

**シーブリ特定使用成績調査
(CNVA237A1401, 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）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、シーブリ特定使用成績調査（CNVA237A1401, 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）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>

- 2013年2月～2019年8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 2021年9月改訂（第2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（グリコピロニウムとして50μg）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	7
2 略号一覧	10
3 結果	11
3.1 対象患者及び施設数	11
3.2 症例構成	11
3.3 患者背景	11
3.4 本剤の投与状況及び併用薬・併用療法	12
3.4.1 中止症例	14
3.5 安全性	14
3.5.1 有害事象発現状況	14
3.5.2 重篤な有害事象発現状況	14
3.5.3 副作用及び重篤な副作用発現状況	15
3.5.4 死亡例	16
3.5.5 重点調査項目	17
3.5.6 患者要因別安全性解析	19
3.5.7 特別な背景を有する患者	22
3.6 有効性	25
3.6.1 総合評価（全般改善度）	25
3.6.2 スパイロメトリー（FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} ）の推移	25
3.6.3 CAT スコアの推移	27
3.6.4 患者要因別有効性解析	28
3.6.5 特別な背景を有する患者	30
4 考察	32
4.1 調査結果及び考察	32
4.1.1 安全性	33
4.1.2 有効性	35
4.2 調査方法等の限界	36
4.3 結果の解釈	36
4.4 一般化可能性	37
5 結論	37
6 付録	37

表一覽

Table 3-1	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）	13
Table 3-2	中止理由別の中止状況（安全性解析対象症例）	14
Table 3-3	重点調査項目及び定義	17
Table 3-4	解析対象とした患者要因	19
Table 4-1	CCV 有害事象の発現状況（人年法）	34
Table 4-2	病期分類の患者分布	37
Table 6-1	人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象症例）	37
Table 6-2	有害事象及び重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象症例）	41
Table 6-3	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）	44
Table 6-4	副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）	46
Table 6-5	初回発現時期別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）	48
Table 6-6	COPD 病期別の副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）	51
Table 6-7	死亡症例一覧表（安全性解析対象症例）	53
Table 6-8	CCV 有害事象の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）	55
Table 6-9	CCV 有害事象の発現状況（人年法）（安全性解析対象症例）	56
Table 6-10	CCV 副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）	56
Table 6-11	CCV 疾患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）	57
Table 6-12	初回発現時期別の CCV 副作用発現状況（安全性解析対象症例）	57
Table 6-13	血圧、脈拍の推移（安全性解析対象症例）	59
Table 6-14	抗コリン作用に関連する有害事象の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）	60
Table 6-15	抗コリン作用に関連する副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）	61
Table 6-16	初回発現時期別の抗コリン作用に関連する副作用発現状況（安全性解析対象症例）	62
Table 6-17	患者要因別の副作用発現割合（安全性解析対象症例）	63
Table 6-18	BMI カテゴリ別の副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）	66
Table 6-19	COPD に対する前治療薬剤（SABA）有無別の副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）	72
Table 6-20	患者要因別の CCV 副作用の発現割合（安全性解析対象症例）	75
Table 6-21	患者要因別の抗コリン作用に関連する副作用の発現割合（安全性解析対象症例）	77
Table 6-22	年齢層（65 歳未満／65 歳以上）別の副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）	79
Table 6-23	年齢層（75 歳未満／75 歳以上）別の副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）	82
Table 6-24	年齢層別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）	85

Table 6-25	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）	88
Table 6-26	高齢者（65歳以上）の腎機能障害合併の有無別の副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）	91
Table 6-27	腎機能障害合併の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 6-28	肝機能障害合併の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 6-29	CCV疾患の病歴有無別の有害事象の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）	100
Table 6-30	CCV疾患の病歴有無別の副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）	106
Table 6-31	COPD病期別の全般改善度（有効性解析対象症例）	108
Table 6-32	COPD病期別のFVC推移表（有効性解析対象症例）	109
Table 6-33	COPD病期別のFVC変化量の推移表（有効性解析対象症例）	112
Table 6-34	COPD病期別のFEV _{1.0} 推移表（有効性解析対象症例）	115
Table 6-35	COPD病期別のFEV _{1.0} 変化量の推移表（有効性解析対象症例）	118
Table 6-36	COPD病期別の%FEV _{1.0} 推移表（有効性解析対象症例）	121
Table 6-37	COPD病期別の%FEV _{1.0} の変化量の推移表（有効性解析対象症例）	124
Table 6-38	COPD病期別のCATスコアの推移表（有効性解析対象症例）	127
Table 6-39	COPD病期別のCATスコアの変化量の推移表（有効性解析対象症例）	130
Table 6-40	患者要因別の有効割合（有効性解析対象症例）	133
Table 6-41	吸入用抗コリン剤の使用経験有無別のFVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の推移表（有効性解析対象症例）	136
Table 6-42	吸入用抗コリン剤の使用経験有無別のFVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の変化量の推移表（有効性解析対象症例）	140
Table 6-43	吸入用抗コリン剤の使用経験有無別のCATスコアの推移表（有効性解析対象症例）	144
Table 6-44	吸入用抗コリン剤の使用経験有無別のCATスコアの変化量の推移表（有効性解析対象症例）	146
Table 6-45	高齢者（65歳以上）・非高齢者（65歳未満）別のFVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の推移表（有効性解析対象症例）	148
Table 6-46	高齢者（65歳以上）・非高齢者（65歳未満）別のFVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の変化量の推移表（有効性解析対象症例）	152
Table 6-47	高齢者（65歳以上）・非高齢者（65歳未満）別のCATスコアの推移表（有効性解析対象症例）	156
Table 6-48	高齢者（65歳以上）・非高齢者（65歳未満）別のCATスコアの変化量の推移表（有効性解析対象症例）	158
Table 6-49	腎機能障害有無別のFVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の推移表（有効性解析対象症例）	160

Table 6-50	腎機能障害有無別の FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の変化量の推移表 (有効性解析対象症例)	164
Table 6-51	腎機能障害有無別の CAT スコアの推移表 (有効性解析対象症例)	168
Table 6-52	腎機能障害有無別の CAT スコアの変化量の推移表 (有効性解析対象症例)	170
Table 6-53	肝機能障害有無別の FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の推移表 (有効性解析対象症例)	172
Table 6-54	肝機能障害有無別の FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の変化量の推移表 (有効性解析対象症例)	176
Table 6-55	肝機能障害有無別の CAT スコアの推移表 (有効性解析対象症例)	180
Table 6-56	肝機能障害有無別の CAT スコアの変化量の推移表 (有効性解析対象症例)	182

図 一 覧

Figure 3-1	症例構成	11
Figure 6-1	収縮期血圧及び拡張期血圧 (平均値 ± 標準偏差) の推移 (安全性解析対象症例)	60
Figure 6-2	COPD 病期別の FVC 推移図 (有効性解析対象症例)	111
Figure 6-3	COPD 病期別の FVC 変化量の推移図 (有効性解析対象症例)	114
Figure 6-4	COPD 病期別の FEV _{1.0} 推移図 (有効性解析対象症例)	117
Figure 6-5	COPD 病期別の FEV _{1.0} 変化量の推移図 (有効性解析対象症例)	120
Figure 6-6	COPD 病期別の %FEV _{1.0} 推移図 (有効性解析対象症例)	123
Figure 6-7	COPD 病期別の %FEV _{1.0} 変化量の推移図 (有効性解析対象症例)	126
Figure 6-8	COPD 病期別の CAT スコアの推移図 (有効性解析対象症例)	129
Figure 6-9	COPD 病期別の CAT スコア変化量の推移図 (有効性解析対象症例)	132
Figure 6-10	吸入用抗コリン剤の使用経験有無別の FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の推移図 (有効性解析対象症例)	138
Figure 6-11	吸入用抗コリン剤の使用経験有無別の FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の変化量の推移図 (有効性解析対象症例)	142
Figure 6-12	吸入用抗コリン剤の使用経験有無別の CAT スコアの推移図 (有効性解析対象症例)	145
Figure 6-13	吸入用抗コリン剤の使用経験有無別の CAT スコアの変化量の推移図 (有効性解析対象症例)	147
Figure 6-14	高齢者 (65 歳以上) ・ 非高齢者 (65 歳未満) 別の FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の推移図 (有効性解析対象症例)	150
Figure 6-15	高齢者 (65 歳以上) ・ 非高齢者 (65 歳未満) 別の FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の変化量の推移図 (有効性解析対象症例)	154
Figure 6-16	高齢者 (65 歳以上) ・ 非高齢者 (65 歳未満) 別の CAT スコアの推移図 (有効性解析対象症例)	157
Figure 6-17	高齢者 (65 歳以上) ・ 非高齢者 (65 歳未満) 別の CAT スコアの変化量の推移図 (有効性解析対象症例)	159

Figure 6-18	腎機能障害有無別の FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の推移図（有効性解析対象症例）	162
Figure 6-19	腎機能障害有無別の FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の変化量の推移図（有効性解析対象症例）	166
Figure 6-20	腎機能障害有無別の CAT スコアの推移図（有効性解析対象症例）	169
Figure 6-21	腎機能障害有無別の CAT スコアの変化量の推移図（有効性解析対象症例）	171
Figure 6-22	肝機能障害有無別の FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の推移図（有効性解析対象症例）	174
Figure 6-23	肝機能障害有無別の FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の変化量の推移図（有効性解析対象症例）	178
Figure 6-24	肝機能障害有無別の CAT スコアの推移図（有効性解析対象症例）	181
Figure 6-25	肝機能障害有無別の CAT スコアの変化量の推移図（有効性解析対象症例）	183

1 調査の要約

調査の標題	シーブリ吸入用カプセル 50 µg 特定使用成績調査 [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]
キーワード	日本，グリコピロニウム臭化物，慢性閉塞性肺疾患（以下，COPD），観察研究，製造販売後調査
根拠及び背景	<p>シーブリ吸入用カプセル 50 µg（以下，本剤）は，本邦では 2012 年 9 月に「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」を効能又は効果として製造販売承認された。</p> <p>承認時の検討結果から以下の事項が懸念されたことから，製造販売後の情報を集積し検討するために，特定使用成績調査を実施した。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 長期投与時及び高齢者での安全性 • 心血管系・脳血管系（以下，CCV）有害事象 • 抗コリン作用に関連する有害事象
調査の課題及び目的	COPD 患者を対象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	対照群を設定しない多施設共同の観察研究（特定使用成績調査）
調査の要件	内科，呼吸器内科等，調査実施可能な診療科を有し，本剤を採用する施設（1 施設あたり，1 症例～10 症例）
対象患者	COPD 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を対象とした。
主な調査項目	患者背景，本剤の投与状況，COPD に対する治療状況（本剤投与 4 週間前から），その他の併用薬剤，COPD に対する併用療法，妊娠の有無，臨床経過，総合評価（全般改善度），呼吸機能検査（スパイロメトリー），COPD アセスメントテスト（以下，CAT），中止・脱落，有害事象，臨床検査，剖検の有無（死亡時のみ）
結果	<p>【調査の概要】</p> <p>2013 年 2 月 1 日より本調査を開始し，調査終了日（2019 年 8 月 30 日）までに 1331 例の症例が登録された。安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例はいずれも 1277 例であった。</p> <p>安全性解析対象症例 1277 例の本剤総投与期間（休薬を含む）の平均値 ± 標準偏差は 267.2 ± 134.59 日，本剤総投与期間（休薬を含む）が 52 週以上の割合は 60.06%（767/1277 例）であった。</p> <p>【安全性】</p> <p>本調査で長期投与時（最大観察期間 52 週間）の有害事象発現割合は 15.51%（198/1277 例）であった。主な有害事象（発現割合 1.00%以上）は，慢性閉塞性肺疾患が 4.46%（57/1277 例），肺炎が 1.17%（15/1277 例），口内乾燥が 1.02%（13/1277 例）であった。</p> <p>長期投与時の重篤な有害事象発現割合は 4.70%（60/1277 例）であった。主な重篤な有害事象（発現割合 0.50%以上）は，慢性閉塞性肺疾患が 1.41%（18/1277 例），肺炎が 0.94%（12/1277 例），肺の悪性新生物が 0.55%（7/1277 例）であった。</p>

長期投与時の副作用発現割合は 5.01% (64/1277 例) であった。主な副作用 (5 例以上) は、口内乾燥が 1.02% (13/1277 例), 排尿困難が 0.78% (10/1277 例), 咳嗽が 0.55% (7/1277 例), 便秘が 0.47% (6/1277 例) であった。

長期投与時の重篤な副作用発現割合は 0.31% (4/1277 例) であった。認められた重篤な副作用は、気道感染, 狭心症, 心房細動, 慢性心不全, 慢性閉塞性肺疾患, 間質性肺疾患が各 1 件であった。

長期投与時の重点調査項目である CCV 副作用発現割合は 0.70% (9/1277 例) であった。CCV 副作用が認められた症例では 1 つ以上の CCV 疾患リスク因子を保有していた。

長期投与時の重点調査項目である抗コリン作用に関連する副作用発現割合は 2.58% (33/1277 例) であった。抗コリン作用に関連する副作用を基本語 (以下, PT) ごとに確認したところ, 考慮すべき患者要因はなかった。

要因別で副作用発現割合に統計学的な有意差を認めた要因は, BMI, 吸入用抗コリン剤の使用経験, 合併症 (CCV 疾患), 及び COPD に対する前治療薬剤 (SABA) で, このうち調整解析でも同様に有意差を認めたのは BMI 及び COPD に対する前治療薬剤 (SABA) であった。副作用を PT ごとに確認すると, BMI が高くなるにつれ, 発現割合が上昇する副作用はなく, また前治療薬剤 (SABA) の使用経験がある症例で, 特異的に認められた副作用はなかった。

特別な背景を有する症例 (高齢者, 腎機能障害を合併する症例, 肝機能障害を合併する症例) では, 副作用の発現状況に特筆すべき傾向はみられなかった。承認時に確認が必要とされていた, 低体重 (50 kg 未満) の高齢者及び腎機能障害を合併する高齢者についても, 懸念されていた副作用の発現の増加は確認されず, 安全性解析対象症例全体の副作用発現割合と同程度であった。また, 小児及び妊婦への使用例はなかった。

【有効性】

総合評価は, 全般改善度を用い, 最終評価時点での総合評価が「極めて良好」, 「良好」及び「まあまあ良好」を有効として集計した。有効性解析対象症例全体の有効割合は約 70% で, COPD 病期 IV 期でも約 65% であり, 一定の有効性が示された。

本調査での本剤投与 52 週後の 1 秒量 (以下, FEV_{1.0}) の変化量 (平均値) は 0.177 L であり, ベースラインからいずれの時期の変化量も, 臨床的に意義のある最小の差である 0.100 L を超えており, 呼吸機能検査値の改善が認められた。

本調査での投与 52 週後の CAT スコアの変化量 (平均値) は -6.2 であり, ベースラインからいずれの時期の変化量の絶対値も, 臨床的に意義のある最小の差である 2 を超えており, COPD の自覚症状の改善が認められた。

要因別で有効割合に統計学的な有意差を認めた要因は, 吸入用抗コリン剤の使用経験, 合併症 (CCV 疾患), COPD に対する前治療薬剤, 及び COPD に対する前治療薬剤 (LAMA) で, このうち調整解析でも有意差を認めたのは吸入用抗コリン剤の使用経験のみであった。吸入用抗コリン剤の使用経験ありの症例で有効性が低い傾向がみられた。

	<p>特別な背景を有する症例（高齢者、腎機能障害を合併する症例、肝機能障害を合併する症例）のうち、本調査での有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例と同様に高齢者の割合が 82.85%と大部分を占めており、高齢者での有効性は本調査全体と同様の傾向が認められた。腎機能障害を合併する症例及び肝機能障害を合併する症例の有効性は、各評価時期の症例数が少なく、評価困難であったが、いずれも調査期間内の FEV_{1.0} の変化量に 0.100 L を超える変化を確認できること、全評価期間を通じて CAT スコアの変化量の絶対値が 2 を超えていること等、一定の有効性が示唆された。また、小児及び妊婦への使用例はなかった。</p>
考察	<p>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新たな懸念は認められず、COPD 患者を対象に本剤を使用実態下で長期投与したときの一定の有効性が示された。</p>
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	省略していない語 (英)	省略していない語 (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
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	慢性閉塞性肺疾患
CSI	Corticosteroid Injection	ステロイド剤 (注射)
FEV _{1.0}	Forced Expiratory Volume in one second	1 秒量
%FEV _{1.0}	%Forced Expiratory Volume in one second	対標準 1 秒量
FVC	Forced Vital Capacity	努力肺活量
HLT	High Level Term	高位語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICS	Inhaled Corticosteroid	吸入ステロイド剤
LABA	Long Acting β_2 Agonist	長時間作用性 β_2 刺激剤
LAMA	Long Acting Muscarinic Antagonist	長時間作用性抗コリン剤
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event	主要な心血管系イベント
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities /Japanese edition	ICH 国際医薬用語集日本語版
OCS	Oral Corticosteroid	経口ステロイド剤
PT	Preferred Term	基本語
SABA	Short Acting β_2 Agonist	短時間作用型 β_2 刺激剤
SAMA	Short Acting Muscarinic Antagonist	短時間作用性抗コリン剤
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類

3 結果

本調査は 2013 年 2 月 1 日に開始し、調査終了日（2019 年 8 月 30 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

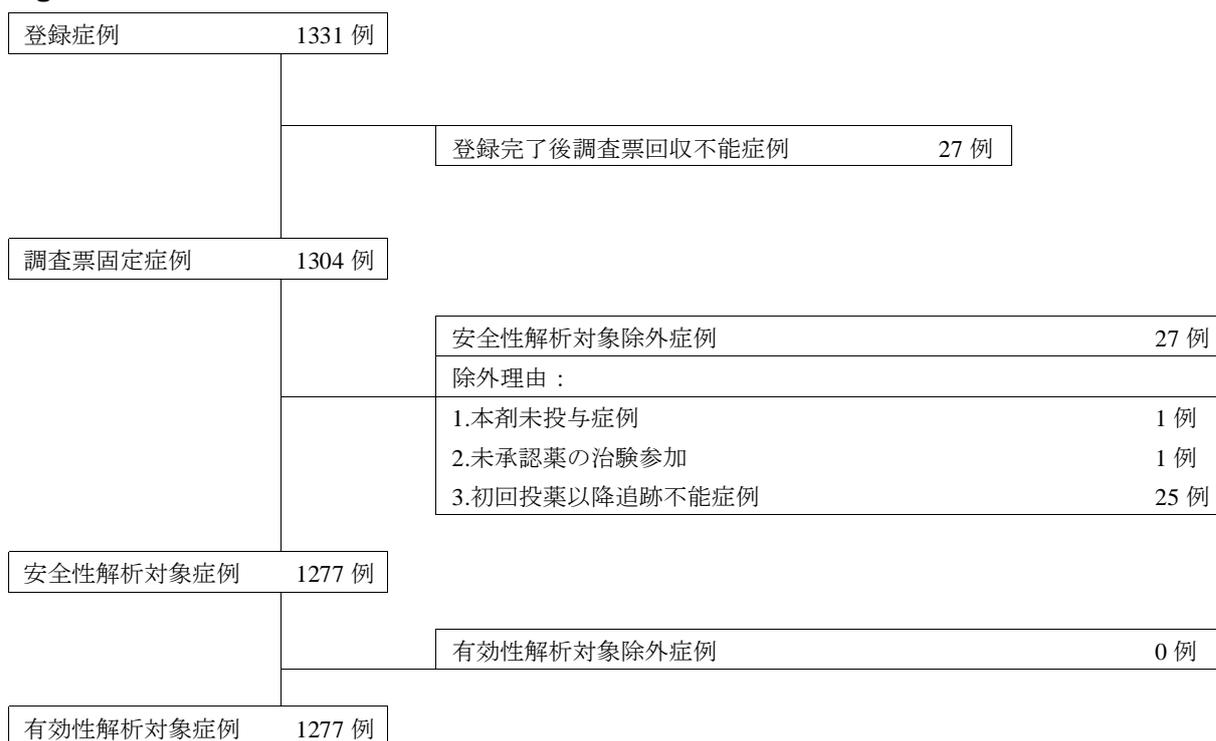
本調査では 1331 例が登録され、登録症例のうち 252 施設より 1304 例の調査票データが固定された。

3.2 症例構成

症例構成を Figure 3-1 に示す。

登録確定症例 1331 例から登録完了後調査票回収不能症例 27 例を除いた 1304 例が調査票固定症例であった。そのうち、初回投薬以降追跡不能症例 25 例、本剤未投与症例及び未承認薬の治験参加各 1 例の計 27 例を除外し、1277 例を安全性解析対象症例とした。安全性解析対象症例 1277 例のうち、有効性解析の除外条件に該当する症例はいなかったため、有効性解析対象症例は安全性解析対象症例と同数の 1277 例であった。

Figure 3-1 症例構成



3.3 患者背景

安全性解析対象症例 1277 例の人口統計学的特性及び疾患特性を Table 6-1 に示す。

性別では男性の割合が 83.09%（1061/1277 例）、女性が 16.91%（216/1277 例）で、男性が多くを占めた。本剤投与開始時の年齢の平均値 ± 標準偏差は 73.1 ± 9.78 歳、中央値は 74.0 歳であった。

年齢の区分別では 75 歳以上 85 歳未満の症例が 38.84% (496/1277 例) で最も多く、次いで 65 歳以上 75 歳未満の症例が 33.99% (434/1277 例) で、65 歳以上の高齢者が多くを占めた。欧州の小児カテゴリである 18 歳未満の症例はなかった。喫煙習慣は、「喫煙歴あり (現在は喫煙なし)」が 56.46% (721/1277 例)、「喫煙歴あり (現在も喫煙中)」が 20.75% (265/1277 例)、「喫煙歴なし」が 14.33% (183/1277 例) で、喫煙歴ありの症例が多くを占めた。COPD の罹患期間の平均値 ± 標準偏差は 3.853 ± 4.4720 年、中央値は 2.000 年であった。COPD の病型は、気腫型が 70.32% (898/1277 例)、非気腫型が 16.91% (216/1277 例) で、気腫型の症例が多くを占めた。COPD の病期は I 期が 24.04% (307/1277 例)、II 期が 38.37% (490/1277 例)、III 期が 18.09% (231/1277 例)、IV 期が 6.73% (86/1277 例) で、中等症である II 期の割合が最も高かった。合併症ありの症例が 72.75% (929/1277 例) で、気管支喘息ありの症例が 22.55% (288/1277 例)、CCV 疾患ありの症例が 18.72% (239/1277 例)、前立腺肥大ありの症例が 6.26% (80/1277 例)、腎障害ありの症例が 3.29% (42/1277 例)、及び肝障害ありの症例が 3.05% (39/1277 例) であった。COPD に対する前治療薬ありの症例は 58.65% (749/1277 例) で、主な前治療薬は、LABA が 26.31% (336/1277 例)、LAMA が 19.34% (247/1277 例)、LABA/ICS が 17.62% (225/1277 例) であった。

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 1277 例の本剤の投与状況及び併用薬・併用療法を [Table 3-1](#) に示す。

本調査の観察期間満了症例は、本剤総投与期間 (休薬を含む) が 52 週以上の症例と定義した。安全性解析対象症例 1277 例の本剤総投与期間 (休薬を含む) の平均値 ± 標準偏差は 267.2 ± 134.59 日、中央値は 365.0 日であった。本剤総投与期間 (休薬を含む) が 52 週以上の割合は 60.06% (767/1277 例) であった。休薬を除いた本剤総投与期間と休薬を含めた本剤総投与期間は同程度であった。

COPD に対する併用薬剤ありの症例は 54.27% (693/1277 例)、併用薬剤なしの症例は 45.73% (584/1277 例) であった。COPD に対する主な併用薬剤は、LABA が 27.02% (345/1277 例)、LABA/ICS が 17.54% (224/1277 例) であった。COPD に対するその他の薬剤の併用も 27.49% (351/1277 例) の症例に認め、併用されていた薬剤は、アミノフィリン水和物、アンブロキシール塩酸塩、L-カルボシステイン、テオフィリン、フドステイン、ブロムヘキシン塩酸塩、dl-メチルエフェドリン塩酸塩、プロキシフィリン・エフェドリン塩酸塩・フェノバルビタール配合剤であった。COPD に対する併用療法ありの症例は 9.01% (115/1277 例) で、併用療法なしの症例が多くを占めた。併用療法ありの症例で最も多かった併用療法は、酸素療法で 95.65% (110/115 例) であった。

Table 3-1 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		1277	--	
本剤総投与期間 (休薬含む) *1	カテゴリ (週)			
	4 週未満	76	(5.95)	
	4 週以上 12 週未満	149	(11.67)	
	12 週以上 26 週未満	151	(11.82)	
	26 週以上 52 週未満	134	(10.49)	
	52 週以上	767	(60.06)	
	要約統計量 (日)	症例数	1277	
		平均値 ± 標準偏差	267.2 ± 134.59	
		中央値 [最小～最大]	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		76	(5.95)	
4 週以上 12 週未満		149	(11.67)	
12 週以上 26 週未満		151	(11.82)	
26 週以上 52 週未満		138	(10.81)	
52 週以上		763	(59.75)	
要約統計量 (日)		症例数	1277	
		平均値 ± 標準偏差	267.1 ± 134.55	
		中央値 [最小～最大]	365.0 [1 ~ 365]	
併用薬剤		なし	281	(22.00)
	あり	996	(78.00)	
COPD に対する併用薬剤	なし	584	(45.73)	
	あり	693	(54.27)	
SAMA	なし	1276	(99.92)	
	あり	1	(0.08)	
LAMA	なし	1273	(99.69)	
	あり	4	(0.31)	
SABA	なし	1250	(97.89)	
	あり	27	(2.11)	
LABA	なし	932	(72.98)	
	あり	345	(27.02)	
ICS	なし	1236	(96.79)	
	あり	41	(3.21)	
OCS・CSI	なし	1251	(97.96)	
	あり	26	(2.04)	
LABA/ICS	なし	1053	(82.46)	
	あり	224	(17.54)	
LABA/LAMA	なし	1274	(99.77)	
	あり	3	(0.23)	
その他	なし	926	(72.51)	
	あり	351	(27.49)	
COPD に対する併用療法	なし	1162	(90.99)	

項目	カテゴリ	症例数	(%)
	あり	115	(9.01)
ありの場合	あり (酸素療法)	110	(95.65)
	あり (その他の療法)	7	(6.09)

*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

3.4.1 中止症例

安全性解析対象症例の中止理由別の中止状況を [Table 3-2](#) に示す。

安全性解析対象症例 1277 例中、492 例 (38.53%) が本調査を中止した。主な中止理由の内訳は「途中より来院せず」が 146 例 (11.43%) , 「患者・家族の希望」が 122 例 (9.55%) , 「転院」が 75 例 (5.87%) であった。

Table 3-2 中止理由別の中止状況 (安全性解析対象症例)

安全性解析対象症例数	1277	--
中止症例数	492	(38.53)
中止理由*		
途中より来院せず	146	(11.43)
患者・家族の希望	122	(9.55)
転院	75	(5.87)
有害事象の発現	63	(4.93)
治療効果が不十分	62	(4.86)
治療効果が十分	39	(3.05)

安全性解析対象例数を分母とした

同一症例で、複数の中止理由に該当する場合、中止理由別に集計した

*中止理由の表示順は症例数の多い順→調査票の記載順に表示

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 6-2](#) に示す。

本調査で長期投与時 (最大観察期間 52 週間) の有害事象発現割合は 15.51% (198/1277 例) であった。主な有害事象 (発現割合 1.00%以上) は、慢性閉塞性肺疾患が 4.46% (57/1277 例) , 肺炎が 1.17% (15/1277 例) , 口内乾燥が 1.02% (13/1277 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 6-2](#) に示す。

長期投与時の重篤な有害事象発現割合は 4.70% (60/1277 例) であった。主な重篤な有害事象 (発現割合 0.50%以上) は、慢性閉塞性肺疾患が 1.41% (18/1277 例) , 肺炎が 0.94% (12/1277 例) , 肺の悪性新生物が 0.55% (7/1277 例) であった。

3.5.3 副作用及び重篤な副作用発現状況

安全性解析対象症例の副作用及び重篤な副作用発現状況を [Table 6-3](#) に、副作用の重篤度及び転帰を [Table 6-4](#) に示す。

長期投与時の副作用発現割合は 5.01% (64/1277 例) であった。主な副作用 (5 例以上) は、口内乾燥が 1.02% (13/1277 例)、排尿困難が 0.78% (10/1277 例)、咳嗽が 0.55% (7/1277 例)、便秘が 0.47% (6/1277 例) であった。

長期投与時の重篤な副作用発現割合は 0.31% (4/1277 例) であった。これらの症例の詳細を以下に示す。認められた重篤な副作用は、気道感染、狭心症、心房細動、慢性心不全、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺疾患が各 1 件であった。転帰は、慢性心不全の死亡を除き、すべて回復又は軽快であった。なお、慢性心不全の死亡例の詳細は [3.5.4](#) に示した。

- 間質性肺疾患発現症例

本症例は 78 歳の男性で、COPD の病型は気腫型、COPD の病期は II 期 (中等症)、喫煙習慣は「あり (現在も喫煙中)」であった。合併症は高血圧症及び肺癌、既往歴は胃癌、前立腺癌、膀胱癌であった。

本剤投与開始 25 日目に間質性肺疾患を発現し、本事象発現から 33 日目 (本剤投与開始 57 日目) に本剤の投与を中止した。本事象に対し、タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウムを投与し、本事象発現から 127 日目 (本剤投与開始 151 日目) に回復した。調査責任/分担医師は、本事象を重篤、本剤との因果関係を関連ありと判断した。

- 狭心症発現症例

本症例は 82 歳の男性で、COPD の病型は非気腫型、COPD の病期は IV 期 (最重症)、喫煙習慣は「あり (現在も喫煙中)」であった。合併症及び既往歴はなかった。

本剤投与開始 92 日目に狭心症を発現した。本剤の投与は継続し、本事象発現から 39 日目 (本剤投与開始 130 日目) に軽快した。調査責任/分担医師は、本事象発現により入院となったため重篤、本剤との因果関係を関連ありと判断した。

- 心房細動、慢性閉塞性肺疾患、気道感染発現症例

本症例は 77 歳の男性で、COPD の病型は気腫型、COPD の病期は III 期 (重症) であった。喫煙習慣は「あり (現在は喫煙なし)」であった。合併症は気管支喘息、上室期外収縮、心室期外収縮で、既往歴は気腫合併肺線維症及び高血圧症であった。

本剤投与開始 8 日目に心房細動及び慢性閉塞性肺疾患を発現し、同日に本剤の投与を中止した。いずれも事象発現から 24 日目 (本剤投与開始 31 日目) に回復した。慢性閉塞性肺疾患 (PT) の調査票記載名は、COPD 増悪で、本調査の対象疾患の増悪であった。本剤投与中止から 24 日目 (本剤投与開始 31 日目) に気道感染を発現し、同日に回復した。調査責任/分担医師は、本事象発現により入院となったため重篤、本剤との因果関係を関連ありと判断した。

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の初回発現時期別の副作用発現状況を [Table 6-5](#) に示す。

本剤投与開始時からの副作用発現時期の傾向を検討するため、初回発現時期別の副作用発現状況を確認した。

初回発現時期別の副作用発現割合は、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、52週以上で、それぞれ1.64% (21/1277例)、1.88% (24/1277例)、0.81% (9/1109例)、0.97% (9/926例)、0.13% (1/785例)であった。本剤の長期投与に伴って、新たな副作用が好発する傾向は認められなかった。また、咳嗽が本剤投与開始12週未満に多く発現した以外は、初回発現時期別の副作用の種類に特記すべき傾向は認められなかった。

3.5.3.2 COPD 病期別の副作用の発現状況

安全性解析対象症例のCOPD病期別の副作用発現状況を [Table 6-6](#) に示す。

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] の副作用発現割合は、それぞれ 5.54% (17/307 例), 4.29% (21/490 例), 6.06% (14/231 例), 8.14% (7/86 例), 3.07% (5/163 例) であり, IV 期で副作用発現割合が最も高かった。副作用を PT ごとに確認すると, 排尿困難が, I 期で 0.65% (2/307 例), II 期で 0.20% (1/490 例), III 期で 0.87% (2/231 例), IV 期で 5.81% (5/86 例) と IV 期で最も高く, 咳嗽が I 期で 1.63% (5/307 例), II 期で 0.41% (2/490 例), III 期及び IV 期では 0.00% と I 期が最も高かった。それ以外の副作用では, 病期別で発現状況に差異はみられなかった。

3.5.4 死亡例

死亡症例の一覧を [Table 6-7](#) に示す。

安全性解析対象症例 1277 例中, 死亡例は 14 例であった。転帰が死亡の有害事象の内訳は, 慢性閉塞性肺疾患が 3 件, 間質性肺疾患, 肺の悪性新生物, 及び肺炎が各 2 件, 癌疼痛, 心不全, うっ血性心不全, 慢性心不全, 肺扁平上皮癌, 食道癌, 大動脈瘤破裂, 骨髄異形成症候群, 及び随伴疾患進行が各 1 件であった。

本剤との因果関係は, 慢性心不全を除き, いずれの事象も関連なしと判断された。慢性心不全の 1 例の詳細を以下に記載する。

- 慢性心不全発現症例

本症例は 85 歳の男性で, COPD の病型は非気腫型, COPD の病期は III 期 (重症) であった。喫煙習慣は「あり (現在は喫煙なし)」であった (当時の喫煙量: 20 本/日, 喫煙期間 65 年)。合併症は肺性心, 高血圧症, 痛風, 糖尿病, 特発性拡張型心筋症で, 既往歴は高尿酸血症であった。

本剤投与開始 190 日目に慢性心不全を発現し, 同日に本剤の投与を中止した。本事象の発現から 76 日目 (本剤投与開始 267 日目) に死亡した。調査責任/分担医師は, 本事象と本剤との因果関係を関連ありと判断したが, 本剤以外の要因として原疾患及び合併症 (具体的な合併症名は不明) を挙げていた。

3.5.5 重点調査項目

本調査の重点調査項目及び定義を [Table 3-3](#) に示す。

Table 3-3 重点調査項目及び定義

重点調査項目	定義
CCV 有害事象	<p>以下に該当する事象</p> <ul style="list-style-type: none"> ・トルサードドポアント/QT延長 (SMQ) (Narrow) ・その他の虚血性心疾患 (SMQ) (Narrow) ・心筋梗塞 (SMQ) (Narrow) ・心不全 (SMQ) (Narrow) ・不整脈 (徐脈性不整脈および頻脈性不整脈を含む) (SMQ) ・中枢神経系血管障害 (SMQ) (Narrow)
抗コリン作用に関連する有害事象	<p>以下に該当する事象</p> <ul style="list-style-type: none"> ・緑内障及び高眼圧症：緑内障 (SMQ) (Narrow) ・尿閉及び膀胱閉塞：膀胱および尿道症状 (HLT) ・抗コリン作動症候群：抗コリン作動性症候群 (SMQ) ・口内乾燥：口内乾燥および唾液分泌異常 (HLT) ・消化管アトニー及び運動低下障害：消化管アトニーおよび運動低下障害 NEC (HLT)

MedDRA 標準検索式 (SMQ)

高位語 (HLT)

3.5.5.1 CCV 有害事象

3.5.5.1.1 CCV 有害事象発現状況

安全性解析対象症例の CCV 有害事象の重篤度及び転帰を [Table 6-8](#) に、CCV 有害事象の発現状況 (人年法) を [Table 6-9](#) に示す。

長期投与時の CCV 有害事象発現割合は 2.98% (38/1277 例) であった。主な有害事象は、心不全が 0.55% (7/1277 例)、心筋梗塞が 0.39% (5/1277 例)、狭心症及び心室性期外収縮が各 0.31% (4/1277 例) であった。

重篤な CCV 有害事象を 19 件認め、転帰は死亡が 3 件 (心不全、うっ血性心不全、及び慢性心不全が各 1 件)、不明が 2 件でそれ以外は回復又は軽快であった。

1000 人年あたりの発現頻度は CCV 有害事象全体が 37.13、虚血性心疾患が 3.86、心不整脈が 15.52、脳血管障害が 2.89、死亡が 13.48 であった。

3.5.5.1.2 CCV 副作用発現状況

安全性解析対象症例の CCV 副作用の重篤度及び転帰を [Table 6-10](#) に示す。

長期投与時の CCV 副作用発現割合は 0.70% (9/1277 例) であった。重篤と判断された副作用を 3 件認め、内訳は狭心症、心房細動、及び慢性心不全が各 1 件であった。転帰は回復が 1 件、軽快が 1 件、死亡 (慢性心不全) が 1 件であった。これらの事象を認めた症例の詳細は [3.5.3](#) に、慢性心不全の死亡例の詳細は [3.5.4](#) に示した。

3.5.5.1.3 CCV 疾患リスク因子保有数別の CCV 有害事象及び副作用発現割合

安全性解析対象症例の CCV 疾患リスク因子保有数別の CCV 有害事象及び副作用発現割合を [Table 6-11](#) に示す。

CCV 有害事象の発現割合は、CCV 疾患リスク因子保有数 0 の症例が 1.69% (1/59 例) , 1 の症例が 2.24% (7/313 例) , 2 の症例が 3.88% (10/258 例) , 3 以上の症例が 4.43% (12/271 例) であった。1000 人年あたりの CCV 有害事象の発現頻度は、CCV 疾患リスク因子保有数 0 の症例が 22.58, 1 の症例が 27.55, 2 の症例が 46.76, 3 以上の症例が 55.43 であった。

CCV 副作用の発現割合は、CCV 疾患リスク因子保有数 0 の症例が 0.00% (0/59 例) , 1 の症例が 0.32% (1/313 例) , 2 の症例が 0.00% (0/258 例) , 3 以上の症例が 1.48% (4/271 例) であった。1000 人年あたりの CCV 副作用の発現頻度は、CCV 疾患リスク因子保有数 0 の症例が 0.00, 1 の症例が 3.91, 2 の症例が 0.00, 3 以上の症例が 18.10 であった。

CCV 疾患リスク因子保有数が多いほど、CCV 有害事象の発現割合が高かった。CCV 副作用はリスク因子保有数 2 以下では発現例数が 0~1 例のみで、リスク因子 3 以上の症例で副作用の発現割合が最も高かった。

3.5.5.1.4 初回発現時期別の CCV の副作用発現状況

安全性解析対象症例の初回発現時期別の CCV 副作用発現状況を [Table 6-12](#) に示す。

初回発現時期別の CCV 副作用発現割合は、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, 52 週以上で、それぞれ 0.08% (1/1277 例) , 0.39% (5/1277 例) , 0.09% (1/1109 例) , 0.11% (1/926 例) , 0.13% (1/785 例) であった。また、いずれかの時期に初発する CCV 副作用発現割合が著しく上昇する傾向はみられず、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。

3.5.5.1.5 血圧・脈拍の推移

安全性解析対象症例のうち、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に、血圧及び脈拍の評価時期別測定値を [Table 6-13](#) に、収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値の推移を [Figure 6-1](#) に示す。

収縮期血圧の平均値は、本剤投与開始時が 129.5 mmHg, 以降の測定時期では 128.2~128.9 mmHg の範囲であった。拡張期血圧の平均値は、本剤投与開始時が 73.6 mmHg, 以降の測定時期では 72.0~72.9 mmHg の範囲であった。脈拍の平均値は、本剤投与開始時が 78.4 拍/分, 以降の測定時期では 76.2~77.6 拍/分の範囲であった。本剤投与後のいずれの時期においても収縮期血圧, 拡張期血圧, 及び脈拍に本剤投与開始時から大きな変化は認められなかった。

3.5.5.2 抗コリン作用に関連する有害事象

3.5.5.2.1 抗コリン作用に関連する有害事象発現状況

安全性解析対象症例の抗コリン作用に関連する有害事象の重篤度及び転帰を [Table 6-14](#) に示す。

長期投与時の抗コリン作用に関連する有害事象発現割合は 3.13% (40/1277 例) であった。主な有害事象は、口内乾燥が 1.02% (13/1277 例) , 排尿困難が 0.94% (12/1277 例) , 便秘が 0.55% (7/1277 例) で、重篤な有害事象は認められなかった。

3.5.5.2.2 抗コリン作用に関連する副作用発現状況

安全性解析対象症例の抗コリン作用に関連する副作用の重篤度及び転帰を [Table 6-15](#) に示す。

長期投与時の抗コリン作用に関連する副作用発現割合は 2.58% (33/1277 例) であった。認められた副作用は、口内乾燥が 1.02% (13/1277 例) , 排尿困難が 0.78% (10/1277 例) , 便秘が 0.47% (6/1277 例) , 尿閉が 0.23% (3/1277 例) , 口渇が 0.16% (2/1277 例) , 頻脈及び胃食道逆流性疾患が各 0.08% (1/1277 例) で、重篤な副作用は認められなかった。

3.5.5.2.3 初回発現時期別の抗コリン作用に関連する副作用発現状況

初回発現時期別の抗コリン作用に関連する副作用発現状況を [Table 6-16](#) に示す。

初回発現時期別の抗コリン作用に関連する副作用発現割合は、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, 52 週以上で、それぞれ 0.63% (8/1277 例) , 0.86% (11/1277 例) , 0.54% (6/1109 例) , 0.86% (8/926 例) , 0.00% (0/785 例) であった。また、いずれかの時期に初発する抗コリン作用に関連する副作用発現割合が上昇する傾向はみられず、特定の時期に特異的に発現が認められた抗コリン作用に関連する副作用はなかった。

3.5.6 患者要因別安全性解析

3.5.6.1 患者要因別の副作用発現割合

安全性解析対象症例の患者要因別の副作用発現割合を [Table 6-17](#) 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、[Table 3-4](#) で示す患者要因別に副作用発現割合の解析を行った。

有意水準を 5% として副作用発現割合に統計学的な有意差を認めた要因は、BMI ($p = 0.0278$) , 吸入用抗コリン剤の使用経験 ($p = 0.0207$) , 合併症 (CCV 疾患) ($p = 0.0310$) , 及び COPD に対する前治療薬剤 (SABA) ($p = 0.0286$) であった。

上記 4 要因に対して調整解析を行った結果、BMI 及び COPD に対する前治療薬剤 (SABA) の 2 要因でのみ有意差を認めた。これらの要因ごとに副作用発現状況を検討した結果を以下に記載する。

Table 3-4 解析対象とした患者要因

要因名	カテゴリ
性別	男, 女
年齢	15 歳未満, 15 歳以上 65 歳未満, 65 歳以上
体重	50 kg 未満, 50 kg 以上 75 kg 未満, 75 kg 以上

要因名	カテゴリ
BMI	18.5 kg/m ² 未満, 18.5 kg/m ² 以上 25.0 kg/m ² 未満, 25.0 kg/m ² 以上
喫煙習慣	喫煙歴なし, 喫煙歴あり (現在も喫煙中), 喫煙歴あり (現在は喫煙なし)
COPD の罹患期間	1 年未満, 1 年以上 3 年未満, 3 年以上, 不明・未記載
COPD の病型	気腫型, 非気腫型, 判定不能
COPD の病期	I 期, II 期, III 期, IV 期, 判定不能
呼吸困難の程度 (グレード分類)	0, 1, 2, 3, 4
吸入用抗コリン剤の使用経験	なし, あり
合併症 (気管支喘息)	なし, あり
合併症 (前立腺肥大)	なし, あり
合併症 (CCV 疾患)	なし, あり
合併症 (腎障害)	なし, あり
合併症 (肝障害)	なし, あり
既往歴 (前立腺肥大)	なし, あり, 不明
既往歴 (CCV 疾患)	なし, あり, 不明
COPD に対する前治療薬剤	なし, あり
COPD に対する前治療薬剤 (SAMA)	なし, あり
COPD に対する前治療薬剤 (LAMA)	なし, あり
COPD に対する前治療薬剤 (SABA)	なし, あり
COPD に対する前治療薬剤 (LABA)	なし, あり
COPD に対する前治療薬剤 (ICS)	なし, あり
COPD に対する前治療薬剤 (OCS・CSI)	なし, あり
COPD に対する前治療薬剤 (LABA/ICS)	なし, あり
COPD に対する前治療薬剤 (LABA/LAMA)	なし, あり

短時間作用性抗コリン剤 (SAMA), 短時間作用型 β_2 刺激剤 (SABA), 吸入ステロイド剤 (ICS), 経口ステロイド剤 (OCS), ステロイド剤 (注射) (CSI)

3.5.6.1.1 BMI

BMI カテゴリ別の副作用発現割合は, 18.5 kg/m² 未満が 2.79% (5/179 例), 18.5 kg/m² 以上 25.0 kg/m² 未満が 4.83% (29/601 例), 25.0 kg/m² 以上が 7.56% (17/225 例) で, BMI が高いほど副作用発現割合が高かった。

BMI カテゴリ別の副作用の重篤度及び転帰を [Table 6-18](#) に示す。

BMI 18.5 kg/m² 未満の症例 (0.56%) と比べ, 18.5 kg/m² 以上 25.0 kg/m² 未満の症例 (1.83%) と 25.0 kg/m² 以上の症例 (2.22%) で SOC の呼吸器, 胸郭および縦隔障害に分類される副作用発現割合が高かった。なお, PT ごとに確認すると, BMI の増加に合わせて発現割合が上昇する副作用はなかった。重篤な副作用は BMI 18.5 kg/m² 未満の症例では認められず, 18.5 kg/m² 以上 25.0 kg/m² 未満の症例で 3 件, 25.0 kg/m² 以上の症例で 2 件認められた。BMI の増加に合わせて重篤な副作用の発現が増加する傾向はみられなかった。

3.5.6.1.2 COPD に対する前治療薬剤 (SABA)

COPD に対する前治療薬剤 (SABA) 有無別の副作用発現割合は、なしの症例が 4.79% (60/1253 例)、ありの症例が 16.67% (4/24 例) で、ありの症例で高かった。

COPD に対する前治療薬剤 (SABA) 有無別の副作用の重篤度及び転帰を [Table 6-19](#) に示す。

副作用を PT ごとに確認すると、SABA を前治療薬剤として使用していた症例で特異的に認められた副作用はなく、重篤な副作用も認められなかった。

3.5.6.2 患者要因別の重点調査項目の副作用発現割合

3.5.6.2.1 CCV 副作用発現割合

安全性解析対象症例の患者要因別の CCV 副作用発現割合を [Table 6-20](#) に示す。

有意水準を 5% として副作用発現割合に統計学的な有意差を認めた要因は、COPD の病期 ($p=0.0218$)、合併症 (CCV 疾患) ($p=0.0144$)、及び COPD に対する前治療薬剤 (SAMA) ($p=0.0484$) であった。

