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）

2.7.1 生物薬剤学および関連する分析法の概要

レオ ファーマ株式会社

目次

略語一覧 3
1 背景および概観 4
1.1 背景 4
1.1.1 トラロキヌマブ 4
1.1.2 生物薬剤学試験プログラム 4
1.2 処方開発の概観 4
1.2.1 原薬の開発 4
1.2.2 製剤の開発 7
1.3 バイオアナリシス分析法の概観 8
1.3.1 血清中トラロキヌマブ濃度測定のためのバイオアナリシス分析法 8
1.3.1.1 概観 8
1.3.1.2 酵素結合免疫吸着測定法 9
1.3.1.3 Gyrolab®プラットフォームを用いたサンドイッチ酵素免疫測定法 9
1.3.2 抗トラロキヌマブ抗体測定のためのバイオアナリシス分析法 10
2 個々の試験結果の要約：CAT-354-0703 試験 10
2.1 試験デザイン 10
2.2 被験者の内訳，人口統計学的特性および薬物曝露 10
2.3 薬物動態の結果 11
2.4 安全性の結果 12
2.5 結論 12
3 全試験を通しての結果の比較と解析 12
参考文献 14
Appendix 1：バイオアナリシス分析法ライフサイクル情報 15
Appendix 2：分析法の性能の要約 16

Panel 一覧

Panel 1 トラロキヌマブの製造方法および臨床試験で使用された製剤の概観 6
Panel 2 臨床試験で使用されたトラロキヌマブ製剤特性の概観 7
Panel 3 トラロキヌマブ血清中濃度測定に使用したバイオアナリシス分析法の概観 8
Panel 4 CAT-354-0703 試験：ベースライン時の体重 11
Panel 5 CAT-354-0703 試験：トラロキヌマブの IV および SC 投与後の薬物動態パラメータ 12

略語一覧

AD	atopic dermatitis	アトピー性皮膚炎
ADA	anti-drug antibody(ies)	抗薬物抗体
AE	adverse event	有害事象
APFS	accessorised prefilled syringe	針刺し損傷防止装置付きプレフィルドシリンジ
AUC_{∞}	area under the serum concentration–time curve from dosing extrapolated to infinity	投与後 0 時間から無限大まで外挿した血清中濃度・時間曲線下面積
BMI	body mass index	体格指数
CAT-354	Tralokinumab	トラロキヌマブ
ECG	Electrocardiogram	心電図
ECZTRA	eczema tralokinumab trial	湿疹（中等症～重症のアトピー性皮膚炎）患者を対象としたトラロキヌマブ試験
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
HRP	horseradish peroxidase	ホースラディッシュペルオキシダーゼ
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgG4	immunoglobulin G4 subclass	免疫グロブリン G4 サブクラス
IL-13	interleukin 13	インターロイキン 13
IMP	investigational medicinal product	治験薬
IV	Intravenous	静脈内
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SC	Subcutaneous	皮下
SD	standard deviation	標準偏差
TMB	3,3’,5,5’-tetramethylbenzidine	3,3’,5,5’-テトラメチルベンジジン
ULOQ	upper limit of quantification	定量上限

1 背景および概観

1.1 背景

1.1.1 トラロキヌマブ

トラロキヌマブ（別称：CAT-354）は，高い親和性で IL-13 サイトカインを特異的に中和することにより，その受容体（IL-13Rα1 および IL-13Rα2）との相互作用を阻害する完全ヒト IgG4 モノクローナル抗体である (Blanchard et al. 2005; May et al. 2012; Popovic et al. 2017; Thom and Minter 2012)。IL-13 は，アトピー性皮膚炎の病態生理において重要な役割を担う免疫調節性サイトカインで，炎症や皮膚バリアの機能不全，そう痒，皮膚の易感染性を誘発する (Purwar et al. 2006)。

in vitro においてヒト IL-13 と特異的に結合して，IL-13 活性を中和する能力を持つヒトモノクローナル抗体フラグメントを，ファージディスプレイ法および組換え DNA 技法を用いて分離した。得られた分子を，組換え DNA 技法を用いてヒト IgG4 アイソタイプ（トラロキヌマブ）として再構築した。

トラロキヌマブの分子量は，糖鎖部分も含めて約 147,000 Da である。本抗体は，同一の重鎖 2 本（それぞれ約 49,000 Da）と同一の軽鎖 2 本（それぞれ約 22,500 Da）から構成される。トラロキヌマブは，各重鎖 Fc 領域の Asn-299 に 1 つの N 結合型糖鎖付加部位を持つ。微量の N 結合型糖鎖付加は，重鎖 Fab 領域の 2 つの部位（Asn-31 および Asn-59）でも検出されている (Carlsson et al. 2019)。最も豊富な糖鎖はコア構造にフコース残基が結合した二分技糖鎖で，末端ガラクトースを含まないもの（複合型 G0f）または末端ガラクトースを 1 つ含むもの（複合型 G1f[α1,6]または G1f[α1,3]）がある (Carlsson et al. 2019)。

軽鎖および重鎖の DNA 並びに DNA 由来アミノ酸配列を M3.2.S.1.2 図 1 および図 2，タンパク質の構造特性を M3.2.S.3.1 に示す。

1.1.2 生物薬剤学試験プログラム

トラロキヌマブの生物薬剤学試験プログラムには，トラロキヌマブの絶対的バイオアベイラビリティを評価した臨床試験 1 試験（第 1 相 CAT-354-0703 試験）が含まれる（2 項参照）。

品質特性に関する同等性／同質性評価試験では，異なる製造方法で製造された原薬の同等性／同質性，並びに臨床試験にて使用された製剤と市販予定製剤の同等性／同質性が示された（1.2 項参照）。

1.2 処方開発の概観

1.2.1 原薬の開発

トラロキヌマブ原薬は，マウスミエローマ（NS0）細胞系由来の哺乳動物 GS-NS0 発現系を用いて，当初は Cambridge Antibody Technology により開発され，その後 MedImmune Ltd（アストラゼネカの子会社）により開発された。Panel 1 に示すとおり，トラロキヌマブの臨床開発期間

中，計 7 種類の製法が使用され，臨床試験では 7 種類のうち 6 種類の製法（製法 3 を除くすべての製法）で製造された原薬が使用された。製法 7 は，市販予定製剤の製法である。

各製法，および各製法間の変更点を M3.2.S.2.6.3.3 に示す。主な変更点を簡潔に下記に示す。

- 製法 1 →製法 2 : [redacted]
- 製法 2 →製法 3 : [redacted]→[redacted]
- 製法 3 →製法 4 : [redacted]
- 製法 4 →製法 5 : 原薬最終濃度を高める
- 製法 5 →製法 6 : 既知組成の[redacted]，[redacted]および[redacted]の使用，並びに[redacted]の変更，[redacted]の変更により[redacted]を改善
- 製法 6 →製法 7 : [redacted]に変更；[redacted]での[redacted]および[redacted]のために，[redacted]の最適化；[redacted]，[redacted]および[redacted]の改善

製法 7 で，2013 年，2016 年および 2018 年に実施された臨床試験用に原薬を供給するためのキャンペーン生産が 3 回実施された。これら 3 回の臨床試験用キャンペーン生産の間に，大きな変更点はなかった。

治験用原薬に対する，製法変更の影響を評価するための品質特性に関する同等性／同質性評価試験を M3.2.S.2.6.3.4 に示す。ルーチン解析試験および特性解析試験において，すべての同等性／同質性の判定基準に適合したことから，製法の変更は，製品品質に影響を及ぼさないと判断された。治験用原薬と市販製剤用原薬間の同等性／同質性の証明についても，M3.2.S.2.6.3.4 に記載する。すべての結果が，同等性／同質性の判定基準に適合した。

製法変更の性質並びに同等性／同質性評価試験の結果を勘案し，これらの同等性／同質性評価試験は，異なる製造方法により製造された原薬の同等性／同質性の十分なエビデンスであると考えられた。

Panel 1　　トラロキヌマブの製造方法および臨床試験で使用された製剤の概観

	Process 1	Process 2	Process 4	Process 5	Process 6	Process 7
Formulation	10 mg/mL[a]	10 mg/mL[a]	50 mg/mL[b]	150 mg/mL[b]	150 mg/mL[b]	150 mg/mL[b]
Indication/Trials						
Asthma	**Phase 1** CAT-354-0401	**Phase 2** CAT-354-0602	**Phase 2** CAT-354-0603	**Phase 2** MI-CP199	**Phase 1** CD-RI-CAT-354-1054 **Phase 2** CD-RI-CAT-354-1049 MESOS	**Phase 3** STRATOS 1 STRATOS 2 TROPOS D2210C00029
Healthy subjects				**Phase 1** CAT-354-0703 MI-CP224	**Phase 1** D2210C00011	
Atopic dermatitis						**Phase 1** ECZTRA 4 **Phase 2** D2213C00001 ECZTRA 5 **Phase 3** ECZTRA 1–3 ECZTRA 6–7[c] ECZTEND[c] ECZTRA 8
Idiopathic pulmonary fibrosis					**Phase 2** D2212C00002 CD-RI-CAT-354-1066	
Ulcerative colitis					**Phase 2** D2211C00001	

[a] In phosphate-buffered saline.

[b] In 50 mM sodium acetate, 85 mM sodium chloride, 0.01% polysorbate 80, pH 5.5.

[c] Ongoing trial, not part of this application.

1.2.2 製剤の開発

トラロキヌマブ製剤は，皮下注射用の等張性の水溶液である。初期臨床試験用に開発されたトラロキヌマブは，ガラスバイアルにて供給された。Panel 2 に記載されているとおり，市販予定製剤としての適合性を保証するために，後期試験用に開発されたトラロキヌマブ製剤は，針刺し損傷防止装置付きプレフィルドシリンジ（APFS）に充填された 1 mL 製剤として供給された。APFS 製剤が保護，同等性／同質性，安全性および性能の観点から適切であることを示す in vitro 試験について，さらに詳細に M3.2.P.2.4 および M3.2.P.7.に示す。

Panel 2 臨床試験で使用されたトラロキヌマブ製剤特性の概観

	Manufacturing Process 1-2	**Manufacturing Process 4-6**	**Manufacturing Process 7**
Administration	Intravenous	Intravenous/subcutaneous	Subcutaneous
Primary container	Glass vial[a]	Glass vial[a]	Glass vial[a] or APFS[b]
Fill volume	1.0 mL or 10.0 mL	1.0 mL or 10.0 mL	1.0 mL
Formulation	10 mg/mL[c]	50–150 mg/mL[d,e]	150 mg/mL[d]
Storage temperature	2–8°C	2–8°C	2–8°C

[a] Supplied with a hypodermic syringe and hypodermic needles for withdrawal of tralokinumab from the vial and subcutaneous injection of tralokinumab.

[b] APFS: accessorised prefilled syringe, consisting of a prefilled syringe sub-assembly comprising a 1 mL glass barrel with a 0.5 inch, 27-gauge thin-wall, staked-in needle; a rigid needle shield; and a rubber stopper. The accessorised part includes a needle safety device (safety guard), extended finger flange, and plunger rod.

[c] In phosphate-buffered saline.

[d] In 50 mM sodium acetate, 85 mM sodium chloride, 0.01% polysorbate 80, pH 5.5.

[e] 50 mg/mL in Process 4 and 150 mg/mL in Process 5 and 6.

第 2b 相 D2213C00001 試験を除いたすべての臨床試験において，製法 7 原薬の APFS 製剤を使用した。第 2b 相 D2213C00001 試験では，ガラスバイアル入り製剤を使用した。臨床試験で用いた製剤のロット番号を M3.2.S.2.6.3.2 に示す。

ルーチン解析試験および特性解析試験は，製法 6 のバイアル製剤ロットおよび製法 7 の APFS 製剤ロット間における，品質特性に関する同等性／同質性を示した（M3.2.P.2.3.3.3）。結果はすべて出荷規格の範囲内で，同等性／同質性の判定基準に適合した。製法 6 および製法 7 で使用したバイアルおよび製剤の製法に変更はなかったことから，以降の同等性／同質性試験は不要であった。

トラロキヌマブ市販製剤の製造には，製法 7 を用いる。品質特性に関する同等性／同質性評価試験では，トラロキヌマブ市販製剤は，臨床開発をとおして使用された製剤と同等／同質であることを示した（M3.2.P.2.3.3）。

1.3 バイオアナリシス分析法の概観

1.3.1 血清中トラロキヌマブ濃度測定のためのバイオアナリシス分析法

1.3.1.1 概観

本項では，臨床開発プログラムにおいて，トラロキヌマブの血清中濃度測定のために使用されバイオアナリシス分析法について要約する。Panel 3 は，M2.7.2 に記載している PK 評価の基礎となる各臨床試験で使用された分析法を示す。PK 評価のために，これらの特定の試験を選択した根拠についても，M2.7.2 に示す。Gyrolab®試験方法の更新，部分的バリデーションおよび再バリデーションの理由を，1.3.1.3 項に記載する。アッセイバリデーション報告書を，M5.3.1.4 に添付する。AD 試験に使用したアッセイについては，バイオアナリシス分析法ライフサイクル情報を Appendix 1 に，分析法の性能についての要約を Appendix 2 に示す。

Panel 3 トラロキヌマブ血清中濃度測定に使用したバイオアナリシス分析法の概観

Assay type, ID	Clinical trial(s)[a]	Bioanalytical report	LLOQ[b] (µg/mL)	ULOQ[b] (µg/mL)	Validation report(s)[c]
ELISA, MedImmune Ltd 06/07/051	CAT-354-0401	CAT354Rp516	0.315	6.0	3631/05[d]
Gyrolab® sandwich immunoassay, MedImmune Ltd 06/07114	CAT-354-0602 CAT-354-0703 MI-CP199 MI-CP224	CAT354Rp614 CAT354Rp778 Avail. upon request CAT354Rp1017	0.3	15.0	CAT354Rp615 CAT354Rp777 CAT354Rp971
Gyrolab® sandwich immunoassay, LGC Ltd MWI2591	CD-RI-CAT-354-1049	QBR111653QB03	0.5	30.0	HFL100911/2
Gyrolab® sandwich immunoassay, Covance Laboratories Ltd IC 14-005	D2213C00001 ECZTRA 1 ECZTRA 2 ECZTRA 3 ECZTRA 5	8321336 8362717 8362722 8377444 8391819	0.1	40.0	8295601 8361001 8362751 8362755

[a] Conducted in healthy subjects and subjects with AD or asthma, and included in the pharmacokinetic evaluation described in M2.7.2.

[b] In neat (undiluted) human serum.

[c] Located in M5.3.1.4, except in the case explained in footnote [c].

[d] Results on file, no formal validation report available.

Abbreviations: Avail. = available; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; ID = identification; LLOQ = lower limit of quantification; ULOQ = upper limit of quantification.

1.3.1.2 酵素結合免疫吸着測定法

第 1 相 CAT-354-0401 試験（喘息）では，血清中トラロキヌマブ濃度の測定に ELISA 法を用いた。本法では，組換え型ヒト IL-13 が固相化されたマイクロプレートを使用した。血清試料中および標準資料中のトラロキヌマブは，固定化した IL-13 抗原と結合し，HRP 結合ヒツジ抗ヒト IgG4 ポリクローナル抗体を用いて，検出した。結合酵素は，HRP の発色基質である TMB を発色させた。反応停止後に，補正波長 540 nm で 450 nm の吸光度により TMB を検出した。

本法のヒト血清中トラロキヌマブ分析能につき，真度，精度，特異性および直線性のバリデーションパラメータを確立することによりバリデートした。

トラロキヌマブの標準試料は，20%コントロール血清を用いて調製した。分析に先立ち血清試料を 5 倍希釈し，さらに本法の検量線範囲内になるよう，必要に応じて 20%コントロール血清で希釈した。測定試料，標準試料およびコントロール試料の分析は，1 試料あたり二重測定で行った。4-parameter fitting モデルを用いて，標準曲線を作成した。

1.3.1.3 Gyrolab®プラットフォームを用いたサンドイッチ酵素免疫測定法

CAT-354-0401 試験（1.3.1.2 項参照）を除いたすべての試験において，血清中トラロキヌマブ濃度を，バリデートされたサンドイッチ酵素免疫測定法である Gyrolab®プラットフォームを用いて測定した。本法では，ビオチン標識抗イディオタイプ抗体（トラロキヌマブと特異的に結合）を，Gyrolab® Bioaffy 200 CD の微細構造内でストレプトアビジンコート粒子に固定化した。次に，血清試料中および標準資料中のトラロキヌマブを抗イディオタイプ抗体に結合させて，Alexa Fluor 647 標識ヒツジ抗ヒト IgG4 ポリクローナル抗体を用いて検出した。Alexa Fluor 647 蛍光色素を，レーザー誘起蛍光検出器を用いて検出した。

トラロキヌマブの標準試料を，未希釈ヒト血清（未希釈コントロール血清）を用いて調製した。本法の検量線（標準曲線）範囲内になるよう，必要に応じて，血清試料を未希釈血清で希釈した。分析に先立ち，測定試料，標準試料およびコントロール試料を 20 倍希釈した。分析は 1 試料あたり二重測定で行った。5-parameter fitting モデルを用いて，標準曲線を作成した。

本法は，当初 MedImmune Ltd によって以下のようにバリデートされた。

- ヒト血清中の真度，精度，特異性，直線性および定量限界の決定（M5.3.1.4 CAT354Rp615 参照）。
- 新しい試薬を使って方法と評価を再構築するための真度および精度に焦点を当てた部分的バリデーション（M5.3.1.4 CAT354Rp777 参照）。
- 新しい試薬を使って方法と評価を再構築するための真度，精度，凍結融解安定性，ベンチトップ安定性および室温保存安定性に焦点を当てた部分的バリデーション（M5.3.1.4 CAT354Rp971 参照）。

本法は，その後 LGC Ltd（旧社名：HFL Ltd）および Covance Laboratories Ltd へ移管され，各検査機関において下記のようにバリデートされた。

- 健康被験者および喘息被験者の血清中の真度，精度，特異性，および選択性の決定。

- 各種条件下のヒト血清中のトラロキヌマブ安定性のバリデーション。
- ULOQ を超える試料を希釈する場合に加え，高用量でフック効果が認められる試料のバリデーション。
- 1 回あたり Gyros 分析用ディスク最大で 5 枚までとするバリデーション。

試験室間の試験試料の結果は同程度であり，バリデートされたアッセイ分析範囲内であった［M5.3.1.4 HFL100911/2（LGC Ltd）および M5.3.1.4 8295601（Covance Laboratories Ltd）参照］。

さらに，本法は，ECZTRA 試験で使用する前に，以下の理由により Covance Laboratories Ltd において再バリデーションされた。

- 新たな標識試薬を用いた分析法を再確立し，AD 被験者の血清における選択性を評価する（M5.3.1.4 8362751 参照）。
- AD 被験者の血清におけるトラロキヌマブの長期保存安定性を評価する（M5.3.1.4 8362755 参照）。

1.3.2 抗トラロキヌマブ抗体測定のためのバイオアナリシス分析法

トラロキヌマブ ADA 測定のためのバイオアナリシス分析法，並びに免疫原性評価結果を M2.7.2，4 項に要約する。当該測定法（およびその結果）は，別途，免疫原性の概要（M5.3.5.3 ISI）に示す。

2 個々の試験結果の要約：CAT-354-0703 試験

トラロキヌマブの生物薬剤学試験プログラムには，臨床試験 1 試験（第 1 相 CAT-354-0703 試験）が含まれる。

2.1 試験デザイン

CAT-354-0703 試験は，健康男性を対象に米国の単一施設で実施された第 1 相，無作為化，非盲検，並行群間試験である。主要目的は，トラロキヌマブ SC 投与後と IV 投与後のバイオアベイラビリティを比較することであった。副次的目的は，トラロキヌマブ SC 投与後の PK パラメータ，安全性および忍容性を評価することであった。

トラロキヌマブ 150 mg を 30 分かけて投与した IV 投与群，あるいはトラロキヌマブ 150 mg または 300 mg の SC 投与群のいずれかに被験者を 1:1:1 の割合で無作為化した。PK，安全性および免疫原性を評価するため，投与後少なくとも 8 週間，被験者を追跡調査した。

2.2 被験者の内訳，人口統計学的特性および薬物曝露

被験者 30 例がいずれかの投与群に無作為に割り付けられ，うち 29 例（96.7%）が試験を完了し，1 例（トラロキヌマブ 300 mg SC 投与を受けた被験者）は追跡不能であったが，PK および安全性解析集団の対象として十分なデータが得られた（M5.3.3.1 CAT3540703 CTR，10.1 項および 12.1 項）。

人口統計学的データは，Panel 4 に示す体重を除き，各投与群で類似していた。被験者は全例男性で，大多数が白人／非ヒスパニック系または非ラテン系であった。全投与群の平均年齢は 32.5 歳（SD：10.1，範囲：20.0～54.0），平均体重は 83.7 kg（SD：12.1，範囲：59.0～108.9），平均 BMI は 25.8 kg/m^2（SD：3.0，範囲：19.8～30.0）であった。Panel 4 に示すとおり，平均体重は IV 投与群と SC 投与群との間で差異が認められた（M5.3.3.1 CAT3540703 CTR，11.2.1 項）。

Panel 4　CAT-354-0703 試験：ベースライン時の体重

Weight (kg)	Tralokinumab dose group		
	150 mg IV (N=10)	150 mg SC (N=10)	300 mg SC (N=10)
Mean (SD)	78.7 (14.7)	87.3 (8.1)	85.3 (12.2)
Range	59.0–108.9	74.8–98.4	68.0–101.6

Abbreviations: IV = intravenous; N = number of subjects; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.
Source: modified from M5.3.3.1 CAT-354-0703 CTR Table 11.2.1-1

2.3　薬物動態の結果

トラロキヌマブ SC 投与後の絶対的バイオアベイラビリティについて，SC 投与後または IV 投与後の $AUC_{0-\infty}$値を比較した結果，150 mg 投与群で 62%（90% 信頼区間（CI）：48.5～79.6），300 mg 投与群で 60%（90% CI：46.9～77.1）であった（M5.3.3.1 CAT3540703 CTR 表 11.4.4.1-2）。母集団薬物動態モデル（M5.3.3.5 PopPK report 参照）で示されているとおり，平均体重は SC 投与群で IV 投与群に比べて重かったこと（Panel 4），また体重増加に伴ってトラロキヌマブ曝露量が減少することを考慮すると，バイオアベイラビリティが過小評価された可能性がある。

トラロキヌマブの SC 投与後の吸収は緩徐であり，150 mg または 300 mg いずれの用量群でも投与後 3～9 日目には最高血清中濃度に到達した（Panel 5）。PK は線形性で，150 mg または 300 mg 投与群での薬物曝露量範囲で用量比例性に増加した。平均終末相消失半減期は，SC 投与時と IV 投与時とで類似していた（全 3 投与群で約 20 日間）。平均クリアランス速度についても，SC 投与後と IV 投与後で類似した。

IV 投与後，トラロキヌマブは二相性の分布および消失動態を示した（M5.3.3.1 CAT-354-0703 CTR，11.4.4.1 項）。定常状態における平均分布容積は，血漿量を約 50%上回り，これはトラロキヌマブの血管外分布が限られていることを示している。

Panel 5　CAT-354-0703 試験：トラロキヌマブの IV および SC 投与後の薬物動態パラメータ

Parameter	Tralokinumab dose group		
	150 mg IV (N=10)	150 mg SC (N=10)	300 mg SC (N=10)
AUC_{∞}, µg×day/mL	903 ± 291	548 ± 143	1080 ± 315
C_{max}, µg/mL	58.3 ± 14.4	17.1 ± 5.91	36.6 ± 13.1
CL or CL/F, mL/day/kg	2.40 ± 0.984	3.34 ± 0.828	3.60 ± 1.07
t_{max} (min, max), days	0.063 (0.042, 1.02)	5 (3, 9)	5 (3, 9)
$t_{½}$, days	21.4 ± 2.46	19.2 ± 3.1	19.4 ± 3.59
V_{SS}, mL/kg	63.6 ± 16.6	ND	ND

Abbreviations: AUC_{∞} = area under the serum concentration–time curve from dosing extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed serum concentration after dosing; CL = systemic clearance (after IV dosing); CL/F = apparent clearance (after SC dosing); IV = intravenous; N = number of subjects; ND = not determined; SC = subcutaneous; $t_{½}$ = terminal phase elimination half-life; t_{max} = time to reach C_{max}; V_{SS} = volume of distribution at steady state.

Source: modified from M5.3.3.1 CAT-354-0703 CTR Table 11.4.4.1-1

2.4　安全性の結果

健康男性被験者に，トラロキヌマブ 150 mg を単回 IV 投与あるいは 150 mg または 300 mg を単回 SC 投与した際の忍容性は，いずれも良好であった。死亡例，SAE，重度の AE または試験中止に至った AE は認められなかった。全ての投与群の被験者の約半数において，有害事象が発現した。最も多く見られた有害事象は頭痛であった。有害事象は大部分が軽度であり，IMP との因果関係は認められなかった。有害事象が，SC 投与経路に関連した AE のエビデンスはなく，局所注射部位反応も報告されなかった。バイタルサイン，ECG または臨床検査値異常の有害事象もなかった。いずれの被験者においても，ADA は検出されなかった（M5.3.3.1 CAT3540703 CTR，12.6 項および 13.3 項）。

2.5　結論

トラロキヌマブを 150 mg SC 投与および 300 mg SC 投与した際の絶対的バイオアベイラビリティは，それぞれ 62%および 60%であった。

トラロキヌマブは，SC 投与後緩徐に吸収されて，線形性の PK を示した。消失半減期は用量依存的に延長し，クリアランスは細網内皮系によるヒト IgG の非特異的（抗原非介在性）消失と一致した (Tabrizi, Tseng, and Roskos 2006)。

本試験では，安全性に対する臨床上重大な懸念は認められず，免疫原性がトラロキヌマブにより誘導されたとのエビデンスも認められなかった。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

1.2.1 項で概説したとおり，トラロキヌマブの臨床試験では，7 種類中 6 種類の製造方法により製造された原薬を用いた。

M3.2.S.2.6.3.4 に示すとおり，品質特性に関する同等性／同質性評価試験の結果では，異なる製法により製造された原薬はすべて同等／同質であることが証明された。製法変更の性質並びに同等性／同質性評価試験の結果から勘案し，これらの同等性／同質性評価試験は，異なる種類の製法により製造された原薬の同等性／同質性を証明するためには，十分なエビデンスが得られる試験であると考えられた。したがって，PK/臨床的な同等性／同質性評価試験は必要ないと考えられる。

多くの臨床試験が喘息患者を対象として実施されたが，トラロキヌマブの AD を適応症とした承認申請を裏付けるエビデンスが得られている。AD 患者を対象とした臨床試験では，市販用製法である製法 7 を用いて製造されたトラロキヌマブのみが使用された。

さらに，初期臨床試験用に開発された製剤はガラスバイアル製剤であったが，後期の臨床試験用および市販予定用に開発された製剤は APFS 製剤であった。APFS 製剤は，すべての第 3 相試験と第 2 相 ECZTRA 5 試験で使用された。*In vitro* 同等性/同質性評価試験では，M3.2.P.2.3.3 に示すとおり，臨床試験で使用された剤形およびロットの製剤が，市販予定製剤と品質特性に関して同等／同質であることが証明された。

以上，トラロキヌマブの生物薬剤学試験プログラムの結果から，異なる製造方法で製造されたすべての原薬，並びにトラロキヌマブの臨床試験で使用されたすべての製剤において，同等性／同質性が示され，トラロキヌマブが，予定する適応症に使用できることが裏付けられた。

参考文献

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.

Carlsson M, Braddock M, Li Y, Wang J, Xu W, White N, et al. Evaluation of Antibody Properties and Clinically Relevant Immunogenicity, Anaphylaxis, and Hypersensitivity Reactions in Two Phase III Trials of Tralokinumab in Severe, Uncontrolled Asthma. Drug safety. 2019;42:769-84.

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. British journal of pharmacology. 2012;166(1):177-93.

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. The Journal of investigative dermatology. 2006;126(5):1043-51.

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

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.

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）

2.7.2 臨床薬理の概要

レオ ファーマ株式会社

目次

用語の定義 7
略語一覧 9
1 背景および概観 11
1.1 背景 11
1.1.1 アトピー性皮膚炎 11
1.1.2 インターロイキン-13 11
1.1.3 トラロキヌマブ 12
1.2 臨床薬理試験の概要 12
1.2.1 薬物動態および薬理学的評価に用いた試験の概要 12
1.2.2 薬物動態評価に用いた試験 14
1.2.3 薬力学的評価に用いた試験 15
1.3 試験計画およびデータ解析の重要な側面 15
1.3.1 用法・用量の選定 15
1.3.2 母集団薬物動態解析 16
1.3.3 薬力学的評価 17
1.3.4 免疫原性の評価 18
2 個々の試験結果の概要 18
2.1 本項の内容 18
2.2 健康被験者および喘息患者を対象とした第 1 相および第 2 相試験 18
2.2.1 健康被験者を対象とした第 1 相 CAT-354-0703 試験 18
2.2.1.1 試験計画 18
2.2.1.2 被験者の内訳およびベースライン人口統計学的特性 19
2.2.1.3 薬物動態の結果 19
2.2.1.4 その他の結果 21
2.2.2 健康被験者を対象とした第 1 相 MI-CP224 試験 21
2.2.2.1 試験計画 21
2.2.2.2 被験者の内訳およびベースライン人口統計学的特性 22
2.2.2.3 薬物動態の結果 22
2.2.2.4 その他の結果 23
2.2.3 喘息患者を対象とした第 1 相 CAT-354-0401 試験 23
2.2.3.1 試験計画 23
2.2.3.2 被験者の内訳およびベースライン人口統計学的特性 24
2.2.3.3 薬物動態の結果 24
2.2.3.4 その他の結果 25
2.2.4 喘息患者を対象とした第 1 相 CAT-354-0602 試験 25
2.2.4.1 試験計画 25
2.2.4.2 被験者の内訳およびベースライン人口統計学的特性 26
2.2.4.3 薬物動態の結果 26
2.2.4.4 その他の結果 28
2.2.5 喘息患者を対象とした第 2a 相 MI-CP199 試験 28

2.2.5.1 試験計画 28
2.2.5.2 被験者の内訳およびベースライン人口統計学的特性 28
2.2.5.3 薬物動態の結果 28
2.2.5.4 その他の結果 29
2.2.6 喘息患者を対象とした第 2b 相 CD-RI-CAT-354-1049 試験 29
2.2.6.1 試験計画 29
2.2.6.2 被験者の内訳およびベースライン人口統計学的特性 30
2.2.6.3 薬物動態の結果 30
2.2.6.4 その他の結果 31
2.3 アトピー性皮膚炎を有する被験者を対象とした第 2 相および第 3 相試験 32
2.3.1 アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 2b 相 D2213C00001 試験 32
2.3.1.1 試験計画 32
2.3.1.2 被験者の内訳およびベースライン人口統計学的特性 32
2.3.1.3 薬物動態の結果 33
2.3.1.4 薬力学の結果 33
2.3.1.5 その他の結果 34
2.3.2 アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 3 相 ECZTRA 1 試験 34
2.3.2.1 試験計画 34
2.3.2.2 被験者の内訳およびベースライン人口統計学的特性 35
2.3.2.3 薬物動態の結果 36
2.3.2.4 薬力学の結果 39
2.3.2.5 その他の結果 40
2.3.3 アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 3 相 ECZTEND 試験 40
2.3.3.1 試験計画 40
2.3.3.2 被験者の内訳およびベースライン人口統計学的特性 41
2.3.3.3 薬物動態の結果 41
2.3.3.4 その他の結果 41
2.3.4 アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 3 相 ECZTRA 2 試験 42
2.3.4.1 試験計画 42
2.3.4.2 被験者の内訳およびベースライン人口統計学的特性 42
2.3.4.3 薬物動態の結果 43
2.3.4.4 その他の結果 44
2.3.5 アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 3 相 ECZTRA 3 試験 45
2.3.5.1 試験計画 45
2.3.5.2 被験者の内訳およびベースライン人口統計学的特性 46
2.3.5.3 薬物動態の結果 46
2.3.5.4 その他の結果 47
2.3.6 アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 3 相 ECZTRA 8 試験 48
2.3.6.1 試験計画 48
2.3.6.2 被験者の内訳およびベースラインの人口統計学的特性 48
2.3.6.3 薬物動態の結果 49

2.3.6.4 その他の結果 49
2.3.7 アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 2 相 ECZTRA 5 試験 49
2.3.7.1 試験計画 49
2.3.7.2 被験者の内訳およびベースライン人口統計学的特性 50
2.3.7.3 薬物動態の結果 50
2.3.7.4 薬力学の結果 50
2.3.7.5 その他の結果 51
3 全ての試験を通しての結果の比較と解析 52
3.1 母集団薬物動態解析 52
3.1.1 目的および方法 52
3.1.2 結果 53
3.2 全ての試験における薬物動態の比較 56
3.2.1 吸収，分布および消失 56
3.2.2 用量比例性 59
3.2.3 定常状態 59
3.2.4 薬物動態に影響する内因性要因 63
3.3 薬物動態に関する結論 66
3.4 全ての試験における薬力学の比較 66
3.4.1 血清バイオマーカー 66
3.4.2 S. aureus による皮膚コロニー形成 67
3.4.3 薬力学に関する結論 67
3.5 第 3 相試験における用量選択を支持する用量-反応関係および曝露-反応関係 68
3.6 第 3 相試験で得られたデータの曝露-反応解析 70
3.6.1 目的および方法 70
3.6.1.1 四分位解析 70
3.6.1.2 薬物動態-薬力学モデリング 71
3.6.2 四分位解析の結果 73
3.6.2.1 ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験：曝露量と有効性 73
3.6.2.2 ECZTRA 3 試験：曝露量と有効性 75
3.6.2.3 ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験：結膜炎（特に注目すべき有害事象）の発現頻度と曝露量 77
3.6.3 母集団薬物動態/薬力学モデリングの結果 77
3.6.4 曝露-反応に関する結論 82
4 特別な試験：免疫原性の評価 83
4.1 トラロキヌマブの抗薬物抗体を測定する生体試料分析 83
4.2 ECZTRA 試験における免疫原性の結果 84
4.3 免疫原性に関する結論 85
5 総合的結論 85
参考文献 87

Panel 一覧

Panel 1 トラロキヌマブの薬物動態および薬力学的評価に用いた臨床試験の概要 13
Panel 2 CAT-354-0703 試験：ベースラインの体重 19
Panel 3 CAT-354-0703 試験：トラロキヌマブ単回 IV および SC 投与後の平均血清中薬物濃度推移 20
Panel 4 CAT-354-0703 試験：トラロキヌマブの単回 IV および SC 投与後の薬物動態パラメータ 21
Panel 5 MI-CP224 試験：トラロキヌマブ単回 SC 投与後の平均血清中薬物濃度推移 22
Panel 6 MI-CP224 試験：単回 SC 投与後のトラロキヌマブの薬物動態パラメータ 23
Panel 7 CAT-354-0401 試験：単回 IV 投与後のトラロキヌマブの薬物動態パラメータ 25
Panel 8 CAT-354-0602 試験：単回および反復 IV 投与後のトラロキヌマブの薬物動態パラメータ 27
Panel 9 MI-CP199 試験：SC 投与（150，300 または 600 mg）を 2 週間隔で 12 週間行った後のトラロキヌマブのトラフ濃度 29
Panel 10 CD-RI-CAT-354-1049 試験：トラロキヌマブのトラフ濃度（および体重）について日本人被験者と非日本人被験者の比較 31
Panel 11 D2213C00001 試験：SC 投与（45，150 または 300 mg）を 2 週間隔で 10 週間行った後のトラロキヌマブのトラフ濃度 33
Panel 12 ECZTRA 1 試験：2 週間隔または 4 週間隔で最長 52 週間皮下投与（300 mg）した後の平均血清中トラロキヌマブ濃度 37
Panel 13 ECZTRA 1 試験：血清中トラロキヌマブ濃度について，日本人被験者と非日本人被験者の比較 38
Panel 14 ECZTRA 2 試験：2 週間隔または 4 週間隔で最長 52 週間皮下投与（300 mg）した後の平均血清中トラロキヌマブ濃度 44
Panel 15 ECZTRA 3 試験：2 週間隔または 4 週間隔で最長 32 週間皮下投与（300 mg）した後の平均血清中トラロキヌマブ濃度 47
Panel 16 Week 16 時点のワクチン応答率：治験実施計画書に適合した解析対象集団 51
Panel 17 母集団薬物動態モデルの概略図 54
Panel 18 母集団薬物動態パラメータ推定値 55
Panel 19 最終母集団薬物動態モデル：ECZTRA 試験における血中濃度推移の観察結果対シミュレーション結果における視覚的事後予測性能評価 56
Panel 20 トラロキヌマブの分布容積，クリアランスおよび半減期の推定値 58
Panel 21 標準的な集団における負荷用量の存在下と非存在下における血清中トラロキヌマブ濃度の薬物動態シミュレーション 60
Panel 22 ECZTRA 1，2 および 3 試験：2 週間隔または 4 週間隔で最長 52 週間 SC 投与（300 mg）した後の平均血清中トラロキヌマブ濃度 61
Panel 23 ECZTRA 8，ECZTRA 3 および ECZTRA 1 を比較した場合のトラロキヌマブ曝露量と体重の推移 62
Panel 24 ECZTRA 試験：体重四分位値によって層別化したトラロキヌマブの AUC 推定値（Week 14～16 時点） 64
Panel 25 アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 2b 相試験および第 3 相試験全体を通しての血清バイオマーカーの比較：トラロキヌマブ 300 mg のプラセボに対する比（ベースラインから投与終了時点までの変化量） 67
Panel 26 D2213C00001 試験：来院ごとのベースラインからの EASI スコア変化量の平均値 ... 68

Panel 27 D2213C00001 試験：Week 12 時点のトラロキヌマブのトラフ濃度によって層別化した Week 0～22 時点の EASI 反応 69
Panel 28 四分位解析のデータセットおよび変数に関する概括 70
Panel 29 ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験：曝露変数および体重によって層別化した被験者数および四分位値 71
Panel 30 ECZTRA 3 試験：曝露変数および体重によって層別化した被験者数および四分位値 71
Panel 31 ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験：トラロキヌマブのトラフ濃度，モデルから予測した AUC および体重の四分位値によって層別化した Week 0～16 時点の EASI および IGA 反応 74
Panel 32 ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験：体重，モデルから予測した AUC およびトラロキヌマブのトラフ濃度の四分位値によって層別化した Week 16 時点の EASI および IGA 反応 75
Panel 33 ECZTRA 3 試験：Week 16 時点のトラロキヌマブのトラフ濃度，モデルから予測した AUC および体重の四分位値によって層別化した Week 0～16 時点の EASI 反応 76
Panel 34 ECZTRA 3 試験：トラロキヌマブのトラフ濃度，モデルから予測した AUC および体重の四分位値によって層別化した Week 16 時点の EASI 反応 76
Panel 35 ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験：初期投与期間での曝露量の四分位値における結膜炎の発現頻度 77
Panel 36 最終的な母集団薬物動態-薬力学モデルの概要 78
Panel 37 母集団薬力学モデルパラメータの推定値 78
Panel 38 最終的な母集団薬力学モデルについて，観察データとシミュレートしたデータ（ドロップアウトについて考慮）の視覚的事後予測性能，用量による層別化 80
Panel 39 Week 16 における EASI-75 レスポンダーの割合のシミュレーション，体重別および投与間隔別 81
Panel 40 Week 16 における EASI-75 レスポンダーの割合のシミュレーション，ベースライン時の EASI スコア別，投与間隔別 82
Panel 41 トラロキヌマブの免疫原性の評価の中心的役割を果たす臨床試験で使用されたイムノアッセイの一覧 83

用語の定義

一般用語

完了した試験	試験全体または無作為化投与期間が治験総括報告書で報告されている臨床試験
Q2W で X 週間	初回投与から起算して最終投与後 2 週間までの X 週間の投与期間
Q4W で X 週間	初回投与から起算して最終投与後 4 週間までの X 週間の投与期間

免疫原性関連の用語

ADA ECZTRA 解析対象集団	ECZTRA 1，ECZTRA 2，ECZTRA 3 および ECZTRA 5 試験（レオファーマが開発した最新の薬剤耐性の高い ADA アッセイが用いられた試験）において投与した全ての被験者
ADA 発現頻度	治験薬投与下で増加した，または治験薬投与下で発現した ADA がみられた治験集団の割合
ADA 陽性	ベースライン後の ADA 反応が少なくとも 1 回陽性である
既存の ADA	ベースラインで ADA 陽性，かつベースライン後にベースラインの 4 倍以上の ADA 反応は発現しないが，ベースライン後の ADA 評価で少なくとも 1 回陽性である
治験薬投与下で増加した ADA	ベースラインで ADA 陽性，かつベースライン後の ADA 反応が 1 回以上においてベースライン力価の 4 倍以上である
治験薬投与下で発現した ADA	ベースラインで ADA 陰性または欠測，ベースライン後の ADA 反応が 1 回以上陽性
持続性 ADA	10 週間以上の間隔をあけた 2 来院以上で連続して ADA 陽性
不確定 ADA	最終の ADA 反応のみ陽性
一過性 ADA	持続性でも不確定でもない ADA 反応
消滅 ADA	ベースラインで ADA 陽性，ベースライン後の全ての ADA 評価で陰性
分類不能 ADA	ベースラインで ADA 陰性または欠測，ベースライン後の ADA 評価が行われなかった
トラロキヌマブ未投与の被験者	最初にプラセボ投与群に無作為化された被験者で，初回のトラロキヌマブ投与，もしくは治験終了時のいずれかの早い時点までの評価を含む

プロジェクト/治験コード

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
LP0162	トラロキヌマブの現行のプロジェクトコード
CAT-354-0401	健康成人被験者を対象としたトラロキヌマブ第 1 相単回漸増静脈内投与試験
CAT-354-0602	成人喘息患者を対象とした第 1 相反復漸増静脈内投与試験
CAT-354-0703	健康成人被験者を対象としたトラロキヌマブ第 1 相バイオアベイラビリティ試験
CD-RI-CAT-354-1049	成人喘息患者を対象としたトラロキヌマブ第 2b 相用量探索試験
D2213C00001	AD 成人患者を対象としたトラロキヌマブ第 2b 相用量探索試験
ECZTEND	ECZTRA 試験に参加した AD 患者を対象としたトラロキヌマブ第 3 相長期延長試験（LP0162-1337）

ECZTRA 1	AD 成人患者を対象としたトラロキヌマブ第 3 相単剤療法試験（LP0162-1325）
ECZTRA 2	AD 成人患者を対象としたトラロキヌマブ第 3 相単剤療法試験（LP0162-1326）
ECZTRA 3	AD 成人患者を対象としたトラロキヌマブの TCS 併用療法第 3 相試験（LP0162-1339）
ECZTRA 4	AD 成人患者を対象としたトラロキヌマブ第 1 相薬物相互作用試験（LP0162-1342）
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	AD 青少年患者を対象としたトラロキヌマブ第 3 相試験（LP0162-1334）
ECZTRA 7	経口シクロスポリン A でコントロール不十分／禁忌である AD 成人患者を対象としたトラロキヌマブの TCS 併用療法第 3 相試験（LP0162-1346）
ECZTRA 8	日本人の AD 成人患者を対象としたトラロキヌマブの TCS 併用療法第 3 相試験（LP0162-1343）
J-ECZTEND	ECZTRA 1 試験から ECZTEND 試験に移行した日本人被験者の中間解析（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）
MI-CP199	喘息成人患者を対象としたトラロキヌマブ第 2a 相試験
MI-CP224	健康な日本人成人被験者を対象としたトラロキヌマブ第 1 相単回漸増投与試験
STRATOS 1	トラロキヌマブを追加投与した，吸入コルチコステロイド+長時間作用性 β2 刺激薬では十分にコントロールできない，喘息成人および青少年患者を対象としたトラロキヌマブ第 3 相試験
STRATOS 2	トラロキヌマブを追加投与した，吸入コルチコステロイド+長時間作用性 β2 刺激薬では十分にコントロールできない，喘息成人および青少年患者を対象としたトラロキヌマブ第 3 相試験

略語一覧

略語の定義は以下の一覧にのみ記載し，本文内には記載しない。

AD	atopic dermatitis	アトピー性皮膚炎
ADA	anti-drug antibody(ies)	抗薬物抗体
AE	adverse event	有害事象
AUC	area under the serum concentration–time curve	血漿中濃度・時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	AUC from time zero extrapolated to infinity	投与後 0 時間から無限大時間まで外挿した AUC
AUC_{0-t}	AUC from time zero to time t	投与後 0 時間から時間 t までの AUC
AUC_{τ}	AUC over the dosing interval	投与後 0 時間から投与間隔時間までの AUC
BAA	Black or African American	黒人またはアフリカ系アメリカ人
BMI	body mass index	体格指数
CCL17	C-C motif chemokine ligand 17 (also known as TARC)	C-C モチーフケモカインリガンド 17（別名 TARC）
CD	cluster of differentiation molecule	分化抗原群分子
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	maximum serum concentration after dosing	投与後の最高血漿中濃度
CTR	clinical trial report	治験総括報告書
DEFB4A	defensin beta 4A	β ディフェンシン 4A
DPP4	dipeptidyl peptidase 4	ジペプチジルペプチターゼ 4
EASI	Eczema Area and Severity Index	湿疹面積・重症度指数
EASI75	at least 75% reduction in EASI score	75%以上の EASI スコアの低下
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EC_{50}	serum concentration resulting in half of the maximum drug effect	薬剤の最大効果の 50%の効果が得られる血清中濃度
EC_{max}	maximum drug effect	薬剤最大効果
ER	exposure–response	曝露-反応
hBD2	human beta-defensin 2	ヒト β ディフェンシン 2
IGA	Investigator’s Global Assessment	医師による包括的な評価
IgE	immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgG4	immunoglobulin G4 subclass	免疫グロブリン G4 サブクラス
IL	interleukin	インターロイキン
IMP	investigational medicinal product	治験薬
ISI	integrated summary of immunogenicity	免疫原性の併合解析

IV	intravenous(ly)	静脈内
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LEO	LEO Pharma A/S	レオファーマ社（デンマーク本社）
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
n	number of subjects (with data)	被験者数（データあり）
N	number of subjects (in analysis set)	被験者数（解析対象集団）
nAb	neutralising anti-drug antibody(ies)	中和抗薬物抗体
NLME	non-linear mixed effects	非線形混合効果
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
popPK	population pharmacokinetic(s)	母集団薬物動態
Q	quartile	四分位数
qPCR	quantitative real-time polymerase chain reaction	定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応
Q2W	every 2 weeks	2 週間隔
Q4W	every 4 weeks	4 週間隔
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
SC	subcutaneous(ly)	皮下
SD	standard deviation	標準偏差
S. aureus	*Staphylococcus aureus*	黄色ブドウ球菌
$t_{½}$	terminal elimination half-life	終末相消失半減期
TARC	thymus- and activation-regulated chemokine	胸腺および活性化調節ケモカイン
TCS	topical corticosteroids	外用コルチコステロイド薬
Tdap	tetanus, diphtheria, and acellular pertussis	破傷風・ジフテリア・百日咳三種混合ワクチン
Th	t-helper	ヘルパーT
t_{max}	time to reach C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
UK	United Kingdom	英国
USA	United States of America	米国
V/F	apparent volume of distribution (after SC dosing)	見かけの分布容積（皮下投与後）
V_d	apparent volume of distribution (after IV dosing)	見かけの分布容積（静脈内投与後）

1　背景および概観

1.1　背景

1.1.1　アトピー性皮膚炎

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. 2019）。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）。

中等症から重症 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及ぼす。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，長年にわたり疾患負荷をもたらす（Murray et al. 2012; Vos et al. 2012）。

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，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 の抗炎症外用剤から high potency の外用療法へと進み，全身性免疫調節療法に至る場合もある。一般に主な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. 2014; Wollenberg et al. 2018a, 2018b）。

1.1.2　インターロイキン-13

免疫調節性サイトカインであるインターロイキン（IL）-13 は，AD 発症に重要な役割を果たす。IL-13 は，正常な皮膚と比較して，病変皮膚及び非病変皮膚で過剰発現し，そのレベルは疾患の重症度と相関する（Koppes et al. 2016; Szegedi et al. 2015; Tazawa et al. 2004; Tsoi et al. 2019）。IL-13 は，ケモカインとサイトカインの分泌を刺激して炎症反応を増幅し（Purwar et al. 2006），さらに皮膚バリアのタンパク質と脂質の発現を低下させて皮膚バリアを破壊する（Berdyshev et al. 2018; Bieber 2020; Howell et al. 2007）ことにおいて，重要な役割を果たす。IL-13 は，抗菌ペプチドの産生を低下させることにより，病原体の持続性を増加させると考えられているが（Nomura et al. 2003），これらの防御分子が炎症誘導性の特性をもち，IL-4，IL-13 および IL-31 の産生を誘導することが AD 発症の原因となっていることが多くの試験から示されている（Chieosilapatham et al. 2017; Niyonsaba et al. 2017）。

IL-13 によるこのような影響は，複雑な相互作用を起こす。バリア機能の低下と病原体の持続はアレルゲンと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。IL-13 は，痒みの末梢性感覚ニューロンを刺激すること（Oetjen et al. 2017），また肥満細胞の活性化とヒスタミン放出につながる免疫グロブリン E（IgE）産生を活発化することで，痒みのシグナル伝達を直接活性化する。これにより，痒みで掻破行動が誘導され，それが皮膚のバリア機能不全を引き起こし，さらに抗原および病原体の侵入を容易にし，さらなる免疫活性化が促進されるという悪循環につながる。

1.1.3 トラロキヌマブ

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）。トラロキヌマブは皮下（SC）投与用の液剤として供給される。

中等症から重症の AD 患者におけるアンメット・メディカルニーズ，IL-13 が AD 皮膚の病態生理に関与していることを示す非臨床試験成績および臨床試験成績を示した文献，ならびに過去の臨床試験から得られたトラロキヌマブの安全性と有効性のプロファイルは，外用療法ではコントロールできない中等症から重症の AD 患者の治療薬としてトラロキヌマブを開発する根拠となる。

トラロキヌマブは，当初 Cambridge Antibody Technology により開発された。その後，トラロキヌマブは，MedImmune Ltd（AstraZeneca 社の子会社）により，複数の対象疾患のうち喘息および AD 治療薬として，開発された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，AstraZeneca 社は，LEO 社とトラロキヌマブのライセンス契約を締結し，皮膚疾患治療薬として世界各国でトラロキヌマブを開発，商品化する権利を LEO 社に譲渡した。

1.2 臨床薬理試験の概要

1.2.1 薬物動態および薬理学的評価に用いた試験の概要

さまざまな種類のヒト細胞を用いた複数の *in vitro* 薬理試験において，トラロキヌマブの効果が評価された。M2.6.2，2.2.1 項に記述するとおり，これらの試験により，トラロキヌマブはヒト IL-13 に対し高い親和性，特異性および活性があり，ヒト IL-13 に結合することで，疾患関連細胞種および AD により引き起こされる生物学的影響を調節する可能性があることが示された。トラロキヌマブは抗体であり，その代謝は小さなペプチドおよび個々のアミノ酸へのタンパク質分解に限られると想定される。したがって，代謝または排泄試験は実施していない。さらに開発プログラムでは，ヒト生体試料を用いた *in vitro* 透過性試験，*in vitro* 代謝試験および *in vitro* 代謝薬物間相互作用試験は実施しなかった。

現在までに完了した臨床試験 26 試験および実施中の 2 試験のうち，本資料では，13 試験（第 1 相試験 4 試験，第 2 相試験 4 試験および第 3 相試験 5 試験）の結果の概要を示す（Panel 1）。

Panel 1　　トラロキヌマブの薬物動態および薬力学的評価に用いた臨床試験の概要

Trial code	Phase	Dose, route	Population	PK sampling[a]	PD data
Phase 1 and 2 trials in healthy subjects and subjects with asthma					
CAT-354-0703	Phase 1	S_D, IV/SC	Healthy	Intensive	–
MI-CP224	Phase 1	S_D, SC	Healthy, Japanese	Intensive	–
CAT-354-0401	Phase 1	S_D, IV	Asthma	Intensive	Limited biomarkers
CAT-354-0602	Phase 1	M_D, IV	Asthma	Intensive	–
MI-CP199	Phase 2a	M_D, SC	Asthma	Trough + SFU[b]	Limited biomarkers
CD-RI-CAT-354-1049	Phase 2b	M_D, SC	Asthma[c]	Trough + SFU	Limited biomarkers
Phase 2 and 3 trials in subjects with AD					
D2213C00001	Phase 2b	M_D, SC	AD[c]	Trough + SFU	Supportive biomarkers
ECZTRA 1	Phase 3	M_D, SC	AD[c]	Trough[d] + SFU	Key biomarkers
ECZTEND[e]	Phase 3	M_D, SC	AD[c]	Trough	–
ECZTRA 2	Phase 3	M_D, SC	AD	Trough + SFU	Supportive biomarkers
ECZTRA 3	Phase 3	M_D, SC	AD	Trough + SFU	Supportive biomarkers
ECZTRA 5	Phase 2	M_D, SC	AD	Trough + SFU	Impact on vaccine response, supportive biomarkers
ECZTRA 8	Phase 3	M_D, SC	AD, Japanese	Trough + SFU	–

[a] Intensive = sufficient to characterise full PK profile; trough = trough PK samples; SFU = PK sample(s) collected >2 weeks after last dose of tralokinumab during safety follow-up period.

[b] Samples also collected *within* 2 weeks after last dose of tralokinumab during safety follow-up period.

[c] Including Japanese subjects.

[d] Additional sample taken between last 2 trough samples in initial treatment period.

[e] Interim analysis of data from Japanese subjects only, who participated in the parent trial ECZTRA 1.

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; IV = intravenous; M_D = multiple dose; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; SC = subcutaneous; S_D = single dose; SFU = safety follow-up period; '–' = none.

トラロキヌマブの全ての試験の試験計画，目的，IMP の用量，投与経路，投与期間および被験者数を含めた要約表を M5.2 に示す。

本資料に含めた 13 試験は，以下の基準に基づき選択した：

- EMA，FDA に提出した資料に基づく AD を対象とした試験。

- 日本人患者を対象としたトラロキヌマブ + TCS 併用を検討する第 3 相 ECZTRA 8 試験。
- 健康被験者および喘息患者を対象とした全ての第 1 相試験。ただし，特別な試験である D2210C00011 試験および CD-RI-CAT-354-1054 試験の 2 試験を除く（根拠は 1.2.2 項を参照）。
- 喘息を対象とした特別な第 2 相試験 MI-CP199 試験および CD-RI-CAT-354-1049 試験（根拠は 1.2.2 項を参照）。
- 他の適応症（潰瘍性大腸炎および特発性肺線維症）を対象とした第 2 相試験および喘息を対象とした第 3 相試験は除いた。これらの試験からは，トラロキヌマブのトラフ濃度以外の PK パラメータおよび AD に関連する薬力学（PD）データを得られなかった。

1.2.2 薬物動態評価に用いた試験

トラロキヌマブの PK 評価に第 1 相試験を選定した根拠

トラロキヌマブは，当初，喘息の治療薬として開発された。健康被験者および喘息被験者を対象とした第 1 相試験で，IV および SC 投与後の包括的な PK データが得られていることから，以下の試験を除いて AD 被験者の PK を評価することは妥当であると考えられる。

- D2210C00011 試験：本試験では注入ポンプを用いてトラロキヌマブを SC 投与した。健康被験者 60 例中 45 例に 2 mL 製剤を 1 回注入し，残りの 15 例には 1 mL 製剤を注入した。本試験では，第 3 相試験で用いた SC 投与とは異なる投与が行われており，さらに大部分の被験者で，1 回の投与量は第 3 相試験の用量より高用量であったため，PK 評価に含める上で妥当とはみなされない。
- CD-RI-CAT354-1054 試験：本試験では，喘息を有する青少年被験者 20 例を対象に，トラロキヌマブが単回投与された。青少年被験者集団を対象に信頼性のある推定を行うには，被験者数は十分でないと判断された。さらに，本申請における対象集団は成人被験者であることから，本試験は PK 評価に含める上で妥当であるとはみなされない。

トラロキヌマブの PK 評価に喘息患者を対象とする第 2 相試験を選定した根拠

喘息および他の適応症を対象とした第 2 相試験は，以下の試験を除き，PK 評価には有用ではないと考える。

- MI-CP199 試験：異なる 3 用量（他試験より高用量の 600 mg Q2W を含む）で検討された。本試験の 600 mg および 150 mg 用量のデータが母集団薬物動態（popPK）モデル（1.3.2 項参照）に提供された。
- CD-RI-CAT-354-1049 試験：多くの喘息患者（301 例）でトラロキヌマブ 300 mg が投与された。また維持投与の用法として Q2W 投与と Q4W 投与も比較した。この試験に AD 試験と同じ用法・用量を受けた喘息患者数が多く含まれていたことから，喘息患者における PK と AD 患者における PK を比較可能とする堅牢なデータセットが，PopPK モデルに提供された。

1.2.3 薬力学的評価に用いた試験

AD 患者を対象としたトラロキヌマブのバイオマーカープログラムは，皮膚および血液中のトラロキヌマブの作用機序の検討を目的とし，AD または AD 被験者におけるトラロキヌマブの活性に関連する血清または皮膚中の分子，細胞および微生物マーカーを探索的に解析した。ECZTRA 1 試験は，これらの解析に極めて重要な試験であり，黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）による皮膚コロニー形成と，包括的な血清および皮膚バイオマーカーデータセットに関するデータが得られた。D2213C00001 試験では，少数の血清バイオマーカーおよび *S. aureus* のコロニー形成に関する補足データが得られた。さらに，ECZTRA 2 および ECZTRA 3 試験では，ECZTRA 5 試験とあわせて，2 つの血清バイオマーカー［IgE および乳酸脱水素酵素（LDH）］のデータが得られた。

これらの各試験のバイオマーカーの結果の概要を 2.3 項に示し，D2213C00001 試験，ECZTRA 2 および ECZTRA 3 試験の結果を 3.4 項で ECZTRA 1 試験と比較する。ワクチン接種により誘導される免疫応答におよぼすトラロキヌマブの影響を検討した ECZTRA 5 試験（1.3.3 項参照）は，相対的にデータ量は少なく（214 例中 2 例のバイオマーカー），また，Week 12 以降のバイオマーカーの結果は，本試験で投与されたワクチンの影響を受けている可能性があるため，本試験のデータは除かれた。

本資料の PK 評価に含まれる喘息患者を対象とした試験（CAT-354-0401，MI-CP199，CD-RI-CAT-354-1049）では，限られた数の血清バイオマーカーの評価が行われた。本資料は AD 患者におけるトラロキヌマブの作用機序を明らかにすることを目的としていることから，上記の喘息関連バイオマーカーの結果は本資料には含めていない。

1.3 試験計画およびデータ解析の重要な側面

1.3.1 用法・用量の選定

中等症から重症の AD 成人患者を対象とした第 3 相試験では，初回 600 mg 負荷投与後，トラロキヌマブ 300 mg Q2W の SC 投与が選択された。主要第 3 相試験 ECZTRA 1，ECZTRA 2 および ECZTRA 3 試験では，Week 16 以降に 300 mg Q4W の維持投与または継続投与を追加することで，Q4W と Q2W 投与の比較を可能とし，頻度を減らした場合の投与の効果を検討した。

第 3 相試験では，喘息患者において既に公表されている popPK モデルにおけるトラロキヌマブの曝露モデル（Baverel et al. 2015）および D2213C00001 試験における薬剤曝露から得られた知見から，負荷投与により，トラロキヌマブの全身濃度は速やかに定常状態に達し，臨床効果発現までの期間を短縮できる。また，600 mg 負荷投与後の血清濃度は，トラロキヌマブ 300 mg Q2W の定常状態の血中濃度を上回らないと推定された（3.2.3 項）。

D2213C00001 試験結果に基づき，用法・用量として，トラロキヌマブ 300 mg Q2W が選択された。本試験では，ステロイド外用剤（TCS）併用下，トラロキヌマブ 45 mg，150 mg または 300 mg Q2W SC 投与の用法・用量が，プラセボ投与と比較された。この試験で検討された 3 用量はいずれも有効であった（M2.7.3，2.4.3 項）。ほとんどの有効性評価項目において，プラセボ投与群との数値上の差（点推定）は，トラロキヌマブの投与量の増加に伴い増加した。3 用量の安

全性プロファイルはいずれも許容可能であり，安全性に明らかな用量-反応相関はなかった。有効性に対する PK のばらつきの影響を調べる目的で，曝露-反応（ER）解析が実施された。この解析の結果，および有効性と安全性の結果により，第 3 相開発プログラムの用法・用量としてトラロキヌマブ 300 mg Q2W の使用の妥当性が裏付けられた（3.5 項）。

1.3.2 母集団薬物動態解析

各試験で実施された PK 解析に加え，以下の目的で popPK モデルを作成した。

- AD 患者におけるトラロキヌマブの PK の特徴をより明らかにするため［非線形混合効果（NLME）解析を用いる］
- 集団におけるばらつきの原因を特定するため（共分散分析を用いる）

CAT-354-0401 試験を除く，本資料（Panel 1）に記載した全ての臨床試験のデータを基に PopPK 解析に含めた。3.2.1 項に述べるとおり，本試験で推定された PK パラメータは，他の IV 投与試験の PK パラメータとは異なっていた。これは，CAT-354-0401 試験で用いられた血清トラロキヌマブ濃度測定用生物分析アッセイ法が，他の試験とは異なっていたことによる可能性がある。本資料に記載した全ての臨床試験で用いられた生物分析アッセイの概要を M2.7.1，1.3.1 項に示す。

PopPK 解析データセットには，トラロキヌマブ投与の被験者 2,561 例が含まれており，そのうち 2,066 例が AD 患者であった。このデータセットの規模は，対象集団におけるトラロキヌマブの PK を特徴づけ，かつ被験者間の PK のばらつきを引き起こす可能性のある重大な内因性因子および外因性因子（共変量）を特定する上で，十分であると考えられる。

共変量

体重，身長，体格指数（BMI）および除脂肪体重に相関性がみられた。このうち体重のみを共変量として検討し，抗体 PK の popPK 解析の一般的なアプローチに従った（Dirks and Meibohm 2010）。

事前に規定された共変量は次のとおりであった：性別，年齢，人種，民族，eGFR（推算糸球体濾過量）（腎機能の代替共変量），肝機能障害，疾患の種類（健康被験者，喘息患者，AD 患者）およびベースラインの湿疹面積・重症度指数（EASI）スコア（AD 患者が対象，他の被験者は［ゼロ］を代入）。

SC 投与前のトラロキヌマブの希釈も共変量として検討した。これは初期の解析において，トラロキヌマブ 45 mg/mL が投与された被験者の曝露量が，150 mg/mL が投与された被験者より高かったことによる。この解析は，D2213C00001 試験に基づいて行われた。本試験の 45 mg 群においてトラロキヌマブが SC 投与前に希釈された。SC 投与された本試験以外の全ての試験で，トラ〒ロキヌマブは希釈せずに投与された。

現在までに完了した試験成績から，ADA 発現頻度（4.2 項参照）は低く，ADA を popPK 解析の共変量に含めることは適切ではないと考えた。またトラロキヌマブは抗体であり，併用薬がト

ラロキヌマブの PK に影響を及ぼすとは考えられないことから，共変量に併用薬を含めなかった。

PopPK 解析の結果を 3.1.2 項に，試験全体の結果との比較を 3.2.4 項に示す。

1.3.3 薬力学的評価

薬力学的バイオマーカー解析

トラロキヌマブは，体内では IL-13 の生物学的活性を中和することで作用する。この中和に対する分子応答により，ペリオスチン，ヒトβディフェンシン 2（hBD2），C-C モチーフケモカインリガンド 17［別名胸腺および活性化調節ケモカイン（TARC）］（CCL17），IgE，LDH などの IL-13 により調節されるさまざまなタンパク質レベルの低下が予測される。さらに，近年，IL-13，CCL17，IL-22 およびペリオスチンなど複数の血清バイオマーカーが，ベースラインの AD 重症度と相関がすることが報告されている。そのため，AD 患者で増加しており，治療応答性を示すことが知られているバイオマーカーの血清レベルをバイオマーカープログラムの一環として評価した。

AD 病変部の皮膚は，皮厚の増加，過形成，バリア不全，炎症性細胞の浸潤の増加，ならびに炎症性サイトカインおよびケモカインの発現を特徴とする。皮膚生検から得られたバイオマーカーを分析し，IL-13 の中和がこれらの AD 皮膚の特徴に及ぼす影響を評価した。AD の効果的な治療法は，病変部の炎症性細胞数を減少させるとともに，表皮のバイオマーカーを非病変型に変化させることである（Mansouri and Guttman-Yassky 2015）。そのため，ECZTRA 1 試験には，網羅的遺伝子発現解析［リボ核酸（RNA）シーケンシング］とともに，皮膚生検検体を用いた T 細胞の特定サブセット［ヘルパーT（Th）1，Th2，Th17 および Th22）］のメッセンジャーリボ核酸（mRNA）の qPCR 解析を含めた。皮膚生検を用い，皮膚バリア機能の組織学的および免疫組織化学的バイオマーカーも解析した。

AD は *S. aureus* による皮膚コロニー形成の増加と相関しており，治療により AD の疾患活性が低下することは，*S. aureus* のコロニー形成が減少することと相関している（Cardona et al. 2006）。そこで，*S. aureus* による皮膚コロニー形成にトラロキヌマブが及ぼす影響を PD 評価の一環として解析した。

曝露 - 反応解析

トラロキヌマブの曝露と，主要な有効性評価スケール［EASI および医師による包括的な評価（IGA）］との相関性を，記述的四分位解析および popPK/PD 解析を用いて評価した。また，トラロキヌマブの曝露量と結膜炎の発現頻度との間の相関性を，四分位解析で評価した。AD 患者は，一般集団と比較して結膜炎のリスクが高い（Thyssen et al. 2017）。IL-13 経路を標的とする他のモノクローナル抗体でも，AD 患者に投与後，結膜炎の発現頻度が高くなったことから（Mennini et al. 2017），ECZTRA 試験では，結膜炎を特に注目すべき有害事象（AESI）としてあらかじめ規定した。

これらの解析には，AD を対象としたトラロキヌマブの主要第 3 相試験全体（ECZTRA 1, ECZTRA 2 および ECZTRA 3 試験）の Week 16 までの曝露および反応のデータを使用した。3.6.1 項に示した通り，popPK/PD 解析には用量設定試験（D2213C00001）で得られたデータも使用した。

ワクチン反応に及ぼす影響の評価

トラロキヌマブにより免疫調節作用により，免疫応答が損なわれ，被験者の免疫機能が低下する可能性がある。そのため，ECZTRA 5 試験では，破傷風・ジフテリア・百日咳三種混合ワクチン（Tdap）および髄膜炎菌ワクチンの 2 つのワクチンに対する免疫応答の発現におよぼす影響を検討した。この試験および結果の概要を 2.3.6 項に示す。

1.3.4 免疫原性の評価

治療用のモノクローナル抗体は，ADA の生成につながる免疫応答を誘発する可能性がある。免疫原性の潜在的な臨床的影響としては，効果不発揮から，PK の変化，有効性の低下，アナフィラキシー反応／過敏症の誘発，免疫複合体病および血清病などの安全性の懸念まで多岐にわたる（Singh 2011）。そこで，全てのトラロキヌマブの臨床試験で ADA の評価を加えた。さらに試験全体にわたって総合的な免疫原性評価も実施した。この評価を 4 項に示す。

2 個々の試験結果の概要

2.1 本項の内容

以下の項では，本資料に記載した臨床試験 12 試験の試験デザインの特性，PK，AD 関連の PD および免疫原性に関する結果を簡潔に示す。トラロキヌマブの全ての試験の試験計画，目的，IMP の用量，投与経路，投与期間および被験者数を含む概要の表を M5.2 に示す。

第 1 相，2 相および 3 相試験を併合した popPK 解析結果を 3.1 項に示す。AD の第 3 相試験で得られたデータの ER 解析を 3.6 項に示す。

2.2 健康被験者および喘息患者を対象とした第 1 相および第 2 相試験

2.2.1 健康被験者を対象とした第 1 相 CAT-354-0703 試験

2.2.1.1 試験計画

CAT-354-0703 試験は，健康男性を対象に，米国の単一施設で実施された無作為化，非盲検，並行群間，単回投与試験である。主要目的は，トラロキヌマブ SC 投与後または IV 投与後のバイオアベイラビリティを比較することであった。副次的目的は，トラロキヌマブ SC 投与後の，その他の PK パラメータ，安全性および忍容性を評価することであった。

トラロキヌマブ 150 mg の単回 IV 投与（30 分間），もしくはトラロキヌマブ 150 mg または 300 mg SC 投与に，被験者を 1:1:1 の割合で無作為に割り付けた。PK，安全性および免疫原性を評価するため，投与後 8 週間以上にわたり追跡調査を実施した。

PK 評価用血液検体を，最初の 24 時間［投与直前および投与後（投与 0.5，1，3，8 および 24 時間後）］，投与 3，5，7 および 9 日後ならびに投与 2，3，4，5，6 および 8 週間後に採取した。

2.2.1.2 被験者の内訳およびベースライン人口統計学的特性

被験者 30 例を無作為に割り付け，全ての被験者に規定用量の IMP が投与された。29 例（96.7%）が試験を完了した。残りの 1 例（トラロキヌマブ 300 mg SC 投与を受けた被験者）は追跡不能となったが，PK および安全性解析集団とするのに十分なデータが得られた（M5.3.3.1 CAT-354-0703 CTR，10.1 項および 12.1 項）。

人口統計学的データは，体重を除いて全ての投与群で同様で，全ての被験者が男性であり，大多数が白人で，非ヒスパニック系または非ラテン系であった。平均年齢は 32.5 歳［標準偏差（SD）：10.1，範囲：20～54］，平均体重は 83.7 kg（SD：12.1，範囲：59～109），平均 BMI は 25.8 kg/m^2（SD：3.0，範囲：19.8～30.0）であった。Panel 2 に示すとおり，体重にばらつきがあり，IV 投与群では SC 投与群より体重平均値は低かった（M5.3.3.1 CAT-354-0703 CTR，11.2.1 項）。

Panel 2 CAT-354-0703 試験：ベースラインの体重

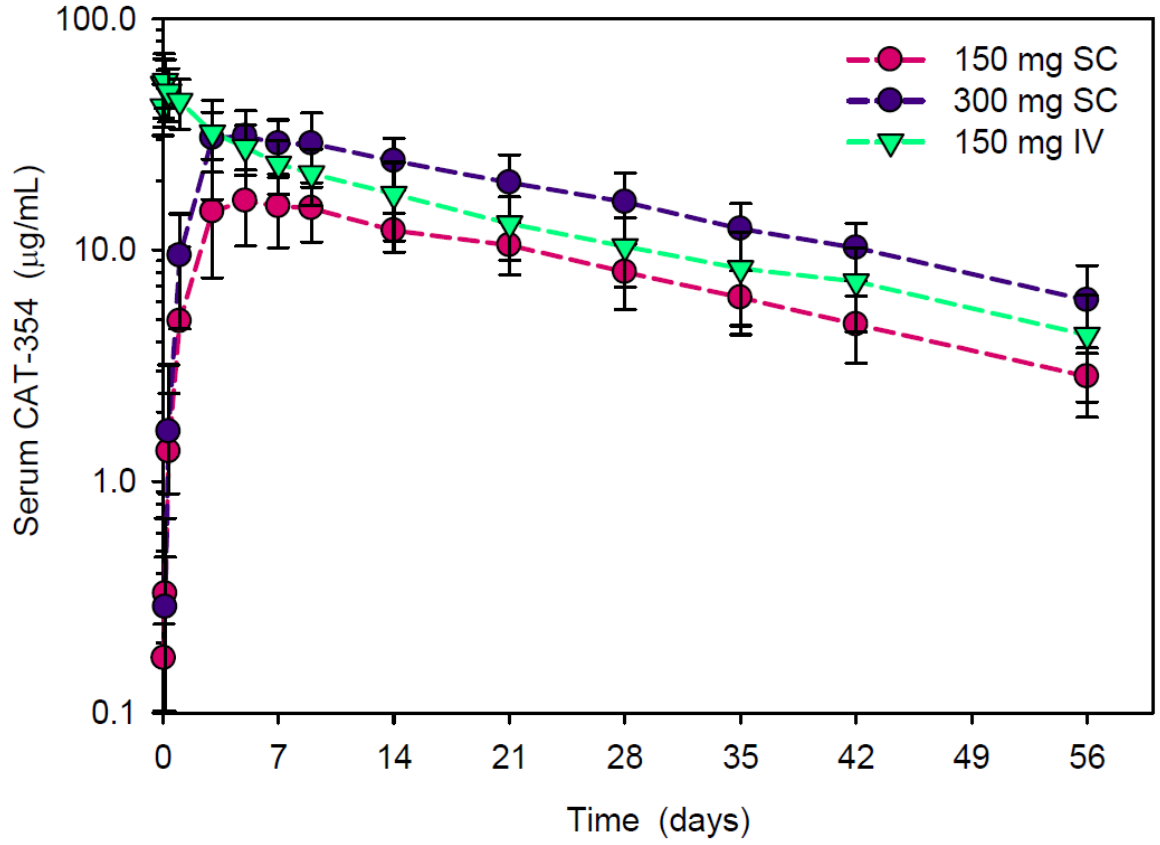
	Tralokinumab dose group		
Body weight (kg)	**150 mg IV (N=10)**	**150 mg SC (N=10)**	**300 mg SC (N=10)**
Mean (SD)	78.7 (14.7)	87.3 (8.1)	85.3 (12.2)
Range	59.0–109	74.8–98.4	68.0–102

Abbreviations: IV = intravenous; N = number of subjects; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.
Source: modified from M5.3.3.1 CAT-354-0703 CTR Table 11.2.1-1

2.2.1.3 薬物動態の結果

Panel 3 にトラロキヌマブの平均血清中濃度推移を示す。

Panel 3　CAT-354-0703 試験：トラロキヌマブ単回 IV および SC 投与後の平均血清中薬物濃度推移



Note: The concentration–time profile is shown as mean ± standard deviation on a log 10 scale.
Abbreviation: CAT-354 = tralokinumab; IV = intravenous; SC = subcutaneous.
Source: M5.3.3.1 CAT-354-0703 CTR Appendix 16.5 Figure 1

トラロキヌマブ SC 投与後の絶対的バイオアベイラビリティを，単回 SC 投与と単回 IV 投与後の投与後 0 時間から無限大時間まで外挿した血清中濃度・時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）値を比較した結果，150 mg では 62%［90%信頼区間（CI）：48.5～79.6］，300 mg では 60%（90% CI：46.9～77.1）であった（M5.3.3.1 CAT-354-0703 CTR，表 11.4.4.1-2）。なおバイオアベイラビリティ推定値は，CI の幅が極めて広いことに留意する必要がある。これは体重のばらつきや症例数の少なさが反映されたためと考えられる。さらに，平均体重は SC 群では IV 群より重く（Panel 2），体重増加によりトラロキヌマブ曝露量は減少することが popPK モデリングで示されていることから，バイオアベイラビリティが過小評価された可能性がある（3.2.4 項参照）。

トラロキヌマブの主要な PK パラメータを Panel 4 に示す。投与後の最高血清中濃度（C_{max}）および血清中濃度・時間曲線下面積（AUC）で評価された全身曝露量は，150 mg 投与群から 300 mg 投与群で，用量に依存して増加した。平均終末相消失半減期（$t_{½}$）およびクリアランス（CL）は，SC 投与時と IV 投与時で同程度であった。

IV 投与後，トラロキヌマブは二相性の分布および消失動態を示した（M5.3.3.1 CAT-354-0703 CTR，11.4.4.1 項）。平均分布容積は血漿量を約 50%上回っており，これはトラロキヌマブの血管外分布が限定的であったことを示している。

Panel 4　CAT-354-0703 試験：トラロキヌマブの単回 IV および SC 投与後の薬物動態パラメータ

Parameter	Tralokinumab dose group		
	150 mg IV (N=10)	150 mg SC (N=10)	300 mg SC (N=10)
$AUC_{0-\infty}$, µg×day/mL	855 ± 291	531 ± 143	1030 ± 315
C_{max}, µg/mL	56.8 ± 14.4	16.3 ± 5.9	34.4 ± 13.1
CL or CL/F, mL/kg/day	2.40 ± 0.98	3.34 ± 0.83	3.60 ± 1.07
t_{max} (min, max), days	0.06 (0.04, 1.02)	5 (3, 9)	5 (3, 9)
$t_{½}$, days	21.4 ± 2.5	19.2 ± 3.1	19.4 ± 3.6
V_d, mL/kg	63.6 ± 16.6	ND	ND

Notes: $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} are given as geometric mean ± standard deviation (SD), t_{max} is given as median (minimum, maximum), and other parameters are given as arithmetic mean ± SD.

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the serum concentration–time curve from time zero extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed serum concentration after dosing; CL = clearance (after IV dosing); CL/F = apparent clearance (after SC dosing); IV = intravenous; N = number of subjects; ND = not determined; SC = subcutaneous; $t_{½}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = time to reach C_{max}; V_d = apparent volume of distribution (after IV dosing).

Source: modified from M5.3.3.1 CAT-354-0703 CTR Appendix 16.5 Tables A4-1 to A4-3

2.2.1.4　その他の結果

本試験で検討された用量でのトラロキヌマブの忍容性は良好で，安全性の懸念はなかった。安全性に関する全ての結果を M5.3.3.1 CAT-354-0703 CTR，12 項に示す。

全ての被験者で ADA は検出されなかった（M5.3.3.1 CAT-354-0703 CTR，12.5.3 項）。

2.2.2　健康被験者を対象とした第 1 相 MI-CP224 試験

2.2.2.1　試験計画

MI-CP224 試験は，健康な日本人男性および女性を対象に，米国の単一施設で実施された無作為化，単盲検，プラセボ対照，単回漸増投与試験である。主要目的は，日本人健康被験者を対象に，トラロキヌマブ SC 投与後の安全性および忍容性を評価することで，副次的目的は，PK および免疫原性を評価することであった。

3 つの漸増用量コホートでトラロキヌマブの 3 用量（150 mg，300 mg および 600 mg）が検討された。いずれのコホートでも，トラロキヌマブまたはプラセボのいずれかに被験者を 8:2 の割合で無作為に割り付け，単回 SC 投与した。PK，安全性および免疫原性を評価するため，投与後 10 週間にわたって被験者を追跡調査した。

PK 評価用血液検体を，最初の 24 時間（投与前，投与 0.5，1，3，8 および 24 時間後），投与 3，5，7 および 9 日後ならびに投与 2，3，4，5，6，8 および 10 週間後に採取した。

2.2.2.2 被験者の内訳およびベースライン人口統計学的特性

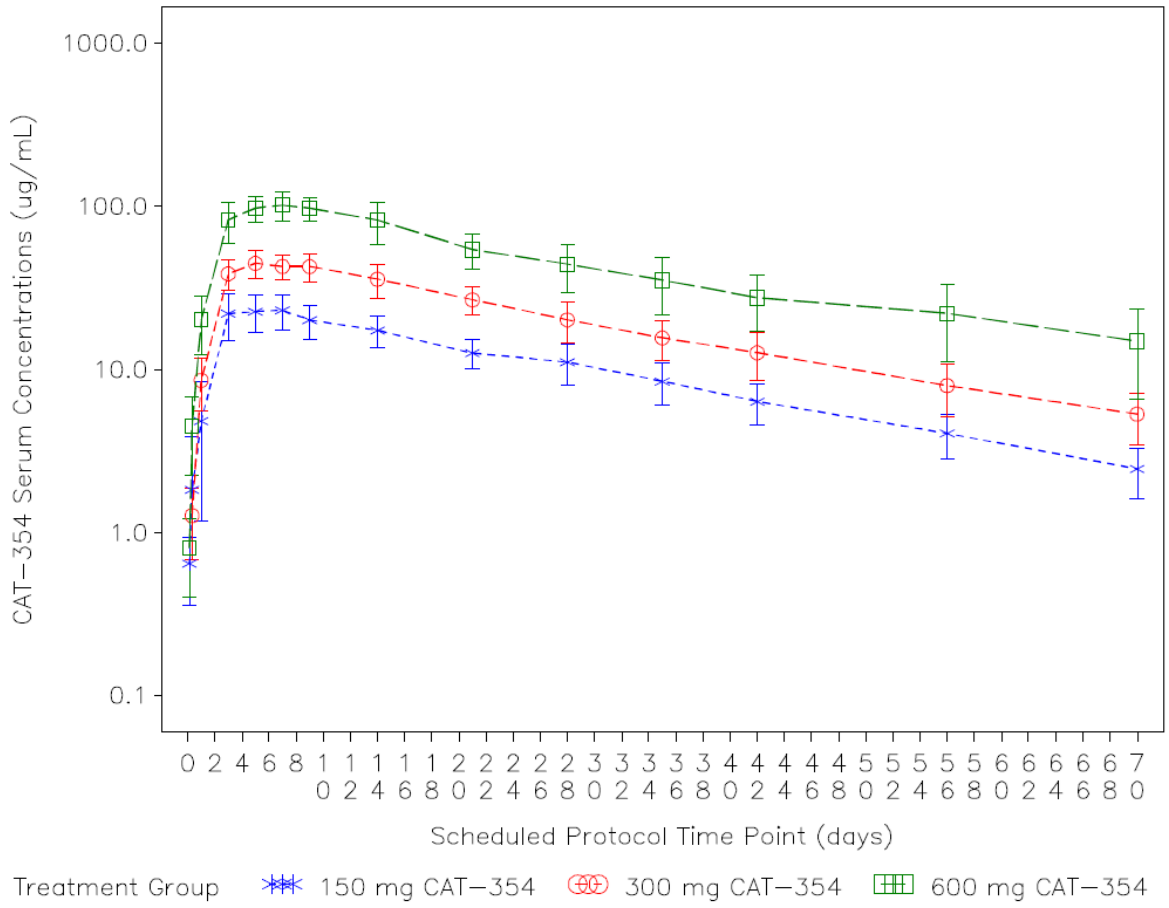
被験者 30 例を無作為に割り付け（1 コホートあたり 10 例），全ての被験者に規定用量の IMP が投与され，本試験を完了した（M5.3.3.1 MI-CP224 CTR，10.1 項）。

全ての被験者が日本人で，60%が男性，40%が女性であった。各投与群に女性被験者 25%以上が組み入れられた。人口統計学的データは全ての投与群で同様であった。平均年齢は 33.6 歳（SD：9.7，範囲：22～52），平均体重は 61.5 kg（SD：8.6，範囲：45～77），平均 BMI は 21.7 kg/m^2（SD：2.1，範囲：18.0～25.7）であった（M5.3.3.1 MI-CP224 CTR，11.2 項）。

2.2.2.3 薬物動態の結果

Panel 5 にトラロキヌマブの平均血清中濃度推移を示す。

Panel 5 MI-CP224 試験：トラロキヌマブ単回 SC 投与後の平均血清中薬物濃度推移



Note: The concentration–time profile is shown as mean ± standard deviation on a log 10 scale.
Abbreviation: CAT-354 = tralokinumab.

Source: M5.3.3.1 MI-CP224 CTR Figure 11.4.1.1-2

Panel 6 にトラロキヌマブの主な PK パラメータを示す。

C_{max} および AUC で評価したトラロキヌマブへの全身曝露量は，投与量に比例して増加した。統計解析の結果，用量比例性が確認された。傾きの点推定値は，いずれのパラメータで 1.0 に近

い値であり［C_{max}：1.06，投与後 0 時間から時間 t までの AUC（AUC_{0-t}）：1.08 および $AUC_{0-\infty}$：1.12］，90%CI に 1 が含まれた（M5.3.3.1 MI-CP224 CTR，11.4.1.3 項）。

Panel 6　MI-CP224 試験：単回 SC 投与後のトラロキヌマブの薬物動態パラメータ

Parameter	Tralokinumab dose group		
	150 mg (N=8)	300 mg (N=8)	600 mg (N=8)
$AUC_{0-\infty}$, µg×day/mL	732 ± 183	1459 ± 383	3445 ± 1328
C_{max}, µg/mL	23.8 ± 5.5	44.8 ± 8.9	103 ± 21
CL/F, mL/kg/day	3.17 ± 0.56	3.30 ± 0.60	3.14 ± 0.80
t_{max}, days	6.0 (3.0, 7.0)	5.0 (5.0, 9.0)	7.1 (3.0, 9.1)
$t_{½}$, days	20.0 ± 2.1	20.9 ± 2.8	24.6 ± 7.3
V/F, mL/kg	91.1 ± 16.5	98.1 ± 10.2	105 ± 14.5

Note: $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} are given as geometric mean ± standard deviation (SD), t_{max} is given as median (minimum, maximum), and other parameters are given as arithmetic mean ± SD.

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the serum concentration–time curve from time zero extrapolated to infinity; CL/F = apparent clearance; C_{max} = maximum observed serum concentration after dosing; N = number of subjects; $t_{½}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = time to reach C_{max}; V/F = apparent volume of distribution (after subcutaneous dosing).

Source: modified from M5.3.3.1 MI-CP224 CTR Table 11.4.1.2-1

2.2.2.4　その他の結果

本試験で投与されたいずれの用量でのトラロキヌマブの忍容性は良好で，安全性の懸念はなかった。安全性に関する全ての結果を M5.3.3.1 MI-CP224 CTR，12 項に示す。

全ての被験者で ADA は検出されなかった（M5.3.3.1 MI-CP224 CTR，12.5.3 項）。

2.2.3　喘息患者を対象とした第 1 相 CAT-354-0401 試験

2.2.3.1　試験計画

CAT-354-0401 試験は，軽度の喘息を有する男性を対象に，英国の単一施設で実施された無作為化，二重盲検，プラセボ対照，単回漸増投与試験である。本試験の目的は，喘息患者におけるトラロキヌマブ単回 IV 漸増投与時の忍容性および予備的 PK（並びに PD，ただし本資料では報告せず）を評価することであった。

6 つの漸増用量コホートでトラロキヌマブの 6 用量（0.1 mg/kg，0.3 mg/kg，1 mg/kg，3 mg/kg，10 mg/kg および 30 mg/kg）が検討された。いずれのコホート内でも被験者をトラロキヌマブまたはプラセボのいずれかに 5:1 の割合で無作為に割り付け，単回 IV 投与（30 分間）した。1 コホートの被験者が 5 例もしくは 4 例の場合，4:1 または 3:1 の割合で無作為に割り付けた。PK，安全性および免疫原性を評価するため，投与後 12 週間にわたり被験者を追跡調査を実施した。Week 12 以降，血清中トラロキヌマブが検出できなくなるまで 4 週間ごとに来院した。

PK 評価用血液検体を，最初の 24 時間［投与直前および投与後（投与 0.25，6，12 および 24 時間後）］，投与 2，4 および 7 日後，および投与 2，3，4，8 および 12 週間後，ならびに該当する場合は血清中トラロキヌマブが検出できなくなるまで，4 週間ごとに採取した。

2.2.3.2 被験者の内訳およびベースライン人口統計学的特性

被験者 35 例を無作為に割り付け，34 例に規定用量の IMP が投与された。25 例が試験を完了し，10 例が試験を中止した。中止した 10 例中 7 例（プラセボを投与の被験者 2 例，トラロキヌマブ 10 mg/kg コホートを除く各コホートで 1 例ずつ）は追跡不能で，うち 1 例は Week 12 時点前に，6 例は Week 12 時点の評価終了後に追跡不能となった（M5.3.4.2 CAT-354-0401 CTR，10.1 項）。

全ての被験者が男性で，大多数が白人であった。平均年齢，身長および BMI は，コホート間で同様であった。平均体重に若干のばらつきがあったが，PK 評価には影響はないと考えられた。試験全体集団で，平均年齢は 25.1 歳（SD：5.8，範囲：18～41），平均体重は 81.7 kg（SD：9.6，範囲：56～101），平均 BMI は 25.8 kg/m^2（SD：2.5，範囲：20.6～31.5）であった（M5.3.4.2 CAT-354-0401 CTR，11.2 項および表 14.1.2.1）。

2.2.3.3 薬物動態の結果

Panel 7 に，トラロキヌマブの主な PK パラメータを示す。

C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ で評価したトラロキヌマブへの全身曝露量は，0.1 mg/kg から 10 mg/kg で用量に比例して増加した。10 mg/kg から 30 mg/kg で，$AUC_{0-\infty}$ は用量比例的な増加を超えた（M5.3.4.2 CAT-354-0401 CTR，11.4.1.3 項）。

Panel 7　CAT-354-0401 試験：単回 IV 投与後のトラロキヌマブの薬物動態パラメータ

Parameter[a]	Tralokinumab IV dose group					
	0.1 mg/kg[b] (N=3)	0.3 mg/kg (N=5)	1 mg/kg (N=5)	3 mg/kg (N=5)	10 mg/kg (N=5)	30 mg/kg (N=5)
$AUC_{0-\infty}$, µg×day/mL	ND	107 (n=3) ± 8.6	309 ± 68	835 ± 227	3089 ± 344	11688 ± 1912
C_{max}, µg/mL	1.72 ± 0.86	7.64 ± 1.84	23.8 ± 4.5	81.0 ± 18.3	276 ± 61	848 ± 166
CL, mL/kg/day	ND	2.92 (n=3) ± 0.20	3.27 ± 0.71	3.68 ± 1.01	3.25 ±0.35	2.60 ± 0.43
$t_{½}$, days	18.0 (n=2) ± 4.4	32.4 ± 14.2	30.9 ± 8.4	25.3 ± 3.0	33.5 ± 10.1	23.5 ± 1.9
V_d, mL/kg	ND	145 (n=3) ± 48	144 ± 42	132 ± 31	155 ± 45	87.3 ± 11.6

[a] $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} are given as geometric mean ± standard deviation (SD); other parameters are given as arithmetic mean ± SD.

[b] The actual dose received by each subject was 45%, 68%, and 116% of the nominal dose (due to rounding of volume to nearest mL, and miscalculation in the dose for 1 subject).

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the serum concentration–time curve from time zero extrapolated to infinity; CL = clearance (after IV dosing); C_{max} = maximum observed serum concentration after dosing; IV = intravenous; n = number of subjects with data; N = number of subjects in analysis set; ND = not determined; $t_{½}$ = terminal elimination half-life; V_d = apparent volume of distribution (after IV dosing).

Source: modified from M5.3.4.2 CAT-354-0401 CTR Tables 11, 12, 14.5.3.1, and 14.5.3.5

2.2.3.4　その他の結果

本試験で投与されたいずれの用量でのトラロキヌマブの忍容性は良好であった。安全性に関する全ての結果を M5.3.4.2 CAT-354-0401 CTR，12 項に示す。

1 例が投与前に ADA 陽性であったが，投与後に陰性となった。投与前に陰性で，投与後に陽性となった被験者はおらず，トラロキヌマブによる免疫原性誘発を示すエビデンスはなかった（M5.3.4.2 CAT-354-0401 CTR，12.4.7 項）。

2.2.4　喘息患者を対象とした第 1 相 CAT-354-0602 試験

2.2.4.1　試験計画

CAT-354-0602 試験は，中等症の喘息を有する成人を対象に，英国の 2 施設で実施された無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験である。主要目的は，トラロキヌマブ反復 IV 投与時の PK プロファイルを検討することで，副次的目的は安全性および忍容性を評価することであった。

3 つの漸増用量コホートでトラロキヌマブの 3 用量（1 mg/kg，5 mg/kg および 10 mg/kg）が検討された。いずれのコホートでも，被験者をトラロキヌマブまたはプラセボのいずれかに 4:1 の割合で無作為に割り付け，4 週間隔で 3 回，30 分間かけて IV 投与した。最終投与後，13 週間にわたって被験者を追跡調査し，PK，安全性，PD および免疫原性を評価した。

PK 評価用血液検体を，Week 0，4 および 8 時点の各投与日の 3 回（投与前，投与 10 分後および投与 12 時間後）に加えて，4 日目および Week 1，2，3，5，9，12，15 および 21 時点（3 回目投与の 13 週間後に相当）に採取した。

2.2.4.2　被験者の内訳およびベースライン人口統計学的特性

23 例を無作為に割り付け，全ての被験者に 1 回以上の IMP を投与した。症例登録遅延のため，計画していた 30 例の組み入れ前に登録を終了した。16 例が 3 回の IMP 投与を受けた後に試験を完了し，7 例は 1 回または 2 回の IMP 投与後に試験を中止した。最も多かった試験中止の理由は，有害事象（AE）（5 例：トラロキヌマブ 1 mg/kg 投与群で 2 例，トラロキヌマブ 5 mg/kg および 10 mg/kg 投与群ならびにプラセボ投与群で各 1 例）であった（M5.3.3.2 CAT-354-0602 CTR，10.1 項）。

人口統計学的データは全ての投与群で同様であった。1 例を除き全ての被験者が男性で，1 例を除き全ての被験者が白人であった。平均年齢は 38.3 歳（SD：9.8，範囲：21～60），平均体重は 81.4 kg（SD：14.6，範囲：56～114），平均 BMI は 25.3 kg/m^2（SD：3.6，範囲：19～32）であった（M5.3.3.2 CAT-354-0602 CTR，表 14.1.2）。

2.2.4.3　薬物動態の結果

Panel 8 に，トラロキヌマブの主な PK パラメータを示す。

C_{max} および AUC で評価されたトラロキヌマブへの全身曝露量は，いずれの用量でも用量に比例して増加した。なお症例登録遅延のため，10 mg/kg 投与群に無作為化されたのは 3 例のみであり，うち 1 例のみが全 3 回の IMP 投与を受けた点に留意すべきある。本被験者における 10 mg/kg の PK は，低用量（1 mg/kg および 5 mg/kg）の PK にほぼ比例して増加した（M5.3.3.2 CAT-354-0602 CTR，11.4.1 項）。

Panel 8　CAT-354-0602 試験：単回および反復 IV 投与後のトラロキヌマブの薬物動態パラメータ

Parameter[a]	Tralokinumab IV dose group					
	Dose 1 (Week 0)			Dose 3 (Week 8)		
	1 mg/kg (N=8)	5 mg/kg (N=8)	10 mg/kg (N=3)	1 mg/kg (n=6)	5 mg/kg (n=7)	10 mg/kg (n=1)
AUC_{τ}, µg×day/mL	297 ± 42	1667 ± 303	3055 ± 719	463 ± 89[b]	2300 ± 350[b]	4593
$AUC_{0-\infty}$, µg×day/mL	421 ± 83	2282 ± 393	3825 ± 662	ND	ND	ND
C_{max}, µg/mL	29.9 ± 5.2	154 ± 35	305 ± 31	40.9 ± 4.8	177 ± 25	393
C_{28}, µg/mL	5.2 ± 1.3	26.7 ± 4.9	40.7 (n=1)	8.5 ± 2.0	38.7 ± 12.3	79.6
CL[c], mL/kg/day	2.41 ± 0.45	2.23 ± 0.46	2.64 ± 0.42	2.19 ± 0.42[b]	2.20 ± 0.39[b]	2.18
$t_{½}$, days	16.6 ± 2.7	16.1 ± 3.6	11.8 ±1.9	22.2 ± 2.2[b]	19.9 ± 3.1[b]	18.0
V_d, mL/kg	56.7 ± 8.0	51.0 ± 10.4	44.0 ± 0.8	ND	ND	ND
AR	ND	ND	ND	1.58 ± 0.21	1.39 ± 0.10	1.67

[a] AUC_{τ}, $AUC_{0-\infty}$, C_{max}, and C_{28} are given as geometric mean ± standard deviation (SD), and other parameters are given as arithmetic mean ± SD.

[b] Not included in statistical output; values derived from individual data provided in Appendix 16.1.13 Tables A1 (AUC_{τ} and CL) and A4 ($t_{½}$), combined with information from Listing 16.2.5.1 (dose group versus subject number).

[c] Value for dose 1 based on $AUC_{0-\infty}$, for dose 3 based on AUC_{0-28}.

Abbreviations: AR = accumulation ratio after 3 doses, 4 weeks apart, calculated as $AUC_{Day\ 56-84}/AUC_{Day\ 0-28}$; AUC = area under the serum concentration–time curve; AUC_{τ} = AUC over the dosing interval (Day 0–28 for dose 1, Day 56–84 for dose 3); $AUC_{0-\infty}$ = AUC from time zero extrapolated to infinity; C_{28} = observed serum concentration 28 days after each dose; CL = clearance (after IV dosing); C_{max} = maximum observed serum concentration after dosing; n = number of subjects with data; N = number of subjects in analysis set; ND = not determined; $t_{½}$ = terminal elimination half-life; V_d = apparent volume of distribution (after IV dosing).

