1.9.2.1.7　治験薬との因果関係が否定できない有害事象：全投与期間［Source: Table 7.66］

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

Table 7.66: Table 300520: Related AEs by SOC and preferred term, entire treatment period: safety analysis set

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=592) N	(%)	E	R	Tralokinumab Q4W (n=89) N	(%)	E	R	Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=558) N	(%)	E	R	Placebo (n=246) N	(%)	E	R
All AEs	164	(27.7)	419	187.20	19	(21.3)	36	80.62	154	(27.6)	433	137.25	75	(30.5)	176	190.27
感染症および寄生虫症	60	(10.1)	92	41.10	4	(4.5)	5	11.20	74	(13.3)	119	37.72	37	(15.0)	55	59.46
上気道感染	15	(2.5)	20	8.94	1	(1.1)	1	2.24	16	(2.9)	20	6.34	8	(3.3)	8	8.65
ウイルス性上気道感染	9	(1.5)	11	4.91					17	(3.0)	23	7.29	6	(2.4)	6	6.49
結膜炎	13	(2.2)	18	8.04					13	(2.3)	13	4.12	2	(0.8)	2	2.16
皮膚感染	7	(1.2)	8	3.57					6	(1.1)	8	2.54	8	(3.3)	8	8.65
単純ヘルペス	4	(0.7)	4	1.79					3	(0.5)	5	1.58	2	(0.8)	2	2.16
帯状疱疹	3	(0.5)	3	1.34					6	(1.1)	6	1.90	1	(0.4)	1	1.08
口腔ヘルペス	2	(0.3)	3	1.34					3	(0.5)	3	0.95	3	(1.2)	3	3.24
尿路感染	2	(0.3)	2	0.89					2	(0.4)	3	0.95	1	(0.4)	1	1.08
感染性皮膚炎	1	(0.2)	1	0.45					3	(0.5)	3	0.95				

31JAN20:09:22:09 LP0162-1326 t_300480_ae_soc_pt_all.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

Table 300520: Related AEs by SOC and preferred term, entire treatment period: safety analysis set

System Organ Class (SOC) / Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=592) N	(%)	E	R	Tralokinumab Q4W (n=89) N	(%)	E	R	Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=558) N	(%)	E	R	Placebo (n=246) N	(%)	E	R
下気道感染	2	(0.3)	2	0.89	1	(1.1)	1	2.24	1	(0.2)	1	0.32				
蜂巣炎	1	(0.2)	1	0.45					2	(0.4)	2	0.63	1	(0.4)	2	2.16
胃腸炎									3	(0.5)	3	0.95	1	(0.4)	1	1.08
インフルエンザ	1	(0.2)	1	0.45					2	(0.4)	2	0.63	3	(1.2)	3	3.24
咽頭炎	2	(0.3)	2	0.89					1	(0.2)	1	0.32				
鼻炎									3	(0.5)	3	0.95	1	(0.4)	1	1.08
気管支炎					1	(1.1)	1	2.24	1	(0.2)	1	0.32	1	(0.4)	1	1.08
細菌性結膜炎	1	(0.2)	1	0.45					1	(0.2)	1	0.32	1	(0.4)	1	1.08
皮膚真菌感染									1	(0.2)	2	0.63				
せつ	1	(0.2)	1	0.45	1	(1.1)	1	2.24								
膿痂疹									2	(0.4)	2	0.63				
喉頭炎									2	(0.4)	2	0.63				
副鼻腔炎									2	(0.4)	2	0.63				
扁桃炎									2	(0.4)	2	0.63				
異型肺炎	1	(0.2)	1	0.45												
カンジダ感染									1	(0.2)	1	0.32	1	(0.4)	2	2.16
よう													1	(0.4)	1	1.08

31JAN20:09:22:09 LP0162-1326 t_300480_ae_soc_pt_all.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

Table 300520: Related AEs by SOC and preferred term, entire treatment period: safety analysis set

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=592) N (%)	E	R	Tralokinumab Q4W (n=89) N (%)	E	R	Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=558) N (%)	E	R	Placebo (n=246) N (%)	E	R
ヘルペス性状湿疹	1 (0.2)	1	0.45							3 (1.2)	3	3.24
眼瞼感染	1 (0.2)	1	0.45							1 (0.4)	1	1.08
毛包炎	1 (0.2)	1	0.45									
ウイルス性胃腸炎							1 (0.2)	1	0.32			
陰部ヘルペス										1 (0.4)	1	1.08
歯肉炎	1 (0.2)	1	0.45									
鼠径部膿瘍							1 (0.2)	1	0.32	1 (0.4)	1	1.08
ウイルス性角膜炎							1 (0.2)	1	0.32	1 (0.4)	1	1.08
伝染性軟属腫	1 (0.2)	1	0.45									
鼻ヘルペス										1 (0.4)	1	1.08
鼻咽頭炎	1 (0.2)	1	0.45							1 (0.4)	1	1.08
眼帯状疱疹							1 (0.2)	1	0.32			
外耳炎							1 (0.2)	1	0.32			
爪囲炎	1 (0.2)	1	0.45									
扁桃周囲膿瘍							1 (0.2)	1	0.32			
肺炎	1 (0.2)	1	0.45									

31JAN20:09:22:09 LP0162-1326 t_300480_ae_soc_pt_all.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

Table 300520: Related AEs by SOC and preferred term, entire treatment period: safety analysis set

System Organ Class (SOC) / Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=592) N	(%)	E	R	Tralokinumab Q4W (n=89) N	(%)	E	R	Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=558) N	(%)	E	R	Placebo (n=246) N	(%)	E	R
気道感染									1	(0.2)	1	0.32				
皮膚細菌感染	1	(0.2)	1	0.45									2	(0.8)	2	2.16
癜風	1	(0.2)	1	0.45												
歯膿瘍	1	(0.2)	1	0.45												
歯感染									1	(0.2)	1	0.32	1	(0.4)	1	1.08
トリコフィトン感染症									1	(0.2)	1	0.32				
腟感染					1	(1.1)	1	2.24								
水痘帯状疱疹ウイルス感染									1	(0.2)	1	0.32				
ウイルス感染	1	(0.2)	1	0.45												
外陰腟真菌感染	1	(0.2)	1	0.45												

31JAN20:09:22:09 LP0162-1326 t_300480_ae_soc_pt_all.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

Table 300520: Related AEs by SOC and preferred term, entire treatment period: safety analysis set

	Tralokinumab Q2W (n=592)				Tralokinumab Q4W (n=89)				Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=558)				Placebo (n=246)			
System Organ Class (SOC) Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
一般・全身障害および投与部位の状態	59	(10.0)	168	75.06	6	(6.7)	8	17.92	36	(6.5)	129	40.89	19	(7.7)	42	45.41
注射部位疼痛	26	(4.4)	59	26.36					11	(2.0)	36	11.41	9	(3.7)	21	22.70
注射部位反応	19	(3.2)	38	16.98	4	(4.5)	4	8.96	12	(2.2)	40	12.68	2	(0.8)	7	7.57
注射部位紅斑	9	(1.5)	12	5.36	2	(2.2)	2	4.48	5	(0.9)	19	6.02				
注射部位出血	5	(0.8)	14	6.25					4	(0.7)	12	3.80	2	(0.8)	4	4.32
注射部位腫脹	7	(1.2)	17	7.60					3	(0.5)	5	1.58				
注射部位そう痒感	4	(0.7)	6	2.68	1	(1.1)	1	2.24	2	(0.4)	2	0.63	1	(0.4)	1	1.08
インフルエンザ様疾患	2	(0.3)	2	0.89					3	(0.5)	3	0.95	1	(0.4)	1	1.08

