1.18 CAT-354-0603 試験（参考資料）

[M5.3.5.4 CAT-354-0603 Synopsis]

1.18.1 概要

表 18 概要（CAT-354-0603 試験）

治験実施計画書識別コード：CAT-354-0603

治験課題名

CAT-354 の有効性，安全性および忍容性を評価する二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験

治験責任医師および治験実施施設

[redacted]（英国），[redacted]（ドイツ），[redacted]（英国），[redacted]（英国）および[redacted]（英国）。

約 40 施設が被験者を登録する予定であり，試験の早期中止前に 33 施設が試験を開始した。施設の所在地は，オーストラリア（5 施設），ドイツ（7 施設），オランダ（1 施設），ポーランド（11 施設）および英国（9 施設）であった。5 施設（英国 4 施設，ドイツ 1 施設）が被験者を無作為割付けした。

公表論文

該当なし

治験期間

0.6 年（7 か月）

開発の相：第 2a 相

目的

主要目的：

コントロール不能な（難治性）喘息における気道過敏性（AHR）に対するトラロキヌマブの影響を検討すること。

副次的目的：

追加の有効性データおよび用量反応性に関するデータを得ること。

トラロキヌマブの安全性および忍容性データベースを拡張すること。

トラロキヌマブの薬物動態／薬力学に関する更なるデータを得ること。

トラロキヌマブの免疫原性データベースを拡張すること。

方法

本試験は最適な治療を行ってもコントロール不能の喘息を有する被験者を対象とする無作為化，層別化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同，多国籍試験であった。適格性の確認およびスクリーニング期間の終了後，来院 2 にプラセボ投与群を含む 4 用量群のうちの 1 つに被験者を無作為に割り付けた。アトピーの状態（アレルゲン特異的免疫グロブリン E［IgE］に対する皮膚テストまたは放射性アレルゲン吸着試験［RAST］により判定）に従って被験者を層別化した。割り付けられた IMP は，第 0 日（スクリーニング期間後），第 28 日，および第 56 日の 3 回静脈内投与した。AHR を含む有効性および安全性評価，ならびに薬物動態／薬力学／免疫原性の評価用検体採取のため，被験者は初回投与から第 84 日まで治験を継続した。9 回の来院が予定された。

来院 1，第−28/−14 日から第 0 日（スクリーニングおよび適格性確認）

治験実施計画書識別コード：CAT-354-0603

来院 2，第−1/0 日，1 回目の投与，被験者は第−1 日および第 0 日に評価を受けた。
来院 3，第 4 日（±1 日）
来院 4，第 14 日（±3 日）
来院 5，第 27/28 日，2 回目の投与（±3 日）
来院 6，第 35 日（±3 日）
来院 7，第 56 日，3 回目の投与（±3 日）
来院 8，第 63 日（±3 日）
来院 9，第 84 日（±7 日）／中止来院
被験者日誌を用いて，喘息症状，発作治療薬（症状／予防に対するβ受容体刺激薬）の使用，および朝と晩の最大呼気流量（PEF）を記録した。

予定被験者数および解析被験者数

評価可能な被験者を 80 例（各群 20 例）登録するため，脱落率を 30%と仮定し，114 例の被験者を無作為に割り付ける予定とした。各投与群で 10 例以上のアトピー患者が解析対象となるように計画した。このサンプルサイズは，統計学的考察ではなく，実施可能性に基づいて設定した。実施した統計学的検定は，いずれも探索的なものとする予定であった。
早期中止時に 90 例が登録されており，このうち 14 例を無作為割付けし，13 例に IMP を投与した。

診断および主要な選択基準

本試験は，最適な治療を行ってもコントロール不能な喘息を有する被験者を対象に計画された。被験者は，800 μg/日以上のジプロピオン酸ベクロメタゾンまたはこれに相当する吸入ステロイド薬 1 日 1 回投与に加え，1 剤以上の管理薬（長時間作用性β受容体刺激薬，ロイコトリエン拮抗薬またはテオフィリン）を併用してもコントロール不能な喘息を有するという喘息管理の国際的指針（GINA 2006）の臨床的特徴を有していることとした。追加の治療として，用量を問わず，経口ステロイド薬は使用可能とした（非経口は不可）。吸入および経口ステロイド薬の用量は，来院 1 前の 4 週間以内は一定であり，治験期間中も一定であることとした。来院 1 で単一の吸入器を用いた配合剤（例：Advair®/Seretide®［フルチカゾン／サルメテロール］またはシムビコート SMART®［ブデソニド／ホルモテロール］）を使用していた被験者には，本試験のため，2 つの成分を別々の吸入薬として使用することを必須とした。これにより，肺機能検査および負荷試験前に長時間作用性β受容体刺激薬の投与を控えることが容易になった。
被験者は，18～80 歳で体重 130 kg 以下とし，病歴，血清生化学検査，血液学検査，尿検査，心電図（ECG）および身体検査に臨床的に重大な異常が認められないこととした。女性は，妊娠不可能である，または試験期間中および試験終了後少なくとも 2 か月間は適切な避妊を行う意思がなければならないとした。被験者は，AHR 負荷試験の実施が可能な 1 秒率（FEV_1）（正常予測値の 60%以上）であることとし，FEV_1 を 20%低下させるためのメタコリン誘発濃度（PC_{20}）は 4 mg/mL 以下とした。

治験薬

薬剤：トラロキヌマブ
用量および剤形：第 0，28 および 56 日に 1 mg/kg，5 mg/kg，または 10 mg/kg
投与方法：静脈内投与
ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]
対照薬，用量，投与方法，およびロット番号：
プラセボ，その他は実薬と同様とした。
ロット番号：[redacted]，[redacted]

治験薬投与期間

治験実施計画書識別コード：CAT-354-0603

最長 112 日間（14～28 日間のスクリーニング期間を含む）とした。

評価項目

有効性評価項目：
以下の有効性基準を評価した：

主要有効性評価項目：
来院 5 の時点で，メタコリンの倍加濃度を測定し，投与前の来院 2 の値と比較した。

副次的有効性評価項目：

- 来院 7 および 9 の時点で，メタコリンの倍加濃度を測定し，投与前の来院 2 の値と比較した。
- 肺機能検査（PFT）-FEV_1，努力性肺活量（FVC），FEV_1/FVC 比
- メタコリン負荷後に測定した気管支拡張薬投与後の FEV_1
- 日誌データ（喘息症状，症状／予防のための β 受容体刺激薬の使用，PEF 値）
- 増悪の定義は以下のとおりとした。
  - 軽症（各来院時の日誌データにより判定）：2 日間連続して以下の基準と同様，または以下の 1 つ以上を満たす場合：喘息による夜間覚醒がある，または朝の PEF がベースラインよりも 20%以上低い場合（ベースラインとは無作為化前 10 日間の平均を指す），または 24 時間以内の頓用吸入がベースラインより 2 回以上多い場合（ベースラインとは無作為化前 10 日間の平均を指す）。
  - 重症（各来院時に喘息の増悪の最新情報および病歴を確認することにより判定）：喘息が悪化し，緊急治療若しくは入院に至った場合，または経口ステロイド薬を 3 日以上必要とした場合（治験担当医師等の判断による）。
- 朝のピークフローとピークフローの変動
- 喘息管理質問票（ACQ）
- 成人喘息患者の生活の質に関するアンケート（AQLQ）

バイオマーカーに関する評価項目：

- 喘息および IL-13 媒介性の作用に関する生物活性を示す血液マーカー（薬力学的マーカー，IgE など）

安全性評価項目：
安全性は，有害事象，ECG モニタリング，身体検査，血液学検査，生化学検査，尿検査およびバイタルサインにより評価した。

薬物動態：
血液サンプルを採取し，トラロキヌマブの薬物動態を検討した。

統計学的手法

全ての試験データを一覧表として示し，治療用量未満（プラセボおよびトラロキヌマブ 1 mg/kg）と治療用量（トラロキヌマブ 5 mg/kg およびトラロキヌマブ 10 mg/kg）を比較した表を作成した。試験が中止され被験者数が少なかったため，統計学的検定は実施しなかった。

要約表および一覧表は全て，統計解析パッケージ SAS（バージョン 9.1）を用いて作成した。カテゴリーデータは数および割合を用いて提示し，連続変数は平均値，標準偏差（SD），中央値，最小値，最大値および被験者数を用いて提示した。log_2 変換されたデータ，すなわち，倍加濃度および倍加濃度の変化に関する PC_{20} の要約は，PC_{20} データ（log_2 変換値）の幾何平均値を示す。一般に，最小値および最大値は生データと同水準の精度で表示し，平均値，中央値および SD は，さらに 1 位詳細な小数で表示し，標準誤差（表示する場合）は生データよりも 2 位詳細な小数で示す。特に明記しないかぎり，割合の計算の分母は特定の解析対象集団および投与群の被験者数（来院別の集計では，特定の来院時に欠測でない値）とした。

治験実施計画書識別コード：CAT-354-0603

特定の器官別大分類または基本語内で複数の有害事象が発現した被験者は，その器官別大分類または基本語内において最も薬剤に関連した事象／処置に関連した事象／重度の事象のカテゴリーで 1 回のみ計数した。

血清中トラロキヌマブ濃度に基づくトラロキヌマブの薬物動態を，WinNonlin® Professional version 5.1 を用いてノンコンパートメント法により評価した。薬物動態解析の主要解析対象集団は，安全性解析対象集団のうち，C_{max} を推定するのに十分な投与後の血液サンプルが得られた被験者とした。

結果の概要

治験対象集団

本試験では 90 例をスクリーニングし，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに計 14 例を無作為に割り付けた。無作為割付けされた 14 例中 13 例が安全性解析対象集団に含まれた。1 例は，IMP 投与前に試験が中止されたため，安全性解析対象集団から除外された。5 か国 33 施設で治験が開始され，5 施設で被験者の無作為に割り付けを実施した。

CAT-354-0603 試験は，無作為割付けされた被験者の割合が低かったこと，試験の一時的な中断による遅延，試験の終了前に IMP の使用期限が切れる可能性があり，本試験から目的に沿った有効性データが得られるかどうかが疑問視されたことなど，複数の要因に基づき，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験依頼者により早期に中止された。

有効性の結果

試験が中止され被験者が少なかったため，有効性評価に関する統計学的検定は実施しなかった。この少数のデータセットから意味のある結論を導き出すことは不可能と考えられる。

安全性の結果

試験期間中に報告された有害事象のほとんどは，軽度または中等度であった。データセットが小さいため，投与コホート間での結論を導くことはできない。

IMP 投与下で発現した重篤な有害事象が 1 件認められた。この事象は，女性の喘息被験者 1 例で，トラロキヌマブ 10 mg/kg の初回静脈内投与後に発現した。本事象は，モノクローナル抗体などの免疫グロブリンの投与に関連する急性過敏症反応に分類された。トラロキヌマブを投与した 10 例では，その他の注目すべき安全性の所見は認められなかった。

免疫原性：抗トラロキヌマブ抗体は，検査したいずれの時点においても検出されなかった。

薬物動態の結果

トラロキヌマブを投与した 10 例のうち，3 回の静脈内投与後に評価可能な薬物動態プロファイルが得られたのは 3 例（各実薬投与群 1 例，被験者番号[redacted]，[redacted] および[redacted]）のみであった。被験者番号[redacted]，[redacted] および[redacted] から得られた結果に基づき，ピーク濃度，トラフ濃度および $AUC_{0-\tau}$ に基づく累積係数は，全ての用量群で 1.2～1.7 の範囲であり，過去の試験（CAT-354-0703）の投与頻度および算出された消失半減期が 21.4±2.46 日であったことと一致し，蓄積は少ないことが示された。

結論

無作為割付された被験者数が少なかったため，コントロール不能な喘息を有する被験者におけるトラロキヌマブの有効性に関して意味のある結論は得られなかった。最も注目すべき安全性の所見は，喘息の女性被験者 1 例でトラロキヌマブ 10 mg/kg の初回静脈内投与後に認められた急性過敏症反応であった。

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

1.18.2　安全性の評価

1.18.2.1　有害事象

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

MedImmune Ltd.
CAT-354-0603

CONFIDENTIAL
Final TFLs

Date 05 May 2009

Table 14.3.1.2
Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=3)		CAT-354 1mg/kg (N=2)		CAT-354 5mg/kg (N=4)		CAT-354 10mg/kg (N=4)	
	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n
Number of Subjects With Adverse Events	2 (66.7)	5	2 (100.0)	4	4 (100.0)	13	3 (75.0)	8
胃腸障害	0	0	0	0	2 (50.0)	6	1 (25.0)	1
腹痛	0	0	0	0	1 (25.0)	1	0	0
便秘	0	0	0	0	1 (25.0)	1	0	0
下痢	0	0	0	0	1 (25.0)	1	0	0
悪心	0	0	0	0	1 (25.0)	1	0	0
嘔吐	0	0	0	0	1 (25.0)	2	1 (25.0)	1
全身障害および投与局所様態	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	2
胸部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	1
炎症	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	1
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	3 (75.0)	4
過敏症	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	1
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	0	2 (50.0)	3
感染症および寄生虫症	2 (66.7)	3	2 (100.0)	2	1 (25.0)	1	1 (25.0)	1
鼻咽頭炎	2 (66.7)	2	2 (100.0)	2	1 (25.0)	1	1 (25.0)	1
尿路感染	1 (33.3)	1	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	1 (25.0)	1	0	0
努力呼気量減少	0	0	0	0	1 (25.0)	1	0	0

* IMP-Related Adverse Events are those with causality to study drug

Protocol CAT-354-0603
Program: t_teae-sys.sas, Output: t143_1_2.rtf, Generated on: 05MAY2009, Page 1 of 2

MedImmune Ltd.
CAT-354-0603

CONFIDENTIAL
Final TFLs

Date 05 May 2009

Table 14.3.1.2
Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=3) Subjects n (%)	 Events n	CAT-354 1mg/kg (N=2) Subjects n (%)	 Events n	CAT-354 5mg/kg (N=4) Subjects n (%)	 Events n	CAT-354 10mg/kg (N=4) Subjects n (%)	 Events n
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (50.0)	1	1 (25.0)	1	0	0
筋痙縮	0	0	0	0	1 (25.0)	1	0	0
筋骨格痛	0	0	1 (50.0)	1	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	1 (25.0)	2	0	0
頭痛	0	0	0	0	1 (25.0)	1	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (25.0)	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (33.3)	2	1 (50.0)	1	1 (25.0)	1	0	0
喘息	1 (33.3)	2	0	0	1 (25.0)	1	0	0
労作性呼吸困難	0	0	1 (50.0)	1	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (25.0)	1	0	0
そう痒症	0	0	0	0	1 (25.0)	1	0	0

* IMP-Related Adverse Events are those with causality to study drug

Protocol CAT-354-0603
Program: t_teae-sys.sas, Output: t143_1_2.rtf, Generated on: 05MAY2009, Page 2 of 2

1.18.2.1.2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table 14.3.1.3］

Table 14.3.1.3
Treatment-emergent IMP-Related Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=3) n (%)	CAT-354 1mg/kg (N=2) n (%)	CAT-354 5mg/kg (N=4) n (%)	CAT-354 10mg/kg (N=4) n (%)
Number of Subjects With Adverse Events	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)
胃腸障害	0	0	1 (25.0)	0
便秘	0	0	1 (25.0)	0
免疫系障害	0	0	0	1 (25.0)
過敏症	0	0	0	1 (25.0)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (25.0)	0
そう痒症	0	0	1 (25.0)	0

* IMP-Related Adverse Events are those with causality to study drug
Note: IMP-Related Adverse Events are those with causality to study drug

Protocol CAT-354-0603
Program: t_teae-rel.sas, Output: t143_1_3.rtf, Generated on: 05MAY2009, Page 1 of 1

1.18.2.2　死亡および重篤な有害事象

重篤な有害事象［Source: Listing 16.2.7.2］

MedImmune Ltd.
CAT-354-0603

CONFIDENTIAL
Final TFLs

Date 05 May 2009

Listing 16.2.7.2
Serious Adverse Events
Treatment Group: CAT-354 10mg/kg

Site Number	Subject Number	AE #	System Organ Class Preferred Term/ Adverse Event #	Start Date Start Time Stop Date Stop time	Provoked by Specific Study Procedure	Serious	A: Action Taken I: Intensity C: Causality to Treatment O: Outcome	AE Caused Study Discon-timuation
[redacted]	[redacted]	1	免疫系障害/ 過敏症/ 急性過敏症反応#	[redacted]20[redacted] 11:30 [redacted]20[redacted]	Yes	Yes	A: None I: Severe C: Yes O: AE no longer present	Yes

# indicates a treatment-emergent event

Protocol CAT-354-0603
Program: l_ae.sas, Output: l162_7_2.rtf, Generated on: 05MAY2009, Page 1 of 2

MedImmune Ltd.
CAT-354-0603

CONFIDENTIAL
Final TFLs

Date 05 May 2009

Listing 16.2.7.2
Serious Adverse Events
Treatment Group: Not randomised

Site Number	Subject Number	AE #	System Organ Class Preferred Term/ Adverse Event #	Start Date Start Time Stop Date Stop time	Provoked by Specific Study Procedure	Serious	A: Action Taken I: Intensity C: Causality to Treatment O: Outcome	AE Caused Study Discon-timuation
[redacted]	[redacted]	1	傷害、中毒および処置合併症/ 皮膚裂傷/ 左示指裂傷	[redacted]20[redacted] 08:00 [redacted]20[redacted]	No	Yes	A: None I: Moderate C: No O: AE no longer present	No

# indicates a treatment-emergent event

Protocol CAT-354-0603
Program: l_ae.sas, Output: l162_7_2.rtf, Generated on: 05MAY2009, Page 2 of 2

1.18.2.3　個別症例の詳細

死亡はみられなかった。重篤な有害事象の詳細を，［M5.3.5.4 CAT-354-0603 CTR 11.3.2 項 Narratives］に示す。

1.19 D2210C00013 試験（参考資料）

[M5.3.5.4 D2210C00013/TROPOS Synopsis]

1.19.1 概要

表 19 概要（D2210C00013［TROPOS］試験）

治験実施計画書識別コード：D2210C00013

治験課題名

経口ステロイド薬に依存性喘息を有する成人および青少年患者を対象に経口ステロイド薬の使用を減少させることにおけるトラロキヌマブの有効性および安全性を評価する多施設共同，無作為化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照，第 3 相試験（TROPOS）

治験責任医師および治験実施施設

William W Busse, MD
本治験は 7 か国の 56 施設（ベルギー［5］，フランス［5］，ドイツ［8］，オランダ［3］，ポーランド［9］，ウクライナ［11］および米国［15］）で実施された。

公表論文

なし

治験期間

最初の被験者の組入れ日：2015 年 2 月 19 日
最後の被験者の最終来院日：2017 年 9 月 7 日

開発の相：第 3 相

目的

主要目的：

ICS/LABA に加えて OCS を用いた維持投与による長期治療が必要な喘息を有する主要集団における成人および青少年被験者を対象に，処方された OCS の維持用量を減量する際のトラロキヌマブの効果をプラセボと比較して評価すること。

副次的目的：

- ICS/LABA に加えて OCS を用いた維持投与による長期治療が必要な喘息を有する主要集団における成人および青少年被験者を対象に，処方された OCS の維持用量が 5 mg 以下である被験者集団に対するトラロキヌマブの効果をプラセボと比較して評価すること。
- ICS/LABA に加えて OCS を用いた維持投与による長期治療が必要な喘息を有する主要集団における成人および青少年被験者を対象に，処方された OCS の維持用量が 50%以上減少した被験者集団に対するトラロキヌマブの効果をプラセボと比較して評価すること。
- ICS＋LABA に加えて経口ステロイド薬を用いた維持投与による長期治療が必要な喘息を有する主要集団における成人および青少年被験者を対象に，喘息の増悪に対するトラロキヌマブの効果をプラセボと比較して評価すること。
- トラロキヌマブの安全性および忍容性を評価すること。

探索的目的：

- OCS の総曝露量に対するトラロキヌマブの効果をプラセボと比較して評価すること。

治験実施計画書識別コード：D2210C00013

- 1 日平均 OCS 処方用量が減少した被験者集団に対するトラロキヌマブの効果をプラセボを比較して評価すること。
- 肺機能に対するトラロキヌマブの効果をプラセボと比較して評価すること。
- 喘息症状およびその他の喘息管理指標に対するトラロキヌマブの効果をプラセボと比較して評価すること。
- 喘息特異的な HRQoL に関するトラロキヌマブの効果をプラセボと比較して評価すること。
- HRQoL に関するトラロキヌマブの効果をプラセボと比較して評価すること。
- トラロキヌマブが喘息による医療資源の利用および生産性の損失に及ぼす効果をプラセボと比較して評価すること。
- トラロキヌマブの薬物動態および免疫原性を評価すること。
- IL-13 の発現増加に関連する可能性があるバイオマーカーのベースラインからの変化を評価すること。
- ベースラインのバイオマーカーと，OCS の減量および臨床的有効性に対するトラロキヌマブの効果との関連性を評価すること。
- バイオマーカーにおける OCS の最適化が及ぼす影響を評価すること。

ACQ-6 = 喘息管理質問票 6，HRQoL = 健康に関連する生活の質，ICS = 吸入ステロイド薬，IL-13 = インターロイキン-13，LABA = 長時間作用性 β_2 受容体刺激薬，OCS = 経口ステロイド薬（コルチコステロイド）

方法

本治験は，経口ステロイド薬（OCS）に依存している成人および青少年の喘息患者を対象に，トラロキヌマブを固定用量 300 mg を 2 週間隔（Q2W）で皮下（SC）投与したときの有効性および安全性を評価することを目的とした無作為化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照試験であった。最初の登録（来院 1）および組入れ基準の確認後，直近の喘息および経口ステロイド薬（OCS）治療歴に応じて，被験者を以下のいずれかに組み入れた。

- 2 週間の導入期間（来院 1 の前 6 か月以内および治験依頼者と担当医師との協議後に OCS の用量減量に失敗した場合）または
- 2 週間の導入期間に加え，処方された OCS の最小限の有効用量を確立するための 8 週間の最適化期間（2 週間隔での用量調節により確立する）

被験者は導入期間または導入／OCS 最適化期間（OCS の最小有効用量に達し，その用量で 2 週間安定状態を維持している）を終えると，1:1 で無作為化され，40 週間の投与期間でトラロキヌマブ 300 mg またはプラセボのいずれかを SC 投与された。無作為化の時点で全ての被験者は年齢群（成人対青少年）で層別化された。成人被験者はベースラインの OCS 用量（プレドニゾンまたはプレドニゾロンが 10 mg 以下と 10 mg 超）でも層別化された。

40 週間の投与期間は 3 つの期で構成された。

- 導入期：12 週間（Week 0 から Week 12 まで）。被験者は，1 秒率（FEV_1）で最大効果が得られるよう，最適化された OCS 用量を継続した。
- OCS 減量期：20 週間（Week 12 から Week 32 まで）。OCS 用量の減量は Week 12 から開始し，4 週間隔での用量調節により最低用量に達するまで減量した。
- 維持期：8 週間（Week 32 の来院後から Week 40 まで）。被験者は OCS の最低用量到達後も喘息管理が維持されていることを示すため，Week 32 の時点で到達した OCS 用量を継続するか，または完全な OCS 除去を継続する。

トラロキヌマブまたはプラセボの最終投与は Week 38 に行われ，投与終了時来院は Week 40 に行われた。被験者は組入れから導入期／OCS 最適化期および投与期を通じて，現在処方されている吸入ステロイド薬および長時間作用性 β_2 受容体刺激薬，ならびにその他の喘息治療薬の併用投与を変更することなく継続した。全ての被験者は 2 週間隔で来院した。追跡調査来院を Week 44 および Week 54 に実施した。

治験実施計画書識別コード：D2210C00013

被験者の治療について盲検化された独立判定委員会が，治験中に発生した緊急救命室または救急治療の受診および入院の症例，ならびに全ての死亡例を評価し，そのような事象が喘息の増悪によるものであるかどうかを確認した。完全を期すため，判定委員会は，無作為化後に発現した心血管系，脳血管系および悪性腫瘍の有害事象（AE）の評価も行った。独立データ安全性モニタリング委員会を設置し，治験の安全性を評価することによって青少年被験者の利益を保護した。

