

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）

2.7.4 臨床的安全性の概要

レオ ファーマ株式会社

目次

添付資料一覧.....	9
用語の定義.....	17
略語一覧 – 一般.....	19
表および図で使用了器官別大分類（SOC）および基本語（PT）の 略語一覧.....	23
エグゼクティブ・サマリー.....	24
1 医薬品への曝露.....	36
1.1 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述.....	36
1.1.1 背景.....	36
1.1.1.1 アトピー性皮膚炎.....	36
1.1.1.2 インターロイキン-13.....	36
1.1.1.3 トラロキヌマブ.....	37
1.1.1.4 非臨床開発プログラムにおけるトラロキヌマブの安全性プロファイル.....	37
1.1.2 臨床開発プログラム.....	38
1.1.2.1 アトピー性皮膚炎を対象とする臨床試験.....	39
1.1.2.1.1 グローバルデータ.....	39
1.1.2.1.2 日本人データ.....	42
1.1.2.2 その他の適応症を対象とする臨床試験.....	46
1.1.3 安全性の評価方法.....	46
1.1.3.1 複数の文書にわたるデータ提示の構成.....	46
1.1.3.1.1 安全性データの評価に用いた文書.....	46
1.1.3.1.2 グローバルデータの併合と提示.....	47
1.1.3.1.3 日本人データの提示.....	55
1.1.3.2 安全性評価および評価項目.....	55
1.1.3.3 データカットオフ.....	62
1.1.3.4 安全性データの入手源.....	65
1.1.3.5 解析対象集団.....	66
1.1.3.5.1 グローバルデータの解析対象集団.....	66
1.1.3.5.2 日本人データの解析対象集団.....	67
1.1.3.6 統計手法および安全性の提示.....	68
1.2 全般的な曝露状況.....	73
1.2.1 曝露.....	73
1.2.1.1 背景および方法.....	73
1.2.1.2 各プールおよび適応症の曝露.....	73
1.2.1.3 曝露プール.....	74
1.2.1.4 AD プール.....	75
1.2.1.5 単剤投与プール.....	77
1.2.1.6 併用投与（ECZTRA 3 試験）.....	81
1.2.1.7 日本人被験者.....	81
1.2.2 曝露の要約.....	84
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性.....	84

1.3.1	背景および方法.....	84
1.3.2	ベースラインの人口統計学的特性および疾患特性.....	85
1.3.2.1	AD プール.....	85
1.3.2.2	単剤投与プール.....	87
1.3.2.3	併用投与（ECZTRA 3 試験）.....	87
1.3.2.4	日本人被験者.....	88
1.3.2.5	喘息プール.....	93
1.3.3	既往歴，併用薬および救援療法.....	93
1.3.3.1	AD プール.....	93
1.3.3.2	単剤投与プール.....	97
1.3.3.3	併用投与（ECZTRA 3 試験）.....	98
1.3.3.4	日本人被験者.....	99
1.3.3.5	喘息プール.....	103
1.3.4	人口統計学的特性の概要.....	103
2	有害事象.....	104
2.1	有害事象の解析.....	104
2.1.1	よくみられる有害事象および有害事象の分類.....	105
2.1.1.1	基本語別のよくみられる有害事象.....	105
2.1.1.1.1	AD プール.....	105
2.1.1.1.2	単剤投与プール.....	111
2.1.1.1.3	併用投与（ECZTRA 3 試験）.....	117
2.1.1.1.4	D2213C00001 試験（すべての被験者）.....	120
2.1.1.1.5	日本人被験者.....	122
2.1.1.1.6	喘息プール.....	138
2.1.1.2	重症度別の有害事象.....	138
2.1.1.2.1	AD プール.....	138
2.1.1.2.2	単剤投与プール.....	141
2.1.1.2.3	併用投与（ECZTRA 3 試験）.....	142
2.1.1.2.4	D2213C00001 試験（すべての被験者）.....	143
2.1.1.2.5	日本人被験者.....	144
2.1.1.2.6	喘息プール.....	146
2.1.1.3	IMP との関連別の有害事象.....	146
2.1.1.3.1	AD プール.....	146
2.1.1.3.2	単剤投与プール.....	148
2.1.1.3.3	併用投与（ECZTRA 3 試験）.....	149
2.1.1.3.4	D2213C00001 試験（すべての被験者）.....	149
2.1.1.3.5	日本人被験者.....	150
2.1.1.3.6	喘息プール.....	153
2.1.1.4	よくみられる有害事象および有害事象の分類に関する要約ならびに結論.....	153
2.1.2	死亡.....	156
2.1.2.1	曝露プール.....	156

2.1.2.2	AD プール（全用量）－試験期間全体	157
2.1.2.3	日本人被験者	160
2.1.2.4	死亡についての要約および結論	160
2.1.3	その他の重篤な有害事象.....	161
2.1.3.1	AD プール	161
2.1.3.2	単剤投与プール	164
2.1.3.3	併用投与（ECZTRA 3 試験）	166
2.1.3.4	D2213C00001 試験（すべての被験者）	166
2.1.3.4.1	投与期間（Week 0～Week 12）	166
2.1.3.4.2	安全性追跡調査期間（Week 12～Week 22）	166
2.1.3.5	日本人被験者	167
2.1.3.6	喘息プール	171
2.1.3.7	その他の重篤な有害事象の要約および結論	171
2.1.4	その他の重要な有害事象.....	172
2.1.4.1	IMP の完全な中止または試験の中止に至った有害事象	172
2.1.4.1.1	AD プール.....	173
2.1.4.1.2	単剤投与プール	176
2.1.4.1.3	併用投与（ECZTRA 3 試験）	176
2.1.4.1.4	D2213C00001 試験（すべての被験者）	177
2.1.4.1.5	日本人被験者	177
2.1.4.1.6	喘息プール	179
2.1.4.2	IMP の完全な中止に至った AE についてのまとめおよび結論	179
2.1.5	器官別または症候群別有害事象の解析	181
2.1.5.1	AD プール	181
2.1.5.2	単剤投与プール	184
2.1.5.3	併用投与（ECZTRA 3 試験）	187
2.1.5.4	D2213C00001 試験（すべての被験者）	189
2.1.5.4.1	安全性追跡調査期間（Week 12～Week 22）	189
2.1.5.5	日本人被験者	189
2.1.5.6	喘息プール	200
2.1.5.7	器官系または症候群別の有害事象についての要約および結論	201
2.1.6	注目すべき安全性領域.....	202
2.1.6.1	全身療法が必要な皮膚感染	202
2.1.6.1.1	背景および方法	202
2.1.6.1.2	AD プール.....	203
2.1.6.1.3	単剤投与プール	206
2.1.6.1.4	併用投与（ECZTRA 3 試験）	208
2.1.6.1.5	D2213C00001 試験（すべての被験者）	209
2.1.6.1.6	日本人被験者	209
2.1.6.1.7	喘息プール	211
2.1.6.2	ヘルペス性状湿疹	211

2.1.6.2.1	背景および方法	211
2.1.6.2.2	AD プール.....	212
2.1.6.2.3	単剤投与プール	214
2.1.6.2.4	併用投与（ECZTRA 3 試験）	215
2.1.6.2.5	D2213C00001 試験（すべての被験者）	215
2.1.6.2.6	日本人被験者	216
2.1.6.2.7	喘息プール	217
2.1.6.3	重度または重篤な感染症	218
2.1.6.3.1	背景および方法	218
2.1.6.3.2	グローバルデータの概要	222
2.1.6.3.3	重度の感染症および重篤な感染症.....	224
2.1.6.3.4	非経口抗生剤による治療を要する感染症.....	230
2.1.6.3.5	2 週間を超える経口抗生剤／抗ウイルス薬／抗真菌薬による治療を要する感染症.....	233
2.1.6.3.6	日和見感染	237
2.1.6.3.7	臨床的内部寄生虫感染	244
2.1.6.3.8	結核感染	244
2.1.6.4	眼障害（結膜炎、角結膜炎および角膜炎）	245
2.1.6.4.1	背景および方法	245
2.1.6.4.2	AD プール.....	246
2.1.6.4.3	単剤投与プール	252
2.1.6.4.4	併用投与（ECZTRA 3 試験）	256
2.1.6.4.5	D2213C00001 試験（すべての被験者）	257
2.1.6.4.6	日本人被験者	257
2.1.6.4.7	喘息プール	261
2.1.6.5	悪性腫瘍.....	262
2.1.6.5.1	背景および方法	262
2.1.6.5.2	AD プール-全試験期間	263
2.1.6.5.3	日本人被験者	268
2.1.6.5.4	喘息プール	268
2.1.6.6	アナフィラキシーおよび重篤なアレルギー反応	269
2.1.6.6.1	背景および方法	269
2.1.6.6.2	アナフィラキシー	270
2.1.6.6.3	重篤なアレルギー反応	271
2.1.6.7	免疫複合体病.....	276
2.1.6.7.1	背景および方法	276
2.1.6.7.2	AD プール-全試験期間	276
2.1.6.7.3	日本人被験者	277
2.1.6.7.4	喘息プール	277
2.1.6.8	注射部位反応.....	278
2.1.6.8.1	背景および方法	278
2.1.6.8.2	AD プール.....	278

2.1.6.8.3	単剤投与プール	282
2.1.6.8.4	併用投与（ECZTRA 3 試験）	284
2.1.6.8.5	D2213C00001 試験（すべての被験者）	285
2.1.6.8.6	日本人被験者	285
2.1.6.8.7	喘息プール	289
2.1.6.9	投薬過誤	290
2.1.6.9.1	背景および方法	290
2.1.6.9.2	AD プール-全試験期間	290
2.1.6.9.3	日本人被験者	291
2.1.6.9.4	喘息プール	291
2.1.6.10	自殺傾向および精神障害	292
2.1.6.10.1	背景および方法	292
2.1.6.10.2	グローバルデータ	292
2.1.6.10.3	日本人被験者	296
2.1.6.10.4	喘息プール	296
2.1.6.11	注目すべき心血管事象	297
2.1.6.11.1	背景および方法	297
2.1.6.11.2	AD プール（全用量）-全試験期間	298
2.1.6.11.3	曝露プール	299
2.1.6.11.4	日本人被験者	299
2.1.6.12	まれな有害事象	299
2.1.6.12.1	背景および方法	299
2.1.6.12.2	AD プール（全用量）-全試験期間	301
2.1.6.12.3	曝露プール	304
2.1.6.12.4	日本人被験者	304
2.1.6.13	注目すべき安全性領域の要約および結論	304
2.1.7	用量反応関係	307
2.1.7.1	背景および方法	307
2.1.7.2	AD を対象とした用量設定試験	307
2.1.7.3	喘息を対象とした MI-CP 199 試験	310
2.1.7.4	ECZTRA 1, 2 および 3 試験-Q2W 投与 vs Q4W 投与	311
2.1.7.5	用量反応関係の要約および結論	316
2.1.8	トラロキヌマブと関連性のある有害事象（ADR）	316
2.1.8.1	背景および方法	317
2.1.8.2	よくみられる AE の検討による ADR の特定	317
2.1.8.3	AESI および他の注目すべき事象の検討	320
2.1.8.4	頻度の低い AE の検討	321
2.1.8.5	トラロキヌマブと関連性のある有害事象のまとめと結論ーグローバルデータ	323
2.2	個別有害事象の叙述による説明	324
2.2.1	グローバルデータ	324
2.2.2	日本人被験者	325

3	臨床検査値の評価	326
3.1	背景および方法	326
3.2	生化学	326
3.2.1	経時的な平均値，臨床的に重要な可能性のある値およびベースラインからのシフト	326
3.2.2	肝臓パラメータ	331
3.2.2.1	経時的な平均値	331
3.2.2.2	臨床的に重要な可能性のある値	331
3.2.2.3	肝胆道系障害	336
3.3	血液学的検査および血清検査	338
3.3.1	経時的な平均値，臨床的に重要な可能性のある値およびベースラインからのシフト	339
3.3.2	好酸球	343
3.3.2.1	経時的な平均値	343
3.3.2.2	臨床的に重要な可能性のある値	348
3.3.2.3	好酸球数が $5 \times 10^9/L$ 超えおよび $1.5 \times 10^9/L$ 超えに上昇した被験者における AE	351
3.3.2.4	「好酸球数増加」と「好酸球増加症」の AE	353
3.4	抗薬物抗体	354
3.5	臨床検査のまとめおよび結論	355
4	バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連するその他の観察項目	358
4.1	バイタルサイン	358
4.1.1	背景および方法	358
4.1.2	経時的な平均値	358
4.1.3	臨床的に重要な可能性のある値	359
4.1.4	バイタルサインに関連する AE	360
4.2	ECG	362
4.2.1	背景および方法	362
4.2.2	ECG パラメータ平均値の経時的な変化	363
4.2.3	中央検査機関での ECG の評価報告書の要約－臨床的に重要な可能性のある観察	363
4.2.4	ベースラインからのシフト	364
4.2.5	ECG 関連の AE	365
4.3	バイタルサインと ECG のまとめと結論	367
5	特別な患者集団および状況下における安全性	367
5.1	内因性要因	367
5.1.1	背景および方法	367
5.1.2	人口統計学的特性に関する内因性要因	369
5.1.2.1	結果の要約	369
5.1.2.2	性別の部分集団	369
5.1.2.3	年齢の部分集団	370
5.1.2.4	体重および BMI の部分集団	370
5.1.2.5	人種の部分集団	370
5.1.2.6	民族の部分集団	371
5.1.3	アトピー性皮膚炎に関する内因性要因	372

5.1.4	併存疾患に関する内因性要因.....	372
5.1.4.1	アトピー性疾患の既往歴（喘息，枯草熱および食物アレルギー）	373
5.1.4.2	ベースラインでの腎機能.....	373
5.1.4.3	ベースラインでの肝機能.....	374
5.1.5	内因性要因のまとめと結論.....	374
5.2	外因性要因	374
5.2.1	背景および方法.....	374
5.2.2	地域.....	374
5.2.2.1	地理的地域：アジア，オーストラリア，欧州および北米	374
5.2.2.2	米国被験者集団と米国以外の被験者集団	375
5.2.2.3	日本人被験者集団と日本人以外の被験者集団	376
5.2.3	AD の治療として免疫抑制剤を使用した全身療法の使用歴	377
5.2.4	外因性要因のまとめおよび結論.....	377
5.3	薬物相互作用	377
5.4	妊娠および授乳時の使用	377
5.5	過量投与	379
5.6	薬物乱用	380
5.7	離脱症状および反跳現象	380
5.8	自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害	382
5.8.1	背景および方法.....	382
5.8.2	AD プール.....	383
5.8.3	単剤投与プール.....	384
5.9	在宅投与	386
5.9.1	グローバルデータ - 単剤投与プール.....	386
5.9.2	日本人データ	388
6	市販後データ	389
	参考文献.....	390

添付資料一覧

M2.7.4 添付資料

- M2.7.4 ISS Mono pool Tables and Figures : ISS 単剤投与プールの図表
- M2.7.4 ISS JP Tables and Figures : ISS JP の図表
- M2.7.4 Appendix A : 中等症から重症のアトピー性皮膚炎を対象としたトラロキヌマブ試験におけるグローバルデータの叙述の概要
- M2.7.4 Appendix B : MedDRA バージョン変更の比較概要

関連する M5.3.5.3 添付資料

- M5.3.5.1 ECZTRA 1 試験の図表 (MedDRA v24.0)
- M5.3.5.1 ECZTRA 1 一覧 (MedDRA v 24.0)
- M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 の図表 (MedDRA v24.0)
- M5.3.5.1 ECZTRA 3 試験の図表 (MedDRA v24.0)
- M5.3.5.1 ECZTRA 3 一覧 (MedDRA v 24.0)
- M5.3.5.1 D2213C00001 試験の図表 (MedDRA v24.0)
- M5.3.5.1 D2213C00001 一覧 (MedDRA v 24.0)
- M5.3.5.1 J-D2213C00001 の図表 (MedDRA v24.0)
- M5.3.5.2 J-ECZTEND の図表 (MedDRA v24.0)
- M5.3.5.2 J-ECZTEND 一覧 (MedDRA v 24.0)
- M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8 試験の図表
- M5.3.5.3 ISS AD プールの図表 (MedDRA v24.0)
- M5.3.5.3 ISS AD プール一覧 (MedDRA v24.0)
- M5.3.5.3 ISS 曝露プールの図表 (MedDRA v24.0)
- M5.3.5.3 ISS 曝露プール一覧 (MedDRA v24.0)
- M5.3.5.3 その他の適応症における安全性
- M5.3.5.3 JP その他の適応症における安全性, 添付資料 A
- M5.3.5.3 ISS 喘息プールの図表 (MedDRA v20.0)
- M5.3.5.3 ISS 喘息プール一覧 (MedDRA v20.0)
- M5.3.5.3 ISS 曝露プールの図表 (MedDRA v20.0)
- M5.3.5.3 ISS 曝露プール一覧 (MedDRA v20.0)

Panel 一覧

Panel 1	本申請に含まれているトラロキヌマブの臨床試験の概要-すべての適応症.....	38
Panel 2	AD を対象とする国際共同臨床試験の試験デザインの概要.....	40
Panel 3	日本人被験者の臨床試験	43
Panel 4	日本人 AD 患者を対象とする臨床試験の試験デザインの概要	44
Panel 5	グローバル安全性評価に用いた安全性プール.....	48
Panel 6	各プールの試験の概要	49
Panel 7	統合した安全性のデータソースの概要.....	54
Panel 8	本概要で検討する安全性評価および評価項目.....	56
Panel 9	M2.7.4 および M5.3.5.1～M5.3.5.3 における臨床文書で使用された MedDRA バージョン	58
Panel 10	AESI について収集した追加情報.....	59
Panel 11	中央検査機関による血液／血清検体の臨床検査.....	61
Panel 12	ECZTRA 1, 2, 3 および 5 試験における DBL の方針の図	63
Panel 13	ECZTRA 1, 2, 3 および 5 試験の CTR および CTD のデータベースロック日.....	63
Panel 14	本概要に含めた試験および統合解析に用いたデータ	64
Panel 15	統合解析に用いた解析対象集団の定義.....	66
Panel 16	AD プールにおける試験別および投与（全体）別の曝露被験者数-初期投与期間.....	69
Panel 17	各プールおよび主要試験におけるグローバルデータの総曝露-投与期間全体- 安全性解析対象集団	73
Panel 18	適応症別の総曝露-曝露プール-投与期間全体-安全性解析対象集団.....	74
Panel 19	Week ごとの累積曝露-曝露プール-投与期間全体-安全性解析対象集団.....	75
Panel 20	Week ごとの累積曝露-AD プール-投与期間全体-安全性解析対象集団.....	76
Panel 21	投与期間別の曝露-AD プール, 単剤投与プールおよび ECZTRA 3 試験- 全体および初期投与期間	77
Panel 22	曝露期間の要約-単剤投与プール-維持投与期間-維持投与安全性解析対象集団.....	79
Panel 23	曝露期間の要約-単剤投与プール-投与期間全体-安全性解析対象集団.....	80
Panel 24	日本人被験者の総曝露 - 投与期間全体-安全性解析対象集団	81
Panel 25	日本人被験者の週別曝露量- ECZTRA 1 試験 - 投与期間全体 - 安全性解析対象集団	82
Panel 26	J-ECZTRA 1 および J-ECZTEND における日本人被験者の累積曝露期間- 安全性解析対象集団	83
Panel 27	スクリーニング／ベースラインで収集した既往歴および手術歴.....	85
Panel 28	人口統計学的特性の要約-AD プール-初期投与期間-安全性解析対象集団	86
Panel 29	ベースラインの人口統計学的特性-無作為化されたすべての日本人被験者-ECZTRA 1 試験	88
Panel 30	ベースラインの IGA, EASI, SCORAD, 総 POEM, DLQI および EQ-5D-5L VAS の各スコア（親試験および J-ECZTEND）, 記述：最大の解析対象集団.....	90
Panel 31	ベースラインの人口統計学的特性 - ECZTRA 8 試験および ECZTRA 3 試験 - 安全性解析対象集団	91
Panel 32	ECZTRA 8 試験および ECZTRA 3 試験におけるベースライン IGA スコアおよび BSA 別のベースライン IGA, EASI, EASI スコア	91

Panel 33	ベースラインの人口統計学的特性-J-D2213C00001-ITT 解析対象集団.....	92
Panel 34	SOC および PT 別で頻度の高かった（いずれの群でも被験者の 2%以上）現病歴の要約-AD プール-初期投与期間-安全性解析対象集団	94
Panel 35	AE の概要-初期投与期間-AD プール-調整済み併合データ - 安全性解析対象集団..	106
Panel 36	試験別および併合データの AE のバブルプロット-初期投与期間- 調整済み併合データ-安全性解析対象集団	107
Panel 37	各投与群で頻度の高かった AE のドットプロット（PT 別）-初期投与期間 - AD プール- 調整済み併合データ-安全性解析対象集団	108
Panel 38	AE の概要-安全性追跡調査期間-AD プール-安全性解析対象集団.....	110
Panel 39	安全性追跡調査期間に高頻度報告された AE（0.5%以上）-AD プール- 安全性追跡調査解析対象集団	111
Panel 40	AE の概要-初期投与期間-単剤投与プール-安全性解析対象集団	112
Panel 41	各投与群で頻度の高かった AE のドットプロット（PT 別）-初期投与期間- 単剤投与プール-安全性解析対象集団	113
Panel 42	AE の概要-維持投与期間-単剤投与プール-維持投与安全性解析対象集団.....	114
Panel 43	各投与群で頻度の高かった AE のドットプロット（PT 別）-維持投与期間- 単剤投与プール-維持投与安全性解析対象集団	115
Panel 44	AE の概要-初期投与期間-ECZTRA 3 試験-安全性解析対象集団	118
Panel 45	有害事象の概要（投与期間：D2213C00001 試験）-すべての被験者-安全性解析対象集団	121
Panel 46	AE の概要 - 初期投与期間 - J-ECZTRA 1 の被験者 - 安全性解析対象集団	122
Panel 47	基本語別で頻度の高かった AE（いずれかの投与群で 5%以上） - 初期投与期間 - J-ECZTRA 1 試験 - 安全性解析対象集団	123
Panel 48	AE の概要-維持投与期間-J-ECZTRA 1-安全性解析対象集団	125
Panel 49	基本語別で頻度の高かった AE（いずれかの投与群で 10%以上）-維持投与期間 - J-ECZTRA 1 - 維持投与安全性解析対象集団.....	126
Panel 50	AE の概要-非盲検投与期間-J-ECZTRA 1 の被験者-安全性解析対象集団	128
Panel 51	基本語別で頻度の高かった AE（各投与群で 5%以上）-非盲検投与期間- J-ECZTRA 1 - 非盲検投与安全性解析対象集団.....	129
Panel 52	AE の概要-安全性追跡調査-J-ECZTRA 1-安全性解析対象集団	130
Panel 53	J-ECZTEND（投与期間）および J-ECZTRA 1（初期投与期間および 非盲検投与期間）における AE の概要 -安全性解析対象集団	131
Panel 54	頻度の高かった AE（5%以上）のドットプロット-投与期間-J-ECZTEND- 安全性解析対象集団	132
Panel 55	AE の概要 - 投与期間 - ECZTRA 8 試験および ECZTRA 3 試験 - 安全性解析対象集団	134
Panel 56	ECZTRA 8 試験において、発現頻度が高かった PT（トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群の 5%以上） - 投与期間 - 安全性解析対象集団.....	135
Panel 57	SOC および PT 別の発現頻度の高かった AE（いずれかの投与群で 5%以上）の要約 - 投与期間 - ECZTRA 8 試験および ECZTRA 3 試験の安全性解析対象集団 - ECZTRA 8 試験のトラロキヌマブ Q2W + TCS における発現頻度で分類	136
Panel 58	J-D2213C00001 における有害事象の概要-投与期間-安全性解析対象集団	137
Panel 59	試験別および併合データの重度の AE のバブルプロット-初期投与期間-AD プール-調整済み併合データ-安全性解析対象集団	139

Panel 60	SAE の概要-初期投与期間-AD プール-調整済み併合データ- 安全性解析対象集団	161
Panel 61	試験別および併合データの SAE のバブルプロット-初期投与期間-AD プール- 調整済み併合データ-安全性解析対象集団	162
Panel 62	SAE の概要-安全性追跡調査期間-AD プール-安全性解析対象集団	164
Panel 63	SAE の概要-初期投与期間-J-ECZTRA 1-安全性解析対象集団	167
Panel 64	SAE の概要-非盲検投与-J-ECZTRA 1-安全性解析対象集団	169
Panel 65	SAE の概要-J-ECZTEND-安全性解析対象集団	170
Panel 66	試験別および併合データの、IMP の完全な中止に至った AE のバブルプロット- 初期投与期間-AD プール-調整済み併合データ-安全性解析対象集団	174
Panel 67	IMP の完全な中止に至った頻度の高い（投与群あたり 1 件超）AE、PT 別- 初期投与期間-調整済み併合データ-安全性解析対象集団	175
Panel 68	IMP の完全な中止に至った AE（SOC および PT 別）- 初期投与期間- J-ECZTRA 1-安全性解析対象集団	178
Panel 69	各投与群で頻度の高かった AE のドットプロット（SOC 別）-初期投与期間- AD プール-調整済み併合データ-安全性解析対象集団	181
Panel 70	各投与群で頻度の高かった AE のドットプロット（SOC 別）-維持投与期間- 単剤投与プール-維持投与安全性解析対象集団	185
Panel 71	各投与群で高頻度（10%以上）報告された AE-初期投与期間-J-ECZTRA 1- 安全性解析対象集団	190
Panel 72	各投与群で高頻度（10%以上）報告された AE（SOC 別）-維持投与期間-J-ECZTRA 1 試験-維持投与安全性解析対象集団	192
Panel 73	高頻度（10%以上）報告された AE（SOC 別）-非盲検投与期間- J-ECZTRA 1-安全性解析対象集団	193
Panel 74	高頻度（10%以上）報告された AE（SOC 別）-投与期間-J-ECZTEND 試験-安全性解析対象集団	194
Panel 75	SOC 別 AE（被験者の 10%超）の要約 - 投与期間 - ECZTRA 8 試験および ECZTRA 3 試験 - 安全性解析対象集団	199
Panel 76	全身療法が必要な皮膚感染についての MedDRA 検索	203
Panel 77	全身療法が必要な皮膚感染の SOC および PT 別の概要-初期投与期間-AD プール-調整済み併合データ-安全性解析対象集団	204
Panel 78	1 件以上の事象が発現した被験者の割合および経時的な AESI 数の平均累積プロット-全身療法が必要な皮膚感染-初期投与期間-AD プール-安全性解析対象集団	206
Panel 79	全身療法が必要な皮膚感染 - 投与期間 - ECZTRA 8 試験および ECZTRA 3 試験 - 安全性解析対象集団	211
Panel 80	ヘルペス性状湿疹についての MedDRA 検索	212
Panel 81	事象が 1 件以上発現した被験者の割合および経時的な AESI 数の平均累積プロット-ヘルペス性状湿疹-初期投与期間-AD プール-安全性解析対象集団	213
Panel 82	ヘルペス性状湿疹 - 投与期間 - ECZTRA 8 試験および ECZTRA 3 試験 - 安全性解析対象集団	217
Panel 83	重度の感染についての MedDRA 検索	219
Panel 84	重篤な感染についての MedDRA 検索	219
Panel 85	非経口抗生剤による治療を要する感染症についての MedDRA 検索	219
Panel 86	2 週間を超える経口抗生剤／抗ウイルス薬／抗真菌薬による治療を要する 感染症についての MedDRA 検索	220

Panel 87	日和見感染についての MedDRA 検索.....	221
Panel 88	臨床的な内部寄生虫感染についての MedDRA 検索.....	221
Panel 89	結核感染についての MedDRA 検索.....	221
Panel 90	重度または重篤な感染症の要約-初期投与期間および追跡調査期間-AD プール- 調整済み併合データ-安全性解析対象集団	222
Panel 91	重度または重篤な感染症の要約-初期投与期間-単剤投与プール- 安全性解析対象集団	223
Panel 92	重度または重篤な感染症の要約-初期投与期間-ECZTRA 3 試験- 安全性解析対象集団	223
Panel 93	SOC および PT 別の重度の感染症-初期投与期間-AD プール-調整済み併合データ-安全性解析対象集団	225
Panel 94	SOC および PT 別の重篤な感染症-初期投与期間-AD プール-調整済み併合データ-安全性解析対象集団	226
Panel 95	SOC および PT 別の重篤な感染症の概要-非盲検投与期間-J-ECZTRA 1 試験-非盲検投与安全性解析対象集団	229
Panel 96	2 週間を超える経口抗生剤／抗ウイルス薬／抗真菌薬による治療を要する すべての感染症の AE の概要-非盲検投与期間-J-ECZTRA 1- 非盲検投与安全性解析対象集団	236
Panel 97	ヘルペスウイルス感染（HLT）の SOC および PT 別の概要-初期投与期間- AD プール-調整済み併合データ-安全性解析対象集団.....	238
Panel 98	ヘルペスウイルス感染（HLT）の SOC および PT 別の概要-初期投与期間- J-ECZTRA 1-安全性解析対象集団	241
Panel 99	日和見感染の SOC および PT 別の概要-非盲検投与期間-J-ECZTRA 1- 非盲検投与安全性解析対象集団	242
Panel 100	日和見感染の概要 - 投与期間 - ECZTRA 8 試験および ECZTRA 3 試験 - 安全性解析対象集団	243
Panel 101	SOC および PT 別のヘルペスウイルス感染（HLT）の概要 - 投与期間 - ECZTRA 8 試験および ECZTRA 3 試験 - 安全性解析対象集団.....	243
Panel 102	結膜炎の MedDRA 検索（角結膜炎を除く）	245
Panel 103	角結膜炎の MedDRA 検索.....	246
Panel 104	角膜炎の MedDRA 検索.....	246
Panel 105	SOC および PT 別の眼障害-初期投与期間-AD プール-調整済み併合データ- 安全性解析対象集団	247
Panel 106	初期投与期間に生じた結膜炎 AESI（持続期間および被験者数）-初期投与期間-AD プール-安全性解析対象集団	249
Panel 107	事象が 1 件以上生じた被験者の割合および AESI 件数の経時的な平均累積プロット-眼障害（結膜炎）-初期投与期間-AD プール-安全性解析対象集団	250
Panel 108	眼障害の SOC および PT 別の概要-初期投与期間-J-ECZTRA 1 試験ー 安全性解析対象集団	258
Panel 109	眼の障害の AESI の概要 - 投与期間 - ECZTRA 8 試験および ECZTRA 3 試験 - 安全性解析対象集団	260
Panel 110	眼の障害の AESI の要約 - 投与期間 - ECZTRA 8 試験および ECZTRA 3 試験 - 安全性解析対象集団	260
Panel 111	無作為化後に診断された悪性腫瘍の MedDRA 検索	263

Panel 112	SOC および PT 別の悪性腫瘍（SMQ）の概要-全投与期間-AD プール- 単純な併合データ-安全性解析対象集団	264
Panel 113	アナフィラキシーの MedDRA 検索.....	269
Panel 114	アナフィラキシーの MedDRA 検索.....	270
Panel 115	SOC および PT 別の重篤なアレルギー反応の概要-初期投与期間-AD プール- 調整済み併合データ-安全性解析対象集団	271
Panel 116	免疫複合体病の MedDRA 検索.....	276
Panel 117	注射部位反応の MedDRA 検索.....	278
Panel 118	SOC および PT 別の注射部位反応-初期投与期間-AD プール-調整済み併合データ - 安全性解析対象集団	279
Panel 119	初期投与期間に生じた注射部位反応（持続期間および事象が生じた被験者数） - AD プール-安全性解析対象集団	281
Panel 120	注射部位反応が少なくとも 1 回生じた被験者の割合および事象の平均発現数の 経時的なプロット-初期投与期間-AD プール-安全性解析対象集団	282
Panel 121	SOC および PT 別の注射部位反応-J-ECZTRA 1-安全性解析対象集団.....	286
Panel 122	注射部位反応の概要 - 投与期間 - ECZTRA 8 試験および ECZTRA 3 試験 - 安全性解析対象集団	288
Panel 123	注射部位反応の要約 - 投与期間 - ECZTRA 8 試験および ECZTRA 3 試験 - 安全性解析対象集団	289
Panel 124	投薬過誤の MedDRA 検索.....	290
Panel 125	自殺傾向の MedDRA 検索.....	292
Panel 126	SOC 精神障害に該当する AE, PT 別-初期投与期間-AD プール- 調整済み併合データ-安全性解析対象集団	295
Panel 127	注目すべき心血管事象の MedDRA 検索.....	297
Panel 128	注目すべき心血管事象の概要-曝露プール-全投与期間-安全性解析対象集団.....	298
Panel 129	まれな事象の MedDRA 検索.....	301
Panel 130	SOC および PT 別のまれな事象の概要-全試験期間-曝露プール- 安全性解析対象集団	302
Panel 131	すべての有害事象の概要（Week 0～Week 22） -as-treated 集団, D2213C00001 試験.....	307
Panel 132	すべての有害事象の概要（Week 0～Week 22） - 日本人 as-treated 集団-D2213C00001 試験	308
Panel 133	ベースラインから Week 12 までの好酸球数の変化-as-treated 集団- D2213C00001 試験	309
Panel 134	ベースラインから Week 12 までの好酸球数の変化-日本人 as-treated 集団, D2213C00001 試験.....	310
Panel 135	すべての有害事象の概要-as-treated 集団-MI-CP199 試験	310
Panel 136	トラロキヌマブの投与で Week 16 にレスポナーであった被験者をその後 Q2W 投与および Q4W 投与ならびにプラセボに再無作為化したときの有害事象の比較-SOC 別（いずれかの群で 5%以上） -安全性解析対象集団	312
Panel 137	トラロキヌマブの投与で Week 16 時にレスポナーであった被験者をその後 Q2W 投与および Q4W 投与ならびにプラセボに再無作為化したときの有害事象の比較-PT 別-単剤投与プールおよび ECZTRA 3 試験-安全性解析対象集団	313
Panel 138	トラロキヌマブレスポナー（Q2W 投与および Q4W 投与）と プラセボレスポナー間の有害事象の比較-PT 別-J-ECZTRA 1	314

Panel 139	好酸球数のベースラインから Week 52 までの変化-単剤投与プール-維持投与期間 - 維持投与と安全性解析対象集団	315
Panel 140	好酸球数のベースラインから Week 52 までの変化量-J-ECZTRA 1 - 維持投与期間 - 安全性解析対象集団	316
Panel 141	プラセボ対照試験でトラロキヌマブを投与した被験者（TCS を併用した場合と 併用しない場合を含む）についてグローバルデータに基づき特定された ADR- SOC 別および頻度別-AD プール	324
Panel 142	トラロキヌマブを用いて実施された第 2 相および第 3 相の完了した 5 試験に関する個々の CTR に記載されている叙述および一覧表の概要	325
Panel 143	日本人被験者に関する試験別の叙述および一覧表の概要	326
Panel 144	生化学的パラメータの概要-AD プールおよび単剤投与プール	328
Panel 145	生化学的パラメータの概要-ECZTRA 3 試験	329
Panel 146	生化学的パラメータの概要-日本人被験者	330
Panel 147	肝臓パラメータの外れ値-全試験期間-AD プール（ECZTRA 試験のみ） - 安全性解析対象集団	332
Panel 148	ALT または AST が ULN の 3 倍以上かつ BILI が ULN の 2 倍以上上昇した被験者の AST, ALT および BILI-ECZTRA 1 試験-安全性解析対象集団	335
Panel 149	臨床的に重要な可能性のある生化学検査値-J-ECZTEND の投与期間： 安全性解析対象集団	336
Panel 150	血液学的パラメータデータの概要-AD プールおよび単剤投与プール	340
Panel 151	血液学的パラメータデータの概要-ECZTRA 3 試験	341
Panel 152	血液学的パラメータの概要-日本人被験者	342
Panel 153	ベースラインからの好酸球の平均変化 - 全投与期間-AD プール（ECZTRA 試験のみ） - 安全性解析対象集団	344
Panel 154	好酸球のベースラインからの平均変化-初期投与期間および維持投与期間 - 単剤投与プール-維持投与と安全性解析対象集団	345
Panel 155	好酸球のベースラインからの平均変化-投与期間全体-J-ECZTRA 1 試験- 安全性解析対象集団	346
Panel 156	ベースラインからの好酸球の平均変化-投与期間-J-ECZTEND- 安全性解析対象集団	347
Panel 157	ベースラインからの好酸球の平均変化 - 投与期間および安全性追跡調査 - ECZTRA 8 - 安全性解析対象集団	348
Panel 158	臨床的に重要な可能性のある血液検査値がみられた被験者の概要-初期投与期間-AD プール（ECZTRA 試験のみ） - 安全性解析対象集団	349
Panel 159	好酸球増加症関連の有害事象の PT 別の要約-初期投与期間-AD プール- 調整済み併合データ-安全性解析対象集団	353
Panel 160	QTc 延長の MedDRA 検索	365
Panel 161	eGFR に基づいた腎機能の分類	368
Panel 162	肝酵素に基づいた肝機能の分類	369
Panel 163	AE の人種別の要約-初期投与期間-単剤投与プール-安全性解析対象集団	371
Panel 164	トラロキヌマブ AD 試験での妊娠（女性被験者の場合）の要約	378
Panel 165	過量投与の MedDRA 検索	379
Panel 166	自動車の運転や機械の操作能力への影響や精神機能の障害に関する MedDRA 検索	382

Panel 167	自動車の運転や機械の操作能力に影響する可能性や精神機能の障害を引き起こす可能性のある AE の（SOC および PT 別の）概要-初期投与期間-AD プール- 調整済み併合データ-安全性解析対象集団	384
Panel 168	在宅投与を選択した被験者と治験実施施設での投与を選択した被験者の AE の比較の概要-非盲検投与期間-単剤投与プール-非盲検投与安全性解析対象集団	387

用語の定義

AD プール	AD 患者を対象に完了したトラロキヌマブ 5 試験 [ECZTRA 1, 2, 3, 5 試験および D2213C00001 試験（45 mg 投与群および 150 mg 投与群は除外）]
AD プール （全用量）	AD プールおよび D2213C00001 試験の 45 mg 投与群および 150 mg 投与群
AD プール （ECZTRA 試験のみ）	完了した ECZTRA 試験 4 試験（ECZTRA 1, 2, 3 および 5）
喘息プール	喘息患者を対象に 52 週間の投与期間を設けたすべてのトラロキヌマブ試験（STRATOS 1, STRATOS 2 および CD-RI-CAT-354-1049）
CAT-354	トラロキヌマブの旧プロジェクトコード名および製剤コード名
CD-RI-CAT-354-1049	成人喘息患者を対象とするトラロキヌマブ第 2b 相用量設定試験
完了した試験	試験全体または無作為化投与期間について治験総括報告書で報告されている臨床試験
D2213C00001 試験	AD 成人患者を対象とするトラロキヌマブ第 2b 相用量設定試験
ECZTEND	過去のトラロキヌマブ試験に参加した AD 患者を対象としたトラロキヌマブの第 3 相長期延長投与試験（LP0162-1337）
ECZTRA	ECZema TRAlokinumab
ECZTRA 1	AD 成人患者を対象としたトラロキヌマブの単剤投与第 3 相試験（LP0162-1325）
ECZTRA 2	AD 成人患者を対象としたトラロキヌマブの単剤投与第 3 相試験（LP0162-1326）
ECZTRA 3	AD 成人患者を対象としたトラロキヌマブの TCS 併用投与第 3 相試験（LP0162-1339）
ECZTRA 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 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）
100 PYE あたりの 発現率	100 PYE あたりの AE 数
曝露プール	AD 患者を対象に完了したトラロキヌマブ 5 試験（AD プール）、その他の適応症の患者を対象とする試験、および健康被験者を対象とする試験

発現頻度	所定の期間内に 1 件以上の AE が発現した被験者の割合
J-D2213C00001	D2213C00001 試験の日本人サブセット
J-ECZTEND	中間データに基づく ECZTEND 試験の日本人サブセット（データカットオフ日：20 年 月 日）
J-ECZTRA 1	ECZTRA 1 試験の日本人サブセット
LP0162	トラロキヌマブの現行のプロジェクトコード名
M5.3.5.3 ISI	M5.3.5.3 に含まれる「免疫原性の統合的要約」
M5.3.5.3 その他の適応症	M5.3.5.3 に含まれる「その他の適応症を対象とするトラロキヌマブの臨床的安全性」
MESOS	吸入ステロイド薬ではコントロール不良な喘息成人患者を対象とするトラロキヌマブ第 2 相試験
MI-CP199	喘息成人患者を対象とするトラロキヌマブ第 2a 相試験
単剤投与プール	ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験
STRATOS 1	トラロキヌマブを追加投与した，吸入ステロイド薬 + 長時間作用性 β_2 刺激薬ではコントロール不良な喘息成人および青年患者を対象とするトラロキヌマブ第 3 相試験
STRATOS 2	トラロキヌマブを追加投与した，吸入ステロイド薬 + 長時間作用性 β_2 刺激薬ではコントロール不良な喘息成人および青年患者を対象とするトラロキヌマブの第 3 相試験
トラロキヌマブ + TCS 全体	ECZTRA 3 試験の継続投与期間における以下の 3 投与群の複合体（初期投与期間にトラロキヌマブ Q2W + TCS が投与された 3 投与群）： トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群（トラロキヌマブレスポンダー）， トラロキヌマブ Q4W + TCS 投与群（トラロキヌマブレスポンダー）， トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群（トラロキヌマブノンレスポンダー）
TROPOS	吸入ステロイド薬 + 長時間作用性 β_2 刺激薬投与にトラロキヌマブを併用した経口ステロイド薬依存性喘息成人および青年患者を対象とするトラロキヌマブ第 3 相試験

略語一覧 – 一般

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
ADaM	analysis data model	解析データモデル
ADR	adverse drug reaction	トラロキヌマブと関連性のある有害事象
AE	adverse event	有害事象
AER no.	case number in safety database	安全性データベースの症例番号
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATC	anatomical therapeutic chemical	解剖治療化学
BCC	basal cell carcinoma	基底細胞癌
BILI	bilirubin	ビリルビン
BLA	biologics license application	生物学的製剤承認申請
BMI	body mass index	体格指数
BSA	body surface area	体表面積
CAMP	cathelicidin antimicrobial peptide	カテリシジン抗菌ペプチド
CD4	cluster of differentiation 4	表面抗原分類 4
CD8	cluster of differentiation 8	表面抗原分類 8
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	コ克蘭・マンテル・ヘンツェル
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CRF	case report form	症例報告書
CRO	contract research organisation	開発業務受託機関
CRP	C-reactive protein	C-反応性タンパク
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺重症度評価尺度
CTD	common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CTR	clinical trial report	治験総括報告書
CV	cardiovascular	心血管系
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DBL	database lock	データベースロック
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
DCIS	ductal carcinoma in situ	非浸潤性乳管癌
DDI	drug-drug interaction	薬物間相互作用
$\Delta\Delta\text{QTcF}$	treatment difference in QTcF adjusted for baseline	ベースラインで補正した QTcF の差
DLP	data lock point	データロックポイント

DLQI	Dermatology Life Quality Index	皮膚疾患関連の QOL 指標
DRUID	driving under the influence of drugs, alcohol and medicines	薬物、飲酒および薬剤の影響下での運転
EASI	Eczema Area and Severity Index	湿疹面積・重症度指数
EASI-75	at least 75% reduction in Eczema Area and Severity Index	75%以上の湿疹面積・重症度指数スコアの低下
ECG	electrocardiogram	心電図
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
EH	eczema herpeticum	ヘルペス性状湿疹
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FU	follow-up	追跡調査
GGT	gamma glutamyltransferase	γ グルタミルトランスフェラーゼ
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
HDL	high-density lipoprotein	高密度リポタンパク質
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮成長因子受容体 2
HLT	high level term	高位語
HPV	human papillomavirus	ヒトパピローマウイルス
HR	heart rate	心拍数
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ID	identification	識別番号
IFN-γ	interferon gamma	インターフェロン γ
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
IgG4	immunoglobulin G4	免疫グロブリン G4
IL-4	interleukin 4	インターロイキン 4
IL-6	interleukin 6	インターロイキン 6
IL-13	interleukin 13	インターロイキン 13
IMP	investigational medicinal product	治験薬
INR	international normalised ratio	国際標準化比
IPF	idiopathic pulmonary fibrosis	特発性肺線維症
ISI	integrated summary of immunogenicity	免疫原性の統合的要約
ISS	integrated summary of safety	安全性の統合的要約
IV	intravenous(ly)	静脈内
JP	Japan	日本
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	low-density lipoprotein	低密度リポタンパク質

LEO Pharma	LEO Pharma A/S	レオファーマ社（デンマーク本社）
LLT	low level term	下層語
MAA	Marketing Authorisation Application	医薬品販売承認申請
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MI	myocardial infarction	心筋梗塞
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
MRSA	methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MSSA	methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン感受性黄色ブドウ球菌
NA	not applicable	該当なし
nAb	neutralising anti-drug antibody(ies)	中和抗薬物抗体
NCI	National Cancer Institute	米国国立癌研究所
NEC	not elsewhere classified	他に分類されない
NDA	New Drug Application	新薬承認申請
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PCS	potentially clinically significant(ly)	臨床的に重要な可能性のある
PCSV	potentially clinically significant value (investigator evaluated)	臨床的に重要な可能性のある値 [治験担当医師（治験責任／分担医師）] が評価]
PET	positron emission tomography	陽電子放射断層撮影法
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
POEM	Patient Oriented Eczema Measure	患者指向湿疹評価
PT	MedDRA preferred term	基本語
PWE	patient-weeks of exposure	曝露人週
PYE	patient-years of exposure	曝露人年
PYFU	patient-years of follow-up	追跡調査人年
PYO	patient-years of observation	観察人年
Q1	1 st quartile	第一四分位点
Q2W	every 2 weeks	2 週間隔
Q3	3 rd quartile	第三四分位点
Q4W	every 4 weeks	4 週間隔
QTcB	QT interval corrected by Bazett's	Bazett 法により補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected by Fridericia's	Fridericia 法により補正した QT 間隔
R	event rate	100 PYE あたりの発現率
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧

SC	subcutaneous(ly)	皮下
SCC	squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis	アトピー性皮膚炎評価スコア
SD	standard deviation	標準偏差
SMQ	standardised MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TB	tuberculosis	結核
TCI	topical calcineurin inhibitor	外用カルシニューリン阻害薬
TCS	topical corticosteroid	ステロイド薬外用薬
Tdap	combined tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine (used in ECZTRA 5)	破傷風・ジフテリア・百日咳三種混合ワクチン（ECZTRA 5 試験で使用）
TNF- α	tumour necrosis factor alpha	腫瘍壊死因子 α
TNFSF4	tumour necrosis factor ligand superfamily member 4	腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー4
Th2	T helper type 2	2 型ヘルパーT
UC	ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
UK	United Kingdom	英国
ULN	upper limit of normal	基準値上限
URTI	upper respiratory tract infection	上気道感染
US	United States	米国
VAS	visual analogue scale	視覚的アナログ尺度
WHO	World Health Organisation	世界保健機関

表および図で使用了器官別大分類（SOC）および基本語（PT）の
略語一覧

Conj	conjunctivitis	結膜炎
ConjAllergic	conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎
DermaAto	dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎
DermaInf	dermatitis infected	感染性皮膚炎
Eye	eye disorders	眼障害
Genrl	general disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
GI	gastrointestinal disorders	胃腸障害
Hypert	hypertension	高血圧
Infect	infections and infestations	感染症および寄生虫症
InjSiteEryth	injection site erythema	注射部位紅斑
InjSitePain	injection site pain	注射部位疼痛
InjSiteReac	injection site reaction	注射部位反応
Injury	injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症
Investig	investigations	臨床検査
MuscSk	musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害
Nasopharyngi	nasopharyngitis	上咽頭炎
Nervous	nervous system disorders	神経系障害
Respiratory	respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害
Skin	skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
SkinInf	skin infection	皮膚感染
UpperResp	upper respiratory tract infection	上気道感染

エグゼクティブ・サマリー

臨床開発プログラムおよび安全性データの併合（1.1.2 項）

トラロキシマブの安全性プロファイルは、4つの適応症〔アトピー性皮膚炎（AD）、喘息、潰瘍性大腸炎（UC）および特発性肺線維症（IPF）〕を対象とした臨床試験 24 試験（AD を対象とする 7 試験ならびに喘息、UC および IPF および健康被験者を対象とする 17 試験）において評価されている。

本安全性評価のグローバルパートは、AD を対象とした完了したトラロキシマブ臨床試験 5 試験（AD プール）に基づく：

- 第 3 相試験 3 試験（ECZTRA 1, 2 および 3 試験）
 - ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験：52 週間の単剤投与試験
 - ECZTRA 3 試験：32 週間の併用投与〔トラロキシマブ + ステロイド外用剤（TCS）〕
- 第 2 相試験 2 試験（ECZTRA 5 試験および D2213C00001 試験）
 - ECZTRA 5 試験：16 週間のワクチン応答試験
 - D2213C00001 試験：12 週間の第 2b 相用量設定試験

AD のグローバル安全性評価は、以下の安全性データの主要なプールに基づく：

- AD プール
 - AD プール：完了した AD を対象としたトラロキシマブ 300 mg の第 2 相および第 3 相試験 5 試験（ECZTRA 1, 2, 3, 5 および D2213C00001 試験）を含む。本プールは、Week 16（初期投与期間）までの投与期間および安全性追跡調査期間を主なデータソースとして用いた。
 - AD プール（全用量）：D2213C00001 試験におけるトラロキシマブ 45 mg 投与群および 150 mg 投与群も含めた一部変更版 AD プール。本プールは、死亡、注目すべき心血管系（CV）事象およびまれな事象の解析に用いた。
 - AD プール（ECZTRA 試験のみ）：ECZTRA 試験（ECZTRA 1, 2, 3 および 5 試験）のみを含めた一部変更版 AD プール。併用薬、臨床検査パラメータおよび心電図（ECG）の解析は、D2213C00001 試験と ECZTRA 試験のデータの併合は適切ではないことから、これらの安全性パラメータの解析に本プールを使用した。
- 単剤投与プール：単剤投与試験 2 試験（ECZTRA 1 および ECZTRA 2）を含み、トラロキシマブ単剤投与および最大 52 週間のトラロキシマブの長期投与の安全性の評価に用いた。
- ECZTRA 3 試験：トラロキシマブを TCS と最大 32 週間併用投与したときの安全性プロファイルの評価に用いた。
- D2213C00001 試験：用量反応関係の可能性の評価に用いた。

- 曝露プール：臨床試験 22 試験 [AD を対象に完了したトラロキヌマブ臨床試験 5 試験（AD プール）およびこれまでに開発を実施した企業により評価された他の適応症（喘息、UC および IPF）および健康被験者を対象とするトラロキヌマブの臨床試験 17 試験] のデータを含む。このプールは、死亡、妊娠、注目すべき CV 事象およびまれな事象の評価に用いる。

日本人被験者における安全性評価は、日本人 AD 成人被験者を対象に、トラロキヌマブの臨床的安全性を評価した臨床試験 4 試験に基づいて行う（「J-」は国際共同試験の被験者の日本人サブセットであることを表す）：

- 第 3 相試験 3 試験（J-ECZTRA 1, J-ECZTEND および ECZTRA 8）：
 - J-ECZTRA 1：52 週間の単剤投与試験である ECZTRA 1 試験の日本人サブセット
 - J-ECZTEND：実施中の長期延長試験である ECZTEND 試験の日本人サブセット（データカットオフ日：20██ 年██ 月██ 日）
 - ECZTRA 8：日本人被験者を対象とする 16 週間併用投与試験（トラロキヌマブ + TCS）
- 第 2b 相試験 1 試験（J-D2213C00001）：
 - J-D2213C00001：12 週間の D2213C00001 試験の日本人サブセット

実施中の長期延長試験（ECZTEND 試験）の日本人サブセット（J-ECZTEND）のデータは、補足データとして本 M2.7.4 に含め、グローバルデータの一部とはしない。ECZTRA 8 試験は現在実施中であるため、CTR を審査期間中に提出する予定である。

喘息、UC および IPF ならびに健康被験者を対象としたトラロキヌマブの安全性は、M5.3.5.3 「その他の適応症」に記載した。

曝露（1.2 項）

グローバルデータ

- 曝露（曝露プール）：
 - トラロキヌマブ：4,281 例 [3,054 曝露人年（PYE）]
 - プラセボ：2,026 例（1,307 PYE）
- AD プールにおける曝露は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ 5 倍超大きかった：
 - トラロキヌマブ ± TCS 投与群：1,991 例（1,404 PYE）
 - プラセボ ± TCS 投与群：761 例（273 PYE）
- AD プールにおける 16 週以上の曝露：
 - トラロキヌマブ ± TCS 投与群：1,795 例（90%, 1,371 PYE）
 - プラセボ ± TCS 投与群：617 例（81%, 249 PYE）
- AD プールにおける 52 週間以上の曝露：

- トラロキヌマブ ± TCS 投与群：807 例（41%， 821 PYE）
- プラセボ ± TCS 投与群：31 例（4%， 31 PYE）

日本人データ（日本人 AD 被験者）

- 長期曝露（J-ECZTRA 1 および J-ECZTEND）
 - 日本人被験者 101 例がトラロキヌマブ Q2W に 12 ヶ月以上曝露された。20 年 月 日のカットオフ日時点で、日本人被験者 82 例， 79 例， 67 例， 27 例が，それぞれ 18， 24， 30， 36 ヶ月曝露された。
- J-ECZTRA 1
 - トラロキヌマブ投与群の日本人被験者 90 例（93.8%）が 16 週間以上トラロキヌマブに， 31 例（100%）が 16 週間以上プラセボに曝露された。
 - 日本人被験者 89 例（72.4%）がトラロキヌマブ + 任意の TCS に 52 週間以上曝露され，日本人被験者 3 例（8.1%）がプラセボに 52 週間以上曝露された。
- J-ECZTEND
 - 日本人被験者 79 例（91.9%）がトラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS に 52 週間以上曝露された。
- ECZTRA 8
 - 日本人被験者 53 例がトラロキヌマブ Q2W + TCS に，日本人被験者 52 例がプラセボ + TCS に 16 週間曝露された。
- J-D2213C00001：
 - トラロキヌマブ 45， 150 および 300 mg Q2W + TCS 投与群に組み入れられたすべての日本人被験者（それぞれ 6 例， 6 例および 7 例）が， 12 週間の投与期間中の 6 回の投与をすべて受けた。プラセボ + TCS 投与群では，予定されたすべての投与を受けた被験者は 6 例中 4 例であった。

よくみられる AE（2.1.1 項）

グローバルデータ

AD プールにおける Week 16 までの有害事象（AE）の発現頻度は，トラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群とで同程度であった（65.9% vs 67.4%， 100 PYE あたり 640.7 件 vs 679.3 件）。

よくみられる AE，重度の AE および因果関係を否定できない AE を評価した結果，プラセボ投与群に比べ，トラロキヌマブ Q2W 投与群で発現頻度が高かった以下の基本語（PT）を除き，安全性プロファイルはトラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群とでおおむね同等であることが示唆された：

- 「上咽頭炎」（15.9% vs 11.6%， 100 PYE あたり 64.9 件 vs 51.2 件）
- 「結膜炎」（5.4% vs 1.9%， 100 PYE あたり 21.0 件 vs 6.9 件）
- 「注射部位反応」（3.5% vs 0.3%， 100 PYE あたり 22.9 件 vs 4.0 件）

上記 PT に加え、AD プールで高頻度報告された PT は以下のとおりであった：

- 「アトピー性皮膚炎」は、トラロキシマブ Q2W 投与群では、プラセボ投与群に比べ、低頻度で発現（15.4% vs 26.2%, 100 PYE あたり 68.0 件 vs 139.7 件）
- 「上気道感染」（5.6% vs 4.8%, 100 PYE あたり 20.8 件 vs 18.5 件）
- 「頭痛」は、トラロキシマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群とで同程度の発現（4.6% vs 3.9%, 100 PYE あたり 21.6 件 vs 19.6 件）

日本人データ

日本人データを基に、よくみられる AE、重度の AE および因果関係を否定できない AE を評価した結果、日本人におけるトラロキシマブの安全性プロファイルは、試験全体集団のそれとおおむね同様であった。

- J-ECZTRA 1 : J-ECZTRA 1 の AE の 100 PYE あたりの発現率（初期投与期間）は、トラロキシマブ Q2W 投与群のほうが、プラセボ投与群に比べわずかに低かった（100 PYE あたり 657.5 件 vs 776.5 件）。ECZTRA 1 試験のすべての被験者（100 PYE あたり 834.6 件 vs 859.5 件）および単剤投与プールのすべての被験者（100 PYE あたり 699.4 件 vs 785.3 件）においても、同様であった。ECZTRA 1 試験のすべての被験者では、PT「アトピー性皮膚炎」および「上咽頭炎」の 2 事象が、日本人被験者のすべての投与群で高頻度報告された PT であった。
- J-ECZTEND : J-ECZTEND の AE の 100 PYE あたりの発現率は、J-ECZTRA 1 の初期投与期間および非盲検投与期間に比べ、低かった（100 PYE あたり 205.1 件 vs 657.5 件および 429.2 件）。J-ECZTEND で高頻度報告された PT は、J-ECZTRA 1 の初期投与期間および非盲検投与期間に報告されたものとおおむね一致した。しかし、「注射部位反応」の 100 PYE あたりの発現率は、J-ECZTEND のほうが J-ECZTRA 1 の初期投与期間および非盲検投与期間に比べて低かった（100 PYE あたり 2.1 件 vs 27.8 件および 26.1 件）。
- ECZTRA 8 : ECZTRA 8 試験における AE 全体の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキシマブ Q2W + TCS 投与群がプラセボ + TCS 投与群と比較して高かった（71.7% vs 64.2%, 100 PYE あたり 605.9 件 vs 332.8 件）。ECZTRA 8 試験および ECZTRA 3 試験におけるトラロキシマブ Q2W + TCS 投与群の AE 発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は同程度であり、全体的な安全性プロファイルは同様であった。
- J-D2213C00001 : 日本人被験者数は少なかった（トラロキシマブ Q2W 45 mg, 150 mg および 300 mg 投与群にそれぞれ 6 例, 6 例および 7 例ならびにプラセボ投与群 6 例）が、報告された AE に、投与群間または日本人被験者と D2213C00001 試験のすべての被験者間で差はなかった。

死亡（2.1.2 項）

グローバルデータ

- AD 試験（AD プール：全用量）の実施期間中に、トラロキヌマブが投与された被験者 2 例が死亡した [0.1%, 100 観察人年（PYO）あたりの死亡 0.4 人年]。プラセボでは死亡例はなかった。
- 喘息、UC および IPF を対象とした臨床試験全体では、試験期間中に 22 例の死亡が報告された（トラロキヌマブ投与群 14 例およびプラセボ投与群 8 例）。
- 被験者の既往歴および併存疾患／交絡因子を医学的にレビューした結果、報告された死亡事象の特性は、AD、喘息、UC および IPF を対象とした臨床試験に組み入れられた患者集団で予測されるものと同様であると考えられた。トラロキヌマブがプラセボと比較して死亡リスクの上昇させる可能性はなかった。

日本人データ

- 曝露プール（すべての適応症）の日本人被験者におけるいずれの試験期間中、J-ECZTEND および ECZTRA 8 試験期間中にも、日本人被験者に死亡例はなかった。

その他の SAE（2.1.3 項）

グローバルデータ

- 全体として、初期投与期間（16 週までの投与期間）に AD プールで報告された SAE はほとんどなかった。トラロキヌマブ Q2W 投与群 37 例、38 件、プラセボ投与群 18 例、22 件、SAE が報告された。SAE の全体的な発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ低かった（2.1% vs 2.8%, 100 PYE あたり 7.4 件 vs 11.9 件）。
- 初期投与期間では、いずれの投与群においても 1 例を超えて報告された SAE はほとんどなかった。多く報告された SAE の SOC は「皮膚および皮下組織障害」であった（頻度はトラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群とで同程度）：
 - 「アトピー性皮膚炎」 [トラロキヌマブ Q2W 投与群：5 例、SAE 5 件（0.3%）、プラセボ投与群：SAE 1 件（0.2%）]
 - 「全身性剥脱性皮膚炎」 [トラロキヌマブ Q2W 投与群：2 例、SAE 2 件（0.1%）、プラセボ投与群：SAE 1 件（0.2%）]
- 初期投与期間では、その他の SAE が各投与群でそれぞれ 1 件（PT レベル）報告されたが、特定の SOC または事象の分類に顕著な集積はなかった。

日本人データ

日本人被験者で報告された SAE は、特定の SOC または事象の分類に顕著な集積はなく、グローバルデータとおおむね同様であった。ECZTRA 1 試験の初期投与期間で、トラロキヌマブ投

与群 2 例および J-ECZTEND の 1 例で報告された PT「アトピー性皮膚炎」を除き、いずれの試験の日本人被験者においても、SAE は PT レベルで各 1 事象の報告であった（この 2 例は、グローバルデータとして記載された 5 例のうちの 2 例である）。

- J-ECZTRA 1：初期投与期間に 3 例（いずれもトラロキシマブ Q2W 投与群）に 3 件の SAE が報告された。
- J-ECZTEND：7 例，7 件の SAE が報告された。いずれも PT レベルでは各事象 1 件であった。SAE の 100 PYE あたりの発現率は，J-ECZTEND のほうが，J-ECZTRA 1 の初期投与期間におけるトラロキシマブ Q2W 投与群および非盲検投与期間のトラロキシマブ Q2W + 任意の TCS 投与群に比べて低かった（100 PYE あたり 5.0 件 vs 10.4 件および 12.3 件）。
- ECZTRA 8：SAE は報告されなかった。
- J-D2213C00001：SAE はなかった。

IMP の完全な中止に至った AE（2.1.4 項）

グローバルデータ

- AD プールにおいて，Week 16 までに治験薬（IMP）の完全な中止に至った AE の頻度は，トラロキシマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群とで同程度であった（2.3% vs 2.8%，100 PYE あたり 9.9 件 vs 13.3 件）。
- 高頻度発現した IMP の完全な中止に至った AE：
 - 「アトピー性皮膚炎」 [トラロキシマブ Q2W 投与群：7 例，7 件（0.4%），プラセボ投与群：10 例，10 件（1.5%）]
 - 「注射部位反応」 [トラロキシマブ Q2W 投与群：5 例，5 件（0.3%），プラセボ投与群：0 件]
- その他の IMP の完全な中止に至った AE は，各投与群あたり PT レベルで 1～3 例報告された。
- IMP の完全な中止に至った AE を評価した結果，プラセボ投与群に比べ，トラロキシマブ Q2W 投与群で高頻度発現した「注射部位反応」を除き，トラロキシマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群とで，発現頻度および事象の分類は同程度であった。

日本人データ

- 日本人データにおける IMP の完全な中止に至った AE は，グローバルデータとおおむね一致した。
- 各試験および投与期間をとおして，IMP の完全な中止に至った AE の発現頻度は低く，2 件の「アトピー性皮膚炎」（ECZTRA 1 試験の初期投与期間のトラロキシマブ Q2W 投与群の 1 件および非盲検投与期間のトラロキシマブ + TCS 投与群の 1 件）以外の事象は，PT レベルにおいて各事象 1 件ずつ報告された。J-ECZTEND または ECZTRA 8 試験において，AE により IMP の完全な投与中止に至った被験者はいなかった。

トラロキヌマブの長期投与

グローバルデータ

- AE, SAE, 重度の AE および IMP の完全な中止に至った AE の全体的な頻度, ならびにこれらの各 AE カテゴリでの事象の分類の傾向を基に, Week 16~Week 52 までのトラロキヌマブの長期投与 (TCS との併用の有無を問わない) 期間中の安全性プロファイルを評価した結果, 16 週間の初期投与期間と同様であった。

日本人データ

- J-ECZTEND では, トラロキヌマブの長期投与期間中に, 安全性上の懸念は認められていない。死亡例はなく, AE が原因で IMP を完全に中止した被験者はいなかった。重度の AE および SAE の 100 PYE あたりの発現率は, J-ECZTEND のほうが, J-ECZTRA 1 の初期投与期間および非盲検投与期間より低かった (重度の AE : 100 PYE あたり 2.9 件 vs 21.0 件および 8.2 件 ; SAE : 100 PYE あたり 5.0 件 vs 10.4 件および 12.3 件)。

注目すべき安全性領域 (2.1.6 項)

グローバルデータ

- AD プールを対象に, 初期投与期間において, 注目すべき安全性領域を評価した。これら結果は, 単剤投与プール (トラロキヌマブを最長 52 週間投与) のデータおよび ECZTRA 3 試験 (トラロキヌマブを TCS との併用投与として最長 32 週間投与) および D2213C00001 試験 (トラロキヌマブを TCS との併用投与として最長 12 週間投与) のデータにより裏付けられている。AD 試験の結果は, 喘息試験の結果 (喘息プール) によっても, おおむね裏付けられている。
- 全体として, トラロキヌマブ Q2W 投与により, 全身療法が必要な皮膚感染, ヘルペス性状湿疹 (EH), 重度および重篤な感染症 (臨床的な内部寄生虫感染, 日和見感染, 結核感染など), 悪性腫瘍, アナフィラキシー, 重篤なアレルギー反応, 免疫複合体病, 自殺傾向および精神障害, 注目すべき CV 事象, またはまれな事象などの安全性領域のリスクが上昇する可能性は示唆されなかった。
- AD プールでは, 眼障害および注射部位反応に, 投与群間で不均衡が認められた :
 - 眼障害における特に注目すべき有害事象 (AESI) (治験担当医師により結膜炎, 角結膜炎または角膜炎に分類) の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は, トラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが, プラセボ投与群に比べ高かった [7.9% vs 3.4%, 100 PYE あたり 31.1 件 vs 12.9 件 (AD プール, 初期投与期間)]。両投与群で見られた事象の多くが結膜炎であり, トラロキヌマブ Q2W 投与群では, プラセボ投与群に比べ, 調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は高かった。単剤投与プールでは, トラロキヌマブ Q2W 投与時の眼障害の 100 PYE あたりの発現率は,

維持投与期間（100 PYE あたり 24.8 件）および非盲検投与期間（100 PYE あたり 17.9 件）のほうが、初期投与期間（100 PYE あたり 31.9 件）に比べ低かった。

- これらの不均衡は、喘息プールでは認められず、国際医薬用語集（MedDRA）検索により収集された眼障害の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率に、トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群との間で、差はなかった（1.6% vs 1.3%, 100 PYE あたり 2.0 件 vs 1.8 件）。
- グローバルデータに基づき、PT「結膜炎」、「アレルギー性結膜炎」および「角膜炎」をトラロキヌマブと関連のある有害事象（ADR）とした。
- MedDRA 検索により収集された注射部位反応の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが、プラセボ投与群より高かった [7.2% vs 3.0%, 100 PYE あたり 51.5 件 vs 21.3 件（AD プール、初期投与期間）]。単剤投与プールでは、トラロキヌマブ Q2W 投与群での 100 PYE あたりの発現率は、維持投与期間のほうが、初期投与期間より高かった（100 PYE あたり 99.1 件 vs 56.1 件）。しかし、報告された事象の発現傾向および事象の分類は、初期投与期間に観察されたものと同様であり、長期投与期間中の注射部位反応のほうがより重度となった事象はなかった。非盲検投与群（単剤投与プール）の注射部位反応の 100 PYE あたりの発現率は、初期投与期間におけるトラロキヌマブ Q2W 投与群で観察された 100 PYE あたりの発現率に比べ低かった（100 PYE あたり 37.0 件 vs 56.1 件）。
- グローバルデータに基づき、HLT「注射部位反応」をトラロキヌマブの ADR として提示する。

日本人データ

- 日本人でのデータは、グローバルデータのそれとおおむね一致しており、日本人において、トラロキヌマブ Q2W 投与により、注目すべき安全性領域とみなされる AE のリスクが上昇することはなかった。
- ECZTRA 1 試験および単剤投与プールにおいてみられたとおり、トラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群間の不均衡は、ECZTRA 1 試験（初期投与期間）の日本人被験者においても、眼障害（12.5% vs 3.2%, 100 PYE あたり 45.2 件 vs 10.5 件）および注射部位反応（7.3% vs 0.0%, 100 PYE あたり 45.2 件 vs 0 件）においてみられた。
- J-ECZTEND では、眼障害（100 PYE あたり 8.6 件）および注射部位反応（100 PYE あたり 2.9 件）のいずれにおいても、100 PYE あたりの発現率は、ECZTRA 1 試験における日本人被験者の初期投与期間（上記）および非盲検投与期間（眼障害：100 PYE あたり 17.8 件、注射部位反応：100 PYE あたり 54.9 件）と比べて低かった。J-ECZTEND では、ほとんどの注射が、在宅投与中の自己投与であった。
- ECZTRA 8 試験では、眼障害の AESI は ECZTRA 3 試験に比べて発現頻度が低かった（1.9% vs 13.5%）が、ECZTRA 8 試験における注射部位反応に関連する AE は、ECZTRA 3 試験に比べて発現頻度が高かった（17.0% vs 10.7%）。これらの事象は、両試験ともほとんどトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群で報告された。

用量反応関係（2.1.7 項）

グローバルデータ

- ECZTRA 1, 2 および 3 試験 [トラロキシマブ 300 mg Q2W, トラロキシマブ 300 mg 4 週間隔 (Q4W) およびプラセボ], D2213C00001 試験 (トラロキシマブ 45 mg, 150 mg および 300 mg) および喘息を対象とした第 2a 相用量反応試験 (MI-CP199, トラロキシマブ 150 mg, 300 mg および 600 mg) において, AE および臨床検査パラメータに, 明らかな用量反応関係は見られなかった。ただし, 以下の例外があった:
 - 単剤投与プールにおける Week 16~Week 52 まで, および ECZTRA 3 試験における Week 32 までの投与期間において, 「上気道感染」, 注射部位関連の PT および眼障害 AESI (主に結膜炎に分類された) の頻度は, トラロキシマブ Q2W 投与のほうが, トラロキシマブ Q4W 投与またはプラセボ投与に比べ, わずかに高かった。

日本人データ

- AE および臨床検査パラメータに, 明らかな用量反応関係はなかった。

臨床検査（3 項）

グローバルデータ

- 平均値, ベースラインからの変化, PCSV および AE を評価した結果, 血清生化学検査 および血液学的検査パラメータに, 臨床的に重要な (CS) 変化はなかった (ただし, 好酸球は除く)。
- ベースラインの平均好酸球数は, 両投与群で基準値上限 (ULN) を上回っており, いずれにおいても, ほぼ半数がベースライン値より高値であった。初期投与期間中, 好酸球数が PCSV まで増加 ($1.5 \times 10^9/L$ 超および $5 \times 10^9/L$ 超) した被験者は, トラロキシマブ Q2W 投与群のほうが多かった。初期投与期間中, 好酸球増加症の AE (PT「好酸球数増加」および「好酸球増加症」) は, トラロキシマブ Q2W 投与群のほうが, プラセボ投与群に比べ高頻度であった (1.3% vs 0.3%)。好酸球の増加は, 被験者レベルでは一時的であり, 平均好酸球数は継続投与期間中にベースライン値に戻った。
- ECZTRA 試験 (16 週間) における抗薬物抗体 (ADA) および中和抗薬物抗体 (nAb) の発現頻度は, トラロキシマブ Q2W 投与群 (1.4%, 0.1%), プラセボ投与群 (1.3%, 0.2%) とともに, 同程度かつ低頻度であり, トラロキシマブの免疫原性は低かった。安全性追跡調査を含めた試験期間全体のトラロキシマブの ADA 発現頻度は 4.6%, ADA の持続性反応は 0.9%, 中和抗体の発現率は 1.0%であった。ADA/nAb 陽性被験者に顕著な AE 発現の傾向はなかった。AD プール (すべての試験期間) では, 免疫複合体病, 血清病/血清病様反応またはアナフィラキシーなどの免疫原性に関連する AE は認められず, ECZTRA 試験の ADA 解析対象集団に, 重篤なアレルギー反応のリスクが上昇することはなかった。薬物動態 (PK), 有効性または安全性に ADA/nAb の影響はなかった。

日本人データ

- 血液生化学検査，血液学的検査，血清学的検査および抗薬物抗体検査を含めた臨床検査を評価した結果，グローバルデータのそれらとおおむね一致した。
 - ECZTRA 1 試験において，日本人被験者のベースラインの平均好酸球数は，基準値上限（ULN）を上回っており，初期投与期間に好酸球が PCSV まで増加した被験者数は，トラロキシマブ Q2W 投与群のほうが，プラセボ投与群より多かった。グローバルデータと同様，平均好酸球数の増加は一時的であった。J-ECZTEND では，ベースラインの平均好酸球数は，ULN の基準範囲をわずかに上回っていたにすぎず，投与期間を通して，この程度にとどまった。ECZTRA 8 試験では，トラロキシマブ Q2W + TCS 投与群およびプラセボ + TCS 投与群のいずれにおいても，ベースラインの平均好酸球数が ULN を上回っていた。J-ECZTRA 1 および J-ECZTEND とは対照的に，好酸球数は両群とも投与期間中に ULN を下回るレベルまで減少した。
 - 好酸球が $1.5 \times 10^9 / L$ を上回った日本人被験者における安全性は，全試験対象集団のそれらと同様であった。日本人被験者に「好酸球増加症」の事象はなく，「好酸球数増加」の報告もほとんどなかった。ECZTRA 8 試験では，各投与群で好酸球数が $1.5 \times 10^9 / L$ を上回った被験者が 1 例ずつ認められたが，いずれの被験者においても AE は報告されなかった。
 - 日本人被験者において，トラロキシマブの免疫原性は低く，J-ECZTRA 1 の日本人被験者 123 例中 10 例が ADA 陽性であった。J-ECZTEND および ECZTRA 8 試験では ADA 陽性例はいなかった。J-ECZTRA 1 の 1 例が nAb 陽性であった。ADA 陽性例に免疫原性に関連する AE はなかった。

バイタルサインおよび ECG（4 項）

グローバルデータ

- バイタルサインおよび ECG を評価した結果，トラロキシマブ投与群とプラセボ投与群の間で，臨床的に重要な差はなかった。
- 外部の心血管 ECG 専門医による一元化された ECG 評価の結果，心臓における安全性上の懸念はなかった。

日本人データ

- バイタルサインおよび ECG を評価した結果，グローバルデータのそれらと一致する結果であった。

内因性および外因性の要因（5.1 および 5.2 項）

グローバルデータ

- 単剤投与プールにおいて、Week 16 までの人口統計学的特性、AD または併存疾患（アトピー性疾患の既往歴、腎機能および肝機能）などの内因性要因、または地域もしくは全身性免疫抑制剤の使用歴に基づく外因性要因が AE におよぼす影響を評価した結果、部分集団間で AE プロファイルに明らかに臨床的に意味のある影響はなかった。
- 内因性および外因性の要因を評価したすべての部分集団において、トラロキヌマブの忍容性は良好であった。

日本人データ

- 日本人対象集団（82.3% vs 87.1%）および日本人以外の試験対象集団（67.9% vs 70.1%）のいずれにおいても、AE 発現頻度は、トラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群とで同等、またはトラロキヌマブ Q2W 投与群のほうがプラセボ投与群に比べ、低かった。トラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群との間の AE の発現頻度の差は、日本人対象集団のほうが、日本人以外の試験対象集団より高かった。一方、トラロキヌマブ Q2W 投与群の 100 人年あたりの AE 発現率は、日本人対象集団のほうが、日本人以外の試験対象集団より低かった（100 PYE あたり 657.5 件 vs 703.1 件）。
- 「皮膚および皮下組織障害」および「眼障害」の SOC 内で、日本人と日本人以外の試験対象集団との間で差がみられた。
 - 日本人被験者の SOC「皮膚および皮下組織障害」の事象の発現頻度は、トラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群とで同程度であった（57.3% vs 58.1%）が、日本人以外の被験者では、トラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが、プラセボ投与群に比べて発現頻度は低かった（27.1% vs 41.6%）。この部分集団間の差は、主に PT「アトピー性皮膚炎」によるものであった（日本人：53.1% vs 48.4%，日本人以外：18.5% vs 34.8%）。
 - SOC「眼障害」の事象の発現頻度は、日本人被験者および日本人以外の被験者のいずれにおいても、トラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ、高かった（13.5% vs 6.5%）が、この差は日本人被験者のほうが、日本人以外の被験者より大きかった（6.9% vs 4.9%）。日本人被験者における群間差は、主に PT「アレルギー性結膜炎」および「眼瞼炎」によるものであった。日本人以外の被験者では、PT「結膜炎」（SOC「感染症および寄生虫症」内）は、トラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが、プラセボ投与群より高頻度であった。
- 注射部位に関する事象で、日本人と日本人以外の部分集団間に、明らかな傾向はなかった。

妊娠（5.4 項）

- AD 対象試験（完了した試験および実施中）において、データカットオフ（20■■年■■月■■日）時点までに、安全性データベースに、30 件の女性被験者の妊娠が報告された。報告された妊娠はいずれもトラロキヌマブ投与例であった。妊娠の転帰は、健常児の出産 13 件、妊娠中絶 11 件、自然流産 2 件および追跡不能 2 件であり、データカットオフ時点では、2 件が妊娠中であった。
- 42 歳の日本人女性被験者に妊娠が報告され、6 週目（妊娠）に妊娠中絶が行われた。合併症はなかった。
- これまでに入手されたデータから、トラロキヌマブは、妊娠または妊娠転帰に有害な影響をおよぼすことはないと考えるが、トラロキヌマブによる曝露が妊娠におよぼすリスクを評価するには、十分な情報量ではない。

他の特別な集団および状況における投与（5.5, 5.6, 5.7 および 5.8 項）

- AD を対象としたトラロキヌマブ試験において、トラロキヌマブ投与時に、症候性の過量投与の事象はなかった。
- トラロキヌマブの離脱症状またはリバウンド効果はなかった。
- トラロキヌマブの運転または機械操作能力におよぼす影響はなかった。

在宅投与（5.9 項）

グローバルデータ

- ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験の非盲検投与期間中、一部の国の被験者では、トラロキヌマブの自宅での自己投与を選択可能とした（在宅投与）。AE を解析した結果、適切な皮下（SC）投与のトレーニングを実施した場合、トラロキヌマブの自己投与の安全性は、治験実施施設でスタッフにより投与された場合と同等であった。

日本人データ

- J-ECZTRA 1 の非盲検投与期間では、トラロキヌマブを自己投与した日本人被験者数は少なかった。J-ECZTEND では大部分（約 96%）の被験者が自己投与を行ったが、その際のデータに基づくと、自己投与した日本人被験者のほうが、J-ECZTRA 1 の初期投与期間および非盲検投与期間において治験スタッフによる投与を受けた被験者より、AE の 100 PYE あたりの発現率（注射部位反応を含む）は低かった。

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述

1.1.1 背景

1.1.1.1 アトピー性皮膚炎

AD は、先進国では発現頻度の高い炎症性皮膚疾患である（Weidinger et al. 2018）。通常、AD は小児期に発症する。成人では、ある程度寛解の傾向はあるものの、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 人が成人期に発症する（Lee et al. 2019）。有病率は地域間で異なる。改訂版の UK Working Party の AD 定義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の結果、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 の症状には、激しい痒み、乾皮症および再発性の湿疹性皮膚病変が見られる。これらの症状は、患者の病態、生活の質、精神的健康、および労働生産性に大きな影響をおよぼす。世界人口のレベルでも、AD は影響が大きい皮膚疾患と位置づけられており、長年にわたって、多大な疾病負荷をもたらす（Murray et al. 2012; Vos et al. 2012）。

AD は慢性疾患にもかかわらず、有効かつ長期使用時に許容できる安全性プロファイルを有する治療選択肢は限られており、中等症から重症の AD の治療は困難を極める。通常、初診時に重症度分類に従って治療する「コントロールベース」および「リスクベース」の疾病管理モデルが推奨されている。AD の薬物治療アルゴリズムは、mild から high potency の外用療法へと進み、全身性免疫調節療法に至る場合もある。主要な治療ガイドラインでは、至適な外用療法では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）。

1.1.1.2 インターロイキン-13

IL-13 は免疫調節性サイトカインで、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 2020; Howell et al. 2007）。また IL-13 は、抗菌ペプチドの生産を低下させ病原体の持続性を高める（Nomura et al. 2003）。また、痒みの末梢性感覚ニューロンを刺激することにより、痒みのシグナル伝達を活性化する（Oetjen et al. 2017）。

IL-13 のこのような影響は、複雑な相互作用を起こす。すなわち、バリア機能は低下し、病原体が存続することで、アレルゲンや病原体の皮膚への侵入を容易にし、さらなる免疫活性化およ

び炎症を引き起こす。また、IL-13 は IgE の産生を促進し、肥満細胞の活性化する。アレルゲンが肥満細胞表面上で免疫グロブリン E (IgE) に架橋されると、ヒスタミンの放出と痒みは、さらに誘導される。その結果、痒みによる搔破が、皮膚バリアの物理的損傷を引き起こし、さらなる抗原および病原体の侵入を容易にし、さらに免疫活性化が促進されるという悪循環につながる。

1.1.1.3 トラロキヌマブ

トラロキヌマブは、IL-13 サイトカインを特異的に中和する完全ヒト免疫グロブリン G (IgG4) モノクローナル抗体で、IL-13 サイトカインと IL-13 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、SC 投与用の注射剤として提供される。

中等症から重症の AD 患者におけるアンメット・メディカルニーズが依然として存在していること、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 患者を対象としたトラロキヌマブの開発の根拠になる。

1.1.1.4 非臨床開発プログラムにおけるトラロキヌマブの安全性プロファイル

トラロキヌマブの非臨床安全性プロファイルを特徴付けるため、包括的な一連の毒性試験を実施した。その結果、トラロキヌマブの忍容性は良好であり、局所性または全身性の有害な影響はみられなかった。

トラロキヌマブは、細胞モデルではヒトおよびカニクイザルの IL-13 を同程度の強度で阻害するが、げっ歯類の IL-13 とは交差反応性がないため、毒性試験ではカニクイザルを使用した。

トラロキヌマブの忍容性は、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、最大 300 mg /動物/週の SC 投与で最長 13 週間、100 mg/kg/週の静脈内 (IV) 投与で最長 26 週間良好であった。これらの無毒性量 (NOAEL) の曝露量は、トラロキヌマブ 300 mg Q2W の臨床での曝露量の 24 倍 (IV) ~33 倍 (SC) の範囲であった。

トラロキヌマブは、カニクイザルの生殖 (精子パラメータおよび雄または雌の生殖器) または出生前および出生後の発達 (妊娠、胎児または出生後の成長および発達) に有害な影響を示さなかった。

トラロキヌマブはげっ歯類の IL-13 と交差反応しないため、げっ歯類を用いたがん原性試験は実施しなかった。その代わり、トラロキヌマブのがん原性の可能性についてのエビデンスの重み付け評価を実施した。全体的なエビデンスから、トラロキヌマブによる直接的または間接的ながん原性のリスクは小さいことが示唆される。

複数の反復投与毒性試験において ADA が検出されたが、トラロキヌマブの全身曝露の低下または関連する毒性はみられなかった。

非臨床開発プログラムにおけるトラロキヌマブの安全性プロファイルに関する詳細を M2.4 に示す。

1.1.2 臨床開発プログラム

本申請の安全性評価に含まれる臨床試験 24 試験の概要を Panel 1 に示す。本申請資料 (M2.7.4) では、グローバルおよび日本人の AD 試験の安全性を中心に記述する。

Panel 1 本申請に含まれているトラロキヌマブの臨床試験の概要 - すべての適応症

M2.7.4 JP CLINICAL SUMMARY OF SAFETY TRALOKINUMAB IN SUBJECTS WITH MODERATE-TO-SEVERE AD		M5.3.5.3 CLINICAL SAFETY IN OTHER INDICATIONS TRALOKINUMAB			
ATOPIC DERMATITIS PROGRAMME		OTHER INDICATIONS AND SUBJECT POPULATIONS			
Global	Japanese	Asthma	Healthy subjects	IPF	UC
Phase 3 ECZTRA 1 (1325) ^{JP} ECZTRA 2 (1326) ECZTRA 3 (1339) Phase 2 ECZTRA 5 (1341) Dose-finding trial ^{JP} (D2213C00001)	Phase 3 J-ECZTRA 1 (J-1325) J-ECZTEND (J-1337) ECZTRA 8 (1343) Phase 2 J-Dose-finding trial (J-D2213C00001)	Phase 3 STRATOS 1 STRATOS 2 TROPOS D2210C00029 ^{†, JP} Phase 2 CD-RI-CAT-354-1049 MI-CP199 CAT-354-0603 [†] MESOS Phase 1 CAT-354-0401 CAT-354-0602 [†] CD-RI-CAT-354-1054	Phase 1 MI-CP224 ^{JP} CAT-354-0703 D2210C00011	Phase 2 D2212C00002 CD-RI-CAT-354-1066 [†]	Phase 2 D2211C00001

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; IPF = idiopathic pulmonary fibrosis; JNDA = Japanese NDA; UC = ulcerative colitis

Notes: J- is used to annotate the Japanese subset of subjects in global trials. ^{JP} global trials with Japanese subjects; [†] = trial terminated prematurely

本安全性評価のグローバルパートは、AD を対象としたトラロキヌマブの完了した臨床試験 5 試験（AD プール）から構成される。これらの試験を 1.1.2.1.1 項に記載する：

- 第 3 相試験 3 試験（ECZTRA 1, 2 および 3 試験）
- 第 2 相試験 2 試験（ECZTRA 5 および D2213C00001 試験）

AD 試験の日本人パートは、AD を対象としたトラロキヌマブの臨床的有効性および安全性を評価した 4 試験における日本人成人被験者のデータから構成される：

- 第 3 相試験 3 試験（J-ECZTRA 1, J-ECZTEND および ECZTRA 8 試験）
- 第 2b 相試験 1 試験（J-D2213C00001）

これらの試験を 1.1.2.1.2 項に記載する。以下、国際共同試験における日本人被験者データのサブセットは、「J-」の接頭文字を付けて示す（J-ECZTRA 1, J-ECZTEND および J-D2213C00001）。安全性評価のグローバルパートおよび日本人パートを基に、日本人 AD 被験者を対象とするトラロキヌマブの安全な使用が裏付けられる。

本申請の安全性評価は、FDA および EMA への BLA および MAA 申請に含まれる完了した最初の臨床試験、ならびに J-ECZTEND（現在実施中の ECZTEND 試験のサブセット）および

ECZTRA 8 試験に基づく。FDA および EMA へ申請した際の安全性データは、ECZTRA 1, 2, 3 および 5 試験の最終 DBL を含め、本 2.7.4 では MedDRA バージョン 24.0 に更新した。

AstraZeneca 社が実施したその他の適応症（喘息、UC および IPF）を対象とした臨床開発プログラムは、有効性不十分のため、すべて中止された。これらの適応症（喘息、UC および IPF）の安全性データを「その他の適応症における臨床的安全性」に記載する（1.1.2.2 項に記載しており、M5.3.5.3「その他の適応症」）。これらのデータは、AD の安全性データの補足として用い、喘息プールを構成する喘息を対象とした 3 つの主要試験（STRATOS 1, STRATOS 2 および CD-RI-CAT-354-1049）の AE を提示するとともに、必要に応じて参照する（喘息プールについての詳細を 1.1.3.1.2 項に示す）。

トラロキヌマブのすべての試験の試験デザイン、目的、IMP の用量、投与経路、投与期間および無作為化された被験者数を含めた要約表を M5.2 に示す。

1.1.2.1 アトピー性皮膚炎を対象とする臨床試験

1.1.2.1.1 グローバルデータ

本申請資料では、グローバルデータは、AD を対象としたトラロキヌマブの国際共同試験 5 試験のデータ（AD プール）から成る（Panel 2）：

- 同じ試験デザインの 2 つの 52 週間の第 3 相トラロキヌマブ単剤投与試験（ECZTRA 1 および ECZTRA 2）
- 32 週間の第 3 相併用投与試験 1 試験（ECZTRA 3）
- 16 週間のワクチン応答試験 1 試験（ECZTRA 5）
- 12 週間の第 2b 相用量設定試験 1 試験（D2213C00001）

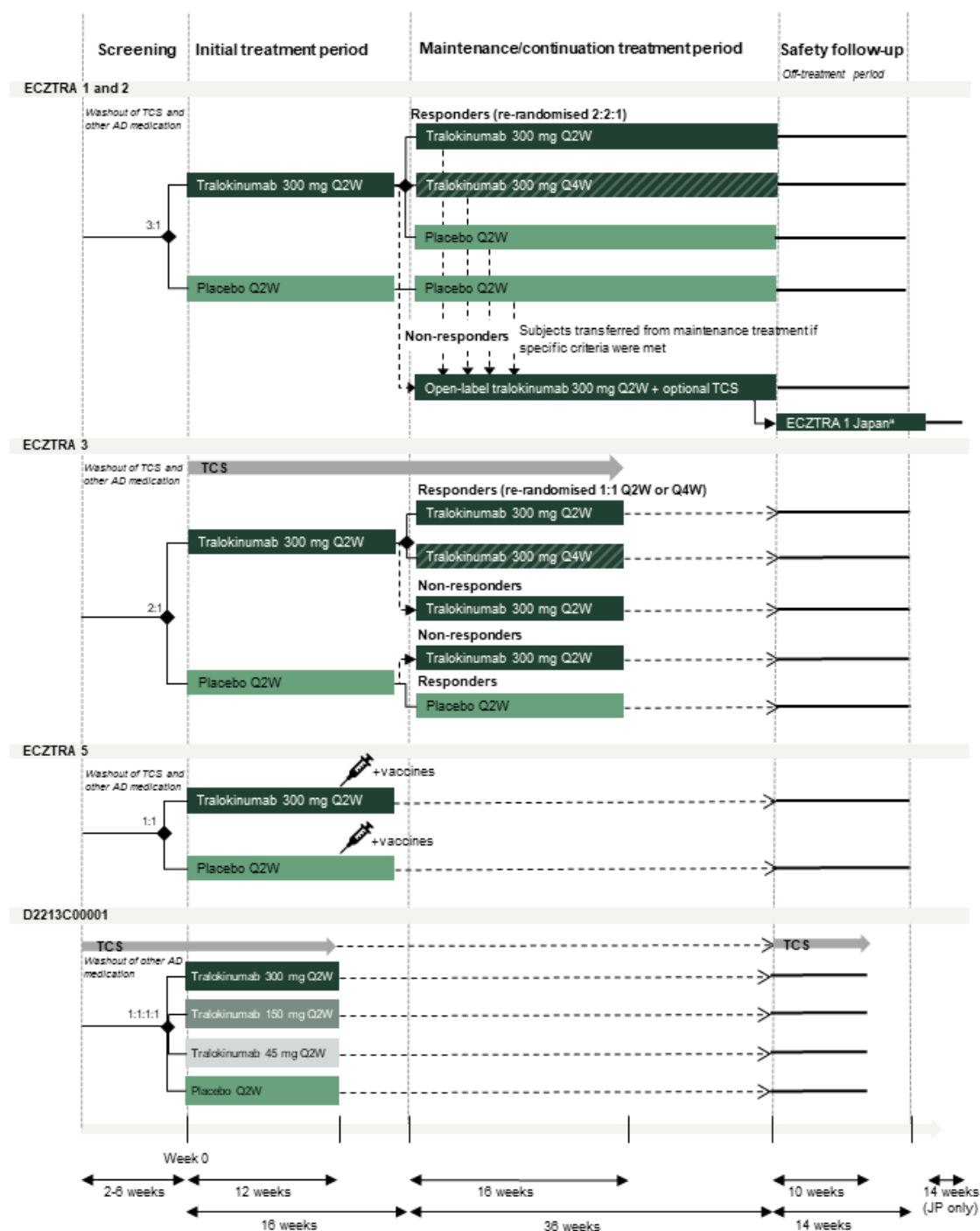
これらはすべて、12 週間から 16 週間の（初期）投与期間が設定された並行群間、プラセボ対照、無作為化二重盲検試験であり、安全性データを AD プールとして併合した（併合方針の詳細を 1.1.3.1.2 項に示す）。

主要第 3 相試験 3 試験（ECZTRA 1, 2 および 3 試験）の目的は、中等症から重症の AD 成人患者を対象に、トラロキヌマブ 300 mg を TCS と併用投与しない場合、または併用した場合の、有効性および安全性をプラセボと比較して検討することとした。

ECZTRA 5 試験の主な目的は、2 つの不活化ワクチン [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] への免疫応答を高める能力に対するトラロキヌマブの影響を評価することとした。この試験では、Week 16 で抗破傷風応答陽性を達成した被験者の割合と、Week 16 で抗髄膜炎菌応答陽性を達成した被験者の割合を評価した。

D2213C00001 試験の主要目的は、中等症から重症の AD 成人患者を対象に、トラロキヌマブ 45 mg, 150 mg または 300 mg と TCS を併用し、Q2W 投与したときの有効性を、プラセボ投与時と比較して評価することとした。この試験の結果から、ECZTRA 試験のトラロキヌマブ用量（300 mg）を選定した。

Panel 2 AD を対象とする国際共同臨床試験の試験デザインの概要



Abbreviations: AD = atopic dermatitis; EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; JP = Japan; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroid

Notes: Black diamonds represent randomisation; vertical black dashed lines represent treatment transfer for non-responders; horizontal dashed lines indicate direct transfer to safety follow-up period; clinical response was defined as 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

初期投与期間（ECZTRA 1, 2, 3, 5 試験および D2213C00001 試験）

ECZTRA 試験の無作為化初期投与期間は 16 週間で、いずれの試験も中等症から重症の AD 患者を対象とした。1 日目にトラロキシマブ 600 mg またはプラセボを負荷投与し、トラロキシマブ 300 mg Q2W またはプラセボ Q2W を投与した。D2213C00001 試験では、12 週間の無作為化投与期間が設けられた（Panel 2）。無作為化は以下のとおりであった：

- 第 3 相単剤投与試験 ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験では、それぞれ 802 例および 794 例をトラロキシマブ 300 mg Q2W 投与群またはプラセボ Q2W 投与群に 3:1 で無作為化した。
- 第 3 相併用投与試験 ECZTRA 3 試験では、380 例をトラロキシマブ 300 mg Q2W + TCS 投与群またはプラセボ Q2W + TCS 投与群に 2:1 で無作為化した。
- 第 2 相ワクチン応答試験 ECZTRA 5 試験では、215 例をトラロキシマブ 300 mg Q2W 投与群またはプラセボ Q2W 投与群に 1:1 で無作為化した。
- 第 2b 相 D2213C00001 試験では、204 例をトラロキシマブ 45 mg, 150 mg または 300 mg Q2W + TCS 投与群もしくはプラセボ Q2W + TCS 投与群に 1:1:1:1 で無作為化した。

ECZTRA 1, 2 および 3 試験では、初期投与期間終了時に、レスポnderを再無作為化した。クリニカルレスポンスは、Week 16 で、医師による包括的な評価（IGA）=0 もしくは 1 または 75%以上の湿疹面積・重症度指数スコアの低下（EASI-75）と定義した。Week 16 でクリニカルレスポンスを達成しなかった被験者（ノンレスポnder）は、ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験では Week 52 まで非盲検トラロキシマブ 300 mg Q2W + 任意の TCS 投与群に、ECZTRA 3 試験では Week 32 までトラロキシマブ Q2W + TCS 投与群に移行した。

ECZTRA 5 試験および D2213C00001 試験の被験者は、再無作為化されなかった。IMP の最終投与はそれぞれ Week 14 および Week 10 で、投与終了来院はそれぞれ Week 16 および Week 12 に実施した。

維持投与期間および非盲検投与期間（ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験）

ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験では、レスポnderをトラロキシマブ 300 mg Q2W 投与群、トラロキシマブ 300 mg Q4W 投与群またはプラセボ投与群に 2:2:1 で無作為化した（Panel 2）。初期投与期間にプラセボ投与群に無作為化され、Week 16 でクリニカルレスポンスを達成した被験者（レスポnder）は、維持投与期間でもプラセボ Q2W 投与を継続した。Week 16 でクリニカルレスポンスを達成しなかったトラロキシマブ投与群またはプラセボ投与群の被験者（ノンレスポnder）、および維持投与期間中に事前に規定された基準を満たした被験者は、最長 52 週間の非盲検トラロキシマブ 300 mg Q2W + 任意の TCS 投与群に移行した。詳細を M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR, 5.1 項および ECZTRA 2 CTR, 5.1 項に示す。両試験とも IMP の最終投与は Week 50 に実施し、投与終了来院を Week 52 に実施した。

Week 16 の再無作為化時にも非盲検投与への移行時にも負荷投与は行わなかった。

ECZTRA 1 試験において、Week 16 で非盲検トラロキヌマブ投与群に移行した日本人被験者では、52 週間以上の実薬投与期間を確保する目的で、初期投与期間の割り付けと関係なく、16 週間の追加の非盲検投与（Week 52～Week 68）を行った。

一部の国（日本を含む）では、投与期間を終了した適格被験者は、延長試験である ECZTEND 試験に移行することを可能とした。

継続投与期間（ECZTRA 3 試験）

ECZTRA 3 試験では、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 でクリニカルレスポンスを達成した被験者（レスポnder）を、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 で再無作為化した（Panel 2）。初期投与期間にプラセボ投与群に無作為化され、Week 16 にクリニカルレスポンスを達成した被験者は、継続投与期間でもプラセボ Q2W + TCS 投与を継続した。初期投与期間にトラロキヌマブ投与群またはプラセボ投与群に無作為化された被験者のうち、Week 16 ではクリニカルレスポンスの基準を満たさなかった被験者（ノンレスポnder）は、継続投与期間ではトラロキヌマブ Q2W + TCS が投与された。IMP の最終投与は Week 30 で実施し、投与終了来院は Week 32 に実施した。初期投与期間にトラロキヌマブが投与された継続投与期間の 3 投与群を総合的にトラロキヌマブ + TCS 全体として言及する。

安全性追跡調査期間

いずれの ECZTRA 試験でも、14 週間の安全性追跡調査期間（未投与期間）を設け、その終了時に安全性追跡調査来院を実施した。一部の国では、ECZTRA 1, 2, 3 および 5 試験の被験者は、初期投与期間の最終来院と安全性追跡調査来院の間のいずれの時点でも、任意に非盲検長期延長試験への移行を可能とした。したがって、すべての被験者から 14 週間の安全性追跡調査期の安全性データを得られたわけではない。

ECZTRA 1 試験において非盲検下、トラロキヌマブが 52 週間投与された日本人被験者は、ECZTEND 試験に直接移行した場合を除き、14 週間の安全性追跡調査期間（Week 68～Week 82）を実施した。

D2213C00001 試験では、安全性追跡調査期間は 10 週間とし、Week 16 および Week 22 に安全性追跡調査来院を実施した。長期投与試験に移行できる選択肢はなかった。

1.1.2.1.2 日本人データ

日本人データは、中等症から重症の AD 患者を対象とする臨床試験 4 試験のデータから構成される：

- **J-ECZTRA 1**：ECZTRA 1 試験における日本人被験者サブセット
- **J-ECZTEND**：実施中の ECZTEND 試験の日本人被験者サブセット
- **J-D2213C00001**：3 用量のトラロキヌマブ + TCS を検討した D2213C00001 試験の日本人被験者サブセット
- **ECZTRA 8**：日本人被験者を対象とするトラロキヌマブ + TCS の併用投与試験

初めの3試験（J-ECZTRA 1, J-D2213C00001 および J-ECZTEND）の日本人被験者は、国際共同試験全体集団（ECZTRA 1, D2213C00001 および ECZTEND）のサブセットである。

グローバルデータは、トラロキヌマブの安全性プロファイルの全体的評価に用いるが、日本人データは、日本人被験者を対象とする安全性プロファイルの評価に用いる。

J-ECZTRA 1における日本人被験者を対象としたトラロキヌマブの安全性プロファイルは、ECZTRA 1 試験および単剤投与プール（ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験）のトラロキヌマブの安全性プロファイルと同様で、トラロキヌマブの安全性プロファイルが日本人被験者とグローバル試験の試験全体集団との間で一致した。

ECZTRA 1 試験から ECZTEND 試験に移行した日本人被験者の安全性プロファイルは、ECZTRA 1 試験の初期投与期間および非盲検投与期間における日本人被験者の安全性プロファイルと同様であった。

ECZTRA 8 試験における日本人被験者のトラロキヌマブ + TCS の安全性プロファイルと、グローバル試験の ECZTRA 3 試験におけるトラロキヌマブ + TCS の安全性プロファイルを比較する。

日本人被験者を対象とした臨床試験のデザインの概要を Panel 3 および Panel 4 に図表で示す。試験デザインは以下の Panel に記載する。詳細を M5.2 ならびにモジュール 5 の個々の治験実施計画書および CTR に示す。

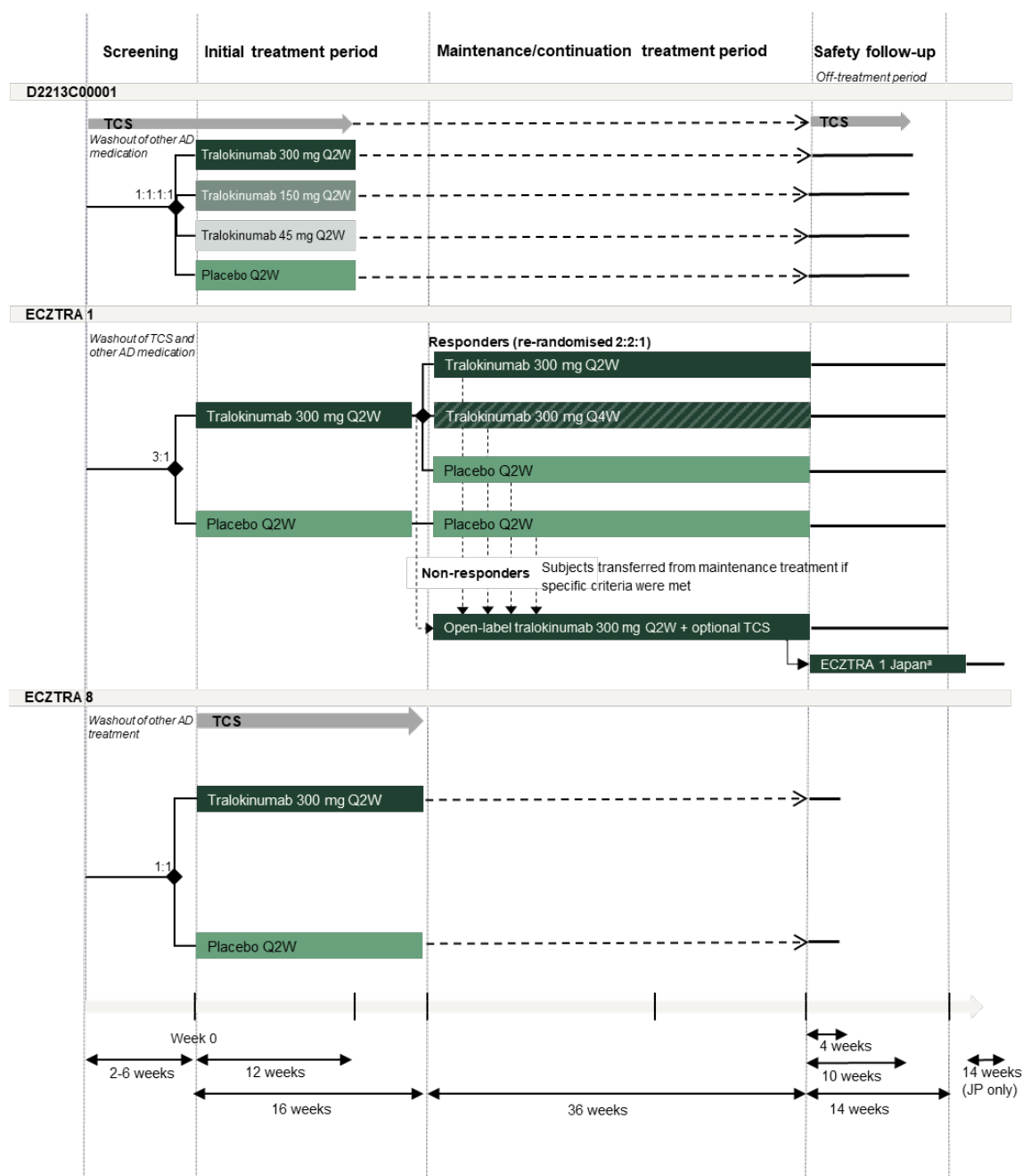
Panel 3 日本人被験者の臨床試験

Trial	JP subjects randomised	Treatments	Treatment duration
J-ECZTRA 1	127 Japanese subjects	Tralokinumab 300 mg Q2W, Q4W and Q2W ± TCS vs Placebo	16 – 68 weeks
J-dose-finding trial	19 Japanese subjects	Tralokinumab 45 mg, 150 mg and 300 mg vs Placebo (all Q2W + TCS)	12 weeks
J-ECZTEND	86 Japanese subjects	Tralokinumab 300mg Q2W ± TCS	≥52 weeks
ECZTRA 8	106 Japanese subjects	Tralokinumab 300mg Q2W + TCS vs Placebo + TCS	16 weeks

Note: J- is used to annotate the Japanese subset of subjects in global trials

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; JP = Japan; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroid

Panel 4 日本人 AD 患者を対象とする臨床試験の試験デザインの概要



Abbreviations: AD = atopic dermatitis; JP = Japan; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroid

Notes: Black diamonds represent randomisation; vertical black dashed lines represent treatment transfer for non-responders; horizontal dashed lines indicate direct transfer to safety follow-up period; clinical response was defined as 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

J-ECZTRA 1 : 52 週間の単剤投与試験の日本人サブセット

本試験は、全身療法が適用となる中等症から重症の AD 成人患者を対象に、トラロキヌマブ単剤投与時の有効性および安全性を評価した第 3 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。

本試験は、2～6 週間のスクリーニング期間、16 週間の初期投与期間（トラロキヌマブ 300 mg Q2W またはプラセボ）、36 週間の維持投与期間および非盲検投与期間（16 週時点で非盲検トラロキヌマブ投与群に移行した日本人被験者は追加で 16 週間の非盲検投与を受ける）、ならびに 14 週間の安全性追跡調査期間から構成される。初期投与期間後、レスポnderをトラロキヌマブ 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し、ノンレスポnderは非盲検のトラロキヌマブ 300 mg Q2W + 任意の TCS 投与期間に移行した。詳細を 1.1.2.1.1 項に示す。

J-ECZTEND : 日本人被験者における最低 1 年間の長期投与時のデータを含めた実施中の第 3 相長期延長試験 (ECZTEND) の日本人サブセット

ECZTEND 試験は、ECZTRA 試験（親試験）に参加した被験者を対象としたトラロキヌマブ Q2W ± TCS の長期有効性および安全性を検討する非盲検、単群、第 3 相試験である。本試験には、2 週間のスクリーニング期（親試験の最終期間と重なる可能性がある）および 0.5～5 年の長期投与期間（全地域における中止日まで）が含まれる。その後、4～16 週間の安全性追跡調査期間が実施される。

J-ECZTEND には、ECZTEND 試験データのサブセットが含まれる。J-ECZTEND サブセットは、本試験期間中 52 週間以上トラロキヌマブに曝露された日本人成人被験者のデータから構成される（被験者はいずれも ECZTRA 1 試験の被験者である）。これらの安全性データは、20 年 月 日のデータカットオフ日でデータベースより抽出された。

ECZTRA 8 : 日本人被験者を対象とした 16 週間併用投与試験

ECZTRA 8 試験は、全身療法が適用となる中等症から重症の日本人 AD 成人患者を対象に、トラロキヌマブを TCS と併用投与したときの有効性および安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同臨床試験である。

本試験は、2～6 週間のスクリーニング期間（AD 治療の休薬）、16 週間の投与期間（トラロキヌマブ 300 mg Q2W + TCS 投与群 vs プラセボ Q2W + TCS 投与群）および 4 週間の安全性追跡調査期間からなる。

試験が終了した適格被験者は、安全性追跡調査期間中に ECZTEND 試験に参加することを可能とした。ECZTRA 8 試験から ECZTEND 試験に移行した被験者は、本申請資料に含まれる J-ECZTEND サブセットに含まれない。

J-D2213C00001 : 3 用量のトラロキヌマブ + TCS を検討した 12 週間の D2213C00001 試験の日本人サブセット

本試験は、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、用量設定試験である。

本試験は、2 週間の導入期間（被験者を TCS のみで安定化）後、トラロキヌマブ Q2W 45 mg + TCS 投与群、150 mg + TCS 投与群または 300 mg + TCS 投与群もしくはプラセボ Q2W 群 + TCS 投与群へ無作為化し、12 週間投与した。

1.1.2.2 その他の適応症を対象とする臨床試験

トラロキヌマブの投与は、4 つの適応症（AD、喘息、UC および IPF）において評価された。

AD におけるトラロキヌマブの長期安全性を評価するため、喘息を対象とした第 2b 相用量設定試験（CD-RI-CAT-354-1049）および主要第 3 相試験 2 試験（STRATOS 1 および STRATOS 2）の統合データを本申請に含めた。また、これら 3 試験を喘息プール（1.1.3.1.2 項に示す）に含めた。これらの試験デザインは、無作為化、並行群間、プラセボ対照で、いずれも投与期間は 52 週間であり、被験者間で併用薬が類似していたことから、トラロキヌマブの喘息患者における安全性評価に際し、重要なデータであると考えた。これらの試験デザインの概要を M5.3.5.3 「その他の適応症」 Panel 2 に記載する。

上述の喘息を対象とした 3 試験に加え、3 つの適応症〔喘息（健康被験者を含む）、IPF および UC〕を対象に 14 試験が実施された（Panel 1）。これらの試験のうち、健康被験者を対象とする第 1 相試験（MI-CP224 試験）および喘息被験者を対象とする第 3 相試験（D2210C00029 試験）の 2 試験に日本人被験者が組み入れられた。D2210C00029 試験はトラロキヌマブの喘息試験の終了により早期に中止された。

これらの試験の要約を M2.7.6 に記載する。すべての試験の表形式の要約を M5.2 に示す。

1.1.3 安全性の評価方法

1.1.3.1 複数の文書にわたるデータ提示の構成

1.1.3.1.1 安全性データの評価に用いた文書

概要文書、報告書および補遺

AD 治療を対象とするトラロキヌマブの本申請では、安全性評価は以下の文書およびその補足となる添付資料に記載する：

- 臨床的安全性の概要（M2.7.4、本申請資料）：主に AD を対象とした臨床試験の成績（グローバルデータおよび日本人データ）および曝露プールの成績（当データセットの定義については 1.1.3.1.2 項に示す）に焦点を当てた。本申請資料は、喘息の主要な臨床試験 3 試験（喘息プール）の全体的な結論と、AD プールおよび喘息プールにおける ADA に関する全体的な結論により補足されている。

- その他の適応症を対象としたトラロキヌマブの臨床的安全性（M5.3.5.3「その他の適応症」）：その他の適応症を対象とした臨床試験の AE データの詳細な説明を示す。主に喘息プールに含まれる主要試験 3 試験の併合された AE データ（喘息集団におけるトラロキヌマブの総曝露の 92.5%を網羅）に焦点を置き、トラロキヌマブの長期安全性の評価を確認した。
- 免疫原性の統合的要約（M5.3.5.3 ISI）および ISI 補遺（M5.3.5.3 ISI 補遺）：トラロキヌマブの非臨床試験および臨床試験における ADA データを統合解析し、製剤に関するリスク因子、潜在的な免疫原性の臨床的リスクおよび生物学的分析法の概要を含めた。

個々の安全性評価および評価項目のデータ提示箇所の詳細を 1.1.3.1.2 項に記載する。

1.1.2 項に記載したとおり、トラロキヌマブは 4 つの適応症において検討された。申請対象となる適応症に関連する安全性文書およびコモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）の構成、およびその他の適応症の補足データの記載を以下に要約する。

表、図および一覧

表、図および一覧を M2.7.4 および M5.3.5.3 に記載する（添付資料の概要およびその提示箇所を添付資料一覧に示す）。

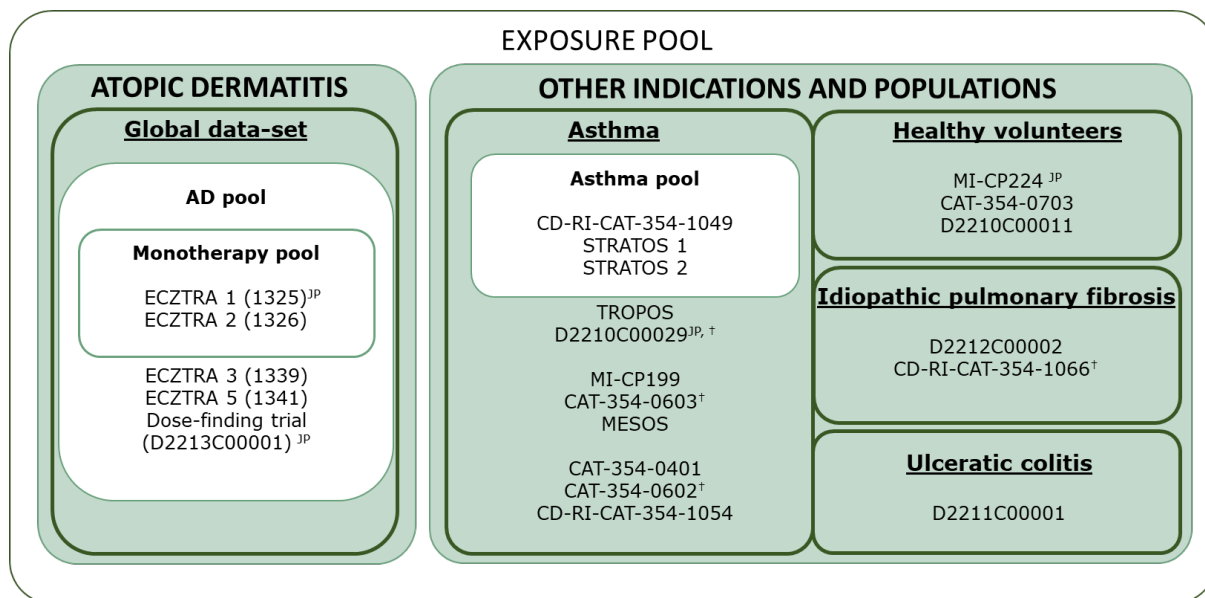
1.1.3.1.2 グローバルデータの併合と提示

臨床的安全性の要約は、医薬品規制調和国際会議（ICH）M4E（R2）に記載されている原則に基づき定義された、以下に示す安全性の重要なプールを用いて、グローバルデータを評価した：

- AD プール
 - AD プール（トラロキヌマブ 300 mg）－AD プール
 - AD プール（全用量）－一部変更版 AD プール
 - AD プール（ECZTRA 1, 2, 3, および 5 試験のみ）－一部変更版 AD プール
- 単剤投与プール
- ECZTRA 3 試験
- 用量設定試験（D2213C00001 試験）
- 喘息プール
- 曝露プール

主要なプールを Panel 5 に図で示す。各プールに含まれる試験を Panel 6 に示す。プールおよび主要な試験は、併合方針の根拠とともに以下で詳しく解説する。

Panel 5 グローバル安全性評価に用いた安全性プール



Abbreviations: AD = atopic dermatitis; ^{JP} trials with Japanese subjects; [†] = trial terminated prematurely

Notes: The white boxes mark the pools.

Panel 6 各プールの試験の概要

Indication	Phase	Trial/Pool	Exposure pool	AD pool	AD pool (all doses)	AD pool (ECZTRA trials only)	Mono-therapy pool	Asthma pool
		Tralokinumab doses	All doses	300 mg	All doses	300 mg	300 mg	300 mg
		Treatment periods	Entire	Initial	Entire	Initial	Initial/Maintenance/Open-label	
AD	3	ECZTRA 1 ^{JP}	x	x	x	x	x	
	3	ECZTRA 2	x	x	x	x	x	
	3	ECZTRA 3	x	x	x	x		
	2	ECZTRA 5	x	x	x	x		
	2	Dose-finding trial ^{JP} (D2213C00001)	x	x	x (all doses)			
Healthy subjects	1	MI-CP224 ^{JP}	x					
	1	CAT-354-0703	x					
	1	D2210C00011	x					
Asthma	3	STRATOS 1	x					x
	3	STRATOS 2	x					x
	3	TROPOS	x					
	3	D2210C00029 ^{†, JP}	x					
	2	CD-RI-CAT-354-1049	x					x
	2	MI-CP199	x					
	2	CAT-354-0603 [†]	x					
	2	MESOS	x					
	1	CAT-354-0401	x					
	1	CAT-354-0602 [†]	x					
	1	CD-RI-CAT-354-1054	x					
IPF	2	D2212C00002	x					
	2	CD-RI-CAT-354-1066 [†]	x					
UC	2	D2211C0000	x					

Notes: J-ECZTEND and ECZTRA 8 are not included in this panel as they are not part of the global data.