31JAN20:09:22:09 LP0162-1326 t 300480 ae soc pt all.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

Table 300520: Related AEs by SOC and preferred term, entire treatment period: safety analysis set

	Tralokinumab Q2W (n=592)			Tralokinumab Q4W (n=89)			Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=558)			Placebo (n=246)		
System Organ Class (SOC) Preferred term	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
注射部位内出血	4 (0.7)	4	1.79				1 (0.2)	1	0.32	1 (0.4)	1	1.08
注射部位過敏反応	1 (0.2)	2	0.89	1 (1.1)	1	2.24	1 (0.2)	2	0.63			
注射部位浮腫	2 (0.3)	2	0.89				1 (0.2)	3	0.95			
疲労	2 (0.3)	3	1.34				1 (0.2)	1	0.32	1 (0.4)	1	1.08
注射部位硬結	2 (0.3)	2	0.89				1 (0.2)	1	0.32			
発熱							3 (0.5)	3	0.95	3 (1.2)	3	3.24
注射部位腫瘤	2 (0.3)	2	0.89									
胸痛										1 (0.4)	1	1.08
悪寒	1 (0.2)	1	0.45									
注射部位発疹	1 (0.2)	1	0.45									
注射部位蕁麻疹							1 (0.2)	1	0.32			
倦怠感										1 (0.4)	1	1.08
末梢性浮腫	1 (0.2)	1	0.45							1 (0.4)	1	1.08
疼痛	1 (0.2)	1	0.45									
末梢腫脹	1 (0.2)	1	0.45									

31JAN20:09:22:09 LP0162-1326 t_300480_ae_soc_pt_all.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

Table 300520: Related AEs by SOC and preferred term, entire treatment period: safety analysis set

	Tralokinumab Q2W (n=592)			Tralokinumab Q4W (n=89)			Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=558)			Placebo (n=246)		
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	41 (6.9)	53	23.68	3 (3.4)	4	8.96	43 (7.7)	58	18.38	22 (8.9)	29	31.35
アトピー性皮膚炎	30 (5.1)	35	15.64	3 (3.4)	3	6.72	25 (4.5)	32	10.14	17 (6.9)	23	24.86
蕁麻疹	3 (0.5)	5	2.23				3 (0.5)	3	0.95			
ざ瘡	1 (0.2)	1	0.45	1 (1.1)	1	2.24	2 (0.4)	3	0.95			
皮膚乾燥							4 (0.7)	4	1.27			
そう痒症	3 (0.5)	3	1.34				1 (0.2)	1	0.32	1 (0.4)	1	1.08
脱毛症	1 (0.2)	1	0.45				2 (0.4)	2	0.63	1 (0.4)	1	1.08
皮膚剥脱	1 (0.2)	1	0.45				1 (0.2)	2	0.63			
円形脱毛症							2 (0.4)	2	0.63			
剥脱性皮膚炎	1 (0.2)	1	0.45				1 (0.2)	1	0.32			
神経皮膚炎	1 (0.2)	1	0.45				1 (0.2)	1	0.32	1 (0.4)	1	1.08
皮膚疼痛	1 (0.2)	1	0.45				1 (0.2)	1	0.32			
頭部粃糠疹							1 (0.2)	1	0.32			
毛髪成長異常										1 (0.4)	1	1.08
多汗症							1 (0.2)	1	0.32			

31JAN20:09:22:09 LP0162-1326 t 300480 ae soc pt all.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

Table 300520: Related AEs by SOC and preferred term, entire treatment period: safety analysis set

	Tralokinumab Q2W (n=592)			Tralokinumab Q4W (n=89)			Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=558)			Placebo (n=246)		
System Organ Class (SOC) Preferred term	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
爪変色	1 (0.2)	1	0.45									
丘疹	1 (0.2)	1	0.45							1 (0.4)	1	1.08
点状出血										1 (0.4)	1	1.08
光線過敏性反応							1 (0.2)	1	0.32			
発疹							1 (0.2)	1	0.32			
皮膚灼熱感	1 (0.2)	1	0.45									
皮膚変色	1 (0.2)	1	0.45									
皮膚腫瘤							1 (0.2)	1	0.32			
皮膚潰瘍							1 (0.2)	1	0.32			
眼障害	22 (3.7)	29	12.96	3 (3.4)	3	6.72	18 (3.2)	26	8.24	5 (2.0)	6	6.49
アレルギー性結膜炎	8 (1.4)	9	4.02	1 (1.1)	1	2.24	5 (0.9)	10	3.17	2 (0.8)	2	2.16
眼瞼炎	4 (0.7)	4	1.79	1 (1.1)	1	2.24	1 (0.2)	1	0.32			
眼乾燥	2 (0.3)	2	0.89				3 (0.5)	3	0.95	2 (0.8)	2	2.16
角膜炎	3 (0.5)	3	1.34				1 (0.2)	1	0.32			
流涙増加	4 (0.7)	4	1.79									

31JAN20:09:22:09 LP0162-1326 t_300480_ae_soc_pt_all.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

Table 300520: Related AEs by SOC and preferred term, entire treatment period: safety analysis set

	Tralokinumab Q2W (n=592)			Tralokinumab Q4W (n=89)			Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=558)			Placebo (n=246)		
System Organ Class (SOC) Preferred term	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
結膜充血							1 (0.2)	2	0.63			
眼刺激	1 (0.2)	1	0.45				1 (0.2)	1	0.32			
眼そう痒症	1 (0.2)	1	0.45				1 (0.2)	1	0.32			
眼瞼浮腫				1 (1.1)	1	2.24	1 (0.2)	1	0.32			
白内障							1 (0.2)	1	0.32			
眼瞼外反	1 (0.2)	1	0.45									
眼瞼湿疹										1 (0.4)	1	1.08
眼痛							1 (0.2)	1	0.32			
眼瞼刺激							1 (0.2)	1	0.32			
虹彩炎							1 (0.2)	1	0.32			
円錐角膜	1 (0.2)	1	0.45									
マイボーム腺機能不全							1 (0.2)	1	0.32			
羞明	1 (0.2)	1	0.45									
潰瘍性角膜炎	1 (0.2)	1	0.45									
霧視	1 (0.2)	1	0.45									
視力障害							1 (0.2)	1	0.32			
眼球乾燥症										1 (0.4)	1	1.08

31JAN20:09:22:09 LP0162-1326 t_300480_ae_soc_pt_all.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

Table 300520: Related AEs by SOC and preferred term, entire treatment period: safety analysis set

	Tralokinumab Q2W (n=592)				Tralokinumab Q4W (n=89)				Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=558)				Placebo (n=246)			
System Organ Class (SOC) Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
臨床検査	15	(2.5)	19	8.49	4	(4.5)	6	13.44	12	(2.2)	20	6.34	7	(2.8)	17	18.38
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.2)	1	0.45	2	(2.2)	3	6.72	3	(0.5)	3	0.95	1	(0.4)	2	2.16
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.2)	1	0.45					4	(0.7)	4	1.27				
血中アルカリホスファターゼ増加	3	(0.5)	3	1.34					1	(0.2)	1	0.32				
好酸球数増加	2	(0.3)	2	0.89					1	(0.2)	1	0.32				
肝機能検査異常	1	(0.2)	1	0.45	1	(1.1)	1	2.24	1	(0.2)	1	0.32				
血中ビリルビン増加									2	(0.4)	2	0.63	1	(0.4)	1	1.08
血中免疫グロブリンE増加	1	(0.2)	1	0.45					1	(0.2)	1	0.32	1	(0.4)	1	1.08

