トラロキヌマブ（遺伝子組換え）

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

レオ ファーマ株式会社

（0002）

目次

用語の定義 8
略語一覧 9
1 製品開発の根拠 11
1.1 薬理学的分類 11
1.2 予定する効能または効果 11
1.3 アトピー性皮膚炎 11
1.4 疾病負荷 13
1.5 現在使用可能な治療法 13
1.6 トラロキヌマブの臨床開発プログラム 16
1.6.1 トラロキヌマブの申請状況 16
1.6.2 トラロキヌマブの開発の科学的背景 16
1.6.3 トラロキヌマブの本邦での医薬品製造販売承認申請を裏付ける臨床試験の概要 18
1.6.4 アトピー性皮膚炎の成人患者を対象としたトラロキヌマブの臨床試験 21
1.7 現在の開発状況および規制の遵守 22
1.7.1 現在の開発状況 22
1.7.2 規制当局との対面助言等 22
1.7.3 GCP 遵守状況 25
2 生物薬剤学に関する概括評価 25
2.1 製造方法 25
2.2 剤形および製剤含量等 25
3 臨床薬理に関する概括評価 26
3.1 薬物動態 26
3.1.1 薬物動態評価に用いた臨床試験の概括評価 26
3.1.2 吸収，分布，代謝，および排泄 26
3.1.3 用量比例性 26
3.1.4 定常状態 27
3.1.5 薬物動態に影響をおよぼす内因性および外因性要因 27
3.2 薬力学 27
3.2.1 血清バイオマーカー 27
3.2.2 皮膚バイオマーカー 28
3.2.3 *S. aureus* の皮膚コロニー形成 28
3.3 曝露量と反応の関係 28
3.4 相互作用 29
3.5 免疫原性 29
3.6 臨床薬理の結論 30
4 有効性の概括評価 31
4.1 重要な知見 31
4.2 臨床試験の概要 32
4.2.1 主要試験のデザイン 32
4.2.1.1 ECZTRA 1 試験および ECZTRA 2 試験 32

4.2.1.2 ECZTRA 3 試験 33
4.2.2 有効性を裏付けるその他の試験 33
4.2.2.1 ECZTRA 8 試験 33
4.2.2.2 ECZTRA 5 試験 33
4.2.2.3 第 2b 相用量設定試験（D2213C00001） 34
4.2.2.4 ECZTEND 試験 34
4.2.3 第 3 相試験のための用量選択 34
4.2.4 対照薬の選択 35
4.3 有効性評価の方法 35
4.3.1 有効性評価項目の選択 35
4.3.1.1 IGA および EASI 35
4.3.1.2 そう痒 NRS，DLQI，SCORAD 36
4.3.1.3 その他の評価 37
4.3.2 統計的検討 37
4.3.2.1 解析手法，データの補完，欠測値の取扱い 38
4.3.2.2 多重性の調整 39
4.3.2.3 データ併合および部分集団解析 40
4.4 試験対象集団 40
4.4.1 患者の内訳 40
4.4.2 ベースラインの人口統計学および AD の疾患特性 41
4.5 救援療法の使用 43
4.5.1 日本人被験者における救援療法の使用 44
4.6 トラロキヌマブの有効性成績 44
4.6.1 トラロキヌマブ単剤投与の有効性 44
4.6.1.1 トラロキヌマブによる AD の徴候・症状の改善および重症度の軽減 44
4.6.1.2 トラロキヌマブによる AD の自覚症状の軽減 48
4.6.1.3 トラロキヌマブによる QOL の改善 49
4.6.1.4 補助的臨床試験である第 2 相単剤投与試験におけるトラロキヌマブの有効性 50
4.6.1.5 ECZTRA 1 試験における日本人被験者のトラロキヌマブ単剤投与の有効性 51
4.6.2 TCS 併用時のトラロキヌマブの有効性 53
4.6.2.1 TCS 併用時のトラロキヌマブによる AD の徴候・症状および重症度の軽減 53
4.6.2.2 TCS 併用時のトラロキヌマブによる AD の自覚症状の軽減 56
4.6.2.3 TCS 併用時のトラロキヌマブによる QOL の改善 57
4.6.2.4 第 2 相試験における TCS 併用時のトラロキヌマブの有効性 58
4.6.2.5 日本人被験者におけるトラロキヌマブ ＋ TCS 併用投与の有効性 59
4.6.2.5.1 ECZTRA 8 試験 59
4.6.2.5.2 第 2b 相用量設定試験（D2213C00001） 62
4.6.3 その他のトラロキヌマブの臨床的ベネフィット 62
4.6.3.1 トラロキヌマブによる TCS 使用量の減少 62
4.6.3.1.1 ECZTRA 3 試験 62
4.6.3.1.2 ECZTRA 8 試験 63

4.6.3.2 トラロキヌマブによる患者報告アウトカムの改善 64
4.6.4 部分集団における有効性 67
4.6.4.1 AD の疾患重症度 67
4.6.4.2 内因性および外因性要因 67
4.7 Week 16 以降のトラロキヌマブの有効性 69
4.7.1 トラロキヌマブ投与によるクリニカルレスポンスの持続 69
4.7.1.1 トラロキヌマブ単剤投与の有効性 69
4.7.1.1.1 ECZTRA 1 試験に参加した日本人被験者でのクリニカルレスポンスの持続 71
4.7.1.2 TCS 併用時のトラロキヌマブの有効性 72
4.7.2 Week 16 時点でクリニカルレスポンスが認められなかった被験者におけるトラロキヌマブ投与による持続的改善 73
4.7.2.1 トラロキヌマブの非盲検投与（任意で TCS を併用） 73
4.7.2.1.1 日本人被験者におけるトラロキヌマブ非盲検投与（任意で TCS を併用） 74
4.7.2.2 TCS 併用時のトラロキヌマブの投与継続 74
4.7.2.3 日本人被験者におけるトラロキヌマブ（任意で TCS 併用）の長期的な有効性 75
4.8 用法・用量および投与期間と有効性の関係 76
4.8.1 今後の臨床使用のための推奨用法・用量 76
4.8.2 トラロキヌマブの単剤投与および TCS 併用投与 76
4.8.3 中止およびトラロキヌマブ再投与 77
4.8.4 予定する用法・用量および投与方法 78
4.8.4.1 用法・用量 78
4.8.4.2 投与方法 78
4.9 トラロキヌマブ投与の臨床的意義 78
4.10 有効性の結論 79
5 安全性の概括評価 80
5.1 安全性の緒言 80
5.1.1 安全性評価の方法 80
5.2 全体的な曝露状況 82
5.3 安全性の比較 84
5.3.1 有害事象 84
5.3.1.1 比較的よくみられる有害事象 84
5.3.1.2 死亡 86
5.3.1.3 その他の重篤な有害事象 87
5.3.1.4 注目すべき安全性領域 87
5.3.1.4.1 全身療法を必要とする皮膚感染 88
5.3.1.4.2 ヘルペス性湿疹 88
5.3.1.4.3 重度または重篤な感染症 88
5.3.1.4.4 眼の障害 89
5.3.1.4.5 悪性腫瘍 89
5.3.1.4.6 アナフィラキシーおよび重篤なアレルギー反応 90
5.3.1.4.7 免疫複合体病 90

5.3.1.4.8 注射部位反応 90
5.3.1.4.9 自殺念慮および精神障害 91
5.3.1.4.10 注目すべき心血管事象 91
5.3.1.4.11 まれな有害事象 91
5.3.1.5 用量反応関係 92
5.3.1.6 喘息プールにおける有害事象 92
5.3.2 臨床検査 93
5.3.2.1 血液生化学的検査 93
5.3.2.2 血液学的検査および血清学的検査 93
5.3.2.3 抗薬物抗体 93
5.3.3 バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目 94
5.4 トラロキヌマブと関連性のある有害事象（ADR） 95
5.5 特別な患者集団および状況下における安全性 96
5.5.1 内因性および外因性要因 96
5.5.2 妊娠および授乳時の使用 96
5.5.3 過量投与 97
5.5.4 薬物乱用 97
5.5.5 トラロキヌマブ投与中止後の安全性 98
5.5.6 在宅投与 98
5.6 全般的な安全性の考察および結論 98
6 ベネフィットとリスクに関する結論 100
6.1 治療の背景 100
6.1.1 疾患の背景 100
6.1.2 現行の治療 100
6.2 ベネフィット 101
6.3 リスク 104
6.3.1 臨床的安全性データベースおよび ADR 104
6.3.2 安全性データベースの限界 109
6.4 ベネフィット・リスク評価 111
参考文献 113

Panel 一覧

Panel 1 トラロキヌマブによる IL-13 の特異的な中和 17
Panel 2 トラロキヌマブの本邦での承認申請を裏付ける臨床試験の概要 （全ての適応症） .19
Panel 3 日本人被験者が参加したトラロキヌマブの臨床試験 20
Panel 4 対象疾患別の総曝露量（グローバルデータ） 20
Panel 5 トラロキヌマブに関する規制当局との重要な対面助言等 23
Panel 6 主要試験の Week 16 での多重性を調整した主要および副次的評価項目における 主要解析 31
Panel 7 被験者の内訳（例数）， 主要第 3 相試験 41
Panel 8 層別化因子ごとの第 3 相試験：全て無作為化 42

Panel 9 AD を対象とする完了した第 3 相試験におけるベースラインの疾患重症度：全て無作為化 42
Panel 10 Week ごとの IGA 0/1（ECZTRA1 および ECZTRA2 試験，初期投与期間：FAS） 45
Panel 11 Week ごとの EASI-75（ECZTRA1 および ECZTRA2 試験，初期投与期間：FAS） 46
Panel 12 Week 16 時点における EASI レスポンダー（ECZTRA1 および ECZTRA2 試験，初期投与期間：FAS） 46
Panel 13 Week ごとの EASI スコアのベースラインからの変化率（ECZTRA1 および ECZTRA2 試験，初期投与期間：FAS） 47
Panel 14 Week ごとの SCORAD のベースラインからの変化（ECZTRA1 および ECZTRA2 試験，初期投与期間：FAS） 48
Panel 15 Week ごとのそう痒 NRS スコアのベースラインからの変化率（ECZTRA1 および ECZTRA2 試験，初期投与期間：FAS） 49
Panel 16 Week ごとの DLQI のベースラインからの変化（ECZTRA1 および ECZTRA2 試験，初期投与期間：FAS） 50
Panel 17 ECZTRA 1 試験における日本人被験者および試験全体集団の Week 16 の トラロキヌマブの有効性 52
Panel 18 Week ごとの IGA 0/1 および EASI-75（ECZTRA 3 試験，初期投与期間：FAS） 54
Panel 19 Week 16 時点における EASI レスポンダー（ECZTRA 3 試験，初期投与期間：FAS） 54
Panel 20 Week ごとの EASI スコアのベースラインからの変化率（ECZTRA 3 試験， 初期投与期間：FAS） 55
Panel 21 Week ごとの SCORAD のベースラインからの変化（ECZTRA 3 試験， 初期投与期間：FAS） 56
Panel 22 Week ごとのそう痒 NRS スコアのベースラインからの変化率（ECZTRA 3 試験， 初期投与期間：FAS） 57
Panel 23 Week ごとの DLQI のベースラインからの変化（ECZTRA 3 試験，初期投与期間：FAS） 58
Panel 24 ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の Week 16 での有効性評価項目の主要解析 61
Panel 25 D2213C00001 試験における日本人被験者と試験全体集団の比較 62
Panel 26 TCS 使用量の分布（ECZTRA 3 試験，初期投与期間：FAS） 63
Panel 27 ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の Week 0～Week 16 における各来院時の TCS 使用量：FAS 64
Panel 28 Week 16 の患者報告アウトカム（ECZTRA 1～3 試験，初期投与期間：FAS） 66
Panel 29 投与群と部分集団の交互作用（単剤投与プール，初期投与期間：FAS） 67
Panel 30 Week 16 時点で救援療法を受けずに IGA 0/1 を達成した被験者における Week 52 時点での IGA 0/1（ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験） 70
Panel 31 Week 16 時点で救援療法を受けずに EASI-75 を達成した被験者における Week 52 時点での EASI-75（ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験） 70
Panel 32 Week 16 時点で救援療法を受けずに IGA 0/1 および EASI-75 を達成した被験者における Week 32 時点でのそれぞれ IGA 0/1 および EASI-75（ECZTRA 3 試験） 72
Panel 33 EASI-50，EASI-75 および EASI-90 の各レスポンダーの割合 （ECZTRA 3 レスポンダー：トラロキヌマブ継続投与解析対象集団） 73
Panel 34 Week 52 時点での IGA 0/1 および EASI-75 の各レスポンダーの割合 （ECZTRA1 および ECZTRA2 試験：トラロキヌマブの非盲検投与解析対象集団） 74

Panel 35　Week 32 時点での EASI-50，EASI-75 および EASI-90 の各レスポンダーの割合（ECZTRA 3 試験のノンレスポンダー：トラロキヌマブ継続投与解析対象集団）...75
Panel 36　解析プールにおける曝露（グローバルデータ）...83
Panel 37　日本人被験者における曝露...83
Panel 38　日本人被験者における累積曝露（ECZTRA 1 試験＋J-ECZTEND）...84
Panel 39　いずれかの投与群で PT 別で発現頻度が高かった AE のドットプロット（初期投与期間，AD プール：安全性解析対象集団）...85
Panel 40　試験全体集団においてトラロキヌマブの AD 試験で特定されたトラロキヌマブと関連性のある有害事象...95
Panel 41　トラロキヌマブ AD 試験で特定された ADR の概要...105

用語の定義

AD プール	AD 患者を対象としたトラロキヌマブの完了した 5 試験（ECZTRA 1，2，3，5 および D2213C00001）を含むデータプール
喘息プール	喘息患者を対象とした投与期間を 52 週間とするトラロキヌマブのプラセボ対照試験（STRATOS 1，STRATOS 2 および CD-RI-CAT-354-1049）を含むデータプール
CAT-354	トラロキヌマブの旧プロジェクトコードおよび化合物コード
中止	IMP 投与の中止であり，被験者が治験参加を継続し，治験実施計画書で定義された手順の一部のみを完了する場合と全ての手順を完了する場合がある（永続的な中止と一時的な中止がある。後者は投与再開の可能性があり，かつ治験実施計画書に定義された手順の一部または全てを完了することができる）。
ECZTEND	過去のトラロキヌマブ試験に参加した AD 患者を対象としたトラロキヌマブの第 3 相長期延長投与試験（LP0162-1337）
J-ECZTEND	中間データに基づくECZTEND試験の日本人サブセット（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
ECZTRA 1	AD 成人患者を対象としたトラロキヌマブの単剤投与第 3 相試験（LP0162-1325）
ECZTRA 2	AD 成人患者を対象としたトラロキヌマブの単剤投与第 3 相試験（LP0162-1326）
ECZTRA 3	AD 成人患者を対象としたトラロキヌマブの TCS 併用投与第 3 相試験（LP0162-1339）
ECZTRA 5	AD 成人患者を対象としたトラロキヌマブとワクチンを併用投与時の免疫応答を検討するトラロキヌマブ第 2 相ワクチン応答試験（LP0162-1341）
ECZTRA 6	青年期 AD 患者を対象としたトラロキヌマブの単剤投与第 3 相試験（LP0162-1334）
ECZTRA 8	日本人 AD 成人患者を対象としたトラロキヌマブの TCS 併用投与第 3 相試験（LP0162-1343）
曝露プール	完了したADを対象疾患としたトラロキヌマブの5試験（ADプール），その他の適応症（喘息，IPF および UC）を対象とした試験，および健康被験者を対象とした試験を含む併合データ
LP0162	トラロキヌマブの現行のプロジェクトコード名
単剤投与プール	ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験のデータを併合したプール。ECZTRA1 および ECZTRA2
主要試験	ECZTRA 1，ECZTRA 2 および ECZTRA 3 試験
そう痒 NRS	「そう痒 NRS の日内最高値」の短縮形として使用
安全性追跡調査	IMP 最終投与後の 16 週間の期間。ただし，非盲検長期延長投与試験［別の治験実施計画書（ECZTEND）により行う］に移行した被験者を除く
睡眠 NRS	「湿疹に関連した睡眠の NRS」の短縮形として使用
統計的に有意	この用語は，多重性を調整した検証的評価項目のみに使用
トラロキヌマブ + TCS	トラロキヌマブとステロイド外用剤との併用投与（ECZTRA 3 試験で使用）
試験参加の中止	被験者を治験から除外すること。治験薬投与は中止し，当該被験者に関する情報の収集も中止する（評価も行わない）。

略語一覧

AD	atopic dermatitis：アトピー性皮膚炎
ADA	anti-drug antibodies：抗薬物抗体
ADR	adverse drug reaction：トラロキヌマブと関連性のある有害事象
AE	adverse event：有害事象
AESI	adverse event of special interest：特に注目すべき有害事象
ANCOVA	analysis of covariance：共分散分析
AUC	area under the curve：濃度曲線下面積
BMI	body mass index：体格指数
BSA	body surface area：体表面積
CCL	chemokine (C-C motif) ligand：ケモカイン（C-C motif）リガンド
CI	confidence interval：信頼区間
C_{max}	maximum serum concentration after dosing：投与後血清中最高濃度
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale：コロンビア自殺重症度評価尺度
CTR	clinical trial report：治験総括報告書
CXCL1	C-X-C Motif Chemokine Ligand 1：C-X-C モチーフケモカインリガンド 1
DLQI	Dermatology Life Quality Index：皮膚の状態に関するアンケート
DRESS	好酸球増加症と全身症状を伴う薬物反応
EASI	Eczema Area and Severity Index：湿疹面積・重症度指数
EASI-50/75/90	at least 50%/75%/90% reduction in EASI score：50%/75%/90%以上の EASI スコア低下
ECG	electrocardiogram：心電図
EQ-5D-5L	EuroQoL 5-Dimension Health Questionnaire 5 Level： EuroQoL の健康に関する質問票（5 項目 5 レベル）
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale： 病院における不安と抑うつに関する質問票
HOME	Harmonising Outcome Measures for Eczema：アトピー性皮膚炎の臨床試験アウトカムを標準化するための国際的グループ
HRQoL	health-related quality of life：健康関連の生活の質
HPA	hypothalamus pituitary-adrenal：視床下部－下垂体－副腎
ICH	International Council for Harmonisation：医薬品規制調和国際会議
ID	identification number：識別番号
Ig	immunoglobulin：免疫グロブリン
IGA	Investigator’s Global Assessment：医師による包括的な評価
IGA 0/1	a score of *clear* or *almost clear* on the IGA scale：IGA スケールで「病変なし」または「ほぼ病変なし」のスコア
IL	interleukin：インターロイキン

IMP	investigational medicinal product：治験薬
IPF	idiopathic pulmonary fibrosis：特発性肺線維症
IV	intravenous：静脈内（投与）
LEO	LEO Pharma A/S
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
MCID	minimal clinical important difference：臨床的に意味のある最小の差
MMRM	mixed effect model repeat measurement：反復測定混合モデル
nAb	neutralising antibodies：中和抗体
NRS	numeric rating scale：数値評価スケール
PDE4	phosphodiesterase-4：ホスホジエステラーゼ 4
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
POEM	Patient-Oriented Eczema Measure：患者向け湿疹評価
popPK	population pharmacokinetic：母集団薬物動態
PRO	patient-reported outcome：患者報告アウトカム
PT	preferred term：基本語
PYE	patient-years of exposure：（曝露量の）人年
PYO	patient-years of observation：（観察の）人年
Q2W	every 2 weeks：2 週間隔
Q4W	every 4 weeks：4 週間隔
S. aureus	*Staphylococcus aureus*：黄色ブドウ球菌
SAE	serious adverse event：重篤な有害事象
SC	subcutaneous：皮下
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis：アトピー性皮膚炎評価スコア
SCORAD-50/75	at least 50%/75% reduction in SCORAD score：50%/75%以上の SCORAD スコア低下
SF-36	36-Item Short Form Health Survey：36 項目の簡易型健康調査票
SMQ	standardised MedDRA query：MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class：器官別大分類
Tdap	tetanus, diphtheria, and pertussis (vaccine)：破傷風・ジフテリア・百日咳混合（ワクチン）
TCI	topical calcineurin inhibitor(s)：外用カルシニューリン阻害剤
TCS	topical corticosteroid(s)：ステロイド外用剤
Th2	T helper type 2：2 型ヘルパーT
Th22	T helper type 22：22 型ヘルパーT
UC	ulcerative colitis：潰瘍性大腸炎
UV	ultraviolet：紫外線

1　製品開発の根拠

1.1　薬理学的分類

トラロキヌマブ（CAT-354，LP0162）は，完全ヒト免疫グロブリン（Ig）G4 モノクローナル抗体で，サイトカインであるインターロイキン（IL）-13 と特異的に結合することで，その受容体との相互作用を阻害する（Blanchard et al. 2005; May et al. 2012; Popovic et al. 2017; Thom and Minter 2012）。

トラロキヌマブは，薬理学的には免疫調整薬の IL 阻害薬に分類される。

1.2　予定する効能または効果

トラロキヌマブは，従来の治療法では十分な反応が得られないアトピー性皮膚炎を適応症としてその治療に用いる。

1.3　アトピー性皮膚炎

AD は，先進国で最も発現頻度の高い炎症性皮膚疾患である（Weidinger et al. 2018）。AD は通常，小児期に発症する。成人ではある程度寛解の傾向はあるものの，有病率は依然として高い。AD を有する成人の約 4 人に 1 人に成人期での発症が報告されている（Lee et al. 2018）。有病率は地域間で異なる。UK Working Party による AD 診断基準の修正版を用いたウェブベースの調査では，成人における AD の 1 年有病率は，日本 4.3%，カナダ 8.1%，欧州 9.4%，米国 11.9%と報告されている（Barbarot et al. 2018）。米国国勢調査局（US Census Bureau）のデータを使用し，サンプルの重みを調整した同様なウェブベースの調査では，米国の成人人口における AD の 1 年有病率は 7.3%と推定されている（Silverberg et al. 2018）。2017 年に厚生労働省が行った患者調査によれば，2017 年時点で，本邦の AD 患者数は 513,000 例に達している（MHLW 2017）。

中等症から重症の AD の症状には，激しい痒み，乾皮症，再発性の湿疹性皮膚病変が見られる。これらの症状は，患者の病態，生活の質，精神的健康，および労働生産性に大きな影響をおよぼす。世界的に AD は最も影響の大きい皮膚疾患と位置付けられており，長年にわたって疾患負荷をもたらす（Murray et al. 2012; Vos et al. 2012）。

AD の発症機序には，遺伝的素因，環境，皮膚バリア機能の低下，および免疫調節不全の間の複雑な相互作用が関与する。免疫調節不全の主な原因は，AD の皮膚病変に多く認められる 2 型ヘルパーT（Th2）リンパ球と Th2 由来のサイトカイン，特に IL-13 の過剰発現によるものである（Czarnowicki et al. 2019; Weidinger and Novak 2016）。

IL-13 は，AD における免疫応答の変化において中心的な役割を持つサイトカインである。

- IL-13 は，正常皮膚と比較して AD 患者の病変皮膚および非病変皮膚において過剰発現しており，IL-13 の mRNA 発現レベルおよびタンパク質レベルは，いずれも疾患重症度と相関する（Czarnowicki et al. 2015; Koppes et al. 2016; Sanyal et al. 2019; Szegedi et al. 2015; Tazawa et al. 2004; Tsoi et al. 2019）。また，AD 患者の非病変皮膚においても正常

皮膚と比較して IL-13 mRNA の増加などの無症候性炎症やおよび皮膚のバリア機能の低下が認められる（Suarez-Farinas et al. 2011）。

- IL-13 はケラチノサイトに直接作用し，病変皮膚での炎症，表皮バリア機能の低下および微生物叢異常に大きく関与する。
  - ケラチノサイトを刺激して，ケモカインおよびサイトカインを分泌させ，多くの免疫細胞を引き寄せて炎症反応を増幅させ，皮膚バリアのタンパク質および脂質の発現を抑制することにより皮膚バリアを破壊する（Berdyshev et al. 2018; Bieber 2020; Furue et al. 2019; Howell et al. 2007; Purwar et al. 2006）。
  - 抗菌ペプチド（βデフェンシン，カテリシジンなど）の産生を抑制することで病原体の存続性を高める（Albanesi et al. 2007; Nomura et al. 2003）。IL-13 は抗菌ペプチドの産生を抑制することにより，病原体の存続性を高めると考えられているが，これらの防御分子は AD の皮膚で増加しており，疾患重症度と相関することが示されている。これらの分子は，IL-4，IL-13 および IL-31 の産生を誘導することで炎症を引き起こし，それにより AD の発症に関与する（Chieosilapatham et al. 2017; Niyonsaba et al. 2017; Nomura et al. 2003）。
- 最終的に，IL-13 は痒みを感じる末梢神経細胞を刺激することにより，痒みのシグナル伝達を活性化する（Oetjen et al. 2017）。

これら IL-13 の作用は複雑な相互作用を引き起こす。バリア機能の低下と病原体が存続は，アレルゲンや病原体の皮膚への侵入を容易にし，さらなる免疫活性化および炎症を引き起こす。また IL-13 は IgE の産生を促進し，肥満細胞を活性化する。アレルゲンが肥満細胞表面上の IgE に架橋されると，ヒスタミンが放出され，さらなる痒みを引き起こす。その結果，痒みによる掻破が，皮膚バリアの物理的損傷をもたらし，さらなる抗原や病原体の侵入を容易にし，免疫活性化が促進されるという悪循環に陥る。

皮膚感染症は，中等症から重症 AD の主要な合併症である。皮膚のバリア機能の低下および Th2 優位な免疫応答は，AD 患者におけるウイルス性および細菌性感染症罹患のリスク因子と考えられる（Sun and Ong 2017）。これらの要因の他に，黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）の活動性病変へのコロニー形成が関与しており，皮膚正常者では 5～30%のみであるのに対し，AD 患者の 80～100%に達している（Breuer et al. 2001）。患者によっては，*S. aureus* のコロニー形成により，*S. aureus* 皮膚感染症（膿痂疹および蜂巣炎）および AD の悪化が引き起こされる可能性がある（Bunikowski et al. 1999; Sun and Ong 2017）。ウイルス感染（単純ヘルペスおよびポックスウイルス）も AD 患者の多くに見られており，主に重症の AD 患者では，単純ヘルペスウイルスによる広範囲に及ぶ重度感染症であるヘルペス性状湿疹が見られている（Chen et al. 2013; Sun and Ong 2017）。

Th2 優位の炎症は，AD のみならず，他のアレルギー性疾患を誘発する重要な因子の 1 つである（Gandhi et al. 2017）。さらに，AD は心血管系の併存症および神経精神障害（抑うつ，不安，自殺念慮など）と関連している（Brunner et al. 2017; Dalgard et al. 2015; Egeberg et al. 2017; Silverwood et al. 2018）。

1.4 疾病負荷

中等症から重症の AD 患者が訴える症状に，痒み，過度の乾燥または落屑，皮膚の発赤または炎症，水疱または小腫瘤，開放創または浸出液などがある。これらはいずれも消耗性症状であり，疼痛，睡眠障害，および社会生活機能障害を伴う（Silverberg et al. 2018）。患者の疾病負荷は， AD の身体的徴候・症状（痒み，疼痛など）に直接関係するとともに，間接的にも，皮膚症状が睡眠（入眠困難，頻回覚醒の悪化，覚醒時間の延長，睡眠の分断化など），精神的健康，集中力，身体活動および座位行動，日常生活動作，学校や職場での成績，病欠日数の増加，欠勤日数に悪影響を及ぼしている（Eckert et al. 2017; Jeon et al. 2017）。

中等症から重症の AD 患者の過半数が，抑うつおよび不安を抱えていると報告されている（Wei et al. 2018）。AD に起因する情緒的苦痛（恥ずかしさ，自尊心の低下，人間関係性の構築や維持の困難さなど）も高い頻度で報告されている（Zuberbier et al. 2006）。重症の AD 成人患者の 2 人に 1 人が，AD のために自身の外見を気にして社会的交流を避け，さらに AD が自身の行動に対し，かなり，あるいは広範囲に影響をおよぼすと報告されている（Silverberg et al. 2018）。さらに，AD 管理は極めて時間を要する。患者は毎日 1 時間以上をかけて治療薬を使用することもある（GlobalSkin.org 2018）。

Global Burden of Disease Study 2013 によれば，皮膚疾患は障害原因としては，世界で 4 番目に多く，AD を含む皮膚炎が最も負荷の大きな皮膚疾患であった（Karimkhani et al. 2017）。

したがって，中等症から重症の AD は，消耗性の皮膚症状および睡眠障害の原因となる疾患であり，皮膚感染症および精神疾患を含むさまざまな合併症や併存症をもたらし，患者および家族の情緒的苦痛，生活の質の低下，および日常生活動作の障害（学校や職場での成績低下など）をもたらす可能性のある疾患である。

1.5 現在使用可能な治療法

中等症から重症の AD は慢性疾患であり，有効かつ許容できる長期安全性プロファイルの両者を有する治療選択肢は限られていることから，疾患管理は困難である。通常，「コントロールベース」または「リスクベース」による疾病管理が推奨されており，初診後，重症度分類に応じて治療が行われる。AD に対する薬物治療アルゴリズムは，mild から high potency の抗炎症外用療法へと進み，全身性免疫調節療法に至る場合もある。一般に主要治療ガイドラインでは，至適な外用療法でコントロール不十分な患者には全身療法の適用が推奨されている（Eichenfield et al. 2014; Katoh et al. 2019; Sidbury et al. 2014a; Wollenberg et al. 2018a, 2018b）。

治療ガイドラインでは，全ての患者に対して，基礎療法（指導プログラム，保湿剤，バスオイル，臨床的に意味のあるアレルゲンおよび刺激性物質の回避を含む）が推奨されている（Eichenfield et al. 2014; Katoh et al. 2019; Wollenberg et al. 2018a）。しかし，これらは，炎症の抑制，痒みおよび睡眠障害の軽減，皮膚のバリア機能の回復，皮膚微生物叢の正常化といった治療目的を達成するには，十分でない場合が多い。これらの治療で不十分な場合，抗炎症外用剤による外用療法および紫外線（UV）療法の基礎療法が追加される。外用療法は，通常，ステロイド外用剤（TCS）または外用カルシニューリン阻害剤（TCI）とされる（Eichenfield et al. 2014;

ISAAC Steering Committee 1998; Wollenberg et al. 2018a）。さらに一部の国では，軽症から中等症の AD の治療薬として外用ホスホジエステラーゼ 4（PDE4）阻害剤（Crisaborole，本邦未承認）が承認されている（Wollenberg et al. 2018a）。

TCS は，第一選択の治療的介入薬として使用されており，異なる強度の TCS が使用可能である。TCS は，軽症の AD 患者および一部の中等症の AD 患者の再燃治療には有効である。しかし，中等症または重症の AD 患者の多くでは，high potency の TCS でも疾患コントロールの達成が十分でない場合や，実用性と安全性の観点から適切でない場合がある。またガイドラインでは high potency の TCS は一時的な使用に限定することが推奨されている（Eichenfield et al. 2014; Katayama et al. 2014; Sidbury et al. 2014b; Wollenberg et al. 2018a, 2018b）。High potency の TCS は，皮膚萎縮，多毛症，色素沈着異常，ざ瘡などの局所的な副作用の原因となる。広範囲に TCS を塗布すると，視床下部－下垂体－副腎系（HPA-axis）抑制，クッシング症候群，耐糖能低下，骨粗鬆症，白内障などの全身性の副作用が起こる可能性がある（Callen et al. 2007）。

タクロリムスなどの TCI は，low～medium potency の TCS と同等の有効性を有しているが，皮膚萎縮を引き起こさないことから，TCS が不適切と考えられる敏感な部位（顔面，首および間擦部位など）には TCI の使用が望ましい（Boguniewicz et al. 2018; Wollenberg et al. 2018a）。

外用 JAK 阻害薬は，既存の外用療法とは異なる作用機序を有する新規の外用療法である。外用 JAK 阻害薬として唯一使用可能なデルゴシチニブ（コレクチム®軟膏）では、免疫抑制作用による有害事象として，毛包炎，ざ瘡，カポジ水痘様発疹症，ヘルペス感染症などが報告されている。これまで国内外において，一般診療で外用 JAK 阻害薬がアトピー性皮膚炎に使用された経験は限られている（中村ら 2020）。

一部の軽症および中等症の AD 患者は，外用療法でも十分に治療可能であるが，中等症または重症の患者の多くで，十分な有効性や実用性を得られていない（特に広範囲の病変の場合），または安全性に懸念があるため，満足のいく治療が受けられていない（Wei et al. 2018）。光線療法（ブロードバンド UVB，ナローバンド UVB または長波 UVA）は，基礎療法および外用療法と組み合わせることが可能で（特に病変の BSA が大きいために外用療法が十分でない，または不都合な場合），中等症または重症の AD に効果を示す可能性があるが，治療には時間がかかり，作用の発現が遅く，皮膚熱傷，皮膚悪性腫瘍などの副作用があるため，長期使用に制限がある（Ring et al. 2012; Sidbury et al. 2014a; Wollenberg et al. 2018a）。

全身療法は，抗炎症外用剤が不十分または不適当な場合に推奨される。全身療法は，TCS が禁忌である場合を除き，皮膚病変の状態に応じて TCS と併用する必要がある（Boguniewicz et al. 2018; Wollenberg et al. 2018b）。AD の全身療法として，全身性ステロイド薬，シクロスポリン，メトトレキサート（本邦未承認），アザチオプリン（本邦未承認），ミコフェノール酸　モフェチル（本邦未承認）などの非選択的免疫抑制剤が一般的に用いられている。特に長期使用の場合，これらいずれの薬剤も顕著な毒性を伴う（Ring et al. 2012; Sidbury et al. 2014a; Wollenberg et al. 2018a）。そのため，これらの薬剤は，全ての地域で AD 治療法として承認されているわけではない。本邦では，現在 AD 治療に使用可能な選択的免疫調節性の生物学的製剤は，デュピルマブ（デュピクセント®として承認）のみである（Sidbury et al. 2014a; Simpson et al. 2017; Wollenberg et al. 2018b）。また，外用 JAK 阻害薬も AD 治療薬として開発されており，本邦で

は，外用 JAK 阻害薬として，2020 年にデルゴシチニブ（コレクチム軟膏®）が，経口 JAK 阻害剤として 2020 年にバリシリニブ（オルミエント®）および 2021 年にウパダシチニブ（リンヴォック®）が AD 治療薬として，それぞれ承認されている。

経口ステロイド薬は，AD の再燃治療ならびに重症または最重症の AD の寛解導入を目的とした短期的な治療薬の選択肢の一つであるが，好ましくない副作用（血圧上昇，情動不安定，易感染性亢進，骨粗鬆症，耐糖能低下，HPA-axis 抑制，クッシング症候群，白内障，緑内障など）のため，使用に制限がある。またステロイド薬の長期的な全身投与は推奨されていない（Yu et al. 2018）。

非選択的免疫抑制剤である経口シクロスポリンは，外用療法では十分な疾患コントロールが得られない AD 患者の治療薬として一部の国で承認されている。シクロスポリンが一般的には有効であるが，腎毒性，高血圧などの用量依存性の副作用や，UV による皮膚癌，その他の悪性腫瘍のリスクがあるため，長期使用は制限される（Boguniewicz et al. 2017）。

アザチオプリン（本邦未承認），メトトレキサート（本邦未承認），およびミコフェノール酸モフェチル（本邦未承認）は，いずれも，AD 治療を目的に適応外使用されている免疫抑制剤である。これらの薬剤は，いずれも一定の効果を期待でき，安全性が許容される場合に限り，長期間使用可能である。副作用として，肝毒性，骨髄抑制，悪心，および下痢がある。アザチオプリン（本邦未承認）は炎症性腸疾患に長期使用した場合に悪性黒色腫以外の皮膚癌およびリンパ腫のリスクが高まることから，AD への使用は制限される（Sidbury et al. 2014a）。

デュピルマブは，IL-4 受容体複合体および IL-13 受容体複合体に共通するサブユニットを遮断するモノクローナル抗体であり，外用療法では十分でない，または従来の治療法では十分な反応が得られない AD の治療用として承認されている（Boguniewicz et al. 2018; Wollenberg et al. 2018a）。デュピルマブは，2017 年に米国および EU，2018 年に本邦で承認されており，本邦では，現在， AD 治療に使用可能な唯一の生物学的製剤である。原則として，デュピルマブは保湿剤および抗炎症外用剤と併用する必要がある。

経口 JAK 阻害薬は AD に有効であるが，重篤な感染症、帯状疱疹、静脈血栓塞栓症、消化管穿孔、肝機能障害、間質性肺炎、好中球数減少、リンパ球数減少、 ヘモグロビン値減少、B 型肝炎ウイルスの再活性化などが重要なリスクとして 特定されている（厚生労働省 令和 3 年 a, 令和 3 年 b）。経口 JAK 阻害薬の長期使用による安全性についての知見は限定的である。

本邦では，アトピー性皮膚炎診療ガイドライン（日本版）に従って，AD 治療薬が選択される（Katoh et al. 2019）。TCS および TCI は，世界的に第一選択薬であり，寛解導入に推奨される（推奨グレード 1／エビデンスレベル A）。外用療法では疾患が奏効しない場合，経口シクロスポリンが推奨される（推奨グレード 2／エビデンスレベル A）。 なお，診療ガイドラインに従い，1 ヵ月程度治療しても AD 症状の改善がみられない場合は，専門の医師または施設への紹介を考慮するべきとされている。

1.6 トラロキヌマブの臨床開発プログラム

1.6.1 トラロキヌマブの申請状況

トラロキヌマブは，中等症から重症の AD の治療薬として，欧州経済地域では 2021 年 6 月 17 日に，英国では 2021 年 6 月 21 日に承認されている。さらに，[redacted]，[redacted]および[redacted]でもトラロキヌマブの承認申請が行われており，現在審査中である。

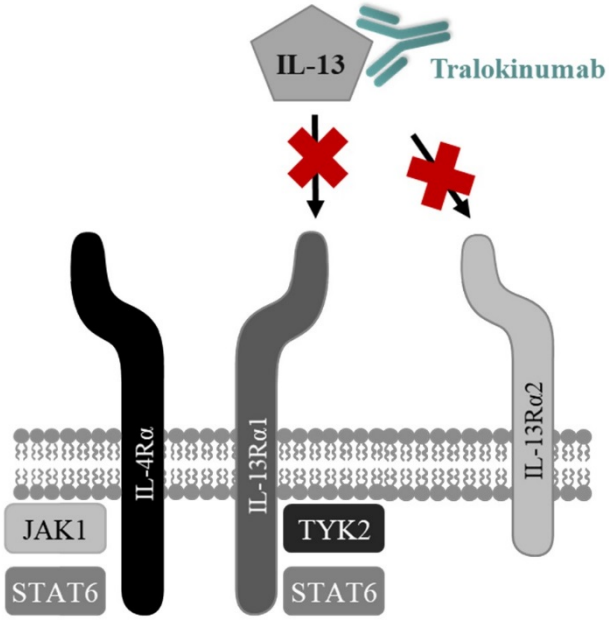
1.6.2 トラロキヌマブの開発の科学的背景

上述のように，AD は一般的な炎症性皮膚疾患であり，従来 2 型免疫（Th2 細胞）が関与する疾患と考えられてきた。最近では，IL-13 は，AD で見られる皮膚異常の背後にある重要なサイトカインであることが示唆されている。この概念は，AD の根本的な原因である炎症反応にも当てはまるとのエビデンスも増えている。IL-13 は局所的に過剰発現し，炎症性細胞の動員，皮膚微生物叢の変化，表皮バリア機能の低下などに大きな影響をおよぼす（Bieber 2020）。

IL-13 を標的とすることで，AD の根本的な病態を治療して 2 型炎症反応を低減し，それにより皮膚のバリア機能および微生物の多様性を回復させ，炎症，痒み，および皮膚肥厚を軽減する可能性がある。

トラロキヌマブは完全ヒト IgG4 モノクローナル抗体である。Panel 1 に図示するとおり，IL-13Rα1 および IL-13Rα2 に結合する IL-13 のエピトープにトラロキヌマブが結合することにより，IL-13 が IL-13Rα1 および IL-13Rα2 に結合することを阻害する（Blanchard et al. 2005; May et al. 2012; Popovic et al. 2017; Thom and Minter 2012）。IL-13 はトラロキヌマブに結合していない状態でも消失するため，トラロキヌマブの投与によって血清中遊離 IL-13 濃度が上昇することはないと考えられる。トラロキヌマブは，この AD の主要な進行要因を特異的に阻害することにより，非選択的免疫抑制剤で一般的に見られる副作用を起こすことなく臨床的ベネフィットが得られるように開発されている。

Panel 1　　トラロキヌマブによる IL-13 の特異的な中和



Abbreviations: IL-13 = interleukin 13; IL-13Rα1 and -α2 = interleukin 13 receptor α1 and α2 subunits; IL-4Rα = interleukin 4 receptor α subunit; JAK1 = Janus kinase 1; STAT6 = Signal transducer and activator of transcription 6; TYK2 = Tyrosine kinase 2.

Source: Modified from (Bieber 2020).

