

ウルティブロ特定使用成績調査
(CQVA149A1401, 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, ウルティブロ特定使用成績調査 (CQVA149A1401, 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12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3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 (長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)

【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50 μ g及びインダカテロールとして110 μ g) を1日1回本剤専用の吸入用具を用いて吸入する。

※本剤の使用に際しては, 最新の添付文書をご参照ください。

ノバルティスファーマ株式会社

目 次

目 次	2
表 一 覧	3
図 一 覧	5
1 調査の要約	8
2 略号一覧	11
3 結果	12
3.1 対象患者及び施設数	12
3.2 症例構成	12
3.3 患者背景	12
3.4 本剤の投与状況及び併用薬・併用療法	13
3.4.1 中止症例	15
3.5 安全性	15
3.5.1 有害事象発現状況	15
3.5.2 重篤な有害事象発現状況	16
3.5.3 副作用発現状況	16
3.5.4 重篤な副作用	17
3.5.5 死亡例	18
3.5.6 重点調査項目	18
3.5.7 患者要因別安全性解析	22
3.5.8 特別な背景を有する患者	26
3.6 有効性	28
3.6.1 総合評価（全般改善度）	28
3.6.2 呼吸機能検査値（FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} ）の推移	29
3.6.3 CAT スコア	30
3.6.4 患者要因別有効性解析	31
3.6.5 特別な背景を有する患者	34
3.7 その他の解析	36
4 考察	36
4.1 調査結果及び考察	36
4.1.1 安全性	37
4.1.2 有効性	39
4.2 調査方法の限界	40
4.3 結果の解釈	40
4.4 一般化可能性	40
5 結論	41
6 付録	42

表 一 覧

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）	14
Table 3-2	中止症例数及び中止理由の内訳（安全性解析対象症例）	15
Table 3-3	重点調査項目及び定義	18
Table 3-4	解析対象とした要因	23
Table 4-1	病期分類の患者分布	41
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）	42
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）	45
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）	48
Table 6-4	初回発現時期別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）	50
Table 6-5	年齢層別の副作用の発現状況（安全性解析対象症例）	52
Table 6-6	COPD 病期別の副作用の発現状況（安全性解析対象症例）	55
Table 6-7	前治療薬剤オンブレスから切替え有無別の副作用の発現割合（安全性解析対象症例）	58
Table 6-8	前治療薬剤シーブリから切替え有無別の副作用の発現割合（安全性解析対象症例）	59
Table 6-9	前治療薬剤オンブレスとシーブリの併用から切替え有無別の副作用の発現割合（安全性解析対象症例）	60
Table 6-10	副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）	61
Table 6-11	死亡症例一覧（安全性解析対象症例）	63
Table 6-12	CCV 有害事象の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）	65
Table 6-13	CCV 副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）	66
Table 6-14	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）	67
Table 6-15	血圧、脈拍の推移（安全性解析対象症例）	68
Table 6-16	CCV 疾患リスク因子保有数別の CCV に関連する有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象症例）	70
Table 6-17	アドレナリン β 刺激作用又は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）	71
Table 6-18	アドレナリン β 刺激作用又は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）	72
Table 6-19	初回発現時期別のアドレナリン β 刺激作用又は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）	73
Table 6-20	咳嗽の有害事象の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）	74
Table 6-21	咳嗽の副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）	74
Table 6-22	初回発現時期別の副作用発現状況－咳嗽に関連する副作用（安全性解析対象症例）	75
Table 6-23	患者要因別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）	76

Table 6-24	合併症（CCV 疾患）有無別の副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）	80
Table 6-25	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）	83
Table 6-26	患者要因別の CCV 副作用の発現状況（安全性解析対象症例）	86
Table 6-27	患者要因別のアドレナリン β 刺激作用又は抗コリン作用に関連する副作用の発現状況（安全性解析対象症例）	88
Table 6-28	患者要因別の咳嗽の副作用の発現状況（安全性解析対象症例）	91
Table 6-29	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）	94
Table 6-30	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）	97
Table 6-31	高齢者（65 歳以上）の体重別（50 kg 未満及び 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）	100
Table 6-32	高齢者（65 歳以上）の合併症（腎障害）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）	102
Table 6-33	肝機能障害を合併する症例の副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）	104
Table 6-34	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 6-35	総合評価及び COPD 病期別の全般改善度（有効性解析対象症例）	109
Table 6-36	COPD 病期別の FVC の推移（有効性解析対象症例）	109
Table 6-37	COPD 病期別の FVC 変化量の推移（有効性解析対象症例）	112
Table 6-38	COPD 病期別の FEV _{1.0} の推移（有効性解析対象症例）	115
Table 6-39	COPD 病期別の FEV _{1.0} 変化量の推移（有効性解析対象症例）	118
Table 6-40	COPD 病期別の %FEV _{1.0} の推移（有効性解析対象症例）	121
Table 6-41	COPD 病期別の %FEV _{1.0} 変化量の推移（有効性解析対象症例）	124
Table 6-42	COPD 病期別の CAT スコアの推移（有効性解析対象症例）	127
Table 6-43	COPD 病期別の CAT スコア変化量の推移（有効性解析対象症例）	130
Table 6-44	患者要因別の有効割合（有効性解析対象症例）	133
Table 6-45	体重別の FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の推移（有効性解析対象症例）	136
Table 6-46	体重別の FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の変化量の推移（有効性解析対象症例）	141
Table 6-47	体重別の CAT スコアの推移（有効性解析対象症例）	146
Table 6-48	体重別の CAT スコア変化量の推移（有効性解析対象症例）	148
Table 6-49	BMI 別の FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の推移（有効性解析対象症例）	151
Table 6-50	BMI 別の FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の変化量の推移（有効性解析対象症例）	156
Table 6-51	BMI 別の CAT スコアの推移（有効性解析対象症例）	161
Table 6-52	BMI 別の CAT スコア変化量の推移（有効性解析対象症例）	163

Table 6-53	呼吸困難の程度（グレード分類）別の FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の推移（有効性解析対象症例）	166
Table 6-54	呼吸困難の程度（グレード分類）別の FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の変化量の推移（有効性解析対象症例）	172
Table 6-55	呼吸困難の程度（グレード分類）別の CAT スコアの推移（有効性解析対象症例）	178
Table 6-56	呼吸困難の程度（グレード分類）別の CAT スコア変化量の推移（有効性解析対象症例）	181
Table 6-57	高齢者（65 歳以上）・非高齢者（65 歳未満）別の FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の推移（有効性解析対象症例）	184
Table 6-58	高齢者（65 歳以上）・非高齢者（65 歳未満）別の FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の変化量の推移（有効性解析対象症例）	188
Table 6-59	高齢者（65 歳以上）・非高齢者（65 歳未満）別の CAT スコアの推移（有効性解析対象症例）	192
Table 6-60	高齢者（65 歳以上）・非高齢者（65 歳未満）別の CAT スコア変化量の推移（有効性解析対象症例）	194
Table 6-61	腎障害有無別の FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の推移（有効性解析対象症例）	196
Table 6-62	腎障害有無別の FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の変化量の推移（有効性解析対象症例）	200
Table 6-63	腎障害有無別の CAT スコアの推移（有効性解析対象症例）	204
Table 6-64	腎障害有無別の CAT スコア変化量の推移（有効性解析対象症例）	206
Table 6-65	肝障害有無別の FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の推移（有効性解析対象症例）	208
Table 6-66	肝障害有無別の FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の変化量の推移（有効性解析対象症例）	212
Table 6-67	肝障害有無別の CAT スコアの推移（有効性解析対象症例）	216
Table 6-68	肝障害有無別の CAT スコア変化量の推移（有効性解析対象症例）	218

図 一 覧

Figure 3-1	症例構成	12
Figure 6-1	収縮期血圧及び拡張期血圧の推移（平均値 ± 標準偏差）（安全性解析対象症例）	69
Figure 6-2	COPD 病期別の FVC の推移（平均値及び 95% 信頼区間）（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（平均値及び 95% 信頼区間）（有効性解析対象症例）	114
Figure 6-4	COPD 病期別の FEV _{1.0} の推移（平均値及び 95% 信頼区間）（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（平均値及び 95%信頼区間） （有効性解析対象症例）	120
Figure 6-6	COPD 病期別の %FEV _{1.0} の推移（平均値及び 95%信頼区間）（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（平均値及び 95%信頼区間） （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（平均値及び 95%信頼区間）（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（平均値及び 95%信頼区 間）（有効性解析対象症例）	132
Figure 6-10	体重別の FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の推移（平均値及び 95%信頼区間） （有効性解析対象症例）	139
Figure 6-11	体重別の FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の変化量の推移（平均値及び 95%信 頼区間）（有効性解析対象症例）	144
Figure 6-12	体重別の CAT スコアの推移（平均値及び 95%信頼区間）（有効性解 析対象症例）	147
Figure 6-13	体重別の CAT スコア変化量の推移（平均値及び 95%信頼区間）（有 効性解析対象症例）	150
Figure 6-14	BMI 別の FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の推移（平均値及び 95%信頼区間） （有効性解析対象症例）	154
Figure 6-15	BMI 別の FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の変化量の推移（平均値及び 95%信 頼区間）（有効性解析対象症例）	159
Figure 6-16	BMI 別の CAT スコアの推移（平均値及び 95%信頼区間）（有効性解 析対象症例）	162
Figure 6-17	BMI 別の CAT スコア変化量の推移（平均値及び 95%信頼区間）（有 効性解析対象症例）	165
Figure 6-18	呼吸困難の程度（グレード分類）別の FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の推移 （平均値及び 95%信頼区間）（有効性解析対象症例）	170
Figure 6-19	呼吸困難の程度（グレード分類）別の FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の変化 量の推移（平均値及び 95%信頼区間）（有効性解析対象症例）	176
Figure 6-20	呼吸困難の程度（グレード分類）別の CAT スコアの推移（平均値及 び 95%信頼区間）（有効性解析対象症例）	180
Figure 6-21	呼吸困難の程度（グレード分類）別の CAT スコア変化量の推移（平 均値及び 95%信頼区間）（有効性解析対象症例）	183
Figure 6-22	高齢者・非高齢者の FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の推移（平均値及び 95% 信頼区間）（有効性解析対象症例）	186
Figure 6-23	高齢者・非高齢者の FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の変化量の推移（平均値 及び 95%信頼区間）（有効性解析対象症例）	190
Figure 6-24	高齢者・非高齢者の CAT スコアの推移（平均値及び 95%信頼区間） （有効性解析対象症例）	193
Figure 6-25	高齢者・非高齢者の CAT スコア変化量の推移（平均値及び 95%信頼 区間）（有効性解析対象症例）	195

Figure 6-26	腎障害有無別の FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の推移 (平均値及び 95%信頼区間) (有効性解析対象症例)	198
Figure 6-27	腎障害有無別の FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の変化量の推移 (平均値及び 95%信頼区間) (有効性解析対象症例)	202
Figure 6-28	腎障害有無別の CAT スコアの推移 (平均値及び 95%信頼区間) (有効性解析対象症例)	205
Figure 6-29	腎障害有無別の CAT スコアの変化量の推移 (平均値及び 95%信頼区間) (有効性解析対象症例)	207
Figure 6-30	肝障害有無別の FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の推移 (平均値及び 95%信頼区間) (有効性解析対象症例)	210
Figure 6-31	肝障害有無別の FVC, FEV _{1.0} , %FEV _{1.0} の変化量の推移 (平均値及び 95%信頼区間) (有効性解析対象症例)	214
Figure 6-32	肝障害有無別の CAT スコアの推移 (平均値及び 95%信頼区間) (有効性解析対象症例)	217
Figure 6-33	肝障害有無別の CAT スコア変化量の推移 (平均値及び 95%信頼区間) (有効性解析対象症例)	219

1 調査の要約

調査の標題	ウルティプロ吸入用カプセル 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／インダカテロールマレイン酸塩，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>ウルティプロ吸入用カプセル（以下，本剤）は，本邦では2013年9月20日に「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（長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入β_2刺激剤の併用が必要な場合）」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 • アドレナリンβ刺激作用に関連する有害事象* • 抗コリン作用に関連する有害事象* • 咳嗽の発現 <p>*「アドレナリンβ刺激作用に関連する有害事象」，「抗コリン作用に関連する有害事象」は，「アドレナリンβ刺激作用又は抗コリン作用に関連する有害事象」として再定義し，検討した。</p>
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（長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）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，有害事象，臨床検査
結果	<p>1136例の調査票が固定され，安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例は1108例であった。</p> <p>安全性解析対象症例1108例の本剤総投与期間の平均値\pm標準偏差は272.2\pm135.68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63.90%（708/1108例）であった。</p> <p>【安全性】</p> <p>本調査で長期投与時（最大52週間観察した際）の有害事象発現割合は13.54%（150/1108例）であった。主な有害事象（発現割合が上位3位まで）は，慢性閉塞性肺疾患が4.87%（54/1108例），肺炎が1.08%（12/1108例），動悸及び咳嗽が各0.63%（7/1108例）であった。</p>

長期投与時の重篤な有害事象発現割合は 4.69% (52/1108 例) であった。主な重篤な有害事象 (発現割合が上位 3 位まで) は、慢性閉塞性肺疾患が 1.44% (16/1108 例)、肺炎が 0.90% (10/1108 例)、肺の悪性新生物が 0.36% (4/1108 例) であった。

長期投与時の副作用発現割合は 3.61% (40/1108 例)、重篤な副作用発現割合は 0.36% (4/1108 例) であった。認められた重篤な副作用は、動悸、尿閉、肺の悪性新生物、狭心症、心房細動、心不全、労作性呼吸困難、及び末梢性浮腫が各 0.09% (1/1108 例) であった。

重点調査項目について、アドレナリン β 刺激作用に関連する副作用、抗コリン作用に関連する副作用は「アドレナリン β 刺激作用又は抗コリン作用に関連する副作用」として再定義し、集計した。CCV 副作用、アドレナリン β 刺激作用又は抗コリン作用に関連する副作用、及び咳嗽の副作用の発現割合は、それぞれ 0.54% (6/1108 例)、1.17% (13/1108 例)、及び 0.45% (5/1108 例) であった。

高齢者について、65 歳以上の高齢者の副作用発現割合は 4.09% (38/930 例) であり、65 歳未満の 1.12% (2/178 例) と比べてより高かった。65 歳以上の高齢者の主な副作用 (発現割合が上位 3 位まで) は、排尿困難が 0.54% (5/930 例)、咳嗽が 0.43% (4/930 例)、動悸、便秘、及び尿閉が各 0.32% (3/930 例) であった。65 歳以上の高齢者は本調査全体の 83.94% を占めており、副作用の発現傾向は本調査全体の傾向と大きな違いは認められなかった。75 歳以上の後期高齢者の副作用発現割合は 4.24% (23/542 例) であり、75 歳未満の 3.00% (17/566 例) と比べて大きな違いは認められなかった。75 歳以上の後期高齢者で認められた主な副作用は、尿閉が 0.55% (3/542 例)、動悸、咳嗽、喉頭不快感、口腔咽頭不快感、便秘、及び排尿困難が各 0.37% (2/542 例) であった。

小児及び妊婦での使用例は報告されず、その他の特別な背景 (腎機能障害、肝機能障害、及び CCV 疾患の病歴) を有する患者で特異的に発現する副作用を認められなかった。

【有効性】

有効性の評価は、総合評価 (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、「不変」及び「悪化」を無効として集計した。最終評価時点の有効性解析対象症例 1108 例全体の有効割合は 74.19% (822/1108 例) であった。

1 秒量 (以下、 $FEV_{1.0}$) の平均値は本剤投与開始時より増加した。投与開始から投与 4 週後及び 12 週後での変化量 (平均値) は、臨床的に意義のある最小の差である 0.100 L (Donohue JF 2005) を超えており、呼吸機能検査値の改善が認められた。

CAT スコアの平均値は本剤投与 4 週後から低下し、投与 52 週後まで投与開始時より低値を維持した。本調査での投与 52 週後の CAT スコアの変化量 (平均値) は -6.9 であり、投与開始時からいずれの時期の変化量 (平均値) 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。

患者要因別の有効割合の解析で統計学的な有意差を認めた要因は、体重、BMI、合併症 (肝障害)、COPD の病期、呼吸困難の程度 (グレード分類)、COPD に対する前治療薬剤 (LAMA) であり、このうち調整解析で

	<p>も有意差を認めたのは体重, BMI, 呼吸困難の程度 (グレード分類) であった。体重が重いほど, また BMI が高いほど, 有効性が高い傾向が認められた。また, 呼吸困難の程度 (グレード分類) 別では, グレードが高いほど有効割合が低かったが, 呼吸機能検査及び CAT スコアでは, グレードに依存した傾向は認められなかった。</p> <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, 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, 総合評価 (全般改善度) 及び CAT スコアの結果から一定の有効性が確認された。また, 小児及び妊婦への使用例はなかった。</p>
考察	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。
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	長時間作用性吸入抗コリン剤
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	短時間作用性 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12月2日に開始し、本調査終了日（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

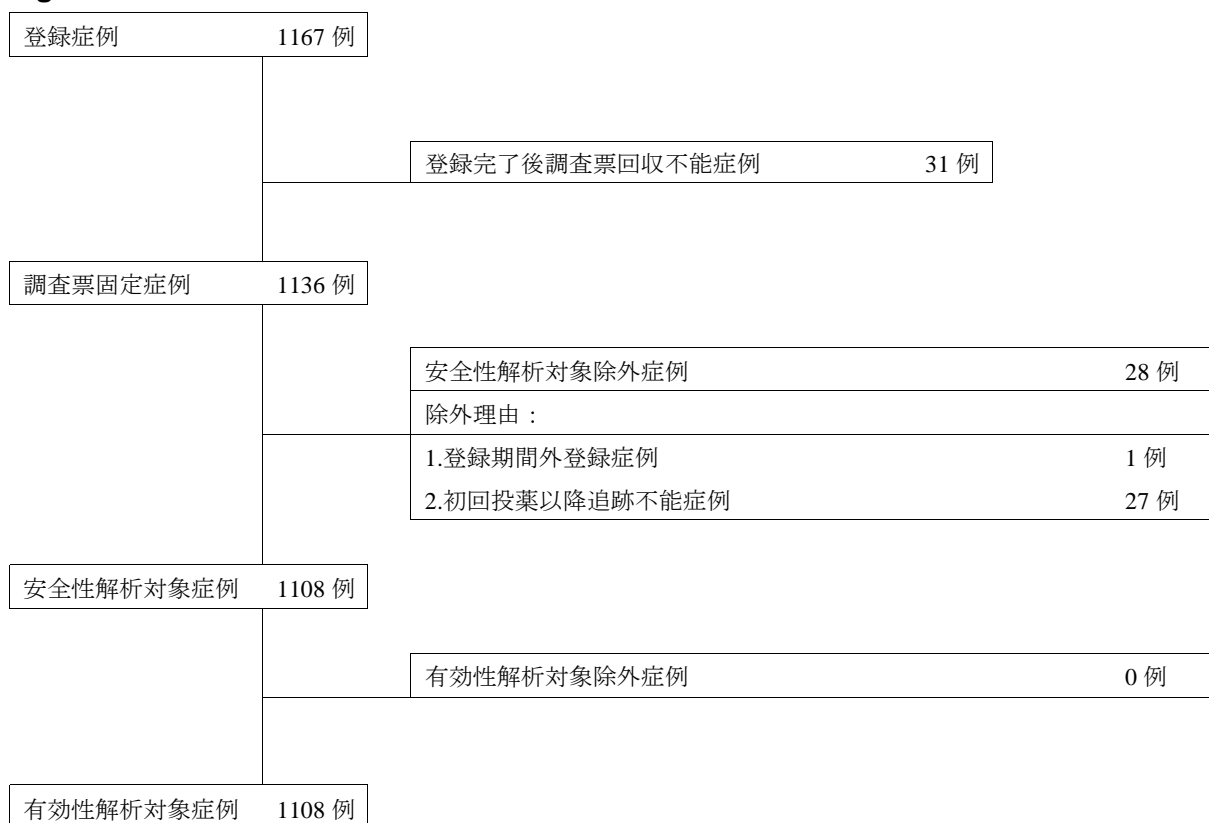
本調査では1167例が登録され、登録症例のうち309施設より1136例の調査票データが固定された。

3.2 症例構成

症例構成を [Figure 3-1](#) に示す。

登録確定症例1167例から登録完了後調査票回収不能症例31例を除いた1136例が調査票固定症例であった。そのうち登録期間外登録症例1例及び初回投薬以降追跡不能症例27例を除外した1108例を安全性解析対象症例とした。有効性解析対象除外症例はなく、有効性解析対象症例は安全性解析対象症例と同数の1108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1108例の人口統計学的特性及び疾患特性を [Table 6-1](#) に示す。

性別は男性が 81.23% (900/1108 例) , 女性が 18.77% (208/1108 例) であり, 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 73.2 ± 10.01 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 38.45% (426/1108 例) で最も多く, 次いで 65 歳以上 75 歳未満の症例が 35.02% (388/1108 例) であり, 65 歳以上の高齢者が多くを占めた。欧州での小児カテゴリである 18 歳未満の症例はなかった。喫煙習慣では, 「喫煙歴あり (現在は喫煙なし)」が 54.51% (604/1108 例) , 「喫煙歴あり (現在も喫煙中)」が 20.40% (226/1108 例) , 「喫煙歴なし」が 15.88% (176/1108 例) であり, 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 4.373 ± 4.6043 年, 中央値は 2.750 年であった。COPD の病型は, 気腫型が 76.53% (848/1108 例) , 非気腫型が 14.26% (158/1108 例) であった。COPD の病期は, II 期が 40.07% (444/1108 例) で最も多く, 次いで III 期が 21.84% (242/1108 例) , I 期が 20.13% (223/1108 例) であった。呼吸困難の程度 (グレード分類) は, 1 が 40.97% (454/1108 例) で最も多く, 次いで 2 が 30.78% (341/1108 例) , 3 が 15.70% (174/1108 例) であった。吸入用抗コリン剤の使用経験は, なしが 53.79% (596/1108 例) , ありが 46.21% (512/1108 例) , β_2 刺激剤の使用経験は, なしが 51.62% (572/1108 例) , ありが 48.38% (536/1108 例) であった。合併症ありの症例は 64.44% (714/1108 例) で, CCV 疾患ありの症例が 15.43% (171/1108 例) , 糖尿病ありの症例が 10.83% (120/1108 例) , 前立腺肥大ありの症例が 6.95% (77/1108 例) , 肝障害ありの症例が 3.07% (34/1108 例) , 腎障害ありの症例が 2.98% (33/1108 例) であった。COPD に対する前治療薬ありの症例は 60.02% (665/1108 例) で, 多く使用されていた前治療薬は LAMA が 33.57% (372/1108 例) , LABA が 25.00% (277/1108 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の本剤の投与状況及び併用薬・併用療法を [Table 3-1](#) に示す。

安全性解析対象症例 1108 例の本剤総投与期間 (休薬を含む) の平均値 ± 標準偏差は 272.2 ± 135.68 日, 中央値は 365.0 日であった。本調査の観察期間は 52 週であるが, 本剤総投与期間 (休薬を含む) が 52 週以上の割合は 63.90% (708/1108 例) であった。本剤総投与期間 (休薬を除く) が 52 週以上の割合も同一であった。

COPD に対する併用薬剤ありの症例は 35.92% (398/1108 例) , 併用薬剤なしの症例は 64.08% (710/1108 例) であり, COPD に対する併用薬剤なしの症例が多くを占めた。COPD に対する主な併用薬剤は, ICS が 6.23% (69/1108 例) , SABA 及び LABA が各 3.16% (35/1108 例) であった。COPD に対するその他の薬剤の併用も 28.70% (318/1108 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, アンブロキシソール塩酸塩, オマリズマブ (遺伝子組換え) , L-カルボシステイン, テオフィリン, フドステイン, 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, 及びブロムヘキシシン塩酸塩であった。COPD に対する併用療法ありの症例は 10.11% (112/1108 例) であった。併用療法ありの症例で最も多かったのは, 酸素療法の 94.64% (106/112 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		1108 --
本剤総投与期間 (休薬含む) *1	カテゴリ (週)	
	4 週未満	78 (7.04)
	4 週以上 12 週未満	121 (10.92)
	12 週以上 26 週未満	107 (9.66)
	26 週以上 52 週未満	94 (8.48)
	52 週以上	708 (63.90)
要約統計量 (日)	症例数	1108
	平均値 ± 標準偏差	272.2 ± 135.68
	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	78 (7.04)
	4 週以上 12 週未満	121 (10.92)
	12 週以上 26 週未満	107 (9.66)
	26 週以上 52 週未満	94 (8.48)
	52 週以上	708 (63.90)
要約統計量 (日)	症例数	1108
	平均値 ± 標準偏差	272.2 ± 135.71
	中央値 [最小～最大]	365.0 [1 ~ 365]
併用薬剤	なし	392 (35.38)
	あり	716 (64.62)
前治療薬剤オンブレスから切替え	なし	910 (82.13)
	あり	198 (17.87)
前治療薬剤シーブリーから切替え	なし	1016 (91.70)
	あり	92 (8.30)
前治療薬剤オンブレスとシーブリーの併用から切替え	なし	1060 (95.67)
	あり	48 (4.33)
COPD に対する併用薬剤	なし	710 (64.08)
	あり	398 (35.92)
SAMA	なし	1103 (99.55)
	あり	5 (0.45)
LAMA	なし	1101 (99.37)
	あり	7 (0.63)
SABA	なし	1073 (96.84)
	あり	35 (3.16)
LABA	なし	1073 (96.84)
	あり	35 (3.16)
ICS	なし	1039 (93.77)
	あり	69 (6.23)
OCS・CSI	なし	1079 (97.38)
	あり	29 (2.62)
LABA/ICS	なし	1085 (97.92)

項目	カテゴリ	症例数(%)	
LABA/LAMA	あり	23 (2.08)	
	なし	1108 (100.00)	
	あり	0 (0.00)	
	なし	790 (71.30)	
COPD に対する併用療法	あり	318 (28.70)	
	なし	996 (89.89)	
	ありの場合	あり (酸素療法)	106 (94.64)
	あり (その他の療法)	12 (10.71)	

*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症例数及びその理由の内訳を [Table 3-2](#) に示す。

安全性解析対象症例 1108 例中、392 例 (35.38%) が本調査を中止した。中止理由の主な内訳は、「途中より来院せず」が 12.00% (133/1108 例) , 「患者・家族の希望」が 8.84% (98/1108 例) , 「転院」が 5.51% (61/1108 例) であった。

Table 3-2 中止症例数及び中止理由の内訳 (安全性解析対象症例)

安全性解析対象症例数	1108	--
中止症例数	392	(35.38)
中止理由*		
途中より来院せず	133	(12.00)
患者・家族の希望	98	(8.84)
転院	61	(5.51)
有害事象の発現	44	(3.97)
治療効果が不十分	43	(3.88)
治療効果が十分	27	(2.44)

安全性解析対象例数を分母とした

同一症例で、複数中止理由に該当する場合、中止理由別に集計した

* 中止理由の表示順は症例数の多い順に表示

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 52 週間観察した際) の有害事象発現割合は 13.54% (150/1108 例) であった。主な有害事象 (発現割合が上位 3 位まで) は、慢性閉塞性肺疾患が 4.87% (54/1108 例) , 肺炎が 1.08% (12/1108 例) , 動悸及び咳嗽が各 0.63% (7/1108 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 4.69% (52/1108 例) であった。主な重篤な有害事象 (発現割合が上位 3 位まで) は、慢性閉塞性肺疾患が 1.44% (16/1108 例) , 肺炎が 0.90% (10/1108 例) , 肺の悪性新生物が 0.36% (4/1108 例) であった。

3.5.3 副作用発現状況

安全性解析対象症例の副作用発現状況を [Table 6-3](#) に示す。

長期投与時の副作用発現割合は 3.61% (40/1108 例) であった。主な副作用 (発現割合が上位 3 位まで) は、排尿困難及び咳嗽が各 0.45% (5/1108 例) , 動悸が 0.36% (4/1108 例) , 便秘及び尿閉が各 0.27% (3/1108 例) であった。

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 6-4](#) 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の発現割合は、本剤投与開始から 4 週未満で 1.81% (20/1108 例) , 4 週以上 12 週未満で 0.63% (7/1108 例) , 12 週以上 26 週未満で 0.63% (6/948 例) , 26 週以上 52 週未満で 0.73% (6/819 例) , 52 週以上で 0.14% (1/716 例) であった。副作用発現割合の最も高かった時期は、本剤投与開始から 4 週未満であり、投与継続により初発する副作用の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。また、咳嗽が本剤投与開始 4 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 年齢層別の副作用発現状況

安全性解析対象症例の年齢層別の副作用発現状況を [Table 6-5](#) に示す。

年齢層別の副作用の発現割合は、45 歳未満で 0.00% (0/17 例) , 45 歳以上 55 歳未満で 5.00% (2/40 例) , 55 歳以上 65 歳未満で 0.00% (0/121 例) , 65 歳以上 75 歳未満で 3.87% (15/388 例) , 75 歳以上 85 歳未満で 4.46% (19/426 例) , 85 歳以上で 3.45% (4/116 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。

3.5.3.3 COPD 病期別の副作用発現状況

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 病期別の副作用の発現割合は、I 期 (軽症) で 3.59% (8/223 例) , II 期 (中等症) で 4.28% (19/444 例) , III 期 (重症) で 1.65% (4/242 例) , IV 期 (最重症) で 7.35% (5/68 例) , 判定不能で 3.05% (4/131 例) であった。COPD 病期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。

3.5.3.4 前治療薬からの切替え症例の副作用発現状況

安全性解析対象症例の、前治療薬からの切替え症例（前治療薬オンブレスから切替え、前治療薬シーブリから切替え、前治療薬オンブレスとシーブリの併用から切替え）の副作用発現状況を Table 6-7～Table 6-9 に示す。

前治療薬オンブレスからの切替えありの症例の副作用発現割合は 3.33%（5/150 例）、前治療薬オンブレスからの切替えなしの症例で 3.46%（30/866 例）で、同程度であった。前治療薬シーブリでは、前治療薬シーブリからの切替えありの症例で 0.00%（0/44 例）、前治療薬シーブリからの切替えなしの症例で 3.46%（30/866 例）で、切替えなしの症例の方がより高かった。前治療薬オンブレスとシーブリの併用では、切替えありの症例で 10.42%（5/48 例）、切替えなしの症例で 3.30%（35/1060 例）で、切替えありの症例の方がより高かった。

3.5.4 重篤な副作用

安全性解析対象症例の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 6-10 に示す。

長期投与時の重篤な副作用発現割合は 0.36%（4/1108 例）であった。認められた重篤な副作用は、動悸、尿閉、肺の悪性新生物、狭心症、心房細動、心不全、労作性呼吸困難、及び末梢性浮腫が各 0.09%（1/1108 例）であった。各事象の転帰は、尿閉及び狭心症が未回復、肺の悪性新生物が不明であり、その他の事象はすべて軽快であった。転帰が未回復又は不明であった症例の詳細を以下に示す。

- 尿閉発現症例

本症例は 77 歳の男性で、COPD の病型は気腫型、COPD の病期は IV 期（最重症）、喫煙習慣は「あり（現在も喫煙中）」であった。合併症は脳梗塞、腎硬化症、高血圧症、高尿酸血症、閉塞性動脈硬化症、及び便秘症であった。

本剤投与 277 日後に尿閉を発現し、調査責任／分担医師は、尿閉と本剤との因果関係を関連あり、アドレナリン β 刺激作用又は抗コリン作用に関連する重篤な有害事象と判断した。投与 280 日後に有害事象の発現により本剤の投与を中止し、最終観察時点で尿閉は未回復であった。

- 狭心症発現症例

本症例は、83 歳の男性で、COPD の病型は非気腫型、COPD の病期は I 期（軽症）、喫煙習慣は「なし」であった。合併症は高血圧で、既往歴はラクナ梗塞及び肺結核であった。

本剤投与 57 日後に狭心症を発現し、入院した。調査責任／分担医師は、狭心症と本剤との因果関係を関連あり、CCV の重篤な有害事象と判断した。最終観察時点で狭心症は未回復であった。本症例は、途中より来院せず投与 311 日後に中止となった。

- 肺の悪性新生物発現症例

本症例は、77歳の男性で、COPDの病型は気腫型、COPDの病期はII期（中等症）、喫煙習慣は「あり（現在は喫煙していない）」であった。合併症は心筋梗塞後心房細動、間質性肺炎、痛風であった

本剤投与300日後に肺の悪性新生物が発現し、調査責任／分担医師は、肺の悪性新生物と本剤との因果関係を関連ありと判断した。投与358日後に患者・家族の希望により投与中止となった。最終観察時点で転帰は不明であった。

3.5.5 死亡例

死亡症例一覧表を Table 6-11 に示す。

安全性解析対象症例1108例中、死亡症例は15例であった。転帰が死亡の有害事象の内訳は、急性心不全及び肺炎が各3例、慢性呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患、及び心肺停止が各2例、皮膚癌、背部痛、突然死、大動脈解離、随伴疾患悪化、自然気胸、死亡、誤嚥性肺炎、呼吸不全、及び血管破裂が各1例であった。

本剤との因果関係は、いずれも関連なしと判断された。

3.5.6 重点調査項目

重点調査項目は Table 3-3 で定義した基準に従い、集計した。「アドレナリンβ刺激作用に関連する有害事象」、「抗コリン作用に関連する有害事象」は、「アドレナリンβ刺激作用又は抗コリン作用に関連する有害事象」として再定義し、集計した。

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	以下に該当する事象 <ul style="list-style-type: none"> ・トルサードドポアント／QT延長（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） ・その他の虚血性心疾患（SMQ）（Narrow）
アドレナリンβ刺激作用又は抗コリン作用に関連する有害事象*	以下に該当する事象 <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：口腔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） ・便秘：偽性結腸閉塞，便秘，排便回数減少，処置後便秘，及び硬便（PT） ・振戦：振戦，本態性振戦，家族性振戦，びくびく感，企図振戦，及び起立時振戦（PT） ・筋痙縮：筋痙縮，筋攣縮，筋膜攣縮，及び不随意性筋収縮（PT）

重点調査項目	定義
	<ul style="list-style-type: none"> ・筋骨格痛：筋骨格痛，筋骨格系胸痛，及び筋骨格不快感（PT） ・高血圧：高血圧（SMQ）（Narrow） ・低血圧及び末梢血管拡張：低血圧／血管拡張（NMQ）（Narrow） ・失神：失神，及び失神寸前の状態（PT） ・低カリウム血症：低カリウム血症（NMQ） ・糖尿病及び高血糖：高血糖／糖尿病の発症（SMQ）
咳嗽	咳嗽に関連すると調査責任／分担医師が判断した事象

* 臨床試験で使用した定義を参考に設定した。

MedDRA 標準検索式（SMQ）

高位語（HLT）

3.5.6.1 CCV 有害事象

3.5.6.1.1 CCV 有害事象発現状況

安全性解析対象症例の CCV 有害事象の発現状況を [Table 6-12](#) に示す。

長期投与時の CCV 有害事象発現割合は 2.62%（29/1108 例）であった。主な有害事象は，動悸が 0.63%（7/1108 例），狭心症，心不全，及び急性心不全が各 0.27%（3/1108 例）であった。

重篤な CCV 有害事象の発現割合は 1.26%（14/1108 例）であった。主な事象は，急性心不全が 0.27%（3/1108 例），心房細動，うっ血性心不全，及び心肺停止が各 0.18%（2/1108 例）であった。

3.5.6.1.2 CCV 副作用発現状況

安全性解析対象症例の CCV 副作用の発現状況を [Table 6-13](#) に示す。

長期投与時の CCV 副作用発現割合は 0.54%（6/1108 例）であった。副作用の内訳は，動悸が 0.36%（4/1108 例），狭心症，不整脈，心房細動，及び心不全が各 0.09%（1/1108 例）であった。

重篤な CCV 副作用を 2 例に認め，内訳は狭心症，動悸，心房細動，及び心不全であった。転帰は狭心症の未回復を除き，いずれも軽快であった。これらの症例の詳細を以下に示す。

- 動悸，心房細動，心不全発現症例

本症例は 54 歳の男性で，COPD の病型は非気腫型，COPD の病期は III 期（重症），喫煙習慣は「あり（現在も喫煙中）」であった。合併症は気管支喘息，糖尿病，心不全，心房細動，糖尿病性腎症，アレルギー性鼻炎，ニコチン依存症，高血圧症，高尿酸血症，及び慢性胃炎であった。

本剤投与開始 14 日後に動悸，労作性呼吸困難，末梢性浮腫，投与開始 20 日後に心房細動，投与開始 24 日後に心不全を発現した。調査責任／分担医師は，これらの事象を重篤，本剤との因果関係に関連ありと判断した。本症例は，投与開始 41 日後に「有害事象の発現」により本剤の投与を中止した。最終観察時点で転帰は軽快であった。

- 狭心症発現症例

本症例の詳細は [3.5.4](#) に示した。

3.5.6.1.3 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の初回発現時期別のCCV副作用発現状況を [Table 6-14](#) に示す。

初回発現時期別のCCV副作用の発現割合は、本剤投与開始から4週未満で0.27% (3/1108例)、4週以上12週未満で0.18% (2/1108例)、12週以上26週未満で0.11% (1/948例)、26週以上52週未満で0.00% (0/819例)、52週以上で0.00% (0/716例)であった。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副作用はなかった。

3.5.6.1.4 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に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 6-15](#)、収縮期血圧及び拡張期血圧の推移を [Figure 6-1](#) に示す。

収縮期血圧の平均値は、本剤投与開始時が129.0 mmHg、以降の測定時期では126.9～129.0 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73.4 mmHg、以降の測定時期では72.1～73.2 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76.7～77.7 拍/分の範囲であった。本剤投与開始時から最終評価時まで収縮期血圧、拡張期血圧、及び脈拍に大きな変化を認めなかった。

3.5.6.1.5 CCV疾患リスク因子保有数別の安全性解析

安全性解析対象症例における、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状況を [Table 6-16](#) 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0.00% (0/46例)、1の症例が1.91% (5/262例)、2の症例が3.13% (7/224例)、3以上の症例が5.45% (11/202例)であった。1000人年あたりのCCV有害事象の発現頻度は、CCVリスク因子保有数0の症例が0.00、1の症例が23.24、2の症例が36.61、3以上の症例が67.19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、1、2の症例が各0.00% (それぞれ0/46例、0/262例、0/224例)であり、3以上の症例が1.49% (3/202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、1、2の症例が各0.00であり、3以上の症例が17.84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は高かった。CCV副作用はCCV疾患リスク因子3以上の症例でのみ認められた。

3.5.6.2 アドレナリンβ刺激作用又は抗コリン作用に関連する有害事象

3.5.6.2.1 アドレナリンβ刺激作用又は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アドレナリンβ刺激作用又は抗コリン作用に関連する有害事象発現状況を [Table 6-17](#) に示す。

安全性解析対象症例 1108 例でのアドレナリン β 刺激作用又は抗コリン作用に関連する有害事象の発現割合は 1.99% (22/1108 例) であった。主な有害事象は、排尿困難及び便秘が各 0.45% (5/1108 例) , 尿閉及び血圧上昇が各 0.27% (3/1108 例) であった。アドレナリン β 刺激作用又は抗コリン作用に関連する重篤な有害事象の発現割合は 0.18% (2/1108 例) であり、内訳は尿閉及び発熱が各 1 例であった。

アドレナリン β 刺激作用又は抗コリン作用に関連する有害事象として、各項目に該当する有害事象を以下に記載する。

- 尿閉及び膀胱閉塞
排尿困難が 0.45% (5/1108 例) , 尿閉が 0.27% (3/1108 例) であった。
- 抗コリン作動性症候群
尿閉が 0.27% (3/1108 例) , 抗コリン作動性症候群, 浮動性めまい, 及び発熱が各 0.09% (1/1108 例) であった。
- 消化管アトニー及び運動低下障害
便秘が 0.45% (5/1108 例) であった。
- 便秘
便秘が 0.45% (5/1108 例) であった。
- 筋痙縮
筋痙縮が 0.09% (1/1108 例) であった。
- 高血圧
血圧上昇が 0.27% (3/1108 例) , 収縮期血圧上昇及び高血圧が各 0.09% (1/1108 例) であった。
- 糖尿病及び高血糖
糖尿病が 0.09% (1/1108 例) であった。

3.5.6.2.2 アドレナリン β 刺激作用又は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アドレナリン β 刺激作用又は抗コリン作用に関連する副作用発現状況を [Table 6-18](#) に示す。

安全性解析対象症例 1108 例でのアドレナリン β 刺激作用又は抗コリン作用に関連する副作用の発現割合は、1.17% (13/1108 例) であった。副作用の内訳は、排尿困難が 0.45% (5/1108 例) , 尿閉及び便秘が各 0.27% (3/1108 例) , 抗コリン作動性症候群及び筋痙縮が各 0.09% (1/1108 例) であった。アドレナリン β 刺激作用又は抗コリン作用に関連する重篤な副作用の発現割合は 0.09% (1/1108 例) であった。内訳は尿閉が 1 例で、転帰は未回復であった。本症例の詳細は [3.5.4](#) に示した。

3.5.6.2.3 初回発現時期別のアドレナリン β 刺激作用又は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初回発現時期別のアドレナリン β 刺激作用又は抗コリン作用に関連する副作用発現状況を [Table 6-19](#) に示す。

副作用の発現割合は、初回発現時期別（本剤投与開始から 4 週未満，4 週以上 12 週未満，12 週以上 26 週未満，26 週以上 52 週未満，52 週以上）で、それぞれ 0.45%（5/1108 例），0.27%（3/1108 例），0.21%（2/948 例），0.37%（3/819 例），0.00%（0/716 例）であった。いずれかの時期に初発するアドレナリン β 刺激作用又は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副作用はなかった。

3.5.6.3 咳嗽

3.5.6.3.1 咳嗽の有害事象発現状況

安全性解析対象症例の咳嗽の有害事象発現状況を [Table 6-20](#) に示す。

安全性解析対象症例 1108 例での咳嗽の有害事象発現割合は 0.63%（7/1108 例）であった。

重篤な咳嗽の有害事象は認められなかった。

3.5.6.3.2 咳嗽の副作用発現状況

安全性解析対象症例の咳嗽の副作用の発現状況を [Table 6-21](#) に示す。

安全性解析対象症例 1108 例での咳嗽の副作用発現割合は 0.45%（5/1108 例）であった。発現時期別では、「投与後 5 分以内」が 2 例，「投与後 5 分より後」が 1 例，「不明」が 2 例であり、いずれも非重篤であった。

3.5.6.3.3 初回発現時期別の咳嗽の副作用の発現状況

安全性解析対象症例の初回発現時期別の咳嗽の副作用の発現状況を [Table 6-22](#) に示す。

咳嗽の副作用を認めた 5 例の初回発現時期は、4 週未満が 4 例，26 週以上 52 週未満が 1 例であり、4 週未満が多かった。

3.5.7 患者要因別安全性解析

3.5.7.1 患者要因別の安全性解析

安全性解析対象症例の患者要因別の副作用発現状況を [Table 6-23](#) に示す。

安全性に影響を及ぼすと考え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の発現割合の解析を行った。有意水準を 5% として統計学的に有意差を認めた要因は、年齢 [カテゴリ (I)] ($p=0.0496$)，合併症（糖尿病）($p=0.0320$)，合併症（CCV 疾患）($p=0.0026$)，合併症（腎障害）($p=0.0008$) であった。また、交絡因子の影響を確認するために実施した調整解析では、合併症（CCV 疾患）及び合併症（腎障害）でいずれの調整要因でも有意差を認めた。

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] [18 歳未満 (EU/小児), 18 歳以上] [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], [65 歳未満及び 65 歳以上], [75 歳未満及び 75 歳以上]
体重	50 kg 未満, 50 kg 以上 75 kg 未満, 75 kg 以上, 不明・未記載
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, 不明・未記載
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), 不明
受診区分	入院, 外来
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
β ₂ 刺激剤の使用経験	なし, あり
前治療薬剤オンブレスから切替え	なし, あり
前治療薬剤シーブリから切替え	なし, あり
前治療薬剤オンブレスとシーブリの併用から切替え	なし, あり
合併症 (気管支喘息)	なし, あり
合併症 (甲状腺機能亢進症)	なし, あり
合併症 (糖尿病)	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 (てんかん等の痙攣性疾患)	なし, あり
合併症 (腎障害)	なし, あり
合併症 (肝障害)	なし, あり
合併症 (その他)	なし, あり
既往歴 (甲状腺機能亢進症)	なし, あり, 不明
既往歴 (糖尿病)	なし, あり, 不明
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
既往歴 (てんかん等の痙攣性疾患)	なし, あり, 不明
既往歴 (腎障害)	なし, あり, 不明
既往歴 (その他)	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

要因名	カテゴリ
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
COPDに対する前治療薬剤（その他）	なし，あり

短時間作用性抗コリン剤（SAMA），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）

3.5.7.1.1 合併症（CCV 疾患）

合併症（CCV 疾患）有無別の副作用の重篤度及び転帰を [Table 6-24](#) に示す。

副作用発現割合は，CCV 疾患を合併する症例が 8.19%（14/171 例），合併しない症例が 2.77%（26/937 例）であり，CCV 疾患を合併する症例でより高かった。

副作用の種類別では，CCV 疾患を合併する症例で SOC の心臓障害に分類される副作用の発現割合が高かった（CCV 疾患を合併する症例で 2.34%，合併しない症例で 0.21%，以下同順）。PT では，CCV 疾患を合併する症例で発現割合が高かった事象は，動悸（1.75%，0.11%）及び喉頭不快感（1.17%，0.00%）であった。重篤な副作用 8 件中 7 件が CCV 疾患を合併する症例で認められ，CCV 疾患を合併する症例での重篤な副作用の発現割合は 1.75%（3/171 例）であった。内訳は動悸，尿閉，肺の悪性新生物，心房細動，心不全，労作性呼吸困難，末梢性浮腫であった。各事象の転帰は，肺の悪性新生物が不明，尿閉が未回復であり，それ以外は軽快であった。CCV 疾患を合併する症例で心臓障害に分類される副作用及び重篤な副作用の発現が多い傾向が認められた。

3.5.7.1.2 合併症（腎障害）

合併症（腎障害）の有無別の副作用の重篤度及び転帰を [Table 6-25](#) に示す。

安全性解析対象症例 1108 例中，33 例（2.98%）が腎機能障害を合併する症例であった。

副作用発現割合は，腎機能障害を合併する症例が 18.18%（6/33 例），合併しない症例が 3.16%（34/1075 例）であり，腎機能障害を合併する症例でより高かった。

腎機能障害を合併する症例に認めた副作用は，動悸が 6.06%（2/33 例），味覚異常，心房細動，心不全，労作性呼吸困難，喉頭不快感，過敏性腸症候群，口腔内不快感，尿閉，及び末梢性浮腫が各 3.03%（1/33 例）であった。腎機能障害を合併する症例での重篤な副作用の発現割合は 6.06%（2/33 例）であった。内訳は，動悸，心房細動，心不全，労作性呼吸困難，尿閉，及び末梢性浮腫が各 1 例であった。各事象の転帰は，尿閉の未回復を除きいずれも軽快であった。

腎機能障害を合併する症例で認められた副作用発現症例数はいずれも 1～2 例で，腎機能障害を合併する症例で特異的に認められた副作用はなかった。

3.5.7.2 患者要因別の重点調査項目の安全性解析

3.5.7.2.1 CCV 副作用発現状況

安全性解析対象症例の患者要因別の CCV 副作用発現状況を Table 6-26 に示す。

有意水準を 5% として CCV 副作用発現割合に統計学的な有意差を認めた要因は、COPD 病型 ($p=0.0298$)、吸入用抗コリン剤の使用経験 ($p=0.0335$)、合併症 (糖尿病) ($p=0.0194$)、合併症 (CCV 疾患) ($p=0.0064$)、合併症 (腎障害) ($p=0.0120$) であった。調整解析の結果、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 の病型

COPD 病型別の CCV 副作用発現割合は、気腫型が 0.24% (2/848 例)、非気腫型が 1.90% (3/158 例) であり、非気腫型でより高かった。

PT 別では、気腫型の症例で動悸が 2 例、非気腫型の症例で動悸が 2 例、狭心症、心房細動、及び心不全が各 1 例であった。発現症例数はいずれも 1~2 例で、非気腫型の症例で特段多い副作用はなかった。

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の有無別 CCV 副作用発現割合は、なしの症例が 1.01% (6/596 例)、ありの症例が 0.00% (0/512 例) であり、なしの症例の方がより高かった。

合併症 (糖尿病)

合併症 (糖尿病) の有無別の CCV 副作用発現割合は、なしの症例が 0.30% (3/988 例)、ありの症例が 2.50% (3/120 例) であり、ありの症例の方がより高かった。

PT 別では、ありの症例で動悸が 3 例、心房細動及び心不全が各 1 例、なしの症例で動悸、狭心症、不整脈が各 1 例であった。合併症 (糖尿病) ありの症例で動悸の発現症例数がやや多かったが、それ以外の副作用はいずれも 1 例のみであった。

合併症 (CCV 疾患)

合併症 (CCV 疾患) の有無別の CCV 副作用発現割合は、なしの症例が 0.21% (2/937 例)、ありの症例が 2.34% (4/171 例) であり、ありの症例の方がより高かった。

PT 別では、ありの症例で動悸が 3 例、不整脈、心房細動、及び心不全が各 1 例、なしの症例で動悸及び狭心症が各 1 例であった。

合併症 (腎障害)

合併症 (腎障害) の有無別の CCV 副作用発現割合は、なしの症例が 0.37% (4/1075 例)、ありの症例が 6.06% (2/33 例) であり、ありの症例の方がより高かった。

PT 別では、ありの症例で動悸が 2 例、心房細動及び心不全が各 1 例、なしの症例で動悸が 2 例、狭心症及び不整脈が各 1 例であった。合併症 (腎障害) ありの症例で特段多い副作用はなかった。

3.5.7.2.2 アドレナリン β 刺激作用又は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患者要因別のアドレナリン β 刺激作用又は抗コリン作用に関連する副作用発現状況を [Table 6-27](#) 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、合併症（糖尿病）（ $p = 0.0431$ ）及び合併症（CCV 疾患）（ $p = 0.0372$ ）であった。調整解析の結果、いずれの要因でも有意差は認められなかったため、これら 2 つの要因について検討した結果を以下に記載する。

合併症（糖尿病）

合併症（糖尿病）の有無別のアドレナリン β 刺激作用又は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 0.91%（9/988 例）、ありの症例が 3.33%（4/120 例）であり、ありの症例の方がより高かった。

PT 別では、ありの症例で便秘及び排尿困難が各 2 例、なしの症例で尿閉及び排尿困難が各 3 例、抗コリン作動性症候群、筋痙縮、及び便秘が各 1 例であった。合併症（糖尿病）ありの症例で特段多い副作用はなかった。

合併症（CCV 疾患）

合併症（CCV 疾患）の有無別のアドレナリン β 刺激作用又は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 0.85%（8/937 例）、ありの症例が 2.92%（5/171 例）であり、ありの症例の方がより高かった。

PT 別では、ありの症例で便秘、排尿困難、尿閉、抗コリン作動性症候群、及び筋痙縮が各 1 例、なしの症例で排尿困難が 4 例、尿閉及び便秘が各 2 例であった。合併症（CCV 疾患）ありの症例での発現症例数はいずれも 1 例で、特段多い副作用はなかった。

3.5.7.2.3 咳嗽

安全性解析対象症例の患者要因別の咳嗽の副作用発現状況を [Table 6-28](#) に示す。

有意水準を 5% として咳嗽の副作用発現割合に統計学的な有意差を認めた要因はなかった。

3.5.8 特別な背景を有する患者

3.5.8.1 小児

小児（15 歳未満）への使用例は報告されなかった。

また、欧州での小児カテゴリである 18 歳未満への使用例もなかった。

3.5.8.2 高齢者

3.5.8.2.1 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 6-29](#) に示す。

安全性解析対象症例 1108 例中、高齢者（65 歳以上）は 930 例（83.94%）であった。

高齢者の副作用発現割合は 4.09% (38/930 例) であり、非高齢者 (65 歳未満) の副作用発現割合は 1.12% (2/178 例) であった。

高齢者の主な副作用 (発現割合が上位 3 位まで) は、排尿困難が 0.54% (5/930 例)、咳嗽が 0.43% (4/930 例)、動悸、便秘、及び尿閉が各 0.32% (3/930 例) であった。高齢者の重篤な副作用の発現割合は 0.32% (3/930 例) であった。内訳は、肺の悪性新生物、狭心症、及び尿閉が各 1 例であった。各事象の転帰は、狭心症及び尿閉は未回復、肺の悪性新生物は不明であった。

非高齢者の PT ごとの副作用発現症例数はいずれも 1 例であった。

3.5.8.2.2 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 6-30](#) に示す。

安全性解析対象症例 1108 例中、542 例 (48.92%) 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 4.24% (23/542 例) であり、75 歳未満の症例の副作用発現割合は 3.00% (17/566 例) であった。

後期高齢者の主な副作用は、尿閉が 0.55% (3/542 例)、動悸、咳嗽、喉頭不快感、口腔咽頭不快感、便秘、及び排尿困難が各 0.37% (2/542 例) であった。重篤な副作用の発現割合は 0.55% (3/542 例) であった。内訳は、肺の悪性新生物、狭心症、及び尿閉が各 1 例であった。各事象の転帰は、狭心症及び尿閉は未回復、肺の悪性新生物は不明であった。

75 歳未満の症例の主な副作用は、咳嗽及び排尿困難が各 0.53% (3/566 例)、動悸及び慢性閉塞性肺疾患が各 0.35% (2/566 例) であった。重篤な副作用は、動悸、心房細動、心不全、労作性呼吸困難、及び末梢性浮腫が各 1 例であった。転帰はいずれも軽快であった。

3.5.8.2.3 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 6-31](#) に示す。

低体重 (50 kg 未満) の高齢者の副作用発現割合は 3.68% (7/190 例)、50 kg 以上の高齢者の副作用発現割合は 4.00% (21/525 例) で、同程度であった。低体重の高齢者で認められた副作用は、便秘が 2 例、狭心症、動悸、過敏性腸症候群、閉経後骨粗鬆症、及び排尿困難が各 1 例であった。低体重 (50 kg 未満) の高齢者の重篤な副作用発現割合は 0.53% (1/190 例) であった。認められた重篤な副作用は狭心症で、転帰は未回復であった。

3.5.8.2.4 腎機能障害を合併する高齢者

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 6-32](#) に示す。

腎機能障害ありの高齢者の副作用発現割合は 16.13% (5/31 例)、なしの高齢者の副作用発現割合は 3.67% (33/899 例) であり、腎機能障害ありの高齢者の方がより高かったが、PT ごとの副作用発現症例数はいずれも 1 例のみで、腎機能障害ありの高齢者で多く認められた副作用はなかった。認められた副作用は、味覚異常、動悸、喉頭不快感、過敏性腸症候群、口腔内不快感、及び尿閉であった。腎機能障害ありの高齢者の重篤な副作用発現割合は 3.23% (1/31 例) であった。認められた重篤な副作用は尿閉で、転帰は未回復であった。

3.5.8.3 妊婦

妊婦への使用例は報告されなかった。

3.5.8.4 腎機能障害を合併する患者

3.5.7.1.2 を参照のこと。

3.5.8.5 肝機能障害を合併する患者

肝機能障害を合併する症例の副作用発現状況を Table 6-33 に示す。

安全性解析対象症例 1108 例のうち、3.07% (34/1108 例) が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 2.94% (1/34 例) であり、肝機能障害を合併しない症例の副作用発現割合は 3.63% (39/1074 例) であった。

肝機能障害を合併する症例に認めた副作用は、排尿困難が 1 例で非重篤であった。

3.5.8.6 CCV 疾患の病歴を有する患者

CCV 疾患の病歴（既往歴又は合併症）を有する症例の副作用発現状況を Table 6-34 に示す。

安全性解析対象症例 1108 例のうち、17.78% (197/1108 例) が CCV 疾患の病歴を有する症例であった。

CCV 疾患の病歴を有する症例の副作用発現割合は、8.63% (17/197 例) であった。主な副作用は、動悸が 1.52% (3/197 例)、喉頭不快感及び排尿困難が各 1.02% (2/197 例) であった。重篤な副作用は、肺の悪性新生物、動悸、狭心症、心房細動、心不全、労作性呼吸困難、尿閉、及び末梢性浮腫が各 0.51% (1/197 例) であった。各事象の転帰は、肺の悪性新生物が不明、狭心症及び尿閉が未回復であり、それ以外は軽快であった。

3.6 有効性

3.6.1 総合評価（全般改善度）

有効性解析対象症例の総合評価（全般改善度）を Table 6-35 に示す。

総合評価（全般改善度）は、症例の全般臨床評価を投与開始時と比較し 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 9.75% (108/1108 例)、「良好」が 39.71% (440/1108 例)、「まあまあ良好」が 24.73% (274/1108 例)、「不変」が 15.34% (170/1108 例)、「悪化」が 1.53% (17/1108 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、最終評価時点での有効割合は 74.19% (822/1108 例) であった。

3.6.1.1 COPD 病期別の総合評価（全般改善度）

本剤投与開始時に医師が判定した COPD 病期別の総合評価（全般改善度）を Table 6-36 に示す。

最終評価時点の COPD 病期別の有効割合は、I 期（軽症）の 80.27%（179/223 例）が最も高く、次いで II 期（中等症）が 76.80%（341/444 例）、III 期（重症）が 71.49%（173/242 例）、IV 期（最重症）が 61.76%（42/68 例）であり、病期が進むにつれ、有効割合が低くなる傾向が認められた。

3.6.2 呼吸機能検査値（FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}）の推移

有効性解析対象症例 1108 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に測定値がある症例 210 例を対象とした、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

全体及び COPD 病期別の FVC の推移を [Table 6-36](#), [Figure 6-2](#) に、FVC の変化量の推移を [Table 6-37](#), [Figure 6-3](#) に示す。

本調査全体（210 例）の本剤投与開始時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 2.616 L（2.500～2.731 L）、本剤投与 4 週後で 2.771 L（2.593～2.949 L）、投与 12 週後で 2.671 L（2.525～2.817 L）、投与 26 週後で 2.652 L（2.460～2.845 L）、投与 52 週後で 2.717 L（2.562～2.872 L）であった。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 0.075 L（-0.011～0.161 L）、投与 12 週後で 0.098 L（0.022～0.174 L）、投与 26 週後で 0.083 L（-0.023～0.188 L）、投与 52 週後で 0.125 L（-0.003～0.254 L）であり、全評価期間を通じて平均値は本剤投与開始時から増加した。

病期別では、本剤投与開始時及び投与 52 週後の FVC [平均値（95%信頼区間）] は、I 期（軽症）では 2.931 L（2.603～3.259 L）及び 2.896 L（2.459～3.332 L）、II 期（中等症）では 2.635 L（2.461～2.808 L）及び 2.712 L（2.484～2.940 L）、III 期（重症）では 2.537 L（2.349～2.726 L）及び 2.771 L（2.474～3.067 L）、IV 期（最重症）では 1.783 L（1.489～2.076 L）及び 1.961 L（1.409～2.513 L）であり、II 期から IV 期では投与開始時の値を上回った。本剤投与 52 週後の FVC の変化量 [平均値（95%信頼区間）] は、I 期（軽症）で 0.126 L（-0.522～0.775 L）、II 期（中等症）で 0.117 L（-0.044～0.279 L）、III 期（重症）で 0.116 L（-0.044～0.275 L）、IV 期（最重症）で 0.165 L（-0.286～0.616 L）であった。I 期から IV 期まで病期を問わず平均値は投与開始時から増加した。

3.6.2.2 FEV_{1.0} の推移

全体及び COPD 病期別の FEV_{1.0} の推移を [Table 6-38](#), [Figure 6-4](#) に、FEV_{1.0} の変化量の推移を [Table 6-39](#), [Figure 6-5](#) に示す。

本調査全体（210 例）の本剤投与開始時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 1.465 L（1.378～1.551 L）、本剤投与 4 週後で 1.524 L（1.390～1.659 L）、投与 12 週後で 1.548 L（1.436～1.660 L）、投与 26 週後で 1.416 L（1.289～1.542 L）、投与 52 週後で 1.522 L（1.395～1.650 L）であり、投与 26 週後を除き、投与開始時の値を上回っ