31JAN20:09:22:09 LP0162-1326 t_300480_ae_soc_pt_all.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

Table 300520: Related AEs by SOC and preferred term, entire treatment period: safety analysis set

	Tralokinumab Q2W (n=592)				Tralokinumab Q4W (n=89)				Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=558)				Placebo (n=246)			
System Organ Class (SOC) Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
血中乳酸脱水素酵素増加									2	(0.4)	2	0.63	2	(0.8)	3	3.24
血中トリグリセリド増加	1	(0.2)	1	0.45					1	(0.2)	1	0.32				
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.2)	1	0.45					1	(0.2)	1	0.32				
肝機能検査値上昇	1	(0.2)	1	0.45	1	(1.1)	1	2.24								
白血球数減少	1	(0.2)	1	0.45					1	(0.2)	1	0.32				
抱合ビリルビン増加													1	(0.4)	1	1.08
血中アルカリホスファターゼ減少													1	(0.4)	1	1.08
血中コレステロール増加	1	(0.2)	1	0.45												

31JAN20:09:22:09 LP0162-1326 t 300480 ae soc pt all.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

Table 300520: Related AEs by SOC and preferred term, entire treatment period: safety analysis set

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=592) N (%)	E	R	Tralokinumab Q4W (n=89) N (%)	E	R	Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=558) N (%)	E	R	Placebo (n=246) N (%)	E	R
血中ブドウ糖増加	1 (0.2)	1	0.45									
血中カリウム増加										1 (0.4)	1	1.08
血圧上昇							1 (0.2)	1	0.32	1 (0.4)	2	2.16
血中尿素減少										1 (0.4)	1	1.08
体温上昇	1 (0.2)	1	0.45									
低比重リポ蛋白増加				1 (1.1)	1	2.24				1 (0.4)	1	1.08
リンパ球数減少							1 (0.2)	1	0.32	1 (0.4)	1	1.08
好中球数減少	1 (0.2)	1	0.45									
好中球数増加	1 (0.2)	1	0.45									
尿中蛋白陽性	1 (0.2)	1	0.45									

31JAN20:09:22:09 LP0162-1326 t_300480_ae_soc_pt_all.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

Table 300520: Related AEs by SOC and preferred term, entire treatment period: safety analysis set

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=592) N (%)	E	R	Tralokinumab Q4W (n=89) N (%)	E	R	Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=558) N (%)	E	R	Placebo (n=246) N (%)	E	R
トランスアミナーゼ上昇										1 (0.4)	1	1.08
体重増加										1 (0.4)	1	1.08
神経系障害	14 (2.4)	15	6.70	1 (1.1)	1	2.24	10 (1.8)	24	7.61	4 (1.6)	4	4.32
頭痛	4 (0.7)	4	1.79	1 (1.1)	1	2.24	6 (1.1)	8	2.54	2 (0.8)	2	2.16
味覚異常							1 (0.2)	8	2.54			
片頭痛	2 (0.3)	2	0.89				2 (0.4)	3	0.95			
浮動性めまい	2 (0.3)	3	1.34									
嗜眠	1 (0.2)	1	0.45				1 (0.2)	1	0.32			
傾眠							1 (0.2)	2	0.63	1 (0.4)	1	1.08
灼熱感	1 (0.2)	1	0.45									
手根管症候群	1 (0.2)	1	0.45									
過眠症							1 (0.2)	1	0.32			
感覚鈍麻							1 (0.2)	1	0.32			
錯感覚	1 (0.2)	1	0.45							1 (0.4)	1	1.08
失神寸前の状態	1 (0.2)	1	0.45									

31JAN20:09:22:09 LP0162-1326 t_300480_ae_soc_pt_all.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

Table 300520: Related AEs by SOC and preferred term, entire treatment period: safety analysis set

	Tralokinumab Q2W (n=592)			Tralokinumab Q4W (n=89)			Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=558)			Placebo (n=246)		
System Organ Class (SOC) Preferred term	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
失神	1 (0.2)	1	0.45									
胃腸障害	13 (2.2)	15	6.70	1 (1.1)	1	2.24	7 (1.3)	20	6.34	3 (1.2)	5	5.41
悪心	3 (0.5)	3	1.34				2 (0.4)	13	4.12	1 (0.4)	2	2.16
下痢	5 (0.8)	5	2.23				1 (0.2)	1	0.32	1 (0.4)	1	1.08
腹痛	1 (0.2)	1	0.45				2 (0.4)	3	0.95			
過敏性腸症候群										1 (0.4)	2	2.16
嘔吐	1 (0.2)	1	0.45				1 (0.2)	1	0.32			
便秘							1 (0.2)	1	0.32			
胃食道逆流性疾患	1 (0.2)	1	0.45									
鼠径ヘルニア	1 (0.2)	1	0.45									
口唇浮腫	1 (0.2)	1	0.45									
口腔内潰瘍形成	1 (0.2)	1	0.45									
非感染性歯肉炎							1 (0.2)	1	0.32			
口の錯感覚	1 (0.2)	1	0.45									

31JAN20:09:22:09 LP0162-1326 t_300480_ae_soc_pt_all.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

Table 300520: Related AEs by SOC and preferred term, entire treatment period: safety analysis set

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=592) N (%)	E	R	Tralokinumab Q4W (n=89) N (%)	E	R	Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=558) N (%)	E	R	Placebo (n=246) N (%)	E	R
舌潰瘍				1 (1.1)	1	2.24						
血液およびリンパ系障害	7 (1.2)	7	3.13				4 (0.7)	6	1.90	4 (1.6)	4	4.32
好酸球増加症	5 (0.8)	5	2.23				3 (0.5)	3	0.95	1 (0.4)	1	1.08
リンパ節症	2 (0.3)	2	0.89							1 (0.4)	1	1.08
良性民族性好中球減少症							1 (0.2)	1	0.32			
白血球減少症							1 (0.2)	1	0.32	1 (0.4)	1	1.08
リンパ球減少症										1 (0.4)	1	1.08
好中球減少症							1 (0.2)	1	0.32			
筋骨格系および結合組織障害	4 (0.7)	6	2.68	1 (1.1)	2	4.48	4 (0.7)	4	1.27	4 (1.6)	5	5.41
関節痛	2 (0.3)	2	0.89	1 (1.1)	2	4.48	2 (0.4)	2	0.63			
関節腫脹										1 (0.4)	2	2.16

31JAN20:09:22:09 LP0162-1326 t_300480_ae_soc_pt_all.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

Table 300520: Related AEs by SOC and preferred term, entire treatment period: safety analysis set

	Tralokinumab Q2W (n=592)			Tralokinumab Q4W (n=89)			Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=558)			Placebo (n=246)		
System Organ Class (SOC) Preferred term	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
筋骨格硬直	1 (0.2)	1	0.45				1 (0.2)	1	0.32			
足底筋膜炎										2 (0.8)	2	2.16
背部痛	1 (0.2)	1	0.45									
関節硬直	1 (0.2)	1	0.45									
筋力低下										1 (0.4)	1	1.08
関節周囲炎	1 (0.2)	1	0.45									
腱炎							1 (0.2)	1	0.32			
精神障害	5 (0.8)	7	3.13	1 (1.1)	2	4.48	2 (0.4)	3	0.95			
不安	1 (0.2)	1	0.45	1 (1.1)	1	2.24						
抑うつ気分							1 (0.2)	2	0.63			
不眠症	1 (0.2)	1	0.45				1 (0.2)	1	0.32			
睡眠障害	2 (0.3)	2	0.89									
激越	1 (0.2)	1	0.45									
うつ病	1 (0.2)	1	0.45									
気分変化	1 (0.2)	1	0.45									
パニック発作				1 (1.1)	1	2.24						

