トラロキヌマブ（遺伝子組換え）

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.6 個々の試験のまとめ

レオ ファーマ株式会社

目次

略号一覧 9
臨床試験一覧 15
1 個々の試験の概要 35
1.1 MI-CP224 試験（日本人試験，評価資料） 35
1.1.1 概要 35
1.1.2 安全性の評価 39
1.1.2.1 有害事象 39
1.1.2.1.1 日本人での全ての有害事象［Source: Table 14.3.1.2］ 39
1.1.2.1.2 日本人での治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table 14.3.1.4］ ..41
1.1.2.2 死亡および重篤な有害事象 43
1.2 CAT-354-0703 試験（評価資料） 44
1.2.1 概要 44
1.2.2 安全性の評価 47
1.2.2.1 有害事象 47
1.2.2.1.1 全ての有害事象［Source: Table 14.3.1.1］ 47
1.2.2.1.2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table 14.3.2.3］ 50
1.2.2.2 死亡および重篤な有害事象 52
1.3 D2210C00011 試験（参考資料） 53
1.3.1 概要 53
1.3.2 安全性の評価 58
1.3.2.1 有害事象 58
1.3.2.1.1 全ての有害事象［Source: Table 14.3.1_2］ 58
1.3.2.1.2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table14.3.1_9］ 61
1.3.2.2 死亡および重篤な有害事象 62
1.4 CAT-354-0602 試験（参考資料） 63
1.4.1 概要 63
1.4.2 安全性の評価 67
1.4.2.1 有害事象 67
1.4.2.1.1 全ての有害事象［Source: Table 14.3.1.2］ 67
1.4.2.1.2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table 14.3.1.5］ 74
1.4.2.2 死亡および重篤な有害事象 117
1.5 CD-RI-CAT-354-1054 試験（参考資料） 119
1.5.1 概要 119
1.5.2 安全性の評価 123
1.5.2.1 有害事象 123
1.5.2.1.1 全ての有害事象［Source: Table 14.3.1.2.3］ 123
1.5.2.1.2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table 14.3.1.2.7］ 125
1.5.2.2 死亡および重篤な有害事象 127
1.6 CAT-354-0401 試験（参考資料） 128
1.6.1 概要 128

1.6.2 安全性の評価 132
1.6.2.1 有害事象 132
1.6.2.1.1 全ての有害事象［Source: Table 14.2.2］ 132
1.6.2.1.2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table 14.2.4］ 142
1.6.2.2 死亡および重篤な有害事象 144
1.7 D2213C00001 試験（日本を含む国際共同試験，評価資料） 145
1.7.1 概要 145
1.7.2 安全性の評価 156
1.7.2.1 有害事象 156
1.7.2.1.1 全ての有害事象［Source: Table 14.3_1.2］ 156
1.7.2.1.2 治験薬との因果関係ありと判断された有害事象［Source: Table 14.3_1.3］ 165
1.7.2.1.3 日本人での全ての有害事象［Source: Table 14.3_1.2］ 169
1.7.2.1.4 日本人での治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table 14.3_1.3］ 172
1.7.2.2 死亡および重篤な有害事象 174
1.7.2.3 個別症例の詳細 182
1.7.2.3.1 死亡症例 182
1.8 LP0162-1325 試験（日本を含む国際共同試験，評価資料） 183
1.8.1 概要 183
1.8.2 安全性の評価 194
1.8.2.1 有害事象 194
1.8.2.1.1 全ての有害事象：初期投与期間［Source: Table 7.2］ 194
1.8.2.1.2 全ての有害事象：維持投与期間［Source: Table 7.32］ 218
1.8.2.1.3 全ての有害事象：全投与期間［Source: Table 7.62］ 235
1.8.2.1.4 全ての有害事象：追跡調査期間［Source: Table 7.117］ 284
1.8.2.1.5 治験薬との因果関係が否定できない有害事象：初期投与期間［Source: Table 7.4］ 295
1.8.2.1.6 治験薬との因果関係が否定できない有害事象：維持投与期間［Source: Table 7.33］ 306
1.8.2.1.7 治験薬との因果関係が否定できない有害事象：全投与期間［Source: Table 7.66］ 315
1.8.2.1.8 治験薬との因果関係が否定できない有害事象：追跡調査期間［Source: Table 7.118］ 338
1.8.2.1.9 日本人での全ての有害事象：初期投与期間［Source: Table J 7.2］ 343
1.8.2.1.10 日本人での全ての有害事象：維持投与期間［Source: Table J 7.32］ 351
1.8.2.1.11 日本人での全ての有害事象：非盲験期間［Source: Table J 7.62］ 358
1.8.2.1.12 日本人での全ての有害事象：追跡調査期間［Source: Table J 7.117］ 377
1.8.2.1.13 日本人での治験薬との因果関係が否定できない有害事象：初期投与期間［Source: Table J 7.4］ 382
1.8.2.1.14 日本人での治験薬との因果関係が否定できない有害事象：維持投与期間［Source: Table J 7.33］ 386
1.8.2.1.15 日本人での治験薬と因果関係が否定できない有害事象：非盲験期間［Source: Table J 7.66］ 390
1.8.2.1.16 日本人での治験薬との因果関係が否定できない有害事象：追跡調査期間［Source: Table J 7.118］ 400

1.8.2.2 死亡および重篤な有害事象 402
1.8.2.3 個別症例の詳細 448
1.8.2.3.1 死亡症例 448
1.8.2.3.2 日本人での重篤な有害事象症例 450
1.9 LP0162-1326 試験（評価資料） 480
1.9.1 概要 480
1.9.2 安全性の評価 489
1.9.2.1 有害事象 489
1.9.2.1.1 全ての有害事象：初期投与期間［Source: Table 7.2］ 489
1.9.2.1.2 全ての有害事象：維持投与期間［Source: Table 7.32］ 509
1.9.2.1.3 全ての有害事象：全投与期間［Source: Table 7.62］ 528
1.9.2.1.4 全ての有害事象：追跡調査期間［Source: Table 7.117］ 569
1.9.2.1.5 治験薬との因果関係が否定できない有害事象：初期投与期間［Source: Table 7.4］ 579
1.9.2.1.6 治験薬との因果関係が否定できない有害事象：維持投与期間［Source: Table 7.33］ 589
1.9.2.1.7 治験薬との因果関係が否定できない有害事象：全投与期間［Source: Table 7.66］ 599
1.9.2.1.8 治験薬との因果関係が否定できない有害事象：追跡調査期間［Source: Table 7.118］ 621
1.9.2.2 死亡および重篤な有害事象 625
1.9.2.3 個別症例の詳細 636
1.9.2.3.1 死亡症例 636
1.10 LP0162-1339 試験（評価資料） 639
1.10.1 概要 639
1.10.2 安全性の評価 649
1.10.2.1 有害事象 649
1.10.2.1.1 全ての有害事象：初期投与期間［Source: Table 7.2］ 649
1.10.2.1.2 全ての有害事象：継続投与期間［Source: Table 7.14 および Table 7.15］ 657
1.10.2.1.3 全ての有害事象：全投与期間［Source: Table 7.37］ 677
1.10.2.1.4 全ての有害事象：追跡調査期間［Source: Table 7.51］ 699
1.10.2.1.5 治験薬との因果関係が否定できない有害事象：初期投与期間［Source: Table 7.4］ 704
1.10.2.1.6 治験薬との因果関係が否定できない有害事象：継続投与期間［Source: Table 7.16 および Table 7.17］ 708
1.10.2.1.7 治験薬との因果関係が否定できない有害事象：全投与期間［Source: Table 7.39］ 719
1.10.2.1.8 治験薬との因果関係が否定できない有害事象：追跡調査期間［Source: Table 7.52］ 730
1.10.2.2 死亡および重篤な有害事象 733
1.10.2.3 個別症例の詳細 738
1.11 LP0162-1341 試験（参考資料） 739
1.11.1 概要 739
1.11.2 安全性の評価 746
1.11.2.1 有害事象 746
1.11.2.1.1 全ての有害事象［Source: Table 7.2］ 746

1.11.2.1.2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table 7.4］ 751
1.11.2.2　死亡および重篤な有害事象 753
1.11.2.3　個別症例の詳細 760
1.11.2.3.1　死亡症例 760
1.12　LP0162-1343 試験（日本人試験，評価資料） 770
1.12.1　概要 770
1.12.2　安全性の評価 781
1.12.2.1　有害事象 781
1.12.2.1.1　日本人での全ての有害事象［Source: Table 7.2］ 781
1.12.2.1.2　日本人での治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table 7.5］ 786
1.12.2.2　死亡および重篤な有害事象 788
1.13　LP0162-1337 試験（日本人中間解析 J-ECZTEND，評価資料） 789
1.13.1　概要 789
1.13.2　安全性の評価 795
1.13.2.1　有害事象 795
1.13.2.1.1　日本人での全ての有害事象［Source: Table 9.2］ 795
1.13.2.1.2　日本人での治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table 9.4］ 800
1.13.2.2　死亡および重篤な有害事象 802
1.13.2.3　個別症例の詳細 806
1.13.2.3.1　日本人での重篤な有害事象症例 806
1.14　D2210C00007 試験（参考資料） 817
1.14.1　概要 817
1.14.2　安全性の評価 825
1.14.2.1　有害事象 825
1.14.2.1.1　全ての有害事象［Source: Table 11.3.2.7］ 825
1.14.2.1.2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table 11.3.2.9］ 872
1.14.2.2　死亡および重篤な有害事象 910
1.14.2.3　個別症例の詳細 958
1.14.2.3.1　死亡症例 958
1.15　D2210C00008 試験（日本を含む国際共同試験，参考資料） 961
1.15.1　概要 961
1.15.2　安全性の評価 968
1.15.2.1　有害事象 968
1.15.2.1.1　全ての有害事象［Source: Table 11.3.2.7.1］ 968
1.15.2.1.2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table 11.3.2.9.1］ 1002
1.15.2.2　死亡および重篤な有害事象 1028
1.15.2.3　個別症例の詳細 1081
1.15.2.3.1　死亡症例 1081
1.15.2.3.2　日本人での重篤な有害事象症例 1088
1.16　CD-RI-CAT-354-1049 試験（日本を含む国際共同試験，参考資料） 1097
1.16.1　概要 1097

1.16.2 安全性の評価 1111
1.16.2.1 有害事象 1111
1.16.2.1.1 全ての有害事象［Source: Table 14.3.1.2.3.1］ 1111
1.16.2.1.2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table 14.3.1.2.7.1］ 1129
1.16.2.1.3 日本人での全ての有害事象［Source: Table 14.3.1.2.3.3］ 1135
1.16.2.1.4 日本人での治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table 14.3.1.2.7.3］ 1143
1.16.2.2 死亡および重篤な有害事象 1147
1.16.2.3 個別症例の詳細 1166
1.16.2.3.1 死亡症例 1166
1.16.2.3.2 日本人での重篤な有害事象症例 1168
1.17 MI-CP199 試験（参考資料） 1186
1.17.1 概要 1186
1.17.2 安全性の評価 1192
1.17.2.1 有害事象 1192
1.17.2.1.1 全ての有害事象［Source: Table 7.1.1］ 1192
1.17.2.1.2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table 7.2.1］ 1198
1.17.2.2 死亡および重篤な有害事象 1201
1.17.2.3 個別症例の詳細 1205
1.17.2.3.1 死亡症例 1205
1.18 CAT-354-0603 試験（参考資料） 1207
1.18.1 概要 1207
1.18.2 安全性の評価 1211
1.18.2.1 有害事象 1211
1.18.2.1.1 全ての有害事象［Source: Table 14.3.1.2］ 1211
1.18.2.1.2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table 14.3.1.3］ 1214
1.18.2.2 死亡および重篤な有害事象 1216
1.18.2.3 個別症例の詳細 1219
1.19 D2210C00013 試験（参考資料） 1220
1.19.1 概要 1220
1.19.2 安全性の評価 1228
1.19.2.1 有害事象 1228
1.19.2.1.1 全ての有害事象［Source: Table 11.3.2.7］ 1228
1.19.2.1.2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table 11.3.2.9］ 1246
1.19.2.2 死亡および重篤な有害事象 1261
1.19.2.3 個別症例の詳細 1270
1.20 D2210C00014 試験（参考資料） 1271
1.20.1 概要 1271
1.20.2 安全性の評価 1278
1.20.2.1 有害事象 1278
1.20.2.1.1 全ての有害事象［Source: Table 11.3.2.7］ 1278

1.20.2.1.2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table 11.3.2.9］ 1284
1.20.2.2　死亡および重篤な有害事象 1289
1.20.2.3　個別症例の詳細 1292
1.21　D2211C00001 試験（参考資料） 1293
1.21.1　概要 1293
1.21.2　安全性の評価 1299
1.21.2.1　有害事象 1299
1.21.2.1.1　全ての有害事象［Source: Table 11.3.2.1.4］ 1299
1.21.2.1.2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table 11.3.2.1.6］ 1305
1.21.2.2　死亡および重篤な有害事象 1314
1.21.2.3　個別症例の詳細 1318
1.22　D2212C00002 試験（国内試験，参考資料） 1319
1.22.1　概要 1319
1.22.2　安全性の評価 1324
1.22.2.1　有害事象 1324
1.22.2.1.1　日本人での全ての有害事象［Source: Table 11.3.2.2.1］ 1324
1.22.2.1.2　日本人での治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table 11.3.2.2.2］ 1328
1.22.2.2　死亡および重篤な有害事象 1330
1.22.2.3　個別症例の詳細 1332
1.22.2.3.1　日本人での重篤な有害事象症例 1332
1.23　D2210C00029 試験（国内試験，参考資料） 1338
1.23.1　概要 1338
1.23.2　安全性の評価 1342
1.23.2.1　有害事象 1342
1.23.2.1.1　日本人での全ての有害事象［Source: Table 11.3.2.8］ 1342
1.23.2.2　死亡および重篤な有害事象 1347
1.23.2.3　個別症例の詳細 1349
1.23.2.3.1　日本人での重篤な有害事象症例 1349
1.24　CD-RI-CAT-354-1066 試験（参考資料） 1351
1.24.1　概要 1351
1.24.2　安全性の評価 1358
1.24.2.1　有害事象 1358
1.24.2.1.1　全ての有害事象［Source: Table 14.3.1_2.2］ 1358
1.24.2.1.2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table 14.3.1_2.3］ 1375
1.24.2.2　死亡および重篤な有害事象 1380
1.24.2.3　個別症例の詳細 1438
1.24.2.3.1　死亡症例 1438

表一覧

表 1　概要（MI-CP224 試験）.....35
表 2　概要（CAT-354-0703 試験）.....44
表 3　概要（D2210C00011 試験）.....53
表 4　概要（CAT-354-0602 試験）.....63
表 5　概要（CD-RI-CAT-354-1054 試験）.....119
表 6　概要（CAT-354-0401 試験）.....128
表 7　概要（D2213C00001 試験）.....145
表 8　概要（LP0162-1325 試験［ECZTRA 1］）.....183
表 9　概要（LP0162-1326 試験［ECZTRA 2］）.....480
表 10　概要（LP0162-1339 試験［ECZTRA 3］）.....639
表 11　概要（LP0162-1341 試験）.....739
表 12　概要（LP0162-1343 試験）.....770
表 13　概要（LP0162-1337 試験［J-ECZTEND］）.....789
表 14　概要（D2210C00007［STRATOS 1］試験）.....817
表 15　概要（D2210C00008［STRATOS 2］試験）.....961
表 16　概要（CD-RI-CAT-354-1049［D2210L00001］試験）.....1097
表 17　概要（MI-CP199 試験）.....1186
表 18　概要（CAT-354-0603 試験）.....1207
表 19　概要（D2210C00013［TROPOS］試験）.....1220
表 20　概要（D2210C00014［MESOS］試験）.....1271
表 21　概要（D2211C00001 試験）.....1293
表 22　概要（D2212C00002 試験）.....1319
表 23　概要（D2210C00029 試験）.....1338
表 24　概要（CD-RI-CAT-354-1066 試験）.....1351

略号一覧

記号	日本語	英語
6MWT	6 分間歩行試験	6-minute walk test
AAER	年間喘息増悪率	annualised asthma exacerbation rate
ACQ	喘息管理質問票	asthma control questionnaire
ACQ-6	喘息管理質問票 6	Asthma Control Questionnaire 6
AD	アトピー性皮膚炎	atopic dermatitis
ADA	抗薬物抗体	anti-drug antibodies
AE	有害事象	adverse event
AESI	特に注目すべき有害事象	adverse events of special interest
AHR	気道過敏性	airway hyperresponsiveness
ALAT	ラテンアメリカ胸部学会	Latin American Thoracic Association
ANCOVA	共分散分析	analysis of covariance
AO	Airwave オシロメトリー	airwave oscillometry
AQLQ	喘息患者の生活の質に関するアンケート	Asthma Quality of Life Questionnaire
AQLQ(S)+12	12 歳以上の喘息患者の生活の質に関するアンケート	Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older
AQLQ(S)	喘息患者の生活の質に関するアンケート（標準活動版）	Asthma Quality of Life Questionnaire Standardised Version
AR	累積係数	accumulation ratio
ASMA	中等症から重症喘息症状の評価	Assessing Symptoms of Moderate-to-severe Asthma
ATS	米国胸部学会	American Thoracic Society
$AUC_{(0-\infty)}$	時間 0 から無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積	area under the serum concentration-time curve from zero to infinity
AUC_{0-inf}	0 時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積	area under the concentration-time curve from zero to infinity
AUC_{0-t}	0 時間から最終定量可能時間までの濃度-時間曲線下面積	area under the concentration-time curve from zero to last measurable concentration
BD	気管支拡張薬	bronchodilator
BMI	体格指数	body mass index
BSA	体表面積	body surface area
CAT-354	トラロキヌマブ	tralokinumab
CC16/KL6	クララ細胞 16	Clara-cell 16
CCL	ケモカイン（c-c motif）リガンド	chemokine (C-C motif) ligand
CCL-17	胸腺および活性化調節ケモカイン（TARC）	thymus and activation-regulated chemokine (TARC)
CCL-22	マクロファージ由来ケモカイン	macrophage-derived chemokine

記号	日本語	英語
CCL-23	骨髄前駆細胞阻害因子-1	myeloid progenitor inhibitory factor-1
CD	分化群	cluster of differentiation
CGI	臨床全般印象度	Clinician Global Impression
CGI-C	臨床全般印象度－変化	Clinician Global Impression of Change
CGI-S	臨床全般印象度－重症度	Clinician Global Impression of Severity
CI	信頼区間	confidence interval
CL/F	見かけの全身クリアランス	apparent systemic clearance
CLCA1	カルシウム活性化クロライドチャネルレギュレータ 1	calcium-activated chloride channel regulator 1
CL または CL/F	全身クリアランス	systemic clearance
C_{max}	最高濃度	maximum concentration
C_{max}/D	用量で基準化した最高濃度	dose-normalized Cmax
CMH	コクラン・マンテル・ヘンツェル	Cochran-Mantel-Haenszel
C_{min}	最低濃度	minimum concentration
CO	一酸化炭素	carbon monoxide
CRP	C 反応性蛋白	C-reactive protein
CRU	臨床研究部門	Clinical Research Unit
CSA	シクロスポリン A	cyclosporine A
CT	コンピュータ断層撮影	computed tomography
CTR	治験総括報告書	clinical trial report
C_{trough}	（血清中）トラフ濃度	serum trough concentrations
CV	変動係数	coefficient of variation
CV%	%変動係数	percent coefficient of variation
CYP	チトクローム	cytochrome
CysLT	システイニルロイコトリエン	cysteinyl leukotriene
DAE	治験薬の投与中止に至った有害事象	adverse events leading to discontinuation of investigational product
dECG	デジタル心電図	digital electrocardiogram
DL_{co}	一酸化炭素拡散能	diffusion capacity for carbon monoxide
DLQI	皮膚の状態に関するアンケート	Dermatology Life Quality Index
DNA	デオキシリボ核酸	deoxyribonucleic acid
DPP4	ジペプチジルペプチダーゼ-4	dipeptidyl peptidase-4
DSMB	データ安全性モニタリング委員会	Data and Safety Monitoring Board
EASI	湿疹面積・重症度指数	eczema area and severity index
EASI-75	EASIスコアの75%低下	at least 75% reduction in EASI score from baseline