上記 3 要因に対して調整解析を行った結果、いずれも有意差を認めた。これらの要因について検討した結果を以下に記載する。

COPD の病期

COPD 病期別の CCV 副作用発現割合は、I 期 (軽症) が 0.00% (0/307 例)、II 期 (中等症) が 0.82% (4/490 例)、III 期 (重症) が 1.30% (3/231 例)、IV 期 (最重症) が 2.33% (2/86 例)、判定不能が 0.00% (0/163 例) であった。COPD の病期が進むほど、CCV 副作用の発現割合が高くなる傾向が認められたが、PT ごとに確認すると、病期間で発現状況に差異はみられなかった。

合併症 (CCV 疾患)

合併症 (CCV 疾患) 有無別の CCV 副作用発現割合は、なしの症例が 0.39% (4/1038 例)、ありの症例が 2.09% (5/239 例) で、ありの症例で高かった。PT ごとに確認すると、なしの症例では心室性期外収縮、左脚ブロック、心筋梗塞、狭心症が各 1 件、ありの症例では動悸が 2 件、慢性心不全 ([3.5.4 死亡例参照](#))、頻脈、心室性期外収縮、心房細動が各 1 件であった。合併症 (CCV 疾患) ありの症例での発現件数はいずれも 1~2 件のみで、特段多く発現した副作用は認められなかった。

COPD に対する前治療薬剤 (SAMA)

COPD に対する前治療薬剤 (SAMA) 有無別の CCV 副作用発現割合は、なしの症例が 0.63% (8/1270 例)、ありの症例が 14.29% (1/7 例) で、ありの症例で高かった。

3.5.6.2.2 抗コリン作用に関連する副作用発現割合

安全性解析対象症例の患者要因別の抗コリン作用に関連する副作用発現割合を [Table 6-21](#) に示す。

有意水準を 5%として抗コリン作用に関連する副作用発現割合に統計学的な有意差を認められた要因は、吸入用抗コリン剤の使用経験 ($p = 0.0376$) , 合併症 (前立腺肥大) ($p = 0.0142$) , 合併症 (CCV 疾患) ($p = 0.0206$) , COPD に対する前治療薬剤 ($p = 0.0488$) , 及び COPD に対する前治療薬剤 (SABA) ($p = 0.0220$) であった。

上記 5 要因に対して調整解析を行った結果、合併症 (前立腺肥大) , 合併症 (CCV 疾患) , 及び COPD に対する前治療薬剤 (SABA) で有意差を認めた。これらの要因について検討した結果を以下に記載する。

合併症 (前立腺肥大)

合併症 (前立腺肥大) 有無別の抗コリン作用に関連する副作用発現割合は、なしの症例が 2.26% (27/1197 例) , ありの症例が 7.50% (6/80 例) で、ありの症例で高かった。副作用を PT ごとに確認すると、なしの症例では口内乾燥、排尿困難、便秘、尿閉、頻脈、口渇、胃食道逆流性疾患、ありの症例では口内乾燥、排尿困難が各 2 件、便秘、尿閉、口渇が各 1 件であった。なしの症例で最も多く発現したのは口内乾燥が 11 件、次いで排尿困難が 8 件で、合併症 (前立腺肥大) ありの症例で特段多い副作用は認められなかった。

合併症 (CCV 疾患)

合併症 (CCV 疾患) 有無別の抗コリン作用に関連する副作用発現割合は、なしの症例が 2.02% (21/1038 例) , ありの症例が 5.02% (12/239 例) で、ありの症例で高かった。副作用を PT ごとに確認すると、ありの症例では口内乾燥が 7 件、便秘が 3 件、排尿困難が 2 件、頻脈が 1 件であった。合併症 (CCV 疾患) ありの症例で口内乾燥の発現件数が多かった以外は、特段多い副作用は認められなかった。

COPD に対する前治療薬剤 (SABA)

COPD に対する前治療薬剤 (SABA) 有無別の抗コリン作用に関連する副作用発現割合は、なしの症例が 2.39% (30/1253 例) , ありの症例が 12.50% (3/24 例) で、ありの症例で高かった。副作用を PT ごとに確認すると、前治療薬剤 (SABA) ありの症例で認められたのは、排尿困難が 2 件、口内乾燥が 1 件で、特段多い副作用は認められなかった。

3.5.7 特別な背景を有する患者

3.5.7.1 小児

小児 (15 歳未満) への使用例は報告されなかった。

また、欧州の小児カテゴリである 18 歳未満の小児への使用例もなかった。

3.5.7.2 高齢者

3.5.7.2.1 高齢者 (65 歳以上)

年齢層 (65 歳未満/65 歳以上) 別の副作用の重篤度及び転帰を [Table 6-22](#) に示す。

安全性解析対象症例 1277 例中、1058 例 (82.85%) が 65 歳以上の高齢者であった。

高齢者 (65 歳以上) の副作用発現割合は 5.39% (57/1058 例) であり、非高齢者 (65 歳未満) の副作用発現割合は 3.20% (7/219 例) で、統計学的な有意差は認められなかった ($p = 0.2324$)。

高齢者の主な副作用 (3 例以上) は、口内乾燥が 1.23% (13/1058 例)、排尿困難が 0.95% (10/1058 例)、咳嗽が 0.57% (6/1058 例)、便秘が 0.47% (5/1058 例)、発声障害が 0.28% (3/1058 例) であった。重篤な副作用は 6 件 (気道感染、狭心症、心房細動、慢性心不全、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺疾患が各 1 件) であった。転帰は慢性心不全の死亡を除き、すべて回復又は軽快であった。

非高齢者の PT ごとの副作用発現例数はいずれも 1 例で、重篤な副作用は認められなかった。

3.5.7.2.2 後期高齢者 (75 歳以上)

年齢層 (75 歳未満/75 歳以上) 別の副作用の重篤度及び転帰を [Table 6-23](#) に示す。

安全性解析対象症例 1277 例中、624 例 (48.86%) 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 5.45% (34/624 例) であり、75 歳未満の症例の副作用発現割合は 4.59% (30/653 例) であった。

後期高齢者の主な副作用 (3 例以上) は、口内乾燥が 1.12% (7/624 例)、排尿困難が 0.80% (5/624 例)、便秘が 0.64% (4/624 例)、咳嗽が 0.48% (3/624 例) であった。重篤な副作用は 6 件認められ、高齢者 (65 歳以上) で認められた副作用と同一であった。

75 歳未満の症例の主な副作用 (3 例以上) は、口内乾燥が 0.92% (6/653 例)、排尿困難が 0.77% (5/653 例)、咳嗽が 0.61% (4/653 例) で、重篤な副作用は認められなかった。

3.5.7.2.3 年齢層別 (10 歳ごと)

安全性解析対象症例の年齢層別の副作用の発現状況を [Table 6-24](#) に示す。

最低年齢を 45 歳未満とし、10 歳ごとに区分した年齢層別の副作用発現状況を確認した。

安全性解析対象症例 1277 例中、副作用の発現割合は、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、85 歳以上) で、それぞれ 0.00% (0/16 例)、4.76% (2/42 例)、3.11% (5/161 例)、5.30% (23/434 例)、5.04% (25/496 例)、7.03% (9/128 例) であった。最も症例数が多い年齢区分 75 歳以上 85 歳未満を基準としたリスク比の 95% 信頼区間はいずれも 1 を含んでおり、年齢層間で有意な差は認められなかった。年齢層別の副作用の種類及び発現割合で特記すべき傾向は認められなかった。

3.5.7.2.4 低体重 (50 kg 未満) の高齢者

高齢者の体重別 (50 kg 未満、50 kg 以上) の副作用の重篤度及び転帰を [Table 6-25](#) に示す。

低体重 (50 kg 未満) の高齢者の副作用発現割合は 4.76% (10/210 例)、50 kg 以上の高齢者の副作用発現割合は 5.60% (36/643 例) で、低体重の高齢者で副作用発現割合が高くなる傾向は認められなかった。また、低体重の高齢者で認められた主な副作用は、口内乾燥が 1.43% (3/210 例)、発声障害及び排尿困難が各 0.95% (2/210 例) で、重篤な副作用は認められなかった。

3.5.7.2.5 腎機能障害を合併する高齢者

臨床試験（NVA237A1302 試験）の結果では、中等度以上の腎機能障害患者群に対する安全性について、影響は小さいと判断された。一方、一般に高齢者においては、腎クリアランス等の生理機能が低下しているとされており、本剤の全身曝露に影響を及ぼす可能性があることから、腎機能障害を合併する高齢者について安全性を検討した。

高齢者の腎機能障害有無別の副作用の重篤度及び転帰を [Table 6-26](#) に示す。

腎機能障害ありの高齢者の副作用発現割合は 5.00%（2/40 例）、なしの高齢者の副作用発現割合は 5.40%（55/1018 例）で、安全性解析対象症例全体の副作用発現割合と同程度であった。腎機能障害ありの高齢者で認められた副作用は咳嗽、口内乾燥、及び排尿困難が各 2.50%（1/40 例）で、重篤な副作用は認められなかった。

3.5.7.3 妊婦

妊婦への使用例は報告されなかった。

3.5.7.4 腎機能障害を合併する患者

腎機能障害合併の有無別の副作用の重篤度及び転帰を [Table 6-27](#) に示す。

安全性解析対象症例 1277 例中、42 例（3.29%）が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 7.14%（3/42 例）、合併しない症例の副作用発現割合は 4.94%（61/1235 例）で、統計学的な有意差は認められなかった（ $p = 0.4639$ ）。

腎機能障害を合併する症例で認められた副作用は咳嗽、口内乾燥、口内炎、及び排尿困難が各 2.38%（1/42 例）で、重篤な副作用は認められなかった。

3.5.7.5 肝機能障害を合併する患者

肝機能障害合併の有無別の副作用の重篤度及び転帰を [Table 6-28](#) に示す。

安全性解析対象症例 1277 例中、39 例（3.05%）が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 10.26%（4/39 例）、合併しない症例の副作用発現割合は 4.85%（60/1238 例）で、統計学的な有意差は認められなかった（ $p = 0.1269$ ）。

肝機能障害を合併する症例で認められた副作用は左脚ブロック、発声障害、腹部膨満、及び胃食道逆流性疾患が各 2.56%（1/39 例）で、重篤な副作用は認められなかった。

3.5.7.6 CCV 疾患の病歴を有する患者

CCV 疾患の病歴有無別の有害事象の重篤度及び転帰並びに副作用の重篤度及び転帰を [Table 6-29](#)、[Table 6-30](#) に示す。

安全性解析対象症例 1277 例中、273 例（21.38%）が CCV 疾患の病歴を有する患者であった。

CCV 疾患の病歴を有する症例の有害事象発現割合は 24.91%（68/273 例）、有さない症例の有害事象発現割合は 12.25%（112/914 例）であった。重篤な有害事象は CCV 疾患の病歴を有する症

例に 40 件認められ、主な重篤な有害事象は、慢性閉塞性肺疾患が 10 件、肺炎が 6 件、肺の悪性新生物及び心不全が各 3 件であった。重篤な有害事象の転帰は、死亡 6 件、不明 3 件で、それ以外は回復又は軽快であった。

CCV 疾患の病歴を有する症例の副作用発現割合は 6.96% (19/273 例)、有さない症例の副作用発現割合は 4.27% (39/914 例) であった。CCV 疾患の病歴を有する症例で認められた主な副作用は、口内乾燥が 2.56% (7/273 例)、便秘が 1.10% (3/273 例) であった。重篤な副作用は気道感染、心房細動、慢性心不全、及び慢性閉塞性肺疾患が各 1 件で、転帰は慢性心不全の死亡を除き、すべて回復又は軽快であった。

3.6 有効性

有効性は有効性解析対象症例 1277 例を対象として評価した。結果を以下に示す。

3.6.1 総合評価（全般改善度）

有効性解析対象症例 1277 例での COPD 病期別の総合評価（全般改善度）を [Table 6-31](#) に示す。総合評価（全般改善度）は、患者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」）で評価した。

最終評価時点の総合評価（全般改善度）は、「極めて良好」が 8.30% (106/1277 例)、「良好」が 38.37% (490/1277 例)、「まあまあ良好」が 24.51% (313/1277 例)、「不変」が 20.20% (258/1277 例)、「悪化」が 2.04% (26/1277 例) であった。

総合評価の「極めて良好」、「良好」、及び「まあまあ良好」を有効として集計した有効性解析対象症例全体の有効割合は 71.18% (909/1277 例) であった。

COPD の疾患の進行度ごとに本剤による治療効果を確認するため、COPD 病期別の総合評価（全般改善度）を確認した。

COPD 病期別の最終評価時点での総合評価（全般改善度）の有効割合は、I 期（軽症）が 71.01% (218/307 例)、II 期（中等症）が 71.63% (351/490 例)、III 期（重症）が 69.70% (161/231 例)、IV 期（最重症）が 65.12% (56/86 例) であった。COPD の病期が進むにつれ、有効割合が低くなる傾向がみられた。

3.6.2 スパイロメトリー（FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}）の推移

有効性解析対象症例 1277 例中、スパイロメトリー（FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}）について、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対し、COPD 病期別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の推移及び FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の変化量の推移の結果を以下に示す。

3.6.2.1 FVC の推移

COPD 病期別の FVC の推移及び FVC の変化量の推移を [Table 6-32](#), [Figure 6-2](#), [Table 6-33](#), [Figure 6-3](#) に示す。

本調査全体 (355 例) でのベースラインから各評価時点までの FVC の推移 [平均値 (95%信頼区間)] は、本剤投与開始時で 2.735 L (2.647~2.823 L), 本剤投与 4 週後で 2.928 L (2.807~3.050 L), 投与 12 週後で 2.875 L (2.760~2.990 L), 投与 26 週後で 2.932 L (2.781~3.083 L), 投与 52 週後で 2.922 L (2.786~3.059 L) であった。本調査全体 (355 例) でのベースラインから各評価時点までの FVC の変化量の推移 [平均値 (95%信頼区間)] は、本剤投与 4 週後で 0.165 L (0.108~0.222 L), 投与 12 週後で 0.142 L (0.089~0.194 L), 投与 26 週後で 0.205 L (0.134~0.276 L), 投与 52 週後で 0.156 L (0.095~0.217 L) であり、全評価期間を通じてベースラインからの増加が確認された。

病期別での本剤投与開始時及び本剤投与 52 週後の FVC [平均値 (95%信頼区間)] は、I 期で 3.137 L (2.932~3.342 L) 及び 3.161 L (2.808~3.513 L), II 期で 2.822 L (2.710~2.934 L) 及び 3.011 L (2.849~3.173 L), III 期で 2.248 L (2.101~2.395 L) 及び 2.587 L (2.294~2.879 L), IV 期で 1.996 L (1.722~2.271 L) 及び 1.820 L (1.346~2.294 L) であった。病期別での本剤投与 52 週後の FVC の変化量 [平均値 (95%信頼区間)] は、I 期で 0.077 L (-0.049~0.203 L), II 期で 0.141 L (0.061~0.222 L), III 期で 0.311 L (0.150~0.472 L), IV 期で -0.034 L (-0.281~0.213 L) であり、II 期及び III 期では 95%信頼区間より、投与 52 週後でもベースラインからの増加が確認された。投与 52 週後の評価例数が 5 例と少なかった IV 期を除き、病期が進むにつれて FVC の変化量が大きくなる傾向がみられた。IV 期では投与 52 週後にベースラインから減少したが、投与 26 週後までの変化量 (平均値) は 0.075~0.214 L で推移した。

3.6.2.2 FEV_{1.0} の推移

COPD 病期別の FEV_{1.0} の推移及び FEV_{1.0} の変化量の推移を [Table 6-34](#), [Figure 6-4](#), [Table 6-35](#), [Figure 6-5](#) に示す。

本調査全体 (355 例) でのベースラインから各評価時点までの FEV_{1.0} の推移 [平均値 (95%信頼区間)] は、本剤投与開始時で 1.582 L (1.521~1.643 L), 本剤投与 4 週後で 1.704 L (1.618~1.789 L), 投与 12 週後で 1.749 L (1.662~1.835 L), 投与 26 週後で 1.786 L (1.674~1.899 L), 投与 52 週後で 1.804 L (1.699~1.908 L) であった。本調査全体 (355 例) でのベースラインから各評価時点までの FEV_{1.0} の変化量の推移 [平均値 (95%信頼区間)] は、本剤投与 4 週後で 0.136 L (0.099~0.174 L), 投与 12 週後で 0.157 L (0.117~0.197 L), 投与 26 週後で 0.220 L (0.167~0.274 L), 及び投与 52 週後で 0.177 L (0.122~0.232 L) であり、全評価期間を通じてベースラインからの増加が確認された。

病期別での本剤投与開始時及び本剤投与 52 週後の FEV_{1.0} [平均値 (95%信頼区間)] は、I 期で 2.027 L (1.903~2.151 L) 及び 2.147 L (1.904~2.390 L), II 期で 1.656 L (1.589~1.722 L) 及び 1.892 L (1.772~2.012 L), III 期で 1.049 L (0.974~1.125 L) 及び 1.268 L (1.082~1.454 L),

IV 期で 0.829 L (0.657~1.001 L) 及び 1.058 L (0.573~1.543 L) であった。病期別での本剤投与 52 週後の FEV_{1.0} の変化量 [平均値 (95%信頼区間)] は、I 期で 0.145 L (0.017~0.274 L) , II 期で 0.185 L (0.110~0.260 L) , III 期で 0.206 L (0.078~0.333 L) , IV 期で 0.040 L (-0.152~0.232 L) であった。I 期から III 期では 95%信頼区間より、投与 52 週後もベースラインからの増加が確認され、病期が進むにつれて FEV_{1.0} の変化量が大きくなる傾向がみられた。投与 52 週後の評価例数が 5 例と少なかった IV 期でも、FEV_{1.0} の平均値は増加傾向であった。

3.6.2.3 %FEV_{1.0} の推移

COPD 病期別の %FEV_{1.0} の推移及び %FEV_{1.0} の変化量の推移を [Table 6-36](#), [Figure 6-6](#), [Table 6-37](#), [Figure 6-7](#) に示す。

本調査全体 (340 例) でのベースラインから各評価時点までの %FEV_{1.0} の推移 [平均値 (95%信頼区間)] は、本剤投与開始時で 62.271% (60.175%~64.367%) , 本剤投与 4 週後で 67.404% (64.552%~70.256%) , 投与 12 週後で 69.451% (66.615%~72.286%) , 投与 26 週後で 70.304% (66.444%~74.164%) , 投与 52 週後で 70.747% (66.976%~74.519%) であった。本調査全体 (340 例) でのベースラインから各評価時点までの %FEV_{1.0} の変化量の推移 [平均値 (95%信頼区間)] は、本剤投与 4 週後で 5.357% (3.944%~6.769%) , 投与 12 週後で 5.864% (4.314%~7.414%) , 投与 26 週後で 8.998% (6.813%~11.183%) , 及び投与 52 週後で 6.841% (4.523%~9.158%) であり、全評価期間を通じてベースラインからの増加が確認された。

病期別での本剤投与開始時及び本剤投与 52 週後の %FEV_{1.0} [平均値 (95%信頼区間)] は、I 期で 78.592% (75.682%~81.501%) 及び 82.393% (75.859%~88.927%) , II 期で 65.835% (63.650%~68.019%) 及び 75.197% (70.483%~79.912%) , III 期で 41.565% (38.763%~44.367%) 及び 49.594% (42.997%~56.191%) , IV 期で 30.299% (24.123%~36.475%) 及び 39.236% (24.538%~53.934%) であった。病期別での本剤投与 52 週後の %FEV_{1.0} の変化量 [平均値 (95%信頼区間)] は、I 期で 4.278% (-1.173%~9.729%) , II 期で 8.034% (4.798%~11.269%) , III 期で 7.434% (2.475%~12.392%) , IV 期で 1.594% (-5.943%~9.131%) であり、II 期及び III 期では 95%信頼区間より、投与 52 週後もベースラインからの増加が確認された。%FEV_{1.0} の変化量に病期に依存した傾向はみられなかった。

3.6.3 CAT スコアの推移

有効性解析対象症例 1277 例中、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 スコアが収集された 603 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 スコアの推移及び CAT スコアの変化量の推移を [Table 6-38](#), [Figure 6-8](#), [Table 6-39](#), [Figure 6-9](#) に示す。

本調査全体 (603 例) でのベースラインから各評価時点までの CAT スコアの推移 [平均値 (95%信頼区間)] は、本剤投与開始時で 15.4 (14.8~16.1) , 本剤投与 4 週後で 11.7 (11.0~

12.4) , 投与 12 週後で 10.7 (10.0~11.4) , 投与 26 週後で 9.8 (9.0~10.5) , 投与 52 週後で 9.0 (8.2~9.7) であった。本調査全体 (603 例) でのベースラインから各評価時点までの CAT スコアの変化量の推移 [平均値 (95%信頼区間)] は, 本剤投与 4 週後で-4.1 (-4.6~-3.6) , 投与 12 週後で-4.6 (-5.1~-4.0) , 投与 26 週後で-5.5 (-6.2~-4.7) , 及び投与 52 週後で-6.2 (-7.0~-5.4) であり, 全評価期間を通じてベースラインからの減少が確認された。

病期別での本剤投与開始時及び本剤投与 52 週後の CAT スコア [平均値 (95%信頼区間)] は, I 期で 12.3 (11.0~13.6) 及び 6.5 (5.0~7.9) , II 期で 15.3 (14.3~16.2) 及び 8.6 (7.5~9.7) , III 期で 17.4 (15.8~19.0) 及び 11.8 (10.0~13.6) , IV 期で 18.7 (15.6~21.8) 及び 11.5 (6.5~16.5) であった。病期別での本剤投与 52 週後の CAT スコアの変化量 [平均値 (95%信頼区間)] は, I 期で-4.9 (-6.4~-3.3) , II 期で-7.1 (-8.3~-5.8) , III 期で-5.5 (-7.1~-3.9) , IV 期で-4.3 (-9.8~1.2) であり, I 期から III 期では 95%信頼区間より, 本剤投与 52 週後でもベースラインからの低下が確認された。CAT スコアの変化量に病期に依存した傾向はみられなかった。

3.6.4 患者要因別有効性解析

有効性解析対象症例 1277 例の患者要因別の有効割合を [Table 6-40](#) 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, [Table 3-4](#) で示す患者要因別に有効割合の解析を行った。最終評価時点の総合評価 (全般改善度) で「極めて良好」, 「良好」, 「まあまあ良好」の症例を有効症例とした。

有意水準を 5% として有効割合に統計学的な有意差を認めた要因は, 吸入用抗コリン剤の使用経験 ($p < 0.0001$) , 合併症 (CCV 疾患) ($p = 0.0397$) , COPD に対する前治療薬剤 ($p = 0.0171$) , 及び COPD に対する前治療薬剤 (LAMA) ($p = 0.0013$) であった。

上記 4 要因に対して調整解析を行った結果, 吸入用抗コリン剤の使用経験でのみ有意差を認めた。吸入用抗コリン剤の使用経験について, 総合評価の有効割合, スパイロメトリー (FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}) , 及び CAT スコアの結果を以下に記載する。

3.6.4.1 吸入用抗コリン剤の使用経験

吸入用抗コリン剤の使用経験有無別の有効割合は, なしの症例が 74.77% (637/852 例) , ありの症例が 64.00% (272/425 例) で, ありの症例で低かった。

吸入用抗コリン剤の使用経験有無別のスパイロメトリー (FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}) , CAT スコアとそれぞれの変化量の推移を [Table 6-41](#)~[Table 6-44](#), [Figure 6-10](#)~[Figure 6-13](#) に示す。

3.6.4.1.1 スパイロメトリー (FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}) の推移

有効性解析対象症例の吸入用抗コリン剤の使用経験ありの症例 425 例及びなしの症例 852 例中, FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} それぞれについて, 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を対象とした。

吸入用抗コリン剤の使用経験有無別のベースラインから各評価時点までの FEV_{1.0} の推移 [平均値 (95%信頼区間)] は, ありの症例 (94 例) では本剤投与開始時で 1.474 L (1.347~1.600 L) ,

本剤投与 4 週後で 1.536 L (1.353~1.718 L) , 投与 12 週後で 1.570 L (1.382~1.757 L) , 投与 26 週後で 1.500 L (1.239~1.762 L) , 投与 52 週後で 1.562 L (1.348~1.777 L) , なしの症例 (261 例) では本剤投与開始時で 1.621 L (1.551~1.690 L) , 本剤投与 4 週後で 1.766 L (1.671~1.861 L) , 投与 12 週後で 1.806 L (1.709~1.903 L) , 投与 26 週後で 1.877 L (1.757~1.997 L) , 投与 52 週後で 1.887 L (1.769~2.006 L) であった。ベースラインから各評価時点までの FEV_{1.0} の変化量の推移 [平均値 (95%信頼区間)] は、ありの症例 (94 例) では、本剤投与 4 週後で 0.055 L (-0.007~0.117 L) , 投与 12 週後で 0.038 L (-0.023~0.099 L) , 投与 26 週後で 0.035 L (-0.021~0.090 L) , 及び投与 52 週後で 0.037 L (-0.070~0.144 L) であり、いずれの評価時点もベースラインから増加傾向であった。なしの症例 (261 例) での FEV_{1.0} の変化量の推移は、本剤投与 4 週後で 0.166 L (0.121~0.211 L) , 投与 12 週後で 0.195 L (0.148~0.243 L) , 投与 26 週後で 0.279 L (0.215~0.344 L) , 投与 52 週後で 0.225 L (0.163~0.288 L) であり、全評価期間を通じてベースラインからの増加が確認された。なしの症例と比べ、ありの症例で FEV_{1.0} の変化量が小さかった。FVC 及び%FEV_{1.0} も FEV_{1.0} と同様の傾向であった。

3.6.4.1.2 CAT スコアの推移

有効性解析対象症例の吸入用抗コリン剤の使用経験ありの症例 425 例及びなしの症例 852 例中、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 スコアが収集された 181 例及び 422 例を対象とした。

吸入用抗コリン剤の使用経験有無別のベースラインから各評価時点までの CAT スコアの推移 [平均値 (95%信頼区間)] は、ありの症例 (181 例) では本剤投与開始時で 14.7 (13.4~15.9) , 本剤投与 4 週後で 13.3 (12.0~14.6) , 投与 12 週後で 12.3 (11.0~13.7) , 投与 26 週後で 11.2 (9.6~12.7) , 投与 52 週後で 11.6 (9.9~13.2) , なしの症例 (422 例) では本剤投与開始時で 15.8 (15.0~16.5) , 本剤投与 4 週後で 11.0 (10.2~11.8) , 投与 12 週後で 10.0 (9.2~10.7) , 投与 26 週後で 9.2 (8.4~10.0) , 投与 52 週後で 7.9 (7.2~8.7) であった。吸入用抗コリン剤の使用経験有無別の CAT スコアの変化量の推移 [平均値 (95%信頼区間)] は、ありの症例 (181 例) では、本剤投与 4 週後で -1.8 (-2.4~-1.1) , 投与 12 週後で -2.3 (-3.2~-1.4) , 投与 26 週後で -3.4 (-4.6~-2.1) , 投与 52 週後で -2.8 (-4.2~-1.4) , なしの症例 (422 例) では、本剤投与 4 週後で -5.1 (-5.8~-4.5) , 投与 12 週後で -5.6 (-6.3~-4.9) , 投与 26 週後で -6.4 (-7.3~-5.4) , 投与 52 週後で -7.5 (-8.4~-6.6) であった。吸入用抗コリン剤の使用経験ありの症例となしの症例のいずれも全評価期間を通じてベースラインからの低下が確認されたが、なしの症例と比べ、ありの症例で、変化量の絶対値が小さかった。

以上のとおり、スパイロメトリー、CAT スコアの結果からも、吸入用抗コリン剤の使用経験なしの症例と比べ、ありの症例で有効性が低い傾向が認められた。

3.6.5 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する症例の有効割合、スパイロメトリー（FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}），及びCATスコアの結果を以下に記載する。

3.6.5.1 小児

小児（15歳未満）への使用例は報告されなかった。

また、欧州の小児カテゴリである18歳未満の小児への使用例もなかった。

3.6.5.2 高齢者

高齢者及び非高齢者の有効割合は、それぞれ71.17%（753/1058例）及び71.23%（156/219例）で、同程度であった。

高齢者及び非高齢者のスパイロメトリー（FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}），CATスコアとそれぞれの変化量の推移を [Table 6-45](#)～[Table 6-48](#), [Figure 6-14](#)～[Figure 6-17](#) に示す。

3.6.5.2.1 スパイロメトリー（FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}）の推移

有効性解析対象症例の高齢者 1058 例中、FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} それぞれについて、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を対象とした。

高齢者（285 例）でのベースラインから各評価時点までの FEV_{1.0} の推移 [平均値（95%信頼区間）] は、本剤投与開始時で 1.499 L（1.437～1.562 L），本剤投与 4 週後で 1.609 L（1.523～1.695 L），投与 12 週後で 1.622 L（1.534～1.710 L），投与 26 週後で 1.609 L（1.496～1.721 L），投与 52 週後で 1.703 L（1.595～1.811 L）であった。高齢者（285 例）でのベースラインから各評価時点までの FEV_{1.0} の変化量の推移 [平均値（95%信頼区間）] は、本剤投与 4 週後で 0.116 L（0.079～0.153 L），投与 12 週後で 0.139 L（0.096～0.182 L），投与 26 週後で 0.200 L（0.141～0.260 L），投与 52 週後で 0.174 L（0.110～0.238 L）であり、全評価期間を通じてベースラインからの増加が確認された。FVC 及び %FEV_{1.0} も FEV_{1.0} と同様の傾向であった。

3.6.5.2.2 CATスコアの推移

有効性解析対象症例の高齢者 1058 例中、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スコアが収集された508例を対象とした。

ベースラインから各評価時点までのCATスコアの推移 [平均値（95%信頼区間）] は、本剤投与開始時で 15.4（14.7～16.1），本剤投与 4 週後で 11.8（11.0～12.6），投与 12 週後で 10.7（10.0～11.4），投与 26 週後で 10.1（9.2～10.9），投与 52 週後で 9.3（8.4～10.1）であった。ベースラインから各評価時点までのCATスコアの変化量の推移 [平均値（95%信頼区間）] は、本剤投与 4 週後で -3.9（-4.5～-3.4），投与 12 週後で -4.6（-5.1～-4.0），投与 26 週後で -5.3（-6.2～-4.5），投与 52 週後で -5.9（-6.7～-5.1）で、全評価期間を通じてベースラインからの低下が確認された。

3.6.5.3 妊婦

妊婦への使用例は報告されなかった。

3.6.5.4 腎機能障害を合併する患者

腎機能障害を合併する症例及び合併しない症例の有効割合は、それぞれ 64.29% (27/42 例) 及び 71.42% (832/1235 例) であり、腎機能障害を合併する症例で低かったが、統計学的な有意差は認められなかった ($p = 0.3042$)。

腎機能障害合併の有無別のスパイロメトリー (FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}) , CAT スコアとそれぞれの変化量の推移を Table 6-49~Table 6-52, Figure 6-18~Figure 6-21 に示す。

3.6.5.4.1 スパイロメトリー (FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}) の推移

有効性解析対象症例の腎機能障害を合併する症例 42 例中、FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} それぞれについて、本剤投与開始時をベースラインとし、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を対象とした。

腎機能障害を合併する症例 (8 例) でのベースラインから各評価時点までの FEV_{1.0} の推移 [平均値 (95%信頼区間)] は、本剤投与開始時で 1.631 L (1.363~1.899 L) , 本剤投与 4 週後で 1.955 L (1.564~2.346 L) , 投与 12 週後で 1.380 L (1.201~1.559 L) , 投与 26 週後で 1.600 L (-1.068~4.268 L) , 投与 52 週後で 1.483 L (1.274~1.691 L) で、投与 4 週後を除き、ベースライン値を下回った。腎機能障害を合併する症例 (8 例) でのベースラインから各評価時点までの FEV_{1.0} の変化量の推移 [平均値 (95%信頼区間)] は、本剤投与 4 週後で 0.120 L (-0.171~0.411 L) , 投与 12 週後で 0.087 L (-0.298~0.472 L) , 投与 26 週後で 0.265 L (-0.307~0.837 L) , 投与 52 週後で 0.015 L (-0.306~0.336 L) であり、投与 52 週後では変化量は小さかったものの、全評価期間を通じてベースラインから増加傾向であった。FVC 及び%FEV_{1.0} も FEV_{1.0} と同様の傾向であった。

3.6.5.4.2 CAT スコアの推移

有効性解析対象症例の腎機能障害を合併する症例 42 例中、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 スコアが収集された 15 例を対象とした。

腎機能障害を合併する症例 (15 例) でのベースラインから各評価時点までの CAT スコアの推移 [平均値 (95%信頼区間)] は、本剤投与開始時で 15.5 (11.7~19.4) , 本剤投与 4 週後で 12.8 (8.7~17.0) , 投与 12 週後で 11.6 (8.0~15.3) , 投与 26 週後で 11.8 (6.5~17.0) , 投与 52 週後で 11.5 (7.3~15.7) であった。腎機能障害を合併する症例 (15 例) でのベースラインから各評価時点までの CAT スコアの変化量の推移 [平均値 (95%信頼区間)] は、本剤投与 4 週後で -3.1 (-6.9~0.8) , 投与 12 週後で -4.1 (-7.1~-1.1) , 投与 26 週後で -5.3 (-11.5~-1.0) , 投与 52 週後で -5.1 (-10.0~-0.2) で、全評価期間を通じてベースラインから低下した。

3.6.5.5 肝機能障害を合併する患者

肝機能障害を合併する症例及び合併しない症例の有効割合は、それぞれ 64.10% (25/39 例) 及び 71.41% (884/1238 例) であり、統計学的な有意差は認められなかった ($p = 0.3689$)。

肝機能障害合併の有無別のスパイロメトリー (FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}) , CAT スコアの推移とそれぞれの変化量の推移を Table 6-53~Table 6-56, Figure 6-22~Figure 6-25 に示す。

3.6.5.5.1 スパイロメトリー (FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}) の推移

有効性解析対象症例の肝機能障害を合併する症例 39 例中、FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} それぞれについて、本剤投与開始時をベースラインとし、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を対象とした。

肝機能障害を合併する症例 (10 例) でのベースラインから各評価時点までの FEV_{1.0} の推移 [平均値 (95%信頼区間)] は、本剤投与開始時で 1.756 L (1.369~2.143 L) , 本剤投与 4 週後で 1.725 L (0.849~2.601 L) , 投与 12 週後で 1.792 L (0.896~2.688 L) , 投与 26 週後で 2.493 L (2.393~2.594 L) , 投与 52 週後で 2.477 L (1.855~3.098 L) であった。肝機能障害を合併する症例 (10 例) でのベースラインから各評価時点までの FEV_{1.0} の変化量の推移 [平均値 (95%信頼区間)] は、本剤投与 4 週後で 0.015 L (-0.289~0.319 L) , 投与 12 週後で 0.016 L (-0.284~0.316 L) , 投与 26 週後で 0.257 L (-0.471~0.984 L) , 投与 52 週後で 0.463 L (0.147~0.780 L) であった。投与 4 週後及び投与 12 週後では変化量は小さかったものの、全評価期間を通じてベースラインから増加傾向であった。FVC 及び%FEV_{1.0} も FEV_{1.0} と同様の傾向であった。

3.6.5.5.2 CAT スコアの推移

有効性解析対象症例の肝機能障害を合併する症例 39 例中、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 スコアが収集された 18 例を対象とした。

肝機能障害を合併する症例 (18 例) でのベースラインから各評価時点までの CAT スコアの推移 [平均値 (95%信頼区間)] は、本剤投与開始時で 13.1 (9.1~17.0) , 本剤投与 4 週後で 8.7 (5.3~12.1) , 投与 12 週後で 10.1 (5.7~14.4) , 投与 26 週後で 8.3 (2.4~14.2) , 投与 52 週後で 2.7 (1.1~4.3) であった。肝機能障害を合併する症例 (18 例) でのベースラインから各評価時点までの CAT スコアの変化量の推移 [平均値 (95%信頼区間)] は、本剤投与 4 週後で-4.6 (-9.4~0.1) , 投与 12 週後で-2.5 (-8.6~3.5) , 投与 26 週後で-8.4 (-17.8~1.0) , 投与 52 週後で-7.3 (-13.8~-0.8) で、全評価期間を通じてベースラインから低下した。

4 考察

4.1 調査結果及び考察

調査終了日 (2019 年 8 月 30 日) までに集積された情報に基づいた結果は、以下のとおりであった。

- 2013年2月1日より本調査を開始し、調査終了日（2019年8月30日）までに1331例の症例が登録された。
- 安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例はいずれも1277例であった。
- 安全性解析対象症例1277例の本剤総投与期間（休薬を含む）の平均値±標準偏差は267.2±134.59日、本剤総投与期間（休薬を含む）が52週以上の割合は60.06%（767/1277例）であった。

4.1.1 安全性

- 本調査で長期投与時（最大観察期間52週間）の有害事象発現割合は15.51%（198/1277例）であった。主な有害事象（発現割合1.00%以上）は、慢性閉塞性肺疾患が4.46%（57/1277例）、肺炎が1.17%（15/1277例）、口内乾燥が1.02%（13/1277例）であった。
- 長期投与時の重篤な有害事象発現割合は4.70%（60/1277例）であった。主な重篤な有害事象（発現割合0.50%以上）は、慢性閉塞性肺疾患が1.41%（18/1277例）、肺炎が0.94%（12/1277例）、肺の悪性新生物が0.55%（7/1277例）であった。承認時までの臨床試験データ[投与期間26週間の国際共同試験の日本人データ、投与期間52週間の国内長期試験]では、重篤な有害事象発現割合はそれぞれ7.8%（5/64例）、13.0%（16/123例）であった。主なPT別の重篤な有害事象（2例以上）は、肺炎（国内長期試験）及び慢性閉塞性肺疾患（国内長期試験）が各2例であった。本調査の重篤な有害事象の発現割合は臨床試験より低く、認められた主な重篤な有害事象の種類は類似していた。
- 長期投与時の副作用発現割合は5.01%（64/1277例）であった。主な副作用（5例以上）は、口内乾燥が1.02%（13/1277例）、排尿困難が0.78%（10/1277例）、咳嗽が0.55%（7/1277例）、便秘が0.47%（6/1277例）であった。承認時までの臨床試験（国際共同試験、国内長期試験）での副作用発現割合はそれぞれ6.3%（4/64例）、11.4%（14/123例）であった。主なPT別の副作用（2例以上）は、発声障害、便秘、口内乾燥、排尿困難、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が各2例（いずれも国内長期試験）であった。本調査では承認時の臨床試験より副作用の発現割合が高くなる傾向は認められず、主な副作用の種類は承認時の臨床試験と類似しており、新たに注目すべき副作用も認められなかった。
- 長期投与時の重篤な副作用発現割合は0.31%（4/1277例）であった。認められた重篤な副作用は、気道感染、狭心症、心房細動、慢性心不全、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺疾患が各1件であった。狭心症、心房細動、及び慢性心不全に関しては、いずれの症例もCCV疾患リスク因子を1つ以上保有していた。間質性肺疾患について、担当医師は原疾患（COPD）又は合併症（肺癌、高血圧症）も要因に挙げており、本剤以外の可能性も考えられた。慢性閉塞性肺疾患（PT）は、調査票ではCOPD増悪と報告されている事象であり、原疾患に由来する。気道感染は関連ありとして報告されているが、本剤投与中止から3週間ほど経過してからの発現であり、本剤との強い関連性は示唆されなかった。

- 本剤の長期投与に伴って、新たな副作用が好発する傾向は認められなかった。また、咳嗽（PT）が本剤投与開始 12 週未満に多く発現した以外は、初回発現時期別の副作用の種類に特記すべき傾向は認められなかった。咳嗽の発現時期は承認時までの臨床試験と本調査で同様の傾向であった。
- COPD 病期別の副作用発現状況では、IV 期に排尿困難（PT）の副作用発現割合が最も高い結果となった。排尿困難を発現した患者はすべて 65 歳以上の高齢者であったが、IV 期の患者で年齢がより高いといった傾向はみられず、また、前立腺肥大症の合併ありの割合にも大きな偏りはみられなかった。排尿困難の副作用発現割合が IV 期の患者で最も高かったが、いずれも非重篤であり、転帰は回復又は軽快であった。

なお、添付文書の 9. 特定の背景を有する患者に関する注意、9.1 合併症・既往歴等のある患者、9.1.2 前立腺肥大（排尿障害がある場合を除く）のある患者の項に「排尿障害が発現する恐れがある」旨を記載し、医師及び医療関係者に注意喚起しており、新たな安全対策は不要であると考えます。

- 長期投与時の重点調査項目である CCV 副作用発現割合は 0.70%（9/1277 例）であった。CCV 副作用が認められた症例では 1 つ以上の CCV 疾患リスク因子を保有していた。本剤の臨床試験結果でも同様の傾向が認められている。

欧州における本剤と関連した CCV 有害事象の転帰及び死亡率を評価するための多国籍、マルチデータベースコホート研究での結果を Table 4-1 に示す。

Table 4-1 CCV 有害事象の発現状況（人年法）

Table 10-10 Database-pooled, crude incidence rates for main events of interest, by exposure cohort

Pooled	NVA237				LABA				LAMA			
	Events	PY	IR*	95% CI	Events	PY	IR*	95% CI	Events	PY	IR*	95% CI
MACE	109	4225	25.8	[21.9,30.2]	282	6067	46.5	[42.1,51.2]	1247	28457	43.8	[41.8,45.9]
Ischemic heart disease (any event of)	36	4243	8.5	[6.3,11.2]	79	6115	12.9	[10.6,15.6]	410	28741	14.3	[13.1,15.5]
Cardiac arrhythmia (any event of)	87	4222	20.6	[17.1,24.6]	171	6098	28.0	[24.6,31.8]	826	28573	28.9	[27.3,30.6]
Cerebrovascular disorders (any event of)	42	4240	9.9	[7.5,12.8]	80	6121	13.1	[10.8,15.7]	381	28753	13.3	[12.2,14.4]
Mortality	182	4257	42.8	[37.8,48.2]	260	6146	42.3	[38.2,46.8]	1344	28910	46.5	[44.5,48.6]

CI = confidence interval; IR = incidence rate; MACE = major adverse cardiovascular event; PY = patient-year

Note: * = IR per 1,000 PY

本剤曝露コホートでの 1000 人年あたりの各有害事象の発現頻度を、本調査と比較した。本調査では主要な心血管系イベント（MACE）の情報を収集していないが、その他のイベントに関しては、コホート研究と同様の PT 定義の下で解析を行った。虚血性心疾患はコホート研究で 8.5、本調査で 3.86 であった。心不整脈はコホート研究で 20.6、本調査で 15.52 であった。脳血管障害はコホート研究で 9.9、本調査で 2.89 だった。死亡はコホート研究で 42.8、本調査で 13.48 であった。いずれもコホート研究より本調査で発現頻度が低かった。なお、心不全、心房細動、期外収縮の患者又はこれらの既往歴のある患者については、添付文書の 9. 特定の背景を有する患者に関する注意、9.1 合併症・既往歴等のある患者、9.1.1 心

不全、心房細動、期外収縮の患者又はこれらの既往歴のある患者の項に「心不全、心房細動、期外収縮が発現又は悪化するおそれがある」旨を記載し、医師及び医療関係者に注意喚起しており、新たな安全対策は不要であると考える。

- 長期投与時の重点調査項目である抗コリン作用に関連する副作用発現割合は2.58% (33/1277例)であった。合併症（前立腺肥大）の有無別、合併症（CCV疾患）の有無別等で抗コリン作用に関連する副作用発現割合に統計学的な有意差を認めた。合併症（前立腺肥大）ありの症例で副作用発現割合が高かったが、副作用をPTごとに確認すると、合併症（前立腺肥大）ありの症例で特異的に認められた副作用はなく、発現例数はいずれも1~2例のみであった。また、尿閉や排尿困難を合併している症例は確認されなかった。なお、添付文書の9.特定の背景を有する患者に関する注意、9.1合併症・既往歴等のある患者、9.1.2前立腺肥大（排尿障害がある場合を除く）のある患者の項に「排尿障害が発現する恐れがある」旨を記載し、医師及び医療関係者に注意喚起しており、新たな安全対策は不要であると考える。
- 要因別で副作用発現割合に統計学的な有意差を認めた要因は、BMI、吸入用抗コリン剤の使用経験、合併症（CCV疾患）、及びCOPDに対する前治療薬剤（SABA）で、このうち調整解析でも有意差を認めたのはBMI及びCOPDに対する前治療薬剤（SABA）のみであった。BMIに関して、SOCの呼吸器、胸郭および縦郭障害に分類される副作用で、BMIの増加に合わせて発現割合が上昇していたが、副作用をPTごとに確認すると、BMIが高くなるにつれ、発現割合が上昇する副作用はなかった。また、前治療薬剤（SABA）に関しては、使用ありの症例が少数であったため評価は難しかったが、使用ありの症例で特異的に認められた副作用はなかった。

以上より、これら2要因のカテゴリでは注意すべき問題は認められなかった。

- 特別な背景を有する症例（高齢者、腎機能障害を合併する症例、肝機能障害を合併する症例）では、副作用の発現状況に特筆すべき傾向はみられなかった。承認時に確認が必要とされていた、低体重（50 kg未満）の高齢者及び腎機能障害を合併する高齢者についても、懸念されていた副作用の発現の増加は確認されず、安全性解析対象症例全体の副作用発現割合と同程度であった。また、小児及び妊婦への使用例はなかった。

4.1.2 有効性

- 総合評価は全般改善度を用い、最終評価時点での総合評価が「極めて良好」、「良好」、「まあまあ良好」を有効として集計した。有効性解析対象症例全体の有効割合は約70%で、COPD病期IV期でも約65%であり、一定の有効性が示された。
- 本調査での本剤投与52週後のFEV_{1.0}の変化量（平均値）は0.177 Lであり、ベースラインからいずれの時期の変化量も、臨床的に意義のある最小の差である0.100 Lを超えており、呼吸機能検査値の改善が認められた。日本人を対象とした臨床試験（国内長期試験）の結果では投与52週後でのpre-dose FEV_{1.0}の変化量は0.068 Lであった。肺機能検査前の気管支拡張

