1.9 LP0162-1326 試験（評価資料）

[M5.3.5.1 LP0162-1326 ECZTRA 2 Synopsis]

1.9.1 概要

表 9 概要（LP0162-1326 試験［ECZTRA 2］）

治験実施計画書識別コード：LP0162-1326

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 2（ECZema TRAlokinumab trial no. 2）
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

Eric Simpson（MD，MCR）は署名責任を有する治験責任医師に指名された。
本治験は 9 か国（オーストラリア，カナダ，デンマーク，イタリア，韓国，米国，ポーランド，ロシア，および英国）で実施された。108 施設で被験者がスクリーニングを受け，そのうちの 107 施設で被験者が無作為化された。

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 6 月 29 日
最後の被験者の最終来院日：2019 年 8 月 14 日
データロックポイント：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

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状況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 の治療にトラロキヌマブを 52 週間使用した場合の，安全性および忍容性を評価する。

治験実施計画書識別コード：LP0162-1326

略語：AD = アトピー性皮膚炎，HRQoL = 健康に関連する生活の質

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，国際共同多施設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治験薬を投与しない追跡調査期間も含まれた（Week 52～66）。長期延長試験（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。無作為化は地域（アジア，オーストラリア，欧州，または北米）と疾患の重症度（医師による包括的な評価［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，地域（アジア，オーストラリア，欧州，または北米）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，以下の維持投与レジメンのいずれかに 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の 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。

予定被験者数および解析被験者数

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。794 例の被験者が無作為化され，792 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。

治験実施計画書識別コード：LP0162-1326

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）に定義されるアトピー性皮膚炎（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 または外用カルシニューリン阻害剤による治療。
- 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：

皮下注射用 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]

プラセボ：

皮下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]

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：

- 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

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

治験実施計画書識別コード：LP0162-1326

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：

- 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）

[a]本治験には，本概要では言及しない補足的な目的，「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。

略語：AD = アトピー性皮膚炎，AE = 有害事象，DLQI = 皮膚の状態に関するアンケート，EASI = 湿疹面積・重症度指数，EASI-75 = 75%以上の EASI スコア低下，HRQoL = 健康に関連する生活の質，IGA = 医師による包括的な評価，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スコア

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 投与の完全な中止を包含する 3 つの estimnd 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，地域（アジア，オーストラリア，欧州，または北米）とベースラインの疾患の重症度（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スコア（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について記載したように解析した。

ベースラインから Week 16 までの皮膚の状態に関するアンケート（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。

治験実施計画書識別コード：LP0162-1326

- 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 EASI-75）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。

結果の概要

治験対象集団

初期投与期間：被験者 794 例が 3:1 の比率で，トラロキヌマブ Q2W 投与群（593 例）とプラセボ投与群（201 例）に無作為に割り付けられた。トラロキヌマブ投与群の被験者 2 例には投与は行われなかった。

合計でトラロキヌマブ Q2W 投与群の 558 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 36.7 歳，平均体重 76.1 kg，59.6%が男性）。ベースライン時，AD が BSA に占める割合の平均値は 52.7%，AD の平均発症年齢は 8.6 歳，AD の罹患歴は 28.1 年であった。被験者の 51.0%は IGA 3（中等症），48.7%は IGA 4（重症）であった。平均 EASI スコアは 32.2，平均 SCORAD スコアは 70.1，平均 DLQI スコアは 17.7，およびそう痒 NRS の日内最高値（週平均）の平均値は 7.9 であった。

投与の遵守率は高く，初期投与期間にはほとんどの被験者（トラロキヌマブ Q2W 投与群の 92.7%とプラセボ投与群の 83.5%）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 Q2W 投与を受け Week 16 にクリニカルレスポンスを達成した被験者 227 例が，(2:2:1 の比率で）維持投与に再度無作為に割り付けられた（91 例はトラロキヌマブ Q2W に，90 例はトラロキヌマブ Q4W に，46 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被験者 31 例は，Week 16 でクリニカルレスポンスが認められたため，維持投与期間において引き続きプラセボの Q2W 投与を受けた。

維持投与期間の 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。

非盲検投与：初期投与期間を終えた被験者 471 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 89 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 81.7%が IMP の全ての投与を受けた。

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 の成人被験者の治療におけるトラロキヌマブ単剤投与の有効性は，本試験である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。

- IGA 0/1 については，Week 16 での投与群間の差は 11.1%（$p < 0.001$）であり，レスポンダーはトラロキヌマブ投与群では 22.2%，プラセボ投与群では 10.9%であった（主要な estimand の主要解析）。三次 estimand（「Treatment policy」）の解析では，主要な estimand（「Composite」）の解析と同様の結論が得られた。二次 estimand（「Hypothetical」）の解析では，これらの解析より脆弱ではあるものの，同様に良好な投与群間の差が観察された。
- EASI-75 については，Week 16 での投与群間の差は 21.6%（$p < 0.001$）であり，レスポンダーはトラロキヌマブ投与群では 33.2%，プラセボ投与群では 11.4%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では，主要な estimand の主要解析と同様の結論が得られた。

