

**オンブレス特定使用成績調査
(CQAB149B1402, 慢性閉塞性肺疾患) の
最終集計結果 (再審査終了)**

最新情報に基づき、薬剤を適正かつ安全にご使用いただくために、オンブレス特定使用成績調査 (CQAB149B1402, 慢性閉塞性肺疾患) の最終集計結果 (再審査終了) を、ノバルティスファーマ株式会社 医療関係者向け情報サイト (DR's Net) に掲載致しました。

<留意点>

- 2012年4月～2018年12月の間で収集された情報です
- 薬機法14条の4に定められる再審査は終了しています
- 再審査申請資料として評価された成績です

添付文書 2020年1月改訂 (第1版) ※ 抜粋

【効能又は効果】

慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎, 肺気腫) の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解

【用法及び用量】

通常, 成人には1回1カプセル (インダカテロールとして150 μ g) を1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。

※本剤の使用に際しては, 最新の添付文書をご参照ください。

ノバルティスファーマ株式会社

目 次

目 次	2
表一覧	3
図一覧	5
1 調査の要約	8
2 略号一覧	11
3 結果	12
3.1 対象患者及び施設数	12
3.2 症例構成	12
3.3 患者背景	13
3.4 本剤の投与状況及び併用薬・併用療法	16
3.4.1 調査中止症例	18
3.5 安全性	19
3.5.1 有害事象発現状況	19
3.5.2 重篤な有害事象発現状況	19
3.5.3 副作用及び重篤な副作用の発現状況	24
3.5.4 死亡症例	27
3.5.5 重点調査項目	27
3.5.6 患者要因別安全性解析	34
3.5.7 特別な背景を有する患者	35
3.6 有効性	38
3.6.1 総合評価	38
3.6.2 スパイロメトリー	38
3.6.3 CAT スコア	41
3.6.4 患者要因別有効性解析	42
3.6.5 特別な背景を有する患者	47
3.7 その他の解析	52
4 考察	52
4.1 調査結果及び結論	52
4.1.1 安全性	52
4.1.2 有効性	54
4.2 調査方法等の限界	55
4.3 結果の解釈	55
4.4 一般化可能性	55
5 結論	55
6 参考文献	56
7 本文中に含めなかった図表	57

表一覧

Table 3-1	人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象症例）	14
Table 3-2	本剤の投与状況及び併用薬・併用療法（安全性解析対象症例）	17
Table 3-3	調査中止症例数及び中止理由の内訳（安全性解析対象症例）	18
Table 3-4	有害事象及び重篤な有害事象の発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	19
Table 3-5	副作用及び重篤な副作用の発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	24
Table 3-6	CCV 有害事象の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）	27
Table 3-7	CCV 副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）	29
Table 3-8	CCV イベントのリスク因子保有数別の CCV 有害事象及び副作用の発現割合（安全性解析対象症例）	30
Table 3-9	CCV の初回発現時期別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）	30
Table 3-10	血圧, 脈拍の推移（安全性解析対象症例）	31
Table 3-11	咳嗽の有害事象の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）	33
Table 3-12	咳嗽の副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）	33
Table 3-13	咳嗽の初回発現時期別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）	34
Table 3-14	COPD 病期別の全般改善度（有効性解析対象症例）	38
Table 4-1	病期分類の患者分布	55
Table7-1	初回発現時期別の副作用発現状況（SOC,PT 別）-全体-（安全性解析対象症例）	57
Table7-2	COPD の病期別の副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）	60
Table7-3	P-gp 阻害剤併用有無別の副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）	62
Table7-4	CYP3A 阻害剤併用有無別の副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）	64
Table 7-5	死亡症例一覧表（安全性解析対象症例）	67
Table 7-6	患者背景要因別の副作用発現割合（安全性解析対象症例）	74
Table 7-7	呼吸困難の程度（グレード分類）別の副作用の発現割合（安全性解析対象症例）	77
Table 7-8	COPD に対する前治療薬剤（SABA）有無別の副作用の発現割合（安全性解析対象症例）	79
Table 7-9	既往歴（肝機能障害）有無別の副作用の発現割合（安全性解析対象症例）	81
Table 7-10	年齢層別（65 歳未満及び 65 歳以上）の副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）	84
Table 7-11	年齢層別（75 歳未満及び 75 歳以上）の副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）	87
Table 7-12	年齢層別の副作用の発現割合（安全性解析対象症例）	89

Table 7-13	高齢者（65歳以上）の体重別（50 kg未満，50 kg以上）の副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）	92
Table 7-14	合併症（腎障害）有無別の副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）	94
Table 7-15	合併症（肝機能障害）有無別の副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）	97
Table 7-16	COPD病期別のFVC推移（有効性解析対象症例）	99
Table 7-17	COPD病期別FEV _{1.0} 推移（有効性解析対象症例）	103
Table 7-18	COPD病期別%FEV _{1.0} 推移（有効性解析対象症例）	107
Table 7-19	COPD病期別FVC変化量の推移（有効性解析対象症例）	111
Table 7-20	COPD病期別FEV _{1.0} 変化量の推移（有効性解析対象症例）	115
Table 7-21	COPD病期別%FEV _{1.0} 変化量の推移（有効性解析対象症例）	119
Table 7-22	COPD病期別のCATスコアの推移（有効性解析対象症例）	123
Table 7-23	COPD病期別のCATスコア変化量の推移（有効性解析対象症例）	127
Table 7-24	患者背景要因別の有効割合（有効性解析対象症例）	131
Table 7-25	BMI別のFVC，FEV _{1.0} ，%FEV _{1.0} の推移（有効性解析対象症例）	134
Table 7-26	BMI別のFVC，FEV _{1.0} ，%FEV _{1.0} の変化量の推移（有効性解析対象症例）	140
Table 7-27	BMI別のCATスコアの推移（有効性解析対象症例）	146
Table 7-28	BMI別のCATスコア変化量の推移（有効性解析対象症例）	148
Table 7-29	既往歴（CCV疾患）有無別のFVC，FEV _{1.0} ，%FEV _{1.0} の推移（有効性解析対象症例）	150
Table 7-30	既往歴（CCV疾患）有無別のFVC，FEV _{1.0} ，%FEV _{1.0} の変化量の推移（有効性解析対象症例）	155
Table 7-31	既往歴（CCV疾患）有無別のCATスコアの推移（有効性解析対象症例）	160
Table 7-32	既往歴（CCV疾患）有無別のCATスコア変化量の推移（有効性解析対象症例）	162
Table 7-33	COPDに対する前治療薬剤（LABA）有無別のFVC，FEV _{1.0} ，%FEV _{1.0} の推移（有効性解析対象症例）	164
Table 7-34	COPDに対する前治療薬剤（LABA）有無別のFVC，FEV _{1.0} ，%FEV _{1.0} の変化量の推移（有効性解析対象症例）	169
Table 7-35	COPDに対する前治療薬剤（LABA）有無別のCATスコアの推移（有効性解析対象症例）	174
Table 7-36	COPDに対する前治療薬剤（LABA）有無別のCATスコア変化量の推移（有効性解析対象症例）	176
Table 7-37	高齢者（65歳以上）・非高齢者（65歳未満）別のFVC，FEV _{1.0} ，%FEV _{1.0} の推移（有効性解析対象症例）	178
Table 7-38	高齢者（65歳以上）・非高齢者（65歳未満）別のFVC，FEV _{1.0} ，%FEV _{1.0} の変化量の推移（有効性解析対象症例）	183

Table 7-39	高齢者（65歳以上）・非高齢者（65歳未満）別のCATスコアの推移（有効性解析対象症例）	188
Table 7-40	高齢者（65歳以上）・非高齢者（65歳未満）別のCATスコア変化量の推移（有効性解析対象症例）	190
Table 7-41	腎障害有無別のFVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の推移（有効性解析対象症例）	192
Table 7-42	腎障害有無別FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の変化量の推移（有効性解析対象症例）	197
Table 7-43	腎障害有無別のCATスコアの推移（有効性解析対象症例）	202
Table 7-44	腎障害有無別CATスコア変化量の推移（有効性解析対象症例）	204
Table 7-45	肝機能障害有無別FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の推移（有効性解析対象症例）	206
Table 7-46	肝機能障害有無別FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の変化量の推移（有効性解析対象症例）	211
Table 7-47	肝機能障害有無別CATスコアの推移（有効性解析対象症例）	216
Table 7-48	肝機能障害有無別CATスコア変化量の推移（有効性解析対象症例） ..	218

図一覧

Figure 3-1	症例構成	13
Figure 3-2	収縮期血圧及び拡張期血圧の推移（安全性解析対象症例）	32
Figure 7-1	COPD病期別（全体）のFVC推移（有効性解析対象症例）	101
Figure 7-2	COPD病期別（I期, II期, III期, IV期）のFVC推移（有効性解析対象症例）	102
Figure 7-3	COPD病期別（全体）のFEV _{1.0} 推移（有効性解析対象症例）	105
Figure 7-4	COPD病期別（I期, II期, III期, IV期）のFEV _{1.0} 推移（有効性解析対象症例）	106
Figure 7-5	COPD病期別（全体）の%FEV _{1.0} 推移（有効性解析対象症例）	109
Figure 7-6	COPD病期別（I期, II期, III期, IV期）の%FEV _{1.0} 推移（有効性解析対象症例）	110
Figure 7-7	COPD病期別（全体）のFVC変化量の推移（有効性解析対象症例） ..	113
Figure 7-8	COPD病期別（I期, II期, III期, IV期）のFVC変化量の推移（有効性解析対象症例）	114
Figure 7-9	COPD病期別（全体）のFEV _{1.0} 変化量の推移（有効性解析対象症例）	117
Figure 7-10	COPD病期別（I期, II期, III期, IV期）のFEV _{1.0} 変化量の推移（有効性解析対象症例）	118
Figure 7-11	COPD病期別（全体）の%FEV _{1.0} 変化量の推移（有効性解析対象症例）	121
Figure 7-12	COPD病期別（I期, II期, III期, IV期）の%FEV _{1.0} 変化量の推移（有効性解析対象症例）	122
Figure 7-13	COPD病期別（全体）のCATスコアの推移（有効性解析対象症例） ..	125

Figure 7-14	COPD 病期別 (I 期, II 期, III 期, IV 期) の CAT スコアの推移 (有効性解析対象症例)	126
Figure 7-15	COPD 病期別 (全体) の CAT スコア変化量の推移 (有効性解析対象症例)	129
Figure 7-16	COPD 病期別 (I 期, II 期, III 期, IV 期) の CAT スコア変化量の推移 (有効性解析対象症例)	130
Figure 7-17	BMI 別の FVC の推移 (有効性解析対象症例)	137
Figure 7-18	BMI 別の FEV _{1.0} の推移 (有効性解析対象症例)	138
Figure 7-19	BMI 別の %FEV _{1.0} の推移 (有効性解析対象症例)	139
Figure 7-20	BMI 別の FVC 変化量の推移 (有効性解析対象症例)	143
Figure 7-21	BMI 別の FEV _{1.0} 変化量の推移 (有効性解析対象症例)	144
Figure 7-22	BMI 別の %FEV _{1.0} の変化量の推移 (有効性解析対象症例)	145
Figure 7-23	BMI 別の CAT スコアの推移 (有効性解析対象症例)	147
Figure 7-24	BMI 別の CAT スコア変化量の推移 (有効性解析対象症例)	149
Figure 7-25	既往歴 (CCV 疾患) 有無別の FVC の推移 (有効性解析対象症例)	152
Figure 7-26	既往歴 (CCV 疾患) 有無別の FEV _{1.0} の推移 (有効性解析対象症例)	153
Figure 7-27	既往歴 (CCV 疾患) 有無別の %FEV _{1.0} の推移 (有効性解析対象症例)	154
Figure 7-28	既往歴 (CCV 疾患) 有無別の FVC の変化量の推移 (有効性解析対象症例)	157
Figure 7-29	既往歴 (CCV 疾患) 有無別の FEV _{1.0} の変化量の推移 (有効性解析対象症例)	158
Figure 7-30	既往歴 (CCV 疾患) 有無別の %FEV _{1.0} の変化量の推移 (有効性解析対象症例)	159
Figure 7-31	既往歴 (CCV 疾患) 有無別の CAT スコアの推移 (有効性解析対象症例)	161
Figure 7-32	既往歴 (CCV 疾患) 有無別の CAT スコア変化量の推移 (有効性解析対象症例)	163
Figure 7-33	COPD に対する前治療薬剤 (LABA) 有無別の FVC の推移 (有効性解析対象症例)	166
Figure 7-34	COPD に対する前治療薬剤 (LABA) 有無別の FEV _{1.0} の推移 (有効性解析対象症例)	167
Figure 7-35	COPD に対する前治療薬剤 (LABA) 有無別の %FEV _{1.0} の推移 (有効性解析対象症例)	168
Figure 7-36	COPD に対する前治療薬剤 (LABA) 有無別の FVC の変化量の推移 (有効性解析対象症例)	171
Figure 7-37	COPD に対する前治療薬剤 (LABA) 有無別の FEV _{1.0} の変化量の推移 (有効性解析対象症例)	172
Figure 7-38	COPD に対する前治療薬剤 (LABA) 有無別の %FEV _{1.0} の変化量の推移 (有効性解析対象症例)	173
Figure 7-39	COPD に対する前治療薬剤 (LABA) 有無別の CAT スコアの推移 (有効性解析対象症例)	175

Figure 7-40	COPD に対する前治療薬剤 (LABA) 有無別の CAT スコア変化量の推移 (有効性解析対象症例)	177
Figure 7-41	高齢者 (65 歳以上) ・非高齢者 (65 歳未満) 別の FVC の推移 (有効性解析対象症例)	180
Figure 7-42	高齢者 (65 歳以上) ・非高齢者 (65 歳未満) 別の FEV _{1.0} の推移 (有効性解析対象症例)	181
Figure 7-43	高齢者 (65 歳以上) ・非高齢者 (65 歳未満) 別の %FEV _{1.0} の推移 (有効性解析対象症例)	182
Figure 7-44	高齢者 (65 歳以上) ・非高齢者 (65 歳未満) 別の FVC の変化量の推移 (有効性解析対象症例)	185
Figure 7-45	高齢者 (65 歳以上) ・非高齢者 (65 歳未満) 別の FEV _{1.0} の変化量の推移 (有効性解析対象症例)	186
Figure 7-46	高齢者 (65 歳以上) ・非高齢者 (65 歳未満) 別の %FEV _{1.0} の変化量の推移 (有効性解析対象症例)	187
Figure 7-47	高齢者 (65 歳以上) ・非高齢者 (65 歳未満) 別の CAT スコアの推移 (有効性解析対象症例)	189
Figure 7-48	高齢者 (65 歳以上) ・非高齢者 (65 歳未満) 別の CAT スコア変化量の推移 (有効性解析対象症例)	191
Figure 7-49	腎障害有無別 FVC の推移 (有効性解析対象症例)	194
Figure 7-50	腎障害有無別 FEV _{1.0} の推移 (有効性解析対象症例)	195
Figure 7-51	腎障害有無別 %FEV _{1.0} の推移 (有効性解析対象症例)	196
Figure 7-52	腎障害有無別 FVC の変化量の推移 (有効性解析対象症例)	199
Figure 7-53	腎障害有無別 FEV _{1.0} の変化量の推移 (有効性解析対象症例)	200
Figure 7-54	腎障害有無別 %FEV _{1.0} の変化量の推移 (有効性解析対象症例)	201
Figure 7-55	腎障害有無別の CAT スコアの推移 (有効性解析対象症例)	203
Figure 7-56	腎障害有無別 CAT スコア変化量の推移 (有効性解析対象症例)	205
Figure 7-57	肝機能障害有無別 FVC の推移 (有効性解析対象症例)	208
Figure 7-58	肝機能障害有無別 FEV _{1.0} の推移 (有効性解析対象症例)	209
Figure 7-59	肝機能障害有無別 %FEV _{1.0} の推移 (有効性解析対象症例)	210
Figure 7-60	肝機能障害有無別 FVC の変化量の推移 (有効性解析対象症例)	213
Figure 7-61	肝機能障害有無別 FEV _{1.0} の変化量の推移 (有効性解析対象症例)	214
Figure 7-62	肝機能障害有無別 %FEV _{1.0} の変化量の推移 (有効性解析対象症例)	215
Figure 7-63	肝機能障害有無別 CAT スコアの推移 (有効性解析対象症例)	217
Figure 7-64	肝機能障害有無別 CAT スコア変化量の推移 (有効性解析対象症例) ...	219

1 調査の要約

調査の標題	オンブレス吸入用カプセル 150 µg 特定使用成績調査（慢性閉塞性肺疾患）
キーワード	日本, インダカテロールマレイン酸塩, 慢性閉塞性肺疾患, 非介入試験, 製造販売後調査
根拠及び背景	オンブレス吸入用カプセル 150 µg（以下、本剤）は、インダカテロールマレイン酸塩を有効成分とする新規長時間作用性吸入 β ₂ 刺激薬である。本剤の承認審査の過程では、動悸、振戦、筋痙縮等の β ₂ 刺激薬のクラスエフェクトと考えられる有害事象、吸入後の咳嗽の発現については、留意が必要であり、製造販売後調査において、使用実態下での安全性をさらに検討する必要があるとされた。また、重篤な心血管系・脳血管系（以下、CCV）有害事象については、本剤投与により発現リスクが高まる可能性は低いと考えられたが、事象の発現と患者背景等との関連を詳細に検討できるようさらに情報を集積する必要があるとされた。これらを踏まえ、CCV の有害事象の発現の有無及び咳嗽の発現状況を重点調査項目とし、本剤の使用実態下での長期使用時の安全性及び有効性の検討と確認を目的とした観察期間を 52 週（1 年）とする製造販売後調査を計画し、実施した。
調査の課題及び目的	慢性閉塞性肺疾患患者に本剤を使用実態下で長期投与したときの安全性及び有効性を検討する。
調査デザイン	比較対照群を設定しない単群の多施設共同の観察研究（特定使用成績調査）として実施した。各症例の観察期間は本剤投与開始から 52 週とした。
調査の要件	該当なし。
対象患者	慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）と診断され、気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解のため、本剤を初めて使用した患者とした。
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、慢性閉塞性肺疾患に対する治療状況、その他の併用薬剤、慢性閉塞性肺疾患に対する併用療法、臨床経過、総合評価、中止・脱落、有害事象、臨床検査
結果	<p>【調査の概要】</p> <p>2012 年 4 月 1 日より本調査を開始し、調査期間終了（2018 年 12 月 18 日）までに 398 施設より 1,846 例が登録され、登録症例のうち 1,764 例の調査票データが固定された。</p> <p>安全性解析対象症例は 1,726 例、有効性解析対象症例は安全性解析対象症例と同数の 1,726 例であった。</p> <p>安全性解析対象症例 1,726 例中、男性が 84.76%（1,463/1,726 例）、女性が 15.24%（263/1,726 例）であり、男性が多くを占めていた。本剤投与開始時の年齢（平均値 ± 標準偏差）は 72.5 ± 9.37 歳、中央値は 73.0 歳であった。65 歳以上の高齢者の割合は 82.16%（1,418/1,726 例）であった。そのうち、過半数（758 例）の症例が 75 歳以上であった。</p> <p>安全性解析対象症例 1,726 例の本剤の投与期間（休業除く）は、平均値 ± 標準偏差が 261.4 ± 137.58 日、52 週以上が 58.63%（1,012/1,726 例）であり、過半数の症例で本調査の観察期間である 52 週以上継続投与して</p>

いた。用法・用量は、すべての症例で添付文書に規定した 1 日 1 回 1 カプセル（インダカテロールとして 150 μ g）の吸入であった。

【安全性】

安全性解析対象症例 1,726 例中、74 例に副作用を認め、発現割合は 4.29%（74/1,726 例）であった。重篤な副作用は、慢性閉塞性肺疾患の 1 例 1 件で、転帰は軽快であった。

安全性解析対象症例 1,726 例中、重点調査項目である CCV の副作用の発現割合は 0.93%（16/1,726 例）であった。副作用の発現割合は、上室性期外収縮 0.23%（4/1,726 例）、動悸及び心室性期外収縮各 0.17%（3/1,726 例）、心電図 QT 延長 0.12%（2/1,726 例）、心房細動、第一度房室ブロック、左脚ブロック、心電図異常、及び心拍数増加各 0.06%（1/1,726 例）であった。重篤な CCV の副作用は認められなかった。

安全性解析対象症例 1,726 例中、重点調査項目である「咳嗽」の副作用の発現割合は 1.68%（29/1,726 例）であった。本剤投与後 5 分以内に認められた咳嗽は 16 例であり、本剤投与後 5 分より後に認められた咳嗽は 4 例であった。咳嗽の発現時期が不明の症例は 9 例であった。発現時期の情報が得られた症例では、半数以上が本剤投与後 5 分以内に発現していた。重篤な咳嗽の副作用は認められなかった。

特別な背景を有する患者（高齢者、肝機能障害及び腎機能障害）の副作用発現状況については、特記すべき事項は認められなかった。また、小児及び妊産婦への使用例は収集されなかった。

【有効性】

有効性解析対象症例 1,726 例の医師の総合評価（全般改善度）の有効割合は 69.70%（1,203/1,726 例）であった。COPD 病期別の結果では、有効割合は気流閉塞の程度が高くなるほど低下する傾向がみられたが、IV 期でも約 60%であった。

FEV_{1.0} [平均値（95%信頼区間）] は、全体では本剤投与開始時は 1.531 L（1.480～1.582 L）であったが、本剤投与 4 週後で 1.665 L（1.597～1.733 L）と改善がみられ、本剤投与 12 週後で 1.699 L（1.631～1.766 L）であり、本剤投与 52 週後は 1.596 L（1.520～1.672 L）でベースラインを超える数値を維持した。

FEV_{1.0} の変化量の推移 [平均値（95%信頼区間）] は、全体では、本剤投与 4 週後で 0.119 L（0.091～0.146 L）（ $p < 0.0001$ ）改善し、本剤投与 12 週後で 0.147 L（0.120～0.175 L）（ $p < 0.0001$ ）であり、本剤投与 26 週後で 0.117 L（0.082～0.151 L）（ $p < 0.0001$ ）及び本剤投与 52 週後で 0.127 L（0.094～0.160 L）（ $p < 0.0001$ ）といずれの時期の変化量も統計的に有意な改善が認められた。また、最終評価時点の変化量も 0.123 L（0.101～0.146 L）（ $p < 0.0001$ ）であり、変化量に統計的に有意な改善が認められた。

CAT スコアの変化量の推移 [平均値（95%信頼区間）] は、全体では、本剤投与 4 週後で -4.0 点（-4.4～-3.5 点）（ $p < 0.0001$ ）、本剤投与 12 週後は -4.7 点（-5.2～-4.2 点）（ $p < 0.0001$ ）、本剤投与 26 週後は -5.1 点（-5.7～-4.5 点）（ $p < 0.0001$ ）、本剤投与 52 週後は -5.8 点（-6.4～-5.1 点）（ $p < 0.0001$ ）と、本剤投与後早期の本剤投与 4 週後から統計的に有意な改善傾向がみられ、その傾向は本剤投与 52 週後まで続いた。

考察	COPD 患者に対する本剤の安全性及び有効性に関して、本調査で得られた結果から、本剤の使用実態下において安全性に新たな懸念は認められなかった。また、本剤の有効性は、使用実態下においても認められたと考える。
製造販売承認取得者	ノバルティスファーマ株式会社

2 略号一覧

略号	略していない語 (英)	略していない語 (日)
BMI	body mass index	体格指数
CAT	COPD Assessment Test	COPD アセスメントテスト
CCV	Cardio-and Cerebrovascular	心血管系・脳血管系
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	コクラン・マンテル・ヘンツェル
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CSI	corticosteroid injection	ステロイド剤 (注射)
CYP3A	cytochrome P4503A	チトクローム P4503A
FEV _{1.0}	forced expiratory volume _{1.0}	1 秒量
FVC	forced vital capacity	努力肺活量
%FEV _{1.0}	%forced expiratory volume _{1.0}	対標準 1 秒量
ICS	inhaled corticosteroid	吸入ステロイド
LABA	long acting β_2 agonist	長時間作用性 β_2 刺激薬
LABA/ICS	long acting β_2 agonist/inhaled corticosteroid	長時間作用性 β_2 刺激薬/ 吸入性ステロイド薬配合剤
LAMA	long acting muscarinic antagonist	長時間作用性抗コリン薬
LLT	lowest level term	下層語
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MCID	Minimal clinically important difference	臨床的に意味のある最小の差
OCS	oral cortico steroid	経口ステロイド剤
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PT	preferred term	基本語
SABA	short acting β_2 agonist	短時間作用性 β_2 刺激薬
SAMA	short acting muscarinic antagonist	短時間作用性抗コリン薬
SOC	system organ class	器官別大分類

3 結果

調査期間開始（2012年4月1日）より調査期間終了日（2018年12月18日）までに得られたデータに基づき、調査結果を詳述した。

3.1 対象患者及び施設数

本調査では、398施設より1,846例が登録され、登録症例のうち1,764例の調査票データが固定された（Figure 3-1）。

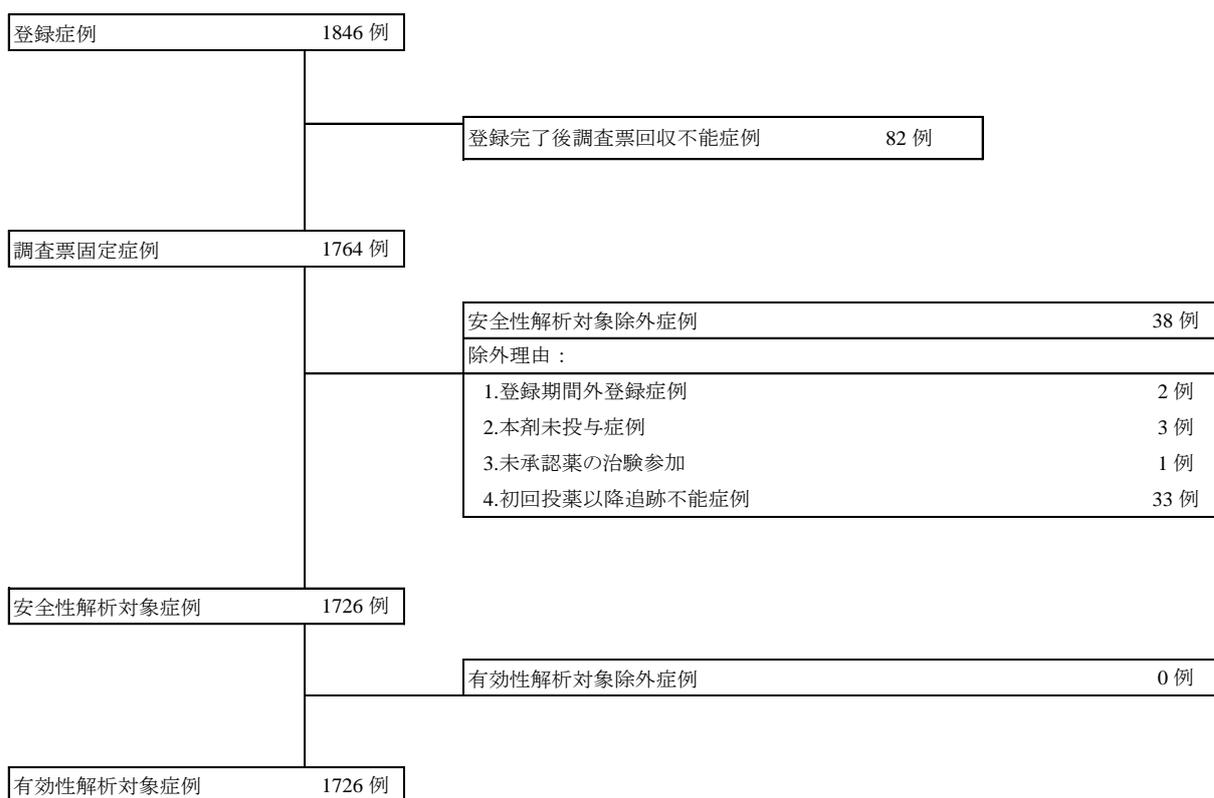
3.2 症例構成

症例構成を Figure 3-1 に示す。

登録症例1,846例から調査票回収不能症例82例を除いた1,764例が調査票固定症例であった。そのうち、以下の38例を除外した1,726例を安全性解析対象症例とした。なお、複数の除外理由に該当する症例は、それぞれの除外理由で重複カウントした。

- 実施計画書で定めていた本剤投与開始後14日以内に登録されていなかったことが登録確定後に判明した登録期間外登録症例：2例
- 調査票回収後に本剤が服薬されていないことが確認された本剤未投与症例：3例
- 未承認薬の治験に参加し、治験薬が投与された症例：1例
- 本剤投与開始日以降来院がない等、初回投与以降追跡不可能であった症例：33例

安全性解析対象症例1,726例のうち、有効性解析対象の除外条件に該当する症例はなかったため、有効性解析対象症例は安全性解析対象症例と同数の1,726例であった。

Figure 3-1 症例構成

※ 安全性解析対象除外症例及び有効性解析対象除外症例について、複数の除外理由を有する症例はそれぞれの除外理由でカウントした

3.3 患者背景

安全性解析対象症例の人口統計学的特性及び疾患特性を [Table 3-1](#) に示す。

安全性解析対象症例 1,726 例中、男性が 84.76% (1,463/1,726 例)、女性が 15.24% (263/1,726 例) であり、男性が多くを占めていた。本剤投与開始時の年齢 (平均値 ± 標準偏差) は 72.5 ± 9.37 歳、中央値は 73.0 歳であった。65 歳以上の高齢者の割合は 82.16% (1,418/1,726 例) であり、75 歳以上の高齢者の割合は 43.92% (758/1,726 例) であった。65 歳以上の高齢者のうち、過半数 (758/1,418 例) の症例が 75 歳以上であった。

初回投与時の体重 (平均値 ± 標準偏差) は 57.81 ± 10.932 kg であり、50 kg 以上 75 kg 未満の症例が 59.91% (1,034/1,726 例) を占め、50 kg 未満の症例は 20.57% (355/1,726 例) であった。喫煙習慣は、「喫煙歴あり (現在も喫煙中)」が 20.51% (354/1,726 例)、「喫煙歴あり (現在は喫煙なし)」が 61.53% (1,062/1,726 例)、「喫煙歴なし」が 10.31% (178/1,726 例) であり、喫煙歴ありの症例が多くを占めていた。受診区分「入院・外来」は、外来の症例が 96.29% (1,662/1,726 例) と多かった。COPD の罹患期間 (平均値 ± 標準偏差) は 3.650 ± 3.9365 年、中央値は 2.330 年であった。COPD の病型は、気腫型 74.16% (1,280/1,726 例) の症例が多くを占めていた。COPD の病期は、I 期が 23.81% (411/1,726 例)、II 期が 42.93% (741/1,726 例)、III 期が 20.45% (353/1,726 例)、IV 期が 5.56% (96/1,726 例) であり、中等度の気流閉塞である II 期が最

も多かった。気管支喘息を合併する症例は、15.47%（267/1,726例）、CCV疾患を合併する症例は14.77%（255/1,726例）、腎機能障害を合併する症例は2.09%（36/1,726例）、肝機能障害を合併する症例は3.48%（60/1,726例）であった。

なお、有効性解析対象除外症例はならず、有効性解析対象症例の人口統計学的特性と疾患特性は安全性解析対象症例と同じであった。

Table 3-1 人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象症例）

項目	カテゴリ	症例数	(%)	
安全性解析対象症例		1726	--	
性別	男	1463	(84.76)	
	女	263	(15.24)	
	妊娠（分母は女性）	なし	263	(100.00)
		あり	0	(0.00)
年齢[歳]	カテゴリ（I）	15歳未満	0	(0.00)
		15歳以上 65歳未満	308	(17.84)
		65歳以上	1418	(82.16)
	カテゴリ（II）	18歳未満（EU/小児）	0	(0.00)
		18歳以上	1726	(100.00)
	カテゴリ（III）	45歳未満	18	(1.04)
		45歳以上 55歳未満	48	(2.78)
		55歳以上 65歳未満	242	(14.02)
		65歳以上 75歳未満	660	(38.24)
		75歳以上 85歳未満	624	(36.15)
		85歳以上	134	(7.76)
	要約統計量	症例数	1726	
		平均 ± 標準偏差	72.5±9.37	
中央値[最小値～最大値]		73.0[28～95]		
体重[kg]	カテゴリ	50 kg 未満	355	(20.57)
		50 kg 以上 75 kg 未満	1034	(59.91)
		75 kg 以上	95	(5.50)
		不明・未記載	242	(14.02)
	要約統計量	症例数	1484	
		平均 ± 標準偏差	57.81±10.932	
		中央値[最小値～最大値]	58.00[29.4～97.0]	
BMI[kg/m ²]	カテゴリ	18.5 kg/m ² 未満	248	(14.37)
		18.5 kg/m ² 以上 25.0 kg/m ² 未満	915	(53.01)
		25.0 kg/m ² 以上	287	(16.63)
		不明・未記載	276	(15.99)
	要約統計量	症例数	1450	
		平均値 ± 標準偏差	21.96±3.559	

項目	カテゴリ	症例数 (%)	
安全性解析対象症例		1726 --	
	中央値[最小～最大]	21.88[13.2～34.9]	
喫煙習慣	喫煙歴なし	178 (10.31)	
	喫煙歴あり (現在も喫煙中)	354 (20.51)	
	喫煙歴あり (現在は喫煙無)	1062 (61.53)	
	不明・未記載	132 (7.65)	
受診区分	入院	64 (3.71)	
	外来	1662 (96.29)	
COPD の罹患期間[年]	カテゴリ	1年未満	317 (18.37)
		1年以上 3年未満	183 (10.60)
		3年以上	390 (22.60)
		不明・未記載	836 (48.44)
	要約統計量	症例数	890
		平均値 ± 標準偏差	3.650±3.9365
		中央値[最小～最大]	2.330[0.00～14.67]
COPD の病型	気腫型	1280 (74.16)	
	非気腫型	295 (17.09)	
	判定不能	151 (8.75)	
COPD の病期	I 期	411 (23.81)	
	II 期	741 (42.93)	
	III 期	353 (20.45)	
	IV 期	96 (5.56)	
	判定不能	125 (7.24)	
呼吸困難の程度 (グレード分類)	0	149 (8.63)	
	1	586 (33.95)	
	2	359 (20.80)	
	3	169 (9.79)	
	4	51 (2.95)	
	不明・未記載	412 (23.87)	
合併症	なし	602 (34.88)	
		あり	1124 (65.12)
	気管支喘息	なし	1459 (84.53)
		あり	267 (15.47)
	CCV 疾患	なし	1471 (85.23)
		あり	255 (14.77)
	腎障害	なし	1690 (97.91)
		あり	36 (2.09)
	肝障害	なし	1666 (96.52)
		あり	60 (3.48)
	その他	なし	717 (41.54)
		あり	1009 (58.46)

項目	カテゴリ	症例数	(%)	
安全性解析対象症例		1726	--	
既往歴	なし	1123	(65.06)	
	あり	484	(28.04)	
	不明	119	(6.89)	
	CCV 疾患	なし	1525	(88.35)
		あり	82	(4.75)
		不明	119	(6.89)
	腎障害	なし	1605	(92.99)
		あり	2	(0.12)
		不明	119	(6.89)
	肝障害	なし	1601	(92.76)
		あり	6	(0.35)
		不明	119	(6.89)
	その他	なし	1191	(69.00)
		あり	416	(24.10)
		不明	119	(6.89)
COPD に対する前治療薬剤	なし	688	(39.86)	
	あり	1038	(60.14)	
	SAMA	なし	1721	(99.71)
		あり	5	(0.29)
	LAMA	なし	1053	(61.01)
		あり	673	(38.99)
	SABA	なし	1661	(96.23)
		あり	65	(3.77)
	LABA	なし	1555	(90.09)
		あり	171	(9.91)
	ICS	なし	1639	(94.96)
		あり	87	(5.04)
	OCS・CSI	なし	1689	(97.86)
		あり	37	(2.14)
	LABA/ICS	なし	1590	(92.12)
		あり	136	(7.88)
	LABA/LAMA	なし	1725	(99.94)
		あり	1	(0.06)
	その他	なし	1263	(73.17)
		あり	463	(26.83)

3.4 本剤の投与状況及び併用薬・併用療法

安全性解析対象症例の本剤の投与状況及び併用薬・併用療法を [Table 3-2](#) に示す。

安全性解析対象症例 1,726 例の本剤の用法・用量はすべての症例で添付文書の用法及び用量である 1 日 1 回 1 カプセル（インダカテロールとして 150 μg ）の吸入であった。本剤の投与期間（休薬除く）は、平均値 \pm 標準偏差が 261.4 \pm 137.58 日、52 週以上が 58.63%（1,012/1,726 例）であり、過半数の症例で本調査の観察期間である 52 週以上継続投与していた。

P-gp 阻害剤及び CYP3A 阻害剤の併用ありは、それぞれ 6.60%（114/1,726 例）及び 7.59%（131/1,726 例）であった。COPD に対する併用薬剤あり及び併用療法ありは、それぞれ 57.18%（987/1,726 例）及び 5.10%（88/1,726 例）であった。また、COPD 治療薬剤の併用状況は、LAMA との併用 36.96%（638/1,726 例）が多かった。

【添付文書の用法及び用量】

通常、成人には 1 回 1 カプセル（インダカテロールとして 150 μg ）を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。

Table 3-2 本剤の投与状況及び併用薬・併用療法（安全性解析対象症例）

項目	カテゴリ	症例数	(%)
安全性解析対象症例		1726	--
本剤総投与期間 (休薬含む) *1	カテゴリ (週)	4 週未満	103 (5.97)
		4 週以上 12 週未満	230 (13.33)
		12 週以上 26 週未満	211 (12.22)
		26 週以上 52 週未満	168 (9.73)
		52 週以上	1014 (58.75)
	要約統計量 (日)	症例数 平均値 \pm 標準偏差 中央値[最小~最大]	1726 261.5 \pm 137.57 365.0[1~365]
本剤総投与期間 (休薬除く) *2	カテゴリ (週)	4 週未満	104 (6.03)
		4 週以上 12 週未満	229 (13.27)
		12 週以上 26 週未満	211 (12.22)
		26 週以上 52 週未満	170 (9.85)
		52 週以上	1012 (58.63)
	要約統計量 (日)	症例数 平均値 \pm 標準偏差 中央値[最小~最大]	1726 261.4 \pm 137.58 365.0[1~365]
本剤 1 日平均投与量	150 μg 未満	0	(0.00)
	150 μg	1726	(100.00)
	150 μg 以上	0	(0.00)
併用薬剤	なし	376	(21.78)
	あり	1350	(78.22)
P-gp 阻害剤併用	なし	1612	(93.40)
	あり	114	(6.60)
CYP3A 阻害剤*3併用	なし	1595	(92.41)
	あり	131	(7.59)

項目	カテゴリ	症例数	(%)	
COPD に対する併用薬剤	なし	739	(42.82)	
	あり	987	(57.18)	
	SAMA	なし	1722	(99.77)
		あり	4	(0.23)
	LAMA	なし	1088	(63.04)
		あり	638	(36.96)
	SABA	なし	1661	(96.23)
		あり	65	(3.77)
	LABA	なし	1673	(96.93)
		あり	53	(3.07)
	ICS	なし	1623	(94.03)
		あり	103	(5.97)
	OCS・CSI	なし	1680	(97.33)
		あり	46	(2.67)
	LABA/ICS	なし	1670	(96.76)
		あり	56	(3.24)
	LABA/LAMA	なし	1725	(99.94)
		あり	1	(0.06)
その他	なし	1227	(71.09)	
	あり	499	(28.91)	
COPD に対する併用療法	なし	1638	(94.90)	
	あり	88	(5.10)	

*1 本剤総投与期間（休薬含む）=本剤最終投与日-本剤投与開始日+1

*2 本剤総投与期間（休薬除く）=本剤最終投与日-本剤投与開始日+1-休薬期間

*3CYP3A 阻害剤は、CYP3A4 系薬剤及び CYP3A5 系薬剤両方とも含む

3.4.1 調査中止症例

安全性解析対象症例の調査中止症例数及びその理由の内訳を [Table 3-3](#) に示す。

安全性解析対象症例 1,726 例の 39.40%（680/1,726 例）が調査を中止し、その内訳は「途中より来院せず」が 11.70%（202/1,726 例），「患者・家族の希望」が 9.21%（159/1,726 例），及び「治療効果が不十分」が 6.14%（106/1,726 例）等であった。

Table 3-3 調査中止症例数及び中止理由の内訳（安全性解析対象症例）

	症例数	(%)
安全性解析対象症例数	1726	--
中止症例数	680	(39.40)
中止理由		
途中より来院せず	202	(11.70)
患者・家族の希望	159	(9.21)
治療効果が不十分	106	(6.14)

	症例数	(%)
安全性解析対象症例数	1726	--
転院	100	(5.79)
有害事象の発現	87	(5.04)
治療効果が十分	64	(3.71)
投薬開始日以降一度も来院せず	3	(0.17)

安全性解析対象例数を分母とした

同一症例で、複数中止理由に該当する場合、中止理由別に集計した

3.5 安全性

3.5.1 有害事象発現状況

安全性解析対象症例の有害事象発現状況を [Table 3-4](#) に示す。

安全性解析対象症例 1,726 例中、207 例に有害事象を認め、発現割合は 11.99% (207/1,726 例) であった。

発現割合が 1.00% 以上であった有害事象は、咳嗽 1.68% (29/1,726 例)、肺炎 1.22% (21/1,726 例)、及び慢性閉塞性肺疾患 1.04% (18/1,726 例) であった。

3.5.2 重篤な有害事象発現状況

安全性解析対象症例の重篤な有害事象発現状況を [Table 3-4](#) に示す。

安全性解析対象症例 1,726 例中、73 例に重篤な有害事象を認め、発現割合は 4.23% (73/1,726 例) であった。

発現割合が 1.00% 以上であった重篤な有害事象は肺炎のみであり、その発現割合は 1.04% (18/1,726 例) であった。

Table 3-4 有害事象及び重篤な有害事象の発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=1726			
	有害事象 発現症例数(%)		重篤な有害事象 発現症例数(%)	
合計	207	(11.99)	73	(4.23)
感染症および寄生虫症	37	(2.14)	22	(1.27)
肺炎	21	(1.22)	18	(1.04)
気管支炎	6	(0.35)	-	
上咽頭炎	3	(0.17)	-	
細気管支炎	1	(0.06)	-	
膀胱炎	1	(0.06)	-	
爪の皮膚糸状菌症	1	(0.06)	-	
インフルエンザ	1	(0.06)	-	
咽頭炎	1	(0.06)	-	

SOC PT	安全性解析対象症例 N=1726			
	有害事象 発現症例数(%)		重篤な有害事象 発現症例数(%)	
肺結核	1	(0.06)	1	(0.06)
腎盂腎炎	1	(0.06)	1	(0.06)
敗血症	1	(0.06)	1	(0.06)
細菌性肺炎	1	(0.06)	1	(0.06)
肺感染	1	(0.06)	1	(0.06)
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)	14	(0.81)	11	(0.64)
肺の悪性新生物	5	(0.29)	3	(0.17)
結腸癌	1	(0.06)	1	(0.06)
肝転移	1	(0.06)	-	
骨髄異形成症候群	1	(0.06)	1	(0.06)
食道癌	1	(0.06)	1	(0.06)
扁平上皮癌	1	(0.06)	1	(0.06)
悪性新生物進行	1	(0.06)	1	(0.06)
新生物進行	1	(0.06)	1	(0.06)
非小細胞肺癌	1	(0.06)	1	(0.06)
甲状腺癌	1	(0.06)	1	(0.06)
肝細胞癌	1	(0.06)	1	(0.06)
血液およびリンパ系障害	1	(0.06)	1	(0.06)
播種性血管内凝固	1	(0.06)	1	(0.06)
免疫系障害	2	(0.12)	-	
季節性アレルギー	2	(0.12)	-	
内分泌障害	2	(0.12)	-	
甲状腺機能低下症	1	(0.06)	-	
ステロイド離脱症候群	1	(0.06)	-	
代謝および栄養障害	4	(0.23)	3	(0.17)
脱水	1	(0.06)	1	(0.06)
高尿酸血症	1	(0.06)	-	
マラスムス	1	(0.06)	1	(0.06)
食欲減退	1	(0.06)	1	(0.06)
過小食	1	(0.06)	1	(0.06)
精神障害	5	(0.29)	-	
うつ病	2	(0.12)	-	
不眠症	2	(0.12)	-	
身体症状症	1	(0.06)	-	
神経系障害	10	(0.58)	6	(0.35)
脳出血	2	(0.12)	2	(0.12)
感覚鈍麻	2	(0.12)	-	
小脳梗塞	1	(0.06)	1	(0.06)
脳梗塞	1	(0.06)	1	(0.06)
浮動性めまい	1	(0.06)	1	(0.06)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=1726			
	有害事象 発現症例数(%)		重篤な有害事象 発現症例数(%)	
味覚異常	1	(0.06)	-	
一過性脳虚血発作	1	(0.06)	-	
視床梗塞	1	(0.06)	1	(0.06)
眼障害	1	(0.06)	-	
アレルギー性結膜炎	1	(0.06)	-	
心臓障害	35	(2.03)	9	(0.52)
上室性期外収縮	9	(0.52)	-	
心室性期外収縮	7	(0.41)	-	
心不全	4	(0.23)	3	(0.17)
心房細動	3	(0.17)	-	
動悸	3	(0.17)	-	
急性心不全	2	(0.12)	2	(0.12)
心筋梗塞	2	(0.12)	2	(0.12)
左室肥大	2	(0.12)	-	
急性心筋梗塞	1	(0.06)	1	(0.06)
大動脈弁狭窄	1	(0.06)	1	(0.06)
第一度房室ブロック	1	(0.06)	-	
左脚ブロック	1	(0.06)	-	
心肺停止	1	(0.06)	1	(0.06)
洞性不整脈	1	(0.06)	-	
頻脈	1	(0.06)	-	
心室性不整脈	1	(0.06)	-	
血管障害	7	(0.41)	3	(0.17)
高血圧	3	(0.17)	-	
大動脈解離	2	(0.12)	2	(0.12)
大動脈瘤	1	(0.06)	1	(0.06)
低血圧	1	(0.06)	-	
呼吸器，胸郭および縦隔障害	79	(4.58)	24	(1.39)
咳嗽	29	(1.68)	-	
慢性閉塞性肺疾患	18	(1.04)	10	(0.58)
呼吸困難	5	(0.29)	1	(0.06)
喘息	3	(0.17)	-	
口腔咽頭不快感	3	(0.17)	-	
口腔咽頭痛	3	(0.17)	-	
急性呼吸窮迫症候群	2	(0.12)	2	(0.12)
慢性気管支炎	2	(0.12)	-	
胸水	2	(0.12)	1	(0.06)
誤嚥性肺炎	2	(0.12)	1	(0.06)
自然気胸	2	(0.12)	2	(0.12)
呼吸不全	2	(0.12)	2	(0.12)

SOC	PT	安全性解析対象症例 N=1726			
		有害事象 発現症例数(%)		重篤な有害事象 発現症例数(%)	
	誤嚥	1	(0.06)	1	(0.06)
	慢性呼吸不全	1	(0.06)	1	(0.06)
	発声障害	1	(0.06)	-	
	労作性呼吸困難	1	(0.06)	-	
	肺気腫	1	(0.06)	-	
	鼻出血	1	(0.06)	1	(0.06)
	喀血	1	(0.06)	1	(0.06)
	低酸素症	1	(0.06)	1	(0.06)
	間質性肺疾患	1	(0.06)	1	(0.06)
	気胸	1	(0.06)	1	(0.06)
	呼吸障害	1	(0.06)	1	(0.06)
	アレルギー性鼻炎	1	(0.06)	-	
	喀痰増加	1	(0.06)	-	
	声帯ポリープ	1	(0.06)	-	
	鼻部不快感	1	(0.06)	-	
	胃腸障害	19	(1.10)	5	(0.29)
	上腹部痛	2	(0.12)	-	
	便秘	2	(0.12)	-	
	消化不良	2	(0.12)	-	
	イレウス	2	(0.12)	2	(0.12)
	虚血性大腸炎	1	(0.06)	1	(0.06)
	下痢	1	(0.06)	-	
	口内乾燥	1	(0.06)	-	
	十二指腸炎	1	(0.06)	-	
	胃潰瘍	1	(0.06)	-	
	出血性胃潰瘍	1	(0.06)	1	(0.06)
	胃食道逆流性疾患	1	(0.06)	-	
	単径ヘルニア	1	(0.06)	1	(0.06)
	悪心	1	(0.06)	-	
	口内炎	1	(0.06)	-	
	嘔吐	1	(0.06)	-	
	軟便	1	(0.06)	-	
	肝胆道系障害	3	(0.17)	1	(0.06)
	アルコール性肝疾患	1	(0.06)	-	
	胆管炎	1	(0.06)	-	
	胆嚢炎	1	(0.06)	1	(0.06)
	急性胆嚢炎	1	(0.06)	-	
	皮膚および皮下組織障害	11	(0.64)	-	
	蕁麻疹	5	(0.29)	-	
	湿疹	2	(0.12)	-	

SOC PT	安全性解析対象症例 N=1726			
	有害事象 発現症例数(%)		重篤な有害事象 発現症例数(%)	
発疹	2	(0.12)	-	
扁平苔癬	1	(0.06)	-	
紫斑	1	(0.06)	-	
筋骨格系および結合組織障害	3	(0.17)	-	
筋痙縮	2	(0.12)	-	
変形性関節症	1	(0.06)	-	
腎および尿路障害	8	(0.46)	2	(0.12)
頻尿	2	(0.12)	-	
尿閉	2	(0.12)	-	
ネフローゼ症候群	1	(0.06)	1	(0.06)
夜間頻尿	1	(0.06)	-	
腎機能障害	1	(0.06)	-	
腎前性腎不全	1	(0.06)	1	(0.06)
生殖系および乳房障害	1	(0.06)	-	
女性化乳房	1	(0.06)	-	
一般・全身障害および投与部位の状態	7	(0.41)	3	(0.17)
胸部不快感	1	(0.06)	-	
死亡	1	(0.06)	1	(0.06)
倦怠感	1	(0.06)	-	
末梢性浮腫	1	(0.06)	-	
突然死	1	(0.06)	1	(0.06)
末梢腫脹	1	(0.06)	-	
多臓器機能不全症候群	1	(0.06)	1	(0.06)
臨床検査	13	(0.75)	-	
血圧上昇	3	(0.17)	-	
心電図 QT 延長	3	(0.17)	-	
心電図異常	2	(0.12)	-	
血圧低下	1	(0.06)	-	
心電図 ST 部分下降	1	(0.06)	-	
心電図 ST 部分上昇	1	(0.06)	-	
心電図 T 波逆転	1	(0.06)	-	
心拍数増加	1	(0.06)	-	
心電図異常 T 波	1	(0.06)	-	
心電図 T 波振幅増加	1	(0.06)	-	
傷害, 中毒および処置合併症	6	(0.35)	3	(0.17)
転倒	3	(0.17)	1	(0.06)
大腿骨頸部骨折	1	(0.06)	1	(0.06)
橈骨骨折	1	(0.06)	-	
肋骨骨折	1	(0.06)	-	
交通事故	1	(0.06)	1	(0.06)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=1726	
	有害事象 発現症例数(%)	重篤な有害事象 発現症例数(%)
硬膜下出血	1 (0.06)	1 (0.06)
処置による疼痛	1 (0.06)	-
熱中症	1 (0.06)	1 (0.06)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1例としてカウント

SOC は国際合意順→PT は有害事象での発現割合が高い順→PT コード順に表示

MedDRA/J version21.0

3.5.3 副作用及び重篤な副作用の発現状況

安全性解析対象症例の副作用及び重篤な副作用の発現状況を [Table 3-5](#) に示す。

安全性解析対象症例 1,726 例中、74 例に副作用を認め、発現割合は 4.29% (74/1,726 例) であった。

5 例以上に発現した副作用とその発現割合は、咳嗽 1.68% (29/1,726 例) , 蕁麻疹 0.29% (5/1,726 例) であった。

安全性解析対象症例 1,726 例中、1 例に 1 件の重篤な副作用を認めた。詳細を以下に示す。

- 重篤な副作用「慢性閉塞性肺疾患」発現症例

本症例は、既往歴に気胸を有する 65 歳未満の男性であった。投与開始時の COPD の病型は気腫型、COPD の病期は III 期、喫煙習慣は「あり (現在は喫煙していない)」であり、P-gp 阻害剤及び CYP3A 阻害剤を併用していた。本剤投与開始 25 日後に、「慢性閉塞性肺疾患」を発現し (医師記載事象名 : COPD の悪化) , 入院した。本剤との因果関係は関連ありと判断され、「治療効果が不十分」で投与中止したが、発現から 3 日後に軽快した。なお、因果関係を判断した理由は、「はっきりした肺炎がなく呼吸状態悪化があり、その間にオムブレスを使用開始していたため」との医師コメントを得ている。

Table 3-5 副作用及び重篤な副作用の発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=1726	
	副作用 発現症例数(%)	重篤な副作用 発現症例数(%)
合計	74 (4.29)	1 (0.06)
精神障害	1 (0.06)	-
不眠症	1 (0.06)	-
神経系障害	2 (0.12)	-
味覚異常	1 (0.06)	-
感覚鈍麻	1 (0.06)	-
心臓障害	12 (0.70)	-
上室性期外収縮	4 (0.23)	-
動悸	3 (0.17)	-
心室性期外収縮	3 (0.17)	-

SOC PT	安全性解析対象症例 N=1726			
	副作用 発現症例数(%)	重篤な副作用 発現症例数(%)		
心房細動	1 (0.06)	-		
第一度房室ブロック	1 (0.06)	-		
左脚ブロック	1 (0.06)	-		
左室肥大	1 (0.06)	-		
血管障害	1 (0.06)	-		
高血圧	1 (0.06)	-		
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	38 (2.20)	1 (0.06)		
咳嗽	29 (1.68)	-		
口腔咽頭不快感	3 (0.17)	-		
口腔咽頭痛	3 (0.17)	-		
呼吸困難	2 (0.12)	-		
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.06)	1 (0.06)		
鼻部不快感	1 (0.06)	-		
胃腸障害	5 (0.29)	-		
上腹部痛	1 (0.06)	-		
便秘	1 (0.06)	-		
下痢	1 (0.06)	-		
口内乾燥	1 (0.06)	-		
消化不良	1 (0.06)	-		
口内炎	1 (0.06)	-		
皮膚および皮下組織障害	8 (0.46)	-		
蕁麻疹	5 (0.29)	-		
湿疹	2 (0.12)	-		
発疹	1 (0.06)	-		
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.12)	-		
筋痙縮	2 (0.12)	-		
腎および尿路障害	1 (0.06)	-		
頻尿	1 (0.06)	-		
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.06)	-		
末梢腫脹	1 (0.06)	-		
臨床検査	6 (0.35)	-		
心電図 QT 延長	2 (0.12)	-		
血圧上昇	1 (0.06)	-		
心電図異常	1 (0.06)	-		
心電図 ST 部分下降	1 (0.06)	-		
心拍数増加	1 (0.06)	-		
心電図異常 T 波	1 (0.06)	-		

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 1 例としてカウント

SOC は国際合意順→PT は副作用での発現割合が高い順→PT コード順に表示

MedDRA/J version21.0

3.5.3.1 初回発現時期別の副作用発現状況

安全性解析対象症例 1,726 例の初回発現時期別の副作用発現状況を [Table7-1](#) に示す。

初回発現時期別の副作用発現割合は、投与開始後 4 週未満、4 週以上 12 週未満、12 週以上 26 週未満、26 週以上 52 週未満、52 週以上で、それぞれ 1.91% (33/1,726 例)、0.80% (13/1,623 例)、1.01% (14/1,393 例)、1.10% (13/1,182 例)、及び 0.10% (1/1,014 例) であった。投与開始後 4 週未満に初発する副作用の発現割合が最も高く、最も多くの症例で認められた副作用は、咳嗽 1.10% (19/1,726 例) であった。咳嗽の発現時期別の副作用発現状況については、[3.5.5.2.3 項](#) に詳述した。その他、いずれかの期間で好発する副作用は認められなかった。また、長期投与に伴い初発する副作用の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

3.5.3.2 病期別の副作用発現状況

安全性解析対象症例 1,726 例の本剤投与開始時の病期別副作用発現状況を [Table7-2](#) に示す。

I 期、II 期、III 期、IV 期の副作用発現割合は、それぞれ 4.62% (19/411 例)、4.32% (32/741 例)、4.25% (15/353 例) 及び 0.00% (0/96 例) であり、病期依存的な副作用の発現割合の増加傾向は認められなかった。なお、1 例に 1 件の重篤な副作用を認め、当該症例は III 期であった。副作用の詳細は [3.5.3 項](#) に記載した。

3.5.3.3 P-gp 及び CYP3A 阻害剤併用有無別の副作用発現状況

安全性解析対象症例 1,726 例の P-gp 及び CYP3A 阻害剤併用有無別の副作用発現状況を [Table7-3](#)、[Table7-4](#) に示す。

本剤の代謝酵素である CYP3A4 と本剤を基質とする P-gp 蛋白のそれぞれの阻害剤について、承認時の臨床試験における相互作用の検討は単回投与のみであった。これらの相互作用にかかわる安全性情報は限られるため、使用実態下におけるこれら薬剤の併用時の安全性について確認した。

なお、本調査では CYP3A4 阻害剤及び CYP3A5 阻害剤を CYP3A 阻害剤として特定することとした。

安全性解析対象症例 1,726 例中、P-gp 阻害剤併用「あり」及び「なし」の副作用発現割合は、「あり」6.14% (7/114 例) 及び「なし」4.16% (67/1,612 例) であった。「あり」での副作用発現症例は、咳嗽 3 例と最も多く、感覚鈍麻、発疹、不眠症、慢性閉塞性肺疾患各 1 例であった。そのうち重篤とされた副作用は慢性閉塞性肺疾患のみで、その転帰は軽快であった。また、CYP3A 阻害剤併用「あり」及び「なし」の副作用発現割合は、「あり」6.11% (8/131 例) 及び「なし」4.14% (66/1,595 例) であった。「あり」での副作用発現症例 8 例のうち 7 例が P-gp 阻害剤併用「あり」の副作用症例と重複しており、CYP3A 阻害剤併用「あり」のみで発現した副作用は、蕁麻疹で非重篤であった。

両阻害剤が併用された症例で本剤の β_2 刺激薬のクラスエフェクトと考えられる副作用や CCV 疾患の発現を認められなかった。

3.5.4 死亡症例

死亡症例の一覧を [Table 7-5](#) に示す。安全性解析対象症例 1,726 例中、28 例の死亡症例が報告された。死亡症例 28 例に認められた有害事象のうち、転帰が死亡であった有害事象は 42 件であり、肺炎 6 件、急性呼吸窮迫症候群、呼吸不全、大動脈解離、及び慢性閉塞性肺疾患各 2 件、イレウス、マラスムス、悪性新生物進行、肝細胞癌、急性心筋梗塞、急性心不全、胸水、結腸癌、誤嚥、交通事故、甲状腺癌、骨髄異形成症候群、死亡、自然気胸、心筋梗塞、心肺停止、新生物進行、多臓器機能不全症候群、低酸素症、突然死、脳梗塞、脳出血、播種性血管内凝固、敗血症、非小細胞肺癌、慢性呼吸不全、喀血、及び扁平上皮癌各 1 件であった。転帰が死亡であった有害事象はいずれも本剤との因果関係はなしであった。

3.5.5 重点調査項目

本調査では、重点調査項目として以下の項目を設定している。各重点調査項目（心疾患系・脳血管系の有害事象及び咳嗽）の定義に基づき、重点調査項目別に、有害事象及び副作用の発現症例数及び発現割合を集計した。

- CCV の有害事象発現の有無
- 咳嗽の発現状況

3.5.5.1 CCV

3.5.5.1.1 CCV の有害事象

CCV 有害事象の重篤度及び転帰を [Table 3-6](#) に示す。

安全性解析対象症例 1,726 例中、CCV の有害事象を 48 例に認め、発現割合は 2.78% (48/1,726 例) であった。5 例以上に発現した有害事象は、上室性期外収縮 0.52% (9/1,726 例)、心室性期外収縮 0.41% (7/1,726 例) であった。重篤な有害事象は、心不全 3 例、脳出血、急性心不全、及び心筋梗塞各 2 例、小脳梗塞、脳梗塞、視床梗塞、急性心筋梗塞、心肺停止、突然死、及び硬膜下出血各 1 例であった。これらの転帰は回復 1 例、軽快 3 例、未回復 1 例、後遺症あり 2 例、死亡 7 例、及び不明 2 例であった。いずれも本剤との因果関係は関連なしであり、CCV 疾患の病歴（合併又は既往）や高血圧症の合併、65 歳以上等のリスク因子を有する患者であった。

Table 3-6 CCV 有害事象の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）

有害事象の種類	安全性解析対象症例 N=1726 発現症例数(%)	発現件数	重篤度		重篤事象の転帰					
			非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
合計	48 (2.78)	52	36	16	1	3	1	2	7	2
神経系障害	6 (0.35)	6	1	5	0	0	0	2	2	1
脳出血	2 (0.12)	2	0	2	0	0	0	1	1	0
小脳梗塞	1 (0.06)	1	0	1	0	0	0	1	0	0

有害事象の種類	安全性解析対象 症例 N=1726 発現症例数(%)	発現件 数	重篤度		重篤事象の転帰						
			非重 篤	重 篤	回 復	軽 快	未回 復	後遺 症 あり	死 亡	不 明	
脳梗塞	1 (0.06)	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
一過性脳虚血発作	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
視床梗塞	1 (0.06)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1
心臓障害	35 (2.03)	38	29	9	1	2	1	0	0	4	1
上室性期外収縮	9 (0.52)	9	9	0	0	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	7 (0.41)	7	7	0	0	0	0	0	0	0	0
心不全	4 (0.23)	4	1	3	1	0	1	0	0	0	1
心房細動	3 (0.17)	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0
動悸	3 (0.17)	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0
急性心不全	2 (0.12)	2	0	2	0	1	0	0	0	1	0
心筋梗塞	2 (0.12)	2	0	2	0	1	0	0	0	1	0
急性心筋梗塞	1 (0.06)	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
第一度房室ブロック	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
左脚ブロック	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
心肺停止	1 (0.06)	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
洞性不整脈	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
心室性不整脈	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.06)	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
突然死	1 (0.06)	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
臨床検査	6 (0.35)	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図 QT 延長	3 (0.17)	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図異常	2 (0.12)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.06)	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
硬膜下出血	1 (0.06)	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0

器官別大分類 (SOC), 事象名 (PT) : MedDRA/J Version21.0

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 発現症例数としては 1 例, 発現件数としては発現日が異なるごとに 1 件としてカウント