Source: modified from M5.3.3.2 CAT-354-0602 CTR Table 14.2.1.2, Appendix 16.1.13 Tables A1 and A4, Appendix 16.2.5 Listing 16.2.5.1

最終 3 回目投与後およびに最長 13 週間測定された $t_{½}$は，初回投与の 4 週間後に測定された $t_{½}$より若干長かった。最終の 3 回目の PK 測定用血液検体の方が，初回投与時の血液検体に比べ，より長期にわたり血液検体の採取を行ったことで真の半減期を反映していると考えられ，最終投与に基づく $t_{½}$（10 mg/kg 群では 1 例のデータしか得られなかったため，主に 1 mg/kg 投与群および 5 mg/kg 投与群の値）を最も代表的な値とした。

C_{max} および C_{28} はいずれも初回投与から 3 回目にかけて，全ての用量で微増しており，算出された累積係数と一致した。

2.2.4.4 その他の結果

トラロキヌマブの忍容性は良好で，AE の用量相関性を示すエビデンスはなく，安全性の懸念はなかった。安全性に関する全ての結果を M5.3.3.2 CAT-354-0602 CTR，12 項に示す。

いずれの被験者でも，トラロキヌマブで誘発される免疫原性を示すエビデンスはなかった（M5.3.3.2 CAT-354-0602 CTR，12.5.4 項）。

2.2.5 喘息患者を対象とした第 2a 相 MI-CP199 試験

2.2.5.1 試験計画

MI-CP199 試験は，欧州 5 ヵ国（ブルガリア，ドイツ，ポーランド，ルーマニアおよび英国）で実施された，複数施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験である。主要目的は，コントロール不良の中等症から重症の持続性喘息を有する成人における 3 種類のトラロキヌマブ SC 投与の有効性を検討することであった。副次的目的は，トラロキヌマブの PK および免疫原性を検討することであった。その他の複数の副次的および探索的目的として，安全性，忍容性，有効性および喘息関連 PD マーカー（本資料では報告せず）の評価を含めた。

被験者を 3 コホート（トラロキヌマブ 150 mg，300 mg または 600 mg SC 投与）に 1:1:1 の割合で無作為に割り付けた。各コホート中，3:1 の割合で被験者をトラロキヌマブまたはプラセボのいずれかに無作為に割り付けた。IMP を 14 週間 Q2W 投与（7 回，Week 12 時点に最終）し，最終投与後 12 週間にわたって追跡調査し，PK，安全性および免疫原性を評価した。

PK 評価用血液検体を投与期間 Week 0，2，4，6，8，10 および 12 時点の投与前，ならびに Week 12（最終投与の 3 日後），追跡調査期間中の Week 13，14，18 および 24 時点に採取した。

2.2.5.2 被験者の内訳およびベースライン人口統計学的特性

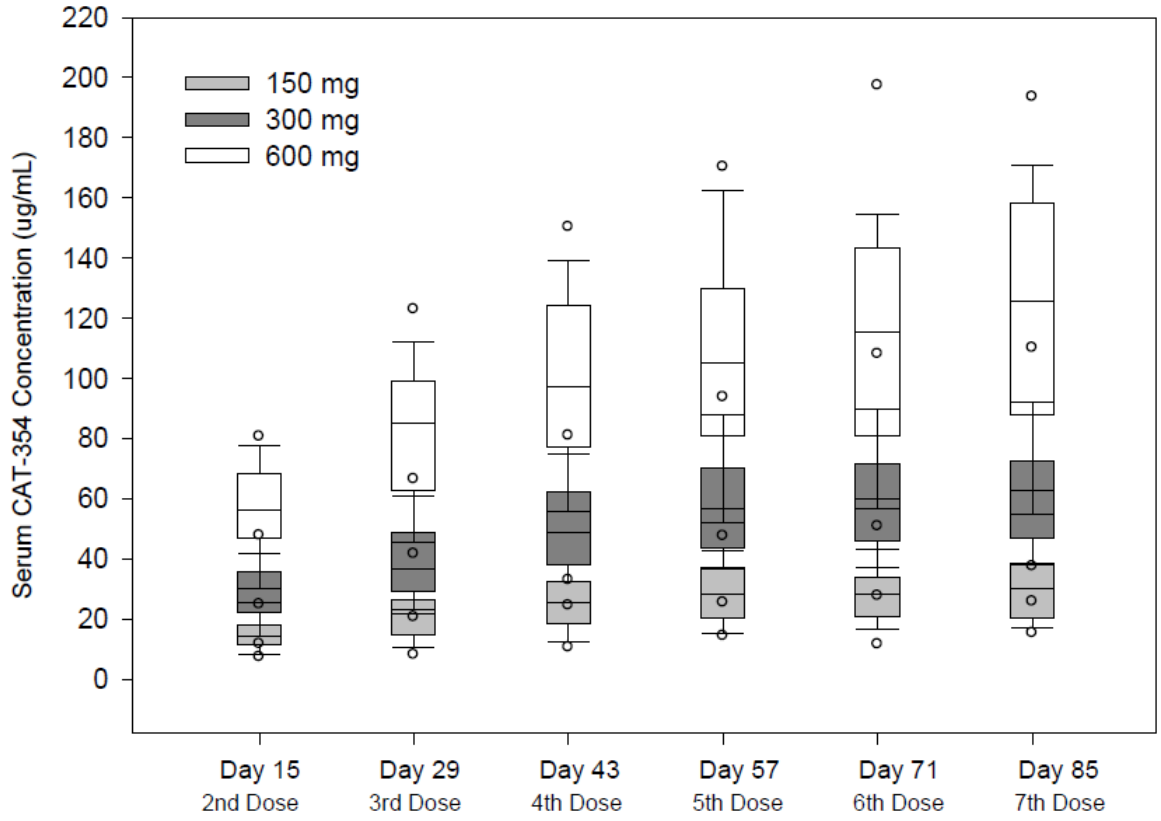
194 例を無作為に割り付け，全ての被験者に 1 回以上 IMP を投与した。各投与群で，91%を超える被験者が試験を完了し，各投与群で 92%を超える被験者に 7 回全ての IMP が投与された。トラロキヌマブ投与を受けた 4 例とプラセボ投与を受けた 4 例が試験を中止した（M5.3.5.4 MI-CP199 CTR 表 10.1-1 および 14.3.1 項，表 6.1）。

人口統計学的データは全ての投与群で同様であった。大半の被験者は白人で，非ヒスパニック系または非ラテン系であり，60%が女性であった。平均年齢は 47.3 歳（SD：10.8，範囲：18～65），平均体重は 76.0 kg（SD：13.3，範囲：46～120），平均 BMI は 27.1kg/m^2（範囲：18.5～35.3）であった（M5.3.5.4 MI-CP199 CTR，表 11.2-1）。

2.2.5.3 薬物動態の結果

Panel 9 に示すとおり，トラロキヌマブの血清トラフ濃度は，用量依存的に増加した。各用量群とも，最後 2 回の投与でトラフ濃度は同程度となり，定常状態に達した（M5.3.5.4 MI-CP199 CTR，11.4.4 項）。

Panel 9　MI-CP199 試験：SC 投与（150，300 または 600 mg）を 2 週間隔で 12 週間行った後のトラロキヌマブのトラフ濃度



Note: Data presented as mean ± standard deviation.
Abbreviations: CAT-354 = tralokinumab.

Source: M5.3.5.4 MI-CP199 CTR Figure 11.4.4-1

2.2.5.4　その他の結果

有効性に関する結果を M5.3.5.4 MI-CP199 CTR，11.4.1 項に示す。

本試験で投与された用量でのトラロキヌマブの安全性プロファイルは許容可能であった。安全性に関する全ての結果を M5.3.5.4 MI-CP199 CTR，12 項に示す。

本試験期間中，いずれの被験者においても免疫原性を示すエビデンスはなかった（M5.3.5.4 MI-CP199 CTR，12.5.3 項）。

2.2.6　喘息患者を対象とした第 2b 相 CD-RI-CAT-354-1049 試験

2.2.6.1　試験計画

CD-RI-CAT-354-1049 試験は，15 ヵ国（アルゼンチン，カナダ，チリ，チェコ共和国，フランス，ドイツ，日本，メキシコ，フィリピン，ポーランド，ロシア，スペイン，韓国，英国および米国）で実施された，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験である。主要目的は，高用量の吸入コルチコステロイドと長時間作用性 β2 刺激薬との併用を要するコントロール不良の重症の喘息を有する成人を対象に，2 種類のトラロキヌマブ SC 投与の有効性を検討する

ことであった。副次的目的は，トラロキヌマブの PK および免疫原性を検討することであった。その他の副次的および探索的目的として，安全性，忍容性，有効性および喘息関連 PD マーカー（本資料では報告せず）の評価を含めた。

Q2W 52 週間投与（Week 51 時点に最終投与），または Q2W 12 週間投与後，Q4W 40 週間投与（Q2/4W，Week 49 時点に最終投与）のいずれかコホートに，被験者を 1:1 の割合で無作為に割り付けた。いずれのコホートでも被験者を 2:1 の割合でトラロキヌマブ 300 mg SC またはプラセボのいずれかに無作為に割り付けた。IMP の最終投与後 24 週間にわたって，追跡調査し，PK，安全性および免疫原性を評価した。

PK 評価用血液検体を投与期間中の Week 1，5，13，19，25，37 および 49 時点の投与前，ならびに追跡調査期間中の Week 53，59，67 および 75 時点に採取した。

2.2.6.2　被験者の内訳およびベースライン人口統計学的特性

452 例を無作為に割り付け，全ての被験者に 1 回以上 IMP を投与した。各投与群で 85%を超える被験者が試験を完了し，各投与群で 72%を超える被験者に全ての規定用量の IMP が投与された。最も多くみられた試験中止または投与中止の理由は，同意撤回であった（M5.3.5.4 CD-RI-CAT-354-1049 CTR，10.1 項および 12.1 項）。

無作為化された 452 例のうち，日本人は 64 例であった。各投与群で 81%を超える日本人被験者が試験を完了し，各投与群で 72%を超える日本人被験者に規定用量の IMP 全てが投与された（M5.3.5.4 CD-RI-CAT-354-1049 CTR，表 14.1.3.2.3 および 14.3.1.1.1.3）。

人口統計学的データは全ての投与群で同様であった。大半の被験者は白人で，非ヒスパニック系または非ラテン系で，約 3 分の 2 が女性であった。平均年齢は 50 歳（範囲：18～75）であった。トラロキヌマブの投与を受けた全ての被験者における平均体重は 71.5 kg（SD：15.2，範囲：36～115），平均 BMI は 27.0 kg/m^2（SD：4.7，範囲：16.0～39.9）であった。プラセボの投与を受けた全ての被験者における平均体重は 74.6 kg（SD：15.8，範囲：45～122），平均 BMI は 27.9 kg/m^2（SD：5.2，範囲：18.9～40.0）であった（M5.3.5.4 CD-RI-CAT-354-1049 CTR，表 11.2-1）。

性別と年齢分布は，日本人部分集団と試験全体集団で一致していた。トラロキヌマブの投与を受けた日本人被験者の平均体重は 61.7 kg（SD：13.5，範囲：42～99），平均 BMI は 23.7 kg/m^2（SD：3.9，範囲：17.2～33.5）であった。プラセボ投与を受けた日本人被験者における平均体重は 65.3 kg（SD：11.5，範囲：49～86），平均 BMI は 25.4 kg/m^2（SD：4.6，範囲：20.5～38.3）であった（M5.3.5.4 CD-RI-CAT-354-1049 CTR，表 14.1.4.3）。

2.2.6.3　薬物動態の結果

Week 13 時点のトラロキヌマブの平均血清トラフ濃度は，300 mg Q2W 投与群（76.6 µg/mL）と 300 mg Q2/4W 投与群（66.2 µg/mL）で同程度であった。Q2/4W 投与群では，Week 13 時点に Q2W 投与から Q4W 投与に変更した結果，この群の Week 25 時点の平均トラフ濃度は Week13 時点の約半分（32.3 µg/mL）となり，線形性 PK を有していた。

平均トラフ濃度は，300 mg Q2W 投与群では Week 13 から Week 53 時点まで同程度で，300 mg Q2/4W 投与群では Week 25 から Week 53 時点まで同程度であったことから，定常状態に達していることが示された。

複数回投与後の累積トラロキヌマブトラフ濃度を評価した結果，Week 13 時点の Week 5 時点に対する平均トラフ濃度の比は 1.40～1.58 であった（M5.3.5.4 CD-RI-CAT-354-1049 CTR, 11.4.4.1 項）。

Q2W 投与群における平均トラフ濃度は，日本人被験者の方が非日本人被験者と比べてやや高かった。これは，日本人被験者の平均体重が軽かったことに起因する可能性が高い（Panel 10）。PopPK 解析における曝露量，体重および日本人の民族性の詳細を 3.2.4 項に示す。

Panel 10　CD-RI-CAT-354-1049 試験：トラロキヌマブのトラフ濃度（および体重）について日本人被験者と非日本人被験者の比較

Parameter	Tralokinumab 300 mg, subcutaneous dosing					
	Japanese		Non-Japanese		Total population	
	Q2W (N=21)	Q2/4W (N=20)	Q2W (N=129)	Q2/4W (N=131)	Q2W (N=150)	Q2/4W (N=151)
C_{trough} Week 13, μg/mL	87.8 ± 25.3	67.1 ± 21.3	74.7 ± 25.7	66.0 ± 24.5	76.6 ± 26.0	66.2 ± 24.0
C_{trough} Week 25, μg/mL	94.2 ± 25.1	33.0 ± 15.6	75.6 ± 29.7	32.2 ± 16.7	78.4 ± 29.7	32.3 ± 16.5
Body weight, kg	57.7 ± 9.9	66.0 ± 15.7	72.6 ± 14.6	73.5 ± 15.3	70.5 ± 14.9	72.5 ± 15.5

Note: Values are given as mean ± standard deviation.
Abbreviations: C_{trough} = serum trough concentration; N = number of subjects in analysis set; Q2W = every 2 weeks; Q2/4W = every 2 weeks until Week 13 and thereafter every 4 weeks.
Source: modified from M5.3.5.4 CD-RI-CAT-354-1049 CTR Tables 14.1.4.1–14.1.4.3 and 14.2.11.1–14.2.11.3

2.2.6.4　その他の結果

有効性の結果を M5.3.5.4 CD-RI-CAT-354-1049 CTR，11.4.1 項に示す。

トラロキヌマブの安全性プロファイルは，両投与群で許容可能であった。安全性に関する全ての結果を M5.3.5.4 CD-RI-CAT-354-1049 CTR，12 項に示す。

トラロキヌマブ投与の被験者 6 例（2.0%）とプラセボ投与の被験者 7 例（4.6%）が，投与後，ADA 陽性となった。トラロキヌマブ投与群の ADA 陽性例の抗体価は 1～5 であった。ADA は，トラロキヌマブの PK に影響を及ばさなかった。これは抗体価が低かったため，もしくは一過性 ADA であったためと考えられる（M5.3.5.4 CD-RI-CAT-354-1049 CTR，11.4.4.2 項）。

2.3 アトピー性皮膚炎を有する被験者を対象とした第 2 相および第 3 相試験

2.3.1 アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 2b 相 D2213C00001 試験

2.3.1.1 試験計画

D2213C00001 試験は，AD を有する被験者を対象に，オーストラリア，カナダ，ドイツ，日本，ポーランドおよび米国で実施された，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量探索試験である。

主要目的は，中等症から重症の AD を有する成人におけるトラロキヌマブの有効性を評価することであった。副次的目的は，トラロキヌマブの PK および免疫原性を特徴付けることであった。探索的目的は，有効性反応を予測する，または反映する可能性のある血中バイオマーカーに対し，異なる用量のトラロキヌマブが及ぼす影響を検討することであった。その他の副次的および探索的目的には，安全性，忍容性，有効性および反応特性の評価を含めた。

TCS 併用下，被験者をトラロキヌマブ 45 mg，150 mg または 300 mg あるいはプラセボのいずれかに 1:1:1:1 の割合で無作為に割り付け，Q2W で 12 週間，SC 投与（6 回，Week 10 時点に最終投与）した。各用量コホートには，日本で日本人被験者約 6 例，海外で非日本人被験者約 40 例が含まれるよう層別無作為化した。IMP の最終投与後，12 週間にわたって被験者を追跡調査し，PK，安全性，効果維持，PD および免疫原性を評価した。

血清中トラロキヌマブ濃度測定用血液検体を Week 0，2 および 4 時点の投与前，ならびに追跡調査期間中の Week 12 および 22 時点に採取した。血清バイオマーカーのペリオスチン，ジペプチジルペプチターゼ 4（DPP4）および CCL17 測定用血液検体を Week 0，4，12 および 22 時点に採取し，IgE 測定用血液検体を Week 0 および 12 時点に採取した。

2.3.1.2 被験者の内訳およびベースライン人口統計学的特性

204 例を無作為に割り付け，全ての被験者に 1 回以上 IMP を投与した。各投与群，76%を超える被験者が試験を完了し，60%を超える被験者に規定用量の IMP が全て投与された。最も多くみられた試験中止または投与中止の理由は，同意撤回であった。

無作為化された 204 例のうち，日本人は 25 例で，全員が試験を完了した。トラロキヌマブ投与群に割り付けられた全ての日本人被験者 19 例，およびプラセボ投与群に割り付けた日本人被験者 6 例のうち 4 例は，いずれも規定用量の IMP が全て投与された（M5.3.5.1 D2213C00001 CTR，10.1 項および 12.1 項）。

人口統計学的データはいずれの投与群でもおおむね同様であった。被験者の 61%が白人，22%がアジア人，14%が黒人またはアフリカ系アメリカ人（BAA）であった。被験者のほとんどが非ヒスパニック系または非ラテン系で，半数を超える被験者が男性であった。平均年齢は 37.8 歳（SD：14.5，範囲：18～74），平均体重は 77.5 kg（SD：19.0，範囲：42～129），平均 BMI は 26.9 kg/m^2（範囲：15.1～47.5）であった（M5.3.5.1 D2213C00001 CTR，表 14.1_2.1）。

日本人被験者の 76%が男性で，平均年齢は 31.9 歳（SD：9.3，範囲：20～56），平均体重は 64.4 kg（SD：12.9，範囲：42～95），平均 BMI は 22.9 kg/m^2（範囲：19.8～29.9）であった（M5.3.5.1 D2213C00001 CTR，JP 表 14.1_2.1）。

2.3.1.3 薬物動態の結果

トラロキヌマブの血清トラフ濃度を Panel 11 に示す。濃度は用量依存的に増加した。

平均トラフ濃度は，日本人被験者の方が，非日本人被験者と比べてやや高かった。これは日本人被験者の平均体重が軽かったことに起因する可能性が高い（Panel 11）。PopPK 解析における曝露量，体重および日本人の民族性の詳細を 3.2.4 項に示す。

Panel 11 D2213C00001 試験：SC 投与（45，150 または 300 mg）を 2 週間隔で 10 週間行った後のトラロキヌマブのトラフ濃度

Week	Tralokinumab dose group								
	45 mg			150 mg			300 mg		
	JPN (N=6)	n-JPN (N=44)	Total (N=50)	JPN (N=6)	n-JPN (N=45)	Total (N=51)	JPN (N=7)	n-JPN (N=45)	Total (N=52)
C_{trough} Week 2, µg/mL	4.67 ± 1.90	4.31 ± 2.05	4.35 ± 2.01	22.2 ± 4.5	15.5 ± 5.9	16.2 ± 6.1	34.7 ± 11.0	28.0 ± 12.7	28.9 ± 12.6
C_{trough} Week 4, µg/mL	7.41 ± 3.60	8.02 ± 3.36	7.94 ± 3.36	34.5 ± 5.3	25.6 ± 10.8	26.5 ± 10.5	45.5 ± 19.6	44.0 ± 24.1	44.3 ± 23.3
C_{trough} Week 12, µg/mL	15.0 ± 9.9	12.9 ± 7.7	13.1 ± 8.0	55.9 ± 25.4	35.9 ± 21.3	37.7 ± 21.8	80.7 ± 36.4	58.4 ± 45.8	61.5 ± 45.0
C_s Week 22, µg/mL	0.89 ± 0.79	1.25 ± 1.16	1.18 ± 1.11	4.25 ± 2.99	3.54 ± 4.78	3.63 ± 4.54	7.83 ± 7.07	5.44 ± 5.96	5.69 ± 6.05
Body weight, kg	67.1 ± 11.4	83.2 ± 18.8	81.2 ± 18.8	56.4 ± 6.2	78.3 ± 18.7	75.6 ± 19.0	73.9 ± 14.2	77.6 ± 16.9	77.1 ± 16.5

Note: Values are given as geometric mean ± standard deviation.

Abbreviations: C_s = serum concentration; C_{trough} = serum trough concentration; JPN = Japanese; n-JPN = non-Japanese; N = number of subjects in analysis set.

Source: modified from M2.7.2 Appendix 2 Tables 1 and 2, M5.3.5.1 D2213C00001 CTR Tables 14.1_2.1 and 14.3_6.1, Japanese Tables 14.1_2.1 and 14.3_6.1

2.3.1.4 薬力学の結果

血清バイオマーカー：ペリオスチン，CCL17，IgE および DPP4

血清ペリオスチンおよび CCL17 値（本試験では TARC という）は，全てのトラロキヌマブ投与群（3 用量）で，プラセボ投与群と比較してベースラインから Week 12 時点まで有意に低下し（p<0.001），トラロキヌマブ 300 mg 投与群で最大の低下となった（ペリオスチンで 32%低下，CCL17 で 49%低下）。同様に血清 IgE 値でも，トラロキヌマブ 150 mg および 300 mg 投与群で，プラセボ投与群と比較してベースラインから Week 12 時点まで有意に低下し（p<0.001），トラロキヌマブ 300 mg 投与群で最大低下（24%）がみられた。DPP4 については，いずれのトラロキ

ヌマブ投与群でも，プラセボ投与群と比較して，血清値は上昇し，トラロキヌマブ 150 mg および 300 mg 投与群で最も顕著となったが，統計学的には有意ではなかった。

皮膚バイオマーカー：*S. aureus* によるコロニー形成

Week 12 時点で，*S. aureus* 陽性となった被験者の割合は，いずれのトラロキヌマブ投与群でも，プラセボ投与群に比べて有意に低かった（$p<0.05$）。トラロキヌマブ 300 mg 投与群では，35%が病変部の皮膚で陽性，8%が非病変部の皮膚で陽性であったが，プラセボ投与群ではそれぞれ 73%，40%であった。

さらに，ベースラインでは *S. aureus* 陽性であったが，Week 12 時点では陰性となった被験者の割合は，病変部および非病変部の皮膚のいずれにおいても，全てのトラロキヌマブ投与群で，プラセボ投与群より高かった。

日本人部分集団と試験全体集団で同様の結果が得られた（M5.3.5.1 D2213C00001 CTR, 11.4.1.3 項）。

2.3.1.5 その他の結果

第 3 相試験の用量反応解析および用量設定根拠との関連から，有効性成績の概要を 3.5 項に示す。有効性の全ての結果を M5.3.5.1 D2213C00001 CTR，11.4.1 項に示す。

トラロキヌマブの安全性プロファイルは，いずれの用量群で許容可能であり，安全性に関して用量に関連する事象はなかった。安全性の全ての結果を M5.3.5.1 D2213C00001 CTR，12 項に示す。

トラロキヌマブ 300 mg 投与群の 1 例（2.0%）に，投与後，ADA 陽性が認められた。抗体価は低く，本被験者のトラロキヌマブの PK に対する ADA の影響はなかった（M5.3.5.1 D2213C00001 CTR，11.4.4.2 項）。

2.3.2 アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 3 相 ECZTRA 1 試験

2.3.2.1 試験計画

ECZTRA 1 試験は，中等症から重症の AD 患者を対象に，フランス，ドイツ，日本，スペインおよび米国で実施された，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験である。

主要目的は，中等症から重症の AD を有する成人における 16 週間のトラロキヌマブ初期投与期間の本剤の有効性を評価することである。副次的目的，その他の目的および維持投与の目的は，安全性，忍容性および広範な有効性の結果を評価することとした。その他の目的の 1 つでは，Week 16 時点の *S. aureus* による皮膚コロニー形成率を評価した。さらに，本試験の探索的検査として，トラロキヌマブ投与に対する分子反応プロファイリングを行うため，血清バイオマーカーおよび皮膚バイオマーカーを評価した。

初期投与期間（Week 0～16）では，初回負荷用量（トラロキヌマブ 600 mg またはプラセボ）投与後に，トラロキヌマブ 300 mg 投与群またはプラセボ投与群のいずれかに被験者を 3:1 の割合で無作為に割り付け，Q2W（SC）投与した。その後の維持投与期間（Week 16～52）の投与

は，初期投与期間での投与群および Week 16 時点のクリニカルレスポンス（定義は IGA 0 または 1，あるいは EASI75）に基づき決定された。初期投与期間にトラロキヌマブ投与群に割り付けられ，かつ Week 16 時点でクリニカルレスポンスとなった被験者（レスポンダー）は，トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群，トラロキヌマブ 300 mg Q4W 投与群またはプラセボ Q2W 投与群のいずれかに 2:2:1 の割合で無作為に再度割り付けた。この再無作為化は，Week 16 時点の皮膚病変の範囲および IGA 反応（IGA 0/1 または IGA>1）で層別化した。初期投与期間にプラセボ投与群に無作為化され，かつ Week 16 時点でクリニカルレスポンスとなった被験者はプラセボ Q2W 投与を継続した。

Week 16 時点でクリニカルレスポンスとならなかった被験者（ノンレスポンダー），および維持投与期間中，反応が不十分であることを示す事前に規定された基準を満たした被験者は，最長 Week 52 の非盲験のトラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与（任意で TCS を併用）に移行した。Week 16 時点でトラロキヌマブ非盲検投与群となった日本人被験者は，さらに非盲検下の投与を 16 週間続け，実薬投与期間が 52 週間以上となるようにした。

IMP の最終投与後，16 週間にわたって被験者を追跡調査し，安全性，PK および免疫原性を評価した。一部の国では，治験終了時から安全性フォローアップ時までの間に，ECZTEND 試験に移行できる選択肢を設けたため，これらの被験者は，ECZTRA 1 試験における最終安全性フォローアップ来院には参加しなかった。

投与前（Week 2，4，14，16，28 および 52 時点），投与間隔の間の Week 15 時点，および安全性フォローアップ時に，血清中トラロキヌマブ濃度測定用の血液検体を採取した。Week 14，15 および 16 時点で測定した血清中濃度に基づき，AUC を算出した。Week 0，4，8，16，28 および 52 時点に，血清バイオマーカー（ペリオスチン，DPP4，hBD2，CCL17，IL-13，IL-17，IL-22 および DEFB4A を含むが，これに限定されるものではない）測定用の血液検体を採取した。さらに，Week 0～52 まで 4 週間ごと，および安全性フォローアップ時に，臨床検査の一環として 2 つの血清バイオマーカー（IgE および LDH）測定用の血液検体を採取した。

特定の治験実施施設では，次の任意検体（追加の同意文書を要するもの）を採取した：Week 0，4，8，16，28 および 52 時点での追加の血清バイオマーカー測定用血液検体，Week 0，4 および 16 時点での皮膚バイオマーカー測定用生検検体，Week 0，16 および 52 時点での *S. aureus* コロニー形成の評価用皮膚スワブ，Week 0，8，16 および 52 時点での皮膚微生物叢の特性解析用皮膚スワブ（本申請書にデータを含めない）。

2.3.2.2　被験者の内訳およびベースライン人口統計学的特性

初期投与期間では，802 例を無作為に割り付け，このうち 602 例にトラロキヌマブが 1 回以上投与された。維持投与期間では，レスポンダー214 例を無作為に再度割り付け，このうち 144 例にトラロキヌマブが 1 回以上投与された。なお，ノンレスポンダーとなった 506 例の初期投与期間における内訳は，トラロキヌマブ投与群（361 例）およびプラセボ投与群（145 例）であったが，Week 16 時点で非盲験トラロキヌマブ投与群（1 回以上投与）に移行した。いずれのトラロキヌマブ投与群（期間を問わず）でも，79%を超える被験者に全ての規定用量の IMP が投与された（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，7.1 項および 8.1 項）。

無作為化された 802 例のうち，日本人は 127 例であった。初期投与期間中，これらの日本人被験者のうち 96 例にトラロキヌマブが 1 回以上投与された。レスポンダーとなった 27 例が維持投与期間中にトラロキヌマブを 1 回以上投与され，ノンレスポンダーとなった 79 例が初期投与期間にトラロキヌマブまたはプラセボが投与された後，Week 16 時点で非盲検トラロキヌマブ投与群に移行した。いずれのトラロキヌマブ投与群（期間を問わず）でも，85%を超える日本人被験者に全ての規定用量の IMP が投与された（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 J.2.2，J.2.5，J.2.8 および 8.1 項）。

人口統計学的データは全ての投与群でおおむね同様であった。被験者の 70%が白人，20%がアジア人，7%が黒人またはアフリカ系アメリカ人であった。被験者のほとんどが非ヒスパニック系または非ラテン系で，半数を超える被験者が男性であった。平均年齢は 38.8 歳（SD：14.1，範囲：18～92），平均体重は 76.0 kg（SD：18.9，範囲：37～165），平均 BMI は 26.0 kg/m^2（SD：5.8，範囲：15.5～61.3）であった（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，7.4 項および表 1.15）。

日本人被験者の 65%が男性で，平均年齢は 39.0 歳（SD：11.5，範囲：19～73），平均体重は 64.0 kg（SD：14.2，範囲：37～107），平均 BMI は 23.5 kg/m^2（SD：4.3，範囲：16.2～39.9）であった（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 J.1.1 および J.1.10）。

2.3.2.3 薬物動態の結果

経時的なトラロキヌマブの平均トラフ濃度に加えて，Week 15 時点（トラフ濃度を測定した 2 回の投与の中間時点で採取した検体）の平均血清中濃度を Panel 12 に示す。この投与の中間採血時点におけるデータは，先行試験で観察されたトラロキヌマブの t_{max} とも近似しており，観察される Week 15 時点のピーク値は C_{max} 予測値となる。

初期投与期間にトラロキヌマブの投与を受けた被験者の平均血清中濃度は Week 16 までに定常状態に達し，トラフ濃度の幾何平均値は 88.4 µg/mL（SD：43.7，n=602）であった。初期投与期間にプラセボの投与を受け，かつ Week 16 時点で非盲検トラロキヌマブ投与群に移行した被験者では，次の採血時点である Week 28 時点までには定常状態に達していた。

Week 16 時点で Q2W 投与から Q4W 投与に切り替えた結果，この切り替え群の Week 28 時点の平均トラフ濃度は，Week 16 時点の約半分になり，線形性 PK と一致していた。

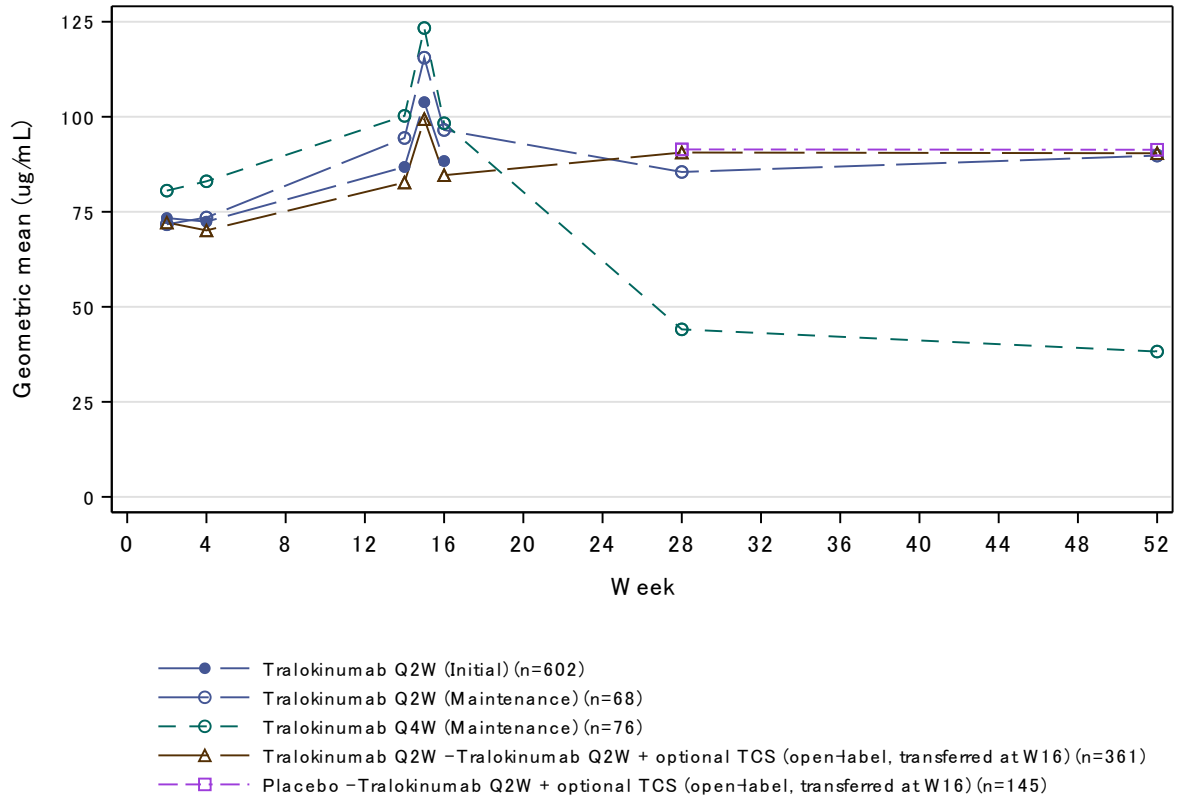
Panel 12 にプロットしたデータの記述統計値を M2.7.2 Appendix 1，表 1.1 に示す。

幾何平均 AUC は 1406.0 µg×day/mL（SD：661.0）であった（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Addendum，表 11.2）。

日本人被験者と非日本人被験者とで比較すると，日本人被験者では，平均血清中濃度はやや高く（Panel 13），AUC 値もわずかに高かった（幾何平均 AUC は，日本人被験者で 1646.8 µg×day/mL，SD：653.9，非日本人被験者で 1356.2 µg×day/mL，SD： 656.4）（M2.7.2 Appendix 3，表 11.3 および 11.4）。これは，日本人被験者は平均体重が軽かったことに起因する可能性が高い（2.3.2.2 項参照）。

PopPK 解析における曝露量，体重および日本人の民族性の詳細を 3.2.4 項に示す。

Panel 12　ECZTRA 1 試験：2 週間隔または 4 週間隔で最長 52 週間皮下投与（300 mg）した後の平均血清中トラロキヌマブ濃度



Q2W: Every 2 weeks, Q4W: Every 4 weeks

Data collected after permanent discontinuation of IMP not included

07JUL2021-LE00BXE¥T_TRALO_TROUGH.sas¥t_900397_tralo_trough_e1

Notes: Trough concentrations, plus a mid-dosing interval concentration at Week 15, shown as geometric mean for the following subjects:

- 602 subjects receiving tralokinumab 300 mg Q2W from Week 0–16 (following a 600 mg loading dose).
- 68 subjects receiving tralokinumab 300 mg Q2W from Week 0–52 or until treatment discontinuation / transfer to open-label tralokinumab.
- 76 subjects receiving tralokinumab 300 mg Q2W from Week 0–16 and Q4W from Week 16–52 or until treatment discontinuation / transfer to open-label tralokinumab.
- 361 subjects receiving tralokinumab 300 mg Q2W from Week 0–16 and transferred at Week 16 (due to lack of clinical response) to open-label tralokinumab 300 mg Q2W and optional TCS.
- 145 subjects receiving placebo from Week 0–16 and open-label tralokinumab 300 mg Q2W (without loading dose) and optional TCS from Week 16–52 or until treatment discontinuation (excluding subjects transferred to open-label arm after Week 16).

Abbreviations: n = number of subjects in each treatment group at Week 16, except for the total number given for the initial treatment period (602), which corresponds to the number of subjects at Week 0; TCS = topical corticosteroids; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

Source: M2.7.2 Appendix 1 Figure 1.2

Panel 13　ECZTRA 1 試験：血清中トラロキヌマブ濃度について，日本人被験者と非日本人被験者の比較

	C_{trough} values (µg/mL) by population and treatment period + group (tralokinumab 300 mg, subcutaneous dosing)								
	Japanese			**Non-Japanese**			**Total population**		
Initial treatment	**Q2W (N=96)**			**Q2W (N=506)**			**Q2W (N=602)**		
Week 2	80.9 ± 25.1			72.0 ± 29.5			73.3 ± 28.9		
Week 4	85.9 ± 36.3			67.5 ± 32.9			72.4 ± 34.7		
Week 14	99.4 ± 36.3			84.3 ± 45.9			86.8 ± 44.4		
Week 15	130.9 ± 54.4			98.8 ± 45.6			103.8 ± 48.3		
Week 16[a]	105.5 ± 48.6			85.3 ± 42.1			88.4 ± 43.7		
Maintenance/OL treatment	**Q2W (N=11)**	**Q4W (N=16)**	**Q2W OL (N=89)**	**Q2W (N=57)**	**Q4W (N=60)**	**Q2W OL (N=474)**	**Q2W (N=68)**	**Q4W (N=76)**	**Q2W OL (N=563)**
Week 16	121.4 ± 36.3	110.9 ± 56.0	[b]	92.3 ± 37.8	95.2 ± 45.1	b	96.5 ± 38.8	98.3 ± 47.5	b
Week 28	111.8 ± 45.0	49.0 ± 16.5	89.3 ± 39.3	80.2 ± 40.5	42.7 ± 22.8	90.4 ± 37.8	85.5 ± 42.6	44.1 ± 21.4	90.2 ± 38.0
Week 52	126.2 ± 27.5	43.1 ± 15.9	97.5 ± 38.9	85.0 ± 39.4	36.6 ± 20.8	89.5 ± 40.0	89.8 ± 39.6	38.2 ± 19.5	90.9 ± 39.9
Week 68[c]	NA	NA	106.4 ± 46.2	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Note: Values are given as geometric mean ± standard deviation.

[a] Excluding data collected after permanent discontinuation of IMP.

[b] Data not collected for subjects receiving placebo in initial treatment period, hence no value available for total population in open-label arm.

[c] Japanese subjects who transferred to OL at Week 16 continued treatment until Week 68 to ensure that those who had received placebo between baseline and Week 16 received active treatment for 52 weeks.

Abbreviations: C_{trough} = serum trough concentration; NA = not applicable; OL = open-label tralokinumab treatment after initial treatment with either tralokinumab or placebo; N = number of subjects in analysis set; Q2W = every 2 weeks; Q2/4W = every 2 weeks until Week 16 and thereafter every 4 weeks.

Source: modified from M2.7.2 Appendix 3 Tables 11.1, 11.2, 11.5, 11.6, 11.7, 11.8; M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Addendum Tables 11.1, 11.3, 11.4

2.3.2.4 薬力学の結果

血清バイオマーカー：血清中濃度の中央値におけるベースラインからの変化量

初期投与期間中，Th2 関連バイオマーカーである CCL17 およびペリオスチン値は，トラロキヌマブ投与群では，Week 4 時点で既に減少しており（それぞれ 56%，20%減少），Week 16 時点ではさらなる減少（それぞれ 70%，33%減少）がみられた。一方，プラセボ投与群では Week 16 時点でわずかな変化が認められたのみであった（それぞれ 6%，7%減少）。Th22 サイトカイン IL-22 値は，Week 16 時点で，トラロキヌマブ投与群で 57%，プラセボ投与群で 38%減少した。hBD2 値は，Week 16 時点で，トラロキヌマブ投与群で 27%，プラセボ投与群で 15%減少した。DPP-4 値は，トラロキヌマブ投与群ではごくわずかな変化しか認められず，Week 16 時点で 7%増加した。維持投与期間および非盲験期間中，トラロキヌマブ投与群で CCL17 値が減少したことを除いて，血清マーカーは安定していた（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，11.1 項）。

皮膚バイオマーカー：皮疹部の生検におけるベースラインから Week 16 までの変化

表皮厚およびケラチン 16 ならびに過剰増殖マーカーKi-67 の発現量は，トラロキヌマブ投与群では減少したが，プラセボ投与群ではほとんど変化が認められなかった。抗菌性タンパク質 S100A7 の発現量は，トラロキヌマブ投与群では減少したが，プラセボ投与群では高値のままであった。バリア機能のあるタンパク質であるロリクリンおよびフィラグリンの発現量は，トラロキヌマブ投与群では増加したが，プラセボ投与群では低値のままであった。また CD11c 陽性樹状細胞数およびマクロファージ数は，トラロキヌマブ投与群では減少したが，プラセボ投与群ではわずかに増加した（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，11.2.1 項）。

全身性炎症マーカーMMP12 および 2 型炎症遺伝子（CCL2，CCL11，CCL13，CCL17，CCL18，CCL26 を含む）の mRNA 発現量は，トラロキヌマブ投与群で減少した。同様に Th17 および Th22 制御遺伝子（CXCL1，PI3，S100A7，S100A9，S100A12 を含む）の mRNA 発現量も，トラロキヌマブ投与群で減少した。一方，脂質代謝マーカーELOVL3 およびタイトジャンクションバリアマーカーCLDN23 の mRNA 発現量は，トラロキヌマブ投与群で増加した。これらのことから，ロリクリン発現量の増加も踏まえて，トラロキヌマブ投与を受けた被験者におけるバリア機能の改善効果が示された（M5.3.5.1 ECZTRA 1，バイオマーカー分析報告書，4.4.2 項）。

***S. aureus* による皮膚コロニー形成**

初期投与期間において，*S. aureus* による皮膚コロニー形成は，トラロキヌマブ投与群では 969 から 22 gene copies/cm^2（中央値）に，プラセボ投与群では 649 から 238 gene copies/cm^2 に減少した。トラロキヌマブ投与群では，プラセボ投与群に比べて 10 分の 1 に減少した［ベースラインから Week 16 までの変化量におけるトラロキヌマブのプラセボに対する比 0.09（$p<0.0001$），M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 11.2］。再無作為化後，*S. aureus* によるコロニー形成数は，維持投与期間を通して，全群で低値のままであった。非盲験トラロキヌマブ投与群に移行した被験者で

はさらに減少，*S. aureus* によるコロニー形成数は，Week 16 から 52 までに，56 から 14 gene copies/cm^2（中央値）となった（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，11.3 項）。

日本人部分集団と試験全体集団で全体的に同様の結果が得られた。

2.3.2.5 その他の結果

有効性成績を M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，9 項に示す。

トラロキヌマブの忍容性はいずれの投与群でも良好で，許容できる安全性プロファイルを示した。安全性に関する全ての結果を M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，12 項および CTR Addendum に示す。

初期投与期間中，トラロキヌマブ投与群で 10 例（1.7%）およびプラセボ投与群で 1 例（0.5%）に，治験薬投与下で発現した ADA を認めた。全試験期間では，トラロキヌマブ投与を受けた 29 例（3.8%）に，治験薬投与下で発現した ADA を認め，うち 8 例（1.1%）は持続性 ADA，9 例（1.2%）は不確定 ADA，12 例（1.6%）は一過性 ADA であった。トラロキヌマブ投与を受けた 1 例（0.1%）に治験薬投与下で増加した ADA を認めた。トラロキヌマブ未投与の被験者 1 例（0.5%）に，治験薬投与下で発現した ADA を認めたが，これは一過性 ADA であった。トラロキヌマブ投与の被験者 3 例に中和抗薬物抗体（nAb）を認めた（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，12.5.1 項および 10.2 項，ならびに CTR Addendum，表 11.7）。免疫原性に関する詳細なデータ（抗体価および PK/有効性への影響）は，他の試験データと併合し，4.2 項に示す。

初期投与期間中，日本人被験者ではトラロキヌマブ投与群で 3 例（3.1%）に治験薬投与下で発現した ADA を認めたが，プラセボ投与群では認められなかった。全試験期間では，トラロキヌマブ投与を受けた日本人被験者 7 例（5.7%）に治験薬投与下で発現した ADA を認め，うち 3 例（2.4%）は持続性 ADA，1 例（0.8%）は不確定 ADA，3 例（2.4%）は一過性 ADA であった。トラロキヌマブ未投与の被験者では，治験薬投与下で発現した ADA は認められなかった。トラロキヌマブ投与を受けた日本人被験者 1 例に nAb 陽性を認めた（M2.7.2 Appendix 3，表 11.9，11.11 および 11.12）。

2.3.3 アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 3 相 ECZTEND 試験

2.3.3.1 試験計画

ECZTEND 試験は，過去にトラロキヌマブ試験に参加した AD 患者を対象に，トラロキヌマブの安全性および有効性を評価する，非盲検，単一群，多施設共同，長期投与試験で，現在実施中である。本資料には，親試験である ECZTRA 1 試験から移行した日本人被験者から得られた中間 CTR データ（J-ECZTEND，カットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の一部を含める。

本試験の主要目的は，トラロキヌマブの長期安全性を評価することである。副次的な目的は，トラロキヌマブ投与をこれまで受けてきた被験者に投与を継続または再投与した場合，またはトラロキヌマブ未投与被験者に初めて投与した場合の有効性を評価することである。ECZTEND 試験に移行した被験者に対し，親試験で割り当てられた盲検化は解除していない。

本試験は，スクリーニング期間（2～4 週間。ほとんどの被験者が親試験の最終期間と重なると予想される），および約半年から最長 5 年の長期投与期間から構成される。各被験者の投与期間の長さは，親試験完了後，本試験に参加した時点によって異なる。

ECZTEND 試験に参加した日本人被験者には，ベースラインで負荷用量としてトラロキヌマブ 600 mg を投与し，その後トラロキヌマブ 300 mg Q2W（SC 投与）と任意で TCS を投与した。被験者はトラロキヌマブを自宅で自己注射，または介護者が注射した。

IMP の最終投与から最長 16 週間にわたってフォローアップし，安全性，PK および免疫原性を評価した。

血清中トラロキヌマブ濃度および ADA を評価するための血液検体は，Week 0，4，16，56，80，104，128 の投与前，投与終了時（最長 Week 140），および安全性フォローアップ時に採取した。

2.3.3.2　被験者の内訳およびベースライン人口統計学的特性

J-ECZTEND のデータカットオフ時点で，ECZTEND 試験には日本人被験者 86 例が割り付けられており，全ての被験者にトラロキヌマブが 1 回以上投与された。このうち 69 例（80.2%）は，データカットオフまでに予定されていた全ての投与が行われた（M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR，7.1 項および 8.1 項）。

ECZTEND 試験に参加した日本人被験者の 61.6%が男性であった。平均年齢は 39.2 歳（SD：11.0；範囲：20～65），平均体重は 65.4 kg（SD：15.2，範囲：40～106），平均 BMI は 24.2 kg/m^2（SD：4.7，範囲：16.6～37.8）であった（M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR，表 1.1 および 1.10）。

2.3.3.3　薬物動態の結果

日本人被験者における幾何平均血清中トラロキヌマブ濃度は，Week 4 で 109.1 μg/mL（85 例），Week 16 で 98.2 μg/mL（82 例），Week 56 で 90.0 μg/mL（78 例），Week 80 で 88.1 μg/mL（63 例），Week104 で 77.7 μg/mL（14 例）であった（M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR，11.1 項）。

ECZTEND 試験に移行した日本人被験者の大部分が，ECZTRA 1 試験でトラロキヌマブの投与を受けていた（M2.7.4，1.2.1.7 項）。ECZTEND 試験参加時の血清中トラロキヌマブ濃度は，大多数の被験者で測定可能で，ほぼ定常状態のレベルにあった（M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR，Appendix 2.8，Listing 8.8）。定常状態で 300 mg が投与されていた上に，さらに初回負荷用量 600 mg が投与されると，血清中濃度は定常状態を上回ることになる。したがって，ECZTEND 試験の Week 4 でみられた比較的高い平均濃度は，ベースライン時の負荷投与（600 mg）が反映されたものと考えられる。

2.3.3.4　その他の結果

有効性成績を M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR，10 項に示す。

カットオフまでのデータの評価では，日本人被験者におけるトラロキヌマブ（および任意のTCS）の忍容性は良好で，許容できる長期的な安全性プロファイルを示した。安全性の中間解析の結果を M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR，9 項に詳述する。

ECZTEND 試験に参加した日本人被験者では，データカットオフ時点までに ADA 陽性となった被験者はいなかった（M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR，9.5.1 項）。親試験（ECZTRA 1 試験）でトラロキヌマブが投与され，ADA 陽性となり，ECZTEND 試験に移行した日本人被験者のうち，4 例（4.7%）に，治験薬投与下で発現した ADA が，1 例（1.2%）に持続性 ADA が，3 例（3.5%）に一過性 ADA が認められた（M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR，Panel 32）。nAb 陽性となった日本人被験者は，トラロキヌマブ投与の被験者 1 例のみであった（親試験期間中；2.3.2.5 項，M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR，Appendix 2.8，Listing 8.10）。

親試験で ADA 陽性となり，その後 ECZTEND 試験に移行した日本人被験者の血清中トラロキヌマブ濃度，AE の発現および有効性反応に，親試験での ADA が影響を及ぼした可能性は示唆されなかった（M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR，図 13.3～13.7）。

2.3.4　アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 3 相 ECZTRA 2 試験

2.3.4.1　試験計画

ECZTRA 2 試験は，中等症から重症の AD 被験者を対象に，オーストラリア，カナダ，デンマーク，イタリア，韓国，ポーランド，ロシア，英国および米国で実施された，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験である。

本試験の計画および目的は，*S. aureus* による皮膚コロニー形成の評価を実施していないことと，臨床検査の一部である 2 つの血清バイオマーカー（IgE および LDH）以外の皮膚および血清バイオマーカーの探索的評価を行わなかったことを除き，ECZTRA 1 と同じであった（2.3.2.1 項参照）。

一部の国では，被験者に，試験終了時から安全性フォローアップ時までの間で，ECZTEND に移行する選択肢を設けたことから，これらの被験者は ECZTRA 2 試験の最終安全性フォローアップ来院に参加しなかった。

投与前（Week 2，4，16，28 および 52 時点）ならびに安全性フォローアップ時に，血清中トラロキヌマブ濃度測定用血液検体を採取した。Week 0～52 時点まで 4 週間ごと，および安全性フォローアップ時に，IgE および LDH 測定用血液検体を採取した。

2.3.4.2　被験者の内訳およびベースライン人口統計学的特性

初期投与期間に，794 例を無作為に割り付け，うち 592 例にトラロキヌマブが 1 回以上投与された。維持投与期間には，レスポンダー258 例を割り付け，うち 180 例にトラロキヌマブが 1 回以上投与された。なおノンレスポンダー469 例は，トラロキヌマブ（324 例）またはプラセボ（145 例）による初期投与後，Week 16 時点で非盲験のトラロキヌマブ投与に移行し，1 回以上投与を受けた。いずれのトラロキヌマブ投与群（期間を問わず）でも，76%を超える被験者に全ての規定用量の IMP が投与された（M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR，7.1 項および 8.1 項）。

人口統計学的データは全ての投与群でおおむね同様であった。被験者の 63%が白人，26%がアジア人，8%が黒人またはアフリカ系アメリカ人であった。被験者のほとんどが非ヒスパニック系または非ラテン系で，半数を超える被験者が男性であった。平均年齢は 36.7 歳（SD：14.6，範囲：18～86），平均体重は 76.1 kg（SD：17.9，範囲：42～156），平均 BMI は 26.3 kg/m^2（SD：5.7，範囲：16.5～57.5）であった（M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR，7.4 項および表 1.16）。

2.3.4.3　　薬物動態の結果

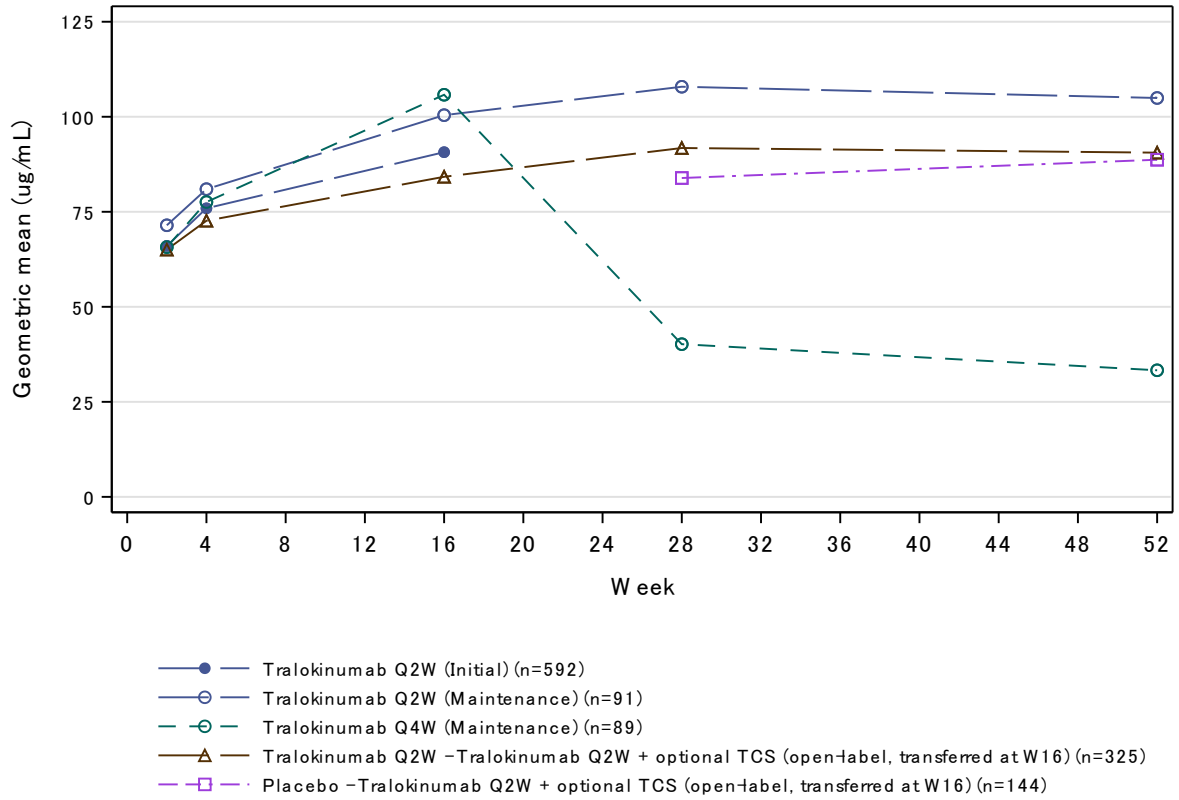
経時的なトラロキヌマブの平均トラフ濃度を Panel 14 に示す。初期投与期間にトラロキヌマブの投与を受けた被験者は，Week 16 までに定常状態に達し，トラフ濃度の幾何平均値は 90.7 µg/mL（SD：42.7，n=592）であった。初期投与期間にプラセボの投与を受け，かつ Week 16 時点で，クリニカルレスポンスの欠如のため非盲験のトラロキヌマブ投与に移行した被験者は，その後の採血時点（Week 28 時点）までに定常状態に達した。

全ての採血時点で，Week 16 時点で非盲検のトラロキヌマブ Q2W 投与に移行したノンレスポンダーの両投与群（プラセボまたはトラロキヌマブ）の平均トラフ濃度は，トラロキヌマブ Q2W の投与を受けたトラロキヌマブレスポンダーのトラフ濃度よりもわずかに低かった。

Week 16 時点で Q2W 投与から Q4W 投与に切り替えたところ，この投与群の Week 28 時点の平均トラフ濃度は，Week 16 時点の約半分になり，線形性 PK と一致していた。

Panel 14 にプロットしたデータの記述統計量は M2.7.2 Appendix 1，表 1.3 に示す。

Panel 14　ECZTRA 2 試験：2 週間隔または 4 週間隔で最長 52 週間皮下投与（300 mg）した後の平均血清中トラロキヌマブ濃度



Q2W: Every 2 weeks, Q4W: Every 4 weeks

Data collected after permanent discontinuation of IMP not included

07JUL2021-LEO0BXE¥T_TRALO_TROUGH.sas¥t_900399_tralo_trough_e2

Notes: Trough concentrations shown as geometric mean for the following groups of subjects:

- 592 subjects receiving tralokinumab 300 mg Q2W from Week 0–16 (following a 600 mg loading dose).
- 91 subjects receiving tralokinumab 300 mg Q2W from Week 0–52 or until treatment discontinuation / transfer to open-label tralokinumab.
- 89 subjects receiving tralokinumab 300 mg Q2W from Week 0–16 and Q4W from Week 16–52 or until treatment discontinuation / transfer to open-label tralokinumab.
- 325 subjects receiving tralokinumab 300 mg Q2W from Week 0–16 and transferred at Week 16 (due to lack of clinical response) to open-label tralokinumab 300 mg Q2W and optional TCS.
- 144 subjects receiving placebo from Week 0–16 and open-label tralokinumab 300 mg Q2W (without loading dose) and optional TCS from Week 16–52 or until treatment discontinuation (excluding subjects transferred to open-label arm after Week 16).

Abbreviations: n = number of subjects in each treatment group at Week 16, except for the total number given for the initial treatment period (592), which corresponds to the number of subjects at Week 0; TCS = topical corticosteroids; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

Source: M2.7.2 Appendix 1 Figure 1.4

2.3.4.4　その他の結果

IgE および LDH の結果に加えて，他の試験で得られた主なバイオマーカーおよび補助的バイオマーカーのデータを Panel 25 に示す。

有効性に関する結果を M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR，9 項に示す。

トラロキヌマブは，両投与群で忍容性は良好で，許容できる安全性プロファイルを示した。安全性に関する全ての結果を M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR，11 項および CTR Addendum に示す。

初期投与期間中，トラロキヌマブ投与群で 8 例（1.4%）およびプラセボ投与群で 2 例（1.0%）に，治験薬投与下で発現した ADA を認めた。全試験期間では，トラロキヌマブ投与を受けた被験者 49 例（6.6%）に治験薬投与下で発現した ADA を認め，うち 8 例（1.1%）が持続性 ADA，21 例（2.8%）が不確定 ADA，20 例（2.7%）が一過性 ADA であった。トラロキヌマブ投与を受けた被験者 2 例（0.3%）に治験薬投与下で増加した ADA を認めた。トラロキヌマブ未投与被験者 2 例（1.0%）に治験薬投与下で発現した ADA の発現を認め，本例は不確定 ADA であった。トラロキヌマブ投与を受けた 9 例に nAb 陽性を認めた（M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR，11.6.2 項および CTR Addendum，表 11.6 および 11.7）。免疫原性に関する詳細なデータ（抗体価および PK/有効性への影響）は，他の試験データと併合し，4.2 項に示す。

2.3.5　アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 3 相 ECZTRA 3 試験

2.3.5.1　試験計画

ECZTRA 3 試験は，中等症から重症の AD 患者を対象に，ベルギー，カナダ，ドイツ，ポーランド，スペイン，オランダ，英国および米国で実施された，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験である。

主要目的は， TCS 併用下で，プラセボに比べてトラロキヌマブで有効性が高いことを示すことである。副次的目的，維持投与の目的，および他の目的は，安全性および広範な有効性の結果を評価することとした。

初期投与期間（Week 0～16）では，初回負荷用量（トラロキヌマブ 600 mg またはプラセボ）投与後に，トラロキヌマブ 300 mg + TCS 投与群またはプラセボ + TCS 投与群のいずれかに被験者を 2:1 の割合で無作為に割り付け，Q2W（SC）投与した。その後の継続投与期間（Week 16～32）は，初期投与期間での投与群および Week 16 時点のクリニカルレスポンス（定義は IGA 0 または 1，あるいは EASI75）に基づき決定された。初期投与期間にトラロキヌマブ投与群に無作為化され，かつ Week 16 時点でクリニカルレスポンスを認めた被験者は，トラロキヌマブ 300 mg + TCS Q2W 投与群または Q4W 投与群のいずれかに 1:1 の割合で無作為に再度割り付けた。この再無作為化は，皮膚病変の範囲および IGA 反応（IGA 0/1 または IGA>1）によって層別化した。初期投与期間にプラセボ投与群に無作為化され，かつ Week 16 時点でクリニカルレスポンスを認めた被験者は，プラセボ + TCS Q2W の投与を継続した。Week 16 時点でクリニカルレスポンスを認めなかった全ての被験者を，継続投与期間において盲検下でトラロキヌマブ + TCS Q2W に割り付けた。

安全性，PK および免疫原性を評価するため，IMP の最終投与後 16 週間にわたって，追跡調査した。一部の国では，被験者に，治験終了時から安全性フォローアップ時までの間に ECZTEND 試験に移行する選択肢を設けたことから，これらの被験者は ECZTRA 3 期間中の最終安全性フォローアップ来院に参加しなかった。

投与前（Week 4，16 および 32 時点）および安全性フォローアップ時に，血清中トラロキヌマブ濃度測定用血液検体を採取した。Week 0～32 まで 4 週間ごと，および安全性フォローアップ時に，臨床検査の一環として 2 つの血清バイオマーカー（IgE および LDH）測定用血液検体を採取した。

2.3.5.2 被験者の内訳およびベースライン人口統計学的特性

初期投与期間では，380 例を無作為に割り付け，うち 252 例にトラロキヌマブを 1 回以上投与した。継続投与期間では，レスポンダー138 例を割り付け（初期投与期間のトラロキヌマブ投与群から 69 例），トラロキヌマブを 1 回以上投与した。また，トラロキヌマブ（95 例）またはプラセボ（79 例）による初期投与後，ノンレスポンダーに分類された 174 例は，継続投与期間ではトラロキヌマブが 1 回以上投与された。いずれのトラロキヌマブ投与群（期間を問わず）でも，83%を超える被験者に全ての規定用量の IMP が投与された（M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，7.1 項および 8.1 項）。

人口統計学的データは，全ての投与群で全体的に同様であった。被験者の 76%が白人，11%がアジア人，9%が黒人またはアフリカ系アメリカ人であった。被験者のほとんどが非ヒスパニック系または非ラテン系で，半数を超える被験者が男性であった。平均年齢は 39.1 歳（SD：15.2，範囲：18～80），平均体重は 79.4 kg（SD：18.7，範囲：46～148），平均 BMI は 27.4 kg/m^2（SD：6.3，範囲：15.7～60.0）であった（M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，7.4 項および表 1.10）。

2.3.5.3 薬物動態の結果

経時的なトラロキヌマブの平均トラフ濃度を Panel 15 に示す。初期投与期間にトラロキヌマブの投与を受けた被験者は，Week 16 までに定常状態に達し，トラフ濃度の幾何平均値は 83.3 µg/mL（SD：41.1，n=252）であった。

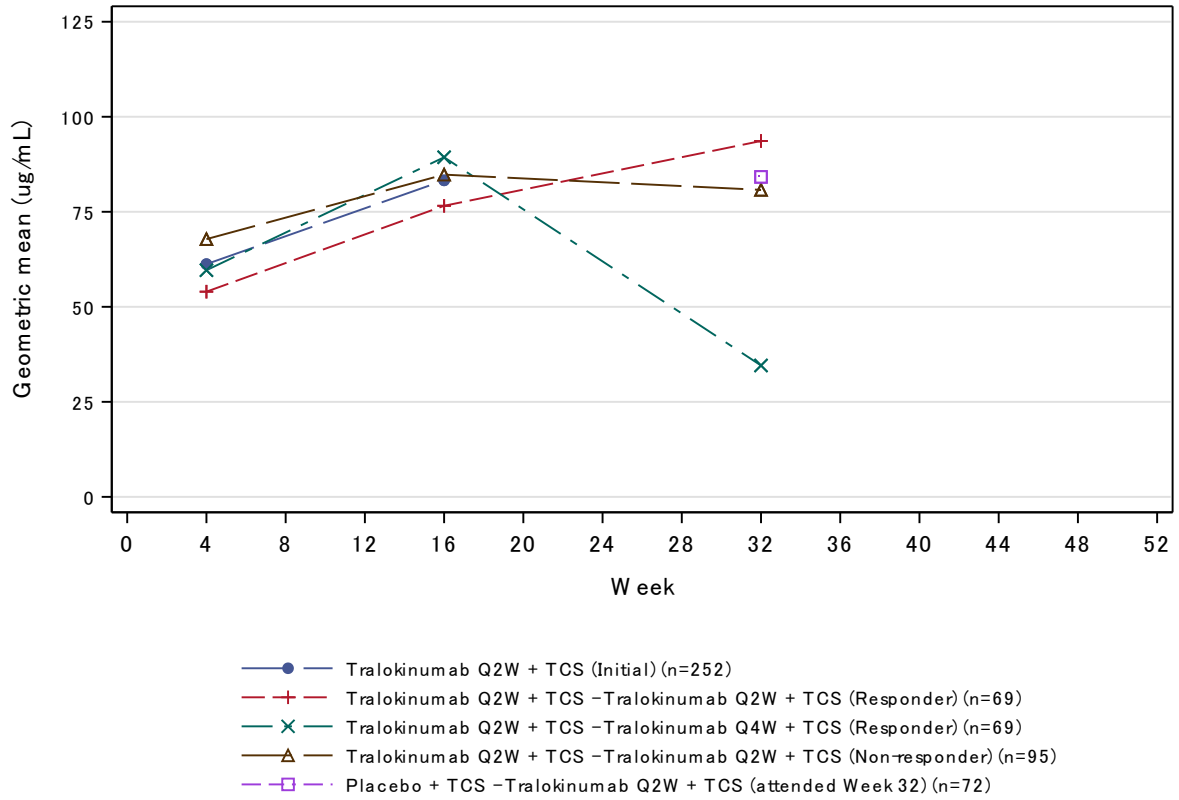
両投与期間でトラロキヌマブ Q2W の投与を受けたトラロキヌマブレスポンダーにおける Week 16 時点でのトラフ濃度の幾何平均値は，それ以外の投与群で認められた濃度よりわずかに低かった。ただし，算術平均および中央値は全群で同程度であった。初期投与期間でトラロキヌマブ Q2W 投与を受け，維持投与期間でも Q2W 投与を受けた群では低い幾何平均値となったが，この群では数回の測定ポイントで低濃度であったことによると考えられる。

Week 16 時点で Q2W 投与から Q4W 投与に切り替えたところ，この群の Week 32 時点の平均トラフ濃度は，Week 16 時点の約半分になり，線形性 PK と一致していた。

初期投与期間にプラセボの投与を受け，かつ Week 16 時点で（クリニカルレスポンスの欠如のため）トラロキヌマブ Q2W 投与に割り付けられた被験者では，その後の採血時点（Week 32 時点）の平均トラフ濃度は，他のトラロキヌマブ Q2W 投与群で観察された定常状態レベルと同程度であった（M2.7.2 Appendix 1，表 1.5）。

Panel 15 にプロットしたデータの記述統計値は M2.7.2 Appendix 1，表 1.5 に示す。

Panel 15　ECZTRA 3 試験：2 週間隔または 4 週間隔で最長 32 週間皮下投与（300 mg）した後の平均血清中トラロキヌマブ濃度



Q2W: Every 2 weeks, Q4W: Every 4 weeks

Data collected after permanent discontinuation of IMP not included

07JUL2021-LEO0BXE¥T_TRALO_TROUGH.sas¥t_900401_tralo_trough_e3

Note: Trough concentrations shown as geometric mean for the following groups of subjects:

- 252 subjects receiving tralokinumab 300 mg Q2W+TCS from Week 0–16 (following a 600 mg loading dose).
- 69 subjects receiving tralokinumab 300 mg Q2W+TCS from Week 0–32 or until treatment discontinuation.
- 69 subjects receiving tralokinumab 300 mg Q2W+TCS from Week 0–16 and Q4W+TCS from Week 16–32 or until treatment discontinuation.
- 95 subjects receiving tralokinumab 300 mg Q2W+TCS from Week 0–16 and re-assigned at Week 16 (due to lack of clinical response) to tralokinumab 300 mg Q2W+TCS.

The graph does not include subjects receiving placebo+TCS from Week 0–16 and tralokinumab 300 mg Q2W+TCS from Week 16–32.

Abbreviations: n = number of subjects in each treatment group at Week 16, except for the total number given for the initial treatment period (252), which corresponds to the number of subjects at Week 0; TCS = topical corticosteroids; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

Source: M2.7.2 Appendix 1 Figure 1.6

2.3.5.4　その他の結果

IgE および LDH の結果に加えて，他の試験で得られた主なバイオマーカーおよび補助的バイオマーカーのデータを Panel 25 に要約する。

有効性に関する結果を M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，9 項に示す。

TCS 併用下，トラロキヌマブの忍容性は，両投与群とも良好で，許容できる安全性プロファイルを示した。安全性に関する全ての結果を M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，11 項および CTR SFU Addendum に示す。

初期投与期間中，トラロキヌマブ投与群で 1 例（0.4%）およびプラセボ投与群で 2 例（1.6%）に，治験薬投与下で発現した ADA を認めた。全試験期間では，トラロキヌマブ投与を受けた被験者 7 例（2.1%）に治験薬投与下で発現した ADA を認め，うち 1 例（0.3%）は持続性 ADA，5 例（1.5%）は不確定 ADA，1 例（0.3%）は一過性 ADA であった。トラロキヌマブ未投与被験者 3 例（2.4%）に治験薬投与下で発現した ADA を認め，うち 2 例（1.6%）は不確定 ADA，1 例（0.8%）は一過性 ADA であった（M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，11.5.2 項および CTR Addendum，表 11.2）。治験薬投与下で発現した ADA を認めた 10 例中 8 例が nAb 陽性で，うち 1 例はトラロキヌマブ未投与被験者であった（M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，Appendix 2.8，Listing 8.29）。免疫原性に関する詳細なデータ（抗体価および PK/有効性への影響）は，他の試験データと併合し，4.2 項に示す。

2.3.6　アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 3 相 ECZTRA 8 試験

2.3.6.1　試験計画

本試験は，中等症から重症の日本人 AD 患者を対象に国内 25 施設で実施された無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験である。

主要目的は，トラロキヌマブを TCS と併用した場合の有効性をプラセボと比較し，評価することである。副次的目的およびその他の目的は，安全性および広範な有効性の結果を評価することとした。

初回負荷用量（トラロキヌマブ 600 mg またはプラセボ）投与後，トラロキヌマブ 300 mg + TCS 投与群，またはプラセボ + TCS 投与群のいずれかに被験者を 1:1 の割合で無作為に割り付け，16 週間 Q2W（SC 投与）投与した。

安全性，PK および免疫原性を評価するため，IMP の最終投与後，6 週間にわたって被験者を追跡調査した。被験者には，最終投与後から安全性フォローアップ来院までの間に ECZTEND 試験に移行する選択肢を設けたため，移行被験者では，ECZTRA 8 試験期間中の最終安全性フォローアップは実施されなかった。

投与前（Week 4 および 16）および安全性フォローアップ時に，血清中トラロキヌマブ濃度測定用血液検体を採取した。

2.3.6.2　被験者の内訳およびベースラインの人口統計学的特性

被験者 106 例をトラロキヌマブ + TCS 投与群（53 例），またはプラセボ + TCS 投与群（53 例）に無作為に割り付けた。トラロキヌマブ + TCS 投与群に無作為に割り付けられた全ての被験者は，治験実施計画書に従い，全 8 回の IMP 投与を受け，16 週間の投与を完了した（M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR，7.1 項および 8.1 項）。

人口統計学的特性は，トラロキヌマブ + TCS 投与群では，男性の割合がプラセボ + TCS 投与群（58.5%）と比較して高い（67.9%）ことを除き，投与群間で同等であった。被験者は全てアジア人（日本人）であった。平均年齢は 39.0 歳（SD：12.9，範囲：19～71），平均体重は 67.4 kg（SD：15.3，範囲：40～113），平均 BMI は 24.2 kg/m2（SD：5.0，範囲：16.1～47.0）であった（M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR，7.4.1 項および表 1.10）。

2.3.6.3　　薬物動態の結果

トラロキヌマブの血清中トラフ濃度の幾何平均値は，Week 4 時点で 89.9 µg/mL，Week 16 時点で 114.9 µg/mL であった（M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR，10.1 項）。Panel 23 では，定常状態（Week 16）のトラフ濃度を，他の第 3 相試験の定常状態濃度と比較した（3.2.3 項）。

2.3.6.4　　その他の結果

有効性の結果を M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR，9 項に示す。

トラロキヌマブの忍容性は良好で，安全性プロファイルは許容可能であった。安全性に関する全ての結果を M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR，11 項に示す。

ECZTRA 8 試験中，抗薬物抗体（ADA）が陽性となった被験者はいなかった（M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR，11.5.2 項）。

2.3.7　アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 2 相 ECZTRA 5 試験

2.3.7.1　　試験計画

ECZTRA 5 試験は，中等症から重症の AD 患者を対象に，カナダおよび米国で実施された，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験である。

主要目的は，併用投与したワクチンの免疫応答に対する，プラセボ投与時に対するトラロキヌマブ投与時の非劣性を示すことである。本試験では 2 種類の不活化ワクチン（Tdap 混合ワクチンと髄膜炎菌ワクチン）に対する免疫応答を評価した。副次的目的およびその他の目的には，トラロキヌマブとワクチンを併用投与した際の有効性，安全性および忍容性の評価を含めた。

被験者を 1:1 の割合でトラロキヌマブ 300 mg 投与群またはプラセボ投与群のいずれかに無作為化し，初回負荷用量（トラロキヌマブ 600 mg またはプラセボ）投与後，16 週間 Q2W（SC）投与した。Week 12 時点でトラロキヌマブまたはプラセボ投与前に各ワクチンを 1 回投与した。

安全性，PK および免疫原性を評価するため，IMP の最終投与後，16 週間にわたって被験者を追跡調査した。被験者には，治験終了時から安全性フォローアップ時までの間に ECZTEND 試験に移行できる選択肢を設けたことから，これらの被験者は ECZTRA 5 試験の最終安全性フォローアップ来院には参加しなかった。

投与前（Week 4 および 16 時点）および安全性フォローアップ時に，血清中トラロキヌマブ濃度測定用血液検体を採取した。Week 0～16 時点まで 4 週間ごとおよび安全性フォローアップ時に，臨床検査の一環として 2 つの血清バイオマーカー（IgE および LDH）測定用血液検体を採取した。

2.3.7.2 被験者の内訳およびベースライン人口統計学的特性

215 例を無作為に割り付け，うち 106 例にトラロキヌマブを 1 回以上投与した。被験者のほとんどに規定された用量の IMP の全てが投与された。いずれの投与群でも 81%超の被験者が投与期間を完了した（M5.3.5.1 ECZTRA 5 CTR，7.1 項および 8.2 項）。

人口統計学的データは，性別分布を除き，全ての投与群でおおむね同様であった。トラロキヌマブ投与群では男女比が等しく，プラセボ投与群では大多数が女性であった。被験者の 55%が白人，24%が黒人またはアフリカ系アメリカ人，16%がアジア人であった。被験者のほとんどは非ヒスパニック系または非ラテン系であった。平均年齢は 34.2 歳（SD：11.0，範囲：18～54），平均体重は 80.8 kg（SD：22.1，範囲：44～162），平均 BMI は 28.6 kg/m^2（SD：7.2，範囲：17.2～53.5）であった（M5.3.5.1 ECZTRA 5 CTR，7.4 項および表 1.19）。

2.3.7.3 薬物動態の結果

トラロキヌマブ投与後のトラフ濃度の幾何平均値は，Week 4 時点で 65.4 µg/mL（SD：29.6，n=103），Week 16 時点で 80.5 µg/mL（SD：41.4，n=95）であった。Week 30 時点では，血清中濃度の幾何平均値は，2.69 µg/mL（SD：33.3，n=14）に低下した（M5.3.5.1 ECZTRA 5 CTR Addendum，表 10.7）。

2.3.7.4 薬力学の結果

ワクチン応答性

主要評価項目（Week 16 時点の抗破傷風抗体陽性および抗髄膜炎菌抗体陽性）を達成した被験者の割合は，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（Panel 16）。応答率の差の推定値では，95% CI の下限が事前に定めた非劣性の限界値-25%を上回ったことから，併用投与した不活化ワクチンに対する免疫応答において，プラセボに対するトラロキヌマブの非劣性が示された（M5.3.5.1 ECZTRA 5 CTR，9.2 項および CTR Addendum，2.2 項）。

ワクチンに対する免疫応答における非劣性を示す限界値は確立されていない。 IL-17 シグナル伝達を阻害するモノクローナル抗体における同様の試験では，非劣性の限界値として-40%が使用されていた（Blauvelt et al. 2019; Chioato et al. 2012; Gomez et al. 2017）が，今回の非劣性の限界値-25%は，それに比較しても保守的である。

Panel 16　Week 16 時点のワクチン応答率：治験実施計画書に適合した解析対象集団

Vaccine response at Week 16	Tralokinumab Q2W (n= 88) Responders(%)[a]	Placebo (n= 78) Responders(%)[a]	Difference in percentage[b] (95% CI)
Anti-tetanus response			
	80/ 87 (92.0)	73/ 76 (96.1)	-4.1(-11.3,3.1)
Anti-meningococcal response			
	74/ 86 (86.0)	64/ 76 (84.2)	1.8(-9.2,12.8)

[a] Responders/total.
[b] Mantel-Haenszel risk difference, stratified by baseline IGA.
Abbreviations: CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; Q2W = every 2 weeks.
Source: Modified from M5.3.5.1 ECZTRA 5 CTR Addendum Table 6.1

血清バイオマーカー（IgE および LDH）

IgE の中央値は，トラロキヌマブ投与群（779 IU/mL）とプラセボ投与群（387 IU/mL）とも，ベースライン時に正常基準範囲の上限を超えていた（基準範囲：0～158 IU/mL）。投与期間中，IgE の中央値は，トラロキヌマブ投与群では約 30%減少したが（Week 16 時点で 541 IU/mL まで），プラセボ投与群ではほぼ変化がなかった。

LDH の平均値は，両投与群で，全投与期間中にわたって，ベースライン時から正常基準範囲内であった（M5.3.5.1 ECZTRA 5 CTR，表 10.7）。

2.3.7.5　その他の結果

有効性に関する結果を M5.3.5.1 ECZTRA 5 CTR，9 項に示す。ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験（第 3 相単剤療法プール）との比較では，ワクチン投与はトラロキヌマブの有効性に影響を及ぼさないことが示唆された（M2.7.3，3.2 項）。

ワクチン併用下，トラロキヌマブの忍容性は良好で，許容できる安全性プロファイルを示した。安全性に関する全ての結果を M5.3.5.1 ECZTRA 5 CTR，11 項および CTR Addendum，2.3 および 3.2 項に示す。

全試験期間を通して，トラロキヌマブの投与を受けた 2 例（1.9%）に治験薬投与下で発現した ADA（いずれも不確定 ADA）を認めた。プラセボの投与を受けた 3 例（2.8%）に ADA 発現を認め，は持続性 ADA，不確定 ADA，および一過性 ADA が各 1 例（0.9%）であった。ADA 発現を認めた被験者のうち，nAb 陽性例はなかった（M5.3.5.1 ECZTRA 5 CTR，11.5.1 項）。免疫原性に関する詳細なデータ（抗体価並びに PK および有効性への影響）は，他の試験データと併合し，4.2 項に示す。

3　全ての試験を通しての結果の比較と解析

3.1　母集団薬物動態解析

3.1.1　　目的および方法

PopPK 解析の目的は，AD 成人患者におけるトラロキヌマブの PK を NLME 解析を用いて定量的に特徴づけ，共変量解析を用いてその母集団における変動要因を特定することであった。1.3.2 項で説明したとおり，CAT-354-0401 試験を除き，本資料に記載した全ての試験で得られた血清中トラロキヌマブ濃度の併合データに基づき，解析した。

解析対象に用いられたデータセットは 2,561 例を含んでいた。その内訳は 5 試験から得られた AD 患者 2,066 例，3 試験から得られた喘息患者 441 例および 2 試験から得られた健康被験者 54 例であった（M5.3.3.5 PopPK 報告書，5.1.1 項）。トラロキヌマブの投与経路は，それらの試験のうち 8 試験で SC のみ，1 試験で IV のみ，1 試験で SC と IV の両方の経路であった。AD 患者には 45 mg，150 mg または 300 mg が SC 投与された。喘息患者および健康被験者には 150 mg，300 mg または 600 mg SC 投与，150 mg IV 投与，あるいは 1 mg/kg，5 mg/kg または 10 mg/kg IV 投与された。単回投与および反復投与の両方を用いた。反復投与における投与頻度は，主として Q2W 投与であり，一部の試験で Q4W 投与も含まれた。

3 つのコンポーネントを用いて popPK モデルを構築した。1 つ目はコンポーネントは固定効果モデルであり，そのモデルは平均的な被験者における分布容積またはクリアランスなどの典型的な PK パラメータを全て説明した。2 つ目のコンポーネントは変量効果モデルであり，全ての解明できない変動［分散の推定値における個体間，測定時期間および個体内（または残差）の変動を含む］を説明した。3 つ目のコンポーネントは共変量モデルであり，PK における変動を説明しうる他の因子（年齢，体重または人種など）を考慮に入れた。

PopPK 解析は，NLME モデリングソフトウェアの NONMEM7.4.3 版を用いて実施した（Bauer 2019a, 2019b）。交互作用を条件付き一次近似推定法を用いた。モデル選択は，モデルパラメータ推定値の生理学的妥当性および精度に加えて，階層モデル間の目的関数値の比較，適合度プロット，視覚的予測性能評価（Karlsson and Holdford 2008）に基づいて行った。2 つの階層モデルの比較において，χ^2 分布を用いた目的関数値から漸近 p 値を得た。1 つのパラメータを本モデルに組み込むには，自由度=1 の場合の $p<0.01$ に相当する目的間数値が 6.64 ポイント以上減少すると，共変量または分散は有意とした。

共変量とパラメータの関係は，連続変数である共変量（体重，年齢，eGFR およびベースラインの EASI スコア）の power model として，ならびに分類変数である共変量（性別，人種，民族，肝機能障害，希釈液，病型，「ECZTRA 以外の試験」および日本人）の分数変化率として評価した。この「ECZTRA 以外の試験」は事前に規定した共変量ではなく，popPK モデル構築時に追加したものであるが，その理由は一部のパラメータ値が ECZTRA 試験の被験者で他の試験の被験者よりも低いことが明らかになったためである。

統計的有意性に基づき，逐次選択手順で共変量を検定した。変数増加手順で，モデルの予測因子候補である共変量サブセットを同定した（$p<0.01$）。その後，変数減少手順で，先に同定された共変量を再検討し，統計的に有意でなければ，削除した（$p<0.001$）。

逐次選択手順による共変量探索時に統計学的に有意であることが明らかとなった共変量について，当該共変量の臨床的意義を評価するために次の基準を定めた：

- 分類変数である共変量について，推定値が 0.2 を超える場合（母集団パラメータ推定値から 20%以上の増加または減少に相当）を臨床的に意味があるものとし，当該共変量を最終モデルに含めた。
- 連続変数である共変量について，最小および最大効果を算出した。最大効果と最小効果の比が 1.4 を超える場合（最小と最大の間で 40%以上の差があることに相当），当該共変量を臨床的に意味があるものとし，最終モデルに含めた。

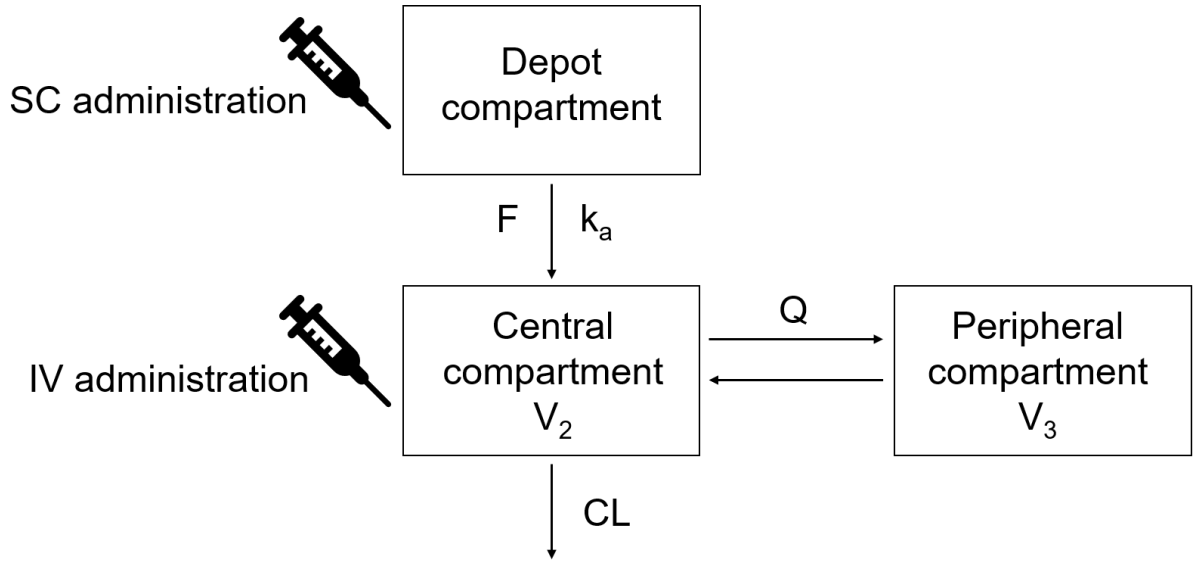
データの取り扱いおよびモデル構築に関する詳細を M5.3.3.5 PopPK 報告書，3 項および 4 項に示す。

3.1.2 結果

トラロキヌマブの PK は，加法誤差と比例誤差の混合モデルを組み込み，一次吸収および消失（非標的介在性の薬物動態）の 2 コンパートメントモデルにより十分説明できた。CL および V_2 の個体間変動，分布容積（V_2 および V_3）およびクリアランス（CL および Q）に対する共変量「体重」の影響，V_2 および CL に対する共変量「ECZTRA 以外の試験」の影響，並びに F および k_a に対する共変量「希釈投与」の影響を本モデルに含めた（M5.3.3.5 PopPK 報告書，5.8.1 項）。

Panel 17 に本モデルを図示した。

Panel 17　母集団薬物動態モデルの概略図



Abbreviations: CL = clearance; F = bioavailability; IV = intravenous; k_a = absorption rate constant; Q = inter-compartmental clearance; SC = subcutaneous; V_2 = central volume of distribution; V_3 = peripheral volume of distribution.

Source: M5.3.3.5 PopPK report Panel 2

逐次選択手順による共変量選択時に，体重，年齢，eGFR，ベースライン EASI スコア，性別（女性），人種（アジア人および黒人またはアフリカ系アメリカ人），民族（ヒスパニック系またはラテン系），希釈投与，病型（喘息）および ECZTRA 以外の試験の共変量が統計的に有意であることが認められた。

臨床的意義を判断するために定めた基準に基づき，体重および「ECZTRA 以外の試験」（どちらも V_2 および CL に影響）並びに希釈投与（F および k_a に影響）の共変量が，臨床的に意味があると判断した（M5.3.3.5 PopPK 報告書，5.7 項）。

「ECZTRA 以外の試験」と希釈投与は，医薬品開発プロセスに関連する外因子であるため，この 2 つの共変量は AD 患者におけるトラロキヌマブ曝露量の説明に関連しないと考えられる。したがって，体重が，臨床的に意義のある影響を及ぼす唯一の共変量であった。

最終モデルで得られたパラメータ推定値（統計学的に有意および臨床的に意味のあることが明らかになった共変量全てを含む）を Panel 18 に示す。

Panel 18　母集団薬物動態パラメータ推定値

Parameter	Unit	Estimate[a]	RSE (%)[b]	95% CI[c]	Shrinkage (%)
PK (pharmacokinetic) parameter					
k_a (absorption rate constant)	day^{-1}	0.184	4	0.164 – 0.202	-
V_2 (central volume of distribution)	L	2.71	7	2.33 – 3.00	-
CL (clearance)	L/day	0.149	5	0.136 – 0.164	-
V_3 (peripheral volume of distribution)	L	1.44	6	1.21 – 1.71	-
Q (inter-compartmental clearance)	L/day	0.159	8	0.125 – 0.199	-
F (bioavailability)	unitless	0.761	5	0.697 – 0.831	-
σ additive	μg/mL	0.238	18	0.123 – 0.366	-
σ proportional	CV	0.216	1	0.207 – 0.224	-
IIV (inter-individual variability)[d]					
IIV on V_2	CV%	40.1	4	34.4 – 48.5	27
IIV on CL	CV%	31.3	2	29.6 – 33.0	7
IIV on V_2:CL	Corr.	0.61[e]	-	-	-
Covariate					
V_2 and V_3 ~ Weight	unitless	0.783	4	0.727 – 0.842	-
CL and Q ~ Weight	unitless	0.873	3	0.816 – 0.930	-
CL ~ non-ECZTRA trials	unitless	0.344	6	0.308 – 0.387	-
V_2 ~ non-ECZTRA trials	unitless	0.258	12	0.198 – 0.327	-
F ~ Dilution[f]	unitless	0.354	19	0.220 – 0.499	-
k_a ~ Dilution[f]	unitless	-0.519	9	-0.605 – -0.394	-

[a] For continuous covariates, the population estimate is for example: $CL_{population}$ × (covariate/median (covariate))^CL~ $THETA_{covariate}$. For categorical covariates, the estimated parameter in a given category is for example: $CL_{population}$ × (1+ $THETA_{covariate}$). (THETA = fixed effect).

[b] RSE (relative standard error) was obtained from the COVARIANCE option in NONMEM.

[c] 95% CI (confidence interval) was obtained from bootstrap (1000 samples and stratified on STUDY).

[d] IIV (inter-individual variability) was calculated as $\sqrt{(e^{\omega^2}-1)}$.

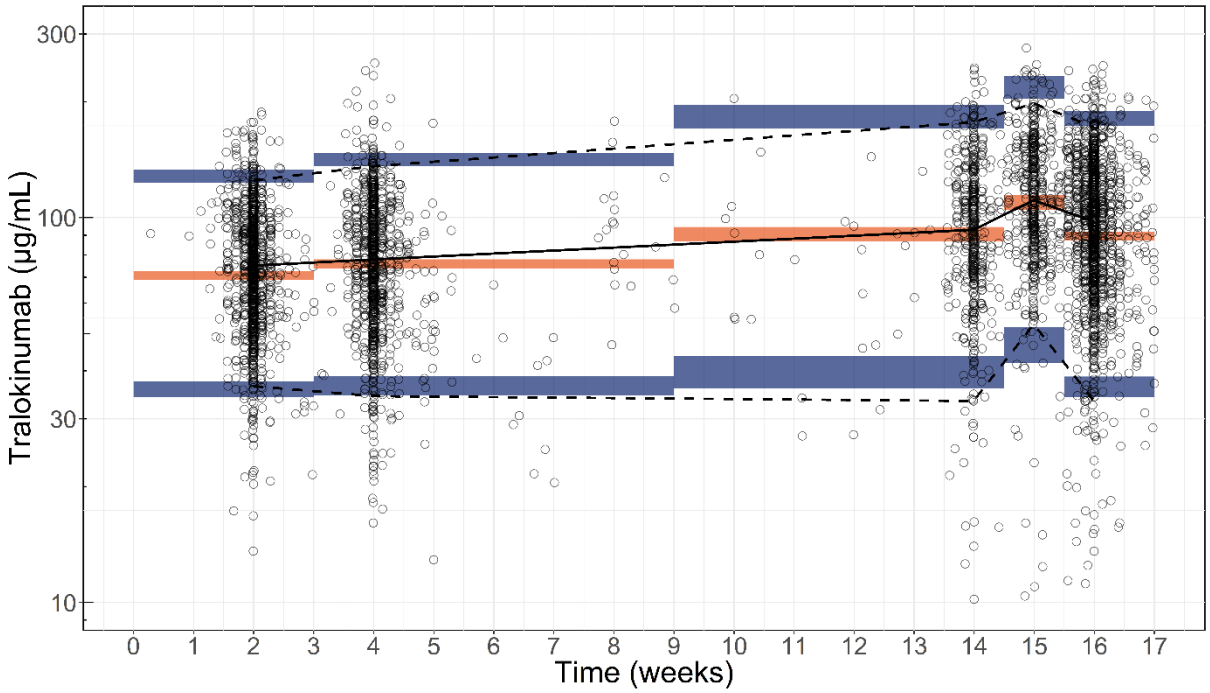
[e] Correlation was calculated as $\rho_{i,j} = \frac{{\omega_{i,j}}^2}{\omega_{i,i} \cdot \omega_{j,j}}$.

[f] In the 45 mg dose group of trial D2213C00001, tralokinumab was diluted before subcutaneous administration. In all other trials with subcutaneous administration, tralokinumab was injected undiluted.

Source: M5.3.3.5 PopPK report Panel 13

ECZTRA 試験における初期投与の 16 週間に観察されたデータを記述するモデルの性能について，視覚的予測性能評価を用いて評価した。Panel 19 に示すとおり，観察されたデータ中央値が，ほとんどの時点で，モデルを用いたシミュレーションで得られた 95%信頼区間中央値の範囲内にあったことから，本モデルから観察されたデータの十分な説明を得られた。同様に，観察されたデータの 5 および 95 パーセンタイルは，ほとんどの時点で，モデルを用いたシミュレーションで得られた下位および上位パーセンタイルの 95%信頼区間の範囲内にあった（M5.3.3.5 PopPK 報告書，5.8.1 項）。

Panel 19　最終母集団薬物動態モデル：ECZTRA 試験における血中濃度推移の観察結果対シミュレーション結果における視覚的事後予測性能評価



Notes: Data shown for Week 0–16 in ECZTRA 1, 2, 3, and 5: observed serum concentration of tralokinumab (circles), median of observed tralokinumab concentration (solid line), 95% confidence interval of simulated median (orange shaded area), 95% confidence interval of simulated lower 5th and upper 95th percentiles (blue shaded areas), and observed 5th and 95th percentiles (dashed line). For visual purposes, serum concentrations below 10 µg/mL were excluded from the plot.

Source: M5.3.3.5 PopPK report Appendix 1 Figure 21

PopPK モデルから，典型的な AD 患者（体重 75 kg）の $t_{½}$は 22 日と推定された（M5.3.3.5 PopPK 報告書，5.8.2 項）。

最終 PK モデルを一連のシミュレーションに適応し，体重の曝露量への影響，負荷用量の定常状態到達時間への影響および反復投与後のトラロキヌマブ蓄積性について評価した（M5.3.3.5 PopPK 報告書，5.9 項）。これらのシミュレーションの結果を 3.2 項に示す。

解析の全ての結果を M5.3.3.5 PopPK 報告書，5 項に示す。

3.2　全ての試験における薬物動態の比較

3.2.1　吸収，分布および消失

吸収

CAT-354-0703 試験から，健康被験者におけるトラロキヌマブ 150 mg または 300 mg SC 単回投与後の t_{max} 中央値は 5 日（範囲：3～9 日）であった（Panel 4）。同様に，日本人健康被験者を対象とした MI-CP224 試験から，トラロキヌマブ 150 mg，300 mg または 600 mg 単回 SC 投与後の t_{max} 中央値は 5～7 日（範囲：3～9 日）であった（Panel 6）。

CAT-354-0703 試験から，トラロキヌマブ SC 投与後の絶対的バイオアベイラビリティは，150 mg 投与では 62%（90% CI：48.5～79.6），300 mg 投与では 60%（90% CI：46.9～77.1）であった。2.2.1.3 項で述べたように，これらのバイオアベイラビリティ推定値は，CI が極めて幅広い点に留意する必要がある。また，この試験のバイオアベイラビリティは体重のばらつきや症例数の少なさが反映されている可能性がある。さらに，平均体重は SC 投与群では IV 投与群に比べて重く，popPK モデリングで示されたように，体重増加に伴いトラロキヌマブ曝露量が減少するため，本試験のバイオアベイラビリティは過小評価された可能性がある。

PopPK 解析から，絶対的バイオアベイラビリティ（F）は 76%と推定され（Panel 18），投与 8 日後に C_{max} に達した。

以上より，トラロキヌマブの絶対的バイオアベイラビリティは 76%，投与 5～8 日後に最大血清中濃度に達すると推定された。

分布

4 試験で測定されたトラロキヌマブの分布容積を Panel 20 に示した。各試験では 2～6 用量が検討された。

MI-CP224 試験の投与経路は SC であることから，本試験の V/F 推定値を，他の 3 試験の IV 投与後の V_d 推定値と直接比較することはできない。PopPK で推定されたバイオアベイラビリティを使用し，MI-CP224 試験の V/F 値を変換すると，他の試験における V_d 値と比較できる容積の範囲が得られる（91.1–105 mL/kg [V/F] × 0.76 [F] = 69.2–79.8 mL/kg）。

IV 投与試験のうち，CAT-354-0703 試験と CAT-354-0602 試験では，同様の V_d 推定値が得られ，平均値は 44～64 mL/kg（体重 70 kg の人で約 3～4.5 L）であった。一方，CAT-354-0401 試験における V_d 推定値は，CAT-354-0703 試験および CAT-354-0602 試験における最大用量（30 mg/kg）群を除く全ての群の V_d 推定値に比べ，2 倍以上高かった［平均 V_d = 87 mL/kg（約 6 L）］。CAT-354-0401 試験の他の用量群（0.3 mg/kg～10 mg/kg）では V_d 範囲は 132～155 mL/kg（約 9～11 L）であった。

Panel 20　トラロキヌマブの分布容積，クリアランスおよび半減期の推定値

Parameter[a]	Clinical trial, dosing (S_D=single dose; M_D=multiple dose)			
	CAT-354-0703, S_D	MI-CP224[b], S_D	CAT-354-0401, S_D	CAT-354-0602, M_D
Body weight (kg)	83.7	61.5	81.7	81.4
V_d, mL/kg	63.6	ND	87.3–155	44.0–56.7
V/F, mL/kg	ND	91.1–105	ND	ND
CL, mL/kg/day	2.4	ND	2.6–3.7	2.2–2.6
CL/F, mL/kg/day	3.3–3.6	3.1–3.3	ND	ND
$t_{½}$, days IV	21	ND	18–34	ND
$t_{½}$, days SC	19	20–25	ND	12–17 (first dose)[c] 18–22 (third dose)[d]

[a] Values are given as arithmetic means. In trials with >1 dose group (with different values), the means for each dose group are given as a range.
[b] Trial conducted in Japanese population.
[c] Determined over a period of approximately 4 weeks after the first dose (that is, <2 × $t_{½}$).
[d] Determined over a period of up to 13 weeks after the third and final dose.
Abbreviations: CL = clearance (after IV dosing); CL/F = apparent clearance (after SC dosing); IV = intravenous; ND = not determined; SC = subcutaneous; $t_{½}$ = terminal elimination half-life; V_d = apparent volume of distribution after IV dosing; V/F = apparent volume of distribution after SC dosing.
Source: Sections 2.2.1.2, 2.2.2.2, 2.2.3.2 and 2.2.4.2, Panel 4, Panel 6, Panel 7, and Panel 8

PopPK 解析から，分布容積は 4.2 L と推定された（$V_2 + V_3$；Panel 18）。

消失

トラロキヌマブはモノクローナル抗体であり，顕著な肝消失または腎排泄はないと考えることから，肝機能障害または腎機能障害がトラロキヌマブの PK へ及ぼす影響を評価した臨床試験は実施していない。PopPK 解析に腎機能の代替共変量として eGFR を含めた（3.2.4 項）。

4 試験で測定されたトラロキヌマブの $t_{½}$および CL を Panel 20 に示した。これらの試験では 2～6 用量が検討されたが，用量レベルと $t_{½}$または CL 推定値との間に明確な関連はなかった（各試験について 2 項に示した）。$t_{½}$推定値にばらつきのあった CAT-354-0401 試験を除き，6 用量群全てで，両パラメータは検討された用量の範囲内でほぼ同程度であった。

また 2.2.4.3 項で述べたように，CAT-354-0602 反復投与試験の最終投与後に測定された $t_{½}$は，同試験の初回投与後に測定された $t_{½}$よりも若干長かった。これは最終投与後に測定可能な消失期間が延長した影響と考えられる。したがって，本試験の最終投与後に測定された $t_{½}$が最も代表的な数値と考えられ，これは単回投与試験で測定された $t_{½}$と一致していた。また，消失相が長いという特性が示された。

$t_{½}$と CL/F は，MI-CP224 試験に参加した日本人被験者とその他の SC 投与試験に参加した非日本人被験者との間で一致していた（CAT-354-0703 試験での $t_{½}$と CL/F および CAT-354-0602 試験での $t_{½}$）（Panel 20）。

PopPK 解析から，標準的 AD 患者（体重 75 kg）の $t_{½}$は 22 日と推定された（M5.3.3.5 PopPK 報告書，5.8.2 項）。

3.2.2 用量比例性

以下の臨床試験の用量範囲において，AUC，C_{max} またはその両者を評価した結果，トラロキヌマブ全身曝露は，用量比例的またはおおむね用量比例的に増加し，線形性 PK を示した。

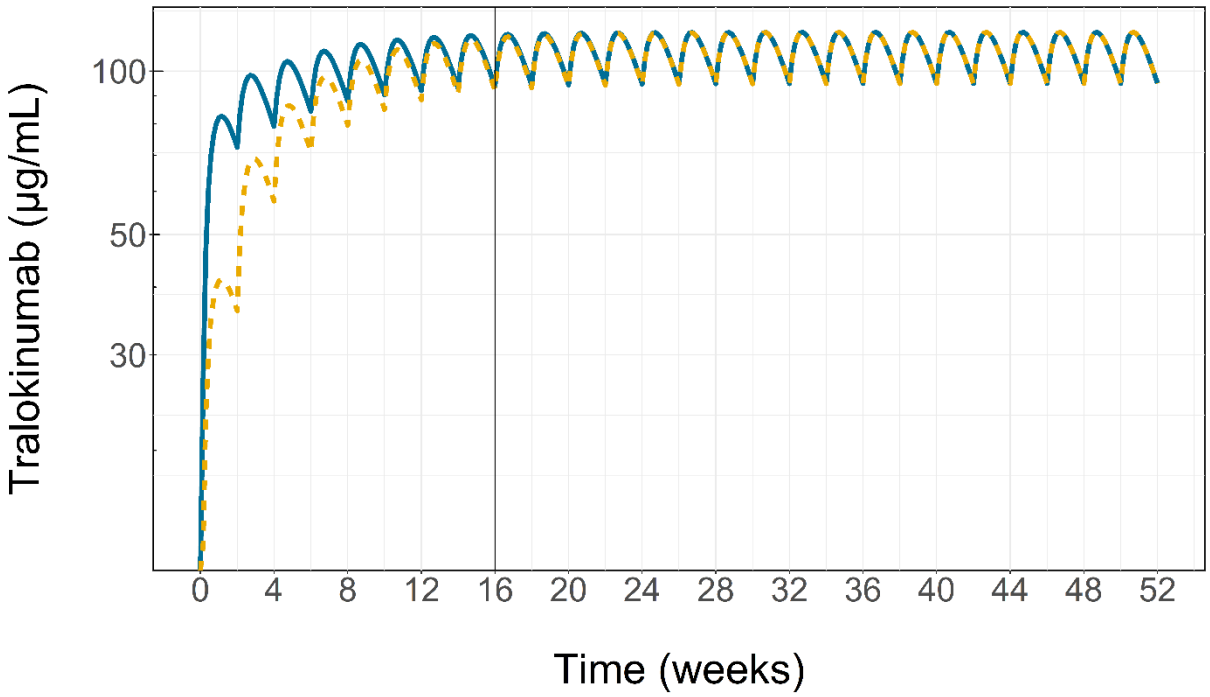
- CAT-354-0703 試験：150 mg および 300 mg 単回 SC 投与（2.2.1.3 項）。
- MI-CP224 試験：150 mg，300 mg または 600 mg 単回 SC 投与（2.2.2.3 項）。
- CAT-354-0401 試験：0.1 mg/kg～30 mg/kg 単回 IV 投与（2.2.3.3 項）。
- CAT-354-0602 試験：1 mg/kg，5 mg/kg または 10 mg/kg 反復 IV 投与（2.2.4.3 項）。
- MI-CP199 試験：150 mg，300 mg または 600 mg 反復 SC 投与（2.2.5.3 項）。
- D2213C00001 試験：45 mg，150 mg または 300 mg 反復 SC 投与（2.3.1.3 項）。

3.2.3 定常状態

負荷用量の影響

第 2b 相用量探索試験（D2213C00001）以降に実施された全ての AD 試験において，トラロキヌマブの全身濃度をより早く定常状態に到達させる目的で，600 mg の負荷投与が行われた（Baverel et al. 2015）。PopPK モデルのシミュレーションの結果，定常状態（定常状態の 90%）は，負荷投与しなかった場合，Week 10 時点で到達したが，負荷投与した場合，Week 6 時点で到達した（Panel 21）。Panel 21 に示すとおり，600 mg 負荷投与後の血清中濃度は，AD 患者におけるトラロキヌマブ 300 mg Q2W の定常状態血清中濃度を超えないと推定された。

Panel 21　標準的な集団における負荷用量の存在下と非存在下における血清中トラロキヌマブ濃度の薬物動態シミュレーション

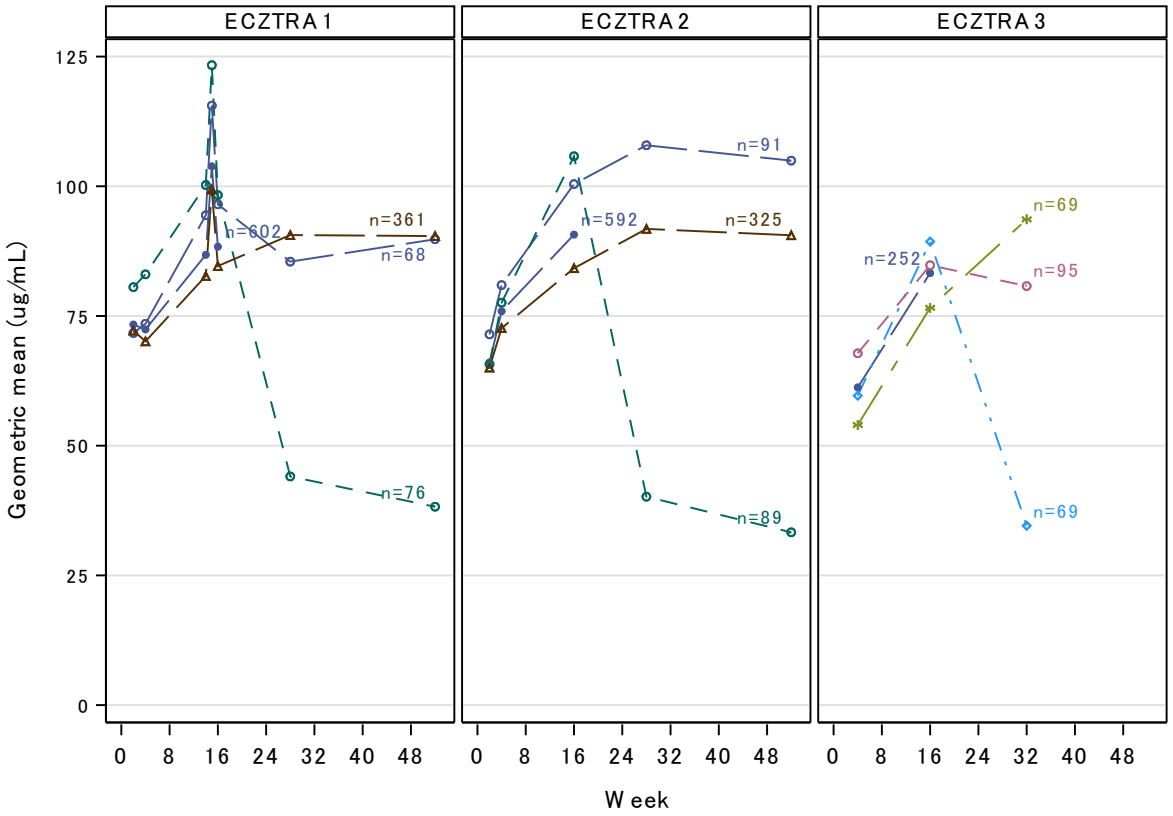


Note: Simulations of the concentration–time profile for a typical subject with atopic dermatitis (weighing 75 kg) following subcutaneous administration of tralokinumab 300 mg every second week *with* (blue solid line) and *without* (yellow dashed line) a 600 mg loading dose. Derived from the final population PK model.
Source: M5.3.3.5 PopPK report Panel 16

この推定と一致して，ECZTRA 1，ECZTRA 2 および ECZTRA 3 試験で負荷投与後に観察されたトラロキヌマブのトラフ濃度は，定常状態時のトラフ濃度を超えなかった（Panel 22）。

ECZTRA 1，ECZTRA 2 および ECZTRA 3 試験で観察されたトラフ濃度は，初期投与期間にトラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与を受けた被験者が，Week 16 時点の採血時点までに定常状態に到達していたことを示す（Panel 22）。Week 16 時点のトラフ濃度の幾何平均値は，ECZTRA 1 試験で 88.3 µg/mL，ECZTRA 2 試験で 90.7 µg/mL，ECZTRA 3 試験で 83.3 µg/mL，ECZTRA 5 試験で 80.5 µg/mL であった（2.3.2.3 項，2.3.4.3 項，2.3.5.3 項および 2.3.7.3 項）。

Panel 22　ECZTRA 1，2 および 3 試験：2 週間隔または 4 週間隔で最長 52 週間 SC 投与（300 mg）した後の平均血清中トラロキヌマブ濃度



Q2W: Every 2 weeks, Q4W: Every 4 weeks
Data collected after permanent discontinuation of IMP not included
07JUL2021-LEO0BXE¥T_TRALO_TROUGH.sas¥t_900401_tralo_trough_e3

Notes: Trough concentrations over time (plus a mid-dosing interval concentration at Week 15 in ECZTRA 1), following a 600 mg loading dose, shown as geometric mean for the following subjects:

- All subjects receiving tralokinumab Q2W from Week 0–16.
- Subjects receiving tralokinumab Q2W / Q2W+TCS from Week 0–52 / 0–32 or until treatment discontinuation / transfer to open-label tralokinumab.
- Subjects receiving tralokinumab Q2W / Q2W+TCS from Week 0–16 and Q4W / Q4W+TCS from Week 16–52 / 16–32 or until treatment discontinuation / transfer to open-label tralokinumab.
- Subjects receiving tralokinumab Q2W / Q2W+TCS from Week 0–16 and transferred/re-assigned at Week 16 to open-label / blinded tralokinumab Q2W and optional TCS.