た。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 0.107 L (0.049～0.165 L) , 投与 12 週後で 0.111 L (0.057～0.164 L) , 投与 26 週後で 0.054 L (-0.013～0.121 L) , 及び投与 52 週後で 0.098 L (0.002～0.194 L) であり、FEV_{1.0} の平均値は全評価期間を通じて投与開始時から増加した。

病期別では、本剤投与開始時及び投与 52 週後の FEV_{1.0} [平均値 (95%信頼区間)] は、I 期 (軽症) では 2.020 L (1.783～2.257 L) 及び 2.099 L (1.791～2.406 L) , II 期 (中等症) では 1.561 L (1.461～1.661 L) 及び 1.592 L (1.428～1.756 L) , III 期 (重症) では 1.071 L (0.977～1.165 L) 及び 1.224 L (1.028～1.421 L) , IV 期 (最重症) では 0.677 L (0.564～0.789 L) 及び 0.733 L (0.544～0.921 L) であった。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 (軽症) で 0.219 L (-0.242～0.681 L) , II 期 (中等症) で 0.040 L (-0.100～0.180 L) , III 期 (重症) で 0.106 L (0.001～0.210 L) , IV 期 (最重症) で 0.078 L (-0.059～0.214 L) であった。I 期から IV 期まで病期を問わず平均値は投与開始時から増加した。

3.6.2.3 %FEV_{1.0} の推移

全体及び COPD 病期別の %FEV_{1.0} の推移を Table 6-40, Figure 6-6 に、%FEV_{1.0} の変化量の推移を Table 6-41, Figure 6-7 に示す。

本調査全体 (198 例) の本剤投与開始時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 58.356% (54.979%～61.733%) , 本剤投与 4 週後で 58.737% (53.305%～64.168%) , 投与 12 週後で 62.853% (58.218%～67.488%) , 投与 26 週後で 57.285% (51.813%～62.758%) , 投与 52 週後で 62.618% (56.743%～68.492%) であり、投与 26 週後を除き、投与開始時の値を上回った。%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 3.721% (1.355%～6.087%) , 投与 12 週後で 4.644% (2.322%～6.967%) , 投与 26 週後で 2.055% (-0.727%～4.838%) , 及び投与 52 週後で 5.102% (0.499%～9.705%) であり、%FEV_{1.0} の平均値は全評価期間を通じて投与開始時から増加した。

病期別では、本剤投与開始時及び投与 52 週後の %FEV_{1.0} [平均値 (95%信頼区間)] は、I 期 (軽症) では 83.046% (75.740%～90.351%) 及び 93.267% (77.259%～109.274%) , II 期 (中等症) では 62.021% (57.961%～66.080%) 及び 64.925% (57.060%～72.791%) , III 期 (重症) では 42.196% (38.554%～45.838%) 及び 48.244% (40.836%～55.651%) , IV 期 (最重症) では 26.235% (22.887%～29.582%) 及び 29.601% (21.841%～37.362%) であった。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 (軽症) で 12.841% (-10.692%～36.375%) , II 期 (中等症) で 2.830% (-3.282%～8.942%) , III 期 (重症) で 4.280% (0.222%～8.337%) , IV 期 (最重症) で 3.050% (-1.656%～7.756%) であった。I 期から IV 期まで病期を問わず平均値は投与開始時から増加した。

3.6.3 CAT スコア

有効性解析対象症例 1108 例のうち、本剤投与開始時の 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 498 例を対象に各質問事項 (咳, 痰, 息苦しさ,

息切れ、家での生活制限、外出時の肺の状況、睡眠、体調)の合計値を各評価時期別に算出した。CATスコアの推移を [Table 6-42](#) 及び [Figure 6-8](#) に、CATスコアの変化量の推移を [Table 6-43](#) 及び [Figure 6-9](#) に示す。

3.6.3.1 CATスコアの推移

本調査全体 (498 例) での、本剤投与開始時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 15.2 (14.4~15.9) , 本剤投与 4 週後で 11.4 (10.6~12.1) , 投与 12 週後で 10.1 (9.4~10.8) , 投与 26 週後で 9.7 (8.9~10.5) , 投与 52 週後で 8.5 (7.7~9.3) であった。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-5.3 (-5.9~-4.7) , 投与 26 週後で-5.9 (-6.7~-5.1) , 投与 52 週後で-6.9 (-7.8~-6.1) であり、全評価期間を通じて投与開始時からの低下が確認された。

病期別では、本剤投与開始時及び投与 52 週後の CATスコア [平均値 (95%信頼区間)] は、I 期 (軽症) で 12.3 (10.9~13.8) 及び 7.0 (5.1~8.9) , II 期 (中等症) で 14.8 (13.7~15.9) 及び 8.6 (7.6~9.7) , III 期 (重症) で 18.1 (16.5~19.7) 及び 9.7 (8.0~11.5) , IV 期 (最重症) で 22.3 (18.2~26.4) 及び 11.8 (7.3~16.2) であった。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 (軽症) で-6.2 (-8.2~-4.3) , II 期 (中等症) で-6.2 (-7.4~-4.9) , III 期 (重症) で-8.8 (-10.8~-6.8) , IV 期 (最重症) で-9.8 (-13.6~-6.0) であり、I 期から IV 期まで病期を問わず、投与開始時からの低下が確認された。病期が進むにつれて、CATスコアの変化量の絶対値が大きくなる傾向がみられた。

3.6.4 患者要因別有効性解析

有効性解析対象症例の患者要因別の有効割合を [Table 6-44](#) に示す。

有効性に影響を及ぼすと考え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。有意水準を 5%として統計学的に有意差を認めた要因は、体重 ($p=0.0094$) , 体格指数 (以下, BMI) ($p=0.0001$) , 合併症 (肝障害) ($p=0.0082$) , COPDの病期 ($p=0.0014$) , 呼吸困難の程度 (グレード分類) ($p=0.0001$) , COPDに対する前治療薬剤 (LAMA) ($p=0.0294$) であった。調整解析では、体重, BMI, 及び呼吸困難の程度 (グレード分類) で、いずれの調整要因でも有意差が認められた。これらの要因について、呼吸機能検査 (FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}) 及び CATスコアの推移を検討した結果を以下に記載する。

3.6.4.1 体重

体重別の有効割合は、50 kg未満の症例が 67.79% (141/208 例) , 50 kg以上 75 kg未満の症例が 75.80% (429/566 例) , 体重 75 kg以上の症例が 80.88% (55/68 例) であり、体重が重いほど、有効割合が高かった。

体重別の 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 6-10](#)~[Figure 6-13](#) に示す。

3.6.4.1.1 呼吸機能検査値（FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}）の推移

体重別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、体重 50 kg 未満の症例 (44 例) で 1.189 L (1.027~1.351 L) 及び 0.924 L (0.757~1.091 L), 50 kg 以上 75 kg 未満の症例 (141 例) で 1.491 L (1.387~1.594 L) 及び 1.652 L (1.507~1.798 L), 75 kg 以上の症例 (12 例) で 2.020 L (1.636~2.404 L) 及び 2.040 L (1.595~2.485 L) であり、50 kg 以上 75 kg 未満の症例と 75 kg 以上の症例で、投与開始時の値を上回った。各評価時点の FEV_{1.0} の変化量 (平均値) の範囲は、50 kg 未満, 50 kg 以上 75 kg 未満, 75 kg 以上の症例でそれぞれ、-0.059 ~0.007 L, 0.064~0.146 L, 0.106~0.216 L であり、体重が重いほど FEV_{1.0} の変化量が大きくなる傾向がみられた。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

体重別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、体重 50 kg 未満の症例 (83 例) で 16.2 (14.5~17.9) 及び 10.1 (8.3~12.0), 50 kg 以上 75 kg 未満の症例 (273 例) で 15.0 (14.0~16.0) 及び 8.3 (7.2~9.3), 75 kg 以上の症例 (31 例) で 13.2 (9.9~16.5) 及び 6.8 (3.7~9.9) であり、いずれも投与開始時の値を下回った。各評価時点の CAT スコアの変化量 (平均値) の範囲は、50 kg 未満, 50 kg 以上 75 kg 未満, 75 kg 以上の症例でそれぞれ、-6.0~-3.2, -7.2~-3.6, -6.7~-5.8 であり、変化量に体重に依存した傾向はみられなかった。

3.6.4.2 BMI

BMI 区分別の有効割合は、18.5 kg/m² 未満の症例が 63.38% (90/142 例), 18.5 kg/m² 以上 25.0 kg/m² 未満の症例が 73.89% (365/494 例), 25.0 kg/m² 以上の症例が 82.42% (150/182 例) であり、BMI が高いほど、有効割合が高かった。

BMI 区分別の 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 6-14](#)~[Figure 6-17](#) に示す。

3.6.4.2.1 呼吸機能検査値（FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}）の推移

BMI 区分別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、18.5 kg/m² 未満の症例 (36 例) では 1.282 L (1.057~1.507 L) 及び 0.967 L (0.722~1.211 L), 18.5 kg/m² 以上 25.0 kg/m² 未満の症例 (117 例) では 1.449 L (1.340~1.558 L) 及び 1.644 L (1.480~1.807 L), 25.0 kg/m² 以上の症例 (42 例) では 1.620 L (1.410~1.829 L) 及び 1.741 L (1.488~1.994 L) であった。各評価時点の FEV_{1.0} の変化量 (平均値) の範囲は、BMI 18.5 kg/m² 未満, 18.5 kg/m² 以上 25.0 kg/m² 未満, 25.0 kg/m² 以上の症例でそれぞれ、-0.093~0.038 L, 0.095~0.155 L, -0.035~0.134 L であり、18.5 kg/m² 未満の症例に比べ、18.5 kg/m² 以上 25.0 kg/m² 未満及び 25.0 kg/m² 以上の症例で変化量が大きい傾向がみられた。BMI 区分別の FVC, %FEV_{1.0} も FEV_{1.0} と同様の傾向であった。

3.6.4.2.2 CAT スコアの推移

BMI 区分別の、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、BMI 18.5 kg/m² 未満の症例 (59 例) では 17.5 (15.5~19.5) 及び 12.2 (9.8~14.6) , 18.5 kg/m² 以上 25.0 kg/m² 未満の症例 (230 例) では 14.8 (13.7~15.9) 及び 8.2 (7.1~9.3) , 25.0 kg/m² 以上の症例 (87 例) では 14.0 (12.2~15.8) 及び 6.9 (5.2~8.7) であった。CAT スコア の変化量 (平均値) の範囲は、18.5 kg/m² 未満, 18.5 kg/m² 以上 25.0 kg/m² 未満, 25.0 kg/m² 以上の 症例でそれぞれ、-5.7~-2.5, -6.9~-3.4, -6.7~-4.6 であり、18.5 kg/m² 未満の症例に比べ、 18.5 kg/m² 以上 25.0 kg/m² 未満及び 25.0 kg/m² 以上の症例で変化量の絶対値が大きい傾向がみられた。

3.6.4.3 呼吸困難の程度 (グレード分類)

呼吸困難の程度 (グレード分類) 別の有効割合は、0 の症例で 71.72% (71/99 例) , 1 の症例で 79.52% (361/454 例) , 2 の症例で 76.25% (260/341 例) , 3 の症例で 66.09% (115/174 例) , 4 の 症例で 37.50% (15/40 例) であり、グレード 0 を除き、グレードが高いほど、有効割合が低い傾向 が認められた。

呼吸困難の程度 (グレード分類) 別の 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 6-53](#)~[Table 6-56](#), [Figure 6-18](#)~[Figure 6-21](#) に示す。

3.6.4.3.1 呼吸機能検査値 (FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}) の推移

呼吸困難の程度 (グレード分類) 別の、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、グレード分類 0 の症例 (13 例) で 2.171 L (1.592~2.750 L) 及び 2.284 L (1.682~2.886 L) , 1 の症例 (68 例) で 1.657 L (1.520~1.795 L) 及び 1.634 L (1.436~1.833 L) , 2 の症例 (86 例) で 1.394 L (1.275~1.514 L) 及び 1.530 L (1.343~1.716 L) , 3 の症 例 (36 例) で 1.166 L (1.010~1.323 L) 及び 1.071 L (0.811~1.331 L) , 4 の症例 (7 例) で 0.686 L (0.335~1.036 L) 及び 0.420 L (0.166~0.674 L) であった。グレード分類 0 及び 2 では投 与開始時の値を上回ったが、それ以外は投与開始時の値を下回った。各評価時点の FEV_{1.0} の変化 量 (平均値) の範囲は、グレード分類 0, 1, 2, 3, 4 の症例でそれぞれ、-0.093~0.610 L, 0.045 ~0.192 L, 0.080~0.102 L, -0.019~0.095 L, 0.030~0.088 L であり、変化量にグレードに依存し た傾向は認められなかった。呼吸困難の程度 (グレード分類) 別の FVC 及び %FEV_{1.0} も FEV_{1.0} と 同様の傾向であった。

3.6.4.3.2 CAT スコアの推移

呼吸困難の程度 (グレード分類) 別の、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、グレード分類 0 の症例 (50 例) では 11.7 (9.4~14.1) 及び 6.4 (4.5~8.3) , 1 の症例 (203 例) では 12.5 (11.4~13.5) 及び 7.4 (6.1~8.8) , 2 の症例 (155 例) では 16.7 (15.5~18.0) 及び 8.7 (7.5~9.9) , 3 の症例 (74 例) では 19.4 (17.5~21.2) 及び 10.4 (8.5~12.2) , 4 の症例 (16 例) では 25.7 (22.8~28.6) 及び 17.5 (10.0~25.0) であった。CAT

スコアの変化量（平均値）の範囲は、グレード分類 0, 1, 2, 3, 4 の症例でそれぞれ、-6.8~-5.0, -5.5~-3.6, -7.4~-4.6, -9.5~-3.7, -8.3~-4.8 であり、変化量にグレードに依存した傾向は認められなかった。

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，呼吸機能検査値（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、欧州での小児カテゴリである 18 歳未満への使用例もなかった。

3.6.5.2 高齢者

有効性解析対象症例 1108 例中、930 例（83.94%）が 65 歳以上の高齢者であった。

高齢者の有効割合は 74.09%（689/930 例）であった。65 歳未満に該当する非高齢者の有効割合 74.72%（133/178 例）と同程度であった。

高齢者及び非高齢者の呼吸機能検査値（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 6-57~Table 6-60, Figure 6-22~Figure 6-25 に示す。

3.6.5.2.1 呼吸機能検査値（FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}）の推移

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高齢者（180 例）の本剤投与開始時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 1.436 L（1.345~1.526 L）であり、投与 4 週後で 1.448 L（1.312~1.585 L），投与 12 週後で 1.518 L（1.399~1.637 L），投与 26 週後で 1.405 L（1.267~1.543 L），投与 52 週後で 1.520 L（1.383~1.657 L）であり、投与 26 週後を除き、投与開始時の値を上回った。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 0.067 L（0.024~0.110 L），投与 12 週後で 0.090 L（0.038~0.143 L），投与 26 週後で 0.038 L（-0.030~0.106 L），投与 52 週後で 0.086 L（-0.016~0.188 L）であり、全評価期間を通じて平均値は投与開始時から増加した。高齢者の FVC 及び%FEV_{1.0} の平均値も、全評価期間を通じて投与開始時の値を上回り、FVC 及び%FEV_{1.0} の変化量は FEV_{1.0} の変化量と同様の傾向であった。

3.6.5.2.2 CAT スコアの推移

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 CAT スコアが収集された高齢者（427 例）の本剤投与開始時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（14.6~16.2），投与 4 週後で 11.8（10.9~12.6），投与 12 週後で 10.5（9.8~11.3），投与 26 週後で 9.6（8.7~10.4），投与 52 週後で 8.6（7.8~9.5）であった。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 -3.8（-4.4~-3.3），投与

12週後で-5.0 (-5.6~-4.4)，投与26週後で-5.7 (-6.5~-4.9)，投与52週後で-6.7 (-7.6~-5.8)であり，全評価期間を通じて投与開始時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

有効性解析対象症例 1108 例のうち，腎機能障害を合併する症例 33 例を対象とした有効割合は 75.76% (25/33 例) であった。腎機能障害を合併しない症例の有効割合 74.14% (797/1075 例) と同程度であった。

腎機能障害合併の有無別の呼吸機能検査値 (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 6-61](#)~[Table 6-64](#)，[Figure 6-26](#)~[Figure 6-29](#) に示す。

3.6.5.4.1 呼吸機能検査値 (FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}) の推移

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腎機能障害を合併する症例 (6 例) の本剤投与開始時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 1.513 L (0.682~2.345 L)，投与 4 週後で 2.193 L (-0.639~5.026 L)，投与 12 週後で 1.355 L (0.954~1.756 L)，投与 26 週後で 1.370 L (0.910~1.830 L)，投与 52 週後では 1.410 L (1 例のみ) であり，投与 4 週後以外で投与開始時の値を下回った。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 0.213 L (-0.261~0.687 L)，投与 12 週後で 0.088 L (-0.180~0.355 L)，投与 26 週後で 0.253 L (-0.325~0.830 L)，及び投与 52 週後で 0.080 L (1 例のみ) であり，全評価期間を通じて平均値は投与開始時から増加した。腎機能障害を合併する症例の FVC 及び%FEV_{1.0} の推移も，FEV_{1.0} と同様の傾向であった。

3.6.5.4.2 CAT スコアの推移

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 CAT スコアが収集された腎機能障害を合併する症例 (13 例) の本剤投与開始時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 14.7 (9.2~20.2)，投与 4 週後で 15.0 (6.4~23.6)，投与 12 週後で 11.2 (6.1~16.2)，投与 26 週後で 9.3 (1.4~17.1)，投与 52 週後で 10.3 (3.2~17.3) であり，投与 4 週後以外で投与開始時の値を下回った。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-3.0 (-4.7~-1.3)，投与 12 週後で-3.9 (-10.8~2.9)，投与 26 週後で-4.3 (-8.2~-0.3)，投与 52 週後で-4.4 (-8.8~0.1) で全評価時点を通じて平均値は投与開始時から低下した。

3.6.5.5 肝機能障害を合併する患者

有効性解析対象症例 1108 例のうち，肝機能障害を合併する症例 34 例を対象とした有効割合は 52.94% (18/34 例) で，肝機能障害を合併しない症例の有効割合 74.86% (804/1074 例) と比較して，合併する症例で有効割合がより低かった。

肝機能障害合併の有無別の呼吸機能検査値（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 6-65~Table 6-68, Figure 6-30~Figure 6-33 に示す。

3.6.5.5.1 呼吸機能検査値（FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}）の推移

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肝機能障害を合併する症例（7 例）での本剤投与開始時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 1.563 L（1.007~2.119 L）, 投与 4 週後で 1.452 L（0.430~2.474 L）, 投与 12 週後で 1.700 L（0.821~2.579 L）, 投与 26 週後で 1.247 L（0.390~2.104 L）, 投与 52 週後で 1.375 L（0.861~1.889 L）であった。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 -0.200 L（-0.576~0.176 L）, 投与 12 週後で 0.133 L（-0.547~0.814 L）, 投与 26 週後で -0.103 L（-0.179~0.027 L）, 及び投与 52 週後で -0.055 L（-0.444~0.334 L）であった。投与 12 週後を除き、平均値は投与開始時から低下した。肝機能障害を合併する症例の FVC 及び %FEV_{1.0} の推移も、FEV_{1.0} と同様の傾向であった。

3.6.5.5.2 CAT スコアの推移

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 CAT スコアが収集された肝機能障害を合併する症例（14 例）の本剤投与開始時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 9.8（7.3~12.2）, 投与 4 週後で 9.8（5.0~14.7）, 投与 12 週後で 7.8（3.7~11.8）, 投与 26 週後で 8.0（2.9~13.1）, 投与 52 週後で 6.8（2.8~10.8）であった。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 0.5（-3.3~4.4）, 投与 12 週後で -2.5（-5.1~0.1）, 投与 26 週後で -3.0（-6.6~0.6）, 投与 52 週後で -3.2（-6.2~-0.3）であり、投与 4 週後を除き、平均値は投与開始時から低下した。

3.7 その他の解析

該当なし

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 12 月 2 日より本調査を開始し、調査終了日（2019 年 8 月 30 日）までに 1167 例の症例を登録した。
- 安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例は 1108 例であった。
- 安全性解析対象症例 1108 例の本剤総投与期間の平均値 ± 標準偏差は 272.2 ± 135.68 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 63.90%（708/1108 例）で、6 割超の症例が観察期間を満了した。

4.1.1 安全性

- 本調査で長期投与時（最大 52 週間観察した際）の有害事象発現割合は 13.54%（150/1108 例）であった。主な有害事象（発現割合が上位 3 位まで）は、慢性閉塞性肺疾患が 4.87%（54/1108 例）、肺炎が 1.08%（12/1108 例）、動悸及び咳嗽が各 0.63%（7/1108 例）であった。
- 本調査で長期投与時の重篤な有害事象発現割合は 4.69%（52/1108 例）であった。主な重篤な有害事象（発現割合が上位 3 位まで）は、慢性閉塞性肺疾患が 1.44%（16/1108 例）、肺炎が 0.90%（10/1108 例）、肺の悪性新生物が 0.36%（4/1108 例）であった。
- 本調査で長期投与時の副作用発現割合は 3.61%（40/1108 例）であった。主な副作用（発現割合が上位 3 位まで）は、排尿困難及び咳嗽が各 0.45%（5/1108 例）、動悸が 0.36%（4/1108 例）、便秘及び尿閉が各 0.27%（3/1108 例）であった。承認申請時に使用した日本人を含む国際共同試験（26 週間）のウルティプロ投与群の日本人での副作用発現割合は 16.7%（7/42 例）で、報告された副作用はいずれも 2.4%（1/42 例）であった。国内長期試験（52 週間）の副作用発現割合は 20.2%（24/119 例）で、最も多くみられた副作用は口内乾燥及び発声障害（各 2.5%、3/119 例）であり、次いで心室性期外収縮、肺炎、頭痛、及び慢性閉塞性肺疾患（各 1.7%、2/119 例）であった。本調査では承認時の臨床試験データより副作用の発現割合が高くなる傾向を認めなかった。本調査で主に認められた副作用は、本剤の臨床試験でも認められていたものであった。
- 本調査で長期投与時の重篤な副作用発現割合は 0.36%（4/1108 例）であった。認められた重篤な副作用は、動悸、尿閉、肺の悪性新生物、狭心症、心房細動、心不全、労作性呼吸困難、及び末梢性浮腫が各 0.09%（1/1108 例）であった。各事象の転帰は、尿閉及び狭心症が未回復、肺の悪性新生物が不明であり、その他の事象はすべて軽快であった。国際共同試験のウルティプロ投与群の日本人被験者では、重篤な副作用は認められず、国内長期試験のウルティプロ投与群の発現割合は 4.20%（5/119 例）で、良性前立腺肥大症、不整脈原性右室異形成症、肺の悪性新生物、慢性閉塞性肺疾患／肺炎／呼吸不全、胆管結石が各 1 例に認められた。本調査では承認時の臨床試験データより重篤な副作用の発現割合が高くなる傾向を認めなかった。本調査で報告された重篤な副作用の多くは、本剤の配合単剤の薬理作用に関連すると考えられる事象又は原疾患の COPD に関連する事象であり、本剤の臨床試験でも認められていたものであり、新たに注目すべき問題となる重篤な副作用を認めなかった。
- 重点調査項目について、アドレナリン β 刺激作用に関連する副作用、抗コリン作用に関連する副作用は「アドレナリン β 刺激作用又は抗コリン作用に関連する副作用」として再定義し、集計した。安全性解析対象症例 1108 例での、CCV 副作用、アドレナリン β 刺激作用又は抗コリン作用に関連する副作用、及び咳嗽の副作用の発現割合は、それぞれ 0.54%（6/1108 例）、1.17%（13/1108 例）、及び 0.45%（5/1108 例）であった。これら事象について以下のとおり考察した。

1. CCV 副作用

- 本調査で長期投与時の CCV 副作用発現割合は 0.54% であり、配合単剤であるインダカテロールの特定使用成績調査での 0.93% (16/1726 例)、グリコピロニウムの特定使用成績調査での 0.70% (9/1277 例) と比べて発現割合が高くなることはなかった。本調査では動悸が 0.36% (4/1108 例)、狭心症、不整脈、心房細動、及び心不全が各 0.09% (1/1108 例) に認められたが、配合単剤であるインダカテロール、グリコピロニウムの各特定使用成績調査でも認められた事象であった。
 - 本調査で重篤な CCV 副作用を 2 例に認め、内訳は狭心症、動悸、心房細動、及び心不全であった。転帰は狭心症の未回復を除き、いずれも軽快であった。狭心症の症例では、高血圧症の合併及びラクナ梗塞の既往のある 83 歳の COPD 患者であり、CCV のリスクファクターを有する症例であった。
 - 要因別解析で統計学的な有意差を認めた要因は、COPD 病型、吸入用抗コリン剤の使用経験、合併症 (糖尿病)、合併症 (CCV 疾患)、合併症 (腎障害) であり、臨床試験結果と同様に、CCV 疾患を合併する患者では、CCV の副作用が発現する傾向が示唆された。本剤の添付文書の使用上の注意の慎重投与の項では、「心血管障害 (冠動脈疾患、急性心筋梗塞、不整脈、高血圧等) のある患者 [交感神経刺激作用により症状を悪化させるおそれがある。] として注意喚起している。
2. アドレナリン β 刺激作用又は抗コリン作用に関連する副作用
- 本調査で認められた主な当該副作用は、排尿困難が 0.45% (5/1108 例)、尿閉及び便秘が各 0.27% (3/1108 例) であった。これらの事象について、国内長期試験の本剤群で尿閉が 0.8% (1/119 例)、グリコピロニウムの国内長期試験のグリコピロニウム群で排尿困難及び便秘が各 1.6% (2/123 例)、グリコピロニウムの特定使用成績調査で排尿困難が 0.70% (9/1277 例)、便秘が 0.39% (5/1277 例)、尿閉が 0.23% (3/1277 例) であった。これらの事象は本剤の臨床試験、配合単剤であるグリコピロニウムの臨床試験又は特定使用成績調査でも認められた事象であり、その発現割合は本調査で高くなる傾向は認められなかった。尿閉は重篤な副作用として報告されたが、本剤の投与は尿閉発現後に中止されており、継続的に本剤が投与されることはなかった。要因別解析では統計学的な有意差を認めた要因はなかった。尿閉は COPD ガイドラインでも抗コリン作用の副作用として記載されているもので、よく知られた抗コリン剤の副作用である。前立腺肥大症等を合併する排尿困難のある患者では、尿閉が発現するおそれがあることから、本剤の添付文書では禁忌としているが、排尿困難の合併がない患者でも本剤投与時には尿閉が発現するおそれがある。添付文書では副作用の項に尿閉の副作用を記載して注意喚起している。
3. 咳嗽
- 本調査で長期投与時の咳嗽の有害事象の発現割合は 0.63% (7/1108 例) であり、重篤な咳嗽の有害事象は認められなかった。咳嗽の副作用の発現割合は 0.45% (5/1108 例) であった。臨床試験データとの比較では、国際共同試験のウルティプロ投与群の日本人被験者では 2.4% (1/42 例) に認められたが、国内長期試験のウルティプロ投与群では認められなかった。本

調査と同様に咳嗽を重点調査項目としていた配合単剤であるインダカテロールの特定使用成績調査での咳嗽の副作用の発現割合は 1.68% (29/1726 例) であった。本調査での咳嗽の副作用の発現割合は、本剤の日本人を含む臨床試験及びインダカテロールの特定使用成績調査の結果と比べて増加していなかった。

- 高齢者について、65 歳以上の高齢者の副作用発現割合は 4.09% (38/930 例) であり、65 歳未満の 1.12% (2/178 例) と比べてより高かった。65 歳以上の高齢者の主な副作用（発現割合が上位 3 位まで）は、排尿困難が 0.54% (5/930 例) , 咳嗽が 0.43% (4/930 例) , 動悸, 便秘, 及び尿閉が各 0.32% (3/930 例) であった。65 歳以上の高齢者は本調査全体の 83.94% を占めており、副作用の発現傾向は本調査全体の傾向と大きな違いは認められなかった。75 歳以上の後期高齢者の副作用発現割合は 4.24% (23/542 例) であり、75 歳未満の 3.00% (17/566 例) と比べて大きな違いは認められなかった。75 歳以上の後期高齢者で認められた主な副作用は、尿閉が 0.55% (3/542 例) , 動悸, 咳嗽, 喉頭不快感, 口腔咽頭不快感, 便秘, 及び排尿困難が各 0.37% (2/542 例) であった。
- 小児及び妊婦での使用例は報告されず、その他の特別な背景（腎機能障害, 肝機能障害, 及び CCV 疾患の病歴）を有する患者で特異的に発現する副作用を認めなかった。腎機能障害及び肝機能障害を有する患者は、各評価時期で 10 例未満のため、評価は困難であった。なお、重度の腎機能障害のある患者又は透析を必要とする末期腎不全の患者については、添付文書の使用上の注意「慎重投与」「重要な基本的注意」の項に、グリコピロニウムの血中濃度が上昇し副作用が増強されるおそれがある等記載し、医師及び医療関係者に注意喚起している。

4.1.2 有効性

- 総合評価（全般改善度）は、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, 「不変」及び「悪化」を無効として集計した。有効性解析対象症例 1108 例のうち、最終評価時点の全体の有効割合は 74.19% (822/1108 例) であった。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。
- FEV_{1.0} の平均値は本剤投与開始時より増加した。投与開始から投与 4 週後及び 12 週後での変化量（平均値）は、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。本剤の日本人 COPD 患者を対象として本剤の長期投与時の有効性及び安全性を検討した国内長期試験での、本剤投与後 52 週時の pre-dose FEV_{1.0} の変化量は 0.189 L であり、本調査の投与 52 週後の 0.098 L は国内長期試験と比べてより低い値であった。気管支拡張薬の使用等の測定条件が異なるために厳密な比較はできないが、本調査での結果は、他剤からの切替え等の使用実態下でも、一定の肺機能検査値の改善が見込めることを示唆していると考えられた。
- CAT スコアの平均値は本剤投与 4 週後から低下し、投与 52 週後まで投与開始時より低値を維持した。本調査での投与 52 週後の CAT スコアの変化量（平均値）は -6.9 であり、投与開

始時からいずれの時期の変化量（平均値）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。

- 患者要因別の有効割合の解析で統計学的な有意差を認めた要因は、体重、BMI、合併症（肝障害）、COPD の病期、呼吸困難の程度（グレード分類）、COPD に対する前治療薬剤（LAMA）であり、このうち調整解析でも有意差を認めたのは体重、BMI、呼吸困難の程度（グレード分類）であった。体重が重いほど、また BMI が高いほど、有効性が高い傾向が認められた。また、呼吸困難の程度（グレード分類）別では、グレードが高いほど全般改善度の有効割合が低かったが、呼吸機能検査及び CAT スコアでは、グレードに依存した傾向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）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 83.94% 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、総合評価（全般改善度）及び CAT スコアの結果から一定の有効性が確認された。また、小児及び妊婦への使用例はなかった。

4.2 調査方法の限界

本調査では、比較対照群を設定していないため、結果の解釈には注意が必要である。また、有効性について、気管支拡張薬の使用条件等の肺機能検査値の測定条件を厳密に設定した臨床試験と異なり、使用実態下での観察研究として測定条件を厳密に設定していないため、肺機能検査結果の解釈に注意が必要である。

4.3 結果の解釈

本調査では、4.2 項で記述した調査方法の限界があり、また、一部例数が少ない部分集団があったが、安全性及び有効性解析対象として 1108 例での本剤使用時の安全性及び有効性データが集積されており、使用実態下での本剤の安全性及び有効性を評価することに大きな問題はないと考える。

4.4 一般化可能性

本調査では、国内のさまざまな地域の 317 施設から症例が登録され、安全性及び有効性解析対象として 1108 例のデータが収集された。

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（81.23%）がやや高く、65 歳以上（83.94%）、75 歳以上（48.92%）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 4-1)。

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える。

Table 4-1 病期分類の患者分布

病期分類	北海道コホート ¹⁾	慶応コホート ²⁾	本調査
I 期	25.7%	21.0%	20.13%
II 期	45.1%	45.6%	40.07%
III 期	24.3%	26.0%	21.84%
IV 期	4.9%	7.4%	6.14%

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		1108 --	
性別	男	900 (81.23)	
	女	208 (18.77)	
	妊娠（分母は女性）	あり	0 (0.00)
	なし	208 (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	178 (16.06)
		65歳以上	930 (83.94)
	カテゴリ (II)	18歳未満 (EU/小児)	0 (0.00)
		18歳以上	1108 (100.00)
	カテゴリ (III)	45歳未満	17 (1.53)
		45歳以上 55歳未満	40 (3.61)
		55歳以上 65歳未満	121 (10.92)
		65歳以上 75歳未満	388 (35.02)
		75歳以上 85歳未満	426 (38.45)
		85歳以上	116 (10.47)
	要約統計量	症例数	1108
		平均値 ± 標準偏差	73.2 ± 10.01
		中央値 [最小～最大]	74.0 [29～98]
体重[kg]	体重カテゴリ	50 kg 未満	208 (18.77)
		50 kg 以上 75 kg 未満	566 (51.08)
		75 kg 以上	68 (6.14)
		不明・未記載	266 (24.01)
	要約統計量	症例数	842
		平均値 ± 標準偏差	58.12 ± 11.703
		中央値 [最小～最大]	57.90 [30.0～120.8]
BMI[kg/m ²]	カテゴリ	18.5 kg/m ² 未満	142 (12.82)
		18.5 kg/m ² 以上 25.0 kg/m ² 未満	494 (44.58)
		25.0 kg/m ² 以上	182 (16.43)
		不明・未記載	290 (26.17)
	要約統計量	症例数	818
		平均値 ± 標準偏差	22.230 ± 3.9070
		中央値 [最小～最大]	21.970 [12.86～42.00]
喫煙習慣	喫煙歴なし	176 (15.88)	
	喫煙歴あり（現在も喫煙中）	226 (20.40)	
	喫煙歴あり（現在は喫煙なし）	604 (54.51)	
	不明	102 (9.21)	
受診区分	入院	22 (1.99)	

項目	カテゴリ	症例数(%)
安全性解析対象症例		1108 --
	外来	1086 (98.01)
COPD の罹 患期間[年]	1年未満	158 (14.26)
	1年以上3年未満	105 (9.48)
	3年以上	245 (22.11)
	不明・未記載	600 (54.15)
	要約統計量	症例数 508
		平均値 ± 標準偏差 4.373 ± 4.6043
		中央値 [最小～最大] 2.750 [0.00 ～ 15.83]
COPD の病型	気腫型	848 (76.53)
	非気腫型	158 (14.26)
	判定不能	102 (9.21)
COPD の病期	I期	223 (20.13)
	II期	444 (40.07)
	III期	242 (21.84)
	IV期	68 (6.14)
	判定不能	131 (11.82)
呼吸困難の程度 (グレード分類)	0	99 (8.94)
	1	454 (40.97)
	2	341 (30.78)
	3	174 (15.70)
	4	40 (3.61)
吸入用抗コリン剤の使用経験	なし	596 (53.79)
	あり	512 (46.21)
β ₂ 刺激剤の使用経験	なし	572 (51.62)
	あり	536 (48.38)
合併症	なし	394 (35.56)
	あり	714 (64.44)
	気管支喘息	なし 888 (80.14)
		あり 220 (19.86)
	甲状腺機能亢進症	なし 1103 (99.55)
		あり 5 (0.45)
	糖尿病	なし 988 (89.17)
		あり 120 (10.83)
	前立腺肥大	なし 1031 (93.05)
		あり 77 (6.95)
	CCV 疾患	なし 937 (84.57)
		あり 171 (15.43)
	てんかん等の痙攣性疾患	なし 1106 (99.82)
		あり 2 (0.18)
	腎障害	なし 1075 (97.02)
		あり 33 (2.98)

項目	カテゴリ	症例数(%)	
安全性解析対象症例		1108	--
肝障害	なし	1074	(96.93)
	あり	34	(3.07)
その他	なし	517	(46.66)
	あり	591	(53.34)
既往歴	なし	836	(75.45)
	あり	210	(18.95)
甲状腺機能亢進症	なし	62	(5.60)
	あり	1044	(94.22)
	不明	2	(0.18)
糖尿病	なし	62	(5.60)
	あり	1039	(93.77)
	不明	7	(0.63)
前立腺肥大	なし	62	(5.60)
	あり	1039	(93.77)
	不明	7	(0.63)
CCV 疾患	なし	62	(5.60)
	あり	1012	(91.34)
	不明	34	(3.07)
てんかん等の痙攣性疾患	なし	62	(5.60)
	あり	1046	(94.40)
	不明	0	(0.00)
腎障害	なし	62	(5.60)
	あり	1045	(94.31)
	不明	1	(0.09)
その他	なし	62	(5.60)
	あり	867	(78.25)
	不明	179	(16.16)
COPD に対する前治療薬剤	なし	62	(5.60)
	あり	443	(39.98)
SAMA	なし	665	(60.02)
	あり	1102	(99.46)
LAMA	なし	6	(0.54)
	あり	736	(66.43)
SABA	なし	372	(33.57)
	あり	1078	(97.29)
LABA	なし	30	(2.71)
	あり	831	(75.00)
ICS	なし	277	(25.00)
	あり	1046	(94.40)
		62	(5.60)

項目	カテゴリ	症例数(%)	
安全性解析対象症例		1108	--
OCS・CSI	なし	1087	(98.10)
	あり	21	(1.90)
LABA/ICS	なし	1011	(91.25)
	あり	97	(8.75)
LABA/LAMA	なし	1107	(99.91)
	あり	1	(0.09)
その他	なし	813	(73.38)
	あり	295	(26.62)

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=1108			
	有害事象		重篤な有害事象	
	発現症例数 (%)		発現症例数 (%)	
合計	150	(13.54)	52	(4.69)
感染症および寄生虫症	27	(2.44)	12	(1.08)
肺炎	12	(1.08)	10	(0.90)
気管支炎	5	(0.45)	-	
上咽頭炎	4	(0.36)	-	
咽頭炎	3	(0.27)	-	
インフルエンザ	2	(0.18)	1	(0.09)
細菌性肺炎	2	(0.18)	-	
慢性副鼻腔炎	1	(0.09)	-	
帯状疱疹	1	(0.09)	-	
口腔カンジダ症	1	(0.09)	-	
肺結核	1	(0.09)	-	
上気道感染	1	(0.09)	-	
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	1	(0.09)	-	
感染性腸炎	1	(0.09)	1	(0.09)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1	(0.09)	1	(0.09)
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）	6	(0.54)	6	(0.54)
肺の悪性新生物	4	(0.36)	4	(0.36)
結腸癌	1	(0.09)	1	(0.09)
皮膚癌	1	(0.09)	1	(0.09)
悪性新生物進行	1	(0.09)	1	(0.09)
血液およびリンパ系障害	3	(0.27)	2	(0.18)
貧血	1	(0.09)	1	(0.09)
溶血	1	(0.09)	-	
鉄欠乏性貧血	1	(0.09)	1	(0.09)
代謝および栄養障害	3	(0.27)	-	
糖尿病	1	(0.09)	-	

SOC PT	安全性解析対象症例 N=1108			
	有害事象		重篤な有害事象	
	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
高コレステロール血症	1	(0.09)	-	
食欲減退	1	(0.09)	-	
神経系障害	7	(0.63)	1	(0.09)
抗コリン作動性症候群	1	(0.09)	-	
大脳動脈塞栓症	1	(0.09)	1	(0.09)
脳血栓症	1	(0.09)	-	
浮動性めまい	1	(0.09)	-	
味覚異常	1	(0.09)	-	
ヘルペス後神経痛	1	(0.09)	-	
坐骨神経痛	1	(0.09)	-	
耳および迷路障害	1	(0.09)	-	
頭位性回転性めまい	1	(0.09)	-	
心臓障害	26	(2.35)	12	(1.08)
動悸	7	(0.63)	1	(0.09)
狭心症	3	(0.27)	1	(0.09)
心不全	3	(0.27)	1	(0.09)
急性心不全	3	(0.27)	3	(0.27)
心房細動	2	(0.18)	2	(0.18)
うっ血性心不全	2	(0.18)	2	(0.18)
心肺停止	2	(0.18)	2	(0.18)
急性心筋梗塞	1	(0.09)	1	(0.09)
不整脈	1	(0.09)	-	
左脚ブロック	1	(0.09)	-	
心筋梗塞	1	(0.09)	1	(0.09)
心筋虚血	1	(0.09)	1	(0.09)
プリンツメタル狭心症	1	(0.09)	-	
洞性頻脈	1	(0.09)	-	
心室性期外収縮	1	(0.09)	-	
血管障害	4	(0.36)	2	(0.18)
大動脈解離	1	(0.09)	1	(0.09)
高血圧	1	(0.09)	-	
血管破裂	1	(0.09)	1	(0.09)
塞栓症	1	(0.09)	-	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	78	(7.04)	24	(2.17)
慢性閉塞性肺疾患	54	(4.87)	16	(1.44)
咳嗽	7	(0.63)	-	
喘息	2	(0.18)	-	
慢性呼吸不全	2	(0.18)	2	(0.18)
発声障害	2	(0.18)	-	
労作性呼吸困難	2	(0.18)	2	(0.18)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=1108			
	有害事象		重篤な有害事象	
	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
喀血	2	(0.18)	-	
喉頭不快感	2	(0.18)	-	
口腔咽頭不快感	2	(0.18)	-	
肺気腫	1	(0.09)	1	(0.09)
肺障害	1	(0.09)	-	
誤嚥性肺炎	1	(0.09)	1	(0.09)
自然気胸	1	(0.09)	1	(0.09)
呼吸不全	1	(0.09)	1	(0.09)
鼻漏	1	(0.09)	-	
上気道の炎症	1	(0.09)	-	
喘息／慢性閉塞性肺疾患オーバーラップ症候群	1	(0.09)	-	
胃腸障害	12	(1.08)	2	(0.18)
便秘	5	(0.45)	-	
口腔内不快感	2	(0.18)	-	
胃潰瘍	1	(0.09)	1	(0.09)
胃炎	1	(0.09)	-	
胃腸出血	1	(0.09)	1	(0.09)
過敏性腸症候群	1	(0.09)	-	
悪心	1	(0.09)	-	
肝胆道系障害	2	(0.18)	1	(0.09)
肝機能異常	2	(0.18)	1	(0.09)
皮膚および皮下組織障害	5	(0.45)	-	
湿疹	2	(0.18)	-	
皮膚乾燥	1	(0.09)	-	
そう痒症	1	(0.09)	-	
全身性そう痒症	1	(0.09)	-	
筋骨格系および結合組織障害	5	(0.45)	1	(0.09)
背部痛	2	(0.18)	1	(0.09)
筋痙縮	1	(0.09)	-	
閉経後骨粗鬆症	1	(0.09)	-	
四肢痛	1	(0.09)	-	
腎および尿路障害	9	(0.81)	1	(0.09)
排尿困難	5	(0.45)	-	
尿閉	3	(0.27)	1	(0.09)
腎機能障害	1	(0.09)	-	
生殖系および乳房障害	1	(0.09)	-	
良性前立腺肥大症	1	(0.09)	-	
一般・全身障害および投与部位の状態	7	(0.63)	6	(0.54)
随伴疾患悪化	1	(0.09)	1	(0.09)
状態悪化	1	(0.09)	1	(0.09)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=1108			
	有害事象		重篤な有害事象	
	発現症例数 (%)		発現症例数 (%)	
死亡	1	(0.09)	1	(0.09)
末梢性浮腫	1	(0.09)	1	(0.09)
発熱	1	(0.09)	1	(0.09)
突然死	1	(0.09)	1	(0.09)
非心臓性胸痛	1	(0.09)	-	
臨床検査	4	(0.36)	-	
血圧上昇	3	(0.27)	-	
収縮期血圧上昇	1	(0.09)	-	
傷害, 中毒および処置合併症	2	(0.18)	-	
肋骨骨折	1	(0.09)	-	
製品使用の問題	1	(0.09)	-	

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)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=1108			
	副作用		重篤な副作用	
	発現症例数 (%)		発現症例数 (%)	
合計	40	(3.61)	4	(0.36)
良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1	(0.09)	1	(0.09)
肺の悪性新生物	1	(0.09)	1	(0.09)
神経系障害	2	(0.18)	-	
抗コリン作動性症候群	1	(0.09)	-	
味覚異常	1	(0.09)	-	
心臓障害	6	(0.54)	2	(0.18)
動悸	4	(0.36)	1	(0.09)
狭心症	1	(0.09)	1	(0.09)
不整脈	1	(0.09)	-	
心房細動	1	(0.09)	1	(0.09)
心不全	1	(0.09)	1	(0.09)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	14	(1.26)	1	(0.09)
咳嗽	5	(0.45)	-	
慢性閉塞性肺疾患	2	(0.18)	-	
発声障害	2	(0.18)	-	
喉頭不快感	2	(0.18)	-	
口腔咽頭不快感	2	(0.18)	-	
労作性呼吸困難	1	(0.09)	1	(0.09)
胃腸障害	7	(0.63)	-	

SOC PT	安全性解析対象症例 N=1108			
	副作用		重篤な副作用	
	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
便秘	3	(0.27)	-	-
口腔内不快感	2	(0.18)	-	-
過敏性腸症候群	1	(0.09)	-	-
悪心	1	(0.09)	-	-
皮膚および皮下組織障害	2	(0.18)	-	-
湿疹	1	(0.09)	-	-
全身性そう痒症	1	(0.09)	-	-
筋骨格系および結合組織障害	3	(0.27)	-	-
筋痙縮	1	(0.09)	-	-
閉経後骨粗鬆症	1	(0.09)	-	-
四肢痛	1	(0.09)	-	-
腎および尿路障害	8	(0.72)	1	(0.09)
排尿困難	5	(0.45)	-	-
尿閉	3	(0.27)	1	(0.09)
生殖系および乳房障害	1	(0.09)	-	-
良性前立腺肥大症	1	(0.09)	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.09)	1	(0.09)
末梢性浮腫	1	(0.09)	1	(0.09)
傷害, 中毒および処置合併症	1	(0.09)	-	-
製品使用の問題	1	(0.09)	-	-

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 1 例としてカウント

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

MedDRA/J version 22.0

Table 6-4 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=1108 発現症例数 (%)	N=1108 発現症例数 (%)	N=1108 発現症例数 (%)	N=948 発現症例数 (%)	N=819 発現症例数 (%)	N=716 発現症例数 (%)	発現症例数	
合計	40 (3.61)	20 (1.81)	7 (0.63)	6 (0.63)	6 (0.73)	1 (0.14)	0	
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.09)	-	-	-	1 (0.12)	-	-	
肺の悪性新生物	1 (0.09)	-	-	-	1 (0.12)	-	-	
神経系障害	2 (0.18)	1 (0.09)	-	1 (0.11)	-	-	-	
抗コリン作動性症候群	1 (0.09)	-	-	1 (0.11)	-	-	-	
味覚異常	1 (0.09)	1 (0.09)	-	-	-	-	-	
心臓障害	6 (0.54)	3 (0.27)	2 (0.18)	1 (0.11)	-	-	-	
動悸	4 (0.36)	2 (0.18)	1 (0.09)	1 (0.11)	-	-	-	
狭心症	1 (0.09)	-	1 (0.09)	-	-	-	-	
不整脈	1 (0.09)	1 (0.09)	-	-	-	-	-	
心房細動	1 (0.09)	1 (0.09)	-	-	-	-	-	
心不全	1 (0.09)	1 (0.09)	-	-	-	-	-	
呼吸器，胸郭および縦隔障害	14 (1.26)	10 (0.90)	1 (0.09)	1 (0.11)	1 (0.12)	1 (0.14)	-	
咳嗽	5 (0.45)	4 (0.36)	-	-	1 (0.12)	-	-	
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.18)	1 (0.09)	-	1 (0.11)	-	-	-	
発声障害	2 (0.18)	2 (0.18)	-	-	-	-	-	
喉頭不快感	2 (0.18)	-	1 (0.09)	-	-	1	-	
口腔咽頭不快感	2 (0.18)	2 (0.18)	-	-	-	-	-	
労作性呼吸困難	1 (0.09)	1 (0.09)	-	-	-	-	-	
胃腸障害	7 (0.63)	3 (0.27)	2 (0.18)	-	2 (0.24)	-	-	

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=1108 発現症例数 (%)	N=1108 発現症例数 (%)	N=1108 発現症例数 (%)	N=948 発現症例数 (%)	N=819 発現症例数 (%)	N=716 発現症例数 (%)	発現症例数	
便秘	3 (0.27)	-	2 (0.18)	-	1 (0.12)	-	-	
口腔内不快感	2 (0.18)	1 (0.09)	-	-	1 (0.12)	-	-	
過敏性腸症候群	1 (0.09)	1 (0.09)	-	-	-	-	-	
悪心	1 (0.09)	1 (0.09)	-	-	-	-	-	
皮膚および皮下組織障害	2 (0.18)	1 (0.09)	-	1 (0.11)	-	-	-	
湿疹	1 (0.09)	-	-	1 (0.11)	-	-	-	
全身性そう痒症	1 (0.09)	1 (0.09)	-	-	-	-	-	
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.27)	1 (0.09)	1 (0.09)	-	1 (0.12)	-	-	
筋痙縮	1 (0.09)	1 (0.09)	-	-	-	-	-	
閉経後骨粗鬆症	1 (0.09)	-	-	-	1 (0.12)	-	-	
四肢痛	1 (0.09)	-	1 (0.09)	-	-	-	-	
腎および尿路障害	8 (0.72)	4 (0.36)	1 (0.09)	1 (0.11)	2 (0.24)	-	-	
排尿困難	5 (0.45)	3 (0.27)	-	1 (0.11)	1 (0.12)	-	-	
尿閉	3 (0.27)	1 (0.09)	1 (0.09)	-	1 (0.12)	-	-	
生殖系および乳房障害	1 (0.09)	-	-	1 (0.11)	-	-	-	
良性前立腺肥大症	1 (0.09)	-	-	1 (0.11)	-	-	-	
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.09)	1 (0.09)	-	-	-	-	-	
末梢性浮腫	1 (0.09)	1 (0.09)	-	-	-	-	-	
傷害, 中毒および処置合併症	1 (0.09)	1 (0.09)	-	-	-	-	-	
製品使用の問題	1 (0.09)	1 (0.09)	-	-	-	-	-	

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 6-5 年齢層別の副作用の発現状況（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	17	40	121	388	426	116
副作用の発現症例数	0	2	0	15	19	4
副作用の発現症例割合(%)	0.00	5.00	0.00	3.87	4.46	3.45
リスク比	-	1.12	-	0.87	Reference	0.77
リスク比の 95%信頼区間	- ~ -	0.27 ~ 4.64	- ~ -	0.45 ~ 1.68	--	0.27 ~ 2.23
副作用の種類	発現症例数(%)					
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	-	-	-	-	1 (0.23)	-
肺の悪性新生物	-	-	-	-	1 (0.23)	-
神経系障害	-	-	-	2 (0.52)	-	-
抗コリン作動性症候群	-	-	-	1 (0.26)	-	-
味覚異常	-	-	-	1 (0.26)	-	-
心臓障害	-	1 (2.50)	-	1 (0.26)	3 (0.70)	1 (0.86)
動悸	-	1 (2.50)	-	1 (0.26)	1 (0.23)	1 (0.86)
狭心症	-	-	-	-	1 (0.23)	-
不整脈	-	-	-	-	1 (0.23)	-
心房細動	-	1 (2.50)	-	-	-	-
心不全	-	1 (2.50)	-	-	-	-
呼吸器，胸郭および縦隔障害	-	2 (5.00)	-	5 (1.29)	6 (1.41)	1 (0.86)
咳嗽	-	1 (2.50)	-	2 (0.52)	2 (0.47)	-
慢性閉塞性肺疾患	-	-	-	2 (0.52)	-	-
発声障害	-	-	-	1 (0.26)	1 (0.23)	-
喉頭不快感	-	-	-	-	1 (0.23)	1 (0.86)

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	17	40	121	388	426	116
副作用の発現症例数	0	2	0	15	19	4
副作用の発現症例割合(%)	0.00	5.00	0.00	3.87	4.46	3.45
リスク比	-	1.12	-	0.87	Reference	0.77
リスク比の 95%信頼区間	- ~ -	0.27 ~ 4.64	- ~ -	0.45 ~ 1.68	--	0.27 ~ 2.23
副作用の種類	発現症例数(%)					
	口腔咽頭不快感	-	-	-	2 (0.47)	-
	労作性呼吸困難	-	1 (2.50)	-	-	-
胃腸障害		-	-	2 (0.52)	5 (1.17)	-
	便秘	-	-	1 (0.26)	2 (0.47)	-
	口腔内不快感	-	-	1 (0.26)	1 (0.23)	-
	過敏性腸症候群	-	-	-	1 (0.23)	-
	悪心	-	-	-	1 (0.23)	-
皮膚および皮下組織障害		-	-	2 (0.52)	-	-
	湿疹	-	-	1 (0.26)	-	-
	全身性そう痒症	-	-	1 (0.26)	-	-
筋骨格系および結合組織障害		-	-	1 (0.26)	1 (0.23)	1 (0.86)
	筋痙縮	-	-	1 (0.26)	-	-
	閉経後骨粗鬆症	-	-	-	1 (0.23)	-
	四肢痛	-	-	-	-	1 (0.86)
腎および尿路障害		-	-	3 (0.77)	4 (0.94)	1 (0.86)
	排尿困難	-	-	3 (0.77)	2 (0.47)	-
	尿閉	-	-	-	2 (0.47)	1 (0.86)
生殖系および乳房障害		-	-	-	1 (0.23)	-
	良性前立腺肥大症	-	-	-	1 (0.23)	-

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	17	40	121	388	426	116
副作用の発現症例数	0	2	0	15	19	4
副作用の発現症例割合(%)	0.00	5.00	0.00	3.87	4.46	3.45
リスク比	-	1.12	-	0.87	Reference	0.77
リスク比の 95%信頼区間	--	0.27 ~ 4.64	--	0.45 ~ 1.68	--	0.27 ~ 2.23
副作用の種類	発現症例数(%)					
一般・全身障害および投与部位の状態	-	1 (2.50)	-	-	-	-
末梢性浮腫	-	1 (2.50)	-	-	-	-
傷害, 中毒および処置合併症	-	-	-	-	1 (0.23)	-
製品使用の問題	-	-	-	-	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

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=223		重篤度			重篤事象の転帰			N=444		重篤度			重篤事象の転帰			N=242		重篤度			重篤事象の転帰			N=68		重篤度			重篤事象の転帰			N=131		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											
合計	8 (3.59)	10	9	1	0	0	1	0	0	19 (4.28)	22	21	1	0	0	0	0	0	1	4 (1.65)	8	3	5	0	5	0	0	0	0	5 (7.35)	5	4	1	0	0	1	0	0	0	4 (3.05)	4	4	0	0	0	0	0	0	0		
悪心	1 (0.45)	1	1	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
過敏性腸症候群	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
口腔内不快感	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.45)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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	1 (0.23)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.47)	1	1	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 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.47)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
全身性そう痒症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.23)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.90)	2	2	0	0	0	0	0	0	1 (0.23)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
筋痙縮	1 (0.45)	1	1	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
閉経後骨粗鬆症	1 (0.45)	1	1	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
四肢痛	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.23)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
腎および尿路障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (0.90)	4	4	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.41)	1	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.47)	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	2 (1.53)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
排尿困難	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (0.90)	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
尿閉	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.41)	1	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.47)	1	0	1	0	0	1	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	1 (0.23)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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	1 (0.23)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.41)	1	0	1	0	1	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		
末梢性浮腫	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.41)	1	0	1	0	1	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		
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.47)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
製品使用の問題	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.47)	1	1	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 前治療薬剤オンプレスから切替え有無別の副作用の発現割合（安全性解析対象症例）

項目	前治療薬剤オンプレスから切替え有無別	
	あり	なし*
対象症例数	150	866
副作用の発現症例数	5	30
副作用の発現症例割合(%)	3.33	3.46
副作用の種類	副作用の種類別発現症例割合(%)	
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	-	1 (0.12)
肺の悪性新生物	-	1 (0.12)
神経系障害	-	2 (0.23)
抗コリン作動性症候群	-	1 (0.12)
味覚異常	-	1 (0.12)
心臓障害	1 (0.67)	5 (0.58)
狭心症	1 (0.67)	-
不整脈	-	1 (0.12)
心房細動	-	1 (0.12)
心不全	-	1 (0.12)
動悸	-	4 (0.46)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (0.67)	12 (1.39)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.67)	-
咳嗽	-	5 (0.58)
発声障害	-	2 (0.23)
労作性呼吸困難	-	1 (0.12)
喉頭不快感	-	2 (0.23)
口腔咽頭不快感	-	2 (0.23)
胃腸障害	1 (0.67)	5 (0.58)
便秘	1 (0.67)	1 (0.12)
過敏性腸症候群	-	1 (0.12)
悪心	-	1 (0.12)
口腔内不快感	-	2 (0.23)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.67)	1 (0.12)
湿疹	1 (0.67)	-
全身性そう痒症	-	1 (0.12)
筋骨格系および結合組織障害	-	2 (0.23)
筋痙縮	-	1 (0.12)
四肢痛	-	1 (0.12)
腎および尿路障害	1 (0.67)	6 (0.69)
尿閉	1 (0.67)	2 (0.23)
排尿困難	-	4 (0.46)
一般・全身障害および投与部位の状態	-	1 (0.12)
末梢性浮腫	-	1 (0.12)

項目	前治療薬剤オンブレスから切替え有無別	
	あり	なし*
傷害，中毒および処置合併症	-	1 (0.12)
製品使用の問題	-	1 (0.12)

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は前治療薬剤オンブレスから切替えありでの発現割合が高い順→PTコード順に表示

* オンブレス及びシーブリからの切替えなしの症例

Table 6-8 前治療薬剤シーブリから切替え有無別の副作用の発現割合（安全性解析対象症例）

項目	前治療薬剤シーブリから切替え有無別	
	あり	なし*
対象症例数	44	866
副作用の発現症例数	0	30
副作用の発現症例割合(%)	0.00	3.46
副作用の種類	副作用の種類別発現症例割合(%)	
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	-	1 (0.12)
肺の悪性新生物	-	1 (0.12)
神経系障害	-	2 (0.23)
抗コリン作動性症候群	-	1 (0.12)
味覚異常	-	1 (0.12)
心臓障害	-	5 (0.58)
不整脈	-	1 (0.12)
心房細動	-	1 (0.12)
心不全	-	1 (0.12)
動悸	-	4 (0.46)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	-	12 (1.39)
咳嗽	-	5 (0.58)
発声障害	-	2 (0.23)
労作性呼吸困難	-	1 (0.12)
喉頭不快感	-	2 (0.23)
口腔咽頭不快感	-	2 (0.23)
胃腸障害	-	5 (0.58)
便秘	-	1 (0.12)
過敏性腸症候群	-	1 (0.12)
悪心	-	1 (0.12)
口腔内不快感	-	2 (0.23)
皮膚および皮下組織障害	-	1 (0.12)
全身性そう痒症	-	1 (0.12)
筋骨格系および結合組織障害	-	2 (0.23)
筋痙縮	-	1 (0.12)

項目	前治療薬剤シブプリから切替え有無別	
	あり	なし*
四肢痛	-	1 (0.12)
腎および尿路障害	-	6 (0.69)
排尿困難	-	4 (0.46)
尿閉	-	2 (0.23)
一般・全身障害および投与部位の状態	-	1 (0.12)
末梢性浮腫	-	1 (0.12)
傷害，中毒および処置合併症	-	1 (0.12)
製品使用の問題	-	1 (0.12)

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は前治療薬剤シブプリから切替えありでの発現割合が高い順→PTコード順に表示