SOC は国際合意順, PT は発現割合が高い順→PT コード順に表示

3.5.5.1.2 CCV の副作用

CCV の副作用の重篤度及び重篤な副作用の転帰を [Table 3-7](#) に示す。

安全性解析対象症例 1,726 例中, CCV の副作用は 16 例認められ, 発現割合は 0.93% (16/1,726 例) であった。副作用は, 上室性期外収縮 0.23% (4/1,726 例), 動悸及び心室性期外収縮各 0.17% (3/1,726 例), 心電図 QT 延長 0.12% (2/1,726 例), 心房細動, 第一度房室ブロック, 左

脚ブロック，心電図異常，及び心拍数増加各 0.06%（1/1,726 例）であった。重篤な CCV の副作用は認められなかった。

Table 3-7 CCV 副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）

副作用の種類	安全性解析対象症例 N=1726 発現症例数 (%)	発現件数	重篤度		重篤事象の転帰					
			非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症 あり	死亡	不明
合計	16 (0.93)	17	17	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	12 (0.70)	13	13	0	0	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	4 (0.23)	4	4	0	0	0	0	0	0	0
動悸	3 (0.17)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	3 (0.17)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
第一度房室ブロック	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
左脚ブロック	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	4 (0.23)	4	4	0	0	0	0	0	0	0
心電図 QT 延長	2 (0.12)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
心電図異常	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類（SOC），事象名（PT）：MedDRA/J Version21.0

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合，発現症例数としては 1 例，発現件数としては発現日が異なるごとに 1 件としてカウント

SOC は国際合意順，PT は発現割合が高い順→PT コード順に表示

3.5.5.1.3 CCV イベントのリスク因子保有数別の CCV 有害事象及び副作用の発現割合

CCV イベントのリスク因子保有数別の CCV 有害事象及び副作用の発現割合を Table 3-8 に示す。安全性解析対象症例 1,726 例中，CCV 疾患の病歴がありの症例で CCV 有害事象及び副作用の発現割合は各 5.83%（18/309 例）及び 2.91%（9/309 例）であった。CCV 疾患の病歴がありの症例で CCV 有害事象及び副作用を 1,000 人年あたりの発現率（IR）で見ると，各 74.68 及び 37.06 であった。CCV リスク因子保有数別（リスク因子数 0，1，2，3 以上）の CCV 有害事象及び副作用の 1,000 人年あたりの発現率は，CCV リスク因子数 2 以上で高い傾向であった。CCV 疾患の病歴あり及び CCV リスク因子数 2 以上で CCV の発現が多くなる傾向が認められた。

Table 3-8 CCV イベントのリスク因子保有数別の CCV 有害事象及び副作用の発現割合（安全性解析対象症例）

	N=1726					
	有害事象			副作用		
	CCV 発現症例/症例数(%)	CCV 発現症例/PY(IR)	CCV 発現症例/症例数(%)	CCV 発現症例/PY(IR)	CCV 発現症例/症例数(%)	CCV 発現症例/PY(IR)
CCV 病歴あり	18/309 (5.83)	18/241 (74.68)	9/309 (2.91)	9/243 (37.06)		
CCV リスク因子数 0	2/106 (1.89)	2/86 (23.14)	1/106 (0.94)	1/86 (11.56)		
CCV リスク因子数 1	9/497 (1.81)	9/406 (22.15)	2/497 (0.40)	2/410 (4.88)		
CCV リスク因子数 2	17/376 (4.52)	17/301 (56.53)	6/376 (1.60)	6/303 (19.83)		
CCV リスク因子数 3 以上	12/310 (3.87)	12/241 (49.78)	5/310 (1.61)	5/243 (20.58)		

PY = Patient-year, IR = Incident rate (per 1000PY)

* CCV リスク因子は、以下 7 つとした (②~④は既往歴又は合併症)

①CCV 病歴あり, ②高血圧症あり, ③高脂血症あり, ④糖尿病あり,

⑤BMI : 30 kg/m² 超, ⑥65 歳以上, ⑦喫煙中

①~⑦のいずれかの CCV リスク因子の有無が 1 つでも不明の症例は CCV リスク因子数別の集計の対象外とした

PY = Patient-year, IR = Incident rate (per 1000PY)

3.5.5.1.4 CCV の初回発現時期別の副作用発現状況

CCV の初回発現時期別の副作用発現状況を Table 3-9 に示す。

安全性解析対象症例 1,726 例中, 副作用の初回発現割合は, 時期別 (本剤投与開始から 4 週未満, 4 週以上 12 週未満, 12 週以上 26 週未満, 26 週以上 52 週未満, 及び 52 週以上) で, 各 0.12% (2/1,726 例), 0.12% (2/1,623 例), 0.36% (5/1,393 例), 0.51% (6/1,182 例), 及び 0.10% (1/1,014) であった。また, 特定の時期に特異的に発現が認められた CCV の副作用はなかった。

Table 3-9 CCV の初回発現時期別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）

SOC PT	合計 N=1726 発現症例 数(%)	初回発現時期						発現時期不 明 発現症例数
		4 週未満 N=1726	4 週以上 12 週未 満 N=1623	12 週以上 26 週 未満 N=1393	26 週以上 52 週未満 N=1182	52 週以上 N=1014		
		発現症例 数(%)	発現症例数(%)	発現症例数(%)	発現症例数(%)	発現症例数 (%)	発現症例数	
合計	16 (0.93)	2 (0.12)	2 (0.12)	5 (0.36)	6 (0.51)	1 (0.10)	0	
心臓障害	12 (0.70)	2 (0.12)	1 (0.06)	4 (0.29)	4 (0.34)	1 (0.10)	-	
上室性期外収縮	4 (0.23)	-	1 (0.06)	1 (0.07)	2 (0.17)	-	-	
動悸	3 (0.17)	1 (0.06)	-	1 (0.07)	1 (0.08)	-	-	
心室性期外収縮	3 (0.17)	1 (0.06)	-	1 (0.07)	-	1 (0.10)	-	
心房細動	1 (0.06)	-	-	1 (0.07)	-	-	-	
第一度房室ブロック	1 (0.06)	-	-	-	1 (0.08)	-	-	
左脚ブロック	1 (0.06)	-	-	-	1 (0.08)	-	-	
臨床検査	4 (0.23)	-	1 (0.06)	1 (0.07)	2 (0.17)	-	-	
心電図 QT 延長	2 (0.12)	-	-	1 (0.07)	1 (0.08)	-	-	
心電図異常	1 (0.06)	-	-	-	1 (0.08)	-	-	

SOC PT	合計 N=1726 発現症例 数(%)	初回発現時期					発現時期不 明 発現症例数 (%)
		4週未満	4週以上12週未 満	12週以上26週 未満	26週以上52 週未満	52週以上	
		N=1726 発現症例数 (%)	N=1623 発現症例数 (%)	N=1393 発現症例数 (%)	N=1182 発現症例数 (%)	N=1014 発現症例数 (%)	
心拍数増加	1 (0.06)	-	1 (0.06)	-	-	-	-

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、初回の発現時期でカウント

SOCは国際合意順、PTは合計の列での発現割合が高い順→PTコード順に表示

発現時期別の症例数 (N) は、該当期間まで安全性解析対象期間 (観察期間+30日) が続いた症例数とし、発現割合算出の分母とした

MedDRA/J version21.0

3.5.5.1.5 血圧・脈拍の推移

安全性解析対象症例で本剤投与開始時及び本剤投与後のいずれかの評価時点で測定値がある症例を対象とした血圧、脈拍の要約統計量を [Table 3-10](#) に、収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値の推移を [Figure 3-2](#) に示す。

収縮期血圧の中央値は、本剤投与開始時が 129 mmHg、以降の測定時期では 128～129 mmHg の範囲であり、本剤投与後のいずれの時期においても本剤投与開始時から収縮期血圧に大きな変動を認めなかった。

拡張期血圧の中央値は、本剤投与開始時が 74 mmHg、以降の測定時期では 72～73 mmHg の範囲であり、本剤投与後のいずれの時期においても本剤投与開始時から拡張期血圧に大きな変動は認めなかった。

脈拍の中央値は、本剤投与開始時が 77 拍/分、以降の測定時期では 76～77 拍/分の範囲であり、本剤投与後のいずれの時期においても本剤投与開始時から脈拍に大きな変動は認めなかった。

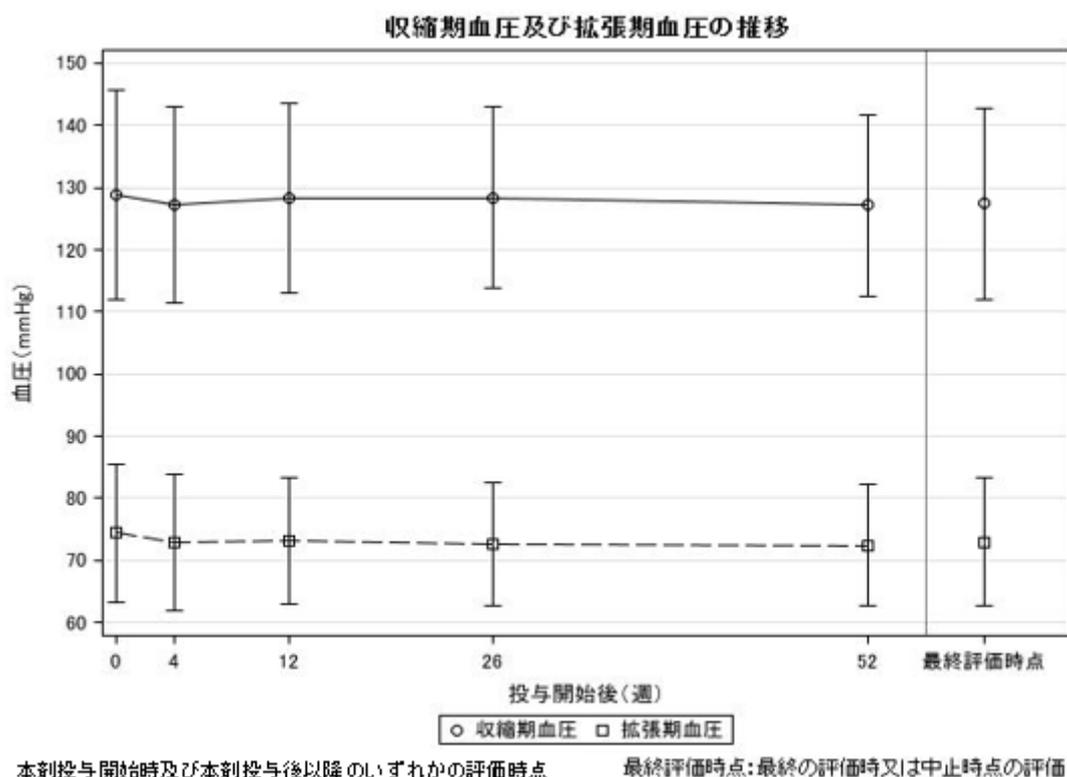
Table 3-10 血圧、脈拍の推移 (安全性解析対象症例)

	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時 点*2
収縮期血圧 (mmHg)	症例数*1	1063	904	798	675	601	1063
	平均値±標準偏差	128.9±16.87	127.2±15.81	128.3±15.31	128.4±14.60	127.2±14.62	127.4±15.40
	最小値～最大値	74～198	80～182	83～190	80～180	78～177	78～190
	中央値	129	128	129	129	128	128
拡張期血圧 (mmHg)	症例数*1	1063	904	798	675	601	1063
	平均値±標準偏差	74.4±11.16	72.9±11.04	73.1±10.20	72.6±9.97	72.5±9.78	73.0±10.30
	最小値～最大値	38～130	39～116	42～126	40～116	40～102	39～116
	中央値	74	72.5	73	72	72	72
脈拍 (拍/分)	症例数*1	977	827	738	613	548	977
	平均値±標準偏差	78.6±13.08	78.5±12.94	78.1±12.56	77.7±12.36	77.8±11.73	78.2±12.55
	最小値～最大値	38～146	39～127	43～126	48～126	48～123	43～123
	中央値	77	77	77.5	76	77	77

*1:本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点で測定値がある症例を対象とした

*2: 最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

Figure 3-2 収縮期血圧及び拡張期血圧の推移（安全性解析対象症例）



3.5.5.2 咳嗽

3.5.5.2.1 咳嗽の有害事象

咳嗽の有害事象の重篤度及び転帰を Table 3-11 に示す。

安全性解析対象症例 1,726 例中、咳嗽の有害事象は 29 例認められ、発現割合は 1.68% (29/1,726 例) であった。また、申請時の国内外臨床試験において、本剤群における吸入直後の咳嗽の発現割合が対照群に比べて高い傾向が認められていたため、本調査でも使用実態下における吸入直後（本剤投与後 5 分以内）の咳嗽の発現状況を確認した。本剤投与後 5 分以内に認められた咳嗽は 16 例であり、本剤投与後 5 分より後に認められた咳嗽は 4 例であった。咳嗽の発現時期が不明の症例は 9 例であった。発現時期の情報が得られた症例では、半数以上が本剤投与後 5 分以内に発現していた。重篤な咳嗽の有害事象は認められなかった。

Table 3-11 咳嗽の有害事象の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）

有害事象の種類	安全性解析対象症例		発現件数	重篤度		重篤事象の転帰					
	N=1726	発現症例数(%)		非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
咳嗽	29	(1.68)	29	29	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽発現時期：投与後5分以内	16	(0.93)	16	16	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽発現時期：投与後5分より後	4	(0.23)	4	4	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽発現時期：不明	9	(0.52)	9	9	0	0	0	0	0	0	0

基本語 (PT) : MedDRA/J Version21.0

同一症例に咳嗽が複数回発現した場合、発現症例数としては1例、発現件数としては発現日が異なるごとに1件としてカウント

3.5.5.2.2 咳嗽の副作用

咳嗽の副作用の重篤度及び転帰を [Table 3-12](#) に示す。

咳嗽の有害事象はすべて、副作用であったため、発現状況は有害事象と同じであった。

Table 3-12 咳嗽の副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）

副作用の種類	安全性解析対象症例		発現件数	重篤度		重篤事象の転帰					
	N=1726	発現症例数(%)		非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
咳嗽	29	(1.68)	29	29	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽発現時期：投与後5分以内	16	(0.93)	16	16	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽発現時期：投与後5分より後	4	(0.23)	4	4	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽発現時期：不明	9	(0.52)	9	9	0	0	0	0	0	0	0

基本語 (PT) : MedDRA/J Version21.0

同一症例に咳嗽が複数回発現した場合、発現症例数としては1例、発現件数としては発現日が異なるごとに1件としてカウント

3.5.5.2.3 咳嗽の初回発現時期別の副作用発現状況

咳嗽の初回発現時期別の副作用発現状況を [Table 3-13](#) に示す。

投与開始後4週未満に発現した咳嗽の発現割合は1.10% (19/1,726例) であった。4週以上12週未満、12週以上26週未満、及び26週以上52週未満の発現割合が、各0.25% (4/1,623例)、0.22% (3/1,393例)、及び0.25% (3/1,182例) であり、投与開始後4週未満で発現割合が最も高かった。

Table 3-13 咳嗽の初回発現時期別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）

	合計	初回発現時期					発現時期不明
		4週未満	4週以上12週未満	12週以上26週未満	26週以上52週未満	52週以上	
咳嗽発現時期	N=1726	N=1726	N=1623	N=1393	N=1182	N=1014	
	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
咳嗽	29 (1.68)	19 (1.10)	4 (0.25)	3 (0.22)	3 (0.25)	0 (0.00)	0

同一症例に咳嗽が複数回発現した場合、初回の発現時期でカウント

発現時期別の症例数 (N) は、該当期間まで安全性解析対象期間（観察期間+30日）が続いた症例数とし、発現割合算出の分母とした

MedDRA/J version21.0

3.5.5.2.4 咳嗽による中止例

安全性解析対象症例 1,726 例の 1.68% (29/1,726 例) で、咳嗽の副作用を認めた。咳嗽発現症例 29 例のうち、中止・脱落した症例は 25 例で、中止理由が「有害事象の発現」であり、発現した有害事象が咳嗽のみ、又は中止日までに発現している有害事象が咳嗽のみであった症例は 20 例であった。この咳嗽で投与中止した症例として特定した 20 例のうち、男性が 16 例、女性が 4 例であった。年齢は 65 歳未満が 7 例、65 歳以上が 13 例であった。COPD 病期は、I 期が 5 例、II 期が 10 例、III 期が 3 例、判定不能が 2 例であった。本剤吸入後の咳嗽の発現時期は、投与後 5 分以内が 9 例、投与後 5 分より後が 4 例、不明 7 例であった。重篤度は、すべて非重篤であり、転帰は、回復が 15 例、軽快が 3 例、未回復が 1 例（発現時期が、投与後 5 分以内）、不明が 1 例であった。

3.5.6 患者要因別安全性解析

安全性解析対象症例 1,726 例における、患者要因別の副作用発現割合を Table 7-6 に示す。

安全性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討するために患者要因別に副作用発現割合の解析を行った。検定の結果、有意水準を 5% として有意差を認めた要因は、“呼吸困難の程度（グレード分類）（ $p = 0.0298$ ）”、“COPD に対する前治療薬剤（SABA）（ $p = 0.0014$ ）”及び“既往歴（肝機能障害）（ $p = 0.0257$ ）”の 3 要因であった。

単変量の解析で有意差が認められた 3 要因それぞれに対し、交絡の影響を考慮するため、有意差が認められた他の要因を調整要因とした調整解析（CMH test）を行った。

有意差が認められた 3 要因は、いずれも調整解析でも有意差が認められた。この 3 要因について検討した結果をそれぞれ以下に記載する。

3.5.6.1 呼吸困難の程度（グレード分類）

副作用発現割合はグレード 0 が 8.05% (12/149 例)、グレード 1 が 4.95% (29/586 例)、グレード 2 が 3.90% (14/359 例)、グレード 3 が 4.14% (7/169 例)、グレード 4 が 0.00% (0/51 例)、

及びグレード不明・未記載が 2.91% (12/412 例) で、グレード間で有意な差 ($p=0.0298$) があつた。呼吸困難の程度 (グレード分類) 別の副作用の発現割合を [Table 7-7](#) に示す。

発現割合が 1.00% 以上であつた副作用は、グレード 0 が咳嗽 2.68% (4/149 例) 及び蕁麻疹 1.34% (2/149 例) , グレード 1 が咳嗽 2.05% (12/586 例) , グレード 2 が咳嗽 1.11% (4/359 例) , グレード 3 が咳嗽及び口腔咽頭痛各 1.18% (2/169 例) であつた。グレード 4 では副作用は認められなかつた。グレード間で発現する副作用の種類及び重篤度に一定の傾向は見られず、特出して考慮すべき患者背景要因であると示唆する結果は認められなかつた。

3.5.6.2 COPD に対する前治療薬剤 (SABA)

副作用発現割合は、短時間作用性 β_2 刺激薬 (SABA) を前治療薬剤として使用なし 3.91% (65/1,661 例) 及び使用あり 13.85% (9/65 例) で有意な差 ($p=0.0014$) を認めた。COPD に対する前治療薬剤 (SABA) 有無別の副作用の発現割合を [Table 7-8](#) に示す。

SABA を前治療薬剤として使用ありで、発現割合が 1.00% 以上であつた副作用は、咳嗽 7.69% (5/65 例) 及び上室性期外収縮, 口腔咽頭不快感, 口腔咽頭痛, 発疹各 1.54% (1/65 例) であつた。SABA を前治療薬剤として使用なしでは、咳嗽 1.44% (24/1661 例) であつた。SABA を前治療薬剤として使用ありの症例が 65 例と少数であつたことから評価は難しかつたが、前治療薬剤として SABA の使用有無で発現する副作用の種類及び重篤度に一定の傾向は見られず、SABA を前治療薬剤として使用していることが考慮すべき患者背景要因であると示唆する結果は認められなかつた。

3.5.6.3 既往歴 (肝機能障害)

副作用発現割合は、既往歴に肝機能障害なし 4.31% (69/1,601 例) , 肝機能障害あり 33.33% (2/6 例) , 及び肝機能障害不明 2.52% (3/119 例) で有意な差 ($p=0.0257$) があつた。既往歴 (肝機能障害) 有無別の副作用の発現割合を [Table 7-9](#) に示す。

既往歴に肝機能障害ありで認められた副作用は、咳嗽及び蕁麻疹各 16.67% (1/6 例) であつた。既往歴 (肝機能障害) ありの症例数が 6 例と少数であつたことから評価は難しかつたが、既往歴 (肝機能障害) の有無で発現する副作用の種類及び重篤度に一定の傾向は見られず、既往歴 (肝機能障害) ありが考慮すべき患者背景要因であると示唆する結果は認められなかつた。

3.5.7 特別な背景を有する患者

3.5.7.1 小児

15 歳未満の症例は収集されなかつた。

また、欧州規制に基づく 18 歳未満の小児に該当する症例も収集されなかつた。

3.5.7.2 高齢者

本剤の主たる投与対象は高齢者であり、長期投与が想定されること、本剤の承認申請時までに実施した国内臨床試験においては特に 75 歳以上の高齢者における安全性データは限られていた

ことから、高齢者（65歳未満及び65歳以上）、後期高齢者（75歳未満及び75歳以上）及び高齢患者について10歳ごとに細分化した年齢層別の副作用の発現状況の検討を行った。

また、承認申請時の海外併合データにおいて50kg未満の患者層では50kg以上の患者層と比べて筋痙縮の発現が高くなる傾向が認められており、50kg未満の患者層では β_2 刺激作用に関連する有害事象が発現しやすいことが否定できないことから、該当する高齢者についての副作用の発現状況も確認した。

3.5.7.2.1 高齢者（65歳以上）

年齢層別（65歳未満及び65歳以上）の副作用の発現状況を [Table 7-10](#) に示す。

安全性解析対象症例 1,726 例の 82.16%（1,418/1,726 例）は、65歳以上の高齢者であった。

副作用発現割合は、高齢者 4.02%（57/1,418 例）及び非高齢者（65歳未満）5.52%（17/308 例）であった。

高齢者の 2 例以上に発現した副作用は、咳嗽 1.48%（21/1,418 例）、上室性期外収縮 0.28%（4/1,418 例）、心室性期外収縮、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、及び蕁麻疹各 0.21%（3/1,418 例）、動悸、湿疹、筋痙縮、及び心電図 QT 延長各 0.14%（2/1,418 例）であった。重篤な副作用は認められなかった。

非高齢者の 2 例以上に発現した副作用は、咳嗽 2.60%（8/308 例）、蕁麻疹及び呼吸困難各 0.65%（2/308 例）であった。重篤な副作用は、慢性閉塞性肺疾患（0.32%、1/308 例）であり、転帰は軽快であった。

3.5.7.2.2 後期高齢者（75歳以上）

年齢層別（75歳未満及び75歳以上）の副作用の発現状況を [Table 7-11](#) に示す。

安全性解析対象症例 1,726 例の 43.92%（758/1,726 例）が 75歳以上の後期高齢者であった。

後期高齢者の副作用発現割合は 2.90%（22/758 例）であり、75歳未満の非後期高齢者の副作用発現割合は 5.37%（52/968 例）であった。

後期高齢者の 2 例以上に発現した副作用は、咳嗽（1.06%、8/758 例）、上室性期外収縮（0.40%、3/758 例）、及び口腔咽頭痛（0.26%、2/758 例）であった。重篤な副作用は認められなかった。

非後期高齢者の 2 例以上に発現した副作用は、咳嗽（2.17%、21/968 例）、蕁麻疹（0.52%、5/968 例）、動悸及び口腔咽頭不快感各 0.31%（3/968 例）、心室性期外収縮、呼吸困難、筋痙縮、及び心電図 QT 延長各 0.21%（2/968 例）であった。重篤な副作用は非高齢者（65歳未満）で認められた慢性閉塞性肺疾患の 1 例であった。

3.5.7.2.3 年齢層別（10歳ごと）

10歳ごとの年齢層別の副作用の発現状況を [Table 7-12](#) に示す。

安全性解析対象症例 1,726 例中、年齢層別（45歳未満、45歳以上 55歳未満、55歳以上 65歳未満、65歳以上 75歳未満、75歳以上 85歳未満、及び 85歳以上）の副作用発現割合は、各 5.56%

(1/18 例) , 6.25% (3/48 例) , 5.37% (13/242 例) , 5.30% (35/660 例) , 3.04% (19/624 例) , 及び 2.24% (3/134 例) であった。65 歳以上 75 歳未満を Reference にリスク比を見ると, 75 歳以上 85 歳未満が 0.5742 (95%信頼区間: 0.3320~0.9929) で信頼区間が 1 を跨ぐことがなかったが, 他の年齢区分では有意なリスク比は認めなかった。75 歳以上 85 歳未満で 2 例以上認めた副作用は, 咳嗽 (0.96%, 6/624 例) が最も多く, 次いで上室性期外収縮 (0.48%, 3/624 例) 及び口腔咽頭痛 (0.32%, 2/624 例) であった。年齢層別の副作用の種類及び発現割合では, 特記すべき副作用の発現傾向を認めなかった。

3.5.7.2.4 低体重者 (50 kg未満)

65 歳以上の体重別 (50 kg 未満, 50 kg 以上) の副作用発現状況を [Table 7-13](#) に示す。65 歳以上の 50 kg 未満及び 50 kg 以上の副作用発現割合は, 各 3.81% (12/315 例) 及び 4.61% (42/911 例) であった。50 kg 未満で 2 例以上に発現した副作用は, 咳嗽 (1.27%, 4/315 例) 及び口腔咽頭痛 (0.63%, 2/315 例) であった。50 kg 以上で 2 例以上に発現した副作用は, 咳嗽 (1.76%, 16/911 例) , 口腔咽頭不快感及び蕁麻疹各 0.33% (3/911 例) , 上室性期外収縮, 心室性期外収縮, 及び湿疹各 0.22% (2/911 例) であった。重篤な副作用は認められなかった。50 kg 未満と 50 kg 以上の症例とで発現している副作用の種類及び副作用発現割合に大きな差を認めず, 懸念されていた動悸や筋痙縮等の β_2 刺激作用に関連する副作用の発現割合が 50 kg 以上の患者層と比べ高くなる傾向は認められなかった。

3.5.7.3 妊婦

妊婦に該当する症例はなかった。

3.5.7.4 腎機能障害を合併する患者

腎機能障害を合併する症例の副作用発現状況を [Table 7-14](#) に示す。

安全性解析対象症例 1,726 例の 2.09% (36/1,726 例) は, 投与開始時点で腎機能障害を合併する症例であった。

腎機能障害を合併する症例の副作用発現割合は 5.56% (2/36 例) 及び腎機能障害を合併しない症例の副作用発現割合は 4.26% (72/1,690 例) であった。

腎機能障害を合併する症例の副作用は, 味覚異常及び便秘各 2.78% (1/36 例) であった。いずれも重篤度は非重篤であった。

3.5.7.5 肝機能障害を合併する患者

肝機能障害を合併する症例の副作用発現状況を [Table 7-15](#) に示す。

安全性解析対象症例 1,726 例の 3.48% (60/1,726 例) は, 投与開始時点で肝機能障害を合併する症例であった。

肝機能障害を合併する症例の副作用発現割合は 5.00% (3/60 例) 及び肝機能障害を合併しない症例の副作用発現割合は 4.26% (71/1,666 例) であった。

4 肝機能障害を合併する症例の副作用は、心室性期外収縮、咳嗽、及び蕁麻疹各 1.67% (1/60 例) であった。いずれも重篤度は非重篤であった。

3.6 有効性

3.6.1 総合評価

有効性解析対象症例 1,726 例の総合評価（全般改善度）を Table 3-14 に示す。

医師の総合評価（全般改善度）は、症例の全般臨床評価を調査開始時と比較し 5 段階（「極めて良好」「良好」「まあまあ良好」「不変」「悪化」）で、総合評価の「極めて良好」、「良好」及び「まあまあ良好」を有効として、最終評価時点又は中止時点で評価した。

有効性解析対象症例 1,726 例の有効割合は 69.70% (1,203/1,726 例) であった。

COPD 病期別の有効割合は、I 期が 72.75% (299/411 例) と最も高く、次いで II 期が 70.99% (526/741 例)，III 期が 69.41% (245/353 例)，及び IV 期が 59.38% (57/96 例) であった。有効割合は気流閉塞の程度が高くなるほど低下する傾向がみられたが、IV 期でも約 60% であった。

Table 3-14 COPD 病期別の全般改善度（有効性解析対象症例）

COPD 病期別	合計 症例数	全般改善度 ^{※1}						有効 ^{※2}	
		極めて良好	良好	まあまあ良好	不変	悪化	判定不能	症例数 (%)	95%信頼区間 ^{※3}
		症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)		
全体	1726	159 (9.21)	607 (35.17)	437 (25.32)	345 (19.99)	41 (2.38)	137 (7.94)	1203 (69.70)	67.47~71.86
I 期 (軽症)	411	52 (12.65)	148 (36.01)	99 (24.09)	68 (16.55)	6 (1.46)	38 (9.25)	299 (72.75)	68.17~77.00
II 期 (中等症)	741	74 (9.99)	285 (38.46)	167 (22.54)	154 (20.78)	12 (1.62)	49 (6.61)	526 (70.99)	67.57~74.23
III 期 (重症)	353	25 (7.08)	115 (32.58)	105 (29.75)	66 (18.70)	16 (4.53)	26 (7.37)	245 (69.41)	64.31~74.17
IV 期 (最重症)	96	3 (3.13)	20 (20.83)	34 (35.42)	28 (29.17)	4 (4.17)	7 (7.29)	57 (59.38)	48.87~69.29
判定不能	125	5 (4.00)	39 (31.20)	32 (25.60)	29 (23.20)	3 (2.40)	17 (13.60)	76 (60.80)	51.67~69.41

※1 最終評価時又は中止時点の総合評価データを解析対象とした

※2 有効は「極めて良好」+「良好」+「まあまあ良好」とした

※3 正確な (Exact) 信頼限界を用いた

3.6.2 スパイロメトリー

3.6.2.1 FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の推移

3.6.2.1.1 FVC の推移

有効性解析対象症例 1,726 例のうち、本剤投与開始時をベースラインとし、ベースライン測定値があり、かつ本剤投与後のいずれかの評価時点の測定値がある症例について、FVC の推移を Table 7-16, Figure 7-1, Figure 7-2 に示す。

本剤投与開始時から最終評価時点までの FVC [平均値 (95%信頼区間)] は、全体では本剤開始時は 2.704 L (2.636~2.773 L) であったが、本剤投与 4 週後で 2.834 L (2.742~2.926 L) と改善がみられ、本剤投与 12 週後で 2.881 L (2.791~2.971 L) であり、本剤投与 52 週後は 2.780 L (2.672~2.887 L) でベースラインを超える数値を維持した。病期別の推移では、各病期の本剤投与開始時の値が I 期で 3.185 L (3.032~3.339 L)，II 期で 2.732 L (2.636~2.829 L)，III 期で

2.421 L (2.317~2.525 L) , 及び IV 期で 1.902 L (1.677~2.126 L) であったが、いずれも全体の推移と同じ傾向を示し、本剤投与 52 週後もベースラインを超える数値を維持した。

3.6.2.1.2 FEV_{1.0} の推移

有効性解析対象症例 1,726 例のうち、本剤投与開始時をベースラインとし、ベースライン測定値があり、かつ本剤投与後のいずれかの評価時点の測定値がある症例について、FEV_{1.0} の推移を Table 7-17, Figure 7-3, Figure 7-4 に示す。

本剤投与開始時から最終評価時点までの FEV_{1.0} [平均値 (95%信頼区間)] は、全体では本剤投与開始時は 1.531 L (1.480~1.582 L) であったが、本剤投与 4 週後で 1.665 L (1.597~1.733 L) と改善がみられ、本剤投与 12 週後で 1.699 L (1.631~1.766 L) であり、本剤投与 52 週後は 1.596 L (1.520~1.672 L) でベースラインを超える数値を維持した。病期別の推移では、各病期の本剤投与開始時の値が I 期で 2.087 L (1.979~2.195 L) , II 期で 1.558 L (1.499~1.617 L) , III 期で 1.134 L (1.070~1.197 L) , 及び IV 期で 0.701 L (0.635~0.766 L) であったが、いずれも全体の推移と同じ傾向を示し、本剤投与 52 週後もベースラインを超える数値を維持した。

3.6.2.1.3 %FEV_{1.0} の推移

有効性解析対象症例 1,726 例のうち、本剤投与開始時をベースラインとし、ベースライン測定値があり、かつ本剤投与後のいずれかの評価時点の測定値がある症例について、%FEV_{1.0} の推移を Table 7-18, Figure 7-5, Figure 7-6 に示す。

本剤投与開始時から最終評価時点までの %FEV_{1.0} [平均値 (95%信頼区間)] は、全体では本剤開始時は 60.773% (59.004%~62.541%) であったが、本剤投与 4 週後で 66.156% (63.848%~68.465%) と改善がみられ、本剤投与 12 週後で 67.598% (65.252%~69.944%) であり、本剤投与 52 週後は 63.109% (60.406%~65.813%) でベースラインを超える数値を維持した。病期別の推移では、各病期の投与開始時の値が I 期で 81.260% (78.171%~84.348%) , II 期で 62.402% (60.525%~64.279%) , III 期で 44.815% (42.398%~47.231%) , 及び IV 期で 27.999% (25.147%~30.851%) であったが、いずれも全体の推移と同じ傾向を示し、本剤投与 52 週後もベースラインを超える数値を維持した。

3.6.2.2 FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の変化量

3.6.2.2.1 FVC 変化量の推移

有効性解析対象症例 1,726 例のうち、本剤投与開始時をベースラインとし、ベースライン測定値があり、かつ本剤投与後のいずれかの評価時点の測定値がある症例について、FVC の変化量の推移を Table 7-19, Figure 7-7, Figure 7-8 に示す。

本剤投与開始時から最終評価時点までの FVC の変化量の推移 [平均値 (95%信頼区間)] は、全体では、本剤投与 4 週後で 0.115 L (0.079~0.152 L) ($p < 0.0001$) , 本剤投与 12 週後で 0.144 L (0.104~0.184 L) ($p < 0.0001$) , 本剤投与 26 週後は 0.108 L (0.063~0.153 L) ($p < 0.0001$) 及び本剤投与 52 週後で 0.114 L (0.064~0.165 L) ($p < 0.0001$) といずれの時期の変化量も統計的に

有意な改善が認められた。また、最終評価時点の変化量も 0.102 L (0.070~0.134 L) ($p < 0.0001$) であり、統計的に有意な改善が認められた。

病期別にみると、I 期では、本剤投与 26 週後に変化量に統計的に有意な改善を認めたが、それ以外の評価時点では変化量に統計的に有意な改善を認めなかった。II 期では、いずれの時期の変化量も統計的に有意な改善を認めた。III 期では、本剤投与 26 週後以外の時期の評価時点で変化量に統計的に有意な改善を認めた。IV 期では、本剤投与 12 週後に変化量に統計的に有意な改善を認めたが、それ以外の時期の評価時点では、変化量に有意な改善を認めなかった。

3.6.2.2.2 FEV_{1.0} 変化量の推移

有効性解析対象症例 1,726 例のうち、本剤投与開始時をベースラインとし、ベースライン測定値があり、かつ本剤投与後のいずれかの評価時点の測定値がある症例について、FEV_{1.0} の変化量の推移を Table 7-20, Figure 7-9, Figure 7-10 に示す。

本剤投与開始時から最終評価時点までの FEV_{1.0} の変化量の推移 [平均値 (95%信頼区間)] は、全体では、本剤投与 4 週後で 0.119 L (0.091~0.146 L) ($p < 0.0001$)、本剤投与 12 週後で 0.147 L (0.120~0.175 L) ($p < 0.0001$)、本剤投与 26 週後で 0.117 L (0.082~0.151 L) ($p < 0.0001$) 及び本剤投与 52 週後で 0.127 L (0.094~0.160 L) ($p < 0.0001$) といずれの時期の変化量も統計的に有意な改善が認められた。また、最終評価時点の変化量も 0.123 L (0.101~0.146 L) ($p < 0.0001$) であり、変化量に統計的に有意な改善が認められた。

病期別にみると、I 期では、本剤投与 4 週後で、変化量に統計的に有意な改善を認めなかったが、それ以外の時期の評価時点では、変化量に統計的に有意な改善を認めた。II 期では、いずれの時期の変化量も統計的に有意な改善を認めた。III 期では、本剤投与 26 週後に変化量に統計的に有意な改善を認めなかったが、それ以外の時期の評価時点では、変化量に統計的に有意な改善を認めた。IV 期では、本剤投与 12 週後及び最終評価時点で、変化量に統計的に有意な改善を認めたが、それ以外の評価時点では変化量に統計的に有意な改善を認めなかった。

3.6.2.2.3 %FEV_{1.0} 変化量の推移

有効性解析対象症例 1,726 例のうち、本剤投与開始時をベースラインとし、ベースライン測定値があり、かつ本剤投与後のいずれかの評価時点の測定値がある症例について、%FEV_{1.0} の変化量の推移を Table 7-21, Figure 7-11, Figure 7-12 に示す。

本剤投与開始時から最終評価時点までの %FEV_{1.0} の変化量の推移 [平均値 (95%信頼区間)] は、全体では、本剤投与 4 週後で 4.789% (3.674%~5.905%) ($p < 0.0001$)、本剤投与 12 週後で 5.848% (4.740%~6.957%) ($p < 0.0001$) であり、本剤投与 52 週後で 4.947% (3.580%~6.315%) ($p < 0.0001$) といずれの時期の変化量も統計的に有意な改善が認められた。また、最終評価時点の変化量も 4.983% (4.062%~5.905%) ($p < 0.0001$) であり、変化量に統計的に有意な改善が認められた。

病期別にみると、I 期、II 期、及び III 期では、いずれの時期の変化量も統計的に有意な改善を認めた。IV 期では、本剤投与 12 週後及び最終評価時点で変化量に統計的に有意な改善を認めたが、それ以外の評価時点では変化量に統計的に有意な改善を認めなかった。

3.6.3 CAT スコア

3.6.3.1 CAT スコアの推移

有効性解析対象症例 1,726 例のうち、本剤投与開始時をベースラインとし、ベースラインの CAT スコアがあり、かつ本剤投与後のいずれかの評価時点の CAT スコアがある症例について、各質問事項（咳、痰、息苦しさ、息切れ、家での生活制限、外出時の肺の状況、睡眠、体調）の合計値を各評価時期別に算出した。CAT スコアの推移を [Table 7-22](#), [Figure 7-13](#), [Figure 7-14](#), に示す。

本剤投与開始時から最終評価時点までの CAT スコア [平均値 (95%信頼区間)] は、全体では、投与開始時は 15.4 点 (14.8~15.9 点) で、本剤投与 4 週後は 11.6 点 (11.0~12.1 点)、本剤投与 12 週後は 10.4 点 (9.8~11.0 点)、本剤投与 26 週後は 9.5 点 (8.8~10.2 点)、本剤投与 52 週後は 8.9 点 (8.2~9.5 点) と、本剤投与後早期の本剤投与 4 週後から改善傾向がみられ、その傾向は本剤投与 52 週後まで続いた。病期別では、各病期の投与開始時の値が I 期で 11.9 点 (11.0~12.8 点)、II 期で 15.3 点 (14.5~16.1 点)、III 期で 18.0 点 (16.8~19.3 点)、IV 期で 22.9 点 (20.4~25.3 点) であったが、いずれも全体の推移と同じ傾向を示し、どの病期の症例でも CAT スコアの改善がみられた。

3.6.3.2 CAT スコアの変化量の推移

有効性解析対象症例 1,726 例のうち、本剤投与開始時をベースラインとし、ベースラインの CAT スコアがあり、かつ本剤投与後のいずれかの評価時点の CAT スコアがある症例について、各質問事項（咳、痰、息苦しさ、息切れ、家での生活制限、外出時の肺の状況、睡眠、体調）の合計値を各評価時期別に算出した。CAT スコアの変化量の推移を [Table 7-23](#), [Figure 7-15](#), [Figure 7-16](#) 示す。

本剤投与開始時から最終評価時点までの CAT スコアの変化量の推移 [平均値 (95%信頼区間)] は、全体では、本剤投与 4 週後で -4.0 点 (-4.4~-3.5 点) ($p < 0.0001$)、本剤投与 12 週後は -4.7 点 (-5.2~-4.2 点) ($p < 0.0001$)、本剤投与 26 週後は -5.1 点 (-5.7~-4.5 点) ($p < 0.0001$)、本剤投与 52 週後は -5.8 点 (-6.4~-5.1 点) ($p < 0.0001$) と、本剤投与後早期の本剤投与 4 週後から改善傾向がみられ、その傾向は本剤投与 52 週後まで続き、いずれの評価時期においても統計的に有意な改善が認められた。病期別では、各病期の本剤投与 52 週後の変化量が I 期で -5.8 点 (-6.8~-4.7 点) ($p < 0.0001$)、II 期で -5.4 点 (-6.4~-4.5 点) ($p < 0.0001$)、III 期で -6.5 点 (-8.0~-5.0 点) ($p < 0.0001$)、IV 期で -5.3 点 (-9.3~-1.4 点) ($p = 0.0101$) であり、いずれの時点においても統計的に有意な改善を認め、その推移は全体の推移と同じ傾向を示した。

3.6.4 患者要因別有効性解析

有効性解析対象症例 1,726 例の患者要因別の有効割合を [Table 7-24](#) に示す。

有効性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討するために、患者要因別に医師の総合評価（全般改善度）の有効割合の解析を行った。検定の結果、有意水準を 5% として有意差を認められた要因は、“BMI ($p = 0.0119$) ”，“COPD の病期 ($p = 0.0474$) ”，“既往歴 (CCV 疾患) ($p = 0.0124$) ”，“COPD に対する前治療薬剤 (SAMA) ($p = 0.0317$) ”及び“COPD に対する前治療薬剤 (LABA) ($p = 0.0108$) ”の 5 要因であった。

単変量の解析で有意差が認められた 5 要因それぞれに対し、交絡の影響を考慮するため、有意差が認められた他の要因を調整要因とした調整解析 (CMH test) を行った。

有意差が認められた 5 要因のうち、調整解析でも有意差が認められた BMI、既往歴 (CCV) 及び COPD に対する前治療薬剤 (LABA) の 3 要因について、検討した結果をそれぞれ以下に記載する。

3.6.4.1 BMI

総合評価

BMI 別の総合評価（全般改善度）の有効割合は、BMI が 18.5 kg/m^2 未満が 63.71% (158/248 例)、 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 未満が 70.16% (642/915 例)、 25.0 kg/m^2 以上が 73.87% (212/287 例) で、カテゴリ間で有意な差 ($p = 0.0119$) があり、BMI が低いほど有効割合が低かった。

FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の推移

有効性解析対象症例 1,726 例のうち、本剤投与開始時をベースラインとし、ベースライン測定値があり、かつ本剤投与後のいずれかの評価時点の測定値がある症例について、BMI 別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の推移を [Table 7-25](#), [Figure 7-17](#), [Figure 7-18](#), [Figure 7-19](#) に示す。

BMI が 18.5 kg/m^2 未満の症例の投与開始時の FEV_{1.0} [平均値 (95%信頼区間)] は 1.319 L (1.187~1.451 L) であり、BMI が 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 未満 1.556 L (1.490~1.622 L) 及び 25.0 kg/m^2 以上 1.617 L (1.507~1.728 L) の症例の投与開始時よりも低かった。調査期間中の 18.5 kg/m^2 未満の FEV_{1.0} の推移は投与開始 12 週後及び 26 週後に上昇傾向を認め、投与開始 52 週の時点でもベースラインを超える数値を維持したが、 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 未満及び 25.0 kg/m^2 以上よりも全体的に低い値で推移していた。また、FVC 及び %FEV_{1.0} の推移も FEV_{1.0} と同様の傾向であった。

FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} 変化量の推移

有効性解析対象症例 1,726 例のうち、本剤投与開始時をベースラインとし、ベースライン測定値があり、かつ本剤投与後のいずれかの評価時点の測定値がある症例について、BMI 別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の変化量の推移を [Table 7-26](#), [Figure 7-20](#), [Figure 7-21](#), [Figure 7-22](#) に示す。いずれの検査値においても、変化量の推移は BMI のカテゴリ間で同様の傾向を示し、最終評価時点では、いずれの BMI のカテゴリにおいても統計的に有意な改善を認めた。

CAT スコアの推移

有効性解析対象症例 1,726 例のうち、本剤投与開始時をベースラインとし、ベースラインの CAT スコアがあり、かつ本剤投与後のいずれかの評価時点の CAT スコアがある症例について、各質問事項（咳、痰、息苦しさ、息切れ、家での生活制限、外出時の肺の状況、睡眠、体調）の合計値を各評価時期別に算出した。BMI 別の CAT スコアの推移を [Table 7-27](#), [Figure 7-23](#) に示す。

BMI が 18.5 kg/m² 未満の症例の本剤投与開始時の CAT スコア [平均値 (95% 信頼区間)] は、17.6 点 (16.1~19.2 点) で、BMI が 18.5 kg/m² 以上 25.0 kg/m² 未満 14.9 点 (14.1~15.6 点) 及び 25.0 kg/m² 以上 15.0 点 (13.8~16.3 点) の症例の投与開始時よりも 2 点以上高かった。そのため、BMI が 18.5 kg/m² 未満の症例の CAT スコアの推移は BMI が 18.5 kg/m² 以上 25.0 kg/m² 未満及び 25.0 kg/m² 以上の症例と比べ高めで推移したが、調査期間を通じて低下しており、この傾向は BMI が 18.5 kg/m² 以上 25.0 kg/m² 未満及び 25.0 kg/m² 以上の症例と同様であった。

CAT スコア変化量の推移

有効性解析対象症例 1,726 例のうち、本剤投与開始時をベースラインとし、ベースラインの CAT スコアがあり、かつ本剤投与後のいずれかの評価時点の CAT スコアがある症例について、各質問事項（咳、痰、息苦しさ、息切れ、家での生活制限、外出時の肺の状況、睡眠、体調）の合計値を各評価時期別に算出した。BMI 別の CAT スコア変化量の推移を [Table 7-28](#), [Figure 7-24](#) に示す。

CAT スコアの変化量は、いずれの BMI のカテゴリーにおいても、調査期間中、投与期間が長くなるにつれ、スコアの減少量は大きくなり、統計的に有意な改善を認めた。また、最終評価時点での CAT スコアの変化量 [平均値 (95% 信頼区間)] が最も大きかったのは BMI が 18.5 kg/m² 未満の -5.8 点 (-7.2~-4.4 点) ($p < 0.001$) であった。

以上のとおり、総合評価以外の有効性指標の結果から、BMI が低く痩せている患者は呼吸機能検査値のベースラインが低いことから COPD が重症化している症例が多い可能性が考えられるが、呼吸機能検査値の変化量及び CAT スコアにおいて BMI 依存の傾向はなく、有効性を確認することができたことから、BMI が低いことによる有効性への特別な懸念はないと考える。

3.6.4.2 既往歴 (CCV 疾患)

総合評価

既往歴 (CCV 疾患) 有無別の総合評価 (全般改善度) の有効割合は、既往歴に CCV 疾患なしが 71.08% (1,084/1,525 例) , 既往歴に CCV 疾患ありが 57.32% (47/82 例) で有意な差 ($p = 0.0124$) があり、CCV 既往があると有効割合が低かった。

FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の推移

有効性解析対象症例 1,726 例のうち、本剤投与開始時をベースラインとし、ベースライン測定値があり、かつ本剤投与後のいずれかの評価時点の測定値がある症例について、既往歴 (CCV 疾

患) 有無別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}の推移を [Table 7-29](#), [Figure 7-25](#), [Figure 7-26](#), [Figure 7-27](#) に示す。

CCV 疾患の既往を有する症例の投与開始時の FEV_{1.0} [平均値 (95%信頼区間)] は 1.638 L (1.431~1.845 L) であり, 本剤投与 4 週後で 1.781 L (1.511~2.050 L), 本剤投与 12 週後で 1.720 L (1.438~2.002 L), 本剤投与 26 週後で 1.556 L (1.261~1.851 L), 及び本剤投与 52 週後で 1.728 L (1.400~2.050 L) と本剤投与 26 週後のみでベースラインより低かったが, 本剤投与 52 週後ではベースラインと同等な数値を維持した。また, CCV 疾患の既往を有する症例の FVC 及び%FEV_{1.0}の推移も FEV_{1.0}とほぼ同様の傾向であったが, 各評価時点の症例数が 30 例に満たないことから, 95%信頼区間が大きく, 評価は難しかった。

FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} 変化量の推移

有効性解析対象症例 1,726 例のうち, 本剤投与開始時をベースラインとし, ベースライン測定値があり, かつ本剤投与後のいずれかの評価時点の測定値がある症例について, 既往歴 (CCV 疾患) 有無別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の変化量の推移を [Table 7-30](#), [Figure 7-28](#), [Figure 7-29](#), [Figure 7-30](#) に示す。CCV 疾患の既往を有する症例の本剤投与開始時からの FEV_{1.0} の変化量 [平均値 (95%信頼区間)] は, 本剤投与 4 週後で 0.059 L (-0.062~0.180 L) ($p = 0.3255$), 本剤投与 12 週後で 0.080 L (-0.011~0.172 L) ($p = 0.0815$), 本剤投与 26 週後で 0.017 ± 0.2087 L (-0.087~0.120 L) ($p = 0.7389$), 本剤投与 52 週後で 0.050 L (-0.131~0.231 L) ($p = 0.5580$) とすべての評価時点で変化量の推移に統計的に有意な改善を認めなかった。また, CCV 疾患の既往を有する症例の FVC 及び%FEV_{1.0} の変化量の推移も FEV_{1.0} と同様の傾向であった。一方, 既往歴 (CCV 疾患) なしの FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の変化量の推移は, いずれの評価時点でも統計的に有意な改善を認めた。

CAT スコアの推移

有効性解析対象症例 1,726 例のうち, 本剤投与開始時をベースラインとし, ベースラインの CAT スコアがあり, かつ本剤投与後のいずれかの評価時点の CAT スコアがある症例について, 各質問事項 (咳, 痰, 息苦しさ, 息切れ, 家での生活制限, 外出時の肺の状況, 睡眠, 体調) の合計値を各評価時期別に算出した。既往歴 (CCV 疾患) 有無別の CAT スコアの推移を [Table 7-31](#), [Figure 7-31](#) に示す。

CCV 疾患の既往を有する症例の本剤投与開始時からの CAT スコア [平均値 (95%信頼区間)] は, 投与開始時は 12.6 点 (10.4~14.7 点) で, 本剤投与 4 週後は 9.5 点 (7.1~11.9 点), 本剤投与 12 週後は 8.3 点 (5.4~11.2 点), 本剤投与 26 週後は 9.8 点 (5.5~14.1 点), 及び本剤投与 52 週後は 7.9 点 (3.6~12.3 点) と本剤投与後早期の本剤投与 4 週後から改善傾向がみられ, 本剤投与 26 週後で上昇を認めたが, 本剤投与 52 週後では改善した。

CAT スコア変化量の推移

有効性解析対象症例 1,726 例のうち、本剤投与開始時をベースラインとし、ベースラインの CAT スコアがあり、かつ本剤投与後のいずれかの評価時点の CAT スコアがある症例について、各質問事項（咳、痰、息苦しさ、息切れ、家での生活制限、外出時の肺の状況、睡眠、体調）の合計値を各評価時期別に算出した。既往歴（CCV 疾患）有無別の CAT スコア変化量の推移を [Table 7-32](#), [Figure 7-32](#) に示す。

CCV 疾患の既往を有する症例の本剤投与開始時からの CAT スコアの変化量 [平均値 (95% 信頼区間)] は、本剤投与 4 週後は -3.6 点 (-5.2~-1.9 点) ($p=0.0001$)、本剤投与 12 週後は -4.1 点 (-6.2~-1.9 点) ($p=0.0007$)、本剤投与 26 週後は -3.6 点 (-6.2~-1.1 点) ($p=0.0082$)、本剤投与 52 週後は -3.9 点 (-6.5~-1.3 点) ($p=0.0058$) と本剤投与 4 週後から改善傾向が認められ、いずれの時点でも変化量に統計的に有意な改善を認めた。しかしながら、既往歴（CCV 疾患）なし症例とは異なり、本剤投与 4 週以降、長期投与に伴う CAT スコアの変化量の経時的な減少は認めなかった。

以上のとおり、総合評価以外の有効性指標の結果からも、既往歴（CCV 疾患）を有する症例の有効性は既往歴（CCV 疾患）がない症例と比べ低い傾向が認められた。一方、総合評価では統計的に有意差があったものの既往歴（CCV 疾患）あり症例の半数を超える 57.32% の症例で有効性が示され、CAT スコアの変化量では統計的に有意な改善を示すことができたことから、既往歴（CCV 疾患）を有することによる有効性への特別な懸念はないと考える。

3.6.4.3 COPD に対する前治療薬剤（LABA）

総合評価

COPD に対する前治療薬剤（LABA）有無別の総合評価（全般改善度）の有効割合は、COPD に対する前治療薬剤（LABA）の使用なしが 70.68% (1,099/1,555 例) 及び使用ありが 60.82% (104/171 例) と有意な差 ($p=0.0108$) があり、使用歴があると有効割合が低かった。

FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の推移

有効性解析対象症例 1,726 例のうち、本剤投与開始時をベースラインとし、ベースライン測定値があり、かつ本剤投与後のいずれかの評価時点の測定値がある症例について、COPD に対する前治療薬剤（LABA）有無別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の推移を [Table 7-33](#), [Figure 7-33](#), [Figure 7-34](#), [Figure 7-35](#) に示す。

COPD に対する前治療薬剤（LABA）ありの症例の投与開始時の FEV_{1.0} [平均値 (95% 信頼区間)] は 1.594 L (1.412~1.776 L) であり、本剤投与 4 週後で 1.731 L (1.525~1.937 L) と改善がみられ、本剤投与 12 週後で 1.709 L (1.496~1.923 L)、本剤投与 26 週後で 1.676 L (1.403~1.948 L)、及び本剤投与 52 週後で 1.697 L (1.436~1.958 L) とベースラインと同等な数値を維持した。また、COPD に対する前治療薬剤（LABA）ありの症例の FVC 及び %FEV_{1.0} の推移も FEV_{1.0} と同様の傾向であった。

FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} 変化量の推移

有効性解析対象症例 1,726 例のうち、本剤投与開始時をベースラインとし、ベースライン測定値があり、かつ本剤投与後のいずれかの評価時点の測定値がある症例について、COPD に対する前治療薬剤 (LABA) 有無別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の変化量の推移を [Table 7-34](#), [Figure 7-36](#), [Figure 7-37](#), [Figure 7-38](#) に示す。COPD に対する前治療薬剤 (LABA) ありの症例の本剤投与開始時からの FEV_{1.0} [平均値 (95%信頼区間)] の変化量は、本剤投与 4 週後で 0.076 L (0.004~0.149 L) ($p=0.0397$)、本剤投与 12 週後で 0.117 L (0.039~0.194 L) ($p=0.0042$)、本剤投与 26 週後で 0.118 L (0.040~0.196 L) ($p=0.0043$)、本剤投与 52 週後で 0.032 L (-0.078~0.141 L) ($p=0.5569$) であり、本剤投与 52 週後のみで変化量に統計的に有意な改善を認めなかった。また、COPD に対する前治療薬剤 (LABA) ありの症例の FVC 及び %FEV_{1.0} の変化量の推移も FEV_{1.0} と同様の傾向であった。一方、前治療薬剤 (LABA) なしの症例の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の変化量の推移は、いずれの評価時点でも統計的に有意な改善を認めなかった。

CAT スコアの推移

有効性解析対象症例 1,726 例のうち、本剤投与開始時をベースラインとし、ベースラインの CAT スコアがあり、かつ本剤投与後のいずれかの評価時点の CAT スコアがある症例について、各質問事項 (咳, 痰, 息苦しさ, 息切れ, 家での生活制限, 外出時の肺の状況, 睡眠, 体調) の合計値を各評価時期別に算出した。COPD に対する前治療薬剤 (LABA) 有無別の CAT スコアの推移を [Table 7-35](#), [Figure 7-39](#) に示す。

COPD に対する前治療薬剤 (LABA) ありの症例の本剤投与開始時からの CAT スコア [平均値 (95%信頼区間)] は、投与開始時は 15.8 点 (14.0~17.6 点) で、本剤投与 4 週後は 12.5 点 (10.6~14.5 点)、本剤投与 12 週後は 12.6 点 (10.7~14.5 点)、本剤投与 26 週後は 11.4 点 (9.3~13.6 点)、及び本剤投与 52 週後は 11.5 点 (9.2~13.9 点) と本剤投与 4 週後から改善傾向がみられ、本剤投与 52 週後までベースラインからの改善を維持した。しかし、前治療薬剤 (LABA) なし症例と比較し、本剤投与 4 週以降、長期投与に伴う CAT スコアの変動 (減少) は小さかった。

CAT スコア変化量の推移

有効性解析対象症例 1,726 例のうち、本剤投与開始時をベースラインとし、ベースラインの CAT スコアがあり、かつ本剤投与後のいずれかの評価時点の CAT スコアがある症例について、各質問事項 (咳, 痰, 息苦しさ, 息切れ, 家での生活制限, 外出時の肺の状況, 睡眠, 体調) の合計値を各評価時期別に算出した。COPD に対する前治療薬剤 (LABA) 有無別の CAT スコア変化量の推移を [Table 7-36](#), [Figure 7-40](#) に示す。

COPD に対する前治療薬剤 (LABA) ありの症例の本剤投与開始時からの CAT スコア [平均値 (95%信頼区間)] の変化量は、本剤投与 4 週後は -2.9 点 (-4.2~-1.7 点) ($p<0.0001$)、本剤投与 12 週後は -2.8 点 (-4.2~-1.4 点) ($p=0.0002$)、本剤投与 26 週後は -2.9 点 (-4.9~-1.0 点) ($p=0.0039$)、本剤投与 52 週後は -3.2 点 (-5.4~-1.0 点) ($p=0.0052$) と本剤投与 4 週後から改善傾向がみられ、いずれの評価時点でも変化量の推移に統計的に有意な改善を認めなかった。しかし、

前治療薬剤 (LABA) なし症例と比較し、本剤投与 4 週以降、長期投与に伴う CAT スコアの変化量の変動 (減少) は小さかった。

以上のとおり、総合評価以外の有効性指標の結果からも、前治療薬剤 (LABA) ありの症例の有効性はなしの症例に比べ低い傾向であったが、前治療薬剤 (LABA) ありの症例の例数が少なく測定値にばらつきがあり、明確な傾向が認められたとの評価はできないと考える。本剤の前治療薬剤が LABA である症例は、同じ LABA である本剤に切り替えて使用していることを考えると、 β_2 刺激作用が効きにくい患者群又は同じカテゴリーの薬剤の天井効果による反応性の違いであることが想定される。しかし、総合評価では有意差があったものの前治療薬剤 (LABA) あり症例の半数を超える 60.82% の症例で有効性が示され、CAT スコアの変化量では有意な有効性を示すことができたことから、前治療薬剤 (LABA) を有することによる有効性への特別な懸念はないと考える。

3.6.5 特別な背景を有する患者

3.6.5.1 小児

15 歳未満に該当する症例及び欧州規制に基づく 18 歳未満の小児に該当する症例はなかった。

3.6.5.2 高齢者

有効性解析対象症例 1,726 例の 82.16% (1,418/1,726 例) が 65 歳以上の高齢者であった。

総合評価

高齢者の総合評価 (全般改善度) の有効割合は 70.38% (998/1,418 例) であった (Table 7-24)。非高齢者 (15 歳以上 65 歳未満) の有効割合は 66.56% (205/308 例) であり、高齢者と非高齢者の有効割合に統計的な有意差は認めなかった ($p = 0.1939$)。

FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の推移

有効性解析対象症例 1,726 例のうち、本剤投与開始時をベースラインとし、ベースライン測定値があり、かつ本剤投与後のいずれかの評価時点の測定値がある症例について、高齢者 (65 歳以上) 及び非高齢者 (65 歳未満) 別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の推移を Table 7-37, Figure 7-41, Figure 7-42, Figure 7-43 に示す。

高齢者の投与開始時の FEV_{1.0} [平均値 (95%信頼区間)] は 1.446 L (1.398~1.494 L) であり、本剤投与 4 週後で 1.566 L (1.503~1.630 L) と改善がみられ、本剤投与 12 週後で 1.614 L (1.547~1.680 L), 本剤投与 26 週後で 1.565 L (1.483~1.647 L), 本剤投与 52 週後で 1.535 L (1.457~1.613 L) と本剤投与 52 週後もベースラインを超える数値を維持した。推移の傾向は調査全体の傾向と同様であった。また、高齢者の FVC 及び %FEV_{1.0} の推移も FEV_{1.0} と同様の傾向であった。

FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} 変化量の推移

有効性解析対象症例 1,726 例のうち、本剤投与開始時をベースラインとし、ベースライン測定値があり、かつ本剤投与後のいずれかの評価時点の測定値がある症例について、高齢者（65 歳以上）及び非高齢者（65 歳未満）別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の変化量の推移を [Table 7-38](#), [Figure 7-44](#), [Figure 7-45](#), [Figure 7-46](#) に示す。

高齢者の本剤投与開始時からの FEV_{1.0} [平均値 (95%信頼区間)] の変化量は、本剤投与 4 週後で 0.100 L (0.074~0.127 L) ($p < 0.0001$)、本剤投与 12 週後で 0.139 L (0.111~0.167 L) ($p < 0.0001$)、本剤投与 26 週後で 0.094 L (0.062~0.126 L) ($p < 0.0001$)、及び本剤投与 52 週後で 0.126 L (0.091~0.162 L) ($p < 0.0001$) といずれの時期の変化量も統計的に有意な改善が認められた。非高齢者と比較して、変化量は少ないが、調査全体及び非高齢者同様に本剤投与 52 週後まで統計的に有意な改善を維持した。またその傾向は、FVC も %FEV_{1.0} も同じであった。

CAT スコアの推移

有効性解析対象症例 1,726 例のうち、本剤投与開始時をベースラインとし、ベースラインの CAT スコアがあり、かつ本剤投与後のいずれかの評価時点の CAT スコアがある症例について、各質問事項（咳、痰、息苦しさ、息切れ、家での生活制限、外出時の肺の状況、睡眠、体調）の合計値を各評価時期別に算出した。高齢者（65 歳以上）及び非高齢者（65 歳未満）別の CAT スコアの推移を [Table 7-39](#), [Figure 7-47](#) に示す。高齢者の本剤投与開始時からの CAT スコア [平均値 (95%信頼区間)] は、投与開始時は 15.5 点 (14.9~16.1 点) で、本剤投与 4 週後は 11.8 点 (11.1~12.4 点)、本剤投与 12 週後は 10.7 点 (10.1~11.3 点)、本剤投与 26 週後は 9.7 点 (9.0~10.5 点)、及び本剤投与 52 週後は 9.0 点 (8.3~9.7 点) と本剤投与後早期の本剤投与 4 週後から改善傾向がみられ、その傾向は本剤投与 52 週後まで続いた。非高齢者と比較して、いずれの期間も CAT スコア 1~1.5 程度の差があるものの、本剤投与 52 週後まで継続的に改善している傾向は同じであった。