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; IPF: idiopathic pulmonary fibrosis; UC: ulcerative colitis; ^{JP} trials with Japanese subjects; [†] = trial terminated prematurely

AD プール

AD プール (300 mg, 初期投与期間) - 以下AD プール

AD プールには、AD を対象にトラロキヌマブ 300 mg が投与された第 2 相および第 3 相試験 5 試験 [ECZTRA 1, 2, 3, 5 試験および D2213C00001 試験 (完了済み)] が含まれる。TCS の併用の有無によらず、トラロキヌマブ 300 mg またはプラセボが投与された初期投与期間 (D2213C00001 試験の 12 週間および ECZTRA 試験の 16 週間) のデータを統合し、Week 16 までのトラロキヌマブの安全性プロファイルの概要を評価した。

AD プールの初期投与期間の統合データの主要なデータソースは、曝露、被験者の人口統計学的特性、既往歴、AE、注目すべき安全性領域およびバイタルサインの評価とした (要約を Panel 7 に示す)。

さらに、AD プールの安全性追跡調査期間の統合データを用いて、トラロキヌマブ中止時の安全性を評価した。この評価には、すべての AE および注目すべき安全性領域を用いた。

他の投与期間のデータは、以下の理由により併合されなかった：

- ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験の維持投与期間は 36 週間であるが、ECZTRA 3 試験の継続投与期間は 16 週間である (Panel 2)。
- ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験の維持投与期間の用法用量は、ECZTRA 3 試験の継続投与期間の用法用量が異なる (ECZTRA 3 試験ではレスポnder に対し、プラセボ投与群への再無作為化は行わなかった) (Panel 2)。
- ECZTRA 5 試験および D2213C00001 試験に初期投与期間後の投与期間がない (Panel 2)。

悪性腫瘍の進行は緩徐であり、また薬剤性肝毒性の発現はまれであることから、悪性腫瘍および肝関連の AE は、初期投与期間のデータではなく、試験期間全体として評価したほうがより適切であると判断した。

AD プール (全用量)

この一部変更版 AD プールには、AD プール + D2213C00001 試験の 45 mg および 150 mg 投与群の情報が含まれる。本プールは、死亡、注目すべき CV 事象およびまれな事象の解析に用いた：

- 死亡例は AD プール (全用量) の症例ごとに記載する。
- 注目すべき CV 事象およびまれな事象の記述は、AD プール (全用量) を対象とした。

D2213C00001 試験のすべての投与群の情報を含めたため、収集した事象数が増加した。

AD プール (ECZTRA 試験のみ)

AD プール (ECZTRA 1, 2, 3, および 5 試験のみ) は ECZTRA 試験のみを含み、D2213C00001 試験は除外した。以下の評価に際し、D2213C00001 試験データと ECZTRA 1, 2, 3, および 5 試験データを併合することは適切ではないと判断したため、本プールを用いた：

- 併用薬：D2213C00001 試験と ECZTRA 試験との間で、併用薬のコード化に使用されたドラッグディクショナリが異なる
- 臨床検査パラメータ：ECZTRA 試験と D2213C00001 試験との間の臨床検査の選定および検査時期に差がある
- ECG：D2213C00001 試験と ECZTRA 試験との間で、ECG を測定方法および評価方法に違いがある

単剤投与プール

単剤投与プールには、単剤投与試験である ECZTRA 1 試験および ECZTRA 2 試験が含まれる。両試験の試験期間、投与群、無作為化スケジュール、用法用量および適格性基準を同一とし、AD を対象にトラロキヌマブを単剤投与したときの安全性データの統合解析を可能とした。試験デザインは同一であり、この統合データをプラセボ対照の 16 週間の初期投与期間におけるトラロキヌマブの安全性および忍容性の評価と、その後の 36 週間の維持投与期間におけるトラロキヌマブの安全性評価に用いることが可能となる（Panel 2）。Week 16 のレスポnderをトラロキヌマブ 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、再無作為化した。再無作為化後の投与群間の比較に加え、維持投与期間と初期投与期間と間の AE の発現傾向を比較した。Week 16 のトラロキヌマブ投与群およびプラセボ投与群のノンレスポnderは、トラロキヌマブ 300 mg Q2W + 任意の TCS の非盲検投与期間に移行した。非盲検投与の開始時に 負荷投与は行わなかった。非盲検投与時の安全性データを別途表に示す。

ECZTRA 1 試験および ECZTRA 2 試験では、維持投与の被験者は、Week 22 またはそれ以降、いつでも非盲検投与に移行することを可能としたため、維持投与期間および非盲検投与期間の AE の発現頻度の比較は困難である。したがって、維持投与期間および非盲検投与期間の AE の解釈は、主に AE の 100 PYE あたりの発現率に基づく。

統合した単剤投与データを用いた曝露、被験者の人口統計学的特性、既往歴、併用薬、AE、注目すべき安全性領域の大部分、臨床検査パラメータ、肝関連の AE、ECG、バイタルサインおよび投与頻度に関する用量反応関係の評価を Panel 7 に要約した。

ECZTRA 5 試験（ワクチン応答試験）も単剤投与であったが、以下の理由からこの試験を単剤投与プールに含めるのは適切ではないと判断した：

- ECZTRA 5 試験の被験者は、トラロキヌマブおよびプラセボに加え、Week 12 に Tdap および髄膜炎菌ワクチンも投与されており（Panel 2）、AE の報告を交絡させる可能性があった。
- 維持投与期間と初期投与期間との間での安全性データの臨床的に意味のある比較を行うには、維持投与期間と初期投与期間とで同一の被験者が含まれる必要がある。しかし、ECZTRA 5 試験には維持投与期間が設けられていなかった。

ECZTRA 3 試験および D2213C00001 試験

ECZTRA 3 試験および D2213C00001 試験では、TCS を併用したときのトラロキシマブおよびプラセボの有効性ならびに安全性が検討された（Panel 2）。しかし、これら 2 試験間の試験デザインには大きな差があったため、併合することは適切ではないと考えた：

- 投与期間の差：ECZTRA 3 試験の初期プラセボ対照投与期間は 16 週間であったのに対し、D2213C00001 試験のプラセボ対照投与期間は 12 週間であった。
- TCS との併用：TCS の使用は、ECZTRA 3 試験では無作為化前 2 週間は許容されなかった（休薬）のに対し、D2213C00001 試験では無作為化前の 2 週間スクリーニング／導入期間に TCS が併用投与された。

以上の理由により、これらのデータは試験別に報告することが適切と考えた。TCS と併用投与したときのトラロキシマブの安全性プロファイルは、ECZTRA 3 試験のデータを基に評価し、D2213C00001 試験のデータは主に潜在的な用量反応関係の評価に用いた。

喘息プール

トラロキシマブの長期安全性を評価するため、52 週間のデータ [主要第 3 相試験 2 試験（STRATOS 1 および STRATOS 2）および第 2b 相試験 1 試験（CD-RI-CAT-354-1049）] を統合した。これらの試験では Week 16 の再無作為化を行わなかったため、この統合データはトラロキシマブ 300 mg Q2W またはプラセボのいずれかが 52 週間継続投与された場合の成績となる。

LEO Pharma 社（LEO）は、以下の理由から、これら 3 試験のデータを統合することは適切であると考えた：

- 3 試験すべてが類似した試験デザイン（無作為化、並行群間、プラセボ対照）、同じ投与期間（52 週間の単剤投与期間）で、3 試験とも完了していた
- 3 試験のいずれの被験者とも、受けた併用薬の背景が類似していた（吸入ステロイド薬および長時間作用性 β 刺激薬）
- 喘息集団におけるトラロキシマブの総曝露の 92.5%が網羅されていた

詳細を M5.3.5.3「その他の適応症」1.1.3.3 項に示す。

喘息プールの全体的なデータの概要を該当する項に記載し、M5.3.5.3「その他の適応症」に記載する詳細を相互参照として示す。

曝露プール

Panel 6 に、曝露プールに含まれたすべての試験の概要が示されている。曝露プールには、すべての適応症（AD、喘息、UC および IPF）および健康被験者を対象としたトラロキシマブの臨床試験が含まれる。試験デザインの特性および患者集団は多様であるため、このプールのデータは、開発プログラム全体の曝露、ならびに死亡および妊娠に関する結果の収集のため、M2.7.4 のみ用いた。また、曝露プールを用いて、注目すべき CV 事象およびまれな事象を検索した（M5.3.5.3「その他の適応症」2.1.6.9 項および 2.1.6.10 項に記載）。

用量-反応関係の評価および提示

用量-反応関係の評価を本申請資料の 2.1.7 項に記載する。AD 対象の D2213C00001 試験（トラロキヌマブ 45, 150 および 300 mg）のデータ，喘息対象の第 2a 相試験（トラロキヌマブ 150, 300 および 600 mg）のデータ，ならびに単剤投与プールおよび ECZTRA 3 試験における用法用量の比較（2 週間隔 vs 4 週間隔）に基づいてこの評価を行った。

安全性の統合データの提示

主として AD プールのデータを中心に安全性評価を行った。これは，AD プールには予定している対象患者集団が含まれていること，AD におけるトラロキヌマブの曝露データが含まれており，最長 16 週間の投与（TCS との併用の有無を問わない）の無作為化，二重盲検，プラセボ対照データの比較が可能となるためである。

個々の安全性評価に対する異なる安全性プールの使用については，Panel 7 に要約する。

Panel 7 統合した安全性のデータソースの概要

Data source	AD pool			Monotherapy pool	Combination therapy (ECZTRA 3)	Ongoing trials	Asthma pool ^a	Exposure pool
	300 mg	All doses	ECZTRA trials only ^k					
Periods used	Initial/ Safety FU ^b	All	Initial	Initial/Maintenance/ Open-label	Initial/Continuation	Until DLP	Treatment Safety FU	All
Exposure	X			X	X	X	X	X
Subject demographics	X			X	X		X	
Medical history	X			X	X		X ^c	
Concomitant medication			X	X	X		X ^c	
Common AEs (by PT and SOC)	X			X	X		X	
Deaths		X				X		X ^d
SAEs and AEs leading to permanent discontinuation of IMP	X			X	X	X	X	
Safety areas of interest (general)	X			X	X		X	
- Malignancies	X ^e							
- CV events of interest and rare events		X						X ^f
Dose-response relationship				X ^g	X ^h			
Clinical laboratory evaluations			X	X	X			
- Liver-related AEs	X ^e			X				
ADA	X ⁱ							
Vital signs	X			X	X			
ECG			X ^e	X				
Intrinsic/extrinsic factors				X			X	
Pregnancies ^j						X		X
Overdose	X			X				
Withdrawal and rebound	X			X ^g				
Effects on ability to drive or operate machinery or impairment of mental ability	X			X				
Home use				X				

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; ADA = anti-drug antibody; AE = adverse event; CV = cardiovascular; DLP = data lock point; ECG = electrocardiogram;

FU = follow-up; IMP = investigational medicinal product; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class

Notes: **a** = high-level summary in M2.7.4 and details provided in M5.3.5.3 Other indications; **b** = safety FU evaluated for common AEs (withdrawal and rebound) and most safety areas of interest; **c** = summarised by trial; **d** = deaths in AD trials are described in M2.7.4; deaths in remaining trials are described in M5.3.5.3 Other indications; **e** = all trial periods; **f** = described in M5.3.5.3 Other indications; **g** = based on maintenance treatment period; **h** = based on continuation treatment period; **i** = based on ADA ECZTRA analysis set, described in M5.3.5.3 ISI; **j** = from the safety database ; **k** = ECZTRA 1, 2, 3, and 5

1.1.3.1.3 日本人データの提示

日本人データは、中等症から重症の AD 患者を対象とした以下の臨床試験のデータで構成される：

- **J-ECZTRA 1**：単剤投与試験（ECZTRA 1 試験）における日本人被験者サブセット
- **J-ECZTEND**：長期延長試験（ECZTEND 試験）の日本人被験者サブセット
- **ECZTRA 8**：日本人被験者を対象としたトラロキヌマブ + TCS 併用投与試験
- **J-D2213C00001**：3 用量のトラロキヌマブ + TCS を検討する D2213C00001 試験の日本人被験者サブセット

日本人データを試験別に示し、以下の安全性評価に用いる：

- **J-ECZTRA 1**：単剤投与を受けた日本人被験者を対象にトラロキヌマブの安全性プロファイルの評価する。結果を ECZTRA 1 試験の試験全体集団および単剤投与プールと比較する。
- **J-ECZTEND**：日本人被験者を対象にトラロキヌマブの長期安全性および在宅投与時の安全性を評価する。結果を J-ECZTRA 1 の初期投与期間および非盲検投与期間の日本人被験者の結果と比較する。
- **ECZTRA 8**：日本人被験者を対象としたトラロキヌマブの併用投与（TCS 併用）における安全性プロファイルと、国際共同併用投与（TCS 併用）試験の ECZTRA 3 試験における安全性プロファイルの類似性を評価する。
- **J-D2213C00001**：主として有害事象に関するトラロキヌマブの用量-反応関係の可能性を評価する。

1.1.3.2 安全性評価および評価項目

本概要における安全性データを Panel 8 に示すパラメータの評価に基づいて提示する。

Panel 8 本概要で検討する安全性評価および評価項目

Assessment or endpoint	Cross-reference
Exposure	Section 1.2
Adverse events	Section 2
Common AEs	Section 2.1.1
Deaths	Section 2.1.2
SAEs	Section 2.1.3
AEs leading to permanent discontinuation of IMP	Section 2.1.4
Analysis of AEs by organ class	Section 2.1.5
AESIs and other safety areas of interest, including CV events of interest and rare events	Section 2.1.6
Dose-response relationship	Section 2.1.7
Adverse drug reactions	Section 2.1.8
Clinical laboratory evaluations	Section 3
Biochemistry	Section 3.2
Haematology and serology	Section 3.3
ADA	Section 3.4
Vital signs, physical findings, and other observation related to safety	Section 4
Blood pressure and pulse	Section 4.1
ECG	Section 4.2
Safety in special groups and situations	Section 5
Intrinsic factors	Section 5.1
Extrinsic factors	Section 5.2
Drug interactions	Section 5.3
Use in pregnancy and lactation	Section 5.4
Overdose	Section 5.5
Drug abuse	Section 5.6
Withdrawal and rebound	Section 5.7
Effects on ability to drive or operate machinery or impairment of mental ability	Section 5.8
Home use	Section 5.9

Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; AE = adverse event; AESI = adverse events of special interest; CV = cardiovascular; ECG = electrocardiogram; IMP = investigational medicinal product; SAE = serious adverse event

AE の収集

AE の収集は、すべての ECZTRA 試験において、被験者から文書による同意取得後の治験関連手順の開始時点から、治験の完了時（安全性追跡調査来院と定義）まで行った。

親試験 ECZTRA 試験と延長試験 J-ECZTEND における AE の重複報告を避けるため、親試験の最終来院前までに発現した AE は、すべて親試験の AE として報告した。AE が持続している場合は、J-ECZTEND においても既往歴として記録した。親試験の最終来院後および延長試験への参加同意取得後に発現した AE は、J-ECZTEND の AE として記録した。

AD を対象とした第 2b 相用量設定試験（D2213C00001）では、同意書への署名時点から追跡調査期間（最終投与後 12 週間）を含めた投与期間を通して AE を収集した。

ECZTRA 試験および J-ECZTEND では、重症度を「軽度」、「中等度」または「重度」で分類した。D2213C00001 試験では 5 段階評価を使用し、グレード 1 を軽度、グレード 2 を中等度、グレード 3, 4 および 5 を重度とした。ECZTRA 試験期間中、重症度が悪化した場合、新規 AE として報告した。D2213C00001 試験ではこのような規定はなかった。

すべての試験において、被験者から報告された AE または治験担当医師により観察された AE を症例報告書（CRF）の AE フォームで記録した。

AE のコード化および既往歴

本安全性概要では、AE のすべての解析／統合解析は、MedDRA バージョン 24.0 でコード化された AE に基づく。ただし、喘息プールは MedDRA バージョン 20.0 でコード化されている。個々の CTR では、AE はバージョン 24.0 以前の MedDRA バージョンでコード化されているため、本安全性概要と個々の CTR との間で、SOC および PT のコード化に違いがあることに注意すべきである。CTR、M2.7.4 および M5.3.5.3 ISS において、すべての AE のコード化および既往歴のデータに使用された MedDRA バージョンの概要を Panel 9 に示す。MedDRA バージョン 24.0 とバージョン 20.0 でコード化した AE 間の違いの概要を M2.7.4 Appendix B に示す。

Panel 9 M2.7.4 および M5.3.5.1～M5.3.5.3 における臨床文書で使用された
MedDRA バージョン

Trial	M2.7.4 Summary of safety	M5.3.5.3 ISS Safety in other indications	CTRs and CTR Addenda	Narratives
Pools - AD pools - Mono pool - Exposure pool - Asthma pool	Version 24.0 Version 24.0 Version 24.0 Version 20.0	NA NA Version 20.0 Version 20.0	NA	NA
ECZTRA 1 ECZTRA 3	Version 24.0 Version 24.0	NA NA	Version 20.0 Version 20.0	Version 20.0 Version 20.0
ECZTRA 2 ECZTRA 5	NA NA	NA NA	Version 20.0 Version 20.0	Version 20.0 Version 20.0
Dose-finding trial	Version 24.0	NA	Version 18.1	Version 18.1
J-ECZTEND	Version 24.0	NA	Version 20.0	Version 20.0
ECZTRA 8	Version 24.0	NA	Version 24.0	Version 24.0

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; CTR = clinical trial report; NA = not applicable

FDA および EMA への BLA および MAA は、MedDRA バージョン 20.0 を用いてコード化した。

特に注目すべき有害事象

すべての ECZTRA 試験および J-ECZTEND において、AD 治療におけるモノクローナル抗体の注目すべき安全性領域の可能性を確立するため、Panel 10 に記載する AESI を治験実施計画書に事前に規定した。D2213C00001 試験では AESI は事前に規定されなかった。これらの事象の包括的な評価を実施するため、Panel 10 に記載する AE フォームで追加情報を収集した。

Panel 10 AESI について収集した追加情報

AESI	提供される追加情報（入手可能な場合 ^{a)}
ヘルペス性状湿疹	<p>皮膚所見：</p> <ul style="list-style-type: none"> 病変の種類 播種性／限局性 部位 目視可能な湿疹のある部位にみられる／目視可能な湿疹なし／湿疹のある部位とない部位にみられる 単形性／多形性 <p>単純ヘルペスウイルスの検出</p>
無作為化後に診断された悪性腫瘍（基底細胞癌，限局性皮膚有棘細胞癌および子宮頸部上皮内癌を除く）	<p>組織検査報告書</p> <p>腫瘍評価</p> <p>治療（手術，放射線，化学療法，その他）</p>
全身療法が必要な皮膚感染	<p>皮膚スワブ：</p> <p>転帰</p>
眼障害（結膜炎，角結膜炎および角膜炎）	<p>病型（感染性，非感染性，その他，不明）</p> <p>細菌培養検査結果（細菌性の場合）</p> <p>単純ヘルペス性角膜炎の診断（ウイルス性の場合）^b</p> <p>眼科医により確認された診断内容</p>

注： **a** = CRF に記録する追加データは必須ではないが，標準的な診察の一環として入手している場合には治験担当医師が報告することとした。**b** = 角膜炎のみ

その他の注目すべき安全性領域

本項で示すその他の注目すべき安全性領域は，モノクローナル抗体の投与に伴う既知のリスク，トラロキヌマブで解明されている作用機序（IL-13 を標的），他のモノクローナル抗体に報告されたことがある AE，さらに規制当局の関心に基づいて設定した。

これらの領域は以下により構成される：

- 重度または重篤な感染症：
 - 重度の感染症
 - 重篤な感染症
 - 非経口抗生剤による治療を要する全ての感染症
 - 2 週間を超える経口抗生剤／抗ウイルス薬／抗真菌薬による治療を要する全ての感染症
 - 日和見感染
 - 臨床的な内部寄生虫症
 - 結核感染
- アナフィラキシーおよび重篤なアレルギー反応
- 免疫複合体病
- 注射部位反応

- 投薬過誤
- 自殺傾向
- 注目すべき CV 事象
- まれな事象

臨床検査の評価

ECZTRA 1, 2, 3, および 5 試験において、臨床検査用検体をスクリーニング、ベースライン、投与期間中は 4 週間隔で、および安全性追跡調査来院時に採取した。検体は中央検査機関で解析し、基準範囲外の結果は、すべて治験担当医師が「臨床的に重要」もしくは「臨床的に重要ではない」を評価した。

D2213C00001 試験では、検体をスクリーニング、ベースライン、Week 4, Week 12 および安全性追跡調査来院時に採取した。検体は中央検査機関にて解析した。

ECZTRA 1, 2, 3, および 5 試験と D2213C00001 試験間の臨床検査の評価に違いがあるため、本安全性概要で提示する臨床検査評価の AD プールには ECZTRA 1, 2, 3, および 5 試験の臨床検査データのみ含めた〔統計結果では「AD プール（ECZTRA 試験のみ）」と記載〕。

J-ECZTEND では、スクリーニング、ベースラインおよび投与期間中 8 週ごとに検体を採取した。

ECZTRA 8 試験では、検体をスクリーニング、ベースライン、Week 16 および安全性追跡調査来院時に採取した。中央検査機関で検体の分析を行った。

AD を対象とした 5 試験（AD プール）、J-ECZTEND および ECZTRA 8 試験で評価された個々の臨床検査パラメータの概要を Panel 11 に記載する。統計手法を 1.1.3.6 項に示す。

ECZTRA 1, 2, 3, および 5 試験の ADA は、別途、免疫原性の統合要約（ISI）およびその ISI 補遺（M5.3.5.3 ISI, M5.3.5.3 ISI 補遺）に詳しく記載する。J-ECZTEND の ADA は、M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR に、ECZTRA 8 試験の ADA は、M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR に記載する。全体的なデータの概要を 3.4 項で提示する。

尿検査は個々の CTR に記載する（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR, M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR, M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR, M5.3.5.1 ECZTRA 5 CTR, M5.3.5.1 D2213C00001 CTR, M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR および M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR に示す）。

Panel 11 中央検査機関による血液／血清検体の臨床検査

臨床評価	パラメータ	該当する試験	
		ECZTRA 試験 および ECZTEND	D2213C00001 試験
血液生化学検査（血清）			
電解質	ナトリウム	X	X
	カリウム	X	X
	カルシウム	X	X
	重炭酸 ^a	-	X
	クロール ^a	-	X
腎機能	クレアチニン	X	X
	尿素窒素	X	-
	アルブミン	X	X
	蛋白	X	-
肝機能	アルカリホスファターゼ	X	X
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	X	X
	アラニンアミノトランスフェラーゼ	X	X
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ	X	X
	ビリルビン ^b	X	X
脂質	コレステロール	X	-
	LDL コレステロール	X	-
	HDL コレステロール	X	-
	トリグリセリド	X	-
その他	ブドウ糖（非空腹時）	X	X
	トリプターゼ ^{c, a}	X	-
	乳酸脱水素酵素 ^d	X	-
	IgE ^d	X	X
血液学的検査（血液）			
赤血球	赤血球	X	X
	ヘマトクリット	X	X
	ヘモグロビン	X	X
	平均赤血球容積	X	X
	平均赤血球ヘモグロビン濃度	X	X
白血球（白血球分画）	白血球	X	X
	好中球，好中球／白血球（％）	X	X
	リンパ球，リンパ球／白血球（％）	X	X
	単球，単球／白血球（％）	X	X
	好酸球，好酸球／白血球（％）	X	X
	好塩基球，好塩基球／白血球（％）	X	X
血小板	血小板	X	X

略語：HDL = 高密度リポタンパク質，LDL = 低密度リポタンパク質，ULN = 基準値上限

注： **a** = 観察数が限られているため本項では要約しない， **b** = ECZTRA 試験および J-ECZTEND では、ビリルビンが ULN を上回った場合は、直接および間接ビリルビンも測定する必要があった。
c = アナフィラキシーが疑われる場合のみ測定， **d** = M2.7.2 の 3 項に記載するバイオマーカー。
ECZTRA 8 試験では、乳酸脱水素酵素の検査は行わなかった。

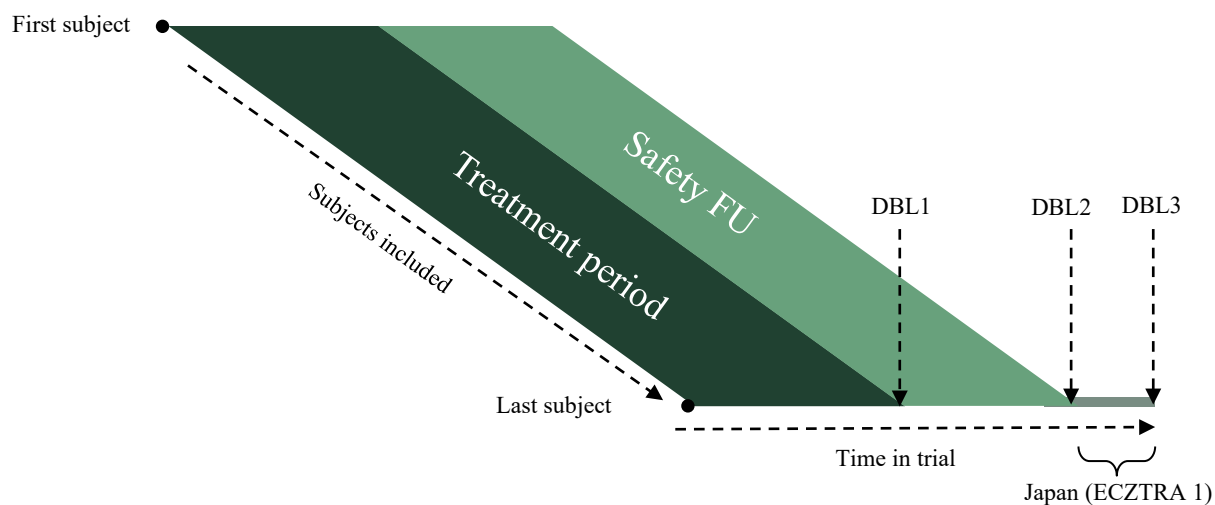
1.1.3.3 データカットオフ

ECZTRA 1, 2, 3 および 5 試験には、治験実施計画書において、各試験で複数回の DBL が予定された。本 M2.7.4 には、各 ECZTRA 試験の最終 DBL のデータを記載する。CTR に用いられた DBL は、本 M2.7.4 に用いられた DBL とは異なる。どの DBL が CTR と本概要に含まれているかを比較した要約を Panel 14 に示す。

ECZTRA 試験の DBL の相違による CTR と M2.7.4 の DBL データセットの違いを、Panel 12 に図示し、DBL の方針を本項に記載する：

- DBL 1 では、すべての被験者の投与終了来院時（IMP の最終投与から 2 週間後）（来院日を含める）までのすべてのデータ、および大部分の被験者の安全性追跡調査までの情報を含めた。DBL 1 では、最終被験者の投与終了来院時まで安全性追跡調査期間が完了していなかった被験者の安全性追跡調査の情報は、含まれていない。したがって DBL 1 にはすべての有効性データおよび無作為化投与期間に収集されたすべての安全性、PK および ADA データが含まれる。唯一の除外は ECZTRA 1 試験の日本人被験者サブセットで、日本人被験者は非盲検投与期間が延長されたため、日本人以外の被験者の最終投与終了来院時には、日本人被験者では非盲検投与を完了していなかった。
- DBL 2 では、すべての被験者の試験終了時まで（終了日を含む）のすべてのデータを含めた。ただし ECZTRA 1 試験の日本人被験者のサブセットは除外した。このサブセットには日本人被験者のみが含まれ、日本人以外のすべての被験者の試験完了時点では、このサブセットは安全性追跡調査期間を終了していなかった。
- DBL 3 は ECZTRA 1 試験のみに適用され、DBL2 ではすべての情報が得られなかった少数の日本人被験者の安全性追跡調査データを含む、すべての被験者のすべてのデータが含まれる。

Panel 12 ECZTRA 1, 2, 3 および 5 試験における DBL の方針の図



Abbreviations: DBL = database lock; FU = follow-up

CTR および M2.7.4 に用いる DBL 日を Panel 13 に表で示す。







Panel 13 ECZTRA 1, 2, 3 および 5 試験の CTR および CTD のデータベースロック日

Trial	Data lock point used in main CTRs	Final data lock point used in JNDA
ECZTRA 1	DBL 2: ■-■-20■	DBL 3: ■-■-20■
ECZTRA 2	DBL 2: ■-■-20■	DBL 2: ■-■-20■
ECZTRA 3	DBL 1: ■-■-20■	DBL 2: ■-■-20■
ECZTRA 5	DBL 1: 17-Sep-2019	DBL 2: ■-■-20■

Abbreviations: CTD = common technical document; CTR = clinical trial report; DBL = database lock; JNDA = Japanese New Drug Application

本申請に含めた試験に用いたデータカットオフ日をすべて Panel 14 に要約する。

Panel 14 本概要に含めた試験および統合解析に用いたデータ

Trial	Data pool				Data cut-off ^a for M2.7.4 / CTR
	AD pool	Monotherapy pool	Asthma pool	Exposure pool	
<i>Atopic dermatitis</i>					
ECZTRA 1 ^{JP}	X	X		X	DBL 3/DBL 2 ^b
ECZTRA 2	X	X		X	DBL 2
ECZTRA 3	X			X	DBL 2/DBL 1 ^c
ECZTRA 5	X			X	DBL 2/DBL 1 ^d
Dose-finding trial ^{JP}	X			X	DBL
J-ECZTEND ^{JP}					 -  -20 
ECZTRA 8 ^{JP}					 -  -20 
<i>Asthma</i>					
STRATOS 1			X	X	DBL 2
STRATOS 2			X	X	DBL
CD-RI-CAT-354-1049			X	X	DBL
TROPOS				X	DBL
D2210C00029 ^{JP}				X	DBL
MESOS				X	DBL
CAT-354-0603				X	DBL
CAT-354-0602				X	DBL
CAT-354-0401				X	DBL
CD-RI-CAT-354-1054				X	DBL
MI-CP199				X	DBL
<i>Healthy subjects</i>					
D2210C00011				X	DBL
MI-CP224 ^{JP}				X	DBL
CAT-354-0703				X	DBL
<i>Ulcerative colitis</i>					
D2211C00001				X	DBL
<i>Idiopathic pulmonary fibrosis</i>					
D2212C00002				X	DBL
CD-RI-CAT-354-1066				X	DBL

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; CTR = clinical trial report; DBL = database lock (trial-level); PMDA = Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Notes: **a** = unless otherwise noted, only one DBL was performed per trial; **b** = not including full safety follow-up information for 5 Japanese subjects who had a prolonged open-label treatment period; **c** = not including full safety follow-up information for 43 subjects; **d** = not including full safety follow-up information for 27 subjects; **e** = the trial was terminated prematurely; **JP** = trial includes Japanese subjects

Panel 14 に示すとおり、ECZTRA 1 試験および ECZTRA 2 試験は DBL 2 に基づき CTR で、ECZTRA 1 試験は DBL 3 および ECZTRA 2 試験は DBL 2 に基づき本概要で報告され、ECZTRA 3 および ECZTRA 5 試験は、DBL 1 に基づき CTR および DBL2 に基づき本概要で報告されている。これは、CTR が最終化された時点で 75 例（ECZTRA 1 試験の日本人被験者 5 例、ECZTRA 3 試験の 43 例および ECZTRA 5 試験の 27 例）が安全性追跡調査期間を終了していなかったことを示している。CTR は、それぞれの補遺において最終の安全性追跡調査データにより更新された：

- M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR 補遺
- M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR 補遺
- M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR 補遺
- M5.3.5.1 ECZTRA 5 CTR 補遺

J-ECZTEND のデータカットオフ日は 20 年 月 日である。これにより、日本人被験者 100 例以上がデータカットオフ日時点で 1 年以上曝露していたことが確認された。これらの日本人被験者全員は、ECZTRA 1 試験の完了後に ECZTEND 試験に移行していた。

各被験者の叙述（SAE および死亡）のカットオフ日は 20 年 月 日である。

妊娠転帰および新たな妊娠のカットオフ日は 20 年 月 日である。

1.1.3.4 安全性データの入手源

ECZTRA 1, 2, 3, 5, 8 および D2213C00001 試験および J-ECZTEND の安全性データは LEO の臨床データベースに基づく。さらに、LEO の医薬品安全性監視用の安全性データベース（医薬品安全性監視データベース）においても、安全性データは収集されている。

叙述

叙述に関する情報は、LEO の医薬品安全性監視データベースにおけるデータに基づく。

妊娠

妊娠の情報は、医薬品安全性監視データベースに基づく。

SAE

試験実施中、SAE 情報は、臨床データベースおよび医薬品安全性監視データベースの両者に入力した。所定の試験最終 DBL 後に SAE 情報の更新（新規 SAE を含める）があった場合、医薬品安全性監視データベースのみ更新し、臨床データベースは更新しなかった。試験の最終 DBL 後に SAE の更新（または新規情報）があった場合などの、新たに生じた重要な安全性情報は、医薬品安全性監視データベースから取得し、本申請資料に含めた。

デジタル ECG

ECZTRA 試験では、4.1 項に詳述のとおり、デジタル形式の ECG は、各実施医療機関から専門の開発業務受託機関（CRO）に転送され、訓練を受けた心臓専門医が中央検査機関で評価した。その後、ECG パラメータデータおよび全体的な ECG 評価結果は、LEO の臨床データベースに転送された。ECG パラメータの記述統計による表の作成は LEO が行った。

CRO は、ECG 間隔解析（中心傾向およびカテゴリカルの外れ値を評価）、定性的波形解析および専門家による全体的な評価を含めた試験別の報告書をまとめ、LEO に提出した。外れ値の解析結果および ECG の異常の可能性は、外部の ECG 報告書（M5.3.5.3 に記載）に基づき、4.2.3 項に要約する。

1.1.3.5 解析対象集団

1.1.3.5.1 グローバルデータの解析対象集団

統合解析

統合データの解析および提示にあたって、Panel 15 に要約した解析対象集団の定義を設定した。

Panel 15 統合解析に用いた解析対象集団の定義

解析対象集団	適応期間	適応プール		定義
		単剤投与 プール	AD プール	
安全性解析対象 集団	初期投与期間	X	X	IMP に曝露されたすべての 無作為化された被験者
維持投与安全性 解析対象集団	維持投与期間	X		再無作為化され、維持投与期間 中に IMP の投与を 1 回以上受け たすべての被験者
非盲検安全性 解析対象集団	非盲検投与 (16 週以降)	X		非盲検投与に移行し、非盲検投 与中、IMP の投与を 1 回以上受 けたすべての被験者
安全性追跡調査 解析対象集団	安全性追跡調査期間	X	X	最終連絡日が曝露終了日以降で あった被験者（投与期間を完了 した被験者）または IMP の完全 な中止日以降であった被験者 （投与期間を完了しなかった被 験者）すべて

略語：AD = アトピー性皮膚炎，IMP = 治験薬

安全性の解析には「actual treatment」の原則が適用された。初期投与期間（すべての被験者）および維持投与期間（トラロキヌマブレスポンダー）における「actual treatment」の定義は、

M5.3.5.3 ISS SAP AD に記載されている。Week 16 のプラセボレスポンダーは、概要表の「Week 16 のプラセボレスポンダー／プラセボ」欄に提示する。

試験別のデータ提示のための解析対象集団

併用投与（ECZTRA 3 試験）

ECZTRA 3 試験の初期投与期間は、安全性解析対象集団〔統合解析の定義に同じ（Panel 15 に示す）〕に基づき解析した。

継続投与期間では、再無作為化され、継続投与を 1 回以上受けたすべての被験者から成る継続投与安全性解析対象集団に基づき解析した。被験者を投与に従って表に示した。

安全性追跡調査期間では、安全性追跡調査解析対象集団〔統合解析の定義に同じ（Panel 15 に示す）〕に基づき解析した。

第 2b 相用量設定試験（D2213C00001）（すべての被験者）

2.1.7 項の用量反応関係の評価およびトラロキヌマブの安全性評価に際し、D2213C00001 試験データの安全性解析は、無作為化され IMP が投与された被験者を、来院時に実際に受けた最高用量に基づき解析した（as-treated 集団）。本 M2.7.4 では、安全性データを投与期間および安全性追跡調査期間とで別々に示す（ただし、試験期間全体について示す臨床検査パラメータは除く）。CTR では、試験期間全体についての安全性データを示す。

1.1.3.5.2 日本人データの解析対象集団

試験別のデータ提示のための解析対象集団

単剤投与（J-ECZTRA 1）

ECZTRA 1 試験の日本人被験者を対象としたトラロキヌマブの安全性評価は、統合解析と同じ定義に従い、初期投与期間の安全性解析対象集団、維持投与の安全性解析対象集団および非盲検安全性解析対象集団のサブセットに基づいて解析を行った（Panel 15 に示す）。

長期安全性延長試験（J-ECZTEND）

日本人被験者を対象としたトラロキヌマブの長期安全性の評価は、ECZTEND 試験の安全性解析対象集団のサブセットに基づいて解析を行った。このサブセットは、データカットオフまでに IMP が投与されたすべての日本人被験者から構成された。これら日本人被験者はいずれも ECZTRA 1 試験から移行した被験者であった。

併用投与（ECZTRA 8）

ECZTRA 8 試験における日本人被験者を対象とした TCS との併用投与におけるトラロキヌマブの安全性評価は、統合解析と同じ定義による安全性解析対象集団に基づいて解析を行った。

第 2b 相用量設定試験（J-D2213C00001）

2.1.7 項の用量反応関係の評価および日本人被験者を対象とするトラロキヌマブの安全性評価は、無作為化され IMP の投与を受けた被験者の日本人サブセットからなる投与された集団（as-

treated 集団)に基づいて安全性解析を行った。日本人被験者の結果は、D2213C00001 試験のすべての被験者と同様に解析し示した。

1.1.3.6 統計手法および安全性の提示

統計解析計画

中等症から重症の AD 患者の治療を対象としたトラロキヌマブ臨床試験の統合安全性データの解析計画を統計解析計画書 (SAP) (M5.3.5.3 ISS SAP AD) に記載した。個々の試験の統計解析計画書を個々の臨床試験報告書とともに M5.3.5 に記載する。

データの併合

異なる試験データを要約する際には、被験者が異なる試験に参加したことを無視（解析にあたりすべての被験者に同じ重みを付ける）して各投与群を単純に併合する方法と、試験間の潜在的な差を考慮し、試験固有の推定値の重み付け平均を用いる方法がある。

Panel 16 の AD プールに示すとおり、無作為化計画が試験間で異なる場合、後者に利点があると考えられる。併合した試験で見られた結果 (AE 発現率など) も異なる場合、単純に併合すると誤った推定につながりかねない。そこで、誤った結論に至るリスクを低減する方法を以下に述べる。

単剤投与プール

単剤投与プールでは、両試験とも 3:1 で無作為化されたため、単純なデータ併合を行った。したがって、例えば AE 発現率など、試験間で異なる可能性のあるものは、プラセボ投与群とトラロキヌマブ Q2W 投与群の併合データにおいても同様に、同じ試験間の影響をうけると考えており、誤解を招くような結果を生じないと考えている。

AD プール

Panel 16 に示すとおり、トラロキヌマブ投与群 (全体) およびプラセボ投与群 (全体) への無作為化割合は試験間で異なっており、すべてのデータを単純に併合すると、トラロキヌマブ対プラセボで 2.36:1 の割合 (1,605:680) (曝露被験者数に基づく) となる。その場合、試験間の無作為化の割合の差が、たとえ試験の投与群間で同じ相対的な差が示されたとしても、全体プールと個々の試験との間で投与群間の AE 発現率の差などで別の相対的な差、すなわち誤った結果を導く可能性がある。

Panel 16 AD プールにおける試験別および投与（全体）別の曝露被験者数 - 初期投与期間

Trial	Tralokinumab total	Placebo total	Randomisation ratio	Adjusted weights	Unadjusted weights	
				Tralokinumab total + Placebo total	Tralokinumab total	Placebo total
ECZTRA 1	602	196	3.07:1	0.321	0.375	0.288
ECZTRA 2	592	200	2.96:1	0.325	0.369	0.294
ECZTRA 3	252	126	2:1	0.182	0.157	0.185
ECZTRA 5	107	107	1:1	0.116	0.067	0.158
Dose-finding trial	52 ^a	51	1.02:1	0.056	0.032	0.075
All pooled	1605	680	2.36:1	1.000	1.000	1.000

Notes: a = in the phase 2b dose-finding trial, only the tralokinumab 300 mg group contributes to the tralokinumab total column

誤った結果が導かれるリスクは、シンプソンのパラドックスとして知られており、試験固有の重みを用い、発現率を推定する重み付け平均を用いることで防ぐことができる。これにより投与群間（1つの試験内）の相対的重みは、試験全体で同じになる。

AD プールについては、CMH 検定の重み付けに基づく併合を適用し、「トラロキシマブ投与群全体」と「プラセボ投与群全体」を提示した AE の概要表において、主な調整済みの結果を算出した。単純な併合に基づく推定値も提示する。

シンプソンのパラドックスおよび CMH の重み付けの原則を M5.3.5.3 ISS SAP AD, 7.1 項に詳述する。曝露被験者数に基づく具体的な投与群間の重み付けを Panel 16 に示す。

トラロキシマブ投与群全体およびプラセボ投与群の被験者の人口統計学的特性、曝露状況および併用薬を示す表は、単純な併合に基づき要約した。単純な併合を使用した理由は、これらの表は、今後のトラロキシマブの使用に一般化できる推定値を求めるというよりも、単に試験の被験者について説明することを目的としているためである。

AE データの提示

特に記載のないかぎり、本申請資料に記載する AE は、すべて投与下で発現した AE である。投与下で発現した AE とは、IMP の初回投与後に報告された AE と定義する。

AE の表およびプロットを、MedDRA の SOC および PT 別に示す。AE 表に AE を発現した被験者数とその割合、および投与群別の事象数と発現率を要約した。発現率は、該当する内容に応じて 100 PYE, PYO または追跡調査人年 (PYFU) あたりの事象数として示した。

採用した重み付けの方針を反映させるため、AD プールの AE は 2 つの方法で提示した。1 つは、すべての試験のデータを単純に併合した方法、もう 1 つは CMH の重み付けに基づき調整済みの併合を用いる方法である（調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率）。単剤投与プールについては、AE は単純併合した結果を提示する。

本申請資料では、投与期間と安全性追跡調査期間の AE を別々に記載する。

AD プールにおける AE の重症度の標準化

1.1.3.2 項に示すとおり、収集された AE の重症度は、D2213C00001 試験（グレード 1～5）と ECZTRA 試験（軽度、中等度および重度）とで異なる。統合解析に際しては、重症度を「軽度」（グレード 1 を含める）、「中等度」（グレード 2 を含める）および「重度」（グレード 3, 4 および 5 を含める）とした。

投与期間への AE の割り当て

単剤投与プールの統合解析では、各期間への AE の割り当てを下記の AE 発現日に基づいて決定した。AE は、次の期間の基準が満たされるまで特定の期間に割り付けられる：

- スクリーニング期間に発現した AE：発現日が IMP の初回投与日時よりも前。この期間の事象評価は、本申請資料の適用範囲外である。
- 初期投与期間中に発現した AE：発現日が IMP の初回投与日時以降。
- 維持投与期間中に発現した AE：発現日が維持投与期間中の IMP の初回投与日時以降。
- 非盲検投与期間中に発現した AE：発現日が非盲検のトラロキヌマブの初回投与日以降。
- 安全性追跡調査期間中に発現した AE：発現日が投与終了日または IMP の完全な中止日よりも後（注：IMP の最終投与が、IMP の完全な中止来院よりも前に実施されていなければならない）

AD プールでは、初期投与期間および安全性追跡調査期間の AE を要約した。初期投与期間の AE は、ECZTRA 1, 2, 3 および 5 試験の最初の 16 週間に発現した AE、ならびに D2213C00001 試験の 12 週間の投与期間に発現した AE と定義する。

親試験および ECZTEND 試験間の AE 割り当て方針は 1.1.3.2 項に記載する。

特に注目すべき有害事象

1.1.3.2 項で述べたとおり、すべての ECZTRA 試験および J-ECZTEND において、AESI の追加情報を電子症例報告書（eCRF）で収集した。「Is the event an AESI?（この事象は AESI ですか?）」の質問に対して、治験担当医師が「yes（はい）」と回答した場合、これらの追加質問を自動的に行った。

全身療法が必要な皮膚感染、EH および眼障害の統合解析では、ECZTRA 試験で報告された事象の AESI の有無（yes/no）を用いて、治験実施計画書に規定された AESI を収集し要約した。これらの AESI は、D2213C00001 試験および喘息プールの試験の治験実施計画書では予め規定されなかった。そこで、報告されたすべての AE を MedDRA 検索した。この検索方法を 2.1.6 項の各 AESI の導入部分に記載した。AD プールでは、ECZTRA 試験の上記 AESI の有無で得られた事象と、D2213C00001 試験の MedDRA 検索で得られた事象を、AE の概要表および AESI 分類の SOC および PT 別の AE 要約表に要約した。

悪性腫瘍の統合解析では、事前に計画された解析が、データベースロック（DBL）後に変更された。ECZTRA 試験の治験実施計画書で定めた悪性腫瘍の AESI の定義では、基底細胞癌（BCC）、限局性皮膚有棘細胞癌（SCC）および子宮頸部上皮内癌が除外されていた。MedDRA

検索に基づき、すべての悪性腫瘍を評価したほうが、より妥当であると判断した。すべての悪性腫瘍の検索は、投与期間全体の AD プール（全用量）ならびに J-ECZTRA 1, J-ECZTEND, ECZTRA 8 および J-D2213C00001 試験における日本人被験者を対象に行われた。この検索方法を 2.1.6.5 項に記載する。

ECZTRA 試験では AESI の追加情報のグローバル概要表は、ECZTRA 1, 2, 3 および 5 試験の統合データに基づき作成された（この情報は D2213C00001 試験からは入手できない）。

J-ECZTRA 1, J-D2213C00001, J-ECZTEND および ECZTRA 8 試験における日本人被験者の安全性データについて、試験別に AE, SAE および AESI の概要表に示す（D2213C00001 試験の追加情報については個別に示さない）。

その他の注目すべき安全性領域

その他の注目すべき安全性領域（1.1.3.2 項に定義）は、治験実施計画書では事前に規定しなかったことから、これらの事象の追加情報は収集できなかった。そこであらかじめ規定した MedDRA 検索を用い、MedDRA 標準検索式（SMQ）または高位語（HLT）もしくは SOC 全体を用い、可能な範囲で後ろ向きに収集した。各注目すべき安全性領域で使用した MedDRA 検索は、2.1.6 項の該当する背景および手法のサブセクションに記載する。

SOC および PT 別の AE 表を M5.3.5.3 ISS SAP AD に記載する MedDRA 検索に基づいて示す。

臨床検査の評価

血清生化学的パラメータおよび血液学的パラメータの絶対値およびベースラインからの変化量を、記述統計を用いて来院別に要約した。この表にはベースライン後の最小値および最大値（規定外来院および再検査を含め、試験期間中のいずれかの時点で生じたベースライン後の最小値または最大値）も示した。

所定の臨床検査パラメータ値が定量下限未満の場合、定量的要約には定量下限の半分の値を用いた。値が定量上限を上回る場合、定量上限値を使用した。同一の来院および時点で 2 回以上臨床検査値が報告された場合、要約統計および来院別の解析には最新値を用いた。

解析データモデル（ADaM）データセットには PCSV のフラグを立て、別途表を作成した。臨床検査パラメータは、値が基準値未満では「低値」、基準値内では「正常」、基準値を超えるでは「高値」とした。所定の投与期間でベースライン時と終了時の比較、ベースライン後の最大値およびベースライン後の最小値を示す変化表を示した。好酸球は、ベースラインから初期投与期間終了時までの個々の変化を、区分表（好酸球数区分 $0.5 \times 10^9/L$ 以下、 $0.5 \times 10^9/L$ 超～ $1.5 \times 10^9/L$ 以下および $1.5 \times 10^9/L$ 超）で示した。

薬物性肝障害の可能性は、Hy's law の基準を満たす被験者の検索を、以下の基準（ベースライン後の値）に従い調査した：

- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）またはアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が ULN の 3 倍超かつビリルビン（BILI）が ULN の 2 倍以上

- AST または ALT が ULN の 3 倍超かつ BILI が ULN の 2 倍以上かつアルカリホスファターゼ（ALP）が ULN の 2 倍未満

Hy's law を満たした被験者では、各被験者の AST および／または ALT および BILI 値の推移を示した。

AD プール、単剤投与プール、J-ECZTRA 1 および J-ECZTEND では、投与期間別に臨床検査データを示す。J-2213C00001 については、試験期間全体（投与期間 + 安全性追跡調査期間）の臨床検査データを示す。

バイタルサイン、身体所見および安全性に関する他の観察事項

バイタルサインの絶対値およびベースラインからの変化〔収縮期血圧（SBP）および拡張期血圧（DBP）ならびに安静時脈拍〕を、最終投与前のバイタルサイン評価を含め、記述統計を用いて来院別に要約した。投与がなかった場合、予定された投与来院時に記録された最終評価を示した。またベースライン後の最小値および最大値（規定外来院および再検査を含め、試験期間中に生じたベースライン後の最小値または最大値）も表に示した。PCSV は ADaM データセットにフラグを立て、別途表を作成した。

ECG パラメータの絶対値およびベースラインからの変化を、記述統計を用い、来院別に要約した。ECG パラメータは、「正常」，「異常，臨床的に重要ではない」または「異常，臨床的に重要」に分類した。ベースライン時と投与終了時を比較した区分、ベースライン後の最大値およびベースライン後の最小値を示す変化表を提示した。なお ECG データは、4.1 項で述べたとおり、外部の CRO で解析された。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 曝露

1.2.1.1 背景および方法

トラロキヌマブの主要な安全性評価は、AD プールの初期投与期間におけるグローバルデータに基づき、単剤投与プールおよび ECZTRA 3 試験の安全性評価により裏付けられている。各プールおよび投与期間の詳細を 1.1.3.1.2 項に示す。

グローバルデータは、トラロキヌマブの安全性プロファイルの全体的な評価に用い、日本人データは、日本人被験者を対象に安全性プロファイルを評価するための補足情報である。

曝露に関しては、本概要で用いた主要プールと投与期間の総曝露および週別曝露、日本人被験者の曝露ならびにトラロキヌマブへの総曝露について記載する。

1.2.1.2 各プールおよび適応症の曝露

プール別または試験別の曝露

本概要では、AD プール、単剤投与プールおよび ECZTRA 3 試験、ならびに日本人被験者における安全性を提示することに焦点を当てる。安全性解析プールおよび ECZTRA 3 試験で曝露された被験者数を Panel 17 および Panel 18 に示す。日本人被験者の曝露に関する詳細を 1.2.1.7 項に示す。

Panel 17 各プールおよび主要試験におけるグローバルデータの総曝露 - 投与期間全体 - 安全性解析対象集団

Pool	<u>Tralokinumab</u>		<u>Placebo</u>		<u>Total</u>	
	N	PYE	N	PYE	N	PYE
Exposure pool	4281	3054	2026	1307	5840	4361
AD pool	1991	1404	761	273	2285	1677
Monotherapy pool	1501	1192	477	182	1590	1374
ECZTRA 3	331	168	126	50	378	219
Asthma pool	1528	1395	973	900	2501	2295

07JUL2021-LEO0BXE#T_AD_EXP_EXP_POOL.sas#t_ad_exp_880110_bypool

Abbreviations: N = total number of subjects; PYE = patient-years of exposure

Notes: AD pool: tralokinumab 300 mg dose exposure only. Exposure pool: all doses of IMP in all AD and non-AD trials. Total N \neq N (tralokinumab) + N (placebo) in AD pool due to re-randomisation at Week 16 in ECZTRA 1, 2, and 3. Subjects may contribute with exposure to more than one treatment group, the exposure is then presented accordingly. Safety analysis set

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS Exposure pool (v 24) Table 1.1.2

治験対象集団および適応症別の曝露

治験対象集団および適応症別の曝露を Panel 18 に示す。

合計 4,281 例（3,054 PYE）がトラロキシマブの投与を 1 回以上受けた（Panel 18）。トラロキシマブへの曝露の大部分が AD 試験（1,426 PYE）および喘息試験（1,508 PYE）で報告された。本 M2.7.4（AD）および M5.3.5.3「その他の適応症」（喘息）の安全性評価基準は、AD プールおよび喘息プールのデータを基に設定された。

Panel 18 適応症別の総曝露 - 曝露プール - 投与期間全体 - 安全性解析対象集団

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

07JUL2021-LEO0BXE\T_AD_EXP_EXP_INDIC.sas\t_ad_exp_880010_byindic

Abbreviations: N = number of subjects; PYE = patient-years of exposure.

Notes: All trials included 4 prematurely terminated non-AD trials. Subjects may contribute with exposure to more than one treatment group.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS Exposure pool (v 24) Table 1.1.1

喘息被験者の 1,888 例（1,508 PYE）がトラロキシマブの投与を 1 回以上受け、その大半（1,528 例）が喘息プールの被験者であった。喘息プールの 1,289 例がトラロキシマブの投与を、845 例がプラセボの投与を、それぞれ 52 週間以上受けた（M5.3.5.3 ISS 喘息プール、表 1.1.6）。喘息プールの曝露の詳細を M5.3.5.3「その他の適応症」1.2.2 項に記載する。

曝露に関するその他の詳細を以下に記載する：

- 曝露プール：1.2.1.3 項
- AD プール：1.2.1.4 項
- 単剤投与プール：1.2.1.5 項
- 併用投与（ECZTRA 3 試験）：1.2.1.6 項
- 日本人 AD 被験者：1.2.1.7 項
- 喘息プール：M5.3.5.3「その他の適応症」1.2.2 項

1.2.1.3 曝露プール

合計 4,281 例がトラロキシマブに曝露され、総曝露は 3,054 PYE であった（Panel 18）。これらの 2,154 例がトラロキシマブに最長 52 週間曝露され（2,184 PYE），908 例がプラセボに曝露された（916 PYE）（Panel 19）。

Panel 19 Week ごとの累積曝露 - 曝露プール - 投与期間全体 - 安全性解析対象集団

Duration of exposure	Tralokinumab Total			Placebo Total		
	N	(%)	PYE	N	(%)	PYE
>= 0 weeks	4281	(100.0)	3054.4	2026	(100.0)	1307.1
>= 8 weeks	3962	(92.5)	3043.4	1913	(94.4)	1300.0
>= 12 weeks	3824	(89.3)	3019.1	1824	(90.0)	1283.9
>= 16 weeks	3438	(80.3)	2927.9	1666	(82.2)	1246.3
>= 20 weeks	3165	(73.9)	2842.8	1182	(58.3)	1096.5
>= 24 weeks	3087	(72.1)	2811.8	1159	(57.2)	1087.2
>= 28 weeks	3006	(70.2)	2773.4	1133	(55.9)	1074.9
>= 32 weeks	2924	(68.3)	2728.0	1114	(55.0)	1064.3
>= 36 weeks	2637	(61.6)	2549.9	1062	(52.4)	1032.1
>= 40 weeks	2317	(54.1)	2325.4	944	(46.6)	947.7
>= 44 weeks	2270	(53.0)	2288.7	932	(46.0)	938.5
>= 48 weeks	2215	(51.7)	2241.6	924	(45.6)	931.5
>= 52 weeks	2154	(50.3)	2184.3	908	(44.8)	916.3

Weeks rounded to next whole number of weeks. Exposure duration during trial is shown by treatment; the same subject may contribute with exposure time in more than one column. All tralokinumab doses and treatment regimens are included. Exposure end during trial is defined relative to the end-of-treatment visit in the individual trial or alternatively date of permanent discontinuation of IMP. Safety analysis set.

N = Number of subjects with exposure. PYE = Patient-years of exposure.

07JUL2021-LEO0BXE\T_AD_EXP_EXP_CUM.sas\t_ad_exp_880210_cum

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS Exposure pool (v 24) Table 1.1.3

1.2.1.4 AD プール

AD プールの曝露 - 投与期間全体

AD プールの 1,991 例がトラロキヌマブに曝露され、総曝露は 1,404 PYE であった (Panel 20)。D2213C00001 試験は Week 12 に、ECZTRA 5 試験は Week 16 に、ECZTRA 3 試験は Week 32 にそれぞれ完了した。ECZTRA 1 試験および ECZTRA 2 試験では、Week 16 のレスポonderの 3 分の 1 が Week 16 でプラセボ投与群に再無作為化されたため、トラロキヌマブへの曝露は経時的に低下した。合計 807 例が 52 週間以上トラロキヌマブに (821 PYE, Panel 20)、31 例がプラセボに曝露された (31 PYE)。これらの被験者はすべて単剤投与プールの被験者であった (ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験)。

Panel 20 Week ごとの累積曝露 - AD プール - 投与期間全体 - 安全性解析対象集団

Duration of exposure	Tralokinumab total			Placebo total		
	N	(%)	PYE	N	(%)	PYE
>= 0 weeks	1991	(100.0)	1404	761	(100.0)	272.7
>= 8 weeks	1924	(96.6)	1399	707	(92.9)	268.7
>= 12 weeks	1885	(94.7)	1392	680	(89.4)	264.0
>= 16 weeks	1795	(90.2)	1371	617	(81.1)	248.8
>= 20 weeks	1545	(77.6)	1293	153	(20.1)	105.5
>= 24 weeks	1495	(75.1)	1273	139	(18.3)	99.8
>= 28 weeks	1449	(72.8)	1251	126	(16.6)	93.6
>= 32 weeks	1387	(69.7)	1217	119	(15.6)	89.7
>= 36 weeks	1122	(56.4)	1053	76	(10.0)	63.1
>= 40 weeks	886	(44.5)	888.8	37	(4.9)	36.1
>= 44 weeks	857	(43.0)	866.1	34	(4.5)	33.8
>= 48 weeks	831	(41.7)	844.0	31	(4.1)	31.1
>= 52 weeks	807	(40.5)	821.4	31	(4.1)	31.1

Weeks rounded to next whole number of weeks. Exposure duration during trial is shown by treatment; the same subject may contribute with exposure time in more than one column. All tralokinumab treatment regimens are included. Exposure end during trial is defined relative to the end-of-treatment visit in the individual trial (W12/W16/W32/W52/W68 if available) or alternatively date of permanent discontinuation of IMP. Safety analysis set. N = Number of subjects with exposure. PYE = Patient-years of exposure.

07JUL2021-LEO0BXE\T_AD_EXPOS_CUM_SUM.sas\t_ad_100600_expos_cum_ent

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS AD pool Table 1.5.4

TCS との併用の有無を問わないトラロキヌマブの総曝露（1,404 PYE）は、TCS との併用の有無を問わないプラセボへの曝露（273 PYE）に比べ、5 倍超高かった。投与期間全体の曝露期間の平均値および中央値は、トラロキヌマブ [37 および 36 曝露人週（PWE）] のほうが、プラセボ（19 PWE および 16 PWE）に比べ、長かった（M5.3.5.3 ISS AD プール、表 1.5.2）。

投与期間全体にわたる Week ごとの曝露の差は以下を反映した：

- 第 3 相試験 3 試験（ECZTRA 1, 2 および 3）におけるトラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群への無作為化の偏り（3:1 および 2:1）
- Week 16 以降の ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験のプラセボ投与群から非盲検トラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS 投与群へのノンレスポnderの移行
- Week 16 の ECZTRA 3 試験のプラセボ投与群からトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群へのノンレスポnderの割り付け

AD プールの曝露 - 初期投与期間

本 M2.7.4 では、AD プールの安全性は、AD 臨床試験 5 試験（第 3 相試験 3 試験および第 2 相試験 2 試験）の初期投与期間（初めの 16 週間）で評価した。これは、これら 5 試験すべての被験者が、初期投与期間にトラロキヌマブ 300 mg Q2W が投与されたことによる。ただし、本プールには、12 週間の D2213C00001 試験の 300 mg 投与群のみ含まれていることに注意すること。

AD プールの初期投与期間中、プラセボ投与群（680 例，193 PYE）に比べ，トラロキヌマブ投与群（1,605 例，473 PYE）のほうが被験者数は多かった（Panel 21）。曝露期間の平均値および中央値は 15～16 週間で，投与群間で同様であった（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 1.5.1）。

Panel 21 投与期間別の曝露 - AD プール，単剤投与プールおよび ECZTRA 3 試験 - 全体および初期投与期間

Pool (entire treatment period) Initial treatment period	Tralokinumab		Placebo	
	N	PYE	N	PYE
AD pool	1991	1404	761	273
Initial period	1605	473	680	193
Monotherapy pool	1501	1192	477	182
Initial period	1194	354	396	114
ECZTRA 3	331	168	126	50
Initial period	252	75	126	38

Abbreviations: N = number of subjects with exposure; PYE = patient-years of exposure.

Notes: safety analysis set

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS AD pool Tables 1.5.1 to 1.5.2; M2.7.4 ISS Mono pool Tables 1.9.1 to 1.9.3; M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Tables 5.1 and 5.3

D2213C00001 試験，ECZTRA 1 試験および J-ECZTEND の日本人対象集団における曝露の詳細を 1.2.1.7 項に示す。

1.2.1.5 単剤投与プール

初期投与期間，維持投与期間および非盲検投与期間の被験者数の推移を M2.7.4 ISS 単剤投与プール，図 1.11.1 に示す。

初期投与期間

単剤投与プールの初期投与期間では，1,194 例がトラロキヌマブに（354 PYE），396 例がプラセボ（114 PYE）に曝露された（Panel 21）。初期投与期間の曝露期間の平均値および中央値は 15～16 週間で，投与群間で同程度であった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 1.9.1）。

維持投与期間および非盲検投与期間

トラロキヌマブ投与群に無作為化された 1,194 例のうち，405 例が Week 16 でクリニカルレスポンス（IGA=0 もしくは 1 または EASI-75）を達成し，その後トラロキヌマブ 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，2:2:1 で再無作為化された（Panel 22）。

維持投与期間の総曝露は，プラセボ投与群（38 PYE）と比べ，トラロキヌマブ Q2W 投与群（85 PYE）または Q4W 投与群（88 PYE）に再無作為化された投与群で高く，また Week 16 でプラセボ投与を継続したプラセボレスポンダー（29 PYE）に比べ，高かった（Panel 22）。維持投与期間に移行した被験者の約半数が維持投与期間を完了した。

AD プールのトラロキヌマブへの曝露の大部分は、単剤投与プールが占めたことから（1,404 PYE のうち 1,192 PYE）、単剤投与プールにおける曝露の分布は AD プールの分布と同様であった（Panel 17）。単剤投与プールの維持投与期間中に、トラロキヌマブとプラセボに曝露の偏りが見られた原因は、以下の試験デザインによるものである：

- ECZTRA 1 試験および ECZTRA 2 試験の初期投与期間では、3:1 で無作為化割り付けしたため、トラロキヌマブへの曝露がプラセボの曝露に比べ高かった。
- ECZTRA 1 試験および ECZTRA 2 試験の維持投与期間では、Week 16 でトラロキヌマブレスポンダーを 2:2:1 で再無作為化したため、トラロキヌマブへの曝露が高かった。
- 維持投与期間中、トラロキヌマブ+任意の TCS の非盲検投与に移行した被験者の割合は、プラセボに再無作為化された被験者（43.2%）のほうがトラロキヌマブ Q2W および Q4W に再無作為化された被験者（それぞれ 31.4%および 26.7%）に比べ高かった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 1.6.3）。

曝露期間の平均値は、トラロキヌマブ Q2W 投与群および Q4W 投与群（27.8 PWE および 27.7 PWE）のほうが、プラセボ投与群（再無作為化およびプラセボレスポンダー）（24.6 PWE および 25.4 PWE）に比べ、長かった（Panel 22）。

維持投与期間中のトラロキヌマブ（Q2W および Q4W）への曝露は、初期投与期間の曝露の約半分（172 PYE vs 354 PYE）であった。対照的に、非盲検投与期間（トラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS）の曝露は、初期投与期間のほぼ 2 倍であった（665 vs 354 PYE, Panel 21 および Panel 23）。

全体として、1,121 例が非盲検投与群（トラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS）に割り付けられ、総曝露は 665 PYE、曝露の平均値および中央値は 31 PWE および 36 PWE 相当であった（Panel 23）。

Panel 22 曝露期間の要約 - 単剤投与プール - 維持投与期間 - 維持投与安全性解析対象集団

	Week 16 Tralokinumab responders			Week 16
	Tralokinumab Q2W	Tralokinumab Q4W	Placebo	Placebo responders
Number of subjects	159	165	81	60
PYE	84.7	87.7	38.2	29.2
PWE	4420.9	4573.3	1994.8	1521.9
Mean (SD)	27.8 (12.1)	27.7 (11.8)	24.6 (12.1)	25.4 (13.0)
Median	35.9	35.9	26.0	35.4
Q1;Q3	18.0;36.1	16.0;36.1	12.0;36.1	12.0;36.1
Min;Max	0.1;38.1	2.0;38.1	3.0;38.9	1.3;38.8
Exposure time (N [%])				
36 - 41 weeks	95 (59.7%)	101 (61.2%)	38 (46.9%)	31 (51.7%)

07JUL2021-LEO0BXE\T_M_100430_EXPOS_INIT.sas\t_m_100440_expos_main

Abbreviations: PWE = patient-weeks of exposure; PYE = patient-years of exposure; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Q1 = 1st quartile; Q3 = 3rd quartile; SD = standard deviation

Notes: Exposure end during maintenance period is defined as first dose of open-label treatment (if available), otherwise Week 52 visit (if available), otherwise early termination visit (if available), otherwise last visit excluding safety follow-up visit. Weeks rounded to next whole number of weeks.

Cross-reference: Modified from M2.7.4 ISS Mono pool Table 1.9.2

Panel 23 曝露期間の要約 - 単剤投与プール - 投与期間全体 - 安全性解析対象集団

	Tralokinumab Q2W (n=1194)	Tralokinumab Q4W (n=165)	Tralokinumab Q2W + optional TCS (open-label) (n=1121)	Tralokinumab total (n=1501)	Placebo (n=477)
Number of subjects, N	1194	165	1121	1501	477
PYE (years)	439.2	87.7	664.9	1191.8	181.9
PWE (weeks)					
Mean (SD)	19.2 (11.0)	27.7 (11.8)	31.0 (11.4)	41.4 (15.3)	19.9 (11.6)
Median	16.0	35.9	36.0	51.8	16.0
Q1;Q3	15.9;16.3	16.0;36.1	26.1;36.2	34.4; 52.1	15.8;17.6
Min;Max	0.04;56.2	2.0;38.1	0.1;53.1	0.04;68.5	0.04;55.1
Exposure time, N [%]					
N	1194	165	1121	1501	477
<6 weeks	26 (2.2%)	4 (2.4%)	32 (2.9%)	29 (1.9%)	22 (4.6%)
6 - 11 weeks	37 (3.1%)	23 (13.9%)	68 (6.1%)	50 (3.3%)	30 (6.3%)
12 - 17 weeks	942 (78.9%)	16 (9.7%)	90 (8.0%)	98 (6.5%)	300 (62.9%)
18 - 23 weeks	48 (4.0%)	9 (5.5%)	63 (5.6%)	60 (4.0%)	26 (5.5%)
24 - 29 weeks	13 (1.1%)	7 (4.2%)	60 (5.4%)	72 (4.8%)	15 (3.1%)
30 - 35 weeks	9 (0.8%)	5 (3.0%)	72 (6.4%)	71 (4.7%)	8 (1.7%)
36 - 41 weeks	9 (0.8%)	101 (61.2%)	668 (59.6%)	252 (16.8%)	41 (8.6%)
42 - 47 weeks	9 (0.8%)		4 (0.4%)	38 (2.5%)	4 (0.8%)
48 - 51 weeks	4 (0.3%)		2 (0.2%)	24 (1.6%)	
>=52 weeks	97 (8.1%)		62 (5.5%)	807 (53.8%)	31 (6.5%)

07JUL2021-LEO0BXE\T_M_100430_EXPOS_INIT.sas\t_m_100450_expos_ent

Abbreviations: N = number of subjects; PWE = patient-weeks of exposure; PYE = patient-years of exposure; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Q1 = 1st quartile; Q3 = 3rd quartile; SD = standard deviation; TCS = topical corticosteroid

Notes: The tralokinumab Q2W column is the total exposure to tralokinumab Q2W from the initial treatment period plus those re-randomised to tralokinumab Q2W for the maintenance treatment period. Weeks are rounded to next whole number of weeks. Exposure duration by treatment; the same subject may contribute with exposure time in more than one column.

Cross-reference: Modified from M2.7.4 ISS Mono pool Table 1.9.3

1.2.1.6 併用投与（ECZTRA 3 試験）

ECZTRA 3 試験では、331 例がトラロキシマブ + TCS（168 PYE）に、126 例がプラセボ + TCS（50 PYE）に曝露された（Panel 17）。

被験者の大部分（トラロキシマブ Q2W + TCS 投与群：91.7%，プラセボ + TCS 投与群：94.4%）が IMP に 16 週間以上曝露された（M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，表 5.1）。

初期投与期間の両投与群（トラロキシマブ Q2W + TCS 投与群およびプラセボ + TCS 投与群）および継続投与期間の 5 投与群のいずれでも、曝露の中央値は 0.31 PYE で、各投与期間の 16 週間の曝露に相当した。

曝露期間が 30 週を上回った被験者は、トラロキシマブ + TCS 投与群（68.0%）のほうが、プラセボ + TCS 投与群（31.0%）に比べ、多かった（M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，表 5.3）。投与期間全体（初期および継続投与期間）の曝露の平均値および中央値は、全トラロキシマブ + TCS 投与群（0.51 PYE および 0.61 PYE）のほうが、プラセボ + TCS 投与群（0.40 PYE および 0.31 PYE）に比べ高く、2:1 の無作為化比率および Week 16 でプラセボノンレスポnderをトラロキシマブ Q2W + TCS へ再無作為化されたことが反映された。

初期投与期間終了時に、トラロキシマブレスポnder（IGA=0 もしくは 1 または EASI-75 を達成）138 例を再無作為化した：トラロキシマブ Q2W + TCS 投与群 69 例（21.5 PYE）およびトラロキシマブ Q4W + TCS 投与群 69 例（20.7 PYE，M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，表 5.2）。

1.2.1.7 日本人被験者

日本人被験者 258 例（312PYE）が、トラロキシマブ AD 開発プログラムにおいて、IMP に曝露された。そのうち 198 例（278 PYE）が単剤投与または TCS との併用投与のいずれかにより、トラロキシマブに曝露された（Panel 24）。

J-ECZTRA 1 に参加した日本人被験者 86 例が J-ECZTEND（140 PYE）で継続投与された。このうち 83 例は J-ECZTRA 1 でトラロキシマブの投与を受け、J-ECZTEND でトラロキシマブ投与を継続した。J-ECZTRA 1 の全投与期間で、プラセボ投与を受けた 3 例が J-ECZTEND でトラロキシマブ投与を開始した（Panel 24）。

Panel 24 日本人被験者の総曝露 - 投与期間全体 - 安全性解析対象集団

Pool	Tralokinumab		Placebo		Total	
	N	PYE	N	PYE	N	PYE
Japanese subjects	198 ^a	278	96	33	258 ^b	312
J-dose-finding trial	19	4	6	1	25	6
J-ECZTRA 1	123	118	37	16	127	134
J-Initial period	96	29	31	10	127	38
J-ECZTEND	86 ^c	140	NA	NA	86	140
ECZTRA 8	53	16	53	16	106	32

^a The total number of subjects exposed to tralokinumab includes the 19 subjects from the J-dose-finding trial, the 123 subjects from J-ECZTRA 1, 3 subjects treated with placebo in J-ECZTRA 1 who continued in J-ECZTEND, and 53 subjects from ECZTRA 8.

^b Subjects may contribute with exposure to more than one treatment group, the exposure is then presented accordingly.

^c This number includes the 3 subjects treated with placebo in J-ECZTRA 1 who continued in J-ECZTEND.

Abbreviations: N = total number of subjects; PYE = patient-years of exposure. J- is used to annotate the Japanese subset of subjects in global trials.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS Exposure pool (v 24) Table 1.1.2, M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Tables J.5.2 and J.5.4, M5.3.5.2 J-ECZTEND (v 24) Table 9.1, M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8 Table 2.1.1.

J-ECZTRA 1

ECZTRA 1 試験の日本人被験者において、68 週までの投与期間全体にわたり累積されたトラロキヌマブの総曝露量は、プラセボの曝露量の 7 倍を上回った（118 PYE vs 16 PYE）（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR, 表 J.5.4）。投与期間全体の曝露量平均値および中央値は、トラロキヌマブ投与群（0.96 PYE および 1.00 PYE）のほうが、プラセボ投与群（0.43 PYE および 0.31 PYE）に比べて高かった。

トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群間の曝露量の差は、初期投与期間の無作為化が 3:1（トラロキヌマブ投与群：プラセボ投与群）および維持投与期間の無作為化が 2:2:1（トラロキヌマブ Q2W 投与群：トラロキヌマブ Q4W 投与群：プラセボ投与群）の割合、および 16 週またはそれ以降にプラセボ投与群のノンレスポnderを非盲検のトラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS 投与群に割り付けたことによる（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR, 表 J.5.4）。

日本人被験者の初期投与期間における曝露期間の平均値および中央値に、投与群間差はなかった（トラロキヌマブ Q2W 投与群：0.30 PYE および 0.31 PYE, プラセボ投与群：0.31 PYE および 0.31 PYE；16 週間の曝露に相当）（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR, 表 J.5.2）。

維持投与期間では、曝露の平均値および中央値は、トラロキヌマブレスポnder（トラロキヌマブ Q2W 投与群：0.59 PYE および 0.69 PYE, トラロキヌマブ Q4W 投与群：0.62 PYE および 0.69 PYE, プラセボへ再無作為化した群：0.59 PYE および 0.68 PYE）のほうが、プラセボレスポnder（0.48 PYE および 0.58 PYE）に比べて高かった（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR, 表 J.5.3）。

ECZTRA 1 試験において 16 週間以上および 52 週間以上曝露された日本人被験者数を Panel 25 に示す。

Panel 25 日本人被験者の週別曝露量- ECZTRA 1 試験 - 投与期間全体 - 安全性解析対象集団

Exposure time	Number of Japanese subjects exposed	
	Tralokinumab N (%)	Placebo N (%)
≥16 weeks	90 (93.8%)	31 (100.0%)
≥52 weeks	89 (72.4%)	3 (8.1%)

Abbreviations: N = number of subjects

Cross-reference: Modified from M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Tables J.5.2 and J.5.4

日本人被験者 89 例のトラロキヌマブへの曝露は 72.9 PYE であった（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR, 表 J.5.5）。

J-ECZTRA 1

J-ECZTEND では、日本人被験者 79 例（91.9%）がトラロキヌマブ（± TCS）に 52 週間以上曝露され、64 例（74.4%）がトラロキヌマブ（± TCS）に 80 週間以上曝露された（M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR, 表 5.1）。

長期曝露（J-ECZTRA 1 および J-ECZTEND）

日本人被験者のトラロキヌマブの曝露期間を、親試験の J-ECZTRA 1 および延長試験 J-ECZTEND の曝露期間を加えて、Panel 26 に示す。

日本人被験者 101 例がトラロキヌマブに 12 ヶ月以上曝露された（Panel 26）。このうち 89 例が J-ECZTRA 1 において 52 週間以上、トラロキヌマブに曝露され（Panel 25）、12 例が J-ECZTEND に移行後、52 週間の曝露を完了した。

Panel 26 J-ECZTRA 1 および J-ECZTEND における日本人被験者の累積曝露期間 - 安全性解析対象集団

Duration of exposure	Tralokinumab Total
	N
>= 12 months	101
>= 18 months	82
>= 24 months	79
>= 30 months	67
>= 36 months	27

Exposure time on Tralokinumab from completed parent trial (ECZTRA 1) plus exposure time during the ECZTEND trial (open-label Tralokinumab treatment) is included. N: Number of subjects with observation.

07JUL2021-LEO0BXE\T_AD_EXP_ECZTEND.sas\t_ad_720000_exp_ecztend_jp

Abbreviation: N = number of subjects

Cross-reference: M2.7.4 ISS JP Table 1.15.1

ECZTRA 8 試験

ECZTRA 8 試験では、53 例がトラロキヌマブ + TCS（16 PYE）に、52 例がプラセボ + TCS（16 PYE）に 16 週間曝露された（Panel 24）。

J-D2213C00001

日本人対象集団において、トラロキヌマブ 45 mg、150 mg または 300 mg に無作為化された被験者 19 例（それぞれ 6 例、6 例、7 例）全例が、12 週間の投与期間に、予定された 6 回の投与をすべて受けた。プラセボ投与群では、6 例中 4 例が予定された投与をすべて受けた。総トラロキヌマブ曝露の平均は、全体の試験対象集団と日本人被験者間で同程度であった（M5.3.5.1 D2213C00001 CTR, 14 項, 表 14.1_3.1 および JP 表 14.1_3.1）。

1.2.2 曝露の要約

曝露プール（AD プール、他の適応症の臨床試験および健康被験者）では、4,281 例（3,054 PYE）の被験者がトラロキヌマブの投与を 1 回以上受け、2,026 例（1,307 PYE）がプラセボの投与を受けた。

AD プールでは、中等症から重症の AD 患者 1,991 例（1,404 PYE）が、TCS の併用の有無によらず、最長 52 週間トラロキヌマブに曝露され、761 例（273 PYE）が TCS の併用の有無によらずプラセボに曝露された。

AD プールでは、トラロキヌマブ投与群の大部分が 16 週間以上トラロキヌマブに曝露された（AD プール：90.1%，単剤投与プール：92.7%，ECZTRA 3 試験：91.7%）。全体では 807 例（821 PYE）がトラロキヌマブに 52 週間以上曝露された。これに対し、プラセボに 52 週間以上曝露された被験者は 31 例（31 PYE）であった。

AD 開発プログラムでは、合計 198 例の日本人被験者がトラロキヌマブに曝露された。このうち、日本人被験者 101 例がトラロキヌマブ + 任意の TCS に 12 ヶ月以上曝露された。これらの日本人被験者の 89 例（72.4%）が J-ECZTRA 1 において 52 週間以上トラロキヌマブに曝露され、12 例が J-ECZTEND において 52 週間の曝露を完了した。

J-ECZTEND では、79 例（91.9%）がトラロキヌマブ（± TCS）に 52 週間以上曝露されている。さらに、20 年 月 日のカットオフ日時点で、J-ECZTRA 1 および J-ECZTEND 試験の日本人被験者 82 例、79 例、67 例および 27 例が、それぞれ 18 ヶ月、24 ヶ月、30 ヶ月および 36 ヶ月曝露されている。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

1.3.1 背景および方法

AD 対象試験で無作為化された被験者は、いずれも治験実施計画書に規定された基準に基づき、中等症から重症の AD を有していた。重大な併存疾患のある被験者では、被験者の安全性が試験を通じて損なわれることがないようにするため、試験の結果の評価または試験の解釈への干渉を制限するため、または被験者の本試験に参加する可能性を妨げかねない要因を低減するため、本試験から除外した。ECZTRA 試験における選択基準の概要を M2.7.3 Appendix 1，表 1 および 2 に記載した。

Panel 27 に重要な既往歴および現病歴を要約した。既往歴および手術歴、併用薬ならびに世界保健機関（WHO）ドラッグディクショナリ（2017 年 6 月版）および MedDRA を用いたコード化のデータ収集に関する追加情報を、個々の試験の治験実施計画書に記載した。D2213C00001 試験は AstraZeneca 社のドラッグディクショナリ v15.2 を用いてコード化したため、併用薬のデータは ECZTRA 試験とは統合せず、以下の併用薬の評価には含めなかった。

Panel 27 スクリーニング／ベースラインで収集した既往歴および手術歴

eCRF フォーム	ECZTRA 試験	D2213C00001 試験
皮膚疾患／皮膚病歴	事前に規定された皮膚疾患を収集： 脱毛症，尋常性白斑，単純ヘルペス，蜂巣炎，膿疱疹および「その他」	以下を収集： AD（発現日および消失日），単純ヘルペス，ヘルペス性状湿疹，蜂巣炎，膿疱疹および「その他」 ^a
アトピー性疾患の既往歴	以下を収集： AD（発現日および消失日），喘息，食物アレルギー，枯草熱，アレルギー性結膜炎，アトピー性角結膜炎およびヘルペス性状湿疹	NA ^b
その他の既往歴および手術歴 ^a	重要な既往歴および併存疾患歴	心血管障害，呼吸器，胃腸，腎，肝，神経系，内分泌，リンパ系，血液，免疫系，皮膚，精神，泌尿生殖器，薬物に関する既往歴，手術歴またはその他の疾患もしくは障害

略語：AD = アトピー性皮膚炎，eCRF = 電子症例報告書，NA = 該当なし

注：a = 自由記入欄に収集し，M2.7.4 は MedDRA 20.0，D2213C00001 試験は MedDRA 18.1 を使用し，診断をコード化した。b = AD 歴およびヘルペス性状湿疹は皮膚の書式に収集した。

ECZTRA 試験では，耐え難い AD 症状をコントロールするために，治験担当医師の判断で救療薬（例：TCS，全身ステロイド薬または免疫抑制剤）の処方を可能とした。

1.3.2 ベースラインの人口統計学的特性および疾患特性

1.3.2.1 AD プール

初期投与期間（Week 0～Week 16）

AD プールでは，ベースラインの人口統計学的特性またはベースラインの AD の疾患特性は，トラロキシマブ投与群全体と，プラセボ投与群とで顕著な差はなかった（Panel 28 および M5.3.5.3 ISS AD プール，表 1.1.1～1.1.3）。

被験者の大半が 18～64 歳 [2,176 例（95.2%）] で，年齢の平均値は 37.6 歳であった。109 例（4.8%）が高齢者（65 歳以上）で，このうち 77 例がトラロキシマブに曝露された。女性（43.3%）より男性（56.7%）のほうが多く無作為化された（Panel 28）。被験者の大半が白人（66.5%），アジア人（20.4%）または黒人，もしくはアフリカ系アメリカ人（9.6%）であった。ほとんどの被験者（92.4%）が非ヒスパニック系または非ラテン系で，組み入れられた地域と国が反映された（Panel 28）。被験者は北米（42.8%），欧州（41.6%），アジア（9.5%）およびオーストラリア（6.1%）で組み入れられた（Panel 28）。ベースラインの平均体格指数（BMI）は，両投与群で 27 kg/m² であった。

ベースライン時点で，両投与群の約半数が中等度の AD（IGA = 3），約半数が重度の AD（IGA = 4）であった（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 1.1.13）。試験全体集団のベースラインの AD

の発現平均年齢および AD 平均罹患期間は、それぞれ 9.9 歳および 27.7 年で、投与群間で同様であった（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 1.1.2）。試験全体集団の体表面積（BSA）に占める皮膚病変の平均は 50.7%で、投与群間で同様であった。ベースラインの平均身長，体重，BMI，SBP，DBP および脈拍も投与群間で同様であった（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 1.1.14）。

Panel 28 人口統計学的特性の要約 - AD プール - 初期投与期間 - 安全性解析対象集団

	Total (n=2285)		Tralokinumab Total (n=1605)		Placebo Total (n=680)	
Age (years)						
Mean (SD)	37.6	(14.29)	37.9	(14.30)	37.0	(14.25)
Median	35.0		35.0		34.0	
Q1;Q3	25.0;48.0		26.0;48.0		25.0;48.0	
Min;Max	18;92		18;92		18;82	
Age Group, N (%)						
18-64 years	2176	(95.2%)	1528	(95.2%)	648	(95.3%)
>=65 years	109	(4.8%)	77	(4.8%)	32	(4.7%)
Sex, N (%)						
Male	1296	(56.7%)	921	(57.4%)	375	(55.1%)
Female	989	(43.3%)	684	(42.6%)	305	(44.9%)
Race, N (%)						
White	1519	(66.5%)	1089	(67.9%)	430	(63.2%)
Black or African American	219	(9.6%)	139	(8.7%)	80	(11.8%)
Asian	467	(20.4%)	324	(20.2%)	143	(21.0%)
American Indian or Alaska Native	3	(0.1%)	3	(0.2%)		
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	11	(0.5%)	7	(0.4%)	4	(0.6%)
Multiple	2	(0.1%)	1	(0.1%)	1	(0.1%)
Other	50	(2.2%)	36	(2.2%)	14	(2.1%)
Missing	14	(0.6%)	6	(0.4%)	8	(1.2%)
Ethnicity, N (%)						
Hispanic or Latino	168	(7.4%)	113	(7.0%)	56	(8.2%)
Not Hispanic or Latino	2112	(92.4%)	1490	(92.8%)	621	(91.3%)
Missing	5	(0.2%)	2	(0.1%)	3	(0.4%)
Region 1, N (%)						
Asia	218	(9.5%)	162	(10.1%)	56	(8.2%)
Australia	139	(6.1%)	100	(6.2%)	39	(5.7%)
Europe	951	(41.6%)	689	(42.9%)	262	(38.5%)
North America	977	(42.8%)	654	(40.7%)	323	(47.5%)
Region 2, N (%)						
US	652	(28.5%)	438	(27.3%)	214	(31.5%)
Non-US	1633	(71.5%)	1167	(72.7%)	466	(68.5%)
Region 3, N (%)						
Japan	140	(6.1%)	103	(6.4%)	37	(5.4%)
Non-Japan	2145	(93.9%)	1502	(93.6%)	643	(94.6%)
BMI (kg/m ²)						
N	2277		1600		677	
Mean (SD)	26.61	(6.036)	26.51	(6.031)	26.82	(6.047)
Median	25.43		25.26		25.73	
Q1;Q3	22.40;29.71		22.29;29.66		22.53;29.76	
Min;Max	15.5;61.3		16.2;61.3		15.5;61.0	

n = Number of subjects. N = Number of subjects with observation. BMI = Body mass index. SD = Standard deviation. Q1 = 1st quartile, Q3 = 3rd quartile.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS AD pool Tables 1.1.1 and 1.1.14

1.3.2.2 単剤投与プール

単剤投与プールは AD プールの大部分を占めており、単剤投与プールのベースラインの人口統計学的特性およびベースラインの AD 疾患特性は AD プールのそれらと類似しており、トラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群との間で大きな差はなかった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 1.1.1, 1.1.2, 1.1.11 および 1.1.12）。

維持投与期間の投与群 [トラロキヌマブレスポンダー群（トラロキヌマブ Q2W 投与群、トラロキヌマブ Q4W 投与群およびプラセボ投与群に再無作為化）およびプラセボレスポンダー群] 全体で、ベースラインの人口統計学的特性および AD の疾患特性はおおむね同等で、他の 3 投与群に比べて、プラセボレスポンダー群では、人種（白人および黒人またはアフリカ系アメリカ人）および地域（北米）にわずかな差がみられたのみであった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 1.2.1, 1.2.2 および表 1.2.11）。

非盲検投与を受けた被験者のベースラインの人口統計学的特性および AD の疾患特性は、維持投与期間で継続したレスポンダーの特性と同様であった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 1.3.1 および 1.3.2）。

1.3.2.3 併用投与（ECZTRA 3 試験）

ECZTRA 3 試験におけるベースラインの人口統計学的特性および AD の疾患特性は、AD プールのそれらとおおむね同様で、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群とプラセボ + TCS 投与群との間で、性別および人種の分布を除き、大きな差はなかった（M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR, 7.4 項）：

- トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群では男性と女性の分布は等しかったが、プラセボ + TCS 投与群では男性のほうが女性より多かった（66.1% vs 33.9%）。性別比は男性（55.0%）、女性（45.0%）で、AD プールと同様であった。
- 人種別分布は投与群間で異なっていた：トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群では、プラセボ + TCS 投与群に比べ、白人の割合が高く（80.2% vs 66.9%）、アジア人被験者の割合は低かった（6.7% vs 18.9%）。試験全体の人種別分布は AD プールの種別分布と同様であった：白人（75.8%）、アジア人（10.8%）、黒人またはアフリカ系アメリカ人（9.2%）。

継続投与期間の投与群全体で、ベースラインの人口統計学的特性および AD の疾患特性はおおむね同様であった。初期投与期間で認められた性別および人種の分布差は、継続投与期間でも認められた（M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR, 7.4 項）。

1.3.2.4 日本人被験者

J-ECZTRA 1

ベースラインの人口統計学的特性は、ECZTRA 1 試験の日本人被験者と AD プールおよび単剤投与プールの被験者とのおおむね同様であった（Panel 29）。大半の日本人被験者は 18～64 歳 [125 例（98.4%）] で、平均年齢は 39.0 歳であった。65 歳以上の高齢者は 2 例（1.6%）で、2 例ともトラロキヌマブ Q2W 投与群であった。男性（64.6%）のほうが、女性（35.4%）に比べ、多く無作為化された。トラロキヌマブ投与群（61.5%）と比べ、プラセボ投与群（74.2%）に無作為化された男性の割合のほうが高かった。すべての被験者がアジア系日本人であった（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR, 表 J.1.1）。日本人被験者の年齢および性別は、単剤投与プールの全体の試験対象集団と同様であった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール, 表 1.1.1）。

Panel 29 ベースラインの人口統計学的特性 - 無作為化されたすべての日本人被験者 - ECZTRA 1 試験

	Total (N=127)	Tralokinumab Q2W (N=96)	Placebo (N=31)
Age (years)			
Mean (SD)	39.0 (11.5)	40.0 (11.9)	35.6 (9.9)
Sex			
Females (N [%])	45 (35.4%)	37 (38.5%)	8 (25.8%)
Males (N [%])	82 (64.6%)	59 (61.5%)	23 (74.2%)
BMI (kg/m²)			
Mean (SD)	23.5 (4.3)	23.2 (4.1)	24.5 (4.7)

Abbreviations: N = number of subjects; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation

Cross-reference: Modified from M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Tables J.1.1 and J.1.10

無作為化された日本人対象集団は、中等症から重症の AD 集団を反映した（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR, 表 J.1.2 および J.1.4）：

- ベースライン時点で、43 例（33.9%）が中等症の AD 疾患（IGA = 3）を、84 例（66.1%）が重症の AD 疾患（IGA = 4, M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR, 表 J.1.4）を有していた。重症の AD 被験者の割合は、ECZTRA 1 試験の日本人被験者（66.1%）のほうが、単剤投与プール全体（49.9%）より多かった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール, 表 1.1.11）。
- ベースラインの体表面積（BSA）に占める皮膚病変の平均は、トラロキヌマブ投与群が 70.0%、プラセボ投与群が 76.3%であった。全体の BSA 皮膚病変の平均は、日本人被験者（75.1%）のほうが、ベースラインの単剤投与プール全体（52.9%）より高かった。
- AD 発症時の平均値および中央値は、投与群間で同程度であった。AD の発症期間中央値は、トラロキヌマブ投与群に無作為化された日本人被験者（32 年）のほうが、プラセボ投与群に無作為化された日本人被験者（27 年）および単剤投与プール全体（26 年）より、長期であった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール, 表 1.1.2）。

- 日本人対象集団のベースラインの身長、体重、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧および脈拍の平均値は、投与群間で同程度であった（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR, 表 J.1.10）。日本人対象集団の体重および BMI は、単剤投与プール全体の体重および BMI と比べて、低かった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール, 表 1.1.12）。

維持投与期間のベースラインの人口統計学的特性（年齢、年齢グループ、性別、人種、民族性、地域および国）および AD 疾患特性は、トラロキヌマブ Q2W 投与群、トラロキヌマブ Q4W 投与群、プラセボへの再無作為化群およびプラセボレスポンダー群を通して、おおむね同様であった（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR, 表 J.1.19, J.1.20 および J.1.28）。

非盲検投与を受けた被験者のベースラインの人口統計学的特性および AD 疾患特性を M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR, 表 J.1.38, J.1.39 および J.1.41 に記載する。

J-ECZTEND

ECZTRA 1 試験の日本人被験者 86 例が、J-ECZTEND に移行した。ECZTRA 1 試験と同様、男性（61.6%）の割合は女性（38.4%）に比べ、高かった。J-ECZTEND のベースライン時点で、試験対象集団の平均年齢は 39.2 歳（範囲：20.0～65.0 歳）であり、1 例（65 歳）が高齢者グループに属した（M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR, 表 1.1）。BMI の平均値は、J-ECZTEND のベースラインの被験者（24.2 kg/m²）のほうが、ECZTRA 1 試験のベースラインの日本人被験者（23.5 kg/m²）に比べ、わずかに高かった。バイタルサイン（血圧、脈拍および体温）は正常範囲内であった（M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR, 表 1.10）。

親試験（ECZTRA 1）のベースライン時点で、J-ECZTEND 被験者の BSA に占める皮膚病変の平均は 69.7%であった（AD 病変）。J-ECZTEND のベースライン時、AD 発症年齢の中央値は 3.0 歳、AD 発症期間の中央値は 32 年であり（M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR, 7.4 項）、ECZTRA 1 試験における全日本人被験者と同様であった。

親試験（ECZTRA 1）のベースラインおよび J-ECZTEND のベースラインの IGA スコア、EASI スコア、SCORAD スコア、POEM 総スコア、DLQI スコアおよび EQ-5D-5L VAS スコアを Panel 30 に示す。被験者が親試験に組み入れられていた時点では、AD 疾患は中等症から重症であった（IGA スコア 3 以上、EASI スコア 16 以上）。ベースラインのすべての有効性パラメータから、この試験対象集団の AD 疾患は、親試験から J-ECZTEND のベースラインまでに、平均して、重症度の低い段階に改善していた。

Panel 30 ベースラインの IGA, EASI, SCORAD, 総 POEM, DLQI および EQ-5D-5L VAS の各スコア（親試験および J-ECZTEND）, 記述：最大の解析対象集団

	Parent trial Full analysis set (n=86)	J-ECZTEND Full analysis set (n=86)
Investigators Global Assessment N (%)		
Almost clear	-	19 (22.1)
Mild disease	-	39 (45.3)
Moderate disease	31 (36.0)	23 (26.7)
Severe disease	55 (64.0)	5 (5.8)
EASI Score - Mean (SD)	39.08 (15.73)	9.17 (11.41)
SCORAD Score - Mean (SD)	75.79 (13.22)	31.52 (16.92)
POEM total - Mean (SD)	22.52 (4.87)	11.85 (6.34)
DLQI Score - Mean (SD)	14.87 (6.70)	5.07 (4.00)
EQ-5D-5L VAS Score - Mean (SD)	48.64 (24.68)	70.19 (17.10)

03JUN21:13:25:00 lp0162-1337 t_100040_effbase.txt

Abbreviations: n: Number of subjects in analysis set. N: Number of subjects with observation. %: Percentage 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. POEM: Patient Oriented Eczema Measure. EQ-5D-5L: EuroQoL 5_Dimension Health Questionnaire 5 level. VAS: Visual Analogue Scale

Cross-reference: M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR Table 1.4

ECZTRA 8 試験

全体として、ECZTRA 8 試験の日本人被験者のベースラインの人口統計学的特性および疾患特性は、ECZTRA 3 試験の被験者と同等であったが、性別の分布（ECZTRA 8 試験の男性被験者の割合が高い）、BMI（ECZTRA 8 試験の平均 BMI が低い）（Panel 31）およびベースラインでの疾患重症度（ECZTRA 8 試験のベースラインの EASI, IGA および体表面積（BSA）に占める皮膚病変の平均が高い）（Panel 32）に違いが認められた。

Panel 31 ベースラインの人口統計学的特性 - ECZTRA 8 試験および ECZTRA 3 試験 - 安全性解析対象集団

	ECZTRA 8		ECZTRA 3	
	Tralokinumab 300 mg Q2W + TCS (N=53)	Placebo Q2W + TCS (N=53)	Tralokinumab 300 mg Q2W + TCS (N=252)	Placebo Q2W + TCS (N=126)
Age (years)				
Mean (SD)	39.2 (13.7)	38.9 (12.1)	39.7 (15.3)	37.8 (14.8)
Sex				
Females N (%)	17 (32.1%)	22 (41.5%)	127 (50.4%)	43 (34.1%)
Males N (%)	36 (67.9%)	31 (58.5%)	125 (49.6%)	83 (65.9%)
Body weight (kg)				
Mean (SD)	66.8 (13.08)	67.9 (17.44)	79.5 (19.37)	79.1 (17.22)
BMI (kg/m²)				
Mean (SD)	24.3 (4.31)	24.1 (5.61)	27.6 (6.68)	27.03 (5.57)

Abbreviations: N = number of subjects; ITT = intent-to-treat; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation; TCS = topical corticosteroid

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS JP Tables 1.1.1 and 1.1.12

Panel 32 ECZTRA 8 試験および ECZTRA 3 試験におけるベースライン IGA スコアおよび BSA 別のベースライン IGA, EASI, EASI スコア

	ECZTRA 8		ECZTRA 3	
	Tralokinumab Q2W+TCS	Placebo Q2W+TCS	Tralokinumab Q2W+TCS	Placebo Q2W+TCS
Proportion of subjects with IGA=3	43.4% (N=23)	43.4% (N=23)	54.0% (N=136)	52.4% (N=66)
Proportion of subjects with IGA=4	56.4% (N=30)	56.4% (N=30)	46.0% (N=116)	47.6% (N=60)
Mean EASI at baseline	37.1 (N=53)	32.3 (N=53)	28.8 (N=253)	30.4 (N=127)
Mean EASI at baseline by IGA				
Moderate disease (IGA = 3)	26.7 (N=23)	25.8 (N=53)	22.9 (N=136)	22.9 (N=66)
Severe disease (IGA =4)	45.1 (N=30)	37.3 (N=30)	35.8 (N=116)	38.7 (N=60)
M Mean affected BSA	66.6% (N=53)	64.4% (N=53)	47.6% (N=253)	49% (N=127)

Abbreviations: BSA = body surface area; EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; Q2W = every 2 weeks; TCS = topical corticosteroids.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8 Tables 1.1.2, 1.1.11 and M5.3.5.3 JP ISE ECZTRA 8 Table 1.2.8

ECZTRA 8 試験の人口統計学的特性は、トラロキシマブ Q2W + TCS 投与群で男性の割合がプラセボ + TCS 投与群と比べ高いことを除き、投与群間で均衡がとれていた（Panel 31）。すべての被験者は日本人成人被験者であり、両投与群の平均年齢は 39 歳であった。トラロキシマブ Q2W + TCS 投与群の被験者 1 例は、高齢者の年齢グループ（65 歳以上）に属していた（M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8, 表 1.1.1）。

トラロキシマブ Q2W + TCS 投与群の平均 AD 発症年齢は 7.0 歳、プラセボ投与群では 8.2 歳であった。全体の AD 発症平均年齢は ECZTRA 8（7.6 歳）試験が ECZTRA 3（10.9 歳）試験よりも低かったが、AD 発症年齢の中央値は両試験とも 4.0 歳であった（M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8, 表 1.1.2）。AD 罹患期間の中央値は、トラロキシマブ Q2W + TCS 投与群が 31 年、プラセボ + TCS 投与群が 30 年であった。ECZTRA 8 試験では、ECZTRA 3 試験と比較して AD 罹患期間の総平均値および中央値がわずかに長かった（28 年, 26 年）（M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8, 表 1.1.2）。

全体として、ECZTRA 8 および ECZTRA 3 の試験対象集団間の差は、ECZTRA 1 試験の日本人被験者と試験全体集団との差と同様であった（詳細は、M2.7.3, 3.1.2.2 項および 3.1.3.2 項に示す）。

J-D2213C00001

日本人被験者 25 例の年齢は 20～56 歳であった。本試験の日本人対象集団の例数は少なく（1 投与群あたり 6～7 例）、ベースラインの人口統計学的特性（年齢、性別、体重および BMI）に投与群間（Panel 33）および日本人被験者と試験全体集団との間にわずかな差が認められた（M5.3.5.1 D2213C00001 CTR, 14 項, 表 14.1_2.1）。

Panel 33 ベースラインの人口統計学的特性 - J-D2213C00001 - ITT 解析対象集団

	Tralokinumab 45 mg Q2W + TCS (N=6)	Tralokinumab 150 mg Q2W + TCS (N=6)	Tralokinumab 300 mg Q2W + TCS (N=7)	Placebo Q2W + TCS (N=6)
Age (years)				
Mean (SD)	39.2 (10.3)	34.2 (9.7)	29.9 (6.7)	24.8 (4.8)
Sex				
Females (N [%])	2 (33.3%)	2 (33.3%)	0	2 (33.3%)
Males (N [%])	4 (66.7%)	4 (66.7%)	7 (100%)	4 (66.7%)
BMI (kg/m²)				
Mean (SD)	24.82 (3.55)	20.68 (0.49)	23.90 (3.89)	22.07 (2.32)

Abbreviations: N = number of subjects; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation; TCS = topical corticosteroid

Cross-reference: Modified from M5.3.5.1 D2213C00001 CTR Section 14, Japanese Table 14.1_2.1

日本人被験者の体重および BMI の平均値は、D2213C00001 試験のすべての被験者および単剤投与プールのすべての被験者と比べて低かった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール, 表 1.1.12）。

D2213C00001 試験では、ベースラインの疾患特性（小児期の AD 発症および AD 発症の平均年齢）は投与群間で同様であった（M5.3.5.1 D2213C00001 CTR, 14 項, JP 表 14.1_2.3 および 14.1_2.1）。

1.3.2.5 喘息プール

喘息プールの人口統計学的特性の詳細を M5.3.5.3 「その他の適応症」 1.3.1 項に示す。

1.3.3 既往歴, 併用薬および救援療法

1.3.3.1 AD プール

現病歴および既往歴, ならびに前治療薬および併用薬は, 各無作為化試験対象集団（中等症から重症の AD 患者）で予測されたとおりであった。

現病歴

ほとんどの被験者（88.7%）で、ベースライン時点で現病歴が報告されており、トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群との間で、臨床的に意味のある差はなかった（M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 1.1.5）。AD プールで報告頻度の高かった（すべての投与群で 2%以上）現病歴を Panel 34 に示す。現病歴の大半が AD 患者にみられる併存疾患（アトピー性疾患など）であった。

既往歴

AD プールの約半数（51.6%）に、ベースライン時に既往歴があり、トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群との間で、臨床的に意味のある差はなかった。報告頻度の高かった既往歴は、SOC「外科および内科処置」（27.9%）および「感染症および寄生虫症」（18.6%）に含まれるものであった（M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 1.1.4）。

アトピーの既往歴

アトピーの併存疾患（喘息, 枯草熱, 食物アレルギー）を固別の eCRF フォームで収集した。アトピー性疾患は AD プールに多く、投与群間で臨床的に意味のある差はなかった。被験者のほぼ半数に「枯草熱」（現病歴：49.5%, 既往歴：4.7%）および「喘息」（現病歴：39.6%, 既往歴：11.4%）の現病歴または既往歴が、約 3 分の 1 に「食物アレルギー」（現病歴：35.7%, 既往歴：2.4%）および「アレルギー性結膜炎」（現病歴：20.5%, 既往歴：11.4%）の現病歴または既往歴があった。ベースライン時にごく一部の被験者に「アトピー性角結膜炎」（現病歴：3.3%, 既往歴：2.4%）または「ヘルペス性状湿疹」（現病歴：0.4%, 既往歴：7.5%, M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 1.1.7）があった。

Panel 34 SOC および PT 別で頻度の高かった（いずれの群でも被験者の 2%以上）現病歴の
要約 - AD プール - 初期投与期間 - 安全性解析対象集団

Body System or Organ Class/ Dictionary-Derived Term	Total (n=2285)		Tralokinumab (n=1605)		Placebo (n=680)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Any	2027	(88.7)	1430	(89.1)	597	(87.8)
免疫系障害	1504	(65.8)	1056	(65.8)	448	(65.9)
季節性アレルギー	1010	(44.2)	710	(44.2)	300	(44.1)
食物アレルギー	737	(32.3)	504	(31.4)	233	(34.3)
動物アレルギー	171	(7.5)	123	(7.7)	48	(7.1)
薬物過敏症	178	(7.8)	116	(7.2)	62	(9.1)
複合アレルギー	117	(5.1)	89	(5.5)	28	(4.1)
ダニアレルギー	121	(5.3)	88	(5.5)	33	(4.9)
過敏症	74	(3.2)	49	(3.1)	25	(3.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1067	(46.7)	751	(46.8)	316	(46.5)
喘息	905	(39.6)	635	(39.6)	270	(39.7)
アレルギー性鼻炎	229	(10.0)	152	(9.5)	77	(11.3)
眼障害	591	(25.9)	421	(26.2)	170	(25.0)
アレルギー性結膜炎	460	(20.1)	318	(19.8)	142	(20.9)
アトピー性角結膜炎	68	(3.0)	54	(3.4)	14	(2.1)
代謝および栄養障害	355	(15.5)	264	(16.4)	91	(13.4)
高コレステロール血症	67	(2.9)	55	(3.4)	12	(1.8)
高脂血症	73	(3.2)	52	(3.2)	21	(3.1)
肥満	65	(2.8)	46	(2.9)	19	(2.8)
2 型糖尿病	46	(2.0)	34	(2.1)	12	(1.8)
血管障害	345	(15.1)	242	(15.1)	103	(15.1)
高血圧	319	(14.0)	223	(13.9)	95	(14.0)
精神障害	348	(15.2)	235	(14.6)	113	(16.6)
うつ病	156	(6.8)	102	(6.4)	54	(7.9)
不安	119	(5.2)	80	(5.0)	39	(5.7)
不眠症	81	(3.5)	59	(3.7)	22	(3.2)
感染症および寄生虫症	292	(12.8)	198	(12.3)	94	(13.8)
単純ヘルペス	121	(5.3)	79	(4.9)	42	(6.2)
口腔ヘルペス	60	(2.6)	44	(2.7)	16	(2.4)
筋骨格系および結合組織障害	255	(11.2)	188	(11.7)	67	(9.9)
変形性関節症	48	(2.1)	35	(2.2)	13	(1.9)
胃腸障害	237	(10.4)	171	(10.7)	66	(9.7)
胃食道逆流性疾患	107	(4.7)	79	(4.9)	28	(4.1)

>Continues

Continued Summary of frequent ($\geq 2\%$ of subjects in any group) current medical history by SOC and PT - AD pool - initial treatment period - safety analysis set

Body System or Organ Class/ Dictionary-Derived Term	Total (n=2285)		Tralokinumab (n=1605)		Placebo (n=680)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
神経系障害	215	(9.4)	156	(9.7)	59	(8.7)
頭痛	76	(3.3)	55	(3.4)	21	(3.1)
片頭痛	61	(2.7)	43	(2.7)	18	(2.6)
内分泌障害	102	(4.5)	74	(4.6)	28	(4.1)
甲状腺機能低下症	66	(2.9)	46	(2.9)	20	(2.9)

n: Number of subjects. N: Number of subjects with observation. %: Percentage of subjects with observation. The numbers in the SOC rows are the total numbers for all reported PTs within these SOC. Only SOC with PTs reported by $\geq 2\%$ of subjects are included in the table.

07JUL2021-LEO0BXE\T_AD_BAS_MH.sas\t_ad_100041_bas_curhis_2

Notes: The numbers in the SOC rows are the total numbers for all reported PTs within these SOC. Only SOC with PTs reported by $\geq 2\%$ of subjects are included in the table.

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS AD pool Table 1.1.6

皮膚疾患の既往歴

皮膚疾患の既往歴のある被験者の分布は、投与群間で同様であった。AD プールには、事前に規定された皮膚疾患の既往歴があった被験者はほとんどいなかった（M5.3.5.3 ISS AD プール、表 1.1.9）：

- 「単純ヘルペス」（現病歴：7.1%，既往歴：16.8%）
- 「脱毛症」（現病歴：3.9%，既往歴：2.6%）
- 「その他の皮膚感染」（現病歴：1.2%，既往歴：11.9%）
- 「尋常性白斑」（現病歴：1.1%，既往歴：0.6%）
- 「膿疱疹」（現病歴：0.3%，既往歴：13.5%）
- 「蜂巣炎」（現病歴：0.1%未満，既往歴：7.4%）

AD 治療歴

全身療法が対象となる長期の中等症から重症の AD 患者集団と同様、AD プールの被験者の 94.8%が過去に 1 回以上 AD の治療を受けており、投与群間で臨床的に意味のある差はなかった。治験実施計画書の要件と一致して、被験者の 93.7%に TCS の使用歴があった。また全身ステロイド（58.6%），カルシニューリン阻害薬（44.8%），光線療法（40.9%）および抗生剤（37.9%）が過去に高頻度使用されていた。全身性免疫抑制剤（シクロスポリン：30.5%，メトトレキサート：14.9%，アザチオプリン：7.4%，ミコフェノール酸：4.4%；M5.3.5.3 ISS AD プール、表 1.1.3）も多く使用されていた。

併用薬 - ベースラインおよび初期投与期間

AD プールのほとんど（95.7%）が、ベースライン時点で併用薬を使用しており、その事象の分類および頻度は、投与群間でおおむね同様であった。また被験者の 98.2%が初期投与期間に併用薬を使用しており、投与群間で臨床的に意味のある差はなかった。

ベースライン時に多く報告された併用薬 [いずれの投与群で 15%以上報告された解剖治療化学 (ATC) 分類レベル 1] は以下のとおりであった (M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 1.1.10) :

- 「皮膚科用薬」（被験者の 83.0%）：治験実施計画書の要件と一致しており、被験者の大半で「保湿薬と保護薬」の使用が報告された（被験者の 79.7%）。
- 「呼吸器系」薬（被験者の 53.6%）：アトピー性疾患患者で想定されたとおり、大部分の被験者で「全身用抗ヒスタミン薬」（被験者の 40.4%）および「閉塞性気道障害薬」（27.0%）の使用が報告された。
- 「神経系」薬（被験者の 16.4%）：被験者の 10%未満で「精神賦活薬」, 「精神抑制薬」および「鎮痛薬」を含む多数のカテゴリの使用が報告された。
- 「消化管と代謝作用」薬（被験者の 16.2%）：「ビタミン」および「胃酸関連疾患用薬」（いずれも被験者の約 6%）が報告された。
- 「循環器系」薬（被験者の 14.8%）：主に「レニン・アンジオテンシン系作用薬」（被験者の 8.3%）。

初期投与期間中、何らかの併用薬を使用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（98.2% vs 98.1%）とで同程度であった (M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 1.1.11)。ほとんどの ATC 分類で、使用された併用薬は共通しており、その使用頻度もトラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群とで同様であった。

初期投与期間中に、トラロキヌマブ投与群で、プラセボ投与群より高頻度に使用された併用薬は以下のとおりである：

- 主に眼科用薬（14.6% vs 8.1%）が含まれる「感覚器」薬（15.1% vs 8.9%）の使用が報告された。これは、トラロキヌマブによる眼障害が高頻度報告された点が反映された（2.1.6.4 項および 2.1.8.2 項に示す）。
- プラセボ投与群では AD 症状の救援療法の必要性が高かったことから、初期投与期間中、プラセボ投与群のほうが、以下の併用薬の併用頻度は高くなった：
- ATC 分類「皮膚科用薬」内の「副腎皮質ステロイド、皮膚科用製剤」（トラロキヌマブ投与群 23.3% vs プラセボ投与群 33.9%）
- 「全身用副腎皮質ステロイド」（3.9% vs 8.1%）

以下の ATC 分類の併用薬は、初期投与期間中、ベースライン時点に比べて高頻度報告された：

- 「皮膚科用薬」は、ベースライン時点（両投与群とも 83.0%）と比べ、初期投与期間中（トラロキヌマブ投与群：88.6%，プラセボ投与群：89.5%）のほうが多く報告された。被験者の 81%が「保湿薬と保護薬」を使用した。ベースライン時点から皮膚科用薬の頻

度が高くなった理由として、「副腎皮質ステロイド、皮膚科用製剤」の使用頻度が増加したことがあげられる。トラロキヌマブ投与群（0.1%から 23.3%へ上昇）では、プラセボ投与群（0.2%から 33.9%へ上昇）ほど、顕著な増加ではなかった。全体的に TCS の使用頻度が高くなった理由として、ECZTRA 試験では、治験実施計画書にあらかじめ無作為化前に休薬要件が設定されていたことがあげられる。一方、投与群間の差としては、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ、救援療法の必要性が低かった点があげられる。トラロキヌマブ投与群の TCS 使用率が低かったことは、「アトピー性皮膚炎」の AE 報告がトラロキヌマブ投与群のほうが少なかったこととも関連した（Panel 37）。

- 「呼吸器系」薬は、初期投与期間（被験者の 61.3%）では、ベースライン（被験者の 53.6%）時点に比べ、高頻度使用されたが、投与群間で顕著な差はみられなかった。高頻度となった理由として、主にベースライン時点から初期投与期間までに「全身用抗ヒスタミン薬」の使用頻度が高くなった（40.4%から 47.3%）ことがあげられる。「咳と感冒用製剤」は、ベースライン時点に比べ、高頻度使用された（被験者の 0.2% vs 4.9%）。「咳と感冒用製剤」の使用も、トラロキヌマブ投与群（5.6%）のほうが、プラセボ投与群（3.0%）に比べ、わずかに多く、トラロキヌマブ投与群のほうが、上咽頭炎および URTI の報告が多かったことと一致してした（2.1.1.1.1 項および 2.1.8.2 項）。
- 「神経系」薬は、ベースライン時点（被験者の 16.4%）に比べ、初期投与期間（被験者の 32.0%）のほうが、多く使用された。ベースライン時点または初期投与期間中で、投与群間に顕著な差はなかった。併用頻度が高くなった理由として、いずれの投与群でも「鎮痛薬」および「アニリド」の使用頻度が高くなった点があげられた。
- 「全身用抗感染薬」は、ベースライン時点（被験者の 2.9%）に比べ、初期投与期間（被験者の 20.3%）のほうが、高頻度使用された。無作為化前 1 週間以内に活動性の皮膚感染があった被験者、または無作為化前 4 週間以内に CS 感染のあった被験者は ECZTRA 試験から除外された。初期投与期間中、これらの薬剤の使用頻度はトラロキヌマブ投与群（18.6%）のほうがプラセボ投与群（24.3%）に比べ低かった。
- 「筋骨格系」薬は、ベースライン時点（被験者の 8.5%）に比べ、初期投与期間（被験者の 17.5%）に、高頻度使用された。使用頻度が高くなった理由としては、主に「抗炎症および抗リウマチ製剤」（試験全体集団でベースライン時点：6.8%から初期投与期間中：15.2%に上昇）の使用頻度の増加があげられる。投与群間で顕著な差はなかった。

初期投与期間では、プラセボ投与群で「副腎皮質ステロイド、皮膚科用製剤」および「全身用抗ヒスタミン薬」の併用頻度が高くなったが、これはトラロキヌマブ投与群に比べ、救援療法の必要性が高くなった点が反映された（救援療法は M2.7.3, 3.1.7 項で詳しく取り上げる）。

1.3.3.2 単剤投与プール

単剤投与プールと AD プールで、現病歴および既往歴（アトピー性疾患の既往歴および皮膚疾患歴を含む）、ベースライン時点（AD 治療歴を含む）および投与期間中の併用薬の使用状況は

同様であった。維持投与期間の既往歴または併用薬の使用頻度および種類もおおむね同様であった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 1.1.2～1.1.10 および表 1.2.2～1.2.9）。ベースライン時および非盲検投与期間の過去の AD 治療の併用薬を M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 1.3.2～1.3.6 に記載した。

初期投与期間および維持投与期間中に併用薬が変更された点も，おおむね AD プールでみられた傾向と同様であった。

非盲検投与期間中，被験者は，必要に応じて TCS または TCI の使用が認められていた。非盲検投与期間に「皮膚科用薬」が使用された被験者の割合（93.6%）は，初期投与期間での割合（91.1%）と同程度であった。「皮膚科用薬」が使用された被験者のうち，「副腎皮質ステロイド，皮膚科用製剤」および「その他の皮膚科用製剤」（TCI を含む）が使用された被験者の割合は，非盲検投与期間（46.2% vs. 13.2%）のほうが，初期投与期間（31.1% vs. 10.4%）に比べ，高かった。

救援療法薬の使用を M2.7.3，3.1.7 項に記載する。

1.3.3.3 併用投与（ECZTRA 3 試験）

ECZTRA 3 試験で，高頻度報告された現病歴および既往歴，アトピー性疾患の既往歴ならびに皮膚疾患歴は，アトピー性疾患などの AD 患者にみられる併存疾患とほぼ一致しており，投与群間で臨床的に意味のある差はなかった [M5.3.5.1 ECZTRA 3（v 24），表 1.1～1.2 および M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，表 1.7～1.9]。

AD 治療歴および全身性免疫抑制剤の使用歴は，投与群間で同様であった（M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，7.4 項および表 1.3）。ベースライン時点で，メトトレキサートおよびアザチオプリンの使用歴は，トラロキシマブ Q2W + TCS 投与群のほうが，プラセボ + TCS 投与群に比べ，少なかった（それぞれ 11.5% vs 23.6%，5.1% vs 9.4%）（M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，表 1.3）。

ベースライン時点および試験期間中の併用薬の使用状況は，ECZTRA 3 試験と AD プールおよび単剤投与プールで報告されたものと同様であった。処方された TCS [モメタゾンフランカルボン酸エステル 0.1% クリーム，ATC 分類 3（potent）] は IMP の用法の一部であったことから，併用薬としては記録されなかった。高頻度報告された併用薬は，AD 患者にみられる併存疾患と一致しており，投与群間で臨床的に意味のある差はなかった（M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，表 1.9）。

継続投与期間の AD 治療歴，既往歴および現病歴，アトピー性疾患の既往歴ならびにベースラインでの皮膚疾患歴またはベースラインでの併用薬に投与群間で顕著な差はなかった [M5.3.5.1 ECZTRA 3（v 24），表 1.3～1.4 および M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，7.4 項]。

初期投与期間および継続投与期間中の併用薬の変更は，AD プールの初期投与期間でみられた併用薬の変更をおおむね反映するものであった。継続投与期間中，以下の併用薬の使用頻度は，トラロキシマブレスポンダーの Q2W + TCS 投与群のほうが，Q4W + TCS 投与群に比べ低かったが，これはトラロキシマブレスポンダー Q4W + TCS 投与群のほうが，トラロキシマブの投与回数が少なかった可能性がある（M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，表 3.12）：

- 「皮膚科用薬、副腎皮質ステロイド、皮膚科用製剤」（7.2% vs 11.6%）
- 「皮膚科用薬、その他の皮膚科用製剤」（TCIを含む）（1.4% vs 5.8%）

1.3.3.4 日本人被験者

J-ECZTRA 1

既往歴 - 現在, 過去, アトピーおよび皮膚疾患

ECZTRA 1 試験の日本人被験者において、高頻度報告された現病歴および既往歴、アトピー性疾患の既往歴および皮膚疾患歴は、AD 患者でみられる併存疾患（アトピー性疾患など）と一致しており、投与群間で臨床的に意味のある差はなかった（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR, 表 J.1.5～J.1.8）。

AD 治療歴

ECZTRA 1 試験では、すべての日本人被験者において、AD 治療薬の使用歴が報告された。被験者数は少なく、両投与群では多少の差があるものの、多く使用された AD 治療薬は、TCS（100.0%）、カルシニューリン阻害薬 [72.4%（トラロキシマブ Q2W 投与群：69.8%，プラセボ投与群：80.6%）]，全身ステロイド薬 [43.3%（トラロキシマブ Q2W 投与群：47.9%，プラセボ投与群：29.0%）]，光線療法 [26.0%（トラロキシマブ Q2W 投与群：29.2%，プラセボ投与群：16.1%）] および抗生剤 [36.2%（トラロキシマブ Q2W 投与群：33.3%，プラセボ投与群：45.2%）] であった。全体の試験対象集団では、承認されている治療選択肢、ガイドライン、従来の方法および全身性免疫抑制剤（シクロスポリン：44.1%）の使用歴の地域差が反映されており、これらと比較すると、若干差があるものの、日本人被験者は様々な AD 治療歴を有する重症の AD 集団であることが示唆された（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR, 表 1.6）。

併用薬

ベースラインおよび試験期間中

ECZTRA 1 試験の日本人被験者におけるベースラインでの併用薬の使用は、トラロキシマブ投与群とプラセボ投与群とで、おおむね同程度であった（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR, 表 J.1.9）。プラセボ投与群の例数は少なく（31 例）、差が大きくなる可能性が予測される。ベースラインの日本人対象集団内で次の差が認められた：

- 「心血管系」薬を使用した日本人被験者の割合は、トラロキシマブ投与群（6 例，6.3%）のほうが、プラセボ投与群（8 例，25.8%）に比べ、低かった。
- 「筋骨格系」薬を使用した日本人被験者の割合は、トラロキシマブ投与群（6 例，6.3%）のほうが、プラセボ投与群（5 例，16.1%）に比べ、低かった。
- 「感覚器」薬（以降、眼科用薬）を使用した日本人被験者の割合は、トラロキシマブ投与群（6 例，6.3%）のほうが、プラセボ投与群（4 例，12.9%）に比べ、低かった。

ECZTRA 1 試験において、初期投与期間中の併用薬の使用は、トラロキシマブ投与群とプラセボ投与群でおおむね同程度であった（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR, 表 J.1.42）。プラセボ投与群の

例数は少なく（31 例），差が大きくなる可能性があるとして予測される。初期投与期間中の併用薬の使用に以下の差が認められた：

- 「全身用抗感染薬」を使用した日本人被験者の割合は，トラロキヌマブ投与群（19 例，19.8%）のほうが，プラセボ投与群（10 例，32.3%）に比べ，低かった。これはトラロキヌマブ投与群では，全身用の抗菌薬および抗ウイルス薬の使用が少なかったことによる。
- ATC 分類「皮膚科用薬」内で，「保湿薬と保護薬」を使用した日本人被験者の割合は，トラロキヌマブ投与群（15 例，15.6%）のほうがプラセボ投与群（2 例，6.5%）に比べ，高かった。
- ATC 分類「神経系薬」内で，「鎮痛剤」を使用した日本人被験者の割合は，トラロキヌマブ投与群（19 例，19.8%）のほうが，プラセボ投与群（1 例，3.2%）に比べ，高かった。これに対し，「麻酔薬」を使用した被験者の割合は，トラロキヌマブ投与群（10 例，10.4%）のほうが，プラセボ投与群（7 例，22.6%）に比べて低かった。
- 「呼吸器系」薬を使用した日本人被験者の割合は，トラロキヌマブ投与群（36 例，37.5%）のほうが，プラセボ投与群（9 例，29.0%）に比べ，高かった。これは「抗ヒスタミン薬」が多く使用されたことによるものであった [それぞれ，28 例（29.2%），6 例（19.4%）]。
- 「感覚器」薬を使用した日本人被験者の割合は，トラロキヌマブ投与群（23 例，24.0%）のほうが，プラセボ投与群（2 例，6.5%）に比べ，高かった。これは「眼科用薬」が多く使用されたことによるものであり [それぞれ，23 例（24.0%），2 例（6.5%）]，試験全体集団でも観察された。

維持投与期間および非盲検投与期間

ベースラインの AD 治療歴，既往歴および現病歴，アトピー性疾患の既往歴ならびに皮膚疾患歴，またはベースラインの併用薬に，投与群間で顕著な差はなかった（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 J.1.21 および J.1.23～J.1.27）。

同様に，非盲検投与期間において，トラロキヌマブ投与群およびトラロキヌマブ ± TCS による非盲検投与に移行したプラセボ投与群の被験者との間で，ベースラインで報告された AD 治療歴に顕著な差はなかった（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 J.1.40）。

全体として，日本人被験者における既往歴，AD 治療歴および併用薬は，試験全体集団および単剤投与プールと同様であった。

J-ECZTEND

既往歴および AD 治療歴

J-ECZTEND で継続投与された日本人被験者の既往歴および AD 治療歴は，親試験 ECZTRA 1 試験の日本人被験者とおおむね一致した [M5.3.5.2 J-ECZTEND（v 24），表 1.1 および 1.2，M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR，表 1.3，1.7，1.8]。

併用薬

86 例全例が、本試験の投与期間中に併用薬を使用した（M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR，表 6.1）。投与期間中に高頻度報告された併用薬のカテゴリは以下のとおりであった：

- 「皮膚科用薬」（100%）
 - 副腎皮質ステロイド，皮膚科用製剤（97.7%）
 - 「保湿薬と保護薬」（100%）
- 「呼吸器系」（91.9%）
 - 「全身用抗ヒスタミン薬」（91.9%）
 - 「咳と感冒用製剤」（22.1%）
 - 「閉塞性気道障害薬」（20.9%）
- 「全身用抗感染薬」（51.2%）
 - 「全身用抗菌薬」（39.5%）
- 「消化管と代謝作用」薬（46.5%）
- 「神経系」（44.2%）
- 「筋骨格系」（39.5%）
- 「感覚器」（43.0%）
 - 「眼科用薬」（40.7%）

ECZTRA 8 試験

病歴 - 既往歴および現病歴，アトピー性疾患および皮膚疾患

ECZTRA 8 試験の日本人被験者において高頻度で報告された現病歴および既往歴，アトピー性疾患の既往歴および皮膚疾患歴は，AD 患者に見られる併存疾患（アトピー性疾患など）と一致していた。投与群間で観察されたわずかな差は，試験データの全体的な解釈に影響を与えるものではないと考えられた（M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8，表 1.1.4～1.1.8）。

ベースライン時に既往歴および現病歴を報告した被験者の割合は，ECZTRA 8 試験および ECZTRA 3 試験で同程度であった（M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8，表 1.1.4，1.1.5 および 1.1.6）。ほとんどの被験者はベースライン時点の現病歴を有していた（ECZTRA 8 試験では 84.9%，ECZTRA 3 試験では 89.4%）。高頻度で報告されたベースライン時点の現病歴は，ECZTRA 8 および ECZTRA 3 試験のいずれも SOC「免疫系障害」であったが，ECZTRA 8 試験では ECZTRA 3 試験と比較して本 SOC を有する被験者の割合が低かった（被験者の 43.4% vs 70.9%）。また ECZTRA 8 試験では，SOC「呼吸器，胸郭および縦隔障害」を有する被験者の割合が ECZTRA 3 試験と比較して低く（被験者の 22.6% vs 51.9%），SOC「皮膚および皮下組織障害」を有する被験者の割合が ECZTRA 3 試験と比較して高かった（被験者の 23.6% vs 13.5%）。

アトピー性疾患および皮膚疾患の既往歴は，ECZTRA 8 試験および ECZTRA 3 試験の試験対象集団でおおむね同様であった（M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8，表 1.1.7 および 1.1.8）。

AD 治療歴

ECZTRA 8 および ECZTRA 3 試験における被験者の AD 治療薬の使用歴を M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8, 表 1.1.3 に要約する。

ECZTRA 8 試験では、すべての被験者が AD 治療薬の使用歴を報告した。全体として、AD 治療の種類と 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として想定されるものであった。対象集団で想定されるとおり、すべての被験者に TCS の使用歴があった。両投与群（被験者の 30%以上）ともに、TCI（70.8%）、全身ステロイド薬（35.8%）、抗生剤（35.8%）、外用 JAK 阻害薬（31.1%）の使用歴を有する被験者の割合が高かった。また、シクロスポリン（29.2%）、光線療法（26.4%）、他の免疫抑制剤（8.5%）、湿潤ラップ療法（7.5%）およびデュピルマブ（5.7%）の使用歴も両投与群で報告された。ミコフェノール酸、メトトレキサート、アザチオプリンは日本では AD 治療薬として承認されていないため、これらの投与を受けたことのある被験者はいなかった。

ECZTRA 8 および ECZTRA 3 試験の試験対象集団における AD 治療薬の使用歴はおおむね同様であった。

併用薬

ECZTRA 8 試験では、ベースライン時に 1 例を除くすべての被験者が併用薬を使用していた。ECZTRA 8 試験における併用薬の使用状況は、ECZTRA 3 試験のベースライン時（99.1% vs 94.4%）および投与期間中（100% vs 96.6%）と同程度であった。

ECZTRA 8 および ECZTRA 3 試験のベースライン時の併用薬を、M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8, 表 1.1.9 に要約する。ベースライン時に高頻度で報告された併用薬（これらの試験の被験者の 15%以上で報告された ATC 分類レベル 1）は以下のとおりである。

- 「皮膚科用薬」を使用していた被験者の割合は、ECZTRA 3 試験（72.0%）と比較して ECZTRA 8 試験（99.1%）で高く、主に「保湿薬と保護薬」であった。
- 「呼吸器系」薬を使用していた被験者の割合は、ECZTRA 3 試験（被験者の 57.1%）と比較して ECZTRA 8 試験（84.0%）で高く、主に「全身用抗ヒスタミン薬」であった。
- 「消化管と代謝作用」薬を使用していた被験者の割合は、ECZTRA 8 試験（21.7%）と ECZTRA 3 試験（19.6%）で同程度であった。
- 「神経系」薬を使用していた被験者の割合は、ECZTRA 8 試験（15.1%）と ECZTRA 3 試験（17.2%）で同程度であった。
- 「循環器系」薬を使用していた被験者の割合は、ECZTRA 8 試験（14.2%）と ECZTRA 3 試験（16.1%）で同程度であった。

ECZTRA 8 試験および ECZTRA 3 試験における投与期間中の併用薬を、M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8, 表 1.1.10 に要約する。投与期間中に高頻度で報告された併用薬（これらの試験の被験者 15%以上で報告された ATC 分類 1）は以下のとおりである。

- 「皮膚科用薬」を使用していた被験者の割合は、ECZTRA 3 試験（78.3%）と比較して ECZTRA 8 試験（100.0%）で高く、主に「保湿薬と保護薬」および「副腎皮質ステロイド」であった。
- 「呼吸器系」薬を使用していた被験者の割合は、ECZTRA 3 試験（被験者の 63.8%）と比較して ECZTRA 8 試験（90.6%）で高く、主に「全身用抗ヒスタミン薬」であった。
- 「感覚器」薬を使用していた被験者の割合は、ECZTRA 3 試験（被験者の 15.3%）と比較して ECZTRA 8 試験（33.0%）で高く、主に「眼科用薬」であった。
- 「消化管と代謝作用」薬を使用していた被験者の割合は、ECZTRA 8 試験（30.2%）と ECZTRA 3 試験（25.4%）で同等であった。
- 「神経系」薬を使用していた被験者の割合は、ECZTRA 8 試験（26.4%）と ECZTRA 3 試験（31.0%）で同等であった。
- 「全身用抗感染薬」を使用していた被験者の割合は、ECZTRA 8 試験（25.5%）と ECZTRA 3 試験（22.0%）で同等であった。
- 「筋骨格系」薬を使用していた被験者の割合は、ECZTRA 8 試験（24.5%）と ECZTRA 3 試験（20.6%）で同等であった。
- 「循環器系」薬を使用していた被験者の割合は、ECZTRA 8 試験（16.0%）と ECZTRA 3 試験（19.3%）で同等であった。
- 「泌尿器系および性ホルモン」薬を使用していた被験者の割合は、ECZTRA 3 試験（16.9%、主に「ホルモン製剤による全身用避妊薬」）と比較して ECZTRA 8 試験（5.7%）で低かった。

1.3.3.5 喘息プール

喘息プールにおけるベースラインの既往歴および併用薬の詳細を M5.3.5.3 「その他の適応症」1.3.2 項に示す。

1.3.4 人口統計学的特性の概要

AD 対象試験で組み入れられた被験者は、全身療法の対象となる中等症から重症の AD 成人患者（予定されている対象集団）を表す集団で、組み入れられた国および地域が反映された。AD プールでは、大半の人種が白人（66.5%）、アジア人（20.4%）もしくは黒人またはアフリカ系アメリカ人（9.6%）で、民族性はほとんど（92.4%）が非ヒスパニックまたは非ラテン系であった。単剤投与プールおよび ECZTRA 3 試験でも同様の分布が認められた。

AD プール、単剤投与プールおよび ECZTRA 3 試験のトラロキヌマブ投与群およびプラセボ投与群全体で、ベースラインの人口統計学的特性および AD 疾患特性はおおむね同等であった。

ベースライン時点での既往歴、AD の治療歴および現在の併用薬の使用状況は、両投与群間で均等で、AD 疾患および AD 患者でみられるアトピー性疾患などの併存疾患での状況と同様であった。

投与期間中の併用薬の使用は、両投与群間で類似していたが、TCS の使用頻度はトラロキシマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ低く、「眼科用薬」の使用頻度はトラロキシマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高かった。

ECZTRA 1 試験では、日本人被験者のベースラインの人口統計学的特性に、トラロキシマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群との間で均衡が取れていた。初期投与期間では、日本人被験者のほうが、試験全体集団に比べて、全体のベースラインの体表面積（BSA）に占める皮膚病変の平均値および AD 治療歴は高く、AD 発症期間はわずかに長かった。日本人被験者の既往歴、アトピー性疾患の既往歴および皮膚疾患歴ならびに併用薬は、ECZTRA 1 試験の試験全体集団とおおむね一致した。

J-ECZTEND では、既往歴、AD 治療歴および併用薬は、全体として、親試験である J-ECZTRA 1 と同様であった。

ECZTRA 8 試験のトラロキシマブ Q2W + TCS 投与群およびプラセボ + TCS 投与群のベースラインの人口統計学的特性は、十分に均衡がとれていた。ECZTRA 3 試験と比較して、性別分布（ECZTRA 8 試験では男性被験者の割合が高い）、BMI（ECZTRA 8 試験では平均 BMI が低い）、およびベースラインの疾患重症度（ECZTRA 8 試験では EASI, IGA, BSA に関してベースラインの疾患重症度が高い）に違いが認められた。しかし、ECZTRA 8 および ECZTRA 3 試験の試験対象集団間にみられる違いは、ECZTRA 1 試験の日本人被験者と試験全体集団間の違いと同程度であった。

ECZTRA 8 試験対象集団の病歴、アトピー性疾患の既往歴、皮膚疾患既往歴および併用薬は、ECZTRA 3 試験対象集団とおおむね同様であった。

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

本項には、異なる安全性プールから得られたグローバル AE データ、ECZTRA 3 試験、日本人被験者の AE データの解析結果を記載する。安全性プールの定義の詳細を 1.1.3.1.2 項に述べる。

AD プールは、初期投与期間および安全性追跡調査期間の AE を評価する上で、主要なデータソースとなる。トラロキシマブ投与時とプラセボ投与時を比較する場合、トラロキシマブにはトラロキシマブ 300 mg Q2W 投与群およびトラロキシマブ 300 mg Q2W + TCS 投与群が、プラセボにはプラセボ Q2W 投与群およびプラセボ Q2W + TCS 投与群が含まれる。

単剤投与プールでは、2 つの単剤投与試験（ECZTRA 1 および ECZTRA 2）の AE データを統合した解析が可能となる。単剤投与プールを用いて、16 週間の初期投与期間のトラロキシマブ単剤投与時の AE データをプラセボ投与時と比較した。また、その後、36 週間の維持投与期間に移行した被験者におけるトラロキシマブの安全性を評価した [トラロキシマブ Q2W 投与群を初期投与期間と比較するとともに、トラロキシマブ Q2W 投与群、トラロキシマブ Q4W 投与群お

よび維持投与期間中にプラセボ投与群に再無作為化された被験者集団（該当する場合）を比較した。プラセボ投与群に再無作為化された被験者およびプラセボレスポンダーの維持投与期間中の AE データは、慎重に解釈する必要がある。これは、被験者数が比較的少なく（81 例および 60 例）、これら投与群の総曝露量は相対的に少ないためである。非盲検投与群の AE データを別途評価し、初期投与期間と維持投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群の AE の発現傾向と比較した。

併用投与に関しては、ECZTRA 3 試験を別途解析し、16 週間の初期投与期間（トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群とプラセボ + TCS 投与群を比較する）と、その後 16 週間の継続投与期間 [トラロキヌマブ + TCS を初期投与期間と比較した。また、継続期間中のトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群とトラロキヌマブ Q4W + TCS 投与群を比較した（該当する場合）] に、トラロキヌマブと TCS を併用したときの AE データを評価した。D2213C00001 試験のデータを用い、AE の潜在的な用量反応関係を評価した。

日本人被験者における AE データの評価は、ECZTRA 1 試験、ECZTEND 試験、D2213C00001 試験の日本人被験者のサブセット（J-ECZTRA 1、J-ECZTEND および J-D2213C00001）、および日本人を対象とした併用投与試験である ECZTRA 8 試験に基づき行った。D2213C00001 試験および ECZTRA 1 試験は AD プールの一部であり、ECZTRA 1 試験は単剤投与プールの一部でもある点に注意する必要がある。

ECZTRA 1 試験の日本人被験者の AE データは、上述の単剤投与プールと同じ投与期間（初期、維持および非盲検の各投与期間）で評価し、ECZTRA 1 試験および単剤投与プールのすべての被験者の AE データと比較した。ECZTRA 1 試験から ECZTEND 試験（トラロキヌマブ Q2W + TCS）に移行した日本人被験者（J-ECZTEND）の AE データは、ECZTRA 1 試験の初期投与期間および非盲検投与期間の日本人被験者の AE データと比較した。

ECZTRA 8 試験におけるトラロキヌマブ + TCS 併用投与の AE データと、国際共同併用投与試験である ECZTRA 3 試験（16 週間初期投与期間）の AE データとの類似性について評価する。

喘息プールを用い、トラロキヌマブによる長期投与期時の AE データを評価し、単剤投与プールで得られたデータの補足とする。喘息プールには、トラロキヌマブまたはプラセボが 52 週間投与された 3 試験の統合データが含まれる。

2.1.1 よくみられる有害事象および有害事象の分類

2.1.1.1 基本語別のよくみられる有害事象

2.1.1.1.1 AD プール

初期投与期間（Week 0～Week 16）

AE の概要

AD プールにおいて、初期投与期間中、AE の全体的な調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群とで同程度であった（Panel 35）。被験

者の約3分の2に、1件以上のAEが発現したが、両投与群ともその大部分は、軽度または中等度であった。重度のAEの調整済み発現頻度および100 PYEあたりの発現率は、プラセボ投与群に比べ、トラロキヌマブ投与群で低かった。SAEの調整済み発現頻度および100 PYEあたりの発現率は、プラセボ投与群に比べ、トラロキヌマブ投与群でわずかに低かった。IMPの完全な中止（投与中止）に至ったAEの調整済み発現頻度および100 PYEあたりの発現率は低く、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。多くのAEの転帰は回復／消失（トラロキヌマブ投与群およびプラセボ投与群で、それぞれ60.3%および62.8%）であった（M5.3.5.3 ISS ADプール、表2.1.1）。単純併合でも、同様の結果が認められた。

Panel 35 AEの概要 - 初期投与期間 - ADプール - 調整済み併合データ - 安全性解析対象集団

	Tralokinumab Total (n=1605, PYE=473.2)				Placebo Total (n=680, PYE=193.1)			
	N	(adj.%)	E	adj.R	N	(adj.%)	E	adj.R
Events	1082	(65.9)	3153	640.7	450	(67.4)	1278	679.2
Serious	37	(2.1)	38	7.4	18	(2.8)	22	11.9
Severity								
Mild	883	(53.3)	2132	431.0	328	(49.3)	740	391.9
Moderate	518	(31.5)	917	189.5	258	(39.0)	478	254.3
Severe	77	(4.6)	104	20.2	40	(6.3)	60	33.0
Action taken with IMP								
Drug withdrawn	38	(2.3)	47	9.9	20	(2.8)	25	13.3

AEs collected during the exposure time in the initial treatment period are shown. n: Number of subjects. IMP: Investigational medicinal product. N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. E: Number of adverse events. R: Rate (number of events divided by patient-years of exposure multiplied by 100). adj. %: Adjusted percentage calculated using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) weights. adj. R: Adjusted rate calculated using CMH weights.

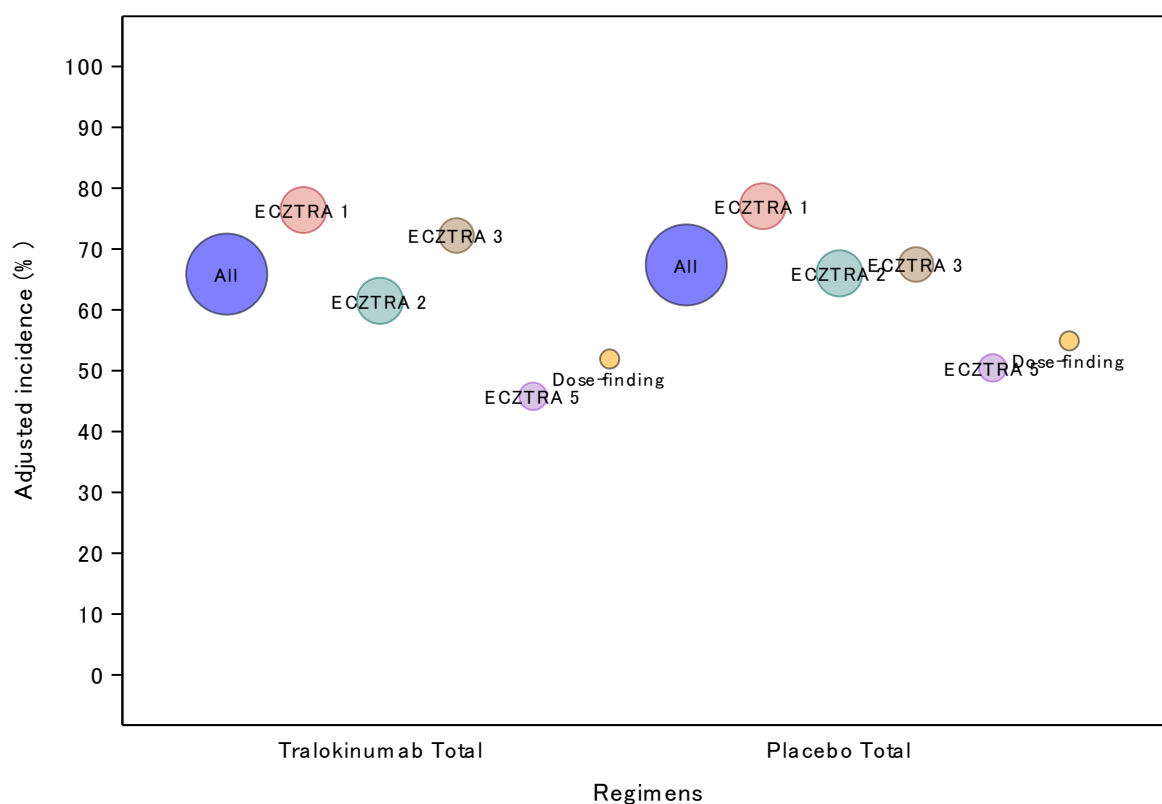
07JUL2021-LEO0BXE\T_AD_OVAE_AE_SAE.sas\t_ad_300000_ae_sae_init

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS AD pool Table 2.1.1

試験別のAEの全体的な頻度

Panel 36に示したとおり、試験のAE全体の発現頻度は、トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群とで、おおむね同程度であり、試験間でわずかな差があったにすぎなかった。AEの全体的な発現頻度は、ECZTRA 1, 2および3試験のほうが、ECZTRA 5試験およびD2213C00001試験と比較しておおむね高かった。AE全体の発現頻度における5試験間のわずかな差は、試験間の本来の差に加え、全体的なAEの報告頻度が実施地域および国によって異なったことに起因すると考える。

Panel 36 試験別および併合データの AE のバブルプロット - 初期投与期間 -
調整済み併合データ - 安全性解析対象集団



The adjusted incidence was calculated using CMH weights.

07JUL2021-LEO0BXE¥_ad_ae_bub.sas¥_ad_300510_buble_adj_init

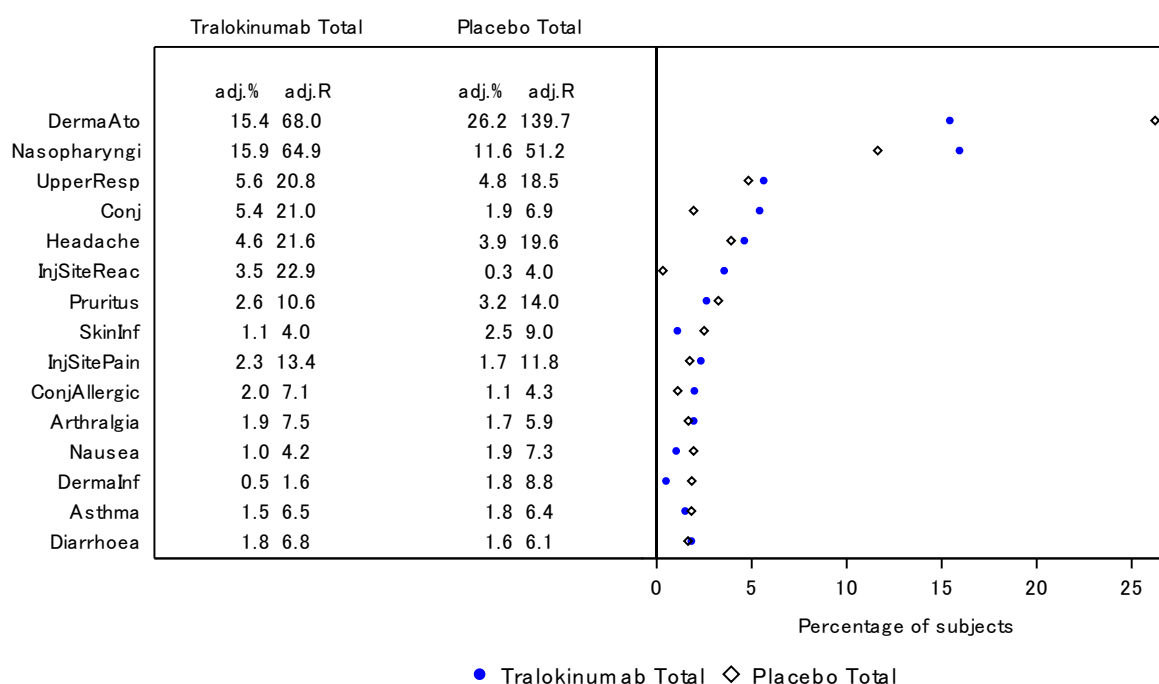
Note: For all trials (the AD pool), the incidence is adjusted whereas for the 5 individual trials, the incidences are unadjusted.

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS AD pool Figure 2.4.9

PT 別で頻度の高かった AE

AD プールの初期投与期間中に、すべての投与群で高頻度報告された PT を Panel 37 に示す。AE は SOC および PT 別に M5.3.5.3 ISS AD プール、表 2.1.2 に要約し、すべての投与群で被験者の 1%以上、2%以上または 5%以上に報告された AE を、SOC および PT 別に M5.3.5.3 ISS AD プール、表 2.1.3, 2.1.4 および 2.1.5 に要約する。

Panel 37 各投与群で頻度の高かった AE のドットプロット（PT 別） - 初期投与期間 - AD プール - 調整済み併合データ - 安全性解析対象集団



adj. % : Adjusted percentage calculated using CMH weights. adj. R: Adjusted rate calculated using CMH weights. % : Percentage of subjects with one or more events. R: Rate (number of events divided by patient years of exposure multiplied by 100). The 15 most frequent PTs have been selected. In case the subsequent PTs have the same incidence these are included as well. Abbreviations: See List of SOC and PT abbreviations.

