1.6 CAT-354-0401 試験（参考資料）

[M5.3.4.2 CAT-354-0401 Synopsis]

1.6.1 概要

表 6 概要（CAT-354-0401 試験）

治験実施計画書識別コード：CAT-354-0401

治験課題名

喘息被験者を対象に CAT-354 の漸増用量を単回静脈内投与したときの忍容性，ならびに予備的な薬物動態および薬力学を評価する二重盲検，無作為化，プラセボ対照試験

治験責任医師および治験実施施設

[redacted], UK.

公表論文

なし

治験期間

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発の相：第 1 相

目的

本試験の目的は以下を評価することであった：

- 喘息被験者におけるトラロキヌマブの単回漸増静脈内（IV）投与の忍容性。
- 喘息被験者におけるトラロキヌマブの単回漸増 IV 投与後のトラロキヌマブの予備的薬物動態。
- 喘息被験者におけるトラロキヌマブの単回漸増 IV 投与後のトラロキヌマブの予備的薬力学。

方法

6 つの漸増用量（0.1，0.3，1，3，10 および 30 mg/kg）のトラロキヌマブを，4～6 例の喘息男性被験者からなる 6 コホートで検討した。各コホート 1 例にプラセボを投与した。スクリーニングで適格とされた被験者は，投与前日（Day −1）に臨床研究ユニット（CRU）に入院した。全ての被験者に，第 0 日にトラロキヌマブまたはプラセボを 30 分かけて単回 IV 投与し，第 1 日に CRU から退院させた。第 84 日まで全ての被験者から二重盲検下でデータを収集した。第 84 日以降，トラロキヌマブが血清中に検出されなくなるまで被験者を 28 日ごとに来院させ，検出されなくなった時点で最終の医学的評価を実施し，治験完了とした。

薬物動態（PK）および薬力学（PD）解析のため，血液および喀痰サンプルを採取し，試験期間中は安全性および忍容性をモニタリングした。 β_2 受容体刺激薬の 1 日の使用量を記録した。

予定被験者数および解析被験者数

最大 36 例の被験者に投与する予定であった。35 例が本試験で無作為割付けされ，34 例が IMP の投与を受け，安全性解析対象集団に含まれた。トラロキヌマブを投与した 28 例全員を PK 解析対象集団に含めた。

診断および主要な選択基準

治験実施計画書識別コード：CAT-354-0401

18～59 歳の男性で，短時間作用性 β_2 受容体刺激薬のみの治療を必要とし，気道疾患の可逆性を示す，特定のアレルゲンに対する皮膚プリックテストが陽性の喘息患者。その他の点では，被験者の健康状態は良好であると治験担当医師に評価された。

治験薬

トラロキヌマブを 0.1，0.3，1，3，10 および 30 mg/kg の用量で静脈内投与した。トラロキヌマブは，2 mL または 10 mL のガラスバイアルにそれぞれ 1 mL または 10 mL の表示量で充填された無色澄明の無菌溶液として提供された。

ロット番号：[redacted]（1 mL），[redacted]，[redacted]（各 10 mL）

プラセボを静脈内投与した。プラセボは，2 mL または 10 mL のガラスバイアルにそれぞれ設定容量 1 mL または 10 mL で充填されたリン酸緩衝食塩水として提供された。

ロット番号：[redacted]（1 mL），[redacted]（10 mL）

治験薬投与期間

1 回 30 分かけて単回 IV 投与。

評価項目

薬物動態：

血清中トラロキヌマブについて，以下のパラメータを評価した：C_{max}，$C_{(Tinf)}$，t_{max}，$AUC_{(0\text{-}t)}$，$AUC_{(0\text{-}inf)}$，$AUC_{(0\text{-}inf)}$ % extrap，$t_{1/2el}$，kel，CL および Vd。

薬力学：

治験期間中，以下の項目を評価した：

<u>血清</u>

インターロイキン-13（IL-13），免疫グロブリン E（IgE），エオタキシン，胸腺および活性化調節ケモカイン（TARC），可溶性 CD23，可溶性血管内皮細胞接着分子-1（VCAM-1）の濃度，ならびに IL-13 に刺激された CD23 発現の抑制。

<u>全血</u>

B 細胞上の CD23 の発現。

<u>喀痰</u>

トラロキヌマブ，IL-13，システイニルロイコトリエン（CysLT），およびヒスタミンの濃度，分画細胞数。

安全性：

安全性は，有害事象（AE），血液学検査，血液生化学検査，尿検査，バイタルサイン，心電図（ECG），Intellivue によるモニタリング，呼吸機能（スパイロメトリー測定），肺機能（一酸化炭素［CO］トランスファー，ヘリウム希釈，プレチスモグラフィーおよびインパルスオシロメトリー測定），および β_2 受容体刺激薬の使用と抗トラロキヌマブ抗体反応（免疫原性）をモニタリングすることにより，治験期間中に評価した。

統計学的手法

C_{max} および $AUC_{(0\text{-}inf)}$ は，分散分析法により用量比例性について個々に解析した。一覧表に示した Intellivue によるモニタリングおよび免疫原性データを除き，要約統計量を算出し，AE については用量別に，その他の安全性評価項目および PD 評価項目については評価時点別および用量別に示した。

結果の概要

薬物動態の結果

治験実施計画書識別コード：CAT-354-0401

トラロキヌマブを投与した全ての被験者において，投与後 0.50～24.50 時間（h）の間にトラロキヌマブが最高濃度に達した。t_{max} 以降，血清中濃度に多相性の低下が認められた。$t_{1/2el}$ は，被験者全体で 13.95～44.60 日とばらつきがあった。CL および Vd の推定値にも同程度の変動が認められ，被験者全体でそれぞれ 2.086～4.944 mL/day/kg，および 79.50～210.3 mL/kg の範囲であった。

トラロキヌマブの全身曝露量は，10 mg/kg まではおおむね用量に比例して増加したが，10～30 mg/kg では用量比例性を上回って増加した。この全体的な用量比例性の欠如は，本試験の全用量範囲における全身曝露量の正式な統計解析によって確認された。しかし，モデル仮定の評価では，線形性からの逸脱は，C_{max} および AUC モデルのいずれにおいても統計学的に有意であった。Vd は，トラロキヌマブが大部分は中心コンパートメント内に留まり，広範に分布していないことを示した。

薬力学の結果

血清中 IL-13 濃度が検出可能な被験者はほとんどいなかったため，要約統計量は作成しなかった。

投与後の血清中 IgE，エオタキシン，TARC，VCAM-1，可溶性 CD-23 濃度の平均値に用量に関連した傾向はなかった。

IL-13 に刺激された CD23 発現の抑制には，用量に関連した傾向が認められた。トラロキヌマブの 10 および 30 mg/kg 群では，第 1 日の CD23 最大抑制スコアの平均パーセントはそれぞれ 13%および 7%であり，第 84 日にはそれぞれ 73%および 51%に回復した。

いずれの用量群でも，細胞表面に発現したどの CD-23 パラメータの平均値にもベースラインからの臨床的意義のある変動は認められなかった。

最初の 4 用量群では，全ての被験者で，喀痰中のトラロキヌマブ濃度が定量下限値未満であった。トラロキヌマブの 10 および 30 mg/kg 群で，トラロキヌマブが定量可能であった被験者数が用量および時間とともに増加した。

喀痰中の CysLT およびヒスタミンの平均濃度，ならびに評価対象のいずれかの細胞型の平均細胞数に，用量に関連する顕著な傾向は認められなかった。ほとんどの被験者で IL-13 は定量不能であった。

安全性の結果

重度の AE および重篤な有害事象（SAE）は報告されず，本治験で死亡した被験者はいなかった。

AE は，プラセボ投与群で 6 例中 4 例，トラロキヌマブの 0.1，0.3，1，3，10 および 30 mg/kg 群でそれぞれ 3 例中 1 例，5 例中 3 例，5 例中 3 例，5 例中 2 例，5 例中 3 例および 5 例中 5 例に認められた。治験担当医師により IMP とのおそらく関連があるとされた唯一の AE は，0.1 mg/kg のトラロキヌマブを投与した被験者における軽度咽喉痛（基本語：咽喉頭疼痛）であり，投与から約 12 日後に発現した。これ以外に，因果関係が否定できない AE は報告されなかった。

4 例に顕著な臨床検査異常が認められた。3 例（トラロキヌマブ 1 mg/kg を投与した 2 例およびトラロキヌマブ 10 mg/kg を投与した 1 例）では，第 28 日以降に CK 濃度が上昇した。トラロキヌマブ 1 mg/kg 群の 1 例では，投与 24 時間後にクレアチニン，尿素およびカリウムの濃度が上昇した。これらの所見はいずれもトラロキヌマブ投与に起因するものではなかった。その他の血液生化学検査の評価項目におけるベースラインからの平均変化に，用量に関連した特筆すべき傾向は認められなかった。その他の安全性評価項目に特筆すべき傾向は認められなかった。

免疫原性に関する確認分析では，投与後に陽性反応は認められなかった。

結論

- トラロキヌマブを 0.1～30 mg/kg の用量で単回 IV 投与したときの忍容性は良好であった。
- IL-13 に刺激された CD23 発現の抑制には用量関連性の傾向が認められ，トラロキヌマブの 10 および 30 mg/kg 群では，CD23 の最大抑制スコアの平均パーセントが顕著かつ持続的に低下した。その他の PD 評価項目では，用量に関連した傾向は認められなかった。
- $t_{1/2el}$ は，全被験者で 13.95～44.60 日の範囲でばらつきがあった。

治験実施計画書識別コード：CAT-354-0401

- トラロキヌマブの全身曝露量は，10 mg/kg までおおむね用量比例性を示したが，30 mg/kg 投与後のトラロキヌマブの全身曝露量の増加は用量比例性を上回っていた。統計解析の結果，用量比例性は確認されなかった。
- Vd は，トラロキヌマブが大部分は中心コンパートメント内に留まり，広範に分布していないことを示した。
- 本試験の対象集団では，トラロキヌマブの単回 IV 投与後にトラロキヌマブの免疫原性は認められなかった。

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

1.6.2 安全性の評価

1.6.2.1 有害事象

1.6.2.1.1 全ての有害事象［Source: Table 14.2.2］

INVERESK AF-2192

TABLE 14.2.2
Summary of Treatment-emergent Adverse Events
By Dose Level, MedDRA System Organ Class and Preferred Term
Summary Statistics:Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Dose of CAT-354 (mg/kg) 0.1 (N=3) #n (%)	 No of Events	 0.3 (N=5) #n (%)	 No of Events	 1 (N=5) #n (%)	 No of Events
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0
耳不快感	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	1 (33.3)	3	1 (20.0)	1	0	0
上腹部痛	1 (33.3)	2	0	0	0	0
下痢	1 (33.3)	1	0	0	0	0
嚥下障害	0	0	0	0	0	0
歯肉腫脹	0	0	1 (20.0)	1	0	0
全身障害および投与局所様態	1 (33.3)	4	0	0	0	0
胸痛	1 (33.3)	1	0	0	0	0
疼痛	1 (33.3)	1	0	0	0	0
発熱	1 (33.3)	2	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	1 (20.0)	1	1 (20.0)	1
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0
下気道感染	0	0	0	0	1 (20.0)	1
ムンプス	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	0	0	1 (20.0)	1	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	0	0
扁桃炎	0	0	0	0	0	0
歯感染	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染	0	0	0	0	0	0
創傷感染	0	0	0	0	0	0

Note:Data summarised in this table are presented in data listing 16.2.6.3
#n = number of patients with one or more adverse events in a system organ class or preferred term
Adverse events recorded before administration of CAT-354 are not included in this summary table
Program:TAB_AE2.sas Output:T14_2_2_AE.lst 13JAN2006 15:02

INVERESK AF-2192

TABLE 14.2.2
Summary of Treatment-emergent Adverse Events
By Dose Level, MedDRA System Organ Class and Preferred Term
Summary Statistics:Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Dose of CAT-354 (mg/kg) 0.1 (N=3) #n (%)	 No of Events	 0.3 (N=5) #n (%)	 No of Events	 1 (N=5) #n (%)	 No of Events
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0
挫傷	0	0	0	0	0	0
関節捻挫	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	1 (20.0)	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1 (20.0)	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (20.0)	1	1 (20.0)	1
背部痛	0	0	1 (20.0)	1	0	0
筋痛	0	0	0	0	1 (20.0)	1
神経系障害	1 (33.3)	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)	1
浮動性めまい	0	0	0	0	1 (20.0)	1
頭痛	1 (33.3)	1	1 (20.0)	1	0	0
精神障害	0	0	0	0	0	0
不眠症	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (33.3)	1	2 (40.0)	4	1 (20.0)	1
胸部不快感	0	0	0	0	0	0
咳嗽	0	0	1 (20.0)	1	0	0
咽喉乾燥	0	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	1 (20.0)	2	0	0
咽喉頭疼痛	1 (33.3)	1	0	0	1 (20.0)	1
鼻漏	0	0	1 (20.0)	1	0	0
喘鳴音	0	0	0	0	0	0

Note:Data summarised in this table are presented in data listing 16.2.6.3
#n = number of patients with one or more adverse events in a system organ class or preferred term
Adverse events recorded before administration of CAT-354 are not included in this summary table
Program:TAB_AE2.sas Output:T14_2_2_AE.lst 13JAN2006 15:02

INVERESK AF-2192

TABLE 14.2.2
Summary of Treatment-emergent Adverse Events
By Dose Level, MedDRA System Organ Class and Preferred Term
Summary Statistics:Safety Population

	Dose of CAT-354 (mg/kg)					
	0.1 (N=3)		0.3 (N=5)		1 (N=5)	
System Organ Class Preferred Term	#n (%)	No of Events	#n (%)	No of Events	#n (%)	No of Events
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (20.0)	1
湿疹	0	0	0	0	1 (20.0)	1

Note:Data summarised in this table are presented in data listing 16.2.6.3
#n = number of patients with one or more adverse events in a system organ class or preferred term
Adverse events recorded before administration of CAT-354 are not included in this summary table
Program:TAB_AE2.sas Output:T14_2_2_AE.lst 13JAN2006 15:02

INVERESK AF-2192

TABLE 14.2.2
Summary of Treatment-emergent Adverse Events
By Dose Level, MedDRA System Organ Class and Preferred Term
Summary Statistics:Safety Population

	Dose of CAT-354 (mg/kg)					
	3 (N=5)		10 (N=5)		30 (N=5)	
System Organ Class Preferred Term	#n (%)	No of Events	#n (%)	No of Events	#n (%)	No of Events
耳および迷路障害	0	0	0	0	1 (20.0)	1
耳不快感	0	0	0	0	1 (20.0)	1
胃腸障害	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	0	0
下痢	0	0	0	0	0	0
嚥下障害	0	0	0	0	0	0
歯肉腫脹	0	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	0	0	1 (20.0)	1	0	0
胸痛	0	0	0	0	0	0
疼痛	0	0	0	0	0	0
発熱	0	0	1 (20.0)	1	0	0
免疫系障害	0	0	1 (20.0)	1	0	0
季節性アレルギー	0	0	1 (20.0)	1	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	3 (60.0)	4	4 (80.0)	8
インフルエンザ	0	0	1 (20.0)	1	0	0
下気道感染	0	0	2 (40.0)	2	0	0
ムンプス	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	0	0	1 (20.0)	1	3 (60.0)	3
咽頭炎	0	0	0	0	1 (20.0)	1
扁桃炎	0	0	0	0	0	0
歯感染	0	0	0	0	1 (20.0)	1
ウイルス感染	0	0	0	0	2 (40.0)	2
創傷感染	0	0	0	0	1 (20.0)	1

Note:Data summarised in this table are presented in data listing 16.2.6.3
#n = number of patients with one or more adverse events in a system organ class or preferred term
Adverse events recorded before administration of CAT-354 are not included in this summary table
Program:TAB_AE2.sas Output:T14_2_2_AE.lst 13JAN2006 15:02

INVERESK AF-2192

TABLE 14.2.2
Summary of Treatment-emergent Adverse Events
By Dose Level, MedDRA System Organ Class and Preferred Term
Summary Statistics:Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Dose of CAT-354 (mg/kg) 3 (N=5) #n (%)	 No of Events	 10 (N=5) #n (%)	 No of Events	 30 (N=5) #n (%)	 No of Events
傷害、中毒および処置合併症	1 (20.0)	1	0	0	1 (20.0)	1
挫傷	0	0	0	0	1 (20.0)	1
関節捻挫	1 (20.0)	1	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	0	0
筋痛	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (20.0)	1	0	0	1 (20.0)	1
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0
頭痛	1 (20.0)	1	0	0	1 (20.0)	1
精神障害	0	0	0	0	0	0
不眠症	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (20.0)	2	1 (20.0)	2	3 (60.0)	7
胸部不快感	1 (20.0)	1	0	0	0	0
咳嗽	0	0	1 (20.0)	1	2 (40.0)	3
咽喉乾燥	0	0	0	0	1 (20.0)	1
鼻出血	0	0	0	0	0	0
咽喉頭疼痛	0	0	1 (20.0)	1	2 (40.0)	2
鼻漏	0	0	0	0	1 (20.0)	1
喘鳴音	1 (20.0)	1	0	0	0	0

Note:Data summarised in this table are presented in data listing 16.2.6.3
#n = number of patients with one or more adverse events in a system organ class or preferred term
Adverse events recorded before administration of CAT-354 are not included in this summary table
Program:TAB_AE2.sas Output:T14_2_2_AE.lst 13JAN2006 15:02

INVERESK AF-2192

TABLE 14.2.2
Summary of Treatment-emergent Adverse Events
By Dose Level, MedDRA System Organ Class and Preferred Term
Summary Statistics:Safety Population

	Dose of CAT-354 (mg/kg)					
	3 (N=5)		10 (N=5)		30 (N=5)	
System Organ Class Preferred Term	#n (%)	No of Events	#n (%)	No of Events	#n (%)	No of Events
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0
湿疹	0	0	0	0	0	0

Note:Data summarised in this table are presented in data listing 16.2.6.3
#n = number of patients with one or more adverse events in a system organ class or preferred term
Adverse events recorded before administration of CAT-354 are not included in this summary table
Program:TAB_AE2.sas Output:T14_2_2_AE.lst 13JAN2006 15:02

INVERESK AF-2192

TABLE 14.2.2
Summary of Treatment-emergent Adverse Events
By Dose Level, MedDRA System Organ Class and Preferred Term
Summary Statistics:Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Treatment PLACEBO (N=6) #n (%)	 No of Events	 ALL (N=34) #n (%)	 No of Events
耳および迷路障害	0	0	1 (2.9)	1
耳不快感	0	0	1 (2.9)	1
胃腸障害	1 (16.7)	1	3 (8.8)	5
上腹部痛	0	0	1 (2.9)	2
下痢	0	0	1 (2.9)	1
嚥下障害	1 (16.7)	1	1 (2.9)	1
歯肉腫脹	0	0	1 (2.9)	1
全身障害および投与局所様態	1 (16.7)	1	3 (8.8)	6
胸痛	0	0	1 (2.9)	1
疼痛	1 (16.7)	1	2 (5.9)	2
発熱	0	0	2 (5.9)	3
免疫系障害	1 (16.7)	1	2 (5.9)	2
季節性アレルギー	1 (16.7)	1	2 (5.9)	2
感染症および寄生虫症	2 (33.3)	4	11 (32.4)	18
インフルエンザ	1 (16.7)	1	2 (5.9)	2
下気道感染	0	0	3 (8.8)	3
ムンプス	1 (16.7)	1	1 (2.9)	1
鼻咽頭炎	1 (16.7)	1	6 (17.6)	6
咽頭炎	0	0	1 (2.9)	1
扁桃炎	1 (16.7)	1	1 (2.9)	1
歯感染	0	0	1 (2.9)	1
ウイルス感染	0	0	2 (5.9)	2
創傷感染	0	0	1 (2.9)	1

Note:Data summarised in this table are presented in data listing 16.2.6.3
#n = number of patients with one or more adverse events in a system organ class or preferred term
Adverse events recorded before administration of CAT-354 are not included in this summary table
Program:TAB_AE2.sas Output:T14_2_2_AE.lst 13JAN2006 15:02

INVERESK AF-2192

TABLE 14.2.2
Summary of Treatment-emergent Adverse Events
By Dose Level, MedDRA System Organ Class and Preferred Term
Summary Statistics:Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Treatment PLACEBO (N=6) #n (%)	 No of Events	 ALL (N=34) #n (%)	 No of Events
傷害、中毒および処置合併症	0	0	2 (5.9)	2
挫傷	0	0	1 (2.9)	1
関節捻挫	0	0	1 (2.9)	1
臨床検査	0	0	1 (2.9)	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (2.9)	1
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	1	3 (8.8)	3
背部痛	1 (16.7)	1	2 (5.9)	2
筋痛	0	0	1 (2.9)	1
神経系障害	1 (16.7)	2	6 (17.6)	7
浮動性めまい	0	0	1 (2.9)	1
頭痛	1 (16.7)	2	5 (14.7)	6
精神障害	1 (16.7)	1	1 (2.9)	1
不眠症	1 (16.7)	1	1 (2.9)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (33.3)	4	11 (32.4)	21
胸部不快感	1 (16.7)	1	2 (5.9)	2
咳嗽	1 (16.7)	2	5 (14.7)	7
咽喉乾燥	0	0	1 (2.9)	1
鼻出血	0	0	1 (2.9)	2
咽喉頭疼痛	1 (16.7)	1	6 (17.6)	6
鼻漏	0	0	2 (5.9)	2
喘鳴音	0	0	1 (2.9)	1

Note:Data summarised in this table are presented in data listing 16.2.6.3
#n = number of patients with one or more adverse events in a system organ class or preferred term
Adverse events recorded before administration of CAT-354 are not included in this summary table
Program:TAB_AE2.sas Output:T14_2_2_AE.lst 13JAN2006 15:02

INVERESK AF-2192

TABLE 14.2.2
Summary of Treatment-emergent Adverse Events
By Dose Level, MedDRA System Organ Class and Preferred Term
Summary Statistics:Safety Population

	Treatment			
	PLACEBO (N=6)		ALL (N=34)	
System Organ Class Preferred Term	#n (%)	No of Events	#n (%)	No of Events
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (2.9)	1
湿疹	0	0	1 (2.9)	1

Note:Data summarised in this table are presented in data listing 16.2.6.3
#n = number of patients with one or more adverse events in a system organ class or preferred term
Adverse events recorded before administration of CAT-354 are not included in this summary table
Program:TAB_AE2.sas Output:T14_2_2_AE.lst 13JAN2006 15:02

1.6.2.1.2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table 14.2.4］

INVERESK AF-2192 TABLE 14.2.4

Summary of Treatment-emergent IMP-related Adverse Events
By Dose Level, MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Severity
Summary Statistics: Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Dose of CAT-354 (mg/kg) 0.1 (N=3)				ALL (N=34)			
	#n	MILD n (%)	MODERATE n (%)	SEVERE n (%)	#n	MILD n (%)	MODERATE n (%)	SEVERE n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1 (33.3)	0	0	1	1 (2.9)	0	0
咽喉頭疼痛	1	1 (33.3)	0	0	1	1 (2.9)	0	0

