1.16.2.1.3　日本人での全ての有害事象［Source: Table 14.3.1.2.3.3］

MedImmune
CD-RI-CAT354-1049

Table 14.3.1.2.3.3
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events: Japanese
Safety Population

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 16.1)	COHORT1 PLACEBO Q2W (N=12)	COHORT1 CAT-354 300 MG Q2W (N=21)	COHORT2 PLACEBO Q2/4W (N=11)	COHORT2 CAT-354 300 MG Q2/4W (N=20)	TOTAL PLACEBO TOTAL (N=23)	TOTAL CAT-354 300 MG TOTAL (N=41)
TOTAL NUMBER OF EVENTS	125	224	100	225	225	449
TOTAL SUBJECTS REPORTING ONE OR MORE EVENTS	11 (91.7%)	20 (95.2%)	10 (90.9%)	20 (100%)	21 (91.3%)	40 (97.6%)
血液およびリンパ系障害	1 (8.3%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.4%)
貧血	1 (8.3%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.4%)
白血球減少症	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
心臓障害	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (10.0%)	1 (4.3%)	2 (4.9%)
不整脈	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
動悸	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
頻脈	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
耳および迷路障害	2 (16.7%)	1 (4.8%)	3 (27.3%)	3 (15.0%)	5 (21.7%)	4 (9.8%)
耳痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
メニエール病	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
耳漏	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
突発難聴	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
耳鳴	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
回転性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
頭位性回転性めまい	1 (8.3%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (4.3%)	2 (4.9%)
内分泌障害	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
エストロゲン欠乏症	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
眼障害	0 (0.0%)	3 (14.3%)	0 (0.0%)	4 (20.0%)	0 (0.0%)	7 (17.1%)
結膜炎	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	3 (7.3%)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	3 (7.3%)
眼の異物感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
羞明	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
硝子体浮遊物	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
胃腸障害	3 (25.0%)	6 (28.6%)	6 (54.5%)	6 (30.0%)	9 (39.1%)	12 (29.3%)
腹部不快感	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
口唇炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (18.2%)	0 (0.0%)	2 (8.7%)	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 10:53:47

MedImmune
CD-RI-CAT354-1049

Table 14.3.1.2.3.3
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events: Japanese
Safety Population

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 16.1)	COHORT1 PLACEBO Q2W (N=12)	COHORT1 CAT-354 300 MG Q2W (N=21)	COHORT2 PLACEBO Q2/4W (N=11)	COHORT2 CAT-354 300 MG Q2/4W (N=20)	TOTAL PLACEBO TOTAL (N=23)	TOTAL CAT-354 300 MG TOTAL (N=41)
便秘	2 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	1 (5.0%)	3 (13.0%)	1 (2.4%)
齲歯	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.4%)
下痢	1 (8.3%)	3 (14.3%)	1 (9.1%)	4 (20.0%)	2 (8.7%)	7 (17.1%)
小腸炎	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
胃炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
胃食道逆流性疾患	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (4.3%)	1 (2.4%)
悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
ひだ舌	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
口内炎	1 (8.3%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (4.3%)	2 (4.9%)
嘔吐	1 (8.3%)	1 (4.8%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	2 (8.7%)	1 (2.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (16.7%)	8 (38.1%)	2 (18.2%)	8 (40.0%)	4 (17.4%)	16 (39.0%)
炎症性疼痛	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
注射部位湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
注射部位紅斑	1 (8.3%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	3 (15.0%)	1 (4.3%)	5 (12.2%)
注射部位出血	0 (0.0%)	1 (4.8%)	2 (18.2%)	1 (5.0%)	2 (8.7%)	2 (4.9%)
注射部位疼痛	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	2 (4.9%)
注射部位そう痒感	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	2 (4.9%)
注射部位発疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
注射部位反応	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	2 (4.9%)
注射部位腫脹	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (4.3%)	1 (2.4%)
注射部位蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
末梢性浮腫	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
発熱	1 (8.3%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	2 (10.0%)	1 (4.3%)	3 (7.3%)
乾燥症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
肝胆道系障害	1 (8.3%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	2 (4.9%)
薬物性肝障害	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
肝機能異常	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
脂肪肝	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
免疫系障害	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
家塵アレルギー	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)

[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 10:53:47

MedImmune
CD-RI-CAT354-1049

Table 14.3.1.2.3.3
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events: Japanese
Safety Population

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 16.1)	COHORT1 PLACEBO Q2W (N=12)	COHORT1 CAT-354 300 MG Q2W (N=21)	COHORT2 PLACEBO Q2/4W (N=11)	COHORT2 CAT-354 300 MG Q2/4W (N=20)	TOTAL PLACEBO TOTAL (N=23)	TOTAL CAT-354 300 MG TOTAL (N=41)
感染症および寄生虫症	9 (75.0%)	19 (90.5%)	6 (54.5%)	17 (85.0%)	15 (65.2%)	36 (87.8%)
急性副鼻腔炎	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
急性扁桃炎	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (4.3%)	1 (2.4%)
アデノイド咽頭炎	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
アデノウイルス結膜炎	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
細菌尿	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
β溶血性レンサ球菌感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
気管支炎	2 (16.7%)	2 (9.5%)	2 (18.2%)	4 (20.0%)	4 (17.4%)	6 (14.6%)
蜂巣炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
慢性副鼻腔炎	0 (0.0%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	3 (7.3%)
膀胱炎	1 (8.3%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (4.3%)	3 (7.3%)
感染性小腸結腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
胃感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
胃腸炎	0 (0.0%)	3 (14.3%)	1 (9.1%)	2 (10.0%)	1 (4.3%)	5 (12.2%)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
帯状疱疹	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.4%)
インフルエンザ	1 (8.3%)	4 (19.0%)	1 (9.1%)	1 (5.0%)	2 (8.7%)	5 (12.2%)
喉頭炎	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
下気道感染	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
鼻咽頭炎	6 (50.0%)	15 (71.4%)	4 (36.4%)	11 (55.0%)	10 (43.5%)	26 (63.4%)
口腔カンジダ症	0 (0.0%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.9%)
口腔ヘルペス	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
外耳炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
中耳炎	1 (8.3%)	1 (4.8%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	2 (8.7%)	1 (2.4%)
急性中耳炎	0 (0.0%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.9%)
歯冠周囲炎	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
歯周炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
咽頭炎	2 (16.7%)	3 (14.3%)	0 (0.0%)	2 (10.0%)	2 (8.7%)	5 (12.2%)
肺炎	2 (16.7%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (8.7%)	2 (4.9%)
肺炎球菌性肺炎	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
鼻炎	0 (0.0%)	2 (9.5%)	1 (9.1%)	1 (5.0%)	1 (4.3%)	3 (7.3%)
副鼻腔炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
足部白癬	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
扁桃炎	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
上気道感染	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	3 (15.0%)	0 (0.0%)	4 (9.8%)

[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 10:53:47

MedImmune
CD-RI-CAT354-1049

Table 14.3.1.2.3.3
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events: Japanese
Safety Population

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 16.1)	COHORT1 PLACEBO Q2W (N=12)	COHORT1 CAT-354 300 MG Q2W (N=21)	COHORT2 PLACEBO Q2/4W (N=11)	COHORT2 CAT-354 300 MG Q2/4W (N=20)	TOTAL PLACEBO TOTAL (N=23)	TOTAL CAT-354 300 MG TOTAL (N=41)
尿路感染	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
膣感染	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
前庭神経炎	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (25.0%)	4 (19.0%)	2 (18.2%)	7 (35.0%)	5 (21.7%)	11 (26.8%)
足関節部骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
第1度熱傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
鎖骨骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
挫傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	2 (4.9%)
擦過傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	1 (5.0%)	1 (4.3%)	1 (2.4%)
足骨折	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
注入に伴う反応	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
靭帯捻挫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	2 (4.9%)
四肢損傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
処置による疼痛	1 (8.3%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.4%)
橈骨骨折	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
肋骨骨折	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	2 (4.9%)
引っかき傷	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
熱傷	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
脛骨骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
歯牙破折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
歯牙損傷	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
創合併症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
臨床検査	1 (8.3%)	3 (14.3%)	1 (9.1%)	3 (15.0%)	2 (8.7%)	6 (14.6%)
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 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
血中コレステロール増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
血中免疫グロブリンE増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
血中尿酸増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	2 (4.9%)
肝酵素上昇	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
体重減少	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
代謝および栄養障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	1 (5.0%)	1 (4.3%)	1 (2.4%)

[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 10:53:47

MedImmune
CD-RI-CAT354-1049

Table 14.3.1.2.3.3
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events: Japanese
Safety Population

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 16.1)	COHORT1 PLACEBO Q2W (N=12)	COHORT1 CAT-354 300 MG Q2W (N=21)	COHORT2 PLACEBO Q2/4W (N=11)	COHORT2 CAT-354 300 MG Q2/4W (N=20)	TOTAL PLACEBO TOTAL (N=23)	TOTAL CAT-354 300 MG TOTAL (N=41)
脱水	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
痛風	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (25.0%)	4 (19.0%)	2 (18.2%)	6 (30.0%)	5 (21.7%)	10 (24.4%)
関節痛	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
背部痛	2 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	3 (15.0%)	3 (13.0%)	3 (7.3%)
骨折痛	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
筋痙縮	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (4.3%)	1 (2.4%)
筋攣縮	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
筋骨格痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
筋肉痛	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	3 (7.3%)
頚部痛	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
変形性関節症	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
四肢痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	1 (5.0%)	1 (4.3%)	1 (2.4%)
関節周囲炎	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (4.3%)	1 (2.4%)
多発性関節炎	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (8.3%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	2 (4.9%)
皮膚乳頭腫	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
子宮頚部扁平上皮癌	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
子宮平滑筋腫	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
神経系障害	3 (25.0%)	3 (14.3%)	2 (18.2%)	6 (30.0%)	5 (21.7%)	9 (22.0%)
灼熱感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
頭痛	2 (16.7%)	2 (9.5%)	2 (18.2%)	4 (20.0%)	4 (17.4%)	6 (14.6%)
感覚鈍麻	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
肋間神経痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
片頭痛	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
傾眠	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	2 (4.9%)
精神障害	2 (16.7%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	2 (8.7%)	3 (7.3%)
感情不安定	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)

[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 10:53:47

MedImmune
CD-RI-CAT354-1049

Table 14.3.1.2.3.3
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events: Japanese
Safety Population

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 16.1)	COHORT1 PLACEBO Q2W (N=12)	COHORT1 CAT-354 300 MG Q2W (N=21)	COHORT2 PLACEBO Q2/4W (N=11)	COHORT2 CAT-354 300 MG Q2/4W (N=20)	TOTAL PLACEBO TOTAL (N=23)	TOTAL CAT-354 300 MG TOTAL (N=41)
うつ病	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (4.3%)	1 (2.4%)
不眠症	2 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (8.7%)	0 (0.0%)
睡眠障害	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
腎および尿路障害	1 (8.3%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	2 (10.0%)	1 (4.3%)	3 (7.3%)
尿路結石	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
排尿困難	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	2 (4.9%)
腎結石症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
生殖系および乳房障害	0 (0.0%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	3 (15.0%)	0 (0.0%)	5 (12.2%)
良性前立腺肥大症	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
性器出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
閉経期症状	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
月経過多	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
不正子宮出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (66.7%)	15 (71.4%)	6 (54.5%)	13 (65.0%)	14 (60.9%)	28 (68.3%)
喘息	8 (66.7%)	14 (66.7%)	5 (45.5%)	12 (60.0%)	13 (56.5%)	26 (63.4%)
咳嗽	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
発声障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	1 (5.0%)	1 (4.3%)	1 (2.4%)
好酸球性肺炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
過換気	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
口腔咽頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	2 (10.0%)	1 (4.3%)	2 (4.9%)
アレルギー性鼻炎	1 (8.3%)	3 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	3 (7.3%)
鼻漏	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
喀痰増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
上気道の炎症	0 (0.0%)	3 (14.3%)	0 (0.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	5 (12.2%)
皮膚および皮下組織障害	3 (25.0%)	6 (28.6%)	5 (45.5%)	3 (15.0%)	8 (34.8%)	9 (22.0%)
ざ瘡	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
脱毛症	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
円形脱毛症	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
慢性色素性紫斑	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
褥瘡性潰瘍	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	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 10:53:47

MedImmune
CD-RI-CAT354-1049

Table 14.3.1.2.3.3
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events: Japanese
Safety Population

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 16.1)	COHORT1 PLACEBO Q2W (N=12)	COHORT1 CAT-354 300 MG Q2W (N=21)	COHORT2 PLACEBO Q2/4W (N=11)	COHORT2 CAT-354 300 MG Q2/4W (N=20)	TOTAL PLACEBO TOTAL (N=23)	TOTAL CAT-354 300 MG TOTAL (N=41)
皮膚嚢腫	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
皮膚炎	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.4%)
薬疹	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (18.2%)	1 (5.0%)	2 (8.7%)	1 (2.4%)
皮下出血	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.4%)
汗疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
そう痒症	1 (8.3%)	2 (9.5%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	2 (8.7%)	2 (4.9%)
紫斑	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
発疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
全身性皮疹	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
蕁麻疹	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.4%)
血管障害	1 (8.3%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	2 (10.0%)	1 (4.3%)	3 (7.3%)
高血圧	1 (8.3%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	2 (10.0%)	1 (4.3%)	3 (7.3%)

[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 10:53:47

1.16.2.1.4　日本人での治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table 14.3.1.2.7.3］

MedImmune
CD-RI-CAT354-1049

Table 14.3.1.2.7.3
Number of Subjects with Related[2] Treatment Emergent Adverse Events: Japanese
Safety Population

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 16.1)	COHORT1 PLACEBO Q2W (N=12)	COHORT1 CAT-354 300 MG Q2W (N=21)	COHORT2 PLACEBO Q2/4W (N=11)	COHORT2 CAT-354 300 MG Q2/4W (N=20)	TOTAL PLACEBO TOTAL (N=23)	TOTAL CAT-354 300 MG TOTAL (N=41)
TOTAL NUMBER OF EVENTS	17	34	22	41	39	75
TOTAL SUBJECTS REPORTING ONE OR MORE EVENTS	6 (50.0%)	11 (52.4%)	8 (72.7%)	11 (55.0%)	14 (60.9%)	22 (53.7%)
血液およびリンパ系障害	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
貧血	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
心臓障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
不整脈	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
眼障害	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	2 (4.9%)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
硝子体浮遊物	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
胃腸障害	1 (8.3%)	0 (0.0%)	3 (27.3%)	2 (10.0%)	4 (17.4%)	2 (4.9%)
便秘	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	1 (5.0%)	1 (4.3%)	1 (2.4%)
悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
ひだ舌	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
口内炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
嘔吐	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (16.7%)	5 (23.8%)	2 (18.2%)	7 (35.0%)	4 (17.4%)	12 (29.3%)
注射部位湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
注射部位紅斑	1 (8.3%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	3 (15.0%)	1 (4.3%)	5 (12.2%)
注射部位出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (18.2%)	0 (0.0%)	2 (8.7%)	0 (0.0%)
注射部位疼痛	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	2 (4.9%)
注射部位そう痒感	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	2 (4.9%)
注射部位発疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
注射部位反応	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	2 (4.9%)
注射部位腫脹	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (4.3%)	1 (2.4%)
注射部位蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
発熱	1 (8.3%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	2 (10.0%)	1 (4.3%)	3 (7.3%)

[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 10:54:25

MedImmune
CD-RI-CAT354-1049

Table 14.3.1.2.7.3
Number of Subjects with Related[2] Treatment Emergent Adverse Events: Japanese
Safety Population

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 16.1)	COHORT1 PLACEBO Q2W (N=12)	COHORT1 CAT-354 300 MG Q2W (N=21)	COHORT2 PLACEBO Q2/4W (N=11)	COHORT2 CAT-354 300 MG Q2/4W (N=20)	TOTAL PLACEBO TOTAL (N=23)	TOTAL CAT-354 300 MG TOTAL (N=41)
肝胆道系障害	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
肝機能異常	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
感染症および寄生虫症	1 (8.3%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (4.3%)	3 (7.3%)
急性扁桃炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
胃腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
肺炎	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
肺炎球菌性肺炎	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
尿路感染	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
臨床検査	0 (0.0%)	2 (9.5%)	1 (9.1%)	1 (5.0%)	1 (4.3%)	3 (7.3%)
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 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
血中免疫グロブリンE増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
血中尿酸増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
筋攣縮	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
神経系障害	1 (8.3%)	2 (9.5%)	2 (18.2%)	5 (25.0%)	3 (13.0%)	7 (17.1%)
頭痛	1 (8.3%)	2 (9.5%)	2 (18.2%)	4 (20.0%)	3 (13.0%)	6 (14.6%)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
傾眠	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	2 (4.9%)
生殖系および乳房障害	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	2 (4.9%)
良性前立腺肥大症	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
月経過多	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (8.3%)	2 (9.5%)	1 (9.1%)	3 (15.0%)	2 (8.7%)	5 (12.2%)
喘息	1 (8.3%)	2 (9.5%)	1 (9.1%)	2 (10.0%)	2 (8.7%)	4 (9.8%)
発声障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
好酸球性肺炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)

[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 10:54:25

MedImmune
CD-RI-CAT354-1049

Table 14.3.1.2.7.3
Number of Subjects with Related[2] Treatment Emergent Adverse Events: Japanese
Safety Population

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM[1] (MEDDRA VERSION 16.1)	COHORT1 PLACEBO Q2W (N=12)	COHORT1 CAT-354 300 MG Q2W (N=21)	COHORT2 PLACEBO Q2/4W (N=11)	COHORT2 CAT-354 300 MG Q2/4W (N=20)	TOTAL PLACEBO TOTAL (N=23)	TOTAL CAT-354 300 MG TOTAL (N=41)
皮膚および皮下組織障害	1 (8.3%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	2 (8.7%)	0 (0.0%)
円形脱毛症	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
全身性皮疹	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
血管障害	1 (8.3%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (4.3%)	2 (4.9%)
高血圧	1 (8.3%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (4.3%)	2 (4.9%)

[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 10:54:25

1.16.2.2　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: Listing 14.3.2.4 および Listing 14.3.2.2］

MedImmune
CD-RI-CAT354-1049

Listing 14.3.2.4
Listing of Treatment Emergent Adverse Events Resulting in Death - Safety Population

TRT GROUP	SUBJECT ID / AGE/SEX/RACE[1]	AE ONSET / AE STOP DATE / DURATION DAYS[2]	AE VERBATIM TERM (VT) / PREFERRED TERM (PT) / SYSTEM ORGAN CLASS (SO) (MEDDRA VERSION 16.1)	SAE FLAG[3]	RELATED TO STUDY DRUG / SEVERITY	STUDY DRUG ACTION TAKEN / OUTCOME	DATE OF (DAYS SINCE) FIRST DOSE PREV. DOSE PREV. DOSE NUM. TEMPORAL RELATIONSHIP TO DOSE
CAT-354 300 MG Q2/4W	[redacted] 63/M/W	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 2	VT:心不全 PT:心不全 SO:心臓障害	S	NOT RELATED GRADE 5	NONE DEATH	[redacted]20[redacted] (241) [redacted]20[redacted] (18) 12
	[redacted] 39/M/W	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 1	VT:敗血症性ショック PT:敗血症性ショック SO:感染症および寄生虫症	S	NOT RELATED GRADE 5	NONE DEATH	[redacted]20[redacted] (217) [redacted]20[redacted] (49) 10

[1] AGE=YEARS; SEX: M=MALE, F=FEMALE;
RACE:W=WHITE, B=BLACK, A=ASIAN, N=AMERICAN INDIAN OR ALASKAN NATIVE, H=NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER, M=MULTIPLE,O=OTHER.
[2] DURATION IS ONLY CALCULATED WHEN BOTH ONSET AND STOP DATES ARE PRESENT.
[3] FLAG FOR SERIOUS ADVERSE EVENT(S).

/SASDATA/cars/prod/cat354/cd1049/csr/tables/ae_dth2.sas 28MAY2014 10:53:49

Listing 14.3.2.2
Listing of Treatment Emergent Serious Adverse Events - Safety Population

TRT GROUP	SUBJECT ID / AGE/SEX/RACE[1]	AE ONSET / AE STOP DATE / DURATION DAYS[2]	AE VERBATIM TERM (VT) / PREFERRED TERM (PT) / SYSTEM ORGAN CLASS (SO) (MEDDRA VERSION 16.1)	SAE FLAG[3]	RELATED TO STUDY DRUG / SEVERITY	STUDY DRUG ACTION TAKEN / OUTCOME	DATE OF (DAYS SINCE) FIRST DOSE PREV. DOSE PREV. DOSE NUM. TEMPORAL RELATIONSHIP TO DOSE
PLACEBO Q2W	[redacted] 56/M/O	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 2	VT:器質的損傷を伴わない急性腹痛 PT:腹痛 SO:胃腸障害	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (209) [redacted]20[redacted] (112) 8
		[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 3	VT:胃腸炎 PT:胃腸炎 SO:感染症および寄生虫症	S	NOT RELATED GRADE 3	PERMANENTL Y DISCONTI NUED RECOVERED	[redacted]20[redacted] (110) [redacted]20[redacted] (13) 8
	[redacted] 51/F/W	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 3	VT:喘息増悪 PT:喘息 SO:呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	NOT RELATED GRADE 4	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (511) [redacted]20[redacted] (160) 26
	[redacted] 36/F/A	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 26	VT:機能障害性子宮出血 PT:機能障害性子宮出血 SO:生殖系および乳房障害	S	NOT RELATED GRADE 2	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (318) [redacted]20[redacted] (10) 23
	[redacted] 45/F/A	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 9	VT:アメーバ症 PT:アメーバ症 SO:感染症および寄生虫症	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (42) [redacted]20[redacted] (1) 4
	[redacted] 75/F/A	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 9	VT:糖尿病 PT:糖尿病 SO:代謝および栄養障害	S	NOT RELATED GRADE 2	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (422) [redacted]20[redacted] (72) 26
		[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 25	VT:糖尿病胃障害 PT:糖尿病性胃障害 SO:胃腸障害	S	NOT RELATED GRADE 2	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (299) [redacted]20[redacted] (5) 22

[1] AGE=YEARS; SEX: M=MALE, F=FEMALE;
RACE:W=WHITE, B=BLACK, A=ASIAN, N=AMERICAN INDIAN OR ALASKAN NATIVE, H=NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER, M=MULTIPLE,O=OTHER.
[2] DURATION IS ONLY CALCULATED WHEN BOTH ONSET AND STOP DATES ARE PRESENT.
[3] FLAG FOR SERIOUS ADVERSE EVENT(S).

