1.22　D2212C00002 試験（国内試験，参考資料）

[M5.3.5.4 D2212C00002 Synopsis]

1.22.1　概要

表 22　概要（D2212C00002 試験）

治験実施計画書識別コード：D2212C00002

治験課題名

特発性肺線維症の日本人患者を対象に CAT-354（トラロキヌマブ）の静脈内投与の安全性および忍容性を評価する第 2 相，多施設共同，二重盲検（コホート内），用量漸増試験

治験責任医師および治験実施施設

[redacted], [redacted], [redacted], [redacted]
本治験は日本の 5 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：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

開発の相：第 2 相

目的

主要目的：
日本人の IPF 患者を対象にトラロキヌマブを IV 投与したときの安全性および忍容性を評価すること。
副次的目的：
日本人の IPF 患者を対象にトラロキヌマブを IV 投与したときの PK および IM を評価すること。
探索的目的：

- 日本人の IPF 患者を対象に，トラロキヌマブの IV 投与が疾患進行指標（肺機能，生理学的指標，臨床的指標，IPF 症状および呼吸器関連の健康状態）に及ぼす影響を検討すること。
- 血中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。[a]
- トラロキヌマブに対するレスポンダーを特定するための血清中ペリオスチンの役割を評価すること。
- 被験者の反応を予測するベースライン時の全血転写バイオマーカーを後向きに評価すること。[a]
- 全般的な健康状態に対するトラロキヌマブの影響を評価すること。

[a]結果は治験総括報告書とは別に報告する
IM = 免疫原性，IPF = 特発性肺線維症，IV = 静脈内，PK = 薬物動態

方法

治験実施計画書識別コード：D2212C00002

本治験は，50 歳以上の軽症から中等症の特発性肺線維症（IPF）の日本人患者を対象にトラロキヌマブの静脈内（IV）での二段階漸増投与の安全性および忍容性を評価する第 2 相，多施設共同，二重盲検（コホート内），用量漸増試験であった。本治験は，日本の複数の治験実施施設で実施した。

20 例の被験者が 2 つのコホートのいずれかに参加し，各コホートに 10 例が含まれるよう計画した。各コホート内で被験者を 4:1 の比（実薬：プラセボ）で無作為に割り付け，トラロキヌマブ 400 mg（コホート 1），800 mg（コホート 2），またはプラセボ（コホート 1 もしくは 2）のいずれかを 4 週間隔で 24 週間にわたり計 7 回投与した。

コホート 1 の最後の被験者の無作為化から 4 週間以上経過後に，得られた安全性データを盲検下で評価した。コホート 2 は，得られた安全性データの盲検下での評価および安全性評価委員会（SRC）の承認後に開始した。

予定被験者数および解析被験者数

20 例の被験者が 2 つのコホートのいずれかに参加し，各コホートに 10 例が含まれるよう計画した。

診断および主要な選択基準

本治験には，来院 1（スクリーニング来院）の前 5 年以内に IPF と診断され，介助なしで 100 メートル以上の歩行が可能であった 50 歳以上の軽症から中等症の日本人男女の IPF 患者を組み入れた。IPF の診断は，米国胸部学会（ATS）／欧州呼吸器学会（ERS）／日本呼吸器学会（JRS）／ラテンアメリカ胸部学会（ALAT）のガイドラインに従うこととした。

治験薬

トラロキヌマブ 150 mg/mL：

設定濃度 150 mg/mL で調製，50 mM の酢酸ナトリウム／酢酸，85 mM の塩化ナトリウム，0.01%（質量/体積）のポリソルベート 80，pH 5.5

バッチ番号：[redacted]

製造元：MedImmune

プラセボ：

トラロキヌマブのみを除外し，同じ賦形剤を同濃度で使用

製造元：MedImmune

バッチ番号：[redacted]

治験薬投与期間

各被験者にトラロキヌマブ 400 mg（コホート 1），800 mg（コホート 2）またはプラセボ（コホート 1 または 2）のいずれかを 4 週間隔で 24 週間にわたり計 7 回投与することとした。

評価項目

主要評価項目：

同意取得時から投与期間および追跡期間の Week 48 までに収集された重篤な有害事象を含む有害事象，臨床検査による安全性の評価，身体所見（体重を含む），ECG，バイタルサイン（体温，血圧，心拍数，呼吸数，SpO_2）

副次的評価項目：

血清中トラロキヌマブ濃度（PK），血清中トラロキヌマブ抗体陽性（IM）

探索的評価項目：

- DL_{CO}，6MWT，SpO_2，IPF 増悪（最初の IPF 増悪までの時間を含む），FVC，CGI-S，CGI-C，全死因死亡，呼吸器関連死亡，IPF 増悪または疾患進行による入院，IPF 症状および呼吸器関連の健康状態に関連する患者報告アウトカム（UCSD-SOBQ および SGRQ を含む）

治験実施計画書識別コード：D2212C00002

- サイトカイン，ケモカイン，線維化メディエーター
- 血清ペリオスチン，および特定のクリニカルレスポンス（すなわち，血清中ペリオスチン濃度による特定の変数の部分集団解析）
- 全ゲノム RNA 転写
- EQ-5D-3L

6MWT = 6 分間歩行試験，CGI-C = 臨床全般印象度－変化，CGI-S = 臨床全般印象度－重症度，DL_{CO} = 一酸化炭素拡散能，ECG = 心電図，EQ-5D-3L = 欧州生活の質-5 項目 3 レベル版，FVC = 努力性肺活量，IM = 免疫原性，IPF = 特発性肺線維症，IV = 静脈内，PK = 薬物動態，RNA = リボ核酸，SpO_2 = パルスオキシメーターによる酸素飽和度，UCSD-SOBQ = University of California San Diego Shortness-of-Breath Questionnaire（カリフォルニア大学サンディエゴ校息切れ質問票），SGRQ = St.George's Respiratory Questionnaire（セントジョージの呼吸器質問票）

統計学的手法

統計学的手法は，統計解析計画書で包括的に示す。統計解析計画書は，最初のデータベース固定のためのクリーンファイルの前に最終化された。治験期間を通して収集された全てのデータを，投与群別および被験者番号別に分類したデータ一覧で提示した。特に記載のないかぎり，カテゴリーデータは，各カテゴリーに分類された被験者の頻度および割合で要約した。連続変数は，被験者数（N），算術平均値，標準偏差（SD），中央値，最小値および最大値を含む記述統計を用いて要約した。

本治験では，正式な統計学的仮説検定は実施しなかった。本治験の目的を達成するためにデータの要約を用いた。

結果の概要

治験対象集団

適格被験者 20 例を無作為化し，トラロキヌマブ 400 mg（8 例），800 mg（8 例）またはプラセボ（4 例）を 1 回以上 IV 投与した。

有効性の結果

%予測努力性肺活量（FVC），絶対 FVC，%予測 1 秒率（FEV_1）および絶対 FEV_1 の悪化がトラロキヌマブ 400 mg 投与群および 800 mg 投与群で認められ，その程度はトラロキヌマブ 800 mg 投与群で大きかった。一方，プラセボ投与群ではこれらの変数のベースライン値が維持されていた。

トラロキヌマブ 400 mg および 800 mg の IV 投与では，一酸化炭素拡散能（DL_{co}），パルスオキシメーターによる酸素飽和度（SpO_2）および 6 分間歩行試験（6MWT）に明らかな改善は認められず，6MWT ではプラセボと比べて明らかに異なる結果が認められた。