治験実施計画書識別コード：LP0162-1326

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。

- Week 16 での投与群間の差は 15.6%（$p < 0.001$）であり，トラロキヌマブ投与群のレスポンダーは 25.0%，プラセボ投与群のレスポンダーは 9.5%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方がプラセボ投与群と比べて有意に大きかった。

- SCORAD については，Week 16 での投与群間の差は−14.0（$p < 0.001$）であり，調整済み平均変化はトラロキヌマブ投与群では−28.1，プラセボ投与群では−14.0 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−3.9（$p < 0.001$）であり，調整済み平均変化はトラロキヌマブ投与群では−8.8，プラセボ投与群では−4.9 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 IGA 0/1 を救援療法なしに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（59.3%，$p = 0.004$）およびトラロキヌマブ Q4W（44.9%，$p = 0.084$）の方がプラセボ（25.0%）と比べて高かった。
- Week16 に EASI-75 を救援療法なしに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（55.8%，$p < 0.001$）およびトラロキヌマブ Q4W（51.4%）の方がプラセボ（21.4%）と比べて高かった。

維持投与の評価項目の階層的検定では，Week 52 で IGA 0/1 および EASI-75 のレスポンスを維持していた被験者の割合がプラセボ投与群と比べて統計学的に有意に高かったのは，トラロキヌマブ Q2W 投与群のみであった。

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-75 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 471 例のうちの 22.5%が IGA 0/1 を，42.3%が EASI-75 を達成した。移行の時点でトラロキヌマブの未投与の被験者の方が反応率が高かったが，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 の被験者に 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：

治験実施計画書識別コード：LP0162-1326

- 有害事象の全体の発現頻度と 100 人年あたりの発現率
  初期投与期間では，AE が報告された被験者の全体的な発現頻度および AE の 100 人年あたりの発現率は，トラロキヌマブ Q2W（61.5%，563.59 件/100 人年）の方がプラセボ（66.0%，711.48 件/100 人年）と比べて低かった。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（445.39 件/100 人年）は，初期投与期間でのトラロキヌマブ Q2W 投与（563.59 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（445.39 件/100 人年）およびプラセボ（493.34 件/100 人年）の方がトラロキヌマブ Q4W（344.88 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，238.60 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 393.05 件/100 人年であり，初期投与期間でのトラロキヌマブ Q2W による AE の 100 人年あたりの発現率（563.59 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「上気道感染」と「ウイルス性上気道感染」であり，「ウイルス性上気道感染のほとんどは「風邪」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」であり，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）」であった。「ウイルス性上気道感染」の発現頻度と 100 人年あたりの発現率は投与群間で同程度であり，「上気道感染」の発現頻度はトラロキヌマブ Q2W の方がプラセボと比べてやや高かった。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 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
  トラロキヌマブの初回投与後 459 日かつ最終投与後 108 日に，「遠隔転移を伴う扁平上皮癌」と診断された被験者 1 例の死亡が報告された。この被験者は，トラロキヌマブ投与開始から 334 日後に本治験を中止していた。被験者はトラロキヌマブの初回投与後 677 日に死亡した。
- 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重篤な有害事象（SAE）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ず，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，その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。非盲検投与中の「アナフィラキシー反応」2 件を除く全ての SAE は，各投与群において個々の SOC の単一の事象として報告された。「アナフィラキシー反応」のうちの 1 件は直近の食物摂取，もう 1 件は左頸部のハチ刺傷が原因であり，ともに IMP との関連はないと判断された。初期投与期間には 16 件の SAE が報告された（トラロキヌマブ Q2W：1.7%，5.65 件/100 人年；プラセボ：2.5%，10.46 件/100 人年）。維持投与期間には 3 件の SAE が，いずれもトラロキヌマブ Q4W 投与群で報告され，その 100 人年あたりの発現率は 6.72 件/100 人年であった。非盲検投与を受けた被験者には 18 件の SAE が報告され，その 100 人年あたりの発現率は 5.71 件/100 人年であった。
- IMP の投与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。