CAT スコア変化量の推移

有効性解析対象症例 1,726 例のうち、本剤投与開始時をベースラインとし、ベースラインの CAT スコアがあり、かつ本剤投与後のいずれかの評価時点の CAT スコアがある症例について、各質問事項（咳、痰、息苦しさ、息切れ、家での生活制限、外出時の肺の状況、睡眠、体調）の合計値を各評価時期別に算出した。高齢者（65 歳以上）及び非高齢者（65 歳未満）別の CAT スコア変化量の推移を [Table 7-40](#), [Figure 7-48](#) に示す。高齢者の本剤投与開始時からの CAT スコアの変化量 [平均値 (95%信頼区間)] は、本剤投与 4 週後は -3.8 点 (-4.3~-3.3 点) ($p < 0.0001$)、本剤投与 12 週後は -4.5 点 (-5.0~-4.0 点) ($p < 0.0001$)、本剤投与 26 週後は -5.0 点 (-5.6~-4.4 点) ($p < 0.0001$)、本剤投与 52 週後は -5.7 点 (-6.4~-5.0 点) ($p < 0.0001$) と本剤投与後早期の本剤投与 4 週後から改善傾向がみられ、その傾向は本剤投与 52 週後まで続いた。非高齢者と比較して、いずれの期間も CAT スコア 0.5~1 程度の差があるものの、本剤投与 52 週まで継続的に改善している傾向は同じであり、変化量はいずれの時点も統計的に有意な改善を示した。

3.6.5.3 妊婦

妊婦に該当する症例はなかった。

3.6.5.4 腎機能障害を合併する患者

有効性解析対象症例 1,726 例の 2.09% (36/1,726 例) は、腎機能障害を合併する症例であった。

総合評価

腎機能障害を合併する症例の総合評価（全般改善度）の有効割合は 55.56% (20/36 例) であった (Table 7-24)。腎機能障害を合併しない症例の有効割合は 70.00% (1,183/1,690 例) であり、腎機能障害の有無別で統計的な有意差は認めなかった ($p = 0.0681$)。

FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}の推移

有効性解析対象症例 1,726 例のうち、本剤投与開始時をベースラインとし、ベースライン測定値があり、かつ本剤投与後のいずれかの評価時点の測定値がある症例について、腎機能障害の合併有無別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}の推移を Table 7-41, Figure 7-49, Figure 7-50, Figure 7-51 に示す。

腎機能障害を合併する症例の投与開始時の FEV_{1.0} [平均値 (95%信頼区間)] は 1.425 L (1.031 ~ 1.819 L) であり、本剤投与 4 週後で 1.585 L (1.205 ~ 1.965 L) と改善がみられ、本剤投与 12 週後で 1.595 L (0.885 ~ 2.305 L), 本剤投与 26 週後で 1.353 L (0.593 ~ 2.114 L), 及び本剤投与 52 週後で 1.928 L と (1.098 ~ 2.758 L) 最も高く、ベースラインを超える数値を維持した。また、腎機能障害を合併する症例の FVC 及び%FEV_{1.0}の推移も FEV_{1.0}と同様の傾向であったが、各投与後の時期での症例数が 10 例に満たないため、スパイロメトリーの推移より有効性を評価することは難しかった。

FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}変化量の推移

有効性解析対象症例 1,726 例のうち、本剤投与開始時をベースラインとし、ベースライン測定値があり、かつ本剤投与後のいずれかの評価時点の測定値がある症例について、腎機能障害の合併有無別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}の変化量の推移を Table 7-42, Figure 7-52, Figure 7-53, Figure 7-54 に示す。腎機能障害を合併する症例の本剤投与開始時からの FEV_{1.0}の変化量 [平均値 (95%信頼区間)] は、本剤投与 4 週後で 0.131 L (-0.031 ~ 0.293 L) ($p = 0.0968$), 本剤投与 12 週後で -0.013 L (-0.255 ~ 0.229 L) ($p = 0.8929$), 本剤投与 26 週後で 0.098 L (-0.022 ~ 0.219 L) ($p = 0.0899$), 本剤投与 52 週後で 0.282 L (0.086 ~ 0.478 L) ($p = 0.0163$) と最も高く本剤投与 52 週後のみで変化量に統計的に有意な改善が認められた。また、腎機能障害を合併する症例の FVC 及び%FEV_{1.0}の変化量の推移も FEV_{1.0}とほぼ同様の傾向であったが、各投与後の時期での症例数が 10 例に満たないため、スパイロメトリーの変化量の推移より有効性を評価することは難しかった。

CAT スコアの推移

有効性解析対象症例 1,726 例のうち、本剤投与開始時をベースラインとし、ベースラインの CAT スコアがあり、かつ本剤投与後のいずれかの評価時点の CAT スコアがある症例について、各質問事項（咳、痰、息苦しさ、息切れ、家での生活制限、外出時の肺の状況、睡眠、体調）の合計値を各評価時期別に算出した。腎機能障害の合併有無別の CAT スコアの推移を [Table 7-43](#), [Figure 7-55](#) に示す。

腎機能障害を合併する症例の本剤投与開始時からの CAT スコア [平均値 (95% 信頼区間)] は、本剤投与開始時は 14.9 点 (10.0~19.9 点) で、本剤投与 4 週後は 12.5 点 (7.5~17.5 点) , 本剤投与 12 週後は 13.9 点 (8.8~19.0 点) , 本剤投与 26 週後は 13.0 点 (6.6~19.4 点) , 及び本剤投与 52 週後は 8.8 点 (3.4~14.2 点) と本剤投与後早期の本剤投与 4 週後から改善傾向がみられ、本剤投与 12 週後及び本剤投与 26 週後で上昇を認めたが、本剤投与 52 週後までベースラインからの改善を維持した。

CAT スコア変化量の推移

有効性解析対象症例 1,726 例のうち、本剤投与開始時をベースラインとし、ベースラインの CAT スコアがあり、かつ本剤投与後のいずれかの評価時点の CAT スコアがある症例について、各質問事項（咳、痰、息苦しさ、息切れ、家での生活制限、外出時の肺の状況、睡眠、体調）の合計値を各評価時期別に算出した。腎機能障害の合併有無別の CAT スコア変化量の推移を [Table 7-44](#), [Figure 7-56](#) に示す。

腎機能障害を合併する症例の本剤投与開始時からの CAT スコアの変化量 [平均値 (95% 信頼区間)] は、本剤投与 4 週後は -5.0 点 (-9.6~-0.4 点) ($p = 0.0359$) , 本剤投与 52 週後は -6.8 点 (-12.0 ± -1.06) ($p = 0.0171$) と本剤投与 52 週後で最も変化量が大きかった。また、本剤投与 4 週後及び本剤投与 52 週後で変化量に統計的に有意な改善が認められた。

3.6.5.5 肝機能障害を合併する患者

有効性解析対象症例 1,726 例の 3.48% (60/1,726 例) は、肝機能障害を合併する症例であった。

総合評価

肝機能障害を合併する症例の総合評価（全般改善度）の有効割合は 75.00% (45/60 例) であった ([Table 7-24](#))。肝機能障害を合併しない症例の有効割合は 69.51% (1,158/1,666 例) であり、肝機能障害の有無別で統計的な有意差は認めなかった ($p = 0.3948$)。

FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の推移

有効性解析対象症例 1,726 例のうち、本剤投与開始時をベースラインとし、ベースライン測定値があり、かつ本剤投与後のいずれかの評価時点の測定値がある症例について、肝機能障害の合併有無別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の推移を [Table 7-45](#), [Figure 7-57](#), [Figure 7-58](#), [Figure 7-59](#) に示す。

肝機能障害を合併する症例の投与開始時の FEV_{1.0} [平均値 (95%信頼区間)] は 1.797 L (1.561～2.033 L) であり、本剤投与 4 週後で 1.924 L (1.230～2.618 L) と改善がみられ、本剤投与 12 週後で 1.810 L (1.494～2.126 L) , 本剤投与 26 週後で 2.064 L (1.119～3.009 L) , 本剤投与 52 週後で 1.755 L (1.223～2.287 L) とベースラインと同等な数値を維持した。また、肝機能障害を合併する症例の FVC 及び%FEV_{1.0}の推移も FEV_{1.0}と同様に本剤投与後 4 週から改善がみられ本剤投与 52 週後もベースラインと同等な数値を維持したが、各投与後の時期での症例数が 10 例に満たないため、スパイロメトリーの推移より有効性を評価することは難しかった。

FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} 変化量の推移

有効性解析対象症例 1,726 例のうち、本剤投与開始時をベースラインとし、ベースライン測定値があり、かつ本剤投与後のいずれかの評価時点の測定値がある症例について、肝機能障害の合併有無別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の変化量の推移を [Table 7-46](#), [Figure 7-60](#), [Figure 7-61](#), [Figure 7-62](#) に示す。肝機能障害を合併する症例の本剤投与開始時からの FEV_{1.0} の変化量 [平均値 (95%信頼区間)] は、本剤投与 4 週後で 0.056 L (-0.513～0.625 L) (p = 0.7983) , 本剤投与 12 週後で 0.134 L (0.044～0.223 L) (p = 0.0095) , 本剤投与 26 週後で 0.396 L (-0.385～1.177 L) (p = 0.2318) , 本剤投与 52 週後で 0.148 L (-0.204～0.499 L) (p = 0.2741) であり、本剤投与 12 週後のみで変化量に統計的に有意な改善を認めた。また、肝機能障害を合併する症例の FVC 及び%FEV_{1.0}の推移も FEV_{1.0}と同様に本剤投与 12 週後でのみ統計的に有意な改善を認めたが、各投与後の時期での症例数が 10 例に満たないため、スパイロメトリーの変化量の推移より有効性を評価することは難しかった。

CAT スコアの推移

有効性解析対象症例 1,726 例のうち、本剤投与開始時をベースラインとし、ベースラインの CAT スコアがあり、かつ本剤投与後のいずれかの評価時点の CAT スコアがある症例について、各質問事項 (咳, 痰, 息苦しさ, 息切れ, 家での生活制限, 外出時の肺の状況, 睡眠, 体調) の合計値を各評価時期別に算出した。肝機能障害の合併有無別の CAT スコアの推移を [Table 7-47](#), [Figure 7-63](#) に示す。

肝機能障害を合併する症例の本剤投与開始時からの CAT スコア [平均値 (95%信頼区間)] は、投与開始時は 13.8 点 (10.3～17.2 点) で、本剤投与 4 週後は 10.3 点 (7.6～13.0 点) , 本剤投与 12 週後は 8.7 点 (6.0～11.4 点) , 本剤投与 26 週後は 10.4 点 (6.1～14.7 点) , 及び本剤投与 52 週後は 6.3 点 (2.8～9.8 点) と本剤投与後早期の本剤投与 4 週後から改善傾向がみられ、本剤投与 26 週後で上昇を認めたが、本剤投与 52 週後では改善した。

CAT スコア変化量の推移

有効性解析対象症例 1,726 例のうち、本剤投与開始時をベースラインとし、ベースラインの CAT スコアがあり、かつ本剤投与後のいずれかの評価時点の CAT スコアがある症例について、各質問事項 (咳, 痰, 息苦しさ, 息切れ, 家での生活制限, 外出時の肺の状況, 睡眠, 体調) の

合計値を各評価時期別に算出した。肝機能障害の合併有無別の CAT スコア変化量の推移を [Table 7-48](#), [Figure 7-64](#) に示す。

肝機能障害を合併する症例の本剤投与開始時からの CAT スコアの変化量 [平均値 (95% 信頼区間)] は、本剤投与 4 週後は -4.0 点 (-6.8 ~ -1.2 点) ($p = 0.0085$) , 本剤投与 12 週後は -4.9 点 (-7.8 ~ -1.9 点) ($p = 0.0026$) , 本剤投与 26 週後は -4.8 点 (-8.3 ~ -1.3 点) ($p = 0.0106$) , 本剤投与 52 週後は -5.3 点 (-9.3 ~ -1.3 点) ($p = 0.0138$) と本剤投与後早期の本剤投与 4 週後から改善を認めたが、本剤投与 12 週後と本剤投与 26 週後では変化量に変動はなかった。本剤投与 52 週後で変化量が最も大きく、いずれの時点でも変化量に統計的に有意な改善を認めた。

3.7 その他の解析

該当なし。

4 考察

4.1 調査結果及び結論

2012 年 4 月 1 日より本調査を開始し、調査期間終了 (2018 年 12 月 18 日) までに 398 施設より 1,846 例が登録され、登録症例のうち 1,764 例の調査票データが固定された。

安全性解析対象症例は調査票固定症例より初回投与以降追跡不可能症例等を除いた 1,726 例、有効性解析対象症例は有効性解析対象除外症例はなく、安全性解析対象症例と同じ 1,726 例であった。

安全性解析対象症例 1,726 例の本剤の投与期間 (休薬除く) は、平均値 \pm 標準偏差が 261.4 ± 137.58 日、本剤の投与期間 (休薬除く) は、52 週以上が 58.63% (1,012/1,726 例) であり、過半数の症例で本調査の観察期間である 52 週以上継続投与していた。

4.1.1 安全性

- 安全性解析対象症例 1,726 例中、74 例に副作用を認め、発現割合は 4.29% (74/1,726 例) であった。5 例以上に発現した副作用は、咳嗽 1.68% (29/1,726 例) , 蕁麻疹 0.29% (5/1,726 例) であった。また、重篤な副作用は、慢性閉塞性肺疾患の 1 例 1 件で、転帰は軽快であった。一方、本剤 150 μ g 又は 300 μ g を投与した国際共同第 III 相試験 (B1302 試験) では、日本人患者 102 例の副作用発現割合は 19.6% (20/102 例) であり、主な副作用は、咳嗽が 8.8% (9/102 例) , 蕁麻疹が 2.0% (2/102 例) 等であった。また、本剤 300 μ g を投与した国内長期投与試験 (B1303 試験) の副作用発現割合は 21.6% (27/125 例) であり、主な副作用は、咳嗽 8.8% (11/125 例) , 心室性期外収縮及び筋痙縮各 2.4% (3/125 例) 等であった。臨床試験では 300 μ g の投与症例を含み、対象患者の COPD の病期が II 期及び III 期が多く占め、気管支喘息等の呼吸器疾患や QT 延長症候群等の心疾患等を合併する患者は除外されている等患者背景が異なるため、直接比較は難しいものの、本調査の副作用発現割合は臨床試験の結果より低く、認められた主な副作用は類似していた。

- 重点調査項目 CCV の副作用は 16 例認められ、発現割合は 0.93% (16/1,726 例) であった。認められた副作用は、上室性期外収縮 0.23% (4/1,726 例)、動悸及び心室性期外収縮各 0.17% (3/1,726 例)、心電図 QT 延長 0.12% (2/1,726 例)、心房細動、第一度房室ブロック、左脚ブロック、心電図異常、及び心拍数増加各 0.06% (1/1,726 例) であった。重篤な CCV の副作用は認められなかった。CCV イベントのリスク因子の保有数の検討では、リスク因子数が 2 以上及び CCV 疾患の病歴ありで CCV の発現率及び発現割合が高かった。また、CCV リスク因子が 0 の 1 症例で CCV の副作用を認めたが、それ以外の CCV の有害事象または副作用を発現した症例は、1 つ以上のリスク因子を保有していた。そのため、CCV イベントは主に患者要因 (CCV リスク因子) に起因するものと考えられた。
- 重点調査項目の咳嗽の有害事象を 29 例に認め、発現割合は 1.68% (29/1,726 例) であった。本剤投与後 5 分以内に認められた咳嗽は 16 例であり、本剤投与後 5 分より後に認められた咳嗽は 4 例であった。咳嗽の発現時期が不明の症例は 9 例であった。発現時期の情報が得られた症例では、半数以上が本剤投与後 5 分以内に発現していた。国際共同試験 (B1302 試験) では、治験薬吸入後 5 分以内に発現した「吸入後の咳嗽」が投与期間中に少なくとも 1 回みられた被検者の割合は、150 µg 群で 25.4% であり、国内長期投与試験 (B1303 試験) の 300 µg 群では、「吸入後の咳嗽」が投与期間中に少なくとも 1 回みられた被検者の割合は 40.0% であった。投与期間や投与量が異なることから直接比較は難しいものの、本調査で認められた本剤投与後 5 分以内の咳嗽の発現割合は、申請時の臨床試験結果よりも低かった。また、重篤な咳嗽の有害事象は認められなかったが、咳嗽を発現した 29 例のうち、20 例で咳嗽により投与を中止したことが確認された。性別、年齢、病期等に特筆すべき傾向は認めなかった。本剤の投与期間が 12 週間の国際共同試験 (B1302 試験) では、咳嗽による投与中止は認められなかったが、本剤の投与期間が本調査と同じ 52 週間の国内長期投与試験 (B1303 試験) では、本剤投与 300 µg 群の 125 例中 1 例で投与中止に至った有害事象として咳嗽が認められた。直接比較は難しいが、副作用の咳嗽による中止例の割合は、B1303 試験の 0.8% (1/125 例) と本調査の 1.2% (20/1,726 例) とで大きな差を認めなかった。なお、本調査の咳嗽の有害事象はすべて副作用であった。
- 患者背景要因別の副作用発現割合の検討では、副作用の発現割合に調整解析でも有意差が認められた要因は“呼吸困難の程度 (グレード分類) ($p = 0.0298$) ”、“COPD に対する前治療薬剤 (SABA) ($p = 0.0014$) ”及び“既往歴 (肝機能障害) ($p = 0.0257$) ”であった。これら 3 要因について、要因のカテゴリー毎または有無別で副作用の発現状況を確認した結果、特筆すべき傾向はなく、新たな懸念が示唆される結果は認めなかった。
- 特別な背景を有する患者 (高齢者、肝機能障害及び腎機能障害) の副作用発現状況に、特記すべき事項は認められなかった。製造販売後調査の中で確認が必要とされていた低体重 (50 kg 未満) の高齢者の安全性についても、懸念されていた動悸や筋痙縮等の β_2 刺激作用に関連する副作用の発現割合が 50 kg 以上の患者層と比べ高くなる傾向は認めず、対処すべき懸念が示唆される結果は認められなかった。また、小児及び妊産婦への使用例はなかった。

以上より、本調査で得られた結果から、使用実態下での本剤の安全性について新たな懸念は認められなかった。

4.1.2 有効性

- 医師の総合評価（全般改善度）の「極めて良好」，「良好」及び「まあまあ良好」を有効として、最終評価時点又は中止時点で評価した有効割合は 69.70%（1,203/1,726 例）であった。COPD 病期別の結果では、有効割合は気道閉塞の程度が高くなるほど低下する傾向がみられたが、IV 期でも約 60%であった。
- 本剤投与開始時から最終評価時点までの FEV_{1.0} [平均値（95%信頼区間）] は、全体では本剤投与開始時は 1.531 L（1.480～1.582 L）であったが、本剤投与 4 週後で 1.665 L（1.597～1.733 L）と改善がみられ、本剤投与 12 週後で 1.699 L（1.631～1.766 L）であり、本剤投与 52 週後は 1.596 L（1.520～1.672 L）でベースラインを超える数値を維持した。
- 本剤投与開始時から最終評価時点までの FEV_{1.0} の変化量の推移 [平均値（95%信頼区間）] は、全体では、本剤投与 4 週後で 0.119 L（0.091～0.146 L）（ $p < 0.0001$ ），本剤投与 12 週後で 0.147 L（0.120～0.175 L）（ $p < 0.0001$ ），本剤投与 26 週後で 0.117 L（0.082～0.151 L）（ $p < 0.0001$ ）及び本剤投与 52 週後で 0.127 L（0.094～0.160 L）（ $p < 0.0001$ ）といずれの時期の変化量も統計的に有意な改善が認められた。また、最終評価時点の変化量も 0.123 L（0.101～0.146 L）（ $p < 0.0001$ ）であり、変化量に統計的に有意な改善が認められた。また、FEV_{1.0} の臨床的に意味のある最小の差（minimal clinically important difference, MCID）は 0.10～0.14 L（Donohue 2005, Cazzola et al. 2008）と報告されているが、この評価基準に照らしても本剤投与後の FEV_{1.0} の変化量は臨床的に有意な改善と考える。
- 本剤投与開始時から最終評価時点までの CAT スコアの変化量の推移 [平均値（95%信頼区間）] は、全体では、本剤投与 4 週後で -4.0 点（-4.4～-3.5 点）（ $p < 0.0001$ ），本剤投与 12 週後は -4.7 点（-5.2～-4.2 点）（ $p < 0.0001$ ），本剤投与 26 週後は -5.1 点（-5.7～-4.5 点）（ $p < 0.0001$ ），本剤投与 52 週後は -5.8 点（-6.4～-5.1 点）（ $p < 0.0001$ ）と、本剤投与後早期の本剤投与 4 週後から統計的に有意な改善傾向がみられ、その傾向は本剤投与 52 週後まで続いた。また、CAT の MCID は 2 点とされているが（COPD 診断と治療のためのガイドライン 2018），この評価基準に照らしても本剤投与後の CAT スコアの変化量は臨床的に有意な改善と考える。

以上より、本調査で得られた結果から、本剤の有効性は、使用実態下においても認められたと考える。

4.2 調査方法等の限界

本調査は、比較対照群を設定しない観察研究であって、本剤に曝露していない患者についての情報を収集していない。このため、本剤への暴露により得られる効果を明確にすることは困難である。

4.3 結果の解釈

本調査では、4.2 項に記載したような調査方法等の限界が確認されたが、いずれも使用実態下の調査では発生し得る内容であり、結果に大きな影響を及ぼすようなその他の限界は確認されなかった。以上のことから、本調査の結果は使用実態下での本剤の安全性及び有効性を反映していると考えられた。

4.4 一般化可能性

本調査は、国内のさまざまな地域の 398 施設から症例が登録され、1,764 例もの症例を確保することができ、地域に偏りのないデータの収集ができた。

本調査の登録期間が終了した年である 2014 年の厚生労働省の患者調査（厚生労働省 患者調査 2014）によれば、COPD 患者数は、全体で 26.1 万人であった。その際の統計結果によると COPD 患者の男女の割合は男性が 70%（18.3/26.1 万人）、女性が 30%（7.9/26.1 万人）であり、65 歳以上の患者の割合は 87%（22.8/26.1 万人）、75 歳以上の患者の割合は 58%（15.1/26.1 万人）であった。本調査の患者集団と比較すると、本調査の方が男性の割合（84.76%）がやや高く、65 歳以上（82.16%）及び 75 歳以上（43.92%）の割合がやや少なかったが、厚生労働省のデータと大差はなかったと考える。一方、北海道大学病院及び慶応義塾大学病院を中心に実施された国内の COPD のコホート研究によれば、認められた COPD の病期分類の患者分布は、本調査で認められたものと同様の傾向であった（Table 4-1）（Suzuki et al. 2014, Haraguchi et al. 2016）。

これらの事から、本調査の結果は、実診療下における本剤の安全性と有効性を反映していると考えられる。

Table 4-1 病期分類の患者分布

病期分類	北海道コホート ¹⁾	慶応コホート ²⁾	本調査
I 期	25.7%	21.0%	23.81%
II 期	45.1%	45.6%	42.93%
III 期	24.3%	26.0%	20.45%
IV 期	4.9%	7.4%	5.56%

1) Suzuki M et al., Eur Respir J. 43:1289-97, 2014 2) Haraguchi et al., BMC Res Notes. 9:7, 2016

5 結論

本調査の結果から、COPD 患者に対する本剤の安全性及び有効性に関して、対処すべき新たな懸念は認めなかった。今後も自発報告等で安全性情報を収集し、必要に応じて適切な措置を講じることとする。

6 参考文献

Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, et al. (2008) Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J*; 31:416-69.

Donohue JF (2005) Minimal clinically important differences in COPD lung function. *COPD*; 2:111-24.

Haraguchi M, Nakamura H, Sasaki M, et al. (2016) Determinants of chronic obstructive pulmonary disease severity in the late-elderly differ from those in younger patients. *BMC Res Notes*. 9:7.

Suzuki M, Makita H, Ito YM, et al. (2014) Clinical features and determinants of COPD exacerbation in the Hokkaido COPD cohort study. *Eur Respir J*. 43:1289-97.

日本呼吸器学会肺生理専門委員会 (2014) LMS 法による日本人のスパイログラム新基準値 (Internet) Available from: <http://www.jrs.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=72> (Accessed 21Dec2018)

医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン (2018) 薬生薬審発 0723 第 4 号 : 平成 30 年 7 月 23 日.

日本呼吸器学会 (2018) COPD 診断と治療のためのガイドライン第 5 版.

e-STAT. 患者調査 (平成 26 年) 患者調査上巻 (全国) .総患者数, 性・年齢階級×傷病小分類. (Internet) Available from: <<https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003128652>> (Accessed 12Mar2019)

7 本文中に含めなかった図表

Table7-1 初回発現時期別の副作用発現状況（SOC,PT 別）-全体-（安全性解析対象症例）

SOC PT	初回発現時期												
	合計		4週未満		4週以上12週未満		12週以上26週未満		26週以上52週未満		52週以上		発現時期不明
	N=1726		N=1726		N=1623		N=1393		N=1182		N=1014		
	発現症例数(%)		発現症例数(%)		発現症例数(%)		発現症例数(%)		発現症例数(%)		発現症例数(%)		発現症例数
合計	74	(4.29)	33	(1.91)	13	(0.80)	14	(1.01)	13	(1.10)	1	(0.10)	0
精神障害	1	(0.06)	-	-	-	-	-	-	1	(0.08)	-	-	-
不眠症	1	(0.06)	-	-	-	-	-	-	1	(0.08)	-	-	-
神経系障害	2	(0.12)	1	(0.06)	1	(0.06)	-	-	-	-	-	-	-
味覚異常	1	(0.06)	1	(0.06)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
感覚鈍麻	1	(0.06)	-	-	1	(0.06)	-	-	-	-	-	-	-
心臓障害	12	(0.70)	2	(0.12)	1	(0.06)	4	(0.29)	4	(0.34)	1	(0.10)	-
上室性期外収縮	4	(0.23)	-	-	1	(0.06)	1	(0.07)	2	(0.17)	-	-	-
動悸	3	(0.17)	1	(0.06)	-	-	1	(0.07)	1	(0.08)	-	-	-
心室性期外収縮	3	(0.17)	1	(0.06)	-	-	1	(0.07)	-	-	1	(0.10)	-
心房細動	1	(0.06)	-	-	-	-	1	(0.07)	-	-	-	-	-
第一度房室ブロック	1	(0.06)	-	-	-	-	-	-	1	(0.08)	-	-	-
左脚ブロック	1	(0.06)	-	-	-	-	-	-	1	(0.08)	-	-	-
左室肥大	1	(0.06)	-	-	-	-	-	-	-	-	1	(0.10)	-
血管障害	1	(0.06)	-	-	1	(0.06)	-	-	-	-	-	-	-
高血圧	1	(0.06)	-	-	1	(0.06)	-	-	-	-	-	-	-
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	38	(2.20)	23	(1.33)	7	(0.43)	4	(0.29)	4	(0.34)	-	-	-
咳嗽	29	(1.68)	19	(1.10)	4	(0.25)	3	(0.22)	3	(0.25)	-	-	-

SOC PT	初回発現時期												
	合計		4 週未満		4 週以上 12 週未満		12 週以上 26 週未満		26 週以上 52 週未満		52 週以上		発現時期不明
	N=1726		N=1726		N=1623		N=1393		N=1182		N=1014		
	発現症例数(%)		発現症例数(%)		発現症例数(%)		発現症例数(%)		発現症例数(%)		発現症例数(%)		発現症例数
口腔咽頭不快感	3	(0.17)	2	(0.12)	1	(0.06)	-	-	-	-	-	-	-
口腔咽頭痛	3	(0.17)	1	(0.06)	1	(0.06)	1	(0.07)	-	-	-	-	-
呼吸困難	2	(0.12)	1	(0.06)	-	-	-	-	1	(0.08)	-	-	-
慢性閉塞性肺疾患	1	(0.06)	1	(0.06)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
鼻部不快感	1	(0.06)	-	-	1	(0.06)	-	-	-	-	-	-	-
胃腸障害	5	(0.29)	2	(0.12)	2	(0.12)	-	-	1	(0.08)	-	-	-
上腹部痛	1	(0.06)	1	(0.06)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
便秘	1	(0.06)	-	-	1	(0.06)	-	-	-	-	-	-	-
下痢	1	(0.06)	1	(0.06)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
口内乾燥	1	(0.06)	-	-	1	(0.06)	-	-	-	-	-	-	-
消化不良	1	(0.06)	1	(0.06)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
口内炎	1	(0.06)	-	-	-	-	-	-	1	(0.08)	-	-	-
皮膚および皮下組織障害	8	(0.46)	4	(0.23)	-	-	3	(0.22)	1	(0.08)	-	-	-
蕁麻疹	5	(0.29)	2	(0.12)	-	-	2	(0.14)	1	(0.08)	-	-	-
湿疹	2	(0.12)	1	(0.06)	-	-	1	(0.07)	-	-	-	-	-
発疹	1	(0.06)	1	(0.06)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
筋骨格系および結合組織障害	2	(0.12)	-	-	1	(0.06)	1	(0.07)	-	-	-	-	-
筋痙縮	2	(0.12)	-	-	1	(0.06)	1	(0.07)	-	-	-	-	-
腎および尿路障害	1	(0.06)	1	(0.06)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
頻尿	1	(0.06)	1	(0.06)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.06)	-	-	1	(0.06)	-	-	-	-	-	-	-
末梢腫脹	1	(0.06)	-	-	1	(0.06)	-	-	-	-	-	-	-

SOC PT	合計		初回発現時期									
			4週未満		4週以上 12週未満		12週以上 26週未満		26週以上 52週未満		52週以上	発現時期不明
	N=1726		N=1726		N=1623		N=1393		N=1182		N=1014	
発現症例数(%)		発現症例数(%)		発現症例数(%)		発現症例数(%)		発現症例数(%)		発現症例数(%)		発現症例数
臨床検査	6	(0.35)	1	(0.06)	1	(0.06)	2	(0.14)	2	(0.17)	-	-
心電図 QT 延長	2	(0.12)	-		-		1	(0.07)	1	(0.08)	-	-
血圧上昇	1	(0.06)	1	(0.06)	-		-		-		-	-
心電図異常	1	(0.06)	-		-		-		1	(0.08)	-	-
心電図 ST 部分下降	1	(0.06)	-		-		1	(0.07)	-		-	-
心拍数増加	1	(0.06)	-		1	(0.06)	-		-		-	-
心電図異常 T波	1	(0.06)	-		-		1	(0.07)	-		-	-

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合，初回の発現時期でカウント

SOCは国際合意順，PTは合計の列での発現割合が高い順→PTコード順に表示

発現時期別の症例数（N）は，該当期間まで安全性解析期間（観察期間+30日）が続いた症例数とし，発現割合率算出の分母とした

MedDRA/J version21.0

SOC	PT	COPD 病期別																																													
		I 期(軽症)								II 期(中等症)								III 期(重症)								IV 期(最重症)								判定不能													
		N=411				N=741				N=353				N=96				N=125																													
		発現症例数(%)	発現件数	重篤度	重篤事象の転帰	発現症例数(%)	発現件数	重篤度	重篤事象の転帰	発現症例数(%)	発現件数	重篤度	重篤事象の転帰	発現症例数(%)	発現件数	重篤度	重篤事象の転帰	発現症例数(%)	発現件数	重篤度	重篤事象の転帰	発現症例数(%)	発現件数	重篤度	重篤事象の転帰	発現症例数(%)	発現件数	重篤度	重篤事象の転帰	発現症例数(%)	発現件数	重篤度	重篤事象の転帰	発現症例数(%)	発現件数	重篤度	重篤事象の転帰										
		非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明			非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明			非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明			非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明								
	上腹部痛	1 (0.24)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						
	消化不良	1 (0.24)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0					
	便秘	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
	下痢	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
	口内乾燥	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	口内炎	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	皮膚および皮下組織障害	2 (0.49)	2	2	0	0	0	0	0	0	4 (0.54)	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.28)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	蕁麻疹	2 (0.49)	2	2	0	0	0	0	0	0	1 (0.13)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.28)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	湿疹	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.27)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	発疹	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.13)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.24)	1	1	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.28)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	筋痙縮	1 (0.24)	1	1	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.28)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	腎および尿路障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.13)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	頻尿	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.13)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.28)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	末梢腫脹	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.28)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	臨床検査	2 (0.49)	2	2	0	0	0	0	0	0	2 (0.27)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.28)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血圧上昇	1 (0.24)	1	1	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	心電図 QT 延長	1 (0.24)	1	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.13)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	心電図異常	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	心電図 ST 部分下降	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.28)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	心拍数増加	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.13)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	心電図異常 T 波	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.28)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類(SOC), 事象名(PT) : MedDRA/J Version21.0

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 発現症例数としては 1 例, 発現件数としては発現日が異なるごとに 1 件としてカウント

SOCは国際合意順, PTはI期での発現割合が高い順→PTコード順に表示

Table7-3 P-gp 阻害剤併用有無別の副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）

SOC	PT	P-gp 阻害剤併用																			
		あり										なし									
		N=114 発現症例数(%)	発現 件数	重篤度		重篤事象の転帰						N=1612 発現症例数(%)	発現 件数	重篤度		重篤事象の転帰					
				非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺 症あり	死亡	不明			非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺 症あり	死亡	不明
合計	7 (6.14)	7	6	1	0	1	0	0	0	0	67 (4.16)	75	75	0	0	0	0	0	0	0	
精神障害	1 (0.88)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
不眠症	1 (0.88)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
神経系障害	1 (0.88)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
感覚鈍麻	1 (0.88)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
味覚異常	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
心臓障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12 (0.74)	14	14	0	0	0	0	0	0	0	
心房細動	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
第一度房室ブロック	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
左脚ブロック	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
動悸	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.19)	3	3	0	0	0	0	0	0	0	
上室性期外収縮	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (0.25)	4	4	0	0	0	0	0	0	0	
心室性期外収縮	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.19)	3	3	0	0	0	0	0	0	0	
左室肥大	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
血管障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
高血圧	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	4 (3.51)	4	3	1	0	1	0	0	0	0	34 (2.11)	35	35	0	0	0	0	0	0	0	
咳嗽	3 (2.63)	3	3	0	0	0	0	0	0	0	26 (1.61)	26	26	0	0	0	0	0	0	0	
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.88)	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
呼吸困難	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.12)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	

SOC PT	P-gp 阻害剤併用																			
	あり										なし									
	N=114 発現症例数(%)	発現 件数	重篤度		重篤事象の転帰						N=1612 発現症例数(%)	発現 件数	重篤度		重篤事象の転帰					
			非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺 症あり	死亡	不明			非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺 症あり	死亡	不明
鼻部不快感	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭不快感	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.19)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.19)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (0.31)	6	6	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
便秘	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
下痢	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
消化不良	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.88)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	7 (0.43)	7	7	0	0	0	0	0	0	0
発疹	1 (0.88)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.12)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (0.31)	5	5	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.12)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.12)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
末梢腫脹	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (0.37)	7	7	0	0	0	0	0	0	0
血圧上昇	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
心電図異常	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0

SOC PT	CYP3A 阻害剤併用																			
	あり										なし									
	N=131	発現 件数	重篤度		重篤事象の転帰						N=1595	発現 件数	重篤度		重篤事象の転帰					
			非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明			非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
発現症例数(%)										発現症例数(%)										
心臓障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12 (0.75)	14	14	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
第一度房室ブロック	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
左脚ブロック	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
動悸	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.19)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (0.25)	4	4	0	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.19)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
左室肥大	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
高血圧	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	4 (3.05)	4	3	1	0	1	0	0	0	0	34 (2.13)	35	35	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	3 (2.29)	3	3	0	0	0	0	0	0	0	26 (1.63)	26	26	0	0	0	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.76)	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.13)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
鼻部不快感	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭不快感	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.19)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.19)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (0.31)	6	6	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
便秘	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
下痢	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
消化不良	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0

SOC PT	CYP3A 阻害剤併用																			
	あり										なし									
	N=131 発現症例数(%)	発現 件数	重篤度		重篤事象の転帰						N=1595 発現症例数(%)	発現 件数	重篤度		重篤事象の転帰					
			非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺 症あり	死亡	不明			非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺 症あり	死亡	不明
口内炎	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (1.53)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	6 (0.38)	6	6	0	0	0	0	0	0	0
発疹	1 (0.76)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.76)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	4 (0.25)	4	4	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.13)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.13)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.13)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
末梢腫脹	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (0.38)	7	7	0	0	0	0	0	0	0
血圧上昇	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
心電図異常	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
心電図 QT 延長	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.13)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
心電図 ST 部分下降	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
心電図異常 T波	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類(SOC), 事象名(PT) : MedDRA/J version21.0

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 発現症例数としては 1 例, 発現件数としては発現日が異なるごとに 1 件としてカウント

SOC は国際合意順, PT は CYP3A 阻害剤併用ありでの発現割合が高い順→PT コード順に表示

番号	性別	年齢 (歳)	有害事象名					発現日	発現までの 日数 (日) ¹⁾	本剤との 因果関係	重篤度	重篤度 詳細	転帰	転帰日	P-gp 阻害剤 併用	CYP3A 阻害剤 併用	合併症					既往歴				
			有害事 象種類	調査票 記載名	SOC (器官別 大分類)	PT (基 本語)	LLT (下層 語)										気管 支喘 息	CCV疾 患	腎障 害	肝機 能障 害	その他	CCV 疾患	腎障 害	肝機 能障 害	その他	
7	男	88	CCV 疾患	脳出血	神経系障害	脳出血	脳出血	2013/09/23	277	関連なし	重篤	死亡	死亡	2013/09/26	なし	なし	あり	なし	糖尿病 病性 腎症	なし	アルツハ イマー型 認知症 高血圧症 骨粗鬆症 糖尿病 慢性動脈 閉塞症	なし	なし	なし	なし	
8	男	76	その他	肝細胞 癌	良性、悪性お よび詳細不明 の新生物 (囊 胞およびポリ ープを含む)	肝細胞 癌	肝細胞 癌	2013/12/10	85	関連なし	重篤	死亡	死亡	2013/12/10	なし	なし	なし	なし	肝細 胞癌	なし	なし	なし	なし	なし	なし	
9	男	70	CCV 疾患	突然死	一般・全身障 害および投与 部位の状態	突然死	突然死	2012/11/26	29	関連なし	重篤	死亡	死亡	2012/11/26	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	大動脈瘤 破裂 (大 動脈瘤基 部全置換 術後)
10	男	65	その他	肺癌の 進行	良性、悪性お よび詳細不明 の新生物 (囊 胞およびポリ ープを含む)	新生物 進行	新生物 進行	2014/02/26	258	関連なし	重篤	死亡	死亡	2014/04/18	なし	なし	なし	なし	なし	肺癌	なし	なし	なし	なし	なし	なし
11	男	71	その他	肺炎	感染症および 寄生虫症	肺炎	肺炎	2014/01/17	330	関連なし	重篤	死亡	死亡	2014/01/17	なし	なし	なし	なし	なし	なし	アレルギー 一性鼻炎	なし	なし	なし	なし	なし
12	男	76	その他	肺炎	感染症および 寄生虫症	肺炎	肺炎	2013/06/04	184	関連なし	重篤	死亡	死亡	2013/06/05	なし	なし	なし	動悸(原 因不明)	なし	なし	高血圧 不眠症	なし	なし	なし	なし	なし

番号	性別	年齢 (歳)	有害事象名					発現日	発現までの 日数 (日) ¹⁾	本剤との 因果関係	重篤度	重篤度 詳細	転 帰	転帰日	P-gp 阻害 剤併 用	CYP3A 阻害 剤併 用	合併症					既往 歴			
			有害事 象種類	調査票 記載名	SOC (器官別 大分類)	PT (基 本語)	LLT (下層 語)										気管 支喘 息	CCV 疾 患	腎障 害	肝機 能障 害	その他	CCV 疾患	腎障 害	肝機 能障 害	その他
			その他	老衰	代謝および栄養 障害	マラス ムス	老衰	2014/04/24	368	関連な し	重篤	死亡	死亡	2014/04/27											
18	男	79	その他	左自然 気胸	呼吸器、胸郭 および縦隔障害	自然気 胸	自然気 胸	2014/03/01	276	関連な し	重篤	死亡	死亡	2014/05/07	なし	なし	なし	慢性心 不全	なし	なし	前立腺肥 大症 不眠症	なし	なし	なし	骨髄炎 大腸癌
19	男	77	その他	扁平上 皮癌増 悪	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)	扁平上 皮癌	扁平上 皮癌	2013/08/31	166	関連な し	重篤	死亡	死亡	2013/11/15	なし	なし	あり	なし	なし	なし	高血圧症	なし	なし	なし	肺結核
			その他	血痰	呼吸器、胸郭 および縦隔障害	喀血	血痰	2013/10/04	200	関連な し	重篤	死亡	死亡	2013/11/15								高尿酸血 症 肺扁平上 皮 癌			
20	男	69	その他	交通事 故	傷害、中毒およ び処置合併症	交通事 故	交通事 故	2013/08/29	259	関連な し	重篤	死亡	死亡	2013/09/25	なし	なし	なし	なし	なし	なし	胃癌	なし	なし	なし	55歳膀 胱尿道癌
			その他	播種性 血管内 凝固症 候群	血液およびリン パ系障害	播種性 血管内 凝固	播種性 血管内 凝固	2013/09/02	263	関連な し	重篤	死亡	死亡	2013/09/25								高コレス テロール 血症 高血圧			
21	男	66	その他	甲状腺 癌悪化	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)	悪性新 生物進 行	悪性新 生物進 行	2013/07/10	105	関連な し	重篤	死亡	死亡	2013/07/10	なし	なし	なし	なし	なし	なし	甲状腺が ん	なし	なし	なし	直腸がん

番号	性別	年齢 (歳)	有害事象名				発現日	発現までの 日数 (日) ^{*1}	本剤との 因果関係	重篤度	重篤度 詳細	転 帰	転帰日	P-gp 阻害 剤併 用	CYP3A 阻害 剤併 用	合併症					既往 歴				
			有害事 象種類	調査票 記載名	SOC (器官別 大分類)	PT (基 本語)										LLT (下層 語)	気管 支喘 息	CCV 疾 患	腎障 害	肝機 能障 害	その他	CCV 疾患	腎障 害	肝機 能障 害	その他
			その他	低酸素血症	呼吸器, 胸郭 および縦隔障害	低酸素 症	低酸素 血症	2014/03/14	196	関連な し	重篤	死亡	死亡	2014/04/20											
25	男	83	その他	慢性呼吸不全	呼吸器, 胸郭 および縦隔障害	慢性呼吸不全	慢性呼吸不全	2014/02/02	142	関連な し	重篤	死亡/ 入院	死亡	2014/03/01	なし	なし	なし	なし	なし	なし	骨粗鬆症 認知症 不眠症 便秘症 慢性胃炎	不明	不明	不明	不明
26	女	65	その他	COPD 急性増悪	呼吸器, 胸郭 および縦隔障害	慢性閉 塞性肺 疾患	COPD 増悪	2014/07/01	274	関連な し	重篤	死亡/ 入院	死亡	2014/07/24	なし	なし	なし	慢性心 不全	なし	なし	糖尿病	なし	なし	なし	なし
27	男	78	その他	胸水貯留	呼吸器, 胸郭 および縦隔障害	胸水	胸水	2013/08/07	13	関連な し	重篤	死亡/ 入院	死亡	2013/10/01	なし	なし	なし	なし	なし	なし	高血圧 高脂血症 糖尿病	なし	なし	なし	なし
28	男	79	その他	肺炎	感染症および寄 生虫症	肺炎	肺炎	2015/04/02	239	関連な し	重篤	死亡	死亡	2015/04/26	あり	あり	なし	なし	なし	なし	高血圧症	なし	なし	なし	なし

器官別大分類 (SOC) , 基本語 (PT) 及び下層語 (LLT) : MedDRA/J version21.0

*1 : 発現までの日数 = 発現日 - 本剤初回投与日 +1

Table 7-6 患者背景要因別の副作用発現割合（安全性解析対象症例）

項目		カテゴリ	症例数(%)	副作用発現症例数(%)	検定	
					Fisher	MannWhitney
安全性解析対象症例			1726	74 (4.29)		
性別		男	1463 (84.76)	57 (3.90)	p=0.0680	
		女	263 (15.24)	17 (6.46)		
年齢[歳]	カテゴリ (I)	15歳未満	0 (0.00)		p=0.2757	
		15歳以上 65歳未満	308 (17.84)	17 (5.52)		
		65歳以上	1418 (82.16)	57 (4.02)		
体重[kg]		50 kg 未満	355 (20.57)	14 (3.94)	p=0.7369	
		50 kg 以上 75 kg 未満	1034 (59.91)	52 (5.03)		
		75 kg 以上	95 (5.50)	3 (3.16)		
		不明・未記載	242 (14.02)	5 (2.07)		
BMI[kg/m ²]		18.5 kg/m ² 未満	248 (14.37)	10 (4.03)	p=0.9806	
		18.5 kg/m ² 以上 25.0 kg/m ² 未満	915 (53.01)	46 (5.03)		
		25.0 kg/m ² 以上	287 (16.63)	12 (4.18)		
		不明・未記載	276 (15.99)	6 (2.17)		
喫煙習慣		喫煙歴なし	178 (10.31)	6 (3.37)	p=0.1736	
		喫煙歴あり(現在も喫煙中)	354 (20.51)	10 (2.82)		
		喫煙歴あり(現在は喫煙無)	1062 (61.53)	54 (5.08)		
		不明・未記載	132 (7.65)	4 (3.03)		
COPD の罹患期間[年]		1年未満	317 (18.37)	16 (5.05)	p=0.9362	
		1年以上 3年未満	183 (10.60)	8 (4.37)		
		3年以上	390 (22.60)	20 (5.13)		
		不明・未記載	836 (48.44)	30 (3.59)		
COPD の病型		気腫型	1280 (74.16)	53 (4.14)	p=0.8718	
		非気腫型	295 (17.09)	13 (4.41)		

項目		カテゴリ	症例数(%)		副作用発現症例数(%)		検定	
							Fisher	MannWhitney
		判定不能	151	(8.75)	8	(5.30)		
COPD の病期		I 期	411	(23.81)	19	(4.62)		p=0.2453
		II 期	741	(42.93)	32	(4.32)		
		III 期	353	(20.45)	15	(4.25)		
		IV 期	96	(5.56)	0	(0.00)		
		判定不能	125	(7.24)	8	(6.40)		
呼吸困難の程度 (グレード分類)		0	149	(8.63)	12	(8.05)		p=0.0298
		1	586	(33.95)	29	(4.95)		
		2	359	(20.80)	14	(3.90)		
		3	169	(9.79)	7	(4.14)		
		4	51	(2.95)	0	(0.00)		
		不明・未記載	412	(23.87)	12	(2.91)		
合併症	気管支喘息	なし	1459	(84.53)	58	(3.98)	p=0.1395	
		あり	267	(15.47)	16	(5.99)		
	CCV 疾患	なし	1471	(85.23)	59	(4.01)	p=0.1800	
		あり	255	(14.77)	15	(5.88)		
	腎障害	なし	1690	(97.91)	72	(4.26)	p=0.6654	
		あり	36	(2.09)	2	(5.56)		
	肝機能障害	なし	1666	(96.52)	71	(4.26)	p=0.7409	
		あり	60	(3.48)	3	(5.00)		
既往歴	CCV 疾患	なし	1525	(88.35)	67	(4.39)	p=0.7808	
		あり	82	(4.75)	4	(4.88)		
		不明	119	(6.89)	3	(2.52)		
	腎障害	なし	1605	(92.99)	71	(4.42)	p=1.0000	
		あり	2	(0.12)	0	(0.00)		

項目	カテゴリ	症例数(%)	副作用発現症例数(%)	検定		
				Fisher	MannWhitney	
		不明	119 (6.89)	3 (2.52)		
	肝機能障害	なし	1601 (92.76)	69 (4.31)	p=0.0257	
		あり	6 (0.35)	2 (33.33)		
		不明	119 (6.89)	3 (2.52)		
COPD に対する前治療薬剤		なし	688 (39.86)	22 (3.20)	p=0.0700	
		あり	1038 (60.14)	52 (5.01)		
SAMA		なし	1721 (99.71)	74 (4.30)	p=1.0000	
		あり	5 (0.29)	0 (0.00)		
LAMA		なし	1053 (61.01)	39 (3.70)	p=0.1445	
		あり	673 (38.99)	35 (5.20)		
SABA		なし	1661 (96.23)	65 (3.91)	p=0.0014	
		あり	65 (3.77)	9 (13.85)		
LABA		なし	1555 (90.09)	65 (4.18)	p=0.5482	
		あり	171 (9.91)	9 (5.26)		
ICS		なし	1639 (94.96)	67 (4.09)	p=0.0947	
		あり	87 (5.04)	7 (8.05)		
OCS・CSI		なし	1689 (97.86)	74 (4.38)	p=0.4036	
		あり	37 (2.14)	0 (0.00)		
LABA/ICS		なし	1590 (92.12)	67 (4.21)	p=0.5144	
		あり	136 (7.88)	7 (5.15)		
LABA/LAMA		なし	1725 (99.94)	74 (4.29)	p=1.0000	
		あり	1 (0.06)	0 (0.00)		

SOC PT	呼吸困難の程度（グレード分類）																																																			
	0							1							2							3							4																							
	発現症例数(%)	N=149						発現症例数(%)	N=586						発現症例数(%)	N=359						発現症例数(%)	N=169						発現症例数(%)	N=51																						
発現件数		非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり		死亡	不明	発現件数	非重篤	重篤	回復		軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明	発現件数		非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり		死亡	不明	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明			
消化不良	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.17)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (1.34)	2	2	0	0	0	0	0	0	3 (0.51)	3	3	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.56)	2	2	0	0	0	0	0	0	1 (0.59)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	2 (1.34)	2	2	0	0	0	0	0	0	1 (0.17)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.56)	2	2	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.34)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.59)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.67)	1	1	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.28)	1	1	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
筋痙攣	1 (0.67)	1	1	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.28)	1	1	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
腎および尿路障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.17)	1	1	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
頻尿	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.17)	1	1	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.28)	1	1	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢腫脹	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.28)	1	1	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	3 (2.01)	3	3	0	0	0	0	0	0	2 (0.34)	2	2	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
血圧上昇	1 (0.67)	1	1	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
心電図異常	1 (0.67)	1	1	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
心電図QT延長	1 (0.67)	1	1	0	0	0	0	0	1 (0.17)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
心拍数増加	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.17)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

器官別大分類（SOC）、事象名（PT）：MedDRA/J Version21.0

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、発現症例数としては1例、発現件数としては発現日が異なるごとに1件としてカウント
 SOCは国際合意順、PTは呼吸困難の程度（グレード分類）0での発現割合が高い順→PTコード順に表示

Table 7-8 COPD に対する前治療薬剤 (SABA) 有無別の副作用の発現割合 (安全性解析対象症例)

SOC PT		COPD に対する前治療薬剤 (SABA) 有無別																			
		あり										なし									
		N=65 発現症例数 (%)	発現 件数	重篤度		重篤事象の転帰						N=1661 発現症例数 (%)	発現 件数	重篤度		重篤事象の転帰					
				非 重 篤	重 篤	回 復	軽 快	未 回 復	後 遺 症 あり	死 亡	不 明			非 重 篤	重 篤	回 復	軽 快	未 回 復	後 遺 症 あり	死 亡	不 明
合計	9 (13.85)	9	9	0	0	0	0	0	0	0	0	65 (3.91)	73	72	1	0	1	0	0	0	
精神障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	
不眠症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	
神経系障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.12)	2	2	0	0	0	0	0	0	
味覚異常	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	
感覚鈍麻	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	
心臓障害	1 (1.54)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	11 (0.66)	13	13	0	0	0	0	0	0	
上室性期外収縮	1 (1.54)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.18)	3	3	0	0	0	0	0	0	
心房細動	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	
第一度房室ブロック	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	
左脚ブロック	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	
動悸	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.18)	3	3	0	0	0	0	0	0	
心室性期外収縮	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.18)	3	3	0	0	0	0	0	0	
左室肥大	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	
血管障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	
高血圧	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	7 (10.77)	7	7	0	0	0	0	0	0	0	0	31 (1.87)	32	31	1	0	1	0	0	0	
咳嗽	5 (7.69)	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	24 (1.44)	24	24	0	0	0	0	0	0	
口腔咽頭不快感	1 (1.54)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.12)	2	2	0	0	0	0	0	0	
口腔咽頭痛	1 (1.54)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.12)	2	2	0	0	0	0	0	0	

SOC	PT	COPD に対する前治療薬剤 (SABA) 有無別																		
		あり									なし									
		N=65	発現 件数	重篤度		重篤事象の転帰					N=1661	発現 件数	重篤度		重篤事象の転帰					
				非 重 篤	重 篤	回 復	軽 快	未 回 復	後 遺 症 あり	死 亡			不 明	発 現 症 例 数 (%)	非 重 篤	重 篤	回 復	軽 快	未 回 復	後 遺 症 あり
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
呼吸困難	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.12)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
鼻部不快感	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (0.30)	6	6	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
便秘	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
下痢	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
消化不良	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.54)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	7 (0.42)	7	7	0	0	0	0	0	0	0
発疹	1 (1.54)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.12)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (0.30)	5	5	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.12)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.12)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
末梢腫脹	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (0.36)	7	7	0	0	0	0	0	0	0

SOC PT	既往歴（肝機能障害）有無別																							
	あり										なし													
	N=6		重篤度								重篤事象の転帰		N=1601		重篤度								重篤事象の転帰	
	発現症例数 (%)	発現 件数	非 重 篤	重 篤	回復	軽快	未回 復	後遺症 あり	死 亡	不明	発現症例数 (%)	発現 件数	非 重 篤	重 篤	回復	軽快	未回 復	後遺症 あり	死 亡	不明				
神経系障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.12)	2	2	0	0	0	0	0	0	0				
味覚異常	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0				
感覚鈍麻	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0				
心臓障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12 (0.75)	14	14	0	0	0	0	0	0	0				
心房細動	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0				
第一度房室ブロック	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0				
左脚ブロック	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0				
動悸	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.19)	3	3	0	0	0	0	0	0	0				
上室性期外収縮	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (0.25)	4	4	0	0	0	0	0	0	0				
心室性期外収縮	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.19)	3	3	0	0	0	0	0	0	0				
左室肥大	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0				
血管障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0				
高血圧	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0				
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (16.67)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	34 (2.12)	35	34	1	0	1	0	0	0	0				
咳嗽	1 (16.67)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	26 (1.62)	26	26	0	0	0	0	0	0	0				
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	0	1	0	1	0	0	0	0				
呼吸困難	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.12)	2	2	0	0	0	0	0	0	0				
鼻部不快感	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0				
口腔咽頭不快感	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.19)	3	3	0	0	0	0	0	0	0				
口腔咽頭痛	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.12)	2	2	0	0	0	0	0	0	0				
胃腸障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (0.31)	6	6	0	0	0	0	0	0	0				

SOC PT	既往歴（肝機能障害）有無別																							
	あり										なし													
	N=6		重篤度								重篤事象の転帰		N=1601		重篤度								重篤事象の転帰	
	発現症例数 (%)	発現 件数	非 重 篤	重 篤	回復	軽快	未回 復	後遺症 あり	死 亡	不明	発現症例数 (%)	発現 件数	非 重 篤	重 篤	回復	軽快	未回 復	後遺症 あり	死 亡	不明				
上腹部痛	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0				
便秘	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0				
下痢	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0				
口内乾燥	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0				
消化不良	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0				
口内炎	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0				
皮膚および皮下組織障害	1 (16.67)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	7 (0.44)	7	7	0	0	0	0	0	0	0				
蕁麻疹	1 (16.67)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	4 (0.25)	4	4	0	0	0	0	0	0	0				
湿疹	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.12)	2	2	0	0	0	0	0	0	0				
発疹	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0				
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.12)	2	2	0	0	0	0	0	0	0				
筋痙縮	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.12)	2	2	0	0	0	0	0	0	0				
腎および尿路障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0				
頻尿	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0				
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0				
末梢腫脹	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0				
臨床検査	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (0.37)	7	7	0	0	0	0	0	0	0				
血圧上昇	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0				
心電図異常	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0				
心電図 QT 延長	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.12)	2	2	0	0	0	0	0	0	0				
心電図 ST 部分下降	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0				

SOC PT	年齢層別																							
	65歳以上										65歳未満													
	N=1418		重篤度								重篤事象の転帰		N=308		重篤度								重篤事象の転帰	
	発現症例数(%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明	発現症例数(%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明				
動悸	2 (0.14)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0				
心房細動	1 (0.07)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
第一度房室ブロック	1 (0.07)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
左脚ブロック	1 (0.07)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
左室肥大	1 (0.07)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
血管障害	1 (0.07)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
高血圧	1 (0.07)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	27 (1.90)	28	28	0	0	0	0	0	0	0	11 (3.57)	11	10	1	0	1	0	0	0	0				
咳嗽	21 (1.48)	21	21	0	0	0	0	0	0	0	8 (2.60)	8	8	0	0	0	0	0	0	0				
口腔咽頭不快感	3 (0.21)	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
口腔咽頭痛	3 (0.21)	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
鼻部不快感	1 (0.07)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.32)	1	0	1	0	1	0	0	0	0				
呼吸困難	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.65)	2	2	0	0	0	0	0	0	0				
胃腸障害	4 (0.28)	4	4	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.32)	2	2	0	0	0	0	0	0	0				
便秘	1 (0.07)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
下痢	1 (0.07)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
口内乾燥	1 (0.07)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
口内炎	1 (0.07)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
上腹部痛	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0				
消化不良	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0				
皮膚および皮下組織障害	6 (0.42)	6	6	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.65)	2	2	0	0	0	0	0	0	0				

SOC PT	年齢層別																							
	65歳以上										65歳未満													
	N=1418		重篤度								重篤事象の転帰		N=308		重篤度								重篤事象の転帰	
	発現症例数(%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明	発現症例数(%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明				
蕁麻疹	3 (0.21)	3	3	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.65)	2	2	0	0	0	0	0	0	0				
湿疹	2 (0.14)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
発疹	1 (0.07)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.14)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
筋痙縮	2 (0.14)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
腎および尿路障害	1 (0.07)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
頻尿	1 (0.07)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.07)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
末梢腫脹	1 (0.07)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
臨床検査	4 (0.28)	5	5	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.65)	2	2	0	0	0	0	0	0	0				
心電図 QT 延長	2 (0.14)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
心電図 ST 部分下降	1 (0.07)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
心拍数増加	1 (0.07)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
心電図異常 T 波	1 (0.07)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
血圧上昇	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0				
心電図異常	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0				

器官別大分類 (SOC) , 事象名 (PT) : MedDRA/J version21.0

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 発現症例数としては 1 例, 発現件数としては発現日が異なるごとに 1 件としてカウント

SOC は国際合意順, PT は 65 歳以上での発現割合が高い順→PT コード順に表示

Table 7-11 年齢層別（75歳未満及び75歳以上）の副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）

SOC PT		年齢層別																		
		75歳以上									75歳未満									
		N=758		重篤度		重篤事象の転帰					N=968		重篤度		重篤事象の転帰					
		発現症例数(%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明	発現症例数(%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡
合計	22 (2.90)	24	24	0	0	0	0	0	0	0	52 (5.37)	58	57	1	0	1	0	0	0	0
精神障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.10)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
不眠症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.10)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (0.13)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.10)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
味覚異常	1 (0.13)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.10)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	5 (0.66)	6	6	0	0	0	0	0	0	0	7 (0.72)	8	8	0	0	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	3 (0.40)	3	3	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.10)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	1 (0.13)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	1 (0.13)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.21)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
左室肥大	1 (0.13)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第一度房室ブロック	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.10)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
左脚ブロック	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.10)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
動悸	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.31)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	1 (0.13)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高血圧	1 (0.13)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (1.32)	10	10	0	0	0	0	0	0	0	28 (2.89)	29	28	1	0	1	0	0	0	0
咳嗽	8 (1.06)	8	8	0	0	0	0	0	0	0	21 (2.17)	21	21	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	2 (0.26)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.10)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.10)	1	0	1	0	1	0	0	0	0

SOC PT	年齢層別																			
	75歳以上										75歳未満									
	N=758	発現症例数(%)	発現件数	重篤度		重篤事象の転帰					N=968	発現症例数(%)	発現件数	重篤度		重篤事象の転帰				
				非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡				不明	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり
血圧上昇	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.10)	1	1	0	0	0	0	0	0
心電図異常	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.10)	1	1	0	0	0	0	0	0
心電図 QT 延長	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.21)	2	2	0	0	0	0	0	0
心電図 ST 部分下降	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.10)	1	1	0	0	0	0	0	0
心電図異常 T 波	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.10)	1	1	0	0	0	0	0	0

器官別大分類 (SOC) , 事象名 (PT) : MedDRA/J version21.0

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 発現症例数としては1例, 発現件数としては発現日が異なるごとに1件としてカウント

SOCは国際合意順, PTは75歳以上での発現割合が高い順→PTコード順に表示

Table 7-12 年齢層別の副作用の発現割合 (安全性解析対象症例)

項目	年齢区分						
	45歳未満		45歳以上 55歳未満	55歳以上 65歳未満	65歳以上 75歳未満	75歳以上 85歳未満	85歳以上
症例数	18		48	242	660	624	134
副作用の発現症例数	1		3	13	35	19	3
副作用の発現症例割合(%)	5.56		6.25	5.37	5.30	3.04	2.24
リスク比	1.0476		1.1786	1.0130	Reference	0.5742	0.4222
リスク比の95%信頼区間	0.1518~7.2308		0.3761~3.6929	0.5453~1.8818	--	0.3320~0.9929	0.1318~1.3526
副作用の種類	発現症例数(%)						
精神障害	-		-	-	1 (0.15)	-	-
不眠症	-		-	-	1 (0.15)	-	-
神経系障害	-		1 (2.08)	-	-	1 (0.16)	-
味覚異常	-		-	-	-	1 (0.16)	-