Listing 14.3.2.2
Listing of Treatment Emergent Serious Adverse Events - Safety Population

TRT GROUP	SUBJECT ID / AGE/SEX/RACE[1]	AE ONSET / AE STOP DATE / DURATION DAYS[2]	AE VERBATIM TERM (VT) / PREFERRED TERM (PT) / SYSTEM ORGAN CLASS (SO) (MEDDRA VERSION 16.1)	SAE FLAG[3]	RELATED TO STUDY DRUG / SEVERITY	STUDY DRUG ACTION TAKEN / OUTCOME	DATE OF (DAYS SINCE) FIRST DOSE PREV. DOSE PREV. DOSE NUM. TEMPORAL RELATIONSHIP TO DOSE
PLACEBO Q2W	[redacted] 75/F/A	[redacted] 11	VT:急性咽頭扁桃炎 PT:咽頭扁桃炎 SO:感染症および寄生虫症	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted] (28) [redacted] (0) 3 AFTER
	[redacted] 45/F/B	[redacted] 15	VT:腹部膿瘍 PT:腹部膿瘍 SO:感染症および寄生虫症	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted] (180) [redacted] (15) 13
		[redacted] 7	VT:腹部感染 PT:腹部感染 SO:感染症および寄生虫症	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted] (198) [redacted] (1) 15
		[redacted] 6	VT:脱水 PT:脱水 SO:代謝および栄養障害	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted] (190) [redacted] (0) 14 AFTER
		[redacted] 8	VT:憩室炎の増悪 PT:憩室炎 SO:感染症および寄生虫症	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted] (175) [redacted] (10) 13
		[redacted] 6	VT:憩室症-悪化 PT:憩室 SO:胃腸障害	S	NOT RELATED GRADE 2	NONE RECOVERED	[redacted] (456) [redacted] (106) 25
		[redacted] 19	VT:結腸穿孔 PT:大腸穿孔 SO:胃腸障害	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted] (176) [redacted] (11) 13

[1] AGE=YEARS; SEX: M=MALE, F=FEMALE;
RACE:W=WHITE, B=BLACK, A=ASIAN, N=AMERICAN INDIAN OR ALASKAN NATIVE, H=NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER, M=MULTIPLE,O=OTHER.
[2] DURATION IS ONLY CALCULATED WHEN BOTH ONSET AND STOP DATES ARE PRESENT.
[3] FLAG FOR SERIOUS ADVERSE EVENT(S).

/SASDATA/cars/prod/cat354/cd1049/csr/tables/ae_teser2.sas 28MAY2014 10:54:41

Listing 14.3.2.2
Listing of Treatment Emergent Serious Adverse Events - Safety Population

TRT GROUP	SUBJECT ID / AGE/SEX/RACE[1]	AE ONSET / AE STOP DATE / DURATION DAYS[2]	AE VERBATIM TERM (VT) / PREFERRED TERM (PT) / SYSTEM ORGAN CLASS (SO) (MEDDRA VERSION 16.1)	SAE FLAG[3]	RELATED TO STUDY DRUG / SEVERITY	STUDY DRUG ACTION TAKEN / OUTCOME	DATE OF (DAYS SINCE) FIRST DOSE PREV. DOSE PREV. DOSE NUM. TEMPORAL RELATIONSHIP TO DOSE
PLACEBO Q2W	[redacted] 45/F/B	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 3	VT:急性腎不全 PT:急性腎不全 SO:腎および尿路障害	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (481) [redacted]20[redacted] (131) 25
	[redacted] 53/F/A	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 34	VT:喘息増悪 PT:喘息 SO:呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (121) [redacted]20[redacted] (9) 9
		[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 49	VT:喘息増悪 PT:喘息 SO:呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (162) [redacted]20[redacted] (8) 12
		[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 50	VT:喘息増悪 PT:喘息 SO:呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (217) [redacted]20[redacted] (7) 16
		[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 137	VT:喘息増悪 PT:喘息 SO:呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (278) [redacted]20[redacted] (12) 20
		[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 47	VT:肺炎 PT:肺炎 SO:感染症および寄生虫症	S	RELATED GRADE 3	PERMANENTLY DISCONTINUED RECOVERED	[redacted]20[redacted] (344) [redacted]20[redacted] (6) 25

[1] AGE=YEARS; SEX: M=MALE, F=FEMALE;
RACE:W=WHITE, B=BLACK, A=ASIAN, N=AMERICAN INDIAN OR ALASKAN NATIVE, H=NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER, M=MULTIPLE,O=OTHER.
[2] DURATION IS ONLY CALCULATED WHEN BOTH ONSET AND STOP DATES ARE PRESENT.
[3] FLAG FOR SERIOUS ADVERSE EVENT(S).

/SASDATA/cars/prod/cat354/cd1049/csr/tables/ae_teser2.sas 28MAY2014 10:54:41

Listing 14.3.2.2
Listing of Treatment Emergent Serious Adverse Events - Safety Population

TRT GROUP	SUBJECT ID / AGE/SEX/RACE[1]	AE ONSET / AE STOP DATE / DURATION DAYS[2]	AE VERBATIM TERM (VT) / PREFERRED TERM (PT) / SYSTEM ORGAN CLASS (SO) (MEDDRA VERSION 16.1)	SAE FLAG[3]	RELATED TO STUDY DRUG / SEVERITY	STUDY DRUG ACTION TAKEN / OUTCOME	DATE OF (DAYS SINCE) FIRST DOSE PREV. DOSE PREV. DOSE NUM. TEMPORAL RELATIONSHIP TO DOSE
PLACEBO Q2W	[redacted] 60/F/A	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 56	VT:左変形性膝関節症の悪化 PT:変形性関節症 SO:筋骨格系および結合組織障害	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (151) [redacted]20[redacted] (11) 11
CAT-354 300 MG Q2W	[redacted] 58/F/W	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 1	VT:脱水 PT:脱水 SO:代謝および栄養障害	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (94) [redacted]20[redacted] (10) 7
	[redacted] 56/F/W	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 9	VT:喘息増悪 PT:喘息 SO:呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (307) [redacted]20[redacted] (41) 18
	[redacted] 55/F/W	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 10	VT:足首の骨折 PT:足関節部骨折 SO:傷害、中毒および処置合併症	S	NOT RELATED GRADE 2	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (88) [redacted]20[redacted] (4) 7
	[redacted] 54/M/W	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 7	VT:左側大腿膝窩動脈大腿部血栓 PT:末梢動脈血栓症 SO:血管障害	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED WITH SEQUELAE	[redacted]20[redacted] (312) [redacted]20[redacted] (4) 23
		[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 2	VT:両側性肺塞栓症 PT:肺塞栓症 SO:呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	NOT RELATED GRADE 4	NONE RECOVERED WITH SEQUELAE	[redacted]20[redacted] (318) [redacted]20[redacted] (10) 23

[1] AGE=YEARS; SEX: M=MALE, F=FEMALE;
RACE:W=WHITE, B=BLACK, A=ASIAN, N=AMERICAN INDIAN OR ALASKAN NATIVE, H=NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER, M=MULTIPLE,O=OTHER.
[2] DURATION IS ONLY CALCULATED WHEN BOTH ONSET AND STOP DATES ARE PRESENT.
[3] FLAG FOR SERIOUS ADVERSE EVENT(S).

/SASDATA/cars/prod/cat354/cd1049/csr/tables/ae_teser2.sas 28MAY2014 10:54:41

Listing 14.3.2.2
Listing of Treatment Emergent Serious Adverse Events - Safety Population

TRT GROUP	SUBJECT ID / AGE/SEX/RACE[1]	AE ONSET / AE STOP DATE / DURATION DAYS[2]	AE VERBATIM TERM (VT) / PREFERRED TERM (PT) / SYSTEM ORGAN CLASS (SO) (MEDDRA VERSION 16.1)	SAE FLAG[3]	RELATED TO STUDY DRUG / SEVERITY	STUDY DRUG ACTION TAKEN / OUTCOME	DATE OF (DAYS SINCE) FIRST DOSE PREV. DOSE PREV. DOSE NUM. TEMPORAL RELATIONSHIP TO DOSE
CAT-354 300 MG Q2W	[redacted] 46/M/A	[redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted] 38	VT:髄核ヘルニア C2-C3;C4-C5;C5-C6 軽度の神経管狭窄あり C3-C4;C4-C5;C6-C7 PT:椎間板突出 SO:筋骨格系および結合組織障害	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED WITH SEQUELAE	[redacted] 20[redacted] (51) [redacted] 20[redacted] (8) 4
	[redacted] 43/M/W	[redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted] 7	VT:喘息増悪 PT:喘息 SO:呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	NOT RELATED GRADE 2	NONE RECOVERED	[redacted] 20[redacted] (498) [redacted] 20[redacted] (147) 26
	[redacted] 70/M/W	[redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted] 19	VT:右肺底部の肺炎 PT:肺炎 SO:感染症および寄生虫症	S	NOT RELATED GRADE 2	NONE RECOVERED	[redacted] 20[redacted] (360) [redacted] 20[redacted] (12) 25
	[redacted] 60/F/W	[redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted] 9	VT:急性気管支炎 PT:気管支炎 SO:感染症および寄生虫症	S	NOT RELATED GRADE 2	NONE RECOVERED	[redacted] 20[redacted] (23) [redacted] 20[redacted] (7) 2
	[redacted] 63/F/W	[redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted] 23	VT:喘息増悪 PT:喘息 SO:呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted] 20[redacted] (229) [redacted] 20[redacted] (4) 17
	[redacted] 40/M/A	[redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted] 16	VT:喘息増悪 PT:喘息 SO:呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted] 20[redacted] (3) [redacted] 20[redacted] (3) 1

[1] AGE=YEARS; SEX: M=MALE, F=FEMALE;
RACE:W=WHITE, B=BLACK, A=ASIAN, N=AMERICAN INDIAN OR ALASKAN NATIVE, H=NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER, M=MULTIPLE,O=OTHER.
[2] DURATION IS ONLY CALCULATED WHEN BOTH ONSET AND STOP DATES ARE PRESENT.
[3] FLAG FOR SERIOUS ADVERSE EVENT(S).

/SASDATA/cars/prod/cat354/cd1049/csr/tables/ae_teser2.sas 28MAY2014 10:54:41

Listing 14.3.2.2
Listing of Treatment Emergent Serious Adverse Events - Safety Population

TRT GROUP	SUBJECT ID / AGE/SEX/RACE[1]	AE ONSET / AE STOP DATE / DURATION DAYS[2]	AE VERBATIM TERM (VT) / PREFERRED TERM (PT) / SYSTEM ORGAN CLASS (SO) (MEDDRA VERSION 16.1)	SAE FLAG[3]	RELATED TO STUDY DRUG / SEVERITY	STUDY DRUG ACTION TAKEN / OUTCOME	DATE OF (DAYS SINCE) FIRST DOSE PREV. DOSE PREV. DOSE NUM. TEMPORAL RELATIONSHIP TO DOSE
CAT-354 300 MG Q2W	[redacted] 40/M/A	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 14	VT:喘息増悪 PT:喘息 SO:呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	NOT RELATED GRADE 2	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (421) [redacted]20[redacted] (71) 24
		[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 11	VT:喘息増悪 PT:喘息 SO:呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	RELATED GRADE 2	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (516) [redacted]20[redacted] (166) 24
		[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 4	VT:感染性胃腸炎 PT:胃腸炎 SO:感染症および寄生虫症	S	NOT RELATED GRADE 1	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (275) [redacted]20[redacted] (26) 19
		[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 14	VT:肺炎 PT:肺炎 SO:感染症および寄生虫症	S	NOT RELATED GRADE 2	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (421) [redacted]20[redacted] (71) 24
		[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 11	VT:肺炎球菌肺炎 PT:肺炎球菌性肺炎 SO:感染症および寄生虫症	S	RELATED GRADE 2	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (516) [redacted]20[redacted] (166) 24
	[redacted] 39/M/A	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 7	VT:喘息増悪 PT:喘息 SO:呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	NOT RELATED GRADE 2	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (145) [redacted]20[redacted] (2) 11
		[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 9	VT:肺炎 PT:肺炎 SO:感染症および寄生虫症	S	NOT RELATED GRADE 2	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (76) [redacted]20[redacted] (3) 6

[1] AGE=YEARS; SEX: M=MALE, F=FEMALE;
RACE:W=WHITE, B=BLACK, A=ASIAN, N=AMERICAN INDIAN OR ALASKAN NATIVE, H=NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER, M=MULTIPLE,O=OTHER.
[2] DURATION IS ONLY CALCULATED WHEN BOTH ONSET AND STOP DATES ARE PRESENT.
[3] FLAG FOR SERIOUS ADVERSE EVENT(S).

Listing 14.3.2.2
Listing of Treatment Emergent Serious Adverse Events - Safety Population

TRT GROUP	SUBJECT ID / AGE/SEX/RACE[1]	AE ONSET / AE STOP DATE / DURATION DAYS[2]	AE VERBATIM TERM (VT) / PREFERRED TERM (PT) / SYSTEM ORGAN CLASS (SO) (MEDDRA VERSION 16.1)	SAE FLAG[3]	RELATED TO STUDY DRUG / SEVERITY	STUDY DRUG ACTION TAKEN / OUTCOME	DATE OF (DAYS SINCE) FIRST DOSE PREV. DOSE PREV. DOSE NUM. TEMPORAL RELATIONSHIP TO DOSE
CAT-354 300 MG Q2W	[redacted] 75/F/W	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 8	VT:化膿性気管支炎 PT:細菌性気管支炎 SO:感染症および寄生虫症	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (35) [redacted]20[redacted] (1) 3
	[redacted] 45/F/W	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 36	VT:喘息増悪 PT:喘息 SO:呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	NOT RELATED GRADE 4	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (87) [redacted]20[redacted] (17) 6 BEFORE
	[redacted] 54/F/W	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 27	VT:喘息増悪 PT:喘息 SO:呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	NOT RELATED GRADE 4	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (7) [redacted]20[redacted] (7) 1
	[redacted] 37/F/W	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 9	VT:喘息増悪 PT:喘息 SO:呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	NOT RELATED GRADE 4	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (237) [redacted]20[redacted] (82) 12
	[redacted] 60/F/W	[redacted]20[redacted] ONGOING	VT:関節痛 PT:関節痛 SO:筋骨格系および結合組織障害	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE ONGOING	[redacted]20[redacted] (70) [redacted]20[redacted] (11) 5
		[redacted]20[redacted] ONGOING	VT:筋肉痛 PT:筋肉痛 SO:筋骨格および結合組織障害	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE ONGOING	[redacted]20[redacted] (70) [redacted]20[redacted] (11) 5

[1] AGE=YEARS; SEX: M=MALE, F=FEMALE;
RACE:W=WHITE, B=BLACK, A=ASIAN, N=AMERICAN INDIAN OR ALASKAN NATIVE, H=NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER, M=MULTIPLE,O=OTHER.
[2] DURATION IS ONLY CALCULATED WHEN BOTH ONSET AND STOP DATES ARE PRESENT.
[3] FLAG FOR SERIOUS ADVERSE EVENT(S).

/SASDATA/cars/prod/cat354/cd1049/csr/tables/ae_teser2.sas 28MAY2014 10:54:41

Listing 14.3.2.2
Listing of Treatment Emergent Serious Adverse Events - Safety Population

TRT GROUP	SUBJECT ID / AGE/SEX/RACE[1]	AE ONSET / AE STOP DATE / DURATION DAYS[2]	AE VERBATIM TERM (VT) / PREFERRED TERM (PT) / SYSTEM ORGAN CLASS (SO) (MEDDRA VERSION 16.1)	SAE FLAG[3]	RELATED TO STUDY DRUG / SEVERITY	STUDY DRUG ACTION TAKEN / OUTCOME	DATE OF (DAYS SINCE) FIRST DOSE PREV. DOSE PREV. DOSE NUM. TEMPORAL RELATIONSHIP TO DOSE
CAT-354 300 MG Q2W	[redacted] 60/F/W	[redacted]20[redacted] ONGOING	VT:心筋炎 PT:心筋炎 SO:心臓障害	S	NOT RELATED GRADE 3	PERMANENTLY DISCONTINUED ONGOING	[redacted]20[redacted] (70) [redacted]20[redacted] (11) 5
	[redacted] 33/F/A	[redacted]20[redacted] ONGOING	VT:子宮頚部扁平上皮癌 PT:子宮頚部扁平上皮癌 SO: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）	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE ONGOING	[redacted]20[redacted] (319) [redacted]20[redacted] (11) 23
	[redacted] 47/M/W	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 2	VT:喘息発作 PT:喘息 SO:呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	NOT RELATED GRADE 4	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (238) [redacted]20[redacted] (2) 18
		[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 4	VT:喘息発作 PT:喘息 SO:呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	NOT RELATED GRADE 4	NONE RECOVERED WITH SEQUELAE	[redacted]20[redacted] (292) [redacted]20[redacted] (0) 22 AFTER
		[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 11	VT:喘息発作 PT:喘息 SO:呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	NOT RELATED GRADE 4	NONE RECOVERED WITH SEQUELAE	[redacted]20[redacted] (309) [redacted]20[redacted] (17) 22
PLACEBO Q2/4W	[redacted] 63/F/W	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 57	VT:鼻基底細胞癌 PT:基底細胞癌 SO: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）	S	NOT RELATED GRADE 2	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (411) [redacted]20[redacted] (75) 16

[1] AGE=YEARS; SEX: M=MALE, F=FEMALE;
RACE:W=WHITE, B=BLACK, A=ASIAN, N=AMERICAN INDIAN OR ALASKAN NATIVE, H=NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER, M=MULTIPLE,O=OTHER.
[2] DURATION IS ONLY CALCULATED WHEN BOTH ONSET AND STOP DATES ARE PRESENT.
[3] FLAG FOR SERIOUS ADVERSE EVENT(S).

/SASDATA/cars/prod/cat354/cd1049/csr/tables/ae_teser2.sas 28MAY2014 10:54:41

Listing 14.3.2.2
Listing of Treatment Emergent Serious Adverse Events - Safety Population

TRT GROUP	SUBJECT ID / AGE/SEX/RACE[1]	AE ONSET / AE STOP DATE / DURATION DAYS[2]	AE VERBATIM TERM (VT) / PREFERRED TERM (PT) / SYSTEM ORGAN CLASS (SO) (MEDDRA VERSION 16.1)	SAE FLAG[3]	RELATED TO STUDY DRUG / SEVERITY	STUDY DRUG ACTION TAKEN / OUTCOME	DATE OF (DAYS SINCE) FIRST DOSE PREV. DOSE PREV. DOSE NUM. TEMPORAL RELATIONSHIP TO DOSE
PLACEBO Q2/4W	[redacted] 44/F/W	[redacted] 20[redacted] 7	VT:機能性子宮出血 PT:機能性子宮出血 SO:生殖系および乳房障害	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted] (132) (20) 8
	[redacted] 68/M/B	[redacted] 8	VT:精巣損傷 PT:精巣損傷 SO:傷害、中毒および処置合併症	S	NOT RELATED GRADE 1	NONE RECOVERED	[redacted] (455) (118) 16
	[redacted] 45/M/W	[redacted] 17	VT:変形性股関節症 PT:変形性関節症 SO:筋骨格系および結合組織障害	S	NOT RELATED GRADE 2	NONE RECOVERED	[redacted] (248) (26) 12
	[redacted] 60/F/W	[redacted] 43	VT:原因不明の肺炎 PT:肺炎 SO:感染症および寄生虫症	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted] (372) (35) 16
	[redacted] 49/M/A	[redacted] 6	VT:アレルギー性副鼻腔炎 PT:アレルギー性副鼻腔炎 SO:呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted] (260) (10) 13
		[redacted] 6	VT:喘息の急性増悪 PT:喘息 SO:呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted] (260) (10) 13
	[redacted] 73/M/W	[redacted] 5	VT:裂孔ヘルニア PT:裂孔ヘルニア SO:胃腸障害	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted] (423) (88) 16

[1] AGE=YEARS; SEX: M=MALE, F=FEMALE;
RACE:W=WHITE, B=BLACK, A=ASIAN, N=AMERICAN INDIAN OR ALASKAN NATIVE, H=NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER, M=MULTIPLE,O=OTHER.
[2] DURATION IS ONLY CALCULATED WHEN BOTH ONSET AND STOP DATES ARE PRESENT.
[3] FLAG FOR SERIOUS ADVERSE EVENT(S).

/SASDATA/cars/prod/cat354/cd1049/csr/tables/ae_teser2.sas 28MAY2014 10:54:41

Listing 14.3.2.2
Listing of Treatment Emergent Serious Adverse Events - Safety Population

TRT GROUP	SUBJECT ID / AGE/SEX/RACE[1]	AE ONSET / AE STOP DATE / DURATION DAYS[2]	AE VERBATIM TERM (VT) / PREFERRED TERM (PT) / SYSTEM ORGAN CLASS (SO) (MEDDRA VERSION 16.1)	SAE FLAG[3]	RELATED TO STUDY DRUG / SEVERITY	STUDY DRUG ACTION TAKEN / OUTCOME	DATE OF (DAYS SINCE) FIRST DOSE PREV. DOSE PREV. DOSE NUM. TEMPORAL RELATIONSHIP TO DOSE
PLACEBO Q2/4W	[redacted] 64/M/A	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 3	VT:頚椎、腰椎、左大腿、胸椎の捻挫 PT:靭帯捻挫 SO:傷害、中毒および処置合併症	S	NOT RELATED GRADE 1	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (417) [redacted]20[redacted] (81) 16
	[redacted] 55/M/B	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 5	VT:血管浮腫 PT:血管浮腫 SO:皮膚および皮下組織障害	S	RELATED GRADE 3	PERMANENTL Y DISCONTI NUED RECOVERED	[redacted]20[redacted] (225) [redacted]20[redacted] (0) 12 AFTER
	[redacted] 20/F/A	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 11	VT:喘息増悪 PT:喘息 SO:呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (99) [redacted]20[redacted] (14) 7
	[redacted] 47/F/W	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 103	VT:両側大腿ヘルニア PT:大腿ヘルニア SO:胃腸障害	S	NOT RELATED GRADE 4	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (198) [redacted]20[redacted] (1) 11
	[redacted] 26/M/W	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 14	VT:重症喘息発作 PT:喘息 SO:呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (49) [redacted]20[redacted] (3) 4
	[redacted] 34/F/A	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 5	VT:喘息発作 PT:喘息 SO:呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (211) [redacted]20[redacted] (127) 7

[1] AGE=YEARS; SEX: M=MALE, F=FEMALE;
RACE:W=WHITE, B=BLACK, A=ASIAN, N=AMERICAN INDIAN OR ALASKAN NATIVE, H=NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER, M=MULTIPLE,O=OTHER.
[2] DURATION IS ONLY CALCULATED WHEN BOTH ONSET AND STOP DATES ARE PRESENT.
[3] FLAG FOR SERIOUS ADVERSE EVENT(S).