治験実施計画書識別コード：LP0162-1326

- 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，「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。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（3.5%，13.57 件/100 人年）の方がプラセボ（11.0%，47.08 件/100 人年）と比べて低かった。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 100 人年あたりの発現率は，初期投与期間にトラロキヌマブ Q2W で報告された 100 人年あたりの発現率と比べて低かった。
- ヘルペス性湿疹：全体として，本治験における「ヘルペス性湿疹」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 6 件，プラセボ投与を受けた被験者で 6 件）。多くの事象は非重篤かつ軽度また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，全ての事象が回復または軽快した。
  初期投与期間では，「ヘルペス性湿疹」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 件，0.3%，1.13 件/100 人年）の方がプラセボ（5 件，2.5%，8.72 件/100 人年）と比べて低かった。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「ヘルペス性湿疹」の 100 人年あたりの発現率が増加する徴候は認められなかった。
- 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，主として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（5.2%，20.35 件/100 人年）の方がプラセボ（2.5%，10.46 件/100 人年）と比べて高かった。維持投与期間におけるトラロキヌマブ Q2W による「結膜炎」の 100 人年あたりの発現率（23.44 件/100 人年）は，初期投与期間でのトラロキヌマブ Q2W と同程度であった。非盲検投与を受けた被験者における「結膜炎」の 100 人年あたりの発現率（12.36 件/100 人年）は，初期投与期間でのトラロキヌマブ 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 4 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，全事象が回復した。
  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（トラロキヌマブの投与を受けた被験者で 5 件，プラセボ投与を受けた被験者で 1 件）。多くの事象は非重篤かつ中等度であり，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 件は無作為化後に診断され，いずれも重篤と報告された。これらの事象は，初期投与期間にトラロキヌマブ Q2W 投与群で報告された「血管肉腫」と，トラロキヌマブ Q4W 投与群で報告された「乳頭様甲状腺癌」であった。さらに，被験者 1 例が治験中止後に「遠隔転移を伴う扁平上皮癌」と診断され，この事象の転帰は「致死的」であった。

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 8 件の妊娠が報告された。8 例の被験者のうち 6 例は健康児を出産した一方，残りの 2 例は外科的処置による妊娠の中止を選択した。

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。

治験実施計画書識別コード：LP0162-1326

- 好酸球数の基準範囲は 0～0.5x10^9/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：0.676×10^9/L；プラセボ：0.793×10^9/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 0.851×10^9/L，プラセボ投与群では 0.662×10^9/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，全ての投与群で基準範囲内であった（トラロキヌマブ Q2W，トラロキヌマブ Q4W およびプラセボでそれぞれ 0.492×10^9/L，0.442×10^9/L，および 0.273×10^9/L）。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 x 10^9/L［中等度］および>5.0 x 10^9/L［重度］と定義）の 100 人年あたりの発現率は，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 および>5.0×10^9/L 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 が発現した被験者数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 6 例［1.0%］に 6 件，プラセボ投与群では被験者 1 例［0.5%］に 1 件）。これらの 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 Week 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 7 件）。本治験で報告された好酸球増加症の AE はいずれも非重篤かつ軽度または中等度であり，大部分の事象は回復または軽快した。IMP の投与中止および／または治験中止に至った事象はなかった。

抗薬物抗体

- 大部分の被験者には，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，初期投与期間中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

本試験である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，プラセボ対する優越性が示された。
- 同様に，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 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おいても、Week 52 で，トラロキヌマブの効果が長期的に維持された。Week 52 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かった。
- 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

1.9.2 安全性の評価

1.9.2.1 有害事象

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

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, 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=592) N (%)	E	R	Placebo (n=200) N (%)	E	R
All AEs	364 (61.5)	997	563.59	132 (66.0)	408	711.48
Treatment comparison, p-value	0.0346					
感染症および寄生虫症	186 (31.4)	264	149.24	75 (37.5)	119	207.52
上気道感染	59 (10.0)	65	36.74	17 (8.5)	17	29.65
ウイルス性上気道感染	49 (8.3)	52	29.39	17 (8.5)	19	33.13
結膜炎	18 (3.0)	21	11.87	3 (1.5)	3	5.23
皮膚感染	12 (2.0)	13	7.35	11 (5.5)	11	19.18
感染性皮膚炎	5 (0.8)	5	2.83	5 (2.5)	7	12.21
単純ヘルペス	8 (1.4)	10	5.65	2 (1.0)	2	3.49
胃腸炎	8 (1.4)	8	4.52	3 (1.5)	3	5.23
毛包炎	6 (1.0)	6	3.39	2 (1.0)	2	3.49
ヘルペス性状湿疹	2 (0.3)	2	1.13	5 (2.5)	5	8.72
ウイルス性胃腸炎	4 (0.7)	4	2.26	3 (1.5)	3	5.23
膿痂疹	3 (0.5)	5	2.83	2 (1.0)	2	3.49
インフルエンザ	3 (0.5)	3	1.70	4 (2.0)	4	6.98
口腔ヘルペス	3 (0.5)	3	1.70	4 (2.0)	4	6.98
尿路感染	6 (1.0)	6	3.39	1 (0.5)	1	1.74

31JAN20:09:10:05 LP0162-1326 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

