.013)	<.0001	(0.174, 0.226)
12-24 時間					
プラセボ	204	-0.077 (0.014)	---	---	---
オロダテロール 5 µg	215	0.066 (0.014)	0.143 (0.014)	<.0001	(0.116, 0.170)
オロダテロール 10 µg	206	0.098 (0.014)	0.175 (0.014)	<.0001	(0.147, 0.202)
チオトロピウム 18 µg	211	0.068 (0.014)	0.145 (0.014)	<.0001	(0.118, 0.172)

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 5.3.5.4-9，Table 11.4.1.1: 1 より作成

投与 6 週後の FEV_1 AUC_{0-24} 反応で，オロダテロール 10 µg，5 µg 及びチオトロピウム 18 µg とプラセボの差は 193 mL（139 mL 対-54 mL），168 mL（114 mL 対-54 mL）及び 172 mL（118 mL 対-54 mL）であり，オロダテロールの両投与量（10 µg 及び 5 µg）及びチオトロピウム 18 µg は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 3.26: 4　治験薬投与 6 週後の FEV_1 AUC_{0-24} 反応[L]の調整平均値（SE）（FAS）

		投与群	プラセボとの差		
投与群	N	平均値 (SE)[a)]	平均値 (SE)	p 値	95%信頼区間
プラセボ	204	-0.054 (0.014)	---	---	---
オロダテロール 5 µg	215	0.114 (0.013)	0.168 (0.013)	<.0001	(0.143, 0.193)
オロダテロール 10 µg	206	0.139 (0.013)	0.193 (0.013)	<.0001	(0.167, 0.218)
チオトロピウム 18 µg	211	0.118 (0.013)	0.172 (0.013)	<.0001	(0.147, 0.197)

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 5.3.5.4-9，Table 11.4.1.2.2: 1

投与 6 週後の FEV_1 AUC_{0-12} 反応で，オロダテロール 10 µg，オロダテロール 5 µg，及びチオトロピウム 18 µg の間に統計的に有意な差はなかった。FEV_1 AUC_{0-12} 反応の差は，オロダテロール 10 µg とチオトロピウム 18 µg の間で 16 mL（184 mL 対 169 mL，p=0.2372），オロダテロール 5 µg とチオトロピウム 18 µg の間で-7 mL（162 mL 対 169 mL，p=0.5900），オロダテロール 10 µg とオロダテロール 5 µg の間で 23 mL（184 mL 対 162 mL，p=0.0855）であった。

投与 6 週後の FEV_1 AUC_{12-24} 反応で，オロダテロール 10 µg と，チオトロピウム 18 µg 及びオロダテロール 5 µg との差が，それぞれ 30 mL（98 mL 対 68 mL，p=0.0306）及び 31 mL（98 mL 対 66 mL，p=0.0224）であり，統計的に有意な増加を示した。FEV_1 AUC_{12-24} 反応について，オロダテロール 5 µg とチオトロピウム 18 µg の差は-2 mL（66 mL 対 68 mL，p=0.9093）であり，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 3.26: 5　治験薬投与 6 週後の FEV_1 AUC_{0-12} 反応及び FEV_1 AUC_{12-24} 反応[L]の投与群間の差の調整平均値（SE）（FAS）

時間	投与群間の差		
比較	平均値 (SE)[a)]	p 値	95%信頼区間
0-12 時間			
オロダテロール 10 µg-オロダテロール 5 µg	0.023 (0.013)	0.0855	(-0.003, 0.049)
オロダテロール 10 µg-チオトロピウム 18 µg	0.016 (0.013)	0.2372	(-0.010, 0.042)
オロダテロール 5 µg-チオトロピウム 18 µg	-0.007 (0.013)	0.5900	(-0.033, 0.019)
12-24 時間			
オロダテロール 10 µg-オロダテロール 5 µg	0.031 (0.014)	0.0224	(0.004, 0.058)
オロダテロール 10 µg-チオトロピウム 18 µg	0.030 (0.014)	0.0306	(0.003, 0.057)
オロダテロール 5 µg-チオトロピウム 18 µg	-0.002 (0.014)	0.9093	(-0.028, 0.025)

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 5.3.5.4-9，Table 11.4.1.2.1: 1

投与 6 週後の FEV_1 AUC_{0-24} 反応で，オロダテロール 10 µg，オロダテロール 5 µg，及びチオトロピウム 18 µg の間に統計的に有意な差はなかった。FEV_1 AUC_{0-24} 反応の差は，オロダテロール 10 µg とチオトロピウム 18 µg の間で 21 mL（139 mL 対 118 mL，p=0.1088），オロダテロール 5 µg とチオトロピウム 18 µg の間で-4 mL（114 mL 対 118 mL，p=0.7382），オロダテロール 10 µg とオロダテロール 5 µg の間で 25 mL（139 mL 対 114 mL，p=0.0524）であった。

表 3.26: 6　治験薬投与 6 週後の FEV_1 AUC_{0-24} 反応[L]の投与群間の差の調整平均値（SE）（FAS）

	投与群間の差		
比較	平均値 (SE)[a)]	p 値	95%信頼区間
オロダテロール 10 µg-オロダテロール 5 µg	0.025 (0.013)	0.0524	(-0.000, 0.050)
オロダテロール 10 µg-チオトロピウム 18 µg	0.021 (0.013)	0.1088	(-0.005, 0.046)
オロダテロール 5 µg-チオトロピウム 18 µg	-0.004 (0.013)	0.7382	(-0.029, 0.021)

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 5.3.5.4-9，Table 11.4.1.2.2: 2

(3)　安全性

安全性の結果は，個々の治験総括報告書（試験 1222.39［CTD 5.3.5.4-7］及び試験 1222.40［CTD 5.3.5.4-8］）に示す。

(4)　まとめ

レスピマットによる 1 日 1 回オロダテロール 10 µg 及び 5 µg 吸入投与と HandiHaler による 1 日 1 回チオトロピウム 18 µg 投与において，投与 6 週後の 24 時間 FEV_1-時間プロファイルを比較し，オロダテロールの 1 日 1 回投与が支持された。オロダテロール 10 µg では，オロダテロール 5 µg 及びチオトロピウム 18 µg と比べてわずかに優れる結果がみられた。しかしながら，長期にわたる管理治療のためのオロダテロールの最適投与量は，臨床概要及び臨床に関する概括評価に示すデータ全体に基づき評価する。

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

3.27　その他の臨床試験 1222.9956

Analysis of covariate effects on olodaterol pharmacokinetic parameters in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma from trials 1222.5 and 1222.6.［CTD 5.3.5.4-10_試験 1222.9956］

1)　試験方法

試験方法の概略を表 3.27: 1 に示した。

表 3.27: 1　試験方法の概略

目的	オロダテロール及びオロダテロールグルクロン酸抱合体の全身曝露への内因性及び外因性要因が及ぼす影響を多変量解析により検討する。オロダテロール及びオロダテロールグルクロン酸抱合体の全身曝露への UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）遺伝子多型の影響を探索的に検討する。
試験デザイン	第 IIb 相 2 試験（多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験；試験 1222.5 及び 1222.6）の併合解析
目標被験者数	該当せず
評価項目 評価基準	薬物動態 オロダテロール：$C_{max,norm}$，$C_{max,ss,norm}$，$AUC_{0-1,norm}$，$AUC_{0-1,ss,norm}$，$AUC_{0-3,norm}$，$AUC_{0-3,ss,norm}$，$AUC_{0-6,ss,norm}$，$AUC_{0-24,ss,norm}$，$AUC_{0-tz,norm}$，$AUC_{0-tz,ss,norm}$ オロダテロールグルクロン酸抱合体：$C_{max,ss}$，$AUC_{0-6,ss}$，$AUC_{0-24,ss,norm}$，$AUC_{0-tz,ss}$ 検討した共変量 疾患（慢性閉塞性肺疾患（COPD）又は喘息），オロダテロールの用量，性別，年齢，体重，身長，クレアチニンクリアランス，喫煙歴，飲酒歴，治験薬投与前のベースライン FEV_1 UGT 遺伝子多型 UGT1A1（*28/36/37，*60，*93），UGT1A7（*2，*3，*4，*12），UGT1A9（*3），UGT2B7（*2） 安全性 評価なし
解析方法	多変量線形回帰分析
治験調整医師	該当なし
治験実施施設	該当なし
治験実施期間	2007 年 3 月 12 日～2008 年 10 月 3 日

2)　試験結果

(1)　治験対象

試験 1222.5 は COPD 患者 405 名，試験 1222.6 は喘息患者 296 名を対象として，吸入用器具レスピマットでのオロダテロール 2 µg，5 µg，10 µg，又は 20 µg1 日 1 回，4 週間吸入投与後の肺機能に対する効果をプラセボと比較することを主目的として実施された。両治験では，主治験とは別に薬物動態解析のために同意取得した患者で血液を採取した。薬物動態解析に同意した患者はそれぞれ，試験 1222.5 で 328 名，試験 1222.6 で 212 名であった。

薬物動態解析対象の患者のうち，単回投与後のデータは試験 1222.5 で 179 名，試験 1222.6 で 123 名，計 302 名で得られ，定常状態のデータは試験 1222.5 で 189 名，試験 1222.6 で 140 名，計 329 名で得られ，これらの患者を一般的な共変量による解析対象集団とした。

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

薬物動態解析対象集団のうち，CAPGS（Covariate analysis pharmacogenetic set）は全 290 名であり，単回投与後のデータは 217 名，定常状態のデータは 240 名で得られ，これらの患者を UGT 解析対象集団とした。

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

表 3.27: 2　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（共変量による解析対象集団）

		単回投与後（$C_{max,norm}$）			定常状態時（$C_{max,ss,norm}$）		
		試験 1222.5	試験 1222.6	併合データ	試験 1222.5	試験 1222.6	併合データ
患者数 [N]		179	123	302	189	140	329
性別 [N (%)]	男性	111 (62.0)	58 (47.2)	169 (56.0)	120 (63.5)	69 (49.3)	189 (57.4)
	女性	68 (38.0)	65 (52.8)	133 (44.0)	69 (36.5)	71 (50.7)	140 (42.6)
疾患 [N (%)]	COPD	179 (100)	0	179 (59.3)	189 (100)	0	189 (57.4)
	喘息	0	123 (100)	123 (40.7)	0	140 (100)	140 (42.6)
オロダテロール用量	平均値 (SD)	12.74 (6.07)	13.86 (6.07)	13.20 (6.08)	12.59 (6.14)	12.61 (6.36)	12.60 (6.22)
[μg]	中央値 (範囲)	10.0 (5-20)	10.0 (5-20)	10.0 (5-20)	10.0 (5-20)	10.0 (5-20)	10.0 (5-20)
喫煙 [N (%)]	非喫煙者	0	92 (74.8)	92 (30.5)	0	98 (70.0)	98 (29.8)
	元喫煙者	91 (50.8)	27 (22.0)	118 (39.1)	97 (51.3)	37 (26.4)	134 (40.7)
	喫煙者	88 (49.2)	4 (3.3)	92 (30.5)	92 (48.7)	5 (3.6)	97 (29.5)
飲酒 N (%)]	非飲酒者	75 (41.9)	61 (49.6)	136 (45.0)	74 (39.2)	69 (49.3)	143 (43.5)
	平均的飲酒者	104 (58.1)	62 (50.4)	166 (55.0)	115 (60.8)	71 (50.7)	186 (56.5)
人種 [N (%)]	白人	167 (93.3)	105 (85.4)	272 (90.1)	174 (92.1)	121 (86.4)	295 (89.7)
	黒人	11 (6.1)	13 (10.6)	24 (7.9)	14 (7.4)	13 (9.3)	27 (8.2)
	アジア人	1 (0.6)	5 (4.1)	6 (2.0)	1 (0.5)	6 (4.3)	7 (2.1)
年齢 [歳]	平均値 (SD)	63.75 (8.32)	45.18 (13.30)	56.19 (14.01)	63.66 (8.41)	46.74 (13.73)	56.46 (13.81)
	中央値 (範囲)	64.0 (43-86)	45.0 (18-79)	58.5 (18-86)	64.0 (43-86)	47.5 (18-79)	59.0 (18-86)
体重 [kg]	平均値 (SD)	78.83 (17.07)	78.37 (17.29)	78.64 (17.14)	80.28 (17.67)	77.04 (16.69)	78.90 (17.31)
	中央値 (範囲)	76.00	78.00	76.20	78.00	76.40	77.30
		(42.0-142.0)	(43.0-135.2)	(42.0-142.0)	(42.0-157.0)	(43.0-135.2)	(42.0-157.0)
身長 [cm]	平均値 (SD)	169.66 (9.17)	168.46 (9.08)	169.17 (9.14)	169.50 (8.99)	168.28 (9.24)	168.98 (9.10)
	中央値 (範囲)	170.0 (150-200)	169.0 (147-189)	169.0 (147-200)	170.0 (150-200)	168.5 (147-189)	169.0 (147-200)
クレアチニンクリアラ	平均値 (SD)	82.41 (26.04)	106.50 (29.92)	92.17 (30.06)	85.03 (30.28)	101.37 (28.65)	91.92 (30.65)
ンス [mL/min]	中央値 (範囲)	78.815	105.316	86.660	80.197	98.699	86.660
		(39.07-156.80)	(53.92- 211.71)	(39.07-211.71)	(39.07-270.98)	(49.78-201.76)	(39.07-270.98)
治験薬投与前ベースラ	平均値 (SD)	1.27 (0.51)	2.35 (0.61)	1.71 (0.77)	1.25 (0.49)	2.31 (0.64)	1.70 (0.77)
イン FEV_1 [L]	中央値 (範囲)	1.120	2.320	1.573	1.120	2.245	1.555
		(0.46-3.05)	(1.05-3.82)	(0.46-3.82)	(0.46-3.05)	(1.05-3.82)	(0.46-3.82)

引用元：CTD 5.3.5.4-10_Table 7.1.1: 1

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

表 3.27: 3　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（UGT 解析対象集団）

		CAPGS	単回投与後($C_{max,norm}$)	定常状態時($C_{max,ss,norm}$)
N		290	217	240
性別 [N (%)]	男性	163 (56.2)	122 (56.2)	140 (58.3)
	女性	127 (43.8)	95 (43.8)	100 (41.7)
疾患 [N (%)]	COPD	173 (59.7)	132 (60.8)	144 (60.0)
	喘息	117 (40.3)	85 (39.2)	96 (40.0)
オロダテロール	5 µg	89 (30.7)	44 (20.3)	66 (27.5)
用量 [µg]	10 µg	102 (35.2)	82 (37.8)	84 (35.0)
	20 µg	99 (34.1)	91 (41.9)	90 (37.5)
喫煙 [N (%)]	非喫煙者	89 (30.7)	65 (30.0)	69 (28.8)
	元喫煙者	112 (38.6)	84 (38.7)	95 (39.6)
	喫煙者	89 (30.7)	68 (31.3)	76 (31.7)
飲酒 N (%)]	非飲酒者	129 (44.5)	99 (45.6)	104 (43.3)
	平均的飲酒者	161 (55.5)	118 (54.4)	136 (56.7)
人種 [N (%)]	白人	265 (91.4)	198 (91.2)	218 (90.8)
	黒人	20 (6.9)	15 (6.9)	18 (7.5)
	アジア人	5 (1.7)	4 (1.8)	4 (1.7)
年齢 [歳]	平均値 (SD)	56.47 (14.22)	56.71 (13.89)	56.95 (14.06)
	中央値 (範囲)	59.0 (18-86)	59.0 (18-86)	60.0 (18-86)
体重 [kg]	平均値 (SD)	79.54 (18.12)	78.56 (17.54)	79.38 (18.33)
	中央値 (範囲)	76.45 (42.0-157.0)	76.00 (42.0-137.7)	76.40 (42.0-157.0)
身長 [cm]	平均値 (SD)	169.46 (8.86)	169.34 (8.86)	169.31 (8.85)
	中央値 (範囲)	170.0 (150-200)	169.0 (150-200)	169.5 (150-200)
クレアチニンクリアランス[mL/min]	平均値 (SD)	92.36 (32.53)	90.94 (31.13)	90.84 (32.21)
	中央値 (範囲)	85.990 (39.07-270.98)	85.083 (39.07-211.71)	84.826 (39.07-270.98)
治験薬投与前ベースライン FEV_1 [L]	平均値 (SD)	1.68 (0.76)	1.66 (0.75)	1.67 (0.75)
	中央値 (範囲)	1.56 (0.46-3.99)	1.56 (0.46-3.59)	1.53 (0.46-3.59)
UGT1A1/ rs8175347 [N(%)]	*1/*1	136 (46.9)	103 (47.5)	111 (46.3)
	*1/*28	123 (42.4)	91 (41.9)	102 (42.5)
	*1/*36	4 (1.4)	2 (0.9)	3 (1.3)
	*28/*28	23 (7.9)	19 (8.8)	20 (8.3)
	*28/*36	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
	*28/*37	3 (1.0)	2 (0.9)	3 (1.3)
UGT1A1/ rs412874 [N(%)]	*1/*1	89 (30.7)	68 (31.3)	69 (28.8)
	*1/*60	141 (48.6)	101 (46.5)	119 (49.6)
	*60/*60	60 (20.7)	48 (22.1)	52 (21.7)
UGT1A1/ rs10929302 [N(%)]	*1/*1	155 (53.4)	118 (54.4)	125 (52.1)
	*1/*93	120 (41.4)	86 (39.6)	102 (42.5)
	*93/*93	15 (5.2)	13 (6.0)	13 (5.4)
UGT1A7/ deduced diplotype [N(%)]	*1/*1	43 (14.8)	30 (13.8)	29 (12.1)
	*1/*2	44 (15.2)	32 (14.7)	39 (16.3)
	*1/*3 subtype	82 (28.3)	62 (28.6)	70 (29.2)
	*1/*4	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.4)
	*1/*12subtype	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.4)
	*2/*2	24 (8.3)	18 (8.3)	21 (8.8)
	*2/*3 subtype	52 (17.9)	38 (17.5)	43 (17.9)
	*3 subtype / *3 subtype	43 (14.8)	35 (16.1)	36 (15.0)

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

表 3.27: 3　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（UGT 解析対象集団）（続き）

		CAPGS	単回投与後($C_{max,norm}$)	定常状態時($C_{max,ss,norm}$)
UGT1A9/	*1/*1	287 (99.0)	215 (99.1)	237 (98.8)
rs72551330[N(%)]	*1/*3	3 (1.0)	2 (0.9)	3 (1.3)
UGT2B7/	*1/*1	80 (27.6)	58 (26.7)	64 (26.7)
rs7439366 [N(%)]	*1/*2	130 (44.8)	99 (45.6)	105 (43.8)
	*2/*2	80 (27.6)	60 (27.6)	71 (29.6)

引用元：CTD 5.3.5.4-10_Table 7.1.2: 1

(2) 解析結果

COPD 患者のデータ，喘息患者のデータ，及び併合データを用いて，オロダテロール及びオロダテロールグルクロン酸抱合体の全身曝露パラメータに対する多変量回帰分析を行った。これらの解析から得られた最終的なモデルのほとんどに用量が含まれており，特に単回投与後及び治験薬投与後，長時間の血漿中濃度測定が必要である薬物動態パラメータ（AUC，など）のモデルに含まれていた。これは，オロダテロール及びオロダテロールグルクロン酸抱合体の定量下限によるバイアスによるものと考えられた。

治験薬投与前のベースライン FEV_1 は，オロダテロール及びオロダテロールグルクロン酸抱合体のほとんどの全身曝露パラメータで，統計的に有意な共変量であった。治験薬投与前のベースライン FEV_1 の 1 リットル増加ごとに，オロダテロールの全身曝露量は最大 26%の低下，及びオロダテロールグルクロン酸抱合体の全身曝露量は最大 24%の低下が予測された。

オロダテロール及びオロダテロールグルクロン酸抱合体の全身曝露量の一部のパラメータに，年齢，体重，及びクレアチニンクリアランスの有意な影響が認められた。その場合は，年齢が 10 歳増加ごと，若しくは体重の 10 kg 増加ごとに最大 14%の低下，また，クレアチニンクリアランスの 10 mL/min 減少ごとに最大 7%の上昇は予測された。

オロダテロール及びオロダテロールグルクロン酸抱合体の全身曝露量に対して，身長，性別，喫煙，及びアルコール摂取の有無の有意な影響が認められたものの，薬物動態パラメータ間，データセット間，若しくはオロダテロールとオロダテロールグルクロン酸抱合体の間で傾向の一貫性は認められなかった。疾患（COPD 又は喘息）は，検討された薬物動態パラメータのいずれでも有意な共変量ではなかった。

有意な共変量として，COPD 患者データセットでは，体重，身長，及び治験薬投与前 FEV_1 が認められた。併合データセットでは，これらに加えて年齢が認められた。オロダテロールの $C_{max,ss,norm}$ は，これら有意であった共変量をすべて考慮した場合（『worst case』（すなわち，治験薬投与前 FEV_1 が低く，高身長，低体重の若い COPD 患者））では，『典型的な』COPD 患者と比べて，最大で 1.8～2.2 倍高くなると予測された。

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

表 3.27: 4　　オロダテロールの薬物動態の回帰係数

	疾患	Log2 用量	FEV_1	体重	身長	年齢	喫煙	性別	クレアチニンクリアランス
試験 1222.5 解析データセット（COPD 患者）									
$C_{max,norm}$	-0.12860	---	-0.29215	---	---	---	---	---	---
$AUC_{0-1,norm}$	2.93613	-0.25755	-0.20825	---	-0.01397	---	---	-0.15775	---
$AUC_{0-3,norm}$	5.15050	-0.39391	---	---	-0.02047	---	---	---	---
$AUC_{0-tz,norm}$	0.15275	0.23837	-0.29156	-0.00961	---	---	-0.28583	-0.24479	---
$C_{max,ss,norm}$	-1.31857	---	-0.28190	-0.00639	0.01105	---	---	---	---
$AUC_{0-1,ss,norm}$	-0.28764	---	-0.20785	---	---	---	---	---	---
$AUC_{0-3,ss,norm}$	1.34943	-0.17597	-0.22284	---	---	---	---	---	---
$AUC_{0-6,ss,norm}$	2.80569	-0.31987	-0.16597	-0.00507	---	---	---	---	---
$AUC_{0-24,ss,norm}$	4.30746	-0.40549	---	-0.00751	---	---	---	---	---
$AUC_{0-tz,ss,norm}$	0.01742	0.33991	---	-0.00834	---	---	---	---	---
併合データセット（試験 1222.5 及び試験 1222.6）									
$C_{max,norm}$	0.22552	-0.13387	-0.20776	---	---	---	---	---	---
$AUC_{0-1,norm}$	0.53210	-0.26917	-0.22493	---	---	---	---	---	---
$AUC_{0-3,norm}$	1.71910	-0.34875	-0.15934	---	---	---	---	---	---
$AUC_{0-tz,norm}$	-0.65093	0.19713	-0.25258	---	---	---	-0.25959	---	---
$C_{max,ss,norm}$	-1.06755	---	-0.29519	-0.00546	0.01171	-0.00684	---	---	---
$AUC_{0-1,ss,norm}$	-0.67142	-0.09394	-0.27683	-0.00475	0.00981	-0.00758	---	---	---
$AUC_{0-3,ss,norm}$	1.96499	-0.16842	-0.19839	---	---	-0.00786	---	---	-0.00218
$AUC_{0-6,ss,norm}$	2.37494	-0.25360	-0.10730	-0.00358	---	---	---	---	---
$AUC_{0-24,ss,norm}$	3.74772	-0.33742	---	---	---	---	---	---	-0.00351
$AUC_{0-tz,ss,norm}$	0.21659	0.28843	---	-0.00890	---	---	---	---	---
試験 1222.6 解析データセット（喘息患者）									
$C_{max,norm}$	0.13177	-0.24509	---	---	---	---	---	---	---
$AUC_{0-1,norm}$	0.28112	-0.34181	---	---	---	---	---	---	---
$AUC_{0-3,norm}$	1.38453	-0.37717	---	---	---	---	---	0.17382	---
$AUC_{0-tz,norm}$	---	---	---	---	---	---	---	---	---
$C_{max,ss,norm}$	-0.25956	---	---	-0.00494	---	---	---	0.19011	---
$AUC_{0-1,ss,norm}$	-0.38953	---	---	-0.00560	---	---	---	0.18615	---
$AUC_{0-3,ss,norm}$	1.13938	-0.17211	-0.13121	---	---	---	---	0.18072	---
$AUC_{0-6,ss,norm}$	1.95067	-0.21552	-0.13849	---	---	---	---	0.18107	---
$AUC_{0-24,ss,norm}$	3.07483	-0.18720	-0.17635	---	---	---	---	0.19005	---
$AUC_{0-tz,ss,norm}$	0.44817	0.22363	---	-0.00943	---	---	---	---	---

引用元：CTD 5.3.5.4-10_Table 7.2.1.2.1: 1

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

表 3.27: 5　　オロダテロールグルクロン酸抱合体の薬物動態の回帰係数

	疾患	Log2 用量	FEV_1	体重	年齢	喫煙	飲酒歴	クレアチニンクリアランス
試験 1222.5 解析データセット（COPD 患者）								
$C_{max,ss}$	0.81759	0.41105	-0.23052	---	---	---	---	---
$AUC_{0-6,ss}$	1.93410	0.43671	---	---	---	---	---	---
$AUC_{0-tz,ss}$	1.76765	0.54324	-0.24124	---	---	---	---	---
併合データセット（試験 1222.5 及び試験 1222.6）								
$C_{max,ss}$	0.72392	0.40554	-0.13654	---	---	---	---	---
$AUC_{0-6,ss}$	3.47971	0.38874	-0.27707	---	-0.01222	---	---	-0.00332
$AUC_{0-tz,ss}$	2.88279	0.50769	-0.23907	0.00687	-0.01491	---	---	-0.00717
試験 1222.6 解析データセット（喘息患者）								
$C_{max,ss}$	1.29452	0.38942	---	---	-0.00612	---	---	-0.00527
$AUC_{0-6,ss}$	2.33974	0.29862	---	---	---	0.21274	0.36145	-0.00457
$AUC_{0-tz,ss}$	2.60991	0.47939	---	---	-0.00888	---	---	-0.00662

引用元：CTD 5.3.5.4-10_Table 7.2.1.2.2: 1

表 3.27: 6　　オロダテロールの用量補正後の薬物動態パラメータの『典型的』と『worst case』との予測値の比較

薬物動態パラメータ		典型的	worst case（42 kg/163 cm）	比 worst case /典型的	worst case（63.6 kg/200 cm）	比 worst case /典型的
計算 A（COPD 患者データセットでのモデルによる推定）						
$C_{max,ss,norm}$	[pg/mL/µg]	0.776	1.09	1.40	1.43	1.84
$AUC_{0-24,ss,norm}$	[pg·h/mL/µg]	16.1	21.1	1.31	18.0	1.12
計算 B（併合データセットでのモデルによる推定）						
$C_{max,ss,norm}$	[pg/mL/µg]	0.762	1.20	1.57	1.64	2.16
$AUC_{0-24,ss,norm}$	[pg·h/mL/µg]	14.6	16.9	1.15	16.9	1.15

引用元：CTD 5.3.5.4-10_Table 7.2.1.3: 2

UGT 遺伝子多型の影響を検討した多変量回帰分析では，オロダテロール及びオロダテロールグルクロン酸抱合体の全身曝露に対する，UGT 遺伝子多型の明らかな影響に関するエビデンスは示されなかった。

(3) 安全性

本治験では該当せず。

(4) まとめ

多変量解析の結果，COPD 及び喘息の患者では，検討された共変量のいずれもオロダテロール又はオロダテロールグルクロン酸抱合体の全身曝露量に対する明らかな影響は認められなかった。

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

3.28　その他の臨床試験 1237.13

A randomised, double-blind, 5 treatment arms, 4-period, incomplete cross-over study to determine the effect of 6 weeks treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (FDC) (2.5/ 5 µg and 5/ 5 µg) (delivered by the Respimat® Inhaler) compared with tiotropium (5 µg), olodaterol (5 µg), and placebo (delivered by the Respimat® Inhaler) on lung hyperinflation and exercise endurance time during constant work rate cycle ergometry in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [MORACTO™ 1]［CTD 5.4.5.4-11_試験 1237.13］

本試験は同じ治験実施計画書（試験 1237.13 及び試験 1237.14）に基づいて実施した 2 つの第 III 相試験のうちの 1 試験であった

1)　試験方法

試験方法の概略を表 3.28: 1 に示した。

表 3.28: 1　　試験方法の概略

目的	慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に投与 6 週でのチオトロピウム+オロダテロール配合剤（2.5 µg/ 5 µg，5 µg/ 5 µg）による以下を指標とした効果をチオトロピウム 5 µg，オロダテロール 5 µg 及びプラセボと比較する。 ・　一定運動負荷前及び負荷中の肺過膨張に対する効果を最大吸気量（IC）で評価した。 ・　一定運動負荷の運動耐容能に対する効果を CWRCE（自転車エルゴメーターによる一定運動負荷試験）で症状限界に至るまでの時間で評価した。
試験デザイン	第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，5 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 ・Visit 1 で，気管支拡張薬使用後の FEV_1 の予測値（ECSC）に対する割合が 30%以上 80%未満 ・Visit 1 で，気管支拡張薬使用後の 1 秒率（FEV_1/FVC）が 70%未満 ・　同意取得時の年齢が 40 歳以上 75 歳以下の男女 ・　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 ・　肺機能検査測定及び自転車エルゴメーター試験が可能 ・　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（SGOT 値，SGPT 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 ・　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 3.28: 1　　試験方法の概略（続き）

対象（続き）	・　生命を脅かす肺閉塞の既往及び慢性呼吸不全の合併 ・　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 ・　運動負荷試験の禁忌 ・　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あり，治験担当医師により治験期間中の酸素療法の中止が不可能と判断される ・　スクリーニング（Visit 1）前 6 週間以内に呼吸リハビリテーションプログラムを終了した，又は呼吸リハビリテーションプログラムに参加中 ・　疲労又は労作性呼吸困難以外の要因（脚の関節炎，狭心症又は跛行又は病的肥満など）で運動試験実施に制限がある ・　練習時（Visit 1）又はベースライン（Visit 2）の CWRCE で運動耐久時間が 25 分以上 ・　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，抗コリン作動薬，ベンザルコニウム塩化物，エデト酸ナトリウム水和物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）であり，ICH M3 に準じた有効な方法（1%/年未満の失敗率）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：LABA 及び LAMA のクラスエフェクトとして知られているため，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，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 遮断薬の投与を考慮し，注意して投与することがある* ・　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 *既に市販されている LABA（サルメテロール，ホルモテロール）の添付文書参照。
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：2.5 µg/ 5 µg，5 µg/ 5 µg 対照薬 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：5 µg プラセボ - レスピマット

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

表 3.28: 1　　試験方法の概略（続き）

症例数	計画時：280 名 治験薬投与：295 名
投与方法 投与期間	1 日 1 回経口吸入投与 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
観察項目 観察時期	治験期間は Visit 1～2（スクリーニング期；3 週間），Visit 3～10（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 11（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 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 の主な観察項目と観察時期を表 3.28: 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 CWRCE 前から 75% Wcap*（最大運動能の 75%）で症状限界に至るまでの安静時 IC ・投与 6 週後の CWRCE 中から 75% Wcap*で症状限界に至るまでの運動耐久時間 副次評価項目： ・投与 6 週後の CWRCE 中から 75% Wcap*で症状限界に至るまでの呼吸困難感の強度の傾き ・投与 6 週後の FEV_1（治験薬投与後 1 時間） *Wcap は Visit 1 の自転車エルゴメーター漸増運動負荷試験で 30 秒以上達成した最大運動能と定義される。 安全性 有害事象（身体所見を含む），スパイロメーター検査時の脈拍数及び血圧，心拍数，酸素飽和度，運動時の血圧，安静時及び運動時の 12 誘導心電図，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査）
解析方法	検証の順序を定めた階層的な仮説構造下で検定を行った（12 の仮説検定を含む）。仮説及びそれ以前のチオトロピウム+オロダテロール配合剤のすべての階層的仮説で有意性が両側 5%で示された場合に統計的に有意とすることとした。主要な解析では，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分類的固定効果とし，ベースラインの安静時 IC /$\log_{10}$ 変換後のベースラインの運動耐久時間を連続的固定共変量とし，患者を変量効果として扱った。患者内変動の共分散構造は複合対称性を用いた。
症例数の設定根拠	先行研究に基づき，COPD 患者での $\log_{10}$ 運動耐久時間の患者内投与群間差の標準偏差（SD）は約 0.181 [秒]と推定された。1 標本 t 検定で，第 1 種の過誤（α）を 0.05（両側）とし，検出力 90%で運動耐久時間の投与群間差 10%を検出するには，203 名のサンプルサイズが必要と算出された。IC は，先行研究［CTD 5.3.5.4-5_試験 1222.37］より SD=0.42 と推定され，203 名のサンプルサイズでは α=0.05（両側），検出力 90%以上で投与群間差 0.1 L を検出可能である。本治験の不完備型ブロックデザインのクロスオーバー試験に必要なサンプルサイズとして 4/3 を乗じ，10 の倍数に切り上げた結果，280 名を症例数として設定した。
治験調整医師	[redacted]
治験実施施設	アルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，ベルギー，カナダ，チリ，ドイツ，イタリア，ニュージーランド，アメリカの計 43 施設
治験実施期間	2012 年 3 月 6 日～2013 年 11 月 20 日

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

表 3.28: 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			治験薬投与期 [1]		後観察期
Visit	0	1	2	3，5，7，9	4，6，8，10	11
Week	-	-	-	0	6	V10 + 3
許容範囲（日）	-	-21～-14	-7～-2	1	43 + 7	V10 + 21 + 7
同意取得	x[2]					
患者背景の確認		x				
喫煙状況の確認		x		x	x[3]	
選択／除外基準の確認		x		x（Visit 3 のみ）		
身体所見		x			x[3]	x[21]
臨床検査		x			x[3]	x[21]
妊娠検査 [4]		x		x	x[3]	x
薬理遺伝学		x				
12 誘導心電図 [5]		x			x[3]	x[21]
レスピマット吸入器の使用練習		x		x[6]		
治験薬の割付け				x（Visit 3 のみ）		
救援治療薬の交付	x[7]	x		x	x	
施設での治験薬投与				x	x	
治験薬の回収					x[3,8]	
自転車エルゴメーター漸増運動負荷試験		x				
自転車エルゴメーター一定運動負荷試験（CWRCE）[16]		x[9]	x[10]		x[11]	
運動負荷時の呼吸困難感／下肢疲労感（modified Borg Scale）[16]		x	x		x	
運動負荷試験実施中の IC[17]		x[12]	x		x	
症状限界の質問調査 [18]		x	x		x	
体プレチスモグラフィ検査（FRC，IC，TLC）		x[20]				
肺機能検査（FEV_1，FVC）		x[13]		x[14]	x[14,19]	
バイタルサイン（座位）[15]		x		x	x[3]	
有害事象の確認		x	x	x	x[3]	x
併用療法の確認		x	x	x	x[3]	x
使用制限薬の状況確認を含む服薬遵守状況の確認		x	x	x[22]	x[3]	
服薬率の確認					x[3]	
治験の終了						x

CWRCE : constant work rate cycle ergometry，FRC : functional residual capacity，IC : inspiratory capacity，TLC : total lung capacity

1）本クロスオーバー試験では，各投与期（投与期 1～4）は同じフローで実施された。
Visit 3，5，7，9 は同じ
Visit 4，6，8，10 は同じ

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。

3）治験薬投与期の終了時及び 1 回以上の治験薬投与を受けた患者が治験薬投与を早期中止した場合などに実施することとした。

4）妊娠可能な女性では，Visit 1 では血清検査，Visit 3～11 では尿検査で妊娠検査を実施した。

5）12 誘導心電図は，スクリーニング時（Visit 1）及び Visits 4，6，8，10 の治験薬投与期終了時の治験薬投与前及び治験薬投与後 40 分に実施した。