AD の病態は多様であり，また疾患は再燃傾向にあるため，長期的にわたる適切な管理を得るためには多くの治療戦略が求められる。さらに AD は慢性疾患であるため，長期間にわたって治療を続ける必要がある。別の慢性炎症性皮膚疾患である乾癬を対象とした生物学的製剤における長期投与時のアドヒアランスをメタ解析した結果，中等症から重症の乾癬に対し，種々の生物学的製剤の投与を継続した場合，主に有効性が消失していくことで，経時的には投与継続例数が減少していくことが報告されている（Lin et al. 2018）。また，乾癬において，ある生物学的製剤の有効性が失われた後，別の生物学的製剤に切り替えると，転帰が著しく改善するとのエビデンスもある（Hu et al. 2018）。これらのことから，現在，AD 治療薬としてデュピルマブが使用可能であるものの（1.5 項），中等症から重症の AD を長期にわたって疾患コントロールを可能とし，AD の根本原因を標的とした，忍容性が良好な新たな治療選択肢に対するアンメットニーズは依然として存在している（Boguniewicz et al. 2017; Wei et al. 2018）。トラロキヌマブは良好なベネフィット・リスクプロファイルをもたらす。トラロキヌマブが標的とする作用機序は，中等症から重症の AD 患者の治療法としてトラロキヌマブの長期にわたる使用を裏付けるものである。2 型炎症の根本的な低減，皮膚バリアの回復，皮膚への *S. aureus* のコロニー形成の抑制は，中等症から重症 AD に対する一般的な治療法を補完するものである。

トラロキヌマブの開発は，これまで喘息を対象に検討されてきた（Panel 2）。IL-13 は喘息の病態生理に重要な役割を果たすが，トラロキヌマブと lebrikizumab（IL-13 を標的とする別のモノクローナル抗体，本邦未承認）は，いずれも喘息に関連する炎症パラメータを減少させたにもかかわらず，主要有効性評価項目である喘息増悪の抑制を達成することができなかった（Zhang et

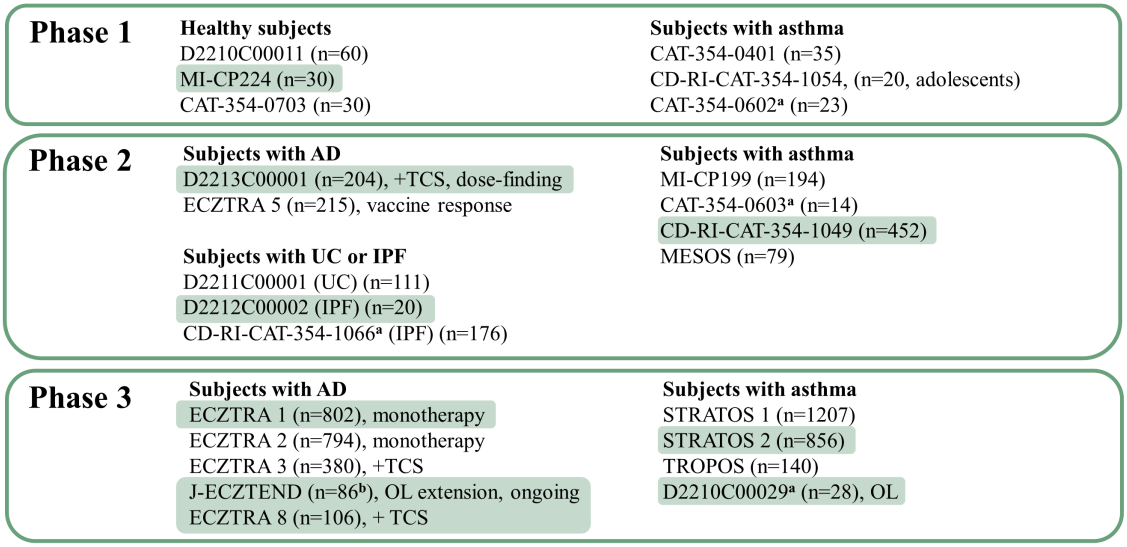
al. 2019）。その理由として，対象被験者の選択基準，試験デザイン，あるいは被験者集団に存在する可能性がある IL-13 遺伝子多型が関連していた可能性が考えられる（Apter 2019; Nair and O'Byrne 2019）。これら喘息を対象としたトラロキヌマブの臨床試験では，あらかじめ 2 型免疫が関与する喘息患者を選択しなかった。喘息を対象とした 6 試験の併合データを用いてメタ解析した結果，トラロキヌマブは，実際には肺機能を改善したが，主要評価項目の喘息増悪の抑制を達成できなかった（Zhang et al. 2019）。

喘息に関連する病態生理学的機序および重要な役割を担う細胞は，AD に関係する皮膚バリアの破壊や炎症を誘導する重要な細胞および機序とは異なる。喘息では，喀痰中および血中好酸球数は喘息増悪に関する重要な予後因子である（Nakagome and Nagata 2018）。たとえ IL-13 を中和しても，好酸球，気道平滑筋細胞，肺上皮細胞などでは，I 型または II 型受容体のいずれかを介して IL-4 に反応する。一方，AD では病変皮膚および非病変皮膚のいずれにおいても IL-13 の発現は増加しており，IL-4 の発現量は極めて少ない，または検出できないことから，IL-13 は支配的なサイトカインであると考えられる（Tsoi et al. 2019）。このような AD と喘息の間の病態生理学的な違いを踏まえても，トラロキヌマブによる IL-13 の特異的中和は AD に有効であると考えている。

1.6.3　トラロキヌマブの本邦での医薬品製造販売承認申請を裏付ける臨床試験の概要

IL-13 は AD 以外の免疫学的疾患の発症機序に関与していることから，トラロキヌマブは，これまで 4 つの異なる適応［AD，喘息，潰瘍性大腸炎（UC），および特発性肺線維症（IPF）］を対象に，完了した 26 試験および進行中の 2 試験において検討されてきた。喘息，UC および IPF を対象としたトラロキヌマブの臨床試験では，有効性は認められず，開発中止となったが，これらの臨床試験で得られたトラロキヌマブの安全性データは，本邦での承認申請資料に含める。完了した 3 試験（薬物相互作用試験，疾患コントロールが不十分または経口シクロスポリンが禁忌の被験者を対象とした TCS 併用試験，青少年を対象とした単剤投与試験）と，進行中の 1 試験（トラロキヌマブ自動注入器を用いた試験）は，本邦における承認申請を裏付ける試験にはならないと判断したため，対象外とした。したがって，完了した 23 試験および進行中の 1 試験が本邦における承認申請の裏付けとなる（Panel 2）。

Panel 2　トラロキヌマブの本邦での承認申請を裏付ける臨床試験の概要
（全ての適応症）



Notes: The trials outlined in coloured boxes included Japanese subjects. **a** = trial terminated prematurely; **b** = The 86 Japanese subjects included in J-ECZTEND were previously enrolled in ECZTRA 1.

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; IPF = idiopathic pulmonary fibrosis; n = number of randomised subjects; OL = open-label; TCS = topical corticosteroids; UC = ulcerative colitis.

Source: M5.2 Tabular listings of all clinical trials and M5.3.5.2 J-ECZTEND Section 7.1.

完了した日本人を対象とした 8 試験および進行中の 1 試験の結果を，M2.7.2，M2.7.3，M2.7.4 における記載状況とともに，Panel 3 に示す。トラロキヌマブの薬物動態，有効性および安全性は，日本人被験者と試験全体集団で一貫しており，日本以外で得られたデータおよび複数地域で行われた臨床試験から得られたデータを本邦での承認申請に使用することができる。一般に，トラロキヌマブなどのモノクローナル抗体は，内因性民族的要因の影響を受けにくいと考えられており（Matsushima et al. 2015; Zhou et al. 2012），ある地域で得られた薬物動態データの別の地域への外挿が可能である。また AD の診断基準，AD 患者に対する一般的な診療慣行および一般的な AD の治療法などの外因性民族的要因は，おおむね日本とその他の地域とで同様である。

Panel 3　日本人被験者が参加したトラロキヌマブの臨床試験

Trial	Phase	Indication	Contributes data to			Japanese subjects / Total subjects	Percentage Japanese subjects
			M2.7.2	M2.7.3	M2.7.4		
ECZTRA 1	Phase 3	AD	X	X	X	127 / 802	15.8%
Dose-finding trial	Phase 2b	AD	X	X	X	25 / 204	12.3%
J-ECZTEND[a]	Phase 3	AD	X	X	X	86/ 86	100%
ECZTRA 8	Phase 3	AD	X	X	X	106 / 106	100%
STRATOS 2	Phase 3	asthma			X	29 / 856	3.4%
CD-RI-CAT-354-1049	Phase 2b	asthma	X		X	64 / 452	14.2%
D2210C00029	Phase 3	asthma			X	28 / 28	100%
D2212C00002	Phase 2	IPF			X	20 / 20	100%
MI-CP224	Phase 1	healthy subjects	X		X	30 / 30	100%

Notes: a = Includes adult Japanese subjects enrolled in ECZTEND who were previously enrolled in ECZTRA 1;
Abbreviations: AD = atopic dermatitis; IPF = idiopathic pulmonary fibrosis.

トラロキヌマブに対する総曝露量から，トラロキヌマブの AD に対する有効性および安全性を詳細に評価するには十分であると考えている（Panel 4）。

Panel 4　対象疾患別の総曝露量（グローバルデータ）

Indication	Exposed to tralokinumab		Exposed to placebo		Total	
	N	PYE	N	PYE	N	PYE
Healthy subjects	114	0.31	6	0.02	120	0.33
Atopic dermatitis[a]	2092[b]	1426	761	273	2386	1699
Asthma	1888	1508	1143	969	3031	2477
Ulcerative colitis	55	11	55	10	110	21
Idiopathic pulmonary fibrosis	132	109	61	55	193	164
Total	4281	3054	2026	1307	5840	4361

Notes: a = Additional exposure in subjects with AD was accrued in the ECZTRA 8 and J-ECZTEND trials, which are not part of the global data (Additional exposure to tralokinumab: 56 subjects and 156 PYE. Additional exposure to placebo: 53 subjects and 16 PYE. See 日本人被験者における曝露 for details);
b = Of the 2092 subjects with AD, 1991 subjects were exposed to tralokinumab 300 mg. The number includes subjects that were initially randomised to placebo and later allocated to open-label tralokinumab.
Abbreviations: N = total number of subjects; PYE = patient-years of exposure.

Source: M2.7.4 Panel 18.

1.6.4　アトピー性皮膚炎の成人患者を対象としたトラロキヌマブの臨床試験

適切，かつよく管理された主要試験 3 試験を含めたトラロキヌマブの臨床開発プログムにより，中等症から重症の AD 成人患者に対する治療薬としての位置づけが裏付けられた。

- ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験：同じ試験計画をもとに実施され，Week 16 でのプラセボに対するトラロキヌマブの優越性を検討した 52 週間のトラロキヌマブ単剤投与第 3 相試験である。
- ECZTRA 3 試験：Week 16 でのプラセボ + TCS に対するトラロキヌマブ + TCS の優越性を検討した 32 週間の併用投与第 3 相試験である。

ECZTRA 1 試験に参加した被験者 802 例のうち 127 例が日本人被験者で，この試験結果から日本人の AD 患者におけるトラロキヌマブ単剤投与時の有効性を評価することができる。

AD を対象とした以下の臨床試験は，成人に対する有効性および安全性を裏付ける。

- ECZTRA 8 試験：日本人患者を対象にトラロキヌマブ + TCS 投与時とプラセボ + TCS 投与時の有効性および安全性を評価した 16 週間の併用投与第 3 相試験である。
- ECZTRA 5 試験：トラロキヌマブが Week 16 時点のワクチン抗体応答におよぼす影響を，プラセボ投与時と比較した第 2 相ワクチン応答試験である。
- D2213C00001 試験：トラロキヌマブ 45 mg + TCS 投与，150 mg + TCS および 300 mg + TCS 投与時の Week 12 時点の有効性を，プラセボ + TCS 投与時と比較した第 2 相用量設定試験である。
- ECZTEND 試験：各 ECZTRA 試験に参加した被験者を対象に，任意で TCS を使用するトラロキヌマブの長期安全性および有効性を評価した第 3 相長期投与試験である。本資料には，ECZTRA 1 試験から ECZTEND 試験に移行した日本人患者の中間解析（J-ECZTEND，データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれる。

ECZTRA 8 試験では 106 例全例，D2213C00001 試験では 204 例のうち 25 例，J-ECZTEND では 86 例全例が日本人であり，日本人 AD 患者に対する TCS とトラロキヌマブ併用投与の有効性および安全性を評価することが可能となる。

試験計画の概要を M2.7.3，2 項に示す。

AD を対象としたトラロキヌマブの長期安全性を裏付けるため，喘息を対象とした第 2b 相用量設定試験（CD-RI-CAT-354-1049）および主要第 3 相試験 2 試験（STRATOS 1 および 2）のデータを本資料に含めた。これら 3 試験は，いずれも投与期間を AD 試験と同じ 52 週間とした無作為化，並行群間比較，プラセボ対照試験である。トラロキヌマブへの曝露量，死亡，注目すべき心血管事象，およびまれな事象の評価は，グローバルデータを基に行った。妊娠への影響は，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日をカットオフとした AD を対象とした全ての試験を含めて評価した（ECZTRA 8 試験では妊娠は報告されなかった）。喘息を対象とした 3 試験の併合安全性データと，全ての試験の安全性成績を M5.3.5.3「その他の適応症」に示す（ただし，M2.7.4，5.4 項に記述した妊娠の評価を除く）。

1.7 現在の開発状況および規制の遵守

1.7.1 現在の開発状況

成人患者に対する AD 治療薬の開発に関して利用可能なガイダンスはほとんどない。そのため，本臨床開発プログラムは科学文献，公開されている情報，諮問委員会，および規制当局の助言に基づき，立案された（1.7.2 項に示す）。ECZTRA 試験計画の主な特徴を以下に記述する。

各 ECZTRA 試験では，TCS および TCI のウォッシュアウト期間は無作為化前 2 週間とした。これはそう痒数値評価スケール（NRS）のベースライン評価（ベースライン評価前の 1 週間毎日評価する）に TCS/TCI の使用による影響を避けるためである。ECZTRA1 および ECZTRA2 試験では，無作為化後，治験担当（責任／分担）医師の裁量で救援療法として TCS/TCI を使用可能とした。ECZTRA 3 および ECZTRA 8 試験では，必要な場合，いつでも AD 病変部に TCS を塗布できるよう，全ての被験者に potent な TCS（0.1%モメタゾンフランカルボン酸エステル。商品名：Mometasone Furoate 0.1% w/w Cream，本邦未承認，JP クラス，very strong）が事前に提供された。全ての試験において，TCS/TCI の使用が，Week 16 以降の維持投与期間，継続投与期間，非盲検投与期間における投与継続を妨げることがないようにした。

ECZTRA 3 試験（TCS 併用試験）では，全試験期間を通してプラセボ対照を持続することは適切ではないと考えた。これはキーオピニオンリーダー数名からなる諮問委員会の推奨によるもので，ECZTRA 3 試験の投与期間を 32 週間に制限すること，二重盲検プラセボ対照期の期間を最初の 16 週間に限定すること，その後，初期投与期間のクリニカルレスポンスに基づき，被験者を再無作為化することが推奨された。

1.7.2 規制当局との対面助言等

トラロキヌマブ開発プログラムは，世界各国・地域の規制当局への承認申請を満たす目的で立案された。トラロキヌマブ開発プログラムに関しては，複数回にわたって規制当局の助言等を得た。AD 適応に関する規制当局との重要な対面助言等の概要を Panel 5 に示す。これらの科学面での助言および相談等で得られた内容は本資料中にまとめた。

Panel 5　トラロキヌマブに関する規制当局との重要な対面助言等

規制当局	対面助言等	日付
MHRA/NICE (UK)	**助言** • 両当局とも，で合意した。 • 両当局とも，に合意した。 両当局とも，に合意した。	20 年 月 日
FDA	**相談** • が合意された。 • が合意された。ただし，EMA からの情報に基づき，申請者（LEO Pharma）はを検討した。 • が当局より推奨された。 について合意した。	20 年 月 日
EMA	**CHMP による助言** • CHMP は，に合意した。 • 。CHMP は，が推奨された。 • とみなされた。 CHMP は「」とコメントした。	20 年 月 日

規制当局	対面助言等	日付
PMDA	**相談** • PMDA は，を要請した。 • ，PMDA は を提案した。	20 年 月 日
FDA	 • について合意した。 FDA の推奨に対して申請者は， をコメントした。	20 年 月 日
FDA	 • について合意に達した。 • との FDA からの要請に対して申請者は を説明した。 • FDA からの要請に対し，申請者は 。 を説明した。 という FDA のコメントに対し，申請者は を提案した。	20 年 月 日～ 20 年 月 日
FDA	**面談** について合意した。	20 年 月 日
EMA	**面談** について合意した。	20 年 月 日
PMDA	**相談** について協議した。	20 年 月 日
PMDA	**相談** について協議した。	20 年 月 日

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BLA = biologics license application; CHMP = Committee for Medicinal Products for Human Use; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI-75 = at least 75% reduction in EASI score; CTD = electronic common technical document; EMA = European Medicines Agency; FDA = Food and Drug Administration; IGA = Investigator's Global Assessment; IGA 0/1 = a score of *clear* or *almost clear* on the IGA scale; IND = investigational new drug; LEO = LEO Pharma A/S; MHRA = Medicines and Healthcare products Regulatory Agency; NICE = National Institute for Health and Care Excellence; NRS = numeric rating scale; PMDA = 医薬品医療機器総合機構; TCI = topical calcineurin inhibitors; TCS = topical corticosteroids; UK = United Kingdom.

1.7.3 GCP 遵守状況

本臨床開発試験は，ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則，医薬品規制調和国際会議（ICH）による GCP ガイドラインおよび適用される規制要件を遵守して実施された。

2 生物薬剤学に関する概括評価

2.1 製造方法

トラロキヌマブ原薬は，哺乳動物細胞の GS-NS0 発現系を用いて製造される。NS0 細胞は遺伝子組換え技術を用いてヒト IgG4 モノクローナル抗体であるトラロキヌマブを発現させるよう設計されている。

トラロキヌマブの臨床試験実施中，7 種類の原薬製法が使用され，このうち 6 種類の製法で製造された原薬を臨床試験に使用した。品質特性に関する同等性／同質性評価試験では，異なる製法で製造された原薬は品質特性に関して，同等／同質であることが示された（M2.7.1，1.2.1 項に示す）。

AD を対象とする全ての臨床試験は，製法 7 由来の原薬を用いて実施した。この製法は，市販予定製剤の製法である。

2.2 剤形および製剤含量等

市販予定のトラロキヌマブ製剤は，酢酸ナトリウム緩衝液中（50 mM 酢酸ナトリウム／酢酸，85 mM 塩化ナトリウム，0.01%（w/v）ポリソルベート 80，pH 5.5）にトラロキヌマブ 150 mg/mL を含有する等張性の水溶液である。注射液は無色～黄色の澄明～乳白光を呈する溶液である。

本製剤は，トラロキヌマブ 150 mg を 1 回皮下（SC）投与する針刺し防止付きプレフィルドシリンジで，1 本あたり 1.0 mL として供給される。針刺し防止付きプレフィルドシリンジは，薬剤充填済み注射器サブアッセンブリー［1 mL long のガラス製バレル，1.3 cm（0.5 inch）27 ゲージの固定式肉薄針］，針キャップ（リッジドニードルシールド）およびゴム栓で構成され，針刺し損傷防止装置（針ガード），フィンガーグリップ，およびプランジャーロッドが付属している。

トラロキヌマブの開発試験では，ガラスバイアル製剤（10 mg/mL，50 mg/mL および 150 mg/mL）ならびに針刺し防止付きプレフィルドシリンジ製剤（150 mg/mL）を使用した。予定している市販製剤の適合性を保証するために，150 mg/mL 製剤のみを AD の臨床試験に使用した。また，AD の全ての臨床試験では針刺し防止付きプレフィルドシリンジ製剤が使用された。ただし，用量設定試験である D2213C00001 試験では 1.0 mL ガラスバイアル製剤が使用された。

品質特性に関する同等性／同質性評価から，市販予定のトラロキヌマブ製剤は，臨床開発をとおして使用した臨床製剤と同等／同質であることが示された（M2.7.1，1.2.1 項に示す）。

3　臨床薬理に関する概括評価

3.1　薬物動態

3.1.1　薬物動態評価に用いた臨床試験の概括評価

トラロキヌマブの PK 評価は，健康被験者を対象とした第 1 相試験 2 試験，喘息患者を対象とした第 1 相試験 2 試験，喘息患者を対象とした第 2 相試験 2 試験，AD 患者を対象とした第 2 相試験 2 試験，および AD 患者を対象とした主要第 3 相試験 5 試験で実施した（各試験については M2.7.2，2.2 および 2.3 項に概説）。これらの試験のうち日本人被験者が参加した試験は，健康被験者を対象とした第 1 相試験 1 試験，喘息を対象とした第 2b 相試験 1 試験，AD を対象とした第 2b 相試験 1 試験，および AD を対象とした第 3 相試験 3 試験である（M2.7.2，Panel 1）。

母集団薬物動態（popPK）解析は，AD 患者を対象にトラロキヌマブの PK（非線形混合効果モデルによる）をさらに解明し，患者集団における変動要因（共変量解析による）を特定するために実施した。PopPK 解析では，スパースおよびインテンシブ PK サンプリングによる臨床試験（CAT-354-0401 試験を除く，PK 評価のために選択した全ての試験を含む）の PK 情報を併合した。本解析は 2,561 例のデータに基づいており，このうち 2,066 例が AD 患者であった。PopPK 解析用の試験選択の根拠を M2.7.2，1.3.2 項に記載し，popPK 解析の結果を M2.7.2，3.1.2 および 3.2 項に示す。

3.1.2　吸収，分布，代謝，および排泄

トラロキヌマブの吸収は，SC 投与後，おおむね良好であり，popPK 解析に基づく絶対的バイオアベイラビリティは 76%であった。最高血清中濃度到達時間（t_{max}）は 5～8 日であった。PopPK 解析の結果，トラロキヌマブの分布容積約は 4.2 L と推定された。全身クリアランス（CL/F）は 0.149 L/日と推定された。トラロキヌマブはタンパク質であり，細網内皮系によるタンパク質分解により代謝されると考えられる。したがって，代謝および排泄の試験は実施していない。トラロキヌマブの半減期（$t_{1/2}$）は成人では 22 日であり，これは細網内皮系によるヒト IgG の非特異的（非標的介在性）排泄の結果と一致している（Tabrizi et al. 2006）。

トラロキヌマブの $t_{1/2}$ および CL/F は，MI-CP224 試験に参加した日本人被験者と，SC 投与としたその他の試験の日本人以外の被験者の $t_{1/2}$ および CL/F（CAT 354-0703 での $t_{1/2}$ と CL/F，および CAT-354-0602 での $t_{1/2}$）で一致していた（M2.7.2，Panel 20）。

3.1.3　用量比例性

濃度曲線下面積（AUC）および投与後血清中最高濃度（C_{max}）を評価した結果，広範囲の用量で，全身曝露量は用量に比例またはほぼ比例して増加し，トラロキヌマブの PK は線形性を示した（M2.7.2，3.2.2 項）。

3.1.4 定常状態

600 mg の負荷投与および 300 mg Q2W 投与後，Week 6 までに定常状態濃度が得られた。定常状態における幾何平均最高濃度は ECZTRA 1 試験で測定され，投与 1 週間後（Week 15）で 103.8 µg/mL であった。AD を対象とした主要第 3 相試験全体で，300 mg を Q2W 投与したときの Week 16 での定常状態における幾何平均トラフ濃度は 83.3～90.7 µg/mL であった。日本人被験者の Week 16 での定常状態における幾何平均トラフ濃度は，ECZTRA 1 試験では 105.5 µg/mL，ECZTRA 8 試験では 114.9 µg/mL であった。日本人以外の被験者に比べ，日本人被験者では曝露量が高い傾向が見られたが，これは，日本人被験者の平均体重が軽かったことによる可能性が高い（M2.7.2，3.2.3 項に示す）。定常状態濃度は TCS 併用の影響を受けなかった。予測されたとおり，線形の用量比例性に従い，Week 16 以降の 4 週間隔（Q4W）投与した場合の定常状態における濃度は Q2W 投与時のそれの約半分であった。

J-ECZTEND の日本人被験者における定常状態での血清中濃度は，104 週間の投与期間を通じて安定しており，また ECZTRA 1 試験に参加した日本人被験者における血清中濃度と同程度であった。したがって，日本人被験者における定常状態でのトラロキヌマブの濃度は，最長 3 年にわたるトラロキヌマブ曝露の間，安定していた（M2.7.2，3.2.3 項に示す）。

3.1.5 薬物動態に影響をおよぼす内因性および外因性要因

PopPK 解析の共変量解析の結果を M2.7.2，3.2.4 項に要約する。性別，年齢，人種，疾患の種類（AD，喘息，健康），ベースラインの疾患重症度，腎機能障害，および肝機能障害に関して，トラロキヌマブの曝露量におよぼす臨床的に意味のある影響は認められなかった。免疫原性がトラロキヌマブの曝露量におよぼす影響を 3.5 項に示す。

PopPK 解析では，体重の増加に伴い，定常状態でのトラロキヌマブの曝露量が減少しており，体重が統計的に有意な共変量として特定された。この結果はモノクローナル抗体の PK の有意な共変量として，体重がしばしば特定されるとの文献報告と一致している（Dirks and Meibohm 2010）。この観察結果がトラロキヌマブ投与時の反応におよぼす影響を 3.3 項で考察する。

PopPK 解析の結果，人種はトラロキヌマブの曝露に影響を及ぼさなかった。個々の試験では，日本人以外の被験者に比べ，日本人被験者では曝露量が高い傾向が見られたが，これは，日本人被験者の平均体重が軽いためであった可能性が高い。

3.2 薬力学

3.2.1 血清バイオマーカー

C-C モチーフケモカインリガンド 17（CCL-17）（TARC），ペリオスチン（Th2 マーカー）および IL-22［22 型ヘルパーT（Th22）マーカー］は AD に関連するとされており，これらのバイオマーカーの値が疾患重症度と相関し，治療に対する反応を反映することが示されている（Ariens et al. 2019; Beck et al. 2014; Thijs et al. 2015; Thijs et al. 2019）。トラロキヌマブ投与により，Week 4 時点（初回評価）で CCL17，ペリオスチン，および IL-22 血清レベルの低下が認められ，Week 16 でさらなる低下が認められた（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，11.1 項ならびに

M2.7.2，2.3.2.4 および 3.4.1 項に示す）。トラロキヌマブの投与による AD に関連する重要な全身性炎症性マーカーの低下は，AD 治療における IL-13 中和が有効であることを裏付けている。

3.2.2 皮膚バイオマーカー

ECZTRA 1 試験の被験者から得られた病変皮膚生検を用いて，皮膚のバイオマーカーを検討した。ベースライン時の AD 皮膚に表皮過形成が認められ，ケラチン 16 および細胞増殖マーカー Ki-67 の発現が上昇していた。トラロキヌマブの投与により，Week 16 で，AD 皮膚の表皮肥厚抑制，ケラチン 16 および Ki67 の発現低下が認められた。またロリクリンタンパク質の発現が増加しており，皮膚バリアがトラロキヌマブの投与により改善したことが示唆される。また，トラロキヌマブは Th2 経路の遺伝子（CCL17，CCL18，CCL26 など）ならびに病変皮膚における Th17 および Th22 制御遺伝子マーカー［C-X-C モチーフケモカインリガンド 1（CXCL1），PI3，S100A7，S100A9，S100A12 など］の発現を抑制した。このような変化はプラセボ投与では認められなかった（M2.7.2，2.3.2.4 項に示す）。これらの所見は，トラロキヌマブ投与により皮膚の炎症を抑制し，障害された皮膚バリアを改善するなど，AD の重要な側面を効果的に調節していることを示している。

3.2.3 *S. aureus* の皮膚コロニー形成

AD は *S. aureus* の皮膚コロニー形成の増加と関連している。治療反応に対する活動性病変の消失は，*S. aureus* のコロニー形成の低減と相関する（Cardona et al. 2006）。個々の被験者においても，*S. aureus* のコロニー形成が *S. aureus* 皮膚感染症（膿痂疹および蜂巣炎）や AD の悪化をもたらす（Bunikowski et al. 1999; Sun and Ong 2017）。

ECZTRA 1 試験では，Week 16 時点での *S. aureus* のコロニー形成が，トラロキヌマブ投与群ではプラセボ投与群の 10 分の 1 に低下していた。また，D2213C00001 でも被験者における 12 週間後の *S. aureus* 陽性の頻度は，プラセボと比較して低下していた（M2.7.3，3.2.3.6 項に示す）。

日本人被験者における薬力学的な結果は，ECZTRA 1 試験の試験全体集団の結果とおおむね一致していた（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，11.1 項）。

3.3 曝露量と反応の関係

3.1.5 項で示したように，定常状態でのトラロキヌマブ曝露量は体重が重いほど低くなった。しかし，曝露量と反応関係を解析したところ，体重は曝露量に影響をおよぼすが，有効性には顕著な影響がないことが示された。

四分位に基づく記述的解析および集団ベースの PK/PD 解析においても，16 週間の初期投与期間中，定常状態のトラロキヌマブ濃度と有効性の変数の間に明らかな関係が認められ，曝露量が多い被験者では，少ない被験者に比べ，有効性反応は良好であった。また四分位に基づく解析では，体重の軽い被験者と重い被験者との間で，有効性にやや差がみられたが，対照的に popPK/PD モデルでは体重がおよぼす有意な影響はなかった。したがって，四分位に基づく解析において，体重四分位の違いでみられた有効性の差は，これらの体重四分位における曝露量の差

で説明することができる。このことは，体重により投与量を調節する必要がないという結論を支持する（詳細を M2.7.2，3.6.2 項に示す）。

PopPK/PD 解析では，ベースライン時の EASI スコアは統計的に有意な共変量であり，ベースライン時の EASI スコアが高いほど反応が低下した。しかし，第 3 相試験で評価された範囲での用法・用量の調節による有効性反応への影響は少ないと予想される（M2.7.2，3.6.4 項に示す）。

3.4 相互作用

トラロキヌマブは，IL-13 のシグナル伝達を中和することで，免疫系を調節して AD 患者における Th2 反応を阻害する（Bieber 2008; Hershey 2003; May et al. 2012; Nomura et al. 2003）。IL-13 の阻害は，トラロキヌマブを投与された患者の免疫応答を阻害し，免疫を損なう可能性がある。ワクチン接種プログラムは，健康維持には重要であり，世界的にも推奨されている（Looney et al. 2007）ことから，ECZTRA 5 試験では，破傷風・ジフテリア・百日咳混合（Tdap）ワクチンおよび髄膜炎菌ワクチンの 2 種類の不活化ワクチンに対する免疫応答能に対して，事前に規定した非劣性限界 25%に基づき，トラロキヌマブのプラセボに対する非劣性を検証することを目的とした。

トラロキヌマブ投与群において，抗破傷風反応陽性および抗髄膜炎菌反応陽性を達成した被験者の割合（92.0%および 86.0%）は，プラセボ投与群における割合（96.1%および 84.2%）に対して非劣性を示したことから，トラロキヌマブは非生ワクチンに対する免疫応答を阻害しないことが示された（M2.7.2，2.3.7.4 に示す）。

トラロキヌマブと生（弱毒化）ワクチンを併用した臨床試験は実施していない。したがって，生（弱毒化）ワクチンとトラロキヌマブは併用すべきではない。

3.5 免疫原性

モノクローナル抗体による治療を行うと，抗薬物抗体（ADA）の発現につながる免疫学的応答を誘導する可能性がある。免疫原性の潜在性がおよぼす臨床的影響として，影響がない，またはほとんどない場合から，PK 変化，有効性低下，および安全性の問題（アナフィラキシー／過敏性反応の誘導，免疫複合体病など）までさまざまである（Singh 2011）。したがって，トラロキヌマブを用いた全ての臨床試験で免疫原性に関する血清検体の評価を実施した。

トラロキヌマブを用いた全ての臨床試験において，ADA 発現率は低く，ADA 陽性被験者における ADA 抗体価もおおむね低かった。ECZTRA 1，ECZTRA 2，ECZTRA 3 および ECZTRA 5 試験の併合解析において，16 週間の初期投与期間中，トラロキヌマブ投与群（1.4%）とプラセボ投与群（1.3%）とで，同程度の ADA 発現頻度が認められた。さらに初期投与期間中，治験薬（IMP）投与下，中和抗体（nAb）を発現した被験者はごくわずかであった（トラロキヌマブ投与群：1,553 例中 2 例，0.1%，プラセボ投与群：629 例中 1 例，0.2%）。

ECZTRA 1，ECZTRA 2，ECZTRA 3 および ECZTRA 5 試験の併合解析で、試験期間中に ADA 陽性となった被験者は，トラロキヌマブ投与の被験者の 4.6%（1,939 例中 90 例），トラロキヌマブ未投与の被験者の 1.4%（629 例中 9 例），試験中の任意の時点で nAb 陽性となった被験者

は，トラロキヌマブ投与の被験者の 1.0%（1,939 例中 19 例），トラロキヌマブ未投与の被験者の 0.5%（629 例中 3 例）であった。

ECZTRA 1 試験の全試験期間における日本人被験者のうち，トラロキヌマブ投与例の 8.1%（123 例中 10 例）が ADA 陽性，0.8%（123 例中 1 例）が nAb 陽性であった（詳細を M2.7.4，3.4 項に示す）。

ECZTRA 8 または J-ECZTEND では，ADA 陽性となった日本人被験者はいなかった。

ADA 反応（nAb を含む）は，トラロキヌマブの曝露，安全性，または有効性に対する影響とは関連していなかった。さらにトラロキヌマブが投与された AD の被験者で，免疫原性に関連する事象（アナフィラキシー，血清病，血清病様反応，重篤なアレルギー反応，免疫複合体病など）はなかった。またトラロキヌマブの PK および有効性におよぼす ADA の影響はなかった（詳細を M5.3.5.3 ISI，5.2 項および ISI 補遺，3.3 項に示す）。

3.6 臨床薬理の結論

臨床薬理評価の結論を以下に示す。

- トラロキヌマブは，SC 投与後，緩やかに吸収され，最高血清中濃度到達時間は投与後 5～8 日であった。
- トラロキヌマブのバイオアベイラビリティは 76%と推定された。
- トラロキヌマブの PK は線形性を示した。
- トラロキヌマブの分布容積は 4.2 L と推定された。
- 全身クリアランスは 0.149 L/日と推定された。
- トラロキヌマブの消失半減期は 22 日間と推定された。
- 定常状態におけるトラロキヌマブの曝露量は，体重の増加に伴って減少した。
  体重はトラロキヌマブの曝露量に影響をおよぼすが，有効性には顕著な影響をおよぼさなかった。したがって，体重による投与の調節は必要ないと考える。
- トラロキヌマブ投与群では，全身の炎症性バイオマーカー濃度は低下し，増殖，バリア機能，炎症に関連する皮膚バイオマーカーは正常化した。
- Week 16 時点での *S. aureus* のコロニー形成は，トラロキヌマブ投与群ではプラセボ投与群の 10 分の 1 に低下したことから，皮膚バリア機能の改善および皮膚炎症の軽減が示唆された。
- トラロキヌマブによる非生ワクチンに対する免疫応答の阻害は認められなかった。
- ADA または nAb がトラロキヌマブの PK，有効性，または安全性におよぼす影響はなかった。

全体として，これら臨床薬理データは，中等症から重症の AD 患者に対する臨床使用を目的とするトラロキヌマブ 600 mg の初回負荷投与に続く 300 mg Q2W の投与を支持する。

4　有効性の概括評価

4.1　重要な知見

主要第 3 相試験である ECZTRA 1，ECZTRA 2 および ECZTRA 3 試験において，Week 16 で全ての主要および副次的評価項目を満たした（Panel 6）。またトラロキヌマブを単剤投与として使用した場合（ECZTRA1 および ECZTRA2），TCS 併用投与した場合（ECZTRA 3）のいずれにおいても，プラセボ投与時に対してトラロキヌマブ Q2W 投与時の優越性が確認された。いずれの試験においても，推定された投与群間差は一貫していた。

日本人を対象とした試験（ECZTRA 1 および D2213C00001 試験）成績によると，トラロキヌマブ単剤投与（4.6.1.5 項）およびトラロキヌマブとの TCS 併用投与（4.6.2.5 項）において，トラロキヌマブの治療効果は，日本人被験者と試験全体集団で一貫していた。全体として，トラロキヌマブと TCS を併用した場合の治療効果は，ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験とで同程度であった（4.6.2.5.1 項）。J-ECZTEND の成績では，トラロキヌマブの有効性は 104 週間の継続投与中も十分に維持されていた（4.7.2.3 項）。

Panel 6　主要試験の Week 16 での多重性を調整した主要および副次的評価項目における主要解析

Endpoint	ECZTRA 1 (N=798) Treatment difference (95% CI) p-value	ECZTRA 2 (N=792) Treatment difference (95% CI) p-value	ECZTRA 3 (N=378) Treatment difference (95% CI) p-value
Primary endpoints			
IGA 0/1 at Week 16 (AD overall severity)	8.6% (4.1; 13.1) 0.002	11.1% (5.8; 16.4) <0.001	12.4% (2.9; 21.9) 0.015
EASI-75 at Week 16 (AD severity and extent)	12.1% (6.5; 17.7) <0.001	21.6% (15.8; 27.3) <0.001	20.2% (9.8; 30.6) <0.001
Secondary endpoints			
≥4 reduction from baseline in Pruritus NRS at Week 16 (itch severity)	9.7% (4.4; 15.0) 0.002	15.6% (10.3; 20.9) <0.001	11.3% (0.9; 21.6) 0.037
Change from baseline in SCORAD at Week 16 (AD severity and extent)	-10.4 points (-14.4; -6.5) <0.001	-14.0 points (-18.0; -10.1) <0.001	-10.9 points (-15.2; -6.6) <0.001
Change from baseline in DLQI at Week 16 (quality of life)	-2.1 points (-3.4; -0.8) 0.002	-3.9 points (-5.2; -2.6) <0.001	-2.9 points (-4.3; -1.6) <0.001

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; CI = confidence interval; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI-75 = at least 75% reduction in EASI score; IGA = Investigator's Global Assessment; IGA 0/1 = a score of *clear* or *almost clear* on the IGA scale; N = number of subjects in full analysis set; NRS = numeric rating scale; SCORAD = Scoring Atopic Dermatitis.

Source: M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Table 6.1, 6.7, 6.19, 6.25, and 6.36; M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR Table 6.1, 6.7, 6.17, 6.23, and 6.32; M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Table 6.1, 6.7, 6.17, 6.23, and 6.32.

4.2 臨床試験の概要

4.2.1 主要試験のデザイン

トラロキヌマブの単剤投与またはTCSとの併用投与の有効性は，中等症から重症のAD患者を対象に，主要評価をWeek 16で実施した第3相無作為化，二重盲検，プラセボ対照の主要試験3試験（ECZTRA 1～3）によって，主に裏付けられている。

トラロキヌマブは，主要試験3試験全てにおいてSCで投与された。被験者は，第1日に初回負荷用量としてトラロキヌマブ600 mg（150 mg製剤を4回投与）が，その後トラロキヌマブ300 mg Q2W（150 mg製剤を2回投与）または同様の投与方法でプラセボがWeek 16まで投与された。

Week 16時点でトラロキヌマブのレスポンダーを再無作為化した。クリニカルレスポンス（IGA 0/1またはEASI-75）の維持を評価する目的で，ECZTRA 1および2試験（トラロキヌマブQ2W，トラロキヌマブQ4W，またはプラセボに再無作為化）では，Week 52までトラロキヌマブ単剤投与し，ECZTRA 3試験（トラロキヌマブQ2WまたはトラロキヌマブQ4Wに再無作為化）では，TCS併用下，Week 32までトラロキヌマブを投与した。

Week 16で事前に規定したレスポンス基準を満たさなかった被験者は，非盲検投与に移行し，被験者はトラロキヌマブQ2W（任意でTCSを併用）の投与をWeek 52まで継続した。ECZTRA 3試験ではトラロキヌマブQ2W + TCSの併用投与をWeek 32まで継続した。

ECZTEND試験（非盲検長期投与延長試験）実施国では，いずれかのECZTRA試験に参加した被験者を対象に，IMP投与終了来院と安全性追跡調査来院の間の任意の時点で，ECZTEND試験に移行可能とする選択肢が与えられた。したがって，14週間の安全性追跡調査期間のデータは，ECZTRA試験に参加した全ての被験者から得られたわけではない。

4.2.1.1 ECZTRA 1試験およびECZTRA 2試験

ECZTRA 1およびECZTRA 2試験は，トラロキヌマブ単剤投与の安全性および有効性を確認することを目的とした。両試験とも2つの二重盲検投与期間（16週間の初期投与期間と36週間の維持投与期間）からなり，Week 52までの有効性および長期安全性の維持について検討された。Week 16でクリニカルレスポンスが得られなかった被験者（ノンレスポンダー）は，非盲検のトラロキヌマブQ2W + 任意TCS投与群に移行した。また，Week 16後に4週間（すなわち，3回連続の来院で）効果が低下した被験者も非盲検投与群に移行した。非盲検投与群ではトラロキヌマブの在宅投与も可能とした。ECZTEND試験に移行しない場合，いずれの被験者にも，IMPが投与されない14週間の安全性追跡調査期間が設けられた。

短期投与延長期間（Week 52～68） - 日本

ECZTRA 1 試験に参加した日本人被験者のうち，Week 16 でトラロキヌマブ非盲検投与群に移行した被験者は，さらに 16 週間，非盲検投与を継続した（Week 52～68）。この短期の投与延長期間は，ベースラインから Week 16 までにプラセボが投与された日本人被験者を対象に，実薬投与期間を 52 週間にするために設けられた。

4.2.1.2 ECZTRA 3 試験

ECZTRA 3 試験は，トラロキヌマブと TCS との併用投与の安全性および有効性を確認することを目的とした。本試験では，2 つの二重盲検投与期間（16 週間の初期投与期間と 16 週間の継続投与期間）が設定され，さらに IMP を投与しない 14 週間の安全性追跡調査期間が設けられた。被験者には，必要に応じていつでも使用できるよう各来院時に TCS クリーム（0.1%モメタゾンフランカルボン酸エステル）（JP クラス，very strong）が提供された。

4.2.2 有効性を裏付けるその他の試験

主要第 3 相試験に加えて，ECZTRA 5 試験および第 2b 相用量設定試験（D2213C00001）の成績からも，トラロキヌマブの有効性が裏付けられた。日本人被験者におけるトラロキヌマブの有効性は，ECZTRA 8 試験と現在進行中の ECZTEND 試験（J-ECZTEND）の中間解析結果により，さらに裏付けられている。

4.2.2.1 ECZTRA 8 試験

ECZTRA 8 試験は，日本人被験者を対象にトラロキヌマブと TCS を併用したときの安全性および有効性を評価することを目的とした。ECZTRA 8 試験は，有効性の評価項目のいずれにおいてもトラロキヌマブの優越性を検証できるだけの検出力は有していなかったことに留意する必要がある。この試験は，二重盲検の 16 週間の投与期間と，投与を行わない 4 週間の安全性追跡調査期間からなる。被験者には来院ごとに，TCS クリーム（0.1%モメタゾンフランカルボン酸エステル。商品名は，Mometasone Furoate 0.1% w/w Cream であり，本邦未承認）（JP クラス，very strong）を配布し，必要に応じて使用できるようにした。本試験の試験計画は，ECZTRA 3 試験のスクリーニング期間および初期投与期間とほぼ同じであり，試験間で結果の比較が可能であった。

4.2.2.2 ECZTRA 5 試験

ECZTRA 5 試験では，併用する非生ワクチンに対する免疫応答について，トラロキヌマブのプラセボに対する非劣性を示すこと，および非生ワクチンと併用した際のトラロキヌマブの有効性を評価することを目的とした。本試験では 16 週間の二重盲検プラセボ対照投与期間と 14 週間の安全性追跡調査期間を設定した。全ての被験者に Week 12 に Tdap および髄膜炎菌ワクチンを接種した。

ECZTRA 5 試験の適格性基準は，ベースライン時のそう痒 NRS スコアが 4 以上とした項目が選択基準にないことを除いて，主要第 3 相試験と同じであった（4.4 項に示す）。

4.2.2.3 第 2b 相用量設定試験（D2213C00001）

D2213C00001 試験では，トラロキヌマブの 3 つの用量（45 mg Q2W + TCS，150 mg Q2W + TCS，および 300 mg Q2W + TCS）の有効性および安全性を検討した。本試験では 12 週間の二重盲検プラセボ対照投与期間と 10 週間の安全性追跡調査期間を設定した。この試験では，初回負荷用量の設定はなかった。

この試験に参加した被験者には TCS が処方された（ECZTRA 3 および ECZTRA 8 試験では，TCS は試験の来院時に提供された）。本試験の適格性基準は，主要第 3 相試験と同様であった（4.4 項に示す）。ただし，ECZTRA 1～3 試験では TCS の 2 週間のウォッシュアウト期間を必須としたのに対し，本試験では導入期間（run-in period）に TCS による維持投与を設定した。さらにベースライン時点で EASI スコアが 12 以上であること（ECZTRA 1～3 試験はベースライン時点の EASI スコアは 16 以上），スクリーニング時点およびベースライン時点で SCORAD が 25 以上（ECZTRA 1～3 試験では SCORAD は選択基準に含まれていない）である必要があった。また本試験では，ベースライン時点のそう痒 NRS スコアが 4 以上である必要はなかった。

4.2.2.4 ECZTEND 試験

ECZTEND 試験は，ECZTRA 試験に参加した被験者を対象に，トラロキヌマブの長期安全性を評価することを目的とした。また，トラロキヌマブの長期的な有効性も評価した。この試験は，最長 268 週間の投与期間（被験者の登録タイミングによって異なる）および 14 週間の安全性追跡調査期間からなる。被験者の治験実施施設への来院は 8 週間に 1 回で，来院と来院の間は自宅で被験者自身が自己投与するか，介助者が被験者に投与した。また，任意で TCS を併用することも可能とした。

