1.15.2.2　死亡および重篤な有害事象

死亡および重篤な有害事象［Source: Table 11.3.3.2.1 および Table 11.3.4.2.1］

D2210C00008
PSC
Table 11.3.3.2.1 Adverse Events with outcome of death - key subject information (Safety analysis set)

Group = Tralo 300 mg Q2W							
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Time from first dose to onset of AE (days)	Time Period	Time from last dose to death (days)
[redacted]	F/74	Negative	**黄色ブドウ球菌性尿路性敗血症** **心房細動**	**尿路性敗血症** **心房細動**	159 159	On treatment On treatment	12 12

[a] Age at study entry
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae207.sas 01DEC2017:09:38

D2210C00008
PSC
Table 11.3.3.2.1 Adverse Events with outcome of death - key subject information (Safety analysis set)

Group = Tralo 300 mg Q2W								
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Time from first dose to death (days)	Received treatment for AE	Reasonable possibility AE causally related to Tralokinumab[b]	Adjudication committee reason for death
[redacted]	F/74	Negative	黄色ブドウ球菌性尿路性敗血症	尿路性敗血症	164	Yes	Yes	NON-CARDIOVASCULAR
			心房細動	心房細動	164	Yes	No	

[a] Age at study entry
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae207.sas 01DEC2017:09:38

D2210C00008
PSC
Table 11.3.3.2.1 Adverse Events with outcome of death - key subject information (Safety analysis set)

Group = Placebo							
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Time from first dose to onset of AE (days)	Time Period	Time from last dose to death (days)
[redacted]	F/65	Negative	心筋梗塞	心筋梗塞	365	Post-treatment	16
[redacted]	M/67	Negative	閉塞性結腸閉塞	大腸閉塞	126	Post-treatment	34
			横行結腸癌	結腸癌	126	Post-treatment	34
			漿液性破裂部位の拡張-盲腸・上行結腸筋層	大腸穿孔	126	Post-treatment	34
			腹部敗血症性ショック	腹膜炎	126	Post-treatment	34
			腹部敗血症性ショック	敗血症性ショック	128	Post-treatment	34

[a] Age at study entry
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae207.sas 01DEC2017:09:38

D2210C00008
PSC
Table 11.3.3.2.1 Adverse Events with outcome of death - key subject information (Safety analysis set)

Group = Placebo								
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Time from first dose to death (days)	Received treatment for AE	Reasonable possibility AE causally related to Tralokinumab[b]	Adjudication committee reason for death
[redacted]	F/65	Negative	心筋梗塞	心筋梗塞	365	Yes	No	SUDDEN CARDIAC DEATH
[redacted]	M/67	Negative	閉塞性結腸閉塞	大腸閉塞	144	Yes	No	MALIGNANCY
			横行結腸癌	結腸癌	144	Yes	No	
			漿液性破裂部位の拡張-盲腸・上行結腸筋層	大腸穿孔	144	Yes	No	MALIGNANCY
			漿液性びまん性腹膜炎	腹膜炎	144	Yes	No	
			腹部敗血症性ショック	敗血症性ショック	144	Yes	No	

[a] Age at study entry
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae207.sas 01DEC2017:09:38

D2210C00008
PSC
Table 11.3.3.2.1 Adverse Events with outcome of death - key subject information (Safety analysis set)

Group = Placebo							
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Time from first dose to onset of AE (days)	Time Period	Time from last dose to death (days)
[redacted]	M/67	Negative	多臓器不全	多臓器機能不全症候群	128	Post-treatment	34
[redacted]	M/73	Positive	喘息増悪	喘息	90	On treatment	15
[redacted]	F/44	Negative	死因不明	死亡	425	Post-treatment	76

[a] Age at study entry
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae207.sas 01DEC2017:09:38

D2210C00008
PSC
Table 11.3.3.2.1 Adverse Events with outcome of death - key subject information (Safety analysis set)

Group = Placebo								
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Time from first dose Received to death (days)	treatment for AE	Reasonable possibility AE causally related to Tralokinumab[b]	Adjudication committee reason for death
[redacted]	M/67	Negative	多臓器不全	多臓器機能不全症候群	144	Yes	No	
[redacted]	M/73	Positive	喘息増悪	喘息	99	Yes	No	UNDETERMINED
[redacted]	F/44	Negative	死因不明	死亡	425	No	No	PULMONARY-ASTHMA RELATED

[a] Age at study entry
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae207.sas 01DEC2017:09:38

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Tralo 300 mg Q2W								
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Time from first dose to AE (days)	Time Period	Time from last dose to AE (days)	Time from first dose to becoming serious (days)
[redacted]	F/44	Negative	右鼠径ヘルニア	鼠径ヘルニア	364	Post-treatment	27	374
	F/44	Negative	膝蓋軟骨軟化症の悪化（膝手術）	膝蓋大腿関節痛症候群	34	On treatment	7	34
[redacted]	F/41	Negative	急性胆嚢炎	急性胆嚢炎	41	On treatment	13	41
[redacted]	F/74	Negative	心房細動	心房細動	159	On treatment	7	159
	F/74	Negative	黄色ブドウ球菌性尿路性敗血症	尿路性敗血症	159	On treatment	7	159
[redacted]	F/53	Positive	複数部位の白斑	尋常性白斑	104	On treatment	6	162

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Tralo 300 mg Q2W							
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Outcome	Action taken (with investiga-tional product)	Reasonable possibility AE causally related to tralokinumab[b]
[redacted]	F/44	Negative	右鼠径ヘルニア	鼠径ヘルニア	Recovered/ resolved	Not applicable	No
	F/44	Negative	膝蓋軟骨軟化症の悪化(膝手術)	膝蓋大腿関節痛症候群	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
[redacted]	F/41	Negative	急性胆嚢炎	急性胆嚢炎	Recovered/ resolved	Drug interrupted	No
[redacted]	F/74	Negative	心房細動	心房細動	Fatal	Not applicable	No
	F/74	Negative	黄色ブドウ球菌性尿路性敗血症	尿路性敗血症	Fatal	Drug withdrawn	Yes
[redacted]	F/53	Positive	複数部位の白斑	尋常性白斑	Not recovered/ not resolved	Drug withdrawn	No

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Tralo 300 mg Q2W								
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Time from first dose to AE (days)	Time Period	Time from last dose to AE (days)	Time from first dose to becoming serious (days)
[redacted]	M/48	Negative	L1椎体骨折	腰椎骨折	67	On treatment	11	67
[redacted]	F/39	Positive	両側性下肢浮腫	末梢性浮腫	114	On treatment	2	115
	F/39	Positive	喘息増悪	喘息	316	On treatment	9	316
[redacted]	F/43	Negative	喘息増悪	喘息	94	On treatment	10	97
	F/43	Negative	喘息増悪	喘息	448	Post-treatment	98	472
[redacted]	F/31	Positive	肺結核	肺結核	117	On treatment	4	129

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Tralo 300 mg Q2W							
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Outcome	Action taken (with investiga-tional product)	Reasonable possibility AE causally related to tralokinumab[b]
[redacted]	M/48	Negative	L1椎体骨折	腰椎骨折	Recovered/ resolved	Not applicable	No
[redacted]	F/39	Positive	両側性下肢浮腫	末梢性浮腫	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
	F/39	Positive	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
[redacted]	F/43	Negative	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Drug interrupted	No
	F/43	Negative	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Not applicable	No
[redacted]	F/31	Positive	肺結核	肺結核	Recovered/ resolved	Not applicable	No

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Tralo 300 mg Q2W								
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Time from first dose to AE (days)	Time Period	Time from last dose to AE (days)	Time from first dose to becoming serious (days)
[redacted]	F/39	Negative	帯状疱疹	帯状疱疹	497	Post-treatment	147	497
[redacted]	F/57	Negative	骨髄炎	骨髄炎	224	On treatment	1	224
	F/57	Negative	2型糖尿病	2型糖尿病	224	On treatment	1	224
[redacted]	F/46	Negative	気管支喘息の増悪	喘息	156	On treatment	15	156
	F/46	Negative	市中感染性肺炎	肺炎	155	On treatment	14	155
[redacted]	F/67	Negative	喘息増悪	喘息	211	On treatment	7	211

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Tralo 300 mg Q2W							
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Outcome	Action taken (with investiga-tional product)	Reasonable possibility AE causally related to tralokinumab[b]
[redacted]	F/39	Negative	帯状疱疹	帯状疱疹	Recovered/ resolved	Not applicable	No
[redacted]	F/57	Negative	骨髄炎	骨髄炎	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
	F/57	Negative	2型糖尿病	2型糖尿病	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
[redacted]	F/46	Negative	気管支喘息の増悪	喘息	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
	F/46	Negative	市中感染性肺炎	肺炎	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
[redacted]	F/67	Negative	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Drug interrupted	No

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Tralo 300 mg Q2W								
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Time from first dose to AE (days)	Time Period	Time from last dose to AE (days)	Time from first dose to becoming serious (days)
[redacted]	F/67	Negative	左足第5中足骨の外傷性骨折	足骨折	359	Post-treatment	21	359
[redacted]	F/56	Negative	喘息増悪	喘息	292	On treatment	27	295
[redacted]	F/53	Positive	急性気管支炎	気管気管支炎	355	On treatment	7	358
	F/53	Positive	喘息増悪による入院	喘息	139	On treatment	15	139
	F/53	Positive	左肺の肺炎c9,10、中等度	肺炎	139	On treatment	15	139
[redacted]	F/63	Positive	急性左中耳炎	急性中耳炎	36	On treatment	7	41

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Tralo 300 mg Q2W							
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Outcome	Action taken (with investiga-tional product)	Reasonable possibility AE causally related to tralokinumab[b]
[redacted]	F/67	Negative	左足第5中足骨の外傷性骨折	足骨折	Recovered/ resolved	Not applicable	No
[redacted]	F/56	Negative	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Drug interrupted	No
[redacted]	F/53	Positive	急性気管支炎	気管気管支炎	Recovered/ resolved	Not applicable	No
	F/53	Positive	喘息増悪による入院	喘息	Recovered/ resolved	Drug interrupted	No
	F/53	Positive	左肺の肺炎c9,10、中等度	肺炎	Recovered/ resolved	Drug interrupted	No
[redacted]	F/63	Positive	急性左中耳炎	急性中耳炎	Recovered/ resolved	Drug interrupted	No

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Tralo 300 mg Q2W								
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Time from first dose to AE (days)	Time Period	Time from last dose to AE (days)	Time from first dose to becoming serious (days)
[redacted]	M/40	Positive	左上腕骨小結節の骨折	上腕骨骨折	309	On treatment	2	309
[redacted]	M/49	Positive	右かかと腱断裂	腱断裂	276	On treatment	11	276
[redacted]	F/43	Negative	卵巣嚢胞	卵巣嚢胞	187	On treatment	4	187
[redacted]	F/64	Negative	アラニンアミノトランスフェラーゼの3倍を超える増加	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	55	On treatment	1	55
	F/64	Negative	アスパラギン酸トランスアミナーゼの2倍を超える増加	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	55	On treatment	1	55
[redacted]	F/68	Negative	喘息増悪	喘息	164	On treatment	10	164

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Tralo 300 mg Q2W							
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Outcome	Action taken (with investiga-tional product)	Reasonable possibility AE causally related to tralokinumab[b]
[redacted]	M/40	Positive	左上腕骨小結節の骨折	上腕骨骨折	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
[redacted]	M/49	Positive	右かかと腱断裂	腱断裂	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
[redacted]	F/43	Negative	卵巣嚢胞	卵巣嚢胞	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
[redacted]	F/64	Negative	アラニンアミノトランスフェラーゼの3倍を超える増加	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Recovered/ resolved	Drug interrupted	Yes
	F/64	Negative	アスパラギン酸トランスアミナーゼの2倍を超える増加	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Recovered/ resolved	Drug interrupted	Yes
[redacted]	F/68	Negative	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Drug interrupted	No

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Tralo 300 mg Q2W								
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Time from first dose to AE (days)	Time Period	Time from last dose to AE (days)	Time from first dose to becoming serious (days)
[redacted]	F/68	Negative	喘息増悪	喘息	395	Post-treatment	46	395
[redacted]	M/29	Negative	喘息増悪	喘息	171	On treatment	1	171
	M/29	Negative	椎間板変性疾患	椎間板変性症	269	Post-treatment	17	269
[redacted]	F/62	Negative	肺炎	肺炎	104	On treatment	7	104
[redacted]	F/62	Positive	消化不良	消化不良	343	On treatment	7	343
[redacted]	F/73	Negative	喘息増悪	喘息	255	On treatment	14	256

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Tralo 300 mg Q2W							
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Outcome	Action taken (with investiga-tional product)	Reasonable possibility AE causally related to tralokinumab[b]
[redacted]	F/68	Negative	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Not applicable	No
[redacted]	M/29	Negative	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
	M/29	Negative	椎間板変性疾患	椎間板変性症	Recovered/ resolved	Not applicable	No
[redacted]	F/62	Negative	肺炎	肺炎	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
[redacted]	F/62	Positive	消化不良	消化不良	Recovered/ resolved	Drug interrupted	No
[redacted]	F/73	Negative	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Drug withdrawn	No

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Tralo 300 mg Q2W								
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Time from first dose to AE (days)	Time Period	Time from last dose to AE (days)	Time from first dose to becoming serious (days)
[redacted]	F/40	Negative	喘息増悪	喘息	358	On treatment	8	360
	F/40	Negative	気管支喘息、増悪	喘息	476	Post-treatment	126	481
[redacted]	M/71	Negative	心筋梗塞	心筋梗塞	294	On treatment	3	295
[redacted]	F/53	Negative	胃ポリープ	胃ポリープ	368	Post-treatment	18	368
[redacted]	F/33	Negative	喘息増悪	喘息	299	On treatment	7	299
[redacted]	F/42	Negative	喘息増悪	喘息	324	On treatment	2	324

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Tralo 300 mg Q2W							
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Outcome	Action taken (with investiga-tional product)	Reasonable possibility AE causally related to tralokinumab[b]
[redacted]	F/40	Negative	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Not applicable	No
	F/40	Negative	気管支喘息、増悪	喘息	Recovered/ resolved	Not applicable	No
[redacted]	M/71	Negative	心筋梗塞	心筋梗塞	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
[redacted]	F/53	Negative	胃ポリープ	胃ポリープ	Recovered/ resolved	Not applicable	No
[redacted]	F/33	Negative	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
[redacted]	F/42	Negative	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Dose not changed	No

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Tralo 300 mg Q2W								
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Time from first dose to AE (days)	Time Period	Time from last dose to AE (days)	Time from first dose to becoming serious (days)
[redacted]	F/48	Negative	気管支喘息の増悪	喘息	336	On treatment	2	336
[redacted]	F/37	Negative	慢性閉塞性肺疾患の増悪	慢性気管支炎	85	On treatment	15	85
[redacted]	F/32	Negative	喘息増悪	喘息	171	On treatment	3	171
[redacted]	F/34	Negative	喘息増悪	喘息	36	On treatment	10	36
	F/34	Negative	喘息増悪	喘息	194	Post-treatment	96	194
[redacted]	F/61	Negative	喘息増悪	喘息	283	On treatment	17	289

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Tralo 300 mg Q2W							
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Outcome	Action taken (with investiga-tional product)	Reasonable possibility AE causally related to tralokinumab[b]
[redacted]	F/48	Negative	気管支喘息の増悪	喘息	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
[redacted]	F/37	Negative	慢性閉塞性肺疾患の増悪	慢性気管支炎	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
[redacted]	F/32	Negative	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
[redacted]	F/34	Negative	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
	F/34	Negative	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Not applicable	No
[redacted]	F/61	Negative	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Dose not changed	No

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Tralo 300 mg Q2W								
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Time from first dose to AE (days)	Time Period	Time from last dose to AE (days)	Time from first dose to becoming serious (days)
[redacted]	F/60	Negative	喘息増悪	喘息	310	On treatment	15	311
[redacted]	F/63	Negative	両側性肺炎	肺炎	11	On treatment	11	11
[redacted]	F/15	Positive	自殺念慮	自殺念慮	110	On treatment	14	110

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Tralo 300 mg Q2W							
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Outcome	Action taken (with investiga-tional product)	Reasonable possibility AE causally related to tralokinumab[b]
[redacted]	F/60	Negative	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
[redacted]	F/63	Negative	両側性肺炎	肺炎	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
[redacted]	F/15	Positive	自殺念慮	自殺念慮	Recovered/ resolved	Drug interrupted	No

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Placebo								
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Time from first dose to AE (days)	Time Period	Time from last dose to AE (days)	Time from first dose to becoming serious (days)
[redacted]	F/47	Negative	喘息増悪	喘息	166	On treatment	12	168
	F/47	Negative	血便	血便排泄	202	On treatment	6	202
	F/47	Negative	重度の便秘の悪化	便秘	168	On treatment	1	168
[redacted]	F/65	Negative	右気胸	気胸	502	Post-treatment	152	502
[redacted]	M/14	Positive	喘息増悪	喘息	21	On treatment	5	22
	M/14	Positive	喘息増悪	喘息	52	Post-treatment	24	52

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Placebo							
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Outcome	Action taken (with investiga-tional product)	Reasonable possibility AE causally related to tralokinumab[b]
[redacted]	F/47	Negative	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
	F/47	Negative	血便	血便排泄	Not recovered/ not resolved	Not applicable	No
	F/47	Negative	重度の便秘の悪化	便秘	Recovered/ resolved	Drug interrupted	No
[redacted]	F/65	Negative	右気胸	気胸	Recovered/ resolved	Not applicable	No
[redacted]	M/14	Positive	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
	M/14	Positive	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Not applicable	No

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Placebo								
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Time from first dose to AE (days)	Time Period	Time from last dose to AE (days)	Time from first dose to becoming serious (days)
[redacted]	F/44	Negative	病的肥満の悪化	肥満	246	On treatment	9	246
[redacted]	F/31	Negative	尿路感染症	尿路感染	53	On treatment	12	57
[redacted]	F/65	Negative	急性胆嚢炎	急性胆嚢炎	491	Post-treatment	141	491
[redacted]	F/55	Negative	尿失禁の悪化	尿失禁	2	On treatment	2	2
[redacted]	F/42	Negative	鼻茸	鼻茸	224	On treatment	1	268
[redacted]	M/44	Positive	左側の股関節炎-悪化	関節炎	425	Post-treatment	72	490

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Placebo							
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Outcome	Action taken (with investiga-tional product)	Reasonable possibility AE causally related to tralokinumab[b]
[redacted]	F/44	Negative	病的肥満の悪化	肥満	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
[redacted]	F/31	Negative	尿路感染症	尿路感染	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
[redacted]	F/65	Negative	急性胆嚢炎	急性胆嚢炎	Recovered/ resolved	Not applicable	No
[redacted]	F/55	Negative	尿失禁の悪化	尿失禁	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
[redacted]	F/42	Negative	鼻茸	鼻茸	Recovered/ resolved	Drug interrupted	No
[redacted]	M/44	Positive	左側の股関節炎-悪化	関節炎	Recovering/ resolving	Not applicable	No

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Placebo								
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Time from first dose to AE (days)	Time Period	Time from last dose to AE (days)	Time from first dose to becoming serious (days)
[redacted]	M/60	Negative	直腸癌	直腸癌	348	On treatment	12	348
[redacted]	F/37	Negative	臍ヘルニアの悪化	臍ヘルニア	257	On treatment	8	287
[redacted]	F/32	Positive	喘息増悪	喘息	120	On treatment	8	127
	F/32	Positive	喘息増悪	喘息	421	Post-treatment	83	421
	F/32	Positive	右卵巣嚢腫疼痛	子宮付属器痛	271	On treatment	5	275
[redacted]	F/33	Positive	喘息増悪	喘息	435	Post-treatment	85	435

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Placebo							
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Outcome	Action taken (with investiga-tional product)	Reasonable possibility AE causally related to tralokinumab[b]
[redacted]	M/60	Negative	直腸癌	直腸癌	Not recovered/ not resolved	Drug withdrawn	No
[redacted]	F/37	Negative	臍ヘルニアの悪化	臍ヘルニア	Recovered/ resolved	Drug interrupted	No
[redacted]	F/32	Positive	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
	F/32	Positive	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Not applicable	No
	F/32	Positive	右卵巣嚢腫疼痛	子宮付属器痛	Not recovered/ not resolved	Dose not changed	No
[redacted]	F/33	Positive	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Not applicable	No