* オンブレス及びシブプリからの切替えなしの症例

Table 6-9 前治療薬剤オンブレスとシブプリの併用から切替え有無別の副作用の発現割合（安全性解析対象症例）

項目	前治療薬剤オンブレスとシブプリの併用から切替え有無別	
	あり	なし
対象症例数	48	1060
副作用の発現症例数	5	35
副作用の発現症例割合(%)	10.42	3.30
副作用の種類	副作用の種類別発現症例割合(%)	
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	-	1 (0.09)
肺の悪性新生物	-	1 (0.09)
神経系障害	-	2 (0.19)
抗コリン作動性症候群	-	1 (0.09)
味覚異常	-	1 (0.09)
心臓障害	-	6 (0.57)
狭心症	-	1 (0.09)
不整脈	-	1 (0.09)
心房細動	-	1 (0.09)
心不全	-	1 (0.09)
動悸	-	4 (0.38)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (2.08)	13 (1.23)
慢性閉塞性肺疾患	1 (2.08)	1 (0.09)
咳嗽	-	5 (0.47)
発声障害	-	2 (0.19)
労作性呼吸困難	-	1 (0.09)
喉頭不快感	-	2 (0.19)
口腔咽頭不快感	-	2 (0.19)

項目	前治療薬剤オンブレスとシーブリの併用から切替え有無別			
	あり		なし	
胃腸障害	1	(2.08)	6	(0.57)
便秘	1	(2.08)	2	(0.19)
過敏性腸症候群	-		1	(0.09)
悪心	-		1	(0.09)
口腔内不快感	-		2	(0.19)
皮膚および皮下組織障害	-		2	(0.19)
湿疹	-		1	(0.09)
全身性そう痒症	-		1	(0.09)
筋骨格系および結合組織障害	1	(2.08)	2	(0.19)
閉経後骨粗鬆症	1	(2.08)	-	
筋痙縮	-		1	(0.09)
四肢痛	-		1	(0.09)
腎および尿路障害	1	(2.08)	7	(0.66)
排尿困難	1	(2.08)	4	(0.38)
尿閉	-		3	(0.28)
生殖系および乳房障害	1	(2.08)	-	
良性前立腺肥大症	1	(2.08)	-	
一般・全身障害および投与部位の状態	-		1	(0.09)
末梢性浮腫	-		1	(0.09)
傷害，中毒および処置合併症	-		1	(0.09)
製品使用の問題	-		1	(0.09)

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は前治療薬剤オンブレスとシーブリの併用から切替えありでの発現割合が高い順→PTコード順に表示

Table 6-10 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=1108		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		40 (3.61)	49	41	8	0	5	2	0	0	1
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1 (0.09)	1	0	1	0	0	0	0	0	1
	肺の悪性新生物	1 (0.09)	1	0	1	0	0	0	0	0	1
神経系障害		2 (0.18)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
	抗コリン作動性症候群	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	味覚異常	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害		6 (0.54)	8	4	4	0	3	1	0	0	0

SOC	PT	安全性解析対象症例									
		N=1108		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
	動悸	4 (0.36)	4	3	1	0	1	0	0	0	0
	狭心症	1 (0.09)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
	不整脈	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	心房細動	1 (0.09)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
	心不全	1 (0.09)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	14 (1.26)	14	13	1	0	1	0	0	0	0
	咳嗽	5 (0.45)	5	5	0	0	0	0	0	0	0
	慢性閉塞性肺疾患	2 (0.18)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
	発声障害	2 (0.18)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
	喉頭不快感	2 (0.18)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
	口腔咽頭不快感	2 (0.18)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
	労作性呼吸困難	1 (0.09)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
	胃腸障害	7 (0.63)	8	8	0	0	0	0	0	0	0
	便秘	3 (0.27)	4	4	0	0	0	0	0	0	0
	口腔内不快感	2 (0.18)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
	過敏性腸症候群	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	悪心	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚および皮下組織障害	2 (0.18)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
	湿疹	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	全身性そう痒症	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	筋骨格系および結合組織障害	3 (0.27)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
	筋痙縮	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	閉経後骨粗鬆症	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	四肢痛	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	腎および尿路障害	8 (0.72)	8	7	1	0	0	1	0	0	0
	排尿困難	5 (0.45)	5	5	0	0	0	0	0	0	0
	尿閉	3 (0.27)	3	2	1	0	0	1	0	0	0
	生殖系および乳房障害	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	良性前立腺肥大症	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.09)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
	末梢性浮腫	1 (0.09)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
	傷害, 中毒および処置合併症	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	製品使用の問題	1 (0.09)	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 死亡症例一覧（安全性解析対象症例）

症例	性別	年齢 (歳)	有害事象 有害事象種類	調査票記載名	SOC（器官別大分類）	PT（基本語）	LLT（下層語）	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 (医師記載)	転帰
01	男	79	その他の有害事象	急性肺炎	感染症および寄生虫症	肺炎	急性肺炎	273	関連なし	重篤	死亡	死亡
02	男	76	その他の有害事象	皮膚がん肺転移による呼吸不全	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）	皮膚癌	皮膚癌	146	関連なし	重篤	死亡	死亡
			その他の有害事象	皮膚がん肺転移による呼吸不全	呼吸器，胸郭および縦隔障害	呼吸不全	呼吸不全	146	関連なし	重篤	死亡	死亡
03	男	77	その他の有害事象	慢性呼吸不全	呼吸器，胸郭および縦隔障害	慢性呼吸不全	慢性呼吸不全	91	関連なし	重篤	死亡	死亡
04	男	66	CCV 有害事象	急性心不全	心臓障害	急性心不全	急性心不全	123	関連なし	重篤	死亡	死亡
05	男	91	その他の有害事象	誤嚥性肺炎	呼吸器，胸郭および縦隔障害	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	244	関連なし	重篤	死亡	死亡
06	男	89	その他の有害事象	肺炎	感染症および寄生虫症	肺炎	肺炎	200	関連なし	重篤	死亡	死亡
07	男	73	その他の有害事象	肺炎	感染症および寄生虫症	肺炎	肺炎	112	関連なし	重篤	死亡	死亡
08	男	71	COPD 増悪	COPD 増悪	呼吸器，胸郭および縦隔障害	慢性閉塞性肺疾患	COPD 増悪	365	関連なし	重篤	死亡	死亡
09	男	73	CCV 有害事象	心肺停止	心臓障害	心肺停止	心肺停止	17	関連なし	重篤	死亡	死亡
			その他の有害事象	死亡	血管障害	血管破裂	血管破裂	17	関連なし	重篤	死亡	死亡
			その他の有害事象	死亡	呼吸器，胸郭および縦隔障害	自然気胸	自然気胸	17	関連なし	重篤	死亡	死亡

症例	性別	年齢 (歳)	有害事象 有害事象種類	調査票記載名	SOC (器官別大分類)	PT (基本語)	LLT (下層語)	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 (医師記載)	転帰
10	男	65	COPD 増悪	COPD 増悪	呼吸器, 胸郭および縦隔 障害	慢性閉塞性肺疾患	慢性閉塞性肺疾患増悪	235	関連なし	重篤	死亡	死亡
			その他の有害事象	急性大動脈解離	血管障害	大動脈解離	大動脈解離	248	関連なし	重篤	死亡	死亡
11	男	83	CCV 有害事象	不明	一般・全身障害および投与部位の状態	突然死	突然死	187	関連なし	重篤	死亡	死亡
12	女	69	CCV 有害事象	心不全	心臓障害	急性心不全	慢性心不全の急性増悪	171	関連なし	重篤	死亡	死亡
13	男	78	その他の有害事象	死亡	一般・全身障害および投与部位の状態	死亡	原因不明の死亡	193	関連なし	重篤	死亡	死亡
14	男	85	CCV 有害事象	心不全	心臓障害	急性心不全	急性心不全	308	関連なし	重篤	死亡	死亡
			CCV 有害事象	心肺停止	心臓障害	心肺停止	心肺停止	309	関連なし	重篤	死亡	死亡
			その他の有害事象	腰痛	筋骨格系および結合組織障害	背部痛	腰痛	309	関連なし	重篤	死亡	死亡
15	男	87	その他の有害事象	慢性呼吸不全急性増悪	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	慢性呼吸不全	慢性呼吸不全	140	関連なし	重篤	死亡	死亡
			その他の有害事象	慢性呼吸不全急性増悪	一般・全身障害および投与部位の状態	随伴疾患悪化	随伴疾患悪化	140	関連なし	重篤	死亡	死亡

SOC (器官別大分類), PT (基本語) 及び LLT (下層語) : 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 6-12 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=1108	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	29	(2.62)	33	16	17	3	7	1	0	6	0
神経系障害	2	(0.18)	2	1	1	1	0	0	0	0	0
大脳動脈塞栓症	1	(0.09)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
脳血栓症	1	(0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	26	(2.35)	30	15	15	2	7	1	0	5	0
動悸	7	(0.63)	7	6	1	0	1	0	0	0	0
狭心症	3	(0.27)	3	2	1	0	0	1	0	0	0
心不全	3	(0.27)	3	2	1	0	1	0	0	0	0
急性心不全	3	(0.27)	3	0	3	0	0	0	0	3	0
心房細動	2	(0.18)	2	0	2	0	2	0	0	0	0
うっ血性心不全	2	(0.18)	2	0	2	1	1	0	0	0	0
心肺停止	2	(0.18)	2	0	2	0	0	0	0	2	0
急性心筋梗塞	1	(0.09)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
不整脈	1	(0.09)	1	1	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
心筋梗塞	1	(0.09)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
心筋虚血	1	(0.09)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
プリンツメタル狭心症	1	(0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈	1	(0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	1	(0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.09)	1	0	1	0	0	0	0	1	0
突然死	1	(0.09)	1	0	1	0	0	0	0	1	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 6-13 **CCV 副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）**

副作用の種類	安全性解析対象 症例		発 現 件 数	重篤度		重篤事象の転帰					
	N=1108	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	6	(0.54)	8	4	4	0	3	1	0	0	0
心臓障害	6	(0.54)	8	4	4	0	3	1	0	0	0
動悸	4	(0.36)	4	3	1	0	1	0	0	0	0
狭心症	1	(0.09)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
不整脈	1	(0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	1	(0.09)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
心不全	1	(0.09)	1	0	1	0	1	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 6-14 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	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=1108 発現症例数(%)	N=1108 発現症例数(%)	N=1108 発現症例数(%)	N=948 発現症例数(%)	N=819 発現症例数(%)	N=716 発現症例数(%)	発現症例数	
合計	6 (0.54)	3 (0.27)	2 (0.18)	1 (0.11)	0 (0.00)	0 (0.00)	0	
心臓障害	6 (0.54)	3 (0.27)	2 (0.18)	1 (0.11)	-	-	-	
動悸	4 (0.36)	2 (0.18)	1 (0.09)	1 (0.11)	-	-	-	
狭心症	1 (0.09)	-	1 (0.09)	-	-	-	-	
不整脈	1 (0.09)	1 (0.09)	-	-	-	-	-	
心房細動	1 (0.09)	1 (0.09)	-	-	-	-	-	
心不全	1 (0.09)	1 (0.09)	-	-	-	-	-	

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

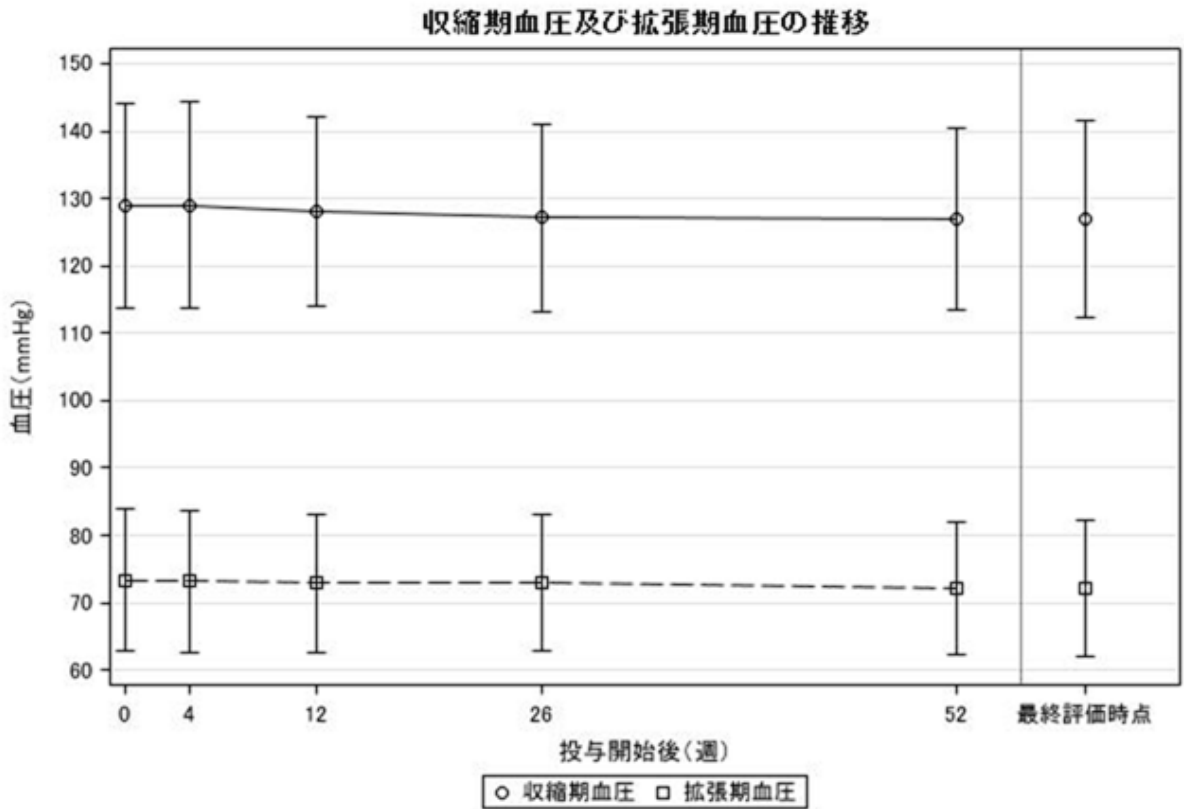
Table 6-15 血圧，脈拍の推移（安全性解析対象症例）

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	713	624	574	518	477	713
	平均値 ± 標準偏差	129.0 ± 15.17	129.0 ± 15.24	128.0 ± 14.09	127.1 ± 13.90	126.9 ± 13.43	127.0 ± 14.59
	最小値 ~ 最大値	83 ~ 197	88 ~ 194	86 ~ 189	78 ~ 173	80 ~ 180	78 ~ 180
	中央値	130.0	130.0	128.0	128.0	128.0	128.0
拡張期血圧 (mmHg)	症例数*1	713	624	574	518	477	713
	平均値 ± 標準偏差	73.4 ± 10.59	73.2 ± 10.53	72.9 ± 10.20	73.0 ± 10.18	72.1 ± 9.77	72.2 ± 10.13
	最小値 ~ 最大値	43 ~ 108	40 ~ 109	40 ~ 104	43 ~ 107	38 ~ 98	38 ~ 104
	中央値	74.0	72.0	73.0	73.5	71.0	72.0
脈拍 (心拍数)	症例数*1	582	491	467	411	377	582
	平均値 ± 標準偏差	78.4 ± 13.21	77.6 ± 12.85	76.7 ± 12.05	77.0 ± 12.08	77.1 ± 12.08	77.7 ± 12.95
	最小値 ~ 最大値	40 ~ 120	40 ~ 134	45 ~ 120	46 ~ 118	48 ~ 124	46 ~ 134
	中央値	78.0	76.0	75.0	76.0	76.0	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

Figure 6-1 収縮期血圧及び拡張期血圧の推移 (平均値 ± 標準偏差) (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 6-16 CCV 疾患リスク因子保有数別の CCV に関連する有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象症例）

N=1108				
	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	15/197 (7.61)	15/155 (97.00)	5/197 (2.54)	5/160 (31.26)
CCV リスク因子数 0	0/46 (0.00)	0/39 (0.00)	0/46 (0.00)	0/39 (0.00)
CCV リスク因子数 1	5/262 (1.91)	5/215 (23.24)	0/262 (0.00)	0/218 (0.00)
CCV リスク因子数 2	7/224 (3.13)	7/191 (36.61)	0/224 (0.00)	0/194 (0.00)
CCV リスク因子数 3 以上	11/202 (5.45)	11/164 (67.19)	3/202 (1.49)	3/168 (17.84)

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

* CCV リスク因子は、以下 7 つとした（②～④は既往歴又は合併症）。

①CCV 病歴あり，②高血圧症あり，③高脂血症あり，④糖尿病あり，⑤BMI : 30 kg/m² 超，⑥65 歳以上，⑦喫煙中

①～⑦のいずれかの CCV リスク因子が 1 つでも不明の症例は集計の対象外とした。

Table 6-17 アドレナリンβ刺激作用又は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		重篤度		重篤事象の転帰						
	N=1108	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	22	(1.99)	24	22	2	0	0	1	0	0	1
尿閉及び膀胱閉塞	8	(0.72)	8	7	1	0	0	1	0	0	0
排尿困難	5	(0.45)	5	5	0	0	0	0	0	0	0
尿閉	3	(0.27)	3	2	1	0	0	1	0	0	0
抗コリン作動性症候群	6	(0.54)	6	4	2	0	0	1	0	0	1
尿閉	3	(0.27)	3	2	1	0	0	1	0	0	0
抗コリン作動性症候群	1	(0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	1	(0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
発熱	1	(0.09)	1	0	1	0	0	0	0	0	1
消化管アトニーおよび運動低下障害	5	(0.45)	6	6	0	0	0	0	0	0	0
便秘	5	(0.45)	6	6	0	0	0	0	0	0	0
糖尿病及び高血糖	1	(0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
糖尿病	1	(0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
高血圧	5	(0.45)	5	5	0	0	0	0	0	0	0
血圧上昇	3	(0.27)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
収縮期血圧上昇	1	(0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
高血圧	1	(0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
便秘	5	(0.45)	6	6	0	0	0	0	0	0	0
便秘	5	(0.45)	6	6	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	1	(0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	1	(0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0

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

PTは発現割合が高い順→PTコード順に表示

Table 6-18 アドレナリンβ刺激作用又は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）

副作用の種類	安全性解析対象 症例 N=1108	発 現 件 数	重篤度		重篤事象の転帰					
			非 重 篤	重 篤	回復	軽快	未回 復	後遺 症 あり	死亡	不明
発現症例数(%)										
合計	13 (1.17)	14	13	1	0	0	1	0	0	0
尿閉及び膀胱閉塞	8 (0.72)	8	7	1	0	0	1	0	0	0
排尿困難	5 (0.45)	5	5	0	0	0	0	0	0	0
尿閉	3 (0.27)	3	2	1	0	0	1	0	0	0
抗コリン作動性症候群	4 (0.36)	4	3	1	0	0	1	0	0	0
尿閉	3 (0.27)	3	2	1	0	0	1	0	0	0
抗コリン作動性症候群	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
消化管アトニーおよび運 動低下障害	3 (0.27)	4	4	0	0	0	0	0	0	0
便秘	3 (0.27)	4	4	0	0	0	0	0	0	0
便秘	3 (0.27)	4	4	0	0	0	0	0	0	0
便秘	3 (0.27)	4	4	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0

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

PTは発現割合が高い順→PTコード順に表示

Table 6-19 初回発現時期別のアドレナリンβ刺激作用又は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）

事象 PT	合計 N=1108 発現症例数 (%)	初回発現時期					52週以上 N=716 発現症例数 (%)	発現時期不明 発現症例数
		4週未満 N=1108 発現症例数(%)	4週以上12週未満 N=1108 発現症例数(%)	12週以上26週未満 N=948 発現症例数(%)	26週以上52週未満 N=819 発現症例数(%)	12週以上26週未満 N=948 発現症例数(%)		
合計	13 (1.17)	5 (0.45)	3 (0.27)	2 (0.21)	3 (0.37)	0 (0.00)	0	
尿閉及び膀胱閉塞	8 (0.72)	4 (0.36)	1 (0.09)	1 (0.11)	2 (0.24)	-	-	
排尿困難	5 (0.45)	3 (0.27)	-	1 (0.11)	1 (0.12)	-	-	
尿閉	3 (0.27)	1 (0.09)	1 (0.09)	-	1 (0.12)	-	-	
抗コリン作動性症候群	4 (0.36)	1 (0.09)	1 (0.09)	1 (0.11)	1 (0.12)	-	-	
尿閉	3 (0.27)	1 (0.09)	1 (0.09)	-	1 (0.12)	-	-	
抗コリン作動性症候群	1 (0.09)	-	-	1 (0.11)	-	-	-	
消化管アトニーおよび運動低下障害	3 (0.27)	-	2 (0.18)	-	1 (0.12)	-	-	
便秘	3 (0.27)	-	2 (0.18)	-	1 (0.12)	-	-	
便秘	3 (0.27)	-	2 (0.18)	-	1 (0.12)	-	-	
便秘	3 (0.27)	-	2 (0.18)	-	1 (0.12)	-	-	
筋痙縮	1 (0.09)	1 (0.09)	-	-	-	-	-	
筋痙縮	1 (0.09)	1 (0.09)	-	-	-	-	-	

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

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 6-20 咳嗽の有害事象の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）

有害事象の種類	安全性解析対象症例 N=1108 発現症例数(%)	発現 件数	重篤度		重篤事象の転帰					
			非重 篤	重篤	回復	軽快	未回 復	後遺 症 あり	死亡	不明
咳嗽	7 (0.63)	7	7	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽発現時期：投与 後5分以内	2 (0.18)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽発現時期：投与 後5分より後	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽発現時期：不明	4 (0.36)	4	4	0	0	0	0	0	0	0

基本語（PT）：MedDRA/J Version 22.0

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

Table 6-21 咳嗽の副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）

副作用の種類	安全性解析対象症例 N=1108 発現症例数(%)	発現 件数	重篤度		重篤事象の転帰					
			非重 篤	重篤	回復	軽快	未回 復	後遺 症 あり	死亡	不明
咳嗽	5 (0.45)	5	5	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽発現時期：投与 後5分以内	2 (0.18)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽発現時期：投与 後5分より後	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽発現時期：不明	2 (0.18)	2	2	0	0	0	0	0	0	0

基本語（PT）：MedDRA/J Version 22.0

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

Table 6-22 初回発現時期別の副作用発現状況—咳嗽に関連する副作用（安全性解析対象症例）

	合計	初回発現時期					発現時期不明
		4 週未満	4 週以上 12 週未満	12 週以上 26 週未満	26 週以上 52 週未満	52 週以上	
PT	N=1108	N=1108	N=1108	N=948	N=819	N=716	
	発現症例数(%)	発現症例数(%)	発現症例数(%)	発現症例数(%)	発現症例数(%)	発現症例数(%)	発現症例数
咳嗽	5 (0.45)	4 (0.36)	-	-	1 (0.12)	-	-

同一症例に咳嗽が複数回発現した場合、初回の発現時期でカウント

発現時期別の症例数（N）は、該当期間まで安全性解析期間（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 6-23 患者要因別の副作用発現状況（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		110	--	40	(3.61)	--	
性別	男	900	(81.23)	33	(3.67)	p = 1.0000	--
	女	208	(18.77)	7	(3.37)		
年齢[歳]	15歳未満	0	(0.00)	--		p = 0.0496	--
	15歳以上 65歳未満	178	(16.06)	2	(1.12)		
	65歳以上	930	(83.94)	38	(4.09)		
体重[kg]	50 kg 未満	208	(18.77)	8	(3.85)	--	p = 0.5856
	50 kg 以上 75 kg 未満	566	(51.08)	17	(3.00)		
	75 kg 以上	68	(6.14)	5	(7.35)		
	不明・未記載	266	(24.01)	10	(3.76)		
BMI[kg/m ²]	18.5 kg/m ² 未満	142	(12.82)	6	(4.23)	--	p = 0.6307
	18.5 kg/m ² 以上 25.0 kg/m ² 未満	494	(44.58)	15	(3.04)		
	25.0 kg/m ² 以上	182	(16.43)	9	(4.95)		
	不明・未記載	290	(26.17)	10	(3.45)		
喫煙習慣	喫煙歴なし	176	(15.88)	7	(3.98)	p = 0.9174	--
	喫煙歴あり (現在も喫煙中)	226	(20.40)	7	(3.10)		
	喫煙歴あり (現在は喫煙なし)	604	(54.51)	23	(3.81)		
	不明	102	(9.21)	3	(2.94)		
COPD の罹患期間[年]	1年未満	158	(14.26)	8	(5.06)	--	p = 0.1639
	1年以上 3年未満	105	(9.48)	4	(3.81)		
	3年以上	245	(22.11)	6	(2.45)		
	不明・未記載	600	(54.15)	22	(3.67)		
COPD の病型	気腫型	848	(76.53)	31	(3.66)	p = 0.6487	--

項目	カテゴリ	症例数(%)		副作用 発現症例数(%)		検定結果	
						Fisher	Mann-Whitney
COPD の病期	非気腫型	158	(14.26)	7	(4.43)	--	p = 0.8115
	判定不能	102	(9.21)	2	(1.96)		
	I 期	223	(20.13)	8	(3.59)		
	II 期	444	(40.07)	19	(4.28)		
	III 期	242	(21.84)	4	(1.65)		
	IV 期	68	(6.14)	5	(7.35)		
	判定不能	131	(11.82)	4	(3.05)		
呼吸困難の程度 (グレード分類)	0	99	(8.94)	3	(3.03)	--	p = 0.5400
	1	454	(40.97)	17	(3.74)		
	2	341	(30.78)	9	(2.64)		
	3	174	(15.70)	8	(4.60)		
	4	40	(3.61)	3	(7.50)		
吸入用抗コリン剤の 使用経験	なし	596	(53.79)	23	(3.86)	p = 0.7471	--
	あり	512	(46.21)	17	(3.32)		
β ₂ 刺激剤の使用経験	なし	572	(51.62)	22	(3.85)	p = 0.7480	--
	あり	536	(48.38)	18	(3.36)		
合併症 気管支喘息	なし	888	(80.14)	30	(3.38)	p = 0.4194	--
	あり	220	(19.86)	10	(4.55)		
甲状腺機能亢進 症	なし	110	(99.55)	40	(3.63)	p = 1.0000	--
	あり	5	(0.45)	0	(0.00)		
糖尿病	なし	988	(89.17)	31	(3.14)	p = 0.0320	--
	あり	120	(10.83)	9	(7.50)		
前立腺肥大	なし	103	(93.05)	34	(3.30)	p = 0.0531	--
	あり	77	(6.95)	6	(7.79)		
CCV 疾患	なし	937	(84.57)	26	(2.77)	p = 0.0026	--
	あり	171	(15.43)	14	(8.19)		
	なし	110	(99.82)	40	(3.62)	p = 1.0000	--
		6	()		()		

項目	カテゴリ	症例数(%)		副作用 発現症例数(%)		検定結果	
						Fisher	Mann-Whitney
	てんかん等の痙攣性疾患	あり	2 (0.18)	0 (0.00)			
	腎障害	なし	107 (97.02)	34 (3.16)	p = 0.0008	--	
		あり	33 (2.98)	6 (18.18)			
	肝障害	なし	107 (96.93)	39 (3.63)	p = 1.0000	--	
		あり	34 (3.07)	1 (2.94)			
既往歴	甲状腺機能亢進症	なし	104 (94.22)	38 (3.64)	p = 1.0000	--	
		あり	2 (0.18)	0 (0.00)			
		不明	62 (5.60)	2 (3.23)			
	糖尿病	なし	103 (93.77)	38 (3.66)	p = 1.0000	--	
		あり	7 (0.63)	0 (0.00)			
		不明	62 (5.60)	2 (3.23)			
	前立腺肥大	なし	103 (93.77)	37 (3.56)	p = 0.2288	--	
		あり	7 (0.63)	1 (14.29)			
		不明	62 (5.60)	2 (3.23)			
	CCV 疾患	なし	101 (91.34)	35 (3.46)	p = 0.1221	--	
		あり	34 (3.07)	3 (8.82)			
		不明	62 (5.60)	2 (3.23)			
	てんかん等の痙攣性疾患	なし	104 (94.40)	38 (3.63)	--	--	
		あり	0 (0.00)	--			
		不明	62 (5.60)	2 (3.23)			
	腎障害	なし	104 (94.31)	38 (3.64)	p = 1.0000	--	
		あり	1 (0.09)	0 (0.00)			
		不明	62 (5.60)	2 (3.23)			
COPD に対する前治療薬剤	なし	443 (39.98)	17 (3.84)	p = 0.7448	--		
	あり	665 (60.02)	23 (3.46)				
SAMA	なし	110 (99.46)	40 (3.63)	p = 1.0000	--		
	あり	6 (0.54)	0 (0.00)				
LAMA	なし	736 (66.43)	28 (3.80)	p = 0.7340	--		
	あり	372 (33.57)	12 (3.23)				
SABA	なし	107 (97.29)	40 (3.71)	p = 0.6224	--		
	あり	30 (2.71)	0 (0.00)				

項目	カテゴリ	症例数(%)	副作用		検定結果	
			発現症例数(%)		Fisher	Mann-Whitney
LABA	なし	831 (75.00)	27 (3.25)	p = 0.2672	--	
	あり	277 (25.00)	13 (4.69)			
ICS	なし	104 (94.40)	38 (3.63)	p = 1.0000	--	
	あり	62 (5.60)	2 (3.23)			
OCS・CSI	なし	108 (98.10)	39 (3.59)	p = 0.5413	--	
	あり	21 (1.90)	1 (4.76)			
LABA/ICS	なし	101 (91.25)	38 (3.76)	p = 0.5710	--	
	あり	97 (8.75)	2 (2.06)			
LABA/LAMA	なし	110 (99.91)	40 (3.61)	p = 1.0000	--	
	あり	1 (0.09)	0 (0.00)			

Table 6-24 合併症（CCV 疾患）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（CCV 疾患）																			
	あり										なし									
	N=171		重篤度		重篤事象の転帰						N=937		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	14 (8.19)	21	14	7	0	5	1	0	0	1	26 (2.77)	28	27	1	0	0	1	0	0	0
良性，悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.58)	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺の悪性新生物	1 (0.58)	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (0.58)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
抗コリン作動性症候群	1 (0.58)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
味覚異常	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	4 (2.34)	6	3	3	0	3	0	0	0	0	2 (0.21)	2	1	1	0	0	1	0	0	0
動悸	3 (1.75)	3	2	1	0	1	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
不整脈	1 (0.58)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	1 (0.58)	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心不全	1 (0.58)	1	0	1	0	1	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	0	1 (0.11)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5 (2.92)	5	4	1	0	1	0	0	0	0	9 (0.96)	9	9	0	0	0	0	0	0	0
喉頭不快感	2 (1.17)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発声障害	1 (0.58)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	1 (0.58)	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭不快感	1 (0.58)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.21)	2	2	0	0	0	0	0	0	0

		合併症 (CCV 疾患)																			
		あり										なし									
SOC	PT	N=171		重篤度		重篤事象の転帰						N=937		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
傷害, 中毒および処置合併症		0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
製品使用の問題		0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類 (SOC) , 事象名 (PT) : MedDRA/J 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 (CCV 疾患) ありでの発現割合が高い順→PT コード順に表示

Table 6-25 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=33		重篤度		重篤事象の転帰						N=1075		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	6 (18.18)	11	5	6	0	5	1	0	0	0	34 (3.16)	38	36	2	0	0	1	0	0	1
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.09)	1	0	1	0	0	0	0	0	1
肺の悪性新生物	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.09)	1	0	1	0	0	0	0	0	1
神経系障害	1 (3.03)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
味覚異常	1 (3.03)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
抗コリン作動性症候群	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	2 (6.06)	4	1	3	0	3	0	0	0	0	4 (0.37)	4	3	1	0	0	1	0	0	0
動悸	2 (6.06)	2	1	1	0	1	0	0	0	0	2 (0.19)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	1 (3.03)	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心不全	1 (3.03)	1	0	1	0	1	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	0	1 (0.09)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
不整脈	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (6.06)	2	1	1	0	1	0	0	0	0	12 (1.12)	12	12	0	0	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	1 (3.03)	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喉頭不快感	1 (3.03)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.19)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (0.47)	5	5	0	0	0	0	0	0	0
発声障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.19)	2	2	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	2 (0.19)	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 6-26 患者要因別のCCV副作用の発現状況（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		1108	--	6 (0.54)	--	
性別	男	900	(81.23)	5 (0.56)	p = 1.0000	--
	女	208	(18.77)	1 (0.48)		
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	178	(16.06)	1 (0.56)		
	65歳以上	930	(83.94)	5 (0.54)		
体重[kg]	50 kg 未満	208	(18.77)	2 (0.96)	--	p = 0.2392
	50 kg 以上 75 kg 未満	566	(51.08)	0 (0.00)		
	75 kg 以上	68	(6.14)	3 (4.41)		
	不明・未記載	266	(24.01)	1 (0.38)		
BMI[kg/m ²]	18.5 kg/m ² 未満	142	(12.82)	1 (0.70)	--	p = 0.1957
	18.5 kg/m ² 以上 25.0 kg/m ² 未満	494	(44.58)	1 (0.20)		
	25.0 kg/m ² 以上	182	(16.43)	3 (1.65)		
	不明・未記載	290	(26.17)	1 (0.34)		
喫煙習慣	喫煙歴なし	176	(15.88)	3 (1.70)	p = 0.1078	--
	喫煙歴あり (現在も喫煙中)	226	(20.40)	1 (0.44)		
	喫煙歴あり (現在は喫煙なし)	604	(54.51)	2 (0.33)		
	不明	102	(9.21)	0 (0.00)		
COPD の罹患期間[年]	1年未満	158	(14.26)	2 (1.27)	--	p = 0.0671
	1年以上 3年未満	105	(9.48)	0 (0.00)		
	3年以上	245	(22.11)	0 (0.00)		
	不明・未記載	600	(54.15)	4 (0.67)		
COPD の病型	気腫型	848	(76.53)	2 (0.24)	p = 0.0298	--
	非気腫型	158	(14.26)	3 (1.90)		
	判定不能	102	(9.21)	1 (0.98)		
COPD の病期	I期	223	(20.13)	2 (0.90)	--	p = 0.3655
	II期	444	(40.07)	3 (0.68)		
	III期	242	(21.84)	1 (0.41)		
	IV期	68	(6.14)	0 (0.00)		
	判定不能	131	(11.82)	0 (0.00)		
呼吸困難の程度 (グレード分類)	0	99	(8.94)	1 (1.01)	--	p = 0.9327
	1	454	(40.97)	2 (0.44)		
	2	341	(30.78)	1 (0.29)		
	3	174	(15.70)	2 (1.15)		
	4	40	(3.61)	0 (0.00)		

項目	カテゴリ	症例数(%)		副作用 発現症例数 (%)	検定結果		
					Fisher	Mann-Whitney	
吸入用抗コリン剤の 使用経験	なし	596	(53.79)	6	(1.01)	p = 0.0335	--
	あり	512	(46.21)	0	(0.00)		
β ₂ 刺激剤の使用経験	なし	572	(51.62)	3	(0.52)	p = 1.0000	--
	あり	536	(48.38)	3	(0.56)		
合併症 気管支喘息	なし	888	(80.14)	5	(0.56)	p = 1.0000	--
	あり	220	(19.86)	1	(0.45)		
甲状腺機能亢 進症	なし	1103	(99.55)	6	(0.54)	p = 1.0000	--
	あり	5	(0.45)	0	(0.00)		
糖尿病	なし	988	(89.17)	3	(0.30)	p = 0.0194	--
	あり	120	(10.83)	3	(2.50)		
前立腺肥大	なし	1031	(93.05)	6	(0.58)	p = 1.0000	--
	あり	77	(6.95)	0	(0.00)		
CCV 疾患	なし	937	(84.57)	2	(0.21)	p = 0.0064	--
	あり	171	(15.43)	4	(2.34)		
てんかん等の 痙攣性疾患	なし	1106	(99.82)	6	(0.54)	p = 1.0000	--
	あり	2	(0.18)	0	(0.00)		
腎障害	なし	1075	(97.02)	4	(0.37)	p = 0.0120	--
	あり	33	(2.98)	2	(6.06)		
肝障害	なし	1074	(96.93)	6	(0.56)	p = 1.0000	--
	あり	34	(3.07)	0	(0.00)		
既往歴 甲状腺機能亢 進症	なし	1044	(94.22)	4	(0.38)	p = 1.0000	--
	あり	2	(0.18)	0	(0.00)		
	不明	62	(5.60)	2	(3.23)		
糖尿病	なし	1039	(93.77)	4	(0.38)	p = 1.0000	--
	あり	7	(0.63)	0	(0.00)		
	不明	62	(5.60)	2	(3.23)		
前立腺肥大	なし	1039	(93.77)	4	(0.38)	p = 1.0000	--
	あり	7	(0.63)	0	(0.00)		
	不明	62	(5.60)	2	(3.23)		
CCV 疾患	なし	1012	(91.34)	3	(0.30)	p = 0.1240	--
	あり	34	(3.07)	1	(2.94)		
	不明	62	(5.60)	2	(3.23)		
てんかん等の 痙攣性疾患	なし	1046	(94.40)	4	(0.38)	--	--
	あり	0	(0.00)	--			
	不明	62	(5.60)	2	(3.23)		
腎障害	なし	1045	(94.31)	4	(0.38)	p = 1.0000	--
	あり	1	(0.09)	0	(0.00)		
	不明	62	(5.60)	2	(3.23)		
COPD に対する前治療薬 剤	なし	443	(39.98)	2	(0.45)	p = 1.0000	--

項目	カテゴリ	症例数(%)		副作用 発現症例数 (%)	検定結果		
					Fisher	Mann-Whitney	
SAMA	あり	665	(60.02)	4	(0.60)	p = 1.0000	--
	なし	1102	(99.46)	6	(0.54)		
LAMA	あり	6	(0.54)	0	(0.00)	p = 0.1873	--
	なし	736	(66.43)	6	(0.82)		
SABA	あり	372	(33.57)	0	(0.00)	p = 1.0000	--
	なし	1078	(97.29)	6	(0.56)		
LABA	あり	30	(2.71)	0	(0.00)	p = 0.6435	--
	なし	831	(75.00)	4	(0.48)		
ICS	あり	277	(25.00)	2	(0.72)	p = 1.0000	--
	なし	1046	(94.40)	6	(0.57)		
OCS・CSI	あり	62	(5.60)	0	(0.00)	p = 0.1087	--
	なし	1087	(98.10)	5	(0.46)		
LABA/ICS	あり	21	(1.90)	1	(4.76)	p = 1.0000	--
	なし	1011	(91.25)	6	(0.59)		
LABA/LAMA	あり	97	(8.75)	0	(0.00)	p = 1.0000	--
	なし	1107	(99.91)	6	(0.54)		
	あり	1	(0.09)	0	(0.00)		

Table 6-27 患者要因別のアドレナリンβ刺激作用又は抗コリン作用に関連する副作用の発現状況（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		1108	--	13	(1.17)	--	
性別	男	900	(81.23)	13	(1.44)	p = 0.1440	--
	女	208	(18.77)	0	(0.00)		
年齢[歳] カテゴリ (I)	15歳未満	0	(0.00)	--		p = 0.2430	--
	15歳以上 65歳未満	178	(16.06)	0	(0.00)		
	65歳以上	930	(83.94)	13	(1.40)		
体重[kg]	50 kg 未満	208	(18.77)	3	(1.44)	--	p = 0.7214
	50 kg 以上 75 kg 未満	566	(51.08)	5	(0.88)		
	75 kg 以上	68	(6.14)	1	(1.47)		
	不明・未記載	266	(24.01)	4	(1.50)		
BMI[kg/m ²]	18.5 kg/m ² 未満	142	(12.82)	2	(1.41)	--	p = 0.8208
	18.5 kg/m ² 以上 25.0 kg/m ² 未満	494	(44.58)	5	(1.01)		
	25.0 kg/m ² 以上	182	(16.43)	2	(1.10)		
	不明・未記載	290	(26.17)	4	(1.38)		
喫煙習慣	喫煙歴なし	176	(15.88)	1	(0.57)	p = 0.5528	--

項目	カテゴリ	症例数(%)		副作用 発現症例数 (%)		検定結果	
						Fisher	Mann-Whitney
COPD の罹患期間[年]	喫煙歴あり (現在も喫煙中)	226	(20.40)	4	(1.77)	--	p = 0.1450
	喫煙歴あり (現在は喫煙なし)	604	(54.51)	7	(1.16)		
	不明	102	(9.21)	1	(0.98)		
	1年未満	158	(14.26)	3	(1.90)		
COPD の罹患期間[年]	1年以上 3年未満	105	(9.48)	2	(1.90)	--	p = 0.1450
	3年以上	245	(22.11)	1	(0.41)		
	不明・未記載	600	(54.15)	7	(1.17)		
	COPD の病型	気腫型	848	(76.53)	13		
COPD の病期	非気腫型	158	(14.26)	0	(0.00)	--	p = 0.4754
	判定不能	102	(9.21)	0	(0.00)		
	I期	223	(20.13)	3	(1.35)		
	II期	444	(40.07)	5	(1.13)		
呼吸困難の程度 (グレード分類)	III期	242	(21.84)	1	(0.41)	--	p = 0.6984
	IV期	68	(6.14)	1	(1.47)		
	判定不能	131	(11.82)	3	(2.29)		
	0	99	(8.94)	1	(1.01)		
	1	454	(40.97)	5	(1.10)		
吸入用抗コリン剤の 使用経験	2	341	(30.78)	4	(1.17)	--	p = 0.5902
	3	174	(15.70)	2	(1.15)		
β ₂ 刺激剤の使用経験	4	40	(3.61)	1	(2.50)	--	p = 0.7839
	なし	596	(53.79)	6	(1.01)		
合併症 気管支喘息	あり	512	(46.21)	7	(1.37)	--	p = 0.3027
	なし	572	(51.62)	6	(1.05)		
合併症 甲状腺機能亢進症	あり	536	(48.38)	7	(1.31)	--	p = 1.0000
	なし	1103	(99.55)	13	(1.18)		
合併症 糖尿病	あり	5	(0.45)	0	(0.00)	--	p = 0.0431
	なし	988	(89.17)	9	(0.91)		
合併症 前立腺肥大	あり	120	(10.83)	4	(3.33)	--	p = 0.0557
	なし	1031	(93.05)	10	(0.97)		
合併症 CCV 疾患	あり	77	(6.95)	3	(3.90)	--	p = 0.0372
	なし	937	(84.57)	8	(0.85)		
合併症 てんかん等の 痙攣性疾患	あり	171	(15.43)	5	(2.92)	--	p = 1.0000
	なし	1106	(99.82)	13	(1.18)		
合併症 腎障害	あり	2	(0.18)	0	(0.00)	--	p = 0.3265
	なし	1075	(97.02)	12	(1.12)		
合併症 肝障害	あり	33	(2.98)	1	(3.03)	--	p = 0.3346
	なし	1074	(96.93)	12	(1.12)		

項目	カテゴリ	症例数(%)	副作用 発現症例数 (%)	検定結果		
				Fisher	Mann-Whitney	
既往歴	甲状腺機能亢進症	あり	34 (3.07)	1 (2.94)	p = 1.0000	--
		なし	1044 (94.22)	13 (1.25)		
		あり	2 (0.18)	0 (0.00)		
	糖尿病	不明	62 (5.60)	0 (0.00)	p = 1.0000	--
		なし	1039 (93.77)	13 (1.25)		
		あり	7 (0.63)	0 (0.00)		
	前立腺肥大	不明	62 (5.60)	0 (0.00)	p = 1.0000	--
		なし	1039 (93.77)	13 (1.25)		
		あり	7 (0.63)	0 (0.00)		
	CCV 疾患	不明	62 (5.60)	0 (0.00)	p = 0.3509	--
		なし	1012 (91.34)	12 (1.19)		
		あり	34 (3.07)	1 (2.94)		
	てんかん等の 痙攣性疾患	不明	62 (5.60)	0 (0.00)	--	--
		なし	1046 (94.40)	13 (1.24)		
		あり	0 (0.00)	--		
	腎障害	不明	62 (5.60)	0 (0.00)	p = 1.0000	--
		なし	1045 (94.31)	13 (1.24)		
		あり	1 (0.09)	0 (0.00)		
COPD に対する前治療薬剤	なし	443 (39.98)	4 (0.90)	p = 0.5797	--	
	あり	665 (60.02)	9 (1.35)			
SAMA	なし	1102 (99.46)	13 (1.18)	p = 1.0000	--	
	あり	6 (0.54)	0 (0.00)			
LAMA	なし	736 (66.43)	8 (1.09)	p = 0.7700	--	
	あり	372 (33.57)	5 (1.34)			
SABA	なし	1078 (97.29)	13 (1.21)	p = 1.0000	--	
	あり	30 (2.71)	0 (0.00)			
LABA	なし	831 (75.00)	8 (0.96)	p = 0.3301	--	
	あり	277 (25.00)	5 (1.81)			
ICS	なし	1046 (94.40)	12 (1.15)	p = 0.5289	--	
	あり	62 (5.60)	1 (1.61)			
OCS・CSI	なし	1087 (98.10)	13 (1.20)	p = 1.0000	--	
	あり	21 (1.90)	0 (0.00)			
LABA/ICS	なし	1011 (91.25)	12 (1.19)	p = 1.0000	--	
	あり	97 (8.75)	1 (1.03)			
LABA/LAMA	なし	1107 (99.91)	13 (1.17)	p = 1.0000	--	
	あり	1 (0.09)	0 (0.00)			

Table 6-28 患者要因別の咳嗽の副作用の発現状況（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		1108	--	5 (0.45)	--	
性別	男	900	(81.23)	4 (0.44)	p = 1.0000	--
	女	208	(18.77)	1 (0.48)		
年齢[歳] カテゴリ (I)	15歳未満	0	(0.00)	--	p = 0.5841	--
	15歳以上 65歳未満	178	(16.06)	1 (0.56)		
	65歳以上	930	(83.94)	4 (0.43)		
体重[kg]	50 kg 未満	208	(18.77)	1 (0.48)	--	p = 0.9350
	50 kg 以上 75 kg 未満	566	(51.08)	4 (0.71)		
	75 kg 以上	68	(6.14)	0 (0.00)		
	不明・未記載	266	(24.01)	0 (0.00)		
BMI[kg/m ²]	18.5 kg/m ² 未満	142	(12.82)	1 (0.70)	--	p = 0.8629
	18.5 kg/m ² 以上 25.0 kg/m ² 未満	494	(44.58)	3 (0.61)		
	25.0 kg/m ² 以上	182	(16.43)	1 (0.55)		
	不明・未記載	290	(26.17)	0 (0.00)		
喫煙習慣	喫煙歴なし	176	(15.88)	0 (0.00)	p = 0.3643	--
	喫煙歴あり (現在も喫煙中)	226	(20.40)	0 (0.00)		
	喫煙歴あり (現在は喫煙なし)	604	(54.51)	5 (0.83)		
	不明	102	(9.21)	0 (0.00)		
COPD の罹患期間[年]	1年未満	158	(14.26)	1 (0.63)	--	p = 0.8218
	1年以上 3年未満	105	(9.48)	0 (0.00)		
	3年以上	245	(22.11)	1 (0.41)		
	不明・未記載	600	(54.15)	3 (0.50)		
COPD の病型	気腫型	848	(76.53)	4 (0.47)	p = 0.5752	--
	非気腫型	158	(14.26)	1 (0.63)		
	判定不能	102	(9.21)	0 (0.00)		
COPD の病期	I期	223	(20.13)	0 (0.00)	--	p = 0.2910
	II期	444	(40.07)	3 (0.68)		
	III期	242	(21.84)	1 (0.41)		
	IV期	68	(6.14)	1 (1.47)		
	判定不能	131	(11.82)	0 (0.00)		
呼吸困難の程度 (グレード分類)	0	99	(8.94)	0 (0.00)	--	p = 0.3190
	1	454	(40.97)	2 (0.44)		
	2	341	(30.78)	1 (0.29)		
	3	174	(15.70)	1 (0.57)		
	4	40	(3.61)	1 (2.50)		

項目	カテゴリ	症例数(%)		副作用 発現症例数(%)		検定結果		
						Fisher	Mann-Whitney	
吸入用抗コリン剤の使用経験	なし	596	(53.79)	2	(0.34)	p = 0.6670	--	
	あり	512	(46.21)	3	(0.59)			
β ₂ 刺激剤の使用経験	なし	572	(51.62)	2	(0.35)	p = 0.6774	--	
	あり	536	(48.38)	3	(0.56)			
合併症	気管支喘息	なし	888	(80.14)	3	(0.34)	p = 0.2596	--
		あり	220	(19.86)	2	(0.91)		
	甲状腺機能亢進症	なし	1103	(99.55)	5	(0.45)	p = 1.0000	--
		あり	5	(0.45)	0	(0.00)		
	糖尿病	なし	988	(89.17)	5	(0.51)	p = 1.0000	--
		あり	120	(10.83)	0	(0.00)		
	前立腺肥大	なし	1031	(93.05)	4	(0.39)	p = 0.3029	--
		あり	77	(6.95)	1	(1.30)		
	CCV 疾患	なし	937	(84.57)	5	(0.53)	p = 1.0000	--
		あり	171	(15.43)	0	(0.00)		
	てんかん等の痙攣性疾患	なし	1106	(99.82)	5	(0.45)	p = 1.0000	--
		あり	2	(0.18)	0	(0.00)		
	腎障害	なし	1075	(97.02)	5	(0.47)	p = 1.0000	--
		あり	33	(2.98)	0	(0.00)		
	肝障害	なし	1074	(96.93)	5	(0.47)	p = 1.0000	--
		あり	34	(3.07)	0	(0.00)		
既往歴	甲状腺機能亢進症	なし	1044	(94.22)	5	(0.48)	p = 1.0000	--
		あり	2	(0.18)	0	(0.00)		
		不明	62	(5.60)	0	(0.00)		
	糖尿病	なし	1039	(93.77)	5	(0.48)	p = 1.0000	--
		あり	7	(0.63)	0	(0.00)		
		不明	62	(5.60)	0	(0.00)		
	前立腺肥大	なし	1039	(93.77)	5	(0.48)	p = 1.0000	--
		あり	7	(0.63)	0	(0.00)		
		不明	62	(5.60)	0	(0.00)		
	CCV 疾患	なし	1012	(91.34)	5	(0.49)	p = 1.0000	--
		あり	34	(3.07)	0	(0.00)		
		不明	62	(5.60)	0	(0.00)		
	てんかん等の痙攣性疾患	なし	1046	(94.40)	5	(0.48)	--	--
		あり	0	(0.00)	--			
		不明	62	(5.60)	0	(0.00)		
	腎障害	なし	1045	(94.31)	5	(0.48)	p = 1.0000	--
		あり	1	(0.09)	0	(0.00)		
		不明	62	(5.60)	0	(0.00)		
COPD に対する前治療薬剤	なし	443	(39.98)	2	(0.45)	p = 1.0000	--	
	あり	665	(60.02)	3	(0.45)			

項目	カテゴリ	症例数(%)		副作用 発現症例数(%)		検定結果	
						Fisher	Mann-Whitney
SAMA	なし	1102	(99.46)	5	(0.45)	p = 1.0000	--
	あり	6	(0.54)	0	(0.00)		
LAMA	なし	736	(66.43)	5	(0.68)	p = 0.1748	--
	あり	372	(33.57)	0	(0.00)		
SABA	なし	1078	(97.29)	5	(0.46)	p = 1.0000	--
	あり	30	(2.71)	0	(0.00)		
LABA	なし	831	(75.00)	4	(0.48)	p = 1.0000	--
	あり	277	(25.00)	1	(0.36)		
ICS	なし	1046	(94.40)	5	(0.48)	p = 1.0000	--
	あり	62	(5.60)	0	(0.00)		
OCS・CSI	なし	1087	(98.10)	5	(0.46)	p = 1.0000	--
	あり	21	(1.90)	0	(0.00)		
LABA/ICS	なし	1011	(91.25)	4	(0.40)	p = 0.3681	--
	あり	97	(8.75)	1	(1.03)		
LABA/LAMA	なし	1107	(99.91)	5	(0.45)	p = 1.0000	--
	あり	1	(0.09)	0	(0.00)		

SOC	年齢層別																			
	65歳以上										65歳未満									
	N=930		重篤度		重篤事象の転帰						N=178		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
労作性呼吸困難	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.56)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
胃腸障害	7 (0.75)	8	8	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘	3 (0.32)	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内不快感	2 (0.22)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (0.22)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性そう痒症	1 (0.11)	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	3 (0.32)	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
閉経後骨粗鬆症	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	1 (0.11)	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	8 (0.86)	8	7	1	0	0	1	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
排尿困難	5 (0.54)	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿閉	3 (0.32)	3	2	1	0	0	1	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
良性前立腺肥大症	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.56)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
末梢性浮腫	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.56)	1	0	1	0	1	0	0	0	0

		年齢層別																			
		65 歳以上										65 歳未満									
SOC	PT	N=930		重篤度		重篤事象の転帰						N=178		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
傷害, 中毒および処置合併症		1	(0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0
製品使用の問題		1	(0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	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 6-30 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=542		重篤度		重篤事象の転帰						N=566		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	23 (4.24)	26	23	3	0	0	2	0	0	1	17 (3.00)	23	18	5	0	5	0	0	0	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.18)	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺の悪性新生物	1 (0.18)	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.35)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
抗コリン作動性症候群	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.18)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
味覚異常	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.18)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	4 (0.74)	4	3	1	0	0	1	0	0	0	2 (0.35)	4	1	3	0	3	0	0	0	0
動悸	2 (0.37)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.35)	2	1	1	0	1	0	0	0	0
狭心症	1 (0.18)	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不整脈	1 (0.18)	1	1	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	0	1 (0.18)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
心不全	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.18)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	7 (1.29)	7	7	0	0	0	0	0	0	0	7 (1.24)	7	6	1	0	1	0	0	0	0
咳嗽	2 (0.37)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.53)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
喉頭不快感	2 (0.37)	2	2	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	2 (0.37)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発声障害	1 (0.18)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.18)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.35)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.18)	1	0	1	0	1	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 6-31 高齢者（65歳以上）の体重別（50 kg未満及び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未満										50 kg以上									
	N=190		重篤度		重篤事象の転帰						N=525		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	7 (3.68)	7	6	1	0	0	1	0	0	0	21 (4.00)	24	23	1	0	0	0	0	0	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.19)	1	0	1	0	0	0	0	0	1
肺の悪性新生物	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.19)	1	0	1	0	0	0	0	0	1
神経系障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.19)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
抗コリン作動性症候群	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.19)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	2 (1.05)	2	1	1	0	0	1	0	0	0	2 (0.38)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
狭心症	1 (0.53)	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動悸	1 (0.53)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.19)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
不整脈	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.19)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11 (2.10)	11	11	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 (0.38)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (0.76)	4	4	0	0	0	0	0	0	0
発声障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.38)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
喉頭不快感	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.38)	2	2	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 (0.19)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	3 (1.58)	3	3	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.38)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
便秘	2 (1.05)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.19)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群	1 (0.53)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内不快感	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.19)	1	1	0	0	0	0	0	0	0

		高齢者（65歳以上）の体重																						
		50 kg未満										50 kg以上												
SOC	PT	N=190		重篤度								N=525		重篤度										
		発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明	発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明			
	皮膚および皮下組織障害	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.19)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	全身性そう痒症	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.19)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	筋骨格系および結合組織障害	1	(0.53)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2	(0.38)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	閉経後骨粗鬆症	1	(0.53)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	筋痙縮	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.19)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	四肢痛	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.19)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎および尿路障害	1	(0.53)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	3	(0.57)	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	排尿困難	1	(0.53)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2	(0.38)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	尿閉	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.19)	1	1	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未満での発現割合が高い順→PTコード順に表示

Table 6-32 高齢者（65歳以上）の合併症（腎障害）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=31		重篤度		重篤事象の転帰						N=899		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 (16.13)	6	5	1	0	0	1	0	0	0	33 (3.67)	37	35	2	0	0	1	0	0	1
良性，悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	0	1	0	0	0	0	0	1
肺の悪性新生物	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	0	1	0	0	0	0	0	1
神経系障害	1 (3.23)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
味覚異常	1 (3.23)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
抗コリン作動性症候群	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	1 (3.23)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	4 (0.44)	4	3	1	0	0	1	0	0	0
動悸	1 (3.23)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.22)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
狭心症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
不整脈	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (3.23)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	11 (1.22)	11	11	0	0	0	0	0	0	0
喉頭不快感	1 (3.23)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.22)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (0.44)	4	4	0	0	0	0	0	0	0
発声障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.22)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭不快感	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.22)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	2 (6.45)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	5 (0.56)	6	6	0	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群	1 (3.23)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内不快感	1 (3.23)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0

SOC	高齢者（65歳以上）の合併症（腎障害）																						
	あり										なし												
	N=31		重篤度								重篤事象の転帰		N=899		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			
便秘	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.33)	4	4	0	0	0	0	0	0	0			
悪心	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0			
皮膚および皮下組織障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.22)	2	2	0	0	0	0	0	0	0			
湿疹	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0			
全身性そう痒症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0			
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.33)	3	3	0	0	0	0	0	0	0			
筋痙縮	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0			
閉経後骨粗鬆症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0			
四肢痛	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	1 (3.23)	1	0	1	0	0	1	0	0	0	7 (0.78)	7	7	0	0	0	0	0	0	0			
尿閉	1 (3.23)	1	0	1	0	0	1	0	0	0	2 (0.22)	2	2	0	0	0	0	0	0	0			
排尿困難	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (0.56)	5	5	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			
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0			
製品使用の問題	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0			

器官別大分類（SOC），事象名（PT）：MedDRA/J 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）ありの発現割合が高い順→PTコード順に表示

Table 6-33 肝機能障害を合併する症例の副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）

SOC	合併症（肝障害）																			
	あり										なし									
	N=34		重篤度		重篤事象の転帰						N=1074		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	1 (2.94)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	39 (3.63)	48	40	8	0	5	2	0	0	1
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.09)	1	0	1	0	0	0	0	0	1
肺の悪性新生物	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.09)	1	0	1	0	0	0	0	0	1
神経系障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.19)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
抗コリン作動性症候群	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
味覚異常	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.09)	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	6 (0.56)	8	4	4	0	3	1	0	0	0
狭心症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.09)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
不整脈	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.09)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
心不全	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.09)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
動悸	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (0.37)	4	3	1	0	1	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14 (1.30)	14	13	1	0	1	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.19)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (0.47)	5	5	0	0	0	0	0	0	0
発声障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.19)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.09)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
喉頭不快感	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.19)	2	2	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	2 (0.19)	2	2	0	0	0	0	0	0	0

SOC PT	合併症（肝障害）																			
	あり										なし									
	N=34		重篤度		重篤事象の転帰						N=1074		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	1 (2.94)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	39 (3.63)	48	40	8	0	5	2	0	0	1
胃腸障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7 (0.65)	8	8	0	0	0	0	0	0	0
便秘	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.28)	4	4	0	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
悪心	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
口腔内不快感	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.19)	2	2	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	2 (0.19)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
全身性そう痒症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.28)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
閉経後骨粗鬆症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (2.94)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	7 (0.65)	7	6	1	0	0	1	0	0	0
排尿困難	1 (2.94)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	4 (0.37)	4	4	0	0	0	0	0	0	0
尿閉	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.28)	3	2	1	0	0	1	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 (0.09)	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 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.09)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
末梢性浮腫	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.09)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.09)	1	1	0	0	0	0	0	0	0

		合併症（肝障害）																						
		あり										なし												
SOC	PT	N=34		重篤度					重篤事象の転帰					N=1074		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		1 (2.94)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	39 (3.63)	48	40	8	0	5	2	0	0	1		
	製品使用の問題	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.09)	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

Table 6-34 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）

		CCV 疾患の病歴																						
		あり										なし												
SOC	PT	N=197		重篤度					重篤事象の転帰					N=867		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		17 (8.63)	24	16	8	0	5	2	0	0	1	23 (2.65)	25	25	0	0	0	0	0	0	0			
	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.51)	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
	肺の悪性新生物	1 (0.51)	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
	神経系障害	1 (0.51)	1	1	0	0	0	0	0	0	1	(0.12)	1	1	0	0	0	0	0	0	0			
	抗コリン作動性症候群	1 (0.51)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
	味覚異常	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.12)	1	1	0	0	0	0	0	0	0			