ECZTEND 試験の主な適格性基準は，いずれかの親試験で IMP 投与の完全中止がなく，投与期間を完了していること，IMP に関連すると見なされた SAE が生じていないこと，および IMP に関連すると判断され，IMP の一時的な中止が必要となった AE が生じていないこととした。

ECZTEND 試験の中間解析には，ECZTRA 1 試験に参加していた日本人被験者を含めた（J-ECZTEND）。

4.2.3 第 3 相試験のための用量選択

中等症から重症の AD を対象とするトラロキヌマブの第 3 相試験の初期投与期間の用法・用量は，トラロキヌマブ 600 mg の初回負荷投与とその後の 16 週間のトラロキヌマブ 300 mg Q2W とした。Week 16 以降，より少ない投与頻度で効果が維持するかどうか検討するため，Q2W 投与および Q4W 投与について評価した。

トラロキヌマブの全身濃度がより短時間で定常状態に到達するために，600 mg の負荷投与を行った。D2213C00001 試験（3 用量：トラロキヌマブ 45 mg Q2W + TCS，150 mg Q2W + TCS，または 300 mg Q2W + TCS をプラセボ Q2W + TCS と比較）の結果に基づき，トラロキヌマブ

300 mg Q2W が選択された。いずれの用量も有効であったが，プラセボとの数値差は，トラロキヌマブの用量増加に伴い増加した。安全性プロファイルは全ての投与群で許容範囲内にあり，安全性に関連する用量反応のパターンは認められなかった。有効性および安全性の所見ならびに曝露反応解析に基づき，トラロキヌマブ 300 mg Q2W を，第 3 相試験での用法・用量とした（詳細を M2.7.3，4.1 項に示す）。

4.2.4　対照薬の選択

使用可能な治療法，科学的な助言，およびプラセボ投与期間に関する倫理的検討結果に基づき，主要試験の比較対照薬としてプラセボを選択した。救援療法は全ての試験で使用可能とし，必要に応じて被験者に提供した。

AD を対象とした第 3 相試験を開始した時点では，経口シクロスポリンは，多くの国で AD に対して承認された唯一の全身療法であった（ただし米国では承認されていない）。シクロスポリンは腎毒性，肝毒性，高血圧などの頻度が高く，また重度の副作用がある。そのため，シクロスポリンは重症 AD の治療用としてのみ承認されており，臨床的ベネフィットが副作用リスクを上回る場合のみ推奨される（Wollenberg et al. 2018b）。このことから，シクロスポリンは中等症から重症の AD 患者集団における対照薬としては不適切と判断した。

4.3　有効性評価の方法

本資料では，トラロキヌマブの有効性評価は，主要第 3 相試験としたトラロキヌマブの単剤投与（ECZTRA1 および ECZTRA2 試験）ならびにトラロキヌマブと TCS との併用投与（ECZTRA 3 試験）で得られた有効性評価項目を横並びで比較した。ECZTRA1 および ECZTRA2 試験（単剤投与プール）の併合データにおける有効性の併合解析結果を M2.7.3，3 項に示す。日本人を対象としたトラロキヌマブ単剤投与の有効性評価を 4.6.1.5 項に，TCS 併用投与の有効性評価を 4.6.2.5 項に示す。

4.3.1　有効性評価項目の選択

主要第 3 相試験では多くの有効性評価項目を設け，AD 徴候・症状および重症度ならびに AD の生活の質に対する影響を検討した。評価項目の詳細を M2.7.3，1.7 項に示す。

IGA，EASI，そう痒 NRS，SCORAD，および皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）を，多重性を調整した主要および副次的有効性評価項目とする主要解析とした。これらの有効性評価項目では，AD の他覚所見（IGA，EASI，SCORAD）および自覚症状（そう痒 NRS）を包括的に記録し，トラロキヌマブが被験者の生活の質（DLQI）におよぼす影響が反映されるように選択した。その他の患者報告アウトカム（PRO）として，湿疹に関連した睡眠の NRS（以下，睡眠 NRS），患者向け湿疹評価（POEM）および 36 項目の簡易型健康調査票（SF-36）を選択した。

4.3.1.1　IGA および EASI

主要評価項目は，Week 16 での IGA 0/1［IGA スコア 0（病変なし）または 1（ほぼ病変なし）］と EASI-75 である。いずれも医師評価による AD の徴候の指標である。これらの妥当性は

AD を適応症とした臨床試験において広く検証されており，また互いに補完することが確認されている。各規制当局とあらかじめ協議し，これらを主要評価項目とすることに合意した。

IGA 0/1 は，患者および医師にとって臨床的意義のある理解しやすい評価項目である。各 ECZTRA 試験で用いた IGA 尺度は，米国 FDA で主要評価項目として妥当であると判断されている（FDA 2017）。IGA 0/1 は，AD の徴候がない，または，ほとんど認識できないこと，を意味し，臨床的に意味のある治療反応とみなされる（Schram et al. 2012）。

EASI は，AD の 4 つの疾患特性の重症度と AD 病変の範囲を評価する（これら 2 要素の比重は同じである）（Schmitt et al. 2014）。主要評価項目に用いた EASI のレスポンダーは，EASI-75，すなわち EASI スコアにおけるベースラインから 75%以上の低下であると定義した。

EASI の臨床的に意味のある最小の差（MCID）は EASI スコアが平均 6.6 変化とした場合と定義した（Schram et al. 2012）。主要第 3 相試験では，ベースライン時点の EASI スコアを 16 以上としたことから，50%以上の EASI スコア低下（EASI-50）は臨床的に重要な反応であると判断される。また 90%以上の EASI スコア低下（EASI-90）も Week 16 時点での評価項目としたが，これは AD 病変の消失に近い臨床的には極めて重要な改善を示すものと判断される。

EASI は，Harmonising Outcome Measures for Eczema（HOME）の専門家グループによって，様々な理由から AD 徴候の好ましい評価ツールとして指定されている。EASI は AD 疾患活動性の徴候および重症度の変化を評価する上で，利用可能な最も信頼性が高く強力なツールである（Chalmers et al. 2014）。EASI の不利な点として，軽症，中等症および重症を表す範囲の定義が十分には確立されていない点にあり，EASI の評価に際しては，包括的な評価（IGA など）を参照指標として検討するよう推奨されている（Schmitt et al. 2013）。

いずれの ECZTRA 試験においても，主要有効性評価項目は Week 16 で評価された。この評価時期は，第 2 相試験終了時相談で規制当局の合意を得た（詳細を 1.7.2 項に示す）。ECZTRA 試験の初期投与期間を 16 週間とした理由は，D2213C00001 試験では第 12 週で評価したが，それを延長することで，より高い治療効果が得られる可能性が示唆されたためである。また主要有効性評価項目は，トラロキヌマブの効果の発現時期および効果の推移を検討する目的から他の評価時点でも検討した。

ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験では，救援療法を受けずに Week 16 でクリニカルレスポンスが得られた被験者（レスポンダー）について，Week 52 時点での IGA 0/1 および EASI-75 を，多重性を調整した有効性の副次的評価項目として含めた。日本では，これらの評価項目は維持投与の主要評価項目とされている。日本人被験者が参加したのは ECZTRA 1 試験のみである。

4.3.1.2 そう痒 NRS，DLQI，SCORAD

副次的評価項目は，多重性を調整したそう痒 NRS，DLQI および SCORAD とした。

痒みおよび痒みに伴う睡眠障害は，患者にとって大きな負担となり，生活の質に大きな影響をおよぼすことがある（Eckert et al. 2017; Yano et al. 2013; Zuberbier et al. 2006）。そこで，トラロキヌマブの有効性プロファイルを検討する上で，疾病負荷の主観的側面となるそう痒 NRS および DLQI を選択し，各試験の副次的評価項目とした。SCORAD は，AD の主な徴候の範囲および重症度の医師による評価だけでなく，被験者による痒みおよび不眠における主観的評価も含むこと

から選択された。そう痒 NRS は，直近 24 時間の痒みの最大重症度を被験者が 11 段階で評価する NRS である。FDA および EMA の推奨に基づき，AD 成人患者を対象としたこの評価ツールの妥当性および心理測定の特性は確認されている。（FDA 2009; EMEA 2005）。トラロキヌマブの臨床試験では，レスポンダーの定義である，そう痒 NRS における 4 ポイント以上の減少は，顕著で臨床的に意味のある差を示す［COA Dossier Adult Worst Daily Pruritus NRS（LEO Pharma）］。

SCORAD は，AD 病変の範囲や重症度の評価に有効とされるツールであり（European Task Force on Atopic Dermatitis 1993），AD（臨床試験および臨床診療）では最も一般的に用いられている疾患重症度スコアの 1 つである。評価は AD 病変の範囲，6 つの特定の症状の強さおよび痒みと不眠の平均の自覚症状の 3 つの要素で構成される。SCORAD は HOME の専門家グループにより AD の評価には最も良好なツールの 1 つであると評価されている（Chalmers et al. 2014）。

SCORAD 評価ツールにおける同一被験者内の MCID については，8.7（Schram et al. 2012）と定義されている。DLQI は，皮膚疾患関連における患者報告形式の有効な質問票である。質問票は 10 項目から構成され，過去 1 週間に皮膚疾患が健康に関連する生活の質（HRQoL）のさまざまな側面におよぼす影響を被験者がどう感じたかにより確認する（Finlay and Khan 1994）。DLQI の MCID は，異なる種類の皮膚疾患を有する患者のコホートに基づき，4 ポイントとされる（Basra et al. 2015）。

4.3.1.3　その他の評価

睡眠 NRS，POEM，EuroQoL の健康に関する質問票（5 項目 5 レベル）（EQ-5D-5L），SF-36，病院における不安と抑うつに関する質問票（HADS）など多くの PRO を各試験で使用した。

睡眠 NRS は，前日の夜に湿疹がどの程度睡眠を妨げたかを被験者が評価する 11 段階の NRS である。POEM は，AD の症状の評価に有効とされる 5 段階評価の質問票である。このツールは 7 項目［痒み，睡眠，出血，滲出液，裂皮（ひび割れ），皮膚剥離，乾燥］からなる。EQ-5D-5L は，健康状態の臨床的および経済的に評価する単純かつ包括的な手法として開発された標準的な健康状態測定基準であり，5 つの項目（移動の程度，身の回りの管理，ふだんの活動，痛み／不快感，不安／ふさぎ込み）と，「想像できる最も悪い健康状態」から「想像できる最も良い健康状態」までの視覚的アナログ尺度（VAS）からなる。SF-36 も健康状態に関する全般的質問票で，健康に関する 8 つの領域［身体機能，日常役割機能（身体），体の痛み，全体的健康感，活力，社会生活機能，日常役割機能（精神），心の健康］の他心理測定学的に導出された 2 つのサマリースコア（身体的側面の QOL サマリーおよび QOL 精神的側面のサマリー）からなる。最後に，HADS を用いて，不安（7 項目）および抑うつ（7 項目）状態を検討した。

詳細を M2.7.3，1.7.3 項に示す。

4.3.2　統計的検討

一貫した統計的検討を全ての第 3 相試験に適用した。全体的なアプローチとして，個々の試験で使用した解析手法を併合データにも適用している。全ての信頼区間（CI）は信頼度 95%で提示し，提示した p 値は全て名目上の p 値（nominal p-value）である。

4.3.2.1 解析手法，データの補完，欠測値の取扱い

最大の解析対象集団（FAS）は，無作為化され，IMP の投与を受けた全ての被験者として定義した。初期投与期間の評価項目に関連する全ての有効性解析は，FAS を対象に無作為化された投与群に基づき実施した。安全性解析は，実際の投与に従って実施した。

維持／継続投与期間の有効性評価項目の解析は，再度無作為化され，維持投与を受けた被験者（ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験）および継続投与を受けた被験者（ECZTRA 3 試験）を対象に実施した。

ECZTRA 1，ECZTRA 2，ECZTRA 3，ECZTRA 5 および ECZTRA 8 試験の統計的方法では estimand のフレームワークを用いた。

このフレームワークには，どのように治療効果を推定するのかに影響をおよぼす 2 つの主な中間事象（救援療法の開始および IMP 投与の完全中止）を組み入れた。

ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験では，AD 治療のための TCS，TCI，全身性ステロイド薬または全身性免疫抑制剤（シクロスポリン，メトトレキサート，アザチオプリン，ミコフェノール酸　モフェチル，またはデュピルマブ）を救援療法とした。ECZTRA 3 および ECZTRA 8 試験では，本治験で併用するモメタゾンフランカルボン酸エステルよりも高い効力を有する TCS，全身性ステロイド薬，または全身性免疫抑制剤を救援療法とした。

ECZTRA 1，ECZTRA 2，ECZTRA 3 および ECZTRA 5 試験では，同じ estimand のフレームワーク（「Composite」，「Hypothetical」および「Treatment policy」）を用いたのに対して，ECZTRA 8 試験で検討した estimand は少なかった（M2.7.3，Panel 4 に示す）。個々の試験で検証した，Week 16 時点での評価項目に対して，3 つの estimand および対応する感度分析を適用した。全ての解析は，ECZTRA 1，ECZTRA 2，ECZTRA 3 および ECZTRA 5 試験では，ベースラインの IGA および地域で調整し，ECZTRA 8 試験では，ベースラインの IGA で調整した。また，連続変数である評価項目は，ベースラインからの変化量の全ての解析をベースラインのスコアで調整した。

Composite estimand は，2 値変数である評価項目に対して主要な estimand であった。したがって，その主要な解析においては，Week 16 のデータが欠測値である被験者および Week 16 までに救援療法を受けた被験者をノンレスポンダーとみなした。ECZTRA 1，ECZTRA 2，ECZTRA 3，および ECZTRA 5 試験において Hypothetical estimand は，連続変数である評価項目に対して主要な estimand であった。したがって，その主要な解析では，IMP 投与の完全中止または救援療法の開始後に収集されたデータは，いずれも欠測値として取り扱い，利用可能なデータを反復測定混合効果モデル［MMRM，データがランダムに欠測すること（MAR）を仮定］を用いて解析した。ECZTRA 8 試験では，composite estimand は連続変数である評価項目の主要 estimand でもあった。

レスポンダー割合の投与群間差の解析において，ECZTRA 1，ECZTRA 2，ECZTRA 3 および ECZTRA 5 試験では，ベースラインの IGA および地域で，ECZTRA 8 試験では，ベースラインの IGA で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた。併合解析では，追加の層別化因子として治験識別番号（ID）を含めた。

連続変数である評価項目の解析では，主要な estimand の主要な解析に MMRM を用い，その他の estimand および感度分析には共分散分析（ANCOVA）を用いた（主要な estimand が composite estimand であった ECZTRA 8 試験を除く。詳細は M2.7.3，Panel 4 に示す）。併合解析では，治験 ID による調整を ANCOVA モデルに追加し，治験 ID と来院時期（週）の交互作用による調整を MMRM に追加した。

ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験の維持投与期間の評価項目（Week 52 時点での IGA 0/1 および EASI-75）は，レスポンダー割合の投与群間差を地域によって層別した，Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。主要な解析では，Week 52 来院時までに救援療法を受けた被験者，非盲検トラロキヌマブ投与群に移行した被験者および Week 52 時点のデータが欠測であった被験者を，いずれもノンレスポンダーとみなした。

ECZTRA 3 試験における継続投与期間の評価項目（Week 32 時点での IGA 0/1 および EASI-75）は，Week 32 の来院時までに救援療法を受けた被験者および Week 32 時点のデータが欠測であった被験者をいずれもノンレスポンダーとみなした。

ECZTRA1 および ECZTRA2 試験における非盲検投与期の IGA 0/1 および EASI-75 のレスポンスデータは，記述的に示した。

4.3.2.2　多重性の調整

主要第 3 相試験（ECZTRA 1～3）では，以下の評価項目について多重性の調整を行った：

- 主要評価項目：Week 16 時点での IGA 0/1 および EASI-75
- 初期投与期間の副次評価項目：いずれも Week 16 時点でのそう痒 NRS（ベースラインから 4 ポイント以上の減少），SCORAD（ベースラインからの変化）および DLQI（ベースラインからの変化）
- 維持投与期間の副次評価項目（ECZTRA1 および ECZTRA2 試験）：（Week 16 で，救援療法を受けず，かつそれぞれ IGA 0/1 および EASI-75 のデータを有する被験者を対象に）Week 52 時点での IGA 0/1 および EASI-75 であった被験者の割合。本邦では，維持投与期間の主要評価項目として，Week 52 時点での IGA 0/1 および EASI-75 を評価した。

トラロキヌマブ開発プログラムは，世界各地の規制当局への承認申請を支援するために立案された。全体の第一種過誤率は，Week 16 および Week 52 時点での主要評価項目および検証的な副次評価項目について，M2.7.3，1.8.2 項で指定した検定の階層を用いて 5%の有意水準（両側）で制御した。すなわち，米国以外の地域では，検定の階層は治験実施計画書で規定したものであったが，米国 FDA の要請に従い，米国では検定の階層を盲検解除前に変更した。米国の検定の階層では，[redacted]。

特定の評価項目に関連する仮説は，その階層内で先行する評価項目に関連する全ての仮説が棄却されないかぎり，棄却できなかった。いずれの併合データ解析においても多重性の調整は行わなかった。

4.3.2.3　データ併合および部分集団解析

有効性の併合解析は，類似した試験デザインである ECZTRA 1 試験と ECZTRA 2 試験を併合し，単剤投与プールとした。主要評価項目は，事前に規定した部分集団ごとに，主要な estimand の主要解析を用いて，評価した。投与と部分集団間の交互作用は，地域（地域が部分集団の場合以外），ベースラインの IGA（ベースラインの IGA が部分集団の場合以外），投与，部分集団，投与×部分集団交互作用および治験 ID の因子をロジスティック回帰モデルにより解析した。併合解析の評価項目を M.2.7.3，1.8.4 項，併合解析のための部分集団を M5.3.5.3 ISE SAP, 6.2.7 項に示す。

安全性評価に使用した単剤投与プールおよびその他のデータプールを 5.1.1 項に簡潔に記載する。

4.4　試験対象集団

中等症から重症の AD 成人患者を代表する試験対象集団を得るため，主要第 3 相試験では 1 年以上前に Hanifin & Rajka 診断基準（Hanifin and Rajka 1980）により AD と診断された 18 歳以上の患者を対象とした。被験者は，スクリーニングおよびベースライン時点で AD による病変が BSA の 10%以上，EASI スコアがスクリーニング時点で 12 以上，ベースライン時点で 16 以上，IGA スコアがスクリーニングおよびベースライン時点で 3 以上を満たす必要があり，これは中等症から重症の AD に相当する（Chopra and Silverberg 2018; Futamura et al. 2016; Hanifin et al. 2001）。痒みに対するトラロキヌマブの有効性を評価するため，被験者は中等症から重症または最重症の痒みに相当するベースライン前 1 週間のそう痒 NRS の日内最高値（週平均）が 4 以上を満たす必要があった（Pereira and Stander 2017; Phan et al. 2012）。

さらに，直近の外用療法では効果不十分な患者を適格とした。これには，過去 1 年間に全身性 AD 治療薬を使用した患者，または外用療法の実施が医学的に不適切であった患者を含めた。したがって，これらの被験者は全身療法の候補であった。

除外基準は，被験者の安全性を脅かす，または試験結果に影響をおよぼす可能性のある合併症に罹患する患者の組入れを避ける目的で設定された（詳細は M2.7.3，1.5.2 項参照）。ECZTRA 3 試験では，外用療法の使用が医学的に不適切な場合を除外基準とした。

4.4.1　患者の内訳

主要第 3 相試験では，中等症から重症の AD 患者 1,976 例が無作為化され，1,968 例が有効性解析（FAS）の対象となった（Panel 7）。無作為化され日本人被験者 127 例が，ECZTRA 1 試験の有効性解析（FAS）の対象となった。Week 16 での主要試験における中止率は低く（6～9%），欠測値が有効性解釈におよぼす影響はわずかであった。

さらに，ECZTRA 8 試験の被験者 106 例，ECZTRA 5 試験の被験者 214 例，D2213C00001 試験の被験者 204 例（日本人 25 例を含む），および J-ECZTEND の日本人被験者 86 例のデータが有効性解析の対象となった。

Panel 7　被験者の内訳（例数），主要第 3 相試験

Trial	Randomised/FAS	Discontinued before Week 16/ before end of trial	Subjects attending safety follow-up visit	Subjects transferred to ECZTEND[a]
ECZTRA 1	802/798	68/147	259	396
ECZTRA 2	794/792	55/188	343	263
ECZTRA 3	380/378	23/53	62[b]	282

Notes: a = transfer to ECZTEND was not offered for subjects from Australia, Korea, Russia, Denmark, and the Netherlands; **b** = among those attending safety follow-up visit in ECZTRA 3, 17 subjects subsequently transferred to ECZTEND.

Abbreviations: FAS = full analysis set.

Source: M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Section 7.1, M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR addendum Section 2.1, M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR Section 7.1, M5.3.5.1, ECZTRA 3 CTR Section 7.1, M5.3.5.1, ECZTRA 3 CTR addendum Section 2.1.

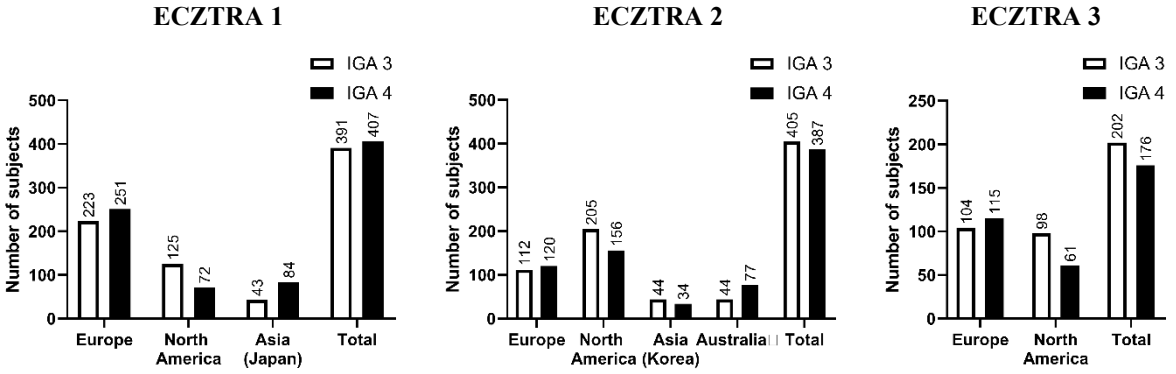
4.4.2　ベースラインの人口統計学および AD の疾患特性

ベースラインの人口統計学および疾患特性は，ECZTRA 1，ECZTRA 2 および ECZTRA 3 試験間でおおむね同様であり，投与群間でも均衡がとれており，中等症から重症の AD 成人患者集団を代表するものであった。主要第 3 相試験は，北米，欧州，アジアおよびオーストラリアを含む地域で国際的に実施された。参加国および地域は試験により異なり，米国は 3 つの主要試験全てに参加した唯一の国であった。ECZTRA 1 および ECZTRA 3 試験では欧州は最も代表的な地域であったが，ECZTRA 2 試験では北米が最も代表的な地域であった（Panel 8）。

ベースライン時点における重症（IGA = 4）の割合は，ECZTRA 1 試験では日本人，ECZTRA 2 試験ではオーストラリア人が他の地域の重症の割合と比較して高かったのに対し，北米の被験者では 3 試験全てにおいて中等症（IGA = 3）の割合が高かった（M2.7.3，3.1.3 項）。

全体として，ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験のベースラインの人口統計学的特性と疾患特性は，性別の分布（ECZTRA 8 試験では男性被験者の割合が高い），体重（ECZTRA 3 試験では平均体重が重い），およびベースラインでの疾患重症度（ECZTRA 8 試験ではベースラインの IGA，EASI，および病変の平均 BSA が高い）の違いを除き，類似していた（Panel 9 および M2.7.3，Panel 17）。

Panel 8　層別化因子ごとの第 3 相試験：全て無作為化



Abbreviations: IGA = Investigators Global Assessment (IGA = 3 corresponds to moderate disease, IGA = 4 corresponds to severe disease).

Source: M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Table 1.20; M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR Table 1.21; M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Table 1.15.

主要第 3 相試験における平均年齢は 36.7～39.1 歳，無作為化された被験者の年齢範囲は 18～92 歳であった。被験者の多くは白人（62.6～75.8%），次いでアジア人（10.8～25.9%），次にアメリカ黒人／アフリカ系アメリカ人（7.4～9.2%）で，被験者の 55.0～59.6%が男性であった（投与群別の人口統計学および AD 疾患特性を M2.7.3，3.1.2 および 3.1.3 項に示す）。AD 発症の平均年齢は約 10 歳，各治験登録時の平均罹病期間は約 28 年であった。症状および生活の質に関して，3 試験全ての患者集団において，ベースライン時点の疾病負荷は大きかった（Panel 9）。

Panel 9　AD を対象とする完了した第 3 相試験におけるベースラインの疾患重症度：全て無作為化

Disease parameter	ECZTRA 1 (Japanese subjects)	ECZTRA 1 (All subjects)	ECZTRA 2	ECZTRA 3	ECZTRA 8
Proportion of subjects with IGA = 3 (moderate disease)	33.9%	48.8%	51.0%	53.2%	43.4%
Proportion of subjects with IGA = 4 (severe disease)	66.1%	50.7%	48.7%	46.3%	56.6%
Mean EASI	40.1	32.4	32.2	29.4	34.7
Mean Pruritus NRS	7.6	7.7	7.9	7.7	7.7
Mean DLQI	15.0	16.9	17.7	17.5	13.7
Mean SCORAD	76.0	70.6	70.1	67.6	70.8
Mean BSA involvement	71.5%	53.1%	52.7%	48.1%	65.5%
Mean age of onset of AD	7.9 years	10.5 years	8.6 years	10.9 years	7.6 years
Mean duration of AD	31.1 years	28.3 years	28.1 years	28.2 years	31.4 years

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BSA = body surface area; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; NRS = numeric rating scale; SCORAD = Scoring Atopic Dermatitis.

Source: M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Table 1.2, J.1.2, J.1.4 and 1.9; M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR Table 1.2 and 1.10; M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Table 1.2 and 1.4; M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR Table 1.2 and 1.4.

アトピー性疾患の既往歴（喘息，食物アレルギー，および枯草熱）は，ECZTRA 1，ECZTRA 2 および ECZTRA 3 試験で類似しており，これらの既往歴を有する被験者の割合は，中等症から重症の AD 成人患者集団を代表するものであった。ベースライン時点で喘息を有する患者の割合は 38～47%，食物アレルギーを有する患者の割合は 34～40%，枯草熱を有する患者の割合は 44～56%であった。

ECZTRA 1，ECZTRA 2 および ECZTRA 3 試験の試験対象集団は，おおむね複数の AD 治療薬による長期の治療歴があった。治験実施計画書では，被験者は外用治療薬による治療では十分な効果が得られなかった場合（または外用療法が医学的に推奨されない場合）を規定していたため，3 試験で最も一般的な AD 治療歴は外用剤であった。TCS は被験者の 98.0～98.7%で，TCI は 46.5～51.6%で使用されていた。さらに，過去に全身性 AD 治療薬が使用された割合も高かった。試験全体および投与群全体で，過去に使用された全身性の AD 治療薬は，全身性ステロイド薬（58.5～69.1%），シクロスポリン（29.6～37.6%），メトトレキサート（11.5～23.6%），アザチオプリン（3.5～12.4%），ミコフェノール酸　モフェチル（2.8～7.0%）およびその他の免疫抑制剤（0～5.5%）であった（M2.7.3，3.1.5 項）。単剤投与プールでは，63.4%に全身性ステロイド薬の使用歴があり，42.5%に全身性免疫抑制剤の使用歴があった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 1.1.3）。

4.5　救援療法の使用

救援療法は，全ての ECZTRA 試験において，無作為化後の任意の時期に，AD の耐え難い症状をコントロールするため，医学的に必要な場合，治験担当医師の裁量により処方された。初期投与期間中の救援療法の使用が，Week 16 以降の維持投与期間，継続投与期間，非盲検投与期間における投与継続を妨げることがないようにした。

主要第 3 相試験では，トラロキヌマブ投与群と比較して，プラセボ投与群では多くの被験者が投与開始早期から救援療法を開始した（M2.7.3，3.1.7 項）。いずれの試験においても，救援療法の多くは TCS であり，一部の被験者では全身性の救援療法を受けた。これらの救援療法の使用はプラセボ投与群の割合がやや高かった。

トラロキヌマブ投与群で救援療法を受けた被験者の割合は，ECZTRA 1 試験（35.8%）で ECZTRA 2 試験（22.8%）より高かったが，プラセボ投与群ではその割合は同程度であった（46.2%および 44.3%）。救援療法の使用には地域差があり，ECZTRA 1 試験では日本で，ECZTRA 2 試験ではオーストラリアで，その割合は高かった。これは，この 2 地域では重症例が多かったことを反映していると考えられる（4.4.2 および 4.5.1 項）。

ECZTRA 3 試験では，TCS（potent）が被験者に提供され，より強い TCS および全身療法を救援療法とした。したがって，この試験では救援療法の使用割合は全体的に非常に低い結果となった（トラロキヌマブ + TCS 投与群で 2.8%，プラセボ + TCS 投与群で 10.2%）。

ECZTRA 1～3 試験を通して，ベースライン時に重症の被験者において，救援療法の使用はより顕著であった。

4.5.1　日本人被験者における救援療法の使用

ECZTRA 1 試験において，救援療法を使用した被験者の割合は，トラロキヌマブ投与群およびプラセボ投与群のいずれにおいても，日本人部分集団の方が試験全体集団よりも高かった（トラロキヌマブ投与群では 66.7%，35.8%，プラセボ投与群では 67.7%，46.2%；M2.7.3，3.1.7.2 項）。

日本人部分集団で使用された救援療法のほとんどが TCS で，全身性治療薬が使用された被験者はいなかった。救援療法を受けた割合が日本人被験者で高かったのは，ベースライン時の重症度が高かったためであると考えられる（Panel 9）。

ECZTRA 8 試験では救援療法の使用が少なく，トラロキヌマブ + TCS 投与群では救援療法を使用した被験者はおらず，プラセボ + TCS 投与群では，3 例が救援療法としてより強い強度の TCS を使用した。ECZTRA 8 試験での救援療法の使用は ECZTRA 3 試験と比べ少なかった。これは，ECZTRA 8 試験における TCS［Auxiliary Medicinal Product (AxMP):治験実施計画書で定められている併用薬］の使用量が ECZTRA 3 試験と比べ多かったことによるものと考えられる（4.6.3.1.2 項）。

4.6　トラロキヌマブの有効性成績

本項では，主な estimand（2 値評価項目の composite estimand，および連続評価項目の hypothetical estimand）の主要解析の結果を示す（詳細は 4.3.2.1 項に示す）。

主要評価項目に適用された 3 つの estimand の解析結果から，主要試験 3 試験全てにおいて同じ結論が得られており，トラロキヌマブ投与とプラセボ投与との間の反応率の差は，中間事象（救援療法または IMP 投与の中止）の取扱いによって影響を受けるものではなかった。3 つの estimand 全てについて感度分析を実施したが，欠測値の取扱いによる影響はなく，主要解析と同様の結果が得られた。

4.6.1　トラロキヌマブ単剤投与の有効性

中等症から重症の AD 患者を対象としたトラロキヌマブ単剤投与の有効性は，同様に計画された第 3 相検証試験 （ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験）において，Week 16 時点の全ての主要評価項目および多重性を調整した副次的評価項目において，統計的に有意な結果が得られた（Panel 6）。これらの評価項目には，AD の徴候・症状および重症度の評価，ならびに AD が被験者の QOL におよぼす影響の評価が含まれる。

おおむね，ECZTRA 1 試験の日本人被験者におけるトラロキヌマブ単剤投与の治療効果は，試験全体集団における治療効果と一致していた（4.6.1.5 項）。

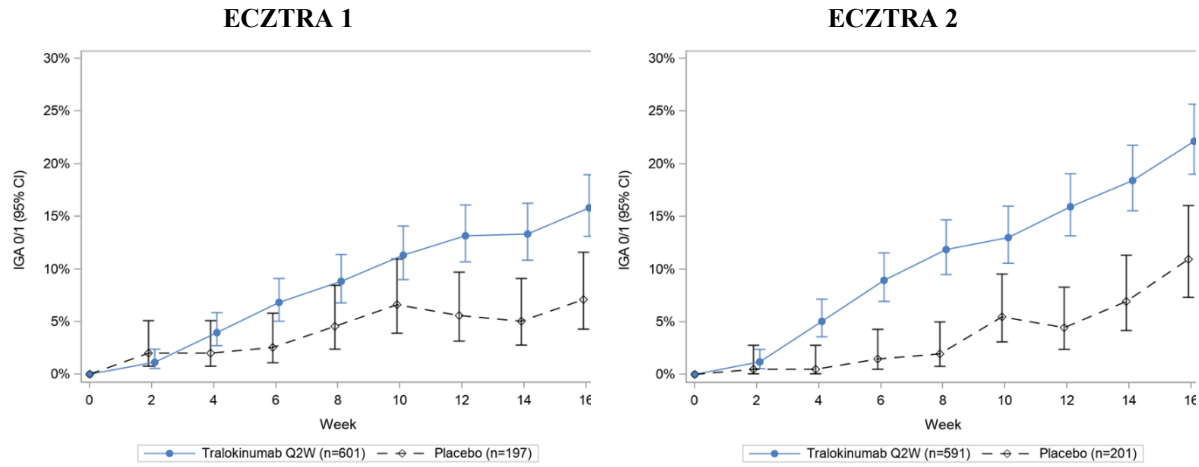
4.6.1.1　トラロキヌマブによる AD の徴候・症状の改善および重症度の軽減

トラロキヌマブ単剤投与では，Week 16 で医師による IGA および EASI で評価された AD 病変の範囲および重症度において，プラセボに対し臨床的に意味のある有意な改善を示した。

ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験において，Week 16 で IGA 0/1 を達成した被験者（レスポンダー）の割合は，プラセボ投与群では，それぞれ 7.1%および 10.9%であったのに対し，トラロキヌマブ投与群では 15.8%および 22.2%であった（Panel 10 および M2.7.3，3.2.1 項）。いずれの試験においても，トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群との間で統計的に有意な差が認められた（$p < 0.05$）（Panel 6）。

両試験とも，初期投与期間を通して IGA 0/1 レスポンダーの割合はおおむね増加したが，特に Week 14～ Week 16 でも増加した。またプラセボ投与群と比較して，トラロキヌマブ投与群ではより速やかな増加が認められた（Panel 10）。

Panel 10　Week ごとの IGA 0/1（ECZTRA1 および ECZTRA2 試験，初期投与期間：FAS）



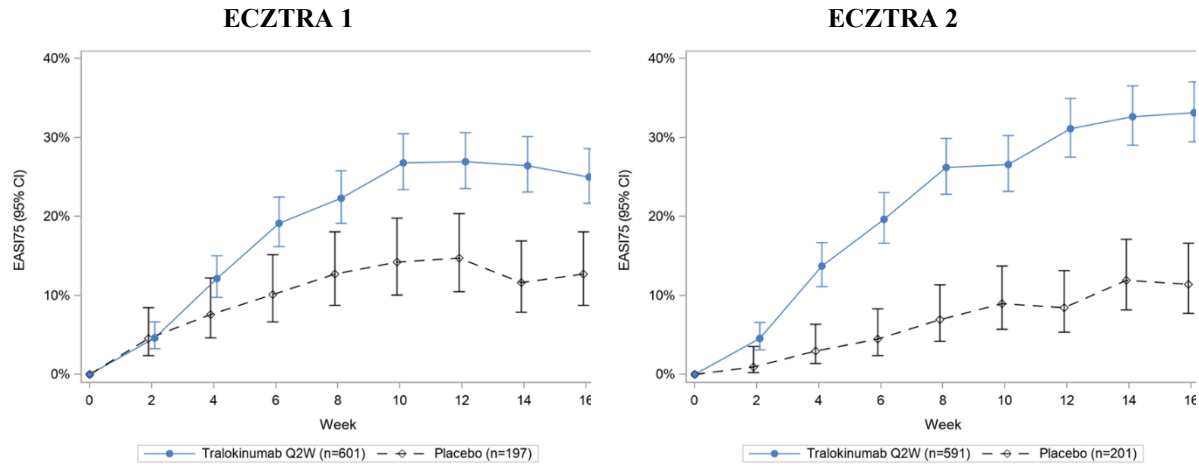
Notes: Subjects who received rescue medication considered non-responders. Subjects with missing data imputed as non-responders.

Abbreviations: CI = confidence interval; FAS = full analysis set; IGA = Investigator's Global Assessment; IGA 0/1 = a score of *clear* or *almost clear* on the IGA scale; n = number of subjects; Q2W = every 2 weeks.

Source: M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Figure 6.144; M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR Figure 6.142.

ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験において，Week 16 時点で EASI-75 を達成した被験者（レスポンダー）の割合は，プラセボ投与群ではそれぞれ 12.7%および 11.4%であったが，トラロキヌマブ投与群では 25.0%および 33.2%であった（Panel 11 および Panel 12）。いずれの試験においてもトラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群との間に統計的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）。EASI-75 レスポンダーの割合は，Week 10～12 まで増加した。トラロキヌマブ投与群では，プラセボ投与群と比較して，速やかな増加が認められた（Panel 11）。Week 10～12 以降，初期投与期間の残りの期間では，両試験とも安定しており，レスポンダーの割合は，プラセボ投与群と比較してトラロキヌマブ投与群で全体的に高いレベルにあった。

Panel 11　Week ごとの EASI-75（ECZTRA1 および ECZTRA2 試験，初期投与期間：FAS）



Notes: Subjects who received rescue medication considered non-responders. Subjects with missing data imputed as non-responders.

Abbreviations: CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Score; EASI-75 = at least 75% reduction in EASI; FAS = full analysis set; n = number of subjects; Q2W = every 2 weeks.

Source: M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Figure 6.148; M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR Figure 6.146.

その他の副次的評価項目として，EASI-50 および EASI-90 を検討した。全体として，Week 16 における EASI-50 および EASI-90 のレスポンダー率は，両試験ともプラセボ投与群と比較してトラロキヌマブ投与群で高かった（$p < 0.001$）（Panel 12）。

Panel 12　Week 16 時点における EASI レスポンダー（ECZTRA1 および ECZTRA2 試験，初期投与期間：FAS）

	ECZTRA 1 (FAS)			ECZTRA 2 (FAS)		
	Placebo	**Tralokinumab**	**p-value**	**Placebo**	**Tralokinumab**	**p-value**
EASI-50	21.3%	41.6%	p<0.001	20.4%	49.9%	p<0.001
EASI-75	12.7%	25.0%	p<0.001	11.4%	33.2%	p<0.001
EASI-90	4.1%	14.5%	p<0.001	5.5%	18.3%	p<0.001

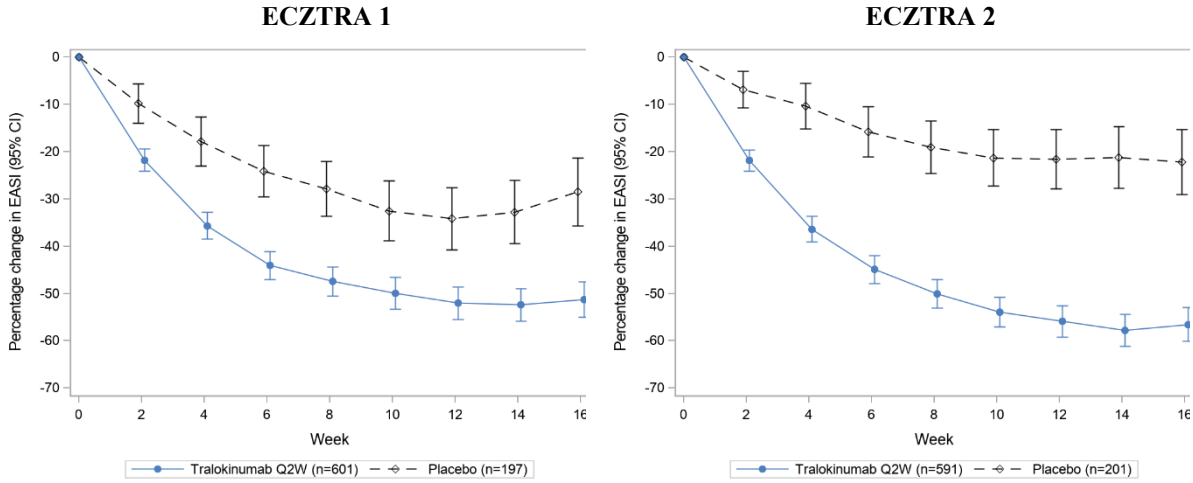
Notes: Subjects who received rescue medication were considered non-responders in the analyses. The p-values are for the estimated treatment differences between placebo and tralokinumab.

Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Score, EASI-50/75/90 = at least 50%/75%/90% reduction in EASI; FAS = full analysis set.

Source: M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Tables 6.10, 6.11, 6.12, M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR Tables 6.10, 6.11, 6.12.

トラロキヌマブ投与群における疾患活動性の低下は，EASI スコアでは， Week 2（最初の EASI 評価時点）以降で顕著であった（Panel 13）。Week 16 時点における EASI のベースラインからの変化率は，プラセボ投与群に比べトラロキヌマブ投与群で大きかった。

Panel 13　Week ごとの EASI スコアのベースラインからの変化率（ECZTRA1 および ECZTRA2 試験，初期投与期間：FAS）



Notes: Data collected after permanent discontinuation of IMP or initiation of rescue medication not included. In case of no post-baseline assessments before initiation of rescue medication, the Week 2 change will be imputed as 0. Repeated measurements analysis.

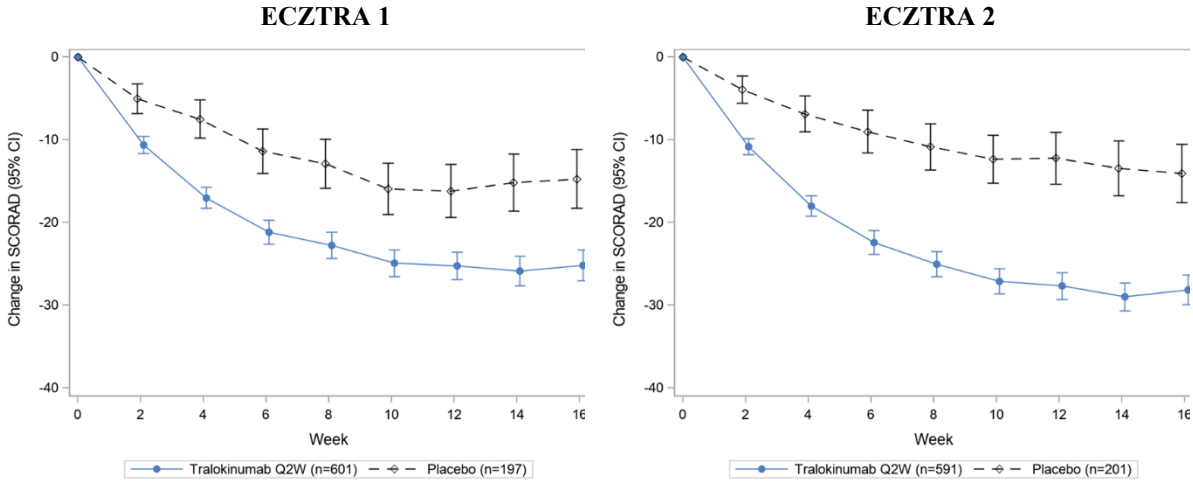
Abbreviations: CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Score; FAS = full analysis set; IMP = investigational medicinal product; n = number of subjects; Q2W = every 2 weeks.