31JAN20:09:22:09 LP0162-1326 t_300480_ae_soc_pt_all.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

Table 300520: Related AEs by SOC and preferred term, entire treatment period: safety analysis set

	Tralokinumab Q2W (n=592)			Tralokinumab Q4W (n=89)			Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=558)			Placebo (n=246)		
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	3 (0.5)	3	1.34	2 (2.2)	2	4.48	3 (0.5)	5	1.58	3 (1.2)	3	3.24
咳嗽	1 (0.2)	1	0.45				2 (0.4)	3	0.95			
口腔咽頭痛	1 (0.2)	1	0.45	1 (1.1)	1	2.24	1 (0.2)	2	0.63	1 (0.4)	1	1.08
喘息				1 (1.1)	1	2.24				1 (0.4)	1	1.08
呼吸困難										1 (0.4)	1	1.08
鼻漏	1 (0.2)	1	0.45									
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.2)	1	0.45	2 (2.2)	2	4.48	3 (0.5)	5	1.58	1 (0.4)	3	3.24
肛門性器疣贅				1 (1.1)	1	2.24	1 (0.2)	1	0.32			

31JAN20:09:22:09 LP0162-1326 t_300480_ae_soc_pt_all.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

Table 300520: Related AEs by SOC and preferred term, entire treatment period: safety analysis set

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=592) N (%)	E	R	Tralokinumab Q4W (n=89) N (%)	E	R	Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=558) N (%)	E	R	Placebo (n=246) N (%)	E	R
眼瞼乳頭腫							1 (0.2)	2	0.63			
皮膚有棘細胞癌				1 (1.1)	1	2.24	1 (0.2)	1	0.32	1 (0.4)	3	3.24
甲状腺の良性新生物	1 (0.2)	1	0.45									
皮膚乳頭腫							1 (0.2)	1	0.32			
代謝および栄養障害							5 (0.9)	6	1.90			
高カルシウム血症							3 (0.5)	3	0.95			
2型糖尿病							2 (0.4)	2	0.63			
高コレステロール血症							1 (0.2)	1	0.32			

31JAN20:09:22:09 LP0162-1326 t_300480_ae_soc_pt_all.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

Table 300520: Related AEs by SOC and preferred term, entire treatment period: safety analysis set

	Tralokinumab Q2W (n=592)				Tralokinumab Q4W (n=89)				Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=558)				Placebo (n=246)			
System Organ Class (SOC) Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
生殖系および乳房障害	2	(0.3)	2	0.89					1	(0.2)	1	0.32	1	(0.4)	1	1.08
乳房腫瘤									1	(0.2)	1	0.32				
女性化乳房	1	(0.2)	1	0.45									1	(0.4)	1	1.08
乳頭痛	1	(0.2)	1	0.45												
心臓障害									2	(0.4)	2	0.63				
心房細動									1	(0.2)	1	0.32				
冠動脈疾患									1	(0.2)	1	0.32				
腎および尿路障害	1	(0.2)	1	0.45					1	(0.2)	1	0.32				
腎機能障害	1	(0.2)	1	0.45					1	(0.2)	1	0.32				

31JAN20:09:22:09 LP0162-1326 t_300480_ae_soc_pt_all.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

Table 300520: Related AEs by SOC and preferred term, entire treatment period: safety analysis set

	Tralokinumab Q2W (n=592)				Tralokinumab Q4W (n=89)				Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=558)				Placebo (n=246)			
System Organ Class (SOC) Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
先天性、家族性および遺伝性障害									1	(0.2)	1	0.32				
鰓性嚢胞									1	(0.2)	1	0.32				
肝胆道系障害									1	(0.2)	1	0.32				
高ビリルビン血症									1	(0.2)	1	0.32				
免疫系障害									1	(0.2)	1	0.32				
季節性アレルギー									1	(0.2)	1	0.32				

31JAN20:09:22:09 LP0162-1326 t_300480_ae_soc_pt_all.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

Table 300520: Related AEs by SOC and preferred term, entire treatment period: safety analysis set

	Tralokinumab Q2W (n=592)				Tralokinumab Q4W (n=89)				Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=558)				Placebo (n=246)			
System Organ Class (SOC) Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.2)	1	0.45									1	(0.4)	1	1.08
処置による悪心	1	(0.2)	1	0.45												
瘢痕													1	(0.4)	1	1.08
血管障害									1	(0.2)	1	0.32	1	(0.4)	1	1.08
高血圧									1	(0.2)	1	0.32	1	(0.4)	1	1.08

31JAN20:09:22:09 LP0162-1326 t_300480_ae_soc_pt_all.doc

AEs collected during the exposure time in the initial, maintenance and open-label periods are shown, assigned to latest treatment administered before onset of the AE. The same subject may contribute to more than one column.
Classification according to MedDRA 20.0.
Q2W: every 2 weeks, Q4W: every 4 weeks, TCS: topical corticosteroid, 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).

1.9.2.1.8 治験薬との因果関係が否定できない有害事象：追跡調査期間［Source: Table 7.118］

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

Table 7.118: Table 300940: Related AEs by SOC and preferred term, follow-up period: safety follow-up analysis set

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=83) N (%)	E	R	Tralokinumab Q4W (n=50) N (%)	E	R	Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=454) N (%)	E	R	Placebo (n=54) N (%)	E	R
All AEs	2 (2.4)	2	12.99				10 (2.2)	14	13.14			
感染症および寄生虫症							7 (1.5)	8	7.51			
上気道感染							2 (0.4)	2	1.88			
気管支炎							1 (0.2)	1	0.94			
結膜炎							1 (0.2)	1	0.94			
ヘルペス性状湿疹							1 (0.2)	1	0.94			
帯状疱疹							1 (0.2)	1	0.94			
伝染性軟属腫							1 (0.2)	1	0.94			
口腔ヘルペス							1 (0.2)	1	0.94			
皮膚および皮下組織障害							2 (0.4)	2	1.88			

31JAN20:09:15:51 LP0162-1326 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

Table 300940: Related AEs by SOC and preferred term, follow-up period: safety follow-up analysis set

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=83) N (%)	E	R	Tralokinumab Q4W (n=50) N (%)	E	R	Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=454) N (%)	E	R	Placebo (n=54) N (%)	E	R
脱毛症							1 (0.2)	1	0.94			
そう痒症							1 (0.2)	1	0.94			
血液およびリンパ系障害	1 (1.2)	1	6.50									
リンパ節炎	1 (1.2)	1	6.50									
心臓障害							1 (0.2)	1	0.94			
心房頻脈							1 (0.2)	1	0.94			
眼障害							1 (0.2)	1	0.94			
眼乾燥							1 (0.2)	1	0.94			
臨床検査	1 (1.2)	1	6.50									
肝機能検査値上昇	1 (1.2)	1	6.50									

31JAN20:09:15:51 LP0162-1326 t_300020_ae_soc_pt.doc
Continued...