臨床全般印象度（CGI），カリフォルニア大学サンディエゴ校息切れ質問票（UCSD-SOBQ），セントジョージの呼吸器質問票（SGRQ），欧州生活の質-5 項目 3 レベル版（EQ-5D-3L）において，プラセボと比べてトラロキヌマブ 400 mg および 800 mg IV 投与で明らかな改善は認められなかった。

Week 28 までに，プラセボ投与群，トラロキヌマブ 400 mg 投与群および 800 mg 投与群のそれぞれ 50.0%，25.0%および 37.5%の被験者で疾患進行が認められた。Week 48 までに，この割合はプラセボ投与群およびトラロキヌマブ 800 mg 投与群では変化がなかったが，トラロキヌマブ 400 mg 投与群では 37.5%に増加した。

IPF 急性増悪を認めた被験者はいなかった。呼吸器関連死はなく，IPF 急性増悪による入院もなかった。

安全性の結果

計 20 例がトラロキヌマブの投与を 1 回以上受け，安全性データが得られた。400 mg，800 mg およびプラセボの予定されていた全 7 回の投与を全て受けた被験者数は，それぞれ 6 例（75.0%），6 例（75.0%）および 4 例（100%）であった。

治験実施計画書識別コード：D2212C00002

本項では，ベースライン時に認められ，IMP 投与後に重症度が悪化した有害事象（AE），またはベースライン時には存在せず，IMP 投与後に発現した AE を要約した。

いずれかの分類の AE を発現した被験者の要約を下表に示す。20 例中 17 例（85.0%）に計 72 件の AE が発現した。AE が 1 件以上発現した被験者の割合は，トラロキヌマブ 400 mg 投与群（8 例中 8 例，100%）およびトラロキヌマブ 800 mg 投与群（8 例中 7 例，87.5%）の方がプラセボ投与群（4 例中 2 例，50.0%）と比べて高かった。本治験で死亡例は認められなかった。グレード 3 以上の AE および IMP との因果関係があると判断された重篤な有害事象（SAE）はいずれも認められなかった。重篤な有害事象の発現頻度は低く，トラロキヌマブ 400 mg 投与群の 2 例（25.0%），トラロキヌマブ 800 mg 投与群の 1 例（12.5%）およびプラセボ投与群の 1 例（25.0%）で認められた。IMP の投与中止に至った AE は，トラロキヌマブ 400 mg 投与群の 2 例に発現した。

治験薬投与下で発現した有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Subjects with	Number (%) of subjects [a]				
	Placebo	Tralokinumab			Total
	N=4	400 mg N=8	800 mg N=8	Total N=16	N=20
At least one event	2 (50.0%)	8 (100.0%)	7 (87.5%)	15 (93.8%)	17 (85.0%)
At least one IP related [b] event	0	1 (12.5%)	2 (25.0%)	3 (18.8%)	3 (15.0%)
At least one event of >= grade 3 severity	0	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	1 (5.0%)
Death (grade 5 severity)	0	0	0	0	0
At least one serious event	1 (25.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	3 (18.8%)	4 (20.0%)
At least one serious and >= grade 3 severity event	0	0	0	0	0
At least one IP related [b] serious event	0	0	0	0	0
At least one event leading to discontinuation of IP	0	2 (25.0%)	0	2 (12.5%)	2 (10.0%)

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 judged by the investigator
IP Investigational product.
Data derived from Table 11.3.2.1.1.

最も多く報告された有害事象の器官別大分類（SOC）は「感染症および寄生虫症」（20 例中 10 例，50.0%）であり，被験者の割合は併合トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群で同じであった（それぞれ 50.0%）。「感染症および寄生虫症」の AE の投与群別の発現頻度は，トラロキヌマブ 400 mg 投与群が 5 例（62.5%），800 mg 投与群が 3 例（37.5%），プラセボ投与群が 2 例（50.0%）であった。

治験実施計画書識別コード：D2212C00002

最も発現頻度の高かった AE（被験者の 25.0%以上）は上咽頭炎（20 例中 6 例，30.0%）および食欲減退（20 例中 5 例，25.0%）であった。各投与群における上咽頭炎の発現頻度は，トラロキヌマブ 400 mg 投与群で 4 例（50.0%），トラロキヌマブ 800 mg 投与群で 1 例（12.5%）およびプラセボ投与群で 1 例（25.0%）であった。各投与群における食欲減退の発現頻度は，トラロキヌマブ 400 mg 投与群で 1 例（12.5%），トラロキヌマブ 800 mg 投与群で 3 例（37.5%）およびプラセボ投与群で 1 例（25.0%）であった。

グレード 1 の血圧上昇およびグレード 2 の体重減少がトラロキヌマブ 400 mg 投与群および 800 mg 投与群でそれぞれ 1 例に認められたことを除き，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に重要な変動は認められなかった。

薬物動態の結果

用量コホート内で，血清中濃度測定値に軽度から中等度の個体間変動が認められた。IV 投与前後の個々の血清中トラロキヌマブ濃度はおおむね用量比例性を示し，これまでに得られたトラロキヌマブの PK に関する知見と一致する結果が得られた。月 1 回の IV 投与後にわずかな蓄積が認められた。

免疫原性の結果：

トラロキヌマブ 400 mg 投与群の 8 例中 1 例（12.5%）のベースライン時の検体で抗薬物抗体（ADA）陽性が認められた。しかし，この被験者では，投与後の ADA は全て陰性であり，ベースライン時の抗体価は低かった。このベースライン時の検体を除き，本治験で採取した免疫原性評価用検体は全て，トラロキヌマブに対する ADA の存在が陰性と確認された。ベースライン時の検体中の ADA の存在がトラロキヌマブの PK，有効性，または安全性および忍容性に影響を及ぼさないと考えられた。

結論

- 日本人の IPF 患者にトラロキヌマブ 400 mg および 800 mg の用量を 4 週間隔で IV 投与したときの忍容性は良好であった。
- IV 投与前後の個々の血清中トラロキヌマブ濃度はおおむね用量比例性を示し，これまでに得られたトラロキヌマブの PK に関する知見と一致する結果が得られた。月 1 回の IV 投与後にわずかな蓄積が認められた。
- いずれの被験者においても，トラロキヌマブの IV 投与後に抗薬物抗体は検出されなかった。
- 本治験は，有効性を評価することを目的としたものではなかったが，全般的にみて，トラロキヌマブ 400 mg および 800 mg を IV 投与したとき，有効性評価項目を改善する明らかな効果は認められなかった。

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

1.22.2　安全性の評価

1.22.2.1　有害事象

1.22.2.1.1　日本人での全ての有害事象［Source: Table 11.3.2.2.1］

Table 11.3.2.2.1 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Safety Population