SOC	CCV 疾患の病歴																			
	あり										なし									
	N=197		重篤度		重篤事象の転帰						N=867		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	17 (8.63)	24	16	8	0	5	2	0	0	1	23 (2.65)	25	25	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.12)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.51)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.23)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	1 (0.51)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
閉経後骨粗鬆症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.12)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.12)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	3 (1.52)	3	2	1	0	0	1	0	0	0	5 (0.58)	5	5	0	0	0	0	0	0	0
排尿困難	2 (1.02)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.35)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
尿閉	1 (0.51)	1	0	1	0	0	1	0	0	0	2 (0.23)	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	1 (0.12)	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 (0.12)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.51)	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	1 (0.51)	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.12)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
製品使用の問題	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.12)	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 6-35 総合評価及び 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		95%信頼区間*3
		極めて良好	良好	まあまあ良好	不変	悪化	判定不能	症例数	症例数(%)		
	症例数	症例数(%)	症例数(%)	症例数(%)	症例数(%)	症例数(%)	症例数(%)	症例数(%)	症例数(%)		
全体	1108	108 (9.75)	440 (39.71)	274 (24.73)	170 (15.34)	17 (1.53)	99 (8.94)	822 (74.19)	71.50 ~ 76.74		
I 期(軽症)	223	30 (13.45)	103 (46.19)	46 (20.63)	26 (11.66)	1 (0.45)	17 (7.62)	179 (80.27)	74.43 ~ 85.28		
II 期(中等症)	444	49 (11.04)	173 (38.96)	119 (26.80)	61 (13.74)	5 (1.13)	37 (8.33)	341 (76.80)	72.59 ~ 80.65		
III 期(重症)	242	16 (6.61)	101 (41.74)	56 (23.14)	44 (18.18)	4 (1.65)	21 (8.68)	173 (71.49)	65.35 ~ 77.09		
IV 期(最重症)	68	5 (7.35)	18 (26.47)	19 (27.94)	16 (23.53)	2 (2.94)	8 (11.76)	42 (61.76)	49.18 ~ 73.29		
判定不能	131	8 (6.11)	45 (34.35)	34 (25.95)	23 (17.56)	5 (3.82)	16 (12.21)	87 (66.41)	57.64 ~ 74.42		

*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 6-35 COPD 病期別の FVC の推移（有効性解析対象症例）

COPD 病期別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
全体	症例数*1	210	101	124	79	100	210
	平均値 ± 標準偏差	2.616 ± 0.8487	2.771 ± 0.9001	2.671 ± 0.8233	2.652 ± 0.8585	2.717 ± 0.7827	2.746 ± 0.8413
	最小値 ~ 最大値	0.80 ~ 5.31	0.87 ~ 4.80	0.73 ~ 4.90	1.02 ~ 4.81	0.92 ~ 4.60	0.73 ~ 4.81
	中央値	2.580	2.830	2.830	2.700	2.750	2.800
	95%信頼区間*3	2.500 ~ 2.731	2.593 ~ 2.949	2.525 ~ 2.817	2.460 ~ 2.845	2.562 ~ 2.872	2.632 ~ 2.861
I 期(軽症)	症例数*1	41	17	21	14	16	41
	平均値 ± 標準偏差	2.931 ± 1.0379	3.267 ± 0.7320	2.793 ± 0.9751	2.574 ± 0.8754	2.896 ± 0.8196	2.968 ± 0.9320
	最小値 ~ 最大値	0.80 ~ 5.31	1.93 ~ 4.73	0.73 ~ 3.95	1.16 ~ 3.74	1.79 ~ 4.60	0.73 ~ 4.73
	中央値	3.030	3.330	3.160	2.835	2.930	3.170
	95%信頼区間*3	2.603 ~ 3.259	2.891 ~ 3.643	2.349 ~ 3.237	2.069 ~ 3.080	2.459 ~ 3.332	2.674 ~ 3.262
II 期(中等症)	症例数*1	86	34	53	31	44	86
	平均値 ± 標準偏差	2.635 ± 0.8090	2.765 ± 1.0067	2.694 ± 0.8737	2.772 ± 0.9766	2.712 ± 0.7492	2.755 ± 0.8550

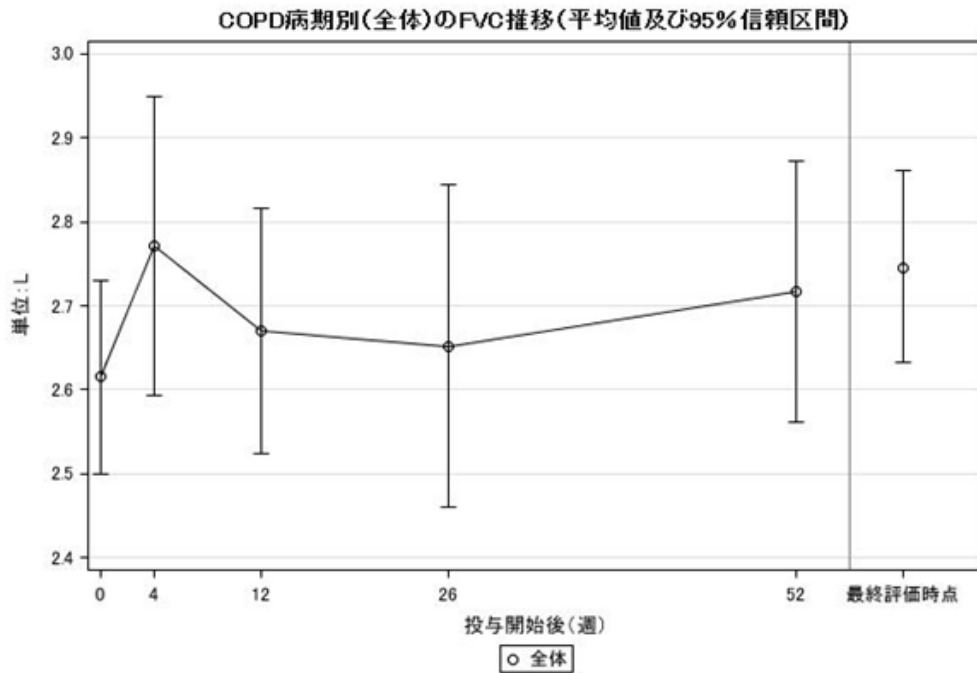
COPD 病期別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
	最小値 ~ 最大値	1.15 ~ 4.40	1.15 ~ 4.80	0.90 ~ 4.90	1.17 ~ 4.81	1.52 ~ 4.54	1.15 ~ 4.81
	中央値	2.605	2.655	2.680	2.700	2.670	2.675
	95%信頼区間*3	2.461 ~ 2.808	2.414 ~ 3.116	2.454 ~ 2.935	2.414 ~ 3.130	2.484 ~ 2.940	2.572 ~ 2.939
III 期(重症)	症例数*1	60	42	33	29	29	60
	平均値 ± 標準偏差	2.537 ± 0.7294	2.681 ± 0.8021	2.622 ± 0.6589	2.612 ± 0.7077	2.771 ± 0.7800	2.675 ± 0.7726
	最小値 ~ 最大値	1.13 ~ 4.71	1.09 ~ 4.67	1.23 ~ 3.97	1.02 ~ 4.02	0.92 ~ 4.45	0.92 ~ 4.67
	中央値	2.470	2.815	2.720	2.570	2.800	2.780
	95%信頼区間*3	2.349 ~ 2.726	2.431 ~ 2.931	2.388 ~ 2.855	2.343 ~ 2.881	2.474 ~ 3.067	2.476 ~ 2.875
IV 期(最重症)	症例数*1	15	6	10	3	8	15
	平均値 ± 標準偏差	1.783 ± 0.5295	1.947 ± 0.8750	2.123 ± 0.7736	2.047 ± 1.2027	1.961 ± 0.6604	2.174 ± 0.6942
	最小値 ~ 最大値	1.08 ~ 3.11	0.87 ~ 3.21	1.02 ~ 3.40	1.10 ~ 3.40	0.97 ~ 3.26	0.97 ~ 3.40
	中央値	1.840	1.840	2.240	1.640	1.920	2.060
	95%信頼区間*3	1.489 ~ 2.076	1.028 ~ 2.865	1.570 ~ 2.676	-0.941 ~ 5.034	1.409 ~ 2.513	1.790 ~ 2.558
判定不能	症例数*1	8	2	7	2	3	8
	平均値 ± 標準偏差	2.946 ± 0.3304	3.030 ± 0.2404	3.143 ± 0.2609	2.840 ± 0.4950	3.337 ± 0.1185	3.116 ± 0.3255
	最小値 ~ 最大値	2.46 ~ 3.40	2.86 ~ 3.20	2.84 ~ 3.41	2.49 ~ 3.19	3.20 ~ 3.41	2.49 ~ 3.41
	中央値	2.900	3.030	3.110	2.840	3.400	3.195
	95%信頼区間*3	2.670 ~ 3.222	0.870 ~ 5.190	2.902 ~ 3.384	-1.607 ~ 7.287	3.042 ~ 3.631	2.844 ~ 3.388

*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

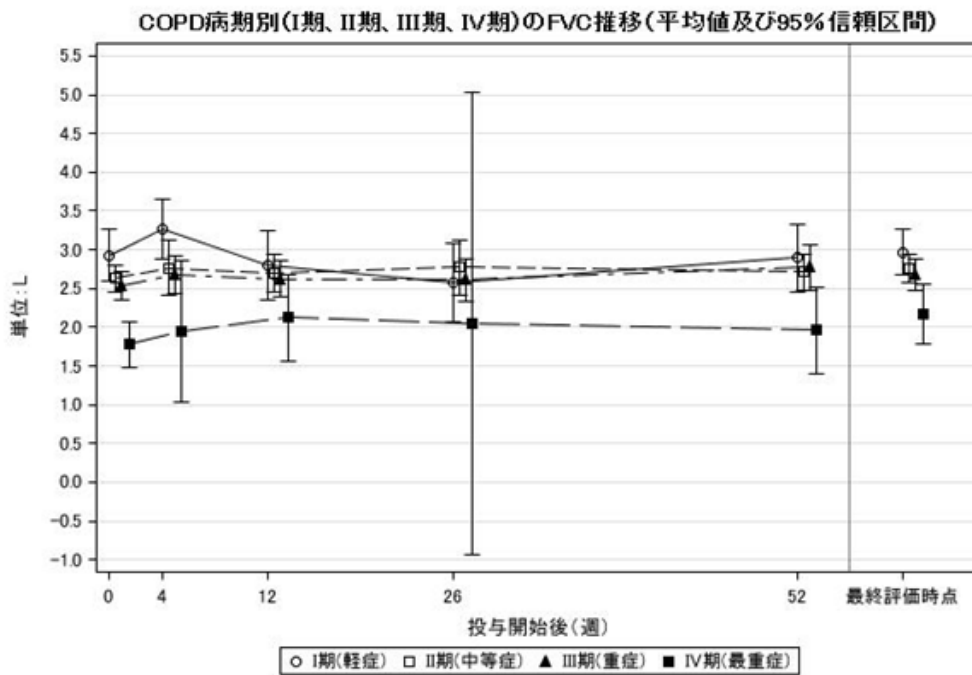
*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：平均値の95%信頼区間

Figure 6-2 COPD 病期別の FVC の推移（平均値及び 95%信頼区間）（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 6-367 COPD 病期別の FVC 変化量の推移（有効性解析対象症例）

COPD 病期別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
全体	症例数 ^{*1}	210	101	124	79	100	210
	平均値 ± 標準偏差	--	0.075 ± 0.4353	0.098 ± 0.4253	0.083 ± 0.4707	0.125 ± 0.6471	0.130 ± 0.5731
	最小値 ~ 最大値	--	-1.22 ~ 1.49	-1.41 ~ 1.74	-1.47 ~ 1.58	-2.00 ~ 3.80	-2.00 ~ 3.80
	中央値	--	0.020	0.085	0.050	0.070	0.070
	p 値 ^{*3}	--	p = 0.0854	p = 0.0114	p = 0.1221	p = 0.0555	p = 0.0011
	95%信頼区間 ^{*4}	--	-0.011 ~ 0.161	0.022 ~ 0.174	-0.023 ~ 0.188	-0.003 ~ 0.254	0.053 ~ 0.208
I 期(軽症)	症例数 ^{*1}	41	17	21	14	16	41
	平均値 ± 標準偏差	--	0.044 ± 0.3029	-0.043 ± 0.5062	-0.088 ± 0.5639	0.126 ± 1.2174	0.037 ± 0.8077
	最小値 ~ 最大値	--	-0.61 ~ 0.60	-1.41 ~ 0.59	-1.47 ~ 0.46	-2.00 ~ 3.80	-2.00 ~ 3.80
	中央値	--	0.040	0.050	-0.005	0.025	0.000
	p 値 ^{*3}	--	p = 0.5566	p = 0.6990	p = 0.5699	p = 0.6842	p = 0.7718
	95%信頼区間 ^{*4}	--	-0.112 ~ 0.200	-0.274 ~ 0.187	-0.413 ~ 0.238	-0.522 ~ 0.775	-0.218 ~ 0.292
II 期(中等症)	症例数 ^{*1}	86	34	53	31	44	86
	平均値 ± 標準偏差	--	0.086 ± 0.4594	0.118 ± 0.3708	0.177 ± 0.3758	0.117 ± 0.5313	0.121 ± 0.5163
	最小値 ~ 最大値	--	-1.22 ~ 1.49	-0.77 ~ 1.08	-0.80 ~ 0.91	-1.31 ~ 2.52	-1.31 ~ 2.52
	中央値	--	0.035	0.090	0.200	0.115	0.080
	p 値 ^{*3}	--	p = 0.2803	p = 0.0248	p = 0.0137	p = 0.1512	p = 0.0328
	95%信頼区間 ^{*4}	--	-0.074 ~ 0.247	0.016 ~ 0.220	0.039 ~ 0.315	-0.044 ~ 0.279	0.010 ~ 0.232
III 期(重症)	症例数 ^{*1}	60	42	33	29	29	60
	平均値 ± 標準偏差	--	0.069 ± 0.4333	0.085 ± 0.3792	0.101 ± 0.4871	0.116 ± 0.4190	0.138 ± 0.4810
	最小値 ~ 最大値	--	-0.73 ~ 1.22	-0.77 ~ 0.95	-0.56 ~ 1.58	-0.50 ~ 1.30	-0.73 ~ 1.58
	中央値	--	0.005	0.030	0.000	0.020	0.035
	p 値 ^{*3}	--	p = 0.3111	p = 0.2063	p = 0.2719	p = 0.1477	p = 0.0303
	95%信頼区間 ^{*4}	--	-0.066 ~ 0.204	-0.049 ~ 0.220	-0.084 ~ 0.287	-0.044 ~ 0.275	0.014 ~ 0.262
IV 期(最重症)	症例数 ^{*1}	15	6	10	3	8	15

COPD 病期別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
	平均値 ± 標準偏差	--	0.130 ± 0.7441	0.284 ± 0.6991	-0.373 ± 0.6413	0.165 ± 0.5396	0.391 ± 0.5736
	最小値 ~ 最大値	--	-0.81 ~ 1.17	-1.04 ~ 1.74	-0.99 ~ 0.29	-0.55 ~ 1.22	-0.55 ~ 1.74
	中央値	--	0.120	0.205	-0.420	0.055	0.290
	p 値*3	--	p = 0.6865	p = 0.2310	p = 0.4194	p = 0.4158	p = 0.0193
	95% 信頼区間*4	--	-0.651 ~ 0.911	-0.216 ~ 0.784	-1.966 ~ 1.220	-0.286 ~ 0.616	0.074 ~ 0.709
判定不能	症例数*1	8	2	7	2	3	8
	平均値 ± 標準偏差	--	0.125 ± 0.0636	0.169 ± 0.1585	0.235 ± 0.2899	0.230 ± 0.1997	0.170 ± 0.1800
	最小値 ~ 最大値	--	0.08 ~ 0.17	0.00 ~ 0.38	0.03 ~ 0.44	0.01 ~ 0.40	0.00 ~ 0.44
	中央値	--	0.125	0.150	0.235	0.280	0.100
	p 値*3	--	p = 0.2200	p = 0.0306	p = 0.4567	p = 0.1843	p = 0.0319
	95% 信頼区間*4	--	-0.447 ~ 0.697	0.022 ~ 0.315	-2.370 ~ 2.840	-0.266 ~ 0.726	0.020 ~ 0.320

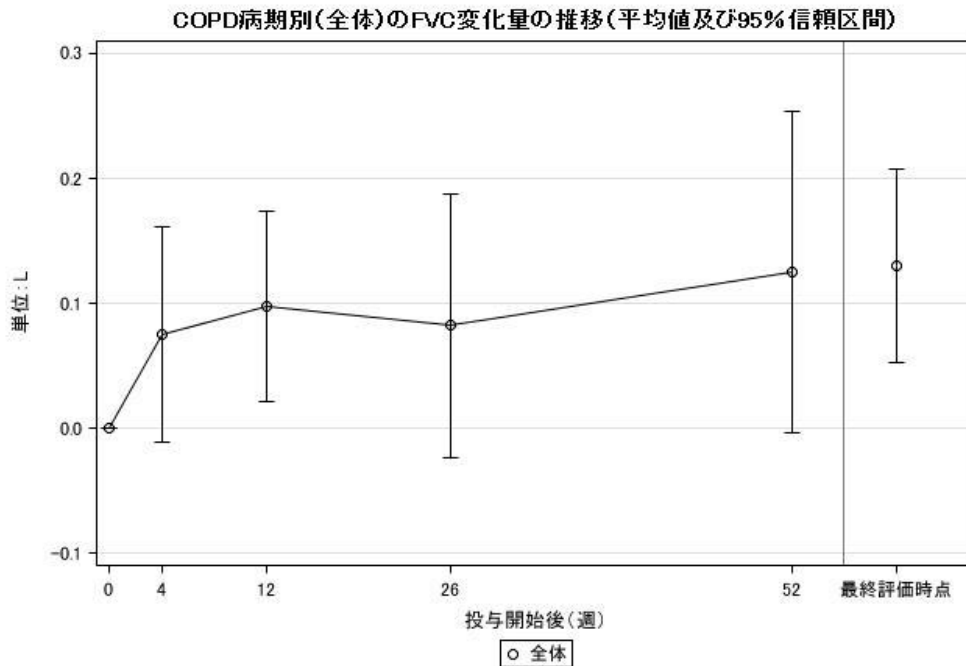
*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点で測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

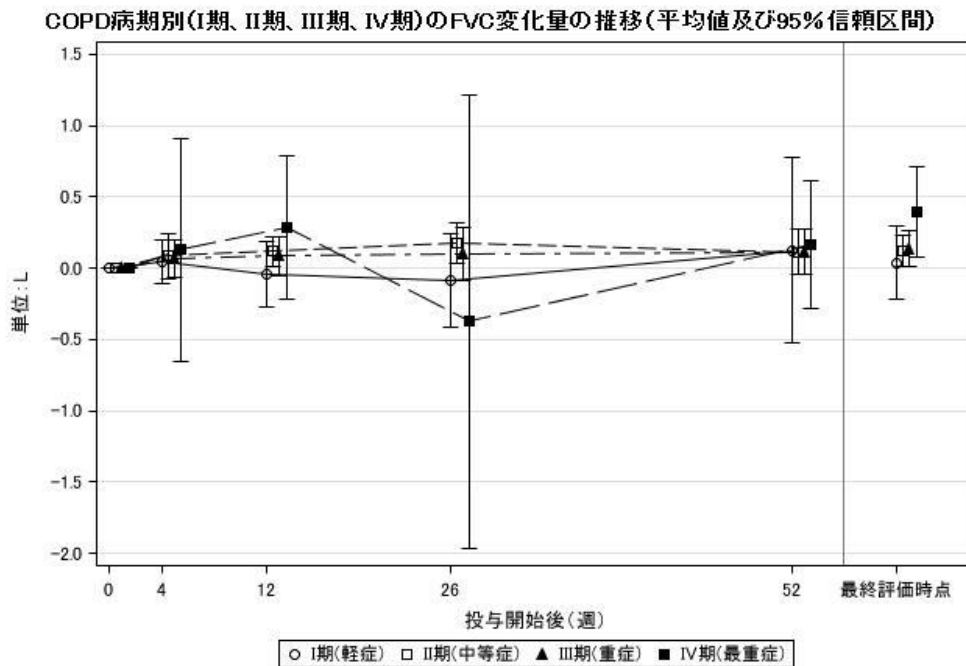
*3：本剤投与開始時と本剤投与後以降の評価時点の変化量の対応のある t 検定

*4：変化量の平均値の 95% 信頼区間

Figure 6-3 COPD 病期別の FVC 変化量の推移 (平均値及び 95%信頼区間) (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} の推移 (有効性解析対象症例)

COPD 病期別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
全体	症例数*1	210	101	124	79	100	210
	平均値 ± 標準偏差	1.465 ± 0.6347	1.524 ± 0.6804	1.548 ± 0.6306	1.416 ± 0.5664	1.522 ± 0.6427	1.590 ± 0.6645
	最小値 ~ 最大値	0.32 ~ 3.95	0.35 ~ 3.50	0.49 ~ 3.07	0.35 ~ 2.91	0.40 ~ 3.31	0.40 ~ 3.50
	中央値	1.355	1.440	1.455	1.280	1.425	1.480
	95%信頼区間*3	1.378 ~ 1.551	1.390 ~ 1.659	1.436 ~ 1.660	1.289 ~ 1.542	1.395 ~ 1.650	1.500 ~ 1.680
I 期(軽症)	症例数*1	41	17	21	14	16	41
	平均値 ± 標準偏差	2.020 ± 0.7507	2.238 ± 0.5189	1.964 ± 0.7197	1.798 ± 0.5761	2.099 ± 0.5770	2.126 ± 0.6440
	最小値 ~ 最大値	0.66 ~ 3.95	1.10 ~ 3.10	0.67 ~ 3.07	1.03 ~ 2.75	1.31 ~ 3.31	0.67 ~ 3.31
	中央値	2.100	2.260	2.260	1.870	2.035	2.170
	95%信頼区間*3	1.783 ~ 2.257	1.971 ~ 2.504	1.636 ~ 2.291	1.465 ~ 2.130	1.791 ~ 2.406	1.923 ~ 2.329
II 期(中等症)	症例数*1	86	34	53	31	44	86
	平均値 ± 標準偏差	1.561 ± 0.4652	1.734 ± 0.6399	1.604 ± 0.5504	1.520 ± 0.5200	1.592 ± 0.5403	1.668 ± 0.5827
	最小値 ~ 最大値	0.74 ~ 3.07	0.77 ~ 3.50	0.49 ~ 3.02	0.67 ~ 2.91	0.66 ~ 2.80	0.66 ~ 3.50
	中央値	1.475	1.630	1.520	1.440	1.605	1.645
	95%信頼区間*3	1.461 ~ 1.661	1.511 ~ 1.957	1.452 ~ 1.755	1.329 ~ 1.711	1.428 ~ 1.756	1.543 ~ 1.793
III 期(重症)	症例数*1	60	42	33	29	29	60
	平均値 ± 標準偏差	1.071 ± 0.3649	1.143 ± 0.4247	1.226 ± 0.4634	1.118 ± 0.4552	1.224 ± 0.5166	1.201 ± 0.4582
	最小値 ~ 最大値	0.32 ~ 2.24	0.59 ~ 2.58	0.57 ~ 2.66	0.35 ~ 2.78	0.40 ~ 2.88	0.40 ~ 2.88
	中央値	1.025	1.035	1.100	1.100	1.120	1.075
	95%信頼区間*3	0.977 ~ 1.165	1.011 ~ 1.275	1.062 ~ 1.390	0.945 ~ 1.291	1.028 ~ 1.421	1.082 ~ 1.319
IV 期(最重症)	症例数*1	15	6	10	3	8	15
	平均値 ± 標準偏差	0.677 ± 0.2036	0.767 ± 0.3081	0.912 ± 0.2577	0.947 ± 0.2743	0.733 ± 0.2250	0.861 ± 0.2704
	最小値 ~ 最大値	0.38 ~ 1.19	0.35 ~ 1.19	0.61 ~ 1.46	0.63 ~ 1.11	0.44 ~ 1.13	0.44 ~ 1.46
	中央値	0.660	0.780	0.860	1.100	0.675	0.840
	95%信頼区間*3	0.564 ~ 0.789	0.443 ~ 1.090	0.728 ~ 1.096	0.265 ~ 1.628	0.544 ~ 0.921	0.711 ~ 1.010

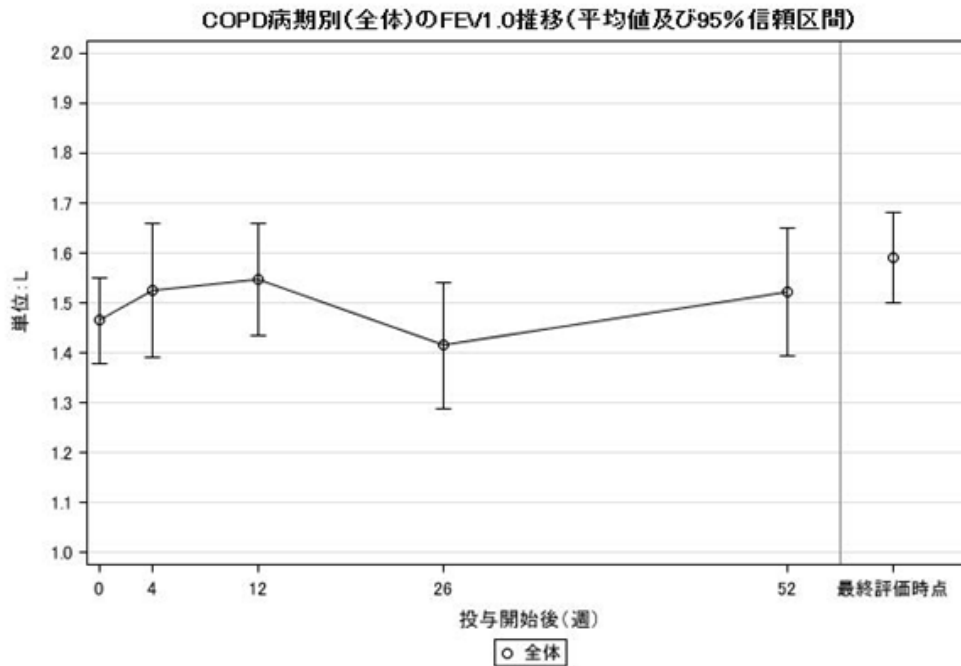
COPD 病期別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
判定不能	症例数*1	8	2	7	2	3	8
	平均値 ± 標準偏差	2.021 ± 0.2040	2.185 ± 0.1626	2.300 ± 0.1350	2.135 ± 0.0495	2.417 ± 0.1258	2.288 ± 0.1546
	最小値 ~ 最大値	1.61 ~ 2.34	2.07 ~ 2.30	2.14 ~ 2.50	2.10 ~ 2.17	2.30 ~ 2.55	2.10 ~ 2.55
	中央値	2.030	2.185	2.240	2.135	2.400	2.270
	95%信頼区間*3	1.851 ~ 2.192	0.724 ~ 3.646	2.175 ~ 2.425	1.690 ~ 2.580	2.104 ~ 2.729	2.158 ~ 2.417

*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

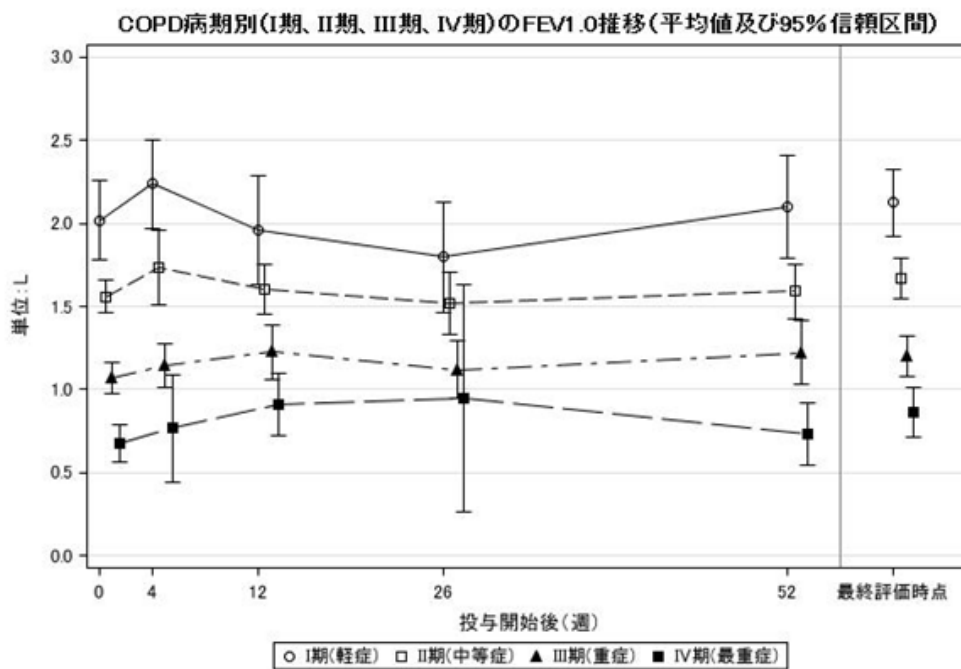
*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：平均値の 95%信頼区間

Figure 6-4 COPD 病期別の FEV_{1.0} の推移 (平均値及び 95%信頼区間) (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 FEV_{1.0} 変化量の推移（有効性解析対象症例）

COPD 病期別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
全体	症例数 ^{*1}	210	101	124	79	100	210
	平均値 ± 標準偏差	--	0.107 ± 0.2937	0.111 ± 0.3027	0.054 ± 0.2994	0.098 ± 0.4839	0.125 ± 0.4142
	最小値 ~ 最大値	--	-0.67 ~ 2.08	-0.88 ~ 1.12	-1.00 ~ 1.06	-1.48 ~ 2.61	-1.48 ~ 2.61
	中央値	--	0.070	0.090	0.040	0.030	0.080
	p 値 ^{*3}	--	p = 0.0004	p < 0.0001	p = 0.1152	p = 0.0464	p < 0.0001
	95%信頼区間 ^{*4}	--	0.049 ~ 0.165	0.057 ~ 0.164	-0.013 ~ 0.121	0.002 ~ 0.194	0.069 ~ 0.181
I 期(軽症)	症例数 ^{*1}	41	17	21	14	16	41
	平均値 ± 標準偏差	--	0.095 ± 0.2439	0.014 ± 0.4126	-0.017 ± 0.4802	0.219 ± 0.8664	0.106 ± 0.5698
	最小値 ~ 最大値	--	-0.23 ~ 0.91	-0.88 ~ 1.12	-1.00 ~ 1.06	-0.79 ~ 2.61	-0.88 ~ 2.61
	中央値	--	0.070	0.040	0.030	0.090	0.060
	p 値 ^{*3}	--	p = 0.1289	p = 0.8796	p = 0.8958	p = 0.3272	p = 0.2402
	95%信頼区間 ^{*4}	--	-0.031 ~ 0.220	-0.174 ~ 0.202	-0.294 ~ 0.260	-0.242 ~ 0.681	-0.074 ~ 0.286
II 期(中等症)	症例数 ^{*1}	86	34	53	31	44	86
	平均値 ± 標準偏差	--	0.122 ± 0.3999	0.095 ± 0.3008	0.063 ± 0.2771	0.040 ± 0.4612	0.107 ± 0.4542
	最小値 ~ 最大値	--	-0.67 ~ 2.08	-0.77 ~ 0.80	-0.68 ~ 0.65	-1.48 ~ 1.95	-1.48 ~ 2.08
	中央値	--	0.075	0.080	0.070	-0.015	0.080
	p 値 ^{*3}	--	p = 0.0851	p = 0.0260	p = 0.2183	p = 0.5659	p = 0.0312
	95%信頼区間 ^{*4}	--	-0.018 ~ 0.261	0.012 ~ 0.178	-0.039 ~ 0.164	-0.100 ~ 0.180	0.010 ~ 0.205
III 期(重症)	症例数 ^{*1}	60	42	33	29	29	60
	平均値 ± 標準偏差	--	0.097 ± 0.2241	0.149 ± 0.2516	0.053 ± 0.2143	0.106 ± 0.2742	0.130 ± 0.2655
	最小値 ~ 最大値	--	-0.30 ~ 0.83	-0.28 ~ 0.81	-0.24 ~ 0.79	-0.28 ~ 0.94	-0.28 ~ 0.94
	中央値	--	0.050	0.090	0.030	0.030	0.040
	p 値 ^{*3}	--	p = 0.0076	p = 0.0018	p = 0.1901	p = 0.0475	p = 0.0004
	95%信頼区間 ^{*4}	--	0.027 ~ 0.167	0.060 ~ 0.239	-0.028 ~ 0.135	0.001 ~ 0.210	0.061 ~ 0.199
IV 期(最重症)	症例数 ^{*1}	15	6	10	3	8	15

COPD 病期別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
	平均値 ± 標準偏差	--	0.112 ± 0.2507	0.193 ± 0.2633	0.127 ± 0.2468	0.078 ± 0.1639	0.184 ± 0.2390
	最小値 ~ 最大値	--	-0.17 ~ 0.50	-0.08 ~ 0.64	-0.08 ~ 0.40	-0.13 ~ 0.44	-0.13 ~ 0.64
	中央値	--	0.065	0.105	0.060	0.055	0.100
	p 値*3	--	p = 0.3250	p = 0.0456	p = 0.4679	p = 0.2228	p = 0.0099
	95%信頼区間*4	--	-0.151 ~ 0.375	0.005 ~ 0.381	-0.487 ~ 0.740	-0.059 ~ 0.214	0.052 ~ 0.316
判定不能	症例数*1	8	2	7	2	3	8
	平均値 ± 標準偏差	--	0.160 ± 0.0566	0.220 ± 0.1296	0.305 ± 0.2616	0.267 ± 0.0493	0.266 ± 0.1302
	最小値 ~ 最大値	--	0.12 ~ 0.20	0.07 ~ 0.40	0.12 ~ 0.49	0.21 ~ 0.30	0.12 ~ 0.49
	中央値	--	0.160	0.190	0.305	0.290	0.250
	p 値*3	--	p = 0.1560	p = 0.0041	p = 0.3471	p = 0.0112	p = 0.0007
	95%信頼区間*4	--	-0.348 ~ 0.668	0.100 ~ 0.340	-2.046 ~ 2.656	0.144 ~ 0.389	0.157 ~ 0.375

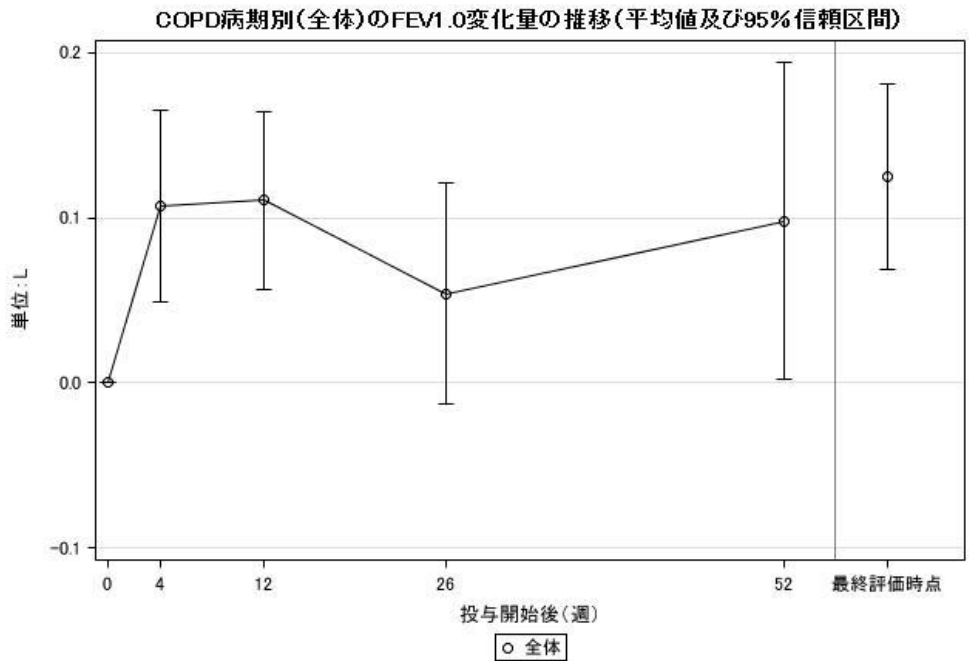
*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点で測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

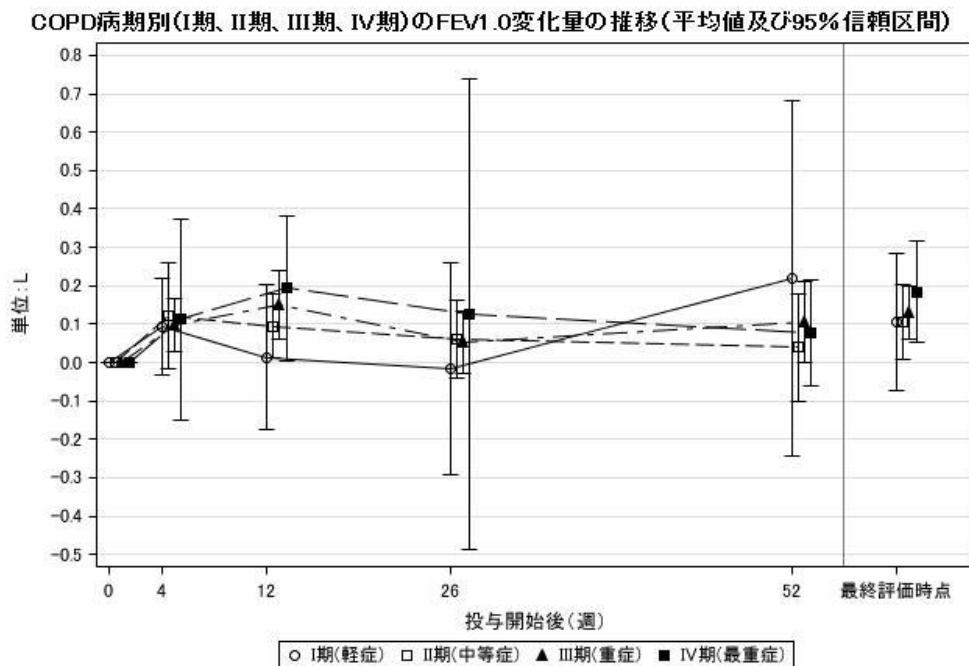
*3：本剤投与開始時と本剤投与後以降の評価時点の変化量の対応のある t 検定

*4：変化量の平均値の 95%信頼区間

Figure 6-5 COPD 病期別の FEV_{1.0} 変化量の推移 (平均値及び 95%信頼区間) (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 6-38 COPD 病期別の%FEV_{1.0}の推移（有効性解析対象症例）

COPD 病期別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
全体	症例数 ^{*1}	198	92	122	75	97	198
	平均値 ± 標準偏差	58.356 ± 24.0951	58.737 ± 26.2268	62.853 ± 25.8612	57.285 ± 23.7841	62.618 ± 29.1486	64.026 ± 27.9260
	最小値 ~ 最大値	14.95 ~ 140.57	12.64 ~ 145.23	17.95 ~ 141.03	16.36 ~ 136.05	15.88 ~ 187.01	15.88 ~ 187.01
	中央値	54.765	55.245	59.890	54.030	58.020	60.500
	95%信頼区間 ^{*3}	54.979 ~ 61.733	53.305 ~ 64.168	58.218 ~ 67.488	51.813 ~ 62.758	56.743 ~ 68.492	60.112 ~ 67.940
I 期(軽症)	症例数 ^{*1}	39	15	21	14	16	39
	平均値 ± 標準偏差	83.046 ± 22.5366	89.091 ± 14.6950	82.709 ± 21.6824	77.055 ± 16.9658	93.267 ± 30.0406	89.402 ± 24.6936
	最小値 ~ 最大値	29.73 ~ 140.57	60.11 ~ 116.44	30.18 ~ 119.14	53.00 ~ 107.42	59.82 ~ 187.01	30.18 ~ 187.01
	中央値	83.410	86.250	85.610	78.645	86.625	87.620
	95%信頼区間 ^{*3}	75.740 ~ 90.351	80.954 ~ 97.229	72.839 ~ 92.578	67.259 ~ 86.851	77.259 ~ 109.274	81.397 ~ 97.407
II 期(中等症)	症例数 ^{*1}	81	30	52	29	43	81
	平均値 ± 標準偏差	62.021 ± 18.3591	66.080 ± 26.1713	66.555 ± 26.0313	62.222 ± 24.2127	64.925 ± 25.5568	67.195 ± 26.0251
	最小値 ~ 最大値	32.17 ~ 132.65	33.91 ~ 145.23	17.95 ~ 141.03	29.57 ~ 136.05	29.57 ~ 149.66	29.57 ~ 149.66
	中央値	59.220	59.745	61.505	58.020	61.090	62.010
	95%信頼区間 ^{*3}	57.961 ~ 66.080	56.308 ~ 75.853	59.308 ~ 73.803	53.012 ~ 71.432	57.060 ~ 72.791	61.441 ~ 72.950
III 期(重症)	症例数 ^{*1}	56	39	32	28	27	56
	平均値 ± 標準偏差	42.196 ± 13.6008	44.759 ± 15.4478	47.646 ± 16.5829	44.468 ± 17.2671	48.244 ± 18.7251	47.196 ± 17.0713
	最小値 ~ 最大値	14.95 ~ 85.21	26.11 ~ 97.36	25.22 ~ 100.38	16.36 ~ 104.91	18.69 ~ 108.68	18.69 ~ 108.68
	中央値	40.075	41.500	40.865	43.325	45.150	42.840
	95%信頼区間 ^{*3}	38.554 ~ 45.838	39.752 ~ 49.767	41.667 ~ 53.624	37.772 ~ 51.163	40.836 ~ 55.651	42.625 ~ 51.768
IV 期(最重症)	症例数 ^{*1}	15	6	10	3	8	15
	平均値 ± 標準偏差	26.235 ± 6.0445	28.365 ± 10.9577	35.353 ± 10.5447	29.540 ± 6.0135	29.601 ± 9.2826	33.935 ± 10.6796
	最小値 ~ 最大値	15.52 ~ 34.22	12.64 ~ 41.03	23.85 ~ 58.17	24.23 ~ 36.07	15.88 ~ 38.97	15.88 ~ 58.17
	中央値	26.290	32.430	32.400	28.320	30.745	34.280

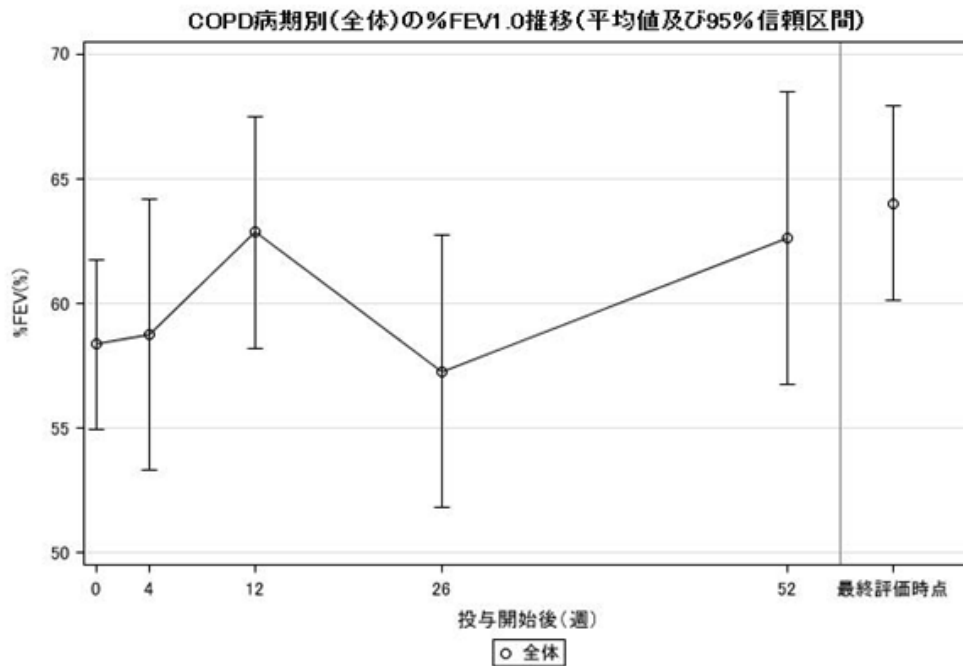
COPD 病期別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
	95%信頼区間*3	22.887 ~ 29.582	16.866 ~ 39.864	27.810 ~ 42.896	14.602 ~ 44.478	21.841 ~ 37.362	28.021 ~ 39.849
判定不能	症例数*1	7	2	7	1	3	7
	平均値 ± 標準偏差	76.500 ± 5.0904	84.590 ± 10.4793	84.587 ± 5.4272	79.490 ± -	83.483 ± 2.5598	85.094 ± 5.3835
	最小値 ~ 最大値	70.47 ~ 86.67	77.18 ~ 92.00	80.07 ~ 95.11	79.49 ~ 79.49	80.54 ~ 85.19	79.49 ~ 95.11
	中央値	75.090	84.590	82.050	79.490	84.720	84.720
	95%信頼区間*3	71.792 ~ 81.208	-9.563 ~ 178.743	79.568 ~ 89.606	- ~ -	77.124 ~ 89.842	80.115 ~ 90.073

*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

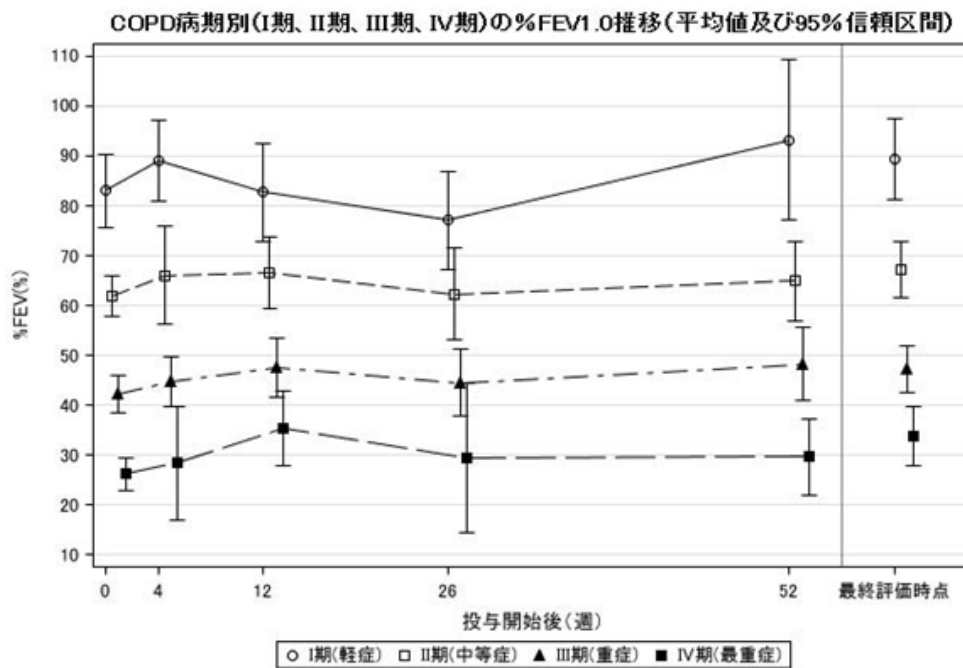
*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：平均値の95%信頼区間

Figure 6-6 COPD 病期別の%FEV_{1.0}の推移 (平均値及び 95%信頼区間) (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%FEV_{1.0} 変化量の推移（有効性解析対象症例）

COPD 病期別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
全体	症例数*1	198	92	122	75	97	198
	平均値 ± 標準偏差	--	3.721 ± 11.4240	4.644 ± 12.9565	2.055 ± 12.0925	5.102 ± 22.8379	5.670 ± 18.9245
	最小値 ~ 最大値	--	-31.60 ~ 71.97	-32.49 ~ 52.28	-38.02 ~ 44.17	-48.85 ~ 147.46	-48.85 ~ 147.46
	中央値	--	2.435	3.645	1.790	1.280	3.085
	p 値*3	--	p = 0.0024	p = 0.0001	p = 0.1453	p = 0.0302	p < 0.0001
	95%信頼区間*4	--	1.355 ~ 6.087	2.322 ~ 6.967	-0.727 ~ 4.838	0.499 ~ 9.705	3.018 ~ 8.323
I 期(軽症)	症例数*1	39	15	21	14	16	39
	平均値 ± 標準偏差	--	4.119 ± 10.6976	1.096 ± 16.9183	-0.651 ± 19.9703	12.841 ± 44.1639	6.356 ± 29.2353
	最小値 ~ 最大値	--	-9.43 ~ 37.92	-31.32 ~ 46.67	-38.02 ~ 44.17	-36.07 ~ 147.46	-36.07 ~ 147.46
	中央値	--	2.150	1.470	1.470	3.810	2.150
	p 値*3	--	p = 0.1581	p = 0.7696	p = 0.9048	p = 0.2630	p = 0.1826
	95%信頼区間*4	--	-1.805 ~ 10.043	-6.605 ~ 8.797	-12.181 ~ 10.880	-10.692 ~ 36.375	-3.121 ~ 15.833
II 期(中等症)	症例数*1	81	30	52	29	43	81
	平均値 ± 標準偏差	--	4.009 ± 15.6188	4.339 ± 13.5870	3.077 ± 10.7432	2.830 ± 19.8595	5.175 ± 19.4187
	最小値 ~ 最大値	--	-31.60 ~ 71.97	-32.49 ~ 52.28	-26.46 ~ 23.81	-48.85 ~ 94.21	-48.85 ~ 94.21
	中央値	--	2.505	3.385	3.290	0.000	3.090
	p 値*3	--	p = 0.1704	p = 0.0254	p = 0.1342	p = 0.3555	p = 0.0188
	95%信頼区間*4	--	-1.823 ~ 9.841	0.556 ~ 8.121	-1.010 ~ 7.163	-3.282 ~ 8.942	0.881 ~ 9.468
III 期(重症)	症例数*1	56	39	32	28	27	56
	平均値 ± 標準偏差	--	3.114 ± 8.4969	5.659 ± 10.5946	2.009 ± 8.8757	4.280 ± 10.2562	5.000 ± 10.7537
	最小値 ~ 最大値	--	-14.57 ~ 26.77	-13.60 ~ 36.00	-11.17 ~ 33.48	-13.60 ~ 30.32	-13.60 ~ 36.00
	中央値	--	0.600	2.835	1.050	1.130	1.475
	p 値*3	--	p = 0.0278	p = 0.0050	p = 0.2415	p = 0.0395	p = 0.0010
	95%信頼区間*4	--	0.359 ~ 5.868	1.839 ~ 9.479	-1.433 ~ 5.450	0.222 ~ 8.337	2.121 ~ 7.880
IV 期(最重症)	症例数*1	15	6	10	3	8	15

COPD 病期別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
	平均値 ± 標準偏差	--	4.465 ± 9.1862	8.029 ± 10.9043	4.463 ± 7.8060	3.050 ± 5.6289	7.701 ± 9.5704
	最小値 ~ 最大値	--	-5.57 ~ 17.24	-2.55 ~ 26.70	-2.04 ~ 13.12	-4.26 ~ 15.18	-4.26 ~ 26.70
	中央値	--	2.285	3.900	2.310	2.495	4.330
	p 値*3	--	p = 0.2873	p = 0.0449	p = 0.4264	p = 0.1692	p = 0.0076
	95%信頼区間*4	--	-5.175 ~ 14.105	0.229 ~ 15.829	-14.928 ~ 23.855	-1.656 ~ 7.756	2.401 ~ 13.001
判定不能	症例数*1	7	2	7	1	3	7
	平均値 ± 標準偏差	--	6.020 ± 0.9758	8.087 ± 4.5344	4.400 ± -	9.267 ± 2.0093	8.594 ± 3.6461
	最小値 ~ 最大値	--	5.33 ~ 6.71	2.33 ~ 14.76	4.40 ~ 4.40	6.98 ~ 10.75	4.40 ~ 14.76
	中央値	--	6.020	7.040	4.400	10.070	8.440
	p 値*3	--	p = 0.0727	p = 0.0033	p = -	p = 0.0153	p = 0.0008
	95%信頼区間*4	--	-2.747 ~ 14.787	3.894 ~ 12.281	- ~ -	4.275 ~ 14.258	5.222 ~ 11.966

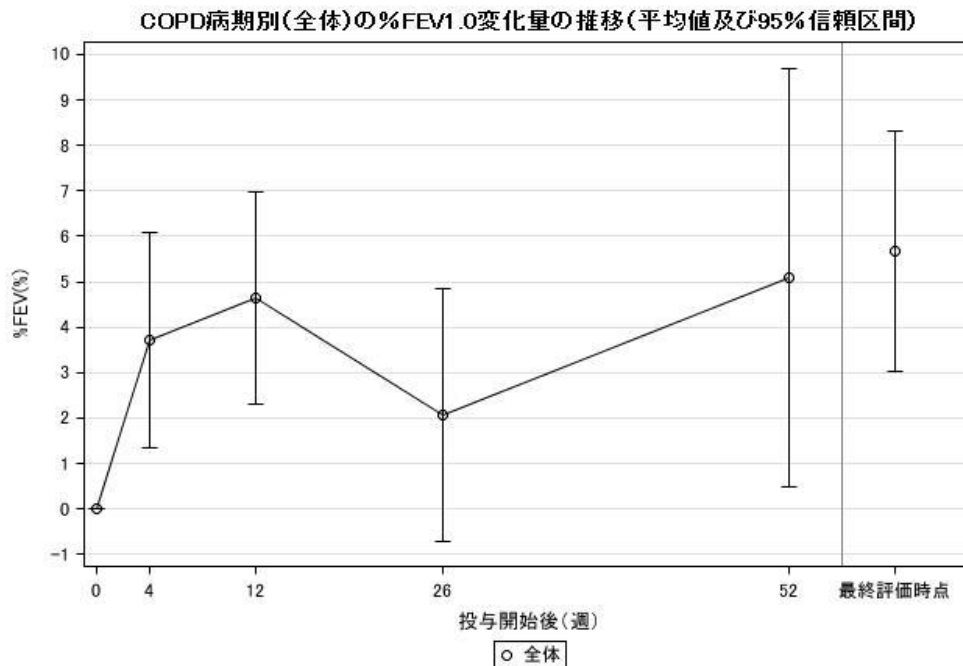
*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点で測定値がある症例の例数

*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

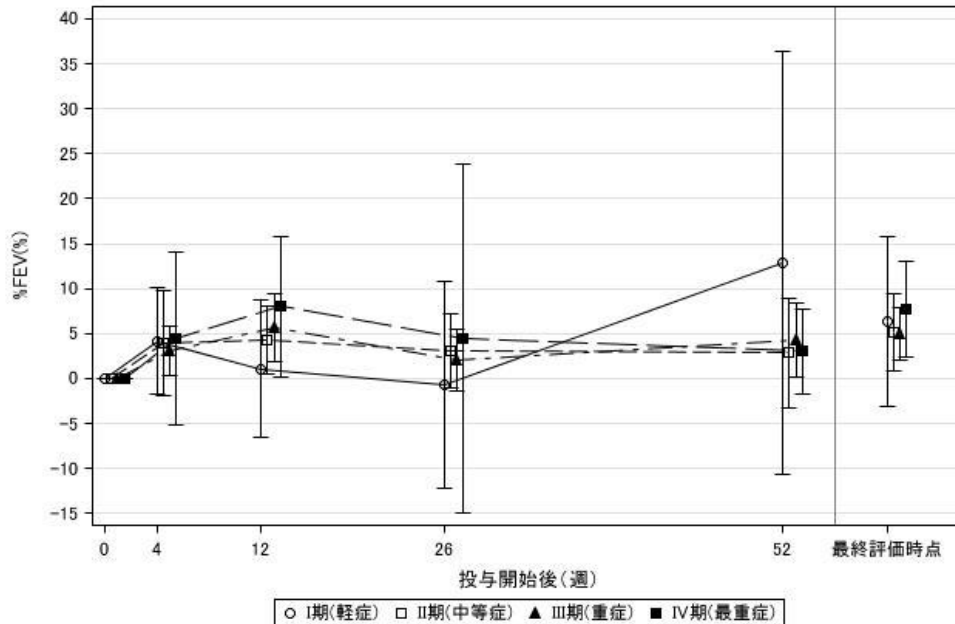
*4：変化量の平均値の 95%信頼区間

Figure 6-7 COPD 病期別の%FEV_{1.0} 変化量の推移 (平均値及び 95%信頼区間) (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 6-40 COPD 病期別の CAT スコアの推移（有効性解析対象症例）

項目	スコア	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
全体	症例数*1	498	364	397	304	302	498
	平均値 ± 標準偏差	15.2 ± 8.47	11.4 ± 7.36	10.1 ± 7.16	9.7 ± 7.27	8.5 ± 6.96	9.0 ± 7.42
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 39	0 ~ 34	0 ~ 34	0 ~ 38	0 ~ 40	0 ~ 40
	中央値	14.0	10.0	9.0	8.0	6.0	7.0
	95%信頼区間*3	14.4 ~ 15.9	10.6 ~ 12.1	9.4 ~ 10.8	8.9 ~ 10.5	7.7 ~ 9.3	8.4 ~ 9.7
I 期(軽症)	症例数*1	118	78	95	67	65	118
	平均値 ± 標準偏差	12.3 ± 8.08	7.8 ± 5.96	7.3 ± 6.31	8.1 ± 6.65	7.0 ± 7.67	6.5 ± 6.72
	最小値 ~ 最大値	1 ~ 37	0 ~ 34	0 ~ 28	1 ~ 30	0 ~ 40	0 ~ 40
	中央値	11.0	7.0	5.0	6.0	5.0	5.0
	95%信頼区間*3	10.9 ~ 13.8	6.4 ~ 9.1	6.0 ~ 8.6	6.5 ~ 9.7	5.1 ~ 8.9	5.2 ~ 7.7
II 期(中等症)	症例数*1	215	155	171	129	140	215
	平均値 ± 標準偏差	14.8 ± 8.12	11.3 ± 6.83	10.0 ± 6.87	9.4 ± 6.62	8.6 ± 6.40	9.3 ± 7.00
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 35	0 ~ 30	0 ~ 29	0 ~ 27	0 ~ 30	0 ~ 30
	中央値	14.0	11.0	9.0	8.0	8.0	8.0
	95%信頼区間*3	13.7 ~ 15.9	10.2 ~ 12.4	9.0 ~ 11.1	8.3 ~ 10.6	7.6 ~ 9.7	8.4 ~ 10.2
III 期(重症)	症例数*1	100	79	77	71	64	100
	平均値 ± 標準偏差	18.1 ± 8.13	14.3 ± 7.42	12.2 ± 6.58	10.8 ± 7.06	9.7 ± 6.92	10.2 ± 7.15
	最小値 ~ 最大値	1 ~ 36	0 ~ 31	0 ~ 28	0 ~ 26	0 ~ 26	0 ~ 31
	中央値	19.0	16.0	12.0	8.0	8.0	9.0
	95%信頼区間*3	16.5 ~ 19.7	12.6 ~ 16.0	10.8 ~ 13.7	9.1 ~ 12.5	8.0 ~ 11.5	8.7 ~ 11.6
IV 期(最重症)	症例数*1	21	16	20	14	16	21
	平均値 ± 標準偏差	22.3 ± 8.98	15.6 ± 8.61	13.9 ± 8.25	14.8 ± 10.13	11.8 ± 8.26	13.4 ± 9.27
	最小値 ~ 最大値	5 ~ 35	3 ~ 33	1 ~ 32	1 ~ 34	2 ~ 27	2 ~ 33
	中央値	24.0	15.5	13.5	12.0	8.5	13.0
	95%信頼区間*3	18.2 ~ 26.4	11.0 ~ 20.2	10.0 ~ 17.8	8.9 ~ 20.6	7.3 ~ 16.2	9.2 ~ 17.6