予定被験者数および解析被験者数

本治験は当初，治験全体の全体集団において，OCS 用量（主要）の平均減少率のトラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群との差を 50%と仮定し，全体集団における主要項目の比較のために規模を設定した。OCS 減量に関する先行治験に基づき，標準偏差は 80%とした。第一種過誤率を 5%，検出力を 90%以上と仮定し，必要な症例数は投与群あたり評価可能例が 55 例以上と推定された。本治験の組入れを完了し，STRATOS 1 試験の結果が得られた後，目標とした差を再評価した。検出する治療効果は，現時点では，ベースラインのバイオマーカー値と OCS 用量の減量率との間に関連性があるという仮定に基づいていた。統計的検定のための主要解析対象集団は，バイオマーカーであるベースラインの呼気中一酸化窒素濃度（FE_{NO}）の分布，ならびに FE_{NO} High（$FE_{NO} \geq 37$ ppb）および FE_{NO} Mid（$30 \leq FE_{NO} < 37$ ppb）の部分集団内の被験者の割合によって決定するものとした。ベースラインのバイオマーカー値は，無作為化前の最後の値とした（来院 6）。FE_{NO} High の部分集団の割合が 50%以上であった場合，その部分集団を統計的検定の主要解析対象集団として用いることとした。さもなければ，FE_{NO} High および FE_{NO} Mid の部分集団を併合した割合が 50%以上であった場合，FE_{NO} Mid/High を併合した部分集団を主要解析対象集団として用いることとした。これら以外では，全体集団を主要解析対象集団として用いることとした。

本治験の組入れを完了し（140 例），治療効果を FE_{NO} High 部分集団では OCS の 50%減量，FE_{NO} Mid 部分集団では OCS の 30%減量，および FE_{NO} Low 部分集団では保守的に OCS の 0%減量，OCS 減量効果の標準偏差の推定を 80%，第一種過誤率を両側 5%と仮定すると：

FE_{NO} High が主要解析対象集団であった場合（FE_{NO} High の割合が 50%以上），各群 35 例以上で検出力は 73%以上となる。このシナリオでは，各群の無作為化された全 70 例の被験者が FE_{NO} High 部分集団であった場合，検出力が 96%に増加する。

FE_{NO} Mid+High が主要解析対象集団であった場合（FE_{NO} Mid+High の割合が 50%以上），検出力は 34～83%となる。最小検出力は，各群あたりちょうど 35 例が全て FE_{NO} Mid 部分集団に属し，真の治療効果が 30%の集団である場合に生じる。最大検出力は，各群に無作為割付けされた被験者全 70 例が，FE_{NO} Mid+High の部分集団に属し，FE_{NO} High の部分集団が主要解析対象集団として選択されるのに十分な数の FE_{NO} High 被験者が存在しなかった場合に生じる（FE_{NO} Mid が 36 例，FE_{NO} High が 34 例）。

全体集団が主要解析対象集団であった場合，各群 70 例で検出力は 2.5～44%となる。この最大検出力は，この群で仮定された最大の治療効果で生じる。それは，各群 34 例が FE_{NO} High，および各群 36 例が FE_{NO} Low であったと仮定した，OCS の 24%減量である。

診断および主要な選択基準

本治験の対象集団は，OCS 依存性喘息を有し，ICS および LABA の投与も受けており，組入れ時／導入期間，または該当する場合，OCS 最適化期間開始時のいずれかで FEV_1 の可逆性が 12%以上である成人および青少年患者（12～75 歳）とした。

治験薬

トラロキヌマブは，注射用 150 mg/mL 溶液（プレフィルドシリンジ：付属品付き，容量 1.0 mL）として提供された。注射用トラロキヌマブ 150 mg/mL 溶液は，AstraZeneca の委託を受けて MedImmune が製造した。患者をトラロキヌマブ 300 mg 投与群と，プラセボ投与群に 1:1 の割合で無作為に割り付け，2 週間隔で SC 注射した。

本治験では，6 ロット（プラセボ：3 ロット，トラロキヌマブ：3 ロット）を使用した。個々のロット番号およびその他の情報は，治験総括報告書に記載する。

治験薬投与期間

治験実施計画書識別コード：D2210C00013

二重盲検下で無作為に割り付けたトラロキヌマブ 300 mg（またはプラセボ）を SC 注射により 40 週間にわたり Q2W で被験者に投与した。患者は組入れから導入期／OCS 最適化期および投与期を通じて，現在処方されている ICS-LABA 療法およびその他の喘息治療薬を変更することなく継続した。

評価項目

主要評価項目：

喘息管理を維持した状態での，無作為化後 Week 40 の 1 日平均 OCS 用量のベースラインからの変化率

主要結果尺度：無作為化後 Week 40 のプラセボに対する変化率の差

副次的評価項目：

- 最終的な 1 日平均 OCS 用量が≤5 mg となった被験者の割合（結果尺度：無作為化後 Week 40 のプラセボに対する差）
- 1 日平均 OCS 用量の減少率が≥50%である被験者の割合（結果尺度：無作為化後 Week 40 のプラセボに対する差）
- Week 40 までの AAER（結果尺度：喘息増悪率の低下）
- AE/SAE；バイタルサイン；dECG；血液生化学検査，血液学検査および尿検査；身体検査

探索的評価項目：

- 用量曲線下面積で測定した OCS 総曝露量
- 以下に分類する，経口ステロイド薬の 1 日平均用量のベースラインからの変化：
  1. 減少率が 100%（OCS の投与なし）
  2. 減少率が≥90% かつ <100%
  3. 減少率が≥75% かつ <90%
  4. 減少率が≥50% かつ <75%
  5. 減少率が>0% かつ <50%
  6. OCS の平均用量の変化なし
  7. OCS の平均用量が増加
- BD 投与前の FEV_1，FVC および $FEF_{25-75\%}$のベースラインからの変化率（結果尺度：Week 12 および Week 40 のプラセボに対する差の変化率）
- 1 日の喘息症状スコア（Asthma Daily Diary に記録された日中および夜間の合計スコア）の 2 週間平均のベースラインからの変化（結果尺度：Week 12 および Week 40 のプラセボに対する平均差）
- 救援療法の使用のベースラインからの変化（結果尺度：Week 12 および Week 40 のプラセボに対する平均差）
- 自宅での最大呼気流量（朝・夕）のベースラインからの変化（結果尺度：Week 12 および Week 40 のプラセボに対する平均差）
- 喘息による夜間覚醒回数のベースラインからの変化（結果尺度：Week 12 および Week 40 のプラセボに対する平均差）
- ACQ-6 のベースラインからの変化（結果尺度：Week 12 および Week 40 のプラセボに対する平均差）
- AQLQ(S)+12（標準活動版）のベースラインからの変化（結果尺度：Week 12 および Week 40 のプラセボに対する平均差）
- EQ-5D-5L Daily Living Questionnaire（結果尺度：Week 12 および Week 40 の視覚的アナログ尺度のプラセボに対する平均差）

治験実施計画書識別コード：D2210C00013

- 喘息特有の資源の利用（例：予定外の受診，医師への予定外の電話連絡，他の喘息治療薬の使用）（結果尺度：Week 12 および Week 40 のプラセボに対する平均差）
- WPAI+CIQ スコア（結果尺度：Week 12 および Week 40 のプラセボに対する平均差）
- PK パラメータ：C_{trough}
- 免疫原性のアウトカム変数：ADA 陽性の発現頻度と，それらの中和能の特性評価
- 評価したバイオマーカー：
  - ペリオスチン
  - DPP-4
  - 血中好酸球
  - 血清総 IgE
  - FE_{NO}
- その他の特異的な血中バイオマーカーも解析する場合がある。

ADA = 抗薬物抗体，AAER = 年間喘息増悪率，AE = 有害事象，ACQ-6 = 喘息管理質問票 6，AQLQ(S)+12 = 12 歳以上の喘息患者の生活の質に関するアンケート（標準活動版），BD = 気管支拡張薬，C_{trough} = 血清中トラフ濃度，dECG = デジタル心電図，DPP-4 = ジペプチジルペプチダーゼ-4，EQ-5D-5L = EuroQoL の健康に関する質問票（5 項目 5 レベル），$FEF_{25-75\%}$ = 努力性肺活量での最大呼気流量，FE_{NO} = 呼気中一酸化窒素濃度，FEV_1 = 1 秒率，FVC = 25～75%の努力性肺活量，HRQoL = 健康に関連する生活の質，ICS = 吸入ステロイド薬，IgE = 免疫グロブリン E，IL-13 = インターロイキン-13，LABA = 長時間作用性 β_2 受容体刺激薬，OCS = 経口ステロイド薬（コルチコステロイド），PK = 薬物動態，SAE = 重篤な有害事象，WPAI+CIQ = 労働生産性および活動障害に関する質問票+授業障害に関する質問票

統計学的手法

本治験の主要評価項目は，プラセボ投与群と比較した，トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群の Week 40 の最終的な 1 日平均 OCS 用量とした。副次的評価項目は，最終的な 1 日平均用量が ≤5.0 mg となった被験者の割合，最終的な 1 日平均 OCS 用量のベースラインからの減少率が≥50%となった被験者の割合，および 40 週間にわたる年間喘息増悪率（AAER）とした。

主要評価項目および副次的評価項目の検定では多重性を考慮するため，選択した主要解析対象集団における主要アウトカム変数および副次アウトカム変数に対して階層的な検定方法が用いられた。最終的な 1 日平均 OCS 用量における変化率の差の検定に対する p 値が 0.05 未満であった場合にのみ，最終的な 1 日平均 OCS 用量が 5.0 mg 以下の被験者の割合の差を検定した。最終的な 1 日平均 OCS 用量における変化率の差の検定に対する p 値と，最終的な 1 日平均 OCS 用量が 5.0 mg 以下の被験者の割合の差の検定に対する p 値がいずれとも 0.05 未満であった場合にのみ，最終的な 1 日平均 OCS 用量の減少率が 50%以上となった被験者の割合の差を検定した。OCS 減量率の差，最終的な OCS 用量が 5mg 以下の被験者の割合の差，および OCS 用量の減少率が 50%以上となった被験者の割合の差の検定に対する p 値が全て 0.05 未満となった場合にのみ，AAER の減少を検定することとした。主要評価項目が統計学的に有意ではなかった場合，副次的評価項目も解析可能としたが，その結果は治療効果のエビデンスとしては使用しないこととした。代わりに，これらは探索的なものと解釈することとした。

主要解析対象集団をバイオマーカー陽性集団と定義し，主要解析対象集団の 4 つの評価項目全てにおいて治療効果が示された場合は，全体集団を同じ順序で検定することとした。主要解析対象集団を全体集団と定義した場合は，階層的検定ではバイオマーカー陽性集団の検定を含めないこととした。FE_{NO} 部分集団内の解析はそれでも実施可能としたが，その結果は治療効果のエビデンスとしては使用しないこととした。代わりに，これらは探索的なものと解釈することとした。

主要解析対象集団ではない集団における，安全性または探索的な有効性の変数の検定に対する調整や，主要なまたは副次的な有効性の変数に対する調整は実施しなかった。上記の評価項目について p 値を算出したが，これらの変数に対して報告された結果はいずれも名目上（すなわち，未補正）とみなされ，探索的な方法で解釈された。

治験実施計画書識別コード：D2210C00013

結果の概要

治験対象集団

本治験では，被験者 218 例が登録され，140 例が無作為化された。無作為化された全ての被験者に IMP が投与された。

無作為化された 124 例（88.6%）が IMP 投与を完了し，16 例（11.4%）が IMP 投与を中止した。IMP の投与を中止した被験者は，トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群（11 例［15.7%］）でプラセボ投与群（5 例［7.1%］）と比べて多かった。

全体で，IMP 投与中止の理由は，AE（8 例［5.7%］），被験者による中止（7 例［5.0%］）および追跡不能（1 例［0.7%］）であった。

被験者の大半は女性（62.1%）であった。被験者のほとんどは白人（92.1%）であった。平均年齢は 54.7 歳（範囲：15～75 歳）であり，12 歳以上 18 歳未満は 1 例のみで，26 例（18.6%）は 65 歳以上であった。患者背景およびベースライン疾患特性は投与群間で均衡がとれており，治験対象集団は意図した対象集団をおおむね代表するものであった。

FE_{NO} ≥37 ppb の被験者の割合は 31.4%（44/140），FE_{NO} ≥30 ppb の被験者の割合は 47.1%（66/140）であった。いずれの割合も，いずれかの群を主要解析対象集団とするのに必要な 50%よりも低かった。したがって，全体集団を主要解析対象集団とした。

有効性の結果

主要評価項目（Week 40 の最終的な 1 日平均 OCS 用量の減少）について，トラロキヌマブ 300 mg の Q2W では，プラセボと比べて統計学的に有意なベネフィットは観察されなかった。Week 40 の最終的な 1 日平均 OCS 用量のベースラインからの変化率の最小二乗（LS）平均値は，トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群で−37.62，プラセボ投与群で−29.85 であった。トラロキヌマブ 300 mg Q2W では，プラセボ投与群と比べて，Week 40 の最終的な 1 日平均 OCS 用量のベースラインからの変化率に統計学的有意差は認められず，LS 平均値の差は−7.78（95% CI：−21.70～6.15，p = 0.271）であった。OCS の用量減量に統計学的有意差は認められなかったが，トラロキヌマブ投与群ではプラセボ投与群と比べて大幅な改善傾向が認められた。

Week 40 に最終的な 1 日平均 OCS 用量が 5.0 mg 以下であった被験者の割合は，トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群がプラセボ投与群と比べて高かった（47.5%対 40.0%）。しかし，投与群間差は統計学的に有意ではなく，オッズ比（OR）は 1.33（95% CI：0.65～2.73，p = 0.442）であった。さらに，Week 40 に最終的な 1 日平均 OCS 用量のベースラインからの減少率が 50%超となった被験者の割合も，トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群がプラセボ投与群と比べて高かった（44.3%対 37.1%）。この差も統計学的に有意ではなく，OR は 1.38（95% CI：0.70～2.74，p = 0.356）であった。

Week 40 の投与期間中に喘息の増悪が 1 回以上認められた被験者は，トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群の方がプラセボ投与群と比べて少なく（67.1%対 75.7%），喘息の増悪の総日数も少なかった（925 日対 1201 日）。しかし，Week 40 までの AAER は，トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群においてプラセボ投与群と比べて統計学的有意に低くはなく，RR は 0.80（95% CI：0.57～1.12，p = 0.186）であった。

治験実施計画書識別コード：D2210C00013

投与期間中，トラロキヌマブ 300 mg Q2W は，プラセボと比べて肺機能を改善した。気管支拡張薬（BD）投与前の FEV_1 のベースラインからの平均絶対変化量において，プラセボ投与群と比べてトラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群で名目上統計学的に有意で臨床的に意味のある改善が，Week 12（LS 平均差：0.19，95%信頼区間［CI］：0.04～0.34）および Week 40（LS 平均差：0.17，95% CI：0.05～0.29）に認められた。BD 投与後の FEV_1 のベースラインからの平均変化率でも，プラセボ投与群と比べてトラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群で名目上統計学的に有意な改善が Week 12（LS 平均差：10.17，95% CI：3.21～17.13）および Week 40（LS 平均差：7.07，95% CI：1.56～12.59）に認められた。25～75%の努力性肺活量での最大呼気流量（$FEF_{25-75\%}$）のベースラインからの平均変化率でも，プラセボ投与群と比べてトラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群で名目上統計学的に有意な改善が Week 12（LS 平均差：28.95，95% CI：9.71～48.19）に認められたが，Week 40（LS 平均差：19.32，95% CI：−0.23～38.87）では認められなかった。しかし，$FEF_{25-75\%}$の絶対変化については，プラセボ投与群と比べてトラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群で名目上統計学的に有意な改善が Week 12（LS 平均差：0.30，95% CI：0.13～0.48）および Week 40（LS 平均差：0.23，95% CI：0.09～0.37）に認められた。トラロキヌマブ投与は，喘息の増悪，喘息症状，健康に関連する生活の質または医療経済に関連する副次的および探索的評価項目のいずれにおいても，統計学的に有意な改善にはつながらなかった。

安全性の結果

平均（標準偏差）曝露期間は，トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群で 256.8（63.1）日（範囲：15～285 日），プラセボ投与群で 274.5（31.5）日（範囲：71～286 日）であった。トラロキヌマブ 300 mg Q2W では中止率がより高かったため，トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群では投与日数がプラセボ投与群と比べて合計で 1,000 日以上少なかった。

投与期間中に全体で 127 例（90.7%）（トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群の 65 例［92.9%］およびプラセボ投与群の 62 例［88.6%］）に AE が発現した。トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群において，投与期間中に最も高頻度に報告された基本語別の AE は，ウイルス性上気道感染，頭痛および気管支炎であり，それぞれ 25 例（35.7%），14 例（20.0%）および 11 例（15.7%）に発現した。プラセボ投与群において，投与期間中に最も高頻度に報告された基本語別の AE は，気管支炎，喘息および頭痛であり，それぞれ 17 例（24.3%），16 例（22.9%）および 11 例（15.7%）で報告された。

AE の多くは軽度であり，IMP との関連はなかった。トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群において，IMP との関連があると判断された最も発現頻度の高かった AE は注射部位紅斑，注射部位疼痛および注射部位そう痒感であり，それぞれ 6 例（8.6%），5 例（7.1%）および 5 例（7.1%）に発現した。プラセボ投与群において，IMP と関連がある頭痛が 4 例（5.7%）に発現し，一方，IMP と関連があるその他の事象は 1 回のみ報告された。全体で，IMP の投与中止に至った AE が 8 例（5.7%）に発現した（トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群 6 例［8.6%］とプラセボ投与群 2 例［2.9%］）。いずれの事象も 1 例にのみ発現した。

投与期間中に死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象（SAE）については，投与期間中に全体で 25 例（17.9%）（トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群 9 例［12.9%］とプラセボ投与群 16 例［22.9%］）に発現した。SAE の多くは 1 例のみに発現したが，喘息はいずれの投与群でも 1 例以上に発現した（トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群 5 例［7.1%］とプラセボ投与群 8 例［11.4%］）。

治験実施計画書識別コード：D2210C00013

全体で，3 例の被験者で 5 件の過敏症事象が発現した（トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群 2 例［2.9%］とプラセボ投与群 1 例［1.4%］）。アナフィラキシーと判断された過敏症事象はなく，5 件中 2 件は非アナフィラキシー性過敏症事象（血管浮腫および発疹）と判断された。重度の感染症の発現件数は全体的に少なく，投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。注射部位関連事象の発現例数は，トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群（11 例［15.7%］）の方がプラセボ投与群（3 例［4.3%］）と比べて多かった。最も発現頻度の高かった注射部位関連事象は注射部位紅斑（トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群の 6 例［8.6%］）および注射部位疼痛（トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群の 6 例［8.6%］とプラセボ投与群の 2 例［2.9%］）であった。生殖系および乳房障害についても臨床的に重要な差は認められず，筋骨格系および結合組織障害の発現例数は，トラロキヌマブ投与群（31.4%）の方がプラセボ投与群（24.3%）と比べてわずかに多かったが，基本語別にみると顕著な投与群間差は認められなかった。悪性腫瘍（IMP との関連がない乳癌）が 1 件発現し，主要な心血管／脳血管有害事象は発現しなかった。

血液学検査値の推移に臨床的意義のある変化は認められなかった。好酸球については，ベースラインから Week 40 までに平均値にわずかな増加が認められた。無作為化後に好酸球数が 1500/μL を 1 回以上上回った被験者は，トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群で 7 例，プラセボ投与群で 1 例であった。

概して，血液生化学検査および尿検査のパラメータの推移に臨床的に意味のある変化は認められなかった。薬物性肝障害の可能性を示す生化学的基準を満たす被験者はいなかった。バイタルサイン，デジタル ECG および身体検査に関連する安全性の懸念も認められなかった。

ADA は，トラロキヌマブ投与群でもプラセボ投与群でも検出されなかった。

重症の喘息患者におけるトラロキヌマブの忍容性はおおむね良好で，AE の発現傾向に特に問題はなかった。

薬物動態の結果

トラロキヌマブ 300 mg Q2W の反復投与後，投与期間中の血清中トラフ濃度の幾何平均値は，Week 24（81.22 μg/mL）と Week 40（70.90 μg/mL）で同程度であったことから，Week 24 またはそれ以前に定常状態 PK に達したことが示唆される。（IMP の投与中止来院およびベースライン来院を除く）全来院にわたる幾何変動係数（%）は 46.69～73.08 であった。

結論

OCS 依存性喘息を有し，ICS（1 日の総投与量がプロピオン酸フルチカゾン乾燥粉末製剤 500 μg 以上に相当）および LABA を投与中の被験者において，以下の全般的結論を得た。

- 被験者集団は意図した対象集団を反映していた。
- トラロキヌマブを投与した全体の治験対象集団に対し，プラセボと比べて OCS 用量の統計学的に有意な減量は示されなかった。しかし，主要結果尺度および副次的結果尺度，ならびに喘息の増悪において，トラロキヌマブ投与でより良好な結果が得られる傾向が認められた。肺機能において，プラセボと比べて名目上統計学的に有意な改善が認められた。
- 全体の治験対象集団において，トラロキヌマブの忍容性は良好であり，良好な安全プロファイルが示された。

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

1.19.2　安全性の評価

1.19.2.1　有害事象

1.19.2.1.1　全ての有害事象［Source: Table 11.3.2.7］

Protocol: D2210C00013

Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period
by System Organ Class and preferred term (Safety analysis set)

System Organ Class/ Preferred Term	Tralo 300 mg Q2W (N=70)		Placebo (N=70)	
	Number (%) of patients [a]	Event rate (per 100 pt years) [b]	Number (%) of patients [a]	Event rate (per 100 pt years) [b]
Patients with any AE	65 (92.9)	132.08	62 (88.6)	117.86
感染症および寄生虫症	49 (70.0)	99.57	48 (68.6)	91.25
ウイルス性上気道感染	25 (35.7)	50.80	10 (14.3)	19.01
気管支炎	11 (15.7)	22.35	17 (24.3)	32.32
副鼻腔炎	5 (7.1)	10.16	4 (5.7)	7.60
咽頭炎	3 (4.3)	6.10	3 (4.3)	5.70
ウイルス性気道感染	3 (4.3)	6.10	1 (1.4)	1.90
鼻炎	3 (4.3)	6.10	1 (1.4)	1.90
細菌性気管支炎	2 (2.9)	4.06	0	0
ウイルス性胃腸炎	2 (2.9)	4.06	1 (1.4)	1.90
鼻咽頭炎	2 (2.9)	4.06	0	0
口腔カンジダ症	2 (2.9)	4.06	4 (5.7)	7.60
口腔真菌感染	2 (2.9)	4.06	1 (1.4)	1.90
気道感染	2 (2.9)	4.06	1 (1.4)	1.90
上気道感染	2 (2.9)	4.06	3 (4.3)	5.70
尿路感染	2 (2.9)	4.06	5 (7.1)	9.50

- A patient can have one or more PTs reported under a given SOC.
- [a] Number (%) of patients with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in patients treated with Tralo.
- [b] Number of patients with AEs divided by the total time at risk across all patients in given treatment group, multiplied by 100.
- Total time at risk defined as the date of last visit in the 40-week treatment period - date of randomization + 1. For each PT, the number and percentage of patients reporting at least one occurence is presented i.e., for a patient multiple occurences of an AE will only be counted once.
- The total duration of treatment across all patients in Tralo 300 mg=49.21 years; placebo=52.61 years.
- Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks). Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

\Statistics\Documents\Regulatory\REQ_R006\Programs\TFL\t_aesoc_ontrt.sas 06NOV2017-13:11

Protocol: D2210C00013

Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period
by System Organ Class and preferred term (Safety analysis set)

System Organ Class/ Preferred Term	Tralo 300 mg Q2W (N=70) Number (%) of patients [a]	Tralo 300 mg Q2W (N=70) Event rate (per 100 pt years)[b]	Placebo (N=70) Number (%) of patients [a]	Placebo (N=70) Event rate (per 100 pt years)[b]
急性副鼻腔炎	1 (1.4)	2.03	3 (4.3)	5.70
結膜炎	1 (1.4)	2.03	1 (1.4)	1.90
膀胱炎	1 (1.4)	2.03	0	0
憩室炎	1 (1.4)	2.03	0	0
耳感染	1 (1.4)	2.03	2 (2.9)	3.80
丹毒	1 (1.4)	2.03	0	0
胃腸炎	1 (1.4)	2.03	2 (2.9)	3.80
帯状疱疹	1 (1.4)	2.03	0	0
インフルエンザ	1 (1.4)	2.03	2 (2.9)	3.80
喉頭炎	1 (1.4)	2.03	1 (1.4)	1.90
肺感染	1 (1.4)	2.03	0	0
口腔ヘルペス	1 (1.4)	2.03	1 (1.4)	1.90
中咽頭カンジダ症	1 (1.4)	2.03	0	0
シュードモナス性気管支炎	1 (1.4)	2.03	0	0
細菌性気道感染	1 (1.4)	2.03	0	0
ウイルス性鼻炎	1 (1.4)	2.03	0	0
外陰部腟カンジダ症	1 (1.4)	2.03	0	0