6）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）。

7）救援治療薬は Visit 0 に提供された。

8）各治験薬投与期の治験薬の最終投与は，Day 43 に施設で実施される朝投与とし，投与後にすべての薬剤が回収された。

9）CWRCE の 75% Wcap（最大運動能の 75%）の練習（ベースライン測定の 2 日以上前に実施可能）

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

10）75% Wcap でのベースライン CWRCE
11）朝の治験薬投与後 2 時間（+15 分）の 75% Wcap での CWRCE
12）一定運動負荷試験の練習時に測定される IC
13）気管支拡張薬（サルブタモール 400 µg）使用前後の検査（可逆性は選択基準ではない）
14）朝の治験薬投与前肺機能検査は，朝の治験薬吸入投与前 30 分（-15 分～+5 分）に実施し，朝の治験薬投与後肺機能検査は，朝の治験薬吸入投与後 1 時間（± 5 分）に実施した。
15）各肺機能検査の直前に実施した。
16）治験実施計画書参照（CTD 5.3.5.5.4-11_Section 16.1.1.2）
17）治験実施計画書参照（CTD 5.3.5.5.4-11_Section 16.1.1.2）
18）治験実施計画書参照（CTD 5.3.5.5.4-11_Section 16.1.1.2）
19）患者が早期中止した場合に可能な場合は実施することとした。
20）朝の治験薬投与前の体プレチスモグラフィ（body box）は，気管支拡張薬（サルブタモール 400 µg）使用前 30 分及び肺機能検査前に実施した。本項目は body box を有する施設のみで実施した。
21）Visit 10 で所見のあった場合に実施することとした。
22）これらの Visit では薬剤のウォッシュアウト確認のみ実施することとした（服薬遵守状況の確認は必須ではない）。
引用元：CTD 5.3.5.4-11_Table 9.5: 2

2) 試験結果

(1) 治験対象

a) 被験者の内訳

同意した患者 381 名のうち，295 名（男性 213 名，女性 82 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 252 名（85.4%）が 4 期すべての治験薬投与を受け，治験を終了した。

表 3.28: 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 5 µg N (%)	チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg N (%)	チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg N (%)	計 N (%)[a)]
同意取得						381
登録・割付け						295
治験薬投与 [b)]	222 (100.0)	217 (100.0)	227 (100.0)	223 (100.0)	226 (100.0)	295 (100.0)
治験薬投与完了 [c)]	212 (95.5)	214 (98.6)	216 (95.2)	219 (98.2)	222 (98.2)	252 (85.4)
治験薬投与中止 [d)]	10 (4.5)	3 (1.4)	11 (4.8)	4 (1.8)	4 (1.8)	
有害事象	7 (3.2)	2 (0.9)	5 (2.2)	2 (0.9)	3 (1.3)	
有害事象：原疾患の悪化	3 (1.4)	1 (0.5)	3 (1.3)	0	1 (0.4)	
有害事象：他の疾患の悪化	0	0	0	0	0	
有害事象：その他	4 (1.8)	1 (0.5)	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)	
効果不十分	0	0	1 (0.4)	0	0	
治験実施計画書からの逸脱	0	0	1 (0.4)	0	0	
追跡不能	0	0	0	0	0	
同意撤回	3 (1.4)	1 (0.5)	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	
その他	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	

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）列の合計は，いずれかの投与期で治験薬投与を受けた患者数。
c）列の合計は，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数。
d）治験担当医師が症例報告書に記載した治験薬投与中止理由。
引用元：CTD 5.3.5.4-11_Table 10.1: 1

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 53 名（18.0%）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「同意取得時期の違反（遅延）」が 12 名（4.1%）で，続いて「一定運動負荷試験が吸入投与後 1 時間未満又は 3 時間超」及び「治験薬投与期間の 2 週間超の延長」であった（いずれも 9 名，3.1%）。同意取得の遅延のうち 9 名は，イタリアから参加した患者で，本治験へ参加の同意取得自体はされていたが，国特有の守秘義務に関する追加部分に対する同意取得が遅延したものであった。他の 3 名は，プロトコール変更に対する同意取得不遵守であった。

c)　解析対象集団

治験薬投与を受けた全患者（295 名）を安全性解析対象集団に含めた。治験薬投与を受けた患者のうち，ベースライン値又は主要評価項目の欠測（投与 6 週時点での 2 つの主要評価項目の結果が得られていない）があった 7 名（2.4%）を除く 288 名を有効性解析対象集団（FAS）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 72.2%, 白人が 97.3%であり , 年齢は平均 62.2 歳, 身長は平均 170.9 cm, 体重は平均 79.9 kg，BMI は平均 27.3 kg/m^2 で，COPD の罹病期間は平均 7.1 年であった。

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

表 3.28: 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）

	計
患者数 [N (%)]	295 (100.0)
性別 [N (%)]	
男性	213 (72.2)
女性	82 (27.8)
年齢 [歳]	
平均値	62.2
SD	7.5
人種 [N (%)]	
黒人／アフリカ系アメリカ人	7 (　2.4)
アジア人	1 (　0.3)
白人	287 (97.3)
身長 [cm]	
平均値	170.9
SD	9.0
体重 [kg]	
平均値	79.9
SD	17.7
BMI [kg/m^2]	
平均値	27.3
SD	5.3
飲酒 [N (%)]	
非飲酒者	92 (31.2)
飲酒者-影響のない程度	203 (68.8)
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	181 (61.4)
喫煙者	114 (38.6)
喫煙歴 [pack-years]	
平均値	47.3
SD	22.9
罹病期間 [年]	
平均値	7.1
SD	5.7
最小値	0.1
中央値	6.0
最大値	32.0
罹病期間 [N (%)]	
1 年未満	20 (　6.8)
1～10 年未満	197 (66.8)
10～20 年未満	63 (21.4)
20 年以上	15 (　5.1)

引用元：CTD 5.3.5.4-11_Table 11.2.1: 1，Table 15.1.4: 1～2 より作成

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

表 3.28: 5　スクリーニング時の肺機能検査値（気管支拡張薬投与後，治験薬投与した集団）

	計
患者数	295 (100.0)
FEV_1 [L]	
平均値	1.713
SD	0.483
% predicted normal[a)] FEV_1	
平均値	58.590
SD	12.904
GOLD 分類[b)] [N (%)]	
GOLD I：≥80%	0
GOLD II：50%～<80%	215 (72.9)
GOLD III：30%～<50%	78 (26.4)
GOLD IV：<30%	2 (0.7)
FEV_1 [L] change from pre-bronchodilator	
平均値	0.173
SD	0.161
FEV_1 [% change from pre-bronchodilator]	
平均値	13.396
SD	13.514
FVC [L]	
平均値	3.309
SD	0.845
FEV_1/FVC [%]	
平均値	52.479
SD	10.834

サルブタモール 400 µg 吸入 10～15 分後
a）ECSC の予測式に基づく
b）気管支拡張薬投与後の%FEV_1 に基づく GOLD 分類
引用元：CTD 5.3.5.4-11_Table 11.2.4: 2

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

表 3.28: 6　　Visit 1 の漸増運動負荷試験の特性（治験薬投与した集団）

	Total
患者数, N (%)	295 (100.0)
Maximum work rate during incremental ergometry, [watts]	
N	295
平均値 (SD)	91.5 (32.7)
Endurance time during incremental ergometry, [秒]	
N	294
平均値 (SD)	556.5 (195.3)
Locus of symptom limitation during incremental ergometry, N (%)	
Breathing discomfort	108 (36.6)
Breathing/leg discomfort	105 (35.6)
Leg discomfort	78 (26.4)
None	3 (1.0)
Missing	1 (0.3)
Borg scale of breathing discomfort at end-of-exercise	
N	294
平均値 (SD)	6.485 (2.388)
Borg scale of leg discomfort at end-of-exercise	
N	294
平均値 (SD)	6.668 (2.527)

引用元：CTD 5.3.5.4-11_Table 11.2.6: 1

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

表 3.28: 7　　ベースラインの運動試験の特性（治験薬投与した集団）

	Total
患者数, N (%)	295 (100.0)
Baseline IC at rest [L]	
N	295
平均値 (SD)	2.535 (0.713)
Baseline IC at end-of-exercise [L]	
N	287
平均値 (SD)	2.220 (0.665)
Baseline endurance time [秒]	
N	287
平均値 (SD)	520.4 (263.3)
Baseline locus of symptom limitation, N (%)	
Breathing/leg discomfort	129 (43.7)
Breathing discomfort	99 (33.6)
Leg discomfort	54 (18.3)
Missing	8 (2.7)
None	5 (1.7)
Baseline Borg scale of breathing discomfort at end-of-exercise	
N	287
平均値 (SD)	6.713 (2.555)
Baseline Borg scale of leg discomfort at end-of-exercise	
N	287
平均値 (SD)	6.613 (2.693)
Dynamic hyperinflation[a)] , N (%)	
Yes	230 (78.0)
No	57 (19.3)
Missing	8 (2.7)

a）Dynamic hyperinflation はベースラインの最大 IC<安静時 IC と定義した。
引用元：CTD 5.3.5.4-11_Table 11.2.6: 2

(2) 有効性

第 1 の主要評価項目である投与 6 週の安静時 IC 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 は，プラセボ及び単剤投与（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な改善を示した。安静時 IC の調整平均値の投与群間の差は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 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，0.244 L，0.119 L 及び 0.114 L であった（いずれも p<0.0001）。安静時 IC の調整平均値の投与群間の差は，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 5 μg に対し，それぞれ，0.218 L（nominal p<0.0001），0.092 L（nominal p=0.0008）及び 0.087 L（nominal p=0.0015）であった。

第 2 の主要評価項目である投与 6 週の CWRCE の運動耐久時間の調整幾何平均値は，ベースラインで 459.95 秒であったのに対し，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg, 2.5 μg/ 5 μg, オロダテロール 5 μg，チオトロピウム 5 μg，プラセボで，それぞれ，454.08 秒，474.80 秒，453.38 秒，457.16 秒，375.45 秒であった。運動耐久時間は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg では，プラセボに対し 20.9%（p<0.0001）の統計的に有意な増加を示した（投与群間の比較は $\log_{10}$ 変換データの幾何平均値に基づく）が，単剤投与（オロダテロール 5 μg 及びチオトロピウム

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

5 µg)に対する差は認められなかった(投与群間の比, チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 対オロダテロール 5 µg : 1.002, p=0.9633, 5 µg/ 5 µg 対チオトロピウム 5 µg : 0.993, p=0.8415)。よって，以降の解析は記述的となる。

運動耐久時間は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg では，プラセボに対し 26.5%（nominal p<0.0001）の増加を示した。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg でも，単剤投与（オロダテロール 5 µg 及びチオトロピウム 5 µg）に対する差は認められなかった（投与群間の比, 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 : 1.047, p=0.1717，2.5 µg/ 5 µg 対チオトロピウム 5 µg : 1.039，p=0.2610）。

なお，患者を変量効果ではなく固定効果としたモデルによる感度分析では，主要な解析と同様の結果が示された。

表 3.28: 8　　投与 6 週の安静時 IC [L]（FAS）

投与群	N[a)]	調整[b)] 平均値(SE)
プラセボ	211	2.440 (0.027)
オロダテロール 5 µg	214	2.566 (0.027)
チオトロピウム 5 µg	213	2.571 (0.027)
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg	214	2.658 (0.027)
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg	219	2.685 (0.027)

運動前の共通のベースライン平均 (SE) : 2.533 L (0.042 L)
a）混合効果反復測定モデル（MMRM）に寄与する患者数
b）投与群及び投与期を固定効果，試験のベースラインを共変量，患者を変量効果，及び患者内変動の共分散構造を複合対称性とした混合効果反復測定モデル（MMRM）に基づく
引用元：CTD 5.3.5.4-11_Table 11.4.1.1.1: 2

表 3.28: 9　　投与 6 週の安静時 IC [L]（投与群間の差）（FAS）

	投与群間の差		
比較	調整[a)] 平均値の差 (SE)	95%信頼区間	p 値
Tio+Olo FDC 5/5-Plc	0.244 (0.027)	0.191, 0.298	<0.0001
Tio+Olo FDC 5/5- Olo 5	0.119 (0.027)	0.065, 0.172	<0.0001
Tio+Olo FDC 5/5- Tio 5	0.114 (0.027)	0.061, 0.167	<0.0001
Tio+Olo FDC 2.5/5-Plc	0.218 (0.027)	0.164, 0.271	<0.0001[b)]
Tio+Olo FDC 2.5/5- Olo 5	0.092 (0.027)	0.038, 0.145	0.0008[b)]
Tio+Olo FDC 2.5/5- Tio 5[b)]	0.087 (0.027)	0.034, 0.141	0.0015[b)]

Tio：チオトロピウム，Olo：オロダテロール，FDC：配合剤，Plc：プラセボ
運動前の共通のベースライン平均 (SE) : 2.533 L (0.042 L)
a）投与群及び投与期を固定効果，試験のベースラインを共変量，患者を変量効果，及び患者内変動の共分散構造を複合対称性とした混合効果反復測定モデル（MMRM）に基づく
b）nominal p 値
引用元：CTD 5.3.5.4-11_Table 11.4.1.1.1: 3

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

表 3.28: 10　　投与 6 週の運動耐久時間 [秒]（log_{10} 変換）（FAS）

投与群	N[a)]	調整 [b)] 平均値 (SE)
プラセボ	209	375.45 (12.037)
オロダテロール 5 µg	208	453.38 (14.552)
チオトロピウム 5 µg	209	457.16 (14.652)
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg	212	474.80 (15.145)
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg	212	454.08 (14.474)

共通のベースライン平均 (SE) : 459.95 秒 (13.941 秒)

a）混合効果反復測定モデル（MMRM）に寄与する患者数。

b）投与群及び投与期を固定効果，log_{10}（試験のベースラインの運動耐久時間）を共変量，患者を変量効果，及び患者内変動の共分散構造を複合対称性とした log_{10}（運動耐久時間 [秒]）の混合効果反復測定モデル（MMRM）に基づく。平均値及び 95%信頼限界は log_{10} から元の値に変換。SE はデルタ法を用いて算出。

引用元：CTD 5.3.5.4-11_Table 11.4.1.1.1: 4

表 3.28: 11　　投与 6 週の運動耐久時間 [秒]（投与群間の比）（FAS）

		投与群間の比	
比較	調整 [a)] 平均値 (SE)	95%信頼区間	p 値
Tio+Olo FDC 5/5-Plc	1.209 (0.041)	1.132, 1.292	<0.0001
Tio+Olo FDC 5/5- Olo 5	1.002 (0.034)	0.937, 1.070	0.9633
Tio+Olo FDC 5/5- Tio 5	0.993 (0.033)	0.930, 1.061	0.8415
Tio+Olo FDC 2.5/5-Plc	1.265 (0.042)	1.184, 1.351	<0.0001
Tio+Olo FDC 2.5/5- Olo 5	1.047 (0.035)	0.980, 1.119	0.1717
Tio+Olo FDC 2.5/5- Tio 5	1.039 (0.035)	0.972, 1.110	0.2610

Tio：チオトロピウム，Olo：オロダテロール，FDC：配合剤，Plc：プラセボ

共通のベースライン平均 (SE) : 459.95 秒 (13.941 秒)

a）投与群及び投与期を固定効果，log_{10}（試験のベースラインの運動耐久時間）を共変量，患者を変量効果，及び患者内変動の共分散構造を複合対称性とした log_{10}（運動耐久時間 [秒]）の混合効果反復測定モデル（MMRM）に基づく。平均値及び 95%信頼限界は log_{10} から元の値に変換。SE はデルタ法を用いて算出。

引用元：CTD 5.3.5.4-11_Table 11.4.1.1.1: 5

副次評価項目の解析は記述的であり，投与群間の p 値は名目値（nominal p 値）である。投与 6 週の CWRCE 実施中の呼吸困難感の強度（modified Borg Scale，units/秒）の傾きは，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の両用量で，プラセボに対する減少（改善）が認められた（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 対プラセボ：-0.003 units/秒，p=0.0004，2.5 µg/ 5 µg 対プラセボ：-0.003 units/秒，p<0.0001）。呼吸困難感の強度の傾きは，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg に対するオロダテロール 5 µg（0.000 units/秒，p=0.8291），チオトロピウム 5 µg（-0.000 units/秒，p=0.8570）及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg に対するオロダテロール 5 µg（-0.000 units/秒，p=0.7294），チオトロピウム 5 µg（0.001 units/秒，p=0.4567）でも同様の結果が認められた。

投与 6 週の治験薬投与後 1 時間の FEV_1 は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の両用量で，プラセボ及び単剤投与（オロダテロール 5 µg 及びチオトロピウム 5 µg）に対する増加が認められた（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 対プラセボ：0.323 L，5 µg/ 5 µg 対オロダテロール 5 µg：0.130 L，5 µg/ 5 µg 対チオトロピウム 5 µg：0.114 L，2.5 µg/ 5 µg 対プラセボ：0.286 L，

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

2.5 μg/ 5 μg 対オロダテロール 5 μg：0.093 L，2.5 μg/ 5 μg 対チオトロピウム 5 μg：0.077 L，すべて p<0.0001）。

表 3.28: 12　投与 6 週の CWRCE 実施中の呼吸困難感の強度の傾き（modified Borg scale [units/秒]）（FAS）

投与群	N[a)]	調整[b)] 平均値 (SE)
プラセボ	209	0.018 (0.001)
オロダテロール 5 μg	208	0.016 (0.001)
チオトロピウム 5 μg	209	0.016 (0.001)
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg	212	0.015 (0.001)
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg	212	0.016 (0.001)

共通のベースラインの傾きの平均 (SE)：0.015 (0.001)
呼吸困難感の強度の傾きは以下の式で定義した。
(運動終了時の呼吸困難感の Borg scale - 運動前の呼吸困難感の Borg scale) / 運動耐久時間
a）混合効果反復測定モデル（MMRM）に寄与する患者数
b）投与群及び投与期を固定効果，試験のベースラインを共変量，患者を変量効果，及び患者内変動の共分散構造を複合対称性とした混合効果反復測定モデル（MMRM）に基づく
引用元：CTD 5.3.5.4-11_Table 11.4.1.2.1: 1

表 3.28: 13　投与 6 週の CWRCE 実施中の呼吸困難感の強度の傾き（modified Borg scale [units/秒]）（投与群間の差）（FAS）

	投与群間の差		
比較	調整[a)] 平均値の差 (SE)	95%信頼区間	p 値
Tio+Olo FDC 5/5-Plc	-0.003 (0.001)	-0.004, -0.001	0.0004
Tio+Olo FDC 5/5- Olo 5	0.000 (0.001)	-0.001, 0.002	0.8291
Tio+Olo FDC 5/5- Tio 5	-0.000 (0.001)	-0.002, 0.001	0.8570
Tio+Olo FDC 2.5/5-Plc	-0.003 (0.001)	-0.005, -0.002	<0.0001
Tio+Olo FDC 2.5/5- Olo 5	-0.000 (0.001)	-0.002, 0.001	0.7294
Tio+Olo FDC 2.5/5- Tio 5[b)]	-0.001 (0.001)	-0.002, 0.001	0.4567

Tio：チオトロピウム，Olo：オロダテロール，FDC：配合剤，Plc：プラセボ
共通のベースラインの傾きの平均 (SE)：0.015 (0.001)
呼吸困難感の強度の傾きは以下の式で定義した。
(運動終了時の呼吸困難感の Borg scale - 運動前の呼吸困難感の Borg scale) / 運動耐久時間
a）投与群及び投与期を固定効果，試験のベースラインを共変量，患者を変量効果，及び患者内変動の共分散構造を複合対称性とした混合効果反復測定モデル（MMRM）に基づく
引用元：CTD 5.3.5.4-11_Table 11.4.1.2.1: 2

(3) 安全性

a)　曝露状況

295 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：222 名，5 μg/ 5 μg : 226 名，オロダテロール 5 μg : 217 名，チオトロピウム 5 μg : 226 名及びプラセボ：223 名）。治験薬の平均曝露期間は投与薬剤間で同程度であり，チオトロピウム 5 μg 投与の 44.5 日からオロダテロール 5 μg 及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 投与の 45.7 日の範囲であった。大多数（すべての治験薬で>90%）の患者が 43 日以上で投与を完了した。

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

表 3.28: 14　　曝露状況（治験薬投与した集団）

	Placebo	Olo 5	Tio 5	T+O 2.5/5	T+O 5/5	Total
Patients, N (%)	223 (100.0)	217 (100.0)	226 (100.0)	222 (100.0)	226 (100.0)	295 (100.0)
Exposure [days]						
Mean (SD)	46.2 (8.1)	45.7 (7.0)	44.5 (7.2)	45.2 (6.4)	45.7 (7.1)	171.6 (34.4)
Median	43.0	43.0	43.0	43.0	43.0	178.0
Range	3, 95	34, 92	1, 78	8, 82	27, 99	12, 268
Exposure categories, N (%)						
1 day	0	0	1 (0.4)	0	0	0
2-21 days	2 (0.9)	0	3 (1.3)	2 (0.9)	0	1 (0.3)
22-42 days	14 (6.3)	12 (5.5)	13 (5.8)	13 (5.9)	11 (4.9)	4 (1.4)
43-86 days	205 (91.9)	204 (94.0)	209 (92.5)	207 (93.2)	213 (94.2)	10 (3.4)
87-129 days	2 (0.9)	1 (0.5)	0	0	2 (0.9)	12 (4.1)
130-172 days	0	0	0	0	0	68 (23.1)
≥173 days	0	0	0	0	0	200 (67.8)

引用元：CTD 5.3.5.4-11_Table 12.1: 1

b)　有害事象

治験薬投与下の有害事象は，全体で 295 名中 206 名（69.8%）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，222 名中 74 名（33.3%）及び 226 名中 87 名（38.5%），オロダテロール 5 μg で 217 名中 87 名（40.1%），チオトロピウム 5 μg で 226 名中 77 名（34.1%）及びプラセボ群で 222 名中 89 名（40.1%）であった。治験薬投与下の有害事象の発現は投与薬剤間で同程度であり，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 25 名（8.5%）の患者に発現した。

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

表 3.28: 15　有害事象の要約（治験薬投与した集団）

	Placebo		Olo 5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Patients	222	(100.0)	217	(100.0)	226	(100.0)	222	(100.0)	226	(100.0)	295	(100.0)
Patients with any AE	89	(40.1)	87	(40.1)	77	(34.1)	74	(33.3)	87	(38.5)	206	(69.8)
Patients with severe AEs	4	(1.8)	3	(1.4)	8	(3.5)	4	(1.8)	7	(3.1)	25	(8.5)
Patients with investigator-defined drug-related AEs	10	(4.5)	4	(1.8)	5	(2.2)	6	(2.7)	8	(3.5)	29	(9.8)
Patients with other significant AEs (according to ICH E3)	5	(2.3)	1	(0.5)	2	(0.9)	0		2	(0.9)	10	(3.4)
Patients with AEs leading to disc. of trial drug	8	(3.6)	2	(0.9)	3	(1.3)	1	(0.5)	4	(1.8)	18	(6.1)
Patients with pre-specified significant AEs[a)]	0		0		0		0		0		0	
Patients with serious AEs	4	(1.8)	3	(1.4)	8	(3.5)	5	(2.3)	6	(2.7)	25	(8.5)
Fatal	0		0		0		0		0		0	
Immediately life-threatening	2	(0.9)	0		0		0		0		2	(0.7)
Disability/incapacity	0		0		0		0		0		0	
Requiring hospitalisation	2	(0.9)	2	(0.9)	7	(3.1)	5	(2.3)	6	(2.7)	22	(7.5)
Prolonged hospitalisation	0		0		0		1	(0.5)	0		1	(0.3)
Congenital anomaly	0		0		0		0		0		0	
Other	0		1	(0.5)	2	(0.9)	1	(0.5)	0		3	(1.0)

重篤の条件を一つ以上満たす患者を含む
各投与群の患者数を分母として割合（%）を算出した。
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。
a）本治験では，同一時点の採血で SGOT 又は SGPT の基準値上限の 3 倍以上の上昇と総ビリルビン値の基準値上限の 2 倍以上の上昇の両方が測定された場合は重要な有害事象とした（drug-induced liver injury [DILI]の可能性）。
引用元：CTD 5.3.5.4-11_Table 12.2.1: 1

c)　高頻度で発現した有害事象

発現したすべての有害事象を，表 3.28: 16 に示した。治験薬投与下で，高頻度に発現した有害事象（器官別大分類）は，呼吸器，胸郭および縦隔障害 119 名（40.3%），感染症および寄生虫症 92 名（31.2%）であった。高頻度に発現した有害事象（基本語）は，COPD の悪化（MedDRA 基本語 : COPD）76 名（25.8%），鼻咽頭炎 27 名（9.2%），咳嗽 21 名（7.1%），呼吸困難 21 名（7.1%）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

担当医師が因果関係ありと判断したすべての有害事象を，表 3.28: 17 に示した。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, 全体で 295 名中 29 名 (9.8%) 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, 222 名中 6 名 (2.7%) 及び 226 名中 8 名（3.5%），オロダテロール 5 µg で 217 名中 4 名（1.8%），チオトロピウム 5 µg で 226 名中 5 名（2.2%）及びプラセボ群で 222 名中 10 名（4.5%）であった。全体及び特定の有害事象の発現に投与間差はなかった。治験薬と因果関係がありと判断された有害事象で最も高頻度

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

に発現した事象は，咳嗽 6 名（2.0%），口内乾燥 4 名（1.4%），COPD の悪化（MedDRA 基本語：COPD）4 名（1.4%）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。重篤な有害事象は，全体で 295 名中 25 名（8.5%）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，222 名中 5 名（2.3%）及び 226 名中 6 名（2.7%），オロダテロール 5 μg で 217 名中 3 名（1.4%），チオトロピウム 5 μg で 226 名中 8 名（3.5%）及びプラセボで 222 名中 4 名（1.8%）であった。2 名以上に報告された重篤な有害事象は，COPD の悪化（MedDRA 基本語：COPD）及び肺炎であり，各 3 名（1.0%）に発現した。重篤な有害事象 3 件は治験担当医師が治験薬と因果関係がありと判断した（プラセボ投与で心室性期外収縮，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 投与で心臓ペースメーカー挿入，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 投与で不安定狭心症が各 1 件）。重篤な有害事象の大多数は治験薬投与中に回復が報告された。

治験薬投与中止に至った有害事象は，全体で 295 名中 18 名（6.1%）に報告され，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 及び 5 μg/ 5 μg でそれぞれ，222 名中 1 名（0.5%）及び 226 名中 4 名（1.8%），オロダテロール 5 μg で 217 名中 2 名（0.9%），チオトロピウム 5 μg で 226 名中 3 名（1.3%）及びプラセボで 222 名中 8 名（3.6%）であった。治験薬投与中止に至った有害事象で高頻度に発現した事象は，COPD の悪化（MedDRA 基本語：COPD）7 名（2.4%），心室性期外収縮 2 名（0.7%）であった。重篤な有害事象 9 件（除脈, 心室性期外収縮, COPD の悪化［MedDRA 基本語：COPD］2 件，transient ischemic attack（一過性脳虚血発作），肺炎，腎感染，先天性嚢胞性腎疾患，不安定狭心症）で治験薬投与中止に至ったが，投与薬剤間で差はなかった。

本治験では，同一時点の採血で SGOT 又は SGPT の基準値上限の 3 倍以上の上昇と総ビリルビン値の基準値上限の 2 倍以上の上昇の両方が測定された場合は重要な有害事象とした（drug-induced liver injury [DILI]の可能性）。本治験での DILI はなかった。

ICH E3 の基準による「他の重要な有害事象」は，全体で 295 名中 10 名（3.4%）に 12 件発現した（心室性期外収縮 3 件，間欠性跛行，COPD の悪化（MedDRA 基本語 : COPD）5 件，呼吸困難，変形性関節症，半月板損傷）。これら事象の発現は，特定の投与薬剤に偏ってはいなかった。

f)　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。治験実施計画書の規定に従い，臨床検査値は収集せず，統計的なデータ提示は行わなかった。（安静時）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。

(4) まとめ

主要評価項目であった安静時の IC で, チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg でプラセボ，チオトロピウム 5 μg 及びオロダテロール 5 μg に対する統計的に有意な増加が示された。も

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

う一つの主要評価項目であった CWRCE での最大運動能の 75%での一定負荷下において，症状限界に至るまでの運動耐久時間では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg でプラセボに対して統計的に有意な増加が示されたが，チオトロピウム 5 μg 及びオロダテロール 5 μg に対しては，統計的に有意な増加は示されなかった。

安静時の IC では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg でもプラセボ，チオトロピウム 5 μg 及びオロダテロール 5 μg と比べて改善が認められ，運動耐久時間では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg でもプラセボに対して改善が認められたが，チオトロピウム 2.5 μg 及びオロダテロール 5 μg に対しては統計的に有意な増加は示されなかった。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 及び 5 μg/ 5 μg の忍容性は概して良好であった。安全性に懸念される問題は認められなかった。

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

表 3.28: 16　　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.13）

	Placebo		Olo 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	222	(100.0)	217	(100.0)	226	(100.0)	222	(100.0)	226	(100.0)	295	(100.0)
Total with adverse events	89	(40.1)	87	(40.1)	77	(34.1)	74	(33.3)	87	(38.5)	206	(69.8)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	22	(9.9)	29	(13.4)	20	(8.8)	23	(10.4)	28	(12.4)	92	(31.2)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	10	(4.5)	9	(4.1)	3	(1.3)	6	(2.7)	8	(3.5)	27	(9.2)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	4	(1.8)	4	(1.8)	5	(2.2)	3	(1.4)	3	(1.3)	18	(6.1)
Rhinitis (鼻炎)	2	(0.9)	2	(0.9)	1	(0.4)	1	(0.5)	3	(1.3)	9	(3.1)
Bronchitis (気管支炎)	2	(0.9)	1	(0.5)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	5	(1.7)
Infection (感染)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	4	(1.4)
Urinary tract infection (尿路感染)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	4	(1.4)
Candida infection (カンジダ感染)	2	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)
Gastroenteritis (胃腸炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	3	(1.0)
Gastroenteritis viral (ウイルス性胃腸炎)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(1.0)
Influenza (インフルエンザ)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)
Lower respiratory tract infection (下気道感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.5)	1	(0.4)	3	(1.0)
Pharyngitis (咽頭炎)	1	(0.5)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)
Pneumonia (肺炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(1.0)
Respiratory tract infection (気道感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.9)	3	(1.0)
Tooth infection (歯感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
Oral candidiasis (口腔カンジダ症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
Sinusitis (副鼻腔炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.7)
Abscess limb (四肢膿瘍)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Acute sinusitis (急性副鼻腔炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Gingivitis (歯肉炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Hepatitis B (Ｂ型肝炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Incision site infection (切開部位感染)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Kidney infection (腎感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Laryngitis (喉頭炎)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Lower respiratory tract infection bacterial (細菌性下気道感染)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Oral herpes (口腔ヘルペス)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Oral infection (口腔感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)

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

表 3.28: 16　　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.13）（続き）

	Placebo		Olo 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	222	(100.0)	217	(100.0)	226	(100.0)	222	(100.0)	226	(100.0)	295	(100.0)
Total with adverse events	89	(40.1)	87	(40.1)	77	(34.1)	74	(33.3)	87	(38.5)	206	(69.8)
Otitis externa (外耳炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Soft tissue infection (軟部組織感染)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Tonsillitis (扁桃炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Wound abscess (創部膿瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Cellulitis (蜂巣炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Diverticulitis (憩室炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Ear infection (耳感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Furuncle (せつ)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Herpes zoster (帯状疱疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease (感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Otitis media (中耳炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Paronychia (爪囲炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Viral infection (ウイルス感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
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	(0.5)	2	(0.9)	3	(1.4)	1	(0.4)	6	(2.0)
Monoclonal gammopathy (単クローン性免疫グロブリン血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Squamous cell carcinoma of skin (皮膚有棘細胞癌)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Thyroid neoplasm (甲状腺新生物)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Blepharal papilloma (眼瞼乳頭腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Papilloma (乳頭腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Small cell lung cancer (小細胞肺癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	3	(1.0)
Thrombocytopenia (血小板減少症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
Lymphadenopathy (リンパ節症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Immune system disorders (免疫系障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Reaction to colouring (色素に対する反応)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Endocrine disorders (内分泌障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Hypothyroidism (甲状腺機能低下症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)

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

表 3.28: 16　　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.13）（続き）

	Placebo		Olo 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	222	(100.0)	217	(100.0)	226	(100.0)	222	(100.0)	226	(100.0)	295	(100.0)
Total with adverse events	89	(40.1)	87	(40.1)	77	(34.1)	74	(33.3)	87	(38.5)	206	(69.8)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	4	(1.8)	3	(1.4)	3	(1.3)	4	(1.8)	4	(1.8)	17	(5.8)
Type 2 diabetes mellitus (２型糖尿病)	1	(0.5)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(1.4)
Gout (痛風)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.5)	1	(0.4)	3	(1.0)
Vitamin D deficiency (ビタミンD欠乏)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.7)
Hyperglycaemia (高血糖)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Hyperlipidaemia (高脂血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)	2	(0.7)
Hypercholesterolaemia (高コレステロール血症)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Hypokalaemia (低カリウム血症)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Iron deficiency (鉄欠乏)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Decreased appetite (食欲減退)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Hyponatraemia (低ナトリウム血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Psychiatric disorders (精神障害)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)	1	(0.5)	4	(1.8)	7	(2.4)
Depression (うつ病)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
Insomnia (不眠症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)	2	(0.7)
Disorientation (失見当識)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Anxiety (不安)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Panic attack (パニック発作)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Nervous system disorders (神経系障害)	6	(2.7)	7	(3.2)	5	(2.2)	8	(3.6)	5	(2.2)	27	(9.2)
Headache (頭痛)	3	(1.4)	3	(1.4)	3	(1.3)	2	(0.9)	3	(1.3)	13	(4.4)
Dizziness (浮動性めまい)	2	(0.9)	1	(0.5)	1	(0.4)	3	(1.4)	2	(0.9)	8	(2.7)
Paraesthesia (錯感覚)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.7)
Carpal tunnel syndrome (手根管症候群)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Lethargy (嗜眠)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Presyncope (失神寸前の状態)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
VIIth nerve paralysis (第７脳神経麻痺)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Vertebrobasilar insufficiency (椎骨脳底動脈不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Sciatica (坐骨神経痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Tremor (振戦)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

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

表 3.28: 16　　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.13）（続き）

	Placebo		Olo 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	222	(100.0)	217	(100.0)	226	(100.0)	222	(100.0)	226	(100.0)	295	(100.0)
Total with adverse events	89	(40.1)	87	(40.1)	77	(34.1)	74	(33.3)	87	(38.5)	206	(69.8)
Eye disorders (眼障害)	5	(2.3)	1	(0.5)	1	(0.4)	2	(0.9)	2	(0.9)	10	(3.4)
Cataract (白内障)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	3	(1.0)
Dacryostenosis acquired (後天性涙道狭窄)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Conjunctivitis (結膜炎)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Retinal detachment (網膜剥離)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Keratitis (角膜炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Lacrimation increased (流涙増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Visual impairment (視力障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	3	(1.0)
Ear discomfort (耳不快感)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Deafness bilateral (両耳難聴)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Vertigo (回転性めまい)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Cardiac disorders (心臓障害)	4	(1.8)	4	(1.8)	2	(0.9)	1	(0.5)	3	(1.3)	13	(4.4)
Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(1.0)
Atrial fibrillation (心房細動)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Angina pectoris (狭心症)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Bradycardia (徐脈)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Palpitations (動悸)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Right ventricular hypertrophy (右室肥大)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Sick sinus syndrome (洞不全症候群)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Sinus tachycardia (洞性頻脈)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Angina unstable (不安定狭心症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Cardiovascular disorder (心血管障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Vascular disorders (血管障害)	4	(1.8)	1	(0.5)	1	(0.4)	3	(1.4)	2	(0.9)	10	(3.4)
Hypertension (高血圧)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	2	(0.9)	7	(2.4)
Haematoma (血腫)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.7)
Intermittent claudication (間欠性跛行)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.7)
Hypotension (低血圧)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