System Organ Class Preferred Term (MedDRA version 18.1)	Placebo N=4	Tralokinumab 400 mg N=8	Tralokinumab 800 mg N=8	Tralokinumab Total N=16	Total N=20
Subjects with at least one event	2 (50.0%)	8 (100.0%)	7 (87.5%)	15 (93.8%)	17 (85.0%)
血液およびリンパ系障害	0	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	1 (5.0%)
好酸球増加症	0	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	1 (5.0%)
心臓障害	1 (25.0%)	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	2 (10.0%)
狭心症	0	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	1 (5.0%)
心房細動	1 (25.0%)	0	0	0	1 (5.0%)
胃腸障害	1 (25.0%)	4 (50.0%)	1 (12.5%)	5 (31.3%)	6 (30.0%)
慢性胃炎	0	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	1 (5.0%)
便秘	0	2 (25.0%)	0	2 (12.5%)	2 (10.0%)
齲歯	0	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	1 (5.0%)
下痢	1 (25.0%)	0	0	0	1 (5.0%)
胃炎	0	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	1 (5.0%)
悪心	1 (25.0%)	0	0	0	1 (5.0%)
歯痛	0	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	1 (5.0%)
大腸ポリープ	0	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	1 (5.0%)
非感染性歯肉炎	0	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	1 (5.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (12.5%)	2 (10.0%)
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	1 (5.0%)
倦怠感	0	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	1 (5.0%)
発熱	0	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	1 (5.0%)
肝胆道系障害	0	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	1 (5.0%)
胆管結石	0	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	1 (5.0%)
胆石症	0	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	1 (5.0%)
感染症および寄生虫症	2 (50.0%)	5 (62.5%)	3 (37.5%)	8 (50.0%)	10 (50.0%)
気管支炎	0	0	2 (25.0%)	2 (12.5%)	2 (10.0%)

Table 11.3.2.2.1 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Safety Population

System Organ Class Preferred Term (MedDRA version 18.1)	Placebo N=4	Tralokinumab 400 mg N=8	Tralokinumab 800 mg N=8	Tralokinumab Total N=16	Total N=20
蜂巣炎	1 (25.0%)	0	0	0	1 (5.0%)
胃腸炎	0	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	1 (5.0%)
帯状疱疹	0	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	1 (5.0%)
インフルエンザ	0	0	2 (25.0%)	2 (12.5%)	2 (10.0%)
鼻咽頭炎	1 (25.0%)	4 (50.0%)	1 (12.5%)	5 (31.3%)	6 (30.0%)
咽頭炎	0	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	1 (5.0%)
副鼻腔炎	1 (25.0%)	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	2 (10.0%)
臨床検査	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (12.5%)	2 (10.0%)
血圧上昇	0	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	1 (5.0%)
体重減少	0	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	1 (5.0%)
代謝および栄養障害	1 (25.0%)	1 (12.5%)	4 (50.0%)	5 (31.3%)	6 (30.0%)
高コレステロール血症	0	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	1 (5.0%)
食欲減退	1 (25.0%)	1 (12.5%)	3 (37.5%)	4 (25.0%)	5 (25.0%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (25.0%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)	6 (37.5%)	7 (35.0%)
関節痛	1 (25.0%)	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	2 (10.0%)
背部痛	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (12.5%)	2 (10.0%)
筋肉疲労	0	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	1 (5.0%)
筋骨格系胸痛	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (12.5%)	2 (10.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (25.0%)	0	2 (12.5%)	2 (10.0%)
甲状腺腺腫	0	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	1 (5.0%)
肺の悪性新生物	0	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	1 (5.0%)
神経系障害	0	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	1 (5.0%)
蟻走感	0	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	1 (5.0%)
精神障害	0	0	2 (25.0%)	2 (12.5%)	2 (10.0%)
不眠症	0	0	2 (25.0%)	2 (12.5%)	2 (10.0%)
腎および尿路障害	0	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	1 (5.0%)

Table 11.3.2.2.1 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Safety Population

System Organ Class Preferred Term (MedDRA version 18.1)	Placebo N=4	Tralokinumab 400 mg N=8	Tralokinumab 800 mg N=8	Tralokinumab Total N=16	Total N=20
尿管結石	0	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	1 (5.0%)
生殖系および乳房障害	0	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	1 (5.0%)
良性前立腺肥大症	0	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	1 (5.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (50.0%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	4 (25.0%)	6 (30.0%)
咳嗽	1 (25.0%)	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	2 (10.0%)
鼻出血	1 (25.0%)	0	0	0	1 (5.0%)
特発性肺線維症	1 (25.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	3 (18.8%)	4 (20.0%)
湿性咳嗽	1 (25.0%)	0	0	0	1 (5.0%)
鼻漏	1 (25.0%)	0	0	0	1 (5.0%)
気縦隔症	0	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	1 (5.0%)
血管障害	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (12.5%)	2 (10.0%)
高血圧	0	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	1 (5.0%)
間欠性跛行	0	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	1 (5.0%)

Subjects are counted once for each System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of events.System Organ Class and Preferred Term are sorted by SOC code followed by PT code.

D2212C00002 T03.02.02 written by Ozawa, Yasuhiko (18Aug2015) / run by jp00803 , 06APR2016 - 14:24:34 , SAS9.3

1.22.2.1.2 日本人での治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table 11.3.2.2.2］

Table 11.3.2.2.2 Investigational Product Related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Safety Population

System Organ Class Preferred Term (MedDRA version 18.1)	Placebo N=4	Tralokinumab 400 mg N=8	Tralokinumab 800 mg N=8	Tralokinumab Total N=16	Total N=20
Subjects with at least one event	0	1 (12.5%)	2 (25.0%)	3 (18.8%)	3 (15.0%)
血液およびリンパ系障害	0	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	1 (5.0%)
好酸球増加症	0	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	1 (5.0%)
代謝および栄養障害	0	0	2 (25.0%)	2 (12.5%)	2 (10.0%)
食欲減退	0	0	2 (25.0%)	2 (12.5%)	2 (10.0%)
神経系障害	0	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	1 (5.0%)
蟻走感	0	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	1 (5.0%)

Subjects are counted once for each System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of events. System Organ Class and Preferred Term are sorted by SOC code followed by PT code.

D2212C00002 T03.02.02 written by Ozawa, Yasuhiko (18Aug2015) / run by jp00803 , 06APR2016 - 14:24:45 , SAS9.3

1.22.2.2　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］

Table 11.3.4.2.1 Key information of Treatment-emergent Serious Adverse Events - Safety Population

Treatment group	Subject	Sex	Age (years)	Reported Term	MedDRA Preferred Term	Severity	Time from start of Trt to onset of AE (days)	Duration (days)	Intensity	Outcome	Action taken (with Investigational product)	Causality (a)
Placebo	[redacted]	Male	73	右上顎部副鼻腔炎	副鼻腔炎	Yes	315	13	Grade 2	Recovered	None	No
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Male	72	総胆管結石症	胆管結石	Yes	274	22	Grade 2	Recovered	None	No
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Male	69	原発性肺癌	肺の悪性新生物	Yes	62		Grade 2	Ongoing	Permanently discontinued	No
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	Female	63	胃炎	胃炎	Yes	183	155	Grade 2	Recovered	None	No

MedDRA version 18.1

(a) Assessed by the investigator.

D2212C00002 T03.0x.02.01 written by Ozawa, Yasuhiko (25Jan2016) / run by jp00803 , 14MAR2016 - 13:15:17 , SAS9.3

1.22.2.3　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 D2212C00002 CTR 11.4 項 Narratives］に示す。

1.22.2.3.1　日本人での重篤な有害事象症例

[被検者：D2212C00002/[redacted]/[redacted]]

Demographic and baseline characteristics

Study Drug	Subject	Age	Sex	Race	Ethnicity	Date Consent Signed	Weight (kg)	Height (cm)
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	72	Male	ASIAN	Not Hispanic or Latino	20[redacted]	75.30	174.2

Key information for SAEs with outcome other than death

Treatment group	Subject	Sex	Age (years)	Reported Term	MedDRA Preferred Term	Severity	Time from start of Trt to onset of AE (days)	Duration (days)	Intensity	Outcome	Action taken (with Investigational product)	Causality (a)
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Male	72	総胆管結石	胆管結石	Yes	274	22	Grade 2	Recovered	None	No

MedDRA version 18.1
(a) Assessed by the investigator.