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report, Final

Table 300940: Related AEs by SOC and preferred term, follow-up period: safety follow-up analysis set

System Organ Class (SOC) Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=83) N (%) E R	Tralokinumab Q4W (n=50) N (%) E R	Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=454) N (%) E R	Placebo (n=54) N (%) E R
代謝および栄養障害			1 (0.2) 1 0.94	
低ナトリウム血症			1 (0.2) 1 0.94	
精神障害			1 (0.2) 1 0.94	
異常な夢			1 (0.2) 1 0.94	

31JAN20:09:15:51 LP0162-1326 t_300020_ae_soc_pt.doc

Classification according to MedDRA 20.0.
Q2W: every 2 weeks, Q4W: every 4 weeks, TCS: topical corticosteroid, N: Number of subjects with one or more events, %: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of follow-up multiplied by 100).
Table shows AEs collected after end of exposure, defined as Week 52 visit (if available), otherwise latest of date of early termination visit (if available) or date of onset of latest AE leading to withdrawal of trial product, otherwise last visit excluding safety follow-up visit and nominal Week 16 visit after permanent discontinuation of IMP.

1.9.2.2 死亡および重篤な有害事象

重篤な有害事象［Source: Listing 7.3］

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report v 1.0 (Final)

Listing 7.3: Serious adverse events

Site/ Subject	Age/ Sex/ Weight	Period/ Actual treatment sequence	Preferred term/ Reported term	Severity/ Causality	AESI	Action taken/ Other Action Taken	Outcome	Start date/ Stop date/ Duration of AE (days)	Days since first/latest IMP administration
[redacted]	18/ Female/ 143	INITIAL/ Q2W	喘息発作重積/ 喘息発作重積	Severe/ Not Related	No	DOSE NOT CHANGED/ Concomitant Medication	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 8	92/ 7
		FOLLOW-UP/ Q2W	喘息発作重積/ 喘息発作重積	Moderate/ Not Related	No	NOT APPLICABLE/ Concomitant Medication	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 7	192/ 107
[redacted]	53/ Male/ 82	INITIAL/ Q2W	肺炎/ 市中感染性肺炎	Severe/ Possibly Related	No	DRUG WITHDRAWN/ Concomitant Medication	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 43	20/ 6
[redacted]	18/ Male/ 57	INITIAL/ Q2W	希死念慮を有するうつ病/ 希死念慮を有するうつ病	Severe/ Not Related	No	DRUG WITHDRAWN/ None	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 6	63/ 7
[redacted]	86/ Female/ 74	MAINTENANCE/ Q2W-Q4W	浮動性めまい/ 浮動性めまい	Moderate/ Not Related	No	DOSE NOT CHANGED/ None	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 1	113/ 6

Treatment: Q2W=Tralokinumab 300mg Q2W, Q4W=Tralokinumab 300mg Q4W, Q2WOTCS=Tralokinumab 300mg Q2W + Optional TCS (topical corticosteroid), PLB=Placebo
Age in years. Weight in kg. Causality is the relationship to IMP as judged by the investigator.AE: adverse events,
AESI: adverse event of special interest, IMP: investigational medicinal product.
Preferred term classification according to MedDRA 20.0.
30JAN20:14:32:15 LP0162-1326 l_407000_ae.doc

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report v 1.0 (Final)

Serious adverse events

Site/ Subject	Age/ Sex/ Weight	Period/ Actual treatment sequence	Preferred term/ Reported term	Severity/ Causality	AESI	Action taken/ Other Action Taken	Outcome	Start date/ Stop date/ Duration of AE (days)	Days since first/latest IMP administration
[redacted]	30/ Female/ 61	INITIAL/ Q2W	肺塞栓症/ 左肺梗塞を伴う肺塞栓症	Severe/ Not Related	No	DRUG INTERRUPTED/ Concomitant Medication	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 171	34/ 0
[redacted]	19/ Male/ 73	OPEN-LABEL/ Q2W-Q2WOTCS	頭部損傷/ 頭部損傷	Severe/ Not Related	No	DRUG WITHDRAWN/ Concomitant Medication	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	20[redacted]/ 20[redacted]/ 175	285/ 5
[redacted]	57/ Female/ 83	INITIAL/ Q2W	十二指腸潰瘍/ 十二指腸潰瘍	Severe/ Not Related	No	DOSE NOT CHANGED/ Concomitant Medication	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 14	113/ 15
[redacted]	25/ Male/ 64	INITIAL/ PLB	紅斑/ 紅斑の可能性	Severe/ Not Related	No	DRUG WITHDRAWN/ Concomitant Medication	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 7	0/ 0
			皮膚感染/ 皮膚感染の可能性	Severe/ Not Related	Yes	DRUG WITHDRAWN/ Concomitant Medication	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 7	0/ 0

Treatment: Q2W=Tralokinumab 300mg Q2W, Q4W=Tralokinumab 300mg Q4W, Q2WOTCS=Tralokinumab 300mg Q2W + Optional TCS (topical corticosteroid), PLB=Placebo
Age in years. Weight in kg. Causality is the relationship to IMP as judged by the investigator.AE: adverse events,
AESI: adverse event of special interest, IMP: investigational medicinal product.
Preferred term classification according to MedDRA 20.0.
30JAN20:14:32:15 LP0162-1326 l_407000_ae.doc

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report v 1.0 (Final)

Serious adverse events

Site/ Subject	Age/ Sex/ Weight	Period/ Actual treatment sequence	Preferred term/ Reported term	Severity/ Causality	AESI	Action taken/ Other Action Taken	Outcome	Start date/ Stop date/ Duration of AE (days)	Days since first/latest IMP administration
[redacted]	33/ Male/ 90	OPEN-LABEL/ Q2W-Q2WOTCS	良性民族性好中球減少症/ 良性民族性好中球減少症	Severe/ Possibly Related	No	NOT APPLICABLE/ None	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	20[redacted]/ ONGOING/ .	183/ 0
[redacted]	49/ Female/ 74	OPEN-LABEL/ PLB-Q2WOTCS	交通事故/ 交通事故	Severe/ Not Related	No	DOSE NOT CHANGED/ Concomitant Procedure	RECOVERING /RESOLVING	20[redacted]/ ONGOING/ .	189/ 7
[redacted]	55/ Male/ 150	FOLLOW-UP/ Q2W-Q2WOTCS	胃穿孔/ 胃穿孔	Severe/ Not Related	No	NOT APPLICABLE/ Concomitant Procedure	RECOVERING /RESOLVING	20[redacted]/ ONGOING/ .	451/ 102
[redacted]	34/ Male/ 76	INITIAL/ Q2W	アトピー性皮膚炎/ アトピー性皮膚炎の再燃	Severe/ Not Related	No	DOSE NOT CHANGED/ Concomitant Medication	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 16	14/ 0
[redacted]	18/ Male/ 80	INITIAL/ Q2W	企図的過量投与/ 薬物およびアルコールの意図的過量投与	Severe/ Not Related	No	DOSE NOT CHANGED/ None	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 1	49/ 3

Treatment: Q2W=Tralokinumab 300mg Q2W, Q4W=Tralokinumab 300mg Q4W, Q2WOTCS=Tralokinumab 300mg Q2W + Optional TCS (topical corticosteroid), PLB=Placebo
Age in years. Weight in kg. Causality is the relationship to IMP as judged by the investigator.AE: adverse events,
AESI: adverse event of special interest, IMP: investigational medicinal product.
Preferred term classification according to MedDRA 20.0.
30JAN20:14:32:15 LP0162-1326 l_407000_ae.doc

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report v 1.0 (Final)