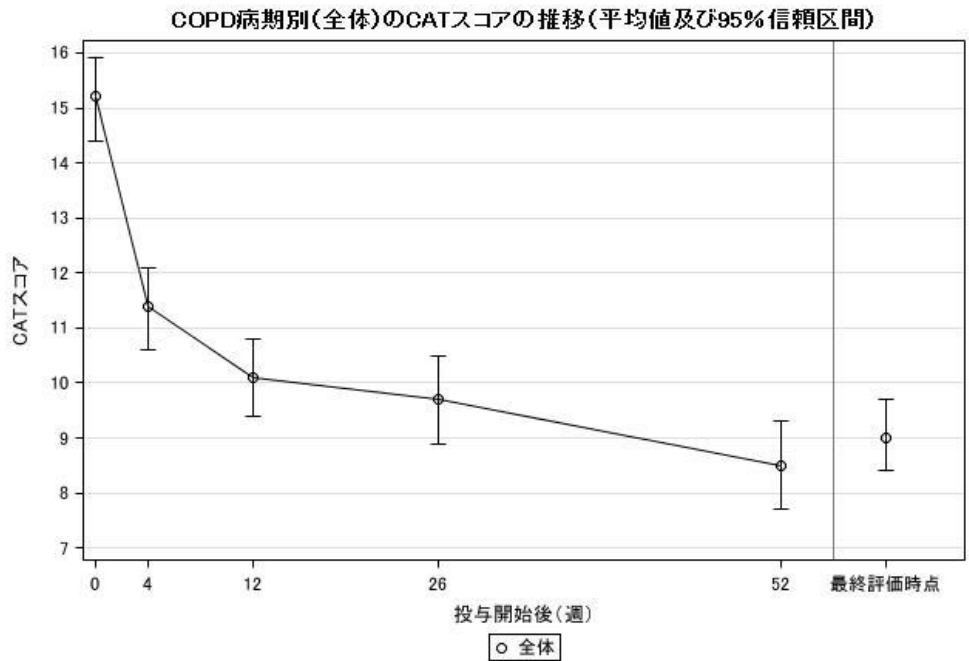
項目	スコア	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
判定不能	症例数*1	44	36	34	23	17	44
	平均値 ± 標準偏差	14.3 ± 8.12	11.3 ± 8.23	11.4 ± 8.80	9.0 ± 9.58	5.5 ± 5.60	10.1 ± 8.91
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 39	0 ~ 31	0 ~ 34	1 ~ 38	1 ~ 18	0 ~ 38
	中央値	13.0	9.5	10.5	4.0	3.0	8.0
	95%信頼区間*3	11.9 ~ 16.8	8.5 ~ 14.1	8.3 ~ 14.4	4.9 ~ 13.1	2.6 ~ 8.4	7.4 ~ 12.8

*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

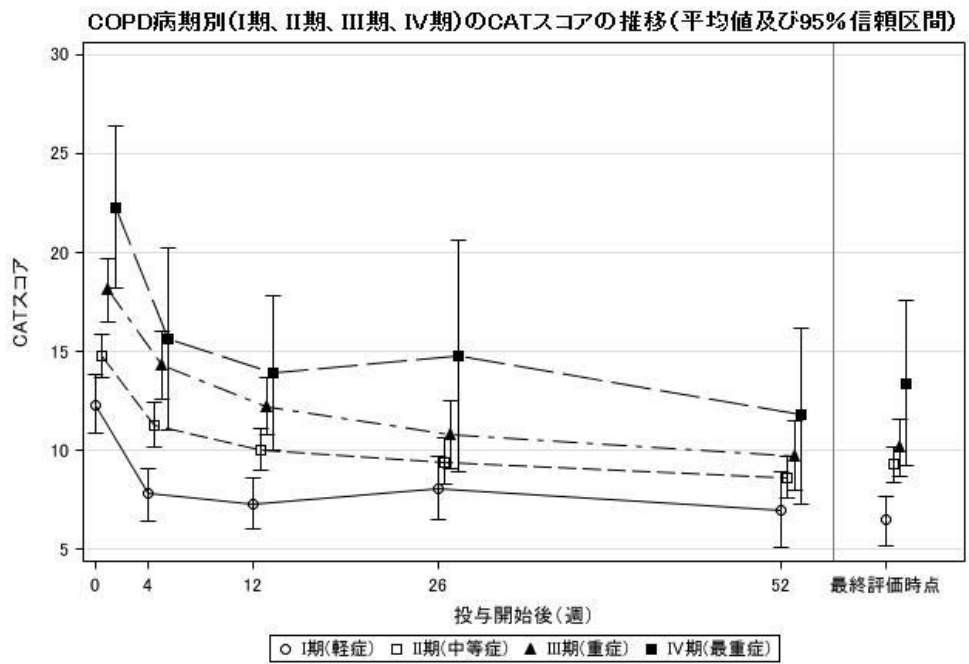
*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：平均値の95%信頼区間

Figure 6-8 COPD 病期別の CAT スコアの推移 (平均値及び 95%信頼区間) (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 6-41 COPD 病期別の CAT スコア変化量の推移（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	498	364	397	304	302	498
	平均値 ± 標準偏差	--	-4.1 ± 5.12	-5.3 ± 6.09	-5.9 ± 6.87	-6.9 ± 7.76	-6.1 ± 7.45
	最小値 ~ 最大値	--	-28 ~ 13	-33 ~ 21	-32 ~ 16	-29 ~ 28	-32 ~ 28
	中央値	--	-4.0	-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	-5.9 ~ -4.7	-6.7 ~ -5.1	-7.8 ~ -6.1	-6.8 ~ -5.5
I 期(軽症)	症例数*1	118	78	95	67	65	118
	平均値 ± 標準偏差	--	-4.3 ± 4.88	-5.7 ± 6.03	-5.5 ± 6.24	-6.2 ± 7.90	-5.9 ± 7.15
	最小値 ~ 最大値	--	-28 ~ 5	-33 ~ 8	-21 ~ 11	-26 ~ 28	-32 ~ 28
	中央値	--	-3.0	-5.0	-4.0	-5.0	-4.0
	p 値*3	--	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001
	95%信頼区間*4	--	-5.4 ~ -3.2	-7.0 ~ -4.5	-7.0 ~ -4.0	-8.2 ~ -4.3	-7.2 ~ -4.6
II 期(中等症)	症例数*1	215	155	171	129	140	215
	平均値 ± 標準偏差	--	-3.9 ± 5.17	-4.7 ± 6.10	-4.9 ± 6.80	-6.2 ± 7.56	-5.5 ± 7.47
	最小値 ~ 最大値	--	-19 ~ 13	-29 ~ 13	-32 ~ 16	-29 ~ 19	-29 ~ 19
	中央値	--	-4.0	-3.0	-4.0	-5.0	-5.0
	p 値*3	--	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001
	95%信頼区間*4	--	-4.7 ~ -3.1	-5.6 ~ -3.8	-6.1 ~ -3.7	-7.4 ~ -4.9	-6.5 ~ -4.5
III 期(重症)	症例数*1	100	79	77	71	64	100
	平均値 ± 標準偏差	--	-4.4 ± 4.55	-6.4 ± 5.12	-7.5 ± 7.02	-8.8 ± 7.95	-8.0 ± 7.63
	最小値 ~ 最大値	--	-22 ~ 4	-16 ~ 4	-28 ~ 9	-28 ~ 11	-28 ~ 11
	中央値	--	-4.0	-6.0	-6.0	-7.0	-6.5
	p 値*3	--	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001
	95%信頼区間*4	--	-5.4 ~ -3.4	-7.5 ~ -5.2	-9.2 ~ -5.9	-10.8 ~ -6.8	-9.5 ~ -6.4
IV 期(最重症)	症例数*1	21	16	20	14	16	21

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
	平均値 ± 標準偏差	--	-6.9 ± 8.30	-7.8 ± 7.29	-8.5 ± 8.54	-9.8 ± 7.16	-8.9 ± 6.76
	最小値 ~ 最大値	--	-22 ~ 9	-27 ~ 1	-27 ~ 8	-28 ~ -2	-28 ~ 0
	中央値	--	-5.5	-6.5	-8.5	-7.5	-8.0
	p 値*3	--	p = 0.0044	p = 0.0001	p = 0.0025	p < 0.0001	p < 0.0001
	95%信頼区間*4	--	-11.4 ~ -2.5	-11.2 ~ -4.3	-13.4 ~ -3.6	-13.6 ~ -6.0	-11.9 ~ -5.8
判定不能	症例数*1	44	36	34	23	17	44
	平均値 ± 標準偏差	--	-2.6 ± 4.41	-3.5 ± 6.77	-6.1 ± 6.78	-6.3 ± 7.74	-4.2 ± 7.23
	最小値 ~ 最大値	--	-15 ~ 8	-21 ~ 21	-18 ~ 9	-21 ~ 11	-21 ~ 11
	中央値	--	-2.5	-3.5	-6.0	-6.0	-4.0
	p 値*3	--	p = 0.0014	p = 0.0046	p = 0.0003	p = 0.0040	p = 0.0004
	95%信頼区間*4	--	-4.0 ~ -1.1	-5.9 ~ -1.2	-9.1 ~ -3.2	-10.3 ~ -2.3	-6.4 ~ -2.0

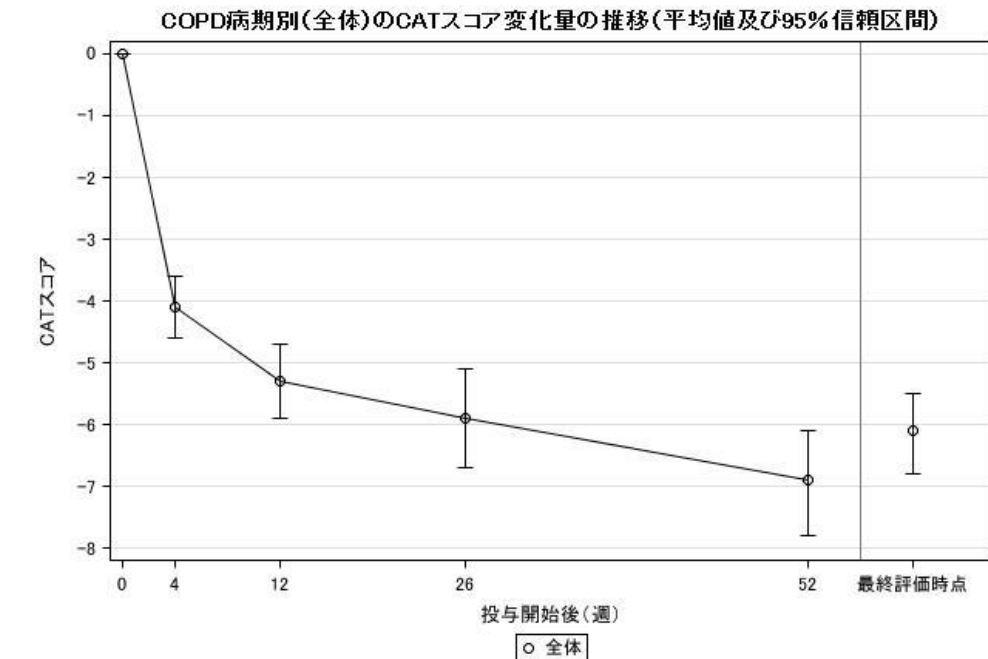
*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点で測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

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

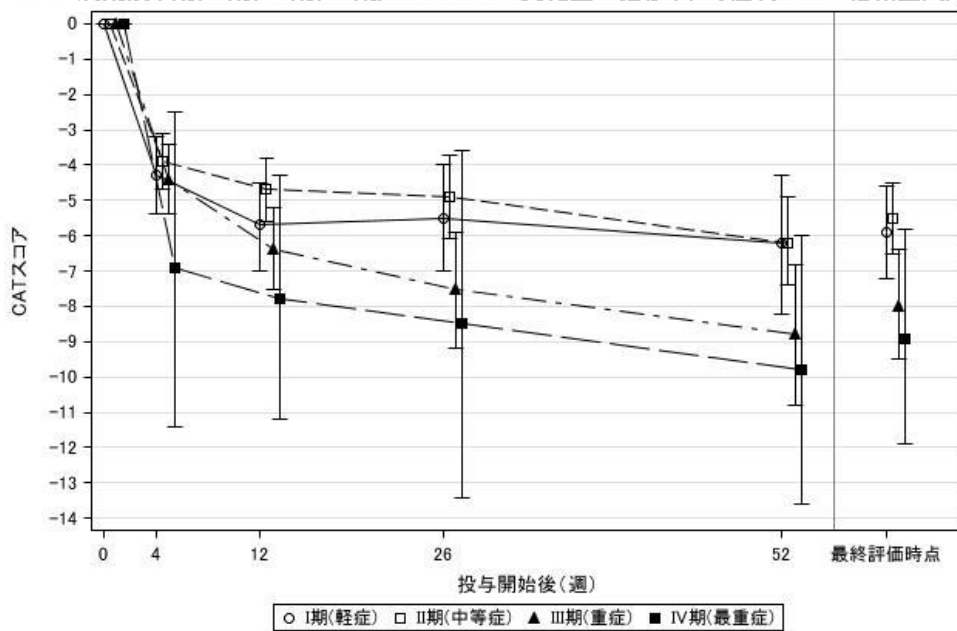
*4：変化量の平均値の 95%信頼区間

**Figure 6-9 COPD 病期別の CAT スコア変化量の推移 (平均値及び 95%信頼区間)
(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 6-42 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		110	--	822	(74.19)	--		
性別	男	900	(81.23)	667	(74.11)	p = 0.9302	--	
	女	208	(18.77)	155	(74.52)			
年齢 [歳]	年齢カテゴリ (I)	15歳未満	0	(0.00)	--	p = 0.9256	--	
		15歳以上 65歳未満	178	(16.06)	133			(74.72)
		65歳以上	930	(83.94)	689			(74.09)
体重 [kg]	50 kg 未満	208	(18.77)	141	(67.79)	--	p = 0.0094	
	50 kg 以上 75 kg 未満	566	(51.08)	429	(75.80)			
	75 kg 以上	68	(6.14)	55	(80.88)			
	不明・未記載	266	(24.01)	197	(74.06)			
BMI[kg/m ²]	18.5 kg/m ² 未満	142	(12.82)	90	(63.38)	--	p = 0.0001	
	18.5 kg/m ² 以上 25.0 kg/m ² 未満	494	(44.58)	365	(73.89)			
	25.0 kg/m ² 以上	182	(16.43)	150	(82.42)			
	不明・未記載	290	(26.17)	217	(74.83)			
喫煙習慣	喫煙歴なし	176	(15.88)	136	(77.27)	p = 0.0526	--	
	喫煙歴あり (現在も喫煙中)	226	(20.40)	154	(68.14)			
	喫煙歴あり (現在は喫煙なし)	604	(54.51)	458	(75.83)			
	不明	102	(9.21)	74	(72.55)			
COPD の罹患期間[年]	1年未満	158	(14.26)	115	(72.78)	--	p = 0.5981	
	1年以上 3年未満	105	(9.48)	87	(82.86)			
	3年以上	245	(22.11)	187	(76.33)			
	不明・未記載	600	(54.15)	433	(72.17)			
COPD の病型	気腫型	848	(76.53)	630	(74.29)	p = 0.4856	--	
	非気腫型	158	(14.26)	122	(77.22)			
	判定不能	102	(9.21)	70	(68.63)			
COPD の病期	I期	223	(20.13)	179	(80.27)	--	p = 0.0014	
	II期	444	(40.07)	341	(76.80)			
	III期	242	(21.84)	173	(71.49)			
	IV期	68	(6.14)	42	(61.76)			
	判定不能	131	(11.82)	87	(66.41)			
呼吸困難の程度 (グレード分類)	0	99	(8.94)	71	(71.72)	--	p = 0.0001	
	1	454	(40.97)	361	(79.52)			

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		1108	--	822	(74.19)	--	
		2	341 (30.78)	260	(76.25)		
		3	174 (15.70)	115	(66.09)		
		4	40 (3.61)	15	(37.50)		
吸入用抗コリン剤の使用経験		なし	596 (53.79)	438	(73.49)	p = 0.5823	--
		あり	512 (46.21)	384	(75.00)		
β ₂ 刺激剤の使用経験		なし	572 (51.62)	426	(74.48)	p = 0.8369	--
		あり	536 (48.38)	396	(73.88)		
合併症	気管支喘息	なし	888 (80.14)	665	(74.89)	p = 0.3019	--
		あり	220 (19.86)	157	(71.36)		
	甲状腺機能亢進症	なし	1103 (99.55)	818	(74.16)	p = 1.0000	--
		あり	5 (0.45)	4	(80.00)		
	糖尿病	なし	988 (89.17)	727	(73.58)	p = 0.2240	--
		あり	120 (10.83)	95	(79.17)		
	前立腺肥大	なし	1031 (93.05)	766	(74.30)	p = 0.7874	--
		あり	77 (6.95)	56	(72.73)		
	CCV 疾患	なし	937 (84.57)	701	(74.81)	p = 0.2957	--
		あり	171 (15.43)	121	(70.76)		
	てんかん等の痙攣性疾患	なし	1106 (99.82)	821	(74.23)	p = 0.4498	--
		あり	2 (0.18)	1	(50.00)		
	腎障害	なし	1075 (97.02)	797	(74.14)	p = 1.0000	--
		あり	33 (2.98)	25	(75.76)		
	肝障害	なし	1074 (96.93)	804	(74.86)	p = 0.0082	--
		あり	34 (3.07)	18	(52.94)		
既往歴	甲状腺機能亢進症	なし	1044 (94.22)	774	(74.14)	p = 0.4512	--
		あり	2 (0.18)	1	(50.00)		
		不明	62 (5.60)	47	(75.81)		
	糖尿病	なし	1039 (93.77)	771	(74.21)	p = 0.3839	--
		あり	7 (0.63)	4	(57.14)		
		不明	62 (5.60)	47	(75.81)		
	前立腺肥大	なし	1039 (93.77)	770	(74.11)	p = 1.0000	--
		あり	7 (0.63)	5	(71.43)		
		不明	62 (5.60)	47	(75.81)		
	CCV 疾患	なし	1012 (91.34)	753	(74.41)	p = 0.2318	--

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		1108	--	822	(74.19)	--	
	あり	34	(3.07)	22	(64.71)		
	不明	62	(5.60)	47	(75.81)		
てんかん等の痙攣性疾患	なし	1046	(94.40)	775	(74.09)	--	--
	あり	0	(0.00)	--			
	不明	62	(5.60)	47	(75.81)		
腎障害	なし	1045	(94.31)	775	(74.16)	p = 0.2591	--
	あり	1	(0.09)	0	(0.00)		
	不明	62	(5.60)	47	(75.81)		
COPD に対する前治療薬剤	なし	443	(39.98)	326	(73.59)	p = 0.7263	--
	あり	665	(60.02)	496	(74.59)		
SAMA	なし	1102	(99.46)	819	(74.32)	p = 0.1820	--
	あり	6	(0.54)	3	(50.00)		
LAMA	なし	736	(66.43)	531	(72.15)	p = 0.0294	--
	あり	372	(33.57)	291	(78.23)		
SABA	なし	1078	(97.29)	803	(74.49)	p = 0.2026	--
	あり	30	(2.71)	19	(63.33)		
LABA	なし	831	(75.00)	613	(73.77)	p = 0.6344	--
	あり	277	(25.00)	209	(75.45)		
ICS	なし	1046	(94.40)	776	(74.19)	p = 1.0000	--
	あり	62	(5.60)	46	(74.19)		
OCS・CSI	なし	1087	(98.10)	805	(74.06)	p = 0.6181	--
	あり	21	(1.90)	17	(80.95)		
LABA/ICS	なし	1011	(91.25)	748	(73.99)	p = 0.7158	--
	あり	97	(8.75)	74	(76.29)		
LABA/LAMA	なし	1107	(99.91)	822	(74.25)	p = 0.2581	--
	あり	1	(0.09)	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 6-43 体重別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}の推移（有効性解析対象症例）

体重	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
50 kg 未 満	FVC (L)	症例数*1	44	30	21	12	18	44
		平均値 ± 標準偏 差	2.145 ± 0.7104	2.164 ± 0.7152	2.044 ± 0.8267	2.235 ± 0.7016	2.100 ± 0.5560	2.159 ± 0.7232
		最小値 ~ 最大値	0.93 ~ 4.04	0.87 ~ 3.33	0.73 ~ 3.81	1.17 ~ 3.19	0.97 ~ 3.20	0.73 ~ 3.81
		中央値	2.135	2.170	2.110	2.270	2.080	2.105
		95%信頼区間*3	1.929 ~ 2.361	1.897 ~ 2.431	1.668 ~ 2.420	1.789 ~ 2.681	1.824 ~ 2.376	1.939 ~ 2.379
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	44	30	21	12	18	44
		平均値 ± 標準偏 差	1.189 ± 0.5315	1.229 ± 0.5159	1.152 ± 0.5731	1.108 ± 0.4676	0.924 ± 0.3358	1.193 ± 0.5281
		最小値 ~ 最大値	0.38 ~ 2.82	0.35 ~ 2.41	0.58 ~ 2.52	0.63 ~ 2.10	0.44 ~ 1.62	0.44 ~ 2.52
		中央値	1.080	1.040	0.970	0.965	0.850	1.010
		95%信頼区間*3	1.027 ~ 1.351	1.036 ~ 1.421	0.892 ~ 1.413	0.811 ~ 1.405	0.757 ~ 1.091	1.032 ~ 1.353
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	42	29	21	10	18	42
		平均値 ± 標準偏 差	51.662 ± 22.8147	52.722 ± 21.7698	50.506 ± 23.0160	43.416 ± 15.8809	42.409 ± 20.9330	51.918 ± 23.0495
		最小値 ~ 最大値	15.52 ~ 98.60	12.64 ~ 97.57	23.85 ~ 95.11	24.23 ~ 73.31	15.88 ~ 91.82	15.88 ~ 95.11
		中央値	47.390	44.100	42.230	40.155	33.320	45.745
		95%信頼区間*3	44.553 ~ 58.772	44.442 ~ 61.003	40.029 ~ 60.983	32.055 ~ 54.777	31.999 ~ 52.819	44.735 ~ 59.100
50 kg 以 上 75 kg 未満	FVC (L)	症例数*1	141	56	93	63	74	141
		平均値 ± 標準偏 差	2.706 ± 0.8343	2.938 ± 0.8772	2.782 ± 0.7911	2.728 ± 0.8771	2.841 ± 0.7709	2.863 ± 0.8086
		最小値 ~ 最大値	0.80 ~ 5.31	1.09 ~ 4.80	1.23 ~ 4.90	1.02 ~ 4.81	0.92 ~ 4.60	0.92 ~ 4.81
		中央値	2.720	2.870	2.930	2.770	2.925	2.910
		95%信頼区間*3	2.567 ~ 2.845	2.703 ~ 3.173	2.619 ~ 2.945	2.507 ~ 2.949	2.663 ~ 3.020	2.728 ~ 2.998
	FEV _{1.0}	症例数*1	141	56	93	63	74	141

体重	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	
75 kg 以上	(L)	平均值 ± 標準偏差	1.491 ± 0.6202	1.521 ± 0.6388	1.612 ± 0.6286	1.481 ± 0.5803	1.652 ± 0.6270	1.646 ± 0.6447	
		最小値 ~ 最大値	0.32 ~ 3.95	0.53 ~ 3.11	0.49 ~ 3.07	0.35 ~ 2.91	0.40 ~ 3.31	0.40 ~ 3.31	
		中央値	1.380	1.470	1.490	1.310	1.635	1.540	
		95%信頼区間*3	1.387 ~ 1.594	1.350 ~ 1.692	1.482 ~ 1.741	1.335 ~ 1.627	1.507 ~ 1.798	1.538 ~ 1.753	
	%FEV _{1.0}	症例数*1	141	56	93	63	74	141	
		(%)	平均值 ± 標準偏差	59.675 ± 24.1165	59.413 ± 26.6820	65.361 ± 26.5478	59.532 ± 24.5425	66.926 ± 29.7012	66.756 ± 28.7028
			最小値 ~ 最大値	14.95 ~ 140.57	17.38 ~ 142.86	17.95 ~ 141.03	16.36 ~ 136.05	18.69 ~ 187.01	18.69 ~ 187.01
			中央値	55.310	56.705	61.090	54.670	61.880	62.180
	95%信頼区間*3		55.660 ~ 63.691	52.268 ~ 66.559	59.894 ~ 70.829	53.351 ~ 65.713	60.044 ~ 73.807	61.977 ~ 71.535	
	FVC	症例数*1	12	7	5	1	5	12	
		(L)	平均值 ± 標準偏差	3.126 ± 0.7643	3.487 ± 0.5441	3.178 ± 0.3629	3.410 ± -	3.164 ± 0.7987	3.304 ± 0.6873
			最小値 ~ 最大値	1.74 ~ 4.40	2.96 ~ 4.65	2.57 ~ 3.41	3.41 ~ 3.41	1.83 ~ 3.97	1.83 ~ 4.65
			中央値	3.210	3.350	3.400	3.410	3.400	3.395
	95%信頼区間*3		2.640 ~ 3.611	2.984 ~ 3.990	2.727 ~ 3.629	- ~ -	2.172 ~ 4.156	2.867 ~ 3.741	
	FEV _{1.0}	症例数*1	12	7	5	1	5	12	
		(L)	平均值 ± 標準偏差	2.020 ± 0.6040	2.293 ± 0.7108	2.006 ± 0.4415	1.610 ± -	2.040 ± 0.3581	2.171 ± 0.5957
			最小値 ~ 最大値	1.05 ~ 3.07	1.43 ~ 3.50	1.45 ~ 2.50	1.61 ~ 1.61	1.60 ~ 2.40	1.43 ~ 3.50
			中央値	2.055	2.300	2.200	1.610	2.180	2.210
	95%信頼区間*3		1.636 ~ 2.404	1.636 ~ 2.950	1.458 ~ 2.554	- ~ -	1.595 ~ 2.485	1.792 ~ 2.549	
	%FEV _{1.0}	症例数*1	12	7	5	1	5	12	
(%)		平均值 ± 標準偏差	70.218 ± 23.9214	78.239 ± 32.7391	71.302 ± 15.3765	55.330 ± -	71.608 ± 12.1464	75.723 ± 25.7122	
		最小値 ~ 最大値	34.77 ~ 127.39	47.35 ~ 145.23	52.73 ~ 83.89	55.33 ~ 55.33	54.98 ~ 85.19	47.35 ~ 145.23	
		中央値	72.045	75.770	81.480	55.330	72.670	74.220	

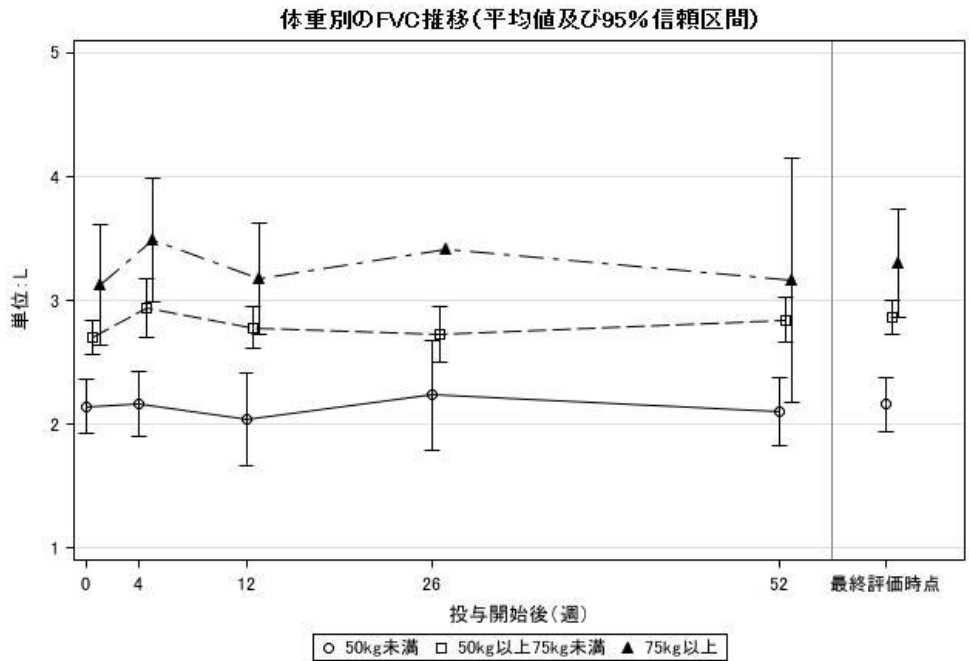
体重	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
不明		95%信頼区間*3	55.019 ~ 85.417	47.960 ~ 108.517	52.210 ~ 90.394	- ~ -	56.526 ~ 86.690	59.386 ~ 92.059
	FVC	症例数*1	13	8	5	3	3	13
	(L)	平均値 ± 標準偏差	2.762 ± 0.9427	3.254 ± 0.7581	2.724 ± 0.4720	2.477 ± 0.7919	2.607 ± 0.4579	2.949 ± 0.7826
		最小値 ~ 最大値	1.20 ~ 4.19	2.17 ~ 4.07	2.21 ~ 3.28	1.58 ~ 3.08	2.08 ~ 2.91	1.58 ~ 4.07
		中央値	2.460	3.385	2.940	2.770	2.830	2.940
		95%信頼区間*3	2.192 ~ 3.331	2.620 ~ 3.888	2.138 ~ 3.310	0.510 ~ 4.444	1.469 ~ 3.744	2.476 ~ 3.422
	FEV _{1.0}	症例数*1	13	8	5	3	3	13
	(L)	平均値 ± 標準偏差	1.605 ± 0.7518	1.986 ± 0.8133	1.564 ± 0.3523	1.203 ± 0.2857	1.047 ± 0.1626	1.794 ± 0.7201
		最小値 ~ 最大値	0.49 ~ 2.81	1.00 ~ 2.79	1.12 ~ 1.93	0.93 ~ 1.50	0.87 ~ 1.19	0.87 ~ 2.79
		中央値	1.450	2.225	1.430	1.180	1.080	1.850
		95%信頼区間*3	1.150 ~ 2.059	1.306 ~ 2.666	1.127 ~ 2.001	0.494 ~ 1.913	0.643 ~ 1.451	1.359 ~ 2.229
	%FEV _{1.0}	症例数*1	3	0	3	1	0	3
	(%)	平均値 ± 標準偏差	42.597 ± 19.3861	-	57.440 ± 12.5141	56.390 ± -	-	58.443 ± 12.1409
		最小値 ~ 最大値	20.76 ~ 57.78	-	47.46 ~ 71.48	56.39 ~ 56.39	-	47.46 ~ 71.48
		中央値	49.250	-	53.380	56.390	-	56.390
		95%信頼区間*3	-5.561 ~ 90.754	-	26.353 ~ 88.527	- ~ -	-	28.284 ~ 88.603

*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

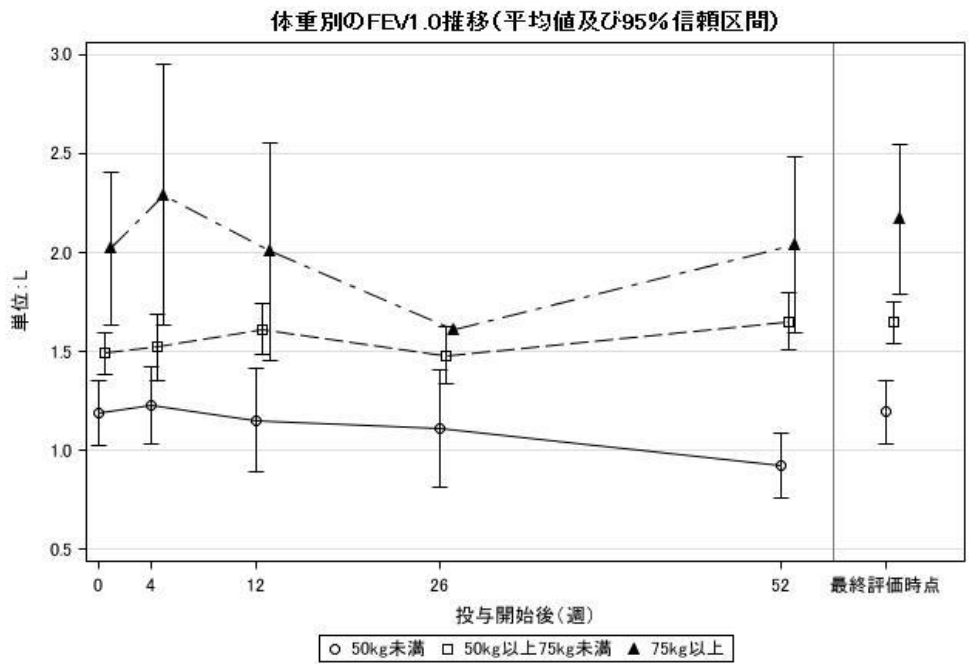
*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：平均値の95%信頼区間

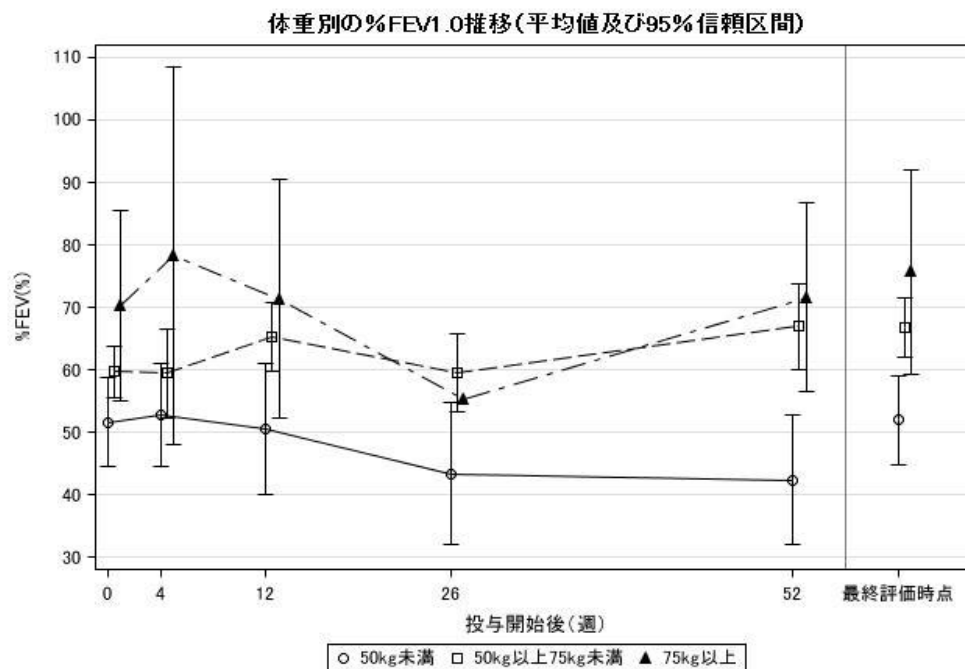
Figure 6-10 体重別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の推移 (平均値及び 95%信頼区間) (有効性解析対象症例)



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 6-44 体重別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の変化量の推移 (有効性解析対象症例)

体重	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
50 kg 未満	FVC	症例数*1	44	30	21	12	18	44
	(L)	平均値 ± 標準偏差	--	-0.062 ± 0.3411	-0.080 ± 0.3395	0.177 ± 0.5490	0.119 ± 0.2754	0.015 ± 0.4409
		最小値 ~ 最大値	--	-1.22 ~ 0.34	-1.04 ~ 0.42	-0.56 ~ 1.58	-0.50 ~ 0.64	-1.22 ~ 1.58
		中央値	--	0.020	-0.010	0.155	0.105	0.010
		p 値*3	--	p = 0.3302	p = 0.2931	p = 0.2888	p = 0.0833	p = 0.8252
		95%信頼区間*4	--	-0.189 ~ 0.066	-0.235 ~ 0.075	-0.172 ~ 0.526	-0.018 ~ 0.256	-0.119 ~ 0.149
	FEV _{1.0}	症例数*1	44	30	21	12	18	44
	(L)	平均値 ± 標準偏差	--	0.007 ± 0.1845	-0.059 ± 0.2667	-0.004 ± 0.3286	-0.035 ± 0.1629	0.004 ± 0.2755
		最小値 ~ 最大値	--	-0.67 ~ 0.29	-0.77 ~ 0.54	-0.29 ~ 0.79	-0.43 ~ 0.26	-0.77 ~ 0.79
		中央値	--	0.020	-0.020	-0.105	0.000	0.005
		p 値*3	--	p = 0.8292	p = 0.3224	p = 0.9658	p = 0.3748	p = 0.9306
		95%信頼区間*4	--	-0.062 ~ 0.076	-0.180 ~ 0.062	-0.213 ~ 0.205	-0.116 ~ 0.046	-0.080 ~ 0.087
	%FEV _{1.0}	症例数*1	42	29	21	10	18	42
	(%)	平均値 ± 標準偏差	--	-0.164 ± 8.4020	-2.120 ± 13.2495	-1.265 ± 13.2667	-1.268 ± 7.7160	0.255 ± 12.4783
		最小値 ~ 最大値	--	-31.60 ~ 13.43	-32.49 ~ 36.00	-12.61 ~ 33.48	-18.69 ~ 16.35	-32.49 ~ 36.00
	中央値	--	0.600	-0.930	-3.915	0.000	0.180	
	p 値*3	--	p = 0.9170	p = 0.4718	p = 0.7699	p = 0.4950	p = 0.8951	
	95%信頼区間*4	--	-3.360 ~ 3.032	-8.152 ~ 3.911	-10.755 ~ 8.225	-5.105 ~ 2.569	-3.633 ~ 4.144	
50 kg 以上 75 kg 未満	FVC	症例数*1	141	56	93	63	74	141
	(L)	平均値 ± 標準偏差	--	0.119 ± 0.4745	0.112 ± 0.4212	0.080 ± 0.4636	0.139 ± 0.7372	0.157 ± 0.6188
		最小値 ~ 最大値	--	-0.81 ~ 1.49	-1.41 ~ 1.08	-1.47 ~ 1.08	-2.00 ~ 3.80	-2.00 ~ 3.80
		中央値	--	0.020	0.090	0.030	0.070	0.090
		p 値*3	--	p = 0.0668	p = 0.0116	p = 0.1783	p = 0.1093	p = 0.0030
		95%信頼区間*4	--	-0.009 ~ 0.246	0.026 ~ 0.199	-0.037 ~ 0.196	-0.032 ~ 0.310	0.054 ~ 0.260
	FEV _{1.0}	症例数*1	141	56	93	63	74	141

体重	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		
75 kg 以上	(L)	平均值 ± 標準偏差	--	0.146 ± 0.3557	0.131 ± 0.3064	0.064 ± 0.3027	0.136 ± 0.5488	0.155 ± 0.4688		
		最小値 ~ 最大値	--	-0.28 ~ 2.08	-0.88 ~ 1.12	-1.00 ~ 1.06	-1.48 ~ 2.61	-1.48 ~ 2.61		
		中央値	--	0.070	0.090	0.050	0.070	0.080		
		p 値*3	--	p = 0.0034	p < 0.0001	p = 0.0977	p = 0.0368	p = 0.0001		
		95%信頼区間*4	--	0.050 ~ 0.241	0.068 ~ 0.194	-0.012 ~ 0.140	0.009 ~ 0.263	0.077 ~ 0.233		
	%FEV _{1.0}	症例数*1	141	56	93	63	74	141		
	(%)	平均值 ± 標準偏差	--	5.392 ± 12.7907	5.684 ± 12.8032	2.463 ± 12.1047	6.734 ± 25.6059	7.081 ± 20.9785		
		最小値 ~ 最大値	--	-11.66 ~ 71.97	-31.32 ~ 52.28	-38.02 ~ 44.17	-48.85 ~ 147.46	-48.85 ~ 147.46		
		中央値	--	2.750	3.890	1.960	2.905	3.370		
		p 値*3	--	p = 0.0026	p < 0.0001	p = 0.1113	p = 0.0266	p < 0.0001		
		95%信頼区間*4	--	1.967 ~ 8.817	3.047 ~ 8.321	-0.585 ~ 5.512	0.802 ~ 12.667	3.588 ~ 10.574		
	FVC	(L)	症例数*1	12	7	5	1	5	12	
			平均值 ± 標準偏差	--	0.229 ± 0.4648	0.168 ± 0.1221	0.110 ± -	0.106 ± 0.2571	0.178 ± 0.3817	
			最小値 ~ 最大値	--	-0.15 ~ 1.22	0.05 ~ 0.31	0.11 ~ 0.11	-0.26 ~ 0.40	-0.26 ~ 1.22	
			中央値	--	0.080	0.100	0.110	0.120	0.105	
			p 値*3	--	p = 0.2410	p = 0.0371	p = -	p = 0.4087	p = 0.1338	
		95%信頼区間*4	--	-0.201 ~ 0.658	0.016 ~ 0.320	- ~ -	-0.213 ~ 0.425	-0.064 ~ 0.421		
		FEV _{1.0}	(L)	症例数*1	12	7	5	1	5	12
				平均值 ± 標準偏差	--	0.180 ± 0.1663	0.216 ± 0.1064	0.130 ± -	0.106 ± 0.2349	0.151 ± 0.1910
				最小値 ~ 最大値	--	-0.01 ~ 0.43	0.13 ~ 0.40	0.13 ~ 0.13	-0.28 ~ 0.30	-0.28 ~ 0.43
中央値				--	0.110	0.190	0.130	0.120	0.125	
p 値*3	--			p = 0.0287	p = 0.0105	p = -	p = 0.3700	p = 0.0194		
95%信頼区間*4	--	0.026 ~ 0.334	0.084 ~ 0.348	- ~ -	-0.186 ~ 0.398	0.029 ~ 0.272				
%FEV _{1.0}	(%)	症例数*1	12	7	5	1	5	12		
		平均值 ± 標準偏差	--	6.447 ± 6.5232	7.600 ± 3.4192	4.470 ± -	3.874 ± 8.0636	5.504 ± 6.9687		
		最小値 ~ 最大値	--	-0.32 ~ 17.84	4.76 ~ 13.42	4.47 ~ 4.47	-9.33 ~ 10.75	-9.33 ~ 17.84		
		中央値	--	3.780	7.040	4.470	4.120	4.440		

体重	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
不明		p 値*3	--	p = 0.0399	p = 0.0077	p = -	p = 0.3432	p = 0.0194
		95%信頼区間*4	--	0.414 ~ 12.480	3.354 ~ 11.846	- ~ -	-6.138 ~ 13.886	1.076 ~ 9.932
	FVC	症例数*1	13	8	5	3	3	13
	(L)	平均値 ± 標準偏差	--	0.151 ± 0.3810	0.508 ± 0.7092	-0.233 ± 0.3427	-0.140 ± 0.0529	0.188 ± 0.5999
		最小値 ~ 最大値	--	-0.12 ~ 1.04	0.03 ~ 1.74	-0.51 ~ 0.15	-0.20 ~ -0.10	-0.51 ~ 1.74
		中央値	--	0.005	0.170	-0.340	-0.120	-0.020
		p 値*3	--	p = 0.2986	p = 0.1845	p = 0.3595	p = 0.0445	p = 0.2813
		95%信頼区間*4	--	-0.167 ~ 0.470	-0.373 ~ 1.389	-1.085 ~ 0.618	-0.271 ~ -0.009	-0.175 ~ 0.550
	FEV _{1.0}	症例数*1	13	8	5	3	3	13
	(L)	平均値 ± 標準偏差	--	0.149 ± 0.1087	0.332 ± 0.2356	0.040 ± 0.1873	-0.060 ± 0.1000	0.189 ± 0.2208
		最小値 ~ 最大値	--	-0.03 ~ 0.29	0.08 ~ 0.63	-0.17 ~ 0.19	-0.16 ~ 0.04	-0.16 ~ 0.63
		中央値	--	0.150	0.370	0.100	-0.060	0.190
		p 値*3	--	p = 0.0061	p = 0.0345	p = 0.7470	p = 0.4078	p = 0.0094
		95%信頼区間*4	--	0.058 ~ 0.240	0.039 ~ 0.625	-0.425 ~ 0.505	-0.308 ~ 0.188	0.056 ~ 0.323
	%FEV _{1.0}	症例数*1	3	0	3	1	0	3
	(%)	平均値 ± 標準偏差	--	-	14.843 ± 11.3284	7.140 ± -	-	15.847 ± 9.9551
		最小値 ~ 最大値	--	-	4.13 ~ 26.70	7.14 ~ 7.14	-	7.14 ~ 26.70
		中央値	--	-	13.700	7.140	-	13.700
		p 値*3	--	-	p = 0.1513	p = -	-	p = 0.1102
		95%信頼区間*4	--	-	-13.298 ~ 42.985	- ~ -	-	-8.883 ~ 40.577

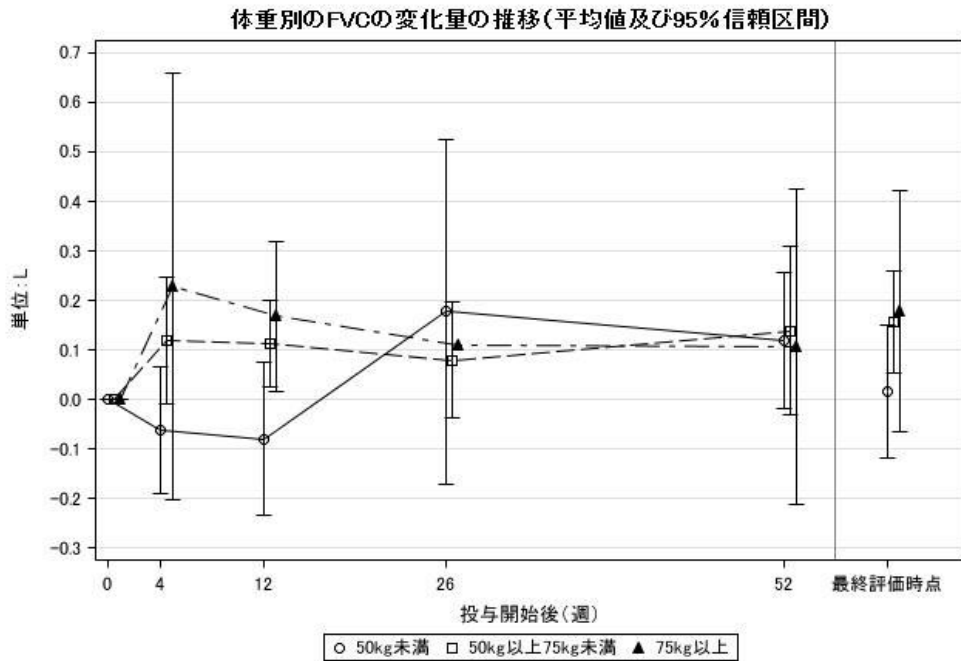
*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

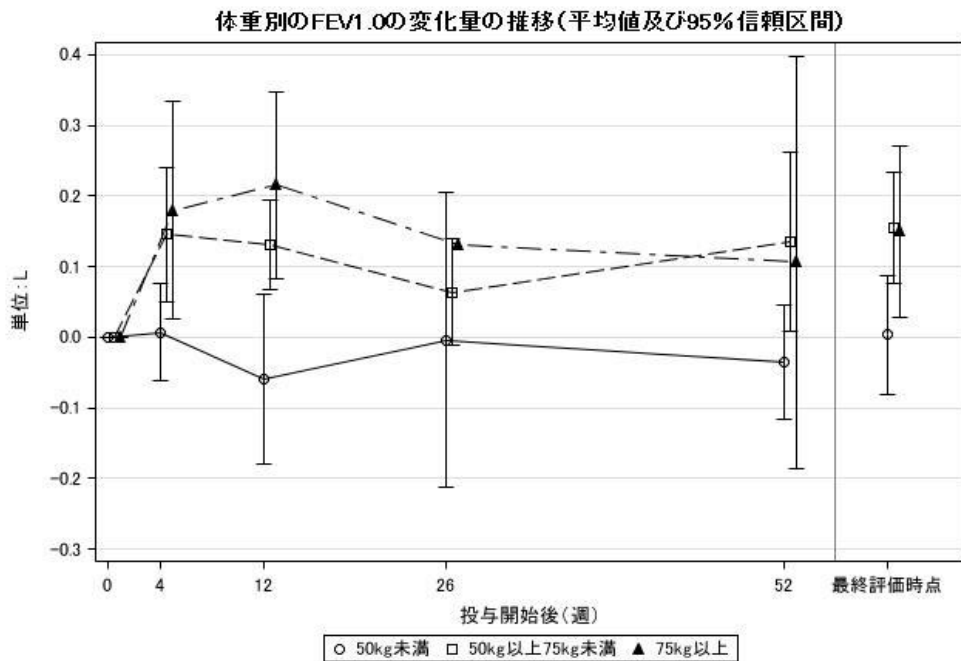
*3：本剤投与開始時と本剤投与後以降の評価時点の変化量の対応のある t 検定

*4：変化量の平均値の 95%信頼区間

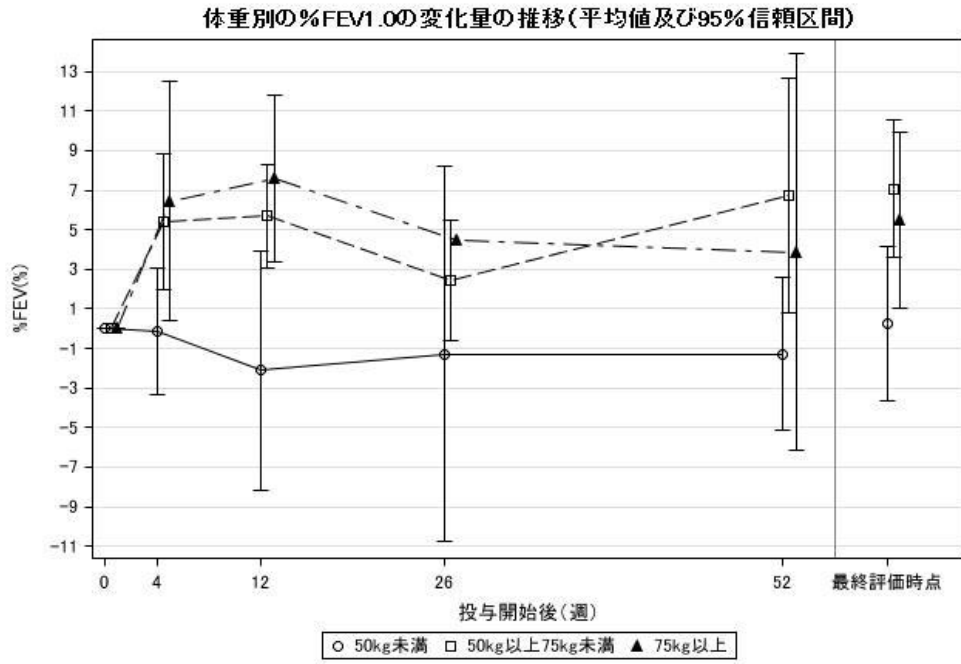
Figure 6-11 体重別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の変化量の推移 (平均値及び 95%信頼区間) (有効性解析対象症例)



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 6-45 体重別の CAT スコアの推移（有効性解析対象症例）

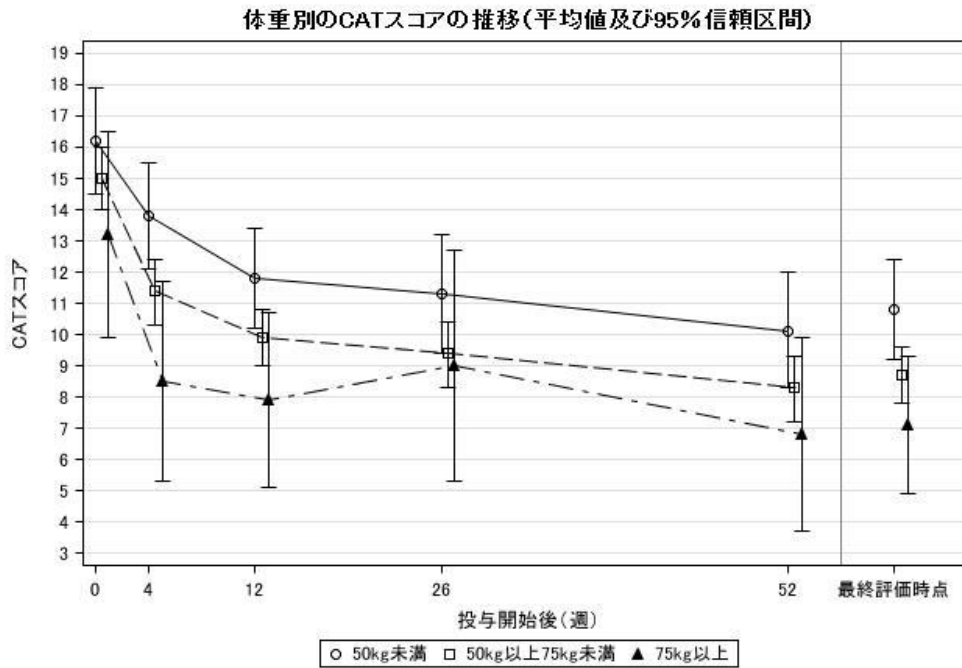
体重	スコア	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
50 kg 未満	症例数*1	83	63	67	51	51	83
	平均値 ± 標準偏差	16.2 ± 7.81	13.8 ± 6.83	11.8 ± 6.53	11.3 ± 6.80	10.1 ± 6.64	10.8 ± 7.15
	最小値 ~ 最大値	4 ~ 36	2 ~ 33	0 ~ 27	0 ~ 28	1 ~ 25	0 ~ 33
	中央値	14.0	13.0	11.0	9.0	8.0	9.0
	95%信頼区間*3	14.5 ~ 17.9	12.1 ~ 15.5	10.2 ~ 13.4	9.4 ~ 13.2	8.3 ~ 12.0	9.2 ~ 12.4
50 kg 以上 75 kg 未満	症例数*1	273	192	220	166	170	273
	平均値 ± 標準偏差	15.0 ± 8.50	11.4 ± 7.46	9.9 ± 7.00	9.4 ± 7.00	8.3 ± 6.96	8.7 ± 7.36
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 37	0 ~ 34	0 ~ 32	0 ~ 27	0 ~ 40	0 ~ 40
	中央値	14.0	10.0	9.0	8.0	6.0	7.0
	95%信頼区間*3	14.0 ~ 16.0	10.3 ~ 12.4	9.0 ~ 10.8	8.3 ~ 10.4	7.2 ~ 9.3	7.8 ~ 9.6
75 kg 以上	症例数*1	31	23	23	21	19	31
	平均値 ± 標準偏差	13.2 ± 8.99	8.5 ± 7.46	7.9 ± 6.53	9.0 ± 8.22	6.8 ± 6.37	7.1 ± 6.10
	最小値 ~ 最大値	3 ~ 35	0 ~ 26	0 ~ 24	2 ~ 34	1 ~ 27	0 ~ 27
	中央値	10.0	7.0	7.0	7.0	6.0	6.0
	95%信頼区間*3	9.9 ~ 16.5	5.3 ~ 11.7	5.1 ~ 10.7	5.3 ~ 12.7	3.7 ~ 9.9	4.9 ~ 9.3
不明	症例数*1	111	86	87	66	62	111
	平均値 ± 標準偏差	15.3 ± 8.74	10.5 ± 7.08	10.0 ± 8.03	9.4 ± 7.92	8.3 ± 7.31	9.2 ± 7.90
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 39	0 ~ 31	0 ~ 34	0 ~ 38	0 ~ 33	0 ~ 38
	中央値	14.0	10.0	8.0	7.0	6.0	7.0
	95%信頼区間*3	13.7 ~ 16.9	8.9 ~ 12.0	8.2 ~ 11.7	7.5 ~ 11.4	6.4 ~ 10.1	7.7 ~ 10.7

*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点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 体重別のCATスコアの推移（平均値及び95%信頼区間）（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 6-46 体重別の CAT スコア変化量の推移（有効性解析対象症例）

体重	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
50 kg 未満	症例数*1	83	63	67	51	51	83
	平均値 ± 標準偏差	--	-3.2 ± 4.96	-4.8 ± 5.68	-5.4 ± 6.10	-6.0 ± 6.72	-5.4 ± 6.63
	最小値 ~ 最大値	--	-15 ~ 13	-20 ~ 13	-28 ~ 3	-28 ~ 9	-28 ~ 13
	中央値	--	-3.0	-4.0	-4.0	-5.0	-5.0
	p 値*3	--	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001
	95% 信頼区間*4	--	-4.4 ~ -1.9	-6.2 ~ -3.5	-7.1 ~ -3.7	-7.9 ~ -4.1	-6.9 ~ -4.0
50 kg 以上 75 kg 未満	症例数*1	273	192	220	166	170	273
	平均値 ± 標準偏差	--	-3.6 ± 4.57	-5.5 ± 6.15	-6.1 ± 7.34	-7.2 ± 8.48	-6.3 ± 8.19
	最小値 ~ 最大値	--	-21 ~ 9	-32 ~ 10	-32 ~ 16	-29 ~ 28	-32 ~ 28
	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	--	-4.2 ~ -2.9	-6.3 ~ -4.7	-7.2 ~ -4.9	-8.4 ~ -5.9	-7.3 ~ -5.4
75 kg 以上	症例数*1	31	23	23	21	19	31
	平均値 ± 標準偏差	--	-6.3 ± 7.21	-6.2 ± 7.28	-5.8 ± 6.23	-6.7 ± 7.24	-6.1 ± 6.33
	最小値 ~ 最大値	--	-28 ~ 6	-33 ~ 2	-19 ~ 8	-22 ~ 4	-22 ~ 4
	中央値	--	-4.0	-5.0	-6.0	-5.0	-5.0
	p 値*3	--	p = 0.0004	p = 0.0005	p = 0.0004	p = 0.0008	p < 0.0001
	95% 信頼区間*4	--	-9.4 ~ -3.1	-9.4 ~ -3.1	-8.6 ~ -3.0	-10.2 ~ -3.2	-8.4 ~ -3.8
不明	症例数*1	111	86	87	66	62	111
	平均値 ± 標準偏差	--	-5.4 ± 5.40	-5.1 ± 5.96	-5.9 ± 6.52	-7.1 ± 6.66	-6.1 ± 6.39
	最小値 ~ 最大値	--	-22 ~ 5	-27 ~ 21	-27 ~ 11	-28 ~ 9	-28 ~ 9
	中央値	--	-4.0	-4.0	-5.5	-7.0	-6.0
	p 値*3	--	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001
	95% 信頼区間*4	--	-6.6 ~ -4.2	-6.4 ~ -3.8	-7.5 ~ -4.3	-8.8 ~ -5.5	-7.3 ~ -4.9

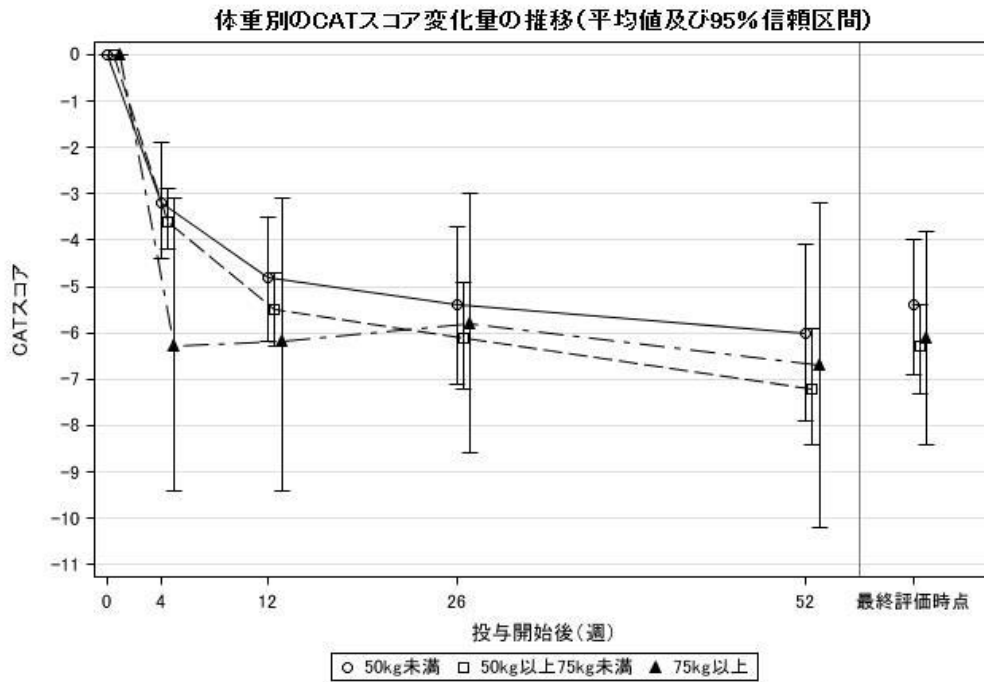
*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点で測定値がある症例の例数