07JUL2021-LEO0BXE¥_ad_dotplotsas¥_ad_300400_dot_freq_pt_init

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS AD pool Figure 2.4.1

重度の AE, SAE および IMP の完全な中止に至った AE をそれぞれ要約した M5.3.5.3 ISS AD プール、表 2.1.10, 2.1.12 および 2.1.16 からの情報に基づき、高頻度報告された PT を以下に記載した。

アトピー性皮膚炎

対象とした被験者集団で予測されたとおり、最も高頻度報告された PT は「アトピー性皮膚炎」であり、調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ、低かった（15.4% vs 26.2%, 100 PYE あたり 68.0 件 vs 139.7 件, Panel 37）。PT「アトピー性皮膚炎」の重度の AE および IMP の完全な中止に至った AE の調整

済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率も、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ、低かった。「アトピー性皮膚炎」の SAE の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群 [5 例, 5 件 (0.3%) , 100 PYE あたり 0.9 件] とプラセボ投与群 [1 件 (0.2%) , 100 PYE あたり 0.6 件] で同程度であった（詳細を 2.1.3.1 項に示す）。

上咽頭炎および上気道感染

「上咽頭炎」は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群と比較して、調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は高かった（15.9% vs 11.6%, 100 PYE あたり 64.9 件 vs 51.2 件）。「上気道感染」の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群で同程度であった（5.6% vs 4.8%, 100 PYE あたり 20.8 件 vs 18.5 件, Panel 37）。「上咽頭炎」および「上気道感染」の AE は、いずれも SAE, 重度の AE, または IMP の完全な中止に至った AE ではなかった。「上咽頭炎」および「上気道感染」をトラロキヌマブのグローバルデータに基づく ADR として提示するグループ化用語「上気道感染」に含めた（2.1.8 項に示す）。

結膜炎およびアレルギー性結膜炎

「結膜炎」および「アレルギー性結膜炎」の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群では、プラセボ投与群に比べ、高かった（「結膜炎」：5.4% vs 1.9%, 100 PYE あたり 21.0 件 vs 6.9 件；「アレルギー性結膜炎」：2.0% vs 1.1%, 100 PYE あたり 7.1 件 vs 4.3 件, Panel 37）。「結膜炎」および「アレルギー性結膜炎」の詳細を 2.1.6.4 項「眼障害」に示す。PT「結膜炎」および「アレルギー性結膜炎」をトラロキヌマブのグローバルデータに基づく ADR として提示した（2.1.8 項に示す）。

注射部位反応および注射部位疼痛

「注射部位反応」の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ、高く（3.5% vs 0.3%, 100 PYE あたり 22.9 件 vs 4.0 件）, 「注射部位疼痛」では、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ、わずかに高かった（2.3% vs 1.7%, 100 PYE あたり 13.4 件 vs 11.8 件）。詳細を 2.1.6.8 項「注射部位反応」に示す。HLT「注射部位反応」をトラロキヌマブのグローバルデータに基づく ADR として提示した（2.1.8 項に示す）。

報告頻度の高かったその他の PT

「皮膚感染」および「感染性皮膚炎」の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ、わずかに低かった（Panel 37）。

「頭痛」, 「そう痒症」, 「悪心」, 「喘息」, 「下痢」および「関節痛」の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群とで、同程度であった（Panel 37）。

PT 別に頻度の高かった AE を単純併合した場合でも、結論は同じであった。

安全性追跡調査期間

安全性追跡調査期間における AD プールの AE の概要を Panel 38 に示す。安全性追跡調査期間の AE 評価に含めた被験者（トラロキヌマブ投与群：1,501 例，プラセボ投与群：257 例）は，安全性追跡調査期間に移行した AD プールの被験者で構成されるが，14 週間の安全性追跡調査期間に，いつでも J-ECZTEND 試験に移行することが可能としたため，これらの被験者では，必ずしも安全性追跡調査来院を行う必要がなかったことに注意する必要がある。

安全性追跡調査期間における全体的な AE の発現頻度および 100 PYFU あたりの発現率は，トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群とで同程度であり（14.2% vs. 12.8%，100 PYFU あたり 110.4 件 vs. 123.1 件），投与期間中と比べ大幅に低かった。

Panel 38 AE の概要 - 安全性追跡調査期間 - AD プール - 安全性解析対象集団

	Tralokinumab Total (n=1501, PYFU=299.8)				Placebo Total (n=257, PYFU=43.85)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Events	213	(14.2)	331	110.4	33	(12.8)	54	123.1
Serious	21	(1.4)	28	9.3	6	(2.3)	8	18.2
Severity								
Mild	137	(9.1)	185	61.7	17	(6.6)	24	54.7
Moderate	91	(6.1)	119	39.7	15	(5.8)	22	50.2
Severe	16	(1.1)	27	9.0	5	(1.9)	8	18.2

Table shows AEs collected after end of exposure (if available), otherwise early termination visit (if available), otherwise last visit excluding safety follow-up visit and nominal last visit of initial period (if applicable) after permanent discontinuation of IMP.

n: Number of subjects. N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. E: Number of adverse events.

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of follow-up multiplied by 100). PYFU: Patient years of follow-up.

07JUL2021-LEO0BXE\T_AD_OVAE_AE_SAE.sas\t_ad_300200_ae_sae_safe

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS AD pool Table 2.2.1

全体として，安全性追跡調査期間に高頻度報告された AE のパターンは，初期投与期間の AE パターンと同様で，「アトピー性皮膚炎」および「上咽頭炎」が多い PT であった。「アトピー性皮膚炎」のみ，2%を上回る被験者で報告された。被験者の 0.5%以上に報告された高頻度報告された AE を Panel 39 に示す。

Panel 39 安全性追跡調査期間に高頻度報告された AE（0.5%以上） - AD プール -
安全性追跡調査解析対象集団

Preferred term (PT)	Tralokinumab Total (n=1501, PYFU=299.8)				Placebo Total (n=257, PYFU=43.85)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Any AEs	213	(14.2)	331	110.4	33	(12.8)	54	123.1
アトピー性皮膚炎	34	(2.3)	36	12.0	3	(1.2)	3	6.8
上咽頭炎	21	(1.4)	21	7.0	3	(1.2)	3	6.8
上気道感染	11	(0.7)	12	4.0	3	(1.2)	3	6.8
単純ヘルペス	2	(0.1)	2	0.7	3	(1.2)	4	9.1
交通事故					2	(0.8)	2	4.6
結膜炎	7	(0.5)	7	2.3	1	(0.4)	1	2.3
ウイルス性上気道感染	0				2	(0.8)	2	4.6

Table shows AEs collected after end of exposure (if available), otherwise early termination visit (if available), otherwise last visit excluding safety follow-up visit and nominal last visit of initial period (if applicable) after permanent discontinuation of IMP. AE: adverse events. n: Number of subjects. N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. E: Number of adverse events. R: Rate (number of adverse events divided by patient years of follow-up multiplied by 100). PYFU: Patient years of follow-up.

07JUL2021-LEO0BXE\T_AD_AE_SOCPT_FU.sas\t_ad_300210_socpt_fu

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS AD pool Table 2.2.2

2.1.1.1.2 単剤投与プール

初期投与期間（Week 0～Week 16）

AE の概要

単剤投与プールにおける初期投与期間中の AE 全体、重度の AE、SAE および IMP の完全な中止に至った AE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率を、トラロキシマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群とで 100 PYE あたりの発現率比較した（Panel 40）。AD プールにおける、初期投与期間のトラロキシマブ投与群とプラセボ投与群とを比較した場合と同様の結果であった（2.1.1.1.1 項）。

Panel 40 AE の概要 - 初期投与期間 - 単剤投与プール - 安全性解析対象集団

	Tralokinumab Q2W (n=1194, PYE=354.46)				Placebo (n=396, PYE=114.47)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Events	824	(69.0)	2479	699.4	283	(71.5)	899	785.3
Serious	33	(2.8)	34	9.6	13	(3.3)	17	14.9
Severity								
Mild	673	(56.4)	1654	466.6	204	(51.5)	500	436.8
Moderate	409	(34.3)	733	206.8	182	(46.0)	350	305.7
Severe	65	(5.4)	92	26.0	32	(8.1)	49	42.8
Action taken with IMP								
Drug withdrawn	29	(2.4)	34	9.6	11	(2.8)	16	14.0

AEs collected during the exposure time in the initial treatment period are shown.
n: Number of subjects. Q2W: Every 2 weeks. IMP: Investigational medicinal product.
PYE: Patient-years of exposure. N: Number of subjects with one or more events. %:
Percentage of subjects with one or more events. E: Number of adverse events. R:
Rate (number of events divided by patient-years of exposure multiplied by 100). *Related AEs
comprise AEs considered possibly related or probably related to the
Investigational Medicinal Product by the investigator and AEs with missing
causality.

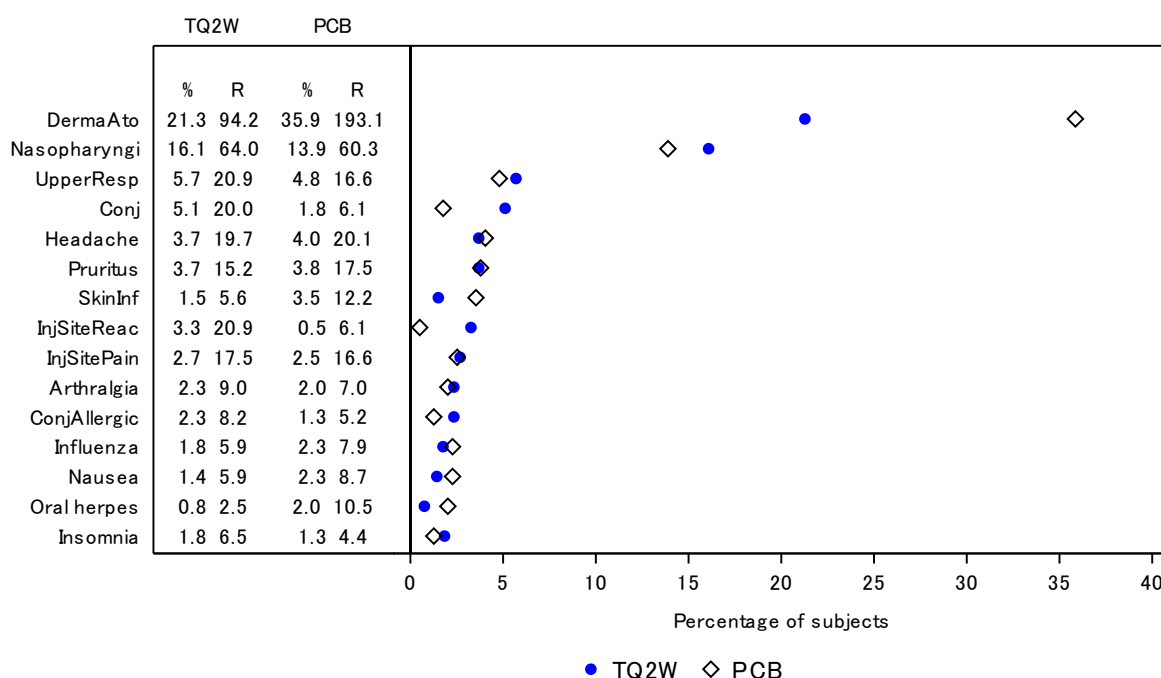
07JUL2021-LEO0BXE\T_M_OVAE_AE_SAE.sas\t_m_200000_ae_sae_init

Cross-reference: Modified from M2.7.4 ISS Mono pool Table 2.1.1

PT 別で頻度の高かった AE

単剤投与プールの初期投与期間に、いずれかの投与群で高頻度報告された PT を Panel 41 に示した。SOC および PT 別の AE を M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 2.1.2 に、すべての投与群で 1% 以上、2%以上または 5%以上報告された AE を SOC および PT 別にそれぞれ M2.7.4 ISS 単剤投与プール、Tables 2.1.3, 2.1.4 および 2.1.5 に要約した。

Panel 41 各投与群で頻度の高かった AE のドットプロット（PT 別） - 初期投与期間 -
単剤投与プール - 安全性解析対象集団



% : Percentage of subjects with one or more events. R: Rate (number of events divided by patient years of exposure multiplied by 100). The 15 most frequent AEs have been selected. In case the subsequent AEs have the same incidence these are included as well. Abbreviations: See List of SOC and PT abbreviations.

TQ2W: Tralokinumab Q2W.

PCB: Placebo.

07JUL2021-LEO0BXE¥_m_dotplotsas¥_m_200800_dotplot_pt_init

Cross-reference: M2.7.4 ISS Mono pool Figure 2.5.1

単剤投与プールの初期投与期間に高頻度報告された PT は、AD プールの初期投与期間において報告されたものとおおむね一致した。

維持投与期間（Week 16～Week 52）

AE の概要

単剤投与プールの維持投与期間におけるトラロキシマブ Q2W 投与群の AE の全体的な 100 PYE あたりの発現率は、初期投与期間のトラロキシマブ Q2W 投与群に比べ低く（100 PYE あたり 499.3 件 vs 699.4 件），トラロキシマブ Q4W 投与群またはプラセボ投与群に再無作為化された被験者集団に比べ高かった（100 PYE あたり 414.2 件および 442.1 件，Panel 42）。SAE，重度の AE および IMP の完全な中止に至った AE の 100 PYE あたりの発現率も、維持投与期間のトラロキシマブ Q2W 投与群のほうが、初期投与期間に比べ低かった。Week 16 のトラロキシマブレスポンダーで、トラロキシマブ Q2W 投与群、トラロキシマブ Q4W 投与群およびプラセボ投与群に再無作為化された被験者集団における SAE，重度の AE または IMP の完全な中止に至った AE の 100 PYE あたりの発現率はおおむね低く、投与群間差に顕著な傾向はなかった。

Panel 42 AE の概要 - 維持投与期間 - 単剤投与プール - 維持投与安全性解析対象集団

	Week 16 Tralokinumab responders								Week 16 Placebo responder							
	Tralokinumab Q2W (n=159, PYE=84.73)				Tralokinumab Q4W (n=165, PYE=87.65)				Placebo (n=81, PYE=38.23)				Placebo (n=60, PYE=29.17)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Events	116	(73.0)	423	499.3	109	(66.1)	363	414.2	57	(70.4)	169	442.1	34	(56.7)	88	301.7
Serious	1	(0.6)	1	1.2	6	(3.6)	8	9.1					1	(1.7)	1	3.4
Severity																
Mild	102	(64.2)	280	330.5	94	(57.0)	284	324.0	44	(54.3)	114	298.2	26	(43.3)	56	192.0
Moderate	62	(39.0)	138	162.9	45	(27.3)	74	84.4	27	(33.3)	48	125.6	17	(28.3)	30	102.9
Severe	4	(2.5)	5	5.9	5	(3.0)	5	5.7	3	(3.7)	7	18.3	1	(1.7)	2	6.9
Action taken with IMP																
Drug withdrawn	3	(1.9)	3	3.5	2	(1.2)	2	2.3								

AEs collected during the exposure time in the maintenance treatment period are shown. n: Number of subjects. Q2W: Every 2 weeks. Q4W: Every 4 weeks. IMP: Investigational medicinal product. PYE: Patient-years of exposure. N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. E: Number of adverse events. R: Rate (number of events divided by patient-years of exposure multiplied by 100).

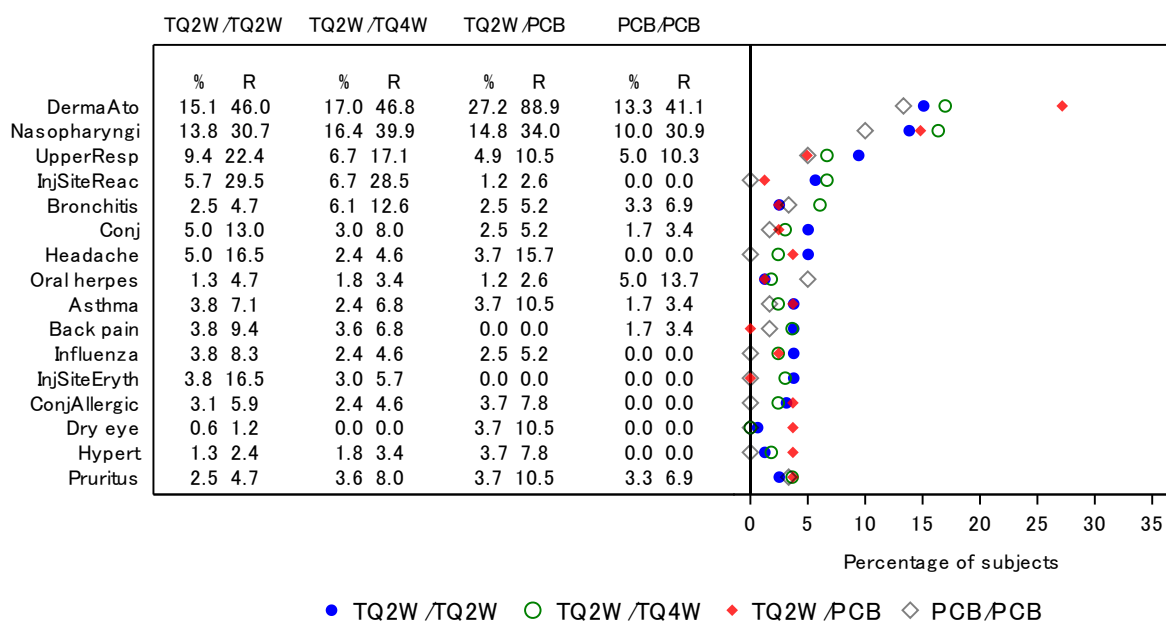
07JUL2021-LEO0BXE\T_M_OVAE_AE_SAE.sas\t_m_200300_ae_sae_main

Cross-reference: Modified from M2.7.4 ISS Mono pool Table 2.2.1

PT 別で頻度の高かった AE

単剤投与プールの維持投与期間において、すべての投与群で高頻度報告された PT を Panel 43 に示す。AE を SOC および PT 別に M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 2.2.2 に提示する。

Panel 43 各投与群で頻度の高かった AE のドットプロット (PT 別) - 維持投与期間 -
単剤投与プール - 維持投与安全性解析対象集団



% : Percentage of subjects with one or more events. R: Rate (number of events divided by patient years of exposure multiplied by 100). The 15 most frequent AEs have been selected. In case the subsequent AEs have the same incidence these are included as well. Abbreviations: See List of SOC and PT abbreviations.

TQ2W/TQ2W: Week 16 Tralokinumab responder - Tralokinumab every two weeks.

TQ2W/TQ4W: Week 16 Tralokinumab responder - Tralokinumab every four weeks.

TQ2W/PCB: Week 16 Tralokinumab responder - Placebo.

PCB/PCB: Week 16 Placebo responder - Placebo.

07JUL2021-LEO0BXE¥_m_dotplotsas¥_m_200810_dotplot_pt_main

Cross-reference: M2.7.4 ISS Mono pool Figure 2.5.2

維持投与期間に高頻度報告された PT は、初期投与期間のそれらとおおむね一致した。両期間で高頻度報告された PT の 100 PYE あたりの発現率は、維持投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが、初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群に比べ、おおむね低い、または同程度であった。トラロキヌマブ Q2W 投与群、トラロキヌマブ Q4W 投与群およびプラセボ投与群に再無作為化された群を比較すると、「結膜炎」、「注射部位紅斑」および「上気道感染」

(「上咽頭炎」ではない) の 100 PYE あたりの発現率に、投与頻度に依存した用量反応性の傾向が認められた。すなわち、トラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが、トラロキヌマブ Q4W 投与群およびプラセボ投与群に再無作為化された被験者集団に比べ、100 PYE あたりの発現率は高かった。「アトピー性皮膚炎」では逆の関係が認められた。

「気管支炎」，「背部痛」および「注射部位紅斑」の PT は，初期投与期間中では，高頻度報告された PT には含まれなかったが，維持投与期間中では，プラセボ投与群に再無作為化された群に比べ，少なくともいずれか 1 つのトラロキシマブ投与群で 100 PYE あたりの発現率が高かった。これらの PT について，重度の AE，SAE および IMP の完全な中止に至った AE をそれぞれ要約した M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 2.2.8，2.2.10 および 2.2.14 の情報に基づき，以下に別途記載する。

気管支炎

維持投与期間中，「気管支炎」の 100 PYE あたりの発現率は，トラロキシマブ Q4W 投与群で高かった。維持投与期間のトラロキシマブ Q2W 投与群の「気管支炎」の 100 PYE あたりの発現率は，初期投与期間のトラロキシマブ Q2W 投与群と同等であり，プラセボへの再無作為化された群とも同等であった（Panel 43）。「気管支炎」の AE に，SAE，重度または IMP の完全な中止に至った AE はなかった。初期投与期間の「気管支炎」の頻度は，トラロキシマブ投与群とプラセボ投与群で同程度であった。グローバルデータに基づき「気管支炎」はトラロキシマブの ADR とはみなさない。

背部痛

維持投与期間のトラロキシマブ Q2W 投与群の「背部痛」の 100 PYE あたりの発現率は，初期投与期間に比べ高く（100 PYE あたり 9.4 件 vs 2.8 件），またプラセボに再無作為化された被験者（0 件）に比べ高かった。一方，維持投与期間のトラロキシマブ Q4W 投与群の「背部痛」の 100 PYE あたりの発現率は，100 PYE あたり 6.8 件であった。しかし，これらの差はトラロキシマブ Q2W 投与群で「背部痛」が報告された被験者が少なかったことによる（初期投与期間：10 例，10 件，維持投与期間：6 例，8 件）。維持投与期間に報告された「背部痛」の AE のいずれにおいても，SAE，重度の AE または IMP の完全な中止に至った AE はなかった。「背部痛」の頻度は，初期投与期間のトラロキシマブ投与群とプラセボ投与群で同程度であった。グローバルデータに基づき「背部痛」はトラロキシマブの ADR とはみなさない。

注射部位紅斑

維持投与期間のトラロキシマブ Q2W 投与群の「注射部位紅斑」の 100 PYE あたりの発現率は，初期投与期間に比べ高く（100 PYE あたり 16.5 件 vs 4.8 件），またプラセボに再無作為化された被験者（0 件）に比べ高かった。一方，維持投与期間のトラロキシマブ Q4W 投与群の「注射部位紅斑」の 100 PYE あたりの発現率は，100 PYE あたり 5.7 件であった。この 100 PYE あたりの発現率の差は，維持投与期間のトラロキシマブ Q2W 投与群の 1 例（被験者 ID：ECZTRA 1 [REDACTED]）に，「注射部位紅斑」[すべて軽度かつ一時的（2～5 日間）と判断された] が 7 回報告されたことによるものであった。当被験者は，初期投与期間には注射部位反応を 1 回も報告しておらず，52 週間のトラロキシマブ投与を完了した。注射部位反応の詳細を 2.1.6.8 項に示す。「注射部位紅斑」は，初期投与期間では，トラロキシマブ投与群のほうが，プラセボ投与群に比べ高頻度報告されていた。トラロキシマブのグローバルデータに基づく ADR として提示する HLT「注射部位反応」に含めた（2.1.8 に示す）。

52 週間のトラロキヌマブ Q2W 投与

初期投与期間および維持投与期間の両期間を通して、トラロキヌマブ Q2W が投与された被験者に発現した AE は同様であった。これらの被験者における AE 全体，因果関係を否定できない AE（SOC および PT），SAE 全体，SAE（SOC および PT）別に，M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 2.4.1～2.4.5 に示す。

トラロキヌマブの非盲検投与

AE の概要

非盲検投与期間中，トラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS 投与群の AE の 100 PYE あたりの発現率は，初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群に比べ，低かった（100 PYE あたり 431.6 件 vs 699.4 件）。非盲検投与期間中の SAE，重度の AE および IMP の完全な中止に至った AE の 100 PYE あたりの発現率は，初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群と同程度または低かった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 2.3.1）。

PT 別で頻度の高かった AE

非盲検投与期間に頻度が高かった PT は，初期投与期間にトラロキヌマブ Q2W 投与群で高頻度報告された PT と同様であった。さらに，個々の PT の 100 PYE あたりの発現率は，初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群と比較して，非盲検投与期間でおおむね同程度または低かった。非盲検投与期間の AE を SOC および PT 別に M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 2.3.2 に要約する。

2.1.1.1.3 併用投与（ECZTRA 3 試験）

初期投与期間（Week 0～Week 16）

AE の概要

ECZTRA 3 試験の初期投与期間中，AE の全体的な発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は，トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群のほうが，プラセボ + TCS 投与群に比べ高かった（72.2% vs 67.5%，100 PYE あたり 678.4 件 vs 487.6 件）。単剤投与プールの初期投与期間と比較すると，ECZTRA 3 試験の AE 発現頻度は，トラロキヌマブ投与群では同程度であったが，プラセボ投与群では低かった（プラセボ投与群の差の半分以上は，ECZTRA 3 試験のプラセボ投与群における「アトピー性皮膚炎」の報告が単剤投与プールに比べ，少なかったことによるものであった）。ECZTRA 3 試験の初期投与期間にみられた重度の AE，SAE および IMP の完全な中止に至った AE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率をトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群とプラセボ + TCS 投与群とで比較したが（Panel 44），AD プール（2.1.1.1.1 項）および単剤投与プール（2.1.1.1.2 項）の初期投与期間の結果と一致した。

Panel 44 AE の概要 - 初期投与期間 - ECZTRA 3 試験 - 安全性解析対象集団

	Tralokinumab Q2W + TCS (n=252, PYE=75.03)				Placebo + TCS (n=126, PYE=37.94)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Events	182	(72.2)	509	678.4	85	(66.5)	185	487.6
Serious	2	(0.8)	2	2.67	4	(3.2)	4	10.54
Severity								
Mild	159	(63.1)	389	518.4	70	(55.6)	133	350.5
Moderate		66 (26.2)	113	150.6	30	(23.8)	42	110.7
Severe	7	(2.8)	7	9.33	7	(5.6)	10	26.36
Action taken with IMP								
Drug withdrawn	6	(2.4)	8	10.66	1	(0.8)	1	2.64

AEs collected during the exposure time in the initial treatment period are shown.

Q2W: Every 2 weeks. n: Number of subjects. PYE: Patient years of exposure. N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. E: Number of adverse events. R: Rate (number of events divided by patient years of exposure multiplied by 100). TCS: Topical corticosteroid. IMP: Investigational medicinal product.

7JUL2021-LEO0BXE\T_AD_AE_INIT.sas\t_300010_ae_sum

Cross-reference: Modified from M5.3.5.1 ECZTRA 3 (v 24) Table 7.1

PT 別で頻度の高かった AE

ECZTRA 3 試験の初期投与期間に高頻度報告された PT [すべての投与群の被験者の 2%以上に発現, M5.3.5.1 ECZTRA 3 (v 24), 表 7.3] は, AD プールの初期投与期間とおおむね一致した:

- 「上咽頭炎」は, すべての投与群で高頻度報告された AE で, 発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は, トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群のほうが, プラセボ + TCS 投与群に比べ高かった (20.2% vs 10.3%, 100 PYE あたり 84.0 件 vs 44.8 件)。
- 以下の PT も, 発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は, トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群のほうが, プラセボ + TCS 投与群に比べ高かった:
 - 「結膜炎」 (11.1% vs 3.2%, 100 PYE あたり 42.7 件 vs 10.5 件)
 - 「上気道感染」 (7.5% vs 4.8%, 100 PYE あたり 28.0 件 vs 18.5 件)
 - 「注射部位反応」 (6.7% vs 0.0%, 100 PYE あたり 40.0 件 vs 0.0 件)
- 以下の PT の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は, トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群のほうが, プラセボ + TCS 投与群に比べ高かったが, AD プールおよび単剤投与プールとでは, 全体的に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:
 - 「頭痛」 (8.7% vs 4.8%, 100 PYE あたり 34.7 件 vs 23.7 件)
 - 「下痢」 (3.2% vs 1.6%, 100 PYE あたり 10.7 件 vs 5.3 件)
- 以下の PT の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は, AD プールおよび単剤投与プールと同様, トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群のほうが, プラセボ + TCS 投与群に比べ低かった:
 - 「アトピー性皮膚炎」 (2.4% vs 7.9%, 100 PYE あたり 10.7 件 vs 31.6 件)

- 「そう痒症」 (0.8% vs 2.4%, 100 PYE あたり 2.7 件 vs 7.9 件)
- 「感染性皮膚炎」 (0.0% vs 4.8%, 100 PYE あたり 0.0 件 vs 23.7 件)
- 以下の PT では、AD プールとは異なり、ECZTRA 3 試験の初期投与期間のほうが、高頻度報告され、ECZTRA 3 試験の初期投与期間の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキシマブ Q2W + TCS 投与群のほうが、プラセボ + TCS 投与群に比べわずかに高かった：
 - 「副鼻腔炎」 (2.8% vs 0.8%, 100 PYE あたり 9.3 件 vs 5.3 件)
 - 「脱毛症」 (2.4% vs 0.8%, 100 PYE あたり 8.0 件 vs 2.6 件)

ECZTRA 3 試験の初期投与期間中に報告された「副鼻腔炎」または「脱毛症」の AE のいずれも、SAE、重度の AE または IMP の完全な中止に至る AE ではなかった。

単剤投与プールの初期投与期間で報告された「副鼻腔炎」および「脱毛症」に、投与群間差はなかった。

AD プールの初期投与期間中、「脱毛症」の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキシマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高かった (1.4% vs 0.8%, 100 PYE あたり 5.1 件 vs 2.7 件)。この差は、主に ECZTRA 3 試験では、トラロキシマブ Q2W + TCS 投与群のほうが、プラセボ + TCS 投与群に比べて発現頻度が高かったことに起因する。AD プールでは、「脱毛症」2 件 (各投与群 1 件) は重度であったが、いずれも SAE または IMP の完全な中止に至った事象ではなかった。さらに、AD プールでは PT「円形脱毛症」および「びまん性脱毛症」に投与群間の不均衡はなかった。グローバルデータに基づき「脱毛症」は、トラロキシマブの ADR とはみなさない。

継続投与期間 (Week 16~Week 32)

AE の概要

ECZTRA 3 試験の継続投与期間中のトラロキシマブ + TCS 全体の AE の全体的な発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、初期投与期間のトラロキシマブ Q2W + TCS 投与群に比べ低かった (65.2% vs 72.2%, 100 PYE あたり 573.5 件 vs 678.4 件)。重度の AE および IMP の完全な中止に至った AE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率も、継続投与期間のトラロキシマブ + TCS 全体のほうが、初期投与期間のトラロキシマブ Q2W + TCS 投与群に比べ低かった。一方、SAE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、初期投与期間から継続投与期間に移行すると、わずかに上昇した (0.8% から 2.1% へ。100 PYE あたり 2.7 件から 8.5 件に上昇)。しかし、これは、初期投与期間ではトラロキシマブ Q2W + TCS 投与群に SAE 2 例、2 件が発現したのみであったのに対し、継続投与期間ではトラロキシマブ + TCS 全体で SAE 5 例、6 件が発現したことによる。

Week 16 のトラロキシマブレスポンダーにおける全体的な AE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキシマブ Q2W + TCS 投与群のほうが、Q4W + TCS 投与群に比べ高かった (71.0% vs 59.4%, 100 PYE あたり 568.4 件 vs 458.9 件)。SAE、重度の AE および IMP の完全な中止に至った AE 数は、トラロキシマブ Q2W + TCS 投与群および Q4W + TCS 投与群でおおむ

ね低く、投与群間で発現頻度および 100 PYE あたりの発現率に一貫していた [M5.3.5.1 ECZTRA 3 (v 24) , 表 7.33] 。

PT 別で頻度の高かった AE

ECZTRA 3 試験の継続投与期間に、トラロキヌマブ + TCS 全体で高頻度報告された PT [被験者の 2%以上に発現, M5.3.5.1 ECZTRA 3 (v 24) , 表 7.35] は、初期投与期間にトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群で高頻度報告されたものとおおむね一致した。

高頻度報告された PT の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、継続投与期間のトラロキヌマブ + TCS 全体と、初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群とでは、おおむね低いまたは同程度であった。

「口腔ヘルペス」および「悪心」の PT は、初期投与期間では高頻度報告された PT ではなかったが、その発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、継続投与期間中のトラロキヌマブ + TCS 全体のほうが、初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群より、100 PYE あたりの発現率は高かった：

- 「口腔ヘルペス」 (4.7% vs 1.6%, 100 PYE あたり 17.0 件 vs 8.0 件)
- 「悪心」 (4.3% vs 0.0%, 100 PYE あたり 15.6 件 vs 0.0 件)

継続投与期間にトラロキヌマブ + TCS 全体で報告された「口腔ヘルペス」および「悪心」のいずれも、SAE、重度の AE または IMP の完全な中止に至った AE ではなかった [M5.3.5.1 ECZTRA 3 (v 24) , 表 7.55, 7.51 および 7.61] 。

Week 16 のトラロキヌマブレスポンダーを対象に、継続投与期間のトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群とトラロキヌマブ Q4W + TCS 投与群を比較すると、以下の PT の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率に、投与頻度に依存する相関性が認められた（すなわち、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率のほうが、トラロキヌマブ Q4W + TCS 投与群に比べ高い）：

- 「上咽頭炎」 (17.4% vs 11.6%, 100 PYE あたり 60.6 件 vs 43.5 件)
- 「上気道感染」 (10.1% vs 4.3%, 100 PYE あたり 37.3 件 vs 14.5 件)
- 「注射部位反応」 (7.2% vs 5.8%, 100 PYE あたり 65.2 件 vs 43.5 件)

「頭痛」では逆の関係がみられた (2.9% vs 7.2%, 100 PYE あたり 9.3 件 vs 24.2 件) [M5.3.5.1 ECZTRA 3 (v 24) , 表 7.35] 。

2.1.1.1.4 D2213C00001 試験（すべての被験者）

投与期間（Week 0～Week 12）

AE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群との間で同程度であった（トラロキヌマブ投与群全体 vs プラセボ投与群：58.8% vs 54.9%, 100 PYE あたり 564.0 件 vs 572.0 件） [M5.3.5.1 D2213C00001 (v 24) , 表 7.1] 。すべての投与群のほとんどの事象が、軽度または中等度であった。IMP の完全な中止に至った AE の発現頻度は、トラロキヌマブ投与群の方が、プラセボ投与群に比べて低かった（トラロキヌマブ投与群全体 vs

プラセボ投与群：3.3% vs 9.8%）。SAE がトラロキヌマブ 45 mg 投与群で 2 件報告され（Panel 45），そのうち 1 件は致死性であった（詳細を 2.1.2.2 項に示す）。

高頻度報告された AE（すべての投与群で 2%以上）は、「感染症および寄生虫症」の SOC 内で、それらの発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、投与群間で同程度であった（トラロキヌマブ投与群全体 vs プラセボ投与群：35.9% vs 33.3%，100 PYE あたり 223.8 件 vs 234.4 件）。この SOC 内で、両投与群で高頻度報告された PT は、「上咽頭炎」（トラロキヌマブ投与群全体 vs プラセボ投与群：13.1% vs 7.8%）および「上気道感染」（トラロキヌマブ投与群全体 vs プラセボ投与群：7.2% vs 5.9%）であった [M5.3.5.1 D2213C00001 (v 24)，表 7.3]。

Panel 45 有害事象の概要（投与期間：D2213C00001 試験） - すべての被験者 - 安全性解析対象集団

	Tralokinumab 45 mg (n=50, PYE=10.84)				Tralokinumab 150 mg (n=51, PYE=11.17)				Tralokinumab 300 mg (n=52, PYE=11.5)				Placebo (n=51, PYE=10.66)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Events	31	(62.0)	76	701.3	32	(62.7)	60	537.0	27	(51.9)	53	460.8	28	(54.9)	61	572.0
Serious	2	(4.0)	2	18.5			0				0				0	
Severity																
Mild	27	(54.0)	47	433.7	21	(41.2)	34	304.3	18	(34.6)	28	243.4	20	(39.2)	34	318.8
Moderate	16	(32.0)	24	221.5	18	(35.3)	25	223.8	17	(32.7)	25	217.4	15	(29.4)	26	243.8
Severe	4	(8.0)	5	46.1	1	(2.0)	1	9.0			0		1	(2.0)	1	9.4
Leading to withdrawal from trial			0				0				0				0	
Drug withdrawn	2	(4.0)	2	18.5	3	(5.9)	3	26.9			0		5	(9.8)	5	46.9

07JUL2021-LEO00BXE\T_AD_AE.sas\t_300010_ae_summ_init

Abbreviations: % = percentage of subjects with one or more events; E = number of adverse events n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects with one or more events; PYE = patient years of exposure R = rate (AEs/100*PYE).

Cross-reference: Modified from M5.3.5.1 D2213C00001 (v 24) Table 7.1

安全性追跡調査期間 (Week 12~Week 22)

トラロキヌマブまたはプラセボが投与された被験者において、AE の発現頻度および 100 PYFU あたりの発現率は、同程度であった（トラロキヌマブ投与群全体 vs プラセボ投与群：35.4% vs 37.2%，100 PYFU あたり 277.1 件 vs 315.0 件）。ほとんどの事象が非重篤で、軽度または中等度であり、IMP と関連があるとみなされた事象はほとんどなかった。すべての投与群で、「感染症および寄生虫症」の SOC 内で多くの AE が報告された [M5.3.5.1 D2213C00001 (v 24)，表 7.16 および 7.17]。重症度別の AE の概要を SOC および PT 別に M5.3.5.1 D2213C00001 (v 24)，表 7.20~7.22 に示す。

2.1.1.1.5 日本人被験者

J-ECZTRA 1

初期投与期間（Week 0～Week 16）

AE の概要

ECZTRA 1 試験の初期投与期間中、日本人被験者における AE の全体的な発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが、プラセボ投与群に比べわずかに低かった（82.3% vs 87.1%，100 PYE あたり 657.5 件 vs 776.5 件）（Panel 46）。この傾向は、ECZTRA 1 試験のすべての被験者 [76.4% vs 77.0%，100 PYE あたり 834.6 件 vs 859.5 件；M5.3.5.1 ECZTRA 1（v 24），表 7.1] および単剤投与プールのすべての被験者（69.0% vs 71.5%，100 PYE あたり 699.4 件 vs 785.3 件；Panel 40）でも同様であった。日本人被験者は、トラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群いずれも、ECZTRA 1 試験のすべての被験者および単剤投与のすべての被験者と比べ AE 発現頻度は高かったが、100 PYE あたりの発現率は低かった。重度の AE，SAE および IMP の完全な中止に至った AE の日本人被験者におけるトラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群との間のパターンを、ECZTRA 1 試験（Panel 46）または単剤投与プール（Panel 40）のすべての被験者のそれらを比較すると、同様であった。

Panel 46 AE の概要 - 初期投与期間 - J-ECZTRA 1 の被験者 - 安全性解析対象集団

	Tralokinumab Q2W (n=96, PYE=28.75)				Placebo (n=31, PYE=9.53)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Events	79	(82.3)	189	657.50	27	(87.1)	74	776.49
Serious	3	(3.1)	3	10.44	0			
Severity								
Mild	62	(64.6)	135	469.64	20	(64.5)	54	566.63
Moderate	35	(36.5)	48	166.98	16	(51.6)	18	188.88
Severe	5	(5.2)	6	20.87	1	(3.2)	2	20.99
Action taken with IMP								
Drug withdrawn	2	(2.1)	2	6.96	1	(3.2)	1	10.49

AEs collected during the exposure time in the initial treatment period are shown. Q2W: Every 2 weeks. n: Number of subjects. PYE: Patient years of exposure. N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. E: Number of adverse events. R: Rate (number of events divided by patient years of exposure multiplied by 100). IMP: Investigational medicinal product.

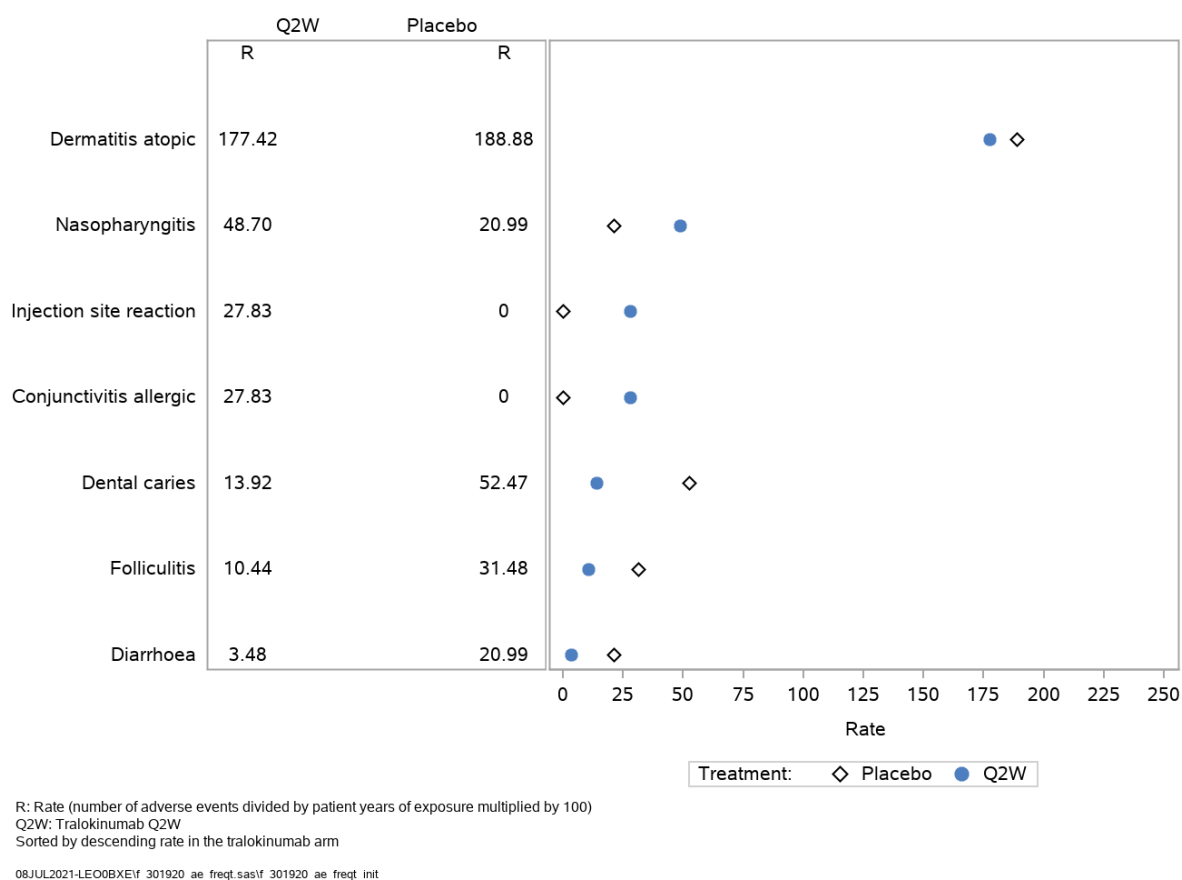
08JUL2021-LEO0BXE\T_AD_AE_INIT.sas\t_300010_ae_summ_init

Cross-reference: Modified from M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24) Table 7.1

PT 別で頻度の高かった AE

ECZTRA 1 試験の日本人被験者において、初期投与期間中にいずれかの投与群で高頻度報告された PT（被験者の 5%以上）を Panel 47 に示す。AE（いずれかの投与群で 2%以上）は、SOC および PT 別に M5.3.5.1 J-ECZTRA 1（v 24），表 7.3 に要約する。

Panel 47 基本語別で頻度の高かった AE（いずれかの投与群で 5%以上） - 初期投与期間 - J-ECZTRA 1 試験 - 安全性解析対象集団



Cross-reference: M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24) Figure 7.139

全体的に、ECZTRA 1 試験の日本人被験者で、高頻度報告された PT は、ECZTRA 1 試験のすべての被験者 [M5.3.5.1 ECZTRA 1 (v 24), 表 7.3] および単剤投与プールのすべての被験者 (Panel 41) の結果と一致した。ECZTRA 1 試験のすべての被験者の結果と同様、PT「アトピー性皮膚炎」および「上咽頭炎」は、日本人被験者においても、いずれの投与群でも高頻度報告された。一方、軽微な差もいくつか認められた。日本人被験者では、PT「アトピー性皮膚炎」の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率に、トラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群との間で不均衡はなかった (53.1% vs 48.4%, 100 PYE あたり 177.4 件 vs 188.9 件)。一方、ECZTRA 1 試験のすべての被験者では、トラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ、発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は低かった [25.9% vs 38.3%, 100 PYE あたり 113.8 件 vs 217.1 件; M5.3.5.1 ECZTRA 1 (v 24), 表 7.3]。トラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群との間の不均衡は、単剤投与プールのすべての被験者でもみられた (21.3% vs 35.9%, 100 PYE あたり 94.2 件 vs 193.1 件; Panel 41)。日本人被験者のトラロキヌマブ Q2W 投与群では、「アトピー性皮膚炎」の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、ECZTRA 1 試験のトラロキヌマブ Q2W 投与群のすべての被験者および単剤投与プールのトラロキヌマブ Q2W 投与群のすべての被験者に比べ高かった。これは、ベースラインの疾患重症度が、日本人被験者 (66.1%)

のほうが、単剤投与プールのすべての被験者（49.9%）より高かったことによる可能性がある（1.3.2.4 項に示す）。

日本人被験者における PT「上咽頭炎」の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高かった（12.5% vs 6.5%，100 PYE あたり 48.7 件 vs 21.0 件）が、すべての被験者における「上咽頭炎」については、トラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群間で、ECZTRA 1 試験（25.1% vs 20.9%，100 PYE あたり 103.1 件 vs 94.5 件）および単剤投与プール（16.1% vs 13.9%，100 PYE あたり 64.0 件 vs 60.3 件）いずれも顕著な不均衡はみられなかった。さらに、日本人被験者におけるトラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、ECZTRA 1 試験および単剤投与プールのすべての被験者に比べて低かった。

日本人被験者における PT「注射部位反応」の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが、プラセボ投与群に比べて高く（5.2% vs 0.0%，100 PYE あたり 27.8 件 vs 0.0 件），ECZTRA 1 試験のすべての被験者と同程度（4.0% vs 0%，100 PYE あたり 27.0 件 vs 0 件）であり、単剤投与プールのすべての被験者と一致した（3.3% vs 0.5%，100 PYE あたり 20.9 件 vs 6.1 件）。

ECZTRA 1 試験および単剤投与プールのすべての被験者と同様、日本人被験者の PT「結膜炎」の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率には、トラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群との間で不均衡はなかった（3.1% vs 3.2%，100 PYE あたり 10.4 件 vs 10.5 件）。しかし、日本人被験者では、PT「アレルギー性結膜炎」（8.3% vs 0.0%，100 PYE あたり 27.8 件 vs 0.0 件）および「眼瞼炎」（3.1% vs 0.0%，100 PYE あたり 10.4 件 vs 0.0 件）の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが、プラセボ投与群より 100 PYE あたりの発現率が高かった。ECZTRA 1 試験および単剤投与プールのすべての被験者では、「アレルギー性結膜炎」の不均衡はそれほど顕著ではなく、「眼瞼炎」はいずれの投与群でも、被験者の 1%以下に報告されたのみであった。眼障害は注目すべき安全性領域であり、2.1.6.4 項に記載する。

維持投与期間（Week 16～Week 52）

AE の概要

ECZTRA 1 試験の維持投与期間における日本人被験者のトラロキヌマブ Q2W 投与群（11 例）の AE の全体的な 100 PYE あたりの発現率は、初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群（96 例）に比べて低く（100 PYE あたり 384.50 件 vs 657.50 件），プラセボ投与群に再無作為化された被験者群に比べて高かった（6 例，100 PYE あたり 338.5 件）（Panel 48）。これは、維持投与期間の ECZTRA 1 試験および単剤投与プールのすべての被験者の成績と一致する [M5.3.5.1 ECZTRA 1（v 24），表 7.31]（Panel 42）。いずれの AE も重篤ではなく、重度かつ IMP の完全な中止に至った AE は 1 件であった。

Panel 48 AE の概要 - 維持投与期間 - J-ECZTRA 1 - 安全性解析対象集団

	Week 16 Tralokinumab responders								Week 16 Placebo responders							
	Tralokinumab Q2W (n=11, PYE=6.5)				Tralokinumab Q4W (n=16, PYE=9.92)				Placebo (n=6, PYE=3.54)				Placebo (n=6, PYE=2.88)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Events	9	(81.8)	25	384.50	10	(62.5)	39	393.32	6	(100.0)	12	338.52	5	(83.3)	7	242.66
Serious	0				0				0				0			
Severity																
Mild	9	(81.8)	21	322.98	10	(62.5)	37	373.15	4	(66.7)	10	282.10	2	(33.3)	2	69.33
Moderate	3	(27.3)	3	46.14	1	(6.3)	2	20.17	2	(33.3)	2	56.42	3	(50.0)	5	173.33
Severe	1	(9.1)	1	15.38	0				0				0			
Action taken with IMP																
Drug withdrawn	1	(9.1)	1	15.38	0				0				0			

AEs collected during the exposure time in the maintenance treatment period are shown. Q2W: Every 2 weeks. Q4W: Every 4 weeks.
N: Number of subjects. PYE: Patient years of exposure. N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. E: Number of adverse events. R: Rate (number of events divided by patient years of exposure multiplied by 100). IMP: Investigational medicinal product.
.

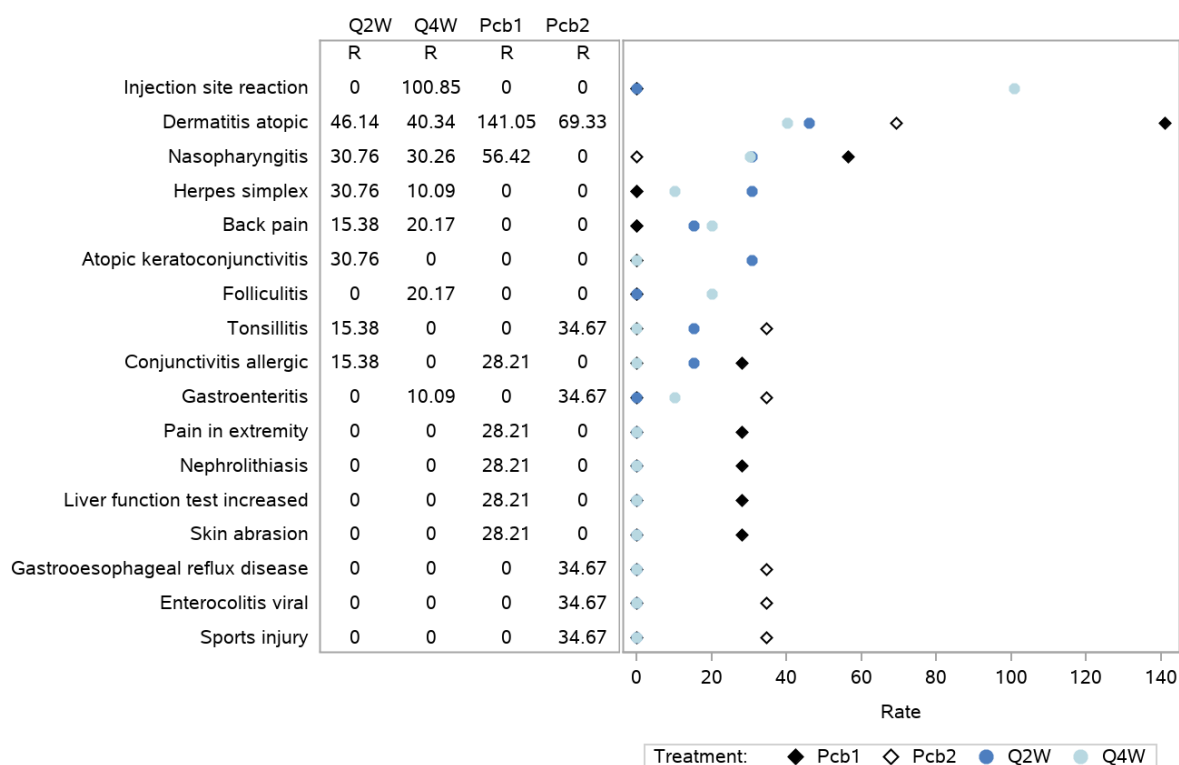
08JUL2021-LEO0BXE\T_AD_AE_CONT.sas\t_300240_ae_summ_main

Cross-reference: Modified from M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24) Table 7.31

PT 別で頻度の高かった AE

ECZTRA 1 試験の日本人被験者において、維持投与期間中、いずれかの投与群で高頻度報告された PT（被験者の 10%以上）を Panel 49 に示す。各投与群の日本人被験者数は限られているため、維持投与期間ではより高い閾値（10%以上）を選択した。AE は SOC および PT 別に M5.3.5.1 J-ECZTRA 1（v 24），表 7.32 に要約する。

Panel 49 基本語別で頻度の高かった AE（いずれかの投与群で 10%以上） - 維持投与期間 - J-ECZTRA 1 - 維持投与安全性解析対象集団



R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
Q2W: Week 16 Tralokinumab responders - Tralokinumab Q2W, Q4W: Week 16 Tralokinumab responders - Tralokinumab Q4W
Pcb1: Week 16 Tralokinumab responders - Placebo, Pcb2: Week 16 Placebo responders - Placebo
Sorted by descending combined rate in arms with tralokinumab

08JUL2021-LEO0BXEIf_301920_ae_freqt.sasIf_301930_ae_freqt_main

Cross-reference: M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24) Figure 7.140

各投与群において、PT「アトピー性皮膚炎」は高頻度報告されたが、トラロキシマブ Q2W 投与群では、プラセボ投与群に比べて、発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は低く（27.3% vs 83.3%，100 PYE あたり 46.1 件 vs 141.1 件），初期投与期間と比較しても低かった [53.1%，100 PYE あたり 177.4 件；M5.3.5.1 J-ECZTRA 1（v 24），表 7.3]。

PT「上咽頭炎」の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキシマブ Q2W 投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ低かった（18.2% vs 33.3%，100 PYE あたり 30.8 件 vs 56.4 件）。初期投与期間と比較して、トラロキシマブ Q2W 投与群における PT「上咽頭炎」の発現頻

度は低かったが、100 PYE あたりの発現率は高かった [12.5%, 100 PYE あたり 48.7 件, M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24) , 表 7.3] 。

PT「注射部位反応」は、トラロキヌマブ Q4W 投与群でのみ報告された。被験者 1 例から 2 件, 1 例から 8 件, それぞれ報告があった。さらに「注射部位紅斑」が 1 件報告された [M5.3.5.1 ECZTRA 1 (v 24) , Listing 7.1] 。維持投与期間中、いずれの投与群の日本人被験者にも PT「結膜炎」の AE の報告はなかった。

維持投与期間における PT「上咽頭炎」, 「注射部位反応」および「結膜炎」の結果は, ECZTRA 1 試験のすべての被験者および単剤投与プールのすべての被験者の維持投与期間の結果と異なった。各投与群の日本人被験者数は少なく, またこれらの投与群における総曝露量は相対的に少ないことから, 日本人被験者の維持投与期間の AE データは慎重に解釈する必要がある。

トラロキヌマブによる非盲検投与

AE の概要

非盲検投与期間中の AE の概要を Panel 50 に示す。非盲検投与期間中, トラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS 投与を受けた日本人被験者における全体的な AE の 100 PYE あたりの発現率は, 初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群に比べ低かった (100 PYE あたり 429.2 件 vs 657.5 件)。また 100 PYE あたりの発現率は, ECZTRA 1 試験においてトラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS 投与を受けたすべての被験者 [100 PYE あたり 466.5 件, M5.3.5.1 ECZTRA 1 (v 24) , 表 7.60] および単剤投与プールの同被験者 (100 PYE あたり 431.6 件 ; M2.7.4 ISS 単剤投与プール, 表 2.3.1) と比べ, 低いあるいは同程度であった。

非盲検投与期間中の日本人被験者における SAE の 100 PYE あたりの発現率は, 初期投与期間の日本人被験者と同程度であったが, 重度の事象の 100 PYE あたりの発現率では低かった。重症度別の AE を 2.1.1.2.5 項に記載する。SAE を 2.1.3.5 項に記載する。

Panel 50 AE の概要 - 非盲検投与期間 - J-ECZTRA 1 の被験者 - 安全性解析対象集団

	Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=89, PYE=72.92)			
	N	(%)	E	R
Events	76	(85.4)	313	429.22
Serious	9	(10.1)	9	12.34
Severity				
Mild	71	(79.8)	275	377.11
Moderate	22	(24.7)	32	43.88
Severe	6	(6.7)	6	8.23
Action taken with IMP				
Drug withdrawn	5	(5.6)	5	6.86

AEs collected during the exposure time in the initial, maintenance and open-label periods are shown, assigned to latest treatment administered before onset of the AE. The same subject may contribute to more than one column. Q2W: Every 2 weeks. Q4W: Every 4 weeks. TCS: Topical corticosteroid. n: Number of subjects. PYE: Patient years of exposure. N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. E: Number of adverse events. R: Rate (number of events divided by patient years of exposure multiplied by 100). IMP: Investigational medicinal product.

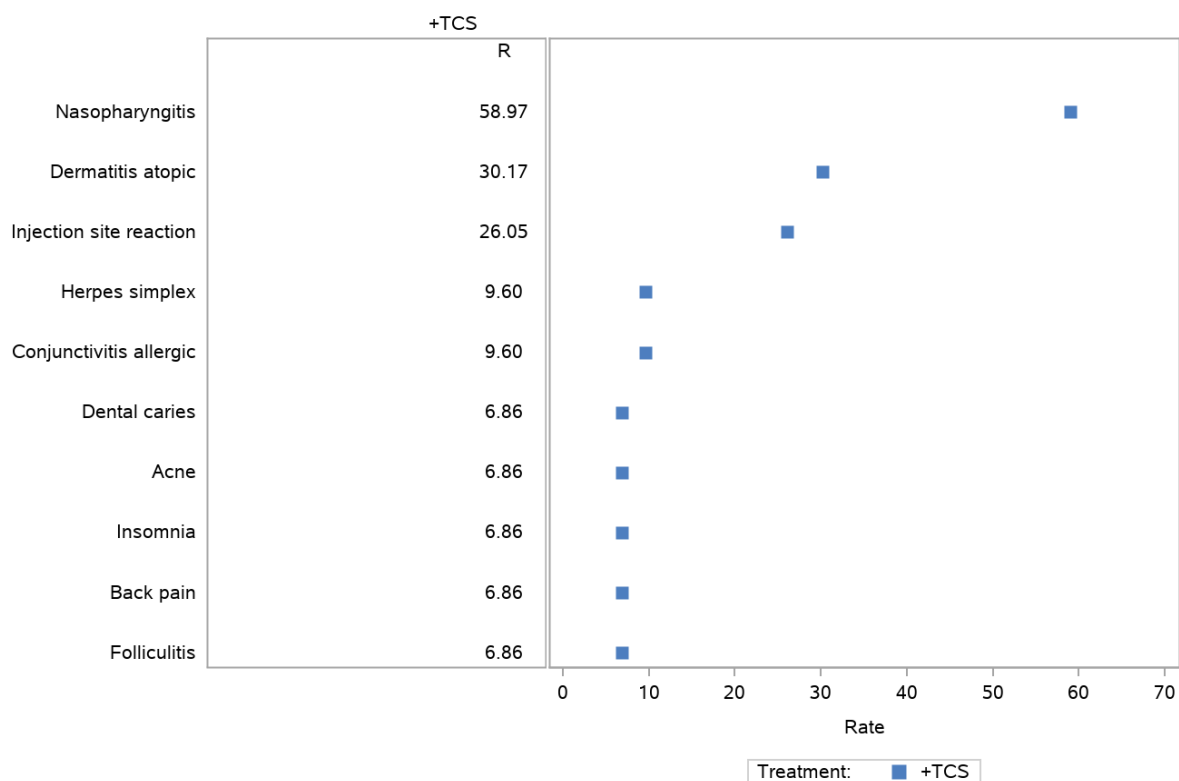
08JUL2021-LEO0BXE\T_AD_AE_ENTIRE.sas\t_300460_ae_summ_all

Cross-reference: Modified from M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24) Table 7.60

PT 別で頻度の高かった AE

ECZTRA 1 試験の日本人被験者において、非盲検投与期間中に高頻度報告された PT（被験者の 5%以上）を Panel 51 に示す。AE（被験者の 2%以上）は、SOC および PT 別に M5.3.5.1 J-ECZTRA 1（v 24）、表 7.64 に要約する。

Panel 51 基本語別で頻度の高かった AE（各投与群で 5%以上） - 非盲検投与期間 -
J-ECZTRA 1—非盲検投与安全性解析対象集団



R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
+TCS: Tralokinumab Q2W + optional TCS
Sorted by descending rate

08JUL2021-LEO0BXEIF_301920_ae_freqt.sas1f_302300_ae_freqt_ol

Cross-reference: M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24) Figure 7.145

初期投与期間と同様、非盲検投与期間中に、トラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS 投与群に高頻度報告された PT は「アトピー性皮膚炎」、「上咽頭炎」、「アレルギー性結膜炎」および「注射部位反応」であった。非盲検投与期間中のこれらの PT の 100 PYE あたりの発現率は、初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群と比べ、おおむね低いか、同程度であった。これらの結果は、ECZTRA 1 試験および非盲検投与期間の単剤投与プールのすべての被験者の結果とおおむね一致した。Panel 51 で示す他の PT は、それぞれ 5 例で報告された [M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24) , 表 7.62] 。

安全性追跡調査期間

AE の概要

安全性追跡調査期間中の AE の概要を Panel 52 に示す。安全性追跡調査期間における AE の 100 PYFU あたりの発現率は、すべての投与群で、いずれの投与期間と比べても低かった。被験

者は ECZTEND 試験への移行を可能としたため、安全性追跡調査期間の被験者数は、それまでの投与期間での被験者例数と比べて少ないことに注意する必要がある。

トラロキシマブ Q2W が投与された日本人被験者の AE の 100 PYFU あたりの発現率は、ECZTRA 1 試験でトラロキシマブ Q2W が投与されたすべての被験者 100 PYE あたりの発現率（100 PYFU あたり 155.43 件 vs 159.6 件）と一致した。一方、トラロキシマブ Q2W+TCS が投与された被験者の 100 PYE あたりの発現率は、日本人被験者のほうが、トラロキシマブ Q2W+TCS が投与されたすべての被験者より高かった（100 PYFU あたり 173.4 件 vs 101.9 件）。

Panel 52 AE の概要 - 安全性追跡調査 - J-ECZTRA 1 - 安全性解析対象集団

	Tralokinumab Q2W (n=14, PYFU=3.22)				Tralokinumab Q4W (n=6, PYFU=0.9)				Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=43, PYFU=8.65)				Placebo (n=5, PYFU=0.85)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Events	4	(28.6)	5	155.43	1	(16.7)	1	111.36	8	(18.6)	15	173.38	0			
Serious	1	(7.1)	1	31.09	0				1	(2.3)	1	11.56	0			
Severity																
Mild	4	(28.6)	4	124.34	1	(16.7)	1	111.36	7	(16.3)	11	127.14	0			
Moderate	0				0				2	(4.7)	3	34.68	0			
Severe	1	(7.1)	1	31.09	0				1	(2.3)	1	11.56	0			

Table shows AEs collected after end of exposure (if available), otherwise early termination visit (if available), otherwise last visit excluding safety follow-up visit and nominal last visit of initial period (if applicable) after permanent discontinuation of IMP. Q2W: Every 2 weeks. Q4W: Every 4 weeks. TCS: Topical corticosteroid. n: Number of subjects. PYFU: Patient years of follow-up.

N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. E: Number of adverse events. R: Rate (number of adverse events divided by patient years of follow-up multiplied by 100).

08JUL2021-LEO0BXE\T_AD_AE_SAFFU.sas\t_300920_ae_summ_fup

Cross-reference: Modified from M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24) Table 7.116

PT 別で頻度の高かった AE

AE を SOC および PT 別に、M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24) , 表 7.117 に示す。トラロキシマブ Q2W 投与群およびトラロキシマブ Q2W + TCS 投与群の各投与群の 2 例（2 件）に報告された PT 「アトピー性皮膚炎」を除き、すべての AE は 1 件の事象として報告された。

J-ECZTEND

投与期間

AE の概要

J-ECZTEND は日本人被験者のみの結果である。71 例において、トラロキシマブ Q2W + TCS 投与時に 1 件以上の AE がみられた。J-ECZTEND における AE の 100 PYE あたりの発現率（100 PYE あたり 205.1 件）は、J-ECZTRA 1 の初期投与期間および非盲検投与期間（100 PYE あたり 657.5 件および 429.2 件）に比べ低かった（Panel 53）。

J-ECZTEND の重度の AE、SAE および IMP の完全な中止に至った AE の 100 PYE あたりの発現率は、J-ECZTRA 1 の初期投与期間および非盲検投与期間に比べおおむね低かった（Panel 53）。

Panel 53 J-ECZTEND（投与期間）および J-ECZTRA 1（初期投与期間および非盲検投与期間）における AE の概要 - 安全性解析対象集団

	J-ECZTEND Treatment period Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=86, PYE=139.92)				J-ECZTRA 1 Initial treatment period Tralokinumab Q2W (n=96, PYE=28.75)				J-ECZTRA 1 Open-label treatment period Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=89, PYE=72.92)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
All AEs	71	(82.6)	287	205.1	79	(82.3)	189	657.5	76	(85.4)	313	429.2
Serious	7	(8.1)	7	5.00	3	(3.1)	3	10.44	9	(10.1)	9	12.34
Severity												
Mild	65	(75.6)	246	175.8	62	(64.6)	135	469.6	71	(79.8)	275	377.1
Moderate	22	(25.6)	37	26.44	35	(36.5)	48	167.0	22	(24.7)	32	43.88
Severe	3	(3.5)	4	2.86	5	(5.2)	6	20.87	6	(6.7)	6	8.23
Action taken												
Drug withdrawn	0				2	(2.1)	2	6.96	5	(5.6)	5	6.86

Abbreviations: AE: Adverse event. SAE: serious AE. Q2W: every 2 weeks. TCS: Topical corticosteroid(s).
n: Number of subjects in analysis set. PYE: Patient years of exposure. N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. E: Number of adverse events. R: Rate = AEs/100*PYE.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.2 J-ECZTEND (v 24) Table 9.1, M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24) Tables 7.1 and 7.60.

PT 別で頻度の高かった AE

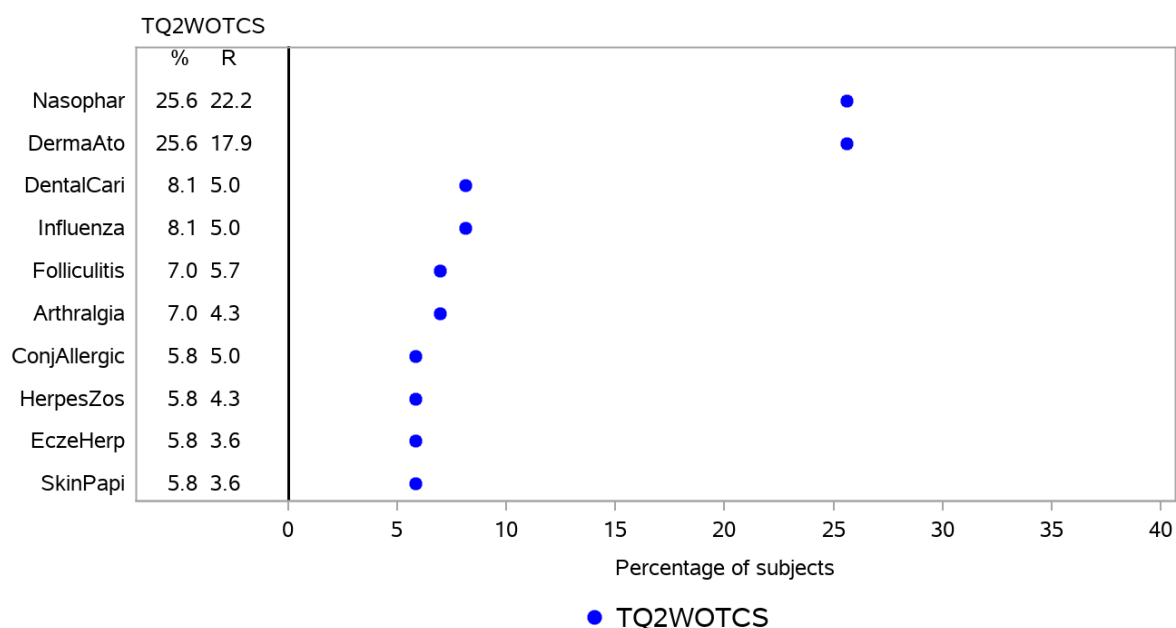
J-ECZTEND において高頻度報告された PT（被験者の 5%以上）を Panel 54 に示す。AE を SOC および PT 別に、M5.3.5.2 J-ECZTEND（v 24）、表 9.2 に要約し、被験者の 2%以上に報告された AE を SOC および PT 別に、M5.3.5.2 J-ECZTEND（v 24）、表 9.3 に要約する。

J-ECZTEND で高頻度報告された PT は、J-ECZTRA 1 の初期投与期間および非盲検投与期間のそれとおおむね一致した（Panel 47 および Panel 51）：

- 「上咽頭炎」および「アトピー性皮膚炎」は、J-ECZTEND、ならびに J-ECZTRA 1 の初期投与期間および非盲検投与期間において高頻度報告された AE であった。しかし、「アトピー性皮膚炎」の 100 PYE あたりの発現率は、J-ECZTEND のほうが、J-ECZTRA 1 の初期投与期間および非盲検投与期間と比べて大幅に低かった（100 PYE あたり 17.9 件 vs 177.4 件および 30.2 件）。
- 「注射部位反応」は、J-ECZTRA 1 の初期投与期間および非盲検投与期間では高頻度の AE であったが、J-ECZTEND での頻度は低かった（100 PYE あたり 27.8 件および 26.1 件 vs 2.1 件）。注射部位反応は注目すべき安全性領域であった。2.1.6.8.6 項に示す。

- J-ECZTEND で高頻度報告されたが、J-ECZTRA 1 試験では高頻度ではなかった PT のうち、100 PYE あたりの発現率が、J-ECZTEND のほうが、J-ECZTRA 1 の初期投与期間および非盲検投与期間より高かったものはなかった。

Panel 54 頻度の高かった AE（5%以上）のドットプロット - 投与期間 - J-ECZTEND - 安全性解析対象集団



Classification according to MedDRA 24.0. %: Percentage of subjects with one or more events. R: Rate (number of events divided by patient years of exposure multiplied by 100). Nasophar: Nasopharyngitis. DermaAto: Dermatitis atopic. DentalCari: Dental caries. Influenza: Influenza. Arthralgia: Arthralgia. ConjAllergic: Conjunctivitis allergic. EczeHerp: Eczema herpeticum. Folliculitis: Folliculitis. HerpesZos: Herpes zoster. TQ2WOTCS: Tralokinumab Q2W + optional TCS.

07JUL2021:12:23 lp0162-iss f_300246_ae_freq_5.png

Cross-reference: M5.3.5.2 J-ECZTEND (v 24) Figure 9.28

安全性追跡調査期間

J-ECZTEND の安全性追跡調査期間中、AE が 2 例、7 件報告された [M5.3.5.2 J-ECZTEND (v 24) , 表 9.29 および 9.30] 。そのほとんどが「感染症および寄生虫症」の SOC 内の事象であった。7 件のうち 6 件は軽度または中等度であった。1 件は重度かつ重篤であった (PT「膿疱疹」, 2.1.6.1.6 項に示す) 。これらのいずれもトラロキヌマブとの因果関係はないと評価され、すべてデータカットオフ時点で回復あるいは軽快していた。データカットオフ時点で、J-ECZTEND のこの期間の被験者数は少なく (10 例) , 安全性追跡調査期間の AE データは慎重に解釈する必要がある。

ECZTRA 8 試験

投与期間（Week 0～Week 16）

AE の概要

日本人を対象とした併用投与試験である ECZTRA 8 試験では、トラロキヌマブ Q2W + TCS およびプラセボ + TCS のいずれにおいても、被験者の AE 発現頻度は ECZTRA 3 試験の被験者の AE 発現頻度と同程度であった（71.7% vs 72.2% および 64.2% vs 67.5%）（Panel 55 に示す）。ECZTRA 3 試験と同様に、ECZTRA 8 試験においてもトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群が、プラセボ + TCS 投与群と比較して 100PYE あたりの AE 発現率が高かった。ECZTRA 8 試験では、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群の 100PYE あたりの AE 発現率がより高かったが、主に SOC 「一般・全身障害および投与部位の状態」の AE によるものであり、ほとんどが注射部位反応に関連するものであった（M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8, 表 3.1.2）。

ECZTRA 8 試験では、重度の AE, SAE, および IMP の完全な投与中止や試験中止に至った AE はなく、トラロキヌマブ + TCS 投与群の大部分（99 件中 64 件）の事象は試験終了時には消失していた（M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8, 表 3.1.1）。

Panel 55 AE の概要 - 投与期間 - ECZTRA 8 試験および ECZTRA 3 試験 - 安全性解析対象集団

	ECZTRA 8								ECZTRA 3							
	Tralokinumab Q2W + TCS (n=53, PYE=16.34)				Placebo + TCS (n=53, PYE=16.23)				Tralokinumab Q2W + TCS (n=252, PYE=75.03)				Placebo + TCS (n=126, PYE=37.94)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Events	38	(71.7)	99	605.9	34	(64.2)	54	332.8	182	(72.2)	509	678.4	85	(67.5)	185	487.6
Serious									2	(0.8)	2	2.7	4	(3.2)	4	10.5
Severity																
Mild	32	(60.4)	86	526.4	32	(60.4)	49	302.0	159	(63.1)	389	518.4	70	(55.6)	133	350.5
Moderate	9	(17.0)	13	79.6	4	(7.5)	5	30.8	66	(26.2)	113	150.6	30	(23.8)	42	110.7
Severe									7	(2.8)	7	9.3	7	(5.6)	10	26.4
Action taken with IMP																
Drug withdrawn									6	(2.4)	8	10.7	1	(0.8)	1	2.6

AEs collected during the exposure time in the treatment period are shown. Q2W: Every 2 weeks. TCS: Topical corticosteroid.

n: Number of subjects. IMP: Investigational medicinal product. PYE: Patient years of exposure. N:

Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. E: Number of adverse events. R: Rate (number of events divided by patient years of exposure multiplied by 100).

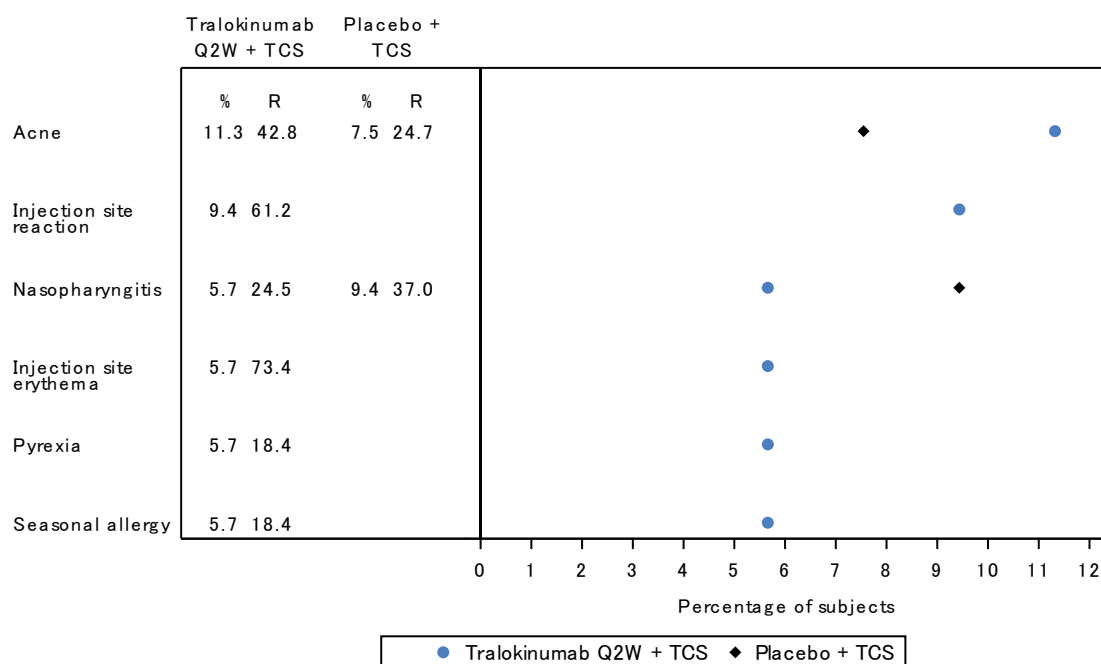
20DEC2021-LE00BXE\T_JP_AE.sas\t_ad_300000_ae_sae_init

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8 Table 3.1.1

PT 別で頻度の高かった AE

ECZTRA 8 試験において、PT 別で発現頻度が高かった AE（被験者の 5%以上）は、「ざ瘡」（トラロキシマブ Q2W + TCS 投与群でより多く報告された）、「注射部位反応」，「注射部位紅斑」，「発熱」，「季節性アレルギー」（トラロキシマブ Q2W + TCS 投与群でのみ報告された），および「上咽頭炎」（プラセボ + TCS 投与群でより多く報告された）であった（Panel 56）。

Panel 56 ECZTRA 8 試験において、発現頻度が高かった PT（トラロキシマブ Q2W + TCS 投与群の 5%以上） - 投与期間 - 安全性解析対象集団



AEs collected during the exposure time in the treatment period are shown. Q2W: Every 2 weeks. TCS: Topical corticosteroid. % : Percentage of subjects with one or more events. R: Rate (number of events divided by patient years of exposure multiplied by 100). Classification according to MedDRA 24.0.

20DEC2021-LEO0BXEW_JP_DOTPLOT.sasf_jp_300400_dot_freq_pt_init

Cross reference: M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8 Figure 3.3.1.

「ざ瘡」，「注射部位反応」および「注射部位紅斑」は，ECZTRA 8 試験では ECZTRA 3 試験（両投与群）と比較してトラロキシマブ Q2W + TCS 投与群でより多く発現した（Panel 57）。ざ瘡は TCS の既知の副作用であるため，ECZTRA 8 試験で「ざ瘡」の発現頻度が高かったのは，TCS の使用率が高いことに起因する可能性がある（M2.7.3，Panel 71）。注射部位反応は注目すべき安全性領域であった（2.1.6.8.6 項を参照）。

ECZTRA 3 試験で発現頻度が高かった PT は「上咽頭炎」，「結膜炎」，「上気道感染」であり，トラロキシマブ Q2W + TCS 投与群がプラセボ + TCS 投与群と比較して高かった（2.1.1.1.3 項を参照）。「上咽頭炎」は ECZTRA 3 試験と比較して ECZTRA 8 試験ではトラロキシマブ Q2W + TCS 投与群の発現頻度が低く，また ECZTRA 8 試験では「結膜炎」および「上気道感染」の事象はいずれの投与群でも報告されなかった。

Panel 57 SOC および PT 別の発現頻度の高かった AE（いずれかの投与群で 5%以上）の要約
- 投与期間 - ECZTRA 8 試験および ECZTRA 3 試験の安全性解析対象集団 -
ECZTRA 8 試験のトラロキヌマブ Q2W + TCS における発現頻度で分類

System organ class (SOC) Preferred term (PT)	ECZTRA 8					ECZTRA 3				
	Tralokinumab Q2W + TCS (n=53)		Placebo + TCS (n=53)			Tralokinumab Q2W + TCS (n=252)		Placebo + TCS (n=126)		
	N (%)	E	N (%)	E		N (%)	E	N (%)	E	
Any AEs	38 (71.7)	99	34 (64.2)	54		182 (72.2)	509	85 (67.5)	185	
皮膚および皮下組織 障害										
ざ瘡	6 (11.3)	7	4 (7.5)	4		1 (0.4)	1	1 (0.8)	1	
アトピー性皮膚炎		2	(3.8)	2		6 (2.4)	8	10 (7.9)	12	
一般・全身障害および 投与部位の状態										
注射部位反応	5 (9.4)	10		17 (6.7)	30					
注射部位紅斑	3 (5.7)	12								
発熱	3 (5.7)	3						1 (0.8)	1	
感染症および寄生虫症										
上咽頭炎	3 (5.7)	4	5 (9.4)	6	51 (20.2)	63	13 (10.3)	17		
結膜炎				28 (11.1)	32	4 (3.2)	4			
上気道 感染			19 (7.5)	21	6 (4.8)	7				
免疫系障害										
季節性アレルギー	3 (5.7)	3		2 (0.8)	2	1 (0.8)	1			
神経系障害										
頭痛		1 (1.9)	1	22 (8.7)	26	6 (4.8)	9			

AEs collected during the exposure time in the treatment (ECZTRA 8) and initial treatment (ECZTRA 3) periods are shown. Q2W: Every 2 weeks. TCS: Topical corticosteroid. n: Number of subjects. PYE: Patient years of exposure. N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. E: Number of adverse events. Classification according to MedDRA 24.0.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS JP Table 3.1.4

ECZTRA 8 試験における SOC および PT 別の全 AE を M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8, 表 3.1.2 に、被験者の 2%以上で報告された SOC および PT 別の AE を M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8, 表 3.1.3 に示す。ECZTRA 8 試験の SOC 別 AE の解析を 2.1.5.5 項に示す。

安全性追跡調査期間（Week 16～Week 20）

ECZTRA 8 試験の被験者は、16 週間の投与後、長期延長試験の ECZTEND 試験でトラロキヌマブ Q2W + TCS（任意）の非盲検投与を継続できた。そのため、ECZTRA 8 試験では 12 例の被験者のみが安全性追跡調査期間に移行した。安全性追跡調査期間中、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群であった被験者 2 例に各 1 件の「発熱」および「口腔ヘルペス」、プラセボ + TCS 投与群であった被験者 1 例に 1 件の「爪囲炎」の事象が発現した。いずれも重度または重篤なものではなかった（M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8, 表 3.2.1 および 3.2.2）。

J-D2213C00001

投与期間（Week 0～Week 12）

日本人対象集団の症例数は少なく（トラロキシマブ 45 mg, 150 mg, 300 mg 投与群がそれぞれ 6 例, 6 例, 7 例およびプラセボ投与群 6 例），投与群全体の AE の差は慎重に解釈しなければならない。日本人対象集団の被験者数は少なかったが，報告された AE から，投与群間，および日本人被験者と D2213C00001 試験のすべての被験者との間で，意味のある差はなかった。

日本人対象集団で報告された AE はわずかであった。トラロキシマブ投与群で 10 件報告された（トラロキシマブ 45 mg 投与群：4 例, 7 件, トラロキシマブ 300 mg 投与群：2 例, 3 件）。プラセボ投与群では 4 例, 9 件であった（Panel 58）。

トラロキシマブ投与群の 10 件の AE は，いずれも重篤または重度ではなく，IMP と関連ありと判断された AE でも，IMP の完全な中止または試験の中止に至った AE でもなかった。プラセボ投与群では，9 件いずれも重篤または重度ではなく，試験中止に至った AE ではなかったが，2 件は IMP と関連ありとみなされ，2 件が IMP の完全な中止に至った（Panel 58）。関連ありと判断された事象を 2.1.1.3.5 項に記載し，IMP の完全な中止に至った事象を 2.1.4.1.5 項に記載する。

トラロキシマブ 45 mg 投与群の 1 例, 3 件の「蕁麻疹」およびプラセボ投与群の 1 例, 2 件の「上咽頭炎」を除き，AE は 1 件の PT として報告された [M5.3.5.1 J-D2213C00001 (v 24)，表 7.2]。

Panel 58 J-D2213C00001 における有害事象の概要 - 投与期間 - 安全性解析対象集団

	Tralokinumab 45 mg (n=6, PYE=1.4)				Tralokinumab 150 mg (n=6, PYE=1.39)				Tralokinumab 300 mg (n=7, PYE=1.65)				Placebo (n=6, PYE=1.41)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Events	4	(66.7)	7	499.4	0				2	(28.6)	3	182.0	4	(66.7)	9	638.3
Serious			0								0				0	
Severity																
Mild	4	(66.7)	6	428.0					2	(28.6)	3	182.0	4	(66.7)	7	496.5
Moderate	1	(16.7)	1	71.3							0		1	(16.7)	2	141.8
Severe			0								0				0	
Leading to withdrawal from trial			0								0				0	
Drug withdrawn			0								0		2	(33.3)	2	141.8

07JUL2021-LEO0BXE\T_AD_AE.sas\t_310010_ae_summ_init_jp

Abbreviations: % = percentage of subjects with one or more events; E = number of adverse events n = number of subjects in analysis set; N = number of subjects with one or more events; PYE = patient years of exposure
R = rate (AEs/100*PYE).

Cross-reference: Modified from M5.3.5.1 J- D2213C00001 (v 24) Table 7.1

安全性追跡調査期間（Week 12～Week 22）

日本人対象集団では、トラロキヌマブ 45 mg が投与された 2 例、5 件、トラロキヌマブ 300 mg が投与された 2 例、2 件、プラセボが投与された 2 例、2 件、AE が報告された。各投与群のいずれの事象も重篤または重度ではなく、また IMP と関連ありとは判断されず、IMP の完全な中止または試験の中止には至らなかった。トラロキヌマブ投与群では、AE は、SOC 「臨床検査」および「感染症および寄生虫症」内の 1 件の PT として報告された。プラセボ投与群では、2 件とも「アトピー性皮膚炎」と報告された [M5.3.5.1 J-D2213C00001 (v 24) , 表 7.16 および 7.17) 。重症度別の AE の概要を SOC および PT 別に M5.3.5.1 J-D2213C00001 (v 24) , 表 7.20 ～7.22 に記載する。

2.1.1.1.6 喘息プール

投与期間（Week 0～Week 52）

喘息プールの AE の全体的な調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群全体のほうが、プラセボ投与群全体に比べ高かった（73.2% vs 67.7% , 100 PYE あたり 405.4 件 vs 383.5 件）。投与期間中に高頻度報告された AE は「喘息」で、その調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群全体のほうが、プラセボ投与群全体に比べ低かった（16.3% vs 19.5% , 100 PYE あたり 33.1 件 vs 38.6 件）。「注射部位紅斑」および「注射部位反応」の PT の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群全体のほうが、プラセボ投与群全体に比べ高かった（「注射部位紅斑」：4.5% vs 0.1% , 100 PYE あたり 12.3 件 vs 0.1 件；「注射部位反応」：4.0% vs 0.3% , 100 PYE あたり 15.4 件 vs 0.5 件）。さらに、「気管支炎」、「尿路感染」、「インフルエンザ」、「頭痛」、「関節痛」および「高血圧」の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群全体のほうが、プラセボ投与群全体に比べわずかに高かった。高頻度報告された残りの PT のうち、「ウイルス性上気道感染」、「上気道感染」および「背部痛」の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、両投与群全体では同程度で、「注射部位疼痛」、「咽頭炎」および「副鼻腔炎」の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群全体のほうが、プラセボ投与群全体に比べ低かった。詳細を M5.3.5.3 「その他の適応症」2.1.1.2 および 2.1.1.3 項に示す。

2.1.1.2 重症度別の有害事象

2.1.1.2.1 AD プール

初期投与期間（Week 0～Week 16）

重症度別の AE の概要

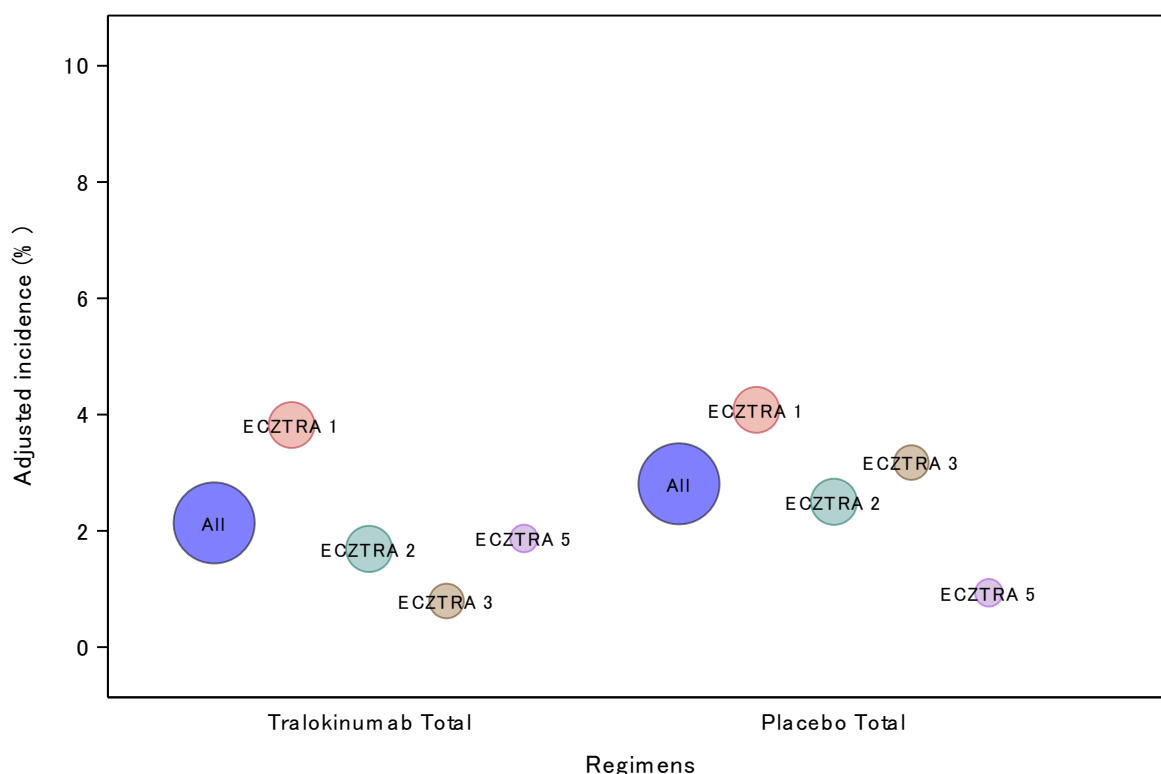
AD プールの初期投与期間で、トラロキヌマブ投与群およびプラセボ投与群でみられた AE のほとんどが、軽度（調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率：それぞれ 53.3%および

49.3%, 100 PYE あたり 431.0 件および 391.9 件) または中等度 (31.5%および 39.0%, 100 PYE あたり 189.5 件および 254.3 件) であった (Panel 35)。重度の AE の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は, トラロキシマブ投与群とプラセボ投与群で, それぞれ 4.6%および 6.3%, 100 PYE あたり 20.2 件および 33.0 件で, 中等度および重度の AE の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は, トラロキシマブ投与群のほうがプラセボ投与群に比べ低かった。

試験別の重度の AE の発現率

Panel 59 のとおり, 5 試験すべてで重度の AE の発現率は低かった。重度の AE の発現率は, ECZTRA 1 試験では, トラロキシマブ投与群とプラセボ投与群とで同程度であったのに対し, ECZTRA 2 および ECZTRA 3 試験では, トラロキシマブ投与群のほうが, プラセボ投与群に比べ低かった。ECZTRA 5 試験では, 重度の AE はトラロキシマブ投与群でのみ報告され, D2213C00001 試験では, 重度の AE はプラセボ投与群でのみ報告され, トラロキシマブ 300 mg 投与群ではなかった。

Panel 59 試験別および併合データの重度の AE のバブルプロット - 初期投与期間 - AD プール
- 調整済み併合データ - 安全性解析対象集団



The adjusted incidence was calculated using CMH weights. No SAEs for tralokinumab and placebo in the dose-finding trial.

07JUL2021-LEO0BXE%_ad_ae_bub.sas%_ad_300540_buble_adj_init

Note: For all trials (the AD pool), the incidence is adjusted whereas for the 5 individual trials, the incidences are unadjusted.

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS AD pool Figure 2.4.11

SOC および PT 別の重度の AE

重度の AE は、「皮膚および皮下組織障害」および「感染症および寄生虫症」の SOC 内で高頻度（いずれの投与群でも調整済み発現率 1.0%以上）報告された（M5.3.5.3 ISS AD プール、表 2.1.10）。これらの SOC 内の重度の AE の発現頻度は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ低かった（「皮膚および皮下組織障害」：2.1% vs 4.3%，100 PYE あたり 7.9 件 vs 18.8 件，「感染症および寄生虫症」：0.6% vs 1.4%，100 PYE あたり 2.1 件 vs 5.8 件）。すべての重度の AE の発現頻度が、プラセボ投与群に比べてトラロキヌマブ投与群で低かった理由は、主にこれら 2 つの SOC の差によるものであった。

「皮膚および皮下組織障害」SOC 内の重度の AE の大部分が「アトピー性皮膚炎」で、トラロキヌマブ投与群では、プラセボ投与群と比較して調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は低かった。5 例、5 件（0.3%，100 PYE あたり 0.9 件）の重度の AE 「アトピー性皮膚炎」は、SAE であり、すべてトラロキヌマブ投与群であった（詳細を 2.1.3.1 項に示す）。また、5 例、5 件の重度の AE 「アトピー性皮膚炎」により、IMP が完全に中止された〔トラロキヌマブ投与群全体 2 例（0.1%）およびプラセボ 3 例（0.4%）〕。

「感染症および寄生虫症」SOC 内の重度の AE は、トラロキヌマブ投与群の 3 例、3 件の重度の「結膜炎」事象を除き、各投与群の各 PT につき 1 例のみであった（眼障害を 2.1.6.4 項に示す）。

残る SOC 内では、重度の AE の調整済み発現率は、両投与群とも 0.5%以下で、トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群との間で、臨床的に意味のある差はなかった。PT レベルでは、重度の事象において、トラロキヌマブ投与群に特定の傾向または集中はみられず、トラロキヌマブ投与群で 2 例を超える被験者で報告された PT はわずかであった。重度の AE 「頭痛」の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群、プラセボ投与群とも低かった（0.3%および 0.2%，100 PYE あたり 2.0 件および 0.6 件）。重度の AE 「疲労」2 例、2 件（0.1%）および重度の「不眠症」2 例、2 件（0.1%）は、いずれもトラロキヌマブ投与群で報告された。これら重度の事象「頭痛」、「疲労」および「不眠症」のいずれも SAE ではなく、IMP の完全な中止にも至らなかった。

安全性追跡調査期間

AD プールの安全性追跡調査期間におけるトラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群でみられた AE の大多数が、軽度（9.1%および 6.6%，100 PYFU あたり 61.7 件および 54.7 件）または中等度（6.1%および 5.8%，100 PYFU あたり 39.7 件および 50.2 件）であった（Panel 38）。安全性追跡調査期間の軽度および中等度の AE を SOC および PT 別に M5.3.5.3 ISS AD プール、表 2.2.5 および 2.2.6 に要約する。

重度の AE の全体的な発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、両投与群とも低く、トラロキヌマブ投与群の方が、プラセボ投与群に比べて低かった（1.1% vs. 1.9%，100 PYFU あたり 9.0 件 vs. 18.2 件）（Panel 38）。トラロキヌマブ投与群に 3 件の重度 AE 「アトピー性皮膚炎」（う

ち1件はSAEでもあった）が報告された（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 2.2.7）。安全性追跡調査期間の他の重度のAEは，各SOC内で1件のPTとして報告された。

2.1.1.2.2 単剤投与プール

初期投与期間（Week 0～Week 16）

重症度別のAEの概要

単剤投与プールの初期投与期間の重症度別のAEの発現頻度および100PYEあたりの発現率を，トラロキヌマブQ2W投与群とプラセボ投与群とで比較した結果（Panel 40），ADプールの初期投与期間（2.1.1.2.1項）と一致した。

単剤投与プールの初期投与期間中に高頻度報告された重度，中等度，軽度のAEは，ADプールのそれらとおおむね一致した。

SOCおよびPT別の重度のAE

重度のAEは，SOC「皮膚および皮下組織障害」（主に「アトピー性皮膚炎」）および「感染症および寄生虫症」（トラロキヌマブQ2W投与群の3例，3件の「結膜炎」を除き，各投与群内の各PTが1件）が高頻度であった（すべての投与群で1.0%以上の発現率）。この2つのSOC内の重度のAE発現頻度は，トラロキヌマブQ2W投与群のほうが，プラセボ投与群に比べ低かった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 2.1.10）。

残るSOC内では，重度のAEの発現率は，両投与群とも1.0%未満で，トラロキヌマブQ2W投与群とプラセボ投与群との間に臨床的に意味のある差はなかった。トラロキヌマブ投与群では，重度の事象におけるPTレベルに，特定の傾向または事象の集積はみられず，少数のPT（「頭痛」，「疲労」および「不眠症」）が，トラロキヌマブ投与群で2例以上報告された。これらの重度の「頭痛」，「疲労」および「不眠症」のいずれも，SAEではなく，IMPの完全な中止にも至らなかった。

維持投与期間（Week 16～Week 52）

Week 16でトラロキヌマブレスポンダーをトラロキヌマブQ2W投与群，トラロキヌマブQ4W投与群およびプラセボ投与群に再無作為化された被験者集団のAEの多くは，初期投与期間中のトラロキヌマブQ2W投与群およびプラセボ投与群でみられたとおりであり，いずれも軽度または中等度〔事象のそれぞれ98.8%（423件中418件），98.6%（363件中358件）および95.9%（169件中162件）〕であった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 2.2.1）。トラロキヌマブQ2W投与群の軽度，中等度および重度のAEの100PYEあたりの発現率は，維持投与期間（100PYEあたり330.5件，162.9件および5.9件）のほうが，初期投与期間（100PYEあたり466.6件，206.8件および26.0件）に比べ低かった。さらに重度のAEの100PYEあたりの発現率は，トラロキヌマブQ2W投与群およびトラロキヌマブQ4W投与群のほうが，プラセボ投与群より低く（100PYEあたり5.9件および5.7件 vs 18.3件），初期投与期間中のトラロキヌマブQ2W投与群とプラセボ投与群との比較と一致した。

プラセボ投与群への再無作為化された1例、2件にみられた「アトピー性皮膚炎」を除き、維持投与期間の重度のAEは、いずれも各投与群、PTごとに1件のみであった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 2.2.8）。維持投与期間中、重度のAE数は少なく、初期投与期間と比較して維持投与期間では新たな重度のAE事象はなかった。

維持投与期間に頻度の高かった軽度および中等度のAEのSOCおよびPTは、初期投与期間と同様であった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 2.2.6 および 2.2.7）。さらにトラロキヌマブ Q2W 投与群の個々のSOCおよびPT内の軽度および中等度の100 PYEあたりの発現率は、維持投与期間と初期投与期間を比較して、おおむね同程度または低かった。

トラロキヌマブによる非盲検投与

トラロキヌマブ Q2W + 任意のTCSを投与する非盲検投与中、トラロキヌマブ Q2W + 任意のTCS投与群のAEの多くは軽度または中等度であった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 2.3.1）。非盲検投与期間中の軽度、中等度および重度のAEの100 PYEあたりの発現率（それぞれ100 PYEあたり286.8件、133.5件および11.3件）は、初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群（それぞれ100 PYEあたり466.6件、206.8件および26.0件）に比べ低く、報告の傾向および事象の分類は、初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群のそれらと一致した（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 2.3.5～2.3.7）。2例を超える被験者で報告された唯一の重度のPTは「アトピー性皮膚炎」であった。「アトピー性皮膚炎」の重度の事象数は、初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群に比べ、非盲検投与期間のほうが少なかった（100 PYEあたり3.3件 vs 7.6件）。

2.1.1.2.3 併用投与（ECZTRA 3 試験）

初期投与期間（Week 0～Week 16）

ECZTRA 3 試験の初期投与期間におけるトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群とプラセボ + TCS 投与群の重症度別のAEの発現頻度および100 PYEあたりの発現率を比較した結果 [M5.3.5.1 ECZTRA 3 (v 24), 表 7.1], AD プール (2.1.1.2.1 項) および単剤投与プール (2.1.1.2.2 項) のそれらと一致した。

ECZTRA 3 試験の初期投与期間において高頻度報告された重度、中等度および軽度のAEは、AD プールおよび単剤投与プールのそれらとおおむね一致した。単剤投与プールとの違いは以下のとおり：

- 「感染症および寄生虫症」SOC内の中等度のAEは、単剤投与プールではトラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群との比較（12.1% vs 16.9%, 100 PYEあたり51.1件 vs 76.0件）とは対照的に、ECZTRA 3 試験ではトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群のほうが、プラセボ + TCS 投与群より高頻度あった（16.3% vs 11.1%, 100 PYEあたり64.0件 vs 47.4件）。
- 中等度の「上咽頭炎」および「副鼻腔炎」事象は、単剤投与プールではトラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群との比較（「上咽頭炎」：3.0% vs 3.8%, 100 PYEあたり10.7件 vs 14.9件；「副鼻腔炎」：0.1% vs 0.0%, 100 PYEあたり0.3件 vs 0.0件）とは

対照的に、ECZTRA 3 試験ではトラロキシマブ Q2W + TCS 投与群のほうが、プラセボ + TCS 投与群より、高い発現頻度および 100 PYE あたりの発現率であった（「上咽頭炎」：3.2% vs 0.8%，100 PYE あたり 14.7 件 vs 2.6 件；「副鼻腔炎」：2.8% vs 0.8%，100 PYE あたり 9.3 件 vs 2.6 件）。

ECZTRA 3 試験と単剤投与プールとの間の差は、いずれも臨床的に意味があるとはみなされなかった。

継続投与期間（Week 16～Week 32）

ECZTRA 3 試験の継続投与期間中、トラロキシマブ + TCS 投与群全体の AE の大半は、初期投与期間のトラロキシマブ Q2W + TCS 投与群でもみられたとおり、軽度または中等度であった [M5.3.5.1 ECZTRA 3 (v 24) , 表 7.33]。継続投与期間のトラロキシマブ + TCS 投与群全体の重度の AE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、初期投与期間のトラロキシマブ Q2W + TCS 投与群に比べわずかに低かった（1.3% vs 2.8%，100 PYE あたり 4.3 件 vs 9.3 件）。継続投与期間の重度の AE は、各投与群で PT ごとに 1 件のみの事象であった [M5.3.5.1 ECZTRA 3 (v 24) , 表 7.51]。継続投与期間中、トラロキシマブ Q4W + TCS 投与群に重度の AE はなかった。

軽度および中等度の AE は、SOC および PT に同様の発現傾向で報告され、継続投与期間のトラロキシマブ + TCS 投与群全体と初期投与期間のトラロキシマブ Q2W + TCS 投与群を比較した場合、発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、同程度または前者のほうが低かった [M5.3.5.1 ECZTRA 3 (v 24) , 表 7.47 および 7.49]。継続投与期間の軽度および中等度の AE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキシマブ Q2W + TCS 投与群とトラロキシマブ Q4W + TCS 投与群とで、同程度または Q2W + TCS 投与群のほうがわずかに高かった。

2.1.1.2.4 D2213C00001 試験（すべての被験者）

投与期間（Week 0～Week 12）

すべての投与群でみられた事象のほとんどが軽度または中等度であった。重度の事象は、トラロキシマブ 45 mg 投与群の 4 例、5 件（PT「頭痛」が 2 件、「アトピー性皮膚炎」、「上部消化管出血」、「血圧上昇」が各 1 件）およびトラロキシマブ 150 mg 投与群の 1 件（PT「高血圧」）であった。トラロキシマブ 300 mg 投与群に重度の事象はなかった。プラセボ投与群では 1 件（PT「アトピー性皮膚炎」）が重度であった [M5.3.5.1 D2213C00001 (v 24) , 表 7.8]。重症度別の AE の概要を SOC および PT 別に M5.3.5.1 D2213C00001 (v 24) , 表 7.6～7.8 に示す。安全性追跡調査期間（Week 12～Week 22）

トラロキシマブ 45 mg が投与された被験者の重度の AE（PT「死亡」、詳細を 2.1.2.2 項に示す）1 件およびトラロキシマブ 150 mg が投与された被験者の重度の AE（PT「喘息」）1 件を除き、すべての投与群のいずれの AE も軽度または中等度であった。重症度別の AE の概要を SOC および PT 別に M5.3.5.1 D2213C00001 (v 24) , 表 7.20～7.22 に記載する。

2.1.1.2.5 日本人被験者

J-ECZTRA 1

初期投与期間 (Week 0~Week 16)

ECZTRA 1 試験の日本人被験者において、初期投与期間中にトラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群にみられた AE の大半は、軽度（発現頻度および 100 PYE あたりの発現率：それぞれ 64.6%および 64.5%，100 PYE あたり 469.6 件および 566.6 件）または中等度（36.5%および 51.6%，100 PYE あたり 167.0 件および 188.9 件）であった（Panel 46）。これは、ECZTRA 1 試験の被験者全体 [M5.3.5.1 ECZTRA 1 (v 24)，表 7.1] および単剤投与プールの被験者全体（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 2.1.1）の結果と一致した。初期投与期間中に日本人被験者に発現した軽度および中等度の AE を、SOC および PT 別にそれぞれ M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24)，表 7.7 および 7.8 に要約する。

日本人被験者に発現した重度の AE の発現頻度は、トラロキヌマブ投与群およびプラセボ投与群で、それぞれ 5.2%および 3.2%，100 PYE あたりの発現率は 100 PYE あたり 20.9 件および 21.0 件であった。初期投与期間中に日本人被験者に発現した重度の AE を、SOC および PT 別に M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24)，表 7.9 に要約した。トラロキヌマブ Q2W 投与群においてみられた重度の AE 6 件中 5 件は、PT「アトピー性皮膚炎」であった。これらのうち 2 件は SAE であったが、IMP の完全な中止には至らなかった。

維持投与期間 (Week 16~Week 52)

初期投与期間と同様、維持投与期間中、すべての投与群でみられた AE の大半は、軽度または中等度であった（Panel 42 に示す）。日本人被験者の軽度および中等度の AE を SOC および PT 別に、それぞれ M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24)，表 7.36 および 7.37 に要約する。

重度の事象が 1 件報告された。これは、トラロキヌマブ投与群で発現した非重篤な「潰瘍性角膜炎」で、IMP の中止に至った [M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24)，表 7.38]。

トラロキヌマブによる非盲検投与

非盲検投与期間（トラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS 投与）中に見られた AE の大半は、軽度または中等度であった（Panel 50）。非盲検投与期間中の軽度、中等度および重度の AE の 100 PYE あたりの発現率（100 PYE あたりそれぞれ 377.1 件，43.9 件，8.2 件）は、初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群（100 PYE あたりそれぞれ 469.6 件，167.0 件，20.9 件）と比較して低かった。日本人被験者にみられた軽度および中等度の AE を SOC および PT 別にそれぞれ M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24)，表 7.72 および 7.74 に要約する。

日本人被験者にみられた重度の AE を SOC および PT 別に、M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24)，表 7.76 に要約する。重度の事象の 100 PYE あたりの発現率は、非盲検投与期間中の方が、初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群に比べ、低かった（100 PYE あたり 8.2 件 vs 20.9 件）。1 例を超える被験者で報告された唯一の重度の PT は「アトピー性皮膚炎」であった。重度の「アトピー性皮膚炎」の 100 PYE あたりの発現率は、非盲検投与期間中のほうが、初期投与期間中のト

ラロキヌマブ Q2W 投与群より低かった（100 PYE あたり 2.7 件 vs 17.4 件）。これは、ECZTRA 1 試験におけるすべての被験者の結果 [M.5.3.5.1 ECZTRA 1 (v 24) , 表 7.9 および 7.76] および単剤投与プール（M2.7.4 ISS 単剤投与プール, 表 2.1.10 および 2.3.7）と一致した。

安全性追跡調査期間

安全性追跡調査期間に報告された AE は少なく、その大半は軽度または中等度であった（Panel 52）。日本人被験者の軽度または中等度の AE を SOC および PT 別にそれぞれ M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24) , 表 7.121 および 7.122 に要約する。

安全性追跡調査期間に、重度の AE 2 件、PT「アトピー性皮膚炎」および「肝機能異常」がみられた [M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24) , 表 7.123]。これらは、いずれも SAE としても報告された [M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24) , 表 7.125]。

J-ECZTEND

投与期間

J-ECZTEND の投与期間中、トラロキヌマブ Q2W +任意の TCS 投与群でみられた AE の多くが、軽度または中等度（それぞれ 287 件中 246 件、287 件中 37 件）であった（Panel 53）。重度の AE は 3 例、4 件みられた。J-ECZTEND における重度の事象の 100 PYE あたりの発現率（100 PYE あたり 2.9 件）は、J-ECZTRA 1 における初期投与期間および非盲検投与期間に比べて低かった（100 PYE あたり 20.9 件および 8.2 件；Panel 46 および Panel 50）。

重度の AE は「皮膚および皮下組織障害」の SOC 内でのみ報告された [M5.3.5.2 J-ECZTEND (v 24) , 表 9.9 および Listing 7.1]。すべての事象（3 例、4 件）が「アトピー性皮膚炎」であった。重度の「アトピー性皮膚炎」の 100 PYE あたりの発現率（100 PYE あたり 2.9 件）は、J-ECZTRA 1 の初期投与期間および非盲検投与期間 [100 PYE あたり 17.4 件および 2.7 件；5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24) , 表 7.9 および 7.76] に比べ、低いまたは同程度であった。これらの事象のいずれも SAE ではなく、IMP の完全な中止には至らなかった。

安全性追跡調査期間

安全性追跡調査期間に報告された AE 7 件のうち、5 件は軽度、1 件は中等度、1 件は重度であった [M5.3.5.2 J-ECZTEND (v 24) , 表 9.29]。重度の AE（「膿痂疹」）は SAE であったが、データカットオフ時点では回復／軽快していた [M5.3.5.2 J-ECZTEND (v 24) , Listing 7.3]。本事象を 2.1.6.1.6 項に詳述する。

ECZTRA 8 試験

投与期間 (Week 0～Week 16)

ECZTRA 8 試験では、ECZTRA 3 試験の大部分の AE と同様に、すべての AE は軽度または中等度であった（Panel 55）。軽度および中等度の AE を SOC および PT 別に、M5.3.5.3, 表 3.1.7 および 3.1.8 に要約する。ECZTRA 8 および 3 試験の間の重症度、SOC, PT の差は小さく、臨床的に重要ではないと考えられた。

安全性追跡調査期間 (Week 16～Week 20)

ECZTRA 8 試験の安全性追跡調査期間に報告された AE は、すべて軽度または中等度であった (M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8, 表 3.2.1)。

J-D2213C00001

投与期間 (Week 0～Week 12)

日本人対象集団において、トラロキヌマブ投与群で見られた AE 10 件およびプラセボ投与群の 9 件のいずれも、軽度または中等度であった [M5.3.5.1 J-D2213C00001 (v 24), 表 7.1]。重症度別の AE の概要を SOC および PT 別に M5.3.5.1 J-D2213C00001 (v 24), 表 7.6～7.8 に示す。

安全性追跡調査期間 (Week 12～Week 22)

トラロキヌマブ投与例で 7 件、プラセボ投与例で 2 件に、AE が見られたが、いずれも軽度または中等度であった [M5.3.5.1 J-D2213C00001 (v 24), 表 7.16]。重症度別の AE の概要を SOC および PT 別に M5.3.5.1 J-D2213C00001 (v 24), 表 7.20～7.22 に記載する。

2.1.1.2.6 喘息プール

投与期間 (Week 0～Week 52)

喘息プールでは、トラロキヌマブ投与群全体およびプラセボ投与群全体のいずれにおいても、多くの AE が軽度または中等度であった。重度の AE の調整済み発現率は、トラロキヌマブ投与群全体とプラセボ投与群全体とで同程度であったが、100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群全体のほうが、プラセボ投与群全体に比べ低かった (8.0% vs 8.2%, 100 PYE あたり 12.8 件 vs 21.1 件)。重度の AE は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」(主に「喘息」)および「感染症および寄生虫症」の SOC 内で高頻度報告された (いずれの投与群でも調整済み発現率 1.0%以上)。この 2 つの SOC 内の重度の AE の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群全体のほうが、プラセボ投与群全体に比べ低かった。詳細を M5.3.5.3 「その他の適応症」2.1.1.4 項に示す。

2.1.1.3 IMP との関連別の有害事象

IMP との因果関係を否定できない AE は、治験担当医師により IMP と「関連あるかもしれない」または「恐らく関連あり」と判断されたすべての事象、および因果関係情報が欠測した事象とした。

2.1.1.3.1 AD プール

初期投与期間 (Week 0～Week 16)

AD プールの初期投与期間中、IMP との因果関係を否定できない AE の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群とで同程度であった (そ

れぞれ 28.0%および 26.8%，100 PYE あたり 207.9 件および 195.6 件）（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 2.1.6）。IMP との因果関係を否定できない AE 頻度が高かった SOC は、「感染症および寄生虫症」，「一般・全身障害および投与部位の状態」および「皮膚および皮下組織障害」であった。「感染症および寄生虫症」SOC 内の IMP との因果関係を否定できない AE の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は，トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群とで同程度（11.6% vs 11.3%，100 PYE あたり 53.6 件 vs 56.7 件）で，「一般・全身障害および投与部位の状態」の SOC 内の IMP との因果関係を否定できない AE では，トラロキヌマブ投与群のほうが，プラセボ投与群に比べ高かった（8.9% vs 5.7%，100 PYE あたり 58.8 件 vs 35.0 件）。一方，「皮膚および皮下組織障害」SOC 内の IMP との因果関係を否定できない AE の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は，トラロキヌマブ投与群のほうが，プラセボ投与群に比べ低かった（6.5% vs 9.6%，100 PYE あたり 30.3 件 vs 41.0 件）。治験担当医師が IMP との因果関係を評価した AE を SOC および PT 別に M5.3.5.3 ISS AD プール，表 2.1.7 に要約する。

IMP との因果関係を否定できない AE は，PT「アトピー性皮膚炎」，「注射部位反応」，「結膜炎」，「上咽頭炎」および「注射部位疼痛」で高頻度（すべての投与群で 2.0%以上の調整済み発現率）報告された。「注射部位反応」，「結膜炎」および「上咽頭炎」の IMP との因果関係を否定できない事象の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は，トラロキヌマブ投与群のほうが，プラセボ投与群に比べ高かった（「注射部位反応」：3.5% vs 0.3%，100 PYE あたり 22.7 件 vs 4.0 件；「結膜炎」：3.4% vs 0.8%，100 PYE あたり 13.2 件 vs 2.7 件；「上咽頭炎」：2.7% vs 2.1%，100 PYE あたり 11.4 件 vs 8.8 件）。IMP との因果関係を否定できない PT「アトピー性皮膚炎」事象の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は，トラロキヌマブ投与群のほうが，プラセボ投与群に比べ低かった。一方，「注射部位疼痛」の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は両投与群間で同程度であった（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 2.1.6）。

安全性追跡調査期間

安全性追跡調査期間において，因果関係を否定できない AE の発現頻度および 100 PYFU あたりの発現率は，両投与群で低かったが，トラロキヌマブ投与群のほうが，プラセボ投与群に比べて高かった（2.7% vs. 1.2%，100 PYFU あたり 17.0 件 vs. 9.1 件）（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 2.2.3）。因果関係を否定できない AE で，頻度が高かった SOC は「感染症および寄生虫症」で，トラロキヌマブ投与群のほうが，プラセボ投与群に比べて高かった（1.5% vs. 0.8%，100 PYFU あたり 8.0 件 vs. 4.6 件）。トラロキヌマブ投与群の「アトピー性皮膚炎」4 件，「上咽頭炎」3 件，「ヘルペス性状湿疹」3 件，および上気道感染 3 件の AE を除き，トラロキヌマブ投与例でみとめられた因果関係を否定できない AE は，すべて各 PT で 1 件または 2 件の AE として報告された。

2.1.1.3.2 単剤投与プール

初期投与期間（Week 0～Week 16）

IMP との因果関係を否定できない AE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率，ならびに IMP との因果関係を否定できない AE の頻度が高かった SOC および PT の両者について，単剤投与プールと AD プールのそれらとを比較した結果（2.1.1.3.1 項），結果はおおむね一致していた（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 2.1.6）。単剤投与プールにおける初期投与期間中，「感染症および寄生虫症」および「皮膚および皮下組織障害」の SOC 内の IMP との因果関係を否定できない AE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は，トラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが，プラセボ投与群に比べ低かった（「感染症および寄生虫症」：10.5% vs 12.4%，100 PYE あたり 46.0 件 vs 62.0 件；「皮膚および皮下組織障害」：8.9% vs 11.9%，100 PYE あたり 42.3 件 vs 53.3 件）。これに対し，「一般・全身障害および投与部位の状態」SOC 内の IMP との因果関係を否定できない AE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は，トラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが，プラセボ投与群に比べ高かった（9.0% vs 6.8%，100 PYE あたり 63.8 件 vs 44.6 件）。

維持投与期間（Week 16～Week 52）

トラロキヌマブ Q2W 投与群における IMP との因果関係を否定できない AE の 100 PYE あたりの発現率は，維持投与期間と初期投与期間とで同程度であった（100 PYE あたり 199.5 件 vs 214.4 件）（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 2.2.3）。IMP との因果関係を否定できない AE の発現の傾向は，維持投与期間と初期投与期間とでおおむね同様であった。唯一の例外は「一般・全身障害および投与部位の状態」SOC 内の AE の 100 PYE あたりの発現率で，維持投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群（100 PYE あたり 100.3 件）のほうが，初期投与期間（100 PYE あたり 63.8 件）に比べ高く，またトラロキヌマブ Q4W 投与群および維持投与期間中にプラセボ投与群に再無作為化された被験者集団（100 PYE あたり 44.5 件および 13.1 件）に比べ高かった。維持投与期間中，トラロキヌマブ Q2W 投与群で当該 SOC の 100 PYE あたりの発現率が高かった理由として，主に HLT の「注射部位反応」内に，IMP との因果関係を否定できない事象を複数報告した被験者はほとんどいなかったためである（詳細を 2.1.6.8 項の「注射部位反応」に示す）。

トラロキヌマブによる非盲検投与

非盲検投与期間中，IMP との因果関係を否定できない AE のうち，高頻度報告された PT は，初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群で報告されたものと同様であった。さらに，個々の PT の 100 PYE あたりの発現率は，投与期間を通して，おおむね同程度，または非盲検投与期間のほうが低かった。非盲検投与期間中の IMP との因果関係を否定できない AE を SOC および PT 別に M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 2.3.3 に要約する。治験担当医師が判断した IMP との因果関係を SOC および PT 別に M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 2.3.4 に要約する。

2.1.1.3.3 併用投与（ECZTRA 3 試験）

初期投与期間（Week 0～Week 16）

AD プールおよび単剤投与プールでの結果とは対照的に、ECZTRA 3 試験の初期投与期間中の IMP との因果関係を否定できない AE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群のほうが、プラセボ + TCS 投与群に比べ高かった [43.3% vs 27.0%, 100 PYE あたり 310.5 件 vs 160.8 件 ; M5.3.5.1 ECZTRA 3 (v 24) , 表 7.4) 。AD プールおよび単剤投与プールの結果と同様、ECZTRA 3 試験では、いずれの投与群でも頻度の高かった AE の SOC は、「感染症および寄生虫症」, 「一般・全身障害および投与部位の状態」および「皮膚および皮下組織障害」であった。「感染症および寄生虫症」および「一般・全身障害および投与部位の状態」の SOC 内の IMP との因果関係を否定できない AE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群のほうが、プラセボ + TCS 投与群に比べ高かった（「感染症および寄生虫症」 : 23.8% vs 14.3%, 100 PYE あたり 119.9 件 vs 68.5 件 ; 「一般・全身障害および投与部位の状態」 : 13.5% vs 4.8%, 100 PYE あたり 72.0 件 vs 18.5 件）。一方、「皮膚および皮下組織障害」SOC 内の IMP との因果関係を否定できない AE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群のほうが、プラセボ + TCS 投与群に比べ低かった（2.8% vs 7.1%, 100 PYE あたり 10.7 件 vs 23.7 件）。PT レベルでは、IMP との因果関係を否定できない AE は、「結膜炎」, 「上咽頭炎」, 「注射部位反応」および「上気道感染」が高頻度報告されており、いずれの AE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率も、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群のほうがプラセボ + TCS 投与群に比べ高かった。

継続投与期間（Week 16～Week 32）

ECZTRA 3 試験において、IMP との因果関係を否定できない AE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、継続投与期間のトラロキヌマブ + TCS 全体のほうが、初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群に比べ低かった [32.2% vs 43.3%, 100 PYE あたり 222.9 件 vs 310.5 件 ; M5.3.5.1 ECZTRA 3 (v 24) , 表 7.37] 。IMP との因果関係を否定できない AE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、SOC および PT 全体にわたって、初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群と継続投与期間のトラロキヌマブ + TCS 全体との間で一致した。継続投与期間中、IMP との因果関係を否定できない AE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群のほうが、Q4W + TCS 投与群に比べ高かったが、これは主に「感染症および寄生虫症」（主に「上咽頭炎」）および「一般・全身障害および投与部位の状態」（主に「注射部位反応」）の SOC に起因するものであった。

2.1.1.3.4 D2213C00001 試験（すべての被験者）

投与期間（Week 0～Week 12）

IMP と因果関係を否定できない AE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ 300 mg 投与群のほうが、トラロキヌマブ 150 mg 投与群およびトラロキヌマブ 45 mg 投与群

より低かった（それぞれ 9.6%, 17.6%, 24.0% ; 100 PYE あたり 69.6 件, 134.3 件, 212.2 件）。プラセボ投与群の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は, 17.6%および 100 PYE あたり 150.0 件であった。トラロキヌマブ投与群およびプラセボ投与群の両群で発現した因果関係を否定できない AE の大半は, 「一般・全身障害および投与部位の状態」, 「感染症および寄生虫症」および「神経系障害」の SOC 内で報告された。これらの 3 つの SOC 内で, 高頻度報告された PT は, 注射部位反応（さまざまな PT）, 「上気道感染」および「頭痛」に含まれるものであった。IMP との因果関係を否定できないと判断された AE は, いずれも重篤ではなかった [M5.3.5.1 D2213C00001 (v 24) , 表 7.4 および 7.11]。安全性追跡調査期間 (Week 12~Week 22)

トラロキヌマブ 45 mg 投与例に 1 件 (PT「上気道感染」), トラロキヌマブ 300 mg 投与例に 3 件 (「PT「上気道感染」, 「上咽頭炎」, 「アトピー性皮膚炎」およびプラセボ投与例 1 件 (PT「上咽頭炎」) AE が見られたが, いずれも IMP との因果関係は否定された。これらのいずれも重篤ではなかった [M5.3.5.1 D2213C00001 (v 24) , 表 7.16, 7.18 および 7.25)。

2.1.1.3.5 日本人被験者

J-ECZTRA 1

初期投与期間 (Week 0~Week 16)

ECZTRA 1 試験における初期投与期間の日本人被験者では, 因果関係を否定できない AE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は, トラロキヌマブ投与群のほうが, プラセボ投与群に比べて低かった [33.3% vs 48.4%, 100 PYE あたり 163.5 件 vs 293.8 件 ; M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24) , 表 7.4]。

いずれの投与群において, 因果関係を否定できない AE の割合が高かった SOC は, 「皮膚および皮下組織障害」, 「一般・全身障害および投与部位の状態」および「感染症および寄生虫症」であった。「皮膚および皮下組織障害」の SOC 内の因果関係を否定できない AE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は, トラロキヌマブ投与群のほうが, プラセボ投与群に比べ低かった (18.8% vs 29.0%, 100 PYE あたり 62.6 件 vs 115.4 件)。SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」内の因果関係を否定できない AE は, 主に注射部位関連の AE であり, トラロキヌマブ投与群のほうが, プラセボ投与群に比べ, 発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は高かった (9.4% vs 3.2%, 100 PYE あたり 52.2 件 vs 42.0 件)。しかし, 「感染症および寄生虫症」の SOC 内で報告された因果関係を否定できない AE は, トラロキヌマブ投与群のほうが, プラセボ投与群に比べ発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は低かった (8.3% vs 12.9%, 100 PYE あたり 27.8 件 vs 73.5 件)。治験担当医師により評価された IMP との因果関係を SOC および PT 別に M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24) , 表 7.4 に要約する。日本人被験者において, 因果関係を否定できない AE の頻度が高かった SOC は, ECZTRA 1 試験のすべての被験者のそれと同様であった。しかし, その発現頻度の順序は異なっており, 「感染症および寄生虫症」の頻度が高く, 続いて「皮膚および皮下組織障害」および「一般・全身障害および投与部位の状態」であった [M5.3.5.1 ECZTRA 1 (v 24) , 表 7.4]。

ECZTRA 1 試験の日本人被験者で高頻度（各投与群で 5.0%以上）報告された因果関係を否定できない AE は、PT「アトピー性皮膚炎」および「注射部位反応」であった。因果関係を否定できない「アトピー性皮膚炎」の AE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べて低く（15.6% vs 25.8%，100 PYE あたり 52.2 件 vs 104.9 件），因果関係を否定できない「注射部位反応」の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べて高かった（5.2% vs 0.0%，100 PYE あたり 27.8 件 vs 0.0 件） [M5.3.5.1 J-ECZTRA 1（v 24），表 7.4]。ECZTRA 1 試験のすべての被験者においてみられた因果関係を否定できない AE のうち、高頻度（各投与群で 5.0%以上）報告された PT は「アトピー性皮膚炎」であり、この発現頻度および 100 PYE あたりの発現率も、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べて 100 PYE あたりの発現率低かった（5.5% vs 10.2%，100 PYE あたり 24.2 件 vs 45.5 件） [M5.3.5.1 ECZTRA 1（v 24），表 7.4]。

維持投与期間（Week 16～Week 52）

維持投与期間中、因果関係を否定できない AE が報告された被験者数は比較的少なく、トラロキヌマブ Q2W 投与群で因果関係を否定できない AE の 100 PYE あたりの発現率は、維持投与期間のほうが、初期投与期間に比べて低かった（100 PYE あたり 92.3 件 vs 163.5 件） [M5.3.5.1 J-ECZTRA 1（v 24），表 7.33]。トラロキヌマブ Q2W 投与群で、因果関係を否定できない AE の報告頻度が高かった SOC は、初期投与期間と同様に「皮膚および皮下組織障害」であったが、他の SOC では、初期投与期間とは異なり、因果関係を否定できない AE の報告に SOC「眼障害」および「臨床検査」が含まれた。SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」内の因果関係を否定できない AE は、トラロキヌマブ Q4W 投与群でのみ報告された（因果関係を否定できない AE が 3 例，11 件報告：PT「注射部位反応」10 件，「注射部位紅斑」1 件）。

トラロキヌマブの非盲検投与

ECZTRA 1 試験の非盲検投与期間中に、日本人被験者で報告された因果関係を否定できない AE を SOC および PT 別に M5.3.5.1 J-ECZTRA 1（v 24），表 7.66 に要約する。非盲検投与期間中の因果関係を否定できない AE の 100 PYE あたりの発現率は、初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与时それ 100 PYE あたりの発現率と比べて低かった（100 PYE あたり 139.9 件 vs 163.5 件）。

非盲検投与期間中に発現頻度の高かった SOC は、初期投与期間中にトラロキヌマブ Q2W 投与群で報告された SOC と同様であった。さらに、非盲検投与で高頻度報告された因果関係を否定できない PT の 100 PYE あたりの発現率は、初期投与期間中のトラロキヌマブ Q2W 投与群とで、おおむね同程度または低かった。ECZTRA 1 試験 [M5.3.5.1 ECZTRA 1（v 24），表 7.4 および 7.66] および単剤投与プール（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 2.1.6 および 2.3.3）のすべての被験者にも同様のパターンがみられた。

安全性追跡調査期間

ECZTRA 1 試験の安全性追跡調査期間に、因果関係を否定できない AE が、トラロキヌマブ Q2W 投与例 2 例、2 件（PT「アトピー性皮膚炎」および「丹毒」）、トラロキヌマブ Q2W+ 任意の TCS 投与例に 1 件（PT「閉経期症状」）報告された [M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24) , 表 7.118] 。

J-ECZTEND

投与期間

J-ECZTEND で報告された因果関係を否定できない AE の 100 PYE あたりの発現率（100 PYE あたり 37.16 件）は、J-ECZTRA 1 試験の初期投与期間（100 PYE あたり 163.5 件）および非盲検投与期間（100 PYE あたり 133.9 件）に比べて低かった。

因果関係を否定できない AE が多かった SOC は、「感染症および寄生虫症」、「皮膚および皮下組織障害」および「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。SOC「感染症および寄生虫症」（100 PYE あたり 15.7 件 vs 27.8 件および 32.9 件）および「皮膚および皮下組織障害」

（100 PYE あたり 4.3 件 vs 62.6 件および 24.7 件）の因果関係を否定できない AE の 100 PYE あたりの発現率は、J-ECZTEND のトラロキヌマブ Q2W+ 任意の TCS 投与群のほうが、J-ECZTRA 1 試験の初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群および非盲検投与期間のトラロキヌマブ Q2W+ 任意の TCS 投与群より低かった 100 PYE あたりの発現率。SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」内では、因果関係を否定できない AE は同程度（100 PYE あたり 4.3 件 vs 3.5 件および 0 件）の報告であった [M5.3.5.2 J-ECZTEND (v 24) , 表 9.4, M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24) , 表 7.4 および 7.66] 。PT レベルで J-ECZTEND で高頻度報告された因果関係を否定できない AE は、「アトピー性皮膚炎」（4 例）、「帯状疱疹」（3 例）、「注射部位反応」（2 例）、「インフルエンザ」（2 例）、「アレルギー性鼻炎」（2 例）であった。

治験担当医師により評価された IMP との因果関係を SOC および PT 別に M5.3.5.2 J-ECZTEND (v 24) , 表 9.5 に要約する。

安全性追跡調査期間

安全性追跡調査期間に報告された AE のいずれも、トラロキヌマブとの因果関係があるとは評価されなかった [M5.3.5.2 J-ECZTEND (v 24) , 表 9.29] 。

ECZTRA 8 試験

投与期間 (Week 0~Week 16)

ECZTRA 3 試験の結果と同様に、ECZTRA 8 試験における因果関係を否定できない AE は、プラセボ + TCS 投与群と比較して、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群で発現頻度および 100PYE あたりの発現率が高かった (M5.3.5.3 ISS JP, 表 3.1.5) 。ECZTRA 8 試験のトラロキヌマブ投与群で因果関係を否定できない AE の発現頻度が最も高かった SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」であり、注射部位関連 AE が主な PT であった。一方 ECZTRA 3 試験のトラロキヌマブ投与群で因果関係を否定できない AE の発現頻度が最も高かった SOC は「感染症およ

び寄生虫症」であり、「結膜炎」、「上咽頭炎」、「上気道感染」が主な PT であった。注射部位反応は注目すべき安全性領域であり、2.1.6.8.6 項で評価する。

安全性追跡調査期間 (Week 16～Week 20)

ECZTRA 8 試験の安全性追跡調査期間に報告された AE は、いずれも IMP と関連ありと判断されなかった (M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8, 表 3.2.1)。

J-D2213C00001

投与期間 (Week 0～Week 12)

トラロキヌマブ投与群で見られた AE のいずれも、IMP と因果関係があるとはみなされなかった。一方、プラセボ投与群では 1 例、2 件の非重篤 AE (PT「高ビリルビン血症」および「尿路感染」) が IMP と関連があると判断された [M5.3.5.1 J-D2213C00001 (v 24), 表 7.4 および 7.9]。

安全性追跡調査期間 (Week 12～Week 22)

安全性追跡調査期間に報告された AE のいずれも、IMP との因果関係があるとはみなされなかった [M5.3.5.1 J-D2213C00001 (v 24), 表 7.16]。

2.1.1.3.6 喘息プール

投与期間 (Week 0～Week 52)

喘息プールでは IMP との因果関係を否定できない AE の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群全体のほうが、プラセボ投与群全体に比べ高かった (21.7% vs 11.4%, 100 PYE あたり 103.9 件 vs 53.9 件)。IMP との因果関係を否定できない AE は「一般・全身障害および投与部位の状態」(主に「注射部位反応」に起因してトラロキヌマブ投与群全体のほうが、プラセボ投与群全体に比べ調整済み発現率が高かった)、「皮膚および皮下組織障害」および「神経系障害」の SOC で高頻度(すべての投与群で調整済み発現率が 2%以上)報告された。詳細を M5.3.5.3「その他の適応症」2.1.1.5 項に示す。

2.1.1.4 よくみられる有害事象および有害事象の分類に関する要約ならびに結論

グローバルデータ

AD プール、単剤投与プール、ECZTRA 3 試験および喘息プールを用いたグローバルデータを評価した結果、よくみられる AE、AE の重症度および治験担当医師による因果関係の評価に関して、以下の結論に達した：

16 週間の投与期間の全体的な AE の頻度は、プラセボ + TCS 投与群では低かったが、トラロキヌマブ投与群、プラセボ投与群およびトラロキヌマブ + TCS 投与群では同程度であった。全体的な AE の頻度は、Week 52 までのトラロキヌマブの単剤投与、Week 52 までのトラロキヌマブ + 任意の TCS および Week 32 までのトラロキヌマブ + 任意の TCS による長期投与期間のい

ずれにおいても、低くなった。高頻度報告された PT は、「アトピー性皮膚炎」（トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ低頻度）、「上咽頭炎」，「上気道感染」，「結膜炎」および「注射部位反応」（すべてトラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高頻度）ならびに「頭痛」（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。Week 16 から Week 52 までのトラロキヌマブの長期投与期間中、100 PYE あたりの発現率に、臨床的に意味のある上昇を示した PT はなかった。

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、AE の多くは軽度または中等度であった。重度の AE の頻度は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ低かった。重度の AE の頻度は、Week 52 までのトラロキヌマブ単剤投与、Week 52 までのトラロキヌマブ + 任意の TCS および Week 32 までのトラロキヌマブ + TCS による長期投与期間のいずれにおいても、低い値であった。重度の AE は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ低頻度であった 2 つの SOC 内 [「皮膚および皮下組織障害」（主に「アトピー性皮膚炎」）と「感染症および寄生虫症」] において、高頻度報告された。