薬使用時期等の測定条件が異なるため厳密な比較はできないが、本調査の結果は、他剤から切替え等の使用実態下で長期投与したときの一定の有効性が示唆されたと考えられる。

- 本調査での投与 52 週後の CAT スコアの変化量（平均値）は-6.2 であり、ベースラインからいずれの時期の変化量の絶対値も、臨床的に意義のある最小の差である 2（日本呼吸器学会 2018）を超えており、COPD の自覚症状の改善が認められた。
- 要因別で有効割合に統計学的な有意差を認めた要因は、吸入用抗コリン剤の使用経験、合併症（CCV 疾患）、COPD に対する前治療薬剤、及び COPD に対する前治療薬剤（LAMA）で、調整解析の結果、吸入用抗コリン剤の使用経験ありの症例では有効性が有意に低い傾向がみられた。本項目では、前治療薬若しくは併用薬として吸入用抗コリン剤を使用していた症例を集計しており、そのほとんどが本剤への切替え症例である。ウォッシュアウト等の休薬期間を経ずに本剤への切替えを行っていると推測されるため、当該患者は吸入用抗コリン剤の効果が出ている状態をベースラインとして本剤の有効性を調査することとなり、結果として本剤の有効性が低い傾向がみられたと考えられる。なお本剤との併用に関しては、添付文書の 15. その他の注意、15.1 臨床使用に基づく情報の項に「本剤と他の抗コリン作動性気管支拡張剤との併用に関する臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確立していないことから、併用は推奨されない」旨を記載し、医師及び医療関係者に注意喚起しており、新たな対策は不要と考える。
- 特別な背景を有する症例（高齢者、腎機能障害を合併する症例、肝機能障害を合併する症例）のうち、本調査での有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例と同様に高齢者の割合が 82.85% と大部分を占めており、高齢者での有効性は本調査全体と同様の傾向が認められた。腎機能障害を合併する症例及び肝機能障害を合併する症例の有効性は、各評価時期の症例数が少なく評価困難であったが、いずれも調査期間内の FEV_{1.0} の変化量に 0.100 L を超える変化を確認できること、全評価期間を通じて CAT スコアの変化量の絶対値が 2 を超えていること等、一定の有効性が示唆されたと考えられる。また、小児及び妊婦への使用例はなかった。

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、結果の解釈には注意が必要である。また、有効性の評価について、使用実態下の調査であるため、スパイロメトリーの測定条件が個々の患者により異なること、気管支拡張薬の使用前等のトラフでの測定ではないことに留意する必要がある。

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 259 施設から症例が登録され、1304 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が収集できた。

本調査の登録期間が終了した直近 2014 年の厚生労働省の患者調査（厚生労働省 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（83.09%）がやや高く、65 歳以上（82.85%）、75 歳以上（48.86%）の患者の割合がやや低かったが、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 4-2）（Suzuki et al. 2014, Haraguchi et al. 2016）。

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

Table 4-2 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%	24.04%
II 期	45.1%	45.6%	38.37%
III 期	24.3%	26.0%	18.09%
IV 期	4.9%	7.4%	6.73%

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

本調査で得られた結果から、使用実態下での本剤の安全性に新たな懸念は認められず、長期投与により発現割合が上昇する副作用も認められなかった。

6 付録

Table 6-1 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		1277	--

項目	カテゴリ	症例数	(%)	
性別	男	1061	(83.09)	
	女	216	(16.91)	
	妊娠 (分母は女性)	あり	0	(0.00)
		なし	216	(100.00)
年齢[歳]	カテゴリ (I)	15 歳未満	0	(0.00)
		15 歳以上 65 歳未満	219	(17.15)
		65 歳以上	1058	(82.85)
	カテゴリ (II)	18 歳未満 (EU/小児)	0	(0.00)
		18 歳以上	1277	(100.00)
	カテゴリ (III)	45 歳未満	16	(1.25)
		45 歳以上 55 歳未満	42	(3.29)
		55 歳以上 65 歳未満	161	(12.61)
		65 歳以上 75 歳未満	434	(33.99)
		75 歳以上 85 歳未満	496	(38.84)
		85 歳以上	128	(10.02)
	要約統計量	症例数	1277	
		平均値 ± 標準偏差	73.1 ± 9.78	
		中央値[最小～最大]	74.0 [29 ~ 94]	
体重[kg]	カテゴリ	50 kg 未満	238	(18.64)
		50 kg 以上 75 kg 未満	709	(55.52)
		75 kg 以上	81	(6.34)
		不明・未記載	249	(19.50)
	要約統計量	症例数	1028	
		平均値 ± 標準偏差	58.32 ± 11.649	
		中央値[最小～最大]	58.00 [26.0 ~ 105.0]	
BMI[kg/m ²]	カテゴリ	18.5 kg/m ² 未満	179	(14.02)
		18.5 kg/m ² 以上 25.0 kg/m ² 未満	601	(47.06)
		25.0 kg/m ² 以上	225	(17.62)
		不明・未記載	272	(21.30)
	要約統計量	症例数	1005	
受診区分	入院	47	(3.68)	
	外来	1230	(96.32)	
喫煙習慣	喫煙歴なし	183	(14.33)	
	喫煙歴あり (現在も喫煙中)	265	(20.75)	
	喫煙歴あり (現在は喫煙なし)	721	(56.46)	
	不明	108	(8.46)	
COPD の 罹患期間[年]	カテゴリ	1 年未満	240	(18.79)
		1 年以上 3 年未満	101	(7.91)

項目	カテゴリ	症例数	(%)
	3年以上	262	(20.52)
	不明・未記載	674	(52.78)
要約統計量	症例数	603	
	平均値 ± 標準偏差	3.853 ± 4.4720	
	中央値[最小～最大]	2.000 [0.00 ~ 15.00]	
COPD の病型	気腫型	898	(70.32)
	非気腫型	216	(16.91)
	判定不能	163	(12.76)
COPD の病期	I 期	307	(24.04)
	II 期	490	(38.37)
	III 期	231	(18.09)
	IV 期	86	(6.73)
	判定不能	163	(12.76)
呼吸困難の程度 (グレード分類)	0	160	(12.53)
	1	539	(42.21)
	2	327	(25.61)
	3	203	(15.90)
	4	48	(3.76)
吸入用抗コリン剤の使用経験	なし	852	(66.72)
	あり	425	(33.28)
合併症	なし	348	(27.25)
	あり	929	(72.75)
	気管支喘息	989	(77.45)
	あり	288	(22.55)
	前立腺肥大	1197	(93.74)
	あり	80	(6.26)
	CCV 疾患	1038	(81.28)
	あり	239	(18.72)
	腎障害	1235	(96.71)
	あり	42	(3.29)
	肝障害	1238	(96.95)
	あり	39	(3.05)
	その他	479	(37.51)
	あり	798	(62.49)
既往歴	なし	897	(70.24)
	あり	270	(21.14)
	不明	110	(8.61)
	前立腺肥大	1150	(90.05)
	あり	17	(1.33)
	不明	110	(8.61)

項目	カテゴリ	症例数	(%)
CCV 疾患	なし	1118	(87.55)
	あり	49	(3.84)
	不明	110	(8.61)
その他	なし	938	(73.45)
	あり	229	(17.93)
	不明	110	(8.61)
COPD に対する前治療薬剤	なし	528	(41.35)
	あり	749	(58.65)
SAMA	なし	1270	(99.45)
	あり	7	(0.55)
LAMA	なし	1030	(80.66)
	あり	247	(19.34)
SABA	なし	1253	(98.12)
	あり	24	(1.88)
LABA	なし	941	(73.69)
	あり	336	(26.31)
ICS	なし	1240	(97.10)
	あり	37	(2.90)
OCS・CSI	なし	1259	(98.59)
	あり	18	(1.41)
LABA/ICS	なし	1052	(82.38)
	あり	225	(17.62)
LABA/LAMA	なし	1277	(100.00)
	あり	0	(0.00)
その他	なし	952	(74.55)
	あり	325	(25.45)

*:有効性解析対象症例 1277 例の人口統計学的特性及び疾患特性も同一の結果であった。

Table 6-2 有害事象及び重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象症例）

SOC PT	安全性解析対象症例 N=1277			
	有害事象 発現症例数(%)		重篤な有害事象 発現症例数(%)	
合計	198	(15.51)	60	(4.70)
感染症および寄生虫症	26	(2.04)	13	(1.02)
肺炎	15	(1.17)	12	(0.94)
気管支炎	6	(0.47)	-	
上咽頭炎	4	(0.31)	-	
気道感染	2	(0.16)	1	(0.08)
帯状疱疹	1	(0.08)	-	
咽頭炎	1	(0.08)	-	
鼻炎	1	(0.08)	-	
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	1	(0.08)	-	
感染性胸水	1	(0.08)	-	
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）	12	(0.94)	12	(0.94)
肺の悪性新生物	7	(0.55)	7	(0.55)
胃癌	1	(0.08)	1	(0.08)
骨髄異形成症候群	1	(0.08)	1	(0.08)
食道癌	1	(0.08)	1	(0.08)
肺扁平上皮癌	1	(0.08)	1	(0.08)
悪性新生物進行	1	(0.08)	1	(0.08)
癌疼痛	1	(0.08)	1	(0.08)
免疫系障害	1	(0.08)	-	
季節性アレルギー	1	(0.08)	-	
代謝および栄養障害	2	(0.16)	-	
脱水	1	(0.08)	-	
高脂血症	1	(0.08)	-	
精神障害	2	(0.16)	-	
うつ病	1	(0.08)	-	
不眠症	1	(0.08)	-	
神経系障害	8	(0.63)	2	(0.16)
脳梗塞	2	(0.16)	1	(0.08)
浮動性めまい	1	(0.08)	-	
感覚鈍麻	1	(0.08)	-	
ヘルペス後神経痛	1	(0.08)	-	
傾眠	1	(0.08)	-	
視野欠損	1	(0.08)	-	
視床出血	1	(0.08)	1	(0.08)
心臓障害	34	(2.66)	16	(1.25)

SOC PT	安全性解析対象症例			
	N=1277			
	有害事象 発現症例数(%)		重篤な有害事象 発現症例数(%)	
心不全	7	(0.55)	4	(0.31)
心筋梗塞	5	(0.39)	3	(0.23)
狭心症	4	(0.31)	2	(0.16)
心室性期外収縮	4	(0.31)	-	
うっ血性心不全	3	(0.23)	2	(0.16)
動悸	3	(0.23)	-	
心房細動	2	(0.16)	2	(0.16)
第一度房室ブロック	2	(0.16)	-	
左脚ブロック	2	(0.16)	1	(0.08)
慢性心不全	2	(0.16)	2	(0.16)
上室性期外収縮	2	(0.16)	-	
急性心筋梗塞	1	(0.08)	1	(0.08)
洞性不整脈	1	(0.08)	-	
洞性頻脈	1	(0.08)	-	
頻脈	1	(0.08)	-	
血管障害	7	(0.55)	1	(0.08)
高血圧	5	(0.39)	-	
大動脈瘤破裂	1	(0.08)	1	(0.08)
四肢静脈血栓症	1	(0.08)	-	
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	90	(7.05)	26	(2.04)
慢性閉塞性肺疾患	57	(4.46)	18	(1.41)
咳嗽	8	(0.63)	-	
喘息	6	(0.47)	1	(0.08)
発声障害	4	(0.31)	-	
間質性肺疾患	4	(0.31)	4	(0.31)
気胸	3	(0.23)	2	(0.16)
アレルギー性鼻炎	3	(0.23)	-	
上気道の炎症	2	(0.16)	-	
口腔咽頭不快感	2	(0.16)	-	
喀血	1	(0.08)	1	(0.08)
低酸素症	1	(0.08)	-	
胸水	1	(0.08)	1	(0.08)
湿性咳嗽	1	(0.08)	-	
肺高血圧症	1	(0.08)	1	(0.08)
呼吸不全	1	(0.08)	1	(0.08)
喉頭不快感	1	(0.08)	-	
高粘稠性気管支分泌物	1	(0.08)	-	

安全性解析対象症例				
N=1277				
SOC PT	有害事象		重篤な有害事象	
	発現症例数(%)		発現症例数(%)	
痰貯留	1	(0.08)	-	
胃腸障害	32	(2.51)	1	(0.08)
口内乾燥	13	(1.02)	-	
便秘	7	(0.55)	-	
腹部膨満	2	(0.16)	-	
上腹部痛	2	(0.16)	-	
下痢	2	(0.16)	-	
消化不良	2	(0.16)	-	
胃食道逆流性疾患	2	(0.16)	-	
口内炎	2	(0.16)	-	
麻痺性イレウス	1	(0.08)	1	(0.08)
舌変色	1	(0.08)	-	
嘔吐	1	(0.08)	-	
肝胆道系障害	2	(0.16)	-	
胆石症	2	(0.16)	-	
皮膚および皮下組織障害	3	(0.23)	-	
皮膚乾燥	1	(0.08)	-	
湿疹	1	(0.08)	-	
発疹	1	(0.08)	-	
筋骨格系および結合組織障害	3	(0.23)	-	
背部痛	1	(0.08)	-	
筋痙縮	1	(0.08)	-	
関節周囲炎	1	(0.08)	-	
腎および尿路障害	19	(1.49)	1	(0.08)
排尿困難	12	(0.94)	-	
尿閉	3	(0.23)	-	
夜間頻尿	2	(0.16)	-	
膜性糸球体腎炎	1	(0.08)	1	(0.08)
頻尿	1	(0.08)	-	
慢性腎臓病	1	(0.08)	-	
生殖系および乳房障害	2	(0.16)	-	
良性前立腺肥大症	2	(0.16)	-	
一般・全身障害および投与部位の状態	10	(0.78)	2	(0.16)
胸痛	2	(0.16)	-	
口渇	2	(0.16)	-	
無力症	1	(0.08)	-	
胸部不快感	1	(0.08)	-	

安全性解析対象症例				
N=1277				
SOC PT	有害事象		重篤な有害事象	
	発現症例数	(%)	発現症例数	(%)
状態悪化	1	(0.08)	1	(0.08)
倦怠感	1	(0.08)	-	
浮腫	1	(0.08)	-	
随伴疾患進行	1	(0.08)	1	(0.08)
臨床検査	9	(0.70)	1	(0.08)
血圧上昇	3	(0.23)	-	
血中尿酸増加	1	(0.08)	-	
C-反応性蛋白増加	1	(0.08)	1	(0.08)
心電図異常	1	(0.08)	-	
白血球数減少	1	(0.08)	-	
心電図 ST-T 部分下降	1	(0.08)	-	
心電図異常 T 波	1	(0.08)	-	
心電図低電位	1	(0.08)	-	
傷害, 中毒および処置合併症	3	(0.23)	1	(0.08)
転倒	1	(0.08)	-	
骨折	1	(0.08)	-	
創傷	1	(0.08)	-	
熱中症	1	(0.08)	1	(0.08)

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 Version 22.0

Table 6-3 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)

安全性解析対象症例				
N=1277				
SOC PT	副作用		重篤な副作用	
	発現症例数	(%)	発現症例数	(%)
合計	64	(5.01)	4	(0.31)
感染症および寄生虫症	2	(0.16)	1	(0.08)
上咽頭炎	1	(0.08)	-	
気道感染	1	(0.08)	1	(0.08)
神経系障害	1	(0.08)	-	
視野欠損	1	(0.08)	-	
心臓障害	9	(0.70)	3	(0.23)
動悸	2	(0.16)	-	
心室性期外収縮	2	(0.16)	-	
狭心症	1	(0.08)	1	(0.08)
心房細動	1	(0.08)	1	(0.08)

		安全性解析対象症例			
		N=1277			
SOC PT		副作用		重篤な副作用	
		発現症例数(%)		発現症例数(%)	
	左脚ブロック	1	(0.08)	-	
	慢性心不全	1	(0.08)	1	(0.08)
	心筋梗塞	1	(0.08)	-	
	頻脈	1	(0.08)	-	
血管障害		1	(0.08)	-	
	高血圧	1	(0.08)	-	
呼吸器, 胸郭および縦隔障害		18	(1.41)	2	(0.16)
	咳嗽	7	(0.55)	-	
	慢性閉塞性肺疾患	3	(0.23)	1	(0.08)
	発声障害	3	(0.23)	-	
	間質性肺疾患	1	(0.08)	1	(0.08)
	湿性咳嗽	1	(0.08)	-	
	上気道の炎症	1	(0.08)	-	
	喉頭不快感	1	(0.08)	-	
	高粘稠性気管支分泌物	1	(0.08)	-	
	口腔咽頭不快感	1	(0.08)	-	
胃腸障害		22	(1.72)	-	
	口内乾燥	13	(1.02)	-	
	便秘	6	(0.47)	-	
	腹部膨満	2	(0.16)	-	
	胃食道逆流性疾患	1	(0.08)	-	
	口内炎	1	(0.08)	-	
	舌変色	1	(0.08)	-	
皮膚および皮下組織障害		1	(0.08)	-	
	湿疹	1	(0.08)	-	
腎および尿路障害		14	(1.10)	-	
	排尿困難	10	(0.78)	-	
	尿閉	3	(0.23)	-	
	夜間頻尿	2	(0.16)	-	
生殖系および乳房障害		2	(0.16)	-	
	良性前立腺肥大症	2	(0.16)	-	
一般・全身障害および投与部位の状態		3	(0.23)	-	
	口渇	2	(0.16)	-	
	胸部不快感	1	(0.08)	-	

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 Version 22.0

Table 6-4 副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）

SOC PT	安全性解析対象症例										
	N=1277		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	
合計	64 (5.01)	78	72	6	4	1	0	0	1	0	
感染症および寄生虫症	2 (0.16)	2	1	1	1	0	0	0	0	0	
上咽頭炎	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
気道感染	1 (0.08)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	
神経系障害	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
視野欠損	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
心臓障害	9 (0.70)	10	7	3	1	1	0	0	1	0	
動悸	2 (0.16)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	
心室性期外収縮	2 (0.16)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	
狭心症	1 (0.08)	1	0	1	0	1	0	0	0	0	
心房細動	1 (0.08)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	
左脚ブロック	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
慢性心不全	1 (0.08)	1	0	1	0	0	0	0	1	0	
心筋梗塞	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
頻脈	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
血管障害	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
高血圧	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (1.41)	19	17	2	2	0	0	0	0	0	
咳嗽	7 (0.55)	7	7	0	0	0	0	0	0	0	
慢性閉塞性肺疾患	3 (0.23)	3	2	1	1	0	0	0	0	0	
発声障害	3 (0.23)	3	3	0	0	0	0	0	0	0	
間質性肺疾患	1 (0.08)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	
湿性咳嗽	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
上気道の炎症	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
喉頭不快感	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
高粘稠性気管支分泌物	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
口腔咽頭不快感	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
胃腸障害	22 (1.72)	24	24	0	0	0	0	0	0	0	
口内乾燥	13 (1.02)	13	13	0	0	0	0	0	0	0	
便秘	6 (0.47)	6	6	0	0	0	0	0	0	0	
腹部膨満	2 (0.16)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	
胃食道逆流性疾患	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
口内炎	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
舌変色	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
皮膚および皮下組織障害	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	

SOC PT	安全性解析対象症例										
	N=1277		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	
湿疹	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
腎および尿路障害	14 (1.10)	15	15	0	0	0	0	0	0	0	
排尿困難	10 (0.78)	10	10	0	0	0	0	0	0	0	
尿閉	3 (0.23)	3	3	0	0	0	0	0	0	0	
夜間頻尿	2 (0.16)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	
生殖系および乳房障害	2 (0.16)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	
良性前立腺肥大症	2 (0.16)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	
一般・全身障害および 投与部位の状態	3 (0.23)	3	3	0	0	0	0	0	0	0	
口渇	2 (0.16)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	
胸部不快感	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	

器官別大分類 (SOC) , 事象名 (PT) : MedDRA/J Version 22.0

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

Table 6-5 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	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=1277	N=1277		N=1277		N=1109		N=926		N=785			
	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	64	(5.01)	21	(1.64)	24	(1.88)	9	(0.81)	9	(0.97)	1	(0.13)	0
感染症および寄生虫症	2	(0.16)	1	(0.08)	1	(0.08)	-	-	-	-	-	-	-
上咽頭炎	1	(0.08)	1	(0.08)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
気道感染	1	(0.08)	-	-	1	(0.08)	-	-	-	-	-	-	-
神経系障害	1	(0.08)	1	(0.08)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
視野欠損	1	(0.08)	1	(0.08)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
心臓障害	9	(0.70)	1	(0.08)	5	(0.39)	1	(0.09)	1	(0.11)	1	(0.13)	-
動悸	2	(0.16)	-	-	2	(0.16)	-	-	-	-	-	-	-
心室性期外収縮	2	(0.16)	-	-	1	(0.08)	-	-	-	-	1	(0.13)	-
狭心症	1	(0.08)	-	-	-	-	1	(0.09)	-	-	-	-	-
心房細動	1	(0.08)	1	(0.08)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
左脚ブロック	1	(0.08)	-	-	1	(0.08)	-	-	-	-	-	-	-
慢性心不全	1	(0.08)	-	-	-	-	-	-	1	(0.11)	-	-	-
心筋梗塞	1	(0.08)	-	-	1	(0.08)	-	-	-	-	-	-	-
頻脈	1	(0.08)	-	-	1	(0.08)	-	-	-	-	-	-	-
血管障害	1	(0.08)	-	-	-	-	-	-	1	(0.11)	-	-	-
高血圧	1	(0.08)	-	-	-	-	-	-	1	(0.11)	-	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18	(1.41)	11	(0.86)	5	(0.39)	1	(0.09)	1	(0.11)	-	-	-
咳嗽	7	(0.55)	6	(0.47)	1	(0.08)	-	-	-	-	-	-	-
慢性閉塞性肺疾患	3	(0.23)	1	(0.08)	2	(0.16)	-	-	-	-	-	-	-
発声障害	3	(0.23)	1	(0.08)	-	-	1	(0.09)	1	(0.11)	-	-	-

SOC PT	合計		初回発現時期					発現時期 不明	発現症例 数			
	N=1277		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=785		
	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(%)					
間質性肺疾患	1	(0.08)	1	(0.08)	-	-	-	-	-	-		
湿性咳嗽	1	(0.08)	-	-	1	(0.09)	-	-	-	-		
上気道の炎症	1	(0.08)	-	1	(0.08)	-	-	-	-	-		
喉頭不快感	1	(0.08)	1	(0.08)	-	-	-	-	-	-		
高粘稠性気管支分泌物	1	(0.08)	1	(0.08)	-	-	-	-	-	-		
口腔咽頭不快感	1	(0.08)	-	1	(0.08)	-	-	-	-	-		
胃腸障害	22	(1.72)	3	(0.23)	9	(0.70)	6	(0.54)	4	(0.43)	-	-
口内乾燥	13	(1.02)	2	(0.16)	4	(0.31)	6	(0.54)	1	(0.11)	-	-
便秘	6	(0.47)	2	(0.16)	2	(0.16)	-	2	(0.22)	-	-	
腹部膨満	2	(0.16)	-	2	(0.16)	-	-	-	-	-	-	
胃食道逆流性疾患	1	(0.08)	-	-	-	-	1	(0.11)	-	-	-	
口内炎	1	(0.08)	-	1	(0.08)	-	-	-	-	-	-	
舌変色	1	(0.08)	-	-	-	-	1	(0.11)	-	-	-	
皮膚および皮下組織障害	1	(0.08)	-	-	-	1	(0.09)	-	-	-	-	
湿疹	1	(0.08)	-	-	-	1	(0.09)	-	-	-	-	
腎および尿路障害	14	(1.10)	5	(0.39)	5	(0.39)	-	4	(0.43)	-	-	
排尿困難	10	(0.78)	3	(0.23)	4	(0.31)	-	3	(0.32)	-	-	
尿閉	3	(0.23)	1	(0.08)	1	(0.08)	-	1	(0.11)	-	-	
夜間頻尿	2	(0.16)	1	(0.08)	-	-	-	1	(0.11)	-	-	
生殖系および乳房障害	2	(0.16)	-	1	(0.08)	-	-	1	(0.11)	-	-	
良性前立腺肥大症	2	(0.16)	-	1	(0.08)	-	-	1	(0.11)	-	-	
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(0.23)	2	(0.16)	-	-	-	1	(0.11)	-	-	

SOC PT	合計 N=1277 発現症例数(%)	初回発現時期					52 週以上 N=785 発現症例数(%)	発現時期 不明 発現症例 数
		4 週未満 N=1277 発現症例数(%)	4 週以上 12 週未満 N=1277 発現症例数(%)	12 週以上 26 週未満 N=1109 発現症例数(%)	26 週以上 52 週未満 N=926 発現症例数(%)	26 週以上 52 週未満 N=926 発現症例数(%)		
口渇	2 (0.16)	1 (0.08)	-	-	1 (0.11)	-	-	
胸部不快感	1 (0.08)	1 (0.08)	-	-	-	-	-	

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, 発現割合算出の分母とした。

MedDRA/J Version 22.0

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=307		重篤度		重篤事象の転帰			N=490		重篤度		重篤事象の転帰			N=231		重篤度		重篤事象の転帰			N=86		重篤度		重篤事象の転帰			N=163		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	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												
	喉頭不快感	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										
	口腔咽頭不快感	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									
	胃腸障害	7	(2.28)	7	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	(1.43)	8	8	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	3	(0.98)	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	(1.02)	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						
	腹部膨満	2	(0.65)	2	2	0	0	0	0	0	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							
	便秘	1	(0.33)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	(0.61)	3	3	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	1	(0.33)	1	1	0	0	0	0	0	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					
	胃食道逆流性疾患	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	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					
	舌変色	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	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				
	皮膚および皮下組織障害	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.20)	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			
	湿疹	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.20)	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		
	腎および尿路障害	4	(1.30)	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.20)	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		
	排尿困難	2	(0.65)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.20)	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	
	夜間頻尿	1	(0.33)	1	1	0	0	0	0	0	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	0	0	0	
	尿閉	1	(0.33)	1	1	0	0	0	0	0	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	0	0	0	
	生殖系および乳房障害	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.20)	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	
	良性前立腺肥大症	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.20)	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	
	一般・全身障害および投与部位の状態	3	(0.98)	3	3	0	0	0	0	0	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	0	0	0	
	口渇	2	(0.65)	2	2	0	0	0	0	0	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	0	0	0	
	胸部不快感	1	(0.33)	1	1	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0

器官別大分類 (SOC) , 事象名 (PT) : MedDRA/J Version 22.0

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

Table 6-7 死亡症例一覧表（安全性解析対象症例）

症例	性別	年齢 (歳)	有害事象名 PT（基本語）	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	合併症						既往歴					
									気管支 喘息	前立腺 肥大	CCV 疾 患	腎障害	肝障害	その他	前立腺 肥大	CCV 疾患	その他			
01	男	82	慢性閉塞性肺疾患	251	関連なし	重篤	死亡	死亡	あり	なし	ラクナ 梗塞	なし	なし	アレルギー性鼻炎	不明	不明	不明			
			癌疼痛	261	関連なし	重篤	死亡	死亡							過活動性膀胱 癌 逆流性食道炎 高血圧症 高尿酸血症 便秘症 慢性気管支炎					
02	男	68	肺の悪性新生物	96	関連なし	重篤	死亡	死亡	なし	なし	なし	なし	なし	肺癌, 糖尿病	なし	なし	なし			
03	女	82	心不全	345	関連なし	重篤	死亡	死亡	なし	なし	心房細 動, 左 心不全	なし	なし	なし	なし	なし	なし			
04	男	79	骨髄異形成症候群	307	関連なし	重篤	死亡	死亡	あり	なし	なし	なし	なし	睡眠時無呼吸症候群	なし	なし	なし			
			うっ血性心不全	318	関連なし	重篤	死亡	死亡							大動脈弁狭窄症					
05	男	85	肺扁平上皮癌	28	関連なし	重篤	死亡	死亡	なし	なし	狭心症	なし	なし	高血圧	なし	なし	胸膜炎			
															肺扁平上皮癌			腰椎ヘルニア		
																慢性胃炎			肺結核	
06	男	66	食道癌 随伴疾患進行	284	関連なし	重篤	死亡	死亡	なし	なし	なし	なし	なし	腰部脊柱管狭窄症	不明	不明	不明			
				284	関連なし	重篤	死亡	死亡												
07	男	73	慢性閉塞性肺疾患	65	関連なし	重篤	死亡	死亡	なし	なし	なし	なし	なし	胃炎	なし	なし	なし			
08	男	77	肺炎	7	関連なし	重篤	死亡	死亡	なし	なし	なし	なし	なし	なし	不明	不明	不明			
09	男	74	肺炎	84	関連なし	重篤	死亡	死亡	あり	なし	なし	なし	なし	高血圧症	なし	なし	なし			

症例	性別	年齢 (歳)	有害事象名 PT (基本語)	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	合併症						既往歴			
									気管支 喘息	前立腺 肥大	CCV疾 患	腎障害	肝障害	その他	前立腺 肥大	CCV疾患	その他	
			慢性閉塞性肺疾患	84	関連なし	重篤	死亡/入院	死亡										
10	女	74	間質性肺疾患	32	関連なし	重篤	死亡	死亡	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
11	男	85	慢性心不全	190	関連あり	重篤	死亡/入院	死亡	なし	なし	肺性心	なし	なし	高血圧症 痛風 糖尿病 特発性拡張型心筋症	なし	なし	高尿酸血症	
12	男	85	間質性肺疾患	304	関連なし	重篤	死亡	死亡	なし	なし	心房細 動	なし	なし	肺気腫	なし	なし	左上葉肺癌 大腸癌	
13	男	69	大動脈瘤破裂	73	関連なし	重篤	死亡	死亡	なし	なし	なし	なし	なし	胃癌 腹部大動脈瘤	不明	不明	不明	
14	男	84	肺の悪性新生物	147	関連なし	重篤	死亡	死亡	なし	なし	なし	なし	なし	前立腺癌	なし	なし	胃癌亜全摘術後 肺結核	

PT (基本語) : MedDRA/J Version 22.0

*1 : 発現までの日数 = 発現日 - 本剤初回投与日 + 1

Table 6-8 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		重篤度				重篤事象の転帰				
	N=1277	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(%)											
合計	38	(2.98)	45	26	19	6	8	0	0	3	2
神経系障害	3	(0.23)	3	1	2	0	1	0	0	0	1
脳梗塞	2	(0.16)	2	1	1	0	0	0	0	0	1
視床出血	1	(0.08)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
心臓障害	34	(2.66)	41	24	17	6	7	0	0	3	1
心不全	7	(0.55)	7	3	4	0	2	0	0	1	1
心筋梗塞	5	(0.39)	5	2	3	1	2	0	0	0	0
狭心症	4	(0.31)	4	2	2	0	2	0	0	0	0
心室性期外収縮	4	(0.31)	4	4	0	0	0	0	0	0	0
うっ血性心不全	3	(0.23)	3	1	2	1	0	0	0	1	0
動悸	3	(0.23)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	2	(0.16)	2	0	2	2	0	0	0	0	0
第一度房室ブロック	2	(0.16)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
左脚ブロック	2	(0.16)	2	1	1	1	0	0	0	0	0
慢性心不全	2	(0.16)	3	1	2	0	1	0	0	1	0
上室性期外収縮	2	(0.16)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
急性心筋梗塞	1	(0.08)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
洞性不整脈	1	(0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈	1	(0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	1	(0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	1	(0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
心電図異常	1	(0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類（SOC），事象名（PT）：MedDRA/J Version 22.0

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

Table 6-9 CCV 有害事象の発現状況（人年法）（安全性解析対象症例）

	安全性解析対象症例 N=1277			
	発現例数	PY	IR*	95%信頼区間
CCV 疾患	38	1023	37.13	(26.28 ~ 50.97)
虚血性心疾患	4	1037	3.86	(1.05 ~ 9.88)
心不整脈	16	1031	15.52	(8.87 ~ 25.21)
脳血管障害	3	1039	2.89	(0.60 ~ 8.44)
死亡	14	1038	13.48	(7.37 ~ 22.62)

PY = Patient-year, IR = Incident rate

* = IR per 1000 PY

同一症例で同一事象が複数回発現した場合、初発でカウント

Table 6-10 CCV 副作用の重篤度及び転帰（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=1277		発現 件数	重篤度		重篤事象の転帰					
	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
合計	9	(0.70)	10	7	3	1	1	0	0	1	0
心臓障害	9	(0.70)	10	7	3	1	1	0	0	1	0
動悸	2	(0.16)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	2	(0.16)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
狭心症	1	(0.08)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
心房細動	1	(0.08)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
左脚ブロック	1	(0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
慢性心不全	1	(0.08)	1	0	1	0	0	0	0	1	0
心筋梗塞	1	(0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	1	(0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類（SOC），事象名（PT）：MedDRA/J Version 22.0

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

Table 6-11 CCV 疾患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=1277							
	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 病歴あり	19/273	(6.96)	19/206	(92.09)	5/273	(1.83)	5/213	(23.51)
CCV リスク因子数 0	1/59	(1.69)	1/44	(22.58)	0/59	(0.00)	0/45	(0.00)
CCV リスク因子数 1	7/313	(2.24)	7/254	(27.55)	1/313	(0.32)	1/256	(3.91)
CCV リスク因子数 2	10/258	(3.88)	10/214	(46.76)	0/258	(0.00)	0/218	(0.00)
CCV リスク因子数 3 以上	12/271	(4.43)	12/216	(55.43)	4/271	(1.48)	4/221	(18.10)

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

* CCV 疾患リスク因子は、以下 7 つとした（②～④は既往歴又は合併症）。

①CCV 疾患病歴あり，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 疾患リスク因子が 1 つでも不明の症例は集計の対象外とした。

Table 6-12 初回発現時期別の CCV 副作用発現状況（安全性解析対象症例）

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=1277	N=1277	N=1277	N=1109	N=926	N=785	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(%)	発現症例数(%)	発現症例数				
合計	9 (0.70)	1 (0.08)	5 (0.39)	1 (0.09)	1 (0.11)	1 (0.13)	0					
心臓障害	9 (0.70)	1 (0.08)	5 (0.39)	1 (0.09)	1 (0.11)	1 (0.13)	-					
動悸	2 (0.16)	-	2 (0.16)	-	-	-	-					
心室性期外収縮	2 (0.16)	-	1 (0.08)	-	-	1 (0.13)	-					
狭心症	1 (0.08)	-	-	1 (0.09)	-	-	-					

SOC PT	合計		初回発現時期					発現時期不明 発現症例数	
	N=1277		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=785
	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(%)		
心房細動	1	(0.08)	1	(0.08)	-	-	-	-	-
左脚ブロック	1	(0.08)	-	-	1	(0.08)	-	-	-
慢性心不全	1	(0.08)	-	-	-	-	1	(0.11)	-
心筋梗塞	1	(0.08)	-	-	1	(0.08)	-	-	-
頻脈	1	(0.08)	-	-	1	(0.08)	-	-	-

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，発現割合算出の分母とした。

MedDRA/J Version 22.0

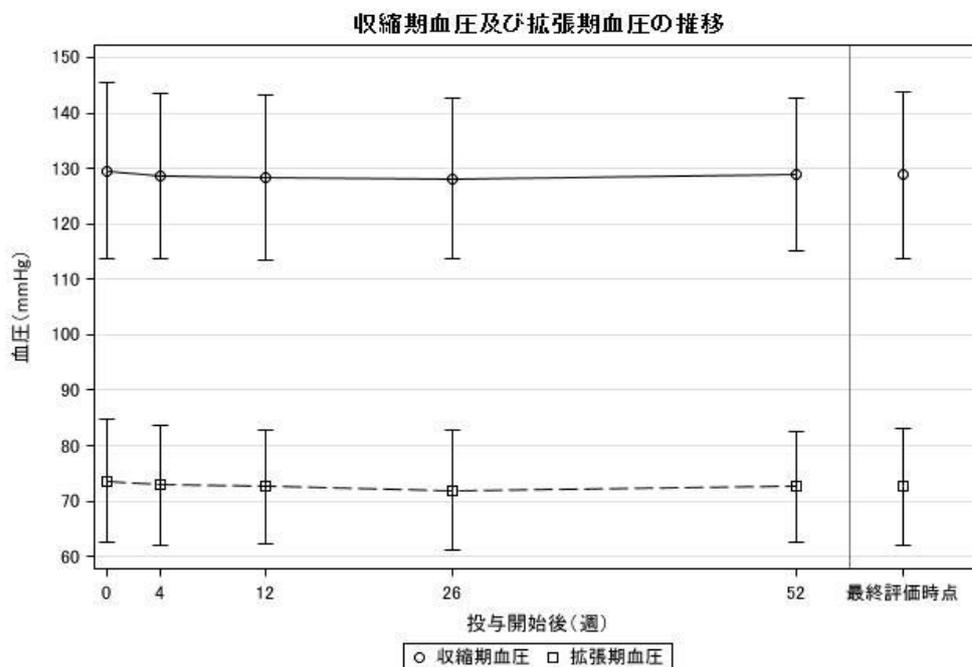
Table 6-13 血圧，脈拍の推移（安全性解析対象症例）

要約統計量		本剤投与開始時	本剤投与後 4 週時	本剤投与後 12 週時	本剤投与後 26 週時	本剤投与後 52 週時	最終評価時点*2
収縮期血圧 (mmHg)	症例数*1	801	716	619	549	494	801
	平均値 ± 標準偏差	129.5 ± 15.86	128.6 ± 14.78	128.3 ± 14.96	128.2 ± 14.56	128.9 ± 13.67	128.8 ± 15.14
	最小値 ~ 最大値	80 ~ 189	87 ~ 184	85 ~ 194	89 ~ 203	88 ~ 188	88 ~ 203
	中央値	130.0	130.0	129.0	130.0	130.0	130.0
拡張期血圧 (mmHg)	症例数*1	801	716	619	549	494	801
	平均値 ± 標準偏差	73.6 ± 11.11	72.9 ± 10.75	72.6 ± 10.27	72.0 ± 10.70	72.6 ± 9.89	72.6 ± 10.54
	最小値 ~ 最大値	39 ~ 112	42 ~ 117	46 ~ 112	4 ~ 119	42 ~ 107	4 ~ 119
	中央値	72.0	72.0	72.0	71.0	72.0	72.0
脈拍 (心拍数)	症例数*1	736	646	573	468	419	736
	平均値 ± 標準偏差	78.4 ± 13.62	77.4 ± 13.60	77.1 ± 13.03	77.4 ± 12.44	76.2 ± 12.06	77.6 ± 13.15
	最小値 ~ 最大値	41 ~ 133	48 ~ 141	44 ~ 129	52 ~ 122	51 ~ 134	44 ~ 134
	中央値	77.0	76.0	76.0	76.0	74.0	76.0

*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

Figure 6-1 収縮期血圧及び拡張期血圧（平均値 ± 標準偏差）の推移（安全性解析対象症例）



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 6-14 抗コリン作用に関連する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=1277	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
合計	40	(3.13)	43	43	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	2	(0.16)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	1	(0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	1	(0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	1	(0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	1	(0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	21	(1.64)	22	22	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	13	(1.02)	13	13	0	0	0	0	0	0	0
便秘	7	(0.55)	7	7	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	2	(0.16)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	16	(1.25)	16	16	0	0	0	0	0	0	0
排尿困難	12	(0.94)	12	12	0	0	0	0	0	0	0
尿閉	3	(0.23)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	1	(0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0

有害事象の種類	安全性解析対象症例		重篤度		重篤事象の転帰						
	N=1277	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
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(0.16)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
口渇	2	(0.16)	2	2	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類 (SOC) , 事象名 (PT) : MedDRA/J Version 22.0

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

Table 6-15 抗コリン作用に関連する副作用の重篤度及び転帰 (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		重篤度		重篤事象の転帰						
	N=1277	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	33	(2.58)	36	36	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	1	(0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	1	(0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	19	(1.49)	20	20	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	13	(1.02)	13	13	0	0	0	0	0	0	0
便秘	6	(0.47)	6	6	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1	(0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	13	(1.02)	13	13	0	0	0	0	0	0	0
排尿困難	10	(0.78)	10	10	0	0	0	0	0	0	0
尿閉	3	(0.23)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(0.16)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
口渇	2	(0.16)	2	2	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類 (SOC) , 事象名 (PT) : MedDRA/J Version 22.0

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

Table 6-16 初回発現時期別の抗コリン作用に関連する副作用発現状況（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=1277		N=1277		N=1277		N=1109		N=926		N=785		
	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	33	(2.58)	8	(0.63)	11	(0.86)	6	(0.54)	8	(0.86)	0	(0.00)	0
心臓障害	1	(0.08)	-		1	(0.08)	-		-		-		-
頻脈	1	(0.08)	-		1	(0.08)	-		-		-		-
胃腸障害	19	(1.49)	3	(0.23)	6	(0.47)	6	(0.54)	4	(0.43)	-		-
口内乾燥	13	(1.02)	2	(0.16)	4	(0.31)	6	(0.54)	1	(0.11)	-		-
便秘	6	(0.47)	2	(0.16)	2	(0.16)	-		2	(0.22)	-		-
胃食道逆流性疾患	1	(0.08)	-		-		-		1	(0.11)	-		-
腎および尿路障害	13	(1.02)	4	(0.31)	5	(0.39)	-		4	(0.43)	-		-
排尿困難	10	(0.78)	3	(0.23)	4	(0.31)	-		3	(0.32)	-		-
尿閉	3	(0.23)	1	(0.08)	1	(0.08)	-		1	(0.11)	-		-
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(0.16)	1	(0.08)	-		-		1	(0.11)	-		-
口渇	2	(0.16)	1	(0.08)	-		-		1	(0.11)	-		-

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、発現割合算出の分母とした。

MedDRA/J Version 22.0

Table 6-17 患者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 (%)	検定結果	
					Fisher	Mann-Whitney
安全性解析対象症例		1277	--	64 (5.01)	--	--
性別	男	1061	(83.09)	55 (5.18)	p = 0.6111	--
	女	216	(16.91)	9 (4.17)		
年齢[歳]	カテゴリ(I)	15歳未満	0 (0.00)	--	p = 0.2324	--
		15歳以上 65歳未満	219 (17.15)	7 (3.20)		
		65歳以上	1058 (82.85)	57 (5.39)		
体重[kg]		50 kg 未満	238 (18.64)	12 (5.04)	--	p = 0.8600
		50 kg 以上 75 kg 未満	709 (55.52)	34 (4.80)		
		75 kg 以上	81 (6.34)	5 (6.17)		
		不明・未記載	249 (19.50)	13 (5.22)		
BMI[kg/m ²]		18.5 kg/m ² 未満	179 (14.02)	5 (2.79)	--	p = 0.0278
		18.5 kg/m ² 以上 25.0 kg/m ² 未満	601 (47.06)	29 (4.83)		
		25.0 kg/m ² 以上	225 (17.62)	17 (7.56)		
		不明・未記載	272 (21.30)	13 (4.78)		
喫煙習慣		喫煙歴なし	183 (14.33)	8 (4.37)	p = 0.7904	--
		喫煙歴あり（現在も 喫煙中）	265 (20.75)	11 (4.15)		
		喫煙歴あり（現在は 喫煙なし）	721 (56.46)	38 (5.27)		
		不明	108 (8.46)	7 (6.48)		
COPD の罹患期間[年]		1年未満	240 (18.79)	15 (6.25)	--	p = 0.8258
		1年以上 3年未満	101 (7.91)	3 (2.97)		
		3年以上	262 (20.52)	15 (5.73)		
		不明・未記載	674 (52.78)	31 (4.60)		
COPD の病型		気腫型	898 (70.32)	47 (5.23)	p = 1.0000	--
		非気腫型	216 (16.91)	11 (5.09)		
		判定不能	163 (12.76)	6 (3.68)		
COPD の病期		I期	307 (24.04)	17 (5.54)	--	p = 0.4766
		II期	490 (38.37)	21 (4.29)		
		III期	231 (18.09)	14 (6.06)		
		IV期	86 (6.73)	7 (8.14)		
		判定不能	163 (12.76)	5 (3.07)		

項目	カテゴリ	症例数	(%)	副作用		検定結果		
				発現症例数 (%)		Fisher	Mann-Whitney	
呼吸困難の程度(グレード分類)	0	160	(12.53)	11	(6.88)	--	p = 0.6663	
	1	539	(42.21)	26	(4.82)			
	2	327	(25.61)	12	(3.67)			
	3	203	(15.90)	12	(5.91)			
	4	48	(3.76)	3	(6.25)			
吸入用抗コリン剤の使用経験	なし	852	(66.72)	34	(3.99)	p = 0.0207	--	
	あり	425	(33.28)	30	(7.06)			
合併症	気管支喘息	なし	989	(77.45)	50	(5.06)	p = 1.0000	--
		あり	288	(22.55)	14	(4.86)		
	前立腺肥大	なし	1197	(93.74)	56	(4.68)	p = 0.0559	--
		あり	80	(6.26)	8	(10.00)		
	CCV 疾患	なし	1038	(81.28)	45	(4.34)	p = 0.0310	--
		あり	239	(18.72)	19	(7.95)		
	腎障害	なし	1235	(96.71)	61	(4.94)	p = 0.4639	--
		あり	42	(3.29)	3	(7.14)		
	肝障害	なし	1238	(96.95)	60	(4.85)	p = 0.1269	--
		あり	39	(3.05)	4	(10.26)		
既往歴	前立腺肥大	なし	1150	(90.05)	55	(4.78)	p = 0.5691	--
		あり	17	(1.33)	1	(5.88)		
		不明	110	(8.61)	8	(7.27)		
	CCV 疾患	なし	1118	(87.55)	54	(4.83)	p = 1.0000	--
		あり	49	(3.84)	2	(4.08)		
		不明	110	(8.61)	8	(7.27)		
COPD に対する前治療薬剤	なし	528	(41.35)	21	(3.98)	p = 0.1925	--	
	あり	749	(58.65)	43	(5.74)			
	SAMA	なし	1270	(99.45)	63	(4.96)	p = 0.3029	--
		あり	7	(0.55)	1	(14.29)		
	LAMA	なし	1030	(80.66)	48	(4.66)	p = 0.2552	--
		あり	247	(19.34)	16	(6.48)		
	SABA	なし	1253	(98.12)	60	(4.79)	p = 0.0286	--
		あり	24	(1.88)	4	(16.67)		
	LABA	なし	941	(73.69)	48	(5.10)	p = 0.8849	--
		あり	336	(26.31)	16	(4.76)		
	ICS	なし	1240	(97.10)	61	(4.92)	p = 0.4271	--
		あり	37	(2.90)	3	(8.11)		
	OCS・CSI	なし	1259	(98.59)	62	(4.92)	p = 0.2269	--
		あり	18	(1.41)	2	(11.11)		
	LABA/ICS	なし	1052	(82.38)	51	(4.85)	p = 0.6128	--
		あり	225	(17.62)	13	(5.78)		