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

表 3.28: 16　　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.13）（続き）

	Placebo		Olo 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	222	(100.0)	217	(100.0)	226	(100.0)	222	(100.0)	226	(100.0)	295	(100.0)
Total with adverse events	89	(40.1)	87	(40.1)	77	(34.1)	74	(33.3)	87	(38.5)	206	(69.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	42	(18.9)	34	(15.7)	35	(15.5)	28	(12.6)	33	(14.6)	119	(40.3)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	27	(12.2)	17	(7.8)	20	(8.8)	13	(5.9)	21	(9.3)	76	(25.8)
Cough (咳嗽)	6	(2.7)	6	(2.8)	8	(3.5)	3	(1.4)	4	(1.8)	21	(7.1)
Dyspnoea (呼吸困難)	7	(3.2)	6	(2.8)	0	(0.0)	8	(3.6)	5	(2.2)	21	(7.1)
Dysphonia (発声障害)	3	(1.4)	1	(0.5)	1	(0.4)	1	(0.5)	2	(0.9)	7	(2.4)
Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.4)
Nasal congestion (鼻閉)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
Rhinorrhoea (鼻漏)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
Productive cough (湿性咳嗽)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.7)
Sputum increased (喀痰増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
Upper-airway cough syndrome (上気道咳症候群)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.7)
Bronchial obstruction (気管支閉塞)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Epistaxis (鼻出血)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Increased bronchial secretion (気管支分泌増加)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Increased upper airway secretion (上気道分泌増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Laryngeal oedema (喉頭浮腫)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Respiratory disorder (呼吸障害)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Rhinitis seasonal (季節性鼻炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Sinus congestion (副鼻腔うっ血)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Sneezing (くしゃみ)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Dyspnoea exertional (労作性呼吸困難)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Haemoptysis (喀血)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Pulmonary mass (肺腫瘤)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Vasomotor rhinitis (血管運動性鼻炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	5	(2.3)	5	(2.3)	9	(4.0)	6	(2.7)	7	(3.1)	30	(10.2)
Diarrhoea (下痢)	1	(0.5)	2	(0.9)	2	(0.9)	1	(0.5)	2	(0.9)	7	(2.4)
Dry mouth (口内乾燥)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	4	(1.4)
Constipation (便秘)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)

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

表 3.28: 16　　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.13）（続き）

	Placebo		Olo 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	222	(100.0)	217	(100.0)	226	(100.0)	222	(100.0)	226	(100.0)	295	(100.0)
Total with adverse events	89	(40.1)	87	(40.1)	77	(34.1)	74	(33.3)	87	(38.5)	206	(69.8)
Gastrooesophageal reflux disease (胃食道逆流性疾患)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Abdominal pain (腹痛)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.7)
Nausea (悪心)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.7)
Vomiting (嘔吐)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Abdominal discomfort (腹部不快感)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Glossodynia (舌痛)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Haematochezia (血便排泄)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Hiatus hernia (裂孔ヘルニア)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Palatal disorder (口蓋障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Tooth impacted (埋伏歯)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Abdominal hernia (腹部ヘルニア)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Abdominal pain upper (上腹部痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Enteritis (小腸炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Gastritis (胃炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Odynophagia (嚥下痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Stomatitis (口内炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Umbilical hernia (臍ヘルニア)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Biliary tract disorder (胆道障害)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	4	(1.8)	1	(0.5)	4	(1.8)	2	(0.9)	1	(0.4)	11	(3.7)
Rash (発疹)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.7)
Pruritus (そう痒症)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Ecchymosis (斑状出血)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Erythema (紅斑)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Skin ulcer (皮膚潰瘍)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Dermatitis allergic (アレルギー性皮膚炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Eczema (湿疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Hyperhidrosis (多汗症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Psoriasis (乾癬)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)

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

表 3.28: 16　　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.13）（続き）

	Placebo		Olo 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	222	(100.0)	217	(100.0)	226	(100.0)	222	(100.0)	226	(100.0)	295	(100.0)
Total with adverse events	89	(40.1)	87	(40.1)	77	(34.1)	74	(33.3)	87	(38.5)	206	(69.8)
Rash pruritic (そう痒性皮疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	12	(5.4)	12	(5.5)	14	(6.2)	10	(4.5)	9	(4.0)	42	(14.2)
Back pain (背部痛)	4	(1.8)	5	(2.3)	2	(0.9)	6	(2.7)	2	(0.9)	16	(5.4)
Arthralgia (関節痛)	2	(0.9)	3	(1.4)	3	(1.3)	2	(0.9)	2	(0.9)	9	(3.1)
Musculoskeletal pain (筋骨格痛)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.9)	3	(1.3)	6	(2.0)
Muscle spasms (筋痙縮)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)	4	(1.4)
Myalgia (筋肉痛)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(1.0)
Rotator cuff syndrome (肩回旋筋腱板症候群)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Arthritis (関節炎)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
Joint swelling (関節腫脹)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Musculoskeletal chest pain (筋骨格系胸痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.7)
Osteoarthritis (変形性関節症)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
Neck pain (頚部痛)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Spinal osteoarthritis (変形性脊椎症)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Bone pain (骨痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Exostosis of jaw (顎骨の外骨腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Haemarthrosis (出血性関節症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Muscle tightness (筋緊張)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Pain in extremity (四肢痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Synovial cyst (滑液嚢腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Tendon calcification (腱石灰化)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.7)
Haematuria (血尿)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Renal impairment (腎機能障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)	1	(0.5)	3	(1.3)	6	(2.0)
Prostatic disorder (前立腺障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Scrotal oedema (陰嚢浮腫)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

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

表 3.28: 16　　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.13）（続き）

	Placebo		Olo 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	222	(100.0)	217	(100.0)	226	(100.0)	222	(100.0)	226	(100.0)	295	(100.0)
Total with adverse events	89	(40.1)	87	(40.1)	77	(34.1)	74	(33.3)	87	(38.5)	206	(69.8)
Nipple pain (乳頭痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Prostatomegaly (前立腺腫大)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Vaginal haemorrhage (膣出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Congenital, familial and genetic disorders (先天性、家族性および遺伝性障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Congenital cystic kidney disease (先天性嚢胞性腎疾患)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	8	(3.6)	5	(2.3)	6	(2.7)	2	(0.9)	7	(3.1)	25	(8.5)
Chest pain (胸痛)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	5	(1.7)
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(1.4)
Chest discomfort (胸部不快感)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	3	(1.0)
Pyrexia (発熱)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(1.0)
Fatigue (疲労)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Cyst (嚢胞)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
Inflammation (炎症)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Hernia (ヘルニア)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Hypothermia (低体温)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Influenza like illness (インフルエンザ様疾患)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Oedema (浮腫)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Thirst (口渇)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Pain (疼痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Investigations (臨床検査)	4	(1.8)	3	(1.4)	2	(0.9)	5	(2.3)	2	(0.9)	16	(5.4)
Blood creatine phosphokinase increased (血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(1.0)
Weight increased (体重増加)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	3	(1.0)
Blood glucose increased (血中ブドウ糖増加)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Blood uric acid increased (血中尿酸増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Blood urine present (尿中血陽性)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

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

表 3.28: 16　　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.13）（続き）

	Placebo		Olo 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	222	(100.0)	217	(100.0)	226	(100.0)	222	(100.0)	226	(100.0)	295	(100.0)
Total with adverse events	89	(40.1)	87	(40.1)	77	(34.1)	74	(33.3)	87	(38.5)	206	(69.8)
Computerised tomogram thorax abnormal (胸部コンピュータ断層撮影異常)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Gamma-glutamyltransferase increased (γーグルタミルトランスフェラーゼ増加)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Hepatic enzyme increased (肝酵素上昇)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Liver function test abnormal (肝機能検査異常)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Neutrophil count increased (好中球数増加)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Weight decreased (体重減少)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
White blood cell count increased (白血球数増加)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Blood pressure increased (血圧上昇)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Electrocardiogram QT prolonged (心電図ＱＴ延長)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Electrocardiogram ST segment depression (心電図ＳＴ部分下降)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Oxygen saturation decreased (酸素飽和度低下)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	2	(0.9)	7	(3.2)	7	(3.1)	5	(2.3)	2	(0.9)	20	(6.8)
Contusion (挫傷)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(1.0)
Fall (転倒)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)
Laceration (裂傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(1.0)
Procedural pain (処置による疼痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Chillblains (凍瘡)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Rib fracture (肋骨骨折)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Diaphragmatic injury (横隔膜損傷)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Drug dispensing error (調剤過誤)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Foot fracture (足骨折)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Incisional hernia (瘢痕ヘルニア)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Ligament rupture (靭帯断裂)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Meniscus injury (半月板損傷)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Splenic rupture (脾破裂)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Wrist fracture (手首関節骨折)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

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

表 3.28: 16　　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.13）（続き）

	Placebo		Olo 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	222	(100.0)	217	(100.0)	226	(100.0)	222	(100.0)	226	(100.0)	295	(100.0)
Total with adverse events	89	(40.1)	87	(40.1)	77	(34.1)	74	(33.3)	87	(38.5)	206	(69.8)
Accident at work (労働災害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Animal bite (動物咬傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Limb injury (四肢損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Tendon rupture (腱断裂)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Surgical and medical procedures (外科および内科処置)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)	3	(1.0)
Cardiac pacemaker insertion (心臓ペースメーカー挿入)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Rotator cuff repair (肩回旋筋腱板修復)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Knee arthroplasty (膝関節形成)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)

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 3.28: 17　　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 1237.13）

	Placebo		Olo 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	222	(100.0)	217	(100.0)	226	(100.0)	222	(100.0)	226	(100.0)	295	(100.0)
Total with related adverse events	10	(4.5)	4	(1.8)	5	(2.2)	6	(2.7)	8	(3.5)	29	(9.8)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Pharyngitis (咽頭炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
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	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Thrombocytopenia (血小板減少症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Hyperglycaemia (高血糖)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Nervous system disorders (神経系障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Headache (頭痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Cardiac disorders (心臓障害)	3	(1.4)	1	(0.5)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	7	(2.4)
Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(1.0)
Atrial fibrillation (心房細動)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Palpitations (動悸)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Sick sinus syndrome (洞不全症候群)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Angina unstable (不安定狭心症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Vascular disorders (血管障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Hypertension (高血圧)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	5	(2.3)	3	(1.4)	3	(1.3)	2	(0.9)	3	(1.3)	13	(4.4)
Cough (咳嗽)	1	(0.5)	2	(0.9)	2	(0.9)	1	(0.5)	1	(0.4)	6	(2.0)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	4	(1.4)
Dysphonia (発声障害)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)	3	(1.0)
Dyspnoea (呼吸困難)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(1.0)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.5)	2	(0.9)	6	(2.0)
Dry mouth (口内乾燥)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	4	(1.4)
Nausea (悪心)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Gastrooesophageal reflux disease (胃食道逆流性疾患)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

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

表 3.28:17　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 1237.13）（続き）

	Placebo		Olo 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	222	(100.0)	217	(100.0)	226	(100.0)	222	(100.0)	226	(100.0)	295	(100.0)
Total with related adverse events	10	(4.5)	4	(1.8)	5	(2.2)	6	(2.7)	8	(3.5)	29	(9.8)
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.7)
Prostatic disorder (前立腺障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Investigations (臨床検査)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)	2	(0.7)
Blood creatine phosphokinase increased (血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Electrocardiogram QT prolonged (心電図ＱＴ延長)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Surgical and medical procedures (外科および内科処置)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Cardiac pacemaker insertion (心臓ペースメーカー挿入)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)

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

3.29　その他の臨床試験 1237.14

A randomised, double-blind, 5 treatment arms, 4-period, incomplete cross-over study to determine the effect of 6 weeks treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (FDC) (2.5/ 5 µg and 5/ 5 µg) (delivered by the Respimat® Inhaler) compared with tiotropium (5 µg), olodaterol (5 µg), and placebo (delivered by the Respimat® Inhaler) on lung hyperinflation and exercise endurance time during constant work rate cycle ergometry in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [MORACTO™ 2]［CTD 5.3.5.4-12_試験 1237.14］

本試験は同じ治験実施計画書（試験 1237.13 及び試験 1237.14）に基づいて実施した 2 つの第 III 相試験のうちの 1 試験であった

1)　試験方法

試験方法の概略を表 3.29: 1 に示した。

表 3.29: 1　　試験方法の概略

目的	慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に投与 6 週でのチオトロピウム+オロダテロール配合剤（2.5 µg/ 5 µg，5 µg/ 5 µg）による以下を指標とした効果をチオトロピウム 5 µg，オロダテロール 5 µg 及びプラセボと比較する。 ・　一定運動負荷前及び負荷中の肺過膨張に対する効果を最大吸気量（IC）で評価した。 ・　一定運動負荷の運動耐容能に対する効果を CWRCE（自転車エルゴメーターによる一定運動負荷試験）で症状限界に至るまでの時間で評価した。
試験デザイン	第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，5 群 4 期不完備型クロスオーバー試験
対象	試験 1237.13 と同じ
治験薬	試験 1237.13 と同じ
症例数	計画時：280 名 治験薬投与：291 名
投与方法 投与期間	試験 1237.13 と同じ
観察項目 観察時期	治験期間は Visit 1～2（スクリーニング期；3 週間），Visit 3～10（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 11（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 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 の主な観察項目と観察時期を表 3.29: 2 に示す。
評価項目 評価基準	<u>有効性</u> 主要評価項目： ・投与 6 週後の CWRCE 中から 75% Wcap*（最大運動能の 75%）で症状限界に至るまでの安静時 IC ・投与 6 週後の CWRCE 中から 75% Wcap*で症状限界に至るまでの運動耐久時間 副次評価項目： ・投与 6 週後の CWRCE 前から 75% Wcap*で症状限界に至るまでの呼吸困難感の強度の傾き ・投与 6 週後の FEV_1（治験薬投与後 1 時間） *Wcap は Visit 1 の自転車エルゴメーター漸増運動負荷試験で 30 秒以上達成した最大運動能と定義される。 <u>安全性</u> 有害事象（身体所見を含む），スパイロメーター検査時の脈拍数及び血圧，心拍数，酸素飽和度，運動時の血圧，安静時及び運動時の 12 誘導心電図，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査）

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

表 3.29: 1　　試験方法の概略（続き）

解析方法	試験 1237.13 と同じ
症例数の設定根拠	試験 1237.13 と同じ
治験調整医師	[redacted]
治験実施施設	アルゼンチン，オーストリア，カナダ，ドイツ，オランダ，ロシア，スウェーデン，アメリカの計 33 施設
治験実施期間	2012 年 3 月 1 日～2013 年 11 月 26 日

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

表 3.29: 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			治験薬投与期 [1)]		後観察期
Visit	0	1	2	3，5，7，9	4，6，8，10	11
Week	-	-	-	0	6	V10 + 3
許容範囲（日）	-	-21～-14	-7～-2	1	43 + 7	V10 + 21 + 7
同意取得	x[2)]					
患者背景の確認		x				
喫煙状況の確認		x		x	x[3)]	
選択／除外基準の確認		x		x（Visit 3 のみ）		
身体所見		x			x[3)]	x[21)]
臨床検査		x			x[3)]	x[21)]
妊娠検査 [4)]		x		x	x[3)]	x
薬理遺伝学		x				
12 誘導心電図 [5)]		x			x[3)]	x[21)]
レスピマット吸入器の使用練習		x		x[6)]		
治験薬の割付け				x（Visit 3 のみ）		
救援治療薬の交付	x[7)]	x		x	x	
施設での治験薬投与				x	x	
治験薬の回収					x[3,8)]	
自転車エルゴメーター漸増運動負荷試験		x				
自転車エルゴメーター一定運動負荷試験（CWRCE）[16)]		x[9)]	x[10)]		x[11)]	
運動負荷時の呼吸困難感／下肢疲労感（modified Borg Scale）[16)]		x	x		x	
運動負荷試験実施中の IC[17)]		x[12)]	x		x	
症状限界の質問調査 [18)]		x	x		x	
体プレチスモグラフィ検査（FRC，IC，TLC）		x[20)]				
肺機能検査（FEV_1，FVC）		x[13)]		x[14)]	x[14,19)]	
バイタルサイン（座位）[15)]		x		x	x[3)]	
有害事象の確認		x	x	x	x[3)]	x
併用療法の確認		x	x	x	x[3)]	x
使用制限薬の状況確認を含む服薬遵守状況の確認		x	x	x[22)]	x[3)]	
服薬率の確認					x[3)]	
治験の終了						x

CWRCE : constant work rate cycle ergometry，FRC : functional residual capacity，IC : inspiratory capacity，TLC : total lung capacity

1）本クロスオーバー試験では，各投与期（投与期 1～4）は同じフローで実施された。
Visit 3，5，7，9 は同じ
Visit 4，6，8，10 は同じ

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。

3）治験薬投与期の終了時及び 1 回以上の治験薬投与を受けた患者が治験薬投与を早期中止した場合などに実施することとした。

4）妊娠可能な女性では，Visit 1 では血清検査，Visit 3～11 では尿検査で妊娠検査を実施した。

5）12 誘導心電図は，スクリーニング時（Visit 1）及び Visits 4，6，8，10 の治験薬投与期終了時の治験薬投与前及び治験薬投与後 40 分に実施した。

6）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）。

7）救援治療薬は Visit 0 に提供された。

8）各治験薬投与期の治験薬の最終投与は，Day 43 に施設で実施される朝投与とし，投与後にすべての薬剤が回収された。

9）CWRCE の 75% Wcap（最大運動能の 75%）の練習（ベースライン測定の 2 日以上前に実施可能）

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

10）75% Wcap でのベースライン CWRCE
11）朝の治験薬投与後 2 時間（+15 分）の 75% Wcap での CWRCE
12）一定運動負荷試験の練習時に測定される IC
13）気管支拡張薬（サルブタモール 400 µg）使用前後の検査（可逆性は選択基準ではない）
14）朝の治験薬投与前肺機能検査は，朝の治験薬吸入投与前 30 分（-15 分～+5 分）に実施し，朝の治験薬投与後肺機能検査は，朝の治験薬吸入投与後 1 時間（± 5 分）に実施した。
15）各肺機能検査の直前に実施した。
16）治験実施計画書参照（CTD 5.3.5.4-13_Section 16.1.1.2）
17）治験実施計画書参照（CTD 5.3.5.4-13_Section 16.1.1.2）
18）治験実施計画書参照（CTD 5.3.5.4-13_Section 16.1.1.2）
19）患者が早期中止した場合に可能な場合は実施することとした。
20）朝の治験薬投与前の体プレチスモグラフィ（body box）は，気管支拡張薬（サルブタモール 400 µg）使用前 30 分及び肺機能検査前に実施した。本項目は body box を有する施設のみで実施した。
21）Visit 10 で所見のあった場合に実施することとした。
22）これらの Visit では薬剤のウォッシュアウト確認のみ実施することとした（服薬遵守状況の確認は必須ではない）。

引用元：CTD 5.3.5.4-13_Table 9.5: 2

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 374 名のうち，291 名（男性 204 名，女性 87 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 249 名（85.6%）が 4 期すべての治験薬投与を受け，治験を終了した。

表 3.29: 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 5 µg N (%)	チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg N (%)	チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg N (%)	計 N (%)[a]
同意取得						374
登録・割付け						291
治験薬投与	216 (100.0)	219 (100.0)	218 (100.0)	219 (100.0)	224 (100.0)	291 (100.0)[b]
治験薬投与完了	210 (97.2)	210 (95.9)	210 (96.3)	215 (98.2)	218 (97.3)	249 (85.6)[c]
治験薬投与中止[d]	6 (2.8)	9 (4.1)	8 (3.7)	4 (1.8)	6 (2.7)	
有害事象	3 (1.4)	7 (3.2)	4 (1.8)	2 (0.9)	2 (0.9)	
有害事象：原疾患の悪化	2 (0.9)	4 (1.8)	0	0	1 (0.4)	
有害事象:他の疾患の悪化	0	0	2 (0.9)	0	1 (0.4)	
有害事象：その他	1 (0.5)	3 (1.4)	2 (0.9)	2 (0.9)	0	
効果不十分	0	0	0	0	0	
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	0	2 (0.9)	
追跡不能	0	0	0	0	0	
同意撤回	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (1.8)	2 (0.9)	2 (0.9)	
その他	1 (0.5)	0	0	0	0	

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）列の合計は，いずれかの投与期で治験薬投与を受けた患者数。
c）列の合計は，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数。
d）治験担当医師が症例報告書に記載した治験薬投与中止理由。
引用元：CTD 5.3.5.4-13_Table 10.1: 1

b)　治験実施計画書からの逸脱

患者 66 名（22.7%）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「一定運動負荷試験が吸入投与後 1 時間未満又は 3 時間超」26 名（8.9%）及び「治験薬投与期間の 2 週間超の延長」24 名（8.2%）であった。

c)　解析対象集団

治験薬投与を受けた全患者（291 名）を安全性解析対象集団に含めた。治験薬投与を受けた患者のうち，ベースライン値又は主要評価項目の欠測（投与 6 週時点での 2 つの主要評価項目の結果が得られていない）があった 8 名（2.7%）を除く 283 名を有効性解析対象集団（FAS）に含めた。

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

d)　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

本治験の被験者は, 男性が 70.1%, 白人が 97.9%であり , 年齢は平均 61.2 歳, 身長は平均 171.9 cm, 体重は平均 79.1 kg，BMI は平均 26.7 kg/m^2 で，COPD の罹病期間は平均 6.8 年であった。

表 3.29: 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）

	計
患者数 [N (%)]	291 (100.0)
性別 [N (%)]	
男性	204 (70.1)
女性	87 (29.9)
年齢 [歳]	
平均値	61.2
SD	7.9
人種 [N (%)]	
黒人／アフリカ系アメリカ人	5 (　1.7)
アジア人	1 (　0.3)
白人	285 (97.9)
身長 [cm]	
平均値	171.9
SD	8.8
体重 [kg]	
平均値	79.1
SD	15.9
BMI [kg/m^2]	
平均値	26.7
SD	4.6
飲酒 [N (%)]	
非飲酒者	83 (28.5)
飲酒者-影響のない程度	208 (71.5)
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	176 (60.5)
喫煙者	115 (39.5)
喫煙歴 [pack-years]	
平均値	44.3
SD	23.3
罹病期間 [年]	
平均値	6.8
SD	5.6
最小値	0.1
中央値	6.0
最大値	45.0
罹病期間 [N (%)]	
1 年未満	20 (　6.9)
1～10 年未満	200 (68.7)
10～20 年未満	61 (21.0)
20 年以上	10 (　3.4)

引用元：CTD 5.3.5.4-13_Table 11.2.1: 1, Table 15.1.4: 1～2 より作成

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

表 3.29: 5　スクリーニング時の肺機能検査値（気管支拡張薬投与後，治験薬投与した集団）

	計
患者数	291 (100.0)
FEV_1 [L]	
平均値	1.728
SD	0.512
% predicted normal[a)] FEV_1	
平均値	57.696
SD	13.173
GOLD 分類 [b)] [N (%)]	
GOLD I：≥80%	1 (0.3)
GOLD II：50%～<80%	201 (69.1)
GOLD III：30%～<50%	86 (29.6)
GOLD IV：<30%	3 (1.0)
FEV_1 [L] change from pre-bronchodilator	
平均値	0.168
SD	0.163
FEV_1 [% change from pre-bronchodilator]	
平均値	12.269
SD	12.159
FVC [L]	
平均値	3.448
SD	0.929
FEV_1/FVC [%]	
平均値	50.827
SD	10.522

サルブタモール 400 µg 吸入 10～15 分後
a）ECSC の予測式に基づく
b）気管支拡張薬投与後の%FEV_1 に基づく GOLD 分類
引用元：CTD 5.3.5.4-13_Table 11.2.4: 2

表 3.29: 6　Visit 1 の漸増運動負荷試験の特性（治験薬投与した集団）

	Total
患者数, N (%)	291 (100.0)
Maximum work rate during incremental ergometry, 平均値 (SD) [watts]	94.5 (32.8)
Endurance time during incremental ergometry, 平均値 (SD) [秒]	566.5 (196.2)
Locus of symptom limitation during incremental ergometry, N (%)	
Breathing/leg discomfort	100 (34.4)
Breathing discomfort	97 (33.3)
Leg discomfort	90 (30.9)
None	4 (1.4)
BORG scale of breathing discomfort at end-of-exercise, 平均値 (SD)	6.455 (2.232)
BORG scale of leg discomfort at end-of-exercise, 平均値 (SD)	6.557 (2.265)

引用元：CTD 5.3.5.4-13_Table 11.2.6: 1

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

表 3.29: 7　　ベースラインの運動試験の特性（治験薬投与した集団）

	Total
患者数, N (%)	291 (100.0)
Baseline IC at rest [L]	
N	290
平均値 (SD)	2.596 (0.737)
Baseline IC at end-of-exercise [L]	
N	288
平均値 (SD)	2.294 (0.678)
Baseline endurance time [秒]	
N	290
平均値 (SD)	502.8 (275.5)
Baseline locus of symptom limitation, N (%)	
Breathing discomfort	108 (37.1)
Breathing/leg discomfort	106 (36.4)
Leg discomfort	68 (23.4)
None	7 (2.4)
Missing	2 (0.7)
Baseline BORG scale of breathing discomfort at end-of-exercise	
N	290
平均値 (SD)	6.621 (2.271)
Baseline BORG scale of leg discomfort at end-of-exercise	
N	290
平均値 (SD)	6.281 (2.561)
Dynamic hyperinflation[a)] , N (%)	
Yes	227 (78.0)
No	61 (21.0)
Missing	3 (1.0)

a）Dynamic hyperinflation はベースラインの最大 IC<安静時 IC と定義した。
引用元：CTD 5.3.5.4-13_Table 11.2.6: 2

(2) 有効性

第 1 の主要評価項目である投与 6 週の安静時 IC 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 は，プラセボ及び単剤投与（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な改善を示した。安静時 IC の調整平均値の投与群間の差は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg 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，0.265 L（p<0.0001），0.080 L（p=0.0015）及び 0.088 L（p=0.005）であった。

第 2 の主要評価項目である投与 6 週の CWRCE の運動耐久時間の調整幾何平均値は，ベースラインで 434.31 秒であったのに対し，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg，2.5 μg/ 5 μg，オロダテロール 5 μg，チオトロピウム 5 μg，プラセボで，それぞれ，465.68 秒，460.66 秒，419.06 秒，446.50 秒，410.77 秒であった。運動耐久時間は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg では，プラセボに対し 13.4%（p<0.0001），オロダテロール 5 μg に対し 11.1%（p=0.0009）の統計的に有意な増加を示した（投与群間の比較は $\log_{10}$ 変換データの幾何平均値に基づく）が，チオトロピウム 5 μg に対する増加は統計的に有意ではなかった（4.3%，p=0.1807）。したがって以降のチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg の解析はすべて記述的とみなした。安静

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

時 IC の調整平均値の投与群間の差は，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 5 μg に対し，それぞれ，0.274 L（nominal p<0.0001），0.089 L（nominal p=0.0004）及び 0.097 L（nominal p=0.0001）であった。運動耐久時間は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg では，プラセボに対し 12.1%（nominal p=0.0003），オロダテロール 5 μg に対し 9.9%（nominal p=0.0029），チオトロピウム 5 μg に対し 3.2%（p=0.3240）の増加を示した。

なお，患者を変量効果ではなく固定効果としたモデルによる感度分析では，主要な解析と同様の結果が示された。

表 3.29: 8　　投与 6 週の安静時 IC [L]（FAS）

投与群	N[a)]	調整 [b)] 平均値(SE)
プラセボ	202	2.502 (0.026)
オロダテロール 5 μg	208	2.687 (0.025)
チオトロピウム 5 μg	208	2.679 (0.025)
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg	212	2.776 (0.025)
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg	218	2.767 (0.025)

運動前の共通のベースライン平均 (SE) : 2.589 L (0.044 L)
a）混合効果反復測定モデル（MMRM）に寄与する患者数
b）投与群及び投与期を固定効果，ベースラインを共変量，患者を変量効果，及び患者内変動の共分散構造を複合対称性とした混合効果反復測定モデル（MMRM）に基づく
引用元：CTD 5.3.5.4-13_Table 11.4.1.1.1: 2

表 3.29: 9　　投与 6 週の安静時 IC [L]（投与群間の差）（FAS）

	投与群間の差		
比較	調整 [a)] 平均値の差 (SE)	95%信頼区間	p 値
Tio+Olo FDC 5/5-Plc	0.265 (0.025)	0.215, 0.315	<0.0001
Tio+Olo FDC 5/5- Olo 5	0.080 (0.025)	0.031, 0.129	0.0015
Tio+Olo FDC 5/5- Tio 5	0.088 (0.025)	0.039, 0.137	0.0005
Tio+Olo FDC 2.5/5-Plc	0.274 (0.025)	0.224, 0.324	<0.0001[b)]
Tio+Olo FDC 2.5/5- Olo 5	0.089 (0.025)	0.039, 0.138	0.0004[b)]
Tio+Olo FDC 2.5/5- Tio 5[b)]	0.097 (0.025)	0.047, 0.147	0.0001[b)]

Tio：チオトロピウム，Olo：オロダテロール，FDC：配合剤，Plc：プラセボ
運動前の共通のベースライン平均 (SE) : 2.589 L (0.044 L)
a）投与群及び投与期を固定効果，ベースラインを共変量，患者を変量効果，及び患者内変動の共分散構造を複合対称性とした混合効果反復測定モデル（MMRM）に基づく
b）nominal p 値
引用元：CTD 5.3.5.4-13_Table 11.4.1.1.1: 3

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

表 3.29: 10　　投与 6 週の運動耐久時間 [秒]（log_{10} 変換）（FAS）

投与群	N[a)]	調整 [b)] 平均値 (SE)
プラセボ	205	410.77 (12.009)
オロダテロール 5 µg	207	419.06 (12.207)
チオトロピウム 5 µg	209	446.50 (12.958)
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg	212	460.66 (13.310)
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg	216	465.68 (13.359)

共通のベースライン平均 (SE)：434.31 秒 (14.163 秒)

a）混合効果反復測定モデル（MMRM）に寄与する患者数。

b）投与群及び投与期を固定効果，log_{10}（ベースラインの運動耐久時間）を共変量，患者を変量効果，及び患者内変動の共分散構造を複合対称性とした log_{10}（運動耐久時間 [秒]）の混合効果反復測定モデル（MMRM）に基づく。平均値及び 95%信頼限界は log_{10} から元の値に変換。SE はデルタ法を用いて算出。

引用元：CTD 5.3.5.4-13_Table 11.4.1.1.1: 4

表 3.29: 11　　投与 6 週の運動耐久時間 [秒]（投与群間の比）（FAS）

		投与群間の比	
比較	調整 [a)] 平均値 (SE)	95%信頼区間	p 値
Tio+Olo FDC 5/5-Plc	1.134 (0.036)	1.065, 1.206	<0.0001
Tio+Olo FDC 5/5- Olo 5	1.111 (0.035)	1.045, 1.182	0.0009
Tio+Olo FDC 5/5- Tio 5	1.043 (0.033)	0.981, 1.109	0.1807
Tio+Olo FDC 2.5/5-Plc	1.121 (0.036)	1.054, 1.193	0.0003 [b)]
Tio+Olo FDC 2.5/5- Olo 5	1.099 (0.035)	1.033, 1.170	0.0029 [b)]
Tio+Olo FDC 2.5/5- Tio 5	1.032 (0.033)	0.970, 1.098	0.3240 [b)]

Tio：チオトロピウム，Olo：オロダテロール，FDC：配合剤，Plc：プラセボ

共通のベースライン平均 (SE)：434.31 秒 (14.163 秒)

a） 投与群及び投与期を固定効果，log_{10}（ベースラインの運動耐久時間）を共変量，患者を変量効果，及び患者内変動の共分散構造を複合対称性とした log_{10}（運動耐久時間 [秒]）の混合効果反復測定モデル（MMRM）に基づく。平均値及び 95%信頼限界は log_{10} から元の値に変換。SE はデルタ法を用いて算出。

b） Nominal p 値

引用元：CTD 5.3.5.4-13_Table 11.4.1.1.1: 5

副次評価項目の解析は記述的であり，投与群間の p 値は名目値（nominal p 値）である。投与 6 週の CWRCE 実施中の呼吸困難感の強度（modified Borg Scale，units/秒）の傾きは，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の両用量で，プラセボに対する減少（改善）が認められた（投与群間の差，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 又は 2.5 µg/ 5 µg 対プラセボ：いずれも -0.003 units/秒，p<0.0001）。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg に対する単剤投与でも減少が認められた（投与群間の差，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：-0.002 units/秒，p=0.0033，5 µg/ 5 µg 対チオトロピウム 5 µg：-0.001 units/秒，p=0.2306）。また，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg に対する単剤投与でも減少が認められた（投与群間の差，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：-0.002 units/秒, p=0.0010, 2.5 µg/ 5 µg 対チオトロピウム 5 µg：-0.001 units/秒, p=0.1206）。呼吸困難感の強度の傾きで，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 又は 2.5 µg/ 5 µg とプラセボとの差はいずれも-0.003 units/秒（いずれも nominal p<0.0001）であり，チオトロピウム+オロダテロール配合剤はプラセボに対して呼吸困難感の悪化の程度は小さかったことが示された。

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

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 又は 2.5 µg/ 5 µg と単剤投与との比較では，呼吸困難感の強度の傾きはいずれも減少した（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 対オロダテロール 5 µg：-0.002 units/秒，p=0.0033，5 µg/ 5 µg 対チオトロピウム 5 µg：-0.001 units/秒，p=0.2306，2.5 µg/ 5 µg 対オロダテロール 5 µg：-0.002 units/秒，p=0.0010，2.5 µg/ 5 µg 対チオトロピウム 5 µg：-0.001 units/秒，p=0.1206）。

投与 6 週の治験薬投与後 1 時間の FEV_1 は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の両用量で，プラセボ及び単剤投与（オロダテロール 5 µg 及びチオトロピウム 5 µg）に対する増加が認められた（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 対プラセボ：0.329 L，5 µg/ 5 µg 対オロダテロール 5 µg：0.134 L，5 µg/ 5 µg 対チオトロピウム 5 µg：0.135 L，2.5 µg/ 5 µg 対プラセボ：0.305 L，2.5 µg/ 5 µg 対オロダテロール 5 µg：0.110 L，2.5 µg/ 5 µg 対チオトロピウム 5 µg：0.111 L，すべて p<0.0001）。

表 3.29: 12　投与 6 週の CWRCE 実施中の呼吸困難感の強度の傾き（modified Borg scale [units/秒]）（FAS）

投与群	N[a)]	調整[b)] 平均値 (SE)
プラセボ	205	0.018 (0.001)
オロダテロール 5 µg	207	0.017 (0.001)
チオトロピウム 5 µg	208	0.015 (0.001)
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg	212	0.014 (0.001)
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg	216	0.015 (0.001)

共通のベースラインの傾きの平均 (SE)：0.016 (0.001)
呼吸困難感の強度の傾きは以下の式で定義した。
(運動終了時の呼吸困難感の Borg scale - 運動前の呼吸困難感の Borg scale) / 運動耐久時間
a）混合効果反復測定モデル（MMRM）に寄与する患者数
b）投与群及び投与期を固定効果，ベースラインを共変量，患者を変量効果，及び患者内変動の共分散構造を複合対称性とした混合効果反復測定モデル（MMRM）に基づく
引用元：CTD 5.3.5.4-13_Table 11.4.1.2.1: 1

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

表 3.29: 13　投与 6 週の CWRCE 実施中の呼吸困難感の強度の傾き（modified Borg scale [units/秒]）（投与群間の差）（FAS）