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

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=592) N (%)	E	R	Placebo (n=200) N (%)	E	R
鼻炎	3 (0.5)	4	2.26	1 (0.5)	2	3.49
帯状疱疹	4 (0.7)	4	2.26	1 (0.5)	1	1.74
鼻咽頭炎	4 (0.7)	4	2.26	1 (0.5)	1	1.74
レンサ球菌性咽頭炎	4 (0.7)	4	2.26	1 (0.5)	1	1.74
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.2)	2	1.13	2 (1.0)	3	5.23
咽頭炎	4 (0.7)	4	2.26			
皮膚細菌感染	1 (0.2)	1	0.57	3 (1.5)	3	5.23
蜂巣炎	1 (0.2)	1	0.57	2 (1.0)	2	3.49
細菌性結膜炎	2 (0.3)	2	1.13	1 (0.5)	1	1.74
喉頭炎				3 (1.5)	3	5.23
下気道感染	2 (0.3)	2	1.13	1 (0.5)	1	1.74
中耳炎	1 (0.2)	1	0.57	2 (1.0)	2	3.49
ウイルス感染	2 (0.3)	3	1.70			
カンジダ感染				1 (0.5)	2	3.49
眼瞼感染	1 (0.2)	1	0.57	1 (0.5)	1	1.74
せつ	2 (0.3)	2	1.13			
歯肉炎	2 (0.3)	2	1.13			
伝染性軟属腫	2 (0.3)	2	1.13			
毛巣嚢胞				1 (0.5)	2	3.49
膿皮症	1 (0.2)	2	1.13			

31JAN20:09:10:05 LP0162-1326 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

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

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=592) N (%)	E	R	Placebo (n=200) N (%)	E	R
副鼻腔炎	2 (0.3)	2	1.13			
歯感染				2 (1.0)	2	3.49
膣感染	1 (0.2)	1	0.57	1 (0.5)	1	1.74
急性副鼻腔炎	1 (0.2)	1	0.57			
異型肺炎	1 (0.2)	1	0.57			
水疱性膿痂疹				1 (0.5)	1	1.74
よう				1 (0.5)	1	1.74
クラミジア感染	1 (0.2)	1	0.57			
耳感染				1 (0.5)	1	1.74
真菌性耳感染				1 (0.5)	1	1.74
精巣上体炎	1 (0.2)	1	0.57			
クリプトスポリジウム性胃腸炎	1 (0.2)	1	0.57			
ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.2)	1	0.57			
陰部ヘルペス				1 (0.5)	1	1.74
淋疾	1 (0.2)	1	0.57			
鼠径部膿瘍				1 (0.5)	1	1.74
ヘリコバクター感染	1 (0.2)	1	0.57			
ヘルペス性皮膚炎				1 (0.5)	1	1.74
麦粒腫	1 (0.2)	1	0.57			
ウイルス性角膜炎				1 (0.5)	1	1.74

31JAN20:09:10:05 LP0162-1326 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

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

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=592) N (%)	E	R	Placebo (n=200) N (%)	E	R
リンパ管炎	1 (0.2)	1	0.57			
口腔カンジダ症	1 (0.2)	1	0.57			
外耳炎	1 (0.2)	1	0.57			
爪囲炎	1 (0.2)	1	0.57			
肺炎	1 (0.2)	1	0.57			
扁桃炎	1 (0.2)	1	0.57			
歯膿瘍	1 (0.2)	1	0.57			
外陰腟真菌感染	1 (0.2)	1	0.57			
皮膚および皮下組織障害	136 (23.0)	199	112.49	79 (39.5)	122	212.75
アトピー性皮膚炎	98 (16.6)	132	74.62	67 (33.5)	97	169.15
そう痒症	12 (2.0)	13	7.35	5 (2.5)	5	8.72
蕁麻疹	5 (0.8)	7	3.96	2 (1.0)	3	5.23
脱毛症	5 (0.8)	5	2.83	3 (1.5)	3	5.23
皮膚疼痛	5 (0.8)	5	2.83			
円形脱毛症	2 (0.3)	2	1.13	2 (1.0)	2	3.49
接触皮膚炎	3 (0.5)	3	1.70	1 (0.5)	1	1.74
光線角化症	2 (0.3)	2	1.13	1 (0.5)	1	1.74
皮膚炎	2 (0.3)	2	1.13	1 (0.5)	1	1.74
多汗症	3 (0.5)	3	1.70			

31JAN20:09:10:05 LP0162-1326 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