Source: M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Figure 6.153 and M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR Figure 6.151.

単剤投与において，プラセボ投与群に対する SCORAD 低下の優越性が認められ，主要有効性評価項目の結果を裏付けるものであった。ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験では，Week 16 での SCORAD のベースラインからの平均変化は，プラセボ投与群ではそれぞれ−14.7 ポイントおよび−14.0 ポイントであったのに対し，トラロキヌマブ投与群では−25.2 ポイントおよび−28.1 ポイントであった（M2.7.3，3.2.2.2 項）。これらの差は統計的に有意であるとともに，SCORAD の MCID は 8.7 であったことから，いずれも臨床的に意味のある結果であった（Panel 6）。

SCORAD はベースラインから Week 10 まで低下しており，両試験ともプラセボ投与群と比べて，トラロキヌマブ投与群で速やかに低下した（Panel 14）。その後の初期投与期間では，SCORAD は，プラセボ投与群と比べて，トラロキヌマブ投与群では全体的に低いレベルで維持した。SCORAD のベースラインからの変化は，Week 2（最初の評価時点）以降で，プラセボ投与群と比べて，トラロキヌマブ投与群で大きく低下し，トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群との間で有意な差が認められた（$p < 0.05$）（M2.7.3，3.2.2.2 項）。

Panel 14　Week ごとの SCORAD のベースラインからの変化（ECZTRA1 および ECZTRA2 試験，初期投与期間：FAS）



Notes: Data collected after permanent discontinuation of IMP or initiation of rescue medication not included. In case of no post-baseline assessments before initiation of rescue medication, the Week 2 change will be imputed as 0. Repeated measurements analysis.

Abbreviations: CI = confidence interval; FAS = full analysis set; IMP = investigational medicinal product; n = number of subjects; Q2W = every 2 weeks; SCORAD = Scoring Atopic Dermatitis.

Source: M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Figure 6.158 and M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR Figure 6.156.

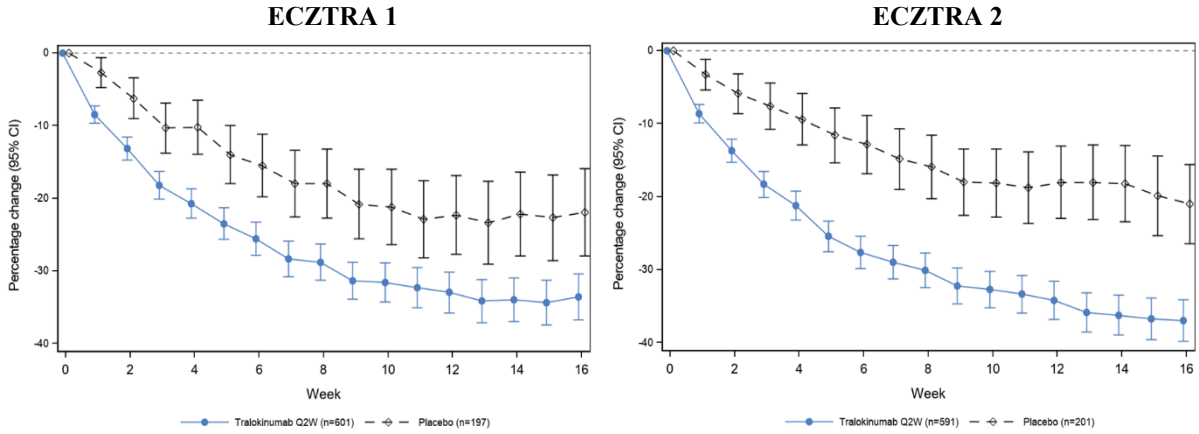
主要評価項目に適用された 3 つの estimand の解析全てにおいて同じ結論が得られ，中等症から重症の AD の徴候・症状および重症度の改善について，トラロキヌマブ単剤投与のプラセボに対する優越性が確認された。トラロキヌマブが AD の徴候・症状および重症度に対する効果の発現は，おおむね Week 2～4 以降に認められた。

4.6.1.2　トラロキヌマブによる AD の自覚症状の軽減

トラロキヌマブ単剤投与群において，そう痒 NRS 達成率に臨床的に意味のある低下がみられ，プラセボ投与群に対する優越性が示された。ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験では，Week 16 時点でそう痒 NRS がベースラインからの 4 ポイント以上減少（MCID）した被験者の割合は，プラセボ投与群では，それぞれ 10.3%および 9.5%であったのに対し，トラロキヌマブ投与群では 20.0%および 25.0%であった（M2.7.3，Panel 42）。両試験ともトラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群との間に，統計的に有意な差が認められた（$p < 0.01$）（Panel 6）。

そう痒 NRS は，ベースラインから Week 12 付近まで低下し，プラセボ投与群と比べて，トラロキヌマブ投与群では速やかに低下した（Panel 15）。そう痒 NRS のベースラインからの平均変化率は，プラセボ投与群と比べて，トラロキヌマブ投与群では Week 1 以降（平均そう痒 NRS の初回評価以降）で大きく，トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群との間で差が認められた（詳細を M2.7.3，3.2.3.2 項に示す）。

Panel 15　Week ごとのそう痒 NRS スコアのベースラインからの変化率（ECZTRA1 および ECZTRA2 試験，初期投与期間：FAS）



Notes: Data collected after permanent discontinuation of IMP or initiation of rescue medication not included. In case of no post-baseline assessments before initiation of rescue medication, percent change will be imputed as 0 at first post-baseline visit. Repeated measurements analysis.

Abbreviations: CI = confidence interval; FAS = full analysis set; IMP = investigational medicinal product; n = number of subjects; NRS = numeric rating scale; Q2W = every 2 weeks.

Source: M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Figure 6.101 and 6.103.

以上より，中等症から重症の AD 患者のそう痒症状の低減におけるトラロキヌマブ単剤投与のプラセボに対する優越性が示された。

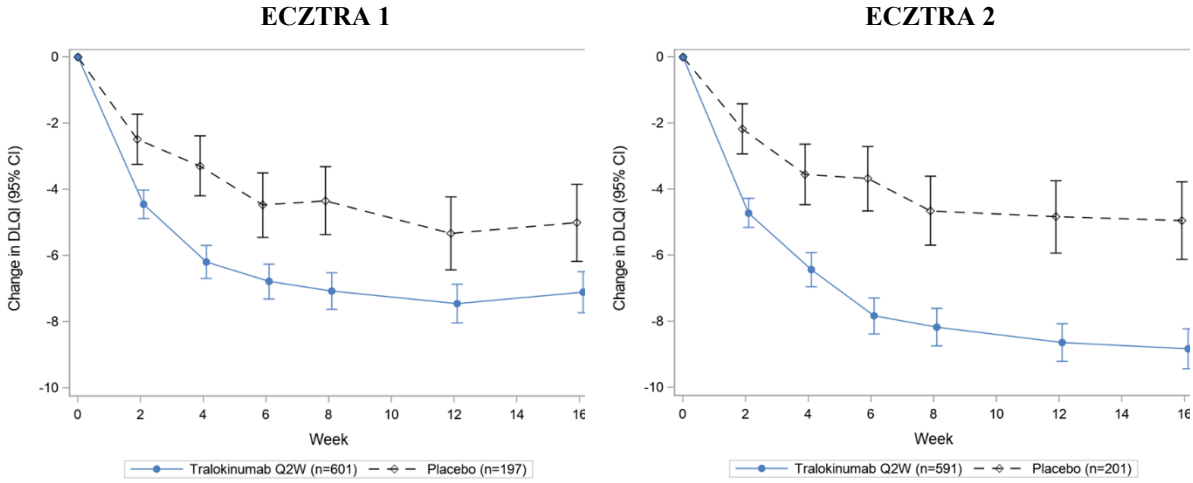
4.6.1.3　トラロキヌマブによる QOL の改善

DLQI は，皮膚疾患が QOL におよぼす影響についての被験者の認識を示すものである。DLQI の改善において，トラロキヌマブ単剤投与のプラセボ投与群に対する優越性が示された。

ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験で，Week 16 時点における DLQI のベースラインからの平均変化は，プラセボ投与群では，それぞれ−5.0 ポイントおよび−4.9 ポイントであったのに対し，トラロキヌマブ投与群では，−7.1 ポイントおよび−8.8 ポイントであった（M2.7.3，3.2.2.3 項）。両試験において，トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群との間に統計的に有意な差が認められた（Panel 6）。

DLQI のベースラインからの変化に関しても，両試験とも最初の DLQI 評価時点である Week 2 以降，トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群との間の差が早期から認められており，プラセボ投与群と比べて，トラロキヌマブ投与群で大きな低下が認められた（$p < 0.05$）（Panel 16）。

Panel 16　Week ごとの DLQI のベースラインからの変化（ECZTRA1 および ECZTRA2 試験，初期投与期間：FAS）



Notes: Data collected after permanent discontinuation of IMP or initiation of rescue medication not included. In case of no post-baseline assessments before initiation of rescue medication, the Week 2 change will be imputed as 0. Repeated measurements analysis.

Abbreviations: CI = confidence interval; DLQI = Dermatology Life Quality Index; FAS = full analysis set; IMP = investigational medicinal product; n = number of subjects; Q2W = every 2 weeks.

Source: M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Figure 6.169; M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR Figure 6.167.

ベースライン時に DLQI が 4 以上であった被験者において，Week 16 時点で，DLQI のベースラインから 4 ポイント以上の減少（MCID と定義）を達成した被験者の割合は，ECZTRA1 および ECZTRA2 試験のいずれにおいても，プラセボ投与群に比べトラロキヌマブ投与群の方で高かった（4.6.3.2 項に示す）。

このように，中等症から重症の AD 患者の疾患固有の QOL の改善に関して，トラロキヌマブ単剤投与のプラセボ投与群に対する優越性が認められた。

4.6.1.4　補助的臨床試験である第 2 相単剤投与試験におけるトラロキヌマブの有効性

ECZTRA 5 試験では，副次的目的として，ワクチンの併用によるトラロキヌマブの有効性への影響が検討された。そのため，Week 16 時点における IGA 0/1 および EASI-75 が副次的評価項目として含まれた。トラロキヌマブ単剤投与による IGA 0/1 および EASI-75 を達成する効果は，ECZTRA 5 試験の結果からも裏付けられた。

Week 16 時点における IGA 0/1 レスポンダーの割合は，プラセボ投与群（19.4%）と比べて，トラロキヌマブ投与群（31.1%）で，統計的に有意に高かった（$p = 0.049$）（M2.7.3，3.2.1.1 項）。

Week 16 時点における EASI-75 レスポンダーの割合は，両群間で統計的に有意ではなかったが（$p = 0.057$），トラロキヌマブ投与群（49.1%）では，プラセボ投与群（36.1%）より高値を示した。（M2.7.3，3.2.1.2 項）。

第 3 相単剤投与試験と比べ，ECZTRA 5 試験における IGA 0/1 および EASI-75 レスポンダーの割合は高かった理由として，ECZTRA 5 試験では中等症の被験者が多かったこと（M2.7.3，3.1.3

項）および中等症の被験者の反応率が高かったという試験対象集団の違いにより説明できる可能性がある。

以上より，IGA 0/1 および EASI-75 にトラロキヌマブ投与群で高い反応率が得られたことから，トラロキヌマブの有効性は非生ワクチン併用の影響を受けないことが示めされ，トラロキヌマブのベネフィットを裏付けるものである。

4.6.1.5 ECZTRA 1 試験における日本人被験者のトラロキヌマブ単剤投与の有効性

日本人部分集団におけるトラロキヌマブの治療効果は，試験全体集団における治療効果と一貫しており，特に Treatment policy estimand の結果は一致していた（Panel 17）。Week 16 時点で IGA 0/1 または EASI-75 を達成した日本人被験者の割合は，プラセボ投与群に比べ，トラロキヌマブ投与群の方が高かったが，主要な estimand（composite）の反応率は，トラロキヌマブ Q2W 投与群およびプラセボ投与群いずれも，日本人被験者の方が試験全体集団よりも低かった（Panel 17）。これは日本人被験者では救援療法の開始が早く，その頻度も高く，日本人被験者では主要な estimand でノンレスポンダーとみなされた被験者の割合が高かったためであると考えられる。さらに，日本人被験者ではベースライン疾患重症度が高かったこと（Panel 9）が，日本人部分集団における Week 16 時点の IGA 0/1 の反応率の低下していた理由である。重症（IGA=4）の被験者がクリニカルレスポンスを得るためには，3 ポイント以上の改善が必要であったためと考えられる。Week 16 時点の EASI-75 では，日本人被験者と試験全体集団との投与群間差に一貫性が認められた（Panel 17）。

救援療法の有無にかかわらず，観察されたデータを使用する三次 estimand（treatment policy）では，日本人被験者では，Week 16 時点の IGA 0/1 レスポンダーの割合は，プラセボ投与群に比べ，トラロキヌマブ Q2W 群で高かった（Panel 17）。しかし，この治療効果の差は，試験全体集団の治療効果の差と比べて低かった。これは，日本人被験者では重症（IGA=4）被験者の割合が高かったことによるものと考えられる。三次 estimand（treatment policy）に基づくと，日本人被験者では，Week 16 の EASI-75 レスポンダーの割合は，プラセボ投与群に比べトラロキヌマブ Q2W 群で高かった（Panel 17）。この治療効果の差は，救援療法の使用を踏まえた場合，試験全体集団で観察された治療効果の差と一貫していた。

副次的評価項目でも同様の結果で（Panel 17），ベースラインから Week 16 までにそう痒 NRS が 4 以上低下した被験者の割合は，トラロキヌマブ Q2W 投与群の方がプラセボ投与群に比べ高く，ベースラインから Week 16 までの SCORAD の変化も，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群に比べ，大きかった。DLQI については，composite estimand では，トラロキヌマブ Q2W 群とプラセボ投与群の間に明らかな差は認められず，また事前に規定されていた代入法を実施するためのプラセボ投与群のデータが不十分であったため，treatment policy estimand の解析を実施することができなかった。

Panel 17　ECZTRA 1 試験における日本人被験者および試験全体集団の Week 16 のトラロキヌマブの有効性

	Tralokinumab Q2W	Placebo	Treatment difference[a]
IGA 0/1			
Composite estimand			
Japanese subjects	2.1%	0.0%	2.0%
Global population	15.8%	7.1%	8.6%
Treatment policy estimand			
Japanese subjects	6.3%	0.0%	6.1%
Global population	19.1%	8.1%	10.9%
EASI-75			
Composite estimand			
Japanese subjects	15.6%	9.7%	5.7%
Global population	25.0%	12.7%	12.1%
Treatment policy estimand			
Japanese subjects	37.5%	19.4%	17.9%
Global population	33.4%	17.3%	16.0%
Reduction in Pruritus NRS ≥4 from baseline			
Composite estimand			
Japanese subjects	8.3%	3.2%	5.1%
Global population	20.0%	10.3%	9.7%
Treatment policy estimand			
Japanese subjects	32.3%	19.4%	13.2%
Global population	27.6%	19.6%	8.0%
Change from baseline in SCORAD			
Composite estimand			
Japanese subjects	-17.8 points	-15.6 points	-2.2 points
Global population	-25.2 points	-14.7 points	-10.4 points
Treatment policy estimand			
Japanese subjects	-30.7 points	-24.2 points	-6.5 points
Global population	-28.3 points	-18.5 points	-9.8 points
Change from baseline in DLQI			
Composite estimand			
Japanese subjects	-2.9 points	-4.2 points	1.3 points
Global population	-7.1 points	-5.0 points	-2.1 points
Treatment policy estimand			
Japanese subjects	N/A[b]	N/A[b]	N/A[b]
Global population			

Notes: a = The estimated treatment difference is adjusted for stratification factors; **b** = Insufficient data were available from the placebo group to perform the pre-specified imputation approach for the treatment policy estimand.

Abbreviations: DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI-75 = at least 75% reduction in EASI score; IGA = Investigator's Global Assessment; IGA 0/1 = a score of clear or almost clear on the IGA scale; N = number of subjects in full analysis set; n = number of subjects; NRS = numeric rating scale; SCORAD = Scoring Atopic Dermatitis.

Source: M2.7.3 Panel 36, 40, 44, 48, and 52.

4.6.2 TCS 併用時のトラロキヌマブの有効性

外用療法は AD 治療の中心とされており，TCS はその治療の第一選択薬であることから，TCS と併用したときのトラロキヌマブの有効性を検討した。また現行の治療ガイドラインでは，TCS は禁忌でない限り，皮膚病変の状態に応じて，全身療法は TCS と併用することが推奨されている（Boguniewicz et al. 2018; Wollenberg et al. 2018b）ことから，臨床現場ではトラロキヌマブは TCS との併用が想定される。

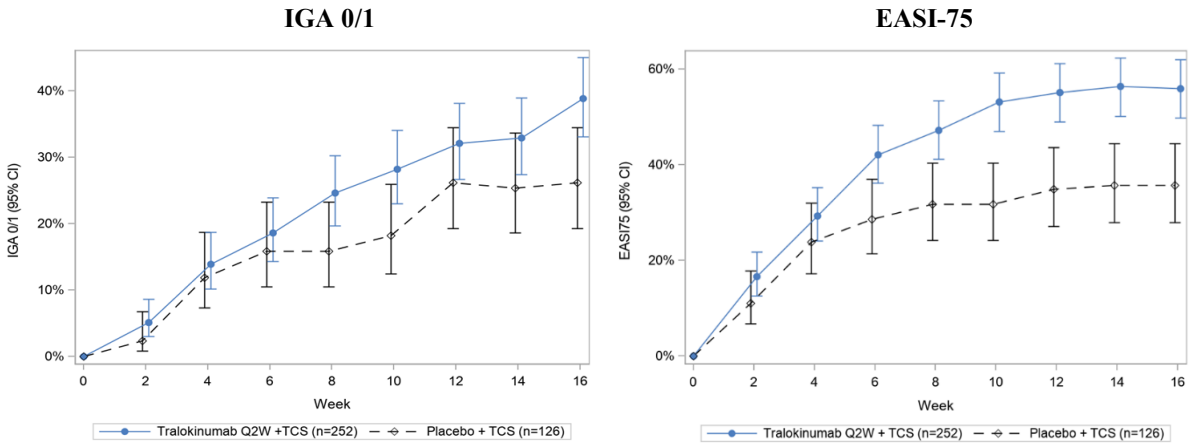
ECZTRA 3 および ECZTRA 8 試験では，被験者に対して，活動性病変部位に使用する目的で TCS クリーム（0.1%モメタゾンフランカルボン酸エステル）（JP クラス，very strong）が各来院時に提供された。ECZTRA 3 試験では，Week 16 時点における全ての主要評価項目および多重性を調整した副次的評価項目において，統計的に有意な結果が得られており，トラロキヌマブを TCS と併用したときの有効性が一貫して認められた（Panel 6）。これらの評価項目には，AD の徴候・症状および重症度の評価，ならびに AD が被験者の QOL におよぼす影響の評価が含まれる。

全体として，ECZTRA 8 試験でトラロキヌマブと TCS を併用した場合の治療効果は，ECZTRA 3 試験で認められた治療効果と同程度であった（4.6.2.5.1 項）。さらに，D2213C00001 試験の日本人被験者における治療効果は，試験全体集団における治療効果と一貫していた（4.6.2.5.2 項）。

4.6.2.1 TCS 併用時のトラロキヌマブによる AD の徴候・症状および重症度の軽減

トラロキヌマブ + TCS 投与群では，プラセボ + TCS 投与群に比べ，Week 16 時点における IGA 0/1 および EASI-75 の達成率に優越性がみられた。Week 16 時点での IGA 0/1 達成率は，プラセボ + TCS 投与群では 26.2%であったのに対し，トラロキヌマブ + TCS 投与群では 38.9%であり（Panel 18 および M2.7.3，3.2.1.1 項），両群間で統計的な有意な差が認められた（Panel 6）。おおむね初期投与期間を通じて，IGA 0/1 レスポンダー率は増加し，Week 14 から Week 16 にかけても増加しており，プラセボ + TCS 投与群と比較して，トラロキヌマブ + TCS 投与群で速やかな増加が認められた。

Panel 18　Week ごとの IGA 0/1 および EASI-75（ECZTRA 3 試験，初期投与期間：FAS）



Notes: Subjects who received rescue medication considered non-responders. Subjects with missing data imputed as non-responders.

Abbreviations: CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Score; EASI-75 = at least 75% reduction in EASI; FAS = full analysis set; IGA = Investigator's Global Assessment; IGA 0/1 = a score of *clear* or *almost clear* on the IGA scale; n = number of subjects; Q2W = every 2 weeks.

Source: M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Figure 6.106 and 6.110.

また，Week 16 時点での EASI-75 達成率は，プラセボ + TCS 投与群では 35.7%であったのに対し，トラロキヌマブ + TCS 投与群では 56.0%であり，統計的に有意な差が認められた（Panel 19）。詳細を M2.7.3，3.2.1.2 項に示す。主要評価項目に適用した 3 つの estimand の解析全てで，同じ結論が得られた。

EASI-50 および EASI-90 をその他の副次的評価項目とした。全体として，Week 16 時点での EASI-50 および EASI-90 レスポンダー率は，プラセボ + TCS 投与群と比較して，トラロキヌマブ + TCS 投与群で高かった（$p < 0.05$）（Panel 19）。

Panel 19　Week 16 時点における EASI レスポンダー（ECZTRA 3 試験，初期投与期間：FAS）

	Placebo+TCS	Tralokinumab+TCS	p-value
EASI-50	57.9%	79.4%	p<0.001
EASI-75	35.7%	56.0%	p<0.001
EASI-90	21.4%	32.9%	p<0.05

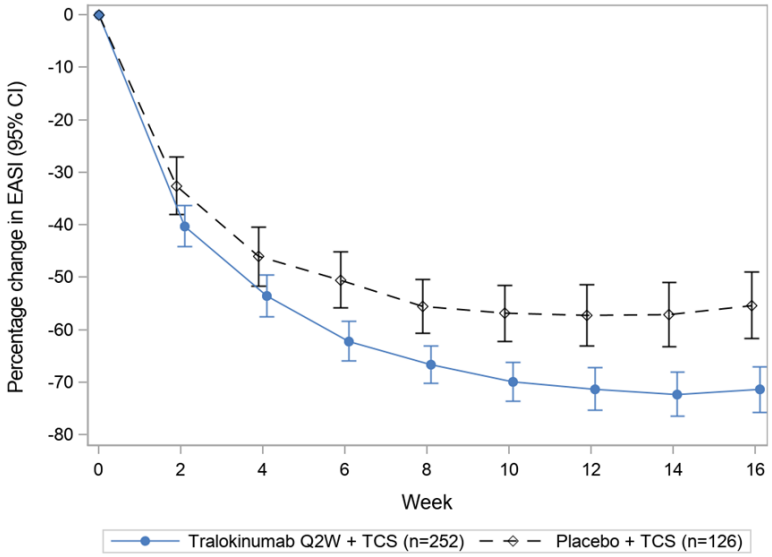
Notes: Subjects who received rescue medication were considered non-responders in the analyses. The p-values are for the estimated treatment differences between placebo and tralokinumab.

Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Score; EASI-50/75/90 = at least 50%/75%/90% reduction in EASI score, FAS = full analysis set; TCS = topical corticosteroid.

Source: M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Tables 6.10, 6.11, and 6.12.

EASI スコアのベースラインからの変化率を Panel 20 に示す。EASI のベースラインからの変化率は，投与初期からトラロキヌマブ + TCS 投与群とプラセボ + TCS 投与群との間で差が認められ，Week 2 以降，トラロキヌマブ投与群では大きな低下が認められた（$p < 0.05$）（M2.7.3，3.2.3.1 項）。

Panel 20　Week ごとの EASI スコアのベースラインからの変化率（ECZTRA 3 試験，初期投与期間：FAS）



Notes: Data collected after permanent discontinuation of IMP or initiation of rescue medication not included. In case of no post-baseline assessments before initiation of rescue medication, the Week 2 change will be imputed as 0. Repeated measurements analysis.

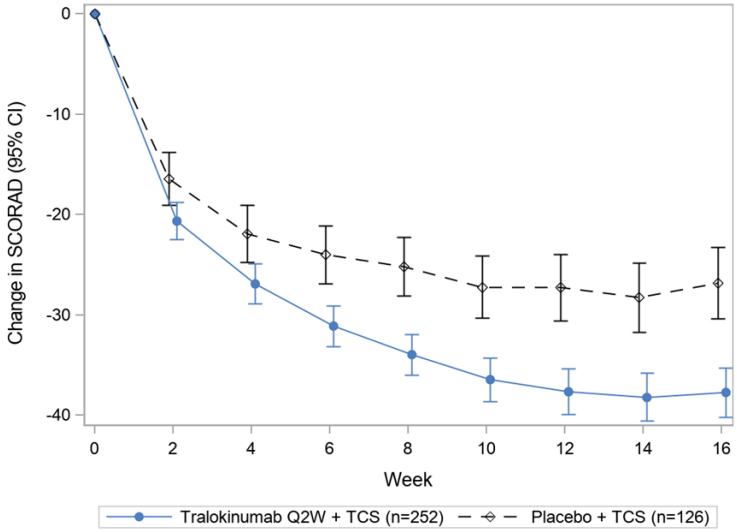
Abbreviations: CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Score; IMP = investigational medicinal product; FAS = full analysis set; n = number of subjects; Q2W = every 2 weeks; TCS = topical corticosteroids.

Source: M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Figure 6.114.

トラロキヌマブ＋TCS 投与群では，プラセボ＋TCS 投与群に比べ，SCORAD の有意な低下が認められた。この結果は主要有効性評価項目の結果と一致していた。ECZTRA 3 試験で，Week 16 時点での SCORAD のベースラインからの平均変化は，プラセボ＋TCS 投与群では−26.8 ポイントであったのに対し，トラロキヌマブ＋TCS 投与群では−37.7 ポイントで，統計的に有意な差が認められた（Panel 6）（M2.7.3，3.2.2.2 項）。

SCORAD のベースラインからの変化を Panel 21 に示す。トラロキヌマブ＋TCS 投与群とプラセボ＋TCS 投与群との間の SCORAD のベースラインからの変化は，投与初期から差が認められ，Week 2（最初の評価時点）以降，プラセボ＋TCS 投与群と比較して，トラロキヌマブ＋TCS 投与群で，より大きな低下が認められた（$p < 0.05$）。

Panel 21　Week ごとの SCORAD のベースラインからの変化（ECZTRA 3 試験，初期投与期間：FAS）



Notes: Data collected after permanent discontinuation of IMP or initiation of rescue medication not included. In case of no post-baseline assessments before initiation of rescue medication, the Week 2 change will be imputed as 0. Repeated measurements analysis.

Abbreviations: CI = confidence interval; FAS = full analysis set; IMP = investigational medicinal product; n = number of subjects; Q2W = every 2 weeks; SCORAD = Scoring Atopic Dermatitis; TCS = topical corticosteroids.

Source: M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Figure 6.120.

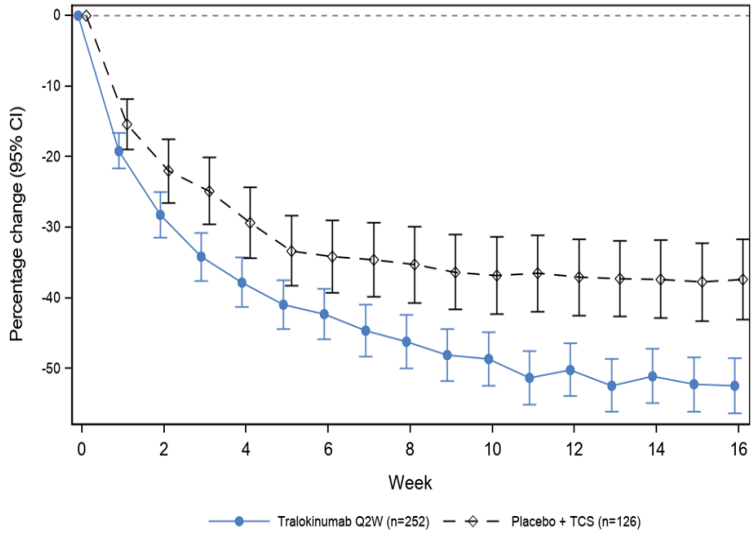
プラセボ＋TCS 投与群では，レスポンダー率は比較的高くなったが，これは TCS 併用によるものと考えられ，その効果はトラロキヌマブ＋TCS 投与群に比べ，プラセボ＋TCS 投与群で顕著であった（4.6.3.1 項に示す）。

4.6.2.2　TCS 併用時のトラロキヌマブによる AD の自覚症状の軽減

トラロキヌマブ＋TCS 投与群では，プラセボ＋TCS 投与群に比べ，そう痒 NRS に臨床的に意味のある優位な低下がみられた。Week 16 時点でそう痒 NRS のベースラインから 4 ポイント以上の減少（MCID）を達成した被験者の割合は，プラセボ＋TCS 投与群では 34.1%であったのに対し，トラロキヌマブ＋TCS 投与群では 45.4%であり（M2.7.3，3.2.2.1 項），両投与群間で統計的に有意な差が認められた（Panel 6）。

Panel 22 はそう痒 NRS スコアのベースラインからの変化率の経時変化を示す。そう痒 NRS のベースラインからの変化率は，両投与群間で差が早期から認められ，Week 2 以降ではプラセボ＋TCS 投与群と比較して，トラロキヌマブ＋TCS 投与群では大幅な低下が認められた（$p < 0.05$）。

Panel 22　Week ごとのそう痒 NRS スコアのベースラインからの変化率（ECZTRA 3 試験，初期投与期間：FAS）



Notes: Data collected after permanent discontinuation of IMP or initiation of rescue medication not included. In case of no post-baseline assessments before initiation of rescue medication, percent change will be imputed as 0 at first post-baseline visit. Repeated measurements analysis.

Abbreviations: CI = confidence interval; FAS = full analysis set; IMP = investigational medicinal product; n = number of subjects; NRS = numeric rating scale; Q2W = every 2 weeks; TCS = topical corticosteroids.

Source: M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Figure 6.115.

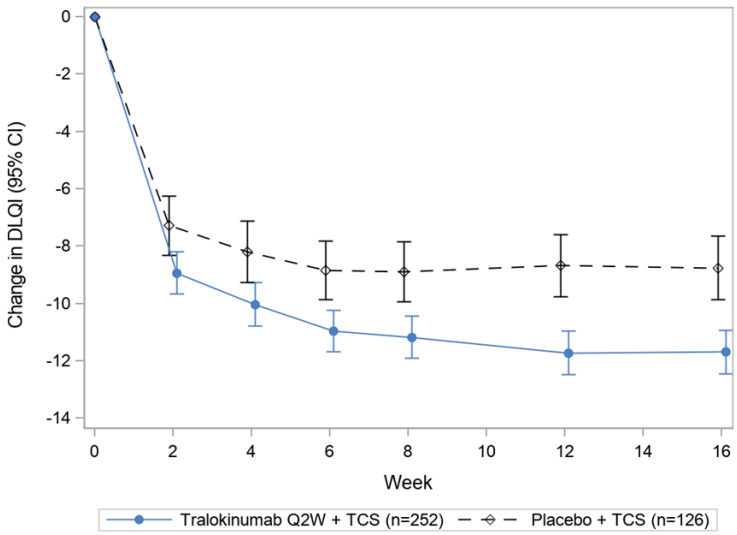
このように，中等症から重症の AD 患者の痒み症状の軽減において，TCS と併用した場合のトラロキヌマブのプラセボに対する優越性が確認された。

4.6.2.3　TCS 併用時のトラロキヌマブによる QOL の改善

トラロキヌマブ＋TCS 投与群では，プラセボ＋TCS 投与群に比べ， DLQI の改善に優越性が見られた。Week 16 時点での DLQI のベースラインからの平均変化は，プラセボ＋TCS 投与群では−8.8 ポイントであったのに対し，トラロキヌマブ＋TCS 投与群では−11.7 ポイントであった（Panel 23 および M2.7.3，3.2.2.3 項）。

トラロキヌマブ＋TCS 投与群では，Week 2 時点（最初の DLQI 評価時点）で，DLQI のベースラインからの変化が認められており，QOL が改善した（$p < 0.05$）。

Panel 23　Week ごとの DLQI のベースラインからの変化（ECZTRA 3 試験，初期投与期間：FAS）



Notes: Data collected after permanent discontinuation of IMP or initiation of rescue medication not included. In case of no post-baseline assessments before initiation of rescue medication, the Week 2 change will be imputed as 0. Repeated measurements analysis.

Abbreviations: CI = confidence interval; DLQI = Dermatology Life Quality Index; FAS = full analysis set; IMP = investigational medicinal product; n = number of subjects; Q2W = every 2 weeks; TCS = topical corticosteroids.

Source: M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Figure 6.132.

ベースライン時に DLQI が 4 以上を示した被験者において，Week 16 時点でのベースラインから DLQI が 4 ポイント以上減少（MCID と定義）した被験者の割合は，プラセボ + TCS 投与群に比べ，トラロキヌマブ + TCS 投与群で高かった（4.6.3.2 項に示す）。

4.6.2.4　第 2 相試験における TCS 併用時のトラロキヌマブの有効性

D2213C00001 試験において，トラロキヌマブ 150 mg + TCS 投与群およびトラロキヌマブ 300 mg + TCS 投与群では，プラセボ + TCS 投与群に比べ，Week 12 時点での EASI スコアのベースラインからの平均変化に，統計的に有意な差が認められ，トラロキヌマブ 300 mg + TCS 投与群では大きな差が認められた。IGA 0/1 レスポンダー率は，トラロキヌマブの用量に依存して増加し，トラロキヌマブ 300 mg + TCS 投与群とプラセボ + TCS 投与群との間で最も大きな差となったが，統計的には有意ではなかった（M2.7.3，2.4.3 項）。

全ての副次的評価項目において，トラロキヌマブの用量に依存してプラセボとの差が大きくなり，これは主要評価項目の結果と一致していた。

4.6.2.5 日本人被験者におけるトラロキヌマブ ＋ TCS 併用投与の有効性

4.6.2.5.1 ECZTRA 8 試験

ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験における主要評価項目および主な副次的評価項目の有効性成績を並べて示し，2 試験の成績の類似性を評価した結果を以下に記載する。全体として，ECZTRA 8 試験において，トラロキヌマブと TCS を併用した場合の治療効果は，ECZTRA 3 試験の治療効果と同程度であった（Panel 24）。ECZTRA 8 試験は，有効性の評価項目のいずれにおいてもトラロキヌマブの優越性を検証できるだけの検出力は有していなかったことに留意する必要がある。さらに，ECZTRA 8 試験の Week 16 での推定された投与群間差は，ベースラインでの平均 EASI スコアが高いこと（M2.7.3，Panel 22）と，トラロキヌマブ + TCS 投与群の Week 15～16 の TCS の使用量がプラセボ + TCS 投与群と比べ約 40%少ないこと（4.6.3.1.2 項）を考慮して解釈する必要がある。

IGA 0/1

Week 16 で IGA 0/1 を達成した被験者の割合は，トラロキヌマブ + TCS 投与群の方が，プラセボ + TCS 投与群に比べ高かった（Panel 24）。IGA 0/1 の投与群間差は，ECZTRA 8 試験では，ECZTRA 3 試験に比べ数値的に低かった。これは，ECZTRA 8 試験では，トラロキヌマブ + TCS 投与群の IGA 0/1 達成率が ECZTRA 3 試験と比べ低く，プラセボ投与群の IGA 0/1 達成率は 2 試験で同程度であったことによる。

ECZTRA 8 試験において IGA 0/1 の投与群間差が数値的に低かったのは，トラロキヌマブ + TCS 投与群のベースラインでの平均 EASI スコアがプラセボ + TCS 投与群と比べ高かったことに影響された可能性がある（M2.7.3，Panel 22）。IGA 0/1 は静的な達成基準であり，ベースラインでの疾患重症度に関係なく，AD として確認できる徴候がない，またはほとんどない状態でなければならない。トラロキヌマブ + TCS 投与群の被験者は，プラセボ + TCS 投与群に比べ，重症であったため（EASI に基づく），トラロキヌマブ + TCS 投与群の被験者が IGA 0/1 を達成するには，より大きな改善が必要であった。

ベースラインでの疾患重症度も ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験とで違いがあり（Panel 9），さらに ECZTRA 8 試験のサンプルサイズも小さかったことから，ECZTRA 8 試験で推定される投与群間差の精度が低いことを考えると，IGA 0/1 の結果は，ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験とで同程度と見なすことができる。

EASI-75

Week 16 で EASI-75 を達成した被験者の割合は，トラロキヌマブ + TCS 投与群の方が，プラセボ + TCS 投与群と比べ高かった（Panel 24）。EASI-75 の投与群間差は，ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験とで同程度であったが，達成率は ECZTRA 8 試験の方が高かった。ECZTRA 8 試験において，達成率が高かった理由は，ECZTRA 8 試験では TCS の使用が多かったことによると考えられる（4.6.3.1.2 項）。

そう痒 NRS の日内最高値

ベースラインから Week 16 までにそう痒 NRS の日内最高値の 4 ポイント以上の低下を達成した被験者の割合は，トラロキヌマブ + TCS 投与群とプラセボ + TCS 投与群とで同程度であった（Panel 24）が，達成率は両投与群で非常に高かった。ベースラインから Week 16 までのそう痒 NRS の日内最高値の 4 以上の低下において，投与群間差がみられなかった理由は，TCS の使用量が多かったことと（TCS の鎮痒効果は十分に立証されている），Week 15～16 でトラロキヌマブ + TCS 投与群の TCS 使用量が，プラセボ + TCS 投与群と比べ，約 40%少なかったことによるものと考えられる。ベースラインから Week 16 までの TCS 累積使用量は，ECZTRA 3 試験と比べ ECZTRA 8 試験のトラロキヌマブ + TCS 投与群で 3 倍，プラセボ + TCS 投与群で 2 倍であったため，トラロキヌマブによる鎮痒効果を ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験間で比較することは困難である。

SCORAD

ベースラインから Week 16 までの SCORAD の変化は，トラロキヌマブ + TCS 投与群の方が，プラセボ + TCS 投与群に比べ大きかった（Panel 24）。SCORAD の投与群間差は，ECZTRA 8 試験の方が，ECZTRA 3 試験に比べ，数値的に小さかったが，減少幅は ECZTRA 8 試験の両投与群，特にプラセボ + TCS 投与群で大きかった。

ECZTRA 8 試験の SCORAD では，投与群間差が数値的に小さく，減少幅が大きかったが，これらも，ECZTRA 8 試験における TCS 使用量が多かったことと，投与群間で TCS 使用量に差があったことによるものと考えられる。TCS の鎮痒効果が SCORAD の痒みと睡眠障害の要素に影響を与えた可能性がある。したがって，SCORAD の結果は ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験で同程度とみなすことができる。

DLQI

ベースラインから Week 16 までの DLQI の変化は，トラロキヌマブ + TCS 投与群とプラセボ + TCS 投与群で同程度であった（Panel 24）が，両投与群で大きな変化が認められた。ECZTRA 3 試験でのベースラインから Week 16 までの DLQI の変化は，トラロキヌマブ + TCS 投与群の方が，プラセボ + TCS 投与群に比べ大きかったが，ECZTRA 3 試験でも両投与群で大きな変化が認められた。

EASI-90

EASI-90 は，AD 病変が完全またはほぼ完全に消失したことを意味しており，非常に重要な臨床的改善が得られたことを示す。したがって，EASI-90 は，ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験との類似性を評価する意味があると考えられる。

Week 16 で EASI-90 を達成した被験者の割合は，トラロキヌマブ + TCS 投与群の方が，プラセボ + TCS 投与群に比べ高かった（Panel 24）。EASI-90 の投与群間差は ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験とで同程度であった。

Panel 24　ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の Week 16 での有効性評価項目の主要解析

Endpoint	ECZTRA 8		ECZTRA 3	
	Tralokinumab Q2W+TCS (n=53)	Placebo Q2W+TCS (n=53)	Tralokinumab Q2W+TCS (n=252)	Placebo Q2W+TCS (n=126)
Primary endpoints				
IGA 0/1 at Week 16				
Responders	32.1%	26.4%	38.9%	26.2%
Treatment difference (95% CI)	5.7% (-11.2; 22.5)		12.4% (2.9; 21.9)	
EASI-75 at Week 16				
Responders	71.7%	56.6%	56.0%	35.7%
Treatment difference (95% CI)	15.1% (-2.9; 33.0)		20.2% (9.8; 30.6)	
Key secondary endpoints				
≥4-point reduction from baseline in Worst Daily Pruritus NRS at Week 16				
Responders	64.2%	67.9%	45.4%	34.1%
Treatment difference (95% CI)	-3.8% (-21.7; 14.2)		11.3% (0.9; 21.6)	
Change in SCORAD from baseline to Week 16[a]				
Mean change	-44.1 points	-39.0 points	-37.1 points	-24.9 points
Treatment difference (95% CI)	-5.1 points (-12.4; 2.3)		-12.1 points (-16.5; -7.7)	
Change in DLQI from baseline to Week 16[a]				
Mean change	-10.0 points	-8.8 points	-11.5 points	-8.1 point
Treatment difference (95% CI)	-1.1 points (-2.7; 0.5)		-3.4 points (-4.8; -2.0)	
Selected secondary endpoint				
EASI-90 at Week 16				
Responders	45.3%	30.2%	32.9%	21.4%
Treatment difference (95% CI)	15.1% (-3.0; 33.2)		11.4% (2.1; 20.7)	

Notes: a = SCORAD and DLQI results from ECZTRA 3 are shown for the primary analysis of the composite estimand (i.e. the tertiary estimand in ECZTRA 3) to allow comparison to results from ECZTRA 8, where the composite estimand was the primary estimand for SCORAD and DLQI.

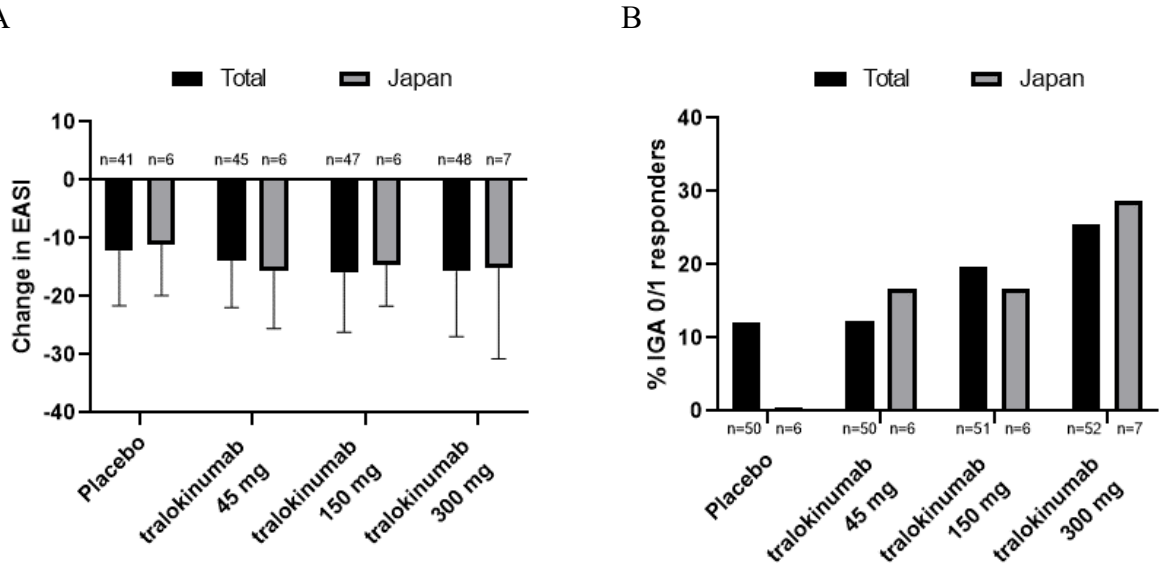
Abbreviations: DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI-75/90 = at least 75/90% reduction in EASI score; IGA = Investigator's Global Assessment; IGA 0/1 = a score of *clear* or *almost clear* on the IGA scale; NRS = numeric rating scale; SCORAD = Scoring Atopic Dermatitis; Q2W = every 2 weeks; TCS = topical corticosteroids.