Administration of study drug

Study Drug	Subject	Visit	Did subject receive IP	Dose date	start time	Infustion stop time	Reason dose was delayed	Was entire dose administered	Actual volume of IP (mL)	Reason entire dose was not administered	Reason IP not received	Was entire flush administered
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Week 0	Yes	20[redacted]	10:50	11:50	NA	Yes				Yes
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Week 4	Yes	20[redacted]	10:33	11:34	NA	Yes				Yes
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Week 8	Yes	20[redacted]	09:40	10:40	NA	Yes				Yes
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Week 12	Yes	20[redacted]	09:40	10:40	NA	Yes				Yes
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Week 16	Yes	20[redacted]	09:37	10:37	NA	Yes				Yes
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Week 20	Yes	20[redacted]	09:53	10:53	NA	Yes				Yes
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Week 24	Yes	20[redacted]	09:35	10:35	NA	Yes				Yes

Medical history / Physical Examination

Study Drug	Subject	Body system	Specify the finding	Ongoing
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Respiratory	特発性肺線維症	Yes
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Endocrine	糖尿病	Yes
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Cardiovascular	高脂血症	Yes

Medication

Study Drug	Subject	Medication Category	Medication CRF Text	Medication Dictionary Text	Route	Indication	Start date of medication	Stop date of medication	Dose
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Concomitant Medications	Actos	PIOGLITAZONE HYDROCHLORIDE	ORAL	diabetes	20[redacted]	20[redacted]	

Study Drug	Subject	Medication Category	Medication CRF Text	Medication Dictionary Text	Route	Indication	Start date of medication	Stop date of medication	Dose
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Concomitant Medications	Januvia	SITAGLIPTIN	ORAL	diabetes	20[redacted]	20[redacted]	
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Concomitant Medications	Crestor	ROSUVASTATIN CALCIUM	ORAL	hyperlipidemia	20[redacted]	Ongoing	
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Concomitant Medications	Mohrus	KETOPROFEN	TRANSDERMAL	backache	20[redacted]	Ongoing	
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Concomitant Medications	Sennoside	SENNOSIDE A+B CALCIUM	ORAL	constipation	20[redacted]	20[redacted]	
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Concomitant Medications	Opystan	PETHIDINE HYDROCHLORIDE	INTRAVENOUS	for endoscopic retrograde cholangiopancreatography	20[redacted]	20[redacted]	
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Concomitant Medications	Rohypnol	FLUNITRAZEPAM	INTRAVENOUS	for endoscopic retrograde cholangiopancreatography	20[redacted]	20[redacted]	
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Concomitant Medications	Flumazenil	FLUMAZENIL	INTRAVENOUS	for endoscopic retrograde cholangiopancreatography	20[redacted]	20[redacted]	
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Concomitant Medications	Wystal	CEFOPERAZONE+SULBACTAM (CEFOPERAZONE,SULBACTAM)	INTRAVENOUS	for endoscopic retrograde cholangiopancreatography	20[redacted]	20[redacted]	
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Concomitant Medications	Futhan	NAFAMOSTAT MESILATE	INTRAVENOUS	choledocholithiasis	20[redacted]	20[redacted]	
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Concomitant Medications	Soldem 3A	CARBOHYDRATES+K CHLORIDE+NACL+NA LACTATE (CARBOHYDRATES NOS,POTASSIUM CHLORIDE,SODIUM CHLORIDE,SODIUM LACTATE)	INTRAVENOUS	Fluid replacement for the treatment	20[redacted]	20[redacted]	
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Concomitant Medications	Liovel HD	ALOGLIPTIN+PIOGLITAZONE (ALOGLIPTIN,PIOGLITAZONE)	ORAL	diabetes	20[redacted]	Ongoing	

Confirmation of IPF diagnosis

Study Drug	Subject	Exertional dyspnea	Cough	Bibasilar inspiratory	Finger clubbing	GERD	Smoking	Domestic or occupational inhalation	Connective tissue disease	Possible drug toxicity	HRCT	Surgical lung biopsy	IPF diagnosis status
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	No	No	Yes	No	No	Yes	No	No	No	UIP pattern		IPF diagnosis - yes

Adverse events that occurred after the administration of dose

Study Drug	Subject	AE CRF Text	MedDRA preferred term	MedDRA body system	Date of onset	Study Day of Start of Adverse Event	AE duration (days)	Severity	Standard Toxicity Grade	Action Taken with Study Treatment	Causality (a)	AE Outcome
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	胃腸炎	胃腸炎	感染症および寄生虫症	20[redacted]	11	5	No	Grade 1	None	No	Recovered
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	好酸球増加症	好酸球増加症	血液およびリンパ系障害	20[redacted]	15		No	Grade 1	None	Yes	Ongoing
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	咽喉炎	咽頭炎	感染症および寄生虫症	20[redacted]	107	4	No	Grade 1	None	No	Recovered
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	背中の痛み	背部痛	筋骨格系および結合組織障害	20[redacted]	283		No	Grade 1	None	No	Ongoing
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	便秘	便秘	胃腸障害	20[redacted]	283	2	No	Grade 1	None	No	Recovered
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	胆石症	胆石症	肝胆道系障害	20[redacted]	281		No	Grade 3	None	No	Ongoing

MedDRA version 18.1
(a) Assessed by the investigator.

[被検者：D2212C00002/[redacted]/[redacted]]

Demographic and baseline characteristics

Study Drug	Subject	Age	Sex	Race	Ethnicity	Date Consent Signed	Weight (kg)	Height (cm)
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	69	Male	ASIAN	Not Hispanic or Latino	20[redacted]	68.00	161.5

Key information for SAEs with outcome other than death

Treatment group	Subject	Sex	Age (years)	Reported Term	MedDRA Preferred Term	Severity	Time from start of Trt to onset of AE (days)	Duration (days)	Intensity	Outcome	Action taken (with Investigational product)	Causality (a)
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Male	69	原発性肺癌	肺の悪性新生物	Yes	62		Grade 2	Ongoing	Permanently discontinued	No

MedDRA version 18.1
(a) Assessed by the investigator.

Key information for AEs leading to discontinuation of treatment

Treatment group	Subject	Sex	Age (years)	Reported Term	MedDRA Preferred Term	Severity	Time from start of Trt to onset of AE (days)	Duration (days)	Intensity	Outcome	Action taken (with Investigational product)	Causality (a)
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Male	69	原発性肺癌	肺の悪性新生物	Yes	62		Grade 2	Ongoing	Permanently discontinued	No

MedDRA version 18.1
(a) Assessed by the investigator.