Abbreviations: n = number of subjects in each treatment group at Week 16, except for the total number given for each initial treatment period, which corresponds to the number of subjects at Week 0; TCS = topical corticosteroids; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

Source: M2.7.2 Appendix 1 Figure 1.7 (side-by-side presentation of Panel 12, Panel 14, and Panel 15)

TCS 併用療法の影響

上述の通り，TCS 併用試験（ECZTRA 3 試験）におけるトラロキヌマブのトラフ濃度は，単剤投与試験（ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験）のトラフ濃度と同程度であった。このことから TCS 併用投与はトラロキヌマブの PK に影響を及ぼさないことが示唆される。

日本人と日本人以外の被験者の比較

ECZTRA 8 試験（TCS 併用試験）におけるトラロキヌマブのトラフ濃度は，日本人以外の被験者を対象とした試験（ECZTRA 3，TCS 併用試験）に比べても高かったが，ECZTRA 1 試験（単剤療法試験）の日本人被験者と比較して同程度であった。Panel 23 に，これら 3 つの試験における日本人および日本人以外の集団における定常状態の血清中トラロキヌマブ濃度をベースラインの体重とともに示す。

Panel 23　ECZTRA 8，ECZTRA 3 および ECZTRA 1 を比較した場合のトラロキヌマブ曝露量と体重の推移

	ECZTRA 8 Japanese	ECZTRA 3 Non-Japanese	ECZTRA 1	
			Japanese	Non-Japanese
Tralokinumab serum concentration (geometric mean ± SD), Week 16	114.9 µg/mL (±35.5) n=53	83.3 µg/mL (±41.1) n=252	105.5 µg/mL (±48.6) n=96	85.3 µg/mL (±42.1) n=506
Baseline body weight (mean ± SD)	67.4 kg (±15.3) n=53	79.4 kg (±18.7) n=380	64.0 kg (±14.2) n=127	76.0 kg (18.9±)[a] n=802

Notes: Serum concentrations are given for subjects randomised to tralokinumab.Baseline body weight is given for all randomised subjects.

[a] Value given for total population, i.e. both Japanese and non-Japanese (M5.3.5.1 ECZTRA CTR Table 1.15).

Abbreviations: n = number of subjects in analysis set; SD = standard deviation.

Source: Sections 2.3.2.2, 2.3.5.2, 2.3.5.3, 2.3.6.2, 2.3.6.3, and Panel 13

前述のとおり，日本人被験者では，日本人以外の被験者に比べ，トラロキヌマブの全身曝露量は高い傾向が認められており，これは日本人被験者の平均体重が低いことに起因する可能性が高いと考えられる（2.2.6.3，2.3.1.3 および 2.3.2.3 参照）。

投与頻度の影響

ECZTRA 1，ECZTRA 2 および ECZTRA 3 において検討された Week 16 以降のトラロキヌマブ維持投与の用法・用量（300 mg Q4W）における平均トラフ濃度は，300 mg Q2W で観察された平均トラフ濃度の約半分であった（Panel 22）。これは，喘息患者を対象とした第 2b 相試験（CD-RI-CAT-354-1049 試験）の結果（2.2.6.3 項）および popPK モデルに基づくシミュレーションとも一致しており（M5.3.3.5 PopPK 報告書，Panel 16），線形性 PK とも一致していた。

蓄積性

トラロキヌマブの蓄積性は，CAT-354-0602（Panel 8）と CD-RI-CAT-354-1049 の 2 試験成績から算出された（2.2.6.3 項）。ただし，この算定には異なるアプローチが使用され，いずれも単回投与後の曝露量と定常状態時の曝露量との比較に基づくものではなかった。この 2 試験それぞれから算出された蓄積性は，真の累積係数を反映するものではないと考えられる。

PopPK モデルのシミュレーションに基づき，非負荷投与下で反復投与した場合のトラロキヌマブの蓄積（初回投与から定常状態までの C_{max} の増加量）は 3 倍と予測された。同様に，負荷投与下で反復投与した場合の蓄積は 1.5 倍と予測された（M5.3.3.5 PopPK 報告書，5.9 項）。

日本人被験者の長期曝露

日本人被験者におけるトラロキヌマブへの長期曝露は ECZTEND 試験で評価されている。ECZTEND 試験に参加した日本人被験者の大多数は，親試験（ECZTRA 1 試験）において，すでに 52 週間のトラロキヌマブ投与を受けていた。以下に ECZTEND 試験の週ごとの全身曝露量を示す。Week 番号は ECZTRA 1 試験での週数を加算して考える必要がある。データカットオフ時点で，ECZTRA 1 試験および ECZTEND 試験を合計した平均トラロキヌマブ曝露期間は 2.68 患者年であった（範囲：1.10～3.13；M5.3.5.2 J-ECZTEND，表 5.3）。

ECZTEND 試験のベースラインで，初回負荷投与後に定常状態に達したとき，または定常状態に戻ったときの平均血清中トラロキヌマブ濃度は，Week 16 で 98.2 µg/mL，Week 56 で 90.0 µg/mL，Week 80 で 88.1 µg/mL，Week 104 で 77.7 µg/mL と安定していた（Week 104 のデータは少数の被験者による；2.3.3.3 項参照）。

これらの ECZTEND 試験で観察された平均血清中トラロキヌマブ濃度は，ECZTRA 1 試験の初期投与期間の定常状態での平均血清中トラロキヌマブ濃度（日本人被験者での幾何平均血清中濃度は，Week 14 で 99.4 µg/mL，Week 16 で 105.5 µg/mL）と同程度であった（Panel 13）。したがって，日本人被験者における定常状態の血清中トラロキヌマブ濃度は，最長 3 年の間，安定していた（ECZTRA 1 試験で 52 週間，さらに ECZTEND 試験で最長 104 週間）。

3.2.4　薬物動態に影響する内因性要因

関連する試験の PK データは併合され，popPK 解析として，1.3.2 項で概説し，3.1 項で詳述した。トラロキヌマブ PK の個体間変動を引き起こす可能性のある重要な内因性および外因性要因

を特定することを目的に，個々の試験データに基づく記述的な評価（該当する場合）とともに，共変量解析の結果を以下に要約する。

3.1.1 項の最後に記載されているように，統計学的有意性が確認された共変量を，事前に定義された基準に従い，臨床的意義を評価した。以下の要約では，統計学的に有意であるが，臨床的には意味がないと判断された共変量に対して，「臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった」が用いられ，統計学的に有意でない共変量に対して，「トラロキヌマブの PK への影響を及ぼさなかった」が用いられた。

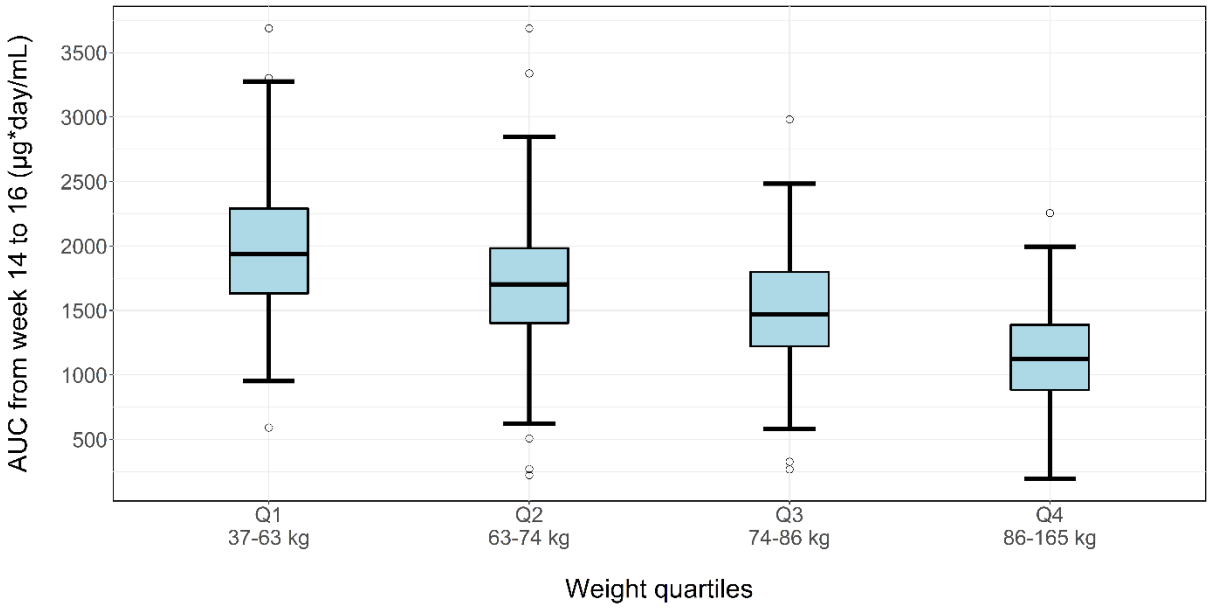
AD 患者において，トラロキヌマブ曝露量に相関すると考えられる外因性要因はなかった（3.1.2 項参照）。

体重

PopPK 解析から，体重が，クリアランスおよび分布容積パラメータに影響する統計学的に有意，かつ臨床的に意味のある共変量であると特定された（3.1.2 項）。そのため，体重増加に伴い，定常状態のトラロキヌマブ曝露量は減少した（Panel 24）。

3.6 項で述べる ER 解析で，トラロキヌマブ反応変数に対する体重の影響を評価した。

Panel 24　ECZTRA 試験：体重四分位値によって層別化したトラロキヌマブの AUC 推定値（Week 14～16 時点）



Boxplot depicting the correlation between individually predicted AUC (area under the serum concentration–time curve) from Week 14-16 for all subjects in ECZTRA 1, 2, 3, and 5, grouped by weight quartiles. Only subjects who received 6 or more doses of tralokinumab during the first 119 days and had a pharmacokinetic sample in the time interval 105–119 days were included in the plot.

Source: M5.3.3.5 PopPK report Panel 15

性別

性別は，曝露量に対し臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（M5.3.3.5 PopPK 報告書，5.7 項）。

年齢

年齢は，曝露量に対し臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（M5.3.3.5 PopPK 報告書，5.7 項）。被験者の年齢は 18～92 歳で，popPK 解析対象の被験者のうち 2,561 例中 109 例が 65 歳を超えていた（M5.3.3.5 PopPK 報告書，5.1.2 項）。

人種および民族

人種および民族は，曝露量に対し臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（M5.3.3.5 PopPK 報告書，5.7 項）。

日本人被験者と非日本人被験者の比較

日本の治験実施施設における登録は，曝露量に対し臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（M5.3.3.5 PopPK 報告書，5.7 項）。

個々の試験では，日本人被験者における曝露量は，非日本人被験者の曝露量と比べ，多い傾向がみられたが，これは日本人被験者の平均体重は軽かったためである可能性が高い（2.2.6.3 項，2.3.1.3 項および 2.3.2.3 項）。

腎機能障害（推定糸球体濾過率）

軽症または中等症の腎機能障害［eGFR 30～89 mL/分（National Kidney Foundation 2002）］は，曝露量に対し臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（M5.3.3.5 PopPK 報告書，5.7 項）。重度の腎機能障害を有する被験者からデータは非常に限られていた（popPK 解析対象 1 例，M5.3.3.5 PopPK 報告書，5.1.2 項）。

肝機能障害

軽度の肝機能障害に，トラロキヌマブの PK へ及ぼす影響はなかった。中等度または重度の肝機能障害を有する被験者から得られたデータは非常に限られていた（解析対象 9 例，M5.3.3.5 PopPK 報告書，Panel 6）。

病型およびベースラインの EASI スコア

病型（AD，喘息または健康）およびベースラインの EASI スコアは，曝露量に対し臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（M5.3.3.5 PopPK 報告書，5.7 項）。

抗薬物抗体

ADA 発現頻度は低くく，popPK 解析では共変量として ADA を評価しなかった。免疫原性の併合評価では，PK または有効性に及ぼす ADA の影響はなかった（4.2 項）。

3.3 薬物動態に関する結論

- SC 投与後，トラロキヌマブは緩徐に吸収され，5～8 日後に最高血清中濃度に達する。
- 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。
- トラロキヌマブは線形性 PK を特徴とする。
- 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 日と推定された。これは網内系によるヒト IgG の非特異的（非標的介在性）消失と一致する（Tabrizi et al. 2006）。
- PopPK モデルに基づき，300 mg Q2W（負荷用量 600 mg）投与後，Week 6 時点で定常状態に達した。ECZTRA 試験（ECZTRA 1，2，3 および 5 試験の併合データ）において，Week 16 時点ではトラフ濃度の幾何平均値は 80.5 µg/mL～90.7 µg/mL であった。日本人被験者における Week 16 時点のトラフ濃度の幾何平均値は，ECZTRA 1 試験で 105.5 µg/mL，ECZTRA 8 試験で 114.9 µg/mL であった。
- 体重増加に伴い，トラロキヌマブ曝露量は減少する。体重以外に AD 患者におけるトラロキヌマブ曝露量に臨床的に意味があると考えられる共変量は存在しなかった。

3.4 全ての試験における薬力学の比較

3.4.1 血清バイオマーカー

AD 患者を対象とした D2213C00001 試験および主要第 3 相試験のうち，少なくとも 2 試験で測定された血清バイオマーカーの結果を Panel 25 に要約し，以下に簡略に説明する。

D2213C00001 試験および ECZTRA 1 試験では，トラロキヌマブ Q2W 投与を受けた被験者において， Th2 関連血清バイオマーカーCCL17 値およびペリオスチン値は，Week 4 時点から既に低下し，Week 12 時点または Week 16 時点でさらに低下した。DPP4 の影響はごく軽微であり，Week 12 時点または Week 16 時点の血清中濃度中央値はベースラインに比べて上昇した。

D2213C00001 試験と主要第 3 相試験の全体で，Week 12 時点の血清 IgE 値は，トラロキヌマブ投与の被験者では，プラセボ投与の被験者に比べ低かったが，LDH はわずかな低下したのみであった。2.3.7.4 項に要約したように，ECZTRA 5 試験でも，IgE および LDH に同様の傾向を認めた。

Panel 25　アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 2b 相試験および第 3 相試験全体を通しての血清バイオマーカーの比較：トラロキヌマブ 300 mg のプラセボに対する比（ベースラインから投与終了時点までの変化量）

Serum biomarker[a]	Visit	Phase 2b trial	Pivotal phase 3 trials		
		D2213C00001 (N=103)	ECZTRA 1 (N=798)	ECZTRA 2 (N=792)	ECZTRA 3 (N=378)
Periostin	Week 4	0.79	0.83	–	–
	Week 12/16[b]	0.66	0.79	–	–
CCL17	Week 4	0.49	0.60	–	–
	Week 12/16[b]	0.41	0.42	–	–
DPP4	Week 4	0.98	0.94	–	–
	Week 12/16[b]	1.00	1.03	–	–
IgE[c]	Week 4	–	0.89	1.00	0.90
	Week 12	0.73	0.78	0.92	0.82
	Week 16	–	0.66	0.91	0.80
LDH	Week 4	–	0.93	0.92	1.03
	Week 12	–	0.91	0.94	0.95
	Week 16	–	0.92	0.94	0.95

Note: Data only shown for the Q2W (every 2 weeks) dosing regimen.

[a] Values given as the ratio of tralokinumab to placebo, based on tralokinumab and placebo values given as the mean ratio to baseline except for the IgE data - see note [c].

[b] Week 12 (end-of-treatment) in D2213C00001 and Week 16 (end of initial treatment period) in ECZTRA 1.

[c] Ratio based on tralokinumab and placebo values given as median change from baseline.

Abbreviations: CCL17 = C-C motif chemokine ligand 17 (also known as thymus- and activation-regulated chemokine, TARC); DPP4 = dipeptidyl peptidase 4; IgE = immunoglobulin E; LDH = lactate dehydrogenase; N = number of subjects in analysis set; '–' = data not collected.

Source: modified/derived from M5.3.5.1 D2213C00001 CTR Tables 14.2_13.4.1, 14.2_13.4.3, and 14.2_13.4.4; M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Table 10.7; M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR Table 10.7; and M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Table 10.7

3.4.2　S. aureus による皮膚コロニー形成

D2213C00001 試験および ECZTRA 1 試験で，*S. aureus* の皮膚コロニー形成に及ぼす影響を評価した。D2213C00001 試験では陽性または陰性（培養に基づく）（2.3.1.4 項参照）として結果を示し，ECZTRA 1 試験では遺伝子コピー数（qPCR に基づく）（2.3.2.4 項参照）として結果を示したため，直接比較できないものの，結果の傾向は 2 試験間で一貫していた。*S. aureus* によるコロニー形成は，Week 12 時点（D2213C00001）および Week 16 時点（ECZTRA 1）で，トラロキヌマブ投与の被験者では，プラセボ投与の被験者に比べて有意に減少した。

3.4.3　薬力学に関する結論

ECZTRA 1 試験のバイオマーカーに関する探索的検査で，AD の病態生理における IL-13 の重要性が確認された。血清および皮膚検体の解析結果から，IL-13 発現量が，その他の炎症マーカー発現量，*S. aureus* による皮膚コロニー形成および臨床的疾患の重症度と相関することが明らか

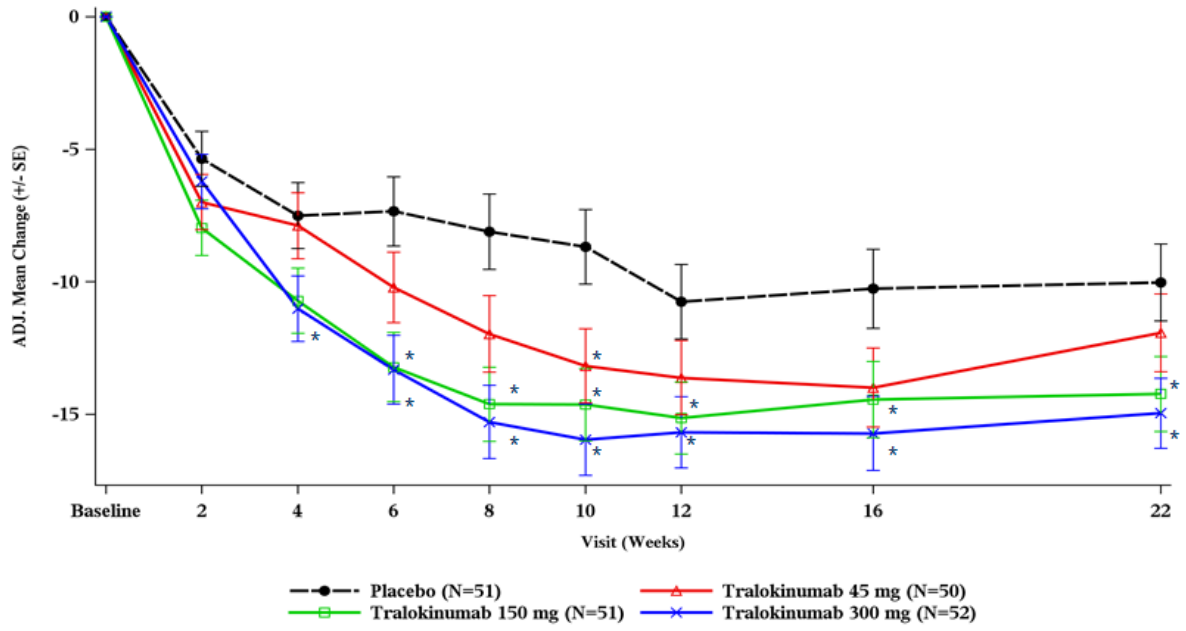
にされた。プラセボと比べ，トラロキヌマブには， AD の重要な側面（皮膚バリア機能の健全性，上皮増殖および上皮分化マーカーを含む）を正常化する作用がみられた。さらに，トラロキヌマブ投与の被験者では，血清および皮膚の各種炎症マーカーの改善したことで，広範な抗炎症作用が示された。*S. aureus* による皮膚コロニー形成も，トラロキヌマブ投与の被験者では，プラセボ投与の被験者に比べて，強く抑制された。これらの結果は，AD 患者におけるトラロキヌマブの作用機序を裏付けるものであり，疾患症状を改善する臨床的有効性を支持するものである。

3.5　第 3 相試験における用量選択を支持する用量-反応関係および曝露-反応関係

D2213C00001 試験では，中等症から重症の AD を有する成人を対象に，TCS 併用下でトラロキヌマブ 3 用量またはプラセボを SC 投与した（2.3.1 項）。他の適応症の試験で得られた経験および過去の PK/PD 解析に基づき，投与量は 45 mg，150 mg および 300 mg（Q2W）を選択した。

3 用量全てに効果が認められた。1 つ目の主要評価項目「ベースラインから Week 12 時点までの EASI 変化量」は，トラロキヌマブ 150 mg および 300 mg の両投与群で，プラセボ投与群に比べ，統計学的に有意に減少し，減少幅（数値）は 300 mg で 150 mg よりも大きかった（Panel 26）。EASI スコア変化量は，最も感度の高い有効性に関する指標と考えられた。

Panel 26　D2213C00001 試験：来院ごとのベースラインからの EASI スコア変化量の平均値



Notes: Based on intention-to-treat population. Excludes data from subjects who used prohibited medications. Repeated measures analysis calculated from model of change from baseline = baseline + treatment + visit + treatment × visit. Correlation between visits within a subject modelled using an unstructured covariance matrix.

* $p<0.05$ (pre-defined cut-off for statistical significance).

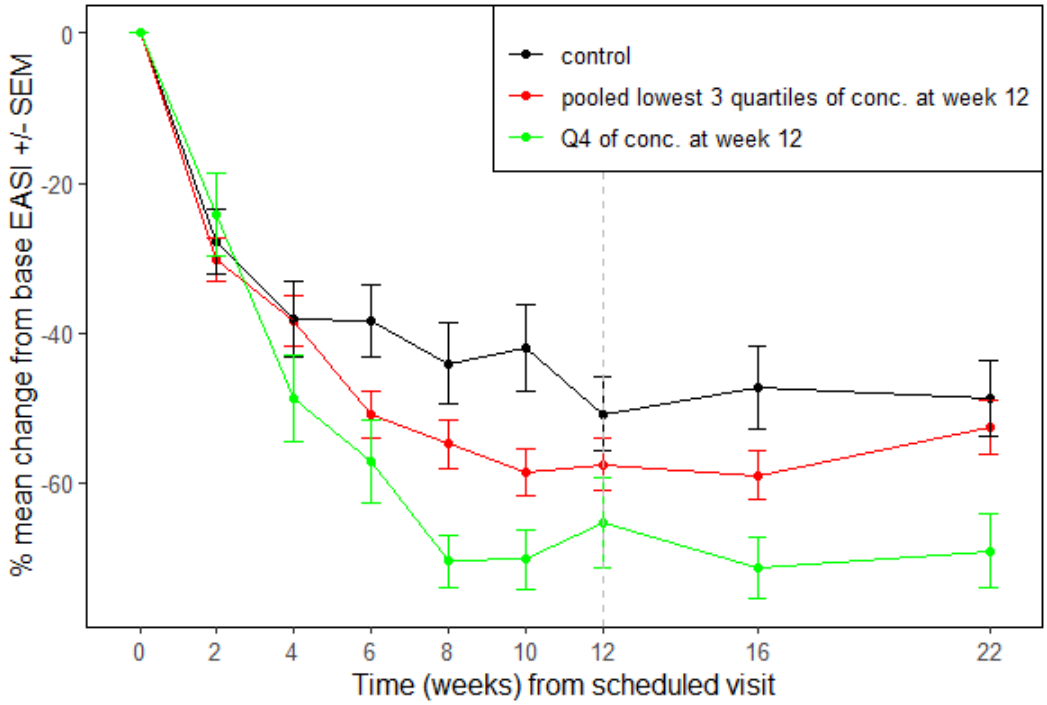
Abbreviations: ADJ. = adjusted; EASI = Eczema Area and Severity Index; SE = standard error.

Source: Modified from M5.3.5.1 D2213C00001 CTR Figure 11.4.1.2-1

2 つ目の主要評価項目「IGA 0（病変なし）または 1（ほぼ病変なし）およびベースラインから 2 グレード以上の改善」を含むほとんどの有効性評価項目について，トラロキヌマブの用量の増加に伴い，プラセボとの数的な差（点推定値）が大きくなった。その要約を M2.7.3，2.4.3 項に示す。安全性プロファイルは 3 投与群とも許容可能であり，安全性と用量に相関は認められなかった。

150 mg 投与群と 300 mg 投与群における平均 EASI スコアの経時的変化に，類似性がみられたことから（Panel 26），有効性へ及ぼす PK 変動の影響を検討するため，ER 解析した。各被験者の EASI スコアを，血清中トラロキヌマブ濃度の四分位値によって層別化した。曝露量の層別化には Week 12 時点で観察されたトラフ濃度を使用した。Panel 27 に示すとおり，曝露量が 75 パーセンタイル（Q4）内の被験者で，Week 12 時点の有効性スコアが最も高かった。この最大曝露量部分集団を特徴づけるトラフ濃度閾値は 59.2 mg/L（トラロキヌマブ）であった。この部分集団における被験者の 70%に 300 mg Q2W 投与され，残る 30%に 150 mg Q2W 投与された。この部分集団で 45 mg Q2W 投与の被験者に，閾値に達した症例はいなかった。

Panel 27　D2213C00001 試験：Week 12 時点のトラロキヌマブのトラフ濃度によって層別化した Week 0～22 時点の EASI 反応



Abbreviations: conc. = concentration; EASI = Eczema Area and Severity Index; Q4 = 75th exposure percentile; SEM = standard error of the mean.

Source: available upon request

本解析の結果，D2213C00001 試験では 300 mg 投与により数値的に高い有効性が認められたこと，および安全性に用量-反応関係は認められなかったことから，300 mg を選択した。D2213C00001 試験における 150 mg Q2W と 300 mg Q2W の投与群間での差は相対的に小さく，

300 mg を超える高用量のトラロキヌマブを投与しても，300 mg Q2W 投与時のベネフィットを大幅に上回ることはないと考えたことから，第 3 相プログラムでは 300 mg Q2W を選択された。

ECZTRA 1，2 および 3 試験では，Week 16 以降にトラロキヌマブ 300 mg Q4W 投与時の評価を追加し，トラロキヌマブの投与頻度を減らして効果の長期的な持続が得られるか確認した。さらにトラロキヌマブの全身濃度がより迅速に定常状態に達するよう，負荷用量 600 mg を投与した。それらの詳細を 3.2.3 項に示した。

3.6 第 3 相試験で得られたデータの曝露-反応解析

3.6.1 目的および方法

3.6.1.1 四分位解析

四分位解析を実施し，全身曝露量と，有効性および安全性反応の関係を検討した。

本解析では，ECZTRA 1，ECZTRA 2 試験（単剤療法プール）および ECZTRA 3 試験（トラロキヌマブおよび TCS の併用投与試験）の Week 16 までに得られた曝露データと一部の反応データを含めた（Panel 28）。

単剤療法プールにおいてのみ，電子症例報告書に特に注目すべき有害事象として結膜炎が指定されており，曝露量と結膜炎の発現頻度との関係を見出すために最適であると考えられることから，結膜炎を評価する四分位解析を，単剤療法プールのみで実施した。

Panel 28 四分位解析のデータセットおよび変数に関する概括

Dataset, Number of subjects	Response variable	Quartile
Monotherapy pool (ECZTRA 1+2) 963 subjects	ΔEASI%	C_{trough} at Week 16 $AUC_{0\text{-}W16}$ Body weight
	% IGA 0/1 responders[a]	C_{trough} at Week 16 $AUC_{0\text{-}W16}$ Body weight
	Conjunctivitis	C_{trough} at Week 16 $AUC_{0\text{-}W16}$
ECZTRA 3 334 subjects	ΔEASI%	C_{trough} at Week 16 $AUC_{0\text{-}W16}$ Body weight

[a] IGA 0/1 responders are defined as subjects with an IGA score of 0 (clear) or 1 (almost clear).

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}W16}$ = area under the serum concentration–time curve from time zero to Week 16 visit (predicted from population pharmacokinetic modelling); C_{trough} = trough concentration; ΔEASI% = percent change from baseline in Eczema Area and Severity Index (EASI) score, calculated as $100 \times (EASI - EASI_{baseline})/EASI_{baseline}$; IGA = Investigator's Global Assessment.

Source: Modified from M5.3.4.2 ER report Panel 7

解析対象集団には，トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群またはプラセボ投与群の，次のいずれかに該当する被験者 1,297 例を併合した：

- Week 16 時来院（以下，Week 16 時点）までの投与を完了した者。
- Week 16 以前または Week 16 時点に，救援療法を受けなかった者。
- Week 16 時点での有効性反応（EASI）の記録を有する者。
- Week 16 時点の定量的に測定できる血清中濃度測定値を有する者（トラロキヌマブ 300 mg Q2W 群のみ対象）。

Panel 28 に示すとおり，特定の反応変数を，個々のトラロキヌマブ曝露量の四分位値または体重によって層別化した。

単剤療法プールを Panel 29，ECZTRA 3 試験を Panel 30 に，四分位値ごとの被験者数および四分位間隔を示す。

Panel 29　ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験：曝露変数および体重によって層別化した被験者数および四分位値

Quartile (Q)	N, C_{trough} (µg/mL, range)		N, AUC (µg×day/mL, range)		N, Body weight (kg, range)	
Placebo	194	-	194	-	-	-
Q1	193	2.8–72	193	1613–9347	193	37–63
Q2	192	72.2–98.7	192	9365–11586	192	63–73
Q3	192	98.9–127	192	11599–13908	192	73–84
Q4	192	127–340	192	13925–25861	192	84–165

Abbreviations: AUC = area under the serum concentration–time curve from time zero to Week 16 (individually predicted based on population pharmacokinetic modelling); C_{trough} = observed trough concentration at Week 16; N = number of subjects.

Source: M5.3.4.2 ER report Panel 12

Panel 30　ECZTRA 3 試験：曝露変数および体重によって層別化した被験者数および四分位値

Quartile (Q)	N, C_{trough} (µg/mL, range)		N, AUC (µg×day/mL, range)		N, Body weight (kg, range)	
Placebo	108	-	108	-	-	-
Q1	57	5.4–73.3	57	3667–8737	57	46–65
Q2	56	73.4–101	56	8830–11213	56	65–76
Q3	57	102–127	57	11261–13481	57	76–89
Q4	56	129–216	56	13503–22847	56	90–148

Abbreviations: AUC = area under the serum concentration–time curve from time zero to Week 16 (individually predicted based on population pharmacokinetic modelling); C_{trough} = observed trough concentration at Week 16; N = number of subjects.

Source:M5.3.4.2 ER report Panel 13

3.6.1.2　薬物動態-薬力学モデリング

トラロキヌマブを単剤投与したときの有効性と全身曝露量の関係を，Week 16 までのデータに基づいて検討するため，初期 NLME モデルを開発した。この解析結果は，四分位解析と共に示す（M5.3.4.2 ER 報告書）。次に，トラロキヌマブ単剤療法プールと TCS 併用試験 2 試験（ECZTRA3 および D2213C00001 試験）から得られた縦断的データに基づき，より進んだ新たな

popPK/PD モデルを開発した（M5.3.4.2 PK/PD 報告書）。この臨床薬理の概要では，新しい解析結果のみ記述する。

PopPK/PD 解析の目的は以下のとおりである：

- 中等症から重症の AD 患者でのトラロキヌマブが EASI スコアに及ぼす影響について PK/PD 関係を NLME モデリングで定量的に検討する。
- 一部の共変量について影響を評価する。
- 事象発現までの時間モデルを開発し，救援療法を適用したことによるドロップアウト症例の特徴を解析する。
- シミュレーションを行い，種々の投与方法と重要な共変量について，EASI スコアの経時的変化を評価する。

解析対象集団は，4 試験［第 2b 相用量設定試験（D2213C00001）および主要第 3 相試験 3 試験（ECZTRA 1，ECZTRA 2 および ECZTRA 3 試験）］に参加した AD 患者 2,172 例の併合データである（M5.3.4.2 PK/PD 報告書，Panel 1）。これらの試験で使用された用法・用量は，トラロキヌマブ 45 mg，150 mg，300 mg と TCS の併用，トラロキヌマブ 300 mg（単剤療法）およびプラセボのみ，またはプラセボと TCS の併用で，いずれも Q2W SC 投与であった。各被験者のデータは，初期投与期間のデータ（ほとんどの被験者で Week 16 まで）または救援療法使用までのデータである。D2213C00001 試験では救援療法使用によるドロップアウトはない。

Semi-mechanistic population-based PK/PD モデルは，NLME モデリング（NONMEM 7.4）を使用して段階的に開発した。まずプラセボ投与の被験者から得られたデータをもとに，プラセボ反応を記述するモデルを確立した。次に TCS コンポーネントをモデルに組み入れ，TCS が反応に及ぼす影響を評価した。最後にトラロキヌマブ投与の被験者から得られたデータをもとに，PK/PD 関係を記述するために，トラロキヌマブ濃度と EASI スコアとの間の相関関係をモデル化した。このために，以前に開発した popPK モデル（3.1 項に記述）から，個別に推定される PK プロファイルを導いた。

潜在的な共変量（ベースライン時の EASI スコア，体重および人種）が PD パラメータに及ぼす影響は，個々に評価した。さらに事象発現までの時間モデルを確立し，救援療法を使用したことによるドロップアウトをモデル化した。このモデルは，ドロップアウトと個別に推定された EASI スコアとの間の相関を記述し，病勢進行または投与の影響を受けたと考えられるドロップアウト率とその経時的変化を評価することができる。ドロップアウトモデルを PK/PD モデルに組み込み，EASI-時間プロファイルと，救援療法使用によるドロップアウトを同時にシミュレートできるようにした。

最終的な popPK/PD モデルの予測性能は，goodness-of-fit diagnostic プロットの生成，視覚的事後予測性能評価，パラメータの精度，および統計的有意性（目的関数値）によって評価した。

3.6.2 四分位解析の結果

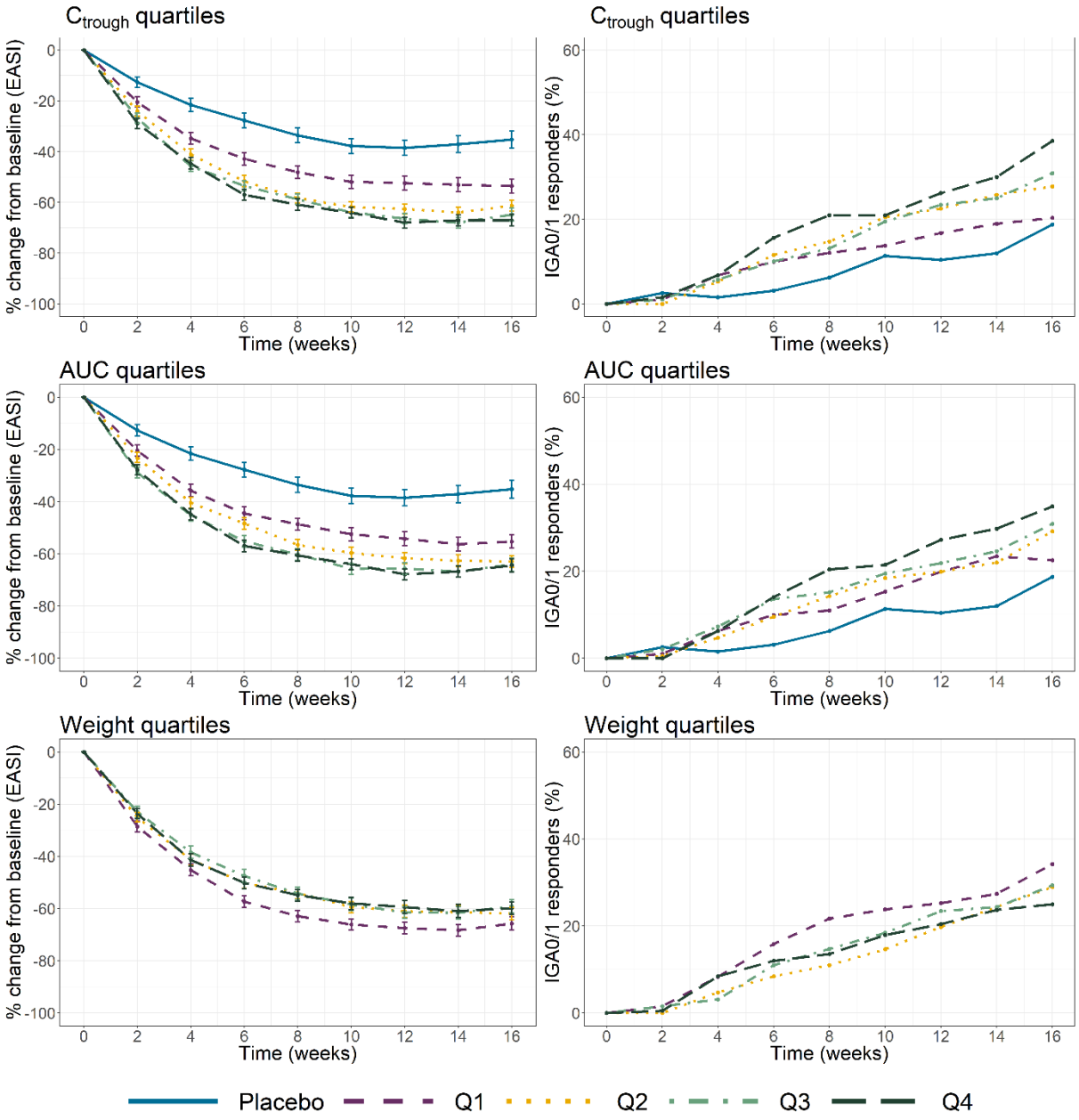
3.6.2.1 ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験：曝露量と有効性

第 3 相単剤療法試験における曝露と有効性の四分位解析から，曝露量（C_{trough} および AUC 推定値）と有効性（EASI および IGA の反応）との間で，明確な相関性が認められた（Panel 31）。Week 16 時点で，曝露量が最低四分位値内の被験者では，反応は最も低く，曝露量の最高四分位値内の被験者では，反応は最も高かった。ΔEASI%でもこの傾向は中間の四分位層で認められ，ER 関係は初期投与期間の全ての来院日で明確であった。

上述の popPK 解析の結果，体重はクリアランスおよび分布容積パラメータに有意な共変量であることが明らかにされており，低体重被験者では，高体重被験者に比べて定常状態時の曝露量が高いことが示されている（Panel 24）。同様に，四分位解析による個々の体重別 C_{trough} 値（Week 16 時点）の層別化から，体重四分位値の増加に伴って C_{trough} が減少することが示された。体重別に個々の ΔEASI%を層別化した結果，体重が最低四分位値の被験者では，体重が最高四分位値の被験者に比べ，有効性反応がやや改善することが示された（Week 16 時点の ΔEASI%：5.8，Panel 31 および Panel 32）。なお最低四分位値と最高四分位値との間の Week 16 時点の ΔEASI%の差は，体重（5.8）では AUC（-9.1）および C_{trough}（-13.6）に比べて顕著ではなかった。

この有効性と体重との関係は，単剤療法の有効性部分集団解析における体重が最も重い部分集団ではトラロキヌマブとプラセボとの間の投与群間差が小さかった結果とも一致していた。その詳細を M2.7.3，3.3.1 項に示す。

Panel 31　ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験：トラロキヌマブのトラフ濃度，モデルから予測した AUC および体重の四分位値によって層別化した Week 0～16 時点の EASI および IGA 反応



Notes: Percent change from baseline in EASI score is given as mean ± standard error of the mean; IGA 0/1 responders are defined as subjects with an IGA score of 0 (clear) or 1 (almost clear); AUC is individually predicted from Week 0–16 based on population pharmacokinetic modelling; C_{trough} is the observed trough concentration at Week 16; number of subjects per quartile as well as quartile intervals are given in Panel 29.

Abbreviations: AUC = area under the serum concentration–time curve from time zero to Week 1; C_{trough} = trough concentration; EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; Q = quartile.

Source: M5.3.4.2 ER report Panel 14

Panel 32　ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験：体重，モデルから予測した AUC およびトラロキヌマブのトラフ濃度の四分位値によって層別化した Week 16 時点の EASI および IGA 反応

Quartile (Q)	EASI (mean % change from baseline)			IGA 0/1 responders (%)		
	Quartile by body weight	Quartile by AUC	Quartile by C_{trough}	Quartile by body weight	Quartile by AUC	Quartile by C_{trough}
Q1	-65.7	-55.3	-53.5	34.2	22.5	20.3
Q2	-61.9	-62.9	-61.3	28.9	29.2	27.7
Q3	-59.1	-64.1	-64.8	29.3	30.9	30.9
Q4	-59.9	-64.4	-67.1	25	34.9	38.5
Q4-Q1	5.8	-9.1	-13.6	-9.2	12.4	18.2
Q3-Q1	6.6	-8.8	-11.3	-4.9	8.4	10.6

Notes: IGA 0/1 responders are defined as subjects with an IGA score of 0 (clear) or 1 (almost clear); number of subjects per quartile as well as quartile intervals are given in Panel 29.

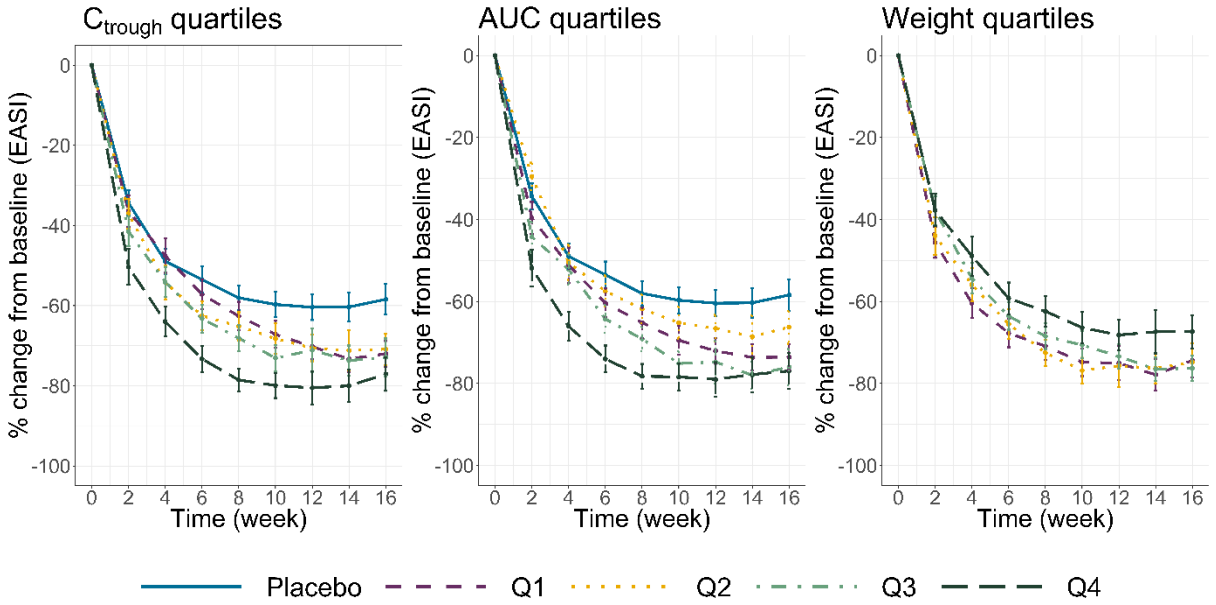
Abbreviations: AUC = (individually predicted) area under the serum concentration–time curve from time zero to Week 16; C_{trough} = observed trough concentration at Week 16; EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment.

Source: M5.3.4.2 ER report Panel 15

3.6.2.2　ECZTRA 3 試験：曝露量と有効性

ECZTRA 3 試験を四分位解析した結果，トラロキヌマブ曝露量と EASI スコア減少との間に相関性が認められた（Panel 34 および Panel 35）。C_{trough}（左のプロット，Panel 34）では，初期投与期間にわたって，曝露量の最高四分位値（Q4）とそれ以外に下位四分位値（Q1～Q3）との間に明確な分離がみられたが，Q1～Q3 間では明確な分離はなかった。AUC（中央のプロット）でも同じ傾向が観察されたが，Week 16 時点では Q3 と Q4 は一致した。体重が最も重い四分位値（右のプロット）の被験者でも明確な分離がみられた。

Panel 33　ECZTRA 3 試験：Week 16 時点のトラロキヌマブのトラフ濃度，モデルから予測した AUC および体重の四分位値によって層別化した Week 0～16 時点の EASI 反応



Notes: Percent change from baseline in EASI score is given as mean ± standard error of the mean; AUC is individually predicted from Week 0–16 based on population pharmacokinetic modelling; C_{trough} is the observed trough concentration at Week 16; number of subjects per quartile as well as quartile intervals are given in Panel 30.

Abbreviations: AUC = area under the serum concentration–time curve; C_{trough} = trough concentration; EASI = Eczema Area and Severity Index; Q = quartile.

Source:M5.3.4.2 ER report Panel 16

Panel 34　ECZTRA 3 試験：トラロキヌマブのトラフ濃度，モデルから予測した AUC および体重の四分位値によって層別化した Week 16 時点の EASI 反応

Quartile (Q)	EASI (mean % change from baseline)		
	Quartile by C_{trough}	Quartile by AUC	Quartile by body weight
Q1	-72	-73.6	-74.4
Q2	-70.9	-66.3	-74.8
Q3	-72.9	-76	-76.3
Q4	-77.1	-76.9	-67.4
Q4-Q1	-5.1	-3.3	7
Q3-Q1	-0.9	-2.4	-1.9

Note: Number of subjects per quartile as well as quartile intervals are given in Panel 30.

Abbreviations: AUC = (individually predicted) area under the serum concentration–time curve from time zero to Week 16; C_{trough} = observed trough concentration at Week 16; EASI = Eczema Area and Severity Index.

Source: M5.3.4.2 ER report Panel 17

3.6.2.3 ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験：結膜炎（特に注目すべき有害事象）の発現頻度と曝露量

結膜炎の発現頻度と曝露量を評価した ER 関係を四分位解析した結果，結膜炎の発現頻度は，プラセボ投与の被験者より，トラロキヌマブ投与の被験者の方が，個々の曝露量の四分位値は高かったが，曝露量と結膜炎の発現頻度との相関性は，いずれの曝露量の四分位値でも認められなかった（Panel 35）。

Panel 35 ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験：初期投与期間での曝露量の四分位値における結膜炎の発現頻度

Quartile (Q)	Adverse event of special interest: conjunctivitis rates (% of subjects[a])	
	Quartile by AUC	Quartile by C_{trough}
Placebo	2.1	2.1
Q1	5.7	3.1
Q2	4.7	6.3
Q3	5.7	8.3
Q4	5.7	4.2
Q4-Q1	0	1.1
Q3-Q1	0	5.2

Notes: Number of subjects per quartile as well as quartile intervals are given in Panel 29.

[a] Excluding subjects who discontinued treatment or received rescue treatment before or at Week 16 (that is, the exposure–response analysis set differed from the safety analysis set presented in M2.7.4).

Abbreviations: AUC = (individually predicted) area under the serum concentration–time curve from time zero to Week 16; C_{trough} = observed trough concentration at Week 16.

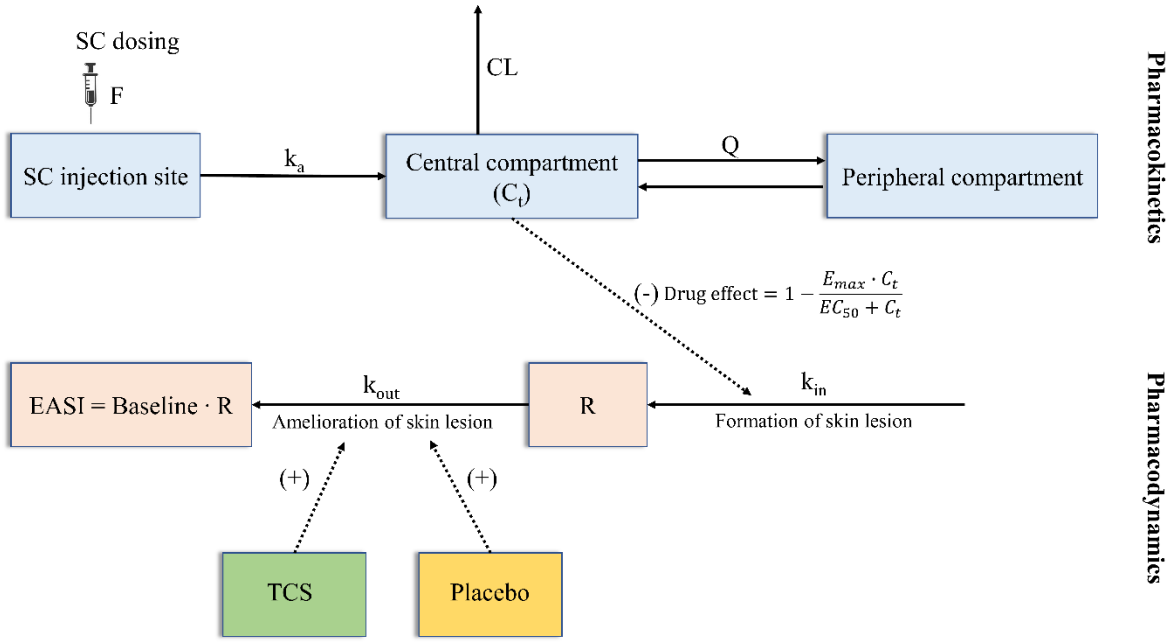
Source: M5.3.4.2 ER report Panel 18

3.6.3 母集団薬物動態/薬力学モデリングの結果

EASI-時間プロファイルは，時間依存的プラセボ効果（Gompertz）および TCS の効果を含めた間接効果モデルで最も説明された。いずれも修正 k_{out}（シミュレーション），薬剤の作用（non-sigmoid E_{max} モデル）修正 k_{in}（阻害），および additive error モデルと proportional error モデルを組み合わせた。

E_{max} は 61.7%，EC_{50} は 30.6 µg/mL と推定された。E_{max} の有意な共変量はベースライン時の EASI スコアで，ベースライン時の EASI スコアが高いほど薬剤効果は低くなった。対照的に，体重と人種は有意な共変量ではなかった。被験者間の変動を，λ_{plb}（プラセボ反応の記述に使用する Gompertz scale factor），E_{max} および EC_{50} により示した。最終モデルの概要を Panel 36，モデルパラメータ推定値を Panel 37 に示す。

Panel 36　最終的な母集団薬物動態-薬力学モデルの概要



Abbreviations: C_t = concentration in the central compartment (serum concentration); CL = clearance; E_{max} = maximum drug effect; EASI = Eczema Area and Severity Index; EC_{50} = serum concentration resulting in half of the maximum drug effect; F = bioavailability; k_a = absorption rate constant; k_{in} = zero-order production rate constant, representing the formation of skin lesions; k_{out} = first-order removal rate constant, representing the amelioration of skin lesions; Q = inter-compartmental clearance; R = change from baseline; SC = subcutaneous; TCS = effect of concomitant treatment with topical corticosteroids; placebo = effect of placebo.

Source: M5.3.4.2 PK/PD report Panel 8

Panel 37　母集団薬力学モデルパラメータの推定値

Parameter	**Unit**	**Parameter estimate (RSE%)[f] [shrinkage%]**
k_{out}[a]	Day^{-1}	0.0092 (3)
λ_{plb} (placebo, Gompertz scale factor)	Unitless	2.85 (1)
γ_{plb} (placebo, Gompertz shape factor)	Day^{-1}	-0.0053 (5)
TCS[b] (TCS effect)	Unitless	0.376 (16)
E_{max}[c]	Fraction	0.617 (7)
EC_{50}	µg/mL	30.6 (26)
Covariate		
E_{max}[d] ~ Baseline EASI score	unitless	-0.0614 (17)
Inter-individual variability (IIV)[e]		
IIV on λ_{plb}	CV%	63 (3) [22]
IIV on E_{max}	SD on logit scale	2.52 (20) [48]
IIV on EC_{50}	CV%	358 (19) [49]

Parameter	Unit	Parameter estimate (RSE%)[f] [shrinkage%]
Correlation (E_{max}, EC_{50})	%	90
Residual error		
Additive	ΔEASI%	1.16 (4)
Proportional	Fraction	0.296 (1)

[a] k_{out} (first-order removal rate constant, representing the amelioration of skin lesions) = k_{in} (zero-order production rate constant, representing the formation of skin lesions).

[b] The effect of TCS (topical corticosteroids) was set to zero for trial D2213C00001.

[c] E_{max} (maximum drug effect) was parameterised using a logit transformation to restrict the individual E_{max} estimates between 0 and 1.

[d] Baseline EASI (Eczema Area and Severity Index) score was incorporated as a covariate on E_{max} in the following manner (inside the logit transformation):

$Logit(E_{max}) + (\text{baseline EASI score} - 30) \times \theta_{\text{baseline EASI score}}$

where $\theta_{\text{baseline EASI score}}$ is the parameter describing the correlation between baseline EASI score and maximum drug effect.

[e] IIV (inter-individual variability) was calculated as $\sqrt{\omega^2}$.

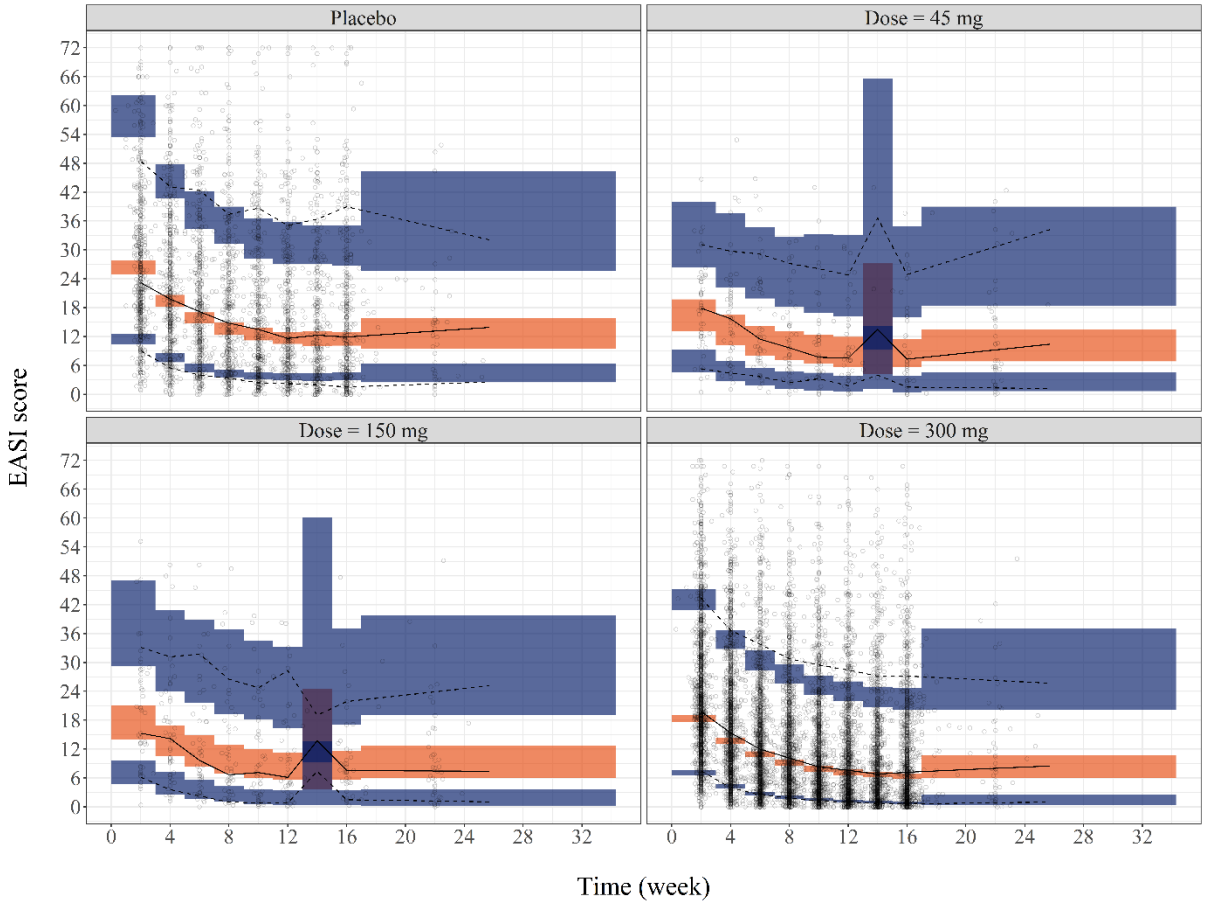
[f] RSE (relative standard error in percent) was obtained from the COVARIANCE option in NONMEM.

Abbreviations: CV = coefficient of variation; ΔEASI% = percent change from baseline in EASI score; EC_{50} = serum concentration resulting in half of the maximum drug effect; SD = standard deviation.

Source: M 5.3.4.2 PK/PD report Panel 9

Panel 38 に示すように，AD 患者に Week 16 までトラロキヌマブ 45，150，300 mg またはプラセボを Q2W 投与した場合の EASI スコアの経時的変化は，最終的な popPK/PD モデルで適切に説明された。すなわち，ほとんどの時点（特に Week 12 以降の定常状態）において，各用量で観察された中央値は，シミュレートした中央値の 95% CI の範囲内に含まれていた。同様に，ほとんどの時点において，観察された下位パーセンタイルと上位パーセンタイルも，シミュレートした下位パーセンタイルと上位パーセンタイルの 95% CI の中に含まれていた。

Panel 38　最終的な母集団薬力学モデルについて，観察データとシミュレートしたデータ（ドロップアウトについて考慮）の視覚的事後予測性能，用量による層別化



Notes: Visual predictive checks of the EASI–time profile of tralokinumab in subjects with atopic dermatitis following subcutaneous administration of placebo or tralokinumab 45, 150, or 300 mg every second week, depicting the observed EASI score (circles), the median of the observed EASI score (solid line), the observed 10th and 90th percentile (dashed lines), the 95% CI of the simulated median (orange shaded area), and the 95% CI of the simulated lower 10th and the upper 90th percentiles (blue shaded areas). Dropout of subjects due to use of rescue medication was accounted for.

Abbreviations: CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index.

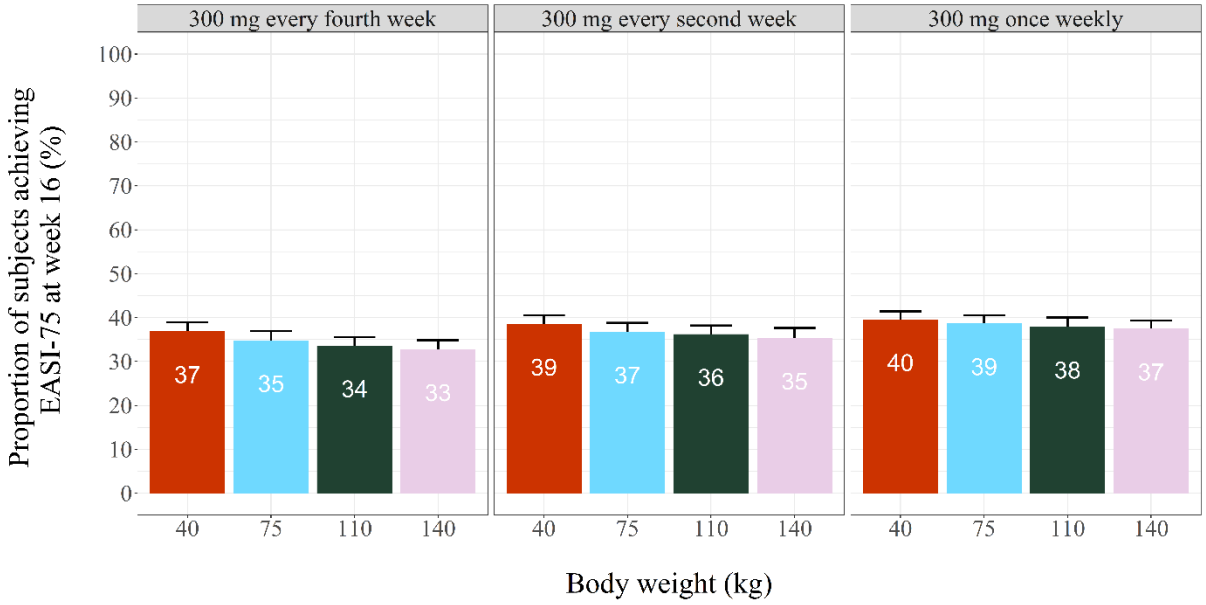
Source: M5.3.4.2 PK/PD report Panel 13

Panel 38 では，45 mg 投与群と 150 mg 投与群の Week 13～15 にピークと広い CI がみられるが，これはこれらの時点ではわずかな被験者からしかデータが得られなかったことによる。45 mg 投与群と 150 mg 投与群の被験者は，いずれも D2213C00001 試験に参加した被験者であり，投与期間は実質，Week 12 の来院で終了していた。したがって，これらの被験者の中に，Week 12 の来院時と Week 16 または Week 22 の安全性フォローアップ来院時との間で，EASI データが得られた被験者はほとんどいない。これに伴い，45 mg 投与群と 150 mg 投与群では，これらの時点でモデルによるシミュレーションが不確実になっている。

popPK/PD モデルを使用すると，種々の用法・用量および体重（popPK モデル開発時に，臨床的に意味のある共変量として同定された；Panel 24 参照）やベースライン時の EASI スコアなどの，相関する共変量がクリニカルレスポンスに及ぼす影響を評価することができる。

Panel 39 に示すシミュレーションでは，投与頻度の Q2W から QW への増加または Q2W から Q4W への減少が及ぼす影響は限られており，また，体重別のクリニカルレスポンスの差も限られていることを示唆する（M2.7.3，Panel 58 の結果と同様）。

Panel 39　Week 16 における EASI-75 レスポンダーの割合のシミュレーション，体重別および投与間隔別



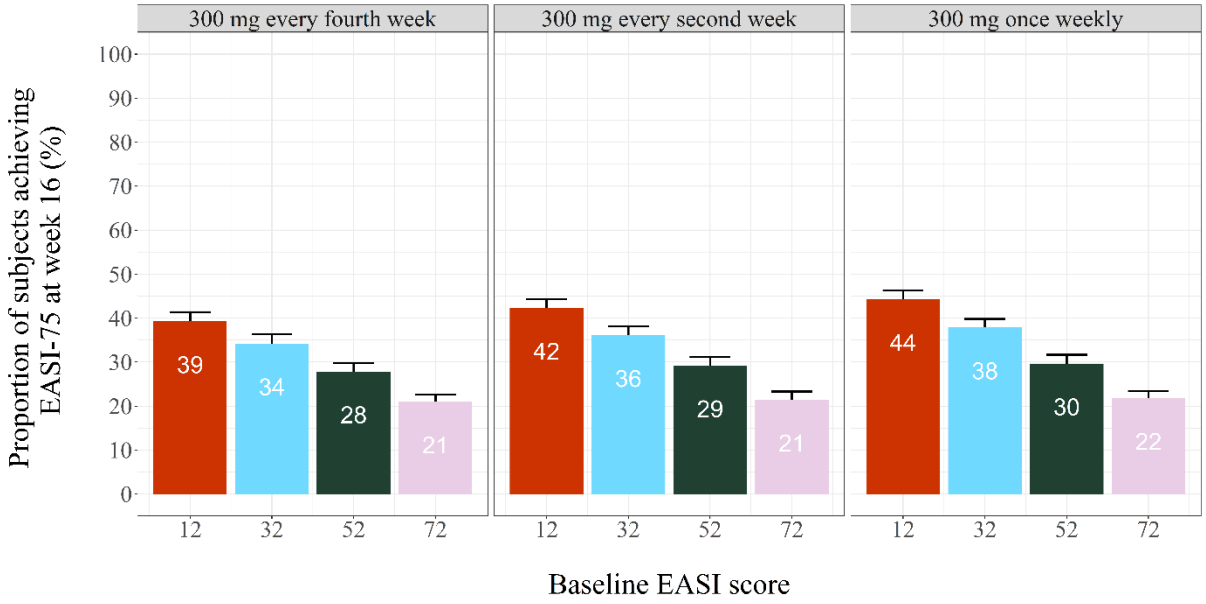
Notes: Mean percentage of subjects achieving EASI-75 at Week 16 (whiskers represent standard deviation) for different body weights and dosing frequencies, following a loading dose of tralokinumab 600 mg. Baseline EASI score was set to 30. Means and standard deviations were calculated based on 500 simulated subjects for each scenario using 100 replicates.

Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI-75 = at least 75% reduction in EASI score.

Source: M5.3.4.2 PK/PD report Panel 18

Panel 40 に示すシミュレーションから，ベースライン時の EASI スコアが低い被験者は高い被験者に比べクリニカルレスポンスが大幅に良好であることを示唆している。

Panel 40　Week 16 における EASI-75 レスポンダーの割合のシミュレーション，ベースライン時の EASI スコア別，投与間隔別



Notes: Mean percentage of subjects achieving EASI-75 at Week 16 (whiskers represent standard deviation) for different baseline EASI scores and dosing frequencies, following a loading dose of tralokinumab 600 mg. Body weight was set to 75 kg. Means and standard deviations were calculated based on 500 simulated subjects for each scenario using 100 replicates.

Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI-75 = at least 75% reduction in EASI score.

Source: M5.3.4.2 PK/PD report Panel 20

解析結果の詳細を M5.3.4.2 PK/PD 報告書，6 項に示す。

3.6.4　曝露-反応に関する結論

Week 0～16 週時点のデータに基づく四分位解析および popPK/PD モデリングのいずれにおいても，トラロキヌマブ曝露量（C_{trough} および AUC）と観察された有効性反応（ΔEASI%）との間に明らかな相関性が認められた。

四分位解析では，曝露量と有効性，および有効性と体重の間で相関性が認められた。四分位値の分離は，有効性反応を体重によって層別化した場合よりも，曝露量によって層別化した場合で顕著であった。このことから，体重では曝露量の全ての変動を説明できず，体重に基づく投与の調整は，有効性に対し限定的な影響しか与えないことが示唆された。

曝露量の四分位値と結膜炎の発現頻度の間に相関性はなかった。

PopPK/PD 解析では，TCS（k_{out} に対する simulatory effect としてモデルに組み込んだ）を併用すると，EASI スコアは有意に低下することが明らかになった。

さらにベースライン時の EASI スコアも E_{max} に対し，統計的に有意な共変量であることが明らかとなり，ベースライン時の EASI スコアが高いと薬剤の効果は減少した。

一方，体重および人種は，popPK/PD モデルにおけるモデルパラメータに有意な影響を及ぼさなかった。すなわち，四分位解析で体重の四分位別の有効性の違いは，これら体重の四分位別の曝露レベルの違いによって説明することができる。

最終 popPK/PD モデルに基づくシミュレーションから，以下の要因による薬剤の効果（EASI スコアの低下）に対する影響は，限定的であることが示唆された：
*1）*第 3 相試験で検討された用量（負荷用量としてトラロキヌマブ 600 mg を投与し，その後 300 mg を Q2W で投与）より高い用量または投与頻度，
*2）*体重に基づく投与量の調節（M5.3.4.2 PK/PD 報告書，7 項）。

4　特別な試験：免疫原性の評価

4.1　トラロキヌマブの抗薬物抗体を測定する生体試料分析

トラロキヌマブの免疫原性の評価戦略および評価方法は，規制ガイドラインおよび白書の推奨事項と一致しており（Chamberlain 2011; EMEA 2017; FDA 2014），免疫原性の併合解析（ISI）（M5.3.5.3 ISI）に詳述した。

全ての臨床試験で，投与期間中および経過観察中，事前に規定した評価時点で，ADA 評価用血液検体を採取し，免疫原性を検討した。有効とされるイムノアッセイを用い，全ての検体を分析した。アッセイおよびバリデーション（性能特性を含む）を M5.3.5.3 ISI，4.4 項および ISI Addendum，2.3.3 項に示す。

Panel 41 に，免疫原性の併合評価における主要な点および重要な裏付けとなる AD 試験および喘息試験で使用されたアッセイを示す。

Panel 41　トラロキヌマブの免疫原性の評価の中心的役割を果たす臨床試験で使用されたイムノアッセイの一覧

	AstraZeneca ADA assays		**LEO ADA assay**
	Original ADA assay	***Updated ADA assay***	
Trials in atopic dermatitis		**Phase 2b** D2213C00001	**Phase 2** ECZTRA 5 **Phase 3** ECZTRA 1 ECZTRA 2 ECZTRA 3 ECZTEND[a] ECZTRA 8[a]
Trials in asthma	**Phase 2b** CD-RI-CAT-354-1049	**Phase 3** STRATOS 1 STRATOS 2	

Notes: Each assay included a 3-tiered testing approach for screening (detection), confirmation (specificity), and titre (semi-quantification) of ADAs. Additionally, a test for identification of neutralising antibodies (nAb) in confirmed ADA-positive samples was included for the ECZTRA trials and STRATOS 1 and 2.

[a] An optimised and re-validated version of the LEO ADA assay was introduced during analysis of ADA samples from ECZTEND and prior to initiation of analysis of ADA samples from ECZTRA 8.

Abbreviations: ADA = anti-drug antibodies.

この ADA アッセイは，AstraZeneca 社によって最初開発され，その後，同社により更新された。同様に，STRATOS 1 および STRATOS 2 試験で使用された nAb アッセイも AstraZeneca 社によって開発された。より高いトラロキヌマブ耐性をもつ ADA および nAb アッセイが LEO 社によって開発され，免疫原性の併合解析で使用された主要な解析対象集団の基礎となる ECZTRA 試

験で使用された。LEO 社の ADA アッセイは，[redacted]。

LEO 社は，ADA アッセイの頑健性を強化する目的で，最近，重要な試薬の新しいバッチを導入し，最適化および再検証した（M5.3.1.4 バリデーション報告書 8451356）。その結果、当初の ADA アッセイと最適化された ADA アッセイの感度は同程度であった。現在実施中の ECZTEND 試験で得られた ADA サンプルの解析中に最適化された ADA アッセイが導入されたが，これらの 2 アッセイ間の感度は同程度であることで許容可能であった。

4.2 ECZTRA 試験における免疫原性の結果

AD 試験で得られた ADA データは，免疫原性の総合評価に当たり，主要なデータとなる。ADA の ECZTRA 解析対象集団（ECZTRA 1，ECZTRA 2，ECZTRA 3 および ECZTRA 5）を対象に，初期投与期間と全試験期間とで，別々に ADA 発現頻度を評価し，以下（および ECZTRA 試験における日本人被験者の詳細な説明を含めた M2.7.4，3.4 項）に要約した。

初期投与期間：ECZTRA 試験（ECZTRA 1，2，3 および 5 試験の併合データ）

ADA 発現頻度はトラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群とで同程度であった。トラロキヌマブ投与の被験者 1,553 例中 21 例（1.4%）およびプラセボ投与の被験者 629 例中 8 例（1.3%）に，治験薬投与下で発現した ADA を認めた。

全試験期間：ECZTRA 試験（ECZTRA 1，2，3 および 5 試験の併合データ）

いずれかの時点で，トラロキヌマブが投与された被験者 1,939 例のうち，87 例（4.5%）に治験薬投与下で発現した ADA を，3 例（0.2%）に治験薬投与下で増加した ADA を認めた。その結果，全試験期間の ADA 発現頻度は，トラロキヌマブ投与の被験者で 4.6%であった。このうち 17 例（0.9%）に持続性 ADA が認められた。トラロキヌマブ未投与の被験者 629 例のうち，9 例（1.4%）に治験薬投与下で発現した ADA が認められたが，治験薬投与下で増加した ADA はなかった。

両投与期間で，ADA 発現に明らかな傾向はなかった。また，再投与（すなわちトラロキヌマブ初期投与後，プラセボによる維持投与を施行し，さらに非盲験のトラロキヌマブ投与に移行）により，ADA 増加を認める兆候はなかった。

ADA 評価前にトラロキヌマブに曝露されなかった被験者の一部に，ADA 陽性反応を認めた。具体的にはトラロキヌマブ投与の被験者 1,939 例中 25 例（1.3%）（既存の ADA 反応があった 6 例および消滅 ADA 反応があった 19 例を含む）およびトラロキヌマブ未投与の被験者 629 例中 21 例（3.3%）（ADA 陽性の 14 例および消滅 ADA 反応があった 7 例を含む）であった（M5.3.5.3 ISI Addendum，表 1.1.8）。これはトラロキヌマブに結合能を持つ既存抗体に起因すると考えられる。このような既存抗体は，ヒト抗体をはじめとするさまざまな生物学的製剤において，一般的に検出されている。American Association of Pharmaceutical Scientists の調査で，交差反応性抗体は，共通のタンパク質フレームワークおよびグリカン構造と結合することが示唆されて

おり，異好抗体およびリウマチ因子に要因である可能性がある（Xue et al. 2013）。これらの交差反応抗体は，トラロキヌマブと相同性のある領域を含む別の抗原に対し，過去に発現していた可能性があり，これは分子相同性によるものと理解されている（Albert and Inman 1999）。

抗体価および中和抗体

ADA ECZTRA 解析対象集団において，ADA 陽性となった全ての被験者で ADA 抗体価は低く，10～640 未満であった。

ADA ECZTRA 解析対象集団において，トラロキヌマブ投与の被験者 1,939 例中 19 例（1.0%）およびトラロキヌマブ未投与の被験者 629 例中 3 例（0.5%）が nAb 陽性であった。トラロキヌマブ投与の被験者で nAb 陽性となった 19 例の全ての被験者において，治験薬投与下で nAb 陽性となったが，全体としては，ADA および nAb は，いずれの被験者の観察されたトラロキヌマブの PK，有効性または安全性に影響を及ぼさなかった。

詳細な結果を，喘息試験で得られた重要な補助的データとともに，M5.3.5.3 ISI，5.2.2 項および ISI Addendum，3.3 項に示す。

4.3 免疫原性に関する結論

AD 対象試験で得られた臨床データおよび他の適応症に関する補助的臨床データから，トラロキヌマブの ADA 発現頻度が低いことが示された。ECZTRA 試験（ECZTRA 1，2，3 および 5 試験の併合データ）で，16 週間の初期投与期間の ADA 発現頻度は，トラロキヌマブ投与群（1.4%）とプラセボ投与群（1.3%）とで同程度であった。さらに初期投与期間中，トラロキヌマブ投与の被験者の 0.1%およびプラセボ投与の被験者の 0.2%にのみ，治験薬投与下で nAb 発現が認められた。このように，初期投与期間終了後の ADA および nAb 発現頻度は低く，またトラロキヌマブ投与時とプラセボ投与時で同程度であり，トラロキヌマブの免疫原性は低いことが裏付けられた。

ADA または nAb 陽性例において，AE 発現に特異的な傾向はなかった。また ADA の ECZTRA 解析対象集団において，アナフィラキシー，重篤なアレルギー反応，免疫複合体病，血清病および血清病様反応のリスクの増大はなかった。さらに PK または有効性に及ぼす ADA または nAb の影響は認められなかった。

以上より，トラロキヌマブの免疫原性は低く，トラロキヌマブ投与時の臨床的ベネフィット-リスクプロファイルに対する影響はないと考える（M5.3.5.3 ISI，6 項および ISI Addendum，4 項）。

5 総合的結論

SC 投与後，トラロキヌマブは緩徐に吸収され，5～8 日後に最高血清中濃度に達し，絶対的バイオアベイラビリティは 76%と推定される。トラロキヌマブの全身曝露量は，用量および投与頻度の増加に比例して増加する。Q4W 投与後の定常状態時の曝露量は，Q2W 投与後のそれの半分であった。消失半減期は 22 日と推定され，網内系によるヒト IgG の非特異的（非標的介在性）消失と一致する。

定常状態のトラロキヌマブ曝露量は，体重増加に伴い減少する。有効性の反応変数と定常状態のトラロキヌマブ濃度との間に相関性がみられ，トラロキヌマブ曝露量が高い被験者では，低い被験者に比べ，有効性が改善する。ただし，曝露量に対する体重の影響は，有効性に対し顕著な影響を及ぼさず，トラロキヌマブ投与を受けた低体重被験者と高体重被験者との間で，有効性反応はわずかな差であった。これは，体重に応じて用量調整する必要がないという結論を裏付ける。

曝露量と反応の関係は，疾患の重症度（ベースライン時の EASI スコア）の影響を受ける。しかし，第 3 相試験で評価した用法・用量では，効果発現に大きな影響は及ぼすことはないと想定される。

トラロキヌマブ投与の被験者において，曝露量と結膜炎（特に注目すべき有害事象）の発現頻度との間に相関性は認められない。

AD の病態生理において，IL-13 の重要性およびトラロキヌマブの作用機序が裏付けられる。プラセボと比較して，トラロキヌマブには AD の重要な側面（皮膚バリア機能の健全性，上皮増殖および上皮分化マーカーを含む）を正常化する作用がみられた。さらに，トラロキヌマブは広範な抗炎症作用は，Th2，Th17 および Th22 免疫に関連する血清および皮膚の各種バイオマーカーの数値低下により示された。またトラロキヌマブ投与により，プラセボと比較して，*S. aureus* による皮膚コロニー形成は 10 分の 1 に抑えられた。

トラロキヌマブ投与は，併用投与されたワクチンの免疫応答に影響を及ぼさなかった。トラロキヌマブの免疫原性能は低く，それによる全体の臨床効果およびリスクへの影響はない。

参考文献

Albert LJ, Inman RD. Molecular mimicry and autoimmunity. The New England journal of medicine. 1999;341(27):2068-74.

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.

Bauer RJ. NONMEM Tutorial Part I: Description of commands and options, with simple examples of population analysis. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2019;8(8):525-37.

Bauer RJ. NONMEM users guide. Introduction to NONMEM 7.4.3. Gaithersburg, Maryland: ICON Plc; 2019.

Baverel PG, Jain M, Stelmach I, She D, Agoram B, Sandbach S, et al. Pharmacokinetics of tralokinumab in adolescents with asthma: implications for future dosing. British journal of clinical pharmacology. 2015;80(6):1337-49.

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):1-15.

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.

Blauvelt A, Simpson EL, Tyring SK, Purcell LA, Shumel B, Petro CD, et al. Dupilumab does not affect correlates of vaccine-induced immunity: A randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2019;80(1):158-67.e1.

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.

Chamberlain P. Addressing immunogenicity-related risks in an integrated manner2011. Available from: https://www.ndareg.com/wp-content/uploads/2014/04/RAP_January_2011_Paul-Chamberlain.pdf.

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.

Chioato A, Noseda E, Stevens M, Gaitatzis N, Kleinschmidt A, Picaud H. Treatment with the interleukin-17A-blocking antibody secukinumab does not interfere with the efficacy of influenza and meningococcal vaccinations in healthy subjects: results of an open-label, parallel-group, randomized single-center study. Clinical and vaccine immunology : CVI. 2012;19(10):1597-602.

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

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.

EMEA. European Medicines Agency. Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev 1. 2017.

FDA. The Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products. 2014.

Gomez EV, Bishop JL, Jackson K, Muram TM, Phillips D. Response to tetanus and pneumococcal vaccination following administration of ixekizumab in healthy participants. BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy. 2017;31(6):545-54.

Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, Debenedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. The Journal of allergy and clinical immunology. 2007;120(1):150-5.

Karlsson MO, Holdford N. A tutorial on visual predictive checks. Abstract 1434, p. 17. Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe; 18-20 June; Marseille, France2008 [cited 2018 Dec 12]. Available from: [www.page-meeting.org/?abstract=1434].

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.

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. 2019;80(6):1526-32.e7.

Mansouri Y, Guttman-Yassky E. Immune pathways in atopic dermatitis, and definition of biomarkers through broad and targeted therapeutics. J Clin Med. 2015;4(5):858-73.

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. British journal of pharmacology. 2012;166(1):177-93.

Mennini M, Dahdah L, Fiocchi A. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. The New England journal of medicine. 2017;376(11):1090.

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.

National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.

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.

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. The Journal of investigative dermatology. 2006;126(5):1043-51.

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.

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.

Singh SK. Impact of product-related factors on immunogenicity of biotherapeutics. Journal of pharmaceutical sciences. 2011;100(2):354-87.

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. Archives of dermatological research. 2004;295(11):459-64.

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, Toft PB, Halling-Overgaard AS, Gislason GH, Skov L, Egeberg A. Incidence, prevalence, and risk of selected ocular disease in adults with atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2017;77(2):280-6.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. The Journal of investigative dermatology. 2019;139(7):1480-9.

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.

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

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.

Xue L, Fiscella M, Rajadhyaksha M, Goyal J, Holland C, Gorovits B, et al. Pre-existing biotherapeutic-reactive antibodies: survey results within the American Association of Pharmaceutical Scientists. Aaps j. 2013;15(3):852-5.