Source: Modified from M5.3.5.3 JP ISE ECZTRA 8 Table 2.1.7, 2.1.9, 2.1.11, 2.1.13, 2.1.15, and 2.1.17

4.6.2.5.2　　第 2b 相用量設定試験（D2213C00001）

トラロキヌマブと TCS の併用投与を，D2213C00001 試験に参加した日本人被験者 25 例で評価した。IGA 0/1 反応達成率は，プラセボが投与された日本人被験者で低かったことを除き，いずれの投与群でも，EASI のベースラインからの変化および IGA 0/1 レスポンダーの割合は日本人被験者と試験全体集団で同程度であった（Panel 25）。

Panel 25　D2213C00001 試験における日本人被験者と試験全体集団の比較



Notes: Number of subjects evaluated in each group is presented above the columns in A and below the columns in B.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.1 D2213C00001 CTR Table 11.4.1.1-3 and Table 11.4.1.1-6.

4.6.3　　その他のトラロキヌマブの臨床的ベネフィット

4.6.3.1　　トラロキヌマブによる TCS 使用量の減少

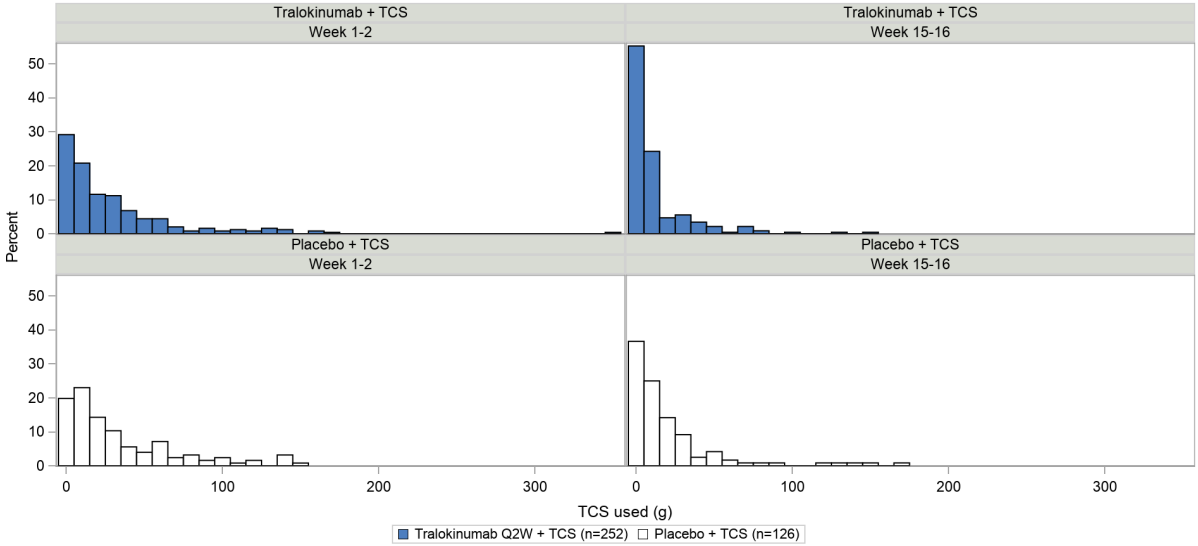
ECZTRA 3 試験と ECZTRA 8 試験では，被験者は疾患コントロールができるまで，TCS（モメタゾンフランカルボン酸エステル，JP クラス，very strong）を 1 日 1 回，活動性病変に塗布するよう指示された。被験者には 180～225 g のキットサイズの TCS が隔週で提供された。TCS の累積使用量に対する TCS 減量効果を評価する目的で，トラロキヌマブ + TCS 投与群とプラセボ + TCS 投与群の Week 0～Week 16 の TCS 使用量を比較した。

4.6.3.1.1　　ECZTRA 3 試験

初期投与期間中，TCS 使用量は，トラロキヌマブ + TCS 投与群の方がプラセボ + TCS 投与群に比べ，少なかった（TCS の累積使用量の差は−58.6 g）。Week 16 時点で，トラロキヌマブ + TCS 投与群は，プラセボ + TCS 投与群と比較して，提供された TCS の使用量は 50%少なかった（$p < 0.001$）（M2.7.3，3.2.3.7 項）。Week 16 時点（最終来院以降）で使用量が 5 g 未満となった

被験者の割合は，プラセボ＋TCS 投与群では 36.7%であったのに対し，トラロキヌマブ＋TCS 投与群では 55.3%であった（Panel 26）。

Panel 26　TCS 使用量の分布（ECZTRA 3 試験，初期投与期間：FAS）



Notes: Amount of TCS used was assessed as the amount of TCS weighted from previous visits. Assumption: No TCS used from non-returned tubes. The bin width is 10 g; '0' represents 0 to <5 g TCS.

Abbreviations: FAS = full analysis set; n = number of subjects; Q2W = every 2 weeks; TCS = topical corticosteroids.

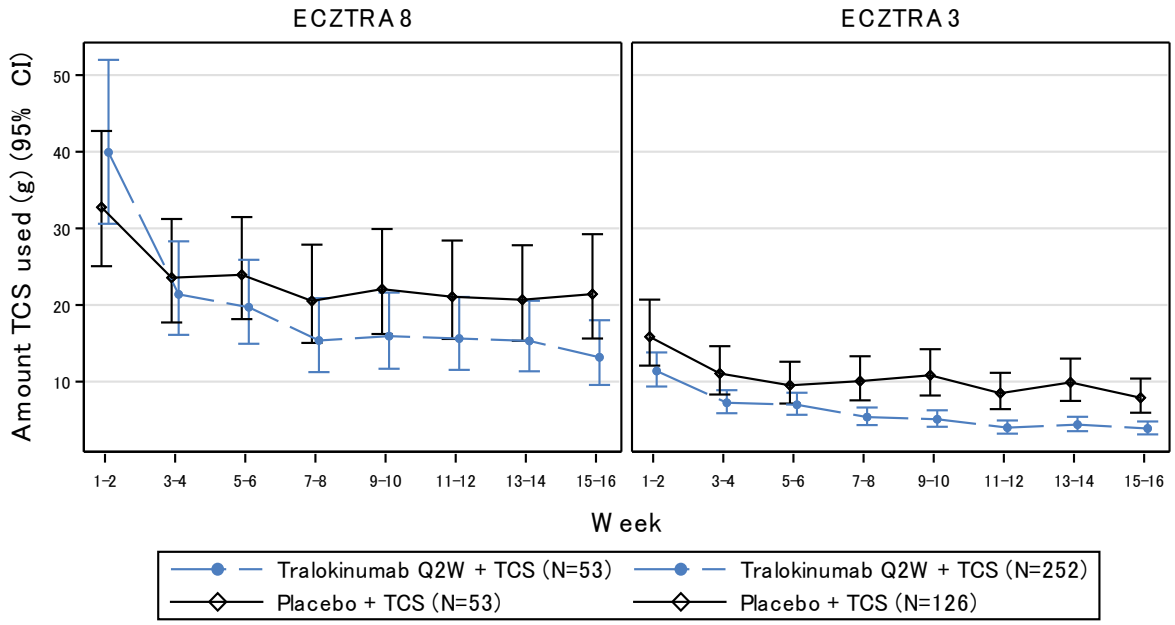
Source: M2.7.3 Panel 69.

この結果は，プラセボ＋TCS 投与群と比較して，トラロキヌマブ＋TCS 投与群では，活動性皮膚病変を消失させるのに必要とされる TCS 量を少量（10 g/月未満）しか必要としなくなったか，または活動性皮膚病変が少なくなったことを示唆している。

4.6.3.1.2　ECZTRA 8 試験

ECZTRA 8 試験での TCS の使用量は，治験開始時では両投与群とも多かったが，その後徐々に減少し，Week 8 には安定した。減少量はトラロキヌマブ＋TCS 投与群の方が多かった（Panel 27）。投与期間中の TCS 累積使用量は，トラロキヌマブ＋TCS 投与群の方が，プラセボ＋TCS 投与群に比べ少なかった（170.2 g，196.8 g）（M5.3.5.3 JP ISE ECZTRA 8，表 2.1.3）。Week 15～16（2 週間）の TCS 使用量の幾何平均値は，トラロキヌマブ＋TCS 投与群で 13.2 g，プラセボ＋TCS 投与群で 21.4 g であり，トラロキヌマブ＋TCS 投与群では TCS 使用量が約 40%少なかった（M5.3.5.3 JP ISE ECZTRA 8，表 2.1.2）。Week 16（最終来院以降）に，使用量が 5 g 未満となった被験者の割合は，プラセボ＋TCS 投与群では 3.8%であったのに対し，トラロキヌマブ＋TCS 投与群では 26.4%であった（M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR，表 6.38）。

Panel 27　ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の Week 0～Week 16 における各来院時の TCS 使用量：FAS



Abbreviations: CI = confidence interval; FAS = full analysis set; N = number of subjects with observation; TCS = topical corticosteroids; Q2W = every 2 weeks.

Source: M2.7.3 Panel 71.

TCS 使用量は，ECZTRA 8 試験の方が，ECZTRA 3 試験に比べ大幅に多かった（Panel 27）。この結果は，日本人 AD 患者では，ECZTRA 3 試験の参加国の AD 患者より，TCS 治療を遵守することが知られており（Stalder et al. 2017），予想された結果であった。さらに，ECZTRA 8 試験のベースラインでの疾患重症度は，ECZTRA 3 試験より高かったこと（M2.7.3，Panel 21 および 22）も，ECZTRA 8 試験での TCS 使用量が多くなった一因であると考えられる。

4.6.3.2　トラロキヌマブによる患者報告アウトカムの改善

TCS 併用の有無にかかわらずトラロキヌマブ投与により，客観的 AD 疾患指標は，頑健かつ持続的な改善を示した。この効果は，AD 疾患の自覚症状（そう痒 NRS，睡眠 NRS，および POEM）および QOL（DLQI および SF-36）を評価した各種 PRO における Week 16 時点でのベースラインからの変化によって裏付けられた（Panel 28 ならびに M2.7.3，3.2.2 および 3.2.3 項）。

2 種類の NRS ツールを用いて，そう痒の強さ，および AD の睡眠への影響を評価した。主要第 3 相試験 3 試験全てで，Week 16 時点でそう痒 NRS スコアがベースラインから 3 ポイント以上減少した割合は，プラセボ投与群と比較してトラロキヌマブ投与群で高かった（$p < 0.001$）。同様に，睡眠 NRS においても，Week 16 時点において，全ての試験でプラセボ投与群に対し，トラロキヌマブ投与群でベースラインからの大きな減少（すなわち，湿疹による睡眠への影響が少ない）が認められた（ECZTRA 1 試験 $p = 0.007$，ECZTRA 2 および 3 試験では $p < 0.001$）。

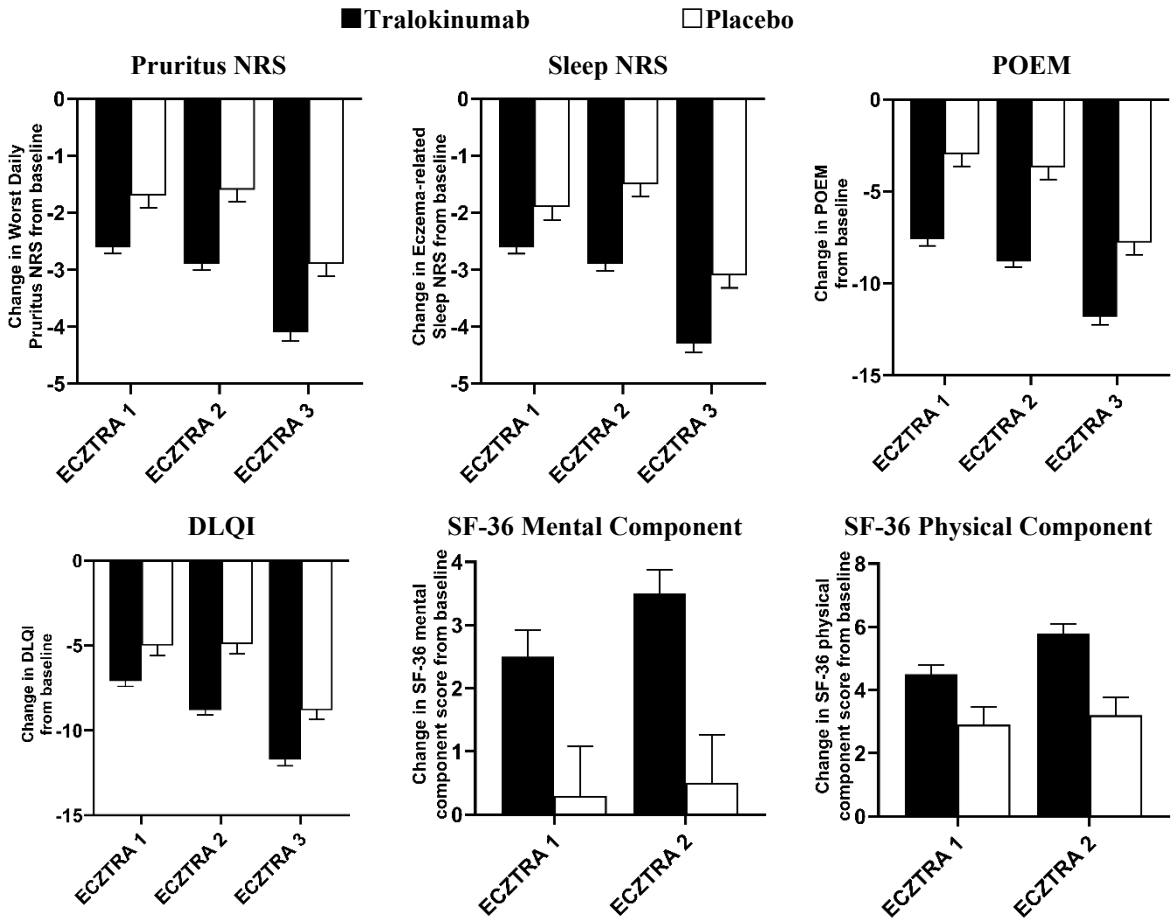
POEM は，患者自身による湿疹重症度評価のツールである。POEM が 4 ポイント以上減少した場合，臨床的に重要な差とみなされる（Schram et al. 2012）。ベースライン時に POEM が 4 以上

を示した被験者を対象に，Week 16 でベースラインから臨床的に意味のある減少が認められた被験者の割合は，いずれの試験においても，プラセボ投与群と比較してトラロキヌマブ投与群で高かった（$p < 0.001$）。レスポンダーの割合は，TCS が併用投与された ECZTRA 3 試験で高かった。

DLQI の結果を 4.6.1.3 および 4.6.2.3 項に示す。Week 16 でベースラインから臨床的に意味のある減少を示した被験者の割合は，いずれの試験においても，プラセボ投与群と比較してトラロキヌマブ投与群で高かった（$p \leq 0.001$）。レスポンダーの割合は，TCS が併用投与された ECZTRA 3 試験で高かった。

SF-36 は，ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験で評価した。両試験のトラロキヌマブ投与群において，初期投与期間を通じて，SF-36 の身体的側面および精神的側面の QOL サマリースコアの改善が認められた。両サマリースコアのベースラインからの変化量は，いずれも Week 16 でプラセボ投与群と比較してトラロキヌマブ投与群で大きかった（ECZTRA 1 試験で $p = 0.01$，ECZTRA 2 試験で $p < 0.001$）。

Panel 28　Week 16 の患者報告アウトカム（ECZTRA 1～3 試験，初期投与期間：FAS）



Notes: Data collected after permanent discontinuation of IMP or initiation of rescue medication not included. In case of no post-baseline assessments before initiation of rescue medication, the Week 2 change will be imputed as 0. Repeated measurements analysis.

Abbreviations: DLQI = Dermatology Life Quality Index; FAS = full analysis set; IMP = investigational medicinal product; NRS = Numeric Rating Scale; POEM = Patient-Oriented Eczema Measure; SF-36 = Short-form Health Survey, 36 items.

Source: ECZTRA 1 CTR Table 6.29, 6.33, 6.39, 6.49, 6.51, and 6.52; ECZTRA 2 CTR Table 6.27, 6.29, 6.35, 6.45, 6.47, and 6.48; ECZTRA 3 CTR Table 6.27, 6.29, 6.35, and 6.48.

そう痒 NRS，睡眠 NRS，POEM，および DLQI では，プラセボ投与群と比べ，トラロキヌマブ投与群で初回評価となった投与開始 1～2 週間後から，ベースラインからの大きな変化が認められた。このように，初期投与期間中においても，トラロキヌマブを投与した場合，プラセボを投与した場合に比べ，大きな PRO の改善が得られており，被験者はトラロキヌマブ投与による有効性や臨床的意義を自覚していることが示された。

その他の PRO 評価の結果を M2.7.3，3.2.3.5 項に示す。

4.6.4 部分集団における有効性

4.6.4.1 AD の疾患重症度

主要第 3 相試験 3 試験において，ベースライン時点での中等症（IGA = 3）および重症（IGA = 4）の集団ごとに，プラセボが投与された場合とトラロキヌマブが投与された場合の IGA 0/1 および EASI-75 のレスポンダーの割合を評価した。この部分集団解析の結果から，トラロキヌマブは，中等症および重症の被験者で，ベースライン時の AD 症状に意味のある改善を示すことが確認された（M2.7.3，3.3.1 項）。

4.6.4.2 内因性および外因性要因

反応率の一貫性を評価することを目的に，単剤投与プール（ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験）において，主要評価項目の IGA 0/1 および EASI-75 を用いて，内因性要因および外因性要因の部分集団解析を行った。部分集団には，年齢，性別，体重，体格指数（BMI），人種，民族，地域，AD の重症度，AD 罹病期間，AD 発症時の年齢，全身性 AD 治療薬の使用歴，免疫抑制剤の使用歴および関連するアトピー性疾患の既往歴（喘息，食物アレルギー，および枯草熱）が含まれる。また，単剤投与プールにおける結果の解釈を評価するため，主要第 3 相試験 3 試験全てについて，試験レベルで部分集団解析を行った。部分集団解析のフォレストプロットを M2.7.3，3.3.1 項に示す。

検討した部分集団のほとんど（AD 重症度，全身性 AD 治療薬および AD に対する全身性免疫抑制剤の使用歴を含む）において，トラロキヌマブ投与時の IGA 0/1 レスポンダーと EASI-75 レスポンダーの割合は同程度であった。いくつかの部分集団では投与群と部分集団の交互作用が認められたが（$p < 0.05$）（Panel 29），いずれも特定の部分集団でプラセボ投与群の反応が高かったことに基づく。このような所見は個々の試験ではみられなかった。

Panel 29 投与群と部分集団の交互作用（単剤投与プール，初期投与期間：FAS）

IGA 0/1		EASI-75	
Subgroup	**p-value**	**Subgroup**	**p-value**
Race	p=0.007	**Race**	p=0.027
Weight	p=0.018	**Weight**	p=0.033
Region[a]	p=0.030		
Age at onset of AD	p=0.009		

Notes: a = The region interaction was significant when regions were defined as US and non-US. The interaction was not apparent for region definitions of North America, Europe, Australia, and Asia; or Japan and non-Japan.

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; EASI = Eczema Area and Severity Score; EASI-75 = at least 75% reduction in EASI; FAS = full analysis set; IGA = Investigator's Global Assessment; IGA 0/1 = a score of *clear* or *almost clear* on the IGA scale.

Source: modified from M2.7.3 Panel 73 and Panel 74.

人種別に部分集団解析した結果，単剤投与プールにおける黒人／アフリカ系アメリカ人において，トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群との間で，IGA 0/1 および EASI-75 の差は小さくなった。トラロキヌマブ投与群における絶対反応率は，黒人／アフリカ系アメリカ人と他の人種群との間では比較的類似していたのに対し，プラセボ投与群では，人種間に大きなばらつきがあった。

この結果の解釈として，単剤投与プール全体集団と比較して，黒人／アフリカ系アメリカ人では，ベースラインデータの特徴として，米国出身者が多く，高体重，高 BMI であり，疾患重症度（IGA，EASI，BSA に基づく）が低く（特にプラセボ投与群），AD 発症時に高年齢に加え，AD 治療薬の使用歴が大幅に少なかったことなどがあげられる（M2.7.3，3.3.1 項）。これらの差により，この部分集団では，ベースライン時には疾病負荷が低く，また割付け群によらず，治験中の被験者へのスキンケア教育機会の向上，保湿剤の定期的な使用や頻繁な来院によって，プラセボ投与群の反応が高くなった可能性がある（Lamel et al. 2012; van Zuuren et al. 2017）。

黒人／アフリカ系アメリカ人で認められた高いプラセボ投与群の反応は，単剤投与プールでは認められたが，ECZTRA 3 試験では認められなかった。ECZTRA 3 試験におけるこの部分集団群のベースライン AD 症状は，単剤投与試験と比較して重症であった。

体重および BMI に基づく部分集団解析の結果，体重，BMI が最も大きい部分集団では，プラセボ投与群の反応が高く，IGA 0/1，EASI-75 はともに投与群間差は比較的小さかった。上述のように，これもプラセボ投与群の高い反応が影響していた。なお popPK 解析の結果，クリアランスおよび分布容積に影響をおよぼす統計的に有意な共変量として体重が特定されており，体重の増加に伴い，定常状態の曝露量は減少した（M2.7.2，3.2.4 項）。体重は曝露量には影響したが，有効性には影響せず，低体重群と高体重群でトラロキヌマブの有効性に意味のある差はなかった（M2.7.2，3.6.2 項）。なお 16 週以前に救援療法を受けた被験者は，部分集団解析ではノンレスポンダーとみなされたが，曝露反応解析には含めなかった。

地域別の部分集団解析（日本，日本以外）の結果，IGA 0/1 および EASI-75 のいずれも，投与と地域との間に交互作用はなく（M2.7.3，Panel 73 および 74），トラロキヌマブの有効性は日本と日本以外で差がないことが示された。

最後に AD 発症時の年齢に基づく部分集団解析をおこなった結果，IGA 0/1 に関しては AD の発症年齢が高い被験者（18 歳以上）ではトラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群との間の差は小さかった。これも上記と同様，プラセボ投与群での高い反応性による。さらに上述の通り，黒人／アフリカ系アメリカ人の部分集団では AD の発症年齢が高かったことも特徴的であった。

黒人／アフリカ系アメリカ人の部分集団の特徴として，ベースラインでは高体重および高 BMI，AD 発症時期の遅れおよび主に米国出身であった点が挙げられる。そこで，解析からこの人種群を除外して事後解析をおこなった。その結果，投与群と部分集団間の交互作用は，これらの部分集団（体重，米国と米国以外の地域および AD 発症時の年齢）のいずれにおいても認められなかった（M2.7.3，3.3.1 項）。

4.7 Week 16 以降のトラロキヌマブの有効性

ECZTRA1 と ECZTRA2 試験の維持投与期間，および ECZTRA 3 試験の継続投与期間の結果により，トラロキヌマブの有効性は，16 週間を超えて投与した後も持続することが示された。また，mild～moderate の TCS の使用が可能であった ECZTRA 1 と ECZTRA 2 試験の非盲検投与群および J-ECZTEND においても，トラロキヌマブの長期的有効性が評価された。

4.7.1 トラロキヌマブ投与によるクリニカルレスポンスの持続

ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験の維持投与期間は，Week 16 で救援療法を受けず，トラロキヌマブ投与により達成された IGA 0/1 または EASI-75 のクリニカルレスポンスが，さらに 36 週間（計 52 週まで）維持されるかについて検討することを目的とした。そこで，Week 16 時点でトラロキヌマブ投与によりクリニカルレスポンス（IGA 0/1 または EASI-75）が得られた被験者（レスポンダー）を，トラロキヌマブ Q2W 群，トラロキヌマブ Q4W 投与群，またはプラセボ（Q2W）投与群に 2:2:1 で再無作為化し，36 週間の維持投与期間（Week 16～52）に移行させ，Week 52 時点でトラロキヌマブ単剤投与の有効性が持続されているかどうか検討した。なお，本項における「プラセボ反応」とは，初期投与期間（Week 0～16 ）にはトラロキヌマブ投与群に割り付けられたが，維持投与期間にはプラセボ投与群に割り付けられた被験者における反応とする。

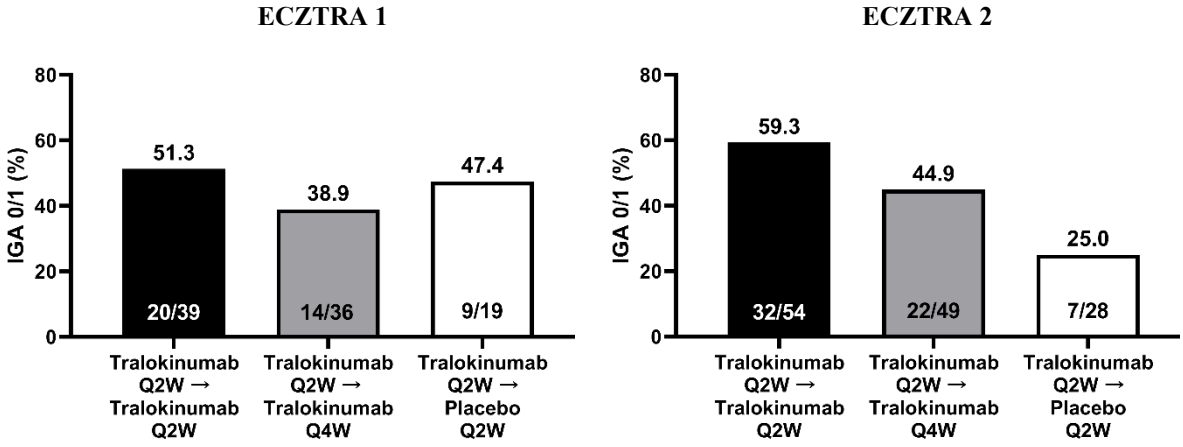
ECZTRA 3 試験では，Week 16 時点でトラロキヌマブによりクリニカルレスポンスが得られた被験者（レスポンダー）を 16 週間の継続投与期間（Week 16～32）のトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群またはトラロキヌマブ Q4W + TCS 投与群に 1:1 で再無作為し，Week 32 時点で TCS 併用時のトラロキヌマブの有効性が持続しているかを検討した。

ほとんどの被験者において，いずれの方法でトラロキヌマブを長期投与しても，有効性が持続することが認められた。

4.7.1.1 トラロキヌマブ単剤投与の有効性

ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験において 16 週間の初期投与期間を超え，トラロキヌマブが単剤投与された場合でも，1 年間有効であった。Week 16 時点で得られた IGA 0/1（Panel 30）または EASI-75（Panel 31）のクリニカルレスポンスは，Week 52 時点でもトラロキヌマブが投与された被験者の多くに認められた。ECZTRA 2 試験では，IGA 0/1（Q2W）および EASI-75（Q2W および Q4W）において，プラセボ投与群との間で差が認められた（M2.7.3，5.4.1 項）。

Panel 30　Week 16 時点で救援療法を受けずに IGA 0/1 を達成した被験者における Week 52 時点での IGA 0/1（ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験）

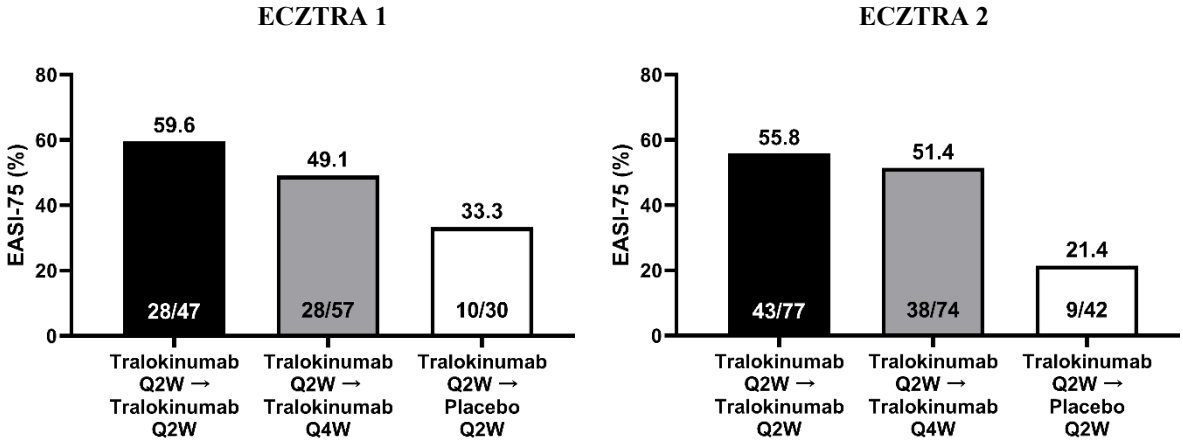


Notes: Numbers within bars are numbers of responders/numbers of evaluable subjects. Subjects who received rescue medication or were transferred to open-label treatment are considered non-responders. Subjects with missing data at Week 52 imputed as non-responders.

Abbreviations: IGA = Investigator's Global Assessment; IGA 0/1 = a score of *clear* or *almost clear* on the IGA scale; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every fourth week.

Source: M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Table 6.90; M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR Table 6.86.

Panel 31　Week 16 時点で救援療法を受けずに EASI-75 を達成した被験者における Week 52 時点での EASI-75（ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験）



Notes: Numbers within bars are numbers of responders/numbers of evaluable subjects. Subjects who received rescue medication or were transferred to open-label treatment are considered non-responders. Subjects with missing data at Week 52 imputed as non-responders.

Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI-75 = at least 75% reduction in EASI; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every fourth week.

Source: M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Table 6.98; M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR Table 6.94.

維持投与期間中，TCS を含む救援療法を受けた被験者，非盲検投与に移行した被験者，または Week 52 時点で欠測値があった被験者は，統計解析ではノンレスポンダーとみなした。

Week 52 時点での維持投与の評価する上でサンプルサイズが十分に大きかったことから，より良い推定値を得る目的で，単剤投与プールが使用された。ECZTRA 1，2 試験の治験実施計画書

初版には，Week 52 時点での IGA 0/1 および EASI-75 の併合解析を予め規定していた（詳細を M2.7.3，1.8.4 項に示す）。

単剤投与プールにおいて，トラロキヌマブ Q2W 群で Week 16 時点に救援療法を受けずに IGA 0/1 を達成した被験者の 55.9%が Week 52 時点でも IGA 0/1 を達成しており，Week 52 時点での反応の維持が高い割合で認められた。同様に，Week 16 時点で救援療法を受けずに EASI-75 を達成した被験者の 57.3%が Week 52 時点でも EASI-75 を達成していた。初期投与期間にトラロキヌマブが投与され，Week 16 時点でプラセボ投与群に再無作為化された被験者と比較した場合のクリニカルレスポンスの差は，それぞれ 22.8%（IGA 0/1，$p = 0.013$）および 28.7%（EASI-75，$p < 0.001$）であった。これらの差は主に ECZTRA 2 試験の結果に起因するものであった（M2.7.3，5.4.1 項）。

トラロキヌマブ Q4W 投与時の EASI-75 のクリニカルレスポンスは，Week 52 時点では 50.4%の被験者で維持されており，プラセボ投与群との間の差は 22.3%（$p = 0.002$）であった。IGA 0/1 については，Week 16 時点で救援療法を受けずに IGA 0/1 を達成した被験者のうち，42.4%が Week 52 時点でも反応を維持しており，プラセボ投与群との差は 7.8%（$p = 0.38$）であった。これらの結果，Week 16 時点でクリニカルレスポンスが得られた後，トラロキヌマブの投与頻度を下げても，一部の AD 患者には継続使用の選択肢となる可能性を示唆している。

16 週間のトラロキヌマブ投与後に認められた皮膚の AD 病変の範囲および重症度の改善効果は，ほぼ半数を上回るレスポンダーにおいて，Q2W 投与と Q4W 投与のいずれにおいても Week 52 時点でも維持されていた。以上のことから，トラロキヌマブによるクリニカルレスポンスは Week 16 以降も持続することが示唆される。

4.7.1.1.1 ECZTRA 1 試験に参加した日本人被験者でのクリニカルレスポンスの持続

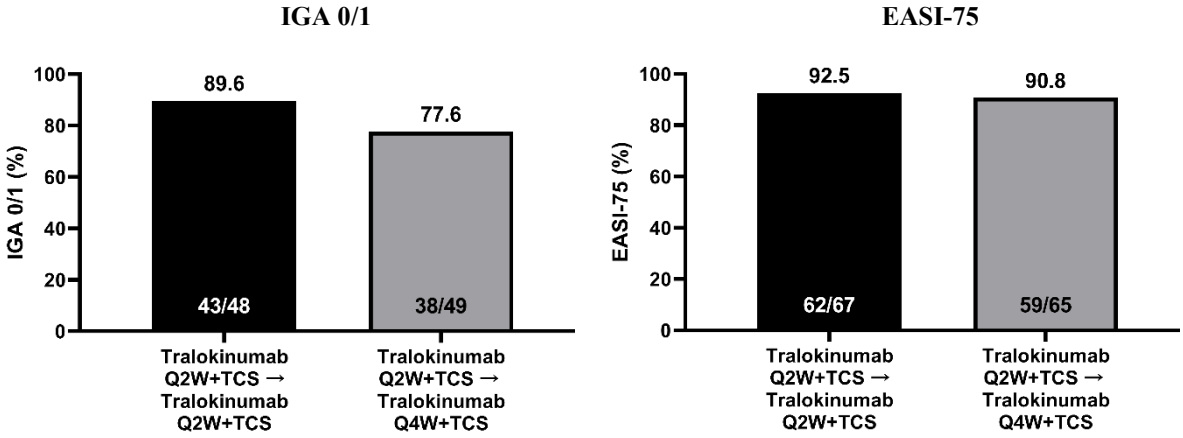
トラロキヌマブ Q2W 投与群に無作為化された日本人被験者 96 例のうち，救援療法を受けずに Week 16 までに IGA 0/1 を達成した被験者（レスポンダー）は 2 例，EASI-75 を達成した被験者（レスポンダー）は 15 例であった。ECZTRA 1 試験では，維持投与の評価項目が評価可能であった日本人被験者数は少なかったことから，日本人被験者における Week 52 時点での効果の持続性に関して結論を導くことは困難であった。J-ECZTEND に含まれる日本人被験者における効果の持続性は 4.7.2.3 項に記述する。

Week 16 までに IGA 0/1 を達成した日本人被験者 2 例は，維持投与期間ではトラロキヌマブ Q2W 投与群に再無作為化されたが，Week 52 時点ではいずれの被験者も IGA 0/1 を維持しなかった（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 J.6.65）。Week 16 までに EASI-75 を達成した日本人被験者 15 例については，維持投与期間では，トラロキヌマブ Q2W 投与群に再無作為化された被験者は 4 例，トラロキヌマブ Q4W 投与群は 6 例，プラセボ投与群は 5 例であった。トラロキヌマブ Q4W 投与群に再無作為化された被験者 1 例が，Week 52 時点で EASI-75 反応を維持していた（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 J.6.70）。

4.7.1.2 TCS 併用時のトラロキヌマブの有効性

トラロキヌマブは TCS を併用した際でも，初期投与期間以降も有効であることが検証された。救援療法を受けずに Week 16 時点で IGA 0/1 または EASI-75 を達成した被験者のほとんどが，Q2W 投与または Q4W 投与に移行後，IGA 0/1 と EASI-75 のいずれも Week 32 時点でもクリニカルレスポンスが持続していた（Panel 32）。これらの結果は，トラロキヌマブと TCS が併用投与され，クリニカルレスポンスが Week 16 時点で得られた後，トラロキヌマブの投与頻度を下げた場合でも，一部の AD 患者においては，継続使用の選択肢となる可能性を示唆している。

Panel 32 Week 16 時点で救援療法を受けずに IGA 0/1 および EASI-75 を達成した被験者における Week 32 時点でのそれぞれ IGA 0/1 および EASI-75（ECZTRA 3 試験）



Notes: Numbers within bars are numbers of responders/numbers of evaluable subjects. Subjects who received rescue medication or were transferred to open-label treatment are considered non-responders. Subjects with missing data at Week 32 were imputed as non-responders.

Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; IGA 0/1 = a score of *clear* or *almost clear* on the IGA scale; TCS = topical corticosteroids; Q2W = every 2 weeks, Q4W = every fourth week.

Source: M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Table 6.68 and 6.69.

Week 32 時点で EASI レスポンダー（EASI-50，EASI-75，および EASI-90）となった割合を，Week 16 時点でレスポンダー全例（IGA 0/1 または EASI-75）を対象に解析した（Panel 33）。その結果，トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群およびトラロキヌマブ Q4W + TCS 投与群の多くが，継続投与期間中，救援療法を使用することなく EASI-75 を維持していた。また，Week 16 時点でクリニカルレスポンスを達成した被験者の約 60%が EASI-90 も維持しており，Q2W 投与，Q4W 投与とも，32 週間まで継続した場合，クリニカルレスポンスが高まることが示された。

Panel 33　EASI-50，EASI-75 および EASI-90 の各レスポンダーの割合
（ECZTRA 3 レスポンダー：トラロキヌマブ継続投与解析対象集団）

Regimen Week 16-32	Q2W + TCS (N=69)		Q4W + TCS (N=69)	
	Week 16	Week 32	Week 16	Week 32
EASI-50	100.0%	98.6%	97.1%	91.3%
EASI-75	97.1%	92.8%	94.2%	87.0%
EASI-90	58.0%	72.5%	60.9%	63.8%

Notes: All subjects in the tralokinumab continuation treatment analysis set were treated with tralokinumab Q2W + TCS during the initial treatment period. All subjects included here achieved IGA 0/1 or EASI-75 at Week 16. Subjects with missing data at Week 32 were imputed as non-responders.

Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI-50/75/90 = at least 50%/75%/90% reduction in EASI score; IGA = Investigator's Global Assessment; IGA 0/1 = a score of *clear* or *almost clear* on the IGA scale; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.

Source: M5.3.5.1, ECZTRA 3 CTR Panel 66 and Panel 67, M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Tables 6.121 and 6.122.

これらトラロキヌマブによる持続的な改善効果は，Week 32 時点でのそう痒 NRS，SCORAD，DLQI，睡眠 NRS および POEM においても認められた（M5.3.5.1 ECZTRA 3，9.3.5 項）。これら PRO の結果は，被験者自身による治療に対する反応の認識と，医師等による評価結果とが一致していることを示している。

4.7.2　Week 16 時点でクリニカルレスポンスが認められなかった被験者におけるトラロキヌマブ投与による持続的改善

ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験では，Week 16 時点でクリニカルレスポンス（IGA 0/1 または EASI-75）が認められなかった被験者（ノンレスポンダー）は，Week 52 までのトラロキヌマブ Q2W 非盲検投与（任意で TCS を併用）に移行した。ECZTRA 3 試験では，Week 16 時点でクリニカルレスポンスが認められなかった被験者（ノンレスポンダー）は，継続投与期間もトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群に割り付けた。

Week 16 時点でトラロキヌマブによるクリニカルレスポンスが認められなかった被験者にトラロキヌマブの継続投与することで，Week 16 以降にクリニカルレスポンスが得られる機会を提供した。主要第 3 相試験 3 試験のいずれにおいても，Week 16 以降のトラロキヌマブ投与による有効性が認められた。

4.7.2.1　トラロキヌマブの非盲検投与（任意で TCS を併用）

ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験では，686 例が初期投与期間中にトラロキヌマブが Q2W 投与され，Week 16 で非盲検投与群に移行した。Week 16 以降，長期のトラロキヌマブ Q2W 投与（任意で TCS を併用）により，Week 52 時点で，さらに IGA 0/1 または EASI-75 を達成する被験者がみられた（Panel 34）。Week 16 以降のクリニカルレスポンスは，主には抗炎症治療（主に TCS）の併用ではなく，トラロキヌマブの継続投与により得られた。IGA 0/1 または EASI-75 を達成した被験者の多くは，Week 16 時点で既に部分的クリニカルレスポンス（Week 16 時点での

IGA = 2 または EASI-50）を示していた。長期投与により IGA 0/1 または EASI-75 を達成した被験者の多くは，非盲検投与期間の前半で達成していた（詳細を M2.7.3，5.4.2 項に示す）。

Panel 34　Week 52 時点での IGA 0/1 および EASI-75 の各レスポンダーの割合
（ECZTRA1 および ECZTRA2 試験：トラロキヌマブの非盲検投与解析対象集団）

	ECZTRA 1（N=360）	ECZTRA 2（N=326）
IGA 0/1	20.8%（75/360）	19.3%（63/326）
EASI-75	46.1%（166/360）	39.3%（128/326）

Notes: All subjects in the tralokinumab open-label analysis were treated with tralokinumab Q2W during the initial treatment period but did not achieve IGA 0/1 or EASI-75 at Week 16. Subjects with missing data at Week 52 were imputed as non-responders.

Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI-75 = at least 75% reduction in EASI score; IGA = Investigator's Global Assessment; IGA 0/1 = a score of *clear* or *almost clear* on the IGA scale; N = number of subjects; Q2W = every 2 weeks.

Source: M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Tables 6.89 and 6.93.

4.7.2.1.1　日本人被験者におけるトラロキヌマブ非盲検投与（任意で TCS を併用）

初期投与期間にトラロキヌマブ Q2W が投与された日本人被験者 54 例が，Week 16 で非盲検投与に移行した。非盲検投与期間中，被験者のほとんどが抗炎症療法（主に TCS）を併用した。

試験全体集団と同様に，Week 16 以降，長期のトラロキヌマブ Q2W 投与（任意で TCS を併用）により，非盲検投与期間中に IGA 0/1 または EASI-75 を達成した被験者の数は増加した（M2.7.3，Panel 91 および 92）。

Week 16 で非盲検投与に移行した日本人被験者では，Week 52 時点での IGA 0/1 反応率は 11.1%（M5.3.5.3 JP ISE，表 3.5），EASI-75 反応率は 40.8%（M5.3.5.3 JP ISE，表 3.1）であった。試験全体集団と同様に，Week 16 時点で部分的クリニカルレスポンス（IGA = 2 または EASI-50）を示していた被験者では，IGA 0/1 または EASI-75 を達成した被験者の割合が高かった（M2.7.3，Panel 93 および 94）。

4.7.2.2　TCS 併用時のトラロキヌマブの投与継続

ECZTRA 3 試験では，初期投与期間にトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群に割付けされた被験者 95 例が，Week 16～Week 32 も継続してトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群に割り付けられた。

これらの被験者のうち，30.5%が Week 32 に IGA 0/1 を達成し，55.8%が Week 32 に EASI-75 を達成した（M2.7.3，5.4.1 項）。このグループでは，EASI-50 および EASI-90 レスポンダーの割合も解析された。長期投与により，Week 32 には EASI-50 レスポンダーの割合が 76.8%，EASI-90 レスポンダーの割合が 34.7%に増加した（Panel 35）。

Panel 35　Week 32 時点での EASI-50，EASI-75 および EASI-90 の各レスポンダーの割合
（ECZTRA 3 試験のノンレスポンダー：トラロキヌマブ継続投与解析対象集団）

Regimen Week 16-32	Q2W + TCS (N=95)	
	Week 16	Week 32
EASI-50	63.2%	76.8%
EASI-75	7.4%[a]	55.8%
EASI-90	1.1%[a]	34.7%

Notes: All subjects in the tralokinumab continuation treatment analysis set were treated with tralokinumab Q2W+TCS during the initial treatment period. All subjects included here did not achieve IGA 0/1 or EASI-75 or had used rescue treatment at Week 16. Subjects with missing data at Week 32 were imputed as non-responders. **a** = 7 subjects were re-assigned in error; all were EASI-75 responders at Week 16, 1 was also EASI-90 responder.

Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI-50/75/90 = at least 50%/75%/90% reduction in EASI score; IGA = Investigator's Global Assessment; IGA 0/1 = a score of *clear* or *almost clear* on the IGA scale; N = number of subjects; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.

Source: M5.3.5.3 ECZTRA 3 CTR Panel 62, Panel 66 and Panel 67, and M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Tables 6.121 and 6.122.

IGA 0/1 および EASI-75 と同様，16 週間を超えてトラロキヌマブ + TCS による投与を継続することで，そう痒 NRS および SCORAD は改善した（M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，9.3.5 項）。

4.7.2.3　日本人被験者におけるトラロキヌマブ（任意で TCS 併用）の長期的な有効性

ECZTRA 1 試験から ECZTEND 試験に移行した日本人被験者 86 例のうち，ECZTEND 試験のベースラインで IGA 0/1 レスポンダーは 22.1%，EASI-75 レスポンダーは 65.1%であった。
J-ECZTEND では，Week 104 まで IGA 0/1 および EASI-75 レスポンダーの割合は安定していたが，Week 104 のデータは非常に限られた被験者に基づくことに留意する必要がある（M2.7.3，Panel 95 および 97）：

- Week 56 では，15.1%（86 例中 13 例）が IGA 0/1 を達成し，66.3%（86 例中 57 例）が EASI-75 を達成した。
- Week 104 では，20.0%（15 例中 3 例）が IGA 0/1 を達成し，80.0%（15 例中 12 例）が EASI-75 を達成した。

J-ECZTEND の日本人被験者でも有効性が維持されたが，これは，EASI，SCORAD，POEM および DLQI スコアの ECZTRA 1 試験のベースラインからの変化からも支持され，104 週間にわたる J-ECZTEND の投与期間を通じて安定していた（M2.7.3，Panel 99）。

Week 16 後に日本人被験者に投与されたトラロキヌマブ 2,963 回のうち，2,830 回は自己投与であった（治験実施施設での自己投与は 643 回，自宅での自己投与は 2,187 回；M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR，表 4.2）。したがって，これらの結果から，トラロキヌマブを在宅投与しても，十分に有効性は維持されることが確認された。

4.8 用法・用量および投与期間と有効性の関係

第 3 相試験の有効性成績全体を通して，トラロキヌマブの用法・用量（600 mg の初回負荷投与とその後 16 週間の 300 mg Q2W）は，中等症から重症の AD 患者における他覚所見，自覚症状（痒みなど）および QOL に対し，統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示すことが確認された。最長 52 週間の単剤投与（ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験）または最長 32 週間の TCS との併用投与（ECZTRA 3 試験）の結果，16 週間の初期投与期間後，クリニカルレスポンスが得られた被験者に Q2W 投与または Q4W 投与のいずれかを継続投与しても，終了時まで有効性が持続されることが確認された。

4.8.1 今後の臨床使用のための推奨用法・用量

より短時間でトラロキヌマブの血中濃度を定常状態に到達させるため，初回負荷用量としてトラロキヌマブ 600 mg を投与した。負荷投与後，16 週間，トラロキヌマブ 300 mg を Q2W 投与した。また 16 週間を超えて有効性が持続するか，および投与頻度を減らした場合の影響を検討するため，Q2W 投与および Q4W 投与についても評価した。

Week 16 以降，Q4W 投与した場合の定常濃度は，予測どおり Q2W 投与時の約半分であった。

PopPK 解析の共変量解析結果から，性別，年齢，人種，疾患の種類（AD，喘息，健康），ベースラインの疾患重症度，腎機能障害および肝機能障害のいずれも，トラロキヌマブの曝露量におよぼす臨床的に意味のある影響はなかった。PopPK 解析では，体重の増加に伴い，定常状態でのトラロキヌマブの曝露量が減少する点が認められ，体重が統計的に有意な共変量として特定された。このことは，体重がモノクローナル抗体の全身曝露量と逆相関するとされる文献と一致している（Dirks and Meibohm 2010）。しかし，体重と曝露量は相関するものの，曝露-反応解析から体重だけでは曝露量のばらつきを完全には説明できず，トラロキヌマブ投与群の有効性のばらつきの全てを説明するものではないと結論付けた。さらに，その他の生物学的因子が個々の患者のトラロキヌマブへの反応性に関与している可能性もある。

Week 16 時までクリニカルレスポンスが得られなかった被験者に対し，Week 16 以降，トラロキヌマブを Q2W 投与することでベネフィットをもたらした（特に投与初期に部分反応が得られた場合）。

今後の臨床使用に際し推奨される用法・用量は，第 3 相試験で使用されたものと同じで，体重またはその他の共変量による用量調節の必要はない。

内因性および外因性要因別の部分集団解析結果から，クリニカルレスポンスに影響をおよぼす特徴的な予測因子を明らかにすることはできなかった。したがって，トラロキヌマブ投与に対し，最もベネフィットをもたらす可能性のある特定の患者を定義することはできない。

4.8.2 トラロキヌマブの単剤投与および TCS 併用投与

トラロキヌマブは，単剤投与および TCS 併用投与のいずれにおいても，プラセボに対する優越性を示した（4.6.1 および 4.6.2 項）。トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群の投与群間差は，単剤投与と併用投与とで同程度であった。治療ガイドラインでは，皮膚病変の状態に応じて

AD の全身療法として TCS との併用が推奨されていることから，トラロキヌマブ使用時に TCS を併用することは，臨床現場においても適切であり（Boguniewicz et al. 2018; Wollenberg et al. 2018b），現在，臨床使用されているデュピルマブ使用時でも認められている（Abraham et al. 2020）。

Week 16 以降のデータから，トラロキヌマブ Q2W 投与した場合，TCS の併用によらず，トラロキヌマブのクリニカルレスポンスは維持された（4.7 項に示す）。

Q2W 投与および Q4W 投与時のいずれにおいても，効果は Week 16 を超えて高く維持されていたが，数値的には Q2W 投与の方が高かった。Q2W 投与でクリニカルレスポンスが得られた一部の被験者では，Q4W 投与でもクリニカルレスポンスが維持される可能性が示唆された（4.7 項）。これは，特に TCS を併用した被験者で認められた。

これらの結果は，トラロキヌマブの継続使用を支持するものであり，トラロキヌマブの用法・用量として，投与頻度を減じた投与法も治療選択肢となる可能性を示唆している。

4.8.3 中止およびトラロキヌマブ再投与

ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験では，被験者は，無作為化後，いつでも十分な治療を受けられるように計画された。16 週間の初期投与期間後，プラセボ投与群に再無作為化され，その後効果が低下した被験者は，救援療法による治療受けた，もしくはトラロキヌマブ Q2W 非盲検投与（任意で TCS を併用）に移行した。その結果，効果不十分による中止の割合は試験全体でおおむね低かったため，投与中止が有効性におよぼす影響を検討しなかった。再無作為化後に非盲検投与に移行（疾患重症度の悪化を意味する）した割合は，トラロキヌマブ Q2W 投与群（32.1%），Q4W 投与群（27.4%）と比較して，プラセボ投与群（43.9%）では高頻度であったことから，トラロキヌマブの臨床的ベネフィットを持続するためには継続投与は必要であることが示唆される（M2.7.3，Panel 75）。

被験者数が限られていることから，投与中断後に投与再開することでクリニカルレスポンスが再度得られるどうかを評価することは困難である。ECZTRA 1 試験において，初期投与期間にトラロキヌマブ Q2W 投与され，その後プラセボ投与群に再無作為化され，さらに非盲検投与群に移行した部分集団（9 例）において，Week 52 時点で IGA 0/1 を達成した被験者は 4 例（44.4%）であり，EASI-75 を達成した被験者は 7 例（77.8%）であった（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，9.4 項）。ECZTRA 2 試験で，上記部分集団に該当する被験者 26 例では，Week 52 時点で IGA 0/1 を達成した被験者は 8 例（30.8%）であり，EASI-75 を達成した被験者は 12 例（46.2%）であった（M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR，9.4 項）。なお，これらの試験では，非盲検投与群におけるトラロキヌマブ再投与の最低期間は設定されなかった。

また，再投与／投与中断に ADA 発現の徴候はなく，これらの被験者 35 例のうち 1 例（2.9%）で ADA 陽性を認めた（M5.3.5.3 ISI，5.2.2 項）。したがって，再投与により ADA 発現を誘導することはないと考えられる。

4.8.4　予定する用法・用量および投与方法

4.8.4.1　用法・用量

成人患者におけるトラロキヌマブの推奨用量は，初回用量として 600 mg（150 mg 製剤を 4 回注射），その後 300 mg（150 mg 製剤を 2 回注射）を Q2W で SC 投与とする。

初期投与期間に部分反応が得られた患者の中には，Week 16 以降，Q2W 投与を継続することで，その後改善する場合がある。

トラロキヌマブは TCS との併用の有無にかかわらず，使用可能である。トラロキヌマブは TCI と併用してもよい。

4.8.4.2　投与方法

トラロキヌマブは，大腿部または臍周囲 5 センチを避けて，腹部に SC 投与する。他の人が投与する場合，上腕に投与してもよい。

初回用量 600 mg は，トラロキヌマブ 150 mg 製剤を 4 回，それぞれ異なる注射部位に連続的に投与する。

投与ごとに注射部位を変えることが推奨される。トラロキヌマブは，皮膚が敏感な部位、皮膚に圧痛，損傷，挫傷又は瘢痕のある部位、アトピー性皮膚炎の強い炎症を伴う部位には注射しないこと。

4.9　トラロキヌマブ投与の臨床的意義

人口統計学および疾患特性の観点から，主要評価試験および補助的評価試験で検討された AD 患者集団は，トラロキヌマブによる治療の代表的な標的集団である。主要評価試験は，北米，欧州，アジアおよびオーストラリアを含む地域で国際的に実施され，人口統計学的特性の分布は均衡がとれていた。人種には白人，黒人／アフリカ系アメリカ人，アジア人およびその他の人種が含まれた。

ベースラインの疾患特性は，医薬品を用いた外用療法ではコントロール不十分であり，全身療法が候補となる中等症から重症の AD 患者集団を示した。したがって，臨床試験で認められた有効性成績は，予定する対象集団では典型的なものと考える。

治験登録時の平均 AD 罹病期間は約 28 年で，自然寛解の確率は低いことが示唆されることから，52 週間を超える継続的な投与が予想される。

主要評価試験では，トラロキヌマブ投与は，予定する対象集団にとって，臨床的に意味があると考えられる AD の他覚所見（IGA，EASI，SCORAD），自覚症状（そう痒 NRS，睡眠 NRS，POEM）および QOL（DLQI，SF-36）を評価する疾患活動性指標のいずれにおいても，早期から頑健な持続的な改善を示した。

主要評価試験で使用された各レスポンダー基準は，臨床的に意味のある変化を検討するために選択された。これらの基準は，第 3 相試験の開始に先立ち，規制当局と協議した（1.7.2 項に示す）。

全ての主要および副次的評価項目について，階層的検定を用いて多重性（IGA 0/1，EASI-75，そう痒 NRS，SCORAD，および DLQI）を調整した。トラロキヌマブが 16 週間投与された場合，プラセボ投与時と比べ，統計的に有意かつ臨床的に意味のある差が認められた。

さらに PRO では，トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群の反応の差は，投与 1～2 週間後（おおむね最初の評価時点）から認められ，トラロキヌマブの効果は速やかに発現したことを被験者が認識していることを示唆している。

トラロキヌマブと TCS が併用された ECZTRA 3 および ECZTRA 8 試験では，AD の徴候・症状および重症度におよぼす影響，および AD が被験者の QOL におよぼす影響のいずれにおいても，トラロキヌマブプラセボ投与群に比べ，投与群ではより少ない TCS 使用量で有意な改善効果を示した。

最後に，トラロキヌマブを投与した場合，プラセボと比較して，Week 16 時点での *S. aureus* のコロニー形成が 10 分の 1 に低下したことから，皮膚バリア機能の改善および皮膚炎症の軽減が示唆された。

以上より，中等症から重症の AD 患者において疾病負荷を包括的に改善する効果が認められており，外用治療ではコントロールが不十分な中等症から重症 AD 患者の治療におけるトラロキヌマブの臨床的なベネフィットを示す実質的かつ頑健なエビデンスであると考えている。

4.10 有効性の結論

主要第 3 相試験 3 試験において，トラロキヌマブの単剤投与または TCS 併用投与いずれも，Week 16 で中等症から重症の成人 AD 患者における治療効果，痒み，AD の重症度および範囲の軽減ならびに HRQoL の改善について，プラセボに対する優越性が確認された。

PRO では，トラロキヌマブ投与とプラセボ投与の反応の差が，投与 1～2 週間後から認められ，トラロキヌマブの効果が速やかに発現したことを被験者が認識していることを示している。トラロキヌマブは，Week 16 時点で IGA 0/1 および EASI-75 のいずれにおいても，事前に規定された全ての部分集団において有効であった。

トラロキヌマブの単剤投与または TCS 併用投与は，初期投与期間（16 週間）以降も 52 週間，有効であった。Week 16 時点でトラロキヌマブ Q2W 投与によりクリニカルレスポンスを達成した被験者では，Week 52 時点でも Q2W および Q4W 投与のいずれも，高いクリニカルレスポンスを維持した。これは TCS と併用した場合に顕著であり，一部の被験者では疾患コントロールの維持に Q4W 投与でも十分である可能性を示している。

Week 16 時点では規定されたクリニカルレスポンスが認められなかった被験者でも，さらに投与を継続した場合，一定数の被験者に改善効果がみられた。

全体として，日本人被験者を対象とした試験の結果では，日本人被験者におけるトラロキヌマブの治療効果は，国際開発集団における治療効果と同程度であった。ECZTRA 1 試験から ECZTEND 試験に移行し，Week 104 まで投与を継続した日本人被験者において，長期にわたってトラロキヌマブ Q2W と TCS（任意）を在宅投与しても，トラロキヌマブの有効性は維持された。

5　安全性の概括評価

5.1　安全性の緒言

AD を対象とした国際的な安全性評価は，AD を対象として完了した試験 5 試験の安全性データに基づく（ECZTRA 1，ECZTRA 2，ECZTRA 3，ECZTRA 5 試験および D2213C00001 試験）。日本人被験者における安全性評価は，日本人 AD 患者も参加した 4 試験［ECZTRA 1 試験，ECZTRA 8 試験，D2213C00001 試験，および日本人被験者を含む ECZTEND 試験の中間解析（J-ECZTEND）］に基づく。さらに，AD における安全性評価を裏付けるため，喘息，UC および IPF を対象とした臨床試験 17 試験から得られた安全性データも検討した。本資料に用いられた臨床試験の概要を Panel 2 に示す。

トラロキヌマブの非臨床安全性プロファイルを明らかにするため，包括的な一連の毒性試験を実施した。トラロキヌマブはヒトおよびカニクイザルの IL-13 を同程度の強度で阻害するが，げっ歯類の IL-13 とは交差反応性がないため，カニクイザルを毒性試験で使用した。13 週間までの SC，および 26 週間までの静脈内（IV）投与で，局所または全身性の毒性変化は認められず，トラロキヌマブの忍容性は良好であることが示され，これらの試験から特定された潜在リスクはなかった。トラロキヌマブのがん原性に関し，エビデンスに基づく評価を実施したところ，トラロキヌマブによる直接的または間接的ながん原性リスクは極めて少ないことが示唆された（詳細を M2.4 非臨床試験の概括評価に示す）。

5.1.1　安全性評価の方法

要約文書，報告書および補遺

トラロキヌマブの全般的な安全性は，臨床的安全性の概要（M2.7.4），その他の適応症における臨床的安全性（M5.3.5.3「その他の適応症」），免疫原性の併合解析（M5.3.5.3 ISI）および ISI 補遺（M5.3.5.3 ISI 補遺）の 4 資料で評価される。

AE の情報収集

親試験である ECZTRA 試験と J-ECZTEND とで，発現した AE の重複報告を避けるために，親試験の最終来院前に発現した AE は親試験の AE とした。ECZTEND 登録時に継続していた AE は ECZTEND 試験における病歴とした。親試験の最終来院以降かつ ECZTEND 試験の同意書提出以降に発現した AE は ECZTEND 試験の AE とした。

AE のコード化

M2.7.4 の解析では，日本人被験者を対象としたトラロキヌマブの安全性評価で中心となったデータ併合と試験における AE を MedDRA 24.0 でコード化した。M2.7.4，M5.3.5.1～M5.3.5.3 で使用した MedDRA バージョンの詳細を M2.7.4，Panel 9 に示す。

注目すべき安全性領域

特に注目すべき有害事象（AESI）は，AD 治療に用いるモノクローナル抗体における潜在的および確立された注目すべき安全性領域に基づき，各 ECZTRA 試験および ECZTEND 試験の治験実施計画書中に予め定義した。AESI は以下とした。

- 全身療法を必要とする皮膚感染
- ヘルペス性状湿疹
- 眼の障害（結膜炎，角結膜炎および角膜炎）
- 無作為化後に診断された悪性腫瘍（基底細胞癌，限局性皮膚扁平上皮癌および子宮頚部上皮内癌を除く）

これらの事象を包括的に評価するため，AESI に関する追加情報を収集した。D2213C00001 試験では AESI を事前に規定しなかったが，その代替として本試験データでは事前に規定された MedDRA 検索を用いて評価した。

その他の注目すべき安全性領域も，事前に規定された MedDRA 検索に基づき評価した。これらは，モノクローナル抗体の投与に関連する既知のリスク，トラロキヌマブの作用機序，その他のモノクローナル抗体において，これまでに報告された AE，および規制上の重要性に基づくものである。その他の注目すべき安全性領域として以下を含めた。

- 重度または重篤な感染症
- アナフィラキシーおよび重篤なアレルギー反応
- 免疫複合体病
- 注射部位反応
- 投薬過誤
- 自殺傾向および精神障害
- 注目すべき心血管事象
- まれな事象

これら注目すべき安全性領域は，治験実施計画書では定義されていなかったことから，これらの事象に関する追加情報は収集されなかった。

併合安全性解析のためのデータ併合の使用

併合安全性解析のため，次の主要なデータプールを使用した。このうち 3 つは，試験デザインの特性および検討された適応症に基づき，併合した。

- **AD プール**：AD を対象にトラロキヌマブ 300 mg が投与された完了した第 2 相および第 3 相試験，すなわち ECZTRA 1，ECZTRA 2，ECZTRA 3 および ECZTRA 5 試験ならびに D2213C00001 試験の 5 試験が含まれる。AD を対象としたトラロキヌマブの安全性評価における主要な安全性プールとみなす。初期投与期間以降では試験期間に違いがあるため，初期投与期間および安全性追跡調査期間のデータのみプールした。AD プールが初期投与期間の主なデータとなる。さらに AD プールの安全性追跡調査の併合デ

ータはトラロキヌマブ投与継続後の安全性評価にも使用する。2 つの一部変更 AD プール（D2213C00001 試験のトラロキヌマブ全投与量を含むプール，D2213C00001 試験を含まないプール）は，より適切であると考えられる評価に使用された（詳細を M2.7.4，1.1.3.1.2 項に示す）。

- **単剤投与プール**：ほぼ同様の 2 つの単剤投与試験（ECZTRA 1 および ECZTRA2 試験）。このプールは，初期投与期間および維持投与期間の有効性および安全性評価に使用された。試験デザインは類似していることから，全ての投与期間のデータを併合した。単剤投与プールは，主として，維持投与期間および非盲検投与期間の長期安全性評価ならびに部分集団解析に使用する。
- **喘息プール**：第 3 相試験 2 試験（STRATOS 1 および 2 試験）と第 2 相試験 1 試験（CD-RI-CAT-354-1049）を含む。喘息患者集団におけるトラロキヌマブ 300 mg 曝露集団の 92.5%を占める。これらの試験は，再無作為化しない 52 週間のトラロキヌマブ 300 mg またはプラセボの継続投与である。喘息プールのデータは補助的なものとみなし，主に M5.3.5.3「その他の適応症」に記載し，M2.7.4 で考察する。
- **曝露プール**：AD を対象疾患として検討された 5 試験（AD プール），他の適応症（喘息，IPF および UC）を対象疾患とする試験および健康被験者を対象とする試験。試験デザインおよび患者集団の性質は異なっており，このプールのデータは，トラロキヌマブが 1 回以上投与された被験者の総数の把握，死亡，注目すべき心血管事象，妊娠およびまれな事象の評価にのみ使用する。

解析方法

安全性パラメータの解析には記述統計を用いた。AD プールでの AE の発現頻度および 100 人年あたりの発現率は，無作為化の割付け比の試験間差を調整するため，Cochran-Mantel-Haenszel の重み付けを用いて算出した。安全性併合評価の解析対象集団は，被験者が割付けられた実際の投与に従った。本資料で示された全ての AE は，IMP 投与下で発現した AE（IMP の初回使用後に発現した AE と定義）である。

5.2 全体的な曝露状況

グローバルデータには 5,840 例が含まれ，このうち 4,281 例にトラロキヌマブが 1 回以上投与された（検討された全ての用量）。トラロキヌマブ 300 mg が投与された AD 患者 1,991 例およびプラセボが投与された AD 患者 761 例も含まれる（Panel 36）。

AD プールの初期投与期間では，トラロキヌマブへの曝露量（473 人年）はプラセボへの曝露量（193 人年）の約 2.5 倍であった。これは主に主要試験における無作為化の割付け比による（ECZTRA1 および ECZTRA2 試験では 3:1，ECZTRA 3 試験では 2:1）。

AD プールの投与期間全体で，トラロキヌマブへの曝露量（1,404 人年）は，プラセボへの曝露量（273 人年）の 5 倍超であった。これは，主要第 3 相試験における無作為化の割付け比と，Week 16 でクリニカルレスポンスが認められなかったプラセボ投与群の被験者をトラロキヌマブ投与群に割り付けたこと（ECZTRA1 および ECZTRA2 試験における非盲検トラロキヌマブ投与

群，ECZTRA 3 試験における盲検下での IMP + TCS 投与群）を反映している。詳細を M2.7.4, 1.2.1.4 項に示す。これらの試験デザインから，807 例がトラロキヌマブに 52 週間以上曝露されたが，プラセボに 52 週間以上曝露された被験者は 31 例のみであった。

Panel 36　解析プールにおける曝露（グローバルデータ）

Pool	Exposed to tralokinumab		Exposed to placebo		Total included	
	N	PYE	N	PYE	N	PYE
AD pool	1991[a]	1404	761	273	2285	1677
Monotherapy pool	1501[a]	1192	477	182	1590	1374
Asthma pool	1528	1395	973	900	2501	2295
Exposure pool	4281	3054	2026	1307	5840	4361

Notes: a = including subjects initially randomised to placebo and subsequently exposed to tralokinumab.
Abbreviations: AD = atopic dermatitis; N = total number of subjects; PYE = patient-years of exposure.
Source: M2.7.4 Panel 17.

AD を対象とした 4 試験では，日本人被験者 258 例（312 PYE）が IMP に曝露されており，そのうち 198 例（278 PYE）がトラロキヌマブに曝露された（Panel 37）。

Panel 37　日本人被験者における曝露

Pool	Exposed to tralokinumab		Exposed to placebo		Total included	
	N	PYE	N	PYE	N	PYE
Japanese subjects	198[a]	278	96	33	258[b]	312
D2213C00001	19	4	6	1	25	6
ECZTRA 1	123	118	37	16	127	134
J-ECZTEND[b]	86	140	-	-	86	140
ECZTRA 8	53	16	53	16	106	32

Notes: a = includes 19 subjects exposed to tralokinumab in the dose-finding trial, 123 subjects exposed to tralokinumab in ECZTRA 1, 3 subjects treated with placebo in ECZTRA 1 who continued in J-ECZTEND, and 53 subjects exposed to tralokinumab in ECZTRA 8; **b** = subjects may contribute with exposure to more than one treatment group, the exposure is then presented accordingly ; **c** = includes the 3 subjects treated with placebo in ECZTRA 1 who continued in J-ECZTEND.
Abbreviations: N = total number of subjects; PYE = patient-years of exposure.
Source: M2.7.4 Panel 24.

ECZTRA 1 試験では，日本人被験者 89 例が 52 週間以上にわたってトラロキヌマブに曝露され，ECZTRA 1 試験から ECZTEND 試験に移行した 86 例のうち，83 例が ECZTRA 1 試験でトラロキヌマブに曝露された。この 2 試験の日本人被験者におけるトラロキヌマブの長期曝露の期間を Panel 38 に示す。

Panel 38　日本人被験者における累積曝露（ECZTRA 1 試験＋J-ECZTEND）

Duration of exposure	Number of subjects exposed to tralokinumab
≥12 months	101
≥18 months	82
≥24 months	79
≥30 months	67
≥36 months	27

Notes: Cumulative exposure includes exposure to tralokinumab during ECZTRA 1 and ECZTEND (data cut-off for J-ECZTEND [redacted]).

Source: M2.7.4 Panel 26.

5.3　安全性の比較

5.3.1　有害事象

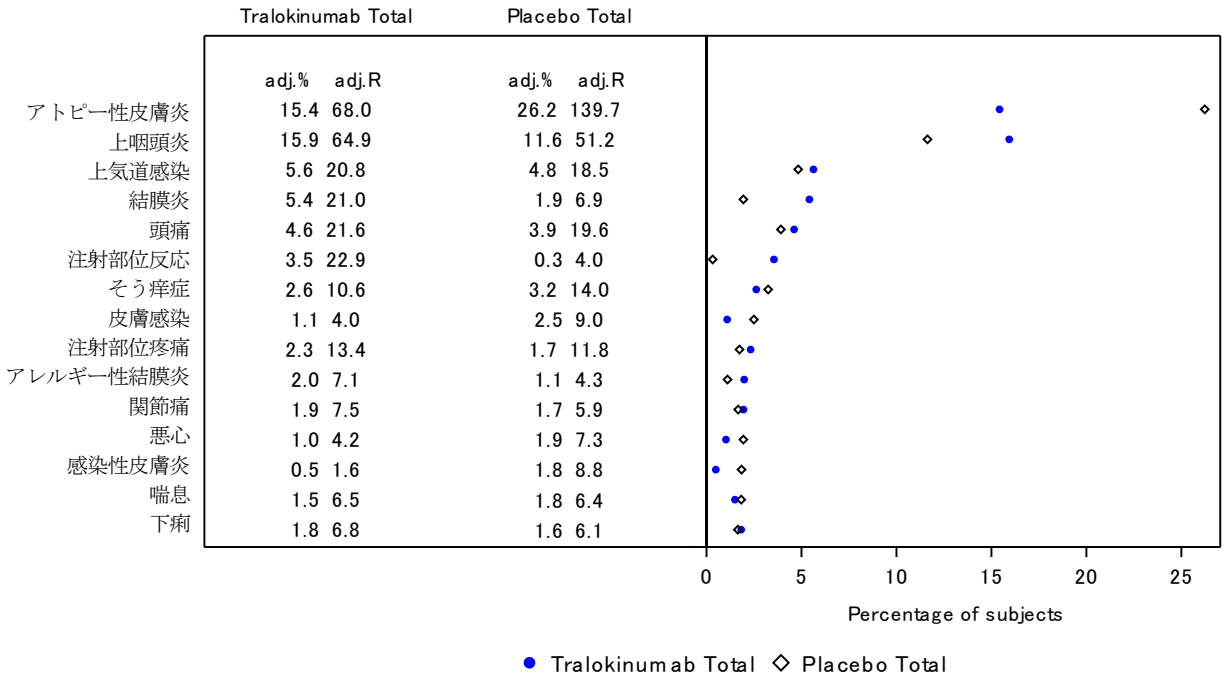
5.3.1.1　比較的よくみられる有害事象

AD プールの初期投与期間中，AE の発現頻度は，トラロキヌマブ投与群（66%）とプラセボ投与群（67%）とで同程度であった。AE の多くは，トラロキヌマブおよびプラセボとも，軽度または中等度であり，重度の AE の発現頻度は，プラセボ投与群（6.3%）よりトラロキヌマブ投与群（4.6%）で低かった。IMP の完全な中止に至った AE の発現頻度は低く，トラロキヌマブ投与群（2.3%）とプラセボ投与群（2.8%）で同程度であった。AE の多くはトラロキヌマブ投与群（60%）およびプラセボ投与群（63%）とも回復／消失と判断された。

16 週間のプラセボ対照期間中，基本語（PT）別に発現頻度の高かった AE を Panel 39 に示す。以下の AE は，いずれかの投与群で 5%以上の被験者で報告された。

- 「アトピー性皮膚炎」：プラセボ投与群（26%）よりトラロキヌマブ投与群（15%）の方が発現頻度は低かった。
- 「上咽頭炎」：プラセボ投与群（12%）よりトラロキヌマブ投与群（16%）の方が発現頻度は高かった。
- 「上気道感染」：プラセボ投与群（4.8%）よりトラロキヌマブ投与群（5.6%）の方が発現頻度はわずかに高かった。
- 「結膜炎」：プラセボ投与群（1.9%）よりトラロキヌマブ投与群（5.4%）の方が発現頻度は高かった。

Panel 39　いずれかの投与群で PT 別で発現頻度が高かった AE のドットプロット
（初期投与期間，AD プール：安全性解析対象集団）



Abbreviations: Conj = conjunctivitis; ConjAllergic = conjunctivitis allergic; DermaAto = dermatitis atopic; DermaInf = dermatitis infected; InjSitePain = injection site pain; InjSiteReac = injection site reactions; Nasopharyngi = nasopharyngitis; UpperResp = upper respiratory tract infection; SkinInf = skin infection.
Source: M2.7.4 Panel 37.

TCS 併用の有無にかかわらず，トラロキヌマブの 16 週時から 52 週間までの継続投与中の安全性プロファイルは，AE，SAE，重度の AE および IMP の完全な中止に至った AE の全体の発現頻度，ならびに各 AE カテゴリ内の事象の種類の傾向から，16 週間の初期投与期間と一致していた。全体として，TCS 併用の有無にかかわらず，トラロキヌマブ 300 mg Q2W またはトラロキヌマブ 300 mg Q4W で継続投与された場合の AE プロファイルは同様であり，AE の発現頻度はトラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群と比べて，トラロキヌマブ 300 mg Q4W 投与群の方が低かった。IMP の完全な中止に至った AE の発現頻度は，単剤投与プールおよび ECZTRA 3 試験とも，用法・用量によらずトラロキヌマブの継続投与中に増加することはなかった（詳細を M2.7.4, 2.1.1 および 2.1.4 項に示す）。

ECZTRA 1 試験の初期投与期間において，日本人被験者の AE の発現頻度は，トラロキヌマブ Q2W 投与群で，プラセボ投与群と比べ，わずかに低かった（82%，87%）。ECZTRA 1 試験の全ての被験者および単剤投与プールの全ての被験者と比べ，日本人被験者のトラロキヌマブ Q2W 投与群およびプラセボ投与群で AE が報告された被験者の割合が多く，AE の 100 人年あたりの発現率は低かった。100 人年あたりの重度の AE，SAE，因果関係が否定できない AE，および IMP の中止に至った AE の発現率は，日本人被験者と単剤投与プール全体で差はなかった。J-ECZTEND に含まれる日本人被験者でも，全ての AE，重症の AE および SAE の 100 人年あたりの発現率は，ECZTRA 1 試験より低く，IMP の中止に至った AE はなかった。

ECZTRA 8 試験では，両投与群の AE 発現頻度は，ECZTRA 3 試験の発現頻度と同程度であった（トラロキヌマブ + TCS 投与群では両試験で 72%，プラセボ + TCS 投与群では ECZTRA 8 試験で 64%，ECZTRA 3 試験で 68%）（M2.7.4，Panel 55）。ECZTRA 3 試験と同様，ECZTRA 8 試験の 100 人年あたりの AE 発現率は，トラロキヌマブ + TCS 投与群の方が，プラセボ + TCS 投与群に比べ高かった。トラロキヌマブ + TCS 投与群の方が 100 人年あたりの AE 発現率が高くなった主な要因は，SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」の AE であり，これらのほとんどは注射部位反応に関連していた。

5.3.1.2　死亡

AD を対象とした開発プログラム全体で，トラロキヌマブ投与群において，治験中の被験者 2 例の死亡が報告された。プラセボ投与群では死亡は報告されなかった。AD 試験で報告された死亡を以下に示す。

- D2213C00001 試験：1 例がトラロキヌマブ 45 mg 単回投与の 30 日後に死亡した（PT：「死亡」）
- ECZTRA 5 試験：1 例がトラロキヌマブの初回投与の 140 日後，最終投与の 54 日後に死亡した（PT：「敗血症性ショック」および「呼吸不全」）

また，ECZTRA 1 試験（2 例）および ECZTRA 2 試験（1 例）が DBL 後に死亡した。いずれもトラロキヌマブの最終投与後 8 ヵ月を超えての死亡であった。

喘息および IPF を対象とした試験では 22 例の死亡が報告された。

- 喘息患者 12 例の死亡（トラロキヌマブ投与群 6 例［0.3%］，プラセボ投与群 6 例［0.5%］）
- IPF 患者 10 例の死亡（トラロキヌマブ投与群 8 例［6.1%］，プラセボ投与群 2 例［3.3%］）

さらに，CD-RI-CAT-345-1066（IPF）試験では，DBL 後（IMP 最終投与後 1 年を超えてから），1 例が死亡した。

トラロキヌマブの臨床試験に参加した日本人被験者で，試験期間中の死亡は報告されていないが，ECZTRA 1 試験では，トラロキヌマブの最終投与から約 8 ヵ月後，62 歳の日本人男性被験者が「心筋梗塞」のため死亡した。治験担当医師はトラロキヌマブと本事象との間の因果関係を疑わなかった。

死亡した被験者の既往歴および併存症／交絡因子の医学的検討から，報告された死亡事象の特徴は，各臨床試験に組み入れられた患者集団で予期されたものと一致していると考えられた。したがって，トラロキヌマブ投与により死亡のリスクが増加するなどの関連例は認められなかった（詳細を M2.7.4，2.1.2 項に示す）。

5.3.1.3 その他の重篤な有害事象

AD プールの初期投与期間中，SAE の発現頻度は，プラセボ投与群（2.8%）よりトラロキヌマブ投与群（2.1%）で低かった。両投与群の SAE の多くは重度の事象で，その発現頻度はトラロキヌマブ投与群（1.5%）とプラセボ投与群（1.7%）とで同程度であった。IMP の完全な中止に至った SAE の発現頻度は低く，トラロキヌマブ投与群（0.6%）とプラセボ投与群（0.8%）で同程度であった。多くの SAE の転帰は，トラロキヌマブ投与群（38 件中 33 件）およびプラセボ（22 件中 16 件）ともに回復／消失であった。

器官別大分類（SOC）では，SAE は「皮膚および皮下組織障害」が最も発現頻度が高く，トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群で同程度の発現頻度であった。

「アトピー性皮膚炎」の SAE は，トラロキヌマブ投与群で 5 件，プラセボ投与群で 1 件見られた。トラロキヌマブ投与群のうち 4 件，およびプラセボ投与群 1 件は，いずれも AD の悪化または再燃と報告された。報告された 6 件はいずれも投与後最初の 2 ヵ月以内に発現し，その後全ての被験者が回復した。「全身性剥脱性皮膚炎」の SAE は，トラロキヌマブ投与群で 2 件，プラセボ投与群で 1 件みられた。その他の SAE のいずれも単独の事象として報告されており，特定の SOC または事象へ明らかな集中はなかった。

TCS 併用の有無にかかわらず，トラロキヌマブが Week 16 から Week 52 まで継続投与された場合のトラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与時の SAE プロファイルは，初期投与期間と一致していた。

日本人被験者と試験全体集団で，SAE のプロファイルに差はなく，日本人被験者で報告された SAE は，PT レベルでは「アトピー性皮膚炎」を除いて，いずれも 1 事象のみであった。アトピー性皮膚炎は，ECZTRA 1 試験の初期投与期間でトラロキヌマブ投与を受けた日本人被験者 2 例，ECZTRA 1 試験の非盲検投与期間で 1 例，J-ECZTEND の 1 例で報告された。ECZTRA 8 試験では SAE は報告されなかった。

5.3.1.4 注目すべき安全性領域

注目すべき安全性領域に該当する AE を包括的に検討し，トラロキヌマブ投与との関連性を評価した。

いずれの注目すべき安全性領域に該当する AE の発現頻度は低く，プラセボ投与群に比べ，トラロキヌマブ投与群の方が AE の発現頻度はおおむね低かった。しかし，眼の障害および注射部位反応は，トラロキヌマブ投与群で発現頻度は高かった。IMP の完全な中止に至った注目すべき安全性領域に該当する AE は少なかった。注目すべき安全性領域に該当する AE はいずれも初期投与期間を通して発現しており，トラロキヌマブの投与開始と事象の発現時期との間に，明らかな関連は認められず，また経時的な事象の集積はなかった。TCS 併用の有無にかかわらず，トラロキヌマブを Week 16 から Week 52 まで継続投与した場合の注目すべき安全性領域に該当する AE の発現は初期投与期間と一致しており，継続投与中に新たなトラロキヌマブと関連性のある有害事象（ADR）はなかった。

全体として，トラロキヌマブ投与と，以下の安全性領域におけるリスクの増加との間に関連性はなかった：全身療法を必要とする皮膚感染，ヘルペス性湿疹，重度および重篤な感染症（臨床的な内部寄生虫感染，日和見感染，および結核感染を含む），悪性腫瘍，アナフィラキシー，重篤なアレルギー反応，免疫複合体病，自殺傾向および精神障害，注目すべき心血管事象，またはまれな事象。眼の障害および注射部位反応から，PT として「結膜炎」，「アレルギー性結膜炎」および「角膜炎」，ならびにグループ用語「注射部位反応」は，プラセボ投与時に比べ，トラロキヌマブ投与時には発現頻度が高く，さらに妥当な因果関係があると判断されたため，ADR として提示する。

日本人被験者の結果は試験全体集団と一致しており，注目すべき安全性領域の報告に，日本人集団と試験全体集団との間に臨床的に意味のある差は認められなかった。しかし，眼の障害（5.3.1.4.4 項）と注射部位反応（5.3.1.4.8 項）については，ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験とで，わずかな差がみられた。トラロキヌマブ + TCS 投与群の眼の障害の発現頻度は，ECZTRA 8 試験の方が，ECZTRA 3 試験に比べ低かった（5.3.1.4.4 項）のに対し，トラロキヌマブ + TCS 投与群の注射部位反応の発現頻度は，ECZTRA 8 試験の方が，ECZTRA 3 試験に比べ高かった（5.3.1.4.8 項）。

5.3.1.4.1 全身療法を必要とする皮膚感染

全身療法を必要とする皮膚感染は，中等症から重症の AD 患者では主な合併症となることから AESI と定義した。AD プールの初期投与期間において，全身療法を必要とする皮膚感染の発現頻度は，プラセボ投与群（5.5%）よりトラロキヌマブ投与群（2.6%）で低かった。両投与群とも，重篤または重度となった事象はほとんどなく，トラロキヌマブ投与群の 1 例を除く全ての被験者が回復した。この 1 例は，治験終了時に「蜂巣炎」が回復中であった（詳細を M2.7.4，2.1.6.1 項に示す）。

5.3.1.4.2 ヘルペス性湿疹

ヘルペス性湿疹は，単純ヘルペスウイルスが皮膚の広範囲に感染して引き起こされる炎症である。AD では最も重要なウイルス性合併症の一つであることから，AESI と規定した。AD プールの初期投与期間において，ヘルペス性湿疹の発現頻度は，プラセボ投与群（1.5%）よりトラロキヌマブ投与群（0.3%）で低かった。またトラロキヌマブ投与群で本事象が認められた被験者の多くはヘルペス性湿疹の既往歴があったが（6 例中 5 例），プラセボ投与群ではほとんどなかった（10 例中 2 例）。重篤な事象はなく，プラセボ投与群の 1 例，1 件が重度であった。治験終了時に回復中であったプラセボ投与群の 1 例を除く，全ての被験者が治験中に回復した（詳細を M2.7.4，2.1.6.2 項に示す）。

5.3.1.4.3 重度または重篤な感染症

一部の生物学的製剤では，重篤な感染症（日和見感染を含む）の発現率が高いことから，重度または重篤な感染症を注目すべき安全性領域とした。以下の感染症を，あらかじめ規定した特定の MedDRA 検索を用いて評価した：重度の感染症，重篤な感染症，非経口抗菌薬による治療を

要する感染症，2 週間を超える経口抗菌薬・抗ウイルス薬・抗真菌薬による治療を要する感染症，日和見感染，臨床的な内部寄生虫感染および結核感染。AD プールの初期投与期間において，重度または重篤な感染症の発現頻度は，プラセボ投与群（それぞれ 1.4%および 1.1%）よりトラロキヌマブ投与群（0.6%および 0.4%）で低かった。非重篤，重度の感染症（PT「結膜炎」）から回復しなかったトラロキヌマブ投与群の 1 例を除く全ての被験者が回復した。全体として，非経口抗菌薬による治療を要する感染症，2 週間を超える経口抗菌薬・抗ウイルス薬・抗真菌薬による治療を要する感染症および日和見感染の発現頻度は，プラセボ投与群に比べ，トラロキヌマブ投与群で低かったのに対し，内部寄生虫感染または結核感染の事象は，AD を対象としたいずれの試験でも，MedDRA 検索では収集されなかった（詳細は M2.7.4，2.1.6.3 項に示す）。

5.3.1.4.4 眼の障害

疫学データから，AD 患者では眼の合併症などのリスクが増加することが示されたため，眼の障害（結膜炎，角結膜炎，および角膜炎）を AESI に規定した（Thyssen et al. 2017）。また，中等症から重症の AD を対象としたデュピルマブの臨床試験では，結膜炎の発現率増加が認められた（Simpson et al. 2016）。AD プールの初期投与期間において，AESI として特定された眼の障害の全体の発現頻度は，プラセボ投与群（3.4%）よりトラロキヌマブ投与群（7.9%）で高かった。いずれの投与群でも，これらの事象の大部分は結膜炎に分類された（トラロキヌマブ投与群で 155 件中 145 件，プラセボ投与群で 24 件中 23 件）。重篤な事象はなく，重度の事象もほとんどなく，トラロキヌマブの完全な中止に至った事象は 2 件であった。

さらに，AD プールの初期投与期間中，「結膜炎」および「アレルギー性結膜炎」事象（PT）は，トラロキヌマブ投与群ではプラセボ投与群に比べ，高頻度報告された（「結膜炎」：5.4%，1.9%，「アレルギー性結膜炎」：2.0%，1.1%）。「結膜炎」および「アレルギー性結膜炎」事象のほとんどが，同時に治療され，治験中に消失または消失中であった（詳細を M2.7.4，2.1.6.4 項に示す）。