Note: Data summarised in this table are presented in data listing 16.2.6.3
#n = number of patients with one or more adverse events in a system organ class or preferred term
Adverse events recorded before first administration of study drug are not included in this summary table
IMP-related adverse events are defined as those that were reported on the CRF as having a relationship of possible, probable or definitely related
The adverse event in this table was assigned a having a relationship of possibly related
This was the only IMP-related AE reported

Program:TAB_AE4.sas Output:T14_2_3AE4.lst 13JAN2006 15:02

1.6.2.2　　死亡および重篤な有害事象

治験中に死亡および重篤な有害事象はみられなかった。

1.7 D2213C00001 試験（日本を含む国際共同試験，評価資料）

[M5.3.5.1 D2213C00001 Synopsis]

1.7.1 概要

表 7 概要（D2213C00001 試験）

治験実施計画書識別コード：D2213C00001

治験課題名

中等症から重症のアトピー性皮膚炎を有する成人被験者を対象にトラロキヌマブの有効性および安全性を評価する第 2b 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量設定試験

治験責任医師および治験実施施設

本試験は，6 か国 55 施設の治験担当医師 55 名により実施された。国際治験調整医師は，ドイツのミュンヘンにある [redacted] の [redacted] であった。
本治験には全世界で 55 施設が参加した。このうち，米国の 24 施設，ドイツの 8 施設，日本，ポーランドおよびカナダの各 6 施設，オーストラリアの 5 施設で被験者の無作為割付けを行った。

公表論文

なし

治験期間

2015 年 1 月 23 日～2016 年 2 月 5 日

開発の相：第 2b 相

目的

主要目的：
本試験の主要目的は以下のとおりであった。

- 中等症から重症のアトピー性皮膚炎（AD）を有する成人にトラロキヌマブ 45，150，および 300 mg を投与したときの有効性を，Week 12 における湿疹面積・重症度指数（EASI）のベースラインからの絶対変化量を用いて，プラセボと比較して階層的検定法により評価すること。
- 中等症から重症の AD を有する成人にトラロキヌマブを投与したときの臨床的有効性を，Week 12 における医師による包括的な評価（IGA）が 0（病変なし）または 1（ほぼ病変なし）であり，ベースラインから 2 グレード以上低下した被験者の割合を用いて，プラセボと比較して評価すること。

副次的目的：
本試験の副次的目的は以下のとおりであった。

- 中等症から重症の AD を有する成人におけるトラロキヌマブの安全性および忍容性を評価すること。
- 中等症から重症の AD を有する成人にトラロキヌマブを投与したときの臨床的有効性を，有効性の測定項目であるアトピー性皮膚炎評価スコア（SCORAD）を用いて，プラセボと比較し，評価すること。
- 中等症から重症の AD を有する成人にトラロキヌマブを投与したときの，数値評価スケール（NRS）を用いて評価したそう痒の患者報告アウトカム（PRO）の測定項目に対する影響と，皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）を用いて評価した健康に関連する生活の質（HRQoL）に対するトラロキヌマブの影響をプラセボと比較して評価すること。

治験実施計画書識別コード：D2213C00001

- トラロキヌマブの薬物動態（PK）および免疫原性を明らかにすること。

探索的：

- Short Form-36 第 2 版（SF-36v2，アキュート版），変化に対する患者印象度，重症度に対する患者印象度，および AD に関連する睡眠障害などの他の PRO に対し，異なる用量のトラロキヌマブが及ぼす影響を検討すること。
- 反応を予測する，または効果を反映している可能性のある血中バイオマーカーに対し，異なる用量のトラロキヌマブが及ぼす影響を検討すること。

方法

本治験は，中等症から重症の AD を有する成人患者を対象とする第 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。約 184 例の被験者（非日本人 160 例，日本人 24 例）が，4 コホート（各コホートで非日本人 40 例，日本人 6 例）に，1:1:1:1 の割合で無作為に割り付けら，トラロキヌマブ（45，150 または 300 mg）またはプラセボを 2 週間隔（Q2W）で 12 週間（計 6 回，Week 10 に最終投与，Week 12 に主要評価項目）反復皮下（SC）投与する予定であった。その後，主要評価項目の評価後 10 週間，被験者の追跡調査を実施し，安全性および効果の持続性について評価する予定とした。

予定被験者数および解析被験者数

本試験には約 184 例の被験者を組み入れる予定であった。204 例の被験者が intent-to-treat（ITT）集団に，204 例が as-treated 集団に，153 例が PK 解析対象集団に含まれた（as-treated 集団とは，無作為化され IMP が投与された被験者集団であり，来院時に実際に受けた最高用量に基づき分析される）。

診断および主要な選択基準

本試験の被験者は，EASI，IGA および SCORAD 評価尺度の評価に基づく中等症から重症の AD を有する成人被験者であった。

治験薬

トラロキヌマブ：

用量および剤形：コホート 1～3 では，トラロキヌマブ 1 mL を SC 注射 2 本，Q2W で 12 週間，計 6 回投与した。

トラロキヌマブを 3 mL のガラスバイアルに充填し，pH 5.5 の酢酸ナトリウム緩衝液中で 150 mg/mL の設定濃度となるように調製した。処方緩衝液は，50 mM 酢酸ナトリウム／酢酸，85 mM 塩化ナトリウム溶液，および 0.01%（質量/体積）ポリソルベート 80 溶液を含む pH 5.5 の溶液である。

投与方法：SC 注射

バッチ／ロット番号：本試験では，トラロキヌマブの 1 ロット（[redacted]）を使用した。

プラセボ：

用量および剤形：コホート 4 では，プラセボ 1 mL を SC 注射 2 本，Q2W で 12 週間，計 6 回投与した。

プラセボを pH[redacted] の酢酸ナトリウム緩衝液を含む 3 mL のガラスバイアルに充填した。処方緩衝液は，[redacted] mM 酢酸ナトリウム／酢酸，[redacted] mM 塩化ナトリウム溶液，および[redacted]%（質量/体積）ポリソルベート 80 溶液を含む pH[redacted] の溶液である。

投与方法：SC 注射

バッチ／ロット番号：本試験では，プラセボの 1 ロット（[redacted]）を使用した。

治験薬投与期間

治験実施計画書識別コード：D2213C00001

本試験では反復投与を行った。各被験者に 1.0 mL（トラロキヌマブ 45，150，300 mg またはプラセボ）を 2 本，Q2W で 12 週間 SC 投与（計 6 回）することとした。大腿前部または腹部の皮下組織に注射し，常に 3 cm 以上の間隔をあけることとした。

評価基準

有効性の評価：

疾患の評価

EASI

第 1 の主要評価項目として，Week 12 におけるベースラインからの EASI の変化を評価した。Key secondary endpoints（主な副次的評価項目）および探索的評価項目として，ベースラインから 50%（EASI-50），75%（EASI-75）または 90%（EASI-90）低下した被験者の割合を評価した。

IGA

第 2 の主要評価項目として，Week 12 で IGA スコアが 0（病変なし）または 1（ほぼ病変なし）であり，ベースラインから 2 グレード以上低下した被験者の割合を評価した。

SCORAD

SCORAD のベースラインからの変化，ならびに SCORAD がベースラインから 50%（SCORAD-50），75%（SCORAD-75），および 90%（SCORAD-90）低下した被験者の割合を，その他の主な副次的評価項目および探索的評価項目とした。

患者報告アウトカム

PRO に対するトラロキヌマブの影響：副次的評価項目としてそう痒 NRS および DLQI を評価した。主な探索的評価項目は，SF-36v2（アキュート版）および AD 関連の睡眠障害とした。

バイオマーカーの評価

探索的評価項目として，トラロキヌマブに対するクリニカルレスポンスとトラロキヌマブの作用機序に関連するバイオマーカーの存在との関係を評価した。治験手順のスケジュールに従ってサンプルを採取し，血清バイオマーカー（ジペプチジルペプチダーゼ-4［DPP-4］，ペリオスチン，CCL17/TARC），血清免疫グロブリン E を測定し，黄色ブドウ球菌の特性を明らかにした。

薬物動態の評価

副次的評価項目としてトラロキヌマブの PK プロファイルを評価した。治験手順のスケジュールに従い，投与前に血液サンプルを採取し，血清中トラロキヌマブ濃度のトラフ値を測定した。

免疫原性の評価

副次的評価項目として，抗薬物抗体（ADA）の有無によりトラロキヌマブの免疫原性を評価した。ADA の有無を測定するため，治験手順のスケジュールに従って血清サンプルを採取した。

安全性評価：

副次的評価項目として安全性および忍容性を評価した。有害事象（AE），重篤な有害事象（SAE），臨床検査値（血液学検査，血清生化学検査，尿検査），心電図（ECG）およびバイタルサインを，同意取得時から被験者の治験参加終了まで評価した。

統計学的手法

標準偏差を 10 ポイント，両側有意水準を 0.05 と仮定した場合，EASI のベースラインからの変化においてプラセボ投与群と各実薬群との間で 7 ポイントの絶対差を検出するための検出力を 80%とするための非日本人コホートの被験者数は 136 例（各投与群 34 例）であった。脱落率を約 15%とし，サンプルサイズを 160 例（各投与群 40 例）まで増加させた。プラセボと比較したときの検出可能な最小の差は約 4.8 であった。

IGA スコア 0（病変なし）または 1（ほぼ病変なし）およびベースラインからの 2 グレード以上の低下について，10%および 35%の差を 80%の検出力で検出するためのサンプルサイズは 80 例（トラロキヌマブ 300 mg 投与群と 150 mg 投与群の併合）および 40 例（プラセボ投与群）であった。

治験実施計画書識別コード：D2213C00001

日本人被験者 24 例（投与群あたり 6 例）からなる追加コホートを組み入れた。

本試験の第 1 の主要評価項目は，Week12 における EASI スコアのベースラインからの変化であった。ベースライン後の各評価における EASI のベースラインからの変化を，反復測定混合モデル（MMRM）解析により解析した。このモデルには投与，来院，および投与と来院の交互作用のカテゴリー因子を含めた。このモデルでは，ベースラインの EASI の連続値を共変量として使用した。併用禁止薬の投与後に実施した評価のデータは本解析から除外した。主要評価項目であるプラセボ投与群とトラロキヌマブの各用量群との差は Week 12 に算出した。

本試験の第 2 の主要評価項目は Week 12 の IGA 反応であった。ベースライン後の各来院時の IGA スコアは，ロジスティック回帰を用いて解析した。このモデルには，投与およびベースラインの IGA（0 = IGA 3，1 = IGA 4 または 5）のカテゴリー因子を含めた。併用禁止薬投与後に実施した評価のデータは本解析から除外し，欠測値は最終観測値延長（LOCF）法を用いた。

EASI および IGA の主要解析では，階層的検定法を用いて第一種の過誤（ファミリーワイズエラー率）は 5%に強く制御された。

主要評価項目は，主要解析で用いた統計学的手法の仮定の感度を評価するために，追加解析によっても解析した。

主要評価項目に対する治療効果の一貫性を，注目すべき複数のベースライン時の部分集団で検討した：年齢，性別，体格指数（BMI），人種，国（米国，カナダ，ドイツ，ポーランド，オーストラリア，日本），血清 IgE（>200 kU/L，<200 kU/L），EASI（>25 ポイント，≤25 ポイント），IGA（カテゴリー3，カテゴリー4～5），黄色ブドウ球菌（陽性，陰性），ベースラインのペリオスチン濃度（≥中央値［29.8 ng/mL］または低値［<中央値］），ベースラインの DPP-4 濃度（≥中央値［265.8 ng/mL］または低値［<中央値］），およびベースラインの CCL17/TARC 値（≥中央値［1478.2 ng/mL］または低値［<中央値］）。

副次的評価項目の解析には，SCORAD，EASI-50，SCORAD-50，平均そう痒，最大そう痒，および DLQI のベースラインからの変化を含めた。EASI の主要解析と同様に，MMRM モデルを用いて SCORAD のベースラインからの変化を解析した。また，EASI の主要解析と同様に，MMRM モデルを用いて SCORAD のベースラインからの変化率も解析した。EASI-50 および SCORAD-50 を達成した被験者の割合は，IGA の主要解析で規定したロジスティック回帰モデルを用いて解析し，モデルにおける共変量はベースライン値とした。

平均そう痒，最大そう痒，および DLQI のベースラインからの変化は，EASI の主要解析で規定したとおり MMRM モデルを用いて解析し，モデルの共変量はベースライン値（そう痒または DLQI）とした。また，平均そう痒，最大そう痒，および DLQI のベースラインからの変化率は，EASI の主要解析で規定したとおり MMRM モデルを用いて解析し，モデルの共変量はベースライン値（そう痒または DLQI）とした。

トラロキヌマブの安全性は，IMP 投与下で発現した有害事象（TEAE）および IMP 投与下で発現した重篤な有害事象（TESAE），ならびに安全性解析対象集団に基づくその他の安全性評価項目を要約することにより評価した。IMP 投与開始後から Week22 までの TEAE および SAE を，器官別大分類，ICH 国際医薬用語集の基本語，重症度および IMP との因果関係別に要約した。その他の安全性評価項目，およびベースラインからの変化については，採取時点ごとに評価した。また，シフトテーブルも含めた。

血清中トラロキヌマブ濃度は，記述統計を用いて投与群別に集計した。ADA 発現頻度を投与群別に報告した。トラロキヌマブの投与を 1 回以上受け，血清中濃度の測定値が 1 回以上検出可能であった全ての被験者を PK 評価可能集団とした。主要解析は，全ての被験者が Week 12 を終了した時点で実施した。主要解析には，主要解析のデータカットオフ前に実施された被験者の全評価が含まれた。最終解析は，全ての被験者が安全性の追跡調査（来院 11）を完了した時点で実施した。

結果の概要

治験対象集団

治験実施計画書識別コード：D2213C00001

本試験では，全世界の 55 施設で被験者のスクリーニングを実施した。本試験には，2015 年 1 月 23 日（最初の被験者の同意取得日）から 2016 年 2 月 5 日（最後の被験者の最終来院日）までに計 299 例の被験者が参加した。95 例がスクリーニング不適格例とみなされ，204 例の被験者が全世界の 55 施設（米国 24 施設，ドイツ 8 施設，日本，ポーランドおよびカナダ各 6 施設，オーストラリア 5 施設）で無作為に割り付けられた。無作為割付け患者 204 例は以下の 4 コホートで構成された：プラセボ投与群 51 例，トラロキヌマブ 45 mg 投与群 50 例，トラロキヌマブ 150 mg 投与群 51 例，トラロキヌマブ 300 mg 投与群 52 例。日本人被験者は 25 例が無作為割付けされた。

ITT 集団におけるベースラインの患者背景，疾患特性，AD，併存疾患歴，病歴，および AD 治療薬の使用歴は，プラセボ投与群とトラロキヌマブ投与群でおおむね同様であった。集団の平均年齢は 37.8 歳（範囲 18～74 歳）であった。この集団のほぼ半数が女性であり，プラセボ投与群に割り付けられた女性の割合はトラロキヌマブ投与群と比べ高かった。被験者の大半は非ヒスパニック系か非ラテン系，半数以上が白人，5 分の 1 以上がアジア人，10 分の 1 以上が黒人またはアフリカ系アメリカ人であった。BMI は 15.1～47.5 kg/m^2 の範囲であった。プラセボ投与群およびトラロキヌマブ投与群ともに，小児 AD を報告した被験者における平均発症年齢は 3.6 歳であった。全体で，被験者の大半に小児 AD 歴があり，ほぼ全員で未回復であった。成人発症型 AD の平均発症年齢は 25.6 歳であった。重要な所見が認められた主な器官系（トラロキヌマブ投与群全体で発現頻度 20%超）は，呼吸器，胸郭および縦隔障害，免疫系障害，感染症および寄生虫症，ならびに眼障害であった。

日本人被験者におけるベースラインの患者背景，疾患特性，AD，併存疾患歴，病歴，および AD 治療薬の使用歴は，プラセボ投与群とトラロキヌマブ投与群でおおむね同様であった。

有効性の結果

疾患活動性の評価

第 1 の主要評価項目は，150 および 300 mg 投与群で達成された。トラロキヌマブ 150 および 300 mg 投与群で，Week 12 における EASI のベースラインからの絶対値および割合の平均変化にプラセボ投与群との統計学的有意差が認められた。

併用禁止薬を服用した被験者のデータを除いた EASI（合計スコア）のベースラインから Week 12 までの変化の要約（ITT 集団）

Parameter	Placebo (N = 51)	Tralokinumab		
		45 mg (N = 50)	150 mg (N = 51)	300 mg (N = 52)
Absolute Change from Baseline				
n	40	43	44	48
Adjusted Mean Change (SE)	-10.78 (1.398)	-13.67 (1.386)	-15.14 (1.361)	-15.72 (1.334)
Adjusted Mean Difference (SE)	- -	-2.89 (1.968)	-4.36 (1.951)	-4.94 (1.932)
95% CI	- -	-6.78, 0.99	-8.22, -0.51	-8.76, -1.13
p-value	- -	0.143	0.027	0.011

ベースラインの血清ペリオスチン濃度は，Week 12 の EASI のベースラインからの変化におけるプラセボとの投与群間差に統計学的に有意な影響を及ぼし（投与群と部分集団の交互作用：p = 0.039），ベースライン時の血清ペリオスチン濃度が高い被験者（42.4 ng/mL）では，トラロキヌマブの全用量群でプラセボとの差が大きかった。ベースラインの血清 DPP-4 濃度については，Week 12 の EASI のベースラインからの変化におけるプラセボとの投与群間差に影響を及ぼすことを示す所見が複数認められ，ベースラインの血清 DPP-4 濃度が高い被験者（314.9 ng/mL）では，トラロキヌマブの全用量群でプラセボとの差が大きかった。この主要評価項目に対しては，ベースラインの血清 CCL17/TARC 濃度は，プラセボとの投与群間差に有意な影響を及ぼさなかった。

併用禁止薬を服用した被験者のデータを除く，ベースラインのペリオスチン別および DPP-4 別（ITT 集団）の，EASI（合計スコア）におけるベースラインから Week 12 までの変化の要約（ITT 集団）

Parameter	Placebo (N = 51)	Tralokinumab		
		45 mg (N = 50)	150 mg (N = 51)	300 mg (N = 52)
Periostin 25th Percentile (20.6 ng/mL)				
n	50	50	51	50
Adjusted Mean Change (SE)	-13.08 (1.714)	-14.29 (1.772)	-13.94 (1.642)	-15.76 (1.655)
Adjusted Mean Difference (SE)	- -	-1.20 (2.430)	-0.85 (2.345)	-2.68 (2.376)
95% CI	- -	(-6.00, 3.59)	(-5.48, 3.77)	(-7.36, 2.01)
Periostin Median (29.8 ng/mL)				
n	50	50	51	50
Adjusted Mean Change (SE)	-10.12 (1.384)	-13.18 (1.384)	-14.52 (1.368)	-15.30 (1.380)
Adjusted Mean Difference (SE)	- -	-3.06 (1.954)	-4.40 (1.948)	-5.18 (1.956)
95% CI	- -	(-6.91, 0.80)	(-8.24, -0.56)	(-9.04, -1.32)
Periostin 75th Percentile (42.4 ng/mL)				
n	50	50	51	50
Adjusted Mean Change (SE)	-7.30 (1.539)	-12.12 (1.642)	-15.08 (1.748)	-14.86 (1.559)
Adjusted Mean Difference (SE)	- -	-4.82 (2.251)	-7.78 (2.297)	-7.56 (2.174)
95% CI	- -	(-9.26, -0.38)	(-12.31, -3.25)	(-11.85, -3.27)
Interaction p-value	0.039			
DPP-4 25th Percentile (228.1 ng/mL)				
n	50	50	51	50
Adjusted Mean Change (SE)	-10.93 (1.617)	-12.88 (1.587)	-15.19 (1.637)	-12.77 (1.888)
Adjusted Mean Difference (SE)	- -	-1.95 (2.260)	-4.26 (2.303)	-1.84 (2.488)
95% CI	- -	(-6.41, 2.50)	(-8.80, 0.29)	(-6.75, 3.07)
DPP-4 Median (265.8 ng/mL)				
n	50	50	51	50
Adjusted Mean Change (SE)	-9.70 (1.398)	-13.00 (1.403)	-14.65 (1.396)	-14.19 (1.508)
Adjusted Mean Difference (SE)	- -	-3.31 (1.980)	-4.95 (1.976)	-4.49 (2.056)
95% CI	- -	(-7.21, 0.60)	(-8.85, -1.06)	(-8.55, -0.44)
DPP-4 75th Percentile (314.9 ng/mL)				
n	50	50	51	50
Adjusted Mean Change (SE)	-8.09 (1.697)	-13.16 (1.801)	-13.95 (1.558)	-16.04 (1.443)
Adjusted Mean Difference (SE)	- -	-5.07 (2.478)	-5.86 (2.303)	-7.95 (2.224)
95% CI	- -	(-9.96, -0.18)	(-10.40, -1.32)	(-12.33, -3.56)
Interaction p-value	0.068			

トラロキヌマブ 150 および 300 mg 投与群で，プラセボ投与群と比較した結果，複合主要評価項目である IGA の改善を達成した被験者の割合に差が認められたが，統計学的に有意ではなかった。IGA 0（病変なし）または 1（ほぼ病変なし）を達成し，Week 12 にベースラインから 2 グレード以上低下した被験者の割合について，トラロキヌマブ 150 mg および 300 mg を併合したときのプラセボに対する統計学的有意性を検証するための階層的検定手順のステップ 2 は，達成されなかった（p = 0.099）。階層的検定手順は継続しなかった。

治験実施計画書識別コード：D2213C00001

ベースラインの血清ペリオスチン，DPP-4 または CCL17/TARC 濃度は，Week 12 の IGA レスポンダーの割合におけるプラセボとの投与群間差に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。サンプルサイズが少なかったため，投与群間の差を検出するための検出力は限定的であった。

併用禁止薬を服用した被験者のデータを除く LOCF による Week 12 の IGA 反応の要約（ITT 集団）

Parameter	Placebo (N = 51)	Tralokinumab			
		45 mg (N = 50)	150 mg (N = 51)	300 mg (N = 52)	150 + 300 mg (N = 103)
IGA Responders					
n	50	50	51	51	102
Number (Adjusted %) Responders	6 (11.8%)	6 (11.6%)	10 (19.5%)	13 (26.7%)	23 (23.0%)
Odds Ratio (95% CI)	- -	0.98 (0.29, 3.32)	1.85 (0.61, 5.65)	2.83 (0.95, 8.37)	2.30 (0.86, 6.18)
Difference in Percentage (95% CI)	- -	-0.2 (-12.5, 12.1)	7.7 (-6.1, 21.5)	14.8 (-0.0, 29.7)	11.2 (-0.7, 23.1)
p-value	- -	0.974	0.281	0.061	0.099

副次的評価項目である EASI のベースラインからの経時的変化については，プラセボ投与群と比較して高用量のトラロキヌマブで，試験の早期に EASI の改善が認められ，Week 12 を超えても維持された。IGA 反応を経時的に解析したところ，Week 6 以降に，トラロキヌマブ 150 および 300 mg 投与群でプラセボ投与群と比べレスポンダーの割合が高い傾向が認められた。これらの差が休薬中にも持続することを示すエビデンスが複数あったが，この差はさほど顕著でなく，統計学的に有意ではなかった。