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）

2.7.3 臨床的有効性の概要

レオ ファーマ株式会社

目次

用語の定義 10
略語一覧 11
1 背景および概観 13
1.1 アトピー性皮膚炎 13
1.2 非臨床開発プログラムにおける有効性プロファイル 14
1.3 有効性を評価する臨床プログラムの概要 14
1.3.1 国際開発集団における有効性を裏付ける臨床試験 14
1.3.2 日本人被験者における有効性を裏付ける臨床試験 18
1.4 試験デザインの主な特徴 18
1.4.1 完了した国際共同試験 18
1.4.1.1 スクリーニング期間 19
1.4.1.2 初期投与期間 19
1.4.1.3 維持投与期間（ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験） 19
1.4.1.4 継続投与期間（ECZTRA 3 試験） 20
1.4.1.5 安全性追跡調査期間 20
1.4.2 長期投与試験（ECZTEND 試験） 22
1.4.3 日本人被験者が参加した TCS 併用投与試験（ECZTRA 8） 22
1.5 試験対象集団 22
1.5.1 主な選択基準 22
1.5.2 主な除外基準 23
1.6 救援療法の定義 24
1.7 有効性評価の概要 25
1.7.1 IGA および EASI 26
1.7.2 そう痒 NRS，SCORAD および DLQI 27
1.7.3 その他の患者報告アウトカム尺度 29
1.7.4 *S. aureus* による皮膚コロニー形成 30
1.8 統計手法 30
1.8.1 有効性の評価項目 30
1.8.2 多重性の調整 32
1.8.3 統計解析 35
1.8.4 有効性の併合解析 37
2 個々の試験結果の要約 38
2.1 ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験（第 3 相，単剤投与試験） 38
2.1.1 試験デザイン 38
2.1.2 被験者の内訳とベースライン時の人口統計学的特性（ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験） 38
2.1.3 有効性の結果（ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験） 38
2.2 ECZTRA 3 試験（第 3 相，TCS 併用投与試験） 39
2.2.1 試験デザイン 39
2.2.2 被験者の内訳とベースライン時の人口統計学的特性 39

2.2.3 有効性の結果 40
2.3 ECZTRA 8 試験（第 3 相，TCS 併用投与試験） 40
2.3.1 試験デザイン 40
2.3.2 被験者の内訳とベースライン時の人口統計学的特性 41
2.3.3 有効性の結果 41
2.4 ECZTRA 5 試験（第 2 相，ワクチン反応試験） 41
2.4.1 試験デザイン 41
2.4.2 被験者の内訳とベースライン時の人口統計学的特性 42
2.4.3 有効性の結果 42
2.5 用量設定試験（第 2b 相，D2213C00001 試験） 42
2.5.1 試験デザイン 42
2.5.2 被験者の内訳とベースライン時の人口統計学的特性 42
2.5.2.1 全ての被験者 42
2.5.2.2 日本人被験者 43
2.5.3 有効性の結果 43
2.5.3.1 全ての被験者 43
2.5.3.2 日本人被験者 48
2.6 ECZTEND 試験 49
2.6.1 試験デザイン 49
2.6.2 被験者の内訳とベースライン時の人口統計学的特性 50
2.6.3 有効性の結果 50
3 全ての試験を通しての結果の比較と解析（初期投与期間） 51
3.1 試験対象集団 51
3.1.1 被験者の内訳 51
3.1.1.1 全ての被験者 51
3.1.1.2 日本人被験者 54
3.1.2 人口統計学的特性およびベースライン特性 56
3.1.2.1 全ての被験者 56
3.1.2.2 日本人被験者 59
3.1.3 ベースラインでの疾患特性 63
3.1.3.1 全ての被験者 63
3.1.3.2 日本人被験者 66
3.1.4 アトピー性疾患の既往歴 72
3.1.4.1 全ての被験者 72
3.1.4.2 日本人被験者 72
3.1.5 AD 治療歴 75
3.1.5.1 全ての被験者 75
3.1.5.2 日本人被験者 77
3.1.6 投与遵守 80
3.1.6.1 全ての被験者 80
3.1.6.2 日本人被験者 80

3.1.7 主要第 3 相試験における救援療法の使用 81
3.1.7.1 全ての被験者 81
3.1.7.2 日本人被験者 85
3.2 AD を対象とした試験間での有効性の比較（初期投与期間） 86
3.2.1 主要評価項目（Week 0～16） 86
3.2.1.1 Week 16 時点での IGA 0/1 87
3.2.1.1.1 全ての被験者 87
3.2.1.1.2 日本人被験者 90
3.2.1.2 Week 16 時点での EASI-75 94
3.2.1.2.1 全ての被験者 94
3.2.1.2.2 日本人被験者 97
3.2.2 Week 0～16 の副次的評価項目 100
3.2.2.1 ベースラインから Week 16 までのそう痒 NRS の日内最高値（週平均）の 4 以上の低下 100
3.2.2.1.1 全ての被験者 100
3.2.2.1.2 日本人被験者 102
3.2.2.2 ベースラインから Week 16 までの SCORAD の変化 106
3.2.2.2.1 全ての被験者 106
3.2.2.2.2 日本人被験者 108
3.2.2.3 ベースラインから Week 16 までの DLQI スコアの変化 111
3.2.2.3.1 全ての被験者 111
3.2.2.3.2 日本人被験者 113
3.2.3 Week 0～16 の追加およびその他の副次的評価項目 115
3.2.3.1 EASI 115
3.2.3.1.1 全ての被験者 115
3.2.3.1.2 日本人被験者 118
3.2.3.2 そう痒症 121
3.2.3.3 SCORAD 123
3.2.3.4 DLQI 125
3.2.3.5 健康に関連する生活の質に関するその他の評価項目 126
3.2.3.6 S. aureus による皮膚コロニー形成 134
3.2.3.7 TCS 減量効果 135
3.2.3.7.1 全ての被験者 135
3.2.3.7.2 日本人被験者 136
3.3 部分集団における結果の比較 139
3.3.1 主要評価項目の部分集団解析 139
3.4 Week 0～16 の有効性のまとめ 144
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 147
4.1 第 3 相プログラムでの評価に選択された用法・用量 147
4.2 推奨用量を裏付ける有効性のデータ 147
5 効果の持続および耐薬性（維持投与/非盲検継続投与，および長期投与） 148

5.1 16 週間を超えてトラロキヌマブが投与された場合の有効性の持続性 148
5.2 被験者の内訳 149
5.2.1 全ての被験者 149
5.2.2 日本人被験者 151
5.2.3 J-ECZTEND 152
5.3 疾患特性 153
5.3.1 全ての被験者 153
5.3.2 日本人被験者 156
5.3.3 J-ECZTEND 157
5.4 Week 16 以降の有効性の評価項目 159
5.4.1 維持投与期間・継続投与期間 159
5.4.1.1 全ての被験者 159
5.4.1.2 日本人被験者 164
5.4.2 非盲検投与期間（単剤投与プール） 165
5.4.2.1 全ての被験者 165
5.4.2.2 日本人被験者 169
5.4.3 J-ECZTEND 173
5.4.3.1 副次的評価項目 173
5.4.3.2 その他の評価項目 177
5.5 有効性の持続性のまとめ（Week 16 以降） 180
6 結論 181
7 参考文献 182

Panel 一覧

Panel 1 国際開発集団における AD 治療におけるトラロキヌマブの有効性を裏付ける臨床試験の概要 16
Panel 2 トラロキヌマブの有効性評価試験の試験デザインの概要 21
Panel 3 主要第 3 相試験における検証的な評価項目の検定手順 34
Panel 4 Week 16 時点までの結果の分析で使用した estimand の枠組みと補完法の概要（ECZTRA 試験） 36
Panel 5 ECZTRA 8 の試験デザイン 41
Panel 6 Week 12 時点での EASI のベースラインからの変化（D2213C00001 試験） 44
Panel 7 Week 12 時点での IGA レスポンダー（D2213C00001 試験） 45
Panel 8 有効性の副次的評価項目およびその他の評価項目の要約（D2213C00001 試験） 46
Panel 9 ベースラインから Week 12 までの *S. aureus* によるコロニー形成の変化（D2213C00001 試験） 47
Panel 10 ベースラインから Week 12 時点までの EASI レスポンダーと IGA レスポンダーの 変化（D2213C00001 試験） - 試験全体集団と日本人被験者 48
Panel 11 長期投与試験 ECZTEND の試験デザイン 50
Panel 12 主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間における被験者の内訳（無作為化された全ての被験者） 53

Panel 13　ECZTRA 1 試験の初期投与期間における日本人被験者の内訳（無作為化された全ての被験者）.....54
Panel 14：ECZTRA 8 試験の投与期間における被験者の内訳（無作為化された全ての被験者）..55
Panel 15 主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験におけるベースラインでの人口統計学的特性（無作為化された全ての被験者）.....57
Panel 16　ECZTRA 1 試験に参加した日本人被験者のベースライン時の人口統計学的特性 （無作為化された全ての日本人被験者）.....60
Panel 17　ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の投与期間におけるベースライン特性（無作為化された全ての被験者）.....62
Panel 18　主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験におけるベースラインでの疾患特性（無作為化された全ての被験者）.....64
Panel 19　ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験における地域およびベースラインの IGA 別の ベースライン時平均 EASI（無作為化された被験者）.....66
Panel 20　ECZTRA 1 試験に参加した日本人被験者のベースラインでの疾患特性 （無作為化された全ての被験者）.....67
Panel 21　ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の投与期間におけるベースラインでの疾患特性（BSA，AD 発症年齢，AD 罹病期間） （無作為化された全ての被験者）.....69
Panel 22　ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の投与期間におけるベースラインでの疾患特性（IGA，EASI，SCORAD，DLQI，そう痒 NRS の日内最高値）（無作為化された全ての被験者）.....70
Panel 23　主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験におけるアトピー性疾患の 既往歴（無作為化された全ての被験者）.....72
Panel 24　ECZTRA 1 試験に参加した日本人被験者のアトピー性疾患の既往歴 （無作為化された全ての被験者）.....73
Panel 25　ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の投与期間におけるアトピー性疾患の既往歴（無作為化された全ての被験者）.....74
Panel 26　主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験における AD 治療歴（無作為化された全ての被験者）.....76
Panel 27　ECZTRA 1 試験に参加した日本人被験者における AD の前治療 （無作為化された全ての被験者）.....77
Panel 28　ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の AD 治療歴（無作為化された全ての被験者）..79
Panel 29　主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間における 救援療法（FAS）.....82
Panel 30　初期投与期間の Week 16 までに救援療法を開始したまたは IMP の投与を完全に中止した被験者（無作為化された全ての被験者）.....83
Panel 31　ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験の初期投与期間における地域別の救援療法 （無作為化された被験者）.....84
Panel 32　ECZTRA 1 試験に参加した日本人被験者が初期投与期間に使用した救援療法 （無作為化された全ての被験者）.....85
Panel 33　ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の投与期間における救援療法 （無作為化された全ての被験者）.....86
Panel 34　主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間の Week 16 時点での IGA 0/1 のフォレストプロット（FAS）.....87
Panel 35　主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間の週ごとの IGA 0/1（FAS）.....89

Panel 36 ECZTRA 1 試験の初期投与期間 Week 16 における，試験全体集団と 日本人部分集団の IGA 0/1 フォレストプロット（FAS） 91
Panel 37 ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の Week 16 における IGA 0/1 のフォレストプロット（FAS） 93
Panel 38 主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間の Week 16 時点での EASI-75 のフォレストプロット（FAS） 94
Panel 39 主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間の週ごとの EASI-75（FAS） 96
Panel 40 ECZTRA 1 試験の初期投与期間 Week 16 における，試験全体集団と 日本人被験者の EASI-75 フォレストプロット（FAS） 97
Panel 41 ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の Week 16 における EASI-75 のフォレストプロット（FAS） 99
Panel 42 主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間で， ベースラインから Week 16 までのそう痒 NRS の日内最高値（週平均）の 4 以上の低下のフォレストプロット（FAS） 100
Panel 43 主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間の週ごとの そう痒 NRS の日内最高値（週平均）の 4 以上の低下（FAS） 102
Panel 44 ECZTRA 1 試験のベースラインから Week 16 までに，試験全体集団と 日本人部分集団でそう痒 NRS の日内最高値（週平均）が 4 ポイント以上低下した被験者のフォレストプロット（FAS） 103
Panel 45 ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の投与期間における，そう痒 NRS の日内最高値（週平均）がベースラインから Week 16 までに 4 以上低下した被験者の割合のフォレストプロット（FAS） 105
Panel 46 主要第 3 相試験と ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間のベースラインから Week 16 までの SCORAD の変化（FAS） 106
Panel 47 主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間の週ごとの SCORAD のベースラインからの調整済み平均変化（FAS） 108
Panel 48 ECZTRA 1 試験の初期投与期間（ベースラインから Week 16）において， 試験全体集団と日本人部分集団で見られた SCORAD の変化（FAS） 109
Panel 49 ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の投与期間におけるベースラインから Week 16 までの SCORAD の変化（FAS） 110
Panel 50 主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間のベースラインから Week 16 までの DLQI の変化（FAS） 111
Panel 51 主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間の週ごとの ベースラインからの DLQI の調整済み平均変化（FAS） 113
Panel 52 ECZTRA 1 試験の初期投与期間（ベースラインから Week 16）における 試験全体集団と日本人部分集団での DLQI の変化（FAS） 114
Panel 53 ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の投与期間におけるベースラインから Week 16 までの DLQI の変化（FAS） 115
Panel 54 主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間における EASI に関連する追加およびその他の副次的評価項目（FAS） 116
Panel 55 主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間の Week ごとの EASI スコアのベースラインからの変化率（FAS） 118
Panel 56 ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の Week 16 における EASI-90（FAS） 120

Panel 57 主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間でそう痒症に 関連する追加およびその他の副次的評価項目（FAS） 121
Panel 58 主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間のそう痒 NRS の日内最高値（週平均）のベースラインからの週ごとの調整済み平均変化（FAS）. 123
Panel 59 主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間の SCORAD に関する追加およびその他の副次的評価項目（FAS） 124
Panel 60 主要第 3 相および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間の DLQI に関連する追加およびその他の副次的評価項目（FAS） 125
Panel 61 主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間の POEM に 関する評価項目（FAS） 126
Panel 62 主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間の POEM の ベースラインからの週ごとの調整済み平均変化（FAS） 127
Panel 63 主要第 3 相試験の初期投与期間における湿疹に関連した睡眠の NRS（FAS） 128
Panel 64 主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間の湿疹に 関連した睡眠の NRS（週平均）のベースラインからの週ごとの調整済み平均変化（FAS） 129
Panel 65 主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間について HADS に関連する評価項目（FAS） 130
Panel 66 主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間の HADS 合計スコアのベースラインからの週ごとの調整済み平均変化（FAS） 131
Panel 67 初期投与期間のベースラインから Week 16 までの SF-36 の変化（FAS） 132
Panel 68 主要第 3 相試験の初期投与期間について，EQ-5D-5L に関連する評価項目（FAS） 134
Panel 69 初期投与期間の Week 1～2 および Week 15～16 の TCS の使用量の分布（FAS） ... 135
Panel 70 ECZTRA 3 試験の初期投与期間における TCS の累積使用量（FAS） 136
Panel 71 ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の投与期間における各来院時の TCS 使用量（FAS） 137
Panel 72 ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の投与期間における TCS の累積使用量（FAS） 138
Panel 73 単剤投与プールについて Week 16 時点での部分集団別の IGA 0/1 のフォレスト プロット（FAS） 141
Panel 74 単剤投与プールについて Week 16 時点での部分集団別の EASI-75 のフォレスト プロット（FAS） 143
Panel 75 単剤投与プールにおける維持投与期間中の被験者の内訳 （維持投与に移行した被験者） 150
Panel 76 ECZTRA 3 試験の継続投与期間における被験者の内訳 （初期投与期間でトラロキヌマブが投与された被験者） 151
Panel 77 ECZTRA 1 試験の維持投与期間における日本人被験者の内訳 （維持投与に割り付けられた被験者） 152
Panel 78 J-ECZTEND における被験者の内訳 153
Panel 79 救援療法なしに Week 16 時点で IGA 0/1 となった被験者の Week 16 での疾患特性（維持投与解析対象集団） 154
Panel 80 救援療法なしに Week 16 時点で EASI-75 となった被験者の Week 16 での疾患特性（維持投与解析対象集団） 155
Panel 81 ECZTRA 1 試験に参加した日本人被験者のうち救援療法を受けずに Week 16 時点で IGA 0/1 となった被験者の Week 16 での疾患特性（維持投与解析対象集団） 156

Panel 82 ECZTRA 1 試験に参加した日本人被験者のうち救援療法を受けずに Week 16 時点で EASI-75 となった被験者の Week 16 での疾患特性（維持投与解析対象集団） 157
Panel 83 ECZTRA 1 試験のベースラインと ECZTEND 試験のベースラインにおける疾患特性（J-ECZTEND の被験者） 158
Panel 84 ECZTRA 1，ECZTRA 2 および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験において，救援療法を受けずに Week 16 時点でクリニカルレスポンスを達成したトラロキヌマブ投与群の被験者における Week 52 時点でのクリニカルレスポンス（維持投与解析対象集団） 161
Panel 85 維持投与期間中の IGA および EASI に基づく再燃までの時間（週） （救援療法を受けずに Week 16 時点でクリニカルレスポンスを達成したトラロキヌマブ投与群の被験者） 162
Panel 86 トラロキヌマブ Q2W + TCS が投与され，Week 16 時点でノンレスポンダーで あった被験者のうち，継続投与期間に IGA 0/1 および EASI-75 となった被験者の 来院ごとの割合（継続投与解析対象集団） 164
Panel 87 非盲検投与期間における試験ごとの IGA 0/1 （初期投与期間にトラロキヌマブ Q2W が投与され，Week 16 に非盲検に移行した被験者） 166
Panel 88 非盲検投与期間における試験ごとの EASI-75 （初期投与期間にトラロキヌマブ Q2W が投与され，Week 16 に非盲検に移行した被験者） 167
Panel 89 非盲検下でトラロキヌマブ Q2W が投与されたときの Week 16 時点での疾患活動性別 IGA 0/1 レスポンダー （解析対象集団は Week 16 に非盲検投与に移行した被験者） 168
Panel 90 トラロキヌマブ Q2W による非盲検投与期間中の Week 16 時点での AD 疾患活動性別 EASI-75 レスポンダー （解析対象集団：Week 16 以降，非盲検投与に移行した被験者） 169
Panel 91 非盲検投与期間中の IGA 0/1（トラロキヌマブ Q2W が投与され，Week 16 に 非盲検投与に移行した日本人被験者） 170
Panel 92 非盲検投与期間中の EASI-75（トラロキヌマブ Q2W が投与され，Week 16 に 非盲検投与に移行した日本人被験者） 171
Panel 93 トラロキヌマブ Q2W による非盲検投与期間中の Week 16 時点での AD 疾患活動性別 IGA 0/1 レスポンダー（解析対象集団：Week 16 に非盲検投与に移行した日本人被験者） 172
Panel 94 トラロキヌマブ Q2W による非盲検投与期間中の Week 16 時点の AD 疾患活動性別 EASI-75 レスポンダー（解析対象集団：Week 16 以降に非盲検投与に移行した 日本人被験者） 173
Panel 95 Week 0，16，56，80，104 の各時点での IGA 0/1 レスポンダー（J-ECZTEND） 174
Panel 96 各来院時の IGA 0/1 レスポンダー（J-ECZTEND） 175
Panel 97 Week 16，56，80，104 の各時点での EASI-75 レスポンダー （EASI スコアが ECZTRA 1 試験のベースライン時から 75%低下）（J-ECZTEND） 176
Panel 98 各来院時の EASI-75 レスポンダー （EASI スコアが ECZTRA 1 試験のベースラインから 75%低下）（J-ECZTEND） 177
Panel 99 その他の評価項目（J-ECZTEND） 178
Panel 100 EASI スコアの ECZTRA 1 試験ベースラインからの変化（J-ECZTEND） 179

用語の定義

一般用語

完了した試験	試験全体または無作為化投与期間が治験総括報告書で報告されている臨床試験
主要試験	ECZTRA 1，2 および 3 試験
中止	試験参加自体は継続しており，治験実施計画書で定義した手順の一部または全てが完了しているが，治験薬投与は中止すること
完全な中止	治験薬投与の完全な中止。被験者には早期終了時来院が求められる
一時的な中止	治験薬投与の一時的な中止。治験実施計画書で定義した手順の一部または全てが完了しており，治験薬投与は再開される可能性があること
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）。

解析対象集団

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。本資料の表および図では「ECZTRA 1+ECZTRA 2」とも表示する。

プロジェクト・試験コード

LP0162	トラロキヌマブの現行のプロジェクトコード名
D2213C00001	AD 成人患者を対象としたトラロキヌマブ第 2b 相用量探索試験
ECZTEND	ECZTRA 試験に参加した AD 患者を対象としたトラロキヌマブ第 3 相長期延長試験（LP0162-1337）
J-ECZTEND	ECZTEND 試験に参加した日本人被験者の中間データ（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第 3 相単剤投与試験（LP0162-1325）
ECZTRA 2	AD 成人患者を対象としたトラロキヌマブ第 3 相単剤投与試験（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 4	AD 成人患者を対象としたトラロキヌマブ第 1 相薬物相互作用試験（LP0162-1342）
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	AD 青年患者を対象としたトラロキヌマブ第 3 相試験（LP0162-1334）
ECZTRA 7	経口シクロスポリン A でコントロール不十分／禁忌である 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（LP0162-1346）
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）

略語一覧

AD	atopic dermatitis	アトピー性皮膚炎
ADA	anti-drug antibodies	抗薬物抗体
AE	adverse event	有害事象
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ATC	anatomical therapeutic chemical	解剖治療化学
BCC	basal cell carcinoma	基底細胞癌
BLA	biologics license application	生物製剤承認申請
BMI	body mass index	体格指数
BSA	body surface area	体表面積
CI	confidence interval	信頼区間
CRF	case report form	症例報告書
CRO	contract research organisation	開発業務受託機関
CTR	clinical trial report	治験総括報告書
DBL	database lock	データベースロック
DLQI	Dermatology Life Quality Index	皮膚疾患関連の QOL 指標
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%以上／75%以上／90%以上の EASI スコア低下
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）
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
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
HCP	healthcare professional	医療従事者
HOME	Harmonising Outcome Measures for Eczema	
HRQoL	Health-related quality of life	健康に関連する生活の質
ICH	International Conference on Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IEC	independent ethics committee	独立倫理委員会
IGA	Investigator's Global Assessment	医師による総合的な評価
IgE	immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IL	interleukin	インターロイキン
IL-13Rα1/2	interleukin-13 receptor α subunit 1 or 2	インターロイキン 13 受容体 α サブユニット 1 または 2
IMP	investigational medicinal product	治験薬
IRB	institutional review board	治験審査委員会

ISE	integrated summary of efficacy	有効性の併合解析
ITT	intention-to-treat	治験企図
LEO	LEO Pharma A/S	レオファーマ社（デンマーク本社）
LOCF	last observation carried forward	last observation carried forward
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MAR	missing at random	ランダムな欠測
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MI	multiple imputation	多重代入法
MMRM	Mixed effect model with repeated measures	反復測定による混合効果モデル
n/a	not applicable	該当せず
NRS	numeric rating scale	数値評価スケール
OL	open-label	非盲検
PK	pharmacokinetics	薬物動態
POEM	Patient Oriented Eczema Measure	患者指向湿疹評価
PRO	patient-reported outcome	患者報告アウトカム
Q2W	every 2 weeks	隔週 1 回
Q4W	every 4 weeks	4 週間に 1 回
RT-PCR	real-time polymerase chain reaction	リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画
SC	subcutaneous	皮下
SCC	squamous cell carcinoma	扁平細胞癌
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis	アトピー性皮膚炎評価スコア
SF-36	36-Item Short Form Health Survey	36 項目の簡易型健康調査票
TCI	topical calcineurin inhibitors	局所的カルシニューリン阻害薬
TCS	topical corticosteroids	ステロイド外用剤
Th2	T-helper-2	2 型ヘルパーT
VAS	visual analogue scale	ビジュアルアナログスケール

1　背景および概観

1.1　アトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎（AD）は，先進国で最も多い炎症性皮膚疾患である（Weidinger et al. 2018）。AD は通常，小児期に発症し，ある程度寛解の傾向があるものの，成人で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 人は，成人期に発症することが報告されている（Lee et al. 2018）。有病率は地域によって異なる。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，日本で 4.3%，カナダで 8.1%，欧州で 9.4%および米国で 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）。

中等症から重症の AD の症状は，激しい痒み，乾皮症および再発性の湿疹性皮膚病変を特徴とする。これらの症状は，患者の病的状態，生活の質，精神的健康および労働生産性に大きな影響を及ぼす。世界的には AD は最も影響の大きい皮膚疾患と位置付けられており，長年にわたって患者に疾患負荷をもたらす（Murray et al. 2012; Vos et al. 2012）。

中等症から重症の AD は，慢性疾患で，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管理は困難となる。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，初診後に重症度分類に応じて治療が行われる。AD に対する薬理学的治療アルゴリズムは，mild から high potency の抗炎症外用剤へと進み，全身性免疫調節療法に至る場合もある。一般に，主要な治療ガイドラインでは至適な外用療法に対して難治性の患者には，全身治療薬の使用が推奨される（Eichenfield et al. 2014; Katoh et al. 2019; Sidbury et al. 2014; Wollenberg et al. 2018a, 2018b）。

インターロイキン-13（IL-13）

免疫調節性サイトカインである IL-13 は，AD の発症に重要な役割を果たす。IL-13 は，正常な皮膚と比較して，病変皮膚および非病変皮膚で過剰発現し，そのレベルは疾患の重症度と相関する(Koppes et al. 2016; Szegedi et al. 2015; Tazawa et al. 2004; Tsoi et al. 2019）。IL-13 は，ケモカインとサイトカインの分泌を刺激して炎症反応を増幅し（Purwar et al. 2006），さらに皮膚バリアのタンパク質と脂質の発現を低下させて皮膚バリアを破壊する（Berdyshev et al. 2018; Bieber 2019; Howell et al. 2007）ことに重要な役割を果たす。また IL-13 は，抗菌ペプチドの産生を低下させ，病原体の持続性を高め（Nomura et al. 2003），痒みの末梢性感覚ニューロンを刺激することで痒みのシグナル伝達を活性化する（Oetjen et al. 2017）。

IL-13 によるこのような影響は，複雑な相互作用を起こす。IL-13 は，バリア機能を低下させ病原体が持続することで，アレルゲンや病原体の皮膚への侵入が容易となり，さらなる免疫活性化および炎症を引き起こす。また，IL-13 は免疫グロブリン E（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で IgE とクロスリンクすると，ヒスタミンの放出と痒みがさらに誘導される。これにより，痒みで掻破行動が誘導され，皮膚のバリア機能不全を引き

起こし，これが抗原および病原体の侵入を容易にし，さらなる免疫活性化が促進されるという悪循環につながる。

トラロキヌマブ

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あり，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）。トラロキヌマブは皮下（SC）投与用の液体製剤として供給される。

中等症から重症の AD 患者におけるアンメット・メディカルニーズ，IL-13 が AD 皮膚の病態生理に関与していることを示す非臨床試験成績および臨床試験成績を示した文献，ならびに過去の臨床試験から得られたトラロキヌマブの安全性と有効性のプロファイルは，外用療法ではコントロールできない中等症から重症の AD 患者の治療薬としてトラロキヌマブを開発する根拠となる。

トラロキヌマブは，当初 Cambridge Antibody Technology により開発された。その後，トラロキヌマブは，MedImmune Ltd（AstraZeneca 社の子会社）により，複数の対象疾患のうち喘息および AD 治療薬として，開発された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，AstraZeneca 社は，LEO 社とトラロキヌマブのライセンス契約を締結し，皮膚疾患治療薬として世界各国でトラロキヌマブを開発，商品化する権利を LEO 社に譲渡した。

トラロキヌマブは全身療法が適用となる中等症から重症の成人 AD 患者に対する治療薬として開発され，単剤およびステロイド外用剤（TCS）併用のいずれでも使用可能である。

1.2 非臨床開発プログラムにおける有効性プロファイル

トラロキヌマブの効果を，さまざまな種類のヒト細胞を用いた複数の *in vitro* 薬理試験において評価した。これらの試験の結果（M2.4，2.1 項に記述したとおり），トラロキヌマブはヒト IL-13 と高い親和性，特異性および効力をもって結合し，疾患に関連する細胞種および AD に関する生物学的効果を調節する可能性があることが示された。

1.3 有効性を評価する臨床プログラムの概要

1.3.1 国際開発集団における有効性を裏付ける臨床試験

トラロキヌマブは単剤または TCS との併用で，全身療法が適用となる中等症から重症の成人 AD 患者に対する治療薬として開発されている。その国際共同臨床開発プログラムは主に，適切でよく管理された主要比較試験 3 試験からなる：

- 同様に計画された 52 週間のトラロキヌマブ第 3 相単剤投与試験 2 試験（ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験）。これらの試験では，Week 16 時点におけるプラセボ投与群に対するトラロキヌマブ投与群の優越性を評価した。

- 32 週間の第 3 相 TCS 併用投与試験（ECZTRA 3）1 試験。この試験では Week 16 時点におけるプラセボ ＋TCS 投与群に対するトラロキヌマブ ＋TCS 投与群の優越性を評価した。

さらに，AD 成人患者を対象とした以下の試験において，有効性を確認した。

- 第 2 相ワクチン反応試験（ECZTRA 5）。この試験では，ワクチンの抗体反応に対する影響をトラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群で比較した。
- 第 2b 相用量設定試験（D2213C00001）。この試験では，トラロキヌマブ（45 mg, 150 mg および 300 mg） ＋TCS 投与群とプラセボ ＋TCS 投与群で有効性を比較した。この試験成績に基づき，第 3 相試験のトラロキヌマブ用量 300 mg が選択された（4.1 項参照）。

国際開発集団における有効性を裏付ける完了した試験と，継続中の試験（ECZTEND）を Panel 1 に示す。ECZTEND 試験は，過去にトラロキヌマブ試験に参加した被験者を対象とした，トラロキヌマブの長期的な安全性および有効性を評価する長期投与試験である。

Panel 1　国際開発集団における AD 治療におけるトラロキヌマブの有効性を裏付ける臨床試験の概要

治験 ID/ CTD モジュール/ 治験の実施状況	有効性に関する主要目的[a]	初期投与期間の用法・用量
主要第 3 相試験		
ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験 M5.3.5.1. 完了[b]	中等症から重症の AD 患者を対象にトラロキヌマブの有効性をプラセボと比較して評価した。 AD の重症度と範囲，痒みおよび HRQoL に対する有効性をプラセボと比較した。 Week 16 時点でクリニカルレスポンスを達成した被験者に最長 52 週間継続投与した際の効果の持続性をプラセボと比較した。	無作為化された全ての被験者は，ベースラインで負荷投与としてトラロキヌマブ 600 mg またはプラセボが投与された。その後，以下のスケジュールで投与された： • トラロキヌマブ 300 mg，Q2W（n = 1,196） • プラセボ Q2W（n = 400）
ECZTRA 3 試験 M5.3.5.1. 完了[b]	中等症から重症の AD 患者を対象にトラロキヌマブと TCS を併用した場合の優越性を，プラセボと TCS を併用した場合と比較して評価した。 AD の重症度と範囲，痒み，HRQoL および医療資源の利用状況における有効性をトラロキヌマブと TCS を併用下場合とプラセボと TCS を併用した場合で比較した。	無作為化された全ての被験者は，ベースラインで負荷投与としてトラロキヌマブ 600 mg またはプラセボが投与された。その後，以下のスケジュールで投与された： • トラロキヌマブ 300 mg，Q2W + TCS（n = 253） • プラセボ + TCS，Q2W（n = 127）
補助的な第 2 相試験		
ECZTRA 5 試験 M5.3.5.1. 完了[b]	中等症から重症の AD 患者を対象にトラロキヌマブとワクチンを併用した場合の AD の重症度と範囲および HRQoL に対する有効性を評価した。	無作為化された全ての被験者は，ベースラインで負荷投与としてトラロキヌマブ 600 mg またはプラセボが投与された。その後，以下のスケジュールで投与された： • トラロキヌマブ 300 mg，Q2W（n = 107） • プラセボ Q2W（n = 108）
用量設定試験 D2213C00001 M5.3.5.1. 完了[b]	中等症から重症の AD 患者を対象にプラセボを対照として，トラロキヌマブ（45 mg，150 mg および 300 mg）の有効性を比較して検討した。	• トラロキヌマブ 45 mg，Q2W + TCS（n = 50） • トラロキヌマブ 150 mg，Q2W + TCS（n = 51） • トラロキヌマブ 300 mg，Q2W + TCS（n = 52）

治験 ID/ CTD モジュール/ 治験の実施状況	有効性に関する主要目的 [a]	初期投与期間の用法・用量
		• プラセボ + TCS Q2W（n = 51）
継続中の試験		
ECZTEND M5.3.5.2[c] 継続中	トラロキヌマブを継続投与または再投与した場合，またはトラロキヌマブ未投与の患者に投与した場合の有効性を評価する [d]	ベースライン時の初回負荷投与 [e] • トラロキヌマブ 600 mg 単回投与。トラロキヌマブ 1 mL（150 mg/mL）の SC 注射を 4 本投与する。 初回投与後の用量 • トラロキヌマブ 300 mg を Q2W で投与。トラロキヌマブ 1 mL（150 mg/mL）の SC 注射 2 本を Q2W 投与する。

注：

a) 各試験の有効性評価項目は，1.7.1 項に記載した。

b) 本資料では，提出時点で無作為投与期間が完了し，CTR が作成済みの治験を完了した治験とした。

c) ECZTRA 1 試験での投与を完了し ECZTEND 試験に参加した日本人成人被験者から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに得られている中間データに基づいた CTR（J-ECZTEND）

d) ECZTEND 試験全体の目的。J-ECZTEND には一部の解析のみ含めた。

e) 親試験である ECZTRA 6 から移行した被験者を除く。これらの被験者に対しては，ベースラインにトラロキヌマブ 150 mg の SC 注射を 2 回行って（各 1.0 mL），初回の合計投与量を 300 mg とする。

略語：AD = アトピー性皮膚炎；CTR = 治験総括報告書；EASI = 湿疹面積・重症度指数；HRQoL = 健康に関連する生活の質；IGA = 医師による総合的な評価；n = 被験者数；NRS = 数値評価スケール；PRO = 患者報告アウトカム；SC = 皮下；TCS = ステロイド外用剤；Q2W = 2 週間隔

完了した臨床試験から，中等症から重症の成人 AD 患者の治療において，トラロキヌマブは単剤または TCS との併用のいずれにおいても，プラセボ投与時に比べ，痒みや AD の重症度および範囲を緩和し，健康に関連する生活の質（HRQoL）を改善することが確認されており，本剤の予定している適応症を裏付ける結果が得られた。

1.3.2 日本人被験者における有効性を裏付ける臨床試験

日本人被験者は，完了した国際共同試験である第 2b 相 D2213C00001 試験，ECZTRA 1 試験，および継続中の国際共同試験である ECZTEND 試験に参加した。また，全身療法が適用となる中等症から重症の日本人 AD 被験者を対象に，トラロキヌマブと TCS を併用したときの有効性を評価した第 3 相併用試験（ECZTRA 8）を実施した。

したがって，日本人集団におけるトラロキヌマブの有効性は以下に基づく。

- ECZTRA 1：初期投与期間の Week 16 ならびに維持投与期間および非盲検投与期間の Week 52 における，日本人被験者におけるトラロキヌマブ単剤療法の有効性。
  単剤療法の有効性に関して試験全体集団と日本人部分集団での一貫性を評価するため，ECZTRA 1 試験に参加した日本人被験者の有効性データを ECZTRA 1 試験の試験集団全体の有効性データと比較した。
- ECZTRA 8：Week 16 での日本人被験者におけるトラロキヌマブと TCS を併用した場合の有効性。
  日本人被験者と日本人以外の被験者間の併用療法の有効性の類似性を評価するため，ECZTRA 8 試験に参加した日本人被験者の有効性データを ECZTRA 3 試験から得られた有効性データと比較した。
- 用量設定試験（D2213C00001）：トラロキヌマブと TCS を併用した場合の有効性を評価する第 2b 相 D2213C00001 試験における Week 12 での日本人被験者から得られた有効性データ。
- J-ECZTEND：親試験である ECZTRA 1 での投与を完了した日本人成人被験者から得られた一部のデータと解析の中間 CTR（Week 104 までのデータ。データカットオフ日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に基づいて，継続中の ECZTEND 試験から得られた長期有効性データ。

1.4 試験デザインの主な特徴

1.4.1 完了した国際共同試験

1.3.1 項に記述するように，全身療法が適用となる中等症から重症の成人 AD 患者に対するトラロキヌマブ（TCS 併用投与，またはトラロキヌマブ単剤投与）の効果を裏付ける国際共同試験は，主に，対照群を設定した適切でよく管理された主要試験 3 試験，および補助的な第 2 相試験 2 試験（ECZTRA 5 試験および第 2b 相の D2213C00001 試験）に基づく。

完了した 5 試験は，いずれも中等症から重症の AD 患者を対象とした無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験である。トラロキヌマブの有効性評価に用いた試験デザインの概要を Panel 2 に提示する。

1.4.1.1 スクリーニング期間

全ての ECZTRA 試験のスクリーニング期間は，2～6 週間であった（Panel 2）。スクリーニング期間は，治験実施計画書に規定された AD 治療のウォッシュアウトの期間により異なる。スクリーニング期間中，TCS および他の AD 治療薬の併用を禁止した。これに対し，D2213C00001 試験では，全ての被験者に対し，2 週間の導入期間開始から安全性追跡調査期間終了時まで，TCS の使用を継続した。

1.4.1.2 初期投与期間

主要第 3 相試験

ECZTRA 1～3 試験では，トラロキヌマブ 300 mg 隔週 1 回（Q2W）投与群またはプラセボ Q2W 投与群に無作為化し IMP を投与した，16 週間の初期投与期間を設定した（Panel 2）。Day 0（ベースライン）に，トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群の全ての被験者は，負荷用量 600 mg が投与された。ECZTRA 3 試験では，皮疹部の治療のため TCS を併用した。主要評価項目は Week 16 時点で評価した（1.7.1 項）。

ベースライン時にトラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群に無作為化され，Week 16 時点でクリニカルレスポンスを達成した被験者（レスポンダー）は，初期投与期間終了時に再無作為化された。クリニカルレスポンスは，Week 16 時点で医師による総合的な評価（IGA）が 0 または 1（IGA 0/1），あるいは湿疹面積・重症度指数（EASI）スコアがベースラインから 75%以上低下（EASI-75）と定義した。

トラロキヌマブとプラセボは外観も粘性も異なるため，治験実施施設では，被験者の管理および評価に関与しない有資格の医療従事者（HCP）が非盲検下で治験薬（IMP）を投与した。盲検投与期のバイアスを回避する方法の詳細を M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，5.3.4.2 項に示す。

第 2 相試験

ECZTRA 5 試験で使用された用法・用量は，ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験と同じであったが，ECZTRA 5 試験では，さらに Week 12 でジフテリア・破傷風・無細胞百日咳（Tdap）混合ワクチンと髄膜炎菌ワクチンがそれぞれ 1 回ずつ投与された。投与終了時来院を Week 16 で，IMP の最終投与を Week 14 で行い，主要評価項目を Week 16 時点で評価した。

用量設定試験（D2213C00001 試験）では 12 週間の無作為化投与期間を設定し，TCS 併用下，トラロキヌマブ 45 mg，150 mg，300 mg またはプラセボを Q2W が投与された。投与初日の負荷投与は行わなかった。投与終了時来院を Week 12（Panel 2 参照），IMP の最終投与を Week 10 で行い，主要評価項目 2 項目を Week 12 時点で評価した。

これら第 2 相試験の被験者は投与期間終了後，直ちに安全性追跡調査期間に入った。

1.4.1.3 維持投与期間（ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験）

ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験では，初期投与期間でトラロキヌマブ投与群に無作為化され，Week 16 時点でレスポンダーとなった被験者は，トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群，

300 mg 4 週間に 1 回（Q4W）投与群またはプラセボ投与群に 2:2:1 の比率で再無作為化され，36 週間の盲検維持投与が行われた（Panel 2）。初期投与期間でプラセボ投与群に無作為化され，Week 16 時点でレスポンダーとなった被験者は，維持投与期間でもプラセボ Q2W を継続投与された。

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，および治験実施計画書で定義された特定の非盲検投与期間移行基準に従い，効果が低下したと判断された被験者は，非盲検投与期間に移行し，トラロキヌマブ 300 mg Q2W と TCS（オプション）による投与を 52 週間行った。IMP の最終投与は Week 50 で，投与終了時の来院は Week 52 時点で行った。

ECZTRA 1 試験の短期延長期間（Week 52～68） - 日本

ECZTRA 1 試験では，Week 16 でトラロキヌマブ非盲検群に移行した日本人被験者には，Week 52 から Week 68 まで，16 週間にわたり，非盲検下で投与を継続した。この短期延長は，ベースラインから Week 16 までプラセボが投与された日本人被験者集団のトラロキヌマブ投与期間を 52 週間とするために設定された。

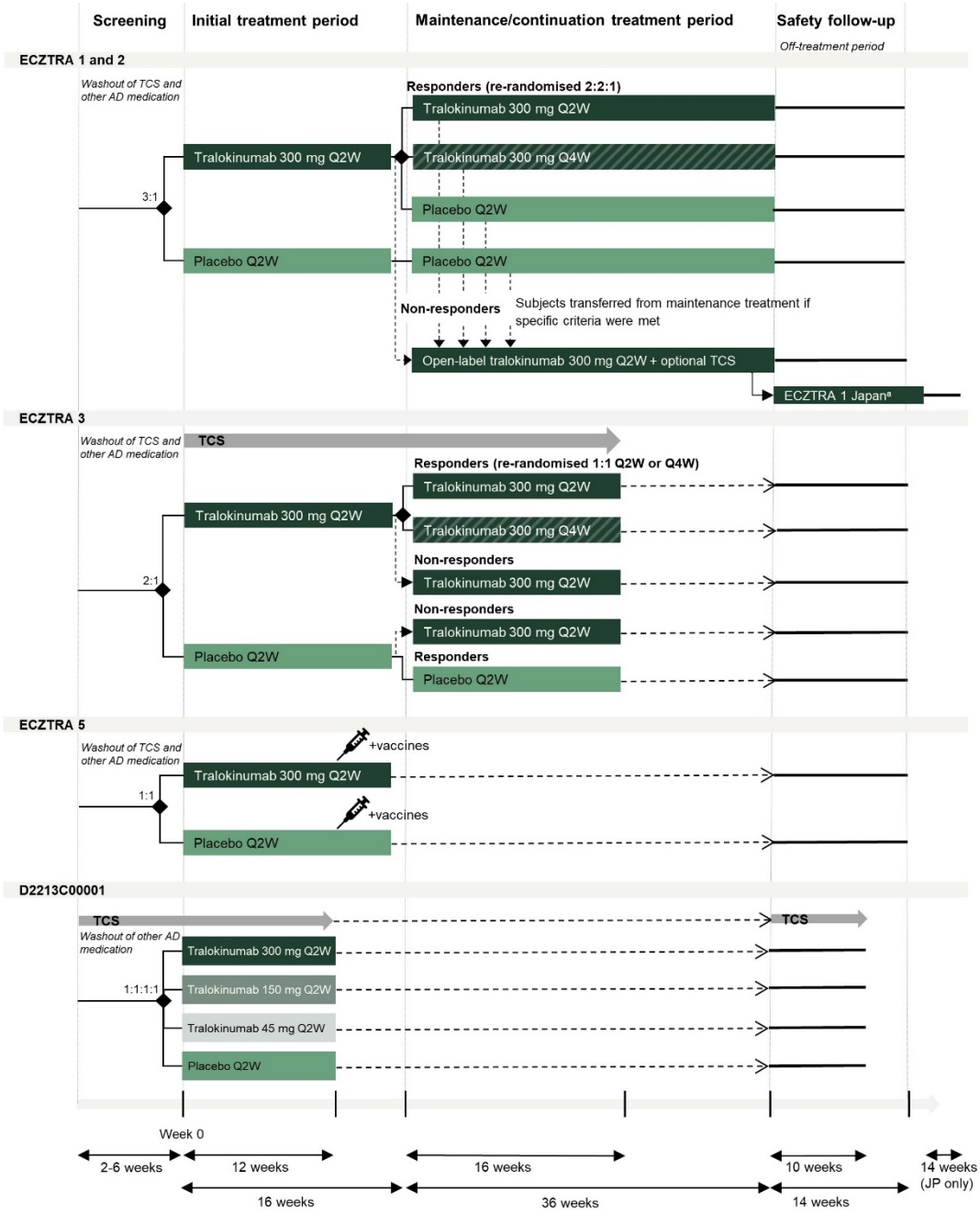
1.4.1.4 継続投与期間（ECZTRA 3 試験）

ECZTRA 3 試験では，トラロキヌマブ投与群に無作為化され，Week 16 時点でレスポンダーとなった被験者は，トラロキヌマブ 300 mg Q2W + TCS 投与群またはトラロキヌマブ Q4W + TCS 投与群に，1:1 の比率で再無作為化し，16 週間の盲検下で継続投与した（Panel 2）。プラセボ投与群に無作為化され，Week 16 時点でレスポンダーとなった被験者は，継続投与期間でもプラセボ Q2W + TCS を継続した。Week 16 時点でレスポンダーとはならなかった被験者は，初期投与期間での割り付けによらず，継続投与期間はトラロキヌマブ Q2W + TCS が投与された。IMP の最終投与は Week 30 で，投与終了時の来院は Week 32 で行った。

1.4.1.5 安全性追跡調査期間

いずれの ECZTRA 試験でも，IMP が投与されない 14 週間の安全性追跡調査期間を設定し（Panel 2 参照），安全性と ADA を評価した。用量設定試験（D2213C00001 試験）では，安全性追跡調査期間は 10 週間とした。

Panel 2　　トラロキヌマブの有効性評価試験の試験デザインの概要



Notes: black diamonds represent randomisation; vertical dashed lines represent treatment transfer for non-responders; horizontal dashed lines indicate direct transfer to safety follow-up period. Responders are defined as subjects achieving IGA=0/1 or EASI-75 at Week 16.

a) In ECZTRA 1, 65 Japanese subjects entered a further 16-week open-label extension with tralokinumab plus optional TCS.

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI-75 = at least 75% reduction in EASI score; IGA = Investigator's Global Assessment; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroid.

1.4.2 長期投与試験（ECZTEND 試験）

ECZTEND 試験は，トラロキヌマブ試験に参加した AD 被験者を対象に，トラロキヌマブの長期的な安全性および有効性を評価する長期投与試験であり，現在継続中である。ECZTEND 試験については 2.6 項で詳述する。

本資料では，ECZTRA 1 試験（中間データカットオフ日までに日本人成人被験者が参加した唯一の試験）での投与を完了し，ECZTEND 試験に移行した日本人成人被験者から得られた中間データ（カットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を提示する。本資料では，この中間データを J-ECZTEND と表記する。

1.4.3 日本人被験者が参加した TCS 併用投与試験（ECZTRA 8）

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。この試験は，16 週間の二重盲検投与期間，および投与を行わない 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：Mometasone Furoate 0.1% w/w Cream, 本邦未承認）（JP クラス，Very strong）が提供された。試験デザインは ECZTRA 3 試験の初期投与期間と同様であり，両試験を比較することができる。

1.5 試験対象集団

完了した AD を対象としたトラロキヌマブの臨床試験における適格性基準は，全身療法が適用となる中等症から重症の AD 患者のみを対象とし，有効性や安全性の評価に影響を及ぼす可能性のある疾患や状態を併存する患者は除外した。ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験の適格性基準は同じであり，両試験の結果を併合してトラロキヌマブ単剤投与の有効性成績とした。

第 2 相試験の適格性基準は，主要第 3 相試験と極めて類似していた。

ECZTRA 8 試験では，対象被験者が日本人であることを除いて，全ての適格性基準は ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験で同一である。したがって，これらの試験を比較することは適切である（全ての適格性基準の概要については，M5.3.5.1 ECZTRA 8，治験実施計画書，8 項参照）。

継続中の ECZTEND 試験に参加している全ての被験者は，個々の親試験での適格性基準を満たしており，親試験の一部とみなされる。

1.5.1 主な選択基準

完了した AD を対象とした試験の主な選択基準（人口統計学的特性，AD の重症度および範囲ならびに併用薬）を M2.7.3 Appendix 1，表 1 に示す。人口統計学特性として，18 歳以上の男女を対象とした。

AD の重症度と範囲に関する主な選択基準は，いずれの主要第 3 相試験でも同一であった。被験者は AD と診断されていることに加え，スクリーニング時およびベースライン時の AD による病変が BSA の 10%以上であること，EASI スコアはスクリーニング時に 12 以上およびベースライン時に 16 以上であること，IGA スコアはスクリーニング時およびベースライン時に 3 以上であることが条件であり，これらは中等症から重症の AD に相当する（Chopra et al. 2017; Futamura

et al. 2016）。痒みに関する主な選択基準は，ベースライン前の 1 週間において，そう痒 NRS の日内最高値（週平均）が 4 以上であることが条件であり，これは中等症から重症または非常に重度の痒みに相当する（Pereira and Stander 2017; Phan et al. 2012）。

ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験では，直近の外用剤による治療が効果不十分であること，または外用剤が（重大な副作用または安全性上のリスクなどにより）医学的に推奨されないことを要件とした。治験登録前に全身療法を受けていた患者も，外用剤による治療に対し，効果不十分と判断し，主要第 3 相試験で適格とした。

ECZTRA 3 試験では TCS を併用することから，最近の外用剤による治療に対し，効果不十分であることのみ要件とし，医学的に TCS が好ましくない患者を要件から除外した。

ECZTRA 5 試験では，併用された髄膜炎菌ワクチン（Menactra®[1]）の表示文書に従い，年齢上限を 54 歳とした。また痒みを評価しなかったため，痒みに関する選択基準は設定していない。

D2213C00001 試験では，導入期間に TCS の使用を維持したため，外用剤による治療に対し効果不十分の選択基準は設定しなかった。EASI スコアは，ECZTRA 試験ではベースライン時に 16 以上としたが，D2213C00001 試験では 12 以上とした。スクリーニング時およびベースライン時の SCORAD スコアは 25 以上とした。試験中，そう痒症の評価を行ったが，そう痒症に関する選択基準は設定しなかった。

1.5.2 主な除外基準

完了した AD 試験の主な除外基準を M2.7.3 Appendix 1，表 2 に示す。AD 診断に影響を及ぼす，または試験の評価の妨げる活動性の皮膚疾患（疥癬，皮膚リンパ腫，乾癬など）を合併する患者は，不適格とした。同様に，AD の重症度の評価を妨げる可能性がある活動性アレルギー性疾患または刺激性接触皮膚炎を有する患者，あるいは無作為化前 1 週間以内に活動性の皮膚感染の既往がある患者も除外した。

トラロキヌマブ製剤の成分に対する既知のアレルギー反応等の既往または生物学的製剤に対するアナフィラキシーの既往を有する患者も除外した。

登録前 4 週間以内に全身性感染症または非経口薬による治療を要する重度の皮膚感染症と定義される臨床的に重篤な感染症の既往がある場合も除外した。IL-13 が関与するアレルギー反応は寄生虫の侵入から宿主を守るために発達したと考えられることから，トラロキヌマブによる IL-13 の中和は，理論上，寄生虫感染が悪化する可能性がある。したがって，登録前 6 ヵ月以内に蠕虫感染し，未治療または標準療法で効果が認められなかった患者は除外した。非臨床試験のエビデンスから，2 型ヘルパーT（Th2）細胞（IL-4 分泌）が結核と関連する可能性を示唆されている。そこでトラロキヌマブが結核感染の経過に影響を及ぼす可能性があることから，登録前 12 ヵ月以内に治療を要する結核の既往がある患者は除外した。潜在性結核を封じ込める上で，IL-13 はマクロファージまたは樹状細胞の機能に不可欠なサイトカインではなく，IL-13 を遮断しても潜在性結核の再活性化のリスクはないため，潜在性結核のスクリーニングは重要ではないと考

1 メナクトラ®筋注［4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体），製造販売　サノフィ株式会社］として，本邦でも承認発売済み

えられた。また既知の免疫不全疾患を有する患者，免疫抑制剤の投与を受けている患者およびB型またはC型肝炎の検査で陽性であった患者も除外した。

抗体抗原複合体が蓄積し，III型アレルギー反応が生じる潜在リスクがあるため，免疫複合体疾患の既往がある患者も除外した。

一般に，免疫調節性モノクローナル抗体は，免疫抑制剤と同様，腫瘍の病勢進行に関与すると考えられている。このため皮膚癌（BCC，皮膚の局所SCC）の既往がある患者および子宮頸部上皮内腫瘍の既往がある女性は，同意取得から12ヵ月以上前，他の癌の既往については5年以上前に寛解しており，根治療法が完了していることを要件とした。トラロキヌマブの発癌性については，全身性免疫抑制を評価した反復投与毒性試験から得られたデータおよび20[redacted]年[redacted]月末までの公表文献に基づき，総合的に評価した。これまでに重み付けされたエビデンスから，対象集団においてトラロキヌマブ投与により発癌リスクが増大する懸念はない（M2.4，4.4項参照）。

ADと診断された患者ではうつ病と自殺のリスクが高くなることから，自殺企図の既往があるまたは自殺リスクが著しい患者は不適格とした。

ECZTEND試験では上記の標準的な基準の他に，親試験での安全性に関連した具体的な除外基準も定義した：1）親試験でIMP投与の完全な中止が必要となる状態が生じた場合；2）親試験参加中に治験担当医師（治験責任／分担医師）によりトラロキヌマブと関連があるかもしれないとみなされたSAEが発生し，トラロキヌマブの投与継続が被験者に不合理な安全性上のリスクを呈する可能性があると治験担当医師により判断された場合；3）親試験参加中に治験担当医師によりトラロキヌマブと関連するとみなされ，IMP投与の一時的な中断に至ったAEが発生し，トラロキヌマブの投与を継続すると当該被験者の安全性に不合理な安全性上のリスクがあると治験担当医師により判断された場合。

1.6 救援療法の定義

医学的に必要な場合（ADの耐え難い症状を管理するためなど），治験担当医師の裁量でADに対する救援療法を可能とした。救援療法は無作為化後の任意の時点で可能とし，初期投与期間に救援療法を受けた場合でも，Week 16以降の投与（維持投与・非盲検投与または継続投与）継続に影響を及ぼさないものとした。救援療法の開始は外用剤とし，14日間の治療では十分な改善が見られない場合のみ，全身療法に移行可能とした。

TCS併用試験（ECZTRA 3試験とEZCTRA 8試験）では，被験者には同一のTCS（モメタゾンフランカルボン酸エステル0.1%クリーム。米国ではクラス4［mid-strength］，欧州ではクラス3［potent］，JPクラスはvery strong）を提供し，必要に応じて1日1回活動性病変に使用するよう指導した。したがって，モメタゾンフランカルボン酸エステルよりも力価が高いTCS，または治験担当医師が救援療法と考えたTCSのみ，救援療法とした。モメタゾンフランカルボン酸エステルと同力価のTCSが使用された場合，治験担当医師にそれを救援療法とするかどうか，治験担当医師が決定した。

全身性の救援療法を受けた場合，IMP投与を中止した。全身性の救援療法による治療後，治験担当医師と治験依頼者の医学専門家が適切と判断した場合のみ，IMP再開を可能としたが，全身性の救援療法の最終投与から少なくとも5半減期経過後に再開した。

ECZTEND 試験では，救援療法の使用または有効性の欠如に関連する中止規則を設けた。被験者が中止規則に該当した場合，試験参加を終了し，その後の観察データは収集しなかった。次の事象のうち，いずれかが生じたと治験担当医師により評価されたときは，中止規則に従い，IMP 投与は完全に中止され，当該被験者の試験参加は中止された。

- Higher potency な TCS（米国でクラス 4 未満または欧州でクラス 3 超）を，4 週間超にわたって継続して使用した場合
- 全身性の救援療法を 3 週間超にわたって継続した場合
- 親試験のベースラインにおける重症度以上の症状が 8 週間以上継続した場合

中止規則は Week 16 から有効となる。

1.7 有効性評価の概要

AD 治療における主な目的は，皮膚の炎症（AD 病変）を抑え，そう痒症などの臨床的徴候および症状を改善することである。第 3 相試験では，トラロキヌマブの有効性評価に際し，AD の重症度を総合的に評価するため，複数の評価が用いられた。すなわち，IGA，EASI，そう痒数値評価スケール（そう痒 NRS），アトピー性皮膚炎評価スコア（SCORAD）および皮膚疾患関連の QOL 指標（DLQI）などを主な評価項目に含めることで，有効性の主要評価項目および副次的評価項目を裏付けた。また IGA，EASI，そう痒 NRS および BSA は，治験に適格な患者集団（中等症から重症の AD）の選択にも使用された。これら評価項目は，治験担当医師が評価した客観的徴候と，被験者が評価した自覚症状，身体機能や生活の質に与える影響の両者を考慮して選択された。これらの評価項目を用いることで，AD の疾患負荷における主な原因に対するトラロキヌマブの効果を評価することが可能である。

有効性の主要評価項目は以下である：

- IGA
- EASI

なお，IGA と EASI は維持投与期間の副次的評価にも用いた。

初期投与期間の有効性の副次的評価項目は，以下である：

- そう痒 NRS
- SCORAD
- DLQI

これらの評価の詳細を 1.7.1 項および 1.4.2 項に示す。主要評価項目，副次的評価項目および維持投与時の評価項目に関する試験手順の詳細を 1.7.1 項に示す。その他の評価項目で使用した追加の患者報告アウトカムを 1.7.3 項に示す。

ECZTEND 試験での主要評価項目は安全性とし，副次的評価項目およびその他の評価項目は有効性とした（1.8.1 項参照）。ECZTEND 試験での有効性の評価には IGA と EASI に基づいた副次

的評価項目，および SCORAD，POEM，DLQI，そう痒 NRS や EQ-5D-5L に基づいたその他の評価項目も含まれている。J-ECZTEND の統計解析計画書（SAP）に記述したように，J-ECZTEND では一部の評価項目について報告する（5.4.3 項参照）。

1.7.1 IGA および EASI

IGA および EASI は，治験担当医師が評価する AD の客観的な徴候（皮膚病変）のアウトカム尺度であり，AD 治療薬の臨床開発には広く使用されている。これらの評価は，各規制当局の要件および有効性の併合解析の両方を支持するため，主要第 3 相試験の主要評価項目として選択された。

IGA

IGA は，治験担当医師が AD 患者の重症度を全般的に観察して判定する静的な尺度であり，多くの無作為化臨床試験で用いられている（Futamura et al. 2016）。しかし，IGA には適用される尺度（4 ポイントから 7 ポイント）およびその内容（評価対象の徴候の数は 2 つから 4 つ）が試験によって大幅に異なる。したがって，IGA の試験間での間接的比較は意味がないことが多い。

第 3 相臨床試験プログラムで使用された IGA の尺度は，米国 FDA で主要評価項目として適切と判断されたものである（FDA 2017）。使用された IGA の尺度は，紅斑，丘疹・浸潤の形態を明確に記述し，疾患の重症度を 0（なし）から 4（重度）の臨床的に意味のある各カテゴリーに分類する 5 段階から成る。この臨床プログラムでは，スクリーニング時およびベースライン時の IGA スコア 3 以上を被験者の適格とした。

IGA スコアがスコア 0（なし）または 1（ほとんどなし）の場合，IGA のクリニカルレスポンスと定義した。IGA スコア 0 または 1（IGA 0/1）は，AD として確認できる徴候がない，またはほとんどないことを意味し，臨床的に意味のある反応であると考えられる。IGA は初期投与期間と維持投与期間のトラロキヌマブの有効性評価に用いた。

EASI

EASI は，AD の重症度と範囲の評価に際し，臨床現場，臨床試験のいずれにおいても使用されている確立された尺度である（Hanifin et al. 2001）。EASI は 0～72 のスコア範囲の複合指数で，値が大きいほど重度を示す，または広範囲に病変があることを示す。重症度は，身体の 4 部位（頭頸部，体幹，上肢，下肢）に生じている紅斑，浸潤・丘疹，掻破痕および苔癬化という AD の 4 つの特徴を 0（なし）から 3（重度）の尺度で評価し，各領域での病変面積を 0（0%）から 6（90%～100%）で評価する。各部位の重症度の合計スコアを計算し，面積スコアと重み係数で乗算する。EASI スコアは，各部位ごとに得られたスコアの合計である。このように，EASI は主要な AD 徴候の範囲および重症度の両者を評価できることから，HOME 専門家グループにより AD 徴候に対する適切な評価ツールとして推奨されている（Chalmers et al. 2014）。トラロキヌマブの臨床試験では，EASI スコアがスクリーニング時に 12 以上，ベースライン時に 16 以上の被験者を適格とした。

EASI スコアがベースラインから 75%以上低下（EASI-75）を達成した被験者を，EASI のクリニカルレスポンスと定義した。EASI-75 は，特に中等症から重症の AD 被験者においては，AD

病変の消失に匹敵する大幅な改善を表すことから，第 3 相試験では主要評価項目とした。EASI-75 は，初期投与期間と維持投与期間でトラロキヌマブの有効性評価に用いた。

トラロキヌマブの有効性プロファイルをさらに明らかにするために，Week 16 時点の評価項目に，EASI スコアのベースラインからの変化および EASI-50 ならびに EASI-90 も含めた。臨床的に意義のある最小変化量（MCID）は，EASI スコアの平均変化 6.6 と相関することが明らかになっている（Schram et al. 2012）。第 3 相臨床プログラムでは，ベースライン時の EASI スコア 16 以上が試験参加条件であったことから，EASI-50 は 8 ポイント以上のスコアの低下であり，AD の徴候と重症度が臨床的に意味のある改善が得られたことを示す。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。

1.7.2　そう痒 NRS，SCORAD および DLQI

そう痒感は，中等症から重症の AD において一貫して報告される重要な症状であり，その強度は疾患の重症度と強く相関する。そう痒感およびそう痒感に伴う睡眠障害は，患者の負担が大きく，生活の質に重大な影響を及ぼす（Eckert et al. 2017; Yano et al. 2013; Zuberbier et al. 2006）。疾病負荷に対する被験者の主観的側面を考慮する必要があり，トラロキヌマブの有効性評価として，そう痒 NRS，SCORAD および DLQI を副次的評価項目に含めた。

そう痒 NRS

「そう痒 NRS の日内最高値」は，被験者が，過去 24 時間で経験した最悪の痒みを 0（痒みなし）とし，10（思いつく限り最悪の痒み）までの 11 段階で評価するスコアである。FDA および EMA の推奨により，成人 AD 患者を対象としたこの評価ツールの内容の妥当性が検証され，心理測定の特性が確立されている。（EMEA 2005; FDA 2009）。

ECZTRA 1～3 試験では，被験者は毎日「そう痒 NRS の日内最高値」を eDiary に記入し，ベースライン前の 1 週間の平均スコアが 4 以上を適格とした。

規制当局の助言に従い，そう痒症の副次的評価項目として，「そう痒 NRS の日内最高値（週平均）」がベースラインから 4 段階以上低下した被験者をレスポンダーとした。この定義は「そう痒 NRS の日内最高値」ツールの心理測定の特性により裏付けられており，臨床的に意味のある変化であると考えられる。「そう痒 NRS の日内最高値」は，初期投与期間のそう痒感に対する有効性評価に用いた。さらにベースラインから Week 16 までに週平均スコアが 3 段階以上の低下，およびベースラインから Week 16 までのスコアの変化量も評価項目とし，そう痒感に対する有効性を評価した。

継続中の ECZTEND 試験では，そう痒の程度は日単位ではなく，治験実施施設に来院する前の 1 週間について評価する。被験者は過去 1 週間に経験した最悪の痒みを 11 段階の NRS で評価する。そう痒 NRS の報告は J-ECZTEND には含めていない。

SCORAD

SCORAD は，AD の重症度評価スコアの 1 つで，臨床試験および臨床現場の両者で広く用いられている。EASI と比較すると，SCORAD は主な AD 徴候の範囲と重症度だけでなく，そう痒感と不眠に対する被験者評価も含まれる。HOME 専門家グループにより，SCORAD は AD 評価の最良ツールの 1 つであると判断されている（Chalmers et al. 2014）。SCORAD は AD の範囲および重症度ならびに主観的症状を評価するツールとして確立されており（European Task Force on Atopic Dermatitis. 1993），多くの試験で使用されている。最高スコアは 103 で，値が大きいほど重症度は高い。

SCORAD 評価は，範囲，強度および主観的症状の 3 つの要素から構成される。範囲は，頭頸部，体幹前部，背部，上肢，下肢および生殖器である。AD の特異的な 6 症状（紅斑，浮腫・丘疹，浸出・痂疲，掻破痕，苔癬化および乾燥）の強度は，治験担当医師が代表的な部位の平均を 0（なし）から 3（重度）の尺度で評価する。乾燥は病変がない部位を評価する。平均的なそう痒感と過去 3 日間の不眠に関する主観評価は，被験者がそれぞれ 0（そう痒感または不眠なし）から 10（思いつく限り最悪の痒みまたは不眠）のビジュアルアナログ尺度（VAS）で記録する。

スクリーニング時およびベースライン時に体表面積の 10%以上に AD 病変がある被験者を適格とした。

第 3 相試験では，ベースラインから Week 16 までの SCORAD の変化を副次的評価項目の 1 つとし，AD の客観的徴候としての範囲および重症度，ならびに主観的なそう痒感と不眠を評価した。ECZTRA 1～3 試験では，AD 病変の範囲および重症度，ならびに主観的症状の臨床的に意味のある改善を反映させるため，Week 16 時点における SCORAD-50 と SCORAD-75 をレスポンダーと定義した。SCORAD の MCID は 8.7 ポイントとされている（Schram et al. 2012）。

DLQI

DLQI は，皮膚疾患を有する患者に特化した患者報告型の確立された質問票である。DLQI 質問票は 10 項目で構成され，過去 1 週間に皮膚疾患が被験者の HRQoL の種々の側面（皮膚に関連する症状や感情，日常活動，レジャー，業務または学生生活，人間関係および治療）に与えた影響を被験者がどのように感じているかを評価する（Finlay and Khan 1994）。4 段階のリッカート尺度［0（全くない／当てはまらない），1（少し），2（かなり），3（非常に）］に従い，各項目のスコアを決定する。合計スコアは 10 項目の合計で（0～30），スコアが高いほど HRQoL が不良であることを意味する。

DLQI のベースラインから Week 16 までの変化を副次的評価項目とし，トラロキヌマブ投与が被験者の生活の質に与える影響を評価した。ベースライン時の DLQI が 4 以上の被験者を対象に，追加の副次的評価項目として Week 16 までに 4 以上 DLQI が低下するかどうか評価した（Basra et al. 2015）。

1.7.3　その他の患者報告アウトカム尺度

上述のように，中等症から重症の AD では，そう痒感は最も重要な症状であり，そう痒感に伴う睡眠障害は，患者にとって大きな負担になりうる（Kahn-Greene et al. 2007）。そう痒感は生活の質に悪影響を及ぼす可能性があり，中等症から重症の AD 患者ではうつ病や不安など精神的疾患の割合が高い（Thyssen et al. 2018）。睡眠や生活の質の評価には，様々な患者報告アウトカムがあり，このうちの一部を第 3 相試験で用いた。さらに，被験者自身が評価する AD の重症度を確認することを目的に，被験者報告型の AD 症状の評価に関する質問票を含めた。以下の患者報告アウトカムは第 3 相試験の階層的検定には含まれないが，補助的な評価項目として使用した。使用したツールは以下のとおりである。

湿疹に関連した睡眠の NRS

「湿疹に関連した睡眠の NRS」は，前日の夜に湿疹のため睡眠が妨げられた程度を，0（影響なし）から 10（全く眠れなかった）までの 11 段階で，被験者が評価するスケールである。湿疹に関連した睡眠の NRS は eDiary の一部として毎日記録した。

継続中の ECZTEND 試験では，湿疹に関連した睡眠の NRS は，日単位ではなく，治験実施施設に来院する前の 1 週間について評価する。被験者は過去 1 週間に湿疹のため睡眠が妨げられた程度を 11 段階の NRS で評価する。湿疹に関連した睡眠の NRS の報告は J-ECZTEND には含めていない。

POEM

患者指向湿疹測定（POEM）は，AD 患者自身による症状評価を目的とした確立された質問票で，臨床現場，臨床試験のいずれにおいても使用されている（Charman et al. 2004）。POEM では，特定の 7 項目の症状（そう痒感，睡眠，出血，浸出，裂皮，皮膚剥離および乾燥）を評価する。被験者は，過去 1 週間に各症状があった日数を 5 段階のカテゴリー［0（なし），1（1～2 日），2（3～4 日），3（5～6 日），4（毎日）］に分類する。7 項目の合計を疾患に関連する病的状態を反映する合計スコアとし（範囲は 0～28），スコアが高いほど重症である。

EQ-5D-5L

EuroQoL の健康に関する質問票（5 項目 5 レベル）[EQ-5D-5L]は，EuroQoL グループが開発した，標準化された健康状態の尺度で，健康状態の臨床的および経済的側面を評価する，簡便かつ一般的な尺度である（Greiner et al. 2003）。EQ-5D-5L は，患者自身が「今日」の健康状態の評価に用いる自己記入式質問票で，2 つのセクションから構成される。最初のセクションには 5 つの項目（移動の程度，身の回りの管理，日常の活動，痛み／不快感，不安／ふさぎ込み）があり，被験者は各項目を 5 段階（「問題はない」「少し問題がある」「中程度の問題がある」「かなり問題がある」および「できない／極度に問題がある」）で評価する。2 つ目のセクションは，0（想像できる最も悪い健康状態）と 100（想像できる最も良い健康状態）の垂直ビジュアルアナログ尺度（VAS）からなる。

EQ-5D-5L は，ECZTRA 8 試験では評価しなかった。

SF-36

36-Item Short Form Health Survey（SF-36）（第 2 版，過去 1 週間の状況を質問する振り返りアキュート版）を使用した（Ware and Sherbourne 1992）。被験者は，各質問に 3～6 段階のカテゴリー別尺度から 1 つを選択して回答することが求められる。質問票の指示には振り返り期間は明記されていないが，多くの場合，質問中に振り返り期間が定義されている。SF-36 は，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］に対するスコアのほか，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。

SF-36 は，ECZTRA 3 試験，ECZTRA 8 試験および継続中の ECZTEND 試験では評価していない。

HADS

病院における不安と抑うつに関する質問票（HADS）はリッカート尺度ツールで，一般的な病院環境における不安と抑うつ状態の評価に広く使用されている（Zigmond and Snaith 1983）。このツールは被験者が過去 1 週間に感じていた不安（7 項目）および抑うつ状態（7 項目）を評価する 14 項目で構成されている。各質問のスコアは 0～3 で，スコアが高ければ不安または抑うつ状態が重度であることを示す。

HADS は，ECZTRA 8 試験および継続中の ECZTEND 試験では評価していない。

1.7.4 *S. aureus* による皮膚コロニー形成

AD は，*S. aureus* による皮膚コロニー形成の増加と関連している。治療が奏効し，疾患の活動性が消失すると，コロニー形成が減少する（Cardona et al. 2006）。D2213C00001 試験で，*S. aureus* 陽性頻度はトラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群と比べ低かった（2.5.3 項参照）。ECZTRA 1 試験ではこの結果を検証するため，皮疹部における *S. aureus* の絶対数を定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）による評価を実施した。皮膚スワブから得た試料を RT-PCR で分析し，femA 遺伝子産物（遺伝子コピー数）を *S. aureus* の存在を示すマーカーとして特異的に検出した。

ベースラインから Week 16 までの *S. aureus* による皮膚コロニー形成の変化を 3.2.3.6 項に示す。

1.8 統計手法

1.8.1 有効性の評価項目

主要試験（ECZTRA 1～3 試験）における主要評価項目は次のとおりである：

- Week 16 時点での IGA スコアが 0（なし）または 1（ほとんどなし）

- Week 16 時点での EASI-75

初期投与期間の副次評価項目は次のとおりである：

- ベースラインから Week 16 までにそう痒 NRS の日内最高値（週平均）の 4 段階以上の低下
- ベースラインから Week 16 までのアトピー性皮膚炎評価スコア（SCORAD）の変化
- ベースラインから Week 16 までの皮膚の状態に関する質問票（DLQI）スコアの変化

維持投与期間（ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験）の副次評価項目は次のとおりである：

- 最初にトラロキヌマブ投与群に無作為化されてから救援療法を受けずに，Week 16 時点で IGA が 0 または 1 であった被験者のうち，Week 52 時点でも IGA が 0 または 1 であった被験者の割合
- 最初にトラロキヌマブ投与群に無作為化されてから救援療法を受けずに，Week 16 時点で EASI-75 であった被験者のうち，Week 52 時点でも EASI-75 であった被験者の割合

ECZTRA 1 試験において，日本では，救援療法を受けずに Week 16 時点でクリニカルレスポンスを達成した被験者（レスポンダー）を対象に，Week 52 時点での IGA 0/1 および EASI-75 を維持投与期間の主要評価項目とした。ECZTRA 1 試験では，維持投与期間の評価項目が評価可能であった日本人被験者数は少なく，この日本人集団における Week 52 時点でのレスポンスの維持に関して結論を出すことはできなかった。

主要第 3 相試験の全ての評価項目を M2.7.3 Appendix 1，表 3 および 4 に示す。

ECZTRA 8 試験の主要評価項目および主な副次的評価項目は，ECZTRA 1～3 試験において述べた評価項目と同様である。ECZTRA 8 試験における全ての評価項目は治験実施計画書に記載している（M5.3.5.1 ECZTRA 8，治験実施計画書，6 項）。

ワクチン併用試験（ECZTRA 5）では，Week 16 時点での評価項目 IGA 0/1 と EASI-75 は副次評価項目とし，主要評価項目はワクチン免疫応答に関するものとした（非劣性検定）。全体を通して第一種過誤率は，有意水準は片側 2.5%で，階層的検定手順を用いて制御した：

1. Week 16 での抗破傷風反応陽性
2. Week 16 での抗髄膜炎菌反応陽性
3. Week 16 時点での IGA 0/1
4. Week 16 時点での EASI-75

ECZTRA 5 試験におけるその他の評価項目は ECZTRA 1～3 試験において上述した評価項目と同様であるが，ECZTRA 5 試験ではそう痒症は評価しなかった。

D2213C00001 試験では，以下の 2 項目を主要評価項目とした：

- Week 12 時点での EASI のベースラインからの変化

- Week 12 時点で IGA がベースラインから 2 グレード以上低下して 0（なし）または 1（ほとんどなし）となった被験者の割合

これらの評価項目についても有意水準は 5%で階層的に検定を行った。副次評価項目は SCORAD，そう痒症，DLQI および皮疹部における *S. aureus* によるコロニー形成などであった。

ECZTEND 試験における全ての評価項目は，治験実施計画書に規定している（M5.3.5.2 ECZTEND，治験実施計画書，6 項）。本試験における主要評価項目は，安全性に関する項目であった。J-ECZTEND 試験で検討した有効性の評価項目は，副次評価項目またはその他の評価項目として分類される。

副次評価項目：

- Week 16，Week 56，Week 80 および Week 104 の各時点における IGA スコア 0（なし）または 1（ほとんどなし）
- Week 16，Week 56，Week 80 および Week 104 の各時点における EASI-75[a]

a = EASI-75 は，親試験（LP0162-1325）のベースラインでの EASI スコアに基づいて計算する

その他の評価項目：

- ベースライン[b]から Week 16，Week 56，Week 80 および Week 104 の各時点までの EASI スコアの変化
- ベースライン[b]から Week 16，Week 56，Week 80 および Week 104 の各時点までの SCORAD の変化
- ベースライン[b]から Week 16，Week 56，Week 80 および Week 104 の各時点までの POEM スコアの変化
- ベースライン[b]から Week 16，Week 56，Week 80 および Week 104 の各時点までの DLQI スコアの変化
- ベースライン[b]から Week 16，Week 56，Week 80 および Week 104 の各時点までの EQ-5D-5L スコア[c]の変化
- ECZTEND 試験での初回投与からトラロキヌマブを完全に中止するまでの時間
- Week 16，Week 56，Week 80 および Week 104 のそれぞれについて前の週における外用剤の使用

b =「ベースラインからの変化」は，親試験のベースラインからの変化と定義する。

c = EQ-5D-5L VAS スコアのみ

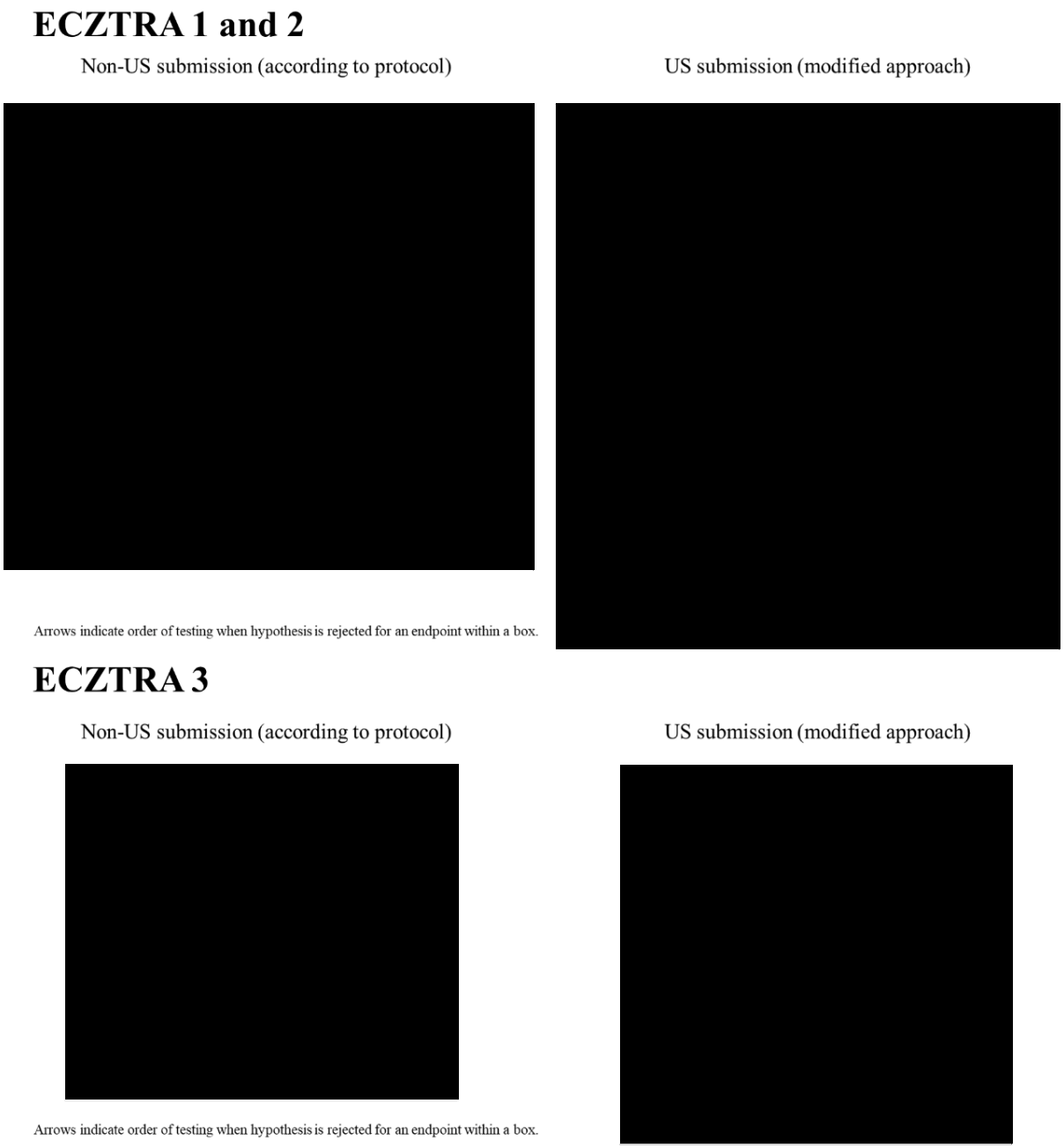
1.8.2 多重性の調整

トラロキヌマブ開発プログラムは，世界の様々な地域/国で申請できるように計画された。全体の第一種の過誤率は，主要第 3 相試験において適用した異なる検定の階層を用い，当該試験の主要評価項目と副次評価項目に対して制御された（Panel 3 参照）。米国を除くグローバルな検定の階層は，オリジナルの治験実施計画書に規定されたものであり，米国では FDA の求めに応

じて指定された，盲検解除前に修正された検定の階層を用いた。米国における検定の階層では，[redacted]（Holm 1979）。

特定の評価項目に関する仮説は，当該階層内のより先行する評価項目に関する全ての仮説が棄却されないかぎり，棄却することはできない。併合データ解析では，いずれも多重性の調整は行わなかった。

Panel 3　　主要第 3 相試験における検証的な評価項目の検定手順



Notes: The global (non-US) testing hierarchy was the original protocol specified hierarchy, whereas the US testing hierarchy was the modified hierarchy specified prior to unblinding.
Abbreviations: DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI-75 = at least 75 % reduction in EASI score; IGA = Investigator's Global Assessment; SCORAD = Scoring Atopic Dermatitis; Q4W = every 4 weeks.

1.8.3 統計解析

最大の解析対象集団（FAS）は，無作為化され，IMP に曝露された全ての被験者とした。初期投与期間における評価項目に関するすべての解析は FAS を対象とし，無作為化された投与群に従って実施した。

ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験では，維持投与期間の評価項目に対する有効性の解析は，維持投与解析対象集団（Maintenance Analysis Set）を対象として実施した。この解析対象集団は，初期投与期間中にはトラロキヌマブが投与され，維持投与に再無作為化され，IMP に曝露された全ての被験者と定義した。ECZTRA 3 試験では，継続投与期間の評価項目に対する有効性の解析は，継続投与解析対象集団（Continuation Treatment Analysis Set）を対象として実施した。この解析対象集団は，FAS の被験者でのうち，Week 16 の来院時もしくはそれ以前に試験参加の中止をせず，継続投与を行った被験者と定義した。

ECZTRA 1，2，3，8 および 5 試験の統計的方法では，治療効果の推定に影響を及ぼす可能性のある 2 つの主な中間事象（救援療法の使用および IMP 投与の完全な中止）を組み入れた estimand フレームワークを使用した（ICH 2019）。欠測データに関して異なる仮定を検討した対応する感度分析を含め，3 つの estimand 全てを個々の試験の検証的評価項目に適用した（Panel 4 に要約）。残りの評価項目については，主要な estimand の主要な解析を実施した。

二値変数である評価項目については，ベースライン時の IGA と地域で層別化した（日本でのみ実施された ECZTRA 8 試験を除く）。Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて投与群間の達成割合の差を解析した。連続変数である評価項目の解析では，主要 estimand の主要解析では反復測定混合効果モデル（MMRM）を，他の estimand および／または感度分析では共分散分析（ANCOVA）を使用した（主要 estimand が composite estimand であった ECZTRA 8 試験を除く。Panel 4 参照）。全ての分析で，層別化因子による調整を実施した。

ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験における維持投与期間の評価項目（Week 52 時点での IGA 0/1 と EASI-75）についても同様に地域で層別化し，Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて投与群間の達成割合の差を解析した。Week 52 の来院以前に救援療法（TCS を含む）を使用した被験者および／または非盲検のトラロキヌマブ投与群に移行した被験者，または Week 52 時点のデータが欠測である被験者はノンレスポンダーとした。

維持投与期間での再燃までの時間（IGA 0/1 および EASI-75 にそれぞれ従う）は，地域で層別化した，ログランク検定を用いて解析した。

解析手法とデータの補完方法は，各試験の統計解析計画に詳述する（M5.3.5.1 ECZTRA 1 SAP；M5.3.5.1 ECZTRA 2 SAP；M5.3.5.1 ECZTRA 3 SAP；M5.3.5.1 ECZTRA 8 SAP；M5.3.5.1 ECZTRA 5 SAP 参照）。

Panel 4　Week 16 時点までの結果の分析で使用した estimand の枠組みと補完法の概要（ECZTRA 試験）

Estimand の種類[a]	Estimand	主要解析		関連性・根拠
		中間事象	欠測データ	
Composite 二値変数である評価項目については主要評価 連続変数である評価項目については 3 次評価	Week 16 まで救援療法を受けずに達成された割合の投与群間差。投与中止の有無は問わない。	救援療法を受けた被験者はノンレスポンダーとする。IMP 投与を完全に中止した後に Week 16 時点で収集したデータは含める。	二値変数である評価項目については，欠測データはノンレスポンダーとして補完し，連続変数である評価項目については，各群内で MAR を仮定し，MI を使用する。	救援療法の使用は反応がなかったことを反映するため，無作為化された投与による効果を反映する。
Hypothetical 二値変数である評価項目については副次評価 連続変数である評価項目については主要評価	全ての被験者が IMP 投与を完全に中止せず救援療法も受けなかったという意味で，すべての被験者が IMP 投与を順守していたと仮定した場合の，16 週間後の達成割合の投与群間差。	救援療法開始後または IMP 投与の完全中止後に収集したデータは含めない。	欠測データは，二値変数である評価項目については各群内で MAR を仮定し，MI を使用して補完する。連続変数である評価項目については MMRM を用いた解析を実施する。	中間事象が生じなかったと想定した場合の治療効果を反映する。
Treatment policy 二値変数である評価項目については 3 次評価 連続変数である評価項目については副次評価	救援療法および投与の中止に関わらず，16 週間後の達成割合の投与群間差。	中間事象と関連なく，観察された全てのデータを用いる。	二値変数である評価項目についても連続変数である評価項目についても各群内で MAR を仮定し，欠測データは MI を使用して補完する。	実際に行った救援療法に関わらず，治療効果を反映する。この方法は臨床現場を模倣すると考えられる。

注：
a) ECZTRA 8 試験において，estimand フレームワークは次のとおりであった。二値変数の場合，composite estimand が主要 estimand であり，treatment policy estimand が secondary estimand であった。連続変数の場合，composite estimand が主要 estimand であり，hypothetical estimand が secondary estimand であった。
略語：IMP = 治験薬；MAR = ランダムな欠測；MI = 多重補完

J-ECZTEND では，有効性の副次評価項目（親試験でのベースラインに基づく EASI-75 および IGA 0/1 の Week 16，Week 56，Week 80 および Week 104 の各時点での評価）の解析を，観察した症例および FAS を対象に実施した。中止規則に該当する被験者（1.6 項参照）では，試験参加の中止により，中止後の観察データは得られていない。この結果，FAS を対象とした解析では，試験参加を中止した被験者または評価データが欠損している被験者はノンレスポンダーとした。J-ECZTEND における解析手法の詳細を SAP に記載する（M5.3.5.2 ECZTEND 日本人被験者の中間解析 SAP）。

1.8.4 有効性の併合解析

ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験では，より推定度の高い推定値を得るために，両試験の Week 52 時点での IGA 0/1 と EASI-75 のデータを併合した解析を事前に規定し，治験実施計画書に記載した。有効性の併合解析は，治験実施計画書に定義した全ての主要評価項目，副次的評価項目および追加の副次評価項目について行った。個々の試験において「その他の評価項目」として挙げていた以下の評価項目も解析した：

- ベースライン時の POEM が 4 以上であった被験者を対象に，ベースラインから Week 16 までに POEM が 4 以上の低下
- ベースライン時の HADS 不安サブスケールスコアまたは HADS うつ病サブスケールスコアが 8 以上であった被験者を対象に，Week 16 時点でいずれのスコアも 8 未満の被験者の割合
- Week 16 時点で EASI-75，IGA が 2 以上となった被験者を対象に，Week 52 時点で IGA が 0/1 の被験者の割合
- 救援療法を受けずに Week 16 時点で IGA 0/1 または EASI-75 となった被験者を対象に，Week 52 時点で IGA 0/1 または EASI-75 の被験者の割合
- IGA 0/1 の状態から再燃までの時間：維持投与解析対象集団のうち，救援療法を受けずに Week 16 時点で IGA 0/1 となった被験者で，維持投与開始後に最初に IGA が 2 以上になるまたは救援療法を開始するまでの時間
- EASI-75 の状態から再燃までの時間：維持投与解析対象集団のうち，救援療法を受けずに Week 16 時点で EASI-75 となった被験者で，維持投与開始後に最初に EASI-75 でなくなるまたは救援療法を開始するまでの時間

併合データの解析では，個々の試験と同じ estimand フレームワークと解析手法を使用したが，さらに以下を追加した：

- Cochran-Mantel-Haenszel 検定の層別因子として，治験 ID を追加した。
- MMRM モデルを治験 ID の因子と治験 ID-と Week の交互作用の因子を追加した。
- ANCOVA モデルを治験 ID の因子を追加した。
- ログランク検定で，治験 ID の因子を層別因子として追加した。

主要評価項目（IGA 0/1 および EASI-75）は，あらかじめ規定した部分集団ごとに，主要な estimand の主要な解析を用いて評価した（M5.3.5.3 ISE SAP，6.2.7 項参照）。投与群と部分集団の交互作用は，地域（地域が部分集団である場合を除く），ベースライン時の IGA（ベースライン時の IGA が部分集団である場合を除く），投与群，部分集団，投与群と部分集団の交互作用および治験 ID を因子として，ロジスティック回帰モデルを用いて検定した。

部分集団の結果の比較は 3.3 項に示す。

2　個々の試験結果の要約

2.1　ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験（第 3 相，単剤投与試験）

2.1.1　試験デザイン

ECZTRA 1 および 2 は，中等症から重症の AD 成人患者を対象とした第 3 相無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験である。ECZTRA 1 試験は欧州，日本および北米で，ECZTRA 2 試験は欧州，韓国，オーストラリアおよび北米で行った。

各試験で計画された被験者数は約 780 例で，3:1 の割合でトラロキヌマブ 300 mg 群またはプラセボ投与群に無作為化された。IMP 600 mg を初回負荷用量として投与し，その後は 300 mg を Q2W で投与した。本試験は 2～6 週間のスクリーニング期間（Week -6 または Week -2～0），16 週間の初期投与期間（Week 0～16）および 36 週間の維持投与期間（Week 16～52）からなる。主要評価項目は Week 16 時点で評価し，有効性の最終評価は Week 52 時点で行った。また，IMP 投与終了後，安全性を評価する 14 週間の追跡調査期間（Week 52～66）も設定した。

Week 16 時点でクリニカルレスポンス（IGA 0 または 1 あるいは EASI-75 と定義）が得られた被験者（レスポンダー）は，Week 52 まで維持投与を継続した。初期投与期間にトラロキヌマブ投与群に無作為化された被験者は，地域と Week 16 時点での IGA（IGA 0/1 または IGA > 1）を層別因子として，2:2:1 の割合でトラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群，トラロキヌマブ 300 mg Q4W 投与群またはプラセボ投与群に再無作為化された。初期投与期間にプラセボ投与群に無作為化され，Week 16 時点でクリニカルレスポンスが得られた被験者は，維持投与期間もプラセボ Q2W の投与を継続した。

Week 16 時点でクリニカルレスポンスが得られなかった被験者および維持投与中にあらかじめ規定された効果不十分の基準に合致した被験者は，非盲検でのトラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与（任意で TCS 併用）に移行し，最長 Week 52 まで継続した。

2.1.2　被験者の内訳とベースライン時の人口統計学的特性（ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験）

ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験の初期投与期間における被験者の内訳とベースライン特性は，それぞれ 3.1.1 項および 3.1.1.2 項に，維持投与期間・非盲検投与期間における被験者の内訳は 5.2 項に記載する。

ECZTRA 1 試験に参加した日本人被験者の内訳およびベースライン特性は，初期投与期間については 3.1 項に，維持投与期間については 5.2.2 項と 5.3.2 項で報告する。

2.1.3　有効性の結果（ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験）

ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験における有効性について，初期投与期間の結果を 3.2 項，維持投与期間の結果を 5.4.1 項，非盲検投与期間の結果を 5.4.2 項に記載する。

ECZTRA 1 試験に参加した日本人被験者の有効性の結果は，初期投与期間については 3.2.1 項および 3.2.2 項，維持投与期間については 5.4.1 項，短期延長期間を含む非盲検期間については 5.4.2 項で報告する。

2.2 ECZTRA 3 試験（第 3 相，TCS 併用投与試験）

2.2.1 試験デザイン

ECZTRA 3 試験は，欧州と北米で行った第 3 相無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験で，中等症から重症の AD 成人患者を対象に TCS 療法にトラロキヌマブを追加したときの有効性と安全性を確認した。

予定された被験者数は 369 例で，これらの被験者を 2:1 の割合でトラロキヌマブ 300 mg + TCS 投与群またはプラセボ + TCS 投与群に無作為化し，Q2W 投与された。本試験は，2～6 週間のスクリーニング期間（Week -6 または Week -2～0），16 週間の初期投与期間（Week 0～16）および 16 週間の継続投与期間（Week 16～32）からなる（Panel 2 参照）。主要評価項目は Week 16 時点で評価し，有効性の最終評価は Week 32 時点で行った。また，IMP 投与終了後に安全性を評価する 14 週間の追跡調査期間（Week 32～46）も設定した。

継続投与期間の投与は，初期投与期間での用法・用量および Week 16 時点での各被験者のクリニカルレスポンス（IGA 0/1 または EASI-75）に基づいて選択された。初期投与期間にトラロキヌマブ 300 mg + TCS 投与群に無作為化され，Week 16 時点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）は地域および IGA の反応（IGA 0/1 または IGA > 1）を層別因子として，トラロキヌマブ 300 mg Q2W + TCS 投与群またはトラロキヌマブ 300 mg Q4W + TCS 投与群に 1:1 の割合で再無作為化された。初期投与期間にプラセボ投与群に無作為化され，Week 16 時点でクリニカルレスポンスが得られた被験者は，継続投与期間もプラセボ + TCS Q2W の投与を継続した。

初期投与期間に，投与群によらず，Week 16 時点でクリニカルレスポンスのいずれの基準にも合致しなかった被験者は，継続投与期間はトラロキヌマブ Q2W + TCS が投与された。

初期投与期間および継続投与期間中，全ての被験者が，必要に応じて TCS［モメタゾンフランカルボン酸エステル。米国ではクラス 4（mid-strength），欧州ではクラス 3（potent）］を被験者は活動性病変部位に 1 日 1 回薄く塗布した。TCS が好ましくない部位または TCS を継続的に使用すると安全性に懸念がある部位は，必要に応じて lower potency の TCS または外用カルシニューリン阻害薬の処方を可能とした。外用剤は皮膚病変が消失した時点で中止した。

2.2.2 被験者の内訳とベースライン時の人口統計学的特性

ECZTRA 3 試験の初期投与期間における被験者の内訳とベースライン特性は，それぞれ 3.1.1 項および 3.1.1.2 項に，継続投与期間における被験者の内訳は 5.2 項に記載する。

2.2.3 有効性の結果

ECZTRA 3 試験における有効性の結果は，初期投与期間については 3.2 項に，継続投与期間については 5.4.1 項にそれぞれ記載する。

2.3 ECZTRA 8 試験（第 3 相，TCS 併用投与試験）

2.3.1 試験デザイン

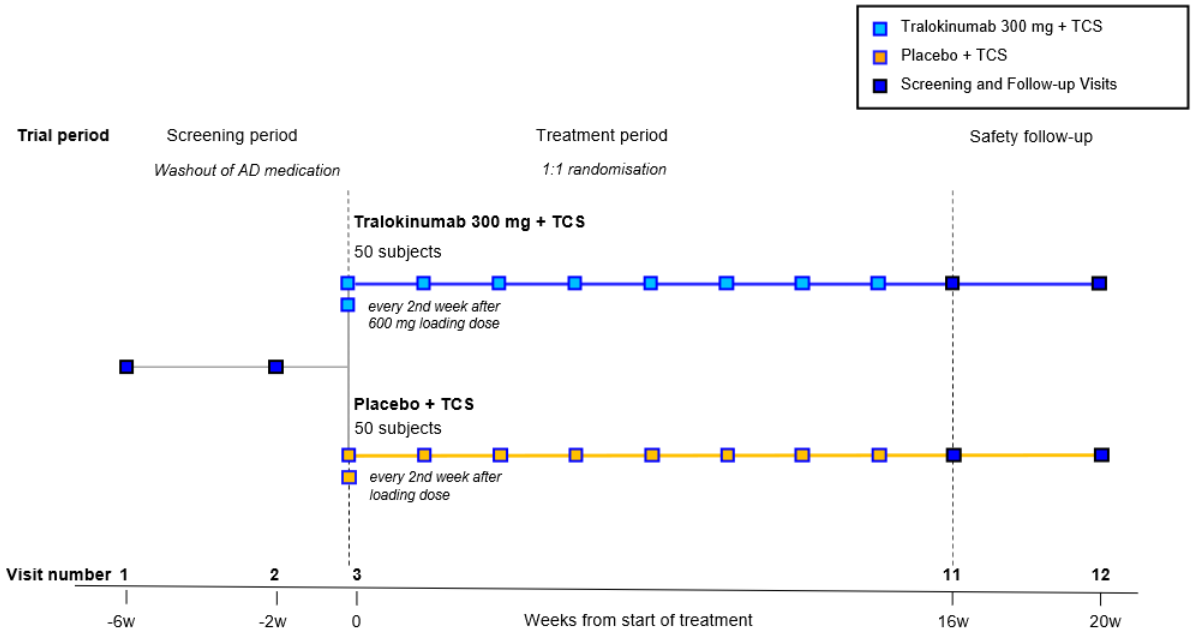
ECZTRA 8 試験は，日本で行った第 3 相無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験で，中等症から重症の日本人 AD 成人患者を対象に，TCS とトラロキヌマブを併用したときの有効性と安全性を評価した。

予定被験者数は 100 例で，1:1 の割合でトラロキヌマブ 300 mg + TCS 投与群またはプラセボ + TCS 投与群に無作為化した。本試験はプラセボ + TCS 投与群に対するトラロキヌマブ + TCS 投与群の優越性を示す検出力を有していないことに留意する必要がある。サンプルサイズは，日本の製造販売承認申請において，ECZTRA 3 試験（最初の 16 週間，つまり初期投与期間のみを考慮）で観察された治療効果との類似性の評価が容易になるように選択された。

本試験は，2〜6 週間のスクリーニング期間（Week -6〜0 または Week -2〜0）（AD 治療の必要なウォッシュアウトの期間によって異なる），16 週間の投与期間（Week 0〜16）および 4 週間の安全性追跡調査期間（Week 16〜20）からなる（Panel 5 参照）。主要評価項目は Week 16 時点で評価した。

両投与群の被験者には，TCS クリームである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，必要に応じて 1 日 1 回活動性病変部位に薄く塗布された。TCS が好ましくない部位または TCS を継続的に使用すると安全性に懸念がある部位は，必要に応じて lower potency の TCS または外用カルシニューリン阻害薬の処方を可能とした。外用剤は皮膚病変が消失した時点で中止した。

Panel 5　ECZTRA 8 の試験デザイン



Abbreviations: AD = atopic dermatitis; TCS = topical corticosteroids; w = weeks.

2.3.2　被験者の内訳とベースライン時の人口統計学的特性

ECZTRA 8 試験に参加した日本人被験者の内訳とベースライン特性を 3.1 項に記載した。日本人被験者と試験全体集団における被験者の内訳とベースライン特性の類似性を評価するため，ECZTRA 8 試験のベースライン特性を ECZTRA 3 試験のベースライン特性と比較した。

2.3.3　有効性の結果

ECZTRA 8 試験に参加した日本人被験者の有効性の結果を 3.2 項に記載する。日本人被験者と試験全体集団との間で，トラロキヌマブと TCS を併用した場合の有効性の類似性を評価するため，ECZTRA 8 試験の有効性の結果を ECZTRA 3 試験のそれと比較した。有効性の主要評価項目，主な副次的評価項目，および ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の類似性の評価に重要と考えられる一部の副次的評価項目とその他の有効性の評価項目を，この有効性の概要に示す。有効性の評価項目の結果を M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR，9 項に記載する。

2.4　ECZTRA 5 試験（第 2 相，ワクチン反応試験）

2.4.1　試験デザイン

ECZTRA 5 試験は，中等症から重症の AD 成人患者を対象として北米で行った第 2 相無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験である。

本試験の主要目的は，ジフテリア・破傷風・無菌性百日咳（Tdap）ワクチンおよび髄膜炎菌ワクチンと併用したときの免疫応答におけるトラロキヌマブ投与群のプラセボ投与群に対する非劣

性を検証することであった。本試験では，Week 16 での抗破傷風反応陽性および髄膜炎菌反応陽性であった被験者の割合を評価した（主要評価項目）。

副次的目的は，ワクチンとトラロキヌマブを併用した際のトラロキヌマブの有効性を評価することで，Week 16 時点での IGA 0/1 および EASI-75 を副次的評価項目とした。

予定された被験者数は約 200 例で，これらを 1:1 の割合でトラロキヌマブ 300 mg 群またはプラセボ投与群に無作為化し，IMP を Q2W 投与した。本試験は，2～6 週間のスクリーニング期間（Week -6 または Week -2～0），16 週間の投与期間（Week 0～16）および IMP 投与終了後に安全性を評価する 14 週間の追跡調査期間（Week 16～30）からなる。

2.4.2 被験者の内訳とベースライン時の人口統計学的特性

ECZTRA 5 試験における被験者の内訳とベースライン特性は，3.1.1 項および 3.1.1.2 項に要約する。

2.4.3 有効性の結果

ECZTRA 5 試験における有効性の結果は 3.2 項に記載し，必要に応じて主要第 3 相試験と比較する。

2.5 用量設定試験（第 2b 相，D2213C00001 試験）

2.5.1 試験デザイン

用量設定試験（D2213C00001）は，中等症から重症の AD 成人患者を対象とした第 2b 相無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量設定試験で，欧州，日本，オーストラリアおよび北米で行われた。

本試験では，TCS［WHO でクラス 3（high potency）］療法を行っている被験者を 1:1:1:1 の割合でトラロキヌマブ 45 mg 群，150 mg 群または 300 mg 群，もしくはプラセボ投与群に無作為化し，Q2W 投与した。本試験は，2 週間の導入期間（Week -2～0），12 週間の投与期間（Week 0～12）および安全性と効果の維持を評価する 10 週間の追跡調査期間（Week 12～22）からなる。主要評価項目は Week 12 に評価した。

被験者は，皮膚病変に対し TCS による維持投与を受けた。必要に応じて lower potency の TCS が処方された。

2.5.2 被験者の内訳とベースライン時の人口統計学的特性

2.5.2.1 全ての被験者

この試験では 204 例が，トラロキヌマブ 45 mg 群（50 例），トラロキヌマブ 150 mg 群（51 例），トラロキヌマブ 300 mg 群（52 例），プラセボ投与群（51 例）に無作為化された。無作為化された全ての被験者のうち，172 例（84.3%）が計画どおりに試験と IMP 投与を完了した。IMP 投与を完了した被験者の割合は，トラロキヌマブ投与群（トラロキヌマブ投与群全体で

88.2%）の方がプラセボ投与群（72.5%）よりも高かった。最も多い早期中止の理由は同意撤回であった。1 例（トラロキヌマブ 45 mg 群）が死亡のため治験を中止したが，治験担当医師はこの死亡は IMP と関連なしと判定した。投与期間および試験を完了しなかったその他の理由は，追跡調査期間の来院がなかったことおよび AE による早期終了である（M5.3.5.1 D2213C00001 CTR，表 14.1_1.2）。

ベースライン時の人口統計学的特性およびその他の特性は，投与群間でおおむね均衡がとれていた。全体の平均年齢は 37.8 歳（範囲は 18～74 歳）で，約半数（46.1%）が女性であった。トラロキヌマブ投与群よりプラセボ投与群の方で女性が多かった（56.9% vs. 42.5%）。被験者の半数以上（61.3%）は白人であり，次にアジア系（22.1%），黒人またはアフリカ系アメリカ人（14.2%）であった。平均体重は 77.5 kg（41.9～129.3 kg），平均 BMI は 26.9 kg/m^2（範囲は 15.1～47.5 kg/m^2）であった。ベースラインでの平均 EASI スコアは 26.4，IGA スコアは半数以上が「中等度」（60.3%）または「重度」（36.3%）で，残りは「非常に重度」であった（ただし，IGA スケールは第 3 相試験で使用したものとは異なり，「非常に重度」というカテゴリーを含めた 6 段階のスケールを使用した）。プラセボ投与群とトラロキヌマブ投与群全体で，AD 発症時の平均年齢は，小児期発症の被験者では 3.6 歳，成人発症の被験者では 25.6 歳であった（M5.3.5.1 D2213C00001 CTR，表 14.1_2.1，表 14.1_2.3 および表 14.1_2.5）。

2.5.2.2　日本人被験者

無作為化された全ての被験者のうち，日本人は 25 例（12.3%）であり，トラロキヌマブ 45 mg 群に 6 例，150 mg 群に 6 例，300 mg 群に 7 例，プラセボ群に 6 例が，無作為化された。トラロキヌマブ投与群では全ての日本人被験者，プラセボ投与群では 66.7%の日本人被験者に対し，計画どおり投与が行われ，試験を完了した（M5.3.5.1 D2213C00001 CTR，JP 表 14.1_1.2）。

日本人被験者の人口統計学的特性とベースライン特性は，プラセボ投与群とトラロキヌマブ各投与群で全般的に類似していた。日本人被験者の平均年齢は 31.9 歳（範囲は 20～56 歳），半数以上（76%）が男性，平均体重は 64.4 kg（範囲は 41.9～95.2 kg），平均 BMI は 22.9 kg/m^2（範囲は 19.8～29.9 kg/m^2）であった（M5.3.5.1 D2213C00001 CTR，JP 表 14.1_2.1）。

ベースラインでの平均 EASI スコアは 29.7，IGA スコアは大多数が「中等症」（60.0%）または「重症」（36.0%），その他の被験者は「非常に重症」であった（第 3 相試験とは異なり，「非常に重症」カテゴリーを含む 6 段階の IGA スケールを使用した）（M5.3.5.1 D2213C00001 CTR，JP 表 14.1_2.5）。プラセボ投与群と各トラロキヌマブ投与群のいずれも，小児期に AD を発症しており，被験者での平均発症年齢は 4.3 歳であった（M5.3.5.1 D2213C00001 CTR，JP 表 14.1_2.3）。

2.5.3　有効性の結果

2.5.3.1　全ての被験者

D2213C00001 試験における有効性の評価項目を M2.7.3 Appendix 1，表 5 に記載した。

2 つの主要評価項目の一つは，Week 12 時点での EASI スコアのベースラインからの変化である（Panel 6）。トラロキヌマブ 150 mg 投与群および 300 mg 投与群と，プラセボ投与群の間で，Week 12 時点での EASI スコアのベースラインからの絶対平均変化量に統計的有意差があり，300 mg 群では大きな差が認められた（Panel 6）。トラロキヌマブ 45 mg 群とプラセボ投与群との間では，Week 12 時点での EASI スコアのベースラインからの絶対平均変化量に統計的有意差は認められなかった。

Panel 6　Week 12 時点での EASI のベースラインからの変化（D2213C00001 試験）

Endpoint	Placebo (n = 51)	Tralokinumab		
		45 mg (n = 50)	150 mg (n = 51)	300 mg (n = 52)
N	40	43	44	48
Adj. mean change (SE)[a]	-10.8 (1.4)	-13.7 (1.4)	-15.1 (1.4)	-15.7 (1.3)
Adj. mean difference (SE)[b]	-	-2.9 (2.0)	-4.4 (2.0)	-4.9 (1.9)
95% CI	-	-6.8; 1.0	-8.2; -0.5	-8.8; -1.1
p-value[c]	-	0.143	0.027	0.011

Notes:

a) Excludes data from subjects who took prohibited medications. Repeated measures analysis calculated from model of change from baseline = baseline + treatment + visit + treatment × visit. Correlation between visits within a subject modelled using an unstructured covariance matrix.

b) Adjusted mean difference for tralokinumab - placebo. Differences less than 0 favour tralokinumab.

c) The pre-defined cut-off for statistical significance was $p < 0.05$.

Abbreviations: Adj. = adjusted; CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects; SE = standard error.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.1 D2213C00001 CTR Table 14.2_1.4

もう一つの主要評価項目は，Week 12 時点で IGA がベースラインから 2 グレード以上改善し，IGA が 0（なし）または 1（ほとんどなし）となった被験者の割合である。この割合にトラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群との間で，統計的には有意な差はなかった（Panel 7）。しかし，トラロキヌマブの用量の増加に伴い，IGA レスポンダーの割合は大きくなり，レスポンダーの割合の投与群間差はトラロキヌマブ 300 mg 群とプラセボ投与群の間で最も大きくなった。

Panel 7　Week 12 時点での IGA レスポンダー（D2213C00001 試験）

Endpoint	Placebo (n = 51)	Tralokinumab		
		45 mg (n = 50)	150 mg (n = 51)	300 mg (n = 52)
N	50	50	51	51
Number of responders[a] (Adj. %)	6 (11.8%)	6 (11.6%)	10 (19.5%)	13 (26.7%)
Difference in percentage [95% CI] [b]	-	-0.2 [-12.5; 12.1]	7.7 [-6.1; 21.5]	14.8 [-0.0; 29.7]
p-value	-	0.973	0.281	0.061

Notes:

a) Responders defined as subjects who achieve IGA of 0 (clear) or 1 (almost clear) and at least a 2-grade reduction in IGA.

b) Estimated from model of logit (response) = baseline IGA + treatment. Differences greater than 0 favour tralokinumab.