Administration of study drug

Study Drug	Subject	Visit	Did subject receive IP	Dose date	start time	Infustion stop time	Reason dose was delayed	Was entire dose administered	Actual volume of IP (mL)	Reason entire dose was not administered	Reason IP not received	Was entire flush administered
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Week 0	Yes	20[redacted]	11:40	12:40	NA	Yes				Yes
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Week 4	Yes	20[redacted]	10:15	11:15	NA	Yes				Yes

Medical history / Physical Examination

Study Drug	Subject	Body system	Specify the finding	Ongoing
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Gastrointestinal	結腸ポリープ	No
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Respiratory	特発性肺線維症	Yes
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Cardiovascular	高脂血症	Yes
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Gastrointestinal	逆流性食道炎	Yes
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Neurological	坐骨神経痛	Yes

Medication

Study Drug	Subject	Medication Category	Medication CRF Text	Medication Dictionary Text	Route	Indication	Start date of medication	Stop date of medication	Dose
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Concomitant Medications	Pariet	RABEPRAZOLE SODIUM	ORAL	reflux esophagitis	20[redacted]	Ongoing	
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Concomitant Medications	Lipitor	ATORVASTATIN	ORAL	hyperlipidemia	20[redacted]	Ongoing	
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Concomitant Medications	Mohrus	KETOPROFEN	TRANSDERMAL	sciatic neuralgia	20[redacted]	Ongoing	

Study Drug	Subject	Medication Category	Medication CRF Text	Medication Dictionary Text	Route	Indication	Start date of medication	Stop date of medication	Dose
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Concomitant Medications	Freedocaine	LIDOCAINE	SUBCUTANEOUS	for lung biopsy	20[redacted]	20[redacted]	
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Concomitant Medications	Buscopan	HYOSCINE BUTYLBROMIDE	INTRAVEBOUS	for upper gastrointestinal endoscopy	20[redacted]	20[redacted]	
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Concomitant Medications	Pronase MS	PRONASE	ORAL	for upper gastrointestinal endoscopy	20[redacted]	20[redacted]	
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Concomitant Medications	Sodium bicarbonate	SODIUM BICARBONATE	ORAL	for upper gastrointestinal endoscopy	20[redacted]	20[redacted]	
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Concomitant Medications	Gascon	SIMETICONE	ORAL	for upper gastrointestinal endoscopy	20[redacted]	20[redacted]	
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Concomitant Medications	Xylocaine	LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	ORAL	for upper gastrointestinal endoscopy	20[redacted]	20[redacted]	
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	IPF Medications	Mucosal	ACETYLCYSTEINE	ORAL	idiopathic pulmonary fibrosis	20[redacted]	Ongoing	15 mg (Three times daily)
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	IPF Medications	Carbocisteine	CARBOCISTEINE	ORAL	idiopathic pulmonary fibrosis	20[redacted]	Ongoing	500 mg (Three times daily)
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	IPF Medications	Codeine phosphate	CODEINE PHOSPHATE	ORAL	idiopathic pulmonary fibrosis	20[redacted]	Ongoing	40 mg (Other)
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	IPF Medications	Mucodyne	CARBOCISTEINE	ORAL	idiopathic pulmonary fibrosis	20[redacted]	20[redacted]	500 mg (Three times daily)

Confirmation of IPF diagnosis

Study Drug	Subject	Exertional dyspnea	Cough	Bibasilar inspiratory	Finger clubbing	GERD	Smoking	Domestic or occupational inhalation	Connective tissue disease	Possible drug toxicity	HRCT	Surgical lung biopsy	IPF diagnosis status
Tralokinumab 400 mg	[redacted]	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	UIP pattern		IPF diagnosis - yes

[被検者番号：D2212C00002/[redacted]/[redacted]]

Demographic and baseline characteristics

Study Drug	Subject	Age	Sex	Race	Ethnicity	Date Consent Signed	Weight (kg)	Height (cm)
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	63	Female	ASIAN	Not Hispanic or Latino	20[redacted]	53.30	151.8

Key information for SAEs with outcome other than death

Treatment group	Subject	Sex	Age (years)	Reported Term	MedDRA Preferred Term	Severity	Time from start of Trt to onset of AE (days)	Duration (days)	Intensity	Outcome	Action taken (with Investigational product)	Causality (a)
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	Female	63	胃炎	胃炎	Yes	183	155	Grade 2	Recovered	None	No

MedDRA version 18.1
(a) Assessed by the investigator.

Administration of study drug

Study Drug	Subject	Visit	Did subject receive IP	Dose date	start time	Infusion stop time	Reason dose was delayed	Was entire dose administered	Actual volume of IP (mL)	Reason entire dose was not administered	Reason IP not received	Was entire flush administered
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	Week 0	Yes	20[redacted]	13:05	14:00	NA	Yes				Yes

Study Drug	Subject	Visit	Did subject receive IP	Dose date	start time	Infusion stop time	Reason dose was delayed	Was entire dose administered	Actual volume of IP (mL)	Reason entire dose was not administered	Reason IP not received	Was entire flush administered
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	Week 4	Yes	20[redacted]	13:05	14:00	NA	Yes				Yes
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	Week 8	Yes	20[redacted]	13:03	14:00	NA	Yes				Yes
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	Week 12	Yes	20[redacted]	13:11	14:04	NA	Yes				Yes
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	Week 16	Yes	20[redacted]	13:15	14:12	NA	Yes				Yes
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	Week 20	Yes	20[redacted]	12:58	13:54	NA	Yes				Yes
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	Week 24	Yes	20[redacted]	13:05	14:02	NA	Yes				Yes

Medical history / Physical Examination

Study Drug	Subject	Body system	Specify the finding	Ongoing
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	Respiratory	特発性肺線維症	Yes
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	Gastrointestinal	便秘	Yes

Medication

Study Drug	Subject	Medication Category	Medication CRF Text	Medication Dictionary Text	Route	Indication	Start date of medication	Stop date of medication	Dose
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	Concomitant Medications	Sennoside Tab. 12mg	SENNOSIDE A+B CALCIUM	ORAL	constipation	20[redacted]	Ongoing	
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	Concomitant Medications	Influenza HA Vaccine	INFLUENZA VIRUS VACCINE POLYVALENT	SUBCUTANEOUS	prevention of influenza	20[redacted]	20[redacted]	
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	Concomitant Medications	klaricid	CLARITHROMYCIN	ORAL	acute bronchitis	20[redacted]	20[redacted]	

Study Drug	Subject	Medication Category	Medication CRF Text	Medication Dictionary Text	Route	Indication	Start date of medication	Stop date of medication	Dose
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	Concomitant Medications	idomethine cream 1%	INDOMETACIN	TRANSDERMAL	arthralgia	20[redacted]	20[redacted]	
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	Concomitant Medications	loxomarin	LOXOPROFEN SODIUM	ORAL	dental pain	20[redacted]	20[redacted]	
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	Concomitant Medications	mosapride citrate	MOSAPRIDE CITRATE	ORAL	gastritis	20[redacted]	20[redacted]	
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	Concomitant Medications	pariet	RABEPRAZOLE SODIUM	ORAL	gastritis	20[redacted]	20[redacted]	
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	Concomitant Medications	cefcapene pivoxil hydrochloride	CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE	ORAL	dental caries	20[redacted]	20[redacted]	
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	Concomitant Medications	loxomarin	LOXOPROFEN SODIUM	ORAL	dental caries	20[redacted]	20[redacted]	
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	Concomitant Medications	takecab	DRUGS FOR PEPTIC ULCER AND GORD ()	ORAL	gastritis	20[redacted]	20[redacted]	
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	Concomitant Medications	pasetocin	AMOXICILLIN	ORAL	gastritis	20[redacted]	20[redacted]	
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	Concomitant Medications	klaricid	CLARITHROMYCIN	ORAL	gastritis	20[redacted]	20[redacted]	
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	Concomitant Medications	pariet	RABEPRAZOLE SODIUM	ORAL	gastritis	20[redacted]	Ongoing	
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	Concomitant Medications	famotidine	FAMOTIDINE	ORAL	gastritis	20[redacted]	20[redacted]	
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	Concomitant Medications	cefcapene pivoxil hydrochlride	CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE	ORAL	dental caries	20[redacted]	20[redacted]	
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	Concomitant Medications	ensure liquid [Amino acids,Minerals,Vitamins]	AMINO ACIDS+MINERALS+VITAMINS (AMINO ACIDS NOS,MINERALS NOS,VITAMINS NOS)	ORAL	loss of appetaite	20[redacted]	Ongoing	
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	Concomitant Medications	famotidine	FAMOTIDINE	ORAL	gastritis	20[redacted]	20[redacted]	