AD 対象試験全体で，治験担当医師により角膜炎および角結膜炎に分類された眼の障害はほとんどなかった。しかし，PT レベルでは，初期投与期間中，トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群の間で，「角膜炎」に，わずかな不均衡が認められた（0.5%［8 件，うち 4 件は角結膜炎に分類］，0.0%）。投与期間（最長 52 週間）全体において，「角膜炎」事象（PT）は全て非重篤で，軽度から中等度であり，IMP の完全な中止に至った事象はなく，ほとんどの被験者は治験中に回復した（M2.7.4，2.1.8.2 項に示す）。

トラロキヌマブ + TCS 投与群の眼の障害の発現頻度は，ECZTRA 8 試験（1.9%，1 例，1 件）の方が，ECZTRA 3 試験（13.5%，34 例，39 件）に比べ低かった（M2.7.4，2.1.6.4.6 項）。

5.3.1.4.5 悪性腫瘍

IL-13 は，特定の腫瘍細胞に対して抗増殖特性を示し，抗腫瘍免疫を抑制することが示唆されていることから（Terabe et al. 2004; Wynn 2003），悪性腫瘍（基底細胞癌，限局性の皮膚の扁平上皮癌および子宮頚部上皮内癌を除く）を AESI と定義した。基底細胞癌，限局性の皮膚の扁平

上皮癌および子宮頚部上皮内癌は，試験対象集団において予期されるもので，さらに通常，重篤ではないことが多いことから，AESI の定義には含めなかった。しかし，AESI の位置付けにかかわらず，標準化された MedDRA 検索に基づき，AD プールの全ての悪性腫瘍を評価することは適切と判断した。AD プールの全試験期間中，悪性新生物はほとんど特定されなかった。悪性腫瘍の発現頻度および 100 人年あたりの発現率は，トラロキヌマブ投与群（0.9%，1.4 件／100 人年）とプラセボ投与群（0.7%，2.2 件／100 人年）で同程度であった。トラロキヌマブの投与開始時期と事象発現時期との間に明らかな関連はなく，悪性腫瘍の経時的な事象の集積もなかった。多くの事象は非重篤で，軽度または中等度であった（詳細を M2.7.4，2.1.6.5 項に示す）。

5.3.1.4.6 アナフィラキシーおよび重篤なアレルギー反応

アトピー性疾患患者では，アナフィラキシーのリスクが増大していることから，アナフィラキシーおよび重篤なアレルギー反応は注目すべき安全性領域と考えた。過敏性反応は，ほとんどのモノクローナル抗体，特にヒト化抗体またはヒト以外の領域とのキメラ抗体で認められている（Castells 2015）。アナフィラキシーの事象（IMP 投与後 2 日以内に報告されたもの）は，AD を対象としたいずれの試験でも，MedDRA 検索では収集されなかった。AD プールの初期投与期間において，重篤なアレルギー反応の発現頻度は，トラロキヌマブ投与群（0.4%）とプラセボ投与群（0.6%）で同程度であった。これらの事象のいずれにもトラロキヌマブに対するアレルギー反応の疑いはなかった。トラロキヌマブ投与群で，IMP の完全な中止に至った事象はなく，全ての被験者は回復した（詳細を M2.7.4，2.1.6.6 項に示す）。

5.3.1.4.7 免疫複合体病

免疫複合体病は，抗原-抗体複合体の血管内沈着が原因となる局所または全身性組織損傷である。ヒト試験から得られたデータから，トラロキヌマブによる ADA 形成の可能性は低いことが示されているが，免疫複合体病は依然として理論上のリスクと判断されることから，注目すべき安全性領域とした。AD プールの全試験期間において，トラロキヌマブ投与群で免疫複合体病，血清病または血清病様反応の事象はなかった（詳細を M2.7.4，2.1.6.7 項に示す）。

5.3.1.4.8 注射部位反応

注射部位反応は，注射や注入により投与される全ての薬物で可能性があることから，注目すべき安全性領域とした。AD プールの初期投与期間において，注射部位反応（MedDRA 検索により収集）の発現頻度は，プラセボ投与群（3.0%）に比べ，トラロキヌマブ投与群（7.2%）で高かった。ほとんどの注射部位反応は軽度または中等度で，トラロキヌマブの完全な中止に至った事象はほとんどなかった。トラロキヌマブ投与群では，1 件が重篤で，3 件 2 例（SAE を含む）が重度と判断された。トラロキヌマブ投与群で報告された多くの注射部位反応は短期間で，そのほとんどが回復した（詳細を M2.7.4，2.1.6.8 項に示す）。

トラロキヌマブ + TCS 投与群の注射部位反応の発現頻度は，ECZTRA 8 試験（17.0%，9 例，26 件）の方が，ECZTRA 3 試験（10.7%，26 例，46 件）に比べ高かった（M2.7.4，2.1.6.8.6 項）。

5.3.1.4.9 自殺念慮および精神障害

コントロール不十分な AD の症状は消耗性で，患者の社会心理的健康に悪影響をおよぼす可能性があるため，自殺念慮を注目すべき安全性領域とした。AD 患者 310,681 例を含む 15 試験をメタ解析した最近の結果から，AD 患者は非 AD 患者と比較して，自殺念慮のオッズが 44%，自殺企図では 36%増加することが示されている（Sandhu et al. 2019）。AD プールの全試験期間中，事前に規定した MedDRA 検索により，トラロキヌマブ投与群で以下の自殺念慮の事象 2 件が収集された。

- 第 50 日目に PT「企図的過量投与」（SAE）が 1 例報告された。アルプラゾラム 20 mg の自己投与と飲酒後に病院に搬送された。生理食塩水が投与され，同日中に回復した。IMP の変更は行わなかった。
- 第 64 日目に PT「希死念慮を有するうつ病」が 1 例報告された。自殺念慮，抑うつ，および激越により入院した。本事象により IMP を完全に中止し，5 日後に回復した。

両事象とも，複数の外的ストレス要因が報告されており，両被験者とも抑うつおよび不安の既往があった。AD 試験全体でみると，トラロキヌマブへの曝露はプラセボへの曝露の約 5 倍であり，トラロキヌマブと自殺念慮のリスクの増加との間に関連はない。

自殺念慮に関しては，事前に規定した MedDRA 検索に加え，SOC「精神障害」内の全ての報告事象を評価した。「精神障害」の事象の発現頻度は，トラロキヌマブ投与群（3.1%）とプラセボ投与群（2.9%）で同程度であった（詳細を M2.7.4，2.1.6.10 項に示す）。

5.3.1.4.10 注目すべき心血管事象

米国 FDA の要請により，注目すべき心血管事象を注目すべき安全性領域に含めた。注目すべき心血管事象は，標準化された MedDRA 検索により，非致死的脳卒中および非致死的心筋梗塞と主要原因が心血管由来（致死的脳卒中および致死的心筋梗塞を含む）または不明の死亡を組み合わせにより特定された。この検索を曝露プールおよび拡大 AD プール（D2213C00001 試験におけるトラロキヌマブ 45 mg および 150 mg 群を含む）に適用し，全試験期間（安全性追跡調査を含む）について検討した。曝露プール（トラロキヌマブ投与群：0.7%，0.8 件／100 人年，プラセボ投与群：0.8%，0.9 件／100 人年）および拡大 AD プール（トラロキヌマブ投与群：0.4%，0.5 件／100 人年，プラセボ投与群：0.3%，0.9 件／100 人年）の全試験期間において，注目すべき心血管事象の発現頻度および 100 人年あたりの発現率は，トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群で同程度であった。これらの事象は，全試験期間を通して発現しており，トラロキヌマブの投与開始時期と事象発現時期との間に明らかな関連はなく，また経時的な事象の集積もなかった。また，検索で収集された非致死的脳卒中および非致死的心筋梗塞の発現頻度および 100 人年あたりの発現率に投与群間差はなかった（詳細を M2.7.4，2.1.6.11 項に示す）。

5.3.1.4.11 まれな有害事象

まれな AE は，EMA が発行したイベントモニタリングのための PT 一覧に基づき評価した（EMA 2016）。まれな AE の MedDRA 検索を M2.7.4，Panel 129 に規定した。これには，本質的

に重篤であり，しばしば薬剤に関連するさまざまな関連性のない用語が含まれる。AD プール（検討した全ての用量）における MedDRA 検索から，合計 29 件のまれな事象が収集された（トラロキヌマブ投与群：25 件，プラセボ投与群：4 件，1.4 件，1.3 件／100 人年）。検索に含まれた様々な医学的概念に，トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群で臨床的に意味のある差はなかった。全体として，トラロキヌマブ投与といずれのまれな事象との間に関連はなかった（詳細を M2.7.4，2.1.6.12 項に示す）。

5.3.1.5 用量反応関係

AD に対するトラロキヌマブの安全性プロファイルについて，以下に基づき，用量反応関係を評価した。

- AD を対象に，トラロキヌマブ Q2W 45 mg，150 mg および 300 mg 投与またはプラセボ Q2W 投与を検討した用量設定試験（D2213C00001）
- 単剤投与プール（ECZTRA1 および ECZTRA2 試験）の維持投与期間および ECZTRA 3 試験の継続投与期間における Q2W と Q4W の投与の比較

D2213C00001 試験では，中等症から重症の AD 患者において，トラロキヌマブの 45 mg，150 mg および 300 mg 投与に，明らかな用量反応関係は認められなかった。単剤投与プールの維持投与期間および ECZTRA 3 試験の継続投与期間において，トラロキヌマブ 300 mg Q4W 投与では，トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与よりわずかであるが，一貫して AE の発現頻度の低下が認められた：単剤投与プール（66%，73%）および ECZTRA 3 試験（59%，70%）。これは，トラロキヌマブ 300 mg Q4W 投与に比べ，トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与では「上気道感染」および注射部位関連の PT が増加したことによる。また，眼の障害の AESI（主に「結膜炎」に分類）の発現頻度も，Q4W 投与と比べ，Q2W 投与では一貫して高かった（M2.7.4，2.1.7 項に示す）。

5.3.1.6 喘息プールにおける有害事象

喘息プールにおける AE データを M5.3.5.3「その他の適応症」に示す。AD の試験対象集団と，喘息の試験対象集団との間の病因や疾患特性の違いを踏まえると，52 週間投与された喘息プールの AE プロファイルは，おおむね AD での結果と一致していた。AD 患者集団では，トラロキヌマブ投与時の方が，プラセボ投与時より「ウイルス性上気道感染」，「上気道感染」および「結膜炎」の発現頻度が高くなったが，喘息患者集団ではこのような結果は見られなかった。さらに MedDRA 検索により，まれな事象としてアナフィラキシー（IMP 投与後 2 日以内に報告）を収集した結果，喘息プールでの発現頻度は，トラロキヌマブ投与時とプラセボ投与時とで同程度であったが，AD 対象試験では，MedDRA 検索においてアナフィラキシーはなかった。

5.3.2 臨床検査

5.3.2.1 血液生化学的検査

試験全体集団あるいは日本人被験者において，平均値，臨床上問題となると考えられる値，ベースラインからの変動，および AE の各評価に基づき，血液生化学的検査項目（電解質，腎機能検査および脂質），肝機能検査，または肝胆道系障害に，臨床的に意味のある変化は認められなかった。トラロキヌマブによる Hy's law または薬物性肝障害も認められなかった。

5.3.2.2 血液学的検査および血清学的検査

試験全体集団あるいは日本人被験者において，平均値，臨床上問題となると考えられる値，ベースラインからの変動および AE の各評価に基づき，以下に示す好酸球を除いて，赤血球，血小板または白血球に臨床的に意味のある変化はなかった。

- ベースライン時に好酸球数が正常値上限（0.5×10^9/L）を超えた被験者の割合は，トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群で同程度であった（44.5%，41.8%）。AD プールの初期投与期間中，好酸球数が正常値から潜在的に有意な値に変動した被験者は，プラセボ投与群（0.3%）より，トラロキヌマブ投与群（1.2%）で多かった。好酸球増加症（好酸球数 $>5.0\times10^9$/L）が認められた被験者の安全性プロファイルは，AD プールにおける全ての被験者の安全性プロファイルと同様であった。
- トラロキヌマブ投与群では，プラセボ投与群と比較して，好酸球数は投与早期からベースラインから増加した。好酸球数の増加は，少数の例外を除き，各被験者レベルでは一過性であり，平均好酸球数は継続投与中にベースライン値に回復した。
- 好酸球増加症の AE（PT「好酸球数増加」および「好酸球増加症」）は，初期投与期間中，プラセボ投与群（0.3%）よりトラロキヌマブ投与群（1.3%）で高頻度報告された。

ECZTRA 1 試験でみられた好酸球増加症の発現頻度と経過に，日本人被験者と試験全体集団で臨床的に意味のある差はなく，好酸球増加症に関する安全性プロファイルは両集団で同様であった。

ECZTRA 8 試験では，他の試験でトラロキヌマブが投与された被験者（ECZTRA 1 試験の日本人被験者を含む）で見られた好酸球数の一過性の増加はなかった。

プラセボ投与群に比べ，トラロキヌマブ投与群で発現頻度が高かったことから，好酸球増加症を ADR として提示する。

5.3.2.3 抗薬物抗体

ADA，および ADA によるトラロキヌマブ曝露，安全性または有効性への影響を 3.5 項に示す。

5.3.3　バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインは，AD を対象とした全ての試験で測定されたが，心電図（ECG）モニタリングは，ECZTRA 試験および ECZTEND 試験のみで行われた。モノクローナル抗体（トラロキヌマブなど）は高分子で，特異性が高いことから，イオンチャネルと直接相互作用するとは考えられない。したがって，QT/QTc 評価試験は計画されなかった。

試験全体集団あるいは日本人被験者において，平均値，臨床上問題となると考えられる値および AE の各評価に基づき，バイタルサイン（拡張期血圧，収縮期血圧，脈拍数）または ECG に臨床的に意味のある変化は認められなかった。心血管 ECG の外部専門家による中央評価結果から，心臓における安全性に懸念はなかった。

5.4 トラロキヌマブと関連性のある有害事象（ADR）

ADR の特定は，最も頑健性の高い評価を行うため，グローバルデータに基づいて行った。ADR の主要評価は，AD プールの初期投与期間を対象として，以下のハイレベルの基準を用いて，可能性のある ADR を特定した。

- 全体の発現頻度が 1%以上，かつプラセボ投与時と比べてトラロキヌマブ投与時に発現頻度が 1%以上高い AE
- 事前に規定された AESI およびその他の注目すべき安全性領域の評価中に特定された，プラセボ投与時と比べてトラロキヌマブ投与時で発現頻度が高い AE
- 発現頻度が 1%未満，かつプラセボ投与時と比べてトラロキヌマブ投与時に発現頻度が高い AE

これらの基準を満たす AE について，さらに因果関係の有無を判定した（M2.7.4，2.1.8.1 項に示す）。全ての AE を評価後，特定された ADR を MedDRA の SOC および PT の発現頻度ごとに Panel 40 に示す。

Panel 40 試験全体集団においてトラロキヌマブの AD 試験で特定されたトラロキヌマブと関連性のある有害事象

System organ class **ADR**	**Frequency[a]**	**AD pool (up to 16 weeks)**					
		Tralokinumab (n=1605; PYE=473)			**Placebo (n=680; PYE=193)**		
		N	**(adj.%)**	**Adj. R**	**N**	**(adj.%)**	**Adj. R**
感染症および寄生虫症							
上気道感染 [b,c]	Very common	365	(22.3)	89.5	108	(16.5)	70.8
結膜炎 (PT)	Common	90	(5.4)	21.0	13	(1.9)	6.9
血液およびリンパ系障害							
好酸球増加症 [d]	Common	22	(1.3)	5.4	2	(0.3)	1.1
眼障害							
アレルギー性結膜炎 (PT)	Common	34	(2.0)	7.1	7	(1.1)	4.3
角膜炎 (PT)	Uncommon	8	(0.5)	1.7	0	(0.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態							
注射部位反応 (HLT)[e]	Common	119	(7.2)	51.5	19	(3.0)	21.3

Notes: **a** = frequencies for ADRs are listed using the following categories: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100); rare (≥ 1/10000 to < 1/1000); very rare (< 1/10000); **b** = PT「上咽頭炎」,「上気道感染」，および「咽頭炎」に基づくグループ用語，**c** = トラロキヌマブ投与群における上気道感染の 67%とプラセボ投与群における上気道感染の 68%は感冒事象であった，**d** = PT「好酸球増加症」および「好酸球数増加」に基づくグループ用語，**e** = MedDRA HLT「注射部位反応」内の全ての事象に基づくグループ用語

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj = adjusted; ADR = adverse drug reaction; HLT = high-level term; N = number of subjects (with events); PT = preferred term; PYE = patient-years of exposure; R = event rate (events per 100 PYE); SOC = system organ class; TCS = topical corticosteroid.

Source: M2.7.4 Panel 141

特定された ADR は，日本の添付文書に記載する予定である。日本の添付文書の各 ADR 発現頻度は，ECZTRA 1，ECZTRA 3 および ECZTRA 8 試験（全投与期間）の併合解析で，治験担当医師により IMP との因果関係が否定できない，またはおそらく関連ありと評価された AE，ならびに因果関係が不明な AE の数に基づいて算出されている（M5.3.5.3 JP ADR 解析）。

5.5 特別な患者集団および状況下における安全性

5.5.1 内因性および外因性要因

内因性または外因性要因が，安全性プロファイルに臨床的に意味のある差をおよぼすかを検討するため，以下の事前に規定した部分集団を評価した。

- 人口統計学的特性（性別，年齢，ベースラインの体重，ベースラインの BMI，人種，民族）
- ベースライン時点の AD 重症度（IGA = 3 対 IGA = 4，EASI 23 未満対 EASI 23 以上）
- 合併症（アトピー性疾患の既往歴，ベースライン時点の腎機能，ベースライン時点の肝機能）
- 地域（アジア・オーストラリア・欧州・北米，米国対米国以外，日本対日本以外）
- AD 治療を目的とした全身性免疫抑制剤の使用歴

初期投与期間（単剤投与プール）の AE の要約（全体的な発現頻度，事象件数・人年に基づく発現率，因果関係，重症度および重篤度）および SOC および PT 別の AE 分布の評価に基づき，内因性および外因性要因別に検討した結果，いずれの要因で比較しても臨床的に意味のある差は認められなかった。

AE および SAE の種類ならびに 100 人年あたりの発現率は，内因性および外因性要因別の部分集団のいずれにおいても，投与群間は同程度であった。部分集団間で一部の事象については，発現頻度および 100 人年あたりの発現率にわずかな差が認められたが，これらの差はいずれも臨床的に意義があるものではなかった（詳細を M2.7.4，5.1 および 5.2 項に示す）。

5.5.2 妊娠および授乳時の使用

妊婦または授乳婦を対象としたトラロキヌマブの検討は行われていない。またトラロキヌマブのヒト乳汁への移行や乳児への影響を検討した情報もない。したがって，現時点で，妊娠および授乳時の潜在リスクは不明である。

動物試験から，雌雄の生殖器官や精子の数，運動性および形態におよぼす影響は認められていないが，トラロキヌマブ開発プログラムでは，妊娠する可能性のある女性は効果の高い避妊法の使用を必須とし，治験中に妊娠した女性は IMP を完全に中止した。

AD 対象試験のデータカットオフ日時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で，トラロキヌマブ投与群では妊娠 30 例（日本人被験者 1 例）が報告された。ECZTRA 8 試験では妊娠は報告されなかった。妊娠の転帰は，健康児出産 13 例，人工妊娠中絶 11 例（1 例は日本人被験者で，人工妊娠中絶を

行い，合併症はなかった），自然流産 2 例，妊娠中 2 例，および追跡不能となり，被験者の最終転帰不明 2 例であった。

トラロキヌマブの臨床試験で，男性被験者のパートナーが妊娠した事例は 4 件（日本では 0 件）報告された。しかし，男性被験者のパートナーの妊娠は，治験実施計画書では報告を規定していなかったことから，上記は計画的に報告されたわけではない。この男性被験者のパートナーの妊娠 4 件のうち 1 件は，出産したが，先天異常として頭蓋骨と足に軽度の異常があった。頭蓋骨の非対称性は生後 3 日には消失したと考えられ，月齢 3 ヵ月時点で小児科に来院したときには，頭蓋骨と足の異常は治療することなく消失した。

UC または IPF 対象試験では妊娠の報告はなかった。喘息対象試験では女性被験者の妊娠 8 例が報告された（トラロキヌマブ投与群 5 例，プラセボ投与群 3 例）。トラロキヌマブ投与群の妊娠 5 例の転帰は，いずれも健康児出産であったが，プラセボ投与群の妊娠 3 例の転帰は健康児出産 2 例，自然流産 1 例であった。

各適応症を対象としたいずれの試験においても，トラロキヌマブの曝露を受けた女性被験者の出産児に有害な転帰は報告されていない。新生児 1 例，2 件に SAE（「C-反応性蛋白高値」および「黄疸」）が報告され，入院が延長されたが，治験担当医師，治験依頼者のいずれも IMP との関連はないと判断した。いずれの SAE も 5 日以内に消失し，その他の先天異常や合併症は報告されていない。自然流産 2 件（妊娠初期の数週間以内）が報告された。1 件は 38 歳の女性で，妊娠第 1 週に報告され，ECZTRA 3/ECZTEND 試験でトラロキヌマブが 1 年を超えて投与された。もう 1 件の自然流産は 24 歳の女性で，妊娠第 4 週に報告され， ECZTRA 3/ECZTEND 試験でトラロキヌマブが 2 年を超えて投与された。詳細を M2.7.4，5.4 項および M5.3.5.3「その他の適応症」，3.4 項に示す。

5.5.3　過量投与

トラロキヌマブの過量投与に特異的な治療法はない。トラロキヌマブの最大耐量は，臨床または非臨床で確立されていない。臨床試験で検討された最高用量は，喘息患者を対象とした MI-CP 199 試験における 600 mg Q2W，12 週間であった。この用量の忍容性は良好で，AE の用量反応関係は認められなかった。

喘息患者を対象とした第 1 相試験（CAT-354-0401 試験）では，30 mg/kg までの単回 IV 用量（体重 70 kg の被験者に対し絶対用量 2100 mg に相当）の忍容性は良好であり，SAE および重度の AE は報告されなかった。

AD プールではトラロキヌマブ過量投与の報告はなかった。

5.5.4　薬物乱用

作用機序から，トラロキヌマブには乱用・依存の可能性はないと考えられる。トラロキヌマブの安全性プロファイルから，投与による報酬作用や乱用を伴う行動は示唆されない。

5.5.5　トラロキヌマブ投与中止後の安全性

トラロキヌマブ投与を中止した場合，アレルギー疾患の悪化，全身療法を必要とする皮膚感染，ヘルペス性湿疹，または重度および重篤な感染症に関係する AE が増加するかを検討した結果，関連性はなかった。AD プール全体において，投与完了または投与中止後の安全性成績から，離脱症状または反跳作用を示唆する新たな AE は認められなかった。

5.5.6　在宅投与

ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験の非盲検投与期間中，一部の国の被験者では，治験担当医師の裁量により，トラロキヌマブの在宅での自己投与（または介護者によるトラロキヌマブ投与）が行われた。

ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験の非盲検投与期の 1,121 例中 557 例で在宅投与が行われた。AE，SAE，重度の AE，因果関係を否定できない AE および IMP の完全な中止に至った AE の 100 人年あたりの発現率を含む AE 全体のプロファイルは，在宅投与と施設スタッフによる投与で同様であった。施設で投与された場合と比べ，トラロキヌマブを在宅投与した場合でも，注射部位反応，過敏性反応事象または投薬過誤の 100 人年あたりの発現率に差はなかった（M2.7.4, 5.9 項に示す）。SC 投与の手技について適切なトレーニングを受けた後，トラロキヌマブを自己投与した場合の安全性プロファイルは，治験実施施設スタッフにより施設でトラロキヌマブが投与された場合と同様であった。

日本人被験者における在宅投与は，ECZTRA 1 試験の非盲検投与群 89 例のうち 9 例を対象に探索的に評価したが，在宅投与された日本人被験者数は少なく，これらの被験者の AE プロファイルの評価は行わなかった。

J-ECZTEND では，臨床現場で予想される使用法に準じて，トラロキヌマブは，主に在宅投与された［トラロキヌマブ投与 2,963 回中 2,830 回が在宅投与（643 回は治験実施施設で被験者が自己投与し，2,187 回は被験者が在宅で投与；M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR，表 4.2）］。J-ECZTEND におけるトラロキヌマブの安全性プロファイルは，単剤投与プールおよび AD プールの試験全体集団と同様で，重度の AE，SAE，因果関係を否定できない AE および IMP の中止に至った AE の 100 人年あたりの発現率は，J-ECZTEND の日本人被験者の方が ECZTRA-1 試験の日本人被験者よりも低く，注射部位反応の 100 人年あたりの発現率も，J-ECZTEND の日本人被験者の方が ECZTRA 1 試験の日本人被験者よりも低かった。

5.6　全般的な安全性の考察および結論

中等症から重症 AD 患者を対象に，トラロキヌマブを単剤投与または TCS との併用投与した場合の忍容性は良好であった。トラロキヌマブの主要安全性評価は，AD プールの初期投与期間において行われ，単剤投与プールおよび併用投与試験の安全性評価結果から裏付けられている。全体として，16 週間の初期投与期間中の安全性プロファイルは，単剤投与と併用投与で同様であった。TCS 併用の有無によらず，トラロキヌマブを Week 16 から Week 52 まで維持投与した場合の安全性プロファイルは，初期投与期間と一致していた。Q2W 投与と Q4W 投与は，いずれも許

容可能な安全性プロファイルを示した。注射部位関連の PT および眼の障害の AESI 発現頻度は，いずれも Q2W 投与時にわずかに高かった。トラロキヌマブ安全性プロファイルの重要な特徴を以下に示す。

- 最も発現頻度の高かった AE は以下であった。
  - 「アトピー性皮膚炎」：プラセボ投与群に比べ，トラロキヌマブ投与群で低頻度
  - 「上咽頭炎」：プラセボ投与群に比べ，トラロキヌマブ投与群で高頻度
  - 「上気道感染」：プラセボ投与群に比べ，トラロキヌマブ投与群でわずかに高頻度
  - 「結膜炎」：プラセボ投与群に比べ，トラロキヌマブ投与群で高頻度
- AE の発現頻度は，トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群で同程度であり，多くは軽度から中等度であった。
- AD 対象試験において，トラロキヌマブ投与群で 2 例が死亡した。
- SAE の発現頻度は，プラセボ投与群に比べ，トラロキヌマブ投与群で低かった。
- IMP の完全な中止に至った AE の発現は少なく，その発現頻度はトラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群で同程度であった。長期投与時の AE，SAE，および IMP の完全な中止に至った AE の 100 人年あたりの発現率は，増加しなかった。
- AE および SAE が認められた被験者の大部分は回復した。
- トラロキヌマブを在宅で自己投与した場合の安全性プロファイルは，治験実施施設スタッフにより施設でトラロキヌマブが投与された場合と同様に良好であった。
- 以下の ADR が特定された：上気道感染（グループ用語），「結膜炎」，好酸球増加症（グループ用語），「アレルギー性結膜炎」，「角膜炎」，および注射部位反応（グループ用語）。
- ADR として提示された事象は主に非重篤，軽度から中等度であり，IMP の完全な中止に至った被験者はほとんどなかった。
- トラロキヌマブ投与群では，プラセボ投与群と比較して，好酸球数は投与初期からベースラインから大きな増加を示した。好酸球数の増加は，少数の例外を除き一過性で，平均好酸球数は継続投与中にベースライン値に回復した。
- 全身療法を必要とする皮膚感染，ヘルペス性湿疹，および重度または重篤な感染症の発現頻度は，プラセボ投与群に比べ，トラロキヌマブ投与群で低かった。
- AD 対象試験において，トラロキヌマブ投与時にアナフィラキシー，免疫複合体病，血清病または血清病様反応は見られなかった。重篤なアレルギー反応の発現頻度は低く，トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群で同程度であった。
- トラロキヌマブ投与により，悪性腫瘍，自殺念慮，注目すべき心血管事象およびまれな事象のリスクが増加する傾向はなかった。
- 評価したいずれの部分集団においても，安全性プロファイルに臨床的に意味のある差はなかった。またいずれの部分集団においても，トラロキヌマブの忍容性は良好であった。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

概要表を M2.5 Appendix A に示す。

6.1　治療の背景

6.1.1　疾患の背景

中等症から重症の AD は，さまざまな合併症および併存症（皮膚感染症，精神疾患，精神的苦痛，患者および家族の QOL 低下など）を伴う重篤な慢性皮膚疾患である。AD は疾患負荷が大きいにもかかわらず，十分に認識されていない公衆衛生上の懸念である。考察の詳細を 1.3 項に示す。

6.1.2　現行の治療

AD は慢性疾患にもかかわらず，有効かつ長期使用時に許容できる安全性プロファイルを有する治療選択肢は限られることから，中等症から重症の AD 管理は困難である（詳細を 1.5 項に示す）。

AD の薬物治療のアルゴリズムは，mild から high potency の外用療法へと進み，全身性免疫抑制療法に至る。治療ガイドラインでは，中等症から重症の AD は至適な外用療法でコントロール不十分な患者には，全身療法を使用することが推奨されている。

TCS は強度が異なるものが各種使用可能で，治療的介入の第一選択薬として処方される。軽症 AD 患者および一部の中等症 AD 患者では，TCS により再燃を十分コントロールできる。しかし，多くの中等症および重症の AD 患者は，high potency の TCS でも疾患コントロールが十分でない場合もあり，また実用性と特に安全性の観点から TCS が適切でない場合もある。タクロリムス，pimecrolimus（本邦未承認）などの TCI は，low から medium potency の TCS と同程度の有効性を示すが，安全性プロファイルは TCS とは異なるため，敏感な部位に好ましい場合もある（例：TCI による皮膚萎縮なし）。さらに，本邦では外用 JAK 阻害薬としてデルゴシチニブ（コレクチム軟膏®）が AD 治療薬として承認されている。

全身療法は，外用療法のみでは不十分または不適切な場合に，外用療法に加えて，または外用療法の代替療法として推奨されている。AD の全身療法として一般的に用いられている非選択的免疫抑制剤は，全身性ステロイド薬，シクロスポリン，メトトレキサート（本邦未承認），アザチオプリン（本邦未承認），ミコフェノール酸　モフェチル（本邦未承認）等である。しかし長期投与した場合，これらは顕著な毒性を伴う（Ring et al. 2012; Sidbury et al. 2014a; Wollenberg et al. 2018a）。そのため，これらの全てが，いずれの地域でも AD 治療法として承認されているわけではない。本邦では，現在 AD 治療に使用可能な，全身的な選択的免疫調節性の生物学的製剤治療薬はデュピルマブのみである（Sidbury et al. 2014a; Simpson et al. 2017; Wollenberg et al. 2018b）。さらに，本邦では経口 JAK 阻害剤としてバリシリニブ（オルミエント®）およびウパダシチニブ（リンヴォック®）が AD 治療薬として，それぞれ承認されている。

中等症から重症の AD 歴を有する患者を対象に，疾患コントロールの特徴を明らかにすることを目的とした最近の試験において，コントロール不十分の割合は 58.7%（n = 625）であった。こ

の割合はADの重症度とともに増加し，免疫抑制剤を投与された患者で53.4%，ステロイド薬の全身投与を受けた患者で83.4%に認められた（Wei et al. 2018）。またコントロール不十分な患者は，コントロール十分な患者と比べ，疾患固有のQOLは低く，労働障害レベルは高く，また日常生活における痒みや睡眠への影響が大きかった。

別の試験では，外用療法に反応しない中等症から重症のAD患者の治療における治療選択肢は十分ではなく，アドヒアランスを高め，かつ治療成功率を最大化するためには，患者自身が治療法を選択できるようにすることが重要であることが強調されている（Boguniewicz et al. 2017）。このように有効性の高いAD治療として，各種の選択肢が求められている。

現在，ADの根本原因を標的とし，中等症から重症ADの長期疾患コントロールを可能とし，かつ良好な忍容性を有するAD治療薬として，デュピルマブが臨床使用可能であるものの，新たな治療選択肢に対するアンメットニーズは依然としてある。

トラロキヌマブは，IL-13を特異的に中和し，ADの基礎となる病態である2型炎症反応を低減することで，皮膚のバリア機能を回復させ，炎症，痒みおよび皮膚肥厚を軽減し，*S. aureus*の皮膚コロニー形成を減少させる新たな作用機序を有する，免疫調節性の生物学的製剤である。

6.2 ベネフィット

ADを対象疾患としたトラロキヌマブ試験で検討された患者集団は，人口統計学および疾患特性の観点から，臨床現場においてトラロキヌマブによる治療が意図される標的集団を代表するものである。主要第3相試験3試験は北米，欧州，アジアおよびオーストラリアを含む地域で，国際的に実施された。人口統計学的特性の分布は適度に均衡がとれていた。これらの試験の患者集団には，ベースライン時点の疾病負荷が大きく，外用治療薬ではコントロールが不十分な中等症または重症のAD患者が，同じ割合で組み入れられた。各試験対象集団から得られた有効性成績は，全身療法の候補となる中等症から重症のAD患者集団へ適用可能である。

主要第3相試験では，トラロキヌマブにより，ADの他覚所見（IGA，EASI，SCORAD），自覚症状（そう痒NRS，睡眠NRS，POEM）およびQOL（DLQI，SF-36）を評価したいずれの疾患活動性指標においても，頑健かつ持続的な改善効果が得られた。これらの疾患活動性指標は，AD患者の疾患負荷全般を反映している。

トラロキヌマブによる治療は，初回負荷投与としてトラロキヌマブ600 mgで開始し，その後トラロキヌマブ300 mg Q2WをSCで16週間投与するものである。この投与用量は単剤投与およびTCSとの併用投与のいずれに対しても，統計的に有意なクリニカルレスポンスを得るのに十分であった。

主要第3相試験で使用されたレスポンダー基準は，臨床的に意味のある改善を評価する目的で選択された。第3相試験開始前に，その検証的な評価基準（IGA 0/1，EASI-75，およびそう痒NRSの4ポイント以上の減少）を規制当局に提示した。階層的検定を用い，多重性（IGA 0/1，EASI-75，そう痒NRS，SCORAD，およびDLQI）が調整された全ての主要および副次的評価項目において，16週間トラロキヌマブを投与した場合，プラセボ投与時に比べ，統計的に有意かつ臨床的に意味のある差が認められた。さらにPROにおいても，トラロキヌマブとプラセボと

の間の差が，投与 1～2 週後には認められており，トラロキヌマブの速やかな効果発現を被験者が認識していることを示唆している。

AD の他覚所見（Week 16 時点の EASI-75，Composite estimand）では，プラセボ + TCS 投与群では 35.7%の低減に対し，トラロキヌマブ + TCS 投与群では最大 56.0%低減した（M2.7.3，3.2.1.2 項）。EASI-75 を投与群間で比較した結果，いずれも統計的に高度で有意なトラロキヌマブの優越性がみられた（$p < 0.001$）。Composite estimand の主要解析では，救援療法（主に TCS）を受けた全ての被験者を治療不奏効とみなす保守的手法を採用した。この手法は，トラロキヌマブ投与中も必要に応じて外用療法を継続して使用するという，想定された使用方法を反映しているとは言えない（Abraham et al. 2020; Boguniewicz et al. 2018; Wollenberg et al. 2018b）。

第 3 相試験に組み入れられた被験者のベースライン時の EASI スコアは 16 以上としており，平均スコアは 29～33 であった。したがって， EASI スコアが 50%低下（EASI-50）した場合，顕著，かつ臨床的に意味のある反応が得られたものと捉えることができる（MCID は 6.6 と定義，4.3.1.1 項）。EASI-50 達成率は，単剤投与試験ではトラロキヌマブ投与群で 41.6%（ECZTRA1 試験）または 49.9%（ECZTRA2 試験），併用投与試験（ECZTRA 3 試験）で 79.4%であった。なおプラセボ投与群は，それぞれ 21.3%，20.4%および 57.9%であった（M2.7.3，Panel 54）。

より厳格な基準である IGA 0/1 を用い，Week 16 時点でレスポンダー基準を満たした被験者の割合を検討した結果，トラロキヌマブ投与群では 15.8～38.9%，プラセボ投与群では 7.1～26.2%であった（M2.7.3，3.2.1.1 項）。投与群間差は統計的に有意であり，トラロキヌマブの有効性を裏付けるものであった。なお上述のように，解析に際し，初期投与期間中，救援療法を受けた全ての被験者をノンレスポンダーとした。

トラロキヌマブと TCS を併用した場合，プラセボ投与群と比べ，トラロキヌマブ投与群ではより少ない TCS 使用量で，AD の徴候・症状および重症度，ならびに AD が被験者の生活の質におよぼす影響への改善が達成された。ECZTRA 3 試験におけるトラロキヌマブ投与群の Week 16 での TCS 使用量は，プラセボ投与群と比較して 50%少なかった。日本人被験者を対象とした ECZTRA 8 試験では，トラロキヌマブ投与群の Week 0 から Week 16 までの TCS 使用量は，プラセボ投与群と比べ 40%少なかった。これは検証された有効性の頑健性を裏付けており，TCS の節約効果により，TCS に関連する皮膚萎縮リスクが低減され，さらなる安全性の向上につながる可能性がある。

初期投与期間（16 週間）以降の有効性は，トラロキヌマブ Q2W 投与時または Q4W 投与時の効果により評価した。その結果，Week 16 時点にクリニカルレスポンスが得られた被験者の大半で，トラロキヌマブを単剤投与した場合，特に TCS 併用投与した場合において，Q2W および Q4W 投与のいずれにおいても，顕著な維持効果が認められた（4.7.1.1 および 4.7.1.1.1 項）。これらの結果は，初期投与期間（Q2W 投与）に「皮膚病変なしまたはほぼ病変なし」を達成した被験者を，その後 Q4W 投与に切り替えたとしても，治療効果を維持できることを示唆している。昨今，AD が IL-13 により引き起されること，IL-13 の mRNA やタンパク質の量が疾患重症度と相関することを示すエビデンスが増えている（Bieber 2020）。Week 16 時点で Q2W 投与によりクリニカルレスポンスを達成した被験者では，その後の IL-13 の中和と AD 管理の維持は，少ない投与頻度の Q4W 投与で十分である可能性がある。

Week 16 時点でクリニカルレスポンス（IGA 0/1 または EASI-75）が得られなかった被験者に Q2W 投与を継続した場合，レスポンダー率は顕著に増加した（4.7.2 項に示す）。レスポンダー率の定常状態は，おおむね単剤投与試験では Week 32～36 に，TCS 併用投与試験では Week 22～24 であった。単剤投与試験における非盲検投与期の結果から，Week 16 を超えて延長投与した場合，Week 16 時点で既に一部クリニカルレスポンス（EASI-50 および／または IGA = 2）を達成した被験者ではベネフィットが得られることが示された。

ECZTRA 1 試験から ECZTEND 試験に移行した日本人被験者において，臨床現場で想定される使用法に準じてトラロキヌマブの在宅投与を行った場合，IGA 0/1 レスポンダーと EASI-75 レスポンダーの割合は 104 週間にわたって安定した。

その他のベネフィットとして，自覚症状（そう痒 NRS，POEM，睡眠 NRS）および QOL（DLQI，SF-36）に対する改善効果がある。これらの効果は，予定する治療対象集団において，臨床的意義が高いと考えられる。トラロキヌマブ投与群では，プラセボ投与時に比べ，試験の初期投与期間中，全ての PRO で良好な結果が得られており，患者はトラロキヌマブ投与時の有効性を実感し，臨床的有用性を認識できているものと考える。この結果は，長期延長投与試験である ECZTEND で，投与の延長を提示された際，第 3 相試験に組み入れられたほとんどの被験者が投与継続を選択したという事実によっても裏付けられる。

最後に，ECZTRA 1 試験を解析した結果，トラロキヌマブが投与された場合，プラセボ投与時と比較して，Week 16 での *S. aureus* の皮膚コロニー形成は 10 分の 1 に低下しており，皮膚バリア機能の改善効果および皮膚炎症の軽減効果が示唆された。これは，プラセボと比較して，トラロキヌマブを投与した場合，12 週後の *S. aureus* 陽性率が低下したとの用量設定試験（D2213C00001）の結果を再現するものである。このようにトラロキヌマブによる治療を行うことで，*S. aureus* による皮膚感染機会が減少し，皮膚のバリア機能が改善する可能性は極めて高いと考えられる。

試験デザインに非盲検投与の選択肢があったことで，試験を通して投与を中止した被験者はわずかとなった。トラロキヌマブによる 16 週間の初期投与期間の後，プラセボ投与群に再無作為化され，その後クリニカルレスポンスが低下した被験者は，救援療法を受けた，もしくはトラロキヌマブの非盲検投与期間（任意で TCS を併用）へ移行した。これらより，投与中止が有効性におよぼす影響は検討されなかった。ただし，再無作為化後の非盲検投与への移行率（疾患重症度がベースラインから悪化したことを意味する）は，プラセボ投与群の方が高かった。

事前に規定された部分集団解析を行った結果，おおむね主要評価項目の成績に一貫性が認められた。単剤投与試験の部分集団解析結果から，黒人／アフリカ系アメリカ人の部分集団では，IGA 0/1 および EASI-75 とも，投与群間差の点推定値に，プラセボ投与群で優位性が見られたが，これはプラセボ投与群の高い反応による。すなわち，ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験において，この黒人／アフリカ系アメリカ人部分集団は，全体集団と比較して，ベースライン時点での疾病負荷は低く，また AD 治療薬の使用歴も少なく，治験中，頻繁な来院やスキンケア教育の向上（治験参加中の定期的な保湿剤使用を含む）により，プラセボ投与群の高い反応がもたらされた可能性がある。これに対し，ECZTRA 3 試験では，黒人／アフリカ系アメリカ人部分集団で

は，上記のようなプラセボ投与群の高い反応は認められず，トラロキヌマブの優位性が示されている。

ECZTRA 1 試験の日本人被験者ではベースライン時の疾患重症度が高く，トラロキヌマブ Q2W 投与およびプラセボ投与のいずれにおいても，Week 16 の IGA 0/1 レスポンダーの割合に影響をおよぼした。ただし，日本人部分集団における Week 16 の IGA 0/1 および EASI-75 は，試験全体集団における治療効果，特に treatment policy estimand の結果と一貫していた。

ECZTRA 8 試験におけるトラロキヌマブ + TCS の治療効果は，ECZTRA 3 試験におけるトラロキヌマブ + TCS の治療効果と同程度であった。

医師評価および患者報告に基づく有効性評価項目におけるベネフィットに加え，トラロキヌマブ投与により全身療法を必要とする皮膚感染症，重度または重篤な感染症およびヘルペス性湿疹の発現頻度が，プラセボ投与時に比べ，少なかった点も認められた（詳細を 5.3.1.4 項に示す）。

以上より，臨床的ベネフィットに関するエビデンスは，いずれも頑健なデータに基づくもので，トラロキヌマブは中等症から重症の AD 患者の治療に対し，TCS 併用の有無にかかわらず，使用することが支持される。

- これらのエビデンスは，適切に計画された，無作為化，プラセボ対照試験である主要単剤投与試験 2 試験（投与期間：52 週間）および主要 TCS 併用投与試験 1 試験（投与期間：32 週間）の大規模な患者集団において集積された。主要第 3 相試験 3 試験では，いずれの主要および副次的評価項目とも多重性を調整した結果，Week 16 時点でプラセボ投与に対して，統計的に有意であり，優越性が示された。
- AD の他覚および自覚徴候・症状，ならびに QOL を評価した医師評価アウトカムおよび PRO を含む複数の結果が一致しており，全体を通して一貫した有効性が示された。
- 主要評価項目では，3 つの estimand の結果を主要第 3 相試験の総括報告書に纏めた。有効性概括評価で示した estimand とは，投与の中止にもかかわらず，救援療法を受けずに達成した Week 16 時点の投与群間差を反映する主要な composite estimand である。二次的な hypothetical estimand は，IMP を完全に中止せず，救援療法も受けなかったという仮想的な意味で，全ての 被験者が投与を遵守した場合の Week 16 時点の投与群間差を示す。三次とした treatment policy estimand は，救援療法および投与中止にかかわらず Week 16 時点での投与群間差を示しており，実臨床に近い結果ととらえられる。3 つの estimand の全ての解析において，トラロキヌマブの有効性を支持した。
- 主要第 3 相試験では，きわめて高い投与の継続率を示し，トラロキヌマブによる治療は，患者に認識される良好なベネフィット―リスクをもたらす可能性が示された。

6.3 リスク

6.3.1 臨床的安全性データベースおよび ADR

収集された臨床的安全性データベースは，全体として，トラロキヌマブを単剤投与または TCS 併用投与時の安全性を検討するには十分な規模で，曝露および期間も十分であると考える。グロ

ーバルデータに含めた試験全体において，AD 患者 2,092 例（このうち 1,991 例はトラロキヌマブ 300 mg が投与され，807 例が 52 週間以上トラロキヌマブに曝露された）を含む 4,281 例がトラロキヌマブに曝露された。さらに，日本人 AD 患者 53 例が，ECZTRA 8 試験において，トラロキヌマブ 300 mg に曝露された（これらの被験者は，グローバルデータに含まれていない）。
ECZTRA 1 試験，ECZTRA 8 試験，J-ECZTEND および D2213C00001 試験全体で，日本人被験者 198 例がトラロキヌマブに曝露されており（このうち 101 例は，曝露期間が 12 ヵ月以上，79 例は 24 ヵ月以上，27 例は 36 ヵ月以上），日本人被験者におけるトラロキヌマブの長期安全性および有効性の維持を評価することが可能である。

これらのデータにより，全身療法の候補となる中等症から重症 AD 患者にトラロキヌマブを単剤投与または TCS 併用投与した場合，良好な安全性プロファイルと良好な忍容性を示すことが裏付けられた。トラロキヌマブ投与時の SAE 発現頻度は，プラセボ投与時より低かった。また IMP の完全な中止に至った AE の発現頻度も低く，両群間で同程度であった。全体として，AE の重症度は軽度または中等度であり，一過性であった。

特定された ADR を Panel 41 に示す。ここで示す ADR は，得られた安全性成績，過去の臨床経験，一般的に考慮すべき事項，因果関係の有無，および生物学的妥当性の包括的なレビューの結果に基づく（M2.7.4，2.1.8 項に示す）。なお重要な特定されたリスクはなかった。

Panel 41　トラロキヌマブ AD 試験で特定された ADR の概要

MedDRA System Organ Class	Frequency	Adverse reaction
感染症および寄生虫症	Very common Common	上気道感染[a] 結膜炎
血液およびリンパ系障害	Common	好酸球増加症[b]
眼障害	Common Uncommon	アレルギー性結膜炎 角膜炎
一般・全身障害および投与部位の状態	Common	注射部位反応[c]

注：ADRは，ADプールの初期投与期間に基づいて特定された。**a** = PT「上咽頭炎」，「上気道感染」，「咽頭炎」のグループ／クラスター用語，**b** = PT「好酸球増加症」，「好酸球数増加」のグループ／クラスター用語，**c** = 高位用語
注射部位反応における PT のグループ／クラスター用語。Frequency categories are: very common (≥1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥1/1, 000 to <1/100); rare (≥1/10, 000 to <1/1, 000); very rare (<1/10, 000).