その他の副次的および探索的評価項目である EASI-50 および EASI-75 については，EASI-50 のレスポンダーはトラロキヌマブ 300 mg でプラセボ投与群と比べて有意に多く，EASI-75 のレスポンダーは全てのトラロキヌマブ用量群（45，150 および 300 mg）でプラセボ投与群と比べて多く，Week 12 の EASI-75 のレスポンダーの割合はトラロキヌマブ 300 mg 投与群で 42.5%に対し，プラセボ投与群では 15.5%であった。同様に，SCORAD および SCORAD-50 のレスポンダーについても，プラセボに対するトラロキヌマブの優位性を示す統計学的有意差がトラロキヌマブ 150 mg および 300 mg 投与群で認められ，Week 12 でトラロキヌマブ投与集団の約半数（150 mg 投与群で 44.2%，300 mg 投与群で 44.1%）が SCORAD-50 のレスポンダーとなったのに対し，プラセボ投与群では 19.5%であった。Week 12 における SCORAD-75 レスポンダーの割合は，トラロキヌマブのいずれの用量群でもプラセボ投与群との有意差は認められなかった。統計学的に有意ではなかったが，SCORAD-75 の割合は，トラロキヌマブ 300 mg 投与群でプラセボと比べて数値的に大きかった。

併用禁止薬を服用した被験者のデータを除く LOCF による Week 12 の EASI-50，EASI-75，SCORAD-50，および SCORAD-75 の要約（ITT 集団）

Parameter	Placebo (N = 51)	Tralokinumab		
		45 mg (N = 50)	150 mg (N = 51)	300 mg (N = 52)
EASI50 (Secondary Endpoint)				
n	50	50	51	51
Number (Adjusted %) Responders	26 (51.9%)	28 (54.3%)	34 (67.3%)	37 (73.4%)
Odds Ratio (95% CI)	- -	1.11 (0.49, 2.48)	1.96 (0.86, 4.51)	2.67 (1.13, 6.29)
Difference in Percentage (95% CI)	- -	2.4 (-16.7, 21.5)	15.3 (-3.2, 33.8)	21.4 (3.4, 39.5)
p-value	- -	0.807	0.111	0.025
EASI75 (Exploratory Endpoint)				
n	50	50	51	51
Number (Adjusted %) Responders	8 (15.5%)	17 (32.6%)	22 (43.9%)	21 (42.5%)
Odds Ratio (95% CI)	- -	2.78 (1.04, 7.40)	4.65 (1.76, 12.32)	4.37 (1.64, 11.64)
Difference in Percentage (95% CI)	- -	17.2 (1.5, 32.9)	28.5 (12.1, 44.8)	27.1 (10.6, 43.5)
p-value	- -	0.041	0.002	0.003
SCORAD50 (Secondary Endpoint)				
n	50	50	51	51
Number (Adjusted %) Responders	10 (19.5%)	14 (26.9%)	22 (44.2%)	22 (44.1%)
Odds Ratio (95% CI)	- -	1.54 (0.60, 3.93)	3.38 (1.37, 8.37)	3.38 (1.36, 8.36)
Difference in Percentage (95% CI)	- -	7.4 (-8.7, 23.6)	24.7 (7.4, 42.0)	24.7 (7.4, 41.9)
p-value	- -	0.369	0.008	0.009
SCORAD75 (Exploratory Endpoint)				
n	50	50	51	51
Number (Adjusted %) Responders	1 (2.0%)	3 (6.0%)	4 (7.8%)	6 (11.8%)
Odds Ratio (95% CI)	- -	3.13 (0.24, NA)	4.17 (0.39, NA)	6.53 (0.74, NA)
Difference in Percentage (95% CI)	- -	4.0 (-5.2, 14.6)	5.8 (-3.8, 17.1)	9.8 (-0.6, 22.0)
p-value	- -	0.369	0.248	0.065

患者報告アウトカム

主な副次的および探索的 PRO については，Week 12 における 7 日間の平均そう痒 NRS および 7 日間の最大そう痒 NRS のベースラインからの低下が全てのトラロキヌマブ投与群で報告され，45 および 300 mg では統計学的に有意な差が認められた。さらに，DLQI のベースラインからの変化についてはトラロキヌマブ 300 mg 投与群で，SF-36v2 の MCS におけるベースラインからの変化についてはトラロキヌマブ 300 mg 投与群で，SF-36v2 の PCS におけるベースラインからの変化については全てのトラロキヌマブ投与群（45，150，300 mg）で，7 日間平均睡眠障害スコア（NRS）のベースラインからの変化についても全てのトラロキヌマブ投与群（45，150，300 mg）でプラセボ投与群との統計学的な有意差が認められた。

バイオマーカー

トラロキヌマブの 3 群全てにおいて，プラセボ投与群と比べて血清ペリオスチン濃度が有意に低下しており（p <0.001），トラロキヌマブ 300 mg 投与群で最も大きく低下した（32%）。CCL17/TARC

治験実施計画書識別コード：D2213C00001

濃度も，150 mg 投与群および 300 mg 投与群でプラセボ投与群と比べて有意に低下しており（p<0.001），トラロキヌマブ 300 mg 投与群で最も大きく低下した（49%）。全てのトラロキヌマブ投与群でプラセボ投与群と比べて血清中 DPP-4 濃度の上昇が認められ，150 および 300 mg 投与群ではボーダーラインレベルの統計学的有意性が認められた。

併用禁止薬投与後のデータを除く反復測定データを用いて Week 12 における血清 IgE 値のベースラインからの変化を解析したところ，トラロキヌマブ 150 および 300 mg 投与群ではプラセボ投与群と比べて IgE 値の統計学的に有意な低下が認められ（p ≤0.001），トラロキヌマブ 300 mg 投与群で最も大きく低下した（24%）。

黄色ブドウ球菌陽性の被験者は，ベースライン時の病変皮膚において黄色ブドウ球菌に対して感受性または抵抗性を示す被験者と定義した。全てのトラロキヌマブ投与群で，Week 12 に病変皮膚の黄色ブドウ球菌が陽性であった被験者がプラセボ投与群と比べて有意に少なく（p <0.05），非病変皮膚でも同様の結果であった。

日本人被験者における有効性解析の結果は，ITT 集団全体での結果と一致していた。

バイオマーカーに関する事後解析

主な血中バイオマーカーの事後解析では，主要評価項目，主な副次的評価項目，および探索的評価項目（EASI，そう痒 NRS，および DLQI など）において，トラロキヌマブ 300 mg 投与群で DPP-4 およびペリオスチンが中央値以上（高値）であった部分集団で大きな治療ベネフィットが得られた。

薬物動態および免疫原性

定常状態におけるトラロキヌマブの最低濃度（トラフ濃度）は，これまでに実施された喘息に関する試験で観察された濃度とおおむね同程度であった。

トラロキヌマブ 300 mg 投与群の 1 例（2.0%）で投与後に ADA 陽性が確認された。抗体価が低かったことから，ADA 反応は一過性のものであったと考えられる。この所見は，投与後に ADA 陽性となった被験者でトラロキヌマブの PK に対する ADA の影響がなかったことからも確認された。これらの所見は過去の試験と一致しており，トラロキヌマブの免疫原性が低いことが確認された。

安全性の結果

全体として，TEAE の発現頻度はトラロキヌマブ投与群全体（66.0%）とプラセボ投与群（60.8%）で同程度であった。ほとんどの TEAE は，重症度がグレード 1（軽度）またはグレード 2（中等度）で，治験担当医師によって IMP との関連なしと判断された。IMP との関連ありとされた TEAE の発現頻度は，トラロキヌマブ投与群全体とプラセボ投与群で同じであった（いずれも 17.6%）。高頻度（発現頻度>5%）に報告された基本語別の TEAE は，トラロキヌマブ全群で鼻咽頭炎，上気道感染，頭痛，およびアトピー性皮膚炎であり，プラセボ投与群では鼻咽頭炎，上気道感染，およびアトピー性皮膚炎であった。注射部位反応の発現頻度は全ての投与群で低かった。発現頻度の高い（発現頻度>1%）注射部位関連の TEAE は，トラロキヌマブ全群で注射部位疼痛，注射部位内出血，および注射部位反応であり，プラセボ投与群では注射部位疼痛であった。注射部位反応の多くは，重症度がグレード 1 またはグレード 2 であった。

本試験ではアナフィラキシーや重度の過敏症事象は報告されなかった。

6 例で 8 件の TESAE が発現し，これらは治験担当医師により IMP との関連なしと判断された。具体的には，グレード 2 の狭心症がプラセボ投与群の 1 例，グレード 2 の事象として肝機能異常および胆石症の 2 件がトラロキヌマブ 45 mg 投与群の 1 例，グレード 3 の上部消化管出血がトラロキヌマブ 45 mg 投与群の 1 例，グレード 2 の事象として卵巣嚢胞および子宮ポリープの 2 件がトラロキヌマブ 150 mg の 1 例，グレード 3 の喘息がトラロキヌマブ 150 mg 投与群の 1 例で発現した。試験中，トラロキヌマブ 45 mg 投与群で 1 例が死亡した（原因不明）。IMP との因果関係は関連なしと判断された。

治験実施計画書識別コード：D2213C00001

IMP の完全な投与中止に至った TEAE の発現頻度はトラロキヌマブ投与群で低かった（トラロキヌマブ 45 mg 投与群で 4.0%，プラセボ 150 mg 投与群で 5.9%）。トラロキヌマブ 300 mg 投与群では，IMP の完全な投与中止に至った TEAE は発現しなかった。IMP の完全な投与中止に至った TEAE の発現頻度は，プラセボ投与群の方がやや高かった（9.8%）。トラロキヌマブ投与群とプラセボ投与群とで，臨床検査値，バイタルサイン，ECG，身体所見に臨床的に意味のある差はなかった。

日本人被験者における安全性の結果は，as-treated 集団全体での結果と一致していた。全体として，用量に関連する安全性事象，およびトラロキヌマブに関連する新たな安全性シグナルは特定されなかった。

結論

- トラロキヌマブ 150 および 300 mg 投与群で，Week 12 における EASI のベースラインからの絶対値および平均変化率にプラセボ投与群との統計学的有意差が認められ，Week 12 における EASI のベースラインからの変化という第 1 の主要評価項目は達成された。トラロキヌマブ 150 および 300 mg 投与群で，プラセボ投与群と比べて，複合主要評価項目である IGA の改善を達成した被験者の割合に差が認められたが，統計学的に有意ではなかった。
- 副次的評価項目である EASI のベースラインからの経時的変化については，プラセボ投与群と比べて高用量のトラロキヌマブで，試験の早期に EASI の改善が認められ，Week 12 に亘り維持された。
- 主な副次的評価項目および探索的評価項目である EASI-50，EASI-75，SCORAD，および SCORAD-50 において，トラロキヌマブ 300 mg の優位性を示す統計学的に有意なベースラインからの低下が認められた。
- また，血中バイオマーカーの主要事後解析の結果，バイオマーカーで分類された部分集団において全体的にトラロキヌマブ 300 mg 投与群で効果が大きかったことから，第 3 相試験の対象患者集団を特定するためのバイオマーカー候補として DPP-4 およびペリオスチンを詳細に評価することが支持される。
- トラロキヌマブ 300 mg を 2 週に 1 回投与したときの安全性プロファイルは，トラロキヌマブの臨床開発の継続を支持するものである。用量に関連する安全性イベントは特定されなかった。トラロキヌマブに関連する新たなリスクや安全性シグナルは特定されなかった。

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

1.7.2 安全性の評価

1.7.2.1 有害事象

1.7.2.1.1 全ての有害事象［Source: Table 14.3_1.2］

MedImmune
CAT354, D2213C00001
CSR, DB lock: [redacted]

Table 14.3_1.2
Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - As-treated Population

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA Version 18.1)	Placebo N = 51	Tralokinumab 45 mg N = 50	Tralokinumab 150 mg N = 51	Tralokinumab 300 mg N = 52	Tralokinumab Total N = 153	Total N = 204
Subjects with at least one event	31 (60.8%)	36 (72.0%)	35 (68.6%)	30 (57.7%)	101 (66.0%)	132 (64.7%)
血液およびリンパ系障害	2 (3.9%)	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	3 (1.5%)
貧血	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
リンパ節症	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
リンパ球減少症	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
心臓障害	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	2 (1.0%)
急性冠動脈症候群	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
狭心症	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
耳および迷路障害	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
耳痛	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
眼障害	1 (2.0%)	1 (2.0%)	4 (7.8%)	0	5 (3.3%)	6 (2.9%)
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
上強膜炎	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
眼そう痒症	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
眼部腫脹	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
虹彩毛様体炎	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
角膜炎	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
流涙増加	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
黄斑浮腫	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
胃腸障害	4 (7.8%)	8 (16.0%)	5 (9.8%)	4 (7.7%)	17 (11.1%)	21 (10.3%)
上腹部痛	1 (2.0%)	0	0	2 (3.8%)	2 (1.3%)	3 (1.5%)

[a] Subjects are counted once for each System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of events.
Refer to Supporting Data Listing(s) 16.2_7.2.

Program (Output): /SASDATA/cars/prod/cat354/d2213c00001/csr/all/tables/ae2_2.sas (ae2_2.rtf)
Standard Template ST_AE_004

Validated
05APR2016 14:20

MedImmune
CAT354, D2213C00001
CSR, DB lock: [redacted]20[redacted]

Table 14.3_1.2
Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - As-treated Population

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA Version 18.1)	Placebo N = 51	Tralokinumab 45 mg N = 50	Tralokinumab 150 mg N = 51	Tralokinumab 300 mg N = 52	Tralokinumab Total N = 153	Total N = 204
肛門直腸不快感	0	0	0	1 (1.9%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
アフタ性潰瘍	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
便秘	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
齲歯	0	0	0	1 (1.9%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
下痢	0	3 (6.0%)	1 (2.0%)	0	4 (2.6%)	4 (2.0%)
十二指腸潰瘍	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
食中毒	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
胃炎	0	0	0	1 (1.9%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
口唇腫脹	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
口の錯感覚	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
歯痛	2 (3.9%)	3 (6.0%)	0	0	3 (2.0%)	5 (2.5%)
上部消化管出血	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
嘔吐	1 (2.0%)	2 (4.0%)	1 (2.0%)	0	3 (2.0%)	4 (2.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (9.8%)	7 (14.0%)	3 (5.9%)	5 (9.6%)	15 (9.8%)	20 (9.8%)
無力症	1 (2.0%)	0	0	1 (1.9%)	1 (0.7%)	2 (1.0%)
死亡	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
滲出液	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
疲労	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	2 (1.0%)
注射部位内出血	0	2 (4.0%)	0	0	2 (1.3%)	2 (1.0%)
注射部位出血	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
注射部位過敏反応	0	0	0	1 (1.9%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
注射部位刺激感	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
注射部位疼痛	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	1 (1.9%)	2 (1.3%)	3 (1.5%)
注射部位そう痒感	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
注射部位発疹	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)

[a] Subjects are counted once for each System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of events.
Refer to Supporting Data Listing(s) 16.2_7.2.

Program (Output): /SASDATA/cars/prod/cat354/d2213c00001/csr/all/tables/ae2_2.sas (ae2_2.rtf)
Standard Template ST_AE_004

Validated
05APR2016 14:20

MedImmune
CAT354, D2213C00001
CSR, DB lock: [redacted]20[redacted]

Table 14.3_1.2
Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - As-treated Population

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA Version 18.1)	Placebo N = 51	Tralokinumab 45 mg N = 50	Tralokinumab 150 mg N = 51	Tralokinumab 300 mg N = 52	Tralokinumab Total N = 153	Total N = 204
注射部位反応	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	2 (1.3%)	2 (1.0%)
注射部位腫脹	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
倦怠感	0	0	0	1 (1.9%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
腫瘤	0	0	0	1 (1.9%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
発熱	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	2 (1.0%)
肝胆道系障害	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	2 (1.0%)
胆石症	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
肝機能異常	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
高ビリルビン血症	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
免疫系障害	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	3 (2.0%)	3 (1.5%)
動物アレルギー	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
季節性アレルギー	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	3 (2.0%)	3 (1.5%)
感染症および寄生虫症	21 (41.2%)	21 (42.0%)	23 (45.1%)	22 (42.3%)	66 (43.1%)	87 (42.6%)
細菌性疾患キャリアー	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
細菌感染	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
気管支炎	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	2 (1.0%)
細菌性気管支炎	0	0	0	1 (1.9%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
ウイルス性気管支炎	0	0	0	1 (1.9%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
蜂巣炎	1 (2.0%)	0	2 (3.9%)	0	2 (1.3%)	3 (1.5%)
結膜炎	2 (3.9%)	1 (2.0%)	3 (5.9%)	0	4 (2.6%)	6 (2.9%)
細菌性結膜炎	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
膀胱炎	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
感染性湿疹	0	0	0	1 (1.9%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)

[a] Subjects are counted once for each System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of events.
Refer to Supporting Data Listing(s) 16.2_7.2.

Program (Output): /SASDATA/cars/prod/cat354/d2213c00001/csr/all/tables/ae2_2.sas (ae2_2.rtf)
Standard Template ST_AE_004

Validated
05APR2016 14:20

MedImmune
CAT354, D2213C00001
CSR, DB lock: [redacted]20[redacted]

Table 14.3_1.2
Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - As-treated Population

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA Version 18.1)	Placebo N = 51	Tralokinumab 45 mg N = 50	Tralokinumab 150 mg N = 51	Tralokinumab 300 mg N = 52	Tralokinumab Total N = 153	Total N = 204
丹毒	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	2 (1.3%)	2 (1.0%)
眼感染	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
ブドウ球菌性眼感染	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
毛包炎	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	2 (1.0%)
胃腸炎	0	0	0	2 (3.8%)	2 (1.3%)	2 (1.0%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
歯肉炎	0	0	0	1 (1.9%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
ヘルペス眼感染	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
単純ヘルペス	2 (3.9%)	0	0	0	0	2 (1.0%)
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	1 (1.9%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
麦粒腫	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
膿痂疹	1 (2.0%)	0	0	1 (1.9%)	1 (0.7%)	2 (1.0%)
インフルエンザ	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
喉頭炎	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
鼻咽頭炎	5 (9.8%)	11 (22.0%)	6 (11.8%)	12 (23.1%)	29 (19.0%)	34 (16.7%)
口腔ヘルペス	1 (2.0%)	2 (4.0%)	0	0	2 (1.3%)	3 (1.5%)
中耳炎	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
歯冠周囲炎	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
歯周炎	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
咽頭炎	0	0	0	1 (1.9%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
歯髄炎	1 (2.0%)	0	0	1 (1.9%)	1 (0.7%)	2 (1.0%)
副鼻腔炎	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	3 (5.8%)	5 (3.3%)	6 (2.9%)
皮膚細菌感染	0	2 (4.0%)	0	0	2 (1.3%)	2 (1.0%)
皮膚カンジダ	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
皮膚感染	2 (3.9%)	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	3 (1.5%)
ブドウ球菌感染	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	1 (1.9%)	2 (1.3%)	3 (1.5%)

[a] Subjects are counted once for each System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of events.
Refer to Supporting Data Listing(s) 16.2_7.2.

Program (Output): /SASDATA/cars/prod/cat354/d2213c00001/csr/all/tables/ae2_2.sas (ae2_2.rtf)
Standard Template ST_AE_004

Validated
05APR2016 14:20

MedImmune
CAT354, D2213C00001
CSR, DB lock: [redacted]20[redacted]

Table 14.3_1.2
Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - As-treated Population

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA Version 18.1)	Placebo N = 51	Tralokinumab 45 mg N = 50	Tralokinumab 150 mg N = 51	Tralokinumab 300 mg N = 52	Tralokinumab Total N = 153	Total N = 204
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	2 (1.0%)
扁桃炎	0	0	2 (3.9%)	0	2 (1.3%)	2 (1.0%)
歯膿瘍	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
歯感染	0	0	0	1 (1.9%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
上気道感染	5 (9.8%)	5 (10.0%)	5 (9.8%)	4 (7.7%)	14 (9.2%)	19 (9.3%)
尿路感染	3 (5.9%)	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	4 (2.0%)
ウイルス性上気道感染	0	0	0	1 (1.9%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
外陰部腟カンジダ症	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
外陰腟真菌感染	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症	5 (9.8%)	2 (4.0%)	3 (5.9%)	4 (7.7%)	9 (5.9%)	14 (6.9%)
節足動物咬傷	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
鎖骨骨折	0	0	0	1 (1.9%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
脳振盪	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
転倒	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	2 (1.0%)
裂傷	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (3.8%)	4 (2.6%)	4 (2.0%)
靭帯損傷	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
四肢損傷	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	2 (1.0%)
皮膚損傷	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
サンバーン	2 (3.9%)	0	0	0	0	2 (1.0%)
臨床検査	0	3 (6.0%)	4 (7.8%)	0	7 (4.6%)	7 (3.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
血中クレアチニン増加	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)

[a] Subjects are counted once for each System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of events.
Refer to Supporting Data Listing(s) 16.2_7.2.

Program (Output): /SASDATA/cars/prod/cat354/d2213c00001/csr/all/tables/ae2_2.sas (ae2_2.rtf)
Standard Template ST_AE_004

Validated
05APR2016 14:20

MedImmune
CAT354, D2213C00001
CSR, DB lock: [redacted]20[redacted]

Table 14.3_1.2
Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - As-treated Population

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA Version 18.1)	Placebo N = 51	Tralokinumab 45 mg N = 50	Tralokinumab 150 mg N = 51	Tralokinumab 300 mg N = 52	Tralokinumab Total N = 153	Total N = 204
血中免疫グロブリンE増加	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
血圧上昇	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	2 (1.3%)	2 (1.0%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
肝機能検査異常	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
代謝および栄養障害	2 (3.9%)	0	0	0	0	2 (1.0%)
脱水	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
2型糖尿病	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.0%)	6 (12.0%)	5 (9.8%)	3 (5.8%)	14 (9.2%)	15 (7.4%)
関節痛	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	2 (1.3%)	3 (1.5%)
関節炎	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
背部痛	0	2 (4.0%)	2 (3.9%)	2 (3.8%)	6 (3.9%)	6 (2.9%)
滑液包炎	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
筋痙縮	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
変形性脊椎症	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
腱炎	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	2 (1.3%)	2 (1.0%)
腱鞘炎	0	0	0	1 (1.9%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	2 (3.9%)	0	2 (1.3%)	2 (1.0%)
脂肪腫	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
皮膚乳頭腫	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
神経系障害	3 (5.9%)	5 (10.0%)	5 (9.8%)	6 (11.5%)	16 (10.5%)	19 (9.3%)
灼熱感	0	0	0	1 (1.9%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)

[a] Subjects are counted once for each System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of events.
Refer to Supporting Data Listing(s) 16.2_7.2.