Study Drug	Subject	Medication Category	Medication CRF Text	Medication Dictionary Text	Route	Indication	Start date of medication	Stop date of medication	Dose
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	Concomitant Medications	replas 3 injection	GLUCOSE+K CHLORIDE+NA CHLORIDE+NA LACTATE (GLUCOSE,POTASSIUM CHLORIDE,SODIUM CHLORIDE,SODIUM LACTATE)	INTRAVENOUS	gastritis	20[redacted]	20[redacted]	
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	Concomitant Medications	mosapride citrate	MOSAPRIDE CITRATE	ORAL	gastritis	20[redacted]	20[redacted]	
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	Concomitant Medications	primperan	METOCLOPRAMIDE	INTRAVENOUS	gastritis	20[redacted]	20[redacted]	
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	Concomitant Medications	myslee	ZOLPIDEM TARTRATE	ORAL	insomnia	20[redacted]	Ongoing	
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	IPF Medications	RESPLEN	EPRAZINONE HYDROCHLORIDE	ORAL	idiopathic pulmonary fibrosis	20[redacted]	Ongoing	20 mg (Three times daily)
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	IPF Medications	MUCODYNE Tablets 500mg	CARBOCISTEINE	ORAL	idiopathic pulmonary fibrosis	20[redacted]	Ongoing	500 mg (Three times daily)
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	IPF Medications	Mucosolvan Tablet 15mg	AMBROXOL HYDROCHLORIDE	ORAL	idiopathic pulmonary fibrosis	20[redacted]	20[redacted]	15 mg (Three times daily)
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	IPF Medications	1% Codeine Phosphate Powder	CODEINE PHOSPHATE	ORAL	idiopathic pulmonary fibrosis	20[redacted]	20[redacted]	15 mg (Four times daily)
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	IPF Medications	1% Codeine Phosphate Powder	CODEINE PHOSPHATE	ORAL	idiopathic pulmonary fibrosis	20[redacted]	20[redacted]	15 mg (Four times daily)

Confirmation of IPF diagnosis

Study Drug	Subject	Exertional dyspnea	Cough	Bibasilar inspiratory	Finger clubbing	GERD	Smoking	Domestic or occupational inhalation	Connective tissue disease	Possible drug toxicity	HRCT	Surgical lung biopsy	IPF diagnosis status
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No	No	No	UIP pattern		IPF diagnosis - yes

Adverse events that occurred after the administration of dose

Study Drug	Subject	AE CRF Text	MedDRA preferred term	MedDRA body system	Date of onset	Study Day of Start of Adverse Event	AE duration (days)	Severity	Standard Toxicity Grade	Action Taken with Study Treatment	Causality (a)	AE Outcome
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	急性気管支炎	気管支炎	感染症および寄生虫症	20[redacted]	145	11	No	Grade 2	None	No	Recovered
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	歯の痛み	歯痛	胃腸障害	20[redacted]	165	1	No	Grade 1	None	No	Recovered
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	関節痛	関節痛	筋骨格系および結合組織障害	20[redacted]	168	51	No	Grade 1	None	No	Recovered
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	齲歯	齲歯	胃腸障害	20[redacted]	246		No	Grade 1	None	No	Ongoing
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	食欲不振	食欲減退	代謝および栄養障害	20[redacted]	113	225	No	Grade 2	None	No	Recovered
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	気縦隔症	気縦隔症	呼吸器、胸郭および縦隔障害	20[redacted]	289	49	No	Grade 1	None	No	Recovered
Tralokinumab 800 mg	[redacted]	不眠症	不眠症	精神障害	20[redacted]	298		No	Grade 1	None	No	Ongoing

MedDRA version 18.1
(a) Assessed by the investigator.

1.23 D2210C00029 試験（国内試験，参考資料）

[M5.3.5.4 D2210C00029 Synopsis]

1.23.1 概要

表 23 概要（D2210C00029 試験）

治験実施計画書識別コード：D2210C00029

治験課題名

吸入ステロイド薬＋長時間作用性 β_2 受容体刺激薬でコントロールが不十分な喘息を有する日本人成人および青少年患者を対象にトラロキヌマブの有効性および安全性を評価する 52 週間，非盲検，多施設共同試験

治験責任医師および治験実施施設

Takeshi Kaneko, MD, PhD
日本の 4 施設から被験者を募集した。

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 3 相

目的

主要目的：
トラロキヌマブの安全性および忍容性を評価すること。

探索的目的：
トラロキヌマブの有効性評価のためのデータを収集すること。
バイオマーカーのベースライン値およびベースラインからの変化を探索すること。
トラロキヌマブの薬物動態（PK）および免疫原性を評価すること。

方法

本治験は，吸入ステロイド薬＋長時間作用性 β_2 受容体刺激薬ではコントロールが不十分な喘息を有する日本人成人および青少年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 52 週間，非盲検，多施設共同試験であった。
患者を単一の投与群に割り付けた。トラロキヌマブ 300 mg を 2 週間隔で計 52 週間皮下投与することが計画された。その後，Week 56（投与終了［EOT］の 4 週間後）および Week 66（EOT の 14 週間後）に被験者の追跡調査を行うこととした。

予定被験者数および解析被験者数

22 例の被験者が本治験を完了するようにするため，約 26 例を組み入れることが計画された。

診断および主要な選択基準

治験実施計画書識別コード：D2210C00029

本治験の対象集団は，医師によって診断された喘息を有する日本人男女の成人および青少年であった。これらの被験者は，コントロールが不十分の喘息を有し（すなわち，過去 12 か月間に全身性ステロイド薬の使用を必要とした喘息の増悪が 1 回以上認められていること），吸入ステロイド薬（1 日の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［15 歳以下の患者では 200 µg 超］に相当）および長時間作用性 β_2 受容体刺激薬の投与を来院 1 の前の 3 か月以上にわたって受けている必要があった。

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 MedImmune によって提供された。

ロット番号：[redacted]

2 mL（投与あたり注射 2 回，トラロキヌマブ 300 mg）を 2 週間隔で投与した。

治験薬投与期間

最初の登録および組入れ基準の確認後，被験者は最長 2 週間の導入期間に入り，適格性基準の評価に十分な時間をとった。適格被験者は，52 週間の投与期間に入り，続いて 14 週間の延長追跡調査期間に移行する予定であった。