/SASDATA/cars/prod/cat354/cd1049/csr/tables/ae_teser2.sas 28MAY2014 10:54:41

Listing 14.3.2.2
Listing of Treatment Emergent Serious Adverse Events - Safety Population

TRT GROUP	SUBJECT ID / AGE/SEX/RACE[1]	AE ONSET / AE STOP DATE / DURATION DAYS[2]	AE VERBATIM TERM (VT) / PREFERRED TERM (PT) / SYSTEM ORGAN CLASS (SO) (MEDDRA VERSION 16.1)	SAE FLAG[3]	RELATED TO STUDY DRUG / SEVERITY	STUDY DRUG ACTION TAKEN / OUTCOME	DATE OF (DAYS SINCE) FIRST DOSE PREV. DOSE PREV. DOSE NUM. TEMPORAL RELATIONSHIP TO DOSE
CAT-354 300 MG Q2/4W	[redacted] 62/F/W	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 8	VT:関節リウマチの悪化 PT:関節リウマチ SO:筋骨格系および結合組織障害	S	NOT RELATED GRADE 3	PERMANENTLY DISCONTINUED RECOVERED WITH	[redacted]20[redacted] (332) [redacted]20[redacted] (27) 15
	[redacted] 52/F/W	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 5	VT:脳振盪 PT:脳振盪 SO:傷害、中毒および処置合併症	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (390) [redacted]20[redacted] (54) 16
		[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 5	VT:頭部外傷 PT:頭部損傷 SO:傷害、中毒および処置合併症	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (390) [redacted]20[redacted] (54) 16
		[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 5	VT:交通事故 PT:交通事故 SO:傷害、中毒および処置合併症	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (390) [redacted]20[redacted] (54) 16
	[redacted] 44/M/W	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 4	VT:感染性喘息の増悪 PT:喘息 SO:呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (120) [redacted]20[redacted] (3) 8
	[redacted] 52/F/W	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 14	VT:感染性喘息の増悪 PT:喘息 SO:呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (125) [redacted]20[redacted] (15) 8

[1] AGE=YEARS; SEX: M=MALE, F=FEMALE;
RACE:W=WHITE, B=BLACK, A=ASIAN, N=AMERICAN INDIAN OR ALASKAN NATIVE, H=NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER, M=MULTIPLE,O=OTHER.
[2] DURATION IS ONLY CALCULATED WHEN BOTH ONSET AND STOP DATES ARE PRESENT.
[3] FLAG FOR SERIOUS ADVERSE EVENT(S).

/SASDATA/cars/prod/cat354/cd1049/csr/tables/ae_teser2.sas 28MAY2014 10:54:41

Listing 14.3.2.2
Listing of Treatment Emergent Serious Adverse Events - Safety Population

TRT GROUP	SUBJECT ID / AGE/SEX/RACE[1]	AE ONSET / AE STOP DATE / DURATION DAYS[2]	AE VERBATIM TERM (VT) / PREFERRED TERM (PT) / SYSTEM ORGAN CLASS (SO) (MEDDRA VERSION 16.1)	SAE FLAG[3]	RELATED TO STUDY DRUG / SEVERITY	STUDY DRUG ACTION TAKEN / OUTCOME	DATE OF (DAYS SINCE) FIRST DOSE PREV. DOSE PREV. DOSE NUM. TEMPORAL RELATIONSHIP TO DOSE
CAT-354 300 MG Q2/4W	[redacted] 47/F/A	[redacted]20 [redacted]20 [redacted] 19	VT:急性増悪時の気管支喘息 PT:喘息 SO:呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	NOT RELATED GRADE 2	NONE RECOVERED	[redacted]20 [redacted] (215) [redacted]20 [redacted] (18) 11
	[redacted] 43/F/A	[redacted]20 [redacted]20 [redacted] 3	VT:疲労 PT:疲労 SO:一般・全身障害および投与部位の状態	S	NOT RELATED GRADE 2	NONE RECOVERED	[redacted]20 [redacted] (10) [redacted]20 [redacted] (10) 1
	[redacted] 57/F/A	[redacted]20 [redacted]20 [redacted] 2	VT:クロザピンによる薬物中毒（偶発的） PT:偶発的中毒 SO:傷害、中毒および処置合併症	S	NOT RELATED GRADE 1	NONE RECOVERED	[redacted]20 [redacted] (18) [redacted]20 [redacted] (4) 2
	[redacted] 46/M/W	[redacted]20 [redacted] ONGOING	VT:糖尿病 PT:糖尿病 SO:代謝および栄養障害	S	NOT RELATED GRADE 1	NONE ONGOING	[redacted]20 [redacted] (310) [redacted]20 [redacted] (5) 14
		[redacted]20 [redacted]20 [redacted] 2	VT:左鼠径ヘルニア PT:鼠径ヘルニア SO:胃腸障害	S	NOT RELATED GRADE 2	NONE RECOVERED	[redacted]20 [redacted] (501) [redacted]20 [redacted] (168) 15
		[redacted]20 [redacted]20 [redacted] 3	VT:右足の神経炎 PT:末梢性ニューロパチー SO:神経系障害	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted]20 [redacted] (310) [redacted]20 [redacted] (5) 14
	[redacted] 50/F/N	[redacted]20 [redacted]20 [redacted] 157	VT:L1骨折 PT:腰椎骨折 SO:傷害、中毒および処置合併症	S	NOT RELATED GRADE 2	DOSE DELAY ED RECOVERED	[redacted]20 [redacted] (110) [redacted]20 [redacted] (27) 7

[1] AGE=YEARS; SEX: M=MALE, F=FEMALE;
RACE:W=WHITE, B=BLACK, A=ASIAN, N=AMERICAN INDIAN OR ALASKAN NATIVE, H=NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER, M=MULTIPLE,O=OTHER.
[2] DURATION IS ONLY CALCULATED WHEN BOTH ONSET AND STOP DATES ARE PRESENT.
[3] FLAG FOR SERIOUS ADVERSE EVENT(S).

/SASDATA/cars/prod/cat354/cd1049/csr/tables/ae_teser2.sas 28MAY2014 10:54:41

Listing 14.3.2.2
Listing of Treatment Emergent Serious Adverse Events - Safety Population

TRT GROUP	SUBJECT ID / AGE/SEX/RACE[1]	AE ONSET / AE STOP DATE / DURATION DAYS[2]	AE VERBATIM TERM (VT) / PREFERRED TERM (PT) / SYSTEM ORGAN CLASS (SO) (MEDDRA VERSION 16.1)	SAE FLAG[3]	RELATED TO STUDY DRUG / SEVERITY	STUDY DRUG ACTION TAKEN / OUTCOME	DATE OF (DAYS SINCE) FIRST DOSE PREV. DOSE PREV. DOSE NUM. TEMPORAL RELATIONSHIP TO DOSE
CAT-354 300 MG Q2/4W	[redacted] 50/F/N	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 157	VT:脛骨左縁骨折 PT:脛骨骨折 SO:傷害、中毒および処置合併症	S	NOT RELATED GRADE 2	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (110) [redacted]20[redacted] (27) 7
	[redacted] 55/F/W	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 29	VT:喘息増悪 PT:喘息 SO:呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	NOT RELATED GRADE 2	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (63) [redacted]20[redacted] (7) 5
		[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 61	VT:脱臼右手首骨折 PT:手首関節骨折 SO:傷害、中毒および処置合併症	S	NOT RELATED GRADE 2	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (75) [redacted]20[redacted] (5) 6
	[redacted] 63/M/W	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 2	VT:心不全 PT:心不全 SO:心臓障害	S	NOT RELATED GRADE 5	NONE DEATH	[redacted]20[redacted] (241) [redacted]20[redacted] (18) 12
	[redacted] 34/F/A	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 4	VT:急性増悪時の気管支喘息 PT:喘息 SO:呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	NOT RELATED GRADE 2	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (301) [redacted]20[redacted] (21) 14
		[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 4	VT:右膝、手、左膝の創傷縫合を要する擦過傷 PT:擦過傷 SO:傷害、中毒および処置合併症	S	NOT RELATED GRADE 2	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (33) [redacted]20[redacted] (5) 3

[1] AGE=YEARS; SEX: M=MALE, F=FEMALE;
RACE:W=WHITE, B=BLACK, A=ASIAN, N=AMERICAN INDIAN OR ALASKAN NATIVE, H=NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER, M=MULTIPLE,O=OTHER.
[2] DURATION IS ONLY CALCULATED WHEN BOTH ONSET AND STOP DATES ARE PRESENT.
[3] FLAG FOR SERIOUS ADVERSE EVENT(S).

/SASDATA/cars/prod/cat354/cd1049/csr/tables/ae_teser2.sas 28MAY2014 10:54:41

Listing 14.3.2.2
Listing of Treatment Emergent Serious Adverse Events - Safety Population

TRT GROUP	SUBJECT ID / AGE/SEX/RACE[1]	AE ONSET / AE STOP DATE / DURATION DAYS[2]	AE VERBATIM TERM (VT) / PREFERRED TERM (PT) / SYSTEM ORGAN CLASS (SO) (MEDDRA VERSION 16.1)	SAE FLAG[3]	RELATED TO STUDY DRUG / SEVERITY	STUDY DRUG ACTION TAKEN / OUTCOME	DATE OF (DAYS SINCE) FIRST DOSE PREV. DOSE PREV. DOSE NUM. TEMPORAL RELATIONSHIP TO DOSE
CAT-354 300 MG Q2/4W	[redacted] 34/F/A	[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 4	VT:右頭頂葉部裂創 PT:裂傷 SO:傷害、中毒および処置合併症	S	NOT RELATED GRADE 2	NONE RECOVERED	[redacted] 20[redacted] (33) [redacted] 20[redacted] (5) 3
		[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 18	VT:市中感染性肺炎 PT:肺炎 SO:感染症および寄生虫症	S	NOT RELATED GRADE 2	NONE RECOVERED	[redacted] 20[redacted] (301) [redacted] 20[redacted] (21) 14
		[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 4	VT:自動車事故 PT:交通事故 SO:傷害、中毒および処置合併症	S	NOT RELATED GRADE 2	NONE RECOVERED	[redacted] 20[redacted] (33) [redacted] 20[redacted] (5) 3
	[redacted] 68/M/W	[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 2	VT:冠動脈性心疾患 PT:冠動脈疾患 SO:心臓障害	S	NOT RELATED GRADE 2	NONE RECOVERED	[redacted] 20[redacted] (378) [redacted] 20[redacted] (42) 16
	[redacted] 68/F/W	[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 24	VT:右下肺野の肺炎 PT:肺炎 SO:感染症および寄生虫症	S	NOT RELATED GRADE 2	NONE RECOVERED	[redacted] 20[redacted] (355) [redacted] 20[redacted] (21) 16
		[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 3	VT:洞不全症候群 PT:洞不全症候群 SO:心臓障害	S	NOT RELATED GRADE 2	NONE RECOVERED	[redacted] 20[redacted] (216) [redacted] 20[redacted] (15) 11
	[redacted] 68/F/A	[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 33	VT:変形性膝関節症 PT:変形性関節症 SO:筋骨格系および結合組織障害	S	NOT RELATED GRADE 2	NONE RECOVERED	[redacted] 20[redacted] (208) [redacted] 20[redacted] (12) 11

[1] AGE=YEARS; SEX: M=MALE, F=FEMALE;
RACE:W=WHITE, B=BLACK, A=ASIAN, N=AMERICAN INDIAN OR ALASKAN NATIVE, H=NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER, M=MULTIPLE,O=OTHER.
[2] DURATION IS ONLY CALCULATED WHEN BOTH ONSET AND STOP DATES ARE PRESENT.
[3] FLAG FOR SERIOUS ADVERSE EVENT(S).

/SASDATA/cars/prod/cat354/cd1049/csr/tables/ae_teser2.sas 28MAY2014 10:54:41

Listing 14.3.2.2
Listing of Treatment Emergent Serious Adverse Events - Safety Population

TRT GROUP	SUBJECT ID / AGE/SEX/RACE[1]	AE ONSET / AE STOP DATE / DURATION DAYS[2]	AE VERBATIM TERM (VT) / PREFERRED TERM (PT) / SYSTEM ORGAN CLASS (SO) (MEDDRA VERSION 16.1)	SAE FLAG[3]	RELATED TO STUDY DRUG / SEVERITY	STUDY DRUG ACTION TAKEN / OUTCOME	DATE OF (DAYS SINCE) FIRST DOSE PREV. DOSE PREV. DOSE NUM. TEMPORAL RELATIONSHIP TO DOSE
CAT-354 300 MG Q2/4W	[redacted] 39/M/W	[redacted]20[redacted] ONGOING	VT:喘息増悪 PT:喘息 SO:呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE ONGOING	[redacted]20[redacted] (185) [redacted]20[redacted] (17) 10
		[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 1	VT:敗血症性ショック PT:敗血症性ショック SO:感染症および寄生虫症	S	NOT RELATED GRADE 5	NONE DEATH	[redacted]20[redacted] (217) [redacted]20[redacted] (49) 10
	[redacted] 51/F/W	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 22	VT:喘息増悪 PT:喘息 SO:呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (48) [redacted]20[redacted] (8) 4
		[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 13	VT:喘息増悪 PT:喘息 SO:呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	RELATED GRADE 4	PERMANENTL Y DISCONTI NUED RECOVERED	[redacted]20[redacted] (92) [redacted]20[redacted] (9) 6
		[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 12	VT:喘息増悪 PT:喘息 SO:呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (109) [redacted]20[redacted] (26) 6
	[redacted] 53/F/A	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 17	VT:β溶血性レンサ球菌感染 PT:β溶血性レンサ球菌感染 SO:感染症および寄生虫症	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (406) [redacted]20[redacted] (70) 16
	[redacted] 29/M/W	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 209	VT:潰瘍性大腸炎 PT:潰瘍性大腸炎 SO:胃腸障害	S	NOT RELATED GRADE 2	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (3) [redacted]20[redacted] (3) 1

[1] AGE=YEARS; SEX: M=MALE, F=FEMALE;
RACE:W=WHITE, B=BLACK, A=ASIAN, N=AMERICAN INDIAN OR ALASKAN NATIVE, H=NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER, M=MULTIPLE,O=OTHER.
[2] DURATION IS ONLY CALCULATED WHEN BOTH ONSET AND STOP DATES ARE PRESENT.
[3] FLAG FOR SERIOUS ADVERSE EVENT(S).

/SASDATA/cars/prod/cat354/cd1049/csr/tables/ae_teser2.sas 28MAY2014 10:54:41

Listing 14.3.2.2
Listing of Treatment Emergent Serious Adverse Events - Safety Population

TRT GROUP	SUBJECT ID / AGE/SEX/RACE[1]	AE ONSET / AE STOP DATE / DURATION DAYS[2]	AE VERBATIM TERM (VT) / PREFERRED TERM (PT) / SYSTEM ORGAN CLASS (SO) (MEDDRA VERSION 16.1)	SAE FLAG[3]	RELATED TO STUDY DRUG / SEVERITY	STUDY DRUG ACTION TAKEN / OUTCOME	DATE OF (DAYS SINCE) FIRST DOSE PREV. DOSE PREV. DOSE NUM. TEMPORAL RELATIONSHIP TO DOSE
CAT-354 300 MG Q2/4W	[redacted] 52/F/B	[redacted]20 [redacted]20 4	VT:喘息増悪 PT:喘息 SO:呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted]20 (33) [redacted]20 (6) 3
		[redacted]20 [redacted]20 10	VT:喘息増悪 PT:喘息 SO:呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	NOT RELATED GRADE 4	NONE RECOVERED	[redacted]20 (81) [redacted]20 (12) 5
	[redacted] 43/M/A	[redacted]20 [redacted]20 47	VT:喘息増悪 PT:喘息 SO:呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted]20 (294) [redacted]20 (17) 14
	[redacted] 62/F/A	[redacted]20 [redacted]20 194	VT:左鎖骨骨折 PT:鎖骨骨折 SO:傷害、中毒および処置合併症	S	NOT RELATED GRADE 2	NONE RECOVERED	[redacted]20 (160) [redacted]20 (20) 9
		[redacted]20 ONGOING	VT:左脛骨骨折 PT:脛骨骨折 SO:傷害、中毒および処置合併症	S	NOT RELATED GRADE 2	NONE ONGOING	[redacted]20 (160) [redacted]20 (20) 9
	[redacted] 32/M/W	[redacted]20 [redacted]20 3	VT:喘息発作 PT:喘息 SO:呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted]20 (365) [redacted]20 (28) 15

[1] AGE=YEARS; SEX: M=MALE, F=FEMALE;
RACE:W=WHITE, B=BLACK, A=ASIAN, N=AMERICAN INDIAN OR ALASKAN NATIVE, H=NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER, M=MULTIPLE,O=OTHER.
[2] DURATION IS ONLY CALCULATED WHEN BOTH ONSET AND STOP DATES ARE PRESENT.
[3] FLAG FOR SERIOUS ADVERSE EVENT(S).

/SASDATA/cars/prod/cat354/cd1049/csr/tables/ae_teser2.sas 28MAY2014 10:54:41

Listing 14.3.2.2
Listing of Treatment Emergent Serious Adverse Events - Safety Population

TRT GROUP	SUBJECT ID / AGE/SEX/RACE[1]	AE ONSET / AE STOP DATE / DURATION DAYS[2]	AE VERBATIM TERM (VT) / PREFERRED TERM (PT) / SYSTEM ORGAN CLASS (SO) (MEDDRA VERSION 16.1)	SAE FLAG[3]	RELATED TO STUDY DRUG / SEVERITY	STUDY DRUG ACTION TAKEN / OUTCOME	DATE OF (DAYS SINCE) FIRST DOSE PREV. DOSE PREV. DOSE NUM. TEMPORAL RELATIONSHIP TO DOSE
CAT-354 300 MG Q2/4W	[redacted] 54/F/A	[redacted]20[redacted] ONGOING	VT:胃障害 PT:胃障害 SO:胃腸障害	S	NOT RELATED GRADE 3	PERMANENTL Y DISCONTI NUED ONGOING	[redacted]20[redacted] (42) [redacted]20[redacted] (0) 4 AFTER
	[redacted] 56/M/W	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 4	VT:非代償性心不全 PT:心不全 SO:心臓障害	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (252) [redacted]20[redacted] (38) 12
		[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 9	VT:非代償性心不全 PT:心不全 SO:心臓障害	S	NOT RELATED GRADE 3	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (532) [redacted]20[redacted] (195) 15

[1] AGE=YEARS; SEX: M=MALE, F=FEMALE;
RACE:W=WHITE, B=BLACK, A=ASIAN, N=AMERICAN INDIAN OR ALASKAN NATIVE, H=NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER, M=MULTIPLE,O=OTHER.
[2] DURATION IS ONLY CALCULATED WHEN BOTH ONSET AND STOP DATES ARE PRESENT.
[3] FLAG FOR SERIOUS ADVERSE EVENT(S).