項目	カテゴリ	症例 数	(%)	副作用 発現症例数 (%)	検定結果	
					Fisher	Mann- Whitney
LABA/LAMA	なし	1277	(100.00)	64 (5.01)	--	--
	あり	0	(0.00)	--		

Table 6-18 BMI カテゴリ別の副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）

SOC PT	BMI																			
	18.5 kg/m ² 未満										18.5 kg/m ² 以上 25.0 kg/m ² 未満									
	N=179		重篤度		重篤事象の転帰						N=601		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	5 (2.79)	8	8	0	0	0	0	0	0	29 (4.83)	34	31	3	3	0	0	0	0	0	
感染症および寄生虫症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.17)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	
上咽頭炎	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
気道感染	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.17)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	
神経系障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.17)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
視野欠損	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.17)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
心臓障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (0.83)	6	5	1	1	0	0	0	0	0	
狭心症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
心房細動	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.17)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	
左脚ブロック	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.17)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
慢性心不全	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
心筋梗塞	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.17)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
動悸	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.33)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	
頻脈	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.17)	1	1	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 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
血管障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
高血圧	0 (0.00)	0	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	1 (0.56)	1	1	0	0	0	0	0	0	11 (1.83)	12	11	1	1	0	0	0	0	0	

SOC PT	BMI																													
	25.0 kg/m ² 以上										不明																			
	N=225					重篤度					重篤事象の転帰					N=272					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										
夜間頻尿	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0										
尿閉	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.74)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0										
生殖系および乳房障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0										
良性前立腺肥大症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	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	2 (0.89)	2	2	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0										
胸部不快感	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0										
口渇	2 (0.89)	2	2	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0										

器官別大分類 (SOC) , 事象名 (PT) : MedDRA/J Version 22.0

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BMI 18.5 kg/m²未満での発現割合が高い順→PTコード順に表示

Table 6-19 COPD に対する前治療薬剤 (SABA) 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	COPD に対する前治療薬剤 (SABA)																				
	あり										なし										
	N=24		重篤度		重篤事象の転帰						N=1253		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	4	(16.67)	6	6	0	0	0	0	0	0	60	(4.79)	72	66	6	4	1	0	0	1	0
感染症および寄生虫症	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	2	(0.16)	2	1	1	1	0	0	0	0	0
上咽頭炎	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
気道感染	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.08)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
神経系障害	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
視野欠損	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	9	(0.72)	10	7	3	1	1	0	0	1	0
狭心症	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.08)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
心房細動	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.08)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
左脚ブロック	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
慢性心不全	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.08)	1	0	1	0	0	0	0	1	0
心筋梗塞	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
動悸	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	2	(0.16)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.08)	1	1	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	2	(0.16)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
高血圧	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.08)	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	18	(1.44)	19	17	2	2	0	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	3	(0.24)	3	2	1	1	0	0	0	0	0

SOC PT	COPD に対する前治療薬剤 (SABA)																			
	あり										なし									
	N=24		重篤度					重篤事象の転帰			N=1253		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
咳嗽	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7 (0.56)	7	7	0	0	0	0	0	0	0
発声障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.24)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
間質性肺炎患	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
上気道の炎症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
喉頭不快感	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
高粘稠性気管支分泌物	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	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	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	1 (4.17)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	21 (1.68)	23	23	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	1 (4.17)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	12 (0.96)	12	12	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.16)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
便秘	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (0.48)	6	6	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	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 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
舌変色	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (4.17)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	1 (4.17)	1	1	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	2 (8.33)	3	3	0	0	0	0	0	0	0	12 (0.96)	12	12	0	0	0	0	0	0	0
排尿困難	2 (8.33)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	8 (0.64)	8	8	0	0	0	0	0	0	0

SOC PT	COPDに対する前治療薬剤(SABA)																							
	あり										なし													
	N=24		重篤度					重篤事象の転帰					N=1253		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				
夜間頻尿	1	(4.17)	1	1	0	0	0	0	0	0	1	(0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0				
尿閉	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	3	(0.24)	3	3	0	0	0	0	0	0				
生殖系および乳房障害	1	(4.17)	1	1	0	0	0	0	0	0	1	(0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0				
良性前立腺肥大症	1	(4.17)	1	1	0	0	0	0	0	0	1	(0.08)	1	1	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	3	(0.24)	3	3	0	0	0	0	0	0				
胸部不快感	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0				
口渇	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	2	(0.16)	2	2	0	0	0	0	0	0				

器官別大分類 (SOC) , 事象名 (PT) : MedDRA/J Version 22.0

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COPDに対する前治療薬剤(SABA)ありでの発現割合が高い順→PTコード順に表示

Table 6-20 患者要因別のCCV副作用の発現割合（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 (%)	検定結果		
					Fisher	Mann-Whitney	
安全性解析対象症例		1277	--	9 (0.70)	--	--	
性別	男	1061	(83.09)	8 (0.75)	p = 1.0000	--	
	女	216	(16.91)	1 (0.46)			
年齢[歳]	カテゴリ (I)	15歳未満	0	(0.00)	--	p = 0.3720	--
		15歳以上 65歳未満	219	(17.15)	0 (0.00)		
		65歳以上	1058	(82.85)	9 (0.85)		
体重[kg]		50 kg 未満	238	(18.64)	1 (0.42)	--	p = 0.4591
		50 kg 以上 75 kg 未満	709	(55.52)	5 (0.71)		
		75 kg 以上	81	(6.34)	1 (1.23)		
		不明・未記載	249	(19.50)	2 (0.80)		
BMI[kg/m ²]		18.5 kg/m ² 未満	179	(14.02)	0 (0.00)	--	p = 0.3222
		18.5 kg/m ² 以上 25.0 kg/m ² 未満	601	(47.06)	5 (0.83)		
		25.0 kg/m ² 以上	225	(17.62)	2 (0.89)		
		不明・未記載	272	(21.30)	2 (0.74)		
喫煙習慣		喫煙歴なし	183	(14.33)	0 (0.00)	p = 0.6852	--
		喫煙歴あり（現在も 喫煙中）	265	(20.75)	2 (0.75)		
		喫煙歴あり（現在は 喫煙なし）	721	(56.46)	6 (0.83)		
		不明	108	(8.46)	1 (0.93)		
COPD の罹患期間[年]		1年未満	240	(18.79)	4 (1.67)	--	p = 0.3261
		1年以上 3年未満	101	(7.91)	0 (0.00)		
		3年以上	262	(20.52)	2 (0.76)		
		不明・未記載	674	(52.78)	3 (0.45)		
COPD の病型		気腫型	898	(70.32)	5 (0.56)	p = 0.0770	--
		非気腫型	216	(16.91)	4 (1.85)		
		判定不能	163	(12.76)	0 (0.00)		
COPD の病期		I期	307	(24.04)	0 (0.00)	--	p = 0.0218
		II期	490	(38.37)	4 (0.82)		
		III期	231	(18.09)	3 (1.30)		
		IV期	86	(6.73)	2 (2.33)		
		判定不能	163	(12.76)	0 (0.00)		
呼吸困難の程度（グレード分類）		0	160	(12.53)	0 (0.00)	--	p = 0.0693
		1	539	(42.21)	3 (0.56)		
		2	327	(25.61)	2 (0.61)		
		3	203	(15.90)	3 (1.48)		

項目	カテゴリ	症例数	(%)	副作用		検定結果		
				発現症例数 (%)		Fisher	Mann-Whitney	
	4	48	(3.76)	1	(2.08)			
吸入用抗コリン剤の使用経験	なし	852	(66.72)	6	(0.70)	p = 1.0000	--	
	あり	425	(33.28)	3	(0.71)			
合併症	気管支喘息	なし	989	(77.45)	6	(0.61)	p = 0.4302	--
	あり	288	(22.55)	3	(1.04)			
	前立腺肥大	なし	1197	(93.74)	9	(0.75)	p = 1.0000	--
	あり	80	(6.26)	0	(0.00)			
CCV 疾患	なし	1038	(81.28)	4	(0.39)	p = 0.0144	--	
	あり	239	(18.72)	5	(2.09)			
腎障害	なし	1235	(96.71)	9	(0.73)	p = 1.0000	--	
	あり	42	(3.29)	0	(0.00)			
肝障害	なし	1238	(96.95)	8	(0.65)	p = 0.2442	--	
	あり	39	(3.05)	1	(2.56)			
既往歴	前立腺肥大	なし	1150	(90.05)	8	(0.70)	p = 1.0000	--
	あり	17	(1.33)	0	(0.00)			
	不明	110	(8.61)	1	(0.91)			
CCV 疾患	なし	1118	(87.55)	8	(0.72)	p = 1.0000	--	
	あり	49	(3.84)	0	(0.00)			
	不明	110	(8.61)	1	(0.91)			
COPD に対する前治療薬剤	なし	528	(41.35)	3	(0.57)	p = 0.7435	--	
	あり	749	(58.65)	6	(0.80)			
SAMA	なし	1270	(99.45)	8	(0.63)	p = 0.0484	--	
	あり	7	(0.55)	1	(14.29)			
LAMA	なし	1030	(80.66)	7	(0.68)	p = 0.6879	--	
	あり	247	(19.34)	2	(0.81)			
SABA	なし	1253	(98.12)	9	(0.72)	p = 1.0000	--	
	あり	24	(1.88)	0	(0.00)			
LABA	なし	941	(73.69)	7	(0.74)	p = 1.0000	--	
	あり	336	(26.31)	2	(0.60)			
ICS	なし	1240	(97.10)	9	(0.73)	p = 1.0000	--	
	あり	37	(2.90)	0	(0.00)			
OCS・CSI	なし	1259	(98.59)	8	(0.64)	p = 0.1203	--	
	あり	18	(1.41)	1	(5.56)			
LABA/ICS	なし	1052	(82.38)	6	(0.57)	p = 0.2005	--	
	あり	225	(17.62)	3	(1.33)			
LABA/LAMA	なし	1277	(100.00)	9	(0.70)	--	--	
	あり	0	(0.00)	--				

Table 6-21 患者要因別の抗コリン作用に関連する副作用の発現割合（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 (%)	検定結果	
					Fisher	Mann-Whitney
安全性解析対象症例		1277	--	33 (2.58)	--	--
性別	男	1061	(83.09)	27 (2.54)	p = 0.8146	--
	女	216	(16.91)	6 (2.78)		
年齢[歳]	15歳未満	0	(0.00)	--	p = 0.1018	--
	15歳以上 65歳未満	219	(17.15)	2 (0.91)		
	65歳以上	1058	(82.85)	31 (2.93)		
体重[kg]	50 kg 未満	238	(18.64)	6 (2.52)	--	p = 0.8963
	50 kg 以上 75 kg 未満	709	(55.52)	14 (1.97)		
	75 kg 以上	81	(6.34)	3 (3.70)		
	不明・未記載	249	(19.50)	10 (4.02)		
BMI[kg/m ²]	18.5 kg/m ² 未満	179	(14.02)	5 (2.79)	--	p = 0.4945
	18.5 kg/m ² 以上 25.0 kg/m ² 未満	601	(47.06)	10 (1.66)		
	25.0 kg/m ² 以上	225	(17.62)	8 (3.56)		
	不明・未記載	272	(21.30)	10 (3.68)		
喫煙習慣	喫煙歴なし	183	(14.33)	4 (2.19)	p = 0.4331	--
	喫煙歴あり（現在も 喫煙中）	265	(20.75)	4 (1.51)		
	喫煙歴あり（現在は 喫煙なし）	721	(56.46)	22 (3.05)		
	不明	108	(8.46)	3 (2.78)		
COPD の罹患期間[年]	1年未満	240	(18.79)	5 (2.08)	--	p = 0.9013
	1年以上 3年未満	101	(7.91)	1 (0.99)		
	3年以上	262	(20.52)	5 (1.91)		
	不明・未記載	674	(52.78)	22 (3.26)		
COPD の病型	気腫型	898	(70.32)	23 (2.56)	p = 0.8048	--
	非気腫型	216	(16.91)	4 (1.85)		
	判定不能	163	(12.76)	6 (3.68)		
COPD の病期	I期	307	(24.04)	7 (2.28)	--	p = 0.0568
	II期	490	(38.37)	8 (1.63)		
	III期	231	(18.09)	8 (3.46)		
	IV期	86	(6.73)	6 (6.98)		
	判定不能	163	(12.76)	4 (2.45)		
呼吸困難の程度(グレード 分類)	0	160	(12.53)	4 (2.50)	--	p = 0.2824
	1	539	(42.21)	11 (2.04)		
	2	327	(25.61)	9 (2.75)		
	3	203	(15.90)	7 (3.45)		

項目	カテゴリ	症例数	(%)	副作用		検定結果	
				発現症例数 (%)		Fisher	Mann-Whitney
	4	48	(3.76)	2	(4.17)		
吸入用抗コリン剤の使用 経験	なし	852	(66.72)	16	(1.88)	p = 0.0376	--
	あり	425	(33.28)	17	(4.00)		
合併症 気管支喘息	なし	989	(77.45)	25	(2.53)	p = 0.8331	--
	あり	288	(22.55)	8	(2.78)		
前立腺肥大	なし	1197	(93.74)	27	(2.26)	p = 0.0142	--
	あり	80	(6.26)	6	(7.50)		
CCV 疾患	なし	1038	(81.28)	21	(2.02)	p = 0.0206	--
	あり	239	(18.72)	12	(5.02)		
腎障害	なし	1235	(96.71)	31	(2.51)	p = 0.2963	--
	あり	42	(3.29)	2	(4.76)		
肝障害	なし	1238	(96.95)	32	(2.58)	p = 1.0000	--
	あり	39	(3.05)	1	(2.56)		
既往歴 前立腺肥大	なし	1150	(90.05)	29	(2.52)	p = 1.0000	--
	あり	17	(1.33)	0	(0.00)		
	不明	110	(8.61)	4	(3.64)		
	なし	1118	(87.55)	27	(2.42)	p = 0.3462	--
	あり	49	(3.84)	2	(4.08)		
	不明	110	(8.61)	4	(3.64)		
	なし	528	(41.35)	8	(1.52)	p = 0.0488	--
	あり	749	(58.65)	25	(3.34)		
SAMA	なし	1270	(99.45)	32	(2.52)	p = 0.1678	--
	あり	7	(0.55)	1	(14.29)		
LAMA	なし	1030	(80.66)	27	(2.62)	p = 1.0000	--
	あり	247	(19.34)	6	(2.43)		
SABA	なし	1253	(98.12)	30	(2.39)	p = 0.0220	--
	あり	24	(1.88)	3	(12.50)		
LABA	なし	941	(73.69)	21	(2.23)	p = 0.2276	--
	あり	336	(26.31)	12	(3.57)		
ICS	なし	1240	(97.10)	30	(2.42)	p = 0.0672	--
	あり	37	(2.90)	3	(8.11)		
OCS・CSI	なし	1259	(98.59)	31	(2.46)	p = 0.0766	--
	あり	18	(1.41)	2	(11.11)		
LABA/ICS	なし	1052	(82.38)	26	(2.47)	p = 0.6419	--
	あり	225	(17.62)	7	(3.11)		
LABA/LAMA	なし	1277	(100.00)	33	(2.58)	--	--
	あり	0	(0.00)	--			

Table 6-22 年齢層（65歳未満／65歳以上）別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																				
	65歳以上										65歳未満										
	N=1058		重篤度		重篤事象の転帰						N=219		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	57	(5.39)	71	65	6	4	1	0	0	1	0	7	(3.20)	7	7	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	2	(0.19)	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	1	(0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0
気道感染	1	(0.09)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1	(0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0
視野欠損	1	(0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	9	(0.85)	10	7	3	1	1	0	0	1	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0
動悸	2	(0.19)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	2	(0.19)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0
狭心症	1	(0.09)	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	1	(0.09)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0
左脚ブロック	1	(0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性心不全	1	(0.09)	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0
心筋梗塞	1	(0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	1	(0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.46)	1	1	0	0	0	0	0	0
高血圧	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.46)	1	1	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16	(1.51)	17	15	2	2	0	0	0	0	0	2	(0.91)	2	2	0	0	0	0	0	0
咳嗽	6	(0.57)	6	6	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.46)	1	1	0	0	0	0	0	0

SOC	年齢層別																			
	65 歳以上										65 歳未満									
	N=1058		重篤度		重篤事象の転帰						N=219		重篤度		重篤事象の転帰					
PT	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
発声障害	3 (0.28)	3	3	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	2 (0.19)	2	1	1	1	0	0	0	0	0	1 (0.46)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
間質性肺疾患	1 (0.09)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道の炎症	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喉頭不快感	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高粘稠性気管支分泌物	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭不快感	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	19 (1.80)	21	21	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.37)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	13 (1.23)	13	13	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘	5 (0.47)	5	5	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.46)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.46)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌変色	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.46)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	1 (0.09)	1	1	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	13 (1.23)	14	14	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.46)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
排尿困難	10 (0.95)	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
夜間頻尿	2 (0.19)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿閉	2 (0.19)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.46)	1	1	0	0	0	0	0	0	0

SOC PT	年齢層別																			
	65歳以上										65歳未満									
	N=1058		重篤度		重篤事象の転帰						N=219		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	
生殖系および乳房障害	2	(0.19)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
良性前立腺肥大症	2	(0.19)	2	2	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	3	(0.28)	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口渇	2	(0.19)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	1	(0.09)	1	1	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 Version 22.0

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 6-23 年齢層（75歳未満／75歳以上）別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=624		重篤度 重篤事象の転帰								N=653		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	34	(5.45)	41	35	6	4	1	0	0	1	0	30	(4.59)	37	37	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	2	(0.32)	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	1	(0.16)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0
気道感染	1	(0.16)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1	(0.16)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0
視野欠損	1	(0.16)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	6	(0.96)	6	3	3	1	1	0	0	1	0	3	(0.46)	4	4	0	0	0	0	0	0
狭心症	1	(0.16)	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	1	(0.16)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性心不全	1	(0.16)	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0
心筋梗塞	1	(0.16)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0
動悸	1	(0.16)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.15)	1	1	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	1	(0.16)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.15)	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	1	(0.15)	1	1	0	0	0	0	0	0
頻脈	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.15)	1	1	0	0	0	0	0	0
血管障害	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.15)	1	1	0	0	0	0	0	0
高血圧	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.15)	1	1	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	(1.60)	11	9	2	2	0	0	0	0	0	8	(1.23)	8	8	0	0	0	0	0	0
咳嗽	3	(0.48)	3	3	0	0	0	0	0	0	0	4	(0.61)	4	4	0	0	0	0	0	0

		年齢層別																						
		75歳以上										75歳未満												
SOC	PT	N=624		重篤度							重篤事象の転帰			N=653		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			
	尿閉	1	(0.16)	1	1	0	0	0	0	0	0	2	(0.31)	2	2	0	0	0	0	0	0	0		
	生殖系および乳房障害	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	2	(0.31)	2	2	0	0	0	0	0	0	0		
	良性前立腺肥大症	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	2	(0.31)	2	2	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	3	(0.46)	3	3	0	0	0	0	0	0	0		
	胸部不快感	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.15)	1	1	0	0	0	0	0	0	0		
	口渇	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	2	(0.31)	2	2	0	0	0	0	0	0	0		

器官別大分類 (SOC) , 事象名 (PT) : MedDRA/J Version 22.0

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 6-24 年齢層別の副作用発現状況（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	16	42	161	434	496	128
副作用の発現症例数	0	2	5	23	25	9
副作用の発現症例割合(%)	0.00	4.76	3.11	5.30	5.04	7.03
リスク比	-	0.94	0.62	1.05	Reference	1.40
リスク比の95%信頼区間	--	0.23 ~ 3.85	0.24 ~ 1.58	0.61 ~ 1.83	--	0.67 ~ 2.91
副作用の種類	発現症例数(%)					
感染症および寄生虫症	-	-	-	-	2 (0.40)	-
上咽頭炎	-	-	-	-	1 (0.20)	-
気道感染	-	-	-	-	1 (0.20)	-
神経系障害	-	-	-	-	1 (0.20)	-
視野欠損	-	-	-	-	1 (0.20)	-
心臓障害	-	-	-	3 (0.69)	3 (0.60)	3 (2.34)
動悸	-	-	-	1 (0.23)	-	1 (0.78)
心室性期外収縮	-	-	-	1 (0.23)	-	1 (0.78)
狭心症	-	-	-	-	1 (0.20)	-
心房細動	-	-	-	-	1 (0.20)	-
左脚ブロック	-	-	-	1 (0.23)	-	-
慢性心不全	-	-	-	-	-	1 (0.78)
心筋梗塞	-	-	-	-	1 (0.20)	-
頻脈	-	-	-	1 (0.23)	-	-
血管障害	-	-	1 (0.62)	-	-	-
高血圧	-	-	1 (0.62)	-	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	1 (2.38)	1 (0.62)	6 (1.38)	7 (1.41)	3 (2.34)
咳嗽	-	-	1 (0.62)	3 (0.69)	1 (0.20)	2 (1.56)
慢性閉塞性肺疾患	-	1 (2.38)	-	-	2 (0.40)	-

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	16	42	161	434	496	128
副作用の発現症例数	0	2	5	23	25	9
副作用の発現症例割合(%)	0.00	4.76	3.11	5.30	5.04	7.03
リスク比	-	0.94	0.62	1.05	Reference	1.40
リスク比の 95%信頼区間	- ~ -	0.23 ~ 3.85	0.24 ~ 1.58	0.61 ~ 1.83	--	0.67 ~ 2.91
副作用の種類	発現症例数(%)					
発声障害	-	-	-	1 (0.23)	1 (0.20)	1 (0.78)
間質性肺疾患	-	-	-	-	1 (0.20)	-
湿性咳嗽	-	-	-	-	-	1 (0.78)
上気道の炎症	-	-	-	1 (0.23)	-	-
喉頭不快感	-	-	-	-	1 (0.20)	-
高粘稠性気管支分泌物	-	-	-	1 (0.23)	-	-
口腔咽頭不快感	-	-	-	-	1 (0.20)	-
胃腸障害	-	1 (2.38)	2 (1.24)	8 (1.84)	9 (1.81)	2 (1.56)
口内乾燥	-	-	-	6 (1.38)	7 (1.41)	-
便秘	-	1 (2.38)	-	1 (0.23)	2 (0.40)	2 (1.56)
腹部膨満	-	-	1 (0.62)	-	1 (0.20)	-
胃食道逆流性疾患	-	-	-	1 (0.23)	-	-
口内炎	-	-	1 (0.62)	-	-	-
舌変色	-	-	-	-	1 (0.20)	-
皮膚および皮下組織障害	-	-	-	-	1 (0.20)	-
湿疹	-	-	-	-	1 (0.20)	-
腎および尿路障害	-	-	1 (0.62)	6 (1.38)	4 (0.81)	3 (2.34)
排尿困難	-	-	-	5 (1.15)	4 (0.81)	1 (0.78)
尿閉	-	-	1 (0.62)	1 (0.23)	-	1 (0.78)
夜間頻尿	-	-	-	1 (0.23)	-	1 (0.78)

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	16	42	161	434	496	128
副作用の発現症例数	0	2	5	23	25	9
副作用の発現症例割合(%)	0.00	4.76	3.11	5.30	5.04	7.03
リスク比	-	0.94	0.62	1.05	Reference	1.40
リスク比の 95%信頼区間	- ~ -	0.23 ~ 3.85	0.24 ~ 1.58	0.61 ~ 1.83	--	0.67 ~ 2.91
副作用の種類	発現症例数(%)					
生殖系および乳房障害	-	-	-	2 (0.46)	-	-
良性前立腺肥大症	-	-	-	2 (0.46)	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	-	-	-	3 (0.69)	-	-
口渇	-	-	-	2 (0.46)	-	-
胸部不快感	-	-	-	1 (0.23)	-	-

器官別大分類 (SOC) , 事象名 (PT) : MedDRA/J Version 22.0

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 6-25 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																			
	50 kg 以上										50 kg 未満									
	N=643		重篤度		重篤事象の転帰						N=210		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	36 (5.60)	42	37	5	4	0	0	0	1	0	10 (4.76)	14	14	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	2 (0.31)	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	1 (0.16)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気道感染	1 (0.16)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (0.16)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
視野欠損	1 (0.16)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	6 (0.93)	7	5	2	1	0	0	0	1	0	1 (0.48)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	1 (0.16)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
左脚ブロック	1 (0.16)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性心不全	1 (0.16)	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心筋梗塞	1 (0.16)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動悸	1 (0.16)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.48)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	1 (0.16)	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 (0.16)	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 (1.56)	10	8	2	2	0	0	0	0	0	5 (2.38)	6	6	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	4 (0.62)	4	4	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.48)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.16)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1 (0.48)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
発声障害	1 (0.16)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.95)	2	2	0	0	0	0	0	0	0

		高齢者(65歳以上)の体重																				
		50 kg 以上									50 kg 未満											
SOC	PT	N=643	重篤度		重篤事象の転帰							N=210	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
一般・全身障害および投与部位の状態		3	(0.47)	3	3	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口渇		2	(0.31)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸部不快感		1	(0.16)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類 (SOC) , 事象名 (PT) : MedDRA/J Version 22.0

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以上での発現割合が高い順→PTコード順に表示

Table 6-26 高齢者（65歳以上）の腎機能障害合併の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	高齢者(65歳以上)の合併症(腎障害)																			
	あり										なし									
	N=40		重篤度		重篤事象の転帰						N=1018		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 (5.00)	3	3	0	0	0	0	0	0	0	55 (5.40)	68	62	6	4	1	0	0	1	0
感染症および寄生虫症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.20)	2	1	1	1	0	0	0	0	0
上咽頭炎	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.10)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
気道感染	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.10)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
神経系障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.10)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
視野欠損	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	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9 (0.88)	10	7	3	1	1	0	0	1	0
狭心症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.10)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
心房細動	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.10)	1	0	1	1	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
慢性心不全	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.10)	1	0	1	0	0	0	0	1	0
心筋梗塞	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	2 (0.20)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.10)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.20)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.50)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	15 (1.47)	16	14	2	2	0	0	0	0	0
咳嗽	1 (2.50)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	5 (0.49)	5	5	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	2 (0.20)	2	1	1	1	0	0	0	0	0
発声障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.29)	3	3	0	0	0	0	0	0	0

SOC PT	高齢者(65歳以上)の合併症(腎障害)																			
	あり										なし									
	N=40		重篤度		重篤事象の転帰						N=1018		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
間質性肺疾患	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.10)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.10)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
上気道の炎症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.10)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
喉頭不快感	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.10)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
高粘性気管支分泌物	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.10)	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	1 (0.10)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	1 (2.50)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	18 (1.77)	20	20	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	1 (2.50)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	12 (1.18)	12	12	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.10)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
便秘	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (0.49)	5	5	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.10)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
舌変色	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.10)	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	1 (0.10)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.10)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (2.50)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	12 (1.18)	13	13	0	0	0	0	0	0	0
排尿困難	1 (2.50)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	9 (0.88)	9	9	0	0	0	0	0	0	0
夜間頻尿	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.20)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
尿閉	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.20)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.20)	2	2	0	0	0	0	0	0	0

		高齢者(65歳以上)の合併症(腎障害)																			
		あり										なし									
SOC	PT	N=40		重篤度		重篤事象の転帰						N=1018		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
	良性前立腺肥大症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.20)	2	2	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	3 (0.29)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
	胸部不快感	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.10)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	口渇	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.20)	2	2	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類 (SOC) , 事象名 (PT) : MedDRA/J Version 22.0

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 6-27 腎機能障害合併の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=42		重篤度		重篤事象の転帰			N=1235		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	3 (7.14)	4	4	0	0	0	0	0	0	61 (4.94)	74	68	6	4	1	0	0	1	0	
感染症および寄生虫症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.16)	2	1	1	1	0	0	0	0	0	
上咽頭炎	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
気道感染	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	
神経系障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
視野欠損	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
心臓障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	9 (0.73)	10	7	3	1	1	0	0	1	0	
狭心症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	0	1	0	1	0	0	0	0	
心房細動	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	
左脚ブロック	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
慢性心不全	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	0	1	0	0	0	0	1	0	
心筋梗塞	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
動悸	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.16)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	
頻脈	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	1	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	2 (0.16)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	
血管障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
高血圧	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.38)	1	1	0	0	0	0	0	0	17 (1.38)	18	16	2	2	0	0	0	0	0	
咳嗽	1 (2.38)	1	1	0	0	0	0	0	0	6 (0.49)	6	6	0	0	0	0	0	0	0	

SOC PT	合併症(腎障害)																			
	あり										なし									
	N=42		重篤度		重篤事象の転帰						N=1235		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
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.24)	3	2	1	1	0	0	0	0	0
発声障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.24)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
間質性肺疾患	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
上気道の炎症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
喉頭不快感	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
高粘稠性気管支分泌物	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	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	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	2 (4.76)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	20 (1.62)	22	22	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	1 (2.38)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	12 (0.97)	12	12	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	1 (2.38)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.16)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
便秘	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (0.49)	6	6	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
舌変色	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	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	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (2.38)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	13 (1.05)	14	14	0	0	0	0	0	0	0
排尿困難	1 (2.38)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	9 (0.73)	9	9	0	0	0	0	0	0	0

SOC PT	合併症(腎障害)																			
	あり										なし									
	N=42		重篤度				重篤事象の転帰				N=1235		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
夜間頻尿	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.16)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
尿閉	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.24)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.16)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
良性前立腺肥大症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.16)	2	2	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	3 (0.24)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
口渇	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.16)	2	2	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類 (SOC) , 事象名 (PT) : MedDRA/J Version 22.0

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 6-28 肝機能障害合併の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(肝障害)																			
	あり					なし														
	N=39		重篤度		重篤事象の転帰			N=1238		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	4 (10.26)	4	4	0	0	0	0	0	0	60 (4.85)	74	68	6	4	1	0	0	1	0	
感染症および寄生虫症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.16)	2	1	1	1	0	0	0	0	0	
上咽頭炎	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
気道感染	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	
神経系障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
視野欠損	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
心臓障害	1 (2.56)	1	1	0	0	0	0	0	0	8 (0.65)	9	6	3	1	1	0	0	1	0	
左脚ブロック	1 (2.56)	1	1	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
狭心症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	0	1	0	1	0	0	0	0	
心房細動	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	
慢性心不全	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	0	1	0	0	0	0	1	0	
心筋梗塞	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
動悸	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.16)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	
頻脈	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	1	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	2 (0.16)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	
血管障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
高血圧	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.56)	1	1	0	0	0	0	0	0	17 (1.37)	18	16	2	2	0	0	0	0	0	
発声障害	1 (2.56)	1	1	0	0	0	0	0	0	2 (0.16)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	

SOC PT	合併症(肝障害)																			
	あり										なし									
	N=39		重篤度		重篤事象の転帰						N=1238		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
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.24)	3	2	1	1	0	0	0	0	0
咳嗽	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7 (0.57)	7	7	0	0	0	0	0	0	0
間質性肺疾患	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
上気道の炎症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
喉頭不快感	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
高粘稠性気管支分泌物	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	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	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	2 (5.13)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	20 (1.62)	22	22	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	1 (2.56)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (2.56)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (0.48)	6	6	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13 (1.05)	13	13	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
舌変色	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	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	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	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	14 (1.13)	15	15	0	0	0	0	0	0	0
排尿困難	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10 (0.81)	10	10	0	0	0	0	0	0	0

SOC PT	合併症(肝障害)																			
	あり										なし									
	N=39		重篤度				重篤事象の転帰				N=1238		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
夜間頻尿	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.16)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
尿閉	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.24)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.16)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
良性前立腺肥大症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.16)	2	2	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	3 (0.24)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.08)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
口渇	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.16)	2	2	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類 (SOC) , 事象名 (PT) : MedDRA/J Version 22.0

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 (肝障害) ありでの発現割合が高い順→PT コード順に表示

SOC	CCV 疾患の病歴																			
	あり										なし									
	N=273		重篤度		重篤事象の転帰						N=914		重篤度		重篤事象の転帰					
PT	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
慢性心不全	2 (0.73)	3	1	2	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動悸	2 (0.73)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	2 (0.73)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第一度房室ブロック	1 (0.37)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
左脚ブロック	1 (0.37)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
うっ血性心不全	1 (0.37)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	2	1	0	0	0	1	0
頻脈	1 (0.37)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	1 (0.37)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0
急性心筋梗塞	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0
心筋梗塞	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	5	2	3	1	2	0	0	0	0
洞性不整脈	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	1 (0.37)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	5	5	5	0	0	0	0	0	0	0
高血圧	1 (0.37)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	4	4	4	0	0	0	0	0	0	0
四肢静脈血栓症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	28 (10.26)	40	26	14	7	5	0	0	2	0	52	56	37	19	11	2	2	0	3	1
慢性閉塞性肺疾患	19 (6.96)	24	14	10	5	4	0	0	1	0	33	36	24	12	8	1	0	0	2	1
喘息	3 (1.10)	3	2	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	2 (0.73)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	6	6	6	0	0	0	0	0	0	0
発声障害	2 (0.73)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	2 (0.73)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0

SOC	CCV 疾患の病歴																			
	あり										なし									
	N=273		重篤度		重篤事象の転帰						N=914		重篤度		重篤事象の転帰					
PT	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
舌変色	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.22)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
胆石症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.22)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (1.10)	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	1 (0.37)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	1 (0.37)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	1 (0.37)	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	1 (0.37)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
背部痛	1 (0.37)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節周囲炎	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	3 (1.10)	3	3	0	0	0	0	0	0	0	14 (1.53)	15	14	1	0	0	0	0	0	1
排尿困難	2 (0.73)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	9 (0.98)	9	9	0	0	0	0	0	0	0
慢性腎臓病	1 (0.37)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膜性糸球体腎炎	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	0	1	0	0	0	0	0	1
夜間頻尿	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
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
尿閉	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.33)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
良性前立腺肥大症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (1.47)	4	3	1	0	1	0	0	0	0	4 (0.44)	4	4	0	0	0	0	0	0	0

SOC	CCV 疾患の病歴																													
	あり										なし																			
	N=273					重篤度					重篤事象の転帰					N=914					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										
PT																														
胸痛	2 (0.73)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0										
状態悪化	1 (0.37)	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0										
浮腫	1 (0.37)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0										
無力症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0										
胸部不快感	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0										
倦怠感	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0										
口渇	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0										
臨床検査	3 (1.10)	4	3	1	0	1	0	0	0	6	(0.66)	7	7	0	0	0	0	0	0	0										
血圧上昇	1 (0.37)	1	1	0	0	0	0	0	0	2	(0.22)	2	2	0	0	0	0	0	0	0										
血中尿酸増加	1 (0.37)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0										
C-反応性蛋白増加	1 (0.37)	1	0	1	0	1	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0										
心電図 ST-T 部分下降	1 (0.37)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	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	1	(0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0										
白血球数減少	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.11)	2	2	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	1	(0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0										
心電図低電位	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0										
傷害, 中毒および処置合併症	2 (0.73)	3	2	1	1	0	0	0	0	1	(0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0										
転倒	1 (0.37)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0										
骨折	1 (0.37)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0										
熱中症	1 (0.37)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0										
創傷	0 (0.00)	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 Version 22.0

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CCV疾患の病歴ありでの発現割合が高い順→PTコード順に表示

Table 6-30 CCV疾患の病歴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	CCV疾患の病歴																				
	あり											なし									
	N=273		重篤度			重篤事象の転帰						N=914		重篤度			重篤事象の転帰				
PT	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	19 (6.96)	26	22	4	3	0	0	0	1	0	39 (4.27)	45	43	2	1	1	0	0	0	0	
感染症および寄生虫症	1 (0.37)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
気道感染	1 (0.37)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
上咽頭炎	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
神経系障害	1 (0.37)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
視野欠損	1 (0.37)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
心臓障害	5 (1.83)	6	4	2	1	0	0	0	1	0	4 (0.44)	4	3	1	0	1	0	0	0	0	
動悸	2 (0.73)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
心房細動	1 (0.37)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
慢性心不全	1 (0.37)	1	0	1	0	0	0	0	1	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
頻脈	1 (0.37)	1	1	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 (0.37)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	(0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
狭心症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	(0.11)	1	0	1	0	1	0	0	0	0	
左脚ブロック	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	(0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
心筋梗塞	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	(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	(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	(0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	

SOC PT	CCV 疾患の病歴																													
	あり										なし																			
	N=273					重篤度					重篤事象の転帰					N=914					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										
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	4	(1.47)	5	4	1	1	0	0	0	0	12	(1.31)	12	11	1	1	0	0	0	0										
慢性閉塞性肺疾患	1	(0.37)	1	0	1	1	0	0	0	0	2	(0.22)	2	2	0	0	0	0	0	0										
咳嗽	1	(0.37)	1	1	0	0	0	0	0	0	6	(0.66)	6	6	0	0	0	0	0	0										
発声障害	1	(0.37)	1	1	0	0	0	0	0	0	2	(0.22)	2	2	0	0	0	0	0	0										
湿性咳嗽	1	(0.37)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0										
上気道の炎症	1	(0.37)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0										
間質性肺疾患	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.11)	1	0	1	1	0	0	0	0										
口腔咽頭不快感	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0										
胃腸障害	9	(3.30)	10	10	0	0	0	0	0	0	12	(1.31)	13	13	0	0	0	0	0	0										
口内乾燥	7	(2.56)	7	7	0	0	0	0	0	0	5	(0.55)	5	5	0	0	0	0	0	0										
便秘	3	(1.10)	3	3	0	0	0	0	0	0	3	(0.33)	3	3	0	0	0	0	0	0										
腹部膨満	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	2	(0.22)	2	2	0	0	0	0	0	0										
胃食道逆流性疾患	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0										
口内炎	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0										
舌変色	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0										
皮膚および皮下組織障害	1	(0.37)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0										
湿疹	1	(0.37)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0										
腎および尿路障害	2	(0.73)	2	2	0	0	0	0	0	0	10	(1.09)	11	11	0	0	0	0	0	0										
排尿困難	2	(0.73)	2	2	0	0	0	0	0	0	7	(0.77)	7	7	0	0	0	0	0	0										
夜間頻尿	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0										
尿閉	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	3	(0.33)	3	3	0	0	0	0	0	0										

SOC	PT	CCV 疾患の病歴																																					
		あり										なし																											
		N=273					重篤度					重篤事象の転帰					N=914					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																				
生殖系および乳房障害	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
良性前立腺肥大症	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.11)	1	1	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	0	0	0	0	0	0	0	0	2	(0.22)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
胸部不快感	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
口渇	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.11)	1	1	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 Version 22.0

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 CCV 疾患の病歴ありでの発現割合が高い順→PT コード順に表示

Table 6-31 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	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		95%信頼区間*3		
	症例数	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
全体	1277	106	(8.30)	490	(38.37)	313	(24.51)	258	(20.20)	26	(2.04)	84	(6.58)	909	(71.18)	68.61 ~ 73.65
I期(軽症)	307	34	(11.07)	122	(39.74)	62	(20.20)	58	(18.89)	5	(1.63)	26	(8.47)	218	(71.01)	65.59 ~ 76.02
II期(中等症)	490	44	(8.98)	190	(38.78)	117	(23.88)	91	(18.57)	12	(2.45)	36	(7.35)	351	(71.63)	67.42 ~ 75.59
III期(重症)	231	15	(6.49)	86	(37.23)	60	(25.97)	55	(23.81)	5	(2.16)	10	(4.33)	161	(69.70)	63.33 ~ 75.55
IV期(最重症)	86	5	(5.81)	29	(33.72)	22	(25.58)	20	(23.26)	2	(2.33)	8	(9.30)	56	(65.12)	54.08 ~ 75.08
判定不能	163	8	(4.91)	63	(38.65)	52	(31.90)	34	(20.86)	2	(1.23)	4	(2.45)	123	(75.46)	68.12 ~ 81.85

*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

Table 6-32 COPD 病期別の FVC 推移表（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	355	192	211	137	159	355
	平均値 ± 標準偏差	2.735 ± 0.8454	2.928 ± 0.8533	2.875 ± 0.8474	2.932 ± 0.8935	2.922 ± 0.8723	2.880 ± 0.8690
	最小値 ~ 最大値	0.84 ~ 5.14	0.93 ~ 5.09	0.96 ~ 5.36	0.88 ~ 5.44	0.76 ~ 5.72	0.76 ~ 5.72
	中央値	2.700	2.835	2.850	2.890	2.890	2.810
	95%信頼区間*3	2.647 ~ 2.823	2.807 ~ 3.050	2.760 ~ 2.990	2.781 ~ 3.083	2.786 ~ 3.059	2.789 ~ 2.971
I 期(軽症)	症例数*1	85	52	53	28	37	85
	平均値 ± 標準偏差	3.137 ± 0.9508	3.253 ± 0.8661	3.091 ± 0.9676	3.361 ± 1.1279	3.161 ± 1.0584	3.167 ± 0.9883
	最小値 ~ 最大値	0.84 ~ 5.14	1.41 ~ 5.09	1.08 ~ 5.36	0.88 ~ 5.44	0.76 ~ 5.72	0.76 ~ 5.72
	中央値	3.150	3.085	3.120	3.105	3.070	3.070
	95%信頼区間*3	2.932 ~ 3.342	3.012 ~ 3.494	2.825 ~ 3.358	2.923 ~ 3.798	2.808 ~ 3.513	2.954 ~ 3.380
II 期(中等症)	症例数*1	176	92	110	68	84	176
	平均値 ± 標準偏差	2.822 ± 0.7530	3.007 ± 0.8195	2.948 ± 0.7864	2.964 ± 0.7611	3.011 ± 0.7485	2.973 ± 0.7828
	最小値 ~ 最大値	1.14 ~ 4.86	1.07 ~ 4.77	1.13 ~ 5.14	1.28 ~ 4.89	0.85 ~ 4.89	0.85 ~ 5.14
	中央値	2.770	2.985	2.910	3.020	3.020	3.000
	95%信頼区間*3	2.710 ~ 2.934	2.837 ~ 3.177	2.799 ~ 3.096	2.780 ~ 3.148	2.849 ~ 3.173	2.856 ~ 3.089
III 期(重症)	症例数*1	76	38	41	33	32	76
	平均値 ± 標準偏差	2.248 ± 0.6418	2.438 ± 0.7236	2.543 ± 0.7084	2.632 ± 0.8401	2.587 ± 0.8109	2.513 ± 0.7668
	最小値 ~ 最大値	0.91 ~ 3.92	0.93 ~ 4.02	1.39 ~ 3.96	1.50 ~ 4.91	1.49 ~ 4.58	0.93 ~ 4.68
	中央値	2.220	2.420	2.460	2.430	2.325	2.285
	95%信頼区間*3	2.101 ~ 2.395	2.200 ~ 2.675	2.319 ~ 2.767	2.334 ~ 2.930	2.294 ~ 2.879	2.338 ~ 2.689
IV 期(最重症)	症例数*1	14	9	6	6	5	14
	平均値 ± 標準偏差	1.996 ± 0.4749	2.316 ± 0.4666	2.230 ± 0.4168	2.248 ± 0.5573	1.820 ± 0.3818	2.116 ± 0.4961
	最小値 ~ 最大値	0.92 ~ 2.78	1.62 ~ 3.18	1.52 ~ 2.68	1.44 ~ 2.94	1.23 ~ 2.28	1.23 ~ 2.94
	中央値	2.020	2.230	2.290	2.340	1.830	2.140
	95%信頼区間*3	1.722 ~ 2.271	1.957 ~ 2.674	1.793 ~ 2.667	1.663 ~ 2.833	1.346 ~ 2.294	1.829 ~ 2.402

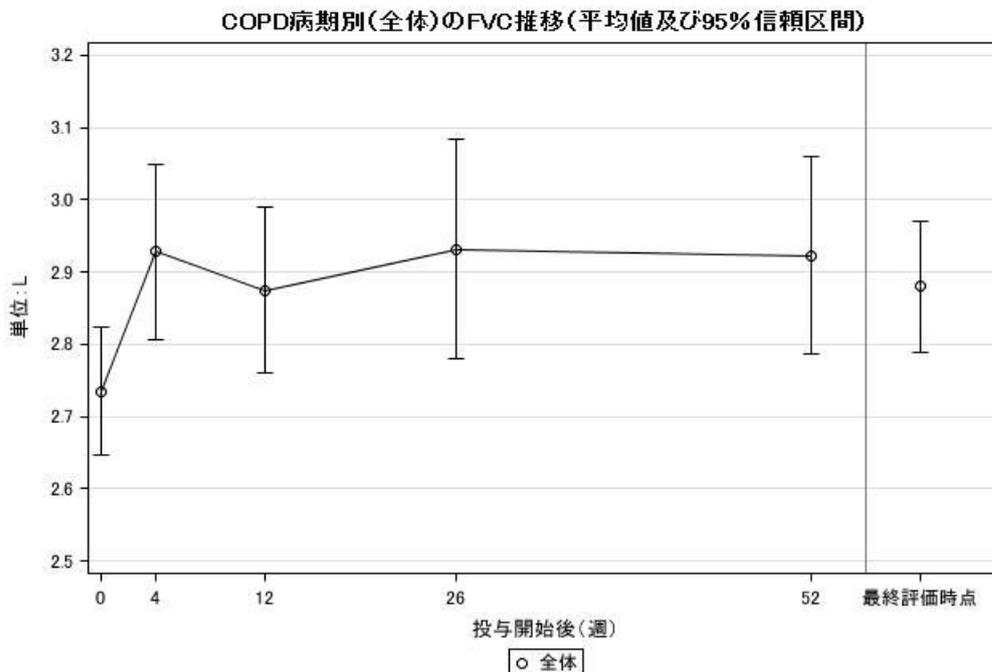
COPD 病期別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
判定不能	症例数*1	4	1	1	2	1	4
	平均値 ± 標準偏差	2.188 ± 0.8294	2.980 ± -	0.960 ± -	2.860 ± 0.5374	2.920 ± -	2.335 ± 0.9434
	最小値 ~ 最大値	0.95 ~ 2.67	2.98 ~ 2.98	0.96 ~ 0.96	2.48 ~ 3.24	2.92 ~ 2.92	0.96 ~ 2.98
	中央値	2.565	2.980	0.960	2.860	2.920	2.700
	95%信頼区間*3	0.868 ~ 3.507	- ~ -	- ~ -	-1.968 ~ 7.688	- ~ -	0.834 ~ 3.836