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

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=592) N (%)	E	R	Placebo (n=200) N (%)	E	R
神経皮膚炎	3 (0.5)	3	1.70			
ざ瘡	2 (0.3)	2	1.13			
血管浮腫	1 (0.2)	2	1.13			
皮膚乾燥	1 (0.2)	2	1.13			
寝汗				2 (1.0)	2	3.49
丘疹	1 (0.2)	1	0.57	1 (0.5)	1	1.74
水疱				1 (0.5)	1	1.74
皮膚嚢腫	1 (0.2)	1	0.57			
水疱性皮膚炎				1 (0.5)	1	1.74
剥脱性皮膚炎	1 (0.2)	1	0.57			
薬疹				1 (0.5)	1	1.74
貨幣状湿疹	1 (0.2)	1	0.57			
紅斑				1 (0.5)	1	1.74
毛髪成長異常				1 (0.5)	1	1.74
爪変色	1 (0.2)	1	0.57			
光線過敏性反応	1 (0.2)	1	0.57			
痒疹	1 (0.2)	1	0.57			
紅斑性皮疹	1 (0.2)	1	0.57			
斑状丘疹状皮疹				1 (0.5)	1	1.74
脂漏性皮膚炎	1 (0.2)	1	0.57			

31JAN20:09:10:05 LP0162-1326 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

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

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=592) N (%)	E	R	Placebo (n=200) N (%)	E	R
皮膚灼熱感	1 (0.2)	1	0.57			
皮膚変色	1 (0.2)	1	0.57			
皮膚障害	1 (0.2)	1	0.57			
皮膚剥脱	1 (0.2)	1	0.57			
皮膚色素過剰	1 (0.2)	1	0.57			
裂毛	1 (0.2)	1	0.57			
コリン性蕁麻疹	1 (0.2)	1	0.57			
一般・全身障害および投与部位の状態	68 (11.5)	146	82.53	22 (11.0)	43	74.98
注射部位疼痛	25 (4.2)	53	29.96	8 (4.0)	17	29.65
注射部位反応	15 (2.5)	26	14.70	2 (1.0)	7	12.21
注射部位出血	5 (0.8)	11	6.22	2 (1.0)	4	6.98
疲労	5 (0.8)	6	3.39	3 (1.5)	3	5.23
注射部位腫脹	7 (1.2)	9	5.09			
注射部位紅斑	7 (1.2)	8	4.52			
発熱	3 (0.5)	3	1.70	4 (2.0)	4	6.98
注射部位そう痒感	2 (0.3)	4	2.26	1 (0.5)	1	1.74
インフルエンザ様疾患	3 (0.5)	3	1.70	1 (0.5)	1	1.74
注射部位内出血	4 (0.7)	4	2.26			
末梢性浮腫	3 (0.5)	3	1.70	1 (0.5)	1	1.74

31JAN20:09:10:05 LP0162-1326 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

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

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=592) N (%)	E	R	Placebo (n=200) N (%)	E	R
胸痛	2 (0.3)	2	1.13	1 (0.5)	1	1.74
悪寒	2 (0.3)	2	1.13			
注射部位過敏反応	1 (0.2)	2	1.13			
注射部位硬結	2 (0.3)	2	1.13			
注射部位腫瘤	2 (0.3)	2	1.13			
倦怠感				2 (1.0)	2	3.49
疼痛	1 (0.2)	1	0.57	1 (0.5)	1	1.74
顔面浮腫				1 (0.5)	1	1.74
異物反応	1 (0.2)	1	0.57			
肉芽腫	1 (0.2)	1	0.57			
注射部位浮腫	1 (0.2)	1	0.57			
小結節	1 (0.2)	1	0.57			
温度変化不耐症	1 (0.2)	1	0.57			
神経系障害	42 (7.1)	53	29.96	11 (5.5)	16	27.90
頭痛	16 (2.7)	20	11.31	6 (3.0)	7	12.21
浮動性めまい	5 (0.8)	6	3.39	2 (1.0)	3	5.23
片頭痛	4 (0.7)	7	3.96	1 (0.5)	1	1.74
感覚鈍麻	6 (1.0)	6	3.39			
錯感覚	4 (0.7)	4	2.26	1 (0.5)	1	1.74

31JAN20:09:10:05 LP0162-1326 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

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

	Tralokinumab Q2W (n=592)			Placebo (n=200)		
System Organ Class (SOC) Preferred term	N (%)	E	R	N (%)	E	R
失神	4 (0.7)	5	2.83			
手根管症候群	1 (0.2)	1	0.57	1 (0.5)	1	1.74
嗜眠	1 (0.2)	1	0.57	1 (0.5)	1	1.74
灼熱感	1 (0.2)	1	0.57			
片麻痺性片頭痛				1 (0.5)	1	1.74
神経圧迫	1 (0.2)	1	0.57			
失神寸前の状態	1 (0.2)	1	0.57			
傾眠				1 (0.5)	1	1.74
胃腸障害	38 (6.4)	47	26.57	14 (7.0)	17	29.65
下痢	9 (1.5)	9	5.09	3 (1.5)	3	5.23
悪心	6 (1.0)	7	3.96	3 (1.5)	4	6.98
腹痛	6 (1.0)	6	3.39	2 (1.0)	2	3.49
便秘	4 (0.7)	4	2.26			
過敏性腸症候群	1 (0.2)	1	0.57	1 (0.5)	2	3.49
歯痛	1 (0.2)	1	0.57	2 (1.0)	2	3.49
嘔吐	3 (0.5)	3	1.70			
腹部不快感	1 (0.2)	1	0.57	1 (0.5)	1	1.74
消化不良	2 (0.3)	2	1.13			
口の錯感覚	2 (0.3)	2	1.13			