/SASDATA/cars/prod/cat354/cd1049/csr/tables/ae_teser2.sas 28MAY2014 10:54:41

1.16.2.3　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 CD-RI- CAT-354-1049 CTR 17 項 Narratives］に示す。

1.16.2.3.1　死亡症例

[被験者 ID：[redacted]]

版番号	国	年齢	性別	情報源	治験実施計画書番号	症例の重篤性	最も疑わしい薬剤	初回投与日
初版	チェコスロバキア	64 歳	男性	治験	CD-RI-CAT-354-1049	重篤	CAT-354	[redacted]-Jun-14

治験担当医師より，64 歳の白人男性被験者に関する報告書を受領した。当被験者は，身長 174.0 cm，体重 82.0 kg で，CD-RI-CAT-354-1049 試験「コントロール不能な重症喘息を有する成人を対象に CAT354 の有効性を評価する第 2b 相二重盲検試験」に組み入れられていた。

併用薬には，喘息のためのフルチカゾン，サルメテロールが含まれた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，喘息を対象に治験が開始された。

同*年 8 月 6 日，心不全（基本語：心不全）が発現した。同＊年 8 月 7 日，心不全の事象は重篤となった。治験薬の投与は継続された。

同＊年 8 月 7 日，心不全の事象により死亡した。

本報告の重篤基準の評価は次のとおりであった：死亡。

同＊年 8 月 7 日，被験者は死亡した。死因は，心不全（剖検時に確認），大動脈弁狭窄（剖検時に確認）および肺性心疾患（剖検時に確認）であった。

報告された症例の治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

[被験者 ID：[redacted]]

版番号	国	年齢	性別	情報源	治験実施計画書番号	症例の重篤性	最も疑わしい薬剤	初回投与日
初版	アルゼンチン	39 歳	男性	治験	CD-RI-CAT-354-1049	重篤	CAT-354	[redacted]-Jun-14

治験担当医師より，39 歳の白人男性被験者に関する報告書を受領した。当被験者は，身長 170.0 cm，体重 88.6 kg で，CD-RI-CAT-354-1049 試験「コントロール不能な重症喘息を有する成人を対象に CAT354 の有効性を評価する第 2b 相二重盲検試験」に組み入れられていた。

既往歴には，20[redacted] 年[redacted] 月の気管切開，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の喘息による入院があった。併存疾患は，鼻炎，低音性連続性ラ音，喘鳴および臍ヘルニアであった。併用薬は，メトホルミン（高血糖の治療）およびフルチカゾン・サルメテロール配合剤であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，喘息に対して CAT-354/ プラセボによる治験が開始された。最後の投与は同＊年 10 月 4 日に行われた。

同＊年 10 月 21 日，基底呼吸困難の増大および呼吸不全を伴うグレード 5 の気管支喘息（基本語：喘息）の増悪が発現し，補助換気を要した。患者は重度の喘息を有し，機械的呼吸補助（MRA）および気管切開が数回実施された入院歴があった。同＊年 10 月 21 日，挿管および MRA を要する深刻な危機，エピネフリンの皮下投与が必要な重度の気管支痙攣および MRA への適応困難のため入院し，PaFi は 383 であった。当患者は入院に至るまでの間は無症候性であった。

同＊年 10 月 21 日，胸部 X 線検査より，右領域に層状の肺炎が認められた。同日，心電図の結果は正常であった。同＊年 10 月 21 日，クラリスロマイシンの経験的投与が開始され，培養物が採取された。この結果は具体的に示されておらず，微生物は特定されなかった。喀痰培養は実施されなかった。ウイルス力価または他のウイルス検査は実施されなかった。同＊年 10 月 22 日，臨床検査値は，白血球 8.900 U/mL，pH 7.38，炭酸ガス分圧（PCO2）38.5，酸素分圧（PO2） 89，および酸素飽和度 89%であった。

病状は，改善と悪化の繰り返しであった。人工呼吸器を外すことが検討されたが，外すことができなかった。人工呼吸器を外すと，咳漱，呼吸困難および上気道性喘鳴が現れたため，換気が継続された。

同＊年 10 月 25 日，患者は従圧式換気（PCV）MRA 34 + 鎮痛薬と鎮静薬使用下であった。呼気終末陽圧（PEEP）4，吸入気酸素濃度（FiO2）0.40，7.43 / 41.6 / 135 / 27.8，白血球数：11 200，発熱はなかった。21-Oct-同年*：左鎖骨下ライン 21-OCT，K 108 カテーテルによる経腸栄養。胸部 X 線により両側の浸潤，両側の肺炎が示された。気管支痙攣に強心作用のある薬剤は使用されなかった。同＊年 10 月 21 日，肺炎が発現していた。

同＊年 10 月 27 日，血行動態学的に安定し，発熱はなく，利尿リズムは適切であった。鎮痛薬と鎮静薬の使用下で，適応困難および酸素飽和度の低下により筋肉を遮断する救済治療薬が必要であった。B2 + イプラトロピウムの噴霧が強化された。

同＊年 10 月 31 日，抗生剤が Tazonam に変更された。

同＊年 11 月 2 日，気管切開が実施され，合併症はみられなかった。13 日間排便がなかったため，エネモールが処方された。

同＊年 11 月 3 日，血行動態学的に安定し，利尿リズムが適切で発熱もなく，鎮痛薬と鎮静剤の使用下であった。孤立性の重度の気管支痙攣の事象が発現し，両側の換気および酸素飽和度が大幅に低下したが，サルブタモールおよびイプラトロピウムによる集中噴霧により緩和した。

同＊年 11 月 9 日，持続的強制換気（CMV）MRA + 鎮痛薬と鎮静薬の使用下で，1 回換気量 450，FiO2 0.45，RR 14，PEEP 5，酸素飽和度 96%，PO2 151，PaFi 300 未満であった。

同＊年 11 月 10 日，ウィーニング計画下で血行動態学的に安定し，発熱はなく，利尿リズムは適切であった。圧支持換気（PSV）8，FiO2 40%，PEEP 3，1 回換気量 380，RR 20，PaFi 360。カリウム 2.8 mmol/L がロードされた。気管支痙攣のエピソードは発現しなかった。

同＊年 11 月 16 日，意識清明で発熱はなく，抗生物質の投与は行われなかった。気管支痙攣の事象は持続した。気管切開口から T チューブにより酸素投与。経腸栄養 + 経口食。胸部 X 線：浸潤なし。コルチコイドの用量が増量された。気管カニューレは，非閉塞であったが交換され

た。同＊年 11 月 16 日，気管切開チューブが除去されたが，その後，咳嗽および上気道性喘鳴が発現した。換気は継続された。

同＊年 11 月 17 日，血行動態学的に安定し，発熱はなく，利尿リズムは低下したが，量に対する反応はみられなかった。フロセミドが必要であった。患者は 48 時間，自発的換気を行った。気管支閉塞が認められたが，噴霧療法＋エピネフリンの皮下投与の強化により緩和された。同＊年 11 月 22 日，人工呼吸器関連肺炎（VAP）により増高不良が示された。関連肺炎が発現し，敗血症性ショックを引き起こし（基本語：敗血症性ショック），機械的換気が悪化し， 強心剤に対して無反応であった。同＊年 11 月 17 日 11:00，敗血症性ショックにより死亡した。剖検は行われなかった。被験者は，喘息の増悪の事象から回復せず，致死的事象に至った。

本事象のため，治験薬は一時的に中止された。気管支喘息の増悪に対する重篤基準の評価は以下のとおりであった：死亡，生命を脅かす，入院および重大な医学的事象。敗血症性ショックについては，死亡であった。

治験担当医師は，気管支喘息の増悪および敗血症性ショックを治験薬と関連なしと判断した。敗血症性ショックに対する代替原因は肺炎であった。

1.16.2.3.2　日本人での重篤な有害事象症例

[被験者 ID：[redacted]]

版番号	国	年齢	性別	情報源	治験実施計画書番号	症例の重篤性	最も疑わしい薬剤	初回投与日
0	日本	61 歳	女性	治験	CD-RI-CAT-354-1049	重篤	プラセボ	[redacted]-Jun-14

治験担当医師より，60 歳の女性被験者に関する報告書を受領した。当被験者は，身長 154.0 cm，体重 60.0 kg で，CD-RI-CAT-354-1049 試験「コントロール不能な重症喘息を有する成人を対象に CAT354 の有効性を評価する第 2b 相二重盲検試験」に組み入れられていた。

既往歴は，肺炎，逆流性食道炎および手術（詳細不明）であった。併存疾患は，脂質異常症，慢性胃炎，椎間板ヘルニア，頭痛，不眠症，変形性膝関節症，および食道ヘルニアであった。

併用薬は，気管支喘息に対するサルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオ酸エステルであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，気管支喘息を対象とした治験が開始された。

翌＊年 2 月 2 日，変形性膝関節症の悪化（基本語：変形性関節症）が発現した。翌＊年 3 月 12 日，変形性膝関節症の悪化は重篤となった。

治験薬の投与は継続された。翌＊年 3 月 29 日，被験者は変形性膝関節症の悪化の事象から回復した。

本報告の重篤基準の評価は次のとおりであった：入院。

報告された症例の治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

[被験者 ID：[redacted]]

版番号	国	年齢	性別	情報源	治験実施計画書番号	症例の重篤性	最も疑わしい薬剤	初回投与日
0	日本	35.66 歳	女性	治験	CD-RI-CAT-354-1049	重篤	プラセボ	[redacted]-Jun-14

治験担当医師より，35 歳の女性被験者に関する報告書を受領した。当被験者は，身長 156.0 cm，体重 59.0 kg で，CD-RI-CAT-354-1049 試験「コントロール不能な重症喘息を有する成人を対象に CAT354 の有効性を評価する第 2b 相二重盲検試験」に組み入れられていた。

既往歴は，アスピリンによる治療歴があった。併存疾患には，股関節痛であった。

併用薬は，気管支喘息に対するモンテルカストナトリウム，プロカテロール塩酸塩，テオフィリン，フルチカゾンおよびサルメテロール，胃炎予防に対するランソプラゾールであった。

20[redacted] 年 7 月 24 日，喘息に対し治験薬の投与が開始された。同＊年 10 月 16 日，治験薬の最終投与が行われた。同＊年 10 月 30 日，被験者が妊娠を希望したため，治験薬は中止された。

その後，治験実施計画書に明記されている 6 ヵ月の追跡調査検査の間，被験者は定期的に治験担当医師の医療機関に来院した。

翌*年2 月20 日の朝，呼吸困難の症状を伴う喘息発作（基本語：喘息）が発現し，受診した。外来でステロイドの全身投与および吸入が行われた。喘鳴の症状は改善した。しかし，呼吸困難が持続し，会話中に喘鳴が認められたため，治療のために入院した。翌＊年 2 月 24 日，本事象は消失し，被験者は退院した。

喘息発作の転帰は「回復」であった。本事象は，本試験の投与期間後に発現した。

本報告の重篤基準の評価は次のとおりであった：入院。

本事象は，寒冷刺激に誘発され，治験薬の中止から長期間経過した後に発現した。さらに，治験薬の開始前にも同様の発作が繰り返し発現していた。したがって，本事象は治験薬との関連はなかった。

[被験者 ID：[redacted]]

版番号	国	年齢	性別	情報源	治験実施計画書番号	症例の重篤性	最も疑わしい薬剤	初回投与日
0	日本	44.85 歳	男性	治験	CD-RI-CAT-354-1049	重篤	CAT-354	18-Mar-[redacted]

治験担当医師より，44 歳の男性被験者に関する報告書を受領した。当被験者は，CD-RI-CAT-354-1049 試験「コントロール不能な重症喘息を有する成人を対象に CAT354 の有効性を評価する第 2b 相二重盲検試験」に組み入れられていた。既往歴は，うつ病であった。併用薬は，喘息に対するサルブタモール，モンテルカスト，フルチカゾン-サルメテロールおよびテオフィリン，うつ病に対するエスタゾラム，炭酸リチウム，クロルプラマジン，フェノバルビタールおよびプロメタジンであった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，喘息を対象とした治験が開始された。同＊年 1 月 8

日，14 回目の治験薬が投与された。同*年1 月10 日，被験者は喘息の増悪のため，治験担当医師の医療機関を受診した。プレドニゾロンの投与が開始された。気管支感染（非重篤と判断された）に対してオーグメンチン（アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム）が開始された。同＊年 1 月 15 日，喘息の増悪は持続しており，プリドール（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム）が投与された。

37.0～37.9°C の発熱が続いたため，オーグメンチン（アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム）はアベロックス（モキシフロキサシン塩酸塩）に切り替えられた。同＊年 1 月 22 日，本治験の Visit 25 に喘息症状の改善が観察された。プレドニゾロンは中止された。同*年 1 月25 日，被験者は，喘息の増悪（基本語：喘息）について治験担当医師の医療機関に電話した。プレドニゾロンを再開するようにとの指示があった。同＊年 1 月 28 日，39.0°C の発熱のため，治験担当医師の医療機関に来院した。喘息の増悪が持続したため，被験者は入院し，プリドール 40 mg の点滴注入 1 日 2 回が開始された。体温が 39.5°C に上昇し，カロナール（アセトアミノフェン）の単回投与が行われ，ゾシン（タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム）4.5 g 1 日 3 回の点滴注入が開始された。同＊年 1 月 28 日，CRP に変化は認められず，0.23 mg/dL（正常範囲：0.00～0.30 mg/dL）であった。

同＊年 1 月 29 日，発熱は 36.0～36.9°C に低下した。CRP は 0.28 mg/dL であった。同*年 2月 1 日，喘息はプリドールおよびゾシンにより改善した。発熱がみられなかったため，薬剤はプレドニゾロン 40 mg/日，およびクラビット（レボフロキサシン水和物）に切り替えられ，被験者は退院した。同＊年 2 月 6 日，症状は安定しており，プレドニゾロンの用量は 1 日 20 mg に減量された。同＊年 2 月 13 日，プレドニゾロンの用量は 1 日 10 mg に減量された。同＊年 2 月 15 日，喘息の増悪は改善した。同＊年 2 月 20 日，プレドニゾロンの用量は 1 日 5 mg に減量された。同＊年 3 月 6 日，プレドニゾロンの用量は 1 日 1 mg に減量された。喘息の増悪が発現したため，治験薬投与は中止された。同＊年 3 月 12 日，被験者は喘息の増悪の事象から回復した。本報告書の重篤基準の評価は次のとおりであった：入院。
治験薬の投与期間中に発熱および喘息の増悪が発現し，抗インターロイキン 13 の影響により変化した特定の免疫状態下で感染が引き起こされた可能性があるため，治験担当医師は，本事象と治験薬との因果関係は否定できないと判断した。また，CRP に変化がみられなかったため，発熱が治験薬に起因した可能性もある。

企業の見解

コントロール不能な重症喘息を対象に CAT 354 を検討する第 2b 相試験に組み入れられた 44 歳の男性被験者は，治験薬を 14 回投与した後に喘息の増悪のため入院した。入院時，気管支感染もあったため，抗生物質で治療した。報告者は，本事象（発熱および喘息の増悪）を盲検化の治験薬と「関連あり」と評価した。治験依頼者の因果関係の評価は，時間的な関連があるため「関連あり」である。しかし，気管支感染は交絡因子である。同＊年 2 月 15 日に受領した追跡調査情報：事象は改善しており，評価に変更はない。同＊年 3 月 18 日の追跡調査情報：事象は回復した。因果関係に変更はない。

[被験者番号：[redacted]]

版番号	国	年齢	性別	情報源	治験実施計画書番号	症例の重篤性	最も疑わしい薬剤	初回投与日
0	日本	74.82 歳	男性	治験	CD-RI-CAT-354-1049	重篤	盲検化の治験薬	6-Feb-[redacted]

治験担当医師より，74 歳の男性被験者に関する報告書を受領した。当被験者は，身長 160.0 cm，体重 56.0 kg で，CD-RI-CAT-354-1049 試験「コントロール不能な重症喘息を有する成人を対象に CAT354 の有効性を評価する第 2b 相二重盲検試験」に組み入れられていた。併存疾患は，アレルギー性鼻炎，狭心症，不眠症，胃潰瘍，高血圧，高脂血症および高尿酸血症であった。併用薬は，狭心症に対する硝酸イソソルビド，鼻炎予防のモメタゾンフランカルボン酸エステル，喘息発作に対するプロカテロール塩酸塩およびサルブタモール，喘息予防のフルチカゾン，サルメテロールおよびエリスロマイシン，高脂血症に対するエゼチミブ，胃潰瘍予防のランソプラゾール，不眠症に対するブロチゾラム，高尿酸血症に対するアロプリノール，高血圧に対するアムロジピンベシル酸塩，アレルギーに対するレボセチリジン塩酸塩であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，喘息を対象とした治験が開始された。
同＊年 1 月 10 日，睡眠時無呼吸症候群（基本語：睡眠時無呼吸症候群）の疑いが発現した。治験薬の投与は継続された。報告時，睡眠時無呼吸症候群の疑いの事象は継続していた。本報告の重篤基準の評価は以下のとおりであった：入院。報告された症例の治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

[被験者 ID：[redacted]]

版番号	国	年齢	性別	情報源	治験実施計画書番号	症例の重篤性	最も疑わしい薬剤	初回投与日
0	日本	63.46 歳	女性	治験	CD-RI-CAT-354-1049	重篤	CAT-354	[redacted]-Jun-14

治験担当医師より，63 歳の女性被験者に関する報告書を受領した。当被験者は，身長 157.0 cm，体重 62.5 kg で，CD-RI-CAT-354-1049 試験「コントロール不能な重症喘息を有する成人を対象に CAT354 の有効性を評価する第 2b 相二重盲検試験」に組み入れられていた。
併存疾患は，気管支喘息であった。
併用薬は，気管支喘息に対するフルチカゾン，サルメテロール，モンテルカストナトリウムおよびテオフィリン，胃潰瘍予防薬としてラベプラゾールナトリウム，レバミピドおよびモサプリドクエン酸塩，湿疹に対するクロベタゾールプロピオン酸エステルであった。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，喘息を対象とした治験が開始された。
同＊年 10 月 4 日，脛骨骨折（基本語：脛骨骨折）および鎖骨骨折（基本語：鎖骨骨折）が発現した。
治験薬の投与は継続された。報告時点で，脛骨骨折は改善中であり，鎖骨骨折の事象は 翌＊年 4 月 15 日に回復した。

本報告の重篤基準の評価は次のとおりであった：入院。

報告された症例の治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

[被験者 ID：[redacted]]

版番号	国	年齢	性別	情報源	治験実施計画書番号	症例の重篤性	最も疑わしい薬剤	初回投与日
0	日本	39.41 歳	男性		CD-RI-CAT-354-1049	重篤	CAT-354	[redacted]-Jun-14

治験担当医師より，39 歳の男性被験者に関する報告書を受領した。当被験者は，身長 153.0 cm，体重 50.8 kg で，CD-RI-CAT-354-1049 試験「コントロール不能な重症喘息を有する成人を対象に CAT354 の有効性を評価する第 2b 相無作為化二重盲検試験」に組み入れられていた。

既往歴は薬剤アレルギーであった。併存疾患は慢性副鼻腔炎および骨粗鬆症であった。

併用薬は，気管支喘息に対するプロカテロール塩酸塩，フルチカゾン，サルメテロール，テオフィリンおよびモンテルカスト，逆流性食道炎に対するラベプラゾールナトリウム，感染予防用のクラリスロマイシンであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，喘息を対象にコホート 1 で CAT-354／プラセボによる治験が開始された。

同＊年 9 月 3 日，Week 11 に治験薬が投与された。特定の感染性の症状はみられなかった。

同＊年 9 月 6 日，被験者は数日間軽い風邪に罹患したが，午後早くに突然，呼吸困難および悪寒を発現した。

被験者はメプチン（プロカテロール塩酸塩水和物）を吸入したが，メプチンの吸入は効果がなかった。以前に処方されていたジェニナック（メシル酸ガレノキサシン水和物）を服用した。軽微な過呼吸による手／足のしびれもみられた。被験者は緊急で治験担当医師の医療機関の呼吸器内科を受診した。受診直後，呼吸窮迫が認められ，喘鳴が顕著であった。SpO2 は 88%，体温は 38.9°C，過呼吸によりテタニーが発現した。酸素補充 2 L，メプチンのネブライザーによる吸入，リンデロン（ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム）4 mg，ネオフィリン（アミノフィリン）（アミノフィリン水和物）250 mg，およびソルデム 3A（ブドウ糖および電解質液）の点滴静注が行われた。胸部 X 線検査により左肺に浸潤が認められた。

インフルエンザのスメア検査は陰性であった。血液検査では，白血球数 15120/mm3，CRP 0.51 mg/dL であった。血液ガス分析により，呼吸性アルカローシスが明らかとなった：酸素 2 L 下で pCO2：16.8 mmHg，pO2：128.0 mmHg，pH：7.667。呼吸性アルカローシスが認められた。治療により SpO2 は 98%に改善したが，呼吸困難感は持続した。被験者は治験担当医師の医療機関の呼吸器内科に入院した。肺炎（基本語：肺炎）に対してロセフィン（セフトリアキソンナトリウム）の静脈内投与が開始された。過呼吸に対して息を紙袋にいれる治療（ペーパーバッグ呼吸法）が行われた。セルシン（ジアゼパム）が経口投与された。

同＊年 9 月 7 日，呼吸困難感が改善した。酸素補充は終了した。体温は 36.0～36.9°C に低下した。同＊年 9 月 9 日，ロセフィン（セフトリアキソンナトリウム）の投与は終了した。

同＊年 9 月 10 日，胸部 X 線により，左肺の浸潤の消失が示された。白血球数は 12360/mm3，CRP は 0.72 mg/dL であった。リンデロン（ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム）の静脈内投与は終了した。被験者は退院した。ジェニナック（メシル酸ガレノキサシン水和物）の経口投与が開始され，次回来院まで継続される予定であった。同＊年 9 月 12 日，状態が安定したため，ジェニナック（メシル酸ガレノキサシン水和物）は中止された。

同＊年 9 月 14 日，Week 13 に被験者は治験担当医師の医療機関に来院した。血液検査の結果，白血球数 8900/mm3，CRP 0.31 mg/dL であった。喘息症状は安定しており，治験担当医師は肺炎が消失したことを確認した。治験薬が投与された。

同*年11 月 5 日，Week 21 に治験薬が投与された。特別な感染症状は認められなかった。

同*年11 月 14 日，夕方から 38.0～38.9° C の発熱および呼吸困難が発現した。喘息の増悪（基本語：喘息）が発現した。PL 配合顆粒（サリチルアミド，アセトアミノフェン，無水カフェイン，プロメタジンメチレンジサリチル酸塩）および以前処方されていたジェニナック（メシル酸ガレノキサシン水和物）を服用した。21:00 頃，被験者は治験担当医師の医療機関に時間外に来院した。呼吸困難と喘鳴が認められた。体温は 38.0° C，室内気下で SpO2 は 96%であった。インフルエンザウイルス検査は陰性であった。胸部の写真から左下肺領域に浸潤が認められた。血液検査で白血球数は 11200/mcL であった。ネブライザーを用いてベネトリン（サルブタモール硫酸塩）の吸入が 2 回行われ，SpO2 は 98%に上昇した。手のしびれなどの過呼吸様症状が発現したが，ペーパーバッグ呼吸法により消失した。

ソルデム 3A（ブドウ糖および電解質液）200 mL，リンデロン（ベタメタゾンリン酸エステル）4 mg およびネオフィリン（アミノフィリン水和物）125 mg の点滴静注が行われた。被験者は治験担当医師の医療機関の呼吸器内科に入院した。

同＊年 11 月 15 日，喘鳴は改善し，呼吸状態は安定した。そのため，ジェニナック（メシル酸ガレノキサシン水和物）400 mg を 7 日分，およびリンデロン（ベタメタゾンリン酸エステル）2 mg を 2 日分処方されて退院した。

同＊年 11 月 16 日，治験担当医師の再診時に軽度の喘鳴が認められたが，ソルデム 3A（ブドウ糖および電解質液）200 mL，リンデロン（ベタメタゾンリン酸エステル）2 mg およびネオフィリン（アミノフィリン水和物）250 mg の点滴静注により改善した。

同＊年 11 月 20 日，症状が消失したため，喘息の増悪は消失し，肺炎は治癒したと評価された。

同＊年 11 月 26 日，Week 23 の治験担当医師の受診時に，胸部 X 線で肺炎の改善が確認された。

治験薬の投与は継続された。同＊年 9 月 14 日，被験者は肺炎の事象から回復し， 同*年11月 20 日，喘息の増悪の事象から回復した。

本報告の重篤基準の評価は次のとおりであった：入院。

治験担当医師は，肺炎の事象は，一過性の感染により発現したため，治験薬と関連なしと判断した。また，治験担当医師は，肺炎はスパイロメーター，ピークフローメーターおよび採血管などの肺機能検査用機器とも関連なしと判断した。