IMP との因果関係を否定できない AE，すなわち治験担当医師により IMP と「関連あるかもしれない」または「恐らく関連あり」と判断されたすべての事象，もしくは因果関係の情報が欠測した事象は、トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群とでは、同程度の頻度であったが、トラロキヌマブ + TCS 投与群のほうが、プラセボ + TCS 投与群に比べ、高頻度であった。トラロキヌマブ単剤投与の長期投与期間中にみられた IMP との因果関係を否定できない AE の頻度は、Week 52 までのトラロキヌマブ + 任意の TCS 投与および Week 32 までのトラロキヌマブ + TCS 投与での結果と同様、Week 16 までの初期投与期間での結果と同様であった。IMP との因果関係を否定できない AE について、SOC および PT 別に分類した結果，すべての AE の結果と一致した。

いずれの投与群においても、AE の転帰の多くは回復／消失であった。

トラロキヌマブ Q2W 投与群と Q4W 投与群の AE 全体，重度の AE および因果関係を否定できない AE の発現頻度は，おおむね同程度であった。単剤投与プールおよび ECZTRA 3 試験では，「上気道感染」および注射部位関連の PT は，トラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが，Q4W 投与群やプラセボ投与群に比べ一貫して高頻度報告された。

全体的な発現頻度，AE の重症度および治験担当医師による IMP との因果関係の判定に，AD 試験間で一部，差が認められた。この差は，実施地域および国の間で生じた差に加えて，試験間の差の可能性がある。

喘息プールにおける 52 週間の投与期間について，トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群を比較した結果，AD と喘息という試験対象集団間の病因や疾患特性の違いを考慮すると，よくみられる AE，AE の重症度および治験担当医師による IMP との因果関係の判定結果は，AD とおおむね一致していた。AD プールでは「上咽頭炎」，「上気道感染」および「結膜炎」の頻度は，トラロキヌマブ投与群のほうが，プラセボ投与群に比べ高かったが，喘息プールではみられなかった。

日本人データ

ECZTRA 1 試験の日本人被験者では、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、AE の発現頻度は、ECZTRA 1 試験のすべての被験者および単剤投与プールの初期投与期間（16 週間の投与）のすべての被験者に比べて高く、全体的な 100 PYE あたりの発現率は低かった。

日本人被験者のトラロキヌマブ Q2W 単剤投与群の全体的な 100 PYE あたりの AE 発現率は、維持投与期間で低下し、ECZTRA 1 試験のすべての被験者および単剤投与プールのすべての被験者と同様、低値であった。トラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS が投与された非盲検投与期間中、日本人被験者における全体的な AE の 100 PYE あたりの発現率は、初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群よりも低く、ECZTRA 1 試験および単剤投与プールでトラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS が投与されたすべての被験者に比べても、低いまたは同程度であった。J-ECZTEND において継続投与された日本人被験者の AE の 100 PYE あたりの発現率は、移行前のいずれの投与期間と比べてもさらに低い値であった。

高頻度報告された PT は、「アトピー性皮膚炎」（トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群とで同程度の頻度で発現）、「上咽頭炎」および「注射部位反応」（いずれもトラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群より高頻度）であった。PT「アトピー性皮膚炎」の発現頻度は、日本人被験者のほうが、ECZTRA 1 試験のすべての被験者および単剤投与プールのすべての被験者と比べ、高かった。これは日本人被験者のベースラインの疾患重症度が高かったことに起因する可能性がある（1.3.2.4 項）。

PT「結膜炎」（トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群とで同程度の発現）は、日本人被験者では、ECZTRA 1 試験のすべての被験者および単剤投与プールのすべての被験者と比べ、高頻度ではなかった。しかし、「アレルギー性結膜炎」は、初期投与および非盲検投与の両期間中において、トラロキヌマブ投与群の日本人被験者において、高頻度報告された AE の 1 つであった。J-ECZTEND における継続投与期間中、「注射部位反応」および「アレルギー性結膜炎」は高頻度報告された AE ではなかった。注射部位反応および眼障害の両事象は、注目すべき安全性領域であった（2.1.6 項に示す）。

ECZTRA 8 試験では、AE の全体的な発現頻度および 100PYE あたりの発現率は、国際共同併用投与試験である ECZTRA 3 試験での AE の全体的な発現頻度および 100PYE あたりの発現率と同程度であったが、発現頻度が高かった PT は、「ざ瘡」および注射部位反応関連の PT であり、ECZTRA 3 では「上咽頭炎」、「結膜炎」および「上気道感染」であった。これらの違いは、季節や地域による違い、ECZTRA 8 試験での AE 数が少なかったことを考慮すると臨床的に重要ではないと考えられる。

すべての試験において、重症度、SAE、因果関係および IMP の完全な中止または試験の中止に至った AE における日本人被験者の結果は、国際共同試験の全被験者の結果とおおむね一致した。

結論

よくみられる AE、重度の AE および IMP との因果関係を否定できない AE を全体的に評価した結果、トラロキシマブ投与時の安全性プロファイルは、プラセボ投与時とおおむね同等であった。高頻度報告された PT のうち、「上咽頭炎」、「結膜炎」および「注射部位反応」は、トラロキシマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高頻度であった。Week 16 から Week 52 までの長期投与期間中のトラロキシマブ投与時の安全性プロファイルは、16 週間の初期投与期間で認められたものと一致していた。

さらに、日本人被験者と ECZTRA 1 試験、単剤療法プールおよび ECZTRA 3 試験の全被験者におけるトラロキシマブ Q2W（TCS 使用の有無を問わない）の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差はなかった。

2.1.2 死亡

2.1.2.1 曝露プール

曝露プールにおける臨床試験期間全体の死亡例を M5.3.5.3 ISS 曝露プール（v 24），Listing 1.1.3 に示す。

曝露プールの臨床試験全体で（Panel 6 に示す），試験期間中（無作為化後）に 24 例の死亡が報告された：トラロキシマブ投与群 16 例（0.4%，100 PYO あたり 0.5 件）およびプラセボ投与群 8 例（0.4%，100 PYO あたり 0.7 件）[M5.3.5.3 ISS 曝露プール（v 24），表 1.4.1]。

これら 24 例の死亡のうち、2 例は AD 対象試験の試験期間中に発生し、いずれもトラロキシマブの投与を受けていた（0.1%，100 PYO あたり 0.4 件）[M5.3.5.3 ISS 曝露プール（v 24），表 1.4.1]。この 2 例を 2.1.2.2 項に記載する。

残る 22 例は AD ではなく、その他の適応症の試験において発生した：喘息試験で 12 例 [トラロキシマブ投与群 6 例（0.3%，100 PYO あたり 0.4 件）およびプラセボ投与群 6 例（0.5%，100 PYO あたり 0.8 件）] および IPF 試験で 10 例 [トラロキシマブ投与群 8 例（6.1%，100 PYO あたり 5.5 件）およびプラセボ投与群 2 例（3.3%，100 PYO あたり 2.9 件）]。これらを M5.3.5.3 「その他の適応症」 2.1.2.2 および 2.1.2.3 項に要約する。

試験終了後、4 例の死亡が報告された。これらは臨床データベースロック後に報告されたため、安全性データベースにのみ含めた：AD 試験から 3 例（ECZTRA 1 試験で 2 例，ECZTRA 2 試験で 1 例）および IPF を対象とした CD-RI-CAT-354-1066 試験で 1 例の死亡が報告された。4 例は、試験中、トラロキシマブの投与を受けた。AD 試験の 3 例を 2.1.2.2 項に記載し、IPF 試験の 1 例 [試験中に報告された SAE（「肺腺癌」）の死亡転帰] を M5.3.5.3 「その他の適応症」 2.1.2.3 項に記述する。

無作為化前に、2 例（喘息を対象とした STRATOS 1 試験で 1 例，IPF を対象とした CD-RI-CAT-354-1066 試験で 1 例）が死亡した。

2.1.2.2 AD プール（全用量）－試験期間全体

本項では、D2213C00001 試験の投与群すべてを含む AD プール（全用量）において発現したすべての死亡例について記述する。M2.7.4 Appendix A に AD 試験における死亡例のすべての叙述の概要を記載し、CTR の個々の叙述へのハイパーリンクを設定する。

AD 試験に参加した被験者のうち、2 例が試験期間中に死亡した。両被験者ともトラロキシマブの投与を受けていた。この 2 例を以下に記述する：

- 57 歳男性被験者（被験者 ID：D2213C00001/██████████）は、高血圧、ステント装着（両事象とも持続中）、甲状腺の良性新生物および 2 回の心筋梗塞の既往歴があり、トラロキシマブ 45 mg の投与を 1 回受けた。IMP の初回投与から 2 週間後、被験者は以降の治験参加への同意を撤回した。同日、AD に対してシクロスポリンおよびクロベタゾールプロピオン酸エステルクリームの使用を開始した。IMP の初回投与から 30 日後、死亡が判明した。既往歴から、主治医は心臓事象が死亡につながった可能性があると考えたが、剖検は行われなかった。治験担当医師により、本事象（PT「死亡」）の IMP との因果関係は否定された。
- 50 歳の女性被験者（被験者 ID：ECZTRA 5/██████████）は、スクリーニング時点でさまざまな併存疾患を有していた。当被験者の重要な既往歴は以下のとおりである：脳卒中、うつ病、統合失調症、不安、双極性障害、慢性疼痛症候群、軽度の認知障害、構語障害、胃食道逆流性疾患、胃バイパス、全身脱力、栄養障害、低亜鉛濃度、高コレステロール血症、高アルブミン血症、血小板減少症、呼吸困難、高血圧、胃潰瘍、肺気腫、不眠症、慢性閉塞性肺疾患の増悪およびニューロパチー。本被験者は、クエチアピン、トリフルオペラジン、ハロペリドール、イミプラミンおよび他の抗精神病薬を含め、20 種類を超える薬剤を投与されていた。スクリーニング時点で肝酵素値（ALT および AST）が上昇していたが、除外基準で規定されている ULN の 2 倍以上は超えていなかった。スクリーニング前の 7 ヶ月間に体重は 14.5 kg（32 lb）減少し、スクリーニング時点で 67.0 kg（148 lb）であった。Week 12 の来院前のトラロキシマブの投与をすべて受け、治験実施計画書に従って両ワクチンが接種された。体重の減少は試験期間中持続した [スクリーニングから Week 12 までの 4 ヶ月間にさらに 5.9 kg（13 lb）減少]。Week 12 の臨床検査結果では、GGT、ALP および LDH の有意な増加が認められ、肝機能の低下が示唆された。IMP の初回投与から 90 日後（Week 12 来院の 4 日後）に、体重減少、エネルギー不足および食欲減退を伴う「成長障害」のため、入院した。本 SAE の発現により IMP は完全に中止された。根本的な診断は特定されず、悪性腫瘍の所見もみられなかった。被験者は退院し、介護施設でリハビリテーションを受けたが、体重の減少は続き、徐々に衰弱した。最初の入院から 20 日後（IMP の初回投与から 110 日後）、進行性の衰弱の徴候、運動機能障害ならびに反応および会話の首尾一貫性の低下を伴う精神状態の変化のため再入院した。入院時、2 件の SAE「脳症」および「急性肝不全」（イミプラミンによる薬物性肝障害の疑い）が診断された。2 回目の入院期間中、新たに 6 件の SAE が発現した（「てんかん重積状態」、「呼吸不全」、「敗血性ショック」、「肺塞栓症」、

「肺炎」および「出血性ショック」）。本被験者は、2回目の入院から30日後（IMPの初回投与から140日後）に死亡した。剖検報告書（DBL1後に入手）によると、死因は、化膿性肺炎および肺塞栓症、肝疾患および栄養障害を寄与因子とする潜在的な肺気腫に起因する敗血症性ショックおよび呼吸不全であった。「成長障害」の転帰は死亡であり、トラロキヌマブと「関連あるかもしれない」と判断された。治験担当医師は、トラロキヌマブはSAEの原因であるとは考えなかったが、ヒトへの投与経験が限られるため、体重減少のような全身症状に対する因果関係を完全に除外することはできなかった。2回目の入院中に発現した8件のSAEのうち5件（「急性肝不全」、「脳症」、「呼吸不全」、「敗血症性ショック」および「肺炎」）の転帰は死亡であった。試験と関連のない併用薬が多数あったため、この8件のSAEはいずれも、治験担当医師により、IMP（トラロキヌマブおよびワクチン）との因果関係は否定された。臨床検査結果から既存の肝症状の突然の増悪が示唆されたが、増悪傾向はIMPの投与日と相関はなかった。治験担当医師の見解では、併用薬のイミプラミンがSAE「急性肝不全」の原因である可能性があると思われた。医療機関の医師の見解では、併用薬の多く（クエチアピンおよびイミプラミンなど）でよく知られている副作用、安全性プロファイルおよび併用投与を踏まえると、これらの薬剤が「急性肝不全」および「脳症」に関連していた可能性が高いと判断した。クエチアピンの用量は、SAEが発現する少し前に増量されていた。

AD試験の終了後、3例の死亡が報告された（ECZTRA1試験から2例、ECZTRA2試験から1例）。これらの死亡例は臨床データベースロック後に報告されたため、安全性データベースのみに含めた。この3例について、以下に記述する：

- トラロキヌマブが42日間投与された51歳男性被験者（被験者ID：ECZTRA1/██████）に、非盲検でのトラロキヌマブの初回投与から444日後および最終投与から402日後、「肺炎」が発現した。被験者は本治験への参加同意を撤回していた。重要な既往歴には、枯草熱、動脈性高血圧および糖尿病が含まれた。ベキサロテンによる免疫抑制療法および体外循環光療法下で「肺炎」が発現したが、これらは非盲検でのトラロキヌマブの初回投与から134日後に診断された「皮膚T細胞性リンパ腫」のための治療であった。治験担当医師は、被験者は長年、皮膚T細胞性リンパ腫を罹患しており、誤ってADと診断された可能性が高いと判断した。被験者は、咳漱、呼吸困難、発熱および一般状態の全体的な低下により入院した。急性呼吸窮迫症候群、肺炎誘発性の敗血症を発症し、挿管された。さらに無菌性心筋症と診断され、ノルエピネフリンおよびドブタミンの投与を受け、その後血漿交換が行われた。被験者は昏睡状態になり、ショック状態に陥り、すべての治療が中止され、死亡した（「肺炎」の発現から6日後）。剖検は実施されなかった。死因は敗血症性ショックと報告された。「肺炎」は、治験担当医師により、IMPとの因果関係が否定された。
- トラロキヌマブが477日間投与された62歳の男性被験者（被験者ID：ECZTRA1/██████）が、トラロキヌマブの最終投与から約8ヵ月後に「心筋梗塞」により死亡し

た。本被験者が当該 SAE のため入院したかは報告されなかった。被験者は治験実施計画書に従って IMP の投与を完了していた。重要な既往歴には栄養障害が含まれた。事象発現時の臨床検査の報告はなかった。併用薬は不明と報告された。報告された直近のバイタルサイン（被験者の試験終了前に取得）は、Week 66 時点で血圧 132/94 mmHg および脈拍 72 回/分、67 週時点で血圧 129/86 mmHg および脈拍 66 回/分、Week 68 時点で血圧 145/97 mmHg および脈拍 62 回/分であった。Week 68 の直近の臨床検査値（被験者の試験終了前に測定）は、コレステロール 3.5 mmol/L (>UNR) , グルコース 4.7 mmol/L, LDL 1.5 mmol/L および中性脂肪 0.73 mmol/L であった。治験担当医師は、トラロキシマブが本事象と因果関係がある可能性はないと判断した。心血管疾患のリスク因子または家族歴は不明であった。試験のスクリーニング来院時点で、心血管疾患の既往歴は判明していなかった。試験中に心電図により T 波の異常が観察された。

- トラロキシマブが 334 日間投与された 24 歳女性被験者（被験者 ID : ECZTRA 2 [REDACTED]）は、初回投与から 459 日後およびトラロキシマブの最終投与から 108 日後に、「遠隔転移を伴う扁平上皮癌」と診断された。トラロキシマブの初回投与から約 7 ヶ月後、本被験者は舌の潰瘍に気づき、専門医に良性と診断された。デュピルマブの投与を受ける予定であったため、被験者はトラロキシマブの初回投与から 350 日後に本試験を中止した。約 3.5 ヶ月後、本被験者はリンパ節の腫脹のため医療機関を受診し、主に舌で認められる病変に由来する可能性のある舌左側の低分化型遠隔転移を伴う扁平上皮癌〔非 HPV 関連〕と診断された。被験者は入院し、手術を受けた。退院後、化学療法および放射線療法を受けた。化学療法および放射線療法を受けている間に病勢は進行し、肝臓、骨および肺に転移が見つかり、被験者はトラロキシマブの初回投与から 677 日後に死亡した。本被験者は経口プレドニゾン、メトトレキサート、シクロスポリンおよびアザチオプリンの投与歴があり、吸入ステロイド薬を喘息のため 20 年を超えて使用していた。喫煙歴はなく、時折、少量のアルコールを摂取するのみであった。治験担当医師は、本事象を IMP と「関連あるかもしれない」と判断した。腫瘍専門医は、本事象は重度のアトピー性湿疹に対して生涯にわたり免疫抑制を施行したことに起因する可能性があるという見解を示した。

2.1.2.3 日本人被験者

曝露プール（全適応症）における日本人被験者のいずれの試験期間 [M5.3.5.3 ISS 曝露プール (v 24) , Listing 1.1.3] , J-ECZTEND 期間 [M5.3.5.2 J-ECZTEND (v 24) , 表 9.1] または ECZTRA 8 試験期間 [M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8, 表 3.1.1] においても、日本人被験者に死亡例はなかった。

AD 対象試験終了後、3 例の死亡が報告された：これら 3 例はいずれも 2.1.2.2 項にまとめている。このうち 1 例は日本人被験者（被験者 ID : ECZTRA 1/██████）であった。被験者は 62 歳男性で、トラロキヌマブの投与を 477 日間受け、J-ECZTRA 1 において治験実施計画書に従ったトラロキヌマブの最終投与から約 8 ヶ月後に「心筋梗塞」により死亡した（詳細を 2.1.2.2 項に示す）。

2.1.2.4 死亡についての要約および結論

トラロキヌマブの臨床試験全体で、試験期間中（無作為化後）、24 例の死亡が報告された：トラロキヌマブ投与群 16 例（0.4%、100 PYO あたり 0.5 件）およびプラセボ投与群 8 例（0.4%、100 PYO あたり 0.7 件）。これらのうち、2 例は AD 試験で発生しており、いずれもトラロキヌマブ投与群であった（0.1%、100 PYO あたり 0.4 件）。残る 22 例は AD ではなく、その他の適応症の試験で発生した：喘息試験で 12 例 [トラロキヌマブ投与群 6 例（0.3%、100 PYO あたり 0.4 件）およびプラセボ投与群 6 例（0.5%、100 PYO あたり 0.8 件）] および IPF 試験で 10 例 [トラロキヌマブ投与群 8 例（6.1%、100 PYO あたり 5.5 件）およびプラセボ投与群 2 例（3.3%、100 PYO あたり 2.9 件）]。

日本人被験者では、いずれの試験期間中でも（全適応症）、死亡はなかった [M5.3.5.3 ISS 曝露プール (v 24) , Listing 1.1.3 および M5.3.5.2 J-ECZTEND (v 24) , Listing 7.2]。

試験（曝露プール）終了後、4 例の死亡が報告された。3 例は AD 試験からの報告であり、そのうち 1 例は日本人被験者（ECZTRA 1 試験においてトラロキヌマブの最終投与から約 8 ヶ月後に死亡）であった。残る 1 例は IPF 試験 CD-RI-CAT-354-1066 で報告された。これら全例が、試験参加期間中にトラロキヌマブの投与を受けた。

被験者の既往歴および併存疾患／交絡因子を医学的にレビューした結果、報告された死亡事象の特徴は 4 つの適応症（AD、喘息、UC および IPF）の臨床試験に組み入れられた患者集団で予測されるものと一致した。トラロキヌマブによる投与が、プラセボと比較して、死亡リスクを上昇させるエビデンスはない。

2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.1.3.1 AD プール

初期投与期間（Week 0～Week 16）

SAE の概要

AD プールにおける初期投与期間中の SAE の全体的調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキシマブ投与群全体のほうが、プラセボ投与群全体に比べ低かった（Panel 60）。いずれの投与群の SAE も、多くは重度の事象で、トラロキシマブ投与群とプラセボ投与群とで同程度の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率であった。IMP の完全な中止（投与中止）に至った SAE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は低く、いずれも同程度であった。SAE の大半（トラロキシマブ投与群で 38 件中 33 件、プラセボ投与群で 22 件中 16 件）の転帰は回復／消失であった（M5.3.5.3 ISS AD プール、表 2.1.11）。

Panel 60 SAE の概要 - 初期投与期間 - AD プール - 調整済み併合データ -
安全性解析対象集団

	Tralokinumab Total (n=1605, PYE=473.2)				Placebo Total (n=680, PYE=193.1)			
	N (adj.%)		E	adj.R	N (adj.%)		E	adj.R
Events	37	(2.1)	38	7.4	18	(2.8)	22	11.9
Severity								
Mild	2	(0.1)	2	0.4				
Moderate	10	(0.6)	10	1.9	7	(1.1)	8	4.2
Severe	25	(1.5)	26	5.1	11	(1.7)	14	7.6
Action taken with IMP								
Drug withdrawn	9	(0.6)	9	2.0	5	(0.8)	8	4.3

AEs collected during the exposure time in the initial treatment period are shown. n: Number of subjects. IMP: Investigational medicinal product. N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. E: Number of adverse events. R: Rate (number of events divided by patient-years of exposure multiplied by 100). adj. %: Adjusted percentage calculated using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) weights. adj. R: Adjusted rate calculated using CMH weights.

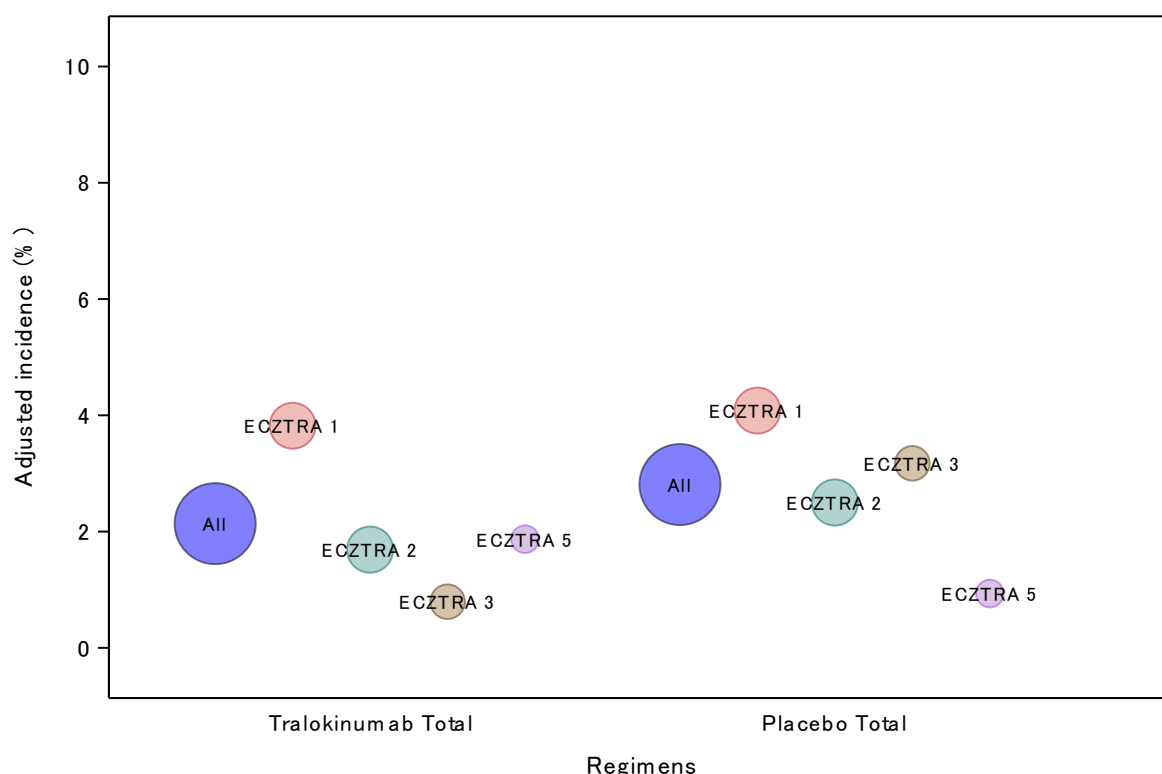
07JUL2021-LEO0BXE\T_AD_OVAE_AE_SAE.sas\t_ad_300100_sae_init

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS AD pool Table 2.1.11

SAE の全体的な頻度（試験別）

Panel 61 のとおり、AD プールの 5 試験いずれにおいても、SAE 発現率は低かった。ECZTRA 1 試験では、トラロキシマブ投与群とプラセボ投与群の SAE 発現率は同程度であったが、ECZTRA 2 および ECZTRA 3 試験では、トラロキシマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ低かった。ECZTRA 5 試験では、トラロキシマブ投与群から 2 例、プラセボ投与群から 1 例報告されたが、D2213C00001 試験ではトラロキシマブ 300 mg 投与群およびプラセボ投与群のいずれでも SAE の報告はなかった。

Panel 61 試験別および併合データの SAE のバブルプロット - 初期投与期間 - AD プール - 調整済み併合データ - 安全性解析対象集団



The adjusted incidence was calculated using CMH weights. No SAEs for tralokinumab and placebo in the dose-finding trial.

07JUL2021-LEO0BXE¥_ad_ae_bub.sas¥_ad_300540_buble_adj_init

Note: For all trials (the AD pool), the incidence is adjusted whereas for the 5 individual trials, the incidences are unadjusted.

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS AD pool Figure 2.4.15

SOC および PT 別の SAE

AD プールにおける SAE を M5.3.5.3 ISS AD プール, Listing 1.2.1 に示す。M2.7.4 Appendix A には, AD 試験で発現した SAE のすべての叙述の概要を記載し, CTR の個々の叙述へのハイパーリンクを設定する。

SAE は, 「皮下および皮下組織障害」 SOC 内で高頻度報告された。本 SOC でトラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は, 同程度であった (0.4%および 0.5%, 100 PYE あたり 1.4 件および 1.7 件)。トラロキヌマブ投与群の SAE の大部分が「アトピー性皮膚炎」 [トラロキヌマブ投与群 5 例, 5 件 (0.3%) vs プラセボ投与群 1 件 (0.2%)] であった。本事象のトラロキヌマブ投与群の 5 件中 4 件およびプラセボ投与群の 1 件は, アトピー性皮膚炎の増悪 (フレア) と報告された (M5.3.5.3 ISS AD プール, Listing 1.2.1)。6 件すべてが, 投与開始から 2 ヶ月以内 (そのうちトラロキヌマブ投与群の 4 件およびプラセボ投与群の 1 件は 30 日以内) に発現し, トラロキヌマブ投与群の 4 件およびプラセボ投与群の 1 件の持続期間は短期 (4~16 日間) であった。これに対し, トラロキヌマブ投与群の 1

件は 190 日間持続した。トラロキヌマブ投与群の SAE 5 件の IMP に対する措置は、いずれも投与中止ではなく（投与中断 2 件，変更なし 3 件），すべての被験者は回復した。トラロキヌマブ投与群の 5 例すべてが，SAE に対して併用薬の投与を受けた〔ステロイド薬全身投与（1 例），TCS（3 例）および／または抗ヒスタミン薬全身投与（2 例）〕。

SAE「全身性剥脱性皮膚炎」は，トラロキヌマブ投与群の 2 例，2 件（0.1%）で発現し，プラセボ投与群に 1 件（0.2%）発現した。詳細を 2.1.6.12 項の「まれな有害事象」に示す。

他の SAE はすべて，各投与群で 1 件（PT レベル）報告され，特定の SOC または事象の分類に顕著な集積はなかった。

すべての SAE を SOC および PT 別に M5.3.5.3 ISS AD プール，表 2.1.12 に要約し，IMP との因果関係を否定できない SAE および IMP の完全な中止に至った SAE を SOC および PT 別に M5.3.5.3 ISS AD プール，表 2.1.13 および 2.1.14 に要約する。

安全性追跡調査期間

安全性追跡調査期間における AD プールの SAE の概要を Panel 62 に示す。SAE の発現頻度および 100 PYFU あたりの発現率は，トラロキヌマブ投与群のほうが，プラセボ投与群に比べて低かった（1.4% vs. 2.3%，100 PYFU あたり 9.3 件 vs. 18.2 件）。両投与群の SAE の大半は重度であった。SAE のほとんどの転帰は回復／消失であった。同一被験者に 8 件の SAE が報告され，これらの SAE のうち，5 件の転帰は致命的と報告された。本症例（被験者 ID : ECZTRA 5/██████）を 2.1.2.2 項に記載する。

SAE の SOC および PT 別の概要を M5.3.5.3 ISS AD プール，表 2.2.9 に示す。トラロキヌマブ投与群に「アトピー性皮膚炎」の SAE が 3 件（うち 1 件は重度）および「全身性剥脱性皮膚炎」の SAE が 2 件（うち 1 件が重度）報告された。他の SAE はすべて，各投与群で 1 件（PT レベル）の報告であり，特定の SOC または事象タイプに顕著な集積はみられなかった。トラロキヌマブの投与歴がある被験者に発現した 2 件の SAE（PT「ヘルペス性状湿疹」および「虚血性脳卒中」）は，治験担当医師により IMP と関連ありと評価された（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 2.2.10 および M5.3.5.3 ISS AD プール，Listing 1.2.1）。

Panel 62 SAE の概要 - 安全性追跡調査期間 - AD プール - 安全性解析対象集団

	Tralokinumab Total (n=1501, PYFU=299.8)				Placebo Total (n=257, PYFU=43.85)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Events	21	(1.4)	28	9.3	6	(2.3)	8	18.2
Severity								
Mild	2	(0.1)	2	0.7				
Moderate	9	(0.6)	9	3.0	2	(0.8)	2	4.6
Severe	10	(0.7)	17	5.7	4	(1.6)	6	13.7

Table shows AEs collected after end of exposure (if available), otherwise early termination visit (if available), otherwise last visit excluding safety follow-up visit and nominal last visit of initial period (if applicable) after permanent discontinuation of IMP.

n: Number of subjects. N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. E: Number of adverse events.

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of follow-up multiplied by 100). PYFU: Patient years of follow-up.

07JUL2021-LEO0BXE\T_AD_OVAE_AE_SAE.sas\t_ad_300270_sae_safe

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS AD pool Table 2.2.8

2.1.3.2 単剤投与プール

初期投与期間（Week 0～Week 16）

SAE の概要

初期投与期間中に発現したトラロキシマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群の SAE を比較した結果、単剤投与プール（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 2.1.11）と AD プールとで一致した（2.1.3.1 項）。

SOC および PT 別の SAE

単剤投与プールにおける初期投与期間の SOC および PT 別の SAE は、AD プールの初期投与期間で認められたものと一致した。

すべての SAE を SOC および PT 別に M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 2.1.12 に要約し、IMP との因果関係を否定できない SAE および IMP の完全な中止に至った SAE を SOC および PT 別に M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 2.1.13 および 2.1.14 に要約する。

維持投与期間（Week 16～Week 52）

維持投与期間中、SAE はほとんどなかった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 2.2.9）：

- Week 16 のトラロキシマブレスポンダー：
 - トラロキシマブ Q2W 投与群：1 件
 - トラロキシマブ Q4W 投与群：6 例，8 件
 - プラセボへの再無作為化群：0 件
 - Week 16 のプラセボレスポンダー：1 件

維持療法期間中のトラロキシマブ Q2W 投与群の SAE の 100 PYE あたりの発現率は、初期投与期間のトラロキシマブ Q2W 投与群に比べ低かった（100 PYE あたり 1.2 件 vs 9.6 件）

（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 2.1.11 および 2.1.12）。

維持療法期間の SAE は、各投与群とも 1 件（PT レベル）報告された。ただし、トラロキシマブ Q4W 投与群の 1 例（被験者 ID：ECZTRA 1[REDACTED]），2 件の「喘息」は例外で、139 日目に 1 件（報告用語：重度の喘息発作），224 日目に 1 件（報告用語：喘息性の気管支炎）がそれぞれ 2～3 日持続した（M5.3.5.3 ISS AD プール，Listing 1.2.1）。当該被験者には長期（トラロキシマブの初回投与の約 39 年間前から）の喘息の既往歴があった。特定の SOC に、顕著な SAE の集積はみられなかった。

維持療法期間中のすべての SAE を SOC および PT 別に M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 2.2.10 に要約する。IMP との因果関係を否定できない SAE および IMP の完全な中止に至った SAE を SOC および PT 別に M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 2.2.11 および 2.2.12 に要約する。

トラロキシマブの非盲検投与

トラロキシマブ Q2W + 任意の TCS による非盲検投与期間中の SAE の 100 PYE あたりの発現率は、初期投与期間のトラロキシマブ Q2W 投与群と同程度であった（100 PYE あたり 7.4 件 vs 9.6 件）（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 2.3.8）。

SOC あたりの SAE の発現率は低く、以下を除き、報告されたすべての SAE は 1 件の事象（PT レベル）であった：

- 「アトピー性皮膚炎」：3 例，3 件
- 「急性心筋梗塞」：3 例，3 件（2.1.6.10.3 項「注目すべき心血管事象」に示す）
- 「蜂巣炎」：2 例，2 件（2.1.6.1 項「全身療法が必要な皮膚感染」に示す）
- 「失神」：2 例，2 件
- 「アナフィラキシー反応」：2 例，2 件（2.1.6.6.3 項「重篤なアレルギー反応」に示す）
- 「浸潤性乳癌」：2 例，2 件（2.1.6.5 項「悪性腫瘍」に示す）
- 「手根管症候群」：初期投与期間のトラロキシマブの初回投与前約 3 ヶ月に手根管症候群外科手術を受けた 1 例，2 件。

「アトピー性皮膚炎」の SAE 3 件中 2 件は、アトピー性皮膚炎の増悪と報告された（M5.3.5.3 ISS AD プール，Listing 1.2.1）。3 件すべてが重度であった。これら SAE の発現時点で、2 例にトラロキシマブ Q2W が 6.5～7 ヶ月間投与されており、もう 1 例にはトラロキシマブ Q2W が 3.5 ヶ月間、その後プラセボが 2 ヶ月間投与されており、SAE の発現前日にはトラロキシマブ Q2W の非盲検投与を開始していた。3 件中 1 件は、8 日間持続して IMP の完全な中止に至り、本 SAE に対し、ステロイド薬の全身投与を受けた。他の 2 件はそれぞれ 99 日間および 176 日間持続し、IMP への措置は、それぞれ用量変更なし、および投与中断であった。これらの SAE に対し TCS が使用され、3 例全例が回復した。

SAE「失神」の 2 件は、ともに血管迷走神経性に由来している可能性があった。いずれも本事象から回復し、新たな失神事象を報告することなく、治療を継続した。

非盲検投与期間中のすべての SAE を SOC および PT 別に M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 2.3.9 に要約し、IMP との因果関係を否定できない SAE および IMP の完全な中止に至った SAE を SOC および PT 別に M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 2.3.10 および 2.3.11 に要約する。

2.1.3.3 併用投与（ECZTRA 3 試験）

初期投与期間（Week 0～Week 16）

ECZTRA 3 試験の初期投与期間中、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群の 2 例（0.8%）、2 件の SAE [「アナフィラキシー反応」（報告用語：アナフィラキシー性食物アレルギー）および「胃炎」]、プラセボ + TCS 投与群の 4 例（3.2%）、4 件の SAE（「気管支痙攣」、「感染性皮膚炎」、「带状疱疹」および「無菌性髄膜炎」）が報告された。このように、すべての SAE が各投与群で 1 件（PT レベル）報告され、特定の SOC または事象の分類に顕著な集積はなかった。これらのいずれも IMP の完全な中止には至らず、すべての事象の転帰は「回復／消失」または「軽快」と報告された [M5.3.5.1 ECZTRA 3（v 24）、表 7.12 および 7.13]。

継続投与期間（Week 16～Week 32）

ECZTRA 3 試験における継続投与期間中のトラロキヌマブ + TCS 全体の SAE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群に比べ高かった（2.1% vs 0.8%、100 PYE あたり 8.5 件 vs 2.7 件）。継続投与期間中、トラロキヌマブ + TCS 全体の 5 例（2.1%）、6 件の SAE（「虫垂炎」、「クロストリジウム菌性胃腸炎」、「低血糖」、「靱帯断裂」、「うつ病」および「手首関節骨折」）が発現した。初期投与期間でみられたように、すべての SAE は 1 件（PT レベル）で、特定の SOC または事象の分類に顕著な集積はなかった。IMP の完全な中止に至った事象はなく、5 件の転帰は「回復／消失」または「軽快」と報告された。「うつ病」の事象の転帰は「未回復／未消失」と報告され、治験担当医師により IMP との因果関係が否定された [M5.3.5.1 ECZTRA 3（v 24）、表 7.53～7.60]。

2.1.3.4 D2213C00001 試験（すべての被験者）

2.1.3.4.1 投与期間（Week 0～Week 12）

SAE は 2 例、2 件報告された。いずれも（PT「上部消化管出血」および「肝機能異常」）トラロキヌマブ 45 mg 投与群であった [M5.3.5.1 D2213C00001（v 24）、表 7.10]。

2.1.3.4.2 安全性追跡調査期間（Week 12～Week 22）

トラロキヌマブ 45 mg が投与された 2 例、2 件の SAE [PT「死亡」（詳細を 2.1.2.2 項に示す）および「胆石症」] が報告され、トラロキヌマブ 150 mg が投与された 2 例、3 件の SAE（PT「卵巣嚢胞」、「子宮ポリープ」および「喘息」）が報告された。プラセボ投与群では 1 件の SAE（PT「狭心症」）が報告された [M5.3.5.1 D2213C00001（v 24）、表 7.24]。

2.1.3.5 日本人被験者

J-ECZTRA 1

初期投与期間 (Week 0~Week 16)

初期投与期間に、トラロキヌマブ投与群の日本人被験者に、SAE が 3 例、3 件報告された。プラセボ投与群では SAE の報告がなく、SAE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群が、プラセボ投与群に比べて高かった (Panel 63)。このうち 2 件は重度でもあったが、IMP の完全な中止には至らなかった。いずれの SAE も、治験担当医師により、投与と関連があるとは評価されなかった。3 例すべてが回復した [M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24), 表 7.10]。トラロキヌマブ投与群の日本人被験者における SAE の発現頻度は、ECZTRA 1 試験および単剤投与プールのすべての被験者におけるそれらとおおむね一致した。しかし、ECZTRA 1 試験および単剤投与プールのすべての被験者では、トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群の SAE 発現頻度は同程度であった [3.8% vs 4.1 %, M5.3.5.1 ECZTRA 1 (v 24), 表 7.10 および 2.8% vs 3.3%, M2.7.4 ISS 単剤投与プール, 表 2.1.11)。

Panel 63 SAE の概要 - 初期投与期間 - J-ECZTRA 1 - 安全性解析対象集団

	Tralokinumab Q2W (n=96, PYE=28.75)				Placebo (n=31, PYE=9.53)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Events	3	(3.1)	3	10.44	0			
Severity								
Mild	1	(1.0)	1	3.48	0			
Moderate	0				0			
Severe	2	(2.1)	2	6.96	0			
Action taken with IMP								
Drug withdrawn	0				0			

AEs collected during the exposure time in the initial treatment period are shown. Q2W: Every 2 weeks. n: Number of subjects. PYE: Patient years of exposure. N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. E: Number of adverse events. R: Rate (number of events divided by patient years of exposure multiplied by 100).

08JUL2021-LEO0BXE\T_AD_AE_INIT.sas\t_300100_sae_summ_init

Cross-reference: Modified from M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24) Table 7.10

SAE の PT は「アトピー性皮膚炎」（2 件）および「心房細動」（1 件）であった [M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24), 表 7.11]。

維持投与期間 (Week 16~Week 52)

維持投与期間中、日本人被験者に SAE は報告されなかった [M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24), 表 7.40]。

トラロキヌマブの非盲検投与

非盲検投与期間中、SAE が 9 例、9 件報告された。日本人被験者における SAE の 100 PYE あたりの発現率は、初期投与期間にトラロキヌマブ Q2W 投与群のそれら 100 PYE あたりの発現率と同程度であった（100 PYE あたり 12.3 件 vs 10.4 件）。初期投与期間と非盲検投与期間の 100 PYE あたりの発現率は、ECZTRA 1 試験および単剤投与プールにおける被験者全体でも同程度であった。しかし、非盲検投与期間の日本人被験者における SAE の 100 PYE あたりの発現率（100 PYE あたり 12.3 件）のほうが、ECZTRA 1 試験のすべての被験者 [100 PYE あたり 8.9 件、M5.3.5.1 ECZTRA 1 (v 24) , 表 7.80] および単剤投与プールのすべての被験者（100 PYE あたり 7.4 件、M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 2.3.9）より、わずかに高かった。日本人被験者における SAE はいずれも PT レベルで 1 件の事象として報告された。すべての SAE の概要を Panel 64 に示す。

Panel 64 SAE の概要 - 非盲検投与 - J-ECZTRA 1 - 安全性解析対象集団

		Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=89, PYE=72.92)							
System organ class (SOC)									
Preferred term (PT)	N	(%)	E	R	Severity	Related Y/N	Recovered/ recovering Y/N	Drug withdrawn Y/N	
Any AEs	9	(10.1)	9	12.34					
皮膚および皮下組織障害	2	(2.2)	2	2.74					
アトピー性皮膚炎	1	(1.1)	1	1.37	severe	Y	Y	N	
皮膚筋炎	1	(1.1)	1	1.37	severe	Y	N	Y	
感染症および寄生虫症	4	(4.5)	4	5.49					
蜂巣炎	1	(1.1)	1	1.37	severe	Y	Y	Y	
膀胱炎	1	(1.1)	1	1.37	moderate	Y	Y	N	
せつ	1	(1.1)	1	1.37	moderate	Y	Y	Y	
細菌性胃腸炎	1	(1.1)	1	1.37	moderate	N	Y	N	
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(1.1)	1	1.37					
肉芽腫	1	(1.1)	1	1.37	severe	N	Y	N	
肝胆道系障害	1	(1.1)	1	1.37					
肝障害	1	(1.1)	1	1.37	moderate	N	N	N	
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1	(1.1)	1	1.37					
浸潤性乳癌	1	(1.1)	1	1.37	severe	Y	Y	Y	

n: Number of subjects. PYE: Patient years of exposure. N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. E: Number of adverse events. R: Rate (number of events divided by patient years of exposure multiplied by 100). Q2W: every 2 weeks. TCS: Topical corticosteroid(s). Y/N: yes/no. Classification according to MedDRA 24.0

28APR2021-LEO0BXE\T_AD_AE_ENTIRE.sas\t_300640_sae_summ_all

Cross-reference: Modified from M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24) Tables 7.78 and 7.80 and M5.3.5.3 ISS AD pool Listing 1.2.1

安全性追跡調査期間中に SAE が 2 件報告された。1 件はトラロキシマブ Q2W 投与例の「アトピー性皮膚炎」、もう 1 件はトラロキシマブ Q2W + 任意の TCS 投与例の「肝機能異常」の SAE であった。いずれも重度であり、IMP との関連はなしと評価され、転帰は回復／消失であった [M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24) , 表 7.124 および 7.125] 。

J-ECZTEND

J-ECZTEND では、SAE が 7 例、7 件報告された (Panel 65) 。100 PYE あたりの発現率は、J-ECZTRA 1 の初期投与期間のトラロキシマブ Q2W 投与群、および非盲検投与期間のトラロキシマブ Q2W + 任意の TCS 投与群に比べて低かった [100 PYE あたり 5.0 件 vs 10.4 件および 12.3 件, M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24) , 表 J.7.1, J.7.78 および Panel 65] 。報告された SAE はいずれも PT レベルで 1 件の事象であった。すべての SAE の概要を Panel 65 に示す。

Panel 65 SAE の概要－J-ECZTEND - 安全性解析対象集団

System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=86, PYE=139.92)							
		N	(%)	E	R	Severity	Related Y/N	Recovered/ recovering Y/N	Withdrawn Y/N
All SAEs		7	(8.1)	7	5.00				
眼障害		2	(2.3)	2	1.43				
	アトピー性白内障	1	(1.2)	1	0.71	moderate	N	Y	N
	白内障	1	(1.2)	1	0.71	moderate	N	Y	N
感染症および寄生虫症		1	(1.2)	1	0.71				
	細菌性関節炎	1	(1.2)	1	0.71	moderate	N	Y	N
傷害、中毒および処置合併症		1	(1.2)	1	0.71				
	挫傷	1	(1.2)	1	0.71	moderate	N	Y	N
精神障害		1	(1.2)	1	0.71				
	易刺激性	1	(1.2)	1	0.71	mild	N	Y	N
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1	(1.2)	1	0.71				
	睡眠時無呼吸症候群	1	(1.2)	1	0.71	mild	N	N	N
皮膚および皮下組織障害		1	(1.2)	1	0.71				
	アトピー性皮膚炎	1	(1.2)	1	0.71	moderate	N	Y	N

SAE: serious AE. AEs collected during the exposure time are shown. Classification according to MedDRA 24.0.

Q2W: every 2 weeks. TCS: Topical corticosteroid(s). n: Number of subjects in analysis set. PYE: Patient years of exposure in J-ECZTEND. N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. E: Number of adverse events. R: Rate = AEs/100*PYE. Y/N: yes/no. Classification according to MedDRA 24.0

Cross-reference: Modified from M5.3.5.2 J-ECZTEND (v 24), Tables 9.10 and 9.11 and Listing 7.3

安全性追跡調査期間では、1 件の SAE が報告された [「膿痂疹」，M5.3.5.2 J-ECZTEND (v 24)，Listing 7.3]。本症例は 2.1.6.1.6 項に詳しく記載する。

すべての SAE についての叙述の概要を M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR，14 項に示す。

ECZTRA 8 試験

ECZTRA 8 試験では SAE は報告されなかった。ECZTRA 3 試験（初期投与期間）では、SAE が発現した被験者の割合が低かった（トラロキヌマブ 0.8% vs プラセボ 3.2%）（M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8，表 3.1.1 および 2.1.3.3 項に示す）。

J-D2213C00001

投与期間または安全性追跡調査期間に、日本試験対象集団に SAE は報告されなかった [M5.3.5.1 J-D2213C00001 (v 24)，表 7.1 および 7.16]。

2.1.3.6 喘息プール

投与期間（Week 0～Week 52）

喘息プールにおいて、全体的な SAE の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキシマブ投与群全体とプラセボ投与群全体で同程度であった（9.7% vs 10.5%，100 PYE あたり 14.6 件 vs 17.5 件）。

SAE は、以下の SOC 内で高頻度（いずれの全体投与群でも調整済み発現率 0.5%以上）報告された（頻度の高い順）：

- 「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（主に「喘息」により、トラロキシマブ投与群全体のほうが、プラセボ投与群全体に比べ、調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率が低い）
- 「感染症および寄生虫症」（トラロキシマブ投与群全体とプラセボ投与群全体で、調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、同程度であり、約半数が「肺炎」）
- 「障害、中毒および処置合併症」〔トラロキシマブ投与群全体のほうが、プラセボ投与群全体に比べ、調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率が高い（0.9% vs 0.3%，100 PYE あたり 1.5 件 vs 0.4 件）。主にさまざまなタイプの骨折による。PT レベルでは事象の顕著な集積は認められず、骨折全体（重篤および非重篤いずれの事象も含む）に差はみられなかった〕。
- 「心臓障害」（トラロキシマブ投与群全体とプラセボ投与群全体で、調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は同程度）
- 「筋骨格系および結合組織障害」（トラロキシマブ投与群全体とプラセボ投与群全体で、調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は同程度）
- 「神経系障害」（トラロキシマブ投与群全体とプラセボ投与群全体で、調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は同程度）
- 「胃腸障害」（トラロキシマブ投与群全体のほうが、プラセボ投与群全体に比べ調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率が低い）

詳細を M5.3.5.3 「その他の適応症」 2.1.3 項に示す。

2.1.3.7 その他の重篤な有害事象の要約および結論

グローバルデータ

AD プール、単剤投与プール、ECZTRA 3 試験のみ、および喘息プールのグローバルの結果を踏まえ、SAE について以下の結論に達した：

Week 16 までの投与において、全体的な SAE の頻度は、トラロキシマブ投与群では、プラセボ投与群に比べ低かった（TCS 使用を問わない）。AD 試験のすべてにおいて、SAE の頻度は低く、試験間の差は軽微であった。SAE の大半は重度の事象で、トラロキシマブ投与群とプラセボ投与群とで同程度発現した。トラロキシマブ投与群とプラセボ投与群のいずれにおいても、SAE

の大半の転帰は回復／消失であった。SAE は「皮膚および皮下組織障害」の SOC 内で高頻度報告され、調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群とで同程度であった。トラロキヌマブ投与群の SAE の大部分は「アトピー性皮膚炎」で、投与開始から 2 ヶ月以内に報告された [トラロキヌマブ投与群 5 例、5 件 (0.3%) vs プラセボ投与群 1 件 (0.2%)]。SAE 「全身性剥脱性皮膚炎」2 件が、トラロキヌマブ投与群の 2 例 (0.1%)、プラセボ投与群の 1 例 (0.2%) に発現した。他の SAE はすべて各投与群で 1 件 (PT レベル) の報告で、特定の SOC または事象の分類に明らかな集積はなかった。

Week 16～Week 52 では、TCS の使用によらず、トラロキヌマブの長期投与に伴う SAE 発現頻度の増加はなかった。Week 52 までのトラロキヌマブの長期投与期間に発現した SAE は、「アトピー性皮膚炎」3 例、3 件および「急性心筋梗塞」3 例、3 件を除き、いずれも各投与群内で 2 件以下であった。SAE の発現の傾向に、投与群間で臨床的に意味のある差はなかった。

喘息プールにおける SAE は、AD および喘息と対象とした試験対象集団間の病因および疾患特性の違いを考慮すると、AD プールの結果と一致した。

結論として、試験全体を通して SAE の報告件数は少なく、SAE の頻度は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ低かった。投与期間を通して、特定の SOC または事象の分類に明らかな集積はなかった。

日本人データ

日本人における SAE は、グローバルデータのそれとおおむね一致しており、特定の SOC または事象の分類に明らかな集積はなかった。SAE は、J-ECZTRA 1 の初期投与期間で報告された 2 例、J-ECZTRA 1 の非盲検投与期間で報告された 1 例、J-ECZTEND で報告された 1 例の PT 「アトピー性皮膚炎」を除き、PT レベルでは 1 件の事象として報告された。J-ECZTRA 1 では、プラセボ投与群では SAE がなかったため、SAE の発現頻度は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べて高く、この傾向はグローバルデータと異なった。トラロキヌマブによる 52 週間を超える延長投与（TCS との併用を問わない）期間中、事象の集積または 100 PYE あたりの発現率の上昇はなかったが、全体に、日本人被験者における SAE 報告数は限られており、これらの結果の解釈については注意する必要がある。ECZTRA 8 試験または J- D2213C00001 で SAE は報告されなかった。

2.1.4 その他の重要な有害事象

2.1.4.1 IMP の完全な中止または試験の中止に至った有害事象

本項では、IMP の完全な中止に至った AE の概要および試験の中止に至った AE を記載する。試験を中止することなく、IMP が完全に中止された場合がある点に注意する必要がある。また、試験中止に至った場合、IMP が完全に中止されたことを意味する。したがって、試験の中止に至った AE は、IMP の完全な中止に至った AE のサブセットである。

2.1.4.1.1 AD プール

初期投与期間（Week 0～Week 16）

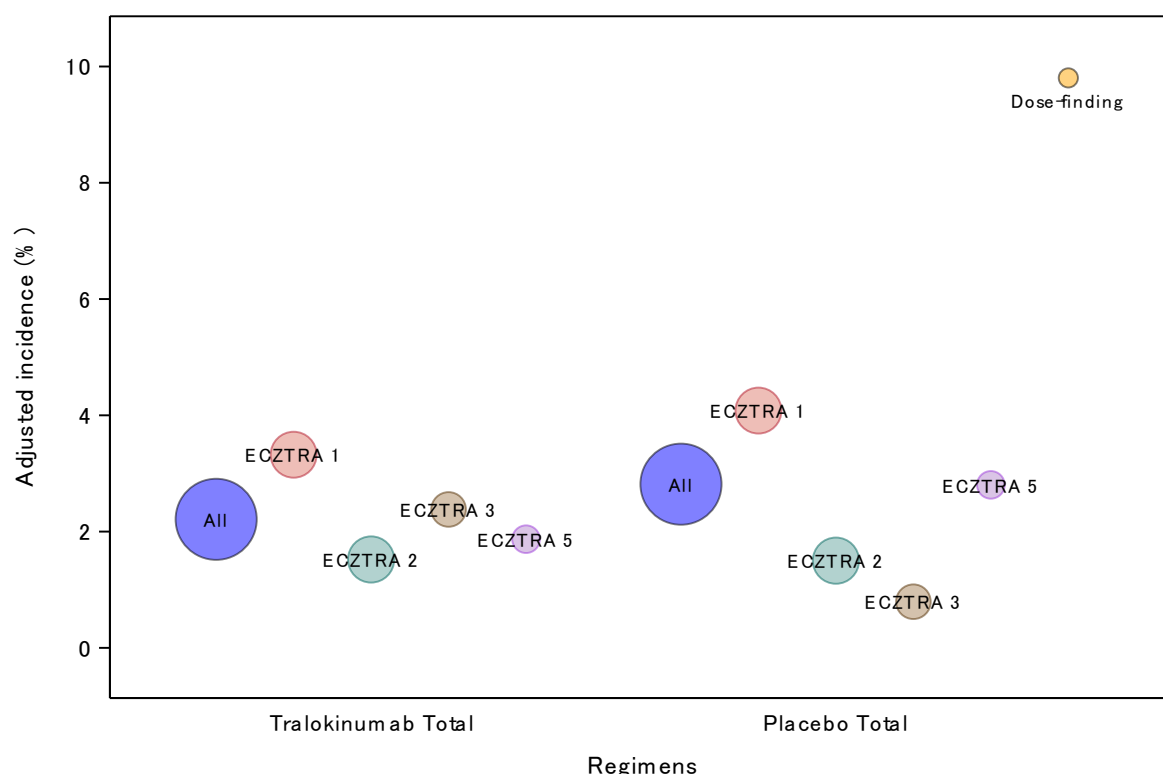
IMP の完全な中止に至った AE の概要

AD プールの初期投与期間中、IMP の完全な中止に至った AE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群とで同程度であった（2.3%および 2.8%、100 PYE あたり 9.9 件および 13.3 件、M5.3.5.3 ISS AD プール、表 2.1.15）。IMP の完全な中止に至った軽度、中等度、重度の AE の発現頻度の投与群間差はわずかであった（軽度：0.6% vs 0.3%、100 PYE あたり 2.9 件 vs 1.1 件；中等度：1.0% vs 1.8%、100 PYE あたり 4.4 件 vs 7.8 件；重度：0.8% vs 0.7%、100 PYE あたり 2.6 件 vs 4.4 件）。IMP の完全な中止に至った AE の約半数〔トラロキヌマブ投与群：47 件中 27 件（57%）、プラセボ投与群：25 件中 12 件（48%）〕は、回復または軽快であった。IMP の完全な中止に至った AE のうち、回復しなかった AE の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群およびプラセボ投与群のいずれでも低かった（それぞれ 0.6%および 1.0%、100 PYE あたり 2.4 件および 6.0 件）。

IMP の完全な中止に至った AE の全体的な頻度（試験別）

Panel 66 のとおり（AD プール 5 試験の結果）、IMP の完全な中止に至った AE の発現率は、5 試験とも低かった。ECZTRA 1, 2, および 5 試験では、IMP の完全な中止に至った AE の発現率は、トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群とでほぼ同程度であった。ECZTRA 3 試験では、IMP の完全な中止に至った AE の発現率は、トラロキヌマブ + TCS 投与群では、他の ECZTRA 試験と同程度であった。一方、プラセボ+ TCS 投与群では、他の ECZTRA 試験に比べ低かった。D2213C00001 試験の投与期間で IMP の完全な中止に至った AE は、プラセボ投与群のみで報告され、トラロキヌマブ 300 mg 投与群ではなかった。

Panel 66 試験別および併合データの、IMP の完全な中止に至った AE のバブルプロット - 初期投与期間 - AD プール - 調整済み併合データ - 安全性解析対象集団



The adjusted incidence was calculated using CMH weights. No AEs leading to permanent discontinuation of IMP for tralokinumab in the dose-finding trial.

07JUL2021-LEO0BXE¥_ad_ae_bub.sas¥_ad_300550_buble_adj_init

Note: For all trials (the AD pool), the incidence is adjusted whereas for the 5 individual trials, the incidences are unadjusted.

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS AD pool Figure 2.4.17

IMP の完全な中止に至った AE (PT 別)

AD プールにおいて、IMP の完全な中止に至った AE、および IMP の完全な中止に至った AE を発現した被験者の試験期間中の AE を M5.3.5.3 ISS AD プール、Listing 1.2.2~1.2.3 に示す。

IMP の完全な中止に至った AE のうち、頻度が高かったのは「アトピー性皮膚炎」および「注射部位反応」であった（M5.3.5.3 ISS AD プール、表 2.1.16）。

IMP の完全な中止に至った「アトピー性皮膚炎」の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ低かった（Panel 67）。これらの事象の大半は、投与期間の最初の 1~2 ヶ月間に発現し、トラロキヌマブ投与群では 7 例、7 件（12 日目、14 日目、15 日目、23 日目、38 日目、60 日目および 99 日目に発現）、プラセボ投与群では 10 例、10 件（2 日目、4 日目、9 日目、14 日目、15 日目、31 日目、47 日目、57 日目、64 日目および 69 日目に発現）にみられた（M5.3.5.3 ISS AD プール、Listing 1.2.2）。

IMP の完全な中止に至った「注射部位反応」は、トラロキヌマブ投与群でのみ発現し（Panel 67）、最初の 1～3 ヶ月以内（36 日目、58 日目、70 日目、70 日目および 74 日目）に発現した（M5.3.5.3 ISS AD プール、Listing 1.2.2）。注射部位反応の詳細を 2.1.6.8 項に示す。

「好酸球増加症」および「結膜炎」をグローバルな ADR として提示する（2.1.8 項に示す）。IMP の完全な中止に至ったこれらの PT の AE は、トラロキヌマブ投与群でのみ、みられた（Panel 67）。IMP の完全な中止に至った AE の発現日は、「好酸球増加症」[3 例全例がベースライン時点で好酸球値が増加していた（範囲：0.8～3.3×10⁹/L）] は 22 日目、43 日目および 58 日目、「結膜炎」は 16 日目および 19 日目にみられた（M5.3.5.3 ISS AD プール、Listing 1.2.2）。好酸球増加症の詳細を好酸球が増加した被験者に関する項（3.3.2 項）に示す。眼障害を 2.1.6.4 項に示す。

IMP の完全な中止に至ったその他の AE は、いずれも各投与群内で各 PT につき 1 件のみの報告であった。

Panel 67 IMP の完全な中止に至った頻度の高い（投与群あたり 1 件超）AE、PT 別 - 初期投与期間 - 調整済み併合データ - 安全性解析対象集団

SOC PT	Tralokinumab Total (n=1605, PYE=473.21)				Placebo Total (n=680, PYE=193.1)			
	N	(adj.%)	E	adj.R	N	(adj.%)	E	adj.R
Any AEs	38	(2.3)	47	9.9	20	(2.8)	25	13.3
皮膚および皮下組織障害 アトピー性皮膚炎	7	(0.4)	7	1.3	10	(1.5)	10	5.5
一般・全身障害および投与部位の状態 注射部位反応	5	(0.3)	5	1.0				
血液およびリンパ系障害 好酸球増加症	3	(0.2)	3	0.5				
感染症および寄生虫症 結膜炎	2	(0.1)	2	0.4				

AEs collected during the exposure time in the initial treatment period are shown. n: Number of subjects. PYE: Patient-years of exposure. N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. E: Number of adverse events. R: Rate (number of events divided by patient-years of exposure multiplied by 100). adj. %: Adjusted percentage calculated using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) weights. adj. R: Adjusted rate calculated using CMH weights.

07JUL2021-LEO0BXE\T_AD_AE_SOCPT_INIT.sas\t_ad_300150_socpt_disc_init

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS AD pool Table 2.1.16

試験中止に至った AE の結果（M5.3.5.3 ISSAD プール、表 2.1.17）は、IMP の完全な中止に至った AE の結果と一致した。

2.1.4.1.2 単剤投与プール

初期投与期間（Week 0～Week 16）

単剤投与プールの初期投与期間における IMP の完全な中止に至った AE の全体的な発現頻度および 100 PYE あたりの発現率、発現頻度が高かった SOC および PT は、AD プールのそれらとおおむね一致した（2.1.4.1.1 項）（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 2.1.15～2.1.16）。

維持投与期間（Week 16～Week 52）

単剤投与プールの維持投与期間中、IMP の完全な中止に至った AE は少数であった：トラロキシマブ Q2W 投与群の 3 例、3 件（100 PYE あたり 3.5 件）、トラロキシマブ Q4W 投与群の 2 例、2 件（100 PYE あたり 2.3 件）およびプラセボに再無作為化された場合 0 件（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 2.2.13）。トラロキシマブ Q2W 投与群の 3 件は、「アレルギー性結膜炎」1 件、「潰瘍性角膜炎」1 件および「注射部位反応」1 件であった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 2.2.14）。眼障害の詳細を 2.1.6.4 項に、注射部位反応の詳細を 2.1.6.8 項に示す。トラロキシマブ Q4W 投与群の 2 件は、「乳頭様甲状腺癌」1 件（AESI と報告された。詳細を 2.1.6.5 項「悪性腫瘍」に示す）および軽度かつ非重篤な「アトピー性皮膚炎」1 件であった。

トラロキシマブの非盲検投与

トラロキシマブ Q2W + 任意の TCS が投与された非盲検投与期間に、IMP の完全な中止に至った AE の 100 PYE あたりの発現率は、初期投与期間のトラロキシマブ Q2W 投与群に比べ低かった（100 PYE あたり 5.0 件 vs 9.6 件）（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 2.3.12）。初期投与期間と同様、頻度の高かった IMP の完全な中止に至った AE は「アトピー性皮膚炎」と「注射部位反応」であった（それぞれ 6 例、6 件および 4 例、4 件；M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 2.3.13）。これらの AE の 100 PYE あたりの発現率は、非盲検投与期間のほうが、初期投与期間に比べ低いまたは同程度であった（「アトピー性皮膚炎」：100 PYE あたり 0.9 件 vs 2.0 件、「注射部位反応」：100 PYE あたり 0.6 件 vs 1.1 件）。さらに、「浸潤性乳癌」2 例、2 件が治験実施計画書に従い、IMP の完全な中止に至った（詳細を 2.1.6.5 項「悪性腫瘍」に示す）。IMP の完全な中止に至った他の AE はいずれも各投与群で PT ごとに 1 例発現した。

試験中止に至った AE と IMP の完全な中止に至った AE の結果は一致した [M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 2.1.17（初期投与期間）、表 2.2.15（維持投与期間）および表 2.3.14（非盲検投与）]。

2.1.4.1.3 併用投与（ECZTRA 3 試験）

初期投与期間（Week 0～Week 16）

ECZTRA 3 試験の初期投与期間において、トラロキシマブ Q2W + TCS 投与群の IMP の完全な中止に至った AE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率 [2.4%, 100 PYE あたり 10.7 件；M5.3.5.1 ECZTRA 3（v 24）、表 7.16] は、AD プールおよび単剤投与プールのトラロキシマブ投

与群でみられたものと同程度であった（2.1.4.1.1 項および 2.1.4.1.2 項）。ECZTRA 3 試験の初期投与期間におけるプラセボ + TCS 投与群の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率（0.8%, 100 PYE あたり 2.6 件）は、トラロキシマブ Q2W + TCS 投与群に比べ低かった。IMP の完全な中止に至った AE はいずれも、各投与群で PT ごとに 1 例発現し、特定の SOC 内で事象の集積はなかった。9 件中 2 件（トラロキシマブ Q2W + TCS 投与群の「不安」およびプラセボ + TCS 投与群の「アトピー性皮膚炎」）は重度であったものの、IMP の完全な中止に至った AE のいずれも重篤ではなかった [M5.3.5.1 ECZTRA 3 (v 24) , Listing 7.9] 。

継続投与期間（Week 16～Week 32）

単剤投与プールの結果と同様、IMP の完全な中止に至った AE は、ECZTRA 3 試験の初期投与期間のトラロキシマブ Q2W + TCS 投与群に比べ、継続投与期間のトラロキシマブ + TCS 投与群で低かった。継続投与期間中、トラロキシマブ + TCS 投与群 2 例（0.9%）に IMP の完全な中止に至った AE が 2 件（「アトピー性皮膚炎」および「前立腺癌」）報告された。「アトピー性皮膚炎」は非重篤で、重症度は中等度であった [M5.3.5.1 ECZTRA 3 (v 24) , 表 7.61 および Listing 7.9] 。「前立腺癌」の詳細を 2.1.6.5 項「悪性腫瘍」に示す。

試験の中止に至った AE の結果は、IMP の完全な中止に至った AE と一致した [M5.3.5.1 ECZTRA 3 (v 24) , 表 7.17（初期投与期間）および M5.3.5.1 ECZTRA 3 (v 24) , 表 7.65（継続投与期間）] 。

2.1.4.1.4 D2213C00001 試験（すべての被験者）

D2213C00001 試験において、トラロキシマブ 45 mg 投与群にみられた AE（PT「関節痛」および「血中クレアチニン増加」）2 例、2 件、およびトラロキシマブ 150 mg 投与群にみられた AE（PT「腱炎」、「角膜炎」および「高血圧」）3 例、3 件が、IMP の完全な中止に至った。プラセボ投与群では、AE [PT「虹彩毛様体炎」、「アトピー性皮膚炎」（2 件）、「湿疹」、「高ビリルビン血症」] 5 例、5 件が、IMP の中止に至った。いずれの AE も非重篤であった [M5.3.5.1 D2213C00001 (v 24) , 表 7.12 および 7.14] 。

2.1.4.1.5 日本人被験者

J-ECZTRA 1

初期投与期間（Week 0～Week 16）

初期投与期間中に、日本人被験者 3 例（トラロキシマブ投与群 2 例、プラセボ投与群 1 例）に IMP の完全な中止に至った AE が報告された。いずれも重篤ではなかった。この 3 件の概要を SOC および PT 別に Panel 68 に示す。

トラロキシマブ Q2W 投与群の日本人被験者における IMP の完全な中止に至った AE の発現頻度は、ECZTRA 1 試験の被験者全体とほぼ同程度であったが、100 PYE あたりの発現率は、トラロキシマブ Q2W 投与群の日本人被験者（2.1%, 100 PYE あたり 7.0 件）のほうが、ECZTRA 1 試験の被験者全体と比べて低かった [3.3%, 100 PYE あたり 14.1 件 ; M5.3.5.1 ECZTRA 1

(v 24) , 表 7.15] 。この結果は、単剤投与プールの被験者全体と比較しても同様であった (2.4%, 100 PYE あたり 9.6 件 ; M2.7.4 ISS 単剤投与プール, 表 2.1.16) 。

Panel 68 IMP の完全な中止に至った AE (SOC および PT 別) – 初期投与期間 - J-ECZTRA 1 - 安全性解析対象集団

System organ class (SOC) Preferred term (PT)	Tralokinumab Q2W (n=96, PYE=28.75)				Placebo (n=31, PYE=9.53)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Any AEs	2	(2.1)	2	6.96	1	(3.2)	1	10.49
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(1.0)	1	3.48	0			
注射部位反応	1	(1.0)	1	3.48	0			
皮膚および皮下組織障害	1	(1.0)	1	3.48	0			
アトピー性皮膚炎	1	(1.0)	1	3.48	0			
臨床検査	0				1	(3.2)	1	10.49
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0				1	(3.2)	1	10.49

AEs collected during the exposure time in the initial treatment period are shown.
Q2W: Every 2 weeks. n: Number of subjects. PYE: Patient years of exposure.
N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. E: Number of adverse events. R: Rate (number of events divided by patient years of exposure multiplied by 100).
Classification according to MedDRA 24.0.

08JUL2021-LEO0BXE\T_AD_AE_INIT.sas\t_300140_ae_soc_pt_init_disc

Cross-reference: M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24) Table 7.15

維持投与期間 (Week 16~Week 52)

維持投与期間中、トラロキヌマブ Q2W 投与群の日本人被験者に発現した AE 1 件が、IMP の中止に至った [M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24) , 表 7.44] 。本事象は非重篤、重度の PT 「潰瘍性角膜炎」であった。この詳細を 2.1.6.4.3 項に記載する。

トラロキヌマブの非盲検投与

非盲検投与期間中、日本人被験者 5 例に IMP の完全な中止に至った AE が発現した [M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24) , 表 7.88] 。5 件中 4 件は SAE であった。SOC および PT 別に Panel 64 に記載する。IMP の完全な中止に至った SAE 4 件のうち、3 件は重度であった。非重篤な事象は中等度の PT 「アトピー性皮膚炎」であった。

トラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS による非盲検投与期間中、IMP の完全な中止に至った AE の 100 PYE あたりの発現率は、初期投与期間におけるトラロキヌマブ Q2W のそれ 100 PYE あたりの発現率 (100 PYE あたり 6.9 件 vs. 7.0 件) と同程度であり、ECZTRA 1 試験のすべての被験者 100 PYE あたりの発現率 (100 PYE あたり 5.7 件) および単剤投与プールのすべての被験者 100 PYE あたりの発現率 (100 PYE あたり 5.0 件, M2.7.4 ISS 単剤投与プール, 表 2.3.13) と同程度であった。

J-ECZTEND

AE が原因で IMP を完全に中止した被験者はいなかった [M5.3.5.2 J-ECZTEND (v 24) , 表 9.1 および 9.12] 。

ECZTRA 8 試験

ECZTRA 8 試験において、AE により IMP の完全な投与中止となった被験者はいなかった。ECZTRA 3 試験（初期投与期間）において、AE により IMP の完全な投与中止となった被験者の割合は低かった（トラロキヌマブ 2.4% vs プラセボ 0.8%）（M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8, 表 3.1.1 および 2.1.4.1.3 項に示す）。

J-D2213C00001

日本人対象集団では、トラロキヌマブ投与群では、AE により IMP の完全な中止に至った事象はなかった。一方、プラセボ投与群では、2 例、2 件の非重篤な AE（PT「高ビリルビン血症」および「アトピー性皮膚炎」）により IMP の完全な中止に至った [M5.3.5.1 J-D2213C00001 (v 24) , 表 7.12 および 7.14] 。

2.1.4.1.6 喘息プール

投与期間（Week 0～Week 52）

喘息プールでは、IMP の完全な中止に至った AE の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群全体のほうが、プラセボ投与群全体と比べて高かった（5.3% vs 2.2%, 100 PYE あたり 7.9 件 vs 2.7 件）。この不均衡は、「一般・全身障害および投与部位の状態」の SOC 内の注射部位関連の PT に起因しており、調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群全体のほうが、プラセボ投与群全体に比べ高かった（2.6% vs 0.1%, 100 PYE あたり 3.4 件 vs 0.1 件）。いずれかの投与群全体で、IMP の完全な中止に至った AE の調整済み発現率が 0.5%以上であった他の SOC は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（事象の約半数が「喘息」）、「皮膚および皮下組織障害」および「感染症および寄生虫症」であり、トラロキヌマブ投与群全体とプラセボ投与群全体で、調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、すべて同程度であった。詳細を M5.3.5.3「その他の適応症」2.1.4 項に示す。

2.1.4.2 IMP の完全な中止に至った AE についてのまとめおよび結論

グローバルデータ

AD プール、単剤投与プール、ECZTRA 3 試験、および喘息プールのグローバルデータを踏まえ、IMP の完全な中止に至った AE について、以下のように結論づけた：

IMP の完全な中止に至った AE の頻度は、すべての AD 対象試験を通して低く、試験間では、軽微な差がみられたにすぎなかった。Week 16 までの投与期間に IMP の完全な中止に至った AE

の全体的な頻度は、トラロキシマブ投与群、トラロキシマブ + TCS 投与群およびプラセボ投与群とで同程度であり、プラセボ + TCS 投与群では低かった。IMP の完全な中止に至った AE の大半が中等度または重度であった。ほぼ半数の被験者が回復または軽快した。頻度の高かった IMP の完全な中止に至った AE は、「アトピー性皮膚炎」（トラロキシマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ低頻度）および「注射部位反応」〔トラロキシマブ投与群でのみ発現：5 例（0.3%）〕であった。IMP の完全な中止に至った他の AE は、いずれも PT レベルでは投与群あたり 1～3 例の発現であった。

Week 52 までのトラロキシマブの単剤投与、Week 52 までのトラロキシマブ + 任意の TCS、または Week 32 までのトラロキシマブ + TCS による継続投与期間中の IMP の完全な中止に至った AE の全体的な頻度は、Week 16 までの結果と一致した。最初の 16 週間の結果と同様、頻度の高かった IMP の完全な中止に至った AE は、「アトピー性皮膚炎」および「注射部位反応」であった。この 2 つの PT の IMP の完全な中止に至った AE の頻度は、16 週間以降、トラロキシマブ投与を継続しても低いままであった。

喘息プールでは、IMP の完全な中止に至った AE の頻度は、注射部位関連の PT に起因しており、トラロキシマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高かった。頻度の高かった IMP の完全な中止に至った AE は、試験の対象患者間の病因および疾患特性の差を考慮すると、AD 対象試験と一致した。

試験中止に至った AE の結果は、IMP の完全な中止に至った AE の結果と一致した。

結論として、すべての試験および投与期間を通して、IMP の完全な中止に至った AE の報告数は少なかった。IMP の完全な中止に至った AE を評価した結果に基づき、IMP の完全な中止に至った「注射部位反応」が、トラロキシマブ投与群では、プラセボ投与群に比べ高頻度であったことを除き、頻度および事象の分類の点で、トラロキシマブ投与群とプラセボ投与群とで、同様であると示唆された。

日本人データ

IMP の完全な中止に至った AE に関する日本人データは、グローバルデータとおおむね一致した。試験および投与期間をとおして、IMP の完全な中止に至った AE の発現頻度は低かった。J-ECZTRA 1 の初期投与期間にトラロキシマブ Q2W 投与群で 1 件、および非盲検投与期間にトラロキシマブ + TCS 投与群で 1 件報告された PT「アトピー性皮膚炎」、合計 2 件を除き、AE は 1 件の PT として報告された。J-ECZTEND および ECZTRA 8 試験では、IMP の完全な投与中止に至った AE はなかった。

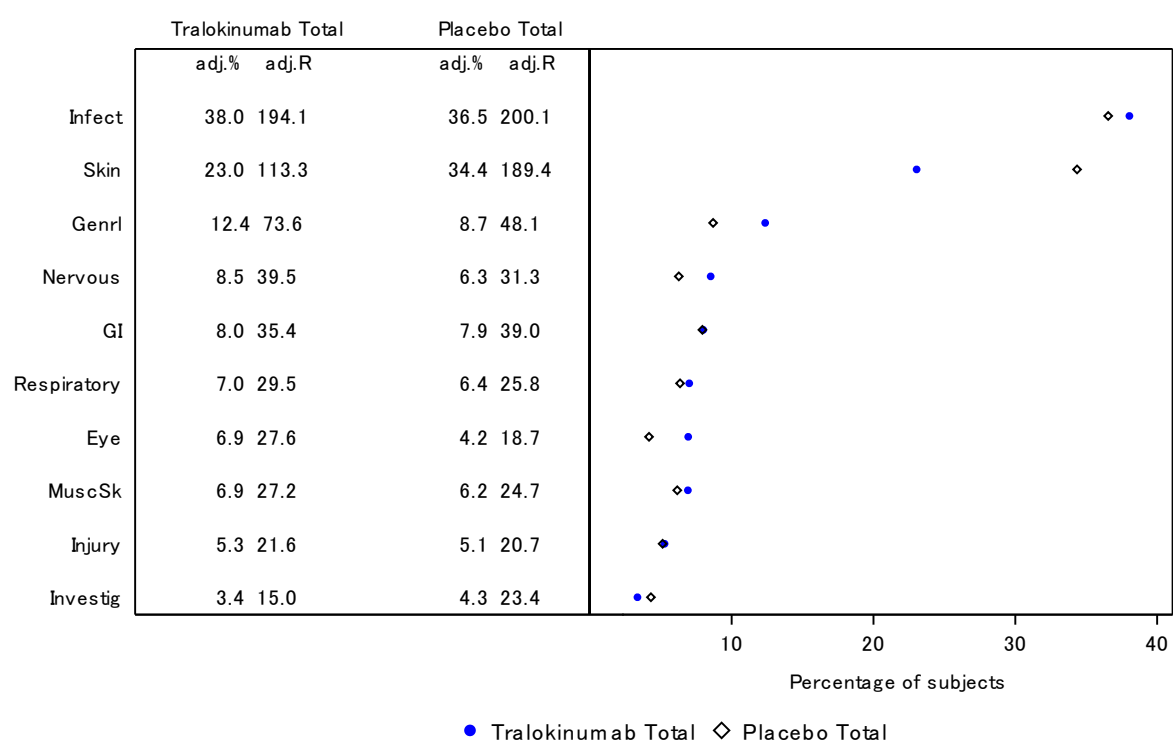
2.1.5 器官別または症候群別有害事象の解析

2.1.5.1 AD プール

初期投与期間（Week 0～Week 16）

AD プールにおいて、初期投与期間に各投与群で頻度の高かった事象を SOC 別に Panel 69 に示す。

Panel 69 各投与群で頻度の高かった AE のドットプロット（SOC 別） - 初期投与期間 - AD プール - 調整済み併合データ - 安全性解析対象集団



adj. % : Adjusted percentage calculated using CMH weights. adj. R: Adjusted rate calculated using CMH weights. % : Percentage of subjects with one or more events. R: Rate (number of events divided by patient years of exposure multiplied by 100). Abbreviations: See List of SOC and PT abbreviations.

07JUL2021-LEO0BXE¥_ad_dotplotsas¥_ad_300420_dot_freq_soc_init

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS AD pool Figure 2.4.3

高頻度で報告された AE（いずれの投与群でも調整済み発現率 10%以上）は、「感染症および寄生虫症」，「皮膚および皮下組織障害」および「一般・全身障害および投与部位の状態」の SOC 内で報告された。これらを，それぞれ SOC および PT，重度の AE，SAE および IMP の完全な中止に至った AE 別に要約した M5.3.5.3 ISS AD プール，表 2.1.2，2.1.10，2.1.12 および 2.1.16 の情報に基づき，発現率の高い順に以下に説明する。またプラセボ投与群と比較して，トラロキヌマブ投与群のほうが高頻度であった SOC も以下に記載する。適応症，投与経路およびクラスエフェクトに基づいて特定されたその他の注目すべき安全性領域を 2.1.6 項で詳述する。

感染症および寄生虫症

「感染症および寄生虫症」SOC レベルの AE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群とで同程度であった（38.0%および 36.5%，100 PYE あたり 194.1 件および 200.1 件）。本 SOC 内のトラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群間の不均衡を以下に記載する。

気道感染は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高頻度で報告された。この不均衡により、上気道感染がグローバルデータに基づく ADR の提示一覧に含まれている

（2.1.8 項に示す）。気道感染のいずれも、SAE、重度の AE または IMP の完全な中止に至った AE ではなかった。

「結膜炎」の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高かった（5.4% vs 1.9%，100 PYE あたり 21.0 件 vs 6.9 件）。「結膜炎」および関連事象の詳細を 2.1.6.4 項「眼の障害」およびグローバルデータに基づいて特定された ADR に関する 2.1.8 項に示す。

すべてのヘルペス感染（HLT「ヘルペスウイルス感染」内の報告）の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ低かった（3.0% vs 4.9%，100 PYE あたり 11.5 件 vs 20.7 件；M5.3.5.3 ISS AD プール，表 3.5.31）。「単純ヘルペス」の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べわずかに高かった（1.3% vs 0.9%，100 PYE あたり 5.2 件 vs 3.7 件）。対照的に、「口腔ヘルペス」の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ低かった（0.8% vs 1.6%，100 PYE あたり 3.1 件 vs 8.1 件）。

「皮膚感染」，「感染性皮膚炎」および「ヘルペス性状湿疹」の PT を含む皮膚関連の「感染および寄生虫症」の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ低かった。本 SOC 内のすべての PT に、投与群間で臨床的に意味のある差はなかった。

皮膚および皮下組織障害

「皮膚および皮下組織障害」は、AD プールにおける初期投与期間で、2 番目に報告の多かった SOC であった。本 SOC 内の AE の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ低かった（23.0% vs 34.4%，100 PYE あたり 113.3 件 vs 189.4 件）。この差は「アトピー性皮膚炎」の PT に起因した（15.4% vs 26.2%，100 PYE あたり 68.0 件 vs 139.7 件）。「アトピー性皮膚炎」の SAE は、トラロキヌマブ投与群では 5 例、5 件報告されたのに対し、プラセボ投与群では 1 件のみであった（0.3% vs 0.2%，100 PYE あたり 0.9 件 vs 0.6 件）（詳細を 2.1.3.1 項に示す）。「脱毛症」の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高かった

（1.4% vs 0.8%，100 PYE あたり 5.1 件 vs 2.7 件；2.1.1.1.3 項に示す）。この差は、主に ECZTRA 3 試験において、「脱毛症」が、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群ではプラセボ + TCS 投与群に比べ高頻度であったことに起因する（2.4% vs 0.8%，100 PYE あたり 8.0 件 vs 2.6

件）。「脱毛症」（トラロキシマブ投与群 25 件およびプラセボ投与群 5 件）のいずれも、SAE または IMP の完全な中止に至った事象ではなかった。2 件（各投与群に 1 件）が重度であった。本 SOC 内のすべての PT に投与群間で、臨床的に意味のある差はなかった。

一般・全身障害および投与部位の状態

この AE の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキシマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高かった（12.4% vs 8.7%，100 PYE あたり 73.6 件 vs 48.1 件）。この不均衡は、注射部位反応（MedDRA 検索）の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率が、トラロキシマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高かったことによる（7.2% vs 3.0%，100 PYE あたり 51.5 件 vs 21.3 件；M5.3.5.3 ISS AD プール，表 3.5.8）。詳細を 2.1.6.8 項「注射部位反応」に示す。

神経系障害

この AE の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキシマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高かった（8.5% vs 6.3%，100 PYE あたり 39.5 件 vs 31.3 件）。高頻度報告された PT は「頭痛」および「浮動性めまい」で、トラロキシマブ投与群とプラセボ投与群の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、以下のとおりである（頭痛：4.6% および 3.9%，100 PYE あたり 21.6 件および 19.6 件，浮動性めまい：0.9% および 0.5%，100 PYE あたり 3.3 件および 2.3 件）。トラロキシマブ投与群では「錯感覚」が 11 例（0.7%），11 件報告された。これに対し、プラセボ投与群（0.2%）では 1 件のみであった。「片頭痛」はトラロキシマブ投与群の 10 例（0.5%），13 件に報告されたのに対し、プラセボ投与群（0.2%）では 1 件のみであった。「片頭痛」の不均衡は、主に ECZTRA 1 試験に起因する。「感覚鈍麻」はトラロキシマブ投与群の 9 例（0.5%），10 件にみられたが、プラセボ投与群（0.2%）では 1 件のみであった。「片頭痛」と「感覚鈍麻」に発現の傾向または経時的な事象の集積はなかった。重度の「片頭痛」1 件および IMP の完全な中止に至った「感覚鈍麻」1 件を除き、「錯感覚」，「片頭痛」および「感覚鈍麻」のいずれも軽度または中等度，非重篤であり，IMP の完全な中止には至らなかった。「錯感覚」，「片頭痛」および「感覚鈍麻」が報告された被験者の多くは IMP への措置を取ることなく回復した。本 SOC 内のすべての PT に投与群間で、臨床的に意味のある差はなかった。

眼障害

この AE の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキシマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高かった（6.9% vs 4.2%，100 PYE あたり 27.6 件 vs 18.7 件）。高頻度報告された PT は「アレルギー性結膜炎」で、調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率も、トラロキシマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高かった（2.0% vs 1.1%，100 PYE あたり 7.1 件 vs 4.3 件）。「結膜炎」，「角結膜炎」および「角膜炎」の詳細を 2.1.6.4 項に示す。「眼乾燥」，「眼瞼炎」，「流涙増加」および「角膜炎」の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキシマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高かった（「眼乾燥」：1.0% vs 0.6%，100 PYE あたり 3.5 件 vs 2.1 件；「眼瞼炎」：0.8% vs 0.3%，100 PYE あた

り 2.7 件 vs 1.1 件；「流涙増加」：0.5% vs 0.1%，100 PYE あたり 1.9 件 vs 0.5 件；「角膜炎」：0.5% vs 0.0%，100 PYE あたり 1.7 件 vs 0.0 件）。「眼乾燥」，「眼瞼炎」および「流涙増加」は，いずれの第 3 相試験でも一貫しており，不均衡はなかったが，「角膜炎」は一貫してトラロキヌマブ投与群のほうが，プラセボ投与群に比べ高かった（グローバルデータに基づく ADR に関する 2.1.8 項に示す）。本 SOC 内のすべての PT に投与群間で，臨床的に意味のある差はなかった。

良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）

この AE 調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は，トラロキヌマブ投与群のほうが，プラセボ投与群に比べわずかに高かった（1.7% vs 1.3%，100 PYE あたり 7.2 件 vs 5.7 件）。高頻度報告された PT は「皮膚乳頭腫」であった。「皮膚乳頭腫」は，トラロキヌマブ投与群の 12 例（0.6%），13 件に報告されたが，プラセボ投与群では 3 例（0.4%），3 件であった。いずれの「皮膚乳頭腫」も，SAE，重度の AE または IMP の完全な中止に至った事象ではなかった。「皮膚乳頭腫」は初期投与期間を通して発現しており，特定の発現の傾向または経時的な事象の集積はなかった。単剤投与プールの長期投与後，「皮膚乳頭腫」の 100 PYE あたりの発現率に経時的な上昇はなかった。この 100 PYE あたりの発現率は，初期投与期間に比べ，非盲検投与期間のほうが少なく，維持投与期間ではトラロキヌマブ Q2W 投与群ではなかった。以下の 4 例を除き，すべて 1 例，1 件の発現であった：

- 3 例に，それぞれ 2 件（初期投与期間 1 件，非盲検投与期間 1 件）の事象が発現した。このうち 2 例は初期投与期間のトラロキヌマブ投与中に 1 件，非盲検投与期間のトラロキヌマブ + 任意の TCS 投与中に 1 件発現した。別の 1 例では，初期投与期間のプラセボ投与中に 1 件，非盲検投与期間のトラロキヌマブ + 任意の TCS 投与中に 1 件発現した。
- 1 例，3 件の事象が認められ，このうち 2 件は初期投与期間（2 件目は 1 件目の 3 週間後）のトラロキヌマブ投与中，1 件は非盲検投与期間のトラロキヌマブ + 任意の TCS 投与中に発現した。

本 SOC 内の PT に投与群間で，不均衡はなかった。詳細を 2.1.6.5 項「悪性腫瘍」に示す。

2.1.5.2 単剤投与プール

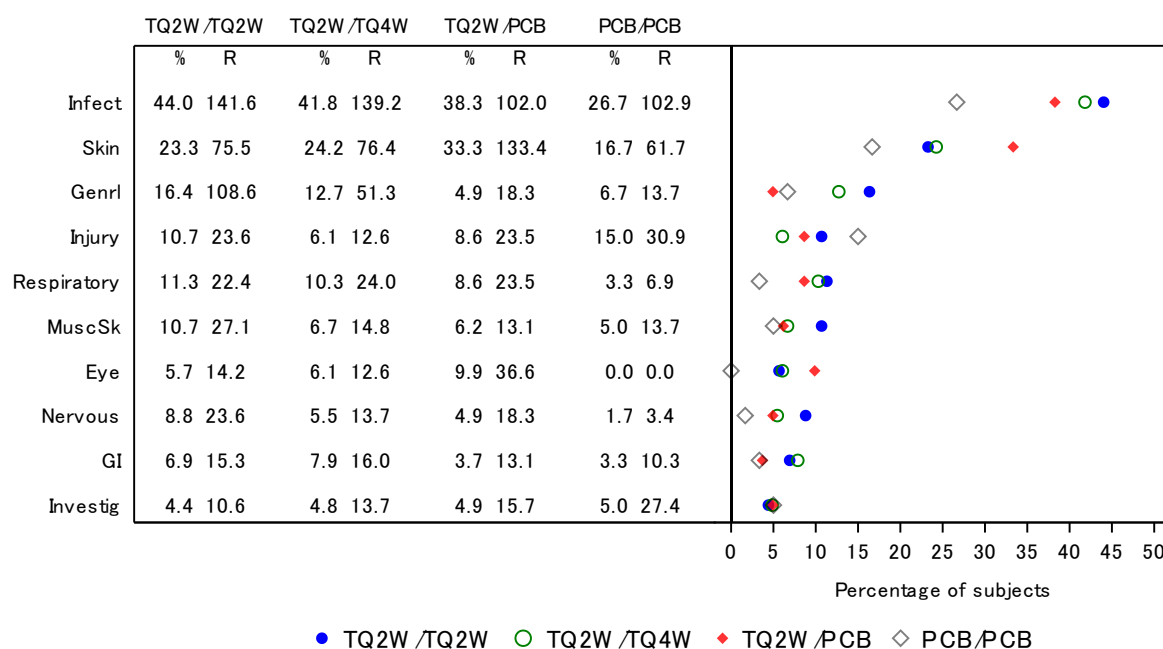
初期投与期間（Week 0～Week 16）

単剤投与プールの初期投与期間で，頻度の高かった SOC および他の注目すべき SOC の結果は，AD プールの初期投与期間の結果（2.1.5.1 項）とおおむね一致した。

維持投与期間（Week 16～Week 52）

単剤投与プールの維持投与期間の各投与群で頻度の高かった事象を SOC 別に Panel 70 に示す。これらの SOC は，AD プールおよび単剤投与プールの初期投与期間に特定された SOC と同様であった。

Panel 70 各投与群で頻度の高かった AE のドットプロット（SOC 別） - 維持投与期間 -
単剤投与プール - 維持投与安全性解析対象集団



% : Percentage of subjects with one or more events. R: Rate (number of events divided by patient years of exposure multiplied by 100). Abbreviations: See List of SOC and PT abbreviations.
TQ2W/TQ2W: Week 16 Tralokinumab responder - Tralokinumab every two weeks.
TQ2W/TQ4W: Week 16 Tralokinumab responder - Tralokinumab every four weeks.
TQ2W/PCB: Week 16 Tralokinumab responder - Placebo.
PCB/PCB: Week 16 Placebo responder - Placebo.

07JUL2021-LEO0BXE¥_m_dotplotsas¥_m_200830_dotplot_soc_main

Cross-reference: M2.7.4 ISS Mono pool Figure 2.5.4

「感染症および寄生虫症」，「皮膚および皮下組織障害」および「一般・全身障害および投与部位の状態」SOC内の事象が，高頻度報告された。頻度の高かった事象のSOC内で，100 PYEあたりの発現率は「一般・全身障害および投与部位の状態」および「傷害，中毒および処置合併症」SOCを除いて，維持投与期間のトラロキシマブ Q2W 投与群のほうが，初期投与期間のトラロキシマブ Q2W 投与群に比べ低かった，または同程度であった（以下に詳述）。「感染症および寄生虫症」および「一般・全身障害および投与部位の状態」SOCを除く各SOC内で，投与頻度に依存した傾向（AE頻度が Q2W > Q4W > プラセボに再無作為化された被験者の順に高い傾向）はみられなかった。さらに「神経系障害」SOC内のAEの100 PYEあたりの発現率は，トラロキシマブ Q2W 投与群のほうが，トラロキシマブ Q4W 投与群またはプラセボに再無作為化された群に比べ高かった（以下に詳述；M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 2.2.2 に示す）。

一般・全身障害および投与部位の状態

維持投与期間のトラロキシマブ Q2W 投与群のAEの100 PYEあたりの発現率は，初期投与期間のトラロキシマブ Q2W 投与群に比べ高かった（100 PYEあたり 108.6 件 vs 79.8 件）。さらにトラロキシマブ Q2W 投与群，トラロキシマブ Q4W 投与群およびプラセボに再無作為化された

群との間に、投与頻度に依存した傾向がみられた（すなわち、100 PYE あたりの発現率は Q2W > Q4W > プラセボに再無作為化された被験者の順に高かった；Panel 70）。高頻度報告された AE は「注射部位反応」および「注射部位紅斑」の PT であった。詳細を 2.1.6.8 項「注射部位反応」に示す。

傷害、中毒および処置合併症

維持投与期間のトラロキシマブ Q2W 投与群の AE の 100 PYE あたりの発現率は、初期投与期間のトラロキシマブ Q2W 投与群に比べわずかに高かった（100 PYE あたり 23.6 件 vs 19.5 件）。しかし、両投与期間でトラロキシマブ Q2W 投与群とプラセボ／プラセボに再無作為化された群との間の 100 PYE あたりの発現率は同程度であり、維持投与期間に事象の発現傾向または事象の集積はなかった。

神経系障害

本 SOC 内の AE の 100 PYE あたりの発現率は、トラロキシマブ Q2W 投与群（100 PYE あたり 23.6 件）のほうが、トラロキシマブ Q4W 投与群（100 PYE あたり 13.7 件）またはプラセボに再無作為化された群（100 PYE あたり 18.3 件）に比べ高かった。トラロキシマブ Q2W 投与群と Q4W 投与群の差は主に「頭痛」によるもので、トラロキシマブ Q4W 投与群（100 PYE あたり 4.6 件）に比べ、トラロキシマブ Q2W 投与群またはプラセボ投与群に再無作為化された群で高かった（100 PYE あたり 16.5 件および 15.7 件）。しかし、トラロキシマブ Q2W 投与群の「頭痛」の頻度は、維持投与期間と初期投与期間とで同程度であった（100 PYE あたり 16.5 件 vs 19.7 件）。

良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）

維持投与期間中の本 SOC 内の AE の発現数はわずかであった（トラロキシマブ Q2W 投与群：1 件、トラロキシマブ Q4W 投与群：5 例、5 件、プラセボへの再無作為化群：0 件）。2 例以上報告された AE の唯一の PT は「皮膚乳頭腫」（トラロキシマブ Q4W 投与群の 2 例、2 件）であり、トラロキシマブ Q2W 投与群ではなかった。いずれの「皮膚乳頭腫」も SAE、重度の AE または IMP の完全な中止に至った AE ではなかった。

トラロキシマブの非盲検投与

トラロキシマブ Q2W + 任意の TCS の投与を受けた非盲検投与期間中、高頻度報告された事象は、初期投与期間でも高頻度報告された事象と同じ SOC 内であった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 2.3.2）。さらに、非盲検投与時の各 SOC 内の AE の 100 PYE あたりの発現率は、初期投与期間のトラロキシマブ Q2W 投与群と同程度または低かった。

2.1.5.3 併用投与（ECZTRA 3 試験）

初期投与期間（Week 0～Week 16）

ECZTRA 3 試験の初期投与期間中に報告された AE の中で、頻度の高かった SOC [M5.3.5.1 ECZTRA 3 (v 24) , 表 7.3] は、AD プール（2.1.5.1 項）および単剤投与プール（2.1.5.2 項）の初期投与期間とおおむね一致した。しかし、ECZTRA 3 試験では「感染症および寄生虫症」および「胃腸障害」SOC 内の AE の頻度は、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高かったのに対し（以下に説明）、AD プールおよび単剤投与プールでは、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。ECZTRA 3 試験の初期投与期間における注目すべき他の SOC の結果 [M5.3.5.1 ECZTRA 3 (v 24) , 表 7.2] は、AD プール（2.1.5.1 項）および単剤投与プール（2.1.5.2 項）における初期投与期間とおおむね一致した。ECZTRA 3 試験と AD プール間の差は「神経系障害」および「臨床検査」で認められた（以下に詳述）。

感染症および寄生虫症

本 SOC 内の AE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群のほうが、プラセボ + TCS 投与群に比べ高かった（48.0% vs 37.3%, 100 PYE あたり 247.9 件 vs 192.4 件）。この差は、主に「上咽頭炎」（20.2% vs 10.3%, 100 PYE あたり 84.0 件 vs 44.8 件）および「結膜炎」（11.1% vs 3.2%, 100 PYE あたり 42.7 件 vs 10.5 件）の PT に起因しており、AD プールおよび単剤投与プールの初期投与期間でも、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高頻度で報告された。いずれの「上咽頭炎」も SAE、重度の AE または IMP の完全な中止に至った AE ではなかった。上気道感染および「結膜炎」の詳細をグローバルデータに基づく ADR に関する 2.1.8 項および 2.1.6.4 項「眼障害」に示す。

胃腸障害

本 SOC 内の AE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群のほうが、プラセボ + TCS 投与群に比べ高かった（10.7% vs 7.1%, 100 PYE あたり 41.3 件 vs 26.4 件）。この差は、主に「下痢」によるものであり（3.2% vs 1.6%, 100 PYE あたり 10.7 件 vs 5.3 件）、AD プール（Panel 37）および単剤投与プール（Panel 41）では、トラロキヌマブ投与群およびプラセボ投与群とで同程度であった。ECZTRA 3 試験における初期投与期間に報告されたいずれの「下痢」も、SAE、重度の AE または IMP の完全な中止に至った AE ではなかった。

神経系障害

本 SOC 内の AE の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、AD プールの結果と同様、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群のほうが、プラセボ + TCS 投与群に比べ高かった（11.5% vs 6.3%, 100 PYE あたり 49.3 件 vs 29.0 件）。しかし、高頻度報告された PT 「頭痛」および「浮動性めまい」の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、いずれもトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群のほうが、プラセボ + TCS 投与群に比べ高かった（「頭痛」：8.7% vs 4.8%, 100 PYE あたり 34.7 件 vs 23.7 件；「浮動性めまい」：1.6% vs 0.0%, 100 PYE あたり 5.3

件 vs 0.0 件）。対照的に、AD プールおよび単剤投与プールでは、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。ECZTRA 3 試験の初期投与期間でみられたいずれの「頭痛」および「浮動性めまい」も、SAE、重度の AE または IMP の完全な中止に至った AE ではなかった。

臨床検査

AD プールおよび単剤投与プールにおいて「臨床検査」SOC 内の AE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ低頻度であったが、ECZTRA 3 試験ではトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群のほうが、プラセボ投与群に比べわずかに高かった（2.4% vs 1.6%，100 PYE あたり 10.7 件 vs 5.3 件）。ECZTRA 3 試験では、本 SOC 内の以下の PT は、トラロキヌマブ投与群でのみ 2 例以上報告された：「好酸球数増加」[2 例（0.8%），2 件；好酸球が増加した被験者に関する 3.3.2 項に示す] および「血中ビリルビン増加」[2 例（0.8%），2 件]。「血中ビリルビン増加」の事象を発現した被験者のうち 1 例は、その 4 週前に「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」も発現していた。投与期間中、「血中ビリルビン増加」の 2 例に、肝疾患の徴候はなかった。

継続投与期間（Week 16～Week 32）

ECZTRA 3 試験の継続投与期間に、トラロキヌマブ + TCS 投与群全体で高頻度報告された SOC [被験者の 2%以上，M5.3.5.1 ECZTRA 3（v 24），表 7.35] は、初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群とおおむね一致した。

初期投与期間および継続投与期間の両者で高頻度報告された AE の SOC の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、継続投与期間のトラロキヌマブ + TCS 投与群全体のほうが、初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群と比べ低い、または同程度であった。唯一の例外は「臨床検査」SOC で、継続投与期間のトラロキヌマブ + TCS 投与群全体のほうが、初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群に比べ高かった（12 例，16 件 vs 6 例，8 件，5.2% vs 2.4%，100 PYE あたり 22.7 件 vs 10.7 件）。本 SOC 内の PT レベルでは、継続投与期間中にトラロキヌマブ + TCS 投与群全体の 3 例（1.3%），3 件に「血圧上昇」が報告された [M5.3.5.1 ECZTRA 3（v 24），表 7.35] が、初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群では、その報告はなかった。「血圧上昇」は、単剤投与プールの維持投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群および Q4W 投与群ではなかった。その他、ECZTRA 3 試験の両投与期間に「臨床検査」SOC 内の報告の差はなかった。

トラロキヌマブレスポンダーを対象に、継続投与期間のトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群とトラロキヌマブ Q4W + TCS 投与群を比較した場合、投与頻度に依存した傾向がみられた SOC（すなわち、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群のほうがトラロキヌマブ Q4W + TCS 投与群に比べ発現頻度および 100 PYE あたりの発現率が高い関係またはその逆の関係）は、単剤投与プールの維持投与期間と一致した [M5.3.5.1 ECZTRA 3（v 24），表 7.35]。

2.1.5.4 D2213C00001 試験（すべての被験者）

投与期間（Week 0～Week 12）

高頻度報告された AE は、「感染症および寄生虫症」の SOC 内で報告され、発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、すべての投与群で同程度であった（トラロキヌマブ投与群全体 vs プラセボ投与群：35.9% vs 33.3%，100 PYE あたり 223.8 件 vs 234.4 件）。この SOC 内で、トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群の両者で高頻度報告された PT は、「上咽頭炎」（トラロキヌマブ投与群全体 vs プラセボ投与群：13.1% vs 7.8%）および「上気道感染」（トラロキヌマブ投与群全体 vs プラセボ投与群：7.2% vs 5.9%）であった [M5.3.5.1 D2213C00001（v 24），表 7.2]。

2.1.5.4.1 安全性追跡調査期間（Week 12～Week 22）

安全性追跡調査期間では、投与期間と同様に、SOC「感染症および寄生虫症」内の AE が高頻度報告された。この SOC 内では、投与群間で PT の発現頻度にわずかな差が認められた。しかし、本 SOC 内の AE の発現頻度および 100 PYFU あたりの発現率は、トラロキヌマブが投与された被験者とプラセボが投与された被験者とで 100 PYFU あたりの発現率同程度であった（トラロキヌマブ投与群全体 vs プラセボ投与群：18.4% vs 20.9%，100 PYFU あたり 121.9 件 vs 181.7 件） [M5.3.5.1 D2213C00001（v 24），表 7.17]。

2.1.5.5 日本人被験者

J-ECZTRA 1

初期投与期間（Week 0～Week 16）

ECZTRA 1 試験の初期投与期間中、日本人被験者では「皮膚および皮下組織障害」，「感染症および寄生虫症」，「眼障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」および「胃腸障害」の SOC 内で、高頻度報告（各投与群で発現率が 10%以上）された（Panel 71）。これらの SOC を発現頻度の高い順に以下に記載する。注目すべき安全性領域は 2.1.6 項に詳述する。

ECZTRA 1 試験の日本人被験者に報告された高頻度報告された AE の SOC は、ECZTRA 1 試験のすべての被験者および単剤投与プールの初期投与期間のすべての被験者の結果とおおむね一致した。AE で多かった SOC は、日本人被験者では「皮膚および皮下組織障害」であったのに対し、ECZTRA 1 試験のすべての被験者および単剤投与プールのすべての被験者では「感染症および寄生虫症」であった。

Panel 71 各投与群で高頻度（10%以上）報告された AE - 初期投与期間 - J-ECZTRA 1 - 安全性解析対象集団

System organ class (SOC) Preferred term (PT)	Tralokinumab Q2W (n=96, PYE=28.75)				Placebo (n=31, PYE=9.53)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Any AEs	79	(82.3)	189	657.50	27	(87.1)	74	776.49
皮膚および皮下組織障害	55	(57.3)	57	198.29	18	(58.1)	22	230.85
感染症および寄生虫症	35	(36.5)	48	166.98	11	(35.5)	18	188.88
眼障害	13	(13.5)	15	52.18	2	(6.5)	3	31.48
一般・全身障害および投与部位の状態	12	(12.5)	20	69.58	1	(3.2)	4	41.97
胃腸障害	8	(8.3)	11	38.27	7	(22.6)	11	115.42

Q2W: Every 2 weeks. n: Number of subjects. PYE: Patient years of exposure. N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. E: Number of adverse events. R: Rate (number of events divided by patient years of exposure multiplied by 100). Classification according to MedDRA 24.0.

08JUL2021-LEO0BXE\T_AD_AE_INIT.sas\t_300020_ae_soc_pt_init

Cross-reference: Modified from M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24) Table 7.2

皮膚および皮下組織障害

初期投与期間の日本人被験者では、「皮膚および皮下組織障害」の SOC 内の AE が、高頻度報告された。この SOC 内で報告された AE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキシマブ投与群のほうが、プラセボ投与群と比べ 100 PYE あたりの発現率わずかに低かった（Panel 71）。両投与群とも、PT「アトピー性皮膚炎」が主な事象であった [53.1% vs 48.4%, 100 PYE あたり 177.4 件 vs 188.9 件 ; M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24) , 表 7.2]。「アトピー性皮膚炎」の SAE が、トラロキシマブ投与群に 2 例、2 件報告された（詳細を 2.1.3.5 項に示す）。SOC「皮膚および皮下組織障害」における他の PT は、2 例に報告された「脱毛症」を除き、各 1 件の事象であった [M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24) , 表 7.2]。

感染症および寄生虫症

SOC「感染症および寄生虫症」は、初期投与期間に日本人被験者で報告された AE のうち、2 番目に頻度が高かった SOC であった。「感染症および寄生虫症」の AE の発現頻度は、SOC レベルではトラロキシマブ投与群と、プラセボ投与群とで同程度であったが、100 PYE あたりの発現率は、トラロキシマブ投与群のほうが、わずかに低かった（Panel 71）。「上咽頭炎」は、トラロキシマブ投与群のほうが、プラセボ投与群と比べ高頻度であった [12.5% vs 6.5%, 100 PYE あたり 48.7 件 vs 21.0 件 ; M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24) , 表 7.2]。1 例を超える被験者から報告された PT「毛包炎」, 「結膜炎」, 「ヘルペス性状湿疹」および「インフルエンザ」では、発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキシマブ投与群とプラセボ投与群で、同程度であった。初期投与期間に「感染症および寄生虫症」の SOC 内で日本人被験者に報告された AE はいずれも SAE ではなかった。

眼障害

「眼障害」の SOC 内の AE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高かった（Panel 71）。PT「アレルギー性結膜炎」および「眼瞼炎」がこの不均衡の主な原因であった〔M5.3.5.1 J-ECZTRA 1（v 24），表 7.2〕。初期投与期間中に日本人被験者に SOC「眼障害」で報告された AE は、いずれも SAE ではなかった。眼障害は注目すべき安全性領域であり，2.1.6.4.6 項に詳述する。

一般・全身障害および投与部位の状態

「一般・全身障害および投与部位の状態」の SOC 内の AE は，トラロキヌマブ投与群のほうがプラセボ投与群に比べて高い発現頻度および 100 PYE あたりの発現率で報告された（Panel 71）。この不均衡は，主に PT「注射部位反応」によるものであった〔M5.3.5.1 J-ECZTRA 1（v 24），表 7.2〕。初期投与期間に SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」で日本人被験者に報告された PT は，いずれも SAE ではなかった。注射部位反応は注目すべき安全性領域であり，2.1.6.8.6 項に詳述する。

胃腸障害

「胃腸障害」の SOC 内の AE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は，トラロキヌマブ投与群のほうが，プラセボ投与群に比べ低かった（Panel 71）。PT「齲歯」，「悪心」および「下痢」の発現頻度および 100 人年あたり発現率は，プラセボ投与群のほうが，トラロキヌマブ投与群に比べ 100 PYE あたりの発現率高かった。初期投与期間に SOC「胃腸障害」で日本人被験者に報告された PT は，いずれも SAE ではなかった。

維持投与期間（Week 16～Week 52）

維持投与期間中，「感染症および寄生虫症」，「皮膚および皮下組織障害」，「眼障害」，「傷害，中毒および処置合併症」，「筋骨格系および結合組織障害」および「一般・全身障害および投与部位の状態」の SOC 内で，AE は高頻度報告（すべてのトラロキヌマブ投与群で 10%以上）された（Panel 72）。注目すべき安全性領域を 2.1.6 項に詳述する。

ECZTRA 1 試験の日本人被験者で頻度の高かった SOC は，ECZTRA 1 試験および単剤投与プールの維持投与期間におけるすべての被験者の結果とおおむね一致した。しかし，初期投与期間と比べ，維持投与期間中では，日本人被験者に PT「注射部位反応」の報告はなく，SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」はトラロキヌマブ Q2W 投与時に頻度の高かった SOC ではなかった。いずれの投与群でも，被験者は少なく，また総曝露量も相対的に少なかった。プラセボ投与群の例数は 6 例にすぎず，被験者 1 例が占める割合は 10%以上に相当する。したがって，維持投与期間のこれらの結果は慎重に解釈する必要がある。

Panel 72 各投与群で高頻度（10%以上）報告された AE（SOC 別） - 維持投与期間 - J-ECZTRA 1 試験 - 維持投与安全性解析対象集団

System organ class (SOC) Preferred term (PT)	Week 16 Tralokinumab responders								Week 16 Placebo responders							
	Tralokinumab Q2W (n=11, PYE=6.5)				Tralokinumab Q4W (n=16, PYE=9.92)				Placebo (n=6, PYE=3.54)				Placebo (n=6, PYE=2.88)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Any AEs	9	(81.8)	25	384.50	10	(62.5)	39	393.32	6	(100.0)	12	338.52	5	(83.3)	7	242.66
感染症および寄生虫症	4	(36.4)	8	123.04	6	(37.5)	13	131.11	2	(33.3)	2	56.42	1	(16.7)	3	104.00
皮膚および皮下組織障害	3	(27.3)	4	61.52	6	(37.5)	8	80.68	5	(83.3)	5	141.05	2	(33.3)	2	69.33
眼障害	3	(27.3)	4	61.52	0				1	(16.7)	1	28.21	0			
傷害、中毒および処置合併症	2	(18.2)	2	30.76	2	(12.5)	2	20.17	1	(16.7)	1	28.21	1	(16.7)	1	34.67
筋骨格系および結合組織障害	2	(18.2)	2	30.76	2	(12.5)	2	20.17	1	(16.7)	1	28.21	0			
一般・全身障害および投与部位の状態	0				3	(18.8)	11	110.94	0				0			

AEs collected during the exposure time in the maintenance treatment period are shown. Q2W: Every 2 weeks. Q4W: Every 4 weeks. n: Number of subjects. PYE: Patient years of exposure. N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. E: Number of adverse events. R: Rate (number of events divided by patient years of exposure multiplied by 100). Classification according to MedDRA 24.0.

08JUL2021-LEO0BXE\T_AD_AE_CONT.sas\t_300250_ae_soc_pt_main

Cross-reference: Modified from M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24) Table 7.32

トラロキヌマブによる非盲検投与

非盲検投与期間中、高頻度報告（10%以上の発現率）された AE は、初期投与期間に比べて、より多くの SOC 内で報告された（Panel 73）。

初期投与期間に高頻度報告された「皮膚および皮下組織障害」、「感染症および寄生虫症」、「眼障害」および「一般・全身障害および投与部位の状態」の SOC の 100 PYE あたりの発現率は、非盲検投与期間 100 PYE あたりの発現率のほうが低かった。

ECZTRA 1 試験の日本人被験者に報告された AE で頻度の高かった SOC は、ECZTRA 1 試験のすべての被験者および単剤投与プールのすべての被験者の非盲検投与期間の結果とおおむね一致した。

Panel 73 高頻度（10%以上）報告された AE（SOC 別） - 非盲検投与期間 -
J-ECZTRA 1 - 安全性解析対象集団

System organ class (SOC) Preferred term (PT)	Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=89, PYE=72.92)			
	N	(%)	E	R
Any AEs	76	(85.4)	313	429.22
感染症および寄生虫症	53	(59.6)	112	153.59
皮膚および皮下組織障害	30	(33.7)	44	60.34
胃腸障害	16	(18.0)	21	28.80
一般・全身障害および投与部位の状態	13	(14.6)	44	60.34
筋骨格系および結合組織障害	13	(14.6)	16	21.94
眼障害	11	(12.4)	14	19.20
傷害、中毒および処置合併症	9	(10.1)	10	13.71

Q2W: Every 2 weeks. Q4W: Every 4 weeks. TCS: Topical corticosteroid.

n: Number of subjects. PYE: Patient years of exposure.

N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. E: Number of adverse events.

R: Rate (number of events divided by patient years of exposure multiplied by 100). Classification according to MedDRA 24.0.

08JUL2021-LEO0BXE\T_AD_AE_ENTIRE.sas\t_300480_ae_soc_pt_all

Cross-reference: Modified from M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24) Table 7.62

J-ECZTEND

投与期間

J-ECZTEND で報告された AE のうち、頻度の高かった SOC は、ECZTRA 1 試験の日本人被験者における初期投与期間および非盲検投与期間の SOC とおおむね一致した（上述）。一方、100

PYE あたりの発現率は、J-ECZTEND のほうがおおむね低かった。高頻度報告（10%以上）された SOC を Panel 74 に示す。これらを、SOC および PT、重度の AE、SAE および IMP の完全な中止に至った AE 別に要約した M5.3.5.2 J-ECZTEND（v 24）、表 9.2、9.3、9.9、9.11、9.12 および Listing 7.1 の情報に基づき、発現頻度の高い順に以下に示す。適応症、投与経路およびクラスエフェクトに基づき特定した他の注目すべき安全性領域を評価し、2.1.6 項に詳述する。

Panel 74 高頻度（10%以上）報告された AE（SOC 別） - 投与期間 - J-ECZTEND 試験 - 安全性解析対象集団

System organ class	Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=86, PYE=139.92)			
	N	(%)	E	R
All AEs	71	(82.6)	287	205.1
感染症および寄生虫症	49	(57.0)	114	81.48
皮膚および皮下組織障害	32	(37.2)	41	29.30
胃腸障害	19	(22.1)	23	16.44
傷害、中毒および処置合併症	15	(17.4)	15	10.72
眼障害	14	(16.3)	23	16.44
筋骨格系および結合組織障害	11	(12.8)	15	10.72
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	(10.5)	14	10.01
一般・全身障害および投与部位の状態	9	(10.5)	12	8.581/30804

AE: Adverse event. AEs collected during the exposure time are shown. Classification according to MedDRA 24.0. Q2W: every 2 weeks. TCS: Topical corticosteroid(s). n: Number of subjects in analysis set. PYE: Patient years of exposure in J-ECZTEND. N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. E: Number of adverse events. R: Rate = AEs/100*PYE.

07JUL21:12:23:54 lp0162-iss t_300020_ae_soc_pt_trt.txt

Cross-reference: Modified from M5.3.5.2 J-ECZTEND (v 24) Table 9.2

感染症および寄生虫症

J-ECZTEND のトラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS 投与群で、SOC「感染症および寄生虫症」の AE が、49 例、114 件報告された。100 PYE あたりの発現率（100 PYE あたり 81.5 件）は、J-ECZTRA 1 の初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群および非盲検投与期間のトラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS 投与群に比べて低かった（100 PYE あたりそれぞれ 167.0 件および 153.6 件）。

「感染症および寄生虫症」の SOC 内で報告された頻度が高かった PT は、「上咽頭炎」、「インフルエンザ」、「毛包炎」、「ヘルペス性状湿疹」および「帯状疱疹」であった。SOC 内の

事象のいずれも重度ではなく、IMP の完全な中止には至らなかった。「細菌性関節炎」の 1 事象（2.1.6.6.3 項に示す）は SAE として報告された。

皮膚および皮下組織障害

J-ECZTEND のトラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS 投与群で、SOC「皮膚および皮下組織障害」の AE が、32 例、41 件報告された。J-ECZTEND における 100 PYE あたりの発現率（100 PYE あたり 29.3 件）は、J-ECZTRA 1 試験の初期投与期間におけるトラロキヌマブ Q2W 投与群および非盲検投与期間におけるトラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS 投与群に比べて低かった（100 PYE あたり 198.3 件および 60.4 件）。

「皮膚および皮下組織障害」の SOC 内で頻度の高かった PT は、「アトピー性皮膚炎」、「ざ瘡」および「皮膚嚢腫」であった。これらの事象は、いずれも IMP の完全な中止には至らなかった。「アトピー性皮膚炎」の 3 例、4 件は重度と判断された。「アトピー性皮膚炎」（報告用語：アトピー性皮膚炎の増悪）のうち、1 件は中等度の SAE で（2.1.6.6.3 項に示す）、IMP との関連はないと判断され、転帰は回復／消失であった。

胃腸障害

J-ECZTEND のトラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS 投与群で、SOC「胃腸障害」の AE が、19 例、23 件報告された。J-ECZTEND における 100 PYE あたりの発現率（100 PYE あたり 16.4 件）は、J-ECZTRA 1 における初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群および非盲検投与期間のトラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS 投与群に比べて低かった（100 PYE あたり 38.3 件および 28.8 件）。

「胃腸障害」の SOC 内で頻度の高かった PT は、「齲歯」、「便秘」および「下痢」であった。本 SOC 内のこれらの事象は、いずれも SAE、重度の AE または IMP の完全な中止に至った AE ではなかった。

傷害、中毒および処置合併症

J-ECZTEND のトラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS 投与群で、SOC「傷害、中毒および処置合併症」の AE が、15 例、15 件報告された。J-ECZTEND における 100 PYE あたりの発現率（100 PYE あたり 10.7 件）は、J-ECZTRA 1 の初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群に比べて低く、非盲検投与期間のトラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS 投与群と同程度であった（100 PYE あたり 24.4 件および 13.7 件）。

「傷害・中毒および処置合併症」の SOC 内で高頻度発現した PT は、「挫傷」および「製品適用過誤」であった。本 SOC 内の事象は、いずれも重度の AE ではなく、いずれも IMP の完全な中止には至らなかった。「挫傷」（報告用語：頭部の内出血）1 件は中等度の SAE であったが、IMP との関連はないと判断され、転帰は回復／消失であった [M5.3.5.2 J-ECZTEND (v 24), Listing 7.3]。

眼障害

J-ECZTEND のトラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS 投与群で、SOC「眼障害」の AE が、14 例、23 件報告された。J-ECZTEND における 100 PYE あたりの発現率（100 PYE あたり 16.4 件）は、J-ECZTRA 1 の初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群に比べて低く、非盲検投与期間のトラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS 投与群に比べてわずかに低かった（100 PYE あたり 52.2 件および 19.2 件）。

「眼障害」の SOC 内で頻度が高かった PT は、「アレルギー性結膜炎」、「アトピー性白内障」、「アトピー性角結膜炎」、「白内障」および「ドライアイ」であった。本 SOC 内の事象は、いずれも重度ではなく、IMP の完全な中止には至らなかった。2 件は SAE であり、「アトピー性白内障」（報告用語：アトピー性白内障の増悪）が 1 件、および「白内障」（報告用語：老人性白内障）が 1 件であった。いずれも中等度で、IMP との関連なしと判断され、転帰は回復／消失であった。眼障害は注目すべき安全性領域であり、2.1.6.4.6 項に記載する。

筋骨格系および結合組織障害

J-ECZTEND のトラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS 投与群で、SOC「筋骨格系および結合組織障害」の AE が、11 例、15 件報告された。J-ECZTEND における 100 PYE あたりの発現率（100 PYE あたり 10.7 件）は、J-ECZTRA 1 の初期投与期間におけるトラロキヌマブ Q2W 投与群および非盲検投与期間におけるトラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS 投与群（100 PYE あたり 27.8 件および 21.9 件）に比べて低かった。

「筋骨格系および結合組織障害」の SOC 内で頻度の高かった PT は、「関節炎」（6 例、6 件）および「椎間板突出」（3 例、3 件）であった。本 SOC 内のいずれも、SAE、重度の AE、または IMP の完全な中止に至る AE ではなかった。

呼吸器、胸郭および縦隔障害

J-ECZTEND のトラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS 投与群で、SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の AE が、9 例、14 件報告された。J-ECZTEND における 100 PYE あたりの発現率（100 PYE あたり 10.0 件）は、J-ECZTRA 1 の初期投与期間におけるトラロキヌマブ Q2W 投与群に比べて低く、非盲検投与期間におけるトラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS 投与群と同程度であった（100 PYE あたり 31.3 件および 6.9 件）。

「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の SOC 内で頻度の高かった PT は、「上気道の炎症」および「アレルギー性鼻炎」であった。本 SOC 内の事象は、いずれも重度の AE または IMP の完全な中止に至る AE ではなかった。1 件の「睡眠時無呼吸症候群」（報告用語：閉塞性の睡眠時無呼吸症候群）が軽度の SAE であり、IMP との関連なしと判断され、転帰はデータカットオフ時点で「未回復／未消失」であった。

一般・全身障害および投与部位の状態

J-ECZTEND のトラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS 投与群で、SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」の AE が、9 例、12 件報告された。100 PYE あたりの発現率（100 PYE あたり 8.6 件）は、J-ECZTRA 1 の初期投与期間におけるトラロキヌマブ Q2W 投与群および非盲検投与期間におけるトラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS 投与群に比べて低かった（100 PYE あたり 69.6 件および 60.3 件）。

「一般・全身障害および投与部位の状態」の SOC 内で頻度の高かった PT は、「注射部位反応」および「発熱」であった。本 SOC 内の事象は、いずれも SAE、重度の AE または IMP の完全な中止に至る AE ではなかった。注射部位反応は注目すべき安全性領域であり、2.1.6.8.6 項に記載する。

安全性追跡調査期間

J-ECZTEND の安全性追跡調査期間に、AE が 10 例中 2 例、7 件報告された [M5.3.5.2 J-ECZTEND (v 24), 表 9.29 および 9.30]。これらの AE は各 1 件の PT として報告され、5 件は「感染症および寄生虫症」、1 件は「眼障害」および 1 件は「良性、悪性および詳細不明の新生物」の SOC 内の事象であった。5 件は軽度、1 件は中等度あった。1 件は重度かつ重篤であった (PT「膿痂疹」、2.1.6.1.6 項に示す)。これらはいずれもトラロキヌマブと関連はないと評価され、データカットオフ時点ですべて回復または軽快していた。

ECZTRA 8 試験

投与期間 (Week 0~Week 16)

ECZTRA 8 試験で発現頻度が高かった AE の SOC を Panel 75 に示す。発現頻度の高かった AE の SOC (トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群の被験者の 10%以上) の順序 (発現頻度の降順) は、ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験で全体的に同様であった (Panel 75)。

ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験の両試験において、SOC「感染症および寄生虫症」の AE を発現した被験者の割合が最も高かった。ECZTRA 8 試験では、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群における発現頻度はプラセボ + TCS 投与群よりも低かったが、両投与群の 100PYE あたりの発現率は同程度であった (Panel 75)。ECZTRA 8 試験では ECZTRA 3 試験と比較して、発現頻度、100PYE あたりの発現率ともに低かった。

2 番目に報告が多かった SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」の AE であった。ECZTRA 8 試験 (トラロキヌマブ + TCS 投与群でのみ報告) および ECZTRA 3 試験のいずれにおいても、主に注射部位反応関連の事象により、プラセボ + TCS 投与群と比較してトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群の発現頻度および 100PYE あたりの発現率が高かった。注射部位反応は注目すべき安全性領域であり、2.1.6.8.6 項で評価する。

SOC「皮膚および皮下組織障害」について、ECZTRA 8 試験では ECZTRA 3 試験と比較して発現頻度および 100PYE あたりの発現率が高かったが、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群はプラ

セボ + TCS 投与群と比較して発現頻度および 100PYE あたりの発現率が低かったため安全性の懸念はないと考えられる。

ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験における SOC「胃腸障害」に臨床的に意味がある差は見られず、残りの 2 つの SOC（「呼吸器、胸郭および縦隔障害」および「神経系障害」）では、AE が報告されたのは ECZTRA 8 試験の被験者の 10%未満であった（Panel 75）。

ECZTRA 3 試験における SOC 別の AE を AD プールおよび単剤投与プールと比較した解析結果を 2.1.5.3 項に示す。

Panel 75 SOC 別 AE（被験者の 10%超）の要約 - 投与期間 - ECZTRA 8 試験および ECZTRA 3 試験 - 安全性解析対象集団

System organ class (SOC)	ECZTRA 8								ECZTRA 3							
	Tralokinumab Q2W + TCS (n=53, PYE=16.34)				Placebo + TCS (n=53, PYE=16.23)				Tralokinumab Q2W + TCS (n=252, PYE=75.03)				Placebo + TCS (n=126, PYE=37.94)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Any AEs	38	(71.7)	99	605.9	34	(64.2)	54	332.8	182	(72.2)	509	678.4	85	(67.5)	185	487.6
感染症および寄生虫症	12	(22.6)	19	116.3	16	(30.2)	18	110.9	121	(48.0)	186	247.9	47	(37.3)	73	192.4
一般・全身障害および 投与部位の状態	11	(20.8)	30	183.6					44	(17.5)	67	89.3	12	(9.5)	13	34.3
皮膚および皮下組織障害	9	(17.0)	10	61.2	11	(20.8)	14	86.3	30	(11.9)	37	49.3	24	(19.0)	28	73.8
胃腸障害	7	(13.2)	8	49.0	5	(9.4)	6	37.0	27	(10.7)	31	41.3	9	(7.1)	10	26.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(3.8)	2	12.2					29	(11.5)	39	52.0	12	(9.5)	14	36.9
神経系障害	1	(1.9)	1	6.1	3	(5.7)	3	18.5	29	(11.5)	37	49.3	8	(6.3)	11	29.0

AEs collected during the exposure time in the treatment (ECZTRA 8) and initial treatment (ECZTRA 3) periods are shown. Q2W: Every 2 weeks. TCS: Topical corticosteroid. n: Number of subjects. PYE: Patient years of exposure. N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. E: Number of adverse events. R: Rate (number of events divided by patient years of exposure multiplied by 100). Classification according to MedDRA 24.0.

20DEC2021-LEO0BXE\T_JP_AE.sas\t_jp_300010_ae_socpt_init

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8 Table 3.1.2

J-D2213C00001

投与期間（Week 0～Week 12）

日本人被験者数は相対的に少なく、事象がほとんどなかったため、投与群間の差は慎重に解釈する必要がある。日本人被験者数は少なかったにもかかわらず、報告された AE から、D2213C00001 試験の日本人被験者と、すべての被験者間または投与群間で差はなかった。

高頻度報告された AE は「感染症および寄生虫症」の SOC 内で発現し、トラロキヌマブ 45 mg 投与群の 2 例、2 件、トラロキヌマブ 300 mg 投与群に 1 件、プラセボ投与群の 3 例、5 件に報告された。トラロキヌマブ 45 mg 投与群の 1 例、3 件の「蕁麻疹」、およびプラセボ投与群の 1 例、2 件の「上咽頭炎」を除き、AE は 1 件の PT として報告された [M5.3.5.1 J-D2213C00001 (v 24) , 表 7.3] 。

安全性追跡調査期間（Week 12～Week 22）

日本人対象集団において、トラロキヌマブ 45 mg が投与された 2 例、5 件（SOC「臨床検査」および「感染症および寄生虫症」）、トラロキヌマブ 300 mg が投与された 2 例、2 件（SOC「感染症および寄生虫症」）、およびプラセボが投与された 2 例、2 件（SOC「皮膚および皮下組織障害」）に、AE が報告された [M5.3.5.1 J-D2213C00001 (v 24) , 表 7.17] 。

2.1.5.6 喘息プール

投与期間（Week 0～Week 52）

喘息プールにおいて、投与期間中、高頻度報告された AE（投与群で調整済み発現率が 20%以上）の SOC は以下のとおりであった：

- 「感染症および寄生虫症」：トラロキヌマブ投与群全体とプラセボ投与群全体で調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、同程度（47.8% vs 45.8%, 100 PYE あたり 107.8 件 vs 121.5 件；「ウイルス性上気道感染」および「上気道感染」がトラロキヌマブ投与群全体およびプラセボ投与群全体の双方で多く発現した）。
- 「呼吸器、胸郭および縦隔障害」：トラロキヌマブ投与群全体とプラセボ投与群全体で調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、同程度（27.2% vs 28.7%, 100 PYE あたり 58.1 件 vs 66.7 件；主に「喘息」）。
- 「一般・全身障害および投与部位の状態」：トラロキヌマブ投与群全体がプラセボ投与群全体に比べ調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は高かった（20.5% vs 9.4%, 100 PYE あたり 90.1 件 vs 47.8 件；主に注射部位反応）。

詳細を M5.3.5.3「その他の適応症」2.1.5 項に示す。

2.1.5.7 器官系または症候群別の有害事象についての要約および結論

グローバルデータ

AD プール、単剤投与プール、ECZTRA 3 試験および喘息プールのグローバルの結果を踏まえ、器官系別または症候群別の AE について、以下のように結論付けた：

AE は、「感染症および寄生虫症」、「皮膚および皮下組織障害」および「一般・全身障害および投与部位の状態」SOC 内で高頻度報告された：

- 「感染症および寄生虫症」：発現頻度は、トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群との間で同程度であったが、トラロキヌマブ + TCS 投与群のほうが、プラセボ + TCS 投与群に比べ頻度は高かった。高頻度報告された PT は「ウイルス性上気道感染」、「上気道感染」および「結膜炎」で、（TCS の使用の有無を問わず）トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高頻度報告された。
- 「皮膚および皮下組織障害」：主に「アトピー性皮膚炎」に起因しており、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ低頻度であった。
- 「一般・全身障害および投与部位の状態」：主に「注射部位反応」に起因しており、トラロキヌマブ投与群のほうがプラセボ投与群に比べ高頻度であった。

「眼障害」SOC において、トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群との間で臨床的に意味のある差が認められた。この SOC 内の AE は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高頻度であった。これは「アレルギー性結膜炎」および「角膜炎」が、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ一貫して高頻度報告されたことによる。

SOC 別 AE の結果から、TCS の使用の有無によらず、Week 16～Week 52 までトラロキヌマブを長期投与しても発現頻度の上昇はなかった。

トラロキヌマブ Q2W 投与群と Q4W 投与群を比較すると、「感染症および寄生虫症」および「一般・全身障害および投与部位の状態」SOC 内の AE は、トラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが、Q4W 投与群に比べ高頻度であった。これは、それぞれ「上気道感染」および「注射部位反応」の事象の多さによるものであった。他の SOC については、トラロキヌマブ Q2W 投与群と Q4W 投与群を比較しても明らかな差はなかった。

喘息プールにおける器官系または症候群別の AE の結果は、AD と喘息試験対象集団間の病因および疾患特性の差を考慮すると、AD 対象試験とおおむね一致した。しかし AD では、「眼障害」SOC 内では、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高頻度であったが、喘息プールではそのような結果はみられなかった。

結論として、器官系または症候群別の AE の評価結果は、PT 別の AE の評価結果と同様であった。AE 発現頻度は、「感染症および寄生虫症」SOC 内ではトラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群とで同程度、「皮膚および皮下組織障害」ではトラロキヌマブ投与群のほうが低く、「一般・全身障害および投与部位の状態」ではトラロキヌマブ投与群のほうが高頻度であった。

日本人データ

ECZTRA 1 試験の日本人被験者に報告された AE で、頻度が高かった SOC は、ECZTRA 1 試験および単剤投与プールのすべての被験者の結果とおおむね一致した。しかし、初期投与期間において、日本人被験者の AE でよくみられた SOC は「皮膚および皮下組織障害」であった。これに対し、ECZTRA 1 試験および単剤投与プールのすべての被験者では、「感染症および寄生虫症」であった。この違いは、主に PT「アトピー性皮膚炎」によるものであった。ECZTRA 1 試験のすべての被験者では、PT「結膜炎」（「感染症および寄生虫症」の SOC 内）が、トラロキシマブ Q2W 投与群では、プラセボ投与群に比べ、高頻度報告されたが、日本人被験者ではこのような結果でなかった。

SOC「眼障害」内の事象は、ECZTRA 1 試験の日本人被験者とすべての被験者のいずれにおいても、トラロキシマブ Q2W 投与群のほうが、プラセボ投与群に比べて高頻度報告されたが、その差は、すべての被験者に比べて、日本人被験者の方が大きかった。日本人被験者における差は、主に PT「アレルギー性結膜炎」および「眼瞼炎」によるものであった。

J-ECZTEND 期間中に報告された AE で頻度の高かった SOC は、ECZTRA 1 試験の初期投与期間および非盲検投与期間のそれとおおむね一致した。ただし、100 PYE あたりの発現率は J-ECZTEND のほうでおおむね低かった。

ECZTRA 8 試験の日本人被験者において発現頻度の高かった AE の SOC は、国際共同試験である ECZTRA 3 試験の結果とおおむね一致していた。

2.1.6 注目すべき安全性領域

2.1.6.1 全身療法が必要な皮膚感染

2.1.6.1.1 背景および方法

皮膚感染は、中等症から重症の AD 患者に生じる主な合併症である。皮膚バリア機能の低下、抗菌ペプチドの発現の低下および Th2 優位の免疫応答のすべてが、AD 患者がウイルスや細菌の双方に感染しやすくなるような感受性を高めるリスク因子と考えられる（Sun and Ong 2017）。皮膚微生物叢の遺伝子塩基配列決定解析により、AD 再燃時には微生物の多様性が低下し、皮疹部に典型的に黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）が豊富になることが示された（Paller et al. 2019）。実際、AD 患者の 80～100%の活動性病変に *S. aureus* のコロニー形成がみられるのに対して、正常人では *S. aureus* のコロニー形成は 5～30%にすぎない（Breuer et al. 2001）。*S. aureus* のコロニー形成は、*S. aureus* による皮膚感染（膿疱疹および蜂巣炎）および AD の増悪につながるおそれがある（Bunikowski et al. 1999; Sun and Ong 2017）。

すべての ECZTRA 試験および D2213C00001 試験の治験実施計画書では、無作為化前 4 週間以内に、以下に規定するいずれかの臨床的に意味のある感染症の既往歴がある患者を対象から除外した：(i) 全身性感染症、(ii) 抗生剤、抗ウイルス薬または抗真菌薬の非経口（静脈内または筋肉内）投与を必要とする重篤な皮膚感染症。また、無作為化前 1 週間以内に、活動性皮膚感染の既往歴のある患者も ECZTRA 試験の対象から除外した。

ECZTRA 試験および ECZTEND 試験のすべての治験実施計画書で、全身療法が必要な皮膚感染を AESI と定義した。1.1.3.6 項に記載するとおり、全身療法が必要な皮膚感染の事象は、AE フォーム（ECZTRA 試験）の AESI の有無（チェック印）または Panel 76 に規定した MedDRA 検索（D2213C00001 試験）により記録した。

Panel 76 全身療法が必要な皮膚感染についての MedDRA 検索

HLTs (MedDRA code)	Description of search string in database
皮膚・皮下組織細菌感染 (secondary terms) (10040788)	[Action taken = medication] (AE.AEACNOTH = “concomitant medication”)
PTs (MedDRA code)	AND
ボレリア感染 (10061591) 水疱性膿痂疹 (10006563) 男性外性器蜂巣炎 (10064929) 感染性皮膚炎 (10012470) 膿痂疹性湿疹 (10051890) 感染性湿疹 (10014199) 細菌性外耳炎 (10065179) 眼窩周囲蜂巣炎 (10057182) 皮膚感染 (10040872) ブドウ球菌感染 (10058080) ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (10041929) 女性外陰部蜂巣炎 (10047752) 細菌性創感染 (10065240) シュードモナス性創感染 (10059444) ブドウ球菌性創感染 (10059442)	[Concomitant medication = ATC codes J01, J02, J04 or J05] (QVAL for SUPPCM.CMATC2CD = “J01” OR “J02” OR “J04” OR “J05”) AND [Route of administration = IV, IM, SC, oral, other or missing] (CM.CMROUTE = “INTRAVENOUS” OR “INTRAMUSCULAR” OR “SUBCUTANEOUS” OR “ORAL” OR “OTHER” OR “ ”)

Abbreviations: ATC = anatomical therapeutic chemical; HLT = higher-level term; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term

Notes: This search was applied to the AEs reported in the dose-finding trial.