*2 : 最終評価時点 : 最終の評価時又は中止時点の評価

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

*4 : 変化量の平均値の 95% 信頼区間

Figure 6-13 体重別の CAT スコア変化量の推移 (平均値及び 95%信頼区間) (有効性解析対象症例)



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

Table 6-47 BMI 別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の推移 (有効性解析対象症例)

BMI	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
18.5 kg/m ² 未満	FVC (L)	症例数*1	36	22	24	12	18	36
		平均値 ± 標準偏差	2.452 ± 0.7472	2.270 ± 0.7842	2.549 ± 0.8585	2.331 ± 0.7294	2.286 ± 0.5799	2.441 ± 0.7256
		最小値 ~ 最大値	1.15 ~ 4.04	0.87 ~ 3.33	0.90 ~ 3.81	1.35 ~ 3.40	1.31 ~ 3.20	1.26 ~ 3.81
		中央値	2.490	2.280	2.665	2.400	2.205	2.415
		95%信頼区間*3	2.199 ~ 2.705	1.923 ~ 2.618	2.186 ~ 2.911	1.867 ~ 2.794	1.998 ~ 2.574	2.196 ~ 2.687
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	36	22	24	12	18	36
		平均値 ± 標準偏差	1.282 ± 0.6643	1.163 ± 0.5046	1.432 ± 0.7758	0.937 ± 0.3351	0.967 ± 0.4923	1.229 ± 0.6525
		最小値 ~ 最大値	0.32 ~ 2.82	0.35 ~ 2.41	0.58 ~ 3.02	0.35 ~ 1.60	0.40 ~ 2.48	0.40 ~ 2.78
		中央値	1.105	1.040	1.165	0.940	0.885	1.045
		95%信頼区間*3	1.057 ~ 1.507	0.939 ~ 1.387	1.104 ~ 1.759	0.724 ~ 1.150	0.722 ~ 1.211	1.008 ~ 1.450
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	36	22	24	12	18	36
		平均値 ± 標準偏差	49.313 ± 24.1352	46.423 ± 18.2669	54.765 ± 27.9504	36.478 ± 12.8509	38.129 ± 18.4515	47.319 ± 24.0257
		最小値 ~ 最大値	14.95 ~ 101.11	12.64 ~ 97.57	23.85 ~ 108.00	16.36 ~ 60.48	15.88 ~ 94.66	15.88 ~ 108.00
		中央値	43.370	39.745	44.595	33.585	31.070	37.515
		95%信頼区間*3	41.146 ~ 57.479	38.324 ~ 54.522	42.962 ~ 66.567	28.313 ~ 44.643	28.954 ~ 47.305	39.190 ~ 55.448
18.5 kg/m ² 以上 25.0 kg/m ² 未満	FVC (L)	症例数*1	117	51	74	51	60	117
		平均値 ± 標準偏差	2.620 ± 0.8406	2.784 ± 0.9064	2.734 ± 0.8802	2.770 ± 0.8888	2.846 ± 0.8474	2.801 ± 0.8631
		最小値 ~ 最大値	0.80 ~ 5.31	1.09 ~ 4.80	0.73 ~ 4.90	1.02 ~ 4.81	0.92 ~ 4.60	0.73 ~ 4.81
		中央値	2.560	2.670	2.875	2.770	2.975	2.830
		95%信頼区間*3	2.466 ~ 2.774	2.529 ~ 3.038	2.530 ~ 2.938	2.520 ~ 3.020	2.627 ~ 3.065	2.643 ~ 2.959
	FEV _{1.0}	症例数*1	117	51	74	51	60	117

BMI	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
25.0 kg/m ² 以上	(L)	平均值 ± 標準偏差	1.449 ± 0.5939	1.478 ± 0.6355	1.570 ± 0.6260	1.499 ± 0.5664	1.644 ± 0.6342	1.620 ± 0.6375
		最小値 ~ 最大値	0.53 ~ 3.95	0.53 ~ 3.11	0.49 ~ 3.07	0.60 ~ 2.91	0.57 ~ 3.31	0.57 ~ 3.31
		中央値	1.330	1.420	1.475	1.340	1.510	1.500
		95%信頼区間*3	1.340 ~ 1.558	1.299 ~ 1.657	1.425 ~ 1.715	1.340 ~ 1.659	1.480 ~ 1.807	1.503 ~ 1.737
	%FEV _{1.0}	症例数*1	117	51	74	51	60	117
	(%)	平均值 ± 標準偏差	59.012 ± 23.0868	58.667 ± 24.6185	64.037 ± 25.8268	59.721 ± 21.7049	66.813 ± 28.6713	66.615 ± 27.9307
		最小値 ~ 最大値	22.95 ~ 140.57	17.38 ~ 116.44	17.95 ~ 141.03	26.55 ~ 107.42	18.69 ~ 187.01	18.69 ~ 187.01
		中央値	54.040	55.250	60.510	54.670	60.455	62.180
		95%信頼区間*3	54.785 ~ 63.239	51.743 ~ 65.591	58.053 ~ 70.021	53.617 ~ 65.826	59.407 ~ 74.220	61.500 ~ 71.729
	FVC	症例数*1	42	19	21	11	19	42
	(L)	平均值 ± 標準偏差	2.725 ± 0.9263	3.178 ± 0.7830	2.576 ± 0.6372	2.590 ± 0.7942	2.735 ± 0.6563	2.820 ± 0.8351
		最小値 ~ 最大値	1.21 ~ 4.71	1.31 ~ 4.67	1.45 ~ 3.50	1.16 ~ 3.57	1.66 ~ 3.97	1.31 ~ 4.67
		中央値	2.825	3.210	2.560	2.550	2.610	2.980
		95%信頼区間*3	2.436 ~ 3.014	2.800 ~ 3.555	2.286 ~ 2.866	2.056 ~ 3.124	2.419 ~ 3.052	2.560 ~ 3.080
	FEV _{1.0}	症例数*1	42	19	21	11	19	42
	(L)	平均值 ± 標準偏差	1.620 ± 0.6722	1.869 ± 0.7137	1.599 ± 0.5268	1.567 ± 0.5963	1.741 ± 0.5253	1.750 ± 0.6471
		最小値 ~ 最大値	0.52 ~ 3.21	0.82 ~ 3.50	0.64 ~ 2.50	0.48 ~ 2.22	0.67 ~ 2.53	0.67 ~ 3.50
		中央値	1.595	1.810	1.500	1.740	1.760	1.750
		95%信頼区間*3	1.410 ~ 1.829	1.525 ~ 2.213	1.359 ~ 1.838	1.167 ~ 1.968	1.488 ~ 1.994	1.548 ~ 1.951
	%FEV _{1.0}	症例数*1	42	19	21	11	19	42
(%)	平均值 ± 標準偏差	65.405 ± 24.9775	73.182 ± 31.6076	68.698 ± 23.9498	68.772 ± 30.8853	72.567 ± 27.4331	71.534 ± 26.7538	
	最小値 ~ 最大値	23.42 ~ 132.65	30.69 ~ 145.23	27.47 ~ 136.05	20.60 ~ 136.05	28.76 ~ 149.66	28.76 ~ 149.66	
	中央値	63.230	69.080	75.680	67.560	66.410	72.615	

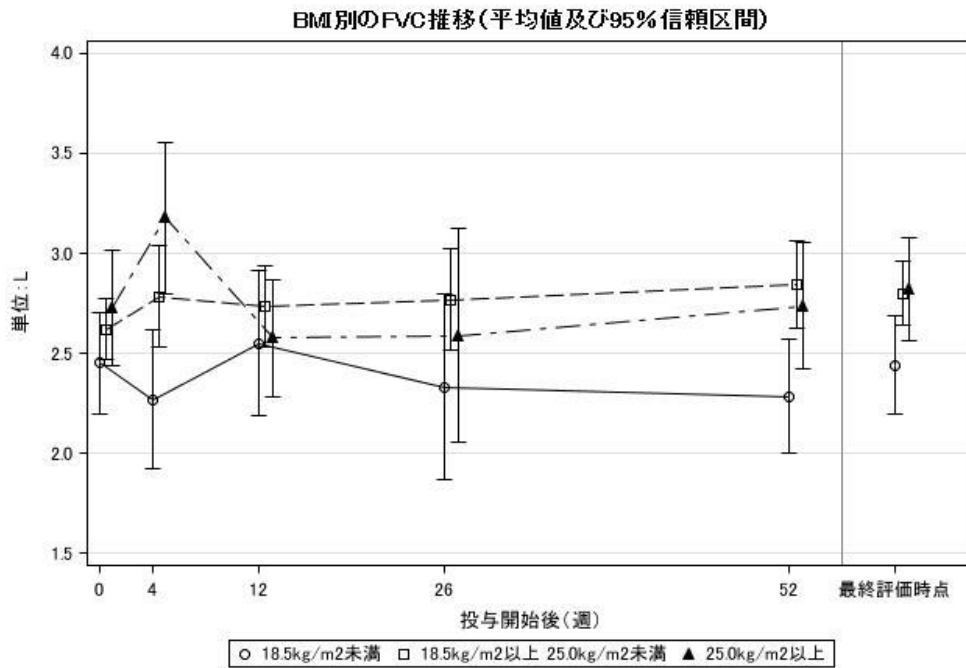
BMI	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
		95%信頼区間*3	57.621 ~ 73.189	57.947 ~ 88.416	57.796 ~ 79.599	48.023 ~ 89.521	59.345 ~ 85.790	63.197 ~ 79.871
	FVC	症例数*1	15	9	5	5	3	15
	(L)	平均値 ± 標準偏差	2.671 ± 0.9389	3.067 ± 0.9044	2.724 ± 0.4720	2.358 ± 0.9219	2.607 ± 0.4579	2.847 ± 0.8626
		最小値 ~ 最大値	1.20 ~ 4.19	1.57 ~ 4.07	2.21 ~ 3.28	1.17 ~ 3.19	2.08 ~ 2.91	1.17 ~ 4.07
		中央値	2.460	3.110	2.940	2.770	2.830	2.940
		95%信頼区間*3	2.151 ~ 3.191	2.371 ~ 3.762	2.138 ~ 3.310	1.213 ~ 3.503	1.469 ~ 3.744	2.369 ~ 3.324
	FEV _{1.0}	症例数*1	15	9	5	5	3	15
	(L)	平均値 ± 標準偏差	1.593 ± 0.6977	1.940 ± 0.7733	1.564 ± 0.3523	1.376 ± 0.4526	1.047 ± 0.1626	1.773 ± 0.6917
		最小値 ~ 最大値	0.49 ~ 2.81	1.00 ~ 2.79	1.12 ~ 1.93	0.93 ~ 2.10	0.87 ~ 1.19	0.87 ~ 2.79
		中央値	1.450	1.850	1.430	1.180	1.080	1.850
		95%信頼区間*3	1.206 ~ 1.979	1.346 ~ 2.534	1.127 ~ 2.001	0.814 ~ 1.938	0.643 ~ 1.451	1.390 ~ 2.156
	%FEV _{1.0}	症例数*1	3	0	3	1	0	3
	(%)	平均値 ± 標準偏差	42.597 ± 19.3861	-	57.440 ± 12.5141	56.390 ± -	-	58.443 ± 12.1409
		最小値 ~ 最大値	20.76 ~ 57.78	-	47.46 ~ 71.48	56.39 ~ 56.39	-	47.46 ~ 71.48
		中央値	49.250	-	53.380	56.390	-	56.390
		95%信頼区間*3	-5.561 ~ 90.754	-	26.353 ~ 88.527	- ~ -	-	28.284 ~ 88.603

*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

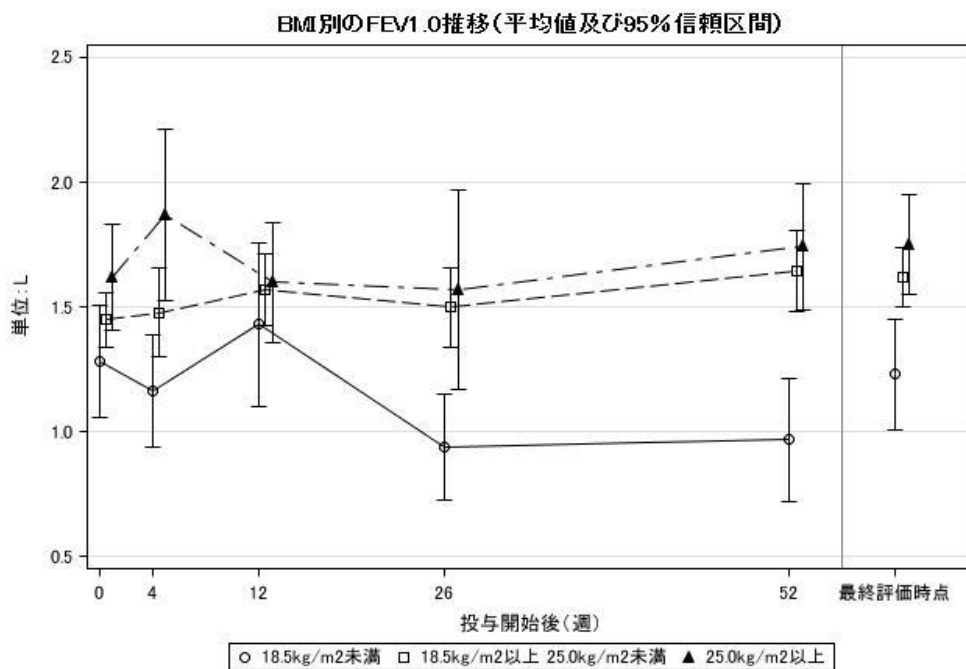
*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：平均値の95%信頼区間

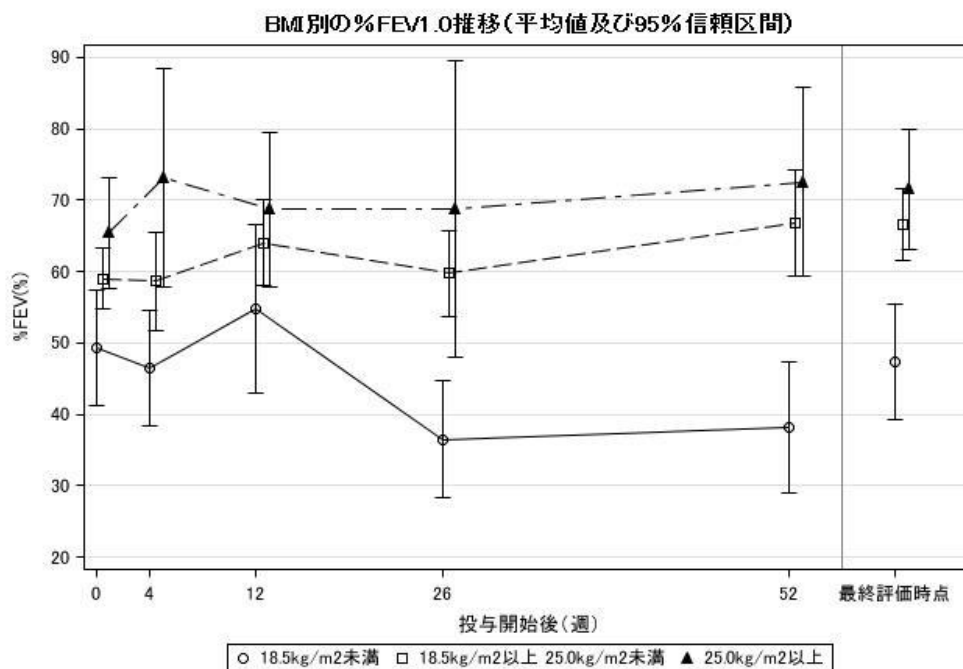
Figure 6-14 BMI 別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の推移 (平均値及び 95%信頼区間) (有効性解析対象症例)



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 6-48 BMI 別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の変化量の推移 (有効性解析対象症例)

BMI	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2	
18.5 kg/m ² 未満	FVC	症例数*1	36	22	24	12	18	36	
	(L)	平均値 ± 標準偏差	--	-0.035 ± 0.3492	0.028 ± 0.3917	0.099 ± 0.3337	0.046 ± 0.4328	-0.011 ± 0.4398	
		最小値 ~ 最大値	--	-1.22 ~ 0.34	-1.04 ~ 0.66	-0.56 ~ 0.57	-1.31 ~ 0.64	-1.31 ~ 0.64	
		中央値	--	0.010	0.060	0.145	0.040	0.015	
		p 値*3	--	p = 0.6431	p = 0.7340	p = 0.3254	p = 0.6608	p = 0.8834	
		95% 信頼区間*4	--	-0.190 ~ 0.120	-0.138 ~ 0.193	-0.113 ~ 0.311	-0.170 ~ 0.261	-0.160 ~ 0.138	
	FEV _{1.0}	症例数*1	36	22	24	12	18	36	
	(L)	平均値 ± 標準偏差	--	0.022 ± 0.1988	0.038 ± 0.2912	-0.048 ± 0.1484	-0.093 ± 0.3842	-0.053 ± 0.3558	
		最小値 ~ 最大値	--	-0.67 ~ 0.29	-0.77 ~ 0.60	-0.29 ~ 0.20	-1.48 ~ 0.38	-1.48 ~ 0.60	
		中央値	--	0.020	0.045	-0.035	0.000	0.000	
		p 値*3	--	p = 0.6048	p = 0.5344	p = 0.2831	p = 0.3199	p = 0.3796	
		95% 信頼区間*4	--	-0.066 ~ 0.110	-0.085 ~ 0.160	-0.143 ~ 0.046	-0.284 ~ 0.098	-0.173 ~ 0.068	
	%FEV _{1.0}	症例数*1	36	22	24	12	18	36	
	(%)	平均値 ± 標準偏差	--	0.673 ± 8.7726	1.269 ± 11.7057	-2.121 ± 5.7227	-3.306 ± 13.2047	-1.994 ± 13.4542	
		最小値 ~ 最大値	--	-31.60 ~ 13.43	-32.49 ~ 24.00	-12.61 ~ 6.14	-48.85 ~ 14.51	-48.85 ~ 24.00	
		中央値	--	0.820	1.700	-1.320	0.000	0.000	
		p 値*3	--	p = 0.7225	p = 0.6005	p = 0.2256	p = 0.3031	p = 0.3800	
		95% 信頼区間*4	--	-3.216 ~ 4.563	-3.674 ~ 6.212	-5.757 ~ 1.515	-9.872 ~ 3.261	-6.546 ~ 2.559	
	18.5 kg/m ² 以上 25.0 kg/m ² 未満	FVC	症例数*1	117	51	74	51	60	117
		(L)	平均値 ± 標準偏差	--	0.085 ± 0.4916	0.102 ± 0.4411	0.123 ± 0.4869	0.192 ± 0.7678	0.181 ± 0.6579
		最小値 ~ 最大値	--	-0.81 ~ 1.49	-1.41 ~ 1.08	-1.00 ~ 1.58	-2.00 ~ 3.80	-2.00 ~ 3.80	
		中央値	--	0.000	0.080	0.030	0.110	0.090	
		p 値*3	--	p = 0.2242	p = 0.0495	p = 0.0765	p = 0.0575	p = 0.0036	
		95% 信頼区間*4	--	-0.054 ~ 0.223	0.000 ~ 0.205	-0.014 ~ 0.260	-0.006 ~ 0.390	0.061 ~ 0.302	
FEV _{1.0}		症例数*1	117	51	74	51	60	117	

BMI	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2	
25.0 kg/m ² 以上	(L)	平均值 ± 標準偏差	--	0.138 ± 0.3748	0.113 ± 0.3234	0.095 ± 0.3130	0.155 ± 0.5413	0.171 ± 0.4731	
		最小値 ~ 最大値	--	-0.30 ~ 2.08	-0.88 ~ 1.12	-0.81 ~ 1.06	-0.79 ~ 2.61	-0.88 ~ 2.61	
		中央値	--	0.060	0.085	0.050	0.065	0.080	
		p 値*3	--	p = 0.0113	p = 0.0037	p = 0.0351	p = 0.0302	p = 0.0002	
		95%信頼区間*4	--	0.033 ~ 0.243	0.038 ~ 0.188	0.007 ~ 0.183	0.015 ~ 0.295	0.084 ~ 0.258	
	%FEV _{1.0}	症例数*1	117	51	74	51	60	117	
	(%)	平均值 ± 標準偏差	--	4.901 ± 13.5802	4.969 ± 13.9924	3.575 ± 12.7740	7.276 ± 26.1158	7.603 ± 21.6521	
		最小値 ~ 最大値	--	-14.57 ~ 71.97	-31.32 ~ 52.28	-36.99 ~ 44.17	-36.07 ~ 147.46	-36.07 ~ 147.46	
		中央値	--	2.830	2.990	1.960	2.700	3.080	
		p 値*3	--	p = 0.0130	p = 0.0031	p = 0.0511	p = 0.0350	p = 0.0002	
		95%信頼区間*4	--	1.081 ~ 8.720	1.727 ~ 8.211	-0.018 ~ 7.167	0.529 ~ 14.022	3.638 ~ 11.568	
	FVC	症例数*1	42	19	21	11	19	42	
		(L)	平均值 ± 標準偏差	--	0.142 ± 0.4002	0.066 ± 0.2758	-0.039 ± 0.5639	0.033 ± 0.3897	0.095 ± 0.3819
			最小値 ~ 最大値	--	-0.73 ~ 1.22	-0.81 ~ 0.61	-1.47 ~ 0.46	-0.76 ~ 0.75	-0.76 ~ 1.22
			中央値	--	0.080	0.090	0.110	0.040	0.080
			p 値*3	--	p = 0.1405	p = 0.2879	p = 0.8228	p = 0.7193	p = 0.1155
	95%信頼区間*4	--	-0.051 ~ 0.334	-0.060 ~ 0.191	-0.418 ~ 0.340	-0.155 ~ 0.220	-0.024 ~ 0.214		
	FEV _{1.0}	症例数*1	42	19	21	11	19	42	
		(L)	平均值 ± 標準偏差	--	0.103 ± 0.1609	0.134 ± 0.2324	-0.035 ± 0.3469	0.121 ± 0.3672	0.130 ± 0.2777
			最小値 ~ 最大値	--	-0.22 ~ 0.43	-0.44 ~ 0.66	-1.00 ~ 0.23	-0.68 ~ 1.09	-0.68 ~ 1.09
中央値			--	0.070	0.140	0.050	0.100	0.115	
p 値*3			--	p = 0.0124	p = 0.0158	p = 0.7480	p = 0.1679	p = 0.0042	
95%信頼区間*4	--	0.025 ~ 0.180	0.028 ~ 0.240	-0.268 ~ 0.198	-0.056 ~ 0.298	0.043 ~ 0.216			
%FEV _{1.0}	症例数*1	42	19	21	11	19	42		
	(%)	平均值 ± 標準偏差	--	4.083 ± 6.5026	5.902 ± 9.9629	-0.895 ± 13.6135	6.202 ± 17.1394	6.129 ± 12.8461	
		最小値 ~ 最大値	--	-9.40 ~ 17.84	-17.74 ~ 26.50	-38.02 ~ 11.50	-25.85 ~ 59.56	-25.85 ~ 59.56	
		中央値	--	2.390	5.810	2.280	4.120	4.545	

BMI	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
不明		p 値*3	--	p = 0.0135	p = 0.0133	p = 0.8317	p = 0.1321	p = 0.0036
		95%信頼区間*4	--	0.949 ~ 7.217	1.367 ~ 10.437	-10.041 ~ 8.250	-2.059 ~ 14.463	2.126 ~ 10.132
		症例数*1	15	9	5	5	3	15
	(L)	平均値 ± 標準偏差	--	0.151 ± 0.3564	0.508 ± 0.7092	-0.102 ± 0.3880	-0.140 ± 0.0529	0.175 ± 0.5714
		最小値 ~ 最大値	--	-0.12 ~ 1.04	0.03 ~ 1.74	-0.51 ~ 0.44	-0.20 ~ -0.10	-0.51 ~ 1.74
		中央値	--	0.010	0.170	-0.250	-0.120	-0.020
		p 値*3	--	p = 0.2391	p = 0.1845	p = 0.5883	p = 0.0445	p = 0.2544
		95%信頼区間*4	--	-0.123 ~ 0.425	-0.373 ~ 1.389	-0.584 ~ 0.380	-0.271 ~ -0.009	-0.141 ~ 0.492
		症例数*1	15	9	5	5	3	15
	(L)	平均値 ± 標準偏差	--	0.149 ± 0.1017	0.332 ± 0.2356	0.072 ± 0.2965	-0.060 ± 0.1000	0.180 ± 0.2489
		最小値 ~ 最大値	--	-0.03 ~ 0.29	0.08 ~ 0.63	-0.25 ~ 0.49	-0.16 ~ 0.04	-0.25 ~ 0.63
		中央値	--	0.150	0.370	0.100	-0.060	0.190
		p 値*3	--	p = 0.0023	p = 0.0345	p = 0.6160	p = 0.4078	p = 0.0142
		95%信頼区間*4	--	0.071 ~ 0.227	0.039 ~ 0.625	-0.296 ~ 0.440	-0.308 ~ 0.188	0.042 ~ 0.318
		症例数*1	3	0	3	1	0	3
	(%)	平均値 ± 標準偏差	--	-	14.843 ± 11.3284	7.140 ± -	-	15.847 ± 9.9551
		最小値 ~ 最大値	--	-	4.13 ~ 26.70	7.14 ~ 7.14	-	7.14 ~ 26.70
		中央値	--	-	13.700	7.140	-	13.700
		p 値*3	--	-	p = 0.1513	p = -	-	p = 0.1102
		95%信頼区間*4	--	-	-13.298 ~ 42.985	- ~ -	-	-8.883 ~ 40.577

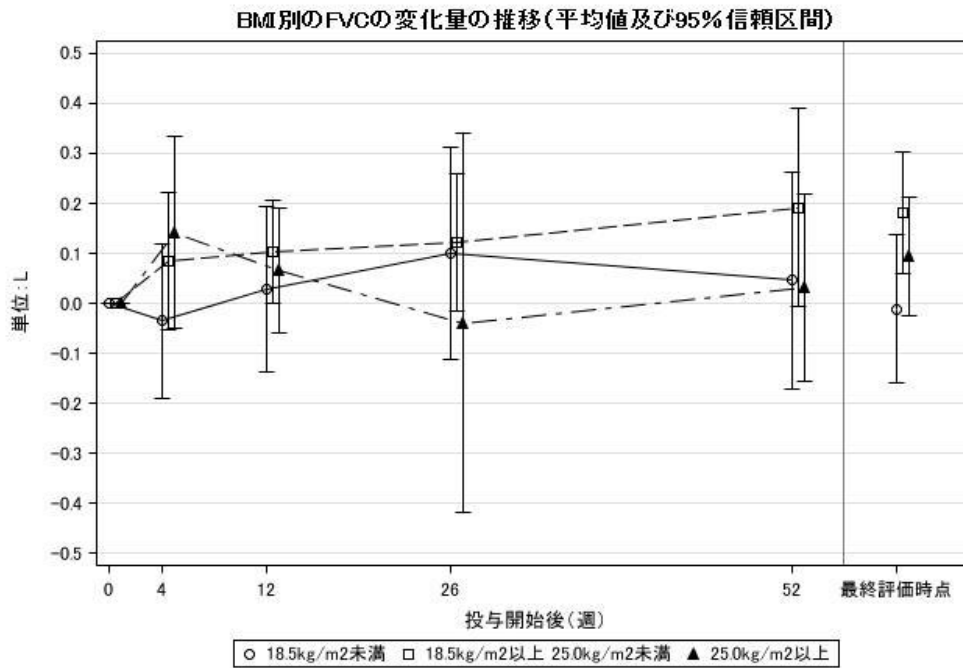
*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点で測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

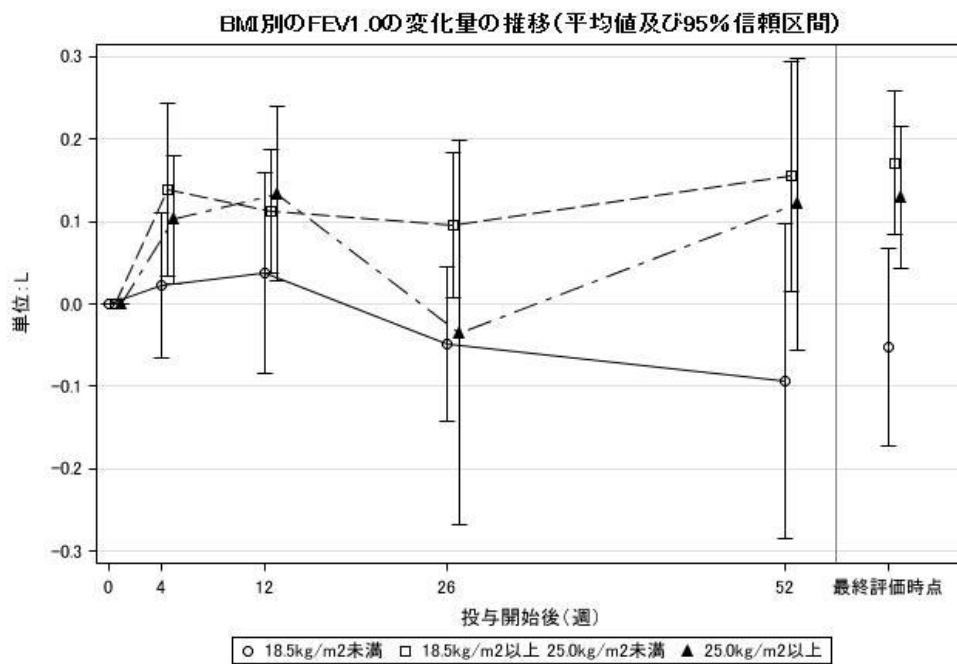
*3：本剤投与開始時と本剤投与後以降の評価時点の変化量の対応のある t 検定

*4：変化量の平均値の 95%信頼区間

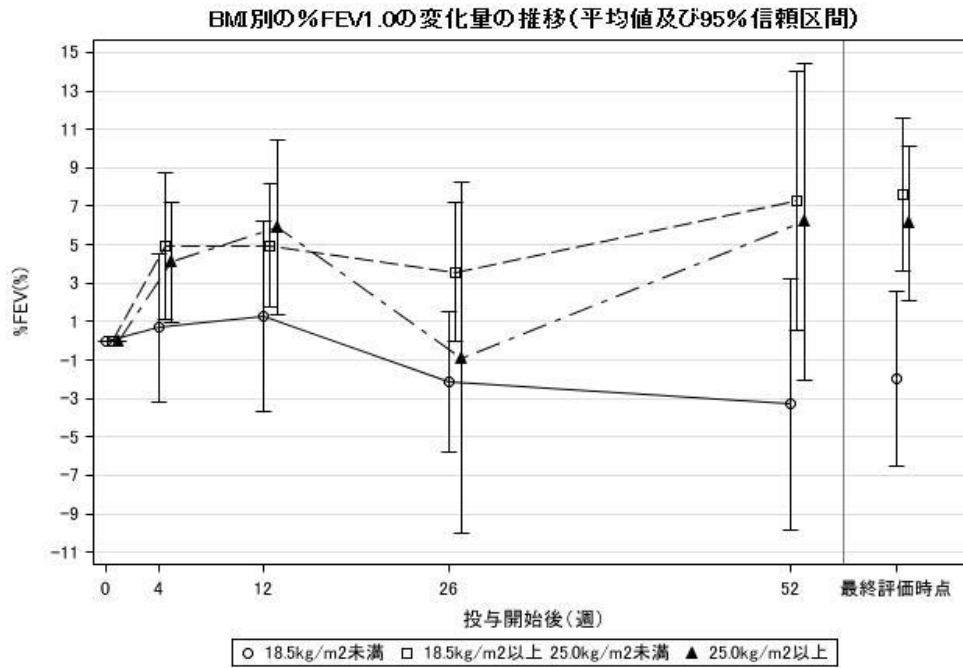
Figure 6-15 BMI 別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の変化量の推移 (平均値及び 95%信頼区間) (有効性解析対象症例)



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 6-49 BMI 別の CAT スコアの推移（有効性解析対象症例）

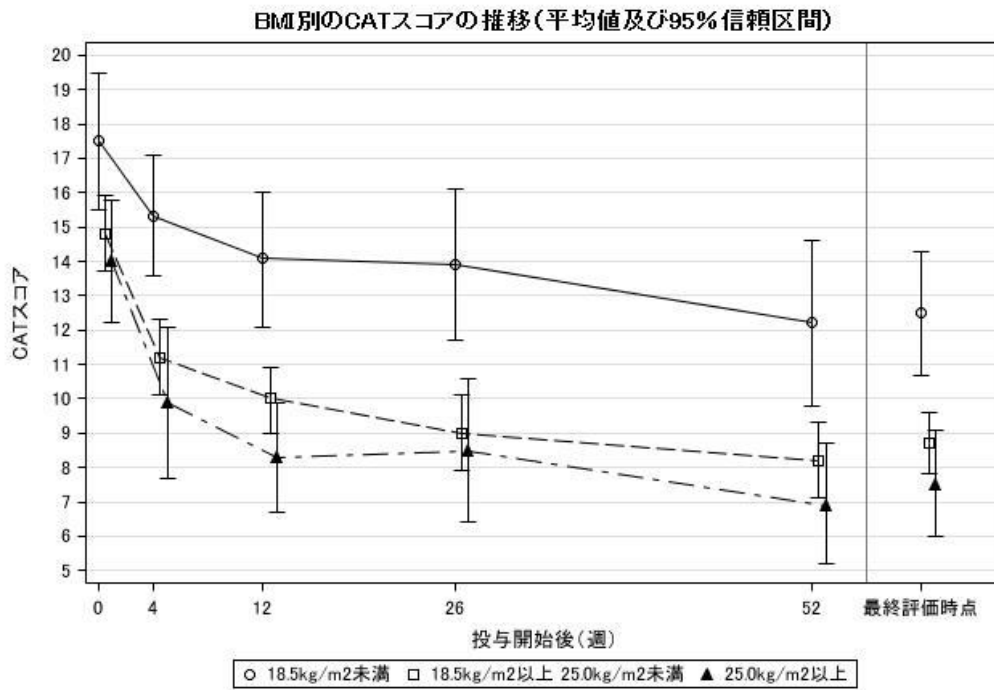
BMI	スコア	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
18.5 kg/m ² 未満	症例数*1	59	48	46	38	37	59
	平均値 ± 標準偏差	17.5 ± 7.67	15.3 ± 5.94	14.1 ± 6.56	13.9 ± 6.56	12.2 ± 7.21	12.5 ± 6.98
	最小値 ~ 最大値	4 ~ 32	4 ~ 25	3 ~ 32	2 ~ 28	1 ~ 25	1 ~ 25
	中央値	18.0	15.5	13.5	12.5	10.0	12.0
	95%信頼区間*3	15.5 ~ 19.5	13.6 ~ 17.1	12.1 ~ 16.0	11.7 ~ 16.1	9.8 ~ 14.6	10.7 ~ 14.3
18.5 kg/m ² 以上	症例数*1	230	169	185	146	141	230
25.0 kg/m ² 未満	平均値 ± 標準偏差	14.8 ± 8.31	11.2 ± 7.28	10.0 ± 6.80	9.0 ± 6.72	8.2 ± 6.69	8.7 ± 7.16
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 36	0 ~ 33	0 ~ 29	0 ~ 27	0 ~ 40	0 ~ 40
	中央値	14.0	10.0	9.0	8.0	6.0	7.0
	95%信頼区間*3	13.7 ~ 15.9	10.1 ~ 12.3	9.0 ~ 10.9	7.9 ~ 10.1	7.1 ~ 9.3	7.8 ~ 9.6
25.0 kg/m ² 以上	症例数*1	87	55	69	49	56	87
	平均値 ± 標準偏差	14.0 ± 8.50	9.9 ± 8.10	8.3 ± 6.55	8.5 ± 7.44	6.9 ± 6.37	7.5 ± 7.26
	最小値 ~ 最大値	1 ~ 37	0 ~ 34	0 ~ 28	0 ~ 34	0 ~ 30	0 ~ 31
	中央値	12.0	8.0	6.0	6.0	5.0	5.0
	95%信頼区間*3	12.2 ~ 15.8	7.7 ~ 12.1	6.7 ~ 9.9	6.4 ~ 10.6	5.2 ~ 8.7	6.0 ~ 9.1
不明	症例数*1	122	92	97	71	68	122
	平均値 ± 標準偏差	15.6 ± 8.99	10.5 ± 7.11	9.8 ± 7.92	9.7 ± 7.92	8.3 ± 7.28	9.0 ± 7.77
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 39	0 ~ 31	0 ~ 34	0 ~ 38	0 ~ 33	0 ~ 38
	中央値	14.0	10.0	8.0	7.0	6.0	7.0
	95%信頼区間*3	14.0 ~ 17.2	9.0 ~ 12.0	8.2 ~ 11.4	7.8 ~ 11.5	6.5 ~ 10.1	7.7 ~ 10.4

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

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：平均値の95%信頼区間

Figure 6-16 BMI 別の CAT スコアの推移（平均値及び 95%信頼区間）（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 6-50 BMI 別の CAT スコア変化量の推移（有効性解析対象症例）

BMI	スコア	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
18.5 kg/m ² 未満	症例数*1	59	48	46	38	37	59
	平均値 ± 標準偏差	--	-2.5 ± 5.02	-4.5 ± 5.68	-4.6 ± 5.01	-5.7 ± 5.94	-4.9 ± 6.15
	最小値 ~ 最大値	--	-14 ~ 13	-18 ~ 13	-17 ~ 3	-20 ~ 9	-20 ~ 13
	中央値	--	-2.0	-3.0	-5.0	-5.0	-4.0
	p 値*3	--	p = 0.0010	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001
	95% 信頼区間*4	--	-4.0 ~ -1.1	-6.2 ~ -2.9	-6.2 ~ -2.9	-7.7 ~ -3.7	-6.6 ~ -3.3
18.5 kg/m ² 以上 25.0 kg/m ² 未満	症例数*1	230	169	185	146	141	230
	平均値 ± 標準偏差	--	-3.4 ± 4.44	-5.2 ± 5.90	-5.9 ± 7.57	-6.9 ± 8.63	-6.1 ± 8.09
	最小値 ~ 最大値	--	-21 ~ 9	-29 ~ 8	-32 ~ 16	-29 ~ 28	-29 ~ 28
	中央値	--	-3.0	-4.0	-5.0	-5.0	-5.0
	p 値*3	--	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001
	95% 信頼区間*4	--	-4.1 ~ -2.7	-6.1 ~ -4.3	-7.1 ~ -4.7	-8.4 ~ -5.5	-7.1 ~ -5.0
25.0 kg/m ² 以上	症例数*1	87	55	69	49	56	87
	平均値 ± 標準偏差	--	-4.6 ± 4.95	-5.8 ± 6.00	-6.2 ± 5.99	-6.7 ± 7.23	-6.5 ± 7.48
	最小値 ~ 最大値	--	-22 ~ 8	-32 ~ 10	-21 ~ 10	-26 ~ 19	-32 ~ 19
	中央値	--	-4.0	-6.0	-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	--	-5.9 ~ -3.2	-7.2 ~ -4.3	-7.9 ~ -4.4	-8.6 ~ -4.8	-8.1 ~ -4.9
不明	症例数*1	122	92	97	71	68	122
	平均値 ± 標準偏差	--	-5.9 ± 5.92	-5.6 ± 6.69	-6.5 ± 6.82	-7.8 ± 7.16	-6.5 ± 6.73
	最小値 ~ 最大値	--	-28 ~ 5	-33 ~ 21	-27 ~ 11	-28 ~ 9	-28 ~ 9
	中央値	--	-5.0	-5.0	-7.0	-7.0	-6.0
	p 値*3	--	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001
	95% 信頼区間*4	--	-7.1 ~ -4.7	-7.0 ~ -4.3	-8.1 ~ -4.9	-9.5 ~ -6.0	-7.7 ~ -5.3

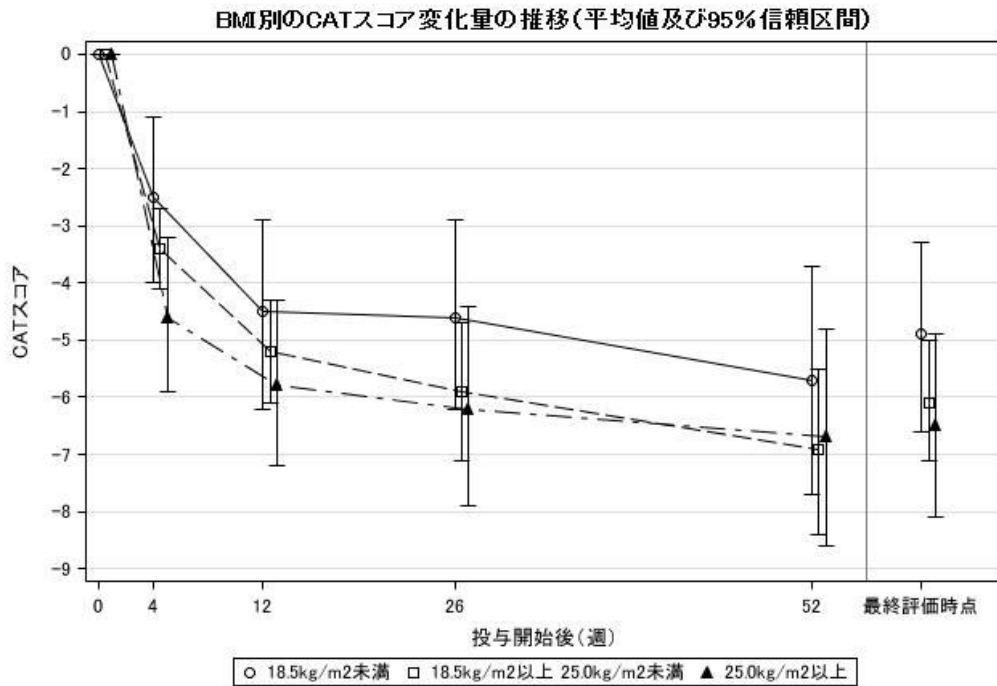
*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点で測定値がある症例の例数

*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 BMI 別の CAT スコア変化量の推移 (平均値及び 95%信頼区間) (有効性解析対象症例)



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

Table 6-51 呼吸困難の程度（グレード分類）別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}の推移（有効性解析対象症例）

呼吸困難の程度（グレード分類）	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
			0	FVC (L)	症例数*1	13	5	7
		平均値 ± 標準偏差	3.105 ± 1.3527	3.766 ± 1.0769	2.690 ± 1.0372	2.650 ± 0.4716	3.264 ± 0.7711	3.526 ± 0.8595
		最小値 ~ 最大値	0.80 ~ 5.31	2.18 ~ 4.73	1.30 ~ 3.90	2.13 ~ 3.05	2.22 ~ 4.60	2.22 ~ 4.73
		中央値	3.120	4.070	3.160	2.770	3.170	3.400
		95%信頼区間*3	2.287 ~ 3.922	2.429 ~ 5.103	1.731 ~ 3.649	1.478 ~ 3.822	2.551 ~ 3.977	3.007 ~ 4.046
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	13	5	7	3	7	13
		平均値 ± 標準偏差	2.171 ± 0.9584	2.672 ± 0.7076	1.917 ± 0.8177	1.757 ± 0.7050	2.284 ± 0.6510	2.474 ± 0.6911
		最小値 ~ 最大値	0.70 ~ 3.95	1.68 ~ 3.50	0.92 ~ 3.07	1.13 ~ 2.52	1.26 ~ 3.31	1.26 ~ 3.50
		中央値	2.110	2.780	2.240	1.620	2.170	2.400
		95%信頼区間*3	1.592 ~ 2.750	1.793 ~ 3.551	1.161 ~ 2.673	0.005 ~ 3.508	1.682 ~ 2.886	2.056 ~ 2.891
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	12	4	7	3	7	12
		平均値 ± 標準偏差	82.213 ± 32.7155	100.560 ± 34.3460	73.796 ± 21.9221	72.497 ± 27.5803	100.270 ± 45.8181	100.823 ± 38.8268
		最小値 ~ 最大値	39.55 ~ 140.57	70.29 ~ 145.23	45.89 ~ 109.25	44.84 ~ 100.00	50.00 ~ 187.01	50.00 ~ 187.01
		中央値	77.435	93.360	81.590	72.650	83.730	85.365
		95%信頼区間*3	61.426 ~ 102.999	45.908 ~ 155.212	53.521 ~ 94.070	3.983 ~ 141.010	57.895 ~ 142.645	76.154 ~ 125.493
1	FVC (L)	症例数*1	68	29	41	32	34	68
		平均値 ± 標準偏差	2.809 ± 0.7811	3.111 ± 0.8739	3.104 ± 0.7605	2.926 ± 0.8817	2.947 ± 0.7345	2.909 ± 0.8359
		最小値 ~ 最大値	0.93 ~ 4.41	1.15 ~ 4.80	0.73 ~ 4.90	1.16 ~ 4.81	1.68 ~ 4.54	0.73 ~ 4.81
		中央値	2.810	3.130	3.190	2.975	3.030	3.000
		95%信頼区間*3	2.620 ~ 2.998	2.779 ~ 3.444	2.864 ~ 3.344	2.608 ~ 3.244	2.690 ~ 3.203	2.707 ~ 3.112
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	68	29	41	32	34	68
		平均値 ± 標準偏差	1.657 ± 0.5686	1.770 ± 0.5934	1.835 ± 0.6347	1.593 ± 0.5628	1.634 ± 0.5691	1.761 ± 0.5989

呼吸困難の程度 (グレード分類)		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	
項目	要約統計量							
2	最小値 ~ 最大値	0.66 ~ 3.21	0.91 ~ 2.76	0.66 ~ 3.05	0.82 ~ 2.91	0.68 ~ 2.88	0.67 ~ 2.88	
	中央値	1.530	1.700	1.760	1.325	1.570	1.735	
	95%信頼区間*3	1.520 ~ 1.795	1.544 ~ 1.996	1.634 ~ 2.035	1.390 ~ 1.796	1.436 ~ 1.833	1.616 ~ 1.906	
	%FEV _{1.0}	症例数*1	61	24	40	28	31	61
	(%)	平均値 ± 標準偏差	66.489 ± 22.2843	71.043 ± 22.0222	71.755 ± 26.2458	64.193 ± 21.2242	66.105 ± 23.5906	71.241 ± 24.7544
		最小値 ~ 最大値	29.73 ~ 122.05	40.00 ~ 116.44	28.32 ~ 141.03	28.32 ~ 107.42	29.57 ~ 119.67	28.32 ~ 141.03
		中央値	65.130	65.100	68.435	58.685	64.660	71.290
		95%信頼区間*3	60.782 ~ 72.196	61.743 ~ 80.342	63.361 ~ 80.149	55.963 ~ 72.423	57.451 ~ 74.758	64.901 ~ 77.581
	FVC	症例数*1	86	43	47	25	41	86
	(L)	平均値 ± 標準偏差	2.589 ± 0.8052	2.754 ± 0.8122	2.491 ± 0.8205	2.710 ± 0.8840	2.734 ± 0.7015	2.702 ± 0.8286
	最小値 ~ 最大値	1.13 ~ 4.71	1.31 ~ 4.67	0.90 ~ 3.82	1.28 ~ 4.42	1.52 ~ 4.45	1.26 ~ 4.67	
	中央値	2.545	2.860	2.520	2.830	2.680	2.675	
	95%信頼区間*3	2.417 ~ 2.762	2.504 ~ 3.004	2.250 ~ 2.732	2.346 ~ 3.075	2.512 ~ 2.955	2.525 ~ 2.880	
	FEV _{1.0}	症例数*1	86	43	47	25	41	86
(L)	平均値 ± 標準偏差	1.394 ± 0.5561	1.494 ± 0.6182	1.437 ± 0.5283	1.431 ± 0.5245	1.530 ± 0.5899	1.527 ± 0.5963	
	最小値 ~ 最大値	0.49 ~ 2.83	0.59 ~ 3.11	0.49 ~ 2.52	0.60 ~ 2.47	0.66 ~ 3.26	0.60 ~ 3.26	
	中央値	1.310	1.420	1.320	1.410	1.410	1.430	
	95%信頼区間*3	1.275 ~ 1.514	1.304 ~ 1.684	1.282 ~ 1.592	1.215 ~ 1.648	1.343 ~ 1.716	1.399 ~ 1.655	
	%FEV _{1.0}	症例数*1	84	42	46	25	41	84
(%)	平均値 ± 標準偏差	55.206 ± 21.2615	56.872 ± 23.8742	59.545 ± 22.9343	58.203 ± 26.4421	62.466 ± 26.6267	60.454 ± 23.1428	
	最小値 ~ 最大値	20.76 ~ 132.65	26.11 ~ 142.86	17.95 ~ 136.05	24.23 ~ 136.05	25.38 ~ 149.66	25.38 ~ 149.66	
	中央値	54.640	53.470	54.795	51.840	58.020	57.730	
	95%信頼区間*3	50.592 ~ 59.820	49.432 ~ 64.312	52.735 ~ 66.356	47.288 ~ 69.118	54.061 ~ 70.870	55.432 ~ 65.476	
3	FVC	症例数*1	36	18	25	16	16	36

呼吸困難の程度 (グレード分類)		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	
項目	要約統計量							
(L)	平均値 ± 標準偏差	2.285 ± 0.6998	2.313 ± 0.6956	2.364 ± 0.6399	2.136 ± 0.6109	2.060 ± 0.6856	2.396 ± 0.6619	
	最小値 ~ 最大値	1.08 ~ 3.94	1.09 ~ 3.21	1.05 ~ 3.70	1.02 ~ 3.27	0.92 ~ 3.24	0.92 ~ 3.70	
	中央値	2.165	2.580	2.260	2.250	2.155	2.485	
	95%信頼区間*3	2.048 ~ 2.521	1.967 ~ 2.659	2.100 ~ 2.628	1.810 ~ 2.461	1.695 ~ 2.425	2.172 ~ 2.619	
FEV _{1.0}	症例数*1	36	18	25	16	16	36	
(L)	平均値 ± 標準偏差	1.166 ± 0.4623	1.124 ± 0.4431	1.286 ± 0.5492	1.119 ± 0.4376	1.071 ± 0.4878	1.253 ± 0.5468	
	最小値 ~ 最大値	0.62 ~ 2.10	0.53 ~ 2.07	0.61 ~ 2.70	0.48 ~ 2.15	0.57 ~ 1.91	0.57 ~ 2.70	
	中央値	1.025	0.995	1.100	1.020	0.875	1.025	
	95%信頼区間*3	1.010 ~ 1.323	0.904 ~ 1.345	1.059 ~ 1.512	0.886 ~ 1.352	0.811 ~ 1.331	1.068 ~ 1.438	
%FEV _{1.0}	症例数*1	35	17	25	16	16	35	
(%)	平均値 ± 標準偏差	49.034 ± 19.9277	44.798 ± 18.5579	56.016 ± 27.7801	46.649 ± 17.3527	45.444 ± 17.8526	53.271 ± 26.2873	
	最小値 ~ 最大値	22.95 ~ 86.67	17.38 ~ 92.00	25.57 ~ 137.25	20.60 ~ 86.69	18.69 ~ 78.93	18.69 ~ 137.25	
	中央値	41.500	39.070	48.030	40.170	38.200	42.210	
	95%信頼区間*3	42.189 ~ 55.879	35.257 ~ 54.340	44.549 ~ 67.483	37.402 ~ 55.895	35.931 ~ 54.957	44.241 ~ 62.301	
FVC	症例数*1	7	6	4	3	2	7	
(L)	平均値 ± 標準偏差	1.850 ± 0.5315	1.793 ± 0.4979	2.230 ± 0.4592	2.003 ± 0.5320	1.810 ± 0.2970	2.051 ± 0.3821	
	最小値 ~ 最大値	1.27 ~ 2.64	0.87 ~ 2.17	1.68 ~ 2.72	1.50 ~ 2.56	1.60 ~ 2.02	1.59 ~ 2.56	
	中央値	1.870	1.995	2.260	1.950	1.810	2.020	
	95%信頼区間*3	1.358 ~ 2.342	1.271 ~ 2.316	1.499 ~ 2.961	0.682 ~ 3.325	-0.858 ~ 4.478	1.698 ~ 2.405	
4	FEV _{1.0}	症例数*1	7	6	4	3	2	7
(L)	平均値 ± 標準偏差	0.686 ± 0.3787	0.797 ± 0.3482	0.898 ± 0.3621	0.637 ± 0.2676	0.420 ± 0.0283	0.791 ± 0.3609	
	最小値 ~ 最大値	0.32 ~ 1.42	0.35 ~ 1.35	0.66 ~ 1.43	0.35 ~ 0.88	0.40 ~ 0.44	0.40 ~ 1.43	
	中央値	0.660	0.685	0.750	0.680	0.420	0.680	

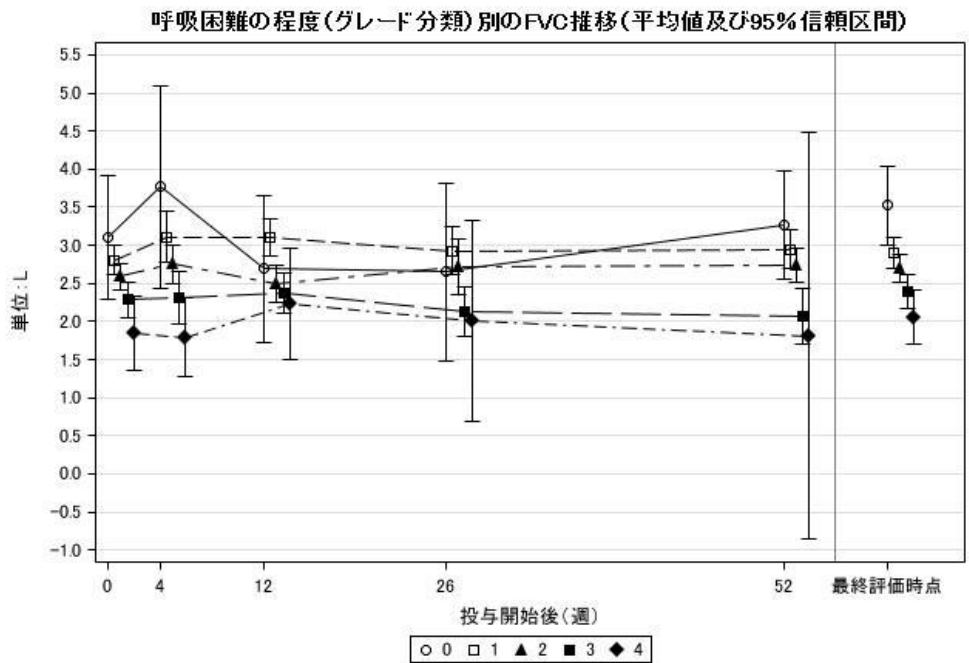
呼吸困難の程度 (グレード分類)	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
		95%信頼区間*3	0.335 ~ 1.036	0.431 ~ 1.162	0.321 ~ 1.474	-0.028 ~ 1.302	0.166 ~ 0.674	0.458 ~ 1.125
	%FEV _{1.0}	症例数*1	6	5	4	3	2	6
	(%)	平均値 ± 標準偏差	26.435 ± 13.6280	29.262 ± 12.2221	35.458 ± 10.0667	26.687 ± 10.2314	17.285 ± 1.9870	29.823 ± 12.4138
		最小値 ~ 最大値	14.95 ~ 49.31	12.64 ~ 46.88	26.09 ~ 49.65	16.36 ~ 36.82	15.88 ~ 18.69	15.88 ~ 49.65
		中央値	21.840	29.290	33.045	26.880	17.285	28.950
		95%信頼区間*3	12.133 ~ 40.737	14.086 ~ 44.438	19.439 ~ 51.476	1.271 ~ 52.103	-0.567 ~ 35.137	16.796 ~ 42.851

*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

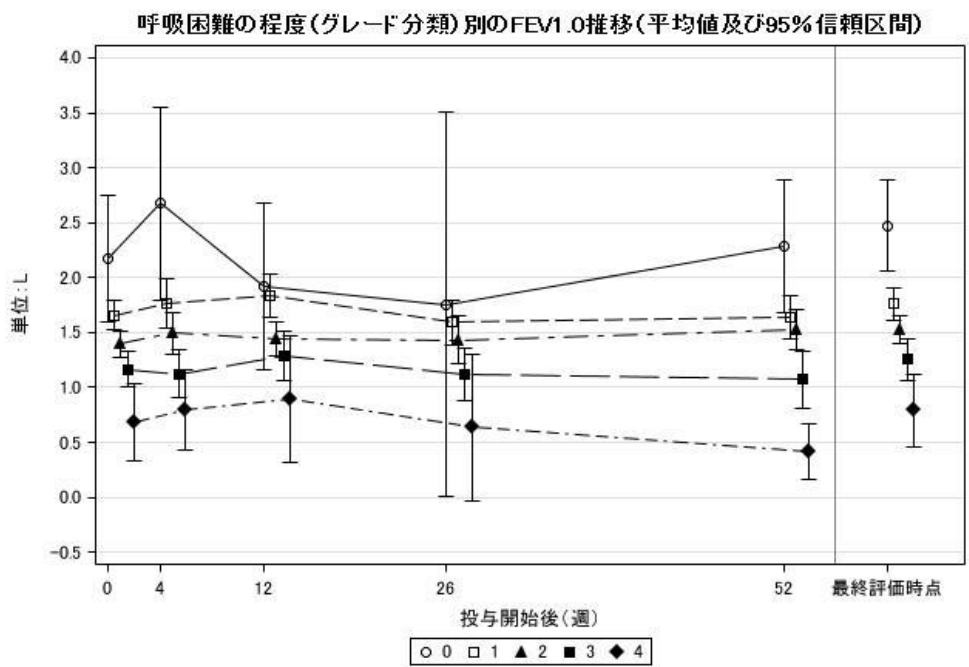
*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：平均値の95%信頼区間

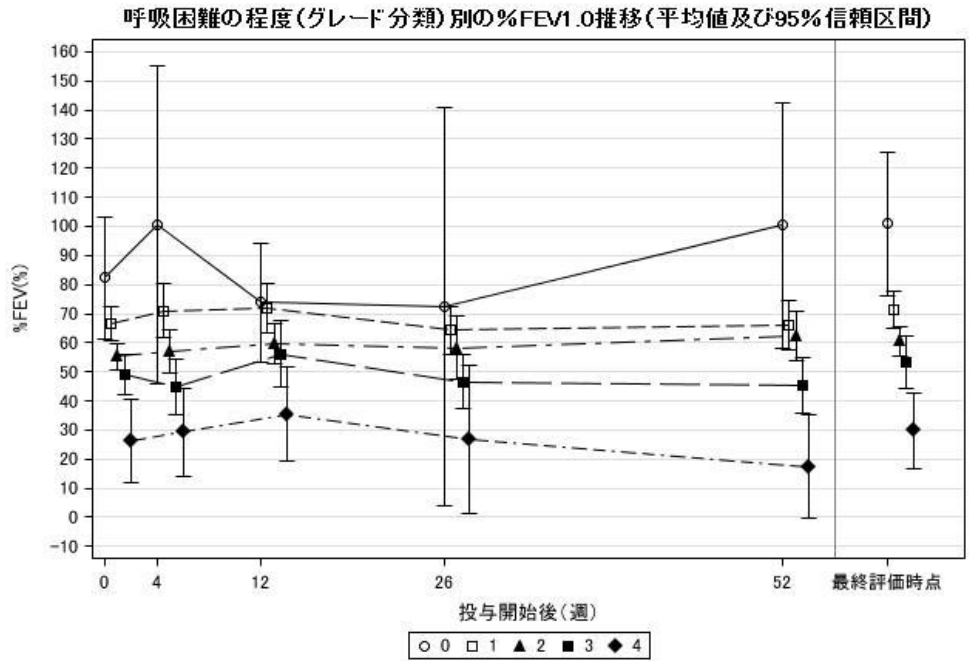
Figure 6-18 呼吸困難の程度（グレード分類）別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の推移（平均値及び 95%信頼区間）（有効性解析対象症例）