治験担当医師は，喘息の増悪は治験薬と関連はなく，喘息の増悪の症状は感染に起因すると判断した。

[被験者 ID：[redacted]]

版番号	国	年齢	性別	情報源	治験実施計画書番号	症例の重篤性	最も疑わしい薬剤	初回投与日
0	日本	53.98 歳	女性	治験	CD-RI-CAT-354-1049	重篤	プラセボ	[redacted]

治験担当医師より，53 歳の女性被験者に関する報告書を受領した。当被験者は，身長 74.0 cm，体重 154.0 kg で，CD-RI-CAT-354-1049 試験「コントロール不能な重症喘息を有する成人を対象に CAT354 の有効性を評価する第 2b 相無作為化二重盲検試験」に組み入れられていた。

併存疾患は，糖尿病，高血圧，高脂血症，高尿酸血症および慢性胃炎であった。併用薬には，気管支喘息に対するモンテルカスト，プロカテロール塩酸塩，テオフィリン，フルチカゾン，サルメテロールおよびサルブタモール，ならびにフルチカゾンプロピオン酸エステルがあった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，本治験薬の第 2b 相試験への参加同意書が取得された。20[redacted] 年 3 月 14 日，治験薬の初回投与が行われた。同＊年 7 月 4 日，9 回目の治験薬投与が行われた。同＊年 7 月 13 日の午前 2 時頃，喘息発作および感冒が発現したため，医師の診察を受けた。

ソルデム 3A（ブドウ糖および電解質液）200 mL + ネオフィリン（アミノフィリン水和物）250 mg + サクシゾン（ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム）100 mg を含む 1 日 1 回の点滴注入およびベネトリン（サルブタモール硫酸塩）の吸入による治療が行われた。その後，被験者は自宅に戻った。同＊年 7 月 14 日，回復しなかったため，緊急に医師の診察を受けた。ソルデム 3A 200 mL + ネオフィリン 250 mg + サクシゾン 100 mg を含む点滴注入 1 日 2 回およびベネトリン（吸入）による治療が行われ，その後，自宅に戻った。同＊年 7 月 15 日の午前 5 時頃，被験者は喘息発作を発現した。自宅でベネトリンを吸入したが，症状は改善しなかった。被験者は医師の診察を受け，喘息発作の治療のため入院した。SpO2 は 94%であった。前胸部の喘息が観察された。ソルデム 3A 200 mL + ネオフィリン 250 mg + サクシゾン 100 mg を含む点滴注入 1 日 1 回，ソルデム 3A 200 mL +サクシゾン 100 mg を含む点滴注入 1 日 1 回，ベネトリンの吸入が 3 回行われた。

同＊年 7 月 16 日，アクチット 500 mL + ハイコート 2 mg の 1 日 2 回の点滴注入が行われた。同＊年 7 月 17 日～同＊年 7 月 16 日，ベネトリンの吸入 1 日 4 回，およびアクチット 500 mL およびハイコート 6 mg 1 日 2 回の点滴注入が行われた。同＊年 7 月 18 日，治験薬の 10 回目の投与が行われた。同＊年 7 月 27 日 ～同＊年 8 月 9 日，被験者はベネトリン 1 日 4 吸入を受け，治療のため 10:00 am～05:00 pm に外出した。同＊年 8 月 1 日，11 回目の治験薬投与が行われた。 同＊年 8 月 10 日，症状は改善し，被験者は退院した。同＊年 8 月 15 日，治験担当医師は，本事象は消失したと確定した。12 回目の治験薬投与が行われた。同＊年 8 月 23 日，喘息発作が発現した。被験者の状態は悪化した。ベネトリンを 4 回吸入した。また，リンデロン 1.0 mg も 1 日朝晩 2 回投与した。

同＊年 8 月 24 日，ベネトリンの吸入が行われたが，改善はみられなかった。被験者は治験担当医師の医療機関に外来患者として来院した。ソルデム 3A 500 mL + ネオフィリン 125 mg + ハイコート 4 mg 1 日 1 回の点滴注入およびベネトリンの吸入が行われた。被験者は自宅に戻り，外来患者として 2 日間点滴のために来院した。同＊年 8 月 25 日，自宅に戻ってからも本事象が消失しなかったため，治験担当医師の医療機関に来院した。ソルデム 3A 500 mL + ネオフィリン 125 mg + ハイコート 4 mg 1 日 1 回の点滴注入およびベネトリンの吸入が行われ，被験者は自宅に戻った。同＊年 8 月 26 日の午前 3 時，被験者は夜中に呼吸困難になったため，治験担当医師の医療機関を訪れた。ソルデム 3A 200 mL + ネオフィリン 125 mg + ハイコート 4 mg の 1 日 1 回の点滴注入が行われ，被験者は帰宅した。01:30 pm ごろ，予定されていたソルデム 3A 500 mL + ネオフィリン 125 mg + ハイコート 4 mg 1 日 1 回の点滴注入およびベネトリンの吸入が実施された。

同＊年 8 月 27 日，喘息発作の治療のため入院した。ソルデム 3A 500 mL + ネオフィリン 125 mg + ハイコート 4 mg 1 日 1 回の点滴注入およびベネトリンの吸入が行われた。アクチット 500 mL およびハイコート 6 mg 1 日 1 回の点滴注入が実施された。同＊年 8 月 28 日～同＊年 9 月 6 日，アクチット 500 mL およびハイコート 6 mg 1 日 2 回の点滴注入が行われた。ベネトリン 1 日4 吸入が行われた。同＊年 9 月 7 日，ベネトリンの 1 日 4 吸入が開始され， 同＊年 9 月 14 日まで行われた。同＊年 9 月 14 日，被験者は眼科を受診し，流行性結膜炎に対し，クラビット 1.5% 1 日 4 回およびオドメール 0.1% 1 日 4 回を含む点眼液が処方された。事象は改善したため，被験者は退院した。同＊年 9 月 22 日，ベネトリンの吸入により治療された。しかし，事象は改善しなかった。その後，夜にリンデロン 1.0 mg を投与された。

同＊年 9 月 23 日，朝のベネトリン吸入後に事象が改善しなかったため，被験者は治験担当医師の医療機関を受診した。ソルデム 3A 200 mL + ネオフィリン 125 mg + ハイコート 4 mg の点滴注入およびベネトリンの吸入が行われ，自宅に戻った。同＊年 9 月 24 日～同＊年 9 月 26 日，1 日朝晩の 2 回リンデロン 1.0 mg の投与を受けた。同＊年 9 月 26 日，被験者は本治験のために治験担当医師の医療機関に来院した。同＊年 10 月 10 日，被験者は本事象から回復した。16 回目の治験薬投与が行われた。同＊年 10 月 17 日，被験者は喘息発作を発現した。ベネトリンを 1 回吸入した。体調が悪化し，処方されていたリンデロンがなくなったため，外来患者として治験担当医師の診察を受けた。ソルデム 3A 500 mL + ネオフィリン 125 mg + ハイコート 4 mg の点滴注入およびベネトリンの吸入が実施された。その後，被験者は自宅に戻った。リンデロン2.0 mg 7日分が処方された。

被験者は，リンデロン 1.0 mg の投与を夕方に受けた（同＊年 10 月 22 日まで）。被験者は，点滴を受けるため 4 日間外来を基本に再来院した。同＊年 10 月 18 日～同＊年 10 月 21 日，事象が消失しなかったため，治験担当医師の医療機関を受診した。ソルデム 3A 500 mL + ネオフィリン 125 mg + ハイコート 4 mg の 1 日 1 回点滴注入およびベネトリンの吸入が行われ，被験者は帰宅した。同＊年 10 月 22 日，外来ベースで治療することは難しかったため，被験者は喘息発作の治療のため入院した。アクチット 500 mL およびハイコート 6 mg の点滴注入が 1 日 2 回実施された。ベネトリンの吸入が行われた。同＊年 10 月 23 日，アクチット 500 mL およびハイコート 6 mg の点滴注入が 1 日 2 回行われた。ベネトリンの吸入が行われた。同＊年 10 月 24 日，Visit 20

に治験薬が投与された。アクチット 500 mL およびハイコート 0.4% 6 mg の点滴注入が 1 日 2 回実施された。ベネトリン 1 日 4 吸入が行われた。

同＊年 10 月 25 日，アクチット 500 mL およびハイコート 0.4% 6 mg の点滴注入が 1 日 2 回行われた。ベネトリンの吸入 1 日 4 回が実施された。同＊年 10 月 26 日，アクチット 500 mL およびハイコート 0.4% 6 mg の点滴注入が 1 日 2 回行われた。ベネトリンの吸入 1 日 4 回が行われた。同＊年 10 月 27 日～28 日，アクチット 500 mL およびハイコート 0.4% 6 mg の点滴注入が 1 日 2 回実施された。ベネトリンの 1 日 4 吸入が実施された。同*年 10 月 28 日，被験者は日常生活の再開に備えて外出し，医療機関に戻った。同＊年 10 月 29 日，アクチット 500 mL およびハイコート 0.4% 6 mg 1 日 2 回の点滴注入が実施された。ベネトリン 1 日 4 吸入が実施された。 同＊年 10 月 30 日，アクチット 500 mL およびハイコート 0.4% 6 mg 1 日 2 回の点滴注入が実施された。同＊年 10 月 27 日～同＊年 11 月 24 日，ベネトリン吸入 1 日 4 回が実施された。被験者は日常生活の再開に備えて外出し，その後，医療機関に戻った。

同＊年 10 月 31 日，アクチット 500 mL およびハイコート 0.4% 6 mg 1 日 2 回の点滴注入が実施され，ベネトリンの吸入が 1 日 4 回行われた。被験者は日常生活の再開に備えて外出し，その後，医療機関に戻った。同＊年 11 月 1 日，アクチット 500 mL およびハイコート 0.4% 6 mg の点滴注入が 1 日 2 回実施された。ベネトリン 1 日 4 吸入が行われた。被験者は日常生活の再開に備えて外出し，その後，医療機関に戻った。同＊年 11 月 2 日，アクチット 500 mL およびハイコート 0.4% 6 mg 1 日 2 回の点滴注入が行われた。ベネトリン吸入 1 日 4 回が実施された。被験者は日常生活の再開に備えて外出し，その後，医療機関に戻った。同＊年 11 月 3 日，被験者は 1 晩外泊した。同＊年 11 月 4 日，被験者は医療機関に戻った。同＊年 11 月 5 日，外泊した。同＊年 11 月 6 日，医療機関に戻った。

同＊年 11 月 7 日，Visit 21 に治験薬が投与された。同＊年 11 月 8 日，日常生活の再開に備えて外泊した。同＊年 11 月 9 日，医療機関に戻った。同＊年 11 月 10 日，日常生活の再開に備えて外泊した。同＊年 11 月 11 日，被験者は医療機関に戻った。同＊年 11 月 12 日，日常生活の再開に備えて外泊した。13-Nov-同＊年 11 月 13 日，夕方早くに病院に戻る予定であったが，自宅で喘息発作が発現したため，正午頃，急遽，戻った。ソルデム 3A 200 mL およびサクシゾン200 mg の点滴注入 1 日 2 回が実施された。同＊年 11 月 14 日～同＊年 11 月 19 日，ソルデム 3A 200 mL およびサクシゾン 200 mg の点滴注入が 1 日 2 回実施された。同＊年 11 月 20 日，被験者は日常生活の再開に備えて外泊し，医療機関に戻った。同＊年 11 月 21 日，Visit 22 に治験薬が投与された。

同＊年 11 月 22 日，退院前の試しとして外泊した。同＊年 11 月 23 日，医療機関に戻った。 同＊年 11 月 24 日，退院前の試しとして外泊した。同＊年 11 月 25 日，医療機関に戻った。 同＊年 11 月 26 日，本事象は改善しつつあったため，被験者は退院した。同＊年 12 月 5 日， Visit 23 時点に，報告した治験担当医師は喘息発作の 3 度目のエピソードが消失したことを確認した。治験薬の 20 回目の投与が行われた。同＊年 12 月 17 日，ベネトリン 1 日 2 吸入が被験者の自宅で実施された。15:00 頃，体調不良のため，治験担当医師の医療機関を外来患者として受診した。喘息発作が発現した。ソルデム 3A 200 mL，ネオフィリン 125 mg およびサクシゾン 200 mg の 1 日 1 回点滴注入が行われ，被験者は帰宅した。

同＊年 12 月 18 日，Visit 24 に 21 回目の治験薬投与が行われた。診察と治験薬の投与後，ソルデム 3A 200 mL，ネオフィリン 125 mg およびサクシゾン 500 mg 1 日 1 回の点滴注入が行われ，被験者は帰宅した。同*年12 月 19 日，前回の来院後，事象が消失しなかったため，治験担当医師の医療機関に来院した。SpO2 は 98%であった。ソルデム 3A 200 mL，ネオフィリン 62.5 mg およびサクシゾン 300 mg 1 日 1 回の点滴注入が実施された。その後，帰宅した。同＊年 12 月 20 日，事象が消失しなかったため，報告した治験担当医師を受診した。本事象は，点滴注入後，悪化と改善を繰り返した。SpO2 は 98%であった。ソルデム 3A 200 mL，ネオフィリン 125 mg およびサクシゾン 200 mg 1 日 1 回の点滴が実施され，その後，被験者は帰宅した。同＊年 12 月 21 日，報告した治験担当医師を受診し，喘息発作の治療のために入院した。アクチット 500 mL およびハイコート 6 mg 0.4%の点滴注入が 2 日に 1 回行われた。ベネトリンの 1 日 4 吸入が開始された。

同＊年 12 月 22 日～同＊年 12 月 27 日，アクチット 500 mL およびハイコート 6 mg 0.4%の 2 日に 1 回の点滴注入が実施された。ベネトリンの 1 日 4 回の吸入が行われた。

同 ＊年 12 月 28 日～翌 ＊年 1 月 8 日，ベネトリンの 1 日 4 回の吸入が行われた。翌＊年 1 月 4 日，来 Visit 25 に 22 回目の治験薬投与が行われた。翌＊年 1 月 9 日，ベネトリンの 1 日 4 回の吸入が行われた。被験者は症状が軽快し，退院した。しかし，被験者は風邪および夜間の喘息発作のため，緊急で外来を受診した。翌＊年 1 月 10 日，ソルデム 3A 200 mL およびサクシゾン 200 mg 1 日 1 回の点滴注入が行われた。被験者はベネトリンの吸入後，自宅に戻った。

翌＊年 1 月 11 日，事象は継続しており，被験者は外来を受診した。ソルデム 3A 200 mL，ネオフィリン 125 mg およびサクシゾン 200 mg の 1 日 1 回の点滴注入が実施された。ベネトリンの吸入が行われた。翌＊年 1 月 12 日および 翌＊年 1 月 13 日，ソルデム 3A 200 mL，ネオフィリン 125 mg およびサクシゾン 200 mg の 1 日 1 回の点滴注入が外来で行われた。ベネトリンの吸入が実施された。

翌＊年 1 月 15 日，被験者は風邪の症状と体調不良のため外来を受診した。ソルデム 3A 200 mL，ネオフィリン 125 mg およびサクシゾン 200 mg 1 日 1 回の点滴注入が実施された。ベネトリンの吸入が行われた。リンデロン 2 mg が処方され，投与された。点滴終了後，被験者は自宅近くで転倒した。別院の整形外科医の診察を受け，骨折（右前腕）と診断された。

翌＊年 1 月 16 日，Visit 26 に治験薬の 23 回目の投与が行われた。治験担当医師は，本事象は回復していないが改善しつつあることを確認した。被験者は治験担当医師の医療機関の整形外科医を受診した。右橈骨遠位端の骨折と診断され，骨折の徒手整復の矯正治療の実施後，自宅に戻った。

翌＊年 1 月 17 日，自宅にてベネトリンの吸入を 2 回行ったが，体調不良のため外来を受診した。ソルデム 3A 200 mL，ネオフィリン 125 mg およびサクシゾン 200 mg 1 日 1 回の点滴注入が行われた。ベネトリンの吸入が行われ，被験者は自宅に戻った。翌＊年 1月 18日，事象は継続し，再入院となった。

翌＊年 2 月 9 日，37.4° C の微熱が発現した。咳嗽および喀痰などの感冒の症状も認められた。翌＊年 2 月 15 日，25 回目の治験薬投与が実施され，同日，治験は中止された。

翌＊年 2 月 17 日，感冒の症状は持続した。翌＊年 2 月 20 日，37.8° C の微熱が観察された。SPO2 は 95%であった。

翌＊年 2 月 21 日，同時に肺炎（基本語：肺炎）が発現した。体温は 38.3°C，SpO2 は 93～96%であった。血液検査の結果，白血球数 24.6　102 mcL および CRP 13.01 であった。クラビット 500 mg（100 mL）の点滴静注 1 日 1 回，メロペネム（メロペネム水和物）0.5 g +生理食塩水100 mL 1 日 2 回，およびジスロマック（アジスロマイシン水和物）500 mg 1 日 1 回が投与された。

翌＊年 2 月 22 日，SpO2 は 91%であった。メロペネム 0.5 g + 生理食塩水 100 mL 1 日 2 回の点滴注入，ジスロマック 500 mg 1 日 1 回が投与された。

翌＊年 2 月 23 日，SpO2 は 91～95%であった。メロペネム 0.5 g + 生理食塩水 100 mL の点滴静注が 1 日 3 回行われた。白血球数 26.89　102 mcL，CRP 40.12 であった。

翌＊年 2 月 24 日，SpO2 は 95～99%であった。11:00 に SpO2 は 88～89%であった。メロペネム 0.5 g + 生理食塩水 100 mL の点滴静注が 1 日 3 回，およびクリンダマイシン（クリンダマイシンリン酸エステル）600 mg + 生理食塩水 100 mL の注射が 1 日 2 回行われた。翌＊年 2 月 25 日，メロペネム 0.5 g + 生理食塩水 100 mL の点滴静注が 1 日 3 回，クリンダマイシン 600 mg + 生理食塩水 100 mL の注射が 1 日 2 回，アルブミン（ヒト）25% 100 mL 1 日 1 回およびエラスポール（シベレスタットナトリウム水和物）300 mg 1 日 1 回の静脈内注射を行った。白血球数は 16.37　102 mcL，CRP は 30.21 であった。人工呼吸器を装着した。

喀痰培養： 翌＊年 2 月 18 日：黄色ブドウ球菌（MRSA）3+，緑膿菌 3+；2 月 22 日：黄色ブドウ球菌（MRSA）1+，カンジダ・アルビカンス：微量；2 月 26 日：黄色ブドウ球菌（MRSA） 3+，カンジダ・アルビカンス：微量；04-Mar-翌＊年 3 月 4 日：黄色ブドウ球菌（MRSA）3+。

同＊年 8 月 15 日，被験者は最初の喘息発作エピソードから回復した。2 番目のエピソードは同＊年 8 月 23 日に発現し，同＊年 10 月 10 日に消失した。3 番目の喘息発作エピソードは 同＊年 10 月 17 日に発現し，同*年12 月 15 日に消失した。喘息発作の 4 回目のエピソードは 同＊年 12 月 17 日に発現し， 翌＊年 5 月 2 日に消失した。被験者は同日，退院した。翌＊年 2 月 15日，治験薬の投与は中止された。翌＊年 4 月 8 日，被験者は本事象の肺炎から回復した。

本報告の重篤基準の評価は次のとおりであった：入院。
治験担当医師は，肺炎と治験薬との因果関係は完全には否定できず，喘息発作の事象は治験薬と関連なしと判断した。

（追加コメント）：本事象と治験薬との因果関係は，治験薬の最終投与との時間的関係性に基づき，否定された。本事象は，スパイロメーター，ピークフローメーター，採血管，採血針，および採血ホルダーなどの医療機器と関連なしと判断された。気道感染が持続している間も，治験薬は継続された。そのため，肺炎と治験薬との因果関係を完全には否定できなかった。

企業の見解

重度の喘息を有する 53 歳女性被験者に，治験期間中に医療機関への来院を要する急性喘息発作のエピソードが数回発現した。これらの事象は治験薬の投与と関連なしと判断された。当被験者は肺炎も発現し，治験担当医師はこれを治験薬と関連ありと評価した。治験依頼者の因果関係

の判定は，本事象の時間的性質より，関連ありであった。しかし，交絡因子には，重度の喘息の関連既往歴および繰り返す喘息発作に対するステロイドの複数コースの投与が含まれる。

受領した追跡調査情報 - 肺炎事象についての転帰：回復。

翌＊年 3 月 8 日に受領した追跡調査情報情報 - 喀痰培養結果：因果関係の評価に変更はなかった。

[被験者 ID：[redacted]]

版番号	国	年齢	性別	情報源	治験実施計画書番号	症例の重篤性	最も疑わしい薬剤	初回投与日
0	日本	20 歳	女性	治験	CD-RI-CAT-354-1049	重篤	プラセボ	[redacted]

治験担当医師より，20 歳の女性被験者に関する報告書を受領した。当被験者は，D2210L00001（CD-RI-CAT-354-1049）試験「コントロール不能な重症喘息を有する成人を対象に CAT354 の有効性を評価する第 2b 相二重盲検試験」に組み入れられていた。

併用薬は，エピナスチン塩酸塩，モンテルカストナトリウム，サルメテロールキシナホ酸，サルブタモール硫酸塩およびプレドニゾロンであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，本治験薬の後期第 2 相試験への参加同意を取得した。20[redacted] 年 1 月 10 日，治験が開始され，気管支喘息を対象に治験薬 CAT-354/プラセボの初回投与が行われた。