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS SAP Appendix: MedDRA searches (v 24) Table 4

2.1.6.1.2 AD プール

初期投与期間（Week 0～Week 16）

全体として、初期投与期間に AESI として報告された全身療法が必要な皮膚感染の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ低かった（2.6% vs 5.5%, 100 PYE あたり 9.7 件 vs 22.8 件）（Panel 77）。

Panel 77 全身療法が必要な皮膚感染の SOC および PT 別の概要 - 初期投与期間 - AD プール
- 調整済み併合データ - 安全性解析対象集団

System Organ Class (SOC) Preferred term (PT)	Tralokinumab Total (n=1605, PYE=473.2)				Placebo Total (n=680, PYE=193.1)			
	N	(adj.%)	E	(adj.R)	N	(adj.%)	E	(adj.R)
Any AEs	42	(2.6)	46	9.7	35	(5.5)	42	22.8
感染症および寄生虫症	41	(2.5)	45	9.5	35	(5.5)	42	22.8
皮膚感染	13	(0.8)	13	2.6	13	(2.1)	13	7.3
膿痂疹	6	(0.4)	6	1.5	4	(0.6)	4	2.2
感染性皮膚炎	6	(0.3)	6	1.1	8	(1.2)	10	5.1
蜂巣炎	4	(0.3)	4	0.8	2	(0.3)	2	1.0
ブドウ球菌皮膚感染	2	(0.2)	3	0.9	4	(0.6)	5	2.6
爪囲炎	2	(0.1)	2	0.4	1	(0.1)	1	0.5
感染性湿疹	1	(0.1)	1	0.5				
膿瘍	2	(0.1)	3	0.5				
感染性皮膚嚢腫	1	(0.1)	1	0.2				
皮膚細菌感染	1	(0.1)	1	0.2	2	(0.3)	2	1.1
毛包炎	1	(0.1)	1	0.2				
せつ	1	(0.1)	1	0.2				
単純ヘルペス	1	(0.1)	1	0.2				
膿皮症	1	(0.1)	1	0.2				
リーシュマニア症	1	(0.1)	1	0.2				
毛嚢嚢胞					1	(0.2)	2	1.1
水疱性膿痂疹					1	(0.2)	1	0.6
よう					1	(0.2)	1	0.6
眼瞼感染					1	(0.2)	1	0.6
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.1)	1	0.2				
注射部位反応	1	(0.1)	1	0.2				

AEs collected during the exposure time in the initial treatment period are shown. PYE: Patient years of exposure. N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. adj. %: Adjusted percentage calculated using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) weights. E: Number of adverse events. R: Rate (number of events divided by patient-years of exposure multiplied by 100). adj. R: Adjusted rate calculated using CMH weights.

07JUL2021-LEO0BXE\T_AD_SOCPT_AESI_INIT.sas\t_ad_400070_socpt_skin_init

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS AD pool Table 3.1.8

両投与群とも、重篤な事象は少数であった {トラロキヌマブ投与群：3件 [PT「蜂巣炎」（被験者 ID：ECZTRA 1/██████）, 「注射部位反応」（被験者 ID：ECZTRA 1/██████）および「リーシュマニア症」（被験者 ID：ECZTRA 1/██████）；プラセボ投与群：3件 [PT「皮膚感染」（被験者 ID：ECZTRA 2/██████）, 「毛嚢嚢胞」（被験者 ID：ECZTRA 2/██████）および「感染性皮膚炎」（被験者 ID：ECZTRA 3/██████）] }（M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 3.1.7 および Listing 1.3.1）。

トラロキヌマブ投与群 3 件の SAE を以下に記述する：

- 52 歳男性被験者（被験者 ID : ECZTRA 1/██████）に、トラロキヌマブの初回投与から 43 日後に PT「蜂巣炎」が発現した。本被験者は深部静脈血栓症の疑いで、左下肢の浮腫および紅斑により入院した。血液検査の結果、好中球優位かつ CRP 値が上昇した白血球増加症が明らかとなった。超音波検査では血栓は陰性であった。被験者は左足底の褥瘡性潰瘍により「蜂巣炎」と診断された。足底潰瘍に対してデブリードマンが実施された。本事象は IMP の投与の変更には至らず、10 日後に回復した
- 29 歳男性被験者（被験者 ID : ECZTRA 1/██████）に、トラロキヌマブの初回投与から 91 日後に「リーシュマニア症」が発現した。上肢および下肢に湿疹とは異なると考えられる広範囲な皮膚病変が発現した。病変は複数の結節性病変および扁平苔癬用病変からなった。PCR 検査の結果、リーシュマニア陽性であった。本事象は IMP の完全な中止に至り、被験者は 64 日後に回復した。被験者は本事象が発現する 3 ヶ月前にリーシュマニアが流行していた島を 3 日間訪れていた。
- 22 歳女性被験者（被験者 ID : ECZTRA 1/██████）に、トラロキヌマブの初回投与から 43 日後に「注射部位反応」が発現した。本被験者は蜂巣炎の疑いで翌日入院した。本事象の詳細を 2.1.6.8.2 項に記載する。

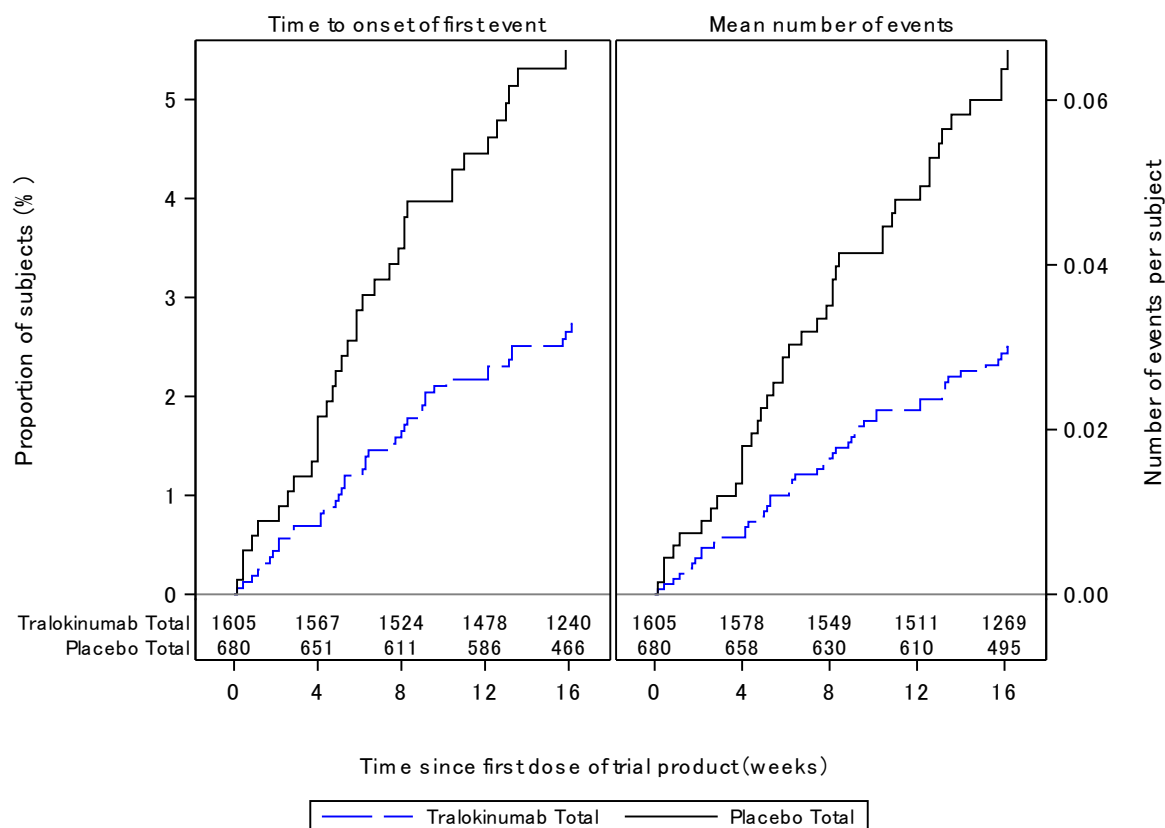
重度の事象は極めて少なかった〔トラロキヌマブ投与群：2 件（PT「リーシュマニア症」および「注射部位反応」で、2 件とも重篤）；プラセボ投与群：3 件（PT「皮膚感染」および「感染性皮膚炎」）〕。各投与群 1 例（トラロキヌマブ投与群：「リーシュマニア症」、プラセボ投与群：「皮膚感染」）が IMP の完全な中止に至った。事象の転帰が「軽快」となったトラロキヌマブ投与群の 1 例（被験者 ID : ECZTRA 1/██████ の PT「蜂巣炎」）を除き、すべての被験者が試験期間中に事象から回復した。

両投与群で高頻度報告された全身療法が必要な皮膚感染は「皮膚感染」PT で、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ、調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は低かった（0.8% vs 2.1%，100 PYE あたり 2.6 件 vs 7.3 件）（Panel 77）。

全身療法が必要な皮膚感染は、トラロキヌマブ投与群では下肢（43 件中 17 件）に、プラセボ投与群では背部（41 件中 16 件）に高頻度報告されたが、他の部位にも高頻度発現した。皮膚スワブの結果が入手できた事象では、両投与群の約 80%が *S. aureus* 陽性であった（トラロキヌマブ投与群：11 件中 9 件、プラセボ投与群：19 件中 16 件）（M5.3.5.3 ISS AD プール、表 3.1.9）。

全身療法が必要な皮膚感染は、両投与群とも初期投与期間全体で発現した。被験者あたりの平均事象数は、初期投与期間全体でトラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ低いと考えられ、Week 4 以降にその差は顕著になった（Panel 78）。

Panel 78 1 件以上の事象が発現した被験者の割合および経時的な AESI 数の平均累積プロット
- 全身療法が必要な皮膚感染 - 初期投与期間 - AD プール - 安全性解析対象集団



07JUL2021-LE00BXEF_ad_surv_mcf.sas#_ad_400420_skin_mcf

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS AD pool Figure 3.4.3

安全性追跡調査期間

安全性追跡調査期間では、6 件報告された（トラロキシマブ投与群：5 例、5 件、プラセボ投与群：1 件）。しかし、トラロキシマブ投与群における全身療法が必要な皮膚感染の 100 PYFU /PYE あたりの発現率は、安全性追跡調査期間のほうが投与期間中に比べ低かった（100 PYFU あたり 1.7 件 vs 100 PYE あたり 9.7 件）。いずれの事象も重篤、重度のいずれでもなかった。転帰が「回復したが後遺症あり」（PT「ブドウ球菌皮膚感染」）と報告されたトラロキシマブ投与群の 1 例を除いて、すべての被験者が回復した。2 件は「膿痂疹」と報告された。他の事象はすべて PT レベルで 1 件の報告であった（M5.3.5.3 ISS AD プール、表 3.2.7 および 3.2.8）。

2.1.6.1.3 単剤投与プール

初期投与期間（Week 0～Week 16）

単剤投与プールの初期投与期間では、AD プールにおける全身療法が必要な皮膚感染事象が、大部分を占めた〔トラロキシマブ Q2W 投与群：46 件中 38 件（83%）、プラセボ投与群：42 件

中 31 件（74%）]。単剤投与プールにおける初期投与期間の全体的な発現頻度および 100 PYE あたりの発現率（単剤投与プール：2.8% vs 6.6%，100 PYE あたり 10.7 件 vs 27.1 件），重篤性，重症度および IMP の完全な中止に至った事象の割合は，AD プールの初期投与期間のそれらと一致した。報告された事象の分類および事象の発現状況も AD プールと同様であった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 3.1.5，3.1.6 および図 3.5.5）。

維持投与期間（Week 16～Week 52）

全体として，維持投与期間では，全身療法が必要な皮膚感染は AESI としては，ほとんど報告されなかった。維持投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群の 100 PYE あたりの発現率は，初期投与期間に比べ低かった（100 PYE あたり 4.7 件 vs 10.7 件）。これらの事象のいずれも重篤，重度または IMP の完全な中止に至った事象でもなかった。事象の発現傾向，報告された事象の分類および 100 PYE あたりの発現率も，初期投与期間と同様と考えられた（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 3.2.5 および 3.2.6）。

トラロキヌマブによる非盲検投与

全体的に，非盲検投与群における全身療法が必要な皮膚感染の 100 PYE あたりの発現率は，初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群に比べ低かった（100 PYE あたり 7.1 件 vs 10.7 件）。事象の発現傾向（重篤性，重症度および IMP に対する措置を含む）および報告された事象の分類は，初期投与期間のそれらと同様であった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 3.3.5 および 3.3.6）。

非盲検投与期間に報告された事象に SAE はほとんどなく，重篤な事象と非重篤な事象の発現率も，初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群のそれらと同様であった〔初期投与期間：38 件中 3 件が SAE（8%）；非盲検投与期間：47 件中 3 件（6%）〕。SAE のうち 2 件は重度，2 件は IMP の完全な中止に至った。3 件の SAE を以下に記載する：

- 52 歳男性被験者（被験者 ID：ECZTRA 1/██████）に，トラロキヌマブの初回投与から 259 日後に「蜂巣炎」が発現した。本被験者は悪寒，高熱ならびに右胸部，左膝および足関節の蜂窩織炎により入院した。蜂巣炎はまれな症状であったため，広範囲な診断が行われた。MRI および血管造影検査により，複数の部位（左鎖骨下静脈，左腕頭静脈，左頸静脈および左上大静脈）に静脈血栓症が認められた。血液検査では炎症の徴候はみられず，皮膚テストで細菌は特定されなかった。本被験者は 20 日後に蜂巣炎から回復したが，左上肢に詳細不明の疼痛を報告した。IMP は，（蜂巣炎でなく）静脈血栓症により完全に中止された。
- 45 歳男性（被験者 ID：ECZTRA 1/██████）に，トラロキヌマブの初回投与から 193 日後に左足の「蜂巣炎」が発現した。発熱，疼痛，左足の腫脹および CRP 値の上昇がみられ，入院となった。入院時，抗ストレプトリジン O 価陽性，*S. aureus* の培養は陰性であった。本事象により IMP は完全に中止された。被験者は 17 日後に回復した。本被験者には 9 年前に左肘の蜂巣炎の既往歴があった。

- 60 歳女性（被験者 ID : ECZTRA 1/ [REDACTED]）に、トラロキシマブの初回投与から 436 日後に「せつ」の PT が発現した。外用薬の投与にもかかわらず、せつは悪化し、顔面および背中に多数のせつがみられた。IMP の投与は中断された。細菌培養検査は MRSA 陽性であった。3 週間の全身投与後、発熱し、CRP 値の上昇が持続し、最終的に入院し、せつ腫症の IV 投与を受けた。被験者は回復し、退院した（事象期間全体：32 日間）。被験者にせつの既往歴はなく、MRSA 保菌者との接触は不明であった。また SAE 発現の約 2 ヶ月前にも毛包炎（非重篤）が発現しており、外用薬により治療されていた。本事象のため、IMP は完全に中止された。

2.1.6.1.4 併用投与（ECZTRA 3 試験）

初期投与期間（Week 0～Week 16）

全体として、ECZTRA 3 試験の初期投与期間に、AESI として全身療法が必要な皮膚感染はほとんどなかった（トラロキシマブ Q2W + TCS 投与群：4 件、プラセボ + TCS 投与群：9 件）。AD プールの初期投与期間の結果（2.1.6.1.2 項）と同様、発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキシマブ Q2W + TCS 投与群のほうが、プラセボ + TCS 投与群に比べ低かった（1.6% vs 5.6%，100 PYE あたり 5.3 件 vs 23.7 件）。プラセボ + TCS 投与群に 1 例（被験者 ID : ECZTRA 3/ [REDACTED]），2 件に重度の事象（両 PT とも「感染性皮膚炎」）が報告された。うち 1 件は重篤であった。IMP の完全な中止に至った事象はなかった。すべての被験者が回復した [M5.3.5.1 ECZTRA 3（v 24），表 7.23 および Listing 7.6]。

トラロキシマブ + TCS 投与群で頻度の高かった PT は「蜂巣炎」で、両投与群で発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、同程度であった [0.8%（2 例）vs. 0.8%（1 例：100 PYE あたり 2.7 件 vs 2.6 件）。プラセボ + TCS 投与群で頻度の高かった PT は「感染性皮膚炎」であった [4 例（3.2%），6 件。トラロキシマブ + TCS 投与群では 0 件]。その他の事象は PT レベルで 1 件報告された。両投与群で全身療法が必要な皮膚感染の部位に特別な発現傾向はなかった [M5.3.5.1 ECZTRA 3（v 24），表 7.24]。

継続投与期間（Week 16～Week 32）

継続投与期間中、全身療法が必要な皮膚感染が 3 件報告された [トラロキシマブ + TCS 投与群全体：1 件、トラロキシマブ Q2W + TCS 投与群（Week 16 のプラセボノンレスポnder）：2 件]。トラロキシマブ + TCS 投与群全体の 100 PYE あたりの発現率は、単剤投与プールの維持療法で報告された結果（2.1.6.1.3 項）と同様、初期投与期間のトラロキシマブ Q2W + TCS 投与群でみられた 100 PYE あたりの発現率に比べ低かった（100 PYE あたり 1.4 件 vs 5.3 件）。これらの事象のいずれも重篤、重度ではなく、試験の中止に至らなかった。事象はすべて PT レベルで 1 件の事象として報告された [M5.3.5.1 ECZTRA 3（v 24），表 7.79～7.82]。

2.1.6.1.5 D2213C00001 試験（すべての被験者）

投与期間（Week 0～Week 12）

全身療法が必要な皮膚感染が、トラロキヌマブ投与群で9例、9件報告された（トラロキヌマブ 45 mg, 150 mg および 300 mg 投与群にそれぞれ2件、4件および3件）。プラセボ投与群では1件であった（M2.7.4 ISS JP, 表 1.11.1）。事象はすべて非重篤で、軽度または中等度であり、IMP の完全な中止に至った事象はなかった（M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 3.11.5）。全身療法が必要な皮膚感染 AESI の SOC および PT 別の概要を M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 3.11.6 に示す。

安全性追跡調査期間（Week 12～Week 22）

プラセボが投与された被験者に全身療法が必要な皮膚感染が1件報告された（M2.7.4 ISS JP, 表 1.11.2）。

2.1.6.1.6 日本人被験者

J-ECZTRA 1

初期投与期間（Week 0～Week 16）

日本人対象集団において、初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群（100 PYE あたり 7.0 件）に、全身療法が必要な皮膚感染が2件報告された。1件は中等度の「膿疱疹」、もう1件は軽度の「爪囲炎」であった。両事象とも非重篤であり、いずれも IMP 投与の完全な中止には至らなかった。両事象の転帰は「回復／消失」であった [M5.3.5.1 J-ECZTRA 1（v 24）, 表 7.21 および 7.22]。

維持投与期間（Week 16～Week 52）

維持投与期間中、日本人被験者に全身治療が必要な皮膚感染はなかった [M5.3.5.1 J-ECZTRA 1（v 24）, 表 7.50 および 7.51]。

トラロキヌマブによる非盲検投与

非盲検投与期間中、全身療法が必要な皮膚感染が7例、8件報告された。100 PYE あたりの発現率は、初期投与期間に比べ高かった（100 PYE あたり 11.0 件 vs 7.0 件）。8件の内訳は、「蜂巣炎」3件、「皮膚感染」3件、「丹毒」1件および「せつ」1件であった。単剤投与プールの非盲検投与期間に全身療法が必要な皮膚感染の SAE が3件報告された。3件のうち2件は、日本人被験者に発現した事象であった。このうち1件は「蜂巣炎」（被験者 ID: ECZTRA 1/██████）で、重度でもあり、IMP の完全な中止に至った。もう1件は「せつ」（被験者 ID : ECZTRA 1/██████）で、中等度であり、IMP の完全な中止に至った。両 SAE を 2.1.6.1.3 項に詳述する。事象の転帰はすべて「回復／消失」であった [M5.3.5.1 J-ECZTRA 1（v 24）, 表 7.100 および 7.102]。

安全性追跡調査期間

安全性追跡調査期間中、日本人被験者（トラロキヌマブ Q2W 投与群）に非重篤で軽度の事象「丹毒」が 1 件報告された。本事象の転帰は「回復／消失」であった [M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24) , 表 7.133 および 7.134] 。

J-ECZTEND

J-ECZTEND の投与期間中、全身療法が必要な皮膚感染が 6 例、7 件報告された（100 PYE あたり 5.0 件）。100 PYE あたりの発現率は、J-ECZTRA 1 の初期投与期間（100 PYE あたり 7.0 件）と同程度であり、J-ECZTRA 1 の非盲検投与期間（100 PYE あたり 11.0 件）に比べて低かった。報告された事象は、「膿痂疹」3 件、「蜂巣炎」2 件、「皮膚感染」と「脂肪織炎」が各 1 件であった。事象はすべて非重篤で、軽度または中等度であり、いずれも IMP の完全な中止には至らなかった。7 件中 6 件は回復／消失した。上肢の軽度の「脂肪織炎」1 件はデータカットオフ時点で継続していた [M5.3.5.2 J-ECZTEND (v 24) , 表 9.16 および 9.17, Listing 7.6] 。

安全性追跡調査期間中、全身療法が必要な皮膚感染が 1 例、4 件報告された [M5.3.5.2 J-ECZTEND (v 24) , Listing 7.6] 。これらの事象のうち、1 件（PT「膿痂疹」）は重度の SAE であり、以下に記載する。J-ECZTEND の安全性追跡調査期間の症例数は少なく（10 例）、結果の解釈は慎重に行う必要がある。

- 48 歳の男性（J-ECZTEND █████, ECZTRA 1/ █████）に、J-ECZTEND の投与開始から 7.5 ヶ月後、非重篤な「膿痂疹」（軽度）および「蜂巣炎」〔報告用語：フレグモーネ（軽度）〕が発現し、両事象とも 18 日後に消失した。IMP の投与は中断され、当被験者はアトピー性皮膚炎の悪化により、本試験を早期に中止した。3 週間後に、非重篤かつ軽度の「膿痂疹」、「丹毒」および「毛包炎」が追加報告された。被験者は、約 1 ヶ月後にこれらの事象から回復した。J-ECZTEND における IMP の初回投与から 10 ヶ月後、非盲検でのトラロキヌマブの最終投与から 3 ヶ月後、被験者は、膿痂疹症状の増悪治療のため入院した。治験担当医師は、当事象と本試験との因果関係は疑っておらず、アトピー性皮膚炎の急性増悪、膿痂疹の増悪およびシクロスポリンとの因果関係を疑った。

ECZTRA 8 試験

投与期間（Week 0～Week 16）

ECZTRA 8 試験では、両投与群のいずれにおいても AESI として全身療法が必要な皮膚感染はまれであり、ECZTRA 3 試験で観察された結果と同様であった（Panel 79）。ECZTRA 8 試験では、これらの事象はすべて非重篤で軽度であり、IMP の完全な投与中止に至った例はなく、プラセボ + TCS 投与群の 1 例を除くすべての被験者が事象から回復した（M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8, 表 3.4.4）。

Panel 79 全身療法が必要な皮膚感染 - 投与期間 - ECZTRA 8 試験および ECZTRA 3 試験 - 安全性解析対象集団

	ECZTRA 8		ECZTRA 3	
	Tralokinumab Q2W+ TCS (n=53, PYE=16.34)	Placebo+TCS (n=53, PYE=16.23)	Tralokinumab Q2W+ TCS (n=252, PYE=75.03)	Placebo+TCS (n=126, PYE=37.94)
	N (%) E	N (%) E	N (%) E	N (%) E
Events	2 (3.8) 2	4 (7.5) 4	4 (1.6) 4	7 (5.6) 9
Serious	-	-	-	1 (0.8) 1
Severity				
Mild	2 (3.8) 2	4 (7.5) 4	2 (0.8) 2	4 (3.2) 4
Moderate	-	-	2 (0.8) 2	3 (2.4) 3
Severe	-	-	-	1 (0.8) 2
Leading to withdrawal from trial	-	-	-	-
Drug withdraw	-	-	-	-

Abbreviations: % = percentage of subjects with one or more events; E = number of adverse events n = number of subjects; N = number of subjects with one or more events; PYE = patient-years of exposure; TCS = topical corticosteroid; Q2W = every 2 weeks

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8 Table 3.4.4

全身療法が必要な皮膚感染の AESI の発現傾向は、ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 試験で同様であった。ECZTRA 8 試験では、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群で「蜂巣炎」および「感染性皮膚嚢腫」の 2 事象が発現した（M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8, 表 3.4.5）。ECZTRA 3 試験では、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群で「蜂巣炎」（2 件）, 「感染性皮膚嚢腫」および「膿痂疹」の 4 事象が発現した。これらの事象を 2.1.6.1.4 項に示す。

J-D2213C00001

投与期間中、全身療法が必要な皮膚感染が、トラロキヌマブ 45 mg 投与群で 1 件（PT「丹毒」）報告された。本事象は、非重篤かつ軽度で、IMP と関連があるとは判断されず、IMP の完全な中止には至らなかった（M2.7.4 ISS JP, 表 1.12.1～1.12.3）。

安全性追跡調査期間中、全身療法が必要な皮膚感染の報告はなかった（M2.7.4 ISS JP, 表 1.12.6）。

2.1.6.1.7 喘息プール

喘息集団を対象とした全身療法が必要な皮膚感染の評価は適切ではないと判断した。

2.1.6.2 ヘルペス性状湿疹

2.1.6.2.1 背景および方法

EH は炎症を起こした皮膚の広範囲な単純ヘルペスウイルス感染である。EH は AD の重要なウイルス性合併症であり、全身性抗ウイルス薬による治療が必要となる。臨床的には発熱、倦怠感

およびリンパ節症を伴う播種性があり、明らかに単形性の小水疱性発疹を呈する。小水疱は疾患経過中に膿疱に変わる場合がある。通常、水疱は2週間以内に乾き、びらん性のくぼみを塞ぐ痂皮を形成する（Wollenberg 2012; Wollenberg et al. 2003）。EHは発熱、倦怠感、角結膜炎、脳炎および敗血性ショックを伴う全身性感染症に進行する場合がある（Ong and Leung 2016）。AD患者にEHが発現する機序は完全には解明されていない。皮膚バリア機能が低下することで、単純ヘルペスウイルスの皮膚への侵入および細胞受容体との結合は容易になる（Wollenberg 2012）。またADにおけるTh2サイトカインの産生の増加も、強力な抗ウイルス効果をもつカテリシジン抗菌ペプチド（CAMPまたはLL-37）などの抗菌ペプチドの産生を阻害することが示唆されている（Howell et al. 2006; Ong and Leung 2016）。そのため、IL-4およびIL-13を遮断することで、特定の抗ウイルス効果が引き起こされる可能性がある。

EHはECZTRA試験およびECZTEND試験のすべての治験実施計画書に、あらかじめAESIとして規定された。1.1.3.6項に記載されたとおり、EHの事象はAEフォーム（ECZTRA試験）のAESIの有無（チェック印）またはPanel 80に規定するMedDRA検索（D2213C00001試験）により記録した。

Panel 80 ヘルペス性状湿疹についての MedDRA 検索

PTs (MedDRA code)
ヘルペス性状湿疹 (10014197)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term

Notes: This search was applied to the AEs reported in the dose-finding and the asthma pool

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS SAP Appendix: MedDRA searches (v 24 and v 20) Table 2

2.1.6.2.2 AD プール

初期投与期間（Week 0～Week 16）

ADプールの初期投与期間にAESIとして報告されたEH事象は少なく（トラロキヌマブ投与群：6件、プラセボ投与群：10件）、調整済み発現頻度および100PYEあたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ100PYEあたりの発現率低かった（0.3% vs 1.5%, 100PYEあたり1.2件 vs 5.2件）。いずれの投与群にも重篤な事象はなく、IMPの完全な中止に至った事象もなかった。プラセボ投与群で重度の事象が1件報告された。プラセボ投与群の1例（事象転帰は「軽快」）を除き、両投与群のすべてが回復した（M5.3.5.3 ISS ADプール、表3.1.1）。

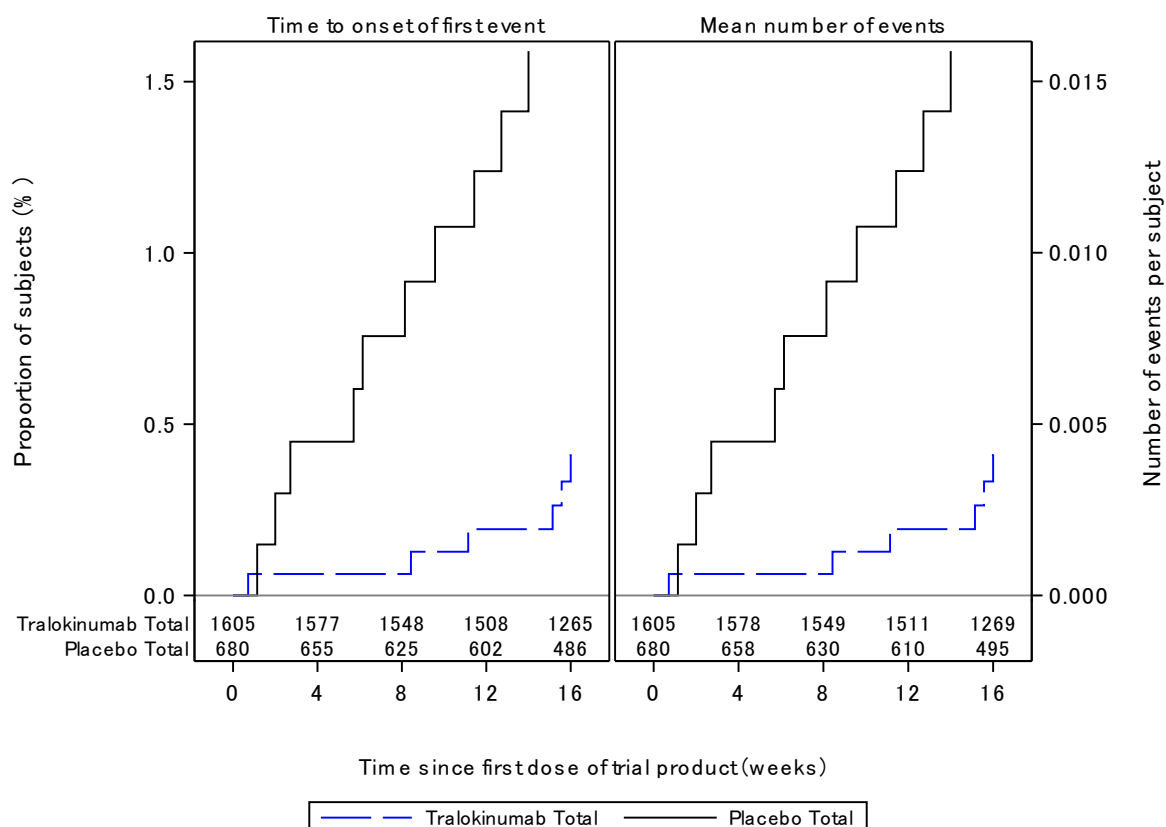
EHを発現したトラロキヌマブ投与群のほとんど（6例中5例）にEHの既往歴があったのに対し、プラセボ投与群にはEHの既往歴はほとんど（10例中2例）なかった（M5.3.5.3 ISS ADプール、Listing 1.3.2）。

両投与群で、EH事象は、初期投与期間全体を通して発現した。Week 2以降の平均発現数は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ低いと考えられた（Panel 81）。

追加情報が収集されたECZTRA試験では、トラロキヌマブ投与群のEHのほとんどが、目視可能な湿疹のある部位にみられ（6件中4件）、他の2件は目視可能な湿疹のない部位に発現し

た。2 例以上報告された唯一の部位は顔（4 例）であった。プラセボ投与群では、EH のほとんどが顔（10 件中 9 件）および目視可能な部位（10 件中 7 件）でみられた。両投与群の EH の臨床的外観は、大部分が単形性と評価され、特別に優性な病変タイプはなかった。トラロキシマブ投与群のすべての EH 事象およびプラセボ投与群のほとんど（10 件中 9 件）が局在性と考えられた。単純ヘルペスウイルスが確認されたのは、本事象の 50%未満であった（トラロキシマブ投与群：6 件中 2 件、プラセボ投与群：10 件中 4 件）（M5.3.5.3 ISS AD プール、表 3.1.3）。

Panel 81 事象が 1 件以上発現した被験者の割合および経時的な AESI 数の平均累積プロット
- ヘルペス性状湿疹 - 初期投与期間 - AD プール - 安全性解析対象集団



07JUL2021-LEO0BXE¥_ad_surv_mcf.sas¥_ad_400400_eczema_mcf

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS AD pool Figure 3.4.1

安全性追跡調査期間

EH は 3 例、3 件報告された（いずれもトラロキヌマブ投与群）。安全性追跡調査期間の 100 PYFU あたりの発現率は、投与期間中のトラロキヌマブ投与群で観察されたそれ 100 PYFU/PYE あたりの発現率と同程度であった（100 PYFU あたり 1.0 件 vs 100 PYE あたり 1.2 件）。1 件は重篤かつ重度で、以下に詳述する。他の 2 件の事象は非重篤であり、1 件は中等度、もう 1 件は軽度であった。いずれの事象も消失した。中等度の事象は、トラロキヌマブの最終投与から 19 日後に報告された。本被験者に EH の既往歴はなかった。軽度の事象はトラロキヌマブの最終投与から 21 日後に報告され、本被験者には EH の既往歴があった（M5.3.5.3 ISS AD プール、表 3.2.1～3.2.3 および Listing 1.3.2）。

- 25 歳女性被験者（被験者 ID：ECZTRA 2 [REDACTED]）に、トラロキヌマブの最終投与から 59 日後に「ヘルペス性状湿疹」が報告された。本被験者は、三叉神経の眼神経（V1）および上顎神経（V2）支配される皮膚領域の EH により入院した。被験者は 14 日後に回復した。本事象は、治験担当医師により IMP と「関連あるかもしれない」と判断された。安全性追跡調査期間に報告されたこの EH は、以前ほど重度ではないと報告された（本被験者はスクリーニング期間に非重篤な中等度の事象を発現しており、EH の既往歴もあった）。

2.1.6.2.3 単剤投与プール

初期投与期間（Week 0～Week 16）

単剤投与プールは、AD プールにおける初期投与期間の EH 事象の大部分を占めた [トラロキヌマブ Q2W 投与群：6 件中 5 件（83%）、プラセボ投与群：10 件中 7 件（70%）]。単剤投与プールの初期投与期間の全体的な発現頻度および 100 PYE あたりの発現率（単剤投与プール：0.4% vs 1.8%，100 PYE あたり 1.4 件 vs 6.1 件）、重篤性、重症度および IMP の完全な中止に至った事象の割合は、AD プールの初期投与期間と同様であった。事象の発現状況も AD プールの結果と一致していた（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 3.1.1，3.1.2 および図 3.5.1）。

維持投与期間（Week 16～Week 52）および非盲検投与

維持投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群における EH の 100 PYE あたりの発現率は、初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群と同程度であった（100 PYE あたり 1.2 件 vs 1.4 件）。維持投与期間に 2 件の EH が報告された [トラロキヌマブ Q2W 投与群：1 件（被験者 ID：ECZTRA 2 [REDACTED]）、プラセボレスポンダー：1 件（被験者 ID：ECZTRA 2 [REDACTED]）]。両事象とも非重篤かつ中等度で、IMP の初回投与からそれぞれ 136 日後（トラロキヌマブ Q2W 投与群）および 196 日後（プラセボ投与群）に発現し、期間は 12 日間および 9 日間であった。両事象とも単純ヘルペルウイルスが確認された。両事象とも顔の目視可能な湿疹のある領域にみられた。2 例とも初期投与期間には EH はなく、EH の既往歴もなかった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 3.2.1，3.2.2 および M5.3.5.3 ISS AD プール、Listing 1.3.2）。

非盲検投与群における EH の 100 PYE あたりの発現率は、初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群のそれ 100 PYE あたりの発現率と同程度であった（100 PYE あたり 1.4 件 vs 1.4 件）。非盲検投与群では 7 例、9 件の EH が報告された。いずれも重篤、重度または IMP の完全な中止に至った事象ではなかった。EH 事象のほとんどが、目視可能な湿疹領域のある顔でのみ、みられた。1 例を除き、すべての被験者が回復した。7 例のうち 1 例（被験者 ID : ECZTRA 1/██████）は、初期投与期間にも 1 件の EH を報告した。2 例には初期投与期間に被験者自身が報告した EH を含め、EH の既往歴があった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 3.3.1 および 3.3.2）。

2.1.6.2.4 併用投与（ECZTRA 3 試験）

初期投与期間（Week 0～Week 16）

ECZTRA 3 試験の初期投与期間、2 件の EH が報告され、各投与群で 1 件ずつであった。発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群では、プラセボ + TCS 投与群に比べ低く（0.4% vs 0.8%，100 PYE あたり 1.3 件 vs 2.6 件）、AD プールおよび単剤投与プールの初期投与期間の結果（2.1.6.2.2 項および 2.1.6.2.3 項）と一致した。いずれも重篤ではなく、両被験者とも回復した [M5.3.5.1 ECZTRA 3（v 24）、表 7.19]。

トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群で報告された事象（被験者 ID : ECZTRA 3/██████）は中等度で、トラロキヌマブの初回投与から 111 日後に発現した。本事象は顔の目視できる湿疹のある部位で報告され、PCR 検査で単純ヘルペスウイルスが確定された。プラセボ + TCS 投与群の事象は重度であった [M5.3.5.1 ECZTRA 3（v 24）、表 7.20]。

継続投与期間（Week 16～Week 32）

継続投与期間に 2 例、3 件の EH が報告された [トラロキヌマブ + TCS 投与群全体：1 件、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群（Week 16 のプラセボノンレスポnder）：同一被験者に報告された 2 件]。トラロキヌマブ + TCS 投与群全体の EH の 100 PYE あたりの発現率は、初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群と同程度であり（100 PYE あたり 1.4 件 vs 1.3 件）、単剤投与プールの維持療法で報告された結果と一致していた（2.1.6.2.3 項）。重篤または重度の事象は報告されなかった。トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群（Week 16 のプラセボノンレスポnder）の 1 件（被験者 ID : ECZTRA 3/██████）は、IMP の完全な中止に至った。発現日はトラロキヌマブ + TCS の初回投与から 20 日後であった。継続投与期間に EH が報告された被験者はいずれも回復した。いずれの事象も顔でみられた [M5.3.5.1 ECZTRA 3（v 24）、表 7.71～7.74 および Listing 7.4]。

2.1.6.2.5 D2213C00001 試験（すべての被験者）

投与期間または安全性追跡調査期間に、EH の事象はなかった（M2.7.4 ISS JP、表 1.11.1 および 1.11.2）。

2.1.6.2.6 日本人被験者

J-ECZTRA 1

単剤投与プール（2.1.6.2.3 項）の初期投与期間に、トラロキヌマブ投与群の 5 件およびプラセボ投与群の 7 件に EH が報告された。トラロキヌマブ投与群の 3 例、3 件（3.1%，100 PYE あたり 10.4 件）およびプラセボ投与群の 1 件（3.2%，100 PYE あたり 10.5 件）は、ECZTRA 1 試験の日本人被験者で報告された。すべての事象は局在性であり、軽度、非重篤で、IMP の完全な中止には至らなかった。2 例では、ヘルペスウイルスは確認されなかった。すべての被験者が回復した（M5.3.5.1 J-ECZTRA 1（v 24），表 7.17 および 7.18）。

維持投与期間に EH はなかった（M5.3.5.1 J-ECZTRA 1，表 7.46）。

非盲検投与期間に、日本人被験者 4 例、6 件の EH が報告された。100 PYE あたりの発現率（100 PYE あたり 8.2 件）は、初期投与期間に比べ低かった。6 件のうち 4 件は局在性であった。いずれの EH も軽度、非重篤であり、IMP の完全な中止には至らなかった。5 例では、ヘルペスウイルスは確認されなかった。すべての被験者が回復した [M5.3.5.1 J-ECZTRA 1（v 24），表 7.92 および 7.94]。

安全性追跡調査期間中、日本人被験者に EH はなかった [M5.3.5.1 J-ECZTRA 1（v 24），表 7.129]。

J-ECZTEND

J-ECZTEND の投与期間中、5 例、5 件の EH が報告された（100 PYE あたり 3.6 件）。100 PYE あたりの発現率は、J-ECZTRA 1 の初期投与期間（100 PYE あたり 10.4 件）および非盲検投与期間（100 PYE あたり 8.2 件）に比べ低かった。事象はいずれも局在性の事象（顔面），非重篤，軽度または中等度であり、IMP の完全な中止には至らなかった。5 例ともヘルペスウイルスは確認されなかった。これらの事象のうち、4 件は消失し、1 件の軽度 EH（単形性の小水疱発疹）は、データカットオフ時点で「未消失」であった [M5.3.5.2 J-ECZTEND（v 24），表 9.14 および 9.15，Listing 7.4]。

安全性追跡調査期間中、PT「ヘルペス性状湿疹」が 1 件報告された [M5.3.5.2 J-ECZTEND（v 24），Listing 7.4]。本事象は中等度であり、非重篤と評価され、消失した。J-ECZTEND の安全性追跡調査期間の症例数は少なく（10 例），結果の評価は慎重に行う必要がある。

ECZTRA 8 試験

投与期間（Week 0～Week 16）

ECZTRA 8 試験では EH が 1 件（トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群），ECZTRA 3 では EH が 2 件（各投与群で 1 件）報告された（Panel 82）。ECZTRA 8 試験では、本事象は非重篤で軽度であり、IMP の完全な投与中止には至らず、被験者は本事象から回復した。単純ヘルペスウイルスは確認されなかった（M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8，表 3.4.1～3.4.3）。ECZTRA 3 試験における EH を、2.1.6.2.4 項に示す。

Panel 82 ヘルペス性状湿疹 - 投与期間 - ECZTRA 8 試験および ECZTRA 3 試験 - 安全性解析対象集団

	ECZTRA 8		ECZTRA 3	
	Tralokinumab Q2W+ TCS (n=53, PYE=16.34)	Placebo+TCS (n=53, PYE=16.23)	Tralokinumab Q2W+ TCS (n=252, PYE=75.03)	Placebo+TCS (n=126, PYE=37.94)
	N (%) E	N (%) E	N (%) E	N (%) E
Events	1 (1.9) 1	-	1 (0.4) 1	1 (0.8) 1
Serious	-	-	-	-
Severity				
Mild	1 (1.9) 1	-	-	-
Moderate	-	-	1 (0.4) 1	-
Severe	-	-	-	1 (0.8) 1
Leading to withdrawal from trial	-	-	-	-
Drug withdrawn	-	-	-	-

Abbreviations: % = percentage of subjects with one or more events; E = number of adverse events n = number of subjects; N = number of subjects with one or more events; PYE = patient-years of exposure; TCS = topical corticosteroid; Q2W = every 2 weeks

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8 Table 3.4.1

J-D2213C00001

投与期間または安全性追跡調査期間中、日本人対象集団で EH の事象はなかった（M2.7.4 ISS JP, 表 1.12.1 および 1.12.6）。

2.1.6.2.7 喘息プール

喘息プールでは EH の事象は特定されなかった。

2.1.6.3 重度または重篤な感染症

2.1.6.3.1 背景および方法

生物製剤には日和見感染（Kalb et al. 2015; Singh 2011; Winthrop et al. 2015）を含め、重篤な感染症のリスクの上昇を引き起こすものがあるため、以下のタイプの感染症を特定の MedDRA 検索基準を用いて評価した：

- 重度の感染症（Panel 83）
- 重篤な感染症（Panel 84）
- 非経口抗生剤による治療を要する感染症（Panel 85）
- 2 週間を超える経口抗生剤／抗ウイルス薬／抗真菌薬による治療を要する感染症（Panel 86）
- 日和見感染（Panel 87）
- 臨床的な内部寄生虫感染（Panel 88）
- 結核感染（Panel 89）

内部寄生虫感染を含める根拠

AD は、IL-13 を含む主要な Th2 サイトカインの皮膚発現の増加を伴う、Th2 経路の活性化によって特徴付けられる（Gandhi et al. 2017; Tazawa et al. 2004）。Th2 応答は、AD のような炎症性症状を誘発する他、線虫、吸虫および条虫による感染症（まとめて蠕虫感染または内部寄生虫感染と呼ばれる）も誘発する（Anthony et al. 2007; McSorley et al. 2019）。げっ歯類の試験から、好酸球のような Th2 エフェクター細胞は、幼虫期の死滅を助ける一方、IL-4 および IL-13 は腸内生理の変化を引き起こし、腸管からの寄生虫の排出を促進することが示された（Anthony et al. 2007; Meeusen and Balic 2000）。したがって、IL-13 の中和により、寄生虫感染に対する免疫反応を低下させ、再び感染虫体数を増加させる可能性がある。以上より、臨床的な内部寄生虫感染（蠕虫感染）を Panel 88 に示す MedDRA 検索基準を用いて評価した。

結核を含める根拠

結核（TB）感染は、結核菌（*Mycobacterium tuberculosis*）により引き起こされる。結核菌は肺胞マクロファージにより貪食されるが、小胞を避けることで死滅を免れ、リソソームとの融合から離れて生存する。マクロファージ内に輸送された細菌は、その後リンパ管を通じて腎臓、脳、骨および上肺に広がる可能性がある（Hernandez et al. 2008）。感染者では、CD4 および CD8 細胞に関与する細胞介在性の免疫応答および IFN- γ および TNF- α のようなサイトカインの産生が高まる（Hernandez et al. 2008）。ほとんどの場合、免疫系は病原菌を完全に排除するには至らず、いわゆる肉芽腫（活性化したマクロファージおよび T 細胞の集積）において細菌を肺に封じ込める（Kaufmann 2006）。患者によっては、肉芽腫は大きくなり、肉芽腫の中心の細胞死が壊死を引き起こす。肉芽腫が肺の表面近くにある場合は、この過程が粘膜表面の破壊につながり、活動性結核の典型的な症状である血痰を伴う咳の持続の原因となる可能性がある（Doherty and

Andersen 2005)。活動性結核は、感染から直接または肉芽腫に封じ込められた潜伏性感染の再燃により発現する場合がある（Lugo-Villarino et al. 2011）。

潜伏性結核における結核菌の封じ込めに際し、IL-13 はマクロファージまたは樹状細胞機能に必要なサイトカインではないため、IL-13 の阻害が潜伏性結核の再燃へのリスク因子とはみなされない。したがって、潜伏性結核のスクリーニングはトラロキヌマブでは必要とは考えず、ECZTRA 試験または D2213C00001 試験でも実施しなかった。

米国 FDA の要請により、結核を注目すべき安全性領域として含めた。

被験者の除外

上述の検討により、すべての ECZTRA 試験（ECZTEND 試験を含む）および D2213C00001 試験の治験実施計画書から以下の被験者を除外した：

- 無作為化前 4 週間以内に臨床的に意味のある感染症に罹患した被験者。臨床的に意味のある感染症は、以下のいずれかと定義する：(i) 全身性感染症，(ii) 抗生剤，抗ウイルス薬または抗真菌剤の非経口（静脈内または筋肉内）投与を必要とする重篤な皮膚感染症
- 無作為化前 1 週間以内に活動性皮膚感染の既往がある患者（ECZTRA の治験実施計画書のみ）
- 同意取得日前 6 ヶ月以内に寄生蠕虫感染症と診断され、未治療または標準治療で効果が認められなかった患者。
- スクリーニング前 12 ヶ月間以内に、治療を必要とする結核に罹患した患者。

Panel 83 重度の感染についての MedDRA 検索

SOC (MedDRA code)	Description of search string in database
感染症および寄生虫症 (10021881)	Severity (AE.AESEV = “SEVERE”)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC = system organ class

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS SAP Appendix: MedDRA searches (v 24) Table 12

Panel 84 重篤な感染についての MedDRA 検索

SOC (MedDRA code)	Description of search string in database
感染症および寄生虫症 (10021881)	Serious adverse event (AE.AESER = Y)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC = system organ class

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS SAP Appendix: MedDRA searches (v 24) Table 13

Panel 85 非経口抗生剤による治療を要する感染症についての MedDRA 検索

SOC (MedDRA code)	Description of search string in database
感染症および寄生虫症 (10021881)	[Action taken = medication] (AE.AEACNOTH = “concomitant medication”) AND

	[Concomitant medication = ATC codes J01, J02, J04 or J05] (QVAL for SUPPCM.CMATC2CD = “J01” OR “J02” OR “J04” OR “J05”) AND [Route of administration = IV, IM or SC] (CM.CMROUTE = “INTRAVENOUS” OR “INTRAMUSCULAR” OR “SUBCUTANEOUS”)
--	---

Abbreviations: ATC = anatomical therapeutic chemical; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC = system organ class

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS SAP Appendix: MedDRA searches (v 24) Table 14

Panel 86 2週間を超える経口抗生剤／抗ウイルス薬／抗真菌薬による治療を要する
感染症についての MedDRA 検索

SOC (MedDRA code)	Description of search string in database
感染症および寄生虫症 (10021881)	[Action taken = medication] (AE.AEACNOTH = “concomitant medication”) AND [Concomitant medication = ATC codes J01, J02, J04 or J05] (QVAL for SUPPCM.CMATC2CD = “J01” OR “J02” OR “J04” OR “J05”) AND [Route of administration = oral, other or missing] (CM.CMROUTE = “ORAL” OR “OTHER” OR “ ”) AND Duration >2 weeks

Abbreviations: ATC = anatomical therapeutic chemical; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC = system organ class

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS SAP Appendix: MedDRA searches (v 24) Table 15

Panel 87 日和見感染についての MedDRA 検索

HLTs (MedDRA code)	PT (MedDRA code)
ニューモシスチス感染 (10035660)	ポリオーマウイルス関連腎症 (10065381)
真菌感染 NEC (10017536)	BK ウイルス感染 (10055181)
シュードアレシェリア感染 (10037104)	サイトメガロウイルス感染 (10011831)
ヘルペスウイルス感染 (10019972)	移植後リンパ増殖性障害 (10051358)
パラコクシジオイデス感染 (10033767)	進行性多巣性白質脳症 (10036807)
スポロトリックス感染 (10041734)	バルトネラ症 (10004145)
クリプトスポリジウム感染 (10011499)	ブラストミセス症 (10005098)
トリパノソーマ感染 (10044708)	トキソプラズマ症 (10044272)
カンピロバクター感染 (10053136)	コクシジオイデス症 (10009825)
シゲラ感染 (10040550)	ヒストプラズマ症 (10020141)
ビブリオ感染 (10047400)	アスペルギルス感染 (10074171)
	全身性カンジダ (10042938)
	中咽頭カンジダ症 (10050346)
	クリプトコッカス症 (10011490)
	リステリア症 (10024641)
	結核 (10044755)
	ノカルジア症 (10029444)
	マイコバクテリア感染 (10062207)
	サルモネラ症 (10039447)
	B 型肝炎 (10019731)
	帯状疱疹 (10019974)
	糞線虫症 (10042254)
	微孢子虫類感染 (10053982)
	内臓リーシュマニア症 (10047505)
	C 型肝炎 (10019744)

Abbreviations: HLT = high level term; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NEC = not elsewhere classified; PT = preferred term

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS SAP Appendix: MedDRA searches (v 24) Table 17

Panel 88 臨床的な内部寄生虫感染についての MedDRA 検索

HLTs (MedDRA code)	
条虫感染 (10008378)	線虫感染 (10028914)
蠕虫感染 NEC (10019383)	吸虫感染 (10044560)

Abbreviations: HLT = high level term; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NEC = not elsewhere classified

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS SAP Appendix: MedDRA searches (v 24) Table 16

Panel 89 結核感染についての MedDRA 検索

HLT (MedDRA code)
結核感染 (10044756)

Abbreviations: HLT = high level term; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS SAP Appendix: MedDRA searches (v 24) Table 18

2.1.6.3.2 グローバルデータの概要

各プールの初期投与期間の「重度または重篤な感染症」検索結果の概要を以下に記載する：
AD プール（Panel 90），単剤投与プール（Panel 91）および ECZTRA 3 試験（Panel 92）。

Panel 90 重度または重篤な感染症の要約 - 初期投与期間および追跡調査期間 - AD プール - 調整済み併合データ - 安全性解析対象集団

	Initial treatment period (16 weeks ^a)							
	Tralokinumab (n=1605; PYE=473.2)				Placebo (n=680; PYE=193.1)			
	N	(adj.%)	E	adj.R	N	(adj.%)	E	adj.R
Any severe infection	10	(0.6)	10	2.1	9	(1.4)	11	5.8
Any serious infection	6	(0.4)	6	1.3	7	(1.1)	7	3.7
Any infection requiring treatment with parenteral antibiotics	8	(0.4)	9	1.7	5	(0.7)	5	2.5
Any infection requiring treatment with oral antibiotics/antivirals/antifungals for more than 2 weeks	15	(0.9)	15	3.2	14	(2.2)	15	8.3
Any opportunistic infection	56	(3.4)	64	13.0	32	(4.9)	40	21.3
Any clinical endoparasitosis	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
Any tuberculous infection	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
	Safety follow-up period (up to 14 weeks)							
	Tralokinumab (n=1501; PYFU=299.8)				Placebo (n=257; PYFU=43.85)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Any severe infection	6	(0.4)	7	2.3	0	(0.0)	0	0.0
Any serious infection	6	(0.4)	7	2.3	0	(0.0)	0	0.0
Any infection requiring treatment with parenteral antibiotics	2	(0.1)	3	1.0	0	(0.0)	0	0.0
Any infection requiring treatment with oral antibiotics/antivirals/antifungals for more than 2 weeks	6	(0.4)	6	2.0	1	(0.4)	1	2.3
Any opportunistic infection	1	(1.0)	15	5.0	5	(1.9)	7	16.0
Any clinical endoparasitosis	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
Any tuberculous infection	1	(0.1)	1	0.3	0	(0.0)	0	0.0

Abbreviations: adj. R = adjusted rate calculated using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) weights; adj. % = adjusted percentage calculated using CMH weights; E = number of adverse events; n = number of subjects; N = number of subjects with one or more events; PYE = patient years of exposure; PYFU = patient years of follow-up; R = rate (number of events divided by patient-years of exposure/follow-up multiplied by 100); % = percentage of subjects with one or more events

Notes: An event may be captured by multiple searches; **a** = the initial treatment period was 12 weeks in the dose-finding trial

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS AD pool Tables 3.5.10, 3.5.12, 3.5.16, 3.5.18, 3.5.20, 3.5.22, 3.5.24, 3.6.7, 3.6.9, 3.6.11, 3.6.13, 3.6.15, 3.6.17, and 3.6.19

Panel 91 重度または重篤な感染症の要約 - 初期投与期間 - 単剤投与プール -
安全性解析対象集団

	Initial treatment period (16 weeks)							
	Tralokinumab Q2W (n=1194; PYE=354.46)				Placebo (n=396; PYE=114.47)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Any severe infection	8	(0.7)	8	2.3	5	(1.3)	6	5.2
Any serious infection	5	(0.4)	5	1.4	4	(1.0)	4	3.5
Any infection requiring treatment with parenteral antibiotics	7	(0.6)	8	2.3	1	(0.3)	1	0.9
Any infection requiring treatment with oral antibiotics/antivirals/antifungals for more than 2 weeks	12	(1.0)	12	3.4	12	(3.0)	13	11.4
Any opportunistic infection	42	(3.5)	48	13.5	22	(5.6)	29	25.3
Any clinical endoparasitosis	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
Any tuberculous infection	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0

Abbreviations: E = number of adverse events; n = number of subjects; N = number of subjects with one or more events; PYE = patient years of exposure; R = rate (number of events divided by patient-years of exposure multiplied by 100); % = percentage of subjects with one or more events

Notes: An event may be captured by multiple searches.

Cross-reference: Modified from M2.7.4 ISS Mono pool Tables 3.6.10, 3.6.12, 3.6.14, 3.6.16, 3.6.18, 3.6.19, and 3.6.21

Panel 92 重度または重篤な感染症の要約 - 初期投与期間 - ECZTRA 3 試験 -
安全性解析対象集団

	Initial treatment period (16 weeks)							
	Tralokinumab Q2W + TCS (n=252; PYE=75.03)				Placebo + TCS (n=126; PYE=37.94)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Any severe infection	1	(0.4)	1	1.3	4	(3.2)	5	13.2
Any serious infection	0	(0.0)	0	0.0	3	(2.4)	3	7.9
Any infection requiring treatment with parenteral antibiotics	1	(0.4)	1	1.3	4	(3.2)	4	10.5
Any infection requiring treatment with oral antibiotics/antivirals/antifungals for more than 2 weeks	2	(0.8)	2	2.7	2	(1.6)	2	5.3
Any opportunistic infection	11	(4.4)	13	17.3	5	(4.0)	6	15.8
Any clinical endoparasitosis	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
Any tuberculous infection	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0

Abbreviations: E = number of adverse events; n = number of subjects; N = number of subjects with one or more events; PYE = patient years of exposure; R = rate (number of events divided by patient-years of exposure multiplied by 100); % = percentage of subjects with one or more events

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS AD pool Tables 3.15.8, 3.15.10, 3.15.12, 3.15.14, 3.15.16, 3.15.18, and 3.15.20

2.1.6.3.3 重度の感染症および重篤な感染症

AD プール

初期投与期間（Week 0～Week 16）

全体として、重度の感染症および重篤な感染症の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ低かった（Panel 93, Panel 94 および Panel 90）。同様に、SAE でもあった重度の感染症についても、発現頻度および 100 PYE あたりの発現率 [0.3% vs. 0.6%, 100 PYE あたり 0.9 件 vs. 2.1 件（4 件 vs. 4 件）] は、トラロキヌマブ投与群のほうが低かった。トラロキヌマブ投与群でみられた重度（重篤でもあった）の感染症を以下に記述する（M5.3.5.3 ISS AD プール, Listing 1.3.3～1.3.4）：

- 長期の喘息歴のある 53 歳男性（被験者 ID：ECZTRA 2 [REDACTED]）に、トラロキヌマブの初回投与から 20 日後に PT「肺炎」が発現した。本被験者は、息切れ、咳漱、疲労および下痢により入院した。低カリウム血症と *Streptococcus intermedius* により引き起こされた重度の敗血症の併存疾患と診断された。胸部 X 線検査により右上肺に浸潤影が認められた。全肺剥皮術および胸水ドレナージが行われ、抗生剤が静脈内投与された。42 日後に回復した。本事象により IMP は完全に中止された。
- 長期の喘息歴のある 39 歳女性被験者（被験者 ID：ECZTRA 1 [REDACTED]）に、トラロキヌマブの初回投与から 54 日後に PT「気管支炎」が発現した。被験者は呼吸困難のため入院した。肺塞栓症は確定されなかった。IMP の投与は一時的に中止された。被験者は抗生剤の投与を受け、7 日後に回復した。維持投与期間（トラロキヌマブ Q4W を投与）に、「喘息」の SAE が 2 件（139 日目および 224 日目に発現）および「肺炎」の SAE が 1 件（271 日目に発現、重篤な感染症の検索でも収集された）が発現した。「肺炎」は、細菌が原因と疑われたが、病原体の培養は行われなかった。酸素投与が行われ、10 日後に回復した。
- 42 歳の病的肥満の女性被験者（被験者 ID：ECZTRA 5 [REDACTED]）に、トラロキヌマブの初回投与から 84 日後に PT「医療機器関連感染」（以前は PT「感染性関節炎」としてコード化）が発現した。被験者は本事象が発現する 1 年半前に左膝関節置換術を受けていた。臨床検査結果から、炎症マーカーの上昇がみられ、先行症状を伴わない仕事での転倒が引き金となった補綴後の感染症と判断された。被験者は入院し、人工膝関節の抜去とセメントスペーサーの挿入が行われた。術中の培養検査で *S. aureus* 陽性となり、抗生剤が静脈内投与された。本事象により IMP は完全に中止された。試験終了時点で事象の転帰は軽快であった。
- 29 歳男性被験者（被験者 ID：ECZTRA 1 [REDACTED]）に、IMP の初回投与から 91 日後に発現した PT「リーシュマニア症」が報告された。詳細を 2.1.6.1.2 項に記載する。

2 つの検索（重度の感染症および重篤な感染症）それぞれにおいて、IMP の完全な中止に至った事象に投与群間の不均衡はなかった [トラロキヌマブ投与群：3 件、プラセボ投与群：1 件（双方の検索で同一の事象）]。ほとんどの被験者が重度または重篤な感染症から回復した。ト

ラロキヌマブ投与群の1例（被験者ID：ECZTRA 2[REDACTED]）が非重篤な重度の感染症（PT「結膜炎」）から回復しなかった（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 3.5.10 および 3.5.12）。

Panel 93 SOC および PT 別の重度の感染症 - 初期投与期間 - AD プール - 調整済み併合データ - 安全性解析対象集団

System Organ Class (SOC) Preferred term (PT)	Tralokinumab Total (n=1605, PYE=473.2)				Placebo Total (n=680, PYE=193.1)			
	N	(adj.%)	E	(adj.R)	N	(adj.%)	E	(adj.R)
Any AEs	10	(0.6)	10	2.1	9	(1.4)	11	5.8
感染症および寄生虫症	10	(0.6)	10	2.1	9	(1.4)	11	5.8
結膜炎	3	(0.2)	3	0.5				
医療機器関連感染	1	(0.1)	1	0.4				
歯膿瘍	1	(0.1)	1	0.2				
肺炎	1	(0.1)	1	0.2				
気管支炎	1	(0.1)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.6
カンピロバクター胃腸炎	1	(0.1)	1	0.2				
インフルエンザ	1	(0.1)	1	0.2				
リーシュマニア症	1	(0.1)	1	0.2				
副鼻腔炎					1	(0.2)	1	0.6
足部白癬					1	(0.2)	1	0.6
扁桃炎					1	(0.2)	1	0.6
単径部膿瘍					1	(0.2)	1	0.6
皮膚感染					1	(0.2)	1	0.6
感染性皮膚炎					1	(0.1)	2	1.0
ヘルペス性状湿疹					1	(0.1)	1	0.5
無菌性髄膜炎					1	(0.1)	1	0.5
扁桃周囲炎					1	(0.1)	1	0.5

AEs collected during the exposure time in the initial treatment period are shown. n: Number of subjects. PYE: Patient years of exposure. N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. E: Number of adverse events. R: Rate (number of events divided by patient-years of exposure multiplied by 100). adj. %: Adjusted percentage calculated using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) weights. adj. R: Adjusted rate calculated using CMH weights.

07JUL2021-LEO0BXE\T_AD_AE_SOCPT_INIT.sas\t_ad_500110_socpt_inf_sev_init

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS AD pool Table 3.5.13

重度の感染症について、MedDRA 検索により収集された頻度の高かった PT は「結膜炎」で、トラロキヌマブ投与群 3 例、3 件にみられた（Panel 93）。この 3 件の詳細を 2.1.6.4.2 項に記載する。他の PT はいずれも各投与群、1 例の報告にすぎなかった。重度の感染症はトラロキヌマブ投与群の初期投与期間を通して発現し、経時的な事象の集積はなかった（M5.3.5.3 ISS AD プール，図 3.7.6）。重篤な感染症は複数の器官系にわたって報告された。いずれの投与群でも、1 件を超えて報告された事象はなかった（Panel 94）。重篤な感染症はトラロキヌマブ投与群の初期投与期間を通して発現しており、経時的な事象の集積はなかった（M5.3.5.3 ISS AD プール，図 3.7.4）。

Panel 94 SOC および PT 別の重篤な感染症 - 初期投与期間 - AD プール - 調整済み併合データ - 安全性解析対象集団

System Organ Class (SOC) Preferred term (PT)	Tralokinumab Total (n=1605, PYE=473.2)				Placebo Total (n=680, PYE=193.1)			
	N	(adj.%)	E	(adj.R)	N	(adj.%)	E	(adj.R)
Any AEs	6	(0.4)	6	1.3	7	(1.1)	7	3.7
感染症および寄生虫症	6	(0.4)	6	1.3	7	(1.1)	7	3.7
医療機器関連感染	1	(0.1)	1	0.4				
ウイルス性胃腸炎	1	(0.1)	1	0.2				
肺炎	1	(0.1)	1	0.2				
気管支炎	1	(0.1)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.6
蜂巣炎	1	(0.1)	1	0.2				
リーシュマニア症	1	(0.1)	1	0.2				
丹毒					1	(0.2)	1	0.6
毛巣嚢胞					1	(0.2)	1	0.6
皮膚感染					1	(0.2)	1	0.6
感染性皮膚炎					1	(0.1)	1	0.5
帯状疱疹					1	(0.1)	1	0.5
無菌性髄膜炎					1	(0.1)	1	0.5

AEs collected during the exposure time in the initial treatment period are shown. n: Number of subjects. PYE: Patient years of exposure. N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. E: Number of adverse events. R: Rate (number of events divided by patient-years of exposure multiplied by 100). adj. %: Adjusted percentage calculated using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) weights. adj. R: Adjusted rate calculated using CMH weights.

07JUL2021-LEO0BXE\T_AD_AE_SOCPT_INIT.sas\t_ad_500110_socpt_inf_sev_init

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS AD pool Table 3.5.11

安全性追跡調査期間

トラロキヌマブ投与群のPYFUは、プラセボ投与群の約6倍であったため、頻度の低い事象は、主にトラロキヌマブ投与群で報告されたものと考えられる。

重度の感染症の報告はわずかであった（トラロキヌマブ投与群6例に7件）。全体として、トラロキヌマブ投与群における重度の感染症の100PYFU/PYEあたりの発現率は、追跡調査期間と初期投与期間とで同程度であった（100PYFUあたり2.3件 vs 100PYEあたり2.1件）

（Panel 90）。7件のうち5件の重度の事象は重篤でもあり、そのうち1例、2件の事象は死亡であった（被験者ID：ECZTRA 5/■；「敗血症性ショック」および「肺炎」；2.1.2.2項に示す）。重篤であった他の3件の重度の感染症は、PT「細菌性角膜炎」〔被験者ID：ECZTRA 1/■（2.1.6.4.2項）〕、ヘルペス性状湿疹〔被験者ID：ECZTRA 2/■（2.1.6.2.2項）〕および「心内膜炎」〔被験者ID：ECZTRA 1/■（2.1.6.3.4項）〕であった。非重篤で重度の感染症が2件報告された（PT「扁桃腺」および「細菌性結膜炎」，M5.3.5.3 ISS AD プール，Listing 1.3.3）。すべての被験者が試験終了時点で回復または軽快した（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 3.6.9 および 3.6.10）。

重篤な感染症の報告は少数（6例，7件）で，いずれもトラロキヌマブ投与群に発現した。これらの重篤な感染症のうち，1例，2件の事象（「敗血症性ショック」および「肺炎」）は転帰が死亡であった（2.1.2.2項に示す）。他の被験者はいずれも本試験の終了時点で回復または軽快した。5件の非致死的な重篤な感染症のうち3件は重度であり，前段落に記載した。他の2件の重篤な感染症はPT「ウイルス性角膜炎」〔被験者ID：ECZTRA 1/██████（2.1.6.4.2項）〕および「ブドウ球菌性膿瘍」〔被験者ID：ECZTRA 2/██████（2.1.6.3.5項）〕であった。事象の特定の傾向または事象の集積はなかった。

トラロキヌマブ投与群の重篤な感染症の100 PYFU/PYEあたりの発現率は投与期間に比べ追跡調査期間のほうがわずかに高かった（100 PYFUあたり2.3件 vs 100 PYEあたり1.3件）が，投与期間中のプラセボ投与群に比べ低かった（100 PYEあたり3.7件）（Panel 90）。

単剤投与プール

初期投与期間（Week 0～Week 16）

ADプールの初期投与期間でみられた重度および重篤な事象の大部分を単剤投与プールが占めた〔重度の感染症：トラロキヌマブ Q2W 投与群：10件中8件（80%），プラセボ投与群：11件中6件（55%）；重篤な感染症：トラロキヌマブ Q2W 投与群：6件中5件（83%），プラセボ投与群：7件中4件（57%）〕。単剤投与プールの初期投与期間の全体的な発現頻度および100 PYEあたりの発現率（単剤投与プールの重度の感染症：0.7% vs 1.3%，100 PYEあたり2.3件 vs 5.2件；単剤投与プールの重篤な感染症：0.4% vs 1.0%，100 PYEあたり1.4件 vs 3.5件），重篤度（重度の感染症について），重症度（重篤な感染症について）ならびにIMPの完全な中止に至った事象の割合は，ADプールの初期投与期間のそれらと一致した。報告された事象の分類および事象の発現状況も，ADプールのそれらと一致した（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 3.6.10～3.6.13 および図 3.9.9）。

維持投与期間（Week 16～Week 52）および非盲検投与

全体として，維持投与期間および非盲検のトラロキヌマブ Q2W 投与群の重度の感染症および重篤な感染症の100 PYEあたりの発現率は，初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群ほど高くなかった。ほとんどの事象の転帰は「回復／消失」であった。

維持投与期間では，SAE および重度の感染症は報告されなかった。非盲検投与群では3件の重度の感染症が報告され，いずれも SAE であった〔PT「蜂巣炎」（2件，被験者ID：ECZTRA 1/██████ および ECZTRA 1/██████。うち1件はIMPの完全な中止に至った）および「ウイルス性角膜炎」（被験者ID：ECZTRA 2/██████）〕。これらの事象の詳細を2.1.6.1.3項および2.1.6.4.3項に示す。

維持投与期間および非盲検投与期間に報告された重度の感染症および重篤な感染症のタイプは初期投与期間に報告されたものと類似している（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 3.7.10～3.7.13 および 3.8.10～3.8.13）。

併用投与（ECZTRA 3 試験）

初期投与期間（Week 0～Week 16）

全体として、重度および重篤な感染症の報告はわずかであった。重度の感染症および重篤な感染症の発現率ならびに 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群のほう
が、プラセボ + TCS 投与群に比べ低かった（Panel 92）。この結果は AD プールの初期投与期間
と一致した（Panel 90）。プラセボ + TCS 投与群では 2 件の重度の感染症（PT「感染性皮膚炎」
および「無菌性髄膜炎」）が報告された（2 件とも SAE）。トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群
では、1 件の重度の感染症（PT「歯膿瘍」、被験者 ID：ECZTRA 3 [REDACTED]）が報告された。重篤
または重度の感染症に IMP の完全な中止に至った事象はなく、すべての被験者が事象から回復
した。プラセボ + TCS 投与群の同一被験者に「感染性皮膚炎」が 2 件発現したことを除き、す
べての事象は PT レベルでは 1 件のみの報告であった（M5.3.5.3 ISS AD プール、表 3.15.8～
3.15.11）。

継続投与期間（Week 16～Week 32）

継続投与期間に重度の感染症は報告されなかった。重篤な感染症 2 件（いずれもトラロキヌマ
ブ + TCS 投与群全体）が報告された〔PT「虫垂炎」（被験者 ID：ECZTRA 3 [REDACTED]）および
「クロストリジウム菌性胃腸炎」（被験者 ID：ECZTRA 3 [REDACTED]）〕。2 例とも回復した
（M5.3.5.3 ISS AD プール、表 3.16.9～3.16.14）。

D2213C00001 試験（すべての被験者）

投与期間または安全性追跡調査期間のいずれの投与群にも、重度または重篤な感染症は報告さ
れなかった（M2.7.4 ISS JP、表 1.11.1 および 1.11.2）。

日本人被験者

J-ECZTRA 1

ECZTRA 1 試験の初期投与期間および維持投与期間、または安全性追跡調査期間に、日本人対
象集団のいずれの投与群にも、重度または重篤な感染症は報告されなかった（M2.7.4 ISS JP、表
1.6.11, 1.6.13, 1.7.11, 1.7.13, 1.9.11 および 1.9.13）。非盲検投与期間中、重篤な感染症が 4
例、4 件発現し、そのうち 1 件（PT「蜂巣炎」、被験者 ID：ECZTRA 1 [REDACTED]）は重度でもあ
り、投与の完全な中止に至った（Panel 95 および M2.7.4 ISS JP、表 1.8.14）。PT「せつ」の SAE
（被験者 ID：ECZTRA 1 [REDACTED]）は中等度であり、これも投与の完全な中止に至った。両症例を
2.1.6.1.3 項に記載する。

Panel 95 SOC および PT 別の重篤な感染症の概要 - 非盲検投与期間 - J-ECZTRA 1 試験 - 非盲検投与安全性解析対象集団

System organ class (SOC) Preferred term (PT)	Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=89, PYE=72.92)			
	N	(%)	E	R
Any AEs	4	(4.5)	4	5.5
感染症および寄生虫症	4	(4.5)	4	5.5
蜂巣炎	1	(1.1)	1	1.4
膀胱炎	1	(1.1)	1	1.4
せつ	1	(1.1)	1	1.4
細菌性胃腸炎	1	(1.1)	1	1.4

AEs collected during the exposure time in the open-label period are shown. Q2W: Every 2 weeks. TCS: Topical corticosteriod. n: Number of subjects. PYE: Patient years of exposure. N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. E: Number of adverse events. R: Rate (number of events divided by patient years of exposure multiplied by 100). Classification according to MedDRA 24.0.

07JUL2021-LEO0BXE\T_AD_AE.sas\t_ad_420110_ae_elj_ser_in_ol

Cross-reference: M2.7.4 ISS JP Table 1.8.12

J-ECZTEND

J-ECZTEND の投与期間には、1 件の重篤な感染症を除き、重度の感染症はなかった（M2.7.4 ISS JP, 表 1.13.11～1.13.14 および M5.3.5.2 J-ECZTEND (v 24), Listing 7.3）。

- 48 歳の男性被験者（被験者 ID : ECZTEND/██████, ECZTRA 1/██████）に、J-ECZTEND において、中等度の PT「細菌性関節炎」（報告用語：右股関節の化膿性関節炎）がみられ、トラロキヌマブの初回投与から 181 日後に入院した。セファゾリンナトリウムの非経口投与が行われ、トラロキヌマブの投与は一時中断された。関節穿刺により、股関節から排泄が実施された。被験者は、入院から 12 日後に退院し、5 日後に転帰は回復／消失と報告された。本事象は、IMP と関連なしと判断された。当該被験者に関節疾患の既往歴はなかった。

安全性追跡調査期間中、重度の感染症（PT「膿痂疹」）が 1 件発現したが、データカットオフ時点で軽快していた [M5.3.5.2 J-ECZTEND (v 24), Listing 7.12]。本事象を 2.1.6.1.6 項に詳述する。

ECZTRA 8 試験

投与期間 (Week 0～Week 16)

ECZTRA 8 試験では、重度の感染症や重篤な感染症は報告されていない。ECZTRA 3 試験では、初期投与期間中にトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群で重度の感染症が 1 件報告された

が、重篤な感染症は報告されなかった（M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8, 表 3.1.9）。ECZTRA 3 試験の事象を上記〔併用投与（ECZTRA 3 試験）〕に示す。

J-D2213C00001

投与期間または安全性追跡調査期間中、日本人対象集団に、重度または重篤な感染症は報告されなかった（M2.7.4 ISS JP, 表 1.12.1 および 1.12.6）。

喘息プール

重度の感染症の調整済み発現頻度および 100 PYFU/PYFU あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群全体のほうが、プラセボ投与群全体に比べ低かった（投与期間：1.5% vs 2.2%, 100 PYE あたり 2.1 件 vs 4.4 件, 安全性追跡調査期間：0.5% vs 1.0%, 100 PYFU あたり 1.3 件 vs 3.0 件）。

重篤な感染症の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群全体とプラセボ投与群全体とで同程度であった（1.8% vs 2.1%, 100 PYE あたり 2.2 件 vs 2.8 件）。安全性追跡調査期間中、調整済み発現頻度および 100 PYFU あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群全体のほうが、プラセボ投与群全体に比べ高かったが（0.9% vs 0.5%, 100 PYFU あたり 2.6 件 vs 1.5 件）、投与期間中のトラロキヌマブ投与群全体と同程度であった。詳細を M5.3.5.3 「その他の適応症」 2.1.6.3 項に示す。

2.1.6.3.4 非経口抗生剤による治療を要する感染症

AD プール

初期投与期間（Week 0～Week 16）

初期投与期間に、非経口抗生剤による治療を要する感染症を対象とした検索で収集された事象は少数であり（トラロキヌマブ投与群：8 例, 9 件, プラセボ投与群：5 例, 5 件）、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は低かった（Panel 90）。同様に重篤な事象（トラロキヌマブ投与群：2 件, プラセボ投与群：3 件, 100 PYE あたり 0.4 件 vs 1.5 件）および重度の事象（トラロキヌマブ投与群：2 件, プラセボ投与群：2 件, 100 PYE あたり 0.4 件 vs 1.0 件）の頻度も低かった。すべての被験者が回復した（M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 3.5.16 および Listing 1.3.5）。

トラロキヌマブ投与群の 2 件の重篤な事象は、PT「肺炎」（被験者 ID：ECZTRA 2/██████, 2.1.6.3.3 項に詳述）および「リーシュマニア症」（被験者 ID：ECZTRA 1/██████, 2.1.6.1.2 項に詳述）であった。両事象とも重度で、IMP の完全な中止に至った。プラセボ投与群の 3 件の重篤な事象は、PT「感染性皮膚炎」（被験者 ID：ECZTRA 3/██████）, 「毛巣嚢胞」（被験者 ID：ECZTRA 2/██████）および「帯状疱疹」（被験者 ID：ECZTRA 3/██████）であった。

IMP の初回投与から 14 日後に発現した 2 件の「皮膚感染」〔2 件ともトラロキヌマブ投与群の同一被験者（被験者 ID：ECZTRA 1/██████）, 部位は異なる〕を除き、すべての事象は PT レベルでは 1 件の事象として報告された。当該被験者は非盲検投与期間に非重篤事象の PT「膿疱

疹」も報告した。特定の事象の集積はなかった（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 3.5.17）。トラロキシマブ投与群の事象は IMP の初回投与から 14～91 日後に発現しており，経時的な事象の集積はなかった。プラセボ投与群の事象は IMP の初回投与から 7～87 日後に発現した。

安全性追跡調査期間

2 例（いずれもトラロキシマブ投与群），3 件の事象が報告された。安全性追跡調査期間のトラロキシマブ投与群の非経口抗生剤による治療を要する感染症の 100 PYFU あたりの発現率は，投与期間中の 100 PYE あたりの発現率と同程度であった（100 PYFU あたり 1.0 件 vs 100 PYE あたり 1.7 件）（Panel 90）。1 例（被験者 ID：ECZTRA 1，XXXXXXXXXX）に，IMP の初回投与から 139 日後に発現した重篤かつ重度の事象（僧帽弁代償不全により実施された僧帽弁修復後の「心内膜炎」）が報告された。この手術は，僧帽弁閉鎖不全症の既往歴のために予定されていたものであった。被験者は抗生剤の投与を受け，6 日後に回復した。他の被験者で，IMP の初回投与から 86 日後に発現した 2 件の軽度の事象（PT「細菌性膿症」および「骨盤内炎症性疾患」）が報告された。この被験者は両事象から回復した（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 3.6.11～3.6.12）。

単剤投与プール

AD プールのトラロキシマブ投与群で報告された事象の大部分 [9 件中 8 件 (89%)] が単剤投与プールでの事象であったが，プラセボ投与群では単剤投与プールの事象は少なかった [5 件中 1 件 (20%)]。非経口抗生剤による治療を要する感染症の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は，トラロキシマブ Q2W 投与群のほうが，プラセボ投与群に比べわずかに高く（0.6% vs 0.3%，100 PYE あたり 2.3 件 vs 0.9 件），AD プールの初期投与期間では，トラロキシマブ投与群のほうが低かった点对照的であった（Panel 90）（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 3.6.14～3.6.15）。

全体として，維持投与期間および非盲検投与期間に報告された事象はほとんどなく，維持投与期間（100 PYE あたり 1.2 件）および非盲検投与期間（100 PYE あたり 1.4 件）のトラロキシマブ Q2W 投与群の 100 PYE あたりの発現率は，初期投与期間に比べ低かった。

維持投与期間に 4 件報告された {トラロキシマブ [Q2W および Q4W] が投与された被験者に中等度の事象が 2 件 [うち 1 件は重篤 (PT「憩室炎」)]，プラセボが投与された被験者 [再無作為化されたプラセボ投与群およびプラセボレスポnder群] に軽度の事象が 2 件}。

非盲検投与群では 9 件報告され，うち 4 件は重篤，2 件は重度および 5 件は中等度であった。ほとんどの被験者は試験中に回復した。3 件は蜂巣炎であったことを除き，報告されたすべての事象は PT レベルで 1 件の事象であった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 3.7.14～3.7.15 および表 3.8.14～3.8.15）。

併用投与（ECZTRA 3 試験）

初期投与期間（Week 0～Week 16）

初期投与期間に，非経口抗生剤による治療を要する感染症の検索で収集された事象は少なかった（トラロキシマブ Q2W + TCS 投与群：1 件，プラセボ + TCS 投与群：4 件）（Panel 92）。発

現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群のほうが、プラセボ + TCS 投与群に比べ低く、AD プールの初期投与期間と一致した（Panel 90）。2 件（両事象ともプラセボ + TCS 投与群）が重篤である PT「感染性皮膚炎」（重度、被験者 ID : ECZTRA 3/██████）および「帯状疱疹」（中等度、被験者 ID : ECZTRA 3/██████）であり、1 件（この事象もプラセボ + TCS 投与群）は非重篤かつ重度の PT「扁桃周囲炎」（被験者 ID : ECZTRA 3/██████）であった。すべての被験者は回復した。すべての事象は PT レベルで 1 件の事象として報告された（M5.3.5.3 ISS AD プール、表 3.15.12～3.15.13）。

継続投与期間（Week 16～Week 32）

継続投与期間に、検索で収集された事象はほとんどなく、トラロキヌマブ + TCS 投与群全体の 100 PYE あたりの発現率は、初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群の 100 PYE あたりの発現率と同程度であった（100 PYE あたり 1.4 vs 1.3 件）。トラロキヌマブ + TCS 投与群全体の 1 件 [PT「虫垂炎」（被験者 ID : ECZTRA 3/██████）] は重篤であったが、重度の事象はなかった（M5.3.5.3 ISS AD プール、表 3.16.15～3.16.18）。

D2213C00001 試験（すべての被験者）

投与期間または安全性追跡調査期間中、非経口抗生剤による治療を要する感染症は MedDRA 検索で収集されなかった（M2.7.4 ISS JP、表 1.11.1 および 1.11.2）。

日本人被験者

J-ECZTRA 1

初期投与期間中、ECZTRA 1 試験のトラロキヌマブ投与群の日本人被験者に、非経口抗生剤による治療を要する軽度の事象（PT「インフルエンザ」）が 1 件発現した。本被験者は回復した（M2.7.4 ISS JP、表 1.6.19 および 1.6.20）。ECZTRA 1 試験の維持投与期間（M2.7.4 ISS JP、表 1.7.1）または追跡調査期間（M2.7.4 ISS JP、表 1.9.1）において、日本人被験者に非経口抗生剤による治療を要する感染症の事象はなかった。非盲検投与期間中、日本人被験者 2 例、2 件の事象（PT「蜂巣炎」および「細菌性胃腸炎」）が収集された。いずれも重篤であり（M2.7.4 ISS JP、表 1.8.19 および 1.8.20）、2.1.6.3.3 項に記載する。

J-ECZTEND

J-ECZTEND の投与期間中、非経口抗生剤による治療を要する感染症が 3 例、3 件みられた（100 PYE あたり 2.1 件）。1 件は SAE であった（「細菌性関節炎」、2.1.6.3.3 項に示す）。残りは非重篤かつ軽度であり、IMP の完全な中止には至らなかった（M2.7.4 ISS JP、表 1.13.19 および 1.13.20）。

安全性追跡調査期間中、非経口抗生剤による治療を要する感染症が 1 例、4 件報告された [M5.3.5.2 J-ECZTEND (v 24), Listing 7.6]。1 件は SAE であった（PT「膿痂疹」、2.1.6.1.6 項に示す）。残りは非重篤で、軽度または中等度であり、IMP の完全な中止には至らなかった。

J-ECZTEND 試験の安全性追跡調査期間の症例数（10 例）は少なく、結果の解釈には慎重を要する。

ECZTRA 8 試験

投与期間（Week 0～Week 16）

ECZTRA 8 試験において、MedDRA 検索で収集された非経口抗生剤による治療を要する感染症の事象は確認されなかった。ECZTRA 3 試験では、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群で初期投与期間中に 1 件の事象が確認された（M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8, 表 3.1.9）。ECZTRA 3 試験の事象を上記〔併用投与（ZTRA 3 試験）〕に示す。

J-D2213C00001

投与期間または安全性追跡調査期間中、MedDRA 検索で収集された非経口抗生剤による治療を要する感染症の事象はなかった（M2.7.4 ISS JP, 表 1.12.1 および 1.12.6）。

喘息プール

併用薬の ADaM データセットは作成されておらず、喘息プールについては統合されていないため、MedDRA 検索を実施しなかった。

2.1.6.3.5 2 週間を超える経口抗生剤／抗ウイルス薬／抗真菌薬による治療を要する感染症

AD プール

初期投与期間（Week 0～Week 16）

全体として、2 週間を超える経口抗生剤／抗ウイルス薬／抗真菌薬による治療を要する感染症の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ低かった（0.9% vs 2.2%, 100 PYE あたり 3.2 件 vs 8.3 件）（Panel 90）。検索で収集された事象のうち 1 件は重篤で（プラセボ投与群：PT「毛巣嚢胞」：被験者 ID：ECZTRA 2[REDACTED]），プラセボ投与群の 1 件は重度（「扁桃周囲炎」：被験者 ID：ECZTRA 3[REDACTED]），2 件（2 件ともトラロキヌマブ投与群）は IMP の完全な中止に至った〔PT「中耳炎」（被験者 ID：ECZTRA 3[REDACTED]，トラロキヌマブの初回投与から 4 日後に発現）および「結膜炎」（被験者 ID：ECZTRA 2[REDACTED]，トラロキヌマブの初回投与から 18 日後に発現）〕。すべての被験者が、試験終了時点で回復または軽快中であった（M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 3.5.18 および Listing 1.3.6）。

各投与群の事象は「感染性皮膚炎」（トラロキヌマブ投与群：2 例，2 件，プラセボ投与群：1 件），「皮膚感染」（トラロキヌマブ投与群：1 件，プラセボ投与群：4 例，4 件）および「ヘルペス性状湿疹」（トラロキヌマブ投与群：0 件，プラセボ投与群：2 例，2 件）を除き，おおむね 1 件の報告であった（M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 3.5.19）。2 週間を超える経口抗生剤／抗ウイルス薬／抗真菌薬による治療を要する感染症の事象は，両投与群とも初期投与期間全体で発現した。

安全性追跡調査期間

全体として、安全性追跡調査期間の2週間を超える経口抗生剤／抗ウイルス薬／抗真菌薬による治療を要する感染症の100 PYFUあたりの発現率は、投与期間の100 PYEあたりの発現率と比べ低かった（100 PYFUあたり2.0件 vs 100 PYEあたり3.2件）（Panel 90）。報告された事象は少なかった（トラロキヌマブ投与群：6例，6件，プラセボ投与群：1件）。SAEは3件認められ，うち1件は重度で（PT「ヘルペス性状湿疹」），すべてトラロキヌマブ投与群で報告された。いずれも試験終了時点で回復または軽快していた（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 3.6.13～3.6.14）。SAEを以下に記述する：

- 64歳男性被験者（被験者ID：ECZTRA 2 [REDACTED]）に，トラロキヌマブの最終投与から128日後に「ブドウ球菌性膿瘍」が報告された。本被験者は左足に黄色ブドウ球菌性膿瘍の感染を呈し，抗生剤のIV投与が必要であったため，入院した。患部のドレナージおよび洗浄が行われた。骨髓炎のエビデンスはなかった。被験者は経口抗生剤の短期投与を受けて退院し，28日後に回復した。膿瘍感染は左足の過去の非重篤な蜂巣炎の事象と同様，同一部位に局在した〔7ヵ月前（非盲検投与中であつたトラロキヌマブの初回投与から265日後）に報告された〕が，別の感染症とみなされた。非重篤な事象は仕事中の転倒後に発現した。
- 「ウイルス性角膜炎」（被験者ID：ECZTRA 1 [REDACTED]）：詳細を2.1.6.4.2項に記載する。
- 「ヘルペス性状湿疹」（被験者ID：ECZTRA 2 [REDACTED]）：詳細を2.1.6.2.2項に記載する。

単剤投与プール

単剤投与プールにおける2週間を超える経口抗生剤／抗ウイルス薬／抗真菌薬による治療を要する感染症は，ADプールの大部分を占めた〔トラロキヌマブQ2W投与群：15件中12件（80%），プラセボ投与群：15件中13件（87%）〕。単剤投与プールの初期投与期間の全体的な発現頻度および100 PYEあたりの発現率（単剤投与プール：1.0% vs 3.0%，100 PYEあたり3.4件 vs 11.4件），重篤度，重症度およびIMPの完全な中止に至った事象の割合は，ADプールの初期投与期間のそれらと一致した（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 3.6.16～3.6.17）。

維持投与期間（100 PYEあたり4.7件）および非盲検投与群（100 PYEあたり5.1件）のトラロキヌマブQ2W投与群の100 PYEあたりの発現率は，初期投与期間（100 PYEあたり3.4件）のトラロキヌマブQ2W投与群と同程度であつた。事象の発現傾向（重篤度，重症度，IMPに対して講じられた措置など）および報告された事象の分類は，初期投与期間と同様と考えられた（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 3.7.16～3.7.17 および表 3.8.16～3.8.17）。

併用投与（ECZTRA 3 試験）

初期投与期間（Week 0～Week 16）

初期投与期間に2週間を超える経口抗生剤／抗ウイルス薬／抗真菌薬による治療を要する感染症を検索したが，収集された事象はわずかであつた（トラロキヌマブQ2W + TCS投与群：2件，プラセボ投与群 + TCS投与群：2件，Panel 92）。発現頻度および100 PYEあたりの発現率

は、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群のほうが、プラセボ投与群 + TCS 投与群に比べ低く（0.8% vs 1.6%, 100 PYE あたり 2.7 件 vs 5.3 件）、AD プールの初期投与期間の結果と一致した（Panel 90）。重篤な事象はなかった。プラセボ投与群 + TCS 投与群に重度の事象が 1 件報告された [PT「扁桃周囲炎」（被験者 ID : ECZTRA 3 [REDACTED]）]。トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群にトラロキヌマブの初回投与から 4 日後に発現した 1 件が IMP の完全な中止に至った [PT「中耳炎」（被験者 ID : ECZTRA 3 [REDACTED]）]。すべての被験者が回復した。すべての事象は PT レベルで 1 件の報告であった（M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 3.15.14～3.15.15）。

継続投与期間（Week 16～Week 32）

継続投与期間に、検索により収集された事象はほとんどなく、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群全体の 100 PYE あたりの発現率は、初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群と同程度であった（100 PYE あたり 2.8 件 vs 2.7 件）。これらの事象のいずれも重篤、重度または IMP の完全な中止に至った事象ではなかった（M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 3.16.19～3.16.22）。

D2213C00001 試験（すべての被験者）

投与期間中、2 週間を超える経口抗生剤／抗ウイルス薬／抗真菌薬による治療を要する感染症が 1 件報告された。本事象は、トラロキヌマブ 300 mg 投与群で報告された（M2.7.4 ISS JP, 表 1.11.1）。本事象（PT「感染性湿疹」）は非重篤かつ中等度で、IMP の完全な中止には至らなかった（M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 3.13.16 および 3.13.17）。

安全性追跡調査期間中、事象はなかった（M2.7.4 ISS JP, 表 1.11.2）。

日本人被験者

J-ECZTRA 1

初期投与期間および維持投与期間（M2.7.4 ISS JP, 表 1.6.1 および 1.7.1）または安全性追跡調査期間（M2.7.4 ISS JP, 表 1.9.1）において、日本人被験者に 2 週間を超える経口抗生剤／抗ウイルス薬／抗真菌薬による治療を要する感染症の事象はなかった。非盲検投与期間には 4 例、4 件の事象が報告された。Panel 96 に概要を示す。重篤かつ IMP の完全な中止に至った PT「せつ」（被験者 ID : ECZTRA 1 [REDACTED]）の事象を 2.1.6.3.3 項に示す。

**Panel 96 2 週間を超える経口抗生剤／抗ウイルス薬／抗真菌薬による治療を要する
すべての感染症の AE の概要 - 非盲検投与期間 - J-ECZTRA 1 -
非盲検投与安全性解析対象集団**

		Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=89, PYE=72.92)						
System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	N (%)	E	R	Serious Y/N	Severity	Related Y/N	outcome
Any AEs		4 (4.5)	4	5.5				
感染症および寄生虫症		4 (4.5)	4	5.5				
精巣上体炎		1 (1.1)	1	1.4	N	mild	N	not recovered
せつ		1 (1.1)	1	1.4	Y	moderate	Y	recovered
中耳炎		1 (1.1)	1	1.4	N	mild	N	not recovered
皮膚感染		1 (1.1)	1	1.4	N	mild	N	recovered

AEs collected during the exposure time in the open-label period are shown. Q2W: Every 2 weeks. TCS: Topical corticosteroid. n: Number of subjects. PYE: Patient years of exposure. N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. E: Number of adverse events. R: Rate (number of events divided by patient years of exposure multiplied by 100). Classification according to MedDRA 24.0.

Cross-reference: Modified from M2.7.4 ISS JP Tables 1.8.21 and 1.8.22 and listing 1.3.6

J-ECZTEND

J-ECZTEND の投与期間中、2 週間を超える経口抗生剤／抗ウイルス薬／抗真菌薬による治療を要する感染症が 7 例、8 件みられた（100 PYE あたり 5.7 件）。100 PYE あたりの発現率は、J-ECZTRA 1 の非盲検投与期間の 100 PYE あたりの発現率（100 PYE あたり 5.5 件、Panel 96）と同程度であった。一方、J-ECZTRA 1 の初期投与期間中には、事象はなかった（上述）。SAE（PT「細菌性関節炎」、2.1.6.3.3 項に示す）は 1 件発現した。他の事象は非重篤で、軽度または中等度であり、IMP の完全な中止には至らなかった。軽度の PT「慢性副鼻腔炎」および PT「歯周炎」のいずれも、データカットオフ時点で継続していた [M2.7.4 ISS JP, 表 1.13.21 および 1.13.22, M5.3.5.2 J-ECZTEND (v 24), Listing 7.11]。

安全性追跡調査期間中、2 週間を超える経口抗生剤／抗ウイルス薬／抗真菌薬による治療を要する非重篤で軽度の感染症が 1 件（PT「膿疱疹」）報告された。転帰は回復／消失であった [M5.3.5.2 J-ECZTEND (v 24), Listing 7.12]。

ECZTRA 8 試験

投与期間 (Week 0~Week 16)

ECZTRA 8 試験では、トラロキシマブ Q2W + TCS 投与群で、2 週間を超える経口抗生剤／抗ウイルス薬／抗真菌薬による治療を要する感染症は報告されなかったが、プラセボ + TCS 投与群では 1 件の事象が報告された。ECZTRA 3 試験では、初期投与期間中にトラロキシマブ Q2W + TCS 投与群とプラセボ + TCS 投与群のいずれも 2 例の被験者に上記事象が 2 件報告された

（M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8, 表 3.1.9）。ECZTRA 3 試験の事象を上記〔併用投与（ECZTRA 3 試験）〕に示す。

J-D2213C00001

投与期間または安全性追跡調査期間における日本人対象集団に、2 週間を超える経口抗生剤／抗ウイルス薬／抗真菌薬による治療を要する感染症はなかった（M2.7.4 ISS JP, 表 1.12.1 および 1.12.6）。

喘息プール

喘息プールでは併用薬の ADaM データセットは作成されておらず、MedDRA 検索を実施しなかった。

2.1.6.3.6 日和見感染

AD プール

初期投与期間（Week 0～Week 16）

全体として、日和見感染の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ低かった（3.4% vs 4.9%, 100 PYE あたり 13.0 件 vs 21.3 件）（Panel 90）。プラセボ投与群に 1 件の重篤な事象（PT「带状疱疹」；被験者 ID：ECZTRA 3 [REDACTED]）がみられ、重度の事象 2 件（各投与群に 1 件ずつ）〔トラロキヌマブ投与群：「カンピロバクター胃腸炎」（被験者 ID：ECZTRA 1 [REDACTED]），プラセボ投与群：「ヘルペス性状湿疹」（被験者 ID：ECZTRA 3 [REDACTED]）〕およびプラセボ投与群に IMP の完全な中止に至った事象が 1 件〔PT「带状疱疹」（被験者 ID：ECZTRA 5 [REDACTED]）〕が報告された。大部分の被験者は事象から回復した（M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 3.5.22 および Listing 1.3.7）。

両投与群の日和見感染のほとんどが、HLT「ヘルペスウイルス感染」内で収集され（トラロキヌマブ投与群：64 件中 58 件、プラセボ投与群：40 件中 39 件）、調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ低く（3.0% vs 4.9%, 100 PYE あたり 11.5 件 vs 20.7 件）、各 PT の投与群間の差はわずかであった（M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 3.5.23 および Panel 97）。

PT レベルで、ヘルペスウイルス感染の 4 タイプ（「単純ヘルペス」、「口腔ヘルペス」、「带状疱疹」および「ヘルペス性状湿疹」）が、いずれの投与群でも 2 例以上報告された。このうち、「単純ヘルペス」の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べわずかに高かったが、他の 3 つの PT（「口腔ヘルペス」、「带状疱疹」および「ヘルペス性状湿疹」）では、トラロキヌマブ投与群のほうが低かった（Panel 97）。

トラロキヌマブ投与群の単純ヘルペスは、初期投与期間全体でみられた。多くは軽度で、重篤または重度の事象はなかった。初期投与期間に「単純ヘルペス」を報告したトラロキヌマブ投与群の 23 例のうち 21 例が回復し、13 例に単純ヘルペスの既往歴があった。トラロキヌマブ投与

群の3例（被験者ID：ECZTRA 1[REDACTED]、ECZTRA 1[REDACTED] および ECZTRA 1[REDACTED]）で報告された単純ヘルペス4件は、報告された用語から口腔部位（唇）が示唆された。

**Panel 97 ヘルペスウイルス感染（HLT）のSOCおよびPT別の概要 - 初期投与期間 -
AD プール - 調整済み併合データ - 安全性解析対象集団**

System Organ Class (SOC) Preferred term (PT)	Tralokinumab Total (n=1605, PYE=473.2)				Placebo Total (n=680, PYE=193.1)			
	N	(adj.%)	E	(adj.R)	N	(adj.%)	E	(adj.R)
Any AEs	50	(3.0)	58	11.5	32	(4.9)	39	20.7
感染症および寄生虫症	50	(3.0)	58	11.5	32	(4.9)	39	20.7
単純ヘルペス	23	(1.3)	27	5.2	6	(0.9)	7	3.7
口腔ヘルペス	13	(0.8)	15	3.1	10	(1.6)	15	8.1
帯状疱疹	7	(0.4)	7	1.4	4	(0.6)	4	2.0
ヘルペス性状湿疹	6	(0.3)	6	1.2	10	(1.5)	10	5.2
陰部ヘルペス	1	(0.1)	1	0.4	1	(0.2)	1	0.6
突発性発疹	1	(0.1)	1	0.2				
眼帯状疱疹	1	(0.1)	1	0.2				
ヘルペス眼感染					1	(0.2)	1	0.6
ヘルペス性皮膚炎					1	(0.2)	1	0.6

AEs collected during the exposure time in the initial treatment period are shown. n: Number of subjects. PYE: Patient years of exposure. N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. adj. %: Adjusted percentage calculated using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) weights. E: Number of adverse events. R: Rate (number of events divided by patient-years of exposure multiplied by 100). adj. R: Adjusted rate calculated using CMH weights.

07JUL2021-LEO0BXE\T_AD_AE_SOCPT_INIT.sas\t_ad_500266_socpt_herpes_init

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS AD pool Table 3.5.31

安全性追跡調査期間

全体的に、安全性追跡調査期間のトラロキヌマブ投与群の日和見感染の100 PYFUあたりの発現率は、投与期間中の100 PYEあたりの発現率に比べ低かった（100 PYFUあたり5.0件 vs 100 PYEあたり13.0件）（Panel 90）。20例、22件の事象が報告された〔トラロキヌマブ投与群：15例（1.0%）、プラセボ投与群：5例（1.9%）〕。そのうちトラロキヌマブ投与群の1件は、重篤かつ重度であり〔PT「ヘルペス性状湿疹」（被験者ID：ECZTRA 2[REDACTED]）、2.1.6.2.2項〕、他の事象はすべて軽度または中等度であった。安全性追跡調査期間に報告された事象の分類は、初期投与期間にトラロキヌマブ投与群で報告されたものと同様であった（M5.3.5.3 ISS AD プール、表3.6.17～3.6.18）。

単剤投与プール

単剤投与プールの初期投与期間での日和見感染の大部分は、ADプールで報告された〔トラロキヌマブ Q2W 投与群：64件中48件（75%）、プラセボ投与群：40件中29件（73%）〕（Panel 91）。単剤投与プールの初期投与期間での全体的な発現頻度および100 PYEあたりの発

現率は、AD プールの初期投与期間と一致しており、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ低く（単剤投与プール：3.5% vs 5.6%，100 PYE あたり 13.5 件 vs 25.3 件），重篤度（SAE の報告なし），重症度および IMP の完全な中止に至った事象（報告なし）も同様であった。報告された事象の分類も AD プールの結果と一致した（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 3.6.19～3.6.20）。

全体として，維持投与期間（100 PYE あたり 9.4 件）および非盲検投与群（100 PYE あたり 14.6 件）のトラロキヌマブ Q2W 投与群の日和見感染の 100 PYE あたりの発現率は，初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群（100 PYE あたり 13.5 件）と同程度であった。事象の発現傾向（重篤度，重症度および IMP に対して講じられた措置を含める）および報告された事象の分類は，初期投与期間で観察されたものと同様と考えられた（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 3.7.19～3.7.20 および表 3.8.19～3.8.20）。

併用投与（ECZTRA 3 試験）

初期投与期間（Week 0～Week 16）

全体として，初期投与期間の日和見感染の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は，トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群とプラセボ Q2W + TCS 投与群とで同程度であった（4.4% vs 4.0%，100 PYE あたり 17.3 件 vs 15.8 件）（Panel 92）。対照的に AD プールおよび単剤投与プールの初期投与期間で，日和見感染の全体的な発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は，トラロキヌマブ投与群のほうが，プラセボ投与群に比べ低かった。1 件の重篤な事象 [PT「帯状疱疹」（被験者 ID：ECZTRA 3 [REDACTED]）] および 1 件の重度の事象 [PT「ヘルペス性状湿疹」（被験者 ID：ECZTRA 3 [REDACTED]）] が，いずれもプラセボ + TCS 投与群で報告された。被験者の大部分が事象から回復した（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 3.15.18）。

両投与群の日和見感染は，すべて HLT「ヘルペスウイルス感染」内で収集された（PT「口腔ヘルペス」，「単純ヘルペス」，「帯状疱疹」および「ヘルペス性状湿疹」）。これらの PT は，AD プールにおいて頻度の高かった PT でもあった。このうち，「口腔ヘルペス」（AD および単剤投与プールのように「単純ヘルペス」ではない）の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は，トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群のほうが，プラセボ + TCS 投与群に比べわずかに高かった（1.6% vs 0.8%，100 PYE あたり 8.0 件 vs 5.3 件）。一方，他の 3 件の PT（「単純ヘルペス」，「帯状疱疹」および「ヘルペス性状湿疹」）の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は，トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群のほうが，プラセボ + TCS 投与群に比べ低かった，または同程度であった（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 3.15.19）。トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群の口腔ヘルペス事象は，初期投与期間を通して発現した。初期投与期間に「口腔ヘルペス」が報告されたトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群の 4 例のうち 3 例に単純ヘルペスの既往歴があった。

継続投与期間（Week 16～Week 32）

継続投与期間では，トラロキヌマブ + TCS 投与群全体の日和見感染の 100 PYE あたりの発現率は，初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群でみられた 100 PYE あたりの発現率に比べて高かった（100 PYE あたり 28.4 件 vs 17.3 件）。維持投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投

与群および非盲検投与群の日和見感染の 100 PYE あたりの発現率は、初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群と同程度で、上記のような影響は見られなかった。

重篤または重度の事象はなかった。トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群（Week 16 のノンレスポonder）の 1 件 [PT「ヘルペス性状湿疹」（被験者 ID：ECZTRA 3, [REDACTED]）, トラロキヌマブ + TCS の初回投与から 20 日後に発現] が IMP の完全な中止に至った。事象転帰が軽快と報告された 1 例を除き、すべての被験者が回復した。トラロキヌマブ + TCS 投与群全体で頻度の高かった PT は「口腔ヘルペス」（20 件中 12 件）であった（M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 3.16.25～3.16.28）。

D2213C00001 試験（すべての被験者）

投与期間（Week 0～Week 12）

トラロキヌマブ 45 mg 投与群の 2 例, 3 件およびトラロキヌマブ 150 mg 投与群に 1 件の日和見感染が報告された。プラセボ投与群では 1 件報告された（M2.7.4 ISS JP, 表 1.11.1）。

すべて非重篤で、かつ軽度または中等度であり、いずれも IMP の完全な中止には至らなかった（M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 3.13.20）。AE の SOC および PT 別の概要を M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 3.13.21 に示す。

安全性追跡調査期間（Week 12～Week 22）

トラロキヌマブが投与された 2 例, 2 件（トラロキヌマブ 45 mg 投与群 1 件, トラロキヌマブ 300 mg 投与群 1 件）に報告された。プラセボが投与された 2 例, 4 件にも報告された（M2.7.4 ISS JP, 表 1.11.2）。

日本人被験者

J-ECZTRA 1

全体として、初期投与期間における日本人被験者の日和見感染の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ低かった（5.2% vs 9.7%, 100 PYE あたり 20.9 件 vs 31.5 件）（Panel 98）。プラセボ投与群の 1 件を除き、すべての事象が軽度であり、いずれも重度または重篤ではなく、IMP の完全な中止にも至らず、すべての被験者が回復した（M2.7.4 ISS JP, 表 1.6.25）。両投与群における日和見感染は、いずれも HLT「ヘルペスウイルス感染」内で収集された（M2.7.4 ISS JP, 表 1.6.34）。

Panel 98 ヘルペスウイルス感染（HLT）の SOC および PT 別の概要 - 初期投与期間 -
J-ECZTRA 1 - 安全性解析対象集団

System organ class (SOC) Preferred term (PT)	Tralokinumab Q2W (n=96, PYE=28.75)				Placebo (n=31, PYE=9.53)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Any AEs	5	(5.2)	6	20.9	3	(9.7)	3	31.5
感染症および寄生虫症	5	(5.2)	6	20.9	3	(9.7)	3	31.5
ヘルペス性状湿疹	3	(3.1)	3	10.4	1	(3.2)	1	10.5
口腔ヘルペス	1	(1.0)	1	3.5	1	(3.2)	1	10.5
突発性発疹	1	(1.0)	1	3.5				
単純ヘルペス	1	(1.0)	1	3.5				
帯状疱疹					1	(3.2)	1	10.5

AEs collected during the exposure time in the initial treatment period are shown.
Q2W: Every 2 weeks. n: Number of subjects. PYE: Patient years of exposure. N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events.
E: Number of adverse events. R: Rate (number of events divided by patient years of exposure multiplied by 100). Classification according to MedDRA 24.0.

07JUL2021-LEO0BXE\T_AD_AE.sas\t_ad_400320_ae_elj_herpes_init

Cross-reference: M2.7.4 ISS JP Table 1.6.34

維持投与期間中、トラロキシマブ Q2W 投与群 2 例、それぞれ 1 件の AE（PT「単純ヘルペス」）が、トラロキシマブ Q4W 投与群 1 例、2 件の AE（PT「単純ヘルペス」および「口腔ヘルペス」）が発現した。すべて軽度、かつ非重篤であり、IMP の完全な中止には至らなかった。全例が回復した（M2.7.4 ISS JP, 表 1.7.25 および 1.7.26）。

非盲検投与期間では、日和見感染の 100 PYE あたりの発現率は、初期投与期間に比べ、わずかに高かった（100 PYE あたり 23.3 件 vs 20.9 件）（Panel 99）。いずれも重度、重篤または IMP の完全な中止に至った事象ではなかった。1 例を除き、すべて回復した（M2.7.4 ISS JP, 表 1.8.25）。日和見感染の SOC および PT 別の概要を Panel 99 に示す。1 件（PT「真菌性外耳炎」）を除き、日和見感染のすべてが HLT「ヘルペスウイルス感染」内で収集された（M2.7.4 ISS JP, 表 1.8.34）。

Panel 99 日和見感染の SOC および PT 別の概要 - 非盲検投与期間 - J-ECZTRA 1 -
非盲検投与安全性解析対象集団

System organ class (SOC) Preferred term (PT)	Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=89, PYE=72.92)			
	N	(%)	E	R
Any AEs	11	(12.4)	17	23.3
感染症および寄生虫症	11	(12.4)	17	23.3
単純ヘルペス	5	(5.6)	7	9.6
ヘルペス性状湿疹	3	(3.4)	4	5.5
口腔ヘルペス	2	(2.2)	2	2.7
带状疱疹	1	(1.1)	2	2.7
陰部単純ヘルペス	1	(1.1)	1	1.4
真菌性外耳炎	1	(1.1)	1	1.4

AEs collected during the exposure time in the open-label period are shown.
Q2W: Every 2 weeks. TCS: Topical corticosteriod. n: Number of subjects.
PYE: Patient years of exposure. N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. E: Number of adverse events. R: Rate (number of events divided by patient years of exposure multiplied by 100). Classification according to MedDRA 24.0.

07JUL2021-LEO0BXE\T_AD_AE.sas\t_ad_420240_ae_e1j_opp_infe_ol

Cross-reference: M2.7.4 ISS JP Table 1.8.26

安全性追跡調査期間中、2 例に 2 件の軽度かつ非重篤な日和見感染（PT「単純ヘルペス」および「口腔ヘルペス」）が報告された（M2.7.4 ISS JP, 表 1.9.25 および 1.9.26）。

J-ECZTEND

J-ECZTEND の投与期間中、12 例に 21 件の日和見感染が発現した（100 PYE あたり 15.0 件）。そのため、100 PYE あたりの発現率は、J-ECZTRA 1 の初期投与期間（100 PYE あたり 20.9 件）および非盲検投与期間（100 PYE あたり 23.3 件）に比べて幾分低かった。事象はすべて非重篤で、軽度または中等度であり、いずれも IMP の完全な中止には至らなかった。1 件を除き、すべてが回復した（M2.7.4 ISS JP, 表 1.13.25 および 1.13.26）。

安全性追跡調査期間中、日和見感染（PT「ヘルペス性状湿疹」）が 1 件報告された [M5.3.5.2 J-ECZTEND (v 24), Listing 7.4 ; 2.1.6.2.6 項に示す]。本事象は中等度で、非重篤と評価され、消失した。

ECZTRA 8 試験

投与期間 (Week 0~Week 16)

ECZTRA 8 試験と ECZTRA 3 の両試験で、日和見感染の報告はまれであった（Panel 100）。ECZTRA 8 試験では、すべての事象が非重篤、軽度または中等度であり、IMP の完全な投与中止に至った事象はなかった。トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群の 1 例を除き、全被験者が本事象から回復した（M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8, 表 3.6.3）。

Panel 100 日和見感染の概要 - 投与期間 - ECZTRA 8 試験および ECZTRA 3 試験 - 安全性解析対象集団

	ECZTRA 8		ECZTRA 3	
	Tralokinumab Q2W+ TCS (n=53, PYE=16.34)	Placebo+TCS (n=53, PYE=16.23)	Tralokinumab Q2W+ TCS (n=252, PYE=75.03)	Placebo+TCS (n=126, PYE=37.94)
	N (%) E	N (%) E	N (%) E	N (%) E
Events	4 (7.5) 7	2 (3.8) 2	11 (4.4) 13	5 (4.0) 6
Serious	-	-	-	1 (0.8) 1
Severity				
Mild	3 (5.7) 6	2 (3.8) 2	8 (3.2) 10	2 (1.6) 2
Moderate	1 (1.9) 1	-	3 (1.2) 3	3 (2.4) 3
Severe	-	-	-	1 (0.8) 1
Leading to withdrawal from trial	-	-	-	-
Drug withdrawn	-	-	-	-

Abbreviations: % = percentage of subjects with one or more events; E = number of adverse events n = number of subjects; N = number of subjects with one or more events; PYE = patient-years of exposure; TCS = topical corticosteroid; Q2W = every 2 weeks

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8 Table 3.6.3

ECZTRA 8 試験および ECZTRA 3 試験の両試験で、すべての日和見感染は HLT「ヘルペスウイルス感染」であった（Panel 101）。ECZTRA 8 試験および ECZTRA 3 試験の間に臨床的に意味のある差は認められず、両試験のいずれの投与群においても、日和見感染の発現数は少なかった。ECZTRA 3 試験の事象を上記「併用投与（ECZTRA 3 試験）」に示す。

Panel 101 SOC および PT 別のヘルペスウイルス感染（HLT）の概要 - 投与期間 - ECZTRA 8 試験および ECZTRA 3 試験 - 安全性解析対象集団

	ECZTRA 8		ECZTRA 3	
	Tralokinumab Q2W+ TCS (n=53, PYE=16.34)	Placebo+TCS (n=53, PYE=16.23)	Tralokinumab Q2W+ TCS (n=252, PYE=75.03)	Placebo+TCS (n=126, PYE=37.94)
	N (%) E	N (%) E	N (%) E	N (%) E
PTs within the SOC				
Infections and infestations				
口腔ヘルペス	1 (1.9) 3	1 (1.9) 1	4 (1.6) 4	1 (0.8) 2
単純ヘルペス	1 (1.9) 2	-	4 (1.6) 4	2 (1.6) 2
陰部ヘルペス	1 (1.9) 1	1 (1.9) 1	-	-
ヘルペス性状湿疹	1 (1.9) 1	-	1 (0.4) 1	1 (0.8) 1
帯状疱疹	-	-	2 (0.8) 2	1 (0.8) 1

Abbreviations: % = percentage of subjects with one or more events; E = number of adverse events n = number of subjects; N = number of subjects with one or more events; PYE = patient-years of exposure; TCS = topical corticosteroid; Q2W = every 2 weeks

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8 Table 3.6.6

J-D2213C00001

投与期間中、日本人対象集団に日和見感染は報告されなかった（M2.7.4 ISS JP, 表 1.12.1）。安全性追跡調査期間では、トラロキヌマブ 45 mg 投与群 1 件に報告があった（M2.7.4 ISS JP, 表 1.12.6）。

喘息プール

投与期間中の日和見感染の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群全体とプラセボ投与群全体とで同程度であった（1.8% vs 1.9%, 100 PYE あたり 2.3 件 vs 3.2 件）。両投与群で発現した日和見感染のほとんどは、HLT「ヘルペスウイルス感染」内で報告された。頻度の高かった 2 つの PT は、「口腔ヘルペス」および「帯状疱疹」であった。「口腔ヘルペス」の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群全体のほうが、プラセボ投与群全体に比べてわずかに高く（0.7% vs 0.5%, 100 PYE あたり 0.9 件 vs 0.6 件）、「帯状疱疹」ではトラロキヌマブ投与群全体のほうが、プラセボ投与群全体に比べ低かった。安全性追跡調査期間中、両投与群に検索で収集された事象は、ほとんどなかった〔トラロキヌマブ投与群全体：8 例（0.5%）、プラセボ投与群全体：4 例（0.5%）〕。PT レベルで投与群間に臨床的に意味のある差はなかった。詳細を M5.3.5.3「その他の適応症」2.1.6.3 項に示す。

2.1.6.3.7 臨床的内部寄生虫感染

AD 対象試験では、投与期間または安全性追跡調査期間に MedDRA 検索で臨床的内部寄生虫感染の事象は収集されなかった（Panel 90～Panel 92, M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 3.5.20, 3.6.15, 3.16.23 および 3.16.24 ; M2.7.4 ISS 単剤投与プール, 表 3.7.18 および 3.8.18 ; M2.7.4 ISS JP, 表 1.13.23, M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8, 表 3.1.9）。結果として、日本人被験者に臨床的内部寄生虫感染の症例はなかった。喘息対象試験（STRATOS 2）では、1 件の臨床的内部寄生虫感染（PT「蠕虫感染」）が報告された。本事象はトラロキヌマブ Q2W 投与群において、安全性追跡調査期間に報告された。詳細を M5.3.5.3「その他の適応症」2.1.6.3.5 項に示す。

2.1.6.3.8 結核感染

AD 対象試験では、いずれの投与期間でも、結核感染事象は MedDRA 検索では収集されなかったが、安全性追跡調査期間に 1 件収集された（Panel 90～Panel 92 ; M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 3.5.24, 3.6.19, 3.16.29 および 3.16.30 ; M2.7.4 ISS 単剤投与プール, 表 3.7.21 および 3.8.21 ; M2.7.4 ISS JP, 表 1.13.27）。本事象は、ECZTRA 3 試験において、トラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS の直近の投与から 63 日後に報告され、軽度かつ非重篤で、当該投与と関連があるかもしれないと判断された（M5.3.5.3 ISS AD プール, Listing 1.3.9）。本事象の転帰は不明である。被験者は、Week 32 および安全性追跡調査期間において、ADA および nAb 検査陽性であった（M5.3.5.3 ISI ADA, 図 1.5.108 ; ADA データの詳細を 3.4 項に示す）。ECZTRA 1, J-ECZTEND, ECZTRA 8 または D2213C00001 試験の日本人被験者には結核感染事象はなかった（M2.7.4 ISS JP, 表 1.13.27 および M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8, 表 3.1.9.）。

喘息対象試験（STRATOS 2）では1件の重篤な結核感染（PT「肺結核」）が報告された。本事象は、投与期間中のトラロキヌマブ Q2W 投与群1例に報告され、試験登録時に肺結核の治療を受けていた。詳細を M5.3.5.3 「その他の適応症」 2.1.6.3.6 項に示す。

2.1.6.4 眼障害（結膜炎、角結膜炎および角膜炎）

2.1.6.4.1 背景および方法

AD 患者では、一般集団に比べ、結膜炎、角膜炎および円錐角膜などの眼障害が併存するリスクが高く、眼の合併症の発現頻度は、AD の重症度とともに高くなることが、疫学データで示されている（Thyssen et al. 2017）。

結膜炎の発現頻度は、IL-13 経路を標的としたモノクローナル抗体による治療後も高い（Simpson et al. 2016）。基礎的な機序は不明であるが、IL-4 と IL-13 の活性を阻害すると、以下のような作用が生じるとの仮説が提唱されている：（i）アトピー性角結膜炎にも関連する腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー4（TNFSF4 または OX-40L）の活性が高まる（Mennini et al. 2017）；（ii）ニキビダニが増加する（Thyssen 2018）；（iii）上皮内結膜杯細胞が減少し、粘液産生が減少する（Bakker et al. 2019）；（iv）好酸球が増加し、結膜炎のリスクに影響を与える可能性がある（Thyssen et al. 2017）；（v）結膜炎に関連するリンパ組織の免疫仲介性反応が、濾胞性結膜炎として現れる（Shen et al. 2019）。

すべての ECZTRA 試験および J-ECZTEND において、眼障害（結膜炎、角結膜炎または角膜炎）を AESI と定義した。1.1.3.6 項に記述したように、結膜炎、角結膜炎または角膜炎の事象を AE フォームの AESI の有無（チェック印）で収集（ECZTRA 試験）、または Panel 102, Panel 103 および Panel 104 に示すように MedDRA 検索（D2213C00001 試験）で情報を収集した。

Panel 102 結膜炎の MedDRA 検索（角結膜炎を除く）

PTs (MedDRA code)	
急性出血性結膜炎 (10067817)	封入体結膜炎 (10021629)
アデノウイルス結膜炎 (10001257)	巨大乳頭結膜炎 (10018258)
ウイルス性結膜炎 (10010755)	アレルギー性結膜炎 (10010744)
結膜炎 (10010741)	木質結膜炎 (10071570)
細菌性結膜炎 (10061784)	非感染性結膜炎 (10074701)
結核性結膜炎 (10010754)	電気性結膜炎 (10063669)
クラミジア性結膜炎 (10010745)	

Notes: This search was applied to the AEs reported in the dose-finding trial and the asthma pool.

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS SAP Appendix: MedDRA searches (v 24 and v 20) Table 5

Panel 103 角結膜炎の MedDRA 検索

PTs (MedDRA code)
アトピー性角結膜炎 (10069664)
麻疹性角結膜炎 (10023349)
上輪部角結膜炎 (10078410)

Notes: This search was applied to the AEs reported in the dose-finding and the asthma pool.

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS SAP Appendix: MedDRA searches (v 24 and v 20) Table 6

Panel 104 角膜炎の MedDRA 検索

PTs (MedDRA code)
アカントアメーバ角膜炎 (10069408)
アレルギー性角膜炎 (10057380)
びまん性層状角膜炎 (10071683)
兔眼性角膜炎 (10078951)
感染性角膜炎 (10076672)
角膜炎 (10023332)
細菌性角膜炎 (10062028)
真菌性角膜炎 (10062353)
角膜実質炎 (10023335)
硬化性角膜炎 (10023339)
ウイルス性角膜炎 (10062029)
角膜炎・魚鱗癬・難聴症候群 (10048786)
光線角膜炎 (10034944)
点状角膜炎 (10037508)
潰瘍性角膜炎 (10064996)
水痘性角膜炎 (10077496)

Notes: This search was applied to the AEs reported in the dose-finding and the asthma pool.

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS SAP Appendix: MedDRA searches (v 24 and v 20) Table 7

2.1.6.4.2 AD プール

初期投与期間（Week 0～Week 16）

眼障害の概要

眼障害の AESI は、治験担当医師により、結膜炎、角結膜炎または角膜炎に分類された。以下に全体を提示する。全体的に、眼障害の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高かった（7.9% vs 3.4%, 100 PYE あたり 31.1 件 vs 12.9 件。Panel 105）。「結膜炎」、「アレルギー性結膜炎」および「角膜炎」をトラロキヌマブのグローバルデータに基づく ADR として提示し、2.1.8 項に記載する。

眼障害の AESI は、いずれも重篤ではなく、大半の重症度は軽度または中等度であった。重度は 3 件で、いずれもトラロキヌマブ投与群であった（被験者 ID : ECZTRA 1/██████, ECZTRA 2/██████ および ECZTRA 2/██████ ; PT 「結膜炎」、発現日は IMP 初回投与から 10, 27 および 70 日後）。このうち 2 例は 8 日後と 15 日後に回復したが、3 例目は試験中には回復しなかった（この被験者は維持投与期間に、プラセボ投与群に再無作為化されており、試験での投与を最後まで継続した）。3 例中 2 例にアレルギー性結膜炎の既往があった。

IMP の完全な中止に至った中等度の事象が、トラロキヌマブ投与群で 2 件みられた（被験者 ID : ECZTRA 3/██████ および ECZTRA 2/██████ ; PT は「結膜炎」）。1 例目は IMP の初回投与か

ら 15 日後に生じ、回復しなかった。2 例はトラロキヌマブの初回投与から 18 日後に生じ、140 日間継続した後、回復した。いずれの被験者にもアレルギー性結膜炎の既往があった。

ほとんどの被験者が眼障害の AESI から回復したが、いずれの投与群でも事象が生じた被験者の約 5 分の 1 は、試験終了時の転帰が「未回復／未消失」であった〔トラロキヌマブ投与群：155 件中 30 件（19%）、プラセボ投与群：24 件中 5 件（21%）〕（M5.3.5.3 ISS AD プール、表 3.1.10 および Listing 1.3.10）。

Panel 105 SOC および PT 別の眼障害 - 初期投与期間 - AD プール - 調整済み併合データ - 安全性解析対象集団

AESI category System Organ Class (SOC) Preferred term (PT)	Tralokinumab Total (n=1605, PYE=473.2)				Placebo Total (n=680, PYE=193.1)			
	N	(adj.%)	E	(adj.R)	N	(adj.%)	E	(adj.R)
Any AEs	132	(7.9)	155	31.1	22	(3.4)	24	12.9
結膜炎	126	(7.5)	145	29.0	21	(3.2)	23	12.3
感染症および寄生虫症	95	(5.7)	109	21.9	15	(2.2)	15	8.0
結膜炎	90	(5.4)	104	21.0	13	(1.9)	13	6.9
細菌性結膜炎	4	(0.2)	4	0.7	1	(0.2)	1	0.6
ウイルス性結膜炎	1	(0.1)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.5
眼障害	34	(2.0)	36	7.1	7	(1.1)	8	4.3
アレルギー性結膜炎	34	(2.0)	36	7.1	7	(1.1)	8	4.3
角結膜炎	5	(0.3)	5	1.2				
眼障害	5	(0.3)	5	1.2				
角膜炎	4	(0.3)	4	1.0				
アトピー性角結膜炎	1	(0.1)	1	0.2				
角膜炎	4	(0.2)	5	0.9	1	(0.2)	1	0.6
眼障害	4	(0.2)	5	0.9				
角膜炎	4	(0.2)	4	0.7				
潰瘍性角膜炎	1	(0.1)	1	0.2				
感染症および寄生虫症					1	(0.2)	1	0.6
ウイルス性角膜炎					1	(0.2)	1	0.6

AEs collected during the exposure time in the initial treatment period are shown. PYE: Patient years of exposure. N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. adj. %: Adjusted percentage calculated using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) weights. E: Number of adverse events. R: Rate (number of events divided by patient-years of exposure multiplied by 100). adj. R: Adjusted rate calculated using CMH weights.

07JUL2021-LEO0BXE\T_AD_SOCPT_AESI_INIT_EYE.sas\t_ad_400130_socpt_eye_init

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS AD pool Table 3.1.14

結膜炎

両投与群で AESI と特定された事象の大半は、治験担当医師によって結膜炎と分類され（PT 「結膜炎」，「アレルギー性結膜炎」，「細菌性結膜炎」および「ウイルス性結膜炎」，トラロキヌマブ投与群：155 件中 145 件，プラセボ投与群：24 件中 23 件），発現頻度および 100 PYE

あたりの発現率は、トラロキシマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高かった（Panel 105；M5.3.5.3 ISS AD プール，表 3.1.11）。

両投与群でみられた結膜炎事象の多くは PT「結膜炎」または「アレルギー性結膜炎」として報告された。両投与群で結膜炎と分類された事象のうち，約 25%は眼科医が確認した（トラロキシマブ投与群：145 件中 39 件，プラセボ投与群：21 件中 6 件）（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 3.1.15）。

両投与群で結膜炎に分類された事象のほとんどは，試験中に消失または軽快した〔トラロキシマブ投与群：145 件中 118 件（81%），プラセボ投与群：23 件中 18 件（78%）〕（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 3.1.11）。両投与群で，結膜炎事象の持続期間には大きな幅があり，トラロキシマブ投与群で eCRF に消失した日が報告されている 112 件のうち，約 3 分の 1 は 15 日未満で消失したが，約 25%は 91 日以上持続した（Panel 106）。トラロキシマブ投与群で報告されたすべての事象のうち，約 5 分の 1（145 件中 33 件）は，初期投与期間終了後も持続していた。単剤投与プールにおける結膜炎の持続期間の詳細を 2.1.6.4.3 項に示す。

ECZTRA 試験（ECZTRA 1, 2, 3 および 5）で結膜炎に分類された事象がみられた被験者の多くは，当該事象の治療を受けた〔トラロキシマブ投与群：126 例中 102 例（81%），プラセボ投与群：19 例中 12 例（63%）〕。結膜炎に対する治療としてよくみられたのは，抗アレルギー点眼剤（「その他の抗アレルギー薬」トラロキシマブ投与群：28%，プラセボ投与群：42%），ステロイド薬（「副腎皮質ステロイド，単剤」トラロキシマブ投与群：22%，プラセボ投与群：11%），「抗生剤」（トラロキシマブ投与群：18%，プラセボ投与群：5%）および「その他の眼科用薬」（トラロキシマブ投与群：18%，プラセボ投与群：16%）であった（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 1.1.12）。

Panel 106 初期投与期間に生じた結膜炎 AESI（持続期間および被験者数） - 初期投与期間 -
AD プール - 安全性解析対象集団

	Tralokinumab Total n=1605, PYE=473.2		Placebo Total n=680, PYE=193.1	
Number of subjects with events	126		21	
Duration by category				
1-14 days	36		9	
15-30 days	31		5	
31-90 days	20		1	
>= 91 days	25		3	
ongoing events *	33		5	
Number of subjects with events, N (%)				
1 event	108	(85.7)	19	(90.5)
2 events	17	(13.5)	2	(9.5)
>2 events	1	(0.8)		

07JUL2021-LEO0BXE\T_AD_AESI_CONJ_DUR.sas\t_ad_400145_aes_i_dur_conj_init

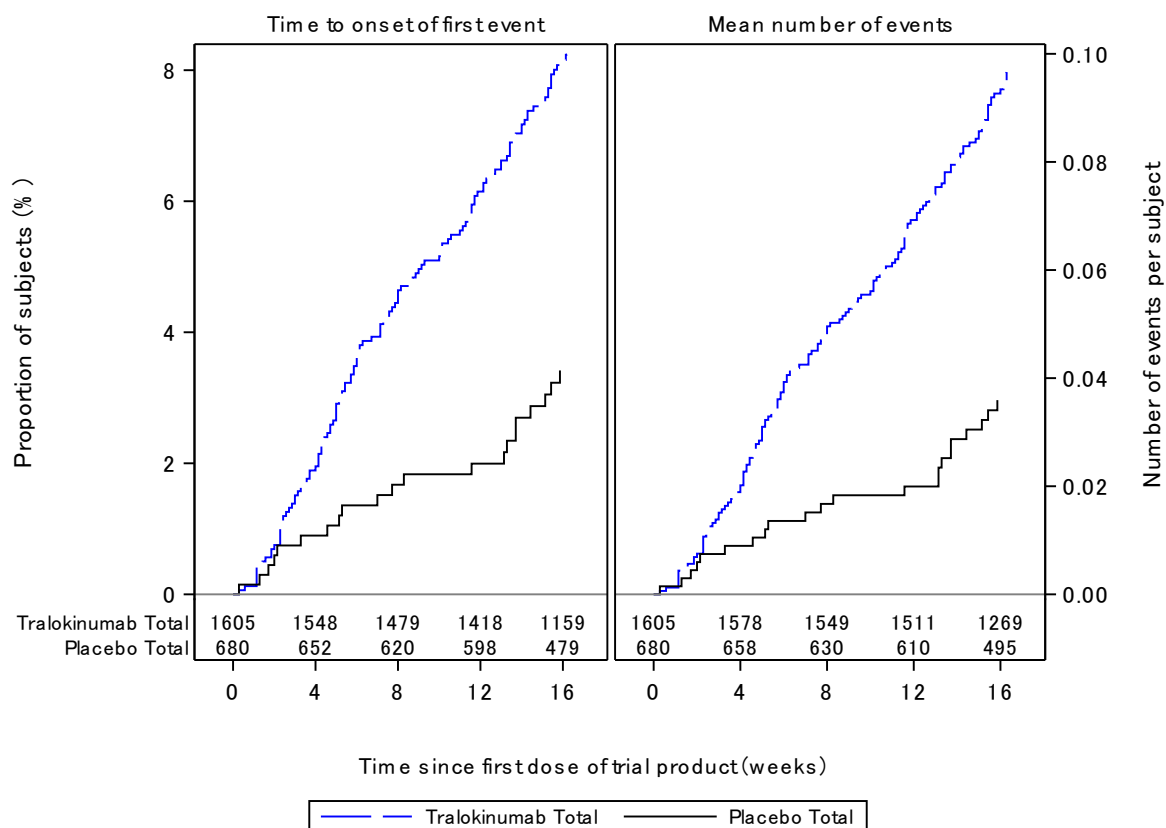
Abbreviations: AESI = Adverse event of special interest; n = number of subjects; N = number of subjects with events; PYE = patient years of exposure; * ongoing events = events with no end date.