項目	年齢区分						
	45 歳未満		45 歳以上 55 歳未満	55 歳以上 65 歳未満	65 歳以上 75 歳未満	75 歳以上 85 歳未満	85 歳以上
感覚鈍麻	-		1 (2.08)	-	-	-	-
心臓障害	-		1 (2.08)	-	6 (0.91)	5 (0.80)	-
上室性期外収縮	-		-	-	1 (0.15)	3 (0.48)	-
動悸	-		1 (2.08)	-	2 (0.30)	-	-
心室性期外収縮	-		-	-	2 (0.30)	1 (0.16)	-
心房細動	-		-	-	-	1 (0.16)	-
第一度房室ブロック	-		-	-	1 (0.15)	-	-
左脚ブロック	-		-	-	1 (0.15)	-	-
左室肥大	-		-	-	-	1 (0.16)	-
血管障害	-		-	-	-	1 (0.16)	-
高血圧	-		-	-	-	1 (0.16)	-
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1 (5.56)		1 (2.08)	9 (3.72)	17 (2.58)	8 (1.28)	2 (1.49)
咳嗽	-		-	8 (3.31)	13 (1.97)	6 (0.96)	2 (1.49)
口腔咽頭不快感	-		-	-	3 (0.45)	-	-
口腔咽頭痛	-		-	-	1 (0.15)	2 (0.32)	-
呼吸困難	1 (5.56)		-	1 (0.41)	-	-	-
慢性閉塞性肺疾患	-		1 (2.08)	-	-	-	-
鼻部不快感	-		-	-	1 (0.15)	-	-
胃腸障害	-		-	1 (0.41)	-	3 (0.48)	1 (0.75)
上腹部痛	-		-	1 (0.41)	-	-	-
便秘	-		-	-	-	1 (0.16)	-
下痢	-		-	-	-	-	1 (0.75)
口内乾燥	-		-	-	-	1 (0.16)	-
消化不良	-		-	1 (0.41)	-	-	-
口内炎	-		-	-	-	1 (0.16)	-

項目	年齢区分						
	45 歳未満		45 歳以上 55 歳未満	55 歳以上 65 歳未満	65 歳以上 75 歳未満	75 歳以上 85 歳未満	85 歳以上
皮膚および皮下組織障害	-		-	2 (0.83)	5 (0.76)	1 (0.16)	-
蕁麻疹	-		-	2 (0.83)	3 (0.45)	-	-
湿疹	-		-	-	1 (0.15)	1 (0.16)	-
発疹	-		-	-	1 (0.15)	-	-
筋骨格系および結合組織障害	-		-	-	2 (0.30)	-	-
筋痙縮	-		-	-	2 (0.30)	-	-
腎および尿路障害	-		-	-	1 (0.15)	-	-
頻尿	-		-	-	1 (0.15)	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	-		-	-	1 (0.15)	-	-
末梢腫脹	-		-	-	1 (0.15)	-	-
臨床検査	1 (5.56)		-	1 (0.41)	3 (0.45)	1 (0.16)	-
心電図 QT 延長	-		-	-	2 (0.30)	-	-
血圧上昇	1 (5.56)		-	-	-	-	-
心電図異常	-		-	1 (0.41)	-	-	-
心電図 ST 部分下降	-		-	-	1 (0.15)	-	-
心拍数増加	-		-	-	-	1 (0.16)	-
心電図異常 T 波	-		-	-	1 (0.15)	-	-

器官別大分類 (SOC) , 事象名 (PT) : MedDRA/J version21.0

同一症例に同一事象(PT)が複数回発現した場合は 1 例とカウントした

SOC は国際合意順, PT は全体での発現割合が高い順→PT コード順に表示

Reference : リスク比の基準 (症例数が最も多い年齢区分を基準とした)

-- : 算出対象外

Table 7-13 高齢者（65歳以上）の体重別（50 kg未満，50 kg以上）の副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）

SOC PT		高齢者（65歳以上）の体重別																		
		50 kg未満										50 kg以上								
		N=315		重篤度								N=911		重篤度						
		発現症例数 (%)	発現 件数	非 重 篤	重 篤	回復	軽快	未回 復	後遺 症 あり	死亡	不明	発現症例数 (%)	発現 件数	非重 篤	重篤	回復	軽快	未回 復	後遺 症 あり	死亡
合計	12 (3.81)	13	13	0	0	0	0	0	0	0	42 (4.61)	47	47	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
不眠症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
味覚異常	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	3 (0.95)	3	3	0	0	0	0	0	0	0	7 (0.77)	9	9	0	0	0	0	0	0	0
動悸	1 (0.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	1 (0.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.22)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	1 (0.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.22)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
第一度房室ブロック	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
左脚ブロック	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
左室肥大	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
高血圧	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	6 (1.90)	6	6	0	0	0	0	0	0	0	20 (2.20)	21	21	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	4 (1.27)	4	4	0	0	0	0	0	0	0	16 (1.76)	16	16	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	2 (0.63)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
鼻部不快感	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭不快感	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.33)	3	3	0	0	0	0	0	0	0

SOC PT	高齢者 (65 歳以上) の体重別																			
	50 kg 未満										50 kg 以上									
	N=315	発現 件数	重篤度		重篤事象の転帰						N=911	発現 件数	重篤度		重篤事象の転帰					
			非 重 篤	重 篤	回復	軽快	未回 復	後遺 症 あり	死亡	不明			発現症例数 (%)	非重 篤	重篤	回復	軽快	未回 復	後遺 症 あり	死亡
胃腸障害	1 (0.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.22)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
便秘	1 (0.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (0.66)	6	6	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.22)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
発疹	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.33)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	1 (0.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢腫脹	1 (0.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	1 (0.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.33)	4	4	0	0	0	0	0	0	0
心電図 QT 延長	1 (0.32)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
心電図 ST 部分下降	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
心電図異常 T 波	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類 (SOC) , 事象名 (PT) : MedDRA/J version21.0

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、発現症例数としては 1 例、発現件数としては発現日が異なるごとに 1 件としてカウント

SOC は国際合意順、PT は 50 kg 未満での発現割合が高い順→PT コード順に表示

Table 7-14 合併症（腎障害）有無別の副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）

SOC PT	合併症（腎障害）																							
	あり										なし													
	N=36		重篤度								重篤事象の転帰		N=1690		重篤度								重篤事象の転帰	
	発現症例数(%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明	発現症例数(%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明				
合計	2 (5.56)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	72 (4.26)	80	79	1	0	1	0	0	0	0				
精神障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0				
不眠症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0				
神経系障害	1 (2.78)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0				
味覚異常	1 (2.78)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
感覚鈍麻	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0				
心臓障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12 (0.71)	14	14	0	0	0	0	0	0	0				
心房細動	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0				
第一度房室ブロック	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0				
左脚ブロック	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0				
動悸	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.18)	3	3	0	0	0	0	0	0	0				
上室性期外収縮	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (0.24)	4	4	0	0	0	0	0	0	0				
心室性期外収縮	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.18)	3	3	0	0	0	0	0	0	0				
左室肥大	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0				
血管障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0				
高血圧	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0				
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	38 (2.25)	39	38	1	0	1	0	0	0	0				
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	0	1	0	1	0	0	0	0				
咳嗽	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	29 (1.72)	29	29	0	0	0	0	0	0	0				

SOC PT	合併症(腎障害)																			
	あり										なし									
	N=36		重篤度		重篤事象の転帰						N=1690		重篤度		重篤事象の転帰					
	発現症例数(%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明	発現症例数(%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
呼吸困難	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.12)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
鼻部不快感	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭不快感	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.18)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.18)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	1 (2.78)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	4 (0.24)	5	5	0	0	0	0	0	0	0
便秘	1 (2.78)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
下痢	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
消化不良	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8 (0.47)	8	8	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.12)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
発疹	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (0.30)	5	5	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.12)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.12)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0

SOC PT	合併症(腎障害)																			
	あり										なし									
	N=36		重篤度		重篤事象の転帰						N=1690		重篤度		重篤事象の転帰					
	発現症例数(%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明	発現症例数(%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
末梢腫脹	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (0.36)	7	7	0	0	0	0	0	0	0
血压上昇	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
心電図異常	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
心電図 QT 延長	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.12)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
心電図 ST 部分下降	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
心電図異常 T 波	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類 (SOC) , 事象名 (PT) : MedDRA/J version21.0

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、発現症例数としては 1 例、発現件数としては発現日が異なるごとに 1 件としてカウント

SOC は国際合意順, PT は合併症 (腎障害) ありでの発現割合が高い順→PT コード順に表示

Table 7-15 合併症（肝機能障害）有無別の副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）

SOC PT		合併症(肝機能障害)																		
		あり									なし									
		N=60		重篤度		重篤事象の転帰					N=1666		重篤度		重篤事象の転帰					
		発現症例数(%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明	発現症例数(%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡
合計	3 (5.00)	3	3	0	0	0	0	0	0	0	71 (4.26)	79	78	1	0	1	0	0	0	0
精神障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
不眠症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.12)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
味覚異常	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	1 (1.67)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	11 (0.66)	13	13	0	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	1 (1.67)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.12)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
第一度房室ブロック	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
左脚ブロック	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
動悸	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.18)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (0.24)	4	4	0	0	0	0	0	0	0
左室肥大	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
高血圧	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1 (1.67)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	37 (2.22)	38	37	1	0	1	0	0	0	0
咳嗽	1 (1.67)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	28 (1.68)	28	28	0	0	0	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	0	1	0	1	0	0	0	0

SOC PT	合併症(肝機能障害)																			
	あり									なし										
	N=60 発現症例数(%)	発現 件数	重篤度		重篤事象の転帰					N=1666 発現症例数(%)	発現 件数	重篤度		重篤事象の転帰						
			非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺 症 あり	死亡			不明	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺 症 あり	死亡	不明
呼吸困難	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.12)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
鼻部不快感	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭不快感	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.18)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.18)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (0.30)	6	6	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
便秘	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
下痢	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
消化不良	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.67)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	7 (0.42)	7	7	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (1.67)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	4 (0.24)	4	4	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.12)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
発疹	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.12)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.12)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0

SOC PT	合併症(肝機能障害)																				
	あり									なし											
	N=60 発現症例数(%)	発現 件数	重篤度		重篤事象の転帰					N=1666 発現症例数(%)	発現 件数	重篤度		重篤事象の転帰							
			非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺 症 あり	死亡			不明	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺 症 あり	死亡	不明	
末梢腫脹	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (0.36)	7	7	0	0	0	0	0	0	0	0
血圧上昇	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図異常	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図 QT 延長	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.12)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図 ST 部分下降	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図異常 T 波	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.06)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類 (SOC) , 事象名 (PT) : MedDRA/J version21.0

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 発現症例数としては 1 例, 発現件数としては発現日が異なるごとに 1 件としてカウント

SOC は国際合意順, PT は合併症 (肝機能障害) ありでの発現割合が高い順→PT コード順に表示

Table 7-16 COPD 病期別の FVC 推移 (有効性解析対象症例)

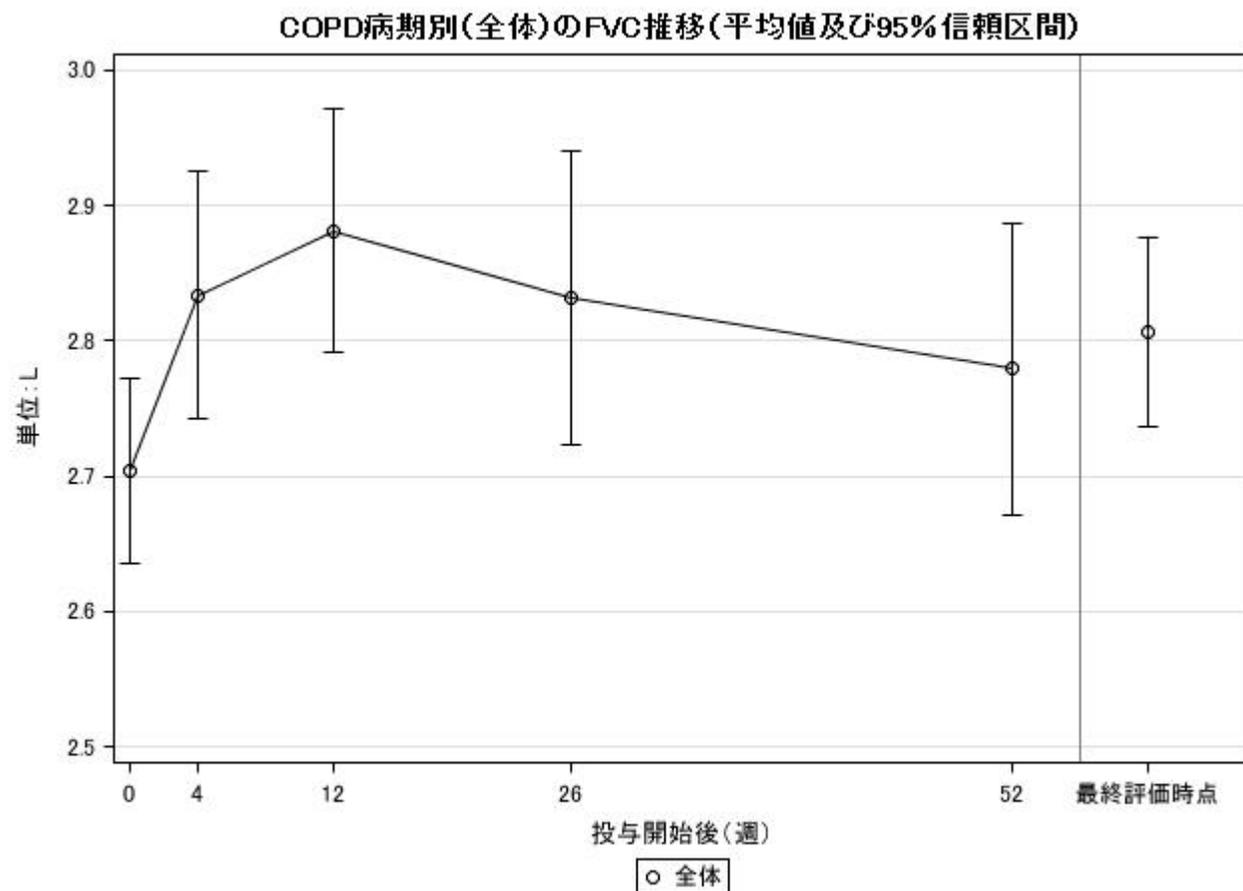
COPD 病期別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
全体	症例数*1	608	345	352	244	269	608
	平均値±標準偏差	2.704±0.8590	2.834±0.8657	2.881±0.8566	2.832±0.8565	2.780±0.8959	2.806±0.8765
	最小値～最大値	0.69～6.90	0.80～5.53	0.99～5.99	0.83～5.87	0.58～6.20	0.58～6.20
	中央値	2.640	2.830	2.840	2.830	2.800	2.800
	95%信頼区間*3	2.636～2.773	2.742～2.926	2.791～2.971	2.724～2.940	2.672～2.887	2.737～2.876
I 期(軽症)	症例数*1	140	77	74	61	57	140

COPD 病期別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
	平均値±標準偏差	3.185±0.9184	3.176±0.9177	3.372±0.7524	3.226±0.8537	3.229±0.7894	3.199±0.9202
	最小値～最大値	1.24～6.90	0.81～5.53	1.73～5.99	1.08～5.87	1.47～6.20	0.81～6.20
	中央値	3.120	3.130	3.305	3.180	3.210	3.155
	95%信頼区間*3	3.032～3.339	2.968～3.385	3.197～3.546	3.007～3.445	3.020～3.439	3.045～3.353
II 期(中等症)	症例数*1	271	164	165	112	125	271
	平均値±標準偏差	2.732±0.8086	2.927±0.8410	2.929±0.8710	2.896±0.8159	2.869±0.8730	2.863±0.8298
	最小値～最大値	0.71～5.42	1.00～5.34	1.12～5.54	1.05～4.80	1.26～5.56	1.05～5.56
	中央値	2.670	2.875	2.890	2.830	2.800	2.820
	95%信頼区間*3	2.636～2.829	2.797～3.057	2.795～3.063	2.743～3.048	2.715～3.024	2.763～2.962
III 期(重症)	症例数*1	147	74	85	53	66	147
	平均値±標準偏差	2.421±0.6379	2.604±0.6032	2.510±0.6717	2.526±0.6652	2.473±0.7174	2.547±0.7011
	最小値～最大値	0.98～3.99	1.22～4.04	0.99～3.94	1.64～4.68	1.30～4.47	0.99～4.68
	中央値	2.380	2.645	2.510	2.480	2.355	2.520
	95%信頼区間*3	2.317～2.525	2.465～2.744	2.365～2.655	2.343～2.710	2.297～2.650	2.433～2.661
IV 期(最重症)	症例数*1	36	21	20	15	20	36
	平均値±標準偏差	1.902±0.6626	1.959±0.7895	2.352±0.7587	1.963±0.7836	1.912±0.9692	2.041±0.8446
	最小値～最大値	0.80～3.70	0.80～3.33	1.35～3.96	0.83～3.74	0.58～4.05	0.58～4.05
	中央値	1.945	1.810	2.155	1.730	1.615	1.895
	95%信頼区間*3	1.677～2.126	1.600～2.318	1.997～2.707	1.529～2.397	1.458～2.365	1.755～2.327
判定不能	症例数*1	14	9	8	3	1	14
	平均値±標準偏差	2.391±0.8937	2.137±0.7640	2.618±0.9951	2.153±0.8523	3.570±	2.486±0.9238
	最小値～最大値	0.69～3.77	1.13～3.45	1.03～3.98	1.51～3.12	3.57～3.57	1.03～3.98
	中央値	2.585	2.240	2.720	1.830	3.570	2.690
	95%信頼区間*3	1.875～2.907	1.549～2.724	1.786～3.449	0.036～4.271	～	1.952～3.019

*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例の例数

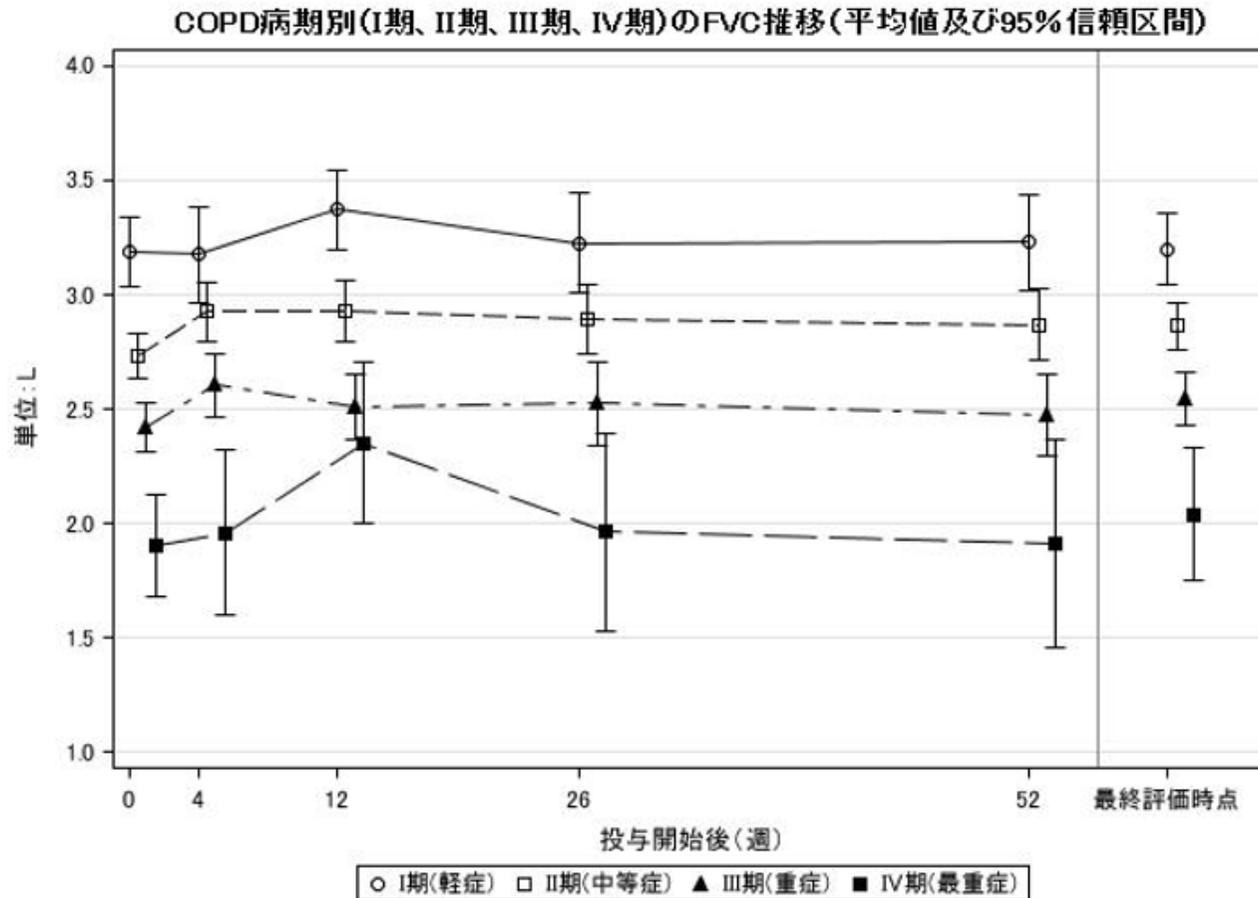
*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3 : 平均値の 95%信頼区間

Figure 7-1 COPD 病期別（全体）の FVC 推移（有効性解析対象症例）

本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例の例数 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価

Figure 7-2 COPD 病期別 (I 期, II 期, III 期, IV 期) の FVC 推移 (有効性解析対象症例)



本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例の例数

最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価

Table 7-17 COPD 病期別 FEV_{1.0} 推移 (有効性解析対象症例)

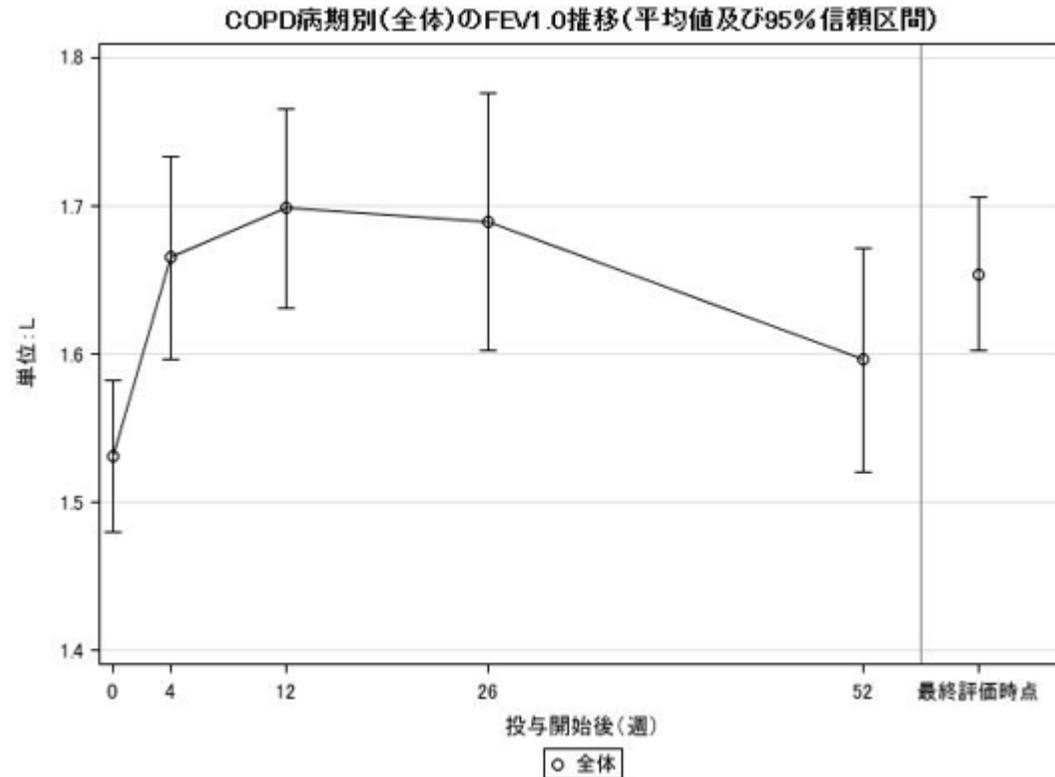
COPD 病期別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
全体	症例数*1	608	345	352	244	269	608
	平均値±標準偏差	1.531±0.6358	1.665±0.6434	1.699±0.6404	1.689±0.6882	1.596±0.6329	1.654±0.6503
	最小値～最大値	0.27～4.10	0.33～4.25	0.46～4.02	0.42～4.17	0.21～3.66	0.21～4.25
	中央値	1.435	1.61	1.66	1.585	1.54	1.59
	95% 信頼区間*3	1.480～1.582	1.597～1.733	1.631～1.766	1.602～1.776	1.520～1.672	1.603～1.706
I 期(軽症)	症例数*1	140	77	74	61	57	140
	平均値±標準偏差	2.087±0.6474	2.168±0.6414	2.272±0.5540	2.251±0.6759	2.102±0.5385	2.142±0.6506
	最小値～最大値	0.57～4.10	0.81～4.25	1.29～4.02	0.50～4.17	0.95～3.66	0.50～4.25
	中央値	2.005	2.1	2.21	2.21	2.11	2.11
	95% 信頼区間*3	1.979～2.195	2.022～2.313	2.144～2.401	2.078～2.424	1.959～2.245	2.034～2.251
II 期(中等症)	症例数*1	271	164	165	112	125	271
	平均値±標準偏差	1.558±0.4937	1.721±0.5215	1.740±0.5538	1.713±0.5443	1.675±0.5498	1.703±0.5335
	最小値～最大値	0.48～3.37	0.67～3.67	0.70～3.89	0.74～3.32	0.70～3.36	0.70～3.89
	中央値	1.52	1.67	1.7	1.625	1.63	1.66
	95% 信頼区間*3	1.499～1.617	1.640～1.801	1.654～1.825	1.611～1.815	1.577～1.772	1.639～1.766
III 期(重症)	症例数*1	147	74	85	53	66	147
	平均値±標準偏差	1.134±0.3882	1.293±0.4567	1.285±0.3978	1.229±0.4446	1.244±0.4484	1.282±0.4700
	最小値～最大値	0.37～2.46	0.44～2.56	0.46～2.46	0.44～2.38	0.46～2.81	0.46～2.81
	中央値	1.08	1.2	1.27	1.14	1.19	1.19
	95% 信頼区間*3	1.070～1.197	1.187～1.399	1.199～1.371	1.106～1.351	1.134～1.354	1.206～1.359
IV 期(最重症)	症例数*1	36	21	20	15	20	36
	平均値±標準偏差	0.701±0.1931	0.759±0.2754	0.917±0.3979	0.852±0.4146	0.772±0.3488	0.844±0.3782
	最小値～最大値	0.27～1.23	0.33～1.41	0.50～2.04	0.42～1.54	0.21～1.52	0.21～2.04
	中央値	0.69	0.7	0.825	0.7	0.7	0.785
	95% 信頼区間*3	0.635～0.766	0.633～0.884	0.730～1.103	0.622～1.082	0.609～0.935	0.716～0.972

COPD 病期別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
判定不能	症例数*1	14	9	8	3	1	14
	平均値±標準偏差	1.761±0.6676	1.528±0.5500	1.899±0.6755	1.677±0.7145	2.630±-	1.834±0.6418
	最小値～最大値	0.63～2.68	0.84～2.56	0.93～2.81	1.15～2.49	2.63～2.63	0.84～2.63
	中央値	1.835	1.37	1.995	1.39	2.63	1.995
	95%信頼区間*3	1.376～2.147	1.105～1.951	1.334～2.464	-0.098～3.452	-～-	1.464～2.205

*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

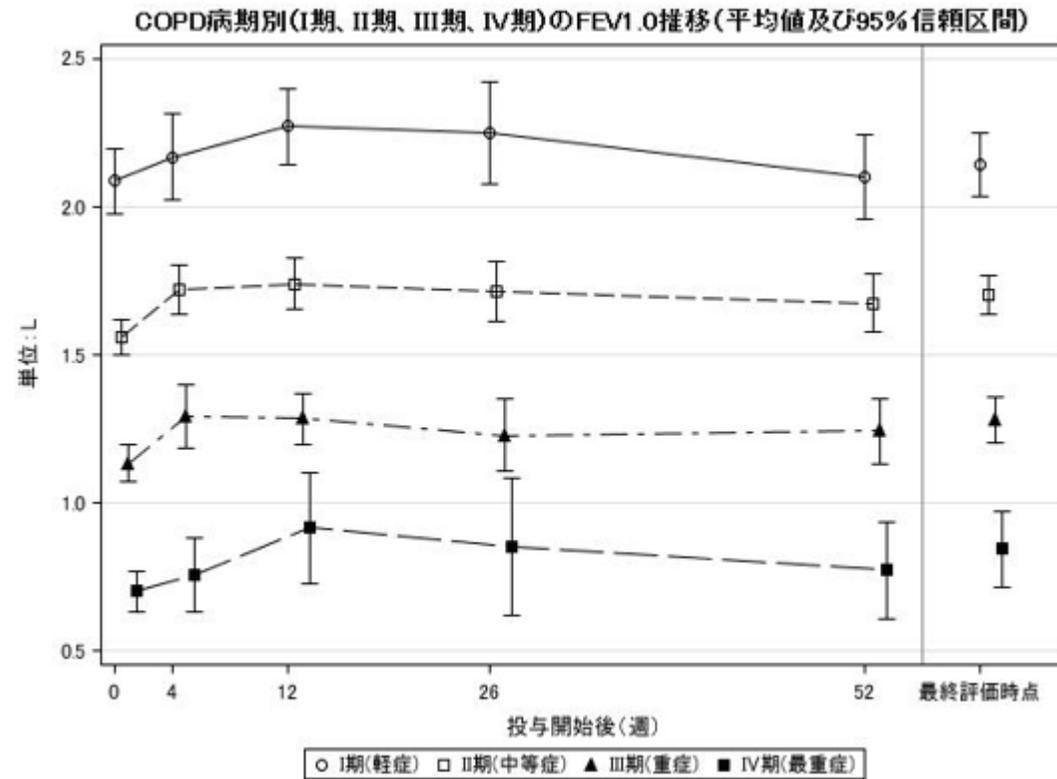
*3：平均値の95%信頼区間

Figure 7-3 COPD 病期別（全体）の FEV_{1.0} 推移（有効性解析対象症例）

本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時に測定値がある症例の例数

最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価

Figure 7-4 COPD 病期別 (I 期, II 期, III 期, IV 期) の FEV_{1.0} 推移 (有効性解析対象症例)



本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価測定値がある症例の例数

Table 7-18 COPD 病期別%FEV_{1.0} 推移 (有効性解析対象症例)

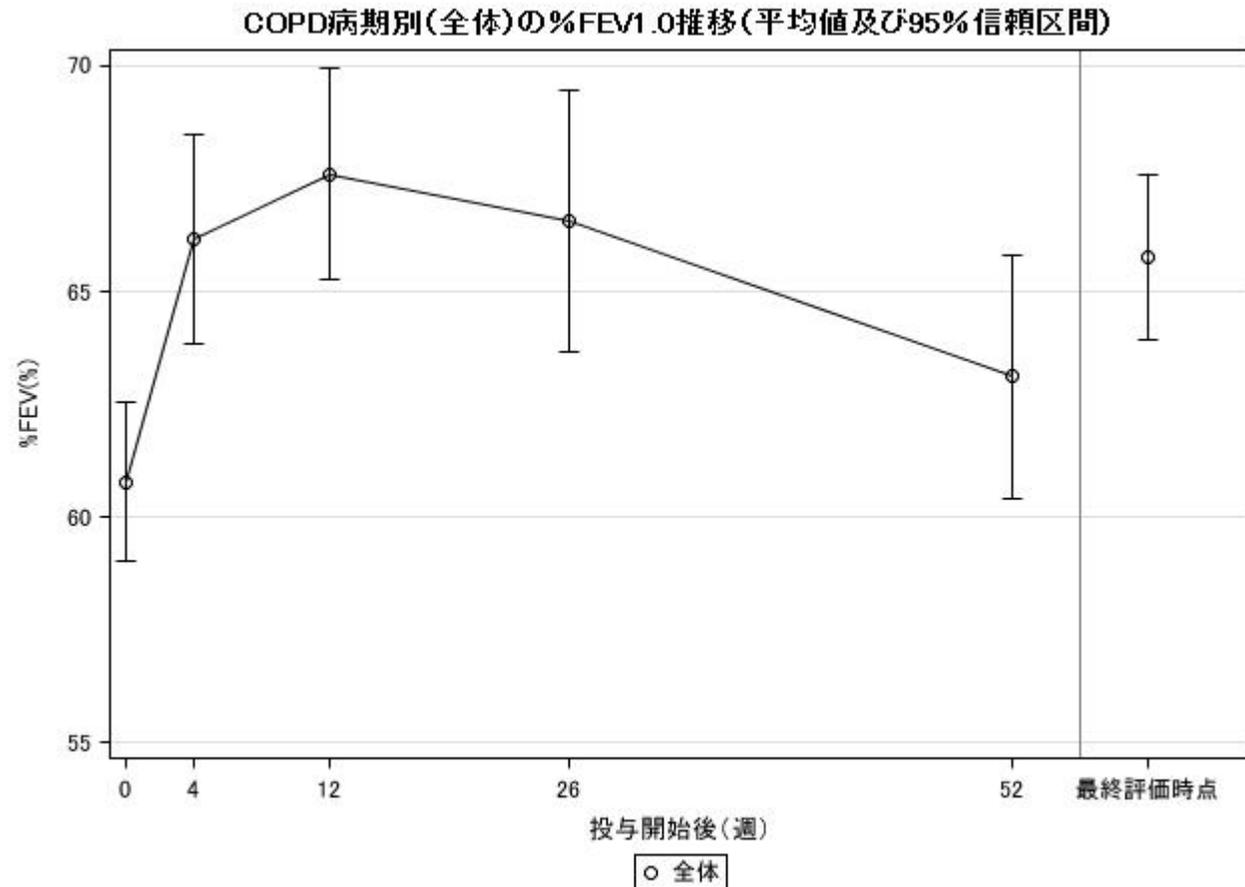
COPD 病期別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
全体	症例数*1	581	334	340	235	259	581
	平均値±標準偏差	60.773±21.7065	66.156±21.4461	67.598±21.9915	66.564±22.5764	63.109±22.0930	65.756±22.3043
	最小値～最大値	13.64～134.73	15.83～117.72	17.27～138.32	15.83～136.27	10.61～127.97	10.61～138.32
	中央値	59.390	67.035	67.075	66.260	63.220	65.900
	95%信頼区間*3	59.004～62.541	63.848～68.465	65.252～69.944	63.662～69.465	60.406～65.813	63.939～67.573
I 期(軽症)	症例数*1	136	73	72	59	56	136
	平均値±標準偏差	81.260±18.2126	85.534±14.4679	88.070±14.9450	86.825±18.4346	81.852±17.6867	83.485±18.3590
	最小値～最大値	18.52～133.01	30.22～117.72	56.83～127.22	28.74～136.27	30.86～127.97	28.74～136.27
	中央値	83.790	85.710	89.100	89.670	83.235	84.710
	95%信頼区間*3	78.171～84.348	82.158～88.909	84.558～91.582	82.021～91.629	77.116～86.589	80.371～86.598
II 期(中等症)	症例数*1	262	160	162	110	121	262
	平均値±標準偏差	62.402±15.4305	68.824±15.7552	69.736±17.0654	67.658±15.5253	65.650±16.3503	68.283±16.8777
	最小値～最大値	23.30～134.73	35.08～112.69	29.41～138.32	35.56～114.18	29.41～108.81	29.41～138.32
	中央値	61.345	68.260	68.025	67.400	65.380	67.070
	95%信頼区間*3	60.525～64.279	66.364～71.284	67.088～72.383	64.724～70.592	62.708～68.593	66.230～70.336
III 期(重症)	症例数*1	135	72	80	48	61	135
	平均値±標準偏差	44.815±14.1959	51.453±17.4726	51.793±16.4164	49.553±17.8758	51.029±19.2596	50.980±18.0289
	最小値～最大値	16.91～94.67	15.83～105.26	17.27～101.01	15.83～95.20	16.55～109.77	16.55～109.77
	中央値	41.580	49.570	50.520	47.520	47.460	48.290
	95%信頼区間*3	42.398～47.231	47.347～55.558	48.140～55.446	44.362～54.743	46.096～55.961	47.911～54.049
IV 期(最重症)	症例数*1	36	21	20	15	20	36
	平均値±標準偏差	27.999±8.4293	29.855±10.9675	35.331±15.2603	34.354±16.6488	30.858±13.7882	33.356±14.6898
	最小値～最大値	13.64～57.63	16.84～59.90	19.05～81.93	18.18～74.01	10.61～68.81	10.61～81.93
	中央値	27.280	27.240	29.535	30.150	28.420	30.155
	95%信頼区間*3	25.147～30.851	24.863～34.848	28.189～42.473	25.134～43.574	24.405～37.311	28.386～38.326

COPD 病期別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
判定不能	症例数*1	12	8	6	3	1	12
	平均値±標準偏差	70.863±20.9343	63.605±19.6288	82.518±22.0471	61.190±15.7309	87.960±-	73.081±21.8487
	最小値～最大値	35.96～103.60	30.66～85.41	45.69～103.15	43.07～71.35	87.96～87.96	30.66～103.15
	中央値	74.010	60.955	90.125	69.150	87.960	76.700
	95%信頼区間*3	57.561～84.164	47.195～80.015	59.381～105.655	22.112～100.268	-～-	59.199～86.963

*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例の例数

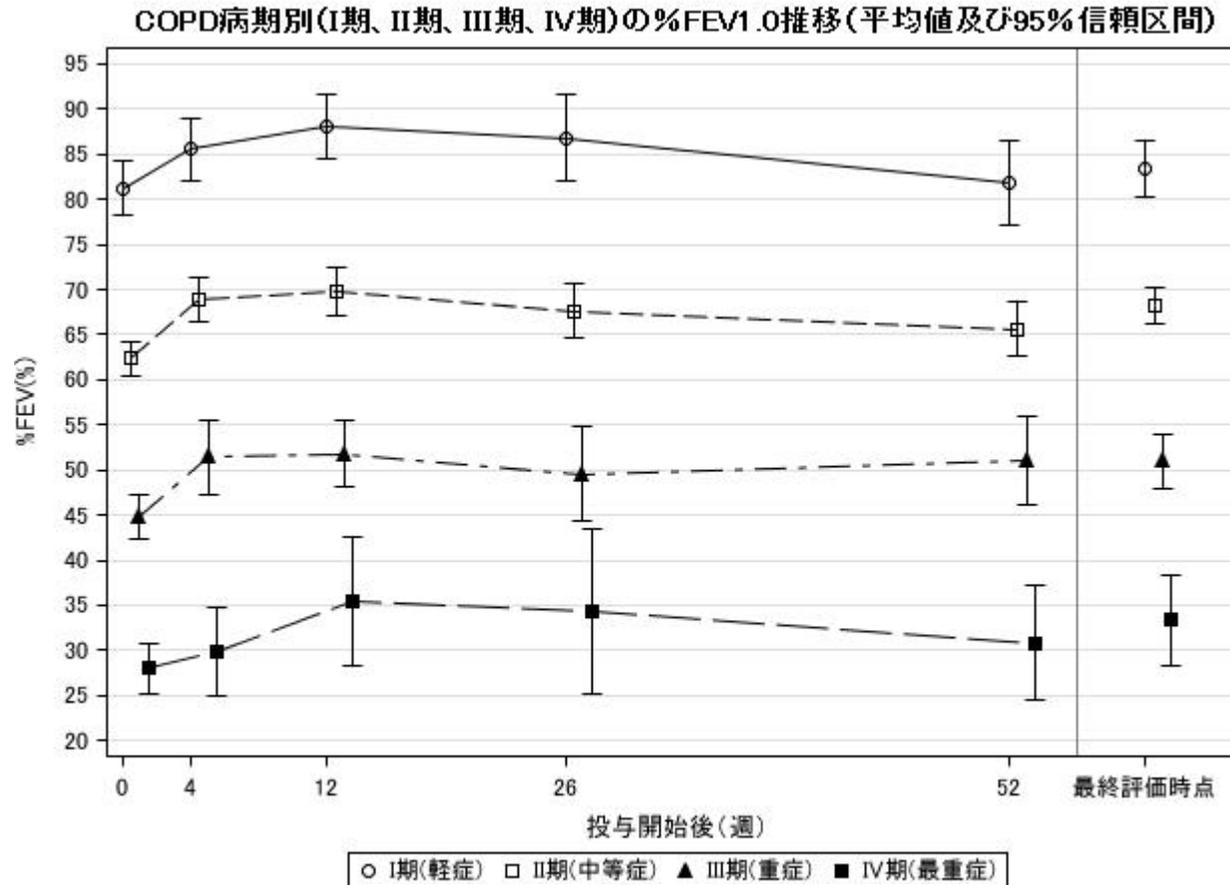
*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：平均値の95%信頼区間

Figure 7-5 COPD 病期別（全体）の%FEV_{1.0} 推移（有効性解析対象症例）

本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例の例数 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価

Figure 7-6 COPD 病期別 (I 期, II 期, III 期, IV 期) の%FEV_{1.0} 推移 (有効性解析対象症例)



本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点で測定値がある症例の例数

最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価

Table 7-19 COPD 病期別 FVC 変化量の推移（有効性解析対象症例）

COPD 病期別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
全体	症例数*1	608	345	352	244	269	608
	平均値±標準偏差	--	0.115±0.3468	0.144±0.3803	0.108±0.3574	0.114±0.4181	0.102±0.4033
	最小値～最大値	--	-1.43～1.68	-1.56～1.90	-1.97～1.64	-1.18～1.74	-1.97～1.90
	中央値	--	0.100	0.130	0.110	0.100	0.090
	p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	95%信頼区間*4	--	0.079～0.152	0.104～0.184	0.063～0.153	0.064～0.165	0.070～0.134
I 期(軽症)	症例数*1	140	77	74	61	57	140
	平均値±標準偏差	--	-0.021±0.3886	0.068±0.3646	0.087±0.3159	0.063±0.3721	0.014±0.3459
	最小値～最大値	--	-1.43～1.68	-0.88～1.50	-0.52～1.64	-1.07～0.86	-1.43～1.29
	中央値	--	-0.020	0.045	0.080	0.070	0.000
	p 値*3	--	p=0.6382	p=0.1145	p=0.0361	p=0.2053	p=0.6414
	95%信頼区間*4	--	-0.109～0.067	-0.017～0.152	0.006～0.168	-0.036～0.162	-0.044～0.071
II 期(中等症)	症例数*1	271	164	165	112	125	271
	平均値±標準偏差	--	0.142±0.3071	0.171±0.3651	0.126±0.3407	0.103±0.3858	0.130±0.3839
	最小値～最大値	--	-0.71～1.37	-0.62～1.90	-0.58～1.34	-1.18～1.31	-1.18～1.90
	中央値	--	0.110	0.150	0.110	0.110	0.110
	p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p=0.0002	p=0.0035	p<0.0001
	95%信頼区間*4	--	0.095～0.189	0.115～0.227	0.063～0.190	0.034～0.171	0.084～0.176
III 期(重症)	症例数*1	147	74	85	53	66	147
	平均値±標準偏差	--	0.195±0.3258	0.101±0.4234	0.089±0.4467	0.178±0.4654	0.126±0.4655
	最小値～最大値	--	-0.69～1.10	-1.56～1.54	-1.97～1.07	-0.67～1.74	-1.97～1.74
	中央値	--	0.205	0.130	0.130	0.095	0.150
	p 値*3	--	p<0.0001	p=0.0299	p=0.1518	p=0.0028	p=0.0013
	95%信頼区間*4	--	0.119～0.270	0.010～0.193	-0.034～0.212	0.064～0.293	0.050～0.201
IV 期(最重症)	症例数*1	36	21	20	15	20	36

COPD 病期別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
	平均値±標準偏差	--	0.096±0.4430	0.373±0.3414	0.143±0.3406	0.131±0.5664	0.139±0.4980
	最小値～最大値	--	-0.80～1.27	-0.21～1.12	-0.28～0.86	-0.55～1.69	-0.56～1.69
	中央値	--	0.130	0.270	0.040	0.025	0.085
	p 値*3	--	p=0.3339	p=0.0001	p=0.1254	p=0.3157	p=0.1025
	95% 信頼区間*4	--	-0.106～0.297	0.213～0.533	-0.045～0.332	-0.135～0.396	-0.029～0.308
判定不能	症例数*1	14	9	8	3	1	14
	平均値±標準偏差	--	0.192±0.3124	0.165±0.1508	0.037±0.1531	-0.060±-	0.094±0.2075
	最小値～最大値	--	-0.38～0.62	-0.02～0.39	-0.14～0.13	-0.06～-0.06	-0.38～0.44
	中央値	--	0.150	0.165	0.120	-0.060	0.125
	p 値*3	--	p=0.1021	p=0.0175	p=0.7185	p=-	p=0.1128
	95% 信頼区間*4	--	-0.048～0.432	0.039～0.291	-0.344～0.417	-～-	-0.026～0.214

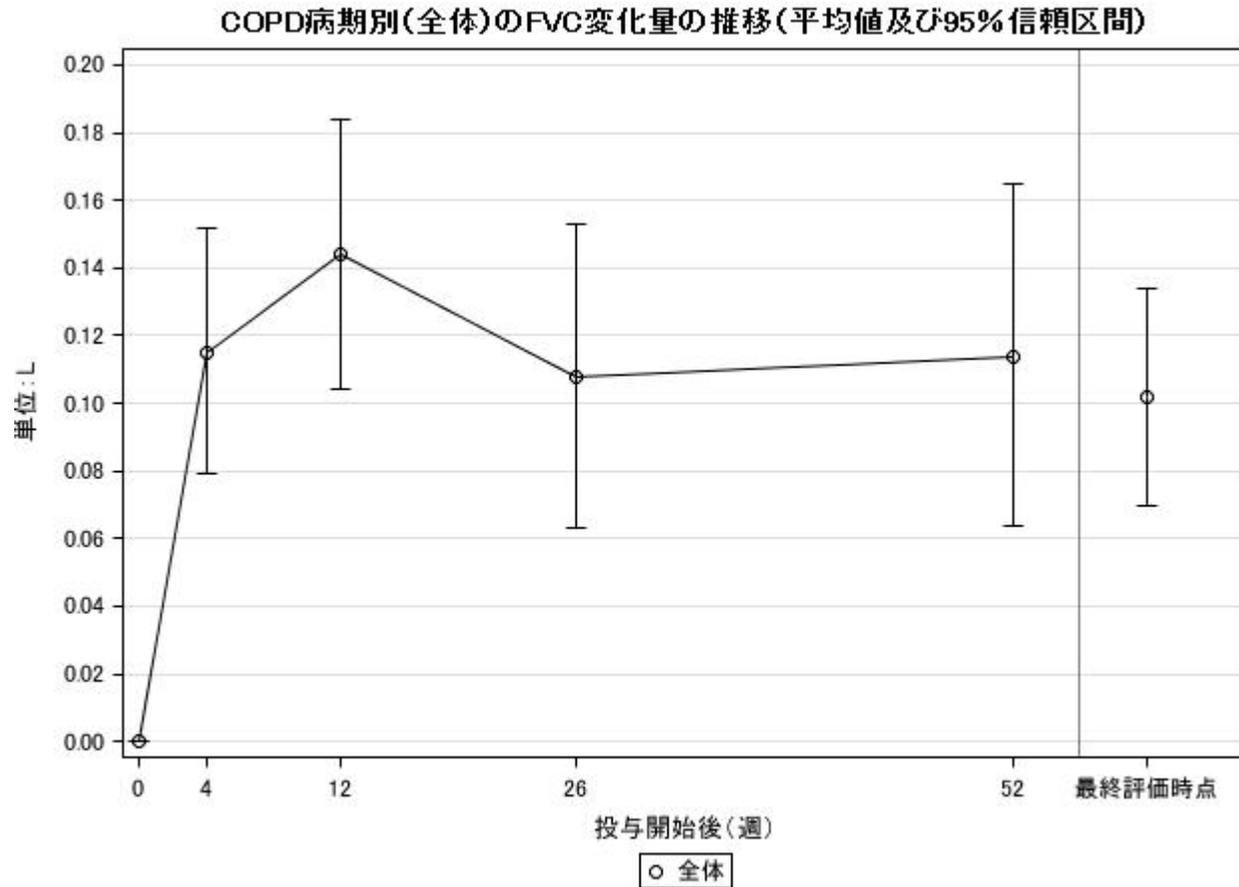
*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：本剤投与開始時と本剤投与後以降の評価時点の変化量の対応のある t 検定

*4：変化量の平均値の 95% 信頼区間

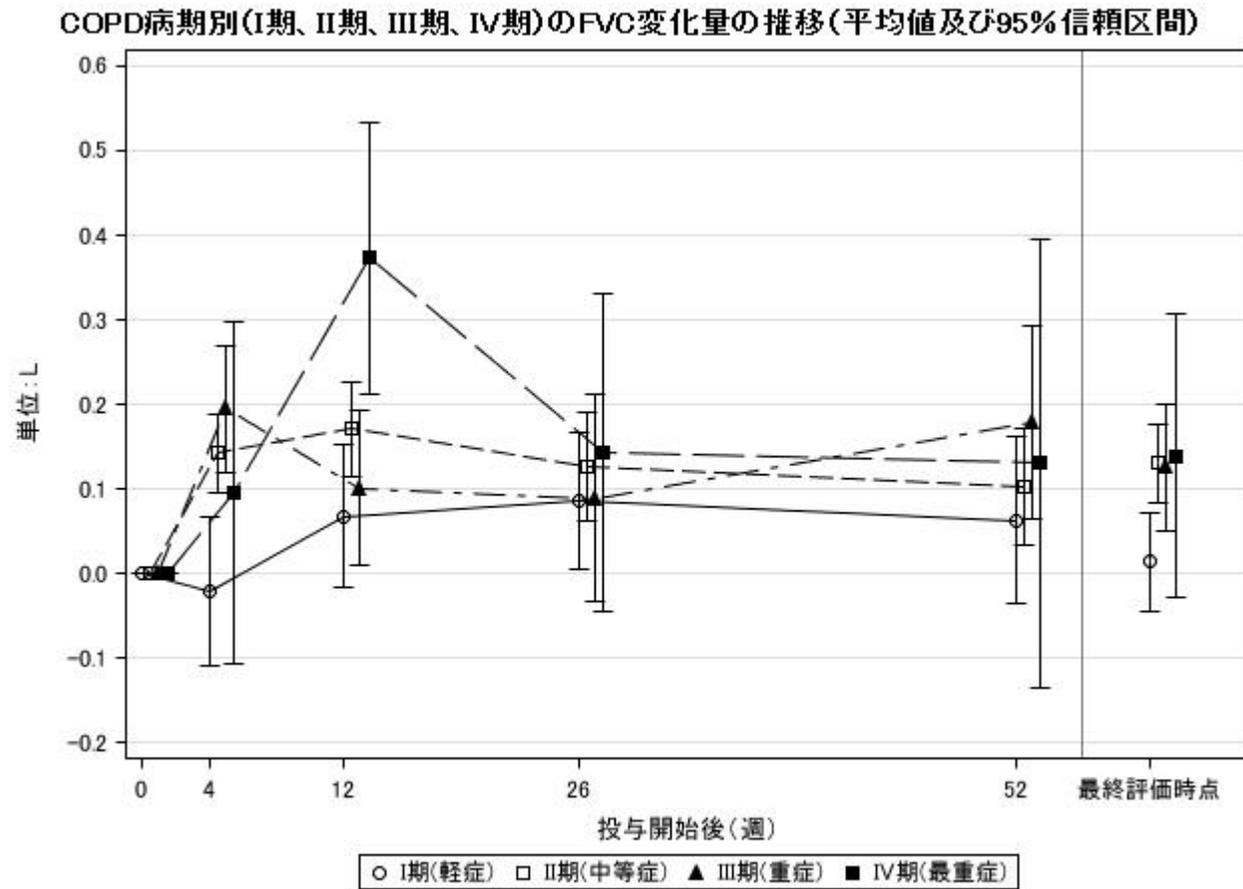
Figure 7-7 COPD 病期別（全体）の FVC 変化量の推移（有効性解析対象症例）



本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価
 時点で測定値がある症例の例数

最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価

Figure 7-8 COPD 病期別 (I 期, II 期, III 期, IV 期) の FVC 変化量の推移 (有効性解析対象症例)



本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価
時点に測定値がある症例の例数

最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価

Table 7-20 COPD 病期別 FEV_{1.0} 変化量の推移（有効性解析対象症例）

COPD 病期別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
全体	症例数*1	608	345	352	244	269	608
	平均値±標準偏差	--	0.119±0.2616	0.147±0.2639	0.117±0.2738	0.127±0.2755	0.123±0.2809
	最小値～最大値	--	-0.90～1.72	-0.68～1.70	-0.98～1.72	-0.76～1.26	-0.98～1.52
	中央値	--	0.090	0.120	0.090	0.100	0.100
	p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	95%信頼区間*4	--	0.091～0.146	0.120～0.175	0.082～0.151	0.094～0.160	0.101～0.146
I 期(軽症)	症例数*1	140	77	74	61	57	140
	平均値±標準偏差	--	0.068±0.3177	0.080±0.3284	0.126±0.3280	0.099±0.3374	0.056±0.2936
	最小値～最大値	--	-0.90～1.72	-0.68～1.70	-0.44～1.72	-0.76～1.26	-0.90～1.26
	中央値	--	0.050	0.080	0.070	0.070	0.060
	p 値*3	--	p=0.0625	p=0.0392	p=0.0040	p=0.0306	p=0.0263
	95%信頼区間*4	--	-0.004～0.141	0.004～0.156	0.042～0.210	0.010～0.189	0.007～0.105
II 期(中等症)	症例数*1	271	164	165	112	125	271
	平均値±標準偏差	--	0.135±0.2344	0.171±0.2331	0.135±0.2560	0.126±0.2466	0.145±0.2629
	最小値～最大値	--	-0.49～1.26	-0.36～1.12	-0.37～1.52	-0.59～0.85	-0.59～1.52
	中央値	--	0.105	0.140	0.120	0.110	0.110
	p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	95%信頼区間*4	--	0.098～0.171	0.135～0.207	0.087～0.183	0.082～0.169	0.113～0.176
III 期(重症)	症例数*1	147	74	85	53	66	147
	平均値±標準偏差	--	0.150±0.2680	0.147±0.2504	0.063±0.2466	0.159±0.2799	0.149±0.3016
	最小値～最大値	--	-0.47～1.51	-0.40～1.23	-0.98～0.81	-0.41～0.99	-0.98～1.51
	中央値	--	0.110	0.110	0.070	0.100	0.100
	p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p=0.0677	p<0.0001	p<0.0001
	95%信頼区間*4	--	0.088～0.212	0.093～0.201	-0.005～0.131	0.090～0.227	0.100～0.198
IV 期(最重症)	症例数*1	36	21	20	15	20	36

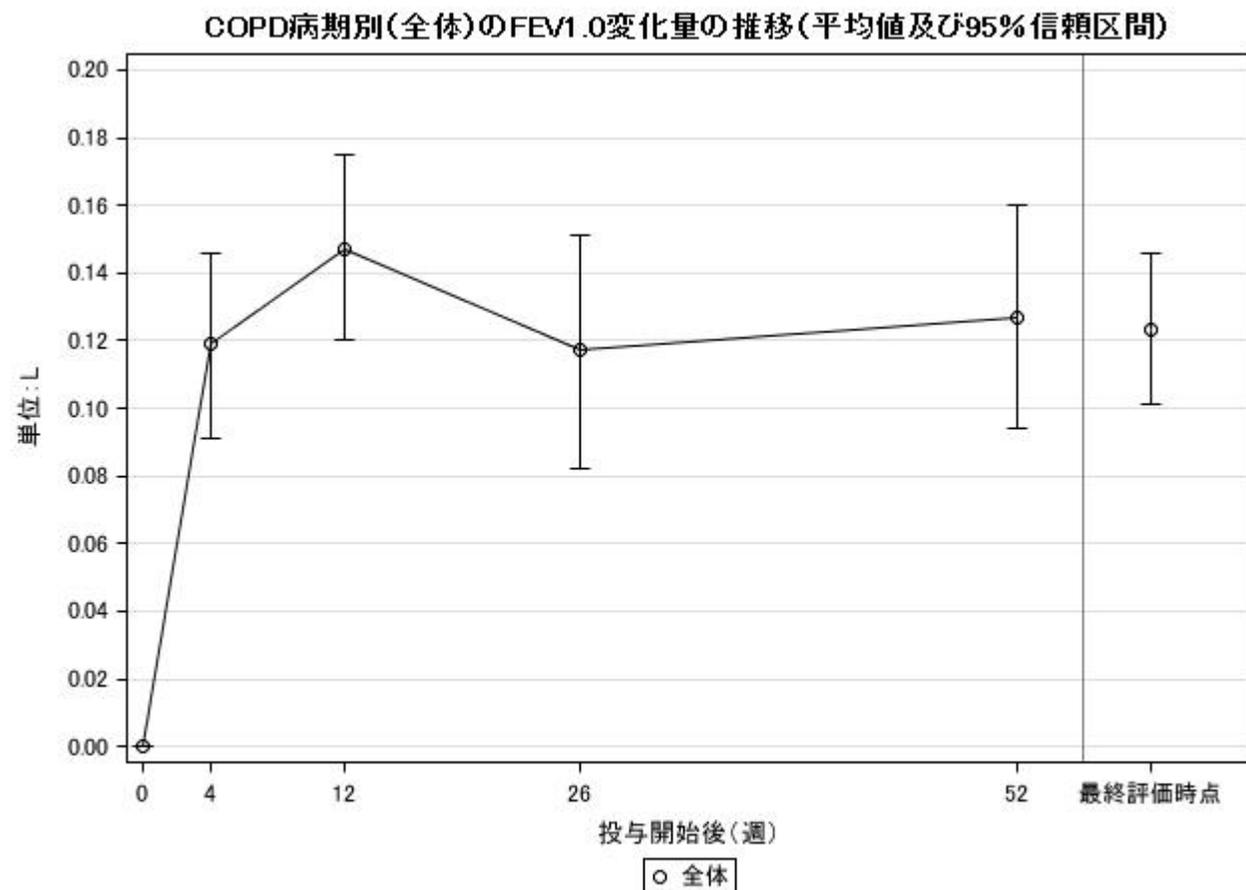
COPD 病期別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
	平均値±標準偏差	--	0.080±0.2103	0.205±0.3072	0.145±0.2782	0.115±0.2504	0.143±0.2828
	最小値～最大値	--	-0.28～0.55	-0.23～1.12	-0.19～0.68	-0.21～0.69	-0.21～1.12
	中央値	--	0.050	0.110	0.040	0.020	0.040
	p 値*3	--	p=0.0985	p=0.0077	p=0.0625	p=0.0550	p=0.0045
	95% 信頼区間*4	--	-0.016～0.175	0.061～0.348	-0.009～0.299	-0.003～0.232	0.048～0.239
判定不能	症例数*1	14	9	8	3	1	14
	平均値±標準偏差	--	0.094±0.2363	0.138±0.1246	0.063±0.1115	-0.050±-	0.073±0.1480
	最小値～最大値	--	-0.27～0.48	-0.06～0.30	-0.02～0.19	-0.05～-0.05	-0.27～0.30
	中央値	--	0.170	0.145	0.020	-0.050	0.070
	p 値*3	--	p=0.2649	p=0.0168	p=0.4289	p=-	p=0.0884
	95% 信頼区間*4	--	-0.087～0.276	0.033～0.242	-0.214～0.340	-～-	-0.013～0.158

*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

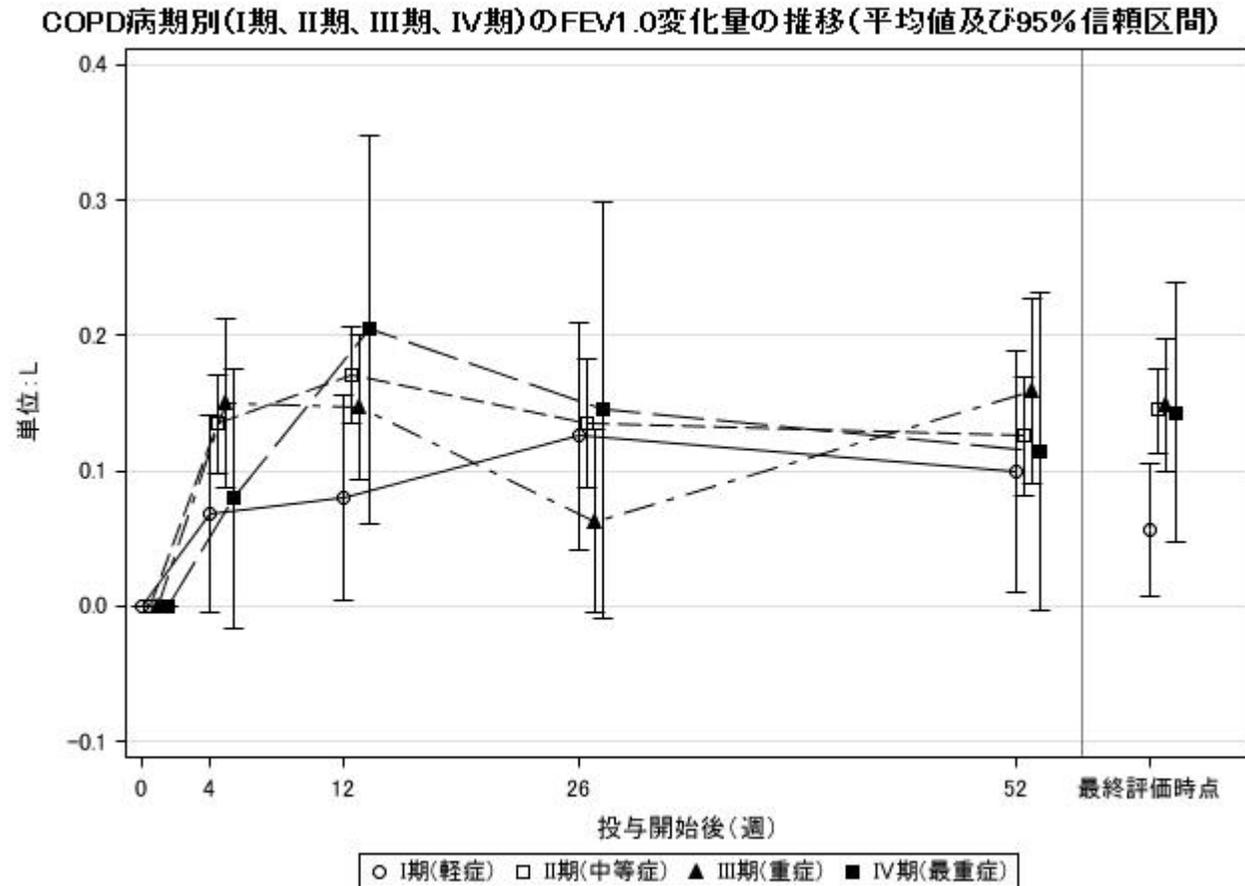
*3：本剤投与開始時と本剤投与後以降の評価時点の変化量の対応のある t 検定

*4：変化量の平均値の 95% 信頼区間

Figure 7-9 COPD 病期別（全体）の FEV_{1.0} 変化量の推移（有効性解析対象症例）

本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価
時点で測定値がある症例の例数

最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価

Figure 7-10 COPD 病期別 (I 期, II 期, III 期, IV 期) の FEV_{1.0} 変化量の推移 (有効性解析対象症例)