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Placebo								
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Time from first dose to AE (days)	Time Period	Time from last dose to AE (days)	Time from first dose to becoming serious (days)
[redacted]	F/33	Positive	喘息の感染性増悪	喘息	58	On treatment	2	58
[redacted]	M/56	Negative	潰瘍性大腸炎の増悪	潰瘍性大腸炎	250	On treatment	12	250
[redacted]	M/63	Positive	感染性腸炎	感染性腸炎	439	Post-treatment	89	440
[redacted]	F/61	Negative	喘息増悪	喘息	121	On treatment	6	121
[redacted]	M/72	Negative	心不全	心不全	170	On treatment	16	215
	M/72	Negative	肺炎	肺炎	163	On treatment	9	170

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Placebo							
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Outcome	Action taken (with investiga-tional product)	Reasonable possibility AE causally related to tralokinumab[b]
[redacted]	F/33	Positive	喘息の感染性増悪	喘息	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
[redacted]	M/56	Negative	潰瘍性大腸炎の増悪	潰瘍性大腸炎	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
[redacted]	M/63	Positive	感染性腸炎	感染性腸炎	Recovered/ resolved	Not applicable	No
[redacted]	F/61	Negative	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
[redacted]	M/72	Negative	心不全	心不全	Recovering/ resolving	Drug withdrawn	No
	M/72	Negative	肺炎	肺炎	Recovered/ resolved	Dose not changed	No

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Placebo								
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Time from first dose to AE (days)	Time Period	Time from last dose to AE (days)	Time from first dose to becoming serious (days)
[redacted]	F/50	Negative	血管性頭痛	血管性頭痛	60	On treatment	18	60
[redacted]	F/39	Positive	A型ウイルス性肝炎	A型肝炎	275	On treatment	6	277
[redacted]	F/56	Negative	慢性安定狭心症	狭心症	34	On treatment	6	34
[redacted]	M/47	Negative	急性増悪時の気管支喘息	喘息	365	Post-treatment	17	367
[redacted]	F/65	Negative	気管支喘息の増悪	喘息	238	On treatment	14	244
	F/65	Negative	市中感染性肺炎	肺炎	244	On treatment	3	244

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Placebo							
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Outcome	Action taken (with investiga-tional product)	Reasonable possibility AE causally related to tralokinumab[b]
[redacted]	F/50	Negative	血管性頭痛	血管性頭痛	Recovered/ resolved	Drug interrupted	No
[redacted]	F/39	Positive	A型ウイルス性肝炎	A型肝炎	Recovered/ resolved	Drug withdrawn	No
[redacted]	F/56	Negative	慢性安定狭心症	狭心症	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
[redacted]	M/47	Negative	急性増悪時の気管支喘息	喘息	Recovered/ resolved	Not applicable	No
[redacted]	F/65	Negative	気管支喘息の増悪	喘息	Recovered/ resolved	Drug interrupted	No
	F/65	Negative	市中感染性肺炎	肺炎	Recovered/ resolved	Drug interrupted	No

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Placebo								
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Time from first dose to AE (days)	Time Period	Time from last dose to AE (days)	Time from first dose to becoming serious (days)
[redacted]	F/65	Negative	心筋梗塞	心筋梗塞	365	Post-treatment	16	365
[redacted]	F/49	Positive	異常子宮出血	子宮出血	15	On treatment	15	15
[redacted]	M/35	Negative	急性増悪時の気管支喘息	喘息	122	On treatment	10	122
	M/35	Negative	急性増悪時の気管支喘息	喘息	452	Post-treatment	104	452
	M/35	Negative	インフルエンザ性喉頭炎	ウイルス性喉頭炎	114	On treatment	2	114
[redacted]	M/46	Negative	肺炎	肺炎	349	On treatment	12	349

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Placebo							
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Outcome	Action taken (with investiga-tional product)	Reasonable possibility AE causally related to tralokinumab[b]
[redacted]	F/65	Negative	心筋梗塞	心筋梗塞	Fatal	Not applicable	No
[redacted]	F/49	Positive	異常子宮出血	子宮出血	Recovered/ resolved	Not applicable	No
[redacted]	M/35	Negative	急性増悪時の気管支喘息	喘息	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
	M/35	Negative	急性増悪時の気管支喘息	喘息	Recovered/ resolved	Not applicable	No
	M/35	Negative	インフルエンザ性喉頭炎	ウイルス性喉頭炎	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
[redacted]	M/46	Negative	肺炎	肺炎	Recovered/ resolved	Drug withdrawn	No

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Placebo								
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Time from first dose to AE (days)	Time Period	Time from last dose to AE (days)	Time from first dose to becoming serious (days)
[redacted]	F/54	Positive	喘息増悪	喘息	454	Post-treatment	104	456
[redacted]	F/57	Negative	喘息増悪	喘息	140	On treatment	15	142
[redacted]	F/29	Positive	喘息増悪	喘息	120	On treatment	8	120
	F/29	Positive	喘息増悪	喘息	243	On treatment	6	243
[redacted]	M/55	Negative	臍ヘルニアの悪化（臍ヘルニア治療のための入院）	臍ヘルニア	367	Post-treatment	17	367
[redacted]	F/53	Negative	喘息増悪	喘息	25	On treatment	12	32

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Placebo							
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Outcome	Action taken (with investiga-tional product)	Reasonable possibility AE causally related to tralokinumab[b]
[redacted]	F/54	Positive	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Not applicable	No
[redacted]	F/57	Negative	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Drug interrupted	No
[redacted]	F/29	Positive	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Drug interrupted	No
	F/29	Positive	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
[redacted]	M/55	Negative	臍ヘルニアの悪化（臍ヘルニア治療のための入院）	臍ヘルニア	Recovered/ resolved	Not applicable	No
[redacted]	F/53	Negative	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Not applicable	No

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Placebo								
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Time from first dose to AE (days)	Time Period	Time from last dose to AE (days)	Time from first dose to becoming serious (days)
[redacted]	F/51	Negative	全身性血管炎、肺の陰影	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	36	On treatment	7	51
[redacted]	M/67	Negative	腹部敗血症性ショック	敗血症性ショック	128	Post-treatment	18	128
	M/67	Negative	横行結腸癌	結腸癌	126	Post-treatment	16	126
	M/67	Negative	漿液性びまん性腹膜炎	腹膜炎	126	Post-treatment	16	126
	M/67	Negative	拡張破裂-盲腸及び上行結腸の漿膜筋層	大腸穿孔	126	Post-treatment	16	126
	M/67	Negative	多臓器不全	多臓器機能不全症候群	128	Post-treatment	18	128

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Placebo							
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Outcome	Action taken (with investiga-tional product)	Reasonable possibility AE causally related to tralokinumab[b]
[redacted]	F/51	Negative	全身性血管炎、肺の陰影	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	Not recovered/ not resolved	Drug withdrawn	No
[redacted]	M/67	Negative	腹部敗血症性ショック	敗血症性ショック	Fatal	Drug withdrawn	No
	M/67	Negative	横行結腸癌	結腸癌	Fatal	Drug withdrawn	No
	M/67	Negative	漿液性びまん性腹膜炎	腹膜炎	Fatal	Drug withdrawn	No
	M/67	Negative	拡張破裂-盲腸及び上行結腸の漿膜筋層	大腸穿孔	Fatal	Drug withdrawn	No
	M/67	Negative	多臓器不全	多臓器機能不全症候群	Fatal	Drug withdrawn	No

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Placebo								
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Time from first dose to AE (days)	Time Period	Time from last dose to AE (days)	Time from first dose to becoming serious (days)
[redacted]	M/67	Negative	閉塞性結腸閉塞	大腸閉塞	126	Post-treatment	16	126
[redacted]	F/71	Positive	気管支喘息の増悪	喘息	8	On treatment	8	8
	F/71	Positive	声帯扁平上皮癌T1AN0M0	喉頭扁平上皮癌	417	Post-	69	417
[redacted]	M/73	Positive	喘息増悪	喘息	90	On treatment	6	90
[redacted]	F/46	Negative	右前頭洞骨腫	骨腫	374	Post-treatment	40	374
[redacted]	F/69	Negative	喘息増悪	喘息	140	On treatment	15	140

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Placebo							
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Outcome	Action taken (with investiga-tional product)	Reasonable possibility AE causally related to tralokinumab[b]
[redacted]	M/67	Negative	閉塞性結腸閉塞	大腸閉塞	Fatal	Drug withdrawn	No
[redacted]	F/71	Positive	気管支喘息の増悪	喘息	Recovered/ resolved	Drug interrupted	No
	F/71	Positive	声帯扁平上皮癌T1AN0M0	喉頭扁平上皮癌	Not recovered/ not resolved	Not applicable	No
[redacted]	M/73	Positive	喘息の増悪	喘息	Fatal	Drug withdrawn	No
[redacted]	F/46	Negative	右前頭洞骨腫	骨腫	Recovered/ resolved	Not applicable	No
[redacted]	F/69	Negative	喘息の増悪	喘息	Recovered/ resolved	Drug interrupted	No

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Placebo								
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Time from first dose to AE (days)	Time Period	Time from last dose to AE (days)	Time from first dose to becoming serious (days)
[redacted]	F/60	Negative	喘息増悪	喘息	167	On treatment	11	167
	F/60	Negative	喘息増悪	喘息	331	On treatment	10	347
[redacted]	F/58	Negative	喘息増悪	喘息	232	On treatment	9	232
[redacted]	M/66	Negative	喘息増悪	喘息	300	On treatment	6	300
[redacted]	M/60	Negative	喘息増悪	喘息	232	On treatment	8	232
	M/60	Negative	喘息増悪	喘息	68	On treatment	11	68

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Placebo							
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Outcome	Action taken (with investiga-tional product)	Reasonable possibility AE causally related to tralokinumab[b]
[redacted]	F/60	Negative	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Drug interrupted	No
	F/60	Negative	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Drug interrupted	No
[redacted]	F/58	Negative	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Drug interrupted	No
[redacted]	M/66	Negative	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Drug interrupted	No
[redacted]	M/60	Negative	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Drug interrupted	No
	M/60	Negative	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Drug interrupted	No

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Placebo								
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Time from first dose to AE (days)	Time Period	Time from last dose to AE (days)	Time from first dose to becoming serious (days)
[redacted]	M/60	Negative	不安定狭心症	不安定狭心症	75	On treatment	18	75
[redacted]	F/46	Negative	急性蜂窩織炎性虫垂炎	虫垂炎	38	On treatment	10	39
[redacted]	F/27	Negative	喘息増悪	喘息	452	Post-treatment	102	452
[redacted]	F/44	Negative	死因不明	死亡	425	Post-treatment	76	425
[redacted]	M/52	Negative	喘息増悪	喘息	114	On treatment	13	114
[redacted]	F/55	Positive	喘息増悪	喘息	47	On treatment	5	48

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Placebo							
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Outcome	Action taken (with investiga-tional product)	Reasonable possibility AE causally related to tralokinumab[b]
[redacted]	M/60	Negative	不安定狭心症	不安定狭心症	Recovered/ resolved	Drug interrupted	No
[redacted]	F/46	Negative	急性蜂窩織炎性虫垂炎	虫垂炎	Recovered/ resolved	Drug interrupted	No
[redacted]	F/27	Negative	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Not applicable	No
[redacted]	F/44	Negative	死因不明	死亡	Fatal	Not applicable	No
[redacted]	M/52	Negative	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Drug interrupted	No
[redacted]	F/55	Positive	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Dose not changed	No

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Placebo								
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Time from first dose to AE (days)	Time Period	Time from last dose to AE (days)	Time from first dose to becoming serious (days)
[redacted]	F/57	Negative	食道潰瘍	食道潰瘍	264	On treatment	10	267
	F/57	Negative	インフルエンザAおよび肺炎	インフルエンザ性肺炎	405	Post-treatment	53	409
	F/57	Negative	逆流性食道炎	食道炎	264	On treatment	10	267
[redacted]	F/41	Negative	喘息増悪	喘息	23	On treatment	8	23
	F/41	Negative	喘息増悪	喘息	100	On treatment	1	115
	F/41	Negative	喘息増悪	喘息	450	Post-treatment	99	450

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Placebo							
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Outcome	Action taken (with investiga-tional product)	Reasonable possibility AE causally related to tralokinumab[b]
[redacted]	F/57	Negative	食道潰瘍	食道潰瘍	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
	F/57	Negative	インフルエンザAおよび肺炎	インフルエンザ性肺炎	Recovered/ resolved	Not applicable	No
	F/57	Negative	逆流性食道炎	食道炎	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
[redacted]	F/41	Negative	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
	F/41	Negative	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Drug interrupted	No
	F/41	Negative	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Not applicable	No

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Placebo								
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Time from first dose to AE (days)	Time Period	Time from last dose to AE (days)	Time from first dose to becoming serious (days)
[redacted]	F/49	Negative	喘息増悪	喘息	3	On treatment	3	3
	F/49	Negative	喘息増悪	喘息	60	On treatment	4	60
	F/49	Negative	喘息増悪	喘息	323	On treatment	1	324
[redacted]	F/50	Negative	喘息増悪	喘息	2	On treatment	2	2
	F/50	Negative	喘息増悪	喘息	90	On treatment	4	90
[redacted]	F/64	Positive	喘息増悪	喘息	194	Post-treatment	82	194

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Placebo							
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Outcome	Action taken (with investiga-tional product)	Reasonable possibility AE causally related to tralokinumab[b]
[redacted]	F/49	Negative	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
	F/49	Negative	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
	F/49	Negative	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
[redacted]	F/50	Negative	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Drug interrupted	No
	F/50	Negative	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Dose not changed	No
[redacted]	F/64	Positive	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Not applicable	No

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Placebo								
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Time from first dose to AE (days)	Time Period	Time from last dose to AE (days)	Time from first dose to becoming serious (days)
[redacted]	F/16	Positive	喘息増悪	喘息	353	On treatment	3	356

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

D2210C00008
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Group = Placebo							
Subject identifier	Sex/ Age (yrs)[a]	Biomarker population	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Outcome	Action taken (with investiga-tional product)	Reasonable possibility AE causally related to tralokinumab[b]
[redacted]	F/16	Positive	喘息増悪	喘息	Recovered/ resolved	Not applicable	No

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
NA=Not Applicable.
Time from last dose to AE is the time from the dose prior to the AE start date.
Q2W = Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.

\\ieedc-vnasc01\biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28242\Biostatistics\Production\Tables\ae213.sas 01DEC2017:09:40

1.15.2.3　個別症例の詳細

死亡および重篤な有害事象の詳細を，［M5.3.5.4 D2210C00008/STRATOS 2 CTR 11.4 項 Narratives］に示す。

1.15.2.3.1　死亡症例

治験実施計画書／被験者登録コード：	D221000008/[redacted]
年齢／性別／人種／民族／国：	74歳／女性／白人／非ヒスパニックまたは非ラテン系／チェコ共和国
治験薬の用量および投与レジメン：	トラロキヌマブ300 mg，2週間隔
治験薬の初回投与日（時刻）：	20[redacted]-03-24 (10:46)
治験薬の最終投与日（時刻）：	同年*-08-23 (10:23)
SAE（基本語）：	尿路性敗血症および心房細動
事象発現日（時刻）	
尿路性敗血症：	同年*-08-29 （時刻不明）
心房細動：	同年*-08-29 (01:30)
死亡日：	同年*-09-03
事象発現前の最終投与から事象発現までの期間（日数）：	6日
事象発現までの治験薬の総投与回数：	12回（全12回中）
事象の転帰：	致死的
治験薬（継続／中止）	
尿路性敗血症：	治験薬および治験の中止
心房細動：	該当しないおよび
因果関係（あり／なし）	
尿路性敗血症：	あり
心房細動：	なし

被験者[redacted]は，チェコ共和国出身の 74 歳白人女性で，アレルゲン，運動，埃，喫煙，感染症および天候の変化が誘因となる喘息を有していた。現病歴は，季節性アレルギー，乾癬，胃潰瘍，高血圧，高脂血症，甲状腺機能低下症，背部痛および抑うつ症状であった。既往歴は，肺

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

炎，ヘリコバクター性胃炎および白内障であった。手術歴には，アデノイド切除，子宮頚部円錐切除，椎間板手術，骨接合，白内障手術および扁桃摘出があった。事象発現時の関連する併用治療薬は，サルブタモール，ビランテロール，セチリジン，フルチカゾン，ニトログリセリン，ヒドロクロロチアジド／ロサルタン配合剤，ロサルタン，ニトレンジピン，リルメニジン，アトルバスタチン，オメプラゾール，アルプラゾラム，トラゾドン，パロキセチン，レボチロキシン，エノキサパリン，塩化カルシウム／塩化カリウム／塩化ナトリウム，電解質 NOS／グルコースおよびプロポフォールであった。事象発現前の関連する薬剤には，メチルプレドニゾロンがあった。被験者は，Q2W の投与レジメン（予定総投与回数 26 回）のトラロキヌマブ投与群に無作為に割り付けられた。

同＊年 8 月 29 日，トラロキヌマブの 12 回目の投与（投与済 12 回中）から 6 日後，被験者は重度の低酸素血症および呼吸困難の増悪により来院した。同日，心電図により心房細動が認められ，胸部X 線により心代償不全が判明した。尿および血液培養からは，広範囲のブドウ球菌尿路性敗血症が示された。被験者は，生命を脅かす重篤な有害事象である尿路性敗血症（黄色ブドウ球菌［Staphylococcus aureus］尿路性敗血症）および心房細動（心房頻拍）と診断され，同日（同＊年 8 月 29 日）入院した。臨床検査が実施され（実施日不明），C-反応性蛋白 570，白血球数の増加，700 を超える脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加が示された。左心不全により引き起こされた呼吸困難に対してイプラトロピウム／サルブタモール配合剤（用量不明）のネブライザー吸入および酸素吸入（流量不明），尿路性敗血症に対してセフォタキシム（用量不明）の静脈内投与，オキサシリン 12 g の 1 日 1 回静脈内投与，シプロフロキサシン 800 mg の 1 日 1 回静脈内投与，メタミゾール（用量不明）の 1 日 1 回静脈内投与，心房細動に対してアミオダロン 2 アンプルを 1 日 1 回静脈内投与，フロセミドおよびジゴキシン（用量不明）を 1 日 1 回静脈内投与，喘鳴に対してヒドロコルチゾン 100 mg の静脈内投与による治療が行われた。同＊年 8 月 29 日，アミオダロンによる治療に効果がみられなかったため，緊急の電気的除細動も行われた。同＊年 8 月 30 日，一時的な洞調律が心房細動に変化し，麻酔科に移された旨が報告された。呼吸不全および重度の呼吸困難の徴候がみられたため，人工肺換気が開始された。抗生剤の投与にもかかわらず，多臓器機能不全症候群が報告された。同＊年 9 月 1 日，心エコーにより，非重篤な有害事象である重度の感染性心内膜炎が認められた。ノルエピネフリン（用量不明）の 1 日 1 回静脈内投与により循環補助が行われた。同＊年 9 月 3 日，急性腎不全が発現し，被験者の状態が悪化。同日，死亡した。入院期間中，尿道カテーテルが留置され，これが敗血症の原因であると判断された。剖検は実施されなかった。主な死因は尿路性敗血症と報告され，二次的死因は左室不全と報告された。

尿路性敗血症および心房細動の事象は，治験担当医師により重度と判断され，転帰は致死的であった。同＊年 8 月 23 日，尿路性敗血症の事象により治験薬は永久に中止され，この日の投与が中止前の最終投与となった。治験担当医師は，尿路性敗血症の事象を治験薬と「関連あり」，心房細動の事象を治験薬と「関連なし」と評価した。同＊年 9 月 3 日，被験者は死亡により本治験を中止した。

尿路性敗血症の事象は外部の判定委員会に送られ，その評価は以下のとおりであった。「診断は，細菌性心内膜炎に続発する合併症である敗血症による非心血管系の死亡であった。また，評

価には心房細動，心不全，ショック，呼吸不全および敗血症に至った感染性心内膜炎による死亡の可能性が高いことも含まれた」。

心房細動の事象は外部の判定委員会に送られ，その評価は以下のとおりであった。「被験者は，うっ血性心不全を伴う心房細動，最終的に敗血症が発現した。被験者は敗血症および多臓器不全により死亡した。診断は，感染性心内膜炎に続発する敗血症による非心血管系の死亡であった。死亡の根本原因は感染性心内膜炎であり，入院期間中に心房細動，心不全および敗血症に至った可能性が高いと報告された」。