- A patient can have one or more PTs reported under a given SOC.
- [a] Number (%) of patients with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in patients treated with Tralo.
- [b] Number of patients with AEs divided by the total time at risk across all patients in given treatment group, multiplied by 100.
- Total time at risk defined as the date of last visit in the 40-week treatment period - date of randomization + 1. For each PT, the number and percentage of patients reporting at least one occurence is presented i.e., for a patient multiple occurences of an AE will only be counted once.
- The total duration of treatment across all patients in Tralo 300 mg=49.21 years; placebo=52.61 years.
- Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks). Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

\Statistics\Documents\Regulatory\REQ_R006\Programs\TFL\t_aesoc_ontrt.sas 06NOV2017-13:11

Protocol: D2210C00013

Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term (Safety analysis set)

System Organ Class/ Preferred Term	Tralo 300 mg Q2W (N=70)		Placebo (N=70)	
	Number (%) of patients [a]	Event rate (per 100 pt years) [b]	Number (%) of patients [a]	Event rate (per 100 pt years) [b]
細菌感染	0	0	1 (1.4)	1.90
体部白癬	0	0	1 (1.4)	1.90
慢性副鼻腔炎	0	0	1 (1.4)	1.90
皮膚真菌感染	0	0	2 (2.9)	3.80
肺感染	0	0	1 (1.4)	1.90
外耳炎	0	0	1 (1.4)	1.90
中耳炎	0	0	2 (2.9)	3.80
細菌性咽頭炎	0	0	1 (1.4)	1.90
ウイルス感染	0	0	1 (1.4)	1.90
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）	2 (2.9)	4.06	2 (2.9)	3.80
女性乳癌	1 (1.4)	2.03	0	0
脂肪腫	1 (1.4)	2.03	0	0
線維腫	0	0	1 (1.4)	1.90
子宮平滑筋腫	0	0	1 (1.4)	1.90

- A patient can have one or more PTs reported under a given SOC.
- [a] Number (%) of patients with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in patients treated with Tralo.
- [b] Number of patients with AEs divided by the total time at risk across all patients in given treatment group, multiplied by 100.
- Total time at risk defined as the date of last visit in the 40-week treatment period - date of randomization + 1. For each PT, the number and percentage of patients reporting at least one occurence is presented i.e., for a patient multiple occurences of an AE will only be counted once.
- The total duration of treatment across all patients in Tralo 300 mg=49.21 years; placebo=52.61 years.
- Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks). Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

\Statistics\Documents\Regulatory\REQ_R006\Programs\TFL\t_aesoc_ontrt.sas 06NOV2017-13:11

Protocol: D2210C00013

Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term (Safety analysis set)

System Organ Class/ Preferred Term	Tralo 300 mg Q2W (N=70) Number (%) of patients [a]	Tralo 300 mg Q2W (N=70) Event rate (per 100 pt years)[b]	Placebo (N=70) Number (%) of patients [a]	Placebo (N=70) Event rate (per 100 pt years)[b]
血液およびリンパ系障害	1 (1.4)	2.03	1 (1.4)	1.90
好酸球増加症	1 (1.4)	2.03	0	0
血小板減少症	0	0	1 (1.4)	1.90
免疫系障害	1 (1.4)	2.03	2 (2.9)	3.80
季節性アレルギー	1 (1.4)	2.03	1 (1.4)	1.90
低γグロブリン血症	0	0	1 (1.4)	1.90
内分泌障害	2 (2.9)	4.06	1 (1.4)	1.90
ステロイド離脱症候群	2 (2.9)	4.06	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	1 (1.4)	1.90
代謝および栄養障害	5 (7.1)	10.16	6 (8.6)	11.41
高血糖	2 (2.9)	4.06	0	0
ビタミンD欠乏	2 (2.9)	4.06	0	0
脱水	1 (1.4)	2.03	0	0
糖尿病	1 (1.4)	2.03	1 (1.4)	1.90

- A patient can have one or more PTs reported under a given SOC.
- [a] Number (%) of patients with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in patients treated with Tralo.
- [b] Number of patients with AEs divided by the total time at risk across all patients in given treatment group, multiplied by 100.
- Total time at risk defined as the date of last visit in the 40-week treatment period - date of randomization + 1. For each PT, the number and percentage of patients reporting at least one occurence is presented i.e., for a patient multiple occurences of an AE will only be counted once.
- The total duration of treatment across all patients in Tralo 300 mg=49.21 years; placebo=52.61 years.
- Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks). Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

\Statistics\Documents\Regulatory\REQ_R006\Programs\TFL\t_aesoc_ontrt.sas 06NOV2017-13:11

Protocol: D2210C00013

Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period
by System Organ Class and preferred term (Safety analysis set)

System Organ Class/ Preferred Term	Tralo 300 mg Q2W (N=70) Number (%) of patients [a]	Tralo 300 mg Q2W (N=70) Event rate (per 100 pt years)[b]	Placebo (N=70) Number (%) of patients [a]	Placebo (N=70) Event rate (per 100 pt years)[b]
脂質異常症	1 (1.4)	2.03	1 (1.4)	1.90
食欲減退	0	0	1 (1.4)	1.90
耐糖能障害	0	0	1 (1.4)	1.90
高コレステロール血症	0	0	1 (1.4)	1.90
低カリウム血症	0	0	1 (1.4)	1.90
精神障害	2 (2.9)	4.06	5 (7.1)	9.50
不安障害	1 (1.4)	2.03	0	0
不眠症	1 (1.4)	2.03	2 (2.9)	3.80
感情不安定	0	0	1 (1.4)	1.90
不安	0	0	1 (1.4)	1.90
無感情	0	0	1 (1.4)	1.90
うつ病	0	0	1 (1.4)	1.90
中期不眠症	0	0	1 (1.4)	1.90
神経系障害	20 (28.6)	40.64	15 (21.4)	28.51
頭痛	14 (20.0)	28.45	11 (15.7)	20.91

- A patient can have one or more PTs reported under a given SOC.
- [a] Number (%) of patients with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in patients treated with Tralo.
- [b] Number of patients with AEs divided by the total time at risk across all patients in given treatment group, multiplied by 100.
- Total time at risk defined as the date of last visit in the 40-week treatment period - date of randomization + 1. For each PT, the number and percentage of patients reporting at least one occurence is presented i.e., for a patient multiple occurences of an AE will only be counted once.
- The total duration of treatment across all patients in Tralo 300 mg=49.21 years; placebo=52.61 years.
- Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks). Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

\Statistics\Documents\Regulatory\REQ_R006\Programs\TFL\t_aesoc_ontrt.sas 06NOV2017-13:11

Protocol: D2210C00013

Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period
by System Organ Class and preferred term (Safety analysis set)

System Organ Class/ Preferred Term	Tralo 300 mg Q2W (N=70) Number (%) of patients [a]	Tralo 300 mg Q2W (N=70) Event rate (per 100 pt years)[b]	Placebo (N=70) Number (%) of patients [a]	Placebo (N=70) Event rate (per 100 pt years)[b]
肋間神経痛	2 (2.9)	4.06	0	0
神経炎	2 (2.9)	4.06	0	0
浮動性めまい	1 (1.4)	2.03	3 (4.3)	5.70
不随意性筋収縮	1 (1.4)	2.03	1 (1.4)	1.90
後頭神経痛	1 (1.4)	2.03	0	0
坐骨神経痛	1 (1.4)	2.03	0	0
傾眠	1 (1.4)	2.03	1 (1.4)	1.90
味覚消失	0	0	1 (1.4)	1.90
眼障害	4 (5.7)	8.13	3 (4.3)	5.70
白内障	2 (2.9)	4.06	0	0
嚢下白内障	1 (1.4)	2.03	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (1.4)	2.03	0	0
眼瞼浮腫	1 (1.4)	2.03	0	0
結膜充血	0	0	1 (1.4)	1.90
眼そう痒症	0	0	1 (1.4)	1.90
流涙増加	0	0	2 (2.9)	3.80

- A patient can have one or more PTs reported under a given SOC.
- [a] Number (%) of patients with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in patients treated with Tralo.
- [b] Number of patients with AEs divided by the total time at risk across all patients in given treatment group, multiplied by 100.
- Total time at risk defined as the date of last visit in the 40-week treatment period - date of randomization + 1. For each PT, the number and percentage of patients reporting at least one occurence is presented i.e., for a patient multiple occurences of an AE will only be counted once.
- The total duration of treatment across all patients in Tralo 300 mg=49.21 years; placebo=52.61 years.
- Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks). Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

\Statistics\Documents\Regulatory\REQ_R006\Programs\TFL\t_aesoc_ontrt.sas 06NOV2017-13:11

Protocol: D2210C00013

Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period
by System Organ Class and preferred term (Safety analysis set)

System Organ Class/ Preferred Term	Tralo 300 mg Q2W (N=70) Number (%) of patients [a]	Tralo 300 mg Q2W (N=70) Event rate (per 100 pt years) [b]	Placebo (N=70) Number (%) of patients [a]	Placebo (N=70) Event rate (per 100 pt years) [b]
耳および迷路障害	2 (2.9)	4.06	3 (4.3)	5.70
回転性めまい	2 (2.9)	4.06	2 (2.9)	3.80
耳管閉塞	0	0	1 (1.4)	1.90
心臓障害	4 (5.7)	8.13	3 (4.3)	5.70
不整脈	1 (1.4)	2.03	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	1 (1.4)	2.03	0	0
洞性不整脈	1 (1.4)	2.03	0	0
洞性頻脈	1 (1.4)	2.03	0	0
三尖弁閉鎖不全症	1 (1.4)	2.03	0	0
狭心症	0	0	2 (2.9)	3.80
心不全	0	0	1 (1.4)	1.90
血管障害	6 (8.6)	12.19	3 (4.3)	5.70
高血圧	4 (5.7)	8.13	2 (2.9)	3.80
血腫	1 (1.4)	2.03	0	0
静脈炎	1 (1.4)	2.03	0	0

- A patient can have one or more PTs reported under a given SOC.
- [a] Number (%) of patients with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in patients treated with Tralo.
- [b] Number of patients with AEs divided by the total time at risk across all patients in given treatment group, multiplied by 100.
- Total time at risk defined as the date of last visit in the 40-week treatment period - date of randomization + 1. For each PT, the number and percentage of patients reporting at least one occurence is presented i.e., for a patient multiple occurences of an AE will only be counted once.
- The total duration of treatment across all patients in Tralo 300 mg=49.21 years; placebo=52.61 years.
- Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks). Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

\Statistics\Documents\Regulatory\REQ_R006\Programs\TFL\t_aesoc_ontrt.sas 06NOV2017-13:11

Protocol: D2210C00013

Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period
by System Organ Class and preferred term (Safety analysis set)

System Organ Class/ Preferred Term	Tralo 300 mg Q2W (N=70) Number (%) of patients [a]	Tralo 300 mg Q2W (N=70) Event rate (per 100 pt years)[b]	Placebo (N=70) Number (%) of patients [a]	Placebo (N=70) Event rate (per 100 pt years)[b]
血栓性静脈炎	1 (1.4)	2.03	0	0
ほてり	0	0	1 (1.4)	1.90
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (31.4)	44.70	23 (32.9)	43.72
喘息	8 (11.4)	16.26	16 (22.9)	30.42
咳嗽	4 (5.7)	8.13	1 (1.4)	1.90
呼吸困難	4 (5.7)	8.13	2 (2.9)	3.80
口腔咽頭痛	2 (2.9)	4.06	1 (1.4)	1.90
気管支痙攣	1 (1.4)	2.03	0	0
労作性呼吸困難	1 (1.4)	2.03	0	0
鼻出血	1 (1.4)	2.03	0	0
鼻閉	1 (1.4)	2.03	0	0
鼻茸	1 (1.4)	2.03	1 (1.4)	1.90
胸膜炎	1 (1.4)	2.03	0	0
胸膜痛	1 (1.4)	2.03	0	0
湿性咳嗽	1 (1.4)	2.03	0	0

- A patient can have one or more PTs reported under a given SOC.
- [a] Number (%) of patients with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in patients treated with Tralo.
- [b] Number of patients with AEs divided by the total time at risk across all patients in given treatment group, multiplied by 100.
- Total time at risk defined as the date of last visit in the 40-week treatment period - date of randomization + 1. For each PT, the number and percentage of patients reporting at least one occurence is presented i.e., for a patient multiple occurences of an AE will only be counted once.
- The total duration of treatment across all patients in Tralo 300 mg=49.21 years; placebo=52.61 years.
- Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks). Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

Protocol: D2210C00013

Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period
by System Organ Class and preferred term (Safety analysis set)

System Organ Class/ Preferred Term	Tralo 300 mg Q2W (N=70) Number (%) of patients [a]	Tralo 300 mg Q2W (N=70) Event rate (per 100 pt years)[b]	Placebo (N=70) Number (%) of patients [a]	Placebo (N=70) Event rate (per 100 pt years)[b]
気道うっ血	1 (1.4)	2.03	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (1.4)	2.03	2 (2.9)	3.80
鼻漏	1 (1.4)	2.03	0	0
喀痰増加	1 (1.4)	2.03	0	0
上気道咳症候群	1 (1.4)	2.03	0	0
無気肺	0	0	1 (1.4)	1.90
発声障害	0	0	1 (1.4)	1.90
慢性好酸球性肺炎	0	0	1 (1.4)	1.90
喀血	0	0	1 (1.4)	1.90
下気道うっ血	0	0	1 (1.4)	1.90
胸水	0	0	1 (1.4)	1.90
胃腸障害	12 (17.1)	24.38	7 (10.0)	13.31
上腹部痛	2 (2.9)	4.06	0	0
悪心	2 (2.9)	4.06	2 (2.9)	3.80
腹部不快感	1 (1.4)	2.03	0	0
腹痛	1 (1.4)	2.03	3 (4.3)	5.70

- A patient can have one or more PTs reported under a given SOC.
- [a] Number (%) of patients with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in patients treated with Tralo.
- [b] Number of patients with AEs divided by the total time at risk across all patients in given treatment group, multiplied by 100.
- Total time at risk defined as the date of last visit in the 40-week treatment period - date of randomization + 1. For each PT, the number and percentage of patients reporting at least one occurence is presented i.e., for a patient multiple occurences of an AE will only be counted once.
- The total duration of treatment across all patients in Tralo 300 mg=49.21 years; placebo=52.61 years.
- Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks). Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

\Statistics\Documents\Regulatory\REQ_R006\Programs\TFL\t_aesoc_ontrt.sas 06NOV2017-13:11

Protocol: D2210C00013

Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term (Safety analysis set)

System Organ Class/ Preferred Term	Tralo 300 mg Q2W (N=70) Number (%) of patients [a]	Tralo 300 mg Q2W (N=70) Event rate (per 100 pt years)[b]	Placebo (N=70) Number (%) of patients [a]	Placebo (N=70) Event rate (per 100 pt years)[b]
下腹部痛	1 (1.4)	2.03	0	0
下痢	1 (1.4)	2.03	2 (2.9)	3.80
口内乾燥	1 (1.4)	2.03	0	0
消化不良	1 (1.4)	2.03	0	0
食中毒	1 (1.4)	2.03	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (1.4)	2.03	2 (2.9)	3.80
嚥下痛	1 (1.4)	2.03	0	0
膵嚢胞	1 (1.4)	2.03	0	0
肛門周囲痛	1 (1.4)	2.03	0	0
舌苔	1 (1.4)	2.03	0	0
歯痛	1 (1.4)	2.03	0	0
嘔吐	1 (1.4)	2.03	1 (1.4)	1.90
慢性胃炎	0	0	1 (1.4)	1.90
大腸炎	0	0	1 (1.4)	1.90
肝胆道系障害	1 (1.4)	2.03	1 (1.4)	1.90
胆嚢ポリープ	1 (1.4)	2.03	0	0

- A patient can have one or more PTs reported under a given SOC.
- [a] Number (%) of patients with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in patients treated with Tralo.
- [b] Number of patients with AEs divided by the total time at risk across all patients in given treatment group, multiplied by 100.
- Total time at risk defined as the date of last visit in the 40-week treatment period - date of randomization + 1. For each PT, the number and percentage of patients reporting at least one occurence is presented i.e., for a patient multiple occurences of an AE will only be counted once.
- The total duration of treatment across all patients in Tralo 300 mg=49.21 years; placebo=52.61 years.
- Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks). Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

\Statistics\Documents\Regulatory\REQ_R006\Programs\TFL\t_aesoc_ontrt.sas 06NOV2017-13:11

Protocol: D2210C00013

Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term (Safety analysis set)

System Organ Class/ Preferred Term	Tralo 300 mg Q2W (N=70) Number (%) of patients [a]	Tralo 300 mg Q2W (N=70) Event rate (per 100 pt years)[b]	Placebo (N=70) Number (%) of patients [a]	Placebo (N=70) Event rate (per 100 pt years)[b]
脂肪肝	1 (1.4)	2.03	1 (1.4)	1.90
皮膚および皮下組織障害	5 (7.1)	10.16	9 (12.9)	17.11
発疹	2 (2.9)	4.06	0	0
血管浮腫	1 (1.4)	2.03	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (1.4)	2.03	0	0
多汗症	1 (1.4)	2.03	1 (1.4)	1.90
紅斑性皮疹	1 (1.4)	2.03	1 (1.4)	1.90
そう痒性皮疹	1 (1.4)	2.03	0	0
皮膚剥脱	1 (1.4)	2.03	0	0
光線角化症	0	0	1 (1.4)	1.90
皮膚炎	0	0	1 (1.4)	1.90
湿疹	0	0	2 (2.9)	3.80
脂肪織炎	0	0	1 (1.4)	1.90
アレルギー性そう痒症	0	0	1 (1.4)	1.90
皮膚潰瘍	0	0	1 (1.4)	1.90

- A patient can have one or more PTs reported under a given SOC.
- [a] Number (%) of patients with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in patients treated with Tralo.
- [b] Number of patients with AEs divided by the total time at risk across all patients in given treatment group, multiplied by 100.
- Total time at risk defined as the date of last visit in the 40-week treatment period - date of randomization + 1. For each PT, the number and percentage of patients reporting at least one occurence is presented i.e., for a patient multiple occurences of an AE will only be counted once.
- The total duration of treatment across all patients in Tralo 300 mg=49.21 years; placebo=52.61 years.
- Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks). Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

Protocol: D2210C00013

Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term (Safety analysis set)

System Organ Class/ Preferred Term	Tralo 300 mg Q2W (N=70) Number (%) of patients [a]	Tralo 300 mg Q2W (N=70) Event rate (per 100 pt years)[b]	Placebo (N=70) Number (%) of patients [a]	Placebo (N=70) Event rate (per 100 pt years)[b]
筋骨格系および結合組織障害	22 (31.4)	44.70	17 (24.3)	32.32
背部痛	7 (10.0)	14.22	2 (2.9)	3.80
筋骨格系胸痛	3 (4.3)	6.10	1 (1.4)	1.90
筋肉痛	3 (4.3)	6.10	2 (2.9)	3.80
関節痛	2 (2.9)	4.06	6 (8.6)	11.41
筋痙縮	2 (2.9)	4.06	1 (1.4)	1.90
骨痛	1 (1.4)	2.03	1 (1.4)	1.90
側腹部痛	1 (1.4)	2.03	1 (1.4)	1.90
関節腫脹	1 (1.4)	2.03	0	0
変形性関節症	1 (1.4)	2.03	0	0
四肢痛	1 (1.4)	2.03	0	0
腱炎	1 (1.4)	2.03	0	0
腱鞘炎	1 (1.4)	2.03	0	0
骨色素過剰	0	0	1 (1.4)	1.90
椎間板変性症	0	0	1 (1.4)	1.90
筋拘縮	0	0	2 (2.9)	3.80

- A patient can have one or more PTs reported under a given SOC.
- [a] Number (%) of patients with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in patients treated with Tralo.
- [b] Number of patients with AEs divided by the total time at risk across all patients in given treatment group, multiplied by 100.
- Total time at risk defined as the date of last visit in the 40-week treatment period - date of randomization + 1. For each PT, the number and percentage of patients reporting at least one occurence is presented i.e., for a patient multiple occurences of an AE will only be counted once.
- The total duration of treatment across all patients in Tralo 300 mg=49.21 years; placebo=52.61 years.
- Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks). Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

\Statistics\Documents\Regulatory\REQ_R006\Programs\TFL\t_aesoc_ontrt.sas 06NOV2017-13:11

Protocol: D2210C00013

Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term (Safety analysis set)

System Organ Class/ Preferred Term	Tralo 300 mg Q2W (N=70) Number (%) of patients [a]	Tralo 300 mg Q2W (N=70) Event rate (per 100 pt years) [b]	Placebo (N=70) Number (%) of patients [a]	Placebo (N=70) Event rate (per 100 pt years) [b]
筋腫瘤	0	0	1 (1.4)	1.90
筋骨格痛	0	0	1 (1.4)	1.90
頚部痛	0	0	1 (1.4)	1.90
リウマチ性障害	0	0	1 (1.4)	1.90
肩回旋筋腱板症候群	0	0	1 (1.4)	1.90
腎および尿路障害	1 (1.4)	2.03	4 (5.7)	7.60
腎嚢胞	1 (1.4)	2.03	0	0
急性腎障害	0	0	1 (1.4)	1.90
血尿	0	0	1 (1.4)	1.90
乏尿	0	0	1 (1.4)	1.90
尿閉	0	0	1 (1.4)	1.90
生殖系および乳房障害	2 (2.9)	4.06	3 (4.3)	5.70
閉経期症状	1 (1.4)	2.03	0	0
骨盤痛	1 (1.4)	2.03	0	0
外陰腟痛	1 (1.4)	2.03	0	0

- A patient can have one or more PTs reported under a given SOC.
- [a] Number (%) of patients with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in patients treated with Tralo.
- [b] Number of patients with AEs divided by the total time at risk across all patients in given treatment group, multiplied by 100.
- Total time at risk defined as the date of last visit in the 40-week treatment period - date of randomization + 1. For each PT, the number and percentage of patients reporting at least one occurence is presented i.e., for a patient multiple occurences of an AE will only be counted once.
- The total duration of treatment across all patients in Tralo 300 mg=49.21 years; placebo=52.61 years.
- Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks). Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

\Statistics\Documents\Regulatory\REQ_R006\Programs\TFL\t_aesoc_ontrt.sas 06NOV2017-13:11

Protocol: D2210C00013

Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period
by System Organ Class and preferred term (Safety analysis set)

System Organ Class/ Preferred Term	Tralo 300 mg Q2W (N=70) Number (%) of patients [a]	Tralo 300 mg Q2W (N=70) Event rate (per 100 pt years)[b]	Placebo (N=70) Number (%) of patients [a]	Placebo (N=70) Event rate (per 100 pt years)[b]
膀胱癌	0	0	1 (1.4)	1.90
直腸癌	0	0	1 (1.4)	1.90
腟分泌物	0	0	1 (1.4)	1.90
腟出血	0	0	1 (1.4)	1.90
腟脱	0	0	1 (1.4)	1.90
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (30.0)	42.67	12 (17.1)	22.81
注射部位紅斑	6 (8.6)	12.19	0	0
注射部位疼痛	6 (8.6)	12.19	2 (2.9)	3.80
注射部位そう痒感	5 (7.1)	10.16	0	0
疲労	3 (4.3)	6.10	5 (7.1)	9.50
胸痛	2 (2.9)	4.06	0	0
インフルエンザ様疾患	2 (2.9)	4.06	0	0
末梢性浮腫	2 (2.9)	4.06	2 (2.9)	3.80
発熱	2 (2.9)	4.06	1 (1.4)	1.90
無力症	1 (1.4)	2.03	2 (2.9)	3.80

- A patient can have one or more PTs reported under a given SOC.
- [a] Number (%) of patients with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in patients treated with Tralo.
- [b] Number of patients with AEs divided by the total time at risk across all patients in given treatment group, multiplied by 100.
- Total time at risk defined as the date of last visit in the 40-week treatment period - date of randomization + 1. For each PT, the number and percentage of patients reporting at least one occurence is presented i.e., for a patient multiple occurences of an AE will only be counted once.
- The total duration of treatment across all patients in Tralo 300 mg=49.21 years; placebo=52.61 years.
- Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks). Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