評価項目

主要評価項目：

- 有害事象および重篤な有害事象
- 臨床検査値
- 身体検査
- バイタルサイン
- ECG

探索的評価項目：

- 喘息管理質問票 6 のスコア
- 1 秒率（FEV_1）
- 重要なアウトカム変数：投与前／気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインからの変化率
- 喘息の増悪
- 重要な結果尺度：年間喘息増悪率
- ペリオスチン
- ジペプチジルペプチダーゼ-4
- IL-13 の上方制御に関連する可能性があるその他のバイオマーカー
- 血清中トラロキヌマブ濃度
- 抗薬物抗体（ADA）陽性の評価の発現頻度と，それらの抗体の中和能の特性評価

統計学的手法

患者の内訳は，本治験に組み入れられた全ての被験者からなる全被験者解析対象集団に基づき解析した。

安全性評価項目は，安全性解析対象集団（すなわち，トラロキヌマブを 1 回以上投与された全患者）に基づいて解析した。有効性の探索的解析は，最大解析対象集団（すなわち，IMP を投与された全被験者）に基づき，intent-to-treat（ITT）法を用いて実施した。一貫性を保つため，安全性解析対象集団を用いて患者背景およびベースライン特性を示した。

薬物動態（PK）の要約は，PK 解析対象集団に基づいて行うものとした。PK 解析対象集団には，トラロキヌマブを投与された最大の解析対象集団（FAS）からの全被験者が含まれ，治験実施計画書からの逸脱などの要因の影響を受けないと想定される PK 用血液検体を含めることとした。

治験実施計画書識別コード：D2210C00029

以下の安全性評価を計画した：バイタルサイン，身体所見，12 誘導 ECG，血液学検査，血液生化学検査，尿検査，および報告された有害事象（AE）。ベースライン（来院 2）から，予定された評価が行われたベースライン後の各時点までの変化を，関連する測定値について算出することとした。

要約データは表形式で提示する。カテゴリーデータは，各カテゴリーの患者の数および割合で要約する。パラメトリックデータの連続変数は，N（例数），平均，SD（標準偏差），中央値および範囲を含めた記述統計を用いて要約することとした。全てのデータを一覧にし，データ一覧を患者識別コード別に分類する。

結果の概要

治験対象集団

本治験では，被験者 31 例が登録され，このうち 28 例が IMP 投与を受け，3 例がスクリーニング不適格例と判断された。

2 例（7.1%）は治験終了前に IMP 投与を完了し，26 例（92.9%）は IMP 投与を中止した。2 例（7.1%）が同意を撤回し，1 例（3.6%）が AE により中止し，1 例がアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ高値により治験依頼者の医学専門家の判断で中止となった（社内資料）。残りの 22 例は，トラロキヌマブの喘息プログラムが中止されたためトラロキヌマブの投与を中止した。

トラロキヌマブの喘息プログラムが中止されたため，28 例全員が本治験を中止した。このうち 4 例は，治験中止の決定前に IMP 投与を中止していた。

28 例全員がアジア人で，約半数が女性であった（53.6%，男性 46.4%）。本治験に組み入れられた被験者の年齢の中央値は 47.5 歳（範囲：25～72 歳）であり，青少年患者（18 歳未満）は組み入れられなかった。患者背景およびベースライン疾患特性は，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

トラロキヌマブの喘息プログラムが中止されたため，有効性の要約は作成されなかった。有効性の一覧については CTR の付録に示す。

安全性の結果

本治験の主要目的は，トラロキヌマブの安全性および忍容性を評価することであった。

平均（SD）トラロキヌマブ曝露期間は 308.4（90.0）日であった。平均投与遵守率は 97.6%（最低：78%，最高：100%）であった。

有害事象（AE）は計 21 例（75.0%）に発現した。1 例に発現した喘息の増悪が重度と判断された以外は，AE はいずれも軽度または中等度であった。

最も発現頻度の高かった AE はウイルス性上気道感染（10 例，35.7%），注射部位反応（9 例，32.1%），インフルエンザ（4 例，14.3%），頭痛，咳嗽，上気道の炎症（各 3 例，10.7%）であった。それ以外の AE の発現例数はいずれも 2 例以下（7.1%以下）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 1 例（3.6%）に発現した。被験者[redacted]は，治験第 57 日に喘息の増悪（基本語：喘息）を認めた。本事象の重症度は重度と判断され，17 日後に回復した。トラロキヌマブの投与は中断され，本事象は治験担当医師によってトラロキヌマブと関連する可能性はほとんどないと評価された。また当該被験者は，第 238 日（追跡期間中）に SAE として慢性扁桃炎も発現していた。本事象の重症度は軽度と判断され，7 日後に回復した。本事象は治験担当医師によってトラロキヌマブと関連する可能性はほとんどないと評価された。

IMP の投与中止に至った AE は 1 例に発現した。被験者[redacted]は第 31 日に AE として咳嗽を認めた。本事象は軽度かつ非重篤であり，トラロキヌマブとは関連がないと判断された。本事象は 281 日後に回復した。

治験実施計画書識別コード：D2210C00029

本治験期間中に治験実施計画書における「重度」の定義を満たす感染が 6 例（21.4%）に発現し，その内訳はインフルエンザ（3 例，10.7%），口腔ヘルペス（2 例，7.1%）および慢性扁桃炎（1 例，3.6%）であった。このうち，治験担当医師によってトラロキヌマブと関連があると判断された感染はなかった。

血液学検査，血液生化学検査または尿検査のパラメータに臨床的に意味のある所見は認められなかった。

薬物動態および免疫原性の結果

トラロキヌマブは一貫して Week 8 に定常状態濃度に達した。

被験者 1 例（[redacted]）は，Week 0 および Week 26 にトラロキヌマブに対する ADA が陽性であった。この被験者では，Week 26 のみ，中和抗体が陽性であった。

結論

日本人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

（第 3 相試験［D2210C00008］の結果により）トラロキヌマブの喘息プログラムが中止されたため，本治験は早期に終了した。そのため，本治験で得られた結果は，Synoptic（概要）総括報告書（CTR）として報告された。

1.23.2　安全性の評価

1.23.2.1　有害事象

1.23.2.1.1　日本人での全ての有害事象［Source: Table 11.3.2.8］

Protocol: D2210C00029

Table 11.3.2.8 Adverse events reported during the study period by System Organ Class and preferred term (Safety analysis set)

System Organ Class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=28) Number (%) of patients[a]
Patients with any AE	21 (75.0)
感染症および寄生虫症	15 (53.6)
ウイルス性上気道感染	10 (35.7)
インフルエンザ	4 (14.3)
口腔ヘルペス	2 (7.1)
急性副鼻腔炎	1 (3.6)
慢性扁桃炎	1 (3.6)
膀胱炎	1 (3.6)
口腔カンジダ症	1 (3.6)
急性中耳炎	1 (3.6)
咽頭炎	1 (3.6)
肺炎	1 (3.6)
副鼻腔炎	1 (3.6)
扁桃炎	1 (3.6)
尿路感染	1 (3.6)
神経系障害	4 (14.3)
頭痛	3 (10.7)
坐骨神経痛	1 (3.6)

[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.
A patient can have one or more PTs reported under a given SOC.
For each PT, the number and percentage of patients reporting at least one occurance is presented i.e., for a patient multiple occurances of an AE will only be counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment
Q2W=Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.
root/cdar/d221/d2210c00029/ar/csr/tlf/prod/program/t_aesoc_study.sas