Abbreviations: Adj. = adjusted; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.1 D2213C00001 CTR Table 14.2_2.6

有効性の副次的評価項目は，ベースラインから Week 12 までの SCORAD スコアの変化，EASI-50 と SCORAD-50 を達成した被験者の割合，そう痒 NRS および DLQI 総スコアなどであった。探索的評価項目である Week 12 時点での EASI-75 も含め，有効性の副次的評価項目の結果を Panel 8 に要約する。

全ての副次的評価項目において，主要評価項目の結果と一貫性があり，トラロキヌマブの用量が高いほどプラセボとの差は大きくなった。

Panel 8　有効性の副次的評価項目およびその他の評価項目の要約（D2213C00001 試験）

Endpoint	Placebo (n = 51)	Tralokinumab 45 mg (n = 50)	Tralokinumab 150 mg (n = 51)	Tralokinumab 300 mg (n = 52)
Secondary endpoints				
Change from baseline to Week 12 in SCORAD				
N[a]	40	43	44	48
Adj. mean change (SE)[b]	-16.7 (2.2)	-22.0 (2.2)	-26.1 (2.2)	-26.5 (2.1)
Adj. mean difference (SE)[c]	-	-5.3 (3.1)	-9.4 (3.1)	-9.8 (3.1)
95% CI	-	-11.5; 0.9	-15.6; -3.3	-15.9; -3.8
p-value	-	0.092	0.003	0.002
EASI-50 at Week 12				
N[a]	50	50	51	51
Number of responders[d] (adj. %)	26 (51.9%)	28 (54.3%)	34 (67.3%)	37 (73.4%)
Difference in percentage [95% CI]	-	2.4 [-16.7;21.5]	15.3 [-3.2;33.8]	21.4 [3.4;39.4]
p-value		0.807	0.111	0.025
SCORAD-50 at Week 12				
N[a]	50	50	51	51
Number of responders[d] (adj. %)	10 (19.5%)	14 (26.9%)	22 (44.2%)	22 (44.1%)
Difference in percentage [95% CI]	-	7.4 [-8.7; 23.6]	24.7 [7.4; 42.0]	24.7 [7.4; 41.9]
p-value		0.369	0.008	0.009
Change from baseline to Week 12 in Pruritus NRS				
N[a]	38	38	42	42
Adj. mean change (SE)[e]	-1.0 (0.3)	-1.8 (0.3)	-1.6 (0.3)	-2.2 (0.3)
Adj. mean difference (SE)[c]	-	-0.8 (0.4)	-0.6 (0.4)	-1.1 (0.4)
95% CI	-	-1.5, -0.0	-1.3, 0.2	-1.9, -0.4
p-value	-	0.043	0.137	0.002
Change from baseline to Week 12 in DLQI score				
N[a]	36	39	39	46
Adj. mean change (SE)[f]	-3.2 (0.9)	-5.6 (0.9)	-5.4 (0.9)	-6.8 (0.8)
Adj. mean difference (SE)[c]	-	-2.3 (1.3)	-2.2 (1.3)	-3.5 (1.3)
95% CI	-	-4.9; 0.3	-4.8; 0.4	-6.0; -1.0
p-value	-	0.079	0.098	0.006
Exploratory endpoints				
EASI-75 at Week 12				
N[a]	50	50	51	51
Number of responders[d] (adj. %)	8 (15.5%)	17 (32.6%)	22 (43.9%)	21 (42.5%)
Difference in percentage [95% CI]	-	17.2 [1.5; 32.9]	28.5 [12.1; 44.8]	27.1 [10.6; 43.5]
p-value		0.041	0.002	0.003

Notes:

a) Excludes subjects who used prohibited medication.

b) Repeated measures analysis calculated from model of change from baseline SCORAD = baseline SCORAD + treatment + visit + treatment × visit. Correlation between visits within a subject modelled using an unstructured covariance matrix.

c) Adjusted mean difference for tralokinumab – placebo. Differences less than 0 favour tralokinumab.

d) LOCF with responders defined as subjects who achieved 50% reduction in EASI or SCORAD, respectively.

e) 7-day mean change from baseline. Repeated measures analysis calculated from model of change from baseline Pruritus = baseline Pruritus + treatment + visit + treatment × visit. Correlation between visits within a subject modelled using an unstructured covariance matrix.

f) Repeated measures analysis calculated from model of change from baseline DLQI = baseline DLQI + treatment + visit + treatment × visit. Correlation between visits within a subject modelled using an unstructured covariance matrix.

Abbreviations: Adj. = adjusted; CI = confidence interval; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects; NRS = numeric rating scale; SCORAD = Scoring of Atopic Dermatitis; SE = standard error.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.1 D2213C00001 CTR Tables 14.2_3.4, 14.2_4.3, 14.2_5.3, 14.2_6.4, and 14.2_7.4

D2213C00001 試験では，ベースラインから Week 12 までの皮疹部または無疹部における *S. aureus* によるコロニー形成の変化も探索的評価項目に含めた。探索的解析では，皮疹部でも無疹部でも *S. aureus* 陽性被験者の頻度は，全てのトラロキヌマブ投与群で，プラセボ投与群より統計的に有意に低下していた（Panel 9）。

Panel 9　ベースラインから Week 12 までの *S. aureus* によるコロニー形成の変化（D2213C00001 試験）

Endpoint	Placebo (n = 51)	Tralokinumab 45 mg (n = 50)	Tralokinumab 150 mg (n = 51)	Tralokinumab 300 mg (n = 52)
Lesional skin				
N	46	44	46	48
Number of positive. (adj. %)[a]	34 (72.8%)	18 (41.2%)	17 (36.4%)	16 (34.5%)
Odds ratio [95% CI]	-	0.24 [0.09; 0.60]	0.19 [0.08; 0.48]	0.18 [0.07; 0.44]
Difference in percentage [95% CI]		-31.6 [-50.5; -12.6]	-36.4 [-54.8; -18.0]	-38.3 [-56.6; -20.0]
p-value	-	0.002	<0.001	<0.001
Non-lesional skin				
N	48	45	46	48
Number of positive (adj. %)[a]	19 (39.6%)	6 (13.3%)	7 (15.2%)	4 (8.3%)
Odds ratio [95% CI]	-	0.23 [0.07; 0.72]	0.27 [0.09; 0.80]	0.14 [0.03; 0.48]
Difference in percentage [95% CI]	-	-26.3 [-43.3; -7.6]	-24.4 [-41.6; -5.1]	-31.3 [-47.6; -13.5]
p-value	-	0.004	0.010	<0.001

Notes:

a) Analyses excluding data from subjects who took prohibited medications. Positive defined as susceptible or resistant. Estimated from model of logit (positive) = baseline *S. aureus* + treatment. Differences less than 0 favour tralokinumab.

Abbreviations: Adj. = adjusted; CI = confidence interval; n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.1 D2213C00001 CTR Table 14.2_14.2

2.5.3.2 日本人被験者

ベースラインから Week 12 時点までの EASI スコアの変化は，いずれの投与群でも日本人被験者と試験全体集団とで類似していた。IGA レスポンダーの割合も，いずれの投与群でも日本人被験者と試験全体集団とで類似していた（Panel 10）。ただし，各投与群の日本人被験者の数は少なかった。

Panel 10 ベースラインから Week 12 時点までの EASI レスポンダーと IGA レスポンダーの変化（D2213C00001 試験） - 試験全体集団と日本人被験者

Endpoint	Placebo	Tralokinumab		
		45 mg	150 mg	300 mg
Overall trial population				
EASI score				
N	41	45	47	48
Mean change (SD)	-12.2 (9.4)	-13.9 (8.0)	-15.9 (10.2)	-15.7 (11.2)
Median change (min-max)	-9.5 (-41.5, 1.2)	-14.3 (-30.4, 8.3)	-16.7 (-51.6, 5.0)	-15.7 (-40.7, 10.2)
IGA responders				
N	50	50	51	52
Number of responders (%)	6 (12.0%)	6 (12.0%)	10 (19.6%)	13 (25.5%)
Japanese subjects				
EASI score				
N	6	6	6	7
Mean change (SD)	-11.1 (8.8)	-15.7 (9.9)	-14.5 (7.1)	-15.5 (12.5)
Median change (min-max)	-8.6 (-28.2, -3.5)	-14.4 (-29.2, -3.3)	-16.1 (-21.6, -2.2)	-15.2 (-31.9, 0.3)
IGA responders				
N	6	6	6	7
Number of responders (%)[a]	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (28.6%)

Notes:

a) Responders defined as subjects who achieve IGA of 0 (clear) or 1 (almost clear) and at least a 2-grade reduction in IGA.

Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; N = number of subjects; SE = standard error.

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

2.6 ECZTEND 試験

2.6.1 試験デザイン

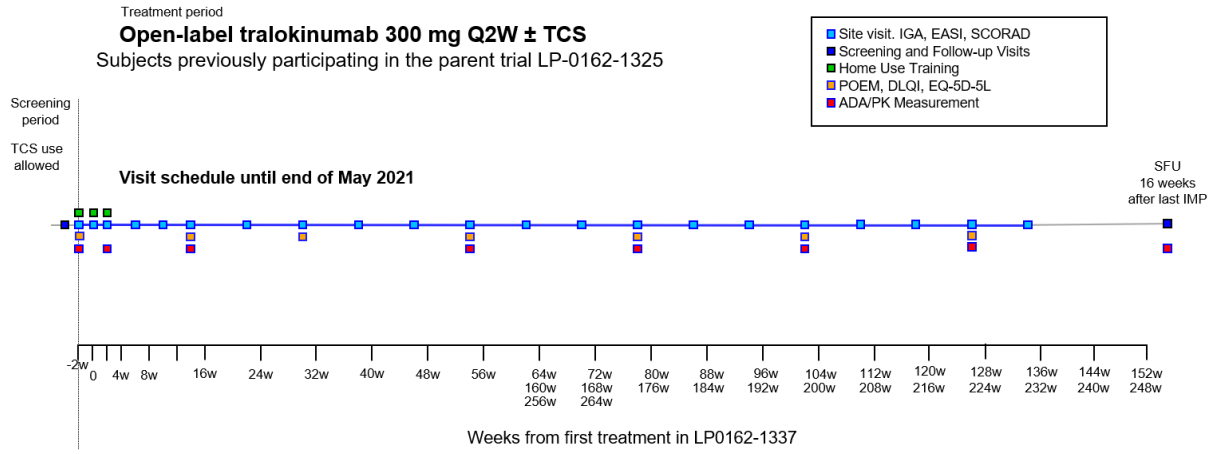
ECZTEND 試験は，過去にトラロキヌマブ試験に参加し，IMP 投与を受け，投与期間を完了した成人 AD 患者（18 歳以上）と青少年 AD 患者（12 歳から 18 歳未満）を対象に，トラロキヌマブの安全性および有効性を評価する，非盲検，単一群，多施設，長期投与第 3 相試験であり，現在継続中である（親試験は ECZTRA 1～8 または TRA-WEI-0015-I の各試験）（Panel 11）。ECZTEND 試験の参加者は約 1,600 例である。

ECZTEND 試験は，2 週間（Week -2～Week 0）のスクリーニング期間，および約半年から最長 5 年間の長期投与期間（期間は被験者の参加時点によって異なる）からなり，スクリーニング期間は，多くの被験者で親試験の最終期間と重複すると予想される。盲検下で行われた親試験から長期投与試験に移行する際，被験者への親試験で割り付けられた IMP の盲検解除は行わない。

ECZTEND 試験では，ベースライン時に初回負荷投与としてトラロキヌマブ 600 mg を投与する［ただし，ECZTRA 6 試験（青年を対象とした試験）から移行した被験者については，600 mg ではなく 300 mg を投与］。その後，全ての被験者にトラロキヌマブ 300 mg を Q2W で SC 投与する。場合によって，被験者または介護者はトレーニングを受け，被験者の自宅での自己注射または介護者による注射で投与する。

ECZTEND 試験は継続中であるが，中間 SAP に記述したとおり，親試験 ECZTRA 1 に参加した日本人成人被験者から得られた一部のデータと，解析を含めた中間 CTR（Week 104 までのデータ。データカットオフ日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を提出資料に含めた（J-ECZTEND）。本資料には J-ECZTEND の有効性の結果を要約する。

Panel 11　長期投与試験 ECZTEND の試験デザイン



Notes: Subjects can be included in ECZTEND after completion of the treatment period in the parent trial, and continue with a long-term treatment period of approximately 0.5 to 5 years in ECZTEND.

Abbreviations: ADA = anti-drug antibodies; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; EQ-5D-5L = EuroQoL 5 Dimension Health Questionnaire 5-Level; IGA = Investigator's Global Assessment; IMP = investigational medicinal product; PK = pharmacokinetics; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; Q2W = every second week; SCORAD = Scoring Atopic Dermatitis; SFU = safety follow-up; TCS = topical corticosteroids; w = weeks.

2.6.2　被験者の内訳とベースライン時の人口統計学的特性

J-ECZTEND に含めた被験者の内訳とベースラインでの疾患特徴を 5.2.3 項と 5.3.3 項にまとめた。

2.6.3　有効性の結果

J-ECZTEND からのデータを 5.4.3 項に記述する。

3　全ての試験を通しての結果の比較と解析（初期投与期間）

本項では，主要第 3 相試験で得られた有効性成績を比較することで，トラロキヌマブの単剤投与（ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験）と，TCS との併用投与（ECZTRA 3 試験）の有効性を示す。また必要に応じて，ワクチン試験（ECZTRA 5）および用量設定試験（D2213C00001）の成績を主要第 3 相試験と比較する。

ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験は，Week 52 まで同一試験デザインであることから，併合解析データは，これらの試験を併合（単剤投与プール）したデータとして示す（Panel 2 参照）。単剤投与プールはトラロキヌマブの治療効果をより正確に推定することができる。

単剤投与プールを対象とした有効性併合解析では，主要評価項目（Week 16 時点での IGA 0/1 および EASI-75）については，人口統計学的特性およびベースライン特性（疾患の特性など），併用療法および疾患で分けた部分集団で評価し，主な人口統計学的要因および関連する内因的または外因的要因が有効性に与える影響を特定した（3.3 項参照）。

本項では，初期投与期間の有効性を評価する。維持投与，継続投与および非盲検期間の有効性の評価を 5 項および M5.3.5.3 ISE SAP AD，6.3.5 項に示す。試験全体集団と日本人部分集団との間のトラロキヌマブ単剤療法の有効性の一貫性を評価するため，ECZTRA 1 試験に参加した日本人被験者の初期投与期間のベースライン特性（3.1 項）と主要評価項目（3.2.1 項）および主な副次的評価項目（3.2.2 項）を ECZTRA 1 試験の試験全体集団と比較する。また，日本人被験者と日本人以外の被験者間で，トラロキヌマブと TCS を併用した場合の有効性の類似性を評価するため，ベースライン特性（3.1 項），主要評価項目（3.2.1 項），主な副次的評価項目（3.2.2 項），および類似性の評価に関連があると考えられる一部の評価項目（3.2.3.1.2 項および 3.2.3.7.2 項）を，日本人被験者が参加した ECZTRA 8 試験と日本人以外の被験者が参加した ECZTRA 3 試験で比較した。有効性の全ての評価項目の結果を M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR，9 項に示す。

3.1　試験対象集団

3.1.1　被験者の内訳

3.1.1.1　全ての被験者

主要第 3 相試験と単剤投与プール（ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験）における被験者の内訳を Panel 12 に要約する。全体として，被験者の内訳は試験間で同様であった。

単剤投与試験 2 試験（ECZTRA1 および ECZTRA2 試験）では，合計 1,596 例が無作為化され，トラロキヌマブ投与群に 1,196 例，プラセボ投与群に 400 例が割り付けられた。トラロキヌマブ投与群 4 例，プラセボ投与群 2 例には IMP が投与されなかったため，FAS はトラロキヌマブ投与群 1,192 例，プラセボ投与群 398 例となった（Panel 12）。

単剤投与試験では，被験者は高い割合で初期投与期間を完了した。無作為化された被験者 1,596 例のうち，Week 16 までに IMP 投与を完全に中止した被験者は 124 例（7.8%）で，その割

合は，トラロキヌマブ投与群の方が，プラセボ投与群よりやや低かった（7.0% vs. 10.0%）。投与群間で IMP 中止の理由に，明らかな違いはなかった（Panel 12）。

ECZTRA 3 試験では，380 例が無作為化され，トラロキヌマブ ＋TCS 投与群に 253 例，プラセボ ＋TCS 投与群に 127 例が割り付けられた。IMP が投与されなかった被験者は各投与群 1 例であり，FAS はトラロキヌマブ ＋TCS 投与群 252 例，プラセボ ＋TCS 投与群 126 例となった。単剤投与試験と同様，初期投与期間を完了した被験者の割合は高く，Week 16 までに IMP 投与を完全に中止した被験者は，トラロキヌマブ ＋TCS 投与群で 6.7%，プラセボ ＋TCS 投与群で 4.7%であった。IMP 中止の理由に両投与群間で明らかな違いはなかった（Panel 12）。

ECZTRA 5 試験では，合計 215 例が無作為化され，トラロキヌマブ投与群に 107 例，プラセボ投与群に 108 例が割り付けられた（M5.3.5.1 ECZTRA 5 CTR，表 2.2）。トラロキヌマブ投与群 1 例で IMP が投与されなかったため，FAS はトラロキヌマブ投与群 106 例，プラセボ投与群 108 例となった。Week 16 までに IMP 投与を完全に中止した被験者は合計 24 例（11.2%）で，その割合はプラセボ投与群の方が，トラロキヌマブ投与群よりも高かった（15.7% vs. 6.5%）。中止の理由が AE であった被験者の割合は両投与群で同様であったが，「追跡不能」および「その他」であった被験者の割合は，プラセボ投与群の方がトラロキヌマブ投与群よりも高かった。

ECZTRA 1～3 試験の維持投与・継続投与および非盲検期間の被験者の内訳を 5.2 項に記述する。

Panel 12　主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間における被験者の内訳（無作為化された全ての被験者）

	ECZTRA 1		ECZTRA 2		ECZTRA 1+2		ECZTRA 3	
	Tralokinumab Q2W (n=603)	Placebo (n=199)	Tralokinumab Q2W (n=593)	Placebo (n=201)	Tralokinumab Q2W (n=1196)	Placebo (n=400)	Tralokinumab Q2W+TCS (n=253)	Placebo +TCS (n=127)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Randomised	603 (100.0)	199 (100.0)	593 (100.0)	201 (100.0)	1196 (100.0)	400 (100.0)	253 (100.0)	127 (100.0)
Not dosed	2 (0.3)	2 (1.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.8)
FAS	601 (99.7)	197 (99.0)	591 (99.7)	201 (100.0)	1192 (99.7)	398 (99.5)	252 (99.6)	126 (99.2)
SAS	602 (99.8)	196 (98.5)	592 (99.8)	200 (99.5)	1194 (99.8) [a]	396 (99.0) [a]	252 (99.6)	126 (99.2)
Permanently discontinued IMP before Week 16	51 (8.5)	17 (8.5)	33 (5.6)	22 (10.9)	84 (7.0)	40 (10.0)	17 (6.7)	6 (4.7)
Adverse event	12 (2.0)	5 (2.5)	7 (1.2)	4 (2.0)	19 (1.6)	10 (2.5)	5 (2.0)	1 (0.8)
Lost to follow-up	11 (1.8)	2 (1.0)	3 (0.5)	2 (1.0)	14 (1.2)	4 (1.0)	4 (1.6)	0 (0.0)
Withdrawal by subject	9 (1.5)	6 (3.0)	9 (1.5)	4 (2.0)	18 (1.5)	10 (2.5)	6 (2.4)	1 (0.8)
Lack of efficacy	6 (1.0)	2 (1.0)	5 (0.8)	4 (2.0)	11 (0.9)	6 (1.5)	1 (0.4)	1 (0.8)
Other	13 (2.2)	2 (1.0)	9 (1.5)	8 (4.0)	22 (1.8)	10 (2.5)	1 (0.4)	3 (2.4)
Completed Week 16 on treatment	550 (91.2)	179 (89.9)	558 (94.1)	179 (89.1)	1108 (92.6)	358 (89.5)	235 (92.9)	120 (94.5)

Notes: Reasons for permanent discontinuations of IMP for the monotherapy pool are illustrated graphically in M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Figure 2.5.

Two placebo subjects received a tralokinumab dose in the initial period and are therefore assigned to the tralokinumab arm with regards to safety assessments.

Abbreviations: FAS = full analysis set; IMP = investigational medicinal product; n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects; SAS = safety analysis set; TCS = topical corticosteroids, Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Table 2.1, M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Table 2.2, M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR Table 2.2, M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Table 2.2

See also M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Table 2.5

3.1.1.2 日本人被験者

ECZTRA 1 試験

ECZTRA 1 試験の初期投与期間における被験者の内訳を，日本人被験者は Panel 13 に，試験全体集団は Panel 12 に示す。全般的に，ECZTRA 1 試験の被験者の内訳は，試験全体集団と日本人部分集団の間で類似していた。

ECZTRA 1 試験で無作為化された日本人被験者は合計 127 例で，このうち 96 例はトラロキヌマブ投与群，31 例はプラセボ投与群であった。これら無作為化された全ての日本人被験者が投与を受けている。初期投与期間での日本人被験者の試験継続率は高く，Week 16 までの投与を完了した割合は日本人被験者（トラロキヌマブ投与群で 93.8%，プラセボ投与群で 100%）であり，試験全体集団（トラロキヌマブ投与群で 91.2%と，プラセボ投与群で 89.9%）よりもわずかに高かった（Panel 12）。

Panel 13 ECZTRA 1 試験の初期投与期間における日本人被験者の内訳（無作為化された全ての被験者）

	Tralokinumab Q2W (n= 96)	Placebo (n= 31)
	Subjects (%)	Subjects (%)
Randomised	96(100.0)	31(100.0)
Full analysis set	96(100.0)	31(100.0)
Safety analysis set[b]	96(100.0)	31(100.0)
Per protocol analysis set	96(100.0)	31(100.0)
Permanently discontinued IMP before Week 16	6(6.3)	0(0.0)
Adverse event	1(1.0)	0(0.0)
Other	5(5.2)	0(0.0)
Completed Week 16 on treatment[a]	90(93.8)	31(100.0)

Notes:

a) I.e. no permanent discontinuation of IMP before Week 16.

b) One placebo subject received a tralokinumab dose in the initial period and is therefore assigned to the tralokinumab group with regards to safety assessments.

Abbreviations: IMP = investigational medicinal product; n = number of subjects in analysis set; Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Table J.2.2

ECZTRA 8 試験

ECZTRA 8 試験の投与期間における被験者の内訳を Panel 14 に要約する。合計 106 例を 1:1 の割合で無作為化した（53 例ずつをトラロキヌマブ Q2W + TCS とプラセボ + TCS にそれぞれ無作為化した）。106 例全てに IMP が少なくとも 1 回投与された。トラロキヌマブ + TCS 投与群の 53 例全例と，プラセボ + TCS 投与群の 53 例中 52 例が，Week 16 までの投与を完了した（プラセボ + TCS 投与群の 1 例は，「その他」の理由により IMP を完全に中止した）。被験者の多く（トラロキヌマブ + TCS 投与群の 45 例と，プラセボ + TCS 投与群の 49 例）が，安全性追跡調査来院の前に ECZTEND に移行した。

Panel 14：ECZTRA 8 試験の投与期間における被験者の内訳（無作為化された全ての被験者）

	Tralokinumab Q2W + TCS (n= 53)		Placebo + TCS (n= 53)	
	N (%)	Week 16* attendance Yes / No	N (%)	Week 16* attendance Yes / No
Randomised	53 (100.0)	53/ 0	53 (100.0)	53/ 0
Full analysis set	53 (100.0)	53/ 0	53 (100.0)	53/ 0
Safety analysis set	53 (100.0)	53/ 0	53 (100.0)	53/ 0
Safety follow-up analysis set	8 (15.1)	8/ 0	4 (7.5)	4/ 0
Permanently discontinued IMP before Week 16	0 (0.0)	0/ 0	1 (1.9)	1/ 0
Other	0 (0.0)	0/ 0	1 (1.9)	1/ 0
Completed Week 16 on treatment**	53 (100.0)	-	52 (98.1)	-

Notes: * Including the nominal Week 16 visit after permanent discontinuation of IMP. ** i.e. no permanent discontinuation of IMP before Week 16.

Abbreviations: IMP = investigational medicinal product; n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects with observation; Q2W = every 2 weeks; TCS = topical corticosteroids.

Cross-reference: M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR Table 2.2

See also: M5.3.5.3 JP ISE ECZTRA 8 Table 1.1.1

3.1.2 人口統計学的特性およびベースライン特性

3.1.2.1 全ての被験者

主要第 3 相試験と単剤投与プールにおける人口統計学的特性とベースライン特性を Panel 15 に要約する。全体的にベースライン特性はいずれの試験でも同様で，各試験の投与群間で均等に分布していた。全ての試験で，平均年齢は 35～40 歳で，性別は男性の方がやや多かった。ただし，ECZTRA 3 試験のトラロキヌマブ + TCS 投与群では，男性と女性がほぼ均等であった。被験者の大半は白人で，次にアジア人，黒人またはアフリカ系アメリカ人が続いた。ほとんどは欧州または米国の被験者であった。平均体重は 76～80 kg，平均 BMI は 26～28 kg/m^2 であった。

ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験では被験者の参加国・地域が異なり，ECZTRA 2 試験では北米の被験者が多く，ECZTRA 1 試験では欧州の被験者が多かった（Panel 15）。欧州の参加国は 2 試験間で重複はなかった。全ての試験でアジアから参加したが，参加国は試験間で異なり，ECZTRA 1 試験では日本が参加し，ECZTRA 2 試験では韓国が参加した。オーストラリアが参加した試験は ECZTRA 2 試験のみであった。ECZTRA 3 試験の参加国は ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験と重複したが，欧州の 2 ヵ国は ECZTRA 3 試験のみ参加した（Panel 15）。

ECZTRA 5 試験での人口統計学的特性とベースライン特性は，投与群間でおおむね均衡しており，全体的に主要第 3 相試験と同様であった。しかし，ECZTRA 5 試験の試験全体集団の年齢は主要第 3 相試験よりやや若く，平均年齢は 34.2 歳であった（M5.3.5.1 ECZTRA 5 CTR, 表 1.1）。これは，ECZTRA 5 試験のみ，年齢の上限を 54 歳に設定したためである（M2.7.3 Appendix 1，表 1）。さらに，ECZTRA 5 試験では投与群間で性別の分布に偏りがあり，トラロキヌマブ投与群では男性と女性の分布が同様であったが，プラセボ投与群では半数以上が女性であった（M5.3.5.1 ECZTRA 5 CTR，表 1.1）。

Panel 15 主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験におけるベースラインでの人口統計学的特性（無作為化された全ての被験者）

	ECZTRA 1		ECZTRA 2		ECZTRA 1+2		ECZTRA 3	
	Tralokinumab Q2W (n=603)	Placebo (n=199)	Tralokinumab Q2W (n=593)	Placebo (n=201)	Tralokinumab Q2W (n=1196)	Placebo (n=400)	Tralokinumab +TCS Q2W (n=253)	Placebo +TCS (n=127)
Age (years)								
N	603	199	593	201	1196	400	253	127
Mean(SD)	38.6 (13.7)	39.4 (15.2)	37.2 (14.7)	35.1 (14.0)	37.9 (14.2)	37.2 (14.8)	39.8 (15.3)	37.7 (14.8)
Median	37.0	37.0	34.0	30.0	36.0	35.0	37.0	34.0
Min;Max	18.0;92.0	18.0;82.0	18.0;86.0	18.0;80.0	18;92	18;82	18;80	18;78
Age group								
N	603	199	593	201	1196	400	253	127
18-64 years	574 (95.2%)	185 (93.0%)	563 (94.9%)	194 (96.5%)	1137 (95.1%)	379 (94.8%)	237 (93.7%)	119 (93.7%)
65-84 years	28 (4.6%)	14 (7.0%)	29 (4.9%)	7 (3.5%)	57 (4.8%)	21 (5.3%)	16 (6.3%)	8 (6.3%)
>=85 years	1 (0.2%)		1 (0.2%)		2 (0.2%)			
Sex								
N	603	199	593	201	1196	400	253	127
Male	351 (58.2%)	123 (61.8%)	359 (60.5%)	114 (56.7%)	710 (59.4%)	237 (59.3%)	125 (49.4%)	84 (66.1%)
Female	252 (41.8%)	76 (38.2%)	234 (39.5%)	87 (43.3%)	486 (40.6%)	163 (40.8%)	128 (50.6%)	43 (33.9%)
Weight (kg)								
N	599	197	588	200	1187	397	252	126
Mean(SD)	75.8 (19.4)	76.3 (17.4)	75.8 (17.7)	77.1 (18.5)	75.8 (18.6)	76.7 (17.9)	79.5 (19.4)	79.1 (17.2)
Median	74.0	75.0	73.5	74.0	74.0	75.0	77.0	78.0
Min;Max	37.0;165.0	40.0;161.2	42.0;150.0	46.3;156.0	37.0;165.0	40.0;161.2	46;148	46;131
BMI (kg/m^2)								
N	599	197	588	200	1187	397	252	126
Mean(SD)	26.0 (5.9)	25.8 (5.4)	26.2 (5.6)	26.7 (5.8)	26.1 (5.8)	26.2 (5.6)	27.6 (6.7)	27.0 (5.6)
Median	24.5	25.0	25.1	25.7	24.9	25.3	26.1	26.2
Min;Max	16.2;61.3	15.5;61.0	16.5;57.5	17.5;57.3	16.2;61.3	15.5;61.0	16.6;60.0	15.7;47.4
Race								
N	603	199	593	201	1196	400	253	127
White	426 (70.6%)	138 (69.3%)	374 (63.1%)	123 (61.2%)	800 (66.9%)	261 (65.3%)	203 (80.2%)	85 (66.9%)
BAA	41 (6.8%)	18 (9.0%)	43 (7.3%)	17 (8.5%)	84 (7.0%)	35 (8.8%)	23 (9.1%)	12 (9.4%)
Asian	120 (19.9%)	40 (20.1%)	154 (26.0%)	52 (25.9%)	274 (22.9%)	92 (23.0%)	17 (6.7%)	24 (18.9%)
HPI	5 (0.6%)	5 (0.8%)	1 (0.2%)	9 (4.5%)	6 (0.5%)		1 (0.4%)	1 (0.8%)
AIA	1 (0.2%)		2 (0.3%)		3 (0.3%)			
Other	8 (1.3%)		19 (3.2%)	9 (4.5%)	27 (2.3%)	9 (2.3%)	9 (3.6%)	5 (3.9%)
Missing	2 (0.3%)	3 (1.5%)			2 (0.2%)	3 (0.8%)		

	ECZTRA 1		ECZTRA 2		ECZTRA 1+2		ECZTRA 3	
	Tralokinumab Q2W (n=603)	Placebo (n=199)	Tralokinumab Q2W (n=593)	Placebo (n=201)	Tralokinumab Q2W (n=1196)	Placebo (n=400)	Tralokinumab +TCS Q2W (n=253)	Placebo +TCS (n=127)
Ethnicity								
N	603	199	593	201	1196	400	253	127
His. or Lat.	53 (8.8%)	17 (8.5%)	14 (2.4%)	8 (4.0%)	67 (5.6%)	25 (6.3%)	25 (9.9%)	10 (7.9%)
Not His. or Lat.	548 (90.9%)	178 (89.4%)	579 (97.6%)	193 (96.0%)	1127 (94.2%)	372 (93.0%)	228 (90.1%)	117 (92.1%)
Region								
N	603	199	593	201	1196	400	253	127
North America	149 (24.7%)	49 (24.6%)	270 (45.5%)	91 (45.3%)	419 (35.0%)	140 (35.0%)	106 (41.9%)	54 (42.5%)
Europe	358 (59.4%)	119 (59.8%)	175 (29.5%)	59 (29.4%)	533 (44.6%)	178 (44.5%)	147 (58.1%)	73 (57.5%)
Australia			90 (15.2%)	31 (15.4%)	90 (7.5%)	31 (7.8%)		
Asia	96 (15.9%)	31 (15.6%)	58 (9.8%)	20 (10.0%)	154 (12.9%)	51 (12.8%)		
Country								
N	603	199	593	201	1196	400	253	127
United States	149 (24.7%)	49 (24.6%)	124 (20.9%)	47 (23.4%)	273 (22.8%)	96 (24.0%)	72 (28.5%)	28 (22.0%)
Germany	200 (33.2%)	73 (36.7%)			200 (16.7%)	73 (18.3%)	42 (16.6%)	15 (11.8%)
France	85 (14.1%)	23 (11.6%)			85 (7.1%)	23 (5.8%)		
Spain	73 (12.1%)	23 (11.6%)			73 (6.1%)	23 (5.8%)	12 (4.7%)	15 (11.8%)
Japan	96 (15.9%)	31 (15.6%)			96 (8.0%)	31 (7.8%)		
Italy			31 (5.2%)	10 (5.0%)	31 (2.6%)	10 (2.5%)		
Korea			58 (9.8%)	20 (10.0%)	58 (4.8%)	20 (5.0%)		
Poland			67 (11.3%)	27 (13.4%)	67 (5.6%)	27 (6.8%)	48 (19.0%)	19 (15.0%)
Russia			14 (2.4%)	5 (2.5%)	14 (1.2%)	5 (1.3%)		
Australia			90 (15.2%)	31 (15.4%)	90 (7.5%)	31 (7.8%)		
Canada			146 (24.6%)	44 (21.9%)	146 (12.2%)	44 (11.0%)	34 (13.4%)	26 (20.5%)
Denmark			8 (1.3%)	2 (1.0%)	8 (0.7%)	2 (0.5%)		
Great Britain			55 (9.3%)	15 (7.5%)	55 (4.6%)	15 (3.8%)	21 (8.3%)	13 (10.2%)
Netherlands							9 (3.6%)	7 (5.5%)
Belgium							15 (5.9%)	4 (3.1%)

Abbreviations: AIA = American Indian or Alaska native; BAA = Black or African American; His. = Hispanic; HPI = native Hawaiian or other Pacific Islander; Lat. = Latino; n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects; SD = standard deviation; TCS = topical corticosteroids; Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Tables 1.1 and 1.6, M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Tables 1.1 and 1.15, M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR Tables 1.1 and 1.16, M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Tables 1.1 and 1.10
See also M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Tables 1.18 to 1.23

3.1.2.2 日本人被験者

ECZTRA 1 試験

ECZTRA 1 試験に参加した日本人被験者および試験全体対象集団の人口統計学的特性とベースライン時の特性を，それぞれ Panel 16 および Panel 15 に要約する。全体的にベースラインでの特性は試験全体集団と日本人部分集団とでほぼ同様であり，投与群間でおおむね均衡がとれていた。

平均年齢は，日本人部分集団ではトラロキヌマブ投与群で 40.0 歳，プラセボ投与群で 35.6 歳，試験全体集団ではそれぞれ 38.6 歳，39.4 歳であり，両集団でほぼ同じであった（Panel 15）。

日本人部分集団では男性の方が女性よりも多く（64.6%，35.4%），試験全体集団でも同程度であった（59.1%，40.9%）（Panel 15）。

平均体重は，日本人部分集団の方が試験全体集団よりも明らかに軽く［64 kg，76 kg（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 1.15）］，平均 BMI は日本人被験者の方がわずかに小さかった［23.5 kg/m^2，26.0 kg/m^2（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 1.15）］。

Panel 16　ECZTRA 1 試験に参加した日本人被験者のベースライン時の人口統計学的特性（無作為化された全ての日本人被験者）

	All randomised (n=127)	Tralokinumab Q2W (n=96)	Placebo (n=31)
Age			
N	127	96	31
Mean (SD)	39.0(11.5)	40.0(11.9)	35.6(9.9)
Median	39.0	39.0	36.0
Q1; Q3	30.0;46.0	30.0;46.5	26.0;43.0
Min; Max	19.0;73.0	19.0;73.0	19.0;55.0
Age group			
N	127	96	31
18-64	125(98.4%)	94(97.9%)	31(100.0%)
65-84	2(1.6%)	2(2.1%)	
Sex			
N	127	96	31
Male	82(64.6%)	59(61.5%)	23(74.2%)
Female	45(35.4%)	37(38.5%)	8(25.8%)
Weight (kg)			
N	127	96	31
Mean (SD)	64.0(14.2)	63.0(14.1)	67.0(14.5)
Median	63.0	61.5	65.0
Q1;Q3	55.0;70.0	54.0;70.0	58.0;77.0
Min;Max	37.0;107.0	37.0;107.0	40.0;104.0
BMI (kg/m^2)			
N	127	96	31
Mean (SD)	23.5(4.3)	23.2(4.1)	24.5(4.7)
Median	23.1	22.7	23.7
Q1;Q3	20.4;25.5	20.4;25.4	21.8;26.4
Min;Max	16.2;39.9	16.2;37.9	17.3;39.9
Race			
N	127	96	31
Asian	127(100.0%)	96(100.0%)	31(100.0%)
Ethnicity			
N	127	96	31
Not hispanic or latino	127(100.0%)	96(100.0%)	31(100.0%)
Region			
N	127	96	31
Japan	127(100.0%)	96(100.0%)	31(100.0%)
Country			
N	127	96	31
Japan	127(100.0%)	96(100.0%)	31(100.0%)

24JAN20:20:13:19 LP0162-1325 t_100010_bas_demo.doc

Abbreviations: n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects; SD = standard deviation; Q1: 1st quartile; Q3: 3rd quartile; Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Table J.1.1 and J.1.10

ECZTRA 8 試験

ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の人口統計学的特性とベースライン特性を Panel 17 に要約する。ECZTRA 8 試験の人口統計学的特性は，トラロキヌマブ ＋TCS 投与群では，男性の割合がプラセボ ＋TCS 投与群に比べ高いことを除き，投与群間で均衡がとれていた。全ての被験者は成人の日本人で，平均年齢は両投与群で 39 歳であった。トラロキヌマブ ＋TCS 投与群の 1 例は，高齢者の年齢グループ（65 歳以上）に属していた。両投与群で，男性被験者の方が女性被験者に比べ多かった。

全体として，ECZTRA 3 試験と ECZTRA 8 試験の試験集団間で，人口統計学的特性とベースライン特性において，性別の分布（ECZTRA 8 試験の男性被験者の割合が高い）と体重（ECZTRA 3 試験の平均体重が重い）の違いを除いて類似していた。

Panel 17　ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の投与期間におけるベースライン特性（無作為化された全ての被験者）

	ECZTRA 8			ECZTRA 3		
	All Randomised (n=106)	Tralokinumab Q2W + TCS (n=53)	Placebo + TCS (n=53)	All Randomised (n=380)	Tralokinumab Q2W + TCS (n=253)	Placebo + TCS (n=127)
Age (years)						
N	106	53	53	380	253	127
Mean (SD)	39.0 (12.89)	39.0 (13.74)	38.9 (12.12)	39.1 (15.18)	39.8 (15.35)	37.7 (14.80)
Median	39.0	38.0	39.0	36.0	37.0	34.0
Q1;Q3	(28.0;48.0)	(28.0;48.0)	(30.0;48.0)	(27.0;51.0)	(28.0;52.0)	(24.0;50.0)
Min;Max	19;71	19;71	20;64	18;80	18;80	18;78
Age Group, N (%)						
N (%)	106 (100.0)	53 (100.0)	53 (100.0)	380 (100.0)	253 (100.0)	127 (100.0)
18-64 years	105 (99.1)	52 (98.1)	53 (100.0)	356 (93.7)	237 (93.7)	119 (93.7)
65-84 years	1 (0.9)	1 (1.9)		24 (6.3)	16 (6.3)	8 (6.3)
Sex, N (%)						
N (%)	106 (100.0)	53 (100.0)	53 (100.0)	380 (100.0)	253 (100.0)	127 (100.0)
Male	67 (63.2)	36 (67.9)	31 (58.5)	209 (55.0)	125 (49.4)	84 (66.1)
Female	39 (36.8)	17 (32.1)	22 (41.5)	171 (45.0)	128 (50.6)	43 (33.9)
Weight (kg)						
N	106	53	53	378	252	126
Mean (SD)	67.4 (15.35)	66.8 (13.08)	67.9 (17.44)	79.4 (18.66)	79.5 (19.37)	79.1 (17.22)
Median	66.5	64.0	67.0	77.1	77.0	78.0
Q1;Q3	(57.0;75.0)	(57.0;74.0)	(53.0;79.0)	(66.0;89.0)	(65.9;90.0)	(66.0;88.0)
Min;Max	40;113	45;112	40;113	46;148	46;148	46;131
BMI (kg/m^2)						
N	106	53	53	378	252	126
Mean (SD)	24.19 (4.984)	24.25 (4.314)	24.13 (5.616)	27.40 (6.330)	27.58 (6.679)	27.03 (5.573)
Median	23.28	23.32	23.15	26.12	26.07	26.24
Q1;Q3	(21.08;26.79)	(21.37;26.40)	(20.34;26.79)	(23.03;30.44)	(23.04;31.32)	(22.96;29.76)
Min;Max	16.1;47.0	17.1;39.7	16.1;47.0	15.7;60.0	16.6;60.0	15.7;47.4

Notes: Treatment period: treatment period for ECZTRA 8 and initial treatment period for ECZTRA 3.

Abbreviations: BMI = body mass index; IMP = investigational medicinal product; n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects with observation; Q1 = 1st quartile; Q3 = 3rd quartile; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation; TCS = topical corticosteroids.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 JP ISE ECZTRA 8 Table 1.2.1 and 1.2.7

3.1.3 ベースラインでの疾患特性

3.1.3.1 全ての被験者

主要第 3 相試験および単剤投与プールにおけるベースラインでの疾患特性を Panel 18 に要約する。ベースラインでの疾患特性は，試験間でおおむね同様であったが，ECZTRA 3 試験では他の試験に比べ重症度はやや低かった。ベースライン時の疾患特性は，いずれの試験の投与群間でも均等に分布していた。

試験全体集団におけるベースライン時の AD 疾病負荷は全般的に重く，各投与群で 46～51%の被験者の IGA スコアは重度の AD（IGA スコア 4）で，EASI（平均 29～33），SCORAD（平均 67～72），そう痒 NRS の日内最高値（平均 8），DLQI（平均 17）の各スコアも高かった。ベースライン時の平均 BSA は試験全体で約 50%であり，罹病期間は 28～30 年であった。ベースライン時の POEM と HADS の平均スコアも試験全体で同様であり，POEM の平均は 22～23，HADS の平均は 12～13 であった。ECZTRA 3 試験では，ベースライン時の平均 BSA，IGA および EASI スコアが示すように，治験担当医師の評価によるベースラインでの重症度スコアはやや低かったが，被験者自身が評価した重症度は ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験とほぼ同様であった（Panel 18）。

ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験では，ベースライン時の IGA に地域間差があった。ECZTRA 1 試験では，日本の方が北米および欧州より重度の被験者が多かった（それぞれ 66.1%，36.4%，52.6%）（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 1.20）。ECZTRA 2 試験では，オーストラリアの方が北米，欧州およびアジア（韓国）より重度の被験者が多かった（それぞれ 63.6%，43.2%，51.3%，43.6%）（M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR，表 1.21）。同様の傾向がベースライン時の EASI にも見られた（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 1.21；M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR，表 1.22）。

ECZTRA1 では，無作為化された日本人被験者において，ベースライン時の IGA が中等度および重度のいずれの被験者においても，平均ベースライン EASI 値は，北米および欧米に比べ，高かった（Panel 19）。

ECZTRA 2 試験では，オーストラリアの方が，北米，欧州およびアジア（韓国）よりベースライン時の IGA は重度で，平均 EASI は高かった。しかし，ベースライン時の IGA が中等度のオーストラリア被験者の平均 EASI は，他の地域の被験者と同様であった。

ECZTRA 5 試験では，ベースライン時の疾患特性の分布は投与群間で同様であった。全般的に ECZTRA 5 試験では，主要第 3 相試験よりベースライン時の AD は軽度で，IGA スコアで重度の被験者は 32.6%，中等度は 67.0%，EASI スコアの平均値は 26.5，SCORAD スコアの平均値は 64.7，DLQI スコアの平均値は 14.5 であった。ベースライン時の BSA の平均値は 41.4%で，本試験の被験者は主要第 3 相試験より若く，平均罹病期間は 21.2 年であった（M5.3.5.1 ECZTRA 5 CTR，表 1.3 および 1.7）。

Panel 18　主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験におけるベースラインでの疾患特性（無作為化された全ての被験者）

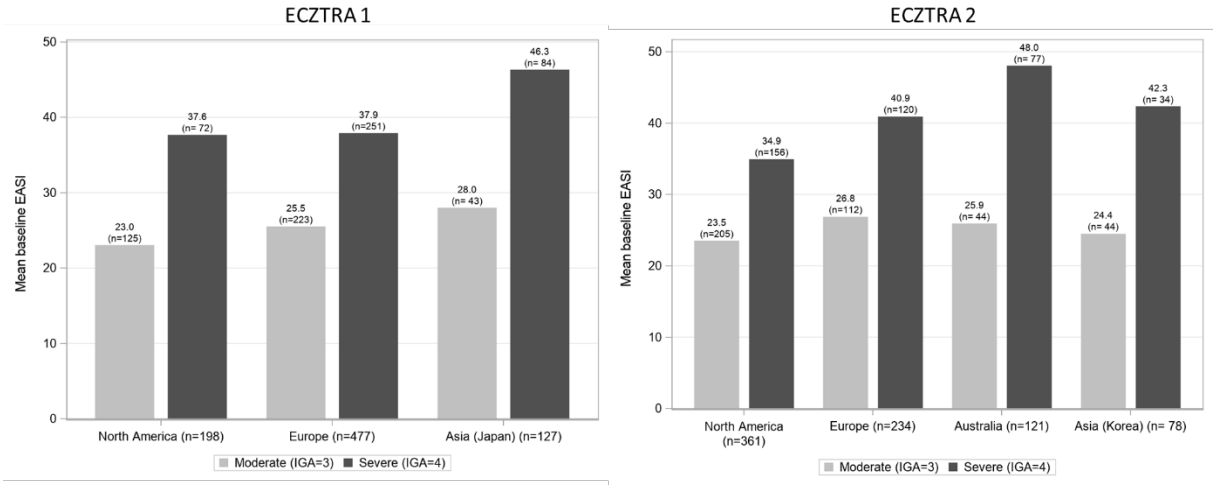
	ECZTRA 1		ECZTRA 2		ECZTRA 1+2		ECZTRA 3	
	Tralokinumab Q2W (n=603)	Placebo (n=199)	Tralokinumab Q2W (n=593)	Placebo (n=201)	Tralokinumab Q2W (n=1196)	Placebo (n=400)	Tralokinumab +TCS Q2W (n=253)	Placebo +TCS (n=127)
Baseline BSA (%)								
N	603	198	593	201	1196	399	253	127
Mean(SD)	52.7 (24.1)	54.2 (25.6)	52.6 (25.6)	53.0 (25.0)	52.7 (24.8)	53.6 (25.3)	47.6 (23.3)	49.0 (25.9)
Median	50.0	52.5	50.0	50.0	50.0	51.0	41.0	40.0
Min;Max	10;100	10;100	10;100	11;100	10;100	10;100	11;100	12;100
Age of AD onset (years)								
N	603	198	592	201	1195	399	253	126
Mean(SD)	10.7 (15.9)	9.7 (15.4)	8.9 (13.8)	7.7 (11.8)	9.8 (14.9)	8.7 (13.7)	11.8 (15.8)	9.0 (14.0)
Median	3.0	3.0	2.0	2.0	3.0	3.0	4.0	2.0
Min;Max	0;83	0;73	0;85	0;59	0;85	0;73	0;75	0;68
AD duration (years)								
N	603	198	592	201	1195	399	253	126
Mean(SD)	27.9 (14.5)	29.6 (15.1)	28.3 (15.9)	27.5 (14.7)	28.1 (15.2)	28.5 (14.9)	28.0 (16.5)	28.7 (15.0)
Median	27.0	28.0	25.5	25.0	26.0	26.0	27.0	26.0
Min;Max	1;71	1;77	1;74	1;73	1;74	1;77	1;77	2;71
IGA								
N	603	199	593	201	1196	400	253	127
Mod. disease	296 (49.1%)	95 (47.7%)	305 (51.4%)	100 (49.8%)	601 (50.3%)	195 (48.8%)	136 (53.8%)	66 (52.0%)
Sev. disease	305 (50.6%)	102 (51.3%)	286 (48.2%)	101 (50.2%)	591 (49.4%)	203 (50.8%)	116 (45.8%)	60 (47.2%)
Missing	2 (0.3%)	2 (1.0%)	2 (0.3%)		4 (0.3%)	2 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.8%)
EASI score								
N	601	197	591	201	1192	398	252	126
Mean(SD)	32.2 (13.7)	32.9 (13.9)	32.1 (14.3)	32.6 (13.9)	32.2 (14.0)	32.7 (13.9)	28.8 (12.0)	30.4 (12.8)
Median	28.2	30.3	28.2	29.6	28.2	29.8	24.7	26.5
Min;Max	16.0;72.0	16.0;70.8	15.4;72.0	16.0;72.0	15.4;72.0	16.0;72.0	15.8;68.4	16.1;72.0
Worst Daily Pruritus NRS (weekly average)								
N	598	195	584	200	1182	395	251	126
Mean(SD)	7.7 (1.4)	7.7 (1.4)	7.9 (1.5)	8.0 (1.4)	7.8 (1.5)	7.8 (1.4)	7.7 (1.5)	7.9 (1.5)
Median	7.9	7.9	8.0	8.1	7.9	8.0	8.0	8.0
Min;Max	2.5;10.0	3.0;10.0	2.3;10.0	4.0;10.0	2.3;10.0	3.0;10.0	3.0;10.0	4.4;10.0

	ECZTRA 1		ECZTRA 2		ECZTRA 1+2		ECZTRA 3	
	Tralokinumab Q2W (n=603)	Placebo (n=199)	Tralokinumab Q2W (n=593)	Placebo (n=201)	Tralokinumab Q2W (n=1196)	Placebo (n=400)	Tralokinumab +TCS Q2W (n=253)	Placebo +TCS (n=127)
Eczema-related Sleep NRS (weekly average)								
N	598	195	584	200			251	126
Mean(SD)	6.9 (2.0)	6.8 (1.9)	7.2 (2.0)	7.3 (2.1)			6.9 (2.1)	7.1 (2.2)
Median	7.1	7.0	7.4	7.9	NA		7.3	7.5
Min;Max	0.0;10.0	0.0;10.0	0.1;10.0	0.0;10.0			0.1;10.0	0.0;10.0
SCORAD score								
N	601	197	591	201	1192	398	252	126
Mean(SD)	70.3 (13.0)	71.7 (12.5)	70.0 (13.4)	70.5 (12.2)	70.2 (13.2)	71.1 (12.4)	67.0 (13.3)	68.9 (13.2)
Median	69.2	70.8	69.5	69.9	69.3	70.7	66.2	67.9
Min;Max	34.6;102.6	38.8;103.0	19.9;102.8	39.8;103.0	19.9;102.8	38.8;103.0	37.5;102.6	35.1;101.0
POEM								
N	589	194	586	200	1175	394	250	124
Mean(SD)	22.8 (5.1)	23.0 (4.6)	22.8 (4.9)	22.9 (5.1)	22.8 (5.0)	23.0 (4.8)	22.3 (5.1)	22.4 (5.6)
Median	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	23.0	24.0
Min;Max	3.0;28.0	4.0;28.0	6.0;28.0	0.0;28.0	3.0;28.0	0.0;28.0	6.0;28.0	3.0;28.0
DLQI score								
N	591	194	587	200	1178	394	250	125
Mean(SD)	16.8 (7.1)	17.0 (6.6)	17.7 (7.1)	17.8 (7.3)	17.3 (7.1)	17.5 (7.0)	17.6 (7.1)	17.2 (7.2)
Median	17.0	16.0	18.0	18.0	17.0	17.0	18.0	18.0
Min;Max	1;30	2;30	1;30	2;30	1.0;30.0	2.0;30.0	1.0;30.0	2.0;30.0
HADS total score								
N	589	194	585	200			250	125
Mean(SD)	12.5 (7.6)	13.1 (7.5)	12.9 (7.7)	13.0 (7.6)			11.7 (7.4)	11.8 (7.7)
Median	11.0	12.0	11.0	12.0	NA		11.0	10.0
Min;Max	0.0;37.0	0.0;39.0	0.0;38.0	0.0;36.0			0.0;35.0	0.0;35.0

Abbreviations: Mod. = moderate; n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects; NA = not applicable; SD = standard deviation; Sev. = severe; TCS = topical corticosteroids; Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Tables 1.2, 1.4, and 1.27, M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Tables 1.2, 1.9, 6.34, 6.45, and 6.50, M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR Tables 1.2, 1.10, 6.30, 6.46, and 6.41, M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Tables 1.2, 1.4, 6.30, 6.58, and 6.49

Panel 19　ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験における地域およびベースラインの IGA 別のベースライン時平均 EASI（無作為化された被験者）



Notes: Post-hoc analyses.
Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; n = number of subjects.
Cross-reference: M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Figure 1.56, M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR Figure 1.58

3.1.3.2　日本人被験者

ECZTRA 1 試験

ECZTRA 1 試験に参加した日本人被験者および試験全体集団のベースライン時の疾患特性を，Panel 20 および Panel 18 に要約する。日本人部分集団におけるベースライン時の疾患特性は，各投与群間でおおむね均衡がとれていた。

日本人部分集団は，全般にベースライン時の AD 疾病負荷が高い特徴があった。日本人部分集団は，試験全体集団に比べ，ベースライン時に IGA に従って重症と判断された被験者の割合が高かった（66.1%，50.7%。M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 1.20）。平均 EASI スコアと平均 SCORAD スコアについても，日本人被験者（Panel 20）の方が，試験全体集団よりも高かったが（EASI は 40.1，32.4，SCORAD は 76.0，70.6），そう痒 NRS の日内最高値と DLQI スコアは両集団間でほぼ同程度であった（そう痒 NRS の日内最高値は 7.6，7.7［M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 1.9），DLQI スコアは 15.0，16.9（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 1.9）］。

日本人被験者の方が試験全体集団より，ベースラインでの BSA に占める病変の平均割合は高く（71.5%，53.1%），AD 発症年齢はわずかに早く（7.9 歳，10.5 歳），AD 罹病期間はわずかに長かった（31.1 年，28.3 年）（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 1.2）。

ベースライン時の POEM の平均スコアと HADS の平均スコアは，両集団で同程度であった（POEM の平均スコアは，日本人ではトラロキヌマブ投与群で 22.20，プラセボ投与群で 22.87；試験全体集団では 22.8 と 23.0。HADS の平均スコアは日本人ではそれぞれ 12.4 と 13.2，試験全体集団では 12.5 と 13.1）（Panel 18）。同様に，湿疹に関連した睡眠の NRS（週平均）の平均値も，日本人部分集団と試験全体集団で同程度であった（日本人部分集団ではトラロキヌマブ投与群で 6.6，プラセボ投与群で 6.2，試験全体集団ではそれぞれ 6.9 と 6.8）（Panel 18）。

Panel 20　ECZTRA 1 試験に参加した日本人被験者のベースラインでの疾患特性
（無作為化された全ての被験者）

	All randomised (n=127)	Tralokinumab Q2W (n=96)	Placebo (n=31)
Baseline BSA (%)			
N	127	96	31
Mean (SD)	71.5(20.9)	70.0(22.1)	76.3(16.2)
Median	75.0	70.0	81.0
Q1;Q3	55.0;90.0	54.0;90.0	59.0;90.0
Min;Max	19;100	19;100	43;99
Age of onset of AD (years)			
N	127	96	31
Mean (SD)	7.9(10.9)	8.2(11.6)	6.6(8.6)
Median	3.0	3.0	3.0
Q1;Q3	1.0;10.0	0.5;10.5	1.0;10.0
Min;Max	0;57	0;57	0;33
Duration of AD (years)			
N	127	96	31
Mean (SD)	31.1(11.9)	31.8(12.5)	29.0(10.0)
Median	31.0	32.0	27.0
Q1;Q3	22.0;39.0	22.5;39.0	19.0;38.0
Min;Max	5;63	5;63	10;47
IGA			
N	127	96	31
Moderate Disease	43 (33.9%)	33 (34.4%)	10 (32.3%)
Severe Disease	84 (66.1%)	63 (65.6%)	21 (67.7%)
EASI			
N	127	96	31
Mean (SD)	40.1(15.5)	39.3(15.9)	42.3(13.9)
Median	37.4	35.9	39.5
Q1;Q3	28.4;50.8	27.0;51.2	31.1;50.1
Min;Max	16.0;72.0	16.0;72.0	19.2;70.8
SCORAD			
N	127	96	31
Mean (SD)	76.0(12.8)	75.1(13.8)	78.9(8.9)
Median	76.5	75.5	79.5
Q1;Q3	66.9;87.1	65.8;87.0	69.8;87.8
Min;Max	43.8;102.6	43.8;102.6	63.6;92.6
DLQI			
N	126	96	30
Mean (SD)	15.0(7.1)	14.7(7.2)	16.0(7.0)
Median	15.0	15.0	16.0
Q1;Q3	10.0;21.0	9.0;20.0	13.0;23.0
Min;Max	2;30	2;30	3;27
Worst Daily Pruritus NRS (weekly average)			
N	127	96	31
Mean (SD)	7.6(1.3)	7.7(1.3)	7.5(1.4)
Median	7.6	7.7	7.0
Q1;Q3	6.7;8.6	6.9;8.6	6.3;8.9
Min;Max	4.4;10.0	4.4;10.0	5.1;10.0
POEM			
N	126	96	30
Mean (SD)	22.36 (4.86)	22.20 (4.81)	22.87 (5.06)
Median	24.00	23.00	24.00

	All randomised (n=127)	Tralokinumab Q2W (n=96)	Placebo (n=31)
Q1;Q3	20.00;26.00	19.50;26.00	20.00;26.00
Min;Max	5.0;28.0;	9.0;28.0	5.0;28.0
HADS Total Score			
N	126	96	30
Mean (SD)	12.6 (8.4)	12.4 (8.2)	13.2 (8.9)
Median	12.0	12.0	13.0
Q1;Q3	6.0;18.0	6.0;17.0	5.0;20.2
Min;Max	0;37	0;37	0;37
Eczema-related Sleep NRS (weekly average)			
N	127	96	31
Mean (SD)	6.5 (2.1)	6.6 (2.1)	6.2 (2.1)
Median	6.5	6.6	6.3
Q1;Q3	5.2;8.1	5.1;8.2	4.7;7.4
Min;Max	0;10	0;10	0;10
23JAN20:15:38:44 LP0162-1325 t_100020_bas_bsa.doc			

Abbreviations: AD = Atopic Dermatitis; BSA: Body Surface Area; n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects; SD: Standard deviation; Q1 = 1st quartile; Q3 = 3rd quartile; Q2W = Every 2 weeks.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Table J.1.2, J.1.4, and M5.3.5.3 JP ISE Table 1.2

ECZTRA 8 試験

ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験におけるベースラインでの疾患特性を Panel 21 と Panel 22 に要約する。ECZTRA 8 試験のベースラインでの疾患特性は，トラロキヌマブ ＋TCS 投与群の平均 EASI スコアがプラセボ ＋TCS 投与群に比べ高かった（37.1，32.3）ことを除いて，投与群間で均衡がとれていた（Panel 22）。ベースラインでの平均 EASI スコアの偏りは，トラロキヌマブ ＋TCS 投与群において，ベースライン時の IGA が 4 である被験者の平均 EASI スコアが高いことによるものであった。一方，ベースライン時の IGA が 3 である被験者の平均 EASI スコアは，トラロキヌマブ ＋TCS 投与群とプラセボ ＋TCS 投与群間で同程度であった（M5.3.5.3 JP ISE ECZTRA 8，表 1.2.8）。

ベースラインでの疾患重症度は，平均 EASI スコア，平均 IGA スコア，および平均 BSA において，ECZTRA 8 試験の方が ECZTRA 3 試験に比べ高かった。平均 EASI スコアは，ECZTRA 8 試験では 34.7 であったのに対し，ECZTRA 3 試験では 29.4 であった。また IGA が重度であった被験者は，ECZTRA 8 試験では 56.6%であったのに対し，ECZTRA 3 試験では 46.3%であった（Panel 22）。平均 BSA は，ECZTRA 8 試験では 65.5%であったが，ECZTRA 3 試験では 48.1%であった（Panel 21）。

ECZTRA 8 試験の有効性を解釈する場合，および ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の類似性を評価する際には，ECZTRA 8 試験の投与群間で観察されたベースラインでの EASI スコアの偏り（すなわち，トラロキヌマブ ＋TCS 投与群のベースラインでの疾患重症度がプラセボ ＋TCS 投与群に比べ高いこと）と，ベースラインでの疾患重症度全体が ECZTRA 3 試験と比べ，ECZTRA 8 試験で高いことを考慮する必要がある。

Panel 21　ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の投与期間におけるベースラインでの疾患特性（BSA，AD 発症年齢，AD 罹病期間）（無作為化された全ての被験者）

	ECZTRA 8			ECZTRA 3		
	All Randomised (n=106)	Tralokinumab Q2W + TCS (n=53)	Placebo + TCS (n=53)	All Randomised (n=380)	Tralokinumab Q2W + TCS (n=253)	Placebo + TCS (n=127)
Baseline BSA (%)						
N	106	53	53	380	253	127
Mean (SD)	65.5 (19.59)	66.6 (20.71)	64.4 (18.52)	48.1 (24.16)	47.6 (23.28)	49.0 (25.87)
Median	65.0	68.0	64.0	41.0	41.0	40.0
Q1;Q3	(52.0;81.0)	(52.0;83.0)	(51.0;80.0)	(28.0;69.5)	(30.0;63.0)	(26.0;74.0)
Min;Max	20;100	20;100	22;99	11;100	11;100	12;100
Age at onset of AD (years)						
N	106	53	53	379	253	126
Mean (SD)	7.6 (10.73)	7.0 (11.97)	8.2 (9.40)	10.9 (15.24)	11.8 (15.76)	9.0 (14.00)
Median	4.0	3.0	5.0	4.0	4.0	2.0
Q1;Q3	(1.0;10.0)	(1.0;6.0)	(1.0;14.0)	(1.0;16.0)	(1.0;18.0)	(1.0;12.0)
Min;Max	0;68	0;68	0;42	0;75	0;75	0;68
Duration of AD (years)						
N	106	53	53	379	253	126
Mean (SD)	31.4 (13.50)	32.0 (13.04)	30.8 (14.04)	28.2 (15.99)	28.0 (16.48)	28.7 (15.03)
Median	30.0	31.0	30.0	26.0	27.0	26.0
Q1;Q3	(23.0;41.0)	(24.0;41.0)	(23.0;41.0)	(17.0;39.0)	(17.0;39.0)	(18.0;39.0)
Min;Max	2;59	3;57	2;59	1;77	1;77	2;71

Notes: Treatment period: treatment period for ECZTRA 8 and initial treatment period for ECZTRA 3.

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BSA = Body Surface Area; n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects with observation; Q2W = every 2 weeks; Q1 = 1st quartile; Q3 = 3rd quartile; SD = standard deviation; TCS = topical corticosteroids

Cross-reference: M5.3.5.3 JP ISE ECZTRA 8 Table 1.2.2

Panel 22　ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の投与期間におけるベースラインでの疾患特性（IGA，EASI，SCORAD，DLQI，そう痒 NRS の日内最高値）（無作為化された全ての被験者）

	ECZTRA 8			ECZTRA 3		
	All Randomised (n=106)	Tralokinumab Q2W + TCS (n=53)	Placebo + TCS (n=53)	All Randomised (n=380)	Tralokinumab Q2W + TCS (n=253)	Placebo + TCS (n=127)
IGA, N (%)						
N (%)	106 (100.0)	53 (100.0)	53 (100.0)	380 (100.0)	253 (100.0)	127 (100.0)
Moderate Disease (IGA 3)	46 (43.4)	23 (43.4)	23 (43.4)	202 (53.2)	136 (53.8)	66 (52.0)
Severe Disease (IGA 4)	60 (56.6)	30 (56.6)	30 (56.6)	176 (46.3)	116 (45.8)	60 (47.2)
Missing				2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.8)
EASI Score						
N	106	53	53	378	252	126
Mean (SD)	34.71 (14.252)	37.12 (15.705)	32.30 (12.317)	29.35 (12.250)	28.81 (11.965)	30.42 (12.782)
Median	30.25	31.20	28.80	25.50	24.65	26.50
Q1;Q3	(23.40;44.80)	(25.50;48.40)	(22.80;42.90)	(19.20;37.10)	(18.40;35.90)	(19.90;39.30)
Min;Max	16.3;69.0	16.3;69.0	16.3;61.4	15.8;72.0	15.8;68.4	16.1;72.0
Worst Pruritus (eDiary)						
N	106	53	53	377	251	126
Mean (SD)	7.71 (1.513)	7.60 (1.653)	7.81 (1.366)	7.74 (1.507)	7.67 (1.514)	7.86 (1.490)
Median	8.00	7.57	8.00	8.00	8.00	8.00
Q1;Q3	(6.57;8.86)	(6.43;8.86)	(7.00;8.86)	(6.57;8.86)	(6.57;8.71)	(7.00;9.00)
Min;Max	4.3;10.0	4.3;10.0	4.7;10.0	3.0;10.0	3.0;10.0	4.4;10.0
SCORAD Score						
N	106	53	53	378	252	126
Mean (SD)	70.77 (13.083)	71.72 (13.790)	69.82 (12.394)	67.59 (13.246)	66.95 (13.256)	68.86 (13.187)
Median	70.25	69.70	70.50	66.50	66.15	67.85
Q1;Q3	(61.40;81.30)	(61.90;82.80)	(61.40;78.60)	(57.90;77.60)	(57.55;76.25)	(59.40;79.00)
Min;Max	35.3;101.1	35.3;101.1	41.1;95.3	35.1;102.6	37.5;102.6	35.1;101.0

	ECZTRA 8			ECZTRA 3		
	All Randomised (n=106)	Tralokinumab Q2W + TCS (n=53)	Placebo + TCS (n=53)	All Randomised (n=380)	Tralokinumab Q2W + TCS (n=253)	Placebo + TCS (n=127)
DLQI Score						
N	106	53	53	375	250	125
Mean (SD)	13.7 (6.65)	13.1 (6.92)	14.3 (6.39)	17.5 (7.09)	17.6 (7.07)	17.2 (7.15)
Median	14.0	12.0	15.0	18.0	18.0	18.0
Q1;Q3	(9.0;19.0)	(8.0;19.0)	(10.0;19.0)	(12.0;23.0)	(12.0;23.0)	(12.0;23.0)
Min;Max	2;30	2;30	2;30	1;30	1;30	2;30

Notes: Treatment period: treatment period for ECZTRA 8 and initial treatment period for ECZTRA 3.

Abbreviations: DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects with observation; NRS = numeric rating scale; Q2W = every 2 weeks; Q1 = 1st quartile; Q3 = 3rd quartile; SCORAD = Scoring Atopic Dermatitis; SD = standard deviation; TCS = topical corticosteroids.

Cross-reference: M5.3.5.3 JP ISE ECZTRA 8 Table 1.2.4

3.1.4 アトピー性疾患の既往歴

3.1.4.1 全ての被験者

主要第 3 相試験および単剤投与プールにおける被験者の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）を Panel 23 に要約した。アトピー性疾患の既往歴は全体的には試験間で同様で，各試験の投与群間でも同様であった。試験全体でベースライン時に喘息があった被験者の割合は 38～47%，食物アレルギーは 34～40%，枯草熱は 44～56%であった。

ECZTRA 5 試験では，ベースラインで喘息，食物アレルギーおよび枯草熱があった被験者の割合は，主要第 3 相試験を比べ同程度またはやや少なかった（それぞれ 33%，35%，43%）（M5.3.5.1 ECZTRA 5 CTR，表 1.13）。

Panel 23 主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験におけるアトピー性疾患の既往歴（無作為化された全ての被験者）

	ECZTRA 1		ECZTRA 2		ECZTRA 1+2		ECZTRA 3	
	Tralo Q2W (n=603)	Placebo (n=199)	Tralo Q2W (n=593)	Placebo (n=201)	Tralo Q2W (n=1196)	Placebo (n=400)	Tralo Q2W+TCS (n=253)	Placebo +TCS (n=127)
	N (%)		N (%)		N (%)		N (%)	
History of asthma								
Current	234 (38.8%)	78 (39.2%)	227 (38.3%)	81 (40.3%)	461 (38.5%)	159 (39.8%)	119 (47.0%)	58 (45.7%)
Past	71 (11.8%)	21 (10.6%)	76 (12.8%)	20 (10.0%)	147 (12.3%)	41 (10.3%)	28 (11.1%)	19 (15.0%)
Unknown	3 (0.5%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)	0 (0.0%)	6 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	
History of food allergy								
Current	203 (33.7%)	80 (40.2%)	205 (34.6%)	81 (40.3%)	408 (34.1%)	161 (40.3%)	90 (35.6%)	48 (37.8%)
Past	9 (1.5%)	2 (1.0%)	25 (4.2%)	2 (1.0%)	34 (2.8%)	4 (1.0%)	9 (3.6%)	3 (2.4%)
Unknown	7 (1.2%)	2 (1.0)	19 (3.2%)	7 (3.5%)	26 (2.2%)	9 (2.3%)	9 (3.6%)	6 (4.7%)
History of hay fever								
Current	263 (43.6%)	98 (49.2%)	309 (52.1%)	111 (55.2%)	572 (47.8%)	209 (52.3%)	141 (55.7%)	69 (54.3%)
Past	33 (5.5%)	7 (3.5%)	29 (4.9%)	9 (4.5%)	62 (5.2%)	16 (4.0%)	17 (6.7%)	3 (2.4%)
Unknown	8 (1.3%)	2 (1.0%)	5 (0.8%)	2 (1.0%)	13 (1.1%)	4 (1.0%)	6 (2.4%)	4 (3.1%)

Abbreviations: n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects; TCS = topical corticosteroids; tralo = tralokinumab; Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Table 1.17, M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Table 1.12, M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR Table 1.13, M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Table 1.7

3.1.4.2 日本人被験者

ECZTRA 1 試験

ECZTRA 1 試験に参加した日本人被験者および試験全体集団のアトピー性疾患の既往歴（喘息，食物アレルギー，枯草熱）を Panel 24 および Panel 23 に要約する。

日本人部分集団は，試験全体集団と比べ，ベースラインで喘息があった被験者の割合は低く（18.9%，38.9%）（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 1.12），食物アレルギーと枯草熱の割合は両集団で同程度であった（食物アレルギーは 33.1%，35.3%；枯草熱は 40.9%，45.0%）（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 1.12）。

Panel 24　ECZTRA 1 試験に参加した日本人被験者のアトピー性疾患の既往歴（無作為化された全ての被験者）

	All randomised (n=127) Subjects (%)	Tralokinumab Q2W (n=96) Subjects (%)	Placebo (n=31) Subjects (%)
Asthma			
Current	24(18.9)	20(20.8)	4(12.9)
Past	33(26.0)	25(26.0)	8(25.8)
Food allergy			
Current	42(33.1)	30(31.3)	12(38.7)
Past	7(5.5)	6(6.3)	1(3.2)
Unknown	1(0.8)	1(1.0)	0(0.0)
Hay fever			
Current	52(40.9)	39(40.6)	13(41.9)
Past	4(3.1)	4(4.2)	0(0.0)
Unknown	2(1.6)	2(2.1)	0(0.0)

23JAN20:15:24:05 LP0162-1325 t_100070_bas_athis.doc

Abbreviations: n = number of subjects in analysis set; Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Table J.1.7

ECZTRA 8 試験

ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験におけるアトピー性疾患の既往歴（喘息，食物アレルギー，枯草熱）を Panel 25 に要約する。ECZTRA 8 試験では，アトピー性疾患の現在および過去の既往歴は，中等症から重症の AD が長期間継続している集団で予想されるものであり，投与群間で観察された差はわずかであった。

アトピー性疾患の既往歴（Panel 25）と皮膚疾患の既往歴（M5.3.5.3 JP ISE ECZTRA 8，表 1.2.6）は，ECZTRA 3 試験と ECZTRA 8 試験の試験対象集団でおおむね類似していた。

Panel 25　ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の投与期間におけるアトピー性疾患の既往歴（無作為化された全ての被験者）

	ECZTRA 8						ECZTRA 3					
	All Randomised (n=106)		Tralokinumab Q2W + TCS (n=53)		Placebo + TCS (n=53)		All Randomised (n=380)		Tralokinumab Q2W + TCS (n=253)		Placebo + TCS (n=127)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Asthma												
Current	13	(12.3)	8	(15.1)	5	(9.4)	177	(46.6)	119	(47.0)	58	(45.7)
Past	26	(24.5)	11	(20.8)	15	(28.3)	47	(12.4)	28	(11.1)	19	(15.0)
Unknown							1	(0.3)	1	(0.4)		
Food allergy												
Current	23	(21.7)	13	(24.5)	10	(18.9)	138	(36.3)	90	(35.6)	48	(37.8)
Past	12	(11.3)	6	(11.3)	6	(11.3)	12	(3.2)	9	(3.6)	3	(2.4)
Unknown							15	(3.9)	9	(3.6)	6	(4.7)
Hay fever												
Current	40	(37.7)	20	(37.7)	20	(37.7)	210	(55.3)	141	(55.7)	69	(54.3)
Past	3	(2.8)	3	(5.7)			20	(5.3)	17	(6.7)	3	(2.4)
Unknown							10	(2.6)	6	(2.4)	4	(3.1)

Notes: Treatment period: treatment period for ECZTRA 8 and initial treatment period for ECZTRA 3.

Abbreviations: n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects with observation; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation; TCS = topical corticosteroids.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 JP ISE ECZTRA 8 Table 1.2.

3.1.5 AD 治療歴

3.1.5.1 全ての被験者

主要第 3 相試験と単剤投与プールの AD 治療歴を Panel 26 に要約した。各試験で，AD 治療歴は両投与群間でおおむね均衡がとれていたが，ECZTRA 3 試験では全身性ステロイド薬とメトトレキサートの使用にやや偏りがあった。

ほぼ全ての被験者が治験参加前に AD 治療を受けていた（99～100%）。TCS は前治療薬として最も多く使用されており，各試験の使用率は 96～100%であった。TCS の次に多かったのは全身性ステロイド薬で，各試験で 59～69%であった。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（2.8～7.0%）などの全身性免疫抑制剤も広く使用されていた。いずれの試験の試験全体集団も，既に高度な AD 治療を受けており，これはベースライン時の疾患特性で示された AD の高い疾患重症度と長期の罹病期間と一致していた。AD 治療歴は各試験でおおむね同様であった（Panel 26）。

前治療には地域差があったが，これは承認されている治療法，ガイドラインおよび慣行に地域差が反映されたものと考えられる（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，7.4.1 項；M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 1.4～1.6 参照）。

ECZTRA 5 試験では，AD 治療歴は投与群間でおおむね均衡がとれていた。治療歴のある被験者の割合は主要第 3 相試験に比べ低かったが，ECZTRA 5 試験では主要第 3 相試験に比べ，ベースラインにおける AD がやや軽度であったこと，および罹病期間が短かったことによる（3.1.2.2 項参照）（M5.3.5.1 ECZTRA 5 CTR，表 1.5）。

Panel 26　主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験における AD 治療歴（無作為化された全ての被験者）

	ECZTRA 1		ECZTRA 2		ECZTRA 1+2		ECZTRA 3	
	Tralo Q2W (n=603)	Placebo (n=199)	Tralo Q2W (n=593)	Placebo (n=201)	Tralo Q2W (n=1196)	Placebo (n=400)	Tralokinumab +TCS Q2W (n=253)	Placebo +TCS (n=127)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Any previous treatment[a]	598 (99.2%)	197(99.0%)	591(99.7%)	201 (100.0%)	1189 (99.4%)	398 (99.5%)	253 (100%)	127 (100%)
Topical corticosteroids	591 (98.0%)	195(98.0%)	584(98.5%)	200 (99.5%)	1175 (98.2%)	395 (98.8%)	251 (99.2%)	122 (96.1%)
Calcineurin inhibitors	298 (49.4%)	103(51.8%)	271(45.7%)	98 (48.8%)	569 (47.6%)	201 (50.3%)	127 (50.2%)	69 (54.3%)
Systemic steroids	357 (59.2%)	119(59.8%)	410(69.1%)	125 (62.2%)	767 (64.1%)	244 (61.0%)	148 (58.5%)	86 (67.7%)
Mycophenolate	27 (4.5%)	9 (4.5%)	37 (6.2%)	14 (7.0%)	64 (5.4%)	23 (5.8%)	7 (2.8%)	5 (3.9%)
Cyclosporine	227 (37.6%)	65 (32.7%)	204(34.4%)	65 (32.3%)	431 (36.0%)	130 (32.5%)	75 (29.6%)	43 (33.9%)
Methotrexate	77 (12.8%)	26 (13.1%)	127(21.4%)	38 (18.9%)	204 (17.1%)	64 (16.0%)	29 (11.5%)	30 (23.6%)
Azathioprine	39 (6.5%)	7 (3.5%)	72 (12.1%)	25 (12.4%)	111 (9.3%)	32 (8.0%)	13 (5.1%)	12 (9.4%)
Other immunosuppressant[b]	29 (4.8%)	11 (5.5%)	31 (5.2%)	10 (5.0%)	60 (5.0%)	21 (5.3%)	6 (2.4%)	0 (0.0%)
Phototherapy	291 (48.3%)	95 (47.7%)	258(43.5%)	89 (44.3%)	549 (45.9%)	184 (46.0%)	122 (48.2%)	53 (41.7%)

Notes:

a) Any previous treatment confirmed as yes.

b) Including e.g. biologic treatments, PDE4 inhibitors, investigational products.

Abbreviations: n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects; TCS = topical corticosteroids; Tralo = tralokinumab; Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Table 1.3 and 1.16, M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Table 1.3, M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR Table 1.3, M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Table 1.3
See also M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Table 1.28

3.1.5.2 日本人被験者

ECZTRA 1 試験

ECZTRA 1 試験に参加した日本人被験者および試験全体集団の AD に対する前治療を，Panel 27 および Panel 26 に要約する。日本人部分集団での AD に対する前治療は，トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群でおおむね均衡がとれていたが，プラセボ投与群では全身性ステロイド薬，その他の免疫抑制剤，光線療法を使用していた被験者の割合がやや高かった。

AD に対して使用された前治療は，日本人部分集団と試験全体集団で全体的にはほぼ同様であったが，カルシニューリン阻害薬の使用率およびその他の免疫抑制剤の使用率は，日本人部分集団の方が試験全体集団よりも高かった（カルシニューリン阻害薬は 72.4%，50.0%，その他の免疫抑制剤は 10.2%，5.0%）（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 1.3）。光線療法の使用率は，日本人部分集団の方が試験全体集団よりも低かった（26.0%，48.1%）（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 1.3）。最も強力な TCS の使用率は，日本人部分集団の方が試験全体集団よりも高かった（52.0%，25.8%）（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 1.6 と表 1.3）。

Panel 27 ECZTRA 1 試験に参加した日本人被験者における AD の前治療
（無作為化された全ての被験者）

Previous AD treatment	All randomised (n=127) Subjects (%)	Tralokinumab Q2W (n=96) Subjects (%)	Placebo (n=31) Subjects (%)
Any previous treatment[a]	127 (100.0)	96 (100.0)	31 (100.0)
Topical corticosteroids	127 (100.0)	96 (100.0)	31 (100.0)
Systemic steroids	55 (43.3)	46 (47.9)	9 (29.0)
Calcineurin inhibitors	92 (72.4)	67 (69.8)	25 (80.6)
Mycophenolate			
Cyclosporine	56 (44.1)	43 (44.8)	13 (41.9)
Methotrexate			
Azathioprine			
Other immunosuppressant	13 (10.2)	8 (8.3)	5 (16.1)
Phototherapy	33 (26.0)	28 (29.2)	5 (16.1)

23JAN20:12:57:16 LP0162-1325 t_100032_bas_ad_region.doc

Notes:

a) Any previous treatment confirmed as yes.

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; n = number of subjects; Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Table 1.6

ECZTRA 8 試験

ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験における被験者の AD 治療歴を Panel 28 に要約する。ECZTRA 8 試験では，全ての被験者が AD 治療歴を有していた。全体として，過去に使用した AD 治療薬の種類と AD 治療を受けた被験者の割合は両投与群で同程度であり，中等症から重症の AD が長期間継続している被験者集団に予想されるものであった。標的集団に予想されたとおり，全ての被験者が TCS を使用しており，その多くが外用カルシニューリン阻害剤，外用ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬などの外用剤も使用していた。試験対象集団の約 3 分の 1 が全身性ステロイド薬を使用していた。非選択的全身性免疫抑制剤に関しては，試験対象集団の約 3 分の 1 がシクロスポリンを使用していたのに対し，他の免疫抑制剤を使用していた割合はこれより低かった。ミコフェノール酸，メトトレキサート，アザチオプリンは使用されていなかったが，日本ではこれらの治療法は AD への使用が未承認であることが理由として考えられる。

ECZTRA 3 試験と ECZTRA 8 試験の試験対象集団は，AD 治療歴に関しておおむね類似していた。

Panel 28　ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の AD 治療歴（無作為化された全ての被験者）

	ECZTRA 8						ECZTRA 3					
	All Randomised (n=106)		Tralokinumab Q2W + TCS (n=53)		Placebo + TCS (n=53)		All Randomised (n=380)		Tralokinumab Q2W + TCS (n=253)		Placebo + TCS (n=127)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Any previous treatment*	106	(100.0)	53	(100.0)	53	(100.0)	380	(100.0)	253	(100.0)	127	(100.0)
Antibiotics	38	(35.8)	20	(37.7)	18	(34.0)	152	(40.0)	107	(42.3)	45	(35.4)
Topical corticosteroids	106	(100.0)	53	(100.0)	53	(100.0)	373	(98.2)	251	(99.2)	122	(96.1)
Systemic steroids	38	(35.8)	20	(37.7)	18	(34.0)	234	(61.6)	148	(58.5)	86	(67.7)
Topical calcineurin inhibitors	75	(70.8)	33	(62.3)	42	(79.2)	196	(51.6)	127	(50.2)	69	(54.3)
Topical JAK inhibitors	33	(31.1)	15	(28.3)	18	(34.0)						
Mycophenolate							12	(3.2)	7	(2.8)	5	(3.9)
Cyclosporine	31	(29.2)	18	(34.0)	13	(24.5)	118	(31.1)	75	(29.6)	43	(33.9)
Methotrexate							59	(15.5)	29	(11.5)	30	(23.6)
Azathioprine							25	(6.6)	13	(5.1)	12	(9.4)
Monoclonal antibody/Dupilumab	6	(5.7)	2	(3.8)	4	(7.5)	24	(6.3)	14	(5.5)	10	(7.9)
Other immunosuppressant	9	(8.5)	6	(11.3)	3	(5.7)	6	(1.6)	6	(2.4)		
Wet wraps	8	(7.5)	4	(7.5)	4	(7.5)	50	(13.2)	35	(13.8)	15	(11.8)
Phototherapy	28	(26.4)	17	(32.1)	11	(20.8)	175	(46.1)	122	(48.2)	53	(41.7)

Notes: * In ECZTRA 3 the category ‘Monoclonal antibody/Dupilumab’ could also include other monoclonal antibodies than dupilumab, whereas in ECZTRA 8 the category included previous treatment to dupilumab only.

Abbreviations: n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects with observation; Q2W = every 2 weeks; TCS = topical corticosteroids.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 JP ISE ECZTRA 8 Table 1.2.3

3.1.6 投与遵守

3.1.6.1 全ての被験者

主要第 3 相試験の IMP の用法・用量の遵守の割合は，いずれの試験においても高く，未投与回数が 0 または 1 回であった被験者の数は，初期投与期間で 92%を，維持投与期間および継続投与期間で 89%を超えていた（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 4.1 および 4.2；M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR，表 4.1 および 4.2；M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，表 4.1 および 4.2）。

ECZTRA 5 試験でも IMP の用法・用量の遵守の割合は高く，IMP の用法・用量を全て遵守，または未投与回数が 1 回であった被験者の数は 99%であり，両投与群で同等であった（M5.3.5.1 ECZTRA 5 CTR，表 4.1）。

3.1.6.2 日本人被験者

ECZTRA 1 試験

ECZTRA 1 試験の初期投与期間における IMP の用法・用量の割合の平均は，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：

- 日本人部分集団で全ての投与が行われた被験者の割合は，トラロキヌマブ投与群で 93.8%，プラセボ投与群で 100%であった（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 J.4.1）。
- 試験全体集団で全ての投与が行われた被験者の割合は，トラロキヌマブ投与群で 89.7%，プラセボ投与群で 87.2%であった（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 4.1）。

同様に，維持投与期間と非盲検投与期間における IMP の用法・用量の割合の平均も，日本人部分集団の方が試験全体集団よりも高かった：

- 維持投与期間で全ての投与が行われた被験者の割合は，日本人部分集団ではいずれの投与群でも 100%，試験全体集団では 76～83%であった（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 J.4.2 と表 4.2）。
- 非盲検投与期間で全ての投与が行われたか，または投与が行われなかった回数が 1 回のみであった被験者の割合は，日本人部分集団で 93.3%，試験全体集団では 95.1%であった（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 J.4.3 と表 4.3）。

ECZTRA 8 試験

ECZTRA 8 試験の投与遵守の割合は高く，トラロキヌマブ ＋TCS 投与群では 53 例全例，プラセボ ＋TCS 投与群では 53 例中 52 例が全ての IMP 投与を受けた（1 例で，投与が 1 回行われなかった）（M5.3.5.3 JP ISE ECZTRA 8，表 2.1.1）。

3.1.7　主要第 3 相試験における救援療法の使用

3.1.7.1　全ての被験者

1.6 項のとおり，ECZTRA 1，2，3 および 5 試験では，医学的に必要な場合（AD の耐え難い症状を管理するためなど），治験担当医師の裁量で AD に対する救援療法を可能とした。単剤投与試験では，救援療法として全身性抗炎症剤および抗炎症外用剤の使用が認められていた。
ECZTRA 3 試験では全身療法および提供された TCS であるモメタゾンフランカルボン酸エステル［欧州ではクラス 3（potent），米国ではクラス 4（mid-strength）］より高力価の TCS が使用された場合，救援療法とした。提供された TCS と同力価の TCS が使用された場合，その TCS を救援療法とするかどうか，治験担当医師が決定した。

ECZTRA 1～3 試験および単剤投与プールにおいて，初期投与期間中の救援療法および救援療法を最初に受けるまでの時間を，救援療法の種類ごとに Panel 29 および Panel 30 に示す。全ての試験で，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群に比べ，救援療法を受けた被験者数は少なく，最初に使用するまでの時間も長かった。またいずれの試験でも使用された救援療法の大部分が治験実施計画書で規定された TCS であった。全ての試験において，全身性の救援療法を受けた被験者数は少なかったが，全身性の救援療法を受けた被験者はプラセボ投与群の方でやや多かった。

トラロキヌマブ投与群の救援療法の使用率は，ECZTRA 1 試験の方が ECZTRA 2 試験よりも高かった（35.8%，22.8%）。このためトラロキヌマブ投与群の TCS 使用率は，ECZTRA 1 試験の方が ECZTRA 2 試験よりも高く（33.7%，19.4%），両試験でプラセボ投与群の方がトラロキヌマブ投与群より救援療法の使用率が高かった（プラセボ投与群における救援療法（全体）使用率：44.3～46.2%，そのうち TCS 使用率：36.8%～45.2%）（Panel 29）。

ECZTRA3 試験では，救援療法の使用は単剤投与プールより顕著に少なく，救援療法の使用率はトラロキヌマブ ＋TCS 投与群で 2.8%，プラセボ ＋TCS 投与群で 10.2%であった（Panel 29）。

Panel 29　主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間における救援療法（FAS）

	ECZTRA 1		ECZTRA 2		ECZTRA 1+2		ECZTRA 3	
	Tralo Q2W (n=603)	Placebo (n=199)	Tralo Q2W (n=593)	Placebo (n=201)	Tralo Q2W (n=1196)	Placebo (n=400)	Tralo Q2W+TCS (n=253)	Placebo +TCS (n=127)
	N (%)		N (%)		N (%)		N (%)	
Any rescue medication	216 (35.8%)	92 (46.2%)	135 (22.8%)	89 (44.3%)	351 (29.3%)	181 (45.3%)	7 (2.8%)	13 (10.2%)
Topical								
Corticosteroids	203 (33.7%)	90 (45.2%)	115 (19.4%)	74 (36.8%)	318 (26.6%)	164 (41.0%)	5 (2.0%)	10 (7.9%)
Other[a]	29 (4.8%)	13 (6.5%)	24 (4.0%)	11 (5.5%)	53 (4.4%)	24 (6.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Systemic								
Corticosteroids	18 (3.0%)	13 (6.5%)	9 (1.5%)	18 (9.0%)	27 (2.3%)	31 (7.8%)	3 (1.2%)	3 (2.4%)
Immunosuppr.[b]	6 (1.0%)	3 (1.5%)	6 (1.0%)	15 (7.5%)	12 (1.0%)	18 (4.5%)	0 (0.0%)	3 (2.4%)
Other[c]	2 (0.3%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	2 (0.2%)	1 (0.3%)		

Notes: Rescue medication by ATC code is summarised in M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Table 3.1 for the monotherapy pool, in M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Table 3.1 for ECZTRA 1, M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR Table 3.1 for ECZTRA 2, and M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Table 3.1 for ECZTRA 3.

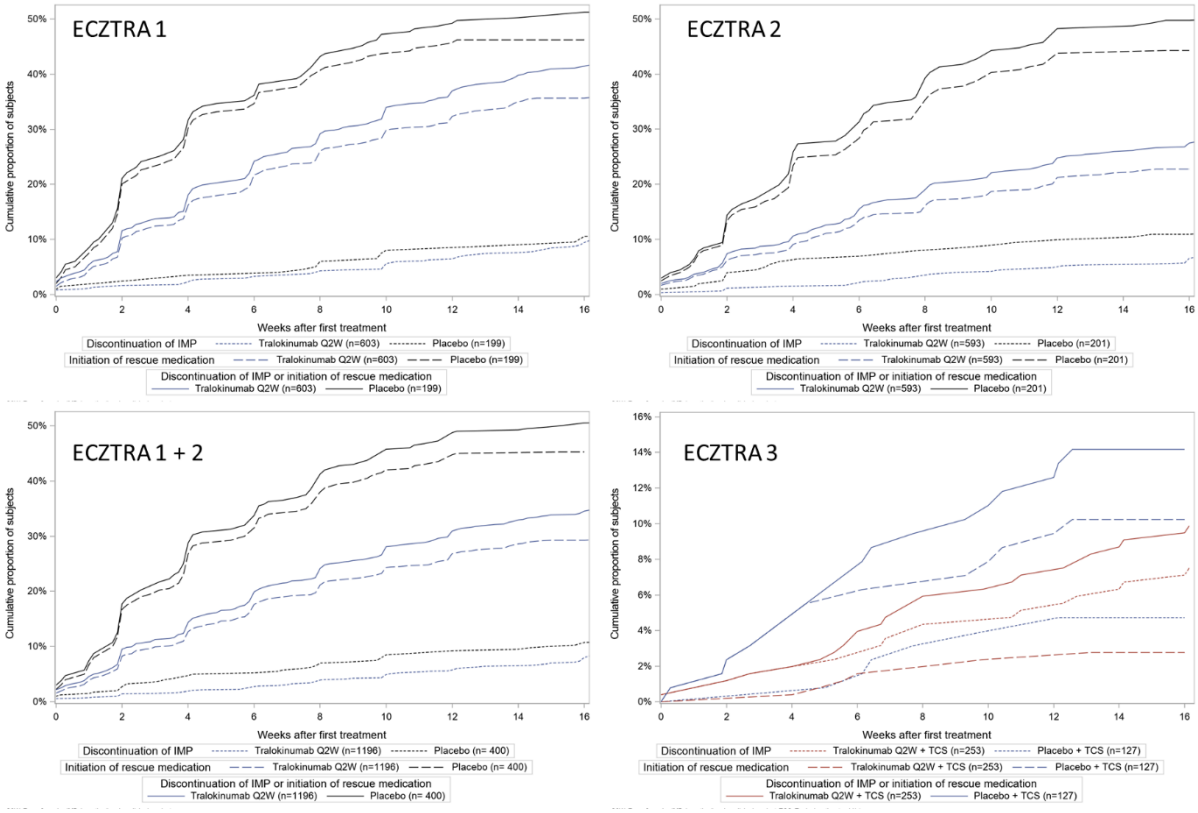
a) Include e.g. pimecrolimus, tacrolimus.
b) Include methotrexate, ciclosporin, azathioprine, and mycophenolate.
c) Include other immunosuppressants, e.g. dupilumab.

Abbreviations: ATC = anatomical therapeutic chemical; FAS = full analysis set; Immunosuppr. = immunosuppresants; n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects; TCS = topical corticosteroids; Tralo = tralokinumab; Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Table 3.7, M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Table 3.11, M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR Table 3.10, M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Table 3.4

See also M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Table 3.4

Panel 30　初期投与期間の Week 16 までに救援療法を開始したまたは IMP の投与を完全に中止した被験者（無作為化された全ての被験者）



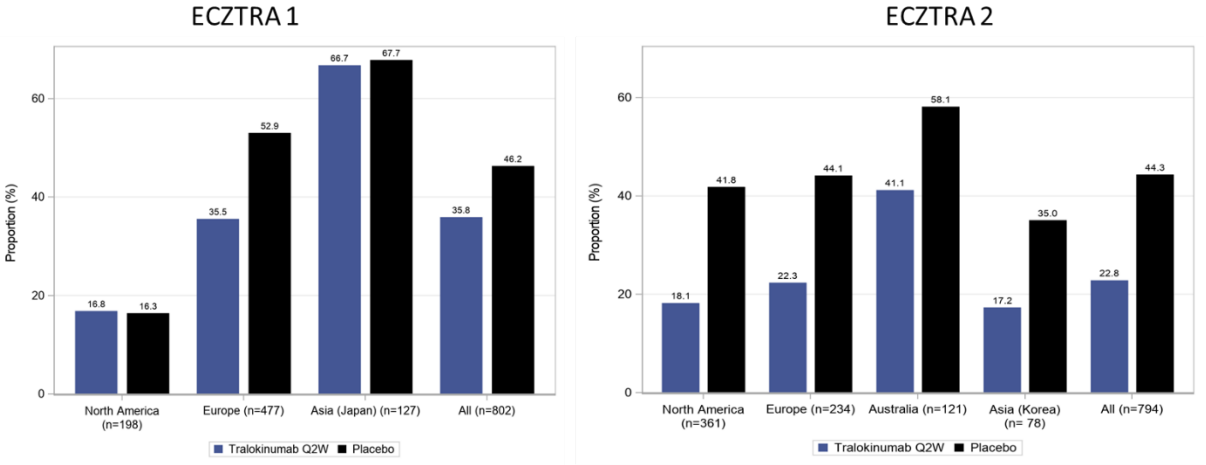
Abbreviations: IMP = investigational medicinal product; n = number of subjects; TCS = topical corticosteroids; Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Figure 3.3, M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Figure 3.7, M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR Figure 3.6, M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Figure 3.7

救援療法の使用率は，主要第 3 相試験全体で，ベースライン時の IGA が重度であった被験者の方が中等度であった被験者よりも高かった（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 3.4；M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR，表 3.4；M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，表 3.3）。いずれの投与群でも，使用された救援療法の多くが TCS で，全身性救援療法が使われた被験者の多くがベースライン時に IGA で重度と診断された。

ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験における地域ごとの救援療法の使用率を Panel 31 に示す。

Panel 31　ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験の初期投与期間における地域別の救援療法（無作為化された被験者）



Abbreviations: n = number of subjects.

Cross-reference: M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Table 3.15 and M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR Table 3.16

ECZTRA 1 試験では，地域間で救援療法の使用に違いがあった。全体的に救援療法の使用率は，プラセボ投与群の方がトラロキヌマブ投与群よりも高かったが，北米（米国）およびアジア（日本）では，投与群間差はなかった。また日本人集団の救援療法の使用率は，試験全体集団よりも高かった。3.1.2.2 項に記述したように，この試験では，日本被験者は試験全体集団よりベースラインでの重症度が高く，これが高い救援療法の使用率の一因である（Panel 31）。救援療法の使用を経時的に見ると，ECZTRA 1 試験の日本人集団でも，試験全体集団と同様，トラロキヌマブ投与群よりプラセボ投与群の方が早く使い始めたことに留意するべきである（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，図 J.3.5）。

ECZTRA 2 試験では，救援療法の使用率は全地域で一貫しており，プラセボ投与群の方がトラロキヌマブ投与群よりも高かった。オーストラリアでは試験全体集団より高かった（Panel 31）。3.1.2.2 項に記述したように，この試験ではオーストラリア被験者は試験全体集団よりベースラインでの重症度が高く，これが高い救援療法の使用率となった一因である。

ECZTRA 5 試験では，救援療法の使用率は単剤投与試験よりも全般的に低く，トラロキヌマブ投与群で 14.0%，プラセボ投与群で 24.1%であった（M5.3.5.1 ECZTRA 5 CTR，表 3.1）。ECZTRA 5 試験では，単剤投与試験よりベースラインでの重症度は低く，これにより救援療法の使用率が低くなった可能性がある（3.1.2.2 項参照）。ECZTRA1～3 試験で同様，救援療法の大部分が TCS で，全身療法が使われた被験者はほとんどいなかった（トラロキヌマブ投与群で 0.9%，プラセボ投与群で 3.7%）（M5.3.5.1 ECZTRA 5 CTR，表 3.1）。

3.1.7.2 日本人被験者

ECZTRA 1 試験

ECZTRA 1 試験に参加した日本人被験者および試験全体集団における初期投与期間での救援療法の使用を，Panel 32 および Panel 29 に要約する。

救援療法の使用率は，トラロキヌマブ投与群およびプラセボ投与群，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（日本人部分集団のトラロキヌマブ投与群で 66.7%，プラセボ投与群で 67.7%；試験全体集団ではそれぞれ 35.8%と 46.2%（Panel 29）。日本人部分集団で救援療法としてよく使用されていたのは TCS であり，全身性の救援療法を受けた被験者はいなかった。日本人被験者における救援療法の使用率が高かったのは，3.1.7.1 項に示すようにベースラインでの疾患の重症度が高かったためと考えられる。

Panel 32 ECZTRA 1 試験に参加した日本人被験者が初期投与期間に使用した救援療法
（無作為化された全ての被験者）

	Tralo Q2W (n=96)	Placebo (n=31)
	N (%)	N (%)
Any rescue medication	64 (66.7%)	21 (67.7%)
Topical		
Corticosteroids	64 (66.7%)	21 (67.7%)
Other[a]	12 (12.5%)	7 (22.6%)

Notes: Rescue medication by ATC code is summarised in M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Table J.3.1 for the Japanese subgroup in ECZTRA 1. Include tacrolimus.

Abbreviations: n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects; Tralo = tralokinumab; Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Table J.3.9

ECZTRA 8 試験

ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の救援療法の使用を Panel 33 に要約する。ECZTRA 8 試験における救援療法の使用率は低く，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 higher potency の TCS を使用した。

全体として，ECZTRA 8 試験での救援療法の使用率は ECZTRA 3 試験より低かった。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］の使用率が ECZTRA 3 試験より高かったことによる（3.2.3.7.2 項参照）。

Panel 33　ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の投与期間における救援療法（無作為化された全ての被験者）

	ECZTRA 8				ECZTRA 3			
	Tralokinumab Q2W + TCS (n=53)		Placebo + TCS (n=53)		Tralokinumab Q2W + TCS (n=253)		Placebo + TCS (n=127)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Any rescue medication			3	(5.7)	7	(2.8)	13	(10.2)
Topical								
Corticosteroids			3	(5.7)	5	(2.0)	10	(7.9)
Other					1	(0.4)		
Systemic								
Corticosteroids					3	(1.2)	3	(2.4)
Immunosuppressants							3	(2.4)

Notes: Treatment period: treatment period for ECZTRA 8 and initial treatment period for ECZTRA 3. For subjects in ECZTRA 3 who withdrew during the initial treatment period, the table includes rescue medication with start date before the (nominal) Week 16 visit (or in case the (nominal) Week 16 visit was not attended: start day <16 weeks after first dose).

Abbreviations: n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects with observation; Q2W = every 2 weeks; TCS = topical corticosteroids.