\Statistics\Documents\Regulatory\REQ_R006\Programs\TFL\t_aesoc_ontrt.sas 06NOV2017-13:11

Protocol: D2210C00013

Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period
by System Organ Class and preferred term (Safety analysis set)

System Organ Class/ Preferred Term	Tralo 300 mg Q2W (N=70) Number (%) of patients [a]	Tralo 300 mg Q2W (N=70) Event rate (per 100 pt years)[b]	Placebo (N=70) Number (%) of patients [a]	Placebo (N=70) Event rate (per 100 pt years)[b]
注射部位浮腫	1 (1.4)	2.03	0	0
注射部位反応	1 (1.4)	2.03	0	0
注射部位腫脹	1 (1.4)	2.03	0	0
注射部位蕁麻疹	1 (1.4)	2.03	0	0
非心臓性胸痛	1 (1.4)	2.03	0	0
疼痛	1 (1.4)	2.03	1 (1.4)	1.90
活動状態低下	1 (1.4)	2.03	0	0
注射部位出血	0	0	1 (1.4)	1.90
倦怠感	0	0	2 (2.9)	3.80
臨床検査	5 (7.1)	10.16	3 (4.3)	5.70
血圧上昇	1 (1.4)	2.03	0	0
心電図再分極異常	1 (1.4)	2.03	0	0
肝酵素上昇	1 (1.4)	2.03	0	0
好中球数増加	1 (1.4)	2.03	0	0
肺機能検査異常	1 (1.4)	2.03	0	0

- A patient can have one or more PTs reported under a given SOC.
- [a] Number (%) of patients with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in patients treated with Tralo.
- [b] Number of patients with AEs divided by the total time at risk across all patients in given treatment group, multiplied by 100.
- Total time at risk defined as the date of last visit in the 40-week treatment period - date of randomization + 1. For each PT, the number and percentage of patients reporting at least one occurence is presented i.e., for a patient multiple occurences of an AE will only be counted once.
- The total duration of treatment across all patients in Tralo 300 mg=49.21 years; placebo=52.61 years.
- Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks). Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

\Statistics\Documents\Regulatory\REQ_R006\Programs\TFL\t_aesoc_ontrt.sas 06NOV2017-13:11

Protocol: D2210C00013

Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term (Safety analysis set)

System Organ Class/ Preferred Term	Tralo 300 mg Q2W (N=70) Number (%) of patients [a]	Tralo 300 mg Q2W (N=70) Event rate (per 100 pt years)[b]	Placebo (N=70) Number (%) of patients [a]	Placebo (N=70) Event rate (per 100 pt years)[b]
白血球数増加	1 (1.4)	2.03	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.4)	1.90
血中免疫グロブリンE増加	0	0	1 (1.4)	1.90
体重減少	0	0	1 (1.4)	1.90
傷害、中毒および処置合併症	5 (7.1)	10.16	8 (11.4)	15.21
挫傷	1 (1.4)	2.03	1 (1.4)	1.90
手骨折	1 (1.4)	2.03	0	0
四肢損傷	1 (1.4)	2.03	0	0
肋骨骨折	1 (1.4)	2.03	2 (2.9)	3.80
外傷性血腫	1 (1.4)	2.03	0	0
転倒	0	0	1 (1.4)	1.90
角膜損傷	0	0	1 (1.4)	1.90
裂傷	0	0	1 (1.4)	1.90
処置による疼痛	0	0	1 (1.4)	1.90
橈骨骨折	0	0	1 (1.4)	1.90

- A patient can have one or more PTs reported under a given SOC.
- [a] Number (%) of patients with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in patients treated with Tralo.
- [b] Number of patients with AEs divided by the total time at risk across all patients in given treatment group, multiplied by 100.
- Total time at risk defined as the date of last visit in the 40-week treatment period - date of randomization + 1. For each PT, the number and percentage of patients reporting at least one occurence is presented i.e., for a patient multiple occurences of an AE will only be counted once.
- The total duration of treatment across all patients in Tralo 300 mg=49.21 years; placebo=52.61 years.
- Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks). Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

Protocol: D2210C00013

Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term (Safety analysis set)

System Organ Class/ Preferred Term	Tralo 300 mg Q2W (N=70) Number (%) of patients [a]	Tralo 300 mg Q2W (N=70) Event rate (per 100 pt years)[b]	Placebo (N=70) Number (%) of patients [a]	Placebo (N=70) Event rate (per 100 pt years)[b]
ストレス骨折	0	0	1 (1.4)	1.90

- A patient can have one or more PTs reported under a given SOC.
- [a] Number (%) of patients with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in patients treated with Tralo.
- [b] Number of patients with AEs divided by the total time at risk across all patients in given treatment group, multiplied by 100.
- Total time at risk defined as the date of last visit in the 40-week treatment period - date of randomization + 1. For each PT, the number and percentage of patients reporting at least one occurence is presented i.e., for a patient multiple occurences of an AE will only be counted once.
- The total duration of treatment across all patients in Tralo 300 mg=49.21 years; placebo=52.61 years.
- Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks). Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

\Statistics\Documents\Regulatory\REQ_R006\Programs\TFL\t_aesoc_ontrt.sas 06NOV2017-13:11

1.19.2.1.2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table 11.3.2.9］

Protocol: D2210C00013

Table 11.3.2.9 Adverse events reported during the treatment period, by System Organ Class, preferred term and investigator's causality assessment (Safety analysis set)

	Number (%) of patients [a]			
	Tralo 300 mg Q2W (N=70) Assessed causality		Placebo (N=70) Assessed causality	
Preferred Term	Related	Not Related	Related	Not Related
Patients with any AE [b]	17 (24.3)	48 (68.6)	10 (14.3)	52 (74.3)
感染症および寄生虫症	2 (2.9)	47 (67.1)	0	48 (68.6)
ウイルス性上気道感染	0	25 (35.7)	0	10 (14.3)
気管支炎	0	11 (15.7)	0	17 (24.3)
副鼻腔炎	0	5 (7.1)	0	4 (5.7)
咽頭炎	0	3 (4.3)	0	3 (4.3)
ウイルス性気道感染	0	3 (4.3)	0	1 (1.4)
鼻炎	0	3 (4.3)	0	1 (1.4)
細菌性気管支炎	0	2 (2.9)	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	2 (2.9)	0	1 (1.4)
鼻咽頭炎	0	2 (2.9)	0	0
口腔カンジダ症	0	2 (2.9)	0	4 (5.7)
口腔真菌感染	0	2 (2.9)	0	1 (1.4)
気道感染	0	2 (2.9)	0	1 (1.4)
上気道感染	0	2 (2.9)	0	3 (4.3)
尿路感染	0	2 (2.9)	0	5 (7.1)
帯状疱疹	1 (1.4)	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
急性副鼻腔炎	0	1 (1.4)	0	3 (4.3)

- Sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in patients treated with Tralo.
- [a] Each patient is represented by the maximum reported causality for each SOC and PT.
- [b] Each patient is counted only once within a treatment group in this overall summary.
- Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks).
- Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

\Statistics\Documents\Regulatory\REQ_R006\Programs\TFL\t_aesoc_rel_ontrt.sas 06NOV2017-15:49

Protocol: D2210C00013

Table 11.3.2.9 Adverse events reported during the treatment period, by System Organ Class, preferred term and investigator's causality assessment (Safety analysis set)

	Number (%) of patients [a]			
	Tralo 300 mg Q2W (N=70)		Placebo (N=70)	
	Assessed causality		Assessed causality	
Preferred Term	Related	Not Related	Related	Not Related
結膜炎	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
膀胱炎	0	1 (1.4)	0	0
憩室炎	0	1 (1.4)	0	0
耳感染	0	1 (1.4)	0	2 (2.9)
丹毒	0	1 (1.4)	0	0
胃腸炎	0	1 (1.4)	0	2 (2.9)
インフルエンザ	0	1 (1.4)	0	2 (2.9)
喉頭炎	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
シュードモナス菌性肺感染	0	1 (1.4)	0	0
中咽頭カンジダ症	0	1 (1.4)	0	0
シュードモナス性気管支炎	0	1 (1.4)	0	0
細菌性気道感染	0	1 (1.4)	0	0
ウイルス性鼻炎	0	1 (1.4)	0	0
外陰部腟カンジダ症	0	1 (1.4)	0	0
細菌感染	0	0	0	1 (1.4)
体部白癬	0	0	0	1 (1.4)
慢性副鼻腔炎	0	0	0	1 (1.4)
皮膚真菌感染	0	0	0	2 (2.9)
肺感染	0	0	0	1 (1.4)
外耳炎	0	0	0	1 (1.4)

- Sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in patients treated with Tralo.
- [a] Each patient is represented by the maximum reported causality for each SOC and PT.
- [b] Each patient is counted only once within a treatment group in this overall summary.
- Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks).
- Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

\Statistics\Documents\Regulatory\REQ_R006\Programs\TFL\t_aesoc_rel_ontrt.sas 06NOV2017-15:49

Protocol: D2210C00013

Table 11.3.2.9 Adverse events reported during the treatment period, by System Organ Class, preferred term and investigator's causality assessment (Safety analysis set)

	Number (%) of patients [a]			
	Tralo 300 mg Q2W (N=70)		Placebo (N=70)	
	Assessed causality		Assessed causality	
Preferred Term	Related	Not Related	Related	Not Related
中耳炎	0	0	0	2 (2.9)
細菌性咽頭炎	0	0	0	1 (1.4)
ウイルス感染	0	0	0	1 (1.4)
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）	0	2 (2.9)	0	2 (2.9)
女性乳癌	0	1 (1.4)	0	0
脂肪腫	0	1 (1.4)	0	0
線維腫	0	0	0	1 (1.4)
子宮平滑筋腫	0	0	0	1 (1.4)
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
好酸球増加症	0	1 (1.4)	0	0
血小板減少症	0	0	0	1 (1.4)
免疫系障害	0	1 (1.4)	0	2 (2.9)
季節性アレルギー	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
低γグロブリン血症	0	0	0	1 (1.4)
内分泌障害	0	2 (2.9)	0	1 (1.4)

- Sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in patients treated with Tralo.
- [a] Each patient is represented by the maximum reported causality for each SOC and PT.
- [b] Each patient is counted only once within a treatment group in this overall summary.
- Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks).
- Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

\Statistics\Documents\Regulatory\REQ_R006\Programs\TFL\t_aesoc_rel_ontrt.sas 06NOV2017-15:49

Protocol: D2210C00013

Table 11.3.2.9 Adverse events reported during the treatment period, by System Organ Class, preferred term and investigator's causality assessment (Safety analysis set)

	Number (%) of patients [a]			
	Tralo 300 mg Q2W (N=70)		Placebo (N=70)	
	Assessed causality		Assessed causality	
Preferred Term	Related	Not Related	Related	Not Related
ステロイド離脱症候群	0	2 (2.9)	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	1 (1.4)
代謝および栄養障害	0	5 (7.1)	0	6 (8.6)
高血糖	0	2 (2.9)	0	0
ビタミンD欠乏	0	2 (2.9)	0	0
脱水	0	1 (1.4)	0	0
糖尿病	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
脂質異常症	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
食欲減退	0	0	0	1 (1.4)
耐糖能障害	0	0	0	1 (1.4)
高コレステロール血症	0	0	0	1 (1.4)
低カリウム血症	0	0	0	1 (1.4)
精神障害	0	2 (2.9)	0	5 (7.1)
不安障害	0	1 (1.4)	0	0
不眠症	0	1 (1.4)	0	2 (2.9)
感情不安定	0	0	0	1 (1.4)
不安	0	0	0	1 (1.4)
無感情	0	0	0	1 (1.4)

- Sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in patients treated with Tralo.
- [a] Each patient is represented by the maximum reported causality for each SOC and PT.
- [b] Each patient is counted only once within a treatment group in this overall summary.
- Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks).
- Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

\Statistics\Documents\Regulatory\REQ_R006\Programs\TFL\t_aesoc_rel_ontrt.sas 06NOV2017-15:49

Protocol: D2210C00013

Table 11.3.2.9 Adverse events reported during the treatment period, by System Organ Class, preferred term and investigator's causality assessment (Safety analysis set)

	Number (%) of patients [a]			
	Tralo 300 mg Q2W (N=70)		Placebo (N=70)	
	Assessed causality		Assessed causality	
Preferred Term	Related	Not Related	Related	Not Related
うつ病	0	0	0	1 (1.4)
中期不眠症	0	0	0	1 (1.4)
神経系障害	4 (5.7)	16 (22.9)	6 (1.4)	9 (12.9)
頭痛	4 (5.7)	10 (14.3)	4 (1.4)	7 (10.0)
肋間神経痛	0	2 (2.9)	0	0
神経炎	0	2 (2.9)	0	0
浮動性めまい	0	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.9)
不随意性筋収縮	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0
後頭神経痛	0	1 (1.4)	0	0
坐骨神経痛	0	1 (1.4)	0	0
傾眠	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
味覚消失	0	0	1 (1.4)	0
眼障害	1 (1.4)	3 (4.3)	0	3 (4.3)
白内障	0	2 (2.9)	0	0
眼瞼浮腫	1 (1.4)	0	0	0
嚢下白内障	0	1 (1.4)	0	0
アレルギー性結膜炎	0	1 (1.4)	0	0
結膜充血	0	0	0	1 (1.4)

- Sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in patients treated with Tralo.
- [a] Each patient is represented by the maximum reported causality for each SOC and PT.
- [b] Each patient is counted only once within a treatment group in this overall summary.
- Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks).
- Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

\Statistics\Documents\Regulatory\REQ_R006\Programs\TFL\t_aesoc_rel_ontrt.sas 06NOV2017-15:49

Protocol: D2210C00013

Table 11.3.2.9 Adverse events reported during the treatment period, by System Organ Class, preferred term and investigator's causality assessment (Safety analysis set)

	Number (%) of patients [a]			
	Tralo 300 mg Q2W (N=70)		Placebo (N=70)	
	Assessed causality		Assessed causality	
Preferred Term	Related	Not Related	Related	Not Related
眼そう痒症	0	0	0	1 (1.4)
流涙増加	0	0	0	2 (2.9)
耳および迷路障害	1 (1.4)	1 (1.4)	0	3 (4.3)
回転性めまい	1 (1.4)	1 (1.4)	0	2 (2.9)
耳管閉塞	0	0	0	1 (1.4)
心臓障害	0	4 (5.7)	0	3 (4.3)
不整脈	0	1 (1.4)	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	0	1 (1.4)	0	0
洞性不整脈	0	1 (1.4)	0	0
洞性頻脈	0	1 (1.4)	0	0
三尖弁閉鎖不全症	0	1 (1.4)	0	0
狭心症	0	0	0	2 (2.9)
心不全	0	0	0	1 (1.4)
血管障害	1 (1.4)	5 (7.1)	0	3 (4.3)
高血圧	1 (1.4)	3 (4.3)	0	2 (2.9)
血腫	0	1 (1.4)	0	0
静脈炎	0	1 (1.4)	0	0

- Sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in patients treated with Tralo.
- [a] Each patient is represented by the maximum reported causality for each SOC and PT.
- [b] Each patient is counted only once within a treatment group in this overall summary.
- Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks).
- Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

\Statistics\Documents\Regulatory\REQ_R006\Programs\TFL\t_aesoc_rel_ontrt.sas 06NOV2017-15:49

Protocol: D2210C00013

Table 11.3.2.9 Adverse events reported during the treatment period, by System Organ Class, preferred term and investigator's causality assessment (Safety analysis set)

	Number (%) of patients [a]			
	Tralo 300 mg Q2W (N=70)		Placebo (N=70)	
	Assessed causality		Assessed causality	
Preferred Term	Related	Not Related	Related	Not Related
血栓性静脈炎	0	1 (1.4)	0	0
ほてり	0	0	0	1 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.4)	21 (30.0)	0	23 (32.9)
喘息	0	8 (11.4)	0	16 (22.9)
咳嗽	1 (1.4)	3 (4.3)	0	1 (1.4)
呼吸困難	0	4 (5.7)	0	2 (2.9)
口腔咽頭痛	0	2 (2.9)	0	1 (1.4)
気管支痙攣	0	1 (1.4)	0	0
労作性呼吸困難	0	1 (1.4)	0	0
鼻出血	0	1 (1.4)	0	0
鼻閉	0	1 (1.4)	0	0
鼻茸	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
胸膜炎	0	1 (1.4)	0	0
胸膜痛	0	1 (1.4)	0	0
湿性咳嗽	0	1 (1.4)	0	0
気道うっ血	0	1 (1.4)	0	0
アレルギー性鼻炎	0	1 (1.4)	0	2 (2.9)
鼻漏	0	1 (1.4)	0	0

- Sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in patients treated with Tralo.
- [a] Each patient is represented by the maximum reported causality for each SOC and PT.
- [b] Each patient is counted only once within a treatment group in this overall summary.
- Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks).
- Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

\Statistics\Documents\Regulatory\REQ_R006\Programs\TFL\t_aesoc_rel_ontrt.sas 06NOV2017-15:49

Protocol: D2210C00013

Table 11.3.2.9 Adverse events reported during the treatment period, by System Organ Class, preferred term and investigator's causality assessment (Safety analysis set)

	Number (%) of patients [a]			
	Tralo 300 mg Q2W (N=70)		Placebo (N=70)	
	Assessed causality		Assessed causality	
Preferred Term	Related	Not Related	Related	Not Related
喀痰増加	0	1 (1.4)	0	0
上気道咳症候群	0	1 (1.4)	0	0
無気肺	0	0	0	1 (1.4)
発声障害	0	0	0	1 (1.4)
慢性好酸球性肺炎	0	0	0	1 (1.4)
喀血	0	0	0	1 (1.4)
下気道うっ血	0	0	0	1 (1.4)
胸水	0	0	0	1 (1.4)
胃腸障害	1 (1.4)	11 (15.7)	2 (2.9)	5 (7.1)
上腹部痛	0	2 (2.9)	0	0
悪心	0	2 (2.9)	1 (1.4)	1 (1.4)
口内乾燥	1 (1.4)	0	0	0
腹部不快感	0	1 (1.4)	0	0
腹痛	0	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.9)
下腹部痛	0	1 (1.4)	0	0
下痢	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)
消化不良	0	1 (1.4)	0	0
食中毒	0	1 (1.4)	0	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (1.4)	0	2 (2.9)

- Sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in patients treated with Tralo.
- [a] Each patient is represented by the maximum reported causality for each SOC and PT.
- [b] Each patient is counted only once within a treatment group in this overall summary.
- Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks).
- Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

\Statistics\Documents\Regulatory\REQ_R006\Programs\TFL\t_aesoc_rel_ontrt.sas 06NOV2017-15:49

Protocol: D2210C00013

Table 11.3.2.9 Adverse events reported during the treatment period, by System Organ Class, preferred term and investigator's causality assessment (Safety analysis set)

	Number (%) of patients [a]			
	Tralo 300 mg Q2W (N=70)		Placebo (N=70)	
	Assessed causality		Assessed causality	
Preferred Term	Related	Not Related	Related	Not Related
嚥下痛	0	1 (1.4)	0	0
膵嚢胞	0	1 (1.4)	0	0
肛門周囲痛	0	1 (1.4)	0	0
舌苔	0	1 (1.4)	0	0
歯痛	0	1 (1.4)	0	0
嘔吐	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0
慢性胃炎	0	0	0	1 (1.4)
大腸炎	0	0	0	1 (1.4)
肝胆道系障害	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
胆嚢ポリープ	0	1 (1.4)	0	0
脂肪肝	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.4)	4 (5.7)	2 (2.9)	7 (10.0)
発疹	0	2 (2.9)	0	0
血管浮腫	1 (1.4)	0	0	0
多汗症	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0
アレルギー性皮膚炎	0	1 (1.4)	0	0
紅斑性皮疹	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0
そう痒性皮疹	0	1 (1.4)	0	0

- Sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in patients treated with Tralo.
- [a] Each patient is represented by the maximum reported causality for each SOC and PT.
- [b] Each patient is counted only once within a treatment group in this overall summary.
- Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks).
- Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

\Statistics\Documents\Regulatory\REQ_R006\Programs\TFL\t_aesoc_rel_ontrt.sas 06NOV2017-15:49

Protocol: D2210C00013

Table 11.3.2.9 Adverse events reported during the treatment period, by System Organ Class, preferred term and investigator's causality assessment (Safety analysis set)

	Number (%) of patients [a]			
	Tralo 300 mg Q2W (N=70)		Placebo (N=70)	
	Assessed causality		Assessed causality	
Preferred Term	Related	Not Related	Related	Not Related
皮膚剥脱	0	1 (1.4)	0	0
光線角化症	0	0	0	1 (1.4)
皮膚炎	0	0	0	1 (1.4)
湿疹	0	0	0	2 (2.9)
脂肪織炎	0	0	0	1 (1.4)
アレルギー性そう痒症	0	0	0	1 (1.4)
皮膚潰瘍	0	0	0	1 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	22 (31.4)	1 (1.4)	16 (22.9)
背部痛	0	7 (10.0)	0	2 (2.9)
筋骨格系胸痛	0	3 (4.3)	0	1 (1.4)
筋肉痛	0	3 (4.3)	1 (1.4)	1 (1.4)
関節痛	0	2 (2.9)	0	6 (8.6)
筋痙縮	0	2 (2.9)	0	1 (1.4)
骨痛	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
側腹部痛	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
関節腫脹	0	1 (1.4)	0	0
変形性関節症	0	1 (1.4)	0	0
四肢痛	0	1 (1.4)	0	0

- Sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in patients treated with Tralo.
- [a] Each patient is represented by the maximum reported causality for each SOC and PT.
- [b] Each patient is counted only once within a treatment group in this overall summary.
- Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks).
- Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

\Statistics\Documents\Regulatory\REQ_R006\Programs\TFL\t_aesoc_rel_ontrt.sas 06NOV2017-15:49

Protocol: D2210C00013

Table 11.3.2.9 Adverse events reported during the treatment period, by System Organ Class, preferred term and investigator's causality assessment (Safety analysis set)

	Number (%) of patients [a]			
	Tralo 300 mg Q2W (N=70)		Placebo (N=70)	
	Assessed causality		Assessed causality	
Preferred Term	Related	Not Related	Related	Not Related
腱炎	0	1 (1.4)	0	0
腱鞘炎	0	1 (1.4)	0	0
骨色素過剰	0	0	0	1 (1.4)
椎間板変性症	0	0	0	1 (1.4)
筋拘縮	0	0	0	2 (2.9)
筋腫瘤	0	0	0	1 (1.4)
筋骨格痛	0	0	0	1 (1.4)
頚部痛	0	0	0	1 (1.4)
リウマチ性障害	0	0	0	1 (1.4)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	1 (1.4)
腎および尿路障害	0	1 (1.4)	0	4 (5.7)
腎嚢胞	0	1 (1.4)	0	0
急性腎障害	0	0	0	1 (1.4)
血尿	0	0	0	1 (1.4)
乏尿	0	0	0	1 (1.4)
尿閉	0	0	0	1 (1.4)
生殖系および乳房障害	0	2 (2.9)	1 (1.4)	2 (2.9)
閉経期症状	0	1 (1.4)	0	0

- Sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in patients treated with Tralo.
- [a] Each patient is represented by the maximum reported causality for each SOC and PT.
- [b] Each patient is counted only once within a treatment group in this overall summary.
- Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks).
- Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

\Statistics\Documents\Regulatory\REQ_R006\Programs\TFL\t_aesoc_rel_ontrt.sas 06NOV2017-15:49

Protocol: D2210C00013

Table 11.3.2.9 Adverse events reported during the treatment period, by System Organ Class, preferred term and investigator's causality assessment (Safety analysis set)

	Number (%) of patients [a]			
	Tralo 300 mg Q2W (N=70)		Placebo (N=70)	
	Assessed causality		Assessed causality	
Preferred Term	Related	Not Related	Related	Not Related
骨盤痛	0	1 (1.4)	0	0
外陰腟痛	0	1 (1.4)	0	0
膀胱瘤	0	0	0	1 (1.4)
直腸瘤	0	0	0	1 (1.4)
腟分泌物	0	0	1 (1.4)	0
腟出血	0	0	0	1 (1.4)
腟脱	0	0	0	1 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (18.6)	8 (11.4)	4 (5.7)	8 (11.4)
注射部位紅斑	6 (8.6)	0	0	0
注射部位疼痛	5 (7.1)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)
注射部位そう痒感	5 (7.1)	0	0	0
疲労	2 (2.9)	1 (1.4)	1 (1.4)	4 (5.7)
胸痛	0	2 (2.9)	0	0
インフルエンザ様疾患	0	2 (2.9)	0	0
末梢性浮腫	0	2 (2.9)	1 (1.4)	1 (1.4)
発熱	0	2 (2.9)	1 (1.4)	0
無力症	1 (1.4)	0	0	2 (2.9)
注射部位浮腫	1 (1.4)	0	0	0

- Sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in patients treated with Tralo.
- [a] Each patient is represented by the maximum reported causality for each SOC and PT.
- [b] Each patient is counted only once within a treatment group in this overall summary.
- Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks).
- Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

\Statistics\Documents\Regulatory\REQ_R006\Programs\TFL\t_aesoc_rel_ontrt.sas 06NOV2017-15:49

Protocol: D2210C00013

Table 11.3.2.9 Adverse events reported during the treatment period, by System Organ Class, preferred term and investigator's causality assessment (Safety analysis set)

	Number (%) of patients [a]			
	Tralo 300 mg Q2W (N=70)		Placebo (N=70)	
	Assessed causality		Assessed causality	
Preferred Term	Related	Not Related	Related	Not Related
注射部位反応	1 (1.4)	0	0	0
注射部位腫脹	1 (1.4)	0	0	0
注射部位蕁麻疹	1 (1.4)	0	0	0
活動状態低下	1 (1.4)	0	0	0
非心臓性胸痛	0	1 (1.4)	0	0
疼痛	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
注射部位出血	0	0	0	1 (1.4)
倦怠感	0	0	0	2 (2.9)
臨床検査	0	5 (7.1)	0	3 (4.3)
血圧上昇	0	1 (1.4)	0	0
心電図再分極異常	0	1 (1.4)	0	0
肝酵素上昇	0	1 (1.4)	0	0
好中球数増加	0	1 (1.4)	0	0
肺機能検査異常	0	1 (1.4)	0	0
白血球数増加	0	1 (1.4)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (1.4)
血中免疫グロブリンE増加	0	0	0	1 (1.4)
体重減少	0	0	0	1 (1.4)

- Sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in patients treated with Tralo.
- [a] Each patient is represented by the maximum reported causality for each SOC and PT.
- [b] Each patient is counted only once within a treatment group in this overall summary.
- Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks).
- Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

\Statistics\Documents\Regulatory\REQ_R006\Programs\TFL\t_aesoc_rel_ontrt.sas 06NOV2017-15:49

Protocol: D2210C00013

Table 11.3.2.9 Adverse events reported during the treatment period, by System Organ Class, preferred term and investigator's causality assessment (Safety analysis set)

	Number (%) of patients [a]			
	Tralo 300 mg Q2W (N=70)		Placebo (N=70)	
	Assessed causality		Assessed causality	
Preferred Term	Related	Not Related	Related	Not Related
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.4)	4 (5.7)	0	8 (11.4)
外傷性血腫	1 (1.4)	0	0	0
挫傷	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
手骨折	0	1 (1.4)	0	0
四肢損傷	0	1 (1.4)	0	0
肋骨骨折	0	1 (1.4)	0	2 (2.9)
転倒	0	0	0	1 (1.4)
角膜損傷	0	0	0	1 (1.4)
裂傷	0	0	0	1 (1.4)
処置による疼痛	0	0	0	1 (1.4)
橈骨骨折	0	0	0	1 (1.4)
ストレス骨折	0	0	0	1 (1.4)

- Sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in patients treated with Tralo.
- [a] Each patient is represented by the maximum reported causality for each SOC and PT.
- [b] Each patient is counted only once within a treatment group in this overall summary.
- Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks).
- Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

\Statistics\Documents\Regulatory\REQ_R006\Programs\TFL\t_aesoc_rel_ontrt.sas 06NOV2017-15:49

1.19.2.2　死亡および重篤な有害事象

重篤な有害事象［Source: Table 11.3.4.2.1］

Protocol: D2210C00013
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key patient information (Safety analysis set)

Treatment group: Tralo 300 mg Q2W

Patient Identifier	Sex/ Age [a]	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (preferred term)	Time from first dose to AE (days)	Time period	Time from last dose to AE (days)	Time from first dose to becoming serious (days)	Outcome	Action taken (with IP)	Reasonable possibility AE causally related to Tralo [b]
[redacted]	F/57	急性喘息増悪	喘息	216	Treatment	5	218	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed	No
		喘息増悪	喘息	333	Follow-Up	66	333	Recovering /Resolving	NA	No
[redacted]	F/15	喘息増悪	喘息	99	Treatment	14	99	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed	No
		呼吸機能検査異常	肺機能検査異常	128	Treatment	0	183	Recovering /Resolving	Dose Not Changed	No
		喘息増悪	喘息	-105			-104	Recovered/ Resolved	NA	No
[redacted]	F/53	喘息増悪	喘息	-4	Optimization		-4	Recovered/ Resolved	NA	No

- [a] Age at study entry (in years).
- [b] As assessed by the investigator.
- Time from last dose to AE (days) is the time from the dose prior to the AE.
- NA=Not Applicable. IP=Investigational Product.
- Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

\Statistics\Documents\Regulatory\REQ_R006\Programs\TFL\t_sae_list.sas 06NOV2017-15:54

Protocol: D2210C00013
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key patient information (Safety analysis set)

Treatment group: Tralo 300 mg Q2W

Patient Identifier	Sex/ Age [a]	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (preferred term)	Time from first dose to AE (days)	Time period	Time from last dose to AE (days)	Time from first dose to becoming serious (days)	Outcome	Action taken (with IP)	Reasonable possibility AE causally related to Tralo [b]
[redacted]	F/56	左石灰沈着性腱炎	腱炎	61	Treatment	5	69	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed	No
[redacted]	F/55	肺炎	肺炎	305	Follow-Up	38	305	Recovered/ Resolved	NA	No
[redacted]	F/49	女性乳癌	女性乳癌	169	Treatment	0	169	Recovering /Resolving	Drug Withdrawn	No
[redacted]	F/60	喘息増悪	喘息	189	Treatment	5	189	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn	No
[redacted]	F/61	右手の骨折	手骨折	175	Treatment	6	175	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed	No
[redacted]	F/55	急性気管支炎	気管支炎	170	Treatment	2	170	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed	No

- [a] Age at study entry (in years).
- [b] As assessed by the investigator.
- Time from last dose to AE (days) is the time from the dose prior to the AE.
- NA=Not Applicable. IP=Investigational Product.
- Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

Protocol: D2210C00013
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key patient information (Safety analysis set)

Treatment group: Tralo 300 mg Q2W

Patient Identifier	Sex/ Age [a]	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (preferred term)	Time from first dose to AE (days)	Time period	Time from last dose to AE (days)	Time from first dose to becoming serious (days)	Outcome	Action taken (with IP)	Reasonable possibility AE causally related to Tralo [b]
[redacted]	F/61	喘息増悪	喘息	103	Treatment	32	103	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted	No
		頭部ふらふら感	浮動性めまい	324	Follow-Up	57	324	Recovered/ Resolved	NA	No
[redacted]	F/38	喘息増悪	喘息	264	Treatment	11	264	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted	No
		喘息増悪	喘息	319	Follow-Up	66	321	Recovered/ Resolved	NA	No

- [a] Age at study entry (in years).
- [b] As assessed by the investigator.
- Time from last dose to AE (days) is the time from the dose prior to the AE.
- NA=Not Applicable. IP=Investigational Product.
- Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

Protocol: D2210C00013
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key patient information (Safety analysis set)

Treatment group: Placebo

Patient Identifier	Sex/ Age [a]	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (preferred term)	Time from first dose to AE (days)	Time period	Time from last dose to AE (days)	Time from first dose to becoming serious (days)	Outcome	Action taken (with IP)	Reasonable possibility AE causally related to Tralo [b]
[redacted]	F/43	喘息増悪	喘息	246	Treatment	7	246	Recovered/ Resolved With Sequelae	Dose Not Changed	No
		喘息増悪	喘息	254	Treatment	1	254	Recovered/ Resolved	NA	No
[redacted]	F/55	右肩回旋筋断裂	肩回旋筋腱板症候群				82	Recovering /Resolving	NA	No
[redacted]	F/36	大腸炎	大腸炎	30	Treatment	1	31	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed	No
[redacted]	M/47	急性重症喘息	喘息	-16	Optimization		-16	Recovered/ Resolved	NA	No

- [a] Age at study entry (in years).
- [b] As assessed by the investigator.
- Time from last dose to AE (days) is the time from the dose prior to the AE.
- NA=Not Applicable. IP=Investigational Product.
- Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

Protocol: D2210C00013
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key patient information (Safety analysis set)

Treatment group: Placebo

Patient Identifier	Sex/ Age [a]	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (preferred term)	Time from first dose to AE (days)	Time period	Time from last dose to AE (days)	Time from first dose to becoming serious (days)	Outcome	Action taken (with IP)	Reasonable possibility AE causally related to Tralo [b]
[redacted]	M/47	喘息増悪	喘息	353	Follow-Up	86	354	Recovered/ Resolved	NA	No
[redacted]	F/56	喘息増悪	喘息	-33	Optimization		-33	Recovered/ Resolved	NA	No
		第8左肋骨骨折	肋骨骨折	147	Treatment	7	147	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed	No
[redacted]	F/60	尿路感染	尿路感染	189	Treatment	8	190	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed	No
		インフルエンザ	インフルエンザ	189	Treatment	8	190	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed	No
[redacted]	M/50	喘息増悪	喘息	225	Treatment	9	225	Not Recovered/ Not Resolved	Drug Withdrawn	No

- [a] Age at study entry (in years).
- [b] As assessed by the investigator.
- Time from last dose to AE (days) is the time from the dose prior to the AE.
- NA=Not Applicable. IP=Investigational Product.
- Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

\Statistics\Documents\Regulatory\REQ_R006\Programs\TFL\t_sae_list.sas 06NOV2017-15:54

Protocol: D2210C00013
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key patient information (Safety analysis set)

Treatment group: Placebo

Patient Identifier	Sex/ Age [a]	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (preferred term)	Time from first dose to AE (days)	Time period	Time from last dose to AE (days)	Time from first dose to becoming serious (days)	Outcome	Action taken (with IP)	Reasonable possibility AE causally related to Tralo [b]
[redacted]	F/60	肺炎	肺炎	283	Follow-Up	16	283	Recovered/ Resolved	NA	No
[redacted]	M/65	喘息増悪	喘息	138	Treatment	10	138	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted	No
[redacted]	F/54	喘息の感染性増悪	喘息	2	Treatment	1	2	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed	No
[redacted]	F/74	喘息増悪	喘息	209	Treatment	12	209	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted	No
		急性腎不全	急性腎障害	209	Treatment	12	209	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed	No

- [a] Age at study entry (in years).
- [b] As assessed by the investigator.
- Time from last dose to AE (days) is the time from the dose prior to the AE.
- NA=Not Applicable. IP=Investigational Product.
- Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

Protocol: D2210C00013
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key patient information (Safety analysis set)

Treatment group: Placebo

Patient Identifier	Sex/ Age [a]	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (preferred term)	Time from first dose to AE (days)	Time period	Time from last dose to AE (days)	Time from first dose to becoming serious (days)	Outcome	Action taken (with IP)	Reasonable possibility AE causally related to Tralo [b]
[redacted]	M/67	体重減少	体重減少	141	Treatment	0	225	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn	No
		肺炎	肺炎	258	Follow-Up	19	258	Recovered/ Resolved	NA	No
[redacted]	M/25	喘息増悪	喘息	168	Treatment	12	168	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed	No
[redacted]	M/52	喘息増悪	喘息	225	Treatment	13	225	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted	No
[redacted]	F/53	腟円蓋脱の悪化	腟脱	224	Treatment	1	224	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed	No
[redacted]	F/42	子宮筋腫	子宮平滑筋腫	153	Treatment	12	337	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed	No

- [a] Age at study entry (in years).
- [b] As assessed by the investigator.
- Time from last dose to AE (days) is the time from the dose prior to the AE.
- NA=Not Applicable. IP=Investigational Product.
- Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

\Statistics\Documents\Regulatory\REQ_R006\Programs\TFL\t_sae_list.sas 06NOV2017-15:54

Protocol: D2210C00013
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key patient information (Safety analysis set)

Treatment group: Placebo

Patient Identifier	Sex/ Age [a]	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (preferred term)	Time from first dose to AE (days)	Time period	Time from last dose to AE (days)	Time from first dose to becoming serious (days)	Outcome	Action taken (with IP)	Reasonable possibility AE causally related to Tralo [b]
[redacted]	M/66	急性気管支炎	気管支炎	134	Treatment	13	134	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed	No
[redacted]	F/44	喘息増悪	喘息	17	Treatment	1	17	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed	No
		喘息増悪	喘息	92	Treatment	3	92	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed	No
		喘息増悪	喘息	-34	Optimization		-31	Recovered/ Resolved	NA	No
		喘息増悪	喘息	116	Treatment	3	116	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed	No
		喘息増悪	喘息	146	Treatment	21	146	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed	No
		喘息増悪	喘息	297	Follow-Up	36	297	Recovered/ Resolved	NA	No
		喘息増悪	喘息	368	Follow-Up	107	368	Recovering /Resolving	NA	No

- [a] Age at study entry (in years).
- [b] As assessed by the investigator.
- Time from last dose to AE (days) is the time from the dose prior to the AE.
- NA=Not Applicable. IP=Investigational Product.
- Q2W=Every 2 weeks. MedDRA version 20.0.

\Statistics\Documents\Regulatory\REQ_R006\Programs\TFL\t_sae_list.sas 06NOV2017-15:54

1.19.2.3　個別症例の詳細

死亡はみられなかった。重篤な有害事象の詳細を，［M5.3.5.4 D2210C00013/TROPOS CTR 11.4 項 Narratives］に示す。

1.20 D2210C00014 試験（参考資料）

[M5.3.5.4 D2210C00014/MESOS Synopsis]

1.20.1 概要

表 20 概要（D2210C00014［MESOS］試験）

治験実施計画書識別コード：D2210C00014

治験課題名

吸入ステロイド薬でコントロールが不十分な成人喘息患者を対象に，気道炎症に対するトラロキヌマブの影響を評価する多施設共同，無作為化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照，12 週間，第 2 相試験（MESOS）

治験責任医師および治験実施施設

Professor Chris Brightling, MD
本治験は 3 か国の 14 施設（カナダ［3 施設］，デンマーク［5 施設］および英国［6 施設］）で実施された。

公表論文

なし

治験期間

最初の被験者の組入れ日：2015 年 9 月 29 日
最後の被験者の最終来院日：2017 年 6 月 21 日

開発の相：第 2 相

目的

主要目的：
ICS でコントロールが不十分な成人喘息患者を対象に，好酸球性気道浸潤に対するトラロキヌマブの影響を評価すること。

副次的目的：

- ICS でコントロールが不十分な成人喘息患者を対象に，血中好酸球レベルに対するトラロキヌマブの影響を評価すること。
- ICS でコントロールが不十分な成人喘息患者を対象に，喀痰中好酸球レベルに対するトラロキヌマブの影響を評価すること。
- ICS でコントロールが不十分な成人喘息患者を対象に，好酸球の活性化に対するトラロキヌマブの影響を評価すること。
- ICS でコントロールが不十分な成人喘息患者を対象に，トラロキヌマブの安全性および忍容性を評価すること。

探索的目的：

- ICS でコントロールが不十分な成人喘息患者を対象に，気道炎症のその他のバイオマーカーに対するトラロキヌマブの影響を評価すること。
- ICS でコントロールが不十分な成人喘息患者を対象に，太い気道のリモデリングに対するトラロキヌマブの影響を評価すること。
- ICS でコントロールが不十分な成人喘息患者を対象に，末梢気道閉塞に対するトラロキヌマブの影響を評価すること。

治験実施計画書識別コード：D2210C00014

- ICS でコントロールが不十分な成人喘息患者を対象に，喘息症状およびその他の喘息管理指標に対するトラロキヌマブの影響を評価すること。
- ICS でコントロールが不十分な成人喘息患者を対象に，肺機能および気管支過敏性に対するトラロキヌマブの影響を評価すること。
- ICS でコントロールが不十分な成人喘息患者を対象に，副鼻腔炎の症状指標に対するトラロキヌマブの影響を評価すること。
- トラロキヌマブの薬物動態および免疫原性を評価すること。
- ICS でコントロールが不十分な成人喘息患者から採取した検体中の RNA に対するトラロキヌマブの影響を評価すること。[a]

[a]実施した場合，これらの結果は治験総括報告書（CTR）には記載されないが，別途報告される可能性がある。

ICS = 吸入ステロイド薬

方法

本治験は，他の喘息治療薬の使用の有無にかかわらず，吸入ステロイド薬（ICS）でコントロールが不十分な成人喘息患者を対象にトラロキヌマブ 300 mg を 2 週間隔で（Q2W）投与した際の気道炎症に与える影響を評価する第 2 相，多施設共同，無作為化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照試験であった。

最初の登録および組入れ基準の確認（来院 1）後，被験者は 4 週間の導入期間に入り，無作為化の適格性が確認された。4 週間の導入期間終了時（来院 3c）に全ての適格性基準を満たした被験者は，Web 自動応答システム／音声自動応答システムを用いて 1:1 で無作為化され，12 週間の投与期間にわたりトラロキヌマブ 300 mg またはプラセボのいずれかを Q2W で皮下（SC）投与された。

トラロキヌマブまたはプラセボの最終投与は Week 10 に行われ，投与終了時来院は Week 12 に行われた。被験者は組入れから導入期および投与期を通じて，現在処方されている ICS およびその他の喘息治療薬を変更することなく継続した。全ての被験者は 2 週間隔で来院した。投与期間終了時，全ての被験者を 14 週間追跡した。追跡調査評価は，Week 16 および Week 26 に電話で実施した。妊娠可能な女性については，妊娠の状況を確認できるよう，Week 26 の追跡調査評価を治験実施施設で実施した。

予定被験者数および解析被験者数

サンプルサイズは，主要評価項目である気道粘膜下の好酸球数の Week 12 のベースラインからの変化（プラセボ投与 vs トラロキヌマブ投与）に基づき算出した。2 つの投与群における対数値の偏差を 1.62 および 1.82 と仮定した場合，有意水準 5%で両側検定を用いてプラセボと比べて 3.5 倍の差を 80%以上の検出力で検出するには，各投与群 31 例で十分であると推定された。上記の仮定では，有意な結果となる最小の差は 2.4 倍の差であった。生検の失敗により主要評価項目が評価不能であったごく一部の被験者を考慮して，各投与群に 40 例を無作為に割り付けることが計画された。

診断および主要な選択基準

本治験の対象集団は，ICS でコントロールが不十分な喘息を有し，来院 1 または来院 2 で気管支拡張薬投与後の 1 秒率（FEV_1）の可逆性が 12%以上かつ 200 mL 以上である成人患者（18～75 歳）とした。

治験薬

トラロキヌマブは，注射用 150 mg/mL 溶液（プレフィルドシリンジ：付属品付き，容量 1.0 mL）として提供された。注射用トラロキヌマブ 150 mg/mL 溶液は，AstraZeneca の委託を受けて MedImmune が製造した。被験者をトラロキヌマブ 300 mg 投与群と，外観を一致させたプラセボ投与群に 1:1 の割合で無作為に割り付け，Q2W で SC 注射した。

治験実施計画書識別コード：D2210C00014

ロット番号：本治験では，トラロキヌマブの 3 つのロットを使用した。個々のロット番号およびその他の情報は，治験総括報告書に記載する。

治験薬投与期間

二重盲検下で無作為に割り付けたトラロキヌマブ 300 mg（またはプラセボ）を 12 週間にわたり Q2W で被験者に投与した。被験者は組入れから投与期間の終わりまで，現在処方されている ICS 療法およびその他の喘息治療薬を変更することなく継続した。

評価項目

主要評価項目：

主要アウトカム変数：気管支鏡生検を顕微鏡で評価した 1mm^2 あたりの気道粘膜下の好酸球数のベースラインから Week 12 までの変化量の比。主要結果尺度：ベースラインに対する Week 12 のトラロキヌマブ対プラセボの比

副次的評価項目：

- アウトカム変数；血中好酸球数のベースラインから Week 12 までの変化量の比（結果尺度：ベースラインに対する Week 12 のトラロキヌマブ対プラセボの比）
- アウトカム変数；喀痰中好酸球分画のベースラインから Week 12 までの変化量の比（結果尺度：Week 12 のトラロキヌマブ対プラセボの比）
- アウトカム変数；血中および喀痰中遊離 ECP 濃度のベースラインから Week 12 までの変化量の比（結果尺度：ベースラインに対する Week 12 のトラロキヌマブ対プラセボの比）
- AE/SAE，バイタルサイン，ECG，血液生化学検査／血液学検査／尿検査パラメータ，身体検査

探索的評価項目：

- 気管支鏡生検を光学顕微鏡検査で評価した，上皮および気道平滑筋束 1 mm^2 あたりの好酸球数のベースラインから Week 12 までの変化
- 気管支鏡生検を光学顕微鏡検査で評価した，上皮，粘膜下層および気道平滑筋束 1 mm^2 あたりの炎症細胞数のベースラインから Week 12 までの変化：
  - CD3+，CD4+および CD8+リンパ球
  - 好中球
  - マクロファージ
  - 肥満細胞
- 誘発喀痰バイオマーカーのベースラインから Week 12 までの変化：
  - 1 mL あたりの炎症細胞数（好中球，リンパ球，マクロファージ）および 1 mL あたりの上皮細胞数
  - 総炎症細胞数に占める百分率で表した，炎症細胞数（好中球，リンパ球，マクロファージ）
  - ヒスタミン，ロイコトリエン，IL-13，IL-5，IL-12，IL-31 などのバイオマーカー（ただしこれらに限定されない）
- 血清中バイオマーカー[a] のベースラインから Week 12 まで変化：
  - ペリオスチン，DPP4，エオタキシン，MCP1，TARC，IL-5，IL-33，STAT6，IL-13Rα2，MCP4/CCL13，TARC/CCL17，CLCA1，SERPINB2，組織破壊のバイオマーカー，血管接着分子などが含まれる（ただし，これらに限定されない）
- 鼻吸収（nasosorption）検体から得られたバイオマーカーのベースラインから Week 12 までの変化（任意）
- 血中総 IgE のベースラインから Week 12 までの変化
- 呼気中一酸化窒素のベースラインから Week 12 までの変化
- 気管支生検検体のベースラインから Week 12 までの変化：

治験実施計画書識別コード：D2210C00014

- 気道上皮細胞の完全性（光学顕微鏡で測定）
- 網状板および RBM 肥厚（光学顕微鏡で測定）
- ペリオスチンの基底膜への沈着
- 粘液腺および MUC5A
- 組織リモデリングおよび／または組織破壊のその他のバイオマーカー：α-SMA および IV 型コラーゲン，フィブロネクチン，ラミニン，テネイシンおよび TGFβ など（ただし，これらに限定されない）；上皮傷害マーカー：カスパーゼ 3 および CC16/KL など
- 気道上皮の遺伝子発現 [a]

- CT により測定した太い気道の径および推定気道抵抗のベースラインから Week 12 までの変化：
  - 気道の第 3，第 4 および第 5 世代（区域，亜区域，亜亜区域）に対する形態計測パラメータ（管腔面積，壁面積および壁面積百分率）
  - 管腔面積に基づいて推定した気道の第 3，第 4 および第 5 世代の気道抵抗
  - FRI に基づく気道ツリー全体（肺葉または肺レベル）の気道容積および抵抗（任意）[a]
- 以下におけるベースラインから Week 12 までの変化：
  - AO で評価した R5-R20 および AX など（ただし，これらに限定されない）
  - MBW を用いた S_{acin} など（ただし，これらに限定されない）
  - エアートラッピング（呼気での密度が-856HU 未満の肺の割合として，および CT 上の平均肺密度の呼気-吸気比として表す）
  - エアートラッピング／末梢気道閉塞を評価するための吸気／呼気 CT スキャンの領域マッチング
  - TLC/RV，VC/IC および FRC による生理学的検査から判定したガストラッピングの程度
- 以下におけるベースラインからの Week 12 までの変化：
  - 1 日の喘息症状スコア（日中および夜間の合計スコア）
  - 救援療法の使用
  - 自宅での PEF（朝と晩）
  - 喘息による夜間覚醒の回数
  - ACQ-6
- BD 投与前後のスパイロメトリー測定値のベースラインから Week 12 までの変化：
  - FEV_1
  - FVC
  - $FEF_{25-75\%}$
- AHR のベースラインから Week 12 までの変化
- SNOT-20 合計スコアのベースラインから Week 12 までの変化
- 薬物動態パラメータ：C_{trough}
- 免疫原性のアウトカム変数：抗薬物抗体陽性の発現頻度と，それらの抗体の中和能の特性評価