31JAN20:09:10:05 LP0162-1326 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

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

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=592) N (%)	E	R	Placebo (n=200) N (%)	E	R
下腹部痛	1 (0.2)	1	0.57			
上腹部痛	1 (0.2)	1	0.57			
肛門そう痒症	1 (0.2)	1	0.57			
アフタ性潰瘍				1 (0.5)	1	1.74
潰瘍性大腸炎	1 (0.2)	1	0.57			
齲歯	1 (0.2)	1	0.57			
十二指腸潰瘍	1 (0.2)	1	0.57			
排便回数増加	1 (0.2)	1	0.57			
胃食道逆流性疾患	1 (0.2)	1	0.57			
歯肉出血				1 (0.5)	1	1.74
鼠径ヘルニア	1 (0.2)	1	0.57			
口唇浮腫	1 (0.2)	1	0.57			
口腔内潰瘍形成	1 (0.2)	1	0.57			
埋伏歯				1 (0.5)	1	1.74
筋骨格系および結合組織障害	35 (5.9)	43	24.31	13 (6.5)	16	27.90
関節痛	9 (1.5)	11	6.22	3 (1.5)	3	5.23
滑液包炎	5 (0.8)	5	2.83	3 (1.5)	3	5.23
背部痛	5 (0.8)	5	2.83	1 (0.5)	1	1.74
筋骨格痛	3 (0.5)	5	2.83	1 (0.5)	1	1.74

31JAN20:09:10:05 LP0162-1326 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

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

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=592) N (%)	E	R	Placebo (n=200) N (%)	E	R
関節腫脹	1 (0.2)	1	0.57	2 (1.0)	3	5.23
筋骨格硬直	1 (0.2)	1	0.57	1 (0.5)	2	3.49
足底筋膜炎	1 (0.2)	1	0.57	2 (1.0)	2	3.49
筋痙縮	1 (0.2)	2	1.13			
四肢痛	2 (0.3)	2	1.13			
関節炎	1 (0.2)	1	0.57			
線維筋痛	1 (0.2)	1	0.57			
関節硬直	1 (0.2)	1	0.57			
筋力低下				1 (0.5)	1	1.74
筋肉痛	1 (0.2)	1	0.57			
骨溶解	1 (0.2)	1	0.57			
関節周囲炎	1 (0.2)	1	0.57			
脊椎痛	1 (0.2)	1	0.57			
腱痛	1 (0.2)	1	0.57			
腱炎	1 (0.2)	1	0.57			
斜頸	1 (0.2)	1	0.57			
眼障害	37 (6.3)	45	25.44	5 (2.5)	8	13.95
アレルギー性結膜炎	12 (2.0)	13	7.35	2 (1.0)	2	3.49
眼瞼炎	7 (1.2)	7	3.96			

31JAN20:09:10:05 LP0162-1326 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

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

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=592) N (%)	E	R	Placebo (n=200) N (%)	E	R
眼乾燥	3 (0.5)	3	1.70	1 (0.5)	1	1.74
流涙増加	4 (0.7)	4	2.26			
眼瞼外反	2 (0.3)	2	1.13	1 (0.5)	1	1.74
角膜炎	3 (0.5)	3	1.70			
嚢下白内障				1 (0.5)	2	3.49
羞明	2 (0.3)	2	1.13			
霧視	2 (0.3)	2	1.13			
眼球乾燥症	1 (0.2)	1	0.57	1 (0.5)	1	1.74
白内障	1 (0.2)	1	0.57			
霰粒腫	1 (0.2)	1	0.57			
眼瞼湿疹	1 (0.2)	1	0.57			
眼刺激	1 (0.2)	1	0.57			
眼そう痒症	1 (0.2)	1	0.57			
円錐角膜	1 (0.2)	1	0.57			
近視	1 (0.2)	1	0.57			
潰瘍性角膜炎	1 (0.2)	1	0.57			
硝子体浮遊物				1 (0.5)	1	1.74
呼吸器、胸郭および縦隔障害	31 (5.2)	41	23.18	9 (4.5)	9	15.69
喘息	6 (1.0)	13	7.35	5 (2.5)	5	8.72

31JAN20:09:10:05 LP0162-1326 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