治験実施計画書／被験者登録コード：	D2210C00008/[redacted]
年齢／性別／人種／民族／国：	65歳／女性／アジア人／非ヒスパニックまたは非ラテン系／フィリピン
治験薬の用量および投与レジメン：	プラセボ，2週間隔
治験薬の初回投与日（時刻）：	20[redacted]-12-29 (12:16)
治験薬の最終投与日（時刻）：	翌年*−12-12 (12:51)
SAE（基本語）：	心筋梗塞
事象発現日（時刻）：	翌年*-12-27 (13:00)
死亡日：	翌年*-12-27
事象発現前の最終投与から事象発現までの期間（日数）：	15日
事象発現までの治験薬の総投与回数：	23回（全23回中）
事象の転帰：	致死的
治験薬（継続／中止）：	該当なし
因果関係（あり／なし）：	なし

被験者[redacted]は，フィリピン出身の65歳アジア人女性で，運動，天候の変化，埃および喫煙が誘因となる喘息を有していた。現病歴は高血圧および2型糖尿病であった。既往歴は，アレルギー性鼻炎および心筋梗塞であった。事象発現時の関連する併用治療薬は，サルブタモール，サルメテロール，フルチカゾン，モンテルカスト，一硝酸イソソルビド，アセチルサリチル酸，クロピドグレル，アトルバスタチン，イミダプリル，メトホルミン，グリメピリドおよびジルチアゼムであった。被験者は，Q2Wの投与レジメン（予定総投与数26回）のプラセボ投与群に無作為に割り付けられた。本事象は，投与後観察期間中に発現した。

重篤な有害事象である喘息の増悪および肺炎（市中感染肺炎）が発現し，翌＊年8月28日から翌＊年10月9日まで入院した（詳細については，[redacted]のSAEの叙述を参照）。

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

翌＊年 12 月 27 日，プラセボの 23 回目の投与（投与済 23 回中）から 15 日後，時折起こる呼吸困難に伴い，心窩部不快感が突然発現した。被験者は症状を緩和するために休息することにし，睡眠をとった。しかし，その後目が覚めず，呼吸の徴候もなく，脈拍もない意識のない状態で救急室に搬送された。被験者に重篤な，生命を脅かす，医学的に重要な事象である心筋梗塞が発現した。直ちにエピネフリンの静脈内投与が 7 回行われたが，引き続き停止の状態で，同日（翌＊年 12 月 27 日）死亡が宣告された。剖検は実施されなかった。主な死因は心筋梗塞と報告された。

本事象は，治験担当医師により重度と判断され，転帰は致死的であった。本事象により治験薬に対して講じられた措置はなかった（治験薬の最終投与が 翌＊年 12 月 12 日であったため）。
治験担当医師は，本事象を治験薬と「関連なし」と評価した。
心筋梗塞の事象は外部の判定委員会に送られ，同委員会で「突然の心血管死」と判定された。

治験実施計画書／被験者登録コード：	D2210C00008/[redacted]
年齢／性別／人種／民族／国：	67歳／男性／白人／非ヒスパニックまたは非ラテン系／ロシア連邦
治験薬の用量および投与レジメン：	プラセボ，2週間隔
治験薬の初回投与日（時刻）：	20[redacted]-06-04 (09:10)
治験薬の最終投与日（時刻）：	同年*−09-22 (10:35)
SAE（基本語）	大腸閉塞，結腸癌，腹膜炎，大腸穿孔，敗血症性ショック，多臓器機能不全症候群
AE（基本語）：	高血糖，術後創感染，血管性脳症
事象発現日（時刻）：	
大腸閉塞，結腸癌，腹膜炎，大腸穿孔：	同年*-10-07 (07:00)
高血糖：	同年*-10-07 (00:00)
敗血症性ショック，多臓器機能不全症候群，術後創感染	同年*-10-09 (00:00)
血管性脳症：	同年*-10-16 (00:00)
死亡日：	同年*-10-25
事象発現前の最終投与から事象発現までの期間（日数）：	
大腸閉塞，結腸癌，腹膜炎，大腸穿孔，高血糖：	15日

敗血症性ショック，多臓器機能不全症候群，術後創感染：	17日
血管性脳症：	24日
事象発現までの治験薬の総投与回数：	9回（全9回中）
事象の転帰：	
大腸閉塞，結腸癌，腹膜炎，大腸穿孔，敗血症性ショック，多臓器機能不全症候群：	致死的
高血糖，術後創傷感染，血管性脳症：	未回復／未消失
治験薬（継続／中止）：	
大腸閉塞，腹膜炎，大腸穿孔，敗血症性ショック，多臓器機能不全症，高血糖，術後創感染：	治験薬の中止
結腸癌：	治験薬および治験の中止
血管性脳症：	該当なし
因果関係（あり／なし）：	なし

被験者[redacted]は，ロシア連邦出身の 67 歳白人男性で，喘息を有していた。現病歴は，胃潰瘍，網膜血管障害および慢性胆嚢炎であった。事象発現時の関連する併用治療薬は，サルブタモール，ホルモテロール，ブデソニドおよびエナラプリルであった。被験者は，Q2W の投与レジメン（予定総投与回数 26 回）でプラセボ投与群に無作為に割り付けられた。

同*年 10 月7 日，プラセボの9 回目の投与（投与済9 回中）から15 日後，急性の腹痛，腹膜炎（原因不明）および腸閉塞が発現し，入院した。同日（同＊年 10 月 7 日），腹腔鏡検査が行われ，横行結腸の中 1/3 部分（3 等分した場合の中央部分）に，貫壁浸潤性の外向性増殖を伴う T4N2M1 の中分化型狭窄性癌，および肝臓ならびに大網への転移，結腸閉塞，盲腸および上行結腸の漿液性粘膜層における間隙の拡大，およびびまん性漿液性腹膜炎が認められた。被験者は，生命を脅かす重篤な有害事象である結腸癌（横行結腸癌），腹膜炎（びまん性漿液性腹膜炎），大腸穿孔（盲腸および上行結腸の漿液性筋層の破裂の拡大），重篤な有害事象である大腸閉塞，および非重篤な有害事象である高血糖（ストレス高血糖）と診断された。

結腸癌の事象は，リンパ節，結腸の腸間膜，大網，肝右葉および右肺下葉への転移が認められた。同日（同＊年 10 月 7 日），開腹，ダブルバレルの回腸瘻造設，衛生管理および開腹ドレナージが行われた。

同＊年 10 月 9 日，プラセボの 9 回目の投与（投与済 9 回中）から 17 日後および開腹手術後，生命を脅かす重篤な有害事象である敗血症性ショック（腹部敗血症性ショック），多臓器機能不全症候群，および非重篤な有害事象である術後創感染が発現し，被験者は集中治療室に移され

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

た。同日（同＊年 10 月 9 日），びまん性腹膜炎が前の状態に戻ったため腹腔の縫合が行われた。同＊年 10 月 12 日，機械的喚起の延長のため，下気管切開が実施された。

同＊年 10 月 16 日，プラセボの 9 回目の投与（投与済 9 回中）から 24 日後，非重篤な有害事象である血管性脳症（循環不全性脳症）が発現した。被験者は，経管栄養を行い，注入，解毒および抗菌治療薬（不明）の 1 日 1 回静脈内投与による治療が行われた。

同＊年 10 月 25 日，非重篤な有害事象である中等度の心筋虚血も発現し，呼吸機能が停止し，蘇生法を試みている間に死亡した。剖検が実施された。主な死因は，多臓器不全であった。

重篤な有害事象である大腸閉塞，結腸癌，腹膜炎，大腸穿孔，敗血性ショックおよび多臓器機能不全症候群は，治験担当医師により重度と判断され，転帰は致死的であった。非重篤な有害事象である高血糖および血管性脳症は中等度，非重篤な有害事象である術後創感染は重度と治験担当医師により判断され，転帰は未回復／未消失であった。

同＊年 9 月 22 日，大腸閉塞，結腸癌，腹膜炎，大腸穿孔，高血糖，敗血症性ショック，多臓器機能不全症候群および術後創感染の事象により治験薬は永続的に中止され，この日の投与が中止前の最終投与となった。血管性脳症の事象により治験薬に対して講じられた措置はなかった。

治験担当医師は，大腸閉塞，結腸癌，腹膜炎，高血糖，大腸穿孔，多臓器機能不全症候群，術後創感染，敗血症性ショックおよび血管性脳症の事象を治験薬と「関連なし」と評価した。同＊年 10 月 25 日，被験者は結腸癌および死亡の事象により，本治験を中止した。

大腸閉塞，結腸癌，腹膜炎および大腸穿孔の事象は外部の判定委員会に送られ，同委員会により「腹膜炎および敗血症に至った T4N2M1 結腸癌」と判定された。

敗血症性ショックおよび多臓器機能不全症候群の事象は外部の判定委員会に送られ，同委員会により「腹膜炎，結腸穿孔，敗血症，臓器不全および死亡を引き起こしたステージ 4 の結腸癌」と判定された。

治験実施計画書／被験者登録コード：	D2210C00008/[redacted]
年齢／性別／人種／民族／国：	73歳／男性／白人／非ヒスパニックまたは非ラテン系／ロシア連邦
治験薬の用量および投与レジメン：	プラセボ，2週間隔
治験薬の初回投与日（時刻）：	20[redacted]-07-15 (10:00)
治験薬の最終投与日（時刻）：	同年*-10-07 (11:05)
AE（基本語）：	慢性肺性心，呼吸不全，喘息
事象発現日（時刻）：	同年*-10-12 (11:20)
事象発現前の最終投与から事象発現までの期間（日数）：	5日
事象発現までの治験薬の総投与回数：	7 回（全7回中）

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

事象の転帰：

慢性肺性心	未回復／未消失
呼吸不全	未回復／未消失
喘息	致死的
治験薬（継続／中止）：	治験薬の中止
因果関係（あり／なし）：	なし

被験者[redacted]は，ロシア連邦出身の 73 歳白人男性で，喘息を有していた。手術歴には，鼡径部ヘルニア修復があった。事象発現時の関連する併用治療薬は，ホルモテロール，サルブタモール，ブデソニドおよびシアノコバラミンであった。被験者は，Q2W の投与レジメン（予定総投与回数 26 回）のプラセボ投与群に無作為に割り付けられた。

同＊年 10 月 12 日，プラセボの 7 回目の投与（投与済 7 回中）から 5 日後，被験者は息切れの症状を訴えて来院した。重篤な有害事象である喘息（喘息の増悪）と報告された。同日（同＊年 10 月 12 日），入院中に非重篤な有害事象である慢性肺性心（慢性肺性心疾患）および呼吸不全が発現した。各種の検査の結果は報告されなかった。被験者は入院期間中，喘息の事象に対してアンブロキソール1 mL の1 日1 回ネブライザー吸入，デキサメタゾン16 mg の1 日1 回静脈内投与，塩化ナトリウム 250 mL の 1 日 1 回静脈内投与，塩化カリウム 10 mL の 1 日 1 回静脈内投与，慢性肺性心の事象に対してスピロノラクトン 50 mg の 1 日 1 回経口投与が行われた。同＊年 10 月 21 日，被験者は呼吸不全および心不全により死亡した。剖検は実施されなかった。主な死因および二次的死因は心肺不全と報告された。

慢性肺性心および呼吸不全の事象は，治験担当医師により重度と判断され，死亡時の転帰は未回復／未消失であった。喘息の事象は治験担当医師により重度と判断され，転帰は致死的であった。慢性肺性心，呼吸不全および喘息により，治験薬は永続的に中止された。治験担当医師は，慢性肺性心，呼吸不全および喘息の事象を治験薬と「関連なし」と評価した。被験者は，同＊年 10 月 7 日に治験薬の最終投与を受け，同＊年 10 月 21 日に死亡により本治験を中止した。

喘息の事象は外部の判定委員会に送られ，同委員会により「判定結果では，当該患者に機械的換気を必要とする呼吸不全を伴う重度の喘息が発現し，心停止に至る前に呼吸停止が発現した。主な疾患は，心臓ではなく肺と考えられた。診断は，原発性肺疾患による死亡であった。また，当該患者は重度の喘息の増悪に起因する呼吸不全により死亡したと述べられているが，死亡に至った詳細は明らかでない」と評価された。

治験実施計画書／被験者登録コード：	D2210C00008/[redacted]
年齢／性別／人種／民族／国：	44歳／女性／白人／非ヒスパニックまたは非ラテン系／ウクライナ
治験薬の用量および投与レジメン：	プラセボ，2週間隔

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

治験薬の初回投与日（時刻）：	20[redacted]-01-16 (13:11)
治験薬の最終投与日（時刻）：	同年*-12-30 (11:02)
SAE（基本語）：	死亡
事象発現日（時刻）：	翌年*-03-15（時刻不明）
死亡日：	翌年*-03-15
事象発現前の最終投与から事象発現までの期間（日数）：	75日
事象発現までの治験薬の総投与回数：	25回（全25回中）
事象の転帰：	致死的
治験薬（継続／中止）：	該当しない
因果関係（あり／なし）：	なし

被験者[redacted]は，ウクライナ出身の44歳白人女性で，アレルゲンが誘因となる喘息を有していた。現病歴は，慢性心不全，肺動脈弁閉鎖不全症，高血圧および肥満であった。事象発現時の関連する併用治療薬は，サルブタモール，サルメテロール，フルチカゾンおよびリシノプリルであった。被験者は，Q2Wの投与レジメン（予定総投与回数26回）のプラセボ投与群に無作為に割り付けられた。

翌＊年3月15日，プラセボの25回目の投与（投与済25回中）から75日後，被験者は体調が悪化し，意識消失により倒れた。治療は行われず，理由不明により死亡が宣告された。死亡前に発熱，呼吸困難，心痛および喀血は認められず，疾患の徴候や症状，またはアルコールや薬物の摂取はなかった。

治験薬に対して講じられた措置はなかった（治験薬の最終投与が同＊年12月30日であったため）。治験担当医師は，死亡は治験薬と「関連なし」と評価した。

死亡の事象（死因不明）は外部の判定委員会に送られ，同判定委員会により「心突然死」と評価された。

1.15.2.3.2　日本人での重篤な有害事象症例

治験実施計画書／被験者登録コード：	D2210C00008/[redacted]
年齢／性別／人種／民族／国：	56歳／男性／アジア人／非ヒスパニック系または非ラテン系／日本
治験薬の用量および投与レジメン：	プラセボ，2週間隔
治験薬の初回投与日（時刻）：	20[redacted]-07-28 (10:34)

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

治験薬の最終投与日（時刻）：	翌年*-07-12 (09:56)
SAE（基本語）	潰瘍性大腸炎
事象発現日（時刻）：	翌年*-04-02（時刻不明）
事象発現前の最終投与から事象発現までの期間（日数）：	11日
事象発現までの治験薬の総投与回数：	18回（全26回中）
事象の転帰：	回復／消失
治験薬（継続／中止）：	継続
因果関係（あり／なし）	なし

被験者[redacted]は，日本出身の 56 歳アジア人男性で，アレルゲンが誘因となる喘息を有していた。また，アレルギー性鼻炎，鼻茸および慢性副鼻腔炎も有していた。現病歴は，潰瘍性大腸炎，慢性胃炎，胃ポリープ，胃食道逆流性疾患および足部白癬である。既往歴は，気胸および眼瞼下垂であった。手術歴には鼻ポリープ切除および副鼻腔手術があった。事象発現時の関連する併用治療薬は，ホルモテロール，テオフィリン，ブデソニド，テネリグリプチン，テルビナフィン，モサプリド，ランソプラゾールであった。事象発現前の関連する薬剤にはプレドニゾロンがあった。被験者は， Q2W の投与レジメン（予定総投与回数 26 回）のプラセボ投与群に無作為に割り付けられた。

翌*年4 月2 日，プラセボの18 回（投与回数26 回中）から11 日後，被験者は感染性胃腸炎による悪心，腹痛および発熱を訴えて来院した。被験者は，さらに検査を受けるため入院した。大腸線維鏡検査が実施され，潰瘍性大腸炎の悪化が判明し，被験者は同日（翌＊年 4 月 2 日）に重篤な有害事象である潰瘍性大腸炎（潰瘍性大腸炎の悪化）と診断された。血清学的検査でC-反応性蛋白が 1（単位不明），血液検査で白血球数が 15500（単位不明）であった。入院期間中，被験者は感染性胃腸炎に対してアンピシリン／スルバクタム（用量不明）の 1 日 1 回静脈内投与を受け，潰瘍性大腸炎に対してメサラジン 2400 mg の 1 日 1 回経口投与を受けた。翌＊年 4 月 7 日，被験者は感染性胃腸炎の事象から回復した。翌＊年 4 月 11 日，被験者は潰瘍性大腸炎の事象から回復し，同日に退院した。退院後，被験者はメサラジン 2400 mg の 1 日 1 回経口投与を継続した。

潰瘍性大腸炎の事象は，治験担当医師により中等度と判断され，転帰は被験者との最終連絡の時点で回復／消失であった。潰瘍性大腸炎の事象により，治験薬に対して講じられた措置はなかった。治験担当医師は，潰瘍性大腸炎の事象を治験薬と「関連なし」と評価した。翌*年7 月 12 日，被験者は治験薬の最終投与を受け，翌＊年 12 月 13 日に本治験を終了した。

潰瘍性大腸炎の事象は外部の判定委員会に送られ，その評価は「感染性胃腸炎。喘息の増悪の徴候なし」であった。

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書／被験者登録コード：	D2210C00008/[redacted]
年齢／性別／人種／民族／国：	39歳／女性／アジア人／非ヒスパニック系または非ラテン系／日本
治験薬の用量および投与レジメン：	トラロキヌマブ300 mg，2週間隔
治験薬の初回投与日（時刻）：	20[redacted]-01-20　(11:16)
治験薬の最終投与日（時刻）：	翌年*-01-05 (09:42)
SAE（基本語）：	末梢性浮腫
事象発現日（時刻）：	同年*-05-13 (01:00)
事象発現前の最終投与からSAE発現までの期間（日数）：	2日
事象発現までの治験薬の総投与回数：	9回（全26回中）
事象の転帰：	回復／消失
治験薬（継続／中止）：	継続
因果関係（あり／なし）：	なし

被験者[redacted]は，日本出身の 39 歳アジア人女性で，喘息を有していた。被験者はアレルギー性鼻炎および慢性副鼻腔炎も有していた。現病歴は，食物アレルギー，血管運動性鼻炎および背部痛である。既往歴は気管支炎であった。事象発現時の関連する併用治療薬は，サルブタモール，ビランテロールおよびフルチカゾンであった。事象発現前の関連する薬剤には，プレドニゾロンおよびベタメタゾンがあった。被験者は，Q2W の投与レジメン（予定総投与回数 26 回）のトラロキヌマブ投与群に無作為に割り付けられた。

同＊年 5 月 12 日の午後 7 時，被験者に両下肢のかゆみが発現し，午後 11 時頃に両下肢の腫脹および疼痛のため救急外来を受診した。被験者は，非重篤な有害事象である末梢性浮腫（両脚浮腫）を発現した。同日（同＊年 5 月 12 日），コンピュータ断層撮影（CT）スキャンが実施され，肺塞栓症や深部静脈血栓症が否定された。血液検査の結果，白血球数 14360/μL，好酸球数 38.6%，D-ダイマー2.2 μg/mL，C-反応性蛋白（CRP）0.9 mg/dL が判明した。同日，被験者は本事象に対し，メチルプレドニゾロン 166 mg の静脈内投与，クロルフェナミン 2 mg の静脈内投与，電解質 NOS／グルコースの投与を受けた。

同＊年 5 月 13 日の午前 1 時，トラロキヌマブの 9 回目の投与（投与回数 26 回中）から 2 日後，被験者は追跡調査のため入院し，両側浮腫の事象が重篤であると報告された。同日（同＊年 5 月 13 日），被験者の白血球数は 11390/μL，好酸球数は 2.6%，D-ダイマーは 3 μg/mL，CRP 値は 2.7 mg/dL であった。入院期間中，被験者はセファクロル 1500 mg の1 日1 回経口投与を受け，プレドニゾロン 102 mg の静脈内投与が 30 mg の 1 日 1 回経口投与に変更された。同*