同＊年 4 月 4 日，治験薬の 7 回目の投与が行われた。夜間に SpO2 が 60～69%に低下し，被験者は医療機関に来院した。来院時に SpO2 が 97%であったため，帰宅した。同＊年 4 月 18 日，Visit 11 時点で評価が行われ，SpO2 は依然として 60～69%であり，本事象はグレード 3 の喘息発作（基本語：喘息）と評価され，プレドニン（プレドニゾロン酢酸エステル）30 mg が開始された。同＊年 4 月 20 日，夜間に SpO2 が 70～79%に低下し，被験者は医療機関を受診した。被験者は，喘息発作の治療のため入院した。入院時，SpO2 は 98%であり，咳嗽がみられた。ソルデム 3A（ブドウ糖および電解質液）500 mL，ネオフィリン（アミノフィリン水和物）125 mg およびハイコート（ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム）2 mg が 1 日 2 回点滴注入された。治験薬に対する措置は講じられなかった。同＊年 4 月 21 日，経口プレドニン（プレドニゾロン酢酸ステル）は中止された。SpO2 は 97～99%であった。咳漱がみられた。ソルデム 3a（ブドウ糖および電解質液）500 mL，ネオフィリン（アミノフィリン水和物）125 mg およびハイコート（ベタメタゾンリン酸エステル）2 mg の点滴注入が 1 日 2 回行われた。21:00，酸素 2 L/分の吸入が開始された。同＊年 4 月 22 日 6:00，酸素吸入は中止された。SpO2 は 98%であった。咳嗽がみられた。ソルデム 3a（ブドウ糖および電解質液）500 mL，ネオフィリン（アミノフィリン水和物）125 mg およびハイコート（ベタメタゾンリン酸エステル）2 mg が 1 日 2 回点滴投与された。21:00，酸素 2 L/分の吸入が開始された。同＊年 4 月 23 日 6:00，酸素の吸入は中止された。SpO2 は 98%であった。同＊年 4 月 24 日，大塚生食注 50 mL およびハイコート（ベタメタ

ゾンリン酸エステルナトリウム）2 mg の点滴注入が 1 日 2 回行われた。SpO2 は 95～99%であった。午後，被験者は授業出席のため外出した。

同＊年 4 月 25 日，大塚生食注 50 mL およびハイコート（ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム）2 mg 1 日 2 回の点滴注入が行われた。SpO2 は 93～98%であった。被験者は，午後，授業出席のため外出した。同＊年 4 月 26 日，大塚生食注 50 mL およびハイコート（ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム）2 mg の点滴注入が 1 日 2 回行われた。SpO2 は 97%であった。午後，授業出席のため外出した。同＊年 4 月 27 日，大塚生食注 50 mL およびハイコート（ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム）2 mg 1 日 2 回の点滴注入が行われた。SpO2 は 99%であった。同＊年 4 月 28 日，大塚生食注 50 mL およびハイコート（ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム）2 mg が午前中に点滴注入された。本事象は消失し，被験者は退院した。

同＊年 5 月 2 日，同意が撤回されたため，治験薬は中止された。本事象は治験薬と「関連なし」と判断された。

喘息の発作が発現しやすい季節であった。治験薬の最終投与日および時間経過を踏まえると，本事象と治験薬との因果関係は否定された。治験担当医師は，本事象はスパイロメーター，ピークフローメーター，採血管，採血針，および採血管ホルダーに関連なしと判断した。

治験依頼者は，この喘息発作の事象は「関連なし」と評価した。

企業の見解

治験担当医師より，D2210L00001（CD-RI-CAT-354-1049）試験「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（コードは開鍵されていない）」に組み入れられた 20 歳女性被験者に関する報告書を受領した。当被験者は治験薬の投与を 7 回受けていた。事象は喘息の増悪で，治験薬と関連なしと評価された。治験依頼者は，報告者の評価に同意しているが，本事象についての臨床経過に関する追跡調査が要求される。

[被験者 ID：[redacted]]

版番号	国	年齢	性別	情報源	治験実施計画書番号	症例の重篤性	最も疑わしい薬剤	初回投与日
0	日本	41 歳	男性	治験	CD-RI-CAT-354-1049	重篤	CAT-354	[redacted]

治験担当医師より，41 歳の男性被験者に関する報告書を受領した。CD-RI-CAT-354-1049 試験「コントロール不能な重症喘息を有する成人を対象に CAT354 の有効性を評価する第 2b 相無作為化二重盲検試験」に組み入れられていた。

併存疾患は，20[redacted] 年からの抑うつ神経症およびアトピー性皮膚炎であった。

併用薬には，逆流性食道炎に対するランソプラゾール，頭痛に対するチザニジン塩酸塩，エチゾラム，パラセタモール，フルニトラゼパムおよびトピラマート，骨粗鬆症に対するアレンドロン酸，抑うつ症状に対するパロキセチン塩酸塩，抑うつ神経症に対するラモトリギン，不眠に対するトリアゾラムおよびスルピリド，気管支喘息に対するフルチカゾン，サルメテロール，プロ

カテロール塩酸塩，モンテルカストおよびメチルプレドニゾロンがあった。本報告時に以上の薬剤は全て継続中であった。被験者には，免疫学的検査に基づき，免疫不全症の他のエビデンス（例：他の免疫グロブリンサブクラスの値の低下）はなかった。被験者に免疫不全症の追加のリスク因子はなかった（経口ステロイド薬［OCS］を投与していることおよび実薬の治験薬を投与している可能性があることを除く）。本治験登録前に被験者の IgG 値は低下していなかった。IgG は，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に 996，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日に 1000 であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，同意を取得した。スクリーニング期間が開始された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，喘息の急性増悪により，メドロール（メチルプレドニゾロン）の増量が求められた。用量の増量は本治験の除外基準の 1 つに該当したため，被験者は本治験を中止した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，症状は安定した。患者が本治験への参加を強く希望したため，再度同意が取得された。スクリーニング期が開始された。20[redacted] 年 5 月 7 日，喘息の急性増悪が発現することなく，スクリーニング期が終了した。被験者は適格であり，治験薬の初回投与が行われた。

同＊年 5 月 10 日，喘息の症状（基本語：喘息）が悪化したため，地域の医師を受診した。メドロール（メチルプレドニゾロン）が 12 mg/日から 32 mg/日に増量された。同*年5 月 14 日，投与量の変更後に改善はみられなかった。被験者は，報告者の医療機関に緊急入院し，以下の投与が開始された：ソルデム 3A（ブドウ糖および電解質液）500mL 点滴静注 1 日 2 回，ソル・メドロール（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム）125 mg + 生理食塩水 100 mL 点滴静注 1 日 2 回（朝晩），およびスルバシリン（スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム）3 g + 生理食塩水 100 mL 点滴静注を 1 日 2 回（朝晩）。同＊年 5 月 19 日，症状が改善したため，プレドニン（プレドニゾロン酢酸エステル）60 mg 1 日 2 回の漸減スケジュールが開始された。同＊年 5 月 20 日，プレドニン（プレドニゾロン酢酸エステル）が 30 mg 1 日 2 回に減量された。同＊年 5 月 21 日，プレドニン（プレドニゾロン酢酸エステル）が 10 mg 1 日 2 回に減量された。同＊年 5 月 22 日，全ての点滴注入が中止された。同＊年 5 月 25 日，喘息は消失し，被験者は退院した。

翌＊年 2 月 6 日，感染性胃腸炎（基本語：胃腸炎）が発現した。翌＊年 2 月 7 日，被験者は嘔吐および下痢のため他院に緊急入院した旨を主治医が報告した。翌＊年 2 月 8 日，精密検査により感染性胃腸炎の診断に至り，補液による治療が開始された。翌＊年 2 月 9 日，感染性胃腸炎は消失し，被験者は退院した。翌＊年 4 月 22 日，治験薬の投与が完了した。

翌＊年 7 月 2 日，発熱，咳漱および喀痰などの感冒の症状が発現した。被験者は，喘息の増悪の治療のために他院に入院した。翌＊年 7 月 5 日，最大呼吸流量は 233 であった。翌＊年 7 月 6 日，症状が改善せず，喘鳴および胸痛を伴ったため，他院を受診した。検査結果に基づき，肺炎球菌性肺炎（基本語：肺炎）および付随する喘息の増悪（基本語：喘息）と診断された。被験者は，治療のため入院した。翌＊年 7 月 15 日，肺炎および喘息の増悪の事象が以下を含む薬剤により順調に消失したため，退院した：肺炎に対して抗生物質製剤ユナシン-S（翌＊年 7 月 6 日～翌＊年 7 月 12 日），喘息の増悪に対してステロイドのサクシゾン 200 mg 1 日 2 回（翌＊年 7 月6 日～翌＊年 7 月 13 日）およびベネトリン（サルブタモール硫酸塩）の吸入。翌＊年 7 月 16日，被験者は予定通りに本報告を行った治験担当医師の診察を受け，別の医療機関の退院後に喘息症状の変化は認められず，喘息が消失していたことが確認された。

翌＊ 年 10 月 5 日，被験者は呼吸困難と発熱のため他院を受診した。受診時，SpO2 の 84%への低下が認められ，CT により肺炎，各肺胞の陰影が示された。喀痰培養検査の結果に基づき，肺炎球菌性肺炎（基本語：肺炎球菌性肺炎）および肺炎に起因する喘息発作と診断され，治療のため緊急入院となった。入院後，メロペン（メロペネム水和物）1 日 1g およびミノマイシン（ミノサイクリン塩酸塩）1 日 100 mg の抗生物質の点滴注入，経口ステロイド薬のメドロール（メチルプレドニゾロン）を 1 日 120 mg に増量，ベネトリン（サルブタモール硫酸塩）の吸入が開始された。翌＊年 10 月 8 日，改善傾向がみられたため，抗生物質はセフトリアキソンに切り替えられ，経口ステロイド薬は用量を漸減しながら継続された。翌＊年 10 月 12 日，経口ステロイド薬のメドロール（メチルプレドニゾロン）は， 翌＊年 10 月 8 日の増量前の元の用量まで減量された。翌＊年 10 月 14 日，体調は回復し，退院した。翌＊年 10 月 15 日，被験者は本治験の最終追跡調査のため，治験担当医師の医療機関の内科に来院した。肺炎球菌性肺炎は消失した。喘息発作はみられず，被験者の体調は良好であったため，本治験は完了した。翌＊年 10 月 5 日，3度目の喘息の増悪エピソードが新たに報告されたが， 翌＊年 10 月 15 日に消失した。

報告者の追加コメント：被験者には，過去に入院を要する喘息発作が繰り返し発現していた。また，喘息の症状は，治験薬の開始後に悪化した。したがって，喘息の増悪と治験薬との因果関係は評価できなかった。その後，被験者は入院と治療により本事象から十分に回復した。治験薬投与後の臨床経過は安定しており，被験者は退院した。そのため，総合的な判定では，本事象と治験薬との因果関係は否定できた。嘔吐および下痢は感染性胃腸炎症状とみなされた。

嘔吐や下痢は伝染性の症状であったため，感染性胃腸炎は治験薬と関連なしと判断された。この症例では，感冒が肺炎の発現の原因になったとみなされた。しかし，気道感染は，喘息の増悪に至るリスク因子の可能性があった。喘息の増悪／肺炎の 2 度目のエピソードの事象と治験薬との因果関係は，両事象とも治験薬投与の完了後に発現したため，否定された。翌＊年 7 月 2 日に肺炎球菌性肺炎が発現したが，入院治療により消失した。今回の同様の事象に対して，再び入院での治療が必要であった。報告時，治験薬は完了していた。しかし，IgG は低値で 500 mg/dL であり，本事象は，前回の肺炎球菌性肺炎から比較的短期間で再発した。そのため，肺炎球菌性肺炎の事象と治験薬との因果関係は完全には否定できず，評価不能と判定された。3 回目の喘息の増悪エピソードの事象と治験薬との因果関係は評価不能であった。全ての事象と治験手順および治験機器（スパイロメーター，ピークフローメーター，採血管など）との因果関係は否定された。

翌＊年 7 月 5 日 03:29，推算糸球体ろ過量（GFR）：90 mL/分，推算 GFR のステージ：ステージ 1，PT：11.6 秒（10.8～15.3 秒）。翌＊年 10 月 7 日 08:33 EGFR：123 mL/分，EGFR ステージ：ステージ 1，HbA1c（NGSP）：5.4%（4.6～6.2），シアル化糖鎖抗原 KL-6：128 U/mL（1～499），PT：11.3 秒（10.8～15.3），尿中肺炎球菌抗原：陰性，尿中レジオネラ抗原：陰性，マイコプラズマ肺炎 PA 法：40 倍未満（40 倍超），クリプトコックス・ネオフォルマンス抗原：陰性，アスペルギルス抗原：1.8（+）（0.5+），肺炎クラミジア IgA：2.34（＋）（0.9 超）。翌＊年 10 月 13 日 07:25，EGFR：97 mL/分，EGFR ステージ：ステージ 1。

治験担当医師は，肺炎球菌性肺炎の事象および喘息の増悪の複数回の発現は治験薬 CAT-354／プラセボと関連ありと判断した。治験担当医師および企業の医師は，胃腸炎および肺炎の事象と治験薬 CAT-354／プラセボと関連なしと判断した。

企業の医師は，肺炎球菌性肺炎の事象および喘息の増悪の複数回の発現は CAT-354／プラセボと関連なしと判断した。

企業の見解

本治験に組み入れられた 40 歳の男性被験者は，喘息の増悪の発現が複数回報告され，治験期間中に肺炎も発現した。治験薬は継続され，治験担当医師は喘息と肺炎のいずれも因果関係は「関連なし」と判断した。現在，肺炎球菌性肺炎の新たなエピソードが継続中であり，報告者の因果関係の評価は「評価不能」である。治験依頼者は，治験の投与期パート後に発現した事象であるため，因果関係がある可能性は低いと判断している。

受領した追跡調査：治験担当医師の因果関係の判定を「関連あり」に変更，治験依頼者の因果関係の判定は「変更なし」であった。

[被験者番号：[redacted]]

版番号	国	年齢	性別	情報源	治験実施計画書番号	症例の重篤性	最も疑わしい薬剤	初回投与日
0	日本	40 歳	女性	治験	CD-RI-CAT-354-1049	重篤	なし	[redacted]

日本の治験担当医師より，CD-RI-CAT-354-1049（D2210L00001）試験「コントロール不能な重症喘息を有する成人を対象に CAT354 の有効性を評価する第 2b 相無作為化二重盲検試験」に組み入れられていた被験者に関する重篤の治験報告書を受領した。20[redacted]/年[redacted]月[redacted]日，被験者は喘息の増悪が発現し，入院した。日付不明，喘息の増悪の転帰は不明であった。報告者は，本事象は盲検治験薬（CAT-354 またはプラセボ）と関連なしと評価した。治験依頼者は，盲検化治験薬との因果関係は関連なしと評価した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の訂正報告：当被験者は，本 SAE が発現する前にスクリーニング不適格に分類されており，削除された。

企業の見解

日本の治験担当医師は，治験実施計画書番号 CD-RI-CAT-354-1049 の治験における女性被験者（被験者番号：[redacted]）に関して，スクリーニング不適格の 2 日後に発現した喘息の増悪の重篤な入院事象について報告した。既往歴および併用薬は報告されなかった。本事象の喘息の増悪の転帰は不明であった。報告者および治験依頼者は，この喘息の増悪の事象を盲検治験薬（CAT-354 またはプラセボ）と関連なしと評価した。

[被験者 ID：[redacted]]

版番号	国	年齢	性別	情報源	治験実施計画書番号	症例の重篤性	最も疑わしい薬剤	初回投与日

0	日本	34.33 歳	女性	治験	CD-RI-CAT-354-1049	重篤	CAT-354	[redacted]-Jun-14

治験担当医師より，19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の女性被験者に関する報告書を受領した。当被験者は，身長 162.0 cm，体重 54.7 kg で，CD-RI-CAT-354-1049 試験「コントロール不能な重症喘息を有する成人を対象に CAT354 の有効性を評価する第 2b 相二重盲検試験」に組み入れられていた。

既往歴は報告されなかった。

併用薬は，気管支喘息に対するフルチカゾン，サルメテロール，テオフィリンおよびモンテルカストであった。これらの併用薬の投与は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に開始され，報告時に継続されていた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，喘息を対象に治験が開始された。

翌＊年 3 月 30 日，軽微な不正子宮出血が認められ， 翌 ＊年 4 月 6 日まで間欠的に持続した。翌＊年 4 月 9 日～翌＊年 4 月 16 日，通常の月経周期であった。翌＊年 4 月 27 日，不正子宮出血が再度観察された。

翌*年5 月1 日，被験者は婦人科を受診した。内視鏡検査により，子宮頸部に27 mm の大きさの腫瘍が認められた。子宮頸部癌の疑いで，細胞診を含めた精密検査が実施された。癌胎児性抗原（CEA）値 0.7 Ug/mL，糖鎖抗原19～9（CA 19～9）18.6 U/ml，糖鎖抗原125（CA 125）16.7 U/mL であった。同日，治験薬の最終投与が行われ，治験薬は中止された。

翌＊年 5 月 8 日，病理学的所見および細胞学的所見に基づき，子宮頚部扁平上皮癌（基本語：子宮頚部扁平上皮癌）と診断された。翌＊年 5 月 9 日，胸部から骨盤部までの単純 CT により，転移巣が疑われる所見は示されなかった。

翌＊年 5 月 14 日，MRI 画像で，子宮頸部腺扁平上皮癌はステージ IB1 に該当することが確認された。翌＊年 5 月 22 日時点で治療方針は検討中であり，次回来院までに決定される予定であった。

翌＊年 5 月 24 日，被験者は手術のため入院した。

翌＊年 5 月 27 日，硬膜外麻酔を併用する全身麻酔下で子宮全摘手術が実施された。

翌＊年 5 月 29 日，喘息発作が発現し，ソル・メドロールおよびリンデロンが点滴注入された。メプチンの吸入も行われた。腹水細胞診の結果，異型細胞は認められなかった。

翌＊年 5 月 30 日，被験者は呼吸器内科を受診した。アドエアがオルベスコに切り替えられた。喘息の症状は，リンデロンの点滴注入により改善した。メプチンの吸入は継続された。翌*年6 月 3 日，被験者はバルーンカテーテルの抜去後に排尿できたが，400～500 mL の残尿が認められた。

翌＊年 6 月 4 日，ウブレチドおよびエブランチルの経口投与が開始された。

翌＊年 6 月 11 日，切除された子宮，子宮付属器および所属リンパ節の試料についての検査結果に基づき，癌のステージは pT2a1N1M0 およびステージ IIIB と診断された。翌＊年 6 月 12 日，排尿障害が改善していたため，被験者は退院した。

翌＊年 7 月 2 日，被験者は一次治療の化学療法を受けるために入院した。翌＊年 7 月 4 日，タキソール（パクリタキセル）269 mg およびアクプラ（ネダプラチン）123 mg の静脈内注射が行

われた。翌＊年 7 月 6 日，被験者は退院した。アレルギー症状は認められず，軽度の胃不快感のみであった。翌＊年 5 月 1 日，治験薬の投与は中止された。報告時，子宮頚部扁平上皮癌の事象は改善しつつあった。

本報告の重篤基準の評価は次のとおりであった：重大な医学的事象および入院。

治験担当医師は，子宮頚部扁平上皮癌の事象は治験薬と関連なしと判断した。癌の大きさを踏まえると，本事象は治験薬の開始以前に発症していた可能性が極めて高いと判断された。したがって，本事象と治験薬との間に因果関係は認められない。

[被験者 ID：[redacted]]

版番号	国	年齢	性別	情報源	治験実施計画書番号	症例の重篤性	最も疑わしい薬剤	初回投与日
0	日本	54.33 歳	女性	治験	CD-RI-CAT-354-1049	重篤	CAT-354	[redacted]-Jun-14

治験担当医師より，54 歳の女性被験者に関する報告書を受領した。当被験者は，身長 158.0 cm，体重 59.0 kg で，CD-RI-CAT-354-1049 試験「コントロール不能な重症喘息を有する成人を対象に CAT354 の有効性を評価する第 2b 相無作為化二重盲検試験」に組み入れられていた。

既往歴は喘息であった。併用薬は，喘息に対するフルチカゾン，サルメテロールおよびサルブタモールであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，同意を取得した。20[redacted] 年 7 月 18 日，喘息を対象に治験薬の投与が開始された。翌＊年 6 月 19 日，治験薬の最終投与が行われた。

翌＊年 8 月 28 日，被験者は，悪寒および発熱のため，報告した治験担当医師の医療機関に来院した。点滴後でも倦怠感が重度であったため，治療のため入院した。喘息の増悪はみられなか った。

翌＊年 8 月 30 日，発熱は持続していた。頸部リンパ節の腫脹が認められた。白血球数が増加した。所見に基づき細菌感染が疑われ，抗菌薬が開始された。翌＊年 9 月 2 日，血液培養により溶血性レンサ球菌が分離された。β 溶血性レンサ球菌感染（基本語：β 溶血性レンサ球菌感染）と診断され，抗菌薬による治療が行われた。

翌＊年 9 月 13 日，被験者はβ溶血性レンサ球菌感染の事象から回復した。本報告に対する重篤基準の評価は次のとおりであった：入院。

発熱の臨床経過に基づくと，感染が疑われた。被験者の家族にも同様の症状が認められた事実および治験薬の中止から本事象の発現までの時間的経過を踏まえると，本事象と治験薬との間に因果関係はなかった。さらに，スパイロメーター，ピークフローメーターおよび採血管などの未承認の医療機器と治験薬との間に因果関係は認められなかった。

1.17 MI-CP199 試験（参考資料）

[M5.3.5.4 MI-CP199 Synopsis]

1.17.1 概要

表 17 概要（MI-CP199 試験）

治験実施計画書識別コード：MI-CP199

治験課題名

コントロール不能な中等症から重症の持続性喘息を有する成人を対象に，インターロイキン-13（IL-13）に対する遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体である CAT-354 が喘息コントロールに対して及ぼす有効性および安全性を評価する第 2a 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群，多施設共同試験

治験責任医師および治験実施施設

本試験は，39 施設の治験担当医師 39 名により実施された。治験責任医師は英国，レスターの[redacted]（[redacted]，[redacted]）の[redacted]教授であった。
ブルガリア（8 施設），ルーマニア（11 施設），ポーランド（14 施設），ドイツ（5 施設）および英国（3 施設）の 41 施設で規制当局の承認を得た。本試験は，39 施設の治験担当医師 39 名により実施された（27 施設で被験者を無作為割付けした）。さらに 2 施設が規制当局の承認を得たが，試験は開始されなかった。

公表論文

なし

治験期間

1 年 2 か月

開発の相：第 2a 相

目的

主要目的：
コントロール不能な中等症から重症の持続性喘息を有する成人を対象に，第 92 日における喘息コントロールに対するトラロキヌマブの 3 つの皮下（SC）投与レジメンの影響をプラセボと比較し，評価すること。