Program (Output): /SASDATA/cars/prod/cat354/d2213c00001/csr/all/tables/ae2_2.sas (ae2_2.rtf)
Standard Template ST_AE_004

Validated
05APR2016 14:20

MedImmune
CAT354, D2213C00001
CSR, DB lock: [redacted]20[redacted]

Table 14.3_1.2
Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - As-treated Population

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA Version 18.1)	Placebo N = 51	Tralokinumab 45 mg N = 50	Tralokinumab 150 mg N = 51	Tralokinumab 300 mg N = 52	Tralokinumab Total N = 153	Total N = 204
頭痛	2 (3.9%)	3 (6.0%)	4 (7.8%)	4 (7.7%)	11 (7.2%)	13 (6.4%)
感覚鈍麻	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
神経根障害	0	0	0	1 (1.9%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
下肢静止不能症候群	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
坐骨神経痛	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
感覚障害	0	0	0	1 (1.9%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
失神	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	2 (1.3%)	2 (1.0%)
精神障害	2 (3.9%)	1 (2.0%)	0	1 (1.9%)	2 (1.3%)	4 (2.0%)
無感情	0	0	0	1 (1.9%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
抑うつ気分	0	0	0	1 (1.9%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
不眠症	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	2 (1.0%)
睡眠障害	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
腎および尿路障害	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	2 (1.0%)
糖尿	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
白血球尿	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
生殖系および乳房障害	0	1 (2.0%)	2 (3.9%)	0	3 (2.0%)	3 (1.5%)
不規則月経	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
不正子宮出血	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
卵巣嚢胞	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
子宮ポリープ	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (7.8%)	0	3 (5.9%)	0	3 (2.0%)	7 (3.4%)
喘息	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	2 (1.0%)

[a] Subjects are counted once for each System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of events.
Refer to Supporting Data Listing(s) 16.2_7.2.

Program (Output): /SASDATA/cars/prod/cat354/d2213c00001/csr/all/tables/ae2_2.sas (ae2_2.rtf)
Standard Template ST_AE_004

Validated
05APR2016 14:20

MedImmune
CAT354, D2213C00001
CSR, DB lock: [redacted]20[redacted]

Table 14.3_1.2
Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - As-treated Population

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA Version 18.1)	Placebo N = 51	Tralokinumab 45 mg N = 50	Tralokinumab 150 mg N = 51	Tralokinumab 300 mg N = 52	Tralokinumab Total N = 153	Total N = 204
咳嗽	1 (2.0%)	0	2 (3.9%)	0	2 (1.3%)	3 (1.5%)
鼻閉	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	2 (1.0%)
上気道咳症候群	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害	9 (17.6%)	6 (12.0%)	7 (13.7%)	4 (7.7%)	17 (11.1%)	26 (12.7%)
皮膚嚢腫	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
アトピー性皮膚炎	4 (7.8%)	3 (6.0%)	3 (5.9%)	3 (5.8%)	9 (5.9%)	13 (6.4%)
接触性皮膚炎	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
びまん性脱毛症	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	2 (1.0%)
湿疹	2 (3.9%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (3.8%)	4 (2.6%)	6 (2.9%)
全身性そう痒症	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
発疹	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	2 (1.3%)	2 (1.0%)
脂漏性皮膚炎	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
蕁麻疹	1 (2.0%)	2 (4.0%)	0	0	2 (1.3%)	3 (1.5%)
血管障害	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	2 (1.0%)
高血圧	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
蒼白	0	0	0	1 (1.9%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)

[a] Subjects are counted once for each System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of events.
Refer to Supporting Data Listing(s) 16.2_7.2.

Program (Output): /SASDATA/cars/prod/cat354/d2213c00001/csr/all/tables/ae2_2.sas (ae2_2.rtf)
Standard Template ST_AE_004

Validated
05APR2016 14:20

1.7.2.1.2　治験薬との因果関係ありと判断された有害事象［Source: Table 14.3_1.3］

MedImmune
CAT354, D2213C00001
CSR, DB lock: [redacted]20[redacted]

Table 14.3_1.3
Investigational Product Related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - As-treated Population

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA Version 18.1)	Placebo N = 51	Tralokinumab 45 mg N = 50	Tralokinumab 150 mg N = 51	Tralokinumab 300 mg N = 52	Tralokinumab Total N = 153	Total N = 204
Subjects with at least one related event	9 (17.6%)	12 (24.0%)	9 (17.6%)	6 (11.5%)	27 (17.6%)	36 (17.6%)
血液およびリンパ系障害	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
リンパ球減少症	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
胃腸障害	2 (3.9%)	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	4 (2.0%)
上腹部痛	1 (2.0%)	0	0	1 (1.9%)	1 (0.7%)	2 (1.0%)
口の錯感覚	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
嘔吐	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (5.9%)	6 (12.0%)	1 (2.0%)	3 (5.8%)	10 (6.5%)	13 (6.4%)
無力症	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
疲労	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
注射部位内出血	0	2 (4.0%)	0	0	2 (1.3%)	2 (1.0%)
注射部位過敏反応	0	0	0	1 (1.9%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
注射部位刺激感	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
注射部位疼痛	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	1 (1.9%)	2 (1.3%)	3 (1.5%)
注射部位そう痒感	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
注射部位発疹	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
注射部位反応	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	2 (1.3%)	2 (1.0%)
注射部位腫脹	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
倦怠感	0	0	0	1 (1.9%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
肝胆道系障害	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
高ビリルビン血症	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)

[a] Subjects are counted once for each System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of events.
Refer to Supporting Data Listing(s) 16.2_7.2.

Program (Output): /SASDATA/cars/prod/cat354/d2213c00001/csr/all/tables/ae3_2.sas (ae3_2.rtf)
Standard Template ST_AE_005

Validated
05APR2016 14:20

MedImmune
CAT354, D2213C00001
CSR, DB lock: [redacted]20[redacted]

Table 14.3_1.3
Investigational Product Related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - As-treated Population

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA Version 18.1)	Placebo N = 51	Tralokinumab 45 mg N = 50	Tralokinumab 150 mg N = 51	Tralokinumab 300 mg N = 52	Tralokinumab Total N = 153	Total N = 204
免疫系障害	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
季節性アレルギー	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
感染症および寄生虫症	4 (7.8%)	5 (10.0%)	3 (5.9%)	2 (3.8%)	10 (6.5%)	14 (6.9%)
毛包炎	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
鼻咽頭炎	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	1 (1.9%)	2 (1.3%)	3 (1.5%)
口腔ヘルペス	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
中耳炎	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
皮膚細菌感染	0	1 (2.0%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
上気道感染	2 (3.9%)	2 (4.0%)	3 (5.9%)	1 (1.9%)	6 (3.9%)	8 (3.9%)
尿路感染	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
臨床検査	0	1 (2.0%)	2 (3.9%)	0	3 (2.0%)	3 (1.5%)
血中免疫グロブリンE増加	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
血圧上昇	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	2 (1.3%)	2 (1.0%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	2 (1.3%)	2 (1.0%)
関節痛	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	2 (1.3%)	2 (1.0%)
神経系障害	1 (2.0%)	2 (4.0%)	3 (5.9%)	1 (1.9%)	6 (3.9%)	7 (3.4%)
灼熱感	0	0	0	1 (1.9%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
頭痛	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (3.9%)	0	3 (2.0%)	4 (2.0%)
失神	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	2 (1.3%)	2 (1.0%)
精神障害	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
不眠症	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)

[a] Subjects are counted once for each System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of events.
Refer to Supporting Data Listing(s) 16.2_7.2.

Program (Output): /SASDATA/cars/prod/cat354/d2213c00001/csr/all/tables/ae3_2.sas (ae3_2.rtf)
Standard Template ST_AE_005

Validated
05APR2016 14:20

MedImmune
CAT354, D2213C00001
CSR, DB lock: [redacted]20[redacted]

Table 14.3_1.3
Investigational Product Related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - As-treated Population

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA Version 18.1)	Placebo N = 51	Tralokinumab 45 mg N = 50	Tralokinumab 150 mg N = 51	Tralokinumab 300 mg N = 52	Tralokinumab Total N = 153	Total N = 204
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	2 (1.0%)
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	2 (1.0%)

[a] Subjects are counted once for each System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of events.
Refer to Supporting Data Listing(s) 16.2_7.2.

Program (Output): /SASDATA/cars/prod/cat354/d2213c00001/csr/all/tables/ae3_2.sas (ae3_2.rtf)
Standard Template ST_AE_005

Validated
05APR2016 14:20

1.7.2.1.3　　日本人での全ての有害事象［Source: Table 14.3_1.2］

MedImmune
CAT354, D2213C00001
CSR, DB lock: [redacted]20[redacted]

Table 14.3_1.2
Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - As-treated Population

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA Version 18.1)	Placebo N = 6	Tralokinumab 45 mg N = 6	Tralokinumab 150 mg N = 6	Tralokinumab 300 mg N = 7	Tralokinumab Total N = 19	Total N = 25
Subjects with at least one event	5 (83.3%)	5 (83.3%)	0	3 (42.9%)	8 (42.1%)	13 (52.0%)
眼障害	0	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)	1 (4.0%)
眼そう痒症	0	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)	1 (4.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (4.0%)
発熱	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (4.0%)
肝胆道系障害	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (4.0%)
高ビリルビン血症	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (4.0%)
感染症および寄生虫症	3 (50.0%)	2 (33.3%)	0	3 (42.9%)	5 (26.3%)	8 (32.0%)
丹毒	0	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)	1 (4.0%)
胃腸炎	0	0	0	1 (14.3%)	1 (5.3%)	1 (4.0%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)	1 (4.0%)
鼻咽頭炎	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	2 (28.6%)	3 (15.8%)	4 (16.0%)
口腔ヘルペス	0	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)	1 (4.0%)
歯冠周囲炎	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (4.0%)
歯髄炎	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (4.0%)
尿路感染	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (4.0%)
臨床検査	0	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)	1 (4.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)	1 (4.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)	1 (4.0%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)	1 (4.0%)

[a] Subjects are counted once for each System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of events.
Refer to Supporting Data Listing(s) 16.2_7.2.

Program (Output): /SASDATA/cars/prod/cat354/d2213c00001/csr/japan/tables/ae2_2.sas (ae2_2.rtf)
Standard Template ST_AE_004

Validated
05APR2016 18:04

MedImmune
CAT354, D2213C00001
CSR, DB lock: [redacted]20[redacted]

Table 14.3_1.2
Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - As-treated Population

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA Version 18.1)	Placebo N = 6	Tralokinumab 45 mg N = 6	Tralokinumab 150 mg N = 6	Tralokinumab 300 mg N = 7	Tralokinumab Total N = 19	Total N = 25
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (16.7%)	0	1 (14.3%)	2 (10.5%)	2 (8.0%)
背部痛	0	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)	1 (4.0%)
腱鞘炎	0	0	0	1 (14.3%)	1 (5.3%)	1 (4.0%)
精神障害	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (4.0%)
睡眠障害	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (4.0%)
皮膚および皮下組織障害	3 (50.0%)	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)	4 (16.0%)
アトピー性皮膚炎	3 (50.0%)	0	0	0	0	3 (12.0%)
蕁麻疹	0	1 (16.7%)	0	0	1 (5.3%)	1 (4.0%)
血管障害	0	0	0	1 (14.3%)	1 (5.3%)	1 (4.0%)
蒼白	0	0	0	1 (14.3%)	1 (5.3%)	1 (4.0%)

[a] Subjects are counted once for each System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of events.
Refer to Supporting Data Listing(s) 16.2_7.2.

Program (Output): /SASDATA/cars/prod/cat354/d2213c00001/csr/japan/tables/ae2_2.sas (ae2_2.rtf)
Standard Template ST_AE_004

Validated
05APR2016 18:04

1.7.2.1.4 日本人での治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table 14.3_1.3］

MedImmune
CAT354, D2213C00001
CSR, DB lock: [redacted]20[redacted]

Table 14.3_1.3
Investigational Product Related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - As-treated Population

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA Version 18.1)	Placebo N = 6	Tralokinumab 45 mg N = 6	Tralokinumab 150 mg N = 6	Tralokinumab 300 mg N = 7	Tralokinumab Total N = 19	Total N = 25
Subjects with at least one related event	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (4.0%)
肝胆道系障害	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (4.0%)
高ビリルビン血症	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (4.0%)
感染症および寄生虫症	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (4.0%)
尿路感染	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (4.0%)

[a] Subjects are counted once for each System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of events.
Refer to Supporting Data Listing(s) 16.2_7.2.

Program (Output): /SASDATA/cars/prod/cat354/d2213c00001/csr/japan/tables/ae3_2.sas (ae3_2.rtf)
Standard Template ST_AE_005

Validated
05APR2016 18:05

1.7.2.2　死亡および重篤な有害事象

死亡および重篤な有害事象［Source: Listing 14.3_1.27 および Listing 14.3_1.25］
日本人患者での死亡および重篤な有害事象はみられなかった。

MedImmune
CAT354-D2213C00001
Primary, DB Lock: [redacted]20[redacted]

Listing 14.3_1.27
Treatment Emergent Adverse Events Resulting in Death

Treatment Group (Safety): Tralokinumab 45 mg

						Adverse Event Contributing to Death	
Subject	**Date of Death**	**Study Day of Death**	**Number of Doses Received**	**Days Since Last Dose Until Death**	**Cause of Death**	**Preferred Term (Days Since AE Onset)**	**Relationship to Investigational Product**
[redacted]	[redacted]20[redacted]	31	1	30		死亡 (30)	Not related

Program (Output): /SASDATA/cars/prod/cat354/d2213c00001/csr/all/listings/teae_dth1.sas (teae_dth1.rtf)
Standard Template SL_DTH_001

Validated
06APR2016 11:12

MedImmune
CAT354-D2213C00001
Primary, DB Lock: [redacted]20[redacted]

Listing 14.3_1.25
Treatment Emergent Serious Adverse Events

Treatment Group (As Treated): Placebo **Country:** AUSTRALIA
Subject: [redacted] **Age/Sex/Race[a]:** 52/F/W **First Dose Date:** [redacted]20[redacted] **Final Dose Date (day):** [redacted]20[redacted](72) **Total number of doses:** 6

Date (Day) of AE Onset/ AE Stop/ Duration[b]	Previous Dose # /Date (Day) of Previous Dose	AE Verbatim Term (VT)/ Preferred Term (PT)/ System Organ Class (SOC) (MedDRA version 18.1)	Relation to Study Drug/ Severity[c]	Study Drug Action Taken/ Outcome	Serious/ SAE Criteria[d]	Flags[e]
[redacted]20[redacted](112) [redacted]20[redacted](113) 2	6 [redacted]20[redacted](71)	VT: 狭心症 PT: 狭心症 SOC: 心臓障害	Not related Grade 2	DOSE NOT CHANGED RECOVERED/RESOLVED	Yes	

[a] Age=Years; Race: W=White, B=Black, A=Asian, N=American Indian or Alaskan Native, H=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, M=Multiple, O=Other.
[b] Duration is presented in days and is only calculated when both onset and stop dates are present (eg, AE onset and AE stop or Admission and Discharge).
[c] Grade 1= Mild, Grade 2=Moderate, Grade 3= Severe, Grade 4= Life-threatening, Grade 5= Fatal.
[d] Serious adverse event criteria: [D]=death, [L]=life-threating, [H]=required inpatient hospitalization, [P]=prolongation of existing hospitalization, [S]=persistent or significant disability/incapacity; [I]=important medical event; [C]=congenital anomaly/birth defect (in the offspring of the subject).If at least one of the serious event criteria is hospitalization, then hospital admission and discharge dates and hospital duration will also be displayed.
[e] AESI=Adverse event of special interest.

Program (Output): /SASDATA/cars/prod/cat354/d2213c00001/csr/all/listings/tesae1.sas (tesae1.rtf) Validated
Standard Template SL_AE_002 06APR2016 11:13

MedImmune
CAT354-D2213C00001
Primary, DB Lock: [redacted]

Listing 14.3_1.25
Treatment Emergent Serious Adverse Events

Treatment Group (As Treated): Tralokinumab 150 mg **Country:** AUSTRALIA
Subject: [redacted] **Age/Sex/Race[a]:** 50/F/W **First Dose Date:** [redacted] **Final Dose Date (day):** [redacted] (71) **Total number of doses:** 6

Date (Day) of AE Onset/ AE Stop/ Duration[b]	Previous Dose # /Date (Day) of Previous Dose	AE Verbatim Term (VT)/ Preferred Term (PT)/ System Organ Class (SOC) (MedDRA version 18.1)	Relation to Study Drug/ Severity[c]	Study Drug Action Taken/ Outcome	Serious/ SAE Criteria[d]	Flags[e]
[redacted] (137) [redacted] (138) 2	6 [redacted] (70)	VT: 卵巣嚢胞 PT: 卵巣嚢胞 SOC: 生殖系および乳房障害	Not related Grade 2	DOSE NOT CHANGED RECOVERED/RESOLVED	Yes	
[redacted] (137) [redacted] (138) 2	6 [redacted] (70)	VT: 子宮ポリープ PT: 子宮ポリープ SOC: 生殖系および乳房障害	Not related Grade 2	DOSE NOT CHANGED RECOVERED/RESOLVED	Yes	

[a] Age=Years; Race: W=White, B=Black, A=Asian, N=American Indian or Alaskan Native, H=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, M=Multiple, O=Other.
[b] Duration is presented in days and is only calculated when both onset and stop dates are present (eg, AE onset and AE stop or Admission and Discharge).
[c] Grade 1= Mild, Grade 2=Moderate, Grade 3= Severe, Grade 4= Life-threatening, Grade 5= Fatal.
[d] Serious adverse event criteria: [D]=death, [L]=life-threating, [H]=required inpatient hospitalization, [P]=prolongation of existing hospitalization, [S]=persistent or significant disability/incapacity; [I]=important medical event; [C]=congenital anomaly/birth defect (in the offspring of the subject).If at least one of the serious event criteria is hospitalization, then hospital admission and discharge dates and hospital duration will also be displayed.
[e] AESI=Adverse event of special interest.

Program (Output): /SASDATA/cars/prod/cat354/d2213c00001/csr/all/listings/tesae1.sas (tesae1.rtf) Validated
Standard Template SL_AE_002 06APR2016 11:13

MedImmune
CAT354-D2213C00001
Primary, DB Lock: [redacted]20[redacted]

Listing 14.3_1.25
Treatment Emergent Serious Adverse Events

Treatment Group (As Treated): Tralokinumab 150 mg **Country:** USA
Subject: [redacted] **Age/Sex/Race[a]:** 22/M/B **First Dose Date:** [redacted]20[redacted] **Final Dose Date (day):** [redacted]20[redacted] (71) **Total number of doses:** 6

Date (Day) of AE Onset/ AE Stop/ Duration[b]	Previous Dose # /Date (Day) of Previous Dose	AE Verbatim Term (VT)/ Preferred Term (PT)/ System Organ Class (SOC) (MedDRA version 18.1)	Relation to Study Drug/ Severity[c]	Study Drug Action Taken/ Outcome	Serious/ SAE Criteria[d]	Flags[e]
[redacted]20[redacted](93) [redacted]20[redacted](98) 6	6 [redacted]20[redacted](70)	VT: 喘息再燃 PT: 喘息 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	Not related Grade 3	DOSE NOT CHANGED RECOVERED/RESOLVED	Yes	

[a] Age=Years; Race: W=White, B=Black, A=Asian, N=American Indian or Alaskan Native, H=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, M=Multiple, O=Other.
[b] Duration is presented in days and is only calculated when both onset and stop dates are present (eg, AE onset and AE stop or Admission and Discharge).
[c] Grade 1= Mild, Grade 2=Moderate, Grade 3= Severe, Grade 4= Life-threatening, Grade 5= Fatal.
[d] Serious adverse event criteria: [D]=death, [L]=life-threating, [H]=required inpatient hospitalization, [P]=prolongation of existing hospitalization, [S]=persistent or significant disability/incapacity; [I]=important medical event; [C]=congenital anomaly/birth defect (in the offspring of the subject).If at least one of the serious event criteria is hospitalization, then hospital admission and discharge dates and hospital duration will also be displayed.
[e] AESI=Adverse event of special interest.

Program (Output): /SASDATA/cars/prod/cat354/d2213c00001/csr/all/listings/tesae1.sas (tesae1.rtf) Validated
Standard Template SL_AE_002 06APR2016 11:13

MedImmune
CAT354-D2213C00001
Primary, DB Lock: [redacted]20[redacted]

Listing 14.3_1.25
Treatment Emergent Serious Adverse Events

Treatment Group (As Treated): Tralokinumab 45 mg **Country:** AUSTRALIA
Subject: [redacted] **Age/Sex/Race[a]:** 74/M/W **First Dose Date:** [redacted]20[redacted] **Final Dose Date (day):** [redacted]20[redacted] (71) **Total number of doses:** 5

Date (Day) of AE Onset/ AE Stop/ Duration[b]	Previous Dose # /Date (Day) of Previous Dose	AE Verbatim Term (VT)/ Preferred Term (PT)/ System Organ Class (SOC) (MedDRA version 18.1)	Relation to Study Drug/ Severity[c]	Study Drug Action Taken/ Outcome	Serious/ SAE Criteria[d]	Flags[e]
[redacted]20[redacted](32) [redacted]20[redacted](36) 5	2 [redacted]20[redacted]26)	VT: 上部消化管出血 PT: 上部消化管出血 SOC: 胃腸障害	Not related Grade 3	DOSE NOT CHANGED RECOVERED/RESOLVED	Yes	

[a] Age=Years; Race: W=White, B=Black, A=Asian, N=American Indian or Alaskan Native, H=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, M=Multiple, O=Other.
[b] Duration is presented in days and is only calculated when both onset and stop dates are present (eg, AE onset and AE stop or Admission and Discharge).
[c] Grade 1= Mild, Grade 2=Moderate, Grade 3= Severe, Grade 4= Life-threatening, Grade 5= Fatal.
[d] Serious adverse event criteria: [D]=death, [L]=life-threating, [H]=required inpatient hospitalization, [P]=prolongation of existing hospitalization, [S]=persistent or significant disability/incapacity; [I]=important medical event; [C]=congenital anomaly/birth defect (in the offspring of the subject).If at least one of the serious event criteria is hospitalization, then hospital admission and discharge dates and hospital duration will also be displayed.
[e] AESI=Adverse event of special interest.

Program (Output): /SASDATA/cars/prod/cat354/d2213c00001/csr/all/listings/tesae1.sas (tesae1.rtf) Validated
Standard Template SL_AE_002 06APR2016 11:13

MedImmune
CAT354-D2213C00001
Primary, DB Lock: [redacted]20[redacted]

Listing 14.3_1.25
Treatment Emergent Serious Adverse Events

Treatment Group (As Treated): Tralokinumab 45 mg **Country:** GERMANY
Subject: [redacted] **Age/Sex/Race[a]:** 57/M/W **First Dose Date:** [redacted]20[redacted] **Final Dose Date (day):** [redacted]20[redacted](1) **Total number of doses:** 1

Date (Day) of AE Onset/ AE Stop/ Duration[b]	Previous Dose # /Date (Day) of Previous Dose	AE Verbatim Term (VT)/ Preferred Term (PT)/ System Organ Class (SOC) (MedDRA version 18.1)	Relation to Study Drug/ Severity[c]	Study Drug Action Taken/ Outcome	Serious/ SAE Criteria[d]	Flags[e]
[redacted]20[redacted](31) [redacted]20[redacted](31) 1	1 [redacted]20[redacted](0)	VT: 原因不明の死亡 PT: 死亡 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	Not related Grade 5	DOSE NOT CHANGED FATAL	Yes: [D]	

[a] Age=Years; Race: W=White, B=Black, A=Asian, N=American Indian or Alaskan Native, H=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, M=Multiple, O=Other.
[b] Duration is presented in days and is only calculated when both onset and stop dates are present (eg, AE onset and AE stop or Admission and Discharge).
[c] Grade 1= Mild, Grade 2=Moderate, Grade 3= Severe, Grade 4= Life-threatening, Grade 5= Fatal.
[d] Serious adverse event criteria: [D]=death, [L]=life-threating, [H]=required inpatient hospitalization, [P]=prolongation of existing hospitalization, [S]=persistent or significant disability/incapacity; [I]=important medical event; [C]=congenital anomaly/birth defect (in the offspring of the subject).If at least one of the serious event criteria is hospitalization, then hospital admission and discharge dates and hospital duration will also be displayed.
[e] AESI=Adverse event of special interest.