本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価
時点に測定値がある症例の例数

最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価

Table 7-21 COPD 病期別%FEV_{1.0} 変化量の推移（有効性解析対象症例）

COPD 病期別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
全体	症例数*1	581	334	340	235	259	581
	平均値±標準偏差	--	4.789±10.3633	5.848±10.3912	4.615±10.1623	4.947±11.1757	4.983±11.3122
	最小値～最大値	--	-33.59～56.55	-27.32～49.56	-35.76～51.71	-34.11～44.05	-35.76～56.55
	中央値	--	3.560	4.810	3.880	3.660	3.790
	p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	95%信頼区間*4	--	3.674～5.905	4.740～6.957	3.309～5.922	3.580～6.315	4.062～5.905
I 期(軽症)	症例数*1	136	73	72	59	56	136
	平均値±標準偏差	--	2.576±10.9496	3.137±11.9367	4.736±11.5121	3.582±12.8126	2.225±11.2317
	最小値～最大値	--	-33.59～50.14	-27.32～49.56	-14.34～50.14	-32.06～44.05	-33.59～44.05
	中央値	--	2.480	3.335	2.930	2.800	2.330
	p 値*3	--	p=0.0482	p=0.0289	p=0.0025	p=0.0411	p=0.0224
	95%信頼区間*4	--	0.021～5.131	0.332～5.942	1.736～7.736	0.151～7.013	0.321～4.130
II 期(中等症)	症例数*1	262	160	162	110	121	262
	平均値±標準偏差	--	5.599±10.0324	6.977±9.4878	5.258±9.8942	4.864±10.0321	5.882±10.8705
	最小値～最大値	--	-21.03～56.25	-12.65～37.84	-18.03～51.71	-34.11～33.73	-34.11～56.25
	中央値	--	4.690	5.665	4.560	4.330	4.410
	p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	95%信頼区間*4	--	4.033～7.166	5.505～8.449	3.388～7.128	3.058～6.669	4.559～7.204
III 期(重症)	症例数*1	135	72	80	48	61	135
	平均値±標準偏差	--	6.038±10.9498	5.635±10.2412	2.873±9.3340	6.750±12.0137	6.165±12.1670
	最小値～最大値	--	-19.03～56.55	-17.59～41.00	-35.76～22.14	-17.30～41.77	-35.76～56.55
	中央値	--	4.195	4.285	3.360	3.850	4.040
	p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p=0.0382	p<0.0001	p<0.0001
	95%信頼区間*4	--	3.465～8.611	3.356～7.914	0.163～5.583	3.673～9.826	4.094～8.236
IV 期(最重症)	症例数*1	36	21	20	15	20	36

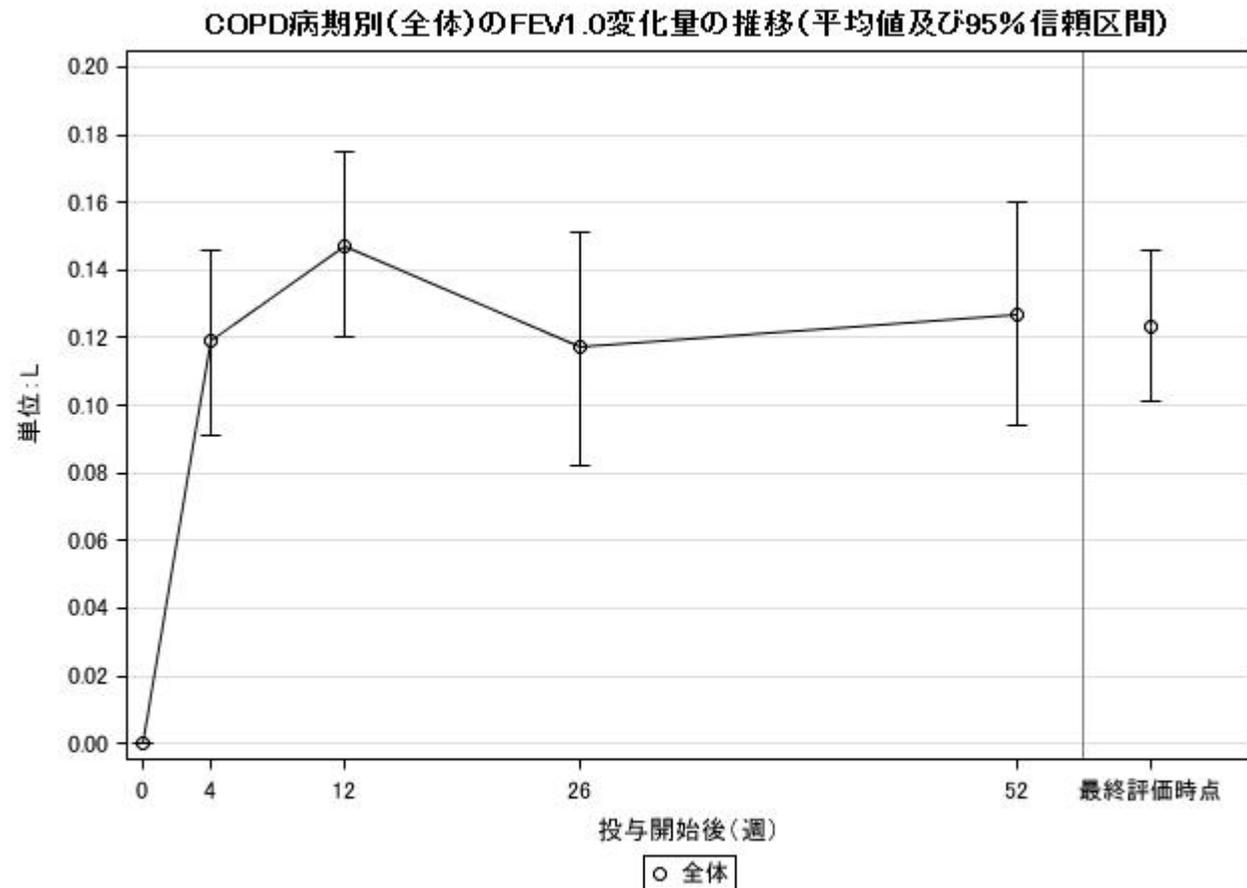
COPD 病期別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
	平均値±標準偏差	--	3.128±8.4805	7.783±12.0297	5.483±10.1992	4.114±10.5034	5.357±11.4980
	最小値～最大値	--	-10.71～25.25	-8.91～44.98	-7.36～25.96	-11.87～34.16	-11.87～44.98
	中央値	--	2.490	4.160	1.550	0.770	1.445
	p 値*3	--	p=0.1065	p=0.0093	p=0.0561	p=0.0960	p=0.0084
	95% 信頼区間*4	--	-0.733～6.988	2.152～13.413	-0.165～11.131	-0.802～9.029	1.467～9.248
判定不能	症例数*1	12	8	6	3	1	12
	平均値±標準偏差	--	1.909±8.2589	4.290±5.1116	2.230±4.2994	-1.670±-	2.218±5.6647
	最小値～最大値	--	-9.95～10.11	-2.99～9.73	-1.00～7.11	-1.67～-1.67	-9.85～9.46
	中央値	--	4.150	5.215	0.580	-1.670	0.910
	p 値*3	--	p=0.5342	p=0.0949	p=0.4638	p=-	p=0.2021
	95% 信頼区間*4	--	-4.996～8.813	-1.074～9.654	-8.450～12.910	-～-	-1.381～5.817

*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：本剤投与開始時と本剤投与後以降の評価時点の変化量の対応のある t 検定

*4：変化量の平均値の 95% 信頼区間

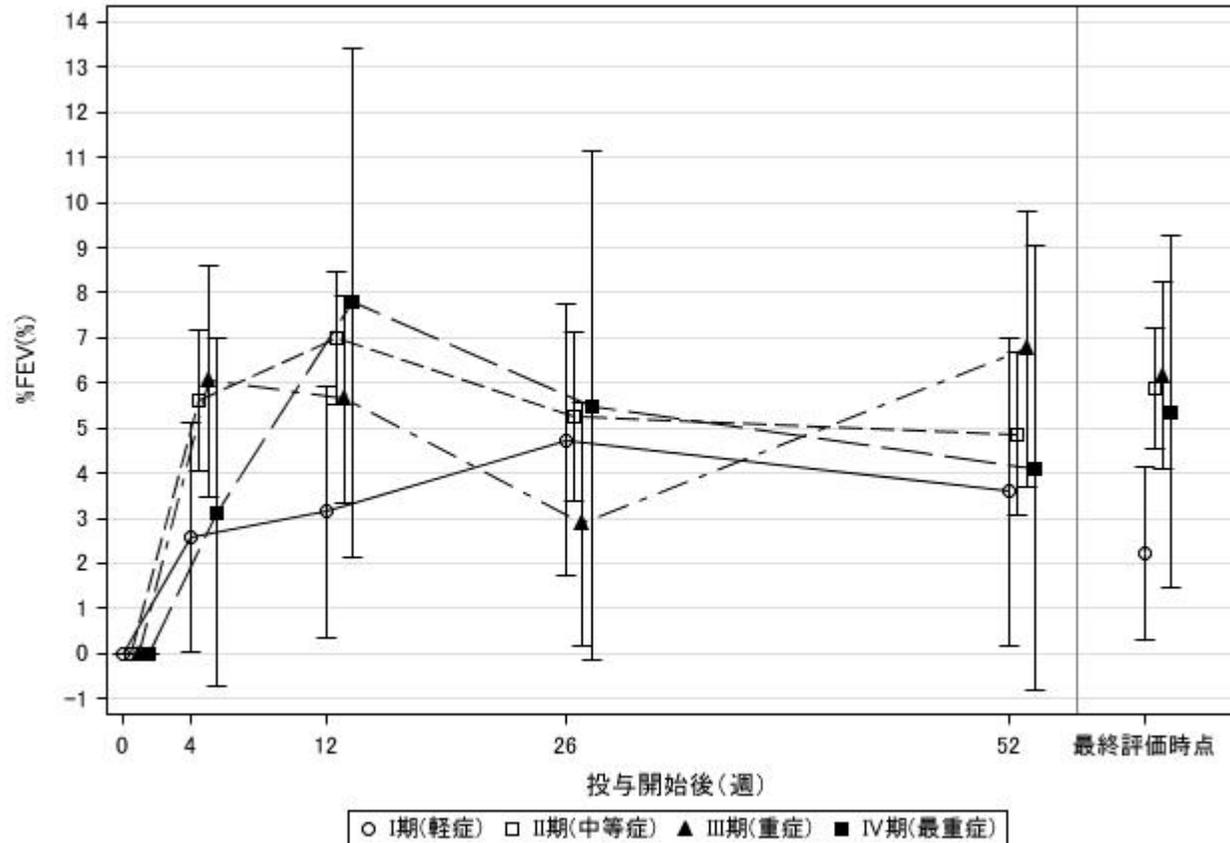
Figure 7-11 COPD 病期別（全体）の%FEV_{1.0} 変化量の推移（有効性解析対象症例）

本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価
時点で測定値がある症例の例数

最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価

Figure 7-12 COPD 病期別 (I 期, II 期, III 期, IV 期) の%FEV_{1.0} 変化量の推移 (有効性解析対象症例)

COPD病期別(I期、II期、III期、IV期)の%FEV_{1.0}変化量の推移(平均値及び95%信頼区間)



本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価
時点に測定値がある症例の例数

最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価

Table 7-22 COPD 病期別の CAT スコアの推移（有効性解析対象症例）

項目	スコア	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
全体	症例数*1	908	672	673	471	480	908
	平均値±標準偏差	15.4±8.34	11.6±7.71	10.4±7.56	9.5±7.90	8.9±7.32	10.2±7.76
	最小値~最大値	0~40	0~40	0~33	0~38	0~37	0~40
	中央値	15.0	10.0	9.0	7.0	7.0	9.0
	95%信頼区間*3	14.8~15.9	11.0~12.1	9.8~11.0	8.8~10.2	8.2~9.5	9.7~10.7
I 期(軽症)	症例数*1	221	158	169	133	127	221
	平均値±標準偏差	11.9±6.93	8.5±6.26	7.5±6.07	6.1±6.00	5.5±5.86	7.0±6.31
	最小値~最大値	0~40	0~36	0~27	0~31	0~31	0~31
	中央値	11.0	7.0	6.0	4.0	3.0	5.0
	95%信頼区間*3	11.0~12.8	7.5~9.5	6.6~8.5	5.1~7.1	4.5~6.5	6.1~7.8
II 期(中等症)	症例数*1	411	305	312	206	217	411
	平均値±標準偏差	15.3±8.03	11.2±7.21	10.3±7.40	9.9±8.00	9.4±7.39	9.9±7.32
	最小値~最大値	0~36	0~30	0~33	0~33	0~33	0~33
	中央値	15.0	10.0	9.0	8.0	8.0	9.0
	95%信頼区間*3	14.5~16.1	10.4~12.0	9.4~11.1	8.8~11.0	8.4~10.4	9.2~10.6
III 期(重症)	症例数*1	182	134	129	87	102	182
	平均値±標準偏差	18.0±8.54	14.1±8.06	13.1±7.54	11.5±7.11	10.2±6.71	12.6±7.91
	最小値~最大値	2~39	0~40	1~33	0~28	0~26	0~40
	中央値	17.0	14.0	13.0	11.0	9.0	13.0
	95%信頼区間*3	16.8~19.3	12.7~15.5	11.8~14.4	10.0~13.0	8.9~11.5	11.5~13.8
IV 期(最重症)	症例数*1	48	39	37	29	26	48
	平均値±標準偏差	22.9±8.43	19.6±7.52	16.8±8.13	17.4±8.95	17.0±6.97	18.2±8.27
	最小値~最大値	2~37	2~32	1~30	1~38	5~37	1~38
	中央値	24.0	20.0	16.0	16.0	16.0	17.0
	95%信頼区間*3	20.4~25.3	17.1~22.0	14.0~19.5	14.0~20.8	14.2~19.8	15.8~20.6

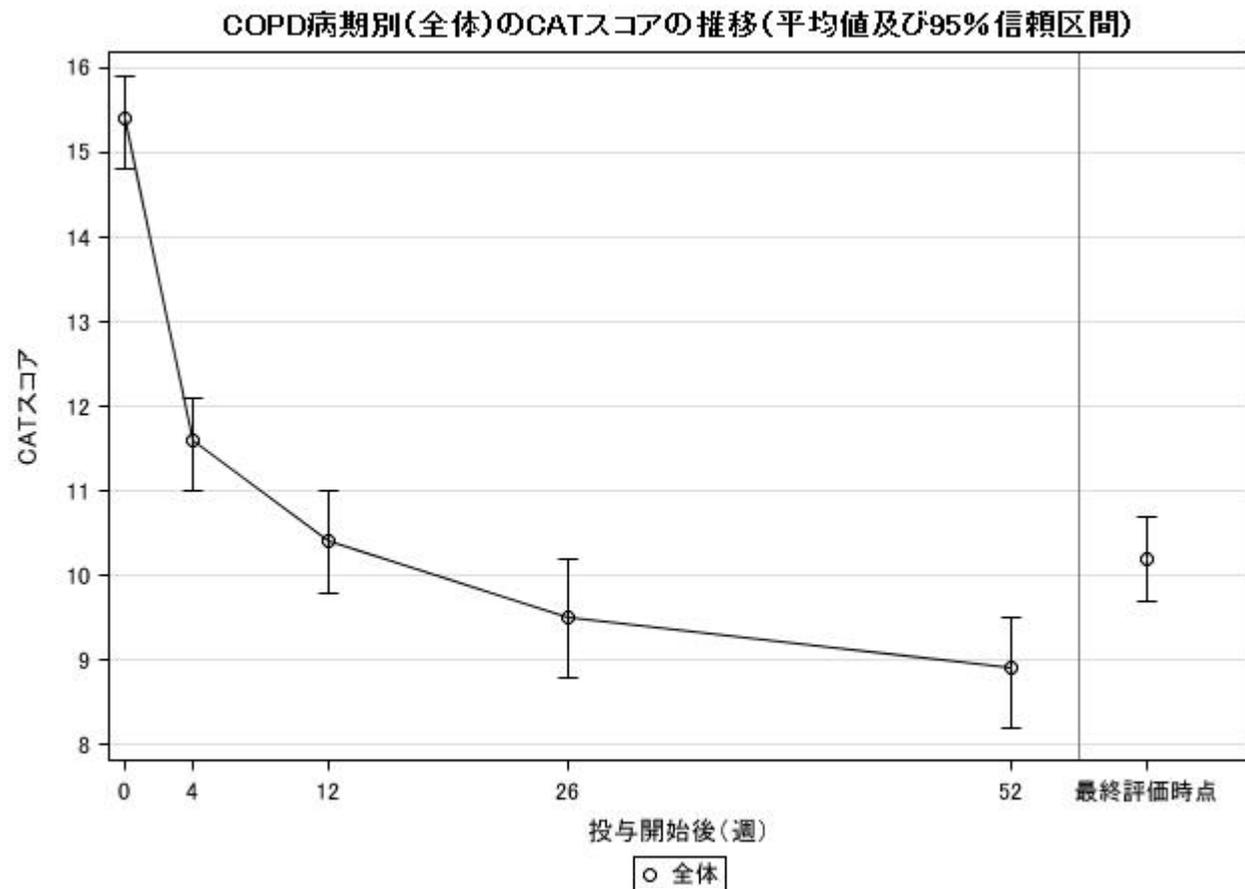
項目	スコア	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
判定不能	症例数*1	46	36	26	16	8	46
	平均値±標準偏差	14.1±7.90	9.9±7.95	8.8±8.01	8.5±8.80	4.6±5.78	9.2±7.96
	最小値~最大値	2~35	1~31	0~27	0~29	0~14	0~29
	中央値	13.0	7.5	5.5	5.0	1.0	6.0
	95%信頼区間*3	11.8~16.5	7.2~12.5	5.6~12.1	3.8~13.2	-0.2~9.5	6.9~11.6

*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：平均値の95%信頼区間

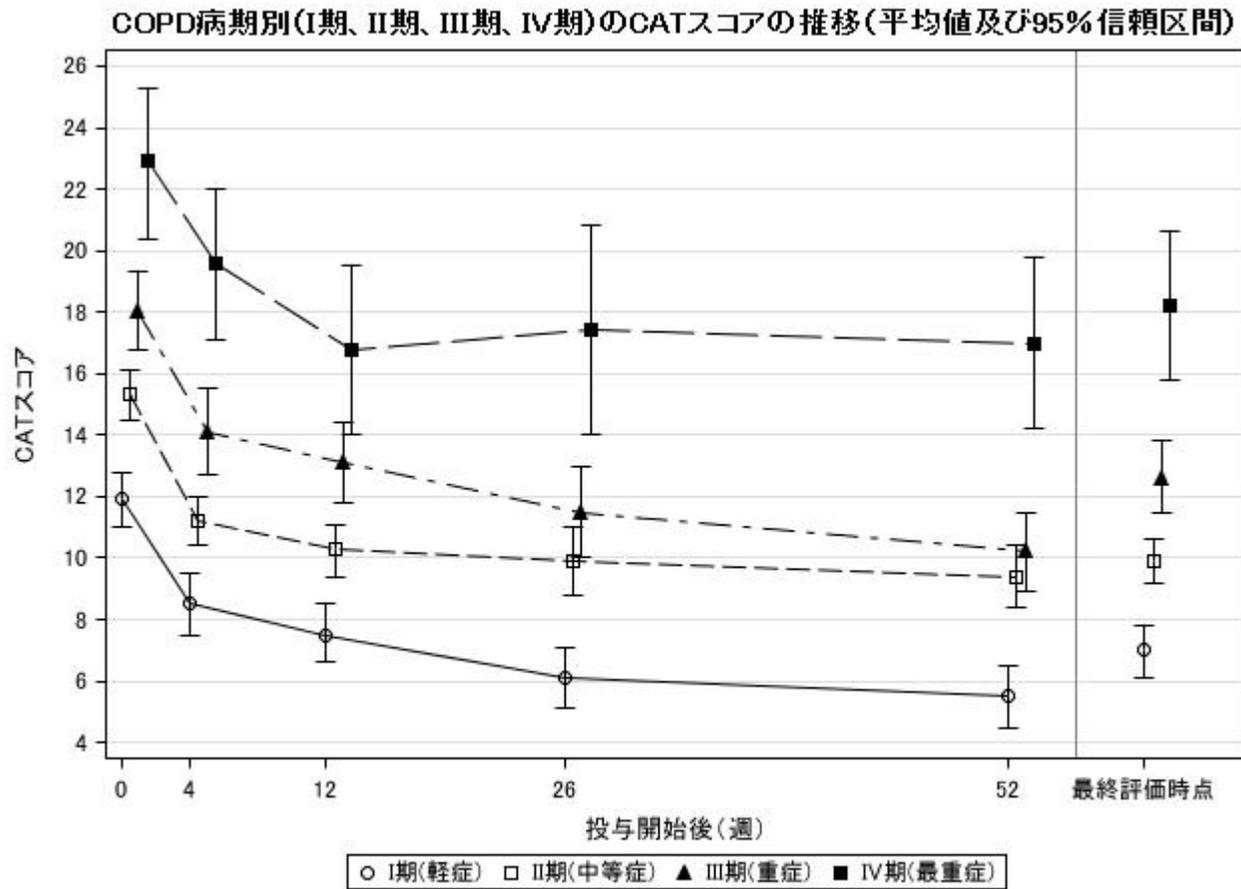
Figure 7-13 COPD 病期別（全体）の CAT スコアの推移（有効性解析対象症例）



本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価
時点に測定値がある症例の例数

最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価

Figure 7-14 COPD 病期別 (I 期, II 期, III 期, IV 期) の CAT スコアの推移 (有効性解析対象症例)



本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価
 時点に測定値がある症例の例数

最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価

Table 7-23 COPD 病期別の CAT スコア変化量の推移（有効性解析対象症例）

項目	スコア	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
全体	症例数*1	908	672	673	471	480	908
	平均値±標準偏差	--	-4.0±5.75	-4.7±6.19	-5.1±6.85	-5.8±7.08	-5.2±7.02
	最小値～最大値	--	-34～13	-29～21	-30～19	-30～19	-34～19
	中央値	--	-3.0	-4.0	-4.0	-5.0	-5.0
	p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	95%信頼区間*4	--	-4.4～-3.5	-5.2～-4.2	-5.7～-4.5	-6.4～-5.1	-5.7～-4.8
I 期(軽症)	症例数*1	221	158	169	133	127	221
	平均値±標準偏差	--	-3.2±4.86	-3.7±4.74	-5.0±6.06	-5.8±6.02	-4.9±5.82
	最小値～最大値	--	-25～13	-25～9	-30～13	-28～19	-28～19
	中央値	--	-3.0	-3.0	-5.0	-6.0	-5.0
	p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	95%信頼区間*4	--	-4.0～-2.5	-4.4～-3.0	-6.1～-4.0	-6.8～-4.7	-5.7～-4.2
II 期(中等症)	症例数*1	411	305	312	206	217	411
	平均値±標準偏差	--	-4.0±5.75	-5.1±6.23	-4.5±6.46	-5.4±7.01	-5.4±7.23
	最小値～最大値	--	-34～13	-28～17	-23～19	-29～19	-34～19
	中央値	--	-3.0	-4.0	-4.0	-5.0	-5.0
	p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	95%信頼区間*4	--	-4.7～-3.4	-5.8～-4.4	-5.4～-3.6	-6.4～-4.5	-6.1～-4.7
III 期(重症)	症例数*1	182	134	129	87	102	182
	平均値±標準偏差	--	-4.7±6.24	-4.7±6.73	-5.9±7.44	-6.5±7.69	-5.4±7.52
	最小値～最大値	--	-28～10	-28～21	-30～8	-30～11	-30～16
	中央値	--	-4.0	-4.0	-4.0	-6.0	-5.0
	p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	95%信頼区間*4	--	-5.7～-3.6	-5.9～-3.5	-7.5～-4.4	-8.0～-5.0	-6.5～-4.3
IV 期(最重症)	症例数*1	48	39	37	29	26	48

項目	スコア	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
	平均値±標準偏差	--	-4.4±7.45	-5.8±8.96	-6.4±10.66	-5.3±9.79	-4.7±9.46
	最小値～最大値	--	-28～13	-29～10	-29～19	-22～19	-24～19
	中央値	--	-3.0	-3.0	-5.0	-4.5	-4.0
	p 値*3	--	p=0.0006	p=0.0004	p=0.0031	p=0.0101	p=0.0013
	95%信頼区間*4	--	-6.9～-2.0	-8.7～-2.8	-10.5～-2.4	-9.3～-1.4	-7.4～-1.9
判定不能	症例数*1	46	36	26	16	8	46
	平均値±標準偏差	--	-3.7±5.23	-4.7±6.17	-6.1±5.76	-8.4±6.57	-4.9±5.39
	最小値～最大値	--	-15～9	-16～12	-22～4	-23～0	-23～9
	中央値	--	-4.0	-4.0	-6.0	-8.0	-5.0
	p 値*3	--	p=0.0002	p=0.0007	p=0.0007	p=0.0087	p<0.0001
	95%信頼区間*4	--	-5.4～-1.9	-7.2～-2.2	-9.2～-3.1	-13.9～-2.9	-6.5～-3.3

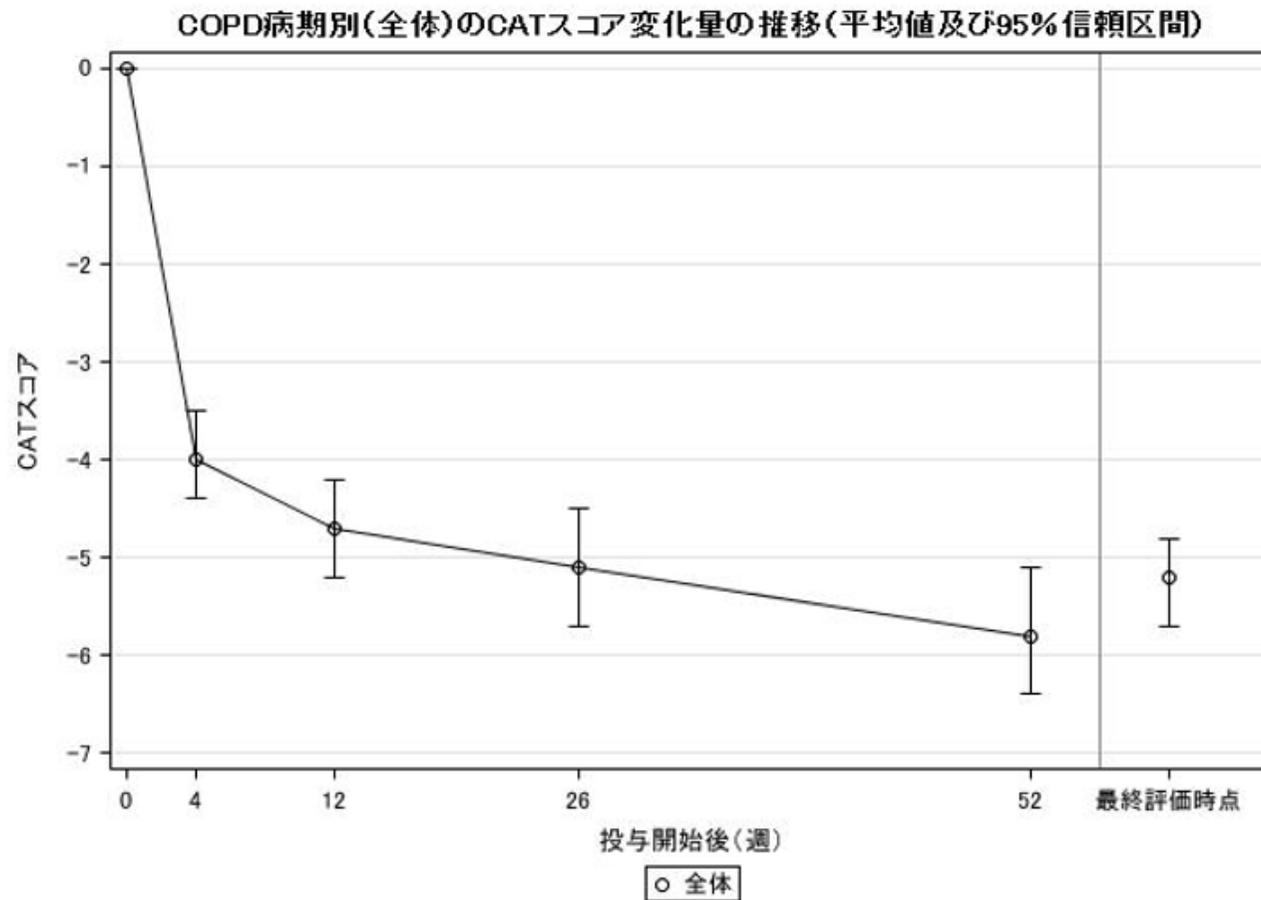
*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：本剤投与開始時と本剤投与後以降の評価時点の変化量の対応のある t 検定

*4：変化量の平均値の 95%信頼区間

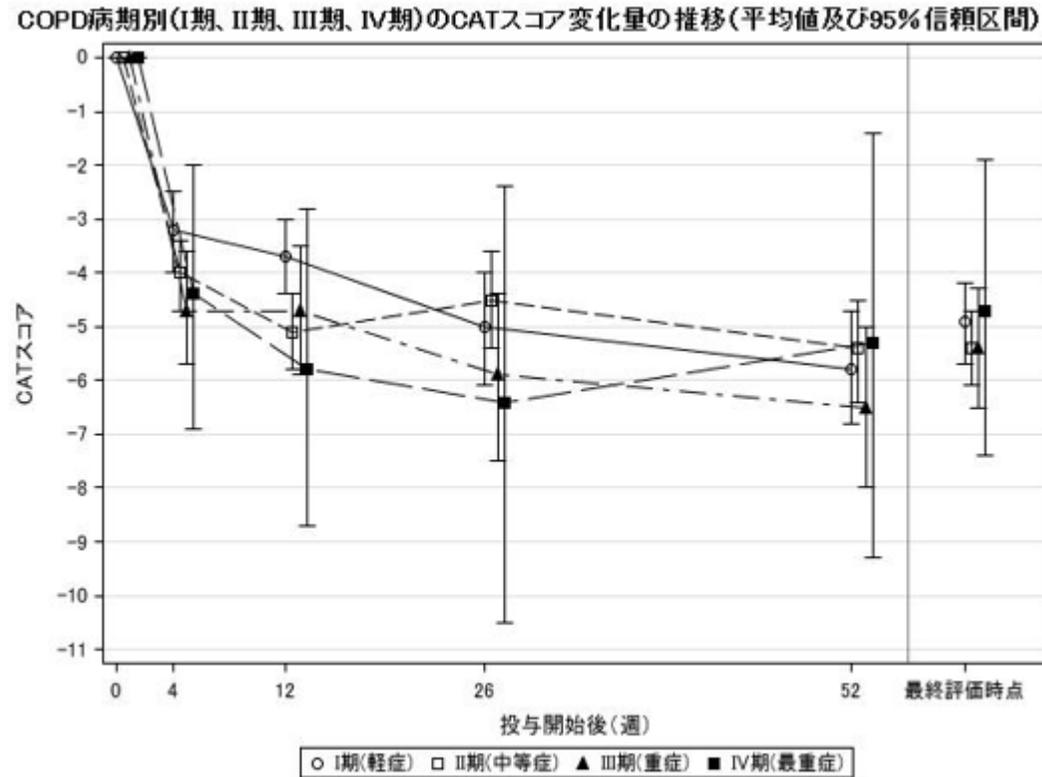
Figure 7-15 COPD 病期別（全体）の CAT スコア変化量の推移（有効性解析対象症例）



本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点
に測定値がある症例の例数

最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価

Figure 7-16 COPD 病期別 (I 期, II 期, III 期, IV 期) の CAT スコア変化量の推移 (有効性解析対象症例)



本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価に測定値がある症例の例数

Table 7-24 患者背景要因別の有効割合（有効性解析対象症例）

項目		カテゴリ	症例数(%)	有効症例数(%)	検定	
					Fisher	MannWhitney
計			1726	1203 (69.70)		
性別		男	1463 (84.76)	1016 (69.45)	p=0.6107	
		女	263 (15.24)	187 (71.10)		
年齢[歳]	カテゴリ (I)	15歳未満	0 (0.00)		p=0.1939	
		15歳以上 65歳未満	308 (17.84)	205 (66.56)		
		65歳以上	1418 (82.16)	998 (70.38)		
体重[kg]		50 kg 未満	355 (20.57)	233 (65.63)	p=0.0885	
		50 kg 以上 75 kg 未満	1034 (59.91)	739 (71.47)		
		75 kg 以上	95 (5.50)	66 (69.47)		
		不明・未記載	242 (14.02)	165 (68.18)		
BMI[kg/m ²]		18.5 kg/m ² 未満	248 (14.37)	158 (63.71)	p=0.0119	
		18.5 kg/m ² 以上 25.0 kg/m ² 未満	915 (53.01)	642 (70.16)		
		25.0 kg/m ² 以上	287 (16.63)	212 (73.87)		
		不明・未記載	276 (15.99)	191 (69.20)		
喫煙習慣		喫煙歴なし	178 (10.31)	127 (71.35)	p=0.8685	
		喫煙歴あり(現在も喫煙中)	354 (20.51)	245 (69.21)		
		喫煙歴あり(現在は喫煙なし)	1062 (61.53)	748 (70.43)		
		不明・未記載	132 (7.65)	83 (62.88)		
受診区分		入院	64 (3.71)	42 (65.63)	p=0.4892	
		外来	1662 (96.29)	1161 (69.86)		
COPDの罹患期間[年]		1年未満	317 (18.37)	235 (74.13)	p=0.1339	
		1年以上 3年未満	183 (10.60)	136 (74.32)		
		3年以上	390 (22.60)	270 (69.23)		
		不明・未記載	836 (48.44)	562 (67.22)		

項目	カテゴリ	症例数(%)	有効症例数(%)	検定		
				Fisher	MannWhitney	
COPD の病型	気腫型	1280 (74.16)	889 (69.45)	p=0.6735		
	非気腫型	295 (17.09)	209 (70.85)			
	判定不能	151 (8.75)	105 (69.54)			
COPD の病期	I 期	411 (23.81)	299 (72.75)	p=0.0474		
	II 期	741 (42.93)	526 (70.99)			
	III 期	353 (20.45)	245 (69.41)			
	IV 期	96 (5.56)	57 (59.38)			
	判定不能	125 (7.24)	76 (60.80)			
呼吸困難の程度 (グレード分類)	0	149 (8.63)	104 (69.80)	p=0.9097		
	1	586 (33.95)	401 (68.43)			
	2	359 (20.80)	255 (71.03)			
	3	169 (9.79)	124 (73.37)			
	4	51 (2.95)	25 (49.02)			
	不明・未記載	412 (23.87)	294 (71.36)			
合併症	気管支喘息	なし	1459 (84.53)	p=0.7174		
		あり	267 (15.47)			189 (70.79)
	CCV 疾患	なし	1471 (85.23)	p=0.5067		
		あり	255 (14.77)			173 (67.84)
	腎障害	なし	1690 (97.91)	p=0.0681		
		あり	36 (2.09)			20 (55.56)
	肝機能障害	なし	1666 (96.52)	p=0.3948		
		あり	60 (3.48)			45 (75.00)
既往歴	CCV 疾患	なし	1525 (88.35)	p=0.0124		
		あり	82 (4.75)			47 (57.32)
		不明	119 (6.89)			72 (60.50)

項目		カテゴリ	症例数(%)		有効症例数(%)		検定	
							Fisher	MannWhitney
	腎障害	なし	1605	(92.99)	1131	(70.47)	p=0.0876	
		あり	2	(0.12)	0	(0.00)		
		不明	119	(6.89)	72	(60.50)		
	肝機能障害	なし	1601	(92.76)	1126	(70.33)	p=0.6765	
		あり	6	(0.35)	5	(83.33)		
		不明	119	(6.89)	72	(60.50)		
COPD に対する前治療薬剤		なし	688	(39.86)	488	(70.93)	p=0.3921	
		あり	1038	(60.14)	715	(68.88)		
SAMA	なし	1721	(99.71)	1202	(69.84)	p=0.0317		
	あり	5	(0.29)	1	(20.00)			
LAMA	なし	1053	(61.01)	741	(70.37)	p=0.4526		
	あり	673	(38.99)	462	(68.65)			
SABA	なし	1661	(96.23)	1160	(69.84)	p=0.5822		
	あり	65	(3.77)	43	(66.15)			
LABA	なし	1555	(90.09)	1099	(70.68)	p=0.0108		
	あり	171	(9.91)	104	(60.82)			
ICS	なし	1639	(94.96)	1136	(69.31)	p=0.1506		
	あり	87	(5.04)	67	(77.01)			
OCS・CSI	なし	1689	(97.86)	1178	(69.75)	p=0.8566		
	あり	37	(2.14)	25	(67.57)			
LABA/ICS	なし	1590	(92.12)	1117	(70.25)	p=0.0982		
	あり	136	(7.88)	86	(63.24)			
LABA/LAMA	なし	1725	(99.94)	1203	(69.74)	p=0.3030		
	あり	1	(0.06)	0	(0.00)			

Table 7-25 BMI 別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の推移 (有効性解析対象症例)

BMI	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
18.5 kg/m ² 未満	FVC (L)	症例数*1	96	60	54	46	42	96
		平均値±標準偏差	2.362±0.8257	2.325±0.7897	2.572±0.8229	2.562±0.9855	2.370±0.9334	2.469±0.9097
		最小値～最大値	0.80～5.43	0.80～4.50	0.99～4.21	0.83～5.87	0.58～4.22	0.58～5.87
		中央値	2.35	2.215	2.535	2.33	2.265	2.435
		95%信頼区間*3	2.194～2.529	2.121～2.529	2.347～2.797	2.269～2.854	2.079～2.660	2.285～2.653
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	96	60	54	46	42	96
		平均値±標準偏差	1.319±0.6533	1.312±0.5815	1.456±0.6636	1.466±0.7790	1.354±0.6492	1.431±0.6824
		最小値～最大値	0.27～4.07	0.45～2.71	0.46～2.98	0.42～4.17	0.21～2.78	0.21～4.17
		中央値	1.185	1.19	1.38	1.375	1.34	1.35
		95%信頼区間*3	1.187～1.451	1.161～1.462	1.275～1.637	1.235～1.698	1.151～1.556	1.293～1.569
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	96	60	54	46	42	96
		平均値±標準偏差	53.559±24.6264	54.600±22.5563	60.960±26.7894	59.620±26.4414	55.122±24.2485	58.260±26.0122
		最小値～最大値	13.64～133.01	18.15～105.26	19.05～109.81	18.18～136.27	10.61～105.26	10.61～136.27
		中央値	49.015	48.9	55.67	60.475	53.995	54.475
		95%信頼区間*3	48.570～58.549	48.773～60.427	53.648～68.272	51.768～67.472	47.565～62.678	52.989～63.530
18.5 kg/m ² 以上 25.0 kg/m ² 未満	FVC (L)	症例数*1	353	200	204	142	163	353
		平均値±標準偏差	2.788±0.8406	2.988±0.8289	3.004±0.8686	2.904±0.8008	2.814±0.8264	2.891±0.8369
		最小値～最大値	1.06～5.74	1.00～5.34	1.11～5.99	1.05～5.22	1.13～4.89	1.05～5.54
		中央値	2.72	2.975	2.97	2.94	2.8	2.86
		95%信頼区間*3	2.700～2.876	2.873～3.104	2.884～3.124	2.771～3.037	2.687～2.942	2.803～2.979
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	353	200	204	142	163	353
		平均値±標準偏差	1.556±0.6295	1.737±0.6447	1.757±0.6513	1.731±0.6731	1.602±0.6197	1.681±0.6486

BMI	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2	
		最小値～最大値	0.44～4.10	0.33～4.15	0.48～4.02	0.44～3.69	0.45～3.66	0.45～3.89	
		中央値	1.46	1.68	1.71	1.625	1.55	1.61	
		95%信頼区間*3	1.490～1.622	1.647～1.827	1.667～1.847	1.619～1.842	1.506～1.698	1.613～1.748	
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	352	200	204	141	162	352	
		平均値±標準偏差	61.244±20.9994	67.764±21.1473	68.615±21.5829	67.755±21.6219	62.824±21.2270	66.228±22.0028	
		最小値～最大値	16.91～134.73	15.83～117.72	17.27～138.32	15.83～119.23	16.55～127.97	16.55～138.32	
		中央値	60.925	68.045	68.445	68.4	63.025	66.47	
		95%信頼区間*3	59.043～63.445	64.816～70.713	65.635～71.594	64.155～71.355	59.531～66.118	63.921～68.534	
	25.0 kg/m ² 以上	FVC (L)	症例数*1	122	66	74	45	52	122
			平均値±標準偏差	2.760±0.8862	2.848±0.8880	2.840±0.7947	2.905±0.8333	3.030±1.0148	2.868±0.9275
			最小値～最大値	0.71～6.90	1.40～5.53	1.28～4.79	1.36～4.80	1.33～6.20	1.28～6.20
			中央値	2.665	2.86	2.82	2.83	3.06	2.84
			95%信頼区間*3	2.601～2.918	2.630～3.066	2.656～3.024	2.655～3.155	2.747～3.312	2.701～3.034
		FEV _{1.0} (L)	症例数*1	122	66	74	45	52	122
平均値±標準偏差			1.617±0.6175	1.726±0.6022	1.719±0.5734	1.778±0.5952	1.779±0.6295	1.750±0.6121	
最小値～最大値			0.48～3.79	0.67～4.25	0.64～3.33	0.74～3.30	0.85～3.36	0.64～4.25	
中央値			1.55	1.64	1.605	1.73	1.8	1.67	
95%信頼区間*3			1.507～1.728	1.578～1.874	1.586～1.851	1.599～1.957	1.604～1.954	1.640～1.860	
%FEV _{1.0} (%)		症例数*1	122	66	74	45	52	122	
		平均値±標準偏差	64.645±20.4658	70.777±18.2898	69.668±19.2553	69.818±20.3571	69.646±21.2133	69.859±19.1600	
		最小値～最大値	18.52～115.90	32.33～113.85	31.53～115.71	34.28～114.18	30.86～109.77	30.86～113.85	
		中央値	63.515	68.52	68.015	68.86	68.89	68.89	
		95%信頼区間*3	60.976～68.313	66.281～75.273	65.206～74.129	63.702～75.934	63.740～75.551	66.425～73.293	

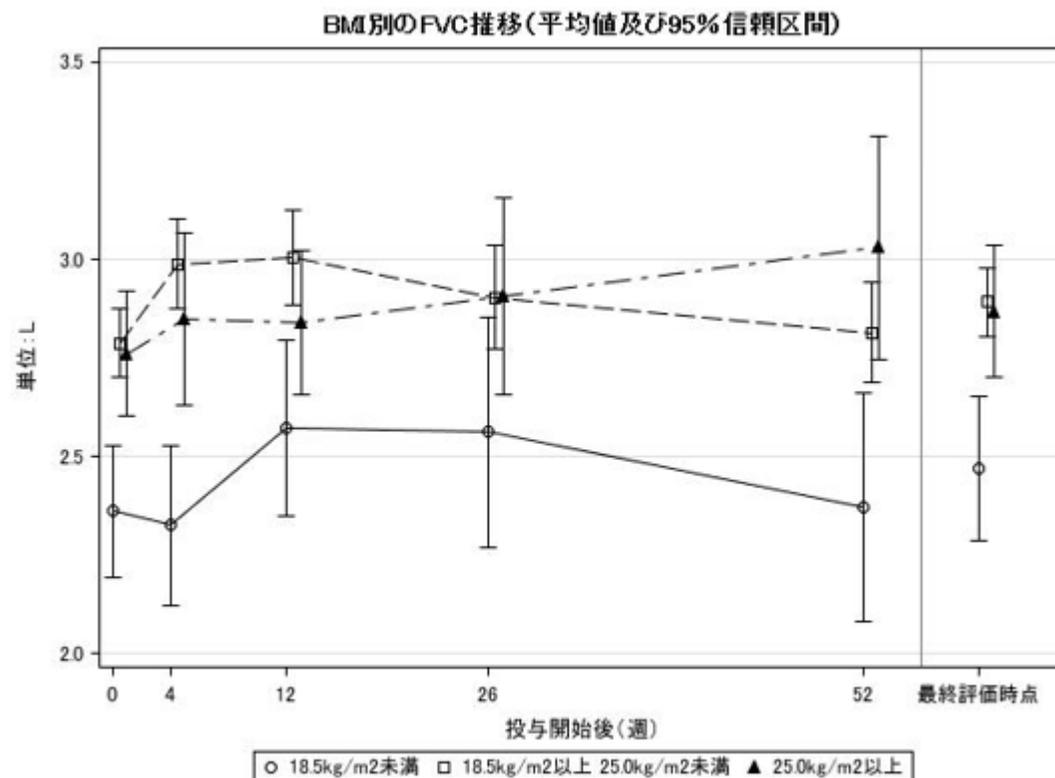
BMI	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
-----	----	-------	---------	-----------	------------	------------	------------	----------

*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

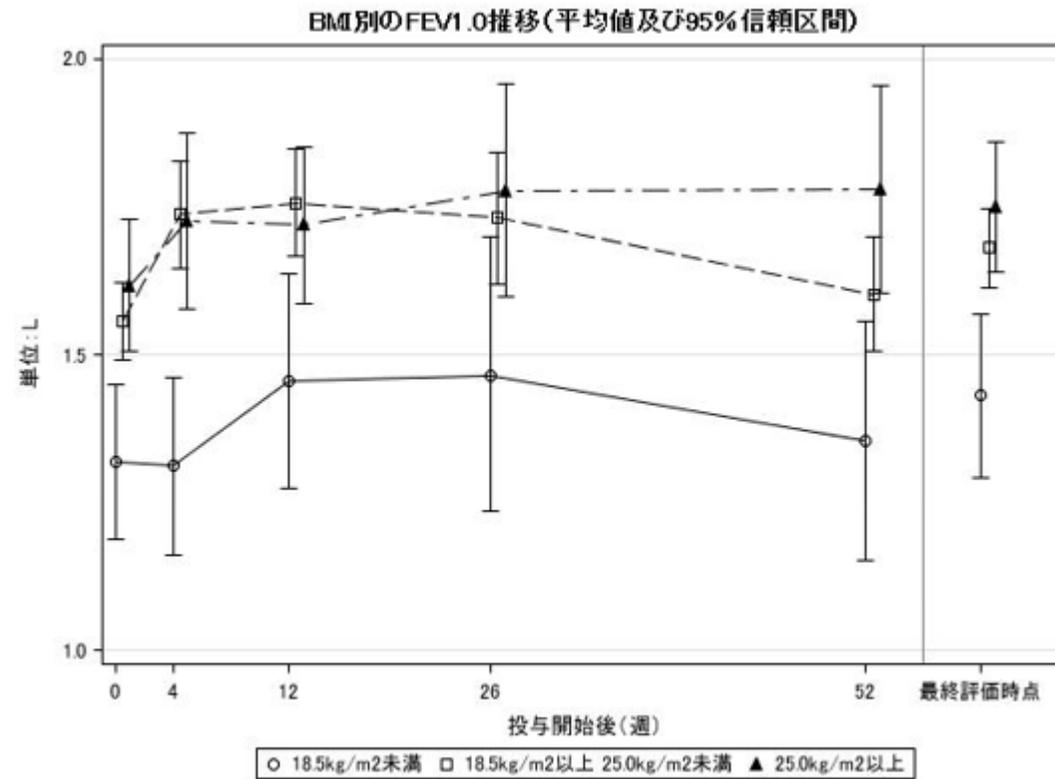
*3：平均値の 95%信頼区間

Figure 7-17 BMI 別の FVC の推移 (有効性解析対象症例)



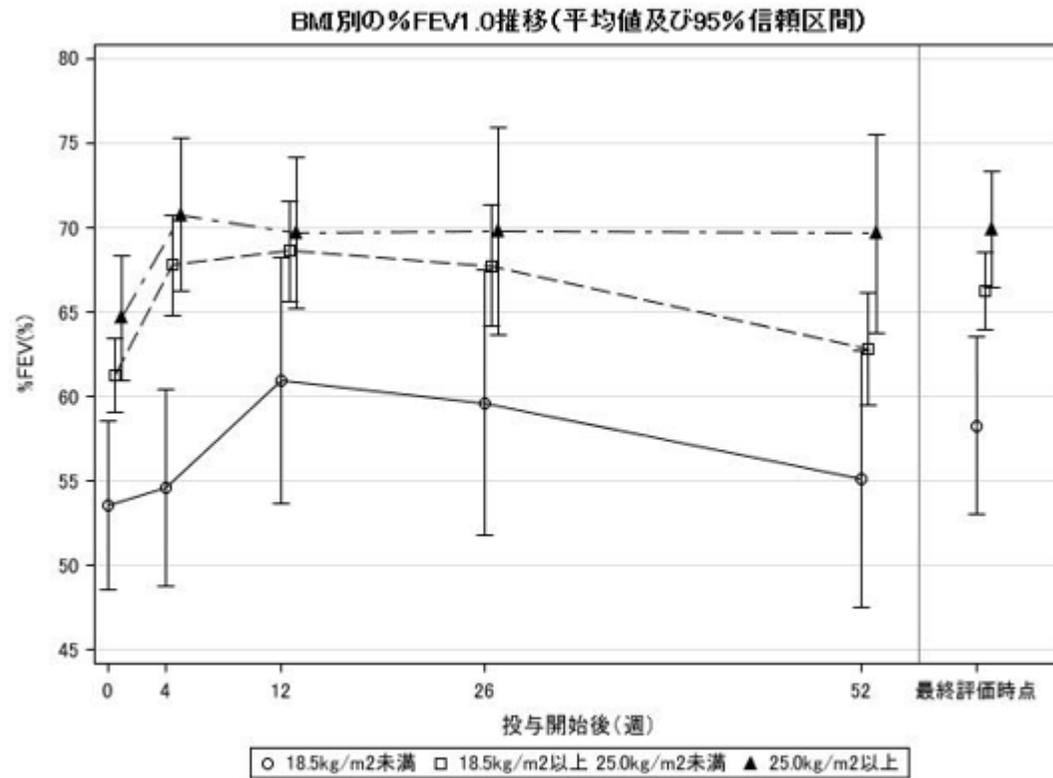
本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時 , 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価
点に測定値がある症例を対象とした

Figure 7-18 BMI別のFEV_{1.0}の推移（有効性解析対象症例）



本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時に測定値がある症例を対象とした

最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価

Figure 7-19 BMI別の%FEV_{1.0}の推移（有効性解析対象症例）

本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価点に測定値がある症例を対象とした。最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価時点

Table 7-26 BMI 別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の変化量の推移 (有効性解析対象症例)

BMI	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
18.5 kg/m ² 未満	FVC (L)	症例数*1	96	60	54	46	42	96
		平均値±標準偏差	--	0.063±0.3568	0.200±0.3520	0.154±0.3748	0.116±0.4616	0.108±0.4023
		最小値～最大値	--	-1.43～0.70	-0.42～1.54	-0.52～1.34	-0.78～1.74	-1.43～1.74
		中央値	--	0.125	0.14	0.095	0.075	0.085
		p 値*3	--	p=0.1744	p=0.0001	p=0.0077	p=0.1112	p=0.0103
		95%信頼区間*4	--	-0.029～0.156	0.104～0.296	0.043～0.265	-0.028～0.260	0.026～0.189
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	96	60	54	46	42	96
		平均値±標準偏差	--	0.080±0.2552	0.178±0.2269	0.110±0.2418	0.109±0.3096	0.112±0.2813
		最小値～最大値	--	-0.90～0.78	-0.34～0.75	-0.34～0.81	-0.76～0.99	-0.90～0.99
		中央値	--	0.07	0.14	0.085	0.065	0.075
		p 値*3	--	p=0.0190	p<0.0001	p=0.0034	p=0.0283	p=0.0002
		95%信頼区間*4	--	0.014～0.145	0.116～0.240	0.038～0.182	0.012～0.205	0.055～0.169
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	96	60	54	46	42	96
		平均値±標準偏差	--	3.376±10.7460	7.510±9.9933	4.183±9.0599	4.676±13.2007	4.700±11.8401
		最小値～最大値	--	-33.59～37.37	-14.34～38.19	-14.34～25.96	-32.06～41.77	-33.59～41.77
		中央値	--	2.815	5.49	3.525	2.79	3.125
		p 値*3	--	p=0.0180	p<0.0001	p=0.0031	p=0.0269	p=0.0002
		95%信頼区間*4	--	0.600～6.152	4.782～10.237	1.493～6.874	0.563～8.790	2.301～7.099
18.5 kg/m ² 以上 25.0 kg/m ² 未満	FVC (L)	症例数*1	353	200	204	142	163	353
		平均値±標準偏差	--	0.123±0.3336	0.131±0.3824	0.121±0.3407	0.093±0.3677	0.103±0.3784
		最小値～最大値	--	-0.80～1.68	-0.93～1.90	-0.68～1.64	-1.18～1.05	-1.18～1.90
		中央値	--	0.105	0.12	0.135	0.1	0.1
		p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p=0.0016	p<0.0001
		95%信頼区間*4	--	0.076～0.169	0.078～0.184	0.065～0.178	0.036～0.150	0.063～0.143
	FEV _{1.0}	症例数*1	353	200	204	142	163	353

BMI	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2	
	(L)	平均値±標準偏差	--	0.133±0.2778	0.137±0.2729	0.126±0.2908	0.111±0.2421	0.125±0.2777	
		最小値～最大値	--	-0.53～1.72	-0.68～1.70	-0.44～1.72	-0.55～1.26	-0.68～1.52	
		中央値	--	0.1	0.12	0.09	0.09	0.1	
		p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	
		95%信頼区間*4	--	0.094～0.171	0.100～0.175	0.078～0.174	0.073～0.148	0.096～0.154	
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	352	200	204	141	162	352	
		平均値±標準偏差	--	5.206±10.5086	5.369±10.2680	4.890±10.5524	4.306±9.4695	4.984±10.7794	
		最小値～最大値	--	-21.03～56.55	-22.98～49.56	-16.67～51.71	-22.44～44.05	-22.44～56.55	
		中央値	--	3.845	4.315	3.5	3.285	3.795	
		p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	
		95%信頼区間*4	--	3.741～6.672	3.952～6.787	3.134～6.647	2.836～5.775	3.854～6.114	
	25.0 kg/m ² 以上	FVC (L)	症例数*1	122	66	74	45	52	122
			平均値±標準偏差	--	0.115±0.3783	0.165±0.3430	0.030±0.4013	0.172±0.5239	0.108±0.4604
			最小値～最大値	--	-0.71～1.27	-0.80～1.01	-1.97～0.66	-1.07～1.69	-1.97～1.69
中央値			--	0.065	0.16	0.09	0.095	0.09	
p 値*3			--	p=0.0166	p<0.0001	p=0.6211	p=0.0217	p=0.0108	
95%信頼区間*4		--	0.022～0.208	0.086～0.245	-0.091～0.150	0.026～0.318	0.025～0.190		
FEV _{1.0} (L)		症例数*1	122	66	74	45	52	122	
		平均値±標準偏差	--	0.116±0.2331	0.148±0.2739	0.115±0.2691	0.188±0.3500	0.133±0.3072	
		最小値～最大値	--	-0.49～0.66	-0.65～1.12	-0.98～0.68	-0.59～0.87	-0.98～0.87	
		中央値	--	0.105	0.135	0.12	0.155	0.115	
		p 値*3	--	p=0.0001	p<0.0001	p=0.0065	p=0.0003	p<0.0001	
95%信頼区間*4		--	0.058～0.173	0.085～0.212	0.034～0.196	0.090～0.285	0.078～0.188		
%FEV _{1.0} (%)		症例数*1	122	66	74	45	52	122	
		平均値±標準偏差	--	4.763±9.9941	6.159±11.3833	4.227±10.4622	7.093±14.1840	5.215±12.8129	
	最小値～最大値	--	-20.68～25.62	-27.32～36.13	-35.76～24.14	-34.11～34.16	-35.76～36.13		

BMI	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
		中央値	--	4.08	6.46	4.8	5.705	4.795
		p 値*3	--	p=0.0003	p<0.0001	p=0.0095	p=0.0007	p<0.0001
		95%信頼区間*4	--	2.306~7.220	3.522~8.796	1.084~7.370	3.145~11.042	2.918~7.511

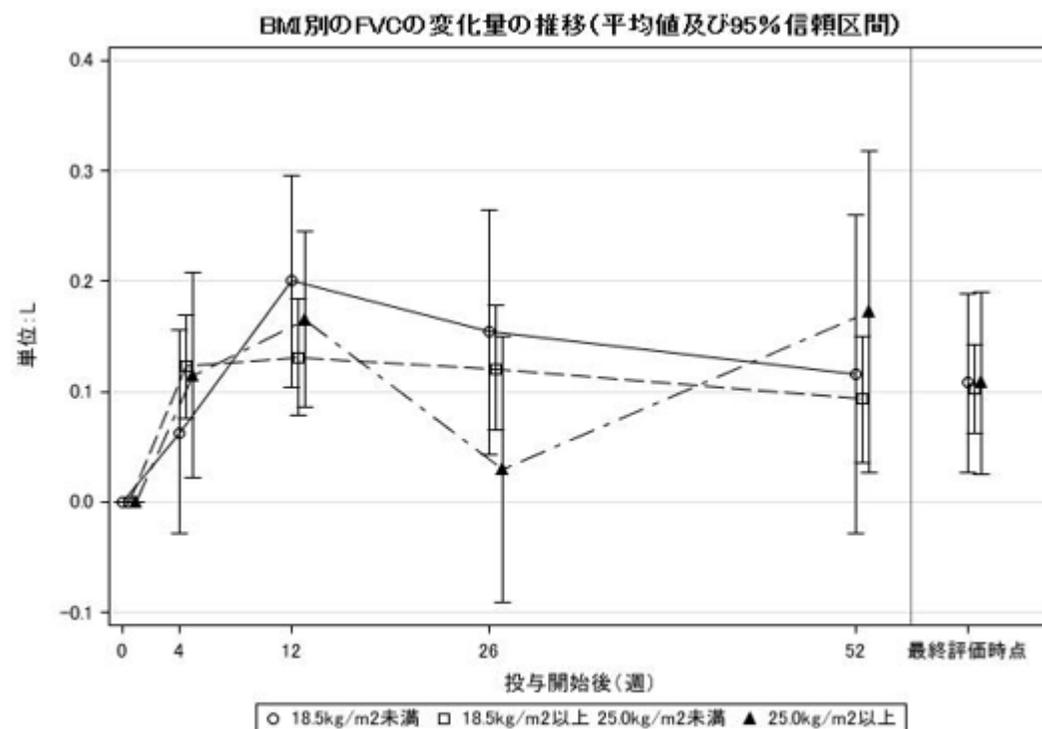
*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点で測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：本剤投与開始時と本剤投与後以降の評価時点の変化量の対応のある t 検定

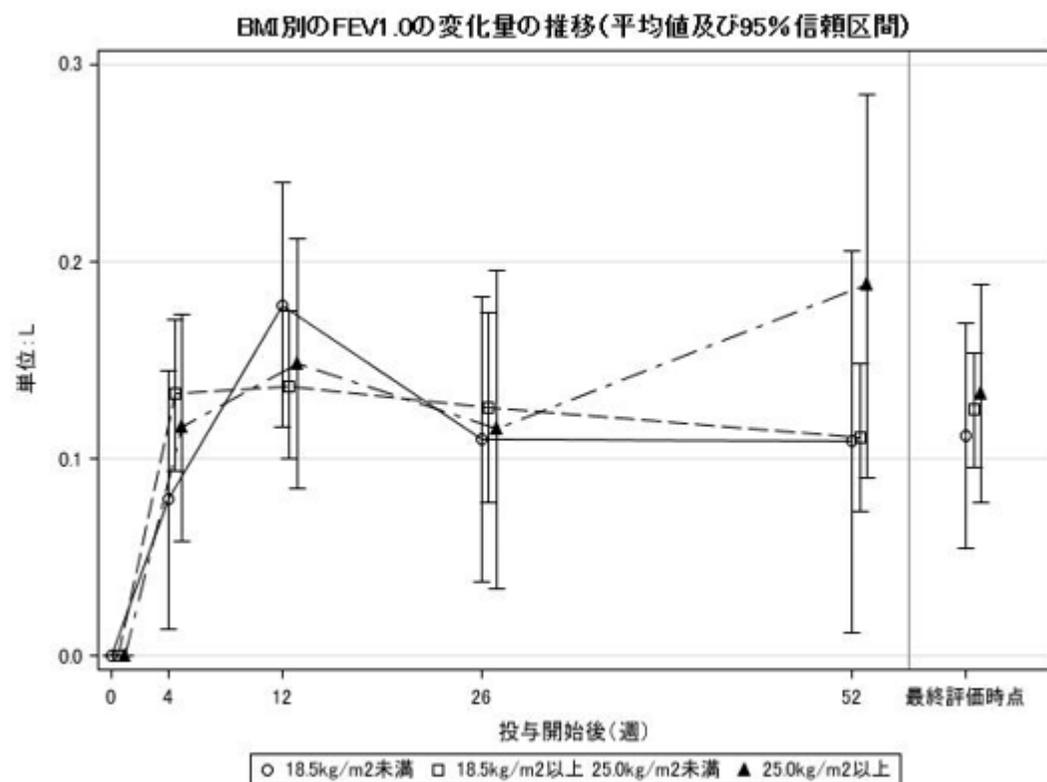
*4：変化量の平均値の 95%信頼区間

Figure 7-20 BMI 別の FVC 変化量の推移 (有効性解析対象症例)

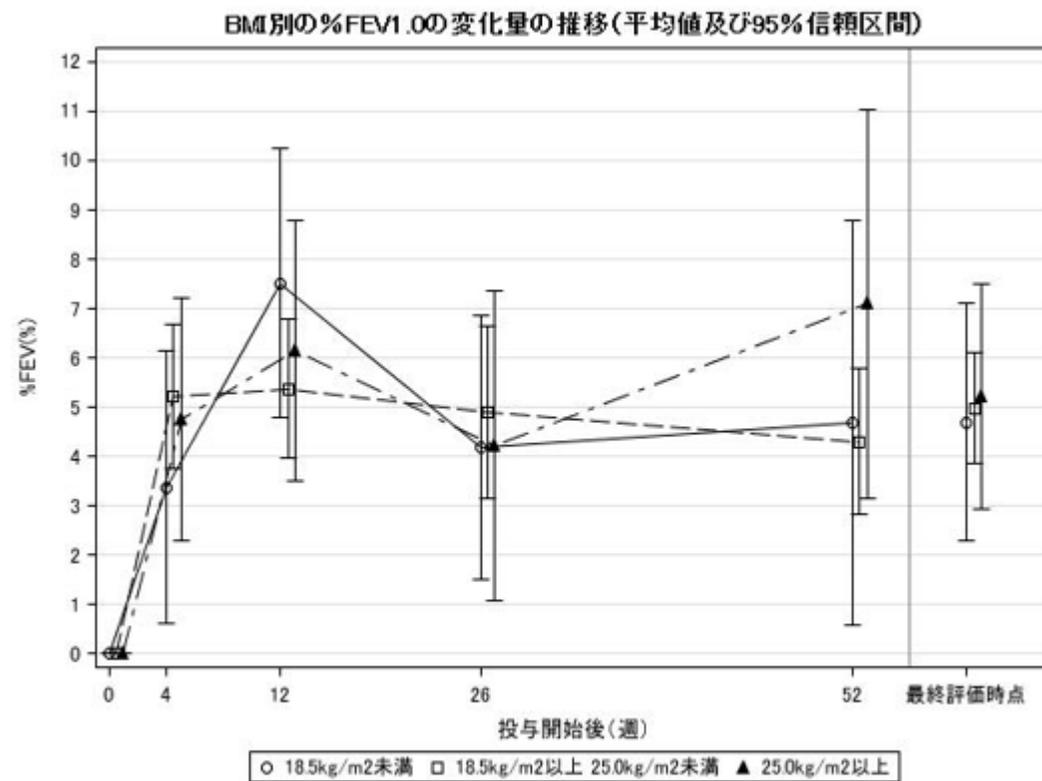


投与開始日及び最終評価時の測定値がある症例を対象とした。 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価