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS AD pool Table 3.1.16

初期投与期間中に結膜炎が報告された被験者の多くで、報告事象数は1件のみで、2件報告された被験者の割合は、両投与群で同等であった。トラロキヌマブ投与群1例で3件の報告があった（被験者 ID : ECZTRA 1/██████）（Panel 106）。

いずれの投与群でも、結膜炎事象は、初期投与期間全体を通して発現した。Week 4以降、投与群間で結膜炎事象の平均発現数に差がみられ始め、その後、経時的に差が開いた（Panel 107）。

Panel 107 事象が1件以上生じた被験者の割合およびAESI件数の経時的な平均累積プロット
- 眼障害（結膜炎） - 初期投与期間 - AD プール - 安全性解析対象集団



07JUL2021-LE00BXE¥_ad_surv_mcf.sas¥_ad_400440_cunjunc_mcf

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS AD pool Figure 3.4.5

初期投与期間に結膜炎が報告された被験者の半数以上に、アレルギー性結膜炎または角結膜炎の既往があった〔トラロキシマブ投与群：126例中70例（56%）、プラセボ投与群：21例中15例（71%）〕（M5.3.5.3 ISS AD プール、表 1.1.8）。

角結膜炎

トラロキシマブ投与群の5例、5件（3件は軽度、2件は中等度）の角結膜炎が、治験担当医師によってAESIに分類された（Panel 105）。報告用語は以下のとおりである：

- 角結膜炎（被験者 ID：ECZTRA 3[REDACTED]，ECZTRA 5[REDACTED] および ECZTRA 2[REDACTED]。3件はトラロキシマブ初回投与から、それぞれ43日後、43日後および81日後に発現；PT「角膜炎」）
- 角結膜炎（苔癬化および剥離を伴う眼瞼湿疹が++症状再燃で、痛みのある結膜炎。治療不能領域）（被験者 ID：ECZTRA 2[REDACTED]。1件がトラロキシマブ初回投与から2日後に発現；PT「角膜炎」）

- アトピー性角結膜炎（右目）（被験者 ID : ECZTRA 1/██████）。1 件がトラロキヌマブ初回投与から 91 日後に発現；PT「アトピー性角結膜炎」)

これらのうち 2 例は、154 日後および 167 日後に回復したが、残りの 3 例は試験中には回復しなかった。IMP の完全な中止に至った事象はなかった。角結膜炎が報告された 5 例のうち、1 例はアレルギー性結膜炎、もう 1 例にはアトピー性角結膜炎の既往があった。角結膜炎と分類された事象のうち 4 件は眼科医が確認した (M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 3.1.12 および 3.1.15)。

角膜炎

6 件 (1 件は軽度, 5 件は中等度) の角膜炎が, AESI に分類された。このうち 5 件は, トラロキヌマブ投与群の 4 例 (PT「角膜炎」および「潰瘍性角膜炎」; 被験者 ID : ECZTRA 1/██████, ECZTRA 1/██████, ECZTRA 1/██████ および ECZTRA 2/██████), 1 件はプラセボ投与群 (被験者 ID : ECZTRA 2/██████; PT「ウイルス性角膜炎」) で報告された (Panel 105)。IMP の完全な中止に至った事象はなかった。トラロキヌマブ投与群で見られた角膜炎 5 件の発現時期は集中しておらず, IMP 初回投与から 28~89 日後であった。5 件のうち 4 件は眼科医が確認した (M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 3.1.15)。トラロキヌマブ投与群では, 1 例が試験中に回復しなかったが (PT は「角膜炎」; この被験者は試験を完了した), その他の 4 件の転帰は「回復」であった

(M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 3.1.13)。トラロキヌマブ投与群で角膜炎事象が報告された 4 例中 1 例 (被験者 ID : ECZTRA 1/██████) には潰瘍性角膜炎の, 2 例にはアレルギー性結膜炎およびアトピー性角結膜炎の既往があった。

安全性追跡調査期間

安全性追跡調査期間では, AESI として 16 件の眼障害が報告された (トラロキヌマブ投与群 : 15 件, プラセボ投与群 : 1 件)。トラロキヌマブ投与群の 100 PYFU/PYE あたりの発現率は, 全体的に追跡調査期間のほうが, 投与期間に比べ低かった (100 PYFU あたり 5.0 件 vs 100 PYE あたり 31.1 件)。重篤な事象は, トラロキヌマブ投与群で 2 件報告され (被験者 ID : ECZTRA 1/██████ で PT「ウイルス性角膜炎」, および被験者 ID : ECZTRA 1/██████ で PT「細菌性角膜炎」), 後者の重症度は重度であった。トラロキヌマブ投与群では, 眼障害 AESI のある 15 例中 10 例が試験終了時まで回復または軽快したが, 5 例は試験終了時点で回復しなかった (M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 3.2.10)。

安全性追跡調査期間中に報告された 2 件の SAE を以下に記述する :

- 58 歳の男性被験者 (被験者 ID : ECZTRA 1/██████) に, PT「ウイルス性角膜炎」が報告された。発現日はトラロキヌマブ初回投与から 133 日後 (最終投与から 35 日後) であった。被験者は左目の疼痛と発赤のため入院し, 角膜潰瘍を伴うヘルペス性角膜炎と診断された。アシクロビルが眼内投与され, 60 日後に事象から回復した。重要な既往として, アレルギー性結膜炎およびアトピー性角結膜炎があり, また現時点での医学的状態として, 円錐角膜が報告されていた。またこの被験者には, 初期投与期間の 71 日目に, 軽度で非重篤な「結膜炎」が報告されていた。

- 50歳の男性被験者（被験者ID：ECZTRA 1-XXXXXXXXXX）に、PT「細菌性角膜炎」（重度）が報告された。発現日はトラロキヌマブの初回投与から439日後（最終投与から90日後）であった。被験者は疼痛のため入院し、*Streptococcus oralis*による急性細菌性角膜炎と診断された。転帰は軽快と報告された。この被験者には約20年にわたって、アレルギー性結膜炎およびアトピー性角結膜炎と診断されていた。また初期投与期間の20日目および29日目に、軽度で非重篤な「結膜炎」事象および「角膜炎」事象、ならびに非盲検投与群では、中等度で非重篤な「結膜炎」事象が報告された。オフロキサシンとシクロスポリンの眼内投与により、最初の結膜炎事象からは回復したが（期間は256日間）、ファムシクロビルの経口投与（角膜炎）またはリン酸デキサメタゾンナトリウムの眼内投与（結膜炎）にもかかわらず、他の2件の事象からは回復しなかった。

AESIとして特定された眼障害の分類は、追跡調査期間と初期投与期間とで同じであり、ほとんどが結膜炎に分類され（トラロキヌマブ投与群：15件中11件、プラセボ投与群：1件中1件）、角結膜炎および角膜炎に分類された事象はほとんどなかった（トラロキヌマブ投与群でそれぞれ1件および3件）（M5.3.5.3 ISS AD プール、表3.2.11～3.2.14）。

トラロキヌマブ投与群で結膜炎に分類された事象の大半はPT「結膜炎」と報告され（11件中7件、64%）、これらの事象のうち27%（11件中3件）は眼科医が確認した。この結果は初期投与期間と一致した（M5.3.5.3 ISS AD プール、表3.2.14～3.2.15）。

2.1.6.4.3 単剤投与プール

初期投与期間（Week 0～Week 16）

眼障害

ADプールの初期投与期間では、眼障害のAESIの多くは、単剤投与プールで特定された事象であり〔トラロキヌマブQ2W投与群：155件中113件（73%）、プラセボ投与群：24件中15件（63%）〕、単剤投与プールの初期投与期間に報告された全体的な発現頻度および100PYEあたりの発現率、重篤度、重症度ならびにIMPの完全な中止に至った事象の割合は、ADプールの初期投与期間のそれらと一致していた。また報告された事象の分類もADプールの結果と一致していた。

結膜炎

結膜炎を生じた被験者と生じなかった被験者のベースライン時の人口統計学的特性、過去のAD治療、アトピー性疾患の既往歴および皮膚疾患歴を以下に示す（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表1.10.1～1.10.12）。

- 結膜炎を生じた被験者は、生じなかった被験者と比べ、ベースライン時のADはより重度であった（IGAで重度に分類された被験者の割合で測定）：
 - 結膜炎を生じた被験者：トラロキヌマブ投与群で91例中57例（62.6%）、プラセボ投与群で12例中9例（75.0%）

- 結膜炎を生じなかった被験者：トラロキシマブ投与群で 1,103 例中 535 例（48.5%），プラセボ投与群で 384 例中 193 例（50.3%）
- 結膜炎を生じた被験者は、生じなかった被験者と比べ、ベースライン時の AD がより重度であった（EASI スコアの平均で測定）：
 - 結膜炎を生じた被験者：トラロキシマブ投与群で 34.3（n = 91），プラセボ投与群で 40.4（n = 12）
 - 結膜炎を生じなかった被験者：トラロキシマブ投与群で 32.0（n = 1,103），プラセボ投与群で 32.4（n = 384）
- 結膜炎を生じた被験者のほうが、生じなかった被験者に比べ、現在および／または過去にアレルギー性結膜炎の既往があった被験者が多かった [トラロキシマブ投与群：91 例中 47 例（51.6%），プラセボ投与群：12 例中 10 例（83.3%） vs トラロキシマブ投与群：1,103 例中 322 例（29.2%），プラセボ投与群：384 例中 146 例（38.0%）]。

維持投与期間（Week 16～Week 52）

維持投与期間では、眼障害の AESI が 39 件報告され、その大半は結膜炎に分類された（39 件中 35 件、トラロキシマブ Q2W 投与群：17 件、トラロキシマブ Q4W 投与群：12 件、プラセボに再無作為化された被験者：5 件、プラセボレスポンダー：1 件）。角結膜炎（3 件）および角膜炎（1 件）はトラロキシマブ Q2W 投与群でのみで報告された（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 3.2.11）。

トラロキシマブ Q2W 投与群の結膜炎の 100 PYE あたりの発現率は、維持投与期間のほうが、初期投与期間に比べ低く（100 PYE あたり 20.1 件 vs 29.6 件），維持投与期間では用量反応傾向がみられた（トラロキシマブ Q2W 投与群：100 PYE あたり約 20 件，トラロキシマブ Q4W 投与群およびプラセボへの再無作為化群：100 PYE あたり約 13 件，プラセボレスポンダー：100 PYE あたり約 3 件）。結膜炎事象の発現傾向（重篤度，重症度および IMP に対する措置）および事象の分類は，初期投与期間と同様と考えられた（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 3.2.8）。

初期投与期間，維持投与期間および非盲検投与期間に，各被験者で報告された結膜炎事象を時間ごとにプロットした（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，図 3.5.11～3.5.15）。この結果から事象の報告は，全試験期間にわたっており，事象の持続期間にも大きな幅があることが示された。

全体的に，維持投与期間中に事象が報告された被験者のほとんどにおいて（30 例中 26 例），生じた事象数は結膜炎 1 件のみであり，2 件以上報告されたのはトラロキシマブ Q2W 投与群の 1 例のみであった（被験者 ID：ECZTRA 2/██████ で 3 件）。また維持投与期間中に結膜炎が報告された 30 例中 7 例では，初期投与期間にも 1 件以上の事象が報告された（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 3.2.12）。

眼障害の AESI のうち，トラロキシマブ Q2W 投与群で報告された 3 件が角結膜炎に分類された。これらは PT「アトピー性角結膜炎」（2 件）および「角膜炎」（報告用語：角結膜炎）で，報告日は 169 日目，183 日目および 304 日目であった（被験者 ID：ECZTRA 1/██████，ECZTRA 1/██████ および ECZTRA 2/██████）（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 3.2.9 および 3.2.11）。いずれも重度でも重篤でもなく，被験者は回復した。維持投与期間中に角結膜炎が生じた 3 例中 1 例

（被験者 ID：ECZTRA 2/■）にアレルギー性結膜炎の既往があり、初期投与期間および維持投与期間の両方で「アレルギー性結膜炎」が報告されていた。残りの 2 例には眼障害の既往はなかったが、1 例は角結膜炎事象が生じてから 2 日後に角膜炎が報告された（以下に示す）。

角膜炎に分類された重度の 1 件（被験者 ID：ECZTRA 1/■；PT「潰瘍性角膜炎」）は、維持投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群で報告された。この事象により IMP は完全に中止され、被験者は 30 日後に回復した（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 3.2.10）。上記のように、この被験者では、角膜炎の 2 日前に角結膜炎が報告された。他に重要な既往や眼の障害は報告されなかった。

トラロキヌマブによる非盲検投与

非盲検投与群の眼障害 AESI の 100 PYE あたりの発現率は、全体的には初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群に比べ低かった（100 PYE あたり 17.9 件 vs 31.1 件）。眼障害の AESI の大部分は結膜炎に分類された（119 件中 108 件）。眼障害の事象の発現傾向（重篤度、重症度、IMP に対する措置）および事象の分類は、初期投与期間と同様と考えられた（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 3.3.7 および 3.3.11）。非盲検投与群では、重篤な眼障害の AESI が 2 件報告された：

- 59 歳の男性被験者（被験者 ID：ECZTRA 2/■）に、PT「ウイルス性角膜炎」が報告された。発現日は非盲検下でのトラロキヌマブ初回投与から 70 日後であった（この被験者は、プラセボ投与群に無作為化された）。右目の視力が突然悪くなり、臨床検査で両眼瞼の著明な浮腫と結膜浮腫がみられた。フルオレセイン検査では全角膜が陽性であり、角膜中央部に大きなびらんがみられた。被験者は右目のウイルス性角膜炎および両眼の結膜浮腫と診断され、抗ウイルス薬と抗生剤点眼剤が投与され、54 日後に回復した。角膜スワブでは *S. aureus*（MSSA）が検出された。この被験者では試験中、非重篤な結膜炎事象も 3 件報告された。
 - 初期投与期間に、中等度の事象 1 件〔報告用語：結膜炎の悪化、期間は 23（プラセボ投与中）～146 日目〕。転帰は「未回復」と報告された。
 - 非盲検投与期間に、重度の事象 1 件〔報告用語：結膜炎の増悪、期間は 147（非盲検下でのトラロキヌマブ初回投与から 32 日後）～244 日目〕。転帰は「未回復」と報告された。
 - 非盲検投与期間に、重度の事象 1 件〔報告用語：細菌性結膜炎、期間は 245（非盲検下でのトラロキヌマブ初回投与から 130 日後）～300 日目〕。抗生剤点眼剤の投与開始から 1 ヶ月後に回復した。

この被験者には 19■ 年より慢性アレルギー性結膜炎（報告用語）の既往があった。

- 52 歳の女性被験者（被験者 ID：ECZTRA 1/■）に、PT「潰瘍性角膜炎」が報告された。発現日はトラロキヌマブ初回投与から 343 日後であった。被験者は左目に重度の疼痛を訴え、左目に角膜周囲の浸潤を伴う角膜潰瘍がみられたため、入院となった。眼内圧は正常であり、角膜スワブで *S. aureus* が検出された。被験者は抗生剤点眼剤、ステロ

イド薬および抗ヒスタミン薬が投与され、5日後に回復した。この被験者には、この事象以前にも、非盲検投与期間に非重篤な結膜炎が3件みられていた（198日目、211日目および226日目）。これらの事象は投与した日またはその翌日から始まり、報告用語は「注射後の結膜炎の再燃」および「注射後の結膜炎の再燃（3日間継続）」であった。被験者は、最初の2つの事象では治療を受けなかったが、226日目に報告された事象には抗生剤点眼剤が投与された。これら3事象ともすべて回復した。関連する既往として19[]年からのアレルギー性結膜炎などがあった。

非盲検投与群では、結膜炎に分類された事象が88例報告された。このうち33例は初期投与期間では、プラセボ投与群に無作為化されていた。また、これらの被験者に発現した39件の結膜炎の発現日は、非盲検投与期間全体にわたっていた（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、図 3.5.14～3.5.15）。トラロキヌマブ Q2W 投与群に無作為化された55例、69件の事象の発現日（トラロキヌマブの初回投与から112～360日後）も、非盲検投与期間全体（Week 16～Week 52）にわたっていた（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、図 3.5.11～3.5.14）。初期投与期間にトラロキヌマブを投与された被験者と投与されなかった被験者との間で、結膜炎の発現傾向に差はなかった。

非盲検投与群で結膜炎事象を生じた被験者の大部分が治療を受けた〔88例中72例（82%）〕（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 1.3.4）。この結果は、初期投与期間と一致していた。事象の持続期間には大きな幅があり、消失日がeCRFに報告されている79件のうち、約40%が15日未満で消失したのに対し、約20%は91日以上継続していた（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 3.3.12）。

眼障害のAESI 4例、4件が角結膜炎に分類された〔被験者ID：ECZTRA 1[]、ECZTRA 1[]、ECZTRA 1[] および ECZTRA 1[]；PT「アトピー性角結膜炎」1件および「角膜炎」3件（報告用語：両眼の角結膜炎、春季角結膜炎および左目の春季角結膜炎）〕。これらの事象は軽度と評価され、転帰は「回復／消失」が2例、「未回復／未消失」が2例で、IMPの完全な中止に至った事象はなかった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 3.3.9 および 3.3.11）。2例にはアレルギー性結膜炎の既往があり、1例（被験者ID：ECZTRA 1[]）には、初期投与期間に角結膜炎事象があった。2例（被験者ID：ECZTRA 1[] および ECZTRA 1[]）では、初期投与期間または非盲検投与下で、非重篤な事象としてPT「アレルギー性結膜炎」が報告されていた。

眼障害のAESIの7例、7件が角膜炎に分類され、このうち2件は重篤（被験者ID：ECZTRA 2[] および ECZTRA 1[]；PT「ウイルス性角膜炎」および「潰瘍性角膜炎」、詳細は上記）、1件は重度であった。IMPの完全な中止に至った事象はなかった。転帰は「未回復／未消失」であった1例を除いて「回復／消失」または「軽快」であった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 3.3.10～3.3.11）。非重篤な角膜炎事象が生じた5例中4例には、アレルギー性結膜炎またはアトピー性角結膜炎の既往があった。これら4例中2例は、それぞれ初期投与期間（被験者ID：ECZTRA 2[]、トラロキヌマブ投与の35日目）または非盲検投与期（被験者ID：ECZTRA 2[]、トラロキヌマブ投与の185日目）に非重篤な結膜炎が1件報告されていた。

2.1.6.4.4 併用投与（ECZTRA 3 試験）

初期投与期間（Week 0～Week 16）

ECZTRA 3 試験では、全体的に、眼障害の AESI の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群のほうが、プラセボ + TCS 投与群に比べ高かった [13.5% vs 5.6%, 100 PYE あたり 52.0 件 vs 18.5 件, M5.3.5.1 ECZTRA 3 (v 24), 表 7.25]。この結果は、初期投与期間の AD プールの結果（2.1.6.4.2 項）および単剤投与プールの結果（2.1.6.4.3 項）と一致した。両投与群で、初期投与期間の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、ECZTRA 3 試験のほうが、単剤投与プールに比べ高かったが、投与群間差は同じであった [単剤投与プール（トラロキヌマブ投与群 vs プラセボ投与群）：8.0% vs 3.3%, 100 PYE あたり 31.9 件 vs 13.1 件, M2.7.4 ISS 単剤投与プール, 表 3.1.7]。

重篤または重度の事象の報告はなかった。IMP の完全な中止に至った事象は、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群で 1 件生じた [PT「結膜炎」；M5.3.5.1 ECZTRA 3 (v 24), Listing 7.9]。ほとんどの被験者が回復したが（トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群：34 例中 21 例、プラセボ + TCS 投与群：7 例中 6 例）、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群では約 38%（34 例中 13 例）は試験中に回復しなかった [M5.3.5.1 ECZTRA 3 (v 24), 表 7.25]。これらの 13 例のうち 9 例は投与を最後まで継続した。

眼障害の AESI の事象のほとんど（トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群で 39 件中 38 件、プラセボ + TCS 投与群で 7 件中 7 件）が、結膜炎に分類された（PT「結膜炎」、「アレルギー性結膜炎」および「ウイルス性結膜炎」）。トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群の 1 件が角結膜炎と報して告され（PT「角膜炎」、報告用語：角結膜炎）、発現日はトラロキヌマブ初回投与から 43 日後であった [M5.3.5.1 ECZTRA 3 (v 24), 表 7.26 および 7.148]。

継続療法期間（Week 16～Week 32）

継続投与期間のトラロキヌマブ + TCS 投与群全体の眼障害の AESI の 100 PYE あたりの発現率は、初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群に比べ低く（100 PYE あたり 15.6 件 vs 52.0 件）、この結果は、単剤投与プールの維持療法期間の結果と一致していた（2.1.6.4.3 項） [M5.3.5.1 ECZTRA 3 (v 24), 表 7.150]。眼障害の AESI の発現傾向（重篤度、重症度および IMP に対する措置）および事象の分類は、初期投与期間と類似していた。

トラロキヌマブレスポンダーでは、眼障害の AESI の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群のほうが、トラロキヌマブ Q4W + TCS 投与群に比べやや高かった [7.2% vs 1.4%, 100 PYE あたり 23.3 件 vs 4.8 件（5 件 vs 1 件）]。

初期投与期間にプラセボが投与された被験者では、角膜炎に分類された非重篤な AESI が、継続投与期間に 2 件報告された。内訳は、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群で 1 件（被験者 ID：ECZTRA 3 [REDACTED], PT「角膜炎」）、プラセボ + TCS 投与群で 1 件（被験者 ID：ECZTRA 3 [REDACTED], PT「ウイルス性角膜炎」）であり、いずれの被験者も回復した [M5.3.5.1 ECZTRA 3 (v 24), 表 7.83～7.86 および Listing 7.7]。

- トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群で生じた事象はトラロキヌマブ + TCS の初回投与から 60 日後に発現した。この被験者（被験者 ID : ECZTRA 3 [REDACTED]）にはアレルギー性結膜炎およびアトピー性角結膜炎の既往があり、試験中、この他にも軽度の事象 2 件 [PT「アレルギー性結膜炎」、1 件は初期投与期間（プラセボの初回投与から 107 日後）、1 件は継続投与期間（トラロキヌマブの初回投与から 31 日後）] に報告された。
- プラセボ + TCS 投与群で生じた事象は 193 日目に発現した。

安全性追跡調査期間（Week 32～Week 46）

AE の発現前にトラロキヌマブ Q2W + TCS の投与を受けた 2 例、2 件の非重篤な眼障害の AESI が報告された：1 件は「結膜炎」（PT「細菌性結膜炎」）、1 件は角膜炎（PT「潰瘍性角膜炎」）に分類された。結膜炎に分類された事象は重度で、転帰は「回復／消失」と報告された。角膜炎に分類された事象は、軽度で、転帰は「軽快」と報告された [M5.3.5.1 ECZTRA 3 (v 24) , 表 7.146～7.147 および 7.152 ならびに Listing 7.7] 。

2.1.6.4.5 D2213C00001 試験（すべての被験者）

投与期間（Week 0～Week 12）

トラロキヌマブ投与群に眼障害が 6 件報告された（トラロキヌマブ 45 mg 投与群に 1 例、2 件、トラロキヌマブ 150 mg 投与群に 4 例、4 件）。プラセボ投与群では 2 例、2 件の報告があった。「角膜炎」と報告されたトラロキヌマブ 150 mg 投与群の 1 件を除き、事象はすべて「結膜炎」と報告された（M2.7.4 ISS JP, 表 1.11.1）。眼障害はすべて非重篤で、軽度または中等度であった。1 件の事象（トラロキヌマブ 150 mg 投与群の「角膜炎」）は IMP の中止に至った（M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 3.11.7～3.11.11）。

安全性追跡調査期間（Week 12～Week 22）

トラロキヌマブ 150 mg が投与された被験者に 1 件、眼障害（「結膜炎」）が報告された（M2.7.4 ISS JP, 表 1.11.2）。

2.1.6.4.6 日本人被験者

J-ECZTRA 1

初期投与期間（Week 0～Week 16）

全体として、ECZTRA 1 試験の日本人被験者の初期投与期間では、眼障害の AESI の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べて高く（12.5% vs 3.2%, 100 PYE あたり 45.2 件 vs 10.5 件, Panel 108）, ECZTRA 1 試験および単剤投与プールのすべての被験者の結果と一致した。

Panel 108 眼障害の SOC および PT 別の概要 - 初期投与期間-J-ECZTRA 1 試験 -
安全性解析対象集団

AESI category System organ class (SOC) Preferred term (PT)	Tralokinumab Q2W (n=96, PYE=28.75)				Placebo (n=31, PYE=9.53)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Any AEs	12	(12.5)	13	45.22	1	(3.2)	1	10.49
結膜炎	11	(11.5)	12	41.75	1	(3.2)	1	10.49
眼障害	8	(8.3)	8	27.83				
アレルギー性結膜炎	8	(8.3)	8	27.83				
感染症および寄生虫症	4	(4.2)	4	13.92	1	(3.2)	1	10.49
結膜炎	3	(3.1)	3	10.44	1	(3.2)	1	10.49
細菌性結膜炎	1	(1.0)	1	3.48				
角結膜炎	1	(1.0)	1	3.48				
眼障害	1	(1.0)	1	3.48				
アトピー性角結膜炎	1	(1.0)	1	3.48				

AEs collected during the exposure time in the initial treatment period are shown. Q2W: Every 2 weeks. n: Number of subjects. PYE: Patient years of exposure. N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. E: Number of adverse events. R: Rate (number of events divided by patient years of exposure multiplied by 100). Classification according to MedDRA 24.0. AESI: Adverse event of special interest.

08JUL2021-LEO0BXE\T_AD_EYE.sas\t_302270_ae_soc_pt_eyed_init

Cross-reference: M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24) Table 7.142

眼障害の AESI のほとんどが、トラロキヌマブ投与群では、PT「アレルギー性結膜炎」として報告された。中等度の 1 件を除き、事象はすべて軽度であった。いずれの事象も重篤ではなく、IMP の中止には至らなかった [M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24), 表 7.25]。トラロキヌマブ投与群の 8 件（「アレルギー性結膜炎」4 件、「結膜炎」3 件、「細菌性結膜炎」1 件）およびプラセボ投与群の 1 件（「アレルギー性結膜炎」）は消失した。5 件（すべてトラロキヌマブ投与群）は初期投与期間に消失しなかった（「アレルギー性結膜炎」4 件および「アトピー性角結膜炎」1 件）。

維持投与期間 (Week 16~Week 52)

全体として、眼障害の AESI の 100 PYE あたりの発現率は、維持投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが、初期投与期間より高かった（100 PYE あたり 61.5 件 vs 45.2 件）。しかし、トラロキヌマブ Q2W 投与群では非常に少なく、3 例、4 件の報告にすぎなかった。トラロキヌマブ Q4W 投与群には AE の報告はなく、プラセボ投与群では 1 件報告された。トラロキヌマブ Q2W 投与群の PT は「アトピー性角結膜炎」（2 件）、「アレルギー性結膜炎」および「潰瘍性角膜炎」であった [M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24), 表 7.143]。これらは、いずれも重篤ではなく、1 件が重度（「潰瘍性角膜炎」）で、IMP の中止に至った。この被験者（被験者 ID: ECZTRA 1 [REDACTED]）は 30 日後に回復した。本症例は 2.1.6.4.3 項にも記載する。眼障害の AESI の概要を M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24), 表 7.54 に示す。

トラロキヌマブによる非盲検投与

全体として、ECZTRA 1 試験の日本人被験者における眼障害の AESI の 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ Q2W による非盲検投与期間のほうが、初期投与期間に比べて低かった（100 PYE あたり 17.8 件 vs 45.2 件）。これは、ECZTRA 1 試験および単剤投与プールのすべての被験者の結果と一致した。事象はすべて軽度、非重篤で、投与中止には至らなかった [M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24), 表 7.108]。PT は、「結膜炎」、「アレルギー性結膜炎」、「角膜炎」および「アトピー性角結膜炎」であった [M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24), 表 7.146]。3 例を除き、すべての被験者が事象から回復した。

安全性追跡調査期間

安全性追跡調査期間中、日本人被験者に、軽度の事象（PT「アレルギー性結膜炎」）1 件が報告された [M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24), 表 7.137 および 7.144]。

J-ECZTEND

J-ECZTEND の投与期間中、眼障害の AESI が 9 例、12 件報告された（100 PYE あたり 8.6 件）。100 PYE あたりの発現率は、J-ECZTRA 1 の初期投与期間（100 PYE あたり 45.2 件）および非盲検投与期間（100 PYE あたり 17.8 件）に比べ低かった。12 件の AESI の内訳は、結膜炎 8 件（PT「アレルギー性結膜炎」および「結膜炎」）、角膜炎 2 件（PT「角膜炎」および「ウイルス性角膜炎」）および角結膜炎 2 件（PT「アトピー性角結膜炎」）であった。すべて非重篤で、軽度であり、いずれも IMP の完全な中止には至らなかった。これらのうち 7 件の転帰は回復／消失または軽快であり、5 件（「アレルギー性結膜炎」4 件、「角膜炎」1 件、すべて非感染性の病因）はデータカットオフ時点で未消失であった [M5.3.5.2 J-ECZTEND (v 24), 表 9.18 および 9.19, Listing 7.7～7.9]。

安全性追跡調査期間に眼障害の AESI は報告されなかった。

ECZTRA 8 試験

投与期間 (Week 0～Week 16)

眼の障害の AESI の発現頻度は、ECZTRA 8 試験の tralokinumab Q2W + TCS 投与群が、ECZTRA 3 試験と比較して低かった（1.9% vs 13.5%）（Panel 109）。ECZTRA 8 試験における事象は非重篤で軽度であり、IMP の完全な投与中止に至った事象はなかった。各投与群で 1 例の被験者が事象から回復しなかった（M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8, 表 3.4.7）。

Panel 109 眼の障害の AESI の概要 - 投与期間 - ECZTRA 8 試験および ECZTRA 3 試験 - 安全性解析対象集団

	ECZTRA 8		ECZTRA 3	
	Tralokinumab Q2W+ TCS (n=53, PYE=16.34)	Placebo+TCS (n=53, PYE=16.23)	Tralokinumab Q2W+ TCS (n=252, PYE=75.03)	Placebo+TCS (n=126, PYE=37.94)
	N (%) E	N (%) E	N (%) E	N (%) E
Events	1 (1.9) 1	2 (3.8) 2	34 (13.5) 39	7 (5.8) 7
Serious	-	-	-	-
Severity				
Mild	1 (1.9) 1	2 (3.8) 2	26 (10.3) 28	7 (5.6) 7
Moderate	-	-	10 (4.0) 11	-
Severe	-	-	-	-
Leading to withdrawal from trial	-	-	-	-
Drug withdrawn	-	-	1 (0.4) 1	-

Abbreviations: % = percentage of subjects with one or more events; E = number of adverse events n = number of subjects; N = number of subjects with one or more events; PYE = patient-years of exposure; TCS = topical corticosteroid; Q2W = every 2 weeks

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8 Table 3.4.7

ECZTRA 8 試験では、トラロキシマブ Q2W + TCS 投与群の事象は「アレルギー性結膜炎」として報告され、本事象は眼科医により確認された（M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8, 表 3.4.9）が、ECZTRA 3 試験では、眼の障害の AESI の大半は「結膜炎」として報告された（Panel 110）。ECZTRA 3 試験の事象について 2.1.6.4.4 項に記載する。

Panel 110 眼の障害の AESI の要約 - 投与期間 - ECZTRA 8 試験および ECZTRA 3 試験 - 安全性解析対象集団

	ECZTRA 8		ECZTRA 3	
AESI category	Tralokinumab Q2W +TCS (n=53, PYE=16.34)	Placebo+TCS (n=53, PYE=16.23)	Tralokinumab Q2W+ TCS (n=252, PYE=75.03)	Placebo+TCS (n=126, PYE=37.94)
PT	N (%) E	N (%) E	N (%) E	N (%) E
結膜炎				
アレルギー性結膜炎	1 (1.9) 1	1 (1.9) 1	5 (2.0) 6	2 (1.6) 2
結膜炎	-	-	28 (11.1) 32	4 (3.2) 4
ウイルス性結膜炎	-	-	-	1 (0.8) 1
角膜炎				
角膜炎	-	1 (1.9) 1	-	-
角結膜炎				
角膜炎	-	-	1 (0.4) 1	-

Abbreviations: % = percentage of subjects with one or more events; E = number of adverse events n = number of subjects; N = number of subjects with one or more events; PYE = patient-years of exposure; TCS = topical corticosteroid; Q2W = every 2 weeks

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8 Table 3.4.8

J-D2213C00001

投与期間または安全性追跡調査期間中、日本人対象集団に眼障害は報告されなかった（M2.7.4 ISS JP，表 1.12.1 および 1.12.6）。

2.1.6.4.7 喘息プール

MedDRA で検索した眼障害の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ全体とプラセボ全体とで差はなかった（1.6% vs 1.3%，100 PYE あたり 2.0 件 vs 1.8 件）。ほとんどの事象は結膜炎に関する事象であり，両投与群で高頻度報告された PT は「結膜炎」および「アレルギー性結膜炎」であった。いずれの調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率も，いずれの投与群でも同程度であった。眼障害事象は，安全性追跡調査期間では，ほとんど報告はなく，いずれも非重篤であった（トラロキヌマブ全体：2 件，プラセボ全体：1 件）。詳細を M5.3.5.3 「その他の適応症」 2.1.6.4 項に示す。

2.1.6.5 悪性腫瘍

2.1.6.5.1 背景および方法

生物学的製剤による治療で免疫系を調節すると、望ましくない有害な作用が生じる恐れがある。

げっ歯類を対象に IL-13 が腫瘍細胞におよぼす作用を検討したが、一貫した結果は得られなかった。IL-13 については、一部の腫瘍細胞の増殖を抑える性質を示唆するエビデンスがあるが、他の試験では IL-13 は抗腫瘍免疫を抑制することが示唆されている（Terabe et al. 2004; Wynn 2003）。寺部らがマウス腫瘍モデルで行った試験では（Terabe et al. 2000）、腫瘍は最初、増殖したが、自然に退縮し、その後また再発した。腫瘍の退縮は、免疫監視に関わる細胞傷害性 T リンパ球によって仲介されることが示された。この研究の著者らは、IL-4 欠損マウスでは腫瘍が再発したが、IL-4 受容体または STAT6 を欠損していたマウスでは再発しなかったことを見出した。IL-13 の受容体成分は、IL-4 の受容体成分と共通部分があるため（シグナル伝達のための STAT6 など）、これらの結果から、IL-13 は細胞傷害性 T リンパ球が仲介する腫瘍免疫監視を下方抑制することが示唆される。また、IL-4 欠損マウス（腫瘍再発がみられた）を IL-13 阻害薬で処理したところ、腫瘍再発が防止された。上記の結果は、この試験の結果によってさらに裏付けられた。

IL-13 遮断に関連する潜在的な安全性の懸念について、Braddock らは文献を体系的に検討した（Braddock et al. 2018）。非臨床におけるエビデンスを評価した結果、悪性腫瘍に関連する安全性リスクを示唆する非臨床でのエビデンス、および治療のために IL-13 シグナル伝達を調節すると悪性腫瘍のリスクが高くなることを示唆する臨床試験でのエビデンスは得られなかった。また申請者が行った体系的な文献検索（2011 年 1 月までに発表された文献）でも、全体的な結論に影響を与える文献は特定できなかった。

トラロキシマブはヒトモノクローナル抗体のため、げっ歯類の IL-13 を遮断する作用はなく、またカニクイザルを使用した癌原性試験は倫理的に容認できず、さらにサルは寿命が長いため、現実的ではない。このため、非臨床がん原性試験は行っていない。カニクイザルを用いた 26 週間反復投与毒性試験で、ヒトで予想される曝露量の 16~33 倍の曝露量で投与したところ、組織過形成または異形成、臓器重量の増加、細胞増殖、もしくはリンパ増殖性変化などの発癌リスクの増大はみられなかった。

ECZTRA 試験、ECZTEND 試験および D2213C00001 試験では、悪性腫瘍の既往がある被験者は除外したが、以下は例外とした：

- 基底細胞癌、限局性皮膚扁平上皮癌または子宮頸部上皮内癌については、治療が行われてからスクリーニング時まで 12 ヶ月以上経過している場合。
- 他の悪性腫瘍については、治療が行われてからスクリーニング時まで 5 年以上経過している場合。

すべての ECZTRA 試験および ECZTEND 試験で、無作為化後に診断された悪性腫瘍を AESI と定義した。ただし、基底細胞癌、限局性皮膚扁平上皮癌および子宮頸部上皮内癌は頻度が高く、試験対象集団でも予想される事象であり、通常は非重篤であるため、例外とした。

本概要では、各治験実施計画書であらかじめ規定した検索ではなく、全 SMQ をカバーする標準検索（基底細胞癌、限局性皮膚扁平上皮癌および子宮頸部上皮内癌を除外しない）のほうが、より意味があると考えられる（Panel 111）。また悪性腫瘍は徐々に進行するため、各プールと投与期間（初期投与期間、維持投与／継続投与期間、非盲検投与期間および安全性追跡調査期間）を別々に検索するより、検索範囲を広げて全試験期間（全投与期間と安全性追跡調査期間）検索したほうが、意味があると考えられる。

Panel 111 無作為化後に診断された悪性腫瘍の MedDRA 検索

SMQ (MedDRA code)
悪性腫瘍または特定されていない腫瘍 (narrow scope) (20000091)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ = Standardised MedDRA query

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS SAP Appendix: MedDRA searches (v 24) Table 3

2.1.6.5.2 AD プール - 全試験期間

AD プールの全試験期間（全投与期間および安全性追跡調査期間を含む）について、悪性腫瘍を MedDRA で検索したところ、31 件が特定された（トラロキヌマブ投与群全体：24 件、プラセボ全体：7 件）。AD 対象試験では、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ観察期間が 5 倍以上長かったことを考慮すると、発現頻度および 100 PYO あたりの発現率は、両投与群間で同程度であった（0.9% vs 0.7%, 100 PYO あたり 1.4 件 vs 2.2 件）。SAE または重度の事象はほとんどなく、投与群間の差もなかった（Panel 112）。

Panel 112 SOC および PT 別の悪性腫瘍（SMQ）の概要 - 全投与期間 - AD プール -
単純な併合データ - 安全性解析対象集団

System Organ Class (SOC) Preferred term (PT)	Tralokinumab (n=1991, PYO= 1703.7)				Placebo (n=761, PYO=316.6)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Any AEs	17	(0.9)	24	1.4	5	(0.7)	7	2.2
Serious	5	(0.3)	5	0.3	2	(0.3)	2	0.6
Severe	3	(0.2)	3	0.2	1	(0.1)	1	0.3
良性、悪性および特定されていない新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	17	(0.9)	24	1.4	5	(0.7)	7	2.2
皮膚有棘細胞癌	8	(0.4)	13	0.8	1	(0.1)	3	0.9
基底細胞癌	3	(0.2)	3	0.2	1	(0.1)	1	0.3
ボーエン病	3	(0.2)	3	0.2				
浸潤性乳癌	2	(0.1)	2	0.1				
血管肉腫	1	(0.1)	1	0.1				
乳頭様甲状腺癌	1	(0.1)	1	0.1				
前立腺癌	1	(0.1)	1	0.1				
遠隔転移を伴う乳癌					1	(0.1)	1	0.3
子宮頸部癌第0期					1	(0.1)	1	0.3
浸潤性乳管癌					1	(0.1)	1	0.3

AEs collected during the observation time in the initial, maintenance, open-label and safety follow-up periods are shown, assigned to the latest treatment administered before onset of the AE. The same subject may contribute to more than one column. Classification according to MedDRA 20.0. PYO: Patient years of observation. n: Number of subjects. N: Number of subjects with observation. %: Percentage of subjects with one or more events. E: Number of adverse events. R: Rate (number of events divided by patient years of exposure multiplied by 100).

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS AD pool Tables 3.3.1 to 3.3.2

- 両投与群でみられた事象の多くは、HLT「悪性および特定されていない皮膚新生物（黒色腫を除く）」として報告された（トラロキシマブ投与群：24件中19件、プラセボ投与群：7件中4件、PT「皮膚有棘細胞癌」、「基底細胞癌」および「ボーエン病」）。

これらの事象の詳細を以下に記述する。

残りは複数の器官系で報告され、明らかな IMP との関連性はなく、経時的な事象の集積もなかった（M5.3.5.3 ISS AD プール, Listing 1.3.11）。

- 悪性腫瘍4件（各投与群で2件ずつ）は、HLT「悪性乳房および乳頭新生物」であった。
 - トラロキシマブ投与群：「浸潤性乳癌」が2例で、トラロキシマブ初回投与から103日後と168日後に報告された。
 - プラセボ投与群：乳房の新生物が2例で、プラセボ初回投与から114日後と141日後に報告された（PTは「浸潤性乳管癌」および「遠隔転移を伴う乳癌」）
- 「血管肉腫」がトラロキシマブ初回投与から20日後に報告された。

- 「前立腺癌」がトラロキシマブ初回投与から 133 日後に報告された。
- 「乳頭様甲状腺癌」がトラロキシマブ初回投与から 146 日後に報告された。
- 「子宮頸部癌第 0 期」がプラセボ初回投与から 64 日後に報告された。

以下にこれらを詳述する。

皮膚の新生物

基底細胞癌、限局性皮膚有棘細胞癌および子宮頸部上皮内癌は頻度が高く、試験対象集団でも予想される事象である。通常は非重篤であるため、ECZTRA 試験では AESI としなかった。これらの癌の既往がある被験者でも、ECZTRA 試験、ECZTEND 試験および D2213C00001 試験に参加可能とした。

PT「皮膚有棘細胞癌（SCC）」および「基底細胞癌（BCC）」の発現率は、両投与群間で同程度であった（SCC：100 PYO あたり 0.8 件 vs 0.9 件，BCC：100 PYO あたり 0.2 件 vs 0.3 件），「ボーエン病」はトラロキシマブ投与群でのみ報告された（3 件）（Panel 112）。

トラロキシマブ投与群では皮膚新生物が 12 例、19 件報告され、このうち 1 件は重篤であった（被験者 ID：ECZTRA 2[REDACTED]，PT「皮膚有棘細胞癌」，発現日はトラロキシマブ初回投与から 70 日後）。「未回復／未消失」と報告された 1 例（PT「ボーエン病」）を除き、すべての被験者が回復した。

トラロキシマブ投与群では、ほとんどの事象（19 件中 13 件）が、初期投与期間に生じており、発現までの時間に明らかな潜伏期間はなく、経時的な事象の集積もなかった。維持投与期間または非盲検投与期間に、事象が 6 例生じた。このうち、初期投与期間でプラセボ投与群に無作為化された 1 例（被験者 ID：ECZTRA 2[REDACTED]）は、非盲検下でのトラロキシマブ初回投与から 1 日後に BCC が報告された。初期投与期間でプラセボ投与群に無作為化された別の 1 例（被験者 ID：ECZTRA 2[REDACTED]）では、非盲検下でのトラロキシマブ初回投与から 198 日後（310 日目）に、「ボーエン病」および「光線角化症」が報告されたが、この被験者はプラセボ投与中の 23 日目に SCC（3 件）が報告された。

トラロキシマブ投与群で事象が生じた 12 例中 11 例には、光線療法、太陽光線によるダメージ、SCC、皮膚病変および光線角化症の既往があった。

トラロキシマブ投与群で皮膚の新生物事象がみられた被験者のうち、以下の 4 例には、2 件以上の報告があった。被験者 ID：ECZTRA 2[REDACTED] は 34 日目に異なる部位に 4 件、168 日目に 1 件の計 5 件の SCC，被験者 ID：ECZTRA 2[REDACTED] では 14 日目と 71 日目にそれぞれ 1 件の計 2 件の SCC，被験者 ID：ECZTRA 1[REDACTED] および ECZTRA 2[REDACTED] ではそれぞれ 42 日目および 85 日目に SCC と BCC が同日、報告された。事象が生じた全例が白人で、大半は 51 歳以上の男性（12 例中 10 例）で、12 例中 5 例はオーストラリア、5 例は米国の被験者であった。

プラセボ投与群では、皮膚新生物は 2 例、4 件報告された。このうち光線角化症とボーエン病の既往がある 1 例では、初期投与期間の 23 日目に 3 件の SCC，関連する既往のない 1 例では、29 日目に BCC が報告された。

報告された皮膚新生物事象の分類、事象が発現した時期（明らかな潜伏期間や経時的な事象の集積もなかった）および被験者の既往を考えると、トラロキシマブが皮膚の新生物事象のリスク

を増加させる可能性はないと考える。重要なこととして、AD プールでは、ベースライン時に光線療法を受けたことのある被験者の割合、BCC または SCC があつた被験者の割合もしくは光線角化症を継続していた被験者の割合に不均衡があつた（トラロキシマブ投与群のほうが、プラセボ投与群と比べ高値：それぞれ 42.7% vs 36.5%, 0.5% vs 0.1%, 0.4% vs 0.0%, 0.7% vs 0.1%）

（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 1.1.3～1.1.5）。

乳房および乳頭新生物

HLT「悪性乳房および乳頭新生物」は、トラロキシマブ投与群とプラセボ投与群で、それぞれ 2 件ずつ、合計 4 件報告された（Panel 112）。これらを以下に記述する。

トラロキシマブ

- 50 歳の女性被験者（被験者 ID：ECZTRA 1[REDACTED]）は、トラロキシマブ初回投与から 168 日後に左乳房の中分化浸潤癌（PT「浸潤性乳癌」）と診断された。この被験者はスクリーニングプログラムの一環でマンモグラフィ検査を受けており、左乳房で著明な所見があつたため、生検が行われた。マンモグラフィの結果、左乳房上外側 4 分の 1 に 3.4 cm の腫瘍の疑いがあり、右乳房に線維腺腫様の病巣があつた。組織診では左乳房に中分化浸潤癌がみられ、化学療法後の最終診断は ypT0ypN0M0 であつた。転帰は「未回復／未消失」と報告された。この被験者には乳癌の家族歴があり（母親）、また橋本甲状腺炎および甲状腺機能低下症の既往があつた。
- 43 歳の女性被験者（被験者 ID：ECZTRA 1[REDACTED]）に、無作為化から 213 日後、非盲検下でのトラロキシマブ初回投与から 103 日後に乳癌の症状が生じた（左乳頭から血性分泌物）。この被験者は、初期投与期間では、プラセボ投与群に無作為化されていた。MRI やコア針生検など種々の検査の結果、左の乳癌（PT「浸潤性乳癌」）と診断された。明らかな浸潤はなかつたため、診断名は乳管内上皮内癌であつた。その後、左の乳房切除術が行われ、最終診断は左の浸潤性乳管癌であつた（DCIS を伴う pT1bN0：ER+；8，PgR+；8，HER2 スコア 1+，Ki67：10%）。転帰は「軽快」と報告された。この被験者は喫煙者であるが（23 年間）、本人にも家族にも乳癌の病歴は報告されていない。

プラセボ

- 61 歳の女性被験者（被験者 ID：ECZTRA 3[REDACTED]）に、IMP 初回投与から 114 日後に「浸潤性乳管癌」が報告された。超音波およびマンモグラフィで、右乳房上外側の 4 分の 1 に固形の腫瘍があつた。生検で、悪性の上皮の増殖と周囲の間質線維化反応がみられ、組織診報告書で浸潤性乳管癌（T2N1M0；ER+ 95%；PgR+：80%；8，HER2 スコア 3+），グレード 2 と報告された。手術が行われ、転帰は「回復」と報告された。この被験者には乳癌の家族歴（母親）があり、肥満、高齢および過去の喫煙のリスク因子があつた。
- 48 歳の女性被験者（被験者 ID：ECZTRA 5[REDACTED]）に、IMP 初回投与から 148 日後に「遠隔転移を伴う乳癌」（ステージ 4）が報告された。この被験者では 142 日目の穿刺で

胸水がみられ、PET スキャンが行われた。肝病変も同日、診断された。ホルモン療法および緩和のための定位放射線療法が行われた。この被験者は追跡不能となったため、最終的な転帰は不明である。遺伝子検査の結果から、乳がんの遺伝的素因は示されなかった。

その他の新生物

トラロキシマブ

- 73 歳の男性被験者（被験者 ID：ECZTRA 2/██████）に、トラロキシマブ初回投与から 20 日後に「血管肉腫」が報告された。前胸部のコア生検を行ったところ、紡錘細胞悪性腫瘍が検出された。手術が行われ、転帰は「回復したが後遺症あり」と評価された。血管肉腫が生じた部位は、扁平上皮癌のため、20███年に放射線療法が行われた部位であった。
- 50 歳の男性被験者（被験者 ID：ECZTRA 3/██████）に、トラロキシマブ + TCS の初回投与から 133 日後に PT「前立腺癌」〔報告用語：前立腺の癌（低リスク、グリーンソン 3+3）〕が報告された。この事象は非重篤で、転帰は「未回復／未消失」と評価された。
- 43 歳の女性被験者（被験者 ID：ECZTRA 2/██████）に、トラロキシマブ初回投与から 146 日後に PT「乳頭様甲状腺癌」が報告された。この被験者は IMP の初回投与の 2.5 ヶ月前に結節性甲状腺腫が診断されており、この状態は継続していた。被験者は、嚥下の際に喉にしこりがあるような感覚があると訴えた。超音波検査で、甲状腺の右葉に結節性甲状腺新生物、左葉に局所的な新生物がみられた。細胞診で乳頭癌が確認され、最終診断は甲状腺癌 T1N0M0、ステージ 1 であった。組織診報告書によると、甲状腺右葉の乳頭癌で、腫瘍部位の直径は 6 mm であった。転帰は「回復／消失」と評価された。

プラセボ

- 29 歳の女性被験者（被験者 ID：ECZTRA 1/██████）に、IMP 初回投与から 64 日後に PT「子宮頸部癌第 0 期」が発現した。本事象は非重篤で、転帰は「回復／消失」と評価された。

試験完了／早期中止後に報告された悪性腫瘍

上記の悪性腫瘍の他、試験完了／早期中止後にトラロキシマブ投与例 3 例で、悪性腫瘍が報告された。これらは臨床データベースに含まれていないが、安全性データベースの情報を以下に詳述する。

- 50 歳の男性被験者（被験者 ID：ECZTRA 1/██████）は、非盲検下でのトラロキシマブ初回投与から 134 日後に（最終投与から 92 日後）、皮膚 T 細胞性リンパ腫と診断された。ステロイド外用剤とトラロキシマブが奏効しない臨床症状が継続したため、悪性腫瘍が疑われた。治験担当医師は、この皮膚 T 細胞性リンパ腫は長年継続しており、AD と誤診されていた可能性が高いと評価した。この被験者は、非盲検下でのトラロキシマブの初回投与から 450 日後に肺炎のため死亡した（詳細を 2.1.2.2 項に示す）。

- 24歳の女性被験者（被験者ID：ECZTRA 2 [REDACTED]）は、トラロキシマブが225日間にわたって投与されており、初回投与から459日後（最終投与から108日後）に「遠隔転移を伴う扁平上皮癌」と診断された。トラロキシマブ初回投与から約6ヵ月後に舌潰瘍が生じたが、専門医は良性と評価した。デュピルマブを投与することになったため、トラロキシマブ初回投与から351日後に試験を中止した。被験者は、約3.5ヵ月後にリンパ節腫脹のため受診し、左外側舌の遠隔転移を伴う低分化扁平上皮癌と診断され、原発巣は舌と考えられた。全身療法が奏効せず、免疫療法を行っている間に転移性SCCは進行し、被験者は死亡した（詳細を2.1.2.2項に示す）。
- 79歳の女性被験者（被験者ID：ECZTRA 3 [REDACTED]）は、トラロキシマブ + TCS が211日間にわたって投与されており、トラロキシマブ + TCS の初回投与から565日後（最終投与から355日後）に悪性黒色腫と診断された。この被験者は、皮膚癌のスクリーニングのため、皮膚科を受診したところ、検査で左大腿に非定型的な色素病変がみられた。生検で悪性黒色腫、悪性黒子タイプが発見され、厚さは0.2 mmで、表皮内黒色腫は外側に広がっていた。AJCC分類ではpT1aであった。関連する既往として、試験参加の4.5年前に発現した光線角化症などがあった（慢性的に太陽光に曝露していたことと関連があると報告されている）。被験者は皮膚外科に紹介され、病変は切除された。縫合部は順調に治癒していた。生検の結果、残存するメラノサイト系病変は認められなかった。転帰は未回復／未消失であった。

報告された新生物の種類、事象の発現時期（明らかな潜伏期間や経時的な事象の集積はなかった）および被験者の既往を考えると、トラロキシマブが悪性腫瘍のリスクを増加させる可能性はない。

2.1.6.5.3 日本人被験者

日本人AD被験者を対象に、すべての試験期間中において、MedDRA検索で収集された悪性腫瘍は1件のみであった（M2.7.4 ISS JP, 表1.10.1, 1.12.1, 1.12.6, 1.14.1 および M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8, 表3.5.1）。本事象（PT「浸潤性乳癌」、被験者ID：ECZTRA 1 [REDACTED]）は、ECZTRA 1試験の非盲検投与期間に発現した（M2.7.4 ISS JP, 表1.10.1）。本事象を2.1.6.5.2項に記載した。

2.1.6.5.4 喘息ブール

試験中に生じた可能性のある悪性腫瘍をMedDRAで検索したところ、トラロキシマブ全体で7件、プラセボ全体で8件、合計15件が識別された。調整済み発現頻度および100 PYOあたりの発現率は、トラロキシマブ全体のほうが、プラセボ全体に比べ低かった（0.4% vs 0.8%, 100 PYOあたり0.31件 vs 0.60件）。検索で同定された悪性新生物の部位は種々で、BCCを除いて、いずれの投与群でも、2例以上に報告されたPTレベルでの悪性腫瘍の事象はなかった。BCCの発現頻度および100 PYEあたりの発現率は、トラロキシマブ全体とプラセボ全体で同程度であった。報告された悪性腫瘍に明らかな潜伏期間や経時的な事象の集積はなかった。

2.1.6.6 アナフィラキシーおよび重篤なアレルギー反応

2.1.6.6.1 背景および方法

アトピー患者では、アトピーの罹患がない者に比べ、アナフィラキシーのリスクが高い。しかし、その程度については定量されていない。小児と成人を含めた米国での集団ベース研究では、アナフィラキシーの全発現頻度は、10 万人年あたり 30 件とされているが（Yocum et al. 1999），一般小児集団を対象とした試験において最近行われたシステマティックレビューでは、10 万人年あたり 1～761 件と幅がある（Wang et al. 2019）。アナフィラキシー反応のほとんどは、組織の肥満細胞や可能性として好塩基球の表面への抗原特異的な IgE 分子の結合によって生じる IgE 介在性の過敏反応である（Sampson et al. 2006）。

アナフィラキシー様反応は、アナフィラキシーの診断基準を満たすが、IgE 仲介性の機序が関与しない反応と定義される（Sampson et al. 2006）。モノクローナル抗体またはプールされたドナーの免疫グロブリンなどの抗体は Fc クラスターにより、アナフィラキシー様反応を起こす場合がある。Fc クラスターは、抗体が凝集し、抗原とは独立して補体が活性化されると生じる可能性があると考えられている。抗体投与により、重度なアナフィラキシー様反応が生じる可能性があり、致死的な場合もある。

トラロキヌマブは IgG4 アイソタイプの抗体であり、補体を活性化する性質はほとんどない（Jefferis 2007; Salfeld 2007）。アナフィラキシー様反応は非常にまれであるだけでなく、通常、文献ではアナフィラキシー反応に含められるため、発現頻度に関するデータを推定できない。したがって、アナフィラキシーに関して、引用した上記のデータにはアナフィラキシー様反応も含む可能性がある。

ECZTRA 試験、ECZTEND 試験および D2213C00001 試験のいずれにおいても、生物学的療法後にアナフィラキシーの既往がある被験者は除外された。

臨床試験の実施に際しては、投与のための来院 3 回目まで、即時薬物反応をモニタリングした。モニタリング時間は ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験では 2 時間以上、ECZTRA 3 および ECZTRA 5 試験では 30 分以上とした。D2213C00001 試験では、投与のための来院 4 回目まで、2 時間以上モニタリングした。

すべての AE について MedDRA 検索を行い、アナフィラキシーの可能性のある事象（Panel 113）および重篤な過敏症反応（Panel 114）を特定した。

Panel 113 アナフィラキシーの MedDRA 検索

MedDRA search algorithm
<ol style="list-style-type: none"> 1. Apply SMQ ‘アナフィラキシー反応’ (20000021) for narrow terms (category A) 2. Apply SMQ ‘アナフィラキシー反応’ (20000021) for broad terms (category B, C and D) 3. Apply the following algorithmic combination to screen the cases retrieved in step 1 and 2: A OR (B AND C) OR (D AND (B OR C)) within a time frame of 2 days following administration of IMP

Abbreviations: IMP = investigational medicinal product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ = Standardised MedDRA query

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS SAP Appendix: MedDRA searches (v 24) Table 8

Panel 114 アナフィラキシーの MedDRA 検索

SMQs (MedDRA code)	Description of search string in database
過敏症 (narrow) (20000214)	Serious adverse event (AE.AESER = Y)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ = Standardised MedDRA query

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS SAP Appendix: MedDRA searches (v 24) Table 9

2.1.6.6.2 アナフィラキシー

AD プール - 全試験期間

AD 対象試験を MedDRA 検索したところ、いずれの投与期間、安全性追跡調査期間でも、アナフィラキシー事象（IMP 投与後 2 日以内に報告されたもの）は特定されなかった（M5.3.5.3 ISS AD プール、表 3.5.2, 3.6.1, 3.16.3 および 3.16.4 ; M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 3.7.2 および 3.8.2）。

日本人被験者

ECZTRA 1 試験, J-ECZTEND, ECZTRA 8 または D2213C00001 試験のいずれの試験の日本人被験者においても、MedDRA 検索により、アナフィラキシー事象（IMP 投与後 2 日以内に報告されたもの）は特定されなかった（M2.7.4 ISS JP, 表 1.6.3, 1.7.3, 1.8.3, 1.9.3, 1.12.1, 1.12.6, 1.13.3 および M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8, 表 3.1.9）。

喘息プール

投与期間中のアナフィラキシーを検索したところ（IMP 投与後 2 日以内に報告されたもの）、トラロキヌマブ投与群全体で 3 例、6 件およびプラセボ投与群全体で 2 例、4 件が特定された。調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群とで同程度であった（0.2% vs 0.2%, 100 PYE あたり 0.38 件 vs 0.44 件）。トラロキヌマブ投与群全体で、アナフィラキシーとして検出された事象は、いずれも非重篤で、重症度は軽度または中等度であった。報告された事象の分類に投与群間差はなかった。

トラロキヌマブの初回投与時に、非重篤なアナフィラキシー事象（「循環虚脱」）が 1 例、重篤なアレルギー反応が 1 例、2 件（「咽頭浮腫」および「舌腫脹」）報告された。第 2 相試験（CAT-354-0603, 喘息プールには含まれていない）では、トラロキヌマブ静脈内投与後に、アナフィラキシーの疑いがある過敏症反応が 1 件報告された。詳細を M5.3.5.3 「その他の適応症」2.1.6.6.2 項に示す。

2.1.6.6.3 重篤なアレルギー反応

AD プール

初期投与期間（Week 0～Week 16）

初期投与期間を検索すると、トラロキヌマブ投与群で 8 件およびプラセボ投与群で 4 件、合計 12 件の重篤なアレルギー反応が特定された。調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、投与群間で同程度であった（Panel 115）。各投与群では、1 件を除くすべての事象が重度と評価され、プラセボ投与群で生じた 1 件は IMP の完全な中止に至った（被験者 ID：ECZTRA 1/██████, PT「アトピー性皮膚炎」）。すべての被験者が回復し、経時的な事象の集積はなかった（M5.3.5.3 ISS AD プール、表 3.5.4～3.5.5、図 3.7.2 および Listing 1.3.12）。

トラロキヌマブ投与群では、初期投与期間に重篤なアレルギー反応が 8 例報告されたが、いずれも試験中、ADA は検出されなかった（M5.3.5.3 ISI ADA ECZTRA 解析対象集団、Listing 1.5.2）。

Panel 115 SOC および PT 別の重篤なアレルギー反応の概要 - 初期投与期間 - AD プール - 調整済み併合データ - 安全性解析対象集団

System Organ Class (SOC) Preferred term (PT)	Tralokinumab Total (n=1605, PYE=473.2)				Placebo Total (n=680, PYE=193.1)			
	N	(adj.%)	E	(adj.R)	N	(adj.%)	E	(adj.R)
Any AEs	8	(0.4)	8	1.5	4	(0.6)	4	2.1
皮膚および皮下組織障害	7	(0.4)	7	1.3	2	(0.3)	2	1.1
アトピー性皮膚炎	5	(0.3)	5	0.9	1	(0.2)	1	0.6
全身性剥脱性皮膚炎	2	(0.1)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.6
免疫系障害	1	(0.1)	1	0.2				
アナフィラキシー反応	1	(0.1)	1	0.2				
感染症および寄生虫症					1	(0.1)	1	0.5
感染性皮膚炎					1	(0.1)	1	0.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害					1	(0.1)	1	0.5
気管支痙攣					1	(0.1)	1	0.5

AEs collected during the exposure time in the initial treatment period are shown. n: Number of subjects. PYE: Patient years of exposure. N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. adj. %: Adjusted percentage calculated using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) weights. E: Number of adverse events. R: Rate (number of events divided by patient-years of exposure multiplied by 100). adj. R: Adjusted rate calculated using CMH weights.

07JUL2021-LEO0BXE\T_AD_AE_SOCPT_INIT.sas\t_ad_500040_socpt_ser_allrg_init

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS AD pool Table 3.5.5

トラロキヌマブ投与群で報告された重篤なアレルギー反応事象の多く（8件中5件）は、PT「アトピー性皮膚炎」として報告された。5件のうち4件は、投与開始後1ヵ月間に生じ（7日目、15日目、15日目および30日目）、報告用語から、これらの事象が被験者の基礎疾患の悪化（症状再燃）に関連していたことが示唆される。5番目の事象は47日目に発現した。これらの事象にIMPに対するアレルギー反応の疑いはなかった。トラロキヌマブ投与群でみられた残りの3件は、PT「全身性剥脱性皮膚炎」および「アナフィラキシー反応」と報告されており、以下に詳述する。

- 63歳の男性被験者（被験者ID：ECZTRA 1/██████）に、PT「全身性剥脱性皮膚炎」が報告された。発現日はトラロキヌマブ初回投与から15日後で、体表面積の90%超に全身性紅皮症がみられたため、20日目（最終投与日）に入院した。TCSが投与され、3日後に回復した。この被験者はスクリーニング中、および有効性がないためIMPを完全に中止した後の追跡調査期間中（181日目）にも、PT「アトピー性皮膚炎」で入院した。
- 40歳の男性被験者（被験者ID：ECZTRA 1/██████）に、PT「全身性剥脱性皮膚炎」（報告用語：suberythrodermia）が報告された。発現日は、トラロキヌマブ初回投与から71日後（6回目の投与から24時間後）であった。全身の発赤と鱗屑のため入院し、ステロイド薬の全身療法が行われ、18日後に回復した。この事象によるIMP投与の変更はなかった。この被験者では、この事象以前にも、初期投与期間の3日目（初回投与から2日後）と39日目（3回目投与から10日後）に1件ずつ非重篤な事象PT「紅斑」（報告用語：ADによるsuberythrodermia）が生じ、21日目と67日目に消失した。「紅斑」事象によるIMP投与の変更はなかった。IMPは86日目に完全に中止されたが、理由は「被験者の申し出」であった。
- 19歳の男性被験者（被験者ID：ECZTRA 3/██████）に、PT「アナフィラキシー反応」（報告用語：食物アレルギーによるアナフィラキシー）が報告された。発現日は、トラロキヌマブ初回投与から82日後（最終投与から12日後）であった。プロセスチーズが入ったチーズバーガーを食べてから2時間後に発疹および痒みが生じ、入院後、同日中に退院した。本事象は、治験担当医師により、IMPとの因果関係が否定され、IMP投与に変更はなかった。この被験者にはプロセスチーズを1切れ食べた後、同様の重度の蕁麻疹が生じた既往があったと報告されていた。

安全性追跡調査期間

安全性追跡調査期間では、重篤なアレルギー反応が、トラロキヌマブ投与群に7例、7件報告された。トラロキヌマブ投与群における重篤なアレルギー反応の100 PYFU/PYEあたりの発現率は、安全性追跡調査期間と投与期間との間で同程度であった（100 PYFUあたり2.3件 vs 100 PYEあたり1.5件）。すべての被験者が回復した。事象の分類も、安全性追跡調査期間と投与期間とで同じであった。頻度の高かったPTは、初期投与期間と同様、「アトピー性皮膚炎」（3件）で、報告用語から、これらの事象が基礎疾患の悪化（症状再燃）に関連することが示唆された。これらの事象にIMPに対するアレルギー反応の疑いはない。トラロキヌマブ投与群でみられた残りの4件は、PT「全身性剥脱性皮膚炎」（2件）、「気管支痙攣」および「血管浮腫」で

あった。以下にこれらを詳述する（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 3.6.3～3.6.4）。安全性追跡調査期間中に重篤なアレルギー反応が報告された被験者で，試験中，ADA が検出された被験者はいなかった（M5.3.5.3 ISI ADA ECZTRA 解析対象集団，Listing 1.5.2）。

- 29 歳の男性被験者（被験者 ID：ECZTRA 1/██████）に，トラロキヌマブ初回投与から 135 日後（最終投与から 37 日後）に PT「全身性剥脱性皮膚炎」が報告された。被験者は顔，体幹，腕および脚の紅皮症ならびに広範囲な湿疹のため，入院した。TCS が投与され，28 日後に回復した（この被験者は追跡調査期間中に 2 回入院したが，これらの事象は SAE 1 件として報告されている）。この被験者には，初期投与期間の 92 日目に「リーシュマニア症」が報告されており，このため IMP は完全に中止された（リーシュマニア症事象の詳細を 2.1.6.1.2 項に記載）。
- 68 歳の男性被験者（被験者 ID：ECZTRA 1/██████）に，トラロキヌマブ初回投与から 204 日後（最終投与から 22 日後）に PT「全身性剥脱性皮膚炎」が報告された。被験者は紅皮症を伴う AD の悪化のため入院した。TCS が投与され，被験者は 10 日後に回復した。この被験者では，トラロキヌマブが投与された初期投与期間の 34 日目に非重篤な事象「アトピー性皮膚炎」（報告用語：アトピー性皮膚炎の悪化）および「全身性剥脱性皮膚炎」（MedDRA v20.0 では PT「剥脱性皮膚炎」），47 日目と 95 日目に非重篤な事象「アトピー性皮膚炎」および「全身性剥脱性皮膚炎」（MedDRA v20.0 では PT「剥脱性皮膚炎」）が報告された。
- 64 歳の女性被験者（被験者 ID：ECZTRA 3/██████）に，トラロキヌマブ初回投与から 289 日後（最終投与から 81 日後）に口唇の PT「血管浮腫」が報告された。この被験者は口唇の腫脹のため入院したが，血管浮腫に関連した蕁麻疹や痒みは報告されなかった。血管浮腫は併用したリシノプリルが原因と報告された。被験者は 2 日後に回復した。
- 喘息および COPD の既往のある 50 歳の男性被験者（被験者 ID：ECZTRA 1/██████）に，トラロキヌマブ初回投与から 390 日後（最終投与から 70 日後）に PT「気管支痙攣」が報告された。被験者は呼吸困難，咳嗽および高血圧のため入院し，気管支拡張剤投与，およびステロイド薬の吸入と全身投与が行われ，3 日後に回復した。この被験者では，トラロキヌマブが投与された初期投与期間の 67 日目に非重篤な事象の PT「気管支炎」も報告された。

単剤投与プール

単剤投与プールの初期投与期間について検索したところ，重篤なアレルギー反応が 9 件（トラロキヌマブ Q2W 投与群：7 件，プラセボ投与群：2 件）特定された。発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は，投与群間で同程度であり（0.6% vs 0.5%，100 PYE あたり 2.0 件 vs 1.7 件），報告された PT は，「アトピー性皮膚炎」および「全身性剥脱性皮膚炎」であった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 3.6.4～3.6.5）。AD プールのトラロキヌマブ投与群でみられた重篤なアレルギー反応 8 件のうち 7 件は，単剤投与プールで生じた（Panel 115）。

維持投与期間では、重篤なアレルギー反応は特定されなかった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，3.7.4～3.7.5）。

非盲検投与群について MedDRA 検索したところ、重篤なアレルギー反応として、PT「アトピー性皮膚炎」（3 件）および「アナフィラキシー反応」（2 件、病因は別であり、IMP 投与から 2 日以内ではなかった）の 5 件が特定された。非盲検投与期間の重篤なアレルギー反応の 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ Q2W の初期投与期間に比べ低かった（100 PYE あたり 0.8 件 vs 2.0 件）。このうち重度と評価された事象は 4 件、IMP の完全な中止に至った事象は 1 件であった。すべての被験者が事象から回復した（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 3.8.4～3.8.5）。非盲検投与期間に、PT「アナフィラキシー反応」が報告された 1 例（被験者 ID：ECZTRA 2 [REDACTED]）にスクリーニング時に ADA が検出されたが、試験中の他の時点では検出されなかった。非盲検投与期間中に重篤なアレルギー反応が報告された他の被験者では、試験中に ADA は検出されなかった（M5.3.5.3 ISI ADA ECZTRA 解析対象集団，図 1.5.89 および Listing 1.5.2）。PT「アナフィラキシー反応」で報告された 2 件を以下に詳述する。

- 初期投与期間にプラセボ投与群に無作為化された 55 歳の男性被験者（被験者 ID：ECZTRA 2 [REDACTED]）に、非盲検下、トラロキヌマブ初回投与から 58 日後（最終投与から 9 日後）に PT「アナフィラキシー反応」が報告された。この被験者は首をハチに刺された後、アナフィラキシー反応が生じ、入院したが、同日に回復した。この事象に伴う IMP 投与の変更はなかった。
- トラロキヌマブ投与群に無作為化されていた 39 歳の女性被験者（被験者 ID：ECZTRA 2 [REDACTED]）に、トラロキヌマブ初回投与から 177 日後（最終投与から 8 日後）に PT「アナフィラキシー反応」が報告された。この被験者はサーモンを乗せたピザを食べてから 30 分後にアナフィラキシーの症状を生じた。被験者は入院し、アドレナリンと抗ヒスタミン薬の投与を受け、翌日に回復した。この事象に伴う IMP 投与の変更はなかった。

併用投与（ECZTRA 3 試験）

初期投与期間および継続投与期間（Week 0～Week 32）

初期投与期間について検索したところ、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群で 1 件（PT「アナフィラキシー反応」）およびプラセボ + TCS 投与群で 2 件（PT「感染性皮膚炎」および「気管支痙攣」），計 3 件の重篤なアレルギー反応が特定された。トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群で生じた事象は既に詳述した（重篤なアレルギー反応，AD プール）。3 件はいずれも重度と評価されたが、IMP の完全な中止には至らず、すべての被験者が回復した（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 3.15.4～3.15.5）。

ECZTRA 3 試験の MedDRA 検索では、継続投与期間で重篤なアレルギー反応は特定されなかった（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 3.16.5～3.16.6）。

D2213C00001 試験（すべての被験者）

投与期間または安全性追跡調査期間において、重篤なアレルギー反応の事象は MedDRA 検索で収集されなかった（M2.7.4 ISS JP, 表 1.11.1 および 1.11.2）。

日本人被験者

J-ECZTRA 1

初期投与期間、トラロキヌマブ Q2W が投与された日本人被験者に、重篤なアレルギー反応の事象が 2 件、MedDRA 検索で収集された。これらはいずれも重度の「アトピー性皮膚炎」であった。本事象は IMP の中止には至らず、いずれも回復した（M2.7.4 ISS JP, 表 1.6.5 および 1.6.6）。

維持投与期間中、MedDRA 検索により収集された重篤なアレルギー反応はなかった（M2.7.4 ISS JP, 表 1.7.5 および 1.7.6）。

非盲検投与期間中、当検索により重篤なアレルギー反応が 1 件収集された。これは重度の「アトピー性皮膚炎」の事象であった。本事象は IMP の中止には至らず、被験者は回復した [M2.7.4 ISS JP, 表 1.8.5 および 1.8.6]。

J-ECZTEND

J-ECZTEND の投与期間に重篤なアレルギー反応（PT「アトピー性皮膚炎」）1 件が MedDRA 検索で収集された（M2.7.4 ISS JP, 表 1.13.5 および 1.13.6）。本 SAE は中等度で、IMP の完全な中止には至らず、被験者は回復した。本事象の疑わしい原因は、ひっ掻きが誘因となる自家感受性皮膚炎であった。

安全性追跡調査期間中、MedDRA 検索により収集された重篤なアレルギー反応はなかった。

ECZTRA 8 試験

ECZTRA 8 試験の MedDRA 検索では、重篤なアレルギー反応の事象は収集されなかった（M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8, 表 3.1.9）。ECZTRA 3 試験では、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群で 1 件の重篤なアレルギー反応（PT「アナフィラキシー反応」）が確認された。本事象は、治験責任医師により IMP との因果関係は否定され、IMP の用量変更には至らなかった（本事象については、前述の「重篤なアレルギー反応、AD プール」に詳述）。

J-D2213C00001

投与期間または安全性追跡調査期間中、日本人対象集団において、重篤なアレルギー反応は MedDRA 検索で収集されなかった（M2.7.4 ISS JP, 表 1.12.1 および 1.12.6）。

喘息プール

重篤なアレルギー反応は、トラロキヌマブ投与群全体で 3 例、4 件、プラセボ投与群全体で 3 例、3 件、特定された。調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、両投与群間で同程

度であった（0.2% vs 0.3%, 100 PYE あたり 0.25 件 vs 0.35 件）。いずれの投与群でも PT レベルで 2 件以上報告された事象はなく、報告された事象の分類に、投与群間の差はなかった。詳細を M5.3.5.3 「その他の適応症」 2.1.6.6.3 項に示す。

2.1.6.7 免疫複合体病

2.1.6.7.1 背景および方法

免疫複合体病は、抗原と抗体の相互作用で生じた生成物（免疫複合体）が血管に沈着することによる局所的または全身的な組織損傷を特徴とする。免疫複合体には、潜在的に危険な抗原物質を不活化するという生理学的な役割がある。

注射部位近くの血管外液に免疫複合体が沈着すると、アルサス反応などの局所的な損傷が生じることがある。可溶性の抗原が血管コンパートメントの抗体と結合し、循環中に免疫複合体が形成され、種々の臓器の血管床に非特異的に捕捉されると、全身疾患が生じる可能性があり、血清病、血管炎または糸球体腎炎などの臨床疾患が起きることがある。

トラロキヌマブのヒトを対象とした試験で得られたデータから、ADA が形成される可能性は低いと考えるが、理論的にはリスクとなる。そこで Panel 116 に示す検索基準を用い、すべての AE について MedDRA 検索を行い、免疫複合体病の可能性のある事象を特定した。免疫複合体病の既往のある被験者は、いずれの ECZTRA 試験および ECZTEND 試験でも除外された。

トラロキヌマブの免疫原性評価を 3.4 項に要約する。

Panel 116 免疫複合体病の MedDRA 検索

SMQ (MedDRA code)	PTs (MedDRA code)
血管炎 (broad) (20000174)	糸球体腎炎 (10018364) 免疫複合体濃度増加 (10064650) 3 型免疫複合体型反応 (10053614)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term;
SMQ = Standardised MedDRA query

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS SAP Appendix: MedDRA searches (v 24) Table 11

2.1.6.7.2 AD プール - 全試験期間

AD 試験の全試験期間について MedDRA 検索したところ、免疫複合体病 1 件が特定された（M5.3.5.3 ISS AD プール、表 3.5.6, 3.5.7, 3.6.5, 3.16.7 および 3.16.8 ; Listing 1.3.13 ; M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 3.6.6, 3.6.7, 3.7.6 および 3.8.6）。これは重篤な事象（PT「リウマチ性多発筋痛」）で、ECZTRA 1 試験のプラセボ投与群 1 例で、29 日目に報告された（被験者 ID : ECZTRA 1/██████）。

AD 試験の臨床データベースを検索したところ、血清病または血清病様反応（免疫複合体形成に関連する 3 型過敏症）の報告はなかった。

2.1.6.7.3 日本人被験者

ECZTRA 1 試験, J-ECZTEND, ECZTRA 8 試験および D2213C00001 試験のいずれにおいても, MedDRA 検索により, 日本人被験者で免疫複合体病の事象は収集されなかった (M2.7.4 ISS JP, 表 1.6.7, 1.7.7, 1.8.7, 1.9.7, 1.12.1, 1.12.6, 1.13.7 および M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8, 表 3.1.9)。

2.1.6.7.4 喘息プール

免疫複合体病を MedDRA 検索したところ, トラロキシマブ投与群全体で 3 例, 4 件, プラセボ投与群全体で 1 例と, 少数の事象が特定された。調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率はいずれも低く, 投与群間で同程度であった (0.2% vs 0.1%, 100 PYE あたり 0.3 件 vs 0.1 件)。重篤な事象は, いずれの投与群でも 1 件ずつで, 計 2 件の PT「好酸球性多発血管炎性肉芽腫症」が特定された。いずれの事象も IMP の完全な中止に至った。トラロキシマブ投与群全体でみられたその他の 3 事象は, いずれも血管炎に関連しており, 発現日は 133 日目, 176 日目および 261 日目で, 重症度は軽度または中等度であった。被験者は回復した。いずれのトラロキシマブ投与群でも, 治験担当医師が IMP との因果関係を否定できないと判断した事象はなかった。安全性追跡調査期間については, プラセボ投与群全体で 1 件, 特定された (PT「慢性色素性紫斑」)。詳細を M5.3.5.3「その他の適応症」2.1.6.7 項に示す。

2.1.6.8 注射部位反応

2.1.6.8.1 背景および方法

医薬品を注射または注入で投与することで、発赤、痒み、疼痛、腫脹、内出血、灼熱感などの局所反応が生じる恐れがある。こうした反応は、ほとんどの場合、軽度で一過性であるが、治療中止の原因となる場合もある。

トラロキシマブは皮下投与のため、Panel 117 に示した基準を使用して注射部位反応の MedDRA 検索を行った。

Panel 117 注射部位反応の MedDRA 検索

HLTs (MedDRA code)
投与部位反応 NEC (primary and secondary terms) (10057196)
適用および滴下投与部位反応 (primary and secondary terms) (10003057)
注射部位反応 (primary and secondary terms) (10022097)

Abbreviations: HLT = high level term; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NEC = not elsewhere classified

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS SAP Appendix: MedDRA searches (v 24) Table 10

2.1.6.8.2 AD プール

初期投与期間（Week 0～Week 16）

初期投与期間について MedDRA 検索したところ、注射部位反応の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキシマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高かった（7.2% vs 3.0%，100 PYE あたり 51.5 件 vs 21.3 件，Panel 118）。トラロキシマブ投与時のグローバルデータに基づく ADR として HLT「注射部位反応」を提示する。詳細を 2.1.8 項に記述する。

Panel 118 SOC および PT 別の注射部位反応 - 初期投与期間 - AD プール - 調整済み併合データ - 安全性解析対象集団

System Organ Class (SOC) Preferred term (PT)	Tralokinumab Total (n=1605, PYE=473.2)				Placebo Total (n=680, PYE=193.1)			
	N	(adj.%)	E	(adj.R)	N	(adj.%)	E	(adj.R)
Any AEs	119	(7.2)	255	51.5	19	(3.0)	38	21.3
一般・全身障害および投与部位の状態	119	(7.2)	255	51.5	19	(3.0)	38	21.3
注射部位反応	58	(3.5)	110	22.9	2	(0.3)	7	4.0
注射部位疼痛	39	(2.3)	69	13.4	11	(1.7)	21	11.8
注射部位紅斑	12	(0.7)	17	3.1	2	(0.3)	2	1.1
注射部位腫脹	8	(0.4)	10	1.8				
注射部位そう痒感	5	(0.3)	8	1.6	1	(0.2)	1	0.6
注射部位出血	5	(0.3)	11	2.0	2	(0.3)	4	2.3
注射部位内出血	5	(0.3)	5	0.9	2	(0.3)	2	1.0
注射部位血腫	4	(0.3)	4	0.9				
注射部位蕁麻疹	4	(0.3)	5	1.1				
注射部位過敏反応	3	(0.2)	5	1.5				
注射部位硬結	3	(0.2)	3	0.5				
注射部位浮腫	3	(0.2)	3	0.5				
注射部位腫瘍	2	(0.1)	2	0.4				
注射部位変色	1	(0.1)	2	0.5				
注射部位発疹	1	(0.1)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.5

AEs collected during the exposure time in the initial treatment period are shown. n: Number of subjects. PYE: Patient years of exposure. N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. adj. %: Adjusted percentage calculated using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) weights. E: Number of adverse events. R: Rate (number of events divided by patient-years of exposure multiplied by 100). adj. R: Adjusted rate calculated using CMH weights.

07JUL2021-LEO0BXE\T_AD_AE_SOCPT_INIT.sas\t_ad_500080_socpt_injreac_init

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS AD pool Table 3.5.9

ほとんどの注射部位反応は軽度または中等度であったが（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 3.5.8），重篤な注射部位反応 1 件（PT「注射部位反応」）が，トラロキヌマブ投与群で報告された。

- 22 歳の女性被験者（被験者 ID：ECZTRA 1/██████）に，注射部位の発赤，腫脹および熱感が生じた（PT「注射部位反応」）。発現日は 44 日目（4 回目の IMP 注射後）で，蜂巣炎の疑いのため，被験者は翌日入院した。MRSA 検査は陰性であった。被験者は IV と経口による抗生剤の投与を受け，4 日後に回復した。臨床試験のための次回来院日（58 日目）に，同様の症状を伴う非重篤で中等度の AE「注射部位反応」が報告された。この事象は，入院には至らなかったが，IMP は完全に中止された。

トラロキヌマブ投与群では，重度の注射部位反応が 3 件報告され，このうち 1 件は上記 SAE であった。残りの重度の 2 件（PT「注射部位浮腫」および「注射部位紅斑」）は IMP 初回投与

から 56 日後（5 回目の IMP 注射日）に同じ被験者（被験者 ID：ECZTRA 1/██████）で同日の報告であった。これらの事象は 5 日間および 8 日間継続したが、被験者は回復し、その他の注射部位反応を報告することなく、52 週間のトラロキヌマブ投与を完了した（M5.3.5.3 ISS AD プール, Listing 1.3.14）。

IMP の完全な中止に至った注射部位反応が、トラロキヌマブ投与群で 5 件みられた。いずれの発現時点も初期投与期間の最初の 1～3 ヶ月で（36 日目、58 日目、70 日目、70 日目および 74 日目）、このうち 4 例は、完全な中止に至った注射部位反応が生じる前にも 1 回以上、注射部位反応があった。

注射部位反応の投与群間差は、主に広義の「注射部位反応」およびアレルギー性事象（「注射部位紅斑」、「注射部位そう痒感」および「注射部位腫脹」など）の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率が高かったことによる。PT「注射部位疼痛」の発現頻度は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高かったが、100 PYE あたりの発現率は同程度であった（Panel 118）。

2 例を除くすべての被験者が、注射部位反応から回復した。回復しなかった被験者はいずれもトラロキヌマブ投与群で、1 例は軽度の「注射部位疼痛」（被験者 ID：ECZTRA 2/██████, 継続期間 5 日）で、事象の転帰は「回復したが後遺症あり」、もう 1 例（被験者 ID：ECZTRA 3/██████）は軽度の「注射部位変色」で、事象の転帰は「未回復／未消失」と報告された（M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 3.5.8）。

ほとんどの注射部位反応は、短期間で消失した。トラロキヌマブ投与群で消失日が eCRF に報告された 254 件のうち、約 3 分の 1 [254 件中 81 件 (32%)] は 1 日以内に消失、3 分の 1 [254 件中 86 件 (34%)] は 2～4 日継続、3 分の 1 [254 件中 87 件 (34%)] は 5 日以上継続した。プラセボ投与群では、ほとんどの事象 [38 件中 34 件 (89%)] が 1 日以内に消失した

（Panel 119）。単剤投与プールの継続投与期間中に生じた注射部位反応の持続期間の詳細を 2.1.6.8.3 項に示す。

両投与群で注射部位反応がみられた被験者の大半において、初期投与期間中 1～2 件、報告された（Panel 119）。

Panel 119 初期投与期間に生じた注射部位反応（持続期間および事象が生じた被験者数） -
AD プール - 安全性解析対象集団

	Tralokinumab Total n=1605, PYE=473.2		Placebo Total n=680, PYE=193.1	
Number of subjects with events	119		19	
Duration by category				
1 day	81		34	
2 days	26		1	
3-4 days	60		1	
5-6 days	41			
7-14 days	31		2	
15-30 days	8			
>= 31 days	7			
ongoing events *	1			
Number of subjects with events, N (%)				
1 event	61	(51.3)	11	(57.9)
2 events	27	(22.7)	3	(15.8)
3-4 events	20	(16.8)	3	(15.8)
5-8 events	9	(7.6)	2	(10.5)
>8 events	2	(1.7)		

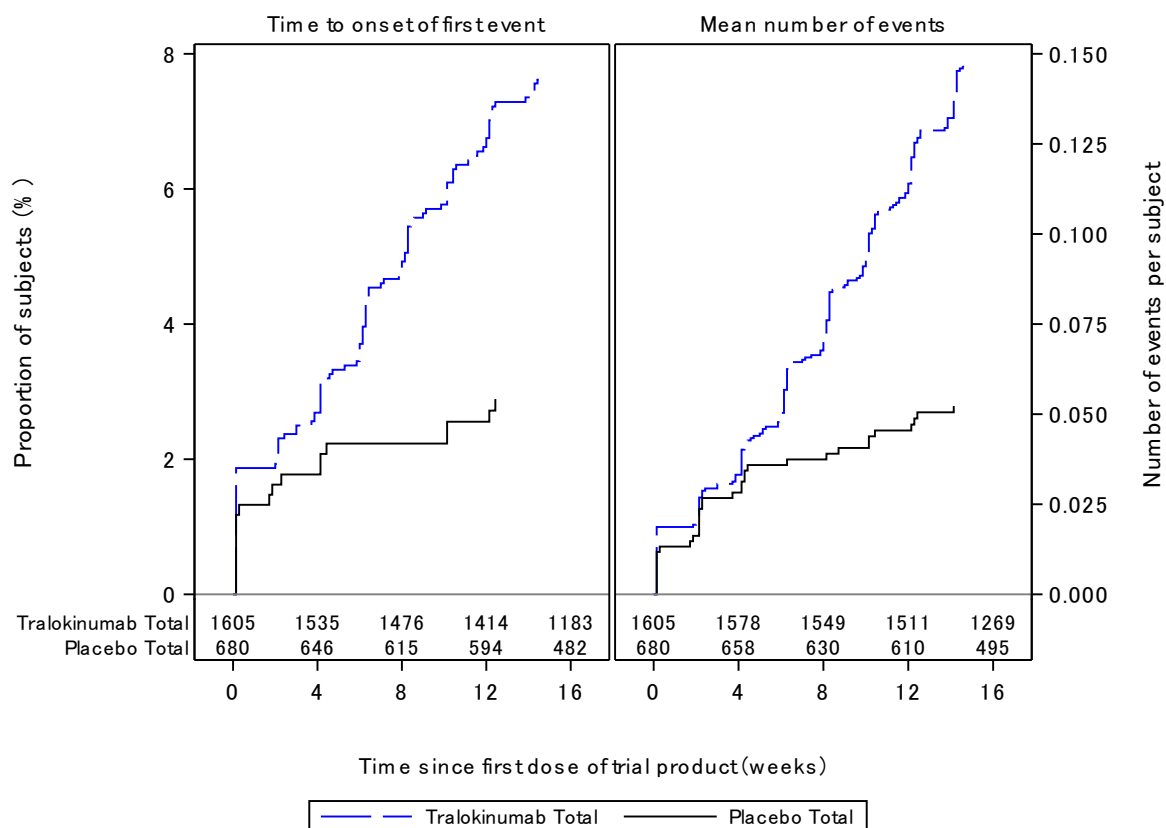
07JUL2021-LEO0BXE\T_AD_AESI_INJ_DUR.sas\t_ad_500301_dur_inj_site_init

Abbreviations: n = number of subjects; N = number of subjects with events; PYE = patient years of exposure;
* ongoing events = events with no end date.

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS AD pool Table 3.5.38

初期投与期間全体では、注射部位反応が報告された被験者の割合は、トラロキシマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高かった。被験者あたりの注射部位反応の平均発現数は、最初の4週間は両投与群間で同程度であったが、その後トラロキシマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ多くなった（Panel 120）。

Panel 120 注射部位反応が少なくとも 1 回生じた被験者の割合および事象の平均発現数の経時的なプロット - 初期投与期間 - AD プール - 安全性解析対象集団



07JUL2021-LE00BXE¥_ad_surv_mcf.sas¥_ad_500530_inj_site_reac_surv_mcf

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS AD pool Figure 3.7.5

2.1.6.8.3 単剤投与プール

初期投与期間（Week 0～Week 16）

AD プールの初期投与期間に、両投与群で生じた注射部位反応の多くは、単剤投与プールでの報告であった〔トラロキシマブ Q2W 投与群： 255 件中 199 件（78%）、プラセボ投与群： 38 件中 34 件（89%）〕。AE の重篤度、重症度、完全中止に至った事象の割合、消失した事象の割合および PT レベルの分類は、単剤投与プールの初期投与期間と AD プールの初期投与期間とで一致していた（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 3.6.8～3.6.9）。初期投与期間に注射部位反応が報告された被験者の割合と被験者あたりの注射部位反応の数も、AD プールで報告されたそれらと一致した（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、図 3.9.7）。

維持投与期間（Week 16～Week 52）

トラロキシマブ Q2W 投与群で生じた注射部位反応の 100 PYE あたりの発現率は、維持投与期間のほうが、初期投与期間に比べ高かった（100 PYE あたり 99.1 件 vs 56.1 件）。維持投与期間では、注射部位反応の 100 PYE あたりの発現率に用量反応性がみられた（トラロキシマブ Q2W

投与群、トラロキヌマブ Q4W 投与群、プラセボに再無作為化された被験者、プラセボレスポンダーで、それぞれ 100 PYE あたり 99.1 件、43.4 件、13.1 件、3.4 件）。重篤または重症の事象はなかった。IMP の完全な中止に至った軽度の事象が、トラロキヌマブ Q2W 投与群で 135 日目に生じた（被験者 ID：ECZTRA 2 [REDACTED]，PT「注射部位反応」）。この被験者では同日、他にも注射部位反応が 2 件報告されており、試験中にも注射部位反応を何回か生じていた〔維持投与期間中に 3 件（すべて 120 日目）および初期投与期間中に 4 件（1 日目および 15 日目）〕。試験終了時に被験者はすべての注射部位反応から回復または軽快した。

トラロキヌマブ Q2W 投与群の 100 PYE あたりの発現率は、維持投与期間のほうが高かったが、事象の発現傾向および分類は、初期投与期間と同様であった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 3.7.8～3.7.9）。維持投与期間中に報告された注射部位反応の 100 PYE あたりの発現率は、全体的には高かったが、長期投与期間に報告された事象のほうが、重症度が高いものはなかった。トラロキヌマブ Q2W 投与群で注射部位反応の 100 PYE あたりの発現率が、初期投与期間に比べ、維持投与期間のほうが高かった理由として、主に「注射部位反応」、「注射部位紅斑」、「注射部位腫脹」および「注射部位蕁麻疹」の報告数がいずれ也多かったためである（それぞれ 100 PYE あたり 29.5 件 vs 20.9 件、16.5 件 vs 4.8 件、10.6 件 vs 2.8 件、10.6 件 vs 0.6 件）。また以下のような報告もあった：

- 維持投与期間中に PT「注射部位紅斑」の 100 PYE あたりの発現率が高かった理由として、1 例（被験者 ID：ECZTRA 1 [REDACTED]）に 14 件中 7 件の事象が報告されたためである。いずれも軽度で、短期間（2～5 日）で消失した。この被験者は 52 週間にわたるトラロキヌマブ投与を完了した。この被験者は、初期投与期間には、注射部位反応の報告はなかった。
- 維持投与期間中の PT「注射部位蕁麻疹」の 9 件は、すべて 1 例（被験者 ID：ECZTRA 1 [REDACTED]）で報告された。いずれも軽度で、短期間（3～5 日）で消失し、Week 24～Week 44 の投与日またはその翌日に報告された。被験者は回復し、52 週間にわたるトラロキヌマブ投与を完了した。

PT「注射部位疼痛」の 100 PYE あたりの発現率は、維持投与期間のほうが、初期投与期間に比べ低かった（100 PYE あたり 10.6 件 vs 17.5 件）。

トラロキヌマブ Q2W 投与群で報告された注射部位反応の持続期間は（消失日が eCRF で報告されている事象）、維持投与期間中のほうが、初期投与期間に比べわずかに長いと考えられ、約 10%の事象（79 件中 8 件）は 1 日以内に消失し、半数〔79 件中 48 件（61%）〕は 2～4 日、3 分の 1〔79 件中 23 件（29%）〕は 5 日以上継続した（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 3.7.35）。初期投与期間の注射部位反応の持続期間は AD プールと同様であり、約 3 分の 1〔199 件中 76 件（38%）〕は 1 日以内に消失し、3 分の 1〔199 件中 54 件（27%）〕は 2～4 日、3 分の 1〔199 件中 69 件（35%）〕は 5 日以上継続した（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 3.6.35 および Panel 119）。

初期投与期間、維持投与期間および非盲検投与群（該当する場合）で報告された注射部位反応を時間ごとにプロットした（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、図 3.9.17～3.9.20）。これらのプロット

では、いずれの事象も全体的には短期間で消失しており、報告時期は試験全体（初期投与期間、維持投与期間、非盲検投与期間）にわたっていた。一部の被験者では IMP 注射に対する反応が反復したことが示唆された。

維持投与期間に、トラロキヌマブ Q2W 投与群で事象がみられた被験者のうち約 3 分の 1 では、この期間中に生じた事象は 1 回のみであったが（21 例中 8 例）、3 例では 8 回超えの報告もあった。トラロキヌマブ Q2W 投与群では、約 3 分の 1 の被験者（21 例中 6 例）において、初期投与期間にも注射部位反応が報告された。これらの被験者では、注射部位反応は複数回報告されたが、いずれも回復しており、大半の被験者（6 例中 5 例）が 52 週間にわたるトラロキヌマブの投与を完了した（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 3.7.35 および図 3.9.17）。

トラロキヌマブの非盲検投与

トラロキヌマブ Q2W 投与群の注射部位反応の 100 PYE あたりの発現率は、非盲検投与群のほうが、初期投与期間に比べ低かった（100 PYE あたり 37.0 件 vs 56.1 件）。重篤な注射部位反応はなかった。事象の発現傾向（重症度や IMP に対する措置を含む）および分類は、初期投与期間のそれらと同様であった。ただし、PT レベルでは 100 PYE あたりの発現率にいくつかの違いがあった。トラロキヌマブ Q2W 投与群での PT「注射部位反応」および「注射部位紅斑」の 100 PYE あたりの発現率は、非盲検投与期間と初期投与期間とで同程度であったが（注射部位反応：100 PYE あたり 15.0 件 vs 20.9 件、注射部位紅斑：100 PYE あたり 7.5 件 vs 4.8 件）、「注射部位疼痛」の 100 PYE あたりの発現率は、非盲検投与群のほうが、初期投与期間に比べ低かった（100 PYE あたり 6.5 件 vs 17.5 件）（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 3.8.8～3.8.9）。

自宅でトラロキヌマブを自己注射した被験者で報告された注射部位反応を 5.9 項に示した。

2.1.6.8.4 併用投与（ECZTRA 3 試験）

初期投与期間（Week 0～Week 16）

ECZTRA 3 試験の注射部位反応の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群のほうが、プラセボ + TCS 投与群に比べ高かった [10.7% vs 0.8%, 100 PYE あたり 61.3 件 vs 2.6 件（46 件 vs 1 件）]、この結果は、AD プールおよび単剤投与プールの初期投与期間のそれらと一致していた [M5.3.5.1 ECZTRA 3（v 24）、表 7.31]。この事象の発現頻度は、ECZTRA 3 試験のトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群のほうが、単剤投与プールのトラロキヌマブ Q2W 投与群に比べ高かったが、100 PYE あたりの発現率は高くなかった（単剤投与プール：7.3%および 100 PYE あたり 56.1 件）（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 3.6.8）。

重篤または重症の事象の報告はなかった。IMP の完全な中止に至った事象は、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群で 1 件報告された（被験者 ID：ECZTRA 3-XXXXXXXXXX，PT「注射部位反応」）。この事象の発現日は 3 回目の注射日（IMP 初回投与から 35 日後）であった。トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群の 1 例で報告された「注射部位変色」のみ、転帰が「未回復／未消失」であったが、この 1 例を除くすべてが回復した [M5.3.5.1 ECZTRA 3（v 24）、表 7.31]。

トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群で報告された PT レベルの事象の分類は、AD プールおよび単剤投与プールの結果とおおむね一致した。「注射部位反応」の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、ECZTRA 3 試験のほうで、AD プールに比べ高かったが（6.7% vs 3.5%，100 PYE あたり 40.0 件 vs 22.9 件）、「注射部位疼痛」の 100 PYE あたりの発現率は低かった（2.0% vs 2.3%；100 PYE あたり 6.7 件 vs 13.4 件）[M5.3.5.1 ECZTRA 3（v 24），表 7.32]。

継続投与期間（Week 16～Week 32）

継続投与期間のトラロキヌマブ + TCS 投与群全体の注射部位反応の 100 PYE あたりの発現率は、初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群と同程度であった（100 PYE あたり 71.0 件 vs 61.3 件）。これは単剤投与プールでの結果とは異なる。単剤投与プールのトラロキヌマブ Q2W 投与群における注射部位反応の 100 PYE あたりの発現率は、維持投与期間のほうで、初期投与期間に比べ高かった（2.1.6.8.3 項）。注射部位反応の発現傾向（重篤度、重症度および IMP に対する措置）および報告された事象の分類は、初期投与期間と同様と考えられた。PT「注射部位紅斑」は、初期投与期間ではなかったが、継続投与期間ではトラロキヌマブ + TCS 投与群で 4 例、10 件報告された [M5.3.5.1 ECZTRA 3（v 24），表 7.67～7.70]。トラロキヌマブ + TCS 投与群で生じたすべての事象は軽度で、被験者は IMP 投与を変更することなく、回復した。

2.1.6.8.5 D2213C00001 試験（すべての被験者）

トラロキヌマブの投与期間中、注射部位反応は 8 例（5.2%），16 件報告された：トラロキヌマブ 45 mg 投与群 10 件，トラロキヌマブ 150 mg 投与群 3 件，トラロキヌマブ 300 mg 投与群 3 件（M2.7.4 ISS JP，表 1.11.1）。これらの注射部位反応は、異なる 9 種類の PT として報告された。プラセボ投与群では、注射部位反応は 2 例（3.9%），3 件報告された。注射部位反応はすべて非重篤で、軽度または中等度であり、いずれも IMP の中止には至らなかった（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 3.13.8～3.13.9）。

2.1.6.8.6 日本人被験者

J-ECZTRA 1

初期投与期間（Week 0～Week 16）

ECZTRA 1 試験において、初期投与期間に MedDRA 検索により特定された日本人被験者の注射部位反応を Panel 121 に示す。トラロキヌマブ Q2W 投与群の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率（7.3%，100 PYE あたり 45.2 件）は、ECZTRA 1 試験の初期投与期間のすべての被験者（6.5%，100 PYE あたり 43.4 件；M2.7.4 ISS JP，表 1.1.10）および単剤投与プールの初期投与期間のすべての被験者の結果（7.3%，100 PYE あたり 56.1 件；M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 3.6.9）とおおむね一致した。

Panel 121 SOC および PT 別の注射部位反応－J-ECZTRA 1－安全性解析対象集団

System organ class (SOC) Preferred term (PT)	Tralokinumab Q2W (n=96, PYE=28.75)				Placebo (n=31, PYE=9.53)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Any AEs	7	(7.3)	13	45.2				
一般・全身障害および投与部位の状態	7	(7.3)	13	45.2				
注射部位反応	5	(5.2)	8	27.8				
注射部位紅斑	1	(1.0)	4	13.9				
注射部位過敏反応	1	(1.0)	1	3.5				

AEs collected during the exposure time in the initial treatment period are shown.
Q2W: Every 2 weeks. n: Number of subjects. PYE: Patient years of exposure. N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events.
E: Number of adverse events. R: Rate (number of events divided by patient years of exposure multiplied by 100). Classification according to MedDRA 24.0.

29APR2021-LEO0BXE\T_AD_AE.sas\t_ad_400360_ae_elj_inj_init

Cross-reference: M2.7.4 ISS JP Table 1.6.38

注射部位反応の事象は、トラロキシマブ投与群の 7 例、13 件にみられたが、プラセボ投与群では 1 件もみられず、トラロキシマブ投与群とプラセボ投与群とで不均衡がみられた。すべての事象は軽度かつ非重篤であり、1 件（PT「注射部位反応」）が IMP の中止に至った（M2.7.4 ISS JP, 表 1.6.37）。すべての被験者が注射部位反応から回復した。トラロキシマブ投与群とプラセボ投与群との間の不均衡は、ECZTRA 1 試験のすべての被験者（6.5% vs 2.6%, 100 PYE あたり 43.4 件 vs 8.8 件；M2.7.4 ISS JP, 表 1.1.37）および単剤投与プールのすべての被験者（7.6% vs 4.0%, 100 PYE あたり 56.1 件 vs 29.7 件；M2.7.4 ISS 単剤投与プール, 表 3.6.9）でも観察された。

維持投与期間（Week 16～Week 52）

維持投与期間中、トラロキシマブ Q2W 投与群またはプラセボ投与群に、注射部位反応は報告されなかった。トラロキシマブ Q4W 投与群では 3 例、11 件報告された（M2.7.4 ISS JP, 表 1.7.38）。すべての事象は軽度で、非重篤であり、いずれも IMP の中止には至らなかった（M2.7.4 ISS JP, 表 1.7.37）。日本人被験者の結果は、ECZTRA 1 試験および単剤投与プールのすべての被験者の結果（トラロキシマブ Q2W 投与群の注射部位反応の 100 PYE あたりの発現率が、維持投与期間のほうが、初期投与期間に比べて高かった）と異なっていた。維持投与期間の日本人症例数は少なく、結果の解釈には慎重を要するが、維持投与期間では、ECZTRA 1 試験および単剤投与プールの試験全体集団と比べ日本人被験者で重症度が高いことを示唆するデータはなかった。

トラロキシマブによる非盲検投与

トラロキシマブによる非盲検投与期間中、MedDRA 検索により 10 例、40 件の事象が収集された。非盲検投与期間における注射部位反応の 100 PYE あたりの発現率は、初期投与期間のトラロキシマブ Q2W 投与群に比べ高かった（100 PYE あたり 54.9 件 vs 45.2 件）（M2.7.4 ISS JP, 表

1.8.37)。ECZTRA 1 試験および単剤投与プールにおけるすべての被験者の結果では、非盲検投与期間における注射部位反応の 100 PYE あたりの発現率は、初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群に比べ低く、日本人被験者における結果と異なるものであった。非盲検投与期間の 100 PYE あたりの発現率の高さは、主に 3 例に、40 件の事象のうち 27 件が発現したことによるもので、非盲検投与期間に報告された事象のほうが、初期投与期間に比べ本質的に重症度が高くなる可能性はなかった。

ECZTRA 1 試験および単剤投与プールのすべての被験者と同様、非盲検投与期間の日本人被験者における注射部位反応は、いずれも重篤ではなかった。報告された事象のパターン（重症度および IMP に講じられた措置を含む）およびタイプは、PT レベルでは、報告された投与期間にやや違いがあるものの、初期投与期間で観察された事象のパターンおよびタイプと同様であった。これを踏まえ、PT「注射部位反応」および「注射部位紅斑」の 100 PYE あたりの発現率は、初期投与期間にトラロキヌマブ Q2W 投与群のそれと 100 PYE あたりの発現率同程度と考えた（「注射部位反応」：100 PYE あたり 27.8 件 vs 26.1 件、「注射部位紅斑」：100 PYE あたり 13.9 件 vs 16.5 件）。ただし、非盲検投与期間では、その他に複数の PT「注射部位腫脹」および「注射部位出血」が報告された（M2.7.4 ISS JP, 表 1.8.37～1.8.38）。

J-ECZTEND

J-ECZTEND の投与期間中、MedDRA 検索により、注射部位反応が 3 例、4 件特定された（100 PYE あたり 2.9 件）。内訳は「注射部位反応」3 件および「注射部位知覚低下」1 件であった。事象はすべて非重篤で軽度であり、いずれも IMP の完全な中止には至らなかった。転帰はすべて「回復／消失」であった〔M5.3.5.2 J-ECZTEND (v 24), 表 9.20～9.21, Listing 7.14〕。

安全性追跡調査期間に注射部位反応はなかった。

J-ECZTEND の注射部位反応の 100 PYE あたりの発現率は、非盲検投与期間の 100 PYE あたりの発現率（100 PYE あたり 54.9 件）および J-ECZTRA 1 の初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W による投与期間の 100 PYE あたりの発現率（100 PYE あたり 45.2 件）と比べ大幅に低下したことから、日本人被験者を対象に延長投与を行っても、注射部位反応リスクが上昇する可能性はなかった。J-ECZTEND では、ほとんどの投与が、適切なトレーニング後に行われた自己投与であった（在宅投与を 5.9.2 項に示す）。

ECZTRA 8 試験

投与期間 (Week 0～Week 16)

トラロキヌマブ Q2W + TCS の投与中に MedDRA 検索で特定された注射部位反応の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、ECZTRA 8 試験で ECZTRA 3 試験と比較して高かった（17.0%, 159.1 件/100 PYE vs 10.7%, 61.3 件/100 PYE）（M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8, 表 3.6.1）。本事象は、両試験ともほとんどトラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群で報告された（Panel 122）。

ECZTRA 8 試験では、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群の 9 例の被験者に 26 件の事象が報告された。すべての事象は非重篤で、軽度または中等度であった。いずれも IMP 完全な投与中止には至らず、被験者全員が事象から回復した（M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8, 表 3.6.1）。

Panel 122 注射部位反応の概要 - 投与期間 - ECZTRA 8 試験および ECZTRA 3 試験 - 安全性解析対象集団

	ECZTRA 8		ECZTRA 3	
	Tralokinumab Q2W+ TCS (n=53, PYE=16.34)	Placebo+TCS (n=53, PYE=16.23)	Tralokinumab Q2W+ TCS (n=252, PYE=75.03)	Placebo+TCS (n=126, PYE=37.94)
	N (%) E	N (%) E	N (%) E	N (%) E
Events	9 (17.0) 26	-	27 (10.7) 46	1 (0.8) 1
Serious	-	-	-	-
Severity				
Mild	8 (15.1) 22	-	26 (10.3) 41	1 (0.8) 1
Moderate	1 (1.9) 4	-	5 (2.0) 5	-
Severe	-	-	-	-
Leading to withdrawal from trial	-	-	1 (0.4) 1	-
Drug withdrawn	-	-	-	-

Abbreviations: % = percentage of subjects with one or more events; E = number of adverse events n = number of subjects; N = number of subjects with one or more events; PYE = patient-years of exposure;
TCS = topical corticosteroid; Q2W = every 2 weeks

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8 Table 3.6.1

ECZTRA 8 試験におけるトラロキヌマブ Q2W + TCS による注射部位反応の発現頻度が ECZTRA 3 試験に比べて高かったことは、主により広義の「注射部位反応」および「注射部位紅斑」の事象の発現頻度が高かったことによる（Panel 123）。ECZTRA 3 試験の事象について 2.1.6.8.4 項に記載する。

Panel 123 注射部位反応の要約 - 投与期間 - ECZTRA 8 試験および ECZTRA 3 試験 - 安全性
解析対象集団

PTs within the SOC General disorders and administration site conditions	ECZTRA 8		ECZTRA 3	
	Tralokinumab Q2W+ TCS (n=53, PYE=16.34)	Placebo+TCS (n=53, PYE=16.23)	Tralokinumab Q2W+ TCS (n=252, PYE=75.03)	Placebo+TCS (n=126, PYE=37.94)
	N (%) E	N (%) E	N (%) E	N (%) E
注射部位反応	5 (9.4) 10	-	17 (6.7) 30	-
注射部位紅斑	3 (5.7) 12	-	-	-
注射部位疼痛	1 (1.9) 4	-	5 (2.0) 5	-
注射部位血腫	-	-	3 (1.2) 3	-
注射部位蕁麻疹	-	-	2 (0.8) 3	-
注射部位そう痒感	-	-	2 (0.8) 2	-
注射部位変色	-	-	1 (0.4) 2	-
注射部位発疹	-	-	1 (0.4) 1	-
注射部位内出血	-	-	-	1 (0.8) 1

Abbreviations: % = percentage of subjects with one or more events; E = number of adverse events n = number of subjects; N = number of subjects with one or more events; PYE = patient-years of exposure;
TCS = topical corticosteroid; Q2W = every 2 weeks

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8 Table 3.6.2

J-D2213C00001

日本人対象集団において、MedDRA 検索では注射部位反応は特定されなかった（M2.7.4 ISS JP, 表 1.12.1）。

2.1.6.8.7 喘息プール

投与期間（Week 0～Week 52）

投与中に生じた注射部位反応の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキシマブ投与群全体のほうが、プラセボ投与群全体に比べ高かった（16.1% vs 5.2%, 100 PYE あたり 80.5 件 vs 37.0 件）。重篤な注射部位反応はなく、重度と分類された事象もわずかで、調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキシマブ投与群全体のほうが、プラセボ投与群全体に比べ低かった [0.2% vs 0.6%, 100 PYE あたり 0.3 件 vs 1.7 件（4 件 vs 13 件）]。注射部位反応の投与群間差は、主に広義の「注射部位反応」およびアレルギー性事象（「注射部位紅斑」、「注射部位そう痒感」および「注射部位腫脹」など）の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率が高かったためである。PT「注射部位疼痛」の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキシマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ低かった（2.9% vs 3.4%, 100 PYE あたり 22.6 件 vs 30.8 件）。ほとんどの事象は短期間で消失し、被験者は回復した。詳細を M5.3.5.3 「その他の適応症」 2.1.6.8 項に示す。

2.1.6.9 投薬過誤

2.1.6.9.1 背景および方法

投薬過誤とは、薬物投与における意図しない過誤であり、患者に対して危害となる、またはその可能性がある（EMA 2015）。臨床では、薬剤の処方、調剤、保管、調製および投与時の投薬の過誤が、回避可能で望ましくない有害事象の一般的な原因である。

ECZTRA 試験および ECZTEND 試験の治験実施計画書では、投薬過誤は、治験担当医師または被験者の管理下で、IMP を調剤または投与したときに生じた意図しない過誤と定義した。広義の投薬過誤は、誤った薬剤を投与すること、間違った用量（薬剤の力価、剤型、濃度、量など）を投与すること、誤った投与経路で投与すること、および誤った被験者に投与することの 4 つに分類された。

上記の分類の投薬過誤を eCRF の AE フォームで報告することとした。治験担当医師は、投薬過誤の AE のみならず、投薬過誤により AE が生じた場合、その AE も報告した。投薬過誤が機器の誤作動による場合、誤作動を機器に対する不具合として報告した。

投薬過誤の可能性のある事象を特定するため、MedDRA 検索をあらかじめ定義し（Panel 124）、報告されたすべての AE を対象として検索した。

Panel 124 投薬過誤の MedDRA 検索

SMQ (MedDRA code)
投薬過誤 (broad scope) (20000224)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ = Standardised MedDRA query

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS SAP Appendix: MedDRA searches (v 24) Table 20

2.1.6.9.2 AD プール - 全試験期間

AD 試験全体で、MedDRA 検索により特定された投薬過誤は、被験者が誤ったキットを受け取った例 [PT「誤った患者への製品適用」または「誤った製品の適用」（MedDRA v20.0 では「他の患者への薬剤誤投与」または「誤薬投与」）] または ECZTRA 試験の治験実施計画書の規定の IMP 注射の間隔が 7 日未満だった例 [PT「不適切な製品適用計画」（MedDRA v20.0 では「不適切な薬剤投与計画」）] であった。投薬過誤の約半数は、初期投与期間中に報告された。AD 試験全体で、重篤または重大な投薬過誤は報告されなかった（M5.3.5.3 ISS AD プール、表 3.5.26～3.5.27 および 3.16.31～3.16.34 ; Listing 1.3.15 ; M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 3.6.23～3.6.24、表 3.7.23～3.7.24 および表 3.8.23～3.8.24）。

すべての投薬過誤を対象に、投薬過誤が原因と考えられた AE の有無を検討した。Week 2 時点でトラロキヌマブの代わりにプラセボが投与された 1 例（被験者 ID : ECZTRA 1/██████）で、非重篤で重度の事象「アトピー性皮膚炎」（報告用語：アトピー性皮膚炎の悪化）および「全身性剥脱性皮膚炎」（報告用語：AD による紅皮症）が約 20 日後に報告された。この事象は誤った薬剤が投与されたことによると考えられた。

3 例（被験者 ID : ECZTRA 1/██████, ECZTRA 2/██████ および ECZTRA 5/██████）がプラセボ投与群に無作為化割り付けされたにもかかわらず、トラロキシマブの投与を 1 回以上受けた。安全性の解析ではこれらはトラロキシマブ投与群に含めた。

自宅でトラロキシマブを自己投与した被験者で報告された投薬過誤を 5.9 項に記述した。

2.1.6.9.3 日本人被験者

J-ECZTRA 1

ECZTRA 1 試験のいずれの投与期間においても、日本人被験者に投薬過誤（MedDRA 検索により収集）はなかった（M2.7.4 ISS JP, 表 1.6.29, 1.7.29 および 1.8.29）。

J-ECZTEND

J-ECZTEND の投与期間に、MedDRA 検索により、4 例、4 件の投薬過誤が報告された。「製品適用過誤」の事象が 2 件、「期限切れの製品使用」が 1 件、「誤った製品の適用」が 1 件であった。いずれの事象も非重篤かつ軽度であり、いずれも IMP の完全な中止には至らなかった。事象の転帰はすべて「回復／消失」であった（M2.7.4 ISS JP, 表 1.13.29 および 1.13.30）。投薬過誤の原因となった可能性のある AE の併発はなかった。

安全性追跡調査期間に投薬過誤はなかった。

ECZTRA 8 試験

ECZTRA 8 試験の MedDRA 検索では、投薬過誤は収集されなかった。ECZTRA 3 試験では、初期投与期間中にトラロキシマブ Q2W + TCS 投与群で被験者 4 例に 4 件の投薬過誤が報告された（M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8, 表 3.1.9）が、これらの事象は、2.1.6.9.2 項の AD プールで記載する。

J-D2213C00001

日本人対象集団において、投薬過誤は MedDRA 検索では収集されなかった（M2.7.4 ISS JP, 表 1.12.1）。

2.1.6.9.4 喘息プール

投薬過誤は、対象集団となる AD 患者で検討することに意味があると考えた。したがって、喘息プールでは投薬過誤の検索を行っていない。

2.1.6.10 自殺傾向および精神障害

2.1.6.10.1 背景および方法

コントロール不良の AD 患者は、皮膚のそう痒感、灼熱感および疼痛による消耗性症状に悩まされる。これらの症状ならびに睡眠不足および病変が目立つことによる羞恥心などは、患者の社会心理的な健康に悪影響を与えうる（Weidinger and Novak 2016）。実際、AD ではうつ病や不安などの多くの精神障害が併存する（Dalgard et al. 2015）。そう痒感による睡眠不足は、AD 患者における自殺傾向のリスクを高めることが示唆されている。最近行われた AD 患者対象とした 15 試験、310,681 例をメタアナリシスした結果、AD 患者は非 AD 対照集団に比べ自殺念慮のオッズ比が 44%、自殺企図のオッズ比が 36%高いことが示された（Sandhu et al. 2019）。

AD では炎症性サイトカインが増加するが（Brandt and Sivaprasad 2011）、炎症反応とうつ病および自殺傾向の間の関連性を示す仮説が提唱されている（「サイトカイン仮説」）（Koo et al. 2017）。IL-6 などのサイトカインが放出されると、神経伝達物質のレベルが調節され、精神障害が進行する可能性がある。

サイトカインレベルが高くなると、うつ病様症状が誘発されることが、非臨床試験で示されている。さらに自殺企図の既往のある患者では、脳脊髄液での炎症性サイトカインレベルが高いことも示されており、自殺傾向の病因としてサイトカインの関与が示唆されている（Lindqvist et al. 2009）。

すべての ECZTRA 試験で、自殺企図の既往がある被験者および有意な自殺リスクがあると考えられる被験者を除外した。試験中の自殺傾向を特定するため、Panel 125 に一覧した基準を用いて、すべての AE を対象として MedDRA 検索した。

Panel 125 自殺傾向の MedDRA 検索

SMQ (MedDRA code)
自殺／自傷 (narrow scope) (20000037)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ = Standardised MedDRA query
Cross-reference: M5.3.5.3 ISS SAP Appendix: MedDRA searches (v 24) Table 22

2.1.6.10.2 グローバルデータ

自殺傾向

AD プール - 全試験期間

AD 試験全体で MedDRA 検索したところ、自殺傾向に関連する 2 件が特定された。いずれも SAE で、ECZTRA 2 試験の初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群で生じた。これらの事象を以下に詳述する（M5.3.5.3 ISS AD プール、表 3.5.28～3.5.29、3.6.21 および 3.16.35～3.16.36；Listing 1.3.16；M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 3.6.25～3.6.26、3.7.25 および 3.8.25）：

- 18 歳の男性被験者（被験者 ID：ECZTRA 2-XXXXXXXXXX）に、トラロキヌマブ初回投与から 49 日後に PT「企図的過量投与」（報告用語：企図的な薬剤およびアルコールの過量投与）

が報告された。被験者は、自らアルプラゾラム 20 mg とアルコールを服用し、入院となった。生理食塩液の投与を受け、同日に回復した。治験担当医師により、この事象と IMP との因果関係は否定された。この被験者にはうつ病エピソード、自殺念慮または自殺企図の既往はなかったが、別の病因としていくつかの外的ストレスが報告された。投与開始前、ベースライン時点での EQ-5D-5L スコアおよび HADS スコアは、うつ病症状および不安症状の存在を示していた。その後、この被験者では、非重篤で中等度の事象（PT「うつ病」）が 71 日目に報告されている。いくつかの薬剤（抗うつ薬、抗不安薬および抗精神病薬）による治療が 3 ヶ月間行われたが、転帰は「未回復」と報告された。治験担当医師により、うつ病事象と IMP の因果関係は否定された。この被験者は 52 週間のトラロキヌマブ投与を完了した。

- 18 歳の男性被験者（被験者 ID : ECZTRA 2[REDACTED]）に、トラロキヌマブ初回投与から 63 日後に PT「希死念慮を有するうつ病」が報告された。この被験者は自殺念慮、うつ病および激越のため、入院したが、パニック、不安および悲嘆が報告された。被験者は 5 日後に回復した。治験担当医師により、この事象と IMP との因果関係は否定されたが、事象後、IMP は完全に中止された。被験者にはスクリーニング来院前に自殺行為があり、スクリーニング時の C-SSRS が記録されていた（すなわち、除外基準 24 番に該当する）。関連する既往として不安およびうつ病などもあり、いくつかの外的ストレスがこの事象の病因として報告された。

精神障害

すべての ECZTRA 試験で、被験者が感じた不安およびうつ病に関連する症状を HADS で評価した。HADS は不安およびうつ病の検出のため、一般病院において広く使用されているツールである（M2.7.3, 1.7.3 項）。単剤投与プールで、HADS の平均合計スコアのベースラインから Week 16 までの低下は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ大きく（ $p = 0.003$ ），トラロキヌマブが不安およびうつ症状に効果がある可能性が示唆された。さらにベースラインで不安やうつ病などの症状があった被験者のうち（HADS の不安サブスケールまたはうつ病サブスケールのスコアが 8 以上），不安とうつ病のカットオフ値未満となった被験者の割合は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ多かった（ $p = 0.001$ ）（M2.7.3, 3.2.3.5 項）。全体的に HADS スコアの結果から、トラロキヌマブの投与により、不安やうつ病に関連する AE 発現頻度が高まることはないとし唆された。

自殺傾向に関する MedDRA 検索の他にも、AD でみられた SOC「精神障害」に該当するすべての事象を評価した。以下に結果を詳述した。喘息プールについても同様の評価を行い、結果を 2.1.6.10.3 項に示した。

AD プール - 初期投与期間および安全性追跡調査期間

初期投与期間で、SOC「精神障害」に該当する AE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群とで同程度であった（Panel 126）。トラロキヌマブ投与群で頻度の高かった PT（0.4%以上）は、「不眠症」、「不安」、「うつ病」および「睡眠

障害」であった。このうち「不安」および「睡眠障害」の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群とで同程度か、トラロキヌマブ投与群のほうが低く、PT「不眠症」の発現頻度は、トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群とで同程度で、100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べやや高く、PT「うつ病」はトラロキヌマブ投与群でのみ報告された。「うつ病」は 6 例、6 件報告されたが、いずれも非重篤で、軽度または中等度であった（上記の被験者 ID：ECZTRA 2/██████の事象も含む）。6 件のうち 5 件は「うつ病の悪化」と報告された（被験者 ID：ECZTRA 2/██████，ECZTRA 2/██████，ECZTRA 2/██████，ECZTRA 3/██████ および ECZTRA 5/██████）。これらの事象が特に多く発現した時期はなく、なんらかの IMP の措置が行われた事象もなかった。上記のように、HADS スコアから、トラロキヌマブが不安やうつ病に関連する AE の発現頻度を上昇させることはなかった。その他の PT は 2 例以下の報告であった。

トラロキヌマブ投与群で SOC「精神障害」に該当する AE の 100 PYFU/PYE あたりの発現率は、安全性追跡調査期間のほうが、初期投与期間に比べ低かった（100 PYFU/PYE あたり 3.3 件 vs 12.7 件）。トラロキヌマブ投与群 2 例で非重篤な 2 件（PT「うつ病」）が報告されたが、安全性追跡調査期間の 100 PYFU あたりの発現率は、初期投与期間の 100 PYE あたりの発現率と同等であった（100 PYFU あたり 0.7 件 vs 100 PYE あたり 1.3 件）（M5.3.5.3 ISS AD プール、表 2.2.2）。

Panel 126 SOC 精神障害に該当する AE, PT 別 - 初期投与期間 - AD プール -
調整済み併合データ - 安全性解析対象集団

System Organ Class (SOC) Preferred term (PT)	Tralokinumab (n=1605; PYE=473.2)				Placebo (n=680; PYE=193.1)			
	N (adj.%)		E (adj.R)		N (adj.%)		E (adj.R)	
Any AEs	1082	(65.9)	3153	640.7	450	(67.4)	1278	679.2
精神障害	53	(3.1)	61	12.7	20	(2.9)	21	11.0
不眠症	24	(1.4)	26	5.2	9	(1.3)	9	4.6
不安	9	(0.5)	10	1.9	5	(0.7)	5	2.5
うつ病	6	(0.4)	6	1.3				
睡眠障害	7	(0.4)	7	1.3	2	(0.3)	2	1.1
抑うつ気分	2	(0.2)	2	0.7	1	(0.2)	1	0.6
気分変化	2	(0.1)	2	0.4				
無感情	1	(0.1)	1	0.5	1	(0.2)	2	1.1
落ち着きのなさ	1	(0.1)	2	0.5				
パニック発作	1	(0.1)	1	0.2				
激越	1	(0.1)	1	0.2				
希死念慮を有するうつ病	1	(0.1)	1	0.2				
ギャンブル障害	1	(0.1)	1	0.2				
ストレス	1	(0.1)	1	0.2				
初期不眠症					1	(0.2)	1	0.6
ニコチン依存					1	(0.2)	1	0.6

AEs collected during the exposure time in the initial treatment period are shown. n: Number of subjects. PYE: Patient years of exposure. N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. adj. %: Adjusted percentage calculated using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) weights. E: Number of adverse events. R: Rate (number of events divided by patient-years of exposure multiplied by 100). adj. R: Adjusted rate calculated using CMH weights.