記号	日本語	英語
ECG	心電図	electrocardiogram
ECP	好酸球陽イオン蛋白	eosinophil cationic protein
ECZTRA	－	ECZema TRAlokinumab
ECZTRA 1	－	ECZema TRAlokinumab trial no. 1
ECZTRA 2	－	ECZema TRAlokinumab trial no. 2
ECZTRA 3	－	ECZema TRAlokinumab trial no. 3
ECZTRA 5	－	ECZema TRAlokinumab trial no. 5
EOT	投与終了	end of treatment
ePRO	電子患者報告アウトカム	electronic patient reported outcomes
EQ-5D	EuroQoL の健康に関する質問票（5 項目）	European Quality of Life 5 dimensions
EQ-5D-3L	EuroQoL の健康に関する質問表（5 項目 3 レベル）	European Quality of Life 5-Dimension 3 Level
EQ-5D-5L	EuroQoL の健康に関する質問表（5 項目 5 レベル）	European Quality of Life 5-Dimension 5 Level
ER	緊急救命室	emergency room
ERS	欧州呼吸器学会	European Respiratory Society
EU	欧州連合	European Union
F	女性	females
FAS	最大の解析対象集団	full analysis set
$FEF_{25-75\%}$	努力性肺活量の 25～75%での努力性呼気流量	forced expiratory flow at 25-75% of the forced vital capacity
FE_{NO}	呼気中一酸化窒素濃度	fractional exhaled nitric oxide
FEV_1	1 秒率	forced expiratory volume in 1 second
FEV_6	6 秒率	forced expiratory volume in 6 seconds
FRC	機能的残存量	functional residual capacity
FRI	機能的呼吸器画像検査	functional respiratory imaging
FSFV	最初の被験者の最初の来院	first subject first visit
FVC	努力性肺活量	forced vital capacity
GINA	喘息管理の国際的指針	Global Initiative for Asthma
gmean	幾何平均値	geometric mean
h	時間	hours
HADS	病院における不安と抑うつに関する質問票	Hospital Anxiety and Depression Scale
Hb	ヘモグロビン	hemoglobin
HRCT	高分解能コンピュータ断層撮影	high-resolution computed tomography
HRQoL	健康に関連する生活の質	health-related quality of life
HRU	医療資源の利用	healthcare resource utilization

記号	日本語	英語
HU	ハンスフィールド単位	Hounsfield Unit
IC	吸気量	inspiratory capacity
ICS	吸入ステロイド薬	inhaled corticosteroids
ICU	集中治療室	intensive care unit
IGA	医師による包括的な評価	Investigator's Global Assessment
IgE	免疫グロブリン E	immunoglobulin E
IL	インターロイキン	interleukin
IL-13	インターロイキン-13	interleukin-13
IL-13Rα2	インターロイキン 13 受容体サブユニット α-1	interleukin 13 receptor subunit alpha-1
IM	免疫原性	immunogenicity
IM	筋肉内	intramuscularly
IMP	治験薬	investigational medicinal product
IPF	特発性肺線維症	idiopathic pulmonary fibrosis
ITT	―	intent-to-treat
IV	静脈内	intravenous(ly)
IVRS／IWRS	音声自動応答システム／Web 自動応答システム	Interactive Voice Response System /Interactive Web Response System
JRS	日本呼吸器学会	Japanese Respiratory Society
LABA	長時間作用性 β_2 受容体刺激薬	long acting β2-agonists
LOCF	最終観測値延長法	last observation carried forward
LS	最小二乗	least square
LSLV	最後の被験者の最終来院	last subject last visit
LVAI	大容量オートインジェクター	large volume autoinjector
LVBI	大容量ボーラスインジェクター	large volume bolus injector
M	男性	males
MBW	多呼吸洗い出し法	multiple breath washout
MCP	単球遊走因子	monocyte chemoattractant protein
MMRM	反復測定混合モデル	mixed model repeated measures
MUC5A	ムチン 5A	Mucin 5A
NA	該当せず	not applicable
nAb	中和抗体	neutralising antibodies
NRS	数値評価スケール	numeric rating scale
OCS	経口ステロイド薬	oral corticosteroid(s)
OR	オッズ比	odds ratio
PC_{20}	FEV_1 を 20%低下させるためのメタコリン誘発濃度	a provocative concentration of methacholine had to causing a 20% decrease in FEV1
PD	薬力学	pharmacodynamic
PEF	最大呼気流量	peak expiratory flow

記号	日本語	英語
PFS	無増悪生存期間	progression-free survival
PFT	肺機能検査	pulmonary function tests
PGI-C	変化に対する患者印象度	Patient Global Impression of Change
PGI-S	重症度に対する患者印象度	Patient Global Impression of Severity
PK	薬物動態	pharmacokinetics
PP	治験実施計画書適合	per-protocol
pre-BD	気管支拡張薬投与前	pre-bronchodilator
PRO	患者報告アウトカム	patient-reported outcome(s)
PYFU	追跡調査における 100 患者年	patient years of follow-up
Q2/4W	2 週間隔で投与後に 4 週間隔で投与	every 2 weeks followed by every 4 weeks
Q2W	2 週間隔	every 2 weeks
Q4W	4 週間隔	every 4 weeks
RBM	網状基底膜	reticular basement membrane
RV	残気量	residual volume
S_{acin}	腺房換気の不均一性の指標	index of acinar ventilation heterogeneity
SAE	重篤な有害事象	serious adverse event(s)
SC	皮下	subcutaneous
SC	皮下注射	subcutaneous injection
SCORAD	アトピー性皮膚炎評価スコア	Scoring of Atopic Dermatitis
SD	標準偏差	standard deviation
SERPINB2	セルピンペプチダーゼ阻害剤，クレード B（オボアルブミン），メンバー2	serpin peptidase inhibitor, clade B (ovalbumin), member 2
SF-36v2	Short Form-36 第 2 版	Short Form-36 version 2
SGRQ	セントジョージの呼吸器質問票	St. George’s Respiratory Questionnaire
SNOT-20	Sino-Nasal Outcome Test-20（20 項目からなる副鼻腔炎に対する治療効果の質問票）	Sino-Nasal Outcome Test
SOC	器官別大分類	system organ class
SpO_2	パルスオキシメーターによる酸素飽和度	oxygen saturation by pulse oximetry
SRC	安全性評価委員会	Safety Review Committee
STAT6	シグナル伝達兼転写活性化因子-6	signal transducer and activator of transcription 6
$t_{1/2}$	終末相消失半減期	terminal-phase elimination half-life
TARC	胸腺および活性化制御ケモカイン	thymus and activation-regulated chemokine

記号	日本語	英語
TCI	外用カルシニューリン阻害剤	topical calcineurin inhibitors
TCS	ステロイド外用剤	topical corticosteroid(s)
Tdap	破傷風・ジフテリア・無菌性百日咳の 3 種混合ワクチン	combined tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine
TEAE	治験薬投与下で発現した有害事象	treatment-emergent adverse event(s)
TESAE	治験薬投与下で発現した重篤な有害事象	treatment-emergent serious adverse event(s)
TGFβ	形質転換増殖因子 β	transforming growth factor beta
Th2	2 型ヘルパーT 細胞	T-helper 2
TLC	全肺気量	total lung capacity
t_{max}	最高濃度到達時間	time of occurrence for maximum drug concentration
UC	救急治療	urgent care
UC	潰瘍性大腸炎	Ulcerative Colitis
UCSD-SOBQ	カリフォルニア大学サンディエゴ校息切れ質問票	University of California San Diego Shortness-of-Breath Questionnaire
URI	上気道感染	upper respiratory tract infection(s)
VAS	視覚的アナログ尺度	visual analogue scale
VC	肺活量	vital capacity
VCAM-1	可溶性血管内皮細胞接着分子-1	soluble vascular cell adhesion molecule-1
V_z/F	見かけの分布容積	apparent volume of distribution
WDP	1 日における最大そう痒	worst daily pruritis
WPAI	労働生産性および活動障害に関する質問票	work productivity and activity impairment
WPAI+CIQ	労働生産性および活動障害に関する質問票+授業障害に関する質問票	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire and Classroom Impairment Questionnaire
α-SMA	α 平滑筋アクチン	alpha smooth muscle actin

臨床試験一覧

治験の種類 目的	治験 ID 治験の状況 報告書の種類 および添付場所	治験デザイン	FSFV LSLV 実施施設数および実施国	予定例数／無作為化例数／投与例数／完了例数 年齢中央値（範囲） 性別	主な選択基準および診断	IMP，用量，投与経路および 投与レジメン （投与例数）	投与期間	主要評価項目
健康被験者における薬物動態および初期忍容性								
第 1 相 安全性，PK，免疫原性	MI-CP224 完了 完全な CTR M5.3.3.1 MI-CP224 CTR	無作為化（3 つの各コホートで 8:2），プラセボ対照，並行群間，単盲検 単回漸増投与	2010 年 3 月 19 日／ 2010 年 7 月 27 日 1 施設 米国	30/30/30/30 30.5 歳（22～52 歳） M：18 例（60.0%） F：12 例（40.0%）	日本人健康成人（20～55 歳）	トラロキヌマブ，SC（コホート 1～3）： 150 mg（8 例） 300 mg（8 例） 600 mg（8 例） プラセボ，SC（6 例）	単回投与	安全性（AE の発現頻度，バイタルサイン，身体検査，臨床検査値および ECG の評価）
第 1 相 バイオアベイラビリティ，PK，安全性，免疫原性	CAT-354-0703 完了 完全な CTR M5.3.3.1 CAT-354-0703 CTR	無作為化（1:1:1），非盲検，並行群間 単回投与	2008 年 4 月 11 日／ 2008 年 6 月 11 日 1 施設 米国	30/30/30/29 29.5 歳（20～54 歳） M：30 例（100.0%） F：0 例（0.0%）	健康成人男性（19～55 歳）	トラロキヌマブ： 150 mg，IV（10 例） 150 mg，SC（10 例） 300 mg，SC（10 例）	単回投与	SC 注射後のトラロキヌマブの絶対的バイオアベイラビリティ

治験の種類 目的	治験 ID 治験の状況 報告書の種類 および添付場所	治験デザイン	FSFV LSLV 実施施設数および実施国	予定例数／無作為化例数／投与例数／完了例数 年齢中央値（範囲） 性別	主な選択基準および診断	IMP，用量，投与経路および 投与レジメン （投与例数）	投与期間	主要評価項目
第 1 相 PK，安全性，免疫原性	D2210C00011 完了 完全な CTR M5.3.3.1 D2210C00011 CTR	無作為化（1:1:1:1），非盲検，評価者盲検，並行群間 単回投与	2014 年 3 月 19 日／20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 1 施設 米国	60/60/60/60 37.5 歳（22～63 歳） M：30 例（50.0%） F：30 例（50.0%）	健康成人（19～65 歳）	トラロキヌマブ 300 mg，SC[a]（コホート 1～4）： 1 mL 製剤を 6 mL/分の速度で 2 回（15 例） 2 mL 製剤を 12 mL/分の速度で 1 回（15 例） 2 mL 製剤を 2 mL/分の速度で 1 回（15 例） 2 mL 製剤を 0.167 mL/分の速度で 1 回（15 例）	単回投与	PK プロファイル
薬物動態および初期忍容性 – 喘息								
第 1 相 PK，安全性	CAT-354-0602 完了 完全な CTR M5.3.3.2 CAT-354-0602 CTR	無作為化（各用量群でトラロキヌマブとプラセボに 8:2），二重盲検，プラセボ対照 反復投与	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日／2007 年 8 月 3 日 2 施設 英国	30/23/23/16（治験早期終了） 36.0 歳（21～60 歳） M：22 例（95.7%） F：1 例（4.3%）	ICS および短時間作用性 β_2 受容体刺激薬のみでコントロール良好な軽症から中等症の喘息を有する成人男性または妊娠可能性のない女性（18～60 歳）	トラロキヌマブ，IV，Q4W： 1.0 mg/kg（8 例） 5.0 mg/kg（8 例） 10.0 mg/kg（3 例） プラセボ，IV，Q4W（4 例） 低用量群から順に開始	12 週間（3 回投与，最終投与：Week 8）	PK プロファイル

治験の種類 目的	治験 ID 治験の状況 報告書の種類 および添付場所	治験デザイン	FSFV LSLV 実施施設数および実施国	予定例数／無作為化例数／投与例数／完了例数 年齢中央値（範囲） 性別	主な選択基準および診断	IMP，用量，投与経路および 投与レジメン （投与例数）	投与期間	主要評価項目
第 1 相 PK，安全性，免疫原性	CD-RI-CAT-354-1054 完了 完全な CTR M5.3.3.2 CD-RI-CAT-354-1054 CTR	非盲検 単回投与	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日／ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 3 施設 ポーランド	20/20/20/20 14.5 歳（12～17 歳） M：14 例（70.0%） F：6 例（30.0%）	管理薬を毎日使用する必要がある喘息青少年患者 （12～17 歳） （GINA 2010 guideline, Step 2-5）	トラロキヌマブ 300 mg，SC （20 例）	単回投与	PK プロファイル

治験の種類 目的	治験 ID 治験の状況 報告書の種類および添付場所	治験デザイン	FSFV LSLV 実施施設数および実施国	予定例数／無作為化例数／投与例数／完了例数 年齢中央値（範囲） 性別	主な選択基準および診断	IMP，用量，投与経路および 投与レジメン （投与例数）	投与期間	主要評価項目
薬力学ー喘息								
第 1 相 ヒト初回投与 安全性，PK，PD（バイオマーカー）	CAT-354-0401 完了 完全な CTR M5.3.4.2 CAT-354-0401 CTR	無作為化 （各コホート 5:1，プラセボ 1 例以上），二重盲検，プラセボ対照 単回投与，用量漸増	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日／ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 1 施設 英国	36/35/34/25 24.0 歳（18～41 歳） M：35 例（100.0%） F：0 例（0.0%）	短時間作用性 β_2 受容体刺激薬療法のみを必要とする軽症喘息成人男性（18～59 歳）	トラロキヌマブ，IV （コホート 1～6）： 0.1 mg/kg（3 例） 0.3 mg/kg（5 例） 1.0 mg/kg（5 例） 3.0 mg/kg（5 例） 10.0 mg/kg（5 例） 30.0 mg/kg（5 例） プラセボ，IV （6 例，各コホート 1 例）	単回投与	安全性（有害事象の発現頻度，バイタルサイン，身体検査，臨床検査値および ECG の評価）

注：トラロキヌマブ 150 mg/mL を含有する SC 注射用製剤を提供した。

[a] コホート 1（参照群）：1 mL 製剤を 6 mL/分の速度で 2 回 SC 注射（プレフィルドシリンジを用いた注射をシミュレート），コホート 2：2 mL 製剤を 12 mL/分の速度で 1 回 SC 注射（LVAI を用いた注射をシミュレート），コホート 3：2 mL 製剤を 2 mL/分の速度で 1 回 SC 注射（LVBI を用いた注射をシミュレート），コホート 4：2 mL 製剤を 0.167 mL/分の速度で 1 回 SC 注射（LVBI を用いた注射をシミュレート）。

略語：AE = 有害事象，CTR = 治験総括報告書，ECG = 心電図，F = 女性，FSFV = 最初の被験者の最初の来院，GINA = 喘息管理の国際的指針，ICS = 吸入ステロイド薬（コルチコステロイド），IMP = 治験薬，IV = 静脈内，LSLV = 最後の被験者の最終来院，LVAI = 大容量オートインジェクター，LVBI = 大容量ボーラスインジェクター，M = 男性，PD = 薬力学，PK = 薬物動態，Q4W = 4 週間隔，SC = 皮下

治験の種類 **目的**	治験 ID 治験の状況 報告書の種類 および添付場所	治験デザイン	FSFV LSLV 実施施設数および実施国	予定例数／無作為化例数／投与例数／完了例数 年齢中央値（範囲） 性別	主な選択基準および診断	IMP，用量，投与経路および 投与レジメン （投与例数）	投与期間	主要評価項目
有効性および安全性 – アトピー性皮膚炎								
第 2b 相 用量設定 有効性，安全性，PK，免疫原性	D2213C00001 完了 完全な CTR M5.3.5.1 D2213C00001 CTR	無作為化（1:1:1:1），二重盲検，プラセボ対照，並行群間 反復投与，併用投与	2015 年 1 月 23 日／ 2016 年 2 月 5 日 55 施設 オーストラリア，ドイツ，日本，ポーランド，カナダ，米国	184/204/204/170 34.0 歳（18～74 歳） M：110 例（53.9%） F：94 例（46.1%）	中等症から重症の AD 成人患者（18～75 歳）： AD による病変が BSA の≥10%（EASI） EASI スコア≥12 SCORAD ≥25 IGA スコア≥3	トラロキヌマブ 2 mL，SC[a]，Q2W+TCS： 45 mg（50 例，日本人 6 例） 150 mg（51 例，日本人 6 例） 300 mg（52 例，日本人 7 例） プラセボ 2 mL，SC[a]，Q2W+TCS （51 例，日本人 6 例）	12 週間（6 回投与，最終投与：Week 10）	階層的検定： ベースラインから Week 12 までの EASI の絶対変化量 Week 12 に IGA が 0（病変なし）または 1（病変ほぼなし）を達成し，かつベースラインから 2 段階以上低下した被験者の割合

治験の種類 **目的**	治験 ID 治験の状況 報告書の種類 および添付場所	治験デザイン	FSFV LSLV 実施施設数および実施国	予定例数／無作為化例数／投与例数／完了例数 年齢中央値（範囲） 性別	主な選択基準および診断	IMP，用量，投与経路および 投与レジメン （投与例数）	投与期間	主要評価項目
第 3 相 有効性および安全性	ECZTRA 1 （LP0162-1325） 完了 完全な CTR M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR	初期投与 無作為化（3:1），二重盲検，プラセボ対照 反復投与，単剤投与 維持投与 初期投与期間後に継続する維持投与期間を実施 トラロキヌマブ投与群のレスポンダー[b]は再無作為化（2:2:1）， プラセボ投与群のレスポンダー[b]はプラセボ投与を継続， ノンレスポンダー[b]は非盲検投与群[c]に移行	2017 年 5 月 30 日／ 2019 年 7 月 18 日 115 施設 フランス，ドイツ，日本，スペイン，米国	初期投与 780/802/798/729 37.0 歳（18～92 歳） M：474 例（59.1%） F：328 例（40.9%） 維持投与 *トラロキヌマブ投与群およびプラセボ投与群のレスポンダー[b]* NA/NA/208/133 非盲検投与 *（ノンレスポンダー[b]）* NA/NA/563/446	全身療法が適用となる中等症から重症の AD 成人患者（18 歳以上）： AD による病変が BSA の≥10% EASI スコア≥12（スクリーニング時），≥16（ベースライン時） IGA スコア≥3 WDP NRS 平均スコア≥4	初期投与 トラロキヌマブ：600 mg を初回負荷投与後，300 mg，SC[a]，Q2W（602 例，日本人 96 例） プラセボ：4 mL を初回負荷投与後，2 mL，SC[a]，Q2W（196 例，日本人 31 例） 維持投与 *トラロキヌマブ投与群のレスポンダー[b]* *再無作為化（2:2:1）* トラロキヌマブ 300 mg，SC[a]，Q2W（68 例） トラロキヌマブ 300 mg，SC[a]，Q4W[d]（76 例） プラセボ 2 mL，SC[a]，Q2W（35 例） *プラセボ投与群のレスポンダー[b]* プラセボ 2 mL，SC[a]，Q2W（29 例） 非盲検投与[c] *（ノンレスポンダー[b]）* 非盲検下でトラロキヌマブ 300 mg，SC[a]，Q2W（任意で TCS を併用）（563 例）	初期投与 16 週間 維持投与および非盲検投与 +36 週間（全体の期間：52 週間，最終投与：Week 50）[e]	優越性の階層的検定（初期投与）： Week 16 での IGA 0/1 Week 16 での EASI-75