[a] 実施した場合，これらの結果は治験総括報告書（CTR）には記載されないが，別途報告される可能性がある。

治験実施計画書識別コード：D2210C00014

ACQ-6 = 喘息管理質問票 6，AE = 有害事象，AHR = 気道過敏性，AO = Airwave オシロメトリー，α-SMA = α 平滑筋アクチン，CC16/KL6 = クララ細胞 16，CCL = ケモカイン（C-C motif）リガンド，CD = 分化抗原群，CLCA1 = カルシウム活性化クロライドチャネルレギュレータ 1，CT = コンピュータ断層撮影，C_{trough} = トラフ濃度，DPP-4 = ジペプチジルペプチダーゼ-4，ECG = 心電図，ECP = 好酸球カチオン性蛋白，$FEF_{25-75\%}$ = 努力性肺活量の 25～75%での努力性呼気流量，FEV_1 = 1 秒率，FRC = 機能的残存量，FRI = 機能的呼吸器画像検査，FVC = 努力性肺活量，HU = ハンスフィールド単位，IC = 吸気量，ICS = 吸入ステロイド薬，IgE = 免疫グロブリン E，IL = インターロイキン，IL-13Rα2 = インターロイキン 13 受容体サブユニット α-1，MBW = 複数呼吸ウォッシュアウト，MCP = 単球走化性因子，MUC5A = ムチン 5A，PEF = 最大呼気流量，RBM = 網状基底膜，RNA = リボ核酸，RV = 残気量，S_{acin} = 腺房換気の不均一性の指標，SAE = 重篤な有害事象，SERPINB2 = セルピンペプチダーゼ阻害剤，クレード B（オボアルブミン），メンバー2，SNOT-20 = Sino-Nasal Outcome Test-20（20 項目からなる副鼻腔炎に対する治療効果の質問票），STAT6 = シグナル伝達兼転写活性化因子-6，TARC = 胸腺および活性化制御ケモカイン，TGFβ = 形質転換増殖因子 β，TLC = 全肺気量，VC = 肺活量

統計学的手法

本治験の主要評価項目は，気管支鏡生検を顕微鏡で評価した 1mm^2 あたりの気道粘膜下の好酸球数のベースラインから Week 12 までの変化量の比。副次的評価項目は，血中好酸球数のベースラインから Week 12 までの変化量の比，喀痰中好酸球分画のベースラインから Week 12 までの変化量の比，血中および喀痰中の遊離好酸球陽イオン蛋白（ECP）濃度のベースラインから Week 12 までの変化量の比とした。

主要変数および副次的変数は，対数変換データおよび生データを用いて別々に解析した。統計解析は幾何平均の比のみに基づいて行った。主要評価項目の解析は，投与群を固定効果，ベースラインの対数を連続共変量として含めた共分散分析を用い，対数変換したデータを用いて実施した。副次的変数は，固定効果として投与群，対数ベースラインおよび来院を含めた反復測定混合モデルを用いて解析し，投与群と来院の交互作用も含めた。主要変数については，ノンパラメトリック解析や補完法などのいくつかの感度分析を適用した。

トラロキヌマブの安全性および忍容性を，有害事象（AE）／重篤な有害事象（SAE），バイタルサイン，心電図（ECG），臨床検査値および身体所見の解析によって評価した。

結果の概要

治験対象集団

本治験では，被験者 224 例が登録された。79 例が無作為化され，IMP の投与を受けた。

全体で，76 例（96.2%）が IMP の投与を完了し，79 例（100%）が治験を完了した。投与群間に大きな差はなかった。

無作為割付された 79 例のうち，36 例（45.6%）が男性，43 例（54.4%）が女性であった。被験者の大半は白人（73 例［92.4%］）で，3 例（3.8%）は黒人またはアフリカ系アメリカ人，3 例（3.8%）はアジア人であった。平均年齢は全体で 48.6 歳（20～73 歳）であった。

患者背景およびベースライン疾患特性は投与群間で同様であり，本治験に対して意図した対象集団をおおむね代表するものであった。

有効性の結果

治験実施計画書識別コード：D2210C00014

主要評価項目である，mm^2あたりの気道粘膜下の好酸球数のベースラインから Week 12 までの変化について，トラロキヌマブ 300 mg Q2W ではプラセボ Q2W と比べて統計学的に有意なベネフィットも臨床的に意味のあるベネフィットも観察されなかった（幾何平均比：1.43，95% CI：0.63～3.27，p = 0.3862）。トラロキヌマブ 300 mg Q2W は，以下の副次的評価項目において，統計学的に有意な改善にも臨床的に意味のある改善にもつながらなかった：血中好酸球数のベースラインから Week 12 までの変化（幾何平均比：1.21，95% CI：1.00～1.48，p = 0.0546），血中遊離 ECP 濃度のベースラインから Week 12 までの変化（幾何平均比：1.11，95% CI：0.88～1.40，p = 0.3769），喀痰中好酸球分画のベースラインから Week 12 までの変化（幾何平均比：0.57，95% CI：0.06～6.00，p = 0.6334），喀痰中遊離 ECP 濃度のベースラインから Week 12 までの変化（幾何平均比：0.49，95% CI：0.20～1.20，p = 0.1126）。

気道炎症のバイオマーカーの探索的解析において，トラロキヌマブの投与は，プラセボと比べて，血中総免疫グロブリン（IgE）濃度および呼気中一酸化窒素濃度（FE_{NO}）のベースラインから Week 12 までの数値的改善と関連していた。評価したその他のバイオマーカーに臨床的に意味のある変動は認められなかった。太い気道のリモデリングに対するトラロキヌマブ投与の影響の探索的解析において，プラセボ投与群と比べてトラロキヌマブ投与群で，管腔面積および壁面積比に関するわずかな改善が認められた。末梢気道閉塞において，トラロキヌマブ 300 mg Q2W は気道抵抗およびエアートラッピングの小幅な数値的改善を示した。肺機能について，プラセボ投与群と比べてトラロキヌマブ投与群で，BD 投与前の FEV_1 および $FEF_{25-75\%}$にわずかな増加が認められた。部分集団解析では，第 4 世代の管腔面積に対する壁面積百分率および FEV_1 のベースライン値が高い被験者でトラロキヌマブのベネフィットが向上することが示された。

トラロキヌマブ投与は，患者報告による喘息症状でも喘息管理指標でも臨床的に意味のある改善にはつながらなかったが，患者報告による副鼻腔炎の症状にプラセボと比べてわずかな改善が認められた。

薬物動態

Week 12 のトラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群における C_{trough} の幾何平均値は 71.97 µg/mL であり，C_{trough} 値の個体間変動は小さかった（幾何変動係数：42.20%）。報告された幾何平均値および算術平均値は，トラロキヌマブの用量および投与頻度に対して予測されたとおりであった。

治験実施計画書識別コード：D2210C00014

安全性の結果

平均（標準偏差）曝露期間はトラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群で 82.3（11.1）日，プラセボ投与群で 85.2（1.3）日であった。AE が発現した被験者の割合は，トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群（84.6%）とプラセボ Q2W 投与群（80.0%）で同程度であった。AE の多くは軽度または中等度であった。最も発現頻度の高かった AE（被験者の 15%超）は，トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群でウイルス性上気道感染および口腔咽頭痛，プラセボ Q2W 投与群でウイルス性上気道感染および頭痛であった。AE の多くは，治験担当医師によって IMP との関連はないと評価された。IMP と関連があると判断された AE の発現頻度は，トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群（11 例［28.2%］）とプラセボ Q2W 投与群（7 例［17.5%］）で同程度であった。本治験期間中に死亡例は認められなかった。SAE は，プラセボ投与群で投与期間中に 1 件（喘息），トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群で追跡期間中に 1 件（多発性硬化症）認められた。IMP の投与中止に至った AE は，トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群の 1 例に 4 件発現し，いずれも注射部位反応に関連する事象であった。注射部位反応の発現例数は，トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群の方がプラセボ Q2W 投与群と比べて多く（6 例対 1 例），トラロキヌマブを投与した他の試験と一致する結果が得られた。

気管支鏡検査の忍容性は良好であり，処置による軽度の AE が 8 例で報告され，治験終了前に回復した。本治験期間中にトラロキヌマブと因果関係のあるアナフィラキシー反応は認められなかった。本治験期間中に III 型過敏症の症例は認められなかった。

血液学検査および血液生化学検査のパラメータの推移に臨床的に有意な変化は認められなかった。本治験期間中に好酸球数が 1500/μL を超えた被験者はいなかった。バイタルサインに臨床的に有意な傾向はなかった。ECG に異常は認められず，身体所見から安全性の懸念は特定されなかった。

本治験では，トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与による新たな安全性の懸念は特定されなかった。

結論

他の喘息治療薬の使用の有無にかかわらず，ICS（1 日の総投与量がプロピオン酸フルチカゾン乾燥粉末製剤 250 μg 以上に相当）でコントロールが不十分な成人喘息患者を対象とした本治験の結果から，以下の全般的結論を得た。

- トラロキヌマブ 300 mg を Q2W で 12 週間にわたり投与した後，気道粘膜下好酸球数，血中および喀痰中好酸球数および ECP の変化により評価したところ，統計学的に有意な抗炎症作用も臨床的に意味のある抗炎症作用も認められなかった。
- トラロキヌマブ 300 mg Q2W を投与された被験者では，プラセボ Q2W を投与された被験者と比べて，太い気道の径，末梢気道閉塞，肺機能および副鼻腔炎の症状に関するいくつかのパラメータにおいてわずかなベネフィットが認められた。治験期間中にトラロキヌマブ投与群でプラセボ投与群と比べて大きな減少が認められた炎症バイオマーカーは，免疫グロブリン E と FE_{NO} のみであった。トラロキヌマブ投与群では，プラセボ投与群と比べて喘息症状に改善は認められなかった。
- 本治験で新たな安全性の懸念は特定されなかった。

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

1.20.2　安全性の評価

1.20.2.1　有害事象

1.20.2.1.1　全ての有害事象［Source: Table 11.3.2.7］

D2210C00014
PSC
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

	Tralo 300 mg Q2W (N=39)			Placebo (N=40)		
System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]		Event rate (per 100 pt years) [b]	Number (%) of subjects [a]		Event rate (per 100 pt years) [b]
Subjects with any AE	33	(84.6)	375.49	32	(80.0)	342.86
感染症および寄生虫症	15	(38.5)	170.68	24	(60.0)	257.14
ウイルス性上気道感染	8	(20.5)	91.03	17	(42.5)	182.14
インフルエンザ	2	(5.1)	22.76	0		
下気道感染	1	(2.6)	11.38	2	(5.0)	21.43
上気道感染	1	(2.6)	11.38	2	(5.0)	21.43
ウイルス性胃腸炎	1	(2.6)	11.38	1	(2.5)	10.71
鼻炎	1	(2.6)	11.38	1	(2.5)	10.71
口腔カンジダ症	1	(2.6)	11.38	0		
歯感染	1	(2.6)	11.38	0		
外陰部腟カンジダ症	1	(2.6)	11.38	0		
膀胱炎	0			1	(2.5)	10.71
感染性湿疹	0			1	(2.5)	10.71
胃腸炎	0			1	(2.5)	10.71
咽頭炎	0			1	(2.5)	10.71
血液およびリンパ系障害	0			1	(2.5)	10.71
リンパ節症	0			1	(2.5)	10.71
免疫系障害	1	(2.6)	11.38	0		
季節性アレルギー	1	(2.6)	11.38	0		
代謝および栄養障害	0			2	(5.0)	21.43
食欲減退	0			1	(2.5)	10.71
食欲亢進	0			1	(2.5)	10.71

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for system organ class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + 2 weeks) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE will only be counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg = 8.789 subject years; placebo = 9.333 subject years.
MedDRA version 20.0.
Q2W = Every 2 weeks.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\EXA29970\Biostatistics\Production\Tables\ae206.sas 16NOV2017:09:47

D2210C00014
PSC
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class / Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=39) Number (%) of subjects [a]		Tralo 300 mg Q2W (N=39) Event rate (per 100 pt years) [b]	Placebo (N=40) Number (%) of subjects [a]		Placebo (N=40) Event rate (per 100 pt years) [b]
精神障害	0			1	(2.5)	10.71
不眠症	0			1	(2.5)	10.71
神経系障害	2	(5.1)	22.76	13	(32.5)	139.29
頭痛	2	(5.1)	22.76	9	(22.5)	96.43
片頭痛	0			2	(5.0)	21.43
錯感覚	0			2	(5.0)	21.43
浮動性めまい	0			1	(2.5)	10.71
失神	0			1	(2.5)	10.71
振戦	0			1	(2.5)	10.71
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14	(35.9)	159.30	10	(25.0)	107.14
口腔咽頭痛	6	(15.4)	68.27	2	(5.0)	21.43
咳嗽	3	(7.7)	34.14	2	(5.0)	21.43
鼻漏	3	(7.7)	34.14	0		
呼吸困難	2	(5.1)	22.76	1	(2.5)	10.71
鼻出血	2	(5.1)	22.76	0		
喘鳴	1	(2.6)	11.38	2	(5.0)	21.43
発声障害	1	(2.6)	11.38	1	(2.5)	10.71
肺腫瘤	1	(2.6)	11.38	1	(2.5)	10.71
変色痰	1	(2.6)	11.38	0		
喀痰増加	1	(2.6)	11.38	0		
喘息	0			3	(7.5)	32.14
咽頭の炎症	0			1	(2.5)	10.71
湿性咳嗽	0			1	(2.5)	10.71

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for system organ class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + 2 weeks) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE will only be counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg = 8.789 subject years; placebo = 9.333 subject years.
MedDRA version 20.0.
Q2W = Every 2 weeks.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\EXA29970\Biostatistics\Production\Tables\ae206.sas 16NOV2017:09:47

D2210C00014
PSC
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class / Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=39) Number (%) of subjects [a]		Tralo 300 mg Q2W (N=39) Event rate (per 100 pt years) [b]	Placebo (N=40) Number (%) of subjects [a]		Placebo (N=40) Event rate (per 100 pt years) [b]
胃腸障害	6	(15.4)	68.27	5	(12.5)	53.57
嘔吐	3	(7.7)	34.14	2	(5.0)	21.43
悪心	2	(5.1)	22.76	1	(2.5)	10.71
下痢	1	(2.6)	11.38	2	(5.0)	21.43
消化不良	1	(2.6)	11.38	0		
変色便	1	(2.6)	11.38	0		
胃食道逆流性疾患	1	(2.6)	11.38	0		
口唇乾燥	1	(2.6)	11.38	0		
上腹部痛	0			1	(2.5)	10.71
口の錯感覚	0			1	(2.5)	10.71
皮膚および皮下組織障害	4	(10.3)	45.51	3	(7.5)	32.14
発疹	2	(5.1)	22.76	0		
皮膚炎	1	(2.6)	11.38	0		
斑	1	(2.6)	11.38	0		
ざ瘡	0			1	(2.5)	10.71
そう痒症	0			1	(2.5)	10.71
蕁麻疹	0			1	(2.5)	10.71
筋骨格系および結合組織障害	3	(7.7)	34.14	2	(5.0)	21.43
背部痛	2	(5.1)	22.76	0		
肩径部痛	1	(2.6)	11.38	0		
関節腫脹	1	(2.6)	11.38	0		
筋骨格系胸痛	0			1	(2.5)	10.71
顎痛	0			1	(2.5)	10.71

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for system organ class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + 2 weeks) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE will only be counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg = 8.789 subject years; placebo = 9.333 subject years.
MedDRA version 20.0.
Q2W = Every 2 weeks.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\EXA29970\Biostatistics\Production\Tables\ae206.sas 16NOV2017:09:47

D2210C00014
PSC
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

	Tralo 300 mg Q2W (N=39)			Placebo (N=40)		
System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]		Event rate (per 100 pt years) [b]	Number (%) of subjects [a]		Event rate (per 100 pt years) [b]
生殖系および乳房障害	2	(5.1)	22.76	0		
乳頭痛	1	(2.6)	11.38	0		
膣部異臭	1	(2.6)	11.38	0		
一般・全身障害および投与部位の状態	10	(25.6)	113.79	5	(12.5)	53.57
注射部位紅斑	3	(7.7)	34.14			
注射部位疼痛	2	(5.1)	22.76	0		
注射部位そう痒感	2	(5.1)	22.76	0		
注射部位腫脹	2	(5.1)	22.76	0		
非心臓性胸痛	2	(5.1)	22.76	0		
疲労	1	(2.6)	11.38	3	(7.5)	32.14
投与部位疼痛	1	(2.6)	11.38	0		
胸痛	1	(2.6)	11.38	0		
注射部位発疹	1	(2.6)	11.38	0		
注射部位反応	1	(2.6)	11.38	0		
倦怠感	1	(2.6)	11.38	0		
末梢性浮腫	1	(2.6)	11.38	0		
発熱	1	(2.6)	11.38	0		
インフルエンザ様疾患	0			1	(2.5)	10.71
注射部位痂皮	0			1	(2.5)	10.71
臨床検査	3	(7.7)	34.14	3	(7.5)	32.14
体重増加	2	(5.1)	22.76	1	(2.5)	10.71
肝コンピュータ断層撮影異常	1	(2.6)	11.38	0		
血中ブドウ糖増加	0			1	(2.5)	10.71
胃内pH低下	0			1	(2.5)	10.71

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for system organ class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + 2 weeks) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE will only be counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg = 8.789 subject years; placebo = 9.333 subject years.
MedDRA version 20.0.
Q2W = Every 2 weeks.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\EXA29970\Biostatistics\Production\Tables\ae206.sas 16NOV2017:09:47

D2210C00014
PSC
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

	Tralo 300 mg Q2W (N=39)			Placebo (N=40)		
System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]		Event rate (per 100 pt years) [b]	Number (%) of subjects [a]		Event rate (per 100 pt years) [b]
傷害、中毒および処置合併症	3	(7.7)	34.14	6	(15.0)	64.29
処置後合併症	1	(2.6)	11.38	2	(5.0)	21.43
挫傷	1	(2.6)	11.38	1	(2.5)	10.71
筋骨格系損傷	1	(2.6)	11.38	0		
処置による疼痛	0			3	(7.5)	32.14
鼻部損傷	0			1	(2.5)	10.71
処置による頭痛	0			1	(2.5)	10.71

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for system organ class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + 2 weeks) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE will only be counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg = 8.789 subject years; placebo = 9.333 subject years.
MedDRA version 20.0.
Q2W = Every 2 weeks.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\EXA29970\Biostatistics\Production\Tables\ae206.sas 16NOV2017:09:47

1.20.2.1.2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table 11.3.2.9］

D2210C00014
PSC

Table 11.3.2.9 Adverse events reported during the treatment period, by system organ class, preferred term and investigator's causality assessment (Safety analysis set)

	Number (%) of subjects [a]			
	Tralo 300 mg Q2W (N=39) Assessed causality		Placebo (N=40) Assessed causality	
System organ class / Preferred term	Related	Not Related	Related	Not Related
Subjects with any AE [b]	11 (28.2)	22 (56.4)	7 (17.5)	25 (62.5)
感染症および寄生虫症	0	15 (38.5)	0	24 (60.0)
ウイルス性上気道感染	0	8 (20.5)	0	17 (42.5)
インフルエンザ	0	2 (5.1)	0	0
下気道感染	0	1 (2.6)	0	2 (5.0)
上気道感染	0	1 (2.6)	0	2 (5.0)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (2.6)	0	1 (2.5)
鼻炎	0	1 (2.6)	0	1 (2.5)
口腔カンジダ症	0	1 (2.6)	0	0
歯感染	0	1 (2.6)	0	0
外陰部膣カンジダ症	0	1 (2.6)	0	0
膀胱炎	0	0	0	1 (2.5)
感染性湿疹	0	0	0	1 (2.5)
胃腸炎	0	0	0	1 (2.5)
咽頭炎	0	0	0	1 (2.5)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (2.5)
リンパ節症	0	0	0	1 (2.5)
免疫系障害	0	1 (2.6)	0	0
季節性アレルギー	0	1 (2.6)	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	2 (5.0)
食欲減退	0	0	0	1 (2.5)
食欲亢進	0	0	0	1 (2.5)
精神障害	0	0	0	1 (2.5)
不眠症	0	0	0	1 (2.5)

Sorted for system organ class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
[a] Each subject is represented by the maximum reported causality for each SOC and PT.
[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks).
MedDRA version 20.0.
Q2W = Every 2 weeks.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\EXA29970\Biostatistics\Production\Tables\ae208.sas 25AUG2017:14:28

D2210C00014
PSC
Table 11.3.2.9 Adverse events reported during the treatment period, by system organ class, preferred term and investigator's causality assessment (Safety analysis set)

	Number (%) of subjects [a]			
	Tralo 300 mg Q2W (N=39) Assessed causality		Placebo (N=40) Assessed causality	
System organ class / Preferred term	Related	Not Related	Related	Not Related
神経系障害	0	2 (5.1)	3 (7.5)	10 (25.0)
頭痛	0	2 (5.1)	2 (5.0)	7 (17.5)
片頭痛	0	0	0	2 (5.0)
錯感覚	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
浮動性めまい	0	0	0	1 (2.5)
失神	0	0	0	1 (2.5)
振戦	0	0	1 (2.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (5.1)	12 (30.8)	0	10 (25.0)
口腔咽頭痛	0	6 (15.4)	0	2 (5.0)
咳嗽	0	3 (7.7)	0	2 (5.0)
鼻漏	0	3 (7.7)	0	0
呼吸困難	0	2 (5.1)	0	1 (2.5)
鼻出血	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
喘鳴	1 (2.6)	0	0	2 (5.0)
発声障害	0	1 (2.6)	0	1 (2.5)
肺腫瘤	0	1 (2.6)	0	1 (2.5)
変色痰	0	1 (2.6)	0	0
喀痰増加	1 (2.6)	0	0	0
喘息	0	0	0	3 (7.5)
咽頭の炎症	0	0	0	1 (2.5)
湿性咳嗽	0	0	0	1 (2.5)
胃腸障害	1 (2.6)	5 (12.8)	1 (2.5)	4 (10.0)
嘔吐	1 (2.6)	2 (5.1)	0	2 (5.0)
悪心	1 (2.6)	1 (2.6)	0	1 (2.5)
下痢	0	1 (2.6)	0	2 (5.0)
消化不良	0	1 (2.6)	0	0
変色便	0	1 (2.6)	0	0

Sorted for system organ class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
[a] Each subject is represented by the maximum reported causality for each SOC and PT.
[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks).
MedDRA version 20.0.
Q2W = Every 2 weeks.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\EXA29970\Biostatistics\Production\Tables\ae208.sas 25AUG2017:14:28

D2210C00014
PSC
Table 11.3.2.9 Adverse events reported during the treatment period, by system organ class, preferred term and investigator's causality assessment (Safety analysis set)

	Number (%) of subjects [a]			
	Tralo 300 mg Q2W (N=39) Assessed causality		Placebo (N=40) Assessed causality	
System organ class / Preferred term	Related	Not Related	Related	Not Related
胃食道逆流性疾患	0	1 (2.6)	0	0
口唇乾燥	0	1 (2.6)	0	0
上腹部痛	0	0	0	1 (2.5)
口の錯感覚	0	0	1 (2.5)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (5.1)	2 (5.1)	1 (2.5)	2 (5.0)
発疹	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
皮膚炎	1 (2.6)	0	0	0
斑	0	1 (2.6)	0	0
ざ瘡	0	0	1 (2.5)	0
そう痒症	0	0	0	1 (2.5)
蕁麻疹	0	0	0	1 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	3 (7.7)	0	2 (5.0)
背部痛	0	2 (5.1)	0	0
巣径部痛	0	1 (2.6)	0	0
関節腫脹	0	1 (2.6)	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	1 (2.5)
顎痛	0	0	0	1 (2.5)
生殖系および乳房障害	0	2 (5.1)	0	0
乳頭痛	0	1 (2.6)	0	0
膣部異臭	0	1 (2.6)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (12.8	5 (12.8)	2 (5.0)	3 (7.5)
注射部位紅斑	2 (5.1)	1 (2.6)	0	0
注射部位疼痛	2 (5.1)	0	0	0
注射部位そう痒感	2 (5.1)	0	0	0
注射部位腫脹	2 (5.1)	0	0	0