07JUL2021-LEO0BXE\T_AD_AE_SOCPT_INIT.sas\t_ad_300010_socpt_init

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS AD pool Table 2.1.2

単剤投与プール

- 初期投与期間の結果は、単剤投与プールおよび AD プールとで一致していた。SOC「精神障害」に該当する AE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキシマブ投与群とプラセボ投与群とで同等であった（3.7% vs 3.0%, 100 PYE あたり 13.5 件 vs 11.4 件）（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 2.1.2）。
- トラロキシマブ Q2W 投与群の SOC「精神障害」に該当する AE の 100 PYE あたりの発現率は、維持投与期間のほうが、初期投与期間に比べ低かった（100 PYE あたり 5.9 件 vs 13.5 件）。非重篤の PT「うつ病」が 4 例、4 件報告された（トラロキシマブ Q2W 投与群：1 件、トラロキシマブ Q4W 投与群：2 件、プラセボ投与群に再無作為化された被験者：1 件）。この PT のトラロキシマブ Q2W 投与群の 100 PYE あたりの発現率は、維持投与期間と初期投与期間とで同程度であった（100 PYE あたり 1.2 件 vs 1.1 件）（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 2.2.2）。

- トラロキヌマブ Q2W 投与群の SOC「精神障害」に該当する AE の 100 PYE あたりの発現率は、非盲検投与期間のほうが、初期投与期間に比べ低かった（100 PYE あたり 5.0 件 vs 13.5 件）。非重篤の PT「うつ病」が 4 例、4 件報告されたが、100 PYE あたりの発現率は、初期投与期間に比べ低かった（100 PYE あたり 0.6 件 vs 1.1 件）（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 2.3.2）。

併用投与（ECZTRA 3 試験）

- 初期投与期間の結果は、ECZTRA 3 試験と AD プールとで一致しており、SOC「精神障害」に該当する AE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群とで同程度であった（2.4% vs 2.4%；100 PYE あたり 10.7 件 vs 7.9 件）。非重篤の PT「うつ病」1 件が、トラロキヌマブ + TCS 投与群で IMP 初回投与から 84 日後に報告された [M5.3.5.1 ECZTRA 3（v 24），表 7.2 および Listing 7.1）]。
- トラロキヌマブ + TCS 投与群の SOC に該当する AE の 100 PYE あたりの発現率は、継続投与期間のほうが、初期投与期間に比べ低かった（100 PYE あたり 5.7 件 vs 10.7 件）。トラロキヌマブ + TCS 投与群全体では、63 歳の男性被験者で（被験者 ID：ECZTRA 3 [REDACTED]），重篤な「うつ病」が 1 件、IMP 初回投与から 174 日後に報告された。関連する病歴はなかったが、いくつかの外的ストレスが病因として報告された。治験担当医師により、この事象と IMP の因果関係は否定された。IMP は中断され、被験者には抗うつ薬が投与されたが、試験終了時点では回復しなかった [M5.3.5.1 ECZTRA 3（v 24），表 7.35～7.36 および Listing 7.1）]。

2.1.6.10.3 日本人被験者

ECZTRA 1 試験、J-ECZTEND、D2213C00001 または ECZTRA 8 試験において、MedDRA 検索により日本人被験者に、自殺傾向に関連する事象は収集されなかった [M2.7.4 ISS JP、表 1.6.31、1.7.31、1.8.31 および 1.9.31、M2.7.4 ISS JP、表 1.12.1、1.12.6 および 1.13.31、M5.3.5.3 ISS JP、ECZTRA 8、表 3.1.9]。

2.1.6.10.4 喘息プール

自殺傾向は、基礎疾患や併存する医学的状态などに大きく依存しているため、主に AD プールを対象に評価した。

STRATOS 2 試験に参加した 15 歳の女性被験者（被験者 ID：STRATOS 2 [REDACTED]）で、重篤な PT「自殺念慮」1 件が、トラロキヌマブの初回投与から 109 日後に報告された。この被験者は、うつ病に伴う自殺念慮のため入院し、4 日後に回復した。治験担当医師により、この事象と IMP の因果関係は否定され、別の病因として家族の問題を報告した。IMP は一時的に中止された。関連する既往として、注意欠陥・多動性障害および AD などがあった。

喘息プールの投与期間および安全性追跡調査期間の SOC「精神障害」に該当する AE の調整済み発現頻度および 100 PYE/PYFU あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群全体とプラセボ投与群全体とで同程度であった（投与期間中：3.1% vs 3.5%，100 PYE あたり 4.2 件 vs 5.4 件、安全

性追跡調査期間中：0.6% vs 0.5%，100 PYFU あたり 1.5 件 vs 1.2 件）（M5.3.5.3 ISS 喘息プール，表 2.1.8 および 2.1.12）。投与期間中に高頻度報告された PT は，「不安」（1.1% vs 1.1%），「うつ病」（1.0% vs 0.6%）および「不眠症」（0.7% vs 1.2%）であった（M5.3.5.3 ISS 喘息プール，表 2.1.10）。

2.1.6.11 注目すべき心血管事象

2.1.6.11.1 背景および方法

注目すべき心血管事象は，アメリカ心臓病学会およびアメリカ心臓協会が発行したガイダンス（Hicks et al. 2015）において記述されており，CV 事象による死亡，CV 事象以外による死亡，死因が不詳である CV 事象，MI，不安定狭心症による入院，一過性脳虚血発作および脳卒中，心不全事象，経皮的冠動脈インターベンション，末梢血管インターベンションならびにステント血栓症などである。

米国 FDA の指示により，CV 事象による死亡，非致死性 MI および非致死性脳卒中を，注目すべき安全性領域に含めた。これらの事象は，AD 試験では注目すべき安全性領域として，前向きには定義しなかったため，CRF には追加情報は記録されていない。さらに外部の独立判定委員会による判定は，AD 以外の適応症を対象とした 4 試験では行われたが，AD 試験では CV 事象の判定は行わなかった。

したがって，本文書で評価する心血管事象（「注目すべき CV 事象」と呼ぶ）は，あらかじめ定義した MedDRA 検索で特定された事象である（Panel 127）。さらに，その他の適応症を対象とした試験も含め，全試験期間で報告された死亡事象を評価し，可能性の高い主な死因を特定した（「心血管事象による死亡」，「心血管事象以外による死亡」および「不明」）。心血管事象による死亡を「注目すべき CV 事象」の解析に含め，主な死因が不明な症例も保守的な立場をとり，心血管事象による死亡として評価に含めた。

注目すべき CV 事象は以下のデータプールを対象に検索した：

- D2213C00001 試験のすべての用量群も含めた拡大 AD プール [AD プール（全用量），2.1.6.11.2 項]
- 曝露プール（AD 患者を対象に完了した 5 試験，他の適応症を対象とした試験および健康被験者を対象とした試験）（2.1.6.11.3 項に概要を記載する。詳細を M5.3.5.3 「その他の適応症」 2.1.6.9 項に示す）。

両プールについて，安全性追跡調査期間を含むすべての試験期間を検索した。

Panel 127 注目すべき心血管事象の MedDRA 検索

SMQ (MedDRA code)
心筋梗塞 (narrow scope) (20000047)
中枢神経系出血および脳血管性疾患 (narrow scope) (20000061)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ = standardised MedDRA query

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS SAP Appendix: MedDRA searches (v 24) Table 23

2.1.6.11.2 AD プール（全用量） - 全試験期間

AD プール（全用量）では、試験中、CV 事象は 12 件特定された（トラロキヌマブ投与群全体：9 件、プラセボ投与群全体：3 件）。トラロキヌマブ投与群の観察期間は、プラセボ投与群の約 5.5 倍であることを考慮すると、注目すべき CV 事象の発現頻度および 100 PYO あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群全体とプラセボ投与群全体とで同程度であった（0.4% vs 0.3%, 100 PYO あたり 0.5 件 vs 0.9 件）（Panel 128）。これらの事象の発現は、全試験期間にわたっており、明らかな遅延や経時的な事象の集積はなかった [M5.3.5.3 ISS 曝露プール（v 24）, Listing 1.1.2]。

Panel 128 注目すべき心血管事象の概要 - 曝露プール - 全投与期間 - 安全性解析対象集団

	Tralokinumab total (n=2092; PYO = 1743.2)				Placebo total (n=761; PYO = 316.6)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Any cardiovascular event of interest	9	(0.4)	9	0.5	2	(0.3)	3	0.9
Non-fatal cardiovascular events	8	(0.4)	8	0.5	2	(0.3)	3	0.9
Non-fatal stroke search	3	(0.1)	3	0.2	1	(0.1)	1	0.3
Non-fatal MI search	5	(0.2)	5	0.3	1	(0.1)	2	0.6
Fatal cardiovascular events ^a	1	(<0.1)	1	0.1	0	(0.0)	0	0.0
Unknown	1	(<0.1)	1	0.1	0	(0.0)	0	0.0

Abbreviations: E = number of adverse events; n = number of subjects; N = number of subjects with one or more events; PYO = patient years of observation; R = rate (number of events divided by patient-years of observation multiplied by 100); % = percentage of subjects with one or more events

Notes: a = In addition, 1 subject treated with tralokinumab in ECZTRA 1 died from an MI approximately 8 months after the last dose of IMP. The event was reported after lock of the clinical database and is not included in the statistical output.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS Exposure pool (v 24) Table 1.3.3

MedDRA 検索で特定された非致死性脳卒中と非致死性 MI の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は低く、両投与群間で同程度であった。

AD 試験のトラロキヌマブ投与群全体で生じた 2 件の死亡のうち、1 件は CV 事象による死亡（死因不明のため、CV 事象による死亡と分類した。PT「死亡」、被験者 ID：D2213C00001[REDACTED]），1 件は CV 事象以外による死亡（主因は敗血症性ショックと呼吸不全。被験者 ID：ECZTRA 5[REDACTED]）であった。詳細を 2.1.2.2 項に記述した。

さらに ECZTRA 1 試験でトラロキヌマブ投与例 1 例（被験者 ID：ECZTRA 1[REDACTED]）は、IMP の最終投与から約 8 ヶ月後に心筋梗塞で死亡した。この被験者には、投与期間中、安全性追跡調査期間中のいずれにも注目すべき CV 事象の報告はなかった。この事象は臨床データベースロック後に報告されたため、統計解析には含まれていないが、2.1.2.2 項で記述した。

死亡例すべてに、心血管事象の既往（冠動脈疾患、MI、脳卒中など）、高血圧、脂質異常症など、関連する心血管の既往やリスク因子があった。

これらの被験者の既往、ベースラインの人口統計学的特性および事象発現時点を考慮すると、AD 患者にトラロキヌマブを投与しても、CV 事象のリスクが上昇することはない。

適応症を問わず、全試験（曝露プール）で特定された注目すべき CV 事象を被験者ごとに M5.3.5.3 ISS 曝露プール（v 24）, Listing 1.1.2 に一覧した。

2.1.6.11.3 曝露プール

AD 対象試験を含む曝露プールで、試験中、注目すべき CV 事象が 50 件特定された（トラロキシマブ投与群全体：33 件、プラセボ投与群全体：17 件）。発現頻度および 100 PYO あたりの発現率は、トラロキシマブ投与群全体とプラセボ投与群全体とで同程度であった（0.7% vs 0.8%, 100 PYO あたり 0.8 件 vs 0.9 件）。

注目すべき CV 事象 50 件の分類 [CV 事象による死亡、非致死性脳卒中の検索、非致死性 MI の検索] の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキシマブ投与群全体とプラセボ投与群全体とで同程度であった。

- 死因が不明なものも含め、10 例が CV 事象による死亡と分類された（トラロキシマブ投与群全体：7 例、プラセボ投与群全体：3 例、発現率：0.2% vs 0.1%, 100 PYO あたり 0.2 件 vs 0.2 件）。
- MedDRA 検索で 24 件が非致死性脳卒中と特定された（トラロキシマブ投与群全体：16 件、プラセボ投与群全体：8 件、発現率：0.3% vs 0.4%, 100 PYO あたり 0.4 件 vs 0.4 件）。
- MedDRA 検索で 16 件が非致死性 MI と特定された（トラロキシマブ投与群全体：10 件、プラセボ投与群全体：6 件、発現率：0.2% vs 0.2%, 100 PYO あたり 0.2 件 vs 0.3 件）。

これらの被験者の既往歴、ベースライン時の人口統計学的特性および事象発現時点を考慮すると、トラロキシマブを投与しても CV 事象のリスクが上昇することはないと考える。詳細を M5.3.5.3 「その他の適応症」 2.1.6.9 項に示した。

2.1.6.11.4 日本人被験者

曝露プールまたは ECZTRA 8 試験において、日本人 AD 被験者に注目すべき CV 事象は特定されなかった。

喘息試験 D2210C00008 試験では、プラセボ投与群の日本人被験者（XXXXXXXXXX）に注目すべき CV 事象が 1 件特定された。本事象は軽度の PT「頸動脈瘤」であった [M5.3.5.3 ISS 曝露プール（v 24）, Listing 1.1.2 および M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8, 表 3.5.2]。

2.1.6.12 まれな有害事象

2.1.6.12.1 背景および方法

EMA が 2016 年に発行した事象モニタリング（EMA 2016）のための PT 一覧に基づき、まれな事象を検索した。シグナルを見落とさないように、規制当局へ提出される資料には、これらの用語の検索を含めることが推奨されている。検索基準を Panel 129 に示す。関連のない種々の用語も含まれるが、これらは、本質的には重篤かつ医薬品への関連性が高いことが多く、これらの用

語は統計基準によらず、特に注意を払うべきである。したがって、これらの用語は単一の概念としてまとめて評価するのではなく、個別に評価した。

これらの一覧には種々な用語が含まれるため、一部の事象は重篤なアレルギー反応の検索など、上記の MedDRA 検索も対象とした（2.1.6.6.3 項）。

まれな事象の検索対象は、以下のとおりである。

- D2213C00001 試験のすべての用量群も含めた拡大 AD プール [AD プール（全用量）, 2.1.6.12.2 項]。
- 曝露プール（2.1.6.12.3 項に概要を記載した。詳細を M5.3.5.3「その他の適応症」2.1.6.10 項に示す）。

両プールについて、安全性追跡調査期間を含むすべての試験期間を検索した。

ECZTRA 8 試験は AD プールおよび曝露プールに含まれていないため、まれな事象は ECZTRA 8 試験で個別に評価した（2.1.6.12.4 項）。

Panel 129 まれな事象の MedDRA 検索

PTs (MedDRA code)	
急性肝不全 (10000804)	肝壊死 (10019692)
急性腎障害 (10069339)	劇症肝炎 (10019772)
無顆粒球症 (10001507)	免疫性血小板減少症 (10083842)
アナフィラキシー反応 (10002198)	腸管穿孔 (10022694)
アナフィラキシーショック (10002199)	虚血性膀胱炎 (10066127)
アナフィラキシー様反応 (10002216)	好中球減少性大腸炎 (10062959)
アナフィラキシー様ショック (10063119)	好中球減少性感染 (10059482)
血管浮腫 (10002424)	好中球減少性敗血症 (10049151)
赤芽球癆 (10002965)	浮腫性膀胱炎 (10052400)
再生不良性貧血 (10002967)	虚血性視神経症 (10030924)
自己免疫性溶血性貧血 (10073785)	膀胱炎 (10033645)
自己免疫性肝炎 (10003827)	急性膀胱炎 (10033647)
自己免疫性膀胱炎 (10069002)	汎血球減少症 (10033661)
高窒素血症 (10003885)	製品の微生物汚染 (10069175)
失明 (10005169)	進行性多巣性白質脳症 (10036807)
骨髄機能不全 (10065553)	肺動脈性肺高血圧症 (10064911)
難聴 (10011878)	肺線維症 (10037383)
感音性難聴 (10011891)	肺高血圧症 (10037400)
永久難聴 (10011894)	腎不全 (10038435)
一過性難聴 (10011900)	ライ症候群 (10039012)
剥脱性皮膚炎 (10012455)	横紋筋融解症 (10039020)
全身性剥脱性皮膚炎 (10012456)	スティーヴンス・ジョンソン症候群 (10042033)
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 (10073508)	心突然死 (10049418)
薬物性肝障害 (10072268)	突発性難聴 (10061373)
多形紅斑 (10015218)	突然視力消失 (10042441)
発熱性好中球減少症 (10016288)	血栓性血小板減少性紫斑病 (10043648)
顆粒球減少症 (10018687)	トルサード ド ポアント (10044066)
溶血 (10018910)	中毒性表皮壊死融解症 (10044223)
溶血性貧血 (10018916)	中毒性視神経症 (10044245)
肝不全 (10019663)	製品を介する感染因子の伝播 (10072753)
肝梗塞 (10019680)	心室細動 (10047290)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS SAP Appendix: MedDRA searches (v 24) Table 21

2.1.6.12.2 AD プール（全用量） - 全試験期間

AD プール（全用量）のすべての投与群を MedDRA 検索したところ、まれな事象が 29 件、特定された（トラロキヌマブ投与群全体：25 件、プラセボ投与群全体：4 件。100 PYO あたり 1.4 件 vs 1.3 件） [Panel 130, M5.3.5.3 ISS 曝露プール（v 24）, Listing 1.1.1]。以下に SOC 別のまれな事象を示す。全体的に、トラロキヌマブとまれな事象との間に関連性はなかった。

Panel 130 SOC および PT 別のまれな事象の概要 - 全試験期間 - 曝露プール -
安全性解析対象集団

System organ class (SOC) Preferred term (PT)	Tralokinumab Total (n=2092, PYO=1743.2)				Placebo Total (n=761, PYO=316.6)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Any AEs	19	(0.9)	25	1.4	4	(0.5)	4	1.3
皮膚および皮下組織障害	11	(0.5)	17	1.0	3	(0.4)	3	0.9
血管浮腫	6	(0.3)	8	0.5	2	(0.3)	2	0.6
全身性剥脱性皮膚炎	6	(0.3)	9	0.5	1	(0.1)	1	0.3
免疫系障害	4	(0.2)	4	0.2				
アナフィラキシー反応	4	(0.2)	4	0.2				
腎および尿路障害	2	(0.1)	2	0.1	1	(0.1)	1	0.3
急性腎障害	2	(0.1)	2	0.1	1	(0.1)	1	0.3
耳および迷路障害	1	(<0.1)	1	0.1				
難聴	1	(<0.1)	1	0.1				
肝胆道系障害	1	(<0.1)	1	0.1				
急性肝不全	1	(<0.1)	1	0.1				

N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. E: Number of adverse events. R: Rate (number of events divided by patient years of observation multiplied by 100). Classification according to MedDRA 24.0. PYO: Patient years of observation.

07JUL2021-LEO0BXE\T_AD_EXP_SOCPT_RARE.sas\t_ad_exp_890020_socpt_rare_ad

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS Exposure pool (v 24) Table 1.2.3

皮膚および皮下組織障害

MedDRA 検索の結果、この SOC に該当すると特定された AE の 100 PYO あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群全体とプラセボ投与群全体とで同程度であった（100 PYO あたり 1.0 件 vs 0.9 件）。

MedDRA 検索により、AD の症状再燃が 10 件特定された（PT「全身性剥脱性皮膚炎」）（トラロキヌマブ投与群全体：9 件，100 PYO あたり 0.5 件；プラセボ投与群全体：1 件，100 PYO あたり 0.3 件）。トラロキヌマブ投与群全体で特定された事象のうち、4 件は重篤なアレルギー反応の検索でも特定されており、2.1.6.6.3 項に記述した（被験者 ID：ECZTRA 1/██████，ECZTRA 1/██████，ECZTRA 1/██████ および ECZTRA 1/██████）。これらのうち 1 例（被験者 ID：ECZTRA 1/██████）では、非重篤な 3 件「全身性剥脱性皮膚炎」も報告されている。すべての被験者が回復した。

AD は再発を繰り返す経過をたどるため、再燃は想定される。トラロキヌマブ投与群で報告された 9 件に、トラロキヌマブに対するアレルギー反応によるものと疑われる事象はなかった。

検索の結果、「血管浮腫」が、トラロキヌマブ投与群全体で 8 件，プラセボ投与群で 2 件，合計 10 件特定された（100 PYO あたり 0.5 件 vs 0.6 件）。トラロキヌマブ投与群全体の 1 件は、安全性追跡調査期間中に発現した重篤な事象であり、重篤なアレルギー性反応の検索でも特定さ

れた（被験者 ID : ECZTRA 3/██████）。この事象は、併用薬が原因となった可能性がある。詳細を 2.1.6.6.3 項に示した。血管浮腫事象は、いずれも軽度または中等度で、IMP 投与が変更された事象はなかった。ほとんどの被験者で、報告事象数は 1 件のみであったが、トラロキヌマブ投与群全体の 2 例で、それぞれ 2 件報告された（被験者 ID : ECZTRA 2/██████ および ECZTRA 1/██████）。すべての被験者が回復し、経時的な集積もなかった。「血管浮腫」を報告した被験者のうち 1 例は「全身性剥脱性皮膚炎」も報告された（被験者 ID : ECZTRA 2/██████）。

免疫系障害

検索の結果、この SOC について特定された 4 件は、いずれもトラロキヌマブ投与群全体で報告されたもので、いずれも PT「アナフィラキシー反応」として報告された（Panel 130）。トラロキヌマブ投与から 2 日以内に生じた事象はなく、どの事象にも疑いのあるアレルゲンが特定されている（ハチ、プロセスチーズ、サケまたはピーナツ）。したがって、いずれもトラロキヌマブが原因との疑いはない。4 件のうち 3 件は重篤で（被験者 ID : ECZTRA 2/██████, ECZTRA 2/██████ および ECZTRA 3/██████），これら 3 件は重篤なアレルギー反応の検索でも特定された。詳細を 2.1.6.6.3 項に示した。すべての被験者が回復した。

腎および尿路障害

検索の結果、この SOC では、トラロキヌマブ投与群全体で 2 件、プラセボ投与群で 1 件、計 3 件が特定され、いずれも PT「急性腎障害」として報告された（100 PYO あたり 0.1 件 vs 0.3 件）。トラロキヌマブ投与群全体でみられた 2 件は非重篤で、軽度または中等度であり、非盲検投与期間中に報告された。いずれも腎臓事象の原因となりうる既往歴または併存状態があった（詳細は以下）。安全性追跡調査期間に報告されたプラセボ投与群での事象は重篤であった。

- 1 件は 52 歳の男性被験者（被験者 ID : ECZTRA 1/██████）で報告された事象で、この被験者では同日に重篤な事象「高カリウム血症」も報告された（トラロキヌマブ初回投与から 197 日後）。この被験者は病院で治療を受け、6 日後にはカリウム値は正常値に回復した。IMP 投与に変更はなかった。関連する病歴として 1 型糖尿病、糖尿病性腎症、高血圧および左足の 5 番目の足指切断があった。
- もう 1 件は 74 歳の男性被験者（被験者 ID : ECZTRA 1/██████）で、非盲検下のトラロキヌマブ初回投与から 123 日後に報告された（この被験者は初期投与期間、プラセボ投与群に無作為化された）。この被験者は同日に PT「急性心筋梗塞」（重篤で IMP の完全な中止に至った）、「冠動脈疾患」（非重篤）および「心不全」（非重篤）も報告された。この被験者はステントを装着しており、MI の転帰は「回復したが後遺症あり」、急性腎不全の転帰は「回復」と報告された。関連する既往として 2 型糖尿病、糖尿病性腎症、高血圧、痛風および高脂血症が報告されている。

耳および迷路障害

検索の結果、この SOC に該当する非重篤な PT「難聴」1 件が特定された。27 歳の男性被験者（被験者 ID : ECZTRA 3/██████）に、トラロキヌマブ + TCS の初回投与から 169 日後に発現した中等度の事象であった。この被験者には非重篤事象の「中耳炎」も同日、報告された。この事象

による IMP 投与の変更はなかったが、いずれの事象も転帰は「未回復／未消失」と報告された。この被験者には、上記 2 件が発現する 1 週間前に「ウイルス性上気道感染」も報告された（期間は 15 日間）。このことから、この被験者の難聴事象は併存症（「ウイルス性上気道感染」）により説明できると結論された。

肝胆道系障害

検索の結果、この SOC に該当する重篤な PT「急性肝不全」1 件が特定された。この事象は 50 歳の女性被験者（被験者 ID：ECZTRA 5 [REDACTED]）で、トラロキヌマブ初回投与から 110 日後に報告された。この事象は転帰が死亡となった複数の SAE の 1 つであった（詳細は 2.1.2.2 項）。肝疾患はイミプラミンによる疑いがある。この被験者のスクリーニング時の肝機能検査値は高かった。

2.1.6.12.3 曝露プール

曝露プール（すべての適応症）の全試験期間では、まれな事象がトラロキヌマブ投与群全体で 36 件、プラセボ投与群全体で 17 件、合計 53 件報告された（100 PYO あたり 0.9 件 vs 0.9 件）[M5.3.5.3 ISS 曝露プール（v 24），表 1.2.1]。この検索で使用した様々な医学的概念について、すべての投与群間で臨床的に意味のある差はなかった [M5.3.5.3 ISS 曝露プール（v 24），表 1.2.1～1.2.6]。トラロキヌマブとこれらのまれな事象との間に関連性はなかった。詳細を M5.3.5.3「その他の適応症」2.1.6.10 項に示した。

2.1.6.12.4 日本人被験者

AD プールの日本人被験者にまれな事象は特定されなかったが、ECZTRA 8 試験ではトラロキヌマブ Q2W + TCS の投与中に単一事象の PT「難聴」が特定された。（M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8，表 3.5.4）。本事象は軽度であり、トラロキヌマブとの因果関係は否定され、投与期間中に事象は消失した（M5.3.5.1 ECZTRA 8，Listing 7.1）。

曝露プールの日本人被験者で、まれな事象が 2 例、2 件報告された（2 件とも喘息を対象とした CD-R1-CAT-354-1049 試験）：プラセボ投与群の 1 例（[REDACTED]）に PT「突発性難聴」、トラロキヌマブ投与群の 1 例（[REDACTED]）に併用薬（ブラダロン、バクシダール）に起因する可能性のある PT「薬物性肝障害」。両事象とも非重篤、軽度であり、治験担当医師により IMP との関連性はないと評価された [M5.3.5.3 ISS 曝露プール（v 24），Listing 1.1.1]。

2.1.6.13 注目すべき安全性領域の要約および結論

グローバルデータ

AD プールの初期投与期間を対象に、注目すべき安全性領域を評価した。これらの結果は、トラロキヌマブが最長 52 週間投与された単剤投与プールのデータ、トラロキヌマブ + TCS が最長 32 週間併用された ECZTRA 3 試験のデータ、およびトラロキヌマブ + TCS が最長 12 週間併用され D2213C00001 試験のデータにより支持された。

全体として、トラロキシマブの投与が、以下の注目すべき安全性領域のリスクを高める可能性はなかった。注目すべき安全性領域とは、全身療法が必要な皮膚感染、ヘルペス性状湿疹、重度および重篤な感染症（任意の臨床的な内部寄生虫感染、日和見感染および結核感染を含む）、悪性腫瘍、アナフィラキシーおよび重篤なアレルギー反応、免疫複合体病、自殺傾向および精神障害、注目すべき CV 事象ならびにまれな事象である。AD 対象試験の成績は、全体的には喘息プールの成績でも支持された。

AD プールでは、眼障害および注射部位反応に、トラロキシマブ投与群とプラセボ投与群との間で不均衡が生じた：

- 眼障害の AESI（治験担当医師により結膜炎、角結膜炎または角膜炎に分類）の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキシマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高かった [7.9% vs 3.4%, 100 PYE あたり 31.1 件 vs 12.9 件 (AD プールの初期投与期間)]。両投与群で見られたほとんどの事象が結膜炎で、その発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキシマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高かった。このような差は喘息プールではみられなかった。また MedDRA 検索で特定された眼障害の調整済み発現頻度または 100 PYE あたりの発現率に、トラロキシマブ投与群とプラセボ投与群との間で差はなかった (1.6% vs 1.3%, 100 PYE あたり 2.0 件 vs 1.8 件)。グローバルデータに基づき、トラロキシマブの ADR として、PT「結膜炎」、「アレルギー性結膜炎」および「角膜炎」を提示する。
- MedDRA 検索で特定された注射部位反応の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキシマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高かった [7.2% vs 3.0%, 100 PYE あたり 51.5 件 vs 21.3 件 (AD プールの初期投与期間)]。単剤投与プールでは、トラロキシマブ Q2W 投与群の 100 PYE あたりの発現率は、維持投与期間中のほうが、初期投与期間に比べ高かった (100 PYE あたり 99.1 件 vs 56.1 件)。しかし、報告された事象の発現傾向と分類は、初期投与期間と同様、長期投与期間に報告された注射部位反応のほうが、より重度になることはなかった。トラロキシマブ Q2W 投与群では、注射部位反応の 100 PYE あたりの発現率は、非盲検投与群（単剤投与プール）のほうが、初期投与期間に比べ低かった (100 PYE あたり 37.0 件 vs 56.1 件)。ECZTRA 3 試験の継続投与期間のトラロキシマブ + TCS 投与群全体では、注射部位反応の 100 PYE あたりの発現率は、初期投与期間のトラロキシマブ Q2W+ TCS 投与群と同程度であった (100 PYE あたり 71.0 件 vs 61.3 件)。グローバルデータに基づき、トラロキシマブの ADR として HLT「注射部位反応」を提示する。

日本人データ

日本人被験者における結果は、グローバルデータとおおむね一致しており、日本人集団と全試験対象集団との間に臨床的に意味のある差はなかった。ECZTRA 1 試験および単剤投与プールのすべての被験者でみられたように、J-ECZTRA 1 の初期投与期間においても、日本人被験者では、眼障害および注射部位反応に、トラロキシマブ投与群とプラセボ投与群との間で不均衡がみ

られた。J-ECZTEND での眼障害および注射部位反応の 100 PYE あたりの発現率は、J-ECZTRA 1 の初期投与期間および非盲検投与期間と比べて低かった。注射部位反応の大半は、J-ECZTEND において、在宅投与時に自己投与されたものであった。全体として、ECZTRA 8 試験におけるトラロキヌマブ Q2W + TCS の安全性に関する注目すべき安全性領域の結果は、ECZTRA 3 試験におけるトラロキヌマブ Q2W + TCS の結果と同様であった。しかし、ECZTRA 8 試験における注射部位反応に関する AE は、ECZTRA 3 試験と比較してより高頻度に報告された（17.0% vs 10.7%）。ECZTRA 8 試験における眼の障害は ECZTRA 3 試験と比較して少なかった（1.9% vs 13.5%）。

2.1.7 用量反応関係

2.1.7.1 背景および方法

第3相試験（ECZTRA 試験）で検討されたトラロキシマブ用量（300 mg）は、第2b相用量設定試験の結果に基づいて選択された。

本申請資料では、以下に基づく潜在的な用量反応関係について、トラロキシマブの安全性プロファイルを評価した：

- 中等症から重症のAD患者を対象に、トラロキシマブ Q2W 45 mg, 150 mg および 300 mg 投与またはプラセボ Q2W 投与を評価した第2b相用量設定試験（D2213C00001 試験）。
- コントロール不良な中等症から重症の持続性喘息患者を対象に、トラロキシマブ Q2W 150 mg, 300 mg および 600 mg 投与を評価した第2a相試験（MI-CP199）。
- 単剤投与プール（ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験）および ECZTRA 3 試験の継続投与期間の Q2W 投与と Q4W 投与の比較。

2.1.7.2 AD を対象とした用量設定試験

第2b相用量設定試験（D2213C00001）では、中等症から重症のAD患者を対象に、トラロキシマブ Q2W 45 mg, 150 mg および 300 mg またはプラセボ Q2W が12週間にわたって投与された。

有害事象（すべての被験者）

トラロキシマブを増量しても、AE、重度のAEまたはSAEの割合は増加しなかった（Panel 131）。IMPの完全な中止に至ったAEに、用量依存的な発現傾向はみられなかった。

Panel 131 すべての有害事象の概要（Week 0～Week 22） - as-treated 集団, D2213C00001 試験

	Tralokinumab 45 mg N = 50	Tralokinumab 150 mg N = 51	Tralokinumab 300 mg N = 52	Placebo N = 51
Subjects with:				
At least one AE	36 (72.0%)	35 (68.6%)	30 (57.7%)	31 (60.8%)
At least one severe AE	5 (10.0%)	2 (3.9%)	0	1 (2.0%)
Fatal AE	1 (2.0%)	0	0	0
At least one SAE	3 (6.0%)	2 (3.9%)	0	1 (2.0%)
At least one event leading to permanent discontinuation of IMP	2 (4.0%)	3 (5.9%)	0	5 (9.8%)

Abbreviations: AE = adverse event; IMP = investigational medicinal product; SAE = serious adverse event

Notes: Severe AEs include all AEs of ≥Grade 3 severity

Cross-reference: Modified from M5.3.5.1 D2213C00001 CTR Section 12.2.1 Table 12.2.1-1

トラロキシマブ 45 mg の1回投与から30日後に1例が死亡した。この詳細を2.1.2.2項に記述した。

SOC レベルでは、トラロキシマブを増量しても、AE の用量依存的な増加はなかった（M5.3.5.1 D2213C00001 CTR, 12.2.3.1 項）。皮膚および皮下組織障害の割合は、最高用量（トラロキシマブ 300 mg）投与時のほうが、プラセボ投与、トラロキシマブ 45 mg または 150 mg 投与時に比べ低かった。

PT レベルでも、よくみられた AE および IMP との因果関係を否定できない AE に、用量反応関係はなかった（M5.3.5.1 D2213C00001 CTR, 12.2.3.1 項および 12.2.3.3 項）。

有害事象（日本人対象集団）

日本人対象集団では、トラロキシマブ 45 mg 投与群 5 例およびトラロキシマブ 300 mg 投与群 3 例に、1 件以上の AE が報告されたが、用量依存的な AE の発現はなかった。ただし、この結果は、例数が限られた結果に基づく。プラセボ投与群では、5 例に 1 件以上の AE が報告された（Panel 132）。

いずれの投与群でも、AE はすべて非重篤で、軽度または中等度であった。トラロキシマブ投与群（全用量群）の AE は、いずれも IMP との因果関係を否定できないとはみなされず、いずれも IMP の完全な中止または試験の中止には至らなかった。プラセボ投与群では、IMP と因果関係を否定できないと判断された AE が 1 例に、IMP の完全な中止に至った AE が 2 例に報告された（Panel 132 および M5.3.5.1 D2213C00001 CTR, 14 項, JP 表 14.3_1.1）。

Panel 132 すべての有害事象の概要（Week 0～Week 22） - 日本人 as-treated 集団 -
D2213C00001 試験

Subjects with:	Tralokinumab 45 mg N = 6	Tralokinumab 150 mg N = 6	Tralokinumab 300 mg N = 7	Placebo N = 6
At least one AE	5 (83.3%)	0	3 (42.9%)	5 (83.3%)
At least one severe AE	0	0	0	0
Fatal AE	0	0	0	0
At least one SAE	0	0	0	0
At least one event leading to permanent discontinuation of IMP	0	0	0	2 (33.3%)

Abbreviations: AE = adverse event; IMP = investigational medicinal product; SAE = serious adverse event.

Notes: Severe AEs include all AEs of \geq Grade 3 severity

Cross-reference: Modified from M5.3.5.1 D2213C00001 CTR Section 14, Japanese Table 14.3_1.1

臨床検査パラメータ（すべての被験者）

臨床検査パラメータにおける潜在的な用量反応関係を評価した。

血液学的検査、生化学検査、肝機能および電解質に、トラロキシマブとの用量反応関係はなかったが、好酸球はベースラインから Week 12 まで（平均値および中央値）、および Week 22 まで（中央値）、軽度の用量依存的変化があった（Panel 133）。

Panel 133 ベースラインから Week 12 までの好酸球数の変化 - as-treated 集団 -
D2213C00001 試験

Eosinophils ($\times 10^9/L$)	Tralokinumab 45 mg N=50	Tralokinumab 150 mg N=51	Tralokinumab 300 mg N=52	Placebo N=51
Week 12				
N	44	45	46	39
Mean	0.010	0.031	0.085	-0.000
SD	0.310	0.344	0.295	0.304
Median	0.030	0.040	0.065	-0.010
(Min, Max)	(-0.78, 1.19)	(-1.36, 0.68)	(-0.65, 0.90)	(-1.03, 0.96)

Abbreviations: N = number of subjects; SD = standard deviation

Cross-reference: Modified from M5.3.5.1 D2213C00001 CTR Section 14 Table 14.3_2.5.1

トラロキヌマブ投与群 6 例、プラセボ投与群 2 例、合計 8 例で、ベースライン後の好酸球数が $1.5 \times 10^9/L$ 超えとなった。これらの被験者で報告された AE に、明らかな発現傾向や用量反応はみられなかった。詳細を M5.3.5.1 D2213C00001 CTR, 12.4.2.1 項に示した。

好酸球を臨床検査値の評価（3.3.2 項）に記述し、好酸球増加症を 2.1.8.4 項でグローバルデータに基づき、ADR として記述した。

臨床検査パラメータ（日本人対象集団）

日本人対象集団の症例数（トラロキヌマブ 45 mg 投与群、150 mg 投与群および 300 mg 投与群それぞれ 6 例、6 例、7 例；プラセボ投与群 6 例）は少なく、臨床検査パラメータの投与群間の差の解釈は慎重に行う必要がある。

全体として、日本人対象集団では、いずれの臨床検査パラメータにも用量反応関係はなかった（M5.3.5.1 D2213C00001 CTR, 12.4.2 項）。

PT「好酸球増加症」および「好酸球数増加」をグループ化した用語に基づき、好酸球増加症をグローバルデータに基づく ADR として提示した。日本人対象集団では、好酸球数の平均値および中央値は、いずれの投与群でも一貫性なく変動し、好酸球数に顕著な用量反応性はなかった。本試験の日本人対象集団におけるベースラインから Week 12 までの好酸球数の変化は、この試験のすべての被験者（Panel 133）と同様であった（Panel 134）。

Panel 134 ベースラインから Week 12 までの好酸球数の変化－日本人 as-treated 集団,
D2213C00001 試験

	Tralokinumab 45 mg N=6	Tralokinumab 150 mg N=6	Tralokinumab 300 mg N=7	Placebo N=6
Eosinophils (10 ³ /μL)				
Week 12				
N	6	6	7	6
Mean	-0.312	0.148	0.127	-0.212
SD	0.347	0.205	0.429	0.183
Median	-0.320	0.040	0.080	-0.220
(Min, Max)	(-0.78, 1.13)	(-0.01, 0.45)	(-0.49, 0.90)	(-0.40, 0.08)

Abbreviations: N = number of subjects; SD = standard deviation

Cross-reference: Modified from M5.3.5.1 D2213C00001 CTR Section 14, Japanese Table 14.3_2.5.1

2.1.7.3 喘息を対象とした MI-CP 199 試験

MI-CP 199 試験は、コントロール不良な中等症から重症の持続性喘息を有する成人患者を対象に、トラロキヌマブ 150 mg, 300 mg および 600 mg Q2W 投与時の有効性および安全性を評価した 12 週間の第 2a 相無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験である。

有害事象

トラロキヌマブを増量すると、AE の割合は増加したが（150 mg, 300 mg, 600 mg でそれぞれ 42.6%, 49.0%, 52.1%）、AE の合計数に用量依存的な増加はなかった（事象数はそれぞれ 98 件, 74 件, 108 件）（Panel 135）。

試験中、重度の AE, SAE または IMP の完全な中止に至った AE はほとんどなく、また用量反応関係もみられなかった。

Panel 135 すべての有害事象の概要 - as-treated 集団 - MI-CP199 試験

	Tralokinumab 150 mg N = 47	Tralokinumab 300 mg N = 51	Tralokinumab 600 mg N = 48	Placebo N = 47
Total number of events	98	74	108	55
Number of subjects with				
At least one AE	20 (42.6%)	25 (49.0%)	25 (52.1%)	17 (36.2%)
At least one severe AE	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (4.3%)
Fatal AE	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
At least one SAE	2 (4.3%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	3 (6.4%)
At least one event leading to permanent discontinuation of IMP	0 (0.0%)	2 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Abbreviations: AE = adverse event; IMP = investigational medicinal product; SAE = serious adverse event

Cross-reference: Modified from M5.3.5.4 MI-CP199 CTR Table 12.2-1 and Section 10.1

SOC レベルでは、AE の発現数およびその割合も、3 用量群間で同様であった（M5.3.5.4 MI-CP199 CTR, 表 12.2-2）。PT レベルでも、よくみられる AE および IMP との因果関係を否定できないと考えられる AE にも、用量反応関係はなかった（M5.3.5.4 MI-CP199 CTR, 表 12.2-3 および 12.2.2-2）。

2.1.7.4 ECZTRA 1, 2 および 3 試験 - Q2W 投与 vs Q4W 投与

ECZTRA 1 試験および ECZTRA 2 試験（単剤投与プール）の維持投与期間では、トラロキヌマブレスポンダーを、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、その後 36 週間継続した。ECZTRA 3 試験の継続投与期間では、トラロキヌマブレスポンダーを、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群および Q4W + TCS 投与群に再無作為化し、その後 16 週間継続した。Q2W および Q4W が、トラロキヌマブの安全性プロファイルに潜在的に用量依存性をおよぼすかどうか、評価した。

ECZTRA 3 試験では、治験実施計画書に従い、TCS を併用した。以下では Q2W および Q4W 投与の比較を簡略化するため、「+ TCS」は省略する。

有害事象（グローバルデータ）

2 つの投与（Q2W および Q4W）でみられた SOC 別の有害事象を Panel 136、共通の PT, AESI およびその他の注目すべき安全性領域を Panel 137 で比較した（注目すべき CV 事象およびまれな事象は、全試験期間でのみ、評価したため、含めていない）。

単剤投与プールと ECZTRA 3 試験の維持投与／継続投与期間全体で、Q4W 投与では、Q2W 投与に比べ、わずかではあるが、一貫して AE の発現頻度が低くなった（単剤投与プール：66% vs 73%, ECZTRA 3 試験：59% vs 71%）。差が明らかとなったのは、以下の SOC と PT である（Panel 136 および Panel 137）：

- 「感染症および寄生虫症」：この SOC に含まれる AE の発現頻度が、Q2W のほうが Q4W に比べ高かったのは、単剤投与プールと ECZTRA 3 試験では「上気道感染」が、ECZTRA 3 試験では「上咽頭炎」が増えたためである。
- 「一般・全身障害および投与部位の状態」：この SOC に含まれる AE の発現頻度が、Q2W のほうが Q4W に比べ高かったのは、注射部位関連の PT が増えたためである。
- 「障害、中毒および処置合併症」：単剤投与プールでこの SOC に含まれる AE が不均衡だったのは、Q2W では靱帯捻挫の AE が 5 例、6 件生じたのに対し、Q4W とプラセボでは 1 件のみであったためである。ECZTRA 3 試験では投与群間差は小さく、差の原因となった特定の PT もなかった。
- 「呼吸器、胸郭および縦隔障害」：単剤投与プールと ECZTRA 3 試験のいずれでも、Q2W と Q4W との差は小さく、PT レベルでも臨床的に意味のある差はなかった。
- 「筋骨格系および結合組織障害」：この SOC に含まれる AE が生じた被験者数は、Q2W のほうが、Q4W に比べ多かったが、その差はわずかであり単剤投与プールでのみでみられた。PT レベルでは、この差の原因となった事象の発現傾向や集積はなかった。

PT, AESI およびその他の注目すべき安全性領域の AE が、報告された被験者の割合を比べると Q2W と Q4W との間で以下のような差があった（Panel 137）：

- 注射部位反応（MedDRA 検索）の頻度は、単剤投与プールでも、ECZTRA 3 試験でも、Q2W のほうが、Q4W に比べ高かった（Panel 137）。
- 眼障害の AESI（結膜炎、角結膜炎、角膜炎）の頻度は、Q2W のほうが、Q4W に比べ高かった（Panel 137）。眼障害事象の大半は、Q2W と Q4W のいずれも、また単剤投与プールおよび ECZTRA 3 試験のいずれにおいても、結膜炎に分類された [M2.7.4 ISS 単剤投与プール, 表 3.2.8 ; M5.3.5.1 ECZTRA 3 (v 24) , 表 7.85~7.86] 。

AESI およびその他の注目すべき安全性領域を 2.1.6 項に詳述した。

Panel 136 トラロキヌマブの投与で Week 16 にレスポナーであった被験者をその後 Q2W 投与および Q4W 投与ならびにプラセボに再無作為化したときの有害事象の比較 - SOC 別（いずれかの群で 5%以上） - 安全性解析対象集団

	Tralokinumab 16-week responders						Placebo 16-week responders
	Monotherapy pool			ECZTRA 3			ECZTRA 3
Number of subjects Exposure	Q2W N=159 PYE= 84.7	Q4W N= 165 PYE= 87.7	Placebo N= 81 PYE= 38.2	Q2W+TCS N= 69 PYE= 21.5	Q4W+TCS N= 69 PYE= 20.7	Placebo N= 41 PYE= 12.3	
SOC	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Total subjects reporting one or more events	116 (73.0)	109 (66.1)	57 (70.4)	49 (71.0)	41 (59.4)	26 (63.4)	
感染症および寄生虫症	70 (44.0)	69 (41.8)	31 (38.3)	31 (44.9)	22 (31.9)	17 (41.5)	
皮膚および皮下組織障害	37 (23.3)	40 (24.2)	27 (33.3)	4 (5.8)	2 (2.9)	2 (4.9)	
一般・全身障害および投与部位の状態	26 (16.4)	21 (12.7)	4 (4.9)	10 (14.5)	8 (11.6)	0 (0.0)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (11.3)	17 (10.3)	7 (8.6)	5 (7.2)	3 (4.3)	2 (4.9)	
筋骨格系および結合組織障害	17 (10.7)	11 (6.7)	5 (6.2)	3 (4.3)	3 (4.3)	1 (2.4)	
傷害、中毒および処置合併症	17 (10.7)	10 (6.1)	7 (8.6)	4 (5.8)	3 (4.3)	2 (4.9)	
神経系障害	14 (8.8)	9 (5.5)	4 (4.9)	5 (7.2)	8 (11.6)	1 (2.4)	
胃腸障害	11 (6.9)	13 (7.9)	3 (3.7)	7 (10.1)	7 (10.1)	3 (7.3)	
眼障害	9 (5.7)	10 (6.1)	8 (9.9)	4 (5.8)	1 (1.4)	1 (2.4)	

Abbreviations: N = number of subjects; n = number of subjects with events; PYE = patient years of exposure; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SOC = system organ class; % = proportion of subjects with events.

Notes: SOC are sorted by descending frequency with Q2W in the monotherapy pool. MedDRA version 24.0

Cross-reference: Modified from M2.7.4 ISS Mono pool Table 2.2.2 and M5.3.5.1 ECZTRA 3 (v 24) CTR Tables 7.35 to 7.36

Panel 137 トラロキヌマブの投与で Week 16 時にレスポナーであった被験者をその後 Q2W 投与および Q4W 投与ならびにプラセボに再無作為化したときの有害事象の比較 - PT 別 - 単剤投与プールおよび ECZTRA 3 試験 - 安全性解析対象集団

Tralokinumab 16-week responders						Placebo 16-week responders
Number of subjects Exposure	Monotherapy pool			ECZTRA 3		ECZTRA 3
	Q2W N=159 PYE= 84.7	Q4W N= 165 PYE= 87.7	Placebo N= 81 PYE= 38.2	Q2W+TCS N= 69 PYE= 21.5	Q4W+TCS N= 69 PYE= 20.7	Placebo N= 41 PYE= 12.3
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total subjects reporting one or more events	116 (73.0)	109 (66.1)	57 (70.4)	49 (71.0)	41 (59.4)	26 (63.4)
Common AEs reported by ≥5.0% of tralokinumab Week 16 responders^a						
アトピー性皮膚炎	24 (15.1)	28 (17.0)	22 (27.2)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (4.9)
上咽頭炎	22 (13.8)	27 (16.4)	12 (14.8)	12 (17.4)	8 (11.6)	6 (14.6)
上気道感染	15 (9.4)	11 (6.7)	4 (4.9)	7 (10.1)	3 (4.3)	2 (4.9)
頭痛	8 (5.0)	4 (2.4)	3 (3.7)	2 (2.9)	5 (7.2)	1 (2.4)
口腔ヘルペス	2 (1.3)	3 (1.8)	1 (1.2)	3 (4.3)	4 (5.8)	1 (2.4)
悪心	0	1 (0.6)	1 (1.2)	3 (4.3)	4 (5.8)	0
AESIs^{b,c}						
Eye disorder AESIs (conjunctivitis, keratoconjunctivitis, keratitis)	16 (10.1)	10 (6.1)	5 (6.2)	5 (7.2)	1 (1.4)	2 (4.9)
Skin infections requiring systemic treatment	4 (2.5)	3 (1.8)	1 (1.2)	0	0	0
Other safety areas of interest^{b,d}						
Injection site reactions	21 (13.2)	16 (9.7)	2 (2.5)	8 (11.6)	5 (7.2)	0
Medication errors	3 (1.9)	0	1 (1.2)	0	2 (2.9)	1 (2.4)
Severe infections (Any infection requiring treatment with parenteral antibiotics)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (1.2)	1 (1.4)	0	0

Abbreviations: AESI = AEs of special interest; N = number of subjects; n = number of subjects with events; PYE = patient years of exposure; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; % = proportion of subjects with events.

Notes: **a** = Conjunctivitis and injection site reactions were more common when part of the grouped MedDRA searches. These are therefore included under AESI and Other safety areas of interest instead. **b** = events reported by ≥3 subjects in a trial. **c** = AESIs captured by Investigator via AESI form. **d** = Other safety areas of interest captured via MedDRA search. MedDRA version 24.0.

Cross-reference: Modified from M2.7.4 ISS Mono pool Tables 2.2.2, 3.2.6, 3.2.11, 3.7.9, 3.7.15, and 3.7.24; and M5.3.5.3 AD pool Tables 3.16.17, 3.16.18, 3.16.33, 3.16.34, 3.16.43, and 3.16.44; M5.3.5.1 ECZTRA 3 (v 24) Tables 7.35, 7.36, 7.69, 7.70, 7.81, 7.82, 7.83, and 7.84

有害事象（日本人被験者）

日本人被験者におけるトラロキヌマブの安全性プロファイルの用量反応性を評価するため、Q2W と Q4W（ECZTRA 1 試験）を比較した結果、顕著なパターンはなかった。日本人被験者の

維持投与期間の各投与群における被験者数は少なく、また各投与群の総曝露量も少ないため、この期間の AE データの解釈は慎重に行う必要がある。

よくみられる AE（10%以上）を SOC 別に Panel 72 に、よくみられる PT, AESI および他の注目すべき安全性領域を Panel 138 に示す。

Panel 138 トラロキヌマブレスポンドー（Q2W 投与および Q4W 投与）と
プラセボレスポンドー間の有害事象の比較 - PT 別 - J-ECZTRA 1

	Tralokinumab 16-week responders			
	Monotherapy pool			Placebo 16-week responders
Number of subjects Exposure	Q2W N=11 PYE= 6.5 n (%)	Q4W N= 16 PYE= 9.9 n (%)	Placebo N= 6 PYE= 3.5 n (%)	Placebo N= 6 PYE= 2.9 n (%)
Total subjects reporting one or more events	9 (81.8)	10 (62.5)	6 (100.0)	5 (83.3)
<i>Common AEs reported by ≥10.0% of tralokinumab Week 16 responders^a</i>				
アトピー性皮膚炎	3 (27.3)	3 (18.8)	5 (83.3)	2 (33.3)
上咽頭炎	2 (18.2)	3 (18.8)	2 (33.3)	0
単純ヘルペス	2 (18.2)	1 (6.3)	0	0
<i>AESIs^{b,c}</i>				
Eye disorder AESIs (conjunctivitis, keratoconjunctivitis, keratitis)	3 (27.3)	0	1 (16.7)	0
<i>Other safety areas of interest^{b,d}</i>				
Injection site reactions	0	3 (18.8)	0	0

Abbreviations: AESI = AEs of special interest; N = number of subjects; n = number of subjects with events; PYE = patient years of exposure; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; % = proportion of subjects with events.

Notes: **a** = Conjunctivitis and injection site reactions were more common when part of the grouped MedDRA searches. These are therefore included under AESI and Other safety areas of interest instead. **b** = events reported by ≥3 subjects in a trial. **c** = AESIs captured by Investigator via AESI form. **d** = Other safety areas of interest captured via MedDRA search. MedDRA version 24.0.

Cross-reference: Modified from M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24) Table 7.32 and M2.7.4 ISS JP Table 1.7.1

臨床検査パラメータ

臨床検査パラメータにおける潜在的な用量反応性を評価した。

単剤投与プールでも、ECZTRA 3 試験でも、血液学的パラメータ（好酸球を含む、Panel 139）、生化学的パラメータ、肝機能検査または電解質に、トラロキヌマブの用量反応関係はなかった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 4.2.1～4.2.30 および M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR、表 10.14～10.32）。

Panel 139 好酸球数のベースラインから Week 52 までの変化 - 単剤投与プール - 維持投与期間
- 維持投与安全性解析対象集団

	Responders at Week 16			
	Tralokinumab			Placebo
	Tralokinumab Q2W N=159	Tralokinumab Q4W N=165	Tralokinumab placebo N=81	Placebo N=60
Eosinophils (10 ³ /μL)				
N	94	99	36	29
Mean (SD)	-0.09 (0.557)	-0.06 (0.445)	-0.12 (0.288)	-0.26 (0.428)
Median	0.00	0.00	-0.05	-0.10
(Min, Max)	-2.3;1.4	-1.4;2.1	-1.2;0.2	-1.8;0.4

07JUL2021-LEO0BXE\T_M_LAB_CHG.sas\t_m_700320_lab_wbc_chg_main

Abbreviations: N = number of subjects; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation.

Notes: Baseline refers to Week 0

Cross-reference: Modified from M2.7.4 ISS Mono pool Table 4.2.13

臨床的に意味のある可能性のある好酸球数（好酸球 $>1.5 \times 10^9/L$ および $>5.0 \times 10^9/L$ ）を示した被験者の割合は、Q2W と Q4W とで同様であった（13.8% vs. 13.3%）（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 4.2.15）。

好酸球増加症を 2.1.8.4 項（グローバルデータに基づく ADR としての好酸球増加症）および 3.3.2 項（臨床検査パラメータとしての好酸球）に詳述した。

同様に、日本人被験者においても、臨床検査パラメータ [好酸球数を含む（Panel 140）] に、用量反応関係はなかった。

Panel 140 好酸球数のベースラインから Week 52 までの変化量－J-ECZTRA 1－維持投与期間－安全性解析対象集団

	Responders at Week 16			
	Tralokinumab			Placebo
	Tralokinumab Q2W N=11	Tralokinumab Q4W N=16	Tralokinumab placebo N=6	Placebo N=6
Eosinophils (10 ⁹ /μL)				
N	6	13	4	3
Mean (SD)	-0.63 (0.91)	-0.23 (0.35)	-0.35 (0.37)	-1.03 (0.86)
Median	(-0.10)	-0.30	-0.40	-1.20
(Min, Max)	-1.9; 0.1	-0.7; 0.4	-0.7; 0.1	-1.8; 0.1

Abbreviations: N = number of subjects; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation.

Notes: Baseline refers to Week 0

Cross-reference: Modified from M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Table J.10.14

2.1.7.5 用量反応関係の要約および結論

AD 患者（単剤投与プールおよび ECZTRA 3 試験），喘息対象第 3 相試験 3 試験および第 2 相試験 2 試験を通して，一貫した用量反応性はなかった。

中等症から重症の AD 患者にトラロキヌマブ 45 mg，150 mg および 300 mg が投与された場合（D2213C00001 試験），コントロール不良な中等症から重症の持続性喘息患者に 150 mg，300 mg および 600 mg が投与された場合（MI-CP199 試験）のいずれも，明らかな用量反応性はなかった。

単剤投与プールおよび ECZTRA 3 試験の維持投与期間／継続投与期間では，投与頻度を下げた投与（Q4W）のほうが，Q2W 投与に比べ，全体的にはわずかではあるが，一貫して AE 数は減少した（単剤投与プールでは 66% vs 73%，ECZTRA 3 試験では 59% vs 71%）。これは頻度の高い Q2W 投与のほうが，Q4W 投与に比べ，「上気道感染」および注射部位関連の PT が多かったことによる。また眼障害の AESI（主に「結膜炎」に分類された）の発現頻度も，Q2W 投与のほうが Q4W 投与に比べ，一貫して高かった。

日本人対象集団に，用量反応性はみられなかった。D2213C00001 試験と単剤投与プールの維持投与期間のいずれにおいても被験者数は少なく，また各投与群の総曝露量も少なかった点に注意する必要がある。

「上気道感染」，注射部位関連の PT および「結膜炎」をグローバルデータに基づく ADR として提示した（Panel 141）。詳細を 2.1.1 項，2.1.6.8 項および 2.1.6.4 項に示した。グローバルデータに基づき特定した ADR を 2.1.8 項でまとめた。

2.1.8 トラロキヌマブと関連性のある有害事象（ADR）

本項には，グローバルデータを踏まえて，提示する ADR を記載する。

2.1.8.1 背景および方法

ADR とは、医薬品の使用によって生じる可能性があることが合理的に考えられる、望ましくない作用のことであり、医薬品の薬理作用の一部として生じる作用または発生が予期されないこともある作用と定義される。すなわち、医薬品の使用中に観察された、投与下に発現したすべての AE は、必ずしも ADR ではなく、IMP と AE 発現との間に、因果関係の可能性が合理的に考えられる AE のみ、ADR となる。

AD プールは、AD を対象としたトラロキヌマブの臨床開発プログラムにおいて、安全性解析対象集団としては十分大きい集団であることから、ADR の主要評価は、AD プールを基に行った。さらに単剤投与プールを用い、トラロキヌマブ単剤投与集団での AE の頻度を評価した。また試験間の結果の一貫性を評価するため、3 つの第 3 相試験（ECZTRA 1～3 試験）を個別に、ADR を評価した。初期投与期間以降は、試験ごとにデザインが異なることから（維持投与期間の長さなど）、潜在的な交絡因子の影響を抑えるために、ADR の主要評価は、初期投与期間（Week 16 まで）を対象とした。また初期投与期間には、有効性の解析に使用された無作為化期間に対応する安全性成績も得られている。単剤投与プールでは、52 週間の投与期間にみられた AE も評価し、トラロキヌマブの長期投与期間中に発現する可能性のある ADR を特定した。

ベースライン後に報告された可能性のある ADR を次の体系的な方法でスクリーニングした：

- 全体の発現頻度が 1%以上で、発現頻度がトラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ 1%ポイント以上高い AE の評価
- あらかじめ定義した AESI およびその他の注目すべき安全性領域で特定された AE で、発現頻度がトラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高い AE の評価
- 発現頻度が 1%未満のその他の AE で、発現頻度が、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高い AE の評価

このスクリーニングの特異性には限界があり、安全性データセット中の多くの AE 発現頻度は、プラセボ投与群のほうが、トラロキヌマブ投与群に比べ高かったことに注意する必要がある。したがって、投与下で発現した AE のうち、上記の潜在的な ADR の基準に一致するすべての AE を、以下を考慮して、薬剤との潜在的な因果関係を検討した：

- トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群の発現頻度の投与群間差が、安全性解析対象集団（AD プールでは Week 16 まで、単剤投与プールでは Week 52 まで）および個別の第 3 相試験（ECZTRA 1, 2 および 3）の間で一貫してみられるか
- 潜在的な ADR が、薬剤の薬理学的特性や投与経路と一致しているか
- 潜在的な ADR をよりよく説明できる別の原因やその他の考慮事項がないか（ハチに刺された後のアナフィラキシーや食物アレルギーなど）

2.1.8.2 よくみられる AE の検討による ADR の特定

AD プールで、1%以上の発現頻度でよくみられた AE を評価した結果、発現頻度が、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ 1%ポイント以上高かった事象（PT）は、「上咽

頭炎」，「結膜炎」，「注射部位反応」および「アレルギー性結膜炎」であった（2.1.1.1.1 項に示す）。これらの事象を以下にまとめた。

単剤投与プールでよくみられた AE を評価した結果，発現頻度が，トラロキヌマブ投与群のほうが，プラセボ投与群に比べ 1%ポイント以上高かった潜在的な ADR は，「咽頭炎」であった。維持投与期間（Week 52 まで）でも検討したが，上記以外の ADR はなかった。

上気道感染に関連する事象

AD プールの初期投与期間（Week 16 まで）の「上咽頭炎」の発現頻度は，トラロキヌマブ投与群のほうが，プラセボ投与群に比べ高かった（15.9% vs 11.6%）。同様に，感冒症状に関連する「上気道感染」（5.6% vs 4.8%），「副鼻腔炎」（1.2% vs 0.5%）および「咽頭炎」（1.1% vs 0.2%）についても，投与群間でわずかな差がみられた（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 2.1.3）。PT「上咽頭炎」，「上気道感染」および「咽頭炎」は，単剤投与プールと ECZTRA 3 試験とで一貫して，投与群間に差がみられた〔M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 2.1.2；M5.3.5.1 ECZTRA 3（v 24），表 7.2〕。AD プールでみられた「副鼻腔炎」の不均衡は，ECZTRA 3 試験の投与群間の差によるもので（2.8% vs 0.8%），単剤投与プール（0.6% vs 0.5%）および単剤投与プールの各試験（ECZTRA 1 および ECZTRA 2 試験）では，差はなかった（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 7.2；M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR，表 7.2）。試験で結果にばらつきがあり，AD プールの投与群間の差も小さいことから，「副鼻腔炎」は ADR とは判断しない。

AD プールの初期投与期間に，両投与群でみられた上気道感染（「上咽頭炎」，「上気道感染」および「咽頭炎」）のほぼ 3 分の 2〔トラロキヌマブ投与群：67%（428 件中 287 件），プラセボ投与群：68%（133 件中 91 件）〕が，感冒として報告された（LLT「感冒（Common cold）」，「感冒（Cold）」，「感冒症状」および「頭部感冒」）（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 3.5.45）。AD 対象試験の全投与期間（Week 52 まで）で，上気道感染の大半（80%超え）は軽度分類され，SAE，重度の事象またはトラロキヌマブ投与の完全な中止に至った事象はなく，試験終了時にはほとんどの被験者（94%超え）が回復した（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 3.5.39，3.16.37 および 3.16.38；M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 3.7.37；M5.3.5.3 ISS AD プール，Listing 1.3.17）。

感冒に関連する 3 用語（「上咽頭炎」，「上気道感染」および「咽頭炎」）は，試験間およびデータプール間で一貫していたことから，これら 3 つの PT をまとめた上気道感染をグローバルデータに基づき ADR として提示する。

眼障害

結膜炎，角結膜炎，角膜炎に分類される眼の障害は AESI と判断される。これらの事象の詳細評価を 2.1.6.4 項に記述した。

AD プール，単剤投与プールおよび ECZTRA 3 試験の初期投与期間（Week 16 まで）で，PT「結膜炎」および「アレルギー性結膜炎」の事象は，トラロキヌマブ投与群のほうが，プラセボ投与群に比べ高頻度であった（AD プール：「結膜炎」5.4% vs 1.9%，「アレルギー性結膜炎」2.0% vs 1.1%）〔M5.3.5.3 ISS AD プール，表 2.1.3；M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 2.1.3；M5.3.5.1 ECZTRA 3（v 24），表 7.2〕。AD 対象試験の全投与期間（Week 52 まで）で，「結膜

炎」および「アレルギー性結膜炎」の事象は、いずれも非重篤で、重症度は主に軽度から中等度であり、IMPの完全な中止に至った事象はほとんどなかった（M5.3.5.3 ISS AD プール、表 3.5.43, 3.5.44, 3.16.49 および 3.16.50 ; M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 3.7.36 および 3.8.36 ; M5.3.5.3 ISS AD プール、Listing 1.3.10）。

大半（80%超）の「結膜炎」および「アレルギー性結膜炎」事象は、試験中に併用治療が行われ、試験中に消失または軽快した。初期投与期間に「結膜炎」および「アレルギー性結膜炎」が報告された被験者の半数以上に、アレルギー性結膜炎または角結膜炎の既往歴があった。単剤投与プールにおけるトラロキヌマブの長期投与期間中（Week 52 まで）、「結膜炎」および「アレルギー性結膜炎」の 100 PYE あたりの発現率は、初期投与期間と比較して、トラロキヌマブ Q2W 投与群では低かったことから、長期投与により、結膜炎の発現リスクが高まることはない（初期投与期間と維持投与期間：「結膜炎」100 PYE あたり 20.0 件 vs 13.0 件、「アレルギー性結膜炎」100 PYE あたり 8.2 件 vs 5.9 件）（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 3.6.43 および 3.7.39）。

試験間およびデータプール間で一貫性がみられたことから、「結膜炎」および「アレルギー性結膜炎」をグローバルデータに基づき ADR として提示する。

AD プールの初期投与期間で、角膜炎および角結膜炎に分類された眼障害の AESI は、ほとんどなかった（トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群：角膜炎 0.2% vs 0.2%，角結膜炎 0.3% vs 0.0%）（M5.3.5.3 ISS AD プール、表 3.1.14）。PT レベルでは、AD プールの初期投与期間（16 週間）において、両投与群間で「角膜炎」事象にわずかではあるが、一貫した不均衡がみられた〔トラロキヌマブ投与群：0.5%（8 件）vs プラセボ投与群：0.0%〕（M5.3.5.3 ISS AD プール、表 2.1.2）。角結膜炎として報告された事象（報告用語および下層の用語）も、MedDRA で PT の「角膜炎」としてコード化されており、このうち 4 件は、治験担当医師は角結膜炎（AESI）に分類したことに注意すべきである。AD 対象試験の全投与期間を通じて（Week 52 まで）、いずれの「角膜炎」（PT）事象も非重篤で、重症度は軽度から中等度で、IMP の完全な中止に至った事象はなく、被験者の大半が回復した。これらの事象の大半は、眼科医により角膜炎／角結膜炎として診断された（M5.3.5.3 ISS AD プール、Listing 1.3.10）。単剤投与プールにおけるトラロキヌマブの長期投与期間中（Week 52 まで）の「角膜炎」の 100 PYO あたりのお発現率は、初期投与期間と比較して、トラロキヌマブ Q2W 投与群では低く、長期投与により、「角膜炎」の発現リスクが高まることはない（初期投与期間 vs 維持投与期間で 100 PYO あたり 1.7 件 vs 1.2 件）（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 2.1.2 および 2.2.2）。「角膜炎」は単剤投与プール、ECZTRA 1 試験、ECZTRA 2 試験および ECZTRA 3 試験で一貫してみられたが、投与群間差はわずかであった。さらに AD プールと単剤投与プールにおける「角膜炎」の発現率は、重度の AD 患者集団の背景発現率と比較して約 10 倍であった（それぞれ 100 PYO あたり 1.7 件、1,000 患者年あたり 1.41 件）（Thyssen et al. 2017）。全試験およびデータプールで「角膜炎」の 100 PYE あたりの発現率に、一貫した不均衡がみられ、また予想される 100 人年あたりの背景発現率と比べて高かったことから、「角膜炎」をグローバルデータに基づき ADR として提示する。

AD プールで、この他にみられた低頻度の眼障害としてみられた PT「眼乾燥」（トラロキヌマブ投与群：1.0% vs プラセボ投与群：0.6%）、「眼瞼炎」（トラロキヌマブ投与群：0.8% vs プ

ラセボ投与群：0.3%）および「眼そう痒症」（トラロキヌマブ投与群：0.6% vs プラセボ投与群：0.2%）に、投与群間にわずかな差がみられた（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 2.1.2）。「眼乾燥」でみられた差は，ECZTRA 3 試験の投与群間差によるもので（6 件 vs 0 件，2.0% vs 0.0%），単剤投与プールでは，このような差はなかった（0.9% vs 0.8%）。「眼瞼炎」および「眼そう痒症」の投与群間差は，ECZTRA 2 試験と ECZTRA 3 試験でのみみられ，ECZTRA 1 試験ではみられなかった。この結果，単剤投与プールにおけるトラロキヌマブ投与群およびプラセボ投与群の差は「眼瞼炎」では小さくなり（0.9% vs 0.5%），「眼そう痒症」では投与群間差はなかった（0.4% vs 0.3%）（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 2.1.2；M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 7.2；M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR，表 7.2；M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，表 7.2）。第 3 相試験の間で結果にばらつきがあったこと，および投与群間差が AD プール全体では小さかったことから，「眼乾燥」，「眼瞼炎」および「眼そう痒症」はグローバルデータに基づき ADR とはしなかった。

注射部位反応

AD プールの初期投与期間（Week 16 まで）の PT「注射部位反応」の発現頻度は，トラロキヌマブ投与群のほうが，プラセボ投与群に比べ高かった（3.5% vs 0.3%）（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 2.1.3）。注射部位反応に関連するすべての事象を MedDRA 検索しても，HLT「注射部位反応」に含まれる事象の発現頻度は，トラロキヌマブ投与群のほうが，プラセボ投与群に比べ高く（7.2% vs 3.0%），投与群間差がみられた。AD 対象試験の全投与期間を通じて（Week 52 まで），注射部位反応のほとんどが軽度または中等度であり，トラロキヌマブ投与の完全な中止に至った事象はごく少数であった（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 3.5.41，3.16.41 および 3.16.42；M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 3.7.8 および 3.8.8）。トラロキヌマブ投与群で報告された注射部位反応のほとんどが，短期間で消失し，回復した（M5.3.5.3 ISS AD プール，Listing 1.3.14。詳細を 2.1.6.8 項に示す）。

注射部位反応（HLT）の発現頻度は，トラロキヌマブ投与群のほうが，プラセボ投与群に比べ高かった。この発現傾向は，単剤投与プールと ECZTRA 3 試験を含め，すべての AD 対象試験で，一貫してみられた（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 3.5.42；M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 3.6.39；M5.3.5.3 ISS AD プール，表 3.15.28）。「注射部位紅斑」も HLT「注射部位反応」で特定されており，発現頻度は一貫してトラロキヌマブ投与群のほうが，プラセボ投与群に比べ高かった（AD プール：0.7% vs 0.3%，単剤投与プール：1.0% vs 0.5%）。

HLT「注射部位反応」に含まれる PT「注射部位反応」，「注射部位紅斑」および他の関連する用語をグローバルデータに基づき ADR として提示する。

2.1.8.3 AESI および他の注目すべき事象の検討

あらかじめ規定した AESI と 2.1.6 項に記述した他の注目すべき事象について解析したところ，AD プールにおける発現頻度は，トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群とで同等，またはトラロキヌマブ投与群のほうが，プラセボ投与群に比べ低かった。これらの事象には，全身療法が必要な皮膚感染，ヘルペス性状湿疹，重度および重篤な感染症，非経口抗生剤による治療を要する感染症，2 週間を超える経口抗生剤／抗ウイルス薬／抗真菌薬による治療を要する感染症，

臨床的な内部寄生虫感染、結核、悪性腫瘍、アナフィラキシー、重度のアレルギー反応、免疫複合体病、投薬過誤、自殺傾向、注目すべき CV 事象およびまれな事象が含まれる。これらのカテゴリの中に、グローバルデータに基づき、ADR とされる事象はなかった。

2.1.8.2 項に記述したように、AESI として解析した結膜炎および角膜炎ならびに注目すべき事象として評価した注射部位反応（眼障害は 2.1.6.4 項、注射部位反応は 2.1.6.8 項に示す）をトラロキヌマブのグローバルデータに基づく ADR として提示する。

単純ヘルペス感染

日和見感染の MedDRA 検索（2.1.6.3 項に示す）の結果、「単純ヘルペス」で、投与群間にわずかな差がみられた。以下に詳細な評価をまとめた。

AD プールの初期投与期間（Week 16 まで）に報告された PT「単純ヘルペス」事象の発現頻度は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べわずかに高く（1.3% vs 0.9%）、単剤投与プールでは、投与群間差は、より大きかった（1.6% vs 0.8%。100 PYE あたり 6.5 件 vs 3.5 件）（M5.3.5.3 ISS AD プール、表 2.1.3；M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 2.1.3）。単剤投与プールの維持投与期間および非盲検投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群の 100 PYE あたりの発現率（維持投与期間および非盲検投与期間でそれぞれ 100 PYE あたり 2.4 件および 5.1 件）は、初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群に比べ低い、または同程度であった [M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 2.2.2（維持投与期間）および 2.3.2（非盲検投与期間）]。対照的に AD プールでも単剤投与プールでも、初期投与期間の「口腔ヘルペス」の発現頻度は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ低かった（AD プール：0.8% vs 1.6%、単剤投与プール：0.8% vs 2.0%）。「単純ヘルペス」事象のほとんどが軽度で、重度または重篤な事象はなかった（M5.3.5.3 ISS AD プール、Listing 1.3.7）。「ヘルペス性状湿疹」は、AD 患者でよくみられる広範囲の播種性単純ヘルペスウイルス感染で、トラロキヌマブの AESI であるが、初期投与期間の発現頻度は、AD プールでも単剤投与プールでも、一貫してトラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ低かった。曝露で調整した事象の発現率は、トラロキヌマブの長期投与期間（Week 52 まで）でも低かった（ヘルペス性状湿疹の詳細を 2.1.6.2 項に示す）。

単純ヘルペスウイルスに関する事象報告の傾向に一貫性がないこと（PT「口腔ヘルペス」および「ヘルペス性状湿疹」の発現頻度は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ低いなど）、PT「単純ヘルペス」として報告された事象の投与群間差は小さいこと、および事象が軽度であることから、「単純ヘルペス」はグローバルデータに基づき ADR とはしない。

2.1.8.4 頻度の低い AE の検討

発現頻度が 1%未満で、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ発現頻度が高かった AE（PT）として、AD プールの初期投与期間では「好酸球増加症」および「浮動性めまい」、単剤投与プールでは「皮膚乳頭腫」が評価された。これらを以下に詳述した。

好酸球増加症

AD プールの初期投与期間（Week 16 まで）で、PT「好酸球増加症」の発現頻度は、トラロキシマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高かった（0.9% vs 0.3%）。またこれに関連する SOC「臨床検査」の PT「好酸球数増加」は、トラロキシマブ投与群でのみ報告された

（0.5%）。いずれの PT（「好酸球増加症」および「好酸球数増加」）も、AD 対象試験全体での報告は少数であったが、発現頻度は、AD プール、単剤投与プールおよび ECZTRA 3 試験で一貫して、トラロキシマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高かった [M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 2.1.2 ; M2.7.4 ISS 単剤投与プール, 表 2.1.2 ; M5.3.5.1 ECZTRA 3 (v 24) , 表 7.2]。Week 52 までの投与期間（単剤投与プール）で、トラロキシマブ Q2W 投与群の事象の曝露で調整した発現率は、初期投与期間に比べ低く、事象の経時的な蓄積はなかった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール, 表 2.2.2 および 2.3.2）。好酸球増加症事象の大半（PT「好酸球増加症」および「好酸球数増加」）は軽度または中等度で、SAE、重度の事象および IMP の完全な中止に至った事象はほとんどなく、大半の被験者が試験中に回復または軽快した。

臨床検査データを評価すると、投与初期では、トラロキシマブ投与群では、プラセボ投与群に比べ、好酸球数のわずかな増加がみられたが、投与継続中に、トラロキシマブ投与群の平均好酸球数は、ベースラインまで減少した。安全性プロファイルは、好酸球増加症がみられた被験者とすべての被験者とで同等であった。現在のところ、好酸球数増加の機序は不明であるが、トラロキシマブ投与群では一貫した不均衡が報告された。したがって、PT「好酸球増加症」および「好酸球数増加」をまとめて「好酸球増加症」とし、グローバルデータに基づき ADR として提示する。

好酸球に関する詳細を 3.3.2 項に記述した。

浮動性めまい

PT「浮動性めまい」の発現頻度は、AD プールの初期投与期間（Week 16 まで）では、トラロキシマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べわずかに高かった（0.9% vs 0.5%）。しかしこの不均衡は、ECZTRA 3 試験でみられた投与群間差によるもので（1.6% vs 0.0%, 4 件 vs 0 件）、単剤投与プールでは投与群間差はなかった（0.9% vs 0.8%） [M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 2.1.2 ; M2.7.4 ISS 単剤投与プール, 表 2.1.2 ; M5.3.5.1 ECZTRA 3 (v 24) , 表 7.2]。事象のほとんどが軽度で、重度または重篤な事象はなく、IMP の一時的または完全な中止に至った事象もなかった。

AD プールでみられた「浮動性めまい」の投与群間差は小さく、この差は ECZTRA 3 試験の結果によるものであることを踏まえ、「浮動性めまい」はグローバルデータに基づき、ADR として提示しない。

皮膚乳頭腫

PT「皮膚乳頭腫」として報告された事象の発現頻度は、単剤投与プールの初期投与期間（Week 16 まで）では、トラロキシマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高かった（1.0%

vs 0.3%）。しかし、AD プールでは投与群間差は明らかではなく（0.6% vs 0.4%）、ECZTRA 3 試験では、いずれの試験期間でも、トラロキヌマブ投与群では「皮膚乳頭腫」事象はなかった [M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 2.1.2 ; M2.7.4 ISS 単剤投与プール, 表 2.1.2 ; M5.3.5.1 ECZTRA 3 (v 24), 表 7.96]。「皮膚乳頭腫」事象の発現は、全投与期間にわたっており、特定の発現傾向や経時的な事象の集積はなかった (M5.3.5.1 ECZTRA 1 (v 24), Listing 7.1 ; M5.3.5.1 ECZTRA 2, Listing 7.1 ; M5.3.5.1 ECZTRA 5, Listing 7.1 ; M5.3.5.1 D2213C00001 (v 24), Listing 7.1)。単剤投与プールでは、トラロキヌマブ Q2W の長期投与中 (Week 52 まで)、「皮膚乳頭腫」事象の報告はほとんどなく、100 PYE あたりの発現率は、初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群に比べ低かった (初期投与期間, 維持投与期間, 非盲検投与期間で 100 PYE あたり 3.7 件 vs 0.0 件 vs. 2.0 件) (M2.7.4 ISS 単剤投与プール, 表 2.2.2 および 2.3.2)。ほとんどの事象は軽度で、重度または重篤な事象はなく、IMP の一時的または完全な中止に至った事象もなかった。

PT「皮膚乳頭腫」の報告に一貫性はなく、発現までに明らかな遅延もなく、報告された事象も軽度であったことから「皮膚乳頭腫」はグローバルデータに基づき、ADR として提示しない。

2.1.8.5 トラロキヌマブと関連性のある有害事象のまとめと結論 –グローバルデータ

AD プールで、ADR としてグローバルデータに基づき特定されたすべての AE の評価を、MedDRA の SOC 別および頻度別に Panel 141 に提示する。

Panel 141 プラセボ対照試験でトラロキヌマブを投与した被験者（TCS を併用した場合と併用しない場合を含む）についてグローバルデータに基づき特定された ADR - SOC 別および頻度別 - AD プール

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

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

Notes: **a** = frequencies for ADRs are listed using the following categories: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$); very rare ($< 1/10000$); **b** = grouped term based on the PTs 'nasopharyngitis', 'upper respiratory tract infection', and 'pharyngitis'; **c** = of the upper respiratory tract infections 67% in the tralokinumab group and 68% in the placebo group were events of common cold; **d** = grouped term based on the PTs 'eosinophilia' and 'eosinophil count increased'; **e** = grouped term based on all events within the MedDRA HLT 'injection site reactions'

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS AD pool Tables 2.1.2, 3.5.15, 3.5.40, 3.5.42, 3.5.44, and 3.5.45

2.2 個別有害事象の叙述による説明

2.2.1 グローバルデータ

ECZTRA 1, 2, 3 および 5 試験の死亡およびその他の SAE についての叙述は、個々の CTR および補遺に記述した (Panel 142)。M2.7.4 Appendix A に AD プール（全用量）に記載された叙述について、叙述カテゴリ、被験者 ID、PT および投与群ごとに分類して概要を記載し、個々の叙述へのハイパーリンクを示す。

IMP の完全な中止に至った AE および AESI について収集した追加情報の一覧は M5.3.5.3 ISS AD プール, Listing 1.2.2 および 1.3.1~1.3.17 にそれぞれ記述した。

D2213C00001 試験については、死亡、その他の SAE および IMP の完全な中止に至った AE について叙述した。

Panel 142 トラロキヌマブを用いて実施された第2相および第3相の完了した5試験に関する
個々のCTRに記載されている叙述および一覧表の概要

Trial ID	Narratives for deaths and SAEs	Listings related to AEs leading to permanent discontinuation of IMP	AESIs
ECZTRA 1	M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Section 15 ECZTRA 1 CTR Addendum Section 5	M5.3.5.3 ISS AD pool Listings 1.2.2, 1.2.3, 1.1.1 and 1.1.2	M5.3.5.3 ISS AD pool Listings 1.3.1 to 1.3.17
ECZTRA 2	M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR Section 14 ECZTRA 2 CTR Addendum Section 4	M5.3.5.3 ISS AD pool Listings 1.2.2, 1.2.3, 1.1.1 and 1.1.2	M5.3.5.3 ISS AD pool Listings 1.3.1 to 1.3.17
ECZTRA 3	M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Section 14 ECZTRA 3 CTR Addendum Section 7	M5.3.5.3 ISS AD pool Listings 1.2.2, 1.2.3, 1.1.1 and 1.1.2	M5.3.5.3 ISS AD pool Listings 1.3.1 to 1.3.17
ECZTRA 5	M5.3.5.1 ECZTRA 5 CTR Section 14 ECZTRA 5 CTR Addendum Section 5	M5.3.5.3 ISS AD pool Listings 1.2.2, 1.2.3, 1.1.1 and 1.1.2	M5.3.5.3 ISS AD pool Listings 1.3.1 to 1.3.17
Dose-finding trial	M5.3.5.1 D2213C00001 CTR Section 14.3.3	M5.3.5.1 D2213C00001 CTR Section 14.3.3 (narratives)	NA

Abbreviations: AE = adverse event; AESI = adverse events of special interest; CTR = clinical trial report;
IMP = investigational medicinal product; NA = not applicable; SAE = serious adverse event

2.2.2 日本人被験者

J-ECZTRA 1, J-D2213C00001 および J-ECZTEND における死亡, SAE の叙述, ならびに SAE および IMP の完全な中止に至った AE の一覧が記載されている箇所を Panel 143 に示す。また, 日本人の叙述はすべて M2.7.6 に記載する。ECZTRA 8 試験では, 死亡, SAE, または IMP の完全な投与中止に至る AE がなかったため, 本試験ではこれらの事象に関する叙述および一覧表は提出されていない。

Panel 143 日本人被験者に関する試験別の叙述および一覧表の概要

Trial ID	Narratives for death and SAEs	Listings of SAEs	Listings of AEs leading to permanent discontinuation of IMP
J-ECZTRA 1	M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Section 15, M2.7.6	M5.3.5.1 ECZTRA 1 (v 24) Listing 7.3	M5.3.5.1 ECZTRA 1 (v 24) Listing 7.11
J-ECZTEND	M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR Section 14 M2.7.6	M5.3.5.2 J-ECZTEND (v 24) Listing 7.3	M5.3.5.2 J-ECZTEND (v 24) Listing 7.10
J-dose-finding trial	NA ^a	NA ^a	M5.3.5.1 D2213C00001 (v 24) Listing 7.10

Abbreviations: AE = adverse event; IMP = investigational medicinal product; SAE = serious adverse event; NA = not applicable

Notes: a = no cases

3 臨床検査値の評価

3.1 背景および方法

臨床検査には、生化学検査、血液検査および ADA が含まれる。方法の詳細を 1.1.3.1.2 項に示す。

D2213C00001 試験、ECZTRA 試験および J-ECZTEND の中央検査機関における生化学、血液検査および血清検査パラメータに使用されている正常基準範囲は個別の CTR に記載する。

3.2 生化学

評価した生化学的パラメータは以下のとおりである：

- 電解質：ナトリウム、カリウム、カルシウム
- 腎機能パラメータ：クレアチニン、尿素窒素、アルブミン、タンパク質
- 脂質：コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド
- その他の生化学的パラメータ：グルコース（非空腹時）、LDH、IgE
- 肝臓パラメータは 3.2.2 項に記述する。

3.2.1 経時的な平均値、臨床的に重要な可能性のある値およびベースラインからのシフト

グローバルデータ

AD プール（ECZTRA 試験のみ）、単剤投与プールおよび ECZTRA 3 試験全体で、生化学的パラメータ（電解質、腎機能、脂質およびその他の生化学的パラメータ）のベースライン時の平均値は、IgE、LDH および LDL コレステロールを除いて正常基準範囲内であった。ベースライン値は、トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群との間でわずかな差があった。

AD プール（ECZTRA 試験のみ）、単剤投与プールおよび ECZTRA 3 試験の生化学的パラメータの概要を Panel 144 および Panel 145 に示す。

バイオマーカーである LDH および IgE を M2.7.2 および M5.3.5.1 ECZTRA 1 試験、バイオマーカー分析報告書、4.2 項に記載した。

AD プール（ECZTRA 試験のみ）の初期投与期間、単剤投与プール（初期投与期間、維持投与期間および非盲検投与期間）および ECZTRA 3 試験（初期投与期間および継続投与期間）で、ベースラインから投与期間終了時まで、生化学的パラメータの平均値に、臨床的に意味のある経時的な変化はなかった。

AD プール（ECZTRA 試験のみ）でみられた臨床的に意味のある可能性のある生化学検査値（電解質、腎機能および肝機能、脂質ならびにその他の生化学的パラメータ）を M5.3.5.3 ISS AD プール、表 4.1.17 に要約した。

PCSV は平均プロットを反映する。PCSV がみられた被験者の割合は、トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群とで同等であった（M5.3.5.3 ISS AD プール、表 4.1.17）。

ベースラインからの生化学的パラメータの変化を示すシフト表から、投与群間に明らかな違いはなかった。AD プール（ECZTRA 試験のみ）、単剤投与プール（初期投与期間、維持投与期間および非盲検投与期間）および ECZTRA 3 試験（初期投与期間）でも、投与群間に明らかな違いはなく、上記の平均変化の結果と一致していた。

日本人データ

J-ECZTRA 1 において、日本人被験者に見られた生化学的パラメータの個々の変化、および重要な可能性のある生化学検査値は、ECZTRA 1 試験全体集団の結果と一致した（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR、12.4.2.1 項～12.4.2.3 項）。

全体として、J-ECZTEND における生化学的パラメータ値の平均値および中央値からの変化は、投与期間中、正常範囲内にあるか、または正常範囲内のわずかな変動であり、ベースラインから投与期間終了時まで、臨床的に意味のある変化はなかった（M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR、9.4.2 項）。

ECZTRA 8 試験では、ベースラインから投与期間終了まで、臨床的に意味のある生化学的パラメータの変化は、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群およびプラセボ + TCS 投与群いずれにおいても観察されなかった。また、PCS 生化学検査値の分布の傾向にも投与群間で明らかな差は認められなかった（M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR、11.4.2 項）。ECZTRA 8 試験で観察された臨床検査パラメータの変化は、ECZTRA 3 試験で観察された変化と同様であった。

J-D2213C00001 では、血液生化学検査の異常が見られた被験者数は極めて少なかった。またベースライン後に見られたいずれの変化も、基準値範囲と比べ、臨床的に意味があるとは判断されなかった（M5.3.5.1 D2213C00001 CTR、12.4.2.2 項）。

AD プール（ECZTRA 試験のみ）および単剤投与プール、ECZTRA 3 試験、ならびに日本人被験者を対象とした試験における生化学的パラメータの概要を Panel 144、Panel 145 および Panel 146 に示す。

Panel 144 生化学的パラメータの概要 - AD プールおよび単剤投与プール

	Output type	Location
AD pool - (ECZTRA 1, 2, 3, and 5 trials only) - initial treatment period		
	Mean and median biochemistry parameters (electrolytes, renal function, lipids and other) by visit	M5.3.5.3 ISS AD pool Tables 4.1.1 to 4.1.4
	Change in biochemistry parameters (electrolytes, renal function, lipids and other) by visit	M5.3.5.3 ISS AD pool Tables 4.1.8 to 4.1.11
	Summary of PCS biochemistry values	M5.3.5.3 ISS AD pool Tables 4.1.17 to 4.1.18
	Biochemistry shift tables	M5.3.5.3 ISS AD pool Tables 4.1.19 to 4.1.21
	Boxplot of biochemistry parameters	M5.3.5.3 ISS AD pool Figures 4.2.1 to 4.2.19
	Mean plots of biochemistry parameters	M5.3.5.3 ISS AD pool Figures 4.2.37 to 4.2.55
	Mean change plots of biochemistry parameters	M5.3.5.3 ISS AD pool Figures 4.2.73 to 4.2.91
Monotherapy pool - initial treatment period		
	Mean and median biochemistry parameters (electrolytes, renal function, lipids and other) by visit	M2.7.4 ISS Mono pool Tables 4.1.1 to 4.1.4
	Change in biochemistry parameters (electrolytes, renal function, lipids and other) by visit	M2.7.4 ISS Mono pool Tables 4.1.8 to 4.1.11
	Summary of PCS biochemistry values	M2.7.4 ISS Mono pool Tables 4.1.17 to 4.1.18
	Biochemistry shift tables	M2.7.4 ISS Mono pool Tables 4.1.19 to 4.1.21
	Boxplot of biochemistry parameters	M2.7.4 ISS Mono pool Figures 4.4.1 to 4.4.19
	Mean plots of biochemistry parameters	M2.7.4 ISS Mono pool Figures 4.4.73 to 4.4.91
	Mean change plots of biochemistry parameters	M2.7.4 ISS Mono pool Figures 4.4.145 to 4.4.163
Monotherapy pool - maintenance treatment period		
	Mean and median biochemistry parameters (electrolytes, renal function, lipids and other) by visit	M2.7.4 ISS Mono pool Tables 4.2.1 to 4.2.4
	Change in biochemistry parameters (electrolytes, renal function, lipids and other) by visit	M2.7.4 ISS Mono pool Tables 4.2.8 to 4.2.11
	Summary of PCS biochemistry values	M2.7.4 ISS Mono pool Table 4.2.16
	Biochemistry shift tables	M2.7.4 ISS Mono pool Tables 4.2.17 to 4.2.19
	Boxplot of biochemistry parameters	M2.7.4 ISS Mono pool Figures 4.4.37 to 4.4.55
	Mean plots of biochemistry parameters	M2.7.4 ISS Mono pool Figures 4.4.109 to 4.4.127
	Mean change plots of biochemistry parameters	M2.7.4 ISS Mono pool Figures 4.4.181 to 4.4.199
Monotherapy pool - open-label treatment period		
	Mean and median biochemistry parameters (electrolytes, renal function, lipids and other) by visit	M2.7.4 ISS Mono pool Tables 4.3.1 to 4.3.4
	Change in biochemistry parameters by visit	M2.7.4 ISS Mono pool Tables 4.3.9 to 4.3.12
	Summary of PCS biochemistry values	M2.7.4 ISS Mono pool Table 4.3.18
	Biochemistry shift tables	M2.7.4 ISS Mono pool Tables 4.3.19 to 4.3.21

Abbreviations: PCS = potentially clinically significant

Panel 145 生化学的パラメータの概要 - ECZTRA 3 試験

ECZTRA 3 - initial treatment period		
	Mean and median biochemistry parameters (electrolytes, renal function, lipids and other) by visit	M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Table 10.7
	Change in biochemistry parameters (electrolytes, renal function, lipids and other) by visit	M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Table 10.8
	Summary of PCS biochemistry values	M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Table 10.9
	Biochemistry shift tables	M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Tables 10.10 to 10.12
	Box plots of biochemistry parameters	M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Figures 10.56 to 10.74
	Mean plots of biochemistry parameters	M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Figures 10.128 to 10.146
	Mean change plots of biochemistry parameters	M5.3.5.3 ISS AD pool Figures 4.8.1 to 4.8.19
ECZTRA 3 - maintenance treatment period		
	Mean and median biochemistry parameters (electrolytes, renal function, lipids and other) by visit	M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Tables 10.22 to 10.23
	Change in biochemistry parameters (electrolytes, renal function, lipids and other) by visit	M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Tables 10.24 to 10.25
	Summary of PCS biochemistry values	M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Table 10.26
	Biochemistry shift tables	M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Tables 10.27 to 10.32
	Box plots of biochemistry parameters	M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Figures 10.92 to 10.110
	Mean plots of biochemistry parameters	M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Figures 10.164 to 182
	Mean change plots of biochemistry parameters	M5.3.5.3 ISS AD pool Figures 4.8.37 to 4.8.55

Abbreviations: PCS = potentially clinically significant

Panel 146 生化学的パラメータの概要－日本人被験者

	Output type	Location
J-ECZTRA 1 - initial treatment period		
	Mean and median biochemistry parameters (electrolytes, renal function, lipids and other) by visit	M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Tables J10.7
	Change in biochemistry parameters (electrolytes, renal function, lipids and other) by visit	M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Tables J10.8
	Summary of PCS biochemistry values	M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Tables J10.9
	Biochemistry shift tables	M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Tables J10.10-12
	Boxplot of biochemistry parameters	M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Figures J10.60-78
J-ECZTRA 1 - maintenance treatment period		
	Mean and median biochemistry parameters (electrolytes, renal function, lipids and other) by visit	M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Tables J10.19
	Change in biochemistry parameters (electrolytes, renal function, lipids and other) by visit	M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Tables J10.20
	Summary of PCS biochemistry values	M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Tables J10.21
	Biochemistry shift tables	M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Tables J10.22-24
	Boxplot of biochemistry parameters	M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Figures J10.96-114
J-ECZTRA 1 – open-label treatment period		
	Mean and median biochemistry parameters (electrolytes, renal function, lipids and other) by visit	M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Tables J10.31
	Change in biochemistry parameters (electrolytes, renal function, lipids and other) by visit	M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Tables J10.32
	Summary of PCS biochemistry values	M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Tables J10.33
	Biochemistry shift tables	M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Tables J10.34-36
J-dose-finding trial		
	Mean and mean changes in biochemistry parameters (liver parameters, electrolytes, and chemistry) by visit	M5.3.5.1 D2213C00001 CTR Section 14, Japanese Tables 14.3_2.5.3 to 2.5.5
	Biochemistry shift tables	M5.3.5.1 D2213C00001 CTR Section 14, Japanese Tables 14.3_2.4.3 to 2.4.5
J-ECZTEND trial		
	Mean and mean changes in biochemistry parameters (electrolytes, renal function, lipids and other) by visit	M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR Tables 12.7-12.8
	Summary of PCS biochemistry values	M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR Tables 12.9
	Biochemistry shift tables	M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR Tables 12.10-12.11
	Mean plots of biochemistry parameters	M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR Figure 12.29-12.47
	Mean change plots of biochemistry parameters	M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR Figures 12.65-12.83
ECZTRA 8		
	Mean and mean changes in biochemistry parameters (electrolytes, renal function, lipids and other) by visit	M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR Tables 10.7 to 10.8
	Summary of PCS biochemistry values	M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR Table 10.9
	Biochemistry shift tables	M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR Tables 10.10 to 10.12
	Box plots of biochemistry parameters	M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR Figures 10.32 to 10.49
	Mean plots of biochemistry parameters	M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR Figures 10.67 to 10.84
	Mean change plots of biochemistry parameters	M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR Figures 10.105 to 10.122

Abbreviations: PCS = potentially clinically significant

3.2.2 肝臓パラメータ

トラロキヌマブの肝臓に対する安全性を、「薬剤性肝障害に関する製薬業界向けガイダンス：市販前臨床評価」に従い、評価した（FDA 2009）。

潜在的な薬物性肝障害は重大であること、および本事象がまれであることを考慮し、AD プール（ECZTRA 試験のみ）の全投与期間にわたって肝臓パラメータを評価した。またすべての適応症のトラロキヌマブ試験の CTR を用い、薬物性肝障害および Hy's law 事象の可能性を検索した。

統計手法を 1.1.3.6 項に記述する。SOC「肝胆道系障害」に分類され、臨床検査値と直接関連しない AE を 3.2.2.3 項でまとめた。

ECZTRA 試験では、治験実施計画書の試験中止基準に従い、重度の臨床検査値異常がみられた被験者は試験を中止した。

- ALT および／または AST が ULN の 3 倍超えて、総ビリルビンが ULN の 2 倍超
- 2 週間を超えて、AST および／または ALT が ULN の 5 倍超えてであることが確認された場合

3.2.2.1 経時的な平均値

AD プール（ECZTRA 試験のみ）の初期投与期間、単剤投与プールの維持投与期間および併用投与試験（ECZTRA 3 試験）の初期投与期間で、ALP、ALT、AST、BILI および GGT の平均レベルは、正常範囲内でのわずかな変動であった（M2.7.4 ISS AD プール、図 4.2.42～4.2.46；M2.7.4 ISS 単剤投与プール、図 4.4.114～4.4.118；M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR、図 10.129～10.132 および 10.137）。

平均 ALP 値は、トラロキヌマブ投与群では、ベースラインから Week 4 まで上昇し、その後、試験期間中、徐々に低下した。プラセボ投与群では安定していた。試験中の平均 ALP 値は、トラロキヌマブ投与群、プラセボ投与群のいずれも、正常範囲内であった。

3.2.2.2 臨床的に重要な可能性のある値

グローバルデータ

肝細胞障害および肝毒性の可能性を特定するため、肝臓パラメータの変化を評価した。重度の薬物性肝障害はまれであるため、AD プール（ECZTRA 試験のみ）の全投与期間のデータをプールした。

外れ値

AD 対象試験で PCS と定義された値の上昇（ALT または AST が ULN の 3 倍、5 倍、10 倍または 20 倍以上；ALP が ULN の 1.5 倍または 3 倍以上；または BILI が ULN の 2 倍以上）がみられた被験者の割合は、わずかであった。値が上昇した被験者の割合は、ALT と BILI については、トラロキヌマブ投与群と、プラセボ投与群とで均衡が取れていたが、AST が ULN の 3 倍以上、

ALP が ULN の 1.5 倍以上になった被験者の割合に、わずかな不均衡がみられた [AD プール (ECZTRA 試験のみ) , Panel 147] 。AST にみられた不均衡は、ALT でみられた不均衡とは一致しておらず、これらのわずかな差に臨床的な意味はないと判断した。

Panel 147 肝臓パラメータの外れ値 - 全試験期間 - AD プール (ECZTRA 試験のみ) - 安全性解析対象集団

	Tralokinumab Total (n=1939) N (%)	Placebo Total (n=710) N (%)
Alkaline Phosphatase (U/L)		
Normal	1559 (80.4)	645 (90.8)
ALP >ULN	358 (18.5)	51 (7.2)
ALP >=1.5xULN	44 (2.3)	4 (0.6)
ALP >=3xULN	1 (0.1)	
Alanine Aminotransferase (U/L)		
Normal	1363 (70.3)	510 (71.8)
ALT >ULN	554 (28.6)	186 (26.2)
ALT >=3xULN	17 (0.9)	6 (0.8)
ALT >=5xULN	6 (0.3)	2 (0.3)
ALT >=10xULN		2 (0.3)
ALT >=20xULN		1 (0.1)
Aspartate Aminotransferase (U/L)		
Normal	1515 (78.1)	567 (79.9)
AST >ULN	402 (20.7)	129 (18.2)
AST >=3xULN	25 (1.3)	6 (0.8)
AST >=5xULN	10 (0.5)	2 (0.3)
AST >=10xULN	1 (0.1)	2 (0.3)
AST >=20xULN		
Bilirubin (umol/L)		
Normal	1740 (89.7)	647 (91.1)
BILI >ULN	177 (9.1)	49 (6.9)
BILI >=2xULN	10 (0.5)	5 (0.7)
Concurrent elevations of AST or ALT >3xULN and Bilirubin >=2xULN	2 (0.1)	
Concurrent elevations of AST or ALT >3xULN and Bilirubin >=2xULN and ALP <2xULN	2 (0.1)	

07JUL2021-LEO0BXE\T_AD_LAB_LIV_CSG.sas\t_ad_700240_liver_entire

Abbreviations: Bili = bilirubin; n = number of subjects; N = number of subjects with observation; PCS = potentially clinically significant; ULN = upper limit of normal; % = percentage of subjects with observation

Notes: Subjects switching between treatments contributed in the treatment column where the maximum post-baseline value was measured. The PCS values according to the 'Guidance for Industry: Drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation' (FDA 2009).

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS AD pool Table 4.1.32

AD プールで、初期投与期間に PCSV が正常値から高値 (ULN 超) にシフトした被験者の割合は以下のとおりであった (M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 4.1.20) :

- GGT 値と BILI 値が正常値から高値 (ULN 超) にシフト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とで同等であった。

- ALT と AST が正常値から高値（ULN 超）にシフトした被験者の割合は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボに比べ低かった（ALT：13.1% vs 17.0%，AST：8.5% vs 12.7%）。
- ALP が正常値から高値（ULN 超）にシフトした被験者の割合は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高かった（12.0% vs 3.0%）。

単剤投与プールでも同様の傾向がみられた（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 4.1.18～4.1.21）。

薬物性肝障害

AD プールで「薬物性肝障害」が報告された被験者はなかった（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 2.3.2）。

MedDRA20.0 に基づく喘息プールでは、CD-RI-CAT-354-1049 試験のトラロキヌマブ Q2W 投与群の 1 例（被験者 ID：CD-RI-CAT-354-1049-██████████）において、軽度で非重篤な AE「薬剤性肝障害」が 264～281 日目に発現した。この被験者は日本人であった。報告用語は「ブラダロン、バクシダールによる疑いのある薬物性肝炎」であった。この被験者には、軽度の AE「膀胱炎」も生じており、249～253 日目にノルフロキサシンとフラボキサート塩酸塩による治療を併用していた。AE「薬物性肝障害」および「膀胱炎」は、治験担当医師により、IMP との因果関係は否定され、薬物性肝炎の原因はノルフロキサシンとフラボキサート塩酸塩に関連する可能性があるとされた（M5.3.5.4 CD-RI-CAT-354-1049 CTR，12.2.3.4 項）。

この被験者の ALP，ALT，AST および BILI は、事象発現前（211 日目および 253 日目）の定期測定では正常範囲内にあり（M5.3.5.4 CD-RI-CAT-354-1049 CTR，Appendix 16.2.8），事象発現後の 337 日目に行われた検査測定でも正常範囲内であった。

ALT または AST の ULN の 3 倍以上の上昇かつ BILI の ULN の 2 倍以上の上昇

トラロキヌマブの臨床試験全体（すべての適応症）で、ALT または AST が ULN の 3 倍以上かつ BILI が ULN の 2 倍以上に上昇した被験者は、トラロキヌマブ投与群で 3 例（ECZTRA 1 試験で 2 例，STRATOS 2 試験で 1 例）およびプラセボ投与群で 1 例（STRATOS 2 試験で 1 例）の合計 4 例であった。ALT，AST あるいは BILI が上昇した被験者のいずれも日本人ではなかった。

これらには、いずれも肝臓パラメータ値上昇を説明できる別の病因があった。1 例は A 型肝炎，1 例は胆道疝痛，1 例は値上昇前にレボセチリジンとイブプロフェンの使用，1 例は肝臓パラメータ値上昇前にアルコール摂取および痛み止めの服用があった。経時的な個々の肝臓パラメータプロファイルのプロットを ECZTRA 1 試験については Panel 148，STRATOS 2 試験の 2 例については M5.3.5.4 STRATOS 2 CTR，図 11.3.7.3.7 に示す。

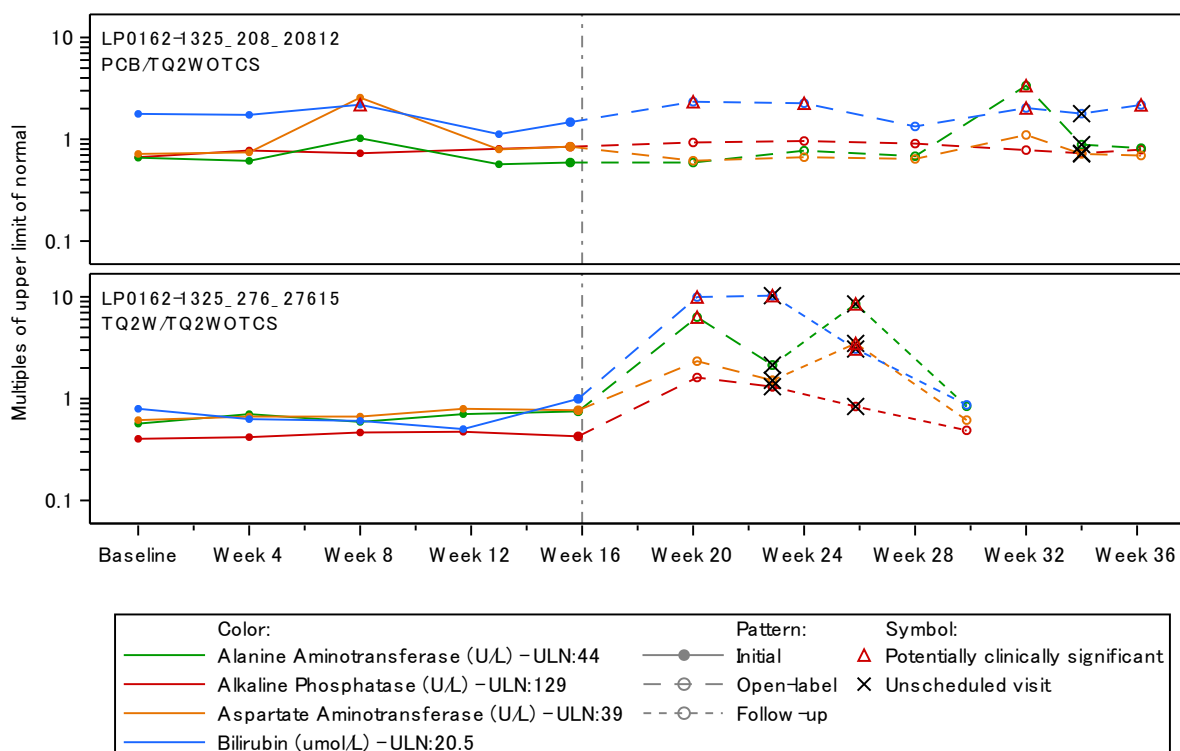
以下に、これらの症例を簡単に記述する。

- 1 例（被験者 ID：ECZTRA 1-██████████）に、225 日目（IMP 最終投与から 0 日後，非盲検下でトラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS の初回投与から 116 日後）に、肝酵素上昇が報告された。臨床検査値異常は重度で、IMP の完全な中止基準に該当した：ALT 値は ULN の 3 倍超（148 U/L，基準範囲：0～44 U/L），BILI 値は ULN の 2 倍超（41.6 μ mol/L，基準

範囲：5.1～20.5 $\mu\text{mol/L}$ ）。この被験者は、スクリーニング時にもビリルビン値が高く（29.4 $\mu\text{mol/L}$ ），試験中も継続した。治験担当医師は、この AE は IMP と恐らく関連があると判断した。この被験者は、初期投与期間にはプラセボが投与されており、非重篤な AE 「肝酵素上昇」以外、肝障害に関連する AE は報告されなかった。併用薬としてレボセチリジンとイブプロフェン 400 mg，1 日 2 回が 5 日間経口投与されており、最終投与は上記事象が生じる 10 日前であった。この AE の叙述を M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，Panel 144 および M5.3.5.1 ECZTRA 1（v 24），Listing 7.10 に示す。

- 胆嚢炎の家族歴のある 1 例（被験者 ID：ECZTRA 1 [REDACTED]）に、トラロキヌマブ Q2W の初回投与から 116 日後（トラロキヌマブ + 任意の TCS の初回投与から 27 日後）に背部への放散痛と腹部膨満を伴う間欠的な心窩部痛が報告された。尿と便の色が変わり、その後黄疸を生じ、IMP の投与は中止された。総ビリルビンは ULN の 9 倍，AST は ULN の 3.3 倍，ALT は ULN の 5.8 倍，ALP は ULN の 1.7 倍，GGT は ULN の 2.3 倍，INR は 1 であった。139 日目に肝炎と診断され、超音波検査で結石と 1 cm 未満の肝内胆管と総胆管の拡張がみられた。この事象は 72 日後に消失した。治験担当医師はこの事象は IMP と恐らく関連があると判断した。
 - 申請者はこの症例の評価を外部のコンサルタント（医学部教授で肝疾患を専門とする診療科の部長）を依頼した。肝機能検査値の急激な上昇，黄疸の発現，急性腹痛エピソード，その他の消化不良症状および超音波所見の原因は、急性胆嚢炎の可能性が高く、胆石による一過性の胆管閉塞の可能性が非常に高いと評価した（最終的には胆石は自然に排出された）。急性薬物性肝障害では、このような急性腹痛はまれで、この腹痛は胆道疝痛を強く示唆する。この SAE の叙述を M2.7.4 Appendix A に示した。
- 1 例（被験者 ID：STRATOS 2 [REDACTED]）に、36 日目（トラロキヌマブ 300 mg Q2W の 2 回目の投与から 5 日後）に、ALT が ULN の 8.8 倍，AST が ULN の 4.1 倍，総ビリルビンが ULN の 5.4 倍に上昇した。次の評価ではビリルビン値は正常化した。ALT と AST の上昇は、痛み止めとの併用およびアルコールの大量摂取によると報告された。したがって、この被験者は Hy's law の基準に該当しない。この被験者は、他にもサルブタモール，サルメテロール，フルチカゾン併用しており、それより前にはプレドニゾンとベタメタゾンも使用していた。B 型肝炎と C 型肝炎の血清検査は陰性であった。IMP は完全に中止された。この SAE の叙述を M5.3.5.3 「その他の適応症」 Appendix B に示した。
- プラセボが投与された被験者（被験者 ID：STRATOS 2 [REDACTED]）に、A 型肝炎のため入院した際に、ALT が ULN の 23.1 倍，AST が ULN の 8.6 倍，総ビリルビンが ULN の 11.4 倍に上昇した。この被験者は IMP とは因果関係は否定された重度の SAE（A 型肝炎）が 275 日目に診断されており、Hy's law の基準には該当しなかった。A 型肝炎と診断されたため、IMP は完全に中止された（M5.3.5.4 STRATOS 2 CTR，表 11.3.7.2.1；Appendix 12.2.7.1）。この SAE の叙述を M5.3.5.3 「その他の適応症」 Appendix B に示した。

Panel 148 ALT または AST が ULN の 3 倍以上かつ BILI が ULN の 2 倍以上上昇した被験者の
AST, ALT および BILI - ECZTRA 1 試験 - 安全性解析対象集団



PCB/TQ2WOTCS = Placebo - Tralokinumab every two weeks + Optional topical corticosteroid.

TQ2W/TQ2WOTCS = Tralokinumab every two weeks - Tralokinumab every two weeks + Optional topical corticosteroid.

07JUL2021-LEO0BXE¥_ad_dili_sub.sas¥_ad_701300_dili_sub

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS AD pool Figure 4.2.124

日本人データ

J-ECZTRA 1 において、肝臓パラメータを含む生化学的パラメータにおける個々の観察、変化および臨床的に重要な可能性のある値（PCSV）は、ECZTRA 1 試験の集団全体と一致した

（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR 12.4.2.1 項～12.4.2.3 項）。ECZTRA 1 試験で、ALT または AST に臨床的に重要な可能性のある（PCS）上昇がみられた日本人被験者は 4 例であった：維持投与期間のトラロキヌマブ Q4W 投与群の 1 例および非盲検投与期間のトラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS 投与群の 3 例（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR, 表 J10.9, J10.21 および J10.33）。これらの被験者のいずれにも、ベースラインで PCSV はみられず、いずれの被験者にも AST と ALT の両方の上昇はみられなかった。

J-ECZTEND では、肝臓パラメータを含む生化学的パラメータの変化の平均値および中央値は、おおむね投与期間中、正常範囲内のわずかな変動で、ベースラインから投与期間終了まで、臨床的に意味のある変化はなかった（M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR, 9.4.2 項）。ALT および／または AST が PCS の上昇を示した被験者数はわずかであったが（Panel 149）、発現頻度は、AD プー

ルとおおむね同程度であった（ECZTRA 試験のみ、Panel 147）。Hy's law の基準を満たした被験者はいなかった。

**Panel 149 臨床的に重要な可能性のある生化学検査値 - J-ECZTEND の投与期間：
安全性解析対象集団**

Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=86) N (%)	
Alanine Aminotransferase (U/L)	
3xULN < ALT ≤ 5xULN	4 (4.7)
5xULN < ALT ≤ 10xULN	1 (1.2)
Aspartate Aminotransferase (U/L)	
5xULN < AST ≤ 10xULN	1 (1.2)

Q2W: every 2 weeks. TCS: Topical corticosteroid(s). n: Number of subjects in analysis set. N: Number of subjects with observation. %: Percentage of subjects with one or more events. ALT: Alanine transaminase. AST: Aspartate transaminase. ULN: upper limit of normal.

31MAY21:09:10:51 lp0162-1337 t_301370_chem_cs_treat.txt

Cross-reference: M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR Table 12.9

ECZTRA 8 試験では、投与期間中に肝臓パラメータに関連する PCSV が認められた被験者はなく、ベースライン後の変化のいずれも、正常範囲と比較して臨床的に重要とはみなされなかった（M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR, 11.4.2 項）。J-D2213C00001 では、生化学（肝臓パラメータを含む）関連の異常が報告された被験者はほとんどいなかった。ベースライン後の変化のいずれも、正常範囲と比較して臨床的に重要とはみなされなかった（M5.3.5.1 D2213C00001 CTR, 12.4.2.2 項）。

AD 対象試験のいずれにおいても、ALT または AST が ULN の 3 倍以上かつ BILI が ULN の 2 倍以上の上昇が同時にみられた日本人被験者はいなかった。ALP 値が ULN の 1.5 倍超を示した日本人被験者はいなかった（M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8, 表 4.1.1）。

AD 対象試験のいずれにおいても、日本人被験者に薬物性肝障害の AE はなかった。喘息プールでは、日本人被験者 1 例（被験者 ID：CD-RI-CAT-354-1049-XXXXXXXXXX）に軽度の薬物性肝障害が報告された（詳細を 3.2.2.2 項に示す）。

3.2.2.3 肝胆道系障害

有害事象として報告された肝臓パラメータの変化

グローバルデータ

AD プールの全試験期間で、肝臓パラメータの変化に関する AE が報告された（トラロキヌマブ投与群：99 件、プラセボ投与群：23 件、M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 2.3.2）。これらの AE は SOC「臨床検査」および「肝胆道系障害」に該当しており、PT は「肝機能検査値上昇」、「血

中アルカリホスファターゼ増加」および「高ビリルビン血症」などであった。これらに、SAEに該当するものはなかった（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 2.1.12；M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 2.2.10 および 2.3.10；M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，表 7.55）。PYE はトラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群で等しくないことを考慮すると（1,404 vs 273），これら 2 つの SOC で報告された肝機能試験関連の AE に不均衡はない。

日本人データ

J-ECZTRA 1 の投与期間全体で、肝臓パラメータの変化に関連する複数の臨床検査値の異常が、SOC「臨床検査」内の AE として報告された [M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24)，表 7.63, 7.77, 7.81 および 7.88]。いずれも、重度の AE または SAE ではなく、また IMP の完全な中止にも至らなかった。

J-ECZTEND の投与期間中、以下の臨床検査値の異常が AE として報告された（すべて軽度かつ非重篤）：「肝機能検査異常」（3 件），「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（1 件）（M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR，9.4.4 項）。いずれの AE も IMP の完全な中止には至らなかった。

ECZTRA 8 試験では、肝臓パラメータの変化に関連する臨床検査値異常は AE（SOC「臨床検査」で確認）として報告されなかった。プラセボ + TCS 投与群では、「肝機能検査異常」が 1 件報告された（M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR，11.4.4 項）。

J-D2213C00001 の試験期間全体で、トラロキヌマブ 45 mg 投与群の 1 例に、「臨床検査」SOC 内の PT「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」，「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」および「 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加」が報告された。これらの事象は非重篤で、IMP と関連なしと判断され、いずれも IMP の中止には至らなかった（M5.3.5.1 D2213C00001 CTR，14 項，JP 表 14.3_1.2～14.3_1.7）。

肝胆道系障害

グローバルデータ

AD プールの初期投与期間の SOC「肝胆道系障害」に該当する AE の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は低く、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（0.2% vs 0.4%，100 PYE あたり 0.7 件 vs 1.6 件）。薬物性肝障害はまれであることから、AD プールの全投与期間でも、肝胆道系障害のデータを評価した。その結果、全投与期間での肝胆道系障害の割合および 100 PYO あたりの発現率は、全体的にはトラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高かった（1.0% vs 0.4%，100 PYO あたり 1.5 件 vs 0.9 件）（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 2.1.2 および 2.3.2）。

いずれの投与群でも、2 例以上報告された肝胆道系障害はほとんどなかった（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 2.3.2）。この SOC に含まれる PT のうち、よくみられたのは「高ビリルビン血症」（0.3% vs 0.1%）および「脂肪肝」（0.2% vs 0.1%）であった。

トラロキヌマブ投与例に SAE「急性肝不全」が 1 件報告された。この被験者には多くの AE と SAE が認められており、追跡調査期間中に「発育不全」，「脳症」，「急性肝不全」，「呼吸不

全」，「敗血症性ショック」および「肺炎」により死亡した（被験者 ID：ECZTRA 5 [REDACTED]）。死亡の詳細を 2.1.2.2 項に記述）。

報告された肝胆道系の用語に，トラロキヌマブの肝毒性を示唆するものはなかった [M5.3.5.3 ISS AD プール，表 2.1.2 および 2.3.2；M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 2.1.2，2.2.2 および 2.3.2；M5.3.5.1 ECZTRA 3（v 24），表 7.2 および 7.35]。

日本人データ

全体として，日本人被験者の肝胆道系障害の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は，トラロキヌマブ投与群のほうが，プラセボ投与群に比べ 100 PYE あたりの発現率幾分高く，グローバルデータのそれと同様であった。

J-ECZTRA 1 の投与期間全体を評価したところ，トラロキヌマブ投与群では，SOC「肝胆道系障害」に，4 例，7 件の AE（3.3%，100 PYE あたり 5.93 件）が認められたが，プラセボ投与群ではなかった [M5.3.5.1 J-ECZTRA 1（v 24），表 7.63]。トラロキヌマブ投与群における日本人被験者の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は，ECZTRA 1 試験の全試験対象集団に比べ幾分高かった [1.2%，100 PYE あたり 2.3 件；M5.3.5.1 ECZTRA 1（v 24），表 7.63]。PT には，軽度から中等度の非重篤な「高ビリルビン血症」（2 例，3 件，いずれも臨床的懸念はなかった），軽度の「脂肪肝」（肥満かつ高脂血症であった 1 例，1 件），および「肝障害」（1 例，3 件）が含まれた。「肝障害」のうち 1 件が，中等度の SAE で，転帰は消失であった（被験者 ID：ECZTRA 1 [REDACTED]）。この被験者には肝機能障害の既往歴があり，ベースライン時に肝機能酵素がすでに上昇しており，試験をとおして変動した。

J-ECZTEND では，「肝胆道系障害」の SOC 内の AE はなかった [M5.3.5.2 J-ECZTEND（v 24），表 9.2]。

ECZTRA 8 試験では，「肝胆道系障害」の SOC 内の AE はなかった（M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR，表 7.2）。

J-D2213C00001（投与期間全体）に，プラセボ投与群に「肝胆道系障害」の SOC 内の AE が 1 例，1 件発現した。本事象（PT「高ビリルビン血症」）は非重篤で，IMP との因果関係を否定できないと判断され，IMP の完全な中止に至った（M5.3.5.1 D2213C00001 CTR，14 項，JP 表 14.3_1.2～14.3_1.7）。

3.3 血液学的検査および血清検査

本項では次の血液学的検査パラメータを記述する：

- 赤血球：赤血球数，ヘマトクリット，ヘモグロビン，平均赤血球血色素濃度，平均赤血球容積
- 血小板：血小板数
- 白血球：好塩基球数，好塩基球数／白血球数，リンパ球数，リンパ球数／白血球数，単球数，単球数／白血球数，好中球数，好中球数／白血球数，白血球数
- 好酸球については 3.3.2 項に記述

3.3.1 経時的な平均値，臨床的に重要な可能性のある値およびベースラインからのシフト

グローバルデータ

AD プール（ECZTRA 試験のみ），単剤投与プールおよび ECZTRA 3 試験の血液学的パラメータおよび血清パラメータ（赤血球，血小板および白血球）のベースライン時の平均値は，トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群との間で均衡が取れていた。

AD プール（初期投与期間，ECZTRA 試験のみ），単剤投与プール（初期投与期間，維持投与期間および非盲検投与期間），ECZTRA 3 試験（初期投与期間）で，赤血球（赤血球数，ヘマトクリット，ヘモグロビン，平均赤血球血色素濃度，平均赤血球容積），血小板または白血球（好塩基球数，好塩基球数／白血球数，リンパ球数，リンパ球数／白血球数，単球数，単球数／白血球数，好中球数，好中球数／白血球数，白血球数）のベースラインから投与期間終了までの経時的な平均値の変化に，臨床的に意味のある変化はみられなかった。

血液学的パラメータで PCS 値がみられた被験者の割合は，投与群間で同程度であった。

よく報告された PCSV は，単球（ $0.8 \times 10^9/L$ 超，トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群で同程度）およびリンパ球（ $0.5 \sim 1.0 \times 10^9/L$ ，トラロキヌマブ投与群のほうが，プラセボ投与群に比べ少ない）であった（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 4.1.15）。単剤投与プールと ECZTRA 3 試験でも同様の傾向がみられた。

血液学的パラメータが正常範囲から ULN 超えにシフトした被験者はほとんどいなかった。大半は正常基準範囲内にあり，AD プール（初期投与期間），単剤投与プール（初期投与期間，維持投与期間または非盲検投与期間），ECZTRA 3 試験（初期投与期間）で，両投与群間に臨床的に意味のある差はなかった。各プールおよび ECZTRA 3 試験の表および図へのリンクを Panel 150 と Panel 151 に示す。

Panel 150 血液学的パラメータデータの概要 - AD プールおよび単剤投与プール

	Output type	Location
AD pool - (ECZTRA trials only) - initial treatment period		
	Mean and median haematology parameters (red blood cells, white blood cells and platelets) by visit	M5.3.5.3 ISS AD pool Tables 4.1.5 to 4.1.7
	Change in haematology parameters (red blood cells, white blood cells and platelets) by visit	M5.3.5.3 ISS AD pool Tables 4.1.12 to 4.1.14
	Summary of PCS haematology values	M5.3.5.3 ISS AD pool Tables 4.1.15 to 4.1.16
	Haematology shift tables	M5.3.5.3 ISS AD pool Tables 4.1.22 to 4.1.24
	Boxplot of haematology parameters	M5.3.5.3 ISS AD pool Figures 4.2.20 to 4.2.36
	Mean plots of haematology parameters	M5.3.5.3 ISS AD pool Figures 4.2.56 to 4.2.72
	Mean change plots of haematology parameters	M5.3.5.3 ISS AD pool Figures 4.2.92 to 4.2.108
Monotherapy pool - initial treatment period		
	Mean and median haematology parameters (red blood cells, white blood cells and platelets) by visit	M2.7.4 ISS Mono pool Tables 4.1.5 to 4.1.7
	Change in haematology parameters (red blood cells, white blood cells and platelets) by visit	M2.7.4 ISS Mono pool Tables 4.1.12 to 4.1.14
	Summary of PCS haematology values	M2.7.4 ISS Mono pool Tables 4.1.15 to 4.1.16
	Haematology shift tables	M2.7.4 ISS Mono pool Tables 4.1.22 to 4.1.24
	Boxplot of haematology parameters	M2.7.4 ISS Mono pool Figures 4.4.20 to 4.4.36
	Mean plots of haematology parameters	M2.7.4 ISS Mono pool Figures 4.4.92 to 4.4.108
	Mean change plots of haematology parameters	M2.7.4 ISS Mono pool Figures 4.4.164 to 4.4.180
Monotherapy pool - maintenance treatment period		
	Mean and median haematology parameters (red blood cells, white blood cells and platelets) by visit	M2.7.4 ISS Mono pool Tables 4.2.5 to 4.2.7
	Change in haematology parameters (red blood cells, white blood cells and platelets) by visit	M2.7.4 ISS Mono pool Tables 4.2.12 to 4.2.14
	Summary of PCS haematology values	M2.7.4 ISS Mono pool Table 4.2.15
	Haematology shift tables	M2.7.4 ISS Mono pool Tables 4.2.20 to 4.2.22
	Boxplot of haematology parameters	M2.7.4 ISS Mono pool Figures 4.4.56 to 4.4.72
	Mean plots of haematology parameters	M2.7.4 ISS Mono pool Figures 4.4.128 to 4.4.144
	Mean change plots of haematology parameters	M2.7.4 ISS Mono pool Figures 4.4.200 to 4.4.216
Monotherapy pool - open-label treatment period		
	Mean and median haematology parameters (red blood cells, white blood cells and platelets) by visit	M2.7.4 ISS Mono pool Tables 4.3.5 to 4.3.7
	Change in haematology parameters (red blood cells, white blood cells and platelets) by visit	M2.7.4 ISS Mono pool Tables 4.3.13 to 4.3.15
	Summary of PCS haematology values	M2.7.4 ISS Mono pool Table 4.3.17
	Haematology shift tables	M2.7.4 ISS Mono pool Tables 4.3.22 to 4.3.24

Abbreviations: PCS = potentially clinically significant

Panel 151 血液学的パラメータデータの概要 - ECZTRA 3 試験

ECZTRA 3 - initial treatment period		
	Mean and median haematology parameters (red blood cells, white blood cells and platelets) by visit	M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Table 10.1
	Change in haematology parameters (red blood cells, white blood cells and platelets) by visit	M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Table 10.2
	Summary of PCS haematology values	M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Table 10.3
	Haematology shift tables	M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Tables 10.4 to 10.6
	Box plots of haematology parameters	M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Figures 10.39 to 10.55
	Mean plots of haematology parameters	M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Figures 10.111 to 10.127
	Mean change plots of haematology parameters	M5.3.5.3 ISS AD pool Figures 4.8.20 to 4.8.36
ECZTRA 3 - continuation treatment period		
	Mean and median haematology parameters (red blood cells, white blood cells and platelets) by visit	M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Table 10.13
	Change in haematology parameters (red blood cells, white blood cells and platelets) by visit	M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Table 10.14
	Summary of PCS haematology values	M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Table 10.15
	Haematology shift tables	M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Tables 10.16 to 10.21
	Box plots of haematology parameters	M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Figures 10.75 to 10.91
	Mean plots of haematology parameters	M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR Figures 10.147 to 163
	Mean change plots of haematology parameters	M5.3.5.3 ISS AD pool Figures 4.8.56 to 4.8.72

Abbreviations: PCS = potentially clinically significant

日本人データ

J-ECZTRA 1 における血液学的パラメータの経時変化は、ECZTRA 1 試験の試験全体集団と一致した（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR, 12.4.1.1 項および 12.4.1.2 項）。

J-ECZTEND では、全体として、投与期間中、血液学的パラメータ検査値の変化の平均値および中央値は正常範囲内の軽微な変動で、ベースラインから投与終了時まで、臨床的に意味のある変化はなかった（M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR, 9.4.1 項）。

ECZTRA 8 試験では、いずれの投与群においても血液学的パラメータに臨床的に意味のある変化は認められなかった。他の試験（ECZTRA 1 試験の日本人被験者を含む）で観察されたトラロキヌマブ投与群の好酸球数の一過性の増加は、ECZTRA 8 試験では観察されなかった。好酸球数の一過性の増加が認められなかったことを除き、ECZTRA 8 試験で観察された臨床検査パラメータの変化は ECZTRA 3 試験で観察された変化と同様であった。

J-D2213C00001 では、血液関連の AE はなく、ベースライン以降の変化も、基準値範囲に対して臨床的に意味のあるとは判断されなかった（M5.3.5.1 D2213C00001 CTR, 12.4.2.1 項）。

J-ECZTRA 1, J-ECZTEND, ECZTRA 8 試験および J-D2213C00001 の表および図へのリンクを Panel 152 に示す。

Panel 152 血液学的パラメータの概要 - 日本人被験者

	Output type	Location
J-ECZTRA 1 - initial treatment period		
	Mean and median haematology parameters (red blood cells, white blood cells and platelets) by visit	M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Tables J.10.1
	Change in haematology parameters (red blood cells, white blood cells and platelets) by visit	M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Tables J.10.2
	Summary of PCS haematology values	M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Tables J.10.3
	Haematology shift tables	M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Tables J.10.4-6
	Boxplot of haematology parameters	M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Figures J.10.43-59
J-ECZTRA 1 - maintenance treatment period		
	Mean and median haematology parameters (red blood cells, white blood cells and platelets) by visit	M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Tables J.10.13
	Change in haematology parameters (red blood cells, white blood cells and platelets) by visit	M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Tables J.10.14
	Summary of PCS haematology values	M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Tables J.10.15
	Haematology shift tables	M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Tables J.10.16-18
	Boxplot of biochemistry parameters	M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Figures J.10.79-95
J-ECZTRA 1 – open-label treatment period		
	Mean and median haematology parameters (red blood cells, white blood cells and platelets) by visit	M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Tables J.10.25
	Change in haematology parameters (red blood cells, white blood cells and platelets) by visit	M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Tables J.10.26
	Summary of PCS haematology values	M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Tables J.10.27
	Haematology shift tables	M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR Tables J.10.28-30
J-dose-finding trial		
	Mean and mean changes in haematology parameters (red blood cells, white blood cells and platelets) by visit	M5.3.5.1 D2213C00001 CTR Section 14, Japanese Tables 14.3_2.5.1 to 2.5.2
	Haematology shift tables	M5.3.5.1 D2213C00001 CTR Section 14, Japanese Tables 14.3_2.4.1 to 2.4.2
J-ECZTEND trial		
	Mean and mean changes in haematology parameters (red blood cells, white blood cells and platelets) by visit	M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR Tables 12.1-12.2
	Summary of PCS haematology values	M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR Tables 12.3
	Haematology shift tables	M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR Tables 12.4-12.6
	Mean plots of haematology parameters	M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR Figure 12.12-12.28
	Mean change plots of haematology parameters	M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR Figures 12.48-12.64
ECZTRA 8		
	Mean and mean changes in haematology parameters (red blood cells, white blood cells and platelets) by visit	M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR Tables 10.1 to 10.2
	Summary of PCS haematology values	M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR Table 10.3
	Haematology shift tables	M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR Tables 10.4 to 10.6
	Box plots of haematology parameters	M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR Figures 10.15 to 10.31
	Mean plots of haematology parameters	M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR Figures 10.50 to 10.66
	Mean change plots of haematology parameters	M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR Figures 10.89 to 10.104

Abbreviations: PCS = potentially clinically significant

3.3.2 好酸球

AD プール、単剤投与プール、ECZTRA 3 試験および J-ECZTRA 1 において、好酸球数の一過性の増加が、プラセボ投与群に比ベトラロキヌマブ投与群で多くみられた。好酸球の結果を以下と 2.1.8 項に詳述しており、「好酸球増加症」をグローバルデータに基づく ADR として提示する。他の試験で観察されたトラロキヌマブ投与群の好酸球数の一過性の増加は ECZTRA 8 試験では観察されなかった。好酸球数の正常基準範囲は $0 \sim 0.5 \times 10^9 / L$ であった。

3.3.2.1 経時的な平均値

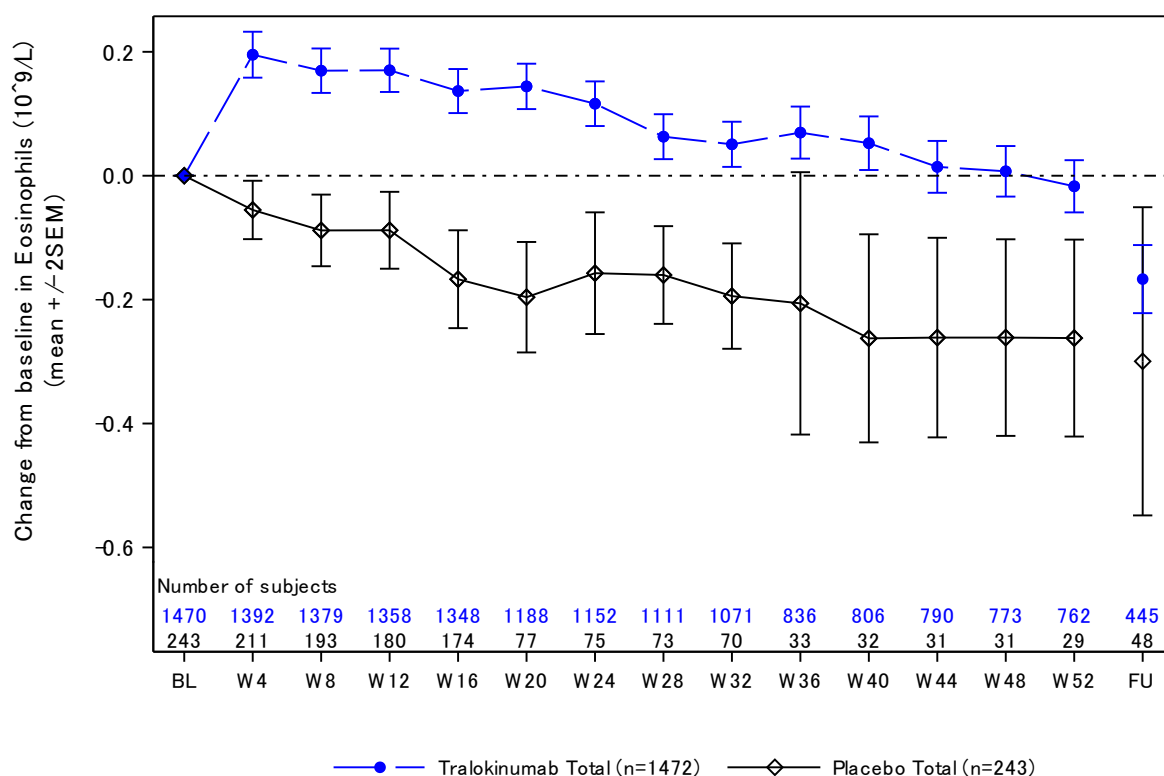
グローバルデータ

AD プール（ECZTRA 試験のみ）、単剤投与プールおよび ECZTRA 3 試験において、ベースライン時の平均好酸球数は、両投与群で高かった（ULN 超）（M5.3.5.3 ISS AD プール、表 4.1.6；M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 4.2.6 および 4.3.8）。

単剤投与プールのベースラインの平均好酸球数は、プラセボレスポンダーでは低く（ $0.51 \times 10^9 / L$ ）、ノンレスポンダーでは、非盲検投与に移行したグループで高く（トラロキヌマブノンレスポンダー： $0.76 \times 10^9 / L$ 、プラセボノンレスポンダー： $0.74 \times 10^9 / L$ ）、トラロキヌマブレスポンダーではその中間であった（ $0.56 \sim 0.61 \times 10^9 / L$ ）ことに注意する必要がある（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 4.2.6 および 4.3.8）。

平均好酸球数は、ベースラインから Week 4 まで、トラロキヌマブ投与群では上昇し、プラセボ投与群では低下したが（Panel 153）、その後、両投与群とも同様に低下した（Panel 153）。トラロキヌマブ投与群では、Week 28 までにはベースラインに近い数まで戻った。Panel 153 にトラロキヌマブ投与またはプラセボ投与を継続したすべての被験者の変化がプロットされている。トラロキヌマブ投与後、非盲検下のトラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS に移行した被験者も含まれる。投与終了後も、安全性追跡調査来院まで、平均好酸球数は両投与群ともさらに低下した。

Panel 153 ベースラインからの好酸球の平均変化 - 全投与期間 - AD プール
(ECZTRA 試験のみ) - 安全性解析対象集団



BL: Baseline. FU: Safety follow-up. SEM: Standard error of the mean. W: Week. Subjects on tralokinumab or placebo throughout the trial were included. Subjects switching IMP during the trial were excluded.

07JUL2021-LEO0BXE¥_ad_meanplots¥_ad_701400_meanplot

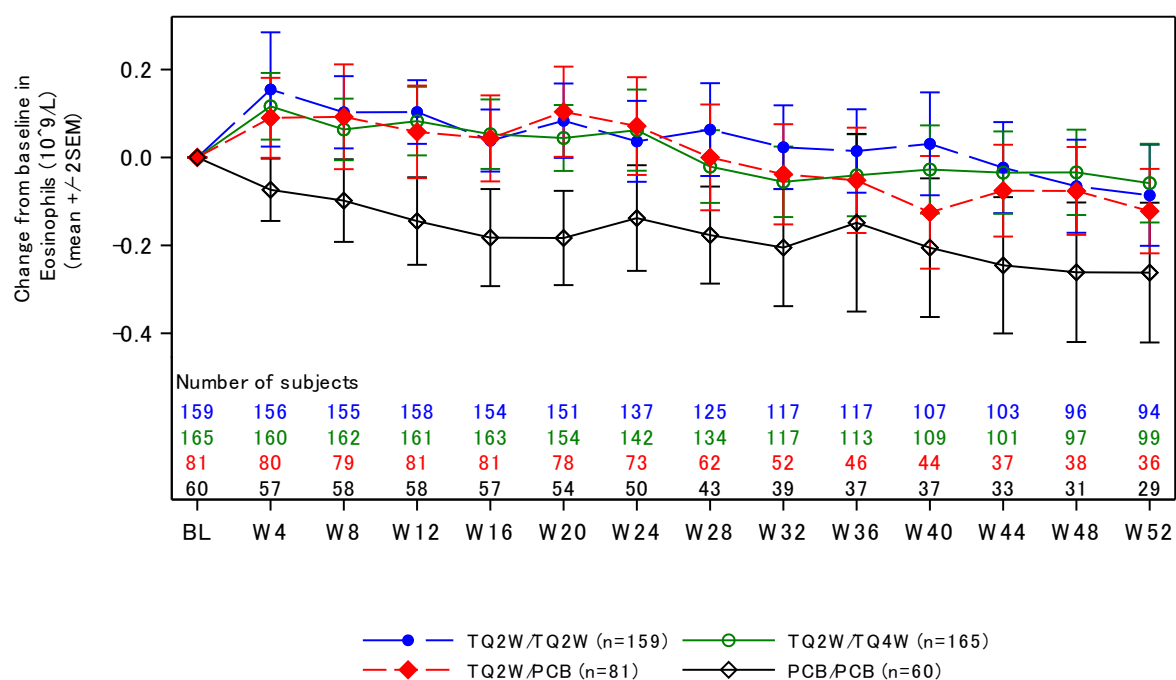
Notes: All safety follow-up visits were included regardless of week.