	投与群間の差		
比較	調整 [a)] 平均値の差 (SE)	95%信頼区間	p 値
Tio+Olo FDC 5/5-Plc	-0.003 (0.001)	-0.004, -0.002	<0.0001
Tio+Olo FDC 5/5- Olo 5	-0.002 (0.001)	-0.003, -0.001	0.0033
Tio+Olo FDC 5/5- Tio 5	-0.001 (0.001)	-0.002, 0.001	0.2306
Tio+Olo FDC 2.5/5-Plc	-0.003 (0.001)	-0.005, -0.002	<0.0001
Tio+Olo FDC 2.5/5- Olo 5	-0.002 (0.001)	-0.004, -0.001	0.0010
Tio+Olo FDC 2.5/5- Tio 5	-0.001 (0.001)	-0.002, 0.000	0.1206

Tio：チオトロピウム，Olo：オロダテロール，FDC：配合剤，Plc：プラセボ
共通のベースラインの傾きの平均 (SE)：0.016 (0.001)
呼吸困難感の強度の傾きは以下の式で定義した。
(運動終了時の呼吸困難感の Borg scale - 運動前の呼吸困難感の Borg scale) / 運動耐久時間
a）投与群及び投与期を固定効果，ベースラインを共変量，患者を変量効果，及び患者内変動の共分散構造を複合対称性とした混合効果反復測定モデル（MMRM）に基づく
引用元：CTD 5.3.5.4-13_Table 11.4.1.2.1: 2

(3) 安全性

a)　曝露状況

291 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：219 名，5 μg/ 5 μg : 224 名，オロダテロール 5 μg : 218 名，チオトロピウム 5 μg : 218 名及びプラセボ：214 名）。治験薬の平均曝露期間は投与薬剤間で同程度であり，オロダテロール 5 μg 投与の 45.5 日からチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 投与の 46.6 日の範囲であった。大多数（すべての治験薬で>90%）の患者が 43 日以上で投与を完了した。

表 3.29: 14　曝露状況（治験薬投与した集団）

	Placebo	Olo 5	Tio 5	T+O 2.5/5	T+O 5/5	Total
Patients, N (%)	214 (100.0)	218 (100.0)	218 (100.0)	219 (100.0)	224 (100.0)	291 (100.0)
Exposure [days]						
Mean (SD)	46.2 (8.5)	45.5 (7.1)	45.6 (6.2)	46.6 (7.7)	45.8 (7.4)	172.5 (35.6)
Median	44	44	43	44	43	179
Range	13, 104	5, 79	8, 84	20, 102	12, 118	12, 265
Exposure categories, N (%)						
2-21 days	2 (0.9)	3 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.7)
22-42 days	15 (7.0)	10 (4.6)	19 (8.7)	18 (8.2)	15 (6.7)	3 (1.0)
43-86 days	194 (90.7)	205 (94.0)	198 (90.8)	198 (90.4)	207 (92.4)	10 (3.4)
87-129 days	3 (1.4)	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	9 (3.1)
130-172 days	0	0	0	0	0	51 (17.5)
≥173 days	0	0	0	0	0	216 (74.2)

引用元：CTD 5.3.5.4-13_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

治験薬投与下の有害事象は，全体で 291 名中 232 名（79.7%）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，219 名中 86 名（39.3%）及び 224 名中 93 名（41.5%），オロダテロール 5 µg で 218 名中 88 名（40.4%），チオトロピウム 5 µg で 218 名中 93 名（42.7%）及びプラセボ群で 214 名中 89 名（41.6%）であった。治験薬投与下の有害事象の発現は投与薬剤間で同程度であり，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 23 名（7.9%）の患者に発現した。

表 3.29: 15　　有害事象の要約（治験薬投与した集団）

	Placebo		Olo 5		Tio 5		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Patients	214	(100.0)	218	(100.0)	218	(100.0)	219	(100.0)	224	(100.0)	291	(100.0)
Patients with any AE	89	(41.6)	88	(40.4)	93	(42.7)	86	(39.3)	93	(41.5)	232	(79.7)
Patients with severe AEs	3	(1.4)	5	(2.3)	8	(3.7)	4	(1.8)	5	(2.2)	23	(7.9)
Patients with investigator-defined drug-related AEs	11	(5.1)	4	(1.8)	9	(4.1)	7	(3.2)	9	(4.0)	35	(12.0)
Patients with other significant AEs (according to ICH E3)	2	(0.9)	3	(1.4)	1	(0.5)	2	(0.9)	1	(0.4)	9	(3.1)
Patients with AEs leading to disc. of trial drug	2	(0.9)	4	(1.8)	3	(1.4)	3	(1.4)	3	(1.3)	15	(5.2)
Patients with pre-specified significant AEs[a)]	0		0		0		0		0		0	
Patients with serious AEs	3	(1.4)	3	(1.4)	8	(3.7)	3	(1.4)	4	(1.8)	20	(6.9)
Fatal	0		0		1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.7)
Immediately life-threatening	0		0		0		0		1	(0.4)	1	(0.3)
Disability/incapacity	0		0		0		0		0		0	
Requiring hospitalisation	3	(1.4)	3	(1.4)	6	(2.8)	3	(1.4)	4	(1.8)	18	(6.2)
Prolonged hospitalisation	0		0		1	(0.5)	0		1	(0.4)	2	(0.7)
Congenital anomaly	0		0		0		0		0		0	
Other	0		0		2	(0.9)	1	(0.5)	0		3	(1.0)

重篤の条件を一つ以上満たす患者を含む
各投与群の患者数を分母として割合（%）を算出した。
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。
a）本治験では，同一時点の採血で SGOT 又は SGPT の基準値上限の 3 倍以上の上昇と総ビリルビン値の基準値上限の 2 倍以上の上昇が測定された場合は重要な有害事象とした（drug-induced liver injury [DILI]の可能性）。
引用元：CTD 5.3.5.4-13_Table 12.2.1: 1

c)　高頻度で発現した有害事象

発現したすべての有害事象を，表 3.29: 16 に示した。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，呼吸器，胸郭および縦隔障害 138 名（47.4%），感染症および寄生虫症 105 名（36.1%）であった。最も高頻度に発現した有害事象（基本語）は，COPD の悪化（MedDRA 基本語：COPD）78 名（26.8%），鼻咽頭炎 63 名（21.6%），呼吸困難 35 名（12.0%），咳嗽 29 名（10.0%）であった。

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

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

担当医師が因果関係ありと判断したすべての有害事象を，表 3.29: 17 に示した。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は，全体で 291 名中 35 名（12.0%）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，219 名中 7 名（3.2%）及び 224 名中 9 名（4.0%），オロダテロール 5 µg で 218 名中 4 名（1.8%），チオトロピウム 5 µg で 218 名中 9 名（4.1%）及びプラセボ群で 214 名中 11 名（5.1%）であった。全体及び特定の有害事象の発現に投与間差はなかった。治験薬と因果関係がありと判断された有害事象で最も高頻度に発現した事象は，咳嗽 7 名（2.4%），口内乾燥，湿性咳嗽，洞性徐脈がそれぞれ 3 名（1.0%）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 2 名の死亡が報告された。死亡例の一覧を［CTD 2.7.6 付録 _Listing 1.39］に示し，死亡した患者の詳細は事項 f）に示した。1 名は高度の心停止で死亡し，もう 1 名の死因は不明であった。いずれの患者でも治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。重篤な有害事象は，全体で 291 名中 20 名（6.9%）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，219 名中 3 名（1.4%）及び 224 名中 4 名（1.8%），オロダテロール 5 µg で 218 名中 3 名（1.4%），チオトロピウム 5 µg で 218 名中 8 名（3.7%）及びプラセボで 214 名中 3 名（1.4%）であった。2 名以上に報告された重篤な有害事象は，COPD の悪化（MedDRA 基本語 : COPD）5 名及び自殺企図 2 名のみであった。重篤な有害事象 2 件（チオトロピウム 5 µg 投与の患者 1 名に発現した心房細動，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 投与の患者 1 名に発現した発疹）は，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。重篤な有害事象の大多数は治験薬投与中に回復したと報告された。

治験薬投与中止に至った有害事象は，全体で 291 名中 15 名（5.2%）に報告され，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 及び 5 µg/ 5 µg でそれぞれ，219 名中 3 名（1.4%）及び 224 名中 3 名（1.3%），オロダテロール 5 µg で 218 名中 4 名（1.8%），チオトロピウム 5 µg で 218 名中 3 名（1.4%）及びプラセボで 214 名中 2 名（0.9%）であった。治験薬投与中止に至った有害事象で最も高頻度に発現した事象は，COPD の悪化（MedDRA 基本語 : COPD）6 名（2.1%），発疹 2 名（0.7%）であった。治験薬投与中止に至った重篤な有害事象は，13 件（肺炎，直腸癌，パラインフルエンザウイルス感染，心房細動，上室性頻脈，COPD の悪化［MedDRA 基本語 : COPD］2 件，呼吸困難，胃新生物，下痢，悪心，嘔吐，発疹）報告されたが，投与薬剤間で差はなかった。

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治験薬の投与中止又は減量することになった事象であった。他の重要な有害事象は，全体で 291 名中 9 名（3.1%）に発現した（気管支炎，COPD の悪化［MedDRA 基本語 : COPD］4 件，アレルギー性皮膚炎，発疹，状態悪化，血圧低下）。

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

f)　死亡した患者の詳細（経過）

＜被験者番号 14002（オロダテロール単剤 5 µg，プラセボ，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg）：胃新生物，Cardiac arrest（心停止）＞

患者（被験者番号 14002）は，71 歳の白人男性の COPD 患者であり，COPD 罹病期間は 5 年，喫煙歴は 40 pack-years であった。既往歴はなかった。併用薬はプロピオン酸フルチカゾン（Flixotide®）及び硫酸サルブタモール（Ventolin®）であった。患者は，[redacted] 年 11 月 19 日から 翌年* 年 1 月 7 日までオロダテロール 5 µg，翌年* 年 1 月 29 日から 翌年* 年 3 月 19 日までプラセボ，その後 翌年* 年 4 月 9 日から 翌年* 年 6 月 21 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 の投与を受けた。翌年* 年 5 月 12 日（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg 投与中）に，患者は腹痛を発現し，入院した。翌年* 年 6 月 8 日，患者は治験薬中断した。診断的手術が行われ，組織検体が採取され検査のため送られた。患者は，発現事象に対し，パントプラゾール（Pantox®），スクラルフェート（Sucralmax®），タムスロシン塩酸塩（Reduprost®），カゼインカルシウム（Secalbum®）及び（Ciprovit Calcico）を用いた治療を受けた。翌年* 年 6 月 10 日，患者は退院した。翌年* 年 6 月 11 日，治験薬を再開した。翌年* 年 6 月 21 日，胃新生物の発現が確認され，治験薬投与を中止した。治験薬中止に至ったその他の有害事象は報告されなかった。翌年* 年 7 月 6 日，治験薬最終投与 15 日後に組織検体の検査結果から重篤な有害事象胃新生物の診断が確定したことが報告された。翌年* 年 8 月 5 日，治験薬最終投与 45 日後に患者は重度の cardiac arrest（心停止）を発現し，死亡に至った。患者は，本事象に対する治療は受けていない。死因の詳細については carcinoid tumor of the stomach（胃のカルチノイド腫瘍）と報告された。剖検は実施されなかった。発現時の併用薬は，COPD のためのプロピオン酸フルチカゾン（Flixotide®）及び硫酸サルブタモール（Ventolin®）であった。治験担当医師は，胃新生物及び cardiac arrest（心停止）を治験薬との因果関係はなしと判断した。

＜被験者番号 14202（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，チオトロピウム単剤 5 µg）：死亡＞

患者（被験者番号 14202）は，63 歳の白人男性の COPD 患者であり，COPD 罹病期間は 4 年 6 カ月，喫煙歴は 45 pack-years であった。既往歴には，arterial hypertension（動脈性高血圧症），diabetes（糖尿病），obesity（肥満），hyperuricemia（高尿酸血）があった。併用薬はメトホルミン，アロプリノール，カンデサルタンシレキセチル（Atacand®）及びアセチルサリチル酸であった。患者は [redacted] 年 8 月 22 日から 同年* 年 10 月 4 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 10 月 24 日から 同年* 年 12 月 5 日までチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg，及び 同年* 年 12 月 27 日から 翌年* 年 3 月 7 日までチオトロピウム 5 µg の投与を受けた。翌年* 年 3 月 7 日，チオトロピウム 5 µg 投与中，患者が原因不明で死亡したことが警察から報告された。剖検が実施されたが，死因は特定されなかった。他に適用可能な分析方法はなかった。司法解剖が実施されたが該当する検視報告は得られなかった。発現時の併用薬は，arterial hypertension（動脈性高血圧症）に対するアセチルサリチル酸及びカンデサルタンシレキセチル（Atacand®），hyperuricemia（高尿酸血）に対するアロプリノール，及び type II diabetes（2 型糖尿病）に対する

*：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

メトホルミンであった。治験担当医師は，原因不明の死亡について治験薬との因果関係はなしと判断した。

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。治験実施計画書の規定に従い，臨床検査値は収集せず，統計学的なデータ提示は行わなかった。安静時の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。

(4) まとめ

主要評価項目の安静時 IC では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg でプラセボ，チオトロピウム 5 μg 及びオロダテロール 5 μg に対し統計学的に有意な増加が示された。主要評価項目の CWRCE の最大運動能の 75%での一定負荷下での症状限界に至るまでの運動耐久時間では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg でプラセボ及びオロダテロール 5 μg に対し統計学的に有意な増加が示されたが，チオトロピウム 5 μg に対しては統計学的に有意な増加は示されなかった。

安静時 IC では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg でもプラセボ，チオトロピウム 5 μg 及びオロダテロール 5 μg に対し改善が認められた，運動耐久時間では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg でもプラセボ及びオロダテロール 5 μg に対し，改善が認められたが，オトロピウム 5 μg と比べて統計学的に有意な増加は示されなかった。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 及び 5 μg/ 5 μg の忍容性は概して良好であった。安全性に懸念される問題は認められなかった。

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

表 3.29: 16　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.14）

	Placebo		Olo 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	214	(100.0)	218	(100.0)	218	(100.0)	219	(100.0)	224	(100.0)	291	(100.0)
Total with adverse events	89	(41.6)	88	(40.4)	93	(42.7)	86	(39.3)	93	(41.5)	232	(79.7)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	23	(10.7)	24	(11.0)	31	(14.2)	34	(15.5)	27	(12.1)	105	(36.1)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	10	(4.7)	14	(6.4)	13	(6.0)	18	(8.2)	16	(7.1)	63	(21.6)
Influenza (インフルエンザ)	4	(1.9)	3	(1.4)	4	(1.8)	5	(2.3)	5	(2.2)	17	(5.8)
Urinary tract infection (尿路感染)	1	(0.5)	2	(0.9)	1	(0.5)	5	(2.3)	1	(0.4)	9	(3.1)
Bronchitis (気管支炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.4)	2	(0.9)	2	(0.9)	7	(2.4)
Respiratory tract infection (気道感染)	1	(0.5)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(1.4)
Gastroenteritis viral (ウイルス性胃腸炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)	3	(1.0)
Pneumonia (肺炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(1.0)
Sinusitis (副鼻腔炎)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)
Gastrointestinal infection (消化管感染)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Viral upper respiratory tract infection (ウイルス性上気道感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Rhinitis (鼻炎)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Acute tonsillitis (急性扁桃炎)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Cellulitis gangrenous (壊疽性蜂巣炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Cystitis (膀胱炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)	1	(0.3)
Diverticulitis (憩室炎)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Ear infection (耳感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Gastroenteritis (胃腸炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease (感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Localised infection (限局性感染)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Oral candidiasis (口腔カンジダ症)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Oral herpes (口腔ヘルペス)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Parainfluenzae virus infection (パラインフルエンザウイルス感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Pharyngitis streptococcal (レンサ球菌性咽頭炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Purulence (化膿)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Skin bacterial infection (皮膚細菌感染)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Skin infection (皮膚感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

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

表 3.29: 16　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.14）（続き）

	Placebo		Olo 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	214	(100.0)	218	(100.0)	218	(100.0)	219	(100.0)	224	(100.0)	291	(100.0)
Total with adverse events	89	(41.6)	88	(40.4)	93	(42.7)	86	(39.3)	93	(41.5)	232	(79.7)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Viral infection (ウイルス感染)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Wound infection (創傷感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Anal fungal infection (真菌性肛門感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Tonsillitis (扁桃炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Tooth infection (歯感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
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	(0.5)	3	(1.4)	1	(0.5)	2	(0.9)	0	(0.0)	7	(2.4)
Gastric neoplasm (胃新生物)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Lipoma (脂肪腫)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Melanocytic naevus (メラノサイト性母斑)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Neoplasm prostate (前立腺新生物)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Oral neoplasm benign (口腔の良性新生物)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Prostate cancer (前立腺癌)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Rectal cancer (直腸癌)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.9)	3	(1.0)
Leukocytosis (白血球増加症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Anaemia (貧血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Lymphadenopathy (リンパ節症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Immune system disorders (免疫系障害)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.9)	1	(0.5)	1	(0.4)	6	(2.1)
Food allergy (食物アレルギー)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.7)
Seasonal allergy (季節性アレルギー)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Allergy to arthropod sting (節足動物刺傷アレルギー)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Allergy to arthropod bite (節足動物咬傷アレルギー)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Endocrine disorders (内分泌障害)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Adrenal disorder (副腎障害)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Hypothyroidism (甲状腺機能低下症)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	0	(0.0)	1	(0.5)	5	(2.3)	1	(0.5)	1	(0.4)	7	(2.4)
Type 2 diabetes mellitus (２型糖尿病)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)

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

表 3.29: 16　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.14）（続き）

	Placebo		Olo 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	214	(100.0)	218	(100.0)	218	(100.0)	219	(100.0)	224	(100.0)	291	(100.0)
Total with adverse events	89	(41.6)	88	(40.4)	93	(42.7)	86	(39.3)	93	(41.5)	232	(79.7)
Diabetes mellitus (糖尿病)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Hyponatraemia (低ナトリウム血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
Hypokalaemia (低カリウム血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Psychiatric disorders (精神障害)	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(1.4)	1	(0.5)	5	(2.2)	9	(3.1)
Depression (うつ病)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.9)	4	(1.4)
Sleep disorder (睡眠障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.9)	3	(1.0)
Suicide attempt (自殺企図)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
Insomnia (不眠症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Anxiety (不安)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Suicidal ideation (自殺念慮)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Nervous system disorders (神経系障害)	5	(2.3)	4	(1.8)	5	(2.3)	11	(5.0)	8	(3.6)	31	(10.7)
Headache (頭痛)	3	(1.4)	4	(1.8)	2	(0.9)	7	(3.2)	7	(3.1)	21	(7.2)
Dizziness (浮動性めまい)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)	2	(0.7)
Paraesthesia (錯感覚)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
Tremor (振戦)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.7)
Akathisia (アカシジア)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Amyotrophic lateral sclerosis (筋萎縮性側索硬化症)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Glossopharyngeal neuralgia (舌咽神経痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Migraine (片頭痛)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Neuralgia (神経痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Orthostatic intolerance (起立不耐性)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Convulsion (痙攣)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Dysgeusia (味覚異常)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Eye disorders (眼障害)	2	(0.9)	1	(0.5)	2	(0.9)	1	(0.5)	1	(0.4)	7	(2.4)
Conjunctivitis (結膜炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Blepharitis (眼瞼炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Conjunctival haemorrhage (結膜出血)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Dry eye (眼乾燥)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Vision blurred (霧視)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

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

表 3.29: 16　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.14）（続き）

	Placebo		Olo 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	214	(100.0)	218	(100.0)	218	(100.0)	219	(100.0)	224	(100.0)	291	(100.0)
Total with adverse events	89	(41.6)	88	(40.4)	93	(42.7)	86	(39.3)	93	(41.5)	232	(79.7)
Cataract (白内障)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.4)
Vertigo (回転性めまい)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Ear congestion (耳閉)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Meniere's disease (メニエール病)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Cardiac disorders (心臓障害)	3	(1.4)	4	(1.8)	6	(2.8)	2	(0.9)	3	(1.3)	16	(5.5)
Sinus bradycardia (洞性徐脈)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(1.0)
Palpitations (動悸)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Bundle branch block right (右脚ブロック)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.7)
Tachycardia (頻脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
Atrial fibrillation (心房細動)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Sick sinus syndrome (洞不全症候群)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Sinus arrhythmia (洞性不整脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Sinus tachycardia (洞性頻脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Supraventricular extrasystoles (上室性期外収縮)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Supraventricular tachycardia (上室性頻脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Atrioventricular block first degree (第一度房室ブロック)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Vascular disorders (血管障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.9)	6	(2.1)
Hypertension (高血圧)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.9)	4	(1.4)
Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	43	(20.1)	40	(18.3)	45	(20.6)	27	(12.3)	43	(19.2)	138	(47.4)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	18	(8.4)	24	(11.0)	21	(9.6)	15	(6.8)	21	(9.4)	78	(26.8)
Dyspnoea (呼吸困難)	12	(5.6)	6	(2.8)	14	(6.4)	6	(2.7)	6	(2.7)	35	(12.0)
Cough (咳嗽)	11	(5.1)	5	(2.3)	8	(3.7)	4	(1.8)	3	(1.3)	29	(10.0)
Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛)	3	(1.4)	3	(1.4)	2	(0.9)	2	(0.9)	1	(0.4)	10	(3.4)
Dry throat (咽喉乾燥)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.9)	2	(0.9)	5	(1.7)
Dysphonia (発声障害)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.9)	5	(1.7)

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

表 3.29: 16　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.14）（続き）

	Placebo		Olo 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	214	(100.0)	218	(100.0)	218	(100.0)	219	(100.0)	224	(100.0)	291	(100.0)
Total with adverse events	89	(41.6)	88	(40.4)	93	(42.7)	86	(39.3)	93	(41.5)	232	(79.7)
Productive cough (湿性咳嗽)	2	(0.9)	2	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.9)	5	(1.7)
Sputum increased (喀痰増加)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.9)	5	(1.7)
Nasal congestion (鼻閉)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(1.3)	3	(1.0)
Epistaxis (鼻出血)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	3	(1.0)
Sinus congestion (副鼻腔うっ血)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(1.0)
Bronchospasm (気管支痙攣)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Oropharyngeal swelling (口腔咽頭腫脹)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Sinus disorder (副鼻腔障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Throat irritation (咽喉刺激感)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Upper-airway cough syndrome (上気道咳症候群)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Wheezing (喘鳴)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Acute respiratory failure (急性呼吸不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Atelectasis (無気肺)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Pleural effusion (胸水)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Pulmonary mass (肺腫瘤)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	11	(5.1)	9	(4.1)	6	(2.8)	13	(5.9)	11	(4.9)	45	(15.5)
Diarrhoea (下痢)	3	(1.4)	3	(1.4)	2	(0.9)	2	(0.9)	1	(0.4)	10	(3.4)
Vomiting (嘔吐)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	3	(1.3)	7	(2.4)
Dry mouth (口内乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	4	(1.8)	6	(2.1)
Nausea (悪心)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	4	(1.8)	6	(2.1)
Toothache (歯痛)	2	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	5	(1.7)
Dyspepsia (消化不良)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.9)	0	(0.0)	4	(1.4)
Abdominal hernia (腹部ヘルニア)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Abdominal pain (腹痛)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Abdominal pain upper (上腹部痛)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Dental caries (齲歯)	2	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Constipation (便秘)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
Gastritis (胃炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
Gastrointestinal disorder (胃腸障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)	2	(0.7)

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

表 3.29: 16　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.14）（続き）

	Placebo		Olo 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	214	(100.0)	218	(100.0)	218	(100.0)	219	(100.0)	224	(100.0)	291	(100.0)
Total with adverse events	89	(41.6)	88	(40.4)	93	(42.7)	86	(39.3)	93	(41.5)	232	(79.7)
Abdominal discomfort (腹部不快感)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)	1	(0.3)
Flatulence (鼓腸)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Gastrooesophageal reflux disease (胃食道逆流性疾患)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Haemorrhoids (痔核)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Hiatus hernia (裂孔ヘルニア)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Tooth disorder (歯の障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Duodenal ulcer (十二指腸潰瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Pancreatic cyst (膵嚢胞)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Cholecystitis (胆嚢炎)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Liver tenderness (肝圧痛)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	3	(1.4)	5	(2.3)	1	(0.5)	4	(1.8)	8	(3.6)	20	(6.9)
Eczema (湿疹)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	4	(1.4)
Rash (発疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(1.3)	4	(1.4)
Skin irritation (皮膚刺激)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
Dermatitis allergic (アレルギー性皮膚炎)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Diabetic ulcer (糖尿病性潰瘍)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Photosensitivity reaction (光線過敏性反応)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Pruritus (そう痒症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Psoriasis (乾癬)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Rosacea (酒さ)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Skin discolouration (皮膚変色)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Alopecia (脱毛症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Dermatitis contact (接触性皮膚炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Hyperhidrosis (多汗症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	6	(2.8)	8	(3.7)	8	(3.7)	10	(4.6)	13	(5.8)	42	(14.4)
Back pain (背部痛)	2	(0.9)	5	(2.3)	2	(0.9)	3	(1.4)	3	(1.3)	15	(5.2)

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

表 3.29: 16　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.14）（続き）

	Placebo		Olo 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	214	(100.0)	218	(100.0)	218	(100.0)	219	(100.0)	224	(100.0)	291	(100.0)
Total with adverse events	89	(41.6)	88	(40.4)	93	(42.7)	86	(39.3)	93	(41.5)	232	(79.7)
Arthralgia (関節痛)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.9)	5	(1.7)
Muscle spasms (筋痙縮)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.4)	1	(0.4)	4	(1.4)
Myalgia (筋肉痛)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)	3	(1.0)
Bursitis (滑液包炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Musculoskeletal stiffness (筋骨格硬直)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Osteitis (骨炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Pain in extremity (四肢痛)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
Intervertebral disc protrusion (椎間板突出)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Muscle tightness (筋緊張)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Musculoskeletal discomfort (筋骨格不快感)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Musculoskeletal pain (筋骨格痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Periarthritis (関節周囲炎)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Arthritis (関節炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Groin pain (鼠径部痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Joint swelling (関節腫脹)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Tendonitis (腱炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.3)	6	(2.1)
Haematuria (血尿)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
Chromaturia (着色尿)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Nephrolithiasis (腎結石症)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Proteinuria (蛋白尿)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Renal cyst (腎嚢胞)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Nocturia (夜間頻尿)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Urinary retention (尿閉)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	2	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)	5	(1.7)
Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(1.0)
Breast mass (乳房腫瘤)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Breast pain (乳房痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Erectile dysfunction (勃起不全)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

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

表 3.29: 16　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.14）（続き）

	Placebo		Olo 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	214	(100.0)	218	(100.0)	218	(100.0)	219	(100.0)	224	(100.0)	291	(100.0)
Total with adverse events	89	(41.6)	88	(40.4)	93	(42.7)	86	(39.3)	93	(41.5)	232	(79.7)
Vaginal haemorrhage (膣出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	3	(1.4)	4	(1.8)	5	(2.3)	4	(1.8)	11	(4.9)	25	(8.6)
Chest pain (胸痛)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.4)	4	(1.4)
Fatigue (疲労)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	4	(1.4)
Facial pain (顔面痛)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	3	(1.0)
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.4)	3	(1.0)
Pain (疼痛)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	3	(1.0)
Influenza like illness (インフルエンザ様疾患)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.7)
Condition aggravated (状態悪化)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Application site reaction (適用部位反応)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Asthenia (無力症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Death (死亡)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Exercise tolerance decreased (運動耐性低下)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Implant site haemorrhage (埋込み部位出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Chills (悪寒)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Local swelling (局所腫脹)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Malaise (倦怠感)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Pyrexia (発熱)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Investigations (臨床検査)	4	(1.9)	6	(2.8)	7	(3.2)	5	(2.3)	4	(1.8)	21	(7.2)
Blood creatine phosphokinase increased (血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.5)	2	(0.9)	1	(0.4)	5	(1.7)
Gamma-glutamyltransferase increased (γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.9)	4	(1.4)
Alanine aminotransferase increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Blood glucose increased (血中ブドウ糖増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Protein urine present (尿中蛋白陽性)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Blood pressure increased (血圧上昇)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)

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

表 3.29: 16　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.14）（続き）

	Placebo		Olo 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	214	(100.0)	218	(100.0)	218	(100.0)	219	(100.0)	224	(100.0)	291	(100.0)
Total with adverse events	89	(41.6)	88	(40.4)	93	(42.7)	86	(39.3)	93	(41.5)	232	(79.7)
Eosinophil count increased (好酸球数増加)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.7)
Aspartate aminotransferase increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Blood alkaline phosphatase increased (血中アルカリホスファターゼ増加)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Blood bilirubin increased (血中ビリルビン増加)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Blood creatinine increased (血中クレアチニン増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Blood potassium increased (血中カリウム増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Blood pressure decreased (血圧低下)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Blood urine present (尿中血陽性)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
ECG P wave inverted (心電図Ｐ波逆転)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Electrocardiogram ST segment abnormal (心電図ＳＴ部分異常)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Oxygen saturation decreased (酸素飽和度低下)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Weight decreased (体重減少)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	5	(2.3)	3	(1.4)	3	(1.4)	2	(0.9)	8	(3.6)	20	(6.9)
Procedural pain (処置による疼痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.4)	3	(1.0)
Concussion (脳振盪)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.7)
Contusion (挫傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.7)
Fall (転倒)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.7)
Rib fracture (肋骨骨折)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
Wound (創傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.7)
Animal bite (動物咬傷)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Arthropod bite (節足動物咬傷)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Joint dislocation (関節脱臼)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Laceration (裂傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Ligament sprain (靱帯捻挫)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Post procedural oedema (処置後浮腫)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Thermal burn (熱傷)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

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

表 3.29: 16　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.14）（続き）

	Placebo		Olo 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	214	(100.0)	218	(100.0)	218	(100.0)	219	(100.0)	224	(100.0)	291	(100.0)
Total with adverse events	89	(41.6)	88	(40.4)	93	(42.7)	86	(39.3)	93	(41.5)	232	(79.7)
Tooth fracture (歯牙破折)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Overdose (過量投与)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Road traffic accident (交通事故)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Surgical and medical procedures (外科および内科処置)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	5	(1.7)
Sinus operation (副鼻腔手術)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Tooth extraction (抜歯)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
Dental implantation (歯科インプラント埋込み)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

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 3.29: 17　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 1237.14）

	Placebo		Olo 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	214	(100.0)	218	(100.0)	218	(100.0)	219	(100.0)	224	(100.0)	291	(100.0)
Total with related adverse events	11	(5.1)	4	(1.8)	9	(4.1)	7	(3.2)	9	(4.0)	35	(12.0)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Nervous system disorders (神経系障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)	1	(0.3)
Headache (頭痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)	1	(0.3)
Cardiac disorders (心臓障害)	3	(1.4)	1	(0.5)	2	(0.9)	1	(0.5)	2	(0.9)	7	(2.4)
Sinus bradycardia (洞性徐脈)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(1.0)
Atrial fibrillation (心房細動)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Sinus tachycardia (洞性頻脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Supraventricular extrasystoles (上室性期外収縮)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Atrioventricular block first degree (第一度房室ブロック)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	6	(2.8)	2	(0.9)	5	(2.3)	1	(0.5)	3	(1.3)	16	(5.5)
Cough (咳嗽)	4	(1.9)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	7	(2.4)
Dry throat (咽喉乾燥)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	3	(1.0)
Productive cough (湿性咳嗽)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(1.0)
Dysphonia (発声障害)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Dyspnoea (呼吸困難)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Throat irritation (咽喉刺激感)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)	2	(0.7)
Dry mouth (口内乾燥)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)	2	(0.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)	3	(1.0)
Rash (発疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)	2	(0.7)
Dermatitis allergic (アレルギー性皮膚炎)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Muscle spasms (筋痙縮)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)

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

表 3.29: 17　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 1237.14）（続き）

	Placebo		Olo 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	214	(100.0)	218	(100.0)	218	(100.0)	219	(100.0)	224	(100.0)	291	(100.0)
Total with related adverse events	11	(5.1)	4	(1.8)	9	(4.1)	7	(3.2)	9	(4.0)	35	(12.0)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Chromaturia (着色尿)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(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	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Condition aggravated (状態悪化)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Exercise tolerance decreased (運動耐性低下)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Investigations (臨床検査)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.4)	3	(1.0)
ECG P wave inverted (心電図Ｐ波逆転)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Eosinophil count increased (好酸球数増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Gamma-glutamyltransferase increased (γーグルタミルトランスフェラーゼ増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)

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

3.30　その他の臨床試験 1237.15

A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to determine the effect of 12 weeks treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5/ 5 µg, 5/ 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) [Torracto™]［CTD 5.3.5.4-13_試験 1237.15］

1)　試験方法

試験方法の概略を表 3.30: 1 に示した。

表 3.30: 1　　試験方法の概略

目的	慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者に吸入用器具レスピマットでチオトロピウム+オロダテロール配合剤（2.5 µg/ 5 µg，5 µg/ 5 µg）を 1 日 1 回 12 週間経口吸入投与した際の運動耐容能をプラセボと比較する。
試験デザイン	第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間比較試験
対象	選択基準 ・ ICH-GCP に従った，治験参加前の文書による同意取得 ・ COPD と診断され，以下の肺機能検査の基準を満たし，症状が比較的安定している ・Visit 1 で，気管支拡張薬使用後の FEV_1 の予測値（ECSC）に対する割合が 30%以上 80%未満 ・Visit 1 で，気管支拡張薬使用後の 1 秒率（FEV_1/FVC）が 70%未満 ・ 同意取得時の年齢が 40 歳以上 75 歳以下の男女 ・ 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 ・ 肺機能検査測定及び自転車エルゴメーター試験が可能，部分集団では一定負荷シャトル・ウォーキング試験（ESWT）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（SGOT 値，SGPT 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 ・ 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） ・ 生命を脅かす肺閉塞の既往及び慢性呼吸不全の合併 ・ 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 ・ 運動負荷試験の禁忌 ・ 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）

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

表 3.30: 1　　試験方法の概略（続き）

対象（続き）	・　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 ・　疲労又は労作性呼吸困難以外の要因（脚の関節炎，狭心症又は跛行又は病的肥満など）で運動試験実施に制限がある ・　練習時（Visit 2）又はベースライン（Visit 3）の CWRCE（自転車エルゴメーターによる一定運動負荷試験）で運動耐久時間が 25 分以上 ・　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，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）であり，ICH M3 に準じた有効な方法（1%/年未満の失敗率）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 ESWT 実施施設では，以下の患者は ESWT から除外する。 ・　Visit 1a の漸増負荷シャトル・ウォーキング試験（ISWT）でレベル 12 まで完遂 ・　練習時（Visit 2a）又はベースライン（Visit 3a）の ESWT で運動耐久時間が 15 分以上 注意：LABA 及び LAMA のクラスエフェクトとして知られているため，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，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 遮断薬の投与を考慮し，注意して投与することがある ・　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 週間以内又はベースライン期に呼吸器感染症又は COPD の増悪があった患者は，症状回復から 6 週後まで割付を延期する *既に市販されている LABA（サルメテロール，ホルモテロール）の添付文書参照。
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：2.5 µg/ 5 µg，5 µg/ 5 µg 対照薬 プラセボ - レスピマット
症例数	計画時：390 名 治験薬投与：404 名
投与方法 投与期間	経口吸入投与 12 週間