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（全てプラセボの比較）。

- 本被験者集団の安全性プロファイルに対するトラロキヌマブの SC 投与の影響を評価すること。
- 第 92 日および第 169 日までの間で，喘息コントロールが得られるまでの時間に対するトラロキヌマブの SC 投与の影響を評価すること。
- 良好なコントロールが得られている，および部分的なコントロールが得られていることを示す喘息管理質問票（ACQ）のスコアにおいてベースラインからの変化が認められた被験者の割合に対してトラロキヌマブの SC 投与が及ぼす影響を評価すること。
- 初回の喘息の増悪までの時間に対するトラロキヌマブの SC 投与の影響を評価すること。
- 喘息増悪率および重症度（入院）に対するトラロキヌマブの SC 投与の影響を評価すること。

治験実施計画書識別コード：MI-CP199

- 1 秒率（FEV_1）および最大呼気流量（PEF）のパラメータを用いて，気流閉塞の変動に対するトラロキヌマブの SC 投与の影響を評価すること。
- 喘息管理薬または救援療法薬併用の必要性および日々の喘息症状に対してトラロキヌマブの SC 投与が及ぼす影響を評価すること。
- 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)）］を用いた健康に関連する生活の質，および変化に対する全般的患者印象度などの患者報告アウトカムに及ぼすトラロキヌマブの SC 投与の影響を評価すること。
- SC 投与したときのトラロキヌマブの薬物動態（PK）および免疫原性（IM）を明らかにすること。

探索的目的：

- 血清および喀痰中の IL-13 およびその他の炎症促進性メディエーターに対するトラロキヌマブの SC 投与の影響を評価すること。これらのメディエーターには，CCL-17［胸腺および活性化調節ケモカイン（TARC）］，CCL-26，CCL-22［マクロファージ由来ケモカイン（MDC）］，CCL-23［骨髄前駆細胞阻害因子-1（MPIF-1）］などがあるが，これらに限定しなかった。
- 末梢血中の遺伝子発現プロファイルに対するトラロキヌマブの影響を評価すること。
- 喀痰中の白血球分画に対するトラロキヌマブの SC 投与の影響を評価すること。
- 病院における不安と抑うつに関する質問票（HADS）を用いて，不安と抑うつに対するトラロキヌマブの影響を評価すること。

方法

本試験は，コントロール不能な中等症から重症の持続性喘息を有する成人被験者を対象に，トラロキヌマブの 3 つの皮下投与レジメンの有効性および安全性を評価する第 2a 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験であった。欧州連合（EU）の計 27 施設で被験者を無作為に割り付けた。本試験に必要となる評価可能な被験者数は 144 例以上であった。

194 例の被験者を，3 つの投与群に 1:1:1 の割合で無作為に割り付けた。各投与群内で，トラロキヌマブの SC 投与またはプラセボのいずれかに 3:1 の比になるように被験者を無作為に割り付けた。7 回の来院時に，被験者に以下の IMP を 1，2 または 4 回（1 回あたり 150 mg/1 mL），12 週間にわたり SC 投与した：

投与群 1：第 1，15，29，43，57，71 および 85 日に 150 mg のトラロキヌマブ（48 例）またはプラセボ 1 mL（16 例）を 2 週間隔で SC 投与。

投与群 2：第 1，15，29，43，57，71 および 85 日に 300 mg のトラロキヌマブ（48 例）またはプラセボ 2 mL（16 例）を 2 週間隔で SC 投与。

投与群 3：第 1，15，29，43，57，71 および 85 日に 600 mg のトラロキヌマブ（48 例）またはプラセボ 4 mL（16 例）を 2 週間隔で SC 投与。

IMP の最終投与後，12 週間にわたり被験者を追跡した（第 169 日）。

無作為割り付け前に，アトピー性喘息の状態に応じて被験者を層別化した。アトピー性喘息の状態は，アレルゲン特異的免疫グロブリン E の蛍光免疫測定法を用いて判定した。

同意取得後，盲検下で IMP を投与する前に，被験者のスクリーニングを実施した。女性は，IMP 投与前に，β ヒト絨毛ゴナドトロピンが陰性であることとした（不妊手術を受けている場合，または閉経後 2 年が経過している場合を除く）。

治験実施計画書識別コード：MI-CP199

試験期間を通して，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）の増量の必要性，短時間作用性 β_2 受容体刺激薬の毎週の使用，または全身性ステロイド薬投与の経過を記録した。治験期間中の評価には，肺機能の評価（気管支拡張薬投与前および投与後の FEV_1，努力性肺活量［FVC］，および最大呼気流量［PEF］を測定する実施施設でのスパイロメトリー，ならびに朝の PEF および FEV_1 を記録するために被験者が自宅で使用するピークフローメーターの両方により評価），喘息の増悪，喘息管理薬または救援療法薬の併用，患者報告アウトカム（PRO［ACQ および AQLQ(S)］）を含み，安全性評価には，有害事象（AE）および重篤な有害事象（SAE）のモニタリング，身体検査，バイタルサイン，血清生化学検査，血液学検査，喀痰および尿検査が含まれた。各来院時に全ての評価は実施していない。

予定被験者数および解析被験者数

計画被験者数：192 例
解析被験者数：194 例

診断および主要な選択基準

本試験の被験者は，コントロール不能な中等症から重症の持続性喘息を有する 18～65 歳の成人被験者であった。

治験薬

トラロキヌマブ：
用量および剤形：トラロキヌマブは，酢酸ナトリウム緩衝液中で設定濃度 150 mg/mL に調製した。
投与方法：皮下注射
ロット番号：[redacted]

プラセボ：
用量および剤形：プラセボは，同じ賦形剤を同じ濃度で含み，トラロキヌマブのみが含まれていないものとした。
投与方法：皮下注射
ロット番号：[redacted]

治験薬投与期間

被験者は，試験の第 1 日から第 169 日までの計 24 週間試験に参加した。治験薬は 2 週間隔で計 7 回投与した。

評価項目：

有効性評価項目：
主要有効性評価項目：本試験の主要目的は，コントロール不能な中等症から重症の持続性喘息を有する成人を対象に，第 92 日における喘息コントロールに対するトラロキヌマブの 3 つの SC 投与レジメンの影響をプラセボと比べて評価することであった。主要評価項目の比較は，トラロキヌマブ併合群とプラセボ投与群との間で行った。探索的解析として，各トラロキヌマブ投与群とプラセボとの比較も行った。

副次的有効性評価項目：

- 第 92 日までに，ACQ に基づく初回の喘息コントロールまでの時間に対してトラロキヌマブの 3 つの SC 投与レジメンが及ぼす影響。副次的目的の一環として，第 169 日までの治験期間全体における初回の喘息コントロールまでの時間についても同様の解析を行った。
- 初回の喘息の増悪までの時間に対するトラロキヌマブの影響を生存時間解析法により評価した。喘息増悪率を，各トラロキヌマブ SC 投与群およびトラロキヌマブ併合群とプラセボ SC 投与群で比較した。
- 試験期間中の気流閉塞（実施施設で測定した FEV_1 および自宅で測定した PEF）の改善を評価した。各評価時点の測定値およびベースラインからの変化を，記述統計を用いて要約した。

治験実施計画書識別コード：MI-CP199

- 24 週間の試験中に併用した喘息管理薬および救援療法薬の使用状況について記述的に要約した。
- AQLQ(S)の回答から得られた全般的なスコアおよび 4 分野のスコアを，それぞれベースラインからの変化とともに記述統計を用いて要約した。さらに，各来院時の AQLQ(S)レスポンダー（AQLQ[S]スコアがベースラインから 0.5 を超えて改善した被験者）の割合も報告した。
- 変化に対する全般的患者印象度（PGIC）を記述統計を用いて要約した。
- 試験中に ACQ が 0.75 以下（コントロール良好）となった被験者の割合，および ACQ が 1.5 未満となった被験者の割合を，個々のトラロキヌマブ SC 投与群および併合群とプラセボ投与群とで比較した。

薬物動態および免疫原性：

本被験者集団におけるトラロキヌマブの PK および IM を評価した。個々の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。トラロキヌマブを SC 投与した被験者についてノンコンパートメント PK データ解析を実施し，これらのノンコンパートメントパラメータの記述統計を示した。抗トラロキヌマブ抗体陽性の発現頻度を投与群別に報告した。

安全性評価項目：

第 169 日までの有害事象を，器官別大分類，基本語，重症度，および IMP との因果関係別に要約し，投与群別の一覧表も提示した。臨床検査値は，各採取時点におけるベースラインからの変化として評価した。また，全ての臨床検査値を一覧表に含め，正常範囲外の値にはフラグを付けた。

統計学的手法

主要評価項目および一部の副次的評価項目について，両側検定を用いて統計的仮説検定を実施した。全ての解析を実施し，トラロキヌマブ併合群とプラセボ投与群を比較した。さらに，個々のトラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群を比較し，多重比較で補正なしの観測値として報告した。

また，喘息の状態（アトピー性または非アトピー性），スパイロメトリー（FEV_1，FVC および PEF），喘息症状スコア，ACQ，AQLQ および HADS 評価についても記述統計を示した。前治療薬および併用薬は，最新の世界保健機関ドラッグディクショナリ（WHO-DD）を用いて読み替えた。全ての前治療薬および併用薬（喘息を適応症とする薬剤を含む）を一覧表に示した。

データ解析には，SAS®システム（SAS Institute 社，Cary，ノースカロライナ州）を用いた。解析に使用した SAS プログラムは全て，MedImmune SAS プログラミング基準，および MedImmune SAS バリデーション手順に従って作成し，バリデートした。薬物動態解析には，SAS，WinNonLin®，S-Plus，またはその他の適切なソフトウェアを用いた。

結果の概要

治験対象集団

EU の 27 施設において，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の無作為割付け）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の最終来院）までに計 194 例の被験者を無作為に割り付け，150～600 mg の範囲のトラロキヌマブ，またはプラセボを 7 回投与した。47 例に 150 mg，51 例に 300 mg，48 例に 600 mg のトラロキヌマブを投与した。47 例にプラセボを投与した。

対象集団の平均年齢は 47.3 歳（18～65 歳）であり，被験者の多くは女性（59.8%）であった。ほとんどの被験者は白人（91.8%）で，非ヒスパニックまたは非ラテン系であった（96.9%）。

欧州 5 か国から本試験に組み入れられた集団は，さまざまな喘息管理薬による治療を行ってもコントロール不能な中等症から重症の喘息を有していた。

有効性の結果

治験実施計画書識別コード：MI-CP199

本試験の主要目的である第 92 日における平均 ACQ スコアのベースラインからの変化に，トラロキヌマブ併合群とプラセボ投与群の差は認められなかった。ACQ スコアの変化については，プラセボ投与群で−0.61，トラロキヌマブ併合群で−0.76 の減少が観察されたが，この−0.15 の差は統計学的に有意ではなかった。各 ACQ の領域のいずれにおいても，トラロキヌマブ併用群とプラセボ投与群の間に統計学的な有意差は認められなかった。トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群の双方で認められた ACQ スコアの改善は，主に試験期間中に基礎治療薬の服薬遵守が改善したことによるものと考えられる。

しかし，標準的な喘息管理薬にトラロキヌマブを追加することで，気管支拡張薬投与前の FEV_1 を用いて評価した気流制限に臨床的に意味のある緩和が認められた。全てのトラロキヌマブ投与群で，初回投与後の最初の来院時（2 週間後）に FEV_1 の増加が認められた。第 92 日において，気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインからの平均増加量は，プラセボ投与群で 0.063 L（4.3%），トラロキヌマブ併合群で 0.210 L（12.5%）であった（$p = 0.072$）。本試験にはトラロキヌマブの異なる用量群間での治療効果を判別する検出力はなかったが，第 92 日の時点で用量反応性の傾向があることは明らかであった［600 mg 投与群（0.262 L，$p = 0.041$）で 16.1%，300 mg 投与群（0.211 L，$p = 0.102$］で 13.3%，150 mg 投与群（0.158 L，$p = 0.299$）で 8.1%］。しかし，本試験の評価時点のほとんどで，FEV_1 増加の程度はトラロキヌマブの 300 mg と 600 mg 投与群で同様であったが，150 mg トラロキヌマブ投与群では改善の程度が小さかった。部分集団解析では，ベースライン時の喘息管理薬レジメンに高用量 ICS および経口ステロイド薬またはいずれか一方を含むトラロキヌマブ投与被験者における FEV_1 の増加量（0.186 L）は，トラロキヌマブ併合群と同程度であった。FEV_1 の改善は，トラロキヌマブを投与したアトピー性喘息被験者（0.210 L）と非アトピー性喘息被験者（0.197 L）のいずれにおいても認められた。

トラロキヌマブ投与被験者では，第 169 日の血清中トラロキヌマブ濃度が第 92 日の濃度の 10%未満であったが，第 169 日の時点でも気流制限の改善が認められており，プラセボ投与群で 0.101 L（6.0%）に対し，トラロキヌマブ併合群では 0.218 L（12.2%）であった（$p = 0.096$）。この所見から，トラロキヌマブの投与間隔を 2 週間隔よりも長くしても有効である可能性がある。

FEV_1 低下の重要な所見は，プラセボ投与群と比べてトラロキヌマブ併合群で FVC および診察室での PEF が明らかに増加し，救援療法としての β_2 受容体刺激薬の使用が減少したことにより裏付けられた。第 92 日の時点で，救援療法としての β_2 受容体刺激薬の使用は，プラセボ投与群で 1 日あたり−0.10 パフの減少に対し，トラロキヌマブ併合群では 1 日あたり−0.68 パフ減少しており，これは統計学的に有意であった（$p = 0.020$）。観察された FEV_1 の改善と同様に，トラロキヌマブ併合群における β_2 受容体刺激薬の使用の減少は第 169 日まで持続した。

試験中に喘息の増悪を発現した被験者数が少なかったため，試験期間中の喘息増悪率に対するトラロキヌマブの影響は検討できなかった。

AQLQ(S)，PGIC，または HADS などの追加の患者報告アウトカムのいずれにおいても，トラロキヌマブによる明らかな影響は認められなかった。これらの患者報告アウトカムに治療効果が認められないのは，トラロキヌマブの生物学的活性を真に反映しているからか，または本治験のデザインに関連性を明らかにするためには，更なる研究が必要である。

ベースライン時に喀痰中の IL-13 が検出可能であった被験者は 1 例であった。したがって，データが不十分であったため，投与後の肺における IL-13 の抑制レベルに関する結論を導くことはできず，主な対象コンパートメントにおける IL-13 の有無に対するクリニカルレスポンスを検討することもできなかった。

安全性の結果

トラロキヌマブに関連する死亡および IMP 投与下で発現した SAE（TESAE）はなかった。プラセボ投与群の 1 例が試験中に死亡した。

治験実施計画書識別コード：MI-CP199

IMP 投与下で発現した有害事象（TEAE）のほとんどが，器官別大分類（SOC）の感染症および寄生虫症であり，鼻咽頭炎，細菌尿，インフルエンザ様症状，尿路感染などであった。TEAE の割合は，トラロキヌマブ併合群（47.9%）の方がプラセボ投与群（36.2%）と比べて高かった。IMP 投与下で発現した AE として，喘息，頭痛，および細菌尿の有害事象が，プラセボ投与群と比べてトラロキヌマブ併合群で高頻度に認められた。さらに，尿路感染，下痢，注射部位疼痛，咽頭炎，および鼻炎の TEAE は，トラロキヌマブ併合群でのみ発現した。これらの AE をさらに評価したところ，トラロキヌマブ投与との一貫した時間的傾向は認められなかった。

因果関係が否定できない TEAE では，全身障害および投与局所様態の SOC に分類される事象が最も多く，トラロキヌマブ併合群でプラセボ投与群と比べてこれらの事象の発現頻度が高かった。最も多くみられた因果関係が否定できない TEAE は，注射部位疼痛（トラロキヌマブ投与群で多く認められた），および好中球数減少（プラセボ投与群で多くみられた）であった。注射部位反応は軽度かつ一過性の傾向があり，投与後 1～7 日以内に回復した。

TEAE の多くは IMP との因果関係はなく，重症度は軽度または中等度であった。重度の TEAE，SAE を発現した被験者の割合はプラセボ投与群の方が高く，プラセボ投与群の 1 例で試験中に死亡が発生した。重度の TEAE は 5 件発現した。このうち，4 件はプラセボ投与群の 3 例で発現し，注射部位炎症の 1 件がトラロキヌマブ併合群で発現しており，この注射部位炎症は IMP と関連ありとみなされた。当該被験者は本事象により治験を中止した。

試験中に発現した SAE の種類に明らかな傾向は認められなかった。最も多くみられた TESAE は 2 例（プラセボ投与群）で発現した喘息であった。その他の TESAE は全て 1 例で発現した。SAE を報告した被験者の割合は，トラロキヌマブ併合群（2.1%，8 件）と比べてプラセボ投与群（6.4%，5 件）の方が高かった。プラセボ投与群の 1 例に脳出血の SAE が発現し，本事象と IMP との因果関係は「関連あり」と判断された。その他の SAE は，いずれも IMP との関連なしとみなされた。

結論として，検討した用量では，トラロキヌマブの更なる開発の妨げとなると考えられる安全性の所見はない。

免疫原性：本試験中，いずれの被験者においても免疫原性を示す所見は認められなかった。

薬物動態の結果

12 週間反復投与したとき，第 85 日におけるトラロキヌマブの曝露量（最低濃度［C_{min}］に基づく）は，150～600 mg の用量範囲でおおむね用量に比例して増加した。いずれの用量群においても，第 71～85 日のトラロキヌマブ濃度は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。第 15～85 日にトラロキヌマブの C_{min} は約 2 倍に上昇していたことから，C_{min} に基づくトラロキヌマブの曝露量に蓄積が認められた。トラロキヌマブの消失半減期と 14 日間という投与間隔を考慮すると，この中程度の曝露量増加は定常状態で予測される結果と考えられる。

結論

- トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群の間で，ACQ スコアの平均値に統計学的に有意な改善は認められなかった。
- トラロキヌマブを標準的な喘息治療薬に加えて隔週で投与したとき，FEV_1 は改善し，トラロキヌマブの 300 mg および 600 mg コホートで最大の効果が認められる傾向があった。FVC は増加し，救援療法としての β_2 受容体刺激薬の使用も減少した。第 92 日に投与を中止したにもかかわらず，この改善は第 169 日まで持続した。
- 血漿中トラロキヌマブ濃度は用量に依存して増加した。
- トラロキヌマブの SC 投与後の全般的な安全性プロファイルは許容可能であった。

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

1.17.2　安全性の評価

1.17.2.1　有害事象

1.17.2.1.1　全ての有害事象［Source: Table 7.1.1］

MEDIMMUNE
CAT354 PROTOCOL MI-CP199

TABLE 7.1.1
NUMBER OF SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS
SAFETY POPULATION

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM (MEDDRA VERSION 13.0)	PLACEBO (N=47)	CAT-354 150 MG (N=47)	CAT-354 300 MG (N=51)	CAT-354 600 MG (N=48)	CAT-354 TOTAL (N=146)	TOTAL (N=193)
TOTAL NUMBER OF EVENTS	55	98	74	108	280	335
TOTAL SUBJECTS REPORTING ONE OR MORE EVENTS	17 (36.2%)	20 (42.6%)	25 (49.0%)	25 (52.1%)	70 (47.9%)	87 (45.1%)
血液およびリンパ系障害	2 (4.3%)	2 (4.3%)	0 (0.0%)	3 (6.3%)	5 (3.4%)	7 (3.6%)
好酸球増加症	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	3 (6.3%)	4 (2.7%)	5 (2.6%)
白血球減少症	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
単球減少症	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
単球増加症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
好中球減少症	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
心臓障害	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
心肺停止	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
耳および迷路障害	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
耳痛	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
眼障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.2%)	2 (1.4%)	2 (1.0%)
結膜炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
角膜炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
胃腸障害	2 (4.3%)	1 (2.1%)	1 (2.0%)	7 (14.6%)	9 (6.2%)	11 (5.7%)
腹痛	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
下腹部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (10.4%)	5 (3.4%)	5 (2.6%)
胃炎	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.2%)	2 (1.4%)	3 (1.6%)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
悪心	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	2 (1.4%)	2 (1.0%)
嚥下痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
嘔吐	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
全身障害および投与局所様態	3 (6.4%)	3 (6.4%)	6 (11.8%)	6 (12.5%)	15 (10.3%)	18 (9.3%)
胸痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
インフルエンザ様疾患	2 (4.3%)	1 (2.1%)	2 (3.9%)	3 (6.3%)	6 (4.1%)	8 (4.1%)
注入部位硬結	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
注射部位紅斑	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	2 (4.2%)	3 (2.1%)	4 (2.1%)
注射部位硬結	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
注射部位炎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)

REFER TO SUPPORTING DATA LISTING(S) 10.1.

/SASDATA/cars/prod/cat354/cp199/csr/tables/ae2.sas 05OCT2010 9:51

MEDIMMUNE
CAT354 PROTOCOL MI-CP199

TABLE 7.1.1
NUMBER OF SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS
SAFETY POPULATION

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM (MEDDRA VERSION 13.0)	PLACEBO (N=47)	CAT-354 150 MG (N=47)	CAT-354 300 MG (N=51)	CAT-354 600 MG (N=48)	CAT-354 TOTAL (N=146)	TOTAL (N=193)
注射部位疼痛	0 (0.0%)	2 (4.3%)	2 (3.9%)	1 (2.1%)	5 (3.4%)	5 (2.6%)
注射部位そう痒感	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (1.0%)
注射部位発疹	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
注射部位反応	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
末梢性浮腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
発熱	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
肝胆道系障害	2 (4.3%)	0 (0.0%)	2 (3.9%)	3 (6.3%)	5 (3.4%)	7 (3.6%)
胆道仙痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (2.1%)	2 (1.4%)	2 (1.0%)
胆道ジスキネジー	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (2.1%)	2 (1.4%)	3 (1.6%)
高ビリルビン血症	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
胆嚢摘出術後症候群	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
免疫系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
過敏症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
感染症および寄生虫症	8 (17.0%)	13 (27.7%)	15 (29.4%)	13 (27.1%)	41 (28.1%)	49 (25.4%)
急性扁桃炎	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
細菌尿	0 (0.0%)	2 (4.3%)	2 (3.9%)	4 (8.3%)	8 (5.5%)	8 (4.1%)
気管支炎	3 (6.4%)	2 (4.3%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	3 (2.1%)	6 (3.1%)
大腸菌感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
胃腸炎	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
H1N1インフルエンザ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
インフルエンザ	2 (4.3%)	0 (0.0%)	2 (3.9%)	1 (2.1%)	3 (2.1%)	5 (2.6%)
喉頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.2%)	2 (1.4%)	2 (1.0%)
下気道感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
鼻咽頭炎	4 (8.5%)	3 (6.4%)	3 (5.9%)	4 (8.3%)	10 (6.8%)	14 (7.3%)
急性中耳炎	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
咽頭炎	0 (0.0%)	2 (4.3%)	2 (3.9%)	1 (2.1%)	5 (3.4%)	5 (2.6%)
細菌性咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
気道感染	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
ウイルス性気道感染	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	2 (1.0%)
鼻炎	0 (0.0%)	2 (4.3%)	2 (3.9%)	1 (2.1%)	5 (3.4%)	5 (2.6%)
副鼻腔炎	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
扁桃炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
歯膿瘍	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
歯感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
上気道感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)

REFER TO SUPPORTING DATA LISTING(S) 10.1.