本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価
時点に測定値がある症例を対象とした

Figure 7-21 BMI別のFEV_{1.0}変化量の推移（有効性解析対象症例）

本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価測定値がある症例を対象とした

Figure 7-22 BMI別の%FEV_{1.0}の変化量の推移（有効性解析対象症例）

本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価測定値がある症例を対象とした

Table 7-27 BMI 別の CAT スコアの推移（有効性解析対象症例）

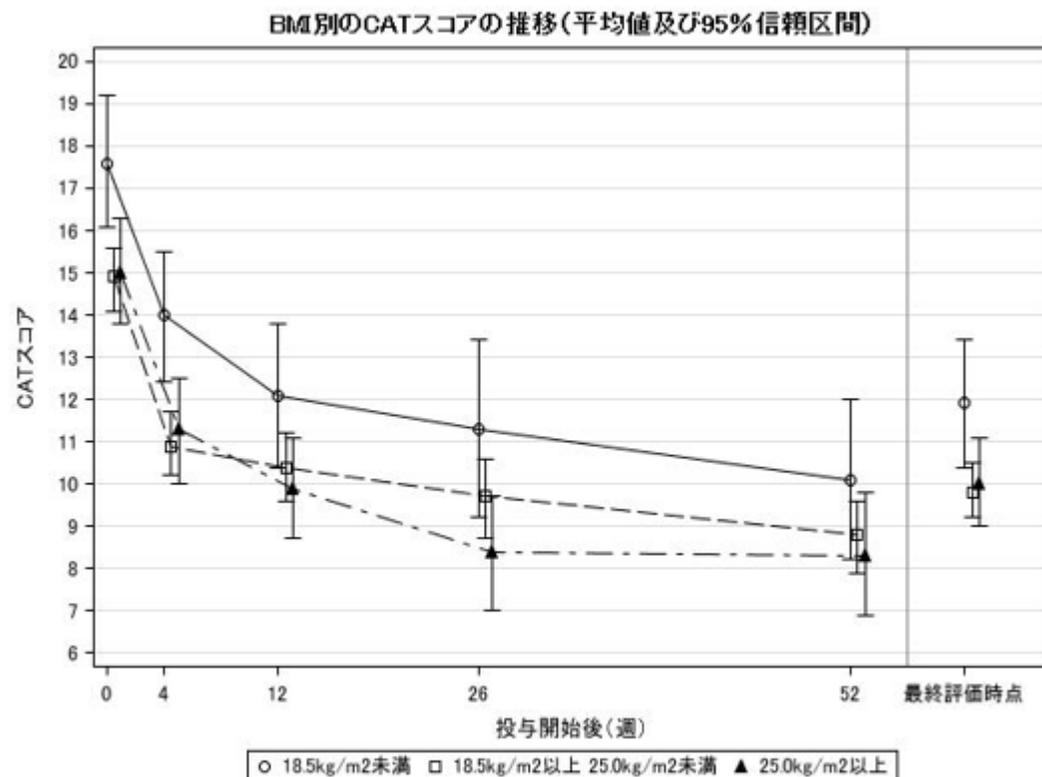
BMI	スコア	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
18.5 kg/m ² 未満	症例数*1	128	100	87	74	69	128
	平均値±標準偏差	17.6±8.79	14.0±7.84	12.1±8.06	11.3±9.10	10.1±7.90	11.9±8.58
	最小値~最大値	0~36	0~32	0~32	0~37	0~37	0~37
	中央値	18	14	11	9.5	8	12
	95% 信頼区間*3	16.1~19.2	12.4~15.5	10.4~13.8	9.2~13.4	8.2~12.0	10.4~13.4
18.5 kg/m ² 以上 25.0 kg/m ² 未満	症例数*1	495	362	373	255	254	495
	平均値±標準偏差	14.9±8.18	10.9±7.57	10.4±7.56	9.7±7.77	8.8±7.16	9.8±7.56
	最小値~最大値	0~40	0~40	0~33	0~38	0~30	0~40
	中央値	14	10	8	8	7	8
	95% 信頼区間*3	14.1~15.6	10.2~11.7	9.6~11.2	8.7~10.6	7.9~9.6	9.2~10.5
25.0 kg/m ² 以上	症例数*1	176	136	130	98	98	176
	平均値±標準偏差	15.0±8.40	11.3±7.35	9.9±6.86	8.4±6.88	8.3±7.10	10.0±7.25
	最小値~最大値	1~33	1~36	1~29	0~31	0~33	0~33
	中央値	14	10	9	6	6	9
	95% 信頼区間*3	13.8~16.3	10.0~12.5	8.7~11.1	7.0~9.7	6.9~9.8	9.0~11.1

*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点で測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：平均値の 95% 信頼区間

Figure 7-23 BMI別のCATスコアの推移（有効性解析対象症例）



本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価測定値がある症例を対象とした

Table 7-28 BMI 別の CAT スコア変化量の推移（有効性解析対象症例）

BMI	スコア	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
18.5 kg/m ² 未満	症例数*1	128	100	87	74	69	128
	平均値±標準偏差	--	-3.8±6.41	-4.6±7.29	-5.9±8.36	-6.7±8.07	-5.8±8.05
	最小値～最大値	--	-28～11	-29～17	-29～19	-24～19	-27～19
	中央値	--	-3	-4	-4.5	-6	-5
	p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	95% 信頼区間*4	--	-5.1～-2.5	-6.2～-3.1	-7.8～-3.9	-8.7～-4.8	-7.2～-4.4
18.5 kg/m ² 以上 25.0 kg/m ² 未満	症例数*1	495	362	373	255	254	495
	平均値±標準偏差	--	-4.0±5.88	-4.4±5.97	-4.9±6.61	-5.6±6.86	-5.0±6.92
	最小値～最大値	--	-34～13	-28～21	-30～12	-28～14	-34～16
	中央値	--	-3	-4	-4	-5	-5
	p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	95% 信頼区間*4	--	-4.6～-3.4	-5.0～-3.8	-5.7～-4.1	-6.5～-4.8	-5.6～-4.4
25.0 kg/m ² 以上	症例数*1	176	136	130	98	98	176
	平均値±標準偏差	--	-3.7±5.26	-4.8±6.20	-4.6±5.82	-5.2±7.14	-5.0±6.56
	最小値～最大値	--	-26～13	-27～12	-23～13	-29～19	-29～19
	中央値	--	-3	-4	-4	-5	-4
	p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	95% 信頼区間*4	--	-4.6～-2.8	-5.9～-3.7	-5.8～-3.5	-6.6～-3.7	-6.0～-4.0

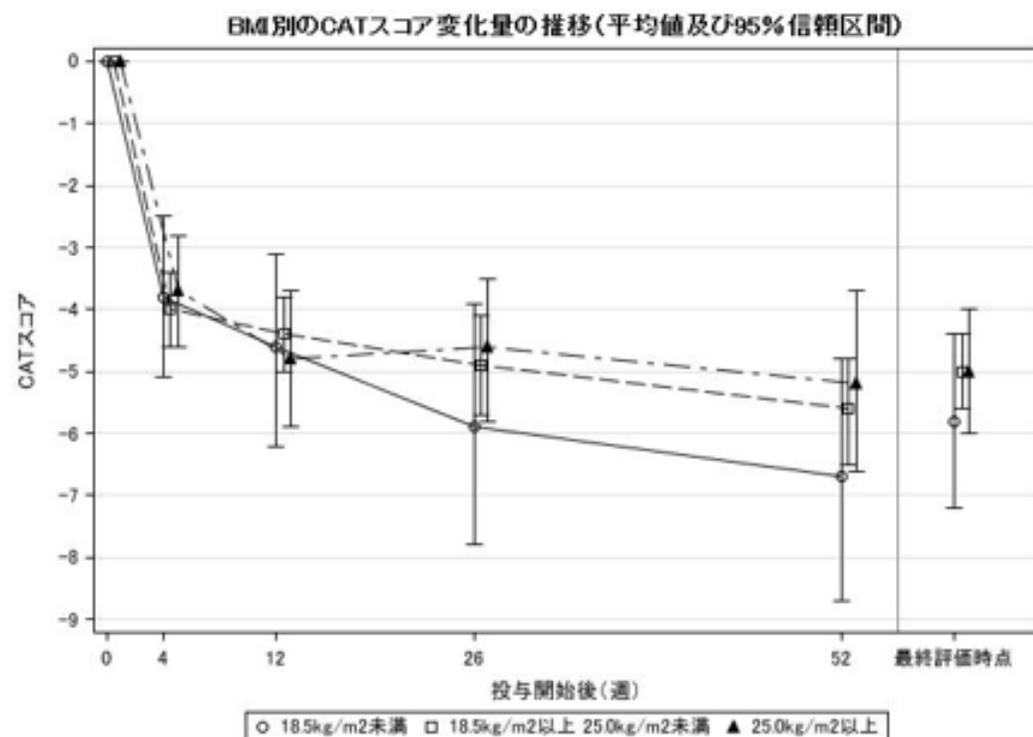
*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：本剤投与開始時と本剤投与後以降の評価時点の変化量の対応のある t 検定

*4：変化量の平均値の 95% 信頼区間

Figure 7-24 BMI 別の CAT スコア変化量の推移 (有効性解析対象症例)



本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価測定値がある症例の例数

Table 7-29 既往歴（CCV 疾患）有無別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の推移（有効性解析対象症例）

既往歴（心血管系・脳血管系疾患）	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
あり	FVC (L)	症例数*1	36	22	23	18	13	36
		平均値±標準偏差	2.642±0.8019	2.610±0.8327	2.655±0.8632	2.418±0.6838	2.713±0.6933	2.656±0.8378
		最小値～最大値	0.69～4.48	1.00～4.57	1.03～4.53	1.05～3.86	1.57～3.78	1.03～4.57
		中央値	2.59	2.55	2.57	2.445	2.53	2.655
		95%信頼区間*3	2.371～2.913	2.241～2.979	2.281～3.028	2.078～2.758	2.294～3.132	2.373～2.940
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	36	22	23	18	13	36
		平均値±標準偏差	1.638±0.6122	1.781±0.6077	1.720±0.6517	1.556±0.5932	1.728±0.5419	1.705±0.6557
		最小値～最大値	0.62～3.12	0.92～3.27	0.89～3.01	0.59～2.71	0.87～2.73	0.59～3.27
		中央値	1.535	1.73	1.53	1.515	1.66	1.67
		95%信頼区間*3	1.431～1.845	1.511～2.050	1.438～2.002	1.261～1.851	1.400～2.055	1.483～1.927
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	34	21	21	18	13	34
		平均値±標準偏差	66.086±19.2536	72.593±16.4307	69.440±20.6674	65.591±21.3658	70.398±17.7475	67.645±20.3261
		最小値～最大値	27.80～107.59	43.60～104.47	33.58～109.85	26.46～94.43	40.09～98.54	26.46～104.47
		中央値	63.575	73.22	72.43	62.475	70.04	69.05
		95%信頼区間*3	59.369～72.804	65.114～80.072	60.032～78.847	54.966～76.216	59.674～81.123	60.553～74.737
なし	FVC (L)	症例数*1	553	312	315	219	251	553
		平均値±標準偏差	2.716±0.8624	2.862±0.8709	2.900±0.8552	2.877±0.8653	2.784±0.8995	2.824±0.8765
		最小値～最大値	0.71～6.90	0.80～5.53	0.99～5.99	0.83～5.87	0.74～6.20	0.74～6.20
		中央値	2.65	2.855	2.87	2.87	2.8	2.8
		95%信頼区間*3	2.644～2.788	2.765～2.959	2.805～2.994	2.762～2.992	2.672～2.896	2.751～2.897
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	553	312	315	219	251	553
		平均値±標準偏差	1.527±0.6363	1.668±0.6528	1.694±0.6422	1.708±0.7000	1.591±0.6326	1.655±0.6494
		最小値～最大値	0.37～4.10	0.33～4.25	0.46～4.02	0.42～4.17	0.36～3.66	0.36～4.25

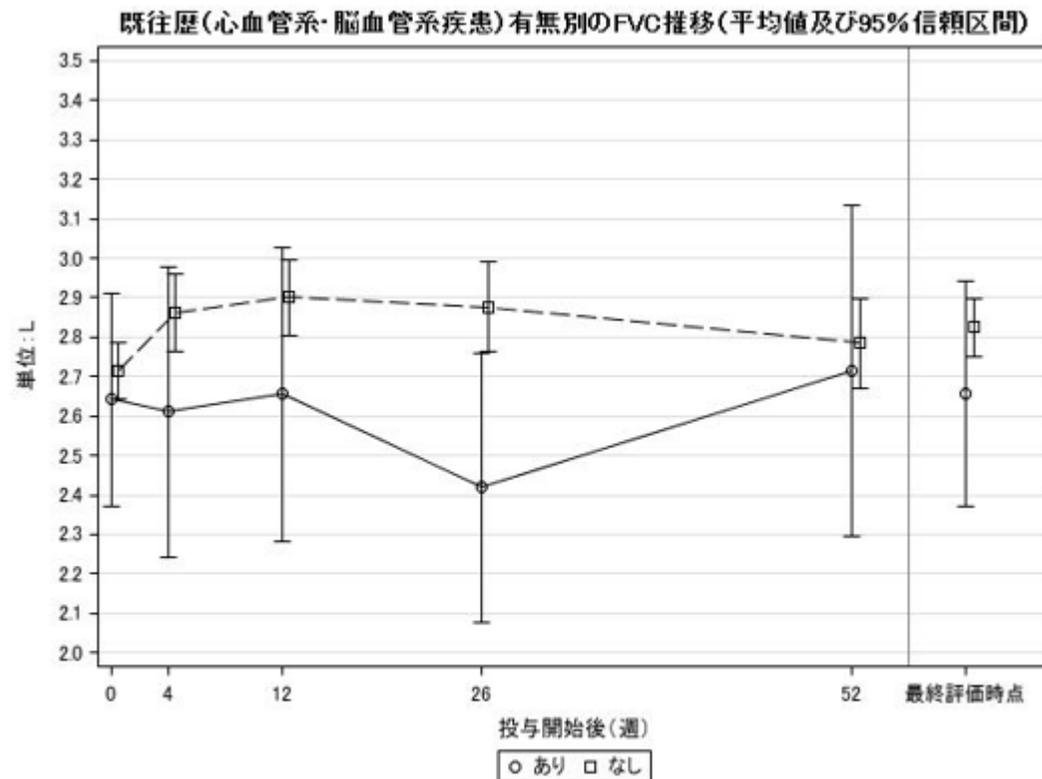
既往歴（心血管系・脳血管系疾患）	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
		中央値	1.43	1.62	1.66	1.62	1.53	1.58
		95%信頼区間*3	1.474~1.580	1.596~1.741	1.623~1.765	1.615~1.801	1.512~1.669	1.600~1.709
	%FEV _{1.0}	症例数*1	530	302	307	210	241	530
	(%)	平均値±標準偏差	60.440±21.7182	65.873±21.9619	67.074±22.0439	66.888±22.7369	62.753±22.0122	65.610±22.2460
		最小値～最大値	15.38～134.73	15.83～117.72	17.27～138.32	15.83～136.27	16.55～127.97	16.55～138.32
		中央値	59.03	66.55	66.57	67.155	62.83	65.84
		95%信頼区間*3	58.586～62.293	63.386～68.360	64.599～69.550	63.795～69.981	59.960～65.546	63.712～67.508

*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点で測定値がある症例の例数

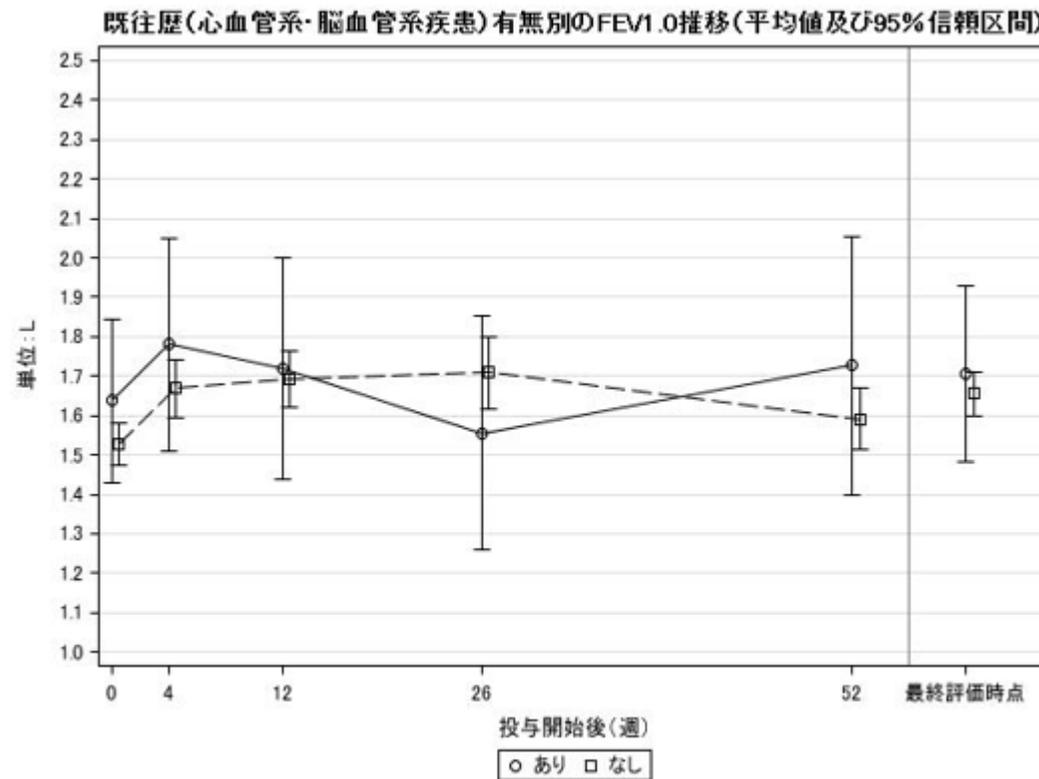
*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：平均値の95%信頼区間

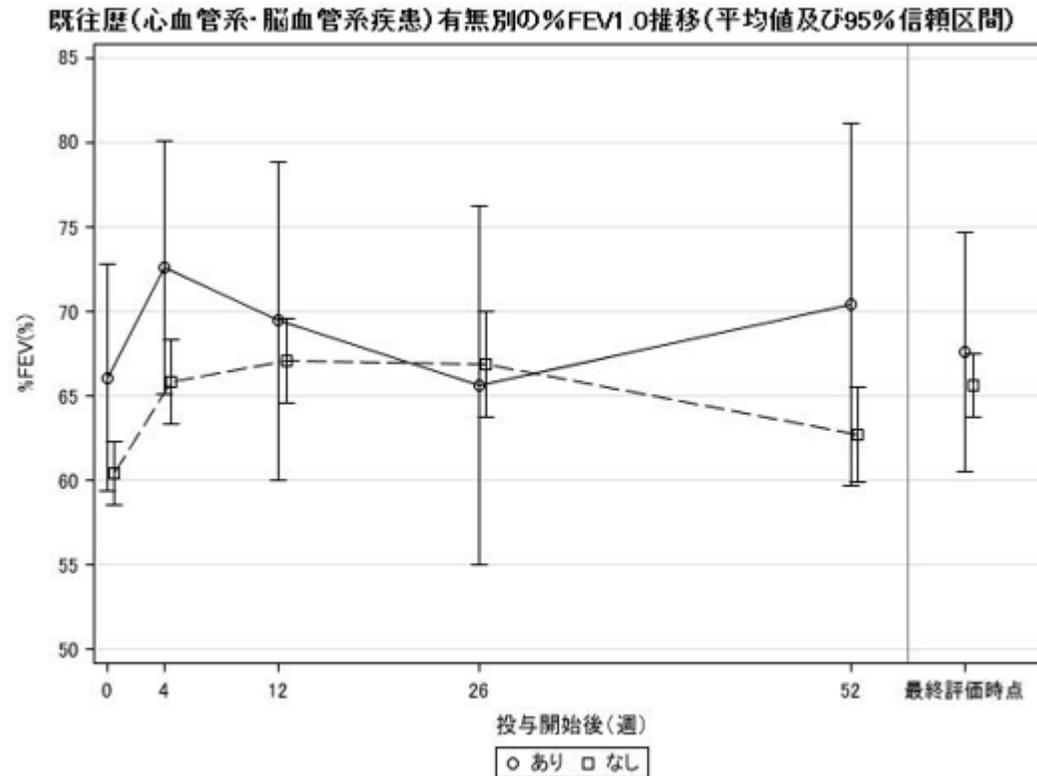
Figure 7-25 既往歴（CCV 疾患）有無別の FVC の推移（有効性解析対象症例）



本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価測定値がある症例を対象とした

Figure 7-26 既往歴（CCV 疾患）有無別の FEV_{1.0} の推移（有効性解析対象症例）

本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価測定値がある症例を対象とした

Figure 7-27 既往歴（CCV 疾患）有無別の%FEV_{1.0}の推移（有効性解析対象症例）

本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価測定値がある症例を対象とした

Table 7-30 既往歴（CCV 疾患）有無別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の変化量の推移（有効性解析対象症例）

既往歴（心血管系・脳血管系疾患）	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
あり	FVC (L)	症例数*1	36	22	23	18	13	36
		平均値±標準偏差	--	0.029±0.3289	0.030±0.3287	-0.041±0.2590	-0.024±0.4996	0.014±0.4055
		最小値～最大値	--	-0.90～0.62	-0.75～0.79	-0.51～0.36	-0.78～0.83	-0.78～0.83
		中央値	--	0.105	-0.02	-0.055	0.1	0.095
		p 値*3	--	p=0.6871	p=0.6659	p=0.5098	p=0.8662	p=0.8320
		95%信頼区間*4	--	-0.117～0.174	-0.112～0.172	-0.170～0.088	-0.326～0.278	-0.123～0.152
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	36	22	23	18	13	36
		平均値±標準偏差	--	0.059±0.2732	0.080±0.2113	0.017±0.2087	0.050±0.2992	0.066±0.2509
		最小値～最大値	--	-0.77～0.48	-0.40～0.57	-0.34～0.33	-0.76～0.35	-0.76～0.57
		中央値	--	0.09	0.11	0.025	0.09	0.09
		p 値*3	--	p=0.3255	p=0.0815	p=0.7389	p=0.5580	p=0.1214
		95%信頼区間*4	--	-0.062～0.180	-0.011～0.172	-0.087～0.120	-0.131～0.231	-0.019～0.151
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	34	21	21	18	13	34
		平均値±標準偏差	--	1.327±11.1239	1.794±7.3882	0.350±9.2316	1.771±12.4680	1.558±10.1555
		最小値～最大値	--	-32.48～18.25	-15.10～10.76	-18.03～12.99	-32.06～14.10	-32.06～16.96
		中央値	--	2.99	4.2	1.185	3.66	3.345
		p 値*3	--	p=0.5906	p=0.2789	p=0.8741	p=0.6179	p=0.3774
		95%信頼区間*4	--	-3.736～6.391	-1.569～5.157	-4.241～4.941	-5.764～9.305	-1.985～5.102
なし	FVC (L)	症例数*1	553	312	315	219	251	553
		平均値±標準偏差	--	0.116±0.3494	0.148±0.3888	0.125±0.3628	0.121±0.4145	0.108±0.4062
		最小値～最大値	--	-1.43～1.68	-1.56～1.90	-1.97～1.64	-1.18～1.74	-1.97～1.90
		中央値	--	0.1	0.13	0.11	0.09	0.09
		p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001

既往歴（心血管系・脳血管系疾患）	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
		95%信頼区間*4	--	0.077~0.155	0.105~0.191	0.076~0.173	0.069~0.172	0.074~0.142
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	553	312	315	219	251	553
		平均値±標準偏差	--	0.124±0.2627	0.152±0.2705	0.129±0.2792	0.132±0.2759	0.128±0.2851
		最小値～最大値	--	-0.90~1.72	-0.68~1.70	-0.98~1.72	-0.59~1.26	-0.98~1.52
		中央値	--	0.09	0.13	0.1	0.1	0.1
		p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
		95%信頼区間*4	--	0.095~0.154	0.122~0.182	0.092~0.166	0.097~0.166	0.104~0.151
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	530	302	307	210	241	530
		平均値±標準偏差	--	5.043±10.3066	6.031±10.4878	5.146±10.2382	5.160±11.1751	5.170±11.3678
		最小値～最大値	--	-33.59~56.55	-27.32~49.56	-35.76~51.71	-34.11~44.05	-35.76~56.55
		中央値	--	3.605	4.96	4.065	3.73	3.915
		p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
		95%信頼区間*4	--	3.876~6.210	4.853~7.209	3.753~6.539	3.742~6.578	4.200~6.140

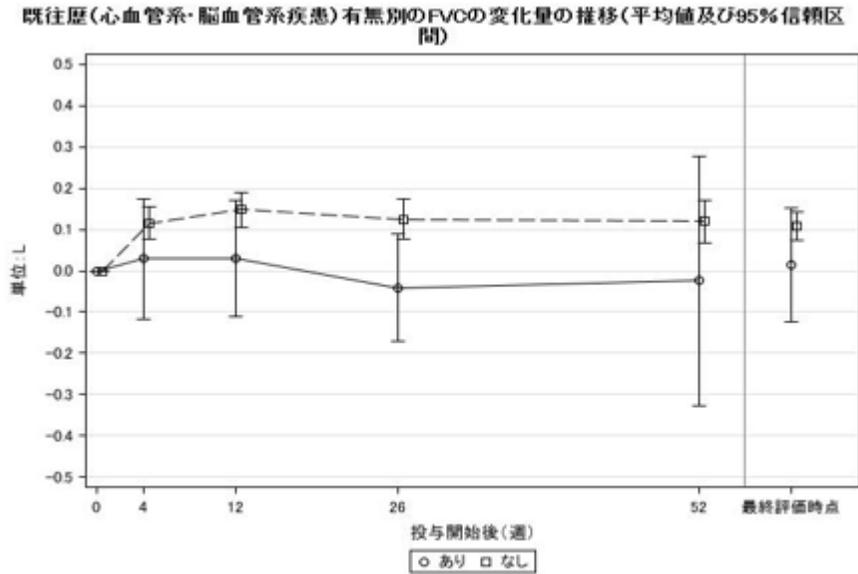
*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点で測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：本剤投与開始時と本剤投与後以降の評価時点の変化量の対応のある t 検定

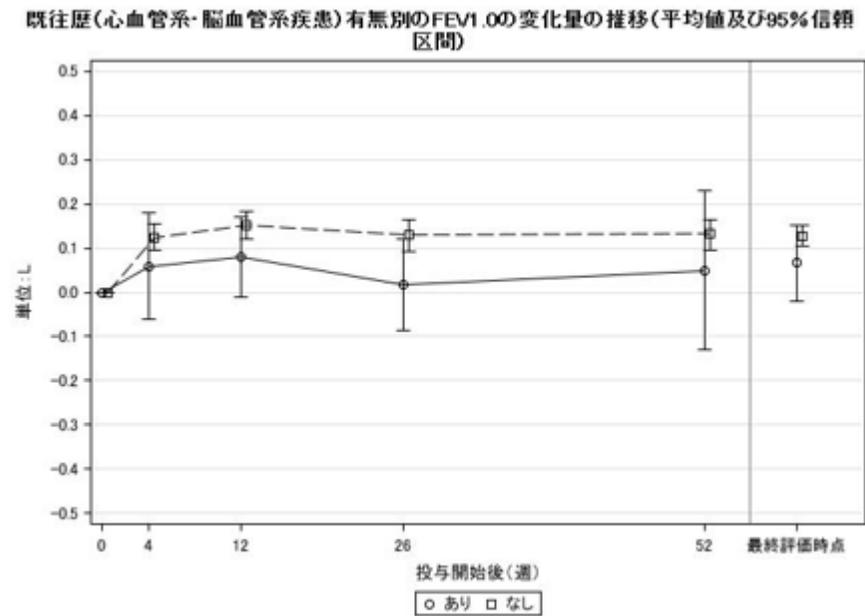
*4：変化量の平均値の 95%信頼区間

Figure 7-28 既往歴（CCV 疾患）有無別の FVC の変化量の推移（有効性解析対象症例）



投与開始日及び最終評価時の測定値がある症例を対象とした。 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価

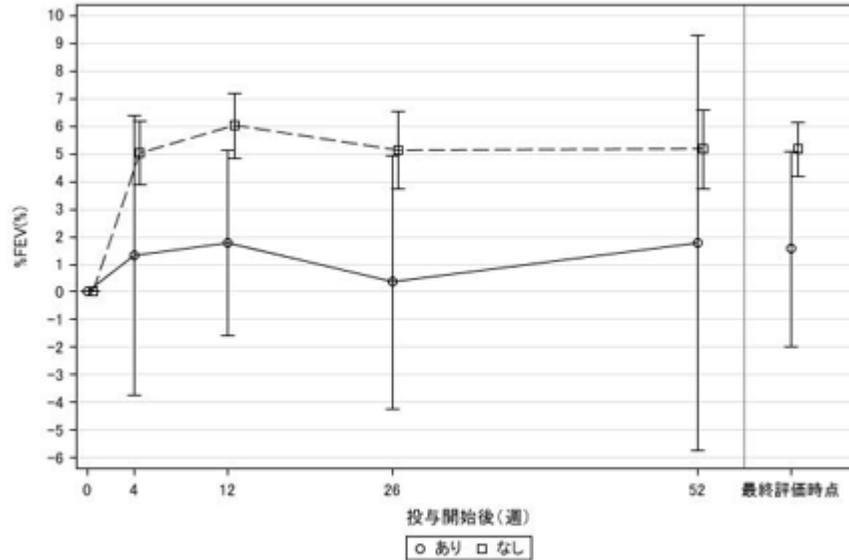
本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点で測定値がある症例を対象とした

Figure 7-29 既往歴（CCV 疾患）有無別の FEV_{1.0} の変化量の推移（有効性解析対象症例）

本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価測定値がある症例を対象とした

Figure 7-30 既往歴（CCV 疾患）有無別の%FEV_{1.0}の変化量の推移（有効性解析対象症例）

既往歴（心血管系・脳血管系疾患）有無別の%FEV_{1.0}の変化量の推移（平均値及び95%信頼区間）



本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価測定値がある症例を対象とした

Table 7-31 既往歴（CCV 疾患）有無別の CAT スコアの推移（有効性解析対象症例）

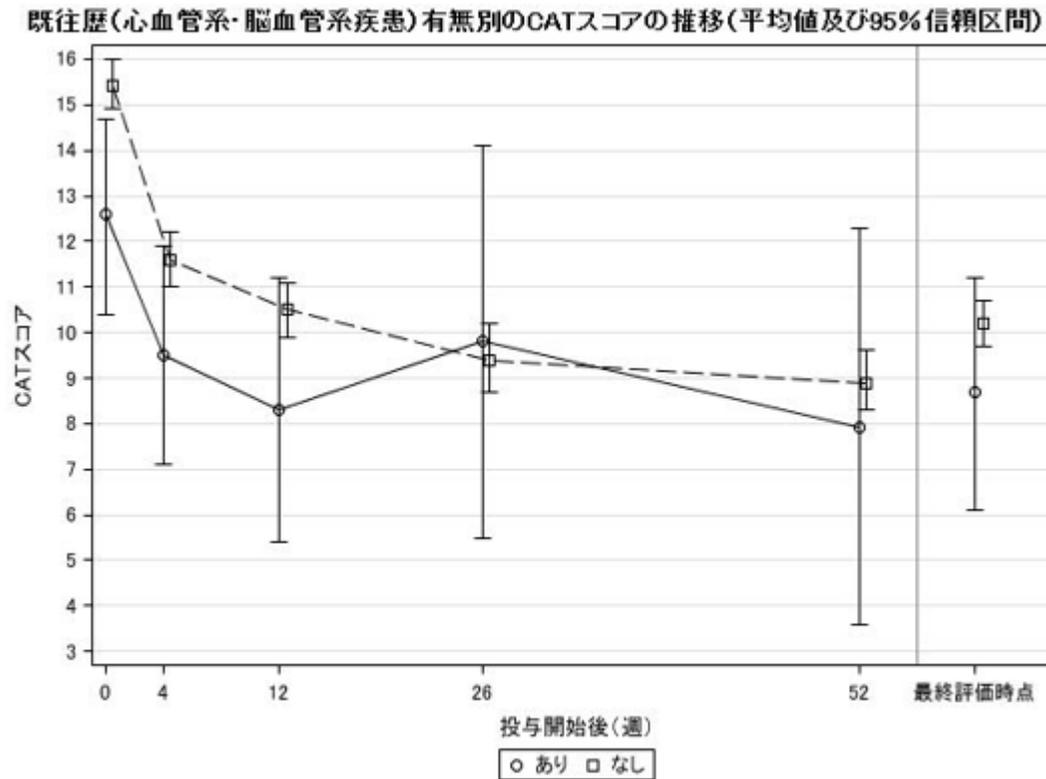
既往歴（心血管系・脳血管系疾患）	スコア	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
あり	症例数*1	36	31	27	19	15	36
	平均値±標準偏差	12.6±6.37	9.5±6.58	8.3±7.35	9.8±8.89	7.9±7.91	8.7±7.61
	最小値~最大値	3~25	0~23	0~28	2~27	1~27	0~27
	中央値	13	8	6	5	5	5
	95%信頼区間*3	10.4~14.7	7.1~11.9	5.4~11.2	5.5~14.1	3.6~12.3	6.1~11.2
なし	症例数*1	837	614	619	436	450	837
	平均値±標準偏差	15.4±8.39	11.6±7.76	10.5±7.56	9.4±7.78	8.9±7.31	10.2±7.68
	最小値~最大値	0~40	0~40	0~33	0~37	0~37	0~40
	中央値	15	10	9	7	7	9
	95%信頼区間*3	14.9~16.0	11.0~12.2	9.9~11.1	8.7~10.2	8.3~9.6	9.7~10.7

*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点で測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：平均値の 95%信頼区間

Figure 7-31 既往歴（CCV 疾患）有無別の CAT スコアの推移（有効性解析対象症例）



本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例を対象とした 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価

Table 7-32 既往歴（CCV 疾患）有無別の CAT スコア変化量の推移（有効性解析対象症例）

既往歴（心血管系・脳血管系疾患）	スコア	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
あり	症例数*1	36	31	27	19	15	36
	平均値±標準偏差	--	-3.6±4.54	-4.1±5.48	-3.6±5.33	-3.9±4.68	-3.9±4.78
	最小値～最大値	--	-10～11	-16～8	-14～4	-11～5	-15～5
	中央値	--	-3	-4	-2	-3	-3
	p 値*3	--	p=0.0001	p=0.0007	p=0.0082	p=0.0058	p<0.0001
	95%信頼区間*4	--	-5.2～-1.9	-6.2～-1.9	-6.2～-1.1	-6.5～-1.3	-5.5～-2.3
なし	症例数*1	837	614	619	436	450	837
	平均値±標準偏差	--	-3.9±5.84	-4.7±6.19	-5.1±6.87	-5.8±7.06	-5.3±7.03
	最小値～最大値	--	-34～13	-29～21	-30～19	-30～19	-34～19
	中央値	--	-3	-4	-4	-5	-5
	p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	95%信頼区間*4	--	-4.4～-3.5	-5.2～-4.2	-5.8～-4.5	-6.4～-5.1	-5.7～-4.8

*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点で測定値がある症例の例数

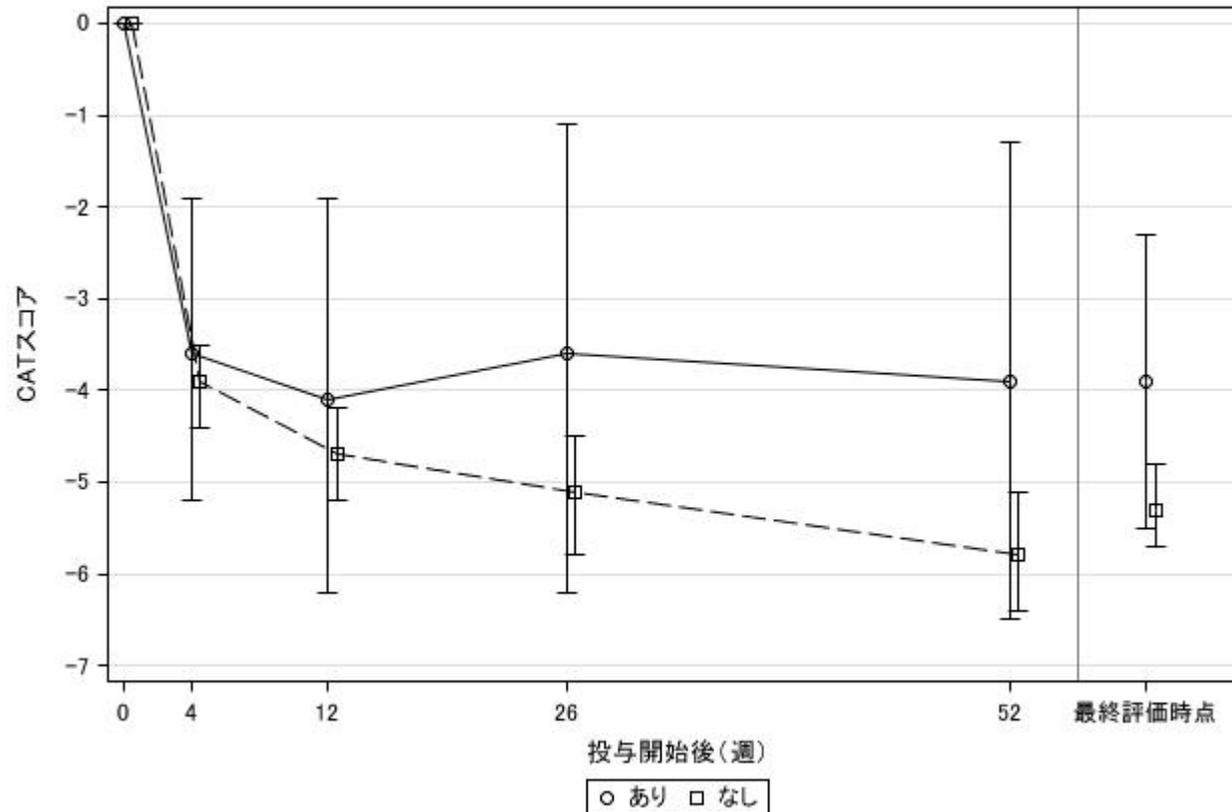
*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：本剤投与開始時と本剤投与後以降の評価時点の変化量の対応のある t 検定

*4：変化量の平均値の 95%信頼区間

Figure 7-32 既往歴（CCV 疾患）有無別の CAT スコア変化量の推移（有効性解析対象症例）

既往歴（心血管系・脳血管系疾患）有無別のCATスコア変化量の推移（平均値及び95%信頼区間）



本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価測定値がある症例の例数

Table 7-33 COPD に対する前治療薬剤 (LABA) 有無別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の推移 (有効性解析対象症例)

COPD に対する 前治療薬剤 (LABA)	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
あり	FVC (L)	症例数*1	60	39	41	27	26	60
		平均値±標準偏差	2.721±0.9598	2.848±0.8690	2.799±0.8698	2.750±0.8308	2.923±0.7436	2.816±0.8635
		最小値～最大値	0.69～5.40	0.80～5.31	1.03～4.52	1.46～4.27	1.32～4.23	1.03～5.31
		中央値	2.74	2.81	2.8	2.72	2.895	2.815
		95%信頼区間*3	2.473～2.969	2.567～3.130	2.524～3.073	2.422～3.079	2.622～3.223	2.593～3.039
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	60	39	41	27	26	60
		平均値±標準偏差	1.594±0.7042	1.731±0.6362	1.709±0.6758	1.676±0.6882	1.697±0.6467	1.671±0.6330
		最小値～最大値	0.48～3.34	0.45～3.59	0.46～3.51	0.52～3.33	0.59～3.27	0.59～3.27
		中央値	1.525	1.58	1.6	1.58	1.56	1.595
		95%信頼区間*3	1.412～1.776	1.525～1.937	1.496～1.923	1.403～1.948	1.436～1.958	1.508～1.835
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	57	38	38	27	26	57
		平均値±標準偏差	65.253±24.0240	70.156±21.8182	70.341±24.0839	68.519±24.4045	67.882±21.4396	68.079±22.1947
		最小値～最大値	23.30～110.14	18.15～112.69	20.63～115.71	20.97～114.18	23.79～108.81	23.79～112.69
		中央値	62.45	64.995	67.285	66.26	68.89	67.41
		95%信頼区間*3	58.878～71.627	62.984～77.327	62.424～78.257	58.865～78.173	59.223～76.542	62.190～73.968
なし	FVC (L)	症例数*1	548	306	311	217	243	548
		平均値±標準偏差	2.703±0.8482	2.832±0.8667	2.892±0.8557	2.842±0.8610	2.765±0.9107	2.805±0.8787
		最小値～最大値	0.74～6.90	0.81～5.53	0.99～5.99	0.83～5.87	0.58～6.20	0.58～6.20
		中央値	2.64	2.83	2.86	2.83	2.77	2.8
		95%信頼区間*3	2.631～2.774	2.735～2.930	2.796～2.987	2.726～2.957	2.649～2.880	2.732～2.879
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	548	306	311	217	243	548
		平均値±標準偏差	1.524±0.6282	1.657±0.6448	1.697±0.6367	1.691±0.6897	1.585±0.6318	1.653±0.6528
		最小値～最大値	0.27～4.10	0.33～4.25	0.48～4.02	0.42～4.17	0.21～3.66	0.21～4.25

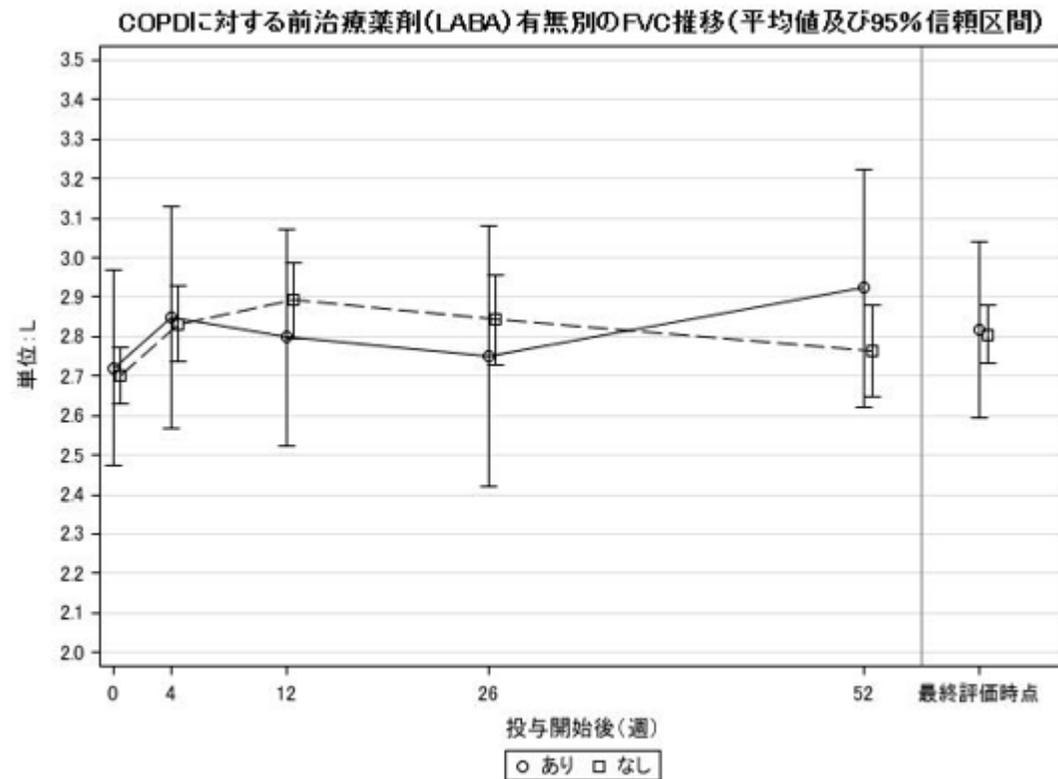
COPD に対する 前治療薬剤 (LABA)	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
		中央値	1.425	1.61	1.67	1.59	1.54	1.585
		95%信頼区間*3	1.471~1.577	1.584~1.729	1.626~1.768	1.598~1.783	1.505~1.665	1.598~1.707
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	524	296	302	208	233	524
		平均値±標準偏差	60.285±21.4079	65.643±21.3811	67.253±21.7327	66.310±22.3786	62.577±22.1457	65.503±22.3227
		最小値～最大値	13.64~134.73	15.83~117.72	17.27~138.32	15.83~136.27	10.61~127.97	10.61~138.32
		中央値	58.855	67.275	66.985	66.275	62.37	65.76
		95%信頼区間*3	58.448~62.122	63.197~68.089	64.792~69.714	63.251~69.369	59.718~65.435	63.588~67.419

*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点で測定値がある症例の例数

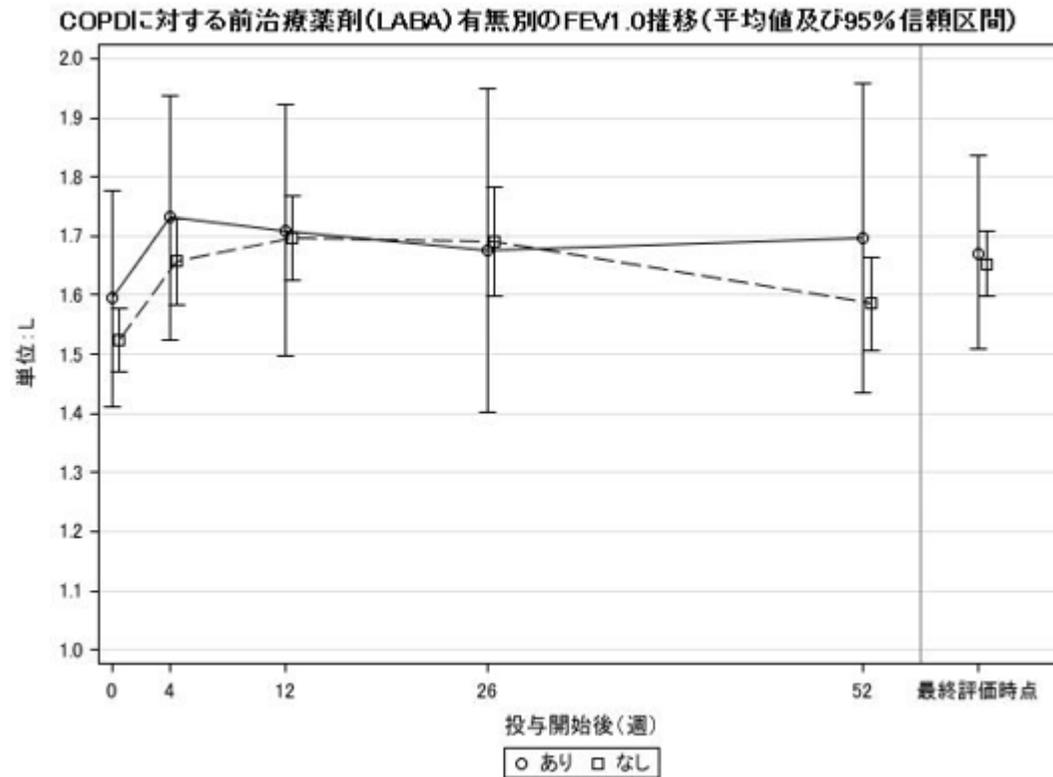
*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：平均値の95%信頼区間

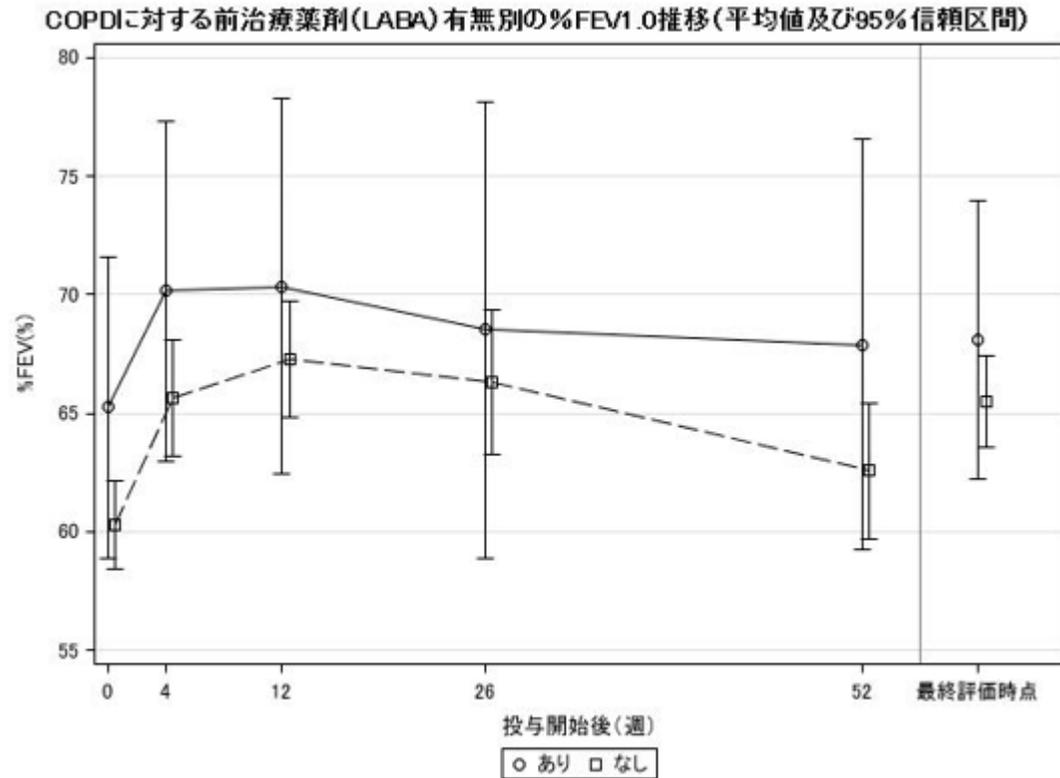
Figure 7-33 COPD に対する前治療薬剤 (LABA) 有無別の FVC の推移 (有効性解析対象症例)



本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価測定値がある症例を対象とした

Figure 7-34 COPD に対する前治療薬剤 (LABA) 有無別の FEV_{1.0} の推移 (有効性解析対象症例)

本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価測定値がある症例を対象とした

Figure 7-35 COPD に対する前治療薬剤 (LABA) 有無別の %FEV_{1.0} の推移 (有効性解析対象症例)

本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価測定値がある症例を対象とした

Table 7-34 COPD に対する前治療薬剤 (LABA) 有無別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の変化量の推移 (有効性解析対象症例)

COPD に対する 前治療薬剤 (LABA)	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
あり	FVC (L)	症例数*1	60	39	41	27	26	60
		平均値±標準偏差	--	0.092±0.3241	0.070±0.4285	0.139±0.2359	0.114±0.4602	0.095±0.4205
		最小値～最大値	--	-0.90～0.65	-1.56～1.54	-0.35～0.83	-0.78～1.74	-1.56～1.74
		中央値	--	0.08	0.05	0.14	0.07	0.1
		p 値*3	--	p=0.0850	p=0.3019	p=0.0052	p=0.2188	p=0.0848
		95%信頼区間*4	--	-0.013～0.197	-0.065～0.205	0.045～0.232	-0.072～0.300	-0.013～0.204
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	60	39	41	27	26	60
		平均値±標準偏差	--	0.076±0.2241	0.117±0.2462	0.118±0.1964	0.032±0.2700	0.077±0.2464
		最小値～最大値	--	-0.77～0.48	-0.34～0.78	-0.34～0.63	-0.76～0.49	-0.76～0.78
		中央値	--	0.09	0.05	0.06	0.02	0.04
		p 値*3	--	p=0.0397	p=0.0042	p=0.0043	p=0.5569	p=0.0186
		95%信頼区間*4	--	0.004～0.149	0.039～0.194	0.040～0.196	-0.078～0.141	0.013～0.141
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	57	38	38	27	26	57
		平均値±標準偏差	--	2.633±9.1930	4.175±9.5866	4.746±7.8016	1.351±10.7417	2.826±9.5819
		最小値～最大値	--	-32.48～22.28	-14.34～25.67	-14.34～24.14	-32.06～18.77	-32.06～25.25
		中央値	--	3.955	2.085	2.13	0.84	1.9
		p 値*3	--	p=0.0857	p=0.0108	p=0.0040	p=0.5272	p=0.0300
		95%信頼区間*4	--	-0.388～5.655	1.024～7.326	1.660～7.832	-2.988～5.689	0.284～5.369
なし	FVC (L)	症例数*1	548	306	311	217	243	548
		平均値±標準偏差	--	0.118±0.3500	0.154±0.3731	0.105±0.3699	0.114±0.4144	0.103±0.4018
		最小値～最大値	--	-1.43～1.68	-0.93～1.90	-1.97～1.64	-1.18～1.69	-1.97～1.90
		中央値	--	0.11	0.13	0.1	0.1	0.09
		p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001

COPD に対する 前治療薬剤 (LABA)	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
		95%信頼区間*4	--	0.079~0.158	0.112~0.195	0.055~0.154	0.062~0.167	0.069~0.136
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	548	306	311	217	243	548
		平均値±標準偏差	--	0.124±0.2659	0.151±0.2663	0.117±0.2823	0.137±0.2747	0.129±0.2842
		最小値~最大値	--	-0.90~1.72	-0.68~1.70	-0.98~1.72	-0.59~1.26	-0.98~1.52
		中央値	--	0.09	0.12	0.1	0.11	0.1
		p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
		95%信頼区間*4	--	0.094~0.154	0.122~0.181	0.079~0.154	0.102~0.172	0.105~0.152
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	524	296	302	208	233	524
		平均値±標準偏差	--	5.066±10.4860	6.059±10.4840	4.599±10.4449	5.349±11.1735	5.218±11.4682
		最小値~最大値	--	-33.59~56.55	-27.32~49.56	-35.76~51.71	-34.11~44.05	-35.76~56.55
		中央値	--	3.52	5.05	3.915	4.15	4.005
		p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
		95%信頼区間*4	--	3.867~6.266	4.872~7.246	3.171~6.026	3.907~6.791	4.234~6.202

*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点で測定値がある症例の例数

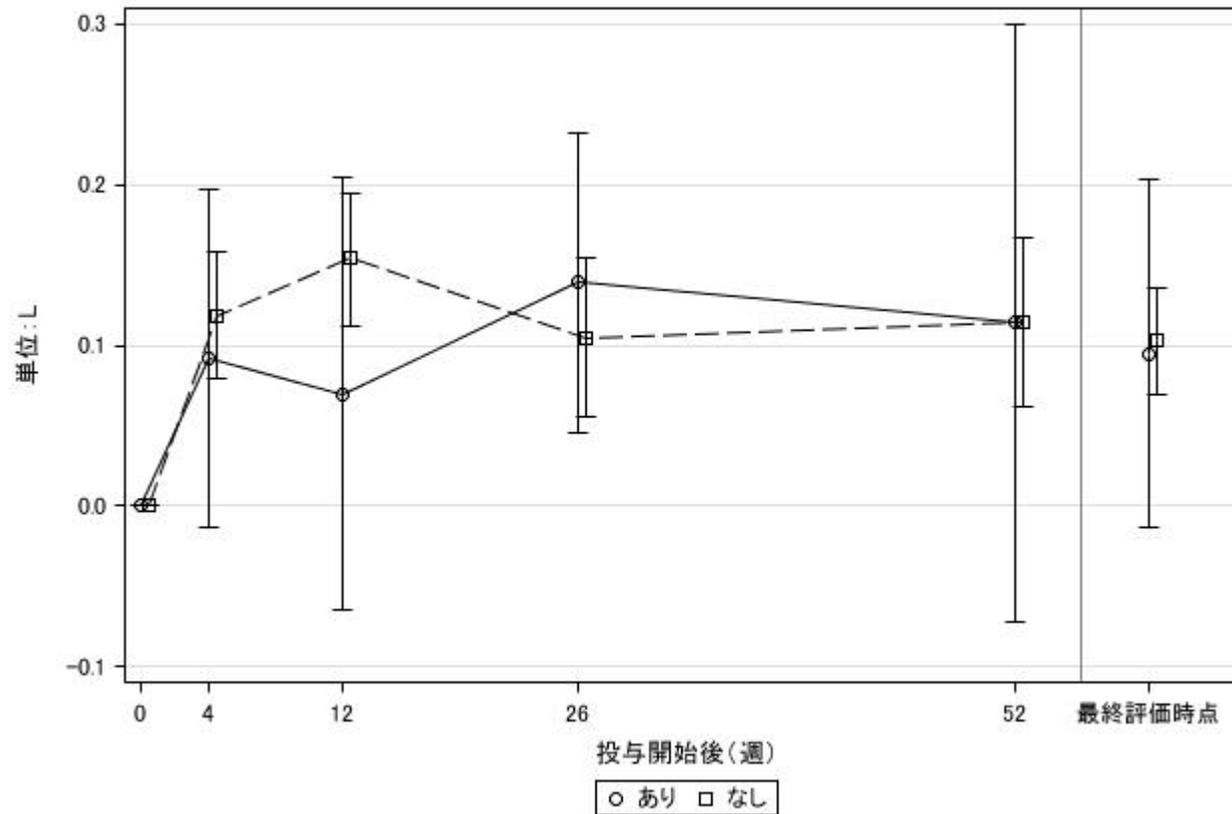
*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：本剤投与開始時と本剤投与後以降の評価時点の変化量の対応のある t 検定

*4：変化量の平均値の 95%信頼区間

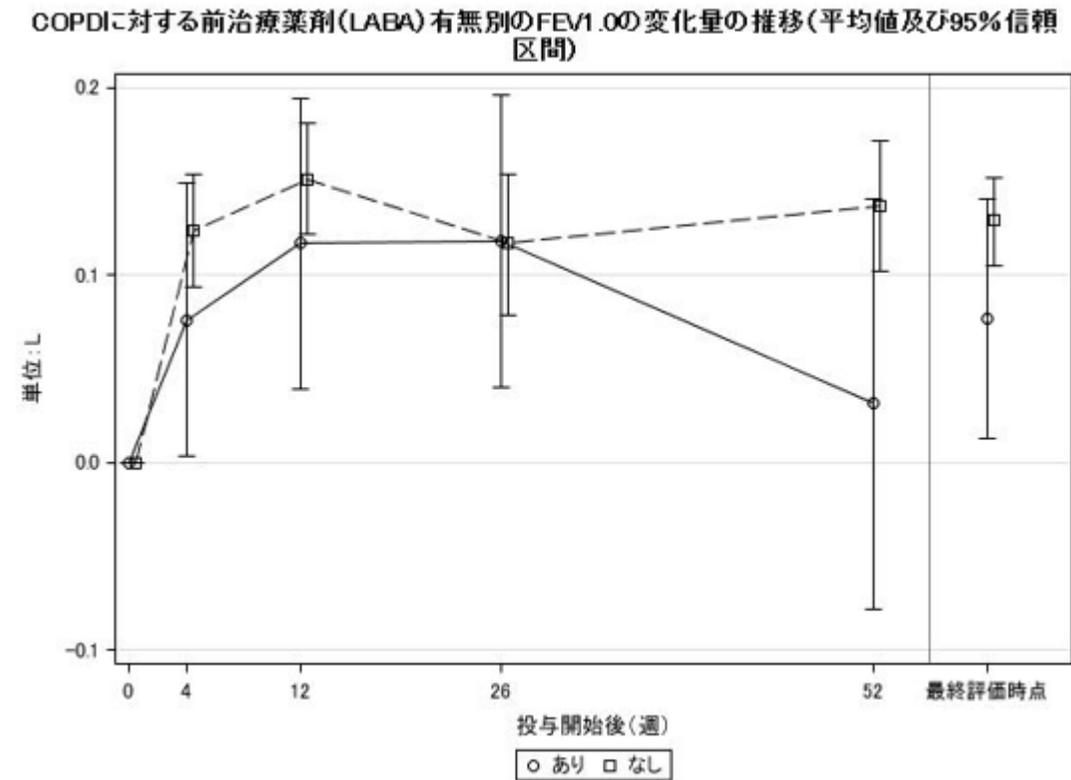
Figure 7-36 COPD に対する前治療薬剤 (LABA) 有無別の FVC の変化量の推移 (有効性解析対象症例)

COPDに対する前治療薬剤(LABA)有無別のFVCの変化量の推移(平均値及び95%信頼区間)



本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例を対象とした

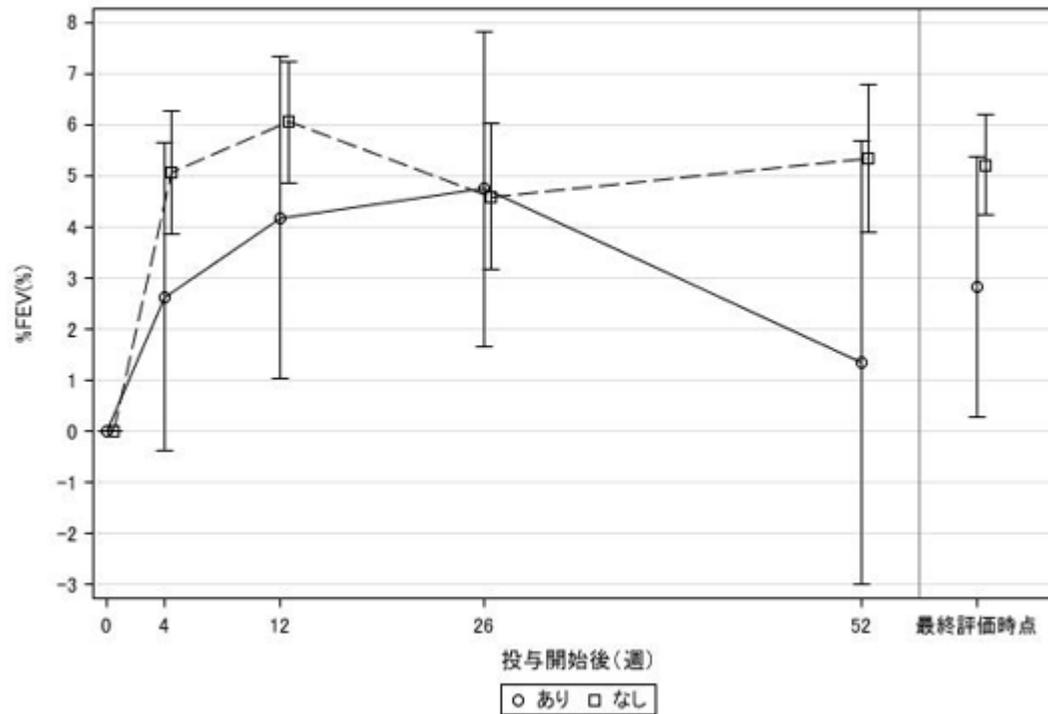
最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価