2018-04-18 (12.45)

Protocol: D2210C00029

Table 11.3.2.8 Adverse events reported during the study period by System Organ Class and preferred term (Safety analysis set)

System Organ Class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=28) Number (%) of patients[a]
振戦	1 (3.6)
眼障害	1 (3.6)
眼乾燥	1 (3.6)
心臓障害	1 (3.6)
動悸	1 (3.6)
血管障害	1 (3.6)
充血	1 (3.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (25.0)
咳嗽	3 (10.7)
上気道の炎症	3 (10.7)
口腔咽頭痛	2 (7.1)
喘息	1 (3.6)
鼻漏	1 (3.6)
胃腸障害	3 (10.7)
上腹部痛	2 (7.1)
口唇炎	1 (3.6)
下痢	1 (3.6)
胃食道逆流性疾患	1 (3.6)

[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.
A patient can have one or more PTs reported under a given SOC.
For each PT, the number and percentage of patients reporting at least one occurance is presented i.e., for a patient multiple occurances of an AE will only be counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment
Q2W=Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.
root/cdar/d221/d2210c00029/ar/csr/tlf/prod/program/t_aesoc_study.sas

2018-04-18 (12.45)

Protocol: D2210C00029

Table 11.3.2.8 Adverse events reported during the study period by System Organ Class and preferred term (Safety analysis set)

System Organ Class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=28) Number (%) of patients[a]
肝胆道系障害	1 (3.6)
肝機能異常	1 (3.6)
皮膚および皮下組織障害	3 (10.7)
アレルギー性皮膚炎	1 (3.6)
接触皮膚炎	1 (3.6)
嵌入爪	1 (3.6)
発疹	1 (3.6)
蕁麻疹	1 (3.6)
筋骨格系および結合組織障害	4 (14.3)
関節痛	1 (3.6)
筋骨格系胸痛	1 (3.6)
筋肉痛	1 (3.6)
頚部痛	1 (3.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (35.7)
注射部位反応	9 (32.1)
無力症	1 (3.6)
注射部位疼痛	1 (3.6)

[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.
A patient can have one or more PTs reported under a given SOC.
For each PT, the number and percentage of patients reporting at least one occurance is presented i.e., for a patient multiple occurances of an AE will only be counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment
Q2W=Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.
root/cdar/d221/d2210c00029/ar/csr/tlf/prod/program/t_aesoc_study.sas

2018-04-18 (12.45)

Protocol: D2210C00029

Table 11.3.2.8 Adverse events reported during the study period by System Organ Class and preferred term (Safety analysis set)

System Organ Class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=28) Number (%) of patientsa
注射部位腫脹	1 (3.6)
発熱	1 (3.6)
口渇	1 (3.6)
臨床検査	1 (3.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.6)
傷害、中毒および処置合併症	2 (7.1)
挫傷	2 (7.1)

[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.
A patient can have one or more PTs reported under a given SOC.
For each PT, the number and percentage of patients reporting at least one occurance is presented i.e., for a patient multiple occurances of an AE will only be counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment
Q2W=Every 2 weeks.
MedDRA version 20.0.
root/cdar/d221/d2210c00029/ar/csr/tlf/prod/program/t_aesoc_study.sas

2018-04-18 (12.45)

1.23.2.2　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:D2210C00029

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 investigational product)	Reasonable possibility AE causally related to tralokinumab [b]
[redacted]	F/27	喘息増悪	喘息	57	On-treatment	12	59	Recovered/Resolved	Drug Interrupted	No
		慢性扁桃炎	慢性扁桃炎	238	Follow-up	123	238	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.
- Q2W=Every 2 weeks.MedDRA version 20.0.

root/cdar/d221/d2210c00029/ar/csr/tlf/prod/program/t_sae_list.sas

2018-04-18 (12.45)

1.23.2.3　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 D2210C00029 CTR 11.4 項 Narratives］に示す。

1.23.2.3.1　日本人での重篤な有害事象症例

治験実施計画書／被験者登録コード：	D2210C00029/[redacted]
年齢／性別／人種／民族／国：	27歳／女性／アジア系／非ヒスパニック系または，非ラテン系／日本
治験薬の用量および投与レジメン：	トラロキヌマブ300 mg Q2W
治験薬の初回投与日：	20[redacted]-01-25 16:03
治験薬の最終投与日：	同年*−05-19
SAE（基本語）：	喘息
事象発現日（AE発現日）：	同年*-03-24 (同年*-03-22)
前回投与からSAE発現までの期間（日数）：	14日
事象発現までの治験薬の総投与回数：	4回（7回中）
事象の転帰：	回復／消失
治験薬（継続／中止）：	中断
因果関係（あり／なし）：	なし

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，本臨床試験に対する被験者の同意を取得した。同*年 1 月 25 日，被験者は治験薬の使用を開始した。同*年 3 月22 日，被験者は呼吸困難となった。同*年 3 月23 日，被験者は以前に処方されたプレドニゾロンを服用した。同*年 3 月24 日，被験者は呼吸器内科で規定来院を実施，呼吸不快感を発現した。ヒドロコルチゾンコハク酸ナトリウムの投与を実施した。被験者は投与後も呼吸不快感が続き，前胸部痛，不眠症および食欲不振を訴えた。このため，被験者の状態を喘息の増悪と診断した。予定されていた治験薬投与を中断し，治療のため当院に入院となった。

入院後，メチルプレドニゾロンコハク酸ナトリウムの投与を開始した。同*年 3月26日，被験者の呼吸不快感が改善した。同*年 3月28日，呼吸状態が安定していたため，メチルプレドニゾロンコハク酸ナトリウムの投与を中止し，当院を退院した。被験者は回復傾向にあると判断された同*年 3月30日，同*年 4月28日から服用を始めていたプレドニゾロンの投与を終了した。

同*年 4月7日，被験者は呼吸器内科を受診し，回復したと判断された。治験薬投与が再開された。

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書／被験者登録コード：	D2210C00029/[redacted]
年齢／性別／人種／民族／国：	27歳／女性／アジア系／非ヒスパニック系または非ラテン系／日本
治験薬の用量および投与レジメン：	トラロキヌマブ300 mg Q2W
治験薬の初回投与日：	20[redacted]-01-25 16:03
治験薬の最終投与日：	同年*-05-19
SAE（基本語）：	慢性扁桃炎
事象発現日（AE発現日）：	同年*-09-19 (同年*-09-19)
前回投与からSAE発現までの期間（日数）：	123日
事象発現までの治験薬の総投与回数：	7回（7回中）
事象の転帰：	回復／消失
治験薬（継続／中止）：	NA
因果関係（あり／なし）：	なし

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，本臨床試験に対する被験者の同意を取得した。同*年 1 月 25 日，被験者は治験薬の使用を開始した。同*年 5 月，被験者は扁桃炎を頻繁に繰り返していたため，扁桃摘出を希望した。同*年 6 月2 日，被験者の要請により治験薬投与を終了。同*年 9 月19 日，被験者は手術のために別の病院に入院した。同*年 9 月 20 日，被験者は問題なく扁桃摘出を受けた。同*年 9 月 25 日，被験者は退院した。同*年10 月 5 日，追跡調査の連絡先から上記情報を入手した。