Serious adverse events

Site/ Subject	Age/ Sex/ Weight	Period/ Actual treatment sequence	Preferred term/ Reported term	Severity/ Causality	AESI	Action taken/ Other Action Taken	Outcome	Start date/ Stop date/ Duration of AE (days)	Days since first/latest IMP administration
[redacted]	23/ Female/ 72	INITIAL/ Q2W	ウイルス性胃腸炎/ 腸管ウイルス感染	Moderate/ Not Related	No	DOSE NOT CHANGED/ Concomitant Medication	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 2	90/ 9
[redacted]	59/ Male/ 98	OPEN-LABEL/ PLB-Q2WOTCS	ウイルス性角膜炎/ 右眼角膜炎（ウイルス性）	Severe/ Probably Related	Yes	DOSE NOT CHANGED/ Concomitant Medication	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 55	184/ 2
[redacted]	22/ Female/ 47	INITIAL/ PLB	腹痛/ 腹痛	Severe/ Not Related	No	DOSE NOT CHANGED/ None	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 15	50/ 8
[redacted]	27/ Male/ 64	MAINTENANCE/ Q2W-Q4W	統合失調症/ 統合失調症	Severe/ Not Related	No	DOSE NOT CHANGED/ Concomitant Medication	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	20[redacted]/ ONGOING/ .	138/ 27

Treatment: Q2W=Tralokinumab 300mg Q2W, Q4W=Tralokinumab 300mg Q4W, Q2WOTCS=Tralokinumab 300mg Q2W + Optional TCS (topical corticosteroid), PLB=Placebo
Age in years. Weight in kg. Causality is the relationship to IMP as judged by the investigator.AE: adverse events,
AESI: adverse event of special interest, IMP: investigational medicinal product.
Preferred term classification according to MedDRA 20.0.
30JAN20:14:32:15 LP0162-1326 l_407000_ae.doc

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report v 1.0 (Final)

Serious adverse events

Site/ Subject	Age/ Sex/ Weight	Period/ Actual treatment sequence	Preferred term/ Reported term	Severity/ Causality	AESI	Action taken/ Other Action Taken	Outcome	Start date/ Stop date/ Duration of AE (days)	Days since first/latest IMP administration
[redacted]	26/ Male/ 68	INITIAL/ PLB	嚢下白内障/ 左眼後嚢下白内障	Severe/ Not Related	No	DOSE NOT CHANGED/ Concomitant Procedure	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	20[redacted]/ 20[redacted]/ 69	99/ 1
[redacted]	28/ Female/ 57	OPEN-LABEL/ Q2W-Q2WOTCS	卵巣嚢腫摘出術/ 両側卵巣嚢胞切除	Moderate/ Not Related	No	DOSE NOT CHANGED/ Concomitant Medication	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 5	310/ 1
[redacted]	42/ Female/ 70	MAINTENANCE/ Q2W-Q4W	乳頭様甲状腺癌/ 甲状腺の乳頭部癌	Moderate/ Not Related	Yes	DRUG WITHDRAWN/ Concomitant Medication	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 37	146/ 6
[redacted]	50/ Female/ 55	OPEN-LABEL/ Q2W-Q2W-Q2WOTCS	顔面骨骨折/ 左頬骨上顎骨複合部骨折	Moderate/ Not Related	No	DOSE NOT CHANGED/ Concomitant Procedure	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 15	351/ 13

Treatment: Q2W=Tralokinumab 300mg Q2W, Q4W=Tralokinumab 300mg Q4W, Q2WOTCS=Tralokinumab 300mg Q2W + Optional TCS (topical corticosteroid), PLB=Placebo
Age in years. Weight in kg. Causality is the relationship to IMP as judged by the investigator.AE: adverse events,
AESI: adverse event of special interest, IMP: investigational medicinal product.
Preferred term classification according to MedDRA 20.0.
30JAN20:14:32:15 LP0162-1326 l_407000_ae.doc

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report v 1.0 (Final)

Serious adverse events

Site/ Subject	Age/ Sex/ Weight	Period/ Actual treatment sequence	Preferred term/ Reported term	Severity/ Causality	AESI	Action taken/ Other Action Taken	Outcome	Start date/ Stop date/ Duration of AE (days)	Days since first/latest IMP administration
[redacted]	66/ Female/ 60	OPEN-LABEL/ Q2W-Q4W-Q2WOTCS	光線過敏性反応/ 光線過敏型薬疹（体）悪化	Mild/ Not Related	No	DRUG WITHDRAWN/ Concomitant Medication	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 49	209/ 6
[redacted]	18/ Male/ 70	OPEN-LABEL/ Q2W-Q2WOTCS	ブドウ球菌性菌血症/ 黄色ブドウ球菌菌血症を伴う黄色ブドウ球菌による皮膚感染に続発するアトピー性皮膚炎の再燃	Moderate/ Not Related	No	NOT APPLICABLE/ Concomitant Medication	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 36	362/ 12
[redacted]	64/ Male/ 72	FOLLOW-UP/ Q2W-Q2WOTCS	ブドウ球菌性膿瘍/ 黄色ブドウ球菌性膿瘍(左脚)	Moderate/ Not Related	No	DOSE NOT CHANGED/ Concomitant Medication	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 29	478/ 128

Treatment: Q2W=Tralokinumab 300mg Q2W, Q4W=Tralokinumab 300mg Q4W, Q2WOTCS=Tralokinumab 300mg Q2W + Optional TCS (topical corticosteroid), PLB=Placebo
Age in years. Weight in kg. Causality is the relationship to IMP as judged by the investigator.AE: adverse events,
AESI: adverse event of special interest, IMP: investigational medicinal product.
Preferred term classification according to MedDRA 20.0.
30JAN20:14:32:15 LP0162-1326 l_407000_ae.doc

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report v 1.0 (Final)

Serious adverse events

Site/ Subject	Age/ Sex/ Weight	Period/ Actual treatment sequence	Preferred term/ Reported term	Severity/ Causality	AESI	Action taken/ Other Action Taken	Outcome	Start date/ Stop date/ Duration of AE (days)	Days since first/latest IMP administration
[redacted]	61/ Female/ 45	OPEN-LABEL/ Q2W-Q2WOTCS	橈骨骨折/ 右橈骨遠位端骨折	Moderate/ Not Related	No	DOSE NOT CHANGED/ Concomitant Procedure	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 25	326/ 6
[redacted]	73/ Male/ 77	INITIAL/ Q2W	血管肉腫/ 放射線療法後の右胸血管肉腫(2014年にXRT治療)	Severe/ Not Related	Yes	DRUG WITHDRAWN/ Concomitant Procedure	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	20[redacted]/ 20[redacted]/ 27	20/ 20
[redacted]	25/ Female/ 62	FOLLOW-UP/ PLB-Q2WOTCS	ヘルペス性状湿疹/ ヘルペス性状湿疹	Severe/ Possibly Related	Yes	DOSE NOT CHANGED/ Concomitant Medication	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 15	410/ 59
[redacted]	54/ Male/ 100	OPEN-LABEL/ Q2W-Q2WOTCS	アトピー性皮膚炎/ アトピー性皮膚炎増悪	Severe/ Possibly Related	No	DRUG WITHDRAWN/ Concomitant Medication	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 8	196/ 14

Treatment: Q2W=Tralokinumab 300mg Q2W, Q4W=Tralokinumab 300mg Q4W, Q2WOTCS=Tralokinumab 300mg Q2W + Optional TCS (topical corticosteroid), PLB=Placebo
Age in years. Weight in kg. Causality is the relationship to IMP as judged by the investigator.AE: adverse events, AESI: adverse event of special interest, IMP: investigational medicinal product.
Preferred term classification according to MedDRA 20.0.
30JAN20:14:32:15 LP0162-1326 l_407000_ae.doc

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report v 1.0 (Final)