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

年 5 月 16 日，冷えによる下肢の腫脹と疼痛は軽快した。同日（同＊年 5 月 16 日），被験者の白血球数は 11970/μL，好酸球数は 2.4%，CRP 値は 0.5 mg/dL であった。被験者は，プレドニゾロン 20 mg による治療を継続し，続いて 15 mg，10 mg，8 mg，5 mg および 3 mg の 1 日 1 回経口投与，およびレバミピド 300 mg の 1 日 1 回経口投与を予防的に受けた。同＊年 5-月 20 日，被験者の両下肢の腫脹および疼痛が軽減されたことが報告された。同＊年 5 月 21 日，被験者は退院した。同＊年 7 月 20 日，被験者は本事象から回復した。

本事象は，治験担当医師により中等度と判断され，転帰は被験者との最終連絡の時点で回復／消失であった。本事象により，治験薬に対して講じられた措置はなかった。治験担当医師は，本事象を治験薬と「関連なし」と評価した。翌＊年 1 月 5 日，被験者は治験薬の最終投与を受け，翌＊年 6 月 7 日に本治験を終了した。

末梢性浮腫の事象は外部の判定委員会に送られ，その評価は「アレルギー反応に続発した可能性のある両下肢腫脹」であった。

治験実施計画書／被験者登録コード：	D2210C00008/[redacted]
年齢／性別／人種／民族／国：	39歳／女性／アジア人／非ヒスパニック系または非ラテン系／日本
治験薬の用量および投与レジメン：	トラロキヌマブ300 mg，2週間隔
治験薬の初回投与日（時刻）：	20[redacted]-01-20　(11:16)
治験薬の最終投与日（時刻）：	翌年*-01-05 (09:42)
SAE（基本語）：	喘息
事象発現日（時刻）：	同年*-11-30 (00:50)
事象発現前の最終投与からSAE発現までの期間（日数）：	8日
事象発現までの治験薬の総投与回数：	23回（全26回中）
事象の転帰：	回復／消失
治験薬（継続／中止）：	継続
因果関係（あり／なし）	なし

被験者[redacted]は，日本出身の 39 歳アジア人女性で，喘息を有していた。被験者はアレルギー性鼻炎および慢性副鼻腔炎も有していた。現在の医学的状態は，食物アレルギー，血管運動性鼻炎および背部痛である。既往歴は気管支炎であった。事象発現時の関連する併用治療薬は，サルブタモール，ビランテロールおよびフルチカゾンであった。事象発現前の関連する薬剤には，プレドニゾロンおよびベタメタゾンがあった。被験者は，Q2W の投与レジメン（予定総投与回数 26 回）のトラロキヌマブ投与群に無作為に割り付けられた

同*年5 月13 日，被験者は重篤な有害事象である末梢性浮腫を発現し，同*年5 月13 日から 同＊年 5 月 21 日まで入院した（詳細については，[redacted] の前述を参照）。

同*年11 月9 日以降，被験者は咳嗽を発現し，クロルフェナミン／メチルエフェンドリンの1 日 1 回経口投与，Prunus seratina 樹皮 4 mL の 1 日 1 回経口投与，Prunus armeniaca 種子エキス 3 mL の 1 日 1 回経口投与を実施したが，改善は認められず，咳嗽が持続した。

同＊年 11 月 30 日，トラロキヌマブの 23 回目の投与（投与回数 26 回中）から 8 日後，被験者は喘息による咳嗽の持続と夜間覚醒を訴えて救急外来を受診した。同日（同＊年 11 月 30 日），被験者のバイタルサインは脈拍数 76 回/分，血圧 112/65 mmHg であった。被験者は，重篤な有害事象である喘息（喘息の増悪）を発現し，酸素吸入，プロカテロール 30 μg のネブライザー吸入およびプレドニゾロン 102 mg の静脈内投与による治療を受けた。しかし，症状の改善はみられず，同日入院した。同日（同＊年 11 月 30 日）の臨床検査は，白血球数 9680/μL，好中球数 72.7%，好酸球数 10.3%，C-反応性蛋白（CRP）1.1 mg/dL，フィブリノーゲン 469 mg/dL であった。入院期間中，被験者は本事象に対し，酸素 2040 L の吸入（360 L に減量），プロカテロール 120 μg のネブライザー吸入，プレドニゾロン 51 mg（38 mg まで漸減）の 1 日 1 回静脈内投与，クロルフェナミン／ジヒドロコデイン／メチルフェドリンの経口投与，Prunus armeniaca 種子エキス 3 mL の 1 日 1 回経口投与，Prunus serotina 樹皮 4 mL の 1 日 1 回経口投与およびコデイン 60 mg の1 日1 回経口投与による治療を受けた。咳嗽および被験者の症状に改善がみられた。同*年12 月3 日の肺活量測定から，1 秒あたりの努力呼気流量（FEV1）値は予測正常値の55.6%，絶対値 1.50 L であることが判明した。同日（同＊年 12 月 3 日），被験者は退院した。退院後，被験者はプレドニゾロン30 mg の1 日1 回経口投与を継続した。同*年12 月7 日，被験者は本事象から回復した。

本事象は，治験担当医師により中等度と判断され，転帰は被験者との最終連絡の時点で回復／消失であった。本事象により，治験薬に対して講じられた措置はなかった。治験担当医師は，本事象を治験薬と「関連なし」と評価した。翌＊年 1 月 5 日，被験者は治験薬の最終投与を受け，翌＊年 6 月 7 日に本治験を終了した。

末梢性浮腫の事象は外部の判定委員会に送られ，その評価は「症状および治療が入院を要する喘息の増悪と一致する」であった。

治験実施計画書／被験者登録コード：	D2210C00008/[redacted]
年齢／性別／人種／民族／国：	63歳／男性／アジア人／非ヒスパニック系または非ラテン系／日本
治験薬の用量および投与レジメン：	プラセボ，2週間隔
治験薬の初回投与日（時刻）：	20[redacted]-02-15 (10:53)
治験薬の最終投与日（時刻）：	翌年*-01-30 (10:00)
SAE（基本語）：	感染性腸炎

事象発現日（時刻）：	翌年*-04-29（時刻不明）
事象発現前の最終投与から事象発現までの期間（日数）：	89日
事象発現までの治験薬の総投与回数：	25回（全25回中）
事象の転帰：	回復／消失
治験薬（継続／中止）：	継続
因果関係（あり／なし）：	なし

被験者[redacted]は，日本出身の63歳アジア人男性で，アレルゲン，運動，低温および煙が誘因となる喘息を有していた。現病歴は，アレルギー性鼻炎，慢性副鼻腔炎，鼻茸および胃食道逆流性疾患であった。既往歴は食物アレルギー（カニ）であった。手術歴には，ポリープ切除および副鼻腔手術があった。事象発現時の関連する併用治療薬は，ホルモテロール，モメタゾン，ブデソニドおよびファモチジンであった。被験者は，Q2Wの投与レジメン（予定総投与回数26回）のプラセボ投与群に無作為に割り付けられた。

翌*年4月28日，被験者は腹痛を伴わない下痢および嘔吐を発現した。翌*年4月29日，プラセボの25回目の投与（投与済25回中）から89日後，被験者は救急治療室を受診し，重篤な有害事象である感染性腸炎が報告され，入院した。翌＊年4月29日，被験者の臨床検査の結果，白血球数14000 μL および C-反応性蛋白（CRP）9.47 mg/dL が示された。翌*年4月30日，被験者の臨床検査の結果，白血球数13100/μL，CRP 11.32 mg/dLが示された。被験者に断食を勧め，電解質NOS 500 mL，および炭水化物／塩化カリウム／塩化ナトリウム／乳酸ナトリウム1000 mL を1日1回点滴静注し，被験者の状態が改善した。被験者に翌*年5月4日から食事を開始するように助言した。同日の臨床検査の結果は白血球数5800/μL，CRP 2.55 mg/dLであった。翌*年5月6日，被験者は本事象から回復し，同日退院した。翌*年5月19日，退院後に光ファイバー大腸内視鏡検査が行われ，結腸直腸憩室および潰瘍が明らかになった。治療介入の報告はなかった。

本事象は，治験担当医師により中等度と判断され，転帰は被験者との最終連絡の時点で回復／消失であった。本事象の感染性腸炎により，治験薬に対して講じられた措置は該当なしであった（翌＊年1月30日にて治験薬の最終投与となったため）。治験担当医師は，本事象を治験薬と「関連なし」と評価した。翌＊年6月28日，被験者は本治験を終了した。
感染性腸炎の事象は外部の判定委員会に送られ，その評価は「胃腸炎」であった。

治験実施計画書／被験者登録コード：	D2210C00008/[redacted]
年齢／性別／人種／民族／国：	61歳／女性／アジア人／非ヒスパニック系または非ラテン系／日本

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

治験薬の用量および投与レジメン：	プラセボ，2週間隔
治験薬の初回投与日（時刻）：	20[redacted]-08-22 (12:50)
治験薬の最終投与日（時刻）：	翌年*-03-31 (10:10)
SAE（基本語）：	喘息
事象発現日（時刻）：	同年*-12-20（時刻不明）
事象発現前の最終投与から事象発現までの期間（日数）：	5日
事象発現までの治験薬の総投与回数：	7回（全14回中）
事象の転帰：	回復／消失
治験薬（継続／中止）：	継続
因果関係（あり／なし）：	なし

被験者[redacted]は，日本出身の61歳アジア人女性で，アレルゲン，運動，感染およびアスピリンが誘因となる喘息を有していた。 被験者はアレルギー性鼻炎も有していた。現病歴は，副鼻腔炎，高血圧，不眠症，頭痛および眼乾燥であった。既往歴は，ウイルス性上気道感染，結膜炎，子宮平滑筋腫および尿路結石であった。手術歴には，鼻ポリープ切除，筋腫核出術および副鼻腔手術があった。事象発現時の関連する併用治療薬は，サルブタモール，ホルモテロール，フルチカゾン，モンテルカスト，チオトロピウム，ブデソニド，ベタメタゾン，カルボシステイン，ニフェジピン，カンデサルタン，ブロチゾラム，チアラミド，ジクアホソル，重曹／リン酸ナトリウム，塩化ナトリウム，フルビン酸および一般的栄養素であった。事象発現前の関連する薬剤にはベタメタゾンがあった。被験者は，Q2Wの投与レジメン（予定総投与回数26回）のプラセボ投与群に無作為に割り付けられた。

同*年12月19日，被験者は中等度で非重篤な有害事象であるウイルス性上気道感染を発現した。

同＊年12月20日，プラセボの7回目の投与（投与済14回中）から5日後，被験者は喘鳴が悪化して来院した。被験者の脈拍数は90回/分，血圧は140/82 mmHg，酸素飽和度（SpO2）は90%，体温は37.2° C であった。被験者は重篤な有害事象である喘息（喘息の増悪）と診断され，入院した。入院期間中，被験者の朝の平均最大呼気流量（PEF）は274.8 L/分であった。被験者は，サルブタモールの1日1回ネブライザー吸入，ベタメタゾン8 mgの1日1回静脈内投与に続く 4 mgの漸減用量における1日1回静脈内投与，ブデソニド320 μg のネブライザー吸入およびホルモテロール 9 μg のネブライザー吸入による治療を受けた。

同*年12月21日，被験者のSpO2は97%であった。同*年12月24日，被験者は喘息（喘息の増悪）の事象とウイルス性上気道感染の非重篤な事象から回復し，同日，SpO2 96%で退院し

た。退院後，被験者はホルモテロール 18 μg の 1 日 1 回ネブライザー吸入とブデソニド 640 μg の 1 日 1 回ネブライザー吸入による治療を受けた。

本事象は，治験担当医師により軽度と判断され，転帰は被験者との最終連絡の時点で回復／消失であった。本事象により，治験薬に対して講じられた措置はなかった。治験担当医師は，本事象を治験薬と「関連なし」と評価した。翌＊年 3 月 31 日，被験者は治験薬の最終投与を受け，翌＊年 8 月 31 日に本治験を終了した。

喘息の事象は外部の判定委員会に送られ，その評価は「症状および治療が喘息の増悪と一致した」であった。

治験実施計画書／被験者登録コード：	D2210C00008/[redacted]
年齢／性別／人種／民族／国：	72歳／男性／アジア人／非ヒスパニック系または非ラテン系／日本
治験薬の用量および投与レジメン：	プラセボ，2週間隔
治験薬の初回投与日（時刻）：	20[redacted]-07-01 (11:52)
治験薬の最終投与日（時刻）：	翌年*-01-13 (11:47)
SAE（基本語）：	肺炎
事象発現日（時刻）：	同年*-12-17（時刻不明）
事象発現前の最終投与から事象発現までの期間（日数）：	15日
事象発現までの治験薬の総投与回数：	11回（全12回中）
事象の転帰：	回復／消失
治験薬（継続／中止）：	継続
因果関係（あり／なし）	なし

被験者[redacted]は，日本出身の 72 歳アジア人男性で，天候の変化が誘因となる喘息を有していた。現病歴は，アレルギー性鼻炎，季節性アレルギー，心筋症，しもやけ，高尿酸血症および不眠症であった。既往歴は自然気胸であった。手術歴には胸腔ドレナージがあった。事象発現時の関連する併用治療薬は，サルブタモール，サルメテロール，フルチカゾン，プレドニゾロン，硝酸イソソルビド，フロセミド，アムロジピン，酒石酸ゾルピデム，リマプロストアルファデクス，塩酸ドブタミン，ピコ硫酸ナトリウム，ランソプラゾールおよびスピロノラクトンであった。被験者は，Q2W の投与レジメン（予定総投与回数 26 回）のプラセボ投与群に無作為に割り付けられた。

同*年12 月10 日，被験者の喘息が悪化した。同*年12 月15 日，被験者のバイタルの測定値は，脈拍数98 回/分，血圧 111/75 mmHg，呼吸数15 回/分，体温35.9°C であった。急性な喘

息の増悪を伴う重度の呼吸器症状の発現が報告された。同＊年 12 月 17 日，プラセボの 11 回目の投与（投与済 12 回中）から 15 日後，被験者は呼吸不快感を訴えて来院した。被験者は重篤な有害事象である肺炎を発現し，入院した。臨床検査の結果は，白血球数 9400，C-反応性蛋白 3.6，クレアチニン 1.09，ナトリウム 141 およびカリウム 4.7 であった（列挙した検査パラメーターの単位や正常範囲の提供なし）。胸部のコンピュータ断層撮影（CT）から，胸水とともに，心尖部，右上肺葉および右中肺葉にすりガラス様陰影が示された。腹部 CT スキャンから脂肪肝が示された。心エコー像から，駆出率 0.38 の左房拡張および左室拡張が示された。入院期間中，被験者は以下の投与を受けた：ガレノキサシン 400 mg の 1 日 1 回経口投与，セフトリアキソンナトリウム 2 g の 1 日 1 回静脈内投与，polygala senega 10 mL の 1 日 1 回経口投与，塩酸プロカテロール 12 mL の 1 日 1 回経口投与，ツロブテロール 2 g の 1 日 1 回経皮投与，テオフィリン 200 mg の1 日1 回経口投与，イミペネム2 g の1 日 1 回静脈内投与，塩酸アンブロキソール45 mg の 1 日 1 回経口投与，リン酸ジヒドロコデイン 6 mL の 1 日 1 回経口投与および塩酸セフカペンピボキシル45 mg の1 日1 回経口投与。同*年12 月30 日，被験者は退院した。翌*年1 月 11 日，被験者は肺炎の事象から回復した。

本事象は，治験担当医師により重度と判断され，転帰は被験者との最終連絡の時点で回復／消失であった。本事象により，治験薬に対して講じられた措置はなかった。治験担当医師は，本事象を治験薬と「関連なし」と評価した。翌＊年 1 月 13 日，被験者は治験薬の最終投与を受け，「その他」の理由で 翌＊年 4 月 21 日に治験を中止した。

肺炎の事象は外部の判定委員会に送られ，その評価は「結核およびうっ血性心不全に続発した胸水の合併症」であった。

1.16 CD-RI-CAT-354-1049 試験（日本を含む国際共同試験，参考資料）

[M5.3.5.4 CD-RI- CAT-354-1049 Synopsis]

1.16.1 概要

表 16 概要（CD-RI-CAT-354-1049［D2210L00001］試験）

治験実施計画書識別コード：CD-RI-CAT-354-1049（D2210L00001）

治験課題名

コントロール不能な重症喘息を有する成人を対象にトラロキヌマブの有効性を評価する第 2b 相，無作為化，二重盲検試験

治験責任医師および治験実施施設

本試験は，15 か国 101 施設の治験担当医師 101 名により実施された。治験調整医師は，英国，レスターにある[redacted]（[redacted]，[redacted]）の Christopher Brightling 教授であった。

本試験には全世界で 101 施設が参加した。このうち 98 施設で被験者を無作為割付けした。内訳は，日本 26 施設，米国 11 施設，フランス 7 施設，メキシコ 7 施設，ロシア 7 施設，スペイン 6 施設，アルゼンチン 5 施設，ドイツ 5 施設，韓国 5 施設，カナダ 4 施設，チリ 4 施設，ポーランド 3 施設，フィリピン 3 施設，チェコ共和国 3 施設，英国 2 施設であった。3 施設［日本の施設（1320301），チリの施設（1066801］，米国の施設（1277601）］では被験者のスクリーニングを実施したが，無作為割付けは行わなかった。

公表論文

なし

治験期間

2011 年 8 月～2014 年 2 月

開発の相：第 2b 相

目的

主要目的：

本試験の主要目的は，高用量吸入ステロイド薬（ICS）および長時間作用性 β_2 受容体刺激薬（LABA）を必要とする（その他の喘息管理薬の併用ありまたはなし）コントロール不能な重症喘息を有する成人を対象として，52 週間にわたり喘息増悪率に対する影響を評価し，プラセボと比較したときのトラロキヌマブ 300 mg の 2 つの皮下（SC）投与レジメンを評価することであった。

副次的目的：

本試験の副次的目的は以下のとおりであった。

- トラロキヌマブの安全性および忍容性を評価すること。
- トラロキヌマブが以下の肺機能に及ぼす影響を評価すること。実施施設におけるスパイロメトリー［気管支拡張薬投与前および投与後の 1 秒率（FEV_1），6 秒率（FEV_6），努力性肺活量（FVC），最大吸気量（IC）］）ならびに自宅で測定した最大呼気流量（PEF）および FEV_1。
- 以下の患者報告アウトカム（PRO）に対するトラロキヌマブの影響を評価すること。喘息管理質問票 6 項目版（ACQ-6）スコア，喘息患者の生活の質に関するアンケート［標準活動版（AQLQ(S)）］による健康に関連する生活の質（HRQoL），および EuroQoL の健康に関する質問票（5 項目）（EQ-5D）。

治験実施計画書識別コード：CD-RI-CAT-354-1049（D2210L00001）

- 中等症から重症喘息症状の評価（ASMA）日誌による喘息症状および救援療法薬の使用に対するトラロキヌマブの影響を評価すること。
- トラロキヌマブの薬物動態（PK）および免疫原性を評価すること。

探索的目的：

本試験の探索的目的は以下のとおりであった。

- 仕事の生産性および活動障害に対する質問票（WPAI）－喘息スケールを用いて，トラロキヌマブが医療資源の利用および生産性に及ぼす影響を評価すること。
- 高分解能コンピュータ断層撮影（HRCT，特定部位のみ）を用いて，気道壁肥厚に対するトラロキヌマブの影響を探索すること。これは任意とした。
- トラロキヌマブに対するクリニカルレスポンスと，インターロイキン-13（IL-13）の発現増加に関連すると考えられる血中末梢バイオマーカーの存在との関係を探索すること。バイオマーカーには，mRNA（メッセンジャーリボ核酸）および血清タンパク質が含まれる。
- トラロキヌマブに対するクリニカルレスポンスに影響すると考えられる遺伝子および遺伝的変異に関する今後の探索的研究のため，DNA（デオキシリボ核酸）を採取し，保存すること。これは任意とした。

方法

本試験は，高用量 ICS および LABA（その他の管理薬の併用ありまたはなし）を必要とするコントロール不能な重症喘息を有する成人被験者を対象として，トラロキヌマブの 2 つの SC 投与レジメンの有効性および安全性を評価する第 2b 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，多施設共同試験であった（高用量 ICS の定義は，フルチカゾン乾燥粉末吸入器で 1 日総用量が 500 µg 超，または定量噴霧式吸入器で 440 µg 超と定義。喘息管理の国際的指針［GINA］報告書 2009，アメリカ国立心肺血液研究所 2007）。