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 6-52 呼吸困難の程度（グレード分類）別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の変化量の推移（有効性解析対象症例）

呼吸困難の程度（グレード分類）	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
0	FVC (L)	症例数*1	13	5	7	3	7	13
		平均値 ± 標準偏差	--	0.078 ± 0.2318	-0.230 ± 0.7202	0.330 ± 0.6264	0.924 ± 1.8314	0.422 ± 1.4721
		最小値 ~ 最大値	--	-0.18 ~ 0.36	-1.41 ~ 0.50	-0.09 ~ 1.05	-2.00 ~ 3.80	-2.00 ~ 3.80
		中央値	--	0.080	0.050	0.030	0.640	0.280
		p 値*3	--	p = 0.4936	p = 0.4305	p = 0.4578	p = 0.2302	p = 0.3222
		95%信頼区間*4	--	-0.210 ~ 0.366	-0.896 ~ 0.436	-1.226 ~ 1.886	-0.769 ~ 2.618	-0.468 ~ 1.311
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	13	5	7	3	7	13
		平均値 ± 標準偏差	--	0.164 ± 0.1713	-0.093 ± 0.4594	0.007 ± 0.1607	0.610 ± 1.1986	0.303 ± 0.9582
		最小値 ~ 最大値	--	-0.03 ~ 0.43	-0.88 ~ 0.40	-0.11 ~ 0.19	-0.65 ~ 2.61	-0.88 ~ 2.61
		中央値	--	0.140	0.100	-0.060	0.210	0.080
		p 値*3	--	p = 0.0989	p = 0.6121	p = 0.9493	p = 0.2268	p = 0.2764
		95%信頼区間*4	--	-0.049 ~ 0.377	-0.518 ~ 0.332	-0.393 ~ 0.406	-0.499 ~ 1.719	-0.276 ~ 0.882
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	12	4	7	3	7	12
		平均値 ± 標準偏差	--	8.308 ± 6.5692	-2.660 ± 16.9666	0.077 ± 6.5880	33.106 ± 62.9457	18.611 ± 51.0123
		最小値 ~ 最大値	--	2.83 ~ 17.84	-31.32 ~ 13.42	-4.93 ~ 7.54	-23.47 ~ 147.46	-31.32 ~ 147.46
中央値		--	6.280	4.760	-2.380	9.420	3.795	
p 値*3		--	p = 0.0855	p = 0.6927	p = 0.9857	p = 0.2135	p = 0.2324	
95%信頼区間*4		--	-2.146 ~ 18.761	-18.352 ~ 13.032	-16.289 ~ 16.442	-25.109 ~ 91.321	-13.801 ~ 51.022	
1	FVC (L)	症例数*1	68	29	41	32	34	68
		平均値 ± 標準偏差	--	0.196 ± 0.4199	0.201 ± 0.3548	0.107 ± 0.5739	0.042 ± 0.4956	0.100 ± 0.4732
		最小値 ~ 最大値	--	-0.61 ~ 1.22	-0.77 ~ 1.08	-1.47 ~ 1.58	-1.31 ~ 1.30	-1.31 ~ 1.58
		中央値	--	0.080	0.140	0.075	0.030	0.035
		p 値*3	--	p = 0.0181	p = 0.0008	p = 0.3003	p = 0.6264	p = 0.0860

呼吸困難の程度 (グレード分類)	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
2	FEV _{1.0} (L)	95%信頼区間*4	--	0.036 ~ 0.356	0.089 ~ 0.313	-0.100 ~ 0.314	-0.131 ~ 0.215	-0.015 ~ 0.215
		症例数*1	68	29	41	32	34	68
		平均値 ± 標準偏差	--	0.179 ± 0.2365	0.192 ± 0.2857	0.072 ± 0.3923	0.045 ± 0.4981	0.104 ± 0.3885
		最小値 ~ 最大値	--	-0.19 ~ 0.91	-0.45 ~ 1.12	-1.00 ~ 1.06	-1.48 ~ 1.09	-1.48 ~ 1.09
		中央値	--	0.110	0.110	0.080	0.070	0.100
	p 値*3	--	p = 0.0003	p = 0.0001	p = 0.3101	p = 0.6043	p = 0.0305	
	%FEV _{1.0} (%)	95%信頼区間*4	--	0.089 ~ 0.269	0.102 ~ 0.282	-0.070 ~ 0.213	-0.129 ~ 0.219	0.010 ~ 0.198
		症例数*1	61	24	40	28	31	61
		平均値 ± 標準偏差	--	6.689 ± 9.8237	7.520 ± 11.6795	2.858 ± 16.5783	3.008 ± 20.9607	4.752 ± 16.2644
		最小値 ~ 最大値	--	-8.26 ~ 37.92	-19.56 ~ 46.67	-38.02 ~ 44.17	-48.85 ~ 59.56	-48.85 ~ 59.56
中央値		--	3.630	4.930	3.340	3.850	4.050	
p 値*3	--	p = 0.0029	p = 0.0002	p = 0.3697	p = 0.4306	p = 0.0260		
FVC (L)	95%信頼区間*4	--	2.541 ~ 10.837	3.785 ~ 11.256	-3.570 ~ 9.287	-4.680 ~ 10.697	0.587 ~ 8.918	
	症例数*1	86	43	47	25	41	86	
	平均値 ± 標準偏差	--	0.053 ± 0.4586	0.061 ± 0.4549	0.111 ± 0.3058	0.108 ± 0.4093	0.113 ± 0.4787	
	最小値 ~ 最大値	--	-1.22 ~ 1.49	-1.04 ~ 1.74	-0.55 ~ 0.79	-0.76 ~ 1.22	-1.22 ~ 1.74	
	中央値	--	-0.040	0.030	0.070	0.100	0.070	
p 値*3	--	p = 0.4486	p = 0.3655	p = 0.0825	p = 0.1002	p = 0.0313		
FEV _{1.0} (L)	95%信頼区間*4	--	-0.088 ~ 0.195	-0.073 ~ 0.194	-0.015 ~ 0.237	-0.022 ~ 0.237	0.010 ~ 0.216	
	症例数*1	86	43	47	25	41	86	
	平均値 ± 標準偏差	--	0.102 ± 0.3821	0.080 ± 0.3018	0.086 ± 0.2094	0.090 ± 0.3189	0.132 ± 0.3710	
	最小値 ~ 最大値	--	-0.67 ~ 2.08	-0.77 ~ 0.63	-0.23 ~ 0.65	-0.57 ~ 0.99	-0.77 ~ 2.08	
	中央値	--	0.060	0.050	0.060	0.030	0.080	
	p 値*3	--	p = 0.0864	p = 0.0742	p = 0.0521	p = 0.0782	p = 0.0014	
		95%信頼区間*4	--	-0.015 ~ 0.220	-0.008 ~ 0.169	-0.001 ~ 0.172	-0.011 ~ 0.191	0.053 ~ 0.212

呼吸困難の程度 (グレード分類)		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
3	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	84	42	46	25	41	84	
		平均値 ± 標準偏差	--	3.442 ± 14.2684	3.281 ± 13.1488	3.261 ± 8.1047	3.820 ± 12.9199	5.248 ± 14.8715	
		最小値 ~ 最大値	--	-31.60 ~ 71.97	-32.49 ~ 36.00	-11.17 ~ 23.81	-21.60 ~ 42.54	-32.49 ~ 71.97	
		中央値	--	1.945	2.380	2.310	1.130	3.075	
		p 値*3	--	p = 0.1257	p = 0.0975	p = 0.0556	p = 0.0656	p = 0.0017	
		95%信頼区間*4	--	-1.005 ~ 7.888	-0.624 ~ 7.186	-0.084 ~ 6.607	-0.258 ~ 7.898	2.021 ~ 8.476	
	FVC (L)	症例数*1	36	18	25	16	16	36	
		平均値 ± 標準偏差	--	0.001 ± 0.4492	0.087 ± 0.3461	-0.039 ± 0.4864	-0.037 ± 0.2731	0.111 ± 0.4324	
		最小値 ~ 最大値	--	-0.81 ~ 1.04	-0.81 ~ 0.85	-0.99 ~ 0.77	-0.55 ~ 0.51	-0.80 ~ 1.04	
		中央値	--	-0.020	0.090	0.005	-0.005	0.125	
		p 値*3	--	p = 0.9959	p = 0.2219	p = 0.7544	p = 0.5970	p = 0.1330	
		95%信頼区間*4	--	-0.223 ~ 0.224	-0.056 ~ 0.230	-0.298 ~ 0.220	-0.182 ~ 0.109	-0.035 ~ 0.257	
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	36	18	25	16	16	36	
		平均値 ± 標準偏差	--	0.006 ± 0.1225	0.095 ± 0.2771	-0.019 ± 0.2568	0.012 ± 0.1267	0.087 ± 0.2632	
		最小値 ~ 最大値	--	-0.28 ~ 0.20	-0.44 ~ 0.80	-0.68 ~ 0.40	-0.20 ~ 0.38	-0.68 ~ 0.80	
中央値		--	0.005	0.040	-0.005	0.000	0.045		
p 値*3		--	p = 0.8349	p = 0.1000	p = 0.7742	p = 0.7130	p = 0.0561		
95%信頼区間*4		--	-0.055 ~ 0.067	-0.020 ~ 0.209	-0.156 ~ 0.118	-0.056 ~ 0.079	-0.002 ~ 0.176		
%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	35	17	25	16	16	35		
	平均値 ± 標準偏差	--	0.079 ± 4.8553	4.687 ± 13.6573	-0.719 ± 10.1503	0.573 ± 5.1320	4.237 ± 12.5928		
	最小値 ~ 最大値	--	-11.66 ~ 7.17	-17.74 ~ 52.28	-26.46 ~ 13.12	-9.30 ~ 14.72	-26.46 ~ 52.28		
	中央値	--	0.000	1.460	-0.300	0.000	1.530		
	p 値*3	--	p = 0.9471	p = 0.0990	p = 0.7807	p = 0.6615	p = 0.0546		
	95%信頼区間*4	--	-2.417 ~ 2.576	-0.950 ~ 10.325	-6.128 ~ 4.689	-2.162 ~ 3.308	-0.089 ~ 8.563		
4	FVC	症例数*1	7	6	4	3	2	7	

呼吸困難の程度 (グレード分類)	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	--	-0.130 ± 0.3843	0.123 ± 0.3877	-0.007 ± 0.0874	0.415 ± 0.3182	0.201 ± 0.2471	
	最小値 ~ 最大値	--	-0.51 ~ 0.32	-0.30 ~ 0.64	-0.08 ~ 0.09	0.19 ~ 0.64	-0.08 ~ 0.64	
	中央値	--	-0.195	0.075	-0.030	0.415	0.190	
	p 値*3	--	p = 0.4451	p = 0.5723	p = 0.9070	p = 0.3163	p = 0.0744	
	95%信頼区間*4	--	-0.533 ~ 0.273	-0.494 ~ 0.739	-0.224 ~ 0.210	-2.444 ~ 3.274	-0.027 ~ 0.430	
FEV _{1.0}	症例数*1	7	6	4	3	2	7	
(L)	平均値 ± 標準偏差	--	0.050 ± 0.1919	0.088 ± 0.1821	0.030 ± 0.0100	0.045 ± 0.0495	0.106 ± 0.1282	
	最小値 ~ 最大値	--	-0.14 ~ 0.29	-0.02 ~ 0.36	0.02 ~ 0.04	0.01 ~ 0.08	0.01 ~ 0.29	
	中央値	--	-0.030	0.005	0.030	0.045	0.040	
	p 値*3	--	p = 0.5515	p = 0.4074	p = 0.0351	p = 0.4208	p = 0.0718	
	95%信頼区間*4	--	-0.151 ~ 0.251	-0.202 ~ 0.377	0.005 ~ 0.055	-0.400 ~ 0.490	-0.013 ~ 0.224	
%FEV _{1.0}	症例数*1	6	5	4	3	2	6	
(%)	平均値 ± 標準偏差	--	0.530 ± 7.5441	4.083 ± 8.5128	1.290 ± 0.4521	2.050 ± 2.3900	3.388 ± 5.0818	
	最小値 ~ 最大値	--	-5.86 ~ 13.43	-0.84 ~ 16.83	0.79 ~ 1.67	0.36 ~ 3.74	0.34 ~ 13.43	
	中央値	--	-2.430	0.170	1.410	2.050	1.230	
	p 値*3	--	p = 0.8828	p = 0.4082	p = 0.0386	p = 0.4389	p = 0.1634	
	95%信頼区間*4	--	-8.837 ~ 9.897	-9.463 ~ 17.628	0.167 ~ 2.413	-19.423 ~ 23.523	-1.945 ~ 8.721	

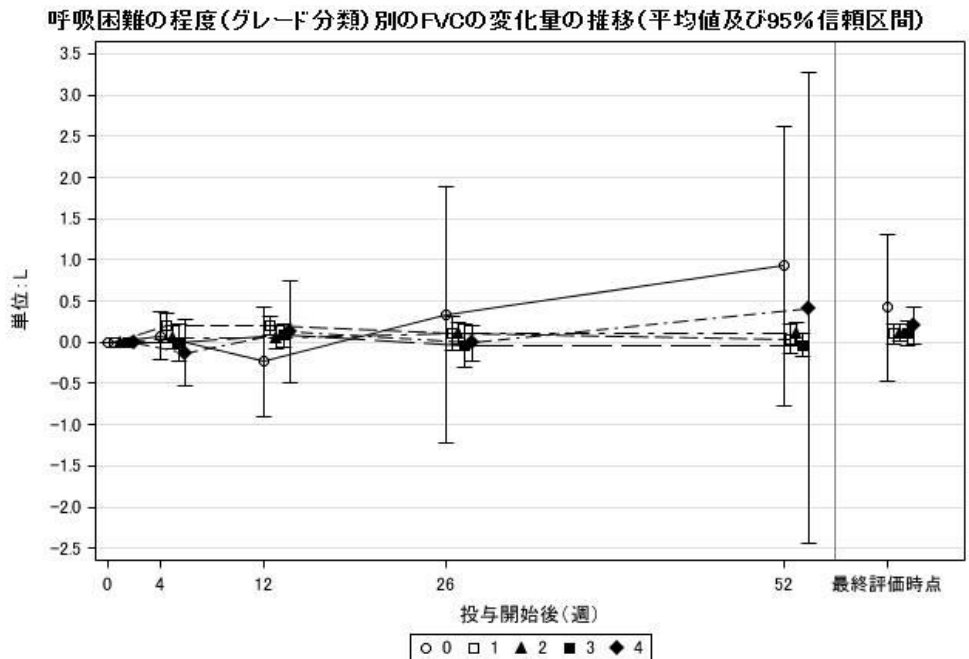
*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

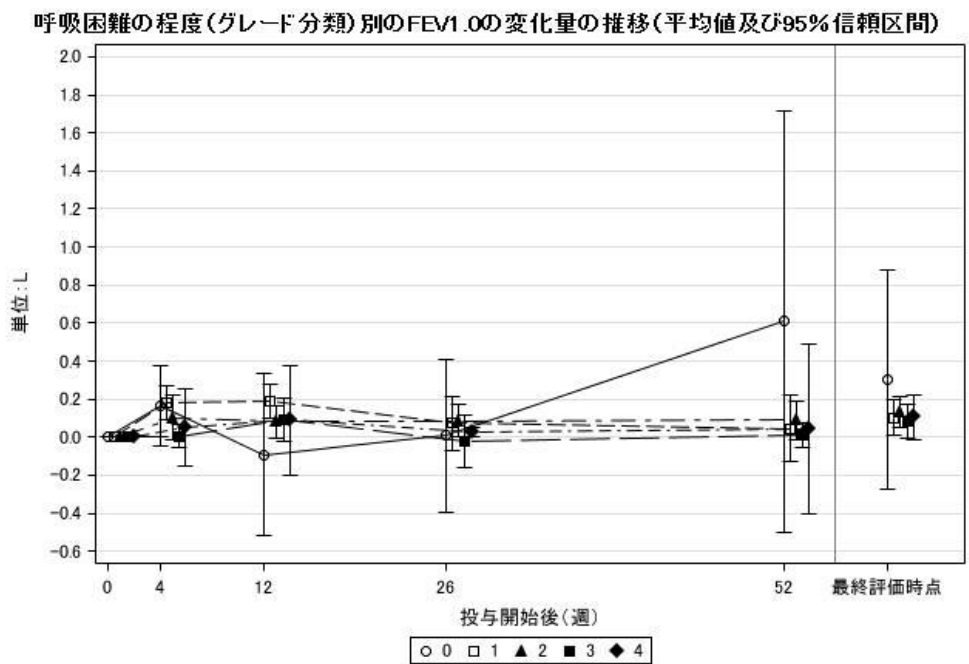
*3：本剤投与開始時と本剤投与後以降の評価時点の変化量の対応のある t 検定

*4：変化量の平均値の 95%信頼区間

Figure 6-19 呼吸困難の程度（グレード分類）別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の変化量の推移（平均値及び 95%信頼区間）（有効性解析対象症例）

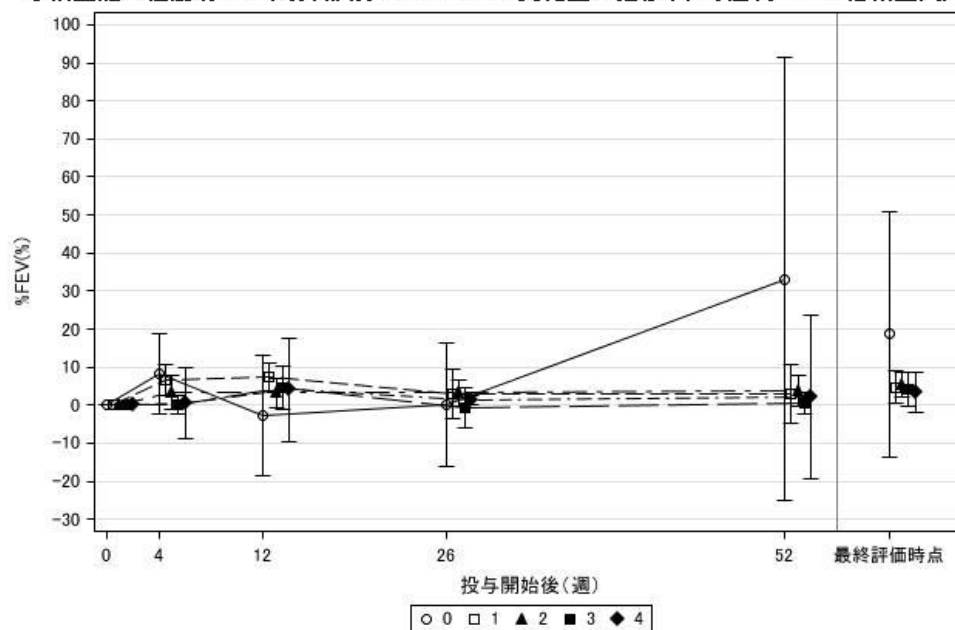


本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価測定値がある症例を対象とした



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

呼吸困難の程度(グレード分類)別の%FEV1.00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 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 6-53 呼吸困難の程度（グレード分類）別の CAT スコアの推移（有効性解析対象症例）

呼吸困難の程度（グレード分類）	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
		0	症例数*1	50	34	37	28
	平均値 ± 標準偏差	11.7 ± 8.18	5.9 ± 4.73	6.2 ± 5.76	7.9 ± 6.02	6.4 ± 4.47	6.7 ± 5.80
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 35	0 ~ 17	0 ~ 26	2 ~ 23	1 ~ 16	0 ~ 23
	中央値	10.5	5.0	4.0	6.0	5.0	5.0
	95%信頼区間*3	9.4 ~ 14.1	4.3 ~ 7.6	4.3 ~ 8.2	5.5 ~ 10.2	4.5 ~ 8.3	5.0 ~ 8.3
1	症例数*1	203	141	162	127	123	203
	平均値 ± 標準偏差	12.5 ± 7.77	8.9 ± 6.30	7.8 ± 6.47	8.0 ± 6.66	7.4 ± 7.49	7.5 ± 7.13
	最小値 ~ 最大値	1 ~ 39	0 ~ 28	0 ~ 34	0 ~ 30	0 ~ 40	0 ~ 40
	中央値	11.0	8.0	6.0	7.0	5.0	5.0
	95%信頼区間*3	11.4 ~ 13.5	7.9 ~ 10.0	6.8 ~ 8.8	6.8 ~ 9.2	6.1 ~ 8.8	6.5 ~ 8.4
2	症例数*1	155	113	118	90	99	155
	平均値 ± 標準偏差	16.7 ± 7.92	12.5 ± 6.84	10.7 ± 6.31	9.7 ± 6.84	8.7 ± 6.12	9.2 ± 6.45
	最小値 ~ 最大値	4 ~ 37	0 ~ 34	0 ~ 29	0 ~ 34	0 ~ 26	0 ~ 31
	中央値	16.0	13.0	10.0	8.0	7.0	8.0
	95%信頼区間*3	15.5 ~ 18.0	11.2 ~ 13.8	9.5 ~ 11.8	8.3 ~ 11.1	7.5 ~ 9.9	8.2 ~ 10.3
3	症例数*1	74	61	65	49	48	74
	平均値 ± 標準偏差	19.4 ± 7.94	15.6 ± 6.81	14.6 ± 6.50	12.8 ± 7.00	10.4 ± 6.50	12.0 ± 7.48
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 36	0 ~ 30	1 ~ 32	2 ~ 26	1 ~ 26	0 ~ 29
	中央値	20.0	16.0	14.0	11.0	9.0	10.0

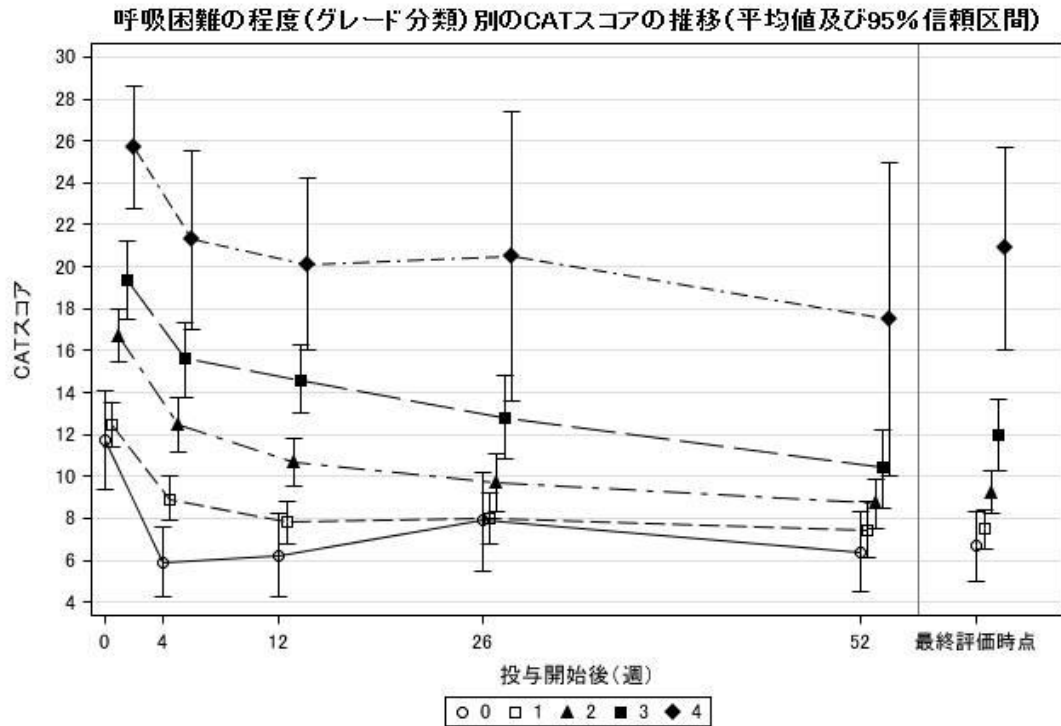
呼吸困難の程度（グレード分類）	スコア	本剤投与開始時	本剤投与4週後	本剤投与12週後	本剤投与26週後	本剤投与52週後	最終評価時点*2
	95%信頼区間*3		17.5 ~ 21.2	13.8 ~ 17.3	13.0 ~ 16.3	10.8 ~ 14.8	8.5 ~ 12.2
4	症例数*1	16	15	15	10	8	16
	平均値 ± 標準偏差	25.7 ± 5.41	21.3 ± 7.65	20.1 ± 7.41	20.5 ± 9.63	17.5 ± 9.02	20.9 ± 9.08
	最小値 ~ 最大値	17 ~ 35	8 ~ 33	3 ~ 31	3 ~ 38	2 ~ 27	2 ~ 38
	中央値	26.5	23.0	21.0	22.0	20.5	20.5
	95%信頼区間*3	22.8 ~ 28.6	17.0 ~ 25.5	16.0 ~ 24.2	13.6 ~ 27.4	10.0 ~ 25.0	16.0 ~ 25.7

*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点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 呼吸困難の程度（グレード分類）別のCATスコアの推移（平均値及び95%信頼区間）（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 6-54 呼吸困難の程度（グレード分類）別の CAT スコア変化量の推移（有効性解析対象症例）

呼吸困難の程度 (グレード分類)	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
0	症例数*1	50	34	37	28	24	50
	平均値 ± 標準偏差	--	-5.0 ± 5.65	-6.3 ± 6.38	-5.8 ± 6.20	-6.8 ± 6.81	-5.1 ± 5.98
	最小値 ~ 最大値	--	-28 ~ 0	-33 ~ 1	-19 ~ 5	-22 ~ 4	-22 ~ 5
	中央値	--	-3.5	-5.0	-5.0	-5.5	-4.0
	p 値*3	--	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001
	95%信頼区間*4	--	-7.0 ~ -3.1	-8.4 ~ -4.1	-8.2 ~ -3.4	-9.7 ~ -4.0	-6.8 ~ -3.4
1	症例数*1	203	141	162	127	123	203
	平均値 ± 標準偏差	--	-3.6 ± 4.29	-4.5 ± 5.58	-5.3 ± 7.04	-5.5 ± 7.63	-5.0 ± 6.94
	最小値 ~ 最大値	--	-16 ~ 8	-28 ~ 21	-32 ~ 14	-24 ~ 28	-24 ~ 28
	中央値	--	-3.0	-4.0	-5.0	-5.0	-4.0
	p 値*3	--	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001
	95%信頼区間*4	--	-4.3 ~ -2.9	-5.4 ~ -3.7	-6.5 ~ -4.0	-6.8 ~ -4.1	-6.0 ~ -4.0
2	症例数*1	155	113	118	90	99	155
	平均値 ± 標準偏差	--	-4.6 ± 5.83	-6.1 ± 6.42	-6.1 ± 6.33	-7.4 ± 8.10	-7.5 ± 8.08
	最小値 ~ 最大値	--	-22 ~ 13	-32 ~ 8	-28 ~ 8	-29 ~ 11	-32 ~ 13
	中央値	--	-4.0	-5.0	-4.5	-6.0	-6.0
	p 値*3	--	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001
	95%信頼区間*4	--	-5.6 ~ -3.5	-7.3 ~ -4.9	-7.5 ~ -4.8	-9.0 ~ -5.8	-8.8 ~ -6.2
3	症例数*1	74	61	65	49	48	74
	平均値 ± 標準偏差	--	-3.7 ± 5.00	-5.4 ± 6.19	-7.4 ± 7.23	-9.5 ± 7.13	-7.3 ± 7.80
	最小値 ~ 最大値	--	-21 ~ 9	-21 ~ 13	-25 ~ 16	-26 ~ 2	-26 ~ 16
	中央値	--	-4.0	-5.0	-7.0	-8.0	-7.0
	p 値*3	--	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001
	95%信頼区間*4	--	-4.9 ~ -2.4	-7.0 ~ -3.9	-9.5 ~ -5.3	-11.5 ~ -7.4	-9.1 ~ -5.5

呼吸困難の程度 (グレード分類)	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
4	症例数*1	16	15	15	10	8	16
	平均値 ± 標準偏差	--	-4.8 ± 5.75	-4.9 ± 7.11	-5.1 ± 9.35	-8.3 ± 8.68	-4.8 ± 7.68
	最小値 ~ 最大値	--	-22 ~ 2	-27 ~ 3	-27 ~ 9	-28 ~ 0	-28 ~ 9
	中央値	--	-5.0	-5.0	-4.0	-5.5	-4.0
	p 値*3	--	p = 0.0060	p = 0.0176	p = 0.1187	p = 0.0312	p = 0.0242
	95%信頼区間*4	--	-8.0 ~ -1.6	-8.9 ~ -1.0	-11.8 ~ 1.6	-15.5 ~ -1.0	-8.9 ~ -0.7

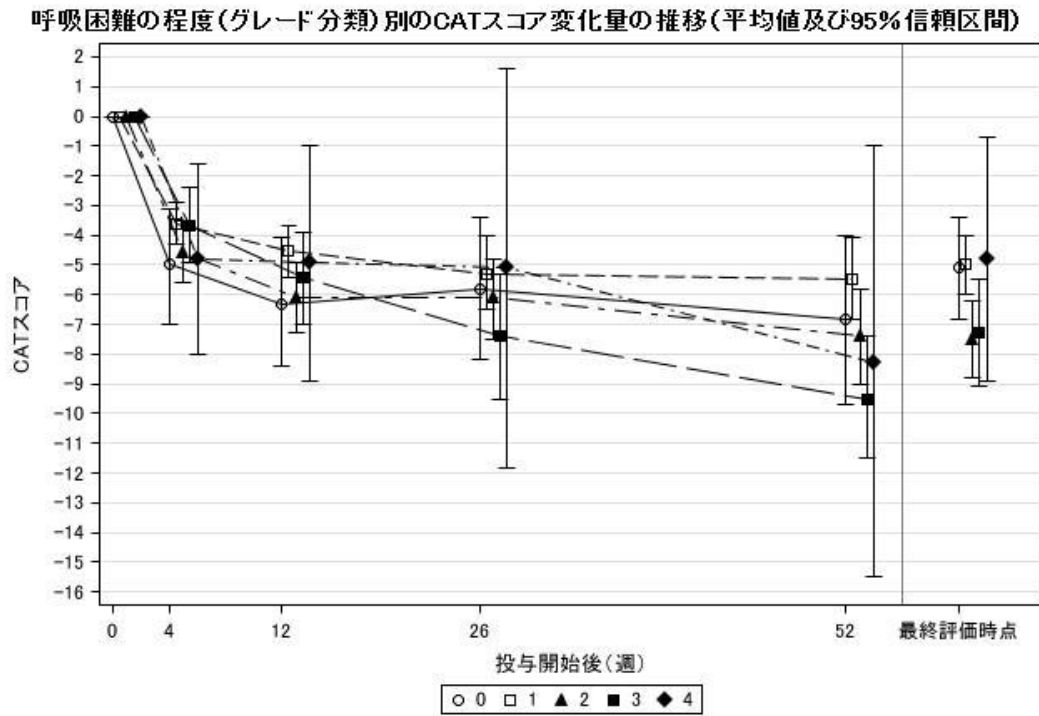
*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点で測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：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 呼吸困難の程度（グレード分類）別のCATスコア変化量の推移（平均値及び95%信頼区間）（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 6-55 高齢者（65歳以上）・非高齢者（65歳未満）別のFVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}の推移（有効性解析対象症例）

年齢グループ	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与4週後	本剤投与12週後	本剤投与26週後	本剤投与52週後	最終評価時点*2
高齢者	FVC (L)	症例数*1	180	81	112	71	88	180
		平均値 ± 標準偏差	2.552 ± 0.8268	2.662 ± 0.8134	2.587 ± 0.8010	2.596 ± 0.7869	2.661 ± 0.7494	2.654 ± 0.8049
		最小値 ~ 最大値	0.80 ~ 5.31	1.09 ~ 4.80	0.73 ~ 4.90	1.02 ~ 4.81	0.92 ~ 4.60	0.73 ~ 4.81
		中央値	2.515	2.670	2.645	2.560	2.715	2.675
		95%信頼区間*3	2.430 ~ 2.674	2.482 ~ 2.841	2.437 ~ 2.737	2.410 ~ 2.782	2.502 ~ 2.820	2.536 ~ 2.773
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	180	81	112	71	88	180
		平均値 ± 標準偏差	1.436 ± 0.6180	1.448 ± 0.6166	1.518 ± 0.6332	1.405 ± 0.5821	1.520 ± 0.6468	1.541 ± 0.6432
		最小値 ~ 最大値	0.32 ~ 3.95	0.59 ~ 3.50	0.49 ~ 3.07	0.35 ~ 2.91	0.40 ~ 3.31	0.40 ~ 3.50
		中央値	1.320	1.350	1.430	1.280	1.360	1.425
		95%信頼区間*3	1.345 ~ 1.526	1.312 ~ 1.585	1.399 ~ 1.637	1.267 ~ 1.543	1.383 ~ 1.657	1.447 ~ 1.636
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	170	74	110	67	85	170
		平均値 ± 標準偏差	58.691 ± 23.8093	57.656 ± 24.7542	62.803 ± 26.2116	57.308 ± 24.1242	63.294 ± 29.0709	63.662 ± 27.6730
		最小値 ~ 最大値	14.95 ~ 140.57	26.11 ~ 145.23	17.95 ~ 141.03	16.36 ~ 136.05	18.69 ~ 187.01	18.69 ~ 187.01
		中央値	54.765	53.520	59.470	53.280	58.020	59.845
		95%信頼区間*3	55.086 ~ 62.296	51.921 ~ 63.391	57.850 ~ 67.756	51.423 ~ 63.192	57.023 ~ 69.564	59.473 ~ 67.852
非高齢者	FVC (L)	症例数*1	30	20	12	8	12	30
		平均値 ± 標準偏差	2.998 ± 0.8920	3.215 ± 1.1046	3.452 ± 0.6079	3.151 ± 1.3055	3.128 ± 0.9283	3.296 ± 0.8586
		最小値 ~ 最大値	1.38 ~ 4.37	0.87 ~ 4.78	2.26 ~ 4.18	1.10 ~ 4.42	1.54 ~ 4.54	1.54 ~ 4.73
		中央値	2.965	3.455	3.690	3.570	3.315	3.400
		95%信頼区間*3	2.665 ~ 3.331	2.698 ~ 3.732	3.065 ~ 3.838	2.060 ~ 4.243	2.539 ~ 3.718	2.976 ~ 3.617
	FEV _{1.0}	症例数*1	30	20	12	8	12	30

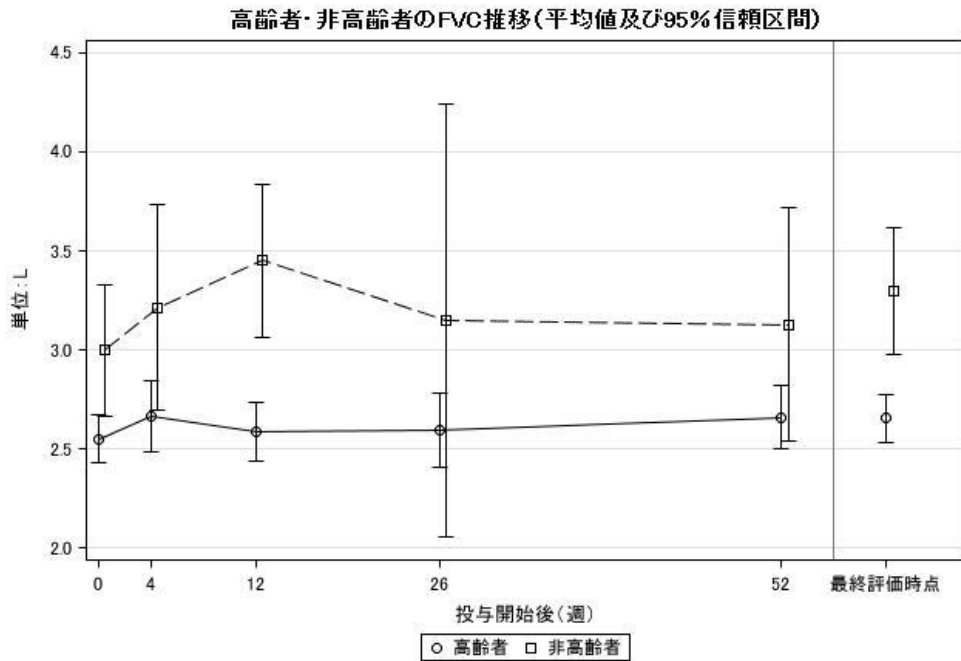
年齢グループ	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
(L)	平均値 ± 標準偏差		1.641 ± 0.7128	1.833 ± 0.8431	1.826 ± 0.5543	1.510 ± 0.4187	1.543 ± 0.6393	1.881 ± 0.7255
	最小値 ~ 最大値		0.43 ~ 3.02	0.35 ~ 3.11	0.78 ~ 2.52	1.10 ~ 2.22	0.44 ~ 2.21	0.44 ~ 3.11
	中央値		1.615	1.940	2.055	1.495	1.770	2.015
	95%信頼区間*3		1.374 ~ 1.907	1.438 ~ 2.227	1.474 ~ 2.178	1.160 ~ 1.860	1.137 ~ 1.950	1.610 ~ 2.152
	%FEV _{1.0}	症例数*1		28	18	12	8	12
(%)	平均値 ± 標準偏差		56.319 ± 26.1297	63.180 ± 32.0111	63.312 ± 23.4212	57.099 ± 22.2000	57.827 ± 30.5428	66.234 ± 29.8478
	最小値 ~ 最大値		15.52 ~ 106.71	12.64 ~ 116.44	25.57 ~ 95.00	28.32 ~ 92.50	15.88 ~ 119.67	15.88 ~ 119.67
	中央値		55.435	61.285	67.150	60.110	59.490	68.150
	95%信頼区間*3		46.187 ~ 66.451	47.261 ~ 79.099	48.431 ~ 78.193	38.539 ~ 75.658	38.421 ~ 77.233	54.661 ~ 77.808

*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

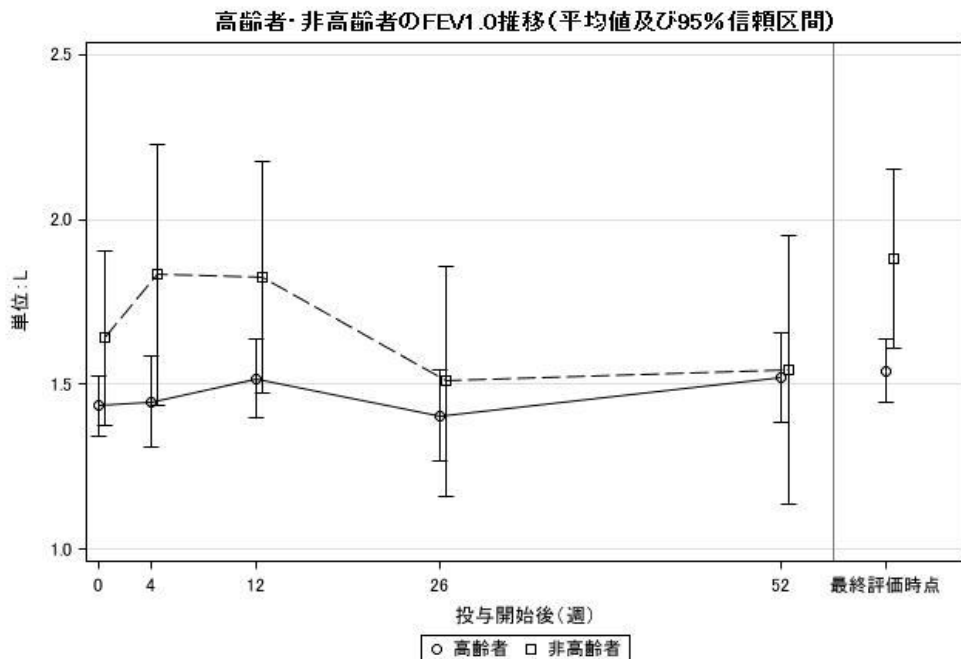
*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：平均値の95%信頼区間

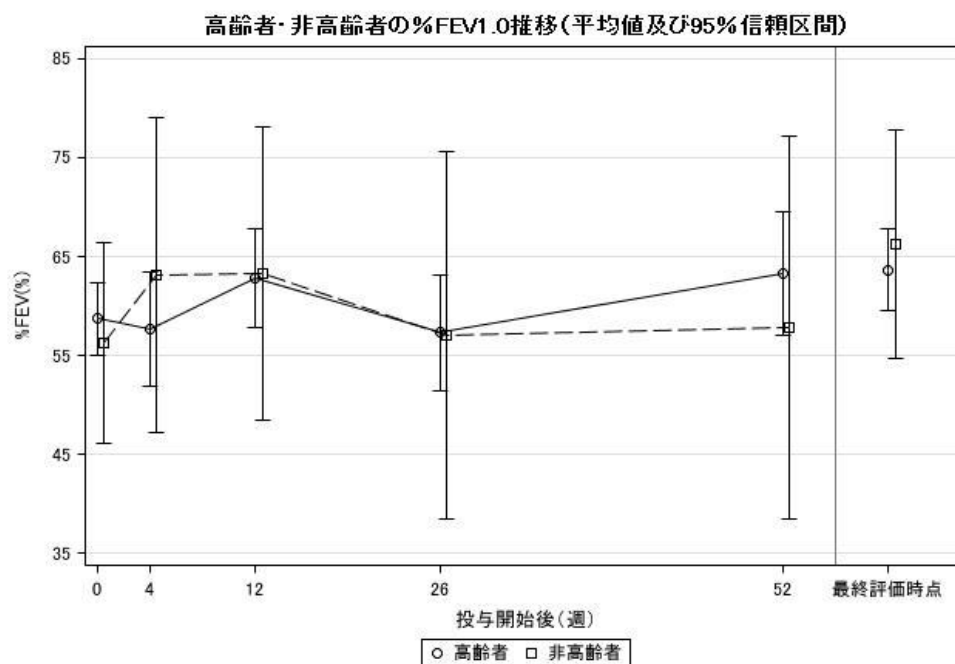
Figure 6-22 高齢者・非高齢者の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の推移 (平均値及び 95%信頼区間) (有効性解析対象症例)



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 6-56 高齢者（65歳以上）・非高齢者（65歳未満）別のFVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}の変化量の推移（有効性解析対象症例）

年齢グループ	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
高齢者	FVC (L)	症例数*1	180	81	112	71	88	180
		平均値 ± 標準偏差	--	0.028 ± 0.3920	0.069 ± 0.4112	0.089 ± 0.4665	0.108 ± 0.6569	0.103 ± 0.5765
		最小値 ~ 最大値	--	-1.22 ~ 1.17	-1.41 ~ 1.74	-1.47 ~ 1.58	-2.00 ~ 3.80	-2.00 ~ 3.80
		中央値	--	0.000	0.080	0.030	0.055	0.055
		p 値*3	--	p = 0.5273	p = 0.0776	p = 0.1112	p = 0.1280	p = 0.0181
		95%信頼区間*4	--	-0.059 ~ 0.114	-0.008 ~ 0.146	-0.021 ~ 0.200	-0.032 ~ 0.247	0.018 ~ 0.187
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	180	81	112	71	88	180
		平均値 ± 標準偏差	--	0.067 ± 0.1958	0.090 ± 0.2794	0.038 ± 0.2874	0.086 ± 0.4823	0.106 ± 0.3963
		最小値 ~ 最大値	--	-0.67 ~ 0.69	-0.88 ~ 0.80	-1.00 ~ 0.79	-1.48 ~ 2.61	-1.48 ~ 2.61
		中央値	--	0.060	0.090	0.040	0.030	0.075
		p 値*3	--	p = 0.0029	p = 0.0009	p = 0.2670	p = 0.0974	p = 0.0004
		95%信頼区間*4	--	0.024 ~ 0.110	0.038 ~ 0.143	-0.030 ~ 0.106	-0.016 ~ 0.188	0.048 ~ 0.164
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	170	74	110	67	85	170
		平均値 ± 標準偏差	--	2.127 ± 8.2138	3.938 ± 12.3764	1.356 ± 11.5555	4.575 ± 23.0206	4.971 ± 18.7496
		最小値 ~ 最大値	--	-31.60 ~ 24.12	-32.49 ~ 52.28	-38.02 ~ 33.48	-48.85 ~ 147.46	-48.85 ~ 147.46
中央値		--	2.230	3.385	1.790	1.530	3.075	
p 値*3		--	p = 0.0290	p = 0.0012	p = 0.3404	p = 0.0704	p = 0.0007	
95%信頼区間*4		--	0.224 ~ 4.030	1.600 ~ 6.277	-1.463 ~ 4.174	-0.390 ~ 9.541	2.132 ~ 7.810	
非高齢者	FVC (L)	症例数*1	30	20	12	8	12	30
		平均値 ± 標準偏差	--	0.268 ± 0.5491	0.368 ± 0.4789	0.025 ± 0.5377	0.256 ± 0.5786	0.298 ± 0.5307
		最小値 ~ 最大値	--	-0.81 ~ 1.49	-0.23 ~ 1.08	-0.99 ~ 0.59	-0.55 ~ 1.30	-0.55 ~ 1.49
		中央値	--	0.255	0.230	0.170	0.350	0.240
		p 値*3	--	p = 0.0418	p = 0.0223	p = 0.8991	p = 0.1538	p = 0.0045
		95%信頼区間*4	--	0.011 ~ 0.525	0.063 ~ 0.672	-0.425 ~ 0.475	-0.112 ~ 0.623	0.100 ~ 0.497

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	30	20	12	8	12	30
		平均値 ± 標準偏差	--	0.270 ± 0.5077	0.298 ± 0.4409	0.191 ± 0.3858	0.182 ± 0.5086	0.240 ± 0.5009
		最小値 ~ 最大値	--	-0.17 ~ 2.08	-0.30 ~ 1.12	-0.08 ~ 1.06	-0.28 ~ 1.09	-0.30 ~ 2.08
		中央値	--	0.100	0.265	0.055	0.005	0.100
		p 値*3	--	p = 0.0280	p = 0.0389	p = 0.2037	p = 0.2418	p = 0.0136
		95%信頼区間*4	--	0.032 ~ 0.508	0.018 ~ 0.578	-0.131 ~ 0.514	-0.142 ~ 0.505	0.053 ~ 0.427
(%)	%FEV _{1.0}	症例数*1	28	18	12	8	12	28
		平均値 ± 標準偏差	--	10.272 ± 18.7723	11.116 ± 16.6759	7.914 ± 15.5867	8.832 ± 22.0839	9.915 ± 19.7705
		最小値 ~ 最大値	--	-5.57 ~ 71.97	-10.49 ~ 46.67	-2.04 ~ 44.17	-9.33 ~ 59.56	-10.49 ~ 71.97
		中央値	--	3.145	9.290	2.365	0.180	3.470
		p 値*3	--	p = 0.0329	p = 0.0414	p = 0.1941	p = 0.1934	p = 0.0132
		95%信頼区間*4	--	0.936 ~ 19.607	0.520 ~ 21.711	-5.117 ~ 20.945	-5.200 ~ 22.863	2.249 ~ 17.581

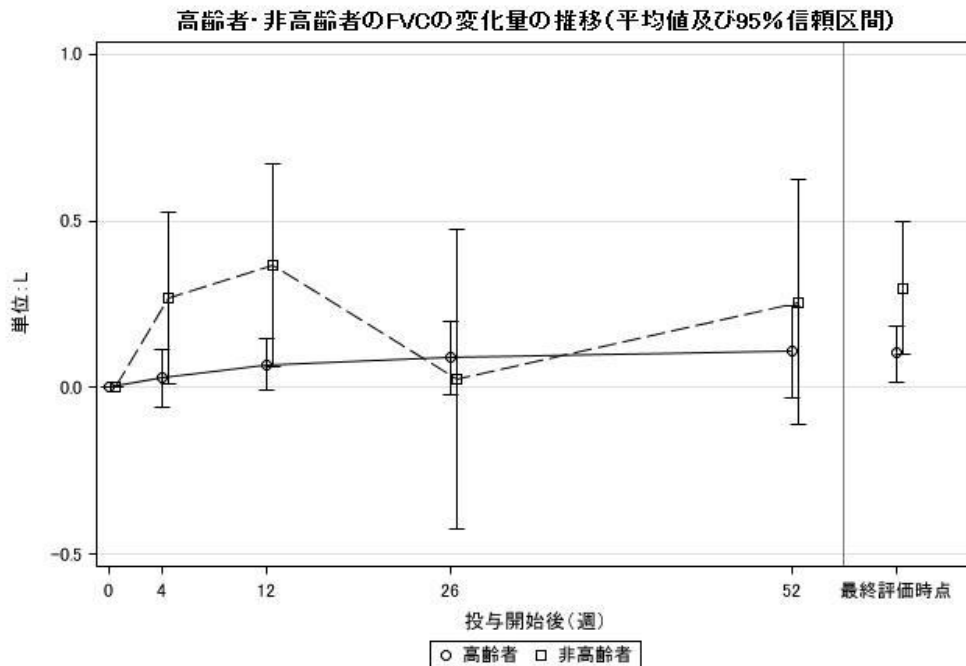
*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

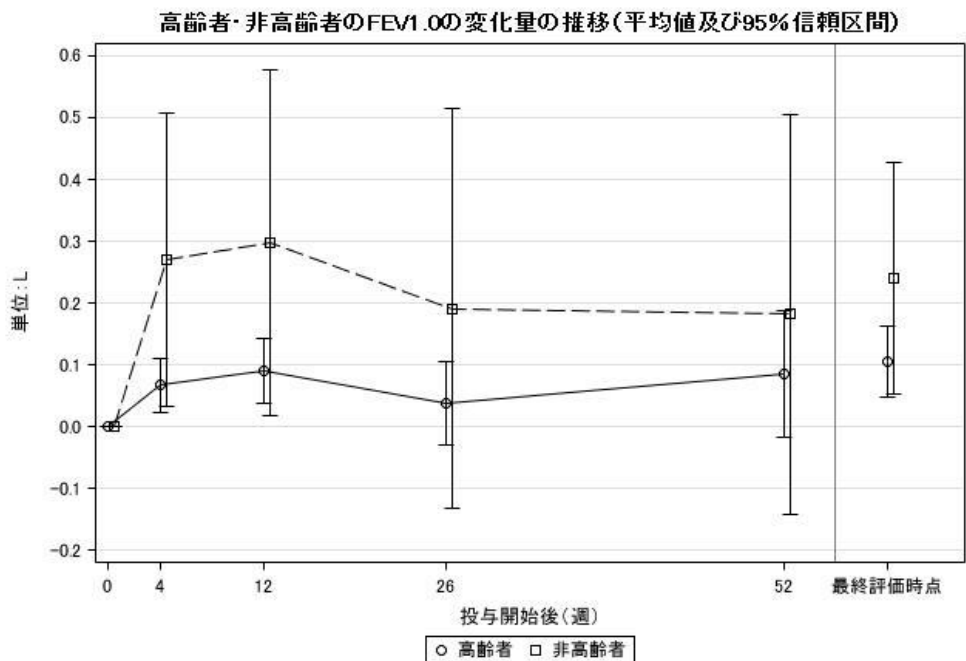
*3：本剤投与開始時と本剤投与後以降の評価時点の変化量の対応のある t 検定

*4：変化量の平均値の 95%信頼区間

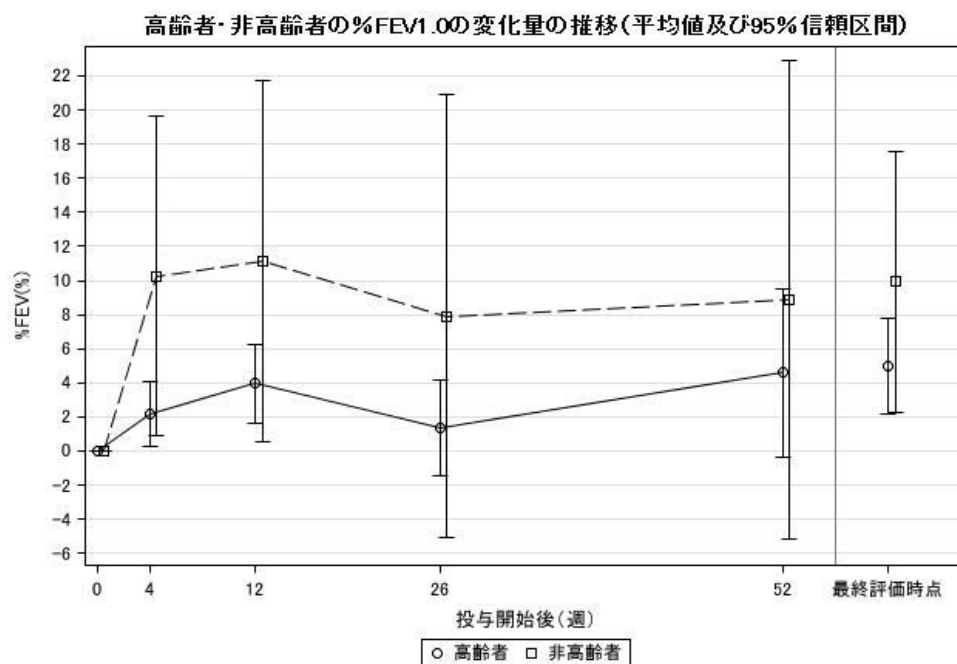
Figure 6-23 高齢者・非高齢者の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の変化量の推移 (平均値及び 95%信頼区間) (有効性解析対象症例)



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 6-57 高齢者（65歳以上）・非高齢者（65歳未満）別のCATスコアの推移（有効性解析対象症例）

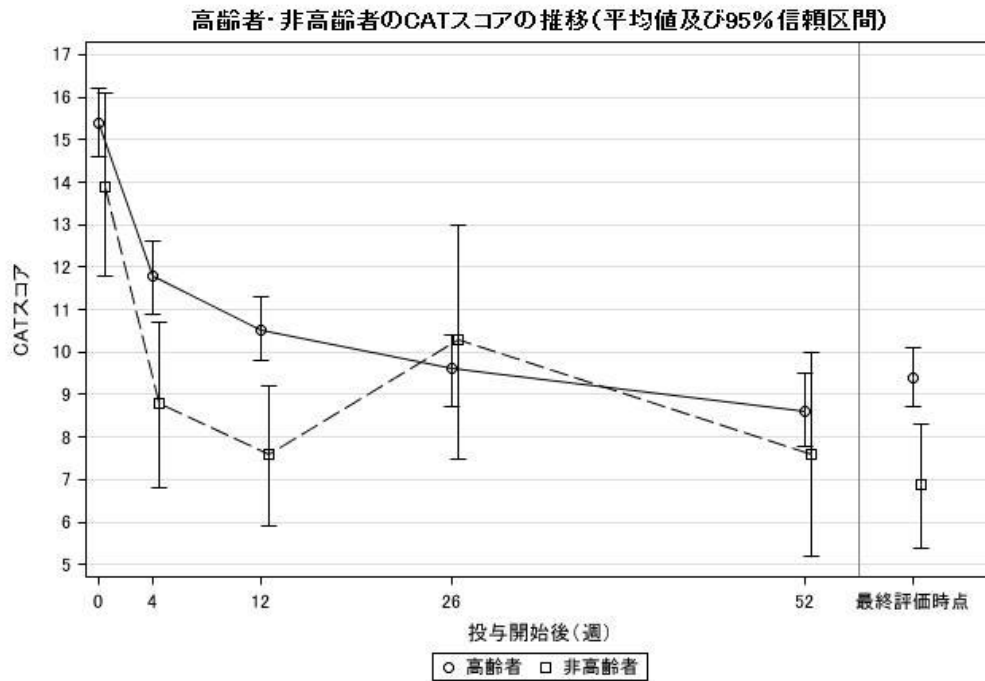
年齢グループ	スコア	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
高齢者	症例数*1	427	319	342	265	267	427
	平均値 ± 標準偏差	15.4 ± 8.38	11.8 ± 7.40	10.5 ± 7.25	9.6 ± 7.10	8.6 ± 6.98	9.4 ± 7.53
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 37	0 ~ 34	0 ~ 34	0 ~ 38	0 ~ 40	0 ~ 40
	中央値	14.0	11.0	10.0	8.0	7.0	8.0
	95%信頼区間*3	14.6 ~ 16.2	10.9 ~ 12.6	9.8 ~ 11.3	8.7 ~ 10.4	7.8 ~ 9.5	8.7 ~ 10.1
非高齢者	症例数*1	71	45	55	39	35	71
	平均値 ± 標準偏差	13.9 ± 8.99	8.8 ± 6.55	7.6 ± 6.10	10.3 ± 8.37	7.6 ± 6.84	6.9 ± 6.29
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 39	0 ~ 26	0 ~ 24	0 ~ 34	0 ~ 27	0 ~ 27
	中央値	12.0	7.0	6.0	9.0	5.0	5.0
	95%信頼区間*3	11.8 ~ 16.1	6.8 ~ 10.7	5.9 ~ 9.2	7.5 ~ 13.0	5.2 ~ 10.0	5.4 ~ 8.3

*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点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 高齢者・非高齢者の CAT スコアの推移（平均値及び 95%信頼区間）（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 6-58 高齢者（65歳以上）・非高齢者（65歳未満）別のCATスコア変化量の推移（有効性解析対象症例）

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	427	319	342	265	267	427
	平均値 ± 標準偏差	--	-3.8 ± 4.87	-5.0 ± 5.87	-5.7 ± 6.81	-6.7 ± 7.80	-6.0 ± 7.49
	最小値 ~ 最大値	--	-22 ~ 13	-32 ~ 21	-32 ~ 16	-29 ~ 28	-32 ~ 28
	中央値	--	-3.0	-4.0	-5.0	-5.0	-5.0
	p 値*3	--	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001
	95%信頼区間*4	--	-4.4 ~ -3.3	-5.6 ~ -4.4	-6.5 ~ -4.9	-7.6 ~ -5.8	-6.7 ~ -5.3
非高齢者	症例数*1	71	45	55	39	35	71
	平均値 ± 標準偏差	--	-5.9 ± 6.42	-7.4 ± 6.98	-7.3 ± 7.23	-8.7 ± 7.32	-7.1 ± 7.18
	最小値 ~ 最大値	--	-28 ~ 6	-33 ~ 2	-21 ~ 8	-22 ~ 4	-29 ~ 5
	中央値	--	-4.0	-6.0	-8.0	-6.0	-6.0
	p 値*3	--	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001
	95%信頼区間*4	--	-7.8 ~ -3.9	-9.3 ~ -5.5	-9.6 ~ -4.9	-11.2 ~ -6.2	-8.8 ~ -5.4

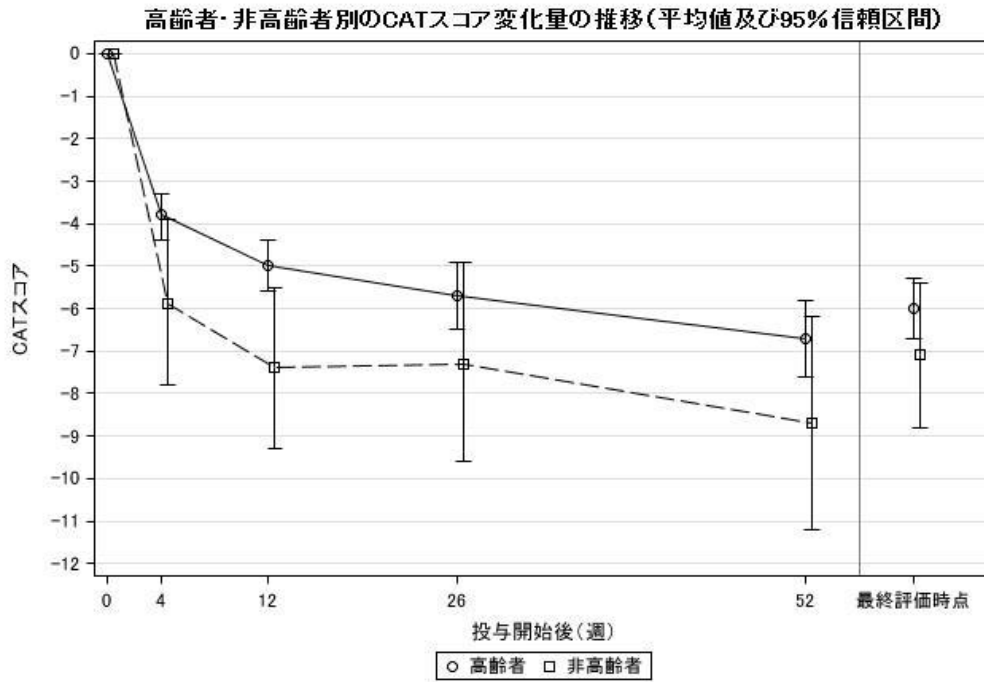
*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点で測定値がある症例の例数