Cross-reference: M5.3.5.3 JP ISE ECZTRA 8 Table 2.1.6

3.2　AD を対象とした試験間での有効性の比較（初期投与期間）

3.2.1　主要評価項目（Week 0～16）

ECZTRA1～3 試験の主要評価項目は，Week 16 時点での IGA スコア 0（なし）または 1（ほとんどなし）および EASI-75 とした（1.8.1 項参照）。1.8.3 項で説明したように，ECZTRA 1，2，3 および 5 試験では estimand フレームワークを使用して統計解析を行った。

主要評価項目に関して使用された 3 種類の estimand の結果を，特に composite estimand と treatment policy estimand に重点を置いて示した。Composite estimand は主要評価項目の主な estimand で，IMP を継続・中止にかかわらず，救援療法を受けずに達成された達成率の投与群間での差を反映する。対照的に，treatment policy estimand は主要評価項目の 3 次 estimand で，救援療法の有無，IMP の継続・中止にかかわらず，達成率の投与群間差を反映するため，intention-to-treat 分析の原理に従う。

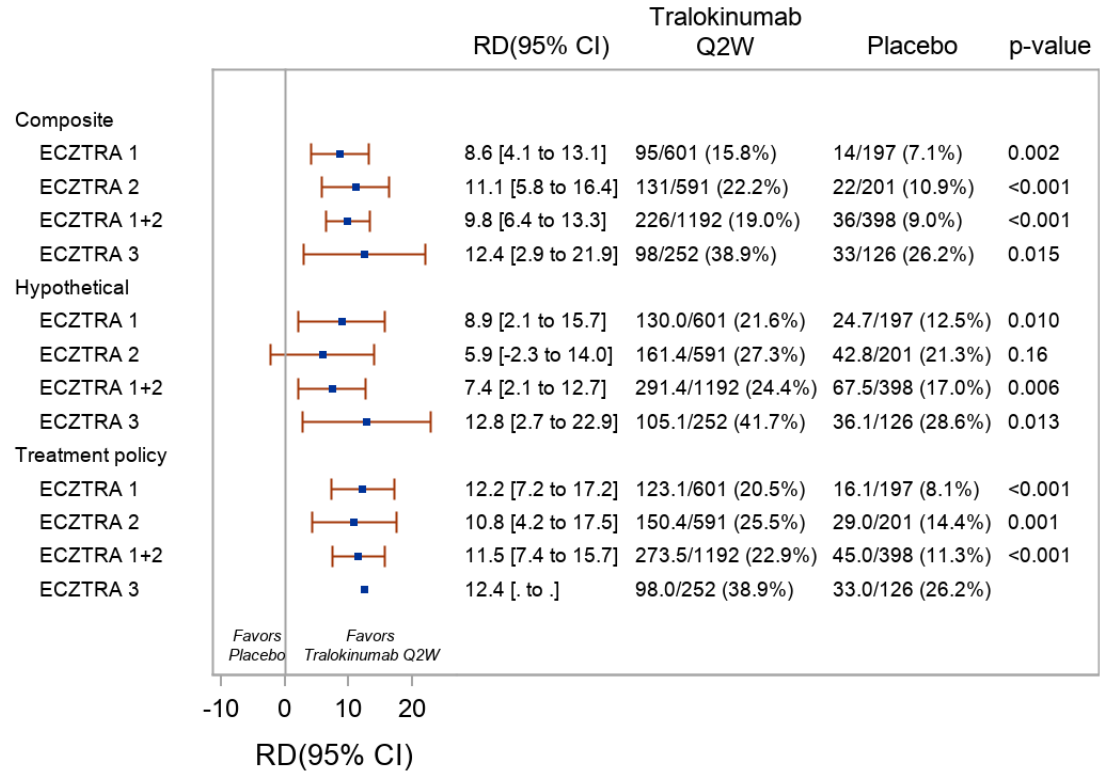
ECZTRA 8 試験は，有効性の評価項目のいずれにおいても，トラロキヌマブの優越性を実証する検出力を有していないことに留意する必要がある。さらに，ECZTRA 8 試験の Week 16 での推定された投与群間差は，ベースラインでの平均 EASI スコアが高いこと（3.1.3.2 項に記載）と，トラロキヌマブ ＋TCS 投与群の Week 15～16（2 週間）の TCS 使用率がプラセボ ＋TCS 投与群に比べ，約 40%低いこと（3.2.3.7.2 項に記載）を考慮して解釈する必要がある。

3.2.1.1 Week 16 時点での IGA 0/1

3.2.1.1.1 全ての被験者

ECZTRA 1～3 試験および単剤投与プールで，Week 16 時点での IGA 0/1 について，3 つの estimand を定義し，解析した。IGA 0/1 を達成した割合の投与群間差およびその 95% CI を Panel 34 に提示する。

Panel 34 主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間の Week 16 時点での IGA 0/1 のフォレストプロット（FAS）



Notes: Sensitivity analyses were performed for all 3 estimands and showed similar results as for the primary analyses (M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Table 6.1). Tipping point analysis performed for the composite estimand for IGA 0/1 at Week 16 can be found in M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Table 6.2. In ECZTRA 3, CI and p-value were not calculated for the treatment policy estimand due to between-imputation variance being zero.

Tralokinumab and placebo responders: Mean across multiple imputations where applicable. Risk difference was calculated by the Mantel-Haenszel method stratified by region and baseline IGA.

P-values: Single imputation analyses were based on Cochran-Mantel-Haenszel test, stratified by region and baseline IGA (and trial ID for ECZTRA 1+2). Multiple imputation analyses were based on combined inference from multiple Mantel-Haenszel risk differences and associated standard errors.

Primary analysis of the primary estimand, composite: Subjects who received rescue medication considered non-responders. Subjects with missing data at Week 16 imputed as non-responders.

Primary analysis of the secondary estimand, hypothetical: Data collected after permanent discontinuation of IMP or initiation of rescue medication not included. Multiple imputation of missing values at Week 16.

Primary analysis of the tertiary estimand, treatment policy: All data used as observed at Week 16. Multiple imputation of missing values.

Abbreviations: CI = confidence interval; FAS = full analysis set; RD = risk difference (treatment difference); Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Figure 6.40

ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験について composite estimand で主要解析を行ったところ，Week 16 時点での IGA 0/1 レスポンダーの割合は，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群よりも有意に高く（ECZTRA 1 試験で 15.8%，7.1%，ECZTRA 2 試験で 22.2%，10.9%。ECZTRA 1 試験で p=0.002，ECZTRA 2 試験で $p < 0.001$），投与群間差は ECZTRA 2 試験の方が ECZTRA 1 試験よりもやや大きかった（11.1%，8.6%）。救援療法の使用と IMP の中止を考慮しない treatment policy estimand で解析すると，レスポンダーの割合は増加し，ECZTRA 1 試験では composite estimand を使用した解析と比べ，投与群間差は大きくなった（12.2%）。ECZTRA 2 試験では，composite estimand，treatment policy estimand のいずれを使用しても投与群間差は同様であった（Panel 34）。Composite estimand による解析と treatment policy estimand による解析で，ECZTRA 1 試験と ECZTRA 2 試験とで異なる結果が生じた理由として，トラロキヌマブ投与群の救援療法の使用率は，ECZTRA 1 試験で高かったが，プラセボ投与群では ECZTRA 1 試験と ECZTRA 2 試験とで同程度の使用率であったことによると考えられる（3.1.7 項参照）。

単剤投与プールを composite estimand に基づき解析したところ，レスポンダーの割合はトラロキヌマブ投与群で 19.0%，プラセボ投与群で 9.0%であり，投与群間差は 9.8%であった（$p < 0.001$）。Treatment policy estimand による解析では，レスポンダーの割合はそれぞれ 22.9%と 11.3%となり，投与群間差は 11.5%となった（$p < 0.001$）（Panel 34）。

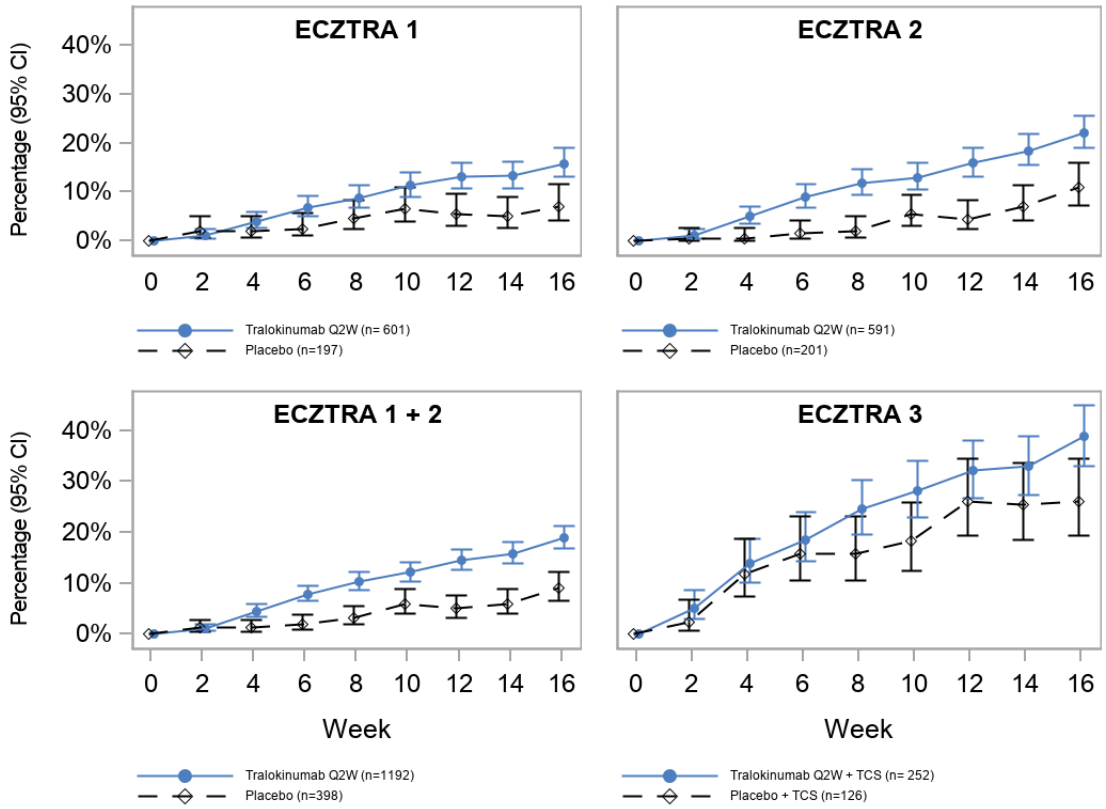
ECZTRA3 試験では，レスポンダーの割合は単剤投与プールよりも全体に高く，トラロキヌマブ ＋TCS 投与群で 38.9%，プラセボ ＋TCS 投与群で 26.2%であった。このため，composite estimand による解析では投与群間差は有意となった（12.4%，$p = 0.015$）。ECZTRA 3 試験では，treatment policy estimand，composite estimand のいずれでも同じ結果であった。これは，この試験では救援療法を受けた被験者および IMP を中止した被験者が非常に少なかったためである（3.1.7 参照）（Panel 34）。

ECZTRA1～3 試験について，主要評価項目である IGA 0/1 の部分集団解析を composite estimand に基づき行った結果，いずれの投与群でも，IGA 0/1 達成率はベースライン時に中等度であった被験者の方が重度であった被験者よりも高かった（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 6.78；M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR，表 6.74；M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，表 6.64）。さらに IGA 0/1 達成率は地域間で大きな差があり，レスポンダー数は，ECZTRA 1 試験では，北米および欧州より日本で少なく（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 6.79），ECZTRA 2 試験では，北米，欧州およびアジア（韓国）よりオーストラリアで少なかった（M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR，表 6.75）。3.1.2.2 項のとおり，これらの試験ではベースラインの IGA は地域間で異なっており，重度の被験者は，ECZTRA 1 試験では日本人被験者，ECZTRA 2 試験ではオーストラリア被験者の方が他の地域の被験者より高い割合であった。すなわち，これらの地域ではベースライン時に重度（IGA 4）の被験者が多く，これが達成率の低さとなって表れたものと考えられる。ECZTRA 3 試験では，北米と欧州とでレスポンダーの割合に顕著な差はなかった（M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，表 6.65）。

全ての主要第 3 相試験で，全般的に，IGA 0/1 レスポンダーの割合は初期投与期間を通じて増加した。Week 14～16 でも増加を続け，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群より速やかに増加した（Panel 35）。これは IGA 0/1 におけるトラロキヌマブの最大効果が Week 16 時点で達していない可能性を示している（5 項参照）。

IGA スコアが 0/1 となった被験者の割合は，ECZTRA 2 および ECZTRA 3 試験では Week 2 から，ECZTRA 1 試験および単剤投与プールでは Week 4 から，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群に比べ高くなった（M5.3.5.3 ISE 単剤投与プール，表 6.3；M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 6.4；M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR，表 6.4；M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，表 6.4）。

Panel 35　主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間の週ごとの IGA 0/1（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, TCS = topical corticosteroids.

Cross-reference: M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Figure 6.79
See also M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Figure 6.41

ECZTRA 5 試験では，ワクチンの併用がトラロキヌマブの有効性に与える影響を副次的目的としており，Week 16 時点での IGA 0/1 および EASI-75 は副次的評価項目として検討した（2.4.1 項参照）。ECZTRA 5 試験を composite estimand で主要解析を行ったところ，Week 16 時点での IGA 0/1 レスポンダーの割合は，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群に比べ有意に高かった（31.1%，19.4%。投与群間差は 11.4%，p = 0.049）（M5.3.5.1 ECZTRA 5 CTR，表 6.3）。ECZTRA 5 試験では，ECZTRA1 および ECZTRA2 試験よりもレスポンダーの割合が高く，これは，ECZTRA 5 試験では中等度の被験者の組み入れが多く，それによりレスポンダーが多くなったものと考えられる（3.1.2.2 項参照）。ECZTRA 5 試験では，両投与群とも，ECZTRA1 および 2 試験に比べて IGA 0/1 の達成率は高かったが，投与群間差は同程度であり，IGA 0/1 レスポンダ

ーに関しては，併用したワクチンがトラロキヌマブの有効性に影響を及ぼさないことが示唆された。

3.2.1.1.2 日本人被験者

ECZTRA 1 試験

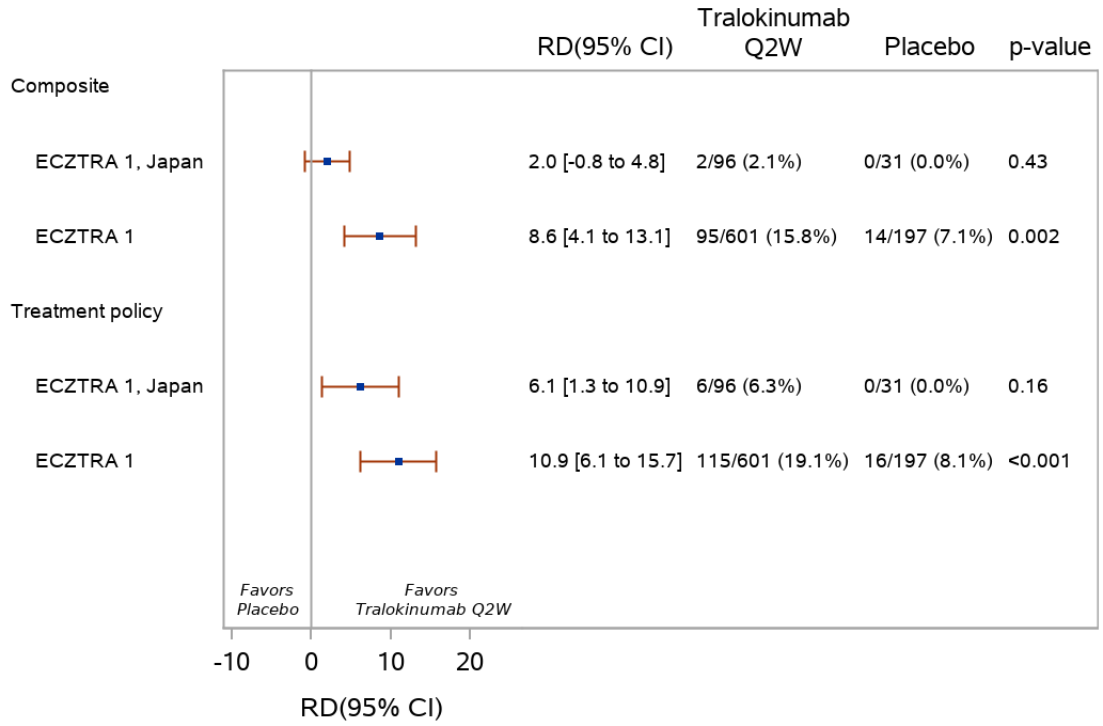
Panel 36 に，ECZTRA 1 試験の試験全体集団と日本人部分集団の，Week 16 時点の IGA 0/1 の投与群間差と 95%CI を示す。全体としてトラロキヌマブの治療効果は，日本人部分集団と試験全体集団で一貫していた。

試験全体集団に関して，日本における Week 16 時点の IGA 0/1 レスポンダー（composite estimand，treatment policy estimand）の割合は,トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群に比べ高かった。

日本人部分集団でレスポンダーとなった被験者の割合は，トラロキヌマブ投与群で 2.1%，プラセボ投与群で 0%であり，composite estimand に基づくと投与群間差は 2.0%であった。これに対して，試験全体集団でのレスポンダーの割合は，トラロキヌマブ投与群で 15.8%。プラセボ投与群で 7.1%であり，投与群間差は 8.6%であった（Panel 36）。日本人被験者ではベースライン時の疾患重症度が高く，救援療法の使用率も高かったため，Week 16 時点の IGA 0/1 達成率はトラロキヌマブ投与群でもプラセボ投与群でも低くなった。たとえば重症度が高い場合には（IGA = 4），クリニカルレスポンスを達成するために 3 ポイント以上の改善が必要となる。このため，日本人部分集団では試験全体集団よりも投与群間差が小さくなったと考えられる。

救援療法の使用を問わない treatment policy estimand に基づくと，投与群間差は日本人部分集団では 6.1%。試験全体集団では 10.9%となった（Panel 36）。

Panel 36　ECZTRA 1 試験の初期投与期間 Week 16 における，試験全体集団と日本人部分集団の IGA 0/1 フォレストプロット（FAS）



Notes: Composite: subjects who received rescue medication considered non-responders. Subjects with missing data at Week 16 imputed as non-responders. Cochran-Mantel-Haenszel test, stratified by region, baseline IGA for ECZTRA 1, baseline IGA for ECZTRA 1, Japan. Treatment policy: All data used as observed at Week 16. Subjects with missing data at Week 16 imputed as non-responders.

Abbreviations: CI = confidence interval; FAS = full analysis set; RD = risk difference (treatment difference); Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: M5.3.5.3 JP ISE Figure 3.9

ECZTRA 8 試験

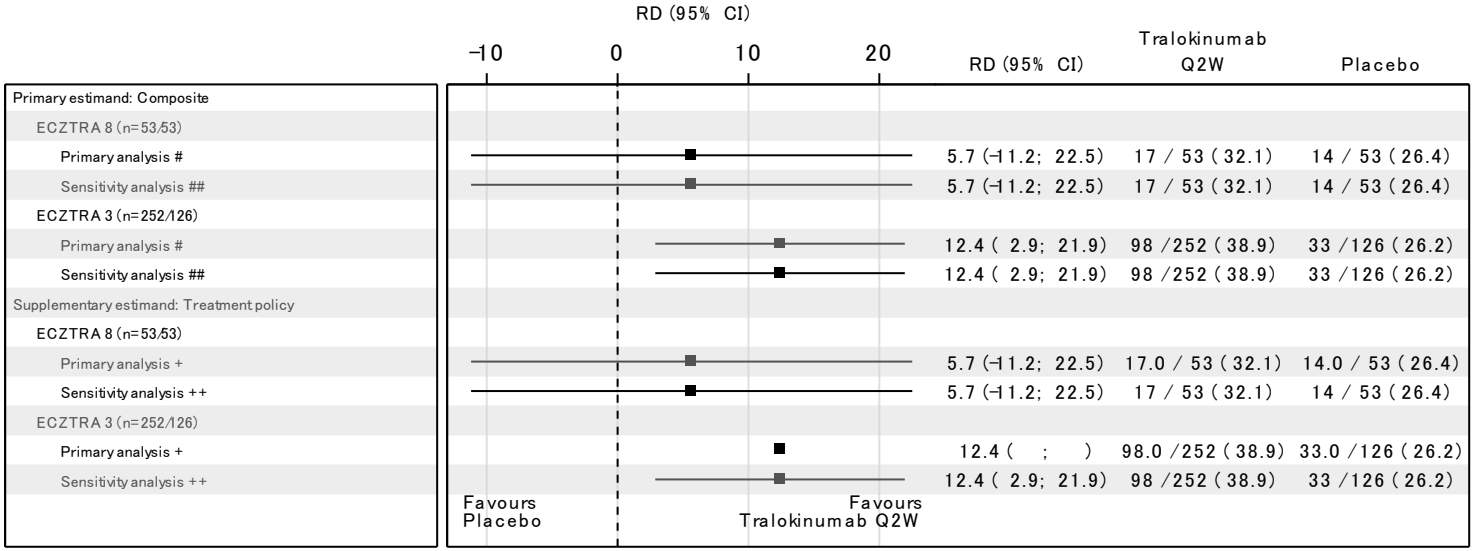
Panel 37 に，ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の Week 16 で IGA 0/1 を達成した割合の投与群間差とその 95% CI を示す。ECZTRA 8 試験では，Week 16 での IGA 0/1 レスポンダーの割合は，トラロキヌマブ ＋TCS 投与群の方が，プラセボ ＋TCS 投与群に比べ数値的に高かった（32.1%，26.4%）（推定された投与群間差は 5.7%）。これに対して，ECZTRA 3 試験でのレスポンダーの割合は，トラロキヌマブ ＋TCS 投与群で 38.9%，プラセボ ＋TCS 投与群で 26.2%であった（投与群間差は 12.4%）。IGA 0/1 の投与群間差は，ECZTRA 8 試験の方が，ECZTRA 3 と比べ数値的に低かった。これは，ECZTRA 8 試験のトラロキヌマブ ＋TCS 投与群における IGA 0/1 達成率が ECZTRA 3 試験より低く，プラセボ投与群における IGA 0/1 達成率は 2 試験間で同程度だったことによる。

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，ベースラインでの平均 EASI スコアが，トラロキヌマブ ＋TCS 投与群のほうが，プラセボ ＋TCS 投与群と比べ高かったことによるものと考えられる（3.1.3.2 項参照）。IGA 0/1 は静的な反応尺度であり，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。平均して，トラロキヌマブ ＋TCS 投与群の被験者は，プラセボ ＋TCS 投与群の被験者より疾患が重症であったため（EASI に基づく），トラロキヌマブ ＋TCS 投与群の被験者が IGA 0/1 を達成するためには，より大きな改善が必要となる。ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験との間で，ベースラインでの疾患重症度に違いがあること，ECZTRA 8 試験のサンプルサイズが小さく，推定された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。

Secondary estimand の主要解析と全ての感度分析において，主要 estimand の主要解析と同じ結論に至った。

Panel 37　ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の Week 16 における IGA 0/1 のフォレストプロット（FAS）



Notes: Treatment period: Treatment period for ECZTRA 8 and initial treatment period for ECZTRA 3. Mean across multiple imputations where applicable. ECZTRA 8: Mantel-Haenszel risk difference stratified by baseline IGA. ECZTRA 3: Mantel-Haenszel risk difference stratified by region and baseline IGA. #) Subjects who received rescue medication considered non-responders and subjects with missing data at Week 16 imputed as non-responders. ##) Subjects who received rescue medication and/or permanently discontinued IMP prior to Week 16 considered non-responders and subjects with missing data at Week 16 imputed as non-responders. +) All data used as observed at Week 16. Multiple imputation of missing values. Intermittent missing values imputed using LOCF. Week 16 values imputed by treatment and permanently discontinued IMP. IMP y/n. All weeks imputed for completed subjects, only Week 16 imputed for discontinued subjects. For ECZTRA 3, primary analysis of the supplementary estimand treatment policy CI not calculated due to between-imputation variance being zero. ++) Missing values at Week 16 imputed as non-responders.

Abbreviations: CI = confidence interval; FAS = full analysis set; IGA = Investigator's Global Assessment; IMP = investigational medicinal product; LOCF = Last Observation Carried Forward; n = number of subjects in analysis set; n=xx/yy = number of subjects (tralokinumab/placebo); RD = risk difference (treatment difference); Q2W = every 2 weeks; y/n = yes/no.

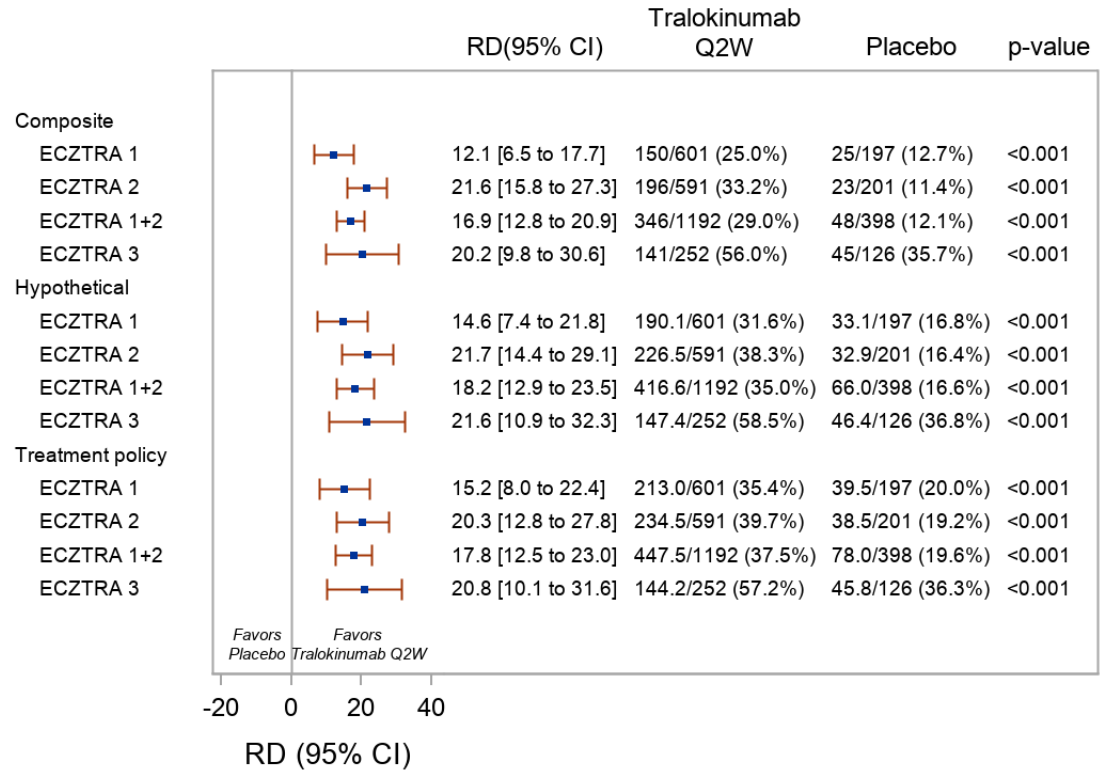
Cross-reference: M5.3.5.3 JP ISE ECZTRA 8 Figure 2.1.8
See also M5.3.5.3 JP ISE ECZTRA 8 Table 2.1.7

3.2.1.2 Week 16 時点での EASI-75

3.2.1.2.1 全ての被験者

ECZTRA 1～3 試験および単剤投与プールについて，Week 16 時点での EASI-75 について 3 つの estimand を定義し，これに基づいて解析した。EASI-75 を達成した割合の投与群間差およびその 95% CI を Panel 38 に示す。

Panel 38 主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間の Week 16 時点での EASI-75 のフォレストプロット（FAS）



Notes: Sensitivity analyses were performed for all 3 estimands and showed similar results as for the primary analyses (M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Table 6.4). Tipping point analysis performed for the composite estimand for EASI-75 at Week 16 is included in M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Table 6.5.

Tralokinumab and placebo responders: Mean across multiple imputations where applicable. Risk difference was calculated by the Mantel-Haenszel method stratified by region and baseline IGA (and trial ID for ECZTRA 1+2).

P-values: Single imputation analyses were based on Cochran-Mantel-Haenszel test, stratified by region and baseline IGA (and trial ID for ECZTRA 1+2). Multiple imputation analyses were based on combined inference from multiple Mantel-Haenszel risk differences and associated standard errors.

Primary analysis of the primary estimand, composite: Subjects who received rescue medication considered non-responders. Subjects with missing data at Week 16 imputed as non-responders.

Primary analysis of the secondary estimand, hypothetical: Data collected after permanent discontinuation of IMP or initiation of rescue medication not included. Multiple imputation of missing values at Week 16.

Primary analysis of the tertiary estimand, treatment policy: All data used as observed at Week 16. Multiple imputation of missing values.

Abbreviations: CI = confidence interval; FAS = full analysis set; RD = risk difference (treatment difference); Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Figure 6.42

ECZTRA1 および ECZTRA2 試験について，composite estimand による主要解析を行った結果，Week 16 時点での EASI-75 レスポンダーの割合は，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群に比べ有意に高かった（ECZTRA 1 試験で 25.0%，12.7%，ECZTRA 2 試験で 33.2%，11.4%。ECZTRA 1 と ECZTRA 2 試験でともに $p < 0.001$）。投与群間差は，ECZTRA 2 試験の方が ECZTRA 1 試験よりも大きかった（21.6%，12.1%）。Treatment policy estimand で解析した結果，レスポンダーの割合は増加し，ECZTRA 1 試験では composite estimand による解析よりも，投与群間差が大きくなった（15.2%）。ECZTRA 2 試験では composite estimand，treatment policy estimand による解析のいずれにおいても，投与群間差は同様であった（Panel 38）。Composite estimand と treatment policy estimand により解析した結果，ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験で投与群間差に違いが生じた理由は，トラロキヌマブ投与群における救援療法の使用率は ECZTRA 1 試験で高かったのに対し，プラセボ投与群では ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験とで同程度であったためと考えられる（3.1.7 項参照）。

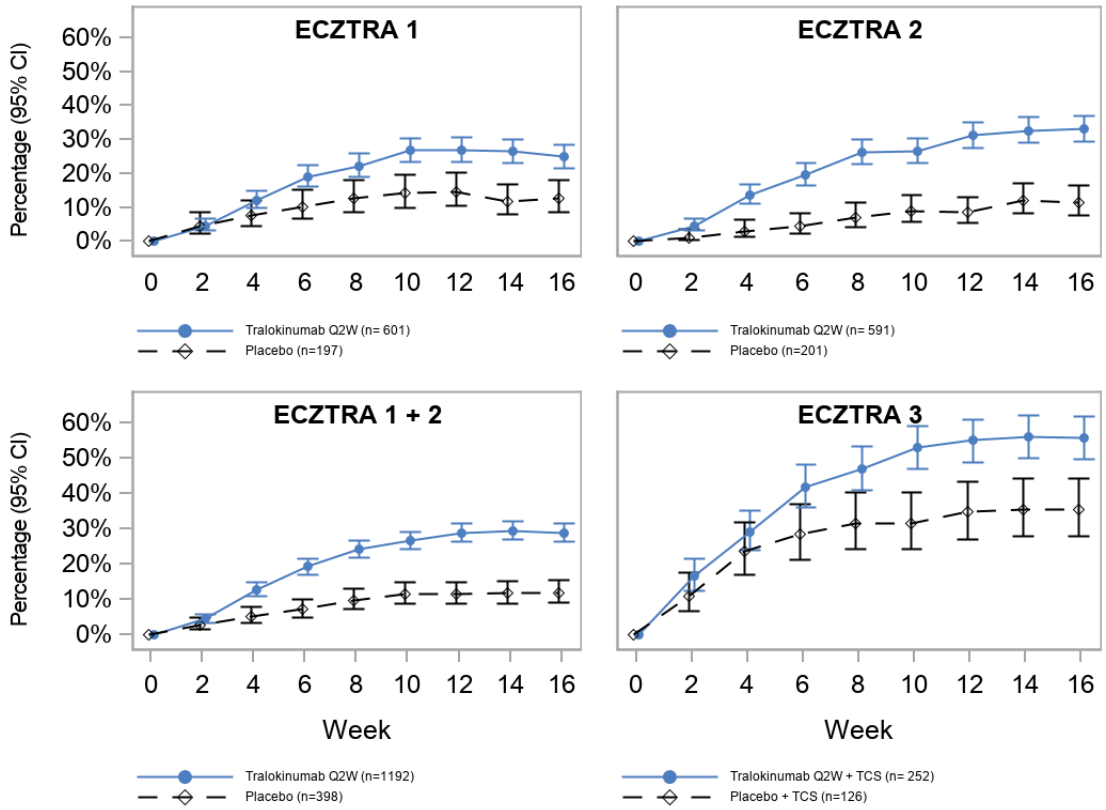
単剤投与プールについて，composite estimand により解析した結果，レスポンダーの割合はトラロキヌマブ投与群で 29.0%，プラセボ投与群で 12.1%であり，投与群間差は 16.9%であった（$p < 0.001$）。Treatment policy estimand による解析では，レスポンダーの割合はそれぞれ 37.5%と 19.6%となり，投与群間差は 17.8%となった（$p < 0.001$）（Panel 38）。

ECZTRA3 試験について，composite estimand により解析した結果，レスポンダーの割合は単剤投与プールより高く，トラロキヌマブ ＋TCS 投与群で 56.0%，プラセボ ＋TCS 投与群で 35.7%であり，投与群間で有意な差を認めた（20.2%，$p < 0.001$）。ECZTRA 3 試験では，treatment policy estimand，composite estimand のいずれも同様の結果であった。これは，この試験では救援療法の使用率も IMP を中止した被験者の数も非常に少なかったためである（3.1.7 項参照）（Panel 38）。

ECZTRA1 および ECZTRA2 試験について composite estimand に基づき，主要評価項目の EASI-75 の部分集団解析を行った結果，EASI-75 達成率はいずれの投与群でもベースライン時に中等度であった被験者の方が重度での EASI-75 達成率より高かった（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 6.84；M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR，表 6.80）。さらに EASI-75 達成率には地域間で違いがあり，レスポンダー数は，ECZTRA 1 試験では北米および欧州より日本で少なく（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 6.85），ECZTRA 2 試験では北米，欧州およびアジア（韓国）よりオーストラリアで少なかった（M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR，表 6.81）。ECZTRA 3 試験では，トラロキヌマブ ＋TCS 投与群において，ベースライン時に中等度と重度の被験者とでは同程度の EASI-75 達成率であったが，プラセボ ＋TCS 投与群では，中等度の方が重度の場合よりレスポンダーの割合が高かった（M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，表 6.66）。また ECZTRA 3 試験では，北米と欧州とでレスポンダーの割合に明らかな差はなかった（M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，表 6.67）。

全般的に，EASI-75 レスポンダーの割合は，Week 10～12 まで増加し，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群に比べ，急速に高くなった（Panel 39）。EASI-75 達成率は，ECZTRA1，2，3 試験のいずれでも，Week 2 以降，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群より高くなった（M5.3.5.3 ISE 単剤投与プール，表 6.6；M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 6.10；M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR，表 6.10；M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，表 6.10）。

Panel 39　主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間の週ごとの EASI-75（FAS）



Notes: subjects who received rescue medication considered non-responders. Subjects with missing data imputed as non-responders.
Abbreviations: CI = confidence interval, EASI-75 = at least 75% reduction in EASI score; EASI = Eczema Area and Severity Index; FAS = full analysis set; TCS = topical corticosteroids.

Cross-reference: M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool 6.80
See also M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Figure 6.43

ECZTRA 5 試験について composite estimand による主要解析を行った結果，Week 16 時点の EASI-75 レスポンダーの割合は，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群に比べ高かった（49.1%，36.1%）が，投与群間に有意な差はなかった（12.7%，p = 0.057）（M5.3.5.1 ECZTRA 5 CTR，表 6.8）。これは，投与群間差および想定されるプラセボ効果を考慮すると，組み入れられた被験者数が，サンプルサイズの計算により想定された被験者数に対して，少なかったためと考えられる。ECZTRA 5 試験では，両投与群とも ECZTRA1 および ECZTRA2 試験よりもレスポンダーの割合が全体的に高かった。これは ECZTRA 5 試験では中等度の被験者の組み入れが多く，中等度の被験者で達成率が高かったことにより説明できる（3.1.2.2 項参照）。ECZTRA 5 試験では ECZTRA 2 試験と比べ，投与群間差はやや小さかったが，ECZTRA 1 試験との比較では同程度の差であった。したがって，EASI-75 達成率に関し，トラロキヌマブの有効性にワクチン併用の影響はないと考える。

3.2.1.2.2 日本人被験者

ECZTRA 1 試験

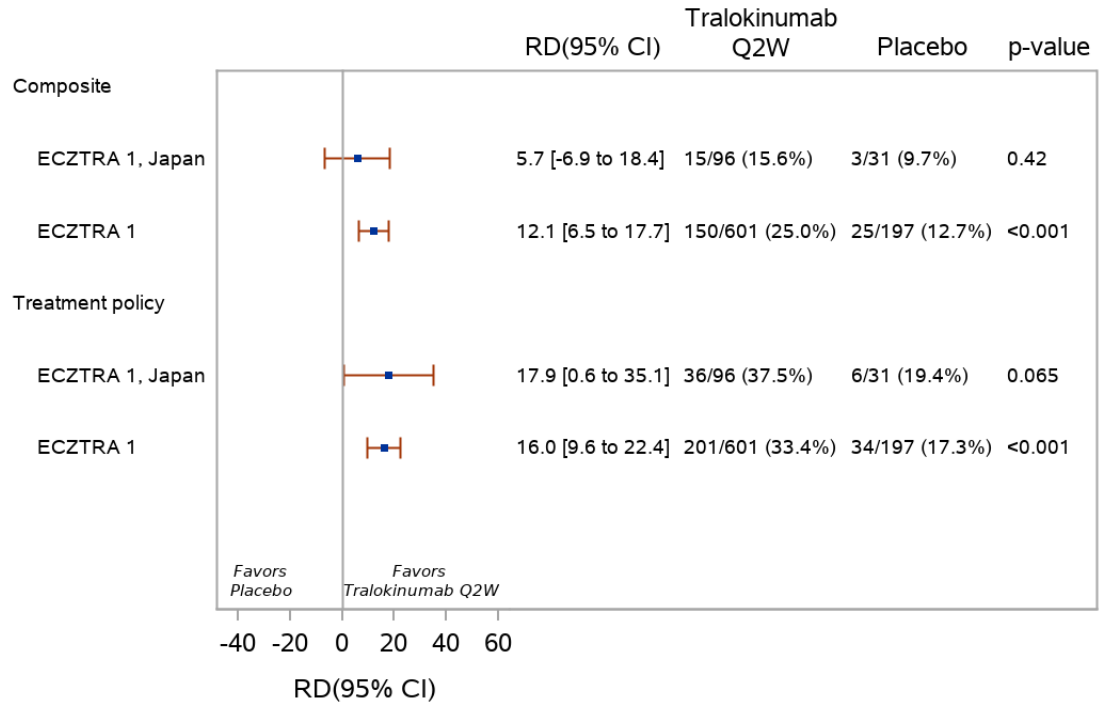
Panel 40 に，ECZTRA 1 試験の試験全体集団と日本人部分集団の，Week 16 時点の EASI75 達成率の投与群間差およびその 95% CI を示す。全般的にトラロキヌマブの治療効果は，日本人部分集団と試験全体集団で一貫していた。

日本人部分集団における Week 16 時点の EASI-75 レスポンダー（composite estimand，treatment policy estimand）の割合は，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群に比べ高かった。

日本人部分集団でレスポンダーとなった被験者の割合は，トラロキヌマブ投与群で 15.6%，プラセボ投与群で 9.7%であり，composite estimand に基づくと投与群間差は 5.7%であった。これに対し，試験全体集団でのレスポンダーの割合は，トラロキヌマブ投与群で 25.0%，プラセボ投与群で 12.7%であり，投与群間差は 12.1%であった（Panel 40）。

Treatment policy estimand に基づくと，日本人部分集団におけるレスポンダーの割合はトラロキヌマブ投与群で 37.5%，プラセボ投与群で 19.4%に上昇し，投与群間差は 17.9%となった。これに対し，試験全体集団でのレスポンダーの割合はトラロキヌマブ投与群で 33.4%，プラセボ投与群で 17.3%となり，投与群間差は 16.0%となり，上記の日本人部分集団における結果と一貫する（Panel 40）。

Panel 40　ECZTRA 1 試験の初期投与期間 Week 16 における，試験全体集団と日本人被験者の EASI-75 フォレストプロット（FAS）



Notes: Composite: subjects who received rescue medication considered non-responders. Subjects with missing data at Week 16 imputed as non-responders. Cochran-Mantel-Haenszel test, stratified by region, baseline IGA for ECZTRA 1, baseline IGA for ECZTRA 1, Japan. Treatment policy: All data used as observed at Week 16. Subjects with missing data at Week 16 imputed as non-responders.

Abbreviations: CI = confidence interval; FAS = full analysis set; RD = risk difference (treatment difference); Q2W = every 2 weeks.

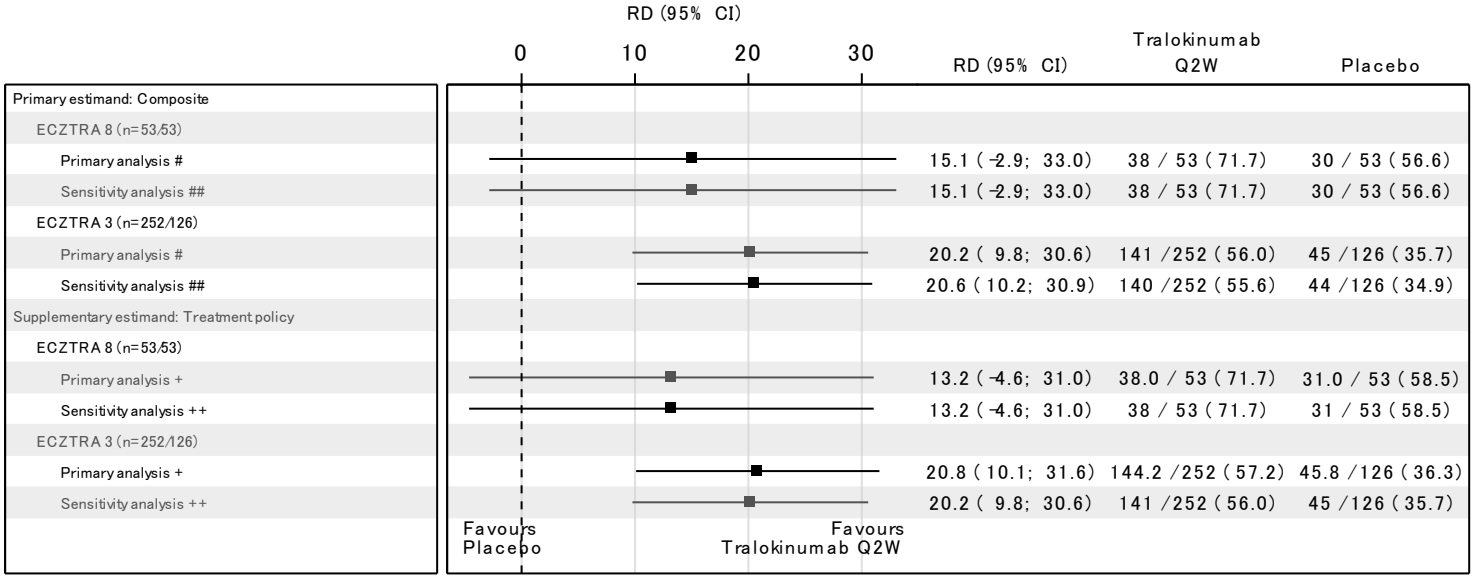
Cross-reference: M5.3.5.3 JP ISE Figure 3.11

ECZTRA 8 試験

Panel 41 に，ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験における Week 16 で EASI-75 レスポンダーの割合の投与群間差とその 95% CI を示す。ECZTRA 8 試験では，Week 16 での EASI-75 レスポンダーの割合は，トラロキヌマブ ＋TCS 投与群の方がプラセボ ＋TCS 投与群に比べ数値的に高かった（71.7%，56.6%）（推定された投与群間差は 15.1%）。これに対して，ECZTRA 3 試験でのレスポンダーの割合は，トラロキヌマブ ＋TCS 投与群で 56.0%，プラセボ ＋TCS 投与群で 35.7%であった（推定された投与群間差は 20.2%）。したがって，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 試験の両投与群で高かった。ECZTRA 8 試験の達成率が高かったのは，ECZTRA 8 試験における TCS 使用率が高かったことによるものと考えられる（3.2.3.7.2 項参照）。

Secondary estimand の主要解析と全ての感度分析において，主要 estimand の主要解析と同じ結論に至った。

Panel 41　ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の Week 16 における EASI-75 のフォレストプロット（FAS）



Notes: Treatment period: Treatment period for ECZTRA 8 and initial treatment period for ECZTRA 3. Mean across multiple imputations where applicable. ECZTRA 8: Mantel-Haenszel risk difference stratified by baseline IGA. ECZTRA 3: Mantel-Haenszel risk difference stratified by region and baseline IGA. #) Subjects who received rescue medication considered non-responders and subjects with missing data at Week 16 imputed as non-responders. ##) Subjects who received rescue medication and/or permanently discontinued IMP prior to Week 16 considered non-responders and subjects with missing data at Week 16 imputed as non-responders. +) All data used as observed at Week 16. Multiple imputation of missing values. Intermittent missing values imputed using LOCF. Week 16 values imputed by treatment and permanently discontinued IMP. IMP y/n. All weeks imputed for completed subjects, only Week 16 imputed for discontinued subjects. ++) Missing values at Week 16 imputed as non-responders.

Abbreviations: CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; FAS = full analysis set; IMP = investigational medicinal product; LOCF = Last Observation Carried Forward; n = number of subjects in analysis set; n=xx/yy = number of subjects (tralokinumab/placebo); RD = risk difference (treatment difference); Q2W = every 2 weeks; y/n = yes/no.

Cross-reference: M5.3.5.3 JP ISE ECZTRA 8 Figure 2.1.10
See also M5.3.5.3 JP ISE ECZTRA 8 Table 2.1.9

3.2.2 Week 0～16 の副次的評価項目

ECZTRA 1～3 試験における検証的副次的評価項目として，ベースラインから Week 16 までにそう痒 NRS の日内最高値（週平均）が 4 以上低下すること，SCORAD の変化および DLQI スコアの変化を設定した。

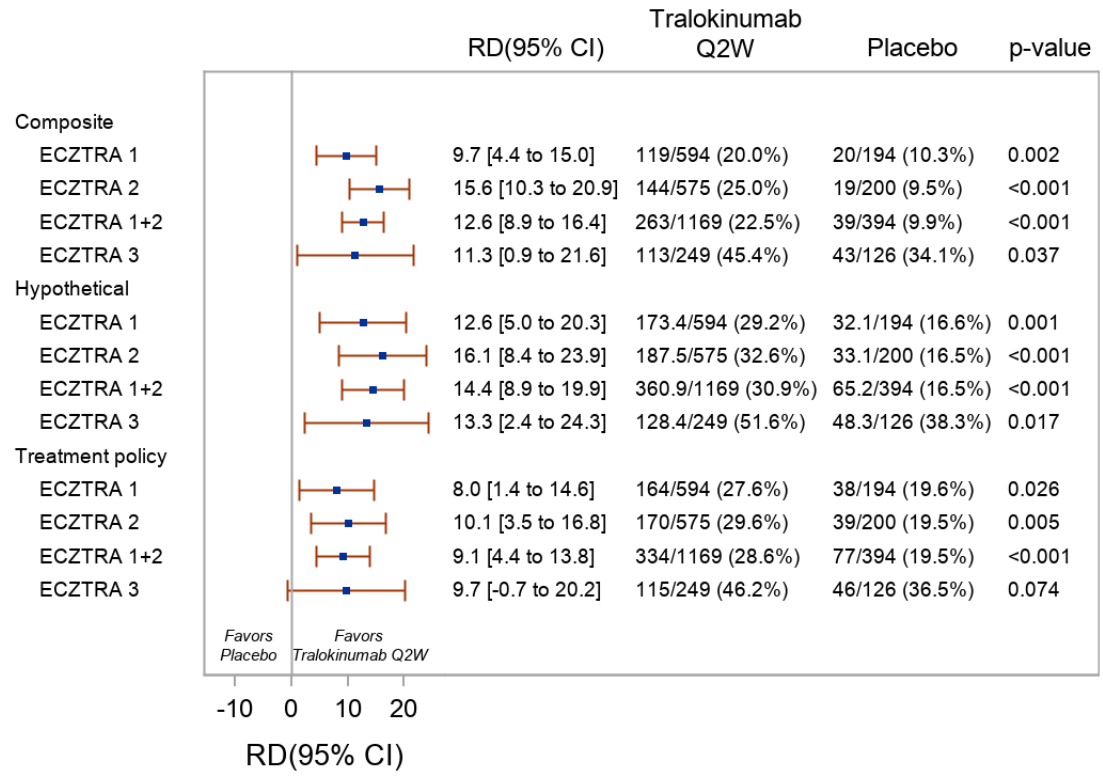
1.8.3 項に記述したように，composite estimand は二値変数である副次的評価項目の主要な estimand，hypothetical estimand は連続的な副次的評価項目の主要な estimand とした。

3.2.2.1 ベースラインから Week 16 までのそう痒 NRS の日内最高値（週平均）の 4 以上の低下

3.2.2.1.1 全ての被験者

ECZTRA 1～3 試験および単剤投与プールについて，ベースラインから Week 16 までのそう痒 NRS の日内最高値（週平均）で 4 以上の低下を達成した割合の投与群間差および 95% CI を Panel 42 に提示する。

Panel 42 主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間で，ベースラインから Week 16 までのそう痒 NRS の日内最高値（週平均）の 4 以上の低下のフォレストプロット（FAS）



Notes: sensitivity analyses were performed for all 3 estimands and showed similar results as for the primary analyses (M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Table 6.16). Tipping point analysis performed for the composite estimand for Worst Daily Pruritus NRS (weekly average) reduction ≥4 at Week 16 is included in M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Table 6.17.

Tralokinumab and placebo responders: Mean across multiple imputations where applicable. Risk difference was calculated by the Mantel-Haenszel method stratified by region and baseline IGA.

P-values: Single imputation analyses were based on Cochran-Mantel-Haenszel test, stratified by region and baseline IGA (and trial ID for ECZTRA 1+2). Multiple imputation analyses were based on combined inference from multiple Mantel-Haenszel risk differences and associated standard errors.

Primary analysis of the primary estimand, composite: Subjects who received rescue medication considered non-responders. Subjects with missing data at Week 16 imputed as non-responders.

Primary analysis of the secondary estimand, hypothetical: Data collected after permanent discontinuation of IMP or initiation of rescue medication not included. Multiple imputation of missing values at Week 16.

Primary analysis of the tertiary estimand, treatment policy: All data used as observed at Week 16. Multiple imputation of missing values.

Abbreviations: CI = confidence interval; FAS = full analysis set; RD = risk difference (treatment difference); Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Figure 6.44

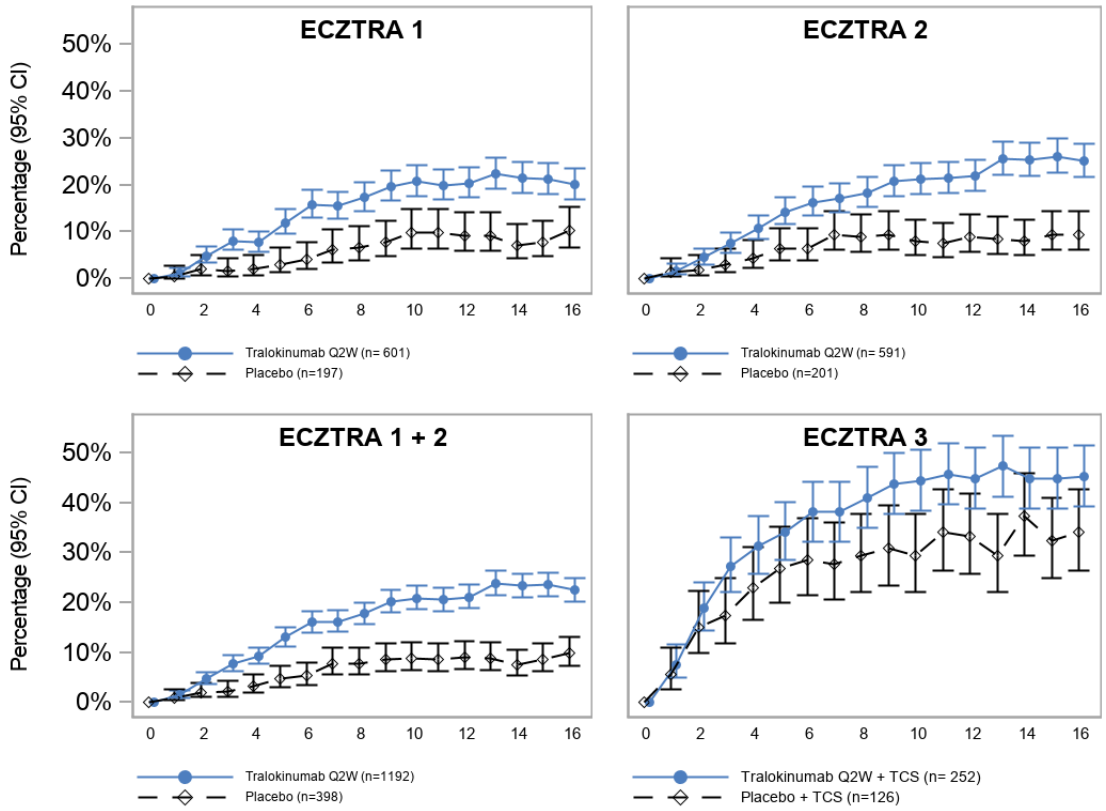
ECZTRA1 および ECZTRA2 試験について，composite estimand による主要解析を行った結果，Week 16 時点でのレスポンダーの割合は，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群に比べ有意に高かった（ECZTRA 1 試験で 20.0%，10.3%，p = 0.002，ECZTRA 2 試験で 25.0%，9.5%，p < 0.001）。投与群間差は ECZTRA 2 試験の方が ECZTRA 1 試験よりも大きく（15.6%，9.7%），treatment policy estimand による分析でも同様であった（Panel 42）。

単剤投与プールについて，composite estimand による解析を行った結果，レスポンダーの割合はトラロキヌマブ投与群で 22.5%，プラセボ投与群で 9.9%であり，投与群間差は 12.6%であった（p < 0.001）。Treatment policy estimand による解析では，レスポンダーの割合は増加し，それぞれ 28.6%と 19.5%となり，投与群間差は 9.1%となった（p < 0.001）（Panel 42）。

ECZTRA 3 試験では，単剤投与プールと比べ，レスポンダーの割合は全体的に高く，トラロキヌマブ ＋TCS 投与群では 45.4%，プラセボ ＋TCS 投与群では 34.1%であった。このため，composite estimand による解析では投与群間差は 11.3%と，統計的に有意になり（p = 0.037），単剤投与プールと同様の結果が得られた。Treatment policy estimand による解析では，レスポンダーの割合はそれぞれ 46.2%，36.5%，投与群間差は 9.7%となり（p = 0.074），単剤投与プールと比べてやや高くなった（Panel 42）。

ECZTRA1～3 試験の初期投与期間で，そう痒 NRS の日内最高値（週平均）が 4 以上低下した被験者の割合を Panel 43 に週ごとに示す。全般的にレスポンダーの割合は Week 8～12 まで増加し，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群に比べ，速やかに増加した。それ以降の初期投与期間では，両投与群ともレスポンダーの割合は安定し，トラロキヌマブ投与群ではプラセボ投与群に比べ，高い水準で推移した。ECZTRA1～3 試験で，そう痒 NRS の日内最高値（週平均）が 4 以上低下した被験者の割合は，Week 1 以降という早期からトラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群に比べ高くなった（全ての試験で Week 3 以降 p < 0.05）（M5.3.5.3 ISE 単剤投与プール，表 6.18；M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 6.27；M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR，表 6.25；M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，表 6.25）。

Panel 43　主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間の週ごとのそう痒 NRS の日内最高値（週平均）の 4 以上の低下（FAS）



Notes: Based on subjects in the FAS with baseline Pruritus NRS weekly average of at least 4. Subjects who received rescue medication considered non-responders. Subjects with missing data imputed as non-responders.
Abbreviations: CI = confidence interval; FAS = full analysis set; NRS = Numeric Rating Scale; TCS = topical corticosteroids; Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Figure 6.83
See also M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Figure 6.45

3.2.2.1.2　日本人被験者

ECZTRA 1 試験

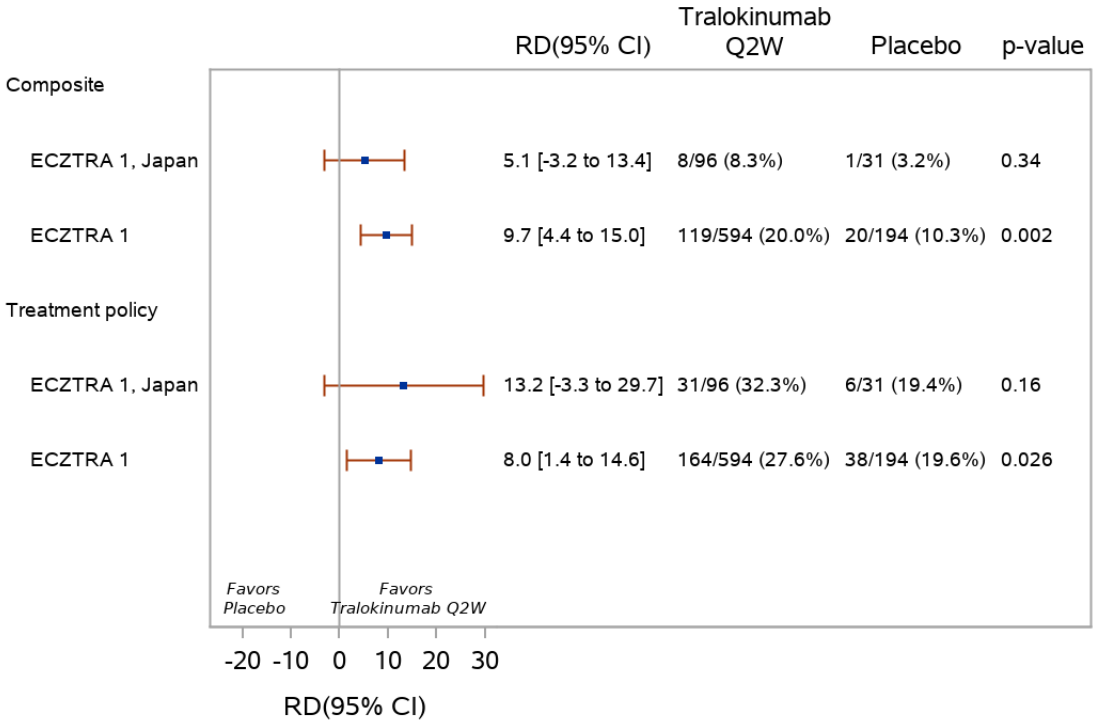
Panel 44 に，ECZTRA 1 試験の試験全体集団と日本人部分集団のベースラインから Week 16 時点までに，そう痒 NRS の日内最高値（週平均）が 4 以上低下した被験者の投与群間差およびその 95% CI を示す。全体的にトラロキヌマブの治療効果は，日本人部分集団と試験全体集団で一貫していた。

日本人部分集団におけるレスポンダーの割合は，composite estimand，treatment policy estimand のいずれにおいても，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群に比べ高かった。

日本人部分集団でレスポンダーとなった被験者の割合は，トラロキヌマブ投与群で 8.3%，プラセボ投与群で 3.2%であり，composite estimand に基づくと投与群間差は 5.1%であった。一方，試験全体集団でのレスポンダーの割合はトラロキヌマブ投与群で 20.0%，プラセボ投与群で 10.3%であり，投与群間差は 9.7%であった（Panel 44）。

Treatment policy estimand に基づくと，日本人部分集団におけるレスポンダーの割合はトラロキヌマブ投与群で 32.3%，プラセボ投与群で 19.4%と上昇し，投与群間差は 13.2%となる。これに対し，試験全体集団でのレスポンダーはトラロキヌマブ投与群で 27.6%，プラセボ投与群で 19.6%であり，投与群間差は 8.0%であったので，投与群間差は日本人部分集団の方が大きかった（Panel 44）。

Panel 44　ECZTRA 1 試験のベースラインから Week 16 までに，試験全体集団と日本人部分集団でそう痒 NRS の日内最高値（週平均）が 4 ポイント以上低下した被験者のフォレストプロット（FAS）



Notes: Composite: subjects who received rescue medication considered non-responders. Subjects with missing data at Week 16 imputed as non-responders. Cochran-Mantel-Haenszel test, stratified by region, baseline IGA for ECZTRA 1, baseline IGA for ECZTRA 1, Japan. Treatment policy: All data used as observed at Week 16. Subjects with missing data at Week 16 imputed as non-responders.
Abbreviations: CI = confidence interval; FAS = full analysis set; RD = risk difference (treatment difference); Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: M5.3.5.3 JP ISE Figure 3.10

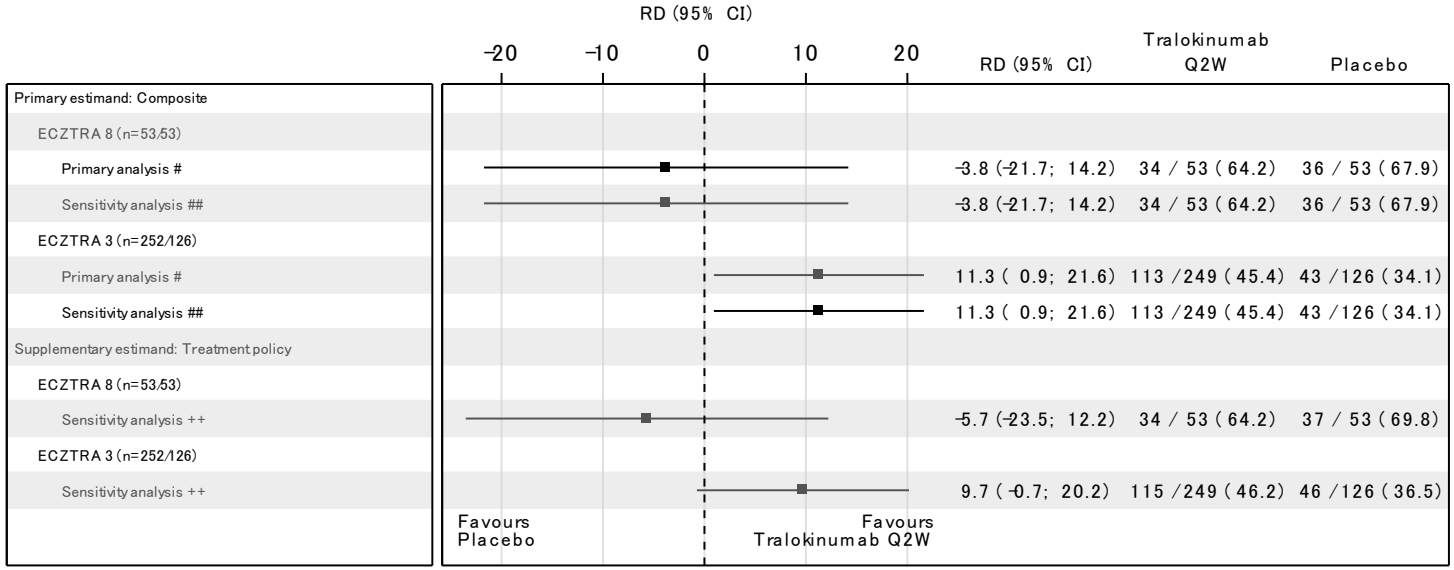
ECZTRA 8 試験

Panel 45 に，ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験におけるベースラインから Week 16 までにそう痒 NRS の日内最高値（週平均）が 4 以上低下した被験者の投与群間差およびその 95% CI を示す。ECZTRA 8 試験では，そう痒 NRS の日内最高値（週平均）がベースラインから Week 16 までに 4 以上低下したレスポンダーの割合は，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が，達成率は両投与群で非常に高く，トラロキヌマブ ＋TCS 投与群では 64.2%，プラセボ ＋TCS 投与群では 67.9%であった（推定された投与群間差は-3.8%）。これに対して，ECZTRA 3 試験でのレスポンダーの割合は，トラロキヌマブ ＋TCS 投与群で 45.4%，

プラセボ ＋TCS 投与群で 34.1%であった（推定された投与群間差は 11.3%）。Secondary estimand の主要解析と全ての感度分析において，主要 estimand の主要解析と同じ結論に至った。

ECZTRA 8 試験のそう痒 NRS の日内最高値は，本治験中の TCS 使用率が高かったことに影響された可能性がある（3.2.3.7.2 項参照）。TCS の鎮痒効果は十分に立証されている。したがって，そう痒 NRS の日内最高値がベースラインから Week 16 までに 4 以上低下した被験者の割合について投与群間差がみられなかったのは，全体の TCS 使用率が高かったこと，プラセボ ＋TCS 投与群で Week 15～16（2 週間）の TCS 使用率が約 40%高かったことによるものと考えられる（3.2.3.7.2 項参照）。ベースラインから Week 16 までの TCS 累積使用率は，ECZTRA 3 試験と比べ，ECZTRA 8 試験のトラロキヌマブ Q2W＋TCS 投与群で 3 倍，プラセボ Q2W＋TCS 投与群で 2 倍であり，トラロキヌマブの鎮痒効果を ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験間で比較することは困難である。

Panel 45　ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の投与期間における，そう痒 NRS の日内最高値（週平均）がベースラインから Week 16 までに 4 以上低下した被験者の割合のフォレストプロット（FAS）



Notes: Treatment period: Treatment period for ECZTRA 8 and initial treatment period for ECZTRA 3. Mean across multiple imputations where applicable. ECZTRA 8: Mantel-Haenszel risk difference stratified by baseline IGA. ECZTRA 3: Mantel-Haenszel risk difference stratified by region and baseline IGA. #) Subjects who received rescue medication considered non-responders and subjects with missing data at Week 16 imputed as non-responders. ##) Subjects who received rescue medication and/or permanently discontinued IMP prior to Week 16 considered non-responders and subjects with missing data at Week 16 imputed as non-responders. +) All data used as observed at Week 16. Multiple imputation of missing values. Intermittent missing values imputed using Markov chain Monte Carlo. Week 16 values imputed by treatment and permanently discontinued IMP. IMP y/n. All weeks imputed for completed subjects, only Week 16 imputed for discontinued subjects. ++) Missing values at Week 16 imputed as non-responders. Primary analysis for treatment policy estimand not performed as eDiary is not filled in at nominal Week 16.

Abbreviations: CI = confidence interval; FAS = full analysis set; IMP = investigational medicinal product; n = number of subjects in analysis set; n=xx/yy = number of subjects (tralokinumab/placebo); NRS = numeric rating scale; RD = risk difference (treatment difference); Q2W = every 2 weeks; y/n = yes/no.

Cross-reference: M5.3.5.3 JP ISE ECZTRA 8 Figure 2.1.12
See also M5.3.5.3 JP ISE ECZTRA 8 Table 2.1.1

3.2.2.2 ベースラインから Week 16 までの SCORAD の変化

3.2.2.2.1 全ての被験者

ECZTRA 1～3 試験および単剤投与プールについて，ベースラインから Week 16 までの SCORAD の変化について 3 つの estimand を定義し，解析した。SCORAD の変化の投与群間差およびその 95% CI を Panel 46 に提示する。

Panel 46 主要第 3 相試験と ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間のベースラインから Week 16 までの SCORAD の変化（FAS）

	ECZTRA 1		ECZTRA 2		ECZTRA 1+2		ECZTRA 3	
	Tralo Q2W (n=601)	Placebo (n=197)	Tralo Q2W (n=591)	Placebo (n=201)	Tralo Q2W (n=1192)	Placebo (n=398)	Tralo Q2W+TCS (n=252)	Placebo +TCS (n=126)
Primary estimand: hypothetical[a]								
N	601	197	591	201	1192	398	252	126
Adj. mean change	-25.2	-14.7	-28.1	-14.0	-26.5	-14.3	-37.7	-26.8
(SE)	(0.94)	(1.80)	(0.92)	(1.79)	(0.66)	(1.27)	(1.25)	(1.80)
Diff.	-10.4		-14.0		-12.3		-10.9	
(95% CI)	(-14.4,-6.5)		(-18.0,-10.1)		(-15.1,-9.5)		(-15.2, -6.6)	
p-value	<0.001		<0.001		<0.001		<0.001	
Secondary estimand: treatment policy[b]								
N	601	197	591	201	1192	398	252	126
Adj. mean change	-28.3	-18.5	-28.8	-17.7	-28.5	-18.1	-37.4	-27.3
(SE)	(0.81)	(1.62)	(1.04)	(1.86)	(0.66)	(1.31)	(1.31)	(1.85)
Diff.	-9.8		-11.1		-10.4		-10.1	
(95% CI)	(-13.3,-6.2)		(-15.3,-6.9)		(-13.3,-7.5)		(-14.5,-5.6)	
p-value	<0.001		<0.001		<0.001		<0.001	
Tertiary estimand: composite[c]								
N	601	197	591	201	1192	398	252	126
Adj. mean change	-17.9	-7.3	-23.0	-7.4	-20.4	-7.3	-37.1	-24.9
(SE)	(0.86)	(1.50)	(0.91)	(1.58)	(0.63)	(1.09)	(1.30)	(1.83)
Diff.	-10.6		-15.7		-13.1		-12.1	
(95% CI)	(-13.9,-7.2)		(-19.2,-12.1)		(-15.6,-10.6)		(-16.5, -7.7)	
p-value	<0.001		<0.001		<0.001		<0.001	

Notes: Tipping point analysis performed for the composite estimand for change from baseline in SCORAD at Week 16 is included in M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Table 6.12.

- **a)** 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/percentage change was imputed as 0. Repeated measurements analysis.
- **b)** All data used as observed at Week 16. Multiple imputation of missing values. ANCOVA model at Week 16: Change in SCORAD = Treatment + Baseline SCORAD + region + Baseline IGA + trial ID (trial ID only for the integrated analysis).
- **c)** Worst observation carried forward for all subjects who received rescue medication. Multiple imputation of missing values for subjects who did not receive rescue medication. ANCOVA model as above.

Abbreviations: Adj. = adjusted; CI = confidence interval; diff. = difference; FAS = full analysis set; n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects; SCORAD = Scoring Atopic Dermatitis; SE = standard error; TCS = topical corticosteroids; Tralo = tralokinumab; Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Table 6.11, M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Table 6.19, M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR Table 6.17, M5.3.5.1 ECZTRA 3 Table 6.17

ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験について hypothetical estimand による主要解析を行ったところ，ベースラインから Week 16 までの SCORAD の変化で，トラロキヌマブ投与群とプラセボ投

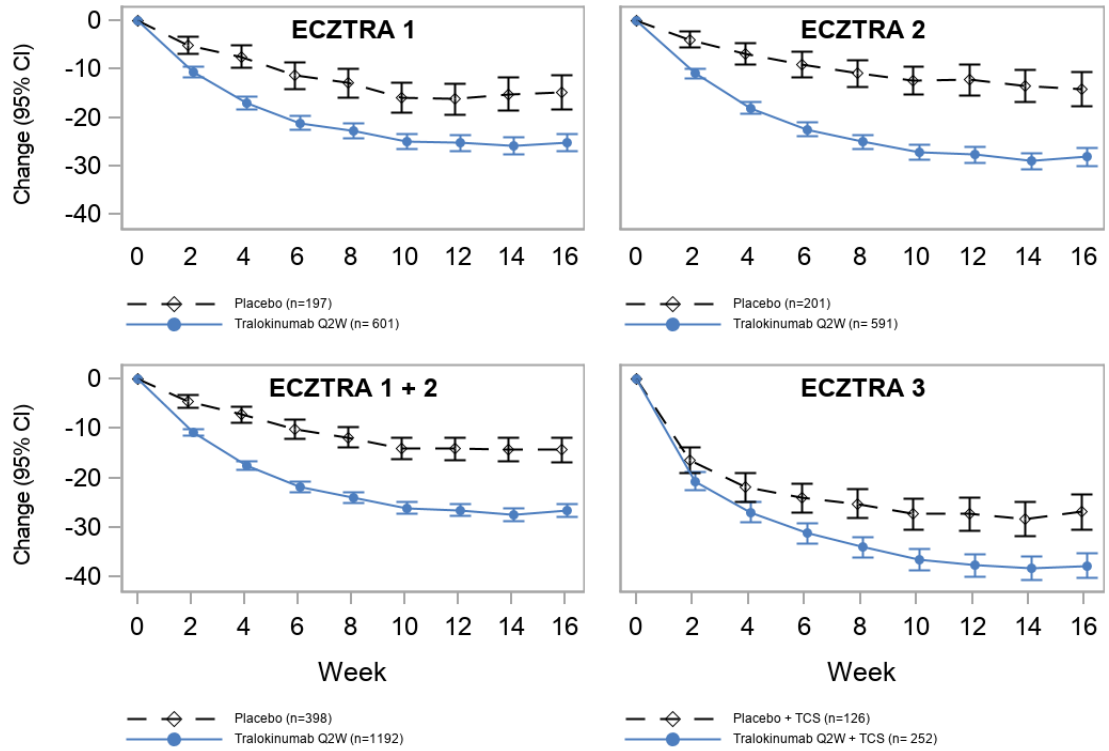
与群との間で統計的に有意な差が見られた（両試験で $p < 0.001$）。投与群間差は ECZTRA 2 試験の方が ECZTRA 1 試験よりもやや大きかった（-14.0，-10.4）。Treatment policy estimand による解析の結果と composite estimand による解析の結果は一致していた（Panel 46）。

単剤投与プールについて hypothetical estimand で解析したところ，ベースラインから Week 16 までの SCORAD の調整済み平均変化は，トラロキヌマブ投与群で-26.5，プラセボ投与群で-14.3 であり，投与群間差は-12.3 であった（$p < 0.001$）。Treatment policy estimand で解析すると投与群間差は-10.4 となり（$p < 0.001$），調整済み平均変化はトラロキヌマブ投与群で-28.5，プラセボ投与群で-18.1 となった（$p < 0.001$）（Panel 46）。

ECZTRA 3 試験について hypothetical estimand で主要解析を行ったところ，単剤投与プールと比べ SCORAD の減少幅は大きくなり，調整済み平均変化はトラロキヌマブ ＋TCS 投与群で-37.7，プラセボ ＋TCS 投与群で-26.8，投与群間差は-10.9 であり統計的に有意であった（$p < 0.001$）。すなわち，投与群間差は単剤投与プールと ECZTRA 3 試験で同様であり，treatment policy estimand による解析と composite estimand による解析で同様であった（Panel 46）。

全体的に，SCORAD はベースラインから Week 8～10 まで低下し，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群に比べ速やかに低下した（Panel 47）。それ以降の初期投与期間では両投与群とも安定し，トラロキヌマブ投与群ではプラセボ投与群に比べ全般的に低い水準で推移した。ECZTRA1～3 試験で，SCORAD のベースラインからの変化は早期の Week 2 以降から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くなった（全ての試験で Week 2 以降 $p < 0.05$）（M5.3.5.3 ISE 単剤投与プール，表 6.15；M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 6.23；M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR，表 6.21；M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，表 6.21）。

Panel 47　主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間の週ごとの SCORAD のベースラインからの調整済み平均変化（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 measurement analysis.
Abbreviations: CI = confidence interval; FAS = full analysis set; N = number of subjects; SCORAD = Scoring Atopic Dermatitis; TCS = topical steroids; Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Figure 6.82
See also M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Figure 6.81

ECZTRA1～3 試験における SCORAD のベースラインから Week 16 までの変化は，ECZTRA 5 試験においても認められた。ECZTRA 5 試験における SCORAD のベースラインから Week 16 までの平均変化は，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く，調整済み平均変化はそれぞれ-33.8 と-25.4 で，投与群間差は-8.4 であった（p = 0.009）（M5.3.5.1 ECZTRA 5 CTR，表 6.20）。

3.2.2.2.2　日本人被験者

ECZTRA 1 試験

Panel 48 に，ECZTRA 1 試験の試験全体集団と日本人部分集団のベースラインから Week 16 時点までの SCORAD の変化の投与群間差およびその 95% CI を示す。全体としてトラロキヌマブの治療効果は日本人部分集団と試験全体集団で一貫していた。

日本人部分集団におけるベースラインから Week 16 時点までの SCORAD の変化は，全ての estimand で，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群と比べ大きかった。

日本人部分集団のベースラインから Week 16 時点までの SCORAD 調整済み平均変化は，トラロキヌマブ投与群で-17.8，プラセボ投与群で-15.6 であり，hypothetical estimand に基づくと投与群間差は-2.2 であった。試験全体集団における調整済み平均変化は，トラロキヌマブ投与群で-25.2，プラセボ投与群で-14.7 であり，投与群間差は-10.4 であった（Panel 48）。

Treatment policy estimand に基づくと，日本人部分集団におけるベースラインから Week 16 時点までの SCORAD の調整済み平均変化は，トラロキヌマブ投与群で-30.7，プラセボ投与群で-24.2 であり，投与群間差は-6.5 となる。試験全体集団の調整済み平均変化はトラロキヌマブ投与群で-28.3，プラセボ投与群で-18.5 であり，投与群間差は-9.8 であり（Panel 48），これは試験全体集団の結果と一貫していた。Treatment policy estimand でも composite estimand でも，投与群間差は同程度であった（Panel 48）。

Panel 48　ECZTRA 1 試験の初期投与期間（ベースラインから Week 16）において，試験全体集団と日本人部分集団で見られた SCORAD の変化（FAS）

	ECZTRA 1 Overall trial population		ECZTRA 1 Japanese subgroup	
	Tralo Q2W (n=601)	Placebo (n=197)	Tralo Q2W (n=96)	Placebo (n=31)
Primary estimand: hypothetical[a]				
N	601	197	96	31
Adj. mean change	-25.2	-14.7	-17.8	-15.6
(SE)	(0.94)	(1.80)	(3.20)	(6.29)
Diff.	-10.4		-2.2	
(95% CI)	(-14.4,-6.5)		(-16.4, 12.1)	
p-value	<0.001		0.76	
Secondary estimand: treatment policy[b]				
N	601	197	96	31
Adj. mean change	-28.3	-18.5	-30.7	-24.2
(SE)	(0.81)	(1.62)	(1.99)	(3.49)
Diff.	-9.8		-6.5	
(95% CI)	(-13.3,-6.2)		(-14.4, 1.5)	
p-value	<0.001		0.11	
Tertiary estimand: composite[c]				
N	601	197	96	31
Adj. mean change	-17.9	-7.3	-9.0	-4.3
(SE)	(0.86)	(1.50)	(2.01)	(3.55)
Diff.	-10.6		-4.6	
(95% CI)	(-13.9,-7.2)		(-12.7,3.4)	
p-value	<0.001		0.26	

Notes:

a) 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/percentage change was imputed as 0. Repeated measurements analysis.

b) All data used as observed at Week 16. Multiple imputation of missing values. ANCOVA model at Week 16: Change in SCORAD = Treatment + Baseline SCORAD + region (only in ECZTRA 1) + Baseline IGA.

c) Worst observation carried forward for all subjects who received rescue medication. Multiple imputation of missing values for subjects who did not receive rescue medication. ANCOVA model as above.

Abbreviations: Adj. = adjusted; CI = confidence interval; diff. = difference; FAS = full analysis set; n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects; SCORAD = Scoring Atopic Dermatitis; SE = standard error; Tralo = tralokinumab; Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: Modified from Panel 46, M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Table J.6.171, and M5.3.5.3 JP ISE Table 3.12

ECZTRA 8 試験

Panel 49 に，ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験におけるベースラインから Week 16 までの SCORAD の変化の投与群間差とその 95% CI を示す。ECZTRA 8 試験では，ベースラインから Week 16 までの SCORAD の調整済み平均変化は，トラロキヌマブ ＋TCS 投与群の方が，プラセボ ＋TCS 投与群より数値的に高かった（-44.1 ポイント，-39.0 ポイント）（推定された投与群間差は-5.1 ポイント）。これに対して，ECZTRA 3 試験でのベースラインからの変化は，トラロキヌマブ ＋TCS 投与群で 37.1 ポイント，プラセボ ＋TCS 投与群で-24.9 ポイントであった（投与群間差は 12.1 ポイント）。Secondary estimand の主要解析と全ての感度分析において，主要 estimand の主要解析と同じ結論に至った。

SCORAD の投与群間差は，ECZTRA 8 試験の方が ECZTRA 3 試験に比べ小さかったが，ベースラインから Week 16 までの SCORAD の減少幅は，ECZTRA 3 試験に比べ ECZTRA 8 試験の両投与群で大きく，特にプラセボ Q2W＋TCS 投与群で大きかった。ECZTRA 8 試験で投与群間差が小さく，減少幅が大きかったことは，ECZTRA 8 試験での TCS 使用率が高かったことと，投与群間で TCS 使用率に差があったことによるものと考えられる（3.2.3.7.2 項参照）。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 試験で類似していたとみなすことができる。

Panel 49　ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の投与期間におけるベースラインから Week 16 までの SCORAD の変化（FAS）

	ECZTRA 8		ECZTRA 3	
	Tralo Q2W + TCS (n=53)	Placebo + TCS (n=53)	Tralo Q2W + TCS (n=252)	Placebo + TCS (n=126)
Primary estimand: composite [a]				
N	53	53	252	126
Adj. mean change	-44.1	-39.0	-37.1	-24.9
(SE)	(2.61)	(2.61)	(1.30)	(1.83)
Diff.	-5.1		-12.1	
(95% CI)	(-12.4, 2.3)		(-16.5, -7.7)	
Secondary estimand: hypothetical [b]				
N	53	53	252	126
Adj. mean change	-44.1	-40.7	-37.7	-26.8
(SE)	(2.47)	(2.51)	(1.25)	(1.80)
Diff.	-3.4		-10.9	
(95% CI)	(-10.4, 3.6)		(-15.2, -6.6)	

Notes:

a) Worst observation carried forward for all subjects who prior to Week 16 have received rescue medication. Multiple imputation of missing values for subjects who did not receive rescue medication. Analysis of covariance [ANCOVA] model. ECZTRA 8: Change in SCORAD = Treatment + Baseline SCORAD + Baseline IGA. ECZTRA 3: Change in SCORAD = Treatment + Baseline SCORAD + Region + Baseline IGA.

b) Data collected after permanent discontinuation of IMP or initiation of rescue medication not included. Repeated measurements model on post-baseline data. ECZTRA 8: Change in SCORAD = Treatment*Week + Baseline SCORAD*Week + Baseline IGA. ECZTRA 3: Change in SCORAD = Treatment*Week + Baseline SCORAD*Week + Region + Baseline IGA. In case of no post-baseline assessments before initiation of rescue medication, the Week 2 change is imputed as 0.

Abbreviations: Adj. = adjusted; ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; diff. = difference; FAS = full analysis set; IGA = Investigator's Global Assessment; IMP = investigational medicinal product;

n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects; SCORAD = Scoring Atopic Dermatitis; SE = standard error; TCS = topical corticosteroids; Tralo = tralokinumab; Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 JP ISE ECZTRA 8 Table 2.1.13
See also M5.3.5.3 JP ISE ECZTRA 8 Figure 2.1.14

3.2.2.3 ベースラインから Week 16 までの DLQI スコアの変化

3.2.2.3.1 全ての被験者

ECZTRA 1～3 試験および単剤投与プールについて，ベースラインから Week 16 までの DLQI の変化について 3 つの estimand を定義し，解析した。DLQI の変化の投与群間差およびその 95% CI を Panel 50 に提示する。

Panel 50 主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間のベースラインから Week 16 までの DLQI の変化（FAS）

	ECZTRA 1		ECZTRA 2		ECZTRA 1+2		ECZTRA 3	
	Tralo Q2W (n=601)	Placebo (n=197)	Tralo Q2W (n=591)	Placebo (n=201)	Tralo Q2W (n=1192)	Placebo (n=398)	Tralo Q2W+TCS (n=252)	Placebo +TCS (n=126)
Primary estimand: hypothetical[a]								
N	601	197	591	201	1192	398	252	126
Adj. mean change (SE)	-7.1 (0.31)	-5.0 (0.59)	-8.8 (0.30)	-4.9 (0.60)	-8.0 (0.22)	-5.0 (0.42)	-11.7 (0.39)	-8.8 (0.56)
Diff. (95% CI)	-2.1 (-3.4,-0.8)		-3.9 (-5.2,-2.6)		-3.0 (-3.9,-2.0)		-2.9 (-4.3,-1.6)	
p-value	0.002		<0.001		<0.001		<0.001	
Secondary estimand: treatment policy[b]								
N	Not done[d]		Not done[d]		Not done[d]		252	126
Adj. mean change (SE)							-11.8 (0.38)	-9.1 (0.59)
Diff. (95% CI)							-2.8 (-4.1, -1.4)	
p-value							<0.001	
Tertiary estimand: composite[c]								
N	601	197	591	201	1192	398	252	126
Adj. mean change (SE)	-4.8 (0.30)	-2.0 (0.52)	-7.0 (0.32)	-1.9 (0.55)	-5.9 (0.22)	-2.0 (0.38)	-11.5 (0.42)	-8.1 (0.59)
Diff. (95% CI)	-2.7 (-3.9,-1.6)		-5.1 (-6.3,-3.9)		-3.9 (-4.8,-3.1)		-3.4 (-4.8,-2.0)	
p-value	<0.001		<0.001		<0.001		<0.001	

Notes: Tipping point analysis performed for the composite estimand for change from baseline in DLQI at Week 16 is included in M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Table 6.22.

- **a)** 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/percentage change will be imputed as 0. Repeated measurements analysis.
- **b)** All data used as observed at Week 16. Multiple imputation of missing values. ANCOVA model at Week 16: Change in DLQI = Treatment + Baseline DLQI + region + Baseline IGA + trial ID (trial ID only for the integrated analysis).
- **c)** Worst observation carried forward for all subjects who received rescue medication. Multiple imputation of missing values for subjects who did not receive rescue medication. ANCOVA model as above.
- **d)** The secondary estimand ('treatment policy') could not be performed, since there was not enough retrieved data at Week 16 in the placebo group in ECZTRA 1 and 2 to perform the pre-specified imputation approach.

Abbreviations: Adj. = adjusted; CI = confidence interval, diff. = difference; DLQI = Dermatology Life Quality Index; FAS = full analysis set; SE = standard error, n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects; TCS = topical corticosteroids; Tralo = tralokinumab; Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Table 6.21, M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Table 6.36, M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR Table 6.32, M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Table 6.32

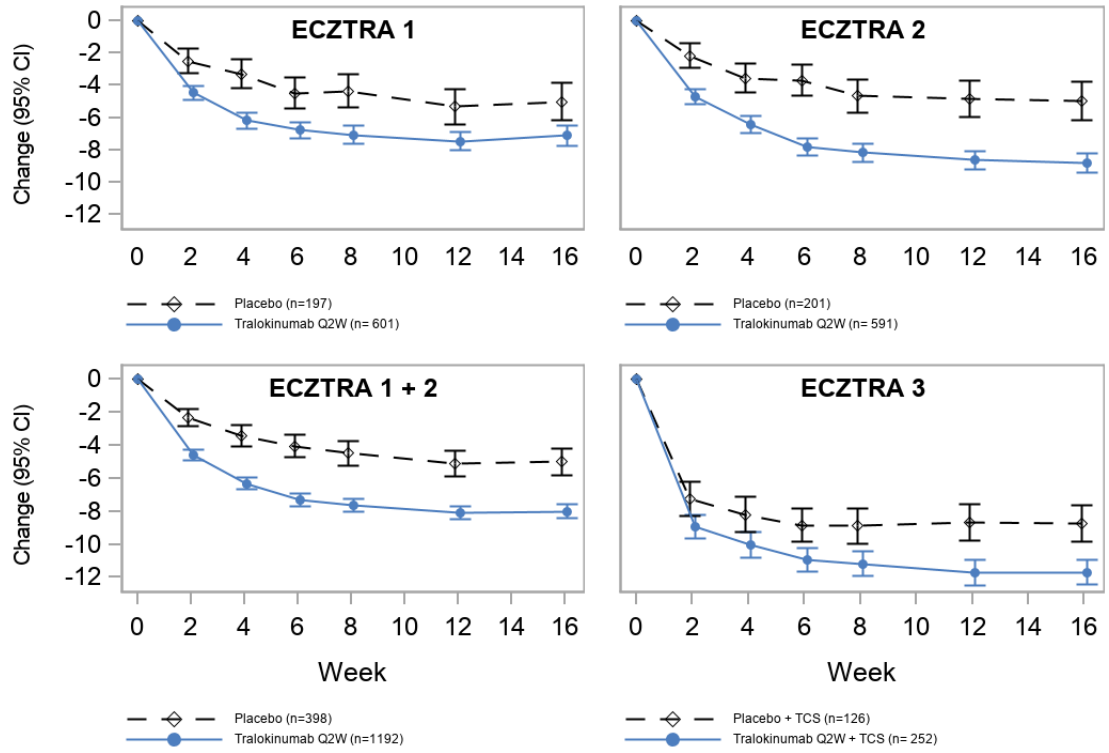
ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験について hypothetical estimand で主要解析を行ったところ，ベースラインから Week 16 までの DLQI の変化はトラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群の間で統計的に有意な差が認められた（ECZTRA 1 試験で $p = 0.002$，ECZTRA 2 試験で $p<0.001$）。投与群間差は ECZTRA 2 試験の方が ECZTRA 1 試験よりやや大きかった（-3.9，-2.1）（Panel 50）。

単剤投与プールについて hypothetical estimand で解析した結果，ベースラインから Week 16 までの DLQI の調整済み平均変化はトラロキヌマブ投与群で-8.0，プラセボ投与群で-5.0 であり，投与群間差は-3.0（$p < 0.001$）であった（Panel 50）。

ECZTRA 3 試験について hypothetical estimand で主要解析を行ったところ，DLQI の減少は単剤投与プールよりも大きくなり，調整済み平均変化はトラロキヌマブ ＋TCS 投与群で-11.7，プラセボ ＋TCS 投与群で-8.8 となり，投与群間差は-2.9 と統計的に有意であった（$p < 0.001$）。すなわち，投与群間差は単剤投与プールと ECZTRA 3 試験とで同様であった（Panel 50）。

全般的に，DLQI はベースラインから Week 8 まで減少し，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群に比べ速やかに減少した（Panel 51）。それ以降の初期投与期間では両投与群とも安定し，トラロキヌマブ投与群ではプラセボ投与群に比べ全般的に低い水準で推移した。
ECZTRA1～3 試験において，DLQI のベースラインからの変化は，Week 2 の初回評価以降，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くなった（全ての試験で Week 2 以降 $p < 0.05$）（M5.3.5.3 ISE 単剤投与プール，表 6.24；M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 6.39；M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR，表 6.35；M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，表 6.35）。

Panel 51　主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間の週ごとのベースラインからの DLQI の調整済み平均変化（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; TCS = topical corticosteroids; Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Figure 6.55
See also M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Figure 6.54

ECZTRA1～3 試験で見られた DLQI のベースラインから Week 16 までの変化は ECZTRA 5 試験からも裏付けられた。ECZTRA 5 試験での DLQI のベースラインから Week 16 までの平均変化は，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く，調整済み平均変化はそれぞれ-7.2 と-5.4 で，投与群間差は-1.8 であった（p = 0.038）（M5.3.5.1 ECZTRA 5 CTR，表 6.22）。

3.2.2.3.2　日本人被験者

ECZTRA 1 試験

Panel 52 に，ECZTRA 1 試験の試験全体集団と日本人部分集団のベースラインから Week 16 時点までの DLQI の変化の投与群間差およびその 95% CI を示す。

試験全体集団では，ベースラインから Week 16 時点までの DLQI の変化はいずれの estimand についても，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が，日本人部分集団では両投与群間で同程度であった。

日本人部分集団で hypothetical estimand に基づくと，ベースラインから Week 16 時点までの DLQI の調整済み平均変化はトラロキヌマブ投与群で-2.9，プラセボ投与群で-4.2 であり，投与群間差は 1.3 であった。試験全体集団における調整済み平均変化は，トラロキヌマブ投与群で-7.1，プラセボ投与群で-5.0 であり，投与群間差は-2.1 であった（Panel 52）。Composite estimand による結果は，投与群間差の点で同程度であった（Panel 52）。

Panel 52　ECZTRA 1 試験の初期投与期間（ベースラインから Week 16）における試験全体集団と日本人部分集団での DLQI の変化（FAS）

	ECZTRA 1 Overall trial population		ECZTRA 1 Japanese subgroup	
	Tralo Q2W (n=601)	Placebo (n=197)	Tralo Q2W (n=96)	Placebo (n=31)
Primary estimand: hypothetical[a]				
N	601	197	96	30
Adj. mean change	-7.1	-5.0	-2.9	-4.2
(SE)	(0.31)	(0.59)	(0.93)	(1.73)
Diff.	-2.1		1.3	
(95% CI)	(-3.4,-0.8)		(-2.7,5.3)	
p-value	0.002		0.50	
Secondary estimand: treatment policy				
N				
Adj. mean change				
(SE)	Not done[c]		Not done[c]	
Diff. (95% CI)				
p-value				
Tertiary estimand: composite[b]				
N	601	197	96	30
Adj. mean change	-4.8	-2.0	-0.7	-0.5
(SE)	(0.30)	(0.52)	(0.61)	(1.09)
Diff.	-2.7		-0.2	
(95% CI)	(-3.9,-1.6)		(-2.6,2.3)	
p-value	<0.001		0.89	

Notes:

a) Data collected after permanent discontinuation of IMP or initiation of rescue medication not included. Repeated measurements model on post-baseline data: Change in DLQI = Treatment*Week + Baseline_DLQI*Week + Baseline IGA.

b) Worst observation carried forward for all subjects who received rescue medication. Multiple imputation of missing values for subjects who did not receive rescue medication.

c) The secondary estimand ('treatment policy') could not be performed, since there was not enough retrieved data at Week 16 in the placebo group in ECZTRA 1 to perform the pre-specified imputation approach.

Abbreviations: Adj. = adjusted; CI = confidence interval; diff. = difference; DLQI = Dermatology Life Quality Index; FAS = full analysis set; n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects; SE = standard error; Tralo = tralokinumab; Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: Modified from Panel 50, M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Table J.6.26, and M5.3.5.3 JP ISE Table 3.13

ECZTRA 8 試験

Panel 53 に，ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験におけるベースラインから Week 16 までの DLQI の変化の投与群間差とその 95% CI を示す。ECZTRA 8 試験では，DLQI のベースラインからの変化は，トラロキヌマブ ＋TCS 投与群とプラセボ ＋TCS 投与群で類似していたが，両投与群で大きな変化が認められ，トラロキヌマブ ＋TCS 投与群で-10.0 ポイント，プラセボ ＋TCS 投与群で-8.8 ポイントであった（推定された投与群間差は-1.1 ポイント）。これに対して，ECZTRA 3 試験でのベースラインからの変化は，トラロキヌマブ ＋TCS 投与群で-11.5 ポイン

ト，プラセボ ＋TCS 投与群で-8.1 ポイントであった（投与群間差は-3.4 ポイント）。Seconary estimand の主要解析と全ての感度分析において，主要 estimand の主要解析と同じ結論に至った。

Panel 53　ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の投与期間におけるベースラインから Week 16 までの DLQI の変化（FAS）

	ECZTRA 8		ECZTRA 3	
	Tralo Q2W + TCS (n=53)	Placebo Q2W + TCS (n=53)	Tralo Q2W + TCS (n=252)	Placebo Q2W + TCS (n=126)
Primary estimand: composite [a]				
N	53	53	252	126
Adj. mean change (SE)	-10.0 (0.56)	-8.8 (0.56)	-11.5 (0.42)	-8.1 (0.59)
Diff. (95% CI)	-1.1 (-2.7, 0.5)		-3.4 (-4.8, -2.0)	
Secondary estimand: hypothetical [b]				
N	53	53	252	126
Adj. mean change (SE)	-9.9 (0.49)	-9.3 (0.50)	-11.7 (0.39)	-8.8 (0.56)
Diff. (95% CI)	-0.6 (-2.0, 0.8)		-2.9 (-4.3, -1.6)	

Notes:

a) Worst observation carried forward for all subjects who prior to Week 16 have received rescue medication. Multiple imputation of missing values for subjects who did not receive rescue medication. Analysis of covariance [ANCOVA] model. ECZTRA 8: Change in DLQI = Treatment + Baseline DLQI + Baseline IGA. ECZTRA 3: Change in DLQI = Treatment + Baseline DLQI + Region + Baseline IGA.

b) Data collected after permanent discontinuation of IMP or initiation of rescue medication not included. Repeated measurements model on post-baseline data. ECZTRA 8: Change in DLQI = Treatment*Week + Baseline DLQI*Week + Baseline IGA. ECZTRA 3: Change in DLQI = Treatment*Week + Baseline DLQI*Week + Region + Baseline IGA. In case of no post-baseline assessments before initiation of rescue medication, the Week 2 change is imputed as 0.

Abbreviations: Adj. = adjusted; ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; diff. = difference; DLQI = Dermatology Life Quality Index; FAS = full analysis set; IMP = investigational medicinal product; IGA = Investigator's Global Assessment; n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects; SE = standard error; Tralo = tralokinumab; Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 JP ISE ECZTRA 8 Table 2.1.15

See also M5.3.5.3 JP ISE ECZTRA 8 Figure 2.1.16

3.2.3　Week 0～16 の追加およびその他の副次的評価項目

有効性の併合解析に関連すると考えられる一部の追加およびその他の副次的評価項目（EASI，そう痒症，SCORAD，DLQI，POEM，湿疹に関連した睡眠の NRS，HADS，SF-36 および EQ-5D-5L など）の結果を以下に記述する。ECZTRA1～3 試験の追加およびその他の副次的評価項目の詳細を M2.7.3 Appendix 1，表 3 および表 4 に，ECZTRA 5 試験については M2.7.3 Appendix 1，表 5 に記述する。結果については，各試験の CTR に示す。

3.2.3.1　EASI

3.2.3.1.1　全ての被験者

ECZTRA 1～3 試験および単剤投与プールについて，EASI に関連した追加およびその他の副次的評価項目の結果を Panel 54 に示す。

Panel 54　主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間における EASI に関連する追加およびその他の副次的評価項目（FAS）

	ECZTRA 1		ECZTRA 2		ECZTRA 1+2		ECZTRA 3	
	Tralo Q2W (n=601)	Placebo (n=197)	Tralo Q2W (n=591)	Placebo (n=201)	Tralo Q2W (n=1192)	Placebo (n=398)	Tralo Q2W+TCS (n=252)	Placebo +TCS (n=126)
EASI-50 at Week 16[a]								
N	601	197	591	201	1192	398	252	126
Resp., %	41.6%	21.3%	49.9%	20.4%	45.7%	20.9%	79.4%	57.9%
Diff. (95% CI)	20.1% (13.3, 26.8)		29.3% (22.5, 36.1)		24.7% (19.9, 29.5)		21.3% (11.3, 31.3)	
p-value	<0.001		<0.001		<0.001		<0.001	
EASI-90 at Week 16[a]								
N	601	197	591	201	1192	398	252	126
Resp., %	14.5%	4.1%	18.3%	5.5%	16.4%	4.8%	32.9%	21.4%
Diff. (95% CI)	10.3% (6.4, 14.1)		12.7% (8.3, 17.0)		11.5% (8.6, 14.4)		11.4% (2.1, 20.7)	
p-value	<0.001		<0.001		<0.001		0.022	
Change from baseline to Week 16 in EASI score[b]								
N	353	96	430	98	783	194	229	108
Adj. mean change (SE)	-15.5 (0.55)	-9.0 (1.05)	-16.9 (0.55)	-7.0 (1.06)	-16.1 (0.39)	-7.9 (0.76)	-21.0 (0.67)	-15.6 (0.96)
Diff. (95% CI)	-6.4 (-8.8, -4.1)		-9.9 (-12.2,-7.5)		-8.2 (-9.9,-6.5)		-5.4 (-7.7,-3.1)	
p-value	<0.001		<0.001		<0.001		<0.001	
Percentage change from baseline to Week 16 in EASI score[b]								
N	353	96	430	98	783	194	229	108
Adj. mean change (SE)	-51.3% (1.92)	-28.5% (3.66)	-56.5% (1.79)	-22.2% (3.48)	-53.7% (1.31)	-25.0% (2.54)	-71.3% (2.23)	-55.3% (3.21)
Diff. (95% CI)	-22.8% (-30.9,-14.7)		-34.3% (-42.0,-26.6)		-28.6% (-34.2,-23.0)		-16.0% (-23.7,-8.3)	
p-value	<0.001		<0.001		<0.001		<0.001	

Notes:

a) Composite estimand: subjects who received rescue medication considered non-responders. Subjects with missing data imputed as non-responders. Mantel-Haenszel analysis of risk difference stratified by region and baseline IGA (and trial ID for ECZTRA 1+2). P-value based on Cochran-Mantel-Haenszel test, stratified by region and baseline IGA (and trial ID for ECZTRA 1+2).

b) Hypothetical estimand: 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/percentage change will be imputed as 0. Repeated measurements analysis.