*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

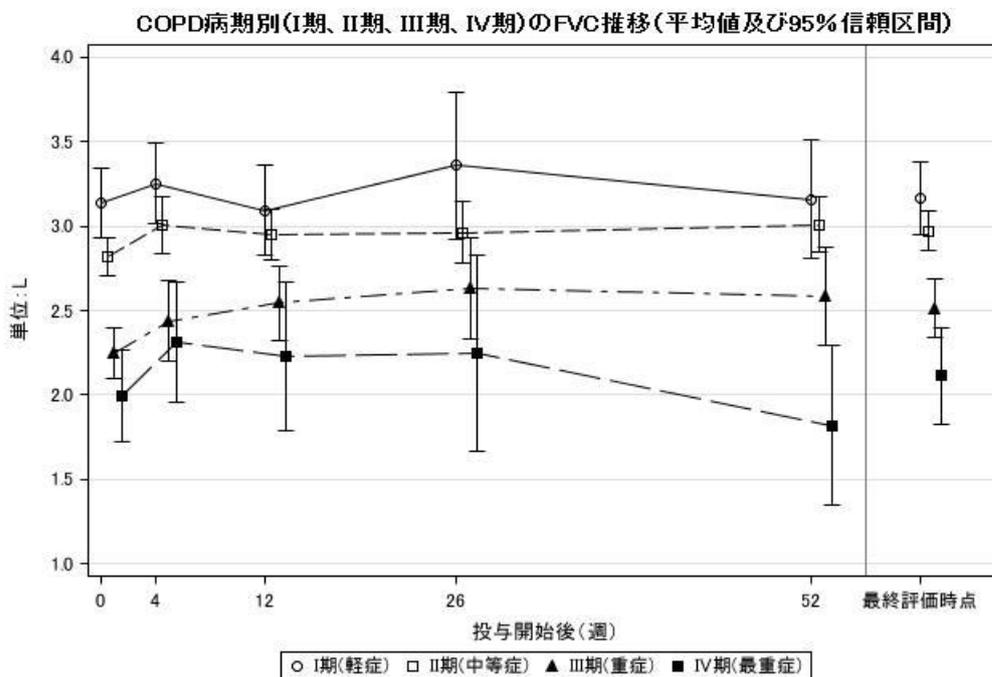
*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：平均値の95%信頼区間

Figure 6-2 COPD 病期別の FVC 推移図 (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



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 6-33 COPD 病期別の FVC 変化量の推移表 (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	355	192	211	137	159	355
	平均値 ± 標準偏差	--	0.165 ± 0.3977	0.142 ± 0.3887	0.205 ± 0.4202	0.156 ± 0.3901	0.145 ± 0.3869
	最小値 ~ 最大値	--	-0.94 ~ 1.68	-0.83 ~ 1.64	-0.85 ~ 1.64	-0.84 ~ 1.29	-0.94 ~ 1.62
	中央値	--	0.090	0.090	0.100	0.110	0.060
	p 値*3	--	p < 0.0001				
	95%信頼区間*4	--	0.108 ~ 0.222	0.089 ~ 0.194	0.134 ~ 0.276	0.095 ~ 0.217	0.105 ~ 0.185
I 期(軽症)	症例数*1	85	52	53	28	37	85
	平均値 ± 標準偏差	--	0.061 ± 0.3407	0.059 ± 0.2928	0.119 ± 0.3336	0.077 ± 0.3780	0.030 ± 0.3127
	最小値 ~ 最大値	--	-0.83 ~ 1.40	-0.83 ~ 0.97	-0.54 ~ 1.11	-0.70 ~ 1.29	-0.83 ~ 1.29
	中央値	--	0.045	0.040	0.075	-0.010	0.010
	p 値*3	--	p = 0.2000	p = 0.1506	p = 0.0693	p = 0.2247	p = 0.3827
	95%信頼区間*4	--	-0.034 ~ 0.156	-0.022 ~ 0.139	-0.010 ~ 0.249	-0.049 ~ 0.203	-0.038 ~ 0.097
II 期(中等症)	症例数*1	176	92	110	68	84	176
	平均値 ± 標準偏差	--	0.148 ± 0.3933	0.130 ± 0.3718	0.164 ± 0.4012	0.141 ± 0.3696	0.151 ± 0.3917
	最小値 ~ 最大値	--	-0.94 ~ 1.47	-0.72 ~ 1.27	-0.85 ~ 1.47	-0.84 ~ 1.04	-0.94 ~ 1.47
	中央値	--	0.035	0.050	0.080	0.105	0.060
	p 値*3	--	p = 0.0005	p = 0.0004	p = 0.0013	p = 0.0007	p < 0.0001
	95%信頼区間*4	--	0.067 ~ 0.230	0.060 ~ 0.200	0.067 ~ 0.261	0.061 ~ 0.222	0.093 ~ 0.209
III 期(重症)	症例数*1	76	38	41	33	32	76
	平均値 ± 標準偏差	--	0.326 ± 0.4377	0.292 ± 0.5070	0.365 ± 0.4982	0.311 ± 0.4472	0.265 ± 0.4313
	最小値 ~ 最大値	--	-0.50 ~ 1.68	-0.58 ~ 1.64	-0.46 ~ 1.64	-0.42 ~ 1.23	-0.58 ~ 1.62
	中央値	--	0.265	0.280	0.290	0.250	0.165
	p 値*3	--	p < 0.0001	p = 0.0007	p = 0.0002	p = 0.0004	p < 0.0001
	95%信頼区間*4	--	0.182 ~ 0.470	0.132 ~ 0.452	0.188 ~ 0.541	0.150 ~ 0.472	0.167 ~ 0.364

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
IV 期(最重症)	症例数*1	14	9	6	6	5	14
	平均値 ± 標準偏差	--	0.214 ± 0.4212	0.075 ± 0.3358	0.207 ± 0.4037	-0.034 ± 0.1993	0.119 ± 0.3339
	最小値 ~ 最大値	--	-0.32 ~ 1.09	-0.35 ~ 0.54	-0.18 ~ 0.85	-0.19 ~ 0.31	-0.23 ~ 0.85
	中央値	--	0.270	0.115	0.100	-0.080	-0.040
	p 値*3	--	p = 0.1652	p = 0.6078	p = 0.2653	p = 0.7223	p = 0.2043
	95%信頼区間*4	--	-0.109 ~ 0.538	-0.277 ~ 0.427	-0.217 ~ 0.630	-0.281 ~ 0.213	-0.074 ~ 0.312
判定不能	症例数*1	4	1	1	2	1	4
	平均値 ± 標準偏差	--	0.500 ± -	0.010 ± -	0.200 ± 0.5515	0.270 ± -	0.148 ± 0.3012
	最小値 ~ 最大値	--	0.50 ~ 0.50	0.01 ~ 0.01	-0.19 ~ 0.59	0.27 ~ 0.27	-0.19 ~ 0.50
	中央値	--	0.500	0.010	0.200	0.270	0.140
	p 値*3	--	p = -	p = -	p = 0.6983	p = -	p = 0.3995
	95%信頼区間*4	--	- ~ -	- ~ -	-4.755 ~ 5.155	- ~ -	-0.332 ~ 0.627

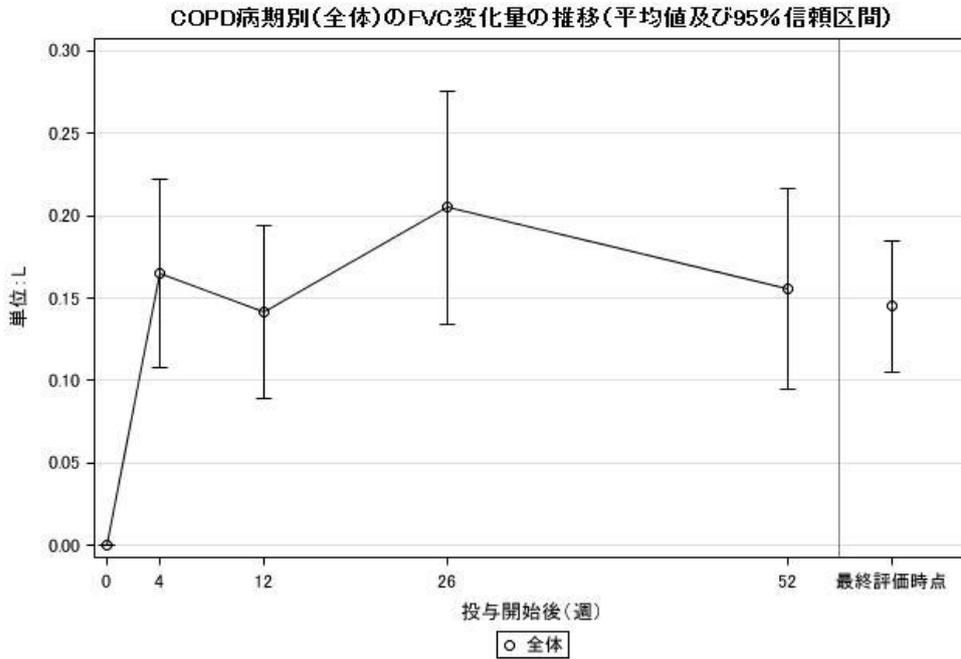
*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

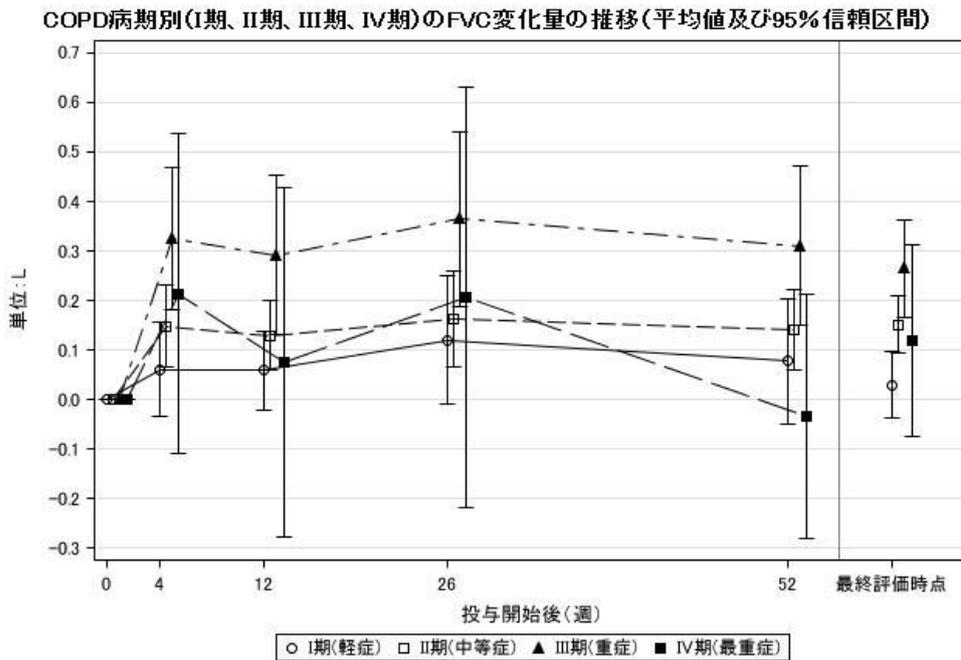
*3：本剤投与開始時と本剤投与後以降の評価時点の変化量の対応のある t 検定

*4：変化量の平均値の 95%信頼区間

Figure 6-3 COPD 病期別の FVC 変化量の推移図 (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



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 6-34 COPD 病期別の FEV_{1.0} 推移表 (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	355	192	211	137	159	355
	平均値 ± 標準偏差	1.582 ± 0.5843	1.704 ± 0.6008	1.749 ± 0.6383	1.786 ± 0.6652	1.804 ± 0.6699	1.743 ± 0.6374
	最小値 ~ 最大値	0.35 ~ 3.41	0.42 ~ 3.41	0.55 ~ 3.79	0.55 ~ 3.70	0.65 ~ 3.85	0.42 ~ 3.85
	中央値	1.560	1.710	1.680	1.790	1.740	1.680
	95%信頼区間*3	1.521 ~ 1.643	1.618 ~ 1.789	1.662 ~ 1.835	1.674 ~ 1.899	1.699 ~ 1.908	1.676 ~ 1.809
I 期(軽症)	症例数*1	85	52	53	28	37	85
	平均値 ± 標準偏差	2.027 ± 0.5757	2.114 ± 0.5104	2.107 ± 0.6766	2.262 ± 0.6951	2.147 ± 0.7289	2.144 ± 0.6429
	最小値 ~ 最大値	0.72 ~ 3.41	1.10 ~ 3.32	0.84 ~ 3.72	0.78 ~ 3.70	0.73 ~ 3.85	0.73 ~ 3.85
	中央値	2.040	2.020	2.030	2.240	2.140	2.100
	95%信頼区間*3	1.903 ~ 2.151	1.972 ~ 2.256	1.920 ~ 2.293	1.993 ~ 2.532	1.904 ~ 2.390	2.005 ~ 2.283
II 期(中等症)	症例数*1	176	92	110	68	84	176
	平均値 ± 標準偏差	1.656 ± 0.4478	1.763 ± 0.4838	1.811 ± 0.5221	1.905 ± 0.4985	1.892 ± 0.5529	1.824 ± 0.5263
	最小値 ~ 最大値	0.50 ~ 2.96	0.65 ~ 3.41	0.71 ~ 3.79	0.79 ~ 2.79	0.72 ~ 3.58	0.65 ~ 3.58
	中央値	1.620	1.735	1.745	1.905	1.825	1.790
	95%信頼区間*3	1.589 ~ 1.722	1.663 ~ 1.863	1.712 ~ 1.909	1.784 ~ 2.025	1.772 ~ 2.012	1.746 ~ 1.902
III 期(重症)	症例数*1	76	38	41	33	32	76
	平均値 ± 標準偏差	1.049 ± 0.3298	1.201 ± 0.4908	1.242 ± 0.4885	1.236 ± 0.5057	1.268 ± 0.5159	1.252 ± 0.4592
	最小値 ~ 最大値	0.35 ~ 1.95	0.48 ~ 2.94	0.55 ~ 2.96	0.55 ~ 2.84	0.65 ~ 2.71	0.55 ~ 2.71
	中央値	0.990	1.135	1.230	1.130	1.180	1.155
	95%信頼区間*3	0.974 ~ 1.125	1.039 ~ 1.362	1.088 ~ 1.397	1.057 ~ 1.416	1.082 ~ 1.454	1.147 ~ 1.357
IV 期(最重症)	症例数*1	14	9	6	6	5	14
	平均値 ± 標準偏差	0.829 ± 0.2981	0.894 ± 0.3025	1.045 ± 0.4746	1.063 ± 0.4497	1.058 ± 0.3902	0.960 ± 0.3432
	最小値 ~ 最大値	0.38 ~ 1.70	0.42 ~ 1.45	0.63 ~ 1.91	0.74 ~ 1.91	0.71 ~ 1.66	0.42 ~ 1.66
	中央値	0.780	0.880	0.955	0.875	0.930	0.920

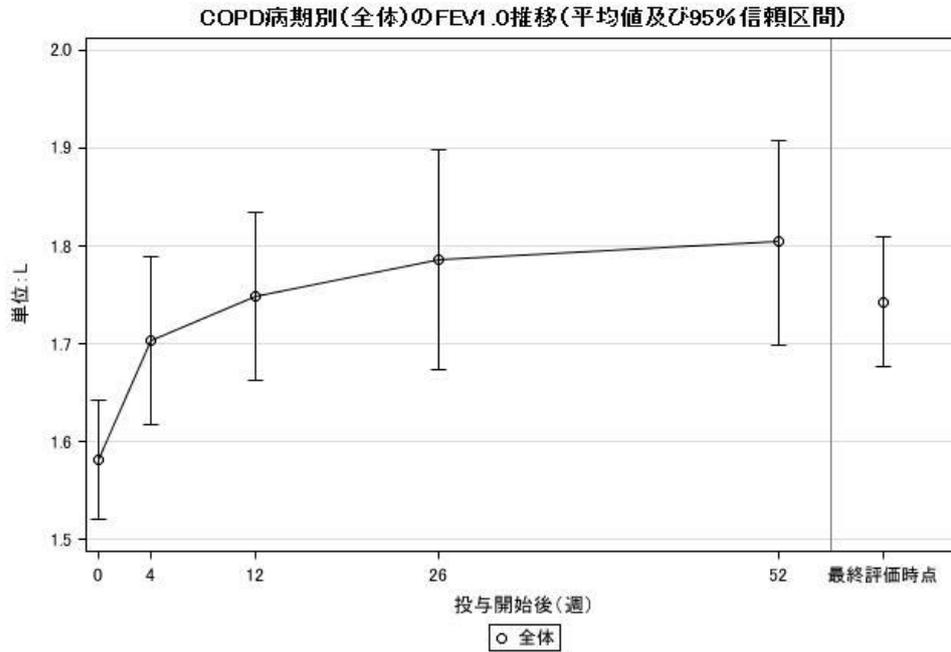
COPD 病期別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
判定不能	95%信頼区間*3	0.657 ~ 1.001	0.662 ~ 1.127	0.547 ~ 1.543	0.591 ~ 1.535	0.573 ~ 1.543	0.762 ~ 1.158
	症例数*1	4	1	1	2	1	4
	平均値 ± 標準偏差	1.610 ± 0.6607	1.360 ± -	0.930 ± -	2.355 ± 0.4879	2.570 ± -	1.718 ± 0.7212
	最小値 ~ 最大値	0.92 ~ 2.20	1.36 ~ 1.36	0.93 ~ 0.93	2.01 ~ 2.70	2.57 ~ 2.57	0.93 ~ 2.57
	中央値	1.660	1.360	0.930	2.355	2.570	1.685
	95%信頼区間*3	0.559 ~ 2.661	- ~ -	- ~ -	-2.029 ~ 6.739	- ~ -	0.570 ~ 2.865

*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

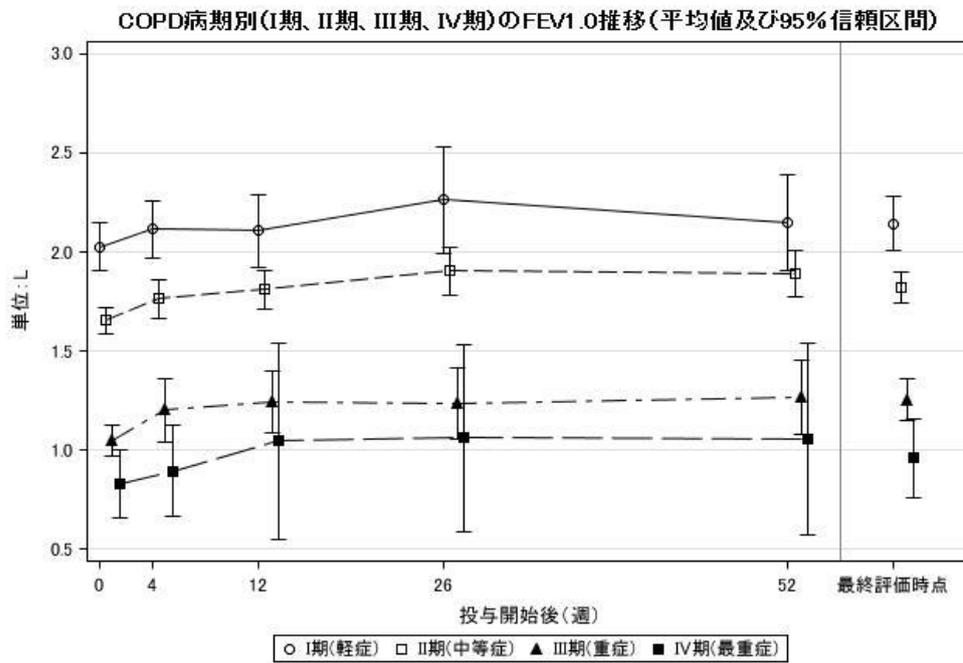
*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：平均値の 95%信頼区間

Figure 6-4 COPD 病期別の FEV_{1.0} 推移図 (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



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 6-35 COPD 病期別の FEV_{1.0} 変化量の推移表（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	355	192	211	137	159	355
	平均値 ± 標準偏差	--	0.136 ± 0.2623	0.157 ± 0.2942	0.220 ± 0.3153	0.177 ± 0.3505	0.161 ± 0.3059
	最小値 ~ 最大値	--	-0.50 ~ 1.72	-0.50 ~ 1.74	-0.43 ~ 1.62	-1.01 ~ 1.49	-1.01 ~ 1.49
	中央値	--	0.110	0.120	0.140	0.120	0.100
	p 値*3	--	p < 0.0001				
	95%信頼区間*4	--	0.099 ~ 0.174	0.117 ~ 0.197	0.167 ~ 0.274	0.122 ~ 0.232	0.129 ~ 0.193
I 期(軽症)	症例数*1	85	52	53	28	37	85
	平均値 ± 標準偏差	--	0.063 ± 0.1819	0.114 ± 0.2557	0.216 ± 0.3033	0.145 ± 0.3863	0.117 ± 0.3157
	最小値 ~ 最大値	--	-0.31 ~ 0.55	-0.37 ~ 1.14	-0.43 ~ 1.01	-1.01 ~ 0.91	-1.01 ~ 1.14
	中央値	--	0.060	0.060	0.210	0.120	0.070
	p 値*3	--	p = 0.0163	p = 0.0021	p = 0.0008	p = 0.0280	p = 0.0010
	95%信頼区間*4	--	0.012 ~ 0.113	0.043 ~ 0.184	0.098 ~ 0.333	0.017 ~ 0.274	0.049 ~ 0.185
II 期(中等症)	症例数*1	176	92	110	68	84	176
	平均値 ± 標準偏差	--	0.147 ± 0.2742	0.159 ± 0.2893	0.235 ± 0.2923	0.185 ± 0.3447	0.168 ± 0.3075
	最小値 ~ 最大値	--	-0.50 ~ 1.32	-0.50 ~ 1.70	-0.23 ~ 1.18	-0.51 ~ 1.49	-0.51 ~ 1.49
	中央値	--	0.120	0.130	0.130	0.120	0.120
	p 値*3	--	p < 0.0001				
	95%信頼区間*4	--	0.090 ~ 0.204	0.105 ~ 0.214	0.164 ~ 0.305	0.110 ~ 0.260	0.123 ~ 0.214
III 期(重症)	症例数*1	76	38	41	33	32	76
	平均値 ± 標準偏差	--	0.205 ± 0.3195	0.217 ± 0.3612	0.218 ± 0.3896	0.206 ± 0.3537	0.203 ± 0.3095
	最小値 ~ 最大値	--	-0.19 ~ 1.72	-0.27 ~ 1.74	-0.15 ~ 1.62	-0.25 ~ 1.48	-0.25 ~ 1.48
	中央値	--	0.135	0.100	0.100	0.085	0.100
	p 値*3	--	p = 0.0003	p = 0.0004	p = 0.0029	p = 0.0025	p < 0.0001
	95%信頼区間*4	--	0.100 ~ 0.310	0.103 ~ 0.331	0.080 ~ 0.357	0.078 ~ 0.333	0.132 ~ 0.274

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
IV 期(最重症)	症例数*1	14	9	6	6	5	14
	平均値 ± 標準偏差	--	0.151 ± 0.2116	0.120 ± 0.1740	0.105 ± 0.1747	0.040 ± 0.1546	0.131 ± 0.2030
	最小値 ~ 最大値	--	-0.08 ~ 0.65	-0.10 ~ 0.36	-0.14 ~ 0.31	-0.05 ~ 0.31	-0.06 ~ 0.65
	中央値	--	0.130	0.155	0.120	-0.040	0.045
	p 値*3	--	p = 0.0646	p = 0.1520	p = 0.2009	p = 0.5939	p = 0.0315
	95%信頼区間*4	--	-0.012 ~ 0.314	-0.063 ~ 0.303	-0.078 ~ 0.288	-0.152 ~ 0.232	0.014 ~ 0.248
判定不能	症例数*1	4	1	1	2	1	4
	平均値 ± 標準偏差	--	0.190 ± -	0.010 ± -	0.180 ± 0.4525	0.370 ± -	0.108 ± 0.2210
	最小値 ~ 最大値	--	0.19 ~ 0.19	0.01 ~ 0.01	-0.14 ~ 0.50	0.37 ~ 0.37	-0.14 ~ 0.37
	中央値	--	0.190	0.010	0.180	0.370	0.100
	p 値*3	--	p = -	p = -	p = 0.6738	p = -	p = 0.4023
	95%信頼区間*4	--	- ~ -	- ~ -	-3.886 ~ 4.246	- ~ -	-0.244 ~ 0.459

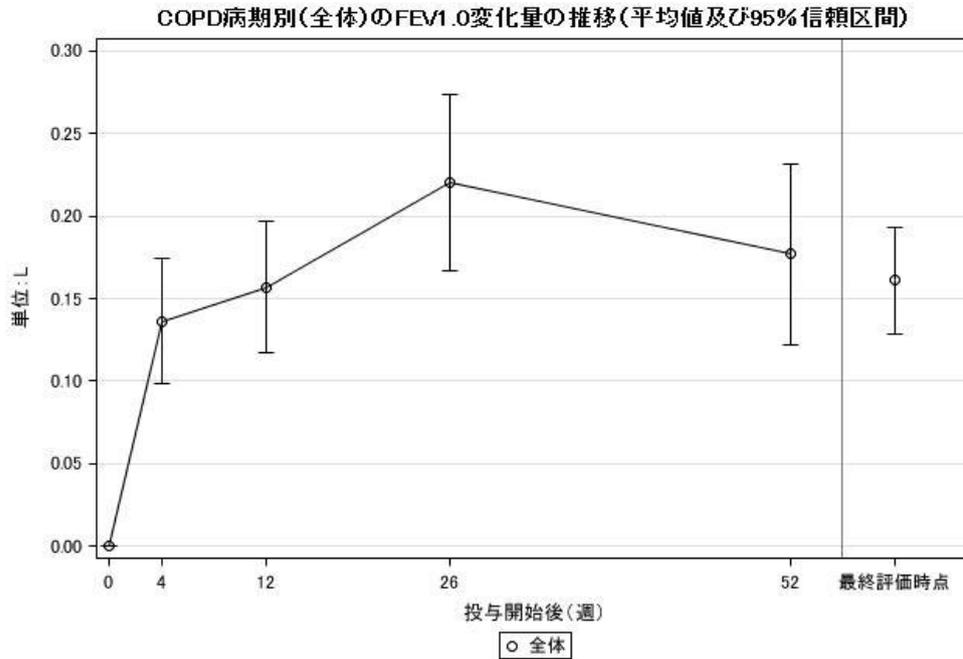
*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

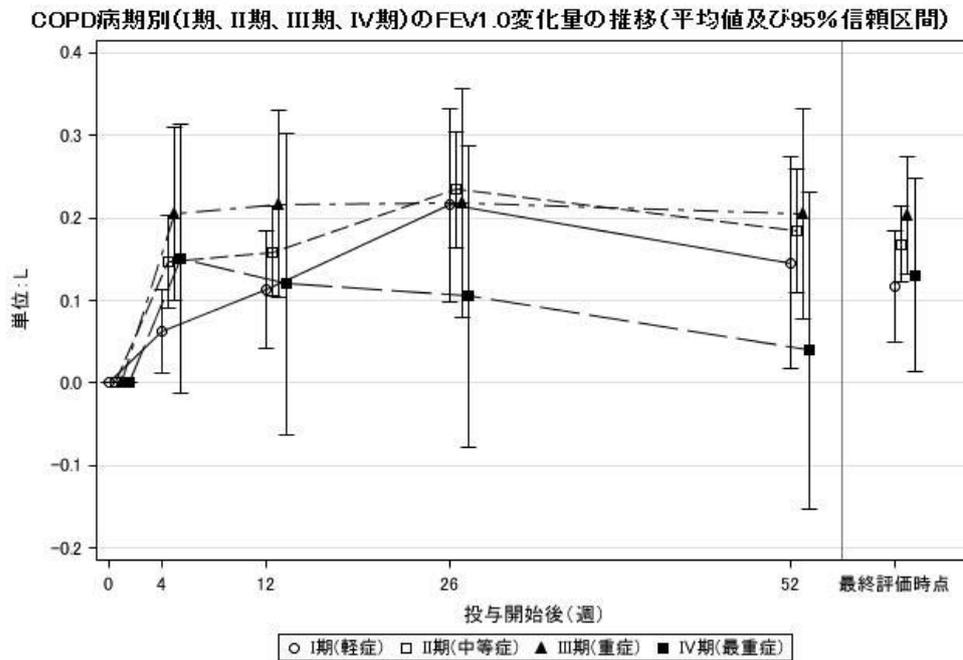
*3：本剤投与開始時と本剤投与後以降の評価時点の変化量の対応のある t 検定

*4：変化量の平均値の 95%信頼区間

Figure 6-5 COPD 病期別の FEV_{1.0} 変化量の推移図 (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



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 6-36 COPD 病期別の%FEV_{1.0} 推移表（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	340	188	203	134	151	340
	平均値 ± 標準偏差	62.271 ± 19.6463	67.404 ± 19.8232	69.451 ± 20.4871	70.304 ± 22.5900	70.747 ± 23.4534	68.593 ± 21.6594
	最小値 ~ 最大値	10.83 ~ 137.04	11.97 ~ 118.52	22.49 ~ 127.61	26.33 ~ 127.40	25.27 ~ 128.31	11.97 ~ 128.31
	中央値	63.620	68.845	70.610	73.350	69.960	69.090
	95%信頼区間*3	60.175 ~ 64.367	64.552 ~ 70.256	66.615 ~ 72.286	66.444 ~ 74.164	66.976 ~ 74.519	66.283 ~ 70.904
I 期(軽症)	症例数*1	82	50	52	28	36	82
	平均値 ± 標準偏差	78.592 ± 13.2409	82.182 ± 10.5246	82.035 ± 15.1699	88.042 ± 16.2827	82.393 ± 19.3119	82.734 ± 15.6835
	最小値 ~ 最大値	43.01 ~ 105.43	57.76 ~ 103.87	43.00 ~ 123.59	39.00 ~ 111.36	38.00 ~ 111.92	38.00 ~ 123.59
	中央値	79.610	83.065	81.800	85.915	82.945	82.790
	95%信頼区間*3	75.682 ~ 81.501	79.191 ~ 85.173	77.811 ~ 86.258	81.728 ~ 94.356	75.859 ~ 88.927	79.288 ~ 86.180
II 期(中等症)	症例数*1	168	90	106	66	79	168
	平均値 ± 標準偏差	65.835 ± 14.3410	70.511 ± 15.4795	72.864 ± 16.7538	76.126 ± 17.1121	75.197 ± 21.0472	72.792 ± 18.3094
	最小値 ~ 最大値	35.21 ~ 137.04	33.46 ~ 118.52	33.33 ~ 127.61	48.11 ~ 127.40	42.07 ~ 128.31	33.46 ~ 128.31
	中央値	65.690	69.305	71.430	74.960	72.030	70.680
	95%信頼区間*3	63.650 ~ 68.019	67.269 ~ 73.753	69.638 ~ 76.091	71.920 ~ 80.333	70.483 ~ 79.912	70.003 ~ 75.581
III 期(重症)	症例数*1	72	38	38	32	30	72
	平均値 ± 標準偏差	41.565 ± 11.9232	49.160 ± 16.7281	48.661 ± 15.9118	47.516 ± 14.4924	49.594 ± 17.6670	49.352 ± 15.7946
	最小値 ~ 最大値	16.51 ~ 76.17	25.95 ~ 92.95	28.32 ~ 90.31	26.70 ~ 82.80	26.37 ~ 98.19	26.37 ~ 98.19
	中央値	38.935	47.425	48.695	44.985	48.865	48.325
	95%信頼区間*3	38.763 ~ 44.367	43.662 ~ 54.658	43.430 ~ 53.891	42.291 ~ 52.741	42.997 ~ 56.191	45.641 ~ 53.064
IV 期(最重症)	症例数*1	14	9	6	6	5	14
	平均値 ± 標準偏差	30.299 ± 10.6967	33.301 ± 11.9238	35.945 ± 13.7362	38.970 ± 12.7753	39.236 ± 11.8374	34.958 ± 12.1047
	最小値 ~ 最大値	10.83 ~ 52.96	11.97 ~ 48.01	22.49 ~ 59.50	26.33 ~ 59.50	25.27 ~ 51.71	11.97 ~ 51.71
	中央値	27.130	32.120	34.830	35.960	42.860	35.625

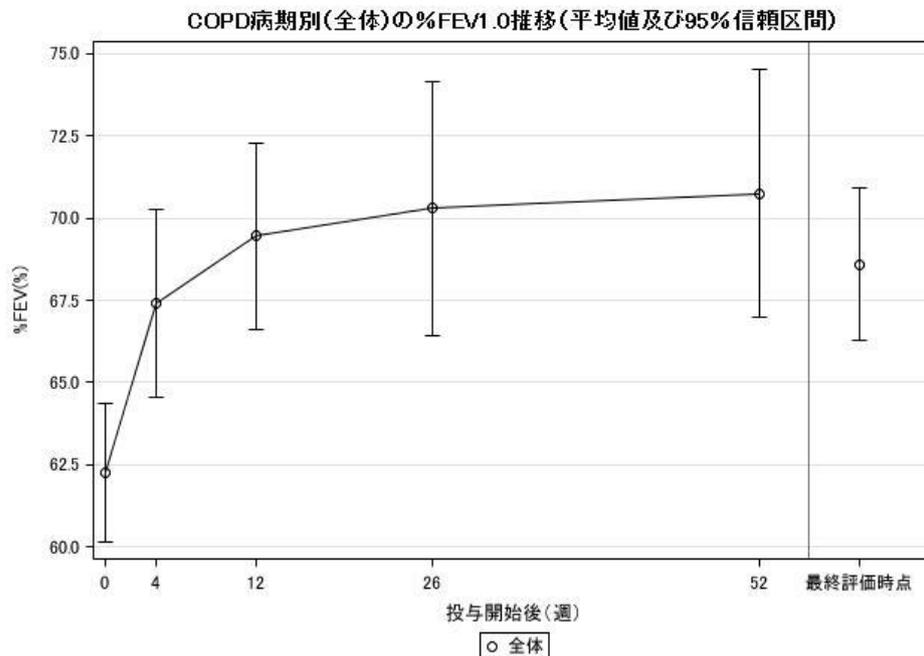
COPD 病期別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
判定不能	95%信頼区間*3	24.123 ~ 36.475	24.136 ~ 42.467	21.530 ~ 50.360	25.563 ~ 52.377	24.538 ~ 53.934	27.969 ~ 41.947
	症例数*1	4	1	1	2	1	4
	平均値 ± 標準偏差	62.640 ± 22.8284	49.100 ± -	44.290 ± -	88.425 ± 11.8016	92.110 ± -	66.395 ± 23.3544
	最小値 ~ 最大値	42.24 ~ 85.66	49.10 ~ 49.10	44.29 ~ 44.29	80.08 ~ 96.77	92.11 ~ 92.11	44.29 ~ 92.11
	中央値	61.330	49.100	44.290	88.425	92.110	64.590
	95%信頼区間*3	26.315 ~ 98.965	- ~ -	- ~ -	-17.608 ~ 194.458	- ~ -	29.233 ~ 103.557

*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

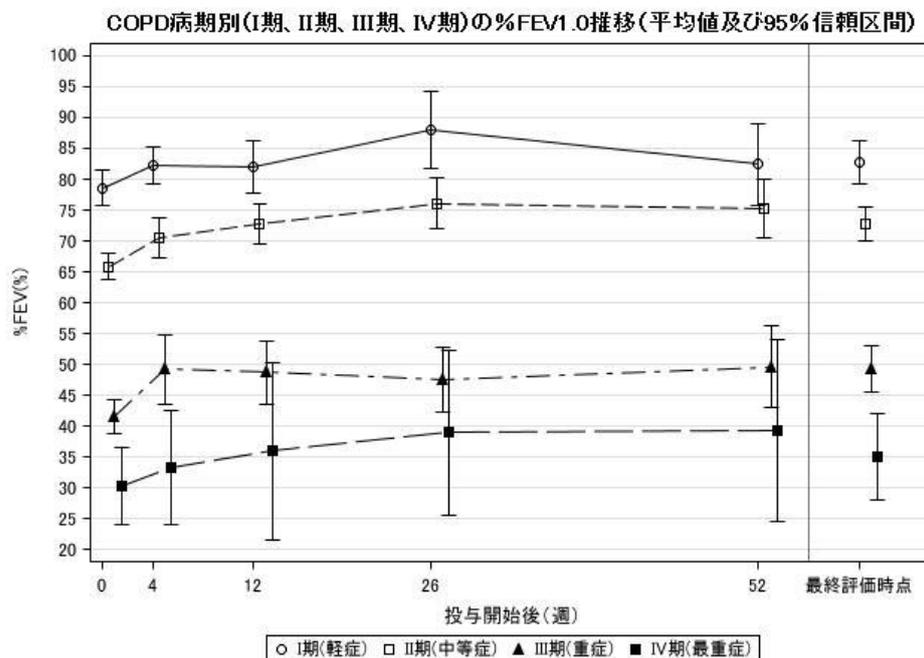
*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：平均値の 95%信頼区間

Figure 6-6 COPD 病期別の%FEV_{1.0}推移図 (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



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 6-37 COPD 病期別の%FEV_{1.0}の変化量の推移表（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	340	188	203	134	151	340
	平均値 ± 標準偏差	--	5.357 ± 9.8173	5.864 ± 11.2005	8.998 ± 12.7848	6.841 ± 14.4118	6.322 ± 12.3044
	最小値 ~ 最大値	--	-18.52 ~ 57.14	-25.12 ~ 57.24	-21.50 ~ 53.88	-47.41 ~ 54.79	-47.41 ~ 54.79
	中央値	--	4.495	4.420	6.705	4.420	4.415
	p 値*3	--	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001
	95%信頼区間*4	--	3.944 ~ 6.769	4.314 ~ 7.414	6.813 ~ 11.183	4.523 ~ 9.158	5.009 ~ 7.634
I 期(軽症)	症例数*1	82	50	52	28	36	82
	平均値 ± 標準偏差	--	2.651 ± 6.7669	3.641 ± 9.2236	8.931 ± 13.4640	4.278 ± 16.1104	4.143 ± 12.9273
	最小値 ~ 最大値	--	-9.35 ~ 19.50	-17.50 ~ 37.88	-21.50 ~ 45.91	-47.41 ~ 41.37	-47.41 ~ 41.37
	中央値	--	2.695	2.885	8.390	5.220	2.980
	p 値*3	--	p = 0.0079	p = 0.0064	p = 0.0016	p = 0.1201	p = 0.0048
	95%信頼区間*4	--	0.727 ~ 4.574	1.073 ~ 6.208	3.710 ~ 14.152	-1.173 ~ 9.729	1.302 ~ 6.983
II 期(中等症)	症例数*1	168	90	106	66	79	168
	平均値 ± 標準偏差	--	5.700 ± 10.8395	6.452 ± 11.8181	10.104 ± 12.6733	8.034 ± 14.4437	6.957 ± 12.6016
	最小値 ~ 最大値	--	-18.52 ~ 57.14	-25.12 ~ 57.24	-12.42 ~ 53.88	-17.53 ~ 54.79	-18.52 ~ 54.79
	中央値	--	4.750	5.315	5.955	4.680	4.765
	p 値*3	--	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001
	95%信頼区間*4	--	3.430 ~ 7.971	4.176 ~ 8.728	6.989 ~ 13.220	4.798 ~ 11.269	5.038 ~ 8.877
III 期(重症)	症例数*1	72	38	38	32	30	72
	平均値 ± 標準偏差	--	8.103 ± 10.7050	7.687 ± 12.3962	7.970 ± 13.4235	7.434 ± 13.2785	7.787 ± 11.7196
	最小値 ~ 最大値	--	-7.42 ~ 50.14	-12.55 ~ 50.73	-6.39 ~ 47.23	-10.15 ~ 53.62	-10.15 ~ 53.62
	中央値	--	5.250	3.940	3.970	3.050	3.890
	p 値*3	--	p < 0.0001	p = 0.0005	p = 0.0021	p = 0.0047	p < 0.0001
	95%信頼区間*4	--	4.584 ~ 11.622	3.612 ~ 11.761	3.130 ~ 12.809	2.475 ~ 12.392	5.033 ~ 10.541

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
IV 期(最重症)	症例数*1	14	9	6	6	5	14
	平均値 ± 標準偏差	--	5.199 ± 7.2106	4.102 ± 6.0672	3.572 ± 6.8577	1.594 ± 6.0697	4.659 ± 7.0245
	最小値 ~ 最大値	--	-3.69 ~ 21.52	-3.69 ~ 12.55	-6.45 ~ 12.20	-2.30 ~ 12.20	-2.30 ~ 21.52
	中央値	--	5.490	5.475	3.820	-1.250	1.515
	p 値*3	--	p = 0.0625	p = 0.1586	p = 0.2581	p = 0.5886	p = 0.0275
	95%信頼区間*4	--	-0.344 ~ 10.741	-2.266 ~ 10.469	-3.625 ~ 10.768	-5.943 ~ 9.131	0.603 ~ 8.714
判定不能	症例数*1	4	1	1	2	1	4
	平均値 ± 標準偏差	--	6.860 ± -	0.480 ± -	6.170 ± 16.6170	13.260 ± -	3.755 ± 8.1210
	最小値 ~ 最大値	--	6.86 ~ 6.86	0.48 ~ 0.48	-5.58 ~ 17.92	13.26 ~ 13.26	-5.58 ~ 13.26
	中央値	--	6.860	0.480	6.170	13.260	3.670
	p 値*3	--	p = -	p = -	p = 0.6922	p = -	p = 0.4233
	95%信頼区間*4	--	- ~ -	- ~ -	-143.128 ~ 155.468	- ~ -	-9.167 ~ 16.677

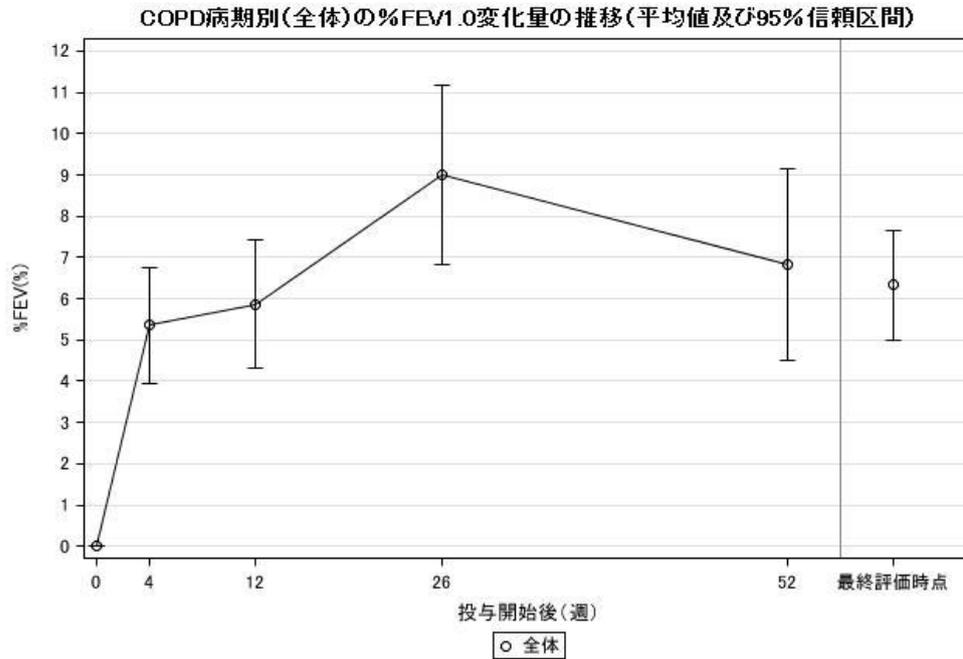
*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例の例数

*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

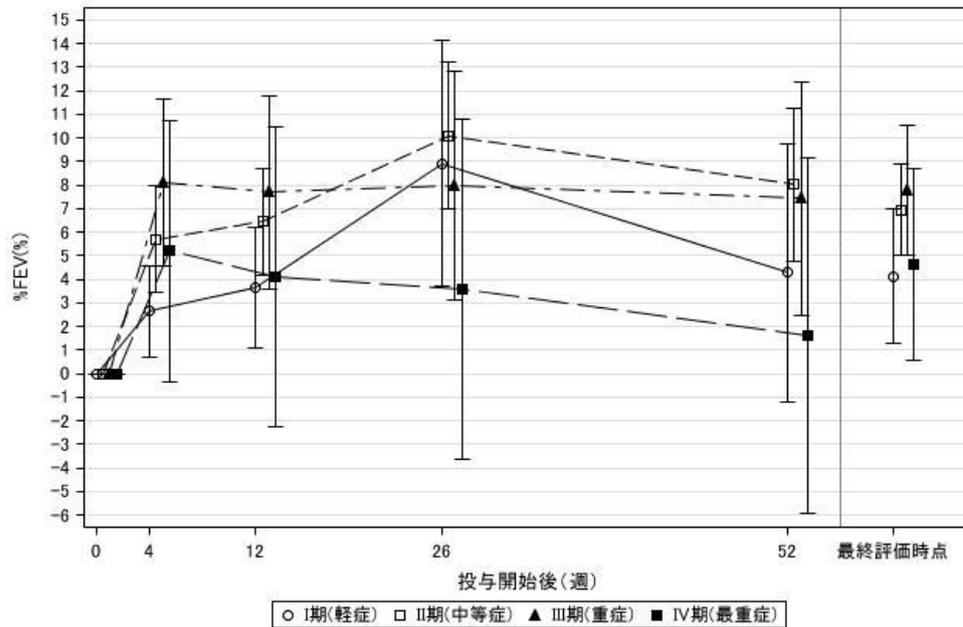
*4：変化量の平均値の 95%信頼区間

Figure 6-7 COPD 病期別の%FEV_{1.0} 変化量の推移図 (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