治験の種類 **目的**	治験 ID 治験の状況 報告書の種類 および添付場所	治験デザイン	FSFV LSLV 実施施設数および実施国	予定例数／無作為化例数／投与例数／完了例数 年齢中央値（範囲） 性別	主な選択基準および診断	IMP，用量，投与経路および 投与レジメン （投与例数）	投与期間	主要評価項目
第 3 相 有効性および安全性	ECZTRA 2 （LP0162-1326） 完了 完全な CTR M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR	初期投与 無作為化（3:1），二重盲検，プラセボ対照 反復投与，単剤投与 維持投与 初期投与期間後に継続する維持投与期間を実施 トラロキヌマブ投与群のレスポンダー[b]は再無作為化（2:2:1）， プラセボ投与群のレスポンダー[b]はプラセボ投与を継続， ノンレスポンダー[b]は非盲検投与群[c]に移行	2017 年 6 月 29 日／ 2019 年 8 月 14 日 104 施設 オーストラリア，カナダ，デンマーク，英国，イタリア，韓国，ポーランド，ロシア，米国	初期投与 780/794/792/737 33.0 歳（18～86 歳） M：473 例（59.6%） F：321（40.4%） 維持投与 *トラロキヌマブ投与群およびプラセボ投与群のレスポンダー[b]* NA/NA/257/133 非盲検投与 *（ノンレスポンダー[b]）* NA/NA/558/423	全身療法が適用となる中等症から重症の AD 成人患者（18 歳以上）： AD による病変が BSA の≥10% EASI スコア≥12（スクリーニング時），≥16（ベースライン時） IGA スコア≥3 WDP NRS 平均スコア≥4	初期投与 トラロキヌマブ：600 mg を初回負荷投与後，300 mg，SC[a]，Q2W（592 例） プラセボ：4 mL を初回負荷投与後，2 mL，SC[a]，Q2W（200 例） 維持投与 *トラロキヌマブ投与群のレスポンダー[b]* *再無作為化（2:2:1）* トラロキヌマブ 300 mg，SC[a]，Q2W（91 例） トラロキヌマブ 300 mg，SC[a]，Q4W[d]（89 例） プラセボ 2 mL，SC[a]，Q2W（46 例） *プラセボ投与群のレスポンダー[b]* プラセボ 2 mL，SC[a]，Q2W（31 例） 非盲検投与[c] *（ノンレスポンダー[b]）* 非盲検下でトラロキヌマブ 300 mg，SC[a]，Q2W（任意で TCS を併用）（558 例）	初期投与 16 週間 維持投与および非盲検投与 +36 週間（全体の期間：52 週間，最終投与：Week 50）	優越性の階層的検定（初期投与）： Week 16 での IGA 0/1 Week 16 での EASI-75

治験の種類 **目的**	治験 ID 治験の状況 報告書の種類 および添付場所	治験デザイン	FSFV LSLV 実施施設数および実施国	予定例数／無作為化例数／投与例数／完了例数 年齢中央値（範囲） 性別	主な選択基準および診断	IMP，用量，投与経路および 投与レジメン （投与例数）	投与期間	主要評価項目
第 3 相 有効性および安全性	ECZTRA 3 （LP0162-1339） 完了 完全な CTR M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR	初期投与 無作為化（2:1），二重盲検，プラセボ対照 反復投与，併用投与 継続投与 初期投与期間後に継続投与期間を実施 トラロキヌマブ投与群のレスポンダー[b]は再無作為化（1:1）， プラセボ投与群のレスポンダー[b]はプラセボ投与を継続， ノンレスポンダー[b]はトラロキヌマブ+TCS 投与	2018 年 2 月 27 日／ 2019 年 6 月 26 日 65 施設 ベルギー，カナダ，ドイツ，オランダ，ポーランド，スペイン，英国，米国	初期投与 369/380/378/355 36.0 歳（18～80 歳） M：209 例（55.0%） F：171 例（45.0%） 継続投与 NA/NA/353/330	全身療法が適用となる中等症から重症の AD 成人患者（18 歳以上）： AD による病変が BSA の≥10%（SCORAD） EASI スコア≥12（スクリーニング時），≥16（ベースライン時） IGA スコア≥3 WDP NRS 平均スコア≥4	初期投与 トラロキヌマブ：600 mg を初回負荷投与後，300 mg，SC[a]，Q2W+TCS（252 例） プラセボ：4 mL を初回負荷投与後，2 mL，SC[a]，Q2W+TCS（126 例） 継続投与 *トラロキヌマブ投与群のレスポンダー[b]* *再無作為化（1:1）* トラロキヌマブ 300 mg，SC[a]，Q2W+TCS（69 例） トラロキヌマブ 300 mg，SC[a]，Q4W[d]+TCS（69 例） *プラセボへのレスポンダー[b]* プラセボ 2 mL，SC[a]，Q2W+TCS（41 例） *ノンレスポンダー[b]* トラロキヌマブ 300 mg，SC[a]，Q2W+TCS（174 例）	初期投与 16 週間 継続投与 +16 週間（全体の期間：32 週間，最終投与：Week 30）	優越性の階層的検定（初期投与）： Week 16 での IGA 0/1 Week 16 での EASI-75

治験の種類 **目的**	治験 ID 治験の状況 報告書の種類 および添付場所	治験デザイン	FSFV LSLV 実施施設数および実施国	予定例数／無作為化例数／投与例数／完了例数 年齢中央値（範囲） 性別	主な選択基準および診断	IMP，用量，投与経路および 投与レジメン （投与例数）	投与期間	主要評価項目
第 2 相 ワクチン応答	ECZTRA 5（LP0162-1341） 完了 完全な CTR M5.3.5.1 ECZTRA 5 CTR	無作為化（1:1），二重盲検，プラセボ対照 反復投与，単剤投与 主要評価項目の評価のため投与 Wee 12 に Tdap および髄膜炎菌ワクチンを単回 IM 接種	2018 年 7 月 13 日／2019 年 11 月 22 日 46 施設 カナダ，米国	200/215/214/190 39.0 歳（18～54 歳） M：89 例（41.4%） F：126 例（58.6%）	全身療法が適用となる中等症から重症の AD 成人患者（18～54 歳）： AD による病変が BSA の≥10%（SCORAD） EASI スコア≥12（スクリーニング時），≥16（ベースライン時） IGA スコア≥3	トラロキヌマブ：600 mg を初回負荷投与後，300 mg，SC[a]，Q2W（107 例） プラセボ：4 mL を初回負荷投与後，2 mL，SC[a]，Q2W（107 例）	16 週間（最終投与：Week 14）	非劣性の階層的検定： Week 16 での破傷風菌に対する応答陽性 Week 16 での髄膜炎菌に対する応答陽性

治験の種類 **目的**	治験 ID 治験の状況 報告書の種類 および添付場所	治験デザイン	FSFV LSLV 実施施設数および実施国	予定例数／無作為化例数／投与例数／完了例数 年齢中央値（範囲） 性別	主な選択基準および診断	IMP，用量，投与経路および 投与レジメン （投与例数）	投与期間	主要評価項目
第 3 相 有効性および安全性	ECZTRA 8（LP0162-1343） 完了 完全な CTR M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR	無作為化（1:1），二重盲検，プラセボ対照 反復投与，併用投与	2020 年 10 月 27 日／ 2021 年 7 月 15 日 25 施設 日本	100/106/106/106 39.0 歳（19～71 歳） M：67 例（63.2%） F：39 例（36.8%）	全身療法が適用となる中等症から重症の AD 成人患者（18 歳以上）： AD による病変が BSA の≥10%（SCORAD） EASI スコア≥12（スクリーニング時）， ≥16（ベースライン時） IGA スコア≥3 WDP NRS 平均スコア≥4	トラロキヌマブ：600 mg を初回負荷投与後，300 mg，SC，Q2W+TCS（53 例） プラセボ：4 mL を初回負荷投与後，2 mL，SC，Q2W+TCS（53 例）	16 週間	Week 16 での IGA 0/1 Week 16 での EASI-75

治験の種類 **目的**	治験 ID 治験の状況 報告書の種類 および添付場所	治験デザイン	FSFV LSLV 実施施設数および実施国	予定例数／無作為化例数／投与例数／完了例数 年齢中央値（範囲） 性別	主な選択基準および診断	IMP，用量，投与経路および 投与レジメン （投与例数）	投与期間	主要評価項目

注：ECZTRA 1～3 試験および 5 試験の投与期間を完了した被験者で，適格例は，その後 ECZTEND 試験への組み入れを可能とした。

[a] 用量設定試験（D2213C00001 試験）ではトラロキヌマブ 150 mg/mL を含有するシリンジおよびバイアルを用い，ECZTRA 1，2，3 および 5 試験ではトラロキヌマブ 150 mg/mL を 1mL 充填した使い捨て，1 回使用のプレフィルドシリンジを用いて皮下投与した。

[b] ECZTRA 1，2 および 3 試験におけるレスポンダーは，Week 16 でクリニカルレスポンス（IGA 0 または 1，あるいは EASI スコアがベースラインから 75%以上低下［EASI-75］と定義）が認められた被験者とした。

[c] ECZTRA 1 および 2 試験の非盲検投与群には，トラロキヌマブおよびプラセボの両群の Week 16 でクリニカルレスポンス [b]が認められなかった被験者を組み入れた。さらに，維持投与中の被験者でノンレスポンダーの一定の基準を満たした被験者は，Week 22 以降に非盲検投与への移行を可能とした。

[d] ECZTRA 1，2 および 3 試験のトラロキヌマブ 300 mg，SC，Q4W 投与群の被験者には，トラロキヌマブとプラセボの Q2W での交互投与を行った。

[e] ECZTRA 1 試験では，日本人被験者の一部は非盲検投与をさらに 16 週間継続し，全体の投与期間を 68 週間とした（最終投与：Week 66）。

略語：AD = アトピー性皮膚炎，BSA = 体表面積，CTR = 治験総括報告書，EASI = 湿疹面積・重症度指数，ECZTRA = ECZema TRAlokinumab，F = 女性，
FSFV = 最初の被験者の最初の来院，IGA = 医師による包括的な評価，IM = 筋肉内，IMP = 治験薬，LSLV = 最後の被験者の最終来院，M = 男性，NA = 該当せず，NRS = 数値評価スケール，PK = 薬物動態，Q2W = 2 週間隔，Q4W = 4 週間隔，SC = 皮下，SCORAD = アトピー性皮膚炎評価スコア，TCS = ステロイド外用剤，
Tdap = 破傷風・ジフテリア・無菌性百日咳の 3 種混合ワクチン，WDP = 1 日における最大そう痒

治験の種類 目的	治験 ID 治験の状況	治験デザイン	予定被験者数	主な選択基準および診断	IMP，用量，投与経路および投与レジメン	投与期間	主要評価項目
第 3 相 長期延長試験 有効性および安全性	ECZTEND（LP0162-1337） 実施中	非盲検，単群，多施設共同，長期継続投与試験 併用投与 在宅注射	1,125 例	トラロキヌマブの ECZTRA 1～5 および 7 試験の投与期間を完了した複数の実施国の AD 患者	トラロキヌマブ 600 mg を初回負荷投与後，300 mg，SC，Q2W ［治験担当医師（治験責任／分担医師）の判断で TCS または TCI を併用］	1.5～2.5 年（投与中止：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	ベースラインから最終の投与来院（最長 Week 142）までの AE の件数

注：全ての実施中の試験（ECZTRA 4，6，7 および ECZTEND 試験）では，使い捨て，1 回使用のプレフィルドシリンジ（1 mL，トラロキヌマブ 150 mg/mL）が使用されている。

略語：AD = アトピー性皮膚炎，AE = 有害事象，BSA = 体表面積，CSA = シクロスポリン A，CYP = チトクローム，EASI = 湿疹面積・重症度指数，ECZTRA = ECZema TRAlokinumab，F = 女性，FSFV = 最初の被験者の最初の来院，IGA = 医師による包括的な評価，IMP = 治験薬，LSLV = 最後の被験者の最終来院，M = 男性，NRS = 数値評価スケール，Q2W = 2 週間隔，Q4W = 4 週間隔，SC = 皮下注射，TCI = 外用カルシニューリン阻害剤，TCS = ステロイド外用剤，WDP = 1 日における最大そう痒

治験の種類 目的	治験 ID 治験の状況 報告書の種類および添付場所	治験デザイン	FSFV LSLV 実施施設数および実施国	予定例数／無作為化例数／投与例数／完了例数 年齢中央値（範囲） 性別	主な選択基準および診断	IMP，用量，投与経路および 投与レジメン （投与例数）	投与期間	主要評価項目
有効性および安全性 - 喘息								
第 3 相 有効性，安全性，PK，免疫原性	D2210C00007 （STRATOS 1） 完了 完全な CTR M5.3.5.4 STRATOS 1 CTR	無作為化（2 コホートのいずれかに 1:1，各コホート内でトラロキヌマブとプラセボに 2:1），二重盲検，プラセボ対照，並行群間 反復投与	2014 年 6 月 13 日／ 2017 年 2 月 28 日 254 施設 アルゼンチン，ベルギー，ブルガリア，コロンビア，ドイツ，ハンガリー，韓国，ペルー，ポーランド，スロバキア，スペイン，ウクライナ，米国，ベトナム	1,140/1,207/1,202/ 治験完了例数は未入手（投与完了例数：1,047 例） 53.0 歳（12～75 歳） M：404 例（33.6%）[a] F：798 例（66.4%）[a]	ICS および LABA ではコントロール不十分な増悪しやすい喘息を有し，導入期または無作為化時における FEV_1 の可逆性が 12%以上かつ 200 mL 以上の成人および青少年患者（12～75 歳）	トラロキヌマブ，300 mg，SC： Q2W（398 例） Q4W（404 例） プラセボ，SC，Q2W または Q4W（400 例）	52 週間 Q2W：（26 回投与，最終投与：Week 50） Q4W：（13 回投与，最終投与：Week 48）	Week 52 までの AAER（AAER 減少を測定）

治験の種類 目的	治験 ID 治験の状況 報告書の種類 および添付場所	治験デザイン	FSFV LSLV 実施施設数および実施国	予定例数／無作為化例数／投与例数／完了例数 年齢中央値（範囲） 性別	主な選択基準および診断	IMP，用量，投与経路および 投与レジメン （投与例数）	投与期間	主要評価項目
第 3 相 有効性，安全性，PK，免疫原性	D2210C00008 （STRATOS 2） 完了 完全な CTR M5.3.5.4 STRATOS 2 CTR	無作為化（1:1），二重盲検，プラセボ対照，並行群間 反復投与	2014 年 10 月 30 日／ 2017 年 9 月 21 日 242 施設 カナダ，チリ，チェコ，英国，イタリア，日本，メキシコ，フィリピン，ロシア，台湾，ウクライナ，米国，南アフリカ共和国	770/856/849/741 50.0 歳（12～75 歳） M：271 例（32.4%）[a] F：566 例（67.6%）[a]	ICS および LABA ではコントロール不十分な増悪しやすい喘息を有し，導入期または無作為化時における FEV_1 の可逆性が 12%以上かつ 200 mL 以上の成人および青少年患者（12～75 歳）	トラロキヌマブ，300 mg，SC，Q2W（427 例，日本人 15 例） プラセボ，SC，Q2W（422 例，日本人 14 例）	52 週間（26 回投与，最終投与：Week 50）	Week 52 までの AAER（AAER 減少を測定）

治験の種類 目的	治験 ID 治験の状況 報告書の種類 および添付場所	治験デザイン	FSFV LSLV 実施施設数および実施国	予定例数／無作為化例数／投与例数／完了例数 年齢中央値（範囲） 性別	主な選択基準および診断	IMP，用量，投与経路および 投与レジメン （投与例数）	投与期間	主要評価項目
第 2b 相 有効性，安全性，PK，免疫原性	CD-RI- CAT-354-1049 （D2210L00001） 完了 完全な CTR M5.3.5.4 CD-RI- CAT-354-1049 CTR	無作為化 （2 コホートのいずれかに 1:1，各コホート内でトラロキヌマブとプラセボに 2:1），二重盲検，プラセボ対照，並行群間 反復投与	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日／ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 101 施設（被験者無作為化：98 施設） アルゼンチン，カナダ，チリ，チェコ，ドイツ，スペイン，フランス，英国，日本，韓国，メキシコ，フィリピン，ポーランド，ロシア，米国	390/452/452/398 プラセボ： 50.0 歳（18～75 歳） M：54 例（35.8%） F：97 例（64.2%） トラロキヌマブ： 52.0 歳（18～75 歳） M：101 例（33.6%） F：200 例（66.4%）	管理薬の使用に関わらず高用量の ICS および LABA を必要とするコントロール不能な重症喘息成人患者（18～75 歳）	コホート 1： トラロキヌマブ，300 mg，SC，Q2W，52 週（150 例，日本人 21 例） プラセボ，SC，Q2W，52 週（76 例，日本人 12 例） コホート 2： トラロキヌマブ，300 mg，SC，Q2W／12 週+Q4W／40 週（151 例，日本人 20 例） プラセボ，SC，Q2W／12 週+Q4W／40 週（75 例，日本人 11 例）	コホート 1： 52 週間（26 回投与，最終投与：Week 51） コホート 2： 52 週間（16 回投与，最終投与：Week 49）	IMP の初回投与後から Week 53 または早期中止来院までの AAER

治験の種類 目的	治験 ID 治験の状況 報告書の種類 および添付場所	治験デザイン	FSFV LSLV 実施施設数および実施国	予定例数／無作為化例数／投与例数／完了例数 年齢中央値（範囲） 性別	主な選択基準および診断	IMP，用量，投与経路および 投与レジメン （投与例数）	投与期間	主要評価項目
第 2a 相 有効性，安全性，PK，免疫原性	MI-CP199 完了 完全な CTR M5.3.5.4 MI-CP199 CTR	無作為化（3 コホートのいずれかに 1:1:1，各コホート内でトラロキヌマブとプラセボに 3:1），二重盲検，プラセボ対照，並行群間 反復投与	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日／ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 39 施設（被験者無作為化：27 施設） ブルガリア，ドイツ，英国，ポーランド，ルーマニア	192/194/193/186 50.0 歳（18～65 歳） M：78 例（40.2%） F：116 例（59.8%）	コントロール不能な中等症から重症の持続性喘息成人患者（18～65 歳）	トラロキヌマブ，SC，Q2W： 150 mg（47 例） 300 mg（51 例） 600 mg（48 例） プラセボ，SC，Q2W（47 例）	14 週間 （7 回投与，最終投与：Week 12）	第 92 日時点での平均 ACQ スコアのベースラインからの平均変化量
第 2a 相 有効性，安全性，PK/PD（バイオマーカー），免疫原性	CAT-354-0603 完了 簡略化 CTR M5.3.5.4 CAT-354-0603 CTR	無作為化，層別化（AD の状態），二重盲検，プラセボ対照，並行群間 反復投与	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日／ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 40 施設（有効化：33 施設，被験者無作為化：5 施設） 英国，ドイツ	114/14/13/4 （治験早期終了） 34.0 歳（22～57 歳） M：3 例（21.4%） F：11 例（78.6%）	最適な治療にもかかわらずコントロール不能な（難治性）喘息成人患者（18～80 歳）（GINA 2006）	トラロキヌマブ，IV，Q4W： 1.0 mg/kg（2 例） 5.0 mg/kg（4 例） 10 mg/kg（4 例） プラセボ，IV，Q4W（3 例）	12 週間 3 回投与（第 0，28 および 56 日，最終投与：Week 8）	ベースラインから 5 回目来院（2 回目の投与日，第 28 日）までのメタコリン濃度の倍加濃度の変化

治験の種類 目的	治験 ID 治験の状況 報告書の種類 および添付場所	治験デザイン	FSFV LSLV 実施施設数および実施国	予定例数／無作為化例数／投与例数／完了例数 年齢中央値（範囲） 性別	主な選択基準および診断	IMP，用量，投与経路および 投与レジメン （投与例数）	投与期間	主要評価項目
第 3 相 有効性，安全性	D2210C00013 （TROPOS） 完了 完全な CTR M5.3.5.4 TROPS CTR	無作為化（1:1），二重盲検，プラセボ対照，並行群間 反復投与	2015 年 2 月 19 日／ 2017 年 9 月 7 日 56 施設 ベルギー，ドイツ，フランス，オランダ，ポーランド，ウクライナ，米国	140/140/140/129 55.5 歳（15～75 歳） M：53 例（37.9%） F：87 例（62.1%）	ICS および LABA を投与中で中用量から高用量 OCS 依存性喘息を有する成人および青少年患者（12～75 歳）	トラロキヌマブ，300 mg，SC，Q2W（70 例） プラセボ，SC，Q2W（70 例）	40 週間（20 回投与，最終投与：Week 38）	喘息管理を維持した状態での Week 40 の 1 日平均 OCS 用量のベースラインからの変化率
第 2 相 有効性，安全性	D2210C00014 （MESOS） 完了 完全な CTR M5.3.5.4 MESOS CTR	無作為化（1:1），二重盲検，プラセボ対照，並行群間 反復投与	2015 年 9 月 29 日／ 2017 年 6 月 21 日 14 施設 カナダ，デンマーク，英国	80/79/79/79 49.0 歳（20～73 歳） M：36 例（45.6%） F：43 例（54.4%）	ICS 投与ではコントロール不十分な喘息成人患者（18～75 歳）	トラロキヌマブ，300 mg，SC，Q2W（39 例） プラセボ，SC，Q2W（40 例）	12 週間（6 回投与，最終投与：Week 10）	気管支鏡生検を顕微鏡で評価した 1mm^2 あたりの気道粘膜下の好酸球数の Week 12 のベースラインからの変化量の比（トラロキヌマブ対プラセボ）