Abbreviations: Adj. = adjusted; diff. = difference; EASI-50 = at least 50% reduction in EASI score; EASI-90 = at least 90% reduction in EASI score; EASI = Eczema Area and Severity Index; FAS = full analysis set; n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects; Resp. = responders; SE = standard error; TCS = topical corticosteroids; Tralo = tralokinumab; Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Tables 6.7, 6.8, 6.9 and 6.10, M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Tables 6.11, 6.12, 6.13, and 6.17, M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR Tables 6.11, 6.12, 6.13, and 6.15, M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Tables 6.11, 6.12, 6.13, and 6.15

ECZTRA1～3 試験で，Week 16 時点での EASI-50 レスポンダーの割合と EASI-90 レスポンダーの割合は，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群よりも大きかった（ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験でいずれも $p < 0.001$）。いずれの投与群間差も ECZTRA 2 試験の方が ECZTRA 1 試験よりやや大きかったが，単剤投与プールと ECZTRA 3 試験では同様であった。ECZTRA3 試験ではレスポンダーの割合は全体に高かった（Panel 54）。

単剤投与プールの EASI-50 レスポンダーは，トラロキヌマブ投与群で 45.7%，プラセボ投与群で 20.9%であり，投与群間差は 24.7%であった（$p < 0.001$）。また EASI-90 レスポンダーは，ト

ラロキヌマブ投与群で 16.4%，プラセボ投与群で 4.8%であり，投与群間差は 11.5%であった（p < 0.001）。ECZTRA 3 試験の EASI-50 レスポンダーは，トラロキヌマブ投与群で 79.4%，プラセボ投与群で 57.9%であり，投与群間差は 21.3%であった（p < 0.001）。EASI-90 レスポンダーは，トラロキヌマブ投与群で 32.9%，プラセボ投与群で 21.4%であり，投与群間差は 11.4%（p = 0.022）であった（Panel 54）。

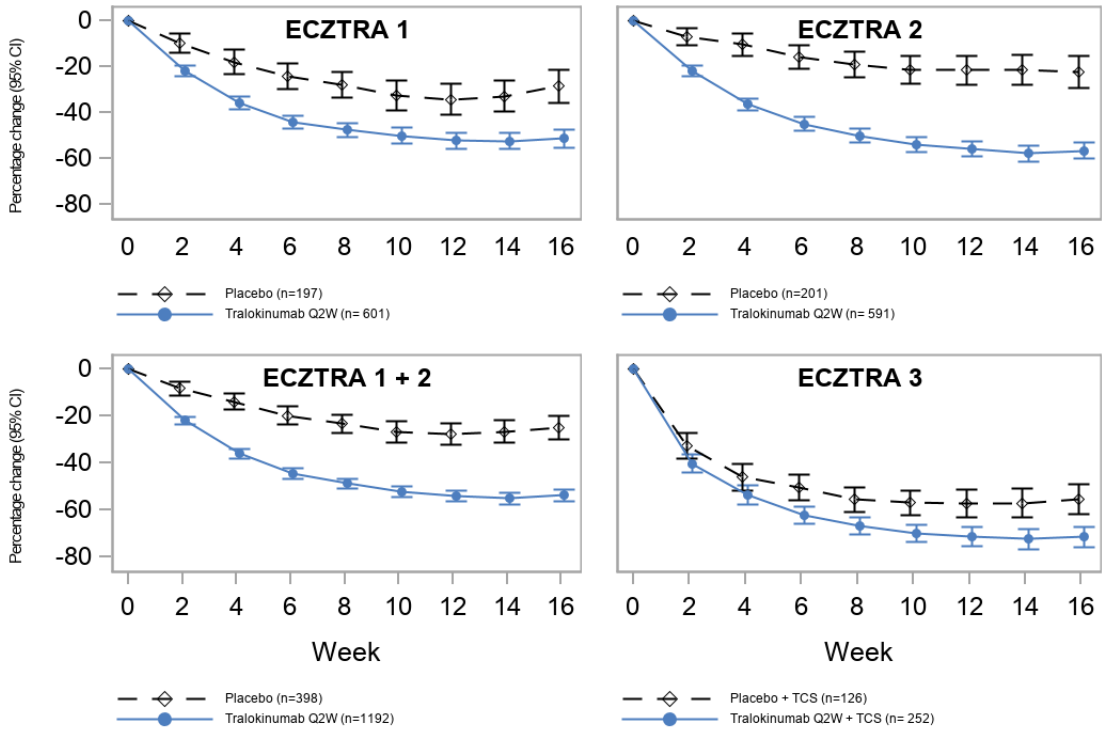
単剤投与プールおよび ECZTRA 3 試験いずれも，EASI-50 レスポンダーの割合は Week 12 まで増加し，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群よりも速やかに増加し，その後，安定した（M5.3.5.3 ISE 単剤投与プール，表 6.7；M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，図 6.111）。EASI-90 のレスポンダーは初期投与期間を通して増加した（M5.3.5.3 ISE 単剤投与プール，表 6.8；M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，図 6.112）。

ECZTRA1～3 試験でベースラインから Week 16 までの EASI スコアの平均変化と変化率は，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群よりも大きかった（p < 0.001）。いずれの投与群間差も ECZTRA 2 試験の方が ECZTRA 1 試験よりやや大きく，単剤投与プールの方が ECZTRA 3 試験よりやや大きかった（Panel 54）。

単剤投与プールでは，ベースラインから Week 16 までの EASI スコアの調整済み平均変化は，トラロキヌマブ投与群で-16.1（変化率は-53.7%），プラセボ投与群で-7.9（変化率は-25.0%）であり，投与群間差は-8.2 であった（p < 0.001）（変化率は-28.6%，p < 0.001）。ECZTRA 3 試験では，調整済み平均変化はトラロキヌマブ + TCS 投与群で-21.0（変化率は-71.3%），プラセボ + TCS 投与群で-15.6（変化率は-55.3%）であり，投与群間差は-5.4 であった（p < 0.001）（変化率は-16.0%，p <0.001）（Panel 54）。

全般的に，EASI スコアはベースラインから Week 10 まで減少し，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群よりも速やかに減少した（Panel 55。M5.3.5.3 ISE 単剤投与プール，図 6.56 も参照）。それ以降の初期投与期間では両投与群とも安定し，トラロキヌマブ投与群ではプラセボ投与群よりも低い水準で推移した。ECZTRA1～3 試験で，EASI スコアのベースラインからの変化率は，早期の Week 2 以降からトラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群よりも大きくなった（全ての試験で Week 2 以降 p < 0.05）（M5.3.5.3 ISE 単剤投与プール，表 6.10；M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 6.17；M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR，表 6.15；M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，表 6.15）。

Panel 55　主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間の Week ごとの EASI スコアのベースラインからの変化率（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 Index; FAS = full analysis set; TCS = topical corticosteroids; Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: M5.3.5.1 ISE Monotherapy pool Figure 6.128

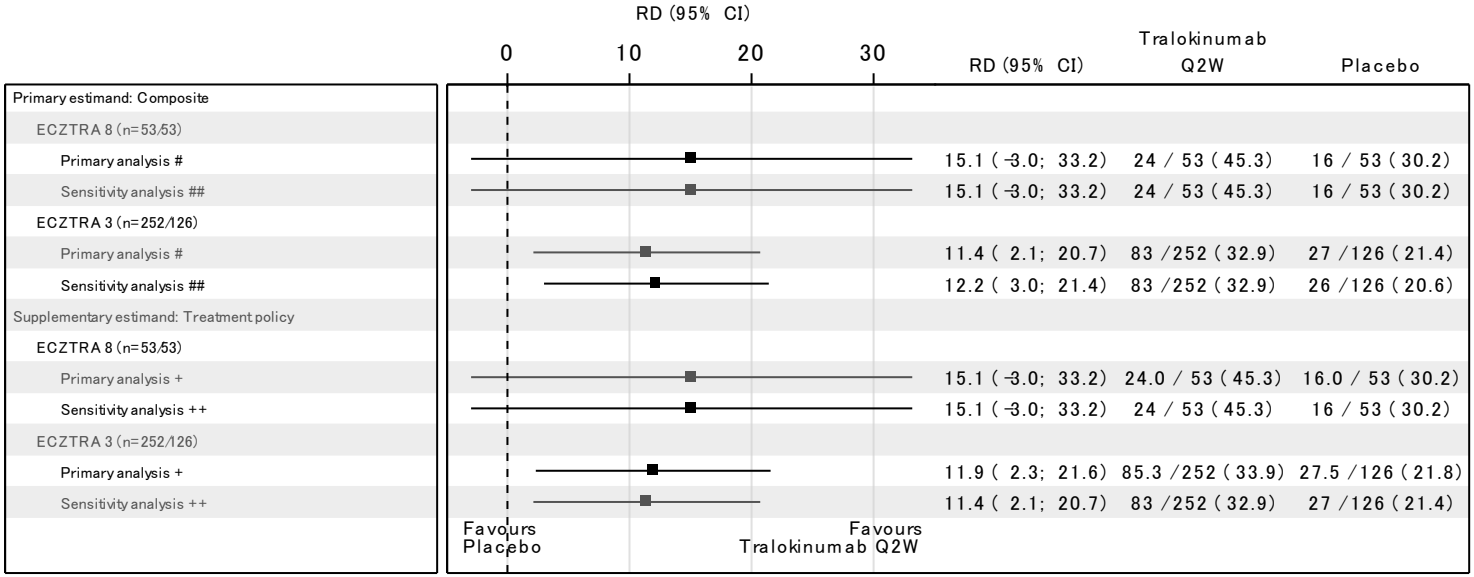
ECZTRA 5 試験では，Week 16 時点での EASI-50 レスポンダーと EASI-90 レスポンダーの割合はトラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群より高く，EASI-50 では 62.3%と 48.1%（p = 0.039）（M5.3.5.1 ECZTRA 5 CTR，表 6.11），EASI-90 では 29.2%と 18.5%であった（p = 0.068）（M5.3.5.1 ECZTRA 5 CTR，表 6.12）。さらにベースラインから Week 16 までの EASI スコアの平均変化と変化率はトラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群より高く，調整済み平均変化は-17.9 と-15.1（変化率は-70.5%と-61.6%）であり，投与群間差は-2.8 であった（p = 0.07）（変化率は-8.9%，p = 0.072）（M5.3.5.1 ECZTRA 5 CTR，表 6.14 および 6.16）。

3.2.3.1.2　日本人被験者

ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の結果の類似性の評価を裏付けるため，副次的評価項目から「Week 16 での EASI-90」を選択し，本資料に含めた。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 の結果を比較することは，ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の類似性の評価を行う上で適切であると考えられる。

ECZTRA 8 試験では，Week 16 での EASI-90 レスポンダーの割合は，トラロキヌマブ ＋TCS 投与群の方が，プラセボ ＋TCS 投与群と比べ数値的に高く，トラロキヌマブ ＋TCS 投与群で 45.3%，プラセボ ＋TCS 投与群で 30.2%であり，推定された投与群間差は 15.1%であった（Panel 56）。EASI-90 の投与群間差は ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験で類似していた（Panel 56）。

Panel 56　ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の Week 16 における EASI-90（FAS）



Notes: Treatment period: Treatment period for ECZTRA 8 and initial treatment period for ECZTRA 3. Mean across multiple imputations where applicable. ECZTRA 8: Mantel-Haenszel risk difference stratified by baseline IGA. ECZTRA 3: Mantel-Haenszel risk difference stratified by region and baseline IGA. #) Subjects who received rescue medication considered non-responders and subjects with missing data at Week 16 imputed as non-responders. ##) Subjects who received rescue medication and/or permanently discontinued IMP prior to Week 16 considered non-responders and subjects with missing data at Week 16 imputed as non-responders. +) All data used as observed at Week 16. Multiple imputation of missing values. Intermittent missing values imputed using Markov chain Monte Carlo. Week 16 values imputed by treatment and permanently discontinued IMP. IMP y/n. All weeks imputed for completed subjects, only Week 16 imputed for discontinued subjects. ++) Missing values at Week 16 imputed as non-responders.

Abbreviations: CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI90 = at least 90% reduction in EASI score; FAS = full analysis set; IMP = investigational medicinal product; n = number of subjects in analysis set; n=xx/yy = number of subjects (tralokinumab/placebo); RD = risk difference (treatment difference); Q2W = every 2 weeks; y/n = yes/no.

Cross-reference: M5.3.5.3 JP ISE ECZTRA 8 Figure 2.1.18

See also M5.3.5.3 JP ISE ECZTRA 8 Table 2.1.17

3.2.3.2 そう痒症

ECZTRA1～3 試験および単剤投与プールについて，そう痒症に関連した追加およびその他の副次的評価項目の結果を Panel 57 に示す。そう痒感に関する検証的副次的評価項目を裏付けるため，ベースラインから Week 16 までのそう痒 NRS の日内最高値（週平均）の変化および 3 以上の低下を追加の副次的評価項目とした（3.2.2 項参照）。

Panel 57 主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間でそう痒症に関連する追加およびその他の副次的評価項目（FAS）

	ECZTRA 1		ECZTRA 2		ECZTRA 1+2		ECZTRA 3	
	Tralo Q2W (n=601)	Placebo (n=197)	Tralo Q2W (n=591)	Placebo (n=201)	Tralo Q2W (n=1192)	Placebo (n=398)	Tralo Q2W+TCS (n=252)	Placebo +TCS (n=126)
Change from baseline to Week 16 in Worst Daily Pruritus NRS (weekly average)[a]								
N	325	88	401	94	726	182	221	100
Adj. mean change	-2.6	-1.7	-2.9	-1.6	-2.7	-1.7	-4.1	-2.9
(SE)	(0.11)	(0.21)	(0.11)	(0.21)	(0.08)	(0.15)	(0.15)	(0.21)
Diff.	-0.9		-1.3		-1.1		-1.2	
(95% CI)	(-1.4,-0.4)		(-1.7,-0.8)		(-1.4,-0.7)		(-1.7,-0.7)	
p-value	<0.001		<0.001		<0.001		<0.001	
Percentage Change from baseline to Week 16 in Worst Daily Pruritus NRS (weekly average)								
N	325	88	401	94			221	100
Adj. mean change	-33.6%	-21.9%	-37.0%	-21.0%			-52.4%	-37.4%
(SE)	(1.6)	(3.1)	(1.4)	(2.8)	NA		(2.0)	(2.9)
Diff.	-11.7%		-15.9%				-15.1%	
(95% CI)	(-18.5,-4.8)		(-22.1,-9.8)				(-22.0,-8.2)	
p-value	0.0008		<0.0001				<0.0001	
Reduction of Worst Daily Pruritus NRS (weekly average) of at least 3 from baseline to Week 16[b]								
N	601	197	591	201	1180	395	251	126
Resp., %	29.6%	14.4%	34.1%	14.0%	31.9%	14.2%	59.8%	40.5%
Diff.	15.2%		20.1%		17.7%		19.3%	
(95% CI)	(9.2, 21.3)		(13.9, 26.2)		(13.4, 22.0)		(8.8, 29.9)	
p-value	<0.001		<0.001		<0.001		<0.001	

Notes:

a) Hypothetical estimand: 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 1 change will be imputed as 0. Repeated measurements analysis.

b) Based on subjects in the full analysis set with a baseline Pruritus NRS weekly average of at least 3. Subjects who received rescue medication considered non-responders. Subjects with missing data imputed as non-responders. Mantel-Haenszel analysis of risk difference stratified by region and baseline IGA (and trial ID for ECZTRA 1+2). P-value based on Cochran-Mantel-Haenszel test, stratified by region and baseline IGA (and trial ID for ECZTRA 1+2).

Abbreviations: Adj. = adjusted; CI = confidence interval; diff. = difference; FAS = full analysis set; n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects; NA = not applicable; NRS = Numeric Rating Scale; resp. = responders; SE = standard error; TCS = topical steroids; Tralo = tralokinumab; Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Tables 6.19, 6.20, 6.100, 6.102 and 6.108, M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Tables 6.28 and 6.29, M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR Tables 6.26 and 6.27, M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Tables 6.26 and 6.27

See also M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Figures 6.101, 6.103 and 6.115

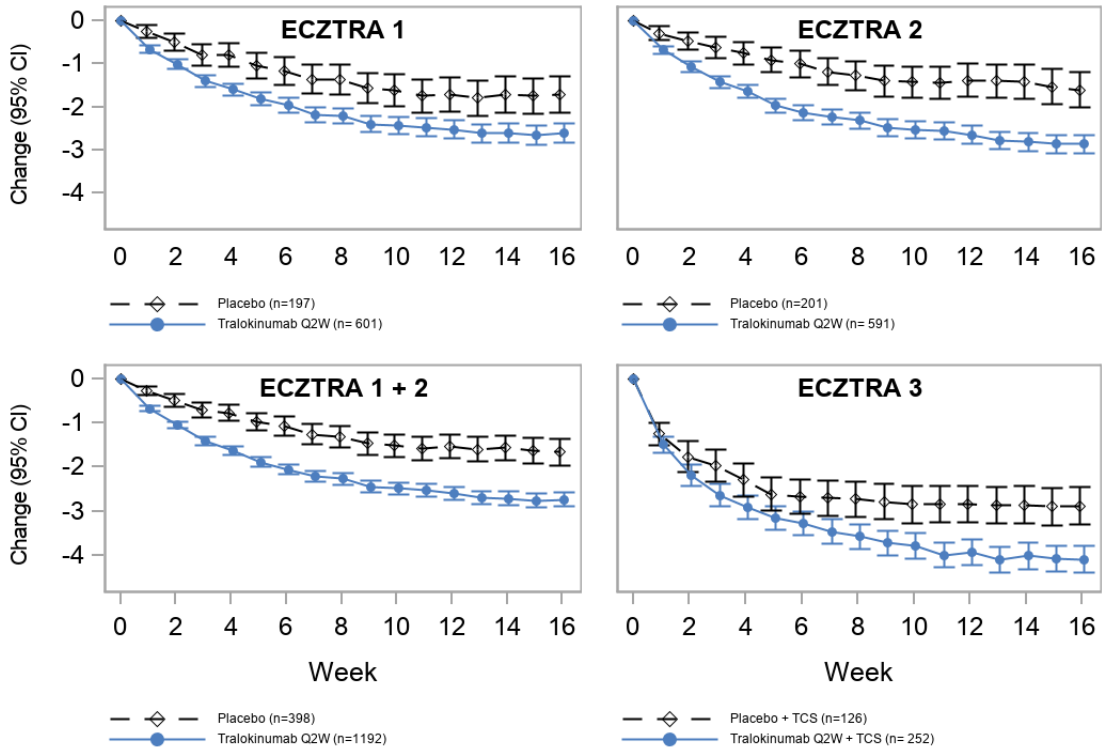
ECZTRA1～3 試験でそう痒 NRS の日内最高値（週平均）のベースラインから Week 16 までの平均変化と変化率は，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群よりも高かった（$p < 0.001$）。いずれの投与群間差も ECZTRA 2 試験の方が ECZTRA 1 試験よりやや大きかったが，ECZTRA 2 試験と ECZTRA 3 試験で同様であった。しかし，ECZTRA3 試験ではそう痒 NRS の日内最高値（週平均）の平均変化は全体的に大きかった（Panel 57）。

全ての試験で，ベースラインから Week 16 までにそう痒 NRS の日内最高値（週平均）が 3 以上低下したレスポンダーの割合は，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群よりも高かった（$p < 0.001$）。Week 16 時点でのレスポンダーの割合の投与群間差は，ECZTRA 2 試験の方が ECZTRA 1 試験よりも大きかった（Panel 57）。ECZTRA1 および ECZTRA2 試験では，Week 2 で既に投与群間に差が見られ，レスポンダーの割合は ECZTRA 1 試験ではトラロキヌマブ投与群で 8.7%，プラセボ投与群で 4.1%であり（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 6.28），ECZTRA 2 試験ではそれぞれ 8.7%と 2.5%であった（M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR，表 6.26）。

ECZTRA3 試験では，そう痒 NRS の日内最高値（週平均）のレスポンダーの割合と平均変化は全体的に大きかったが，いずれの投与群間差も単剤投与プールと同様であった。そう痒 NRS の日内最高値（週平均）のスコアがベースラインから Week 16 までに 3 以上低下したレスポンダーは，単剤投与プールのトラロキヌマブ投与群で 31.9%，プラセボ投与群で 14.2%であり，その投与群間差は 17.7%（$p < 0.001$），ECZTRA 3 試験のトラロキヌマブ ＋TCS 投与群で 59.8%，プラセボ ＋TCS 投与群で 40.5%であり，その投与群間差は 19.3%であった（$p < 0.001$）（Panel 57）。

ECZTRA1～3 試験でそう痒 NRS の日内最高値（週平均）は，ベースラインから Week 11～13 まで低下し，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群よりも速やかに低下した（Panel 58）。それ以降の初期投与期間では両投与群とも安定し，トラロキヌマブ投与群ではプラセボ投与群よりも低い水準で推移した。ECZTRA1～3 試験で，そう痒 NRS の日内最高値（週平均）のベースラインからの平均変化は，Week 1 以降からトラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群よりも大きくなった（ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験では Week 1 以降 $p < 0.001$，ECZTRA 3 試験では Week 3 以降 $p < 0.05$）（M5.3.5.3 ISE 単剤投与プール，表 6.20；M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 6.29；M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR，表 6.27；M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，表 6.27）。

Panel 58　主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間のそう痒 NRS の日内最高値（週平均）のベースラインからの週ごとの調整済み平均変化（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 1 change will be imputed as 0. Repeated measurements analysis.
Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of subjects; NRS = Numeric Rating Scale; TCS = topical corticosteroids; Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Figure 6.57

3.2.3.3　SCORAD

ECZTRA 1～3 試験および単剤投与プールについて，SCORAD に関連する追加およびその他の副次的評価項目の結果を Panel 59 に示す。

Panel 59　主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間の SCORAD に関する追加およびその他の副次的評価項目（FAS）

	ECZTRA 1		ECZTRA 2		ECZTRA 1+2		ECZTRA 3	
	Tralo Q2W (n=601)	Placebo (n=197)	Tralo Q2W (n=591)	Placebo (n=201)	Tralo Q2W (n=1192)	Placebo (n=398)	Tralo Q2W+TCS (n=252)	Placebo +TCS (n=126)
SCORAD-50 at Week 16								
N	601	197	591	201	1192	398	252	126
Resp.,	26.0%	11.7%	33.5%	14.4%	29.7%	13.1%	61.1%	38.1%
Diff.	14.1%		18.9%		16.5%		22.9%	
(95% CI)	(8.6, 19.6)		(12.8, 25.1)		(12.4, 20.7)		(12.4, 33.3)	
p-value	<0.001		<0.001		<0.001		<0.001	
SCORAD-75 at Week 16								
N	601	197	591	201	1192	398	252	126
Resp.,	8.8%	3.0%	11.5%	3.5%	10.2%	3.3%	23.8%	12.7%
Diff.	5.7%		8.0%		6.9%		11.1%	
(95% CI)	(2.5, 8.9)		(4.4, 11.6)		(4.4, 9.3)		(3.2, 19.0)	
p-value	0.007		<0.001		<0.001		0.012	

Notes: Composite estimand: subjects who received rescue medication considered non-responders. Subjects with missing data imputed as non-responders. Mantel-Haenszel analysis of risk difference stratified by region and baseline IGA (and trial ID for ECZTRA 1+2). P-value based on Cochran-Mantel-Haenszel test, stratified by region and baseline IGA (and trial ID for ECZTRA 1+2).

Abbreviations: CI = confidence interval; diff. = difference; FAS = full analysis set; n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects; resp. = responders; SCORAD-50 = at least 50% reduction in SCORAD score; SCORAD-75 = at least 75% reduction in SCORAD score; SCORAD = Scoring Atopic Dermatitis; TCS = topical corticosteroids; Tralo = tralokinumab; Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Tables 6.13 and 6.14, M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Tables 6.21 and 6.22, M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR Tables 6.19 and 6.20, M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Tables 6.19 and 6.20

ECZTRA1～3 試験で，Week 16 時点での SCORAD-50 レスポンダーおよび SCORAD-75 レスポンダーの割合は，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群よりも高かった（SCORAD-50 レスポンダーは $p < 0.001$，SCORAD-75 レスポンダーは ECZTRA 1，2，3 試験でそれぞれ $p = 0.007$，$p < 0.001$，$p = 0.012$）。いずれの投与群間差も，ECZTRA 2 試験の方が ECZTRA 1 試験よりもやや大きく，ECZTRA 3 試験の方が単剤投与プールよりも大きかった（Panel 59）。

単剤投与プールでは，Week 16 時点の SCORAD-50 レスポンダーの割合はトラロキヌマブ投与群で 29.7%，プラセボ投与群で 13.1%であり，その投与群間差は 16.5%（$p < 0.001$）であった。SCORAD-75 レスポンダーの割合はそれぞれ 10.2%と 3.3%であり，その投与群間差は 6.9%であった（$p < 0.001$）。ECZTRA 3 試験では，Week 16 時点での SCORAD-50 レスポンダーの割合はトラロキヌマブ ＋TCS 投与群で 61.1%，プラセボ ＋TCS 投与群で 38.1%であり，その投与群間差は 22.9%（$p < 0.001$）であった。SCORAD-75 レスポンダーの割合はそれぞれ 23.8%と 12.7%であり，その投与群間差は 11.1%であった（$p = 0.012$）（Panel 59）。

ECZTRA1～3 試験で，SCORAD-50 を達成した被験者の割合は Week 2 以降，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群より高くなった（M5.3.5.3 ISE 単剤投与プール，表 6.13；M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 6.21；M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR，表 6.19；M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，表 6.19）。SCORAD-75 については，ECZTRA 1 試験で Week 4 以降（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 6.22），ECZTRA 2 試験および単剤投与プールで Week 2 以降（M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR，表 6.20；M5.3.5.3 ISE 単剤投与プール，表 6.14），ECZTRA 3 試験で Week 4 時点および Week 8

以降（M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，表 6.20），トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群より高くなった。

ECZTRA 5 試験では，Week 16 時点の SCORAD-50 レスポンダーの割合と SCORAD-75 レスポンダーの割合は，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群よりも高く，SCORAD-50 については，それぞれ 45.3%と 33.3%（p = 0.076）（M5.3.5.1 ECZTRA 5 CTR，表 6.18），SCORAD-75 については，19.8%と 15.7%であった（p = 0.45）（M5.3.5.1 ECZTRA 5 CTR，表 6.19）。

3.2.3.4 DLQI

ECZTRA1～3 試験と単剤投与プールについて，ベースラインの DLQI が 4 以上であった被験者で Week 16 までに 4 ポイント以上低下した被験者を Panel 60 に示す。

Panel 60　主要第 3 相および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間の DLQI に関連する追加およびその他の副次的評価項目（FAS）

	ECZTRA 1		ECZTRA 2		ECZTRA 1+2		ECZTRA 3	
	Tralo Q2W (n=601)	Placebo (n=197)	Tralo Q2W (n=591)	Placebo (n=201)	Tralo Q2W (n=1192)	Placebo (n=398)	Tralo Q2W+TCS (n=252)	Placebo +TCS (n=126)
Reduction from baseline to Week 16 of DLQI of ≥4 points among subjects with baseline DLQI ≥4								
N	578	190	577	198	1155	388	248	123
Resp., %	44.6%	31.6%	56.3%	27.3%	50.5%	29.4%	83.5%	65.9%
Diff. (95% CI)	13.0% (5.4, 20.5)		28.9% (21.4, 36.3)		21.0% (15.7, 26.4)		17.6% (8.0, 27.1)	
p-value	0.001		<0.001		<0.001		<0.001	

Notes: Composite estimand: subjects who received rescue medication considered non-responders. Subjects with missing data at Week 16 imputed as non-responders. Mantel-Haenszel analysis of risk difference stratified by region and baseline IGA (and trial ID for ECZTRA 1+2). P-value based on Cochran-Mantel-Haenszel test, stratified by region and baseline IGA (and trial ID for ECZTRA 1+2).

Abbreviations: CI = confidence interval; diff. = difference; DLQI = Dermatology Life Quality Index; FAS = full analysis set; n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects; resp. = responders; TCS = topical corticosteroids; Tralo = tralokinumab; Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Table 6.23, M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Table 6.38, M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR Table 6.34, M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Table 6.34

全般的には，いずれの試験でも，レスポンダーの割合はトラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群より高かった。その投与群間差は，ECZTRA 2 試験の方が ECZTRA 1 試験よりも大きく，単剤投与プールと ECZTRA 3 試験では同様であった。ECZTRA3 試験では，全体的にレスポンダーの割合は高かった（Panel 60）。

単剤投与プールでのレスポンダーの割合は，トラロキヌマブ投与群で 50.5%，プラセボ投与群で 29.4%であり，その投与群間差は 21.0%であった（p < 0.001）。ECZTRA 3 でのレスポンダーの割合は，トラロキヌマブ + TCS 投与群で 83.5%，プラセボ + TCS 投与群で 65.9%であり，投与群間差は 17.6%（p < 0.001）であった（Panel 60）。

3.2.3.5 健康に関連する生活の質に関するその他の評価項目

POEM

ECZTRA 1～3 試験および単剤投与プールについて，POEM に関する評価項目の結果を Panel 61 に示す。

Panel 61 主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間の POEM に関する評価項目（FAS）

	ECZTRA 1		ECZTRA 2		ECZTRA 1+2		ECZTRA 3	
	Tralo Q2W (n=601)	Placebo (n=197)	Tralo Q2W (n=591)	Placebo (n=201)	Tralo Q2W (n=1192)	Placebo (n=398)	Tralo Q2W+TCS (n=252)	Placebo +TCS (n=126)
Reduction from baseline to Week 16 of POEM of ≥4 points among subjects with baseline POEM ≥4[a]								
N	588	194	586	199	1174	393	250	123
Resp., %	43.0%	18.0%	54.4%	22.1%	48.7%	20.1%	78.4%	59.3%
Diff. (95% CI)	25.0% (18.4, 31.5)		32.1% (25.2, 39.1)		28.6% (23.8, 33.4)		19.1% (8.9, 29.2)	
p-value	<0.001		<0.001		<0.001		<0.001	
Change from baseline to Week 16 in POEM[b]								
N	334	93	418	97	752	190	226	103
Adj. mean change (SE)	-7.6 (0.35)	-3.0 (0.66)	-8.8 (0.33)	-3.7 (0.66)	-8.2 (0.24)	-3.4 (0.46)	-11.8 (0.46)	-7.8 (0.66)
Diff. (95% CI)	-4.6 (-6.0,-3.1)		-5.1 (-6.5,-3.6)		-4.8 (-5.8,-3.8)		-4.0 (-5.6,-2.4)	
p-value	<0.001		<0.001		<0.001		<0.001	

Notes:

a) Composite estimand: Subjects who received rescue medication considered non-responders. Subjects with missing data at Week 16 imputed as non-responders. Mantel-Haenszel analysis of risk difference stratified by region and baseline IGA (and trial ID for ECZTRA 1+2). P-value based on Cochran-Mantel-Haenszel test, stratified by region and baseline IGA (and trial ID for ECZTRA 1+2).

b) Hypothetical estimand: 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: Adj. = adjusted; CI = confidence interval; diff. = difference; FAS = full analysis set; n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects; NA = not applicable; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; resp. = responders; SE = standard error; TCS = topical corticosteroids; Tralo = tralokinumab; Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Tables 6.26 and 6.99, M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Tables 6.48 and 6.49, M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR Tables 6.44 and 6.45, M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Tables 6.47 and 6.48

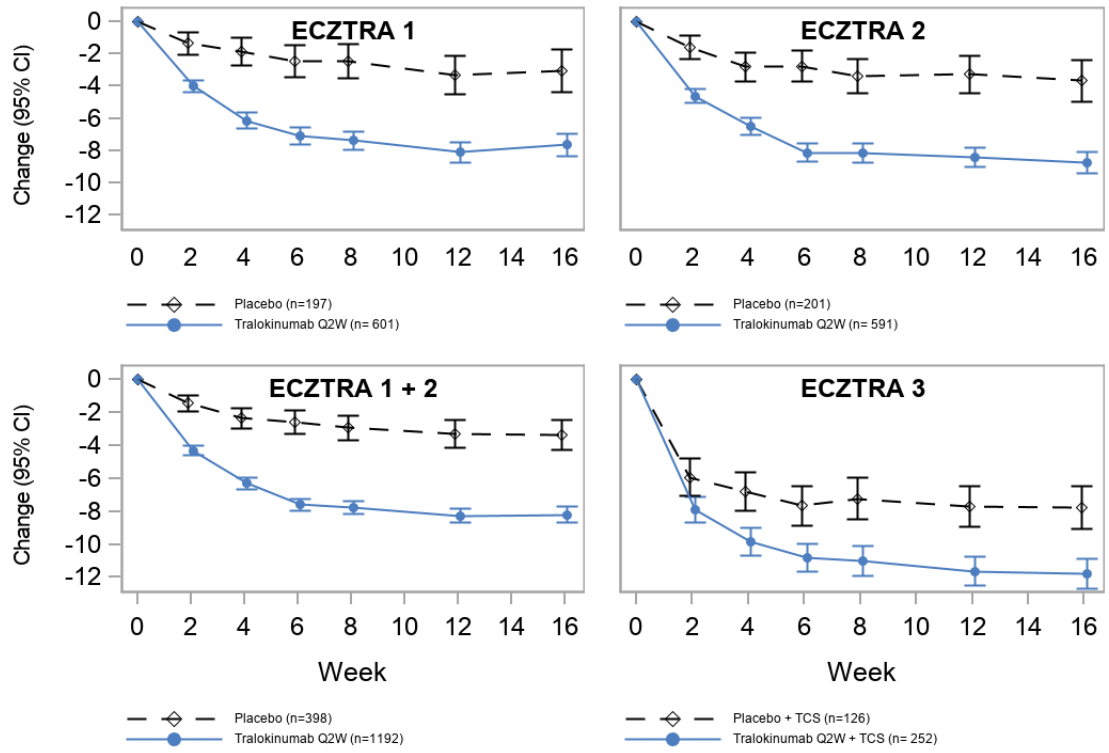
ECZTRA1～3 試験で，ベースライン時の POEM が 4 以上であった被験者のうち Week 16 までに 4 ポイント以上低下したレスポンダーの割合は，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群よりも高かった（$p < 0.001$）。レスポンダーの割合の投与群間差は ECZTRA 2 試験の方が ECZTRA 1 試験よりもやや大きく，単剤投与プールの方が ECZTRA 3 試験よりも大きかった。ただし，ECZTRA3 試験では全般的にレスポンダーの割合が高かった（Panel 61）。

単剤投与プールでのレスポンダーの割合は，トラロキヌマブ投与群で 48.7%，プラセボ投与群で 20.1%であり，その投与群間差は 28.6%（$p < 0.001$），ECZTRA 3 試験ではトラロキヌマブ + TCS 投与群で 78.4%，プラセボ + TCS 投与群で 59.3%であり，投与群間差は 19.1%であった（$p < 0.001$）（Panel 61）。

さらに，ベースラインから Week 16 までの POEM スコアの低下は，いずれの試験でもトラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群より大きく，その投与群間差はいずれの試験においても同様であった（Panel 61）。

全ての試験で初回評価となった Week 2 から，POEM スコアのベースラインからの変化はトラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群よりも大きくなった（Panel 62）（全ての試験で Week 2 以降 $p < 0.05$）（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 6.49；M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR，表 6.45；M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，表 6.48）。

Panel 62　主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間の POEM のベースラインからの週ごとの調整済み平均変化（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; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; TCS = topical corticosteroids; Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Figure 6.58

ECZTRA 5 試験では，ベースラインから Week 16 までの POEM の平均変化はトラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群よりも大きく，調整済み平均変化はそれぞれ-8.6 と-5.4 で，その投与群間差は-3.2 であった（$p = 0.011$）（M5.3.5.1 ECZTRA 5 CTR，表 6.24）。

湿疹に関連した睡眠の NRS

ECZTRA 1～3 試験におけるベースラインから Week 16 までの湿疹に関連した睡眠の NRS（週平均）の変化を Panel 63 に示す。

Panel 63　主要第 3 相試験の初期投与期間における湿疹に関連した睡眠の NRS（FAS）

	ECZTRA 1		ECZTRA 2		ECZTRA 1+2		ECZTRA 3	
	Tralo Q2W (n=601)	Placebo (n=197)	Tralo Q2W (n=591)	Placebo (n=201)	Tralo Q2W (n=1192)	Placebo (n=398)	Tralo Q2W+TCS (n=252)	Placebo +TCS (n=126)
Change from baseline to Week 16 in Eczema-related Sleep NRS (weekly average)								
N	325	88	401	94	726	182	221	100
Adj. mean change (SE)	-2.6 (0.12)	-1.9 (0.23)	-2.9 (0.12)	-1.5 (0.22)	-2.8 (0.08)	-1.7 (0.16)	-4.3 (0.15)	-3.1 (0.22)
Diff. (95% CI)	-0.7 (-1.2, -0.2)		-1.4 (-1.9, -0.9)		-1.1 (-1.4, -0.7)		-1.3 (-1.8, -0.8)	
p-value	0.007		<0.001		<0.001		<0.001	

Notes: Hypothetical estimand: 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 1 change will be imputed as 0. Repeated measurements analysis.

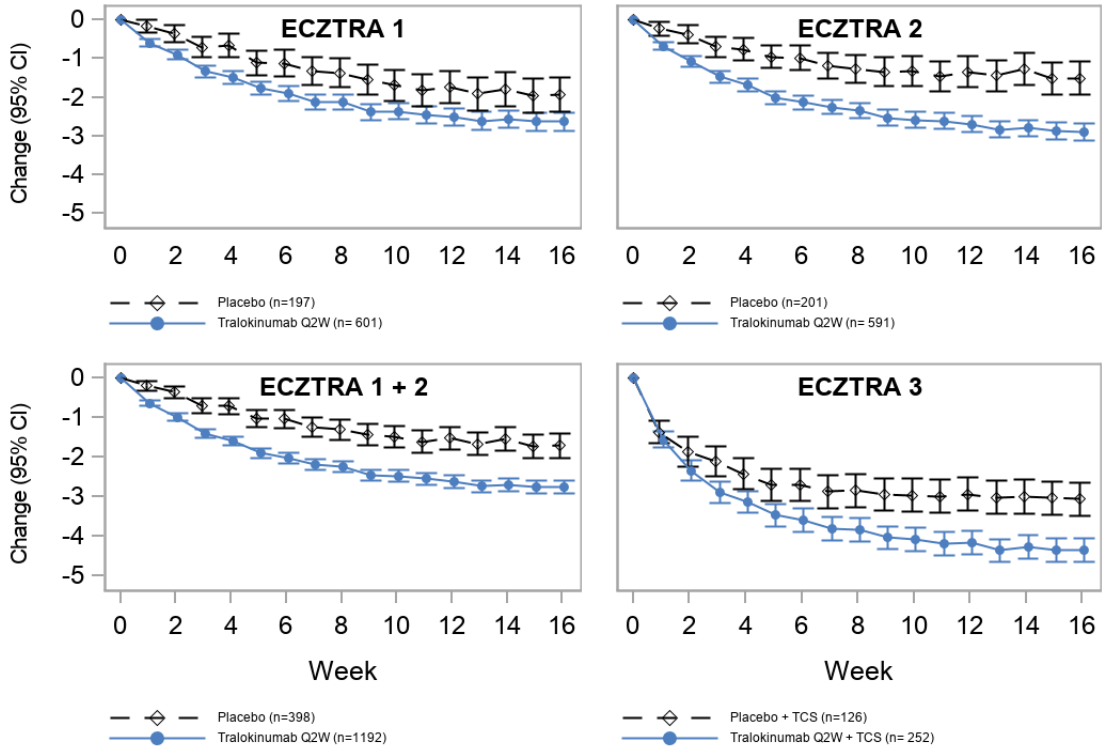
Abbreviations: Adj. = adjusted; CI = confidence interval; diff. = difference; FAS = full analysis set; n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects; NA = not applicable; NRS = Numeric Rating Scale; SE = standard error; TCS = topical corticosteroids; Tralo = tralokinumab; Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Figure 6.97, M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Table 6.33, M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR Table 6.29, M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Table 6.29

いずれの試験でも，湿疹に関連した睡眠の NRS（週平均）のベースラインから Week 16 までの低下（湿疹による睡眠障害の軽減）は，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群よりも大きかった（ECZTRA 1 試験では $p = 0.007$，ECZTRA 2 および ECZTRA 3 試験では $p < 0.001$）。湿疹に関連した睡眠の NRS（週平均）の変化の投与群間差は，ECZTRA 1 試験の方が，ECZTRA 2 および ECZTRA 3 試験よりもやや小さかった（それぞれ-0.7，-1.4，-1.3）（Panel 63）。

ECZTRA1～3 試験で，湿疹に関連した睡眠の NRS のベースラインからの変化のトラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群との間の差は早期から見られ，Week 1 以降トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群よりもベースラインからの変化量は大きくなった（Panel 64）（ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験では Week 1 以降 $p < 0.05$，ECZTRA 3 試験では Week 2 以降 $p < 0.05$）（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 6.33；M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR，表 6.29；M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，表 6.29）。

Panel 64　主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間の湿疹に関連した睡眠の NRS（週平均）のベースラインからの週ごとの調整済み平均変化（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 1 change will be imputed as 0. Repeated measurements analysis.
Abbreviations: CI = confidence interval; FAS = full analysis set; NRS = Numeric Rating Scale; TCS = topical corticosteroids; Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Figure 6.60

HADS

ECZTRA 1～3 試験および単剤投与プールにおける HADS に関した評価項目の結果を Panel 65 に示す。

Panel 65　主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間について HADS に関連する評価項目（FAS）

	ECZTRA 1		ECZTRA 2		ECZTRA 1+2		ECZTRA 3	
	Tralo Q2W (n=601)	Placebo (n=197)	Tralo Q2W (n=591)	Placebo (n=201)	Tralo Q2W (n=1192)	Placebo (n=398)	Tralo Q2W+TCS (n=252)	Placebo +TCS (n=126)
HADS anxiety and HADS depression scores <8 at Week 16 in subjects with baseline HADS anxiety or HADS depression subscale scores of ≥8[a]								
N	289	103	292	93	581	196	102	54
Resp., %	21.8%	18.4%	38.4%	16.1%	30.1%	17.3%	53.9%	29.6%
Diff.	3.0%		21.2%		11.7%		24.8%	
(95% CI)	(-5.8, 11.8)		(11.8, 30.5)		(5.3, 18.2)		(9.3, 40.4)	
p-value	0.52		<0.001		0.001		0.003	
Change from baseline to Week 16 in HADS total score[b]								
N	333	95	417	97	750	192	226	104
Adj. mean	-2.3	-1.8	-3.3	-1.4	-2.8	-1.6	-4.4	-2.2
change (SE)	(0.26)	(0.48)	(0.26)	(0.50)	(0.18)	(0.35)	(0.37)	(0.54)
Diff.	-0.5		-1.9		-1.2		-2.2	
(95% CI)	(-1.5, 0.6)		(-3.0, -0.7)		(-1.9, -0.4)		(-3.4, -0.9)	
p-value	0.38		0.001		0.003		0.001	

Notes:

a) Composite estimand: subjects who received rescue medication considered non-responders. Subjects with missing data at Week 16 imputed as non-responders. Mantel-Haenszel analysis of risk difference stratified by region and baseline IGA (and trial ID for ECZTRA 1+2). P-value based on Cochran-Mantel-Haenszel test, stratified by region and baseline IGA (and trial ID for ECZTRA 1+2).

b) Hypothetical estimand: 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 4 change will be imputed as 0. Repeated measurements analysis.

Abbreviations: Adj. = adjusted; CI = confidence interval; diff. = difference; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; FAS = full analysis set; n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects; NA = not applicable; resp. = responders; SE = standard error; TCS = topical corticosteroids; Tralo = tralokinumab; Q2W = every 2 weeks.

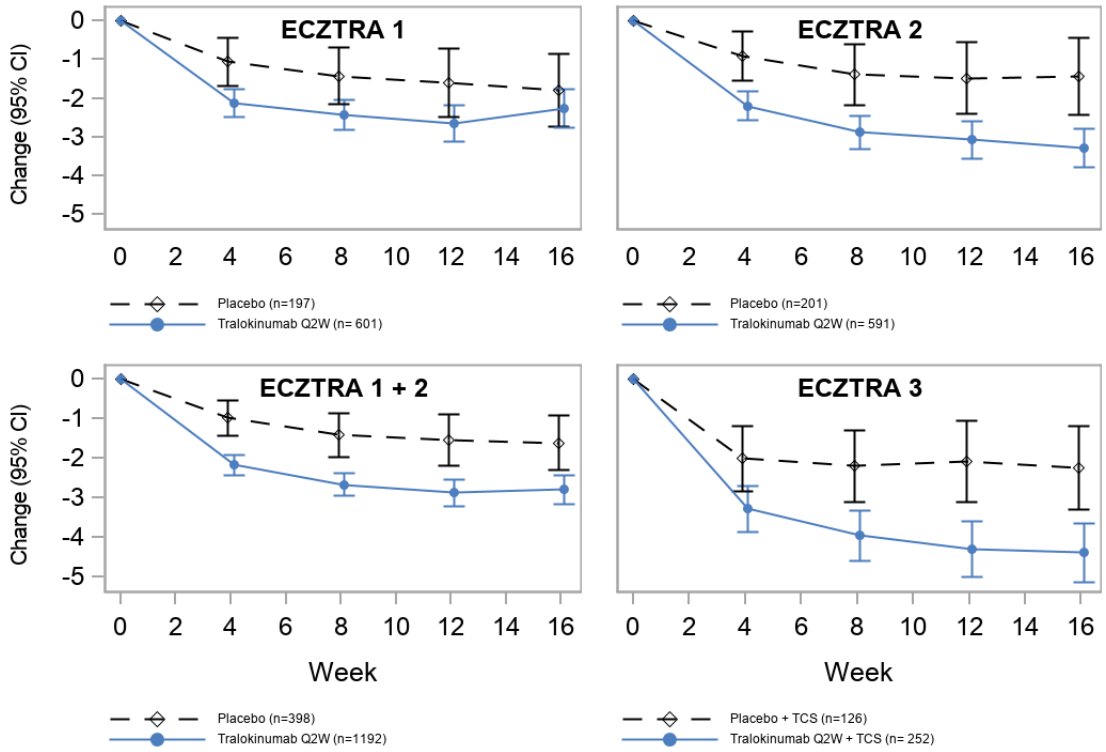
Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Tables 6.25 and 6.98, M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Tables 6.41 and 6.42, M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR Tables 6.38 and 6.37, M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Tables 6.54 and 6.55

ECZTRA1～3 試験で，ベースラインで HADS の不安またはうつ病のサブスケールスコアが 8 以上であった被験者のうち，Week 16 時点で各スコアが 8 未満となったレスポンダーの割合は，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群よりも高かった（ECZTRA 1，2 および 3 試験でそれぞれ $p = 0.52$，$p < 0.001$，$p = 0.003$）。レスポンダーの割合の投与群間差は ECZTRA 2 試験（21.2%）と ECZTRA 3 試験（24.8%）で同様であったが，ECZTRA 1 試験（3.0%）では小さかった（Panel 65）。

さらに HADS 平均合計スコアのベースラインから Week 16 までの減少は，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群より大きかった（ECZTRA 1 試験で $p = 0.38$，ECZTRA 2 および ECZTRA 3 試験で $p = 0.001$）（Panel 65）。

ECZTRA1～3 試験で，HADS 合計スコアのベースラインからの平均変化は，Week 4 以降でトラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群よりも大きくなった（Panel 66）（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 6.42；M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR，表 6.38；M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，表 6.55）。HADS 合計スコアの 2 つの構成要素である不安スコアとうつ病スコアも同じ傾向であった（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 6.43 および 6.44；M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR，表 6.39 および 6.40；M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，表 6.56 および 6.57）。

Panel 66　主要第 3 相試験および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験の初期投与期間の HADS 合計スコアのベースラインからの週ごとの調整済み平均変化（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 4 change will be imputed as 0. Repeated measurements analysis.
Abbreviations: CI = confidence interval; FAS = full analysis set; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; TCS = topical corticosteroids; Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Figure 6.59

ECZTRA 5 試験では，HADS 合計スコアのベースラインから Week 16 までの平均変化は，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群より大きく，調整済み平均変化はそれぞれ-2.4 と-0.6 であり，その投与群間差は-1.8 であった（p = 0.033）（M5.3.5.1 ECZTRA 5 CTR，表 6.30）。

SF-36

SF-36 は，ECZTRA 1 および ECZTRA2 試験で評価した。両試験とも，初期投与期間を通して，両投与群で身体的側面の QOL サマリスコアおよび精神的側面の QOL サマリスコアの改善が見られた。

ECZTRA 1 試験での身体的側面の QOL サマリスコアの平均値は，ベースラインではトラロキヌマブ投与群で 44.5，プラセボ投与群で 44.7 であり，Week 16 時点でそれぞれ 51.3 と 50.2 に改善した（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 6.53）。精神的側面の QOL サマリスコアの平均値は，ベースラインではトラロキヌマブ投与群で 43.6，プラセボ投与群で 42.4 であり，Week 16 時点でそれぞれ 48.2 と 46.0 に改善した（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 6.54）。

ECZTRA 2 試験での身体的側面の QOL サマリスコアの平均値は，ベースラインではトラロキヌマブ投与群で 44.3，プラセボ投与群で 43.4 であり，Week 16 時点でそれぞれ 51.5 と 48.6 に改善した（M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR，表 6.49）。精神的側面の QOL サマリスコアの平均値は，ベースラインではトラロキヌマブ投与群で 43.6，プラセボ投与群で 43.2 であり，Week 16 時点でそれぞれ 48.4 と 44.8 に改善した（M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR，表 6.50）。

両試験とも，身体的側面の QOL サマリスコアと精神的側面の QOL サマリスコアのベースラインから Week 16 までの変化は，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群より大きかった（Panel 67）。ECZTRA 1 試験では，身体的側面の QOL サマリスコアの調整済み平均変化は，トラロキヌマブ投与群で 4.5，プラセボ投与群で 2.9 であり，投与群間差は 1.6 であった（p = 0.013）。精神的側面の QOL サマリスコアの調整済み平均変化はそれぞれ 2.5 と 0.3 であり，投与群間差は 2.3 であった（p = 0.010）。ECTZRA 2 試験での調整済み平均変化は，身体的側面の QOL サマリスコアではトラロキヌマブ投与群で 5.8，プラセボ投与群で 3.2，投与群間差は 2.6（p < 0.001），精神的側面の QOL サマリスコアではそれぞれ 3.5 と 0.5，投与群間差は 3.0 であった（p < 0.001）。

Panel 67　初期投与期間のベースラインから Week 16 までの SF-36 の変化（FAS）

	ECZTRA 1		ECZTRA 2	
	Tralokinumab Q2W (n=601)	Placebo (n=197)	Tralokinumab Q2W (n=591)	Placebo (n=201)
Change from baseline to Week 16 in SF-36 Physical Component Summary Score				
N	333	94	417	97
Adj. mean change (SE)	4.5 (0.30)	2.9 (0.56)	5.8 (0.29)	3.2 (0.57)
Diff. (95% CI)	1.6 (0.3, 2.8)		2.6 (1.4, 3.9)	
p-value	0.013		<0.001	
Change from baseline to Week 16 in SF-36 Mental Component Summary Score				
N	333	94	417	97
Adj. mean change (SE)	2.5 (0.42)	0.3 (0.78)	3.5 (0.38)	0.5 (0.76)
Diff. (95% CI)	2.3 (0.5, 4.0)		3.0 (1.3, 4.7)	
p-value	0.010		<0.001	

Notes: Hypothetical estimand: 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: Adj. = adjusted; CI = confidence interval; diff. = difference; FAS = full analysis set; n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects; NA = not applicable; SE = standard error; Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Tables 6.51 and 6.52, M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR Tables 6.47 and 6.48

EQ-5D-5L

EQ-5D-5L は，ECZTRA 1～3 試験で評価した。EQ-5D-5L（EQ-5D-5L インデックススコアおよび EQ-5D-5L VAS）を用いた被験者が自覚する健康状態は，いずれの試験においても，初期投与期間を通じて，両投与群で改善した。

ECZTRA 1 試験の EQ-5D-5L の平均インデックススコアは，ベースラインではトラロキヌマブ投与群で 0.553，プラセボ投与群で 0.571 であり，Week 16 時点では 0.787 と 0.739 にいずれも改善した（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 6.57）。また，平均 VAS スコアは 53.8 と 54.7 から 72.7 と 69.4 に改善した（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 6.58）。

ECZTRA 2 試験での平均インデックススコアは，ベースラインのトラロキヌマブ投与群での 0.544，プラセボ投与群での 0.543 から，Week 16 時点には 0.779 と 0.683 に改善した（M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR，表 6.53）。また，平均 VAS スコアは，58.0 と 55.7 から 74.4 と 68.0 に改善した（M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR，表 6.54）。

ECZTRA 3 試験での平均インデックススコアは，ベースラインのトラロキヌマブ ＋TCS 投与群での 0.561，プラセボ ＋TCS 投与群での 0.589 から，Week 16 時点には 0.839 と 0.766 に改善した（M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，表 6.52）。また，平均 VAS スコアは 59.1 と 59.4 から 76.1 と 72.8 に改善した（M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，表 6.53）。

ECZTRA 1～3 試験における EQ-5D-5L のインデックススコアおよび VAS スコアのベースラインからの変化を Panel 68 に示す。健康状態を被験者が EQ-5D-5L インデックススコアを用いて評価した結果，全ての試験で改善が見られた。インデックススコアのベースラインから Week 16 までの変化は，全ての試験でトラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群より大きく，いずれの投与群間差も同程度であった（ECZTRA 1 試験で $p = 0.004$，ECZTRA 2 および ECZTRA 3 試験で $p < 0.001$）。全ての試験で，スコアは Week 4 以降の初回評価から両投与群間で差が認められた（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 6.55；M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR，表 6.51；M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，表 6.50）。

健康状態を被験者が VAS スコアで判断した結果，全ての試験で改善が見られた。VAS スコアのベースラインから Week 16 までの変化は，全ての試験でトラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群より大きく，その投与群間差は ECZTRA 2 試験の方が，ECZTRA 1 および ECZTRA 3 試験よりも大きかった（ECZTRA 1，2，3 試験でそれぞれ，$p = 0.016$，$p < 0.001$，$p = 0.12$）。ECZTRA1～3 試験で，スコアは Week 4 以降の初回評価から両投与群間で差が認められた（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 6.56；M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR，表 6.52；M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，表 6.51）。

Panel 68　主要第 3 相試験の初期投与期間について，EQ-5D-5L に関連する評価項目（FAS）

	ECZTRA 1		ECZTRA 2		ECZTRA 3	
	Tralo Q2W (n=601)	Placebo (n=197)	Tralo Q2W (n=591)	Placebo (n=201)	Tralo Q2W+TCS (n=252)	Placebo +TCS (n=126)
Change from baseline to Week 16 in EQ-5D-5L index score						
N	333	95	418	97	226	104
Adj. mean change (SE)	0.154 (0.010)	0.092 (0.019)	0.187 (0.010)	0.085 (0.019)	0.263 (0.01)	0.176 (0.02)
Diff. (95% CI)	0.062 (0.020, 0.105)		0.102 (0.060, 0.145)		0.087 (0.047, 0.127)	
p-value	0.004		<0.001		<0.001	
Change from baseline to Week 16 in EQ-5D-5L VAS						
N	333	95	418	97	226	104
Adj. mean change (SE)	11.0 (0.92)	6.3 (1.70)	12.8 (0.74)	5.8 (1.48)	16.3 (1.16)	13.0 (1.69)
Diff. (95% CI)	4.7 (0.9, 8.5)		7.0 (3.8, 10.3)		3.2 (-0.8, 7.3)	
p-value	0.016		<0.001		0.12	

Notes: Hypothetical estimand: 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 4 change will be imputed as 0. Repeated measurements analysis.

Abbreviations: Adj. = adjusted; CI = confidence interval; diff. = difference; EQ-5D-5L = EuroQoL 5-Dimension Health Questionnaire 5 Level; FAS = full analysis set; n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects; NA = not applicable; SE = standard error; TCS = topical corticosteroids; Tralo = tralokinumab; Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Tables 6.55 and 6.56, M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR Tables 6.51 and 6.52, M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Tables 6.50 and 6.51

ECZTRA 5 試験では，EQ-5D-5L インデックススコアのベースラインから Week 16 までの平均変化はトラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群より大きく，調整済み平均変化はそれぞれ 0.130 と 0.097，投与群間差は 0.034（p = 0.19）であった（M5.3.5.1 ECZTRA 5 CTR，表 6.26）。VAS の平均変化はトラロキヌマブ投与群で 8.3，プラセボ投与群で 0.6 であり，投与群間差は 7.6（p = 0.004）であった（M5.3.5.1 ECZTRA 5 CTR，表 6.27）。

3.2.3.6　S. aureus による皮膚コロニー形成

2.5.3 項に記述したように，D2213C00001 試験では，*S. aureus* 陽性被験者数は，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群より減少した。この試験成績を確認するため，ECZTRA 1 試験では Week 16 時点で定量 RT-PCR により *S. aureus* による皮膚コロニー形成の発現率を評価した。その結果，Week 16 時点での *S. aureus* による皮膚コロニー形成レベルは，トラロキヌマブ投与群ではプラセボ投与群の約 10 分の 1 に低下した（比 = 0.09，p < 0.0001）。

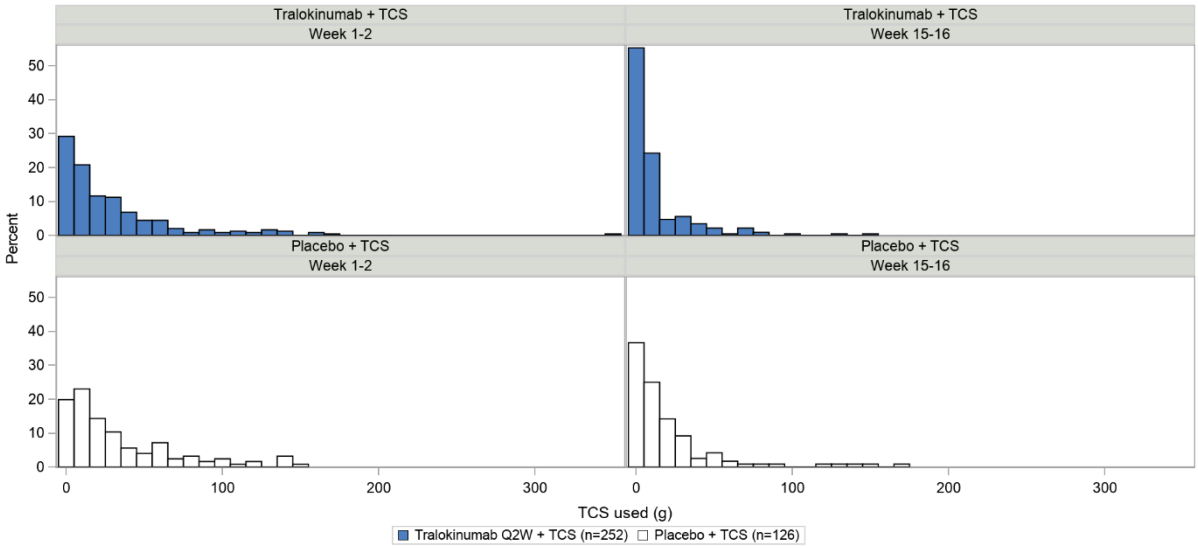
したがって，ECZTRA 1 試験の結果は，トラロキヌマブの方でプラセボより皮膚コロニー形成が大幅に減少した D2213C00001 試験の結果を裏付けた（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 11.1 および表 11.2）。

3.2.3.7 TCS 減量効果

3.2.3.7.1 全ての被験者

ECZTRA 3 試験では，被験者は TCS を，必要に応じて活動性病変に 1 日 1 回薄く塗布し，症状が抑制されたら中止するように指導された。被験者には 180～200 g の TCS キット（0.1%モメタゾンフランカルボン酸エステルクリーム）が 2 週間に 1 回提供された。活動性の皮膚病変解消に必要とされた TCS の平均量は，初期投与期間を通して減少しており，トラロキヌマブ ＋TCS 投与群で最も顕著であった。初期投与期間終了時までに使用された TCS 使用量は，トラロキヌマブ ＋TCS 投与群ではプラセボ ＋TCS 投与群より 50%少なかった（$p < 0.001$，M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，表 6.170 参照）。TCS 使用量の分布から，TCS を全く使わなかった，または少量（2 週間で 5 g 未満）しか使わなかった被験者の割合は，経時的に増加した。Panel 69 に示すように，Week 15～16 で TCS を全く使わなかった，または少量（2 週間で 5 g 未満）しか使わなかった被験者の割合は，トラロキヌマブ ＋TCS 投与群で 55.3%，プラセボ ＋TCS 投与群で 36.7%であった。

Panel 69 初期投与期間の Week 1～2 および Week 15～16 の TCS の使用量の分布（FAS）

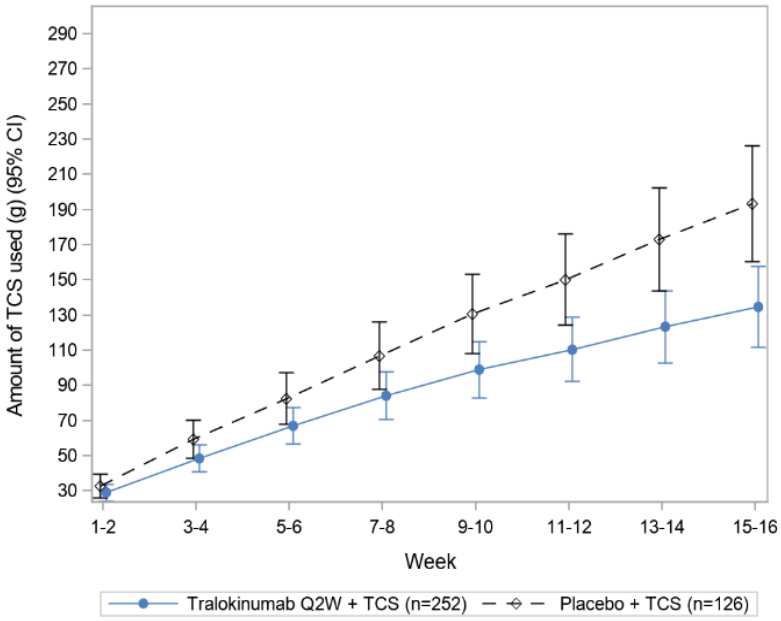


Notes: Amount of TCS used through Week 16 was assessed as the amount of TCS weighted from previous visits. Assumption: No TCS used from non-returned tubes. This approach reflected the actual use of TCS to a higher degree than the approach 'all TCS used from the non-returned tubes'. The bin width represents 0-5 g, 5-15 g, 15-25 g TCS, etc.
Abbreviations: FAS = full analysis set; TCS = topical corticosteroids

Cross-reference: see also M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Tables and Figures 6.129 to 6.132

初期投与期間の TCS 累積使用量は，トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群の方がプラセボ ＋TCS 投与群よりも少なかった。Week 16 での累積使用量は，トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群で 134.9 g，プラセボ ＋TCS 投与群で 193.5 g であり，トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群の方が 30.3%少なかった（Panel 70）。

Panel 70　ECZTRA 3 試験の初期投与期間における TCS の累積使用量（FAS）



Notes: Data collected after permanent discontinuation of IMP or initiation of rescue medication not included. Repeated measurements model:
TCS cumulative amount(g) = Treatment × Week + Region + Baseline IGA
Amount of TCS used through Week 16 was assessed as the amount of TCS weighted from previous visits. Assumption: No TCS used from non-returned tubes. This approach reflected the actual use of TCS to a higher degree than the approach 'all TCS used from the non-returned tubes'.
Abbreviations: CI = confidence interval; FAS = full analysis set; IGA = Investigator's Global Assessment; N = number of subjects; TCS = topical corticosteroids; Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Figure 6.42 and Table 6.41

注目すべき点として，試験を通して，トラロキヌマブ ＋TCS 投与群では，プラセボ ＋TCS 投与群と比べ，lower potency に相当する TCS や TCI などの「皮膚病薬」に分類される薬剤を併用することが少なかった（詳細は M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，8.4 項参照）。トラロキヌマブ投与により TCS の必要性が減少しており，トラロキヌマブが AD 治療に対し有効であることが示された。

3.2.3.7.2　日本人被験者

ECZTRA 8 試験では，トラロキヌマブによる TCS 減量効果も評価した。TCS の使用は，有効性成績を解釈する際に考慮すべき重要な因子であるため，TCS 減量効果の結果を本項で詳述する。ECZTRA 3 試験と同様に，ECZTRA 8 試験の被験者は，TCS を必要に応じて活動性病変に 1 日 1 回薄く塗布し，症状が抑制されたら中止するように指導された。被験者には 180～225 g の TCS キット（0.1%モメタゾンフランカルボン酸エステルクリーム，JP クラス，very strong）が 2 週間に 1 回提供された。

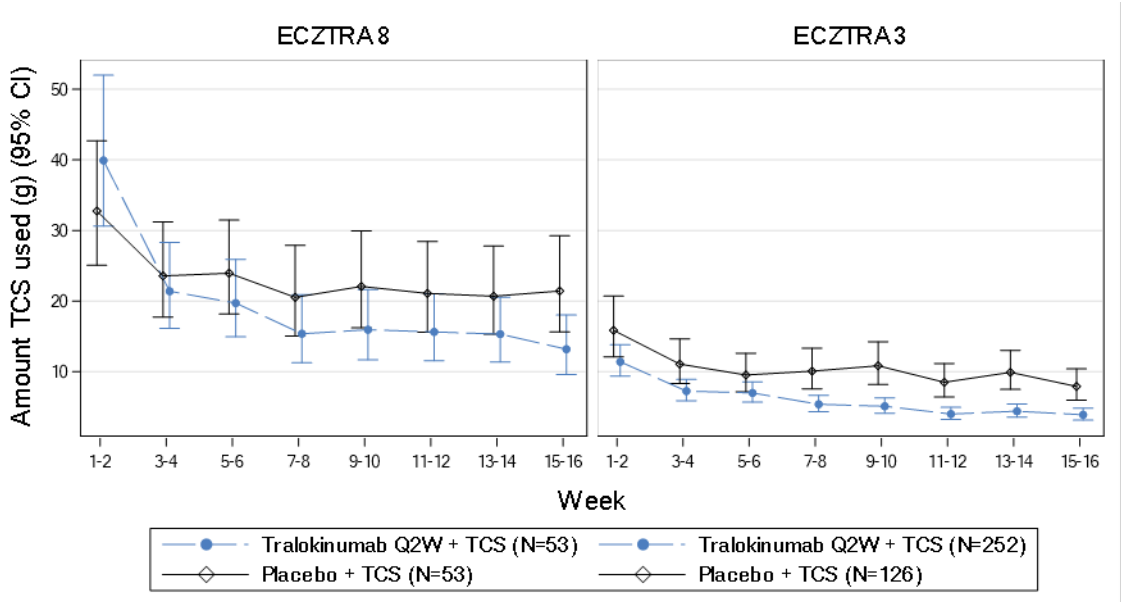
ECZTRA 8 試験では，TCS の使用量は，治験開始時には両投与群で多かったが，その後徐々に減少して Week 8 で安定した。TCS の使用量の減少は，トラロキヌマブ ＋TCS 投与群の方が大きかった（Panel 71）。TCS 使用量の分布から，TCS を全く使わなかった，または少量（2 週間で 5

g 未満）しか使わなかった被験者の割合は，両投与群で経時的に増加した（M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR，図 6.83）。Week 15～16（2 週間）で，TCS を全く使わなかった，または 2 週間で 5 g 未満しか使わなかった被験者の割合は，トラロキヌマブ ＋TCS 投与群で 25%，プラセボ ＋TCS 投与群で約 5%であった（M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR，図 6.85）。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%減少したことに相当する（M5.3.5.3 JP ISE ECZTRA 8，表 2.1.2）。Week 0 から Week 16 までの 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 投与群と比べ少なかった（170.2 g，196.8 g）（Panel 72 および M5.3.5.3 JP ISE ECZTRA 8，表 2.1.4）。

ECZTRA 8 試験の TCS 使用量は，ECZTRA 3 試験と比べ大幅に多かった（Panel 71 および Panel 72）。日本の AD 患者の方が，ECZTRA 3 試験の参加国の AD 被験者と比べ，TCS 治療を順守することが知られていることからも，この結果は予想された結果であった（Stalder et al. 2017）。さらに，ECZTRA 8 試験のベースラインでの疾患重症度が，ECZTRA 3 試験と比べ高かったこと（3.1.3.2 項参照）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。

ECZTRA 8 試験の結果は，トラロキヌマブが疾患コントロールの維持に必要な TCS の使用量を減らし，TCS の長期使用に関連する副作用のリスクを減らす可能性があることを裏付けている。

Panel 71　ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の投与期間における各来院時の TCS 使用量（FAS）

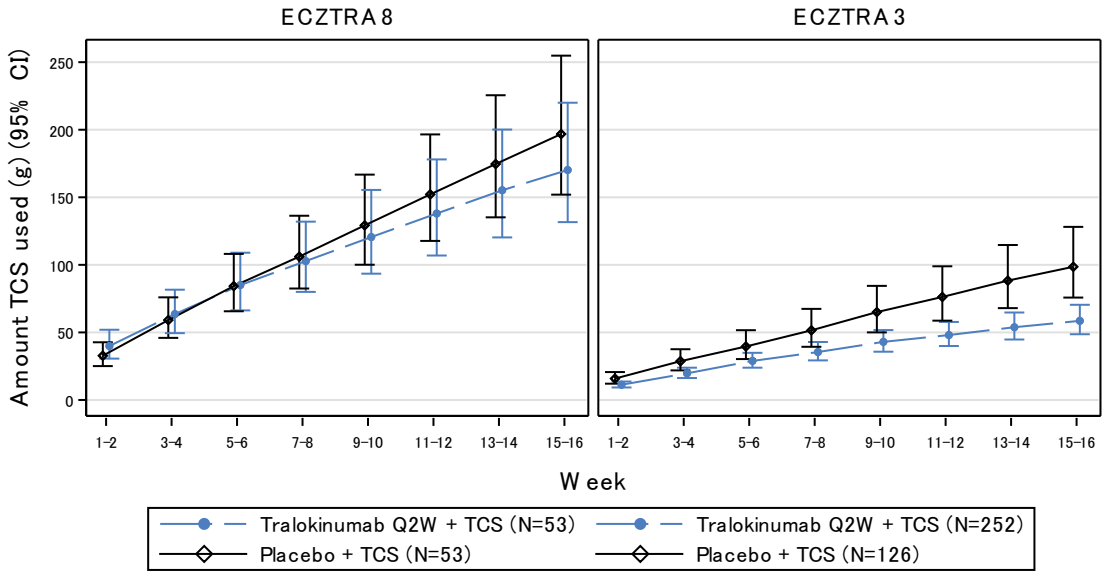


Notes: Treatment period: Treatment period for ECZTRA 8 and initial treatment period for ECZTRA 3. Data collected after permanent discontinuation of IMP or initiation of rescue medication not included. The response variable was the logarithm of the amount of TCS + 1. Estimated parameters are back transformed using exponential function. A value of one was subtracted from the back-transformed adjusted mean and CI limits to account for adding the same factor before data transformation. Repeated measurements model ECZTRA 8: log[cumulative TCS amount + 1] (g) = Treatment × Week + Baseline IGA. Repeated measurements model ECZTRA 3: log[cumulative TCS amount + 1] = Treatment × Week + Region + Baseline IGA.

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

Cross-reference: M5.3.5.3 JP ISE ECZTRA 8 Figure 2.1.3
See also M5.3.5.3 JP ISE ECZTRA 8 Table 2.1.2

Panel 72　ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の投与期間における TCS の累積使用量（FAS）



Notes: Treatment period: Treatment period for ECZTRA 8 and initial treatment period for ECZTRA 3. Please note that the cumulative TCS data for ECZTRA 3 presented in Panel 70 and Panel 72 deviates.In Panel 72, to be able to compare ECZTRA 8 and ECZTRA 3 data, the mean amount of TCS used during the 2-week intervals between visits and the mean cumulative use of TCS from baseline to Week 16 were logarithmically transformed prior to analysis by a repeated measurements model to improve the model fit.

Data collected after permanent discontinuation of IMP or initiation of rescue medication not included.　The response variable was the logarithm of the amount of TCS + 1. Estimated parameters are back transformed using exponential function.　A value of one was subtracted from the back-transformed adjusted mean and CI limits to account for adding the same factor before data transformation.Repeated measurements model ECZTRA 8: log[cumulative TCS amount + 1] (g) = Treatment × Week + Baseline IGA.Repeated measurements model ECZTRA 3: log[cumulative TCS amount + 1] = Treatment × Week + Region + Baseline IGA.

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

Cross-reference: M5.3.5.3 JP ISE ECZTRA 8 Figure 2.1.5
See also M5.3.5.3 JP ISE ECZTRA 8 Table 2.1.4

3.3 部分集団における結果の比較

主要評価項目の達成率おける部分集団間の一貫性を評価するため，年齢，性別，体重，BMI，人種，民族，地域，ベースライン時のスコア（IGA，EASI，そう痒 NRS，BSA），AD 罹病期間，AD 発症年齢，AD に対する全身療法使用歴，免疫抑制療法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）別に，単剤投与プールの各部分集団における IGA 0/1 と EASI-75 を分析した。また，単剤投与プールの成績の解釈を裏付けるため，部分集団解析を各試験レベルで行った。

無作為化された全ての被験者の人口統計学的データ（3.1 項）と同様，いずれの部分集団でも，投与群間で被験者数の均衡がとれており，ECZTRA1 および ECZTRA2 試験全体で被験者の特性は同様であった（M5.3.5.3 ISE 単剤投与プール，表 1.5）。

3.3.1 主要評価項目の部分集団解析

主要評価項目の部分集団解析の要約を，Week 16 時点の IGA 0/1 および EASI-75 を，Panel 73 および Panel 74 に，フォレストプロットを用いて示した。これらの解析については，M5.3.5.3 ISE 単剤投与プール，表 6.27 および 6.28（IGA 0/1）ならびに M5.3.5.3 ISE 単剤投与プール，表 6.29 および 6.30（EASI-75）に示す。

ほとんどの部分集団で，IGA 0/1 のレスポンダーおよび EASI-75 のレスポンダーの割合は，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群よりも高かった。IGA 0/1 では人種，体重，地域（米国，米国以外）および AD の発症年齢に，また EASI-75 では人種と体重に，投与群と部分集団の交互作用（$p < 0.05$）が見られた。これらの交互作用は，交互作用が見られた部分集団内の各項目におけるプラセボによる高い反応とあわせて見られた。また，これらの交互作用は，いずれかの特定の試験によるものではなく［M5.3.5.3 ISE 単剤投与プール，図 6.63，6.64，6.71 および 6.72（ECZTRA 1 試験）ならびに図 6.65，6.66，6.73 および 6.74（ECZTRA 2 試験）］，treatment policy estimand による部分集団解析でみられたように救援療法の使用とも関連がなかった［M5.3.5.3 ISE 単剤投与プール，表 6.67 および 6.68（ECZTRA 1 試験）ならびに表 6.75 および 6.76（ECZTRA 2 試験）］。

いくつかの部分集団解析結果の解釈について，黒人またはアフリカ系アメリカ人のベースライン特性が他の人種グループと異なることにより，観察された反応の違いを説明することができる。黒人またはアフリカ系アメリカ人グループでは，単剤投与プール全体と比較して体重は重く，また BMI は高く，さらにプラセボに割り付けられた被験者の IGA，EASI および BSA による重症度は比較的軽度であった（M5.3.5.3 ISE 単剤投与プール，表 1.25）。さらに黒人またはアフリカ系アメリカ人は，主に米国で参加しており，単剤投与プールと比べ AD の発症年齢は高く，治験参加前の AD 治療薬の使用率もかなり低かった。

単剤投与プールを人種別に部分集団解析した結果，黒人またはアフリカ系アメリカ人部分集団では IGA 0/1 と EASI-75 の投与群間差は比較的小さく，これは，この部分集団ではプラセボ投与群の反応が高かったためと考えられる。トラロキヌマブ投与群で見られた絶対達成率は，黒人またはアフリカ系アメリカ人グループと他の人種グループとの間では比較的類似していたが，プラ

セボ投与群の絶対達成率は人種間でかなり差があった点を留意すべきである。黒人またはアフリカ系アメリカ人部分集団でプラセボ投与群の反応が高かった理由として，ベースラインでの重症度が低かったこと，および AD の前治療薬の使用率が低かったことが考えられる。すなわち，この部分集団の被験者は，臨床試験に参加することで，頻繁に受診するようになり，また保湿剤の定期的な使用などスキンケアに対する教育機会の高まりにより，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）。

また単剤投与プールで見られた黒人またはアフリカ系アメリカ人における高いプラセボ投与群の反応は，ECZTRA 3 試験では認められなかった点に注意すべきである。さらに，ECZTRA 3 試験と単剤投与プールを比べると ECZTRA 3 試験で見られた投与群間差は，単剤投与プールに反し，トラロキヌマブ投与群の方が良好な結果であった（M5.3.5.3 ISE 単剤投与プール，図 6.84～6.87）。ECZTRA 3 試験のプラセボ投与群に割り付けられた黒人またはアフリカ系アメリカ人被験者は，単剤投与試験のプラセボ投与群に割り付けられた被験者と比較して，ベースライン時の疾患の重症度は高かった（M5.3.5.3 ISE 単剤投与プール，表 1.24 および 1.25）。

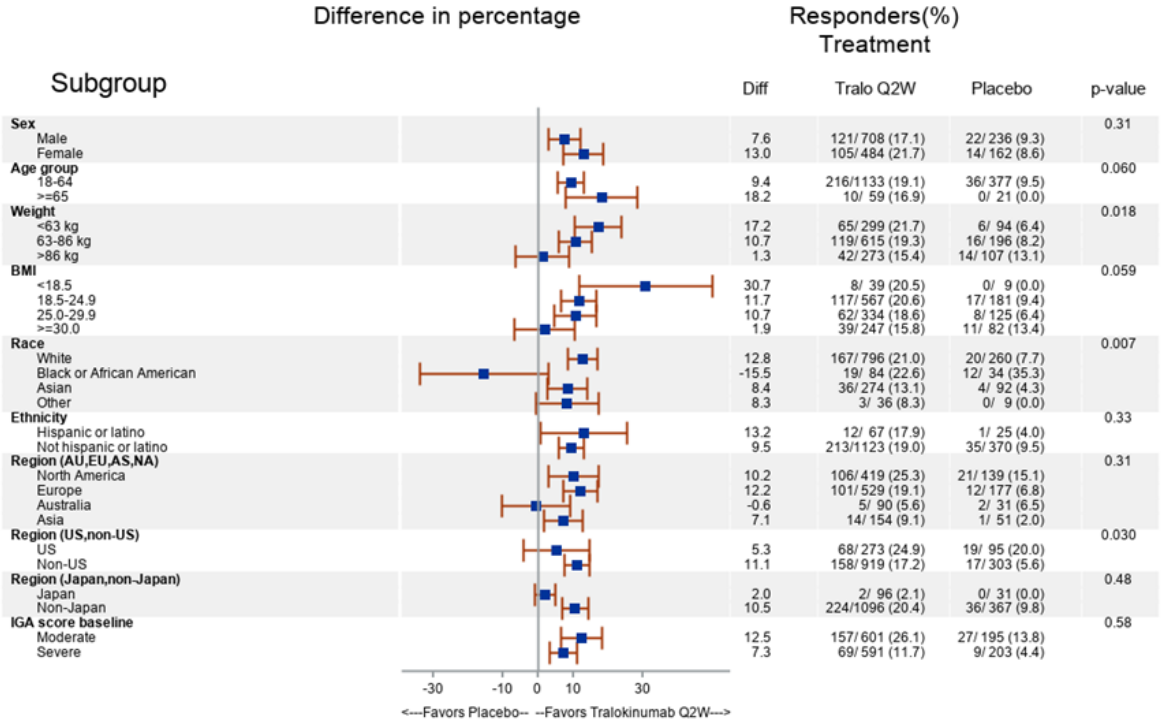
体重および BMI に基づく部分集団解析の結果，体重，BMI が最も大きい部分集団では，プラセボ投与群の反応が高く，IGA 0/1，EASI-75 はともに投与群間差は比較的小さかった。上記のように黒人またはアフリカ系アメリカ人の部分集団は，ベースライン時の体重は重く，また BMI 値も大きく，プラセボ投与群の反応も高かったため，この人種グループを除いて事後解析を行った。その結果，体重と BMI に基づくグループ全体でプラセボ投与群の反応は平準化し，達成率の差は小さくなり，投与群と部分集団の交互作用は見られなくなった［M5.3.5.3 ISE 単剤投与プール，図 6.61 および 6.62（IGA 0/1）ならびに図 6.69 および 6.70（EASI-75）］。

地域別の部分集団解析（米国，米国以外）を行ったところ，米国ではプラセボ投与群の反応が高かったことから，IGA 0/1 の投与群間差は小さくなった。黒人またはアフリカ系アメリカ人被験者の多くは米国で参加しており，この人種グループを除いて事後解析を行った。その結果，プラセボ投与群の反応は平準化され，達成率の地域間（米国，米国以外）差は小さくなり，投与群と部分集団の交互作用は見られなくなった（M5.3.5.3 ISE 単剤投与プール，図 6.61）。

地域別の部分集団解析（日本，日本以外）を行ったところ，IGA 0/1（Panel 73）と EASI-75（Panel 74）のいずれについても投与群と部分集団に交互作用はなく，日本と日本以外の地域の間でトラロキヌマブの有効性に差がないことが示された。

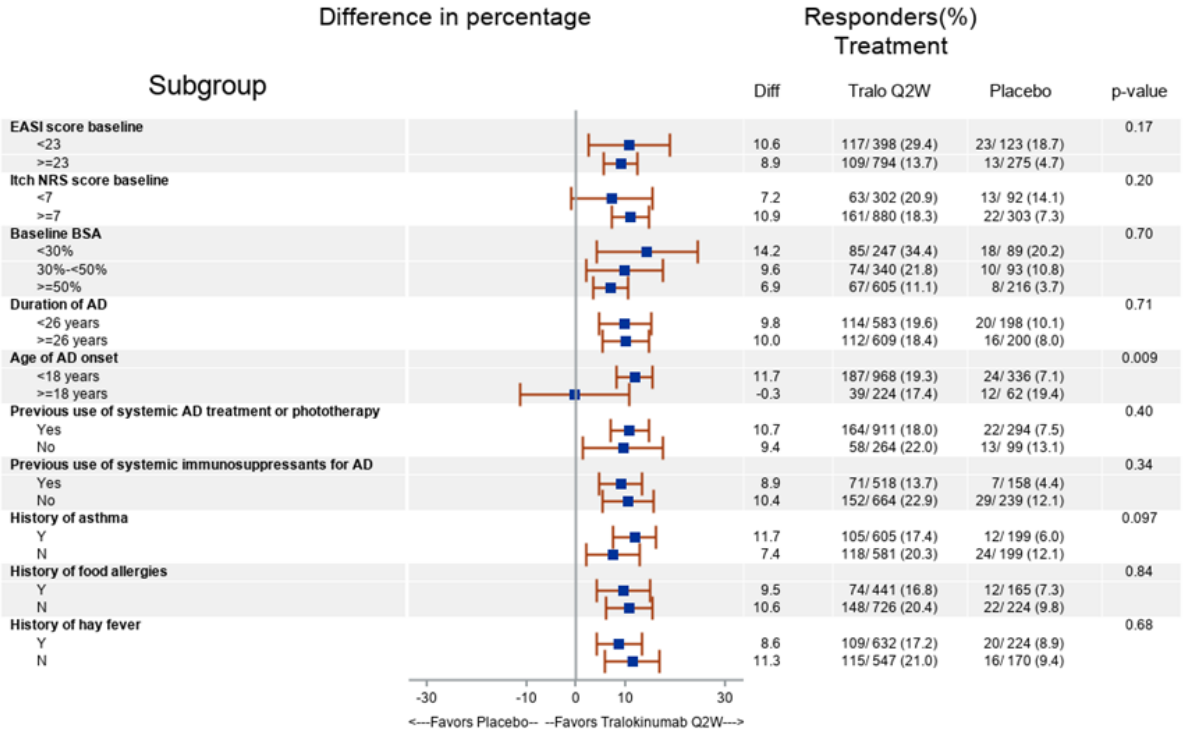
最後に，AD の発症年齢ごとに部分集団解析を行ったところ，発症年齢が高い被験者（18 歳以上）では，IGA 0/1 のプラセボ投与群の反応が高く，投与群間差は小さくなった。黒人またはアフリカ系アメリカ人部分集団は，全体と比べ発症年齢は高く（M5.3.5.3 ISE 単剤投与プール，表 1.26 および 1.2），上述の通りプラセボ投与群の反応も高いため，この部分集団を除いて事後解析を行った。その結果，発症年齢に関して，投与群と部分集団の交互作用は見られなくなった（M5.3.5.3 ISE 単剤投与プール，図 6.62）。

Panel 73　単剤投与プールについて Week 16 時点での部分集団別の IGA 0/1 のフォレストプロット（FAS）



次のページに続く

Panel 73　単剤投与プールについて Week 16 時点での部分集団別の IGA 0/1 のフォレストプロット（FAS）（続き）

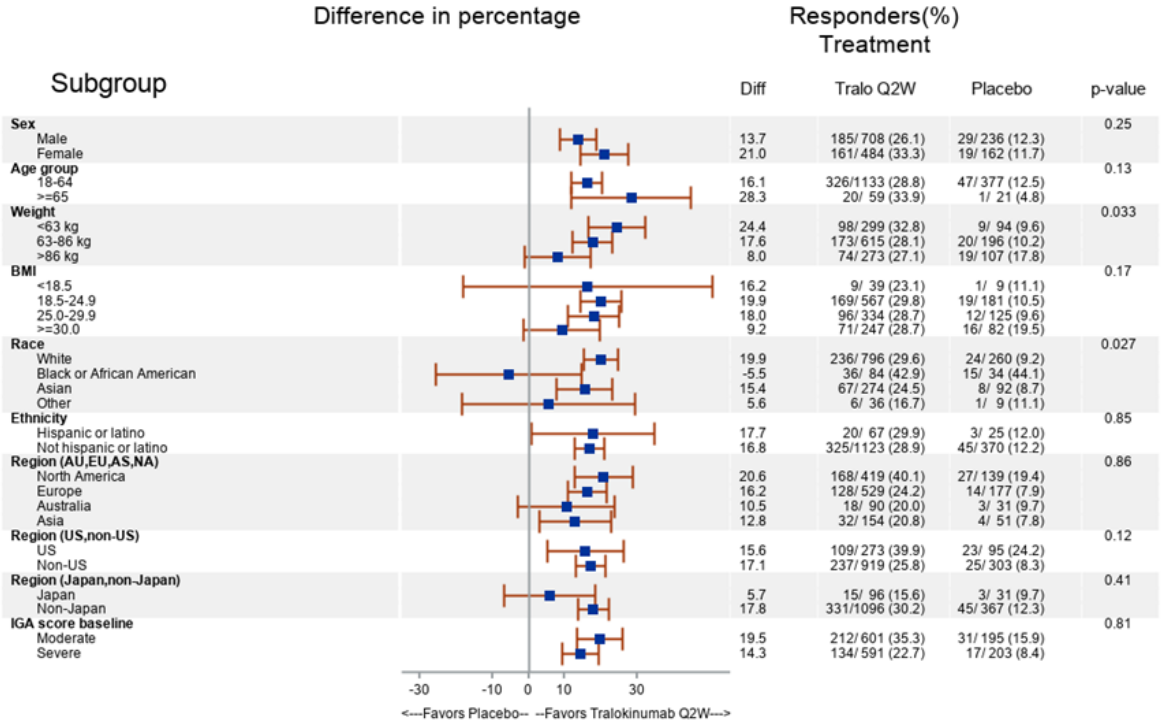


Notes: Subjects who received rescue medication considered non-responders. Subjects with missing data at Week 16 imputed as non-responders. Mantel-Haenszel analysis of risk difference stratified by region (except when region is a subgroup), baseline IGA (except when IGA is a subgroup), and study ID. In case any of the stratification factor combinations resulted in a strata with zero observations, a simpler model was investigated in a sequential manner (1. Removing region only, 2. Removing baseline IGA only, 3. Removing both region and baseline IGA, 4. Removing region, baseline IGA, and study ID). P-value based on interaction test between treatment and subgroup, using logistic regression model with the factors region (except when region is a subgroup), baseline IGA (except when IGA is a subgroup), treatment, subgroup, treatment×subgroup interaction and study ID.

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; AS = Asia; AU = Australia; BMI = body mass index; BSA = body surface area; EU = Europe; FAS = full analysis set; IGA = Investigators Global Assessment; NA = North America; TX = treatment; US = United States; Q2W = every 2 weeks.

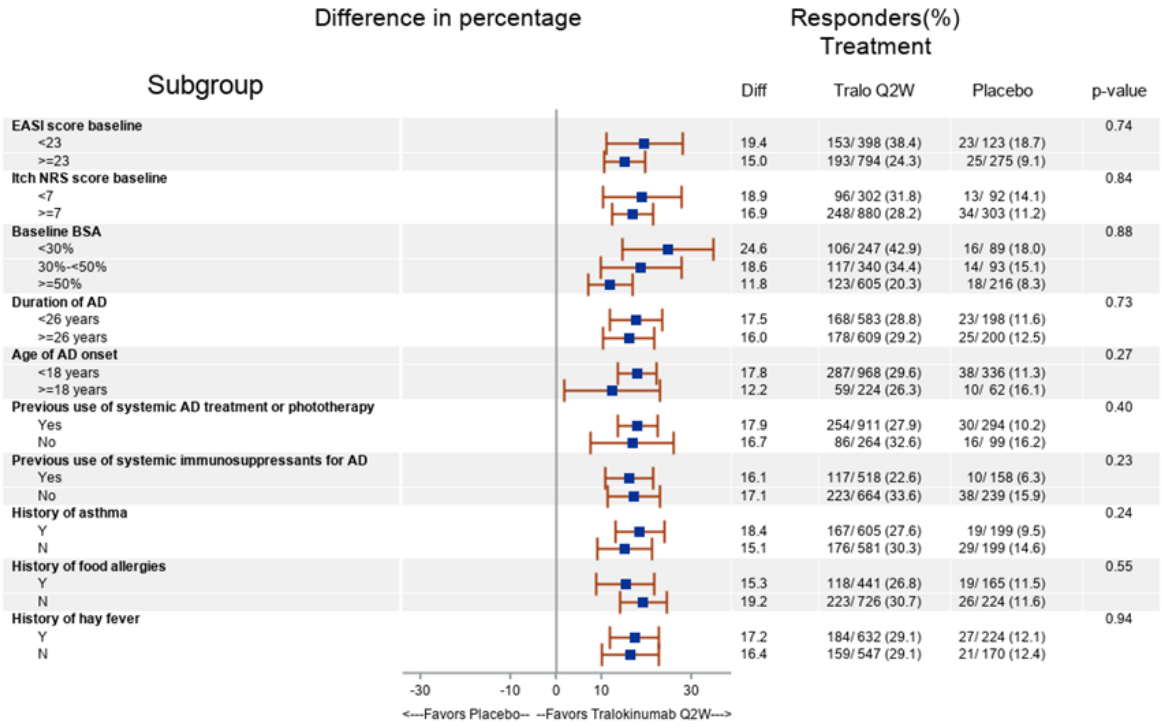
Cross-reference: M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Tables 6.48 and 6.49

Panel 74　単剤投与プールについて Week 16 時点での部分集団別の EASI-75 のフォレストプロット（FAS）



次のページに続く

Panel 74　単剤投与プールについて Week 16 時点での部分集団別の EASI-75 のフォレストプロット（FAS）（続き）



Notes: Subjects who received rescue medication considered non-responders. Subjects with missing data at Week 16 imputed as non-responders. Mantel-Haenszel analysis of risk difference stratified by region (except when region is a subgroup) and baseline IGA (except when IGA is a subgroup), and study ID. In case any of the stratification factor combinations resulted in a strata with zero observations, a simpler model was investigated in a sequential manner (1. Removing region only, 2. Removing baseline IGA only, 3. Removing both region and baseline IGA, 4. Removing region, baseline IGA, and study ID). P-value based on interaction test between treatment and subgroup, using logistic regression model with the factors region (except when region is a subgroup), baseline IGA (except when IGA is a subgroup), treatment, subgroup, treatment×subgroup interaction and study ID.

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; AS = Asia; AU = Australia; BMI = body mass index; BSA = body surface area; EU = Europe; FAS = full analysis set; IGA = Investigators Global Assessment; NA = North America; TX = treatment; US = United States; Q2W = every 2 weeks.