予定被験者数および解析被験者数

本試験には 390 例以上の被験者を組み入れる予定であった。452 例の被験者が intent-to-treat（ITT）集団に，332 例が治験実施計画書適合（PP）解析対象集団に，452 例が安全性解析対象集団に，452 例が PK 解析対象集団に含まれた。

診断および主要な選択基準

高用量の ICS および LABA を必要とする（その他の管理薬あり，またはなし）コントロール不能な重症喘息を有する成人被験者を本試験の被験者とした。

治験薬

トラロキヌマブ：

用量および剤形：トラロキヌマブ 1 mL を 2 回，2 週間隔（Q2W）で 50 週間，計 26 回 SC 投与（コホート 1），または Q2W で 12 週間投与した後に 4 週間隔（Q4W）で 38 週間（Q2/4W），計 16 回 SC 投与した（コホート 2）。

トラロキヌマブを 3 mL のガラスバイアルに充填し，pH5.5 の酢酸ナトリウム緩衝液中で 150 mg/mL の設定濃度となるように調製した。処方緩衝液は，50 mM 酢酸ナトリウム三水和物，

5.5 mM 氷酢酸，85 mM 塩化ナトリウム溶液，および 0.01%質量/体積（w/v）ポリソルベート 80 溶液を含む pH 5.5 の溶液であった。

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 2 つのロット（[redacted] および [redacted]）を使用した。

プラセボ：

用量および剤形：プラセボ 1 mL を 2 回，Q2W で 50 週間，計 26 回 SC 投与（コホート 1），または Q2W で 12 週間投与した後に Q4W で 38 週間，計 16 回 SC 投与した（コホート 2）。

治験実施計画書識別コード：CD-RI-CAT-354-1049（D2210L00001）

プラセボを，[redacted] mM 酢酸ナトリウム三水和物，[redacted] mM 氷酢酸，[redacted] mM 塩化ナトリウム溶液，および[redacted]%（w/v）ポリソルベート 80 を含む pH[redacted] の溶液が入った 3 mL のガラスバイアルに充填した。

投与方法：SC 注射

ロット番号：本試験では，プラセボの 1 ロット（[redacted]）を使用した。

治験薬投与期間

コホート 1 ではトラロキヌマブ 300 mg またはプラセボを Q2W で 2 回，50 週間で計 26 回 SC 投与し，コホート 2 ではトラロキヌマブ 300 mg またはプラセボを Q2W で 2 回，12 週間 SC 投与した後，Q4W で 38 週間，計 16 回投与した。来院ごとに大腿前部と腹部に交代で注射した。

評価項目

有効性評価項目：

疾患評価項目

喘息の増悪の評価

主要評価項目として，IMP 初回投与から Week 53 までの喘息増悪の年間発現頻度を評価した。

喘息の増悪の重症度は以下のように分類した：

- 中等症：全身性ステロイド薬の投与を少なくとも 3 日連続して必要とする症状の悪化。
- 重症：全身性ステロイド薬の投与を要し，緊急の治療および入院，またはそのいずれかを要する症状の悪化。

肺機能

副次的評価項目として，肺機能，すなわち気管支拡張薬投与前および投与後の FEV_1，FEV_6，FVC および IC を含む臨床でのスパイロメトリー，ならびに自宅で測定した PEF および FEV_1 に対するトラロキヌマブの影響を評価した。

スパイロメトリー

スパイロメトリーは，米国胸部学会（American Thoracic Society）および欧州呼吸器学会（European Respiratory Society）のガイドラインに従い，治験担当医師または指名された有資格者が実施した。気管支拡張薬投与前後の FEV_1，FEV_6，FVC および IC を記録した。可逆性評価も実施した。

自宅でのピークフロー測定

FEV_1 および PEF を測定するため，ピークフローメーターを用いて自宅でピークフローを 1 日 2 回測定した。

コンピュータ断層撮影

探索的評価項目として，HRCT（特定部位のみ）を用いて気道壁肥厚に対するトラロキヌマブの影響を評価した。スパイラルスキャン HRCT を用いて，気道壁リモデリングの重要な要素である気道壁の構造変化に対するトラロキヌマブ投与の影響を検討した。気道壁厚，内腔径，気道径などのパラメータを測定した。

患者報告アウトカム

PRO に対するトラロキヌマブの影響：副次的評価項目として，ACQ-6 スコア，AQLQ(S)を用いた HRQoL および EQ-5D 質問票，ならびに ASMA 日誌に基づき喘息症状および救援療法薬の使用に対するトラロキヌマブの影響を評価した。

喘息管理質問票

ACQ-6 は患者報告による質問票の簡易版であり，元の ACQ スコアから FEV_1 を除いた喘息症状（夜間覚醒，起床時の症状，日常生活の制限，息切れ，喘鳴，および短時間作用性 β_2 受容体刺激薬の使用）を評価する。

治験実施計画書識別コード：CD-RI-CAT-354-1049（D2210L00001）

質問は均等に加重し，0（完全にコントロール）から 6（重症のコントロール不良）までスコア化した。平均 ACQ スコアは奏効の平均値である。平均スコアが 0.75 以下であれば良好にコントロールされた喘息，0.75 から 1.5 未満は部分的にコントロールされた喘息，1.5 以上はコントロール不能の喘息を示す。0.5 以上の個々の変化は臨床的に意味があると判断した。

喘息患者の生活の質に関するアンケート（標準活動版）

喘息患者の生活の質に関するアンケート（標準活動版）（AQLQ[S]）は，電子患者報告アウトカム（ePRO）用のデバイスを用いて，喘息患者の HRQoL を評価する 32 項目の質問票である。質問票は 4 つの領域（症状，活動の制限，感情機能，および環境刺激）から構成される。全体のスコアは，全ての質問に対する回答の平均値として算出した。4 つの各領域スコアは，各領域の質問に対する回答の平均値とした。全体のスコアおよび各領域のスコアのいずれにおいても，0.5 の改善を重要な変化の最小値とし，1.5 を超えるスコアの変化は意味のある大きな変化とした。

中等症から重症喘息症状の評価日誌

ASMA 日誌は，MedImmune 社と UBC が開発した 13 項目の質問票である。ASMA 日誌は ePRO デバイスを用いて評価した。ASMA 日誌には，日中および夜間の症状の発現頻度と重症度，活動の回避と制限，喘息関連の不安と疲労，および救援療法薬の使用が含まれる。

仕事の生産性および活動障害に関する質問票－喘息

ePRO デバイスを用いた自己申告による生産性の低下の測定には WPAI－Asthma を用いた。WPAI－Asthma は，喘息関連の問題による欠勤，実働時間，仕事の生産性の低下，および日常的な活動時の生産性の低下に関する質問で構成される。

EQ-5D

この質問票では，移動の程度，身の回りの管理，ふだんの活動，痛み／不快感，不安／ふさぎ込みの 5 項目を評価する。この質問票には，0～100 の尺度（0 が想像できる最も悪い健康状態）で現在の健康状態を被験者が評価する視覚的アナログ尺度も含まれている。

医療資源の利用

喘息関連の医療資源利用を ePRO デバイスを用いて評価した。

薬物動態評価項目：

副次的評価項目としてトラロキヌマブの PK を評価した。治験手順のスケジュールに従い，投与前に血液サンプルを採取し，血清中トラロキヌマブ濃度のトラフ値（C_{min}）を測定した。

免疫原性評価項目：

副次的評価項目として，抗薬物抗体（ADA）の有無によりトラロキヌマブの免疫原性を評価した。

バイオマーカーに関する評価項目：

探索的評価項目として，トラロキヌマブのクリニカルレスポンスと，IL-13 の上方制御に関連すると考えられる血中末梢バイオマーカーの存在との関係を評価し，今後の探索的研究のため，DNA を採取および保存した。

血清バイオマーカー：

血清サンプルを採取し，炎症促進性メディエーターの解析を行うため血清バイオマーカーを評価した。

RNA 転写プロファイリング：

全ゲノム RNA 転写産物解析のため，PAXgene 全血サンプルを採取した。これらの解析の目的は，被験者の反応を予測する全血転写バイオマーカーをレトロスペクティブに評価すること，および可能であれば追加の薬力学的バイオマーカーを特定することであった。

DNA サンプル（任意）

トラロキヌマブのクリニカルレスポンスに影響すると考えられる遺伝子および遺伝的変異に関する今後の探索的研究のため，DNA を採取し，保存すること。

治験実施計画書識別コード：CD-RI-CAT-354-1049（D2210L00001）

DNA 解析用の採血は任意とした。

安全性評価項目：

副次的評価項目として安全性および忍容性を評価した。有害事象／重篤な有害事象，臨床検査値（血液学検査，血清生化学検査，尿検査），心電図（ECG）およびバイタルサインを，同意取得時から被験者の治験参加終了（第 75 日）まで評価した。

統計学的手法

主要評価項目は，IMP 初回投与から Week 53 または早期中止来院までの喘息の増悪の年間発現頻度とした。主要評価項目の解析は，ITT 集団を対象として，投与群，年齢，性別（男性または女性），過去 1 年間の喘息の増悪回数（2 回または 2 回超 6 回以下），アトピー性喘息の状態（アトピー性または非アトピー性），長期経口ステロイド薬（OCS）の使用（あり，またはなし）および地域（米国／カナダ／西欧または東欧／アジア／その他の地域）を共変量とし，本治験における参加日数の対数をオフセット項として，過分散を調整したポアソン回帰モデル（ピアソンカイ二乗補正）を用いて実施した。増悪率および増悪率比，ならびに 95%信頼区間（CI）および両側 P 値を提示した。

主要評価項目については，負の二項回帰モデルを用いて解析し，分布の仮定に関する頑健性を評価した。コホート 1 および 2 の各トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群全体の間で対比較を行った。感度分析として，PP 解析対象集団を対象に解析を実施した。主要評価項目は，Cochran-Mantel-Haenszel の行平均スコア検定でも解析した。ITT 集団を対象とした解析では，治験を中止した被験者の調整後の喘息の増悪回数を，［記録された喘息の増悪回数］/［治験の日数］×365.25 の式を用いて算出した。

重症喘息の増悪についても上記の解析を行った。また，Week 53 から治験終了までの喘息の増悪および重症喘息の増悪，ならびに治験終了までの喘息の増悪および重症喘息の増悪についても要約した。初回増悪までの時間および初回の重度増悪までの時間を，主要目的に対する補足的な有効性解析として解析した。コックス比例ハザードモデルをデータに当てはめた。喘息の増悪および重症喘息の増悪が認められた被験者の数および割合を，回数ごとに（0，1，2，3，>3）投与群別に要約した。

IL-13 の存在に関連するベースラインの因子別（ベースラインの血清中ペリオスチン濃度，2 型ヘルパーT 細胞［Th2］の状態，性息の状態および末梢血中好酸球数で分類した被験者），および臨床基準別（ベースラインの FEV_1 可逆性がみられる被験者，FEV_1 の予測値に対する実測値の割合，過去 1 年間の喘息の増悪回数別に分類した被験者，OCS の長期使用の有無，ならびにトラロキヌマブ投与群の Week 5 および Week 13 の気管支拡張薬投与前の FEV_1 の改善）の部分集団解析を計画した。

トラロキヌマブ投与群の Week 5 および Week 13 の気管支拡張薬投与前の FEV_1 改善が得られた被験者の部分集団に関する全ての副次的解析，ベースライン時の%FEV_1 が予測値の 60%以下および予測値の 80%以下の被験者の部分集団，ならびにアトピー性喘息状態別の部分集団に関する副次的解析は，ステージ 2 の最終解析では実施しなかった。ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP4）を，盲検解除前の予測バイオマーカー候補として特定した。追加の部分集団解析を，ベースラインの DPP4 値で定義した部分集団，およびベースライン特性の組み合わせ（ベースラインの FEV_1 可逆性および血清中ペリオスチン濃度または血清中 DPP-4 濃度が得られている被験者，血清中ペリオスチンまたは DPP4 濃度が得られ，OCS を長期使用していない被験者，FEV_1 可逆性，血清中ペリオスチンまたは DPP-4 濃度が得られ，OCS を長期使用していない被験者）により定義した部分集団について実施した。

トラロキヌマブの安全性は，IMP 投与下で発現した有害事象（TEAE）および IMP 投与下で発現した重篤な有害事象（TESAE），ならびに安全性解析対象集団に基づくその他の安全性評価項目を要約することにより評価した。IMP 投与開始後から Week 75 までの TEAE および SAE を，器官別大分類（SOC），ICH 国際医薬用語集の基本語，重症度および IMP との因果関係別に要約した。その他の安全性評価項目，およびベースラインからの変化については，採取時点ごとに評価した。また，シフトテーブルも含めた。

治験実施計画書識別コード：CD-RI-CAT-354-1049（D2210L00001）

来院時（朝）に測定した気管支拡張薬投与前および投与後の FEV_1，FEV_6，FVC および IC，ならびに自宅で測定した PEF および FEV_1 を用いて肺機能に対するトラロキヌマブの影響を評価した。各評価時点の平均値における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。2 標本 t 検定／共分散分析を用いて，被験者の肺機能におけるベースラインからの変化および変化率を，トラロキヌマブの各群とプラセボ投与群全体との間で比較した。

副次的評価項目の解析には，平均 ACQ-6 スコア，AQLQ(S)および EQ-5D を用いて評価した HRQoL のベースラインからの変化を含めた。EQ-5D の各領域の回答，および視覚的アナログ尺度の回答を投与群別および来院別に要約した。ASMA 日誌の各項目を要約し，ベースラインのスコアと比較した経時的な変化を示した。

Week 53 における FEV_1，ACQ-6 スコア，AQLQ(S)および ASMA のベースラインからの変化を，反復測定混合効果モデル解析を用いて解析した。

血清中トラロキヌマブ濃度は，記述統計を用いて投与群別に集計した。ADA 発現頻度を投与群別に報告した。IMP の投与を 1 回以上受け，検出可能な PK サンプルが 1 回以上得られた全ての被験者を PK 評価可能集団とした。実際には，IMP の投与を 1 回以上受け，評価可能な PK 用検体が得られた全ての被験者を PK 評価可能集団に含めた。

2 つの正式な解析（ステージ 1 解析およびステージ 2 解析）および中間解析を実施した。ステージ 1 の解析は，最後の被験者が Week 53 の来院を完了した後に実施した。ステージ 1 の解析では，Week 53 までに収集した全ての有効性および安全性データを解析した。治験実施施設のスタッフおよび被験者は，追跡調査期間が終了する Week 75 まで，各被験者の投与の割付けについて盲検化されたままとした。MedImmune 社は主要解析時に盲検解除された。全ての被験者が試験を完了した後，長期安全性の追跡調査のため，ステージ 2 の解析を実施した。

医薬品医療機器総合機構と協議の上，本試験に組み入れる日本人被験者数の目標を約 65 例とした。日本人被験者および非日本人被験者の部分集団解析を実施した。

結果の概要

治験対象集団

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までの間に，全世界 98 施設で計 452 例の被験者を本試験で無作為に割り付けた。コホート 1 ではトラロキヌマブ 300 mg またはプラセボを Q2W で 50 週間 SC 投与し，コホート 2 ではトラロキヌマブ 300 mg およびプラセボを Q2W で 12 週間 SC 投与した後，Q4W で 38 週間投与した。150 例がトラロキヌマブ 300 mg Q2W の投与を受け，151 例がトラロキヌマブ 300 mg Q2/4W の投与を受け，151 例がプラセボの投与を受けた。

ベースラインの患者背景および疾患特性は，プラセボ投与群とトラロキヌマブ投与群でおおむね同様であった。ITT 集団の平均年齢は約 50 歳（範囲 18～75 歳）であった。ほとんどの被験者は白人で女性，かつ非ヒスパニックまたは非ラテン系であった。BMI は 16～40 kg/m^2 の範囲であった。被験者の多くがアトピー性喘息を有していた（約 3 分の 2）。ほとんどの被験者（82%超）は OCS の長期投与を受けていなかった。末梢血好酸球数の中央値は 300 個/μL 未満であった。ACQ-6 スコアが 1.5 以上の場合，コントロール不能の喘息を有する被験者を意味した。ITT 集団の全ての被験者が，治験実施計画書に従ってベースライン時に喘息治療薬を 1 種類以上使用していた。

有効性の結果

主要評価項目は達成されなかった。ITT 集団では，トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群と Q2/4W 投与群のいずれにおいても，プラセボと比べて Week 53 の年間喘息増悪率の低下は認められなかった。

Week 53 までの年間喘息増悪率

Parameters	Placebo Total N = 151	Tralokinumab 300 mg Q2W N = 150	Tralokinumab 300 mg Q2/4W N = 151
Rate	0.90	0.91	0.97

治験実施計画書識別コード：CD-RI-CAT-354-1049（D2210L00001）

95% confidence interval of rate	(0.75, 1.08)	(0.76, 1.08)	(0.81, 1.14)
Rate ratio	---	0.94	1.02
95% confidence interval of rate ratio	---	(0.67, 1.31)	(0.71, 1.46)
p-value	---	0.709	0.904

同様に，部分集団解析では，いずれの投与群でも，血清中ペリオスチン濃度が中央値以上の被験者，Th2 高値被験者，アトピー状態がみられる被験者，ベースラインの血中好酸球数高値の被験者，FEV_1 可逆性が 12%以上の被験者，FEV_1%予測値が 60%以下または 80%以下の被験者，試験前の 1 年間の喘息の増悪が 2～6 回の被験者，および長期 OSC 使用被験者において，Week 52 における年間喘息増悪率に対する統計学的に有意な影響は認められなかった。トラロキヌマブ Q2/4W 投与群では，試験前の 1 年間に 2 回の喘息の増悪が認められた被験者の部分集団で統計学的に有意な効果が認められた。

Week 53 までの年間喘息増悪率の部分集団解析

Parameters	Placebo Total	Tralokinumab 300 mg Q2W	Tralokinumab 300 mg Q2/4W
Annual asthma exacerbation rate at Week 53 in subjects with:			
Baseline serum periostin ≥ median			
N	67	81	79
Rate	1.13	0.85	1.27
95% CI of rate	(0.88, 1.43)	(0.65, 1.08)	(1.03, 1.55)
Rate ratio	---	0.73	0.95
95% CI of rate ratio	---	(0.46, 1.17)	(0.56, 1.61)
p-value	---	0.190	0.856
Th2 high			
N	70	74	67
Rate	0.96	0.94	1.09
95% CI of rate	(0.74, 1.23)	(0.73, 1.20)	(0.85, 1.39)
Rate ratio	---	0.80	0.97
95% CI of rate ratio	---	(0.50, 1.29)	(0.56, 1.68)
p-value	---	0.365	0.922
Atopic asthma			
N	96	105	92
Rate	0.85	0.90	0.85
95% CI of rate	(0.67, 1.06)	(0.73, 1.11)	(0.67, 1.06)
Rate ratio	---	0.95	0.83
95% CI of rate ratio	---	(0.62, 1.44)	(0.52, 1.35)
p-value	---	0.803	0.457
Non-atopic asthma			
N	51	42	55

治験実施計画書識別コード：CD-RI-CAT-354-1049（D2210L00001）

Rate	1.05	0.82	1.10
95% CI of rate	(0.77, 1.39)	(0.56, 1.15)	(0.82, 1.44)
Rate ratio	---	0.71	1.07
95% CI of rate ratio	---	(0.40, 1.27)	(0.66, 1.74)
p-value	---	0.250	0.794
Baseline eosinophil count ≥ 300 cells/μL			
N	54	60	50
Rate	1.00	1.01	1.56
95% CI of rate	(0.74, 1.32)	(0.76, 1.31)	(1.23, 1.97)
Rate ratio	---	0.81	1.26
95% CI of rate ratio	---	(0.48, 1.35)	(0.68, 2.36)
p-value	---	0.414	0.463
Baseline FEV_1 reversibility ≥ 12%			
N	57	43	49
Rate	0.88	0.68	1.08
95% CI of rate	(0.65, 1.18)	(0.45, 0.99)	(0.80, 1.42)
Rate ratio	---	0.66	0.76
95% CI of rate ratio	---	(0.33, 1.32)	(0.37, 1.54)
p-value	---	0.245	0.438
Baseline FEV_1 % predicted ≤ 60%			
N	49	45	56
Rate	1.05	0.95	1.67
95% CI of rate	(0.77, 1.40)	(0.68, 1.29)	(1.34, 2.07)
Rate ratio	---	0.91	1.06
95% CI of rate ratio	---	(0.52, 1.56)	(0.60, 1.86)
p-value	---	0.723	0.852
Baseline FEV_1 % predicted ≤ 80%			
N	119	109	105
Rate	0.93	0.88	1.13
95% CI of rate	(0.76, 1.13)	(0.71, 1.08)	(0.93, 1.36)
Rate ratio	---	0.86	1.07
95% CI of rate ratio	---	(0.60, 1.23)	(0.72, 1.58)
p-value	---	0.409	0.744
2 asthma exacerbations in the past year			
N	97	96	95
Rate	0.62	0.61	0.45
95% CI of rate	(0.47, 0.81)	(0.45, 0.79)	(0.32, 0.61)
Rate ratio	---	0.94	0.60
95% CI of rate ratio	---	(0.58, 1.52)	(0.36, 1.00)
p-value	---	0.802	0.050