Sorted for system organ class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
[a] Each subject is represented by the maximum reported causality for each SOC and PT.
[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks).
MedDRA version 20.0.
Q2W = Every 2 weeks.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\EXA29970\Biostatistics\Production\Tables\ae208.sas 25AUG2017:14:28

D2210C00014
PSC
Table 11.3.2.9 Adverse events reported during the treatment period, by system organ class, preferred term and investigator's causality assessment (Safety analysis set)

	Number (%) of subjects [a]			
	Tralo 300 mg Q2W (N=39) Assessed causality		Placebo (N=40) Assessed causality	
System organ class / Preferred term	Related	Not Related	Related	Not Related
非心臓性胸痛	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
疲労	0	1 (2.6)	1 (2.5)	2 (5.0)
投与部位疼痛	1 (2.6)	0	0	0
胸痛	0	1 (2.6)	0	0
注射部位発疹	1 (2.6)	0	0	0
注射部位反応	1 (2.6)	0	0	0
倦怠感	0	1 (2.6)	0	0
末梢性浮腫	0	1 (2.6)	0	0
発熱	1 (2.6)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	1 (2.5)
注射部位痂皮	0	0	1 (2.5)	0
臨床検査	2 (5.1)	1 (2.6)	2 (5.0)	1 (2.5)
体重増加	2 (5.1)	0	1 (2.5)	0
肝コンピュータ断層撮影異常	0	1 (2.6)	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (2.5)	0
胃内pH低下	0	0	0	1 (2.5)
傷害、中毒および処置合併症	0	3 (7.7)	0	6 (15.0)
処置後合併症	0	1 (2.6)	0	2 (5.0)
挫傷	0	1 (2.6)	0	1 (2.5)
筋骨格系損傷	0	1 (2.6)	0	0
処置による疼痛	0	0	0	3 (7.5)
鼻部損傷	0	0	0	1 (2.5)
処置による頭痛	0	0	0	1 (2.5)

Sorted for system organ class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
[a] Each subject is represented by the maximum reported causality for each SOC and PT.
[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + 2 weeks).
MedDRA version 20.0.
Q2W = Every 2 weeks.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\EXA29970\Biostatistics\Production\Tables\ae208.sas 25AUG2017:14:28

1.20.2.2　死亡および重篤な有害事象

重篤な有害事象［Source: Table 11.3.4.2.1］

D2210C00014
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

Tralo 300 mg Q2W											
Subject identifier	Sex	Age [a] (years)	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Time from first dose to AE (days)	Time Period	Time from last dose to AE (days)	Time from first dose to becoming serious (days)	Outcome	Action taken (with investigational product)	Reasonable possibility AE causally related to tralokinumab [b]
[redacted]	F	52	多発性硬化症	多発性硬化症	115	Post-treatment	44	115	RECOVERING/ RESOLVING	NA	No

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

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\EXA29970\Biostatistics\Production\Tables\ae220.sas 25AUG2017:14:28

D2210C00014
PSC
Table 11.3.4.2.1 Serious adverse events - key subject information (Safety analysis set)

					Placebo						
Subject identifier	Sex	Age [a] (years)	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	Time from first dose to AE (days)	Time Period	Time from last dose to AE (days)	Time from first dose to becoming serious (days)	Outcome	Action taken (with investigational product)	Reasonable possibility AE causally related to tralokinumab [b]
[redacted]	M	71	**喘息憎悪**	**喘息**	38	On treatment	10	38	RECOVERED/ RESOLVED	NA	No

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

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\EXA29970\Biostatistics\Production\Tables\ae220.sas 25AUG2017:14:28

1.20.2.3　個別症例の詳細

死亡はみられなかった。重篤な有害事象の詳細を，［M5.3.5.4 D2210C00014/MESOS CTR 11.4 項 Narratives］に示す。

1.21 D2211C00001 試験（参考資料）

[M5.3.5.4 D2211C00001 Synopsis]

1.21.1 概要

表 21 概要（D2211C00001 試験）

治験実施計画書識別コード：D2211C00001

治験課題名

活動性の中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者におけるクリニカルレスポンスについて，インターロイキン-13（IL-13）に対する組換えヒトモノクローナル抗体であるトラロキヌマブ（CAT-354）をアドオン療法として投与したとき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，多施設共同試験

治験責任医師および治験実施施設

Dr Silvio Danese, MD PhD
本治験では，欧州 6 か国の 30 施設で患者を無作為化した。

公表論文

なし

治験期間

最初の患者の組入れ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
最後の患者の最終来院日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

開発の相：第 2a 相

目的

主要目的：
Mayo スコアで定義したクリニカルレスポンスの評価により，活動性 UC 患者における Week 8 のトラロキヌマブの効果をプラセボと比較評価すること。
副次的目的：

- Mayo スコアのベースラインから Week 8 までの変化を評価すること。
- Week 8 の粘膜治癒率を評価すること。
- 部分的 Mayo スコアのベースラインから Week 4，8，12，16，20 および 24 までの変化を評価すること。
- Mayo スコアで定義した臨床的寛解が Week 8 後に得られた被験者の割合を評価すること。
- ベースライン時および Week 8 の結腸粘膜生検の組織像を評価すること。
- ベースライン時，Week 4，8，12，16，20 および 24 の血清中および便中の疾患活動性および腸管漏出マーカーを評価すること。
- トラロキヌマブの PK および免疫原性を評価すること。

安全性に関する目的：
報告された有害事象（AE），安全性に関する臨床検査値，ECG，バイタルサイン，体重および身体所見を評価することにより，トラロキヌマブの安全性および忍容性を評価すること。
ECG = 心電図，UC = 潰瘍性大腸炎

方法

治験実施計画書識別コード：D2211C00001

本治験は，トラロキヌマブ 300 mg を皮下（SC）投与したとき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，多施設共同試験であった。IMP に加え，全ての被験者は潰瘍性大腸炎（UC）に対する基礎療法を参加地域の標準治療に従って継続することとした。

バリデートされたコンピュータプログラム（GRand）を用いて，無作為割付け表を作成した。被験者をトラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群に 1:1 の割合で無作為に割り付けた。来院 2 で，自動音声応答システム（IVRS）／自動 Web 応答システム（IWRS）を介して IMP への無作為割付けを行った。

IMP は，治験実施施設の盲検解除された IMP 管理者／薬剤師が取り扱い，被験者の管理または評価に関与していない盲検解除された治験スタッフが投与した。

予定被験者数および解析被験者数

片側検定で $\alpha = 0.05$ および検出力を 90%としてトラロキヌマブ投与群およびプラセボ投与群の真の奏効率をそれぞれ 65%および 35%と仮定し，評価可能な 106 例（各投与群 53 例）を得るために 110 例を無作為化することを計画した。

診断および主要な選択基準

無作為割付けの 90 日以上前に内視鏡的かつ組織学的に確定診断された，中等症から重症の活動性 UC（内視鏡検査サブスコア 2 ポイントを含めて，ベースラインの Mayo スコアが 6 ポイント以上）を有する，入院していない 18～75 歳の男性および女性の患者を登録することとした。併用可能な基礎療法には，5-アミノサリチル酸含有薬，プリン類似体，低用量ステロイドなどがあった。

治験薬

トラロキヌマブ（CAT-354）：300 mg

pH5.5 の酢酸ナトリウム緩衝液中で設定濃度 150 mg/mL に調製する。最終製剤の緩衝液は，50 mM 酢酸ナトリウム，85 mM 塩化ナトリウム溶液および 0.01%（w/v）ポリソルベート 80 溶液からなり，注射用水で調製した。

トラロキヌマブ 300 mg を，来院 2（Week 0）から開始して 12 週間，2 週間隔で 150 mg を SC 注射として 2 回，治験来院時に投与した。

製造元：MedImmune

バッチ番号：[redacted]，[redacted]

プラセボ：0.9%生理食塩水

プラセボを，来院 2（Week 0）から開始して 12 週間，2 週間隔で 2 回の SC 注射として投与した。

製造元：MedImmune

バッチ番号：[redacted]，[redacted]

治験薬投与期間

21 日間の登録期間後，患者を 12 週間の投与期間に無作為に割り付けた。その後，被験者は 12 週間の追跡調査期間に入った（投与なし）。

評価項目

主要評価項目：

クリニカルレスポンスは，Mayo スコアのベースラインから 3 ポイント以上の低下，総 Mayo スコアのベースラインから 30%以上の低下，および直腸出血のサブスコアの 1 ポイント以上の低下，または直腸出血の絶対サブスコア 0 または 1 として評価した。

副次的評価項目：

- Mayo スコアのベースラインから Week 8 までの変化

治験実施計画書識別コード：D2211C00001

- （Mayo スコアからの）内視鏡検査サブスコアの，3 もしくは 2 ポイントから 0 もしくは 1 ポイントへの，または 1 ポイントから 0 ポイントへの改善
- 部分的 Mayo スコアのベースラインからさまざまな時点までの変化を評価する
- Mayo スコアが 2 ポイント以下かつ個々のサブスコアが 1 ポイントを超えないことと定義される，臨床的寛解を達成した患者の割合
- 中央検査機関による生検検体の評価に基づく修正 Riley スコア
- 疾患活動性のマーカー：CRP（血清中）およびカルプロテクチン（便中），ならびに腸管漏出マーカー：アルブミン（血清中）
- トラロキヌマブの C_{min} および AR，ならびに血清中のトラロキヌマブに対する抗薬物抗体の発現頻度

安全性評価項目：

AE，安全性に関する臨床検査値，ECG，バイタルサイン（BP，脈拍数，体温），体重および身体所見

AR = 累積係数，C_{min} = 最低濃度，BP = 血圧，CRP = C 反応性蛋白質，ECG = 心電図，UC = 潰瘍性大腸炎

統計学的手法

本治験に用いる有意水準は，片側 5%とした。必要に応じて，モデルに基づく点推定値を，その両側 95%信頼区間（CI）とともに提示することとした。

主要変数である Week 8 のクリニカルレスポンスと，副次的変数である Week 8 の粘膜治癒率および臨床的寛解率について，Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）カイ二乗検定を用いて解析し，GCS 抵抗性の状態によって層別化した。感度分析は，ベースライン時点で組織像が正常であった被験者を除外して実施した。主要変数についても部分集団解析を実施した。

Mayo スコアおよび修正 Riley スコアのベースラインから Week 8 までの変化は共分散分析（ANCOVA）を用いて解析し，部分的 Mayo スコアは反復測定解析を用いて解析した。反復測定解析を用いて，疾患活動性マーカー（C 反応性蛋白質［CRP］およびカルプロテクチン）のベースラインからの変化と，腸管漏出（アルブミン）のベースラインからの変化も解析した。

血清中トラロキヌマブ濃度を記述統計とともに表にまとめ，抗トラロキヌマブ抗体の出現を報告した。

安全性変数は記述的に示した。全ての有効性解析は最大解析対象集団に基づいて実施した。安全性および薬物動態（PK）解析には安全性解析対象集団を用いて対応した。

結果の概要

治験対象集団

本治験における被験者の内訳を下表に要約する。無作為化された 111 例（75.5%）のうち，トラロキヌマブ投与群の 55 例（98.2%）およびプラセボ投与群の 55 例（100.0%）が投与を受けた。

73 例（65.8%）が投与を完了した。投与を完了した被験者数は，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群と比べて多かった（トラロキヌマブ投与群 38 例［67.9%］，プラセボ投与群 35 例［63.6%］）。トラロキヌマブ投与群およびプラセボ投与群に無作為化された被験者のうち，それぞれ 17 例（30.4%）および 20 例（36.4%）が IMP の投与を中止した。両投与群における IMP 投与中止の主な理由は，本治験固有の中止基準の発生であった（トラロキヌマブ投与群 8 例［14.3%］およびプラセボ投与群 12 例［21.8%］）。本治験固有の中止基準は，薬物療法の強化を必要とする不十分な治療効果と，外科的治療を必要とする不十分な治療効果であった。

本治験に参加した被験者の大半は白人（108 例［97.3%］）で，平均年齢は 41.5 歳（範囲：18～70 歳）であった。男性 53 例（47.7%）および女性 58 例（52.3%）が本治験で無作為化された。被験者の大半（76 例［68.5%］）は非喫煙者であった。

治験実施計画書識別コード：D2211C00001

被験者集団は対象集団を代表しており，投与群は患者背景に関して均衡していた。ベースラインの疾患特性に関して投与群間に数値的な差が認められたことから，トラロキヌマブ投与群の被験者集団の方が重症度がやや高かった可能性が考えられた。

Patient disposition (All patients)

被験者の内訳（全被験者）

	Number (%) of patients		
	Tralokinumab	Placebo	Total
Patients enrolled [a]			147
Patients randomised	56(38.1)	55(37.4)	111(75.5)
Patients who were not randomised			36(24.5)
Subject decision			2(1.4)
Adverse event			2(1.4)
Subject lost to follow-up			1(0.7)
Eligibility criteria not fulfilled			28(19.0)
Other			3(2.0)
Patients who received treatment	55(98.2)	55(100.0)	110(99.1)
Patients who did not receive treatment	1(1.8)	0(0.0)	1(0.9)
Eligibility criteria not fulfilled	1(1.8)	0(0.0)	1(0.9)
Patients who completed treatment	38(67.9)	35 (63.6)	73(65.8)
Patients who discontinued treatment	17(30.4)	20(36.4)	37(33.3)
Subject decision	6(10.7)	6(10.9)	12(10.8)
Adverse event	2(3.6)	1(1.8)	3(2.7)
Development of study-specific discontinuation criteria	8(14.3)	12(21.8)	20(18.0)
Other[b]	1(1.8)	1(1.8)	2(1.8)
Patients who completed study	43(76.8)	37(67.3)	80(72.1)
Patients who discontinued study	13(23.2)	18(32.7)	31(27.9)
Subject decision	8(14.3)	13(23.6)	21(18.9)
Adverse event	2(3.6)	1(1.8)	3(2.7)
Development of study-specific withdrawal criteria	0(0.0)	1(1.8)	1(0.9)
Subject lost to follow-up	2(3.6)	2(3.6)	4(3.6)
Eligibility criteria not fulfilled	1(1.8)	0(0.0)	1(0.9)
Other[c]	0(0.0)	1(1.8)	1(0.9)

[a] Informed consent received.
[b] Visit 8 out of window period (data on file).
[c] Medical decision due to lack of efficacy (data on file).
Percentages for patients randomised are based on the number of patients enrolled; other percentages are based on the number of patients randomised.

有効性の結果

Week 8 のクリニカルレスポンスの要約を下表に示す。Week 8 のクリニカルレスポンスについて，投与群間で統計学的有意差は認められなかった（差の百分率：4.8，95% CI：−13.0～22.5，p 値：0.4062）。Week 8 にクリニカルレスポンスを示した被験者は，トラロキヌマブ投与群 21 例（37.5%），プラセボ投与群 18 例（32.7%）であった。

Week 8 のクリニカルレスポンスの要約（最大解析対象集団）

治験実施計画書識別コード：D2211C00001

Treatment group	N	Number (%) of patients with response [a]	Comparison between groups Estimate (%)	95% CI	p-value
Tralokinumab	56	21 (37.5)	4.8	(-13.0, 22.5)	0.4062
Placebo	55	18 (32.7)			

[a] Patient was classified as a responder at Week 8 if all these 3 were criteria fulfilled: A decrease in the total Mayo score from baseline ≥3 points, decrease in the total Mayo score from baseline ≥30%, and decrease in the sub-score for rectal bleeding ≥1 or absolute sub-score for rectal bleeding of 0 or 1 point.
Estimate and 2-sided 95% CI presented together with a 1-sided p-value based on Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test with glucocorticosteroid-refractory status as stratification factor; patients with unknown glucocorticosteroid-refractory status were included in the 'No' glucocorticosteroid-refractory category.
CI Confidence Interval; N Number of Patients in the Treatment Arm.

Mayo スコアのベースラインから Week 8 までの変化についても，投与群間で統計学的有意差は認められなかった（最小二乗平均値［LS 平均値］の差：−0.49，95% CI：−1.63～0.65，p 値：0.3937）。

Week 8 の粘膜治癒率において，トラロキヌマブ投与群（18 例［32.1%］）でプラセボ投与群（11 例［20.0%］）と比べて数値的改善が認められた。しかし，この差は統計学的に有意ではなかった（差の百分率：12.1，95% CI：−4.0～28.3，p 値：0.1043）。

部分的 Mayo スコアのベースラインからの変化について，投与期間中の全ての週（Week 4，Week 8 および Week 12）で，トラロキヌマブ投与群でプラセボ投与群と比べて数値的な改善が認められた。全体的に，部分的 Mayo スコアのベースラインからの変化の投与群間差は経時的に減少した。しかし，欠測値の数が経時的に増加したこと，特にプラセボ投与群の方がトラロキヌマブ投与群と比べて欠測値の数が多かったことを考慮すると，結果にバイアスが生じた可能性が高い。部分的 Mayo スコアの投与群間の最大差は Week 4 に認められた（LS 平均値：−0.90，95% CI：−1.76～−0.04，p 値：0.0406）。

Week 8 の臨床的寛解率において，トラロキヌマブ投与群（10 例［17.9%］）でプラセボ投与群（3 例［5.5%］）と比べて数値的改善が認められた。投与群間差は大きかった（差の百分率：12.4，95% CI：0.7～24.1，p 値：0.0326）。

修正 Riley 合計スコアのベースラインから Week 8 までの変化について，投与群間で統計学的有意差は認められなかった（LS 平均値の差：0.25，95% CI：−0.41～0.91，p 値：0.4490）。

治験期間中，CRP，アルブミンおよびカルプロテクチンのベースラインから全ての時点までの変化について，トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群の間に一貫した差は認められなかった。

安全性の結果

平均曝露期間はトラロキヌマブ投与群（73.1 日）の方がプラセボ投与群（68.3 日）と比べて数値的に長かった。

有害事象（AE）の発現例数は両投与群で同程度であった（トラロキヌマブ投与群 41 例［74.5%］およびプラセボ投与群 39 例［70.9%］，下表）。しかし，AE の発現件数はトラロキヌマブ投与群（240 件）の方がプラセボ投与群（161 件）と比べて多かった。ただし，この差の大部分は，トラロキヌマブ投与群の 1 例（被験者[redacted]）のみで 67 件の AE が報告されたことから生じた。

本治験で死亡例は認められなかった。重篤な有害事象（SAE）および IMP の投与中止に至った有害事象（DAE）の発現例数は，両投与群で同程度であった。

トラロキヌマブ投与群およびプラセボ投与群で最も発現頻度の高かった AE は UC（潰瘍性大腸炎）悪化であり（トラロキヌマブ投与群 14 例［25.5%］，プラセボ投与群 15 例［27.3%］），その次に発現頻度が高かった事象は頭痛であった（トラロキヌマブ投与群 10 例［18.2%］，プラセボ投与群 12 例［21.8%］）。

治験実施計画書識別コード：D2211C00001

カテゴリー別の有害事象（安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of patients [a] Tralokinumab (N=55)	Placebo (N=55)
Any AE	41 (74.5)	39 (70.9)
Any AE with outcome = death	0 (0.0)	0 (0.0)
Any SAE (including events with outcome = death)	7 (12.7)	6 (10.9)
Any AE leading to discontinuation of IP[b]	8 (14.5)	10 (18.2)

[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

[b] Including patients discontinuing IP due to worsening of UC (In Table S3, patients with worsening of UC were included in study specific discontinuation criteria or in subject decision criteria)

This table includes AEs that occurred during entire study.

AE Adverse Event; IP Investigational Product; N Number of Patients in the Treatment Arm; SAE Serious Adverse Event.

安全性に関する臨床検査値，バイタルサイン，ECG および身体所見に臨床的意義のある変動は認められず，トラロキヌマブ投与患者においてトラロキヌマブに対する血清中抗体（ADA）は検出されなかった。

トラロキヌマブ投与群では，プラセボ投与群と比べて，投与期間中に平均好酸球数の増加が認められたが，これらの結果は喘息患者を対象とした先行試験と同様であった。

薬物動態の結果

トラロキヌマブ 300 mg を 2 週間隔（Q2W）で SC 投与したときの来院 8 の最低血清中濃度（C_{min}）の平均値は 48.2 µg/mL（SD = 27.3 µg/mL）であった。C_{min} で評価したトラロキヌマブ曝露量に蓄積が認められ，C_{min} に基づく Week 4 から Week 12 までの平均累積係数（AR）は 1.28 であった。

概して，UC 患者におけるトラロキヌマブの PK 特性は，喘息患者および健康被験者でこれまでに認められた特性と同様であった。

結論

- トラロキヌマブ投与で，統計学的有意性を達成するのに十分なクリニカルレスポンスの改善は得られなかった。すなわち，本治験は主要評価項目を満たさなかった。
- 有効性の副次的評価項目（臨床的寛解率，粘膜治癒率，Mayo スコアの変化）は，トラロキヌマブ投与群の方が数値的に高かった。
- UC を対象とした第 3 相試験の評価項目である臨床的寛解率は，トラロキヌマブ投与群が 17.9%，プラセボ投与群が 5.5%であった（p 値：0.0326）。
- 効果不十分による投与中止率は，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群と比べて数値的に低かった。
- ベースライン特性は投与群間で適度に均衡がとれていた。主な不均衡（腸内の疾患の程度）は，プラセボ投与群の方がトラロキヌマブ投与群と比べ有利なものであった。
- 中等症から重症の UC 患者におけるトラロキヌマブの安全性，忍容性および PK は，中等症から重症の喘息患者で認められたものと同様であった。
- トラロキヌマブの安全性，忍容性および免疫原性は許容可能であり，更なる開発を妨げるものではない。

治験実施計画書識別コード：D2211C00001

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

1.21.2　安全性の評価

1.21.2.1　有害事象

1.21.2.1.1　全ての有害事象［Source: Table 11.3.2.1.4］

Drug substance: CAT-354 Study code: D2211C00001
Table 11.3.2.1.4 Adverse events, by preferred term, arranged by system organ class (Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Number (%) of patients [a] Tralokinumab (N=55)	Placebo (N=55)
Patients with any AE	41 (74.5)	39 (70.9)
血液およびリンパ系障害	3 (5.5)	3 (5.5)
貧血	3 (5.5)	2 (3.6)
リンパ節症	0 (0.0)	1 (1.8)
心臓障害	4 (7.3)	3 (5.5)
頻脈	2 (3.6)	2 (3.6)
狭心症	1 (1.8)	0 (0.0)
動悸	1 (1.8)	0 (0.0)
右脚ブロック	0 (0.0)	1 (1.8)
耳および迷路障害	1 (1.8)	1 (1.8)
耳痛	1 (1.8)	1 (1.8)
眼障害	4 (7.3)	0 (0.0)
霰粒腫	1 (1.8)	0 (0.0)
結膜充血	1 (1.8)	0 (0.0)
眼の炎症	1 (1.8)	0 (0.0)
角膜炎	1 (1.8)	0 (0.0)
胃腸障害	25 (45.5)	26 (47.3)
潰瘍性大腸炎	14 (25.5)	15 (27.3)
腹痛	7 (12.7)	6 (10.9)
痔核	3 (5.5)	1 (1.8)
歯痛	3 (5.5)	1 (1.8)
腹部不快感	2 (3.6)	0 (0.0)
腹部圧痛	2 (3.6)	1 (1.8)
下痢	2 (3.6)	0 (0.0)
消化不良	2 (3.6)	2 (3.6)
悪心	2 (3.6)	2 (3.6)
嘔吐	2 (3.6)	2 (3.6)
腹部膨満	1 (1.8)	1 (1.8)
下腹部痛	1 (1.8)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (1.8)	1 (1.8)
便秘	1 (1.8)	0 (0.0)
便意切迫	1 (1.8)	0 (0.0)
糞塊	1 (1.8)	0 (0.0)
鼓腸	1 (1.8)	1 (1.8)
胃食道逆流性疾患	1 (1.8)	0 (0.0)

[a] Number (%) of patients with AEs, sorted by SOC followed by preferred term in decreasing order of frequency on Tralokinumab. A patient can have one or more PTs reported under a given SOC.
AE:Adverse event. N:Number of patients in treatment group.
Note:Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 16.0.