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

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=592) N (%)	E	R	Placebo (n=200) N (%)	E	R
咳嗽	8 (1.4)	8	4.52	1 (0.5)	1	1.74
口腔咽頭痛	6 (1.0)	6	3.39	2 (1.0)	2	3.49
鼻漏	3 (0.5)	3	1.70			
呼吸困難	1 (0.2)	1	0.57	1 (0.5)	1	1.74
副鼻腔うっ血	2 (0.3)	2	1.13			
息詰まり	1 (0.2)	1	0.57			
鼻出血	1 (0.2)	1	0.57			
縦隔腫瘤	1 (0.2)	1	0.57			
鼻閉	1 (0.2)	1	0.57			
湿性咳嗽	1 (0.2)	1	0.57			
肺塞栓症	1 (0.2)	1	0.57			
呼吸抑制	1 (0.2)	1	0.57			
喘息発作重積	1 (0.2)	1	0.57			
臨床検査	24 (4.1)	29	16.39	13 (6.5)	24	41.85
血中免疫グロブリンE増加	2 (0.3)	2	1.13	2 (1.0)	2	3.49
血中乳酸脱水素酵素増加				3 (1.5)	4	6.98
血中トリグリセリド増加	1 (0.2)	1	0.57	3 (1.5)	3	5.23
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.5)	3	1.70			
血中コレステロール増加	2 (0.3)	2	1.13	1 (0.5)	1	1.74

31JAN20:09:10:05 LP0162-1326 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

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

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=592) N (%)	E	R	Placebo (n=200) N (%)	E	R
血圧上昇	1 (0.2)	1	0.57	1 (0.5)	2	3.49
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.3)	2	1.13			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.3)	2	1.13			
血中ブドウ糖増加	1 (0.2)	1	0.57	1 (0.5)	1	1.74
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	0.57	1 (0.5)	1	1.74
低比重リポ蛋白増加	1 (0.2)	1	0.57	1 (0.5)	1	1.74
好中球数増加	1 (0.2)	1	0.57	1 (0.5)	1	1.74
白血球数増加	1 (0.2)	1	0.57	1 (0.5)	1	1.74
抱合ビリルビン増加				1 (0.5)	1	1.74
血中ビリルビン増加				1 (0.5)	1	1.74
血圧低下	1 (0.2)	1	0.57			
体温上昇	1 (0.2)	1	0.57			
尿中結晶陽性	1 (0.2)	1	0.57			
心音異常	1 (0.2)	1	0.57			
肝酵素上昇				1 (0.5)	1	1.74
検査				1 (0.5)	1	1.74
肝機能検査値上昇	1 (0.2)	1	0.57			
平均赤血球容積増加				1 (0.5)	1	1.74
好中球数減少	1 (0.2)	1	0.57			

31JAN20:09:10:05 LP0162-1326 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

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

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=592) N (%)	E	R	Placebo (n=200) N (%)	E	R
尿中蛋白陽性	1 (0.2)	1	0.57			
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.2)	1	0.57			
体重減少				1 (0.5)	1	1.74
体重増加				1 (0.5)	1	1.74
白血球数減少	1 (0.2)	1	0.57			
精神障害	23 (3.9)	26	14.70	4 (2.0)	4	6.98
不眠症	12 (2.0)	12	6.78	3 (1.5)	3	5.23
不安	4 (0.7)	4	2.26			
うつ病	4 (0.7)	4	2.26			
睡眠障害	2 (0.3)	2	1.13			
激越	1 (0.2)	1	0.57			
希死念慮を有するうつ病	1 (0.2)	1	0.57			
ギャンブル障害	1 (0.2)	1	0.57			
気分変化	1 (0.2)	1	0.57			
ニコチン依存				1 (0.5)	1	1.74
傷害、中毒および処置合併症	17 (2.9)	19	10.74	6 (3.0)	6	10.46
関節脱臼	3 (0.5)	3	1.70			
関節損傷	3 (0.5)	3	1.70			

31JAN20:09:10:05 LP0162-1326 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

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

	Tralokinumab Q2W (n=592)			Placebo (n=200)		
System Organ Class (SOC) Preferred term	N (%)	E	R	N (%)	E	R
挫傷	1 (0.2)	2	1.13			
手首関節骨折	1 (0.2)	1	0.57	1 (0.5)	1	1.74
足関節部骨折	1 (0.2)	1	0.57			
節足動物刺傷				1 (0.5)	1	1.74
耳部損傷	1 (0.2)	1	0.57			
擦過傷	1 (0.2)	1	0.57			
企図的過量投与	1 (0.2)	1	0.57			
裂傷	1 (0.2)	1	0.57			
処置による悪心	1 (0.2)	1	0.57			
処置による疼痛	1 (0.2)	1	0.57			
橈骨骨折				1 (0.5)	1	1.74
交通事故				1 (0.5)	1	1.74
瘢痕				1 (0.5)	1	1.74
皮膚擦過傷	1 (0.2)	1	0.57			
軟部組織損傷	1 (0.2)	1	0.57			
サンバーン				1 (0.5)	1	1.74
他の患者への薬剤誤投与	1 (0.2)	1	0.57			
血液およびリンパ系障害	15 (2.5)	19	10.74	5 (2.5)	5	8.72
リンパ節症	10 (1.7)	14	7.91	2 (1.0)	2	3.49