Program (Output): /SASDATA/cars/prod/cat354/d2213c00001/csr/all/listings/tesae1.sas (tesae1.rtf) Validated
Standard Template SL_AE_002 06APR2016 11:13

MedImmune
CAT354-D2213C00001
Primary, DB Lock: [redacted]20[redacted]

Listing 14.3_1.25
Treatment Emergent Serious Adverse Events

Treatment Group (As Treated): Tralokinumab 45 mg **Country:** USA
Subject: [redacted] **Age/Sex/Race[a]:** 63/F/W **First Dose Date:** [redacted]20[redacted] **Final Dose Date (day):** [redacted]20[redacted](71) **Total number of doses:** 5

Date (Day) of AE Onset/ AE Stop/ Duration[b]	Previous Dose # /Date (Day) of Previous Dose	AE Verbatim Term (VT)/ Preferred Term (PT)/ System Organ Class (SOC) (MedDRA version 18.1)	Relation to Study Drug/ Severity[c]	Study Drug Action Taken/ Outcome	Serious/ SAE Criteria[d]	Flags[e]
[redacted]20[redacted](85) [redacted]20[redacted](121) 37	5 [redacted]20[redacted](70)	VT: 肝異常 PT: 肝機能異常 SOC: 肝胆道系障害	Not related Grade 2	DOSE NOT CHANGED RECOVERED/RESOLVED	Yes: [I]	
[redacted]20[redacted](106) [redacted]20[redacted](110) 5	5 [redacted]20[redacted](70)	VT: 胆石症 PT: 胆石症 SOC: 肝胆道系障害	Not related Grade 2	DOSE NOT CHANGED RECOVERED/RESOLVED	Yes	

[a] Age=Years; Race: W=White, B=Black, A=Asian, N=American Indian or Alaskan Native, H=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, M=Multiple, O=Other.
[b] Duration is presented in days and is only calculated when both onset and stop dates are present (eg, AE onset and AE stop or Admission and Discharge).
[c] Grade 1= Mild, Grade 2=Moderate, Grade 3= Severe, Grade 4= Life-threatening, Grade 5= Fatal.
[d] Serious adverse event criteria: [D]=death, [L]=life-threating, [H]=required inpatient hospitalization, [P]=prolongation of existing hospitalization, [S]=persistent or significant disability/incapacity; [I]=important medical event; [C]=congenital anomaly/birth defect (in the offspring of the subject).If at least one of the serious event criteria is hospitalization, then hospital admission and discharge dates and hospital duration will also be displayed.
[e] AESI=Adverse event of special interest.

Program (Output): /SASDATA/cars/prod/cat354/d2213c00001/csr/all/listings/tesae1.sas (tesae1.rtf) Validated
Standard Template SL_AE_002 06APR2016 11:13

1.7.2.3　個別症例の詳細

死亡および重篤な有害事象症例の詳細を，［M5.3.5.1 D2213C00001 CTR 14.3.3 項 Narratives］に示す。

1.7.2.3.1　死亡症例

［被験者：[redacted]］
年齢／性別／人種／民族：57 歳／男性／白人／非ヒスパニックまたは非ラテン系
治験薬：　トラロキヌマブ 45 mg
治験薬の初回投与日：　20[redacted] 年 8 月 18 日
治験薬の最終投与日：　同＊年 8 月 18 日
事象発現日：　同＊年 9 月 17 日（死亡）
TESAE（基本語）：　死亡
TESAE と治験薬との因果関係：関連なし
被験者番号[redacted] のアトピー性皮膚炎を有する 57 歳のドイツ人男性被験者はトラロキヌマブ 45 mg 投与群に無作為に割り付けられ，投与を受けた。
本被験者には，高血圧，ステント装着およびアレルギー性結膜炎（いずれも持続中），甲状腺の良性新生物の病歴があり，過去 2 回の心筋梗塞歴があった。併用薬には，Linola®ボディローション，およびアトピー性皮膚炎に対するトリアムシノロンアセトニドがあった。
同＊年 9 月 1 日，被験者は本試験への参加継続の同意を撤回した。この時点で，治験薬投与終了来院と治験終了来院を行った。その後，同日に被験者は，アトピー性皮膚炎に対してシクロスポリン A および Clobegalen クリームによる治療を開始した。同＊年 9 月 17 日（1 回目の投与から 30 日後），被験者の死亡が確認された。被験者の病歴から，担当医師は心イベントにより死亡に至った可能性があると考えたが，剖検は実施されなかった。
治験担当医師は，死亡の事象は治験薬と関連なしと判断した。

1.8　LP0162-1325 試験（日本を含む国際共同試験，評価資料）

[M5.3.5.1 LP0162-1325 ECZTRA 1 Synopsis]

1.8.1　概要

表 8　概要（LP0162-1325 試験［ECZTRA 1］）

治験実施計画書識別コード：LP0162-1325

治験課題名

中等症から重症のアトピー性皮膚炎に対するトラロキヌマブ単剤投与
ECZTRA 1（ECZema TRAlokinumab trial no. 1）
全身療法が適用となる中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者に対するトラロキヌマブ単剤投与の有効性および安全性を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照第 3 相試験

治験責任医師および治験実施施設

Andreas Wollenberg（Prof. Dr. med. Dr. h.c）は国際治験調整医師に指名された。
本治験は，5 か国（米国，ドイツ，フランス，スペインおよび日本）で実施された。115 施設で被験者をスクリーニングし，112 施設で被験者を無作為化した。

公表論文

なし

治験期間

最初の被験者の最初の来院日：2017 年 5 月 30 日
最後の被験者の最終来院日：2019 年 7 月 18 日
データロックポイント：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
データロックポイント時点で，日本人被験者 5 例 が短期延長の安全性追跡調査期間を継続していたため，これらのデータは CTR の補遺に示す。

開発の相：第 3 相

目的[a]

主要目的：
中等症から重症 AD の治療におけるトラロキヌマブの有効性をプラセボと比較して評価する。
副次的目的：AD の重症度，範囲，痒み，および HRQoL に関するトラロキヌマブの有効性をプラセボと比較して評価する。
追加的副次的目的：
中等症から重症 AD の治療に 16 週間使用した場合の，トラロキヌマブの安全性および忍容性を評価する。
維持投与の副次的目的：
Week 16 でクリニカルレスポンスが認められた被験者において，Week 52 までのトラロキヌマブ投与継続による有効性の維持をプラセボと比較して評価する。
維持投与のその他の目的：
中等症から重症 AD の治療に 52 週間使用した場合の，トラロキヌマブの安全性および忍容性を評価する。
略語：AD = アトピー性皮膚炎；HRQoL = 健康関連生活の質

治験実施計画書識別コード：LP0162-1325

a：本治験には，本概要では言及しない補足的な「追加的副次的評価項目」および「その他の評価項目」が含まれた。

方法

本治験は，国際多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第 3 相試験であった。本治験は，2～6 週間（Week -6/-2～0）のスクリーニング期間と，16 週間（Week 0～16）の初期投与期間，36 週間（Week 16～52）の維持投与期間で構成された。また， 14 週間にわたる安全性評価のための IMP を投与しない追跡調査期間も含まれた（Week 52～66）。長期投与試験（ECZTEND 試験）に移行した被験者は，IMP を投与しない追跡調査期間を完了する必要はないこととした。

全ての被験者は，無作為化の前に少なくとも 1 日 2 回，少なくとも 14 日間にわたり保湿剤を使用し，本治験中この治療を継続することとした。

治験デザイン：

スクリーニング期間後，適格性基準を満たす被験者は，トラロキヌマブ 300 mg の 2 週間隔（Q2W）投与またはプラセボ投与による初期投与に，3:1 の比率で無作為に割り付けられた。無作為化は参加地域（アジア，欧州，または北米）と疾病重症度（医師による包括的重症度評価［IGA］での 3 または 4）によって層別された。

Week 16 でクリニカルレスポンスが認められた（0［病変なし］から 4［重症］の 5 段階の IGA で 0 または 1，あるいは湿疹面積・重症度指数［EASI］スコアがベースラインから 75%以上低下［EASI-75］と定義）被験者は，引き続き Week 52 まで維持投与を受けた。

初期投与期間においてトラロキヌマブ投与群に無作為に割り付けられ，Week 16 でクリニカルレスポンス（IGA 0/1 または EASI-75 と定義）を達成した被験者は，参加地域と Week 16 での IGA 反応（IGA 0/1 または IGA 1 超）によって層別された上で，以下の維持投与のいずれかに 2:2:1 で再度無作為に割り付けられた。

- トラロキヌマブ 300 mg Q2W
- トラロキヌマブ 300 mg Q4W（トラロキヌマブ 300 mg とプラセボの交互投与）
- プラセボ

初期投与期間にプラセボに無作為に割り付けられ，Week 16 でクリニカルレスポンス（IGA 0/1 または EASI-75）が認められた被験者は，維持投与期間においても引き続きプラセボ Q2W 投与を受けた。

Week 16 でクリニカルレスポンスが認められなかった被験者，および維持投与期間中に以下の条件を満たした被験者は，Week 52 までのトラロキヌマブ 300 mg Q2W 非盲検投与（任意でステロイド外用剤［TCS］を併用）に移行した。

維持投与中の非盲検投与への移行：

Week 16 で IGA=0 の被験者：少なくとも 4 週間にわたり（すなわち，3 回の来院にわたり連続で），IGA が 2 以上，かつ EASI-75 が未達成

Week 16 で IGA=1 の被験者：少なくとも 4 週間にわたり（すなわち，3 回の来院にわたり連続で），IGA が 3 以上，かつ EASI-75 が未達成

Week 16 で IGA>1 の被験者：少なくとも 4 週間にわたり（すなわち，3 回の来院にわたり連続で），EASI-75 が未達成

非盲検投与に移行する被験者には，治験担当医師の指示の下で施設スタッフが実施する十分なトレーニング（追加の同意取得後，非盲検期間中の IMP 投与を行う来院 3 回において実施）を経てトラロキヌマブの自己投与を自宅で行うという選択肢が与えられた。

日本のみ

Week 16 にトラロキヌマブ非盲検投与群に割り付けられた被験者は，さらに 16 週間にわたり非盲検投与を継続した（Week 52～68）。

予定被験者数および解析被験者数

治験実施計画書識別コード：LP0162-1325

初期投与には合計 780 例の被験者を無作為化する予定であった。802 例の被験者が無作為化され，798 例が IMP（トラロキヌマブまたはプラセボ）の投与を受け，最大解析対象集団および安全性解析対象集団に組み入れられた。

診断ならびに主要な選択基準および除外基準

診断：

Hanifin & Rajka の診断基準（1980 年）に定義される AD の診断。

主要な選択基準：

- 18 歳以上。
- 1 年以上前に AD と診断。
- 最近の外用剤による治療が効果不十分であった患者，またはその他の理由で外用療法が医学的に推奨されない患者。
- スクリーニングおよびベースライン時点で，AD による病変が体表面積（BSA）の 10%以上。
- EASI スコアがスクリーニング時点で 12 以上，ベースライン時点で 16 以上。
- IGA スコアがスクリーニングおよびベースライン時点で 3 以上。
- ベースライン前の 1 週間において，そう痒 NRS の日内最高値の平均スコアが 4 以上。
- 無作為割り付け前に一定用量の保湿剤を 1 日 2 回（または必要に応じてそれ以上）少なくとも 14 日間にわたり使用。

主要な除外基準：

- AD の診断に影響を及ぼす可能性がある活動性皮膚疾患。
- 無作為化前 6 週間以内における，日焼けベッドや光線療法の使用。
- 無作為化前 4 週間以内における，全身性免疫抑制剤／免疫調節剤，全身性ステロイド薬の投与。
- 無作為化前 2 週間以内における，TCS または TCI による治療。
- 無作為化前 1 週間以内における活動性皮膚感染。
- 無作為化前 4 週間以内における臨床上問題となる感染症。
- 同意取得日前 6 か月以内における寄生蠕虫感染。
- スクリーニング前 12 か月以内における，治療を必要とする結核。
- 原発性免疫不全疾患。

治験薬

トラロキヌマブ：

注射用 150 mg/mL 溶液（プレフィルドシリンジ：付属品付き，容量 1.0 mL）

バッチ番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]

プラセボ：

注射用プラセボ溶液（プレフィルドシリンジ：付属品付き，容量 1.0 mL）。

バッチ番号：[redacted]，[redacted]

治験薬投与期間

治験薬（トラロキヌマブまたはプラセボ）は，最長で 52 週間投与された。

評価項目

主要評価項目：[b]

- Week 16 での IGA スコア 0（病変なし）または 1（ほぼ病変なし）
- Week 16 での EASI-75

治験実施計画書識別コード：LP0162-1325

副次的評価項目：

AD の重症度および範囲

- Week 16 での SCORAD のベースラインからの変化

痒み

- Week 16 での，そう痒 NRS の日内最高値（週平均）のベースラインからの 4 ポイント以上の減少

生活の質

- Week 16 での DLQI のベースラインからの変化

追加的副次的評価項目：

安全性および忍容性

- AE/SAE の頻度（基本語ごと）。

維持投与の副次的評価項目[b]：

- 最初の無作為化でトラロキヌマブ投与群に割り付けられ，Week 16 で IGA 0/1 を救援療法なしに達成した被験者における，Week 52 での IGA 0/1
- 最初の無作為化でトラロキヌマブ投与群に割り付けられ，Week 16 で EASI-75 を救援療法なしに達成した被験者における，Week 52 での EASI-75

維持投与のその他の評価項目：

- AE/SAE の頻度（基本語ごと）

略語：AD = アトピー性皮膚炎；AE = 有害事象；DLQI = 皮膚疾患の QOL 評価；EASI = 湿疹面積・重症度指数；EASI-75 = 75%以上の EASI スコア低下； IGA = 医師による包括的重症度評価；IGA 0/1 = IGA スコア 0（病変なし）または 1（ほぼ病変なし）；NRS = 数値評価スケール；SAE = 重篤な有害事象；SCORAD = アトピー性皮膚炎評価尺度。
注：
b）日本においては，Week 16 で救援療法なしにクリニカルレスポンスが認められた被験者における Week 52 での IGA 0/1 および EASI-75 の維持についての評価項目は，主要評価項目として評価される。

統計学的手法

本治験では，治療効果の推定方法に影響を及ぼす 2 つの主な中間事象，すなわち救援療法の開始と IMP 投与の完全な中止に基づく 3 つの estimand を定義した。
初期投与と維持投与の主要評価項目および副次的評価項目について，主要な estimand の主要解析における全体の第一種過誤率を 5%に制御するため，階層的多重検定の手順と Holm-Bonferroni 法による多重性の調整を併用した。
中間解析は実施しなかった。

主要評価項目：
投与群間の反応率の差は，参加地域とベースラインの疾病重症度（IGA 3 または 4）によって層別し，Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。
主要評価項目は，有意水準 5%で順次検定した。最初に IGA 0/1，その後 EASI-75 を評価した。

副次的評価項目：
ベースラインから Week 16 までのアトピー性皮膚炎評価尺度（SCORAD）の変化は，ベースライン後，Week 16 までの反応に基づき，反復測定モデルを用いて解析した。
そう痒 NRS の日内最高値（週平均）の 4 以上の低下は，2 値評価項目として主要評価項目と同様に解析した。

治験実施計画書識別コード：LP0162-1325

ベースラインから Week 16 までの皮膚疾患の QOL 評価（DLQI）の変化は，SCORAD の変化と同様に解析した。副次的評価項目の p 値は Holm 法を用いて多重性を補正した。

維持投与の評価項目：

4 つの仮説を以下の順序で検定した。

- Week 52 で IGA 0/1 に関してトラロキヌマブ Q2W とプラセボ間に差はない。
- Week 52 で EASI-75 に関してトラロキヌマブ Q2W とプラセボ間に差はない。
- Week 52 で IGA 0/1 に関してトラロキヌマブ Q4W とプラセボ間に差はない。
- Week 52 で EASI-75 に関してトラロキヌマブ Q4W とプラセボ間に差はない。

各評価項目（Week 52 の IGA 0/1 および EAS75）について推定反応率とそれに対応する 95%信頼区間，投与群間差の対比較を提示した。投与群間の反応率の差は地域によって層別し，Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。

日本においては，維持投与の評価項目は主要評価項目として評価した。

結果の概要

治験対象集団

初期投与期間：被験者 802 例を 3:1 の比率で，トラロキヌマブ Q2W 投与群（603 例）とプラセボ投与群（199 例）に無作為化し，全ての被験者に IMP を少なくとも 1 回投与した。

合計でトラロキヌマブ Q2W 投与群の 550 例とプラセボ投与群の 179 例が，IMP 投与下にて Week 16 を完了した。トラロキヌマブ Q2W 投与群とプラセボ投与群は，患者背景およびベースライン特性の点でおおむね均衡がとれていた（平均年齢 38.8 歳，平均体重 76.0 kg，59.1%が男性）。ベースライン時，AD が BSA に占める割合の平均値は 53.1%，AD の平均発症年齢は 10.5 歳，AD の罹病期間は 28.3 年であった。被験者の 48.8%は IGA 3（中等症），50.7%は IGA 4（重症）であった。平均スコアは，EASI が 32.4，SCORAD が 70.6，DLQI が 16.9，そう痒 NRS の日内最高値（週平均）が 7.7 であった。投与の遵守率は高く，初期投与期間には大多数の被験者（トラロキヌマブ Q2W 投与群の 89.7%とプラセボ投与群の 87.2%）が IMP の全ての投与を受けた。

維持投与期間：トラロキヌマブの Q2W 投与を受け，Week 16 にクリニカルレスポンスを達成した合計 185 例の被験者が， 2:2:1 の比率で維持投与に再無作為化された（71 例はトラロキヌマブ Q2W，78 例はトラロキヌマブ Q4W，36 例はプラセボに再度無作為化された）。初期投与期間にプラセボに無作為に割り付けられた合計 29 例の被験者は，Week 16 でクリニカルレスポンスを達成したため，維持投与期間で引き続きプラセボ Q2W 投与を受けた。

維持投与期間には，4 投与群全てにおいて，大多数の被験者が IMP の全ての投与を受けた（トラロキヌマブレスポンダーでプラセボに無作為化した被験者の 82.9%，プラセボレスポンダーでプラセボに無作為化した被験者の 75.9%）。

非盲検投与：初期投与期間を終えた被験者 506 例は，Week 16 でトラロキヌマブ Q2W 非盲検投与（任意で TCS を併用）に移行した。さらに，維持投与に割り付けられた 58 例が，Week 16 以降に非盲検投与に移行した。

非盲検投与では，被験者の 86.0%が IMP の全ての投与を受けた。

データロックポイント時点で，5 例（日本）が短期延長の安全性追跡調査期間を継続していた。

有効性の結果

全身療法が適用となる，中等症から重症の AD 成人患者の治療におけるトラロキヌマブ単剤投与の有効性は，本無作為化プラセボ対照第 3 相試験の初期投与期間を通して確認された。結果の概要を以下に示す。

主要評価項目：

Week 16 での IGA 0/1 レスポンダーおよび EASI-75 レスポンダーの割合は，トラロキヌマブ投与群の方がプラセボ投与群と比べて統計学的に有意に高かった。

治験実施計画書識別コード：LP0162-1325

- IGA 0/1 については，Week 16 での投与群間の差は 8.6%（p = 0.002）であり，レスポンダーはトラロキヌマブ投与群で 15.8%，プラセボ投与群で 7.1%であった（主要な estimand の主要解析）。
- EASI-75 については，Week 16 での投与群間の差は 12.1%（p < 0.001）であり，レスポンダーはトラロキヌマブ投与群では 25.0%，プラセボ投与群では 12.7%であった（主要な estimand の主要解析）。

二次 estimand および三次 estimand の主要解析ならびに全ての感度分析により，主要な estimand の主要解析と同様の結論が得られた。

検証のための副次的評価項目：

ベースライン時にそう痒 NRS の日内最高値（週平均）が 4 以上であった被験者のうち，Week 16 でこの指標がベースラインから 4 ポイント以上減少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と比べて統計学的に有意に高かった。

- Week 16 での投与群間の差は 9.7%（p = 0.002）であり，トラロキヌマブ投与群のレスポンダーは 20.0%，プラセボ投与群のレスポンダーは 10.3%であった（主要な estimand の主要解析）。

Week 16 での SCORAD および DLQI のベースラインからの変化は，トラロキヌマブ投与群のほうがプラセボ投与群と比べて統計学的に有意に大きかった。

- SCORAD については，Week 16 での投与群間の差は-10.4（p < 0.001）であり，調整済み平均変化はトラロキヌマブ投与群で-25.2，プラセボ投与群で-14.7 であった（主要な estimand の主要解析）。
- DLQI については，Week 16 での投与群間の差は-2.1（p = 0.002）であり，調整済み平均変化はトラロキヌマブ投与群では-7.1，プラセボ投与群では-5.0 であった（主要な estimand の主要解析）。

二次 estimand および／または三次 estimand の主要解析ならびに全ての感度分析では，主要な estimand の主要解析と同様の結論が得られた。Week 52 での IGA 0/1 または EASI-75（維持投与の評価項目）：

- Week 16 に救援療法なしに IGA 0/1 を達成した被験者のうち，Week 52 で IGA 0/1 のレスポンスを維持していた被験者の割合は，トラロキヌマブ Q2W 投与群（51.3%）の方がトラロキヌマブ Q4W 投与群（38.9%）と比べて高かった。IGA 0/1 レスポンスの割合はプラセボ投与群でも比較的高かった（47.4%）。
- Week 16 に救援療法なしに EASI-75 を達成した被験者のうち，Week 52 で EASI-75 のレスポンスを維持していた被験者の割合は，トラロキヌマブ Q2W 投与群（59.6%）およびトラロキヌマブ Q4W 投与群（49.1%）の方がプラセボ投与群（33.3%）と比べて高かった。

維持投与の評価項目は，統計学的に有意ではなかった。感度分析を行っても，主要解析の全体的な結果に変わりはなかった。

非盲検投与：

非盲検投与への移行後，IGA 0/1 レスポンダーおよび EASI レスポンダーの割合がともに経時的に増加した。Week 52 には，Week 16 に非盲検投与に移行した 506 例のうち 20.4%が IGA 0/1，42.5%が EASI-75 を達成した。移行の時点でトラロキヌマブ未投与であった被験者の方が反応率は高かったが，最初にトラロキヌマブの投与を受けた被験者でも反応率が増加した。

安全性の結果

中等症から重症の AD 患者に 52 週間投与したとき，トラロキヌマブはおおむね安全であり，忍容性は良好であった。以下に，IMP 投与下で発現した有害事象（AE）およびその他の安全性評価に基づく安全性所見の概要を示す。