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS AD pool Figure 4.2.125

好酸球のベースラインからの平均変化は、試験を完了した被験者でも同様の傾向であった (M5.3.5.3 ISS AD プール, 図 4.2.126)。これは、平均好酸球数は、投与を早期に中止した被験者の影響を受けないことを示している。

単剤投与プールの維持投与期間において、トラロキヌマブレスポンダーでは、その後トラロキヌマブ Q4W 投与群またはプラセボ投与群に再無作為化された被験者のほうが、トラロキヌマブ Q2W 投与群に再無作為化された被験者に比べ平均好酸球数は、より早くベースラインに戻った (Panel 154)。

Panel 154 好酸球のベースラインからの平均変化 - 初期投与期間および維持投与期間 -
単剤投与プール - 維持投与安全性解析対象集団



BL: Baseline. SEM: Standard error of the mean. W: Week.

TQ2W/TQ2W: Week 16 Tralokinumab responder - Tralokinumab every two weeks.

TQ2W/TQ4W: Week 16 Tralokinumab responder - Tralokinumab every four weeks.

TQ2W/PCB: Week 16 Tralokinumab responder - Placebo.

PCB/PCB: Week 16 Placebo responder - Placebo.

07JUL2021-LEO0BXEF_m_meanplot.sas#_m_701338_meanplot

Notes: Baseline at Week 0

Cross-reference: M2.7.4 ISS Mono pool Figure 4.4.212

トラロキシマブ Q2W + 任意の TCS による非盲検投与に移行した被験者では、トラロキシマブレスポンダーでは、維持投与期間もトラロキシマブ投与を継続した被験者と比べ、ベースラインの平均好酸球数は高く、平均好酸球数は Week 20 まで継続的に上昇し、平均変化はより大きな変化であった ($+0.17 \times 10^9/L$) (M2.7.4 ISS 単剤投与プール, 表 4.2.6, 4.2.13, 4.3.6 および 4.3.14)。

平均値は、非盲検投与期間中、増加し続け、Week 16 でピークに達した。これは初期投与期間にトラロキシマブが投与されていた被験者によるものであった (ベースラインから Week 16 までの平均変化はトラロキシマブで $+0.23 \times 10^9/L$, プラセボで $-0.10 \times 10^9/L$) (M2.7.4 ISS 単剤投与プール, 表 4.3.8 および 4.3.16)。

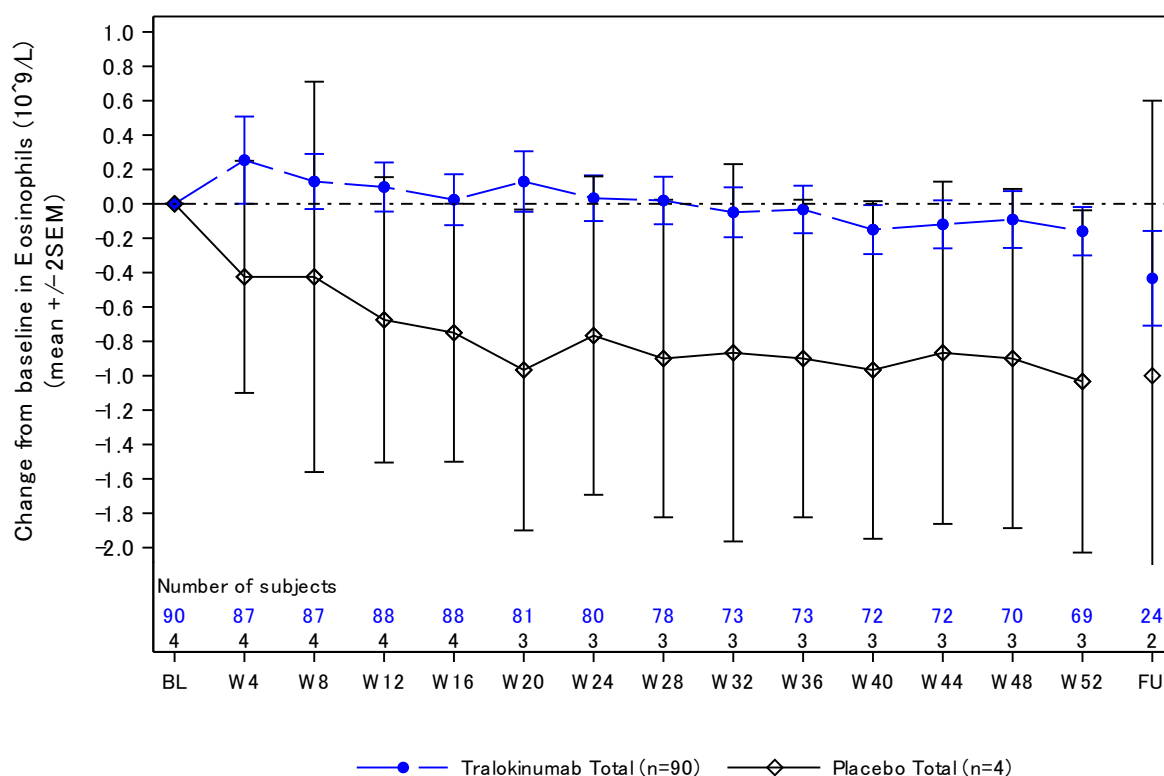
維持投与期間のすべての投与群および非盲検投与群のいずれも、平均好酸球数は Week 52 までにはベースラインレベル未満になった (M2.7.4 ISS 単剤投与プール, 表 4.2.6 および 4.3.6)。

好酸球の平均値の変化は、ECZTRA 3 試験の初期投与期間および継続投与期間全体でも同様の傾向であった (M5.3.5.3 ISS AD プール, 図 4.8.32 および 4.8.73 ; M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR, 11.4.1.4.1 項)。

日本人データ

J-ECZTRA 1 では、平均好酸球数は、ベースライン（Week 0）時点で正常基準範囲の上限を上回っていた（トラロキシマブ投与群： $0.977 \times 10^9/L$ 、プラセボ投与群： $0.984 \times 10^9/L$ ；基準値 $0 \sim 0.5 \times 10^9/L$ ）。ECZTRA 1 試験の被験者集団全体のパターンと一致して、平均好酸球数は、ベースラインから Week 4 まで、トラロキシマブ投与群では増加し（ $1.204 \times 10^9/L$ ）、プラセボ投与群では減少した（ $0.903 \times 10^9/L$ ）。Week 4 以降は、平均好酸球数は徐々にベースラインレベルに戻った（Week 16 のトラロキシマブ投与群で $1.001 \times 10^9/L$ ）（Panel 155, M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR, 表 J10.1）。

Panel 155 好酸球のベースラインからの平均変化 - 投与期間全体 - J-ECZTRA 1 試験 - 安全性解析対象集団



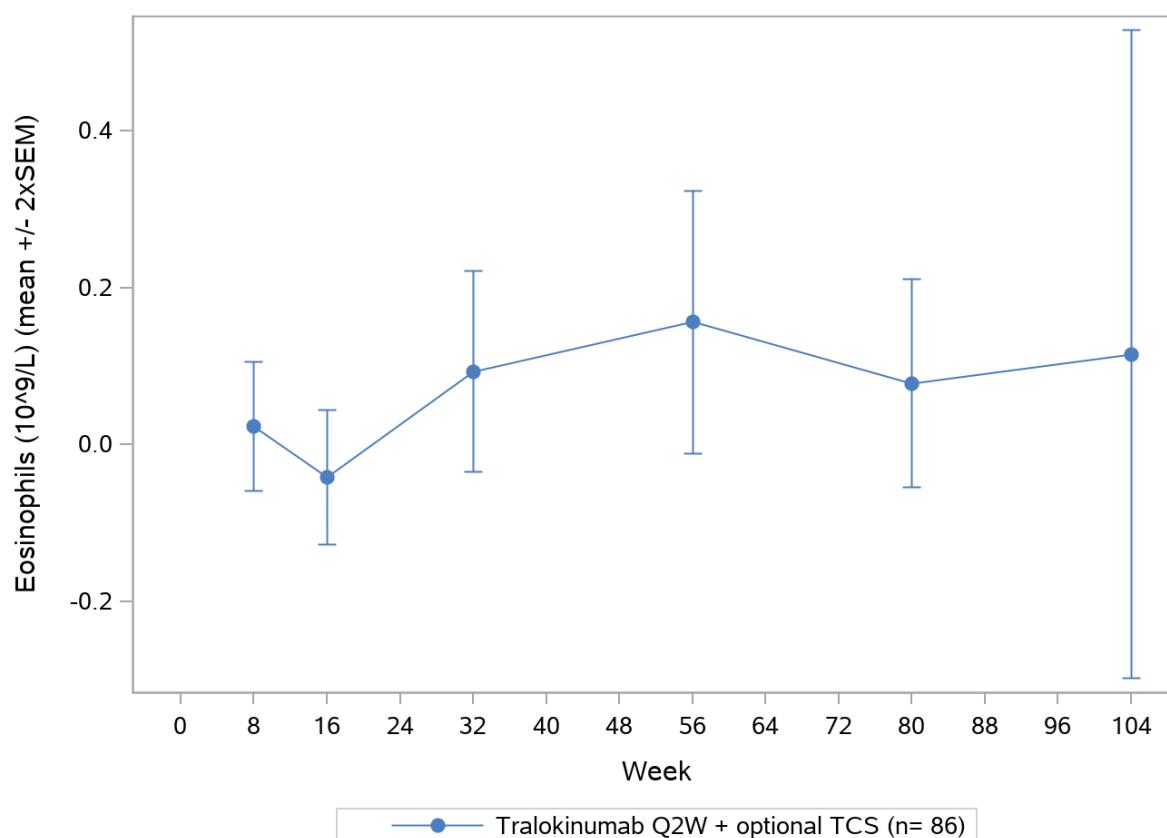
BL: Baseline. FU: Safety follow-up. SEM: Standard error of the mean. W: Week. Subjects on tralokinumab or placebo throughout the trial were included. Subjects switching IMP during the trial were excluded.

07JUL2021-LEO0BXE\F_ad_meanplots\F_ad_701400_meanplot_jp

Cross-reference: M2.7.4 ISS JP Figure 1.16.1

J-ECZTEND では、ベースライン（J-ECZTEND の Week 0）の平均好酸球数は、正常基準範囲の上限を超えており [$0.665 \times 10^9/L$ (SD: $0.586 \times 10^9/L$)]，投与期間中、このレベル付近に留まった。Week 104 では、平均好酸球数は $0.672 \times 10^9/L$ で、ベースラインからの変化平均値 $0.116 \times 10^9/L$ に相当した（M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR, 表 12.1 および 12.2 ; Panel 156）。

Panel 156 ベースラインからの好酸球の平均変化 - 投与期間 - J-ECZTEND -
安全性解析対象集団

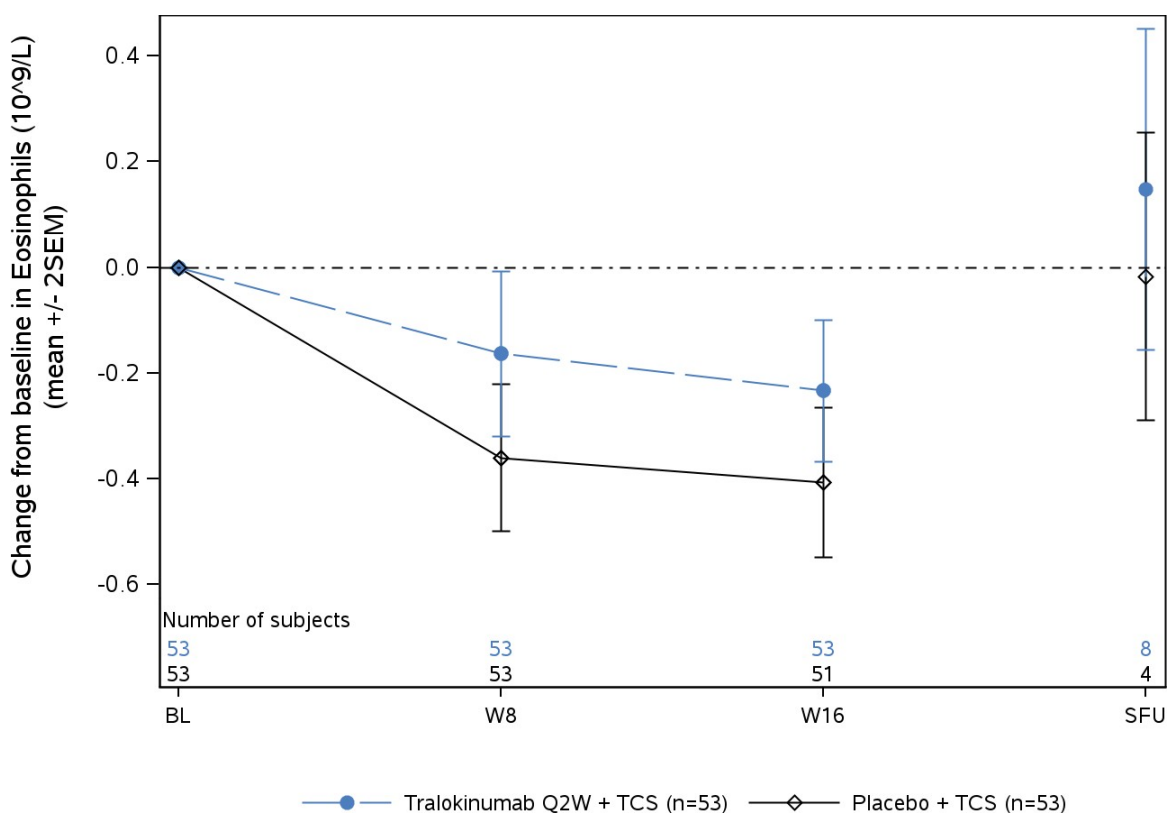


Q2W: every 2 weeks. TCS: Topical corticosteroid(s). n: Number of subjects in analysis set. SEM: Standard error of mean.
31MAY21:09:10:59 lp0162-1337 f_301698_eos.png

Cross-reference: M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR Figure 12.50

ECZTRA 8 試験におけるベースラインの平均好酸球数は、トラロキヌマブ Q2W + TCS および プラセボ + TCS 投与群のいずれにおいても、通常の基準範囲上限を上回っていた ($0.681 \times 10^9/L$ vs $0.673 \times 10^9/L$)。投与期間中、好酸球数は減少し、Week 16 の平均値は、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群で $0.448 \times 10^9/L$ 、プラセボ + TCS 投与群で $0.282 \times 10^9/L$ であった (M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR, 11.4.1.4.1 項)。ベースラインからの変化平均値を Panel 157 に示す。

Panel 157 ベースラインからの好酸球の平均変化 - 投与期間および安全性追跡調査 -
ECZTRA 8 - 安全性解析対象集団



BL: Baseline. n: number of subjects in analysis set. Q2W: every 2 weeks. SEM: Standard error of the mean. SFU: Safety follow-up. TCS: topical corticosteroid(s). W: Week.
W16: Excluding data collected after permanent discontinuation of IMP.
15NOV2021-LE00HXAIF_MEAN.sasIF_303003_MEAN_CHG_EOS.png

Cross-reference: M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR Panel 51

J-D2213C00001 では、ベースラインから Week 12 までの平均好酸球数の変化は軽微であった。Week 12 の平均変化は、トラロキシマブ 45 mg 投与群で $0.273 \times 10^9/L$ ($-0.312 \times 10^9/L$)、トラロキシマブ 150 mg 投与群で $0.532 \times 10^9/L$ ($0.148 \times 10^9/L$)、トラロキシマブ 300 mg 投与群で $0.521 \times 10^9/L$ ($0.127 \times 10^9/L$) であった。プラセボ投与群では、平均変化は $0.465 \times 10^9/L$

($-0.212 \times 10^9/L$) であった。これらの結果は、トラロキシマブ 45 mg 投与群、150 mg 投与群および 300 mg 投与群では、それぞれ 6 例、6 例および 7 例、ならびにプラセボ投与群の 6 例と、限られた症例数の結果に基づく点に注意する必要がある (M5.3.5.1 D2213C00001 CTR, 14 項, JP 表 14.3_2.5.1)。

3.3.2.2 臨床的に重要な可能性のある値

グローバルデータ

ベースライン時点で、好酸球数が ULN 超 ($0.5 \times 10^9/L$ 超) であった被験者の割合は、トラロキシマブ投与群とプラセボ投与群とで同等であった (44.5% vs 41.9%) (M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 4.1.25)。

PCS 好酸球数高値は、ベースライン値にかかわらず、ベースライン後の任意の時点で 1.5×10^9 /L 超および 5.0×10^9 /L 超と定義した。

ベースライン時に好酸球が PCS (1.5×10^9 /L 超) であった被験者の割合は、トラロキシマブ投与群とプラセボ投与群とで同等であった (7.7% vs 7.2%) (M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 4.1.25)。

初期投与期間中および初期投与期間終了時に PCSV がみられた被験者数は、トラロキシマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ多く (Panel 158), 維持投与期間でも同じであった (M2.7.4 ISS 単剤投与プール, 表 4.2.15)。

Panel 158 臨床的に重要な可能性のある血液検査値がみられた被験者の概要 - 初期投与期間 - AD プール (ECZTRA 試験のみ) - 安全性解析対象集団

	Tralokinumab Total (n=1553) N (%)	Placebo Total (n=629) N (%)
During the initial treatment period		
Eosinophils (10^9 /L)		
1.5 (10^9 /L) < Eosinophils \leq 5.0 (10^9 /L)	346 (22.3)	59 (9.4)
Eosinophils > 5.0 (10^9 /L)	19 (1.2)	2 (0.3)
At the end of the initial treatment period		
Eosinophils (10^9 /L)		
1.5 (10^9 /L) < Eosinophils \leq 5.0 (10^9 /L)	192 (12.4)	28 (4.5)
Eosinophils > 5.0 (10^9 /L)	7 (0.5)	1 (0.2)
n = Number of subjects. N = Number of subjects with observation. % = Percentage of subjects with observation.		

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS AD pool Tables 4.1.15 to 4.1.16

AD プールでは、初期投与期間終了時に好酸球数が正常 (0.5×10^9 /L 未満) から PCSV (1.5×10^9 /L 超) にシフトした被験者の割合は、トラロキシマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高かった (1.2% vs 0.3%)。単剤投与プール (初期投与期間, 維持投与期間, 非盲検投与期間) でも同様の傾向がみられ, また AD プールと単剤投与プールにおけるベースライン後の最高値でも同様であった (M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 4.1.25~4.1.30 ; M2.7.4 ISS 単剤投与プール, 表 4.1.25~4.1.27, 4.2.24~4.2.29 および 4.3.25~4.3.27)。ECZTRA 3 試験の継続投与期間で正常から 1.5×10^9 /L 超にシフトした被験者は、プラセボノンレスポnderの 1 例のみであった (M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 4.7.3~4.7.5)。

ECZTRA 試験の全試験期間 [AD プール (ECZTRA 試験のみ)] を通じて、両投与群で見られた好酸球数の正常から PCS へのシフトは一過性で、トラロキシマブ投与群でわずかに例外がみられたのみであった。ほとんどの PCSV で 1.5×10^9 /L を上回ったのは 1 回のみであった。好酸球が正常値 (0.5×10^9 /L 未満) から PCSV (1.5×10^9 /L 超) にシフトした個別のデータを M5.3.5.3

ISS AD プール，図 4.2.115～4.2.123，試験の任意の時点で 5×10^9 /L 超になった個別のデータを M5.3.5.3 ISS AD プール，図 4.2.112～4.2.114 に示す。

AD プールで好酸球数が 5×10^9 /L 超になった被験者は 24 例あったが，ベースラインから投与終了時まで継続して増加し続けた被験者はほとんどいなかった。好酸球数が継続して増加した被験者でも「好酸球増加症」または「好酸球数増加」の AE は報告されていない（M5.3.5.3 ISS AD プール，Listing 1.4.1～1.4.2）。

好酸球数が 5×10^9 /L 超となった 24 例のうち，好酸球増加症の AE が報告されたのは 1 例（被験者 ID：ECZTRA 1/■）のみであった（M5.3.5.3 ISS AD プール，Listing 1.4.1～1.4.2）。この AE は 22 日目に報告され，軽度，非重篤であった。この被験者のスクリーニング時の好酸球数は 3.9×10^9 /L，試験中の範囲は $2.2 \sim 3.5 \times 10^9$ /L で，29 日目にのみ，例外的に 7.1×10^9 /L を示した。この AE のため，この時点で被験者の IMP 投与は早期に中止された。

日本人データ

全体として，好酸球数が ULN を超える被験者の割合に，日本人被験者集団と全試験対象集団間との間で，臨床的に意味のある差はなかった。

J-ECZTRA 1 では， 1.5×10^9 /L を超える好酸球値を示した被験者は，初期投与期間，維持投与期間および非盲検投与期間の終了時に，トラロキヌマブ Q2W 投与群で，それぞれ 19 例

（19.8%），1 例（9.1%），14 例（15.7%）であった（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 J10.115～J10.120）。これに対し，初期投与期間の終了時では，AD プールの 12.4%であった（上の項のグローバルデータに示す）。ベースラインでは，96 例のうち 16 例（17%）が，好酸球値が 1.5×10^9 /L を超えていた。日本人被験者の好酸球値の個々の変動は，ECZTRA 1 試験の全試験対象集団で観察された変動と一致した（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR，表 J10.115～J10.120）。トラロキヌマブ投与群でもプラセボ投与群でも，初期投与期間終了時点で好酸球数が正常値（ 0.5×10^9 /L 未満）から PCSV（ 1.5×10^9 /L 超）にシフトした日本人被験者はいなかった。

J-ECZTEND では，投与期間中，好酸球値が 1.5×10^9 /L～ 5.0×10^9 /L であった症例数は 15 例（17.4%）で， 5.0×10^9 /L 超が 2 例（2.3%）であった（M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR，9.4.1.4.3 項）。ベースラインでは，被験者の 7.0%が，好酸球値 1.5×10^9 /L 超であった（M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR，9.4.1.4.2 項）。投与期間中に好酸球数が正常（ 0.5×10^9 /L 未満）から PCSV（ 1.5×10^9 /L 超）にシフトした日本人被験者はいなかった。被験者の 52.3%は，ベースラインで好酸球値は 0.5×10^9 /L 超であった。被験者の 23.1%が，中レベルのカテゴリから高レベルのカテゴリへシフトした。

ECZTRA 8 試験では，各投与群の 1 例（1.9%）の被験者で好酸球数が 1.5×10^9 /L～ 5.0×10^9 /L であった。 5.0×10^9 /L 超の好酸球数を示した被験者はいなかった。トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群の 23 例の被験者は，ベースラインの好酸球値が 0.5×10^9 /L 以下であり，そのうち 6 例

（26.1%）が 1.5×10^9 /L～ 5.0×10^9 /L にシフトした。トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群の 25 例の被験者は，ベースラインの好酸球値が 0.5×10^9 /L～ 1.5×10^9 /L であり，そのうち 1 例（4.0%）が 1.5×10^9 /L 超にシフトした（M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR，11.4.1.4.2 項および 11.4.1.4.3 項）。

J-D2213C00001 では、好酸球値が $1.5 \times 10^9/L$ 超となった症例はトラロキヌマブ 300 mg 投与群の 1 例 ($1.55 \times 10^9/L$) で、Week 12 で測定された (M5.3.5.1 D2213C00001 CTR, Listing 16.2.8_1.2)。

3.3.2.3 好酸球数が $5 \times 10^9/L$ 超えおよび $1.5 \times 10^9/L$ 超えに上昇した被験者における AE

好酸球数が $5.0 \times 10^9/L$ 超に上昇した被験者における AE

グローバルデータ

ECZTRA 1, 2, 3 および 5 試験で好酸球数が $5.0 \times 10^9/L$ 超えになった被験者は、トラロキヌマブ投与群でもプラセボ投与群でも少数で（それぞれ 21 例と 3 例）（M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 3.5.36 および 3.5.37），好酸球に関連する SAE はなかった（M5.3.5.3 ISS AD プール, Listing 1.4.1）。

AD プールでトラロキヌマブが投与され、任意の来院時に、好酸球が $5.0 \times 10^9/L$ 超になった被験者数は 21 例で、好酸球数は、ほとんどの被験者で経時的に下がり、高値を継続することはなかった（M5.3.5.3 ISS AD プール, Listing 1.4.1）。

好酸球数が $5.0 \times 10^9/L$ 超になった 24 例のうち、17 例はベースライン時の EASI が 23 以上で AD は重度で（トラロキヌマブ投与群：15 例、プラセボ投与群：2 例）、1 例を除いて全例がベースライン時の好酸球が高値 ($0.5 \times 10^9/L$ 超え；範囲： $0.9 \sim 7.3 \times 10^9/L$) であった（M5.3.5.3 ISS AD プール, Listing 1.4.1）。

日本人データ

J-ECZTRA 1 において、来院時に 1 回でも好酸球数が $5.0 \times 10^9/L$ を超えた日本人被験者は 2 例であった。2 例ともベースライン値は上昇 ($0.5 \times 10^9/L$ 超) しており、ベースラインの EASI スコアは 23 以上の重度の AD 疾患を有していた。この 2 例に SAE および重度の AE はなかった [M5.3.5.3 ISS AD プール, Listing 1.4.1 および M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24), 表 7.114]。

J-ECZTEND では、投与期間中に好酸球値が $5.0 \times 10^9/L$ を超えた被験者は 2 例あった。2 例ともベースライン値は上昇 ($1.5 \times 10^9/L$ 超) しており、親試験のベースライン時に EASI スコアは 23 以上の重度の AD 疾患を有していた。SAE はなかったが、重度な事象 (PT「アトピー性皮膚炎」) が 1 例、1 件報告された [M5.3.5.2 J-ECZTEND (v 24), 表 9.26 および 9.27, および M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR, Listings 7.1 および 8.1]。

ECZTRA 8 試験では、好酸球値が $5.0 \times 10^9/L$ 超の被験者はいなかった (M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR, 11.4.1.4.2 項)。

J-D2213C00001 では、好酸球値が $5.0 \times 10^9/L$ を超えた日本人被験者はいなかった [M5.3.5.1 D2213C00001 (v 24), Listing 7.12]。

好酸球数が $1.5 \times 10^9 / \text{L}$ 超に上昇した被験者における AE

グローバルデータ

投与された IMP によらず、好酸球数が $1.5 \times 10^9 / \text{L}$ 超になった被験者は、 $0.5 \times 10^9 / \text{L}$ 未満であった被験者に比べ、AE、SAE および重度の AE の報告は多かった（M5.3.5.3 ISS AD プール、表 3.5.32～3.5.34；M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 3.6.29～3.6.32、3.7.29～3.7.32 および 3.8.29～3.8.32）。

好酸球数が $1.5 \times 10^9 / \text{L}$ 超になった被験者および $5 \times 10^9 / \text{L}$ 超になった被験者で報告された AE は、全体的には全 AD プール集団で多く報告された AE を反映しており、重篤性、重度および IMP に対して取られた措置は、投与群間で同様であった（M5.3.5.3 ISS AD プール、表 3.5.34～3.5.37）。AD 対象試験全体で、これらの被験者で報告された SAE のうち 2 件（PT「好酸球増加症」）が好酸球増加症と関連していた（M5.3.5.3 ISS AD プール、Listing 1.4.2）：

- 1 例（ID ECZTRA 1 [REDACTED]）に、IMP の初回投与から 42 日後に SAE「好酸球増加症」が報告された。この被験者は AD 症状が再燃しており、好酸球増加症が継続していた。好酸球数はベースラインでも高く（1 日目： $1.3 \times 10^9 / \text{L}$ ）、投与中、さらに上昇した（30 日目： $2.9 \times 10^9 / \text{L}$ ）。この SAE のため、IMP は完全に中止された。抗ヒスタミン薬が投与され、好酸球は減少し、SAE は消失したと判断された（143 日目： $1.5 \times 10^9 / \text{L}$ ）。治験担当医師は、この事象を IMP に関連があるかもしれないと判断した。被験者にはアトピー性喘息の既往歴があった。
- 1 例（ID ECZTRA 1 [REDACTED]）に、IMP の初回投与から 160 日後に SAE「好酸球増加症」が報告された。この被験者は、重度の AD 症状が再燃しており、好酸球は高値を持続した。好酸球数はベースラインでも高く（1 日目： $0.6 \times 10^9 / \text{L}$ ）、投与中、さらに上昇し、146 日目に $2.3 \times 10^9 / \text{L}$ 、160 日目に $2.8 \times 10^9 / \text{L}$ となった。この SAE のため、160 日目に IMP は完全に中止された。治験担当医師は、この事象を IMP に関連があるかもしれないと判断した。この事象は約 5 ヶ月後に消失したと報告された（好酸球数： $0.8 \times 10^9 / \text{L}$ ）。この被験者にはアレルギー性結膜炎、喘息、アトピー性角結膜炎および枯草熱のアトピー性疾患の既往歴があった。

事象の詳細な記述を症例の叙述に示す（M2.7.4 Appendix A）。

日本人データ

グローバルデータの結果と一致し、投与された IMP によらず、好酸球数が $1.5 \times 10^9 / \text{L}$ を超える日本人被験者のほうが、すべての日本人被験者に比べ、多くの AE、SAE および重度の AE が報告された [M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24)、表 7.112；M5.3.5.2 J-ECZTEND (v 24)、表 9.1 および 9.24]。好酸球数が $1.5 \times 10^9 / \text{L}$ 超および $5 \times 10^9 / \text{L}$ 超の日本人被験者で報告された AE は、試験全体集団で報告されたよくみられた AE をおおむね反映した。好酸球数が $1.5 \times 10^9 / \text{L}$ および $5 \times 10^9 / \text{L}$ を超える日本人被験者で報告された SAE のいずれも、好酸球増加症を伴わなかった。

好酸球値が $1.5 \times 10^9/L$ および $5 \times 10^9/L$ を上回る被験者で報告された SAE を、M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24) , 表 7.112 および 7.113, Listing 7.13 (J-ECZTRA 1) , M5.3.5.2 J-ECZTEND (v 24) , 表 9.24～9.27 および Listing 7.16 (J-ECZTEND) に提示する。J-D2213C00001 では、好酸球値が $1.5 \times 10^9/L$ を超える日本人被験者のいずれにも AE はなかった [M5.3.5.1 D2213C00001 (v 24) , Listing 7.12] 。

ECZTRA 8 試験では、好酸球値が $1.5 \times 10^9/L$ を上回った被験者は各投与群で 1 例ずつ認められたが、いずれの被験者も AE として報告されなかった (M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8, 表 3.6.9) 。

3.3.2.4 「好酸球数増加」と「好酸球増加症」の AE

グローバルデータ

AD プール（全用量，全投与期間）における臨床試験 5 試験をとおして，トラロキヌマブが投与された被験者に，重篤な好酸球の状態（好酸球性多発血管炎性肉芽腫症など）または好酸球増加症および全身症状を伴う薬物に対する反応はなかった (M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 2.3.2) 。グローバルデータから，好酸球増加症を ADR として提示し，2.1.8.4 項にまとめた。

AD プールの初期投与期間（Panel 159）, 単剤投与プール（初期投与期間，維持投与期間および非盲検投与期間）および ECZTRA 3 試験（初期投与期間および継続投与期間）に，好酸球増加症の AE（PT「好酸球数増加」および「好酸球増加症」）が報告された被験者の割合は，トラロキヌマブ投与群のほうが，プラセボ投与群に比べ高かった (M2.7.4 ISS 単剤投与プール, 表 2.1.2, 2.2.2 および 2.3.2 ; M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR, 11.4.1.4.5 項) 。

単剤投与プールでは，維持投与期間または非盲検投与期間では，初期投与期間に比べ，好酸球増加症の発現頻度が高くなることや，重症度が悪化する兆候はなかった (M2.7.4 ISS 単剤投与プール, 表 2.1.8～2.1.12, 2.2.6～2.2.10 および 2.3.5～2.3.9) 。

AD プール（初期投与期間）および単剤投与プール（初期投与期間，維持投与期間および非盲検投与期間）で，「好酸球数増加」および「好酸球増加症」の AE が報告された被験者の大半は，ベースラインでも好酸球数は高かった ($0.5 \times 10^9/L$ 超え) (M5.3.5.3 ISS AD プール, Listing 1.4.2) 。

Panel 159 好酸球増加症関連の有害事象の PT 別の要約 - 初期投与期間 - AD プール -
調整済み併合データ - 安全性解析対象集団

PT	Tralokinumab total (n=1605, PYE = 473.2)				Placebo total (n=680, PYE = 193.1)			
	N		E		N		E	
	adj. (%)		adj. (%)		adj. (%)		adj. (%)	
好酸球数増加	7	(0.5)	7	1.6	0	(0)	0	0
好酸球増加症	15	(0.9)	18	3.9	2	(0.3)	2	1.1

07JUL2021-LEO0BXE\T_AD_AE_SOCPT_INIT.sas\t_ad_300010_socpt_init

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS AD pool Table 2.1.2

両投与群でみられた事象の大半は、軽度または中等度で、ほとんどが回復／消失または軽快した。初期投与期間の1例に、重度の事象が2回生じ（PT「好酸球増加症」）、このうち1件はSAEであった（3.3.2.3項に記述）（M5.3.5.3 ISS AD プール、表 2.1.8～2.1.10 および Listing 1.4.2）。この被験者は2回目の好酸球増加症 AE のため、投与を中止した。

「好酸球増加症」の SAE は、初期投与期間と非盲検投与期間に、それぞれ1件、合計2件がトラロキヌマブ投与群で報告された。いずれもベースライン時の好酸球数が高い被験者で報告され、IMP の完全な中止に至ったが、被験者はいずれも事象から回復した。これら2件の SAE を上記 3.3.2.3 項に記述した。

日本人データ

J-ECZTRA 1 では、「好酸球数増加」がトラロキヌマブ Q2W 投与群に1件、トラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS 投与群に1件、合計2件報告された。いずれも非重篤で、軽度であり、IMP の完全な中止に至らなかったが、未回復であった。「好酸球増加症」の AE は報告されなかった [M5.3.5.1 J-ECZTRA 1 (v 24) , 表 7.62, 7.70 および 7.72] 。

J-ECZTEND, ECZTRA 8 試験および J-D2213C00001 では、「好酸球数増加」または「好酸球増加症」の AE の報告はなかった [M5.3.5.2 J-ECZTEND (v 24) , 表 9.2, M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8, 表 3.1.2 および M5.3.5.1 J-D2213C00001 (v 24) , 表 7.2] 。

3.4 抗薬物抗体

モノクローナル抗体の治療薬には、免疫反応と ADA の産生を誘発する可能性があり、重度の場合、ADA からアナフィラキシーや血清病が生じる可能性がある。ADA は、モノクローナル抗体の相補性決定領域に直接結合して薬剤を中和し、薬剤とその標的の相互作用を妨げ、治療効果を損なう可能性がある。

トラロキヌマブの免疫原性に関する潜在的なリスクは、ISI で評価した（M5.3.5.3 ISI）。本申請資料作成時点までに、安全性追跡調査期間を完了しなかった被験者における更新、および ADA および／または中和抗薬物抗体のさらなる解析結果を M5.3.5.3 ISI 補遺に記載した。結論を以下に記述する。

ISI で評価されたすべての試験において、試験中（投与前を含む）および追跡調査期間のあらかじめ規定した時点で、ADA 測定用の血液サンプルを採取した。その後血清サンプルを認証済み生体試料分析法で分析した。詳細を M5.3.5.3 ISI, 4 項および M5.3.5.3 ISI 補遺, 2.3.3 項に示す。

AD 対象試験で得られた臨床データおよび他の適応症（喘息、UC および IPF）での結果から、トラロキヌマブ投与時の ADA 発現率は低いことが示唆された。ECZTRA 試験（ECZTRA 1, 2, 3 および 5 試験の併合データ）の初期投与期間の 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等であった（1.4% vs. 1.3%）。初期投与期間中、nAb を発現した被験者はほとんどおらず、トラロキヌマブ投与群で 1,553 例中 2 例（0.1%）、プラセボ投与群で 629 例中 1 例（0.2%）であった。すなわち、16 週間の投与後、ADA/nAb の発現頻度は低く、トラロキヌマ

ブ投与群とプラセボ投与群とで同程度であり、トラロキシマブの免疫原性は低いことが確認された。

安全性追跡調査期間を含めた ECZTRA 試験（ECZTRA 1, 2, 3 および 5 試験の併合データ）の試験期間全体で、ECZTRA 試験（ECZTRA 1, 2, 3 および 5 試験の併合データ）期間中のいずれかの時点で、トラロキシマブ投与例 1,939 例中 3 例（0.2%）に、IMP 投与下で増強した ADA が、1,939 例中 87 例（4.5%）に IMP 投与下で発現した ADA がみられた。投与期間全体の ADA の発現頻度（IMP 投与下で増強した ADA と、IMP 投与下で発現した ADA の合計）は、ADA ECZTRA 解析対象集団において、全トラロキシマブ投与例の 4.6%（1,939 例中 90 例）であった。トラロキシマブ投与例 1,939 例中 17 例（0.9%）は、IMP 投与下で発現した ADA が持続した。ECZTRA 試験の試験期間全体のトラロキシマブ未投与例 629 例中 9 例（1.4%）に、IMP 投与下で発現した ADA がみられたが、IMP 投与下で増強した ADA した被験者はいなかった（M5.3.5.3 ISI ADA, 表 1.1.8）。

ECZTRA 試験（ECZTRA 1, 2, 3 および 5 試験の併合データ）における ADA 陽性例 90 例中、10 例は ECZTRA 1 試験から移行した日本人被験者であった（M5.3.5.3 ISI ADA, 図 1.5.34～1.5.43）。したがって、ECZTRA 1 試験でトラロキシマブが投与された日本人被験者における全試験期間の ADA 発現率（IMP 投与下で増強した ADA と IMP 投与下で発現した ADA の合計）は 8.1%（123 例中 10 例）であった。J-ECZTEND では、データカットオフ時点で、ADA 陽性例はなかった。ECZTRA 8 試験では、投与期間中に抗薬物抗体（ADA）を発現した被験者はいなかった（ADA の有無は被験者全員について評価された）。

安全性追跡調査を含めた試験期間全体で、ADA ECZTRA 解析対象集団（Panel 7 に定義）におけるトラロキシマブ投与例 1,939 例中 19 例（1.0%）およびトラロキシマブ未投与例 629 例中 3 例（0.5%）が nAb 陽性であった。日本人トラロキシマブ投与例 123 例のうち、1 例（0.8%）が nAb 陽性であった（M5.3.5.3 ISI ADA, Listing 1.1.9；被験者 ID：ECZTRA 1/██████）。

ADA/nAb が陽性になった被験者でも、AE の発現に特徴的な傾向はなかった。ECZTRA 試験の ADA 解析対象集団において、トラロキシマブ投与による免疫複合体病、血清病／血清病様反応またはアナフィラキシーなどの免疫原性に関連する有害事象は、AD プールのいずれの試験期間でもみられず、また重篤なアレルギー反応のリスクが高まることもなかった。また ADA/nAb が PK や有効性に影響する可能性もなかった。これらの結果から、トラロキシマブの免疫原性は、通常の医薬品安全性監視で十分であり、追加のリスク管理は必要ないと判断した。

これら免疫原性を検討した結果から、トラロキシマブの潜在的な免疫原性は低く、臨床的なベネフィット・リスクプロファイルに影響はないことが示唆された。

3.5 臨床検査のまとめおよび結論

AD プール（ECZTRA 試験のみ）、単剤投与プール、ECZTRA 3 試験、および ECZTRA 1 試験、J-ECZTEND、ECZTRA 8 および D2213C00001 試験の日本人被験者について、初期投与期間、維持投与期間、継続投与期間および非盲検投与期間全体で、臨床検査パラメータを評価した。

グローバルデータ

- 血液生化学的パラメータ（電解質、腎機能検査および脂質）の平均値、PCSV および AE を評価したところ、臨床的に意味のある変化はなかった。
- 肝機能検査の平均値、PCSV および AE を評価したところ、臨床的に意味のある変化はなく、肝胆道系障害もみられなかった。トラロキヌマブによる Hy's law または薬物性肝障害の症例はなかった。
- 赤血球数、血小板数、白血球数の平均値、PSC 値および AE を評価したところ、好酸球を除き、臨床的に意味のある変化はなかった。
 - トラロキヌマブ投与群、プラセボ投与群のいずれでも、ベースライン時の平均好酸球数は正常範囲の上限を超えており、その約半数が高値であった。初期投与期間に好酸球数が PCSV ($1.5 \times 10^9 / L$ 超えおよび $5 \times 10^9 / L$ 超) まで増加した被験者数は、トラロキヌマブ投与群のほうが多かった。安全性プロファイルは、好酸球数が $1.5 \times 10^9 / L$ 超になった被験者と試験全体集団とで同等であった。
 - 初期投与期間の「好酸球増加症」および「好酸球数増加」の報告頻度は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高かった (1.3% vs 0.3%)。
 - 被験者レベルでは、わずかな例外を除き、好酸球数の増加は一過性であった。平均好酸球数は、維持投与期間中にベースラインに戻った。好酸球数の増加をグループ化して好酸球増加症とし、グローバルデータに基づき ADR として提示する。
- ECZTRA 試験 (ECZTRA 1, 2, 3 および 5 試験の併合データ) では、16 週間の投与後、ADA/nAb の発現頻度は低く、トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群とで同程度であり、トラロキヌマブの免疫原性は低かった。ADA/nAb が陽性となった被験者でも、AE の発現に特徴的な傾向はみられなかった。ECZTRA 試験の ADA 解析対象集団で、AD プールのいずれの試験期間にも、トラロキヌマブに伴う免疫複合体病、血清病／血清病様反応またはアナフィラキシーなどの免疫原性に関連する AE はみられず、重篤なアレルギー反応のリスクが高まることもなかった。さらに ADA/nAb が PK、安全性または有効性に影響を与えることもなかった。

日本人データ

- 日本人被験者における臨床検査を評価した結果は全体的に、グローバル試験対象集団の成績と同様であった。
 - J-ECZTRA 1 では、ベースラインの平均好酸球数は ULN を超えており、初期投与期間に好酸球値が PCSV に上昇した被験者は、トラロキヌマブ投与例のほうが、プラセボ投与例に比べ多かった。グローバルデータと同様、平均好酸球数の上昇は一時的であった。J-ECZTEND では、ベースラインの平均好酸球数は、基準範囲 ULN をわずかに上回り、投与期間をとおしてこのレベルに留まった。ECZTRA 8 試験では、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群およびプラセボ + TCS 投与群のいずれにおいても、ベースライン時の平均好酸球数が ULN を上回っていた。J-ECZTRA 1 および J-ECZTEND

とは対照的に、好酸球数は両群とも投与期間中に ULN を下回るレベルまで減少した。

- グローバルデータと同様、好酸球値が $1.5 \times 10^9 / L$ を超える日本人被験者の安全性プロファイルは、全試験対象集団のそれと同様であった。日本人被験者に PT「好酸球増加症」の事象はなく、PT「好酸球数増加」の事象もほとんどなかった。ECZTRA 8 試験では、各投与群で好酸球数が $1.5 \times 10^9 / L$ 超の被験者が 1 例認められたが、いずれの被験者も AE を報告しなかった。
- 日本人被験者でも、トラロキヌマブの免疫原性は低く、J-ECZTRA 1 の 123 例中 10 例が ADA 陽性であった。J-ECZTEND および ECZTRA 8 試験には ADA 陽性例はなく、J-ECZTRA 1 の 1 例が nAb 陽性であった。ADA 陽性被験者に免疫原性関連の AE はみられなかった。

4 バイタルサイン、身体的所見および安全性に関連するその他の観察項目

4.1 バイタルサイン

4.1.1 背景および方法

すべての ECZTRA 試験および ECZTEND 試験で、来院時に仰臥位で 5 分間安静にしてからバイタルサイン（安静時の収縮期血圧と拡張期血圧、安静時の脈拍および体温）を測定した。異常所見がみられた場合、15 分間仰臥位で安静にしてから再度測定し、最初の測定値を確認した。治験担当医師が臨床的に意味があると判断した異常所見は、AE として記録した。

D2213C00001 試験では、バイタルサイン（血圧、体温、脈拍数および呼吸数）は IMP 投与後、半仰臥位で 5 分間安静にしてから測定した。呼吸数のデータを M5.3.5.1 D2213C00001 CTR, 12.5.1 項に示す。

安静時血圧および脈拍は記述統計で要約し、PCSV がみられた被験者数を示した。さらにバイタルサインに関する AE を記述した。

臨床的に意味のある身体的所見は AE として報告したことから、本項では記述しない。

4.1.2 経時的な平均値

グローバルデータ

AD プールのベースラインの平均拡張期血圧（トラロキヌマブ投与群：77.6 mmHg, プラセボ投与群：77.1 mmHg）および平均脈拍数（いずれも 74.3 拍/分）は正常基準範囲内で、投与群間で差はみられなかった。一方、ベースラインでの平均収縮期血圧は、両投与群とも高かった（いずれも 125.0 mmHg）。ベースライン（Week 0）から初期投与期間終了（Week 16）まで、いずれの投与群でも、バイタルサインパラメータ（拡張期血圧、収縮期血圧または脈拍）に臨床的に意味のある変化はみられなかった（M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 4.4.1～4.4.2 および図 4.5.1～4.5.6）。

単剤投与プールの維持投与期間または非盲検投与期間でも、両投与群でバイタルサインパラメータに臨床的に意味のある変化はなかった（初期投与期間については M2.7.4 ISS 単剤投与プール, 表 4.6.1～4.6.2 および図 4.9.1～4.9.6；維持投与期間については M2.7.4 ISS 単剤投与プール, 表 4.7.1～4.7.2 および図 4.9.7～4.9.12；非盲検投与期間については M2.7.4 ISS 単剤投与プール, 表 4.8.1～4.8.2）。

ECZTRA 3 試験のいずれの投与群でも、ベースラインから初期投与期間終了時まで、またはベースラインから継続投与期間終了時まで、バイタルサインに臨床的に意味のある変化はなかった（M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR, 11.3.1 項）。

日本人データ

J-ECZTRA 1 では、収縮期血圧および拡張期血圧は、ベースラインおよび試験期間をとおして日本人被験者のほうが、ECZTRA 1 試験の試験全体集団に比べてわずかに低かった。その他は、

日本人被験者における経時的なバイタルサイン関連の結果は、全試験対象集団のそれと一致した（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR, 12.3.1.1 項）。

J-ECZTEND では、ベースライン（J-ECZTEND のベースライン）から投与期間終了時まで、バイタルサインパラメータ（拡張期血圧、収縮期血圧、脈拍、体温）に臨床的に意味なる変化はなかった（M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR, 表 10.1 および 10.2 ならびに図 10.4～10.7）。

ECZTRA 8 試験では、ベースラインから投与期間終了時まで、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍および体温）に臨床的に意味のある変化は認められず、投与群間の差も認められなかった（M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR, 11.3.1.1 項）。

J-D2213C00001 では、ベースラインから投与期間終了時まで、バイタルサインパラメータ（拡張期血圧、収縮期血圧、脈拍、呼吸数、体重および体温）に臨床的に意味のある変化はなかった（M5.3.5.1 D2213C00001 CTR, 12.5.1）。

4.1.3 臨床的に重要な可能性のある値

グローバルデータ

AD プールの初期投与期間では、全体的にバイタルサインパラメータ（DBP, SBP または脈拍）の PCSV はほとんどなく、両投与群で臨床的に意味のある差はなかった（M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 4.4.3 および図 4.5.7～4.5.22）。

同様に、単剤投与プールの初期投与期間または維持投与期間でも、バイタルサインパラメータの PCSV に、投与群間で臨床的に意味のある差はなかった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール, 表 4.6.3, 4.6.4 および 4.7.3）。単剤投与プールの非盲検投与期間でも、バイタルサインパラメータの PCSV はほとんどなかった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール, 表 4.8.3）。同様に、ECZTRA 3 試験の初期投与期間および継続投与期間でも、バイタルサインパラメータの PCSV はほとんどなく、投与群間の差もなかった（それぞれ被験者の 2%未満および 5%未満）（M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR, 11.3.1 項）。

日本人データ

J-ECZTRA 1 で、バイタルサインパラメータの PCSV は、すべての投与期間でほとんどなかった。日本人被験者の詳細を M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR, 表 J.8.3, J.8.6 および J.8.9 に示す。

J-ECZTEND では、バイタルサインパラメータの PCSV の報告はまれであった（M5.3.5.2 J-ECZTEND, CTR 9.3.3 項）。

ECZTRA-8 試験では、トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群の被験者 1 例に、初回 IMP 投与（Week 0）後にのみバイタルサインの PCSV が認められた（詳細は M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR, 11.3.1.2 項を参照）。

J-ECZTEND では、バイタルサインパラメータの PCS の変化の報告はほとんどなかった（M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR, 9.3.3 項）。

J-D2213C00001 では、バイタルサインパラメータの PCSV は評価しなかった。AE として報告されたバイタルサインに関する異常を 4.1.4 項に示す。

4.1.4 バイタルサインに関連する AE

グローバルデータ

バイタルサインに関連する AE は、血圧に関連する PT（「高血圧」、「低血圧」、「血圧上昇」、「血圧低下」など）および心拍数に関連する PT（「心拍数増加」、「心拍数減少」など）とした。

バイタルサイン関連の AE のうち、AD プールの初期投与期間で報告が多かった PT は、「高血圧」であるが、調整済み 100 PYE あたりの発現率および割合は、トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群とで差はなかった（1.4% vs 1.1%，100 PYE あたり 4.8 件 vs 3.9 件）。バイタルサインに関連する他の AE の頻度および 100 PYE あたりの発現率は低く、投与群間で臨床的に意味のある差はなかった（M5.3.5.3 ISS AD プール，表 2.1.2）。単剤投与プールの初期投与期間でも同じ結果であった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 2.1.2）。

単剤投与プールの維持投与期間およびトラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS の非盲検投与期間において、いずれの投与群ともバイタルサインに関連する AE の発現頻度または 100 PYE あたりの発現率が、初期投与期間に比べ高くなることはなかった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 2.2.2 および 2.3.2）。ECZTRA 3 試験でも同様に、バイタルサイン関連の AE の 100 PYE あたりの発現率は低く、投与群間で臨床的に意味のある差はなく、初期投与期間から継続投与期間まで投与を継続しても、発現数が増えることはなかった（M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR，11.3.1 項）。

日本人データ

J-ECZTRA 1

J-ECZTRA 1 [M5.3.5.3 J-ECZTRA 1 (v 24)，表 7.2 および 7.62] では、初期投与期間中に「高血圧」の AE が、トラロキヌマブ Q2W 投与群 2 例（2.1%），2 件，プラセボ投与群 1 例

（3.2%），1 件にみられた。非盲検投与期間中、「血圧上昇」の AE が、トラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS 投与群 1 例（1.1%），1 件発現した。すべての AE は、非重篤，軽度または中等度で、IMP の完全な中止に至らなかった。維持投与期間および安全性追跡調査期間に、バイタルサインに関連する AE はなかった。

J-ECZTEND

J-ECZTEND において、バイタルサイン関連の AE が 2 件（2.3%，2 件とも「高血圧」）報告された。いずれも非重篤，軽度で、データカットオフ時点で回復していなかった。2 件のうち 1 件は、トラロキヌマブとの因果関係を否定できないと判断された [M5.3.5.2 J-ECZTEND (v 24)，表 9.2，Listing 7.1]。

安全性追跡調査期間に、バイタルサイン関連の AE はなかった（M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR，表 9.33）。

ECZTRA 8 試験

ECZTRA 8 試験では、バイタルサインに関連すると考えられる AE はなかった（M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR, 11.3.1.3 項）。

J-D2213C00001

J-D2213C00001 では、バイタルサイン関連の異常が 2 例、AE として報告された：トラロキヌマブ 300 mg 投与群の 1 例（「蒼白発熱」）およびプラセボ投与群の 1 例（「発熱」）。いずれも非重篤で、IMP との関連はないと判断され、消失した。IMP の完全な中止には至らなかった（M5.3.5.1 D2213C00001 CTR, 12.5.1 項および M5.3.5.1 D2213C00001（v 24）, Listing 7.1）。

4.2 ECG

4.2.1 背景および方法

AD 対象第 3 相試験では、通常の ECG モニタリングを行った。安全性データを継続的に検討し、潜在的な AE（臨床症状）をモニタリングした。

トラロキヌマブを含むモノクローナル抗体は分子サイズが大きく、また特異性も高いため、イオンチャネルと直接相互作用するとは考えられない。したがって、トラフ QT/QTc 試験を計画しなかった。その代わりに外部の専門家が盲検下で ECG を評価した。

すべての ECZTRA 試験で行った通常の ECG モニタリングは次のとおりである：

- 12 誘導デジタル ECG（仰臥位で 5 分間安静にした後に記録）を、スクリーニング、ベースライン、投与期間中 8 週間ごと（ECZTRA 5 試験では Week 16 のみに実施）および安全性追跡調査来院または早期終了時の来院時に行った。
- 投与割り付けに対する盲検性を維持した状態で、試験とは関係しない、訓練を受けた心臓病専門医（CRO）が、中央検査機関で評価した。連続 ECG パラメータ（PR、QRS、QT、RR および HR）を導出し、バゼット補正 $[QTcB = (QT \times HR/60) 1/2]$ およびフリデリシア補正 $[QTcF = (QT \times HR/60) 1/3]$ で QTc を分析した。
- 中央検査機関の評価者は、トラロキヌマブが ECG パラメータに与える作用、中心的な傾向分析および ECG の結果の全体的な解釈を記載した ECG 評価報告書を治験実施施設に提出した。各試験の ECG 評価報告書を 4.2.3 項に概要を記載し、個別の ECG 報告書は M5.3.5.3 ECG 報告書に記述した。

ECZTRA 試験では、中央検査機関の評価者は、すべての ECG 所見を「正常」、「異常であるが臨床的に重要ではない」、「異常であり臨床的に重要」に分類し、この評価に基づいてシフト表を作成した。治験担当医師は臨床的に意味があると考えた異常所見を AE として記録した。

D2213C00001 試験では、IMP 投与前に仰臥位で 10 分間安静にしてから、12 誘導デジタル ECG を記録した。連続 ECG パラメータ（HR、RR、PR、QRS および QT）は、デジタル ECG のプライマリリード（V2）から導出した。中央検査機関での評価は行わなかった。

本項では、ECZTRA 試験の ECG パラメータおよび ECG 関連の AE を、治験担当医師が提供した記述統計に基づいて要約した。D2213C00001 試験における ECG の結果を M5.3.5.1

D2213C00001 CTR, 12.5.2 項に記述した。D2213C00001 試験では ECG に異常は観察されなかった。

J-ECZTEND では、上述と同一の方法を用いて、スクリーニング、ベースライン、Week 16, Week 32, Week 56, Week 80, Week 104 および Week 128 に ECG モニタリングを実施した。

ECZTRA 8 試験では、上記と同じ方法で、スクリーニング、ベースライン、Week 16 および Week 20 に ECG モニタリングを実施した。

4.2.2 ECG パラメータ平均値の経時的な変化

グローバルデータ

AD プール（ECZTRA 試験のみ）では、すべての ECG パラメータ（QTcF 間隔、QTcB 間隔、ECG 平均心拍数、PR 間隔、QRS の長さ、QT 間隔および RR 間隔）のベースラインの平均値は正常基準範囲内にあり、トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群とで均衡が取れていた。AD プールの初期投与期間では、いずれの投与群にも臨床的に意味のある変化はみられなかった（M5.3.5.3 ISS AD プール、表 4.6.1～4.6.2）。

同様に、単剤投与プールの初期投与期間、維持投与期間またはトラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS による非盲検投与期間でも、いずれの投与群にも臨床的に意味のある変化はみられなかった（初期投与期間は M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 4.10.1～4.10.2；維持投与期間は M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 4.10.3～4.10.4；非盲検投与期間は M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 4.10.5～4.10.6）。同様に、ECZTRA 3 試験の全投与期間でも、ECG パラメータに臨床的に意味のある変化はなかった（M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR、11.5.1 項）。

日本人データ

J-ECZTRA 1 における ECG パラメータ関連の結果は、ECZTRA 1 試験の全試験対象集団のそれと一致した（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR、12.5.2.1 項）。

J-ECZTEND では、投与期間または安全性追跡調査期間中、臨床的に重要な ECG パラメータの変化はなかった（M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR、表 11.1 および 11.2）。

ECZTRA 8 試験では、ベースラインから投与期間終了まで、臨床的に重要な ECG パラメータの変化は認められず、投与群間の差もなかった（M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR、11.5.1 項）。

4.2.3 中央検査機関での ECG の評価報告書の要約－臨床的に重要な可能性のある観察

グローバルデータ

外部専門家が、Week 8（ECZTRA 1～3 試験）および Week 16（ECZTRA 1～3 試験および ECZTRA 5 試験）の潜在的な QTc 延長効果を中心として、心臓への安全性を評価した（M5.3.5.3, ECZTRA 1 試験の ECG 報告書；M5.3.5.3, ECZTRA 2 試験の ECG 報告書；M5.3.5.3, ECZTRA 3 試験の ECG 報告書；M5.3.5.3, ECZTRA 5 試験の ECG 報告書）。

ECZTRA 1, 2 および 5 試験で、初期投与期間の Week 8 または Week 16 で $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の増加はみられず、増分の 90% CI の上限は規制上の閾値（10 msec）未満であった。ECZTRA 3 試験では、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ は Week 8 でわずかに増加したが（3.0 msec）、Week 16 では増加はみられず、増分の 90% CI の上限は規制上の閾値（10 msec）未満であった（90% CI, -0.3, 6.4）。ECZTRA 1～3 試験の継続投与期間／維持投与期間では、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の平均値の変動は大きかったが、トラロキヌマブの QTcF に対する作用を示すものではなかった。

4 試験のいずれの投与期間でも、他の ECG パラメータ（HR, RR, PR 間隔, QRS の長さおよび QTcB 間隔）に対するトラロキヌマブの影響はみられず、カテゴリ分析および形態学的分析でも影響はみられなかった。

日本人データ

J-ECZTRA 1 では、QTcF または他の ECG パラメータ（HR, RR, PR 間隔, QRS の長さおよび QTcB 間隔）に、臨床的に意味のある影響はなかった。

J-ECZTEND では、投与期間または安全性追跡調査期間中、臨床的に意味のある ECG パラメータの変化はなかった（M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR, 表 11.1 および 11.2）。

ECZTRA-8 試験では、QTcF またはその他の ECG パラメータ（HR, RR 間隔, QT 間隔, PR 間隔, QRS の長さおよび QTcB 間隔）に臨床的に意味のある影響はなかった（M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR, 11.5.1 項）。

J-D2213C00001 では、投与期間または安全性追跡調査期間中、臨床的に意味のある ECG パラメータの変化はなかった（M5.3.5.1 D2213C00001 CTR, 12.5.2 項）。

結論

QTc 延長陽性対照群を設定しなかったことによる限界はあるものの、グローバルデータおよび日本人データの結果において、トラロキヌマブ 300 mg 投与時に、心臓に対する安全性の懸念はなかった。

4.2.4 ベースラインからのシフト

グローバルデータ

AD プール（ECZTRA 試験のみ）のベースラインおよび初期投与期間において、中央検査機関での ECG 評価は、両投与群のほとんどが「正常」または「異常であるが臨床的に重要ではない」であった。両投与群でベースラインから初期投与期間終了時までに「正常」から「異常で臨床的に重要」にシフトした被験者〔トラロキヌマブ投与群：5 例（0.4%）、プラセボ投与群：1 例（0.2%）〕または「異常であるが臨床的に重要ではない」から「異常で臨床的に重要」にシフトした被験者〔トラロキヌマブ投与群：2 例（1.0%）、プラセボ投与群：2 例（2.3%）〕は少なかった（M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 4.6.3）。初期投与期間中、ECG がベースラインから悪化した被験者についても同じ傾向がみられた（M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 4.6.4）。

ECG のベースラインから悪化の頻度は、単剤投与プールの初期投与期間と AD プールとで同程度であり、維持投与期間中では、トラロキヌマブ投与群で ECG の悪化はなかった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール, 表 4.10.7～4.10.10）。対照的に、トラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS の非盲検投与を受けた被験者では、ベースライン時の「異常であるが臨床的に重要ではない」から非盲検投与期間終了時に「異常であり臨床的に重要」へシフトした症例が 5 例（3.6%）、または悪化したアウトカムへシフトした症例が 11 例（8.0%）みられたが、これらは限られた症例での観察であった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール, 表 4.10.11～4.10.12）。ECZTRA 3 試験では、ECG 所見が

ベースラインで「正常」または「異常であるが臨床的に重要ではない」から、いずれかの投与期間で「異常であり臨床的に重要」にシフトした被験者はほとんどいなかった（M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR, 11.5.1 項）。

日本人データ

J-ECZTRA 1 における ECG パラメータの個々の変化は、全試験対象集団でみられた変化と一致した（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR, 12.5.2.2 項）。

J-ECZTEND では、ベースラインの ECG 評価の大半が「正常」であり、ベースライン（J-ECZTEND）から投与期間終了時まで、ECG 評価が「正常」または「異常であるが臨床的に重要ではない」から「異常で臨床的に重要」にシフトした被験者はなかった（M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR, 表 11.3）。ベースラインでは、2 例の ECG 評価が「異常で臨床的に重要」であり、そのうち 1 例は投与期間終了時まで「正常」にシフトした。

ECZTRA 8 試験では、両投与群の被験者の大半で、ベースライン時および投与期間中の ECG が中央検査機関で「正常」と評価された。トラロキヌマブ Q2W + TCS 投与群の被験者 1 例は、ECG 評価が、投与期間中にベースライン時の「正常」から「異常で臨床的に重要」にシフトしたが、プラセボ + TCS 投与群の被験者ではそのようなシフトは認められなかった（M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR, 11.5.1 項）。

4.2.5 ECG 関連の AE

グローバルデータ

ECG 関連の AE は、SOC「臨床検査」および「心臓障害」内で報告された AE と特定した。さらに、QTc 延長について MedDRA 検索した（Panel 160）。

Panel 160 QTc 延長の MedDRA 検索

SMQ (MedDRA code)
トルサード ド ポアント／QT 延長 (narrow scope) (20000001)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ = Standardised MedDRA query

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS SAP Appendix: MedDRA searches (v 24) Table 24

AD プールの初期投与期間に、ECG に関する PT が報告された被験者は、トラロキヌマブ投与群で 3 例以下（0.2%）、プラセボ投与群で 2 例以下（0.3%）であった（「頻脈」および「第一度房室ブロック」など）（M5.3.5.3 ISS AD プール, 表 2.1.2）。単剤投与プールおよび ECZTRA 3 試験の初期投与期間、維持投与／継続投与期間および非盲検投与期間のいずれでも、事象はまれで、事象の発現傾向も同様であった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール, 表 2.1.2, 2.2.2 および 2.3.2；M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR, 11.5.1 項）。

AD 対象試験（すべての投与期間および追跡調査期間）では、QT 延長を MedDRA 検索した結果、非重篤な事象 2 件が特定された（トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群で 1 件ずつ）：

- トラロキヌマブ投与群の1例（被験者ID：ECZTRA 5[REDACTED]）に、111日目（安全性追跡調査期間中、IMPの最終投与から24日後）にPT「心電図QT延長」が1件報告された。この被験者は111日目に進行性の脱力感、運動機能低下、反応性低下および会話の首尾一貫性の低下の徴候を伴う精神状態変化のため、入院した。入院時に複数のSAEが診断され、30日目に死亡した。「心電図QT延長」事象は重度であったが消失し、治験担当医師はIMPとの関連はないと判断した。この死亡例の叙述を2.1.2.2項に示す。
- プラセボ投与群の1例（被験者ID：ECZTRA 3[REDACTED]）に、PT「心電図QT延長」1件が、初期投与期間の112日目に報告された。この事象は軽度で、治験担当医師はIMPとの因果関係は否定できないと判断した（M5.3.5.3 ISS AD プール、表3.10.1～3.10.2）。被験者は事象から回復した。

日本人データ

J-ECZTRA 1では、SOC「臨床検査」内でECG関連のAEが1件（PT「心電図異常T波」）、SOC「心臓障害」内のAE（PT「心房細動」および「右脚ブロック」）が2件、特定された[M5.3.5.1 ECZTRA 1 (v24)、表7.63]。「心房細動」は軽度のSAEで、IMPとの関連性はないと判断された。転帰は回復／消失であり、IMPの完全な中止に至らなかった（被験者ID：ECZTRA 1[REDACTED]）。その他の2件は、軽度あるいは中等度で、非重篤であった。日本人被験者において、QTc延長に関する事象は、MedDRA検索では収集されなかった（M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR, 12.5.2.3項）。

J-ECZTENDでは、SOC「臨床検査」および「心臓障害」内の関連するAEとして、ECG関連のAEは特定されず（M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR, 表9.2）、QTc延長に関する事象はMedDRA検索では収集されなかった（M2.7.4 ISS JP, 表1.13.44）。

ECZTRA 8試験では、ECG関連のAEが3件特定された。内訳はトラロキヌマブQ2W+TCS投与群で2件、プラセボ+TCS投与群で1件であり、いずれもSOC「心臓障害」内のAEであった（PT「第一度房室ブロック」[各投与群で1件]および「動悸」[トラロキヌマブQ2W+TCS]）（M5.3.5.1 ECZTRA 8 CTR, 11.5.1項）。いずれの事象もCV事象として注目すべき事象ではなかった（M5.3.5.3 ISS JP ECZTRA 8, 表3.5.2）。

J-D2213C00001では、AEとしてECG異常を報告した被験者はいなかった（M5.3.5.1 D2213C00001 CTR, 12.5.2項）。

4.3 バイタルサインと ECG のまとめと結論

- AD プールにおけるバイタルサイン、ECZTRA 試験のみの AD プールにおける ECG、および単剤投与プール（初期投与期間、維持投与期間、非盲検投与期間、安全性追跡調査期間）におけるバイタルサインと ECG を評価した結果、トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群の間に臨床的に意味のある差はなかった。
- バイタルサイン（DBP、SBP、脈拍）または ECG の平均値、PCSV および AE を評価したところ、臨床的に意味のある変化はなかった。
- 外部心血管疾患専門医が中央検査機関で ECG を評価した結果、心臓に対する安全性の懸念はなかった。
- 日本人被験者におけるバイタルサインおよび ECG 関連の結果は、全試験対象集団でみられた結果と一致した。

5 特別な患者集団および状況下における安全性

特別な患者集団および状況下における安全性は、主に AE データの部分集団解析に基づく。

内因性および外因性要因がトラロキヌマブの安全性プロファイルに与える潜在的な影響は、ECZTRA 1 試験および ECZTRA 2 試験のデータを単純にプールした単剤投与プールの初期投与期間から得た結果に基づいて検討し、トラロキヌマブの影響が部分集団と試験全体集団で異なるか、部分集団間で異なるかを評価した。この目的のため、AE 全体の概要（全体の発現頻度、事象数、100 PYE あたりの発現率、因果関係、重症度、重篤度）、SOC および PT 別の AE の概要ならびに単剤投与プール全体のいずれかの投与群で高頻度報告された SOC 10 項目と PT 20 項目の棒グラフを作成した。解析はすべての被験者の初期投与期間を対象としたため、100 PYE あたりの発現率ではなく、発現頻度を中心として、内因性および外因性要因と AE の関連性を評価した。

5.1 内因性要因

5.1.1 背景および方法

検討した部分集団は以下のとおりである：

- 人口統計学的特性に関する内因性要因
 - 性別：男性、女性
 - 年齢：18～64 歳、65 歳以上
 - ベースライン時の体重：63 kg 未満、63～86 kg、86 kg 超え
 - ベースラインの BMI：18.5 未満、18.5～25.0 未満、25.0～30.0 未満、30.0 以上（単位は kg/m²）
 - 人種：白人、黒人またはアフリカ系アメリカ人、アジア系、その他
 - 民族：ヒスパニックまたはラテン系、ヒスパニックまたはラテン系以外
- ベースライン時の AD の重症度に関する内因性要因

- IGA スコア 3, IGA スコア 4
- EASI スコア 23 未満, EASI スコア 23 以上
- 併存疾患に関する内因性要因
 - アトピー性疾患の既往歴
 - 喘息歴：喘息歴なし, 現在喘息あり, 過去に喘息あり, 不明
 - 枯草熱歴：枯草熱歴なし, 現在枯草熱あり, 過去に枯草熱あり, 不明
 - 食物アレルギー歴：食物アレルギー歴なし, 現在食物アレルギーあり, 過去に食物アレルギーあり, 不明
 - ベースライン時の腎機能：正常, 軽度の障害, 中等度の障害
 - ベースライン時の肝機能：正常, 軽度の障害, 中等度／重度の障害

喘息, 枯草熱および食物アレルギーの既往歴に関する情報は, eCRF の「アトピー性疾患の既往歴」から検索した (Panel 27)。

腎機能は, CKD-EPI 式 (Levey et al. 2009) を使用して計算した eGFR に基づき, National Kidney Foundation による分類に従って分類した (Panel 161)。

Panel 161 eGFR に基づいた腎機能の分類

Renal function ^a	eGFR ^b (mL/min/1.73 m ²)
Normal renal function	≥90
Mildly impaired renal function	60-89
Moderately impaired renal function	30-59

Abbreviations: eGFR = estimated glomerular filtration rate

Notes: **a** = no subjects had severely impaired renal function at baseline; **b** = eGFR was calculated using the CKD-EPI equation

Reference: (Foundation 2002)

肝機能は, 米国国立癌研究所の Organ Dysfunction Working Group の基準に従って分類した (Panel 162)。

Panel 162 肝酵素に基づいた肝機能の分類

Hepatic function	Liver enzymes
Normal hepatic function	Bilirubin \leq ULN and AST \leq ULN and ALT \leq ULN
Mildly impaired hepatic function	ULN < bilirubin \leq 1.5 \times ULN or AST >ULN or ALT >ULN
Moderately and severely impaired hepatic function	Bilirubin >1.5 \times ULN

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; ULN = upper limit of normal

5.1.2 人口統計学的特性に関する内因性要因

5.1.2.1 結果の要約

単剤投与プールの初期投与期間にみられた AE の概要（全体の発現頻度，事象数／100 PYE あたりの発現率，因果関係，重症度および重篤度）および SOC 別と PT 別の AE 分布を評価したところ，各部分集団間で，人口統計学的特性に，臨床的に意味のある内因性要因の差はなかった。

人口統計学的特性の部分集団間で，SAE の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率にいくらか違いがみられたが，全体の事象数は少なく，部分集団間の比較から，確固たる結論を得ることはできなかった。

人口統計学的特性の部分集団の大半で，AE のプロファイルおよび SOC 別と PT 別の AE の分布に，部分集団間差はなく，全試験対象集団でみられたものと類似していた（2.1 項に示す）。多くの比較から予想されるように，いくつかの人口統計学的特性の部分集団間で AE プロファイルにわずかな違いがみられた（以下に記述）。

5.1.2.2 性別の部分集団

AE 全体の発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は，男性と女性，トラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群で同程度，またはトラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが低かった。AE プロファイルは，全体的に男性と女性とで同等であったが，以下のいくつかの例外もみられた（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 5.1.1～5.1.4 および図 5.1.5～5.1.6）：

- SOC「眼障害」に含まれる事象の発現頻度は，男性では投与群間で同程度であった（6.9% vs 6.8%）が，女性ではトラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが，プラセボ投与群に比べ高かった（8.2% vs 2.5%）。この女性における発現頻度の差の一部は「アレルギー性結膜炎」の発現頻度の違いによる（トラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群を比較すると，女性では 3.3% vs 0.6%，男性では 1.7% vs 1.7%）。
- SOC「神経系障害」に含まれる事象の発現頻度の投与群間差は，女性と男性とで逆であった（トラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群を比較すると，女性では 7.4% vs 12.4%，男性では 8.9% vs 3.4%）。これは主に「頭痛」，「浮動性めまい」および「失神」の報告の違いによる（トラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群を比較すると，「頭痛」は女性では 4.1% vs 6.8%，男性では 3.4% vs 2.1%；「浮動性めまい」は女性では

0.8% vs 1.9%, 男性では 1.0% vs 0.0% ; 「失神」は女性では 0.4% vs 1.2%, 男性では 0.8% vs 0.0%) 。

- 「結膜炎」の発現頻度は、男性のほうが女性に比べ高かったが、投与群間差は女性のほうが相対的に大きかった（トラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群を比較すると、女性で 3.7% vs 0.0%, 男性で 6.1% vs 3.0%）。
- トラロキヌマブ Q2W 投与群における「注射部位反応」発現頻度は、女性のほうが男性に比べ高かった（5.8% vs 1.6%）。

5.1.2.3 年齢の部分集団

AE 発現頻度は、二つの年齢グループ（18 歳～64 歳、65 歳以上）で、トラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群とで同等、またはトラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが低かった。

投与群によらず、AE 発現頻度は、高齢者のほうが若年成人に比べ少なかった（トラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群を比較すると、高齢者では 59.3% vs 61.9%, 若年成人では 69.5% vs 72.0%）。この差は、主に高齢者では、若年成人に比べ「アトピー性皮膚炎」および「上咽頭炎」の発現頻度が低かったことによる。これら 2 件の PT を除いて、AE プロファイルは両年齢グループで同等であった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 5.1.7～5.1.10 および図 5.1.11～5.1.12）。

5.1.2.4 体重および BMI の部分集団

AE の発現頻度は、体重および BMI の部分集団全体で、トラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群で同程度であり、AE プロファイルに臨床的に意味のある差はなかった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 5.1.13～5.1.18 および 5.1.21～5.1.28 ならびに図 5.1.19～5.1.20 および図 5.1.29～5.1.30）。

BMI が 18.5 kg/m² 未満の部分集団（トラロキヌマブ Q2W 投与群：39 例、プラセボ投与群：9 例）では、AE 発現頻度にわずかな違いがみられた。しかし、この部分集団で報告された AE の数は少なく、投与群間に臨床的に意味のある差はなかった。

5.1.2.5 人種の部分集団

AE 発現頻度は、白人、黒人またはアフリカ系アメリカ人、アジア系およびその他の人種全体で、トラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群とで同程度、またはトラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが低かった。投与群によらず、全体に、AE の発現頻度は、黒人またはアフリカ系アメリカ人のほうが、白人、アジア系およびその他の人種に比べ低かった（Panel 163）。これは黒人またはアフリカ系アメリカ人では、ベースライン時の重症度が低かったことによると考える（M2.7.3, 3.3.1 項）。

Panel 163 AE の人種別の要約 - 初期投与期間 - 単剤投与プール - 安全性解析対象集団

	Tralokinumab Q2W		Placebo	
	N	Incidence (%)	N	Incidence (%)
White Tralokinumab Q2W: n=797; placebo: n=259	573	71.9	187	72.2
Black or African American Tralokinumab Q2W: n=84; placebo: n=34	36	42.9	19	55.9
Asian Tralokinumab Q2W: n=275; placebo: n=91	185	67.3	66	72.5
Other Tralokinumab Q2W: n=38; placebo: n=12	30	78.9	11	91.7

Abbreviations: n = number of subjects; N = number of subjects with one or more events; % = percentage of subjects with one or more events; Q2W = every 2 weeks

Cross-reference: Modified from M2.7.4 ISS Mono pool Tables 5.1.31 to 5.1.34

全体的な AE プロファイルは、以下を除いて人種の部分集団間で類似していた（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 5.1.31～5.1.38 および図 5.1.39～5.1.40）：

- トラロキヌマブ Q2W 投与群における「結膜炎」の発現頻度は、白人のほうが、黒人またはアフリカ系アメリカ人，アジア系およびその他の人種に比べ高かった [それぞれ 6.9%（797 例中 55 例），1.2%（84 例中 1 例），1.5%（275 例中 4 例），2.6%（38 例中 1 例）]。プラセボ投与群の「結膜炎」の発現頻度は人種にかかわらず低かった。
- アジア系では白人，黒人またはアフリカ系アメリカ人およびその他の人種と比べ，「注射部位反応」の発現頻度は，トラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが，プラセボ投与群に比べ高かった（それぞれ 7.3% vs 1.1%，1.9% vs 0.0%，3.6% vs 2.9%，2.6% vs 0.0%）。

AE の発現例数が少なく，また上記の差は限られた事象の差であることに注意する必要がある。

他の人種の部分集団（トラロキヌマブ Q2W 投与群：38 例，プラセボ投与群：12 例）では，AE の発現頻度にわずかに違いがみられた。しかし，この部分集団で報告された AE の数は少なく，臨床的に意味のある差はなかった。

5.1.2.6 民族の部分集団

トラロキヌマブ Q2W 投与群では，AE 発現頻度は，2 つの民族の部分集団（ヒスパニックまたはラテン系とヒスパニックまたはラテン系以外）で同程度であったが，100 PYE あたりの発現率は，ヒスパニックまたはラテン系のほうが，ヒスパニックまたはラテン系以外に比べ高かった（100 PYE あたり 856.5 件 vs 689.1 件）。トラロキヌマブ Q2W 投与群で，民族の部分集団間にみられたこの差は，高頻度報告された SOC の多くでみられた。ただし，ヒスパニックまたはラテン系の部分集団の被験者数は少なく（トラロキヌマブ Q2W 投与群：67 例，プラセボ投与群：25 例），上記の結果は限られた被験者数に基づく結果であることに注意する必要がある。民族

の部分集団間のその他の差は以下のとおりである（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 5.1.41～5.1.44 および図 5.1.45～5.1.46）：

- SOC「感染症および寄生虫症」に含まれる AE 発現頻度は，ヒスパニックまたはラテン系部分集団では，トラロキシマブ Q2W 投与群のほうが，プラセボ投与群に比べ高かったが [43.3% vs 32.0% (29 例 vs 8 例)]，ヒスパニックまたはラテン系以外の部分集団では，投与群間で同程度であった（38.8% vs 41.0%）。この群間差は PT「上咽頭炎」の差による。ヒスパニックまたはラテン系の部分集団のプラセボ投与例に「上咽頭炎」事象の報告はなかった。

5.1.3 アトピー性皮膚炎に関する内因性要因

単剤投与プールの初期投与期間において，AE の概要（全体的な発現頻度，事象数／100 PYE あたりの発現率，因果関係，重症度および重篤度）および SOC 別と PT 別の AE の分布を評価したが，アトピー性皮膚炎に関する内因性要因別の部分集団間に，臨床的に意味のある差はみられなかった。

AD の重症度の部分集団のいずれにおいても，AE 発現頻度はトラロキシマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群で同等，またはトラロキシマブ Q2W 投与群のほうが低かった。予想されるように，投与群とは関係なく，すべての AE，SAE，重度の AE および IMP の完全な中止に至った AE の発現頻度は，AD が重度であった被験者（IGA スコア 4 または EASI スコア 23 以上）のほうが，中等度であった被験者（IGA スコア 3 または EASI スコア 23 未満）に比べ高かった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 5.1.47，5.1.48，5.1.53 および 5.1.54）。この発現傾向は，AD 疾患が原因である可能性が高く，投与と AD の重症度の間に相互関係はみられないことから，この発現傾向は，高頻度報告された SOC 全体で一貫していると考えられる。AD の重症度の部分集団全体で，報告された事象の分類に明らかな差はなかった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 5.1.49，5.1.50，5.1.55 および 5.1.56 ならびに図 5.1.51，5.1.52，5.1.57 および 5.1.58）。

5.1.4 併存疾患に関する内因性要因

単剤投与プールの初期投与期間において，AE の概要（全体的な発現頻度，事象数／100 PYE あたりの発現率，因果関係，重症度および重篤度）および SOC 別と PT 別の AE 分布を評価した結果，併存疾患に関して内因性要因の部分集団間で，臨床的に意味のある差はなかった。

SAE 発現頻度に，併存疾患に基づく部分集団間で，わずかに違いがみられたが，SAE の事象数は非常に限られていたため，部分集団間の比較から明確な結論を導くことはできなかった。

併存疾患に基づく部分集団の大半で，AE プロファイルおよび SOC 別と PT 別の AE 分布は部分集団間で同等であり，全試験対象集団とで類似していた（2.1 項に示す）。多くの比較から予想されるように，併存疾患に基づくいくつかの部分集団間で AE プロファイルにわずかな違いがみられた（以下に記述）。

5.1.4.1 アトピー性疾患の既往歴（喘息、枯草熱および食物アレルギー）

AE の発現頻度は、すべてのアトピー性疾患の既往歴（喘息、枯草熱および食物アレルギー）の部分集団において、トラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群とで同等、またはトラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが低かった。

AE 発現頻度は投与群によらず、全体的にベースライン時にアトピー性疾患（喘息、枯草熱または食物アレルギー）があった被験者のほうが、なかった被験者および過去にアトピー性疾患があった被験者に比べ高かった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 5.1.59～5.1.61, 5.1.69～5.1.71 および 5.1.79～5.1.81）。この傾向は、いずれの投与群においても、高頻度報告された SOC 全体で一貫しており、以下を除いて差の原因となる事象の明らかな違いはなかった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 5.1.63～5.1.65, 5.1.73～5.1.75 および 5.1.83～5.1.85 ならびに図 5.1.67～5.1.68, 5.1.77～5.1.78 および 5.1.87～5.1.88）。

- SOC「感染症および寄生虫症」に含まれる AE 発現頻度は、現在アトピー性疾患がある被験者のほうが高かった。これは主に両投与群の PT「上咽頭炎」、「上気道感染」および「結膜炎」によると考えられる。
- SOC「皮膚および皮下組織障害」に含まれる AE の発現頻度も、現在アトピー性疾患がある被験者のほうが高かった。これは主に両投与群の PT「アトピー性皮膚炎」によると考えられる。
- SOC「眼障害」に含まれる AE の事象数は、現在アトピー性疾患がある被験者では、ない被験者および過去にアトピー性疾患があった被験者と比べ、トラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ多かったが、その原因は特定できなかった。

過去に食物アレルギーがあった被験者の部分集団（トラロキヌマブ Q2W 投与群：34 例、プラセボ投与群：4 例）で、AE 発現頻度にわずかな違いがみられた。しかし、この部分集団で報告された AE 数は少なく、臨床的に意味のある差はなかった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 5.1.81 および 5.1.85）。

5.1.4.2 ベースラインでの腎機能

腎機能の部分集団（正常、軽度の障害および中等度の障害）で、AE および SAE 発現頻度は、トラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群で同等、またはトラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが低かった。トラロキヌマブ Q2W 投与群で高頻度報告された事象の重症度、分類または発現頻度は、プラセボ投与群と比較して、部分集団間で大きな違いはなかった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 5.1.89～5.1.94 および図 5.1.95～5.1.96）。

中等度の腎機能障害を有する被験者の部分集団（トラロキヌマブ Q2W 投与群：14 例、プラセボ投与群：5 例）では、AE 発現頻度にわずかに違いがみられた。しかし、この部分集団で報告された AE 数は少なく、臨床的に意味のある差はなかった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 5.1.91 および 5.1.94）。

5.1.4.3 ベースラインでの肝機能

肝機能の部分集団（正常および軽度の障害）で、AE および SAE 発現頻度は、トラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群とで同等、またはトラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが低かった。トラロキヌマブ Q2W 投与群で高頻度報告された事象の重症度、分類または発現頻度は、プラセボ投与群と比較して、肝機能の部分集団間で大きな違いはなかった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 5.1.97, 5.1.98, 5.1.100 および 5.1.101 ならびに図 5.1.103～5.1.104）。

中等度または重度の肝機能障害の部分集団の被験者数は非常に少なく（トラロキヌマブ Q2W 投与群：1 例、プラセボ投与群：2 例）、明確な結論は得られなかった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 5.1.99 および 5.1.102）。

5.1.5 内因性要因のまとめと結論

単剤投与プールの初期投与期間に報告された AE の概要（全体的な発現頻度、事象数/100 PYE あたりの発現率、因果関係、重症度および重篤度）および SOC 別と PT 別の AE 分布を評価した結果、人口統計学的特性、アトピー性皮膚炎または併存疾患（アトピー性疾患の既往歴、腎機能および肝機能を含む）の内因性要因に基づく部分集団間に、臨床的に意味のある差はなかった。

事象の分類および AE と SAE の発現頻度は、内因性要因に基づくすべての部分集団のいずれの投与群でも同程度であった。一部の事象では、部分集団間でわずかに違いがみられたが、内因性要因のすべての部分集団間で（被験者数が少ない部分集団も含む）、臨床的に意味のある差はなく、トラロキヌマブの忍容性は良好であった。

5.2 外因性要因

5.2.1 背景および方法

検討した部分集団は以下のとおりである：

- 地域
 - アジア、オーストラリア、欧州および北米
 - 米国の被験者集団と米国以外の被験者集団
 - 日本人被験者集団と日本人以外の被験者集団
- AD の治療として免疫抑制剤を使用した全身療法の使用歴

5.2.2 地域

5.2.2.1 地理的地域：アジア、オーストラリア、欧州および北米

AE 発現頻度は、すべての地理的地域（アジア、オーストラリア、欧州および北米）別で、トラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群で同程度、またはトラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが低かった。AE プロファイルは、各地域と全試験対象集団とで類似していたが、AE 発現頻度は、投与群によらず、北米（米国およびカナダ）のほうが、アジア、オーストラリアおよび欧州

（ドイツ、フランス、スペイン、英国、イタリア、ポーランドおよびロシア）に比べ低い傾向にあった。世界の様々な国／地域が含まれるグローバル開発プログラムでは、AE プロファイルは地域によって多少異なることが予想されることから、その評価には注意を要する。

地域間でみられた差は以下のとおりである（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 5.2.1～5.2.8 および図 5.2.9～5.2.10）。

- すべての地域で、SOC「眼障害」に含まれる事象の発現頻度は、トラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高かったが、アジアとオーストラリアでは、北米と欧州に比べ、トラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群の相対差は大きくなる傾向にあった〔トラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群を比較すると、日本と韓国では 9.7% vs 4.0%（15 例 vs 2 例）、オーストラリアでは 15.6% vs 6.5%（14 例 vs 2 例）、北米では 3.8% vs 2.9%（16 例 vs 4 例）および欧州では 8.3% vs 6.8%（44 例 vs 12 例）〕。
- SOC「感染症および寄生虫症」に含まれる事象の発現頻度は、欧州ではトラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが、プラセボ投与群に比べわずかに高かったが（48.3% vs 46.0%）、アジア、オーストラリアおよび北米では、トラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが低い、またはわずかに低かった（それぞれ 25.8% vs 32.0%、47.8% vs 54.8% および 30.5% vs 32.4%）。欧州では、トラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ発現頻度が高かった理由として、PT「結膜炎」、「鼻炎」、「鼻咽頭炎」、「上気道感染」および「単純ヘルペス」の発現頻度が高く、トラロキヌマブ Q2W 投与群のみで報告された PT もいくつかあったことがあげられる。

さらに、注射部位反応に関する PT（「注射部位反応」および「注射部位疼痛」）の報告にも、地域間で違いがあった。しかし、いずれの地域でも、注射部位反応の発現頻度は、トラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高く、全試験対象集団での結果と同程度であった（注射部位反応に関しては 2.1.6.8 項に示す）。

5.2.2.2 米国被験者集団と米国以外の被験者集団

AE 発現頻度は、米国被験者集団、米国以外の被験者集団のいずれでも、トラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群とで同等、またはトラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが低かった（米国：52.4% vs 52.6%、米国以外：73.9% vs 77.4%）。全体的な AE の発現頻度は、投与群によらず、米国被験者集団のほうが、米国以外の被験者集団に比べ低かった。これは主に米国被験者集団では、SOC「皮膚および皮下組織障害」および「感染症および寄生虫症」の AE の発現頻度が、投与群によらず、低かったことによる（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 5.2.11、5.2.12、5.2.15 および 5.2.16 ならびに図 5.2.19～5.2.20）。これ以外に、SOC レベルおよび PT レベルで、米国被験者集団と米国以外の被験者集団の間に、臨床的に意味のある差はなかった。

5.2.2.3 日本人被験者集団と日本人以外の被験者集団

本項に示す日本人と日本人以外の被験者集団を比較したデータは、単剤投与プールに基づいており、ECZTRA 1 試験の日本人被験者集団のデータと単剤投与プール（ECZTRA 1 試験および ECZTRA 2 試験）の日本人以外の集団のデータを、初期投与期間において比較した。

日本人被験者集団を対象とした AE の追加データを以下の項に示す：

- よくみられた有害事象および有害事象の分類（2.1.1 項の複数のサブセクション）
- 死亡（2.1.2.3 項）
- その他の重篤な有害事象（2.1.3.5 項）
- その他の重要な有害事象（2.1.4.1.5 項）
- 器官別または症候群別有害事象の解析（2.1.5.5 項）
- 注目すべき安全性領域（2.1.6 項の各小項目）

全体的な AE の発現頻度は、日本人被験者集団、日本人以外の被験者集団のいずれでも、トラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群で同等、またはトラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが低かったが（日本人被験者集団：82.3% vs 87.1%，日本人以外の被験者集団：67.9% vs 70.1%），トラロキヌマブ Q2W 群およびプラセボ投与群では、日本人被験者集団のほうが、日本人以外の被験者集団に比べて高かった。これは日本人被験者集団のほうが、ベースラインの重症度が高かったことによる（1.3.2.2 項および 1.3.2.4 項）。一方、トラロキヌマブ Q2W 投与群の全体的な AE の 100 PYE あたりの発現率は、日本人被験者集団のほうが、日本人以外の被験者集団に比べ低かった（100 PYE あたり 657.5 件 vs 703.1 件）。

日本人被験者集団と日本人以外の被験者集団との間で、次のような差がみられた（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 5.2.13, 5.2.14, 5.2.17 および 5.2.18 ならびに図 5.2.21～5.2.22）。

- SOC「皮膚および皮下組織障害」に含まれる事象の発現頻度は、日本人被験者ではトラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群とで同等であったが（57.3% vs 58.1%），日本人以外の被験者ではトラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが低かった（27.1% vs 41.6%）。これは主に、PT「アトピー性皮膚炎」の違いによるものである（日本人被験者集団：53.1% vs 48.4% [トラロキヌマブ Q2W 投与群 vs プラセボ投与群]，日本人以外の被験者集団：18.5% vs 34.8% [トラロキヌマブ Q2W 投与群 vs プラセボ投与群]）。
- SOC「眼障害」に含まれる事象の発現頻度は、日本人被験者と日本人以外の被験者のいずれでも、トラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高かったが、投与群間差は日本人被験者のほうが、日本人以外の被験者に比べ大きかった（日本人被験者：13.5% vs 6.5%，日本人以外の被験者：6.9% vs 4.9%）。日本人被験者における投与群間差は、主に PT「アレルギー性結膜炎」と「眼瞼炎」によるものであった。一方、PT「結膜炎」（SOC「感染症および寄生虫症」）の発現頻度は、日本人以外の被験者でのみ、トラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ高頻度であった。眼障害の AESI（結膜炎、角結膜炎および角膜炎）の詳細を 2.1.6.4 項に示す。
- 注射部位に関する事象に、日本人部分集団と日本人以外の部分集団の間でわずかに差がみられたが、明らかな傾向はなかった。

5.2.3 AD の治療として免疫抑制剤を使用した全身療法の使用歴

AE 発現頻度は、免疫抑制剤（シクロスポリン、メトトレキサート、アザチオプリンおよびミコフェノール酸）による全身療法の使用歴の有無のよらず、トラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群とで同等、またはトラロキヌマブ Q2W 投与群のほうが低かった。すべての AE、SAE、重度の AE および IMP の完全な中止に至った AE の発現頻度は、投与群によらず、免疫抑制剤による全身療法の使用歴がある被験者のほうが、使用歴がない被験者に比べ高かった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 5.2.23～5.2.24）。SOC または PT レベルでは、免疫抑制剤による全身療法の使用歴のある被験者とない被験者との間で、臨床的に意味のある差はなかった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 5.2.26～5.2.27 および図 5.2.29～5.2.30）。

5.2.4 外因性要因のまとめおよび結論

単剤投与プールの初期投与期間において、AE の概要（全体的な発現頻度、事象数／100 PYE あたりの発現率、因果関係、重症度および重篤度）および SOC 別と PT 別の AE 分布を評価した結果、地域および免疫抑制剤による全身療法の使用歴を基にした外因性要因別の部分集団間で、臨床的に意味のある差はなかった。部分集団間で、SAE 発現頻度にわずかな差がみられたが、SAE 発現数は全体に少なく、部分集団間の比較から明確な結論は得られなかった。

多くの比較から予想されるように、外因性要因の部分集団間で AE プロファイルにわずかに差がみられた。しかし、いずれの部分集団でも、これらの差がトラロキヌマブによる投与の可否の選択に際し、臨床的に意味のある影響を与えるものではない。

5.3 薬物相互作用

DDI 試験（ECZTRA 4 試験）は完了しているが、本申請には含まれていない。この試験では、AD 被験者を対象に、トラロキヌマブと CYP 基質の間での DDI の可能性について検討した。

臨床現場でトラロキヌマブと併用される可能性が高い薬剤は、TCS と予想される。トラロキヌマブと TCS の併用は、ECZTRA 3 試験で検討されており、この試験から得られた安全性成績を 2.1.1～2.1.5 項（よくみられる AE、AE の分類、死亡およびその他の SAE）、2.1.6 項（注目すべき安全性領域）、3 項（臨床検査）および 4 項（バイタルサインおよび ECG）に記述した。ECZTRA 3 試験ではトラロキヌマブと TCS は安全に併用できると結論される。

5.4 妊娠および授乳時の使用

妊婦または授乳婦を対象としたトラロキヌマブの試験は行っておらず、ヒト母乳への移行や、乳児に対する影響に関する情報はない。したがって、現時点で、妊娠および授乳中に使用した場合の潜在的なリスクは不明である。

動物実験では、雌雄の生殖器官ならびに精子の数、運動性および形態への影響はみられなかった。しかし、トラロキヌマブの開発プログラムでは、妊娠の可能性のある女性には効果の高い避妊法を使用することを求め、試験中に妊娠した場合は IMP を完全に中止することとした。

20 年 月 日のデータカットオフ時点で、AD を対象としたすべての試験（完了した試験と実施中の試験を含む）の安全性データベースに、女性被験者で、合計 30 件の妊娠が報告されている（Panel 164）。1 例は、42 歳の日本人女性で、妊娠 6 週目に人工妊娠中絶を受け、合併症はなかった。また、男性被験者のパートナーに、合計 4 件の妊娠（日本では 0 件）が報告されている（AD 対象試験の治験実施計画書では、男性被験者のパートナーが妊娠した場合、報告は必須としなかったため、情報は体系的に収集されたわけではない）。このうち、1 件は健康な乳児が誕生、2 件の最終的な転帰は不明である。1 例は、頭蓋および足奇形の先天性の異常のある出生児で、両事象とも軽度と報告された。頭蓋の非対称は出生から 3 日後に回復と判断された。月齢 3 ヶ月時点の小児科来院までに、両事象は治療せずに消失した。

喘息対象試験では、女性被験者で、合計 8 件の妊娠が報告され、このうち 5 件はトラロキシマブが投与された。いずれの被験者も健康な乳児を出産した。喘息患者のすべての妊娠症例を M5.3.5.3 「その他の適応症」 3.4 項に要約する。

IPF を対象とした試験および UC を対象とした試験では、妊娠は報告されなかった。

Panel 164 トラロキシマブ AD 試験での妊娠（女性被験者の場合）の要約

	Tralokinumab total	Placebo total
Atopic dermatitis	30	-
Healthy baby	13 [#]	
Elective abortion	11	
Spontaneous abortion	2	
Ongoing	2	
Unknown (lost to follow-up)	2	

Notes: Table shows pregnancy outcomes reported in all trials in AD (complete and ongoing) up until cut-off (-20)

[#]For one neonate, 2 SAEs were reported (see below).

現在（20 年 月 日のデータカットオフ）までに行われたすべてのトラロキシマブ試験で、トラロキシマブに曝露された女性被験者から生まれた乳児に、有害な転帰は報告されていない。新生児 1 例に 2 件の SAE（「C-反応性蛋白」の高値および「黄疸」：治験担当医師と治験依頼者のいずれからでも、IMP と因果関係はないと判断された）が報告され、入院が延長された。両事象とも 5 日以内に消失し、先天異常または他の合併症はなかった。2 件の自然流産（妊娠第 1 週以内）が報告された。1 件は、ECZTRA 3 試験／ECZTEND 試験に参加し、トラロキシマブが 1 年以上投与された 38 歳の女性で、妊娠第 1 週に報告された。もう 1 件は、ECZTRA 3 試験／ECZTEND 試験に参加し、トラロキシマブが 2 年以上投与された 24 歳の女性で、妊娠第 4 週に報告された。

女性被験者の妊娠のうち 2 件は、データカットオフの時点で妊娠中であったため、最終転帰は不明、2 例は追跡調査不能で、最終転帰は治験担当医師に知らされていない。

臨床試験でトラロキシマブに曝露された被験者で生じた妊娠数は限られるため、現在までに得られているデータでは、トラロキシマブ曝露が妊娠へ与えるリスクに関して、十分な情報量とは

いえない。しかし、臨床試験および非臨床試験から今日までに得られたデータから、トラロキシマブが妊娠または妊娠の転帰に有害な作用をおよぼす可能性はないと示唆される。

すべての妊娠例を、M5.3.5.3「その他の適応症」Appendix A, Panel 4（喘息対象試験）、Panel 5（AD 対象試験）および Panel 6（男性被験者のパートナーの妊娠）に記述した。

5.5 過量投与

喘息被験者を対象とした第1相試験（CAT-354-0401 試験）で、トラロキシマブを最高 30 mg/kg、単回 IV 投与（体重 70 kg の被験者で、投与量は 2,100 mg に相当）したところ、忍容性は良好で、SAE または重度の AE はなかった（M5.3.4.2 CAT-354-0401 CTR, 12 項）。喘息プログラムの臨床試験では、最高用量としてトラロキシマブ 600 mg Q2W の反復投与が評価された（MI-CP199 試験）。血中濃度は投与 12 週間後に定常状態となった（M2.7.2, 2.2.5.3 項）。トラロキシマブ 600 mg Q2W の忍容性は良好で、プラセボまたはトラロキシマブ低用量（150 mg Q2W および 300 mg Q2W）と比べ、明らかな用量依存性または事象の集積はなかった（M5.3.5.4 MI-CP199 CTR, 12 項）。

AD を対象としたすべての試験では、治験担当医師には過量投与事象を報告するよう要請した。ECZTRA 試験の治験実施計画書では、過量投与は、治験実施計画書に指定された量に比べ多くの IMP が投与された場合と定義した。過量投与については、過量投与の AE 報告に加え、過量投与から生じた AE についても報告するよう、治験担当医師に要請した。潜在的な過量投与事象をすべて捕捉するために、報告されたすべての AE を対象に、あらかじめ定義された用語（Panel 165）を使用して MedDRA 検索した。

Panel 165 過量投与の MedDRA 検索

PTs (MedDRA code)	
偶発的過量投与 (10000381)	過量投与 (10033295)
企図的過量投与 (10022523)	処方に基づく過量投与 (10051076)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS SAP Appendix: MedDRA searches (v 24) Table 25

AD を対象に完了したすべての試験の全試験期間を通して、トラロキシマブの過量投与事象はなかった。

あらかじめ定義した MedDRA 検索の結果、AD プールの初期投与期間に、アルプラゾラム 20 mg を服用し、アルコールを摂取した 1 件が特定された（M5.3.5.3 ISS AD プール、表 3.8.1～3.8.2）。PT は「企図的過量投与」で、報告用語は「企図的薬物およびアルコール過量摂取」であった。この事象は ECZTRA 2 試験のトラロキシマブ Q2W 投与群で生じた。この「企図的過量投与」事象は、自殺傾向の MedDRA 検索でも特定された。詳細を 2.1.6.10.2 項に記載した。AD プールのプラセボ投与群では、過量投与事象は特定されなかった。

5.6 薬物乱用

トラロキシマブの薬理作用から、乱用または依存の可能性はないと考える。トラロキシマブの安全性プロファイルから、報酬作用や乱用に関連する行動を招く可能性はないと考える。

5.7 離脱症状および反跳現象

ECZTRA 1 試験および ECZTRA 2 試験では、トラロキシマブレスポンダーをトラロキシマブ Q2W 投与群、トラロキシマブ Q4W 投与群またはプラセボ Q2W 投与群に 2:2:1 で再無作為化した。プラセボに再無作為化されたトラロキシマブレスポンダーは、維持投与期間には実薬が投与されなかったことから（二重盲検は維持した）、単剤投与プールの維持投与期間にこれらの被験者から収集された AE データを離脱症状および反跳現象の評価に用いた。ただし、トラロキシマブレスポンダーでも、AD の悪化が継続した場合、トラロキシマブの非盲検投与に移行した。離脱症状および反跳現象の評価を裏付けるため、AD プールの安全性追跡調査期間（IMP を投与しない）で得られたデータも用いた。ただし多くの被験者が、延長試験である ECZTEND 試験に参加したため、安全性追跡調査期間に移行しなかった、あるいは完了しなかった。

単剤投与プールでは、AE の 100 PYE あたりの発現率は、維持投与期間でプラセボに再無作為化された被験者のほうが、初期投与期間でトラロキシマブ Q2W が投与されていた被験者に比べ低かった（100 PYE あたり 442.1 件 vs 699.4 件）（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 2.1.1 および 2.2.1）。重度の AE および IMP との因果関係を否定できない AE も同じ傾向であった。維持投与期間にプラセボに再無作為化された被験者に、SAE および IMP の完全な中止に至った AE はなかった。

維持投与期間にプラセボに再無作為化された被験者と、初期投与期間にトラロキシマブ Q2W が投与された被験者との間で、SOC 別と PT 別の AE の 100 PYE あたりの発現率を比べると、プラセボに再無作為化された被験者では全体的に高くなかった（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 2.1.2 および 2.2.2）。PT レベルでは 3 件以上報告され、プラセボに再無作為化された後に、100 PYE あたりの発現率が増加した事象は、「喘息」、「眼乾燥」、「高血圧」、「咳嗽」および「皮膚疼痛」のみであった〔維持投与期間にプラセボに再無作為化された群と初期投与期間のトラロキシマブ Q2W 投与群を比較すると、100 PYE あたりの発現率は「喘息」が 100 PYE あたり 10.5 件（3 例、4 件） vs 7.1 件；「眼乾燥」が 100 PYE あたり 10.5 件（3 例、4 件） vs 3.1 件；「高血圧」が 100 PYE あたり 7.8 件（3 例で 3 件） vs 5.4 件；「咳嗽」が 100 PYE あたり 7.8 件（2 例、3 件） vs 5.4 件；「皮膚疼痛」が 100 PYE あたり 7.8 件（1 例、3 件） vs 2.3 件〕。これらの事象に、SAE、重度の事象または IMP の完全な中止に至った事象はなかった。

AD プールで、初期投与期間にトラロキシマブ投与例の AE の発現率は、安全性追跡調査期間中のほうが、初期投与期間の調整済み発現率に比べ低かった（100 PYFU/PYE あたり 110.4 件 vs 640.7 件）（M5.3.5.3 ISS AD プール、表 2.1.1 および 2.2.1）。重度の AE も同じ傾向にあった。トラロキシマブ投与群における SAE の発現率は、安全性追跡調査期間のほうが、初期投与期間に比べ高かったが（100 PYFU/PYE あたり 9.3 件 vs 7.4 件）、いずれの期間でもトラロキシマブ

投与群のほうが、プラセボ投与群に比べ低かった（プラセボでは、安全性追跡調査期間の発現率は、100 PYFU あたり 18.2 件、初期投与期間の発現率は 100 PYE あたり 11.9 件）。

安全性追跡調査期間と初期投与期間で、SOC 別および PT 別の AE の 100 PYFU/PYE あたりの発現率を比較すると、SOC レベルおよび PT レベルいずれも、安全性追跡調査期間中の発現率は全体的に高くなかった（M5.3.5.3 ISS AD プール、表 2.1.2 および 2.2.2）。PT レベルで 3 件以上報告され、安全性追跡調査期間で、初期投与期間に比べ、100 PYFU/PYE あたりの発現率が増加した事象は「肺炎」のみであった [100 PYFU/PYE あたり 1.0 件（3 例で 3 件） vs 0.4 件]。

「肺炎」事象のうち 2 件は、非重篤で、軽度または中等度であり、1 件の転帰は死亡であったが、治験担当医師により、IMP との因果関係は否定された。後者の事象を 2.1.2.2 項に詳述した（被験者 ID : ECZTRA 5/██████）。

トラロキヌマブでグローバルデータに基づく ADR として提示されている事象（2.1.8 項に示す）では、トラロキヌマブ投与例において、安全性追跡調査中に下記がみられた：

- 以下の PT については、トラロキヌマブ Q2W 投与群の安全性追跡調査期間における 100 PYFU あたりの発現率は、初期投与期間にトラロキヌマブ Q2W 投与群で報告された 100 PYE あたりの発現率に比べ低く、プラセボ投与群の安全性追跡調査期間における 100 PYFU あたりの発現率に比べ低い、または同等であった：
 - 「上咽頭炎」（トラロキヌマブ Q2W 投与群の安全性追跡調査期間で 100 PYFU あたり 7.0 件、トラロキヌマブ Q2W 投与群の初期投与期間で 100 PYE あたり 64.9 件、プラセボ投与群の安全性追跡調査期間で 100 PYFU あたり 6.8 件）。
 - 「上気道感染」（それぞれ 100 PYFU/PYE あたり 4.0 件、20.8 件、6.8 件）
 - 「結膜炎」（それぞれ 100 PYFU/PYE あたり 2.3 件、21.0 件、2.3 件）
- 以下の PT の 100 PYFU/PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ Q2W 投与群の安全性追跡調査期間のほうが、トラロキヌマブ Q2W 投与群の初期投与期間に比べ低く、プラセボ投与群では安全性追跡調査期間中には、これらの事象の報告はなかった：
 - 「アレルギー性結膜炎」（安全性追跡調査期間で 100 PYFU あたり 1.0 件、初期投与期間で 100 PYE あたり 7.1 件）
 - 「咽頭炎」（それぞれ 100 PYFU/PYE あたり 0.7 件および 3.8 件）

グローバルデータに基づき、ADR として提示されている注射部位反応、好酸球増加症および「角膜炎」に関して、安全性追跡調査期間中、トラロキヌマブ投与群で報告された事象はなかった。

単剤投与プールの維持投与期間にプラセボに再無作為化された被験者および AD プールの安全性追跡調査期間に観察された安全性を評価した結果、離脱症状および反跳現象を示唆する新しい AE は特定されなかった。

5.8 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

5.8.1 背景および方法

認知機能および精神運動機能に有害な作用がある薬剤は、投与すると交通事故につながる可能性がある。EU では一般的に使用される薬剤が運転能力におよぼす影響を分類するための標準化・調和された基準、DRUID 分類が定義・確立されている（Ravera et al. 2012）。

トラロキヌマブには、自動車の運転や機械の操作能力に影響する可能性や精神機能の障害を引き起こす可能性はないと予想されるため、これらの作用を評価する試験は行っていない。さらに、トラロキヌマブは完全ヒトモノクローナル抗体で、分子量は約 147,000 Da であり、血液脳関門を超えて大量に脳に到達する可能性は低い（Jones and Shusta 2007）。そこで、自動車の運転や機械の操作能力に影響する可能性や精神機能の障害を引き起こす可能性を示す事象を検索するため、報告された AE 全体に対してあらかじめ定義した MedDRA 検索を行った（Panel 166）。MedDRA 検索は公表済み DRUID に記載された用語に基づく（Ravera et al. 2012）。

Panel 166 自動車の運転や機械の操作能力への影響や精神機能の障害に関する MedDRA 検索

PTs (MedDRA code)	
異常行動 (10061422)	低血糖 (10020993)
調節障害 (10000389)	低血圧 (10021097)
急性精神病 (10001022)	錯覚 (10021403)
感情不安定 (10054196)	易刺激性 (10022998)
攻撃性 (10001488)	神経過敏 (10029216)
深径覚の変化 (10053549)	眼球回転発作 (10030071)
運動失調 (10003591)	妄想症 (10033864)
認知障害 (10057668)	パーキンソニズム (10034010)
錯乱状態 (10010305)	パーソナリティ障害 (10034721)
難聴 (10011878)	羞明 (10034960)
離人感・現実感消失障害 (10077805)	精神病性障害 (10061920)
複視 (10013036)	落ち着きのなさ (10038743)
失見当識 (10013395)	痙攣発作 (10039906)
浮動性めまい (10013573)	傾眠 (10041349)
ジスキネジア (10013916)	思考異常 (10043431)
ジストニア (10013983)	耳鳴 (10043882)
多幸気分 (10015535)	振戦 (10044565)
幻覚 (10019063)	回転性めまい (10047340)
幻聴 (10019070)	霧視 (10047513)
幻視 (10019075)	視力低下 (10047531)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term

Cross-reference: M5.3.5.3 ISS SAP Appendix: MedDRA searches (v 24) Table 26

5.8.2 AD プール

初期投与期間（Week 0～Week 16）

AD プールの初期投与期間で、自動車の運転や機械の操作能力に影響する可能性や精神機能の障害を引き起こす可能性のある AE の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、全体で低く、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（Panel 167）。重度の事象、SAE または IMP の完全な中止に至った事象はなかった。SOC レベルと PT レベルのいずれも、トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群との間に、臨床的に意味のある差はなかったが、PT「浮動性めまい」、「回転性めまい」および「霧視」の調整済み発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は、トラロキヌマブ投与群のほうが、プラセボ投与群に比べわずかに高かった。単剤投与プールの初期投与期間で報告されたこれらの事象の大半は軽度で、投与群間で差はなかった（発現頻度および 100 PYE あたりの発現率は「浮動性めまい」が 0.9% vs 0.8%, 100 PYE あたり 3.7 件 vs 3.5 件；「回転性めまい」が 0.2% vs 0.3%, 100 PYE あたり 0.6 件 vs 0.9 件；「霧視」が 0.3% vs 0.3%, 100 PYE あたり 1.1 件 vs 0.9 件）（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 3.11.2）。眼障害事象は、いずれも軽度または中等度で、「羞明」2 件と「霧視」1 件を除き、ともに報告された用語もなかった（「羞明」についてはトラロキヌマブ投与群 1 件が「鼻漏」とともに報告され、1 件が「結膜炎」および「眼瞼炎」とともに報告された；「霧視」についてはプラセボ投与群 1 件で「回転性めまい」とともに報告された）。MedDRA 検索で特定された AE の他に、PT「交通事故」4 件が、AD プールの初期投与期間に、いずれもプラセボ投与群で報告された。

Panel 167 自動車の運転や機械の操作能力に影響する可能性や精神機能の障害を引き起こす可能性のある AE の（SOC および PT 別の）概要 - 初期投与期間 - AD プール - 調整済み併合データ - 安全性解析対象集団

	Tralokinumab Total (n=1605, PYE=473.2)				Placebo Total (n=680, PYE=193.1)			
	N (adj.%)	E	adj.R		N (adj.%)	E	adj.R	
Events	32	(1.9)	35	7.2	8	(1.3)	10	5.6
Serious								
Severity								
Mild	27	(1.6)	29	5.9	7	(1.1)	8	4.5
Moderate	6	(0.4)	6	1.3	2	(0.3)	2	1.1
Severe								
Action taken with IMP								
Drug withdrawn								
神経系障害	17	(1.0)	19	3.7	4	(0.7)	5	2.8
浮動性めまい	15	(0.9)	17	3.3	3	(0.5)	4	2.3
傾眠	1	(0.1)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.6
振戦	1	(0.1)	1	0.2				
眼障害	9	(0.5)	9	1.8	1	(0.2)	1	0.6
霧視	5	(0.3)	5	1.0	1	(0.2)	1	0.6
羞明	3	(0.2)	3	0.6				
複視	1	(0.1)	1	0.2				
耳および迷路障害	5	(0.3)	5	1.1	3	(0.5)	3	1.7
回転性めまい	4	(0.3)	4	1.0	1	(0.2)	1	0.6
耳鳴	1	(0.1)	1	0.2	2	(0.3)	2	1.1
精神障害	1	(0.1)	2	0.5				
落ち着きのなさ	1	(0.1)	2	0.5				
血管障害					1	(0.2)	1	0.6
低血圧					1	(0.2)	1	0.6

AEs collected during the exposure time in the initial treatment period are shown. n: Number of subjects. IMP: Investigational medicinal product. PYE: Patient-years of exposure. N: Number of subjects with one or more events. Adj.%: Adjusted percentage calculated by use of Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) weights. Adj. R: Adjusted rate calculated using CMH weights. E: Number of adverse events. %: Percentage of subjects with one or more events. R: Rate (number of events divided by patient-years of exposure multiplied by 100).

Cross-reference: Modified from M5.3.5.3 ISS AD pool Tables 3.9.1 to 3.9.2

5.8.3 単剤投与プール

初期投与期間（Week 0～Week 16）

単剤投与プールの初期投与期間に報告された自動車の運転や機械の操作能力に影響する可能性や精神機能の障害を引き起こす可能性のある AE を評価した結果、AD プールで得られた結果とほぼ一致していた（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 3.11.1～3.11.2）。

維持投与期間（Week 16～Week 52）

維持投与期間中、自動車の運転や機械の操作能力に影響する可能性や精神機能の障害を引き起こす可能性のある AE は、ほとんどなかった（トラロキヌマブ Q2W 投与群：1 件、トラロキヌマブ Q4W 投与群：2 例、2 件、プラセボに再無作為化された群：1 件）（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 3.11.3～3.11.4）。これら 4 件はすべて軽度または中等度で、投与の変更はなく、事象は消失した。SAE はトラロキヌマブ Q4W 投与群で「浮動性めまい」1 件が報告され、1 日継続した。この被験者は 86 歳の女性被験者（被験者 ID：ECZTRA 2/██████）で、IMP の初回投与から 114 日後に家の中でめまいを感じ、倒れた。この被験者には、試験参加前にも浮動性めまいのエピソードがあった。SAE「浮動性めまい」が生じた時点ではスピロノラクトンを併用していたが、退院時には中止した。被験者は事象から回復し、IMP の投与は継続された（M5.3.5.3 ISS AD プール、Listing 1.2.1）。

トラロキヌマブによる非盲検投与

トラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS が投与された非盲検投与期間で、自動車の運転や機械の操作能力に影響する可能性や精神機能の障害を引き起こす可能性のある AE の 100 PYE あたりの発現率は、初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群に比べ低かった（100 PYE あたり 3.9 件 vs 6.8 件）（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 3.11.5～3.11.6）。いずれの事象も軽度または中等度で、IMP の完全な中止に至った事象はなかった。SAE は「運動失調」が 1 件報告された（被験者 ID：ECZTRA 1/██████）。この被験者には 10 年にわたるよろめき歩行のエピソードがあり、試験登録直前に悪化し、明らかな理由がなく倒れた。運動失調があり、多発性硬化症の可能性を除外するため、入院した。最終診断は神経学的所見のない再発性の転倒傾向であった。被験者は 7 日後に回復し、同日退院し、IMP は変更せず最後まで投与を継続した。

PT レベルで、検索で特定され、かつ 3 例以上で報告された事象は、「浮動性めまい」および「回転性めまい」のみであった。非盲検投与期間の「浮動性めまい」と「回転性めまい」の 100 PYE あたりの発現率は低く、初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W 投与群と同様であった（「浮動性めまい」は 100 PYE あたり 1.5 件 vs 3.7 件、「回転性めまい」は 100 PYE あたり 0.8 件 vs 0.6 件）。

非盲検投与期間では、MedDRA 検索で特定された AE の他、PT「交通事故」3 例、3 件が報告された。「交通事故」の 100 PYE あたりの発現率は、非盲検投与期間のほうが、初期投与期間のプラセボに比べ少なかった（100 PYE あたり 0.5 件 vs 2.6 件）。非盲検投与期間に「交通事故」が報告されたいずれの被験者にも、協調運動や精神能力の障害を示す他の事象は、試験中のどの時点でも報告されていない。1 件は非盲検投与期間で、初回投与から 78 日後に SAE として報告された（被験者 ID：ECZTRA 2/██████）。この被験者は不明な理由で車の制御を失った。潜在的な交絡因子として、ドキセピン、セチリジン、ガバペンチンおよびココダモールなどの併用があった。IMP の投与は続けられ、治験担当医師により、IMP との因果関係は否定された。被験者はこの事象から完全には回復せず、転帰は「軽快」と報告された（M5.3.5.3 ISS AD プール、Listing 1.2.1）。

AD プールと単剤投与プールで報告された AE を検討した結果、トラロキヌマブが自動車の運転や機械の操作能力に影響を与える可能性はないと判断した。

5.9 在宅投与

ECZTRA 1 試験および ECZTRA 2 試験の非盲検投与期間では、一部の国で治験担当医師の判断により、被験者自身が自宅で自己投与、または介護者がトラロキヌマブの投与を可能とする選択肢を設けた。自己注射を希望しない場合、治験実施施設で治験スタッフがすべて投与した。J-ECZTEND では、被験者の大半が、市販後の状況に近い来院スケジュールで、トラロキヌマブを在宅投与した。

IMP の在宅投与が適格と判断された場合、在宅投与の前に、治験実施施設で 3 回トレーニングした後、在宅投与が開始された。被験者および／または介護者は、正しい皮下注射技術および在宅投与中または投与後に緊急事態が生じた場合の手順についてトレーニングを受けた。被験者または介護者による在宅投与は、4 週間隔でのみ許可された。試験のための来院がある週には（4 週間隔）、可能な場合、トラロキヌマブの注射は、被験者または介護者が治験実施施設で行った。

5.9.1 グローバルデータ - 単剤投与プール

非盲検投与された 1,121 例のうち、トラロキヌマブの在宅投与に同意し、少なくとも 1 回在宅投与した被験者数は 557 例（50%）で、在宅投与しなかった被験者数は 564 例（50%）であった。在宅投与した被験者の半数以上（328 例）が、非盲検投与期間中に 8 回以上、自己投与した（M2.7.4 ISS 単剤投与プール、表 1.8.3）。

非盲検投与期間に生じた AE を、在宅投与しなかった被験者と、在宅投与に同意し、少なくとも 1 回在宅投与した被験者に分けて、Panel 168 に示した。少なくとも 1 回在宅投与した被験者については、さらに在宅投与開始前の AE と、投与開始後の AE に分けて示した。在宅投与は Week 22 から Week 50 の任意の時点で開始可能としたため、Panel 168 の AE 発現頻度の解釈には困難がある。そこで在宅投与時の評価は、主に AE の 100 PYE あたりの発現率に基づく。

在宅投与開始（自宅でトラロキヌマブを最初に自己投与した日と定義）後の AE の 100 PYE あたりの発現率は、在宅投与開始前と同程度で、在宅投与しなかった被験者とも同じであった（Panel 168）。SAE、重度の AE、IMP との因果関係を否定できない AE および IMP の完全な中止に至った AE も同じ傾向にあった（Panel 168）。

Panel 168 在宅投与を選択した被験者と治験実施施設での投与を選択した被験者の AE の比較
の概要 - 非盲検投与期間 - 単剤投与プール - 非盲検投与安全性解析対象集団

Tralokinumab Q2W + optional TCS												
Home use (n=557)												
	Administered by site staff (n=564, PYE=316.28)				Before Initiation (PYE=96.3)				After Initiation (PYE=228.38)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Events	376	(66.7)	1342	424.3	259	(46.5)	469	487.0	370	(66.4)	1059	463.7
Serious	23	(4.1)	25	7.9	6	(1.1)	7	7.3	16	(2.9)	17	7.4
Severity												
Mild	306	(54.3)	898	283.9	195	(35.0)	317	329.2	294	(52.8)	692	303.0
Moderate	187	(33.2)	412	130.3	98	(17.6)	139	144.3	187	(33.6)	337	147.6
Severe	22	(3.9)	32	10.1	10	(1.8)	13	13.5	18	(3.2)	30	13.1
Related to IMP*	168	(29.8)	454	143.5	90	(16.2)	142	147.5	138	(24.8)	301	131.8
Action taken with IMP												
Drug withdrawn	20	(3.5)	25	7.9					8	(1.4)	8	3.5

AEs collected during the exposure time in the open-label period are shown. n: Number of subjects. Q2W: Every 2 weeks. TCS: Topical corticosteroid. IMP: Investigational medicinal product. PYE: Patient-years of exposure. N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. E: Number of adverse events. R: Rate (number of events divided by patient-years of exposure multiplied by 100). Home use is defined as the first time the subject self-administer tralokinumab. * Related AEs comprise AEs considered possibly related or probably related by the investigator and AEs with missing causality.

07JUL2021-LEO0BXE\T_M_OVAE_EXXC.sas\t_m_100417_ovae_exxc_open

Cross-reference: Modified from M2.7.4 ISS Mono pool Table 1.8.1

在宅投与開始前後の AE を SOC と PT 別に M2.7.4 ISS 単剤投与プール，表 1.8.2 に要約した。トラロキシマブの自己皮下投与に関連する，特に注目すべき AE は，注射部位反応，過敏症および投薬過誤事象であった。

SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」に含まれる AE の 100 PYE あたりの発現率は，在宅投与開始後でも，在宅投与開始前または在宅投与を選択しなかった被験者と比べ，高くならなかった（それぞれ 100 PYE あたり 36.3 件，46.7 件，53.1 件）。この SOC で高頻度報告された PT「注射部位反応」の 100 PYE あたりの発現率は，在宅投与開始後，在宅投与開始前および在宅投与を選択しなかった被験者とで同程度であった（100 PYE あたり 16.2 件，13.5 件，15.8 件）。同様に，注射部位反応のその他の PT についても，100 PYE あたりの発現率に意味のある差はなかった。

SOC「免疫系障害」に含まれる AE の 100 PYE あたりの発現率は，在宅投与開始後，在宅投与開始前および在宅投与を選択しなかった被験者で，それぞれ 100 PYE あたり 4.8 件，6.2 件，1.3

件であった。在宅投与開始後に生じた事象の大半は「季節性アレルギー」であった。非盲検投与期間に報告された事象はほとんどなかった。報告された事象は「アナフィラキシー反応」, 「薬物過敏症」および「過敏症」であり, 在宅投与と治験実施施設でスタッフにより投与の間に意味のある不均衡はみられなかった[「アナフィラキシー反応」は2件生じたが, いずれも別の病因があり, IMPとの因果関係は否定された; 「薬物過敏症」は2件生じたが, 原因はそれぞれDexeryl (ボディクリーム, 本邦未発売) およびOTC医薬品であった; 「過敏症」は279日目(IMPの自己投与から12日後)に1件, 「顔面のアレルギー反応」として報告され, 治験担当医師はIMPとの因果関係はないと判断した]。詳細を2.1.6.6.3項の重篤なアレルギー反応に示した。

在宅投与開始後の投薬過誤のPT「誤った患者への製品適用」の100PYEあたりの発現率は低かった(100PYEあたり0.9件)。在宅投与開始前および在宅投与を選択しなかった被験者の盲検投与中に報告はなく, PT「誤った製品の適用」はこれらの3グループのいずれでも報告はなかった。

AEを解析した結果, 適切な皮下注射のトレーニング実施後にトラロキヌマブを自己投与したときの安全性プロファイルは, 治験実施施設でスタッフにより投与された場合と同等であった。

5.9.2 日本人データ

J-ECZTRA 1では, 非盲検投与を受けた日本人被験者89例のうち9例(10.1%)から, 在宅投与および自宅でトラロキヌマブを最低1回自己投与する同意を取得した。在宅投与群の半数を超える被験者(5例)が, 非盲検投与期間にトラロキヌマブを8回以上自己投与した(M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR, 表J.5.1)。非盲検投与期間に在宅投与を行った日本人被験者数が少ないことから, これらの被験者のAEプロファイルは, 別途評価しなかった。しかし, J-ECZTENDでは, 被験者の大半が, 皮下注射方法の適切なトレーニング後に, 市販後の状況に近い来院スケジュールでトラロキヌマブを在宅投与した。J-ECZTENDでは, 16週以降, トラロキヌマブの投与(計2,830回)は実施医療機関(643回:21.7%)または自宅(2,187回:73.8%)のいずれかで自己投与され(M5.3.5.2 J-ECZTEND CTR, 表4.2), 16週以降, 実施医療機関でスタッフが投与したのは133回(4.5%)であった。したがって, J-ECZTENDの安全性プロファイルは日本人被験者における在宅投与時の安全性を表している。

J-ECZTENDデータの解析から得られた全体的な安全性プロファイルから, 報告されたAEは, 単剤投与プールおよびADプールで報告されたAEとおおむね同様であることが示された。J-ECZTENDで報告されたAEの大多数が軽度または中等度であり, ほとんどの転帰は回復/消失で, 単剤投与プールの非盲検投与およびADプールの初期投与期間のトラロキヌマブ投与群と同様であった。SAE, 重度のAE, 因果関係を否定できないAEおよびIMPの完全な中止に至ったAEの報告は, すべて, J-ECZTENDのほうが, 非盲検投与期間および初期投与期間のトラロキヌマブ投与群の日本人被験者の報告に比べて少なかった(2.1.1.2.5項, 2.1.1.3.5項, 2.1.3.5項および2.1.4.1.5項に示す)。さらに, 注射部位反応の100PYEあたりの発現率は, J-ECZTEND(100PYEあたり2.9件)のほうが, 非盲検投与期間(100PYEあたり54.9件)および初期投与

期間の日本人被験者の 100 PYE あたりの発現率より低かった（トラロキヌマブ Q2W 投与群：100 PYE あたり 45.2 件）（2.1.6.8.6 項に示す）。

結論として、J-ECZTEND における AE の解析結果を踏まえると、皮下注射方法の適切なトレーニング後、トラロキヌマブを自己投与した日本人被験者の安全性プロファイルは、実施医療機関でスタッフが投与した場合のそれと同様である。

6 市販後データ

現在、市販後のデータは得られていない。プレフィルドシリンジ入りのトラロキヌマブ 150 mg 注射溶液は、中等症から重症の AD 成人患者の治療を対象として、2021 年 6 月 17 日に EU および英国において承認された（商品名 Adtralza®）。

参考文献

- Anthony RM, Rutitzky LI, Urban JF, Jr., Stadecker MJ, Gause WC. Protective immune mechanisms in helminth infection. *Nature reviews Immunology*. 2007;7(12):975-87.
- Bakker DS, Ariens LFM, van Luijk C, van der Schaft J, Thijs JL, Schuttelaar MLA, et al. Goblet cell scarcity and conjunctival inflammation during treatment with dupilumab in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2019;180(5):1248-9.
- 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.
- 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):e98006.
- 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.
- Braddock M, Hanania NA, Sharafkhaneh A, Colice G, Carlsson M. Potential Risks Related to Modulating Interleukin-13 and Interleukin-4 Signalling: A Systematic Review. *Drug Saf*. 2018;41(5):489-509.
- Brandt EB, Sivaprasad U. Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis. *J Clin Cell Immunol*. 2011;2(3).
- Breuer K, Kapp A, Werfel T. Bacterial infections and atopic dermatitis. *Allergy*. 2001;56(11):1034-41.
- Bunikowski R, Mielke M, Skarabis H, Herz U, Bergmann RL, Wahn U, et al. Prevalence and role of serum IgE antibodies to the Staphylococcus aureus-derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(1 Pt 1):119-24.
- Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, Lien L, Poot F, Jemec GBE, et al. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. *J Invest Dermatol*. 2015;135(4):984-91.
- Doherty TM, Andersen P. Vaccines for tuberculosis: novel concepts and recent progress. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(4):687-702.
- Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):338-51.
- EMA. European Medicines Agency. Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors. EMA/762563/2014. 2015.
- EMA. European Medicines Agency. Inspections and Human Medicines Pharmacovigilance Division: Designated Medical Event (DME) list, EMA/557113/2016. 2016.
- FDA. The Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. 2009.
- Foundation NK. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
- Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(5):425-37.
- Hernandez C, Cetner AS, Jordan JE, Puangsuwan SN, Robinson JK. Tuberculosis in the age of biologic therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(3):363-80; quiz 82-4.

- Hicks KA, Tcheng JE, Bozkurt B, Chaitman BR, Cutlip DE, Farb A, et al. 2014 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Cardiovascular Endpoint Events in Clinical Trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(4):403-69.
- Howell MD, Gallo RL, Boguniewicz M, Jones JF, Wong C, Streib JE, et al. Cytokine milieu of atopic dermatitis skin subverts the innate immune response to vaccinia virus. *Immunity*. 2006;24(3):341-8.
- 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.
- Jefferis R. Antibody therapeutics: isotype and glycoform selection. *Expert opinion on biological therapy*. 2007;7(9):1401-13.
- Jones AR, Shusta EV. Blood-brain barrier transport of therapeutics via receptor-mediation. *Pharmaceutical research*. 2007;24(9):1759-71.
- Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, Toole J, Poulin Y, Cohen AD, et al. Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA dermatology*. 2015;151(9):961-9.
- 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.
- Kaufmann SH. Envisioning future strategies for vaccination against tuberculosis. *Nature reviews Immunology*. 2006;6(9):699-704.
- Koo J, Marangell LB, Nakamura M, Armstrong A, Jeon C, Bhutani T, et al. Depression and suicidality in psoriasis: review of the literature including the cytokine theory of depression. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(12):1999-2009.
- 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.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009;150(9):604-12.
- Lindqvist D, Janelidze S, Hagell P, Erhardt S, Samuelsson M, Minthon L, et al. Interleukin-6 is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and related to symptom severity. *Biological psychiatry*. 2009;66(3):287-92.
- Lugo-Villarino G, Verollet C, Maridonneau-Parini I, Neyrolles O. Macrophage polarization: convergence point targeted by mycobacterium tuberculosis and HIV. *Front Immunol*. 2011;2:43.
- 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.
- McSorley HJ, Chaye MAM, Smits HH. Worms: Pernicious parasites or allies against allergies? *Parasite Immunol*. 2019;41(6):e12574.
- Meeusen EN, Balic A. Do eosinophils have a role in the killing of helminth parasites? *Parasitol Today*. 2000;16(3):95-101.
- 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* (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.

Ong PY, Leung DY. Bacterial and Viral Infections in Atopic Dermatitis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(3):329-37.

Paller AS, Kong HH, Seed P, Naik S, Scharschmidt TC, Gallo RL, et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):26-35.

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-13R α 1 and IL-13R α 2. *J Mol Biol*. 2017;429(2):208-19.

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

Ravera S, Monteiro SP, de Gier JJ, van der Linden T, Gomez-Talegon T, Alvarez FJ. A European approach to categorizing medicines for fitness to drive: outcomes of the DRUID project. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(6):920-31.

Salfeld JG. Isotype selection in antibody engineering. *Nature biotechnology*. 2007;25(12):1369-72.

Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):391-7.

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

Shen E, Xie K, Jwo K, Smith J, Mosaed S. Dupilumab-Induced Follicular Conjunctivitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;27(8):1339-41.

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.

Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *The New England journal of medicine*. 2016;375(24):2335-48.

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

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

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

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

Terabe M, Matsui S, Noben-Trauth N, Chen H, Watson C, Donaldson DD, et al. NKT cell-mediated repression of tumor immunosurveillance by IL-13 and the IL-4R-STAT6 pathway. *Nature immunology*. 2000;1:515-20.

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

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.

Thyssen JP. Could conjunctivitis in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab be caused by colonization with *Demodex* and increased interleukin-17 levels? *Br J Dermatol*. 2018;178(5):1220-.

Tsoi LC, Rodriguez E, Degenhardt F, Baurecht H, Wehkamp U, Volks N, et al. Atopic dermatitis is an IL-13 dominant disease with greater molecular heterogeneity compared to psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2019;139(7):1480-89.

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.

Wang Y, Allen KJ, Suaini NHA, McWilliam V, Peters RL, Koplin JJ. The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: A systematic review. *Allergy*. 2019;74(6):1063-80.

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

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

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

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

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

Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S, Plewig G, Przybilla B. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: a retrospective analysis of 100 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(2):198-205.

Wollenberg A. Eczema herpeticum. *Chem Immunol Allergy*. 2012;96:89-95.

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

Yocum MW, Butterfield JH, Klein JS, Volcheck GW, Schroeder DR, Silverstein MD. Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: A population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(2):452-6.

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）

2.7.5 参考文献

レオ ファーマ株式会社

参考文献

臨床概要で引用した参考文献リストは、以下の各文書の参考文献の項に記載し、各文献をM5.4に添付した。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.4 臨床的安全性の概要