31JAN20:09:10:05 LP0162-1326 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

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

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=592) N (%)	E	R	Placebo (n=200) N (%)	E	R
好酸球増加症	4 (0.7)	4	2.26	1 (0.5)	1	1.74
白血球増加症	1 (0.2)	1	0.57			
白血球減少症				1 (0.5)	1	1.74
リンパ球減少症				1 (0.5)	1	1.74
免疫系障害	10 (1.7)	10	5.65	4 (2.0)	4	6.98
季節性アレルギー	6 (1.0)	6	3.39	3 (1.5)	3	5.23
食物アレルギー	1 (0.2)	1	0.57	1 (0.5)	1	1.74
アナフィラキシー反応	1 (0.2)	1	0.57			
過敏症	1 (0.2)	1	0.57			
香料過敏症	1 (0.2)	1	0.57			
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）	11 (1.9)	17	9.61	1 (0.5)	3	5.23
皮膚有棘細胞癌	4 (0.7)	8	4.52	1 (0.5)	3	5.23
皮膚乳頭腫	4 (0.7)	5	2.83			
血管肉腫	1 (0.2)	1	0.57			
基底細胞癌	1 (0.2)	1	0.57			
骨の良性新生物	1 (0.2)	1	0.57			
子宮平滑筋腫	1 (0.2)	1	0.57			

31JAN20:09:10:05 LP0162-1326 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

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

	Tralokinumab Q2W (n=592)			Placebo (n=200)		
System Organ Class (SOC) Preferred term	N (%)	E	R	N (%)	E	R
代謝および栄養障害	10 (1.7)	10	5.65	1 (0.5)	1	1.74
痛風	2 (0.3)	2	1.13			
高トリグリセリド血症	2 (0.3)	2	1.13			
食欲減退				1 (0.5)	1	1.74
高コレステロール血症	1 (0.2)	1	0.57			
高血糖	1 (0.2)	1	0.57			
高脂血症	1 (0.2)	1	0.57			
低カリウム血症	1 (0.2)	1	0.57			
2型糖尿病	1 (0.2)	1	0.57			
ビタミンD欠乏	1 (0.2)	1	0.57			
血管障害	8 (1.4)	8	4.52	3 (1.5)	3	5.23
高血圧	8 (1.4)	8	4.52	1 (0.5)	1	1.74
低血圧				1 (0.5)	1	1.74
静脈炎				1 (0.5)	1	1.74
生殖系および乳房障害	7 (1.2)	9	5.09	3 (1.5)	3	5.23
乳房腫瘤	1 (0.2)	1	0.57	1 (0.5)	1	1.74
希発月経	1 (0.2)	1	0.57	1 (0.5)	1	1.74

31JAN20:09:10:05 LP0162-1326 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

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

	Tralokinumab Q2W (n=592)			Placebo (n=200)		
System Organ Class (SOC) Preferred term	N (%)	E	R	N (%)	E	R
卵巣嚢胞	2 (0.3)	2	1.13			
無月経	1 (0.2)	1	0.57			
亀頭包皮炎	1 (0.2)	1	0.57			
女性化乳房	1 (0.2)	1	0.57			
不正子宮出血				1 (0.5)	1	1.74
乳頭痛	1 (0.2)	1	0.57			
子宮出血	1 (0.2)	1	0.57			
耳および迷路障害	3 (0.5)	3	1.70	2 (1.0)	2	3.49
耳鳴	1 (0.2)	1	0.57	1 (0.5)	1	1.74
後天性外耳変形				1 (0.5)	1	1.74
耳痛	1 (0.2)	1	0.57			
外耳痛	1 (0.2)	1	0.57			
腎および尿路障害	5 (0.8)	5	2.83			
血尿	2 (0.3)	2	1.13			
ケトン尿	1 (0.2)	1	0.57			
頻尿	1 (0.2)	1	0.57			
尿臭異常	1 (0.2)	1	0.57			

31JAN20:09:10:05 LP0162-1326 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

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

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=592) N (%)	E	R	Placebo (n=200) N (%)	E	R
肝胆道系障害	3 (0.5)	3	1.70	1 (0.5)	1	1.74
高ビリルビン血症	1 (0.2)	1	0.57			
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.2)	1	0.57			
非アルコール性脂肪肝				1 (0.5)	1	1.74
黄疸眼	1 (0.2)	1	0.57			
心臓障害	1 (0.2)	1	0.57	2 (1.0)	2	3.49
不整脈	1 (0.2)	1	0.57			
心膜炎				1 (0.5)	1	1.74
頻脈				1 (0.5)	1	1.74

31JAN20:09:10:05 LP0162-1326 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.