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

表 3.30: 1　　試験方法の概略（続き）

観察項目 観察時期	治験期間は Visit 1～3a（スクリーニング期／run in 期；3 週間），Visit 4～6a（治験薬投与期；12 週間），及び Visit 7（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，又はプラセボをレスピマットで 1 日 1 回吸入した。 各 Visit の主な観察項目と観察時期を表 3.30: 2 に示す。
評価項目 評価基準	有効性 主要評価項目：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 の投与 12 週後の運動耐容能に対する効果を，CWRCE でプラセボと比較する。75% Wcap（最大運動能の 75%の一定運動負荷）下で，症状限界に至るまでの運動耐久時間を評価する。 重要な副次評価項目（部分集団）：投与 12 週後の ESWT で，85% VO_2 peak（最大酸素消費量の 85%）になる歩行速度で症状限界に至るまでの運動耐久時間 副次評価項目： ・投与 12 週の 75% Wcap 一定運動負荷 CWRCE 実施時の，運動前安静時最大吸気量（IC） ・投与初日及び投与 6 週後の 75% Wcap CWRCE での運動耐久時間 ・投与初日及び投与 6 週後の 75% Wcap CWRCE 実施時の，運動前安静時 IC ・投与初日，投与 6 週後及び投与 12 週後の 75% Wcap CWRCE 実施時の呼吸困難感の強度（Modified Borg Scale）の傾き ・投与初日，投与 6 週後及び投与 12 週後の FEV_1（治験薬投与後 1 時間） 安全性 有害事象（身体所見を含む），スパイロメーター検査時の脈拍数及び血圧，運動時の心拍数及び血圧，安静時及び運動時の 12 誘導心電図，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査）
解析方法	検証の順序を定めた階層的な仮説構造下で検定を行った。仮説及びそれ以前の階層のすべての仮説でチオトロピウム+オロダテロール配合剤のプラセボに対する有意性が両側 5%で示された場合に統計的に有意とすることとした。主要評価項目（log10 変換後の）の主要な解析では，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。投与群，測定時点（Day）及び投与群と試験日との交互作用を分類的固定効果とし，log10 変換後のベースライン値及び log10 変換後のベースライン値と試験日との交互作用を連続的固定共変量とし，患者を変量効果とした。
症例数の設定根拠	先行研究に基づき，本治験の主要評価項目である CWRCE の $\log_{10}$ 運動耐久時間標準偏差（SD）は 0.206 と推定された。各群同数での 2 標本 t 検定で，サンプルサイズを計算した。治験薬投与後 12 週の患者の脱落は非常に少ないことが想定されたので，以下の計算では脱落による患者数の減少は考慮しなかった。 δ は CWRCE の $\log_{10}$ 運動耐久時間の改善（%）と定義した。検出力 90%，片側 α=0.025 で CWRCE 中の 75% Wcap までの運動耐久時間の 21%の改善を検出するには，各群 130 名の患者が必要とされた。 なお，重要な副次評価項目である ESWT 中の運動耐久時間では，1 施設の先行研究に基づき，δ（SD）は 128（141）[秒]と推定された。これに基づき，SD が 150 [秒]，検出力 90%で 100 [秒]の差を検出するには各群 50 名の患者が必要とされ，ESWT を評価する部分集団として考慮した。
治験調整医師	[redacted]
治験実施施設	アルゼンチン，カナダ，フィンランド，フランス，ドイツ，ハンガリー，イタリア，スペイン，イギリス，アメリカの計 58 施設
治験実施期間	2012 年 3 月 12 日～2013 年 9 月 26 日

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

表 3.30: 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
Visit	0	1	1a[17)]	2	2a[17)]	3	3a[17)]	4	5	5a[17)]	6	6a[17)]	7
Week	-	-3		-2		-1		-	6		12		15
Day		-21 ± 3		-14 ± 3		-7 ± 3		1	43 ± 3		85 ± 3		Visit 6/6a + 21（+ 7）
同意取得	x[1)]												
患者背景の確認		x											
身体所見		x						x			x[5)]		x[21)]
喫煙状況の確認		x									x[5)]		
選択／除外基準の確認	x[2)]	x						x					
臨床検査[3)]		x									x[5)]		x[21)]
妊娠検査[4)]								x	x		x[5)]		x
遺伝学検査用採血[1)]		x											
12 誘導心電図		x									x[5)]		x[21)]
救援治療薬の交付	x	x		x		x		x	x				
レスピマット吸入器の使用練習				x		x[6)]		x[6)]	x[6)]				
治験薬の割付け								x					
施設での治験薬投与								x	x	x	x[22)]	x	
治験薬の回収									x		x[5,7)]	x	
肺機能検査（FEV_1，FVC）		x[8)]						x[9)]	x[9)]	x[18)]	x[9,22)]	x[18)]	
自転車エルゴメーター漸増運動負荷試験		x											
自転車エルゴメーター一定運動負荷試験（CWRCE）				x[10)]		x[11)]		x[20)]	x[13)]		x[13)]		
シャトル・ウォーキング試験（ISWT/ ESWT）[17)]			x		x[10)]		x[12)]			x[14)]		x[14)]	
運動負荷時の呼吸困難／下肢疲労感（modified Borg Scale）	x	x	x	x	x	x	x	x[20)]	x	x	x	x	
症状限界の調査	x	x	x	x	x	x	x	x[20)]	x	x	x	x	
運動負荷試験実施中の IC[15)]				x	x[15)]	x	x[15)]	x[20)]	x	x[15)]	x	x[15)]	
バイタルサイン（座位）[16)]		x						x	x	x	x[5)]	x	
有害事象の確認		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x[5)]	x	x
併用療法の確認		x[19)]	x	x	x	x	x	x	x	x	x[5)]	x	x
使用制限薬の状況確認を含む服薬遵守状況の確認									x	x	x[5)]	x	
服薬率の確認											x[5,7)]	x	
治験の終了													x

CWRCE：constant work rate cycle ergometry，ISWT：incremental shuttle walk test，ESWT：endurance shuttle walk test

1）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）の文書による同意取得を行った。ESWT 部分集団の同意取得は別途行った。薬理遺伝学検査では専用の文書にて同意取得を行った。

2）主な選択／除外基準の予備確認

3）血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査。妊娠可能な女性患者では Visit 1 に血清による妊娠検査

4）妊娠可能な女性については，Visit 1 では血清検査，Visit 4～7 では尿検査で妊娠検査を実施した。

5）早期中止した場合を含む，1 回以上の治験薬投与を受けたすべての患者で実施することとした。

6）患者はレスピマット吸入器の使用の指導を受けたが，この際にプラセボの吸入は行わなかった。

7）ESWT 部分集団の患者を除く。

8）気管支拡張薬（サルブタモール 400 μg）使用前後での可逆性の検査（選択基準ではない）

9）治験薬吸入前 30 分及び吸入後 1 時間に肺機能検査を実施した。

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

10）75% Wcap（最大運動能の 75%での一定負荷）CWRCE の練習，85% VO_2 peak（最大酸素消費量の 85%になる負荷）となる歩行速度での ESWT の練習（最後の練習と Visit 3 の初回ベースライン測定の間に 4 日以上あける）
11）75% Wcap CWRCE のベースラインの測定
12）予測 VO_2 peak 85%での ESWT のベースラインの測定
13）治験薬投与後 2 時間（+15 分）の 75% Wcap CWRCE
14）治験薬投与後 2 時間（+15 分）の予測 VO_2 peak 85%での ESWT
15）ESWT 実施中の中の IC は Oxycon Mobile を用いて特定の施設で実施した。
16）肺機能検査前に測定した。
17）特定の施設で実施した。Visit 1a では ISWT を実施し最大運動能を確認し，他の Visit は ESWT を各 Visit（他の検査項目を実施した主の Visit の日）の 2～4 日後に実施した。
18）治験薬投与 30 分前の単回で肺機能検査を実施した。
19）3 カ月前からの併用療法を記録することとした。
20）治験薬初回投与後 2 時間の CWRCE は ESWT を実施しない患者のみで実施
21）Visit 6 で所見のあった場合にのみ実施することとした。
22）患者が早期中止した場合に可能な場合は実施することとした。
引用元：CTD 5.3.5.4-13_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 544 名のうち，404 名（男性 269 名，女性 135 名）が治験薬の投与を受けた。治験薬投与を受けた患者のうち 377 名 (93.3%) が 4 期すべての治験薬投与を受け, 治験を終了した。

表 3.30: 3　　被験者の内訳

	プラセボ N (%)	チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg N (%)	チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg N (%)	計 N (%)
同意取得				544
登録・割付け	132	133	139	404
治験薬投与	132 (100.0)	133 (100.0)	139 (100.0)	404 (100.0)
治験薬投与完了	118 (89.4)	126 (94.7)	133 (95.7)	377 (93.3)
治験薬投与中止	14 (10.6)	7 (5.3)	6 (4.3)	27 (6.7)
有害事象 [a)]	11 (8.3)	7 (5.3)	5 (3.6)	23 (5.7)
有害事象：原疾患の悪化	10 (7.6)	4 (3.0)	0 (0.0)	14 (3.5)
有害事象：その他	1 (0.8)	3 (2.3)	5 (3.6)	9 (2.2)
追跡不能	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
同意撤回	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
その他	1 (0.8)	0	1 (0.7)	2 (0.5)

a）治験担当医師が症例報告書に記載した治験薬投与中止理由。
引用元：CTD 5.3.5.4-13_Table 10.1: 1

b)　治験実施計画書からの逸脱

患者 26 名（6.4%）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「同意取得時期の違反（遅延）」が総計 8 名（2.0%），「一定運動負荷試験が吸入投与後 1 時間未満又は 3 時間以降」が 6 名（1.5%）であった。同意取得時期の遅延は，4 名の患者で，遺伝学検査への参加用の同意に口頭で承諾していたが文書同意が遅れ，3 名の患者で，最新の版の同意書を使用していなく, 1 名の患者で, 肺疾患治療薬が Washout されており, V0 と V1 が同日になった。PPS からは除かれた。

c)　解析対象集団

治験薬投与を受けた全患者（404 名）を安全性解析対象集団に含めた。治験薬投与を受けた患者のうち，ベースライン値（1 名）又はベースライン測定後の主要評価項目（18 名）の欠測があった 19 名（4.7%）を除く 385 名を有効性解析対象集団（FAS）に含めた。FAS からさらに 14 名が除かれたが，事前に規定した FAS の 90%以上であったため，PPS を用いた感度解析は実施しなかった。

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 66.6%, 白人が 92.8%であり, 年齢は平均 62.0 歳, 身長は平均 168.9 cm, 体重は平均 77.5 kg，BMI は平均 27.0 kg/m^2 で，COPD の罹病期間は平均 7.9 年であった。

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

表 3.30: 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）

	プラセボ群	チオトロピウム+オロダテロール配合剤		計
		2.5 µg/ 5 µg 群	5 µg/ 5 µg 群	
患者数 [N (%)]	132 (100.0)	133 (100.0)	139 (100.0)	404 (100.0)
性別 [N (%)]				
男性	87 (65.9)	87 (65.4)	95 (68.3)	269 (66.6)
女性	45 (34.1)	46 (34.6)	44 (31.7)	135 (33.4)
年齢 [歳]				
平均値	60.8	61.9	63.1	62.0
SD	7.6	7.3	7.5	7.5
人種 [N (%)]				
白人	123 (93.2)	125 (94.0)	127 (91.4)	375 (92.8)
黒人／アフリカ系アメリカ人	3 (2.3)	2 (1.5)	4 (2.9)	9 (2.2)
不明 [a)]	6 (4.5)	6 (4.5)	8 (5.8)	20 (5.0)
身長 [cm]				
平均値	168.6	168.2	169.9	168.9
SD	9.6	9.1	8.7	9.1
体重 [kg]				
平均値	77.0	76.3	79.2	77.5
SD	17.6	17.9	16.1	17.2
BMI [kg/m^2]				
平均値	26.9	26.8	27.4	27.0
SD	5.1	5.2	5.0	5.1
飲酒 [N (%)]				
非飲酒者	41 (31.1)	48 (36.1)	55 (39.6)	144 (35.6)
飲酒者（治験に影響しない程度）	91 (68.9)	85 (63.9)	84 (60.4)	260 (64.4)
喫煙 [N (%)]				
喫煙者	58 (43.9)	58 (43.6)	51 (36.7)	167 (41.3)
元喫煙者	74 (56.1)	75 (56.4)	88 (63.3)	237 (58.7)
喫煙歴 [pack-years]				
平均値	44.0	48.6	46.0	46.2
SD	22.2	28.1	22.1	24.3
罹病期間 [年]				
平均値	7.7	8.0	7.9	7.9
SD	5.8	6.0	6.1	6.0
最小値	0.1	0.1	0.0	0.0
中央値	6.9	6.6	6.6	6.8
最大値	30.0	28.0	34.0	34.0
罹病期間 [N (%)]				
1 年未満	12 (9.1)	8 (6.0)	8 (5.8)	28 (6.9)
1～10 年未満	74 (56.1)	80 (60.2)	87 (62.6)	241 (59.7)
10～20 年未満	41 (31.1)	39 (29.3)	36 (25.9)	116 (28.7)
20 年以上	5 (3.8)	6 (4.5)	8 (5.8)	19 (4.7)

a）フランスの患者 20 名の人種は調査できなかった。

引用元：CTD 5.3.5.4-13_Table 11.2.1: 1, Table 15.1.4: 1～2 より作成

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

表 3.30: 5　スクリーニング時の肺機能検査値（気管支拡張薬投与後，治験薬投与した集団）

	プラセボ群	チオトロピウム+オロダテロール配合剤		計
		2.5 µg/ 5 µg 群	5 µg/ 5 µg 群	
患者数	132	133	139	404
FEV_1 [L]				
平均値	1.695	1.616	1.659	1.657
SD	0.522	0.474	0.504	0.500
% predicated normal [a)] FEV_1 - ECSC				
平均値	59.736	57.947	58.185	58.613
SD	12.881	12.912	12.838	12.869
GOLD I: ≥ 80%	1 (　0.8)	0	1 (　0.7)	2 (　0.5)
GOLD II: 50 to < 80%	99 (75.0)	92 (69.2)	104 (74.8)	295 (73.0)
GOLD III: 30 to < 50%	32 (24.2)	41 (30.8)	31 (22.3)	104 (25.7)
GOLD IV: < 30%	0	0	3 (　2.2)[b)]	3 (　0.7)
FEV_1 [L] change from pre-bronchodilator				
平均値	0.194	0.152	0.199	0.182
SD	0.155	0.224	0.192	0.193
FEV_1 [% change from pre-bronchodilator]				
平均値	14.506	13.537	15.387	14.490
SD	12.326	17.087	13.860	14.539
FVC [L]				
平均値	3.281	3.207	3.259	3.249
SD	0.947	0.925	0.914	0.927
FEV_1/FVC [%]				
平均値	52.506	51.405	51.923	51.943
SD	10.005	10.465	10.745	10.399

サルブタモール 400 µg 吸入 10～15 分後

a）ECSC の予測式に基づく

b）治験実施計画書改訂 1（2012 年 3 月 15 日）で，Visit 1 の気管支拡張薬使用後の FEV_1 の予測値に対する割合が 30%未満の患者は除外された。被験者番号 15236（施設 33502）及び 15749（施設 44155）の患者は，Visit 1 の気管支拡張薬使用後の FEV_1 の予測値に対する割合が 30%未満であったが，当該施設で改訂 1 の承認前に登録・割付けされたため，重大な治験実施計画書からの逸脱ではない。

引用元：CTD 5.3.5.4-13_Table 11.2.4: 2

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

表 3.30: 6　Visit 1 の漸増運動負荷試験の特性（治験薬投与した集団）

	Placebo	T+O 2.5/5	T+O 5/5	Total
患者数	132 (100.0)	133 (100.0)	139 (100.0)	404 (100.0)
Maximum work rate during incremental ergometry [watts]				
N	132	133	139	404
平均値 (SD)	87.8 (30.7)	86.2 (26.7)	87.0 (27.4)	87.0 (28.2)
Endurance time during incremental ergometry [秒]				
N	132	133	138	403
平均値 (SD)	527.7 (184.0)	517.4 (161.8)	531.9 (185.9)	525.7 (177.3)
Locus of symptom limitation during incremental ergometry, N (%)				
Breathing discomfort	33 (25.0)	34 (25.6)	35 (25.2)	102 (25.2)
Leg discomfort	50 (37.9)	37 (27.8)	56 (40.3)	143 (35.4)
Breathing/leg discomfort	47 (35.6)	58 (43.6)	46 (33.1)	151 (37.4)
None	2 (1.5)	4 (3.0)	1 (0.7)	7 (1.7)
Missing	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
Borg scale of breathing discomfort at end-of –exercise				
N	132	133	138	403
平均値 (SD)	5.909 (2.273)	6.056 (2.679)	5.851 (2.491)	5.938 (2.483)
Borg scale of leg discomfort at end-of –exercise				
N	132	133	138	403
平均値 (SD)	6.822 (2.522)	6.823 (2.507)	6.612 (2.465)	6.751 (2.493)

引用元：CTD 5.3.5.4-13_Table 11.2.6: 1

表 3.30: 7　ベースライン（Visit 3）の CWRCE 実施中の運動試験の特性（治験薬投与した集団）

	Placebo	T+O 2.5/5	T+O 5/5	Total
患者数	132 (100.0)	133 (100.0)	139 (100.0)	404 (100.0)
Baseline IC at rest [L]				
N	130	132	136	398
平均値 (SD)	2.403 (0.760)	2.328 (0.659)	2.437 (0.678)	2.390 (0.700)
Baseline IC at end-of-exercise [L]				
N	131	131	136	398
平均値 (SD)	2.147 (0.699)	2.031 (0.622)	2.132 (0.639)	2.103 (0.654)
Baseline endurance time [秒]				
N	132	132	139	403
平均値 (SD)	502.7 (258.6)	490.7 (272.4)	527.5 (279.2)	507.3 (270.2)
Baseline locus of symptom limitation, N (%)				
Breathing discomfort	43 (32.6)	49 (36.8)	41 (29.5)	133 (32.9)
Leg discomfort	32 (24.2)	28 (21.1)	37 (26.6)	97 (24.0)
Breathing/leg discomfort	56 (42.4)	53 (39.8)	59 (42.4)	168 (41.6)
None	1 (0.8)	2 (1.5)	2 (1.4)	5 (1.2)
Missing	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
Baseline Borg scale of breathing discomfort at end-of-exercise				
N	132	132	139	403
平均値 (SD)	6.470 (2.441)	6.292 (2.784)	6.590 (2.571)	6.453 (2.598)
Baseline Borg scale of leg discomfort at end-of-exercise				
N	132	132	139	403
平均値 (SD)	6.489 (2.665)	6.341 (2.868)	6.421 (2.886)	6.417 (2.803)

引用元：CTD 5.3.5.4-13_Table 11.2.6: 2

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

表 3.30: 8　　ベースライン（Visit 3a）の ESWT 実施中の運動試験の特性（ESWT 部分集団）

	Placebo	T+O 2.5/5	T+O 5/5	Total
患者数	50 (100.0)	56 (100.0)	59 (100.0)	165 (100.0)
Baseline endurance time [秒]				
N	50	56	59	165
平均値 (SD)	346.3 (186.5)	366.7 (206.0)	373.7 (217.1)	363.0 (203.5)
Baseline locus of symptom limitation, N (%)				
Breathing discomfort	27 (54.0)	33 (58.9)	35 (59.3)	95 (57.6)
Leg discomfort	10 (20.0)	14 (25.0)	10 (16.9)	34 (20.6)
Breathing/leg discomfort	13 (26.0)	9 (16.1)	14 (23.7)	36 (21.8)
None	0	0	0	0
Baseline Borg scale of breathing discomfort at end-of-exercise				
N	50	56	59	165
平均値 (SD)	6.370 (2.887)	6.509 (2.763)	6.856 (2.382)	6.591 (2.664)
Baseline Borg scale of leg discomfort at end-of-exercise				
N	50	56	59	165
平均値 (SD)	5.610 (3.161)	5.000 (3.323)	5.331 (3.475)	5.303 (3.320)

引用元：CTD 5.3.5.4-13_Table 11.2.6: 3

(2) 有効性

主要評価項目である CWRCE 中の運動耐久時間の調整幾何平均値は，ベースラインで 443.0 秒であり，投与 12 週後でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg，2.5 µg/ 5 µg 及びプラセボで，それぞれ，527.51 秒，503.64 秒及び 463.63 秒であった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg でプラセボに対し統計的に有意な増加が示されたが（13.8%，p=0.0209），2.5 µg/ 5 µg ではプラセボに対し統計的に有意な増加は示されなかった（8.6%，p=0.1419）（投与群間の比較は $\log_{10}$ 変換データの幾何平均値に基づく）。

主要評価項目の感度分析（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に基づく）では主要な解析と同様の結果が示されたため，本治験の結果の頑健性が支持された。

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

表 3.30: 9　投与 12 週の 75% Wcap CWRCE での運動耐久時間 [秒]（log_{10} 変換）（FAS）

投与群	N[a)]	調整[b)] 幾何平均値 (SE)	プラセボに対する比 調整[b)] 平均値(SE)	95% 信頼区間	p 値
プラセボ	121	463.63 (18.813)			
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg	129	503.64 (19.642)	1.086 (0.061)	0.973, 1.213	0.1419
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg	135	527.51 (20.154)	1.138 (0.063)	1.020, 1.269	0.0209

共通のベースライン幾何平均 (SE)：443.0 (12.38)
a）混合効果反復測定モデル（MMRM）に寄与する患者数
b）投与群，予定された検査日，投与群と試験日との交互作用，log_{10}（ベースラインの運動耐久時間 [秒]），log_{10}（ベースラインの運動耐久時間 [秒]）と試験日との交互作用を固定効果，患者を変量効果，及び患者内変動の共分散構造を複合対称性とした log_{10}（運動耐久時間 [秒]）の混合効果反復測定モデル（MMRM）に基づく。平均値及び 95%信頼限界は log_{10} から元の値に変換。SE はデルタ法を用いて算出。
引用元：CTD 5.3.5.4-13_Table 11.4.1.1.1: 1

重要な副次評価項目である ESWT 実施中の運動耐久時間の調整幾何平均値は，ベースラインで 311.2 秒であり，投与 12 週でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg，2.5 µg/ 5 µg 及びプラセボで，それぞれ，376.39 秒，377.20 秒及び 311.41 秒であった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg でプラセボに対し 20.9%増加し（nominal p=0.0552），2.5 µg/ 5 µg ではプラセボに対し 21.1%増加した（nominal p=0.0562）。重要な副次評価項目の感度分析（主要評価項目と同様の手法）で同様の結果が示されたため，結果の頑健性が支持された。

表 3.30: 10　投与 12 週の 85% VO_2 での ESWT での運動耐久時間 [秒]（log_{10} 変換）（ESWT 部分集団）

投与群	N[a)]	調整[b)] 幾何平均値 (SE)	プラセボに対する比 調整[b)] 平均値(SE)	95% 信頼区間	p 値
プラセボ	50	311.41 (22.519)			
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg	56	377.20 (25.942)	1.211 (0.121)	0.995, 1.475	0.0562
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg	59	376.39 (25.033)	1.209 (0.119)	0.996, 1.467	0.0552

共通のベースライン幾何平均 (SE)：311.2 (13.68)
a）混合効果反復測定モデル（MMRM）に寄与する患者数。
b）投与群，予定された検査日，投与群と試験日との交互作用，log_{10}（ベースラインの運動耐久時間 [秒]），log_{10}（ベースラインの運動耐久時間 [秒]）と試験日との交互作用を固定効果，患者を変量効果，及び患者内変動の共分散構造を複合対称性とした log_{10}（運動耐久時間 [秒]）の混合効果反復測定モデル（MMRM）に基づく。平均値及び 95%信頼限界は log_{10} から元の値に変換。SE はデルタ法を用いて算出。
引用元：CTD 5.3.5.4-13_Table 11.4.1.2.1: 1

副次評価項目のすべての仮説検定は記述的である（p 値は名目値，nominal p）。

投与 6 週の CWRCE での運動耐久時間の調整幾何平均値は, チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg，2.5 µg/ 5 µg 及びプラセボで，それぞれ，525.62 秒，522.26 秒及び 427.74 秒であった。運動耐久時間は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg では，プラセボに対し 22.9%増加し（p=0.0002），2.5 µg/ 5 µg ではプラセボに対し 22.1%増加した（p=0.0004）。

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

投与 6 週及び投与 12 週の CWRCE 前の IC 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用量で，プラセボに対する増加が認められた（投与 6 週でのプラセボとの差，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg : 0.225 L，p<0.0001，2.5 µg/ 5 µg : 0.187 L，p=0.0003）（投与 12 週でのプラセボとの差，5 µg/ 5 µg：0.234 L，p<0.0001，2.5 µg/ 5 µg：0.207 L，p<0.0001）。投与 6 週及び投与 12 週での CWRCE 中の運動時間に対する呼吸困難感の強度（modified Borg Scale, units/秒）変化は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の両用量で，プラセボに対する減少（改善）が認められた（投与 6 週でのプラセボとの差, 5 µg/ 5 µg : -0.003 units/秒, p=0.0081, 2.5 µg/ 5 µg : -0.003 units/秒，0.0099）（投与 12 週でのプラセボとの差，5 µg/ 5 µg：-0.002 units/秒，p=0.0598, 2.5 µg/ 5 µg：-0.003 units/秒，p=0.0218）。

一部の患者で治験薬の初回投与後（投与後 2 時間）で CWRCE を実施した。運動耐久時間は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg でプラセボに対し 12.6%増加し（p=0.0245），2.5 µg/ 5 µg ではプラセボに対し 10.3%増加した（p=0.0655）。運動前の IC は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg でプラセボに対し 0.165 L 増加し（p=0.0049），2.5 µg/ 5 µg ではプラセボに対し 0.202 L 増加した（p=0.0006）。呼吸困難感の強度の傾きは，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg でプラセボに対し 0.002 units/秒減少し（p=0.0468），2.5 µg/ 5 µg ではプラセボに対し 0.002 units/秒減少した（p=0.0180）。

肺機能検査では，投与 6 週及び投与 12 週の治験薬の投与 1 時間後の FEV_1 は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤の両用量で，プラセボに対する増加が認められた（投与 6 週でのプラセボとの差，5 µg/ 5 µg：0.170 L，p<0.0001，2.5 µg/ 5 µg：0.184 L，p<0.0001）（投与 12 週でのプラセボとの差，5 µg/ 5 µg：0.251 L，p<0.0001，2.5 µg/ 5 µg：0.257 L，p<0.0001）

(3) 安全性

a)　曝露状況

治験薬への曝露状況を表 3.30: 11 に示す。404 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：133 名，5 µg/ 5 µg：139 名及びプラセボ：132 名）。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（2.5 µg/ 5 µg : 85.2 日，5 µg/ 5 µg : 86.4 日）に対し，プラセボ（81.8 日）で短かった。全体で 58.2%の患者が 88 日中 85 日の治験薬投与を受け，25.2%の患者が 89 日以上の治験薬投与を受けた。症例数が少なく，ばらつきがあったため，投与群間で若干の違いがみられた。

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

表 3.30: 11　　曝露状況（治験薬投与した集団）

	Placebo	T+O 2.5/5	T+O 5/5	Total
Patients, N (%)	132 (100.0)	133 (100.0)	139 (100.0)	404 (100.0)
Exposure [days]				
Mean (SD)	81.8 (17.4)	85.2 (10.7)	86.4 (9.9)	84.5 (13.2)
Median	85.0	86.0	87.0	86.0
Range	4, 106	21, 106	37, 121	4, 121
Exposure categories, N (%)				
2−21 days	3 (2.3)	1 (0.8)	0	4 (1.0)
22−42 days	5 (3.8)	2 (1.5)	4 (2.9)	11 (2.7)
43−84 days	21 (15.9)	19 (14.3)	12 (8.6)	52 (12.9)
85−88 days	77 (58.3)	77 (57.9)	81 (58.3)	235 (58.2)
≥89 days	26 (19.7)	34 (25.6)	42 (30.2)	102 (25.2)

引用元：CTD 5.3.5.4-13_Table 12.1: 1

b)　有害事象

すべての有害事象を表 3.30: 12 に示した。

有害事象は，全体で 404 名中 201 名（49.8%）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, 133 名中 73 名（54.9%）及び 139 名中 61 名（43.9%）及びプラセボで 132 名中 67 名（50.8%）であった。ほとんどの有害事象の程度は軽度又は中等度であり, 高度の有害事象は全体で 15 名（3.7%）の患者に発現した。高度の有害事象の発現割合は，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg（3 名，2.2%）及びプラセボ（3 名，2.3%）に対し，2.5 µg/ 5 µg（9 名，6.8%）で高かった。

有害事象の発現頻度は数が少ないことによる投与群間で若干のばらつきがあったが，概ね同程度であり，低い値による若干の違いがみられた。有害事象の発現で，チオトロピウム+オロダテロール配合剤でのプラセボに対する増加，又は配合剤での用量依存性の増加に関する一定の傾向はみられなかった。

c)　高頻度で発現した有害事象

本治験の対象集団であった COPD で予想される通り，高頻度に発現した有害事象（器官別大分類）は，呼吸器，胸郭および縦隔障害 76 名（18.8%），感染症および寄生虫症 60 名（14.9%）であった。高頻度に発現した有害事象（全体の 4%以上の患者に発現，基本語）は，COPD の悪化（MedDRA 基本語：COPD）41 名（10.1%），鼻咽頭炎 19 名（4.7%），咳嗽 19 名（4.7%）であった。

d)　治験薬と因果関係がある有害事象

治験担当医師が治験薬と関連ありと判断したすべての有害事象を表 3.30: 13 に示した。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，全体で 404 名中 21 名（5.2%）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，133 名中 6 名（4.5%）及び 139 名中 7 名（5.0%）及びプラセボ群で 132 名中 8 名（6.1%）であった。治験薬と因果関係がありと判断された有害事象で高頻度に発現した事象は，咳嗽 6 名（1.5%），口内

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

乾燥 6 名（1.5%）であり，他の事象はすべて患者 1 名での発現であった。口内乾燥はチオトロピウムの副作用として既知である。

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 2 名の死亡が報告された（肺の悪性新生物及び心肺停止，いずれもチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg 群）。死亡した患者の詳細は事項 f）に示す。本治験中に重篤な有害事象が発現した患者は 404 名中 18 名（4.5%）であった。重篤な有害事象で全体で 3 名以上の患者に発現した事象は，COPD の悪化（MedDRA 基本語：COPD）（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg：5 名，5 μg/ 5 μg：0 名，プラセボ：2 名）及び肺炎（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg：1 名，5 μg/ 5 μg：0 名，プラセボ：1 名）であった。1 件の重篤な有害事象（プラセボの患者に発現したてんかん）は，治験担当医師が治験薬と因果関係ありと判断した。大多数の患者は重篤な有害事象から回復したが，1 名が重篤な有害事象から回復しなかった（この患者では，治験薬投与終了後の原発巣不明の悪性新生物，副腎転移，骨転移，肝転移，肺転移，リンパ節転移，腫瘍随伴症候群が報告された）。

治験薬投与中止に至った有害事象は，全体で 404 名中 19 名（4.7%）に報告され，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg，5 μg/ 5 μg 及びプラセボでそれぞれ，133 名中 6 名（4.5%）及び 139 名中 5 名（3.6%）及び 132 名中 8 名（6.1%）であり，このうち 8 名は重篤な有害事象で治験薬投与中止に至った。治験薬投与中止に至った有害事象のうち 6 件（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μg/ 5 μg：不眠症，心室性期外収縮，血圧低下，プラセボ：てんかん，COPD の悪化［MedDRA 基本語：COPD］，呼吸障害）は治験担当医師が治験薬と因果関係ありと判断した。治験薬投与中止に至った有害事象で全体で 2 名以上の患者に発現した事象は，COPD の悪化（MedDRA 基本語：COPD）のみであった。

f)　死亡した患者の詳細（経過）

＜被験者番号 15277（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg）：肺の悪性新生物＞

患者（被験者番号 15277）は，60 歳の白人男性患者であり，COPD 罹病期間は 8 年 2 カ月，喫煙歴は 86 pack-years であった。既往歴には arterial hypertension（動脈性高血圧症），appendectomy（虫垂切除），痛風，hyperuricemia（高尿酸血），intermittent hematuria（間欠性血尿症），intermittent back pain（間欠性背部痛），vasectomy（精管切除），asymptomatic prostate hyperplasia（無症候性前立腺肥大症），recurrent headache（再発性頭痛），labyrinthine hearing loss（迷路聴力障害），及び traumatic amputation of the end part of 3 finger left（3 指末端部左側の外傷性切断）があった。併用薬はブデソニド，ラミプリル及びアロプリノールであった。さらに，スクリーニング期中，患者は臭化イプラトロピウムの投与を受けた。[redacted] 年 5 月 15 日，患者は治験薬投与（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μg/ 5 μg）を開始した。同年* 年 6 月 15 日，ヘルニア修復術のための術前検査で，pulmonary node（肺リンパ節）が発見され，後に，気管支生検後の組織学的検査で肺の悪性新生物と診断された（同年* 年 6 月 20 日）。同年* 年 6 月 28 日，この重篤な有害事象により治験薬投与を中止した。患者は，肺の悪性新生物治療として，シスプラチン及びゲムシタビンを

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

用いた。同年* 年 7 月 4 日，患者は，重篤な有害事象，肺炎と診断され，肺炎のためピペラシリン+タゾバクタム配合剤，メタミゾールナトリウム水和物及びレボフロキサシンでの治療を受けた。患者は，COPD 治療のためにブデソニド+フマル酸フォルモテロール配合剤及び硫酸サルブタモール，及び予防としてパントプラゾールを用いた。同年* 年 8 月 22 日，治験薬最終投与 55 日後に患者は原因不明で死亡した。剖検が行われたとの報告はない。上述のすべての事象の間に使用されていた併用薬は，arterial hypertension（動脈性高血圧症）の治療としてラミプリル及び hyperuricemia（高尿酸血）治療としてアロプリノールであった。治験担当医師は，鼡径ヘルニア，肺の悪性新生物及び肺炎について治験薬と因果関係なしと判断した。

＜被験者番号 15869（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg）：心肺停止＞

患者（被験者番号 15869）は，58 歳の黒人女性患者であり，COPD 罹病期間は 2 年 9 カ月，喫煙歴は 14 pack-years であった。既往歴は hypercholesterolemia（高コレステロール血症），高血圧，non-ischemic cardiomyopathy（非虚血性心筋症）（現在，代償性），allergic rhinitis（アレルギー性鼻炎），mild obstructive sleep apnoea（軽度の閉塞性睡眠時無呼吸），incontinence（失禁），overactive bladder（過活動膀胱），genital herpes inactive（不活性性器ヘルペス），status post hysterectomy（子宮摘出術後状態），うつ病，不眠症，不安及び bipolar disorder（双極性障害）があった。併用薬はプロピオン酸フルチカゾン，アムロジピン，総合ビタミン剤と他の配合剤，カルベジロール，ロサルタンカリウム，トルテロジン L-酒石酸塩，トリアムテレンヒドロクロロチアジド，塩酸バラシクロビル，エスシタロプラム，ビタミン D，塩酸デュロキセチン，クエチアピン，ゾルピデム，エストラジオール，ロラゼパム，ビタミン C，カルシウムマグネシウム亜鉛及びアセチルサリチル酸であった。さらに，スクリーニング期中，患者は臭化イプラトロピウムの投与を受けた。2年前* 年の心臓カテーテル及び超音波検査では，本質的に正常な冠状動脈，左心室機能の中等度低下，左心室サイズは正常，壁厚，左室収縮期機能の軽度低下，弁機能は極めて正常，拡張機能の減弱に伴う弛緩遅延，上部右心圧は正常，心外膜液はなかった。[redacted] 年 11 月 8 日，患者は治験薬投与（チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg）を開始した。同年* 年 11 月 28 日，患者は心肺停止で自宅で倒れた。救急治療部へ向かう途中で心臓マッサージが行われ，エピネフリンが投与され，換気が行われた（酸素 100%）。また，患者は，cardiopulmonary arrest（心肺機能停止）のため塩酸ナロキソン及び生理食塩水の投与を受けた。数分後，超音波により不全収縮が明らかとなり，患者の心臓は停止したままであった。同日（[redacted] 年 11 月 28 日，治験薬最終投与日），患者は cardiopulmonary arrest（心肺機能停止）により死亡した。剖検は実施されなかった。併用薬はビタミン C，カルシウムマグネシウム亜鉛，塩酸デュロキセチン，エスシタロプラム，エストラジオール，ロラゼパム，総合ビタミン剤と他のビタミン配合剤，クエチアピン，トルテロジン L-酒石酸塩，塩酸バラシクロビル，ビタミン D，ゾルピデム及びプロピオン酸フルチカゾンであった。治験担当医師は，心肺停止及び sudden death（突然死）について治験薬と因果関係なしと判断した。