治験の種類 目的	治験 ID 治験の状況 報告書の種類 および添付場所	治験デザイン	FSFV LSLV 実施施設数および実施国	予定例数／無作為化例数／投与例数／完了例数 年齢中央値（範囲） 性別	主な選択基準および診断	IMP，用量，投与経路および 投与レジメン （投与例数）	投与期間	主要評価項目
有効性および安全性 - 潰瘍性大腸炎								
第 2b 相 有効性，安全性，PK，免疫原性	D2211C00001 完了 完全な CTR M5.3.5.4 D2211C00001 CTR	無作為化（1:1），二重盲検，プラセボ対照，並行群間 反復投与	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日／ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 30 施設 チェコ，ドイツ，フランス，英国，イタリア，ポーランド	110/111/110/80 41.0 歳（18～70 歳） M：53 例（47.7%） F：58 例（52.3%）	UC に対する基礎療法を受けている中等症から重症の UC 成人患者（18～75 歳）	トラロキヌマブ，300 mg，SC，Q2W（55 例） プラセボ，SC，Q2W（55 例） 前治療薬は基礎治療薬として継続	12 週間 （7 回投与，最終投与：Week12）	Mayo スコアに基づく Week 8 でのクリニカルレスポンス
有効性および安全性 - 特発性肺線維症								
第 2 相 安全性，PK，免疫原性	D2212C00002 完了 簡略化 CTR M5.3.5.4 D2212C00002 CTR	無作為化（2 コホートに 1:1，コホート内でトラロキヌマブまたはプラセボに 4:1），コホート内二重盲検，用量漸増，プラセボ対照 反復投与	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日／ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 5 施設 日本	20/20/20/18 67.5 歳（53～77 歳） M：16 例（80%） F：4 例（20%）	軽症から中等症の IPF 日本人成人患者（50 歳以上）	トラロキヌマブ，IV，Q4W： 400 mg（8 例） 800 mg（8 例） プラセボ，IV，Q4W（4 例）	24 週間 （7 回投与，最終投与：Week24）	安全性および忍容性

治験の種類 目的	治験 ID 治験の状況 報告書の種類 および添付場所	治験デザイン	FSFV LSLV 実施施設数および実施国	予定例数／無作為化例数／投与例数／完了例数 年齢中央値（範囲） 性別	主な選択基準および診断	IMP，用量，投与経路および 投与レジメン （投与例数）	投与期間	主要評価項目
有効性および安全性 - 喘息								
第 3 相 有効性，安全性，PK，免疫原性	D2210C00029 完了 簡略化 CTR M5.3.5.4 D2210C00029 CTR	非盲検 反復投与	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日／ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 4 施設 日本	26/NA/28/0 （治験早期終了） 47.5 歳（25～72 歳） M：13 例（46.4%）[b] F：15 例（53.6%）[b]	高用量 ICS および LABA ではコントロール不十分な喘息を有する成人および青少年日本人患者（12～75 歳）	トラロキヌマブ，300 mg，SC，Q2W（28 例）	52 週間 （26 回投与，最終投与：Week 50）	Week 52 までの AAER （AAER 減少を測定）
有効性および安全性 - 特発性肺線維症								
第 2 相 有効性，安全性，PK，免疫原性，用量設定	CD-RI-CAT-354-1066 完了 簡略化 CTR M5.3.5.4 CD-RI-CAT-354-1066 CTR	無作為化（1:1:1），二重盲検，プラセボ対照，並行群間 反復投与	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日／ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 68 施設（被験者無作為化：48 施設） オーストラリア，カナダ，イスラエル，韓国，ペルー，米国	186/176/173/43 （治験早期終了） 68.0 歳（50～79 歳） M：133 例（76.9%）[c] F：40 例（23.1%）[c]	軽症から中等症の IPF 成人患者（50～79 歳）	トラロキヌマブ，IV，Q4W： 400 mg（57 例） 800 mg（59 例） プラセボ，IV，Q4W（57 例）	68 週 （18 回投与，最終投与：Week68）	階層的検定 （800 mg 後に 400 mg を検定） Week 52 での FVC の予測値に対する実測値の割合のベースラインからの変化量

治験の種類 目的	治験 ID 治験の状況 報告書の種類および添付場所	治験デザイン	FSFV LSLV 実施施設数および実施国	予定例数／無作為化例数／投与例数／完了例数 年齢中央値（範囲） 性別	主な選択基準および診断	IMP，用量，投与経路および 投与レジメン （投与例数）	投与期間	主要評価項目

注：トラロキヌマブ 150 mg/mL を含有する SC 注射用製剤を提供した。
[a] 男女の数は最大の解析対象集団（FAS）に基づく。
[b] 男女の数は安全性解析対象集団に基づく。
[c] 男女の数は intent-to-treat（ITT）集団に基づく。
略語：AAER = 年間喘息増悪率，ACQ = 喘息管理質問票，CTR = 治験総括報告書，F = 女性，FEV_1 = 1 秒率，FSFV = 最初の被験者の最初の来院，FVC = 努力性肺活量，GINA = 喘息管理の国際的指針，ICS = 吸入ステロイド薬（コルチコステロイド），IMP = 治験薬，IPF = 特発性肺線維症，IV = 静脈内，LABA = 長時間作用性 β_2 受容体刺激薬，LSLV = 最後の被験者の最終来院，M = 男性，OCS = 経口ステロイド薬（コルチコステロイド），PD = 薬力学，PK = 薬物動態，Q2W = 2 週間隔，Q4W = 4 週間隔，SC = 皮下，UC = 潰瘍性大腸炎

1　個々の試験の概要

1.1　MI-CP224 試験（日本人試験，評価資料）

[M5.3.3.1 MI-CP224 Synopsis]

1.1.1　概要

表 1　　概要（MI-CP224 試験）

治験実施計画書識別コード：MI-CP224
治験課題名 日本人健康男性および女性被験者に CAT-354 を皮下投与したときの安全性，忍容性，薬物動態および免疫原性を評価する単施設，単盲検，無作為化，プラセボ対照，単回漸増投与，第 1 相試験
治験責任医師および治験実施施設 [redacted] – [redacted] Glendale, CA 91206 USA
公表論文 なし
治験期間 治験開始日：　2010 年 3 月 19 日 治験完了日：　2010 年 7 月 27 日
開発の相：第 1 相
目的 主要目的： 本治験の主要目的は，日本人健康被験者に CAT-354（トラロキヌマブ）を皮下投与（SC）したときの安全性および忍容性を評価することであった。 副次的目的： 本治験の副次的目的は，日本人健康被験者にトラロキヌマブを SC 投与したときの薬物動態（PK）および免疫原性（IM）を評価することであった。
方法 3 コホートに各 10 例の被験者を組み入れ，トラロキヌマブまたはプラセボ（4:1 の比で無作為割付け）を単回 SC 投与した。コホート 1 ではトラロキヌマブ 150 mg（1 回 SC 注射），コホート 2 ではトラロキヌマブ 300 mg（150 mg を 2 回 SC 注射），コホート 3 ではトラロキヌマブ 600 mg（150 mg を 4 回 SC 注射）を投与した。各コホートの第 8 日の評価終了後，計画通りの用量漸増，漸増用量の減量または増量，再投与，あるいは治験終了を決定するため安全性評価委員会（SRC）が第 8 日までに収集された安全性データを評価した。

治験実施計画書識別コード：MI-CP224

最長 30 日間のスクリーニング期間後，被験者は臨床薬理施設（CPU）に投与前日（Day -1）から第 2 日まで 2 泊入院した。被験者には第 1 日にトラロキヌマブまたはプラセボを単回 SC 投与した。被験者は，第 2 日に CPU を退院し，その後，安全性評価，ならびに PK および IM 用のサンプル採取のために最高 11 回の外来来院を行った。治験薬投与 70 日後の追跡調査来院までの試験期間を通して，安全性をモニタリングし，PK 評価用の血液サンプルを経時的に採取した。

トラロキヌマブ PK 用の血液サンプル採取時点は，投与前，投与後 30 分（±5 分），1 時間（±5 分），3 時間（±10 分），8 時間（±30 分），24 時間（±30 分），および 3，5，7，9，14，21，28，35，42，56，70 日（第 4，6，8，10，15，22，29，36，43，57，71 日）とした。トラロキヌマブの IM 評価用の血液サンプルは，第 1 日，第 29 日および第 71 日の投与前に全ての被験者から採取した。

予定被験者数および解析被験者数

参加予定被験者数は 30 例とした。被験者 30 例を治験に組入れ，全例が治験を完了した。

診断および主要な選択基準

- 日本人健康男性および女性
- スクリーニング時の年齢が 20～55 歳
- 体格指数（BMI）18 kg/m^2 以上 27 kg/m^2 以下
- 臨床所見および病歴に重大な異常がない（アトピーの皮膚徴候，症状および病歴を除く）
- 12 誘導心電図（ECG）が正常（臨床上問題となる異常がない）
- 血液生化学検査，血液学検査および尿検査の結果が臨床検査項目の基準範囲内である，または治験担当医師の判断により臨床上問題とならない
- 過去にトラロキヌマブまたは本治験薬の成分に対する感作の可能性があるモノクローナル抗体または類似の関連タンパク質の投与を受けていない

治験薬

治験薬：

トラロキヌマブは，酢酸ナトリウム緩衝液中（pH5.5）に 150 mg/mL（設定濃度）となるように調製された注射剤である。最終製剤の緩衝液は，注射用水で調製した 50 mM 酢酸ナトリウム，85 mM 塩化ナトリウム溶液，および 0.01% (w/v)ポリソルベート 80 溶液からなる。

用量および剤形：

投与容量 = 1 mL：150 mg/mL を 1 回注射（用量 150 mg），150 mg/mL を 2 回注射（用量 300 mg），150 mg/mL を 4 回注射（用量 600 mg）

投与方法：SC 注射

バッチ／ロット番号：[redacted]

対照薬，用量，投与方法およびロット番号：

各コホートで投与したトラロキヌマブの用量に対応する SC 注射用生理食塩液（0.9%）

投与方法：SC 注射

治験薬投与期間

被験者の治験期間は，最長 30 日間のスクリーニング，投与前後の評価のための 3 日間の入院期間，投与後の評価のための 11 回の来院（第 4～71 日）を含む約 101 日間であった。

評価項目

主要評価項目：

日本人健康男性および女性被験者にトラロキヌマブを単回 SC 投与したときの安全性および忍容性を，有害事象（AE）の発現頻度，ならびにバイタルサイン，身体検査，臨床検査パラメータおよび ECG の検討によって評価した。

副次的評価項目：

治験実施計画書識別コード：MI-CP224

日本人健康被験者を対象にトラロキヌマブの IM を評価した。トラロキヌマブに対する血清抗体陽性の発現頻度を投与群別に報告した。

血清中トラロキヌマブ濃度データの記述統計量を投与群別に示した。記述統計量には，N（被験者数），幾何平均値，算術平均値，標準偏差（SD），変動係数（CV%），中央値，最小値および最大値を含めた。血清中トラロキヌマブ濃度の平均および被験者ごとの時間推移の図を投与群別に作成した。

統計学的手法

WinNonlin® Professional version 5.1 以降を使用し，ノンコンパートメント法により，血清中トラロキヌマブ濃度に基づくトラロキヌマブの PK を解析した。算出した PK 値は以下のとおりである：$AUC_{(0\text{-}inf)}$，$AUC_{(0\text{-}t)}$，AUC/D，C_{max}，C_{max} /D，t_{max}，$t_{1/2}$，CL/F および V/F。

PK パラメータは，幾何平均値，変動係数（CV），ならびに非変換データを用いて算出した算術平均値および SD，非変換データによる最小値，最大値および被験者数を用いて要約した。t_{max} は，中央値，最小値，最大値および被験者数を要約した。その他の PK パラメータは，幾何平均値，CV，算術平均値，SD，最小値，最大値および被験者数を要約した。

トラロキヌマブの用量との線形関係を評価するため，用量に依存する PK パラメータ（C_{max}，$AUC_{(0\text{-}t)}$，および $AUC_{(0\text{-}inf)}$）について，用量と血清 PK パラメータの散布図を作成した。C_{max}，$AUC_{(0\text{-}t)}$，および $AUC_{(0\text{-}inf)}$の各 PK パラメータをパワーモデルにより解析した。

以下のモデル式により PK パラメータの対数値は用量の対数値と直線関係にあると仮定した。

log（PK パラメータ）= b0 + b1 × log（用量），log は自然対数

このモデルに単純線形回帰モデル（SAS PROC REG を使用）を当てはめ，傾き係数 b1 の推定値および両側 90%信頼区間（CI）を算出した。

用量依存性パラメータ（AUC および C_{max}）の傾きの推定値が 1 に近く，かつその 90% CI が 1 を含む場合，用量比例性ありと判定した。

結果の概要

治験対象集団

30 例の日本人健康男性および女性被験者が，各 10 例（実薬 8 例およびプラセボ 2 例）からなる 3 コホートに参加した。コホート 1 ではトラロキヌマブ 150 mg を 1 回 SC 注射し，コホート 2 ではトラロキヌマブ 300 mg（150 mg を 2 回注射），コホート 3 ではトラロキヌマブ 600 mg（150 mg を 4 回注射）を投与した。各コホートのデータは，次の用量レベルへの漸増前に SRC が評価した。30 例全例が試験を完了した。

安全性の結果

本治験において死亡例および重篤な有害事象（SAE）の報告はなかった。本治験中，全体ではトラロキヌマブを投与した 24 例中 23 例（96%）およびプラセボを投与した 6 例中 5 例（83%）に計 46 件の IMP 投与下で発現した AE（TEAE）が報告された。

トラロキヌマブの各用量群で報告された TEAE の発現件数は同程度であった。150 mg 投与群では 8 例中 8 例に 10 件，300 mg 投与群では 8 例中 7 例に 12 件，600 mg 投与群では 8 例中 8 例に 18 件の TEAE が報告された。プラセボ投与群では，6 例中 5 例に 6 件の TEAE が報告された。

注射部位関連の TEAE のうち，注射部位疼痛（基本語）が最も多く報告された TEAE であり，30 例中 28 例（プラセボ：6 例中 5 例［83.3%］，150 mg：8 例中 8 例［100%］，300 mg：8 例中 7 例［87.5%］，600 mg：8 例中 8 例［100%］）に発現した。その他，トラロキヌマブ 600 mg 投与群の 1 例に注射部位出血が 1 件発現した。注射部位疼痛の非重篤な有害事象は軽度であり，IMP と関連なしと判断されたが，注射に起因する疼痛は，投与に用いた注射針のゲージによると考えられる。

報告された非重篤な TEAE の大部分（46 例中 41 例，89%）は，IMP との関連がなかった。その他の TEAE は，プラセボ投与群の 1 件（口腔咽頭痛）が IMP と関連があると判断された。また，トラロキヌマブ投与では，2 件の頭痛（300 mg および 600 mg）および 2 件の傾眠（600 mg）が IMP と関連があると判断された。

治験実施計画書識別コード：MI-CP224

トラロキヌマブの全ての用量またはプラセボ投与後の臨床検査パラメータ，ECG，バイタルサイン測定値および身体検査に臨床的に意味のある差は認められなかった。

薬物動態

C_{max}，$AUC_{(0-t)}$，および$AUC_{(0-inf)}$の幾何平均値は，150～600 mg の用量範囲で用量に比例して増加した。C_{max} および AUC の傾きの点推定値は，いずれも 1.0 に近く，それぞれの 90% CI の範囲内に 1 が含まれた。C_{max} の幾何平均値は，150 mg から 600 mg の用量で 24 µg/mL から 103 µg/mL に増加し，150，300 および 600 mg の C_{max}/D は，それぞれ 0.16，0.15 および 0.17 であった。トラロキヌマブの吸収は緩徐であり，各用量群の t_{max} 中央値は投与後 5.0～7.1 日であった。

$AUC_{(0-t)}$の幾何平均値は，150 mg から 600 mg の用量で 662 µg*day/mL から 2953 µg*day/mL に増加した。

$AUC_{(0-inf)}$の幾何平均値は，$AUC_{(0-t)}$と同程度であり，投与した用量範囲で 732 µg*day/mL から 3445 µg*day/mL に増加した。$AUC_{(0-inf)}$の外挿挿部分の割合（9.5～14%）は許容可能な範囲であった。150，300 および 600 mg の AUC/D の幾何平均値は，それぞれ 4.9，4.9 および 5.7 であった。

C_{max} および AUC パラメータの被験者間変動は，19.5～36.5%で軽度から中程度であった。

150，300 および 600 mg 投与後の $t_{1/2}$ の平均値は，それぞれ 20，21 および 25 日であった。CL/F および V/F は用量に依存せず，3 用量ともに CL/F は約 200 mL/日であり，V/F は約 6000 mL であった。

結論

- 死亡例はなく，非重篤な TEAE が 46 件報告された。
- トラロキヌマブの全ての用量またはプラセボ投与後の臨床検査パラメータ，ECG，バイタルサイン測定値および身体検査に臨床的に意味のある差は認められなかった。
- TEAE による中止例はなかった。
- トラロキヌマブを投与した被験者に，抗トラロキヌマブ抗体反応陽性はみられなかった。
- 以上，トラロキヌマブを 150，300 および 600 mg を単回 SC 投与したときの忍容性は良好であり，安全性上の問題や懸念は特定されなかった。
- トラロキヌマブの C_{max} および AUC は用量依存的に増加した。
- トラロキヌマブの吸収は緩徐であり，各用量群の t_{max} 中央値は投与後 5.0～7.1 日であった。
- トラロキヌマブ 150，300 および 600 mg の用量範囲で C_{max}，$AUC_{(0-t)}$および$AUC_{(0-inf)}$は用量比例性を示した。
- トラロキヌマブ 150，300 および 600 mg を投与したときの $t_{1/2}$ の平均値は 20～25 日であった。
- 検討した用量範囲での CL/F および V/F パラメータは同程度で，3 用量ともに CL/F は約 200 mL/日（3 mL/日/kg）であり，V/F は約 6000 mL（98 mL/kg）であった。

報告日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

1.1.2 安全性の評価

1.1.2.1 有害事象

1.1.2.1.1 日本人での全ての有害事象［Source: Table 14.3.1.2］

MedImmune, Inc.CAT-354
Protocol Number MI-CP224

Table 14.3.1.2
Number of Subjects with Adverse Events
Safety Population

	Treatment Group				
SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO (N = 6)	ANY CAT-354 (N = 24)	CAT-354 150 MG (N = 8)	CAT-354 300 MG (N = 8)	CAT-354 600 MG (N = 8)
TOTAL NUMBER OF EVENTS	6	40	10	12	18
TOTAL SUBJECTS REPORTING ONE OR MORE EVENTS	5 (83.3%)	23 (95.8%)	8 (100%)	7 (87.5%)	8 (100%)
心臓障害	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
動悸	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
胃腸障害	0 (0.0%)	3 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)
悪心	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
歯痛	0 (0.0%)	2 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)
全身障害および投与局所様態	5 (83.3%)	23 (95.8%)	8 (100%)	7 (87.5%)	8 (100%)
注射部位出血	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)
注射部位疼痛	5 (83.3%)	23 (95.8%)	8 (100%)	7 (87.5%)	8 (100%)
感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	4 (16.7%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)
上気道感染	0 (0.0%)	4 (16.7%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)
頚部痛	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)
神経系障害	0 (0.0%)	4 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	3 (37.5%)
頭痛	0 (0.0%)	2 (8.3%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)
傾眠	0 (0.0%)	2 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7%)	2 (8.3%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)
呼吸困難	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
口腔咽頭痛	1 (16.7%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)

Counts and percentage presented by preferred term show the number of subjects reporting AEs and not the number of events
15OCT2010:09:38

1.1.2.1.2 日本人での治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table 14.3.1.4］

MedImmune, Inc.CAT-354
Protocol Number MI-CP224

Table 14.3.1.4
Number of Subjects with Adverse Events by Relationship to Study Drug
Safety Population