3.4　Week 0～16 の有効性のまとめ

主要第 3 相試験（ECZTRA 1～3 試験）では，中等症から重症の AD 治療薬として，トラロキヌマブを単剤で使用した場合（ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験）または TCS と併用した場合（ECZTRA 3 試験）の有効性をプラセボと比較して評価することを主な目的とした。試験の主要目的を裏付けるために，検証的主要評価項目として Week 16 時点での IGA スコア 0（病変なし）または 1（ほぼ病変なし）および EASI-75 を評価した。全ての主要第 3 相試験で主要評価項目は達成され，トラロキヌマブ Q2W の単剤投与，TCS との併用投与のいずれにおいても，プラセボ投与より統計的に有意に高い達成率を示した。また，IGA 0/1 レスポンダーの割合は，Week 16 でも増え続け，Week 16 時点では治療効果は完全には得られていないことが示唆された。全ての estimand および感度解析においても，頑健な結果が得られた。

主要第 3 相試験における有効性成績は，第 2 相試験である ECZTRA 5 試験の成績からも裏付けられた。この試験の Week 16 時点での IGA 0/1 および EASI-75 の投与群間差は，主要第 3 相試験の投与群間差と同程度であり，ワクチンを併用してもトラロキヌマブの有効性に影響はないことが示された。

全体として，主要評価項目の結果は，あらかじめ規定された部分集団全体で一貫していた。ただし単剤投与試験（ECZTRA1 および ECZTRA2 試験）の部分集団解析では，黒人またはアフリカ系アメリカ人部分集団が，一部の部分集団解析に影響を及ぼしていることが確認された。

黒人またはアフリカ系アメリカ人部分集団では，IGA0/1 および EASI-75 の達成割合の群間差の点推定値が，プラセボで高いという結果が得られた。また ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験に参加した黒人またはアフリカ系アメリカ人で見られた高いプラセボ投与群の反応の理由として，ベースライン時の疾患負荷が比較的軽かった点があげられる。すなわち，この集団は試験参加により，頻繁に受診するようになり，保湿剤の定期的な使用などスキンケアに関する教育機会の向上により，プラセボ投与群の反応が高くなった可能性がある。黒人またはアフリカ系アメリカ人における高いプラセボ投与群の反応は，単剤投与プールでは見られたが，ECZTRA 3 試験では見られなかった。さらに，ECZTRA 3 試験と単剤投与プールで達成割合の投与群間差は相反するものであり，ECZTRA 3 試験ではトラロキヌマブ投与群で良好な結果が得られた。

主要評価項目は，Week 16 時点での EASI-50 および EASI-90 のレスポンダー解析でも裏付けられ，全ての試験でトラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群より，レスポンダーの割合は高かった。また全ての試験で EASI スコアのベースラインから Week 16 までの平均変化と変化率は，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群より高く，Week 2 以降から，投与群間で差が見られた。

主要第 3 相試験では，そう痒，AD の重症度と範囲および HRQoL に対するトラロキヌマブの有効性をプラセボと比較して評価することを副次的目的とした。全ての試験で，副次的目的を裏付ける検証的副次的評価項目（そう痒 NRS の日内最高値の 4 以上の低下，ベースラインから Week 16 までの SCORAD および DLQI の変化）は達成され，単剤投与，TCS との併用投与のいずれにおいても，トラロキヌマブ投与群はプラセボ投与群より統計的に有意な改善を示した。これらの投与群間差は投与早期の Week 1～2 から見られた。

そう痒に対する効果については，全ての試験でそう痒 NRS の日内最高値（週平均）は，ベースラインから Week 16 まで，トラロキヌマブ投与群の方でプラセボ投与群より大きく低下し，投与早期の Week 1 から投与群間で差が見られた。また SCORAD-50 および SCORAD-75 の解析においても，全ての試験で Week 16 時点の SCORAD-50 レスポンダーの割合と SCORAD-75 レスポンダーの割合は，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群よりも高く，AD の重症度と範囲に対する作用が裏付けられた。

HRQoL に対する効果として，ベースラインで DLQI が 4 以上であった被験者を対象に，Week 16 時点で DLQI が 4 以上低下したレスポンダーの割合を解析した。その結果，全ての試験において，レスポンダーの割合はトラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群よりも高く，HRQoL に対する効果が裏付けられた。さらに，Week 16 時点の POEM，HADS，湿疹に関連した睡眠の

NRS，SF-36，EQ-5D-5L などの患者報告アウトカムについては，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群より改善することが全ての試験で一貫して見られた。

トラロキヌマブが投与された被験者では，プラセボが投与された被験者より，TCS 併用の必要性が低下したことは，重要な点である。

最後に，D2213C00001 試験と ECZTRA 1 試験から得られた *S. aureus* による皮膚コロニー形成の成績から，トラロキヌマブ投与群ではプラセボ投与群に比べ，皮膚コロニー形成が大幅に低いことが示された。

日本人被験者が参加した試験（ECZTRA 1 試験および D2213C00001 試験）から得られたデータにより，トラロキヌマブ単剤療法およびトラロキヌマブと TCS 併用療法において，トラロキヌマブの治療効果は日本人被験者と国際開発集団との間で一貫していた。トラロキヌマブと TCS を併用した場合の治療効果は，日本人被験者が参加した ECZTRA 8 試験と日本人以外の被験者が参加した ECZTRA 3 試験で類似していた。

単剤投与プールについて，あらかじめ規定された地域別（日本， 日本以外）の部分集団解析を行ったところ，IGA 0/1 と EASI-75 のいずれについても，投与群と部分集団の交互作用はなかった。この結果も上記の結果を裏付けている。

トラロキヌマブと TCS を併用した D2213C00001 試験では，EASI のベースラインからの変化および IGA レスポンダーの割合は，日本人被験者と試験全体集団とで同程度であった。

ECZTRA 1 試験では，日本人被験者ではベースラインでの疾患重症度が高かったことが，トラロキヌマブ Q2W 投与時，プラセボ投与時のいずれにも，Week 16 時点の IGA 0/1 反応率に影響を及ぼした。Composite estimand に基づくと，日本人部分集団では，試験全体集団よりも投与群間差は小さかったが，これは上記のベースラインでの疾患重症度の差が原因と考えられる。Treatment policy estimand に基づくと，投与群間差は日本人部分集団と試験全体集団とで一貫した。Week 16 時点の EASI-75 については，composite estimand と treatment policy estimand のいずれでも，投与群間差は，試験全体集団と日本人部分集団とで一貫していた。

また，主な副次的評価項目のうち，そう痒 NRS の日内最高値（週平均）のベースラインから Week 16 時点までの 4 以上の低下および SCORAD のベースラインから Week 16 までの変化について，日本人部分集団と試験全体集団の結果が一貫していたが，DLQI のベースラインから Week 16 時点までの変化については，日本人部分集団で明らかな投与群間差は見られなかった。

トラロキヌマブと TCS を併用した ECZTRA 8 試験の有効性成績から，全身療法が適用となる中等症から重症の日本人 AD 成人患者の治療において，トラロキヌマブと TCS の併用が有効であることが裏付けられた。全体として，トラロキヌマブ ＋TCS の有効性は，ECZTRA 8 試験と国際共同試験である ECZTRA 3 試験とで類似していた。

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1　第 3 相プログラムでの評価に選択された用法・用量

トラロキヌマブの第 3 相プログラムで，中等症から重症の AD 成人患者に対して選択された主な用法・用量は，初回負荷用量として 600 mg を投与し，その後 300 mg Q2W の SC 投与であった。主要第 3 相試験（ECZTRA 1～3 試験）では，Week 16 以降の維持投与または継続投与の用法・用量として 300 mg Q4W を追加し，投与頻度を減らした場合の効果を検討した。

トラロキヌマブの全身濃度をより速やかに定常状態に達するため，600 mg の負荷用量を投与した（M2.7.2，3.2.3 項）。トラロキヌマブ 300 mg Q2W の用法・用量は，AD を対象とした D2213C00001 試験において，トラロキヌマブ 45 mg，150 mg，300 mg Q2W + TCS の 3 用量とプラセボ + TCS を比較した結果に基づき選択された。以下に示すとおり，この 3 用量はいずれも効果が得られた。3 用量の安全性はいずれも許容可能であり，安全性に関連する明らかな用量依存的な反応は見られなかった。

主要評価項目としたベースラインから Week 12 までの EASI の変化は，トラロキヌマブ 150 mg 群，300 mg 群のいずれも，プラセボ投与群と比べ統計的に有意な改善が見られた。300 mg 群の方が 150 mg 群より変化の程度は大きかった（Panel 6）。IGA 反応がベースラインから 2 グレード以上改善して 0 または 1 となることなどの主要評価項目を含む，他のほとんどの有効性評価項目についても，プラセボとの数値の差（点推定値）は，トラロキヌマブ投与量の増加に伴い増加した（2.5.3 項）。

有効性および安全性に関する結果ならびに曝露反応解析の結果から，第 3 相開発プログラムで 300 mg Q2W を用法・用量とすることが支持されている（M2.7.2，3.5 項）。

4.2　推奨用量を裏付ける有効性のデータ

定常状態のトラロキヌマブ曝露量は，体重が増加に伴い減少する。また有効性反応変数（救援療法開始後のデータを除く）と定常状態でのトラロキヌマブ濃度の間にも関連があり，トラロキヌマブの曝露が高い被験者では，曝露が低い被験者より有効性反応が改善された。しかし，体重が有効性に与える影響は顕著ではなく，低体重被験者と高体重被験者の有効性反応の差はわずかであった。これは体重による用量調節は必要ないという結論を支持する。詳細を M2.7.2，3.6 項に示す。

5　効果の持続および耐薬性（維持投与/非盲検継続投与，および長期投与）

本項では，16 週間の初期投与後，トラロキヌマブを継続投与した場合の有効性を評価する。したがって，初期投与期間にプラセボが投与された被験者の有効性データは本資料ではなく，個別の CTR に提示する。ECZTEND 試験における長期投与データには，親試験での初期投与の投与群にかかわらず，ECZTEND 試験に継続参加した全ての被験者から得られたデータを含めた。

日本人被験者における Week 16 以降の有効性の評価は，ECZTRA 1 試験の維持投与期間（5.4.1.2 項）と非盲検投与期間（5.4.2.2 項），および J-ECZTEND から得られたデータ（5.4.3 項）に基づいている。

5.1　16 週間を超えてトラロキヌマブが投与された場合の有効性の持続性

ECZTRA 1 と ECZTRA 2 試験の維持投与期間および ECZTRA 3 試験の継続投与期間の成績により，投与開始から 16 週間以降もトラロキヌマブの有効性が持続することが示された。試験デザインの概要を Panel 2 に示す。トラロキヌマブの長期有効性は，ECZTRA 1 試験と ECZTRA 2 試験の非盲検投与群および ECZTRA 1 試験に参加した日本人被験者の短期延長期間（任意で TCS 併用）でも評価している（1.4 項参照）。また，現在継続中である長期投与試験（ECZTEND 試験）でもトラロキヌマブの効果の持続性を評価しており，トラロキヌマブの試験に参加した AD 被験者における長期的な安全性と有効性を検討している。

ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験における維持投与期間では，トラロキヌマブ投与群で救援療法を受けずに Week 16 時点で IGA 0/1 または EASI-75 のクリニカルレスポンスが得られた場合，この反応がさらに 36 週間（Week 52 時点まで）維持されるかについて，Q2W 投与を継続した場合，投与頻度を Q4W に減らした場合およびトラロキヌマブを投与しなかった場合（プラセボ）について評価した。Week 16 時点でクリニカルレスポンスが得られたトラロキヌマブ投与群の被験者（レスポンダー）を，2:2:1 の割合でトラロキヌマブ Q2W 投与群，トラロキヌマブ Q4W 投与群またはプラセボ投与群に再無作為化した。なお，本項における「プラセボ投与群の反応」とは，初期投与期間（Week 0～16）はトラロキヌマブが投与され，維持投与期間にプラセボが投与されたときの反応を指していることに留意する必要がある。

ECZTRA 3 試験の継続投与期間では，主に初期投与期間終了時にトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与で得られた効果が，それ以降も，トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与および投与頻度を減らしたトラロキヌマブ Q4W + TCS 投与でも維持されるかについて評価した。また Week 16 時点でクリニカルレスポンスが得られなかった被験者については，Week 16 以降，トラロキヌマブ Q2W + TCS を継続してクリニカルレスポンスが得られるかを評価した。ECZTRA 3 試験では，トラロキヌマブ + TCS を投与し，Week 16 時点で IGA 0/1 または EASI-75 の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 1:1 の割合でトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群またはトラロキヌマブ Q4W + TCS 投与群に再無作為化した。初期投与期間にトラロキヌマブ Q2W + TCS が投与され，Week 16 時点で IGA 0/1 または EASI-75 の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，トラロキヌマブ Q2W + TCS を継続した。継続投与期間は Week 16～32 とした（Panel 2 参照）。

維持投与期間・継続投与期間における有効性関連の全ての評価項目を M2.7.3 Appendix 1，表 4 の一覧表に提示する。

5.2 被験者の内訳

5.2.1 全ての被験者

単剤投与プール

初期投与期間にトラロキヌマブが投与され，維持投与期間にトラロキヌマブ Q2W 投与群，トラロキヌマブ Q4W 群またはプラセボ投与群に再無作為化した被験者のうち，割り付けられた投与を完了し，Week 52 で来院した被験者の割合は約 60%，非盲検投与群に移行した被験者の割合は 30%，IMP 投与を完全に中止した被験者の割合は 10%であった（Panel 75 参照）。

Panel 75　単剤投与プールにおける維持投与期間中の被験者の内訳
（維持投与に移行した被験者）

ECZTRA 1+2	Tralokinumab responders at Week 16		
	Q2W N(%)	Q4W N(%)	Placebo N(%)
Assigned maintenance treatment	**162(100.0)**	**168(100.0)**	**82(100.0)**
Not dosed	3(1.9)	3(1.8)	1(1.2)
Maintenance analysis set	159(98.1)	165(98.2)	81(98.8)
Maintenance safety analysis set	159(98.1)	165(98.2)	81(98.8)
Permanently discontinued IMP (maintenance)[a]	13(8.0)	19(11.3)	9(11.0)
Adverse event	3 (1.9)	2 (1.2)	0(0.0)
Lost to follow-up	3 (1.9)	1 (0.6)	3(3.7)
Withdrawal by subject	3 (1.9)	2 (1.2)	0(0.0)
Lack of efficacy	1 (0.6)	3 (1.8)	0(0.0)
Other	3 (1.9)	11(6.5)	6(7.3)
Transferred to open-label	52(32.1)	46(27.4)	36(43.9)
With no use of rescue medication after re-randomisation	37(22.8)	37(22.0)	29(35.4)
With use of rescue medication after re-randomisation	15(9.3)	9(5.4)	7(8.5)
Completed maintenance period (Week 52)[b]	96(59.3)	103(61.3)	36(43.9)
Completed maintenance treatment (Week 50)[c]	1(0.6)	0(0.0)	1(1.2)

Notes:
a) Did not enter open-label period, and permanently discontinued IMP.
b) Attended the Week 52 visit without entering the open-label period.
c) Completed maintenance treatment and did not complete the maintenance period.

Abbreviations: IMP= investigational medicinal product, N = number of subjects; Q2W= every 2 weeks, Q4W= every 4 weeks.

Cross-reference: Based on M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Table 2.2, 2.3 and 2.4
See also M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Table 1.7 (demographics), Figure 2.6 (IMP discontinuation), and Tables and Figures 3.2, 3.5, 3.6, 3.8 to 3.13 (rescue medication)

各試験の維持投与期間における被験者の内訳を M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，7.1.2 項および M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR，7.1.2 項に示す。

ECZTRA 3 試験

初期投与期間にトラロキヌマブが投与された被験者の継続投与期間中の内訳を Panel 76 に示す。ECZTRA 3 試験全体の被験者の内訳を M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，7.1 項に示す。

継続投与期間でも試験継続率は高く，Week 16 時点でレスポンダー，ノンレスポンダーにかかわらず，90%を超える被験者が Week 32 で来院した。

Panel 76　ECZTRA 3 試験の継続投与期間における被験者の内訳
（初期投与期間でトラロキヌマブが投与された被験者）

ECZTRA 3	Week 16		
	Tralokinumab responders		Tralokinumab non-responders
Continuation treatment	*Tralokinumab +TCS Q2W*	*Tralokinumab +TCS Q4W*	*Tralokinumab +TCS Q2W*
	N(%)	N(%)	N(%)
Assigned continuation treatment	**69(100.0)**	**69(100.0)**	**95(100.0)**
Continuation treatment analysis set	69(100.0)	69(100.0)	95(100.0)
Continuation treatment safety analysis set	69(100.0)	69(100.0)	95(100.0)
Permanently discontinued IMP (continuation period)	**1(1.4)**	**3(4.3)**	**7(7.4)**
Adverse event	0(0.0)	1(1.4)	1(1.1)
Withdrawal by subject	0(0.0)	1(1.4)	1(1.1)
Lack of efficacy	0(0.0)	0(0.0)	3(3.2)
Other	1(1.4)	1(1.4)	2(2.1)
Completed continuation period (Week 32)[a]	**68(98.6)**	**65(94.2)**	**87(91.6)**
Completed continuation treatment (Week 30)[b]	0(0.0)	1(1.4)	2(2.1)

Notes: Responders and non-responders presented as treated. Responders/ non-responders to placebo in the initial treatment period are not described here.
a) Attended the Week 32 visit.
b) Completed continuation treatment and did not complete continuation period.
Abbreviations: IMP= investigational medicinal product; N = number of subjects; TCS = topical corticosteroid(s); Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

Cross-reference: Based on M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Table 2.5.

5.2.2　日本人被験者

ECZTRA 1 試験の維持投与期間における日本人被験者の内訳を Panel 77 に示す。

初期投与期間にトラロキヌマブが投与され，維持投与期間にトラロキヌマブ Q2W 投与群，トラロキヌマブ Q4W 投与群，またはプラセボ投与群に再無作為化された日本人被験者では，それぞれ 6 例（50.0%），13 例（81.3%），4 例（57.1%）が Week 52 の来院を完了し，4 例（33.3%），3 例（18.8%），3 例（42.9%）が非盲検投与に移行した。トラロキヌマブ Q2W 投与群に再無作為化された被験者のうち 2 例が，IMP 投与を完全に中止した。

Panel 77　ECZTRA 1 試験の維持投与期間における日本人被験者の内訳
（維持投与に割り付けられた被験者）

	Week 16 Tralo responders			Week 16 Placebo responders
	Tralo Q2W (n=12)	Tralo Q4W (n=16)	Placebo (n= 7)	Placebo (n= 6)
	Subjects (%)	Subjects (%)	Subjects (%)	Subjects (%)
Assigned maintenance treatment	12(100.0)	16(100.0)	7(100.0)	6(100.0)
Not dosed	1(8.3)	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)
Maintenance analysis set	11(91.7)	16(100.0)	6(85.7)	-
Maintenance safety analysis set	11(91.7)	16(100.0)	6(85.7)	6(100.0)
Permanently discontinued IMP (maintenance)[a]	2(16.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)
Adverse event	1(8.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Other	1(8.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)
Transferred to open-label	4(33.3)	3(18.8)	3(42.9)	2(33.3)
With no use of rescue medication after re-randomisation	2(16.7)	2(12.5)	1(14.3)	0(0.0)
With use of rescue medication after re-randomisation	2(16.7)	1(6.3)	2(28.6)	2(33.3)
Completed maintenance period (Week 52)[b]	6(50.0)	13(81.3)	4(57.1)	3(50.0)

Notes:

a) Did not enter open-label period, and permanently discontinued IMP.

b) Attended the Week 52 visit without entering the open-label period.

Abbreviations: IMP: Investigational medicinal product; n = number of subjects in analysis set; Q2W: Every 2 weeks; Q4W: Every 4 weeks.

Cross-reference: M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Table J.2.5

5.2.3　J-ECZTEND

J-ECZTEND での日本人被験者の内訳を Panel 78 に要約する。

日本人被験者 86 例（スクリーニングされた被験者は合計 87 例）が ECZTRA 1 試験の投与期間を完了し，ECZTEND 試験に適格となった全ての被験者 86 例に，トラロキヌマブ Q2W（任意で TCS 併用）が投与された。負荷投与としてトラロキヌマブ 600 mg が投与され，その後 300 mg を Q2W が投与された。データカットオフ日までに 10 例が IMP 投与の早期中止（うち 8 例は安全性追跡調査来院を実施）となり，76 例は IMP 投与を継続している（Panel 78）。試験参加の中止の理由は，有効性欠如が 3 例，その他の理由が 6 例，データカットオフ時点で理由不明が 1 例であった。

Panel 78　J-ECZTEND における被験者の内訳

ECZTEND	Tralokinumab Q2W + optional TCS N (%)
Screened after completion in ECZTRA 1	87
- Screening failures	1
Assigned treatment	86 (100%)
- Not dosed	0 (0%)
- Full analysis set	86 (100%)
- Safety analysis set	86 (100%)
- Ongoing on IMP	76 (88.4%)
- Permanently discontinued IMP	10 (11.6%)
- Subjects who attended the safety follow-up visit	8 (9.3%)
Reasons for withdrawal from trial	10 (11.6%)
- Adverse event	0 (0%)
- Lost to follow-up	0 (0%)
- Withdrawal by subject	0 (0%)
- Lack of efficacy	3 (3.5%)
- Other	5 (5.5%)
- Other, COVID-19	1 (1.2%)
- Unknown	1 (1.2%)

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease of 2019; IMP = investigational medicinal product; N = number of subjects; TCS = topical corticosteroids; Q2W = every 2 weeks; % = percentage of subjects.

Cross-references: modified from M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR Table 2.1, Table 2.2, and Figure 2.3

5.3　疾患特性

5.3.1　全ての被験者

単剤投与プール

初期投与期間中，救援療法を受けずに IGA 0/1（Panel 79）および EASI-75（Panel 80）を達成した被験者（レスポンダー）の Week 16 での疾患特性を以下に示す。

全体として，Week 16 の疾患特性は，投与群間，IGA 0/1 レスポンダー，EASI-75 レスポンダーおよび試験間（ECZTRA 1 および 2）で同等であった。IGA 0/1 および EASI-75 レスポンダーのクリニカルレスポンスは，DLQI およびそう痒 NRS などの患者報告アウトカムにも反映されていた。

Panel 79　救援療法なしに Week 16 時点で IGA 0/1 となった被験者の Week 16 での疾患特性（維持投与解析対象集団）

	ECZTRA 1			ECZTRA 2			ECZTRA 1+2		
	Tralokinumab		Placebo	Tralokinumab		Placebo	Tralokinumab		Placebo
	Q2W	Q4W		Q2W	Q4W		Q2W	Q4W	
IGA									
N	39	36	19	54	49	28	93	85	47
Clear (IGA=0)	5 (12.8)	10 (27.8)	4 (21.1)	11 (20.4)	5 (10.2)	3 (10.7)	16 (17.2)	15 (17.6)	7 (14.9)
Almost Clear (IGA=1)	34 (87.2)	26 (72.2)	15 (78.9)	43 (79.6)	44 (89.8)	25 (89.3)	77 (82.8)	70 (82.4)	40 (85.1)
EASI									
N	39	36	19	54	49	28	93	85	47
Mean	2.1	1.4	1.5	2.1	2.2	2.5	2.10	1.88	2.09
(SD)	(2.3)	(1.7)	(1.8)	(2.6)	(2.1)	(2.4)	(2.4)	(2.0)	(2.2)
Min;	0.0;	0.0;	0.0;	0.0;	0.0;	0.0;	0.0;	0.0;	0.0;
max	8.8	9.5	7.2	11.6	12.6	8.8	11.6	12.6	8.8
SCORAD									
N	39	36	19	54	49	28	93	85	47
Mean	17.4	16.1	15.3	16.1	17.8	19.1	16.60	17.08	17.57
(SD)	(8.4)	(10.2)	(11.5)	(11.6)	(8.8)	(8.9)	(10.3)	(9.4)	(10.1)
Min;	0.0;	0.0;	0.0;	0.0;	0.0;	0.0;	0.0;	0.0;	0.0;
max	33.5	38.4	43.3	51.0	45.0	34.9	51.0	45.0	43.3
DLQI									
N	39	33	18	51	48	28	90	81	46
Mean	3.1	4.0	3.6	3.0	3.0	3.9	3.1	3.4	3.8
(SD)	(3.2)	(4.6)	(3.1)	(3.0)	(2.7)	(3.2)	(3.06)	(3.60)	(3.16)
Min;	0;	0;	0;	0;	0;	0;	0;	0;	0;
max	15	19	11	14	12	12	15	19	12
Worst Daily Pruritus NRS (weekly average)									
N	37	31	17	51	44	26	88	75	43
Mean	2.8	3.3	2.4	2.7	3.0	3.1	2.74	3.11	2.82
(SD)	(2.0)	(2.5)	(2.1)	(2.1)	(2.0)	(2.4)	(2.1)	(2.2)	(2.3)
Min;	0.0;	0.0;	0.0;	0.0;	0.0;	0.0;	0.0;	0.0;	0.0;
max	7.6	8.3	6.9	8.1	7.3	8.3	8.1	8.3	8.3

Abbreviations: N: number of subjects, SD: Standard deviation, IGA: Investigator's Global Assessment, EASI: Eczema Area and Severity Index, SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis, DLQI: Dermatology Life Quality Index, NRS: Numeric Rating Scale, Q2W: every 2 weeks, Q4W: every 4 weeks.

Cross-reference: Based on M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Table 1.10
See also M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Table 1.7 to 1.9 for supporting Week 16 data
For individual trial data see M5.3.5.1 CTR ECZTRA 1 Table 1.47 and M5.3.5.1 CTR ECZTRA 2 Table 1.47

Panel 80　救援療法なしに Week 16 時点で EASI-75 となった被験者の Week 16 での疾患特性（維持投与解析対象集団）

	ECZTRA 1			ECZTRA 2			ECZTRA 1+2		
	Tralokinumab		Place-bo	Tralokinumab		Place-bo	Tralokinumab		Place-bo
	Q2W	Q4W		Q2W	Q4W		Q2W	Q4W	
IGA									
N	47	57	30	77	74	42	124	131	72
Clear (IGA=0)	5 (10.6)	10 (17.5)	4 (13.3)	11 (14.3)	5 (6.8)	3 (7.1)	16 (12.9)	15 (11.5)	7 (9.7)
Almost Clear (IGA=1)	31 (66.0)	25 (43.9)	15 (50.0)	40 (51.9)	42 (56.8)	24 (57.1)	71 (57.3)	67 (51.1)	39 (54.2)
Mild (IGA=2)	10 (21.3)	18 (31.6)	11 (36.7)	25 (32.5)	24 (32.4)	13 (31.0)	35 (28.2)	42 (32.1)	24 (33.3)
Mod. (IGA=3)	1 (2.1)	4 (7.0)		1 (1.3)	3 (4.1)	2 (4.8)	2 (1.6)	7 (5.3)	2 (2.8)
EASI									
N	47	57	30	77	74	42	124	131	72
Mean (SD)	2.5 (2.8)	2.5 (2.2)	2.3 (2.1)	3.0 (3.0)	3.1 (2.7)	3.4 (2.9)	2.83 (2.9)	2.81 (2.5)	2.91 (2.7)
Min; max	0.0; 11.8	0.0; 8.4	0.0; 8.6	0.0; 12.8	0.0; 14.8	0.0; 11.8	0.0; 12.8	0.0; 14.8	0.0; 11.8
SCORAD									
N	47	57	30	77	74	42	124	131	72
Mean (SD)	19.3 (10.3)	19.7 (10.6)	18.7 (11.4)	19.4 (11.7)	20.8 (8.9)	22.9 (11.5)	19.37 (11.1)	20.33 (9.6)	21.13 (11.5)
Min; max	0.0; 44.7	0.0; 43.6	0.0; 43.3	0.0; 48.3	0.0; 39.7	0.0; 55.6	0.0; 48.3	0.0; 43.6	0.0; 55.6
DLQI									
N	47	54	29	75	73	42	122	127	71
Mean (SD)	4.1 (5.2)	4.1 (4.9)	4.0 (3.3)	3.9 (3.8)	4.1 (4.2)	5.1 (4.3)	4.0 (4.41)	4.1 (4.47)	4.6 (3.93)
Min; max	0.0; 30	0.0; 19	0.0; 11	0.0; 20	0.0; 21	0.0; 19	0.0; 30	0.0; 21	0.0; 19
Worst Daily Pruritus NRS (weekly average)									
N	45	50	27	71	67	40	116	117	67
Mean (SD)	3.1 (2.2)	3.1 (2.2)	2.8 (2.0)	3.1 (2.1)	3.2 (2.0)	3.8 (2.5)	3.11 (2.1)	3.15 (2.1)	3.41 (2.3)
Min; max	0.0; 9.0	0.0; 8.3	0.0; 6.9	0.0; 8.1	0.0; 8.4	0.0; 8.9	0.0; 9.0	0.0; 8.4	0.0; 8.9

Abbreviations: N: number of subjects, SD: Standard deviation, IGA: Investigator Global Assessment, EASI: Eczema Area and Severity Index, SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis, DLQI: Dermatology Life Quality Index, NRS: Numeric Rating Scale, Q2W: every 2 weeks, Q4W: every 4 weeks.

Cross-reference: Based on M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Table 1.14
See also M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Table 1.11 to 1.13 for supporting Week 16 data. For individual trial data, see M5.3.5.1 CTR ECZTRA 1 Table 1.51 and M5.3.5.1 CTR ECZTRA 2 Table 1.51

5.3.2 日本人被験者

ECZTRA 1 試験の初期投与期間中，救援療法を受けずに IGA 0/1 または EASI-75 を達成した日本人被験者における Week 16 での疾患特性を Panel 81 および Panel 82 に示す。

Panel 81 ECZTRA 1 試験に参加した日本人被験者のうち救援療法を受けずに Week 16 時点で IGA 0/1 となった被験者の Week 16 での疾患特性（維持投与解析対象集団）

	Week 16 Tralokinumab responders Tralokinumab Q2W (n=2)
IGA	
N	2
Almost Clear	2 (100.0%)
EASI	
N	2
Mean (SD)	2.8(1.3)
Median	2.8
Q1;Q3	1.9;3.7
Min;Max	1.9;3.7
SCORAD	
N	2
Mean (SD)	22.8(5.8)
Median	22.8
Q1;Q3	18.7;26.9
Min;Max	18.7;26.9
DLQI	
N	2
Mean (SD)	1.0(0.0)
Median	1.0
Q1;Q3	1.0;1.0
Min;Max	1;1
Worst Daily Pruritus NRS (weekly average)	
N	2
Mean (SD)	3.6(3.3)
Median	3.6
Q1;Q3	1.3;6.0
Min;Max	1.3;6.0
23JAN20:15:21:27 LP0162-1325 t_100300_bas_eff_main.doc	

Abbreviations: DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects; NRS = Numeric Rating Scale; SCORAD = Scoring Atopic Dermatitis; SD = Standard deviation; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

Cross-reference: M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Table J.1.33

Panel 82　ECZTRA 1 試験に参加した日本人被験者のうち救援療法を受けずに Week 16 時点で EASI-75 となった被験者の Week 16 での疾患特性（維持投与解析対象集団）

	Week 16 Tralokinumab responders		
	Tralokinumab Q2W (n=4)	Tralokinumab Q4W (n=6)	Placebo (n=5)
IGA			
N	4	6	5
Almost Clear	2 (50.0%)		
Mild Disease	1 (25.0%)	4 (66.7%)	5 (100.0%)
Moderate Disease	1 (25.0%)	2 (33.3%)	
EASI			
N	4	6	5
Mean (SD)	4.4(4.5)	4.4(2.0)	4.2(2.9)
Median	2.8	4.1	4.1
Q1;Q3	1.5;7.3	2.9;4.9	1.7;5.1
Min;Max	1.1;11.0	2.6;8.0	1.5;8.6
SCORAD			
N	4	6	5
Mean (SD)	24.6(15.5)	25.8(6.1)	24.4(7.9)
Median	22.8	25.3	23.4
Q1;Q3	13.4;35.8	20.7;31.2	23.0;31.5
Min;Max	8.0;44.7	18.2;34.3	12.5;31.8
DLQI			
N	4	6	5
Mean (SD)	3.3(3.3)	2.3(1.8)	4.4(3.3)
Median	2.0	2.5	5.0
Q1;Q3	1.0;5.5	1.0;3.0	1.0;7.0
Min;Max	1;8	0;5	1;8
Worst Daily Pruritus NRS (weekly average)			
N	4	6	5
Mean (SD)	4.2(2.0)	3.2(1.1)	4.1(1.8)
Median	4.7	3.2	5.0
Q1;Q3	2.9;5.5	2.3;4.3	2.3;5.4
Min;Max	1.3;6.0	1.9;4.6	2.0;5.9

23JAN20:15:21:38 LP0162-1325 t_100300_bas_eff_main.doc

Abbreviations: DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator Global Assessment; n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects; NRS = Numeric Rating Scale; SCORAD = Scoring Atopic Dermatitis; SD = Standard deviation; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

Cross-reference: M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Table J.1.37

5.3.3　J-ECZTEND

J-ECZTEND における日本人被験者における ECZTRA 1 試験のベースライン時点および ECZTEND 試験のベースライン時点での疾患特性を Panel 83 に提示する。親試験である ECZTRA 1 試験には，中等症から重症の AD 被験者が参加した（IGA スコアはスクリーニング時とベースライン時に 3 以上；EASI スコアはスクリーニング時に 12 以上，ベースライン時に 16 以上）。ECZTRA 1 試験から ECZTEND 試験への移行時（すなわち ECZTEND 試験のベースライン），この集団における AD 疾患は，平均して重症よりもより低い重症度まで改善した（Panel 83）。

Panel 83　ECZTRA 1 試験のベースラインと ECZTEND 試験のベースラインにおける疾患特性（J-ECZTEND の被験者）

	Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=86)
IGA	
Parent trial, N (%)	
N (%)	86 (100.0)
Moderate Disease	31 (36.0)
Severe Disease	55 (64.0)
ECZTEND, N (%)	
N (%)	86 (100.0)
Almost Clear	19 (22.1)
Mild Disease	39 (45.3)
Moderate Disease	23 (26.7)
Severe Disease	5 (5.8)
EASI Score	
Parent trial	
N	86
Mean (SD)	39.08 (15.73)
Median	34.45
Q1;Q3	28.20;48.90
Min;Max	17.0;72.0
ECZTEND	
N	86
Mean (SD)	9.17 (11.41)
Median	4.75
Q1;Q3	2.30;11.60
Min;Max	0.2;52.0
SCORAD Score	
Parent trial	
N	86
Mean (SD)	75.79 (13.22)
Median	75.75
Q1;Q3	66.40;86.90
Min;Max	44.7;102.6
ECZTEND	
N	86
Mean (SD)	31.52 (16.92)
Median	27.60
Q1;Q3	17.50;42.70
Min;Max	4.6;76.6
DLQI Score	
Parent trial	
N	85
Mean (SD)	14.9 (6.7)
Median	15.0
Q1;Q3	10.0;20.0
Min;Max	3;29
ECZTEND	
N	84
Mean (SD)	5.1 (4.0)
Median	5.0
Q1;Q3	1.0;7.5
Min;Max	0;17

Abbreviations: DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's global assessment; Min = Minimum; Max = Maximum; n = Number of subjects in analysis set; N = Number of subjects with observation; SCORAD = Scoring Atopic Dermatitis; SD = Standard deviation; TCS = Topical corticosteroid(s); Q1 = 1st quartile; Q3 = 3rd quartile; Q2W = every 2 weeks; % = Percentage of subjects.

Cross-reference: modified from M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR Table 1.4

5.4 Week 16 以降の有効性の評価項目

主要第 3 相試験の維持投与期間・継続投与期間における有効性の評価項目を M2.7.3 Appendix 1，表 4 に示す。

5.4.1 維持投与期間・継続投与期間

5.4.1.1 全ての被験者

単剤投与プール

単剤投与プールでは，効果の持続が見られた。救援療法を受けずに Week 16 時点で IGA 0/1 を達成したトラロキヌマブ Q2W 投与投与群の 55.9%が，Week 52 時点でも IGA 0/1 を維持した（Panel 84 参照）。初期投与期間にトラロキヌマブ Q2W 投与投与群に無作為化され，救援療法を受けずに Week 16 時点で IGA 0/1 を達成し，プラセボ投与群に再無作為化された被験者との投与群間差は 22.8（p = 0.013）であった。この差は主に ECZTRA 2 試験の結果によるものである。

同様に，EASI-75 についても，救援療法を受けずに Week16 時点で EASI-75 を達成したトラロキヌマブ Q2W 投与群の 57.3%が，Week 52 時点でも効果を維持した。初期投与期間にトラロキヌマブ Q2W 投与投与群に無作為化され，救援療法を受けずに Week 16 時点で EASI-75 を達成し，プラセボ投与群に再無作為化された被験者との投与群間差は 28.7 であった（p < 0.001）。この投与群間差は，一部は ECZTRA 2 試験の結果によるものであるが，試験間の差は上記の IGA 0/1 と比べて顕著ではなかった。

トラロキヌマブ Q4W 投与群では，救援療法を受けずに Week 16 時点で IGA 0/1 を達成した単剤投与プールの 42.4%が，Week 52 時点でも IGA 0/1 を持続し，プラセボ投与群との投与群間差は 7.8 であった（p = 0.38）。また，EASI-75 についても，救援療法を受けずに Week 16 時点で EASI-75 を達成した被験者の半数（50.4%）が，Week 52 時点で EASI-75 を維持しており，プラセボ投与群との投与群間差は 22.3（p = 0.002）であった。これらの結果から，一部の被験者では Q4W 投与が適切であることを支持している。

救援療法を受けずに Week 16 時点で IGA 0/1 もしくは EASI-75 を達成した被験者のうち，Week 52 時点でもレスポンダーの基準である IGA 0/1 または EASI-75 の少なくとも 1 つを満たした被験者の割合を Panel 84 に示す。単剤投与プールでは，トラロキヌマブ Q2W 投与群の半数以上（56.2%）が，IGA 0/1 または EASI-75 のクリニカルレスポンスを維持しており，プラセボとの投与群間差は 26.3 であった（p < 0.001）。トラロキヌマブ Q2W 投与群の IGA 0/1 または EASI-75 の達成率（約 56%）は，ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験で同様であった。単剤投与プールにおけるトラロキヌマブ Q4W 投与群の効果は Q2W 投与群と同様であり，プラセボとの投与群間差は 20.7 であった（p = 0.003）。

Week 16 での再無作為化以降，再燃（Week 16 の再無作為化から，IGA が最初に 2 以上となるもしくは EASI-75 を満たさなくなるまでの時間，救援療法を開始するまでの時間，あるいは非盲検へ移行するまでの時間のうち，最も早い時間と定義）までの経過時間を Panel 85 に示す。IGA 0/1 または EASI-75 のレスポンダー基準を満たさなくなった後でも，維持投与を継続した点に留

意すべきである。非盲検投与群への移行は，連続 3 回の来院で，移行基準を満たした場合のみとした（詳細は M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，5.1.2 項参照）。

IGA 0/1 に基づく再燃までの時間は，トラロキヌマブ Q2W 投与群および Q4W 投与群の方がプラセボ投与群よりも長かった（中央値はそれぞれ，16.0 週間，12.1 週間，6.3 週間）。トラロキヌマブ Q2W 投与群とトラロキヌマブ Q4W 群の結果を，プラセボ投与群の結果とログランク検定で比較したところ，p 値は Q2W で $p = 0.026$，Q4W で $p = 0.99$ であった。

また EASI-75 に基づく再燃までの時間は，トラロキヌマブ Q2W 投与群ではプラセボ投与群よりも有意に長かったが（中央値は 37.6 週間，14.0 週間），Q4W 投与群ではプラセボ投与群よりわずかに長かった（中央値は 20.1 週間，14.0 週間）。ログランク検定で評価したときの p 値は，Q2W で $p = 0.009$，Q4W で $p = 0.47$ であった。

そう痒 NRS の日内最高値（維持投与期間中の週平均）を週ごとに要約した結果を M5.3.5.3 ISE 単剤投与プール，表 6.39 に示す。

Panel 84　ECZTRA 1，ECZTRA 2 および ECZTRA 1 + ECZTRA 2 試験において，救援療法を受けずに Week 16 時点でクリニカルレスポンスを達成したトラロキヌマブ投与群の被験者における Week 52 時点でのクリニカルレスポンス（維持投与解析対象集団）

	ECZTRA 1			ECZTRA 2			ECZTRA 1+2		
	Tralokinumab		Placebo	Tralokinumab		Placebo	Tralokinumab		Placebo
	Q2W	Q4W		Q2W	Q4W		Q2W	Q4W	
IGA 0/1 responders at Week 52: subjects with IGA 0/1 at Week 16[a]									
N	39	36	19	54	49	28	93	85	47
Resp. (%)	20 (51.3)	14 (38.9)	9 (47.4)	32 (59.3)	22 (44.9)	7 (25.0)	52 (55.9)	36 (42.4)	16 (34.0)
Diff. %[b]	6.0	-9.5	-	34.1	19.9	-	22.8	7.8	-
p-value[c]	0.68	0.50	-	0.004	0.084	-	0.013	0.38	-
EASI-75 responders at Week 52: subjects with EASI-75 at Week 16[a]									
N	47	57	30	77	74	42	124	131	72
Resp. (%)	28 (59.6)	28 (49.1)	10 (33.3)	43 (55.8)	38 (51.4)	9 (21.4)	71 (57.3)	66 (50.4)	19 (26.4)
Diff. %[b]	21.2	11.7	-	33.7	30.0	-	28.7	22.3	-
p-value[c]	0.056	0.27	-	<0.001	0.001	-	<0.001	0.002	-
IGA 0/1 or EASI-75 at Week 52: subjects with IGA 0/1 or EASI-75 at Week 16[a]									
N	50	58	30	80	76	43	130	134	73
Resp. (%)	28 (56.0)	29 (50.0)	11 (36.7)	45 (56.3)	38 (50.0)	9 (20.9)	73 (56.2)	67 (50.0)	20 (27.4)
Diff. %[b]	14.1	9.4	-	34.3	28.8	-	26.3	20.7	-
p-value[c]	0.20	0.38	-	<0.001	0.002	-	<0.001	0.003	-

Notes: Estimand: composite, i.e. subjects who received rescue medication or were transferred to open-label treatment are considered non-responders. Primary analysis: Missing data at Week 52 imputed as non-responders.

a) Subjects with clinical response at Week 16 achieved without rescue medication after initial randomisation to tralokinumab.
b) Mantel-Haenszel risk difference compared to placebo, stratified by region (and trial ID for ECZTRA 1+2).
c) Cochran-Mantel-Haenszel test, stratified by region (and trial ID for ECZTRA 1+2).

Abbreviations: N = number of subjects, Diff.= difference, EASI= Eczema Area and Severity Index, IGA= Investigator's Global Assessment, Resp.= responders, Q2W= every 2 weeks, Q4W= every 4 weeks.

Cross-reference: Based on M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Tables 6.31 and 6.35
For individual trial data see M5.3.5.1 CTR ECZTRA 1 Tables 6.90, 6.98, and 6.104 and M5.3.5.1 CTR ECZTRA 2 Tables 6.90, 6.94, and 6.100. Supportive data: M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Tables 6.33, 6.34, 6.37, 6.38, 6.86

Panel 85　維持投与期間中の IGA および EASI に基づく再燃までの時間（週）

（救援療法を受けずに Week 16 時点でクリニカルレスポンスを達成したトラロキヌマブ投与群の被験者）

	ECZTRA 1			ECZTRA 2			ECZTRA 1+2		
	Tralokinumab		Placebo	Tralokinumab		Placebo	Tralokinumab		Placebo
	Q2W	Q4W		Q2W	Q4W		Q2W	Q4W	
IGA 0/1 responders at Week 52[a]									
N	39	36	19	54	49	28	93	85	47
25th percentile	3.7	3.4	2.0	4.0	7.9	2.0	4.00	5.43	2.00
Median, weeks[c]	10.0	7.7	7.7	19.6	17.3	6.1	16.00	12.14	6.29
75th percentile	-	20.1	-	-	33.9	25.0	-	32.71	32.14
p-value[e]	0.25	0.36	-	0.088	0.42	-	0.026	0.99	-
EASI-75 responders at Week 52[b]									
N (%)	47	57	30	77	74	42	124	131	72
25th percentile	13.0	6.1	6.1	5.9	8.1	6.0	7.29	8.00	6.07
Median, weeks[d]	-	18.0	16.0	37.6	23.0	12.0	37.57	20.14	14.00
75th percentile	-	-	-	-	45.6	31.9	-	45.57	-
p-value[e]	0.26	0.44	-	0.014	0.11	-	0.009	0.47	-

Notes:

a) Among subjects with IGA of 0/1 at Week 16 achieved without rescue medication after initial randomisation to tralokinumab.
b) Among subjects with EASI-75 at Week 16 achieved without rescue medication after initial randomisation to tralokinumab.
c) Kaplan-Meier estimates. Relapse: time passed from re-randomisation at Week 16 until the first occurrence of IGA >1, initiation of rescue medication, or transfer to open-label, whichever came first.
d) Kaplan-Meier estimates. Relapse: time passed from re-randomisation at Week 16 until the first time of not achieving EASI-75, initiation of rescue medication, or transfer to open-label, whichever came first.
e) Log-rank test vs. placebo, stratified by region (and trial ID for ECZTRA 1+2).

Abbreviations: N = number of subjects, IGA= Investigator's Global Assessment, EASI= Eczema Area and Severity Index, Q2W= every 2 weeks, Q4W= every 4 weeks.

Cross-reference: Based on M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Tables 6.32 and 6.36, see also M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Figures 6.50 and 6.52
For individual trial data, see M5.3.5.1 CTR ECZTRA 1 Table 6.92 and 6.100 and M5.3.5.1 CTR ECZTRA 2 Table 6.88 and 6.96

ECZTRA 3 試験

初期投与期間にトラロキヌマブ Q2W + TCS を投与され，救援療法を受けずに Week 16 でクリニカルレスポンスを得られた被験者で，その後トラロキヌマブ Q2W + TCS またはトラロキヌマブ Q4W + TCS のいずれかが継続投与された場合，高い割合で反応の持続が見られた。Week 32 時点で IGA 0/1 を維持していた被験者の割合は，トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群の方がトラロキヌマブ Q4W + TCS 投与群よりもやや高く，それぞれ 89.6%（48 例中 43 例），77.6%（49 例中 38 例）であった。また，トラロキヌマブ Q2W + TCS による初回投与後に EASI-75 を達成した被験者の 90%以上が，いずれの投与方法でも，Week 32 時点で EASI-75 を維持していた［Q2W では 92.5%（67 例中 62 例），Q4W では 90.8%（65 例中 59 例）］（M5.3.5.1 CTR ECZTRA 3, 表 6.68 および 6.69 参照）。

さらに，EASI-90 でも，Week 32 で効果を維持していた被験者の割合は高かった。Week 32 時点で EASI-90 を達成した被験者はトラロキヌマブ Q2W 投与群で 69 例中 50 例（72.5%），トラロキヌマブ Q4W 投与群で 69 例中 44 例（63.8%）であった。

Week 16 時点ではレスポンダーにならなかった被験者でも，継続投与期間中にレスポンダーとなった被験者数は大きく増加した。Week 32 時点のレスポンダーは，IGA 0/1 では 30.5%，EASI-75 では 55.8%と特に EASI-75 で大きく，16 週間を超えてトラロキヌマブ Q2W + TCS を継続投与することで，明らかな効果を得られることが示された（Panel 86 参照）。

Panel 86　トラロキヌマブ Q2W + TCS が投与され，Week 16 時点でノンレスポンダーであった被験者のうち，継続投与期間に IGA 0/1 および EASI-75 となった被験者の来院ごとの割合（継続投与解析対象集団）

ECZTRA 3	Week 16 Tralokinumab+TCS non-responders	
Continuation treatment	Tralokinumab Q2W+TCS responders, n (%)[a]	
Week	IGA 0/1	EASI-75
16	1/95 (1.1)[b]	7/95 (7.4)
18	5/95 (5.3)	21/95 (22.1)
20	12/95 (12.6)	35/95 (36.8)
22	14/95 (14.7)	47/95 (49.5)
24	15/95 (15.8)	47/95 (49.5)
26	19/95 (20.0)	54/95 (56.8)
28	20/95 (21.1)	52/95 (54.7)
30	24/95 (25.3)	55/95 (57.9)
32	29/95 (30.5)	53/95 (55.8)

Notes:
a) Subjects who received rescue medication considered non-responders. Subjects with missing data at Week 32 imputed as non-responders. Responders and non-responders presented as treated.
b) Tralokinumab+TCS responder assigned treatment in error.

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

Cross-reference: M5.3.5.1 CTR ECZTRA 3 Table 6.79 and 6.86

さらに，Week 16 時点ではクリニカルレスポンスが得られなかった被験者の約 3 分の 1［95 例中 33 例（34.7%）］が，Week 32 時点で EASI-90 を達成した（M5.3.5.3 ISE 単剤投与プール，表 6.122 および図 6.127）。

全投与期間の POEM，DLQI，湿疹に関連した睡眠の NRS，EASI スコア，そう痒 NRS の日内最高値および SCORAD のベースラインからの変化を M5.3.5.3 ISE 単剤投与プール，表 6.104～6.107，6.109 および 6.110 に要約し，図として M5.3.5.3 ISE 単剤投与プール，図 6.111～6.117 に示す。これに対応するレスポンダー解析を M5.3.5.3 ISE 単剤投与プール，表 6.118～6.122 に要約し，図として M5.3.5.3 ISE 単剤投与プール，図 6.123～6.128 に示す。

5.4.1.2　日本人被験者

日本では，ECZTRA 1 試験において，救援療法を受けずに Week 16 時点でクリニカルレスポンスを達成した被験者を対象に，維持投与の主要評価項目として，Week 52 時点で IGA 0/1 と EASI-75 を検討した。しかし，ECZTRA 1 試験で維持投与期間に移行した日本人被験者は少なかったことから，トラロキヌマブ Q2W またはトラロキヌマブ Q4W 投与した場合の効果の持続性について，結論を導くことは困難であった。

ECZTRA 1 試験のトラロキヌマブ投与群において，救援療法を受けずに Week 16 時点で IGA 0/1 を達成した日本人被験者は 2 例であった。これらの被験者はトラロキヌマブ Q2W 投与群に再無作為化され，Week 52 時点で，いずれもクリニカルレスポンスは維持されていなかった（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 J.6.65）。

ECZTRA 1 試験のトラロキヌマブ投与群において，救援療法を受けずに Week 16 時点で EASI-75 を達成した日本人被験者は 15 例であった。これらの被験者は，維持投与期間に，トラロキヌ

マブ Q2W 投与群（4 例），トラロキヌマブ Q4W 投与群（6 例），プラセボ投与群（5 例）に再無作為化された。Week 52 時点で，トラロキヌマブ Q4W 投与群に再無作為化された被験者のうち 1 例でクリニカルレスポンスが維持された（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 J.6.70）。

5.4.2 非盲検投与期間（単剤投与プール）

Week 16 時点でクリニカルレスポンスを達成できなかった被験者および維持投与期間中に治験実施計画書で定めた非盲検投与へ移行する基準を満たした被験者には，非盲検下，Week 52 まで TCS を任意で使用する非盲検のトラロキヌマブ Q2W 投与に移行した（試験デザインの概要は Panel 2 参照）。

5.4.2.1 全ての被験者

単剤投与プール

初期投与期間にトラロキヌマブ Q2W が投与された被験者のうち，Week 16 で非盲検投与に移行した被験者は 686 例であった（M5.3.5.3 ISE 単剤投与プール，表 1.15）。クリニカルレスポンスの解析には，2 つの estimand を使用した：

- 投与を中止した被験者をノンレスポンダーと判断する treatment policy estimand
- Week 16～52 の間に抗炎症治療（主に TCS）を 1 回以上併用した被験者および投与を中止した被験者をノンレスポンダーと判断する composite estimand

Week 16～52 に抗炎症治療（主に TCS）を 1 回以上併用した被験者は，ECZTRA 1 試験では 55.8%（360 例中 201 例），ECZTRA 2 試験では 42.0%（326 例中 137 例）であった（M5.3.5.3 ISE 単剤投与プール，表 3.9～3.13）。

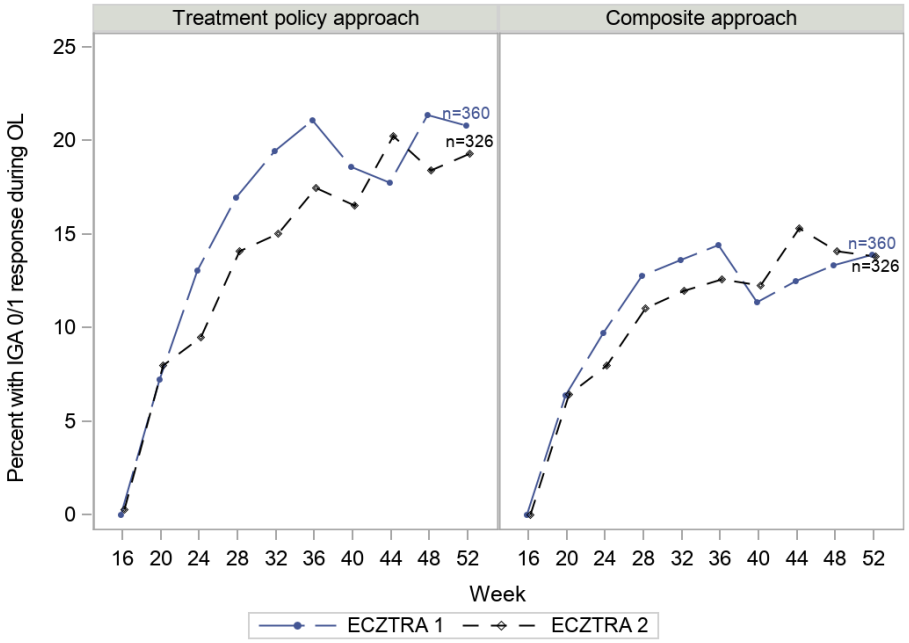
Week 16 以降，非盲検下でトラロキヌマブ投与を継続した場合の IGA 0/1 および EASI-75 のクリニカルレスポンスの割合を Panel 87 および Panel 88 に示す。

Treatment policy estimand で解析したところ，Week 52 時点で IGA 0/1 を達成した被験者は，ECZTRA 1 試験では 20.8%（360 例中 75 例），ECZTRA 2 試験では 19.3%（326 例中 63 例）であった。Composite estimand による解析では，Week 52 時点で IGA 0/1 を達成した被験者は，ECZTRA 1 試験で 13.9%（360 例中 50 例），ECZTRA 2 試験で 13.8%（326 例中 45 例）であった。Treatment policy estimand で解析したところ，Week 52 時点で EASI-75 を達成した被験者は，ECZTRA 1 試験で 46.1%（360 例中 166 例），ECZTRA 2 試験で 39.3%（326 例中 128 例）であった。Composite estimand による解析では，Week 52 時点での EASI-75 の達成率は，ECZTRA 1 試験で 24.7%（360 例中 89 例），ECZTRA 2 試験で 27.9%（326 例中 91 例）であった。

IGA 0/1 および EASI-75 のクリニカルレスポンスの割合は，ECZTRA 1 と ECZTRA 2 試験で一貫しており，composite estimand による解析より，このクリニカルレスポンスは抗炎症薬の併用投与によるものではなく，主にトラロキヌマブの継続投与によると考えられる。さらに，Week 16 時点で IGA 0/1 または EASI-75 のクリニカルレスポンスが得られた被験者の多くが，非盲検投与期間の前半から IGA 0/1 または EASI-75 を達成した。Panel 87 および Panel 88 のクリニカルレ

スポンスの曲線より，ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験の試験期間は，トラロキヌマブの長期投与によって得られる最大のクリニカルレスポンスを確認する上で十分であると考えられる。

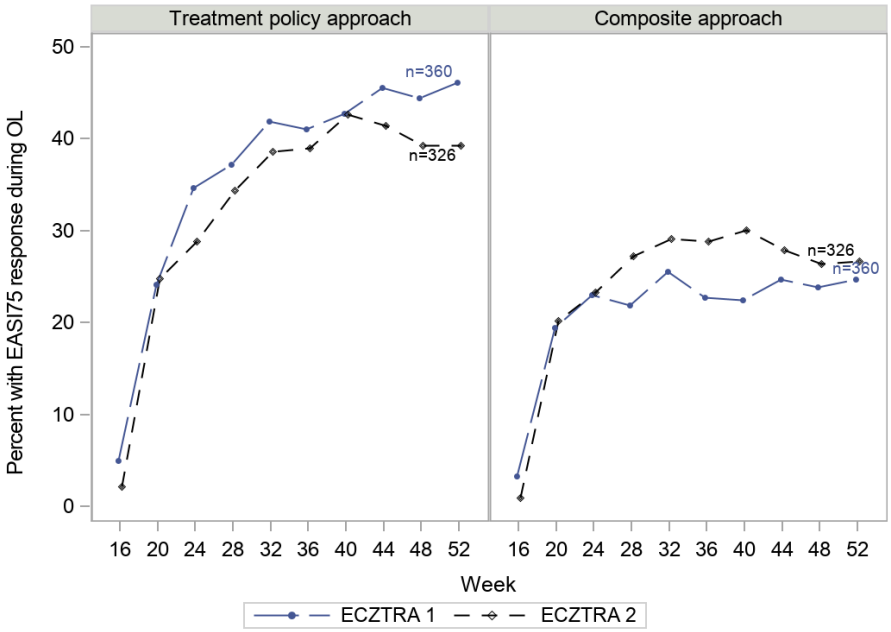
Panel 87　非盲検投与期間における試験ごとの IGA 0/1
（初期投与期間にトラロキヌマブ Q2W が投与され，Week 16 に非盲検に移行した被験者）



Notes: The denominator at each visit is number of subjects transferred to open-label at Week 16.
Abbreviations: IGA= Investigator's Global Assessment, OL= open-label.

Cross-reference: Based on M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Figure 6.92
See also M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Table 6.93

Panel 88　非盲検投与期間における試験ごとの EASI-75
（初期投与期間にトラロキヌマブ Q2W が投与され，Week 16 に非盲検に移行した被験者）



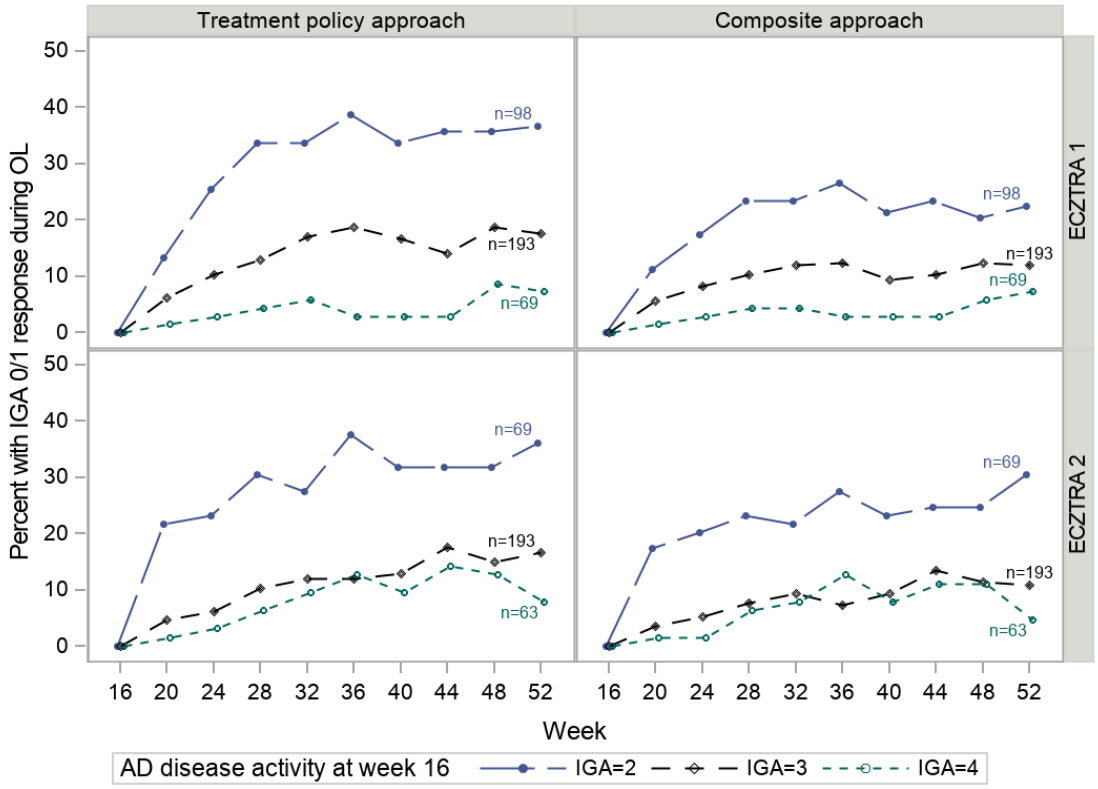
Note: The denominator at each visit is number of subjects transferred to open-label at Week 16.
Abbreviations: EASI= Eczema Area and Severity Index, OL= open-label.

Cross-reference: Based on M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Figure 6.88
See also M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Table 6.89

非盲検下におけるトラロキヌマブ投与により，クリニカルレスポンスを達成した被験者の割合は，Week 16 での AD の重症度に依存していた。

IGA 0/1 を達成した被験者の割合は，Week 16 で軽度の被験者（IGA 2）の方が，中等度または重度（IGA 3/4）の被験者より高かった（Panel 89 参照）。IGA のクリニカルレスポンスを達成した被験者の多くが，Week 16 での AD 疾患活動性に関わらず，非盲検投与期間の前半にクリニカルレスポンスを達成した。

Panel 89　非盲検下でトラロキヌマブ Q2W が投与されたときの Week 16 時点での疾患活動性別 IGA 0/1 レスポンダー
（解析対象集団は Week 16 に非盲検投与に移行した被験者）

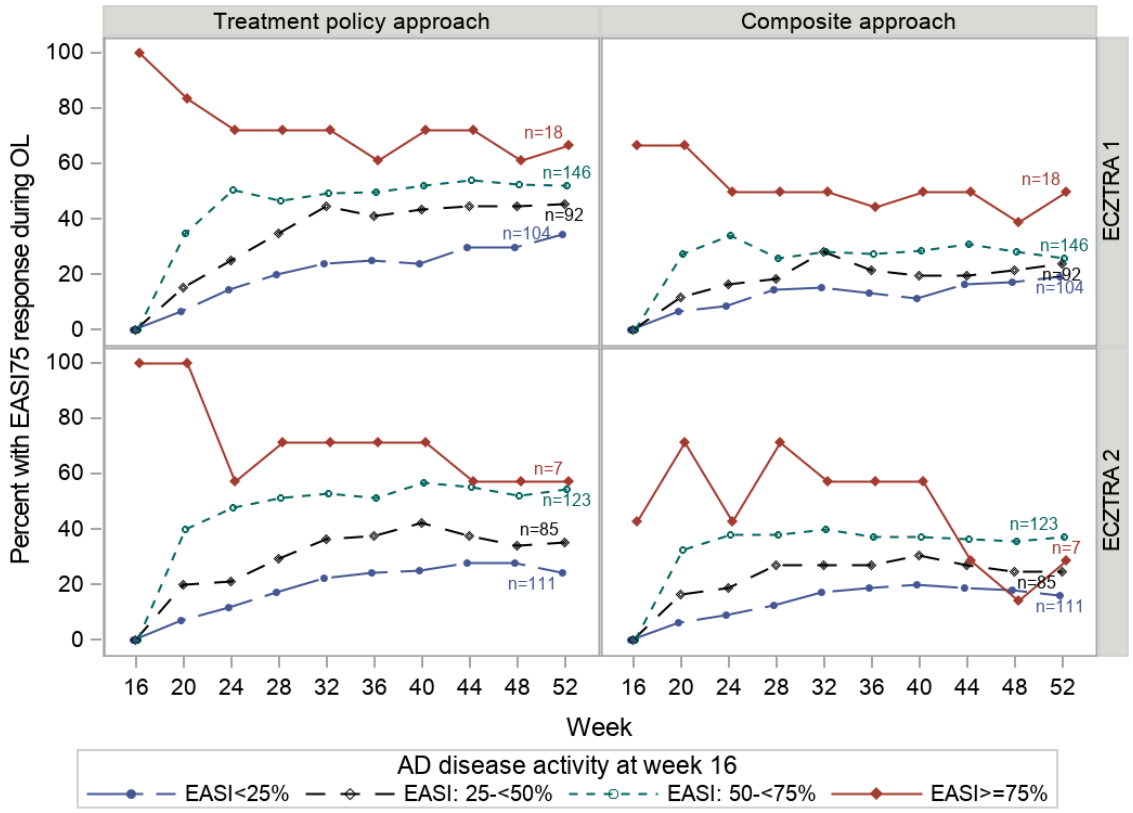


Note: The denominator at each visit is number of subjects transferred to open-label at Week 16.
Abbreviations: IGA= Investigator's Global Assessment, OL= open-label.

Cross-reference: Based on M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Figure 6.96
See also M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Table 6.95 for tabulated responder data.
A single subject in ECZTRA 2 had IGA=1 at Week 16 and is included in M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Figure 6.94

IGA と同様，Week 16 時点で EASI-50 となった被験者でも，Week 16 時点では EASI-50 に至らなかった被験者と比べ，EASI-75 の達成割合は高かった。被験者の大多数が，トラロキヌマブによる非盲検投与開始から 8 週間後の Week 24 時点で既にクリニカルレスポンスを達成していた（Panel 90）。

Panel 90　トラロキヌマブ Q2W による非盲検投与期間中の Week 16 時点での AD 疾患活動性別 EASI-75 レスポンダー
（解析対象集団：Week 16 以降，非盲検投与に移行した被験者）



Notes: The denominator at each visit is number of subjects transferred to open-label at Week 16.
Abbreviations: EASI= Eczema Area and Severity Index, OL= open-label.

Cross-reference: Based on M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Figure 6.90
See also M5.3.5.3 ISE Monotherapy pool Table 6.91

5.4.2.2　日本人被験者

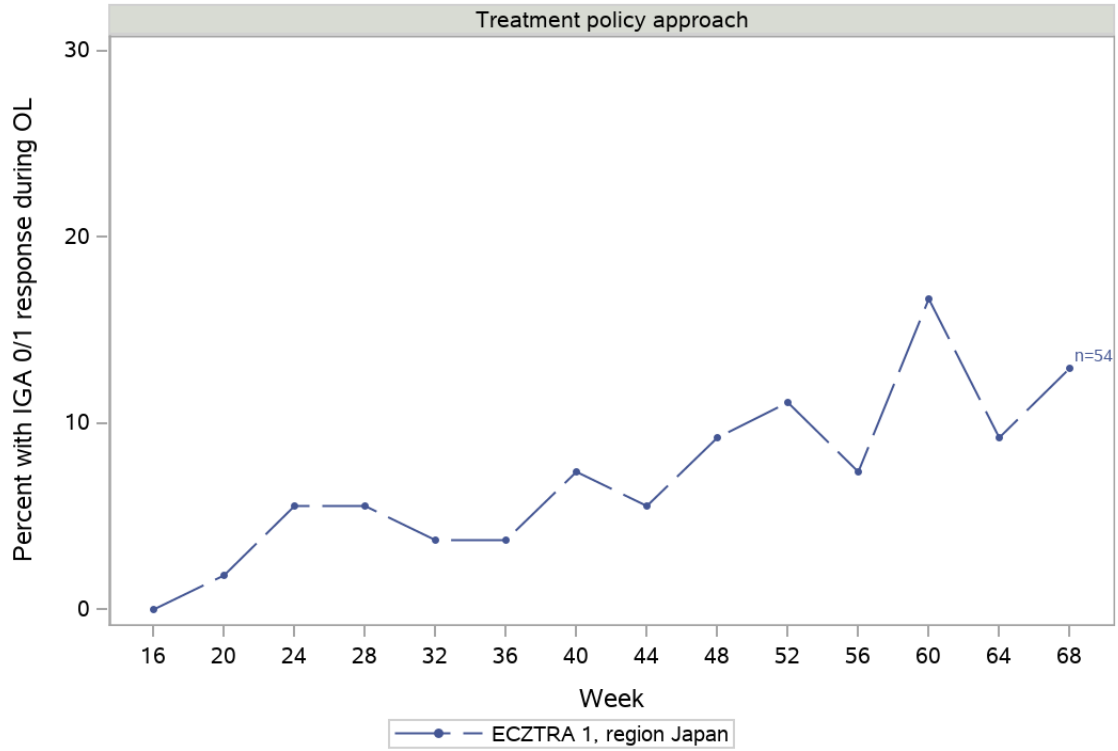
初期投与期間にトラロキヌマブ Q2W が投与された日本人被験者 54 例，プラセボが投与された 25 例が，Week 16 に非盲検投与に移行した（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 J.2.2）。

ECZTRA 1 試験に参加した日本人被験者の約 95%（79 例中 75 例）が，非盲検投与期間に抗炎症薬（主に TCS）を 1 回以上併用していた（M5.3.5.3 JP ISE，表 1.1）。したがって composite estimand に基づくと，ほとんどの被験者がノンレスポンダーと判断されるため，非盲検投与期間の日本人被験者におけるクリニカルレスポンスは treatment policy estimand に基づいて検討することが妥当である。Composite estimand に基づく非盲検投与期間の結果を M5.3.5.3 JP ISE，表 3.1 と 3.5 に示す。

非盲検でトラロキヌマブが投与された場合の IGA 0/1 レスポンダーの割合と EASI-75 レスポンダーの割合を Panel 91 および Panel 92 に示す。Week 16 以降もトラロキヌマブを継続した場合，日本人被験者と試験全体集団のいずれでもクリニカルレスポンスが見られた。

Treatment policy estimand に基づき評価すると, Week 52 時点で IGA 0/1 となった日本人被験者は 11.1%（54 例中 6 例）で（M5.3.5.3 JP ISE，表 3.5），EASI-75 では 40.7%（54 例中 22 例）であった（M5.3.5.3 JP ISE，表 3.1）。

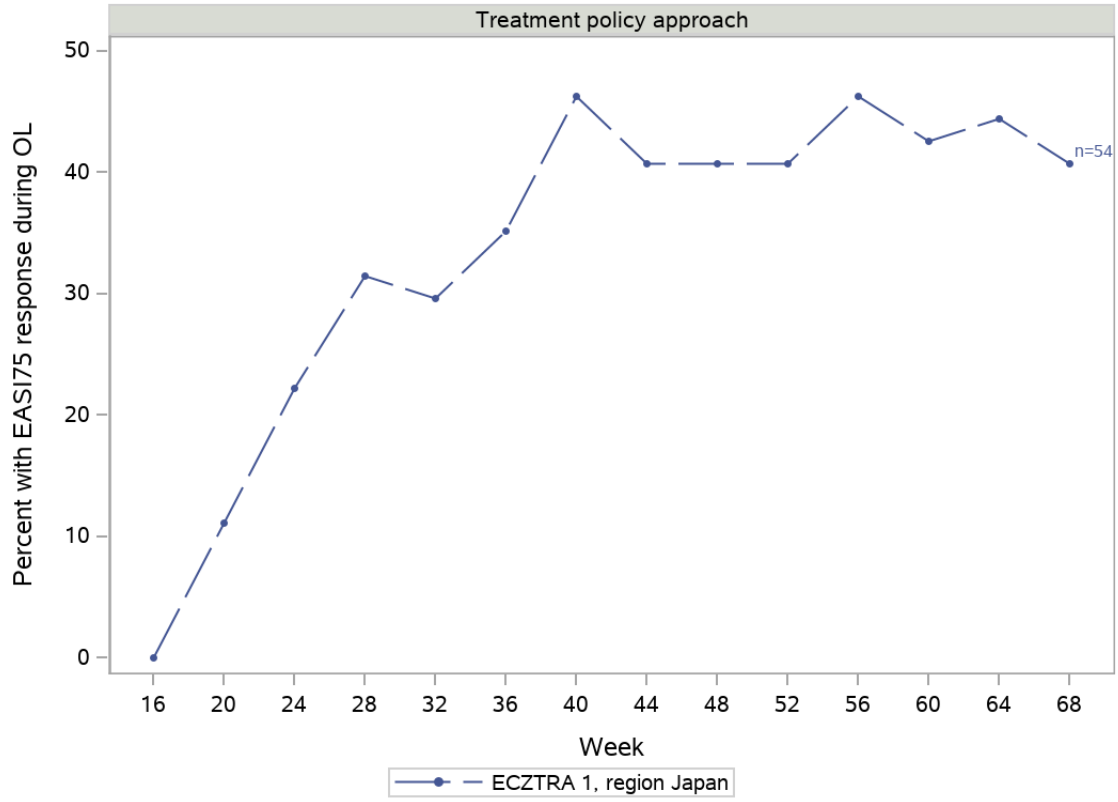
Panel 91　非盲検投与期間中の IGA 0/1（トラロキヌマブ Q2W が投与され，Week 16 に非盲検投与に移行した日本人被験者）



Notes: The denominator at each visit is number of subjects transferred to open-label at Week 16.
Abbreviations: IGA = Investigator's Global Assessment; OL = open-label; Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: M5.3.5.3 JP ISE Figure 3.6

Panel 92　非盲検投与期間中の EASI-75（トラロキヌマブ Q2W が投与され，Week 16 に非盲検投与に移行した日本人被験者）

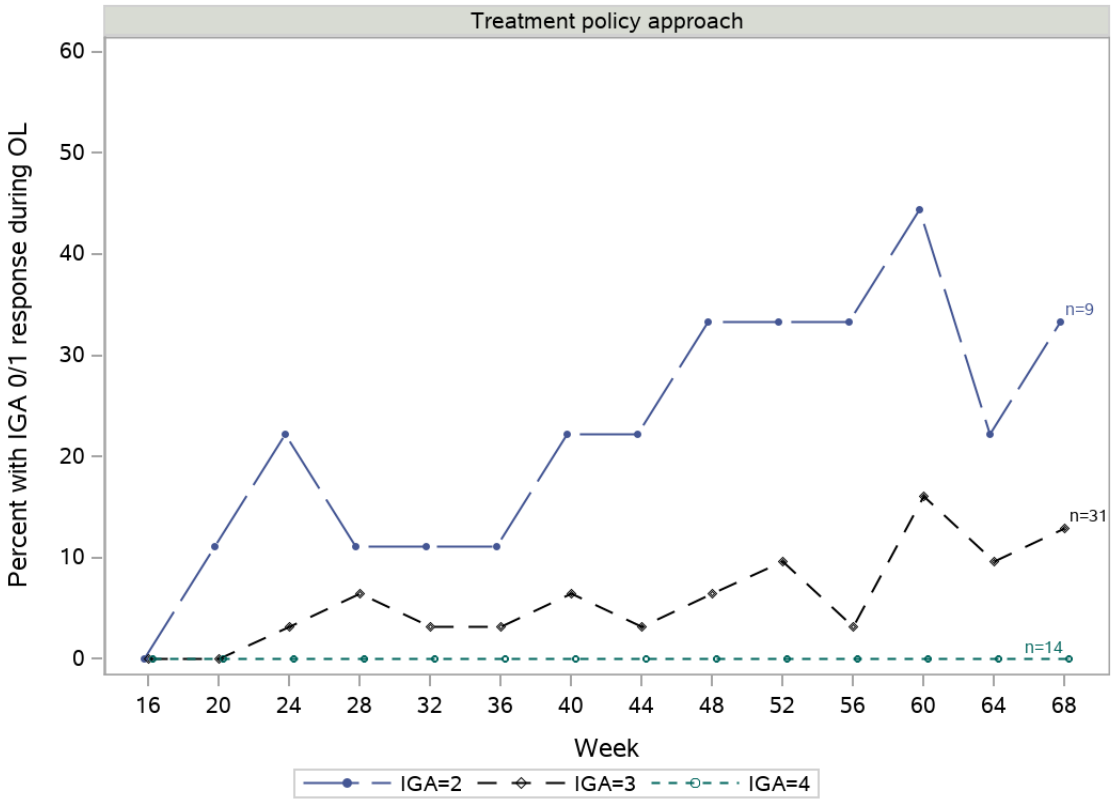


Notes: The denominator at each visit is number of subjects transferred to open-label at Week 16.
Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; OL = open-label; Q2W = every 2 weeks.
Cross-reference: M5.3.5.3 JP ISE Figure 3.2

試験全体集団と同様に，非盲検下においてトラロキヌマブ投与によりクリニカルレスポンスを達成した日本人被験者の割合は，Week 16 時点での AD の重症度に依存していた。

IGA 0/1 であった日本人被験者の割合は，Week 16 時点で AD 疾患が軽度（IGA 2）の被験者の方が，中等度または重度（IGA 3/4）の被験者よりも高かった（Panel 93 および M5.3.5.3 JP ISE，表 3.7）。同様に，Week 16 時点で EASI-50 を達成した日本人被験者の方が，Week 16 時点で EASI-50 を達成していなかった日本人被験者より，EASI-75 を達成した割合が高かった（Panel 94 および M5.3.5.3 JP ISE，表 3.3）。

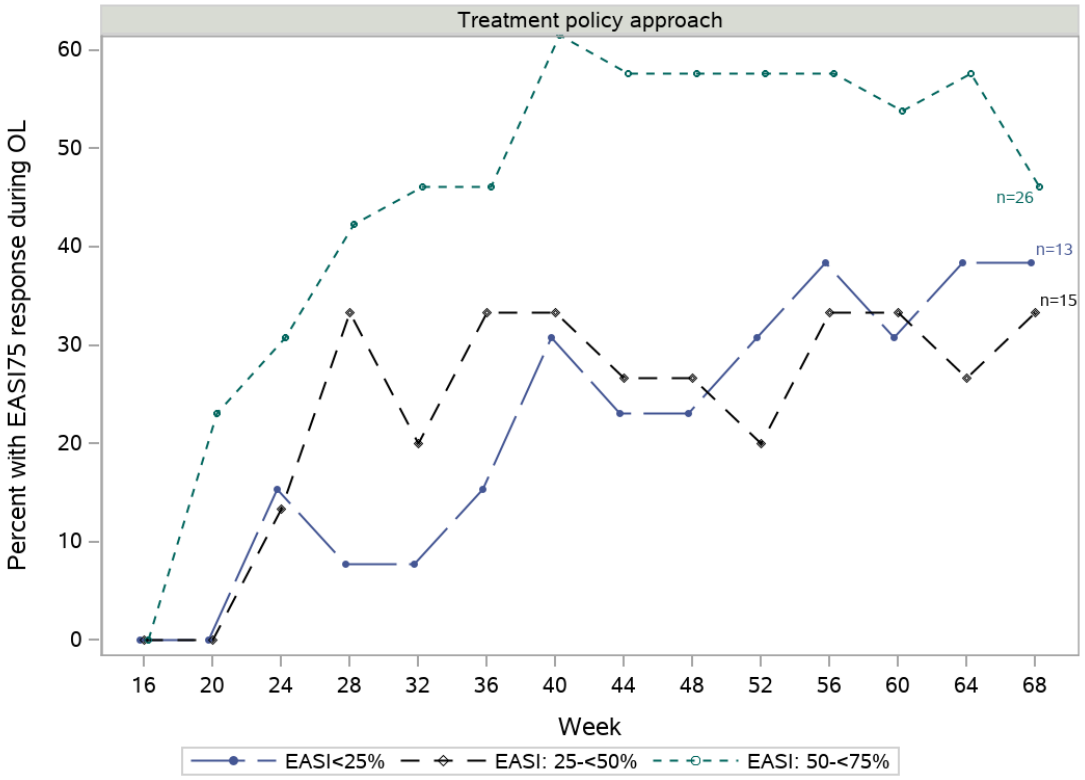
Panel 93　トラロキヌマブ Q2W による非盲検投与期間中の Week 16 時点での AD 疾患活動性別 IGA 0/1 レスポンダー（解析対象集団：Week 16 に非盲検投与に移行した日本人被験者）



Notes: The denominator at each visit is number of subjects transferred to open-label at Week 16.
Abbreviations: IGA = Investigator's Global Assessment; OL = open-label; Q2W = every 2 weeks.

Cross-reference: M5.3.5.3 JP ISE Figure 3.8

Panel 94　トラロキヌマブ Q2W による非盲検投与期間中の Week 16 時点の AD 疾患活動性別 EASI-75 レスポンダー（解析対象集団：Week 16 以降に非盲検投与に移行した日本人被験者）



Notes: The denominator at each visit is number of subjects transferred to open-label at Week 16.
Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; OL = open-label; Q2W = every 2 weeks.
Cross-reference: M5.3.5.3 JP ISE Figure 3.4

5.4.3　J-ECZTEND

ECZTEND 試験の主要評価項目は，安全性に関するものである。J-ECZTEND の有効性データ（副次的評価項目およびその他の評価項目）を以下に示す。有効性に関する詳細を J-ECZTEND CTR に示す（M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR，10 項）。

5.4.3.1　副次的評価項目

Week 16，56，80，104 の各時点での IGA 0/1

ECZTRA 1 試験に参加した日本人被験者のベースラインの IGA は，3（中等症，被験者の 36.0%）または 4（重症，被験者の 64.0%）であった。

ECZTEND のベースライン時点で，無作為化された日本人被験者 86 例のほとんどが，治験責任医師により，病変はほぼない（IGA 1，被験者の 22.1%）または軽症（IGA 2，被験者の 45.3%）と評価（レスポンダー）され，中等症（IGA 3，被験者の 26.7%）または重症（IGA 4，被験者の 5.8%）と評価された被験者は少なかった（M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR，表 8.1）。

日本人被験者において，IGA 0/1 を達成した被験者の割合で評価した有効性反応は，ECZTEND 試験では Week 104 まで維持された。IGA 0/1 を達成した日本人被験者の割合は，経時的にわずかな変動が見られたが，全般的にベースラインから Week 104 まで安定していた（ベースライン時に 22.1%，Week 104 時点で 20.0%）（Panel 95 および Panel 96 参照）。ただし，Week 104 時点のデータは，少数の被験者数から得られたものであることに留意するべきである。

Panel 95　Week 0，16，56，80，104 の各時点での IGA 0/1 レスポンダー（J-ECZTEND）

	Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=86)	
	Observed (a)	Full analysis set (b)
Week 0		
N	86	86
Responders (%)	19 (22.1)	19 (22.1)
95% CI	14.6 to 31.9	14.6 to 31.9
Week 16		
N	82	86
Responders (%)	22 (26.8)	22 (25.6)
95% CI	18.4 to 37.3	17.5 to 35.7
Week 56		
N	78	86
Responders (%)	13 (16.7)	13 (15.1)
95% CI	10.0 to 26.5	9.1 to 24.2
Week 80		
N	64	73
Responders (%)	13 (20.3)	13 (17.8)
95% CI	12.3 to 31.7	10.7 to 28.1
Week 104		
N	14	15
Responders (%)	3 (21.4)	3 (20.0)
95% CI	7.6 to 47.6	7.0 to 45.2

Notes:

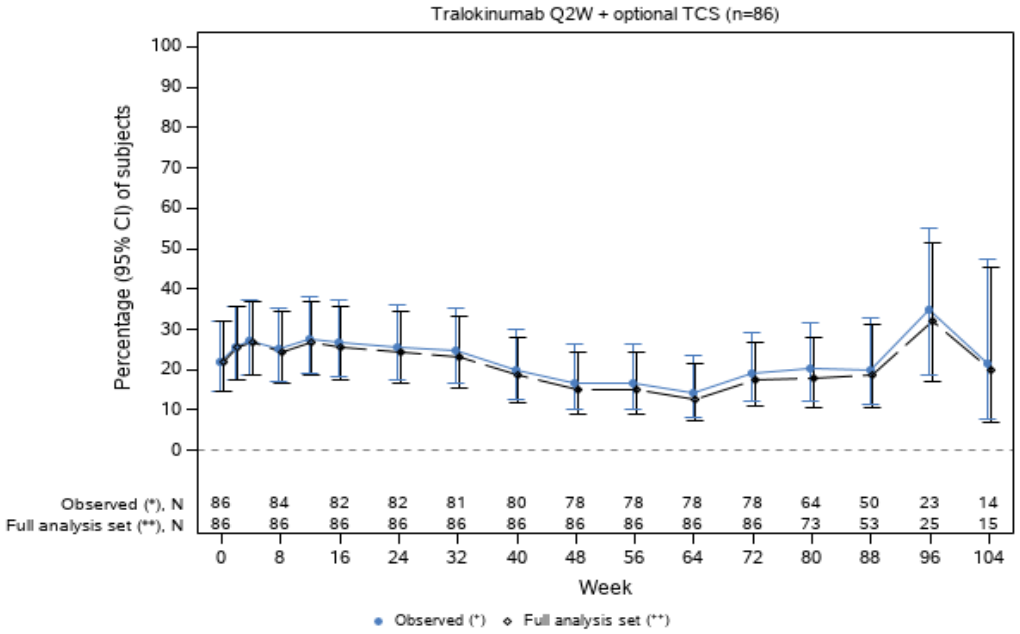
a) Number of subjects with observed data.

b) Number of subjects that could have contributed (based on time of enrolment), regardless of withdrawn or missing data. If a subject is withdrawn or have missing data, the subject is included as non-responder.

Abbreviations: IGA = Investigator's global assessment; IGA 0/1 = Subjects with IGA 0/1 are considered responders; n = Number of subjects in analysis set; N = Number of subjects; Q2W = every 2 weeks; TCS = Topical corticosteroid; % = Percentage of subjects; 95% CI = 95% confidence interval (Wilson method).

Cross-reference: modified from M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR Table 8.2

Panel 96　各来院時の IGA 0/1 レスポンダー（J-ECZTEND）



Notes:
*) Number of subjects with observed data
**) Number of subjects that could have contributed (based on time of enrolment), regardless of withdrawn or missing data. If subject is withdrawn or having missing data, the subject is included as non-responder.

Abbreviations: CI = confidence interval; IGA = investigator's global assessment; IGA 0/1 = subjects with IGA 0/1 are considered responders; n = number of subjects in analysis set; N number of subjects; Q2W = every 2 weeks; TCS = topical corticosteroids.

Cross-reference: M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR Figure 8.16

Week 16，56，80，104 の各時点での EASI-75

日本人被験者について， ECZTRA 1 試験のベースライン時から EASI スコアが 75%低下（EASI-75）した被験者の割合について評価した有効性反応は，ECZTEND 試験では Week 104 まで概して維持されていた。

ECZTEND 試験のベースライン時点で，EASI-75 を既に達成していた日本人被験者は 56 例（65.1%）であった。Panel 97 および Panel 98 に示すように，ECZTEND 試験で EASI-75 を達成した日本人被験者の割合は，Week 16，56，80，104 の各時点でわずかな変動があったものの，全般的には安定していた。ただし，Week 104 時点のデータは，少数の被験者数から得られたものであることに留意するべきである。

Panel 97　Week 16，56，80，104 の各時点での EASI-75 レスポンダー（EASI スコアが ECZTRA 1 試験のベースライン時から 75%低下）（J-ECZTEND）

	Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=86)	
	Observed (a)	Full analysis set (b)
Week 0		
N	86	86
Responders (%)	56 (65.1)	56 (65.1)
95% CI	54.6 to 74.3	54.6 to 74.3
Week 16		
N	82	86
Responders (%)	62 (75.6)	62 (72.1)
95% CI	65.3 to 83.6	61.8 to 80.5
Week 56		
N	78	86
Responders (%)	57 (73.1)	57 (66.3)
95% CI	62.3 to 81.7	55.8 to 75.4
Week 80		
N	64	73
Responders (%)	52 (81.3)	52 (71.2)
95% CI	70.0 to 88.9	60.0 to 80.3
Week 104		
N	14	15
Responders (%)	12 (85.7)	12 (80.0)
95% CI	60.1 to 96.0	54.8 to 93.0

Notes:

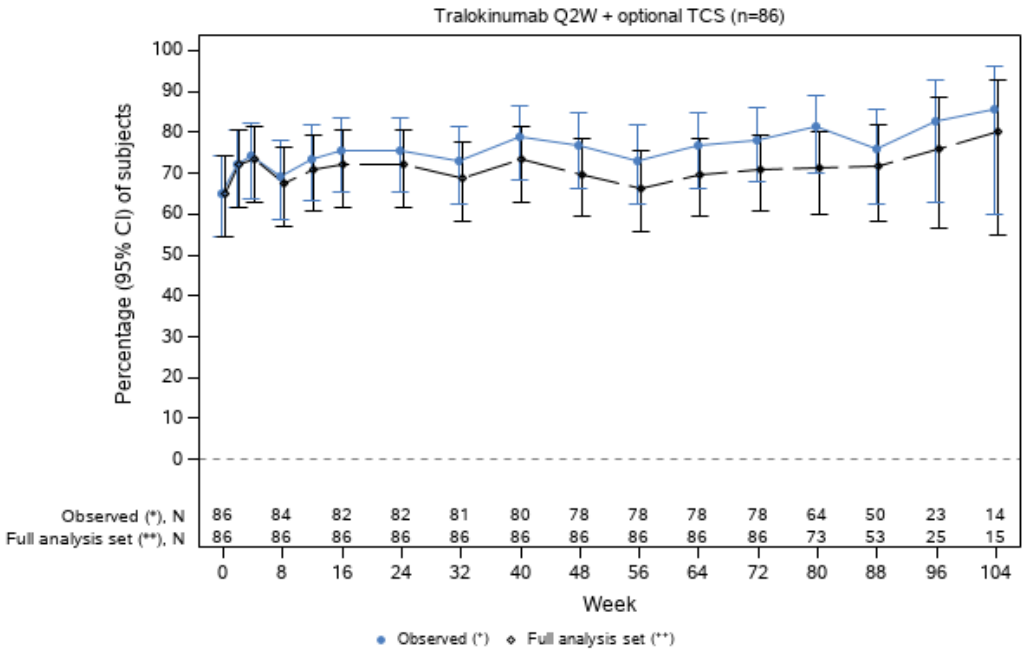
a) Number of subjects with observed data.

b) Number of subjects that could have contributed (based on time of enrolment), regardless of withdrawn or missing data. If a subject is withdrawn or have missing data, the subject is included as non-responder.

Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI-75 = at least 75% reduction in EASI score from parent trial baseline. Subjects with EASI-75 are considered responders; n = Number of subjects in analysis set; N = Number of subjects; Q2W = every 2 weeks; TCS = Topical corticosteroid(s); % = Percentage of subjects; 95% CI = 95% confidence interval (Wilson method).

Cross-reference: modified from M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR Table 8.5

Panel 98　各来院時の EASI-75 レスポンダー
（EASI スコアが ECZTRA 1 試験のベースラインから 75%低下）（J-ECZTEND）



Notes:
*) Number of subjects with observed data
**) Number of subjects that could have contributed (based on time of enrolment), regardless of withdrawn or missing data. If subject is withdrawn or having missing data, the subject is included as non-responder.
Abbreviations: CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI-75 = at least 75% reduction in EASI score from parent trial baseline. Subjects with EASI-75 are considered responders; n = number of subjects in analysis set; N number of subjects; Q2W = every 2 weeks; TCS = topical corticosteroids.

Cross-reference: M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR Figure 8.18

5.4.3.2　その他の評価項目

J-ECZTEND CTR で報告されたその他の評価項目の一覧を M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR，Panel 1 に示す。

ECZTRA 1 試験に参加し，その後 ECZTEND に移行した日本人被験者の有効性パラメータ（ECZTRA 1 試験のベースラインおよび ECZTEND 試験のベースラインの EASI スコア，SCORAD，POEM スコア，DLQI スコア，5Q-5D-5L VAS スコア）により，ECZTRA1 試験の参加中に，AD 疾患は概して改善していたことが示された（Panel 99）。

Panel 99　その他の評価項目（J-ECZTEND）

Assessment	Baseline ECZTRA 1 Mean[a]	Baseline ECZTEND Mean	Change from baseline ECZTRA 1 to ECZTEND Mean				
			Week 0	Week 16	Week 56	Week 80	Week 104
EASI score	39.08	9.17	-29.91	-31.13	-31.06	-31.09	-28.49
SCORAD	75.79	31.52	-44.27	-47.37	-44.79	-45.63	-44.89
POEM score	22.5	11.8	-10.7	-11.0	-10.1	-10.5	-9.5
DLQI score	14.9	5.1	-9.7	-9.5	-9.2	-9.6	-7.1
EQ-5D-5L VAS score	48.6	70.2	21.0	22.4	20.1	22.5	16.9

Notes:

a) Only including Japanese subjects from ECZTRA 1 who subsequently continued in ECZTEND and were included in the ECZTEND FAS.

EASI score is calculated based on the investigator's assessment of the AD disease severity for 4 AD disease characteristics and 4 body regions. The EASI score ranges from 0 to 72, with higher values indicating more severe or more extensive disease.

SCORAD is calculated based on the investigator's evaluation of the 3 AD disease components, extent of AD, intensity of symptoms, and subjective symptoms (itch and sleeplessness). The SCORAD maximum total score is 103, with higher values indicating more severe AD disease.

POEM score is the sum of the subject's assessment of how often the subject had experienced 7 symptoms (itching, sleep, bleeding, weeping, cracking, flaking, and dryness) in previous week. The POEM ranges from 0 to 28, with a higher score indicating worse disease severity.

DLQI score is a sum of the subject's perception of the impact of his/her skin disease on different aspects of quality of life (10 items) over the last week. The DLQI score ranges from 0 to 30; with a higher score indicating poorer quality of life.

EQ-5D-5L is a standardised measure of health status, where subjects assess their health status today based on 2 sections. The second section consists of a vertical VAS ranging from 0 (the worst health you can imagine) to 100 (the best health you can imagine).

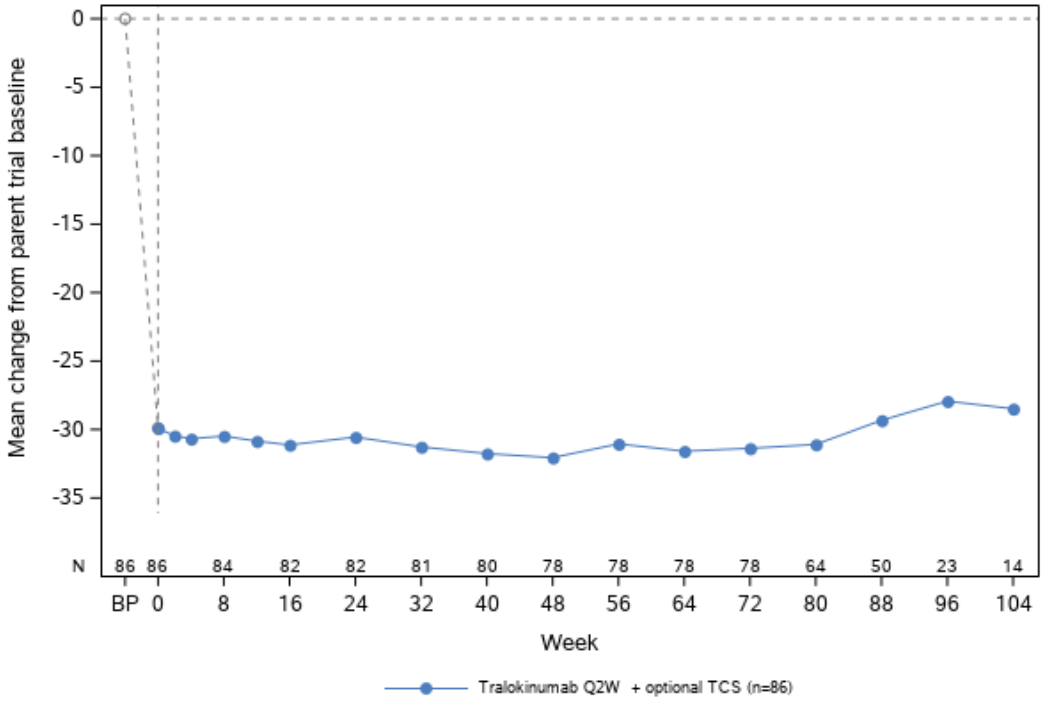
Abbreviations: AD = atopic dermatitis; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; EQ-5D-5L = EuroQoL 5-Dimension Health Questionnaire 5 Level; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; SCORAD = Scoring Atopic Dermatitis.

Cross-references: modified from M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR Tables 8.3, 8.4, and 8.6 to 8.13

EASI スコア，SCORAD，POEM スコア，DLQI スコア，5Q-5D-5L VAS スコアの，ECZTRA 1 試験のベースラインから Week 16，56，80，104 の各時点までの変化

ECZTRA 1 試験の初回 IMP 投与から ECZTEND 試験の各来院までの EASI スコアの平均変化は，ほぼ同程度に低下しており，ECZTRA 1 試験で得られた有効性反応を，ECZTEND 試験でも維持した（Panel 100）。ECZTRA 1 試験のベースライン時からの EASI スコアの平均変化は，ECZTEND 試験のベースライン（Week 0）で-29.91，Week 16 で-31.13，Week 56 で-31.06，Week 80 で-31.09，Week 104 で-28.49 であった（M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR，表 8.4）。ただし，Week 104 時点のデータは，少数の被験者数から得られたものであることに留意するべきである。

Panel 100　EASI スコアの ECZTRA 1 試験ベースラインからの変化（J-ECZTEND）



Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; n = number of subjects in analysis set; N number of subjects; Q2W = every 2 weeks; TCS = topical corticosteroids; BP = baseline in parent trial.
Cross-reference: M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR Figure 8.19

ECZTRA 1 試験の初回 IMP 投与からトラロキヌマブ Q2W 投与（任意で TCS）後の ECZTEND 試験の各来院までの SCORAD，POEM スコア，DLQI スコアは概して低下しており，5Q-5D-5L VAS スコアは概して上昇していたことから，ECZTRA 1 試験の日本人被験者により得られた有効性反応がよく維持されていることをさらに裏付けた（Panel 99）。

ECZTEND 試験でのトラロキヌマブ初回投与から完全中止までの時間

データカットオフ時点までに IMP 投与を完全に中止した被験者［10 例（11.6%）］の初回投与から完全中止までの平均期間は 33.6 週間（範囲は 2～72 週間）であった（M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR，表 8.14）。

Week 16，56，80，104 の各時点でその前の週における外用剤の使用

ECZTEND 試験で外用剤を使用した日本人被験者の割合は，Week 0 から Week 104 まで全般に安定していた（Week 0 では 83.7%，Week 104 では 78.6%）（M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR，表 8.15）。

自宅での使用

Week 16 以降，トラロキヌマブの Q2W 投与のほとんどは，自己注射により行われた［自己注射の回数は，治験実施施設で 643 回（21.7%），被験者の自宅で 2,187 回（73.8%）］。Week 16 からカットオフ日までに，治験実施施設のスタッフが治験実施施設で投与した回数は 133 回（4.5%）であった（M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR，表 4.2）。

5.5 有効性の持続性のまとめ（Week 16 以降）

ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験成績から，トラロキヌマブ単剤投与の有効性は，初期投与期間の 16 週間を超えて，最長 1 年間継続することが示された。Week 16 時点でクリニカルレスポンスを達成した被験者において，トラロキヌマブ Q2W またはトラロキヌマブ Q4W 投与を継続することでクリニカルレスポンスを持続した。

ECZTRA 3 試験でも，初期投与期間の 16 週間でクリニカルレスポンスを達成した被験者を，トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群またはトラロキヌマブ Q4W + TCS 投与群で継続投与した場合，クリニカルレスポンスの持続が見られた。これらの結果は，一部の AD 患者ではクリニカルレスポンスを達成後，投与頻度を減らした用法・用量でも治療選択肢となる可能性を示す。さらにトラロキヌマブ Q2W + TCS の投与では Week 16 時点でクリニカルレスポンスが得られなかった被験者でも，16 週間を超える継続投与により，多くの被験者でクリニカルレスポンスが得られた。

ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験のトラロキヌマブによる非盲検投与から得られた成績から，Week 16 以降のクリニカルレスポンスは，抗炎症剤（TCS など）の併用ではなく，主にトラロキヌマブの継続投与に依存していることが裏付けられる。

ECZTRA 1 試験で維持投与期間に移行した日本人被験者は少なかったことから，トラロキヌマブ Q2W またはトラロキヌマブ Q4W 投与した場合の効果の維持について，結論を導くことは困難であった。初期投与期間にトラロキヌマブ Q2W が投与されたほとんどの日本人被験者は，Week 16 で非盲検投与期間に移行した。非盲検投与期間の IGA 0/1 レスポンダーと EASI-75 レスポンダーの割合が示すように，16 週間を超えてトラロキヌマブ投与を継続することで，日本人被験者でもクリニカルレスポンスが達成された。

ECZTRA 1 試験から ECZTEND 試験に移行し，最長 Week 104 までトラロキヌマブ Q2W（任意で TCS 併用）を継続した日本人被験者（J-ECZTEND）においても，IGA 0/1 レスポンダーと EASI-75 レスポンダーの割合で評価した場合の有効性反応は維持された。これらの有効性反応の維持は，Week 16 以降の自己投与した被験者の大多数で得られた。さらに，ECZTEND 試験中に外用剤を使用した日本人被験者の割合は，試験期間を通して同程度であった。

6 結論

主要第 3 相試験 3 試験（ECZTRA1，2，3 試験）の成績から，トラロキヌマブは，Week 16 で，単剤投与，TCS 併用投与のいずれにおいても，中等症から重症の成人 AD 患者に対する治療薬としてプラセボより優れていること，そう痒感と AD の重症度および範囲を緩和し，HRQoL を改善することが確認された。患者報告アウトカムの成績では，投与開始 1～2 週間後から，トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群の間で差が認められ，被験者が早期からトラロキヌマブの効果を認識していることが示された。また，事前に規定した全ての部分集団において，Week 16 での有効性（IGA 0/1 および EASI-75）が示された。

日本人被験者が参加した試験（ECZTRA 1 試験および D2213C00001 試験）から得られたデータによると，トラロキヌマブ単剤療法およびトラロキヌマブと TCS 併用療法において，トラロキヌマブの治療効果は，日本人被験者と国際開発集団との間で一貫していた。トラロキヌマブと TCS を併用した場合の治療効果は，ECZTRA 8 試験の日本人被験者と ECZTRA 3 試験の日本人以外の被験者で類似していた。

また，トラロキヌマブの効果は，単剤投与，TCS 併用投与のいずれにおいても，初期投与期間の 16 週間を超えて，最長 1 年間継続することが示された。

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を達成した被験者が，トラロキヌマブ Q2W またはトラロキヌマブ Q4W 投与を継続した場合，多くの被験者においてクリニカルレスポンスが持続した。また，ECZTRA3 試験において，Week 16 時点ではトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与ではクリニカルレスポンスが得られなかった場合でも，トラロキヌマブ投与を継続することで，多くの被験者がクリニカルレスポンスを達成した。

ECZTRA 1 試験で維持投与期間に移行した日本人被験者は少なく，トラロキヌマブ Q2W またはトラロキヌマブ Q4W 投与した場合の効果の維持に関して結論を導くことはできなかった。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のほとんどが，Week 16 で非盲検投与期間に移行した。非盲検投与期間における IGA 0/1 と EASI-75 レスポンダーの割合が示すように，16 週間を超えてトラロキヌマブ投与を継続すると，日本人被験者でもクリニカルレスポンスが得られた。

さらに，Week 104 までトラロキヌマブ Q2W（任意で TCS 併用）投与を自己投与により継続した日本人被験者（J-ECZTEND）においても有効性は維持された。

Week 16 以降に，非盲検下でトラロキヌマブ投与により，クリニカルレスポンスを達成する被験者が増加した。これは抗炎症治療（TCS など）の併用効果ではなく，主にトラロキヌマブの継続投与によるものと考えられる。

トラロキヌマブが投与された被験者では，プラセボと TCS を併用した被験者に比べ，TCS 併用の必要性は減少した。

曝露-反応解析の結果，トラロキヌマブの有効性における低体重被験者と高体重被験者の有効性反応の差はわずかであった。このことから，体重による用量調整は必要ないと考える。

なお，トラロキヌマブで予定している用法・用量およびリスク・ベネフィットプロファイルの詳細な議論は，M2.5 の臨床に関する概括評価に示す。

7 参考文献

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.

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):1-15.

Bieber T. Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. Allergy. 2019.

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.

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.

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). The British journal of dermatology. 2014;171(6):1318-25.

Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. Arch Dermatol. 2004;140(12):1513-9.

Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, White T, et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. Br J Dermatol. 2017;177(5):1316-21.

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 e3.

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.

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. Dermatology. 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. Clin Exp Dermatol. 1994;19(3):210-6.

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.

Greiner W, Weijnen T, Nieuwenhuizen M, Oppe S, Badia X, Busschbach J, et al. A single European currency for EQ-5D health states. Results from a six-country study. The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care. 2003;4(3):222-31.

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.

Holm S. A simple sequentially rejective multiple test procedure. Scandinavian journal of statistics. 1979;6(1):65-70.

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.

ICH. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use: Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials Addendum. (E9)(R1), Final version; 20-Nov. 2019.

Kahn-Greene ET, Killgore DB, Kamimori GH, Balkin TJ, Killgore WD. The effects of sleep deprivation on symptoms of psychopathology in healthy adults. Sleep Med. 2007;8(3):215-21.

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.

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.

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 (London, England). 2012;380(9859):2197-223.

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. Allergol Int. 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 dermato-venereologica. 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. The Journal of investigative dermatology. 2006;126(5):1043-51.

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.

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. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018;121(3):340-7.

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.

Szegedi K, Lutter R, Res PC, Bos JD, Luiten RM, Kezic S, et al. Cytokine profiles in interstitial fluid from chronic atopic dermatitis skin. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2015;29(11):2136-44.

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.

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, Hamann CR, Linneberg A, Dantoft TM, Skov L, Gislason GH, et al. Atopic dermatitis is associated with anxiety, depression, and suicidal ideation, but not with psychiatric hospitalization or suicide. Allergy. 2018;73(1):214-20.

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. The Journal of investigative dermatology. 2019.

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 (London, England). 2012;380(9859):2163-96.

Ware JEJ, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care. 1992;30(6):473-83.

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

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. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 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. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2018;32(6):850-78.

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. Journal of dermatological science. 2013;72(2):195-7.

Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983;67(6):361-70.

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.