*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 6-25 高齢者・非高齢者の CAT スコア変化量の推移（平均値及び 95%信頼区間）（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 6-591 腎障害有無別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}の推移 (有効性解析対象症例)

腎障害有無別	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
なし	FVC (L)	症例数*1	204	98	120	75	99	204
		平均値 ± 標準偏差	2.622 ± 0.8449	2.763 ± 0.8902	2.682 ± 0.8329	2.651 ± 0.8786	2.722 ± 0.7852	2.741 ± 0.8412
		最小値 ~ 最大値	0.80 ~ 5.31	0.87 ~ 4.80	0.73 ~ 4.90	1.02 ~ 4.81	0.92 ~ 4.60	0.73 ~ 4.81
		中央値	2.615	2.840	2.840	2.700	2.760	2.800
		95%信頼区間*3	2.506 ~ 2.739	2.585 ~ 2.942	2.532 ~ 2.833	2.449 ~ 2.853	2.565 ~ 2.878	2.625 ~ 2.857
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	204	98	120	75	99	204
		平均値 ± 標準偏差	1.463 ± 0.6318	1.504 ± 0.6604	1.554 ± 0.6388	1.418 ± 0.5785	1.524 ± 0.6459	1.585 ± 0.6590
		最小値 ~ 最大値	0.32 ~ 3.95	0.35 ~ 3.11	0.49 ~ 3.07	0.35 ~ 2.91	0.40 ~ 3.31	0.40 ~ 3.31
		中央値	1.370	1.435	1.455	1.270	1.440	1.480
		95%信頼区間*3	1.376 ~ 1.551	1.371 ~ 1.636	1.439 ~ 1.670	1.285 ~ 1.551	1.395 ~ 1.652	1.494 ~ 1.676
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	192	89	118	71	96	192
		平均値 ± 標準偏差	58.201 ± 23.8778	57.648 ± 24.9710	63.053 ± 26.2148	57.259 ± 24.3123	62.665 ± 29.2978	63.745 ± 27.6834
		最小値 ~ 最大値	14.95 ~ 140.57	12.64 ~ 142.86	17.95 ~ 141.03	16.36 ~ 136.05	15.88 ~ 187.01	15.88 ~ 187.01
		中央値	55.055	54.640	59.470	53.280	58.415	60.500
		95%信頼区間*3	54.802 ~ 61.600	52.387 ~ 62.908	58.274 ~ 67.832	51.505 ~ 63.014	56.729 ~ 68.602	59.804 ~ 67.686
あり	FVC (L)	症例数*1	6	3	4	4	1	6
		平均値 ± 標準偏差	2.390 ± 1.0328	3.030 ± 1.4035	2.333 ± 0.3433	2.670 ± 0.3465	2.250 ± -	2.927 ± 0.9032
		最小値 ~ 最大値	1.42 ~ 4.40	2.18 ~ 4.65	2.10 ~ 2.84	2.26 ~ 3.00	2.25 ~ 2.25	2.24 ~ 4.65

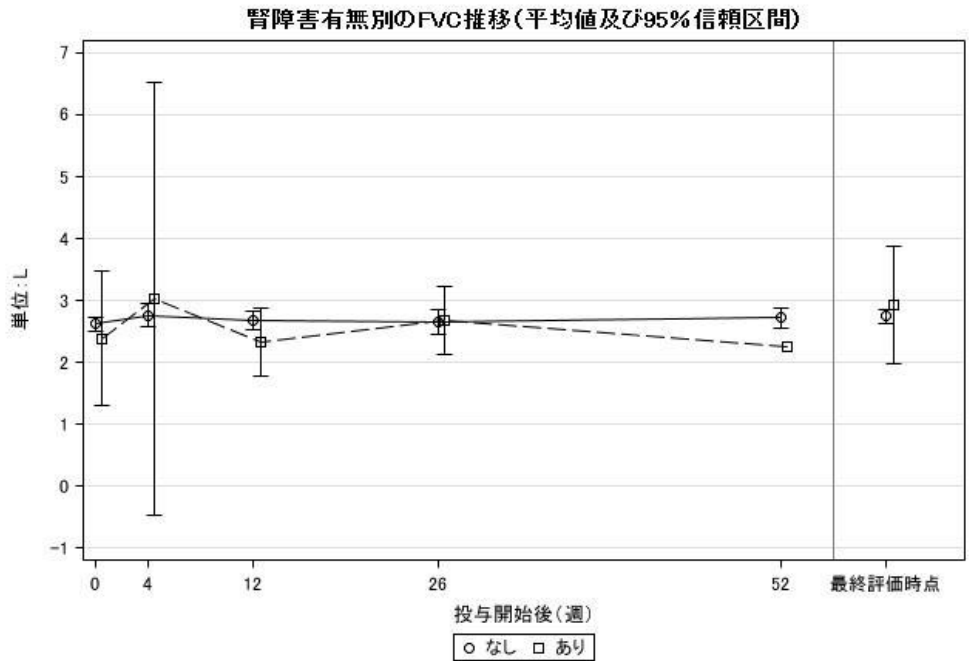
腎障害有無 別	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
	FEV _{1.0} (L)	中央値	2.075	2.260	2.195	2.710	2.250	2.710
		95%信頼区間*3	1.306 ~ 3.474	-0.457 ~ 6.517	1.786 ~ 2.879	2.119 ~ 3.221	- ~ -	1.979 ~ 3.874
		症例数*1	6	3	4	4	1	6
		平均値 ± 標準偏差	1.513 ± 0.7922	2.193 ± 1.1402	1.355 ± 0.2521	1.370 ± 0.2889	1.410 ± -	1.743 ± 0.8903
		最小値 ~ 最大値	0.94 ~ 3.07	1.40 ~ 3.50	0.98 ~ 1.52	1.03 ~ 1.73	1.41 ~ 1.41	1.03 ~ 3.50
		中央値	1.250	1.680	1.460	1.360	1.410	1.445
%FEV _{1.0} (%)	(%)	95%信頼区間*3	0.682 ~ 2.345	-0.639 ~ 5.026	0.954 ~ 1.756	0.910 ~ 1.830	- ~ -	0.809 ~ 2.678
		症例数*1	6	3	4	4	1	6
		平均値 ± 標準偏差	63.320 ± 32.6234	91.043 ± 47.3534	56.948 ± 11.2031	57.750 ± 12.6986	58.020 ± -	73.025 ± 36.7531
		最小値 ~ 最大値	39.83 ~ 127.39	57.61 ~ 145.23	40.16 ~ 63.16	42.21 ~ 73.31	58.02 ~ 58.02	42.21 ~ 145.23
		中央値	53.025	70.290	62.235	57.740	58.020	59.970
		95%信頼区間*3	29.084 ~ 97.556	-26.589 ~ 208.676	39.121 ~ 74.774	37.544 ~ 77.956	- ~ -	34.455 ~ 111.595

*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

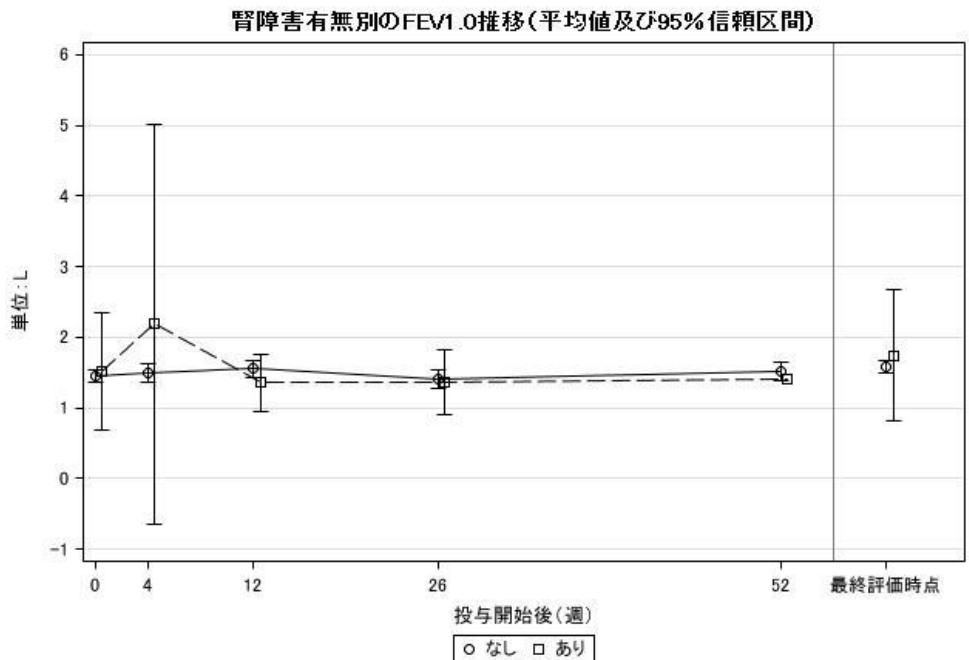
*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：平均値の95%信頼区間

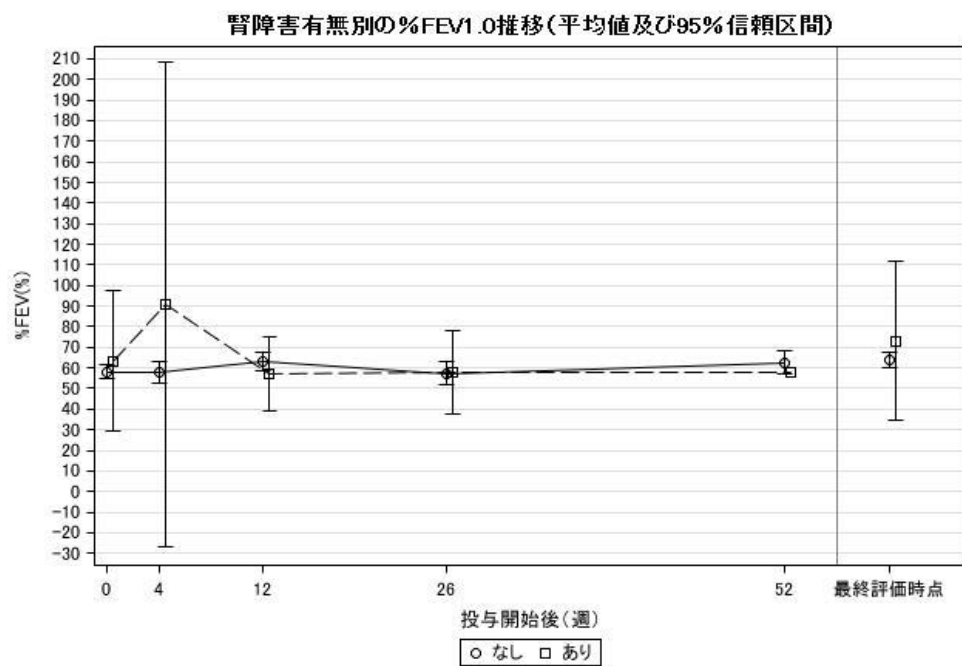
Figure 6-26 腎障害有無別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の推移 (平均値及び 95%信頼区間) (有効性解析対象症例)



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 6-60 腎障害有無別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の変化量の推移 (有効性解析対象症例)

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	204	98	120	75	99	204
		平均値 ± 標準偏差	--	0.074 ± 0.4405	0.095 ± 0.4284	0.046 ± 0.4391	0.124 ± 0.6503	0.119 ± 0.5697
		最小値 ~ 最大値	--	-1.22 ~ 1.49	-1.41 ~ 1.74	-1.47 ~ 1.08	-2.00 ~ 3.80	-2.00 ~ 3.80
		中央値	--	0.020	0.080	0.030	0.060	0.060
		p 値*3	--	p = 0.0983	p = 0.0171	p = 0.3686	p = 0.0602	p = 0.0033
		95% 信頼区間*4	--	-0.014 ~ 0.163	0.017 ~ 0.172	-0.055 ~ 0.147	-0.005 ~ 0.254	0.040 ~ 0.197
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	204	98	120	75	99	204
		平均値 ± 標準偏差	--	0.104 ± 0.2963	0.111 ± 0.3066	0.043 ± 0.2948	0.098 ± 0.4863	0.122 ± 0.4168
		最小値 ~ 最大値	--	-0.67 ~ 2.08	-0.88 ~ 1.12	-1.00 ~ 1.06	-1.48 ~ 2.61	-1.48 ~ 2.61
		中央値	--	0.065	0.090	0.040	0.030	0.080
		p 値*3	--	p = 0.0008	p = 0.0001	p = 0.2098	p = 0.0482	p < 0.0001
		95% 信頼区間*4	--	0.044 ~ 0.163	0.056 ~ 0.167	-0.025 ~ 0.111	0.001 ~ 0.195	0.064 ~ 0.180
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	192	89	118	71	96	192
		平均値 ± 標準偏差	--	3.548 ± 11.5153	4.674 ± 13.1247	1.567 ± 11.8285	5.121 ± 22.9570	5.544 ± 19.0787
		最小値 ~ 最大値	--	-31.60 ~ 71.97	-32.49 ~ 52.28	-38.02 ~ 44.17	-48.85 ~ 147.46	-48.85 ~ 147.46
中央値		--	2.310	3.645	1.670	1.205	3.075	
p 値*3		--	p = 0.0046	p = 0.0002	p = 0.2682	p = 0.0313	p < 0.0001	
95% 信頼区間*4		--	1.122 ~ 5.973	2.281 ~ 7.067	-1.233 ~ 4.367	0.469 ~ 9.772	2.828 ~ 8.260	
あり	FVC (L)	症例数*1	6	3	4	4	1	6
		平均値 ± 標準偏差	--	0.107 ± 0.2483	0.203 ± 0.3503	0.775 ± 0.5771	0.240 ± -	0.537 ± 0.5909
		最小値 ~ 最大値	--	-0.18 ~ 0.25	-0.12 ~ 0.70	0.25 ~ 1.58	0.24 ~ 0.24	-0.12 ~ 1.58
		中央値	--	0.250	0.115	0.635	0.240	0.375
		p 値*3	--	p = 0.5343	p = 0.3313	p = 0.0747	p = -	p = 0.0767
		95% 信頼区間*4	--	-0.510 ~ 0.723	-0.355 ~ 0.760	-0.143 ~ 1.693	- ~ -	-0.083 ~ 1.157

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	6	3	4	4	1	6
		平均値 ± 標準偏差	--	0.213 ± 0.1909	0.088 ± 0.1678	0.253 ± 0.3629	0.080 ± -	0.230 ± 0.3229
		最小値 ~ 最大値	--	0.07 ~ 0.43	-0.06 ~ 0.27	0.00 ~ 0.79	0.08 ~ 0.08	-0.06 ~ 0.79
		中央値	--	0.140	0.070	0.110	0.080	0.110
		p 値*3	--	p = 0.1925	p = 0.3736	p = 0.2583	p = -	p = 0.1414
		95% 信頼区間*4	--	-0.261 ~ 0.687	-0.180 ~ 0.355	-0.325 ~ 0.830	- ~ -	-0.109 ~ 0.569
(%)	%FEV _{1.0}	症例数*1	6	3	4	4	1	6
		平均値 ± 標準偏差	--	8.857 ± 7.9203	3.773 ± 7.1871	10.728 ± 15.3744	3.290 ± -	9.705 ± 13.6303
		最小値 ~ 最大値	--	2.88 ~ 17.84	-2.52 ~ 11.84	0.00 ~ 33.48	3.29 ~ 3.29	-2.52 ~ 33.48
		中央値	--	5.850	2.885	4.715	3.290	4.715
		p 値*3	--	p = 0.1924	p = 0.3709	p = 0.2572	p = -	p = 0.1416
		95% 信頼区間*4	--	-10.818 ~ 28.532	-7.664 ~ 15.209	-13.737 ~ 35.192	- ~ -	-4.599 ~ 24.009

*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

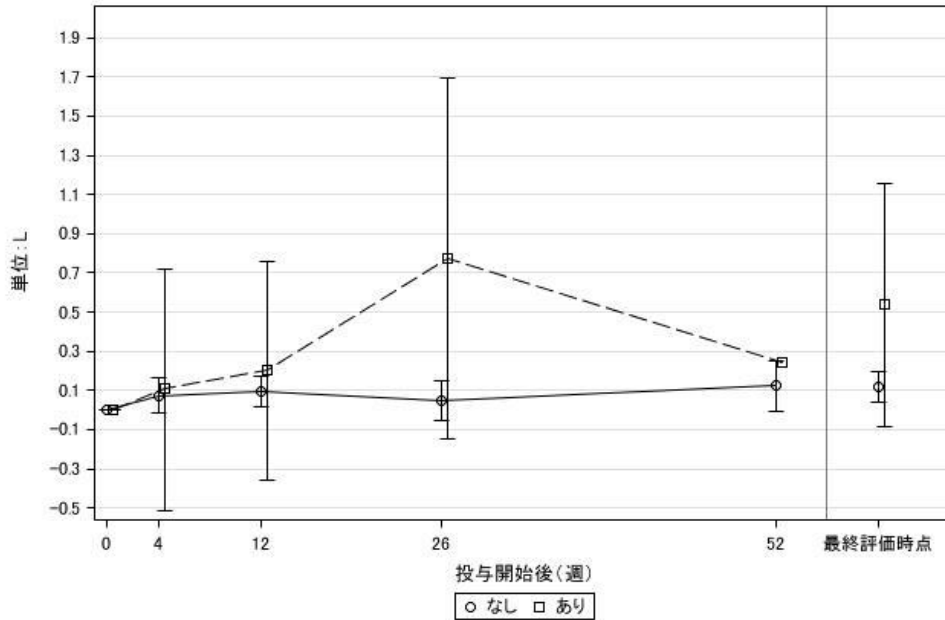
*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*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

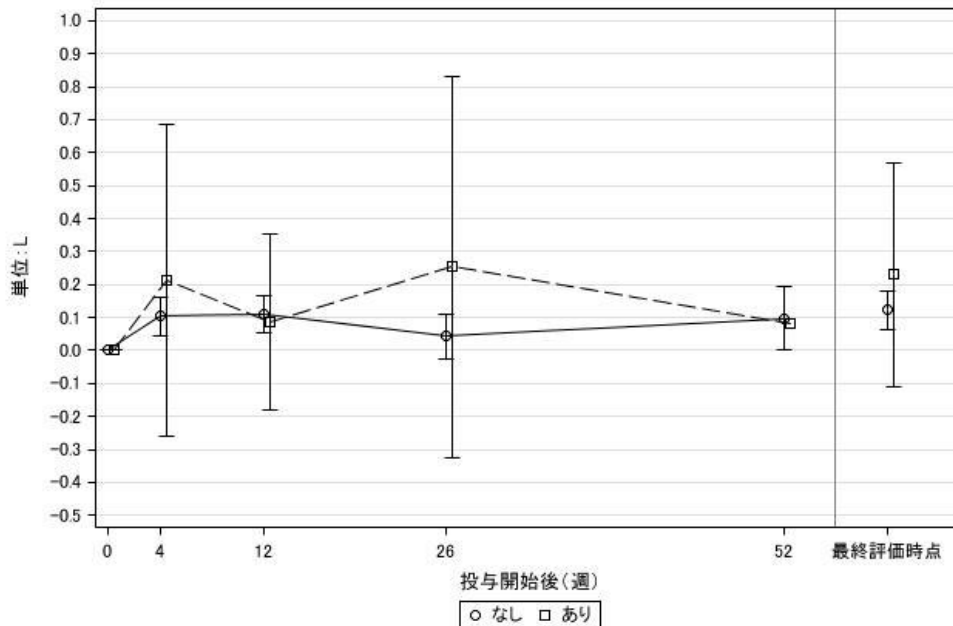
Figure 6-27 腎障害有無別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の変化量の推移 (平均値及び 95% 信頼区間) (有効性解析対象症例)

腎障害有無別のFVCの変化量の推移(平均値及び95%信頼区間)

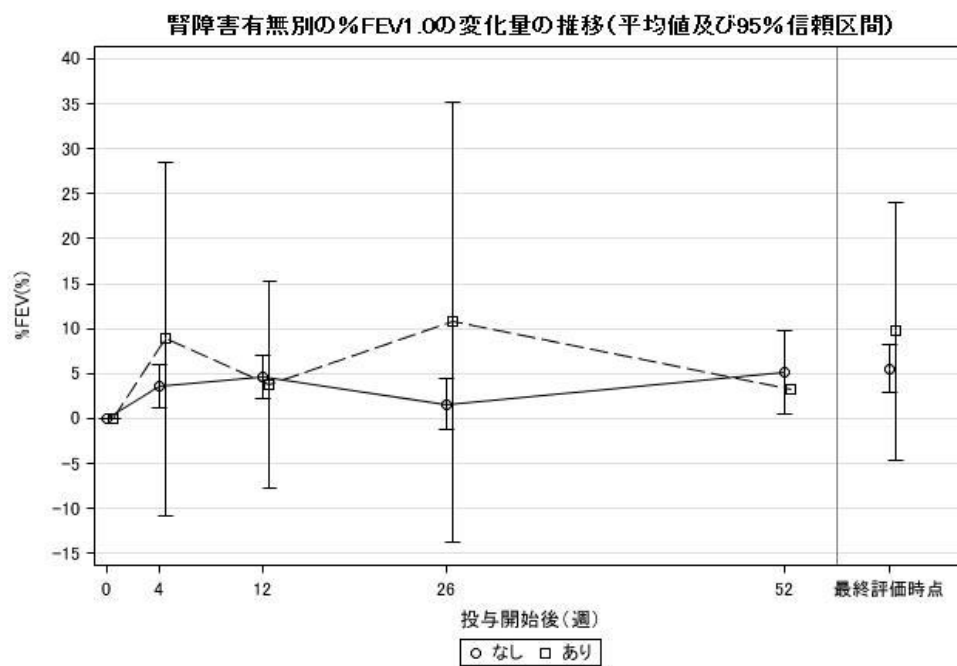


本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に 最終評価時点:最終の評価時又は中止時点の評価測定値がある症例を対象とした

腎障害有無別のFEV_{1.0}の変化量の推移(平均値及び95%信頼区間)



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



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 6-613 腎障害有無別の CAT スコアの推移（有効性解析対象症例）

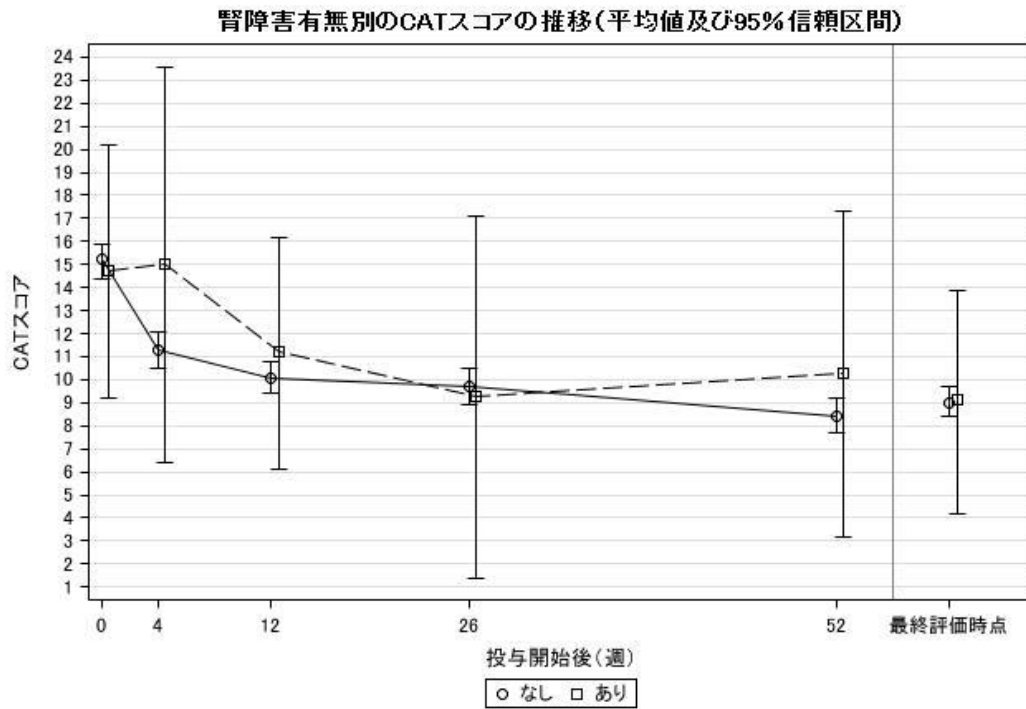
項目	スコア	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
なし	症例数*1	485	356	385	296	294	485
	平均値 ± 標準偏差	15.2 ± 8.46	11.3 ± 7.28	10.1 ± 7.15	9.7 ± 7.22	8.4 ± 6.93	9.0 ± 7.41
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 39	0 ~ 33	0 ~ 34	0 ~ 38	0 ~ 40	0 ~ 40
	中央値	14.0	10.0	9.0	8.0	6.0	7.0
	95%信頼区間*3	14.4 ~ 15.9	10.5 ~ 12.1	9.4 ~ 10.8	8.9 ~ 10.5	7.7 ~ 9.2	8.4 ~ 9.7
あり	症例数*1	13	8	12	8	8	13
	平均値 ± 標準偏差	14.7 ± 9.16	15.0 ± 10.32	11.2 ± 7.98	9.3 ± 9.33	10.3 ± 8.43	9.1 ± 8.05
	最小値 ~ 最大値	5 ~ 37	2 ~ 34	0 ~ 25	0 ~ 26	0 ~ 26	0 ~ 26
	中央値	12.0	13.5	9.0	6.5	8.0	6.0
	95%信頼区間*3	9.2 ~ 20.2	6.4 ~ 23.6	6.1 ~ 16.2	1.4 ~ 17.1	3.2 ~ 17.3	4.2 ~ 13.9

*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 6-28 腎障害有無別の CAT スコアの推移（平均値及び 95%信頼区間）（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 6-624 腎障害有無別の CAT スコア変化量の推移（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	485	356	385	296	294	485
	平均値 ± 標準偏差	--	-4.1 ± 5.16	-5.4 ± 5.90	-6.0 ± 6.92	-7.0 ± 7.81	-6.1 ± 7.40
	最小値 ~ 最大値	--	-28 ~ 13	-33 ~ 21	-32 ~ 16	-29 ~ 28	-29 ~ 28
	中央値	--	-4.0	-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	-6.0 ~ -4.8	-6.7 ~ -5.2	-7.9 ~ -6.1	-6.8 ~ -5.5
あり	症例数*1	13	8	12	8	8	13
	平均値 ± 標準偏差	--	-3.0 ± 2.07	-3.9 ± 10.80	-4.3 ± 4.74	-4.4 ± 5.34	-5.6 ± 9.42
	最小値 ~ 最大値	--	-7 ~ 0	-32 ~ 13	-12 ~ 3	-14 ~ 2	-32 ~ 5
	中央値	--	-2.5	-2.0	-4.5	-4.0	-3.0
	p 値*3	--	p = 0.0046	p = 0.2350	p = 0.0390	p = 0.0537	p = 0.0527
	95%信頼区間*4	--	-4.7 ~ -1.3	-10.8 ~ 2.9	-8.2 ~ -0.3	-8.8 ~ 0.1	-11.3 ~ 0.1

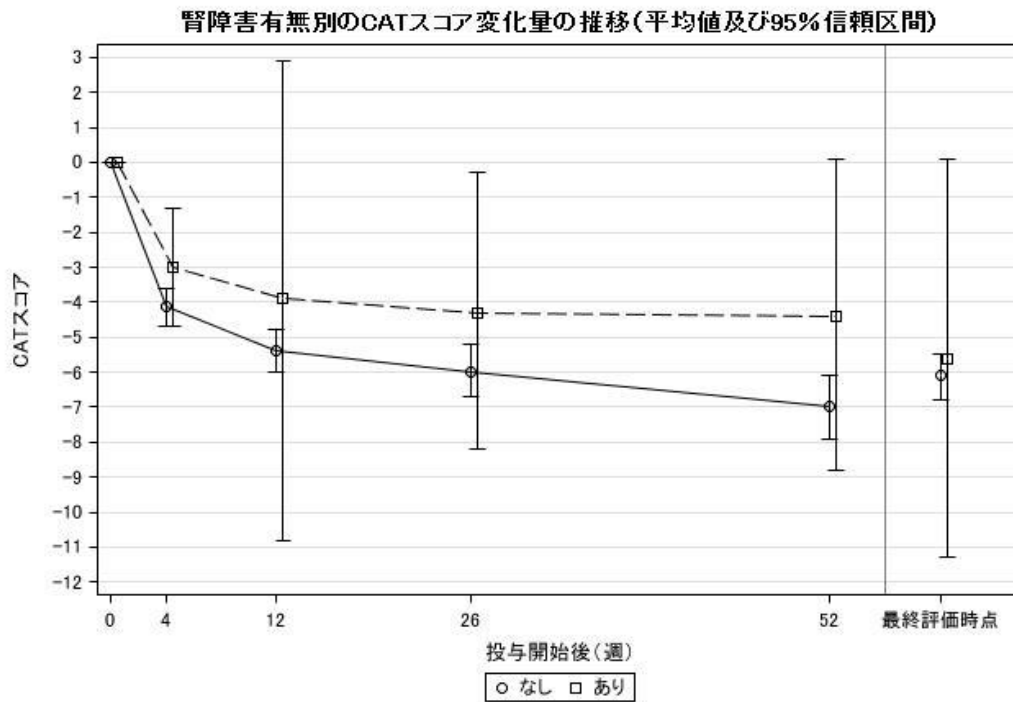
*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点で測定値がある症例の例数

*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 6-29 腎障害有無別の CAT スコアの変化量の推移 (平均値及び 95%信頼区間)
(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 6-635 肝障害有無別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0}の推移 (有効性解析対象症例)

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	203	96	121	76	96	203
		平均値 ± 標準偏差	2.606 ± 0.8542	2.778 ± 0.8940	2.650 ± 0.8178	2.638 ± 0.8595	2.710 ± 0.7894	2.750 ± 0.8437
		最小値 ~ 最大値	0.80 ~ 5.31	0.87 ~ 4.80	0.73 ~ 4.90	1.02 ~ 4.81	0.92 ~ 4.60	0.73 ~ 4.81
		中央値	2.560	2.840	2.820	2.635	2.750	2.800
		95%信頼区間*3	2.488 ~ 2.724	2.597 ~ 2.959	2.503 ~ 2.798	2.441 ~ 2.834	2.550 ~ 2.870	2.633 ~ 2.866
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	203	96	121	76	96	203
		平均値 ± 標準偏差	1.461 ± 0.6370	1.528 ± 0.6771	1.544 ± 0.6363	1.422 ± 0.5738	1.529 ± 0.6529	1.596 ± 0.6647
		最小値 ~ 最大値	0.32 ~ 3.95	0.35 ~ 3.50	0.49 ~ 3.07	0.35 ~ 2.91	0.40 ~ 3.31	0.40 ~ 3.50
		中央値	1.350	1.465	1.450	1.285	1.425	1.480
		95%信頼区間*3	1.373 ~ 1.550	1.391 ~ 1.665	1.429 ~ 1.658	1.291 ~ 1.553	1.396 ~ 1.661	1.504 ~ 1.688
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	191	87	119	72	93	191
		平均値 ± 標準偏差	58.418 ± 24.3270	59.194 ± 26.4442	63.031 ± 26.1007	57.830 ± 24.0283	63.234 ± 29.5332	64.516 ± 28.1071
		最小値 ~ 最大値	14.95 ~ 140.57	12.64 ~ 145.23	17.95 ~ 141.03	16.36 ~ 136.05	15.88 ~ 187.01	15.88 ~ 187.01
		中央値	54.800	55.250	59.930	54.350	59.820	61.090
		95%信頼区間*3	54.946 ~ 61.891	53.558 ~ 64.831	58.293 ~ 67.769	52.184 ~ 63.477	57.152 ~ 69.316	60.505 ~ 68.528
	あり	FVC (L)	症例数*1	7	5	3	3	4
平均値 ± 標準偏差			2.894 ± 0.6588	2.644 ± 1.1182	3.500 ± 0.7127	3.023 ± 0.9090	2.890 ± 0.6619	2.643 ± 0.8221
最小値 ~ 最大値			1.99 ~ 3.97	1.31 ~ 4.13	2.68 ~ 3.97	2.24 ~ 4.02	2.10 ~ 3.49	1.31 ~ 3.49
中央値			2.770	2.360	3.850	2.810	2.985	2.590
95%信頼区間*3			2.285 ~ 3.504	1.256 ~ 4.032	1.730 ~ 5.270	0.765 ~ 5.281	1.837 ~ 3.943	1.882 ~ 3.403
FEV _{1.0} (L)		症例数*1	7	5	3	3	4	7
		平均値 ± 標準偏差	1.563 ± 0.6008	1.452 ± 0.8230	1.700 ± 0.3537	1.247 ± 0.3450	1.375 ± 0.3227	1.419 ± 0.6842
		最小値 ~ 最大値	1.01 ~ 2.77	0.73 ~ 2.76	1.40 ~ 2.09	0.90 ~ 1.59	1.04 ~ 1.78	0.77 ~ 2.76

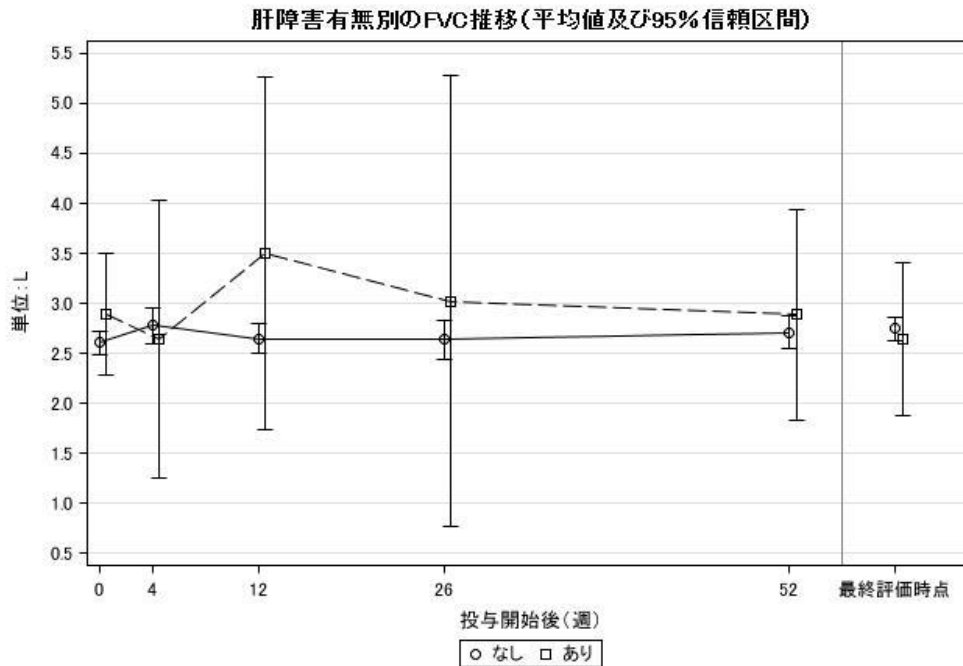
肝障害有 無別	項目	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
		中央値	1.440	1.440	1.610	1.250	1.340	1.210
		95%信頼区間*3	1.007 ~ 2.119	0.430 ~ 2.474	0.821 ~ 2.579	0.390 ~ 2.104	0.861 ~ 1.889	0.786 ~ 2.051
	%FEV _{1.0}	症例数*1	7	5	3	3	4	7
	(%)	平均値 ± 標準偏差	56.646 ± 17.8367	50.770 ± 23.0158	55.800 ± 13.8756	44.210 ± 12.9250	48.280 ± 12.4482	50.651 ± 19.2890
		最小値 ~ 最大値	38.04 ~ 87.94	30.42 ~ 87.62	40.35 ~ 67.20	36.02 ~ 59.11	29.97 ~ 57.23	29.97 ~ 87.62
		中央値	53.380	41.500	59.850	37.500	52.960	51.270
		95%信頼区間*3	40.149 ~ 73.142	22.192 ~ 79.348	21.331 ~ 90.269	12.103 ~ 76.317	28.472 ~ 68.088	32.812 ~ 68.491

*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

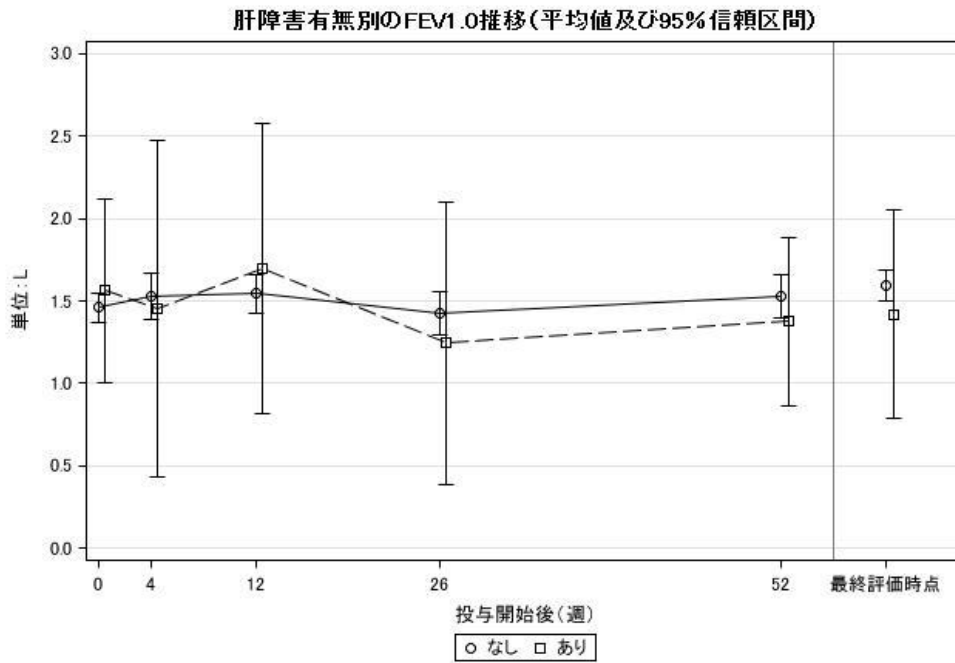
*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：平均値の95%信頼区間

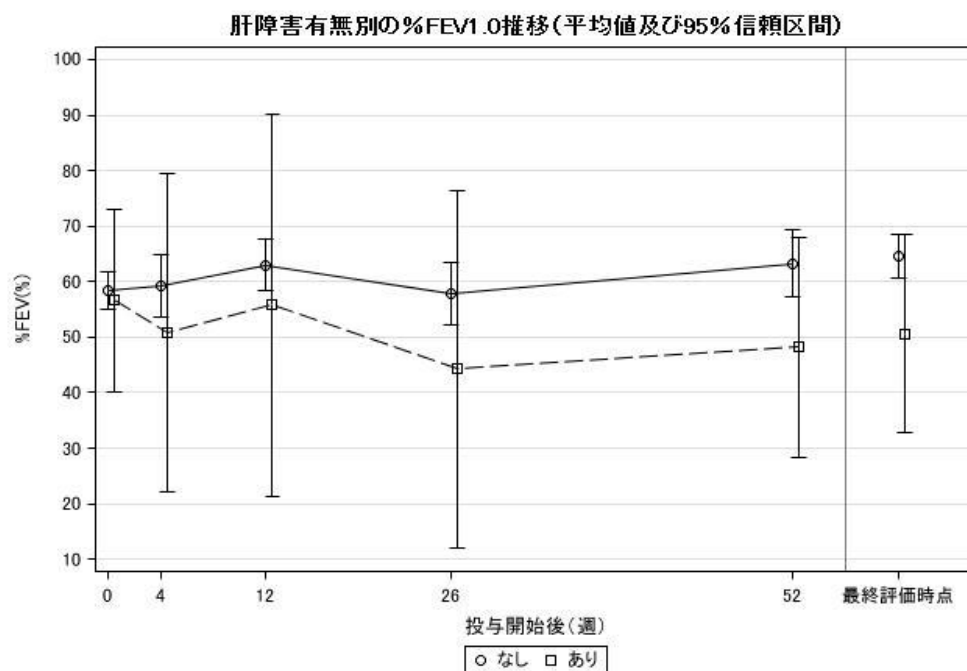
Figure 6-30 肝障害有無別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の推移 (平均値及び 95%信頼区間) (有効性解析対象症例)



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 6-646 肝障害有無別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の変化量の推移 (有効性解析対象症例)

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	203	96	121	76	96	203
		平均値 ± 標準偏差	--	0.103 ± 0.4150	0.094 ± 0.4198	0.091 ± 0.4771	0.132 ± 0.6539	0.144 ± 0.5702
		最小値 ~ 最大値	--	-0.81 ~ 1.49	-1.41 ~ 1.74	-1.47 ~ 1.58	-2.00 ~ 3.80	-2.00 ~ 3.80
		中央値	--	0.045	0.090	0.065	0.070	0.070
		p 値*3	--	p = 0.0170	p = 0.0155	p = 0.0994	p = 0.0512	p = 0.0004
		95%信頼区間*4	--	0.019 ~ 0.187	0.018 ~ 0.169	-0.018 ~ 0.200	-0.001 ~ 0.264	0.065 ~ 0.223
	FEV _{1.0} (L)	症例数*1	203	96	121	76	96	203
		平均値 ± 標準偏差	--	0.123 ± 0.2858	0.110 ± 0.3044	0.060 ± 0.3036	0.104 ± 0.4910	0.134 ± 0.4152
		最小値 ~ 最大値	--	-0.30 ~ 2.08	-0.88 ~ 1.12	-1.00 ~ 1.06	-1.48 ~ 2.61	-1.48 ~ 2.61
		中央値	--	0.075	0.090	0.050	0.030	0.080
		p 値*3	--	p < 0.0001	p = 0.0001	p = 0.0898	p = 0.0407	p < 0.0001
		95%信頼区間*4	--	0.065 ~ 0.181	0.055 ~ 0.165	-0.010 ~ 0.129	0.004 ~ 0.203	0.077 ~ 0.192
	%FEV _{1.0} (%)	症例数*1	191	87	119	72	93	191
		平均値 ± 標準偏差	--	4.464 ± 10.9087	4.660 ± 13.0665	2.300 ± 12.2811	5.380 ± 23.2362	6.098 ± 18.9967
		最小値 ~ 最大値	--	-14.57 ~ 71.97	-32.49 ~ 52.28	-38.02 ~ 44.17	-48.85 ~ 147.46	-48.85 ~ 147.46
中央値		--	2.620	3.890	1.900	1.280	3.290	
p 値*3		--	p = 0.0003	p = 0.0002	p = 0.1165	p = 0.0280	p < 0.0001	
95%信頼区間*4		--	2.139 ~ 6.789	2.288 ~ 7.032	-0.586 ~ 5.186	0.595 ~ 10.166	3.386 ~ 8.809	
あり	FVC (L)	症例数*1	7	5	3	3	4	7
		平均値 ± 標準偏差	--	-0.456 ± 0.5253	0.273 ± 0.7106	-0.133 ± 0.1850	-0.028 ± 0.4947	-0.251 ± 0.5624
		最小値 ~ 最大値	--	-1.22 ~ 0.16	-0.26 ~ 1.08	-0.32 ~ 0.05	-0.48 ~ 0.61	-1.22 ~ 0.61
		中央値	--	-0.530	0.000	-0.130	-0.120	-0.320
		p 値*3	--	p = 0.1242	p = 0.5738	p = 0.3383	p = 0.9185	p = 0.2816
		95%信頼区間*4	--	-1.108 ~ 0.196	-1.492 ~ 2.039	-0.593 ~ 0.326	-0.815 ~ 0.760	-0.772 ~ 0.269

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	7	5	3	3	4	7
		平均値 ± 標準偏差	--	-0.200 ± 0.3031	0.133 ± 0.2739	-0.103 ± 0.0306	-0.055 ± 0.2445	-0.144 ± 0.2906
		最小値 ~ 最大値	--	-0.67 ~ 0.12	-0.11 ~ 0.43	-0.13 ~ -0.07	-0.28 ~ 0.19	-0.67 ~ 0.19
		中央値	--	-0.160	0.080	-0.110	-0.065	-0.110
		p 値*3	--	p = 0.2141	p = 0.4879	p = 0.0279	p = 0.6833	p = 0.2370
		95%信頼区間*4	--	-0.576 ~ 0.176	-0.547 ~ 0.814	-0.179 ~ -0.027	-0.444 ~ 0.334	-0.413 ~ 0.124
(%)	%FEV _{1.0}	症例数*1	7	5	3	3	4	7
		平均値 ± 標準偏差	--	-9.214 ± 13.7614	4.013 ± 9.0757	-3.810 ± 1.5552	-1.365 ± 8.6333	-5.994 ± 12.9046
		最小値 ~ 最大値	--	-31.60 ~ 3.46	-4.09 ~ 13.82	-4.83 ~ -2.02	-9.29 ~ 8.05	-31.60 ~ 8.05
		中央値	--	-5.950	2.310	-4.580	-2.110	-4.580
		p 値*3	--	p = 0.2087	p = 0.5238	p = 0.0513	p = 0.7726	p = 0.2651
		95%信頼区間*4	--	-26.301 ~ 7.873	-18.532 ~ 26.559	-7.673 ~ 0.053	-15.102 ~ 12.372	-17.929 ~ 5.940

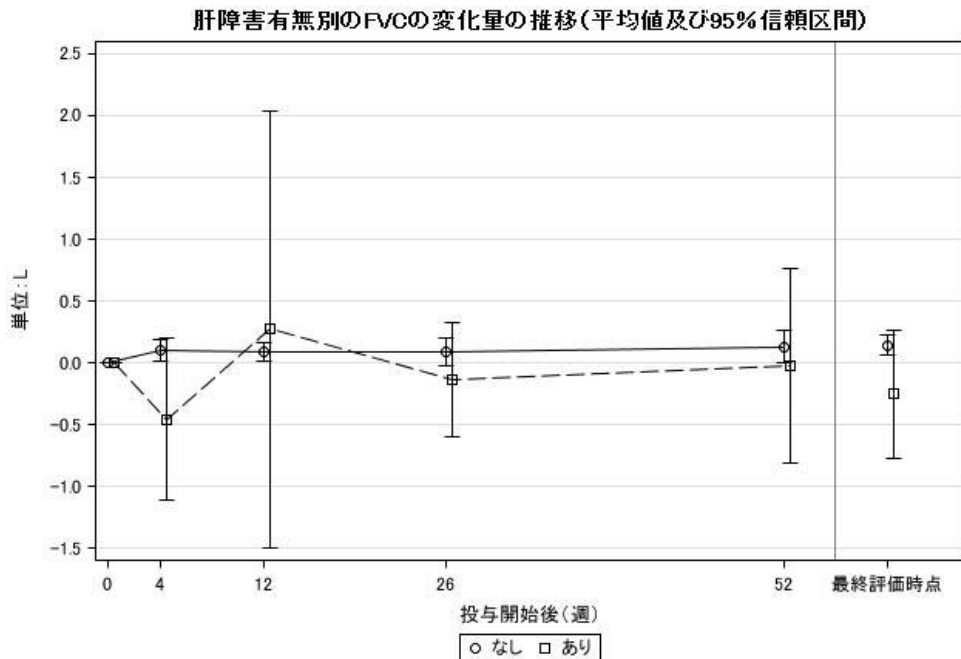
*1：本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例の例数

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

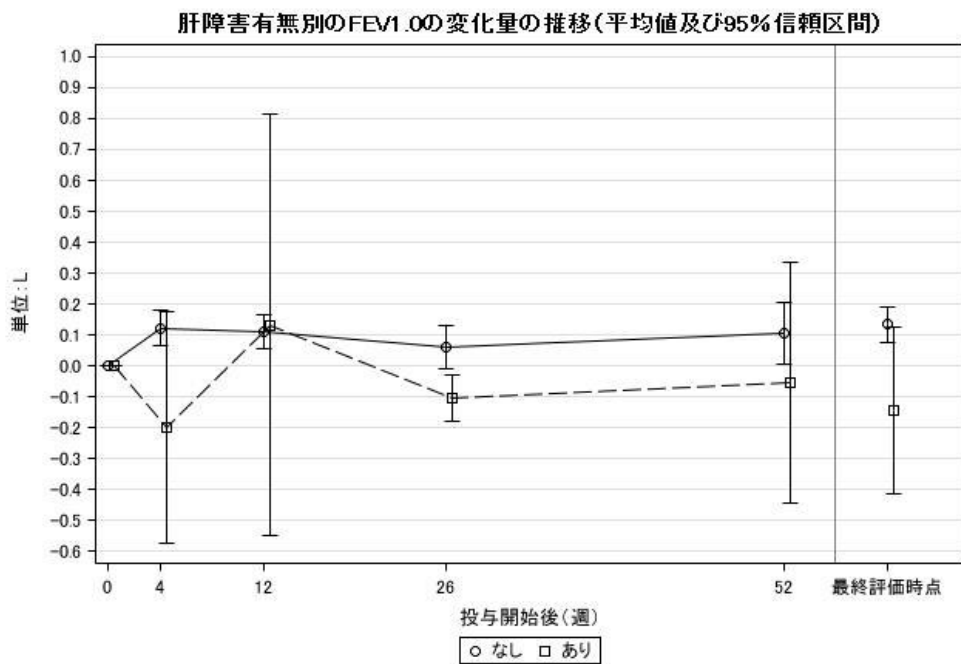
*3：本剤投与開始時と本剤投与後以降の評価時点の変化量の対応のある t 検定

*4：変化量の平均値の 95%信頼区間

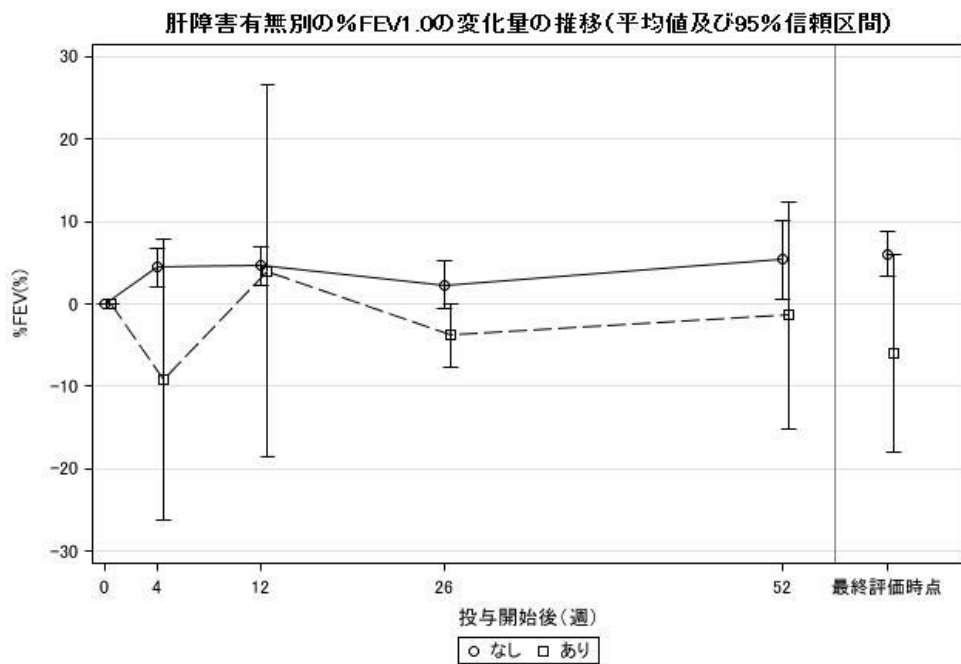
Figure 6-31 肝障害有無別の FVC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0} の変化量の推移 (平均値及び 95% 信頼区間) (有効性解析対象症例)



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 6-657 肝障害有無別の CAT スコアの推移（有効性解析対象症例）

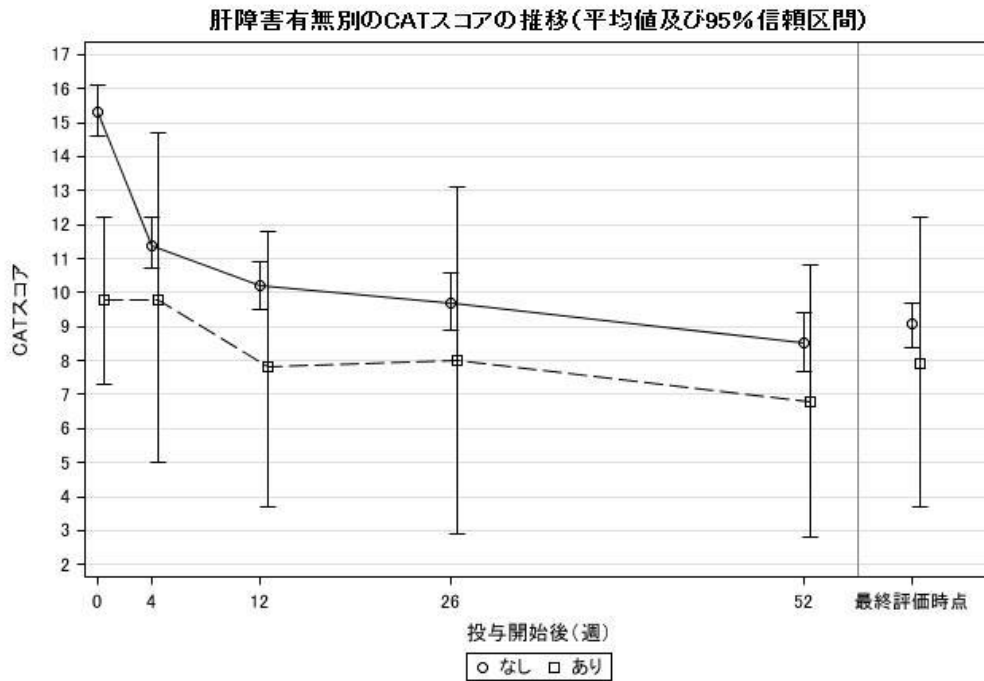
項目	スコア	本剤投与開始時	本剤投与 4 週後	本剤投与 12 週後	本剤投与 26 週後	本剤投与 52 週後	最終評価時点*2
なし	症例数*1	484	353	385	294	293	484
	平均値 ± 標準偏差	15.3 ± 8.52	11.4 ± 7.37	10.2 ± 7.18	9.7 ± 7.28	8.5 ± 7.01	9.1 ± 7.42
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 39	0 ~ 34	0 ~ 34	0 ~ 38	0 ~ 40	0 ~ 40
	中央値	14.0	10.0	9.0	8.0	6.0	7.0
	95%信頼区間*3	14.6 ~ 16.1	10.7 ~ 12.2	9.5 ~ 10.9	8.9 ~ 10.6	7.7 ~ 9.4	8.4 ~ 9.7
あり	症例数*1	14	11	12	10	9	14
	平均値 ± 標準偏差	9.8 ± 4.25	9.8 ± 7.21	7.8 ± 6.44	8.0 ± 7.15	6.8 ± 5.19	7.9 ± 7.35
	最小値 ~ 最大値	4 ~ 17	2 ~ 23	0 ~ 17	0 ~ 20	0 ~ 15	0 ~ 23
	中央値	9.0	9.0	6.0	7.5	8.0	7.0
	95%信頼区間*3	7.3 ~ 12.2	5.0 ~ 14.7	3.7 ~ 11.8	2.9 ~ 13.1	2.8 ~ 10.8	3.7 ~ 12.2

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

*2：最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3：平均値の 95%信頼区間

Figure 6-32 肝障害有無別の CAT スコアの推移（平均値及び 95%信頼区間）（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 6-66 肝障害有無別の CAT スコア変化量の推移（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	484	353	385	294	293	484
	平均値 ± 標準偏差	--	-4.2 ± 5.04	-5.4 ± 6.12	-6.0 ± 6.91	-7.0 ± 7.82	-6.2 ± 7.46
	最小値 ~ 最大値	--	-28 ~ 9	-33 ~ 21	-32 ~ 16	-29 ~ 28	-32 ~ 28
	中央値	--	-4.0	-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	--	-4.8 ~ -3.7	-6.0 ~ -4.8	-6.8 ~ -5.2	-7.9 ~ -6.1	-6.9 ~ -5.6
あり	症例数*1	14	11	12	10	9	14
	平均値 ± 標準偏差	--	0.5 ± 5.70	-2.5 ± 4.12	-3.0 ± 5.08	-3.2 ± 3.83	-1.9 ± 5.80
	最小値 ~ 最大値	--	-4 ~ 13	-8 ~ 8	-9 ~ 5	-7 ~ 6	-9 ~ 13
	中央値	--	-2.0	-2.0	-4.5	-4.0	-4.0
	p 値*3	--	p = 0.7574	p = 0.0596	p = 0.0945	p = 0.0357	p = 0.2525
	95%信頼区間*4	--	-3.3 ~ 4.4	-5.1 ~ 0.1	-6.6 ~ 0.6	-6.2 ~ -0.3	-5.2 ~ 1.5

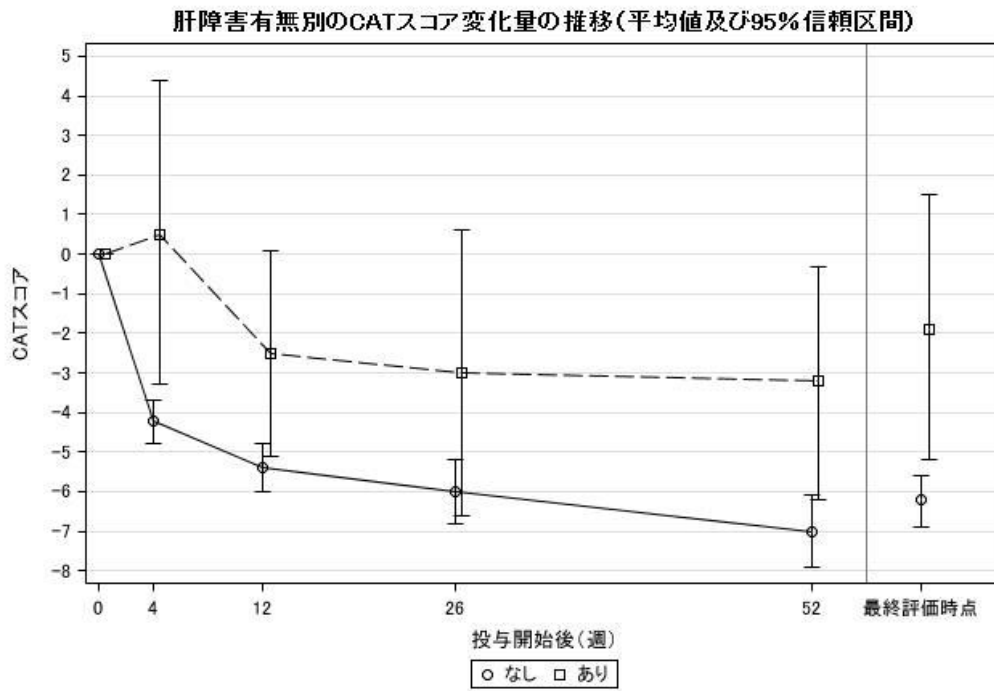
*1: 本剤投与開始時及び本剤投与後以降のいずれかの評価時点に測定値がある症例の例数

*2: 最終評価時点：最終の評価時又は中止時点の評価

*3: 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 6-33 肝障害有無別の CAT スコア変化量の推移 (平均値及び 95%信頼区間)
(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