*：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

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 Visit 1（スクリーニング）の治験参加の適格性確認のため，及び Visit 6（又は患者が治験を完了しなかった場合は中止時）に実施した。Visit 7 の後観察期の臨床検査は Visit 6 で重要な臨床所見のあった場合に実施することとした。治験実施計画書の規定に従い，臨床検査値は収集せず，統計解析データは提示しなかった。治験担当医師が臨床検査に重要な所見を認めた場合は，有害事象として報告することとした。

バイタルサインでは，収縮期血圧，拡張期血圧及び肺機能検査前の心拍数について用量又は時間に関連する傾向は認められなかった。

(4) まとめ

主要評価項目である投与 12 週後の 75% Wcap での CWRCE 中の運動耐久時間では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg でプラセボと比べて統計学的に有意な増加が示され，本治験の主目的は達成された。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg では，統計学的に有意な効果は示されなかった。重要な副次評価項目である投与 12 週後の 85% VO_2 peak での ESWT 中の運動耐久時間では，チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 及び 2.5 µg/ 5 µg でプラセボと比べて増加が認められたが，統計学的に有意な差は示されなかった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 及び 2.5 µg/ 5 µg の忍容性は概して良好であった。本治験で安全性に懸念される問題は認められなかった。

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

表 3.30: 12　　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.15）

	Placebo		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	132	(100.0)	133	(100.0)	139	(100.0)	404	(100.0)
Total with adverse events	67	(50.8)	73	(54.9)	61	(43.9)	201	(49.8)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	22	(16.7)	26	(19.5)	12	(8.6)	60	(14.9)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	6	(4.5)	9	(6.8)	4	(2.9)	19	(4.7)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	2	(1.5)	4	(3.0)	0	(0.0)	6	(1.5)
Bronchitis (気管支炎)	3	(2.3)	1	(0.8)	2	(1.4)	6	(1.5)
Urinary tract infection (尿路感染)	2	(1.5)	0	(0.0)	3	(2.2)	5	(1.2)
Lower respiratory tract infection (下気道感染)	0	(0.0)	2	(1.5)	1	(0.7)	3	(0.7)
Oral herpes (口腔ヘルペス)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Rhinitis (鼻炎)	1	(0.8)	2	(1.5)	0	(0.0)	3	(0.7)
Sinusitis (副鼻腔炎)	2	(1.5)	1	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.7)
Viral infection (ウイルス感染)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Tooth infection (歯感染)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)	2	(0.5)
Abscess oral (口腔膿瘍)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cystitis (膀胱炎)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Diverticulitis (憩室炎)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Ear infection (耳感染)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gastroenteritis (胃腸炎)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lower respiratory tract infection viral (ウイルス性下気道感染)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Onychomycosis (爪真菌症)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Oral candidiasis (口腔カンジダ症)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pharyngitis (咽頭炎)	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.7)	3	(0.7)
Pneumonia (肺炎)	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.5)
Vulval abscess (外陰部膿瘍)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Wound infection (創傷感染)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gingivitis (歯肉炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Urosepsis (尿路性敗血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	2	(1.5)	2	(1.5)	1	(0.7)	5	(1.2)
Colon adenoma (大腸腺腫)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Invasive ductal breast carcinoma (浸潤性乳管癌)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Malignant neoplasm of unknown primary site (原発巣不明の悪性新生物)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Metastases to adrenals (副腎転移)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Metastases to bone (骨転移)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Metastases to liver (肝転移)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Metastases to lung (肺転移)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Metastases to lymph nodes (リンパ節転移)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Paraneoplastic syndrome (腫瘍随伴症候群)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lipoma (脂肪腫)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Anaemia (貧血)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(1.4)	3	(0.7)
Gout (痛風)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

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

表 3.30:12　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.15）（続き）

	Placebo		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	132	(100.0)	133	(100.0)	139	(100.0)	404	(100.0)
Total with adverse events	67	(50.8)	73	(54.9)	61	(43.9)	201	(49.8)
Diabetes mellitus (糖尿病)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Hyperhomocysteinaemia (高ホモシステイン血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Psychiatric disorders (精神障害)	4	(3.0)	5	(3.8)	2	(1.4)	11	(2.7)
Insomnia (不眠症)	1	(0.8)	3	(2.3)	1	(0.7)	5	(1.2)
Anxiety (不安)	2	(1.5)	2	(1.5)	1	(0.7)	5	(1.2)
Depression (うつ病)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Suicide attempt (自殺企図)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Nervous system disorders (神経系障害)	8	(6.1)	8	(6.0)	8	(5.8)	24	(5.9)
Headache (頭痛)	5	(3.8)	3	(2.3)	3	(2.2)	11	(2.7)
Dizziness (浮動性めまい)	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(1.4)	4	(1.0)
Paraesthesia (錯感覚)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)	2	(0.5)
Aphonia (失声症)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Epilepsy (てんかん)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hypoaesthesia (感覚鈍麻)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.7)	2	(0.5)
Lethargy (嗜眠)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Sensory loss (感覚消失)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Syncope (失神)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Tremor (振戦)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cervicobrachial syndrome (頚腕症候群)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Eye disorders (眼障害)	5	(3.8)	1	(0.8)	2	(1.4)	8	(2.0)
Blepharitis (眼瞼炎)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cataract (白内障)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Conjunctivitis (結膜炎)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.5)
Conjunctivitis allergic (アレルギー性結膜炎)	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.5)
Eye pain (眼痛)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Vision blurred (霧視)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Xerophthalmia (眼球乾燥症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	2	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(0.7)
Cerumen impaction (耳垢栓塞)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Ear haemorrhage (耳出血)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Vertigo (回転性めまい)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Cardiac disorders (心臓障害)	1	(0.8)	2	(1.5)	2	(1.4)	5	(1.2)
Angina pectoris (狭心症)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.5)
Cardio-respiratory arrest (心肺停止)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.7)	2	(0.5)
Atrial fibrillation (心房細動)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Cardiac failure (心不全)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Myocardial ischaemia (心筋虚血)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Tachycardia (頻脈)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Vascular disorders (血管障害)	3	(2.3)	3	(2.3)	1	(0.7)	7	(1.7)
Hypertension (高血圧)	1	(0.8)	3	(2.3)	1	(0.7)	5	(1.2)
Hypotension (低血圧)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Phlebitis (静脈炎)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	28	(21.2)	29	(21.8)	19	(13.7)	76	(18.8)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	16	(12.1)	15	(11.3)	10	(7.2)	41	(10.1)
Cough (咳嗽)	8	(6.1)	9	(6.8)	2	(1.4)	19	(4.7)

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

表 3.30:12　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.15）（続き）

	Placebo		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	132	(100.0)	133	(100.0)	139	(100.0)	404	(100.0)
Total with adverse events	67	(50.8)	73	(54.9)	61	(43.9)	201	(49.8)
Dyspnoea (呼吸困難)	6	(4.5)	3	(2.3)	2	(1.4)	11	(2.7)
Dysphonia (発声障害)	0	(0.0)	3	(2.3)	0	(0.0)	3	(0.7)
Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛)	3	(2.3)	2	(1.5)	0	(0.0)	5	(1.2)
Productive cough (湿性咳嗽)	0	(0.0)	3	(2.3)	1	(0.7)	4	(1.0)
Rhinorrhoea (鼻漏)	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.4)	4	(1.0)
Upper-airway cough syndrome (上気道咳症候群)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Epistaxis (鼻出血)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)	2	(0.5)
Dyspnoea exertional (労作性呼吸困難)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Increased upper airway secretion (上気道分泌増加)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Nocturnal dyspnoea (夜間呼吸困難)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Respiratory disorder (呼吸障害)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Rhinitis allergic (アレルギー性鼻炎)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Sleep apnoea syndrome (睡眠時無呼吸症候群)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Vocal cord polyp (声帯ポリープ)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Wheezing (喘鳴)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Sputum increased (喀痰増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	7	(5.3)	13	(9.8)	18	(12.9)	38	(9.4)
Diarrhoea (下痢)	0	(0.0)	1	(0.8)	6	(4.3)	7	(1.7)
Dry mouth (口内乾燥)	1	(0.8)	2	(1.5)	3	(2.2)	6	(1.5)
Constipation (便秘)	0	(0.0)	2	(1.5)	1	(0.7)	3	(0.7)
Gastritis (胃炎)	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Toothache (歯痛)	1	(0.8)	2	(1.5)	1	(0.7)	4	(1.0)
Abdominal discomfort (腹部不快感)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.7)	2	(0.5)
Abdominal pain (腹痛)	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.5)
Dyspepsia (消化不良)	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.7)	3	(0.7)
Dysphagia (嚥下障害)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gastrointestinal angiodysplasia (胃腸管血管異形成)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gastrooesophageal reflux disease (胃食道逆流性疾患)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.7)	2	(0.5)
Haematochezia (血便排泄)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Haemorrhoids (痔核)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Inguinal hernia (鼠径ヘルニア)	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.5)
Large intestine polyp (大腸ポリープ)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Nausea (悪心)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Vomiting (嘔吐)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cheilitis (口唇炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Colitis (大腸炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Duodenal ulcer haemorrhage (出血性十二指腸潰瘍)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Gastrointestinal disorder (胃腸障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Melaena (メレナ)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Biliary colic (胆道仙痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Cholelithiasis (胆石症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	2	(1.5)	4	(3.0)	2	(1.4)	8	(2.0)
Dermatitis (皮膚炎)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Erythema (紅斑)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hyperhidrosis (多汗症)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)

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

表 3.30:12　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.15）（続き）

	Placebo		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	132	(100.0)	133	(100.0)	139	(100.0)	404	(100.0)
Total with adverse events	67	(50.8)	73	(54.9)	61	(43.9)	201	(49.8)
Night sweats (寝汗)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Rash (発疹)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.7)	2	(0.5)
Yellow nail syndrome (黄色爪症候群)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Urticaria (蕁麻疹)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	12	(9.1)	12	(9.0)	12	(8.6)	36	(8.9)
Back pain (背部痛)	4	(3.0)	4	(3.0)	2	(1.4)	10	(2.5)
Muscle spasms (筋痙縮)	0	(0.0)	3	(2.3)	2	(1.4)	5	(1.2)
Arthralgia (関節痛)	2	(1.5)	1	(0.8)	3	(2.2)	6	(1.5)
Myalgia (筋肉痛)	2	(1.5)	2	(1.5)	1	(0.7)	5	(1.2)
Osteoarthritis (変形性関節症)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Arthritis (関節炎)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.5)
Myosclerosis (筋硬化症)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Neck pain (頚部痛)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pain in extremity (四肢痛)	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.7)	3	(0.7)
Pain in jaw (顎痛)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Polymyalgia rheumatica (リウマチ性多発筋痛)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Spinal osteoarthritis (変形性脊椎症)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Temporomandibular joint syndrome (顎関節症候群)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Coccydynia (尾骨痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Musculoskeletal chest pain (筋骨格系胸痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Spinal pain (脊椎痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	1	(0.8)	1	(0.8)	3	(2.2)	5	(1.2)
Haematuria (血尿)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.5)
Micturition disorder (排尿異常)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Nephrolithiasis (腎結石症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Renal colic (腎仙痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.7)	3	(0.7)
Retracted nipple (陥没乳頭)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Sexual dysfunction (性機能不全)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	7	(5.3)	5	(3.8)	6	(4.3)	18	(4.5)
Chest discomfort (胸部不快感)	0	(0.0)	2	(1.5)	1	(0.7)	3	(0.7)
Condition aggravated (状態悪化)	2	(1.5)	1	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.7)
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(1.4)	4	(1.0)
Chest pain (胸痛)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Exercise tolerance decreased (運動耐性低下)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Fatigue (疲労)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.5)
General physical health deterioration (全身健康状態低下)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Influenza like illness (インフルエンザ様疾患)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Local swelling (局所腫脹)	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.5)
Asthenia (無力症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Thirst (口渇)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)

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

表 3.30:12　有害事象の発現例数（%）（試験 1237.15）（続き）

	Placebo		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	132	(100.0)	133	(100.0)	139	(100.0)	404	(100.0)
Total with adverse events	67	(50.8)	73	(54.9)	61	(43.9)	201	(49.8)
Investigations (臨床検査)	2	(1.5)	4	(3.0)	6	(4.3)	12	(3.0)
Blood creatine phosphokinase increased (血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Blood urine present (尿中血陽性)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)	2	(0.5)
Blood bilirubin increased (血中ビリルビン増加)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Blood creatinine increased (血中クレアチニン増加)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Blood pressure increased (血圧上昇)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Blood test abnormal (血液検査異常)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Eosinophil count increased (好酸球数増加)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Alanine aminotransferase increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Aspartate aminotransferase increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Blood calcium increased (血中カルシウム増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Blood pressure decreased (血圧低下)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Gamma-glutamyltransferase increased (γーグルタミルトランスフェラーゼ増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Haemoglobin increased (ヘモグロビン増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	2	(1.5)	9	(6.8)	4	(2.9)	15	(3.7)
Ligament sprain (靭帯捻挫)	0	(0.0)	3	(2.3)	1	(0.7)	4	(1.0)
Contusion (挫傷)	0	(0.0)	2	(1.5)	1	(0.7)	3	(0.7)
Arthropod bite (節足動物咬傷)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Fall (転倒)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Muscle rupture (筋断裂)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Muscle strain (肉離れ)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Thermal burn (熱傷)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Toxicity to various agents (各種物質毒性)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Exposure to toxic agent (毒性物質曝露)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Face injury (顔面損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Limb injury (四肢損傷)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Surgical and medical procedures (外科および内科処置)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Meniscus removal (半月板除去)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Social circumstances (社会環境)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Alcohol use (アルコール摂取)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Social problem (社会問題)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)

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 3.30: 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 1237.15）

	Placebo		T+O 2.5/5		T+O 5/5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	132	(100.0)	133	(100.0)	139	(100.0)	404	(100.0)
Total with related adverse events	8	(6.1)	6	(4.5)	7	(5.0)	21	(5.2)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Gingivitis (歯肉炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Psychiatric disorders (精神障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Insomnia (不眠症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Nervous system disorders (神経系障害)	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(1.4)	3	(0.7)
Epilepsy (てんかん)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Dizziness (浮動性めまい)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Headache (頭痛)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Eye disorders (眼障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Xerophthalmia (眼球乾燥症)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Vertigo (回転性めまい)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Cardiac disorders (心臓障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	5	(3.8)	3	(2.3)	0	(0.0)	8	(2.0)
Cough (咳嗽)	3	(2.3)	3	(2.3)	0	(0.0)	6	(1.5)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Increased upper airway secretion (上気道分泌増加)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Respiratory disorder (呼吸障害)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	1	(0.8)	2	(1.5)	4	(2.9)	7	(1.7)
Dry mouth (口内乾燥)	1	(0.8)	2	(1.5)	3	(2.2)	6	(1.5)
Cheilitis (口唇炎)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
Muscle spasms (筋痙縮)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Local swelling (局所腫脹)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Investigations (臨床検査)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
Blood pressure decreased (血圧低下)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)

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

付録１　死亡及び因果関係ありと判断された重篤な有害事象の一覧

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

BI Trial No.: x1222japan Listing 1.1 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1222.1

--
No case was found in this trial

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

BI Trial No.: x1222japan Listing 1.2 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1222.2

--
No case was found in this trial

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

BI Trial No.: x1222japan Listing 1.3 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1222.7

--
No case was found in this trial

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

BI Trial No.: x1222japan Listing 1.4 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1222.19

--
No case was found in this trial

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

BI Trial No.: x1222japan Listing 1.5 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1222.8

--
No case was found in this trial

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

BI Trial No.: x1222japan Listing 1.6 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1222.9

--
No case was found in this trial

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

BI Trial No.: x1222japan Listing 1.7 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1222.20

--
No case was found in this trial

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

BI Trial No.: x1222japan Listing 1.8 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1222.35

--
No case was found in this trial

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

BI Trial No.: x1222japan Listing 1.9 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1222.21

--
No case was found in this trial

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

BI Trial No.: x1222japan Listing 1.10 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1222.47

--
No case was found in this trial

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

BI Trial No.: x1222japan Listing 1.11 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1222.48

--
No case was found in this trial

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

BI Trial No.: x1222japan Listing 1.12 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1222.3

--
No case was found in this trial

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

BI Trial No.: x1222japan Listing 1.13 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1222.5

--
No case was found in this trial

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

BI Trial No.: x1222japan Listing 1.14 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1222.22

--
No case was found in this trial

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

BI Trial No.: x1222japan Listing 1.15 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1222.26

--
No case was found in this trial

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.16 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0011

Treatment: Placebo

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
3719	White	71/M	Placebo	Vascular disorders (血管障害)	Aortic aneurysm (大動脈瘤)	24*	36*	13*	Mild	No	Disc	Yes	Fatal	No	Req hsp/Fatal

Comment: PATIENT DIED AFTER SURGERY

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 13.1

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.16 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0011

Treatment: Olo 5ug

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
3431	White	73/F	Olo 5ug	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Acute respiratory failure (急性呼吸不全)	69*	77*	9*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Req hsp/Fatal
4037	Asian	57/M	Olo 5ug	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory failure (呼吸不全)	169*	179*	11*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
4079	Asian	58/M	Olo 5ug	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Lung infection (肺感染)	194*	208*	15*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 13.1

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.16 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0011

Treatment: Olo 10ug

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
3621	White	70/M	Olo 10ug	Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	115	122	7	Mod	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	White		Olo 10ug	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）)	Small cell lung cancer stage unspecified (小細胞肺癌、病期不明)	116	383*	268*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal

Comment: SMALL CELL LUNG CARCINOMA NOT RELATED TO STUDY

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 13.1

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.16 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0011
Treatment: Post-treat

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
3431	White	73/F	Olo 5ug	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Acute respiratory failure (急性呼吸不全)	-1*	8*	9*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Req hsp/Fatal
3621	White	70/M	Olo 10ug	Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	-4	4	7	Mod	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	White		Olo 10ug	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）)	Small cell lung cancer stage unspecified (小細胞肺癌、病期不明)	-3	265*	268*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
Comment: SMALL CELL LUNG CARCINOMA NOT RELATED TO STUDY															
4037	Asian	57/M	Olo 5ug	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory failure (呼吸不全)	-10*	1*	11*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
4079	Asian	58/M	Olo 5ug	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Lung infection (肺感染)	-5*	10*	15*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 13.1

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.16 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0011
Treatment: Post-study

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
3010	White	74/F	Post-study	Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Small intestinal obstruction (小腸閉塞)	86*	131*	46*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
3578	White	83/M	Post-study	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	81*	95*	15*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Req hsp/Fatal
3621	White	70/M	Olo 10ug	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）)	Small cell lung cancer stage unspecified (小細胞肺癌、病期不明)	-40	228*	268*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
Comment: SMALL CELL LUNG CARCINOMA NOT RELATED TO STUDY															
	White		Post-study	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory arrest (呼吸停止)	228*	228*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Comment: CAUSED BY SMALL CELL LUNG CARCINOMA															
3695	White	62/M	Post-study	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	42*	72*	31*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Comment: NO FURTHER INFORMATION AVAILABLE															

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 13.1

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.16 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0011
Treatment: Post-study

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
4047	Asian	66/M	Post-study	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)	181*	232	52*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Req hsp/Fatal
	Asian		Post-study	Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Diabetes mellitus (糖尿病)	191*	232	42*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Asian		Post-study	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	191*	232	42*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Asian		Post-study	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Multi-organ failure (多臓器不全)	191*	232	42*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Asian		Post-study	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory failure (呼吸不全)	191*	232	42*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Asian		Post-study	Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hypoproteinaemia (低蛋白血症)	192*	232	41*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 13.1

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.16 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0011
Treatment: Post-study

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
4348	Asian	75/M	Post-study	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Multi-organ failure (多臓器不全)	45*	45*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 13.1

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.17 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0012

Treatment: Placebo

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
6273	White	77/M	Placebo	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Staphylococcal sepsis (ブドウ球菌性敗血症)	136*	161*	26*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
7015	Asian	81/M	Placebo	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	21	101	80	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, ₇ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 13.1

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.17 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0012

Treatment: Olo 5ug

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
6113	White	63/M	Olo 5ug	Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	86	101ｧ	16ｧ	Sev	Yes	Disc	Yes	Nrec&	No	Imm thrt
Comment: POTENTIALLY LIFE THREATENING															
6460	White	62/F	Olo 5ug	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Chest pain (胸痛)	282*	295*	14*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 13.1

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.17 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0012
Treatment: Olo 10ug

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
6671	White	63/M	Olo 10ug	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden cardiac death (心突然死)	194*	194*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
6910	Asian	57/M	Olo 10ug	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）)	Small cell lung cancer stage unspecified (小細胞肺癌、病期不明)	7	121*	115*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
6992	Asian	51/M	Olo 10ug	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory failure (呼吸不全)	120	268*	149*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Imm thrt
7365	Asian	84/M	Olo 10ug	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia legionella (レジオネラ菌性肺炎)	145	184	40	Sev	No	Disc	Yes	Fatal /Req hsp	No	Imm thrt/Fatal

@ Related to start of treatment, ↄ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 13.1

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

Listing 1.17 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0012
Treatment: Post-treat

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
6113	White	63/M	Olo 5ug	Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	-13	37	167	Sev	Yes	Disc	Yes	Nrec&	No	Imm thrt
Comment: POTENTIALLY LIFE THREATENING															
6273	White	77/M	Placebo	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Staphylococcal sepsis (ブドウ球菌性敗血症)	-22*	4*	26*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
6379	White	49/M	Post-treat	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory failure (呼吸不全)	4	29	26	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
6460	White	62/F	Olo 5ug	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Chest pain (胸痛)	-6*	8*	14*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
6910	Asian	57/M	Olo 10ug	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）)	Small cell lung cancer stage unspecified (小細胞肺癌、病期不明)	-1	114*	115*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, 7 = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 13.1

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.17 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0012
Treatment: Post-treat

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
6992	Asian	51/M	Olo 10ug	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory failure (呼吸不全)	-27	122*	149*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Imm thrt
7365	Asian	84/M	Olo 10ug	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia legionella (レジオネラ菌性肺炎)	-28	12	40	Sev	No	Disc	Yes	Fatal /Req hsp	No	Imm thrt/Fatal
7467	White	56/M	Post-treat	Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	1	1*	1*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 13.1

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.17 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0012
Treatment: Post-study

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
6205	White	69/M	Post-study	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory failure (呼吸不全)	25	30	6	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
6273	White	77/M	Placebo	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Staphylococcal sepsis (ブドウ球菌性敗血症)	-24*	2*	26*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
6685	White	63/M	Post-study	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	227*	227*	1*	Sev	No	None		Fatal	No	Fatal
Comment: INFORMATION FROM FAMILY DOCTOR AT HEALTH STATUS TIMEPOINT V11															
6910	Asian	57/M	Olo 10ug	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）)	Small cell lung cancer stage unspecified (小細胞肺癌、病期不明)	-8	107*	115*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
7003	Asian	75/M	Post-study	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pneumothorax (気胸)	5	15	10	Mild	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 13.1

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.17 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0012
Treatment: Post-study

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
7003	Asian	75/M	Post-study	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pneumothorax (気胸)	44	67	24	Mild	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
7015	Asian	81/M	Placebo	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	-23	58	80	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
7352	Asian	73/M	Post-study	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Alveolar aeration excessive (肺胞含気亢進)	84*	95*	12*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Asian		Post-study	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Obstructive airways disorder (閉塞性気道障害)	84*	95	12*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Asian		Post-study	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pneumonitis (肺臓炎)	84*	95*	12*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
7369	Asian	79/M	Post-study	Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	22*	53*	32*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 13.1

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.17 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0012
Treatment: Post-study

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
7404	Asian	78/M	Post-study	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	243*	243*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 13.1

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.18 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0013
Treatment: Trt missing

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
11580	Asian	44/M	MissTrtOnset	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)					No	None		Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 14.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.18 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0013

Treatment: Screening

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura- tion	Inten- sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi- ficant	Serious
11614	Asian	65/M	Screening	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*	19*	10*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 14.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.18 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0013

Treatment: Placebo

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
11288	Asian	55/M	Placebo	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	63	63	0	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
11463	Asian	68/M	Placebo	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)	184	194	11	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Comment: INITIAL REPORTING															
	Asian		Placebo	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory failure (呼吸不全)	184	194	11	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Comment: DM: PLEASE DO NOT DELETE - SPLIT FOR CODING PURPOSES															
12118	White	84/M	Placebo	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardio-respiratory arrest (心肺停止)	140*	140*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 14.0

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

Listing 1.18 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0013

Treatment: Olo 5ug

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
10085	White	76/M	Olo 5ug	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)	57*	87*	31*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
10910	White	73/M	Olo 5ug	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)	60	85	26	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Comment: WORSENING OF DYSPNEA AT REST AND COUGH. PATIENT BECAME HYPOXEMIC															
11073	White	62/M	Olo 5ug	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)	245*	378*	134*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
11112	Asian	73/M	Olo 5ug	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）)	Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	112*	259*	148*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Req hsp/Fatal
11476	Asian	55/M	Olo 5ug	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	249*	307*	59*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

@ Related to start of treatment, ₇ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 14.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.18 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0013

Treatment: Olo 5ug

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
11532	Asian	50/M	Olo 5ug	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)	110*	129*	20*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Imm thrt/Req hsp/Fatal

Comment: SAE SUBMITTED TO DRUG SAFETY

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 14.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.18 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0013

Treatment: Olo 10ug

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
10996	White	58/M	Olo 10ug	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	274*	279	6*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	White		Olo 10ug	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Acute respiratory failure (急性呼吸不全)	276*	279*	4*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
11217	Asian	64/M	Olo 10ug	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）)	Oesophageal squamous cell carcinoma (食道扁平上皮癌)	213	242*	30*	Mod	No	Disc	Yes	Fatal	No	Imm thrt/Imm thrt/Fatal /Fatal
Comment: SQUAMAOUS CELL CARCINOMA OF ESOPHAGOUS WITH TRACHEO ESOPHAGEAL FISTULA															
	Asian		Olo 10ug	Congenital, familial and genetic disorders (先天性、家族性および遺伝性障害)	Tracheo-oesophageal fistula (気管食道瘻)	213	242*	30*	Mod	No	Disc	Yes	Fatal	No	Imm thrt/Imm thrt/Fatal /Fatal
Comment: SQUAMAOUS CELL CARCINOMA OF ESOPHAGOUS WITH TRACHEO ESOPHAGEAL FISTULA															

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 14.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.18 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0013

Treatment: Olo 10ug

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
11606	Asian	56/M	Olo 10ug	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）)	Lung adenocarcinoma (肺腺癌)	288	326*	39*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Other/Fatal/Fatal
Comment: THIS EVENT WAS REPORTED AS SAE AS IT IS IMPORTANT MEDICAL EVENT															
11707	Asian	74/M	Olo 10ug	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	130	131	1	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Req hsp/Fatal
11845	White	71/M	Olo 10ug	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	234*	247*	14*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 14.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.18 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0013
Treatment: Form 12ug

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
10599	White	58/M	Form 12ug	Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	168*	195*	28*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
11323	Asian	60/M	Form 12ug	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden death (突然死)	90	90	0	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
11862	White	75/M	Form 12ug	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	15*	20	6*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Fatal/Fatal/Fatal
12102	White	75/F	Form 12ug	Investigations (臨床検査)	Electrocardiogram T wave inversion (心電図Ｔ波逆転)	172	185ｦ	14ｦ	Mod	Yes	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	White		Form 12ug	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Chest pain (胸痛)	172	172	1	Mild	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	White		Form 12ug	Investigations (臨床検査)	Electrocardiogram QT prolonged (心電図ＱＴ延長)	172	172	1	Mild	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp

@ Related to start of treatment, ｦ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 14.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.18 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0013
Treatment: Post-treat

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
10085	White	76/M	Olo 5ug	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)	-2*	29*	31*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
10307	White	52/M	Post-treat	Psychiatric disorders (精神障害)	Completed suicide (自殺既遂)	1*	1*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal/Fatal/Fatal/Fatal
10855	Asian	71/M	Post-treat	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）)	Lung adenocarcinoma (肺腺癌)	2*	178*	177*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Disabl/Fatal
10910	White	73/M	Olo 5ug	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)	-7	19	26	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Comment: WORSENING OF DYSPNEA AT REST AND COUGH. PATIENT BECAME HYPOXEMIC															
10945	White	63/M	Post-treat	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory failure (呼吸不全)	16*	16*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, ┐ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 14.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.18 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0013
Treatment: Post-treat

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
10996	White	58/M	Olo 10ug	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	-3*	3	6*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	White		Olo 10ug	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Acute respiratory failure (急性呼吸不全)	-1*	3*	4*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
11073	White	62/M	Olo 5ug	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)	-121*	13*	134*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
11112	Asian	73/M	Olo 5ug	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）)	Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	-36*	112*	148*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Req hsp/Fatal
11476	Asian	55/M	Olo 5ug	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	-51*	8*	59*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 14.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.18 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0013

Treatment: Post-treat

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
11532	Asian	50/M	Olo 5ug	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)	-1*	19*	20*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Imm thrt/Req hsp/Fatal
Comment: SAE SUBMITTED TO DRUG SAFETY															
	Asian		Post-treat	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Acute respiratory failure (急性呼吸不全)	1*	19*	19*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Imm thrt/Req hsp/Fatal
Comment: SAE SUMBITTED TO DRUG SAFETY															
11561	Asian	67/M	Post-treat	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden death (突然死)	1*	1*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
11707	Asian	74/M	Olo 10ug	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	-1	1	1	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Req hsp/Fatal
11836	White	55/F	Post-treat	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)	1	31*	31*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Comment: MECHANICAL VENTILATION															

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 14.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.18 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0013
Treatment: Post-treat

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
11862	White	75/M	Form 12ug	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	-5*	1	6*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Fatal/Fatal/Fatal
11943	White	68/M	Post-treat	Vascular disorders (血管障害)	Aortic aneurysm rupture (大動脈瘤破裂)	1	1	1	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
12054	White	77/F	Post-treat	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardio-respiratory arrest (心肺停止)	35*	35	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Comment: WE DONT HAVE MORE INFORMATION THAN DESCRIBED BEFORE															
12066	White	68/M	Post-treat	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Cardiac death (心臓死)	15*	15*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Comment: THERE IS NO MORE INFORMATION AVAILABLE.															
12102	White	75/F	Form 12ug	Investigations (臨床検査)	Electrocardiogram T wave inversion (心電図T波逆転)	-1	13ｧ	14ｧ	Mod	Yes	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
12146	White	67/F	Post-treat	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)	15*	26*	12*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Req hsp/Fatal

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 14.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.18 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0013

Treatment: Post-treat

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
12162	Asian	76/M	Post-treat	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Acute respiratory failure (急性呼吸不全)	1*	1*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Comment: PATIENT DIED															
	Asian		Post-treat	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)	1*	1*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Comment: PATIENT DIED															

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 14.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.18 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0013
Treatment: Post-study

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
10085	White	76/M	Olo 5ug	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)	-9*	22*	31*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
10526	White	64/M	Post-study	Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	40*	40*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
10855	Asian	71/M	Post-treat	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）)	Lung adenocarcinoma (肺腺癌)	-8*	169*	177*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Disabl/Fatal
10939	White	69/M	Post-study	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	159*	189*	31*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal

Comment: PATIENT DISCONTINUED AT

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 14.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.18 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0013
Treatment: Post-study

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
11112	Asian	73/M	Olo 5ug	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）)	Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	-37*	111*	148*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Req hsp/Fatal
11217	Asian	64/M	Olo 10ug	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）)	Oesophageal squamous cell carcinoma (食道扁平上皮癌)	-2	28*	30*	Mod	No	Disc	Yes	Fatal	No	Imm thrt/Imm thrt/Fatal /Fatal
Comment: SQUAMAOUS CELL CARCINOMA OF ESOPHAGOUS WITH TRACHEO ESOPHAGEAL FISTULA															
	Asian		Olo 10ug	Congenital, familial and genetic disorders (先天性、家族性および遺伝性障害)	Tracheo-oesophageal fistula (気管食道瘻)	-2	28*	30*	Mod	No	Disc	Yes	Fatal	No	Imm thrt/Imm thrt/Fatal /Fatal
Comment: SQUAMAOUS CELL CARCINOMA OF ESOPHAGOUS WITH TRACHEO ESOPHAGEAL FISTULA															
11463	Asian	68/M	Post-study	Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	1*	1*	1*	Sev	Yes	None	No	Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, ↄ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 14.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.18 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0013
Treatment: Post-study

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
11606	Asian	56/M	Olo 10ug	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）)	Lung adenocarcinoma (肺腺癌)	-20	19*	39*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Other/Fatal/Fatal
Comment: THIS EVENT WAS REPORTED AS SAE AS IT IS IMPORTANT MEDICAL EVENT															
	Asian		Post-study	Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	17*	19*	3*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Asian		Post-study	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac arrest (心停止)	17*	19*	3*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Reqhsp
Comment: SERIOUSNESS= FATAL AND REQIURED HOSPITALIZATION.															
	Asian		Post-study	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)	17*	19*	3*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Reqhsp
Comment: EVENT SPLIT FOR CODING PURPOSES - DO NOT DELETE															
	Asian		Post-study	Cardiac disorders (心臓障害)	Cor pulmonale (肺性心)	17*	19*	3*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Reqhsp
Comment: EVENT SPLIT FOR CODING PURPOSES - DO NOT DELETE															

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 14.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.18 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0013

Treatment: Post-study

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
11606	Asian	56/M	Post-study	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Obstructive airways disorder (閉塞性気道障害)	17*	19*	3*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Comment: SPLIT TERM FOR CODING - DO NOT CHANGE!															
	Asian		Post-study	Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害 ス)	Metabolic acidosis (代謝性アシドーシ)	17*	19*	3*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Req hsp/Fatal
	Asian		Post-study	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pneumonitis (肺臓炎)	17*	19*	3*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Comment: EVENT SPLIT FOR CODING PURPOSES - DO NOT DELETE															
11648	Asian	74/F	Post-study	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Acute respiratory failure (急性呼吸不全)	118*	121*	4*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Asian		Post-study	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)	118*	121*	4*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 14.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.18 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0013

Treatment: Post-study

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
11648	Asian	74/F	Post-study	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Haemoptysis (喀血)	118*	121*	4*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
11836	White	55/F	Post-treat	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)	-1	30*	31*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Comment: MECHANICAL VENTILATION															
	White		Post-study	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	8*	30*	23*	Mod	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Comment: AE STATUS POST MEHANICAL VENTILATION															
12102	White	75/F	Form 12ug	Investigations (臨床検査)	Electrocardiogram T wave inversion (心電図T波逆転)	-3	11ｧ	14ｧ	Mod	Yes	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 14.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.19 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0014
Treatment: Placebo

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
13402	White	75/M	Placebo	Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	161*	573ｰ	413ｰ	Sev	Yes	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
13661	White	64/M	Placebo	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)	202*	202*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	White		Placebo	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory failure (呼吸不全)	202*	202*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
13695	White	64/M	Placebo	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	146*			Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
14222	Asian	66/M	Placebo	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pneumothorax (気胸)	89	110ｰ	21ｰ	Sev	Yes	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp/Imm thrt

@ Related to start of treatment, ｰ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 14.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.19 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0014
Treatment: Placebo

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
14248	Asian	70/M	Placebo	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)	240	244	5	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Fatal
14618	Asian	67/M	Placebo	Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	1*	479ɽ	479ɽ	Sev	Yes	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
14647	Asian	74/M	Placebo	Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	208*	214*	7*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, ɽ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 14.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.19 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0014