Source: Panel 40.

特定された ADR は，日本の添付文書に記載する予定である。日本の添付文書の各 ADR 発現頻度は，ECZTRA 1，ECZTRA 3 および ECZTRA 8 試験（全投与期間）の併合解析で，治験担当医師により IMP との因果関係が否定できない，もしくはおそらく関連ありと評価された AE，または因果関係が不明な AE の数に基づいて算出されている（M5.3.5.3 JP ADR 解析）。

初期投与期間（16 週間）に認められた ADR は，注射部位反応を除き，AD 患者集団では一般に認められる事象であった。Week 52 までの投与で認められた安全性は，初期投与期間で認めら

れたものと同様であった。多くの事象が軽度または中等度，一過性であり，投与中止には至った事象はなかった。

以下に，得られた文献および最新の治療に基づき，AD およびモノクローナル抗体で注目すべき安全性領域および認識されているリスクを考察する。

上気道感染の発現頻度の増加

AD プールにおいて，初期投与期間中の「上咽頭炎」の発現頻度は，トラロキヌマブ投与群（15.9%）ではプラセボ投与群（11.6%）より高かった。またわずかであるが，同様の差が関連する事象でもみられた：「上気道感染」（5.6%，4.8%：トラロキヌマブ投与群，プラセボ投与群）および「咽頭炎」（1.1%，0.2%）。トラロキヌマブ投与群（67%）とプラセボ投与群（68%）で報告された 3 分の 2 を超える上気道感染に関連する事象は，感冒として報告された。大部分は軽度と判断され，SAE，重度，トラロキヌマブの完全な中止に至ったものはなく，試験終了時には 94%を超える被験者が回復した。継続投与中，これらの 100 人年あたりの発現率は，初期投与期間と比較して低かった。

本事象に関する試験および AD プール全体での一貫性を考慮し，グループ用語「上気道感染」を ADR として提示する。

眼の障害の発現頻度の増加

疫学データにおいて，AD 患者は，一般集団と比較して，結膜炎，角膜炎，および円錐角膜などの眼の併存疾患が増加するリスクがあり，さらに眼の合併症の発現頻度は AD の重症度とともに増加することが示されている（Thyssen et al. 2017）。同じ IL-13 経路を標的とする別のモノクローナル抗体（デュピルマブ）では，AD 患者において高い発現頻度で，結膜炎が認められている（May and Fung 2015; Thavagnanam et al. 2011）。この結果を裏付ける機序は不明である。

いずれの ECZTRA 試験においても，眼の障害の AESI は，結膜炎，角結膜炎または角膜炎に分類された。AD プールにおいて，初期投与期間中，「結膜炎」および「アレルギー性結膜炎」の事象（PT）は，トラロキヌマブ投与時で，プラセボ投与時に比べ，高頻度報告された（「結膜炎」：5.4%，1.9%，「アレルギー性結膜炎」：2.0%，1.1%）。「結膜炎」および「アレルギー性結膜炎」事象のほとんどが，治験中に治療され，治験中に消失または消失中となった。AD 対象試験全体では，医師により角膜炎および角結膜炎に分類された眼の障害は少なかったが，初期投与期間中，PT レベルで，トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群の間でわずかな不均衡をみとめ，トラロキヌマブ投与群で「角膜炎」がわずかに認められた（0.5%［8 件，うち 4 件は角結膜炎に分類］，0.0%）。

これらのことから，PT の「結膜炎」，「アレルギー性結膜炎」，および「角膜炎」をトラロキヌマブの ADR として提示する。眼の障害のうち，重篤なものはなく，大部分が軽度または中等度であり，可逆的であった。トラロキヌマブ継続投与中，「結膜炎」，「アレルギー性結膜炎」，および「角膜炎」の 100 人年あたりの発現率は，初期投与期間と比較して低かった。

好酸球増加症の発現頻度の増加

好酸球数は，両投与群ともベースラインで高い値を示したが，AD 患者では既知の所見である（Werfel et al. 2016）。好酸球数が正常値上限（0.5×10^9/L）を超えた被験者の割合は，トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群で同程度であった（44.5%，41.9%）。

AD プールの初期投与期間中，PT「好酸球増加症」および「好酸球数増加」の発現頻度は，プラセボ投与群（0.3%）より，トラロキヌマブ投与群（1.2%）で高かった。トラロキヌマブ投与群では，好酸球数は継続投与中，ベースラインまで低下した。52 週間までの投与（単剤投与プール）における好酸球増加症の曝露調整発現率は，トラロキヌマブ Q2W 投与時では，初期投与期間と比べ低く，経時的に事象が蓄積することはなかった。好酸球数増加の機序は，今のところ不明であるが，トラロキヌマブ投与時に好酸球増加発現率に差がある点が一貫して報告されている。したがって，PT「好酸球増加症」（グループ用語「好酸球増加症」および「好酸球数増加」）を ADR として提示する。

好酸球増加症が認められた被験者の安全性プロファイルは，被験者全体の安全性プロファイルと同等であった。また AD 対象試験全体では，重篤な好酸球性疾患（好酸球性多発血管炎性肉芽腫症を含む）または好酸球増加症および全身性症状（DRESS）を伴う薬物反応は，トラロキヌマブ投与群では見られなかった。

免疫原性および全身性過敏性反応のリスクの低下

過敏性反応は，治療薬（モノクローナル抗体を含む）に共通するリスクであり，全ての治療用タンパク製剤と同様，トラロキヌマブは ADA 産生を引き起こす免疫反応を誘導する可能性がある。免疫原性の潜在性がおよぼす臨床的影響としては，影響がないまたはほとんどない場合から，PK 変化，有効性低下，および安全性の問題（アナフィラキシー／過敏性反応の誘導，免疫複合体病など）まで，さまざまである（Singh 2011）。そこで，トラロキヌマブの全ての臨床試験において得られた血清検体を用いて，免疫原性の評価を行った。

過敏性反応は，一般に，IgE 介在性の好塩基球および肥満細胞からのヒスタミン，ロイコトリエン，トリプターゼおよびプロスタグランジンの放出と関連するが，非 IgE 介在性の経路も関係する可能性がある。

本資料で示した安全性成績から，トラロキヌマブ投与により免疫原性の発現が増加する可能性はなかった。トラロキヌマブの全ての臨床試験を通して ADA 発現頻度は低かった。ECZTRA 1，ECZTRA 2，ECZTRA 3 および ECZTRA 5 試験の初期投与期間においても，ADA 発現頻度は低く，トラロキヌマブ投与群（1.4%）とプラセボ投与群（1.3%）で同程度であった。なお数例の被験者において，IMP 投与中に nAb の発現を認めた（トラロキヌマブ投与群：1,553 例中 2 例，0.1%，プラセボ投与群：629 例中 1 例，0.2%）。ECZTRA 試験の全試験期間中，トラロキヌマブが投与された被験者における ADA 発現頻度は 4.6%（1,939 例中 90 例）で，ADA を継続した被験者は 0.9%（1,939 例中 17 例），nAB が見られた被験者は 1.0%（1,939 例中 19 例）であった。

ADA（nAb を含む）反応が，トラロキヌマブの曝露，安全性，または有効性におよぼす影響はなかった。また，トラロキヌマブ投与後，アナフィラキシーおよび重篤なアレルギー反応のリス

クの増加はなく，AD 試験においてトラロキヌマブ投与後，免疫複合体病，血清病または血清病様反応（免疫複合体の形成に関連する III 型過敏性反応）の報告もなかった。

過敏性反応を，特別な警告および使用上の注意として，製品情報に含めることを提案する。「過敏性反応が発生した場合，トラロキヌマブの投与を中止し，適切な治療を行うこと」を推奨する。またトラロキヌマブは，最終製品の成分に対して過敏性反応の既往歴のある患者には禁忌とする。

トラロキヌマブ投与による重度または重篤な感染症のリスク

一部の生物学的製剤では重篤な感染症（日和見感染を含む）が高頻度に認められることから（Kalb et al. 2015; Singh 2011; Winthrop et al. 2015），一連の感染症について評価した。全体として，重度の感染症および重篤な感染症の調整済み発現率は，トラロキヌマブ投与群ではプラセボ投与群に比べ低かった。またトラロキヌマブ投与と全身療法を必要とする皮膚感染，ヘルペス性湿疹，日和見感染，臨床的な内部寄生虫感染，結核またはその他の重度および重篤な感染症のリスクの増加との間に関連はなかった。

悪性腫瘍のリスク

生物学的製剤による免疫系を治療的調節は，望ましくない有害な作用を引き起こす可能性がある。IL-13 が腫瘍細胞におよぼす影響を検討したげっ歯類の試験では，相反する結果が得られている。トラロキヌマブの非臨床がん原性試験は実施されなかった。カニクイザルの 26 週間の反復投与毒性試験では，発がんリスクを増加させるエビデンスは認められなかった。

AD 試験では，悪性腫瘍の既往歴を持つ患者は除外した。ただし，スクリーニングの 12 ヵ月以上前に治癒した基底細胞癌，限局性の皮膚扁平上皮癌，または子宮頚部上皮内癌，およびスクリーニングの 5 年以上前に治癒したその他の悪性腫瘍は適格とした。

悪性腫瘍の報告は少なく，トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群で同程度であった。トラロキヌマブの投与開始と事象の潜伏期に明らかな関連は認められず，また経時的な悪性腫瘍の集積も認められなかった。したがって，得られたデータから，トラロキヌマブによる悪性腫瘍のリスクが増加する可能性は認められなかった。

自殺行為または精神障害のリスク

コントロール不十分な AD 患者の症状には，皮膚の痒み，灼熱感，および疼痛の消耗性症状などがある。これらの症状は，睡眠不足や，病変部位を見られることによる社会的な羞恥心とともに，患者の社会心理的健康に悪影響をおよぼす可能性がある（Weidinger and Novak 2016）。最近のメタ解析から， AD 患者は非 AD 対照者に比べ，自殺念慮および自殺企図のリスクが増加していることが示されている（Sandhu et al. 2019）。そこで，全ての ECZTRA 試験を通じて， HADS を用い，自殺および自傷行為に関連する AE を標準化された MedDRA 検索で報告される全ての AE に適用し，被験者が認知する不安および抑うつに関連した症状を検討した。

AD 試験全体で自殺念慮に関連する事象は 2 件収集された。1 件は企図的過量投与（アルプラゾラムと飲酒による），1 件は希死念慮を有するうつ病であった。いずれの事象もトラロキヌマ

ブとの関連はないと判断され，両事象とも，複数の外的ストレス要因が原因として報告された。SOC「精神障害」として報告された事象の発現頻度は，トラロキヌマブ投与群（3.1%）とプラセボ投与群（2.9%）で同程度であった。単剤投与プールでは，Week 16 時点の HADS 平均合計スコアのベースラインからの改善は，プラセボ投与群よりトラロキヌマブ投与群で大きかった（$p = 0.003$）ことから，トラロキヌマブの不安および抑うつ症状に対する有益な作用が示唆される。また，ベースライン時点に不安や抑うつの症状があった被験者で，不安／抑うつのスコアがカットオフ未満まで低下した被験者の割合は，トラロキヌマブ投与群ではプラセボ投与群に比べ，高かった（$p = 0.001$，詳細を M2.7.3，3.2.3.5 項に示す）。全体として，HADS 尺度の結果から，トラロキヌマブにより，不安または抑うつのリスクの増加はないことを示している。

心血管障害またはその他のまれな事象のリスク

米国 FDA の要請により，心血管事象を注目すべき安全性領域とした。曝露プールおよび拡大 AD プールのいずれにおいても，全試験期間の注目すべき心血管事象の発現頻度および 100 人年あたりの発現率は，トラロキヌマブとプラセボとで同程度であった。被験者の既往歴，ベースラインの患者背景および事象の発現時期を踏まえると，トラロキヌマブ投与による心血管事象のリスクの増加は認められない。

まれな AE は，EMA が発行したイベントモニタリングのための PT 一覧に基づき評価した（EMA 2016）。29 件のまれな事象が AD プールの MedDRA 検索により収集されたが，100 人年あたりの発現率の投与群間差は認められなかった（トラロキヌマブ投与群：1.4 例／100 人年，プラセボ投与群：1.3 例／100 人年）。個別に事象を評価した結果，トラロキヌマブ投与で因果関係を示唆するものはなかった。したがって，トラロキヌマブ投与とこれらのまれな事象のリスクの増加に，関連はなかった。

6.3.2　安全性データベースの限界

蠕虫感染症

蠕虫感染症が判明している患者は，臨床試験から除外した。トラロキヌマブが IL-13 のシグナル伝達を阻害することで，蠕虫感染症に対する免疫反応に影響をおよぼすかどうか，明らかではない。そのリスクを軽減するため，提案する製品情報には，既存の蠕虫感染症患者はトラロキヌマブ投与を開始する前に適切に治療すべきであるとの推奨を含める。トラロキヌマブ投与中に感染し，駆虫薬に反応しない患者は，感染症が回復するまでトラロキヌマブ投与を中止する。

ワクチン接種

ECZTRA 5 試験において，破傷風トキソイドおよび髄膜炎菌ワクチンに対する免疫応答を評価した結果，トラロキヌマブによる非生ワクチンに対する免疫応答への影響はなかった。しかし，トラロキヌマブと生（弱毒化）ワクチンの併用に関するデータは得られていないため，添付文書には生ワクチンとの同時投与を避けることを提案する。

高齢患者への使用

AD プールでは，高齢者（65 歳以上）は 109 例（4.8%）組み入れられ，このうち 77 例がトラロキヌマブに曝露された。投与群に関係なく，全体の AE 発現頻度は，高齢者では若年成人より低かった。この差は，主に高齢の被験者では「アトピー性皮膚炎」および「上咽頭炎」の発現頻度が低いことによる。この 2 つの事象を除き，AE プロファイルは，高齢者集団と若年成人集団とで同様であった。したがって，高齢者における用量調節は推奨しない。

小児患者への使用

小児患者におけるトラロキヌマブの安全性および有効性は，現時点で確立されていない。最近，青年期の中等症から重症 AD 患者を対象とした第 3 相試験成績（LP0162-1334，ECZTRA6 試験）が纏められたが，本成績は本資料には含まれていない。

妊娠および授乳時の使用

妊婦を対象としたトラロキヌマブのリスクに関するデータは限られている。またトラロキヌマブがヒト乳汁への移行，または乳汁摂取後の全身吸収について，不明である。授乳中の使用については，子への授乳のベネフィットと，母体への投与のベネフィットを考慮し，授乳を中止するか，またはトラロキヌマブの投与を中止するか，決める必要がある。

長期使用

日本人被験者にトラロキヌマブを長期使用した場合のデータは J-ECZTEND から得られている。J-ECZTEND の結果と ECZTRA 1 試験に参加した日本人被験者の結果を比較すると，全体的な安全性プロファイルは，両試験間で同様であった。J-ECZTEND では AE，重度 AE，SAE の 100 人年あたりの発現率は低く，試験参加の中止に至った AE はなかった。したがって，任意に TCS を併用した場合のトラロキヌマブの長期使用時の安全性および有効性は，初期投与時と同様であった。

関連治療薬との直接的または間接的比較

経口シクロスポリンは，AD を対象としたトラロキヌマブ第 3 相試験を開始した時点では，多くの国において AD に対して承認された唯一の全身療法であり（ただし，米国では AD には承認されていない），その適応は重症の AD の治療に限られていた。

また，経口シクロスポリンによる治療は，観察された臨床的ベネフィットが副作用のリスクを上回る場合にしか推奨されていなかった（Wollenberg et al. 2018b）ことから，主要第 3 相試験の比較対照薬として，プラセボが選択された。

その後，別の生物学的製剤治療薬（デュピルマブ）が中等症から重症の AD 治療薬として承認された。申請者は，現在使用可能な他の治療法との間で，リスクとベネフィットを直接比較するための head-to-head 試験を実施していない。また，試験デザインや被験者集団，ウォッシュアウト期間の長さ，救援療法使用の指示，併用投与試験における TCS の「積極的な使用」対「反応

的な使用」，組入れの条件（痒みスコア 4 ポイント以上），全身性 AD 治療薬の使用歴のある被験者の割合などに違いがあるため，他の臨床試験との間接比較も適切ではないと考える（1.7.1 項）。

6.4 ベネフィット・リスク評価

中等症から重症の AD は炎症性皮膚障害であり，高度の慢性化と高い障害負荷を伴う。通常，小児期に発症する一般的な皮膚疾患である。成人ではある程度寛解の傾向はあるものの，有病率は依然として高い。AD は慢性疾患であることから，長期の治療が必要となる。AD の基礎となる病態生理は，皮膚バリア機能障害，微生物叢異常および免疫調節不全などの複雑で多面的な組み合わせであり，慢性 2 型炎症を引き起こす。最近の知見では，IL-13 が AD における皮膚バリア異常の原因となる重要なサイトカインであることが示唆されている。AD の身体的徴候・症状（そう痒，疼痛など）などの直接的な患者の疾患負担は大きく，さらに，睡眠，心の健康，集中力，日常生活の活動，学校や職場での出席，出勤および成績へも間接的には悪影響をおよぼす。

疾患は慢性化するとともに，有効かつ許容可能な長期安全性プロファイルを有する治療選択肢は限られることから，中等症から重症の AD 管理は困難を極める。AD の症状は多様で，また疾患再燃の傾向があるため，長期にわたって十分な管理を行うために，多様な治療選択肢が必要となる。

トラロキヌマブは，外用療法によるコントロールでは不十分な中等症から重症の AD 成人患者に対し，高い治療効果をもたらす新たな生物学的製剤である。IL-13 サイトカインを特異的に標的とすることで，AD の基礎となる病理に集中的かつ選択的に介入し，2 型炎症反応を低減することで，皮膚のバリア機能を回復させ，炎症，痒みおよび皮膚肥厚を軽減できる。

中等症から重症の AD 患者を対象としたほぼ同様の検証的第 3 相試験 2 試験（ECZTRA1 および ECZTRA2）において，トラロキヌマブ単剤投与の有効性は，全ての主要評価項目および多重性を調整した副次的評価項目において，一貫して示された。また TCS 併用した際のトラロキヌマブの有効性を検討した併用投与試験（ECZTRA 3）でも，全ての主要評価項目および多重性を調整した副次的評価項目において，一貫して有効性が示された。これらの試験全体を通して，顕著でかつ臨床的に意味のあるベネフィットが得られた。さらに良好な安全性プロファイルも確認されており，既存の非選択的全身性免疫抑制剤で見られるような毒性や重度の AE はみられず，さらにアナフィラキシー反応，血清病，重篤な感染症または精神障害などの，注目すべき安全性領域に特定されたリスクも認められなかった。

TCS 併用の有無にかかわらず，客観的な AD 疾患指標においても，トラロキヌマブにより頑健かつ持続的な改善が得られている。これは AD 疾患の主観的な症状（そう痒 NRS，睡眠 NRS および POEM）に加え，患者の QOL（DLQI および SF-36）を評価した Week 16 時点での全ての PRO のベースラインからの変化でも認められた。これらの評価の結果は，いずれも予定される対象集団において，臨床的に意味のある結果である。投与開始後の早期から明確なベネフィットが得られており，ほとんどの評価で初回評価の時点（Week 1～2）から顕著な変化が認められ，さらに投与を継続することで，その効果は持続することが確認された。

トラロキヌマブと TCS を併用することで，併用する TCS の使用量が大幅に減少したことに対するトラロキヌマブの有効性が示された。トラロキヌマブは，16 週間の初期投与期間以降も Week 52 まで有効であった。Week 16 時点でトラロキヌマブ Q2W 投与によりクリニカルレスポンスを達成した被験者の多くが，Q2W または Q4W 投与のいずれにおいても，クリニカルレスポンスを高い値で維持した。これはトラロキヌマブと TCS を併用した場合に最も顕著であった。

Week 16 で規定のクリニカルレスポンスが得られなかった被験者の多くで，初期投与期間以降も投与を継続することで，クリニカルレスポンスが得られた。

また，トラロキヌマブ投与は *S. aureus* による皮膚感染症を低減したが，これは皮膚のバリア機能が改善された結果であると考えられる。

安全性の観点から，トラロキヌマブの忍容性は良好で，安全性プロファイルも良好であり，重要な特定されたリスクはない。トラロキヌマブで特定された ADR は，注射部位反応を除き，AD 患者集団では一般的に認められているものである（好酸球増加症，眼の障害，上気道感染［主に感冒と報告された］）。これらの事象は，相対的には発現頻度は低く，重症度はおおむね軽度または中等度で，一過性であったことから，管理可能であった。全身療法を必要とする皮膚感染，ヘルペス性状湿疹，重症または重篤な感染症の発現頻度は，プラセボ投与と比べ，トラロキヌマブ投与時で低く，IL-13 を特異的に標的とすることで，AD 患者に一般的に見られる感染症に良好な影響をおよぼす可能性があることが示唆された。

完了した試験の 52 週間および J-ECZTEND 試験の 104 週間までの投与期間に依存する安全性の懸念はなかった。また経時的な治療効果の低下も認められなかった。これらの効果は AD のような慢性疾患では極めて重要である。

以上より，トラロキヌマブは，中等症から重症の AD 患者において，頑健かつ良好な有効性および忍容性を示す治療選択肢であり，外用療法ではコントロール不十分な AD 患者にとって，単剤投与および TCS 併用投与のいずれにおいても，臨床的ベネフィットを大幅に向上させる長期治療の重要な治療選択肢となり得る。

参考文献

Abraham S, Haufe E, Harder I, Heratizadeh A, Kleinheinz A, Wollenberg A, et al. Implementation of dupilumab in routine care of atopic eczema. Results from the German national registry TREATgermany. Br J Dermatol. 2020.

Albanesi C, Fairchild HR, Madonna S, Scarponi C, De Pita O, Leung DY, et al. IL-4 and IL-13 negatively regulate TNF-alpha- and IFN-gamma-induced beta-defensin expression through STAT-6, suppressor of cytokine signaling (SOCS)-1, and SOCS-3. J Immunol. 2007;179(2):984-92.

Apter AJ. The tralokinumab story: Nothing is ever simple. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(4):1336-8.

Ariens LFM, van der Schaft J, Bakker DS, Balak D, Romeijn MLE, Kouwenhoven T, et al. Dupilumab is very effective in a large cohort of difficult-to-treat adult atopic dermatitis patients: First clinical and biomarker results from the BioDay registry. Allergy. 2020;75(1):116-126.

Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson EL, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. Allergy. 2018;73(6):1284-93.

Basra MK, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. Dermatology. 2015;230(1):27-33.

Beck LA, Thaci D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. N Engl J Med. 2014;371(2):130-9.

Berdyshev E, Goleva E, Bronova I, Dyjack N, Rios C, Jung J, et al. Lipid abnormalities in atopic skin are driven by type 2 cytokines. JCI insight. 2018;3(4).

Bieber T. Atopic dermatitis. N Engl J Med. 2008;358(14):1483-94.

Bieber T. Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. Allergy. 2020;75(1):54-62.

Blanchard C, Mishra A, Saito-Akei H, Monk P, Anderson I, Rothenberg ME. Inhibition of human interleukin-13-induced respiratory and oesophageal inflammation by anti-human-interleukin-13 antibody (CAT-354). Clin Exp Allergy. 2005;35(8):1096-103.

Boguniewicz M, Alexis AF, Beck LA, Block J, Eichenfield LF, Fonacier L, et al. Expert Perspectives on Management of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Multidisciplinary Consensus Addressing Current and Emerging Therapies. The journal of allergy and clinical immunology In practice. 2017;5(6):1519-31.

Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, Ong PY, Silverberg J, Farrar JR. Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 2018;120(1):10-22.

Breuer K, Kapp A, Werfel T. Bacterial infections and atopic dermatitis. Allergy. 2001;56(11):1034-41.

Brunner PM, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Paller AS, Kabashima K, Amagai M, et al. Increasing Comorbidities Suggest that Atopic Dermatitis Is a Systemic Disorder. J Invest Dermatol. 2017;137(1):18-25.

Bunikowski R, Mielke M, Skarabis H, Herz U, Bergmann RL, Wahn U, et al. Prevalence and role of serum IgE antibodies to the Staphylococcus aureus-derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 1999;103(1 Pt 1):119-24.

Callen J, Chamlin S, Eichenfield LF, Ellis C, Girardi M, Goldfarb M, et al. A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis. Br J Dermatol. 2007;156(2):203-21.

Cardona ID, Cho SH, Leung DY. Role of bacterial superantigens in atopic dermatitis : implications for future therapeutic strategies. American journal of clinical dermatology. 2006;7(5):273-9.

Castells MC. Anaphylaxis to chemotherapy and monoclonal antibodies. Immunol Allergy Clin North Am. 2015;35(2):335-48.

Chalmers JR, Schmitt J, Apfelbacher C, Dohil M, Eichenfield LF, Simpson EL, et al. Report from the third international consensus meeting to harmonise core outcome measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials (HOME). Br J Dermatol. 2014;171(6):1318-25.

Chen X, Anstey AV, Bugert JJ. Molluscum contagiosum virus infection. The Lancet Infectious diseases. 2013;13(10):877-88.

Chieosilapatham P, Ogawa H, Niyonsaba F. Current insights into the role of human beta-defensins in atopic dermatitis. Clinical and experimental immunology. 2017;190(2):155-66.

Chopra R, Silverberg JI. Assessing the severity of atopic dermatitis in clinical trials and practice. Clin Dermatol. 2018;36(5):606-15.

Czarnowicki T, Gonzalez J, Shemer A, Malajian D, Xu H, Zheng X, et al. Severe atopic dermatitis is characterized by selective expansion of circulating TH2/TC2 and TH22/TC22, but not TH17/TC17, cells within the skin-homing T-cell population. J Allergy Clin Immunol. 2015;136(1):104-15.e7.

Czarnowicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(1):1-11.

Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, Lien L, Poot F, Jemec GBE, et al. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. J Invest Dermatol. 2015;135(4):984-91.

Dirks NL, Meibohm B. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010;49(10):633-59.

Eckert L, Gupta S, Amand C, Gadkari A, Mahajan P, Gelfand JM. Impact of atopic dermatitis on health-related quality of life and productivity in adults in the United States: An analysis using the National Health and Wellness Survey. J Am Acad Dermatol. 2017;77(2):274-9.

Egeberg A, Andersen YM, Gislason GH, Skov L, Thyssen JP. Prevalence of comorbidity and associated risk factors in adults with atopic dermatitis. Allergy. 2017;72(5):783-91.

Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. J Am Acad Dermatol. 2014;71(1):116-32.

Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2014;70(2):338-51.

EMA. European Medicines Agency. Inspections and Human Medicines Pharmacovigilance Division: Designated Medical Event (DME) list, EMA/557113/2016. 2016.

EMEA. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQoL) measures in the evaluation of medicinal products. EMEA/CHMP/EWP/139391/2004. 2005.

European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatology. 1993;186(1):23-31.

FDA. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. 2009.

FDA. The Food and Drug Administration. Advice from FDA, Department of Health and Human Services: Study Protocols LP0162-1325 and LP0162-1326 (23-Jun). Reference ID: 4115573. 2017.

Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. Clinical and experimental dermatology. 1994;19(3):210-6.

Furue K, Ito T, Tsuji G, Ulzii D, Vu YH, Kido-Nakahara M, et al. The IL-13-OVOL1-FLG axis in atopic dermatitis. Immunology. 2019;158(4):281-6.

Futamura M, Leshem YA, Thomas KS, Nankervis H, Williams HC, Simpson EL. A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: Many options, no standards. J Am Acad Dermatol. 2016;74(2):288-94.

Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. Expert Rev Clin Immunol. 2017;13(5):425-37.

GlobalSkin.org. Atopic Dermatitis: A Collective Global Voice for Improving Care. 2018.

Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol. 1980;60(92):44-7.

Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. Experimental dermatology. 2001;10(1):11-8.

Hershey GK. IL-13 receptors and signaling pathways: an evolving web. J Allergy Clin Immunol. 2003;111(4):677-90; quiz 91.

Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, Debenedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. J Allergy Clin Immunol. 2007;120(1):150-5.

Hu Y, Chen Z, Gong Y, Shi Y. A Review of Switching Biologic Agents in the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. Clin Drug Investig. 2018;38(3):191-9.

Jeon C, Yan D, Nakamura M, Sekhon S, Bhutani T, Berger T, et al. Frequency and Management of Sleep Disturbance in Adults with Atopic Dermatitis: A Systematic Review. Dermatology and therapy. 2017;7(3):349-64.

Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, Toole J, Poulin Y, Cohen AD, et al. Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). JAMA dermatology. 2015;151(9):961-9.

Karimkhani C, Dellavalle RP, Coffeng LE, Flohr C, Hay RJ, Langan SM, et al. Global Skin Disease Morbidity and Mortality: An Update From the Global Burden of Disease Study 2013. JAMA Dermatol. 2017;153(5):406-12.

Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, Aihara M, Kondo N, Saeki H, et al. Japanese Guideline for Atopic Dermatitis 2014. Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology. 2014;63(3):377-98.

Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, Ebihara T, Katayama I, Saeki H, et al. Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2018. The Journal of dermatology. 2019;46(12):1053-101.

Koppes SA, Brans R, Ljubojevic Hadzavdic S, Frings-Dresen MH, Rustemeyer T, Kezic S. Stratum corneum tape stripping: Monitoring of inflammatory mediators in atopic dermatitis patients using topical therapy. Int Arch Allergy Immunol. 2016;170(3):187-93.

Lamel SA, Myer KA, Younes N, Zhou JA, Maibach H, Maibach HI. Placebo response in relation to clinical trial design: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials for determining biologic efficacy in psoriasis treatment. Arch Dermatol Res. 2012;304(9):707-17.

Lee HH, Patel KR, Singam V, Rastogi S, Silverberg JI. A systematic review and meta-analysis of the prevalence and phenotype of adult-onset atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2018.

LEO Pharma. Psychometric measurement properties of the Worst Daily Pruritus Numeric Rating Scale (NRS).

Lin PT, Wang SH, Chi CC. Drug survival of biologics in treating psoriasis: a meta-analysis of real-world evidence. Sci Rep. 2018;8(1):16068.

Looney RJ, Diamond B, Holers VM, Levesque MC, Moreland L, Nahm MH, et al. Guidelines for assessing immunocompetency in clinical trials for autoimmune diseases. Clin Immunol. 2007;123(3):235-43.

Matsushima S, Huang Y, Suzuki H, Nishino J, Lloyd P. Ethnic sensitivity assessment - pharmacokinetic comparability between Japanese and non-Japanese healthy subjects on selected mAbs. Expert opinion on drug metabolism & toxicology. 2015;11(2):179-91.

May RD, Fung M. Strategies targeting the IL-4/IL-13 axes in disease. Cytokine. 2015;75(1):89-116.

May RD, Monk PD, Cohen ES, Manuel D, Dempsey F, Davis NH, et al. Preclinical development of CAT-354, an IL-13 neutralizing antibody, for the treatment of severe uncontrolled asthma. Br J Pharmacol. 2012;166(1):177-93.

Ministry of Health LaW. 2017 Patient Survey (Classification of disease). 2017.

Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380(9859):2197-223.

Nair P, O'Byrne PM. The interleukin-13 paradox in asthma: effective biology, ineffective biologicals. Eur Respir J. 2019;53(2).

Nakagome K, Nagata M. Involvement and Possible Role of Eosinophils in Asthma Exacerbation. Front Immunol. 2018;9:2220.

Niyonsaba F, Kiatsurayanon C, Chieosilapatham P, Ogawa H. Friends or Foes? Host defense (antimicrobial) peptides and proteins in human skin diseases. Experimental dermatology. 2017;26(11):989-98.

Nomura I, Goleva E, Howell MD, Hamid QA, Ong PY, Hall CF, et al. Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. J Immunol. 2003;171(6):3262-9.

Oetjen LK, Mack MR, Feng J, Whelan TM, Niu H, Guo CJ, et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch. Cell. 2017;171(1):217-28.e13.

Pereira MP, Stander S. Assessment of severity and burden of pruritus. Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology. 2017;66(1):3-7.

Phan NQ, Blome C, Fritz F, Gerss J, Reich A, Ebata T, et al. Assessment of pruritus intensity: prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. Acta Derm Venereol. 2012;92(5):502-7.

Popovic B, Breed J, Rees DG, Gardener MJ, Vinall LM, Kemp B, et al. Structural characterisation reveals mechanism of IL-13-neutralising monoclonal antibody tralokinumab as inhibition of binding to IL-13Rα1 and IL-13Rα2. J Mol Biol. 2017;429(2):208-19.

Purwar R, Werfel T, Wittmann M. IL-13-stimulated human keratinocytes preferentially attract CD4+CCR4+ T cells: possible role in atopic dermatitis. J Invest Dermatol. 2006;126(5):1043-51.

Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26(9):1176-93.

Sandhu JK, Wu KK, Bui TL, Armstrong AW. Association Between Atopic Dermatitis and Suicidality: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA dermatology. 2019;155(2):178-87.

Sanyal RD, Pavel AB, Glickman J, Chan TC, Zheng X, Zhang N, et al. Atopic dermatitis in African American patients is TH2/TH22-skewed with TH1/TH17 attenuation. Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 2019;122(1):99-110.e6.

Schmitt J, Langan S, Deckert S, Svensson A, von Kobyletzki L, Thomas K, et al. Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: a systematic review and recommendation. J Allergy Clin Immunol. 2013;132(6):1337-47.

Schmitt J, Spuls PI, Thomas KS, Simpson E, Furue M, Deckert S, et al. The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials. J Allergy Clin Immunol. 2014;134(4):800-7.

Schram ME, Spuls PI, Leeflang MM, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. Allergy. 2012;67(1):99-106.

Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. J Am Acad Dermatol. 2014;71(2):327-49.

Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, Cooper KD, Silverman RA, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. J Am Acad Dermatol. 2014;71(6):1218-33.

Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, et al. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: A population-based cross-sectional study. Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 2018;121(3):340-7.

Silverwood RJ, Forbes HJ, Abuabara K, Ascott A, Schmidt M, Schmidt SAJ, et al. Severe and predominantly active atopic eczema in adulthood and long term risk of cardiovascular disease: population based cohort study. BMJ (Clinical research ed). 2018;361:k1786.

Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2016;375(24):2335-48.

Simpson EL, Bruin-Weller M, Flohr C, Ardern-Jones MR, Barbarot S, Deleuran M, et al. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. J Am Acad Dermatol. 2017;77(4):623-33.

Singh SK. Impact of product-related factors on immunogenicity of biotherapeutics. J Pharm Sci. 2011;100(2):354-87.

Stalder JF, Aubert H, Anthoine E, Futamura M, Marcoux D, Morren MA, Trzeciak M, Szalai Z, Veres K, Deleuran M, et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: International feasibility study of the TOPICOP score. Allergy. 2017;72(11):1713-1719.

Suarez-Farinas M, Tintle SJ, Shemer A, Chiricozzi A, Nograles K, Cardinale I, et al. Nonlesional atopic dermatitis skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(4):954-64 e1-4.

Sun D, Ong PY. Infectious Complications in Atopic Dermatitis. Immunol Allergy Clin North Am. 2017;37(1):75-93.

Szegedi K, Lutter R, Res PC, Bos JD, Luiten RM, Kezic S, et al. Cytokine profiles in interstitial fluid from chronic atopic dermatitis skin. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29(11):2136-44.

Tabrizi MA, Tseng CM, Roskos LK. Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies. Drug Discov Today. 2006;11(1-2):81-8.

Tazawa T, Sugiura H, Sugiura Y, Uehara M. Relative importance of IL-4 and IL-13 in lesional skin of atopic dermatitis. Arch Dermatol Res. 2004;295(11):459-64.

Terabe M, Park JM, Berzofsky JA. Role of IL-13 in regulation of anti-tumor immunity and tumor growth. Cancer immunology, immunotherapy : CII. 2004;53(2):79-85.

Thavagnanam S, Parker JC, McBrien ME, Skibinski G, Heaney LG, Shields MD. Effects of IL-13 on mucociliary differentiation of pediatric asthmatic bronchial epithelial cells. Pediatric research. 2011;69(2):95-100.

Thijs JL, Drylewicz J, Bruijnzeel-Koomen C, Giovannone B, Knol EF, de Bruin-Weller MS, et al. EASI p-EASI: Predicting disease severity in atopic dermatitis patients treated with cyclosporin A. Allergy. 2019;74(3):613-7.

Thijs JL, Nierkens S, Herath A, Bruijnzeel-Koomen CA, Knol EF, Giovannone B, et al. A panel of biomarkers for disease severity in atopic dermatitis. Clin Exp Allergy. 2015;45(3):698-701.

Thom G, Minter R. Optimization of CAT-354, a therapeutic antibody directed against interleukin-13, using ribosome display. Methods Mol Biol. 2012;805:393-401.

Thyssen JP, Skov L, Hamann CR, Gislason GH, Egeberg A. Assessment of major comorbidities in adults with atopic dermatitis using the Charlson comorbidity index. J Am Acad Dermatol. 2017;76(6):1088-92.e1.

Tsoi LC, Rodriguez E, Degenhardt F, Baurecht H, Wehkamp U, Volks N, et al. Atopic dermatitis is an IL-13-dominant disease with greater molecular heterogeneity compared to psoriasis. J Invest Dermatol. 2019;139(7):1480-9.

van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, Lavrijsen A, Arents BWM. Emollients and moisturisers for eczema. The Cochrane database of systematic reviews. 2017;2:Cd012119.

Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380(9859):2163-96.

Wei W, Anderson P, Gadkari A, Blackburn S, Moon R, Piercy J, et al. Extent and consequences of inadequate disease control among adults with a history of moderate to severe atopic dermatitis. The Journal of dermatology. 2018;45(2):150-7.

Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. Nature reviews Disease primers. 2018;4(1):1-20.

Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. Lancet. 2016;387(10023):1109-22.

Werfel T, Allam JP, Biedermann T, Eyerich K, Gilles S, Guttman-Yassky E, et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2016;138(2):336-49.

Winthrop KL, Novosad SA, Baddley JW, Calabrese L, Chiller T, Polgreen P, et al. Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases: consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance. Annals of the rheumatic diseases. 2015;74(12):2107-16.

Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(5):657-82.

Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(6):850-78.

Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Lancet. 1998;351(9111):1225-32.

Wynn TA. IL-13 effector functions. Annu Rev Immunol. 2003;21:425-56.

Yano C, Saeki H, Ishiji T, Ishiuji Y, Sato J, Tofuku Y, et al. Impact of disease severity on sleep quality in Japanese patients with atopic dermatitis. J Dermatol Sci. 2013;72(2):195-7.

Yu SH, Drucker AM, Lebwohl M, Silverberg JI. A systematic review of the safety and efficacy of systemic corticosteroids in atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2018;78(4):733-40.

Zhang Y, Cheng J, Li Y, He R, Pan P, Su X, et al. The Safety and Efficacy of Anti-IL-13 Treatment with Tralokinumab (CAT-354) in Moderate to Severe Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. The journal of allergy and clinical immunology In practice. 2019;7(8):2661-71.e3.

Zhou H, Tsukamoto Y, Davis HM. Should clinical pharmacokinetic bridging studies between Caucasian and Asian populations be required for approval of monoclonal antibodies? J Clin Pharmacol. 2012;52(8):1273-6.

Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taieb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2006;118(1):226-32.

中村晃一郎，二村昌樹，常深祐一郎，種瀬啓士，加藤則人. 日本皮膚科学会ガイドライン デルゴシチニブ軟膏（コレクチム® 軟膏 0.5%） 安全使用マニュアル. 日本皮膚科学会雑誌. 2020;130(7):1581-8.
https://www.dermatol.or.jp/uploads/uploads/files/guideline/Delgocitinib_guidance_2.pdf

厚生労働省　最適使用推進ガイドライン ウパダシチニブ水和物　令和 3 年 8 月
https://www.pmda.go.jp/files/000242600.pdf

厚生労働省　最適使用推進ガイドライン バリシチニブ　令和 3 年 8 月
https://www.pmda.go.jp/files/000238112.pdf