有害事象：

<u>有害事象の全体の発現頻度と 100 人年あたりの発現率</u>

治験実施計画書識別コード：LP0162-1325

初期投与期間では，AE の発現頻度および 100 人年あたりの発現率は，トラロキヌマブ Q2W 投与群（76.4%，834.64 件/100 人年［PYE］）とプラセボ（77.0%，859.48 件/100 人年）で同程度であった。維持投与期間では，トラロキヌマブ Q2W 投与における AE の全体的な 100 人年あたりの発現率（566.14 件/100 人年）は，初期投与期間でのトラロキヌマブ Q2W 投与（834.64 件/100 人年）と比べて低かった。Week 16 でのトラロキヌマブへのレスポンダーにおける維持投与期間の AE の 100 人年あたりの発現率は，トラロキヌマブ Q2W 投与（566.14 件/100 人年）の方がトラロキヌマブ Q4W 投与（486.12 件/100 人年）と比べて高く，いずれもプラセボ投与（385.41 件/100 人年）と比べて高かった。Week 16 でのプラセボへのレスポンダーにおける AE の 100 人年あたりの発現率は，369.34 件/100 人年であった。非盲検投与を受けた被験者における AE の 100 人年あたりの発現率は 466.47 件/100 人年であり，初期投与期間でのトラロキヌマブ Q2W 投与による AE の 100 人年あたりの発現率（834.64 件/100 人年）と比べて低かった。AE の発現頻度および 100 人年あたりの発現率は，安全性追跡調査期間の方が投与期間と比べて概して低かった。

器官別大分類別および基本語別の有害事象

全ての投与期間において，AE の発現頻度が最も高かった MedDRA の器官別大分類（SOC）は，「感染症および寄生虫症」（主に基本語「ウイルス性上気道感染」であり，ほとんどは「感冒」と報告された）および「皮膚および皮下組織障害」（主に基本語「アトピー性皮膚炎」）であった。アトピー性皮膚炎の発現頻度は，トラロキヌマブの方がプラセボと比べて低かった。初期投与期間に報告された「ウイルス性上気道感染」の発現頻度および 100 人年あたりの発現率は，投与群間で同程度であった。維持投与期間および非盲検投与中の SOC および基本語における AE の分布の傾向は，初期投与期間で観察された傾向とおおむね同様であった。

死亡，その他の重篤な有害事象，およびその他の臨床的に重要な有害事象：

死亡

DBL2（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）のためのデータロックの時点で死亡例は認められなかった。死亡例 2 例が，DBL2 以降に報告された。このうち 1 例は当該被験者が治験を中止した後に報告された。この死亡は治験担当医師および治験依頼者によって，継続していた重篤な有害事象（SAE）（トラロキヌマブの最終投与から 92 日後に診断された「皮膚 T 細胞リンパ腫」）との関連性はないと判断され，死因は報告されなかった。当該被験者には，初期投与期間中はプラセボが投与されており，試験参加中は非盲検投与も受けていた。もう 1 例の死亡例はトラロキヌマブの最終投与から約 8 か月後の「心筋梗塞」であった。この被験者は，治験実施計画書に従った IMP 投与（初期投与期間中のトラロキヌマブ Q2W 投与および非盲検投与）を完了していた。

重篤な有害事象

全体として，治験全体のいずれの投与群においても SAE の発現頻度は低く，SOC または基本語にいかなる傾向も認められなかった。SAE の約半数は重度であり，多くが治験担当医師により IMP との関連はないと判断され，ほとんどの被験者では事象が回復した。いずれの SOC においても SAE の発現頻度は低く，ほとんどの SAE は SOC における単一の事象として報告された。初期投与期間には 35 件（トラロキヌマブ Q2W：3.8%，13.52/100 人年；プラセボ：44.1%，19.26 件/100 人年），維持投与期間には 7 件（投与群間に明らかな差は認められなかった），非盲検投与を受けた被験者には 31 件（8.87 件/100 人年）の SAE が報告された。

IMP の投与中止および／または治験中止に至った有害事象

全体として，治験全体における IMP の投与中止に至った AE の発現頻度は低く，投与群間に臨床的意義のある差は観察されなかった。IMP の投与中止に至った AE の多くは非重篤であり，軽度または中等度であった。各投与群ではほとんどの事象は個々の SOC の単一の事象として報告され，多くの被験者の事象は治験終了までに回復または軽快した。

特に注目すべき有害事象

全身療法を必要とする皮膚感染：全体として、本治験における「全身療法を必要とする皮膚感染」の AESI の多くは非重篤かつ軽度または中等度であり、IMP との関連はないと判断され、ほとんどの被験者の事象が回復した。

治験実施計画書識別コード：LP0162-1325

初期投与期間では，「全身療法を必要とする皮膚感染」の発現頻度および 100 人年あたりの発現率は，トラロキヌマブ Q2W（2.2%，7.88 件/100 人年）とプラセボ（2.0%，7.00 件/100 人年）で同程度であった。維持投与期間および非盲検投与のトラロキヌマブ Q2W 投与における「全身療法を必要とする皮膚感染」の発現割合は，初期投与期間にトラロキヌマブ Q2W で報告された発現割合と比べて低かった。

ヘルペス性状湿疹：全体として，本治験における「ヘルペス性状湿疹」の AESI の発現頻度は低かった（トラロキヌマブの投与を受けた被験者で 11 件，プラセボ投与を受けた被験者で 2 件）。いずれの事象も非重篤かつ軽度または中等度であり，ほとんどの事象は IMP との関連はないと判断され，全ての事象が回復した。初期投与期間では，「ヘルペス性状湿疹」の AESI が 5 件報告された（トラロキヌマブ Q2W：3 件，0.5%，1.69 件/100 人年；プラセボ：2 件，1.0%，3.50 件/100 人年）。維持投与期間および非盲検投与では，トラロキヌマブ投与中に「ヘルペス性状湿疹」の発現割合が増加する徴候はみられなかった。

眼障害：本治験で報告された眼障害の AESI（「結膜炎」，「角結膜炎」および「角膜炎」）のうちの大部分は「結膜炎」であり，主にトラロキヌマブの投与を受けた被験者で報告された。

- 結膜炎：本治験で報告された「結膜炎」の AESI は全て非重篤であり，ほとんどの事象は軽度または中等度であり，約半数は IMP との関連があると判断され，ほとんどの被験者の事象が回復した。初期投与期間では，「結膜炎」の発現頻度はトラロキヌマブ Q2W（10.0%，38.86 件/100 人年）の方がプラセボ（3.6%，14.00 件/100 人年）と比べて高かった。維持投与期間（15.87 件/100 人年）および非盲検投与（19.75 件/100 人年）のトラロキヌマブ Q2W で報告された「結膜炎」の 100 人年あたりの発現率は，初期投与期間のトラロキヌマブ Q2W と比べて低かった。
- 角結膜炎：全体として，本治験における「角結膜炎」の AESI の発現頻度は低かった（合計で 7 件，全てトラロキヌマブの投与を受けた被験者で発現）。全ての事象は非重篤かつ軽度または中等度であり，7 件中 4 件の事象が回復した。
- 角膜炎：全体として，本治験における「角膜炎」の AESI の発現頻度は低かった（合計で 10 件，全てトラロキヌマブの投与を受けた被験者で発現）。多くの事象は軽度または中等度であり，ほとんどの被験者の事象が回復した。

無作為化後に診断された悪性腫瘍：「悪性腫瘍」の AESI 2 件が無作為化後に診断され，いずれも重篤と報告された。両事象は「浸潤性乳癌」であり，非盲検投与を受けていた被験者 2 例で報告された。さらに，皮膚 T 細胞リンパ腫の SAE 1 件が，被験者が治験を中止した後で報告された。

バイタルサイン，身体検査および ECG：

バイタルサイン，身体検査，または ECG 関連の所見に臨床的意義のある投与群間の差は認められなかった。

妊娠：

本治験では 4 件の妊娠が報告された。妊娠した被験者のうち 3 例は選択的に妊娠を中止したのに対し，4 例目の妊娠の転帰（安全性追跡調査期間中に報告された）は健康児の出産であった。

臨床検査値の評価：

いずれの投与群にも，好酸球以外には臨床的意義のある臨床検査パラメータの変動は認められなかった。

好酸球数の基準範囲は 0～0.5×10^9/L である。ベースライン時の好酸球の平均値は，両投与群ともに基準値上限を上回っていた（トラロキヌマブ Q2W：0.741×10^9/L；プラセボ：0.706×10^9/L）。トラロキヌマブ Q2W 投与群では，好酸球の平均値は初期投与期間の Week 4 に最高値に達した。Week 16 での平均好酸球数は，トラロキヌマブ Q2W 投与群では 0.871×10^9/L，プラセボ投与群では 0.562×10^9/L であった。維持投与期間における Week 52 での平均好酸球数は，トラロキヌマブを投与した被験者では，トラロキヌマブ Q2W 投与群のベースライン時の平均数と同程度か

治験実施計画書識別コード：LP0162-1325

ベースライン時の平均数と比べて少なかった。本治験中，好酸球数増加に関連する臨床的な続発症は認められなかった。

臨床的に問題があると考えられる好酸球数の高値（ベースライン後のいずれかの時点での好酸球数が 1.5×10^9/L 超［中等度］および 5.0×10^9/L 超［重度］と定義）の発現頻度は，トラロキヌマブの投与を受けた被験者の方がプラセボの投与を受けた被験者と比べて高かった。好酸球数が 1.5×10^9/L 超および 5.0×10^9/L 超であった被験者で観察された SOC および基本語における AE の分布の傾向は，集団全体での傾向とおおむね一致していた。

初期投与期間には，好酸球増加症の AE が発現した被験者の不均衡が観察された（トラロキヌマブ Q2W 投与群では被験者 11 例［1.8%］に 12 件，プラセボ投与群では被験者 1 例［0.5%］に 1 件）。この AE が発現した被験者の多くは，ベースライン時の好酸球数が高値であった。Week 16 から 52 にかけては，トラロキヌマブの投与を受けた被験者における好酸球増加症の AE の発現件数は少数であった（合計で 8 件）。本治験で報告された好酸球増加症の AE の多くは非重篤かつ軽度または中等度であり，ほとんどの事象は回復または軽快した。

抗薬物抗体：

ほとんどの被験者には，抗トラロキヌマブ抗体または中和抗体の発現は認められなかった。トラロキヌマブ Q2W 投与群の 10 例（1.7%）およびプラセボ投与群の 3 例（1.5%）は，初期投与期間のベースライン後のいずれかの時点で ADA 検査の結果が陽性であった。

結論

この無作為化二重盲検プラセボ対照試験では，全身療法が適用となる中等症から重症の AD 成人患者に対するトラロキヌマブの有効性および安全性が示された。その結果は以下の結論を裏付けるものである：

- Week 16 での IGA 0/1 および EASI-75 への反応率はトラロキヌマブ Q2W の方がプラセボと比べて統計学的に有意に高く，トラロキヌマブ Q2W は中等症から重症の AD の治療においてプラセボと比べて優れていることが示された。
- AD の症状スコアと範囲（SCORAD），痒みの重症度（そう痒 NRS の日内最高値），ならびに AD に関連する健康関連生活の質（HRQoL）の尺度に関する検証のための副次的評価項目の Week 16 での改善は，トラロキヌマブ Q2W の方がプラセボと比べて統計学的に有意に大きかった。
- 初期投与期間にトラロキヌマブ Q2W 投与を受け，Week 16 でクリニカルレスポンスを達成した被験者では，トラロキヌマブの Q2W および Q4W のいずれの継続投与によっても、Week52 において、トラロキヌマブの効果が長期的に維持された。
- トラロキヌマブ Q2W 非盲検投与（任意で TCS を併用）への移行後は，トラロキヌマブ未投与の被験者および最初にトラロキヌマブ Q2W 投与を受けた被験者ともに， IGA 0/1 レスポンダーおよび EASI-75 レスポンダーの増加が観察された。
- 全身療法が適用となる中等症から重症の AD の成人被験者に投与したとき，トラロキヌマブは安全であり忍容性は良好であった。

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

補遺概要：データロックポイント 3 の最新情報に基づく概要の更新

治験実施計画書識別コード：LP0162-1325

治験課題名

中等症から重症のアトピー性皮膚炎に対するトラロキヌマブ単剤投与
ECZTRA 1（ECZema TRAlokinumab trial no. 1）
全身療法が適用となる中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者に対するトラロキヌマブ単剤投与の有効性および安全性を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照第 3 相試験

治験実施計画書識別コード：LP0162-1325

治験期間

最初の被験者の最初の来院日：2017 年 5 月 30 日

最後の被験者の最終来院日：2019 年 7 月 18 日

データロックポイント 1：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

データロックポイント 2：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験総括報告書［CTR］作成のため）

データロックポイント 3：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：（CTR の補遺作成のため）

概要を更新する根拠

主要な CTR 作成のためのデータロックポイント 2 の時点で，日本人以外の全ての被験者（長期投与試験 ECZTEND に継続して参加した 113 例を除く）は安全性追跡調査期間を完了していた。日本人被験者は全員が投与を完了していたが，5 例は安全性追跡調査期間（追加投与期間）を継続していた。データロックポイント 3 の時点で，全ての日本人被験者が安全性追跡調査期間を完了していた。

CTR の補遺には，データロックポイント 2 時点で安全性追跡調査期間を継続していた日本人被験者 5 例に関する安全性データを提示する。この補遺では，全ての被験者についても，データロックポイント 2 以降の薬物動態（PK），抗薬物抗体（ADA），および中和抗体（nAb）のデータの微細な更新を行う。

追加されるデータはデータロックポイント 2 以降のものであるため，CTR に提示した結果の変更はごくわずかであり，CTR の結論は変更されない。

被験者の内訳

データロックポイント 2 の時点で，日本人被験者 5 例が安全性追跡調査期間（短期間の追加投与期間）を継続していたため，これらの被験者について補遺に記載する。初期投与期間には 5 例中 2 例がトラロキヌマブ Q2W に，3 例がプラセボに無作為化された。5 例全員が IMP 投与下にて Week 16 を完了し，2 週間隔（Q2W）のトラロキヌマブの非盲検投与（任意でステロイド外用剤［TCS］を併用）に移行した。トラロキヌマブの IM 評価用検体を，第 1 日，第 29 日，および第 71 日の IMP 投与前に全員から採取した。

結論

日本人被験者 5 例から収集した安全性追跡調査のデータ，ならびに投与期間について更新された PK，ADA，および nAb のデータは，主要な CTR に示した結果と一致していた。以下のとおり，全体の結論に変更はない：

- Week 16 での医師による包括的な評価におけるレスポンスが 0（病変なし）または 1（ほぼ病変なし）（IGA 0/1）および，75%以上の EASI（湿疹面積・重症度指数）スコア低下（EASI-75）への反応率は，トラロキヌマブ Q2W の方がプラセボと比べて統計学的に有意に高く，トラロキヌマブ Q2W は中等症から重症のアトピー性皮膚炎（AD）の治療においてプラセボと比べて優れていることが示された。
- Week 16 では，AD の症状スコアと範囲（SCORAD），痒みの重症度（そう痒 NRS の日内最高値），AD に関連する健康に関連する生活の質（HRQoL）の尺度に関する検証のための副次的評価項目の改善は，トラロキヌマブ Q2W の方がプラセボと比べて統計学的に有意に大きかった。
- 初期投与期間にトラロキヌマブ Q2W 投与を受け，Week 16 でクリニカルレスポンスを達成した被験者では，トラロキヌマブの Q2W および Q4W のいずれの継続投与によっても、Week52 において、トラロキヌマブの効果が長期的に維持された。
- トラロキヌマブ Q2W 非盲検投与（任意で TCS を併用）への移行後は，トラロキヌマブ未投与の被験者および最初にトラロキヌマブ Q2W 投与を受けた被験者ともに，IGA 0/1 レスポンダーおよび EASI-75 レスポンダーの増加が観察された。
- 全身療法が適用となる中等症から重症の AD の成人被験者に投与したとき，トラロキヌマブは安全であり忍容性は良好であった。

治験実施計画書識別コード：LP0162-1325

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

1.8.2 安全性の評価

1.8.2.1 有害事象

1.8.2.1.1 全ての有害事象：初期投与期間［Source: Table 7.2］

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 7.2: Table 300020: AEs by SOC and preferred term, initial treatment period: safety analysis set

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=602) N (%)	E	R	Placebo (n=196) N (%)	E	R
All AEs	460 (76.4)	1482	834.64	151 (77.0)	491	859.48
Treatment comparison, p-value	0.8036					
感染症および寄生虫症	281 (46.7)	450	253.43	84 (42.9)	134	234.56
ウイルス性上気道感染	139 (23.1)	172	96.87	41 (20.9)	54	94.52
結膜炎	43 (7.1)	50	28.16	4 (2.0)	4	7.00
インフルエンザ	18 (3.0)	18	10.14	5 (2.6)	5	8.75
気管支炎	11 (1.8)	13	7.32	5 (2.6)	5	8.75
鼻咽頭炎	15 (2.5)	16	9.01	2 (1.0)	2	3.50
鼻炎	11 (1.8)	14	7.88	3 (1.5)	3	5.25
単純ヘルペス	11 (1.8)	13	7.32	1 (0.5)	2	3.50
毛包炎	10 (1.7)	10	5.63	3 (1.5)	4	7.00
口腔ヘルペス	6 (1.0)	6	3.38	4 (2.0)	8	14.00
咽頭炎	12 (2.0)	12	6.76	1 (0.5)	2	3.50
胃腸炎	9 (1.5)	9	5.07	3 (1.5)	3	5.25
上気道感染	9 (1.5)	9	5.07	2 (1.0)	2	3.50
皮膚感染	6 (1.0)	7	3.94	3 (1.5)	3	5.25
膀胱炎	4 (0.7)	4	2.25	3 (1.5)	4	7.00

23JAN20:15:57:19 LP0162-1325 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 300020: AEs by SOC and preferred term, initial treatment period: safety analysis set

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=602) N (%)	E	R	Placebo (n=196) N (%)	E	R
膿痂疹	5 (0.8)	5	2.82	3 (1.5)	3	5.25
尿路感染	6 (1.0)	7	3.94	1 (0.5)	1	1.75
中耳炎	4 (0.7)	5	2.82	2 (1.0)	2	3.50
副鼻腔炎	5 (0.8)	5	2.82	2 (1.0)	2	3.50
扁桃炎	4 (0.7)	4	2.25	2 (1.0)	2	3.50
感染性皮膚炎	4 (0.7)	4	2.25	1 (0.5)	1	1.75
ヘルペス性状湿疹	3 (0.5)	3	1.69	2 (1.0)	2	3.50
麦粒腫	5 (0.8)	5	2.82			
歯膿瘍	4 (0.7)	5	2.82			
膿瘍	2 (0.3)	3	1.69	1 (0.5)	1	1.75
伝染性軟属腫	3 (0.5)	4	2.25			
蜂巣炎	3 (0.5)	3	1.69			
耳感染	3 (0.5)	3	1.69			
丹毒	1 (0.2)	1	0.56	1 (0.5)	2	3.50
ウイルス性胃腸炎	2 (0.3)	2	1.13	1 (0.5)	1	1.75
喉頭炎	2 (0.3)	2	1.13	1 (0.5)	1	1.75
細菌性気管支炎	2 (0.3)	2	1.13			
ウイルス性気管支炎	1 (0.2)	1	0.56	1 (0.5)	1	1.75
細菌性結膜炎	2 (0.3)	2	1.13			
せつ	2 (0.3)	2	1.13			

23JAN20:15:57:19 LP0162-1325 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 300020: AEs by SOC and preferred term, initial treatment period: safety analysis set

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=602) N (%)	E	R	Placebo (n=196) N (%)	E	R
消化管感染				2 (1.0)	2	3.50
歯肉炎	2 (0.3)	2	1.13			
手足口病	2 (0.3)	2	1.13			
帯状疱疹	1 (0.2)	1	0.56	1 (0.5)	1	1.75
爪囲炎	2 (0.3)	2	1.13			
肺炎	1 (0.2)	1	0.56	1 (0.5)	1	1.75
気道感染	1 (0.2)	2	1.13			
足部白癬				2 (1.0)	2	3.50
ウイルス性鼻炎				1 (0.5)	2	3.50
ダニ皮膚炎				1 (0.5)	1	1.75
急性副鼻腔炎				1 (0.5)	1	1.75
無症候性細菌尿	1 (0.2)	1	0.56			
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.2)	1	0.56			
ウイルス性結膜炎	1 (0.2)	1	0.56			
医療機器関連感染	1 (0.2)	1	0.56			
精巣上体炎	1 (0.2)	1	0.56			
突発性発疹	1 (0.2)	1	0.56			
ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.2)	1	0.56			
リーシュマニア症	1 (0.2)	1	0.56			
リンパ管炎	1 (0.2)	1	0.56			

23JAN20:15:57:19 LP0162-1325 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 300020: AEs by SOC and preferred term, initial treatment period: safety analysis set

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=602) N (%)	E	R	Placebo (n=196) N (%)	E	R
眼部単純ヘルペス				1 (0.5)	1	1.75
眼帯状疱疹	1 (0.2)	1	0.56			
口腔カンジダ症	1 (0.2)	1	0.56			
外耳炎	1 (0.2)	1	0.56			
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.2)	1	0.56			
歯髄炎	1 (0.2)	1	0.56			
腎盂腎炎				1 (0.5)	1	1.75
膿疱性皮疹	1 (0.2)	1	0.56			
皮膚細菌感染				1 (0.5)	1	1.75
皮膚カンジダ	1 (0.2)	1	0.56			
ブドウ球菌性膿痂疹	1 (0.2)	1	0.56			
ブドウ球菌皮膚感染				1 (0.5)	1	1.75
外陰腟真菌感染	1 (0.2)	1	0.56			
創傷感染	1 (0.2)	1	0.56			
皮膚および皮下組織障害	218 (36.2)	329	185.29	91 (46.4)	156	273.07
アトピー性皮膚炎	156 (25.9)	202	113.76	75 (38.3)	124	217.06
そう痒症	32 (5.3)	41	23.09	10 (5.1)	15	26.26
脱毛症	11 (1.8)	13	7.32	1 (0.5)	1	1.75
紅斑	8 (1.3)	12	6.76	2 (1.0)	2	3.50

23JAN20:15:57:19 LP0162-1325 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 300020: AEs by SOC and preferred term, initial treatment period: safety analysis set

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=602) N (%)	E	R	Placebo (n=196) N (%)	E	R
皮膚乾燥	8 (1.3)	8	4.51	1 (0.5)	2	3.50
多汗症	7 (1.2)	8	4.51	2 (1.0)	2	3.50
蕁麻疹	3 (0.5)	3	1.69	2 (1.0)	3	5.25
ざ瘡	3 (0.5)	3	1.69	1 (0.5)	1	1.75
皮膚疼痛	2 (0.3)	3	1.69	1 (0.5)	1	1.75
円形脱毛症	3 (0.5)	3	1.69			
接触皮膚炎	3 (0.5)	3	1.69			
全身性剥脱性皮膚炎	2 (0.3)	2	1.13	1 (0.5)	1	1.75
剥脱性皮膚炎	1 (0.2)	2	1.13			
びまん性脱毛症	2 (0.3)	2	1.13			
寝汗	2 (0.3)	2	1.13			
丘疹	2 (0.3)	2	1.13			
皮膚局面	1 (0.2)	2	1.13			
皮膚潰瘍	1 (0.2)	1	0.56	1 (0.5)	1	1.75
顔面腫脹	2 (0.3)	2	1.13			
光線角化症	1 (0.2)	1	0.56			
血管浮腫	1 (0.2)	1	0.56			
褥瘡性潰瘍				1 (0.5)	1	1.75
皮膚嚢腫				1 (0.5)	1	1.75
糖尿病性足病変	1 (0.2)	1	0.56			