Treatment: Olo 5ug

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
13157	White	74/M	Olo 5ug	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardio-respiratory arrest (心肺停止)	165*	165	1*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
13225	White	69/M	Olo 5ug	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)	118	137*	20*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Comment: RESULTES IN DEATH															
13277	White	80/F	Olo 5ug	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Oedema peripheral (末梢性浮腫)	118	145*	28*	Mod	No	Disc	Yes	Fatal	No	Req hsp/Fatal
Comment: RESULTS IN DEATH															
	White		Olo 5ug	Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	118	145*	28*	Mod	No	Disc	Yes	Fatal	No	Req hsp/Fatal
Comment: RESULUTS IN DEATH															
	White		Olo 5ug	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	118	145*	28*	Mod	No	Disc	Yes	Fatal	No	Req hsp/Fatal
Comment: RESULTS IN DEATH															
	White		Olo 5ug	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Dyspnoea (呼吸困難)	118	145*	28*	Mod	No	Disc	Yes	Fatal	No	Req hsp/Fatal
Comment: RESULTS IN DEATH															

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 14.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.19 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0014

Treatment: Olo 5ug

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
13406	White	59/M	Olo 5ug	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden cardiac death (心突然死)	21	21	1	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
14631	Asian	68/M	Olo 5ug	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)	208*	236*	29*	Mod	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Comment: DISCONTINUED FROM STUDY, PATIENT DIED															
	Asian		Olo 5ug	Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Malnutrition (栄養障害)	208*	236*	29*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Comment: DISCONTINUED FROM STUDY															

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 14.0

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

Listing 1.19 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0014
Treatment: Olo 10ug

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
13029	White	87/M	Olo 10ug	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	147*	246*	100*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
13346	White	73/M	Olo 10ug	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）)	Metastases to lung (肺転移)	167*	311*	145*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
Comment: PAT.DIED CAUSE OF THIS SAE.															
13736	White	63/F	Olo 10ug	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）)	Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	129*	164*	36*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp/Disabl
14245	Asian	70/M	Olo 10ug	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）)	Laryngeal cancer (喉頭癌)	83	203	121	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 14.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.19 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0014

Treatment: Olo 10ug

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
14253	Asian	65/M	Olo 10ug	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)	241	241	1	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
14306	Asian	43/M	Olo 10ug	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	238*	238*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal/Fatal/Fatal/Fatal
Comment: PATIENT HAS DIED; EXACT CAUSE IS NOT KNOWN;AUTOPSY WAS NOT PERFORMED.															
15049	Asian	74/M	Olo 10ug	Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	295	391ｧ	96ｧ	Mod	Yes	Disc	Yes	Nrec&	No	Prol hsp

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 14.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.19 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0014
Treatment: Form 12ug

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
13474	White	62/M	Form 12ug	Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	74*	84*	11*	Mild	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Other
Comment: VENTRICULAR BIGEMINY IS AN ARRYTMHYA THAT MUST BE TREATED															
14099	Asian	66/M	Form 12ug	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)	2*	5*	4*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
14217	Asian	72/M	Form 12ug	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)	206	210	5	Mild	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
14218	Asian	60/M	Form 12ug	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease (感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪)	13	21	8	Mod	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp/Imm thrt
Comment: IT IS RELATED TO STUDY DESIGN															
14517	Asian	47/M	Form 12ug	Immune system disorders (免疫系障害)	Anaphylactic shock (アナフィラキシーショック)	25	27	2	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Imm thrt

@ Related to start of treatment, ↄ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 14.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.19 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0014
Treatment: Form 12ug

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
14517	Asian	47/M	Form 12ug	Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Arthropod sting (節足動物刺傷)	25	27	2	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Imm thrt
14634	Asian	71/M	Form 12ug	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)	15	25	10	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Imm thrt
14642	Asian	57/M	Form 12ug	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Multi-organ failure (多臓器不全)	74*	79*	6*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Asian		Form 12ug	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	74*	79*	6*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Asian		Form 12ug	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Sepsis (敗血症)	74*	79*	6*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, ŋ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 14.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.19 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0014
Treatment: Post-treat

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
13225	White	69/M	Olo 5ug	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)	-16	4*	20*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Comment: RESULTES IN DEATH															
13277	White	80/F	Olo 5ug	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Oedema peripheral (末梢性浮腫)	-27	1*	28*	Mod	No	Disc	Yes	Fatal	No	Req hsp/Fatal
Comment: RESULTS IN DEATH															
	White		Olo 5ug	Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	-27	1*	28*	Mod	No	Disc	Yes	Fatal	No	Req hsp/Fatal
Comment: RESULUTS IN DEATH															
	White		Olo 5ug	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	-27	1*	28*	Mod	No	Disc	Yes	Fatal	No	Req hsp/Fatal
Comment: RESULTS IN DEATH															
	White		Olo 5ug	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Dyspnoea (呼吸困難)	-27	1*	28*	Mod	No	Disc	Yes	Fatal	No	Req hsp/Fatal
Comment: RESULTS IN DEATH															
13649	White	71/M	Post-treat	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	1*	1*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Comment: PATIENT FOUND DEAD IN HIS HOME															

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 14.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.19 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0014
Treatment: Post-treat

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
13736	White	63/F	Olo 10ug	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）)	Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	-3*	33*	36*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Reqhsp/Disabl
13772	White	75/M	Post-treat	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Dyspnoea (呼吸困難)	1*	1	1*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
Comment: DID NOT CONTACT MD OR HOSPITAL AS RECOMENDED															
	White		Post-treat	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac arrest (心停止)	1	1	1	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal/Fatal/Fatal/Fatal
Comment: TRIED TO RESCUE WITH AIR AMBULANCE BY MD. STOPPED AFTER 45 MIN. NOT TAKEN TO HOSPITAL															
13964	White	72/F	Post-treat	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Septic shock (敗血症性ショック	35*	36*	2*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Comment: THE THERAPY WAS TREATMENT IN A INTENSIVE CARE UNITED. NOT ESPECIFIC MEDICATION.															

@ Related to start of treatment, ₇ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 14.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.19 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0014
Treatment: Post-treat

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
14035	White	63/M	Post-treat	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）)	Pancreatic carcinoma (膵癌)	34*	39*	6*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal/Req hsp
14218	Asian	60/M	Form 12ug	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease (感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪)	-2	7	8	Mod	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp/Imm thrt
Comment: IT IS RELATED TO STUDY DESIGN															
14221	Asian	56/M	Post-treat	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	19ŋ	14ŋ	Mod	Yes	None	Yes	Nrec&	No	Other/Imm thrt
Comment: CHANGED DATA PER QUERY.															
14222	Asian	66/M	Placebo	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pneumothorax (気胸)	-1	21ŋ	21ŋ	Sev	Yes	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp/Imm thrt

@ Related to start of treatment, ŋ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 14.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.19 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0014
Treatment: Post-treat

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
14222	Asian	66/M	Post-treat	Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	21	21	0	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Req hsp/Imm thrt/Fatal
14245	Asian	70/M	Olo 10ug	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）)	Laryngeal cancer (喉頭癌)	-111	10	121	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
14248	Asian	70/M	Placebo	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)	-3	2	5	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Fatal
14310	Asian	59/M	Post-treat	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	1*	1*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal/Fatal/Fatal/Fatal
Comment: PATIENT DIED DUE TO SAE ON 08 JUN[redacted]. DIAGNOSIS UNKNOWN															
14405	Asian	62/M	Post-treat	Nervous system disorders (神経系障害)	Dizziness (浮動性めまい)	45*	487ｦ	443ｦ		Yes	None		Unk	No	Req hsp
Comment: PT ADMITTED IN OTHER HOSPITAL,NOT WILLING TO CONTINUE IN TRIAL,HENCE WITHDRAWN CONSCENT ON PHONE, SO THIS MUCH DATA AVILABLE WITH SITE.															

@ Related to start of treatment, ｦ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 14.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.19 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0014
Treatment: Post-treat

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
14434	Asian	70/M	Post-treat	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)	1	11	11	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Fatal/Fatal/Fatal
Comment: SUBJECT DIED ON 17-01-[redacted]															
14438	Asian	69/M	Post-treat	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory failure (呼吸不全)	10	10	1	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal/Fatal/Fatal/Fatal
Comment: PATIENT DIED DUE TO RESPIRATORY FAILURE															
14512	Asian	60/M	Post-treat	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）)	Hepatic neoplasm malignant (肝の悪性新生物)	10*	81*	72*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
14517	Asian	47/M	Form 12ug	Immune system disorders (免疫系障害)	Anaphylactic shock (アナフィラキシーショック)	-1	2	2	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Immthrt
	Asian		Form 12ug	Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Arthropod sting (節足動物刺傷)	-1	2	2	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Immthrt

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 14.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.19 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0014
Treatment: Post-treat

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
14618	Asian	67/M	Placebo	Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	-19*	460ｰ	479ｰ	Sev	Yes	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Asian		Post-treat	Cardiac disorders (心臓障害)	Acute coronary syndrome (急性冠動脈症候群)	1	9	9	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver thrt	No	Req hsp/Imm
	Asian		Post-treat	Cardiac disorders (心臓障害)	Angina unstable (不安定狭心症)	1	9	9	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp/Imm thrt
14631	Asian	68/M	Olo 5ug	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*	19*	29*	Mod	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Comment: DISCONTINUED FROM STUDY, PATIENT DIED															
	Asian		Olo 5ug	Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Malnutrition (栄養障害)	-10*	19*	29*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Comment: DISCONTINUED FROM STUDY															
14642	Asian	57/M	Form 12ug	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害およ び投与部位の状態)	Multi-organ failure (多臓器不全)	-1*	5*	6*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, ｰ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 14.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.19 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0014
Treatment: Post-treat

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
14642	Asian	57/M	Form 12ug	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	-1*	5*	6*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Asian		Form 12ug	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Sepsis (敗血症)	-1*	5*	6*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
14647	Asian	74/M	Placebo	Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	-1*	6*	7*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Asian		Post-treat	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pulmonary tuberculosis (肺結核)	1*	6*	6*	Sev	Yes	None	Yes	Unk	No	Req hsp
14662	Asian	51/M	Post-treat	Cardiac disorders (心臓障害)	Arrhythmia (不整脈)	1*	1*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Asian		Post-treat	Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	1*	1*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
15049	Asian	74/M	Olo 10ug	Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	-1	96ɼ	96ɼ	Mod	Yes	Disc	Yes	Nrec&	No	Prol hsp

@ Related to start of treatment, ɼ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 14.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.19 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0014
Treatment: Post-study

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
13029	White	87/M	Olo 10ug	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	-45*	55*	100*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
13169	White	66/M	Post-study	Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Road traffic accident (交通事故)	214*	214*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
13286	White	72/M	Post-study	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pneumonia aspiration (誤嚥性肺炎)	61	70	9	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Req hsp/Fatal
13346	White	73/M	Olo 10ug	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）)	Metastases to lung (肺転移)	-6*	139*	145*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
Comment: PAT.DIED CAUSE OF THIS SAE.															
13402	White	75/M	Placebo	Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	-85*	328ヮ	413ヮ	Sev	Yes	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
13474	White	62/M	Form 12ug	Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	-4*	7*	11*	Mild	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Other
Comment: VENTRICULAR BIGEMINY IS AN ARRYTMHYA THAT MUST BE TREATED															

@ Related to start of treatment, ヮ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 14.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.19 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0014
Treatment: Post-study

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
13736	White	63/F	Olo 10ug	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）)	Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	-4*	32*	36*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp/Disabl
14245	Asian	70/M	Olo 10ug	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）)	Laryngeal cancer (喉頭癌)	-112	9	121	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
14405	Asian	62/M	Post-treat	Nervous system disorders (神経系障害)	Dizziness (浮動性めまい)	-17*	426ɼ	443ɼ		Yes	None		Unk	No	Req hsp
Comment: PT ADMITTED IN OTHER HOSPITAL,NOT WILLING TO CONTINUE IN TRIAL,HENCE WITHDRAWN CONSCENT ON PHONE, SO THIS MUCH DATA AVILABLE WITH SITE.															
14512	Asian	60/M	Post-treat	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）)	Hepatic neoplasm malignant (肝の悪性新生物)	-47*	25*	72*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, ɼ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 14.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.19 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0014

Treatment: Post-study

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
14618	Asian	67/M	Placebo	Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	-29*	450ｦ	479ｦ	Sev	Yes	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
14631	Asian	68/M	Olo 5ug	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)	-18*	11*	29*	Mod	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Comment: DISCONTINUED FROM STUDY, PATIENT DIED															
	Asian		Olo 5ug	Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Malnutrition (栄養障害)	-18*	11*	29*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Comment: DISCONTINUED FROM STUDY															
	Asian		Post-study	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	2*	11*	10*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Fatal
Comment: PATIENT DIED															
	Asian		Post-study	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardio-respiratory arrest (心肺停止)	9*	11*	3*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
Comment: PATIENT DIED															

@ Related to start of treatment, ｦ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 14.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.19 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0014
Treatment: Post-study

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
14631	Asian	68/M	Post-study	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Multi-organ failure (多臓器不全)	9*	11*	3*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
Comment: PATIENT DIED															
	Asian		Post-study	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Sepsis (敗血症)	9*	11*	3*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
Comment: PATIENT DIED															
14747	White	74/F	Post-study	Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	32*	32*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
15049	Asian	74/M	Olo 10ug	Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	-25	72₇	96₇	Mod	Yes	Disc	Yes	Nrec&	No	Prol hsp

@ Related to start of treatment, ₇ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 14.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.20 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0024

Treatment: Olo 5ug

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
1512	White	63/F	Olo 5ug	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardio-respiratory arrest (心肺停止)	17	17	0	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal

Comment: AWAITING FURTHER RECORDS, ALL INFO GATHERED FROM HUSBAND

@ Related to start of treatment, ↄ = censored, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 13.0

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

Listing 1.21 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0025

Treatment: Olo 10ug

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura- tion	Inten- sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi- ficant	Serious
2151	White	80/M	Olo 10ug	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory failure (呼吸不全)	24*	24*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal

Comment: PT DIED IN HIS SLEEP

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 13.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.21 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0025
Treatment: Form 12ug

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura- tion	Inten- sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi- ficant	Serious
2054	White	49/M	Form 12ug	Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Angioedema (血管浮腫)	16*	17*	2*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Imm thrt

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 13.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.21 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0025
Treatment: Post-treatment

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
2054	White	49/M	Form 12ug	Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Angioedema (血管浮腫)	-1*	1*	2*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Imm thrt

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 13.0

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

BI Trial No.: x1222japan Listing 1.22 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1222.37

--
No case was found in this trial

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.23 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0038

Treatment: Olo 5ug

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
38470	White	68/M	Olo 5ug	Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	1	42*	42*	Mod	Yes	Disc	No	Rcver	No	Other

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 13.1

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.23 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0038
Treatment: Olo 10ug

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura- tion	Inten- sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi- ficant	Serious
38240	White	74/M	Olo 10ug	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	6*	6*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 13.1

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.23 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1222_0038
Treatment: Post-treatment

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
38470	White	68/M	Olo 5ug	Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	-1	41*	42*	Mod	Yes	Disc	No	Rcver	No	Other

@ Related to start of treatment, ↄ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 13.1

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

BI Trial No.: x1222japan Listing 1.24 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1222.39

--
No case was found in this trial

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.25 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: E_TRTEXP

Trial number: 1222_0040

Treatment: Olo 10ug

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
4612	White	68/M	Olo 10ug	Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	43	164*	122*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Other

Comment: ATRIAL FIBRILLATION WITH RAPID VENTRICULAR RESPONSE WITH ABERANT CONDUCTION OR VENTRICULAR PREMATURE COMPLEXES

@ Related to start of treatment, ₇ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 13.1

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.25 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: E_TRTEXP

Trial number: 1222_0040
Treatment: Post-treat

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
4612	White	68/M	Olo 10ug	Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	-1	122*	122*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Other

Comment: ATRIAL FIBRILLATION WITH RAPID VENTRICULAR RESPONSE WITH ABERANT CONDUCTION OR VENTRICULAR PREMATURE COMPLEXES

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 13.1

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

Listing 1.25 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: E_TRTEXP

Trial number: 1222_0040

Treatment: Post-study

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
4612	White	68/M	Olo 10ug	Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	-27	95*	122*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Other

Comment: ATRIAL FIBRILLATION WITH RAPID VENTRICULAR RESPONSE WITH ABERANT CONDUCTION OR VENTRICULAR PREMATURE COMPLEXES

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 13.1

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

BI Trial No.: x1222japan Listing 1.26 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1237.01

--
No case was found in this trial

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

BI Trial No.: x1222japan Listing 1.27 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1237.02

--
No case was found in this trial

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

BI Trial No.: x1222japan Listing 1.28 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1237.03

--
No case was found in this trial

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

BI Trial No.: x1222japan Listing 1.29 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1237.24

--
No case was found in this trial

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.30 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: TEEA trt emergent AEs (WO=21d)

Trial number: 1237_0004

Treatment: POST

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
1776	White	64/M	POST	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）)	Oesophageal carcinoma (食道癌)	20*	98*	79*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal

Comment: STUDY DRUG TOO SHORT A PERIOD OF TIME TO CAUSE THIS PROBLEM

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 11.1

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

BI Trial No.: x1222japan Listing 1.31 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ -1237.09

--
No case was found in this trial

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.32 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: E_TRTEXP

Trial number: 1237_0018
Treatment: Washout 2

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura- tion	Inten- sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi- ficant	Serious
3309	White	72/M	Washout 2	Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	5	5	1	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, ? = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 13.1

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

Listing 1.32 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: E_TRTEXP

Trial number: 1237_0018

Treatment: Washout 3

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
3037	Black/ African Amer.	61/M	Washout 3	Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	13	13	1	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal

Comment: PATIENT AWOKE AT 03:15 WITH CHEST PAIN RADIATING INTO THE LEFT ARM, AT 03:50 ATRIAL FIBRILLATION

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 13.1

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.32 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: E_TRTEXP

Trial number: 1237_0018
Treatment: Post study

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura- tion	Inten- sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi- ficant	Serious
3223	White	70/M	Post study	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）)	Lung carcinoma cell type unspecified stage III (タイプ不明) (肺癌第３期、細胞	32*	103	72*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Other

Comment: WITH LUMBAR SCAN, LESIONS 9MM.,INVESTIGATION PRESENT AND ONGOING, COULD BE THE CAUSE FOR HIS BACK PAIN, INFECTION ? CANCER ? PATIENT DIED 11-JAN-[redacted] AT 03:40H

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 13.1

other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.33 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0005

Treatment: Olo 5

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
50855	White	64/M	Olo 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）)	Oesophageal carcinoma (食道癌)	137*	230	94*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Other
Comment: CANCER															
54162	White	52/M	Olo 5	Cardiac disorders (心臓障害)	Arteriosclerosis coronary artery (冠動脈硬化症)	142*	142*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Comment: THE PATIENT HAD SUDDEN DEATH AFTER STRENUOUS EXERCISE (RIDING BICYCLE).THERE IS NO CLINICAL EVIDENCE OF RELATION BETWEEN THE STUDY DRUG AND THE EVENT. AUTOPSY RESULT IS NOT KNOWN.															
58863	White	56/F	Olo 5	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)	39*	244*	206*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
59292	White	74/F	Olo 5	Psychiatric disorders (精神障害)	Confusional state (錯乱状態)	142	183*	42*	Sev	Yes	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
70179	Asian	54/M	Olo 5	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)	161*	196*	36*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

@ Related to start of treatment, ↗ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.33 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0005

Treatment: Olo 5

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
70179	Asian	54/M	Olo 5	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)	219*	227*	9*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Asian		Olo 5	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)	234*	244*	11*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.33 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0005

Treatment: Tio 2.5

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
53004	.	63/M	Tio 2.5	Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Pancreatitis acute (急性膵炎)	177	182	5	Sev	Yes	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Imm thrt/Req hsp
Comment: NO DIRECT RELATIONSHIP BUT POSSIBLE ATROPINIC EFFECT ON THE SPHINCTER AS DESCRIBED IN SPC OF TIOTROPIUM															
54643	White	65/M	Tio 2.5	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）)	Bronchial carcinoma (気管支癌)	83	83	1	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
59417	White	78/M	Tio 2.5	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	4*	26*	23*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp

@ Related to start of treatment, ₇ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.33 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0005

Treatment: Tio 5

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
51561	White	81/M	Tio 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）)	Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	127*	331*	205*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal/Other
Comment: CARCINOMA LUNG FOUND ON CHEST XRAY AT OUT PATIENT RESPIATORY REVIEW															
52353	White	66/M	Tio 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）)	Metastases to bone (骨転移)	141	315	175	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal/Reqhsp
52388	Amer.Ind./Alaska Nat	73/M	Tio 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）)	Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	1*	251*	251*	Sev	No	None		Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.33 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0005

Treatment: Tio 5

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
52401	White	76/M	Tio 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）)	Renal cancer (腎癌)	284	309*	26*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
52960	.	64/F	Tio 5	Nervous system disorders (神経系障害)	Amyotrophic lateral sclerosis (筋萎縮性側索硬化症)	364*	390*	27*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal/Req hsp
54887	White	61/F	Tio 5	Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	2*	2*	1*	Mod	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Comment: 150/MIN ATRIAL FIBRILLATION WAS DETECTED ON THE SECOND DAY OF USAGE STUDY DRUG.															
57724	White	72/M	Tio 5	Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Urinary tract obstruction (尿路閉塞)	248*	258*	11*	Mod	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
70163	Asian	62/M	Tio 5	Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Gout (痛風)	288*	319*	32*	Mod	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
70175	Asian	69/M	Tio 5	Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebral infarction (脳梗塞)	229	286	57	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Comment: CEREBRAL INFARCTION															

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

Stable other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.33 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0005

Treatment: Tio 5

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
70253	Asian	79/M	Tio 5	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)	14*	29*	16*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Asian		Tio 5	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	14*	29*	16*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.33 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0005

Treatment: T+O 2.5/5

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
50450	White	63/M	T+O 2.5/5	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardio-respiratory arrest (心肺停止)	275*	275*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
51450	White	56/M	T+O 2.5/5	Psychiatric disorders (精神障害)	Suicidal ideation (自殺念慮)	57	72	15	Sev	Yes	Disc	No	Rcver	No	Imm thrt
52330	White	76/M	T+O 2.5/5	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）)	Glioblastoma multiforme (多形性神経膠芽細胞腫)	100	148	48	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Comment: PATIENT DIED 16-JULY-[redacted]															
53977	White	76/M	T+O 2.5/5	Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Pancreatitis acute (急性膵炎)	142*	144*	3*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
54372	Asian	70/M	T+O 2.5/5	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）)	Oesophageal carcinoma (食道癌)	258	328	71	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Comment: C															

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.33 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0005

Treatment: T+O 2.5/5

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
54964	White	61/M	T+O 2.5/5	Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular fibrillation (心室細動)	179	179	1	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
55445	Asian	85/M	T+O 2.5/5	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	164*	176*	13*	Mod	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Comment: ATRIAL FIBRILLATION(AF) MIGHT OCCUR BY HAVING TAKEN THE TRIAL DRUG.AF MAY HAVE CAUSED EXACERBATION OF CHRONIC HEART FAILURE.THE BOTH SYMPTOMS WERE NOT ABLE TO DENY THE CAUSATION WITH THE TRIAL DRUG.															
55921	Amer.Ind./Alaska Nat	68/M	T+O 2.5/5	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）)	Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	183*	226*	44*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
58892	White	66/M	T+O 2.5/5	Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Urinary retention (尿閉)	31*	32*	2*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.33 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0005

Treatment: T+O 5/5

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
50561	White	64/M	T+O 5/5	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Acute respiratory failure (急性呼吸不全)	63*	64*	2*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Comment: MEETS CRITERIA FOR EXACERBATION BUT THERE IS A SEPERATE ENTRY FOR THE EXACERBATION															
	White		T+O 5/5	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)	63*	64*	2*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
52043	White	73/M	T+O 5/5	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary mass (肺腫瘤)	128*	406	279*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Comment: THIS EVENT IS HIGLY SUGGESTIVE OF BEING CANCEROUS.															
54563	White	63/M	T+O 5/5	Vascular disorders (血管障害)	Peripheral vascular disorder (末梢血管障害)	78*	82*	5*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
55047	White	64/M	T+O 5/5	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac arrest (心停止)	207*	207*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

Stable other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.33 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0005
Treatment: T+O 5/5

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
55369	White	65/M	T+O 5/5	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）)	Brain neoplasm (脳新生物)	198*	271*	74*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
57200	Asian	71/M	T+O 5/5	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden death (突然死)	305*	305*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Comment: A CEREBROVASCULAR DISEASE OR A CARDIOVASCULAR EVENT MIGHT CAUSE THE PATIENT'S DEATH, BUT I THINK THAT THERE IS NO RELATION OF THOSE DISEASES AND THE INVESTIGATIONAL MEDICATION.															
58329	Asian	75/M	T+O 5/5	Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Femoral neck fracture (大腿骨頚部骨折)	144*	213*	70*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
59405	White	77/M	T+O 5/5	Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	72	79*	8*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
70168	Asian	76/M	T+O 5/5	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)	160	184*	25*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

Stable other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.33 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0005
Treatment: Post-treatment

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
50160	White	70/M	Post-treatment	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	17*	17*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
50392	White	76/M	Post-treatment	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）)	Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	23*	116*	94*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Comment: LUNG CANCER DIAGNOSED AND FATAL DURING VITAL STATUS PERIOD.															
50855	White	64/M	Olo 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）)	Oesophageal carcinoma (食道癌)	-1*	93	94*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Other
Comment: CANCER															
51331	White	81/M	Post-treatment	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	40	40	0	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
51450	White	56/M	T+O 2.5/5	Psychiatric disorders (精神障害)	Suicidal ideation (自殺念慮)	-15	1	15	Sev	Yes	Disc	No	Rcver	No	Imm thrt

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

Stable other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.33 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0005
Treatment: Post-treatment

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
51483	White	85/M	Post-treatment	Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebral infarction (脳梗塞)	1*	27*	27*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Comment: SUSTAINED CEREBRAL VASCULAR INFARCT W SUBSEQUENT FALL AND HEAD INJURY FOLLOWED BY SUBDURALHEMATOMA WHICH REQUIRED EVACUATION.SUBJECT WAS EARLY WITHDRAWN FROM STUDY PER PI.															
51561	White	81/M	Tio 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）)	Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	-16*	189*	205*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal/Other
Comment: CARCINOMA LUNG FOUND ON CHEST XRAY AT OUT PATIENT RESPIATORY REVIEW															
52043	White	73/M	T+O 5/5	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary mass (肺腫瘤)	-1*	278	279*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Comment: THIS EVENT IS HIGLY SUGGESTIVE OF BEING CANCEROUS.															
52330	White	76/M	T+O 2.5/5	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）)	Glioblastoma multiforme (多形性神経膠芽細胞腫)	-7	42	48	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Comment: PATIENT DIED 16-JULY-[redacted]															

@ Related to start of treatment, ₇ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.33 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0005
Treatment: Post-treatment

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
52353	White	66/M	Tio 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）)	Metastases to bone (骨転移)	-157	18	175	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal/Reqhsp
	White		Post-treatment	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Multi-organ failure (多臓器不全)	18	18	1	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
52388	Amer.Ind./Alaska Nat	73/M	Tio 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）)	Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	-41*	210*	251*	Sev	No	None		Fatal	No	Fatal
52401	White	76/M	Tio 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）)	Renal cancer (腎癌)	-25	1*	26*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

Stable other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.33 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0005
Treatment: Post-treatment

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
52804	.	67/M	Post-treatment	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	9*	9*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Comment: DEATH OF THE PATIENT. CAUSE OF DEATH UNKNOWN.															
52960	.	64/F	Tio 5	Nervous system disorders (神経系障害)	Amyotrophic lateral sclerosis (筋萎縮性側索硬化症)	-1*	26*	27*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal/Reqhsp
53004	.	63/M	Tio 2.5	Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Pancreatitis acute (急性膵炎)	-1	5	5	Sev	Yes	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Imm thrt/Reqhsp
Comment: NO DIRECT RELATIONSHIP BUT POSSIBLE ATROPINIC EFFECT ON THE SPHINCTER AS DESCRIBED IN SPC OF TIOTROPIUM															
54372	Asian	70/M	T+O 2.5/5	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）)	Oesophageal carcinoma (食道癌)	-23	48	71	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Reqhsp
Comment: C															
54563	White	63/M	T+O 5/5	Vascular disorders (血管障害)	Peripheral vascular disorder (末梢血管障害)	-1*	4*	5*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Reqhsp

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.33 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0005

Treatment: Post-treatment

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
54880	White	75/F	Post-treatment	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiopulmonary failure (心肺不全)	1*	16*	16*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Immthrt
Comment: THE PATIENT HAD CARDIORESPIRATORIC FAILURE. MECHANICAL VENTILLATION WAS STARTED															
54896	White	66/M	Post-treatment	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary oedema (肺水腫)	4	4	1	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
54897	White	70/M	Post-treatment	Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	1*			Sev	Yes	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
Comment: THE PATIENT HAD DIFFICULTY WITH SPEAKING, WEAKNESS OF RIGHT UPPER LIMB AND TROUBLE WITH SWALLOWING. PATIENT WAS ADMITTED TO NEUROLOGY DEPARTMENT. THERAPIES USED IS NOT YET KNOWN.															
55226	White	58/F	Post-treatment	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)	75*	79*	5*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	White		Post-treatment	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory failure (呼吸不全)	75*	79*	5*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.33 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0005
Treatment: Post-treatment

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
55369	White	65/M	T+O 5/5	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）)	Brain neoplasm (脳新生物)	-70*	4*	74*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
55445	Asian	85/M	T+O 2.5/5	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	-5*	8*	13*	Mod	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Comment: ATRIAL FIBRILLATION(AF) MIGHT OCCUR BY HAVING TAKEN THE TRIAL DRUG.AF MAY HAVE CAUSED EXACERBATION OF CHRONIC HEART FAILURE.THE BOTH SYMPTOMS WERE NOT ABLE TO DENY THE CAUSATION WITH THE TRIAL DRUG.															
55724	White	58/M	Post-treatment	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)	13*	32*	20*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
55921	Amer.Ind./Alaska Nat	68/M	T+O 2.5/5	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）)	Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	-25*	19*	44*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.33 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0005

Treatment: Post-treatment

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
55921	Amer.Ind./Alaska Nat	68/M	Post-treatment	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）)	Lung cancer metastatic (遠隔転移を伴う肺癌)	1*	19*	19*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Prolhsp
Comment: SUSPICION A BRAIN METASTASIS															
56001	White	68/M	Post-treatment	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary mass (肺腫瘤)	19*	109*	91*	Mod	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Comment: NODULAR IMAGE WHIT SPICULE CONTOUR IN APICAL SEGMENT, LEFT LOWER LOBE, (THE PATIENT WAS DISCONTINUED FROM THE STUDY BEFORE THE ADVERSE EVENT, AFTER THE FOLLOW UP PERIOD THE PATEINT DIED)															
57766	White	77/M	Post-treatment	Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Haematemesis (吐血)	1*	2*	2*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Comment: HEMATEMESIS															
58209	Asian	58/M	Post-treatment	Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	2*	5	4*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Prolhsp
Comment: DEATH WAS BECAUSE OF CEREBRO VASCULAR ACCIDENT.															
	Asian		Post-treatment	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)	2*	5*	4*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal/Reqhsp
Comment: DEATH WAS NOT BECAUSE OF COPD EXACERBATION.															

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.33 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0005
Treatment: Post-treatment

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
58606	White	61/M	Post-treatment	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	1	1	0	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Comment: ABOUT THE MIDNIGHT THE PATIENT HAD HAS SEVERE CHEST PAIN SUDDENLY.AFTER A FEW MINITS HI DIED															
	White		Post-treatment	Vascular disorders (血管障害)	Hypertensive crisis (高血圧クリーゼ)	1	1	0	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Comment: AFTER THE MIDNIGHT THE PATIENT HAD HAS A SEVERE DYSPNEA.AFTER A FEW MINITES HI DIED WHITOUT TREATMENT AND WHITHOUT MEDICAL EXAMINATION.															
58809	White	51/M	Post-treatment	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	1*	1*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Comment: CAUSE OF DEATH UNKNOWN															
58863	White	56/F	Olo 5	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)	-17*	189*	206*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
59292	White	74/F	Olo 5	Psychiatric disorders (精神障害)	Confusional state (錯乱状態)	-2	40*	42*	Sev	Yes	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
59405	White	77/M	T+O 5/5	Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	-1	7*	8*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
59417	White	78/M	Tio 2.5	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	-1*	22*	23*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.33 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0005
Treatment: Post-treatment

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
59419	White	68/M	Post-treatment	Nervous system disorders (神経系障害)	Haemorrhagic stroke (出血性卒中)	3*	5*	3*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal/Req hsp
70175	Asian	69/M	Tio 5	Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebral infarction (脳梗塞)	-44	14	57	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Comment: CEREBRAL INFARCTION															
70349	White	81/M	Post-treatment	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory failure (呼吸不全)	3*	55*	53*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.33 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0005

Treatment: Post-study

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
50392	White	76/M	Post-treatment	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）)	Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	-8*	86*	94*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Comment: LUNG CANCER DIAGNOSED AND FATAL DURING VITAL STATUS PERIOD.															
50723	White	58/F	Post-study	Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Fall (転倒)	3*	3*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	White		Post-study	Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Injury (損傷)	3*	3*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
50855	White	64/M	Olo 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）)	Oesophageal carcinoma (食道癌)	-8*	86	94*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Other
Comment: CANCER															

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.33 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0005

Treatment: Post-study

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
51446	White	54/M	Post-study	Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症	14	15	2	Mod	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Comment: STUDY MEDICATION PREVIOUSLY DISCONTINUED: LAST DOSE 04DEC[redacted]															
51483	White	85/M	Post-treatment	Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebral infarction (脳梗塞)	-3*	24*	27*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Comment: SUSTAINED CEREBRAL VASCULAR INFARCT W SUBSEQUENT FALL AND HEAD INJURY FOLLOWED BY SUBDURALHEMATOMA WHICH REQUIRED EVACUATION.SUBJECT WAS EARLY WITHDRAWN FROM STUDY PER PI.															
51561	White	81/M	Tio 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）)	Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	-30*	175*	205*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal/Other
Comment: CARCINOMA LUNG FOUND ON CHEST XRAY AT OUT PATIENT RESPIATORY REVIEW															
51840	White	75/M	Post-study	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）)	Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	291*	316*	26*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp/Other
Comment: PT WAS DIAGNOSED WITH LUNG CANCER PATIENT HAD PROSTATIC CANCER															

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

Stable other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.33 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0005

Treatment: Post-study

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
51925	White	73/F	Post-study	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory failure (呼吸不全)	44*	44*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Comment: PATIENT DIED AT HOME ON FEBRUARY 24TH. LAST DOSE OF IP WAS DECEMBER 21ST															
52043	White	73/M	T+O 5/5	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary mass (肺腫瘤)	-33*	246	279*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Reqhsp
Comment: THIS EVENT IS HIGLY SUGGESTIVE OF BEING CANCEROUS.															
52388	Amer.Ind./Alaska Nat	73/M	Tio 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）)	Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	-66*	185*	251*	Sev	No	None		Fatal	No	Fatal
52748	White	64/F	Post-study	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	3	3	0	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	White		Post-study	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Sepsis (敗血症)	3	3	0	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.33 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0005

Treatment: Post-study

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
53600	White	58/F	Post-study	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	20*	20*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Comment: CAUSE OF DEATH UNKNOWN															
54297	Asian	72/M	Post-study	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	41	42	1	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
54372	Asian	70/M	T+O 2.5/5	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）)	Oesophageal carcinoma (食道癌)	-37	34	71	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Reqhsp
Comment: C															
55921	Amer.Ind./Alaska Nat	68/M	T+O 2.5/5	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）)	Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	-40*	4*	44*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.33 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0005

Treatment: Post-study

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
55921	Amer.Ind./Alaska Nat	68/M	Post-treatment	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）)	Lung cancer metastatic (遠隔転移を伴う肺癌)	-15*	4*	19*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Prolhsp
Comment: SUSPICION A BRAIN METASTASIS															
56000	White	78/M	Post-study	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）)	Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	33*	122*	90*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Other
Comment: IT WAS SAE ALSO BECAUSE IT WAS MEDICALLY IMPORTANT.															
56001	White	68/M	Post-treatment	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary mass (肺腫瘤)	-17*	74*	91*	Mod	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Comment: NODULAR IMAGE WHIT SPICULE CONTOUR IN APICAL SEGMENT, LEFT LOWER LOBE, (THE PATIENT WAS DISCONTINUED FROM THE STUDY BEFORE THE ADVERSE EVENT, AFTER THE FOLLOW UP PERIOD THE PATEINT DIED)															
57655	White	54/M	Post-study	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardio-respiratory arrest (心肺停止)	7*	7*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

Stable other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.33 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0005
Treatment: Post-study

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
58863	White	56/F	Olo 5	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)	-38*	168*	206*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
59292	White	74/F	Olo 5	Psychiatric disorders (精神障害)	Confusional state (錯乱状態)	-14	28*	42*	Sev	Yes	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
70253	Asian	79/M	Tio 5	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)	-1*	15*	16*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Asian		Tio 5	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	-1*	15*	16*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Asian		Post-study	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Multi-organ failure (多臓器不全)	14*	15*	2*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Asian		Post-study	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Septic shock (敗血症性ショック)	14*	15*	2*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.33 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0005

Treatment: Post-study

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
70269	White	79/M	Post-study	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Post procedural sepsis (処置後敗血症)	142*	159*	18*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
70349	White	81/M	Post-treatment	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory failure (呼吸不全)	-5*	48*	53*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.34 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - Japanese patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0005
Treatment: T+O 2.5/5

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
55445	Asian	85/M	T+O 2.5/5	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	164*	176*	13*	Mod	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp

Comment: ATRIAL FIBRILLATION(AF) MIGHT OCCUR BY HAVING TAKEN THE TRIAL DRUG.AF MAY HAVE CAUSED EXACERBATION OF CHRONIC HEART FAILURE.THE BOTH SYMPTOMS WERE NOT ABLE TO DENY THE CAUSATION WITH THE TRIAL DRUG.