/art/prod_14543/astrazeneca/gi/d2211/d2211c00001/prog/reports/ae204.sas ae204a.lst 13AUG2013:11:10 art_srv

Drug substance: CAT-354 Study code: D2211C00001
Table 11.3.2.1.4 Adverse events, by preferred term, arranged by system organ class (Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Number (%) of patients [a] Tralokinumab (N=55)	Placebo (N=55)
痔出血	1 (1.8)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	1 (1.8)	1 (1.8)
肛門周囲痛	1 (1.8)	0 (0.0)
臍ヘルニア	1 (1.8)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (27.3)	13 (23.6)
発熱	6 (10.9)	4 (7.3)
無力症	5 (9.1)	5 (9.1)
疲労	3 (5.5)	2 (3.6)
注射部位紅斑	3 (5.5)	0 (0.0)
注射部位反応	3 (5.5)	0 (0.0)
注射部位内出血	1 (1.8)	1 (1.8)
注射部位血腫	1 (1.8)	1 (1.8)
注射部位過敏反応	1 (1.8)	0 (0.0)
倦怠感	1 (1.8)	0 (0.0)
疼痛	1 (1.8)	0 (0.0)
全身健康状態低下	0 (0.0)	1 (1.8)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	2 (3.6)
注射部位疼痛	0 (0.0)	1 (1.8)
注射部位発疹	0 (0.0)	1 (1.8)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (1.8)
胆汁うっ滞	0 (0.0)	1 (1.8)
肝細胞損傷	0 (0.0)	1 (1.8)
免疫系障害	1 (1.8)	0 (0.0)
血清病	1 (1.8)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	15 (27.3)	12 (21.8)
鼻咽頭炎	3 (5.5)	5 (9.1)
インフルエンザ	2 (3.6)	4 (7.3)
咽頭炎	2 (3.6)	2 (3.6)
せつ	1 (1.8)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (1.8)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	1 (1.8)	0 (0.0)
下気道感染	1 (1.8)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (1.8)	2 (3.6)
歯膿瘍	1 (1.8)	1 (1.8)
上気道感染	1 (1.8)	0 (0.0)

[a] Number (%) of patients with AEs, sorted by SOC followed by preferred term in decreasing order of frequency on Tralokinumab. A patient can have one or more PTs reported under a given SOC.
AE:Adverse event. N:Number of patients in treatment group.
Note:Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 16.0.

/art/prod_14543/astrazeneca/gi/d2211/d2211c00001/prog/reports/ae204.sas ae204a.lst 13AUG2013:11:10 art_srv

Drug substance: CAT-354 Study code: D2211C00001
Table 11.3.2.1.4 Adverse events, by preferred term, arranged by system organ class (Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Number (%) of patients [a] Tralokinumab (N=55)	Placebo (N=55)
尿路感染	1 (1.8)	1 (1.8)
細菌性尿路感染	1 (1.8)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	1 (1.8)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	1 (1.8)
サイトメガロウイルス性大腸炎	0 (0.0)	1 (1.8)
耳感染	0 (0.0)	1 (1.8)
鼻炎	0 (0.0)	1 (1.8)
傷害、中毒および処置合併症	3 (5.5)	1 (1.8)
動物咬傷	1 (1.8)	0 (0.0)
節足動物咬傷	1 (1.8)	0 (0.0)
靱帯捻挫	1 (1.8)	1 (1.8)
臨床検査	4 (7.3)	0 (0.0)
体重減少	3 (5.5)	0 (0.0)
血小板数増加	1 (1.8)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	3 (5.5)	2 (3.6)
食欲減退	3 (5.5)	0 (0.0)
ビタミンD欠乏	0 (0.0)	2 (3.6)
筋骨格系および結合組織障害	10 (18.2)	15 (27.3)
関節痛	3 (5.5)	7 (12.7)
背部痛	3 (5.5)	4 (7.3)
骨痛	1 (1.8)	1 (1.8)
坐骨部痛	1 (1.8)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (1.8)	2 (3.6)
四肢痛	1 (1.8)	2 (3.6)
仙腸骨炎	1 (1.8)	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)	2 (3.6)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	1 (1.8)
頚部痛	0 (0.0)	1 (1.8)
腱炎	0 (0.0)	1 (1.8)
神経系障害	14 (25.5)	17 (30.9)
頭痛	10 (18.2)	12 (21.8)
浮動性めまい	2 (3.6)	2 (3.6)
味覚異常	1 (1.8)	0 (0.0)
感覚鈍麻	1 (1.8)	0 (0.0)
嗜眠	1 (1.8)	1 (1.8)

[a] Number (%) of patients with AEs, sorted by SOC followed by preferred term in decreasing order of frequency on Tralokinumab. A patient can have one or more PTs reported under a given SOC.
AE:Adverse event. N:Number of patients in treatment group.
Note:Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 16.0.

/art/prod_14543/astrazeneca/gi/d2211/d2211c00001/prog/reports/ae204.sas ae204a.lst 13AUG2013:11:10 art_srv

Drug substance: CAT-354 Study code: D2211C00001
Table 11.3.2.1.4 Adverse events, by preferred term, arranged by system organ class (Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Number (%) of patients [a] Tralokinumab (N=55)	Placebo (N=55)
片頭痛	1 (1.8)	0 (0.0)
坐骨神経痛	1 (1.8)	0 (0.0)
脳血管発作	0 (0.0)	1 (1.8)
肘部管症候群	0 (0.0)	1 (1.8)
失神	0 (0.0)	1 (1.8)
精神障害	3 (5.5)	1 (1.8)
広場恐怖症	1 (1.8)	0 (0.0)
うつ病	1 (1.8)	0 (0.0)
不眠症	1 (1.8)	1 (1.8)
腎および尿路障害	1 (1.8)	3 (5.5)
排尿困難	1 (1.8)	0 (0.0)
頻尿	1 (1.8)	0 (0.0)
血尿	0 (0.0)	1 (1.8)
腎臓痛	0 (0.0)	1 (1.8)
尿閉	0 (0.0)	1 (1.8)
生殖系および乳房障害	2 (3.6)	0 (0.0)
不正子宮出血	1 (1.8)	0 (0.0)
卵巣嚢胞	1 (1.8)	0 (0.0)
腟出血	1 (1.8)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (10.9)	5 (9.1)
口腔咽頭痛	4 (7.3)	2 (3.6)
呼吸困難	3 (5.5)	0 (0.0)
咳嗽	2 (3.6)	2 (3.6)
鼻閉	1 (1.8)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	1 (1.8)	0 (0.0)
喘鳴	0 (0.0)	1 (1.8)
皮膚および皮下組織障害	7 (12.7)	4 (7.3)
脱毛症	3 (5.5)	2 (3.6)
紅斑	1 (1.8)	0 (0.0)
そう痒症	1 (1.8)	1 (1.8)
壊疽性膿皮症	1 (1.8)	0 (0.0)
発疹	1 (1.8)	1 (1.8)
皮膚色素過剰	1 (1.8)	0 (0.0)
湿疹	0 (0.0)	1 (1.8)
外科および内科処置	1 (1.8)	0 (0.0)

[a] Number (%) of patients with AEs, sorted by SOC followed by preferred term in decreasing order of frequency on Tralokinumab. A patient can have one or more PTs reported under a given SOC.
AE:Adverse event. N:Number of patients in treatment group.
Note:Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 16.0.

/art/prod_14543/astrazeneca/gi/d2211/d2211c00001/prog/reports/ae204.sas ae204a.lst 13AUG2013:11:10 art_srv

Drug substance: CAT-354 Study code: D2211C00001
Table 11.3.2.1.4 Adverse events, by preferred term, arranged by system organ class (Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Number (%) of patients [a] Tralokinumab (N=55)	Placebo (N=55)
白血球アフェレーシス	1 (1.8)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	1 (1.8)
血腫	0 (0.0)	1 (1.8)

[a] Number (%) of patients with AEs, sorted by SOC followed by preferred term in decreasing order of frequency on Tralokinumab. A patient can have one or more PTs reported under a given SOC.
AE:Adverse event. N:Number of patients in treatment group.
Note:Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 16.0.

/art/prod_14543/astrazeneca/gi/d2211/d2211c00001/prog/reports/ae204.sas ae204a.lst 13AUG2013:11:10 art_srv

1.21.2.1.2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table 11.3.2.1.6］

Drug substance: CAT-354 Study code: D2211C00001
Table 11.3.2.1.6 Adverse events, by preferred term presented by investigator's causality assessment (Safety analysis set)

Preferred term	Number (%) of patients[a]			
	Tralokinumab (N=55)		Placebo (N=55)	
	Assessed causality		Assessed causality	
	No	Yes	No	Yes
Patients with any AE[b]	30(54.55)	11(20.00)	32(58.18)	7(12.73)
腹部不快感	1(1.82)	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)
腹部膨満	1(1.82)	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)
腹痛	6(10.91)	1(1.82)	6(10.91)	0(0.00)
下腹部痛	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
上腹部痛	1(1.82)	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)
腹部圧痛	2(3.64)	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)
広場恐怖症	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
脱毛症	0(0.00)	3(5.45)	2(3.64)	0(0.00)
貧血	3(5.45)	0(0.00)	2(3.64)	0(0.00)
狭心症	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
動物咬傷	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
関節痛	3(5.45)	0(0.00)	6(10.91)	1(1.82)
節足動物咬傷	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
無力症	4(7.27)	1(1.82)	4(7.27)	1(1.82)
背部痛	3(5.45)	0(0.00)	4(7.27)	0(0.00)
骨痛	1(1.82)	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)

[a] Each patient has only been represented with maximum reported causality for each preferred term.
[b] Each patient is counted only once within a treatment group in this overall summary.
AE:Adverse event.N:Number of patients in treatment group.
Note:Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 16.0.

/art/prod_15413/astrazeneca/gi/d2211/d2211c00001/prog/reports/ae206.sas ae206a.lst 05NOV2013:12:46 art_srv

Drug substance: CAT-354 Study code: D2211C00001
Table 11.3.2.1.6 Adverse events, by preferred term presented by investigator's causality assessment (Safety analysis set)

Preferred term	Number (%) of patients[a] Tralokinumab (N=55) Assessed causality No	Tralokinumab (N=55) Assessed causality Yes	Placebo (N=55) Assessed causality No	Placebo (N=55) Assessed causality Yes
気管支炎	0(0.00)	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)
右脚ブロック	0(0.00)	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)
脳血管発作	0(0.00)	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)
霰粒腫	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
胆汁うっ滞	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.82)
潰瘍性大腸炎	14(25.45)	0(0.00)	14(25.45)	1(1.82)
結膜充血	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
便秘	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)
咳嗽	2(3.64)	0(0.00)	2(3.64)	0(0.00)
肘部管症候群	0(0.00)	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)
サイトメガロウイルス性大腸炎	0(0.00)	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)
食欲減退	3(5.45)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
便意切迫	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
うつ病	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
下痢	2(3.64)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
浮動性めまい	2(3.64)	0(0.00)	2(3.64)	0(0.00)
味覚異常	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)

[a] Each patient has only been represented with maximum reported causality for each preferred term.
[b] Each patient is counted only once within a treatment group in this overall summary.
AE:Adverse event.N:Number of patients in treatment group.
Note:Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 16.0.

/art/prod_15413/astrazeneca/gi/d2211/d2211c00001/prog/reports/ae206.sas ae206a.lst 05NOV2013:12:46 art_srv

Drug substance: CAT-354 Study code: D2211C00001
Table 11.3.2.1.6 Adverse events, by preferred term presented by investigator's causality assessment (Safety analysis set)

Preferred term	Number (%) of patients[a]			
	Tralokinumab (N=55)		Placebo (N=55)	
	Assessed causality		Assessed causality	
	No	Yes	No	Yes
消化不良	2(3.64)	0(0.00)	2(3.64)	0(0.00)
呼吸困難	2(3.64)	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)
排尿困難	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
耳感染	0(0.00)	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)
耳痛	1(1.82)	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)
湿疹	0(0.00)	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)
紅斑	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)
眼の炎症	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
糞塊	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
疲労	3(5.45)	0(0.00)	2(3.64)	0(0.00)
鼓腸	0(0.00)	1(1.82)	1(1.82)	0(0.00)
せつ	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
胃腸炎	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
ウイルス性胃腸炎	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
胃食道逆流性疾患	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)
全身健康状態低下	0(0.00)	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)
単径部痛	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)

[a] Each patient has only been represented with maximum reported causality for each preferred term.
[b] Each patient is counted only once within a treatment group in this overall summary.
AE:Adverse event.N:Number of patients in treatment group.
Note:Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 16.0.

/art/prod_15413/astrazeneca/gi/d2211/d2211c00001/prog/reports/ae206.sas ae206a.lst 05NOV2013:12:46 art_srv

Drug substance: CAT-354 Study code: D2211C00001
Table 11.3.2.1.6 Adverse events, by preferred term presented by investigator's causality assessment (Safety analysis set)

Preferred term	Number (%) of patients[a] Tralokinumab (N=55) Assessed causality No	Tralokinumab (N=55) Assessed causality Yes	Placebo (N=55) Assessed causality No	Placebo (N=55) Assessed causality Yes
血腫	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.82)
血尿	0(0.00)	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)
痔出血	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
痔核	3(5.45)	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)
頭痛	8(14.55)	2(3.64)	11(20.00)	1(1.82)
肝細胞損傷	0(0.00)	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)
感覚鈍麻	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
インフルエンザ	2(3.64)	0(0.00)	3(5.45)	1(1.82)
インフルエンザ様疾患	0(0.00)	0(0.00)	2(3.64)	0(0.00)
注射部位内出血	0(0.00)	1(1.82)	1(1.82)	0(0.00)
注射部位紅斑	0(0.00)	3(5.45)	0(0.00)	0(0.00)
注射部位血腫	0(0.00)	1(1.82)	1(1.82)	0(0.00)
注射部位過敏反応	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)
注射部位疼痛	0(0.00)	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)
注射部位発疹	0(0.00)	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)
注射部位反応	0(0.00)	3(5.45)	0(0.00)	0(0.00)
不眠症	1(1.82)	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)

[a] Each patient has only been represented with maximum reported causality for each preferred term.
[b] Each patient is counted only once within a treatment group in this overall summary.
AE:Adverse event.N:Number of patients in treatment group.
Note:Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 16.0.

/art/prod_15413/astrazeneca/gi/d2211/d2211c00001/prog/reports/ae206.sas ae206a.lst 05NOV2013:12:46 art_srv

Drug substance: CAT-354 Study code: D2211C00001
Table 11.3.2.1.6 Adverse events, by preferred term presented by investigator's causality assessment (Safety analysis set)

Preferred term	Number (%) of patients[a]			
	Tralokinumab (N=55)		Placebo (N=55)	
	Assessed causality		Assessed causality	
	No	Yes	No	Yes
角膜炎	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
嗜眠	1(1.82)	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)
白血球アフェレーシス	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
靭帯捻挫	1(1.82)	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)
下気道感染	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)
リンパ節症	0(0.00)	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)
倦怠感	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
不正子宮出血	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
片頭痛	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
口腔内潰瘍形成	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.82)
筋痙縮	0(0.00)	0(0.00)	2(3.64)	0(0.00)
筋骨格系胸痛	0(0.00)	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)
筋肉痛	1(1.82)	0(0.00)	2(3.64)	0(0.00)
鼻閉	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
鼻咽頭炎	3(5.45)	0(0.00)	4(7.27)	1(1.82)
悪心	1(1.82)	1(1.82)	2(3.64)	0(0.00)
頚部痛	0(0.00)	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)

[a] Each patient has only been represented with maximum reported causality for each preferred term.
[b] Each patient is counted only once within a treatment group in this overall summary.
AE:Adverse event.N:Number of patients in treatment group.
Note:Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 16.0.

/art/prod_15413/astrazeneca/gi/d2211/d2211c00001/prog/reports/ae206.sas ae206a.lst 05NOV2013:12:46 art_srv

Drug substance: CAT-354 Study code: D2211C00001
Table 11.3.2.1.6 Adverse events, by preferred term presented by investigator's causality assessment (Safety analysis set)

Preferred term	Number (%) of patients[a]			
	Tralokinumab (N=55)		Placebo (N=55)	
	Assessed causality		Assessed causality	
	No	Yes	No	Yes
口腔咽頭痛	3(5.45)	1(1.82)	1(1.82)	1(1.82)
卵巣嚢胞	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
疼痛	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
四肢痛	1(1.82)	0(0.00)	2(3.64)	0(0.00)
動悸	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
咽頭炎	1(1.82)	1(1.82)	2(3.64)	0(0.00)
血小板数増加	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
頻尿	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
肛門周囲痛	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
そう痒症	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.82)
壊疽性膿皮症	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
発熱	4(7.27)	2(3.64)	4(7.27)	0(0.00)
発疹	1(1.82)	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)
腎臓痛	0(0.00)	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)
鼻炎	0(0.00)	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)
アレルギー性鼻炎	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)
仙腸骨炎	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)

[a] Each patient has only been represented with maximum reported causality for each preferred term.
[b] Each patient is counted only once within a treatment group in this overall summary.
AE:Adverse event.N:Number of patients in treatment group.
Note:Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 16.0.

/art/prod_15413/astrazeneca/gi/d2211/d2211c00001/prog/reports/ae206.sas ae206a.lst 05NOV2013:12:46 art_srv

Drug substance: CAT-354 Study code: D2211C00001
Table 11.3.2.1.6 Adverse events, by preferred term presented by investigator's causality assessment (Safety analysis set)

Preferred term	Number (%) of patients[a] Tralokinumab (N=55) Assessed causality No	Tralokinumab (N=55) Assessed causality Yes	Placebo (N=55) Assessed causality No	Placebo (N=55) Assessed causality Yes
坐骨神経痛	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
血清病	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
副鼻腔炎	1(1.82)	0(0.00)	2(3.64)	0(0.00)
皮膚色素過剰	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)
失神	0(0.00)	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)
頻脈	2(3.64)	0(0.00)	2(3.64)	0(0.00)
腱炎	0(0.00)	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)
歯膿瘍	1(1.82)	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)
歯痛	3(5.45)	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)
臍ヘルニア	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
上気道感染	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
尿閉	0(0.00)	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)
尿路感染	1(1.82)	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)
細菌性尿路感染	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)
腟出血	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
ウイルス性上気道感染	1(1.82)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
ビタミンD欠乏	0(0.00)	0(0.00)	2(3.64)	0(0.00)

[a] Each patient has only been represented with maximum reported causality for each preferred term.
[b] Each patient is counted only once within a treatment group in this overall summary.
AE:Adverse event.N:Number of patients in treatment group.
Note:Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 16.0.

/art/prod_15413/astrazeneca/gi/d2211/d2211c00001/prog/reports/ae206.sas ae206a.lst 05NOV2013:12:46 art_srv

Drug substance: CAT-354 Study code: D2211C00001
Table 11.3.2.1.6 Adverse events, by preferred term presented by investigator's causality assessment (Safety analysis set)

Preferred term	Number (%) of patients[a]			
	Tralokinumab (N=55)		Placebo (N=55)	
	Assessed causality		Assessed causality	
	No	Yes	No	Yes
嘔吐	1(1.82)	1(1.82)	2(3.64)	0(0.00)
体重減少	3(5.45)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
喘鳴	0(0.00)	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)

[a] Each patient has only been represented with maximum reported causality for each preferred term.
[b] Each patient is counted only once within a treatment group in this overall summary.
AE:Adverse event.N:Number of patients in treatment group.
Note:Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 16.0.

/art/prod_15413/astrazeneca/gi/d2211/d2211c00001/prog/reports/ae206.sas ae206a.lst 05NOV2013:12:46 art_srv

1.21.2.2　死亡および重篤な有害事象

重篤な有害事象［Source: Table 11.3.3.2］

Drug substance: CAT-354 Study code: D2211C00001
Table 11.3.3.2 Serious adverse events - key patient information (Safety analysis set)

Group	E Code	Patient	Sex	Age (Year) [a]	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (Preferred Term)	Time from Start of Trt to onset of AE (days)	Time from last dose to onset of AE (days)	Time from start of trt to becoming Serious (days)	Outcome	Action taken (with investigational product)	Reasonable possiblity AE Caused by investigational product [b]
Placebo	[redacted]	[redacted]	F	24	貧血(悪化)	貧血	-2	-2	-2	Not Recovered/ Not Resolved	Not Applicable	N
					潰瘍性大腸炎の悪化(壊疽性膿皮症を含む皮膚潰瘍 + 喉頭潰瘍)	潰瘍性大腸炎	1	1	1	Not Recovered/ Not Resolved	Drug Withdrawn	N
	[redacted]	[redacted]	F	31	全身状態の悪化	全身健康状態低下	176	121	176	Not Recovered/ Not Resolved	Not Applicable	N
					潰瘍性大腸炎の悪化	潰瘍性大腸炎	57	2	134	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn	N
	[redacted]	[redacted]	M	63	潰瘍性大腸炎の悪化	潰瘍性大腸炎	2	-41	3	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed	Y
					潰瘍性大腸炎の悪化	潰瘍性大腸炎	52	10	52	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn	N

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
AE: Adverse event; Ecode: Enrolment code; F: Female; M: Male; N: No; Y: Yes.
Note: Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 16.0.

/art/prod_12257/astrazeneca/gi/d2211/d2211c00001/prog/reports/ae210.sas ae210a.lst 10SEP2013:15:58 art_srv

Drug substance: CAT-354 Study code: D2211C00001
Table 11.3.3.2 Serious adverse events - key patient information (Safety analysis set)

Group	E Code	Patient	Sex	Age (Year) [a]	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (Preferred Term)	Time from Start of Trt to onset of AE (days)	Time from last dose to onset of AE (days)	Time from start of trt to becoming Serious (days)	Outcome	Action taken (with investigational product)	Reasonable possiblity AE Caused by investigational product [b]
Placebo	[redacted]	[redacted]	F	36	卒中	脳血管発作	167	82	167	Recovered/ Resolved	Not Applicable	N
	[redacted]	[redacted]	M	42	潰瘍性大腸炎の悪化	潰瘍性大腸炎	23	9	128	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn	N
	[redacted]	[redacted]	F	36	潰瘍性大腸炎の増悪	潰瘍性大腸炎	101	14	103	Recovered/ Resolved	Not Applicable	N
Tralokinumab	[redacted]	[redacted]	M	56	潰瘍性大腸炎の悪化	潰瘍性大腸炎	75	-9	75	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed	N
	[redacted]	[redacted]	F	41	潰瘍性大腸炎の悪化	潰瘍性大腸炎	120	77	120	Not Recovered/ Not Resolved	Not Applicable	N
	[redacted]	[redacted]	M	59	貧血	貧血	104	20	104	Recovered/ Resolved	Not Applicable	N
						貧血	85	1	90	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed	N

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
AE: Adverse event; Ecode: Enrolment code; F: Female; M: Male; N: No; Y: Yes.
Note: Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 16.0.

/art/prod_12257/astrazeneca/gi/d2211/d2211c00001/prog/reports/ae210.sas ae210a.lst 10SEP2013:15:58 art_srv

Drug substance: CAT-354 Study code: D2211C00001
Table 11.3.3.2 Serious adverse events - key patient information (Safety analysis set)

Group	E Code	Patient	Sex	Age (Year) [a]	Episode term as reported by the investigator	Adverse event (Preferred Term)	Time from Start of Trt to onset of AE (days)	Time from last dose to onset of AE (days)	Time from start of trt to becoming Serious (days)	Outcome	Action taken (with investigational product)	Reasonable possiblity AE Caused by investigational product [b]
Tralokinumab	[redacted]	[redacted]	F	42	インフリキシマブ注入後の血清病	血清病	146	66	148	Recovered/ Resolved	Not Applicable	N
	[redacted]	[redacted]	M	46	潰瘍性大腸炎の症状の悪化	潰瘍性大腸炎	85	71	85	Recovered/ Resolved	Not Applicable	N
	[redacted]	[redacted]	F	19	潰瘍性大腸炎の悪化	潰瘍性大腸炎	26	12	26	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn	N
	[redacted]	[redacted]	M	56	潰瘍性大腸炎の増悪	潰瘍性大腸炎	41	2	47	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn	N

[a] Age at study entry.
[b] As assessed by the investigator.
AE: Adverse event; Ecode: Enrolment code; F: Female; M: Male; N: No; Y: Yes.
Note:Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 16.0.

/art/prod_12257/astrazeneca/gi/d2211/d2211c00001/prog/reports/ae210.sas ae210a.lst 10SEP2013:15:58 art_srv

1.21.2.3　個別症例の詳細

死亡はみられなかった。重篤な有害事象の詳細を，［M5.3.5.4 D2211C00001 CTR 11.4 項 Narratives］に示す。