23JAN20:15:57:19 LP0162-1325 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 300020: AEs by SOC and preferred term, initial treatment period: safety analysis set

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=602) N (%)	E	R	Placebo (n=196) N (%)	E	R
斑状出血	1 (0.2)	1	0.56			
湿疹				1 (0.5)	1	1.75
嵌入爪	1 (0.2)	1	0.56			
網状皮斑	1 (0.2)	1	0.56			
爪甲脱落症	1 (0.2)	1	0.56			
脂肪織炎	1 (0.2)	1	0.56			
粃糠疹	1 (0.2)	1	0.56			
ばら色粃糠疹	1 (0.2)	1	0.56			
脂漏性皮膚炎	1 (0.2)	1	0.56			
皮膚びらん	1 (0.2)	1	0.56			
皮膚剥脱	1 (0.2)	1	0.56			
皮膚硬結	1 (0.2)	1	0.56			
皮膚線条	1 (0.2)	1	0.56			
一般・全身障害および投与部位の状態	84 (14.0)	135	76.03	16 (8.2)	23	40.26
注射部位反応	24 (4.0)	48	27.03			
発熱	12 (2.0)	14	7.88	3 (1.5)	6	10.50
疲労	15 (2.5)	15	8.45	1 (0.5)	1	1.75
注射部位紅斑	5 (0.8)	9	5.07	2 (1.0)	2	3.50
注射部位疼痛	7 (1.2)	9	5.07	2 (1.0)	2	3.50

23JAN20:15:57:19 LP0162-1325 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 300020: AEs by SOC and preferred term, initial treatment period: safety analysis set

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=602) N (%)	E	R	Placebo (n=196) N (%)	E	R
無力症	4 (0.7)	4	2.25	3 (1.5)	3	5.25
末梢性浮腫	4 (0.7)	4	2.25	2 (1.0)	3	5.25
インフルエンザ様疾患	3 (0.5)	3	1.69	1 (0.5)	1	1.75
悪寒	2 (0.3)	2	1.13	1 (0.5)	1	1.75
薬物不耐性	2 (0.3)	2	1.13			
冷感	1 (0.2)	1	0.56	1 (0.5)	1	1.75
体温変動感	2 (0.3)	2	1.13			
注射部位内出血	1 (0.2)	1	0.56	1 (0.5)	1	1.75
注射部位浮腫	2 (0.3)	2	1.13			
注射部位そう痒感	1 (0.2)	2	1.13			
注射部位蕁麻疹	2 (0.3)	2	1.13			
嚢胞				1 (0.5)	1	1.75
不快感	1 (0.2)	1	0.56			
顔面痛				1 (0.5)	1	1.75
硬結	1 (0.2)	1	0.56			
炎症	1 (0.2)	1	0.56			
注射部位血腫	1 (0.2)	1	0.56			
注射部位過敏反応	1 (0.2)	1	0.56			
注射部位硬結	1 (0.2)	1	0.56			
注射部位腫脹	1 (0.2)	1	0.56			

23JAN20:15:57:19 LP0162-1325 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 300020: AEs by SOC and preferred term, initial treatment period: safety analysis set

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=602) N (%)	E	R	Placebo (n=196) N (%)	E	R
局所腫脹	1 (0.2)	1	0.56			
倦怠感	1 (0.2)	1	0.56			
疼痛	1 (0.2)	1	0.56			
末梢腫脹	1 (0.2)	1	0.56			
温度変化不耐症	1 (0.2)	1	0.56			
圧痛	1 (0.2)	1	0.56			
口渇	1 (0.2)	1	0.56			
乾燥症	1 (0.2)	1	0.56			
胃腸障害	56 (9.3)	83	46.74	18 (9.2)	27	47.26
悪心	11 (1.8)	14	7.88	6 (3.1)	6	10.50
下痢	10 (1.7)	14	7.88	4 (2.0)	4	7.00
齲歯	3 (0.5)	5	2.82	4 (2.0)	5	8.75
嘔吐	8 (1.3)	8	4.51	2 (1.0)	2	3.50
上腹部痛	8 (1.3)	8	4.51	1 (0.5)	1	1.75
腹痛	3 (0.5)	4	2.25	2 (1.0)	2	3.50
歯痛	4 (0.7)	4	2.25	2 (1.0)	2	3.50
便秘	4 (0.7)	4	2.25	1 (0.5)	1	1.75
胃腸障害	1 (0.2)	2	1.13	1 (0.5)	1	1.75
硬便	1 (0.2)	2	1.13			

23JAN20:15:57:19 LP0162-1325 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 300020: AEs by SOC and preferred term, initial treatment period: safety analysis set

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=602) N (%)	E	R	Placebo (n=196) N (%)	E	R
鼓腸	1 (0.2)	2	1.13			
食中毒	2 (0.3)	2	1.13			
胃食道逆流性疾患	2 (0.3)	2	1.13			
腹部膨満	1 (0.2)	1	0.56			
下腹部痛	1 (0.2)	1	0.56			
腹部症状	1 (0.2)	1	0.56			
アフタ性潰瘍	1 (0.2)	1	0.56			
歯嚢胞	1 (0.2)	1	0.56			
消化不良	1 (0.2)	1	0.56			
胃炎	1 (0.2)	1	0.56			
血便排泄	1 (0.2)	1	0.56			
痔核	1 (0.2)	1	0.56			
嵌頓臍ヘルニア	1 (0.2)	1	0.56			
大腸ポリープ	1 (0.2)	1	0.56			
嚥下痛	1 (0.2)	1	0.56			
口腔粘膜水疱形成				1 (0.5)	1	1.75
歯周病				1 (0.5)	1	1.75
唾液腺粘液嚢胞				1 (0.5)	1	1.75
神経系障害	57 (9.5)	89	50.12	17 (8.7)	25	43.76

23JAN20:15:57:19 LP0162-1325 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 300020: AEs by SOC and preferred term, initial treatment period: safety analysis set

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=602) N (%)	E	R	Placebo (n=196) N (%)	E	R
頭痛	28 (4.7)	50	28.16	10 (5.1)	16	28.01
浮動性めまい	6 (1.0)	7	3.94	1 (0.5)	1	1.75
片頭痛	6 (1.0)	6	3.38			
失神	4 (0.7)	4	2.25	2 (1.0)	2	3.50
感覚鈍麻	3 (0.5)	4	2.25	1 (0.5)	1	1.75
錯感覚	4 (0.7)	4	2.25			
灼熱感	1 (0.2)	1	0.56	1 (0.5)	2	3.50
頚髄神経根障害	1 (0.2)	1	0.56	1 (0.5)	1	1.75
失神寸前の状態	1 (0.2)	1	0.56	1 (0.5)	1	1.75
坐骨神経痛	2 (0.3)	2	1.13			
手根管症候群	1 (0.2)	1	0.56			
意識レベルの低下	1 (0.2)	1	0.56			
注意力障害				1 (0.5)	1	1.75
味覚異常	1 (0.2)	1	0.56			
知覚過敏	1 (0.2)	1	0.56			
高血圧性脳症	1 (0.2)	1	0.56			
傾眠	1 (0.2)	1	0.56			
緊張性頭痛	1 (0.2)	1	0.56			
振戦	1 (0.2)	1	0.56			
三叉神経痛	1 (0.2)	1	0.56			

23JAN20:15:57:19 LP0162-1325 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 300020: AEs by SOC and preferred term, initial treatment period: safety analysis set

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=602) N (%)	E	R	Placebo (n=196) N (%)	E	R
筋骨格系および結合組織障害	53 (8.8)	62	34.92	19 (9.7)	21	36.76
関節痛	11 (1.8)	11	6.19	3 (1.5)	3	5.25
背部痛	5 (0.8)	5	2.82	2 (1.0)	2	3.50
頚部痛	3 (0.5)	5	2.82	2 (1.0)	2	3.50
筋骨格痛	5 (0.8)	5	2.82	1 (0.5)	1	1.75
滑液包炎	3 (0.5)	3	1.69	2 (1.0)	2	3.50
筋肉痛	3 (0.5)	3	1.69	1 (0.5)	1	1.75
四肢痛	4 (0.7)	4	2.25			
関節炎	2 (0.3)	3	1.69			
筋骨格系胸痛	2 (0.3)	2	1.13	1 (0.5)	1	1.75
滑液嚢腫	2 (0.3)	2	1.13	1 (0.5)	1	1.75
腱炎	3 (0.5)	3	1.69			
骨痛	2 (0.3)	2	1.13			
椎間板突出	2 (0.3)	2	1.13			
関節腫脹	2 (0.3)	2	1.13			
筋緊張	1 (0.2)	1	0.56	1 (0.5)	1	1.75
変形性関節症	1 (0.2)	1	0.56	1 (0.5)	1	1.75
関節障害	1 (0.2)	1	0.56			
軟骨炎				1 (0.5)	1	1.75

23JAN20:15:57:19 LP0162-1325 t 300020 ae soc pt.doc
Continued...

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 300020: AEs by SOC and preferred term, initial treatment period: safety analysis set

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=602) N (%)	E	R	Placebo (n=196) N (%)	E	R
側腹部痛				1 (0.5)	1	1.75
椎間板圧迫	1 (0.2)	1	0.56			
四肢の変形	1 (0.2)	1	0.56			
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.2)	1	0.56			
筋痙縮				1 (0.5)	1	1.75
筋硬化症	1 (0.2)	1	0.56			
リウマチ性多発筋痛				1 (0.5)	1	1.75
変形性脊椎症				1 (0.5)	1	1.75
脊椎痛	1 (0.2)	1	0.56			
脊椎炎	1 (0.2)	1	0.56			
腱痛	1 (0.2)	1	0.56			
斜頸				1 (0.5)	1	1.75
眼障害	52 (8.6)	62	34.92	15 (7.7)	18	31.51
アレルギー性結膜炎	16 (2.7)	16	9.01	3 (1.5)	4	7.00
眼乾燥	8 (1.3)	8	4.51	2 (1.0)	2	3.50
眼瞼炎	4 (0.7)	4	2.25	2 (1.0)	2	3.50
眼そう痒症	4 (0.7)	4	2.25	1 (0.5)	1	1.75
流涙増加	4 (0.7)	5	2.82			
白内障	2 (0.3)	2	1.13	1 (0.5)	1	1.75

23JAN20:15:57:19 LP0162-1325 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 300020: AEs by SOC and preferred term, initial treatment period: safety analysis set

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=602) N (%)	E	R	Placebo (n=196) N (%)	E	R
角膜びらん	2 (0.3)	2	1.13	1 (0.5)	1	1.75
眼瞼湿疹	1 (0.2)	1	0.56	2 (1.0)	2	3.50
角膜炎	3 (0.5)	3	1.69			
霧視	2 (0.3)	2	1.13	1 (0.5)	1	1.75
霰粒腫	1 (0.2)	2	1.13			
眼瞼浮腫	1 (0.2)	2	1.13			
近視	1 (0.2)	2	1.13			
眼精疲労				1 (0.5)	1	1.75
アトピー性角結膜炎	1 (0.2)	1	0.56			
アレルギー性眼瞼炎	1 (0.2)	1	0.56			
一過性失明	1 (0.2)	1	0.56			
角膜浮腫	1 (0.2)	1	0.56			
眼刺激	1 (0.2)	1	0.56			
緑内障				1 (0.5)	1	1.75
涙器障害				1 (0.5)	1	1.75
眼充血	1 (0.2)	1	0.56			
老視	1 (0.2)	1	0.56			
網膜浮腫	1 (0.2)	1	0.56			
強膜炎				1 (0.5)	1	1.75
視力障害	1 (0.2)	1	0.56			

23JAN20:15:57:19 LP0162-1325 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 300020: AEs by SOC and preferred term, initial treatment period: safety analysis set

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=602) N (%)	E	R	Placebo (n=196) N (%)	E	R
呼吸器、胸郭および縦隔障害	48 (8.0)	55	30.97	12 (6.1)	15	26.26
咳嗽	10 (1.7)	11	6.19	3 (1.5)	4	7.00
喘息	11 (1.8)	12	6.76	2 (1.0)	2	3.50
口腔咽頭痛	10 (1.7)	11	6.19	1 (0.5)	1	1.75
鼻出血	1 (0.2)	2	1.13	1 (0.5)	2	3.50
鼻閉	3 (0.5)	3	1.69			
アレルギー性鼻炎	2 (0.3)	2	1.13	1 (0.5)	1	1.75
労作性呼吸困難	2 (0.3)	2	1.13			
肺うっ血	1 (0.2)	1	0.56	1 (0.5)	1	1.75
鼻漏	1 (0.2)	1	0.56	1 (0.5)	1	1.75
副鼻腔うっ血	2 (0.3)	2	1.13			
アレルギー性咳嗽	1 (0.2)	1	0.56			
喘息クリーゼ	1 (0.2)	1	0.56			
慢性閉塞性肺疾患				1 (0.5)	1	1.75
呼吸困難	1 (0.2)	1	0.56			
鼻茸				1 (0.5)	1	1.75
鼻甲介肥大				1 (0.5)	1	1.75
自然気胸	1 (0.2)	1	0.56			
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.2)	1	0.56			

23JAN20:15:57:19 LP0162-1325 t 300020 ae soc pt.doc
Continued...

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 300020: AEs by SOC and preferred term, initial treatment period: safety analysis set

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=602) N (%)	E	R	Placebo (n=196) N (%)	E	R
くしゃみ	1 (0.2)	1	0.56			
上気道の炎症	1 (0.2)	1	0.56			
喘鳴	1 (0.2)	1	0.56			
傷害、中毒および処置合併症	40 (6.6)	50	28.16	15 (7.7)	17	29.76
他の患者への薬剤誤投与	8 (1.3)	13	7.32	1 (0.5)	1	1.75
転倒	3 (0.5)	3	1.69	2 (1.0)	2	3.50
裂傷	3 (0.5)	3	1.69	2 (1.0)	2	3.50
靭帯捻挫	4 (0.7)	4	2.25	1 (0.5)	1	1.75
処置によるめまい	4 (0.7)	5	2.82			
靭帯断裂	3 (0.5)	3	1.69			
四肢損傷	2 (0.3)	2	1.13	1 (0.5)	1	1.75
節足動物咬傷	1 (0.2)	1	0.56	1 (0.5)	1	1.75
挫傷	2 (0.3)	2	1.13			
不適切な薬剤投与計画				2 (1.0)	2	3.50
交通事故				2 (1.0)	2	3.50
アルコール中毒	1 (0.2)	1	0.56			
動物咬傷	1 (0.2)	1	0.56			
骨挫傷	1 (0.2)	1	0.56			
脳振盪				1 (0.5)	1	1.75

23JAN20:15:57:19 LP0162-1325 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 300020: AEs by SOC and preferred term, initial treatment period: safety analysis set

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=602) N (%)	E	R	Placebo (n=196) N (%)	E	R
擦過傷				1 (0.5)	1	1.75
関節脱臼	1 (0.2)	1	0.56			
半月板損傷				1 (0.5)	1	1.75
多発骨折	1 (0.2)	1	0.56			
肉離れ	1 (0.2)	1	0.56			
処置による頭痛	1 (0.2)	1	0.56			
処置による疼痛	1 (0.2)	1	0.56			
肋骨骨折	1 (0.2)	1	0.56			
皮膚擦過傷				1 (0.5)	1	1.75
サンバーン	1 (0.2)	1	0.56			
歯牙損傷	1 (0.2)	1	0.56			
上肢骨折	1 (0.2)	1	0.56			
子宮頚管裂傷				1 (0.5)	1	1.75
創傷	1 (0.2)	1	0.56			
誤薬投与	1 (0.2)	1	0.56			
臨床検査	22 (3.7)	25	14.08	9 (4.6)	14	24.51
肝機能検査値上昇	4 (0.7)	4	2.25			
リンパ球数減少	3 (0.5)	4	2.25			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加				3 (1.5)	3	5.25

23JAN20:15:57:19 LP0162-1325 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 300020: AEs by SOC and preferred term, initial treatment period: safety analysis set

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=602) N (%)	E	R	Placebo (n=196) N (%)	E	R
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加				3 (1.5)	3	5.25
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.2)	1	0.56	2 (1.0)	2	3.50
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.3)	2	1.13			
血圧上昇	1 (0.2)	2	1.13			
血中トリグリセリド増加	2 (0.3)	2	1.13			
好酸球数増加	2 (0.3)	2	1.13			
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1	0.56	1 (0.5)	1	1.75
体重増加	1 (0.2)	1	0.56	1 (0.5)	1	1.75
血中ビリルビン増加	1 (0.2)	1	0.56			
血中尿素減少				1 (0.5)	1	1.75
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.2)	1	0.56			
ヘマトクリット増加				1 (0.5)	1	1.75
肝酵素上昇				1 (0.5)	1	1.75
高比重リポ蛋白増加				1 (0.5)	1	1.75
眼圧検査	1 (0.2)	1	0.56			
脂質増加	1 (0.2)	1	0.56			
低比重リポ蛋白増加	1 (0.2)	1	0.56			
体重減少	1 (0.2)	1	0.56			
精神障害	21 (3.5)	22	12.39	8 (4.1)	9	15.75

23JAN20:15:57:19 LP0162-1325 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 300020: AEs by SOC and preferred term, initial treatment period: safety analysis set

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=602) N (%)	E	R	Placebo (n=196) N (%)	E	R
不眠症	10 (1.7)	11	6.19	2 (1.0)	2	3.50
不安	4 (0.7)	4	2.25	2 (1.0)	2	3.50
睡眠障害	5 (0.8)	5	2.82	1 (0.5)	1	1.75
無感情				1 (0.5)	2	3.50
抑うつ気分	1 (0.2)	1	0.56	1 (0.5)	1	1.75
初期不眠症				1 (0.5)	1	1.75
ストレス	1 (0.2)	1	0.56			
血液およびリンパ系障害	20 (3.3)	29	16.33	6 (3.1)	7	12.25
リンパ節症	9 (1.5)	11	6.19	5 (2.6)	5	8.75
好酸球増加症	9 (1.5)	10	5.63	1 (0.5)	1	1.75
リンパ球減少症	2 (0.3)	2	1.13	1 (0.5)	1	1.75
貧血	2 (0.3)	2	1.13			
白血球増加症	2 (0.3)	2	1.13			
リンパ節炎	1 (0.2)	1	0.56			
好中球減少症	1 (0.2)	1	0.56			
血管障害	13 (2.2)	13	7.32	9 (4.6)	10	17.50
高血圧	11 (1.8)	11	6.19	6 (3.1)	6	10.50
潮紅	1 (0.2)	1	0.56	1 (0.5)	1	1.75

23JAN20:15:57:19 LP0162-1325 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 300020: AEs by SOC and preferred term, initial treatment period: safety analysis set

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=602) N (%)	E	R	Placebo (n=196) N (%)	E	R
進行性高血圧				1 (0.5)	1	1.75
深部静脈血栓症				1 (0.5)	1	1.75
血腫				1 (0.5)	1	1.75
末梢動脈狭窄	1 (0.2)	1	0.56			
代謝および栄養障害	17 (2.8)	17	9.57	2 (1.0)	2	3.50
脂質異常症	3 (0.5)	3	1.69			
高脂血症	3 (0.5)	3	1.69			
食欲減退	2 (0.3)	2	1.13			
高カリウム血症	2 (0.3)	2	1.13			
高尿酸血症	1 (0.2)	1	0.56	1 (0.5)	1	1.75
異常体重増加	1 (0.2)	1	0.56			
脱水	1 (0.2)	1	0.56			
高血糖	1 (0.2)	1	0.56			
高トリグリセリド血症	1 (0.2)	1	0.56			
食欲亢進	1 (0.2)	1	0.56			
ビタミンB12欠乏				1 (0.5)	1	1.75
ビタミンD欠乏	1 (0.2)	1	0.56			

23JAN20:15:57:19 LP0162-1325 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 300020: AEs by SOC and preferred term, initial treatment period: safety analysis set

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=602) N (%)	E	R	Placebo (n=196) N (%)	E	R
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）	15 (2.5)	18	10.14	4 (2.0)	4	7.00
皮膚乳頭腫	8 (1.3)	8	4.51	1 (0.5)	1	1.75
肛門性器疣贅	3 (0.5)	3	1.69			
線維腫	1 (0.2)	2	1.13			
皮膚有棘細胞癌	2 (0.3)	2	1.13			
アクロコルドン				1 (0.5)	1	1.75
基底細胞癌	1 (0.2)	1	0.56			
乳房の良性新生物	1 (0.2)	1	0.56			
子宮頚部癌第0期				1 (0.5)	1	1.75
メラノサイト性母斑	1 (0.2)	1	0.56			
化膿性肉芽腫				1 (0.5)	1	1.75
生殖系および乳房障害	9 (1.5)	10	5.63	1 (0.5)	1	1.75
不正子宮出血	2 (0.3)	3	1.69			
無月経	1 (0.2)	1	0.56			
良性前立腺肥大症	1 (0.2)	1	0.56			
月経困難症	1 (0.2)	1	0.56			
勃起不全	1 (0.2)	1	0.56			

23JAN20:15:57:19 LP0162-1325 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 300020: AEs by SOC and preferred term, initial treatment period: safety analysis set

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=602) N (%)	E	R	Placebo (n=196) N (%)	E	R
乳汁漏出症	1 (0.2)	1	0.56			
閉経期症状	1 (0.2)	1	0.56			
月経障害				1 (0.5)	1	1.75
前立腺炎	1 (0.2)	1	0.56			
耳および迷路障害	4 (0.7)	4	2.25	4 (2.0)	4	7.00
耳痛	2 (0.3)	2	1.13	1 (0.5)	1	1.75
回転性めまい	2 (0.3)	2	1.13	1 (0.5)	1	1.75
耳部腫脹				1 (0.5)	1	1.75
耳鳴				1 (0.5)	1	1.75
免疫系障害	6 (1.0)	7	3.94	2 (1.0)	2	3.50
季節性アレルギー	4 (0.7)	4	2.25	2 (1.0)	2	3.50
食物アレルギー	1 (0.2)	2	1.13			
ダニアレルギー	1 (0.2)	1	0.56			
心臓障害	7 (1.2)	12	6.76			
頻脈	2 (0.3)	2	1.13			
心臓副伝導路	1 (0.2)	1	0.56			
急性左室不全	1 (0.2)	1	0.56			

23JAN20:15:57:19 LP0162-1325 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 300020: AEs by SOC and preferred term, initial treatment period: safety analysis set

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=602) N (%)	E	R	Placebo (n=196) N (%)	E	R
上室性不整脈	1 (0.2)	1	0.56			
心房細動	1 (0.2)	1	0.56			
第一度房室ブロック	1 (0.2)	1	0.56			
冠動脈疾患	1 (0.2)	1	0.56			
虚血性心筋症	1 (0.2)	1	0.56			
動悸	1 (0.2)	1	0.56			
上室性期外収縮	1 (0.2)	1	0.56			
頻脈性不整脈	1 (0.2)	1	0.56			
腎および尿路障害	5 (0.8)	6	3.38	1 (0.5)	1	1.75
鹿角状結石	1 (0.2)	2	1.13			
排尿困難	1 (0.2)	1	0.56			
血尿	1 (0.2)	1	0.56			
白血球尿				1 (0.5)	1	1.75
頻尿	1 (0.2)	1	0.56			
尿管結石症	1 (0.2)	1	0.56			
内分泌障害	1 (0.2)	1	0.56	1 (0.5)	1	1.75
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.2)	1	0.56			
ステロイド離脱症候群				1 (0.5)	1	1.75

23JAN20:15:57:19 LP0162-1325 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 300020: AEs by SOC and preferred term, initial treatment period: safety analysis set

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=602) N (%)	E	R	Placebo (n=196) N (%)	E	R
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.2)	1	0.56			
皮様嚢腫	1 (0.2)	1	0.56			
肝胆道系障害	1 (0.2)	1	0.56			
胆汁うっ滞	1 (0.2)	1	0.56			
社会環境	1 (0.2)	1	0.56			
義足使用者	1 (0.2)	1	0.56			

23JAN20:15:57:19 LP0162-1325 t_300020_ae_soc_pt.doc

AEs collected during the exposure time in the initial treatment period are shown. Classification according to MedDRA 20.0.
Q2W: every 2 weeks, 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 exposure multiplied by 100).
Treatment comparison, p-value: Chi-square test comparing the percentage of subjects with AEs between treatment groups.