Serious adverse events

Site/ Subject	Age/ Sex/ Weight	Period/ Actual treatment sequence	Preferred term/ Reported term	Severity/ Causality	AESI	Action taken/ Other Action Taken	Outcome	Start date/ Stop date/ Duration of AE (days)	Days since first/latest IMP administration
[redacted]	19/ Male/ 77	INITIAL/ PLB	毛巣嚢胞/ 再発毛巣膿瘍	Moderate/ Not Related	Yes	DOSE NOT CHANGED/ Concomitant Medication	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 176	87/ 2
[redacted]	54/ Male/ 77	INITIAL/ Q2W	皮膚有棘細胞癌/ 右側の皮膚生検で確認されたSCC	Mild/ Not Related	No	DOSE NOT CHANGED/ Concomitant Procedure	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 8	70/ 0
[redacted]	33/ Male/ 81	OPEN-LABEL/ PLB-Q2WOTCS	肺炎/ 肺炎	Moderate/ Not Related	No	DRUG INTERRUPTED/ Concomitant Medication	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 15	137/ 10
			喘息/ 喘息増悪	Severe/ Not Related	No	NOT APPLICABLE/ Concomitant Medication	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 2	158/ 3
[redacted]	20/ Male/ 87	INITIAL/ PLB	心膜炎/ グレード2の心膜炎	Severe/ Not Related	No	NOT APPLICABLE/ Concomitant Medication	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 2	89/ 5

Treatment: Q2W=Tralokinumab 300mg Q2W, Q4W=Tralokinumab 300mg Q4W, Q2WOTCS=Tralokinumab 300mg Q2W + Optional TCS (topical corticosteroid), PLB=Placebo
Age in years. Weight in kg. Causality is the relationship to IMP as judged by the investigator.AE: adverse events,
AESI: adverse event of special interest, IMP: investigational medicinal product.
Preferred term classification according to MedDRA 20.0.
30JAN20:14:32:15 LP0162-1326 l_407000_ae.doc

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report v 1.0 (Final)

Serious adverse events

Site/ Subject	Age/ Sex/ Weight	Period/ Actual treatment sequence	Preferred term/ Reported term	Severity/ Causality	AESI	Action taken/ Other Action Taken	Outcome	Start date/ Stop date/ Duration of AE (days)	Days since first/latest IMP administration
[redacted]/ [redacted]	78/ Male/ 76	OPEN-LABEL/ Q2W-Q2WOTCS	失神/ 血管迷走神経性失神	Moderate/ Not Related	No	DOSE NOT CHANGED/ None	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 1	125/ 13
			神経学的症状/ 神経学的症状	Moderate/ Not Related	No	DOSE NOT CHANGED/ None	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	20[redacted]/ ONGOING/ .	163/ 9
[redacted]/ [redacted]	39/ Female/ 85	OPEN-LABEL/ Q2W-Q2W-Q2WO TCS	アナフィラキシー反応/ アナフィラキシー反応	Moderate/ Not Related	No	DOSE NOT CHANGED/ Concomitant Medication	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 2	177/ 8
[redacted]/ [redacted]	55/ Male/ 99	OPEN-LABEL/ PLB-Q2WOTCS	アナフィラキシー反応/ ハチ刺傷による左頚部の アナフィラキシー反応	Severe/ Not Related	No	DOSE NOT CHANGED/ Concomitant Medication	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 1	177/ 9
[redacted]/ [redacted]	24/ Male/ 55	OPEN-LABEL/ Q2W-Q4W-Q2WO TCS	網膜剥離/ LT.網膜剥離	Moderate/ Not Related	No	DOSE NOT CHANGED/ Concomitant Medication	RECOVERING /RESOLVING	20[redacted]/ ONGOING/ .	183/ 0

Treatment: Q2W=Tralokinumab 300mg Q2W, Q4W=Tralokinumab 300mg Q4W, Q2WOTCS=Tralokinumab 300mg Q2W + Optional TCS (topical corticosteroid), PLB=Placebo
Age in years. Weight in kg. Causality is the relationship to IMP as judged by the investigator.AE: adverse events,
AESI: adverse event of special interest, IMP: investigational medicinal product.
Preferred term classification according to MedDRA 20.0.
30JAN20:14:32:15 LP0162-1326 l_407000_ae.doc

Trial ID: LP0162-1326
Clinical Trial Report v 1.0 (Final)

Serious adverse events

Site/ Subject	Age/ Sex/ Weight	Period/ Actual treatment sequence	Preferred term/ Reported term	Severity/ Causality	AESI	Action taken/ Other Action Taken	Outcome	Start date/ Stop date/ Duration of AE (days)	Days since first/latest IMP administration
[redacted]/ [redacted]	30/ Male/ 79	OPEN-LABEL/ Q2W-Q2WOTCS	医療機器位置異常/ 眼内水晶体脱臼	Severe/ Not Related	No	DRUG INTERRUPTED/ Concomitant Medication	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 81	236/ 12

Treatment: Q2W=Tralokinumab 300mg Q2W, Q4W=Tralokinumab 300mg Q4W, Q2WOTCS=Tralokinumab 300mg Q2W + Optional TCS (topical corticosteroid), PLB=Placebo
Age in years. Weight in kg. Causality is the relationship to IMP as judged by the investigator.AE: adverse events,
AESI: adverse event of special interest, IMP: investigational medicinal product.
Preferred term classification according to MedDRA 20.0.
30JAN20:14:32:15 LP0162-1326 l_407000_ae.doc

1.9.2.3　個別症例の詳細

死亡および重篤な有害事象の詳細を，［M5.3.5.1 LP0162-1326 ECZTRA 2 CTR 14 項 Narratives］に示す。

1.9.2.3.1　死亡症例

［被験者：[redacted]］
年齢／性別／人種：　25 歳／女性／非日本人
治験薬：　トラロキヌマブ（盲検下にて投与）
治験薬の初回投与日：　20[redacted] 年 8 月 24 日
治験薬の最終投与日：　翌＊年 8 月 9 日
事象発現日：　翌々＊年 6 月 30 日（死亡）
TESAE（基本語）：　死亡
治験薬との関連性：治験担当医師（治験責任／分担医師）が評価した因果関係：関連あるかもしれない
治験依頼者が評価した因果関係：関連なし
遠隔転移を伴う扁平上皮癌；重度
投与群：治験薬が投与されない追跡調査期間
治験からの報告：識別番号[redacted] の被験者は LP0162-1326 試験に組み入れられた。治験の説明：外用療法ではコントロール不十分なアトピー性皮膚炎患者を対象にトラロキヌマブの有効性と安全性ならびにレスポンスの維持を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照第 3 相試験

本症例は，アトピー性皮膚炎と診断された 25 歳の女性に関するものである。盲検下での治験薬の投与は同＊年 8 月 24 日に開始され，翌＊年 8 月 9 日に終了した。被験者はデュピルマブの投与を受けることとなったため，翌＊年 8 月に治験を中止した。

翌＊年 3 月，被験者は舌潰瘍（非重篤の事象と報告）に気付いた。被験者が紹介された専門医は，潰瘍は良性との意見であった。翌＊年 11 月，被験者はリンパ節腫大のため病院を受診した。トラロキヌマブの初回投与後 459 日かつ最終投与後108 日の 翌*年11 月25 日，被験者は生検により「遠隔転移を伴う扁平上皮癌」の確定診断を受けた。被験者は，舌に認められた病変を原発巣とする可能性が高い，左側舌の遠隔転移を伴う低分化型扁平上皮癌と診断された。がん専門医によると，この事象は重度のアトピー性湿疹に対する長年の免疫抑制剤によるものと考えられるとのことであった。