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM (MEDDRA VERSION 13.0)	RELATION-SHIP	Treatment Group PLACEBO (N = 6)	ANY CAT-354 (N = 24)	CAT-354 150 MG (N = 8)	CAT-354 300 MG (N = 8)	CAT-354 600 MG (N = 8)
TOTAL NUMBER OF EVENTS		6	40	10	12	18
TOTAL SUBJECTS REPORTING ONE OR MORE EVENTS		5 (83.3%)	23 (95.8%)	8 (100%)	7 (87.5%)	8 (100%)
心臓障害	NOT RELATED	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
動悸	NOT RELATED	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
胃腸障害	NOT RELATED	0 (0.0%)	3 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (25%)
悪心	NOT RELATED	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
歯痛	NOT RELATED	0 (0.0%)	2 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (25%)
全身障害および投与局所様態	NOT RELATED	5 (83.3%)	23 (95.8%)	8 (100%)	7 (87.5%)	8 (100%)
注射部位出血	NOT RELATED	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)
注射部位疼痛	NOT RELATED	5 (83.3%)	23 (95.8%)	8 (100%)	7 (87.5%)	8 (100%)
感染症および寄生虫症	NOT RELATED	0 (0.0%)	4 (16.7%)	2 (25%)	0 (0.0%)	2 (25%)
上気道感染	NOT RELATED	0 (0.0%)	4 (16.7%)	2 (25%)	0 (0.0%)	2 (25%)
筋骨格系および結合組織障害	NOT RELATED	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)
頚部痛	NOT RELATED	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)
神経系障害	RELATED	0 (0.0%)	4 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	3 (37.5%)
頭痛	RELATED	0 (0.0%)	2 (8.3%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)
傾眠	RELATED	0 (0.0%)	2 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (25%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	NOT RELATED	0 (0.0%)	2 (8.3%)	0 (0.0%)	2 (25%)	0 (0.0%)
呼吸困難	NOT RELATED	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
口腔咽頭痛	NOT RELATED	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	RELATED	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口腔咽頭痛	RELATED	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Counts and percentages presented by preferred term show the number of subjects reporting AEs and not the number of events.
15OCT2010:09:38

1.1.2.2 死亡および重篤な有害事象

治験中に死亡および重篤な有害事象はみられなかった。

1.2　CAT-354-0703 試験（評価資料）

[M5.3.3.1 CAT-354-0703 Synopsis]

1.2.1　概要

表 2　概要（CAT-354-0703 試験）

治験実施計画書識別コード：CAT-354-0703

治験課題名

CAT-354 を皮下および静脈内投与したときの薬物動態を評価する非盲検，並行群間，バイオアベイラビリティ試験

治験責任医師および治験実施施設：

[redacted]
MDS Pharma Services, 621 Rose Street, Lincoln.NE 68502 USA

公表論文

なし

治験期間

2 か月

開発の相：第 1 相

目的

主要目的：
主要目的は，トラロキヌマブ 150 mg および 300 mg を皮下（SC）投与したときのトラロキヌマブのバイオアベイラビリティをトラロキヌマブ 150 mg の静脈内（IV）投与と比較することであった。

副次的目的：
副次的目的は，その他の薬物動態（PK）評価項目，ならびにトラロキヌマブ皮下投与の安全性および忍容性を評価することであった。

方法

本治験は，健康男性被験者を対象としたトラロキヌマブの単回投与，無作為化，非盲検，並行群間，バイオアベイラビリティ試験であり，米国の 1 施設で実施された。適格性の確認および 14 日間のスクリーニング期間を終了後，来院 2 に被験者を次の 3 用量群のうち 1 つに無作為に割り付けた：トラロキヌマブ 150 mg の IV 投与（30 分間の注入を 1 回），トラロキヌマブ 150 mg の SC 投与（大腿への注射を 1 回），またはトラロキヌマブ 300 mg の SC 投与（大腿前部に 150 mg を 1 回注射した直後に反対側の大腿前部に 2 回目の 150 mg を注射）。割り付けられた IMP の用量を，スクリーニング後の来院 2（第 0 日）に投与した。安全性の評価および PK／免疫原性評価用の血液サンプル採取のため，被験者は少なくとも投与後 56 日目まで試験を継続した。トラロキヌマブの PK 用採血時点は，投与直前，IV 注入（～30 分間）または SC 注射終了時，注入終了または注射後 30 分（±10 分間），注入終了または注射後 1（±10 分間），3（±30 分間），8（±30 分間），および 24（±30 分間）時間，ならびに注入終了または注射後 3，5，7，9，14，21，28，35，42，および 56 日とした。トラロキヌマブの免疫原性を検討するため，追加の血液サンプルを，第 0 日および第 56 日の投与前に全ての被験者から採取した。

治験実施計画書識別コード：CAT-354-0703

また，来院 3（第 3±1 日），来院 4（第 5±1 日），来院 5（第 7±1 日），来院 6（第 9±1 日），来院 7（第 14±1 日），来院 8（第 21±1 日），来院 9（第 28±1 日），来院 10（第 35±1 日），および来院 11（第 42±1 日）に血液サンプルを採取した。さらに，来院 12（第 56±2 日）に，全ての投与終了時来院時点の手順とともに血液サンプルを採取した。

予定被験者数および解析被験者数

計画被験者数：評価可能例として 24 例

解析被験者数：評価可能例として 30 例

診断および主要な選択基準

本治験の被験者は 19～55 歳の健康男性であり，体格指数（BMI）は 18～30 kg/m^2，12 誘導心電図（ECG）は正常であった。被験者の病歴，臨床所見，および臨床検査所見に意義のある所見はなかった。

治験薬

薬剤：トラロキヌマブ

用量および剤形：トラロキヌマブは，酢酸緩衝液（pH 5.5）中で設定濃度 150 mg/mL に調製した。本品は，2 mL の透明ガラスバイアルに設定容量 1 mL で充填された乳白色の無菌溶液である。

ロット番号：[redacted]

投与方法：IV または SC

治験薬投与期間

IV 注入時間は 30 分間とし，シリンジポンプを用いて腕静脈に直接投与した。

SC 注射は大腿前部に行った。300 mg の用量は，各大腿に 150 mg を 1 回，計 2 回を直ちに投与した。

評価項目

有効性評価項目：

本治験では有効性評価を実施しなかった。

薬物動態評価項目：

PK プロファイルを評価するため，試験期間を通して間隔を空けて血液サンプルを採取した。SC 注射したときの絶対的バイオアベイラビリティは，SC 注射時と IV 注入時の用量で標準化した AUC_{INF}（AUC_{INF}/D）の幾何最小二乗平均の比によって評価した。その他の PK 評価項目として，AUC_{INF}，$AUC_{(0\text{-}56)}$，用量標準化した AUC（AUC/D），最高濃度（C_{max}），用量標準化した C_{max}（C_{max}/D），最高濃度到達時間（t_{max}），終末相消失半減期（$t_{1/2}$），全身クリアランス（CL または CL/F），定常状態における分布容積（V_{ss} または V_{ss}/F）も検討した。

安全性評価：

安全性：有害事象（AE），重篤な有害事象（SAE），ECG モニタリング，血液学検査，血液生化学検査，尿検査，バイタルサイン，およびトラロキヌマブの免疫原性を検討した。

統計学的手法

無作為化し，IMP を 1 回以上投与した全ての被験者を安全性解析対象集団とした。

トラロキヌマブの血清中薬物動態パラメータは，WinNonlin®（バージョン 5.2）ソフトウェアを用いてノンコンパートメント法により算出した。デフォルト設定の WinNonlin®ノンコンパートメントモデル 202 および 200 を用いて，それぞれ IV と SC 投与時の血清中 PK データを解析した。PK パラメータは，以下の記述統計量を用いて用量群別に要約した：観察数（N），平均値，標準偏差（SD），最小値，中央値，最大値，変動係数（CV%），幾何平均値，および幾何平均値の CV%。最高濃度到達時間（t_{max}）については，N，最小値，中央値，および最大値のみを報告した。

治験実施計画書識別コード：CAT-354-0703

全ての臨床安全性データを被験者ごとに一覧表にした。連続変数は，N，平均値，SD，中央値，最小値，および最大値を用いて要約した。全てのカテゴリカルデータについて発現頻度を報告した。脱落等により個体別データが欠測している時点は，分母を減数してデータを集計した。

安全性評価項目は，局所忍容性評価，バイタルサイン評価，臨床検査値評価，身体検査，ECG モニタリング，AE/SAE，およびトラロキヌマブの免疫原性とした。

結果の概要

治験対象集団

本治験は，健康男性被験者を対象としたトラロキヌマブの単回投与，無作為化，非盲検，並行群間，バイオアベイラビリティ試験であり，米国の 1 施設で実施された。被験者は 19～55 歳の男性であり，BMI は 18～30 kg/m^2 であった。被験者は主に白人および非ヒスパニック／ラテン系であった。30 例を無作為化し，トラロキヌマブを IV 注入（10 例，トラロキヌマブ 150 mg）または SC 注射（10 例はトラロキヌマブ 150 mg，10 例はトラロキヌマブ 300 mg）した。

30 例中 29 例（96.7%）が本治験を完了した。残りの 1 例（300 mg SC）は追跡不能であった。

薬物動態

トラロキヌマブを SC 注射したときの吸収は緩徐であり，絶対的バイオアベイラビリティは 150 mg を SC 注射したときで 62%，300 mg を SC 注射したときで 60%であった。トラロキヌマブを SC 注射したときのバイオアベイラビリティは，IgG1 ヒト化抗体オマリズマブ（医療用医薬品添付文書，2008 年 7 月）および IgG1 ヒト抗体アダリムマブ（医療用医薬品添付文書，2009 年 3 月）で報告されている SC 注射時のバイオアベイラビリティ（それぞれ 62%および 64%）と同程度である。

トラロキヌマブを 150 mg および 300 mg の用量で SC 注射したとき，PK は線形性を示し，内因性ヒト IgG と一致するプロファイルを示した。

安全性の結果

本治験で健康男性被験者にトラロキヌマブ 150 mg IV，トラロキヌマブ 150 mg SC，およびトラロキヌマブ 300 mg SC を単回投与したときの忍容性は良好であった。死亡，SAE，重度の AE，およびトラロキヌマブの投与中止に至った AE は認められなかった。

全投与群において約半数例に AE が認められた。ほとんどの AE は軽度であり，IMP との関連はなかった。SC 投与経路に関連した AE のエビデンスはなく，局所注射部位反応も報告されなかった。

AE として報告されたバイタルサイン，ECG，および臨床検査値の異常はなかった。

全体として，本治験で臨床的に重要な安全性の問題は生じず，本治験は，トラロキヌマブの試験継続を支持するものであった。

トラロキヌマブを IV および SC により単回投与したとき，いずれの被験者においても抗薬物抗体は検出されなかった。

結論

- トラロキヌマブを 150 mg および 300 mg で SC 注射したときの絶対的バイオアベイラビリティは，それぞれ 62%および 60%であった。
- トラロキヌマブの PK は線形性を示し，内因性ヒト IgG と一致するプロファイルを示した。
- 臨床的に重要な安全性の問題は認められなかった。
- トラロキヌマブによる免疫原性のエビデンスは認められなかった。

報告日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

1.2.2 安全性の評価

1.2.2.1 有害事象

1.2.2.1.1 全ての有害事象［Source: Table 14.3.1.1］

Table 14.3.1.1. Treatment-Emergent Adverse Event Frequency by Treatment - Number of Subjects Reporting the Event (% of Subjects Dosed)
(Safety Population)

	CAT-354			
Adverse Event*	150 mg IV (N=10)	150 mg SC (N=10)	300 mg SC (N=10)	Overall (N=30)
Number of Subjects Dosed	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	30 (100%)
Number of Subjects With Adverse Events	5 (50%)	5 (50%)	4 (40%)	14 (47%)
Number of Subjects Without Adverse Events	5 (50%)	5 (50%)	6 (60%)	16 (53%)
眼障害	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
眼そう痒症	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
胃腸障害	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	1 (3%)
腹痛	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	1 (3%)
全身障害および投与局所様態	1 (10%)	1 (10%)	0 (0%)	2 (7%)
冷感	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	1 (3%)
熱感	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (10%)	0 (0%)	2 (20%)	3 (10%)
外傷後疼痛	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
処置による疼痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	1 (3%)
サンバーン	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	1 (3%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (7%)
背部痛	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
関節腫脹	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
四肢痛	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	1 (3%)
メラノサイト性母斑	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	1 (3%)
神経系障害	4 (40%)	4 (40%)	1 (10%)	9 (30%)
浮動性めまい	1 (10%)	1 (10%)	0 (0%)	2 (7%)
頭痛	4 (40%)	4 (40%)	1 (10%)	9 (30%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	1 (3%)
生殖系および乳房障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	1 (3%)
乳房腫瘤	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	1 (3%)
乳房圧痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	1 (3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (30%)	2 (20%)	1 (10%)	6 (20%)
咳嗽	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
鼻出血	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	1 (3%)

Note: * Adverse events are classified according to MedDRA Version 11.0.

Program: DM_P15:[HLAA43265.STSAS.TAB]TBLAE1A_AUTO.SAS 31JUL2008 10:37

Table 14.3.1.1. Treatment-Emergent Adverse Event Frequency by Treatment - Number of Subjects Reporting the Event (% of Subjects Dosed)
(Safety Population)

	CAT-354			
Adverse Event*	150 mg IV (N=10)	150 mg SC (N=10)	300 mg SC (N=10)	Overall (N=30)
鼻閉	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
副鼻腔分泌過多	0 (0%)	2 (20%)	0 (0%)	2 (7%)
咽喉頭疼痛	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
鼻漏	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
副鼻腔うっ血	1 (10%)	1 (10%)	0 (0%)	2 (7%)
くしゃみ	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)

Note: * Adverse events are classified according to MedDRA Version 11.0.

Program: DM_P15:[HLAA43265.STSAS.TAB]TBLAE1A_AUTO.SAS 31JUL2008 10:37

1.2.2.1.2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table 14.3.2.3］

Table 14.3.2.3. Treatment-Emergent Adverse Event Frequency by Severity and Relationship to Drug
(Safety Population)

Adverse Event*	Treatment	Number of Subjects With Adverse Events	Number of Adverse Event	Severity			Relationship to Drug				
				Mild	Moderate	Severe	None	Remote	Possible	Probable	Definite
腹痛	150 mg SC	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0
背部痛	150 mg IV	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0
乳房腫瘤	300 mg SC	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0
乳房圧痛	300 mg SC	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0
咳嗽	150 mg IV	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0
浮動性めまい	150 mg IV	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0
	150 mg SC	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0
鼻出血	300 mg SC	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0
眼そう痒症	150 mg IV	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0
冷感	150 mg SC	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0
熱感	150 mg IV	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0
頭痛	150 mg IV	4	4	4	0	0	2	1	1	0	0
	150 mg SC	4	6	5	1	0	3	3	0	0	0
	300 mg SC	1	3	2	1	0	3	0	0	0	0
関節腫脹	150 mg IV	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0
メラノサイト性母斑	300 mg SC	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0
鼻閉	150 mg IV	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0
四肢痛	150 mg IV	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0
副鼻腔分泌過多	150 mg SC	2	2	2	0	0	2	0	0	0	0
咽喉頭疼痛	150 mg IV	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0
外傷後疼痛	150 mg IV	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0
処置による疼痛	300 mg SC	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0
鼻漏	150 mg IV	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	150 mg IV	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0
	150 mg SC	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	150 mg SC	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0
くしゃみ	150 mg IV	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0
サンバーン	300 mg SC	1	2	2	0	0	2	0	0	0	0
150 mg IV		5	17	16	1	0	13	1	3	0	0
150 mg SC		5	13	12	1	0	7	5	1	0	0
300 mg SC		4	10	7	3	0	10	0	0	0	0

Note: * Adverse events are classified according to MedDRA Version 11.0.

Program:DM_P15:[HLAA43265.STSAS.TAB]TBLAE3A_AUTO2.SAS 31JUL2008 10:37

1.2.2.2 死亡および重篤な有害事象

治験中に死亡および重篤な有害事象はみられなかった。

1.3 D2210C00011 試験（参考資料）

[M5.3.3.1 D2210C00011 Synopsis]

1.3.1 概要

表 3 概要（D2210C00011 試験）

治験実施計画書識別コード：D2210C00011

治験課題名

健康被験者を対象としてトラロキヌマブ 2 mL 製剤を異なる注入速度で単回 SC（皮下）投与したときの薬物動態および忍容性を評価する第 1 相試験

治験責任医師および治験実施施設

Barbara J. Cook, MD および [redacted]
Dr. Cook は現在 Celerion に所属しておらず，[redacted] が本治験の現在の治験責任医師である。
Celerion, 621Rose Street, Lincoln, NE68502, USA

公表論文

なし

治験期間

2014 年 3 月 19 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発の相：第 1 相

目的

主要目的：
本治験の主要目的は，健康成人被験者にトラロキヌマブ 300 mg の 2 mL 製剤を異なる注入速度で単回 SC 投与したときの薬物動態（PK）プロファイルを評価することであった。

副次的目的：

- トラロキヌマブ 300 mg の 2 mL 製剤を異なる注入速度で単回 SC 投与したときの局所忍容性および全体的な安全性プロファイルを明らかにすること
- トラロキヌマブ 300 mg の 2 mL 製剤を異なる注入速度で単回 SC 投与したときの免疫原性プロファイルを明らかにすること

探索的目的：
健康被験者にトラロキヌマブ 300 mg の 2 mL 製剤を異なる注入速度で単回 SC 投与したときのトラロキヌマブの作用機序に関連するバイオマーカーに及ぼす影響を明らかにすること。探索的目的の結果は，治験総括報告書とは別に報告する。

方法

本治験は，健康成人被験者を対象としてトラロキヌマブ 300 mg の 2 mL 製剤を異なる注入速度で単回 SC 投与したときの PK および忍容性を評価する非盲検，評価者盲検，並行群間，第 1 相試験であった。米国 1 施設で計 60 例の被験者を，4 コホートのいずれか 1 つに 1:1:1:1 の比率で無作為化し，トラロキヌマブ 300 mg を単回 SC 投与した。各コホートには，男性 5 例以上および女性 5 例以上を無作為に割付けた。なお，追加被験者の性別は問わないこととした。被験者は，最長 79 日間（スクリーニング／同意期間は最長 21 日，投与期間は 1 日，投与後の追跡調査期間は 57 日）の治験に参加した。

治験実施計画書識別コード：D2210C00011

注入速度および開発中の異なるデリバリーデバイス（プレフィルドシリンジ，大容量オートインジェクター［LVAI］，大容量ボーラスインジェクター［LVBI］）をシミュレートするために，異なる注入速度および2つの異なる注入セットを選択した。全ての注射は腹部のSC投与とし，シリンジポンプとデリバリーシステムのセットを用いて以下の注入速度で投与を行った：

- コホート1（参照群，プレフィルドシリンジを用いた注射をシミュレート）：1 mL製剤を6 mL/分の速度で2回SC注射
- コホート2（LVAIを用いた注射をシミュレート）：2 mL製剤を12 mL/分の速度で1回SC注射
- コホート3（LVBIを用いた注射をシミュレート）：2 mL製剤を2 mL/分の速度で1回SC注射
- コホート4（LVBIを用いた注射をシミュレート）：2 mL製剤を0.167 mL/分の速度で1回SC注射

予定被験者数および解析被験者数

本治験には計149例の被験者が参加し，適格基準を満たした60例が無作為化された。無作為化した全60例をas-treated集団，58例をPK解析対象集団とした（as-treated集団とは，無作為化され，IMPが投与された被験者集団であり，来院時に実際に受けた最高用量に基づき分析される）。

診断および主要な選択基準

注射予定となる腹部に評価を妨げる可能性のある入れ墨，瘢痕，色素沈着または病変がなく，正常な皮膚が保たれている19～65歳の健康男性および女性を治験対象とした。

治験薬

治験薬：トラロキヌマブ（CAT-354）

用量および剤形：300 mg（設定濃度150 mg/mL，50 mM酢酸ナトリウム／酢酸，85 mM塩化ナトリウム，0.01 w/v%ポリソルベート80からなるpH5.5に調製された注射剤）

投与方法：SC

ロット番号：本治験では，トラロキヌマブの1ロット（[redacted]）を使用した。

治験薬投与期間

単回投与

評価項目

薬物動態：

主要評価項目は，トラロキヌマブ300 mg投与のPKプロファイルとした。大容量の注入の実施可能性の検討，および最終デバイスの設計に役立つ情報を得るため，トラロキヌマブの2 mL製剤を異なる注入速度で単回投与したときのPKパラメータを，トラロキヌマブの1 mL製剤を2回投与したときのPKパラメータと比較した。