Figure 7-37 COPD に対する前治療薬剤 (LABA) 有無別の FEV_{1.0} の変化量の推移 (有効性解析対象症例)

本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価測定値がある症例を対象とした

Figure 7-38 COPD に対する前治療薬剤 (LABA) 有無別の %FEV_{1.0} の変化量の推移 (有効性解析対象症例)

COPD に対する前治療薬剤 (LABA) 有無別の %FEV_{1.0} の変化量の推移 (平均値及び 95% 信頼区間)



本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に 最終評価時点: 最終の評価時又は中止時点の評価測定値がある症例を対象とした

Table 7-35 COPD に対する前治療薬剤 (LABA) 有無別の CAT スコアの推移 (有効性解析対象症例)

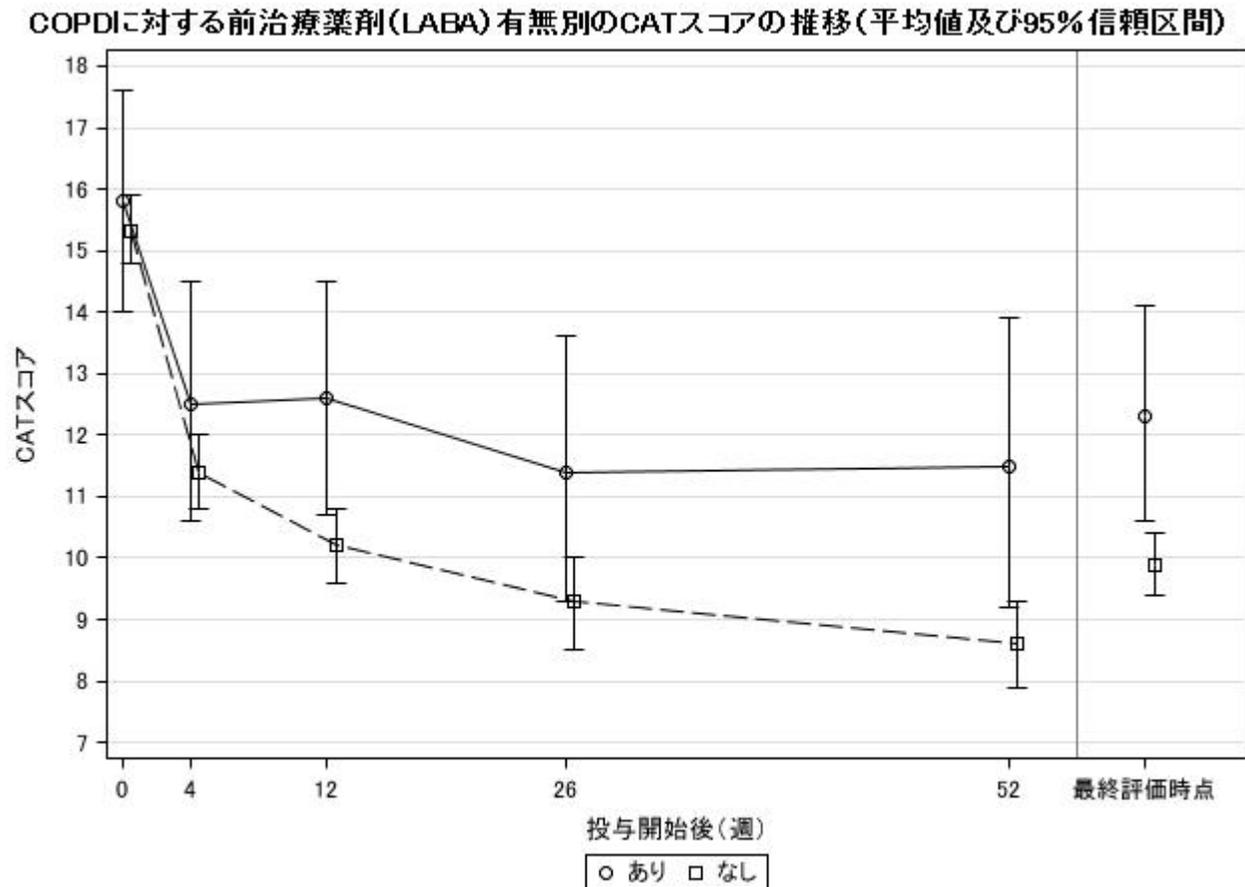
COPD に対する前治療薬剤 (LABA)	スコア	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
あり	症例数*1	89	73	70	54	45	89
	平均値±標準偏差	15.8±8.64	12.5±8.38	12.6±8.01	11.4±7.74	11.5±7.75	12.3±8.28
	最小値~最大値	1~34	0~29	0~32	0~31	0~31	0~32
	中央値	16	12	12	10	12	12
	95%信頼区間*3	14.0~17.6	10.6~14.5	10.7~14.5	9.3~13.6	9.2~13.9	10.6~14.1
なし	症例数*1	819	599	603	417	435	819
	平均値±標準偏差	15.3±8.31	11.4±7.63	10.2±7.47	9.3±7.90	8.6±7.23	9.9±7.67
	最小値~最大値	0~40	0~40	0~33	0~38	0~37	0~40
	中央値	15	10	9	7	7	8
	95%信頼区間*3	14.8~15.9	10.8~12.0	9.6~10.8	8.5~10.0	7.9~9.3	9.4~10.4

*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点で測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：平均値の 95%信頼区間

Figure 7-39 COPD に対する前治療薬剤 (LABA) 有無別の CAT スコアの推移 (有効性解析対象症例)



本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に
測定値がある症例を対象とした

最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価

Table 7-36 COPD に対する前治療薬剤 (LABA) 有無別の CAT スコア変化量の推移 (有効性解析対象症例)

COPD に対する前治療薬剤 (LABA)	スコア	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
あり	症例数*1	89	73	70	54	45	89
	平均値±標準偏差	--	-2.9±5.43	-2.8±5.95	-2.9±7.16	-3.2±7.35	-3.4±7.14
	最小値～最大値	--	-22～11	-16～21	-30～19	-30～19	-30～19
	中央値	--	-3	-3	-2	-3	-4
	p 値*3	--	p<0.0001	p=0.0002	p=0.0039	p=0.0052	p<0.0001
	95%信頼区間*4	--	-4.2～-1.7	-4.2～-1.4	-4.9～-1.0	-5.4～-1.0	-4.9～-1.9
なし	症例数*1	819	599	603	417	435	819
	平均値±標準偏差	--	-4.1±5.78	-4.9±6.19	-5.4±6.76	-6.0±7.01	-5.4±6.98
	最小値～最大値	--	-34～13	-29～17	-30～19	-29～19	-34～19
	中央値	--	-3	-4	-5	-6	-5
	p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	95%信頼区間*4	--	-4.6～-3.6	-5.4～-4.4	-6.0～-4.7	-6.7～-5.4	-5.9～-4.9

*1: 本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点で測定値がある症例の例数

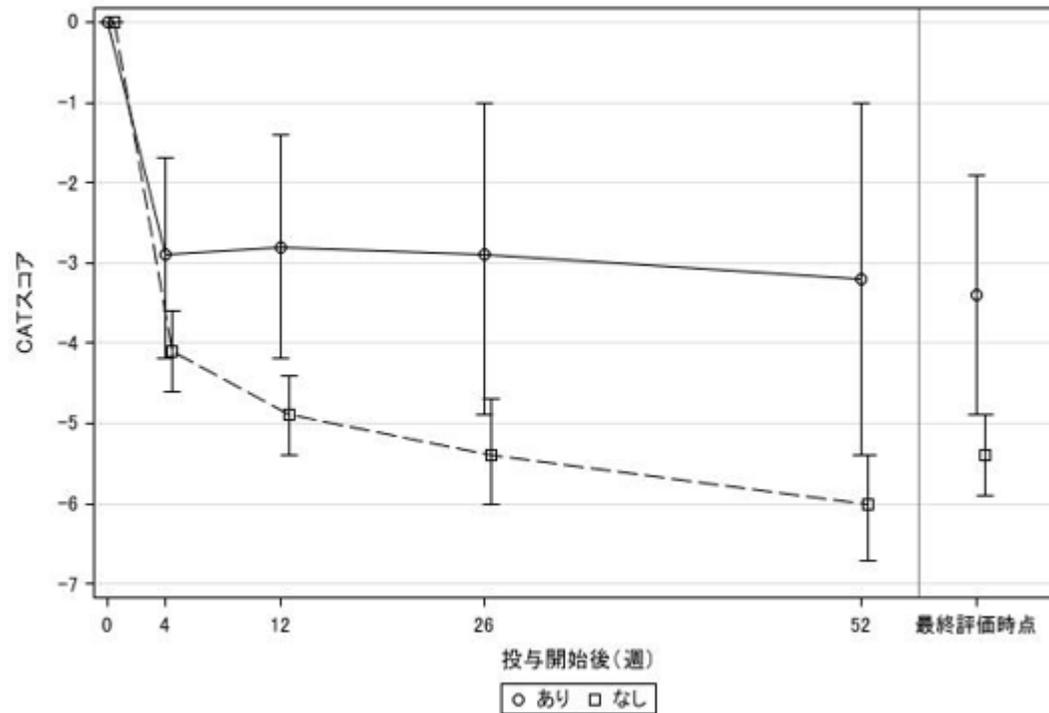
*2: 最終評価時点: 最終の評価時又は中止時点の評価

*3: 本剤投与開始時と本剤投与後以降の評価時点の変化量の対応のある t 検定

*4: 変化量の平均値の 95%信頼区間

Figure 7-40 COPD に対する前治療薬剤 (LABA) 有無別の CAT スコア変化量の推移 (有効性解析対象症例)

COPD に対する前治療薬剤 (LABA) 有無別の CAT スコア変化量の推移 (平均値及び95%信頼区間)



本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例の例数 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価

Table 7-37 高齢者（65歳以上）・非高齢者（65歳未満）別のFVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}の推移（有効性解析対象症例）

年齢グループ	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
高齢者	FVC (L)	症例数*1	511	287	292	207	227	511
		平均値±標準偏差	2.580±0.7610	2.700±0.7809	2.764±0.8054	2.682±0.7617	2.656±0.8238	2.680±0.7934
		最小値～最大値	0.69～5.74	0.80～5.26	0.99～5.99	0.83～5.22	0.58～5.56	0.58～5.56
		中央値	2.570	2.740	2.790	2.690	2.660	2.730
		95%信頼区間*3	2.514～2.646	2.609～2.790	2.671～2.857	2.578～2.787	2.549～2.764	2.611～2.748
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	511	287	292	207	227	511
		平均値±標準偏差	1.446±0.5526	1.566±0.5485	1.614±0.5774	1.565±0.5980	1.535±0.5995	1.565±0.5717
		最小値～最大値	0.27～4.10	0.33～3.72	0.46～4.02	0.42～3.66	0.21～3.66	0.21～3.66
		中央値	1.370	1.550	1.580	1.510	1.480	1.530
		95%信頼区間*3	1.398～1.494	1.503～1.630	1.547～1.680	1.483～1.647	1.457～1.613	1.515～1.615
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	487	277	282	199	218	487
		平均値±標準偏差	59.721±20.9836	64.915±20.7809	66.817±21.7453	64.548±21.7726	62.343±21.7974	64.622±21.6274
		最小値～最大値	13.64～134.73	15.83～117.72	17.27～138.32	15.83～119.23	10.61～127.97	10.61～138.32
		中央値	58.530	65.680	65.830	63.290	61.320	64.340
		95%信頼区間*3	57.853～61.589	62.457～67.373	64.269～69.366	61.504～67.592	59.433～65.252	62.696～66.547
非高齢者	FVC (L)	症例数*1	97	58	60	37	42	97
		平均値±標準偏差	3.359±1.0360	3.499±0.9606	3.451±0.8761	3.667±0.8866	3.447±0.9823	3.475±0.9878
		最小値～最大値	0.94～6.90	1.26～5.53	1.51～5.54	1.70～5.87	1.24～6.20	1.24～6.20
		中央値	3.280	3.420	3.360	3.900	3.375	3.380
		95%信頼区間*3	3.150～3.568	3.246～3.751	3.225～3.677	3.371～3.963	3.141～3.753	3.276～3.674
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	97	58	60	37	42	97
		平均値±標準偏差	1.977±0.8334	2.155±0.8340	2.112±0.7654	2.384±0.7520	1.926±0.7107	2.126±0.8186
		最小値～最大値	0.42～4.07	0.64～4.25	0.52～3.89	0.85～4.17	0.46～3.36	0.46～4.25
		中央値	1.920	2.135	2.070	2.490	1.970	2.100
		95%信頼区間*3	1.809～2.145	1.935～2.374	1.914～2.310	2.133～2.635	1.704～2.147	1.961～2.291

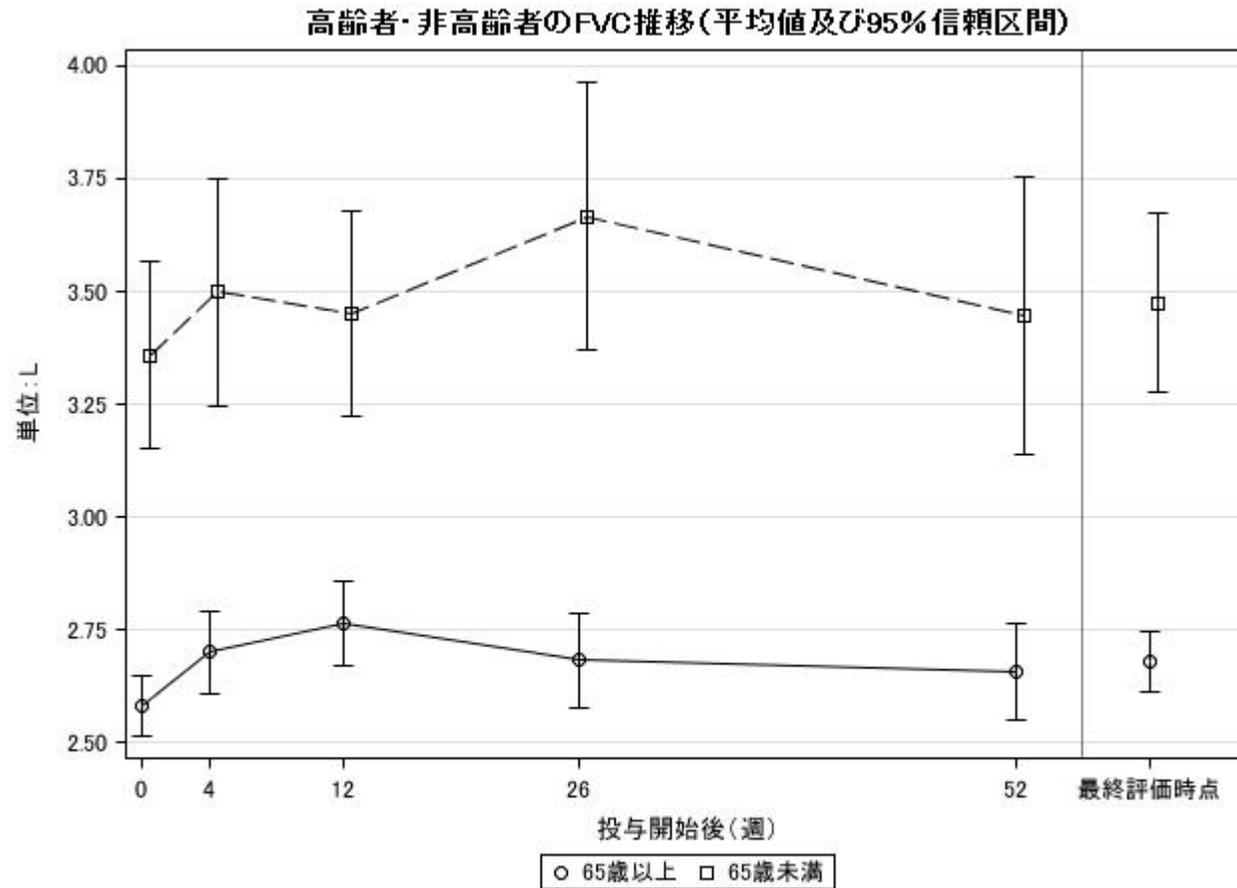
年齢グループ	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	94	57	58	36	41	94
		平均値±標準偏差	66.220±24.5301	72.191±23.7041	71.394±22.9678	77.704±23.9824	67.186±23.4620	71.634±24.8306
		最小値～最大値	15.38～133.01	21.12～111.55	19.05～118.24	27.80～136.27	16.85～108.81	16.85～136.27
		中央値	69.340	75.770	73.425	76.700	68.050	73.015
		95%信頼区間*3	61.196～71.244	65.901～78.481	65.355～77.433	69.590～85.819	59.780～74.591	66.548～76.719

*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例の例数

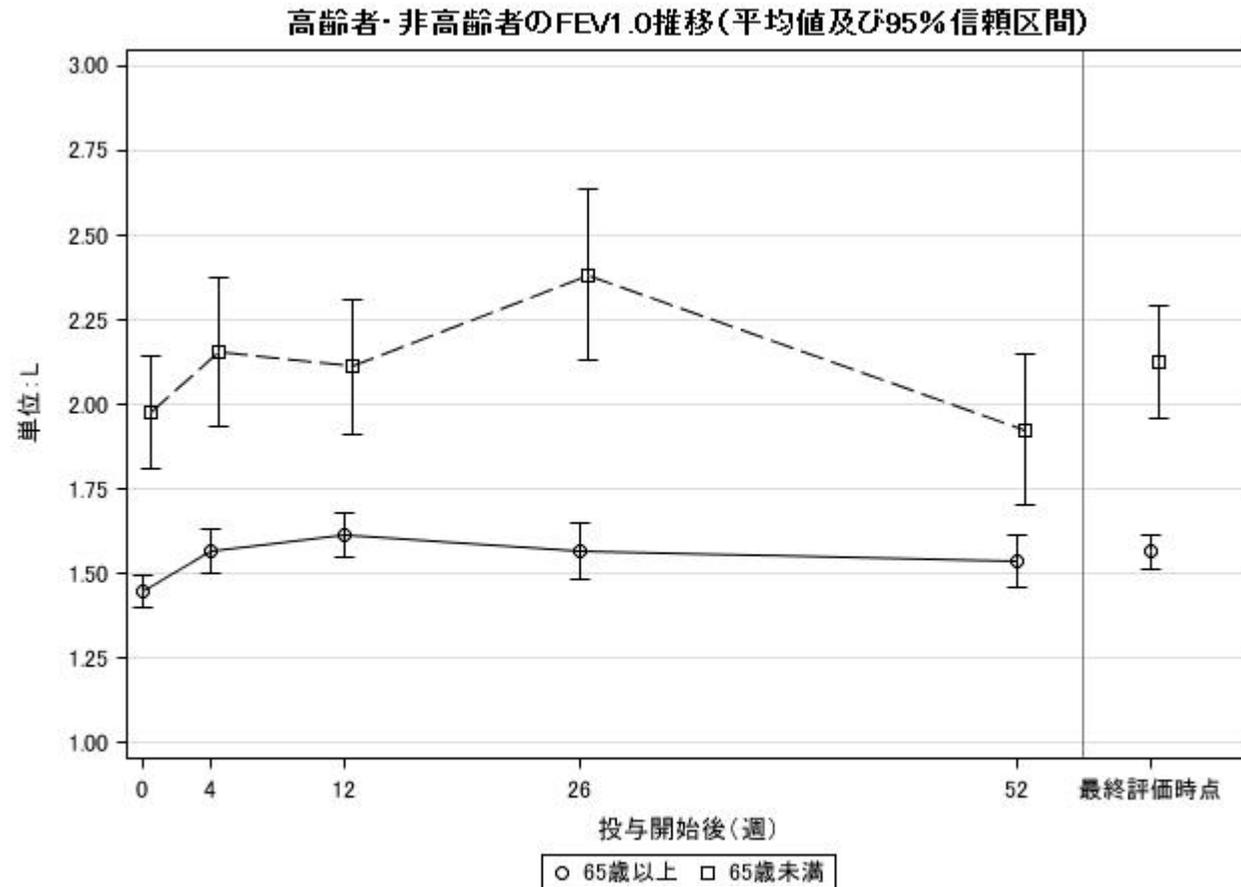
*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：平均値の 95%信頼区間

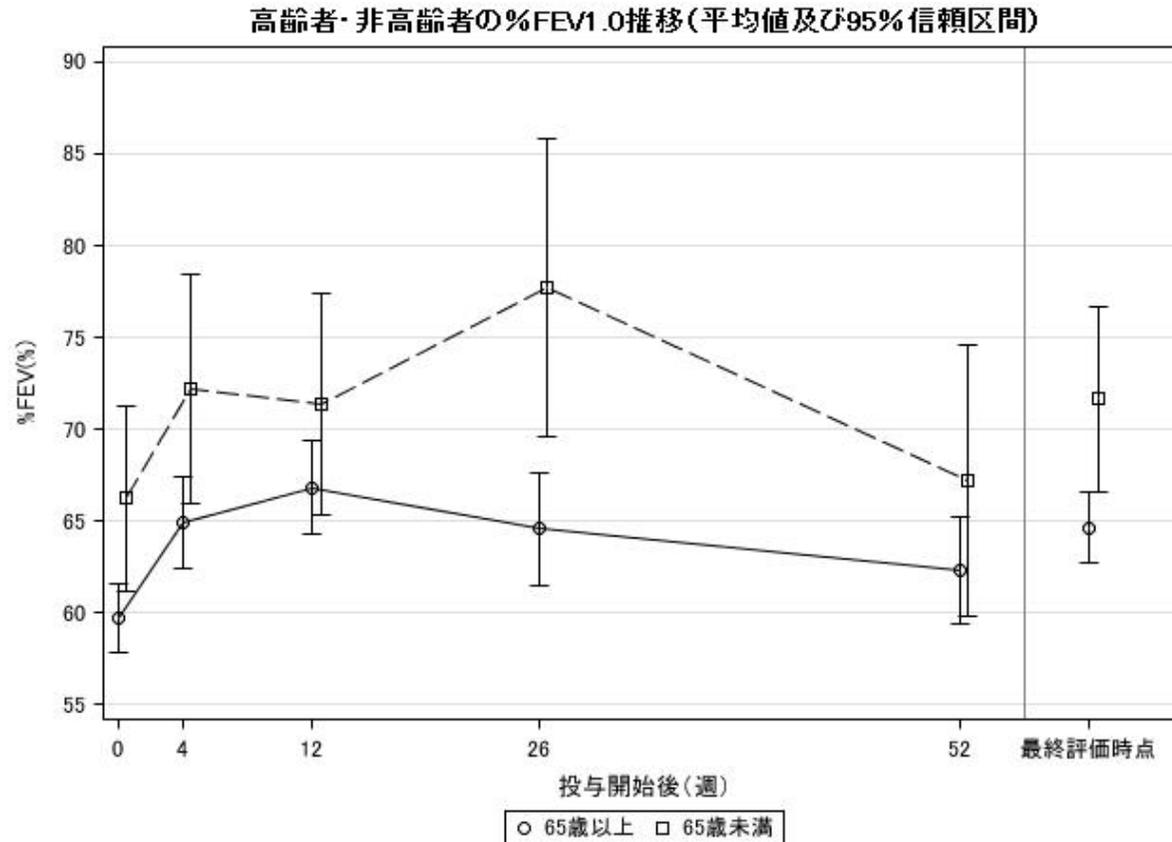
Figure 7-41 高齢者（65歳以上）・非高齢者（65歳未満）別のFVCの推移（有効性解析対象症例）



本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価測定値がある症例の例数

Figure 7-42 高齢者（65歳以上）・非高齢者（65歳未満）別のFEV_{1.0}の推移（有効性解析対象症例）

本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価測定値がある症例の例数

Figure 7-43 高齢者（65歳以上）・非高齢者（65歳未満）別の%FEV_{1.0}の推移（有効性解析対象症例）

本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例の例数

最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価

Table 7-38 高齢者（65歳以上）・非高齢者（65歳未満）別のFVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}の変化量の推移（有効性解析対象症例）

年齢グループ	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
高齢者	FVC (L)	症例数*1	511	287	292	207	227	511
		平均値±標準偏差	--	0.097±0.3301	0.137±0.3798	0.093±0.3471	0.106±0.4012	0.099±0.4020
		最小値～最大値	--	-1.43～1.14	-1.56～1.90	-1.97～1.34	-1.07～1.74	-1.97～1.90
		中央値	--	0.100	0.125	0.090	0.090	0.090
		p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p=0.0002	p<0.0001	p<0.0001
		95%信頼区間*4	--	0.058～0.135	0.093～0.180	0.046～0.141	0.054～0.159	0.065～0.134
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	511	287	292	207	227	511
		平均値±標準偏差	--	0.100±0.2300	0.139±0.2421	0.094±0.2324	0.126±0.2716	0.118±0.2706
		最小値～最大値	--	-0.90～1.51	-0.65～1.23	-0.98～1.01	-0.76～1.26	-0.98～1.51
		中央値	--	0.080	0.120	0.090	0.100	0.100
		p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
		95%信頼区間*4	--	0.074～0.127	0.111～0.167	0.062～0.126	0.091～0.162	0.095～0.142
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	487	277	282	199	218	487
		平均値±標準偏差	--	4.163±9.4117	5.688±10.1067	3.994±9.3371	4.943±11.0819	4.900±11.1397
		最小値～最大値	--	-33.59～56.55	-27.32～44.98	-35.76～35.31	-34.11～44.05	-35.76～56.55
		中央値	--	3.320	4.960	3.880	3.685	3.850
		p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
		95%信頼区間*4	--	3.049～5.276	4.503～6.873	2.688～5.299	3.464～6.423	3.909～5.892
非高齢者	FVC (L)	症例数*1	97	58	60	37	42	97
		平均値±標準偏差	--	0.209±0.4105	0.180±0.3836	0.193±0.4049	0.157±0.5031	0.115±0.4122
		最小値～最大値	--	-0.41～1.68	-0.62～1.50	-0.68～1.64	-1.18～1.69	-1.18～1.69
		中央値	--	0.125	0.160	0.160	0.120	0.110
		p 値*3	--	p=0.0003	p=0.0006	p=0.0063	p=0.0495	p=0.0069
		95%信頼区間	--	0.101～0.317	0.081～0.279	0.058～0.328	0.000～0.314	0.032～0.199

年齢グループ	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	97	58	60	37	42	97
		平均値±標準偏差	--	0.210±0.3707	0.187±0.3512	0.246±0.4203	0.128±0.2994	0.149±0.3304
		最小値～最大値	--	-0.53～1.72	-0.68～1.70	-0.33～1.72	-0.45～0.79	-0.68～1.52
		中央値	--	0.145	0.125	0.110	0.085	0.100
		p 値*3	--	p<0.0001	p=0.0001	p=0.0011	p=0.0082	p<0.0001
		95%信頼区間	--	0.113～0.308	0.096～0.277	0.106～0.386	0.035～0.222	0.083～0.216
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	94	57	58	36	41	94
		平均値±標準偏差	--	7.835±13.8086	6.626±11.7421	8.054±13.5239	4.969±11.8045	5.414±12.2211
		最小値～最大値	--	-13.25～56.25	-22.37～49.56	-13.27～51.71	-17.70～37.37	-22.37～56.25
		中央値	--	5.720	4.195	5.120	3.330	3.295
		p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p=0.0011	p=0.0102	p<0.0001
		95%信頼区間	--	4.171～11.499	3.539～9.714	3.478～12.629	1.243～8.695	2.910～7.917

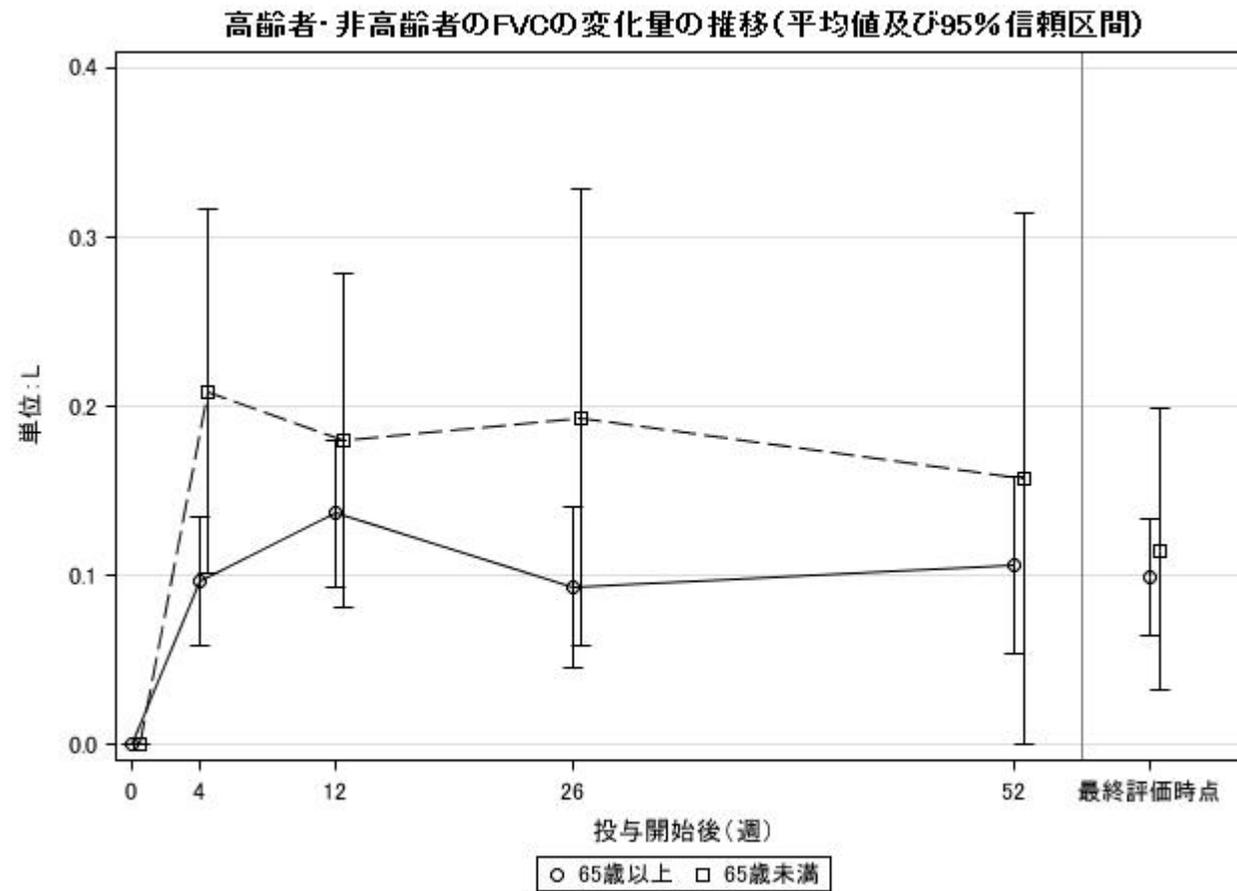
*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点で測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

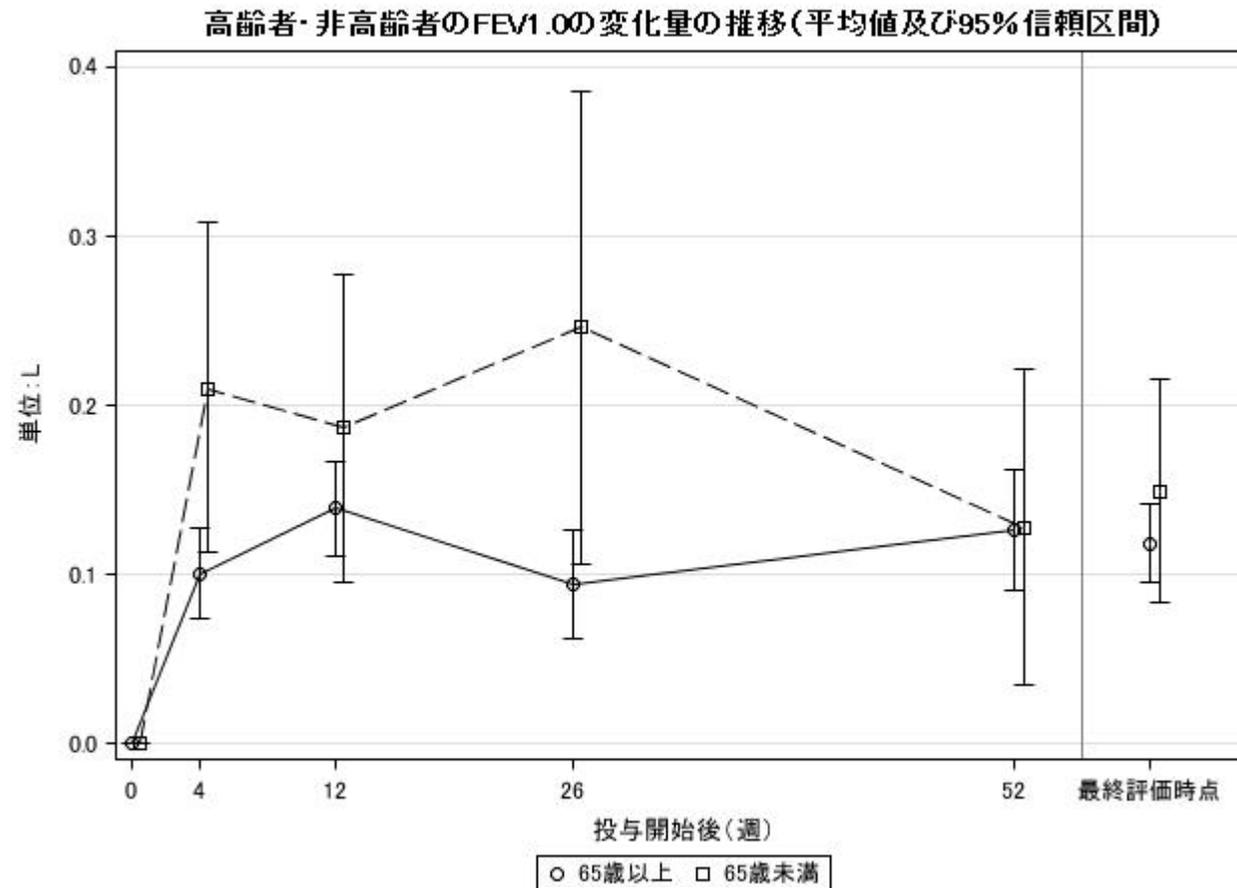
*3：本剤投与開始時と本剤投与後以降の評価時点の変化量の対応のある t 検定

*4：変化量の平均値の 95%信頼区間

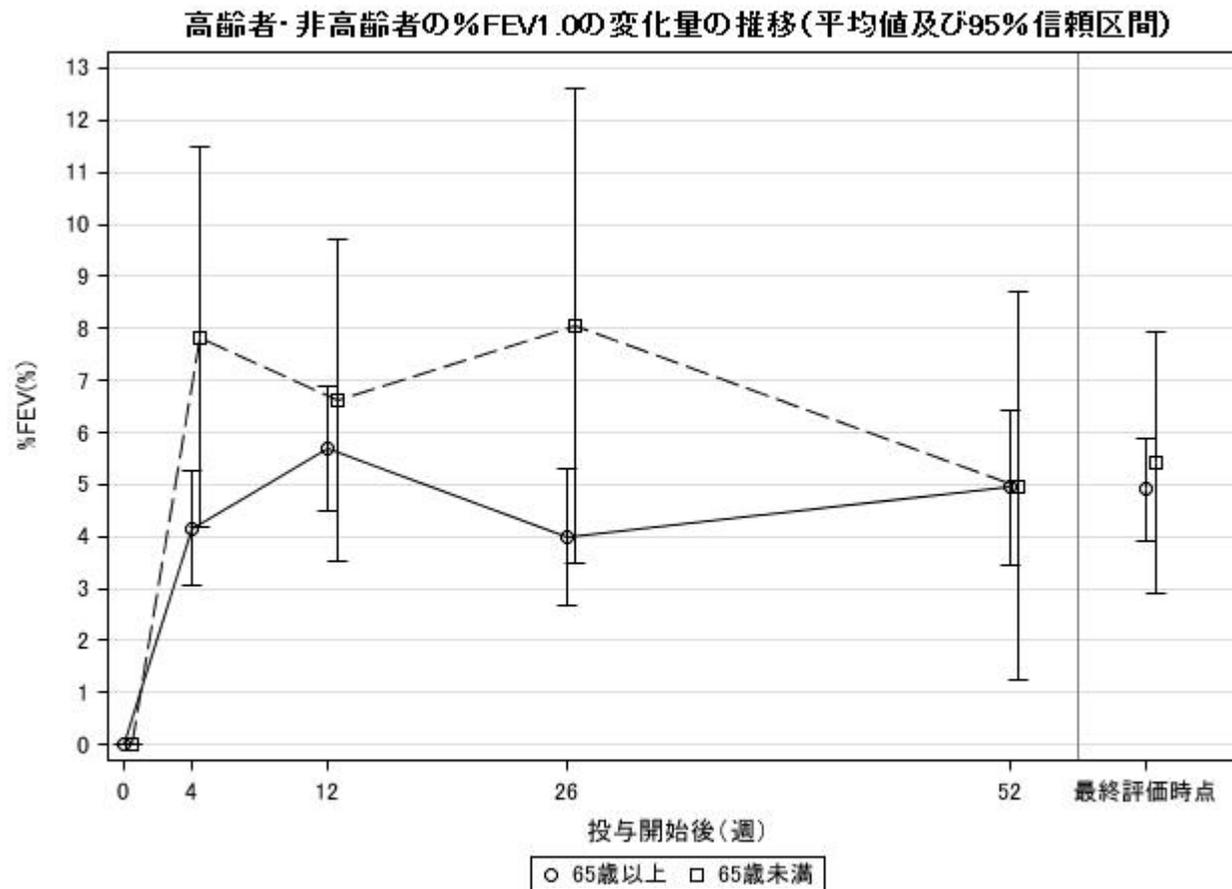
Figure 7-44 高齢者（65歳以上）・非高齢者（65歳未満）別のFVCの変化量の推移（有効性解析対象症例）



本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例の例数 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価

Figure 7-45 高齢者（65歳以上）・非高齢者（65歳未満）別のFEV_{1.0}の変化量の推移（有効性解析対象症例）

本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価測定値がある症例の例数

Figure 7-46 高齢者（65歳以上）・非高齢者（65歳未満）別の%FEV_{1.0}の変化量の推移（有効性解析対象症例）

本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価測定値がある症例の例数

Table 7-39 高齢者（65歳以上）・非高齢者（65歳未満）別のCATスコアの推移（有効性解析対象症例）

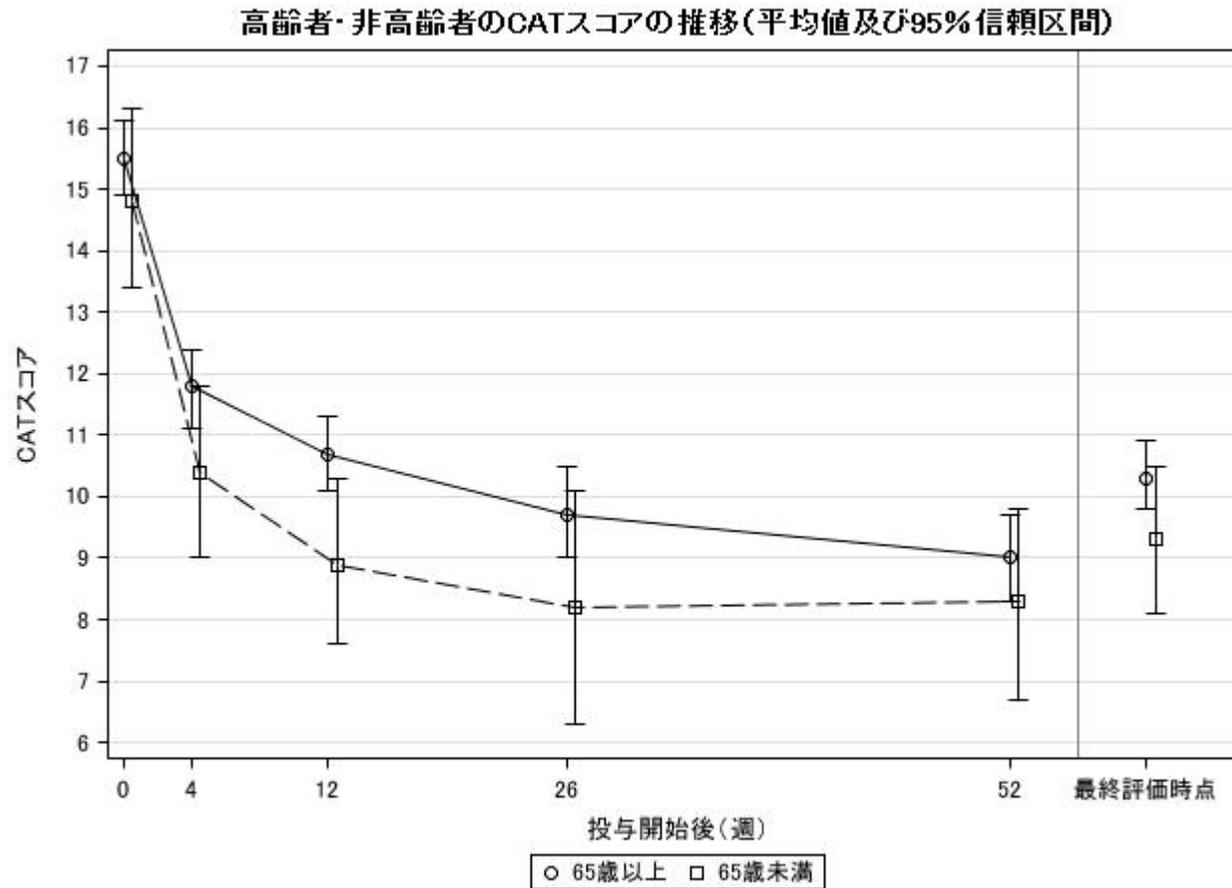
年齢グループ	スコア	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
高齢者	症例数*1	760	559	565	405	408	760
	平均値±標準偏差	15.5±8.21	11.8±7.73	10.7±7.62	9.7±7.91	9.0±7.42	10.3±7.81
	最小値~最大値	0~39	0~36	0~33	0~38	0~37	0~38
	中央値	15.0	11.0	9.0	8.0	7.0	9.0
	95%信頼区間*3	14.9~16.1	11.1~12.4	10.1~11.3	9.0~10.5	8.3~9.7	9.8~10.9
非高齢者	症例数*1	148	113	108	66	72	148
	平均値±標準偏差	14.8±8.99	10.4±7.56	8.9±7.09	8.2±7.76	8.3±6.74	9.3±7.49
	最小値~最大値	1~40	0~40	0~30	0~31	0~30	0~40
	中央値	15.0	9.0	8.0	6.0	6.0	8.0
	95%信頼区間*3	13.4~16.3	9.0~11.8	7.6~10.3	6.3~10.1	6.7~9.8	8.1~10.5

*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：平均値の95%信頼区間

Figure 7-47 高齢者（65歳以上）・非高齢者（65歳未満）別のCATスコアの推移（有効性解析対象症例）



本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価
測定値がある症例を対象とした

Table 7-40 高齢者（65歳以上）・非高齢者（65歳未満）別のCATスコア変化量の推移（有効性解析対象症例）

項目	スコア	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
高齢者	症例数*1	760	559	565	405	408	760
	平均値±標準偏差	--	-3.8±5.51	-4.5±5.98	-5.0±6.50	-5.7±7.04	-5.2±7.07
	最小値～最大値	--	-34～13	-28～21	-30～19	-30～19	-34～19
	中央値	--	-3.0	-4.0	-4.0	-5.0	-5.0
	p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	95%信頼区間*4	--	-4.3～-3.3	-5.0～-4.0	-5.6～-4.4	-6.4～-5.0	-5.7～-4.7
非高齢者	症例数*1	148	113	108	66	72	148
	平均値±標準偏差	--	-4.8±6.77	-5.5±7.18	-5.7±8.70	-6.3±7.35	-5.5±6.78
	最小値～最大値	--	-28～9	-29～13	-30～13	-26～13	-26～13
	中央値	--	-3.0	-4.0	-4.0	-5.0	-5.0
	p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	95%信頼区間*4	--	-6.0～-3.5	-6.8～-4.1	-7.8～-3.5	-8.0～-4.6	-6.6～-4.4

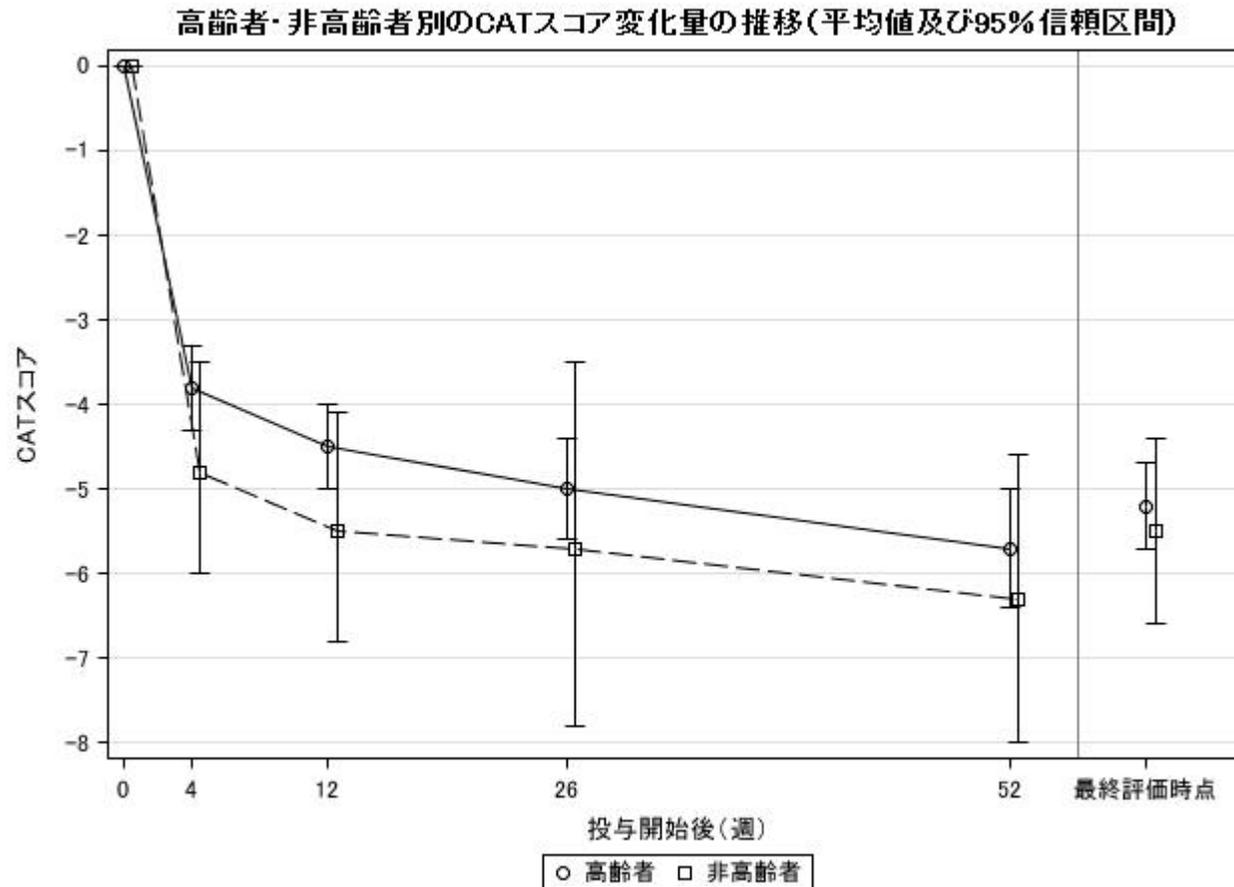
*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点で測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：本剤投与開始時と本剤投与後以降の評価時点の変化量の対応のある t 検定

*4：変化量の平均値の 95%信頼区間

Figure 7-48 高齢者（65歳以上）・非高齢者（65歳未満）別のCATスコア変化量の推移（有効性解析対象症例）



本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点で
測定値がある症例の例数

最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価

Table 7-41 腎障害有無別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}の推移 (有効性解析対象症例)

腎障害有無別	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
なし	FVC (L)	症例数*1	596	337	346	238	264	596
		平均値±標準偏差	2.712±0.8618	2.843±0.8706	2.890±0.8559	2.848±0.8571	2.780±0.8995	2.814±0.8782
		最小値～最大値	0.69～6.90	0.80～5.53	0.99～5.99	0.83～5.87	0.58～6.20	0.58～6.20
		中央値	2.645	2.840	2.865	2.830	2.800	2.800
		95%信頼区間*3	2.643～2.781	2.750～2.936	2.800～2.981	2.739～2.958	2.671～2.889	2.744～2.885
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	596	337	346	238	264	596
		平均値±標準偏差	1.533±0.6364	1.667±0.6476	1.700±0.6406	1.697±0.6867	1.590±0.6318	1.657±0.6509
		最小値～最大値	0.27～4.10	0.33～4.25	0.48～4.02	0.42～4.17	0.21～3.66	0.21～4.25
		中央値	1.430	1.610	1.660	1.600	1.530	1.590
		95%信頼区間*3	1.482～1.584	1.598～1.736	1.633～1.768	1.610～1.785	1.513～1.666	1.604～1.709
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	569	326	334	229	254	569
		平均値±標準偏差	60.803±21.6597	66.126±21.4704	67.574±21.9150	66.720±22.3960	62.709±21.8700	65.781±22.2237
		最小値～最大値	13.64～134.73	15.83～117.72	17.27～138.32	15.83～136.27	10.61～127.97	10.61～138.32
		中央値	59.390	67.035	66.985	66.260	62.665	65.900
		95%信頼区間*3	59.019～62.586	63.787～68.465	65.215～69.933	63.804～69.636	60.007～65.412	63.951～67.611
あり	FVC (L)	症例数*1	12	8	6	6	5	12
		平均値±標準偏差	2.318±0.6140	2.460±0.5299	2.350±0.7936	2.170±0.5444	2.776±0.7601	2.421±0.7130
		最小値～最大値	1.29～3.02	1.38～3.10	1.08～3.45	1.64～3.00	1.91～3.80	1.38～3.80
		中央値	2.460	2.620	2.365	2.045	2.820	2.430
		95%信頼区間*3	1.927～2.708	2.017～2.903	1.517～3.183	1.599～2.741	1.832～3.720	1.968～2.874
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	12	8	6	6	5	12
		平均値±標準偏差	1.425±0.6195	1.585±0.4545	1.595±0.6762	1.353±0.7246	1.928±0.6683	1.541±0.6359
		最小値～最大値	0.62～2.40	0.98～2.19	0.46～2.52	0.59～2.36	0.96～2.79	0.59～2.79
		中央値	1.575	1.580	1.550	1.245	1.880	1.585
		95%信頼区間*3	1.031～1.819	1.205～1.965	0.885～2.305	0.593～2.114	1.098～2.758	1.137～1.945

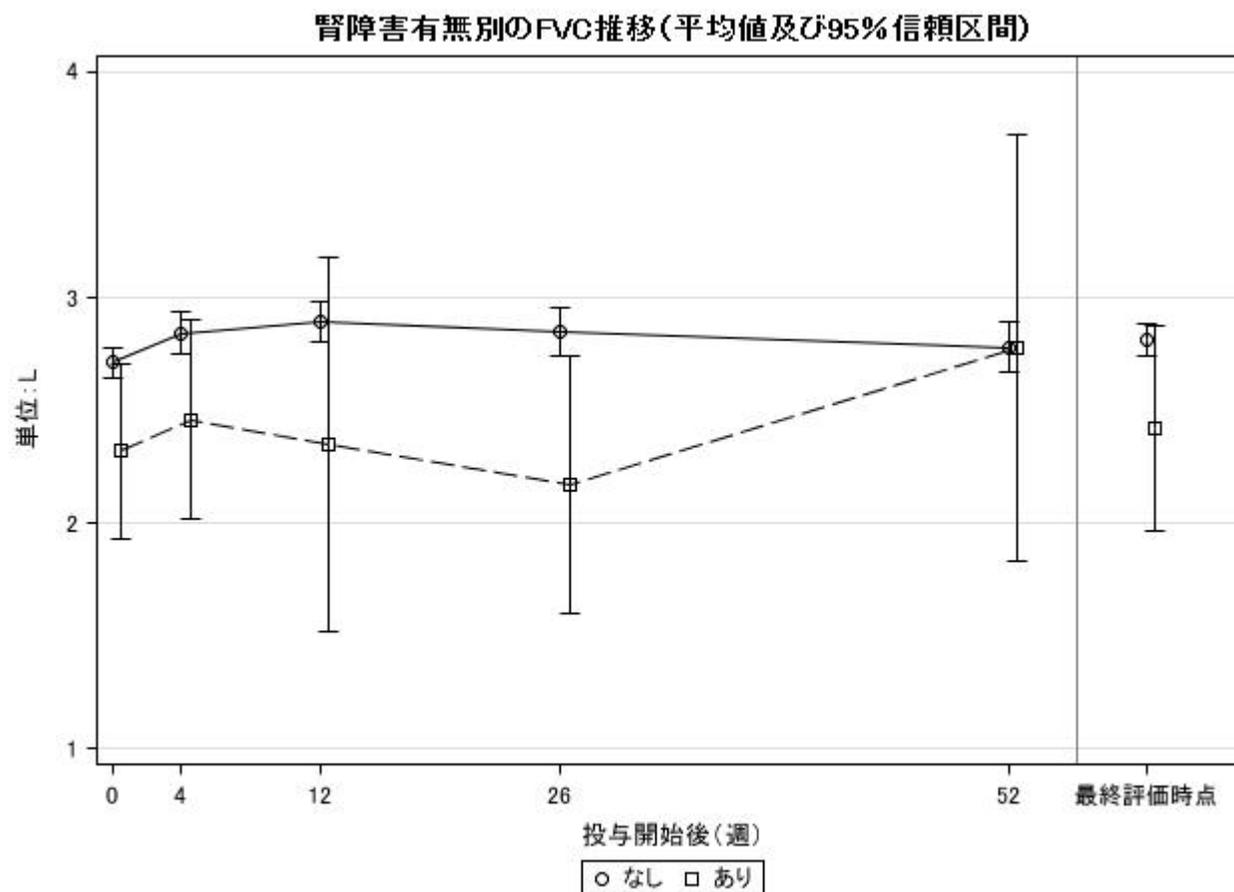
腎障害有無別	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	12	8	6	6	5	12
		平均値±標準偏差	59.351±24.8304	67.389±21.8020	68.925±28.3141	60.590±30.6205	83.432±26.5300	64.588±26.9508
		最小値～最大値	26.46～93.02	40.86～96.48	20.63～97.67	26.46～94.01	44.04～108.14	26.46～108.14
		中央値	64.730	67.335	72.285	59.880	83.770	62.075
		95%信頼区間*3	43.574～75.127	49.162～85.616	39.211～98.639	28.456～92.724	50.491～116.373	47.465～81.712

*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例の例数

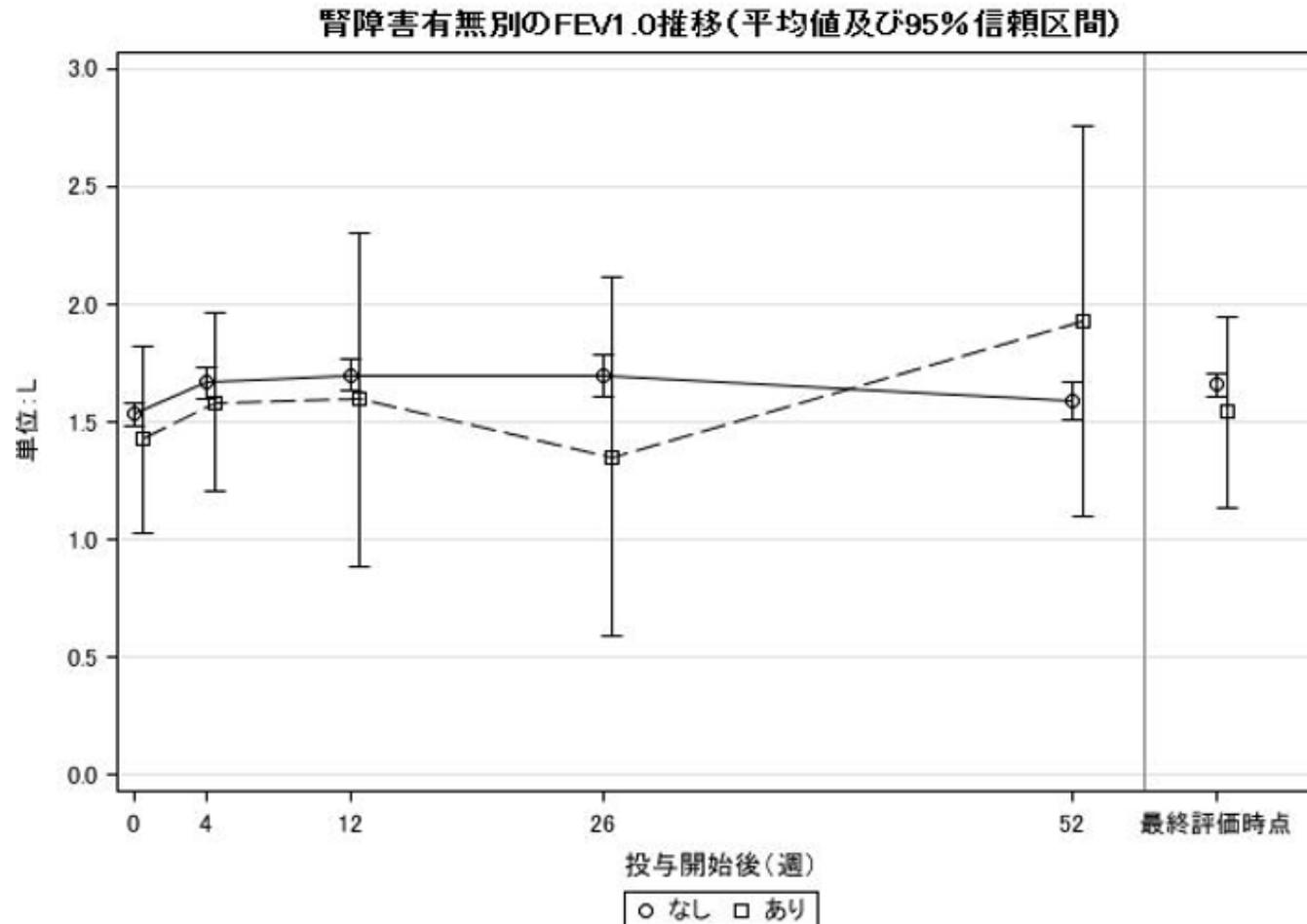
*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：平均値の95%信頼区間

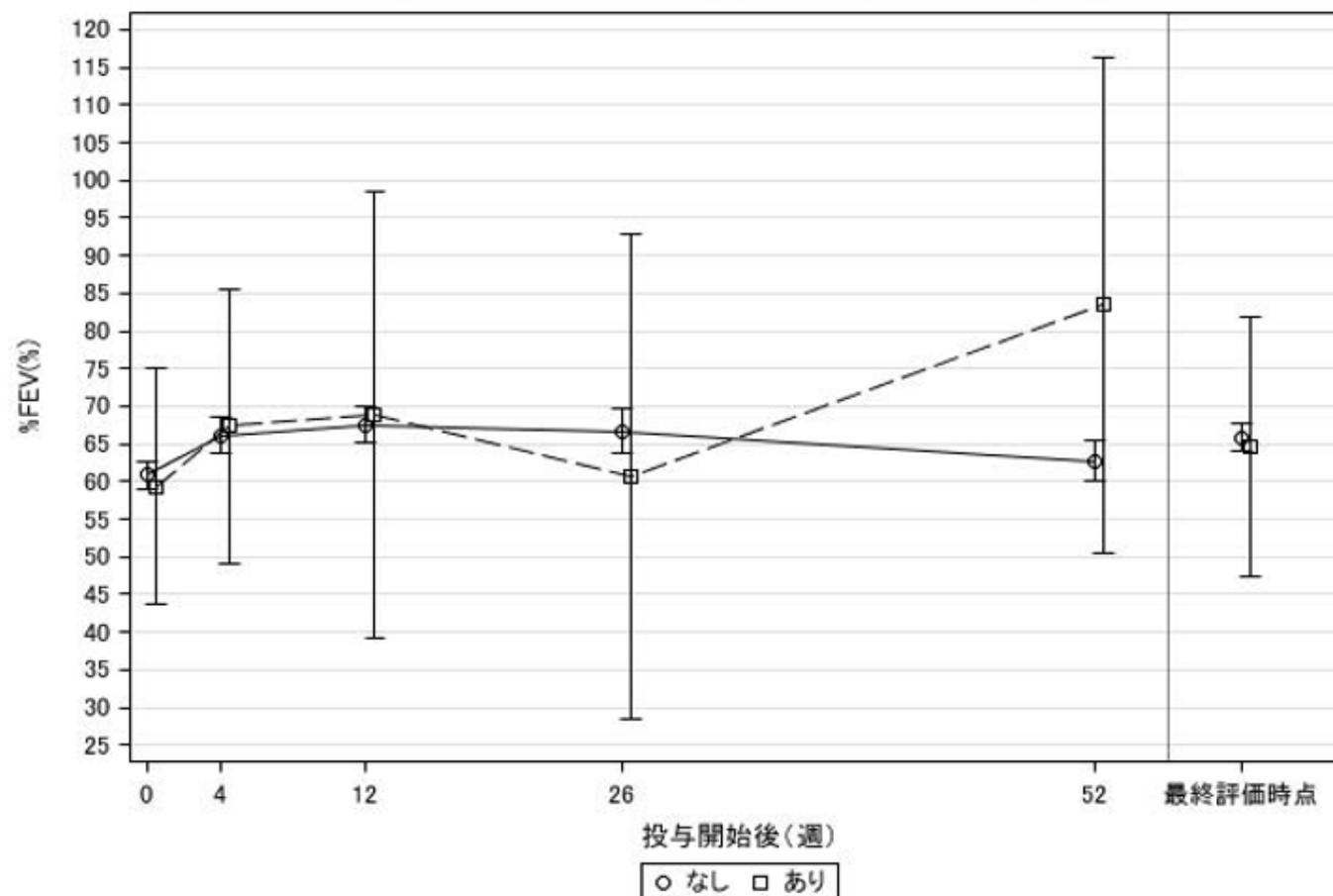
Figure 7-49 腎障害有無別 FVC の推移 (有効性解析対象症例)