治験実施計画書識別コード：CD-RI-CAT-354-1049（D2210L00001）

> 2 but < 6 asthma exacerbations in the past year			
N	54	54	56
Rate	1.44	1.42	1.88
95% CI of rate	(1.12, 1.82)	(1.12, 1.78)	(1.52, 2.30)
Rate ratio	---	0.93	1.39
95% CI of rate ratio	---	(0.56, 1.56)	(0.81, 2.38)
p-value	---	0.792	0.231
With chronic OCS use			
N	27	26	24
Rate	1.37	2.04	2.2
95% CI of rate	(0.93, 1.94)	(1.51, 2.69)	(1.62, 2.91)
Rate ratio	---	1.20	1.29
95% CI of rate ratio	---	(0.59, 2.46)	(0.61, 2.74)
p-value	---	0.614	0.506

探索的部分集団解析では，トラロキヌマブ Q2W 投与群で，ベースラインの FEV_1 の可逆性が 12%以上，OCS の長期使用経験がない，血清中ペリオスチン濃度が中央値以上の被験者で，Week 52 の年間喘息増悪率に統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められたが，部分解析では，トラロキヌマブ Q2/4W 投与群における一貫したベネフィットは確認されなかった。追加の探索的部分集団解析では，トラロキヌマブ Q2W 投与群の DPP-4 が中央値以上，OCS を長期使用していない被験者でも Week 52 の年間増悪率に統計学的に有意な低下が認められた。

ベースラインの FEV_1 可逆性が 12%以上，血清中ペリオスチン濃度が中央値以上かつ長期 OCS を使用していない被験者における Week 53 までの年間喘息増悪率

Parameters	Placebo Total	Tralokinumab 300 mg Q2W	Tralokinumab 300 mg Q2/4W
N	22	18	23
Rate	1.21	0.59	1.42
95% CI of rate	(0.79, 1.79)	(0.28, 1.09)	(0.97, 2.01)
Rate ratio	---	0.33	0.77
95% CI of rate ratio	---	(0.11, 0.98)	(0.20, 2.97)
p-value	---	0.046	0.699

ITT 集団では，ベースラインから Week 53 までの気管支拡張薬投与前および投与後の FEV_1 の変化において，トラロキヌマブ Q2W 投与群でプラセボ投与群と比べて統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善がみられた。

Week 53 の気管支拡張薬投与前後の FEV_1

Parameters	Placebo Total	Tralokinumab 300 mg Q2W	Tralokinumab 300 mg Q2/4W
Prebronchodilator FEV_1 change from baseline (%)			
N	125	130	122

治験実施計画書識別コード：CD-RI-CAT-354-1049（D2210L00001）

Least square (LS) mean	1.32	8.60	3.16
Difference vs placebo	---	7.28	1.84
95% CI of difference	---	(2.55, 12.02)	(-2.92, 6.60)
p-value	---	0.003	0.448
Prebronchodilator FEV_1 change from baseline (L)			
N	125	130	122
LS mean	0.00	0.13	0.05
Difference vs placebo	---	0.13	0.04
95% CI of difference	---	(0.05, 0.21)	(-0.04, 0.12)
p-value	---	0.002	0.321
Postbronchodilator FEV_1 change from baseline (%)			
N	125	126	120
LS mean	-1.99	5.73	0.98
Difference vs placebo	---	7.72	2.98
95% CI of difference	---	(4.01, 11.44)	(-0.75, 6.71)
p-value	---	< 0.001	0.117
Postbronchodilator FEV_1 change from baseline (L)			
N	125	126	120
LS mean	-0.06	0.09	0.01
Difference vs placebo	---	0.15	0.07
95% CI of difference	---	(0.08, 0.22)	(0.00, 0.14)
p-value	---	< 0.001	0.045

これらの所見は，先行する第 2a 相試験（MI-CP199 試験）で認められた FEV_1 に対するトラロキヌマブの効果と一致している。トラロキヌマブ Q2/4W 投与群では，プラセボ投与群と比較したとき，この影響は認められず，用量反応性の影響であることが示唆された。主要評価項目の部分集団解析と一致して，部分集団解析では，ベースラインの FEV_1 可逆性が 12%以上，OCS を長期使用していない，ベースラインの血清中ペリオスチン濃度が中央値以上またはベースラインの DPP-4 濃度が中央値以上の被験者において，トラロキヌマブ 300 mg Q2W の投与により気管支拡張薬投与前の FEV_1 に統計学的に有意かつ臨床的に意味のある増加が認められた。

いずれのトラロキヌマブ投与群でも，プラセボ投与群と比べて，Week 53 の ACQ-6 総スコア，AQLQ(S)総スコア，ASMA 総合喘息症状スコア，および EQ-5D の回答（データ不掲載）に統計学的に有意，または臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった。AQLQ(S)の症状領域に関しては，トラロキヌマブ Q2W 投与群で統計学的に有意なベースラインからの改善が認められた。

Week 53 の ACQ-6 および AQLQ(S)におけるベースラインからの変化

Parameters	Placebo Total	Tralokinumab 300 mg Q2W	Tralokinumab 300 mg Q2/4W
Change from baseline in mean ACQ-6 score at Week 53			
N	118	115	112
LS mean	-0.65	-0.84	-0.78

治験実施計画書識別コード：CD-RI-CAT-354-1049（D2210L00001）

Difference vs placebo	---	-0.19	-0.13
95% CI of difference	---	(-0.43, 0.06)	(-0.37, 0.12)
p-value	---	0.131	0.306
Change from baseline in AQLQ(S) total overall score at Week 53			
N	107	109	101
LS mean	0.70	0.91	0.90
Difference vs placebo	---	0.21	0.20
95% CI of difference	---	(-0.05, 0.46)	(-0.06, 0.46)
p-value	---	0.110	0.132
Change from baseline in AQLQ(S) symptoms domain at Week 53			
N	107	109	101
LS mean	0.71	0.99	0.93
Difference vs placebo	---	0.28	0.22
95% CI of difference	---	(0.00, 0.55)	(-0.06, 0.49)
p-value	---	0.048	0.125
Change from baseline in ASMA Diary overall asthma symptoms at Week 53			
N	113	108	108
LS mean	-0.29	-0.36	-0.4
Difference vs placebo	---	-0.70	-0.11
95% CI of difference	---	(-0.22, 0.09)	(-0.27, 0.04)
p-value	---	0.387	0.160

主要評価項目の部分集団解析と一致して，ベースラインの FEV_1 可逆性が 12%以上，OCS を長期使用していない，ベースラインの血清中ペリオスチン濃度が中央値以上またはベースラインの DPP-4 濃度が中央値以上の被験者において，トラロキヌマブ Q2W の投与により ACQ-6 および AQLQ(S)に臨床的に意味のある改善が認められた。ACQ-6 スコアまたは AQLQ(S)総スコアにおいては，いずれの部分集団でも，トラロキヌマブ Q2/4W 投与群とプラセボ投与群との統計学的な有意差は認められなかった。

Week 53 の ACQ-6 および AQLQ(S)におけるベースラインからの変化に関する部分集団解析

Parameters	Placebo Total	Tralokinumab 300 mg Q2W	Tralokinumab 300 mg Q2/4W
Change from baseline in mean ACQ-6 scores at Week 53 in subjects with baseline FEV_1 reversibility ≥ 12% + serum periostin ≥ median + without chronic OCS use			
N	17	16	16
Least square (LS) mean	-0.51	-1.20	-0.69
Difference vs placebo	---	-0.68	-0.18
95% CI of difference	---	(-1.31, -0.06)	(-0.81, 0.46)
p-value	---	0.033	0.586
Change from baseline in mean AQLQ(S) total scores at Week 53 in subjects with baseline FEV_1 reversibility ≥ 12% + serum periostin ≥ median + without chronic OCS use			

治験実施計画書識別コード：CD-RI-CAT-354-1049（D2210L00001）

N	16	14	15
LS mean	0.78	1.42	0.89
Difference vs placebo	---	0.64	0.11
95% CI of difference	---	(-0.11, 1.39)	(-0.61, 0.83)
p-value	---	0.095	0.759

以上のことから，主要評価項目は達成されなかったものの，有効性評価項目の解析により 2 つの重要な点が確認された。トラロキヌマブ Q2W 投与群で，気管支拡張薬投与前の FEV_1 に統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。トラロキヌマブ Q2/4W 投与群では一貫した有効性が認められなかったことから，Q2/4W の用量が最適とはならない用量反応性があることが示唆される。トラロキヌマブ Q2W 投与群のベースラインの FEV_1 可逆性が 12%以上，OCS を長期使用していない，ベースラインの血清中ペリオスチン濃度が中央値以上の被験者の探索的部分集団において，年間喘息増悪率，気管支拡張薬投与前の FEV_1，ACQ-6，および AQLQ(S)に一貫した臨床的に意味のある増加が認められた。

PP 集団および非日本人被験者および日本人被験者における解析結果は，ITT 集団全体での結果と一致していた。

薬物動態および免疫原性

52 週間の反復 SC 投与後，トラロキヌマブの最低濃度（C_{min}）に基づき評価した結果，トラロキヌマブの曝露量はいずれのトラロキヌマブ投与群でも，これまでに実施された臨床試験で得られた値と一致していた。Week 13 の平均 C_{min} は 300 mg Q2W 投与群と 300 mg Q2/4W 投与群で同程度であったが（それぞれ 76.6 および 66.2 µg/mL），Week 25 の平均曝露量は 300 mg Q2/4W 投与群で約 1/2 低下しており（C_{min} = 32.3 µg/mL），トラロキヌマブの PK が線形性を示すことに一致する結果であった。300 mg Q2W 投与群の Week 13～53 まで，および 300 mg Q2/4W 投与群の Week 25～53 までの曝露量が同程度であったことから，定常状態に達していることが示された。反復投与時の C_{min} を評価した結果，Week 5 に対する Week 13 のトラフ濃度の比は 1.40～1.58 であり，反復投与によるトラロキヌマブの蓄積が認められた。

トラロキヌマブ投与群の 301 例中 6 例（2.0%）（全てトラロキヌマブ Q2/4W 投与群）で，投与後のサンプルが ADA 陽性と確認され，プラセボ投与群では 151 例中 7 例（4.6%）で ADA 陽性が確認された。トラロキヌマブ投与群の ADA 陽性被験者では，抗体価が 1～5 の範囲でばらつきがあったことから，ADA が実際に生成されたとしても，抗体価は低く，一過性であることが示された。これは，ADA 陽性被験者におけるトラロキヌマブの PK に ADA の影響がなかったことからも確認された。

安全性の結果

トラロキヌマブ 300 mg を 2 回，Q2W または Q2/4W SC 投与したときの安全性プロファイルは，トラロキヌマブの臨床開発の継続を支持するものである。用量に関連する安全性イベントは特定されなかった。トラロキヌマブに関連する新たなリスクや安全性シグナルは特定されなかった。

TEAE の全体的な発現頻度は，プラセボ投与群（85.4%）とトラロキヌマブ Q2/4W 投与群（84.8%）で同程度であり，トラロキヌマブ Q2W 投与群（89.3%）でわずかに高かった。被験者のほとんどで，グレード 1 またはグレード 2 の TEAE が発現し，これらの事象と IMP との因果関係は関連なしとされた。IMP と関連ありとされた TEAE の発現頻度は，双方のトラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群とで同程度（約 30%）であった。

治験実施計画書識別コード：CD-RI-CAT-354-1049（D2210L00001）

全ての投与群で高頻度（10%以上の発現頻度）に報告された基本語別の TEAE は，喘息，鼻咽頭炎，気管支炎，上気道感染，および頭痛であった。注射部位反応の TEAE は，トラロキヌマブ Q2W 投与群（23.3%）および Q2/4W 投与群（20.5%）の双方でプラセボ投与群（13.9%）と比べて高頻度に発現した。注射部位反応の TEAE はいずれも IMP と関連ありと判断された。注射部位反応の TEAE の多くは，重症度がグレード 1 またはグレード 2 であった。注射部位反応の TEAE はいずれも重篤ではなかった。トラロキヌマブ Q2W 投与群の 2 例およびトラロキヌマブ Q2/4W 投与群の 1 例に，注射部位反応の TEAE が発現し，IMP の完全な投与中止に至った。

TESAE の発現頻度はプラセボ投与群（13.9%）とトラロキヌマブ Q2W 投与群（12.0%）で同程度であり，トラロキヌマブ Q2/4W 投与群（16.6%）でわずかに高かった。高頻度に報告された基本語別の TESAE は，喘息（増悪）であり，重症喘息を有する被験者からなるこの集団では発現が予測される事象であった。喘息の発現頻度は全ての投与群で同程度であり，トラロキヌマブ Q2/4W 投与群の 2 例に発現した喘息の増悪は IMP との関連ありと判断された。トラロキヌマブ Q2W 投与群の 1 例，およびトラロキヌマブ Q2/4W 投与群の 4 例に心臓障害の SOC に該当する TESAE が発現した。これらの TESAE のうち，治験担当医師により IMP との関連ありと判断された TESAE はなかった。IMP との関連ありと治験担当医師に判断された TESAE が 5 例に 6 件発現した。内訳は，グレード 3 の肺炎およびグレード 3 の血管浮腫がプラセボ投与群の各 1 例に，グレード 2 の肺炎球菌性肺炎およびグレード 2 の喘息がトラロキヌマブ Q2W 投与群の 1 例に，グレード 4 の喘息およびグレード 3 の喘息がトラロキヌマブ Q2/4W 投与群の各 1 例に発現した。

試験期間中に 2 例が死亡し，いずれもトラロキヌマブ Q2/4W 投与群の被験者であった。1 例は心不全により死亡し，もう 1 例は敗血症性ショックにより死亡したが，いずれも IMP との関連なしと判断された。IMP の完全な投与中止に至った TEAE が発現した被験者の割合は低かった（プラセボ投与群で 5.3%，トラロキヌマブ Q2W 投与群で 2.7%，トラロキヌマブ Q2/4W 投与群で 4.6%）。

トラロキヌマブ投与群では，血清生化学検査に臨床的に重要な変動は認められなかった。血液学的パラメータに認められた唯一の重要な変動は，トラロキヌマブ投与被験者におけるベースラインからの平均末梢血中好酸球数の増加であった。この末梢血中好酸球数は，いずれのトラロキヌマブ投与群でも，IMP 投与を中止した後の Week 53～75 までの安全性追跡調査期間中にベースライン値まで回復した。この血中好酸球数増加に関連する特定の TEAE は認められなかった。トラロキヌマブ Q2W 投与レジメンは，免疫グロブリン E（IgE）値の低下も伴っていた。血中好酸球数および IgE 値への双方の影響を今後の試験で検討する予定である。

非日本人および日本人の安全性解析対象被験者における安全性の結果は，安全性解析対象集団全体における結果とおおむね一致していた。

結論

- 主要評価項目は達成されなかった。ITT 集団では，トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群と Q2/4W 投与群のいずれにおいても，プラセボと比べて Week 53 の年間喘息増悪率の低下は認められなかった。
- ITT 集団では，トラロキヌマブ Q2W 投与後に FEV_1 の統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められ，これにより先行の第 2a 相試験（MI-CP199 試験）で認められた効果が確認された。
- トラロキヌマブ Q2/4W 投与後に FEV_1 に対する治療効果が小さかったことから，用量-反応関係が示され，この投与レジメンは Q2W 投与後と比べて最適ではないことが示唆された。この結論は，Q2/4W コホートの部分集団解析を含むデータセット全体を通じて支持された。
- ベースラインの FEV_1 可逆性が 12%以上，OCS を長期使用していない，ベースラインの血清中ペリオスチン濃度が中央値以上の被験者の探索的部分集団で，年間喘息増悪率，気管支拡張薬投与前の FEV_1，ACQ-6 および AQLQ(S)に臨床的に意味のある改善が認められた。喘息患者を対象としたトラロキヌマブの今後の試験では，この患者集団を対象とすべきである。
- トラロキヌマブ 300 mg を 2 回，Q2W または Q2/4W SC 投与したときの安全性プロファイルは，トラロキヌマブの臨床開発の継続を支持するものである。トラロキヌマブに関連する新たな安全性シグナルは特定されなかった。

治験実施計画書識別コード：CD-RI-CAT-354-1049（D2210L00001）

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

1.16.2　安全性の評価

1.16.2.1　有害事象

1.16.2.1.1　全ての有害事象［Source: Table 14.3.1.2.3.1］

MedImmune
CD-RI-CAT354-1049

Table 14.3.1.2.3.1
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 16.1)	COHORT1 PLACEBO Q2W (N=76)	COHORT1 CAT-354 300 MG Q2W (N=150)	COHORT2 PLACEBO Q2/4W (N=75)	COHORT2 CAT-354 300 MG Q2/4W (N=151)	TOTAL PLACEBO TOTAL (N=151)	TOTAL CAT-354 300 MG TOTAL (N=301)
TOTAL NUMBER OF EVENTS	617	1034	613	974	1230	2008
TOTAL SUBJECTS REPORTING ONE OR MORE EVENTS	63 (82.9%)	134 (89.3%)	66 (88.0%)	128 (84.8%)	129 (85.4%)	262 (87.0%)
血液およびリンパ系障害	4 (5.3%)	3 (2.0%)	2 (2.7%)	2 (1.3%)	6 (4.0%)	5 (1.7%)
貧血	2 (2.6%)	1 (0.7%)	2 (2.7%)	0 (0.0%)	4 (2.6%)	1 (0.3%)
出血性貧血	1 (1.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
鉄欠乏性貧血	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
白血球増加症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
白血球減少症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
リンパ節症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
心臓障害	3 (3.9%)	3 (2.0%)	2 (2.7%)	7 (4.6%)	5 (3.3%)	10 (3.3%)
狭心症	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)	1 (0.3%)
不整脈	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
心不全	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
冠動脈疾患	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
心筋炎	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
動悸	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
洞不全症候群	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
無症候性心筋梗塞	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
洞性頻脈	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
頻脈	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (0.7%)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
2型高脂血症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
耳および迷路障害	4 (5.3%)	5 (3.3%)	5 (6.7%)	5 (3.3%)	9 (6.0%)	10 (3.3%)
片耳難聴	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
耳痛	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	4 (1.3%)
耳そう痒症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
メニエール病	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
耳漏	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
突発難聴	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
耳鳴	1 (1.3%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	3 (1.0%)

[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/cd1049/csr/tables/ae2.sas 28MAY2014 10:53:43