免疫原性：

トラロキヌマブ300 mgを単回SC投与したときの免疫原性プロファイルを，トラロキヌマブに対する抗薬物抗体（ADA）の有無を検討することにより評価した。

安全性：

トラロキヌマブ300 mgの2 mL製剤を異なる注入速度で単回SC投与したときの局所忍容性を，局所注射部位疼痛強度，局所注射部位そう痒感，局所注射部位反応（例えば，紅斑，出血，発疹など），および注射後の液漏出の有無により評価した。局所注射部位疼痛および局所注射部位そう痒感は，投与中および投与後の視覚的アナログ尺度（VAS）により経時的に評価した。

トラロキヌマブ300 mgを単回SC投与したときの全体的な安全性プロファイルを，バイタルサイン，身体検査および臨床検査パラメータの臨床的に意味のある変動を含む，IMP投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現頻度によって評価した。

治験実施計画書識別コード：D2210C00011

局所注射部位反応は特に注目すべき事象とし，注射後の各時点において，注射部位反応評価の専用の標準化した質問票に詳細に記録した。注射部位反応は，以下の基準の 1 つ以上に該当する場合にのみ有害事象（AE）として報告した。

- 重篤な有害事象（SAE）の基準を満たした
- IMP 投与中に早期投与中止に至った
- 併用薬またはその他の医学的に重要な介入を要した
- 治験担当医師等により，被験者の全身状態に影響を及ぼしたと判断された

統計学的手法

本治験の主要評価項目は，PK 解析対象集団におけるトラロキヌマブの PK プロファイルとした。PK 解析対象集団の血清中トラロキヌマブ濃度データの記述統計量を各時点でコホート別に示した。記述統計には，被験者数，算術平均値，標準偏差（SD），幾何平均値，変動係数（%），中央値，最小値および最大値を含めた。被験者ごとの PK プロファイルおよび平均血清中濃度推移の図をコホート別に作成した。また，該当する場合，各コホートの被験者の ADA 状況（陽性または陰性）別に平均濃度プロファイルの図を作成した。

PK パラメータとして，時間 0 から無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}inf)}$），時間 0 から最終観察時までの血清中濃度-時間曲線下面積，最高濃度（C_{max}），最高濃度到達時間，終末相の消失半減期，見かけの全身クリアランスおよび終末相における見かけの分布容積を推定した。対数正規分布を仮定した 2 標本 t 検定を用いて，コホート 1 と他の 3 コホートとの間の $AUC_{(0\text{-}inf)}$の倍数変化（$AUC_{(0\text{-}inf)}$比の幾何平均値）の 95%信頼区間（CI）を算出した。IMP の広範囲の漏出（測定された漏出重量が 1 g 超と定義）が認められた被験者を除外した PK 評価項目に関する追加解析を実施した。例えば，投与量 2 mL が 2.092 g である場合，1 mL またはその投与量の 50%は 1 g（既知の密度 1.046 g/L に基づく）となる。

局所注射部位疼痛および局所注射部位そう痒感は，投与中および投与後の VAS により経時的に評価した。As-treated 集団について，各評価時点の平均値，SD，中央値，最小値および最大値などの記述統計量をコホート別に報告した。Wilcoxon の順位和検定を用いて，評価時点ごとのコホート 2，3，4 の各コホートとコホート 1 の VAS の比較に関する p 値を算出した。局所注射部位疼痛および局所注射部位そう痒感について，各コホートの被験者ごとのプロファイルの図および平均値のプロファイルの図を示した。また，投与後 72 時間以降に疼痛およびそう痒感を発現した被験者数および割合（%）を要約した。

局所注射部位反応については，コホート別の記述統計量を経時的に要約した。各注射部位反応について，各評価時点での as-treated 集団の被験者数および割合（%）をグレード別およびコホート別に一覧表にした。反応部位の直径の記述統計量を要約した。

発疹の形態および外観，ならびにその他の注射部位反応に関する詳細をデータ一覧表に示した。各注射部位反応の発現頻度を評価時点別およびコホート別に棒グラフで示した。

注射部位における IMP の液漏出量およびその発現頻度をコホート別に要約した。

結果の概要

試験被験者

2014 年 3 月 19 日（最初の被験者が同意文書に署名した日）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）の間に本治験に参加した被験者は計 149 例であった。89 例は適格基準を満たさず，スクリーニング不適格と判断された。60 例が適格基準を満たし，米国 1 施設での本治験に無作為化された。60 例全例が治験を完了した。

4 コホート間の人口統計学的特性はおおむね同様であった。被験者集団の年齢の中央値（範囲）は 37.5 歳（22～63 歳）であり，被験者の大部分は白人（85.0%）および非ヒスパニックまたはラテン系（90.0%）であった。

薬物動態

治験実施計画書識別コード：D2210C00011

トラロキヌマブ 300 mg を異なる注入速度で単回 SC 投与したときの全被験者におけるトラロキヌマブの平均血清中濃度の推移は，4 コホート間で同様であった。コホート 2 およびコホート 3 の $AUC_{(0\text{-}inf)}$（それぞれ 1243.28 µg*day/mL および 1251.63 µg*day/mL）は，コホート 1（1426.47 µg*day/mL）と同程度（差は 15%未満，95%信頼区間は 1.0 を含む）であった。コホート 4 では $AUC_{(0\text{-}inf)}$がコホート 1 の 1/1.59 に低下した（897.02 µg*day/mL 対 1426.47 µg*day/mL）。しかし，コホート 4 から IMP が広範囲に漏出した被験者を除外した結果，$AUC_{(0\text{-}inf)}$はコホート 1 と同程度となった（1340.07 µg*day/mL 対 1426.47 µg*day/mL）。その他の PK パラメータにコホート間で臨床的に意味のある差は認められず，トラロキヌマブの PK は，これまでに実施された他の第 1 相試験の結果と類似していた。

本治験では，トラロキヌマブ投与後に ADA 陽性と判定された被験者はいなかった。

したがって，トラロキヌマブの PK に対する ADA の影響はなかった。

安全性の結果

無作為化された 60 例全例にトラロキヌマブ 300 mg を SC 投与した。トラロキヌマブの総曝露量の平均値は 4 コホート間で同程度であった（全体で 4.12 ± 0.71［SD］mg/kg）。

トラロキヌマブ（300 mg）投与直後の注射部位疼痛の強さの平均値は，IMP を最大注入速度（12 mL/分，コホート 2）で投与した被験者で最も高く，IMP を最小注入速度（0.167 mL/分，コホート 4）で投与した被験者で最も低かった。注射部位疼痛の強さの平均値は，コホート 1 と比べて，コホート 2 では高値（それぞれ 21.9 ± 20.9［SD］mm 対 41.0 ± 27.7［SD］mm，p = 0.034），コホート 4 では低値（それぞれ 21.9 ± 20.9［SD］対 5.1 ± 8.0［SD］mm，p = 0.002），コホート 3 では同程度（それぞれ 21.9 ± 20.9［SD］mm 対 17.7 ± 15.5［SD］mm，p = 0.675）であった。投与後 10 分までに，注射部位疼痛の強さの平均値は，4 コホート全てで顕著に低下し，4 コホート間で明らかな差は認められなかった。また，投与後 30 分までには，注射部位疼痛の強さの平均値は 4 コホート間で同程度となった。

トラロキヌマブ（300 mg）投与直後の注射部位そう痒感の強さの平均値は，最大注入速度（12 mL/分，コホート 2）で投与した被験者で最も高値（15.1 ± 20.2［SD］mm）であり，中間注入速度（6 mL/分，コホート 1）で投与した被験者（4.8 ± 7.5［SD］mm）および 2 mL/分（コホート 3）で投与した被験者（4.0 ± 5.6［SD］mm）で最も低値であった。注射部位そう痒感の強さの平均値は，投与後の全ての時点で低値であり，コホート 1 と他の 3 コホートとの間でおおむね同程度であった。

局所注射部位反応の発現頻度は，コホート 1（8 例［53.3%］）およびコホート 2（6 例［40.0%］）と比べてコホート 3（13 例［86.7%］）およびコホート 4（14 例［93.3%］）の方が高値であった。全ての事象は投与後 72 時間以内に発現した。本治験で認められた局所注射部位反応は，紅斑（コホート 1：7 例［46.7%］，コホート 2：5 例［33.3%］，コホート 3：12 例［80.0%］，コホート 4：11 例［73.3%］），血腫または出血（コホート 1：2 例［13.3%］，コホート 2：1 例［6.7%］，コホート 3：3 例［20.0%］，コホート 4：5 例［33.3%］）の 2 種類であり，全ての事象の重症度はグレード 1 であった。これらの注射部位反応は，注入量や注入速度との関連よりも，ソフトカニューレ挿入セット，特に，このセットの皮膚への貼付に必要な接着剤（紅斑に関して）および皮膚内への長時間留置（特にコホート 4 の血腫／出血に関して）に関連している可能性があるため，臨床的に意味はないと考えられた。

注射部位での IMP の漏出は，コホート 3 では 1 例（6.7%），コホート 4 では 3 例（20.0%）に認められた。これらの 4 例の被験者のうち，コホート 3 の 1 例およびコホート 4 の 2 例では，漏出量の重量で判定した IMP の漏出が広範囲（測定された漏出重量が 1 g 超と定義）であった。これら被験者での IMP の広範囲の漏出は，コホート 3 およびコホート 4 で使用した挿入セット（Animas Inset™注入システム）の不適切な留置に起因し，ソフトカニューレアセンブリが注射針から部分的に外れ，挿入時に曲がったことによるものであり，注入量や注入速度に起因するものではなかった。

治験実施計画書識別コード：D2210C00011

本治験では，死亡，IMP 投与下で発現した SAE，IMP の投与中止に至った TEAE およびグレード 3 以上の TEAE は認められなかった。TEAE が 1 件以上発現した被験者の割合は，4 コホート間で同程度であった（コホート 1：5 例［33.3%］，コホート 2：5 例［33.3%］，コホート 3：4 例［26.7%］，コホート 4：4 例［26.7%］）。

発現頻度が最も高かった TEAE（基本語）は，頭痛（10 例［16.7%］），鼻閉（3 例［5.0%］）および鼻漏（3 例［5.0%］）であった。本治験で報告された AE の重症度は，いずれもグレード 1（軽度）であった。

IMP と因果関係がある TEAE は，コホート 1（頭痛）では 15 例中 1 例（6.7%），コホート 2（注射部位疼痛，頭痛 2 件），コホート 3（頭痛 3 件）およびコホート 4（頭痛 3 件）ではそれぞれ 15 例中 3 例（20.0%）に認められた。IMP と因果関係のある TEAE の重症度は，いずれもグレード 1 であった。

注射部位疼痛は，コホート 2（12 mL/分の注入速度）の 1 例（6.7%）に発現した。本 TEAE は，治験担当医師により被験者の全身状態に影響を及ぼすと判断されたため，電子症例報告書に TEAE として記録された。本 TEAE の注射部位疼痛の重症度はグレード 1（軽度）であり，2 日以内に消失した。

4 コホートで TEAE に関連する血液学検査，血清生化学検査，尿検査の異常値が認められた被験者はいなかった。血液学的パラメータのシフトテーブル解析では，血液学検査および血清生化学検査の全てのパラメータの推移に 4 コホート間の傾向は認められなかった。

全体として，4 コホートのいずれにも，ベースラインから第 57 日までのバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数，呼吸数，体温）に臨床的に意味のある変動は認められなかった。バイタルサインパラメータのシフトテーブル解析では，バイタルサインの全てのパラメータの推移に 4 コホート間の傾向は認められなかった。

結論

- 評価した注入速度の間の比較では，トラロキヌマブの PK プロファイルに有意差は認められなかった。
- トラロキヌマブ 300 mg を大容量（2 mL）で単回投与したときの全体的な忍容性は，1 mL を 2 回投与したときの忍容性とおおむね同様であった。
- 低注入速度でのトラロキヌマブ 2 mL の 1 回投与では，低容量の複数回投与と比べて，疼痛の強さが低くなる可能性がある。
- 高注入速度（12 mL/分）でのトラロキヌマブ 2 mL の 1 回投与の実施可能性については，疼痛の強さに関する更なる検討が必要である。
- 全体として，本治験の結果は，トラロキヌマブの目標用量を投与するための大容量デリバリーデバイスの今後の開発および最適化の実施可能性を支持するものである。

報告日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

1.3.2 安全性の評価

1.3.2.1 有害事象

1.3.2.1.1 全ての有害事象［Source: Table 14.3.1_2］

MedImmune
D2210C00011

Table 14.3.1_2

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
As-treated Population

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA Version 17.0)	Cohort 1 6 mL/min N=15	Cohort 2 12 mL/min N=15	Cohort 3 2 mL/min N=15	Cohort 4 0.167 mL/min N=15	Total N=60
Subjects With At Least One Event	5 (33.3%)	5 (33.3%)	4 (26.7%)	4 (26.7%)	18 (30.0%)
胃腸障害	1 (6.7%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	0	4 (6.7%)
上腹部痛	1 (6.7%)	0	0	0	1 (1.7%)
変色便	0	0	1 (6.7%)	0	1 (1.7%)
悪心	0	1 (6.7%)	0	0	1 (1.7%)
嘔吐	0	2 (13.3%)	0	0	2 (3.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	2 (3.3%)
疲労	0	0	1 (6.7%)	0	1 (1.7%)
注射部位疼痛	0	1 (6.7%)	0	0	1 (1.7%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (6.7%)	0	2 (13.3%)	0	3 (5.0%)
筋痙縮	1 (6.7%)	0	0	0	1 (1.7%)
筋攣縮	1 (6.7%)	0	0	0	1 (1.7%)
筋肉痛	0	0	1 (6.7%)	0	1 (1.7%)
頚部痛	0	0	1 (6.7%)	0	1 (1.7%)
神経系障害	2 (13.3%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)	11 (18.3%)

[a] Subjects are counted once for each System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of events.
Refers to Supporting Data Listing(s) 16.3_3.

Program (Output): /SASDATA/cars/prod/cat354/d2210c00011/csr/tables/teae2.sas (teae2.rtf)
Standard Template ST_AE_004

Validated
31JUL2014 12:57

MedImmune
D2210C00011

Table 14.3.1_2

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
As-treated Population

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA Version 17.0)	Cohort 1 6 mL/min N=15	Cohort 2 12 mL/min N=15	Cohort 3 2 mL/min N=15	Cohort 4 0.167 mL/min N=15	Total N=60
頭痛	1 (6.7%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)	10 (16.7%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (6.7%)	0	0	0	1 (1.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (13.3%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)	7 (11.7%)
鼻閉	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	3 (5.0%)
口腔咽頭痛	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	2 (3.3%)
湿性咳嗽	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	2 (3.3%)
鼻漏	2 (13.3%)	0	1 (6.7%)	0	3 (5.0%)
副鼻腔うっ血	0	0	0	1 (6.7%)	1 (1.7%)
くしゃみ	2 (13.3%)	0	0	0	2 (3.3%)
咽喉刺激感	0	2 (13.3%)	0	0	2 (3.3%)
皮膚および皮下組織障害	2 (13.3%)	0	0	0	2 (3.3%)
痂皮	1 (6.7%)	0	0	0	1 (1.7%)
蕁麻疹	1 (6.7%)	0	0	0	1 (1.7%)

[a] Subjects are counted once for each System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of events.
Refers to Supporting Data Listing(s) 16.3_3.

Program (Output): /SASDATA/cars/prod/cat354/d2210c00011/csr/tables/teae2.sas (teae2.rtf)
Standard Template ST_AE_004

Validated
31JUL2014 12:57

1.3.2.1.2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table14.3.1_9］

MedImmune
D2210C00011

Table 14.3.1_9

Investigational Product Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
As-treated Population

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA Version 17.0)	Cohort 1 6 mL/min N=15	Cohort 2 12 mL/min N=15	Cohort 3 2 mL/min N=15	Cohort 4 0.167 mL/min N=15	Total N=60
Subjects With At Least One Related Event	1 (6.7%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)	10 (16.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (6.7%)	0	0	1 (1.7%)
注射部位疼痛	0	1 (6.7%)	0	0	1 (1.7%)
神経系障害	1 (6.7%)	2 (13.3%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)	9 (15.0%)
頭痛	1 (6.7%)	2 (13.3%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)	9 (15.0%)

[a] Subjects are counted once for each System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of events.
Refers to Supporting Data Listing(s) 16.3_3.

Program (Output): /SASDATA/cars/prod/cat354/d2210c00011/csr/tables/teae_rel2.sas (teae_rel2.rtf)
Standard Template ST_AE_005

Validated
30JUL2014 13:50

1.3.2.2 死亡および重篤な有害事象

治験中に死亡例および重篤な有害事象はみられなかった。

1.4 CAT-354-0602 試験（参考資料）

[M5.3.3.2 CAT-354-0602 Synopsis]

1.4.1 概要

表 4 概要（CAT-354-0602 試験）

治験実施計画書識別コード：CAT-354-0602

治験課題名

中等症喘息患者を対象に 3 用量の CAT-354 を反復静脈内投与したときの薬物動態，安全性，および忍容性を評価する二重盲検，プラセボ対照試験

治験責任医師および治験実施施設

[redacted] および [redacted]
英国の 2 施設。
[redacted] および [redacted]

公表論文

なし

治験期間

10 か月

開発の相：第 1 相

目的：

主要目的は，トラロキヌマブを反復静脈内投与したときの薬物動態プロファイルを検討することであった。副次的目的は，トラロキヌマブを反復静脈内投与したときの安全性および忍容性を検討することであった。

方法

本治験は，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験とした。適格性を確認後，中等症喘息患者を 3 用量群のいずれかに順次組み入れ，トラロキヌマブ投与群またはプラセボ投与群のいずれかに無作為化した。各被験者に，割り付けられた 3 用量を投与間隔 28 日間で投与した。その後，初回投与後 147 日（3 回目投与後 91 日）まで薬物動態用の血液サンプル採取および安全性の追跡調査を継続した。

本治験では，1 群 10 例の 3 群に被験者を登録する予定であった。グループ 1 の被験者には，トラロキヌマブ 1 mg/kg またはプラセボを無作為に投与した。グループ 1 の全員に Dose 1 を投与した後，被験者をグループ 2 に割り付け，トラロキヌマブ 5 mg/kg またはプラセボのいずれかに無作為化した。同様に，グループ 2 の全 10 例に Dose 1 を投与した後，被験者をグループ 3 に割り付け，トラロキヌマブ 10 mg/kg またはプラセボのいずれかを投与した。各グループ内で，トラロキヌマブまたはプラセボに無作為化した被験者の比率は 8:2 であった。

来院 1（第−28 日～第 0 日）に被験者のスクリーニングを実施し，来院 2（第−1 日，第 0 日）に適格性を確認した後，被験者をトラロキヌマブまたはプラセボに無作為化した。IMP は，来院 2，7，および 9（それぞれ第 0 日，第 28 日，および第 56 日）にそれぞれ静脈内投与した。

トラロキヌマブの薬物動態プロファイル評価のため，また，将来実施する可能性のある薬力学パラメータ評価のために，試験期間を通して血液サンプルを採取した。

試験期間を通して有害事象および併用薬を記録した。

治験実施計画書識別コード：CAT-354-0602

心電図（ECG），バイタルサイン，身体検査，肺機能測定，および免疫原性データを事前に規定した間隔で収集した。

予定被験者数および解析被験者数

予定投与被験者数は最大 30 例とした。被験者の参加が進まなかったため，予定被験者数に達する前に本治験を終了した。計 23 例を無作為化して投与し（19 例はトラロキヌマブ，4 例はプラセボ），安全性解析対象集団に含めた。トラロキヌマブを投与した全 19 例（1 mg/kg は 8 例，5 mg/kg は 8 例，10 mg/kg は 3 例に投与）を薬物動態（PK）解析対象集団に含めた。

診断ならびに主要な選択基準および除外基準

被験者は，18～60 歳の男性または不妊女性で，1 年以上にわたりコントロール良好な中等症喘息の既往があることを除いて健康であるが，無治療の場合，GINA（2005）分類のステップ 2（軽症持続型）またはステップ 3（中等症持続型）の喘息に合致する症状を呈する者であった。被験者の現行の喘息治療は，治験期間を通して継続することとした。