1.8.2.1.2 全ての有害事象：維持投与期間［Source: Table 7.32］

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 7.32: Table 300250: AEs by SOC and preferred term, maintenance treatment period: maintenance safety analysis set

	Week 16 Tralokinumab responders								Week 16 Placebo responders			
	Tralokinumab Q2W (n=68)				Tralokinumab Q4W (n=76)				Placebo (n=35)				Placebo (n=29)			
System Organ Class (SOC) Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
All AEs	54	(79.4)	214	566.14	53	(69.7)	209	486.12	25	(71.4)	70	385.41	19	(65.5)	52	369.34
感染症および寄生虫症	33	(48.5)	57	150.79	38	(50.0)	81	188.40	13	(37.1)	18	99.10	6	(20.7)	13	92.33
ウイルス性上気道感染	14	(20.6)	17	44.97	18	(23.7)	26	60.47	4	(11.4)	5	27.53	2	(6.9)	4	28.41
気管支炎	3	(4.4)	3	7.94	7	(9.2)	8	18.61	2	(5.7)	2	11.01	1	(3.4)	1	7.10
結膜炎	3	(4.4)	3	7.94	4	(5.3)	6	13.96								
インフルエンザ	4	(5.9)	5	13.23	3	(3.9)	3	6.98	1	(2.9)	1	5.51				
咽頭炎	2	(2.9)	3	7.94	2	(2.6)	4	9.30	1	(2.9)	1	5.51				
口腔ヘルペス	1	(1.5)	2	5.29	3	(3.9)	3	6.98					1	(3.4)	2	14.21
上気道感染	1	(1.5)	1	2.65	2	(2.6)	3	6.98	1	(2.9)	1	5.51	1	(3.4)	1	7.10
毛包炎	1	(1.5)	2	5.29	3	(3.9)	3	6.98								
胃腸炎	1	(1.5)	1	2.65	2	(2.6)	2	4.65	1	(2.9)	1	5.51	1	(3.4)	1	7.10
鼻咽頭炎					3	(3.9)	3	6.98	2	(5.7)	2	11.01				
鼻炎	3	(4.4)	3	7.94					1	(2.9)	1	5.51	1	(3.4)	1	7.10

23JAN20:15:58:07 LP0162-1325 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 300250: AEs by SOC and preferred term, maintenance treatment period: maintenance safety analysis set

	Week 16 Tralokinumab responders									Week 16 Placebo responders			
	Tralokinumab Q2W (n=68)				Tralokinumab Q4W (n=76)				Placebo (n=35)				Placebo (n=29)			
System Organ Class (SOC) Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
扁桃炎	2	(2.9)	2	5.29	1	(1.3)	1	2.33					1	(3.4)	1	7.10
単純ヘルペス	2	(2.9)	2	5.29	1	(1.3)	1	2.33								
肺炎					3	(3.9)	3	6.98								
膀胱炎					1	(1.3)	1	2.33	1	(2.9)	1	5.51				
喉頭炎					1	(1.3)	1	2.33	1	(2.9)	1	5.51				
咽頭扁桃炎	1	(1.5)	1	2.65	1	(1.3)	1	2.33								
猩紅熱	1	(1.5)	1	2.65	1	(1.3)	1	2.33								
癜風	1	(1.5)	1	2.65					1	(2.9)	1	5.51				
膿瘍					1	(1.3)	1	2.33								
頚部膿瘍					1	(1.3)	1	2.33								
急性副鼻腔炎					1	(1.3)	1	2.33								
乳房膿瘍					1	(1.3)	1	2.33								
蜂巣炎	1	(1.5)	1	2.65												
クラミジア感染					1	(1.3)	1	2.33								
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1	(1.5)	1	2.65												
憩室炎	1	(1.5)	1	2.65												
耳感染	1	(1.5)	1	2.65												
ウイルス性腸炎													1	(3.4)	1	7.10

23JAN20:15:58:07 LP0162-1325 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 300250: AEs by SOC and preferred term, maintenance treatment period: maintenance safety analysis set

	Week 16 Tralokinumab responders										Week 16 Placebo responders			
	Tralokinumab Q2W (n=68)				Tralokinumab Q4W (n=76)				Placebo (n=35)				Placebo (n=29)			
System Organ Class (SOC) Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
ウイルス性胃腸炎	1	(1.5)	1	2.65												
麦粒腫	1	(1.5)	1	2.65												
鼻ヘルペス	1	(1.5)	1	2.65												
爪真菌症					1	(1.3)	1	2.33								
外耳炎					1	(1.3)	1	2.33								
中耳炎	1	(1.5)	1	2.65												
爪囲炎					1	(1.3)	1	2.33								
鼻咽頭炎					1	(1.3)	1	2.33								
副鼻腔炎					1	(1.3)	1	2.33								
皮膚感染	1	(1.5)	1	2.65												
ブドウ球菌皮膚感染					1	(1.3)	1	2.33								
股部白癬	1	(1.5)	1	2.65												
歯感染													1	(3.4)	1	7.10
泌尿生殖器トリコモナス症									1	(2.9)	1	5.51				

23JAN20:15:58:07 LP0162-1325 t 300020 ae soc pt.doc
Continued...

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 300250: AEs by SOC and preferred term, maintenance treatment period: maintenance safety analysis set

	Week 16 Tralokinumab responders								Week 16 Placebo responders			
	Tralokinumab Q2W (n=68)				Tralokinumab Q4W (n=76)				Placebo (n=35)				Placebo (n=29)			
System Organ Class (SOC) Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
皮膚および皮下組織障害	18	(26.5)	30	79.36	22	(28.9)	41	95.36	16	(45.7)	25	137.65	7	(24.1)	15	106.54
アトピー性皮膚炎	11	(16.2)	14	37.04	14	(18.4)	22	51.17	13	(37.1)	18	99.10	6	(20.7)	10	71.03
そう痒症	2	(2.9)	2	5.29	4	(5.3)	5	11.63	1	(2.9)	1	5.51	2	(6.9)	2	14.21
蕁麻疹	2	(2.9)	2	5.29	1	(1.3)	1	2.33	1	(2.9)	1	5.51	1	(3.4)	2	14.21
ざ瘡	1	(1.5)	1	2.65					1	(2.9)	1	5.51	1	(3.4)	1	7.10
円形脱毛症					2	(2.6)	3	6.98								
光線角化症	2	(2.9)	2	5.29												
血管浮腫	1	(1.5)	2	5.29												
皮膚嚢腫					2	(2.6)	2	4.65								
紅斑	2	(2.9)	2	5.29												
多汗症	1	(1.5)	1	2.65	1	(1.3)	1	2.33								
酒さ	1	(1.5)	1	2.65	1	(1.3)	1	2.33								
嚢胞性ざ瘡	1	(1.5)	1	2.65												
ざ瘡様皮膚炎									1	(2.9)	1	5.51				
接触皮膚炎									1	(2.9)	1	5.51				
皮膚症					1	(1.3)	1	2.33								

23JAN20:15:58:07 LP0162-1325 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 300250: AEs by SOC and preferred term, maintenance treatment period: maintenance safety analysis set

	Week 16 Tralokinumab responders										Week 16 Placebo responders			
	Tralokinumab Q2W (n=68)				Tralokinumab Q4W (n=76)				Placebo (n=35)				Placebo (n=29)			
System Organ Class (SOC) Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
異汗性湿疹									1	(2.9)	1	5.51				
特発性蕁麻疹					1	(1.3)	1	2.33								
間擦疹					1	(1.3)	1	2.33								
発疹	1	(1.5)	1	2.65												
皮膚灼熱感					1	(1.3)	1	2.33								
皮膚剥脱									1	(2.9)	1	5.51				
皮膚局面					1	(1.3)	1	2.33								
うっ滞性皮膚炎	1	(1.5)	1	2.65												
顔面腫脹					1	(1.3)	1	2.33								
一般・全身障害および投与部位の状態	13	(19.1)	49	129.63	14	(18.4)	35	81.41	2	(5.7)	2	11.01	2	(6.9)	2	14.21
注射部位反応	5	(7.4)	13	34.39	7	(9.2)	21	48.84	1	(2.9)	1	5.51				

23JAN20:15:58:07 LP0162-1325 t 300020 ae soc pt.doc
Continued...

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 300250: AEs by SOC and preferred term, maintenance treatment period: maintenance safety analysis set

	Week 16 Tralokinumab responders								Week 16 Placebo responders			
	Tralokinumab Q2W (n=68)				Tralokinumab Q4W (n=76)				Placebo (n=35)				Placebo (n=29)			
System Organ Class (SOC) Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
注射部位紅斑	3	(4.4)	10	26.45	3	(3.9)	3	6.98								
注射部位蕁麻疹	1	(1.5)	9	23.81	1	(1.3)	2	4.65								
注射部位腫脹	1	(1.5)	1	2.65	1	(1.3)	3	6.98								
注射部位湿疹	1	(1.5)	3	7.94												
注射部位そう痒感	2	(2.9)	3	7.94												
注射部位発疹	1	(1.5)	2	5.29	1	(1.3)	1	2.33								
注射部位浮腫	1	(1.5)	2	5.29												
注射部位疼痛	2	(2.9)	2	5.29												
倦怠感					1	(1.3)	2	4.65								
無力症													1	(3.4)	1	7.10
胸痛					1	(1.3)	1	2.33								
薬物不耐性									1	(2.9)	1	5.51				
疲労	1	(1.5)	1	2.65												
異常感					1	(1.3)	1	2.33								

23JAN20:15:58:07 LP0162-1325 t 300020 ae soc pt.doc
Continued...

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 300250: AEs by SOC and preferred term, maintenance treatment period: maintenance safety analysis set

	Week 16 Tralokinumab responders								Week 16 Placebo responders			
	Tralokinumab Q2W (n=68)				Tralokinumab Q4W (n=76)				Placebo (n=35)				Placebo (n=29)			
System Organ Class (SOC) Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
インフルエンザ様疾患	1	(1.5)	1	2.65												
注射部位血腫	1	(1.5)	1	2.65												
末梢性浮腫													1	(3.4)	1	7.10
疼痛	1	(1.5)	1	2.65												
乾燥症					1	(1.3)	1	2.33								
傷害、中毒および処置合併症	8	(11.8)	9	23.81	6	(7.9)	7	16.28	3	(8.6)	3	16.52	5	(17.2)	5	35.51
挫傷					2	(2.6)	2	4.65					1	(3.4)	1	7.10
裂傷	2	(2.9)	2	5.29	1	(1.3)	1	2.33								
上顆炎	1	(1.5)	1	2.65	1	(1.3)	1	2.33								
靭帯捻挫	2	(2.9)	2	5.29												
四肢損傷					1	(1.3)	1	2.33	1	(2.9)	1	5.51				
サンバーン									1	(2.9)	1	5.51	1	(3.4)	1	7.10

23JAN20:15:58:07 LP0162-1325 t 300020 ae soc pt.doc
Continued...

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 300250: AEs by SOC and preferred term, maintenance treatment period: maintenance safety analysis set

	Week 16 Tralokinumab responders										Week 16 Placebo responders			
	Tralokinumab Q2W (n=68)				Tralokinumab Q4W (n=76)				Placebo (n=35)				Placebo (n=29)			
System Organ Class (SOC) Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
他の患者への薬剤誤投与													2	(6.9)	2	14.21
動物咬傷	1	(1.5)	1	2.65												
転倒	1	(1.5)	1	2.65												
足骨折					1	(1.3)	1	2.33								
熱中症	1	(1.5)	1	2.65												
処置後合併症	1	(1.5)	1	2.65												
皮膚擦過傷									1	(2.9)	1	5.51				
スポーツ損傷													1	(3.4)	1	7.10
外傷性骨折					1	(1.3)	1	2.33								
筋骨格系および結合組織障害	9	(13.2)	9	23.81	7	(9.2)	8	18.61	3	(8.6)	3	16.52	2	(6.9)	3	21.31
背部痛	3	(4.4)	3	7.94	4	(5.3)	4	9.30					1	(3.4)	1	7.10
関節痛	1	(1.5)	1	2.65					1	(2.9)	1	5.51				

23JAN20:15:58:07 LP0162-1325 t 300020 ae soc pt.doc
Continued...

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 300250: AEs by SOC and preferred term, maintenance treatment period: maintenance safety analysis set

	Week 16 Tralokinumab responders										Week 16 Placebo responders			
	Tralokinumab Q2W (n=68)				Tralokinumab Q4W (n=76)				Placebo (n=35)				Placebo (n=29)			
System Organ Class (SOC) Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
四肢痛	1	(1.5)	1	2.65					1	(2.9)	1	5.51				
腱炎													2	(6.9)	2	14.21
滑液包炎					1	(1.3)	1	2.33								
椎間板突出					1	(1.3)	1	2.33								
筋痙縮	1	(1.5)	1	2.65												
筋骨格系胸痛	1	(1.5)	1	2.65												
筋肉痛									1	(2.9)	1	5.51				
神経障害性関節症					1	(1.3)	1	2.33								
変形性関節症					1	(1.3)	1	2.33								
脊椎痛	1	(1.5)	1	2.65												
腱鞘炎	1	(1.5)	1	2.65												

23JAN20:15:58:07 LP0162-1325 t 300020 ae soc pt.doc
Continued...

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 300250: AEs by SOC and preferred term, maintenance treatment period: maintenance safety analysis set

	Week 16 Tralokinumab responders								Week 16 Placebo responders			
	Tralokinumab Q2W (n=68)				Tralokinumab Q4W (n=76)				Placebo (n=35)				Placebo (n=29)			
System Organ Class (SOC) Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	(16.2)	12	31.75	5	(6.6)	8	18.61	3	(8.6)	3	16.52	2	(6.9)	2	14.21
咳嗽	3	(4.4)	3	7.94	3	(3.9)	4	9.30	1	(2.9)	1	5.51				
喘息	4	(5.9)	4	10.58	1	(1.3)	2	4.65					1	(3.4)	1	7.10
口腔咽頭痛	1	(1.5)	1	2.65					2	(5.7)	2	11.01				
鼻出血	2	(2.9)	2	5.29												
アレルギー性咳嗽	1	(1.5)	1	2.65												
肺気腫					1	(1.3)	1	2.33								
自然気胸					1	(1.3)	1	2.33								
呼吸窮迫													1	(3.4)	1	7.10
鼻漏	1	(1.5)	1	2.65												

23JAN20:15:58:07 LP0162-1325 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 300250: AEs by SOC and preferred term, maintenance treatment period: maintenance safety analysis set

	Week 16 Tralokinumab responders										Week 16 Placebo responders			
	Tralokinumab Q2W (n=68)				Tralokinumab Q4W (n=76)				Placebo (n=35)				Placebo (n=29)			
System Organ Class (SOC) Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
胃腸障害	7	(10.3)	9	23.81	9	(11.8)	10	23.26					2	(6.9)	3	21.31
下痢	2	(2.9)	3	7.94	3	(3.9)	3	6.98								
齲歯	1	(1.5)	1	2.65	2	(2.6)	2	4.65								
歯痛	2	(2.9)	2	5.29												
腹痛													1	(3.4)	1	7.10
上腹部痛					1	(1.3)	1	2.33								
潰瘍性大腸炎													1	(3.4)	1	7.10
便秘					1	(1.3)	1	2.33								
腸憩室					1	(1.3)	1	2.33								
鼓腸					1	(1.3)	1	2.33								
食中毒	1	(1.5)	1	2.65												
胃食道逆流性疾患													1	(3.4)	1	7.10
歯肉嚢胞	1	(1.5)	1	2.65												
口腔嚢胞	1	(1.5)	1	2.65												
直腸出血					1	(1.3)	1	2.33								

23JAN20:15:58:07 LP0162-1325 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 300250: AEs by SOC and preferred term, maintenance treatment period: maintenance safety analysis set

	Week 16 Tralokinumab responders								Week 16 Placebo responders			
	Tralokinumab Q2W (n=68)				Tralokinumab Q4W (n=76)				Placebo (n=35)				Placebo (n=29)			
System Organ Class (SOC) Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
神経系障害	8	(11.8)	14	37.04	4	(5.3)	6	13.96	4	(11.4)	7	38.54	1	(3.4)	1	7.10
頭痛	6	(8.8)	12	31.75	2	(2.6)	2	4.65	3	(8.6)	6	33.03				
灼熱感	1	(1.5)	1	2.65	1	(1.3)	1	2.33								
片頭痛					1	(1.3)	1	2.33	1	(2.9)	1	5.51				
浮動性めまい					1	(1.3)	1	2.33								
異常感覚	1	(1.5)	1	2.65												
失神					1	(1.3)	1	2.33								
振戦													1	(3.4)	1	7.10
眼障害	5	(7.4)	7	18.52	1	(1.3)	2	4.65	2	(5.7)	2	11.01				
アレルギー性結膜炎	3	(4.4)	3	7.94	1	(1.3)	1	2.33	2	(5.7)	2	11.01				
アトピー性角結膜炎	2	(2.9)	2	5.29												
円錐角膜	1	(1.5)	1	2.65												
潰瘍性角膜炎	1	(1.5)	1	2.65												

23JAN20:15:58:07 LP0162-1325 t 300020 ae soc pt.doc
Continued...

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 300250: AEs by SOC and preferred term, maintenance treatment period: maintenance safety analysis set

	Week 16 Tralokinumab responders										Week 16 Placebo responders			
	Tralokinumab Q2W (n=68)				Tralokinumab Q4W (n=76)				Placebo (n=35)				Placebo (n=29)			
System Organ Class (SOC) Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
硝子体剥離					1	(1.3)	1	2.33								
臨床検査	2	(2.9)	2	5.29	1	(1.3)	1	2.33	2	(5.7)	2	11.01	2	(6.9)	2	14.21
肝機能検査値上昇									2	(5.7)	2	11.01				
リンパ球数減少	1	(1.5)	1	2.65									1	(3.4)	1	7.10
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.5)	1	2.65												
肝酵素上昇													1	(3.4)	1	7.10
ブドウ球菌検査陽性					1	(1.3)	1	2.33								
血液およびリンパ系障害	3	(4.4)	3	7.94	1	(1.3)	1	2.33					1	(3.4)	1	7.10
白血球減少症	1	(1.5)	1	2.65	1	(1.3)	1	2.33								
好酸球増加症	1	(1.5)	1	2.65												

23JAN20:15:58:07 LP0162-1325 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 300250: AEs by SOC and preferred term, maintenance treatment period: maintenance safety analysis set

	Week 16 Tralokinumab responders								Week 16 Placebo responders			
	Tralokinumab Q2W (n=68)				Tralokinumab Q4W (n=76)				Placebo (n=35)				Placebo (n=29)			
System Organ Class (SOC) Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
鉄欠乏性貧血													1	(3.4)	1	7.10
リンパ節症	1	(1.5)	1	2.65												
免疫系障害	2	(2.9)	5	13.23	1	(1.3)	1	2.33	1	(2.9)	1	5.51	1	(3.4)	1	7.10
季節性アレルギー	2	(2.9)	3	7.94					1	(2.9)	1	5.51	1	(3.4)	1	7.10
過敏症	1	(1.5)	2	5.29												
ダニアレルギー					1	(1.3)	1	2.33								
精神障害	2	(2.9)	3	7.94	1	(1.3)	1	2.33	2	(5.7)	2	11.01				
うつ病	1	(1.5)	1	2.65	1	(1.3)	1	2.33	1	(2.9)	1	5.51				
不眠症	2	(2.9)	2	5.29												
不安									1	(2.9)	1	5.51				
腎および尿路障害	1	(1.5)	1	2.65	2	(2.6)	2	4.65	1	(2.9)	1	5.51	1	(3.4)	3	21.31
腎結石症	1	(1.5)	1	2.65					1	(2.9)	1	5.51	1	(3.4)	2	14.21

23JAN20:15:58:07 LP0162-1325 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 300250: AEs by SOC and preferred term, maintenance treatment period: maintenance safety analysis set

	Week 16 Tralokinumab responders										Week 16 Placebo responders			
	Tralokinumab Q2W (n=68)				Tralokinumab Q4W (n=76)				Placebo (n=35)				Placebo (n=29)			
System Organ Class (SOC) Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
腎仙痛					1	(1.3)	1	2.33					1	(3.4)	1	7.10
血尿					1	(1.3)	1	2.33								
心臓障害	1	(1.5)	2	5.29	2	(2.6)	2	4.65								
狭心症					1	(1.3)	1	2.33								
右脚ブロック					1	(1.3)	1	2.33								
動悸	1	(1.5)	1	2.65												
発作性頻脈	1	(1.5)	1	2.65												
代謝および栄養障害					1	(1.3)	1	2.33	1	(2.9)	1	5.51	1	(3.4)	1	7.10
高脂血症													1	(3.4)	1	7.10
高尿酸血症					1	(1.3)	1	2.33								
多飲症									1	(2.9)	1	5.51				
血管障害	1	(1.5)	1	2.65	2	(2.6)	2	4.65								

23JAN20:15:58:07 LP0162-1325 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID:LP0162-1325
Clinical Trial Report v [1.0, Final]

Table 300250: AEs by SOC and preferred term, maintenance treatment period: maintenance safety analysis set

	Week 16 Tralokinumab responders								Week 16 Placebo responders			
	Tralokinumab Q2W (n=68)				Tralokinumab Q4W (n=76)				Placebo (n=35)				Placebo (n=29)			
System Organ Class (SOC) Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
高血圧	1	(1.5)	1	2.65	2	(2.6)	2	4.65								
肝胆道系障害	1	(1.5)	1	2.65												
胆道仙痛	1	(1.5)	1	2.65												

23JAN20:15:58:07 LP0162-1325 t_300020_ae_soc_pt.doc

AEs collected during the exposure time in the maintenance treatment period are shown. Classification according to MedDRA 20.0.
Q2W: every 2 weeks, Q4W: every 4 weeks, 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 exposure multiplied by 100).