MedImmune
CD-RI-CAT354-1049

Table 14.3.1.2.3.1
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 16.1)	COHORT1 PLACEBO Q2W (N=76)	COHORT1 CAT-354 300 MG Q2W (N=150)	COHORT2 PLACEBO Q2/4W (N=75)	COHORT2 CAT-354 300 MG Q2/4W (N=151)	TOTAL PLACEBO TOTAL (N=151)	TOTAL CAT-354 300 MG TOTAL (N=301)
回転性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (4.0%)	1 (0.7%)	3 (2.0%)	1 (0.3%)
頭位性回転性めまい	1 (1.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
内分泌障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
エストロゲン欠乏症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
眼障害	7 (9.2%)	15 (10.0%)	2 (2.7%)	10 (6.6%)	9 (6.0%)	25 (8.3%)
眼瞼痙攣	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
白内障	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
霰粒腫	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
結膜沈着物	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
結膜出血	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
結膜炎	0 (0.0%)	5 (3.3%)	0 (0.0%)	3 (2.0%)	0 (0.0%)	8 (2.7%)
アレルギー性結膜炎	2 (2.6%)	3 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	5 (1.7%)
糖尿病網膜症	1 (1.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
眼球突出症	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
眼痛	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)
眼そう痒症	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	3 (2.0%)	0 (0.0%)	5 (1.7%)
眼の異物感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
眼血管障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
羞明	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
ブドウ膜炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
霧視	1 (1.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
視力低下	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
硝子体浮遊物	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
胃腸障害	20 (26.3%)	25 (16.7%)	21 (28.0%)	29 (19.2%)	41 (27.2%)	54 (17.9%)
腹部不快感	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
腹痛	5 (6.6%)	1 (0.7%)	4 (5.3%)	1 (0.7%)	9 (6.0%)	2 (0.7%)
下腹部痛	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)	1 (0.3%)
上腹部痛	2 (2.6%)	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (1.3%)	3 (2.0%)	3 (1.0%)
アフタ性口内炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
口唇炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.7%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)
潰瘍性大腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
便秘	3 (3.9%)	3 (2.0%)	1 (1.3%)	2 (1.3%)	4 (2.6%)	5 (1.7%)

[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/cd1049/csr/tables/ae2.sas 28MAY2014 10:53:43

MedImmune
CD-RI-CAT354-1049

Table 14.3.1.2.3.1
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 16.1)	COHORT1 PLACEBO Q2W (N=76)	COHORT1 CAT-354 300 MG Q2W (N=150)	COHORT2 PLACEBO Q2/4W (N=75)	COHORT2 CAT-354 300 MG Q2/4W (N=151)	TOTAL PLACEBO TOTAL (N=151)	TOTAL CAT-354 300 MG TOTAL (N=301)
齲歯	0 (0.0%)	1 (0.7%)	2 (2.7%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)	2 (0.7%)
歯不快感	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
歯髄障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
糖尿病性胃障害	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
下痢	7 (9.2%)	5 (3.3%)	5 (6.7%)	7 (4.6%)	12 (7.9%)	12 (4.0%)
憩室	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
口内乾燥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
消化不良	3 (3.9%)	0 (0.0%)	2 (2.7%)	0 (0.0%)	5 (3.3%)	0 (0.0%)
小腸炎	1 (1.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
腸炎	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
大腿ヘルニア	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
鼓腸	1 (1.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
食中毒	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
機能性胃腸障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
胃障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
胃ポリープ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
胃炎	2 (2.6%)	1 (0.7%)	2 (2.7%)	2 (1.3%)	4 (2.6%)	3 (1.0%)
胃食道逆流性疾患	4 (5.3%)	4 (2.7%)	2 (2.7%)	2 (1.3%)	6 (4.0%)	6 (2.0%)
歯肉痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
舌痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
痔核	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
裂孔ヘルニア	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.7%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)	1 (0.3%)
胃酸過多	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
臍径ヘルニア	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
過敏性腸症候群	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
大腸穿孔	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
口唇腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
悪心	3 (3.9%)	2 (1.3%)	4 (5.3%)	3 (2.0%)	7 (4.6%)	5 (1.7%)
食道痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
食道炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
口内丘疹	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
ひだ舌	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
直腸出血	2 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)
口内炎	1 (1.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
埋伏歯	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)

[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/cd1049/csr/tables/ae2.sas 28MAY2014 10:53:43

MedImmune
CD-RI-CAT354-1049

Table 14.3.1.2.3.1
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 16.1)	COHORT1 PLACEBO Q2W (N=76)	COHORT1 CAT-354 300 MG Q2W (N=150)	COHORT2 PLACEBO Q2/4W (N=75)	COHORT2 CAT-354 300 MG Q2/4W (N=151)	TOTAL PLACEBO TOTAL (N=151)	TOTAL CAT-354 300 MG TOTAL (N=301)
歯痛	0 (0.0%)	3 (2.0%)	2 (2.7%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	3 (1.0%)
嘔吐	4 (5.3%)	4 (2.7%)	4 (5.3%)	1 (0.7%)	8 (5.3%)	5 (1.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (15.8%)	46 (30.7%)	16 (21.3%)	35 (23.2%)	28 (18.5%)	81 (26.9%)
投与部位発疹	0 (0.0%)	3 (2.0%)	0 (0.0%)	3 (2.0%)	0 (0.0%)	6 (2.0%)
医薬品副作用	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
適用部位反応	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
無力症	4 (5.3%)	0 (0.0%)	2 (2.7%)	1 (0.7%)	6 (4.0%)	1 (0.3%)
胸部不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
胸痛	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)
悪寒	1 (1.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
医療機器不具合	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
不快感	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
疲労	0 (0.0%)	2 (1.3%)	2 (2.7%)	4 (2.6%)	2 (1.3%)	6 (2.0%)
熱感	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
低体温	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
炎症性疼痛	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
インフルエンザ様疾患	1 (1.3%)	2 (1.3%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	2 (0.7%)
注入部位不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
注射部位内出血	1 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	1 (0.3%)
注射部位知覚不全	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
注射部位湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
注射部位紅斑	1 (1.3%)	12 (8.0%)	0 (0.0%)	7 (4.6%)	1 (0.7%)	19 (6.3%)
注射部位漏出	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
注射部位血腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
注射部位出血	1 (1.3%)	1 (0.7%)	2 (2.7%)	2 (1.3%)	3 (2.0%)	3 (1.0%)
注射部位硬結	0 (0.0%)	2 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	3 (1.0%)
注射部位炎症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
注射部位刺激感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
注射部位腫瘤	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
注射部位疼痛	3 (3.9%)	7 (4.7%)	12 (16.0%)	11 (7.3%)	15 (9.9%)	18 (6.0%)
注射部位知覚異常	0 (0.0%)	1 (0.7%)	2 (2.7%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)	2 (0.7%)
注射部位そう痒感	1 (1.3%)	8 (5.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	9 (3.0%)
注射部位発疹	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	3 (2.0%)	0 (0.0%)	4 (1.3%)

[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/cd1049/csr/tables/ae2.sas 28MAY2014 10:53:43

MedImmune
CD-RI-CAT354-1049

Table 14.3.1.2.3.1
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 16.1)	COHORT1 PLACEBO Q2W (N=76)	COHORT1 CAT-354 300 MG Q2W (N=150)	COHORT2 PLACEBO Q2/4W (N=75)	COHORT2 CAT-354 300 MG Q2/4W (N=151)	TOTAL PLACEBO TOTAL (N=151)	TOTAL CAT-354 300 MG TOTAL (N=301)
注射部位反応	0 (0.0%)	7 (4.7%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	9 (3.0%)
注射部位腫脹	1 (1.3%)	2 (1.3%)	1 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	4 (1.3%)
注射部位蕁麻疹	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
注射部位小水疱	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
局所腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
限局性浮腫	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
倦怠感	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
非心臓性胸痛	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
浮腫	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
末梢性浮腫	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
穿刺部位疼痛	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
穿刺部位反応	1 (1.3%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
発熱	4 (5.3%)	2 (1.3%)	2 (2.7%)	4 (2.6%)	6 (4.0%)	6 (2.0%)
分泌物分泌	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
ワクチン接種部位反応	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
乾燥症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
肝胆道系障害	2 (2.6%)	2 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (0.7%)	3 (2.0%)	3 (1.0%)
胆道仙痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
胆石症	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
薬物性肝障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
肝機能異常	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
脂肪肝	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
免疫系障害	3 (3.9%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	3 (2.0%)	3 (1.0%)
薬物過敏症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
家塵アレルギー	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
季節性アレルギー	3 (3.9%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.0%)	1 (0.3%)
感染症および寄生虫症	50 (65.8%)	97 (64.7%)	45 (60.0%)	95 (62.9%)	95 (62.9%)	192 (63.8%)
腹部膿瘍	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
腹部感染	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
急性副鼻腔炎	4 (5.3%)	2 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (2.0%)	5 (3.3%)	5 (1.7%)
急性扁桃炎	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
アデノイド咽頭炎	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)

[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/cd1049/csr/tables/ae2.sas 28MAY2014 10:53:43

MedImmune
CD-RI-CAT354-1049

Table 14.3.1.2.3.1
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 16.1)	COHORT1 PLACEBO Q2W (N=76)	COHORT1 CAT-354 300 MG Q2W (N=150)	COHORT2 PLACEBO Q2/4W (N=75)	COHORT2 CAT-354 300 MG Q2/4W (N=151)	TOTAL PLACEBO TOTAL (N=151)	TOTAL CAT-354 300 MG TOTAL (N=301)
アデノウイルス結膜炎	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
アメーバ症	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
肛門膿瘍	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
無症候性細菌尿	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)
細菌尿	1 (1.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
β溶血性レンサ球菌感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
気管支炎	8 (10.5%)	27 (18.0%)	14 (18.7%)	20 (13.2%)	22 (14.6%)	47 (15.6%)
細菌性気管支炎	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
気管支肺炎	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
カンジダ感染	2 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)
蜂巣炎	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)
慢性副鼻腔炎	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)
膀胱炎	2 (2.6%)	2 (1.3%)	2 (2.7%)	1 (0.7%)	4 (2.6%)	3 (1.0%)
大腸菌性膀胱炎	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
憩室炎	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
耳感染	2 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)	1 (0.3%)
感染性小腸結腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
ウイルス性腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
丹毒	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
眼瞼感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
皮膚真菌感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
せつ	1 (1.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
胃感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
胃腸炎	4 (5.3%)	8 (5.3%)	6 (8.0%)	6 (4.0%)	10 (6.6%)	14 (4.7%)
ウイルス性胃腸炎	2 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.7%)	3 (2.0%)	1 (0.3%)
歯肉炎	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
ヘリコバクター性胃炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
ヘルペス性皮膚炎	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
単純ヘルペス	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
帯状疱疹	2 (2.6%)	1 (0.7%)	1 (1.3%)	1 (0.7%)	3 (2.0%)	2 (0.7%)
インフルエンザ	9 (11.8%)	11 (7.3%)	4 (5.3%)	14 (9.3%)	13 (8.6%)	25 (8.3%)
喉頭炎	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
下気道感染	2 (2.6%)	3 (2.0%)	2 (2.7%)	0 (0.0%)	4 (2.6%)	3 (1.0%)
ルードウィッヒ口峡炎	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
鼻咽頭炎	16 (21.1%)	35 (23.3%)	24 (32.0%)	26 (17.2%)	40 (26.5%)	61 (20.3%)

[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/cd1049/csr/tables/ae2.sas 28MAY2014 10:53:43

MedImmune
CD-RI-CAT354-1049

Table 14.3.1.2.3.1
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 16.1)	COHORT1 PLACEBO Q2W (N=76)	COHORT1 CAT-354 300 MG Q2W (N=150)	COHORT2 PLACEBO Q2/4W (N=75)	COHORT2 CAT-354 300 MG Q2/4W (N=151)	TOTAL PLACEBO TOTAL (N=151)	TOTAL CAT-354 300 MG TOTAL (N=301)
爪真菌症	1 (1.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
口腔カンジダ症	1 (1.3%)	6 (4.0%)	2 (2.7%)	2 (1.3%)	3 (2.0%)	8 (2.7%)
口腔ヘルペス	1 (1.3%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	3 (1.0%)
中咽頭カンジダ症	0 (0.0%)	3 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	4 (1.3%)
外耳炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.7%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)
中耳炎	2 (2.6%)	1 (0.7%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	3 (2.0%)	1 (0.3%)
急性中耳炎	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
慢性中耳炎	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
歯冠周囲炎	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
歯周炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
百日咳	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
咽頭炎	4 (5.3%)	6 (4.0%)	5 (6.7%)	11 (7.3%)	9 (6.0%)	17 (5.6%)
細菌性咽頭炎	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
咽頭扁桃炎	1 (1.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	3 (1.0%)
肺炎	3 (3.9%)	4 (2.7%)	1 (1.3%)	5 (3.3%)	4 (2.6%)	9 (3.0%)
肺炎球菌性肺炎	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
シュードモナス感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
気道感染	0 (0.0%)	6 (4.0%)	3 (4.0%)	1 (0.7%)	3 (2.0%)	7 (2.3%)
ウイルス性気道感染	1 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (1.3%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)	2 (0.7%)
鼻炎	1 (1.3%)	5 (3.3%)	8 (10.7%)	8 (5.3%)	9 (6.0%)	13 (4.3%)
風疹	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
敗血症性ショック	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
副鼻腔炎	4 (5.3%)	5 (3.3%)	6 (8.0%)	8 (5.3%)	10 (6.6%)	13 (4.3%)
細菌性副鼻腔炎	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
ブドウ球菌感染	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
ブドウ球菌皮膚感染	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
股部白癬	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
足部白癬	1 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (2.7%)	0 (0.0%)	3 (2.0%)	0 (0.0%)
扁桃炎	2 (2.6%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)	2 (0.7%)
歯膿瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
歯感染	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)	1 (0.3%)
気管炎	2 (2.6%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	2 (0.7%)
気管気管支炎	1 (1.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
上気道感染	12 (15.8%)	20 (13.3%)	6 (8.0%)	20 (13.2%)	18 (11.9%)	40 (13.3%)
尿路感染	6 (7.9%)	11 (7.3%)	3 (4.0%)	8 (5.3%)	9 (6.0%)	19 (6.3%)

[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/cd1049/csr/tables/ae2.sas 28MAY2014 10:53:43

MedImmune
CD-RI-CAT354-1049

Table 14.3.1.2.3.1
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 16.1)	COHORT1 PLACEBO Q2W (N=76)	COHORT1 CAT-354 300 MG Q2W (N=150)	COHORT2 PLACEBO Q2/4W (N=75)	COHORT2 CAT-354 300 MG Q2/4W (N=151)	TOTAL PLACEBO TOTAL (N=151)	TOTAL CAT-354 300 MG TOTAL (N=301)
細菌性尿路感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
腟感染	1 (1.3%)	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	3 (1.0%)
前庭神経炎	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
ウイルス感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	4 (2.6%)	1 (0.7%)	4 (1.3%)
ウイルス性咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
ウイルス性鼻炎	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0%)	3 (2.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	3 (1.0%)
外陰腟真菌感染	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	11 (14.5%)	17 (11.3%)	13 (17.3%)	30 (19.9%)	24 (15.9%)	47 (15.6%)
偶発的中毒	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
動物咬傷	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
足関節部骨折	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
節足動物咬傷	2 (2.6%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	1 (0.3%)
節足動物刺傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
骨挫傷	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
第1度熱傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
胸部損傷	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
鎖骨骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
脳振盪	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
挫傷	1 (1.3%)	3 (2.0%)	1 (1.3%)	4 (2.6%)	2 (1.3%)	7 (2.3%)
上顆炎	2 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)
擦過傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
顔面損傷	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
転倒	3 (3.9%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	3 (2.0%)	3 (1.0%)
足骨折	3 (3.9%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	2 (1.3%)	4 (2.6%)	2 (0.7%)
前腕骨折	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
頭部損傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
注入に伴う反応	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
注射に伴う反応	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
損傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
関節損傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
裂傷	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	4 (1.3%)
靭帯捻挫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (4.0%)	5 (3.3%)	3 (2.0%)	5 (1.7%)

[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/cd1049/csr/tables/ae2.sas 28MAY2014 10:53:43

MedImmune
CD-RI-CAT354-1049

Table 14.3.1.2.3.1
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 16.1)	COHORT1 PLACEBO Q2W (N=76)	COHORT1 CAT-354 300 MG Q2W (N=150)	COHORT2 PLACEBO Q2/4W (N=75)	COHORT2 CAT-354 300 MG Q2/4W (N=151)	TOTAL PLACEBO TOTAL (N=151)	TOTAL CAT-354 300 MG TOTAL (N=301)
四肢圧挫損傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
四肢損傷	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	3 (2.0%)	0 (0.0%)	4 (1.3%)
腰椎骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
半月板損傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
筋断裂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
肉離れ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
過量投与	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
処置後挫傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
処置後腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
外傷後頚部症候群	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
外傷後疼痛	1 (1.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	3 (1.0%)
術後創合併症	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
処置による疼痛	1 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	1 (0.3%)
橈骨骨折	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
肋骨骨折	1 (1.3%)	3 (2.0%)	0 (0.0%)	3 (2.0%)	1 (0.7%)	6 (2.0%)
交通事故	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
引っかき傷	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
スポーツ損傷	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
精巣損傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
熱傷	0 (0.0%)	1 (0.7%)	2 (2.7%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	1 (0.3%)
脛骨骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
歯牙破折	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)
歯牙損傷	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
外傷性血腫	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
創合併症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
手首関節骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
臨床検査	2 (2.6%)	8 (5.3%)	4 (5.3%)	10 (6.6%)	6 (4.0%)	18 (6.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
血中コレステロール増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
血中免疫グロブリンE増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
血圧上昇	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)

[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/cd1049/csr/tables/ae2.sas 28MAY2014 10:53:43

MedImmune
CD-RI-CAT354-1049

Table 14.3.1.2.3.1
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 16.1)	COHORT1 PLACEBO Q2W (N=76)	COHORT1 CAT-354 300 MG Q2W (N=150)	COHORT2 PLACEBO Q2/4W (N=75)	COHORT2 CAT-354 300 MG Q2/4W (N=151)	TOTAL PLACEBO TOTAL (N=151)	TOTAL CAT-354 300 MG TOTAL (N=301)
血中尿酸増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
コンピュータ断層撮影異常	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
胸部コンピュータ断層撮影異常	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
心電図T波逆転	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
グリコヘモグロビン増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
心拍数不整	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
肝酵素上昇	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
リパーゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
尿中亜硝酸塩陽性	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
喀痰異常	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
尿検査異常	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
体重減少	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
代謝および栄養障害	3 (3.9%)	5 (3.3%)	7 (9.3%)	16 (10.6%)	10 (6.6%)	21 (7.0%)
食欲減退	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)
脱水	1 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	3 (1.0%)
糖尿病	1 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	3 (1.0%)
コントロール不良の糖尿病	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
脂質異常症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
痛風	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
高コレステロール血症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
高血糖	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (4.0%)	2 (1.3%)	3 (2.0%)	2 (0.7%)
高カリウム血症	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
高脂血症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
高トリグリセリド血症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
低血糖症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
低カリウム血症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
過小食	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
低リン酸血症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
インスリン抵抗性	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
代謝性アシドーシス	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
2型糖尿病	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
ビタミンD欠乏	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)

[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/cd1049/csr/tables/ae2.sas 28MAY2014 10:53:43

MedImmune
CD-RI-CAT354-1049

Table 14.3.1.2.3.1
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 16.1)	COHORT1 PLACEBO Q2W (N=76)	COHORT1 CAT-354 300 MG Q2W (N=150)	COHORT2 PLACEBO Q2/4W (N=75)	COHORT2 CAT-354 300 MG Q2/4W (N=151)	TOTAL PLACEBO TOTAL (N=151)	TOTAL CAT-354 300 MG TOTAL (N=301)
筋骨格系および結合組織障害	18 (23.7%)	34 (22.7%)	12 (16.0%)	37 (24.5%)	30 (19.9%)	71 (23.6%)
関節痛	5 (6.6%)	11 (7.3%)	1 (1.3%)	9 (6.0%)	6 (4.0%)	20 (6.6%)
関節炎	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
背部痛	5 (6.6%)	8 (5.3%)	4 (5.3%)	10 (6.6%)	9 (6.0%)	18 (6.0%)
滑液包炎	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
結合組織の炎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
外骨腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
線維筋痛	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
側腹部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
骨折痛	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
痛風性関節炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
椎間板変性症	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
椎間板突出	1 (1.3%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
関節可動域低下	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
関節腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
筋拘縮	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
筋痙縮	1 (1.3%)	5 (3.3%)	1 (1.3%)	6 (4.0%)	2 (1.3%)	11 (3.7%)
筋攣縮	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
筋骨格系胸痛	2 (2.6%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)	3 (1.0%)
筋骨格痛	3 (3.9%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	3 (2.0%)	4 (2.6%)	3 (1.0%)
筋肉痛	0 (0.0%)	6 (4.0%)	1 (1.3%)	8 (5.3%)	1 (0.7%)	14 (4.7%)
頚部痛	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)
変形性関節症	2 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	2 (1.3%)	3 (2.0%)	2 (0.7%)
骨軟骨炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
骨端症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
骨減少症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
骨粗鬆症	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
四肢痛	3 (3.9%)	2 (1.3%)	2 (2.7%)	8 (5.3%)	5 (3.3%)	10 (3.3%)
関節周囲炎	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
足底筋膜炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
多発性関節炎	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
関節リウマチ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
側弯症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
老人性骨粗鬆症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)