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 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 6-38 COPD 病期別の CAT スコアの推移表（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	603	462	473	351	353	603
	平均値 ± 標準偏差	15.4 ± 8.17	11.7 ± 7.45	10.7 ± 7.31	9.8 ± 7.13	9.0 ± 7.08	10.1 ± 7.49
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 40	0 ~ 37	0 ~ 37	0 ~ 36	0 ~ 36	0 ~ 37
	中央値	15.0	10.5	9.0	8.0	8.0	8.0
	95%信頼区間*3	14.8 ~ 16.1	11.0 ~ 12.4	10.0 ~ 11.4	9.0 ~ 10.5	8.2 ~ 9.7	9.5 ~ 10.7
I期(軽症)	症例数*1	129	98	103	74	80	129
	平均値 ± 標準偏差	12.3 ± 7.48	9.5 ± 7.15	8.0 ± 6.95	7.6 ± 6.88	6.5 ± 6.46	7.8 ± 6.69
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 40	0 ~ 28	0 ~ 34	0 ~ 24	0 ~ 32	0 ~ 32
	中央値	11.0	8.0	7.0	5.0	4.5	6.0
	95%信頼区間*3	11.0 ~ 13.6	8.1 ~ 11.0	6.7 ~ 9.4	6.0 ~ 9.2	5.0 ~ 7.9	6.6 ~ 9.0
II期(中等症)	症例数*1	265	207	208	163	162	265
	平均値 ± 標準偏差	15.3 ± 7.87	11.4 ± 6.84	10.7 ± 6.92	9.4 ± 6.22	8.6 ± 6.90	9.5 ± 7.26
	最小値 ~ 最大値	1 ~ 36	0 ~ 34	0 ~ 36	0 ~ 29	0 ~ 36	0 ~ 36
	中央値	14.0	10.0	9.0	8.0	7.0	8.0
	95%信頼区間*3	14.3 ~ 16.2	10.5 ~ 12.3	9.7 ~ 11.6	8.4 ~ 10.4	7.5 ~ 9.7	8.6 ~ 10.4
III期(重症)	症例数*1	115	90	85	72	66	115
	平均値 ± 標準偏差	17.4 ± 8.54	13.3 ± 8.42	12.2 ± 7.90	11.1 ± 7.87	11.8 ± 7.39	12.3 ± 7.52
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 40	0 ~ 37	0 ~ 36	0 ~ 36	0 ~ 29	0 ~ 32
	中央値	18.0	12.0	11.0	9.0	10.0	11.0
	95%信頼区間*3	15.8 ~ 19.0	11.6 ~ 15.1	10.5 ~ 13.9	9.3 ~ 13.0	10.0 ~ 13.6	10.9 ~ 13.7
IV期(最重症)	症例数*1	33	26	24	14	14	33
	平均値 ± 標準偏差	18.7 ± 8.74	14.4 ± 8.21	15.0 ± 9.24	12.8 ± 8.09	11.5 ± 8.70	14.4 ± 9.10
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 35	0 ~ 33	1 ~ 37	2 ~ 28	2 ~ 28	0 ~ 37
	中央値	20.0	13.5	14.0	14.0	9.0	13.0

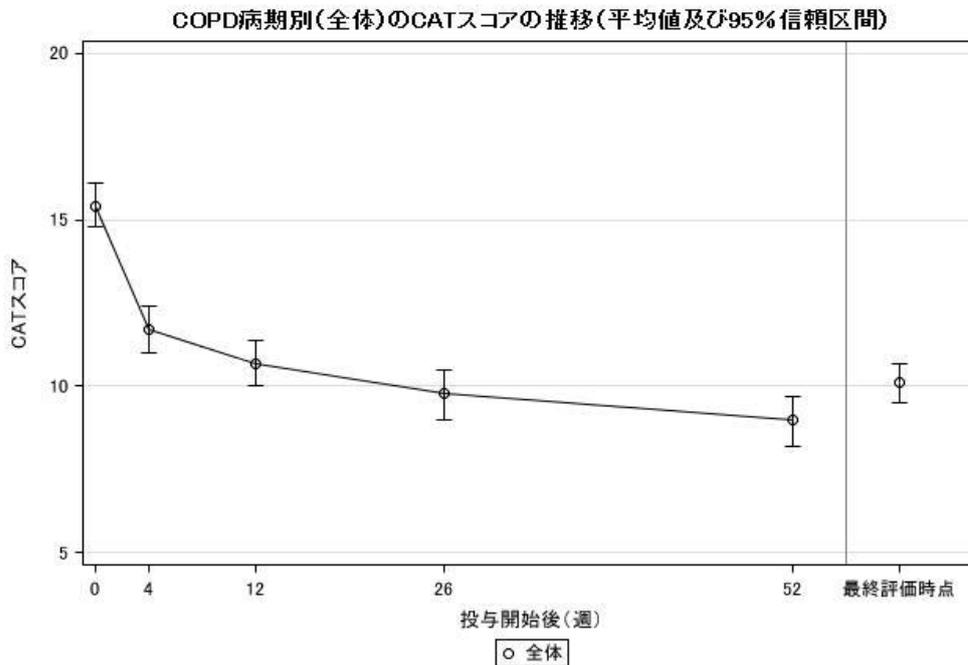
項目	スコア	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
	95%信頼区間*3	15.6 ~ 21.8	11.1 ~ 17.7	11.1 ~ 18.9	8.1 ~ 17.5	6.5 ~ 16.5	11.2 ~ 17.7
判定不能	症例数*1	61	41	53	28	31	61
	平均値 ± 標準偏差	17.2 ± 7.81	13.2 ± 7.04	11.6 ± 5.86	12.7 ± 8.50	10.2 ± 5.65	11.3 ± 7.07
	最小値 ~ 最大値	2 ~ 38	1 ~ 30	0 ~ 30	0 ~ 35	0 ~ 24	0 ~ 35
	中央値	18.0	12.0	11.0	10.5	10.0	10.0
	95%信頼区間*3	15.2 ~ 19.2	10.9 ~ 15.4	10.0 ~ 13.2	9.4 ~ 16.0	8.1 ~ 12.2	9.5 ~ 13.1

*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

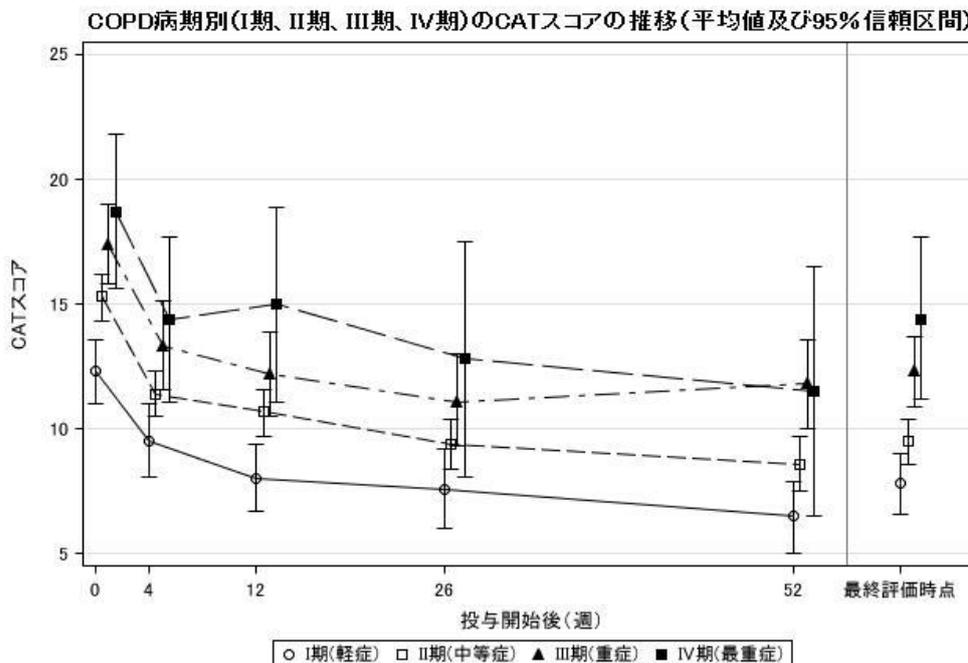
*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：平均値の95%信頼区間

Figure 6-8 COPD 病期別の CAT スコアの推移図 (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



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 6-39 COPD 病期別の CAT スコアの変化量の推移表（有効性解析対象症例）

要因	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	603	462	473	351	353	603
	平均値 ± 標準偏差	--	-4.1 ± 5.72	-4.6 ± 6.12	-5.5 ± 7.38	-6.2 ± 7.45	-5.3 ± 7.41
	最小値 ~ 最大値	--	-40 ~ 13	-27 ~ 19	-30 ~ 18	-28 ~ 22	-40 ~ 22
	中央値	--	-3.0	-4.0	-5.0	-6.0	-5.0
	p 値*3	--	p < 0.0001				
	95%信頼区間*4	--	-4.6 ~ -3.6	-5.1 ~ -4.0	-6.2 ~ -4.7	-7.0 ~ -5.4	-5.9 ~ -4.7
I 期(軽症)	症例数*1	129	98	103	74	80	129
	平均値 ± 標準偏差	--	-3.1 ± 6.27	-4.0 ± 5.58	-4.2 ± 7.07	-4.9 ± 7.10	-4.5 ± 7.45
	最小値 ~ 最大値	--	-40 ~ 13	-26 ~ 12	-24 ~ 18	-24 ~ 22	-40 ~ 22
	中央値	--	-2.0	-4.0	-5.0	-5.5	-4.0
	p 値*3	--	p < 0.0001				
	95%信頼区間*4	--	-4.3 ~ -1.8	-5.1 ~ -2.9	-5.9 ~ -2.6	-6.4 ~ -3.3	-5.8 ~ -3.2
II 期(中等症)	症例数*1	265	207	208	163	162	265
	平均値 ± 標準偏差	--	-4.0 ± 4.97	-4.8 ± 5.95	-6.3 ± 7.35	-7.1 ± 8.01	-5.8 ± 7.65
	最小値 ~ 最大値	--	-21 ~ 12	-24 ~ 15	-30 ~ 12	-28 ~ 13	-28 ~ 13
	中央値	--	-3.0	-4.0	-5.0	-6.0	-5.0
	p 値*3	--	p < 0.0001				
	95%信頼区間*4	--	-4.6 ~ -3.3	-5.7 ~ -4.0	-7.4 ~ -5.1	-8.3 ~ -5.8	-6.7 ~ -4.9
III 期(重症)	症例数*1	115	90	85	72	66	115
	平均値 ± 標準偏差	--	-4.9 ± 5.83	-4.7 ± 6.27	-5.2 ± 6.71	-5.5 ± 6.55	-5.1 ± 6.53
	最小値 ~ 最大値	--	-22 ~ 7	-27 ~ 12	-22 ~ 10	-19 ~ 10	-22 ~ 12
	中央値	--	-4.0	-4.0	-5.0	-4.0	-4.0
	p 値*3	--	p < 0.0001				
	95%信頼区間*4	--	-6.1 ~ -3.7	-6.0 ~ -3.3	-6.8 ~ -3.6	-7.1 ~ -3.9	-6.3 ~ -3.9

要因	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
IV 期(最重症)	症例数*1	33	26	24	14	14	33
	平均値 ± 標準偏差	--	-4.8 ± 7.98	-3.0 ± 9.30	-3.9 ± 10.71	-4.3 ± 9.53	-4.3 ± 9.00
	最小値 ~ 最大値	--	-26 ~ 12	-24 ~ 19	-22 ~ 11	-23 ~ 11	-23 ~ 19
	中央値	--	-4.0	-1.5	-2.5	-3.5	-4.0
	p 値*3	--	p = 0.0051	p = 0.1330	p = 0.2009	p = 0.1163	p = 0.0103
	95%信頼区間*4	--	-8.0 ~ -1.6	-6.9 ~ 1.0	-10.0 ~ 2.3	-9.8 ~ 1.2	-7.5 ~ -1.1
判定不能	症例数*1	61	41	53	28	31	61
	平均値 ± 標準偏差	--	-5.1 ± 5.82	-5.4 ± 5.80	-5.5 ± 7.99	-7.3 ± 5.35	-5.9 ± 6.92
	最小値 ~ 最大値	--	-26 ~ 6	-20 ~ 11	-17 ~ 15	-17 ~ 5	-20 ~ 15
	中央値	--	-4.0	-5.0	-8.5	-8.0	-7.0
	p 値*3	--	p < 0.0001	p < 0.0001	p = 0.0011	p < 0.0001	p < 0.0001
	95%信頼区間*4	--	-7.0 ~ -3.3	-7.0 ~ -3.8	-8.6 ~ -2.4	-9.3 ~ -5.4	-7.7 ~ -4.2

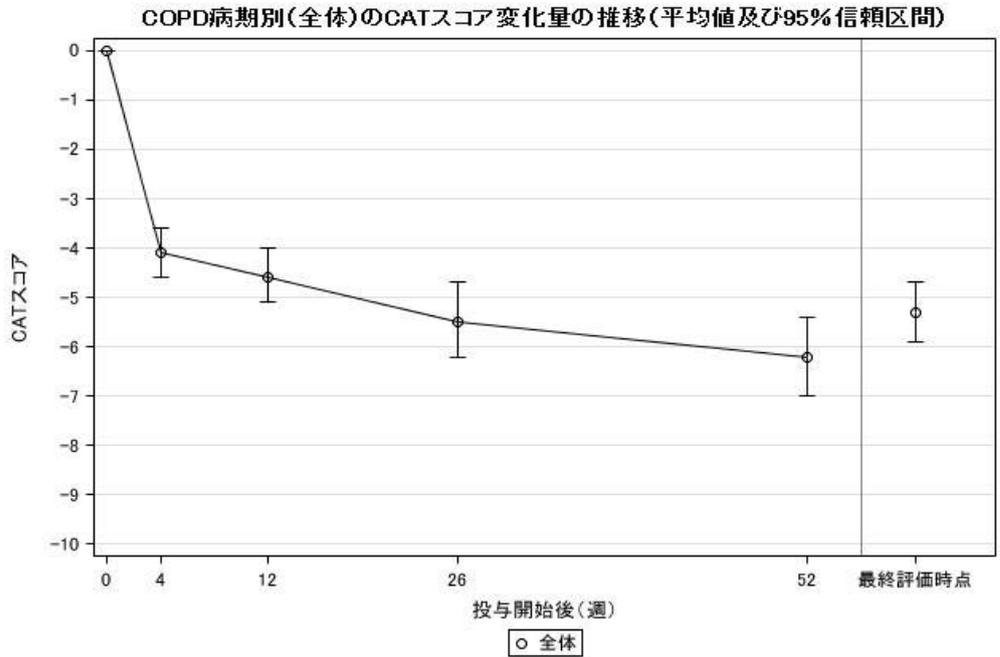
*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点で測定値がある症例の例数

*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

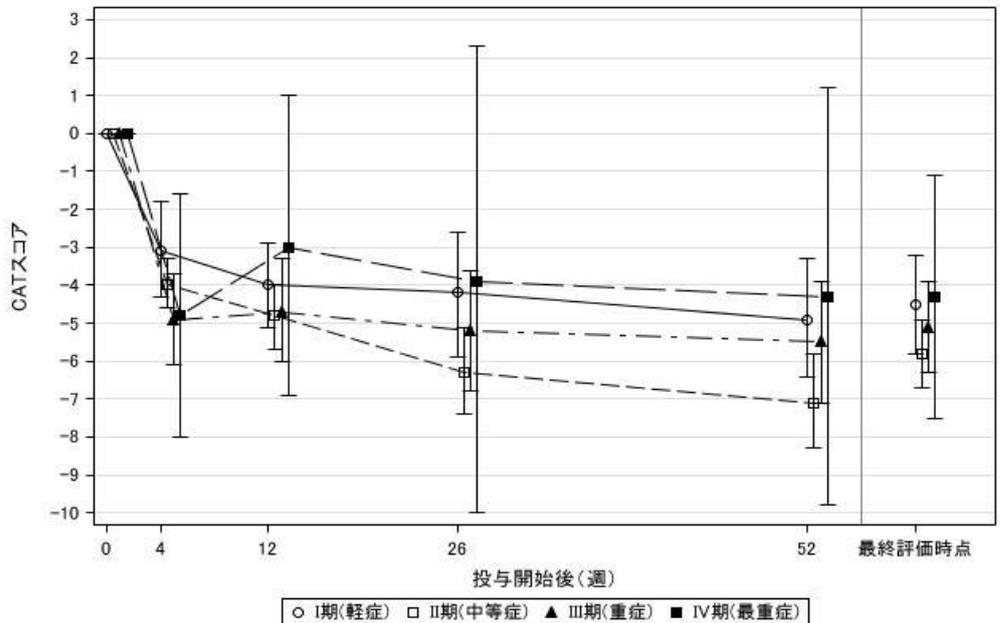
*4：変化量の平均値の 95%信頼区間

Figure 6-9 COPD 病期別の CAT スコア変化量の推移図 (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

COPD病期別(I期、II期、III期、IV期)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を対象とした

Table 6-40 患者要因別の有効割合（有効性解析対象症例）

項目	カテゴリ	症例数	(%)	有効症例数	(%)	検定結果	
						Fisher	Mann-Whitney
有効性解析対象症例		1277	--	909	(71.18)	--	--
性別	男	1061	(83.09)	751	(70.78)	p = 0.5105	--
	女	216	(16.91)	158	(73.15)		
年齢[歳] カテゴリ(I)	15歳未満	0	(0.00)	--		p = 1.0000	--
	15歳以上 65歳未満	219	(17.15)	156	(71.23)		
	65歳以上	1058	(82.85)	753	(71.17)		
	不明・未記載						
体重[kg]	50 kg 未満	238	(18.64)	164	(68.91)	--	p = 0.8153
	50 kg 以上 75 kg 未満	709	(55.52)	501	(70.66)		
	75 kg 以上	81	(6.34)	52	(64.20)		
	不明・未記載	249	(19.50)	192	(77.11)		
BMI[kg/m ²]	18.5 kg/m ² 未満	179	(14.02)	127	(70.95)	--	p = 0.5848
	18.5 kg/m ² 以上 25.0 kg/m ² 未満	601	(47.06)	419	(69.72)		
	25.0 kg/m ² 以上	225	(17.62)	154	(68.44)		
	不明・未記載	272	(21.30)	209	(76.84)		
喫煙習慣	喫煙歴なし	183	(14.33)	133	(72.68)	p = 0.7759	--
	喫煙歴あり (現在も喫煙中)	265	(20.75)	190	(71.70)		
	喫煙歴あり (現在は喫煙なし)	721	(56.46)	506	(70.18)		
	不明	108	(8.46)	80	(74.07)		
COPD の罹患期間[年]	1年未満	240	(18.79)	173	(72.08)	--	p = 0.2498
	1年以上3年未満	101	(7.91)	65	(64.36)		
	3年以上	262	(20.52)	176	(67.18)		
	不明・未記載	674	(52.78)	495	(73.44)		
COPD の病型	気腫型	898	(70.32)	644	(71.71)	p = 0.5040	--
	非気腫型	216	(16.91)	150	(69.44)		
	判定不能	163	(12.76)	115	(70.55)		
COPD の病期	I期	307	(24.04)	218	(71.01)	--	p = 0.4218
	II期	490	(38.37)	351	(71.63)		
	III期	231	(18.09)	161	(69.70)		
	IV期	86	(6.73)	56	(65.12)		
	判定不能	163	(12.76)	123	(75.46)		

項目	カテゴリ	症例数	(%)	有効 症例数	(%)	検定結果		
						Fisher	Mann- Whitney	
呼吸困難の程度 (グレード分類)	0	160	(12.53)	110	(68.75)	--	p = 0.4722	
	1	539	(42.21)	390	(72.36)			
	2	327	(25.61)	243	(74.31)			
	3	203	(15.90)	140	(68.97)			
	4	48	(3.76)	26	(54.17)			
吸入用抗コリン剤の使用 経験	なし	852	(66.72)	637	(74.77)	p < 0.0001	--	
	あり	425	(33.28)	272	(64.00)			
合併症 気管支喘息	なし	989	(77.45)	714	(72.19)	p = 0.1401	--	
	あり	288	(22.55)	195	(67.71)			
前立腺肥大	なし	1197	(93.74)	853	(71.26)	p = 0.7997	--	
	あり	80	(6.26)	56	(70.00)			
CCV 疾患	なし	1038	(81.28)	752	(72.45)	p = 0.0397	--	
	あり	239	(18.72)	157	(65.69)			
腎障害	なし	1235	(96.71)	882	(71.42)	p = 0.3042	--	
	あり	42	(3.29)	27	(64.29)			
肝障害	なし	1238	(96.95)	884	(71.41)	p = 0.3689	--	
	あり	39	(3.05)	25	(64.10)			
既往歴 前立腺肥大	なし	1150	(90.05)	818	(71.13)	p = 0.5928	--	
	あり	17	(1.33)	11	(64.71)			
	不明	110	(8.61)	80	(72.73)			
	CCV 疾患	なし	1118	(87.55)	795	(71.11)	p = 0.8722	--
		あり	49	(3.84)	34	(69.39)		
		不明	110	(8.61)	80	(72.73)		
COPD に対する前治療薬 剤	なし	528	(41.35)	395	(74.81)	p = 0.0171	--	
	あり	749	(58.65)	514	(68.62)			
SAMA	なし	1270	(99.45)	904	(71.18)	p = 1.0000	--	
	あり	7	(0.55)	5	(71.43)			
LAMA	なし	1030	(80.66)	754	(73.20)	p = 0.0013	--	
	あり	247	(19.34)	155	(62.75)			
SABA	なし	1253	(98.12)	892	(71.19)	p = 1.0000	--	
	あり	24	(1.88)	17	(70.83)			
LABA	なし	941	(73.69)	668	(70.99)	p = 0.8334	--	
	あり	336	(26.31)	241	(71.73)			
ICS	なし	1240	(97.10)	879	(70.89)	p = 0.2013	--	
	あり	37	(2.90)	30	(81.08)			
OCS・CSI	なし	1259	(98.59)	896	(71.17)	p = 1.0000	--	
	あり	18	(1.41)	13	(72.22)			
LABA/ICS	なし	1052	(82.38)	755	(71.77)	p = 0.3308	--	
	あり	225	(17.62)	154	(68.44)			

項目	カテゴリ	症例数	(%)	有効 症例数	(%)	検定結果	
						Fisher	Mann- Whitney
LABA/LAMA	なし	1277	(100.00)	909	(71.18)	--	--
	あり	0	(0.00)	--			

*最終評価時点の全般改善度で「極めて良好」, 「良好」, 「まあまあ良好」の症例を有効症例とした

Table 6-41 吸入用抗コリン剤の使用経験有無別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}の推移表 (有効性解析対象症例)

要因	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	94	52	51	33	41	94
		平均値 ± 標準偏差	2.669 ± 0.7985	2.800 ± 0.8138	2.654 ± 0.8467	2.819 ± 0.8532	2.789 ± 0.8528	2.778 ± 0.8194
		最小値 ~ 最大値	0.84 ~ 4.60	1.07 ~ 4.67	1.09 ~ 4.34	1.50 ~ 4.77	1.15 ~ 4.59	1.09 ~ 4.59
		中央値	2.640	2.680	2.630	2.720	2.670	2.685
		95%信頼区間*3	2.505 ~ 2.832	2.573 ~ 3.026	2.415 ~ 2.892	2.517 ~ 3.122	2.519 ~ 3.058	2.610 ~ 2.945
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	94	52	51	33	41	94
		平均値 ± 標準偏差	1.474 ± 0.6182	1.536 ± 0.6556	1.570 ± 0.6677	1.500 ± 0.7378	1.562 ± 0.6782	1.524 ± 0.6425
		最小値 ~ 最大値	0.38 ~ 3.13	0.42 ~ 3.22	0.62 ~ 3.42	0.55 ~ 3.35	0.65 ~ 3.42	0.42 ~ 3.42
		中央値	1.345	1.540	1.500	1.380	1.500	1.485
		95%信頼区間*3	1.347 ~ 1.600	1.353 ~ 1.718	1.382 ~ 1.757	1.239 ~ 1.762	1.348 ~ 1.777	1.392 ~ 1.656
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	90	51	49	32	39	90
		平均値 ± 標準偏差	58.362 ± 22.8649	60.510 ± 23.9532	62.269 ± 21.4261	57.608 ± 25.9206	61.161 ± 24.2609	59.698 ± 23.0288
		最小値 ~ 最大値	10.83 ~ 137.04	11.97 ~ 118.52	22.49 ~ 110.32	26.33 ~ 111.04	25.27 ~ 117.53	11.97 ~ 118.52
		中央値	56.765	59.460	62.330	48.255	58.780	55.860
		95%信頼区間*3	53.573 ~ 63.151	53.773 ~ 67.247	56.115 ~ 68.423	48.262 ~ 66.953	53.297 ~ 69.026	54.875 ~ 64.522
なし	FVC (L)	症例数*1	261	140	160	104	118	261
		平均値 ± 標準偏差	2.759 ± 0.8619	2.976 ± 0.8655	2.946 ± 0.8379	2.968 ± 0.9070	2.969 ± 0.8778	2.917 ± 0.8848
		最小値 ~ 最大値	0.91 ~ 5.14	0.93 ~ 5.09	0.96 ~ 5.36	0.88 ~ 5.44	0.76 ~ 5.72	0.76 ~ 5.72
		中央値	2.700	2.865	2.900	2.900	2.895	2.860
		95%信頼区間*3	2.654 ~ 2.864	2.831 ~ 3.121	2.815 ~ 3.077	2.792 ~ 3.145	2.809 ~ 3.129	2.809 ~ 3.025
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	261	140	160	104	118	261
		平均値 ± 標準偏差	1.621 ± 0.5678	1.766 ± 0.5691	1.806 ± 0.6199	1.877 ± 0.6169	1.887 ± 0.6491	1.822 ± 0.6179
		最小値 ~ 最大値	0.35 ~ 3.41	0.48 ~ 3.41	0.55 ~ 3.79	0.78 ~ 3.70	0.72 ~ 3.85	0.55 ~ 3.85
		中央値	1.610	1.740	1.735	1.875	1.845	1.800
		95%信頼区間*3	1.551 ~ 1.690	1.671 ~ 1.861	1.709 ~ 1.903	1.757 ~ 1.997	1.769 ~ 2.006	1.746 ~ 1.897

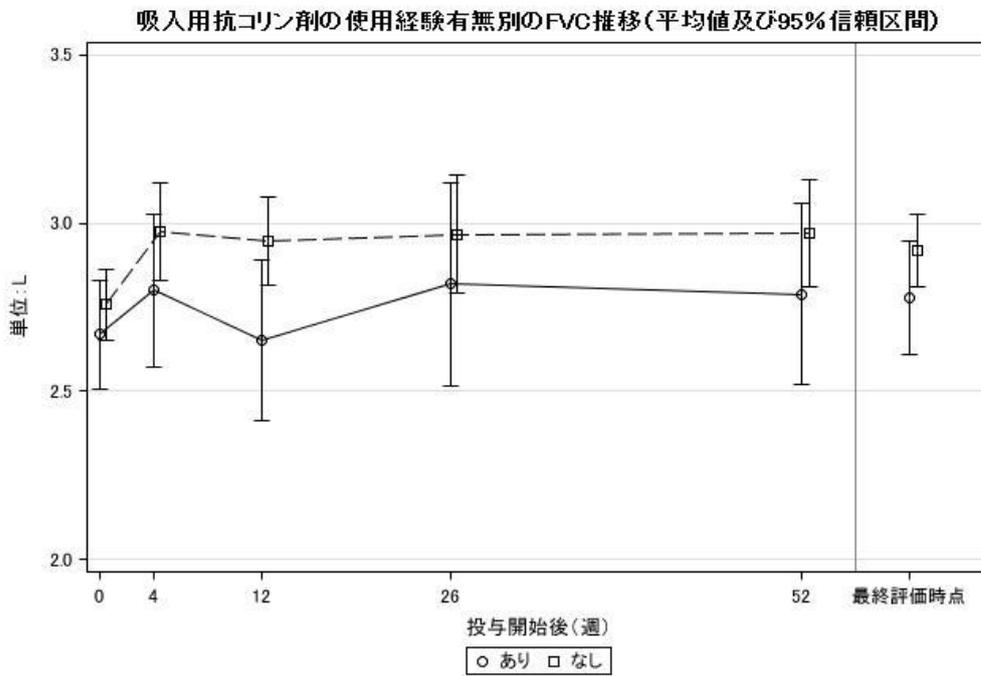
要因	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
	%FEV _{1.0}	症例数*1	250	137	154	102	112	250
	(%)	平均値 ± 標準偏差	63.679 ± 18.1964	69.971 ± 17.4620	71.736 ± 19.7064	74.287 ± 19.9669	74.086 ± 22.3226	71.795 ± 20.2546
		最小値 ~ 最大値	16.51 ~ 102.55	25.95 ~ 114.81	28.32 ~ 127.61	31.23 ~ 127.40	26.98 ~ 128.31	26.98 ~ 128.31
		中央値	65.070	71.320	73.795	75.515	74.030	71.750
		95%信頼区間*3	61.412 ~ 65.945	67.020 ~ 72.921	68.599 ~ 74.873	70.365 ~ 78.209	69.906 ~ 78.265	69.272 ~ 74.318

*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

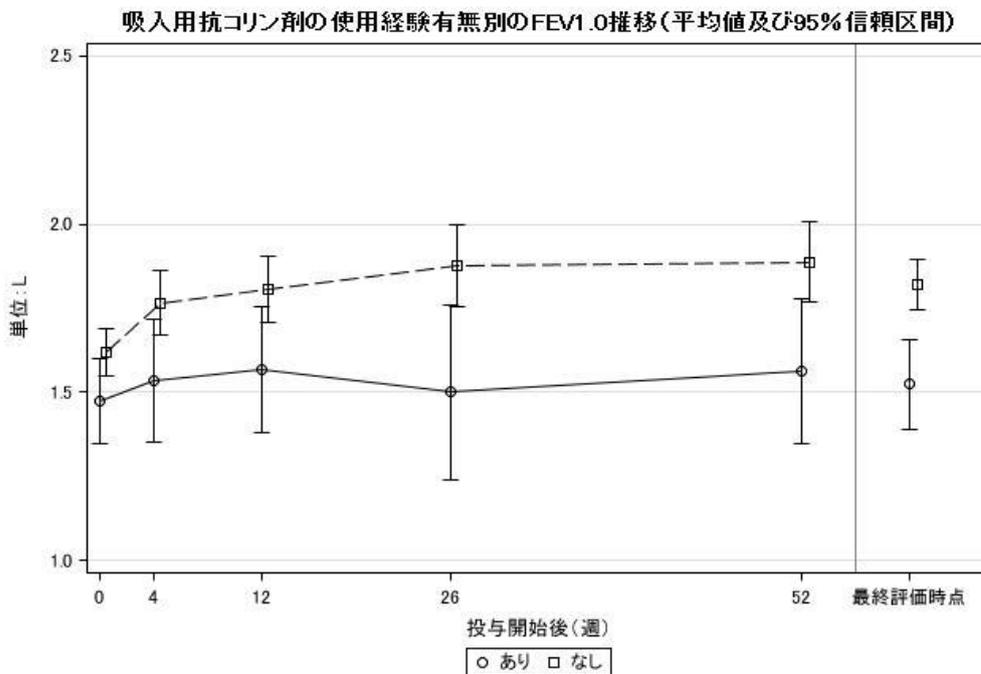
*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：平均値の95%信頼区間

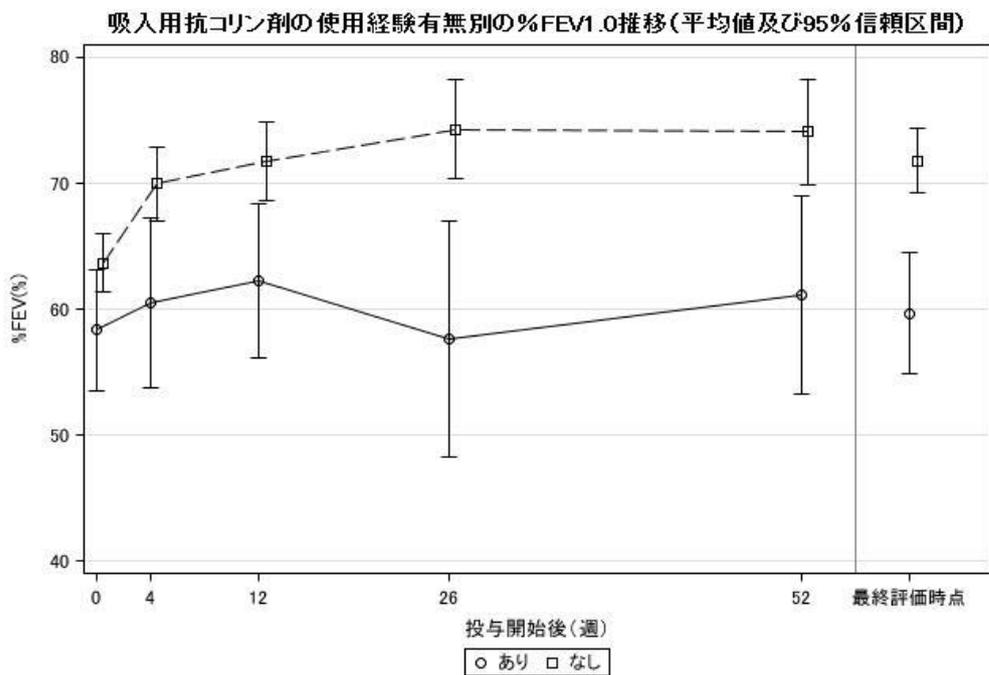
Figure 6-10 吸入用抗コリン剤の使用経験有無別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の推移図 (有効性解析対象症例)



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



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



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 6-42 吸入用抗コリン剤の使用経験有無別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の変化量の推移表 (有効性解析対象症例)

要因	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	94	52	51	33	41	94
		平均値 ± 標準偏差	--	0.156 ± 0.4043	0.024 ± 0.3238	0.094 ± 0.3179	0.051 ± 0.3556	0.109 ± 0.3835
		最小値 ~ 最大値	--	-0.93 ~ 1.47	-0.59 ~ 0.90	-0.46 ~ 0.96	-0.70 ~ 0.93	-0.70 ~ 1.47
		中央値	--	0.055	0.000	0.010	0.030	0.030
		p 値*3	--	p = 0.0077	p = 0.6032	p = 0.0993	p = 0.3619	p = 0.0071
		95% 信頼区間*4	--	0.043 ~ 0.268	-0.067 ~ 0.115	-0.019 ~ 0.207	-0.061 ~ 0.163	0.030 ~ 0.187
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	94	52	51	33	41	94
		平均値 ± 標準偏差	--	0.055 ± 0.2223	0.038 ± 0.2176	0.035 ± 0.1576	0.037 ± 0.3396	0.050 ± 0.2872
		最小値 ~ 最大値	--	-0.50 ~ 0.73	-0.33 ~ 0.70	-0.23 ~ 0.45	-0.51 ~ 1.48	-0.51 ~ 1.48
		中央値	--	0.015	0.010	0.010	-0.020	0.010
		p 値*3	--	p = 0.0793	p = 0.2200	p = 0.2172	p = 0.4887	p = 0.0934
		95% 信頼区間*4	--	-0.007 ~ 0.117	-0.023 ~ 0.099	-0.021 ~ 0.090	-0.070 ~ 0.144	-0.009 ~ 0.109
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	90	51	49	32	39	90
		平均値 ± 標準偏差	--	1.915 ± 8.3675	0.709 ± 7.7737	1.446 ± 7.2138	0.680 ± 13.3209	1.336 ± 10.9521
		最小値 ~ 最大値	--	-18.52 ~ 29.31	-15.51 ~ 17.41	-6.91 ~ 29.22	-21.84 ~ 53.62	-21.84 ~ 53.62
中央値		--	0.640	0.400	0.325	-1.020	0.200	
p 値*3		--	p = 0.1085	p = 0.5264	p = 0.2655	p = 0.7517	p = 0.2502	
	95% 信頼区間*4	--	-0.439 ~ 4.268	-1.524 ~ 2.942	-1.155 ~ 4.047	-3.638 ~ 4.998	-0.958 ~ 3.630	
なし	FVC (L)	症例数*1	261	140	160	104	118	261
		平均値 ± 標準偏差	--	0.168 ± 0.3966	0.179 ± 0.4008	0.241 ± 0.4433	0.192 ± 0.3964	0.158 ± 0.3880
		最小値 ~ 最大値	--	-0.94 ~ 1.68	-0.83 ~ 1.64	-0.85 ~ 1.64	-0.84 ~ 1.29	-0.94 ~ 1.62
		中央値	--	0.110	0.105	0.155	0.135	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	--	0.102 ~ 0.235	0.116 ~ 0.242	0.155 ~ 0.327	0.120 ~ 0.264	0.111 ~ 0.205
	FEV _{1.0}	症例数*1	261	140	160	104	118	261

要因	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	--	0.166 ± 0.2703	0.195 ± 0.3056	0.279 ± 0.3301	0.225 ± 0.3424	0.201 ± 0.3030	
	最小値 ~ 最大値	--	-0.34 ~ 1.72	-0.50 ~ 1.74	-0.43 ~ 1.62	-1.01 ~ 1.49	-1.01 ~ 1.49	
	中央値	--	0.130	0.155	0.205	0.190	0.140	
	p 値*3	--	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	
	95% 信頼区間*4	--	0.121 ~ 0.211	0.148 ~ 0.243	0.215 ~ 0.344	0.163 ~ 0.288	0.164 ~ 0.238	
%FEV _{1.0}	症例数*1	250	137	154	102	112	250	
(%)	平均値 ± 標準偏差	--	6.638 ± 10.0340	7.504 ± 11.6383	11.367 ± 13.2486	8.986 ± 14.2109	8.117 ± 12.2893	
	最小値 ~ 最大値	--	-13.93 ~ 57.14	-25.12 ~ 57.24	-21.50 ~ 53.88	-47.41 ~ 54.79	-47.41 ~ 54.79	
	中央値	--	5.630	6.020	8.665	7.590	6.630	
	p 値*3	--	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	
	95% 信頼区間*4	--	4.943 ~ 8.334	5.651 ~ 9.357	8.765 ~ 13.970	6.325 ~ 11.647	6.586 ~ 9.648	

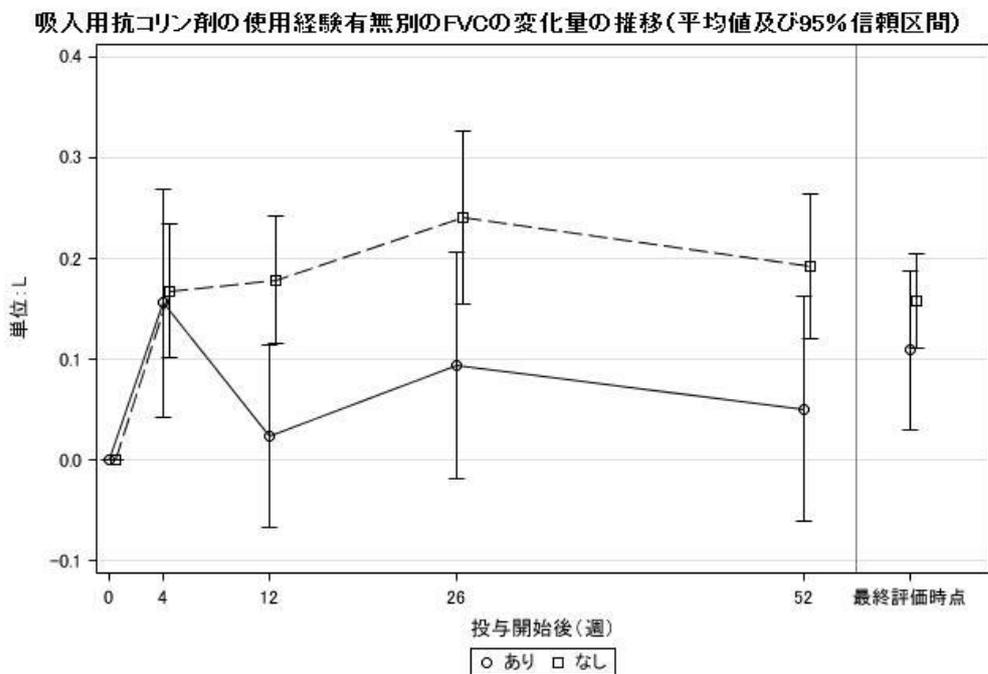
*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

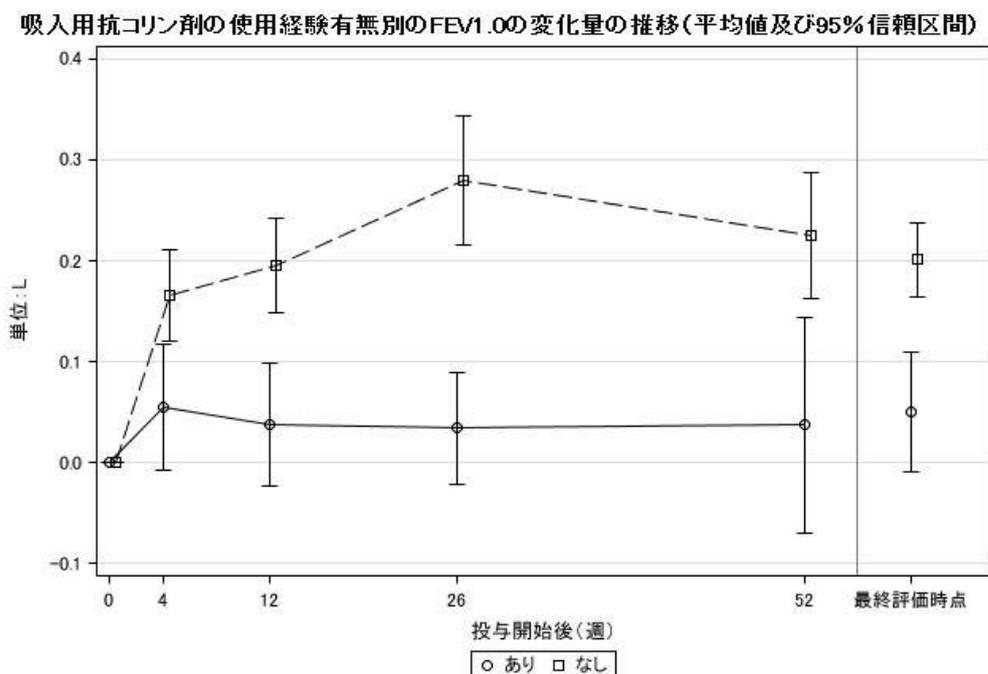
*3：本剤投与開始時と本剤投与後以降の評価時点の変化量の対応のある t 検定

*4：変化量の平均値の 95% 信頼区間

Figure 6-11 吸入用抗コリン剤の使用経験有無別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の変化量の推移図 (有効性解析対象症例)

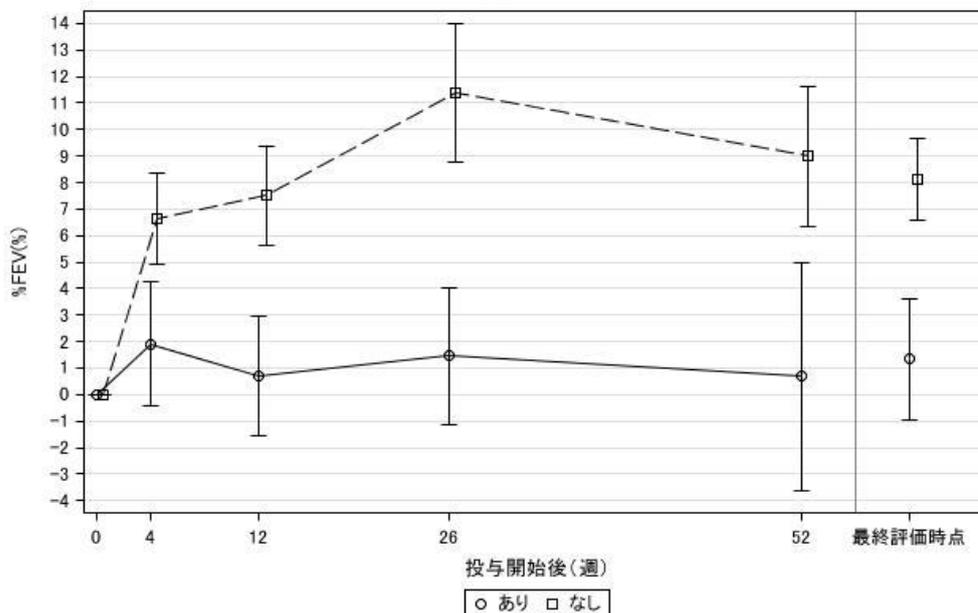


本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価測定値がある症例を対象とした



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

吸入用抗コリン剤の使用経験有無別の%FEV_{1.00}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

Table 6-43 吸入用抗コリン剤の使用経験有無別の CAT スコアの推移表（有効性解析対象症例）

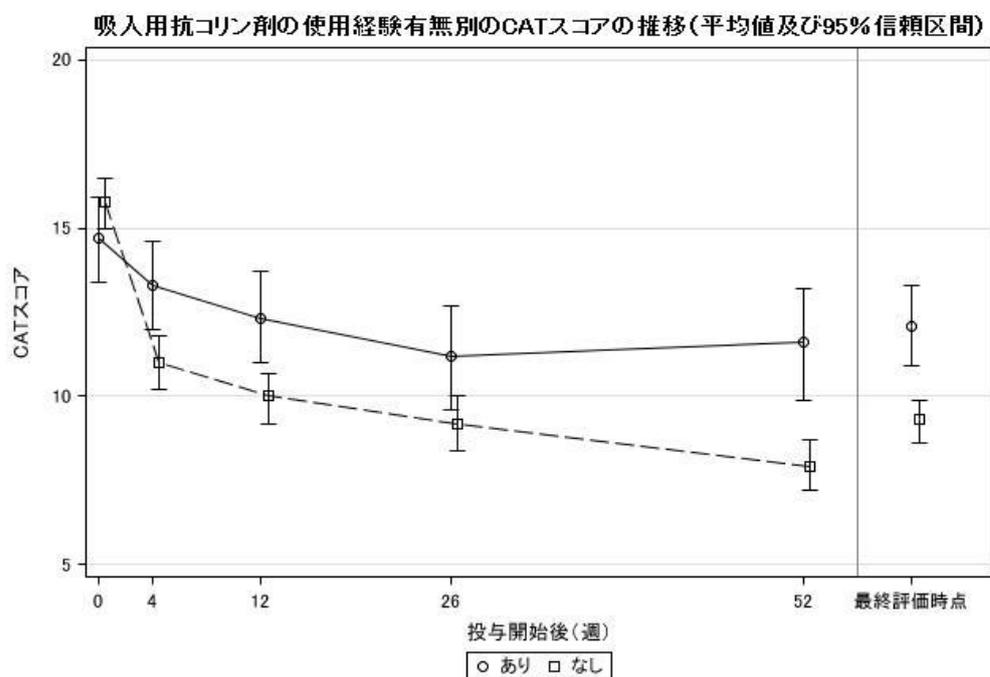
要因	スコア	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
あり	症例数*1	181	142	146	104	99	181
	平均値 ± 標準偏差	14.7 ± 8.42	13.3 ± 7.97	12.3 ± 8.35	11.2 ± 7.99	11.6 ± 8.30	12.1 ± 8.21
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 36	0 ~ 37	0 ~ 37	0 ~ 36	1 ~ 36	0 ~ 37
	中央値	14.0	12.0	10.0	9.0	9.0	10.0
	95%信頼区間*3	13.4 ~ 15.9	12.0 ~ 14.6	11.0 ~ 13.7	9.6 ~ 12.7	9.9 ~ 13.2	10.9 ~ 13.3
なし	症例数*1	422	320	327	247	254	422
	平均値 ± 標準偏差	15.8 ± 8.05	11.0 ± 7.11	10.0 ± 6.69	9.2 ± 6.67	7.9 ± 6.27	9.3 ± 7.00
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 40	0 ~ 34	0 ~ 32	0 ~ 35	0 ~ 32	0 ~ 35
	中央値	15.0	10.0	9.0	8.0	7.0	8.0
	95%信頼区間*3	15.0 ~ 16.5	10.2 ~ 11.8	9.2 ~ 10.7	8.4 ~ 10.0	7.2 ~ 8.7	8.6 ~ 9.9