治験薬

トラロキヌマブを 1，5，および 10 mg/kg の用量で静脈内投与した。トラロキヌマブは，10 mL のガラスバイアルに充填された 10 mg/mL の乳白色～無色透明の無菌溶液として供給した。

ロット番号：[redacted]（使用期限は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），[redacted]（使用期限は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），[redacted]（使用期限は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

対応するプラセボとしてリン酸緩衝生理食塩水を用いた。

ロット番号：[redacted]（使用期限は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），[redacted]（使用期限は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），[redacted]（使用期限は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

治験薬投与期間

来院 2（第 0 日），来院 7（第 28 日），および来院 9（第 56 日）に IMP を単回投与。

評価項目

有効性：

本治験中に有効性評価は行わなかった。

薬物動態：

薬物動態プロファイル評価のため，試験期間を通して間隔を空けて血液サンプルを採取した。血清中トラロキヌマブについて，以下を評価した：C_{Tinf}，C_{max}，t_{max}，C_{28}，$AUC_{(0\text{-}t)}$，$AUC_{(0\text{-}inf)}$，$AUC_{(0\text{-}inf)}_\%_{extrap}$，$AUC_t$，kel，$t_{1/2el}$，CL，Vd，および R_0。

薬力学：

薬物動態評価用に採取した血液サンプルの一部は，将来実施する可能性のある評価のために保管した。

安全性：

有害事象，身体検査，肺機能（全ての来院時および投与日の 3 回），吸入ステロイド薬の使用，短時間作用性 β_2 受容体刺激薬の使用（症状／予防目的），ECG モニタリング，血液学検査，血液生化学検査，尿検査，バイタルサイン，および抗トラロキヌマブ抗体反応（免疫原性）。

統計学的手法

正式な統計学的仮説検定は実施しなかった。注目した全ての薬物動態および安全性パラメータについて，該当する場合はベースラインからの変化とともに，用量群別および時点別に要約統計量を算出した。臨床検査値が基準範囲外であった場合や ECG の異常所見が認められた場合は，臨床評価のために個別に記載した。有害事象は MedDRA に従って分類し，基本語および器官別大分類別（重症度および IMP との関連別）に集計した。

治験実施計画書識別コード：CAT-354-0602

結果の概要

薬物動態の結果

トラロキヌマブを 1 および 5 mg/kg の用量で反復投与したときの薬物動態は，本治験で十分に検討されている。消失半減期は，2 週間よりわずかに長い。10 mg/kg 群はサンプルサイズの理由により評価するのは難しいが，薬物動態は，おおむね低用量に比例すると考えられる。単回投与したときの薬物動態を以下に要約する：

Arithmetic Mean (SD) after Dose 1	CAT-354		
	1mg/kg (n=8)	5mg/kg (n=8)	10mg/kg (n=3)
Cmax (µg/mL)	30.3 (5.18)	156 (34.5)	306 (31.4)
AUC(0-t) (µg.day/mL)	300 (42.0)	1691 (303)	3106 (719)
AUC(0-inf) (µg.day/mL)	428 (83.3)	2314 (393)	3861 (662)
$t_{1/2el}$ (days)	16.6 (2.67)	16.1 (3.60)	11.8 (1.86)
CL (mL/day/kg)	2.41 (0.45)	2.23 (0.46)	2.64 (0.42)
Vd (mL/kg)	56.7 (8.04)	51.0 (10.4)	44.0 (0.79)

消失半減期のデータを検討した結果，長い測定期間で算出した Dose 3 投与後の方が消失半減期は若干長いことが示唆された（Dose 1 投与後の 10.48～23.50 日と比べて，Dose 3 投与後は 14.83～25.08 日）。3 回の異なる投与後で直接比較が可能であった他のパラメータは，C_{max} および C_{28} のみであり，いずれのパラメータも，低用量の 2 用量を反復投与したときにわずかに増加した。

Arithmetic Mean (SD) after each dose	CAT-354		
	1mg/kg	5mg/kg	10mg/kg
Cmax (µg/mL)			
Dose 1	30.3 (5.18) [n=8]	157 (34.5) [n=8]	306 (31.4) [n=3]
Dose 2	35.0 (6.81) [n=7]	161 (32.8) [n=7]	298 (-) [n=1]
Dose 3	41.1 (4.77) [n=6]	179 (25.4) [n=7]	393 (-) [n=1]
C_{28} (µg/mL)			
Dose 1	5.30 (1.33) [n=8]	27.1 (4.91) [n=7]	40.7 (-) [n=1]
Dose 2	7.75 (1.63) [n=6]	36.0 (11.5) [n=7]	59.4 (-) [n=1]
Dose 3	8.64 (1.99) [n=6]	40.6 (12.3) [n=7]	79.6 (-) [n=1]

要約すると，C_{max}，$AUC_{(0-t)}$，および $AUC_{(0-inf)}$は用量相関性を示した。$t_{1/2}$ は 12～17 日と比較的長く，用量に依存しなかった。Dose 3 投与後に測定した $t_{1/2el}$ については，統計解析を実施しなかったものの，20～24 日と若干長くなると考えられた。CL（2.2～2.6 mL/day/kg）および Vd（44～57 mL/kg）は低く，Vd については用量に依存して減少傾向を示す可能性があるものの，いずれも用量に依存しなかった。C_{max} および C_{28} はいずれも，全ての用量で Dose 1 から Dose 2～3 にわたりわずかに増加し，これらのわずかな増加は，累積係数（R0，1.4～1.7）と一致している。

薬力学の結果

本報告日時点で，評価は行われていないため，実施した場合は別途報告する。

安全性の結果

治験実施計画書識別コード：CAT-354-0602

23 例全員に有害事象が報告されたが，ほとんどの例で IMP との関連はなかった。IMP との関連があると判断された有害事象は，湿疹，心窩部痛および下痢を伴う胃の膨満，注射部位反応，および胸部絞扼感の 6 件（3 例）のみであった。重篤な有害事象（下気道感染）が 1 件認められたが，IMP との関連はなかった。トラロキヌマブによる免疫原性のエビデンスは認められなかった。バイタルサイン，ECG，臨床検査，および呼吸器系パラメータに問題となる影響は認められなかった。

結論

本治験では，トラロキヌマブを 1 および 5 mg/kg の用量で反復投与したときの薬物動態を評価した。10 mg/kg 群では被験者の参加が進まなかったため完了できなかったが，本用量で得られた情報から，おおむね低用量に比例した薬物動態が示された。臨床的に重要な新たな安全性の懸念は生じなかった。

報告日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

1.4.2 安全性の評価

1.4.2.1 有害事象

1.4.2.1.1 全ての有害事象［Source: Table 14.3.1.2］

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.2
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC) and Preferred Term
(Safety population)

	Treatment group				
	Dose of CAT-354			Placebo	
System organ class Preferred term	1 mg/kg (N=8)	5 mg/kg (N=8)	10 mg/kg (N=3)	 (N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]	8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
眼障害	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
眼瞼痙攣	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
胃腸障害	1 (12.5%) [2]	2 (25.0%) [4]	1 (33.3%) [1]	0 (0.0%) [0]	4 (17.4%) [7]
腹部膨満	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
下痢	1 (12.5%) [1]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	2 (8.7%) [2]
消化不良	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (33.3%) [1]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
心窩部不快感	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
悪心	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
嘔吐	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]

Only SOCs where an event occurs are tabulated
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_01.sas,
Output:Tables\Table14_3_1_2.rtf,

Generated 18DEC2007 at 11:38:16

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.2
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC) and Preferred Term
(Safety population)

	Treatment group				
	Dose of CAT-354			Placebo	
System organ class Preferred term	1 mg/kg (N=8)	5 mg/kg (N=8)	10 mg/kg (N=3)	 (N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]	8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
全身障害および投与局所様態	1 (12.5%) [1]	2 (25.0%) [3]	1 (33.3%) [1]	1 (25.0%) [1]	5 (21.7%) [6]
胸部不快感	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (33.3%) [1]	1 (25.0%) [1]	2 (8.7%) [2]
熱感および冷感	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
注入部位疼痛	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
疼痛	1 (12.5%) [1]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	2 (8.7%) [2]
感染症および寄生虫症	8 (100.0%) [10]	7 (87.5%) [11]	2 (66.7%) [2]	4 (100.0%) [6]	21 (91.3%) [29]
下気道感染	1 (12.5%) [1]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	1 (25.0%) [2]	3 (13.0%) [4]
鼻咽頭炎	5 (62.5%) [6]	7 (87.5%) [10]	2 (66.7%) [2]	3 (75.0%) [4]	17 (73.9%) [22]
百日咳	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]

Only SOCs where an event occurs are tabulated
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_01.sas,
Output:Tables\Table14_3_1_2.rtf,

Generated 18DEC2007 at 11:38:16

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.2
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC) and Preferred Term
(Safety population)

	Treatment group				
	Dose of CAT-354			Placebo	
System organ class Preferred term	1 mg/kg (N=8)	5 mg/kg (N=8)	10 mg/kg (N=3)	 (N=4)	Total (N=23)
腎盂腎炎	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
扁桃炎	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]

Only SOCs where an event occurs are tabulated
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_01.sas,
Output:Tables\Table14_3_1_2.rtf,

Generated 18DEC2007 at 11:38:16

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.2
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC) and Preferred Term
(Safety population)

	Treatment group				
	Dose of CAT-354			Placebo	
System organ class Preferred term	1 mg/kg (N=8)	5 mg/kg (N=8)	10 mg/kg (N=3)	 (N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]	8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
処置による疼痛	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
臨床検査	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
尿検査異常	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
筋骨格系および結合組織障害	1 (12.5%) [2]	2 (25.0%) [2]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	3 (13.0%) [4]
関節痛	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
背部痛	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
四肢痛	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
腱炎	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]

Only SOCs where an event occurs are tabulated
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_01.sas,
Output:Tables\Table14_3_1_2.rtf,

Generated 18DEC2007 at 11:38:16

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.2
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC) and Preferred Term
(Safety population)

	Treatment group				
	Dose of CAT-354			Placebo	
System organ class Preferred term	1 mg/kg (N=8)	5 mg/kg (N=8)	10 mg/kg (N=3)	(N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]	8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
神経系障害	3 (37.5%) [3]	4 (50.0%) [9]	1 (33.3%) [1]	2 (50.0%) [4]	10 (43.5%) [17]
注意力障害	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
浮動性めまい	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
頭痛	3 (37.5%) [3]	4 (50.0%) [6]	1 (33.3%) [1]	2 (50.0%) [4]	10 (43.5%) [14]
嗜眠	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (25.0%) [2]	2 (25.0%) [2]	1 (33.3%) [3]	1 (25.0%) [1]	6 (26.1%) [8]
咳嗽	1 (12.5%) [1]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	1 (25.0%) [1]	3 (13.0%) [3]
咽喉頭疼痛	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	1 (33.3%) [2]	0 (0.0%) [0]	2 (8.7%) [3]
湿性咳嗽	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
副鼻腔うっ血	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (33.3%) [1]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]

Only SOCs where an event occurs are tabulated
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_01.sas,
Output:Tables\Table14_3_1_2.rtf,

Generated 18DEC2007 at 11:38:16

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.2
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC) and Preferred Term
(Safety population)

	Treatment group				
	Dose of CAT-354			Placebo	
System organ class Preferred term	1 mg/kg (N=8)	5 mg/kg (N=8)	10 mg/kg (N=3)	 (N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]	8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
皮膚および皮下組織障害	1 (12.5%) [1]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	2 (8.7%) [2]
湿疹	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
丘疹	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]

Only SOCs where an event occurs are tabulated
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_01.sas,
Output:Tables\Table14_3_1_2.rtf,

Generated 18DEC2007 at 11:38:16

1.4.2.1.2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table 14.3.1.5］

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

			Treatment group				
			Dose of CAT-354			Placebo	
System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	1 mg/kg (N=8)	5 mg/kg (N=8)	10 mg/kg (N=3)	(N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
	No	Mild	1 (12.5%) [12]	3 (37.5%) [24]	1 (33.3%) [5]	2 (50.0%) [6]	7 (30.4%) [47]
		Moderate	5 (62.5%) [8]	4 (50.0%) [6]	0 (0.0%) [1]	2 (50.0%) [6]	11 (47.8%) [21]
		Severe	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	1 (33.3%) [1]	0 (0.0%) [0]	2 (8.7%) [2]
		Total	7 (87.5%) [21]	7 (87.5%) [30]	2 (66.7%) [7]	4 (100.0%) [12]	20 (87.0%) [70]
	Yes	Mild	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	1 (33.3%) [1]	0 (0.0%) [0]	2 (8.7%) [2]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [4]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [4]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	1 (12.5%) [1]	1 (12.5%) [4]	1 (33.3%) [1]	0 (0.0%) [0]	3 (13.0%) [6]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas,
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,
Generated 18DEC2007 at 11:38:44

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	Treatment group Dose of CAT-354 1 mg/kg (N=8)	 5 mg/kg (N=8)	 10 mg/kg (N=3)	 Placebo (N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
眼障害	No	Mild	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas, Generated 18DEC2007 at 11:38:44
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	Treatment group Dose of CAT-354 1 mg/kg (N=8)	 5 mg/kg (N=8)	 10 mg/kg (N=3)	 Placebo (N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
眼瞼痙攣	No	Mild	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas, Generated 18DEC2007 at 11:38:44
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

			Treatment group				
			Dose of CAT-354			Placebo	
System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	1 mg/kg (N=8)	5 mg/kg (N=8)	10 mg/kg (N=3)	(N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
胃腸障害	No	Mild	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Moderate	1 (12.5%) [2]	0 (0.0%) [0]	1 (33.3%) [1]	0 (0.0%) [0]	2 (8.7%) [3]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	1 (12.5%) [2]	1 (12.5%) [1]	1 (33.3%) [1]	0 (0.0%) [0]	3 (13.0%) [4]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [3]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [3]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [3]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [3]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas,
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,
Generated 18DEC2007 at 11:38:44

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	Treatment group Dose of CAT-354 1 mg/kg (N=8)	 5 mg/kg (N=8)	 10 mg/kg (N=3)	 Placebo (N=4)	 Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
腹部膨満	No	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas, Generated 18DEC2007 at 11:38:44
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

			Treatment group				
			Dose of CAT-354			Placebo	
System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	1 mg/kg (N=8)	5 mg/kg (N=8)	10 mg/kg (N=3)	(N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
下痢	No	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas, Generated 18DEC2007 at 11:38:44
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	Treatment group Dose of CAT-354 1 mg/kg (N=8)	 5 mg/kg (N=8)	 10 mg/kg (N=3)	 Placebo (N=4)	 Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
消化不良	No	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (33.3%) [1]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (33.3%) [1]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas, Generated 18DEC2007 at 11:38:44
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	Treatment group Dose of CAT-354 1 mg/kg (N=8)	5 mg/kg (N=8)	10 mg/kg (N=3)	Placebo (N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
心窩部不快感	No	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas, Generated 18DEC2007 at 11:38:44
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	Treatment group: Dose of CAT-354 1 mg/kg (N=8)	Dose of CAT-354 5 mg/kg (N=8)	Dose of CAT-354 10 mg/kg (N=3)	Placebo (N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
悪心	No	Mild	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas, Generated 18DEC2007 at 11:38:44
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

			Treatment group				
			Dose of CAT-354			Placebo	
System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	1 mg/kg (N=8)	5 mg/kg (N=8)	10 mg/kg (N=3)	 (N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
嘔吐	No	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas, Generated 18DEC2007 at 11:38:44
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	Treatment group Dose of CAT-354 1 mg/kg (N=8)	 5 mg/kg (N=8)	 10 mg/kg (N=3)	 Placebo (N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
全身障害および投与局所様態	No	Mild	1 (12.5%) [1]	2 (25.0%) [2]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	3 (13.0%) [3]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (25.0%) [1]	1 (4.3%) [1]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	1 (12.5%) [1]	2 (25.0%) [2]	0 (0.0%) [0]	1 (25.0%) [1]	4 (17.4%) [4]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (33.3%) [1]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	1 (33.3%) [1]	0 (0.0%) [0]	2 (8.7%) [2]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas,
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,
Generated 18DEC2007 at 11:38:44

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	Treatment group Dose of CAT-354 1 mg/kg (N=8)	 5 mg/kg (N=8)	 10 mg/kg (N=3)	 Placebo (N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
胸部不快感	No	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (25.0%) [1]	1 (4.3%) [1]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (25.0%) [1]	1 (4.3%) [1]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (33.3%) [1]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (33.3%) [1]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas,
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,
Generated 18DEC2007 at 11:38:44

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	Treatment group Dose of CAT-354 1 mg/kg (N=8)	 5 mg/kg (N=8)	 10 mg/kg (N=3)	 Placebo (N=4)	 Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
熱感および冷感	No	Mild	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas, Generated 18DEC2007 at 11:38:44
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	Treatment group Dose of CAT-354 1 mg/kg (N=8)	 5 mg/kg (N=8)	 10 mg/kg (N=3)	 Placebo (N=4)	 Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
注入部位疼痛	No	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas, Generated 18DEC2007 at 11:38:44
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

			Treatment group				
			Dose of CAT-354			Placebo	
System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	1 mg/kg (N=8)	5 mg/kg (N=8)	10 mg/kg (N=3)	 (N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
疼痛	No	Mild	1 (12.5%) [1]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	2 (8.7%) [2]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	1 (12.5%) [1]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	2 (8.7%) [2]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas,
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,
Generated 18DEC2007 at 11:38:44

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	Treatment group Dose of CAT-354 1 mg/kg (N=8)	 5 mg/kg (N=8)	 10 mg/kg (N=3)	 Placebo (N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
感染症および寄生虫症	No	Mild	4 (50.0%) [5]	4 (50.0%) [8]	2 (66.7%) [2]	3 (75.0%) [4]	13 (56.5%) [19]
		Moderate	3 (37.5%) [4]	3 (37.5%) [3]	0 (0.0%) [0]	1 (25.0%) [2]	7 (30.4%) [9]
		Severe	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Total	8 (100.0%) [10]	7 (87.5%) [11]	2 (66.7%) [2]	4 (100.0%) [6]	21 (91.3%) [29]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas,
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,
Generated 18DEC2007 at 11:38:44

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	Treatment group: Dose of CAT-354 1 mg/kg (N=8)	Dose of CAT-354 5 mg/kg (N=8)	Dose of CAT-354 10 mg/kg (N=3)	Placebo (N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
下気道感染	No	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	1 (12.5%) [1]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	1 (25.0%) [2]	3 (13.0%) [4]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	1 (12.5%) [1]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	1 (25.0%) [2]	3 (13.0%) [4]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas,
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,
Generated 18DEC2007 at 11:38:44

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	Treatment group Dose of CAT-354 1 mg/kg (N=8)	 5 mg/kg (N=8)	 10 mg/kg (N=3)	 Placebo (N=4)	 Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
鼻咽頭炎	No	Mild	4 (50.0%) [5]	5 (62.5%) [8]	2 (66.7%) [2]	3 (75.0%) [4]	14 (60.9%) [19]
		Moderate	1 (12.5%) [1]	2 (25.0%) [2]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	3 (13.0%) [3]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	5 (62.5%) [6]	7 (87.5%) [10]	2 (66.7%) [2]	3 (75.0%) [4]	17 (73.9%) [22]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas, Generated 18DEC2007 at 11:38:44
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	Treatment group Dose of CAT-354 1 mg/kg (N=8)	Treatment group Dose of CAT-354 5 mg/kg (N=8)	Treatment group Dose of CAT-354 10 mg/kg (N=3)	Treatment group Placebo (N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
百日咳	No	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Total	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas, Generated 18DEC2007 at 11:38:44
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	Treatment group Dose of CAT-354 1 mg/kg (N=8)	 5 mg/kg (N=8)	 10 mg/kg (N=3)	 Placebo (N=4)	 Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
腎盂腎炎	No	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas, Generated 18DEC2007 at 11:38:44
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	Treatment group Dose of CAT-354 1 mg/kg (N=8)	 5 mg/kg (N=8)	 10 mg/kg (N=3)	 Placebo (N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
扁桃炎	No	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas,
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,
Generated 18DEC2007 at 11:38:44

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	Treatment group Dose of CAT-354 1 mg/kg (N=8)	 5 mg/kg (N=8)	 10 mg/kg (N=3)	 Placebo (N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
傷害、中毒および処置合併症	No	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas,
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,
Generated 18DEC2007 at 11:38:44