[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/cd1049/csr/tables/ae2.sas 28MAY2014 10:53:43

MedImmune
CD-RI-CAT354-1049

Table 14.3.1.2.3.1
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 16.1)	COHORT1 PLACEBO Q2W (N=76)	COHORT1 CAT-354 300 MG Q2W (N=150)	COHORT2 PLACEBO Q2/4W (N=75)	COHORT2 CAT-354 300 MG Q2/4W (N=151)	TOTAL PLACEBO TOTAL (N=151)	TOTAL CAT-354 300 MG TOTAL (N=301)
脊椎すべり症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
滑液嚢腫	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)
滑膜炎	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
全身性エリテマトーデス	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
腱障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
腱炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
腱鞘炎	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
弾発指	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (6.6%)	2 (1.3%)	1 (1.3%)	2 (1.3%)	6 (4.0%)	4 (1.3%)
副腎新生物	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
基底細胞癌	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
大腸腺腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
脂肪腫	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
皮膚乳頭腫	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
子宮頚部扁平上皮癌	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
甲状腺新生物	2 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)
子宮平滑筋腫	1 (1.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
神経系障害	17 (22.4%)	23 (15.3%)	13 (17.3%)	24 (15.9%)	30 (19.9%)	47 (15.6%)
無嗅覚	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
灼熱感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
手根管症候群	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
糖尿病性ニューロパチー	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
浮動性めまい	6 (7.9%)	2 (1.3%)	3 (4.0%)	3 (2.0%)	9 (6.0%)	5 (1.7%)
味覚異常	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.7%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)
頭痛	9 (11.8%)	17 (11.3%)	8 (10.7%)	17 (11.3%)	17 (11.3%)	34 (11.3%)
感覚鈍麻	1 (1.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
肋間神経痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
嗜眠	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
片頭痛	2 (2.6%)	1 (0.7%)	1 (1.3%)	1 (0.7%)	3 (2.0%)	2 (0.7%)
神経系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
神経痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
末梢性ニューロパチー	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)

[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/cd1049/csr/tables/ae2.sas 28MAY2014 10:53:43

MedImmune
CD-RI-CAT354-1049

Table 14.3.1.2.3.1
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 16.1)	COHORT1 PLACEBO Q2W (N=76)	COHORT1 CAT-354 300 MG Q2W (N=150)	COHORT2 PLACEBO Q2/4W (N=75)	COHORT2 CAT-354 300 MG Q2/4W (N=151)	TOTAL PLACEBO TOTAL (N=151)	TOTAL CAT-354 300 MG TOTAL (N=301)
錯感覚	2 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)
下肢静止不能症候群	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
坐骨神経痛	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
傾眠	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (0.7%)
緊張性頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
振戦	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
第7脳神経麻痺	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
自然流産	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
精神障害	6 (7.9%)	8 (5.3%)	4 (5.3%)	7 (4.6%)	10 (6.6%)	15 (5.0%)
感情不安定	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
不安	1 (1.3%)	2 (1.3%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	2 (0.7%)
歯ぎしり	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
抑うつ気分	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
うつ病	1 (1.3%)	3 (2.0%)	1 (1.3%)	6 (4.0%)	2 (1.3%)	9 (3.0%)
不眠症	3 (3.9%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.7%)	4 (2.6%)	1 (0.3%)
リビドー減退	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
悪夢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
パニック発作	1 (1.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
睡眠障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
ストレス	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
腎および尿路障害	2 (2.6%)	4 (2.7%)	2 (2.7%)	3 (2.0%)	4 (2.6%)	7 (2.3%)
無尿	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
尿路結石	1 (1.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
排尿困難	1 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (1.3%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)	2 (0.7%)
糖尿	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
腎結石症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
腎仙痛	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
急性腎不全	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
腹圧性尿失禁	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)

[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/cd1049/csr/tables/ae2.sas 28MAY2014 10:53:43

MedImmune
CD-RI-CAT354-1049

Table 14.3.1.2.3.1
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 16.1)	COHORT1 PLACEBO Q2W (N=76)	COHORT1 CAT-354 300 MG Q2W (N=150)	COHORT2 PLACEBO Q2/4W (N=75)	COHORT2 CAT-354 300 MG Q2/4W (N=151)	TOTAL PLACEBO TOTAL (N=151)	TOTAL CAT-354 300 MG TOTAL (N=301)
尿閉	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害	5 (6.6%)	6 (4.0%)	4 (5.3%)	5 (3.3%)	9 (6.0%)	11 (3.7%)
萎縮性外陰腟炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
良性前立腺肥大症	0 (0.0%)	2 (1.3%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
乳房痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
機能障害性子宮出血	1 (1.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
月経困難症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
性器出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
機能性子宮出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
閉経期症状	2 (2.6%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	1 (0.3%)
月経過多	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
不正子宮出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
性機能不全	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
腟分泌物	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
腟出血	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
外陰腟不快感	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	36 (47.4%)	81 (54.0%)	47 (62.7%)	80 (53.0%)	83 (55.0%)	161 (53.5%)
アレルギー性咳嗽	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
アレルギー性副鼻腔炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
窒息	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
喘息	34 (44.7%)	71 (47.3%)	40 (53.3%)	62 (41.1%)	74 (49.0%)	133 (44.2%)
喘息クリーゼ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.7%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)
無気肺	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
気管支閉塞	1 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	1 (0.3%)
気管支痙攣	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
咳嗽	0 (0.0%)	7 (4.7%)	6 (8.0%)	8 (5.3%)	6 (4.0%)	15 (5.0%)
咽喉乾燥	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
発声障害	2 (2.6%)	4 (2.7%)	3 (4.0%)	3 (2.0%)	5 (3.3%)	7 (2.3%)
呼吸困難	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	7 (4.6%)	2 (1.3%)	7 (2.3%)
労作性呼吸困難	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
好酸球性肺炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
鼻出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)

[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/cd1049/csr/tables/ae2.sas 28MAY2014 10:53:43

MedImmune
CD-RI-CAT354-1049

Table 14.3.1.2.3.1
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 16.1)	COHORT1 PLACEBO Q2W (N=76)	COHORT1 CAT-354 300 MG Q2W (N=150)	COHORT2 PLACEBO Q2/4W (N=75)	COHORT2 CAT-354 300 MG Q2/4W (N=151)	TOTAL PLACEBO TOTAL (N=151)	TOTAL CAT-354 300 MG TOTAL (N=301)
過換気	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
気管支分泌増加	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
鼻閉	0 (0.0%)	3 (2.0%)	1 (1.3%)	3 (2.0%)	1 (0.7%)	6 (2.0%)
鼻部不快感	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
鼻乾燥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
鼻閉塞	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
鼻茸	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
口腔咽頭痛	4 (5.3%)	3 (2.0%)	3 (4.0%)	6 (4.0%)	7 (4.6%)	9 (3.0%)
胸膜炎	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
湿性咳嗽	3 (3.9%)	1 (0.7%)	2 (2.7%)	1 (0.7%)	5 (3.3%)	2 (0.7%)
肺うっ血	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
肺塞栓症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
肺腫瘤	1 (1.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
アレルギー性鼻炎	1 (1.3%)	11 (7.3%)	2 (2.7%)	3 (2.0%)	3 (2.0%)	14 (4.7%)
鼻漏	0 (0.0%)	4 (2.7%)	2 (2.7%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)	5 (1.7%)
副鼻腔うっ血	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
睡眠時無呼吸症候群	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
くしゃみ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
変色痰	2 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)	1 (0.3%)
喀痰増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
咽喉刺激感	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
上気道の炎症	1 (1.3%)	3 (2.0%)	1 (1.3%)	4 (2.6%)	2 (1.3%)	7 (2.3%)
上気道咳症候群	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
声帯白斑症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
喘鳴	3 (3.9%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	3 (2.0%)	2 (0.7%)
皮膚および皮下組織障害	13 (17.1%)	25 (16.7%)	14 (18.7%)	22 (14.6%)	27 (17.9%)	47 (15.6%)
ざ瘡	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)
脱毛症	1 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (1.3%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)	2 (0.7%)
円形脱毛症	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
血管浮腫	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
水疱	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
慢性色素性紫斑	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
褥瘡性潰瘍	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
皮膚嚢腫	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)

[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/cd1049/csr/tables/ae2.sas 28MAY2014 10:53:43

MedImmune
CD-RI-CAT354-1049

Table 14.3.1.2.3.1
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 16.1)	COHORT1 PLACEBO Q2W (N=76)	COHORT1 CAT-354 300 MG Q2W (N=150)	COHORT2 PLACEBO Q2/4W (N=75)	COHORT2 CAT-354 300 MG Q2/4W (N=151)	TOTAL PLACEBO TOTAL (N=151)	TOTAL CAT-354 300 MG TOTAL (N=301)
皮膚炎	1 (1.3%)	3 (2.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	3 (1.0%)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
接触性皮膚炎	2 (2.6%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	3 (1.0%)
皮膚症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
薬疹	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
斑状出血	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.7%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (0.7%)
紅斑	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (2.6%)	0 (0.0%)	4 (1.3%)
皮下出血	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
汗疹	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
神経皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
寝汗	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
そう痒症	3 (3.9%)	7 (4.7%)	1 (1.3%)	3 (2.0%)	4 (2.6%)	10 (3.3%)
アレルギー性そう痒症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
全身性そう痒症	2 (2.6%)	3 (2.0%)	2 (2.7%)	1 (0.7%)	4 (2.6%)	4 (1.3%)
乾癬	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
紫斑	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
発疹	0 (0.0%)	1 (0.7%)	2 (2.7%)	3 (2.0%)	2 (1.3%)	4 (1.3%)
全身性皮疹	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
丘疹性皮疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
酒さ	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
瘢痕痛	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
皮膚亀裂	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
日光蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
蕁麻疹	2 (2.6%)	2 (1.3%)	3 (4.0%)	2 (1.3%)	5 (3.3%)	4 (1.3%)
丘疹状蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
血管障害	3 (3.9%)	10 (6.7%)	6 (8.0%)	12 (7.9%)	9 (6.0%)	22 (7.3%)
ほてり	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
高血圧	2 (2.6%)	8 (5.3%)	4 (5.3%)	9 (6.0%)	6 (4.0%)	17 (5.6%)
高血圧クリーゼ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
低血圧	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
起立性低血圧	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)

[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/cd1049/csr/tables/ae2.sas 28MAY2014 10:53:43

MedImmune
CD-RI-CAT354-1049

Table 14.3.1.2.3.1
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 16.1)	COHORT1 PLACEBO Q2W (N=76)	COHORT1 CAT-354 300 MG Q2W (N=150)	COHORT2 PLACEBO Q2/4W (N=75)	COHORT2 CAT-354 300 MG Q2/4W (N=151)	TOTAL PLACEBO TOTAL (N=151)	TOTAL CAT-354 300 MG TOTAL (N=301)
末梢動脈血栓症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
表在性血栓性静脈炎	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
静脈不全	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)

[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/cd1049/csr/tables/ae2.sas 28MAY2014 10:53:43

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］

MedImmune
CD-RI-CAT354-1049

Table 14.3.1.2.7.1
Number of Subjects with Related[2] Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 16.1)	COHORT1 PLACEBO Q2W (N=76)	COHORT1 CAT-354 300 MG Q2W (N=150)	COHORT2 PLACEBO Q2/4W (N=75)	COHORT2 CAT-354 300 MG Q2/4W (N=151)	TOTAL PLACEBO TOTAL (N=151)	TOTAL CAT-354 300 MG TOTAL (N=301)
TOTAL NUMBER OF EVENTS	61	237	139	180	200	417
TOTAL SUBJECTS REPORTING ONE OR MORE EVENTS	18 (23.7%)	46 (30.7%)	27 (36.0%)	44 (29.1%)	45 (29.8%)	90 (29.9%)
血液およびリンパ系障害	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)
貧血	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)
心臓障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
不整脈	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
眼障害	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)
結膜炎	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
硝子体浮遊物	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
胃腸障害	2 (2.6%)	2 (1.3%)	6 (8.0%)	6 (4.0%)	8 (5.3%)	8 (2.7%)
腹痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
上腹部痛	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
便秘	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
下痢	0 (0.0%)	1 (0.7%)	2 (2.7%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	3 (1.0%)
口内乾燥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
口唇腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
悪心	1 (1.3%)	1 (0.7%)	2 (2.7%)	0 (0.0%)	3 (2.0%)	1 (0.3%)
ひだ舌	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
口内炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
嘔吐	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (10.5%)	34 (22.7%)	15 (20.0%)	31 (20.5%)	23 (15.2%)	65 (21.6%)
投与部位発疹	0 (0.0%)	3 (2.0%)	0 (0.0%)	3 (2.0%)	0 (0.0%)	6 (2.0%)
適用部位反応	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
無力症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.7%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)
疲労	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	3 (1.0%)
熱感	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)

[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 NOT RELATED, MISSING OR RELATED TO STUDY DRUG.

REFER TO SUPPORTING DATA LISTING(S) 16.2.7.3.

/SASDATA/cars/prod/cat354/cd1049/csr/tables/ae_rel2.sas 28MAY2014 10:54:23

MedImmune
CD-RI-CAT354-1049

Table 14.3.1.2.7.1
Number of Subjects with Related[2] Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 16.1)	COHORT1 PLACEBO Q2W (N=76)	COHORT1 CAT-354 300 MG Q2W (N=150)	COHORT2 PLACEBO Q2/4W (N=75)	COHORT2 CAT-354 300 MG Q2/4W (N=151)	TOTAL PLACEBO TOTAL (N=151)	TOTAL CAT-354 300 MG TOTAL (N=301)
注射部位内出血	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)
注射部位知覚不全	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
注射部位湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
注射部位紅斑	1 (1.3%)	12 (8.0%)	0 (0.0%)	7 (4.6%)	1 (0.7%)	19 (6.3%)
注射部位漏出	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
注射部位血腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
注射部位出血	1 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (2.7%)	1 (0.7%)	3 (2.0%)	1 (0.3%)
注射部位硬結	0 (0.0%)	2 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	3 (1.0%)
注射部位炎症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
注射部位刺激感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
注射部位腫瘤	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
注射部位疼痛	3 (3.9%)	6 (4.0%)	12 (16.0%)	11 (7.3%)	15 (9.9%)	17 (5.6%)
注射部位知覚異常	0 (0.0%)	1 (0.7%)	2 (2.7%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)	2 (0.7%)
注射部位そう痒感	1 (1.3%)	8 (5.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	9 (3.0%)
注射部位発疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.0%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)
注射部位反応	0 (0.0%)	7 (4.7%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	9 (3.0%)
注射部位腫脹	1 (1.3%)	2 (1.3%)	1 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	4 (1.3%)
注射部位蕁麻疹	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
注射部位小水疱	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
倦怠感	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
穿刺部位疼痛	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
穿刺部位反応	1 (1.3%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
発熱	1 (1.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	3 (1.0%)
肝胆道系障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
肝機能異常	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
感染症および寄生虫症	2 (2.6%)	6 (4.0%)	3 (4.0%)	5 (3.3%)	5 (3.3%)	11 (3.7%)
急性扁桃炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
無症候性細菌尿	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
カンジダ感染	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
胃腸炎	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
帯状疱疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
下気道感染	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)

[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 NOT RELATED, MISSING OR RELATED TO STUDY DRUG.

REFER TO SUPPORTING DATA LISTING(S) 16.2.7.3.

/SASDATA/cars/prod/cat354/cd1049/csr/tables/ae_rel2.sas 28MAY2014 10:54:23

MedImmune
CD-RI-CAT354-1049

Table 14.3.1.2.7.1
Number of Subjects with Related[2] Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 16.1)	COHORT1 PLACEBO Q2W (N=76)	COHORT1 CAT-354 300 MG Q2W (N=150)	COHORT2 PLACEBO Q2/4W (N=75)	COHORT2 CAT-354 300 MG Q2/4W (N=151)	TOTAL PLACEBO TOTAL (N=151)	TOTAL CAT-354 300 MG TOTAL (N=301)
鼻咽頭炎	0 (0.0%)	2 (1.3%)	2 (2.7%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	2 (0.7%)
肺炎	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
肺炎球菌性肺炎	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
鼻炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
副鼻腔炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
ブドウ球菌感染	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
歯膿瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
上気道感染	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
尿路感染	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
挫傷	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
過量投与	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
臨床検査	0 (0.0%)	2 (1.3%)	3 (4.0%)	2 (1.3%)	3 (2.0%)	4 (1.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
血中免疫グロブリンE増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
血中尿酸増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
グリコヘモグロビン増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
リパーゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)
脱水	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
高血糖	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.6%)	6 (4.0%)	1 (1.3%)	6 (4.0%)	3 (2.0%)	12 (4.0%)
関節痛	1 (1.3%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	4 (1.3%)
筋痙縮	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
筋攣縮	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)

[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 NOT RELATED, MISSING OR RELATED TO STUDY DRUG.

REFER TO SUPPORTING DATA LISTING(S) 16.2.7.3.

/SASDATA/cars/prod/cat354/cd1049/csr/tables/ae_rel2.sas 28MAY2014 10:54:23

MedImmune
CD-RI-CAT354-1049

Table 14.3.1.2.7.1
Number of Subjects with Related[2] Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 16.1)	COHORT1 PLACEBO Q2W (N=76)	COHORT1 CAT-354 300 MG Q2W (N=150)	COHORT2 PLACEBO Q2/4W (N=75)	COHORT2 CAT-354 300 MG Q2/4W (N=151)	TOTAL PLACEBO TOTAL (N=151)	TOTAL CAT-354 300 MG TOTAL (N=301)
筋肉痛	0 (0.0%)	3 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	4 (1.3%)
四肢痛	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
神経系障害	3 (3.9%)	6 (4.0%)	4 (5.3%)	8 (5.3%)	7 (4.6%)	14 (4.7%)
浮動性めまい	1 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	3 (1.0%)
頭痛	1 (1.3%)	4 (2.7%)	2 (2.7%)	6 (4.0%)	3 (2.0%)	10 (3.3%)
片頭痛	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
末梢性ニューロパチー	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
傾眠	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
精神障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
リビドー減退	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
良性前立腺肥大症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
月経過多	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.9%)	5 (3.3%)	3 (4.0%)	6 (4.0%)	6 (4.0%)	11 (3.7%)
窒息	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
喘息	3 (3.9%)	4 (2.7%)	2 (2.7%)	5 (3.3%)	5 (3.3%)	9 (3.0%)
咳嗽	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
発声障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
好酸球性肺炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
鼻出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
上気道咳症候群	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	4 (5.3%)	3 (2.0%)	3 (4.0%)	2 (1.3%)	7 (4.6%)	5 (1.7%)
ざ瘡	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
円形脱毛症	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
血管浮腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
接触性皮膚炎	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
斑状出血	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)

[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 NOT RELATED, MISSING OR RELATED TO STUDY DRUG.

REFER TO SUPPORTING DATA LISTING(S) 16.2.7.3.

/SASDATA/cars/prod/cat354/cd1049/csr/tables/ae_rel2.sas 28MAY2014 10:54:23

MedImmune
CD-RI-CAT354-1049

Table 14.3.1.2.7.1
Number of Subjects with Related[2] Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 16.1)	COHORT1 PLACEBO Q2W (N=76)	COHORT1 CAT-354 300 MG Q2W (N=150)	COHORT2 PLACEBO Q2/4W (N=75)	COHORT2 CAT-354 300 MG Q2/4W (N=151)	TOTAL PLACEBO TOTAL (N=151)	TOTAL CAT-354 300 MG TOTAL (N=301)
紅斑	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
そう痒症	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
全身性そう痒症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
発疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
全身性皮疹	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
皮膚亀裂	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
蕁麻疹	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)
血管障害	1 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (2.7%)	5 (3.3%)	3 (2.0%)	7 (2.3%)
ほてり	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
高血圧	1 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (2.7%)	4 (2.6%)	3 (2.0%)	6 (2.0%)

[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 NOT RELATED, MISSING OR RELATED TO STUDY DRUG.

REFER TO SUPPORTING DATA LISTING(S) 16.2.7.3.

/SASDATA/cars/prod/cat354/cd1049/csr/tables/ae_rel2.sas 28MAY2014 10:54:23