*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 6-12 吸入用抗コリン剤の使用経験有無別の CAT スコアの推移図（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 6-44 吸入用抗コリン剤の使用経験有無別の CAT スコアの変化量の推移表（有効性解析対象症例）

要因	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	181	142	146	104	99	181
	平均値 ± 標準偏差	--	-1.8 ± 4.17	-2.3 ± 5.33	-3.4 ± 6.48	-2.8 ± 6.92	-2.5 ± 6.62
	最小値 ~ 最大値	--	-12 ~ 13	-24 ~ 19	-24 ~ 11	-22 ~ 16	-24 ~ 19
	中央値	--	-1.0	-2.0	-3.0	-3.0	-2.0
	p 値*3	--	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p = 0.0001	p < 0.0001
	95% 信頼区間*4	--	-2.4 ~ -1.1	-3.2 ~ -1.4	-4.6 ~ -2.1	-4.2 ~ -1.4	-3.5 ~ -1.6
なし	症例数*1	422	320	327	247	254	422
	平均値 ± 標準偏差	--	-5.1 ± 6.01	-5.6 ± 6.19	-6.4 ± 7.57	-7.5 ± 7.24	-6.5 ± 7.43
	最小値 ~ 最大値	--	-40 ~ 12	-27 ~ 15	-30 ~ 18	-28 ~ 22	-40 ~ 22
	中央値	--	-4.0	-5.0	-6.0	-7.0	-6.0
	p 値*3	--	p < 0.0001				
	95% 信頼区間*4	--	-5.8 ~ -4.5	-6.3 ~ -4.9	-7.3 ~ -5.4	-8.4 ~ -6.6	-7.2 ~ -5.8

*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

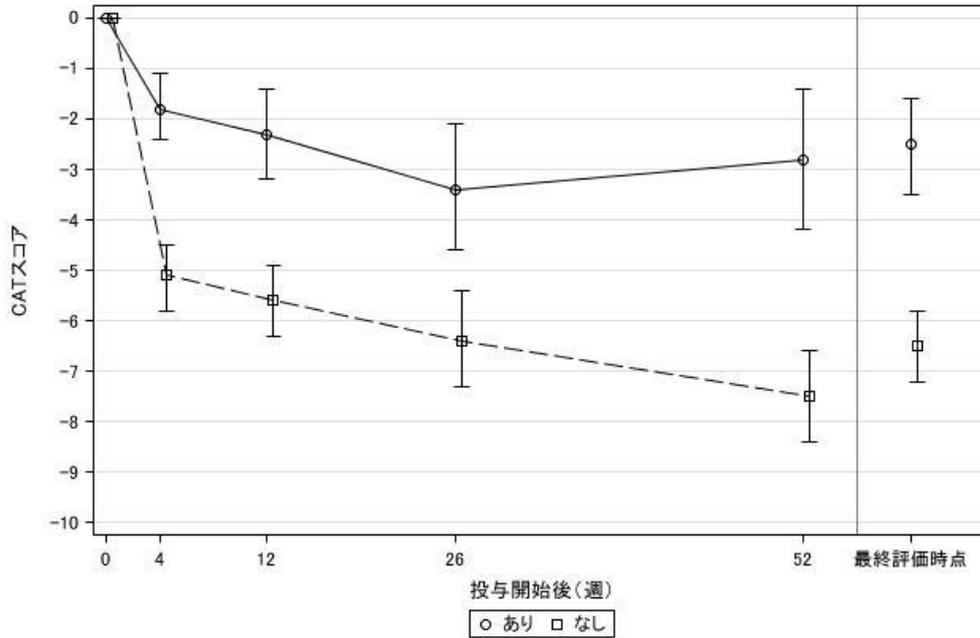
*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*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 6-13 吸入用抗コリン剤の使用経験有無別の CAT スコアの変化量の推移図（有効性解析対象症例）

吸入用抗コリン剤の使用経験有無別の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 6-45 高齢者（65歳以上）・非高齢者（65歳未満）別のFVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}の推移表（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	285	158	162	102	123	285
		平均値 ± 標準偏差	2.616 ± 0.8174	2.801 ± 0.8260	2.714 ± 0.8150	2.732 ± 0.8374	2.793 ± 0.8342	2.748 ± 0.8399
		最小値 ~ 最大値	0.84 ~ 5.14	0.93 ~ 5.09	0.96 ~ 5.14	0.88 ~ 5.03	0.76 ~ 4.89	0.76 ~ 5.14
		中央値	2.590	2.715	2.675	2.640	2.750	2.690
		95%信頼区間*3	2.521 ~ 2.711	2.671 ~ 2.931	2.587 ~ 2.840	2.568 ~ 2.897	2.644 ~ 2.942	2.650 ~ 2.846
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	285	158	162	102	123	285
		平均値 ± 標準偏差	1.499 ± 0.5351	1.609 ± 0.5465	1.622 ± 0.5656	1.609 ± 0.5718	1.703 ± 0.6063	1.644 ± 0.5806
		最小値 ~ 最大値	0.35 ~ 2.96	0.48 ~ 3.41	0.55 ~ 3.79	0.55 ~ 2.79	0.65 ~ 3.58	0.55 ~ 3.58
		中央値	1.500	1.615	1.620	1.655	1.650	1.610
		95%信頼区間*3	1.437 ~ 1.562	1.523 ~ 1.695	1.534 ~ 1.710	1.496 ~ 1.721	1.595 ~ 1.811	1.576 ~ 1.712
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	270	154	154	99	115	270
		平均値 ± 標準偏差	61.477 ± 19.6571	66.051 ± 19.8645	67.727 ± 20.4467	67.253 ± 22.6186	69.672 ± 23.3039	67.369 ± 21.4982
		最小値 ~ 最大値	16.51 ~ 137.04	23.02 ~ 118.52	22.49 ~ 127.61	26.33 ~ 127.40	25.27 ~ 128.31	22.49 ~ 128.31
		中央値	62.425	67.260	68.105	68.560	69.770	67.655
		95%信頼区間*3	59.122 ~ 63.832	62.889 ~ 69.213	64.472 ~ 70.982	62.742 ~ 71.764	65.367 ~ 73.977	64.793 ~ 69.945
	非高齢者	FVC (L)	症例数*1	70	34	49	35	36
平均値 ± 標準偏差			3.218 ± 0.7882	3.520 ± 0.7281	3.409 ± 0.7311	3.516 ± 0.7995	3.365 ± 0.8651	3.416 ± 0.7793
最小値 ~ 最大値			1.25 ~ 4.92	1.62 ~ 4.67	1.93 ~ 5.36	1.50 ~ 5.44	1.67 ~ 5.72	1.62 ~ 5.72
中央値			3.180	3.580	3.390	3.380	3.420	3.465
95%信頼区間*3			3.030 ~ 3.406	3.266 ~ 3.774	3.199 ~ 3.619	3.241 ~ 3.791	3.073 ~ 3.658	3.230 ~ 3.602
FEV _{1.0} (L)		症例数*1	70	34	49	35	36	70
		平均値 ± 標準偏差	1.918 ± 0.6558	2.143 ± 0.6532	2.168 ± 0.6899	2.305 ± 0.6539	2.148 ± 0.7659	2.145 ± 0.7014
		最小値 ~ 最大値	0.38 ~ 3.41	0.42 ~ 3.32	0.80 ~ 3.72	0.87 ~ 3.70	0.75 ~ 3.85	0.42 ~ 3.85
		中央値	1.990	2.160	2.220	2.400	2.230	2.205

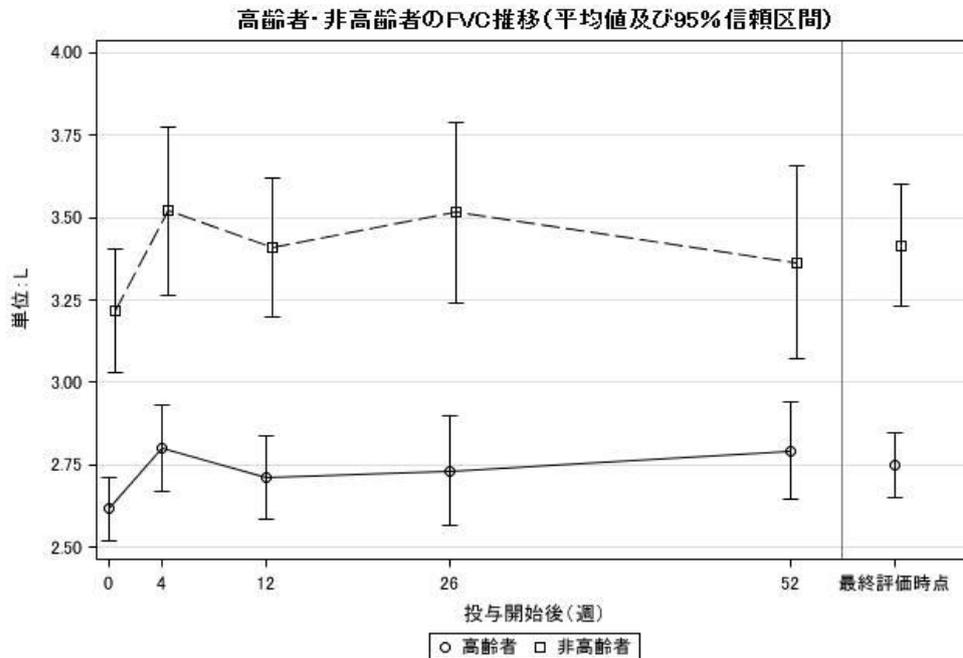
年齢グループ	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
		95%信頼区間*3	1.761 ~ 2.074	1.915 ~ 2.371	1.970 ~ 2.366	2.080 ~ 2.529	1.889 ~ 2.407	1.978 ~ 2.312
	%FEV _{1.0}	症例数*1	70	34	49	35	36	70
	(%)	平均値 ± 標準偏差	65.336 ± 19.4403	73.534 ± 18.7085	74.869 ± 19.8552	78.932 ± 20.4417	74.183 ± 23.9293	73.316 ± 21.7842
		最小値 ~ 最大値	10.83 ~ 100.97	11.97 ~ 103.87	33.33 ~ 123.59	32.48 ~ 108.06	26.37 ~ 111.92	11.97 ~ 123.59
		中央値	67.815	75.015	76.190	79.250	75.740	73.710
		95%信頼区間*3	60.700 ~ 69.971	67.006 ~ 80.061	69.166 ~ 80.572	71.910 ~ 85.954	66.087 ~ 82.280	68.121 ~ 78.510

*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

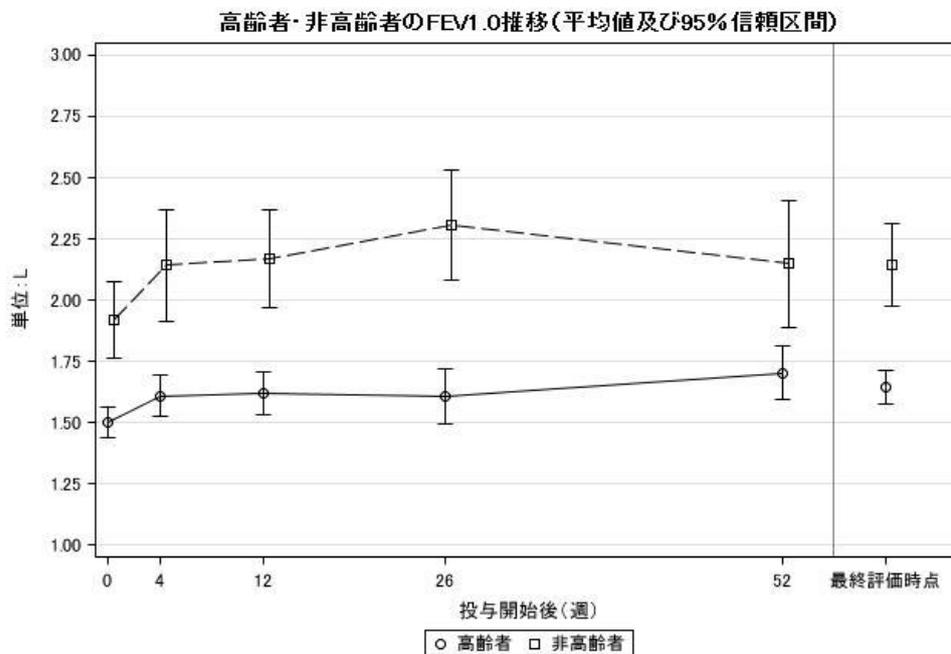
*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：平均値の 95%信頼区間

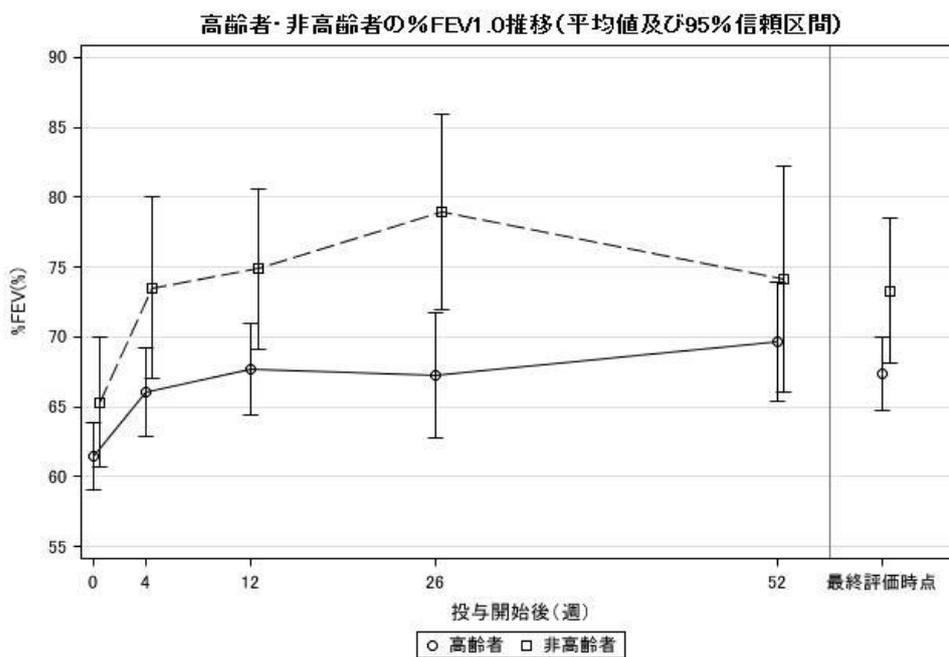
Figure 6-14 高齢者（65歳以上）・非高齢者（65歳未満）別のFVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}の推移図（有効性解析対象症例）



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



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



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 6-46 高齢者（65歳以上）・非高齢者（65歳未満）別のFVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}の変化量の推移表（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	285	158	162	102	123	285
		平均値 ± 標準偏差	--	0.144 ± 0.3827	0.125 ± 0.3830	0.198 ± 0.4029	0.155 ± 0.3933	0.132 ± 0.3908
		最小値 ~ 最大値	--	-0.94 ~ 1.47	-0.72 ~ 1.62	-0.85 ~ 1.47	-0.84 ~ 1.23	-0.94 ~ 1.62
		中央値	--	0.075	0.050	0.105	0.110	0.060
		p 値*3	--	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001
	95% 信頼区間*4	--	0.084 ~ 0.204	0.066 ~ 0.184	0.119 ~ 0.277	0.085 ~ 0.225	0.087 ~ 0.178	
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	285	158	162	102	123	285
		平均値 ± 標準偏差	--	0.116 ± 0.2358	0.139 ± 0.2793	0.200 ± 0.3009	0.174 ± 0.3583	0.145 ± 0.3001
		最小値 ~ 最大値	--	-0.50 ~ 1.32	-0.50 ~ 1.70	-0.43 ~ 1.20	-1.01 ~ 1.49	-1.01 ~ 1.49
		中央値	--	0.100	0.100	0.120	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	--	0.079 ~ 0.153	0.096 ~ 0.182	0.141 ~ 0.260	0.110 ~ 0.238	0.110 ~ 0.180	
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	270	154	154	99	115	270
		平均値 ± 標準偏差	--	4.737 ± 9.4245	5.376 ± 11.2757	8.875 ± 13.3305	6.931 ± 15.2810	5.892 ± 12.5842
		最小値 ~ 最大値	--	-18.52 ~ 57.14	-25.12 ~ 57.24	-21.50 ~ 53.88	-47.41 ~ 54.79	-47.41 ~ 54.79
中央値		--	3.630	3.845	5.040	4.290	3.780	
p 値*3		--	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	
95% 信頼区間*4	--	3.237 ~ 6.238	3.581 ~ 7.171	6.216 ~ 11.534	4.108 ~ 9.754	4.384 ~ 7.400		
非高齢者	FVC (L)	症例数*1	70	34	49	35	36	70
		平均値 ± 標準偏差	--	0.264 ± 0.4545	0.196 ± 0.4061	0.228 ± 0.4728	0.158 ± 0.3845	0.198 ± 0.3685
		最小値 ~ 最大値	--	-0.42 ~ 1.68	-0.83 ~ 1.64	-0.46 ~ 1.64	-0.49 ~ 1.29	-0.49 ~ 1.29
		中央値	--	0.125	0.180	0.080	0.040	0.125
		p 値*3	--	p = 0.0019	p = 0.0015	p = 0.0073	p = 0.0189	p < 0.0001
95% 信頼区間*4	--	0.105 ~ 0.422	0.079 ~ 0.313	0.066 ~ 0.390	0.028 ~ 0.288	0.110 ~ 0.286		

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
(L)	FEV _{1.0}	症例数*1	70	34	49	35	36	70
		平均値 ± 標準偏差	--	0.230 ± 0.3503	0.218 ± 0.3348	0.278 ± 0.3523	0.185 ± 0.3270	0.227 ± 0.3222
		最小値 ~ 最大値	--	-0.31 ~ 1.72	-0.37 ~ 1.74	-0.23 ~ 1.62	-0.51 ~ 0.71	-0.51 ~ 1.14
		中央値	--	0.165	0.210	0.240	0.240	0.240
		p 値*3	--	p = 0.0006	p < 0.0001	p < 0.0001	p = 0.0017	p < 0.0001
		95% 信頼区間*4	--	0.107 ~ 0.352	0.121 ~ 0.314	0.157 ~ 0.399	0.075 ~ 0.296	0.150 ~ 0.304
(%)	%FEV _{1.0}	症例数*1	70	34	49	35	36	70
		平均値 ± 標準偏差	--	8.164 ± 11.1548	7.399 ± 10.9319	9.345 ± 11.2699	6.551 ± 11.3781	7.980 ± 11.0872
		最小値 ~ 最大値	--	-8.89 ~ 50.14	-16.09 ~ 50.73	-7.04 ~ 47.23	-16.51 ~ 25.18	-16.51 ~ 37.88
		中央値	--	5.965	7.450	8.750	8.775	8.595
		p 値*3	--	p = 0.0002	p < 0.0001	p < 0.0001	p = 0.0015	p < 0.0001
		95% 信頼区間*4	--	4.272 ~ 12.056	4.259 ~ 10.539	5.474 ~ 13.217	2.701 ~ 10.400	5.336 ~ 10.624

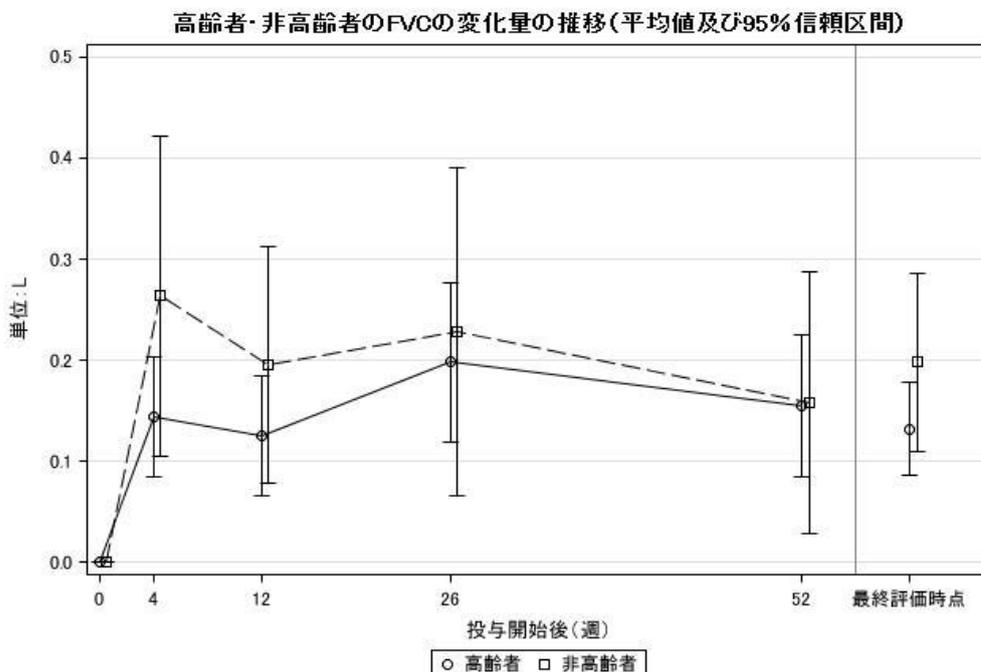
*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

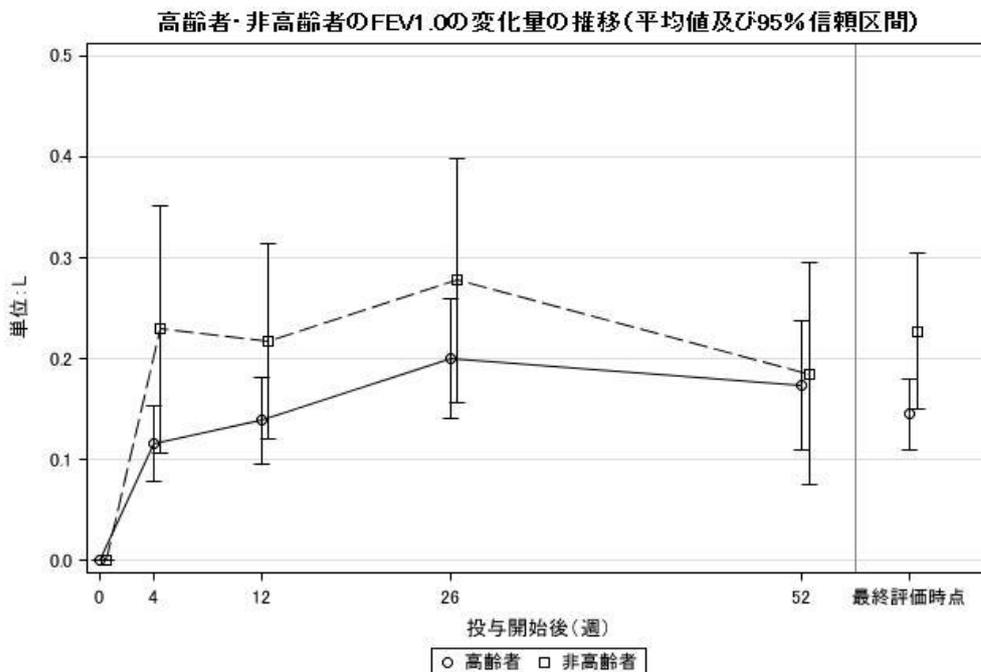
*3：本剤投与開始時と本剤投与後以降の評価時点の変化量の対応のある t 検定

*4：変化量の平均値の 95% 信頼区間

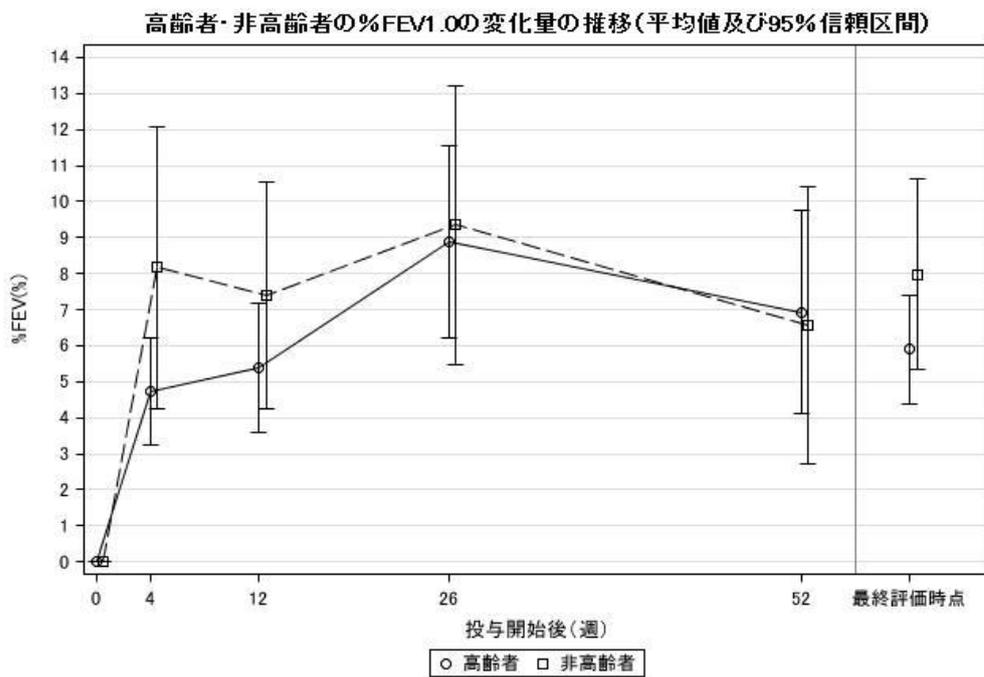
Figure 6-15 高齢者（65歳以上）・非高齢者（65歳未満）別のFVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}の変化量の推移図（有効性解析対象症例）



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



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



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 6-47 高齢者（65歳以上）・非高齢者（65歳未満）別のCATスコアの推移表（有効性解析対象症例）

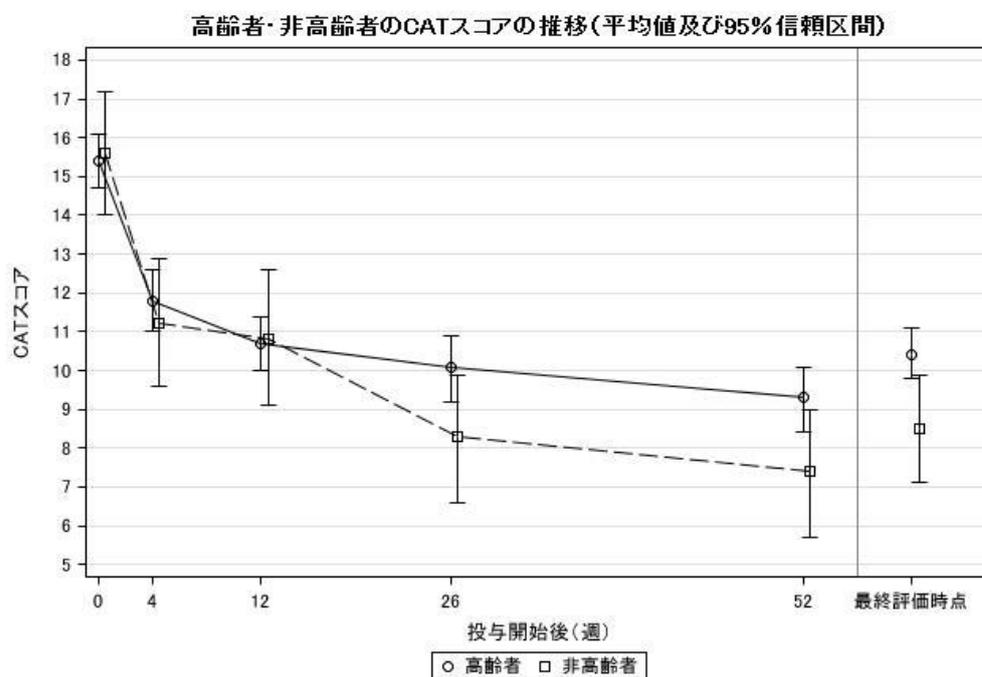
年齢グループ	スコア	本剤投与開始時	本剤投与4週後	本剤投与12週後	本剤投与26週後	本剤投与52週後	最終評価時点*2
高齢者	症例数*1	508	387	396	292	297	508
	平均値 ± 標準偏差	15.4 ± 8.24	11.8 ± 7.52	10.7 ± 7.23	10.1 ± 7.26	9.3 ± 7.20	10.4 ± 7.56
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 40	0 ~ 37	0 ~ 37	0 ~ 36	0 ~ 36	0 ~ 37
	中央値	15.0	11.0	9.0	8.0	8.0	9.0
	95%信頼区間*3	14.7 ~ 16.1	11.0 ~ 12.6	10.0 ~ 11.4	9.2 ~ 10.9	8.4 ~ 10.1	9.8 ~ 11.1
非高齢者	症例数*1	95	75	77	59	56	95
	平均値 ± 標準偏差	15.6 ± 7.87	11.2 ± 7.09	10.8 ± 7.77	8.3 ± 6.27	7.4 ± 6.21	8.5 ± 6.93
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 40	0 ~ 30	0 ~ 34	0 ~ 29	0 ~ 28	0 ~ 30
	中央値	15.0	10.0	9.0	7.0	6.0	7.0
	95%信頼区間*3	14.0 ~ 17.2	9.6 ~ 12.9	9.1 ~ 12.6	6.6 ~ 9.9	5.7 ~ 9.0	7.1 ~ 9.9

*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：平均値の95%信頼区間

**Figure 6-16 高齢者（65歳以上）・非高齢者（65歳未満）別のCATスコアの推移図
（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 6-48 高齢者（65歳以上）・非高齢者（65歳未満）別のCATスコアの変化量の推移表（有効性解析対象症例）

要因	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	508	387	396	292	297	508
	平均値 ± 標準偏差	--	-3.9 ± 5.34	-4.6 ± 5.92	-5.3 ± 7.40	-5.9 ± 7.33	-5.0 ± 7.19
	最小値 ~ 最大値	--	-26 ~ 12	-27 ~ 19	-30 ~ 18	-28 ~ 22	-28 ~ 22
	中央値	--	-3.0	-4.0	-5.0	-6.0	-4.0
	p 値*3	--	p < 0.0001				
	95%信頼区間*4	--	-4.5 ~ -3.4	-5.1 ~ -4.0	-6.2 ~ -4.5	-6.7 ~ -5.1	-5.6 ~ -4.3
非高齢者	症例数*1	95	75	77	59	56	95
	平均値 ± 標準偏差	--	-5.0 ± 7.36	-4.8 ± 7.15	-6.3 ± 7.30	-7.7 ± 7.91	-7.1 ± 8.32
	最小値 ~ 最大値	--	-40 ~ 13	-26 ~ 15	-24 ~ 9	-24 ~ 11	-40 ~ 11
	中央値	--	-3.0	-4.0	-5.0	-6.0	-5.0
	p 値*3	--	p < 0.0001				
	95%信頼区間*4	--	-6.7 ~ -3.3	-6.4 ~ -3.1	-8.2 ~ -4.4	-9.8 ~ -5.6	-8.8 ~ -5.4

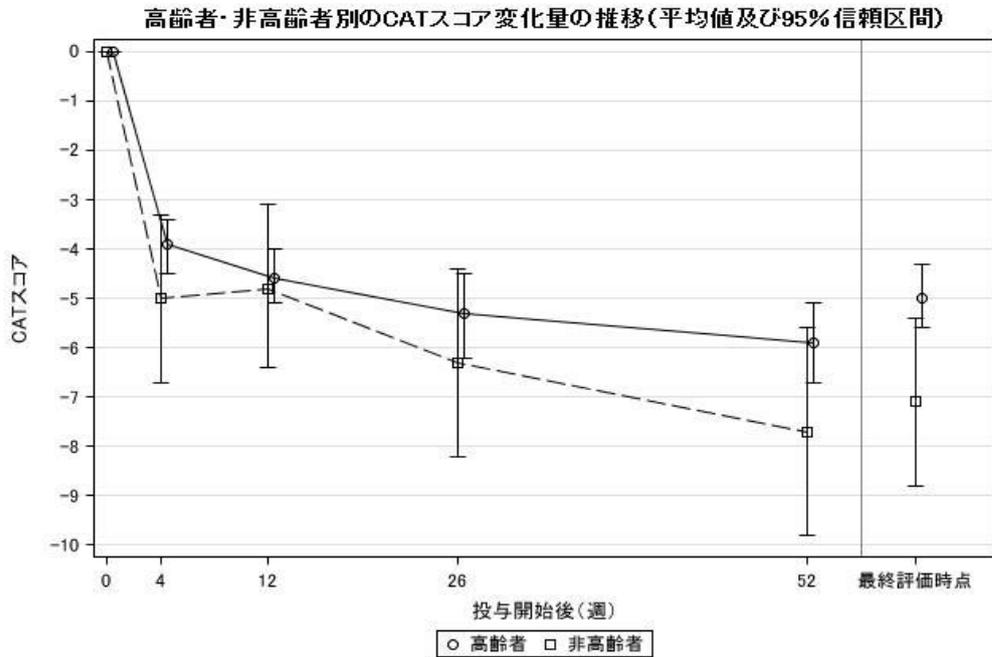
*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点で測定値がある症例の例数

*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 6-17 高齢者（65歳以上）・非高齢者（65歳未満）別のCATスコアの変化量の推移図（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 6-49 腎機能障害有無別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の推移表 (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	347	188	208	135	155	347
		平均値 ± 標準偏差	2.738 ± 0.8490	2.926 ± 0.8581	2.883 ± 0.8489	2.936 ± 0.8948	2.934 ± 0.8762	2.884 ± 0.8738
		最小値 ~ 最大値	0.84 ~ 5.14	0.93 ~ 5.09	0.96 ~ 5.36	0.88 ~ 5.44	0.76 ~ 5.72	0.76 ~ 5.72
		中央値	2.700	2.835	2.850	2.890	2.890	2.810
		95%信頼区間*3	2.648 ~ 2.827	2.803 ~ 3.050	2.767 ~ 2.999	2.784 ~ 3.089	2.795 ~ 3.073	2.791 ~ 2.976
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	347	188	208	135	155	347
		平均値 ± 標準偏差	1.581 ± 0.5892	1.699 ± 0.6053	1.754 ± 0.6413	1.789 ± 0.6693	1.812 ± 0.6763	1.744 ± 0.6428
		最小値 ~ 最大値	0.35 ~ 3.41	0.42 ~ 3.41	0.55 ~ 3.79	0.55 ~ 3.70	0.65 ~ 3.85	0.42 ~ 3.85
		中央値	1.560	1.705	1.695	1.790	1.740	1.690
		95%信頼区間*3	1.518 ~ 1.643	1.611 ~ 1.786	1.666 ~ 1.842	1.675 ~ 1.903	1.705 ~ 1.919	1.677 ~ 1.812
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	333	185	200	132	147	333
		平均値 ± 標準偏差	62.210 ± 19.7885	67.174 ± 19.8302	69.550 ± 20.5941	70.261 ± 22.7522	71.050 ± 23.6369	68.583 ± 21.7642
		最小値 ~ 最大値	10.83 ~ 137.04	11.97 ~ 118.52	22.49 ~ 127.61	26.33 ~ 127.40	25.27 ~ 128.31	11.97 ~ 128.31
		中央値	63.710	68.770	70.640	73.350	70.000	69.260
		95%信頼区間*3	60.077 ~ 64.343	64.297 ~ 70.050	66.679 ~ 72.422	66.344 ~ 74.179	67.197 ~ 74.903	66.237 ~ 70.930
	あり	FVC (L)	症例数*1	8	4	3	2	4
平均値 ± 標準偏差			2.616 ± 0.7034	3.015 ± 0.6699	2.353 ± 0.6301	2.655 ± 1.0677	2.473 ± 0.6233	2.724 ± 0.6514
最小値 ~ 最大値			1.53 ~ 3.40	2.41 ~ 3.87	1.85 ~ 3.06	1.90 ~ 3.41	1.89 ~ 3.12	1.89 ~ 3.87
中央値			2.815	2.890	2.150	2.655	2.440	2.725
95%信頼区間*3			2.028 ~ 3.204	1.949 ~ 4.081	0.788 ~ 3.919	-6.938 ~ 12.248	1.481 ~ 3.464	2.179 ~ 3.268
FEV _{1.0} (L)		症例数*1	8	4	3	2	4	8
		平均値 ± 標準偏差	1.631 ± 0.3205	1.955 ± 0.2457	1.380 ± 0.0721	1.600 ± 0.2970	1.483 ± 0.1307	1.680 ± 0.3366
		最小値 ~ 最大値	1.08 ~ 1.99	1.67 ~ 2.25	1.32 ~ 1.46	1.39 ~ 1.81	1.37 ~ 1.64	1.36 ~ 2.25
		中央値	1.695	1.950	1.360	1.600	1.460	1.590

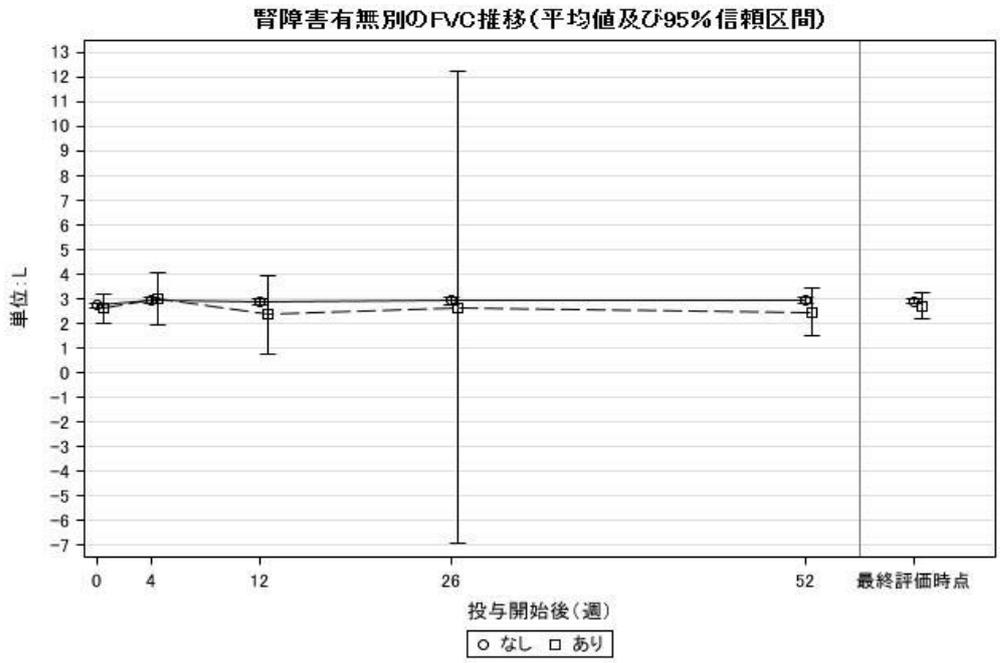
腎障害有無別	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
		95%信頼区間*3	1.363 ~ 1.899	1.564 ~ 2.346	1.201 ~ 1.559	-1.068 ~ 4.268	1.274 ~ 1.691	1.399 ~ 1.961
	%FEV _{1.0}	症例数*1	7	3	3	2	4	7
	(%)	平均値 ± 標準偏差	65.194 ± 11.4001	81.633 ± 15.9724	62.803 ± 11.1720	73.105 ± 6.4276	59.623 ± 11.9816	69.056 ± 17.1826
		最小値 ~ 最大値	48.24 ~ 80.33	63.26 ~ 92.21	51.41 ~ 73.74	68.56 ~ 77.65	48.59 ~ 76.54	48.59 ~ 92.21
		中央値	61.410	89.430	63.260	73.105	56.680	63.260
		95%信頼区間*3	54.651 ~ 75.738	41.956 ~ 121.311	35.051 ~ 90.556	15.355 ~ 130.855	40.557 ~ 78.688	53.164 ~ 84.947

*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

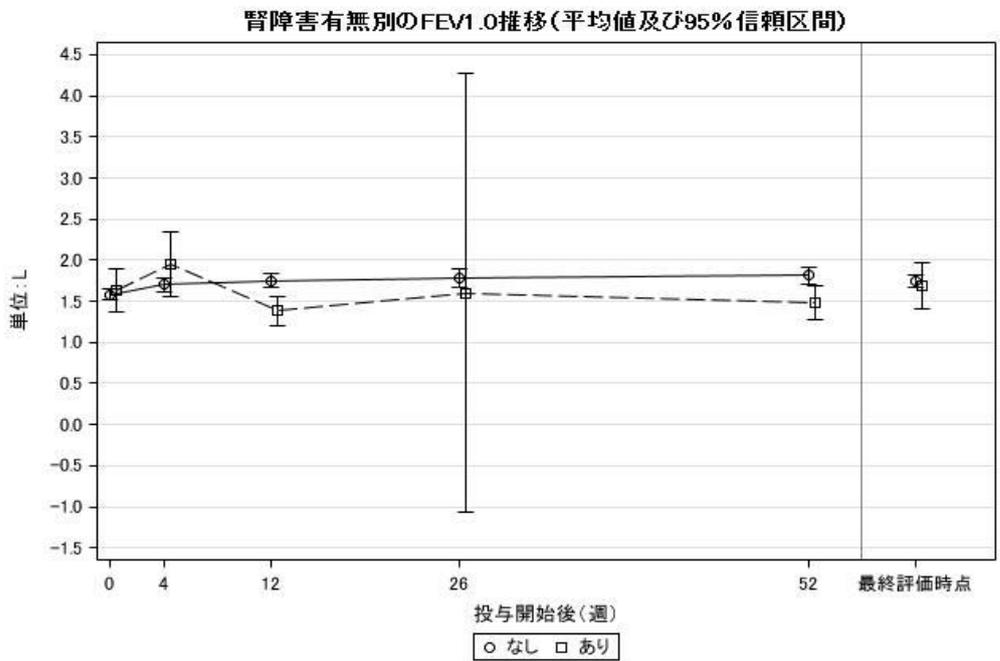
*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：平均値の95%信頼区間

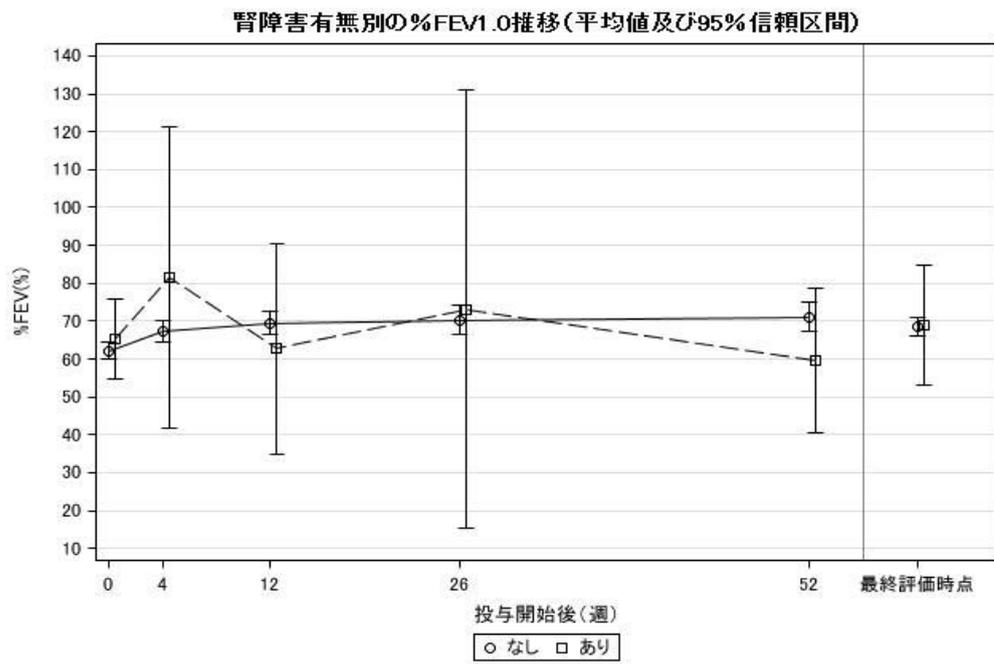
Figure 6-18 腎機能障害有無別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の推移図 (有効性解析対象症例)