/SASDATA/cars/prod/cat354/cp199/csr/tables/ae2.sas 05OCT2010 9:51

MEDIMMUNE
CAT354 PROTOCOL MI-CP199

TABLE 7.1.1
NUMBER OF SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS
SAFETY POPULATION

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM (MEDDRA VERSION 13.0)	PLACEBO (N=47)	CAT-354 150 MG (N=47)	CAT-354 300 MG (N=51)	CAT-354 600 MG (N=48)	CAT-354 TOTAL (N=146)	TOTAL (N=193)
尿路感染	0 (0.0%)	3 (6.4%)	1 (2.0%)	2 (4.2%)	6 (4.1%)	6 (3.1%)
細菌性尿路感染	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
ウイルス感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
外陰部腟炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.1%)	4 (8.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (2.7%)	5 (2.6%)
節足動物咬傷	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
挫傷	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
転倒	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
四肢損傷	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
筋断裂	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
過量投与	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
臨床検査	3 (6.4%)	5 (10.6%)	3 (5.9%)	4 (8.3%)	12 (8.2%)	15 (7.8%)
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 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	2 (1.4%)	2 (1.0%)
血中ビリルビン	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
血中クロール増加	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
血中尿素増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
リンパ球数減少	3 (6.4%)	2 (4.3%)	1 (2.0%)	1 (2.1%)	4 (2.7%)	7 (3.6%)
好中球数減少	3 (6.4%)	3 (6.4%)	1 (2.0%)	2 (4.2%)	6 (4.1%)	9 (4.7%)
血小板数減少	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.2%)	2 (1.4%)	3 (1.6%)
網状赤血球数減少	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
尿検査異常	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
白血球数減少	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (2.1%)	2 (1.4%)	3 (1.6%)
代謝および栄養障害	1 (2.1%)	2 (4.3%)	1 (2.0%)	2 (4.2%)	5 (3.4%)	6 (3.1%)
高コレステロール血症	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
高血糖	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (2.0%)	1 (2.1%)	3 (2.1%)	3 (1.6%)
低カルシウム血症	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	2 (1.0%)
2型糖尿病	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (4.3%)	3 (6.4%)	3 (5.9%)	1 (2.1%)	7 (4.8%)	9 (4.7%)
関節痛	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	2 (1.0%)
背部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (2.1%)	2 (1.4%)	2 (1.0%)
筋痙縮	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)

REFER TO SUPPORTING DATA LISTING(S) 10.1.

/SASDATA/cars/prod/cat354/cp199/csr/tables/ae2.sas 05OCT2010 9:51

MEDIMMUNE
CAT354 PROTOCOL MI-CP199

TABLE 7.1.1
NUMBER OF SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS
SAFETY POPULATION

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM (MEDDRA VERSION 13.0)	PLACEBO (N=47)	CAT-354 150 MG (N=47)	CAT-354 300 MG (N=51)	CAT-354 600 MG (N=48)	CAT-354 TOTAL (N=146)	TOTAL (N=193)
筋緊張	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
筋骨格系胸痛	0 (0.0%)	2 (4.3%)	1 (2.0%)	1 (2.1%)	4 (2.7%)	4 (2.1%)
四肢痛	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	2 (1.0%)
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)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
脂肪腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
神経系障害	4 (8.5%)	6 (12.8%)	5 (9.8%)	6 (12.5%)	17 (11.6%)	21 (10.9%)
脳損傷	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
脳出血	1 (2.1%)	0 (0.0%	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
浮動性めまい	1 (2.1%)	2 (4.3%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	3 (2.1%)	4 (2.1%)
頭痛	2 (4.3%)	6 (12.8%)	1 (2.0%)	6 (12.5%)	13 (8.9%)	15 (7.8%)
感覚鈍麻	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
肋間神経痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
嗜眠	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
坐骨神経痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
傾眠	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
精神障害	0 (0.0%)	2 (4.3%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	3 (2.1%)	3 (1.6%)
急性精神病	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
悪夢	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
身体表現性障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
腎および尿路障害	0 (0.0%)	3 (6.4%)	2 (3.9%)	4 (8.3%)	9 (6.2%)	9 (4.7%)
結晶尿	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (2.0%)	3 (6.3%)	5 (3.4%)	5 (2.6%)
血尿	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (2.1%)	2 (1.4%)	2 (1.0%)
白血球尿	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	2 (1.4%)	2 (1.0%)
亜硝酸塩尿症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
尿路の炎症	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
生殖系および乳房障害	1 (2.1%)	1 (2.1%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)	3 (1.6%)
乳房痛	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
閉経期障害	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
不規則月経	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (8.5%)	6 (12.8%)	8 (15.7%)	8 (16.7%)	22 (15.1%)	26 (13.5%)
喘息	3 (6.4%)	5 (10.6%)	5 (9.8%)	6 (12.5%)	16 (11.0%)	19 (9.8%)

REFER TO SUPPORTING DATA LISTING(S) 10.1.

/SASDATA/cars/prod/cat354/cp199/csr/tables/ae2.sas 05OCT2010 9:51

MEDIMMUNE
CAT354 PROTOCOL MI-CP199

TABLE 7.1.1
NUMBER OF SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS
SAFETY POPULATION

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM (MEDDRA VERSION 13.0)	PLACEBO (N=47)	CAT-354 150 MG (N=47)	CAT-354 300 MG (N=51)	CAT-354 600 MG (N=48)	CAT-354 TOTAL (N=146)	TOTAL (N=193)
咳嗽	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (2.1%)	2 (1.4%)	2 (1.0%)
呼吸困難	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
鼻出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
鼻閉	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
口腔咽頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.9%)	1 (2.1%)	3 (2.1%)	3 (1.6%)
湿性咳嗽	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
アレルギー性鼻炎	1 (2.1%)	1 (2.1%)	1 (2.0%)	1 (2.1%)	3 (2.1%)	4 (2.1%)
鼻漏	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	2 (1.4%)	2 (1.0%)
接触性皮膚炎	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
そう痒症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
血管障害	0 (0.0%)	1 (2.1%)	3 (5.9%)	2 (4.2%)	6 (4.1%)	6 (3.1%)
高血圧	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (2.0%)	2 (4.2%)	4 (2.7%)	4 (2.1%)
高血圧クリーゼ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
不安定高血圧	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)

REFER TO SUPPORTING DATA LISTING(S) 10.1.

/SASDATA/cars/prod/cat354/cp199/csr/tables/ae2.sas 05OCT2010 9:51

1.17.2.1.2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table 7.2.1］

MEDIMMUNE
CAT354 PROTOCOL MI-CP199

TABLE 7.2.1
NUMBER OF SUBJECTS WITH RELATED ADVERSE EVENTS[1]
SAFETY POPULATION

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM (MEDDRA VERSION 13.0)	PLACEBO (N=47)	CAT-354 150 MG (N=47)	CAT-354 300 MG (N=51)	CAT-354 600 MG (N=48)	CAT-354 TOTAL (N=146)	TOTAL (N=193)
TOTAL NUMBER OF EVENTS	20	19	18	20	57	77
TOTAL SUBJECTS REPORTING ONE OR MORE EVENTS	5 (10.6%)	4 (8.5%)	8 (15.7%)	5 (10.4%)	17 (11.6%)	22 (11.4%)
血液およびリンパ系障害	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
白血球減少症	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
好中球減少症	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
耳および迷路障害	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
耳痛	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
全身障害および投与局所様態	1 (2.1%)	3 (6.4%)	5 (9.8%)	3 (6.3%)	11 (7.5%)	12 (6.2%)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
注入部位硬結	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
注射部位紅斑	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	2 (4.2%)	3 (2.1%)	4 (2.1%)
注射部位硬結	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
注射部位炎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
注射部位疼痛	0 (0.0%)	2 (4.3%)	2 (3.9%)	1 (2.1%)	5 (3.4%)	5 (2.6%)
注射部位そう痒感	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (1.0%)
注射部位発疹	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
注射部位反応	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
発熱	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
免疫系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
過敏症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (2.1%)	2 (3.9%)	0 (0.0%)	3 (2.1%)	3 (1.6%)
鼻咽頭炎	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (1.0%)
鼻炎	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
尿路感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
臨床検査	3 (6.4%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (2.1%)	2 (1.4%)	5 (2.6%)
血中尿素増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
リンパ球数減少	3 (6.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	4 (2.1%)
好中球数減少	3 (6.4%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (2.1%)	2 (1.4%)	5 (2.6%)
血小板数減少	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	2 (1.0%)
白血球数減少	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	2 (1.0%)

[1] RELATED IS DEFINED AS POSSIBLY, PROBABLY OR DEFINITELY RELATED TO STUDY DRUG.
REFER TO SUPPORTING DATA LISTING(S) 10.1.

/SASDATA/cars/prod/cat354/cp199/csr/tables/ae_rel2.sas 05OCT2010 9:51

MEDIMMUNE
CAT354 PROTOCOL MI-CP199

TABLE 7.2.1
NUMBER OF SUBJECTS WITH RELATED ADVERSE EVENTS[1]
SAFETY POPULATION

SYSTEM ORGAN CLASS/ PREFERRED TERM (MEDDRA VERSION 13.0)	PLACEBO (N=47)	CAT-354 150 MG (N=47)	CAT-354 300 MG (N=51)	CAT-354 600 MG (N=48)	CAT-354 TOTAL (N=146)	TOTAL (N=193)
神経系障害	2 (4.3%)	2 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)	4 (2.1%)
脳出血	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
浮動性めまい	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	2 (1.0%)
頭痛	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
傾眠	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (1.0%)
喘息	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (1.0%)
呼吸困難	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
湿性咳嗽	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
そう痒症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)

[1] RELATED IS DEFINED AS POSSIBLY, PROBABLY OR DEFINITELY RELATED TO STUDY DRUG.
REFER TO SUPPORTING DATA LISTING(S) 10.1.

/SASDATA/cars/prod/cat354/cp199/csr/tables/ae_rel2.sas 05OCT2010 9:51

1.17.2.2　死亡および重篤な有害事象

重篤な有害事象［Source: Listing 10.2］

MEDIMMUNE
CAT354 PROTOCOL MI-CP199

LISTING 10.2
SERIOUS ADVERSE EVENTS

TREATMENT GROUP	SUBJECT ID	AE ONSET / AE STOP DATE / DURATION DAYS [1]	AE VERBATIM TERM (VT) / PREFERRED TERM (PT) / SYSTEM ORGAN CLASS (SO) (MEDDRA VERSION 13.0)	SAE OR AE [2] FLAG	RELATED TO STUDY DRUG / SEVERITY	STUDY DRUG ACTION TAKEN / OUTCOME	DATE OF (DAYS SINCE) FIRST DOSE / PREV. DOSE/ PREV. DOSE NUM.	TEMPORAL RELATIONSHIP TO DOSE
PLACEBO	[redacted]	[redacted]20[redacted]	VT：脳出血 PT：脳出血 SO：神経系障害	S	POSSIBLE SEVERE	NONE ONGOING	[redacted]20[redacted] (110) [redacted]20[redacted] (28) 7	
	[redacted]	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 9	VT：喘息増悪 PT：喘息 SO：呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	NONE MODERATE	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (50) [redacted]20[redacted] (8) 4	
	[redacted]	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 18	VT：喘息増悪 PT：喘息 SO：呼吸器、胸郭および縦隔障害	S	NONE SEVERE	NONE RECOVERED WITH SEQUELAE	[redacted]20[redacted] (109) [redacted]20[redacted] (25) 7	
		[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 18	VT：心肺停止蘇生 PT：心肺停止 SO：心臓障害	S	NONE FATAL	NONE DEATH	[redacted]20[redacted] (109) [redacted]20[redacted] (25) 7	
		[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 18	VT：サルブタモールの過量投与 PT：過量投与 SO：傷害、中毒および処置合併症	S	NONE SEVERE	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (109) [redacted]20[redacted] (25) 7	
CAT-354 150 MG	[redacted]	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 12	VT：副鼻腔炎の外科的介入 PT：副鼻腔炎 SO：感染症および寄生虫症	S	NONE MODERATE	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (70) [redacted]20[redacted] (70) 1	

[1] DURATION IS ONLY CALCULATED IF BOTH ONSET AND STOP DATES ARE PRESENT.
[2] FLAG FOR SERIOUS ADVERSE EVENT(S) OR SOLICITED EVENT (O).

/SASDATA/CARS/PROD/CAT354/CP199/CSR/LISTINGS/SAE1.SAS 05OCT2010 13:50

MEDIMMUNE
CAT354 PROTOCOL MI-CP199

LISTING 10.2
SERIOUS ADVERSE EVENTS

TREATMENT GROUP	SUBJECT ID	AE ONSET / AE STOP DATE / DURATION DAYS [1]	AE VERBATIM TERM (VT) / PREFERRED TERM (PT) / SYSTEM ORGAN CLASS (SO) (MEDDRA VERSION 13.0)	SAE OR AE [2] FLAG	RELATED TO STUDY DRUG / SEVERITY	STUDY DRUG ACTION TAKEN / OUTCOME	DATE OF (DAYS SINCE) FIRST DOSE / PREV. DOSE/ PREV. DOSE NUM.	TEMPORAL RELATIONSHIP TO DOSE
CAT-354 150 MG	[redacted]	[redacted]20 [redacted]20 11	VT：頭蓋脳損傷 PT：脳損傷 SO：神経系障害	S	NONE MODERATE	NONE RECOVERED	[redacted]20 (101) [redacted]20 (17) 7	
		[redacted]20 [redacted]20 11	VT：頚部挫傷 PT：挫傷 SO：傷害、中毒および処置合併症	S	NONE MODERATE	NONE RECOVERED	[redacted]20 (101) [redacted]20 (17) 7	
		[redacted]20 [redacted]20 11	VT：胸部挫傷 PT：挫傷 SO：傷害、中毒および処置合併症	S	NONE MODERATE	NONE RECOVERED	[redacted]20 (101) [redacted]20 (17) 7	
		[redacted]20 [redacted]20 11	VT：右肩挫傷 PT：挫傷 SO：傷害、中毒および処置合併症	S	NONE MODERATE	NONE RECOVERED	[redacted]20 (101) [redacted]20 (17) 7	
CAT-354 600 MG	[redacted]	[redacted]20 [redacted]20 19	VT：胆嚢摘出術後症候群 PT：胆嚢摘出術後症候群 SO：肝胆道系障害	S	NONE MODERATE	NONE RECOVERED	[redacted]20 (148) [redacted]20 (65) 7	
		[redacted]20 [redacted]20 19	VT：胆汁逆流胃症 PT：胃食道逆流性疾患 SO：胃腸障害	S	NONE MODERATE	NONE RECOVERED	[redacted]20 (148) [redacted]20 (65) 7	

[1] DURATION IS ONLY CALCULATED IF BOTH ONSET AND STOP DATES ARE PRESENT.
[2] FLAG FOR SERIOUS ADVERSE EVENT(S) OR SOLICITED EVENT (O).

/SASDATA/CARS/PROD/CAT354/CP199/CSR/LISTINGS/SAE1.SAS 05OCT2010 13:50

MEDIMMUNE
CAT354 PROTOCOL MI-CP199

LISTING 10.2
SERIOUS ADVERSE EVENTS

TREATMENT GROUP	SUBJECT ID	AE ONSET / AE STOP DATE / DURATION DAYS [1]	AE VERBATIM TERM (VT) / PREFERRED TERM (PT) / SYSTEM ORGAN CLASS (SO) (MEDDRA VERSION 13.0)	SAE OR AE [2] FLAG	RELATED TO STUDY DRUG / SEVERITY	STUDY DRUG ACTION TAKEN / OUTCOME	DATE OF (DAYS SINCE) FIRST DOSE / PREV. DOSE/ PREV. DOSE NUM.	TEMPORAL RELATIONSHIP TO DOSE
CAT-354 600 MG	[redacted]	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] 19	VT：身体化症状発現 PT：身体表現性障害 SO：精神障害	S	NONE MODERATE	NONE RECOVERED	[redacted]20[redacted] (148) [redacted]20[redacted] (65) 7	

[1] DURATION IS ONLY CALCULATED IF BOTH ONSET AND STOP DATES ARE PRESENT.
[2] FLAG FOR SERIOUS ADVERSE EVENT(S) OR SOLICITED EVENT (O).

/SASDATA/CARS/PROD/CAT354/CP199/CSR/LISTINGS/SAE1.SAS 05OCT2010 13:50

1.17.2.3 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 MI-CP199 CTR 14.3.3 Narratives］に示す。

1.17.2.3.1 死亡症例

被験者ID	[redacted]
投与群	プラセボ
試験組み入れ時年齢	42歳
性別	女性
人種	白人
身長	149 cm
体重	46 kg
BMI	20.72 kg/m^2

BMI = 体格指数

病歴および身体的診察所見：

器官：	内容
免疫/アレルギー：	季節性アレルギー
免疫/アレルギー：	通年性アレルギー
免疫/アレルギー：	鼻炎
HEENT：	副鼻腔炎
筋骨格：	骨減少症
皮膚：	湿疹またはアトピー性皮膚炎
その他：	低マグネシウム血症

MedDRA Version 13.0
HEENT = 頭，眼，耳，鼻，咽喉

試験組み入れ時の併用薬および喘息薬：

併用薬（基本語）	適応症	用量/頻度
レボセチリジン二塩酸塩	鼻炎	記載なし
Lekovit CA（炭酸カルシウム，コレカルシフェロール）	骨減少症	記載なし
プロピオン酸フルチカゾン＋サルメテロール	喘息	1日2回50 µg
プロピオン酸フルチカゾン＋サルメテロール	喘息	1日2回500 µg
テオフィリン	喘息	1日2回350 mg
サルブタモール	喘息	必要に応じて100 µg
サルブタモール	喘息	0.5 mg，必要に応じて 1日1バイアル

MedDRA Version 13.0

被験者[redacted]は，治験の対象となる前の20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に喘息の増悪を1回，治験期間中の20[redacted]年4月2日と同＊年4月19日に喘息の増悪を2回経験した。同＊年4月2日と同＊年4月19日にヒドロコルチゾン100 mgの静脈内投与が1回行われ，被験者はいずれの事象からも完全に回復した。試験開始時の併用薬には，喘息に対して必要に応じ吸入サルブタモール100

mg，吸入サルメテロール/フルチカゾン50/500 µg を1 日2 回，経口テオフィリン350 mg を1 日2 回，鼻炎に対してレボセチリジン二塩酸塩，骨減少症に対してLekovit があった。

被験者[redacted] はプラセボ投与群に無作為に割り付けた 42 歳の白人女性であった。以下の重篤な有害事象が発現した：重度の喘息（MedRA 基本語），重度の過量投与（MedDRA 基本語），致死的な心肺停止（MedDRA 基本語）。被験者は，IMP の皮下投与を 2 週間に 1 回，7 回全て完了した。初回投与分は 同 ＊年 1 月 26 日に投与され，最終投与分は 同＊年 4 月 20 日に投与された。

被験者は同*年5月12日から喘息の増悪症状（MedDRA基本語：喘息）を呈し，症状をコントロールするためサルブタモールを吸入（MedDRA基本語：過量投与）したが改善はみられず，症状が消失しなかった。

同*年5 月15 日，被験者は自宅で心肺停止（MedDRA 基本語）となった。これはおそらくサルブタモールの過量投与に続発した悪性の不整脈が原因である。被験者は蘇生を受け，直ちに集中治療室に入院し，挿管され，心循環補助治療を受けた。入院時の診断は，心肺停止後状態，喘息発作重積，蘇生法後のグレード3 の昏睡，および急性呼吸不全であった。被験者のバイタルサインは以下のとおり：ドブタミン（7　g/kg/分）負荷時の血圧90/65 mmHg，心拍数145 拍/分。

Evita の間欠的陽圧換気で飽和酸素99%であった。被験者は昏睡状態にあり，瞳孔は同大で眼振あり，両肺領域に気管支ラ音あり，胸部に内出血，腹部は柔らかかった。

被験者は，スルバクタム/セフォペラゾンならびに静脈内マンニトール 20%，コルダロン，セレブロリジン，ラニチジン，パラセタモール，塩化カリウム，メチルプレドニゾロン，ヒドロコルチゾン，アミノフィリン，ブロムヘキシン，アセチルシステイン，皮下ダルテパリン，およびエノキサパリン，ならびに気管支拡張薬エアロゾルによる経験的治療を受けた。同＊年 5 月 18 日に非経口アミノ酸注入が開始され，同*年5 月 19 日にイントラリピッドの注入が開始された。入院の最初の 5 日間，被験者は発作を経験し，ジアゼパムによる抗痙攣療法と 1 mg/kg/時間のチノペンタールによる継続的な鎮静を必要とした。被験者の神経学的状態が改善せず，昏睡状態のままであったため，5 日後に継続的な鎮静が解除された。被験者は圧外傷による右気胸も発症し，胸膜ドレナージが必要となった。気胸はその後に肺の拡張とドレナージの除去で消失した。被験者の進行は好ましくない状況が続き，持続的な呼吸不全で，機械的換気が必要であった。同＊年 5 月 25 日，被験者は院内気管支肺炎の合併症も発症した（喀痰培養から，アミカシンに感受性があるクレブシエラ肺炎であると判明）。同＊年 6 月 1 日，被験者は心停止を繰り返し，同日 18 時 45 分に死亡が宣言された。

心肺停止の事象は致死的であった。3 件の重篤な有害事象はいずれも，治験担当医師と治験依頼者によって IMP とは関係なしと判断された。