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

			Treatment group				
			Dose of CAT-354			Placebo	
System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	1 mg/kg (N=8)	5 mg/kg (N=8)	10 mg/kg (N=3)	 (N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
処置による疼痛	No	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas, Generated 18DEC2007 at 11:38:44
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	Treatment group Dose of CAT-354 1 mg/kg (N=8)	 5 mg/kg (N=8)	 10 mg/kg (N=3)	 Placebo (N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
臨床検査	No	Mild	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas,
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,
Generated 18DEC2007 at 11:38:44

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	Treatment group Dose of CAT-354 1 mg/kg (N=8)	 5 mg/kg (N=8)	 10 mg/kg (N=3)	 Placebo (N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
尿検査異常	No	Mild	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas, Generated 18DEC2007 at 11:38:44
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	Treatment group Dose of CAT-354 1 mg/kg (N=8)	 5 mg/kg (N=8)	 10 mg/kg (N=3)	 Placebo (N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
筋骨格系および結合組織障害	No	Mild	0 (0.0%) [1]	2 (25.0%) [2]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	2 (8.7%) [3]
		Moderate	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	1 (12.5%) [2]	2 (25.0%) [2]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	3 (13.0%) [4]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas, Generated 18DEC2007 at 11:38:44
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	Treatment group Dose of CAT-354 1 mg/kg (N=8)	 5 mg/kg (N=8)	 10 mg/kg (N=3)	 Placebo (N=4)	 Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
関節痛	No	Mild	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas,
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,
Generated 18DEC2007 at 11:38:44

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	Treatment group Dose of CAT-354 1 mg/kg (N=8)	 5 mg/kg (N=8)	 10 mg/kg (N=3)	 Placebo (N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
背部痛	No	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas,
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,
Generated 18DEC2007 at 11:38:44

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	Treatment group Dose of CAT-354 1 mg/kg (N=8)	 5 mg/kg (N=8)	 10 mg/kg (N=3)	 Placebo (N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
四肢痛	No	Mild	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas, Generated 18DEC2007 at 11:38:44
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

			Treatment group				
			Dose of CAT-354			Placebo	
System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	1 mg/kg (N=8)	5 mg/kg (N=8)	10 mg/kg (N=3)	 (N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
腱炎	No	Mild	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas, Generated 18DEC2007 at 11:38:44
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	Treatment group Dose of CAT-354 1 mg/kg (N=8)	 5 mg/kg (N=8)	 10 mg/kg (N=3)	 Placebo (N=4)	 Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
神経系障害	No	Mild	2 (25.0%) [2]	2 (25.0%) [7]	1 (33.3%) [1]	1 (25.0%) [2]	6 (26.1%) [12]
		Moderate	1 (12.5%) [1]	2 (25.0%) [2]	0 (0.0%) [0]	1 (25.0%) [2]	4 (17.4%) [5]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	3 (37.5%) [3]	4 (50.0%) [9]	1 (33.3%) [1]	2 (50.0%) [4]	10 (43.5%) [17]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas,
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,
Generated 18DEC2007 at 11:38:44

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	Treatment group: Dose of CAT-354 1 mg/kg (N=8)	Dose of CAT-354 5 mg/kg (N=8)	Dose of CAT-354 10 mg/kg (N=3)	Placebo (N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
注意力障害	No	Mild	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas, Generated 18DEC2007 at 11:38:44
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	Treatment group Dose of CAT-354 1 mg/kg (N=8)	 5 mg/kg (N=8)	 10 mg/kg (N=3)	 Placebo (N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
浮動性めまい	No	Mild	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas,
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,
Generated 18DEC2007 at 11:38:44

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

			Treatment group				
			Dose of CAT-354			Placebo	
System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	1 mg/kg (N=8)	5 mg/kg (N=8)	10 mg/kg (N=3)	(N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
頭痛	No	Mild	2 (25.0%) [2]	2 (25.0%) [4]	1 (33.3%) [1]	1 (25.0%) [2]	6 (26.1%) [9]
		Moderate	1 (12.5%) [1]	2 (25.0%) [2]	0 (0.0%) [0]	1 (25.0%) [2]	4 (17.4%) [5]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	3 (37.5%) [3]	4 (50.0%) [6]	1 (33.3%) [1]	2 (50.0%) [4]	10 (43.5%) [14]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas, Generated 18DEC2007 at 11:38:44
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	Treatment group Dose of CAT-354 1 mg/kg (N=8)	 5 mg/kg (N=8)	 10 mg/kg (N=3)	 Placebo (N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
嗜眠	No	Mild	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas, Generated 18DEC2007 at 11:38:44
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	Treatment group Dose of CAT-354 1 mg/kg (N=8)	 5 mg/kg (N=8)	 10 mg/kg (N=3)	 Placebo (N=4)	 Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	No	Mild	2 (25.0%) [2]	2 (25.0%) [2]	0 (0.0%) [2]	0 (0.0%) [0]	4 (17.4%) [6]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (25.0%) [1]	1 (4.3%) [1]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (33.3%) [1]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Total	2 (25.0%) [2]	2 (25.0%) [2]	1 (33.3%) [3]	1 (25.0%) [1]	6 (26.1%) [8]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas,
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,
Generated 18DEC2007 at 11:38:44

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	Treatment group Dose of CAT-354 1 mg/kg (N=8)	 5 mg/kg (N=8)	 10 mg/kg (N=3)	 Placebo (N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
咳嗽	No	Mild	1 (12.5%) [1]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	2 (8.7%) [2]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (25.0%) [1]	1 (4.3%) [1]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	1 (12.5%) [1]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	1 (25.0%) [1]	3 (13.0%) [3]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas,
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,
Generated 18DEC2007 at 11:38:44

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	Treatment group: Dose of CAT-354 1 mg/kg (N=8)	Dose of CAT-354 5 mg/kg (N=8)	Dose of CAT-354 10 mg/kg (N=3)	Placebo (N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
咽喉頭疼痛	No	Mild	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [1]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [2]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (33.3%) [1]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Total	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	1 (33.3%) [2]	0 (0.0%) [0]	2 (8.7%) [3]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas, Generated 18DEC2007 at 11:38:44
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	Treatment group Dose of CAT-354 1 mg/kg (N=8)	 5 mg/kg (N=8)	 10 mg/kg (N=3)	 Placebo (N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
湿性咳嗽	No	Mild	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas,
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,
Generated 18DEC2007 at 11:38:44

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	Treatment group Dose of CAT-354 1 mg/kg (N=8)	 5 mg/kg (N=8)	 10 mg/kg (N=3)	 Placebo (N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
副鼻腔うっ血	No	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (33.3%) [1]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (33.3%) [1]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas,
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,
Generated 18DEC2007 at 11:38:44

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	Treatment group Dose of CAT-354 1 mg/kg (N=8)	 5 mg/kg (N=8)	 10 mg/kg (N=3)	 Placebo (N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
皮膚および皮下組織障害	No	Mild	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
	Yes	Mild	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas,
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,
Generated 18DEC2007 at 11:38:44

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	Treatment group Dose of CAT-354 1 mg/kg (N=8)	 5 mg/kg (N=8)	 10 mg/kg (N=3)	 Placebo (N=4)	Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
湿疹	No	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
	Yes	Mild	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas, Generated 18DEC2007 at 11:38:44
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,

Section 14.3 Safety Data
Table 14.3.1.5
Summary of Treatment-emergent AEs by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term, IMP-related and Severity
(Safety population)

System organ class Preferred term	IMP-related	Severity	Treatment group Dose of CAT-354 1 mg/kg (N=8)	 5 mg/kg (N=8)	 10 mg/kg (N=3)	 Placebo (N=4)	 Total (N=23)
Total number of subjects with any AE [number of adverse events]			8 (100.0%) [22]	8 (100.0%) [34]	3 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [12]	23 (100.0%) [76]
丘疹	No	Mild	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	1 (4.3%) [1]
	Yes	Mild	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Moderate	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Severe	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
		Total	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]

IMP-related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of possible, probable or related
IMP-not related adverse events are defined as those assessed by the investigator with a relationship of not related or unlikely
Multiple occurrences of the same event are counted once per subject using the most severe episode of the most related category of relationship
Only SOCs where an event occurs are tabulated.
Source:Listing 16.2.7.1; Program:T_AES_04.sas, Generated 18DEC2007 at 11:38:44
Output:Tables\Table14_3_1_5.rtf,

1.4.2.2 死亡および重篤な有害事象

治験中に死亡はみられなかった。

重篤な有害事象［Source: Table 12.3-1］

Study Number- CAT-354-0602 CAT-354
MedImmune Integrated Clinical and Statistical Report

Table 12.3-1 All Adverse Events Reported for Subjects who Discontinued due to Adverse Events (Safety population)

Subject group	Age (y) sex	Doses received	Date of withdrawal	Preferred term	Start-stop dates	Intensity	SAE?	Relationshi p to IMP	Action taken	Outcome
[redacted] 5mg/kg	21 male	6-Jan-[redacted]	9-Feb- 同年*	鼻咽頭炎	22-26 Jan 同年*	Mild	No	Unrelated	None	Recovered
				下気道感染	26 Jan -04 Feb 同年*	Moderate	Yes	Unlikely	Medication Taken	Recovered

Source: Listing 16.2.1.1, 16.2.2.2, 16.2.4.1, 16.2.5.1 and 16.2.7.1

Cucasian male

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

1.5 CD-RI-CAT-354-1054 試験（参考資料）

[M5.3.3.2 CD-RI-CAT-354-1054 Synopsis]

1.5.1 概要

表 5 概要（CD-RI-CAT-354-1054 試験）

治験実施計画書識別コード：CD-RI-CAT-354-1054

治験課題名

喘息を有する青少年を対象としてトラロキヌマブの薬物動態（PK）を評価する第 1 相非盲検試験

治験責任医師および治験実施施設

3 名。総括報告書 16.1.4 項に示す。
ポーランドの 3 施設。総括報告書 16.1.4 項に示す。

公表論文

なし

治験期間：

2012 年 6 月～2013 年 1 月

開発の相：第 1 相

目的

主要目的：
主要目的は，喘息青少年被験者にトラロキヌマブ 300 mg を単回皮下（SC）投与したときの PK プロファイルを評価することであった。

副次的目的：

- トラロキヌマブの安全性および忍容性を評価すること。
- トラロキヌマブの免疫原性（IM）を評価すること。

探索的目的：
探索的目的は，肺機能に対するトラロキヌマブの影響を評価することであった。

方法

本試験は，喘息管理の国際的指針（GINA）のガイドラインのステップ 2～5 に記載されている管理薬の日常的な使用が必要な喘息青少年被験者（12～17 歳）を対象に，トラロキヌマブの PK プロファイルを評価する第 1 相，非盲検，単回投与試験であった。

予定被験者数および解析被験者数

登録予定被験者を 20 例とし，30 例が治験参加に同意し，20 例を登録した。20 例を対象に PK および安全性を解析した。

診断および主要な選択基準

GINA ガイドラインのステップ 2～5 に記載されている管理薬の日常的な使用が必要な喘息青少年（12～17 歳）被験者

治験薬

治験薬：トラロキヌマブ（CAT-354）

治験実施計画書識別コード：CD-RI-CAT-354-1054

用量および剤形：pH5.5 の酢酸ナトリウム緩衝液中で設定濃度 150 mg/mL に調製する。

投与方法：SC 注射

ロット番号：本試験では，トラロキヌマブの 1 つのロット（[redacted]）を使用した。

治験薬投与期間

単回投与

評価項目

薬物動態：

0 時間から無限大までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$），0 時間から最終定量可能時間までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t}$），最高濃度（C_{max}），最高濃度到達時間（t_{max}），終末相消失半減期（$t_{1/2}$），見かけの全身クリアランス（CL/F），見かけの分布容積（V_z/F）および時間経過に伴う血清中濃度

安全性：

- IMP 投与下で発現した有害事象（TEAE），重篤な有害事象（SAE）およびその他の注目すべき事象
- 有害事象（AE）および SAE の重症度
- AE および SAE と IMP との因果関係
- 身体検査，バイタルサイン，心電図（ECG）
- 臨床検査（血液生化学検査，血液学検査，尿検査）

免疫原性：

トラロキヌマブに対する血清抗体陽性の発現頻度

探索的：

気管支拡張薬投与前の 1 秒率（FEV_1）および努力性肺活量（FVC）

統計学的手法

カテゴリーデータは，各カテゴリーの被験者の数および割合で要約した。連続変数は，平均値，標準偏差（SD），中央値，最小値および最大値を含む記述統計を用いて要約した。

主要評価項目：

主要目的は，喘息青少年被験者にトラロキヌマブ 300 mg を単回 SC 投与したときの PK プロファイルを評価することであった。個々の血清中トラロキヌマブ濃度を一覧にした。血清中濃度データを時点別に要約した記述統計を算出した。記述統計には，例数，幾何平均値，算術平均値，SD，%変動係数（CV），中央値，最小値および最大値を含めた。

ノンコンパートメント PK 解析を実施した。$AUC_{(0\text{-}inf)}$，$AUC_{(0\text{-}t)}$, C_{max}，t_{max}，$t_{1/2}$，CL/F，V_z/F の PK パラメータをノンコンパートメント解析により推定した。その他に，体重で標準化した CL/F（mL/day/kg）および V_z/F（mL/kg）の 2 つの PK パラメータをコホートごとおよび全体で記述統計とともに組み入れた。（CL/F）/体重および（V_z/F）/体重で定義するとおり，被験者ごとにベースラインの総体重で CL/F および V_z/F を標準化した。

安全性評価項目：

安全性の要約には，AE（SAE を含む）の発現頻度，バイタルサインのベースラインからの変化，12 誘導 ECG の結果，血液および尿サンプルによる臨床検査結果を含めた。安全性評価項目に関する統計学的仮説検定は計画しなかった。

免疫原性：

PK 解析対象集団における抗トラロキヌマブ血清抗体陽性の発現頻度を報告した。

探索的：

治験実施計画書識別コード：CD-RI-CAT-354-1054

スパイロメトリーのパラメータ（ベースラインの FEV_1, FEV_1 の予測値に対する実測値の割合，FVC，FVC の予測値に対する実測値の割合，および FEV_1/FVC 比，ならびにスクリーニング時の可逆性）に基づく肺機能に対するトラロキヌマブの影響，ならびにスパイロメトリーパラメータのベースラインからの変化およびベースラインからの変化率を記述統計を用いて要約した。

結果の概要

試験の被験者：

CD-RI-CAT-354-1054 試験は，GINA ガイドラインのステップ 2～5 に記載されている管理薬の日常的な使用が必要な青少年喘息被験者（12～17 歳）を対象に，トラロキヌマブ 300 mg を単回 SC 投与したときの PK プロファイルを評価する第 1 相，非盲検，単回投与試験であった。本試験は，青少年集団を対象としたトラロキヌマブの最初の試験であった。本試験では，ポーランドの複数の治験実施施設で 20 例が登録され，全員がトラロキヌマブの投与を受け，PK 解析対象集団および安全性解析対象集団に含まれた。全員が試験を完了した。

2 つのコホートの被験者数が同数（コホート 1 は 12～14 歳，コホート 2 は 15～17 歳）であったことからもわかるように，青少年期の年齢範囲全体を適切に代表していた。ベースラインの被験者の体重，身長および体格指数（BMI）は，対象となる集団を代表するものであった。登録被験者は，実施中の喘息治療により良好なコントロールが得られており，ベースラインの FEV_1 の予測値に対する実測値の割合は比較的軽度の気道閉塞を示していた（88.310%［12.802］）。

薬物動態および免疫原性

20 例の青少年にトラロキヌマブ 300 mg を SC 投与したときの PK 解析の結果から，トラロキヌマブは緩徐に吸収され，t_{max} は投与後 3～9 日の範囲であり，平均 C_{max} は 53.8±18.9 µg/mL であった。トラロキヌマブの $t_{1/2}$ の平均値は約 21 日と推定され，これまでに成人集団で認められていた結果と同程度であった。

トラロキヌマブ 300 mg の単回 SC 投与後に抗薬物抗体（ADA）が生じた被験者はいなかった。

安全性の結果

安全性データは許容可能な安全性プロファイルを示しており，本被験者集団を対象とした臨床開発の継続を支持するものである。TEAE の重症度は全て軽度または中等度であり，重度の TEAE，TEAE，中止に至った事象，または死亡は認められなかった。IMP と関連していた 3 件の AE（頭痛 2 件，注射部位そう痒感 1 件）は軽度（頭痛）または中等度（注射部位そう痒感）であり，発現後 1 日以内（頭痛および注射部位そう痒感）または 2 日以内（頭痛）に回復した。

血液学検査，血清生化学検査および尿検査パラメータに臨床的に重要な臨床検査値は認められなかった。バイタルサインおよび ECG の解析では，臨床的意義のある変動は認められなかった。

探索的

全体的に，FEV_1 絶対値の平均値が第 8 日にわずかに上昇し，この上昇は第 22 日まで持続したが，試験終了時にはほぼベースライン値に回復した。青少年被験者でトラロキヌマブ投与後 8 日目に認められた FEV_1 のベースラインからの変化の平均値は 0.126 L（SD：0.222）であり，上昇率は 4.767%（SD：7.774%）であった。FEV_1 の平均値の上昇は第 22 日まで持続したが，試験終了時までにはベースライン値付近まで徐々に低下した。その他のスパイロメトリーパラメータの測定値に特筆すべき変化は認められなかった。臨床的意義のある FEV_1 の変動は 10%以上が基準とされているが（Santanello et al, 1999），本試験ではこの程度の改善は達成されず，これはおそらく，トラロキヌマブは単回投与されただけであり，ベースライン時に肺機能障害を示す重要な所見が認められた被験者がいなかったためと考えられる。

結論

- 青少年におけるトラロキヌマブの PK は，これまでに成人で報告されている PK とおおむね同様であった。
- $t_{1/2}$ の平均値は約 21 日と推定され，t_{max} は 3～9 日，平均 C_{max} は 53.8 µg/mL であった。

治験実施計画書識別コード：CD-RI-CAT-354-1054

- トラロキヌマブ 300 mg を単回 SC 投与した 57 日後に ADA が確認された被験者はいなかった。
- 安全性データは許容可能な安全性プロファイルを示しており，青少年集団を対象としたトラロキヌマブの開発継続を支持するものである。

報告日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

1.5.2 安全性の評価

1.5.2.1 有害事象

1.5.2.1.1 全ての有害事象［Source: Table 14.3.1.2.3］

MedImmune
CD-RI-CAT354-1054

Table 14.3.1.2.3
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 15.1)	CAT-354 300 MG (N=20)
TOTAL NUMBER OF EVENTS	10
TOTAL SUBJECTS REPORTING ONE OR MORE EVENTS	6 (30.0%)
胃腸障害	1 (5.0%)
下痢	1 (5.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.0%)
注射部位そう痒感	1 (5.0%)
感染症および寄生虫症	3 (15.0%)
鼻咽頭炎	3 (15.0%)
咽頭炎	1 (5.0%)
神経系障害	2 (10.0%)
頭痛	2 (10.0%)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.0%)
蕁麻疹	1 (5.0%)

[1] SUBJECTS WILL BE COUNTED ONLY ONCE FOR EACH SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM, REGARDLESS OF HOW MANY EVENTS THE SUBJECT HAD.
REFER TO SUPPORTING DATA LISTING(S) 16.2.7.3.

/SASDATA/cars/prod/cat354/cd1054/csr/tables/ae2.sas 27FEB2013 15:26:32

1.5.2.1.2　　治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table 14.3.1.2.7］

MedImmune
CD-RI-CAT354-1054

Table 14.3.1.2.7
Number of Subjects with Related[2]Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 15.1)	CAT-354 300 MG (N=20)
TOTAL NUMBER OF EVENTS	3
TOTAL SUBJECTS REPORTING ONE OR MORE EVENTS	3 (15.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.0%)
注射部位そう痒感	1 (5.0%)
神経系障害	2 (10.0%)
頭痛	2 (10.0%)

[1] SUBJECTS WILL BE COUNTED ONLY ONCE FOR EACH SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM, REGARDLESS OF HOW MANY EVENTS THE SUBJECT HAD.
[2] RELATED IS DEFINED AS POSSIBLY, PROBABLY OR DEFINITELY RELATED TO STUDY DRUG.
REFER TO SUPPORTING DATA LISTING(S) 16.2.7.3.

/SASDATA/cars/prod/cat354/cd1054/csr/tables/ae_rel2.sas 27FEB2013 15:26:45

1.5.2.2 死亡および重篤な有害事象

治験中に死亡および重篤な有害事象はみられなかった。