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



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



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 6-50 腎機能障害有無別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の変化量の推移表（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	347	188	208	135	155	347
		平均値 ± 標準偏差	--	0.166 ± 0.4003	0.140 ± 0.3900	0.207 ± 0.4232	0.158 ± 0.3929	0.146 ± 0.3897
		最小値 ~ 最大値	--	-0.94 ~ 1.68	-0.83 ~ 1.64	-0.85 ~ 1.64	-0.84 ~ 1.29	-0.94 ~ 1.62
		中央値	--	0.090	0.085	0.100	0.110	0.060
		p 値*3	--	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001
	95% 信頼区間*4	--	0.109 ~ 0.224	0.087 ~ 0.193	0.135 ~ 0.279	0.095 ~ 0.220	0.105 ~ 0.187	
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	347	188	208	135	155	347
		平均値 ± 標準偏差	--	0.137 ± 0.2641	0.158 ± 0.2958	0.220 ± 0.3176	0.181 ± 0.3529	0.164 ± 0.3077
		最小値 ~ 最大値	--	-0.50 ~ 1.72	-0.50 ~ 1.74	-0.43 ~ 1.62	-1.01 ~ 1.49	-1.01 ~ 1.49
		中央値	--	0.110	0.120	0.130	0.120	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	--	0.099 ~ 0.175	0.118 ~ 0.199	0.166 ~ 0.274	0.125 ~ 0.237	0.131 ~ 0.196	
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	333	185	200	132	147	333
		平均値 ± 標準偏差	--	5.308 ± 9.8774	5.885 ± 11.2518	8.940 ± 12.8613	6.970 ± 14.5178	6.374 ± 12.3727
		最小値 ~ 最大値	--	-18.52 ~ 57.14	-25.12 ~ 57.24	-21.50 ~ 53.88	-47.41 ~ 54.79	-47.41 ~ 54.79
中央値		--	4.460	4.420	6.300	4.430	4.420	
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 ~ 6.741	4.316 ~ 7.454	6.726 ~ 11.155	4.604 ~ 9.337	5.040 ~ 7.707		
あり	FVC (L)	症例数*1	8	4	3	2	4	8
		平均値 ± 標準偏差	--	0.103 ± 0.2761	0.247 ± 0.3247	0.110 ± 0.0424	0.078 ± 0.2907	0.108 ± 0.2520
		最小値 ~ 最大値	--	-0.11 ~ 0.47	0.03 ~ 0.62	0.08 ~ 0.14	-0.21 ~ 0.46	-0.21 ~ 0.47
		中央値	--	0.025	0.090	0.110	0.030	0.080
		p 値*3	--	p = 0.5116	p = 0.3188	p = 0.1695	p = 0.6308	p = 0.2668
95% 信頼区間*4	--	-0.337 ~ 0.542	-0.560 ~ 1.053	-0.271 ~ 0.491	-0.385 ~ 0.540	-0.103 ~ 0.318		

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)	FEV _{1.0}	症例数*1	8	4	3	2	4	8
		平均値 ± 標準偏差	--	0.120 ± 0.1828	0.087 ± 0.1550	0.265 ± 0.0636	0.015 ± 0.2016	0.049 ± 0.1928
		最小値 ~ 最大値	--	-0.12 ~ 0.29	-0.07 ~ 0.24	0.22 ~ 0.31	-0.19 ~ 0.29	-0.19 ~ 0.29
		中央値	--	0.155	0.090	0.265	-0.020	-0.020
		p 値*3	--	p = 0.2805	p = 0.4350	p = 0.1071	p = 0.8911	p = 0.4976
		95% 信頼区間*4	--	-0.171 ~ 0.411	-0.298 ~ 0.472	-0.307 ~ 0.837	-0.306 ~ 0.336	-0.112 ~ 0.210
(%)	%FEV _{1.0}	症例数*1	7	3	3	2	4	7
		平均値 ± 標準偏差	--	8.347 ± 4.6868	4.440 ± 8.3973	12.820 ± 6.3498	2.068 ± 9.8282	3.861 ± 8.7256
		最小値 ~ 最大値	--	3.03 ~ 11.88	-3.25 ~ 13.40	8.33 ~ 17.31	-6.38 ~ 16.20	-6.38 ~ 16.20
		中央値	--	10.130	3.170	12.820	-0.775	0.350
		p 値*3	--	p = 0.0910	p = 0.4564	p = 0.2145	p = 0.7023	p = 0.2861
		95% 信頼区間*4	--	-3.296 ~ 19.989	-16.420 ~ 25.300	-44.231 ~ 69.871	-13.571 ~ 17.706	-4.208 ~ 11.931

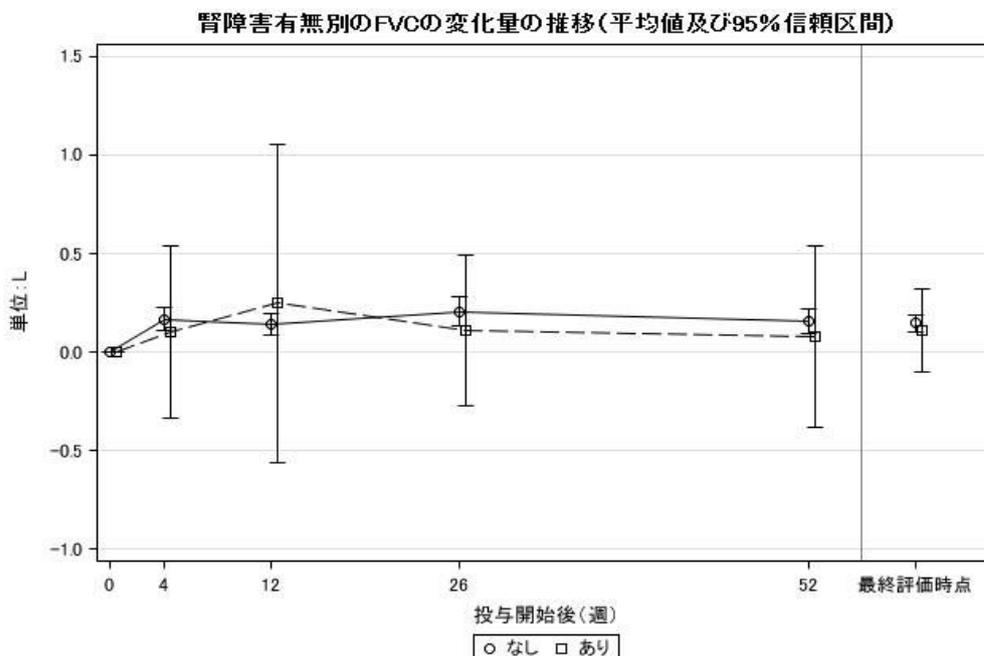
*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

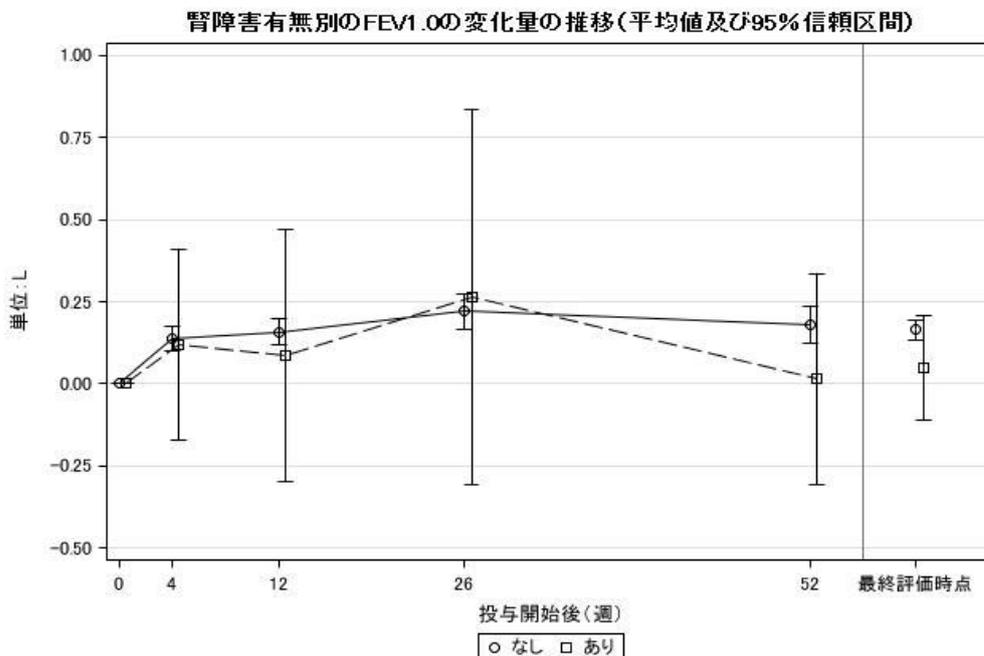
*3：本剤投与開始時と本剤投与後以降の評価時点の変化量の対応のある t 検定

*4：変化量の平均値の 95% 信頼区間

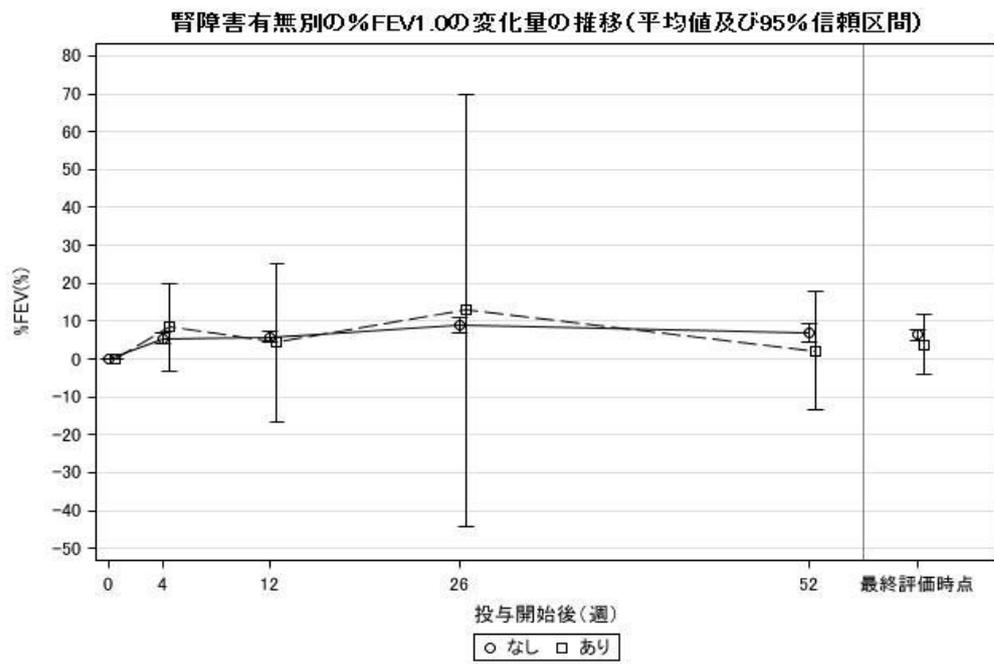
Figure 6-19 腎機能障害有無別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の変化量の推移図 (有効性解析対象症例)



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



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



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 6-51 腎機能障害有無別の CAT スコアの推移表（有効性解析対象症例）

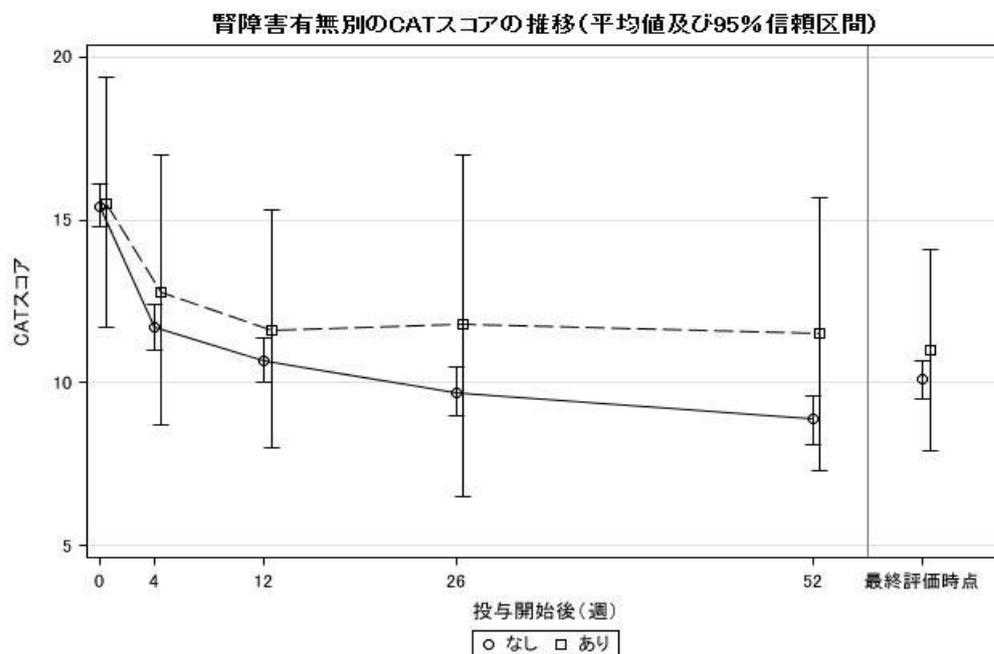
項目	スコア	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
なし	症例数*1	588	450	462	343	343	588
	平均値 ± 標準偏差	15.4 ± 8.21	11.7 ± 7.48	10.7 ± 7.36	9.7 ± 7.15	8.9 ± 7.10	10.1 ± 7.54
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 40	0 ~ 37	0 ~ 37	0 ~ 36	0 ~ 36	0 ~ 37
	中央値	15.0	10.0	9.0	8.0	7.0	8.0
	95%信頼区間*3	14.8 ~ 16.1	11.0 ~ 12.4	10.0 ~ 11.4	9.0 ~ 10.5	8.1 ~ 9.6	9.5 ~ 10.7
あり	症例数*1	15	12	11	8	10	15
	平均値 ± 標準偏差	15.5 ± 7.01	12.8 ± 6.55	11.6 ± 5.39	11.8 ± 6.23	11.5 ± 5.87	11.0 ± 5.58
	最小値 ~ 最大値	6 ~ 27	6 ~ 28	2 ~ 21	5 ~ 23	5 ~ 25	2 ~ 25
	中央値	13.0	12.0	12.0	9.0	9.5	10.0
	95%信頼区間*3	11.7 ~ 19.4	8.7 ~ 17.0	8.0 ~ 15.3	6.5 ~ 17.0	7.3 ~ 15.7	7.9 ~ 14.1

*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 6-20 腎機能障害有無別の CAT スコアの推移図 (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 6-52 腎機能障害有無別の CAT スコアの変化量の推移表（有効性解析対象症例）

要因	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	588	450	462	343	343	588
	平均値 ± 標準偏差	--	-4.1 ± 5.72	-4.6 ± 6.16	-5.5 ± 7.39	-6.2 ± 7.47	-5.3 ± 7.44
	最小値 ~ 最大値	--	-40 ~ 13	-27 ~ 19	-30 ~ 18	-28 ~ 22	-40 ~ 22
	中央値	--	-3.0	-4.0	-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	--	-4.7 ~ -3.6	-5.2 ~ -4.0	-6.3 ~ -4.7	-7.0 ~ -5.4	-5.9 ~ -4.7
あり	症例数*1	15	12	11	8	10	15
	平均値 ± 標準偏差	--	-3.1 ± 6.04	-4.1 ± 4.41	-5.3 ± 7.44	-5.1 ± 6.82	-4.5 ± 6.67
	最小値 ~ 最大値	--	-15 ~ 6	-14 ~ 1	-22 ~ 2	-18 ~ 4	-18 ~ 6
	中央値	--	-2.5	-4.0	-4.0	-4.5	-6.0
	p 値*3	--	p = 0.1045	p = 0.0118	p = 0.0862	p = 0.0423	p = 0.0198
	95%信頼区間*4	--	-6.9 ~ 0.8	-7.1 ~ -1.1	-11.5 ~ 1.0	-10.0 ~ -0.2	-8.2 ~ -0.8

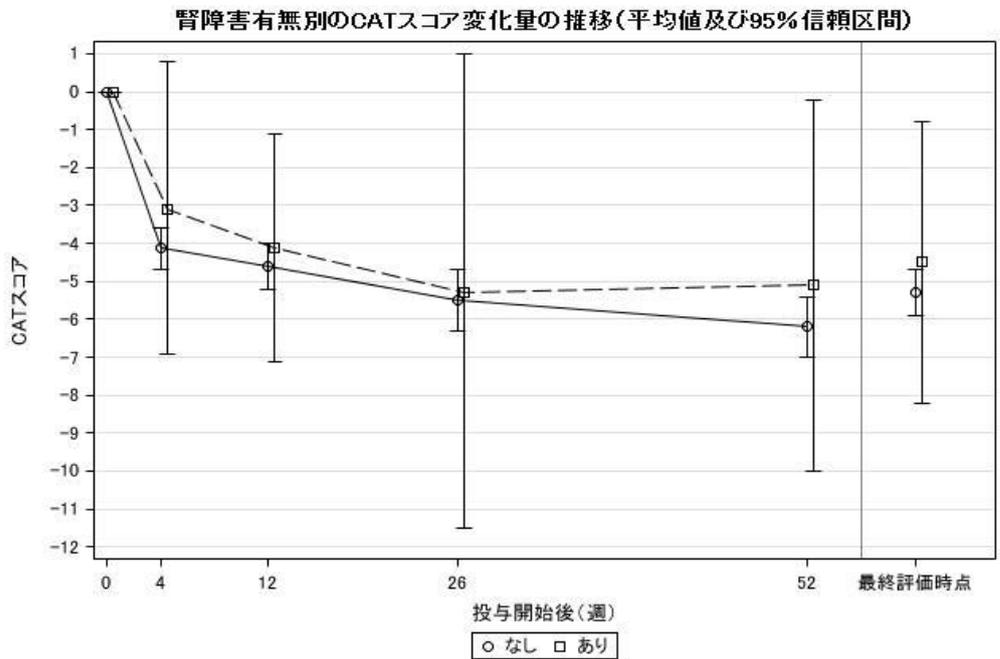
*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点で測定値がある症例の例数

*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 6-21 腎機能障害有無別の CAT スコアの変化量の推移図（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 6-53 肝機能障害有無別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の推移表 (有効性解析対象症例)

肝障害有無別	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	345	188	206	134	156	345
		平均値 ± 標準偏差	2.734 ± 0.8436	2.933 ± 0.8541	2.885 ± 0.8383	2.923 ± 0.8969	2.918 ± 0.8795	2.885 ± 0.8645
		最小値 ~ 最大値	0.84 ~ 5.14	0.93 ~ 5.09	0.96 ~ 5.36	0.88 ~ 5.44	0.76 ~ 5.72	0.76 ~ 5.72
		中央値	2.690	2.845	2.845	2.885	2.880	2.800
		95%信頼区間*3	2.645 ~ 2.824	2.810 ~ 3.055	2.769 ~ 3.000	2.769 ~ 3.076	2.779 ~ 3.057	2.794 ~ 2.977
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	345	188	206	134	156	345
		平均値 ± 標準偏差	1.577 ± 0.5854	1.703 ± 0.6032	1.748 ± 0.6381	1.771 ± 0.6640	1.791 ± 0.6691	1.739 ± 0.6368
		最小値 ~ 最大値	0.35 ~ 3.41	0.42 ~ 3.41	0.55 ~ 3.79	0.55 ~ 3.70	0.65 ~ 3.85	0.42 ~ 3.85
		中央値	1.560	1.705	1.680	1.750	1.720	1.680
		95%信頼区間*3	1.515 ~ 1.639	1.617 ~ 1.790	1.660 ~ 1.835	1.657 ~ 1.884	1.685 ~ 1.896	1.671 ~ 1.806
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	331	185	198	131	148	331
		平均値 ± 標準偏差	62.156 ± 19.7423	67.412 ± 19.7462	69.429 ± 20.5498	69.894 ± 22.6035	70.351 ± 23.4396	68.488 ± 21.6423
		最小値 ~ 最大値	10.83 ~ 137.04	11.97 ~ 118.52	22.49 ~ 127.61	26.33 ~ 127.40	25.27 ~ 128.31	11.97 ~ 128.31
		中央値	63.530	68.770	70.640	71.010	69.845	68.480
		95%信頼区間*3	60.022 ~ 64.291	64.547 ~ 70.276	66.549 ~ 72.309	65.987 ~ 73.801	66.544 ~ 74.159	66.148 ~ 70.828
	あり	FVC (L)	症例数*1	10	4	5	3	3
平均値 ± 標準偏差			2.756 ± 0.9546	2.728 ± 0.9138	2.492 ± 1.2225	3.370 ± 0.7031	3.163 ± 0.2714	2.700 ± 1.0489
最小値 ~ 最大値			1.05 ~ 4.09	1.65 ~ 3.87	1.09 ~ 3.86	2.85 ~ 4.17	2.85 ~ 3.32	1.09 ~ 4.17
中央値			2.920	2.695	2.850	3.090	3.320	2.840
95%信頼区間*3			2.073 ~ 3.439	1.274 ~ 4.181	0.974 ~ 4.010	1.623 ~ 5.117	2.489 ~ 3.837	1.950 ~ 3.450
FEV _{1.0} (L)		症例数*1	10	4	5	3	3	10
		平均値 ± 標準偏差	1.756 ± 0.5407	1.725 ± 0.5502	1.792 ± 0.7215	2.493 ± 0.0404	2.477 ± 0.2503	1.884 ± 0.6761
		最小値 ~ 最大値	0.94 ~ 2.51	0.95 ~ 2.25	0.99 ~ 2.42	2.45 ~ 2.53	2.22 ~ 2.72	0.95 ~ 2.72
		中央値	1.910	1.850	2.240	2.500	2.490	2.045

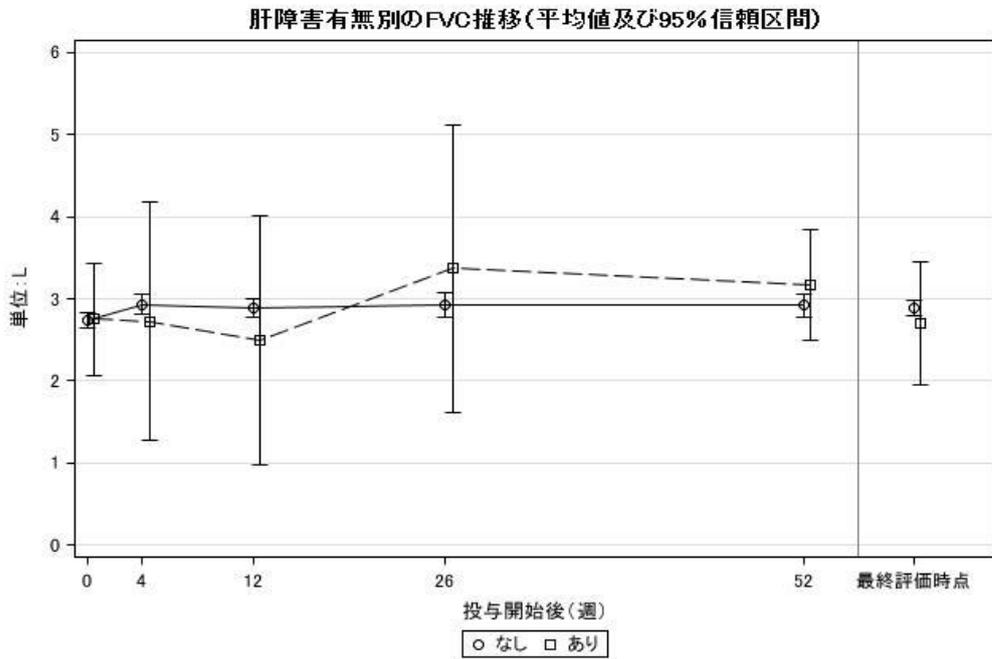
肝障害有無別	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
		95%信頼区間*3	1.369 ~ 2.143	0.849 ~ 2.601	0.896 ~ 2.688	2.393 ~ 2.594	1.855 ~ 3.098	1.400 ~ 2.368
	%FEV _{1.0}	症例数*1	9	3	5	3	3	9
	(%)	平均値 ± 標準偏差	66.502 ± 16.0512	66.950 ± 29.4857	70.312 ± 19.9249	88.190 ± 15.3320	90.283 ± 16.9871	72.447 ± 23.2602
		最小値 ~ 最大値	34.55 ~ 80.34	34.55 ~ 92.21	42.86 ~ 95.73	74.40 ~ 104.70	72.55 ~ 106.41	34.55 ~ 106.41
		中央値	74.700	74.090	68.150	85.470	91.890	74.090
		95%信頼区間*3	54.164 ~ 78.840	-6.296 ~ 140.196	45.572 ~ 95.052	50.103 ~ 126.277	48.085 ~ 132.482	54.567 ~ 90.326

*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

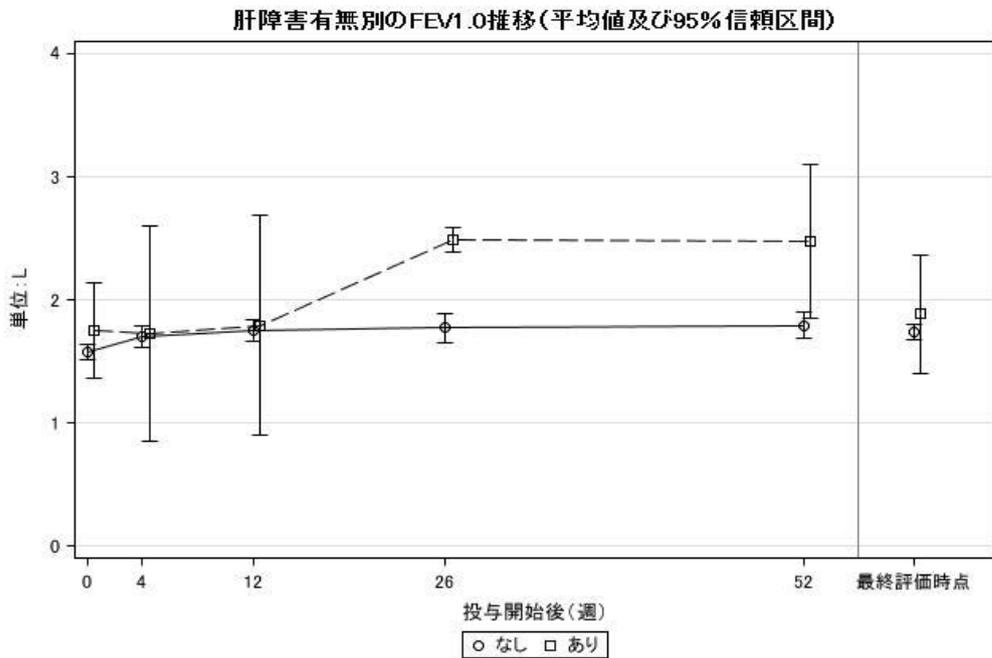
*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：平均値の95%信頼区間

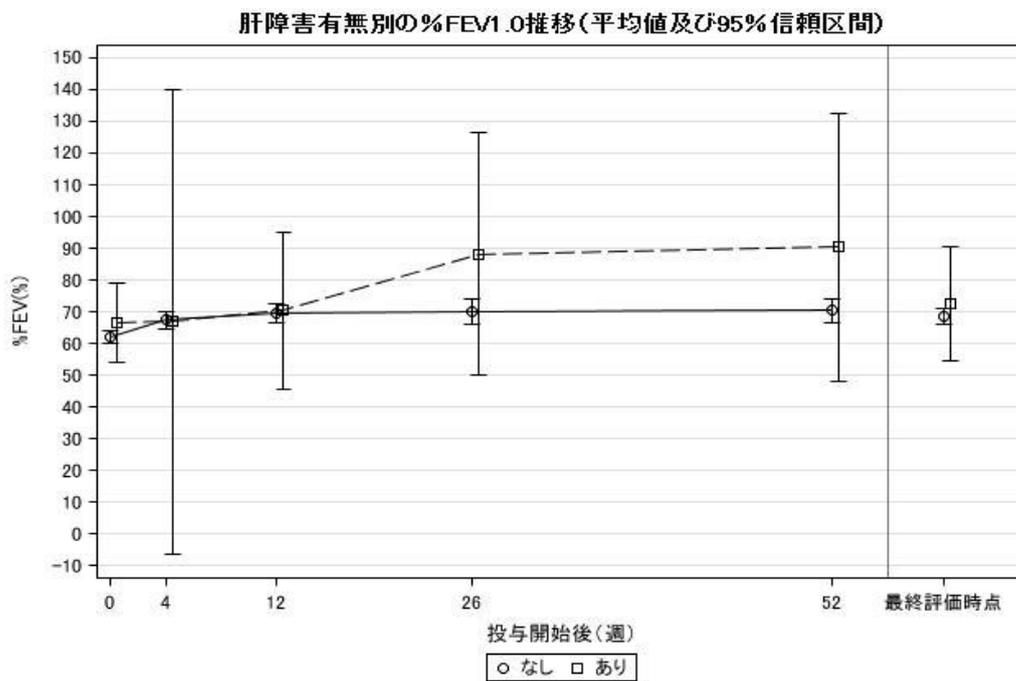
Figure 6-22 肝機能障害有無別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の推移図 (有効性解析対象症例)



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



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



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 6-54 肝機能障害有無別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の変化量の推移表（有効性解析対象症例）

肝障害有無別	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	345	188	206	134	156	345
		平均値 ± 標準偏差	--	0.171 ± 0.3937	0.148 ± 0.3898	0.210 ± 0.4233	0.156 ± 0.3937	0.151 ± 0.3864
		最小値 ~ 最大値	--	-0.94 ~ 1.68	-0.83 ~ 1.64	-0.85 ~ 1.64	-0.84 ~ 1.29	-0.94 ~ 1.62
		中央値	--	0.090	0.090	0.105	0.110	0.070
		p 値*3	--	p < 0.0001				
	95% 信頼区間*4	--	0.115 ~ 0.228	0.094 ~ 0.201	0.138 ~ 0.282	0.094 ~ 0.219	0.110 ~ 0.192	
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	345	188	206	134	156	345
		平均値 ± 標準偏差	--	0.139 ± 0.2634	0.161 ± 0.2950	0.220 ± 0.3168	0.171 ± 0.3513	0.162 ± 0.3071
		最小値 ~ 最大値	--	-0.50 ~ 1.72	-0.50 ~ 1.74	-0.43 ~ 1.62	-1.01 ~ 1.49	-1.01 ~ 1.49
		中央値	--	0.110	0.120	0.135	0.105	0.110
		p 値*3	--	p < 0.0001				
	95% 信頼区間*4	--	0.101 ~ 0.177	0.120 ~ 0.201	0.165 ~ 0.274	0.116 ~ 0.227	0.130 ~ 0.195	
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	331	185	198	131	148	331
		平均値 ± 標準偏差	--	5.404 ± 9.8508	5.979 ± 11.2346	8.966 ± 12.8341	6.628 ± 14.4521	6.332 ± 12.3552
		最小値 ~ 最大値	--	-18.52 ~ 57.14	-25.12 ~ 57.24	-21.50 ~ 53.88	-47.41 ~ 54.79	-47.41 ~ 54.79
中央値		--	4.530	4.425	6.540	4.180	4.420	
p 値*3		--	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	
95% 信頼区間*4	--	3.975 ~ 6.833	4.404 ~ 7.553	6.748 ~ 11.185	4.280 ~ 8.976	4.996 ~ 7.668		
あり	FVC (L)	症例数*1	10	4	5	3	3	10
		平均値 ± 標準偏差	--	-0.138 ± 0.5331	-0.112 ± 0.2507	-0.007 ± 0.1589	0.123 ± 0.1041	-0.056 ± 0.3685
		最小値 ~ 最大値	--	-0.83 ~ 0.47	-0.50 ~ 0.09	-0.19 ~ 0.09	0.04 ~ 0.24	-0.83 ~ 0.47
		中央値	--	-0.095	0.040	0.080	0.090	0.040
		p 値*3	--	p = 0.6416	p = 0.3744	p = 0.9487	p = 0.1766	p = 0.6423
95% 信頼区間*4	--	-0.986 ~ 0.711	-0.423 ~ 0.199	-0.401 ~ 0.388	-0.135 ~ 0.382	-0.320 ~ 0.208		

肝障害有無別	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)	FEV _{1.0}	症例数*1	10	4	5	3	3	10
		平均値 ± 標準偏差	--	0.015 ± 0.1912	0.016 ± 0.2415	0.257 ± 0.2928	0.463 ± 0.1274	0.128 ± 0.2728
		最小値 ~ 最大値	--	-0.12 ~ 0.29	-0.22 ~ 0.36	-0.01 ~ 0.57	0.38 ~ 0.61	-0.21 ~ 0.61
		中央値	--	-0.055	0.050	0.210	0.400	0.025
		p 値*3	--	p = 0.8853	p = 0.8894	p = 0.2683	p = 0.0243	p = 0.1721
		95% 信頼区間*4	--	-0.289 ~ 0.319	-0.284 ~ 0.316	-0.471 ~ 0.984	0.147 ~ 0.780	-0.067 ~ 0.323
(%)	%FEV _{1.0}	症例数*1	9	3	5	3	3	9
		平均値 ± 標準偏差	--	2.477 ± 8.4420	1.318 ± 9.6237	10.383 ± 12.6556	17.333 ± 7.5858	5.944 ± 10.8823
		最小値 ~ 最大値	--	-4.45 ~ 11.88	-8.82 ~ 15.39	-0.30 ~ 24.36	12.42 ~ 26.07	-8.82 ~ 26.07
		中央値	--	0.000	3.190	7.090	13.510	3.190
		p 値*3	--	p = 0.6619	p = 0.7747	p = 0.2912	p = 0.0583	p = 0.1399
		95% 信頼区間*4	--	-18.494 ~ 23.448	-10.631 ~ 13.267	-21.055 ~ 41.822	-1.511 ~ 36.177	-2.420 ~ 14.309

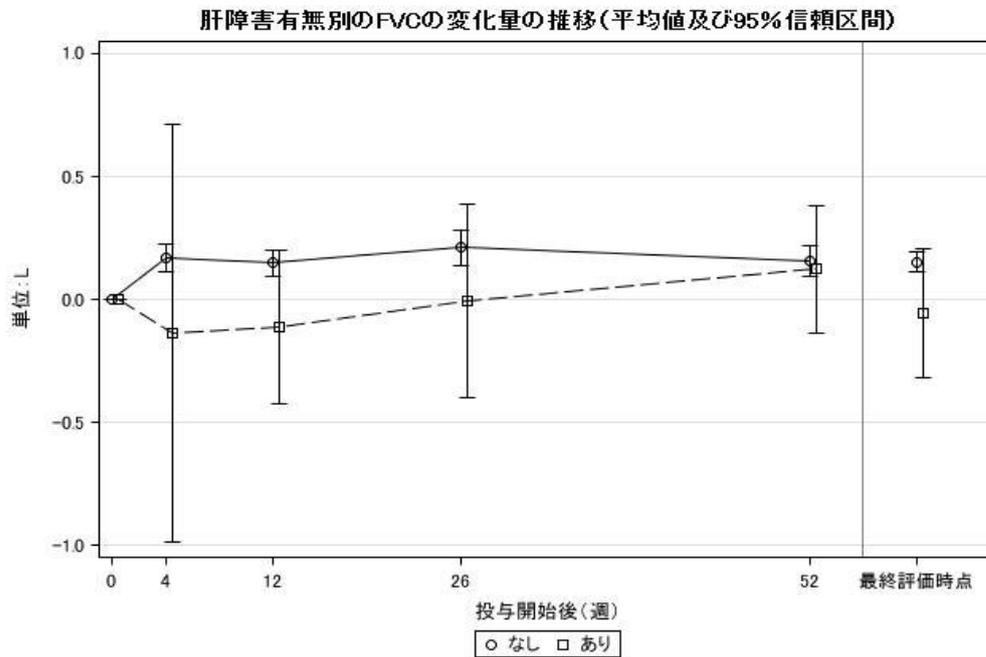
*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

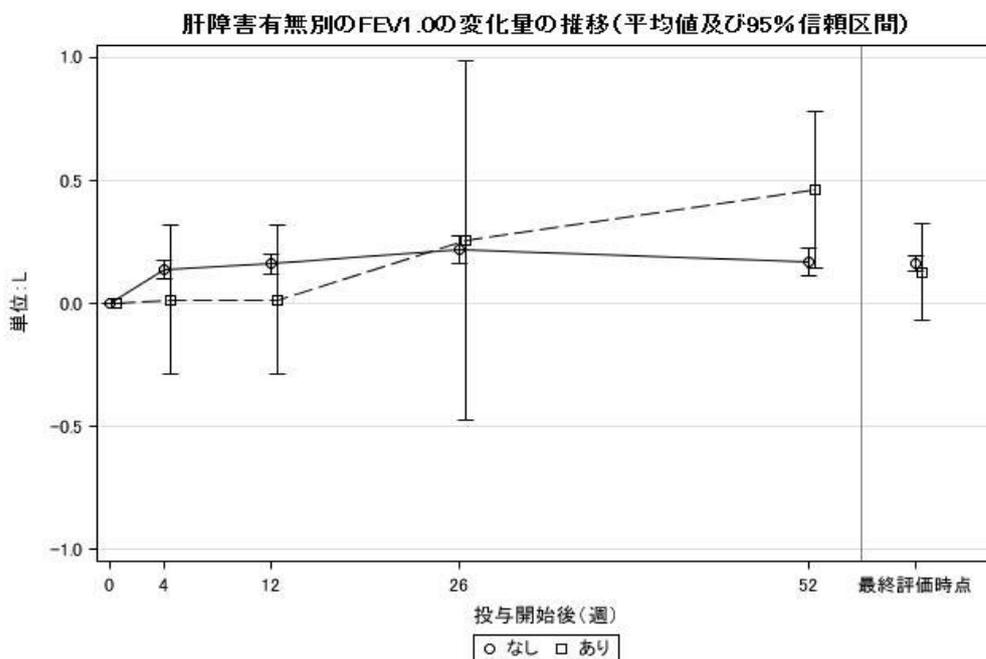
*3：本剤投与開始時と本剤投与後以降の評価時点の変化量の対応のある t 検定

*4：変化量の平均値の 95% 信頼区間

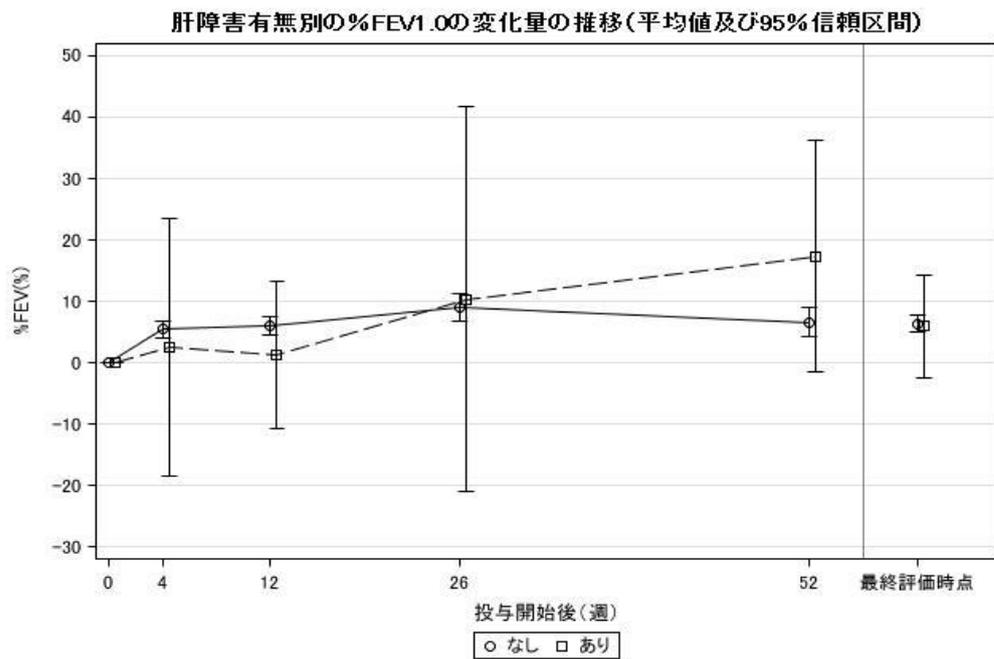
Figure 6-23 肝機能障害有無別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の変化量の推移図 (有効性解析対象症例)



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



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



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 6-55 肝機能障害有無別の CAT スコアの推移表（有効性解析対象症例）

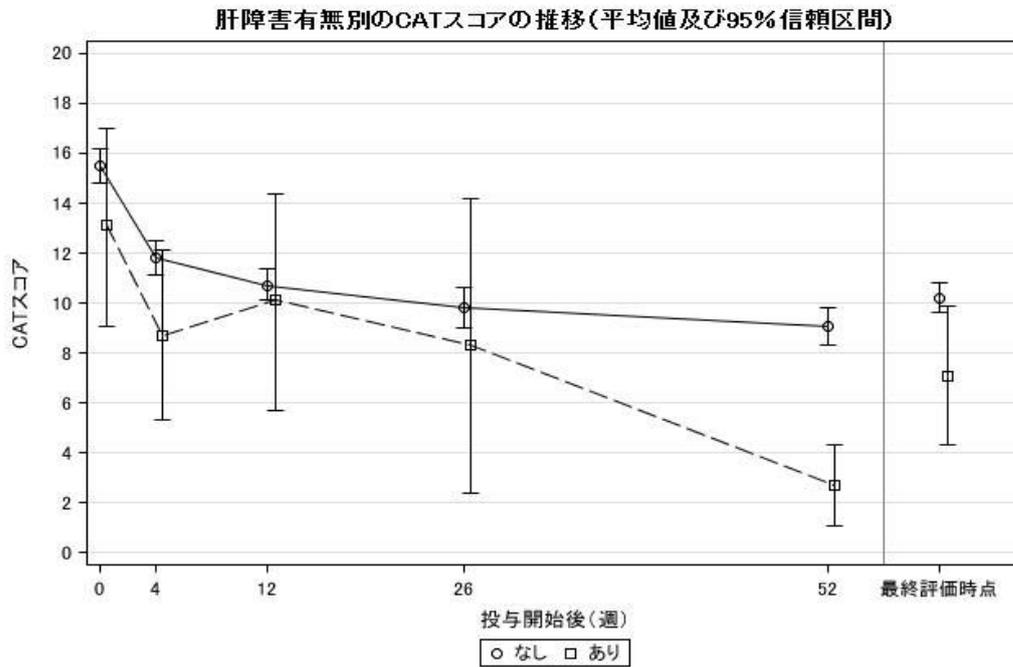
項目	スコア	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
なし	症例数*1	585	448	460	344	346	585
	平均値 ± 標準偏差	15.5 ± 8.18	11.8 ± 7.48	10.7 ± 7.32	9.8 ± 7.15	9.1 ± 7.09	10.2 ± 7.53
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 40	0 ~ 37	0 ~ 37	0 ~ 36	0 ~ 36	0 ~ 37
	中央値	15.0	11.0	9.0	8.0	8.0	8.0
	95%信頼区間*3	14.8 ~ 16.2	11.1 ~ 12.5	10.1 ~ 11.4	9.0 ~ 10.6	8.3 ~ 9.8	9.6 ~ 10.8
あり	症例数*1	18	14	13	7	7	18
	平均値 ± 標準偏差	13.1 ± 7.86	8.7 ± 5.85	10.1 ± 7.19	8.3 ± 6.40	2.7 ± 1.70	7.1 ± 5.62
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 34	0 ~ 22	0 ~ 23	3 ~ 20	1 ~ 5	0 ~ 20
	中央値	12.0	8.0	10.0	5.0	3.0	6.0
	95%信頼区間*3	9.1 ~ 17.0	5.3 ~ 12.1	5.7 ~ 14.4	2.4 ~ 14.2	1.1 ~ 4.3	4.3 ~ 9.9

*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：平均値の 95%信頼区間

Figure 6-24 肝機能障害有無別の CAT スコアの推移図（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 6-56 肝機能障害有無別の CAT スコアの変化量の推移表（有効性解析対象症例）

要因	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	585	448	460	344	346	585
	平均値 ± 標準偏差	--	-4.1 ± 5.64	-4.6 ± 5.99	-5.4 ± 7.32	-6.2 ± 7.46	-5.3 ± 7.40
	最小値 ~ 最大値	--	-40 ~ 13	-27 ~ 19	-30 ~ 18	-28 ~ 22	-40 ~ 22
	中央値	--	-3.0	-4.0	-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	--	-4.6 ~ -3.6	-5.2 ~ -4.1	-6.2 ~ -4.6	-6.9 ~ -5.4	-5.9 ~ -4.7
あり	症例数*1	18	14	13	7	7	18
	平均値 ± 標準偏差	--	-4.6 ± 8.16	-2.5 ± 9.98	-8.4 ± 10.15	-7.3 ± 6.99	-6.0 ± 7.93
	最小値 ~ 最大値	--	-26 ~ 7	-24 ~ 12	-20 ~ 5	-19 ~ 1	-20 ~ 7
	中央値	--	-2.5	-1.0	-12.0	-6.0	-5.0
	p 値*3	--	p = 0.0529	p = 0.3772	p = 0.0703	p = 0.0330	p = 0.0052
	95% 信頼区間*4	--	-9.4 ~ 0.1	-8.6 ~ 3.5	-17.8 ~ 1.0	-13.8 ~ -0.8	-9.9 ~ -2.1

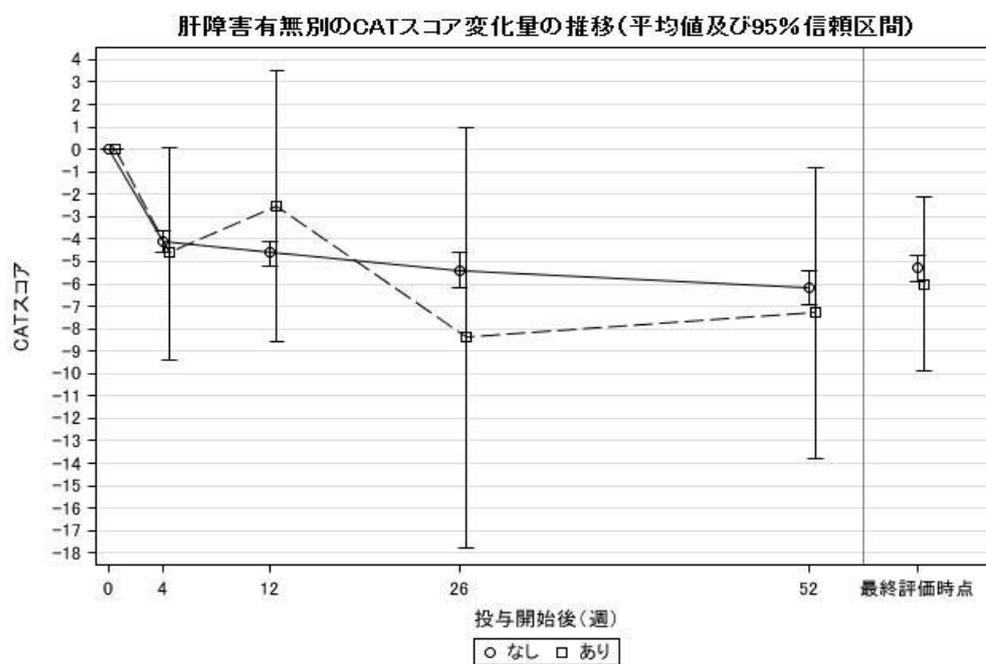
*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点で測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：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 6-25 肝機能障害有無別の CAT スコアの変化量の推移図（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