本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価測定値がある症例を対象とした

Figure 7-50 腎障害有無別 FEV_{1.0}の推移 (有効性解析対象症例)

本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価測定値がある症例を対象とした

Figure 7-51 腎障害有無別%FEV_{1.0}の推移 (有効性解析対象症例)腎障害有無別の%FEV_{1.0}推移(平均値及び95%信頼区間)

本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例を対象とした

最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価

Table 7-42 腎障害有無別 FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}の変化量の推移（有効性解析対象症例）

腎障害有無別	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
なし	FVC (L)	症例数*1	596	337	346	238	264	596
		平均値±標準偏差	--	0.119±0.3472	0.147±0.3814	0.108±0.3608	0.111±0.4196	0.102±0.4047
		最小値～最大値	--	-1.43～1.68	-1.56～1.90	-1.97～1.64	-1.18～1.74	-1.97～1.90
		中央値	--	0.110	0.130	0.105	0.090	0.090
		p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
		95%信頼区間*4	--	0.082～0.156	0.107～0.187	0.062～0.154	0.061～0.162	0.069～0.135
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	596	337	346	238	264	596
		平均値±標準偏差	--	0.118±0.2633	0.150±0.2639	0.117±0.2767	0.124±0.2766	0.124±0.2819
		最小値～最大値	--	-0.90～1.72	-0.68～1.70	-0.98～1.72	-0.76～1.26	-0.98～1.52
		中央値	--	0.090	0.120	0.090	0.090	0.100
		p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
		95%信頼区間*4	--	0.090～0.147	0.122～0.178	0.082～0.153	0.090～0.157	0.101～0.146
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	569	326	334	229	254	569
		平均値±標準偏差	--	4.761±10.4210	5.956±10.3660	4.607±10.2554	4.786±11.1636	4.978±11.3211
		最小値～最大値	--	-33.59～56.55	-27.32～49.56	-35.76～51.71	-34.11～44.05	-35.76～56.55
		中央値	--	3.520	4.950	3.790	3.470	3.790
		p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
		95%信頼区間*4	--	3.625～5.896	4.840～7.072	3.271～5.942	3.406～6.165	4.046～5.910
あり	FVC (L)	症例数*1	12	8	6	6	5	12
		平均値±標準偏差	--	-0.028±0.3188	-0.032±0.2787	0.127±0.1934	0.268±0.3257	0.103±0.3424
		最小値～最大値	--	-0.56～0.58	-0.29～0.47	-0.17～0.35	-0.01～0.82	-0.56～0.82
		中央値	--	-0.070	-0.095	0.120	0.150	0.100
		p 値*3	--	p=0.8142	p=0.7919	p=0.1695	p=0.1396	p=0.3183
		95%信頼区間*4	--	-0.294～0.239	-0.324～0.261	-0.076～0.330	-0.136～0.672	-0.114～0.321
	FEV _{1.0}	症例数*1	12	8	6	6	5	12

腎障害有無別	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
	(L)	平均値±標準偏差	--	0.131±0.1937	-0.013±0.2306	0.098±0.1148	0.282±0.1580	0.116±0.2418
		最小値～最大値	--	-0.20～0.37	-0.39～0.24	-0.04～0.24	0.05～0.46	-0.39～0.46
		中央値	--	0.200	0.050	0.115	0.280	0.070
		p 値*3	--	p=0.0968	p=0.8929	p=0.0899	p=0.0163	p=0.1252
		95%信頼区間*4	--	-0.031～0.293	-0.255～0.229	-0.022～0.219	0.086～0.478	-0.038～0.269
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	12	8	6	6	5	12
		平均値±標準偏差	--	5.946±8.0937	-0.158±10.9662	4.957±6.0964	13.150±9.3502	5.238±11.3630
		最小値～最大値	--	-7.41～14.40	-17.18～14.37	-1.55～14.37	1.97～27.55	-17.18～27.55
		中央値	--	9.650	1.955	4.775	10.560	3.005
		p 値*3	--	p=0.0763	p=0.9732	p=0.1030	p=0.0347	p=0.1386
		95%信頼区間*4	--	-0.820～12.713	-11.667～11.350	-1.441～11.354	1.540～24.760	-1.982～12.457

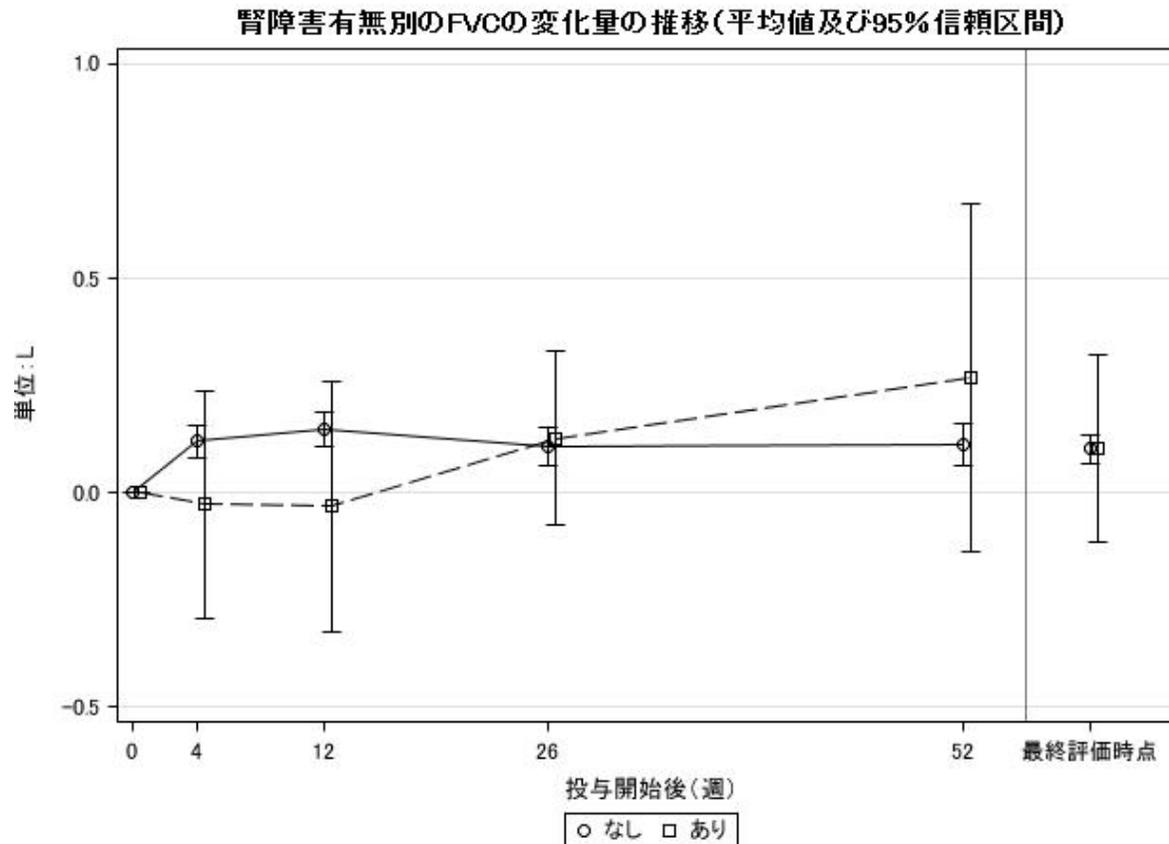
*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点で測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：本剤投与開始時と本剤投与後以降の評価時点の変化量の対応のある t 検定

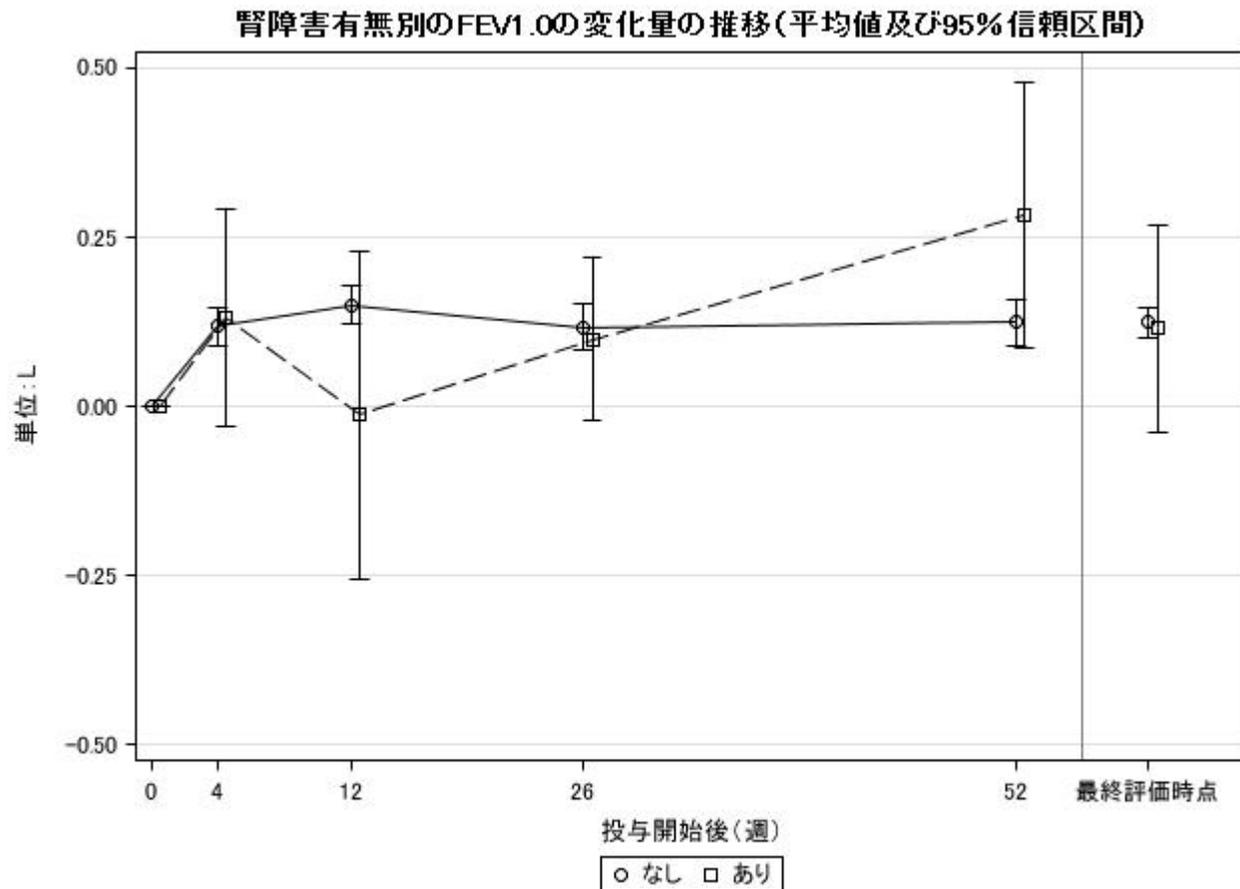
*4：変化量の平均値の 95%信頼区間

Figure 7-52 腎障害有無別 FVC の変化量の推移 (有効性解析対象症例)

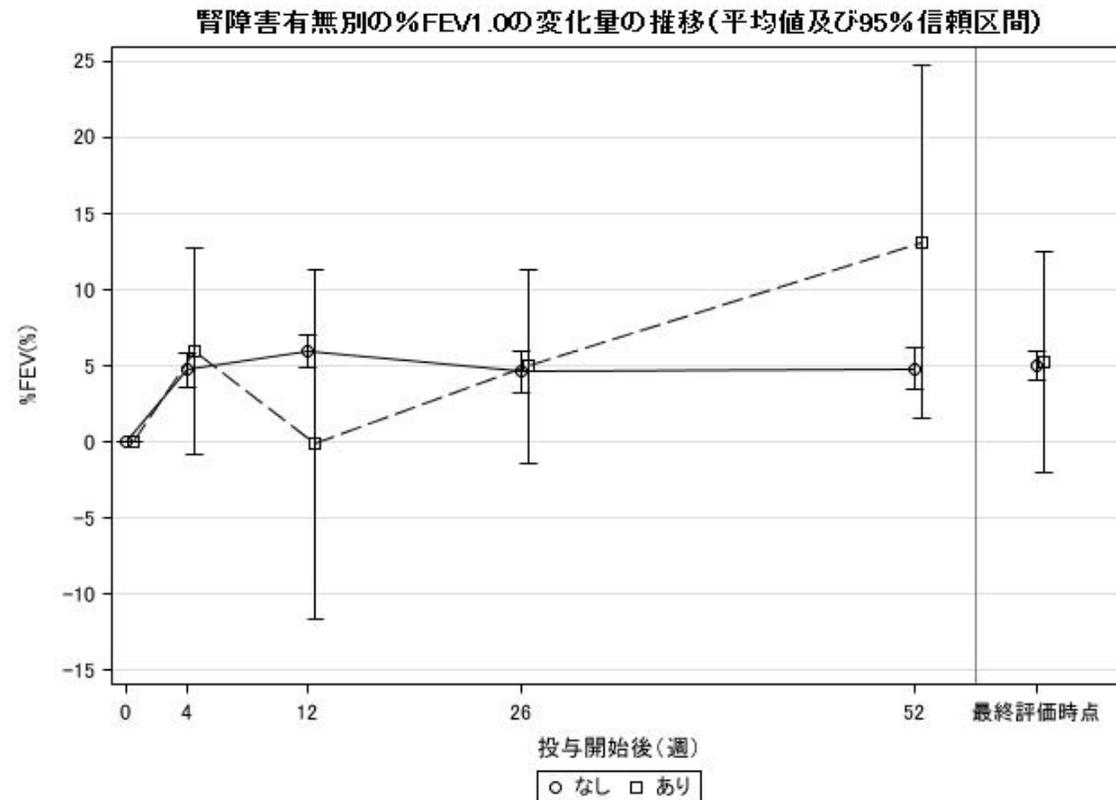


本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点で測定値がある症例を対象とした

最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価

Figure 7-53 腎障害有無別 FEV_{1.0} の変化量の推移 (有効性解析対象症例)

本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価測定値がある症例を対象とした

Figure 7-54 腎障害有無別%FEV_{1.0}の変化量の推移（有効性解析対象症例）

本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例を対象とした 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価

Table 7-43 腎障害有無別の CAT スコアの推移（有効性解析対象症例）

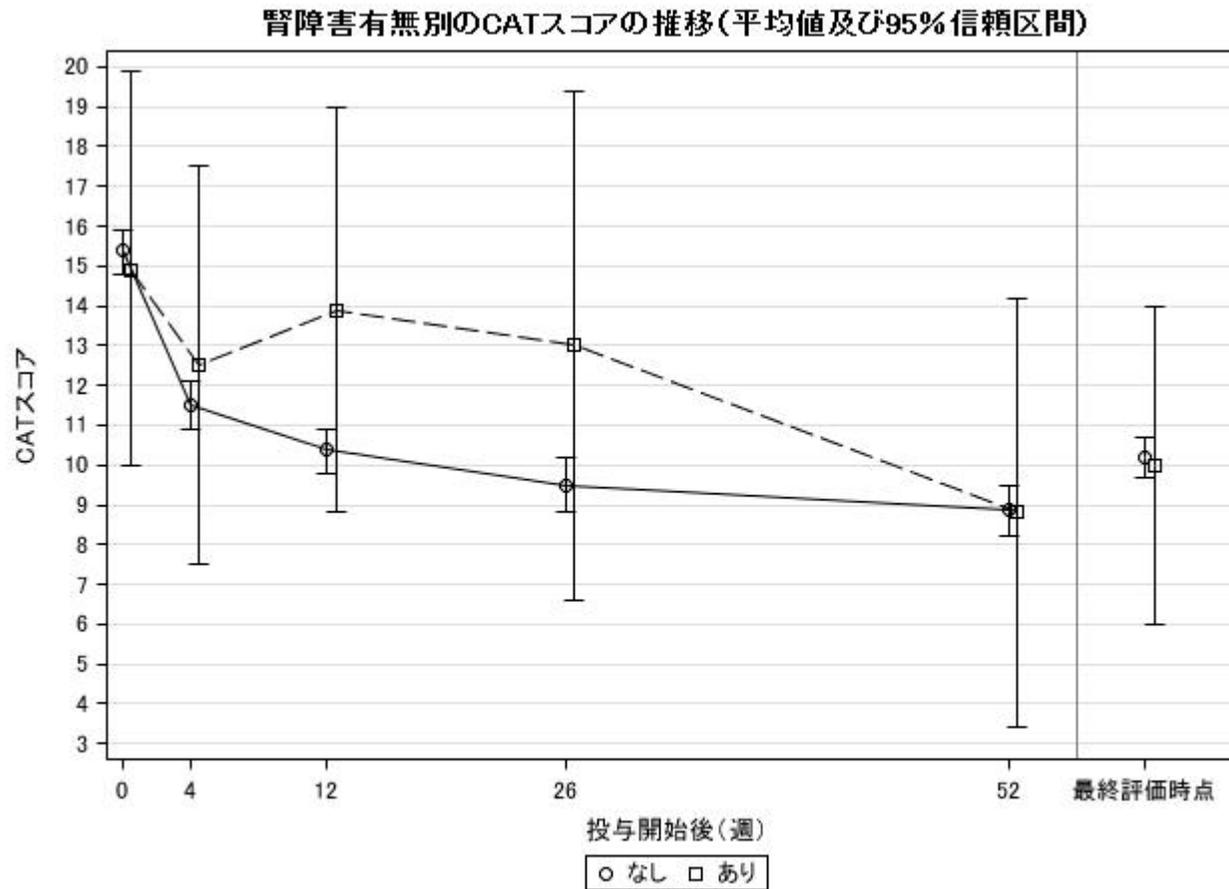
項目	スコア	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
なし	症例数*1	892	660	663	464	471	892
	平均値±標準偏差	15.4±8.33	11.5±7.72	10.4±7.56	9.5±7.91	8.9±7.33	10.2±7.77
	最小値~最大値	0~40	0~40	0~33	0~38	0~37	0~40
	中央値	15.0	10.0	9.0	7.0	7.0	9.0
	95%信頼区間*3	14.8~15.9	10.9~12.1	9.8~10.9	8.8~10.2	8.2~9.5	9.7~10.7
あり	症例数*1	16	12	10	7	9	16
	平均値±標準偏差	14.9±9.27	12.5±7.90	13.9±7.09	13.0±6.88	8.8±7.00	10.0±7.57
	最小値~最大値	1~32	1~22	5~22	6~22	1~20	1~22
	中央値	13.5	12.5	15.0	10.0	6.0	7.0
	95%信頼区間*3	10.0~19.9	7.5~17.5	8.8~19.0	6.6~19.4	3.4~14.2	6.0~14.0

*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点で測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：平均値の 95%信頼区間

Figure 7-55 腎障害有無別のCATスコアの推移（有効性解析対象症例）



本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点で測定値がある症例を対象とした

最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価

Table 7-44 腎障害有無別 CAT スコア変化量の推移（有効性解析対象症例）

項目	スコア	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
なし	症例数*1	892	660	663	464	471	892
	平均値±標準偏差	--	-3.9±5.72	-4.7±6.17	-5.1±6.86	-5.8±7.09	-5.2±6.97
	最小値～最大値	--	-34～13	-29～21	-30～19	-30～19	-34～19
	中央値	--	-3.0	-4.0	-4.0	-5.0	-5.0
	p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	95%信頼区間*4	--	-4.4～-3.5	-5.2～-4.3	-5.8～-4.5	-6.4～-5.1	-5.7～-4.8
あり	症例数*1	16	12	10	7	9	16
	平均値±標準偏差	--	-5.0±7.25	-0.6±6.47	-2.3±5.22	-6.8±6.78	-4.9±9.64
	最小値～最大値	--	-27～0	-7～16	-10～7	-19～3	-27～16
	中央値	--	-2.0	-3.0	-3.0	-5.0	-3.5
	p 値*3	--	p=0.0359	p=0.7759	p=0.2906	p=0.0171	p=0.0583
	95%信頼区間*4	--	-9.6～-0.4	-5.2～4.0	-7.1～2.5	-12.0～-1.6	-10.1～0.2

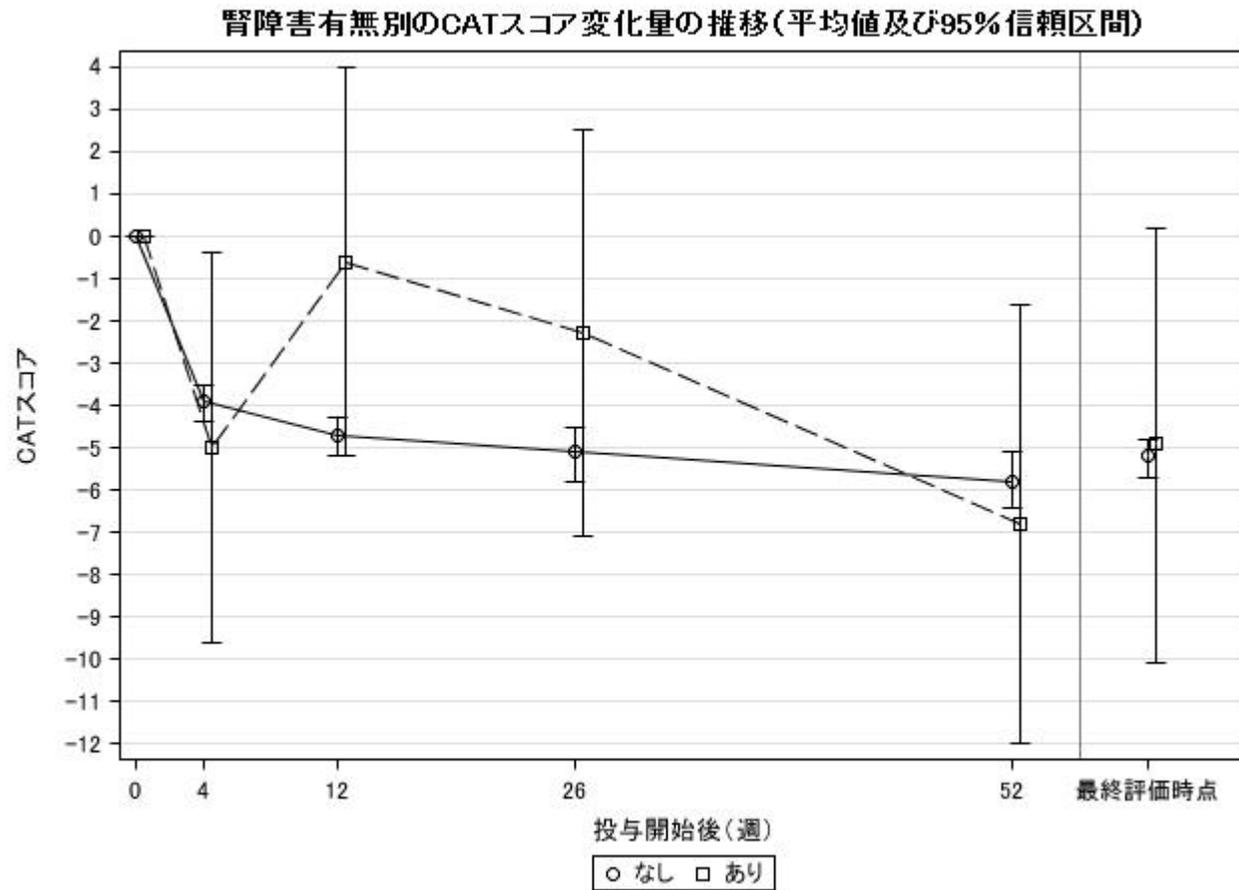
*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：本剤投与開始時と本剤投与後以降の評価時点の変化量の対応のある t 検定

*4：変化量の平均値の 95%信頼区間

Figure 7-56 腎障害有無別 CAT スコア変化量の推移 (有効性解析対象症例)



本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例の例数 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価

Table 7-45 肝機能障害有無別 FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}の推移（有効性解析対象症例）

肝機能障害有無別	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
なし	FVC (L)	症例数*1	595	340	344	239	265	595
		平均値±標準偏差	2.698±0.8647	2.831±0.8712	2.877±0.8631	2.827±0.8638	2.775±0.9011	2.801±0.8841
		最小値～最大値	0.69～6.90	0.80～5.53	0.99～5.99	0.83～5.87	0.58～6.20	0.58～6.20
		中央値	2.640	2.825	2.850	2.820	2.800	2.800
		95%信頼区間*3	2.628～2.767	2.738～2.924	2.786～2.969	2.717～2.937	2.666～2.884	2.730～2.873
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	595	340	344	239	265	595
		平均値±標準偏差	1.525±0.6391	1.661±0.6445	1.696±0.6453	1.681±0.6861	1.594±0.6363	1.647±0.6514
		最小値～最大値	0.27～4.10	0.33～4.25	0.46～4.02	0.42～4.17	0.21～3.66	0.21～4.25
		中央値	1.420	1.610	1.650	1.580	1.530	1.580
		95%信頼区間*3	1.474～1.577	1.593～1.730	1.628～1.764	1.594～1.769	1.517～1.671	1.595～1.700
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	569	329	333	230	255	569
		平均値±標準偏差	60.605±21.7211	66.083±21.5405	67.512±22.0053	66.269±22.5287	63.135±22.2075	65.545±22.2981
		最小値～最大値	13.64～134.73	15.83～117.72	17.27～138.32	15.83～136.27	10.61～127.97	10.61～138.32
		中央値	59.240	66.550	67.030	66.155	63.220	65.680
		95%信頼区間*3	58.816～62.394	63.747～68.419	65.140～69.884	63.342～69.196	60.396～65.874	63.709～67.381
あり	FVC (L)	症例数*1	13	5	8	5	4	13
		平均値±標準偏差	3.011±0.4554	3.014±0.2784	3.036±0.5130	3.062±0.3221	3.098±0.3503	3.038±0.3217
		最小値～最大値	2.11～3.77	2.76～3.46	2.48～3.94	2.60～3.38	2.60～3.42	2.60～3.58
		中央値	3.100	2.970	2.795	3.170	3.185	3.070
		95%信頼区間*3	2.736～3.286	2.668～3.360	2.607～3.465	2.662～3.462	2.540～3.655	2.843～3.232
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	13	5	8	5	4	13
		平均値±標準偏差	1.797±0.3902	1.924±0.5592	1.810±0.3783	2.064±0.7607	1.755±0.3343	1.993±0.5111
		最小値～最大値	1.06～2.41	1.11～2.60	1.31～2.43	1.37～3.32	1.40～2.13	1.37～3.32
		中央値	1.820	1.970	1.770	1.760	1.745	1.970
		95%信頼区間*3	1.561～2.033	1.230～2.618	1.494～2.126	1.119～3.009	1.223～2.287	1.684～2.302

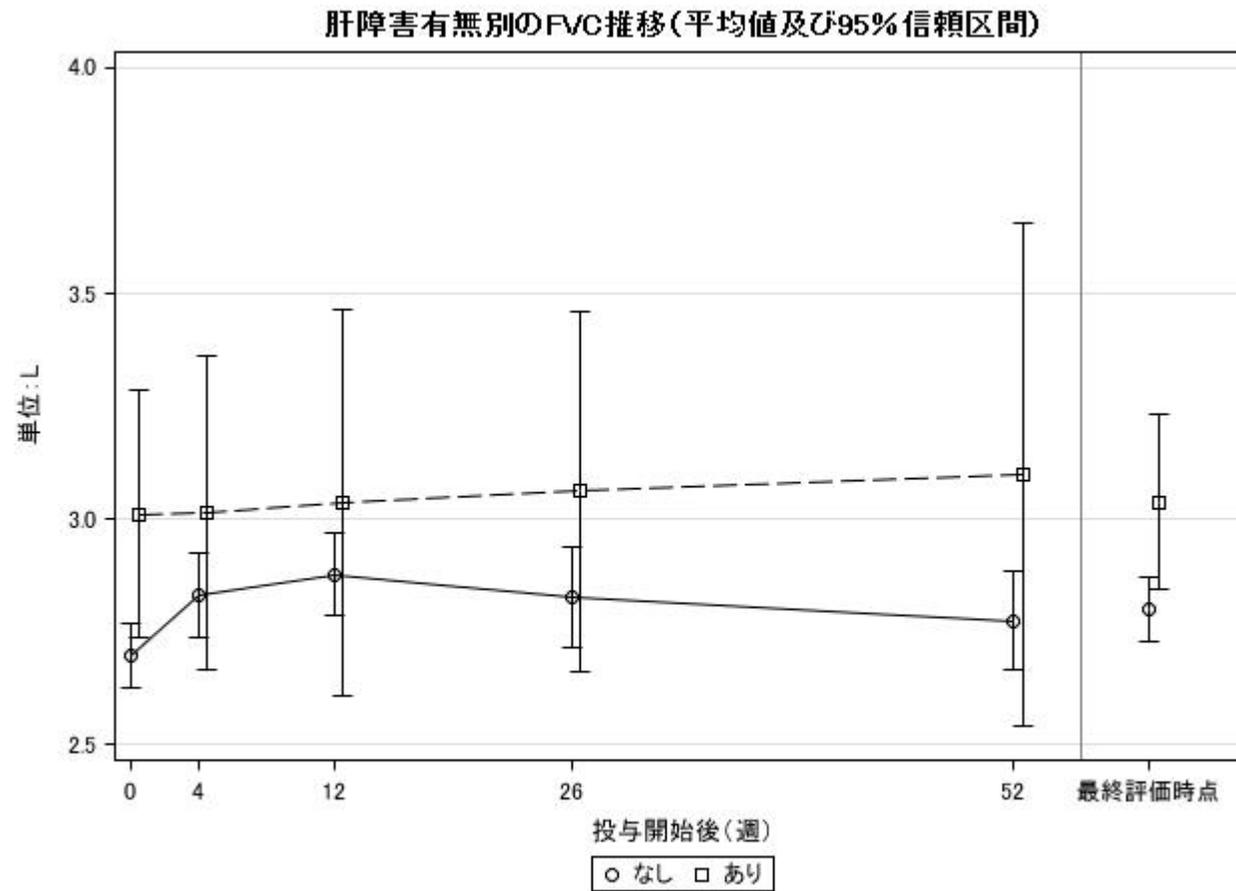
肝機能障害有無別	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	12	5	7	5	4	12
		平均値±標準偏差	68.718±20.2707	70.982±14.5820	71.679±22.6016	80.096±22.9415	61.483±14.7582	75.742±21.1117
		最小値～最大値	35.93～104.48	47.64～83.15	44.41～107.46	51.12～112.93	47.46～79.10	47.46～112.93
		中央値	68.935	72.880	71.610	74.580	59.685	73.340
		95%信頼区間*3	55.839～81.598	52.876～89.088	50.776～92.582	51.610～108.582	37.999～84.966	62.328～89.155

*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例の例数

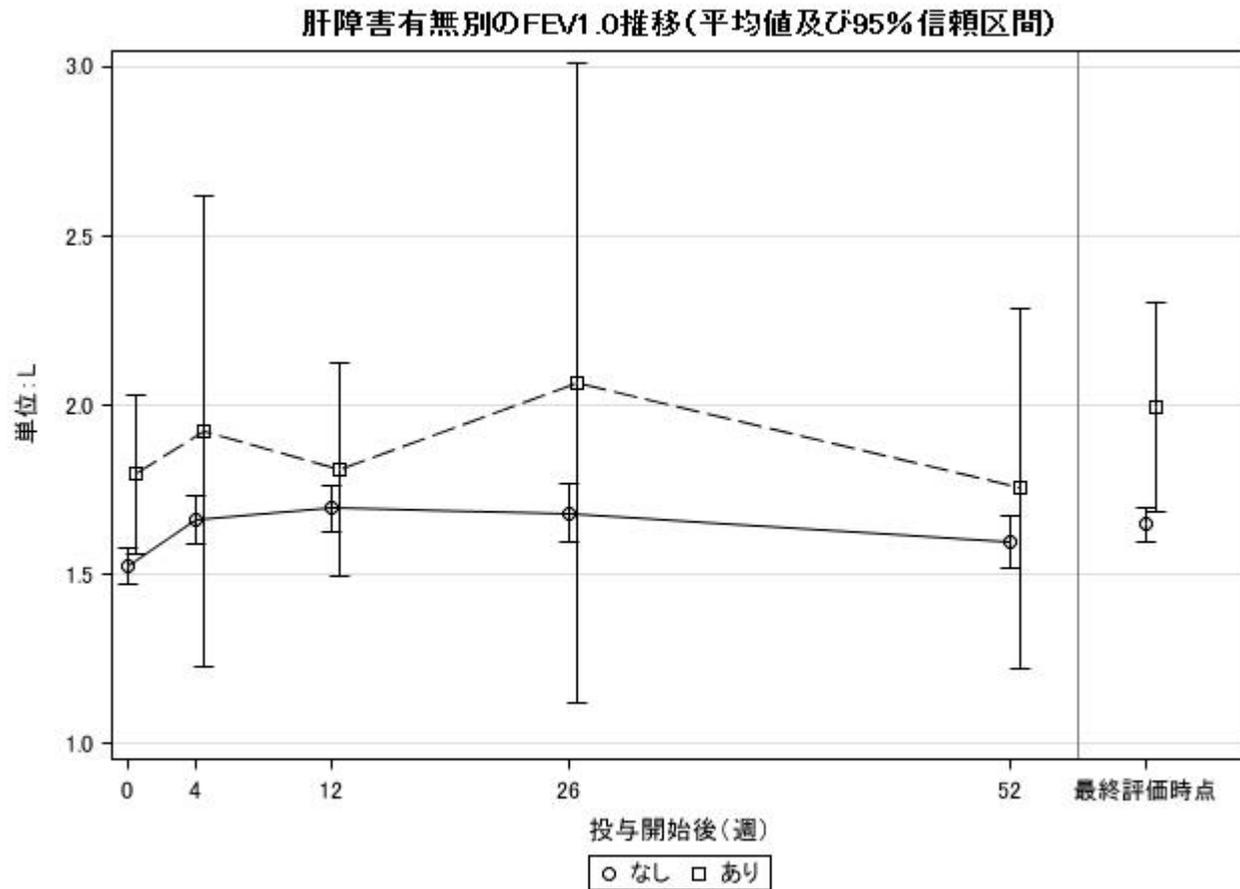
*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：平均値の95%信頼区間

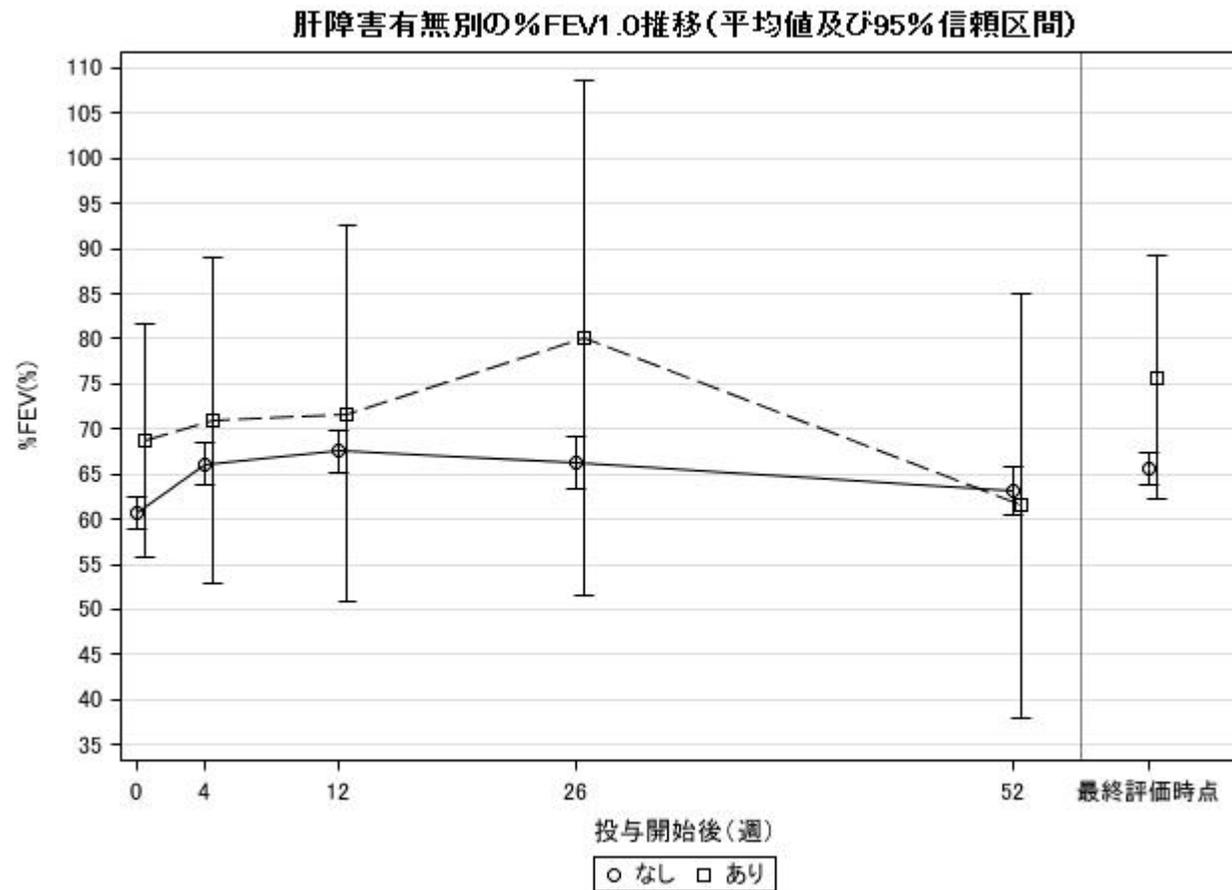
Figure 7-57 肝機能障害有無別 FVC の推移 (有効性解析対象症例)



本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価測定値がある症例を対象とした

Figure 7-58 肝機能障害有無別 FEV_{1.0}の推移（有効性解析対象症例）

本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価測定値がある症例を対象とした

Figure 7-59 肝機能障害有無別%FEV_{1.0}の推移（有効性解析対象症例）

本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価測定値がある症例を対象とした

Table 7-46 肝機能障害有無別 FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}の変化量の推移（有効性解析対象症例）

肝機能障害有無別	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
なし	FVC (L)	症例数*1	595	340	344	239	265	595
		平均値±標準偏差	--	0.116±0.3485	0.144±0.3842	0.112±0.3574	0.114±0.4197	0.104±0.4055
		最小値～最大値	--	-1.43～1.68	-1.56～1.90	-1.97～1.64	-1.18～1.74	-1.97～1.90
		中央値	--	0.105	0.130	0.110	0.100	0.090
		p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
		95%信頼区間*4	--	0.079～0.153	0.103～0.184	0.066～0.157	0.064～0.165	0.071～0.136
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	595	340	344	239	265	595
		平均値±標準偏差	--	0.120±0.2587	0.148±0.2665	0.111±0.2612	0.126±0.2766	0.122±0.2775
		最小値～最大値	--	-0.90～1.72	-0.68～1.70	-0.98～1.72	-0.76～1.26	-0.98～1.51
		中央値	--	0.090	0.120	0.090	0.100	0.100
		p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
		95%信頼区間*4	--	0.092～0.147	0.119～0.176	0.078～0.144	0.093～0.160	0.100～0.144
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	569	329	333	230	255	569
		平均値±標準偏差	--	4.850±10.2720	5.866±10.4881	4.410±9.7872	4.953±11.2318	4.940±11.2391
		最小値～最大値	--	-33.59～56.55	-27.32～49.56	-35.76～50.14	-34.11～44.05	-35.76～56.55
		中央値	--	3.630	4.680	3.760	3.660	3.810
		p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
		95%信頼区間*4	--	3.736～5.964	4.735～6.996	3.138～5.682	3.568～6.338	4.015～5.866
あり	FVC (L)	症例数*1	13	5	8	5	4	13
		平均値±標準偏差	--	0.072±0.2222	0.158±0.1278	-0.052±0.3559	0.110±0.3444	0.027±0.2864
		最小値～最大値	--	-0.27～0.27	0.01～0.37	-0.60～0.28	-0.29～0.49	-0.60～0.49
		中央値	--	0.100	0.165	0.110	0.120	0.020
		p 値*3	--	p=0.5088	p=0.0102	p=0.7603	p=0.5684	p=0.7405
		95%信頼区間*4	--	-0.204～0.348	0.051～0.264	-0.494～0.390	-0.438～0.658	-0.146～0.200
	FEV _{1.0}	症例数*1	13	5	8	5	4	13

肝機能障害有無別	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
	(L)	平均値±標準偏差	--	0.056±0.4586	0.134±0.1069	0.396±0.6288	0.148±0.2210	0.196±0.4185
		最小値～最大値	--	-0.49～0.78	0.02～0.33	0.08～1.52	-0.13～0.34	-0.13～1.52
		中央値	--	-0.030	0.115	0.130	0.190	0.080
		p 値*3	--	p=0.7983	p=0.0095	p=0.2318	p=0.2741	p=0.1168
		95%信頼区間*4	--	-0.513～0.625	0.044～0.223	-0.385～1.177	-0.204～0.499	-0.057～0.449
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	12	5	7	5	4	12
		平均値±標準偏差	--	0.790±16.3819	5.021±3.6388	14.068±21.0560	4.603±7.7452	7.023±14.8369
		最小値～最大値	--	-21.03～24.92	0.77～10.86	3.43～51.71	-5.33～11.53	-5.33～51.71
		中央値	--	-1.030	5.150	5.220	6.105	3.205
		p 値*3	--	p=0.9193	p=0.0107	p=0.2095	p=0.3202	p=0.1293
		95%信頼区間*4	--	-19.551～21.131	1.656～8.387	-12.076～40.212	-7.722～16.927	-2.404～16.450

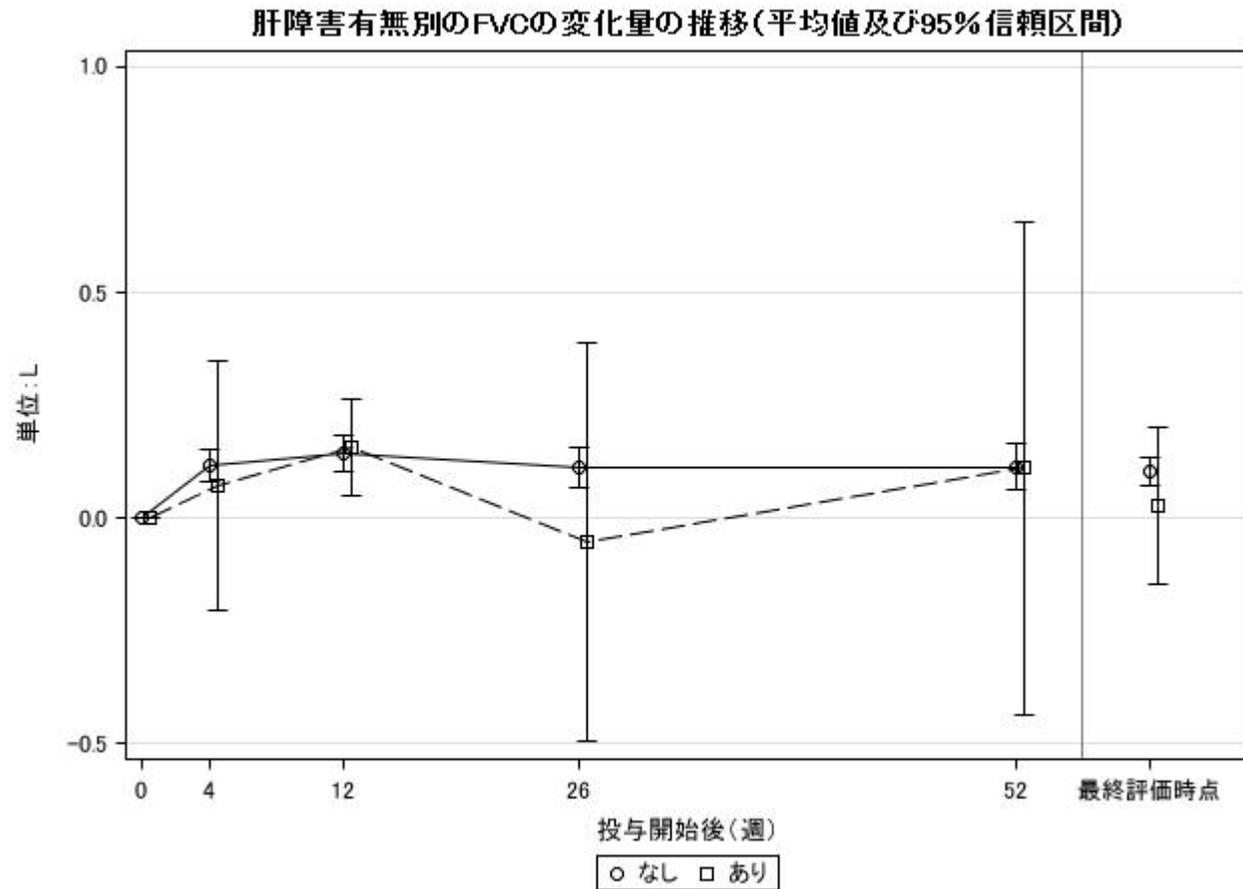
*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点で測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

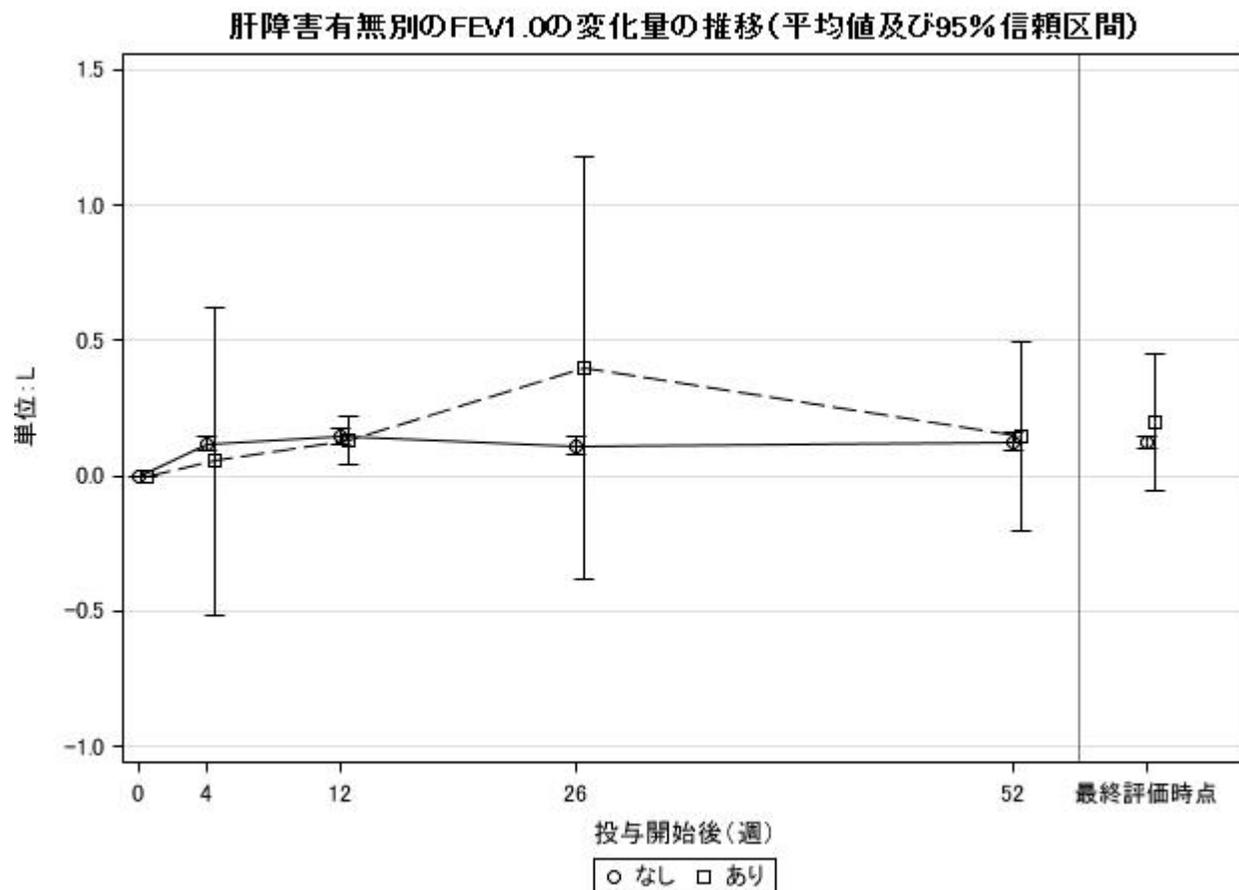
*3：本剤投与開始時と本剤投与後以降の評価時点の変化量の対応のある t 検定

*4：変化量の平均値の 95%信頼区間

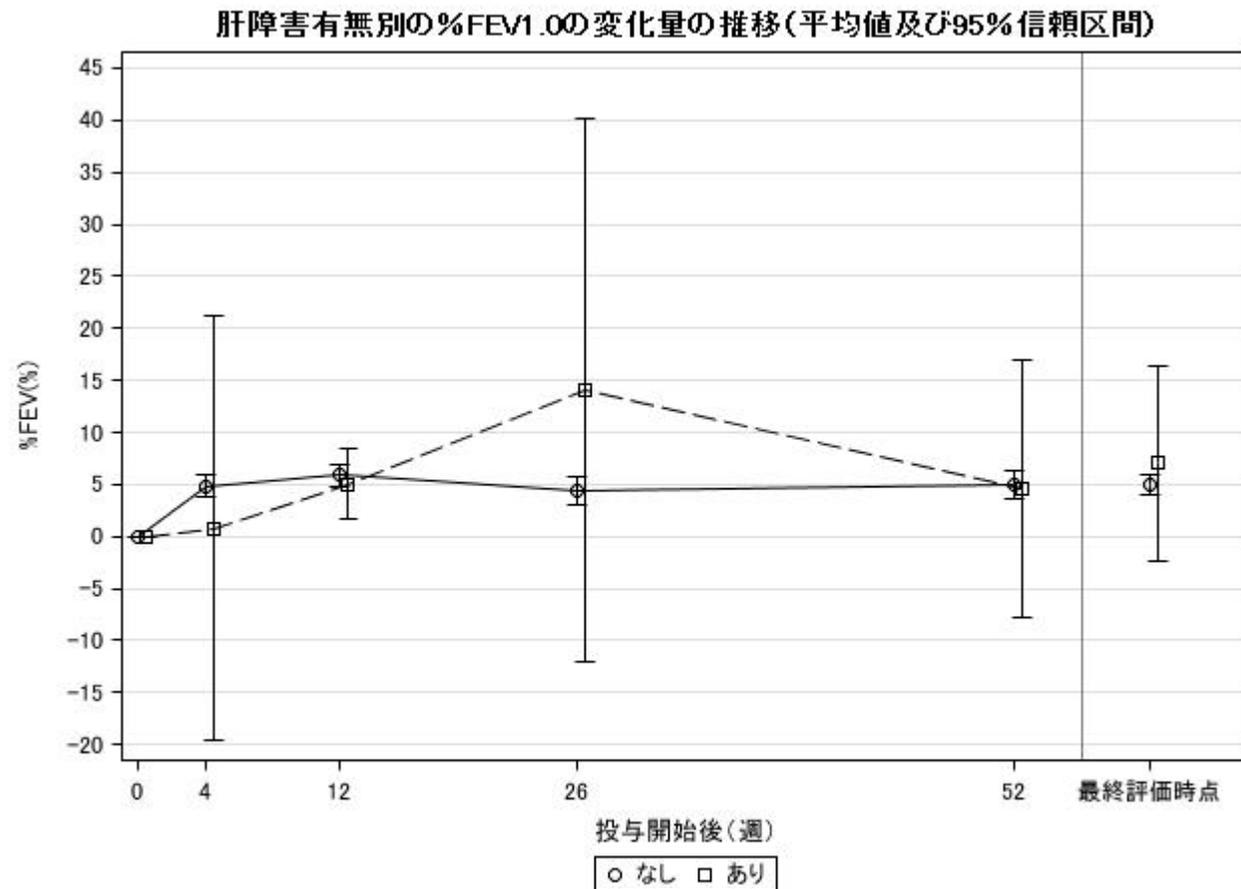
Figure 7-60 肝機能障害有無別 FVC の変化量の推移 (有効性解析対象症例)



本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価測定値がある症例を対象とした

Figure 7-61 肝機能障害有無別 FEV_{1.0}の変化量の推移（有効性解析対象症例）

本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価測定値がある症例を対象とした

Figure 7-62 肝機能障害有無別%FEV_{1.0}の変化量の推移（有効性解析対象症例）

本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価測定値がある症例を対象とした

Table 7-47 肝機能障害有無別 CAT スコアの推移（有効性解析対象症例）

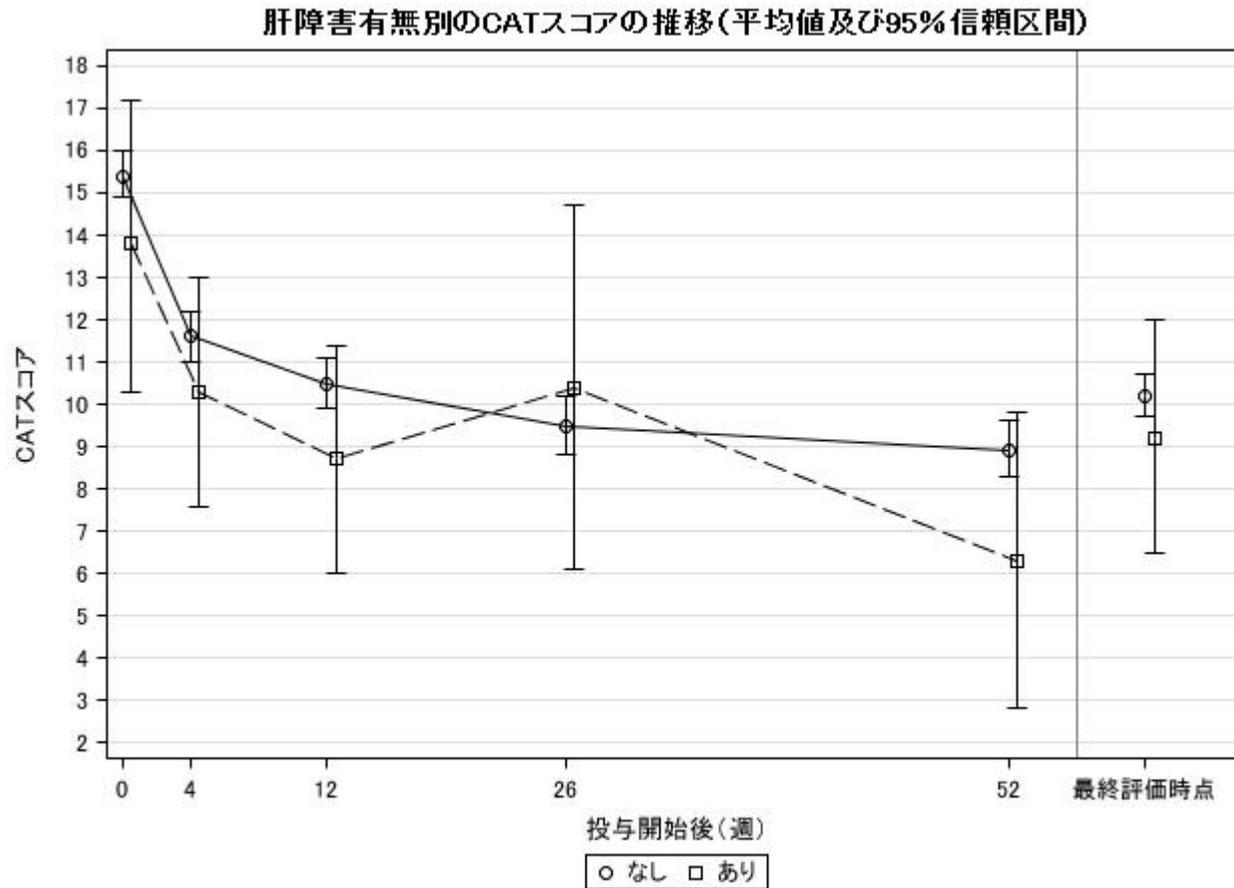
項目	スコア	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
なし	症例数*1	878	653	650	455	466	878
	平均値±標準偏差	15.4±8.30	11.6±7.77	10.5±7.60	9.5±7.90	8.9±7.35	10.2±7.78
	最小値~最大値	0~40	0~40	0~33	0~38	0~37	0~40
	中央値	15.0	10.0	9.0	7.0	7.0	9.0
	95%信頼区間*3	14.9~16.0	11.0~12.2	9.9~11.1	8.8~10.2	8.3~9.6	9.7~10.7
あり	症例数*1	30	19	23	16	14	30
	平均値±標準偏差	13.8±9.31	10.3±5.58	8.7±6.15	10.4±8.05	6.3±6.11	9.2±7.38
	最小値~最大値	2~35	2~22	2~22	2~29	1~19	1~29
	中央値	11.0	11.0	7.0	7.0	4.5	6.0
	95%信頼区間*3	10.3~17.2	7.6~13.0	6.0~11.4	6.1~14.7	2.8~9.8	6.5~12.0

*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：平均値の 95%信頼区間

Figure 7-63 肝機能障害有無別 CAT スコアの推移 (有効性解析対象症例)



本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価測定値がある症例を対象とした

Table 7-48 肝機能障害有無別 CAT スコア変化量の推移（有効性解析対象症例）

項目	スコア	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
なし	症例数*1	878	653	650	455	466	878
	平均値±標準偏差	--	-4.0±5.75	-4.7±6.17	-5.1±6.86	-5.8±7.09	-5.2±7.03
	最小値～最大値	--	-34～13	-29～21	-30～19	-30～19	-34～19
	中央値	--	-3.0	-4.0	-4.0	-5.0	-5.0
	p 値*3	--	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	95%信頼区間*4	--	-4.4～-3.5	-5.2～-4.2	-5.7～-4.5	-6.4～-5.2	-5.7～-4.8
あり	症例数*1	30	19	23	16	14	30
	平均値±標準偏差	--	-4.0±5.91	-4.9±6.88	-4.8±6.60	-5.3±6.96	-4.5±6.79
	最小値～最大値	--	-19～5	-21～8	-16～11	-17～8	-17～11
	中央値	--	-3.0	-4.0	-4.0	-5.0	-4.5
	p 値*3	--	p=0.0085	p=0.0026	p=0.0106	p=0.0138	p=0.0010
	95%信頼区間*4	--	-6.8～-1.2	-7.8～-1.9	-8.3～-1.3	-9.3～-1.3	-7.1～-2.0

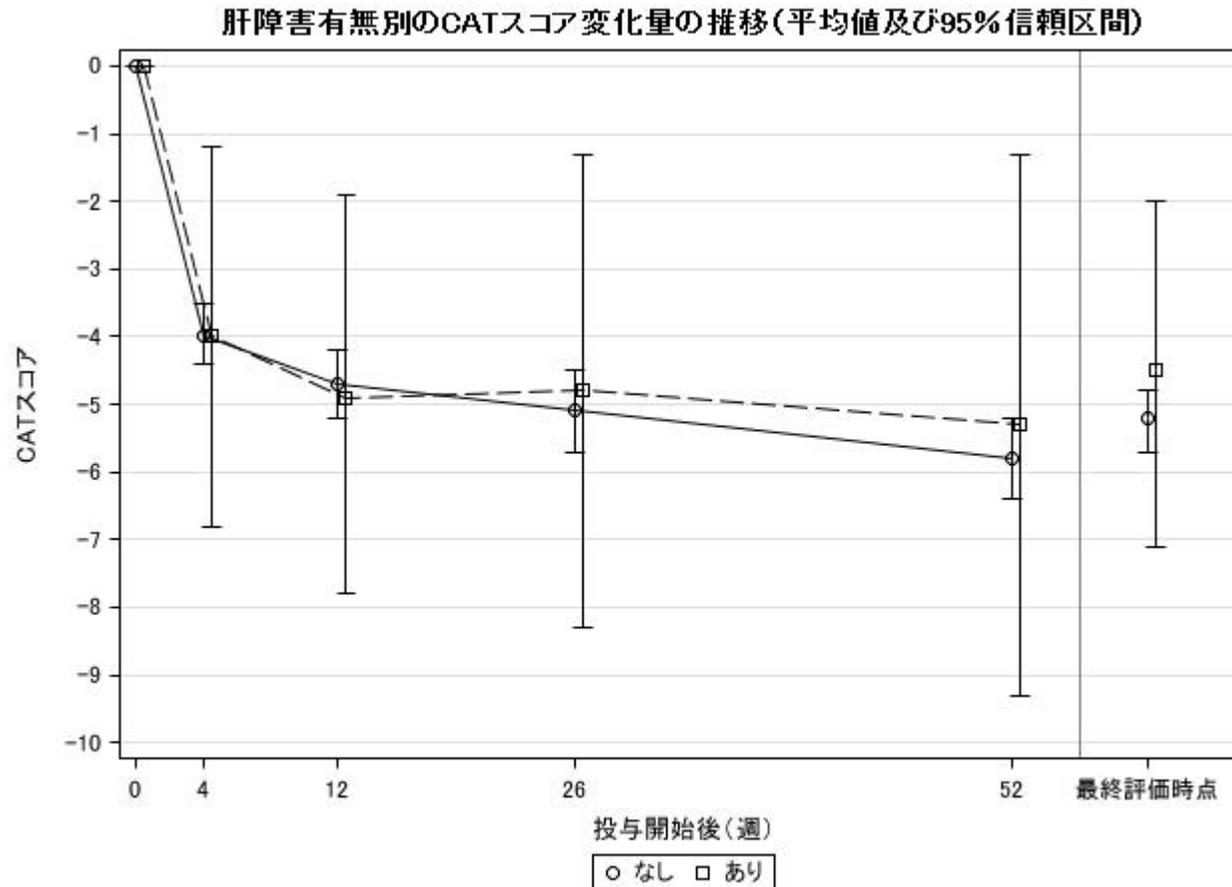
*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点で測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価

*3：本剤投与開始時と本剤投与後以降の評価時点の変化量の対応のある t 検定

*4：変化量の平均値の 95%信頼区間

Figure 7-64 肝機能障害有無別 CAT スコア変化量の推移 (有効性解析対象症例)



本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例の例数

最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価