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.34 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - Japanese patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0005

Treatment: T+O 5/5

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
57200	Asian	71/M	T+O 5/5	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden death (突然死)	305*	305*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal

Comment: A CEREBROVASCULAR DISEASE OR A CARDIOVASCULAR EVENT MIGHT CAUSE THE PATIENT'S DEATH, BUT I THINK THAT THERE IS NO RELATION OF THOSE DISEASES AND THE INVESTIGATIONAL MEDICATION.

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.34 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - Japanese patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0005
Treatment: Post-treatment

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
55445	Asian	85/M	T+O 2.5/5	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	-5*	8*	13*	Mod	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp

Comment: ATRIAL FIBRILLATION(AF) MIGHT OCCUR BY HAVING TAKEN THE TRIAL DRUG.AF MAY HAVE CAUSED EXACERBATION OF CHRONIC HEART FAILURE.THE BOTH SYMPTOMS WERE NOT ABLE TO DENY THE CAUSATION WITH THE TRIAL DRUG.

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

Stable other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.35 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0006

Treatment: Olo 5

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
62610	White	71/M	Olo 5	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Multi-organ failure (多臓器不全)	344*	346*	3*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
64481	White	74/M	Olo 5	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	133*	133*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Comment: HEART FAILURE IS THE CAUSE OF DEATH															
64842	White	65/M	Olo 5	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	85	85	0	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
64961	White	52/M	Olo 5	Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Ileus (イレウス)	363*	403*	41*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
68082	White	65/F	Olo 5	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)	314*	319*	6*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Comment: INFORMATION BASED ON PHONE CONTACT WITH HER SON OBTAINED TODAY															
69373	White	81/M	Olo 5	Psychiatric disorders (精神障害)	Delirium (譫妄)	88*	93	6*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
80511	Asian	82/M	Olo 5	Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebral haemorrhage (脳出血)	214*	214*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
81285	Asian	65/M	Olo 5	Cardiac disorders (心臓障害)	Angina pectoris (狭心症)	337*			Mod	Yes	Disc	Yes	Nrec&	No	Prol hsp

@ Related to start of treatment, ₇ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.35 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0006

Treatment: Tio 2.5

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
62368	Amer.Ind./Alaska Nat	75/F	Tio 2.5	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardio-respiratory arrest (心肺停止)	342*	342*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
62415	White	74/M	Tio 2.5	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）)	Pancreatic carcinoma (膵癌)	183*	231*	49*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
66562	Asian	74/M	Tio 2.5	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）)	Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	144*	181*	38*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Comment: WHEN THE CASE WAS ENROLLED IN THIS STUDY EIGHT MONTHS BEFORE, NO ABNORMAL FINDING WAS OBSERVED AT THE SITE OF TUMOR ON CT IMAGES. SINCE THEN, NO CLINICAL INTERVENTION, THAT MIGHT BE POSSIBLY															
68886	Asian	61/M	Tio 2.5	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)	104	118	14	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Comment: SUBJECT WAS HOSPITALISED ON 08 NOV [redacted] AT 16:00. COPD EXACERBATION WITHOUT PNEUMONIA															

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.35 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0006

Treatment: Tio 2.5

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
68886	Asian	61/M	Tio 2.5	Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial ischaemia (心筋虚血)	114	118	5	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Prol hsp
	Asian		Tio 2.5	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory failure (呼吸不全)	116	118	3	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Prol hsp
80888	Asian	61/M	Tio 2.5	Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Duodenal ulcer haemorrhage (出血性十二指腸潰瘍)	178*	191*	14*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
81051	Asian	63/M	Tio 2.5	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)	192*	200*	9*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

Stable other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.35 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0006

Treatment: Tio 5

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura- tion	Inten- sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi- ficant	Serious
61398	White	54/F	Tio 5	Nervous system disorders (神経系障害)	Haemorrhage intracranial (頭蓋内出血)	7*	9*	3*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
61761	White	65/M	Tio 5	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac arrest (心停止)	198*	198*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Comment: RELATIONSHIP BETWEEN STUDY DRUG AND CARDIAC ARREST IS NO															
63644	Asian	69/M	Tio 5	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Chest discomfort (胸部不快感)	67	68	1	Mod	Yes	None	Yes	Rcver	No	Other
Comment: CHEST TIGHTNESS															
63770	Asian	74/M	Tio 5	Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Dysuria (排尿困難)	117*	156*	40*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
65682	White	55/M	Tio 5	Nervous system disorders (神経系障害)	Acute polyneuropathy (急性多発ニューロパチー)	359	375	16	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
65853	White	66/F	Tio 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）)	Metastases to central nervous system (中枢神経系転移)	143*	180*	38*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.35 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0006

Treatment: Tio 5

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
65853	White	66/F	Tio 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）)	Small cell lung cancer (小細胞肺癌)	143*	180*	38*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
68139	White	65/F	Tio 5	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)	63	85	22	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
68326	White	70/M	Tio 5	Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	74	78	4	Mod	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
69772	White	77/M	Tio 5	Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症)	120*			Mild	Yes	Disc	Yes	Seq	No	Disabl
Comment: THE PATIENT WAS CAME TO EMERGENCY ROOM DUE TO INABILITY URINATION, WAS INSTALLED A CATHETER TRANSURETRAL FOR PREVENTION OF FLUID RETENTION,WAS DIAGNOSED PROSTATIC HYPERPLASIA.															
80965	Asian	74/M	Tio 5	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)	65*	88	24*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Comment: THE PATIENT SUFFERED FROM COPD EXACERBATION BUT NOT COMPANIED BY PNEUMONIA.															

@ Related to start of treatment, ┐ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

Stable other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.35 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0006

Treatment: Tio 5

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura- tion	Inten- sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi- ficant	Serious
80965	Asian	74/M	Tio 5	Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal failure acute (急性腎不全)	79*	88	10*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Asian		Tio 5	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	79*	88	10*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Asian		Tio 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）)	Prostate cancer (前立腺癌)	79*	88	10*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
81040	Asian	73/M	Tio 5	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)	342*	359*	18*	Sev	Yes	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
81242	White	67/F	Tio 5	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Generalised oedema (全身性浮腫)	38	53	15	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.35 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0006

Treatment: Tio 5

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
81242	White	67/F	Tio 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）)	Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	38	53	15	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Reqhsp
	White		Tio 5	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory failure (呼吸不全)	38	53	15	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

Stable other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.35 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0006

Treatment: T+O 2.5/5

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura- tion	Inten- sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi- ficant	Serious
62753	White	62/F	T+O 2.5/5	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)	328*	335*	8*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
68529	White	62/M	T+O 2.5/5	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	107*	108*	2*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
69972	White	61/M	T+O 2.5/5	Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	95*	366*	272*	Sev	Yes	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
80527	Asian	64/M	T+O 2.5/5	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)	191	195	5	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Asian		T+O 2.5/5	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Lung infection (肺感染)	191	195	5	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Asian		T+O 2.5/5	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Septic shock (敗血症性ショック)	194	195	2	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
80786	Asian	61/M	T+O 2.5/5	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac arrest (心停止)	233*	234*	2*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, ↄ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.35 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0006
Treatment: T+O 2.5/5

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura- tion	Inten- sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi- ficant	Serious
80893	Asian	64/M	T+O 2.5/5	Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Nephritis (腎炎)	177*	236*	60*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Asian		T+O 2.5/5	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)	252*	260*	9*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.35 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0006

Treatment: T+O 5/5

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
60052	White	65/M	T+O 5/5	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）)	Metastases to central nervous system (中枢神経系転移)	162*	238*	77*	Mod	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Comment: PATIENT FOUND TO HAVE LUNG METASTESIS															
60132	White	63/F	T+O 5/5	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	233*	246*	14*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Comment: SUBJECT INITIALLY DENIED INCREASE/NEW OCCURANCE OF ANY COPD SYMPTOMS. MEDICAL RECORDS INDICATE COMPLAINTS OF COUGH, SPUTUM, AND SOB.															
61726	White	63/F	T+O 5/5	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）)	Small cell lung cancer (小細胞肺癌)	135*	211*	77*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Other
Comment: STADE IV (BECAUSE OF PLEURAL EFFUSION WITH NEOPLASIC CELLS)- BIOPSY RESULT : SMALL CELL LUNG CANCER															

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.35 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0006

Treatment: T+O 5/5

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
63246	White	71/M	T+O 5/5	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）)	Prostate cancer metastatic (遠隔転移を伴う前立腺癌)	259	502*	244*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Other
Comment: THIS EVENT IS THE RESULT OF AN INCREASED PSA EVOLVING INTO INDIRECT EVIDENCE OF METASTATIC PROSTATE CARCINOMA.FOLLOW-UP SUFFICIENT ON 09 APRIL [redacted]															
63257	White	74/M	T+O 5/5	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Biliary sepsis (胆道性敗血症)	154*	173*	20*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
63469	White	76/M	T+O 5/5	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)	187*	207*	21*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Reqhsp
65155	White	69/M	T+O 5/5	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary oedema (肺水腫)	179	179	1	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
67644	Asian	68/M	T+O 5/5	Vascular disorders (血管障害)	Aortic aneurysm rupture (大動脈瘤破裂)	342*	342*	1*	Sev	Yes	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Comment: REFER TO THE RATIONALE FOR CAUSALITY OF SAE FORM.															

@ Related to start of treatment, ↄ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

Stable other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.35 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0006

Treatment: T+O 5/5

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
69484	White	74/M	T+O 5/5	Cardiac disorders (心臓障害)	Extrasystoles (期外収縮)	174	175	2	Mild	Yes	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
Comment: BESIDES EVENT WAS CONSIDERED MILD, BIGEMINISM COULD TURN INTO MORE SERIOUS ARRHYTHMIA, ACCORDING TO MEDICAL EVALUATION.															
80740	Asian	61/M	T+O 5/5	Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症)	368*	379*	12*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
80895	Asian	63/M	T+O 5/5	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)	149	174*	26*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Asian		T+O 5/5	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)	342*	372*	31*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
80936	Asian	50/M	T+O 5/5	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Dyspnoea (呼吸困難)	81	81	1	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.35 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0006
Treatment: Post-treatment

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
60043	White	78/M	Post-treatment	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Acute respiratory failure (急性呼吸不全)	1*	13*	13*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Prol hsp
	White		Post-treatment	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac arrest (心停止)	1	13	13	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Comment: SUBJECT GOT OUT OF BED THE MORNING OF 26APR[redacted] AND FELL TO THE FLOOR UNCONSCIOUS, PER WIFE. ADMITTED TO HOSPITAL AND PLACED ON VENTILATOR AND NASOGATRIC TUBE. ADMITTED TO HOSPICE CARE ON 04MAY[redacted]															
	White		Post-treatment	Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular fibrillation (心室細動)	1	13	13	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Comment: SUBJECT GOT OUT OF BED THE MORNING OF 26APR[redacted] AND FELL TO THE FLOOR UNCONSCIOUS, PER WIFE. ADMITTED TO HOSPITAL AND PLACED ON VENTILATOR AND NASOGATRIC TUBE. ADMITTED TO HOSPICE CARE ON 04MAY[redacted]															
60052	White	65/M	T+O 5/5	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）)	Metastases to central nervous system (中枢神経系転移)	-1*	76*	77*	Mod	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Comment: PATIENT FOUND TO HAVE LUNG METASTESIS															

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

Stable other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.35 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0006

Treatment: Post-treatment

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
60052	White	65/M	Post-treatment	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）)	Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	31*	76*	46*	Mod	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Comment: SUBJECT FOUND TO HAVE RIGHT LUNG CANCER															
60367	White	68/F	Post-treatment	Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	10*	10*	1*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	White		Post-treatment	Vascular disorders (血管障害)	Shock (ショック)	10*	10*	1*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
61160	White	58/M	Post-treatment	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac arrest (心停止)	1	1	0	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
61398	White	54/F	Tio 5	Nervous system disorders (神経系障害)	Haemorrhage intracranial (頭蓋内出血)	-1*	2*	3*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
61726	White	63/F	T+O 5/5	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）)	Small cell lung cancer (小細胞肺癌)	-20*	57*	77*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Other
Comment: STADE IV (BECAUSE OF PLEURAL EFFUSION WITH NEOPLASIC CELLS)- BIOPSY RESULT : SMALL CELL LUNG CANCER															

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.35 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0006
Treatment: Post-treatment

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
61939	White	73/M	Post-treatment	Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebral haemorrhage (脳出血)	23	23	1	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
62415	White	74/M	Tio 2.5	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）)	Pancreatic carcinoma (膵癌)	-15*	34*	49*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
62610	White	71/M	Olo 5	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Multi-organ failure (多臓器不全)	-1*	2*	3*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
62744	White	63/M	Post-treatment	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	39*	39*	1*	Sev	Yes	Disc		Fatal	No	Fatal
Comment: NO FURTHER INFORMATIONS AVAILABLE															
62768	White	65/M	Post-treatment	Infections and infestations (感染症および寄生虫) 症)	Septic shock (敗血症性ショック	50*	51*	2*	Sev	No	None	Yes	Fatal hsp	No	Fatal/Prol

@ Related to start of treatment, ₇ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.35 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0006
Treatment: Post-treatment

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
62777	White	64/F	Post-treatment	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary embolism (肺塞栓症)	12	12	0	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
Comment: HEART FAILURE AND LUNG INFARCTION TOGETHER WITH TEMPORARY VENTRICULAR FIBRILLATION (NO EXATR AE) ARE THE CONSEQUENCE OF PULMONARY EMBOLISM.															
63246	White	71/M	T+O 5/5	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）)	Prostate cancer metastatic (遠隔転移を伴う前立腺癌)	-1	243*	244*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Other
Comment: THIS EVENT IS THE RESULT OF AN INCREASED PSA EVOLVING INTO INDIRECT EVIDENCE OF METASTATIC PROSTATE CARCINOMA.FOLLOW-UP SUFFICIENT ON 09 APRIL [redacted]															
63469	White	76/M	T+O 5/5	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)	-15*	6*	21*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Reqhsp
64767	White	59/M	Post-treatment	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiopulmonary failure (心肺不全)	35	35	0	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	White		Post-treatment	Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	35	35	0	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

Stable other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.35 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0006
Treatment: Post-treatment

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
64961	White	52/M	Olo 5	Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Ileus (イレウス)	-1*	40*	41*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
65530	White	67/M	Post-treatment	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Drowning (溺死)	1*	1*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
65621	White	75/M	Post-treatment	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	1*	28*	28*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	White		Post-treatment	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory failure (呼吸不全)	1*	28*	28*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	White		Post-treatment	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardio-respiratory arrest (心肺停止)	28*	28*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
65826	White	79/M	Post-treatment	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	12*	12*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal

Comment: PATIENT DEMISED AT APPROXIMATELY 18H40 ON 21 MAY [redacted]. HE WAS LAST SEEN BY DAUGHTER AT 18H35 WHEN HE WAS NOT MEDICALLY DISTRESSED. HE WAS FOUND DEAD AT 18H45.NARRATIVE OF EVENT IN SAE FORM

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.35 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0006

Treatment: Post-treatment

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
65969	White	58/M	Post-treatment	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden death (突然死)	1	1*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Comment: UNEXPECTED SUDDEN DEATH															
66562	Asian	74/M	Tio 2.5	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）)	Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	-2*	36*	38*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Comment: WHEN THE CASE WAS ENROLLED IN THIS STUDY EIGHT MONTHS BEFORE, NO ABNORMAL FINDING WAS OBSERVED AT THE SITE OF TUMOR ON CT IMAGES. SINCE THEN, NO CLINICAL INTERVENTION, THAT MIGHT BE POSSIBLY															
68082	White	65/F	Olo 5	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)	-2*	4*	6*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Comment: INFORMATION BASED ON PHONE CONTACT WITH HER SON OBTAINED TODAY															
68139	White	65/F	Tio 5	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)	-12	11	22	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

Stable other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.35 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0006
Treatment: Post-treatment

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
68326	White	70/M	Tio 5	Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	-1	4	4	Mod	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
68529	White	62/M	T+O 2.5/5	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	-1*	1*	2*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
68886	Asian	61/M	Tio 2.5	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)	-14	1	14	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Comment: SUBJECT WAS HOSPITALISED ON 08 NOV [redacted] AT 16:00. COPD EXACERBATION WITHOUT PNEUMONIA															
	Asian		Tio 2.5	Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial ischaemia (心筋虚血)	-4	1	5	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Prol hsp
	Asian		Tio 2.5	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory failure (呼吸不全)	-2	1	3	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Prol hsp
68892	Asian	48/M	Post-treatment	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	1*	1*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, ↄ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

Stable other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.35 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0006
Treatment: Post-treatment

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
69366	White	63/M	Post-treatment	Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	1*	1*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
69373	White	81/M	Olo 5	Psychiatric disorders (精神障害)	Delirium (譫妄)	-5*	1	6*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
69972	White	61/M	T+O 2.5/5	Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	-5*	267*	272*	Sev	Yes	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
81040	Asian	73/M	Tio 5	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)	-1*	17*	18*	Sev	Yes	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
	Asian		Post-treatment	Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症)	1*	42*	42*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
81242	White	67/F	Tio 5	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Generalised oedema (全身性浮腫)	-1	15	15	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp

@ Related to start of treatment, ┐ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

Stable other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.35 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0006
Treatment: Post-treatment

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
81242	White	67/F	Tio 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）)	Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	-1	15	15	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Reqhsp
	White		Tio 5	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory failure (呼吸不全)	-1	15	15	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.35 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0006

Treatment: Post-study

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
60052	White	65/M	T+O 5/5	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）)	Metastases to central nervous system (中枢神経系転移)	-35*	42*	77*	Mod	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Comment: PATIENT FOUND TO HAVE LUNG METASTESIS															
	White		Post-treatment	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）)	Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	-4*	42*	46*	Mod	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Comment: SUBJECT FOUND TO HAVE RIGHT LUNG CANCER															
60182	White	72/M	Post-study	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	226*	226*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Comment: INFORMED DURING VITAL STATUS CHECK TODAY THAT SUBJECT IS DECEASED, NO FURTHER INFORMATION KNOWN AT THIS TIME.															

@ Related to start of treatment, ↄ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.35 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0006

Treatment: Post-study

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
60186	White	72/M	Post-study	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)	119*	119*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Comment: SITE JUST FOUND OUT PATIENT EXPIRED ON 25SEP[redacted]. NO INFORMATION IS AVAILABLE AT THIS TIME. TRYING TO CONTACT FAMILY MEMBER, OBITUARY STATES SUBJECT DIED AT HOME.															
61726	White	63/F	T+O 5/5	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）)	Small cell lung cancer (小細胞肺癌)	-46*	31*	77*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Other
Comment: STADE IV (BECAUSE OF PLEURAL EFFUSION WITH NEOPLASIC CELLS)- BIOPSY RESULT : SMALL CELL LUNG CANCER															
62320	White	63/F	Post-study	Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Femoral neck fracture (大腿骨頚部骨折)	198*	208*	11*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Reqhsp
Comment: PLEASE NOTE. SUBJECT WITHDREW FROM STUDY 21 MARCH [redacted]. FAMILY MEMBER CALLED ON 23 APRIL [redacted] TO REPORT SHE HAD DIED. SUBJECT HAD FALLEN. SURGICAL INTERVENTION ON 07TH NOVEMBER [redacted].															

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

Stable other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.35 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0006

Treatment: Post-study

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
63246	White	71/M	T+O 5/5	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）)	Prostate cancer metastatic (遠隔転移を伴う前立腺癌)	-28	216*	244*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Other
Comment: THIS EVENT IS THE RESULT OF AN INCREASED PSA EVOLVING INTO INDIRECT EVIDENCE OF METASTATIC PROSTATE CARCINOMA.FOLLOW-UP SUFFICIENT ON 09 APRIL [redacted]															
63257	White	74/M	T+O 5/5	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Biliary sepsis (胆道性敗血症)	-9*	11*	20*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
63470	White	64/M	Post-study	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac arrest (心停止)	214*	214*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
65682	White	55/M	Tio 5	Nervous system disorders (神経系障害)	Acute polyneuropathy (急性多発ニューロパチー)	-8	9	16	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
65853	White	66/F	Tio 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）)	Metastases to central nervous system (中枢神経系転移)	-6*	32*	38*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.35 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0006

Treatment: Post-study

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura- tion	Inten- sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi- ficant	Serious
65853	White	66/F	Tio 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）)	Small cell lung cancer (小細胞肺癌)	-6*	32*	38*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
65887	White	74/F	Post-study	Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebral haemorrhage (脳出血)	60*	60*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	White		Post-study	Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	60*	60*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
65963	White	83/M	Post-study	Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal failure acute (急性腎不全)	6	21	16	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Prol hsp
	White		Post-study	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Acute respiratory failure (急性呼吸不全)	7	21	14	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Prol hsp
Comment: RESPIRATORY FAILURE DUE TO KIDNEY FAILURE															
69972	White	61/M	T+O 2.5/5	Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	-130*	142*	272*	Sev	Yes	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp

@ Related to start of treatment, ₇ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.35 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0006
Treatment: Post-study

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
80241	White	72/M	Post-study	Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Duodenal ulcer perforation (穿孔性十二指腸潰瘍)	132*	138*	7*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
Comment: ADMITTED WITH ABDOMINAL PAIN AND VOMITING, PERFORATED DUODENAL ULCER SEEN ON ENDOSCOPY EXAMINATION.															
	White		Post-study	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac arrest (心停止)	138	138	1	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
80786	Asian	61/M	T+O 2.5/5	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac arrest (心停止)	-1*	1*	2*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
80965	Asian	74/M	Tio 5	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)	-15*	9	24*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Comment: THE PATIENT SUFFERED FROM COPD EXACERBATION BUT NOT COMPANIED BY PNEUMONIA.															
	Asian		Tio 5	Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal failure acute (急性腎不全)	-1*	9	10*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Asian		Tio 5	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	-1*	9	10*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Asian		Tio 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）)	Prostate cancer (前立腺癌)	-1*	9	10*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

Stable other\sae_rel_list.sas 26FEB2014

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

Listing 1.36 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - Japanese patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0006

Treatment: Tio 2.5

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
66562	Asian	74/M	Tio 2.5	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）)	Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	144*	181*	38*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp

Comment: WHEN THE CASE WAS ENROLLED IN THIS STUDY EIGHT MONTHS BEFORE, NO ABNORMAL FINDING WAS OBSERVED AT THE SITE OF TUMOR ON CT IMAGES. SINCE THEN, NO CLINICAL INTERVENTION, THAT MIGHT BE POSSIBLY

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.36 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - Japanese patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0006

Treatment: T+O 5/5

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
67644	Asian	68/M	T+O 5/5	Vascular disorders (血管障害)	Aortic aneurysm rupture (大動脈瘤破裂)	342*	342*	1*	Sev	Yes	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal

Comment: REFER TO THE RATIONALE FOR CAUSALITY OF SAE FORM.

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.36 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - Japanese patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0006
Treatment: Post-treatment

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
66562	Asian	74/M	Tio 2.5	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）)	Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	-2*	36*	38*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp

Comment: WHEN THE CASE WAS ENROLLED IN THIS STUDY EIGHT MONTHS BEFORE, NO ABNORMAL FINDING WAS OBSERVED AT THE SITE OF TUMOR ON CT IMAGES. SINCE THEN, NO CLINICAL INTERVENTION, THAT MIGHT BE POSSIBLY

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.37 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort and adj for assignment error

Trial number: 1237_0020

Treatment: Placebo

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
202001	.	68/M	Placebo	Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	2*	17*	16*	Sev	Yes	Disc	No	Rcver	No	Other
Comment: BILATERAL HEADACHE, UNSTEADY GAIT															
	.		Placebo	Nervous system disorders (神経系障害)	Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	2*	17*	16*	Sev	Yes	Disc	No	Rcver	No	Other
Comment: BILATERAL HEADACHE, UNSTEADY GAIT															

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.0

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

Listing 1.37 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort and adj for assignment error

Trial number: 1237_0020
Treatment: Tio 2.5

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
201049	.	65/M	Tio 2.5	Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial tachycardia (心房頻脈)	43*	44*	2*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.0

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

Listing 1.37 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort and adj for assignment error

Trial number: 1237_0020
Treatment: Post-treatment

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
202001	.	68/M	Placebo	Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	-2*	14*	16*	Sev	Yes	Disc	No	Rcver	No	Other
Comment: BILATERAL HEADACHE, UNSTEADY GAIT															
	.		Placebo	Nervous system disorders (神経系障害)	Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	-2*	14*	16*	Sev	Yes	Disc	No	Rcver	No	Other
Comment: BILATERAL HEADACHE, UNSTEADY GAIT															

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.0

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

Listing 1.37 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort and adj for assignment error

Trial number: 1237_0020
Treatment: Post-study

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
203064	.	58/F	Post-study	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）)	Bronchial carcinoma (気管支癌)	9*	23*	15*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Reqhsp

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.0

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

Listing 1.38 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort and adj for assignment error

Trial number: 1237_0013

Treatment: T+O 2.5/5

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
13580	White	66/M	T+O 2.5/5	Surgical and medical procedures (外科および内科処置)	Cardiac pacemaker insertion (心臓ペースメーカー挿入)	6*	6*	1*	Mod	Yes	None	No	Rcver	No	Req hsp

Comment: PACEMAKERIMPLANT SOLVES PROBLEM BRADYTACHYSYNDROME

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.38 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort and adj for assignment error

Trial number: 1237_0013
Treatment: T+O 5/5

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura- tion	Inten- sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi- ficant	Serious
13230	White	71/F	T+O 5/5	Cardiac disorders (心臓障害)	Angina unstable (不安定狭心症)	9	32	23	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp

Comment: HOSPITALIZED MAY 29TH, [redacted] - MAY 31ST, [redacted].

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.38 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort and adj for assignment error

Trial number: 1237_0013
Treatment: Post-treatment

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
13237	White	71/M	Post-treatment	Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	1	37	37	Mod	Yes	Disc	No	Rcver	No	Imm thrt

Comment: FRECUENT VENTRICULAR ARRHYTMIA ON BASELINE ECG, WHICH CONTRAINDICATE THE EFFORT

@ Related to start of treatment, ↗ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.38 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort and adj for assignment error

Trial number: 1237_0013

Treatment: Post-study

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
13237	White	71/M	Post-treatment	Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	-22	15	37	Mod	Yes	Disc	No	Rcver	No	Imm thrt

Comment: FRECUENT VENTRICULAR ARRHYTMIA ON BASELINE ECG, WHICH CONTRAINDICATE THE EFFORT

@ Related to start of treatment, ↗ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.39 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort and adj for assignment error

Trial number: 1237_0014

Treatment: Olo 5

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
14208	White	57/F	T+O 5/5	Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Rash (発疹)	-104*	149ｧ	253ｧ	Sev	Yes	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp

Comment: EXANTHEM [LICHEN RUBER EXANTHEMATICUS]IS BETTER BUT NOT FULLY CURED

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.39 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort and adj for assignment error

Trial number: 1237_0014
Treatment: Tio 5

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
14202	White	63/M	Tio 5	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	71*	71*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
14208	White	57/F	T+O 5/5	Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Rash (発疹)	-32*	221ｧ	253ｧ	Sev	Yes	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Comment: EXANTHEM [LICHEN RUBER EXANTHEMATICUS]IS BETTER BUT NOT FULLY CURED															
14327	White	69/M	Tio 5	Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	6	7	1	Mild	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.39 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort and adj for assignment error

Trial number: 1237_0014
Treatment: T+O 2.5/5

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
14002	White	71/M	T+O 2.5/5	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）)	Gastric neoplasm (胃新生物)	34*	119*	86*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp/Other

Comment: THE DIAGNOSIS OF THE STOMACH TUMOR WAS RETRIEVED ON JULY 6TH.UP TO DATE THEREIS NO EXTRA INFORMATION.ON AUGUST 5TH PATIEND DIED

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.39 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort and adj for assignment error

Trial number: 1237_0014
Treatment: T+O 5/5

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
14208	White	57/F	T+O 5/5	Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Rash (発疹)	33*	285ｦ	253ｦ	Sev	Yes	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp

Comment: EXANTHEM [LICHEN RUBER EXANTHEMATICUS]IS BETTER BUT NOT FULLY CURED

@ Related to start of treatment, ｦ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.39 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort and adj for assignment error

Trial number: 1237_0014

Treatment: Washout

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
14208	White	57/F	T+O 5/5	Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Rash (発疹)	-12*	241ｧ	253ｧ	Sev	Yes	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp

Comment: EXANTHEM [LICHEN RUBER EXANTHEMATICUS]IS BETTER BUT NOT FULLY CURED

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.39 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort and adj for assignment error

Trial number: 1237_0014
Treatment: Post-treatment

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
14002	White	71/M	T+O 2.5/5	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）)	Gastric neoplasm (胃新生物)	-41*	45*	86*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp/Other
Comment: THE DIAGNOSIS OF THE STOMACH TUMOR WAS RETRIEVED ON JULY 6TH.UP TO DATE THEREIS NO EXTRA INFORMATION.ON AUGUST 5TH PATIEND DIED															
14208	White	57/F	T+O 5/5	Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Rash (発疹)	-120*	133ｦ	253ｦ	Sev	Yes	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Comment: EXANTHEM [LICHEN RUBER EXANTHEMATICUS]IS BETTER BUT NOT FULLY CURED															

@ Related to start of treatment, ｦ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.39 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort and adj for assignment error

Trial number: 1237_0014
Treatment: Post-study

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
14002	White	71/M	T+O 2.5/5	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）)	Gastric neoplasm (胃新生物)	-80*	6*	86*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp/Other
Comment: THE DIAGNOSIS OF THE STOMACH TUMOR WAS RETRIEVED ON JULY 6TH.UP TO DATE THEREIS NO EXTRA INFORMATION.ON AUGUST 5TH PATIEND DIED															
	White		Post-study	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac arrest (心停止)	6*	6	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
14208	White	57/F	T+O 5/5	Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Rash (発疹)	-141*	112ｦ	253ｦ	Sev	Yes	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Comment: EXANTHEM [LICHEN RUBER EXANTHEMATICUS]IS BETTER BUT NOT FULLY CURED															

@ Related to start of treatment, ｦ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.40 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0015
Treatment: Placebo

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
15582	White	68/M	Placebo	Nervous system disorders (神経系障害)	Epilepsy (てんかん)	80	80	1	Sev	Yes	Disc	No	Rcver	No	Other

Comment: TONOCLONAL SEIZURES

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.40 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0015
Treatment: T+O 2.5/5

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
15277	White	60/M	T+O 2.5/5	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）)	Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	32*	465*	434*	Mod	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Comment: WORK-UP NEEDED; ACCIDENTALLY FINDING DURING HOSPITAL STAY; CT WAS PERFORMED															
15869	Black/ African Amer.	58/F	T+O 2.5/5	Cardiac disorders (心臓障害)	Cardio-respiratory arrest (心肺停止)	21*	21*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Comment: PATIENT COLLAPSED AT HOME AND WAS TAKEN VIA EMS TO HOSPITAL WHERE SHE EXPIRED.															

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.40 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0015
Treatment: Post-treatment

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
15277	White	60/M	T+O 2.5/5	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）)	Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	-14*	420*	434*	Mod	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal

Comment: WORK-UP NEEDED; ACCIDENTALLY FINDING DURING HOSPITAL STAY; CT WAS PERFORMED

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.40 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0015
Treatment: Post-study

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
15277	White	60/M	T+O 2.5/5	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）)	Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	-36*	398*	434*	Mod	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal

Comment: WORK-UP NEEDED; ACCIDENTALLY FINDING DURING HOSPITAL STAY; CT WAS PERFORMED

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.41 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0022

Treatment: Olo 5ug

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
2802	Asian	75/M	Olo 5ug	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Interstitial lung disease (間質性肺疾患)	164*	499ｦ	336ｦ	Mild	Yes	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp

Comment: A VIEW SINCE A POSSIBILITY TIME CORRELATION AND COMBINED TREATMENT BEING LOW,AND INTERSTITIAL PNEUMONIA ARE ON A BASE.DUE TO STABLE SYMPTOMS AND UNLIKELIHOODOF COMPLETE PATIENT RECOVERY IN THE FUTURE,

@ Related to start of treatment, ｦ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.41 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0022
Treatment: Post-treat

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
2802	Asian	75/M	Olo 5ug	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Interstitial lung disease (間質性肺疾患)	-1*	335ｦ	336ｦ	Mild	Yes	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp

Comment: A VIEW SINCE A POSSIBILITY TIME CORRELATION AND COMBINED TREATMENT BEING LOW,AND INTERSTITIAL PNEUMONIA ARE ON A BASE.DUE TO STABLE SYMPTOMS AND UNLIKELIHOODOF COMPLETE PATIENT RECOVERY IN THE FUTURE,

@ Related to start of treatment, ｦ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

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

Listing 1.41 Adverse event episodes by trial number, treatment and patient - all patients

Treatment analysis: All periods with project codes/labels/sort

Trial number: 1237_0022

Treatment: Post-study

Patient	Race	Age/ Gender	Actual TRT at onset of AE	System organ class	Preferred term	Start day@	Stop day@	Dura-tion	Inten-sity	Drug rel.	Action taken	Therapy required	Outcome	Other signi-ficant	Serious
2802	Asian	75/M	Olo 5ug	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Interstitial lung disease (間質性肺疾患)	-43*	293ｧ	336ｧ	Mild	Yes	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp

Comment: A VIEW SINCE A POSSIBILITY TIME CORRELATION AND COMBINED TREATMENT BEING LOW,AND INTERSTITIAL PNEUMONIA ARE ON A BASE.DUE TO STABLE SYMPTOMS AND UNLIKELIHOODOF COMPLETE PATIENT RECOVERY IN THE FUTURE,

@ Related to start of treatment, ｧ = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
Episodes with a negative start day are not assigned to the analysing treatment.
MedDRA version used for reporting: 16.1

Listing 1.1.1.1.3 Related SAE and fatal event listing with MedDRAJ - trial 205.302, safety set

--
No case was found in this trial

aut1501_japan\japan302.sas 13MAR2015