被験者は 翌＊年 11 月 26 日に入院した。翌＊年 12 月 7 日，左舌半側切除，根治的左頸部郭清術（Level I～V）変法，選択的右頸部郭清術（Level I～III），気管切開，左前腕遊離皮弁による左舌半側切除の再建，および経皮内視鏡的胃瘻造設（PEG）によるチューブの挿入が行われた。被験者は 翌*年12 月23 日に退院し，翌々*年2 月から化学療法と放射線療法を受けた。疾患は治療中も進行した。最初の治療の中止後，CT スキャンによって，疾患の更なる進行と，肝臓，骨，および肺の転移が明らかとなった。被験者は，翌々*年5 月の第1 週からさらに全身化学療法を開始した。腫瘍内科医からは，患者が予後不良であることが報告された。

転帰は「致死的」と報告された。全身療法が失敗し免疫療法が施行された後の 翌々*年6 月30 日，被験者は死亡した。遠隔転移を伴う再発 SCC は進行性の疾患であった。

被験者の家族に悪性腫瘍の既往は報告されておらず，被験者に喫煙歴はなく，付き合いでたまに少量のアルコールを摂取するだけであった。

関連の病歴には重度のアトピー性湿疹が含まれた。

併用薬は，枯草熱に対するフェキソフェナジン塩酸塩 180 mg（19[redacted] 年から投与継続），枯草熱に対するプロメタジン 20 mg（19[redacted] 年から投与継続），喘息に対するフルチカゾンプロピオン酸＋サルメテロールキシナホ酸（19[redacted] 年から投与継続），喘息に対するサルブタモール（19[redacted] 年から投与継続），避妊のためのエチニルエストラジオール＋レボノルゲストレル 20 µg（20[redacted] 年から治療継続），湿疹に対するデクスパンテノール 100 mg（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から治療継続），湿疹に対する流動パラフィン＋ホワイトソフトパラフィン 100 g（20[redacted] 年から治療継続），湿疹に対するグリセロール＋パラフィン＋セタノール 100 mg（20[redacted] 年から治療継続），湿疹に対するアルガンオイル（20[redacted] 年から治療継続），ざ瘡に対するドキシサイクリン 50 mg（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から治療継続），眼のそう痒感に対するフルオロメトロン（20[redacted] 年以降，終了日不明），眼のそう痒感に対するクロラムフェニコール（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降，終了日不明），重症のアトピー性皮膚炎に対するデュピルマブ（20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月）などであった。

被験者のアトピー性皮膚炎に対する治療歴は，ナローバンド UVB（20[redacted] ～20[redacted] 年），ジプロソン OV 外用剤およびタクロリムス外用剤（20[redacted] 年），メトトレキサート 15 mg/週（20[redacted] 年[redacted] 月～同年[redacted] 月），シクロスポリン 100～150 mg（20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月），およびイムラン 100～150 mg（20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月）などであった。20[redacted] 年より前，また治療の移行期に，被験者はさまざまな用量のプレドニゾンの投与を受けていた。

治験担当医師（治験責任／分担医師）が評価した因果関係：関連あるかもしれない

治験依頼者が評価した因果関係：関連なし

以下の臨床的評価を行った：

頸部 CT（翌*年11 月 24 日）- 卵型の病変あり。左の舌縁に沿って存在し，下顎まで伸展していると考えられる。病変には，相対的に高吸収域の肥厚した縁と，中央の低吸収域の液体およびガスが認められる。

大きさは約 2.9 cm x 1.1 cm x 3.5 cm である。病変は第 36 歯と第 37 歯の中間に位置する。ただし歯根尖部の透亮像あるいはう蝕は認められず，下顎皮質骨にびらんは見られない。

左側 Level IIa のリンパ節は短軸が最長 13 mm あり，中央には壊死または感染を示す低吸収域（液体）が認められる。さらに，左頸部には 1 cm 以下のリンパ節が複数認められる。左鎖骨上窩リンパ節は 7 mm の大きさである。

唾液腺は正常と考えられる。喉頭および咽頭の構造は正常と考えられる。肺尖に問題は見られない。副鼻腔および乳突蜂巣に問題は見られない。肉眼での頭蓋内の異常は認められない。

コメント：舌の左側縁部から発生したと考えられる 2.9 cm x 1.1 cm x 3.5 cm の病変あり。左頸部リンパ節腫脹を伴う。関連の歯周膿瘍は認められない。病変は膿瘍または悪性疾患の経過を示すと考えられる。まずは臨床所見との関連付けを行うことが推奨される。

超音波による介入（翌＊年 11 月 26 日）- 超音波ガイド下にて，腫大した左頸部リンパ節に 20 ゲージ，10 cm のコアキシャルニードルを刺入した。20 ゲージのコア生検組織 6 個を採取し，病理検査に送った。処置中に合併症は発生しなかった。cutifilm で創傷を被覆した。

PET OCT（翌＊年 11 月 28 日）- 舌の左側の病変には FDG の集積が認められ，悪性疾患または炎症と一致する。FDG 集積を伴う両側の頸部リンパ節腫脹（右より左が顕著）も，炎症または悪性疾患を示している。遠位の FDG 集積は進んでいない。左肺の 3 mm の結節は，FDG の評価可能なサイズには達していない。

頭部MRI（翌*年12 月1 日）- 過去のCT 検査およびFDG PET 検査で確認されたとおり，左舌の病変および Level IIA の左側リンパ節腫脹が認められた。これは感染または新生物の進行を示すと考えられる。

補足：新生物の可能性が最も高いと考えられる。

X 線検査（翌＊年 11 月 24 日）- 歯根尖部の透亮像またはう蝕は認められない。骨の異常は認められない。

免疫組織化学的検査 - 扁平上皮癌のマーカーp40 の染色陽性。腫瘍は p16 については陰性。

顕微鏡検査：診断：舌の左後部および左前側部：低分化型扁平上皮癌。

顕微鏡検査：A. 左頸静脈上部：パラフィン切片には比較的大きな静脈壁の一部が見られ，腫瘍周辺の線維芽細胞の反応性増殖が認められる。線維芽細胞は静脈壁を侵し，わずかではあるが隣接する生検周囲組織の浸潤癌に及んでいる。

B. 左舌半側切除術：標本からは，浸潤性の低分化型扁平上皮癌は従来のタイプであり，ヒトパピローマウイルス（HPV）とは関連がなく，p16 の免疫染色は陰性であることが示された。

頭頸部：口唇および口腔内の癌に関する概要：

検査したリンパ節の総数：62（右側 19，左側 43）

転移のあるリンパ節の総数：左側のリンパ節 2 か所：左側 Level II に直径 25 mm の転移あり，左側 Level III に直径 3 mm の転移あり。

転移が認められたリンパ節の位置：同側（左）

最大の転移巣の大きさ：25 mm/径

節外浸潤（ENE）：あり。リンパ節被膜からの距離は 5 mm；NENma（>2 mm）。

節外組織における浸潤癌は深部マージンから 0.5 mm に位置する（ブロック F7，9）。

浸潤癌は太い静脈（頸静脈）に近接しており，腫瘍周辺には動脈壁に及ぶ線維芽細胞の反応性増殖が認められる。

基準範囲外の臨床検査所見（翌＊年 12 月 15 日）：

アルブミン：31 g/L（低），血小板数：452x10^9/L（高），平均赤血球ヘモグロビン：26.1 pg（低），単球絶対数：0.67x10^9/L（高）および好酸球絶対数 0.67x10^9/L（高）

1.10 LP0162-1339 試験（評価資料）

[M5.3.5.1 LP0162-1339 ECZTRA 3 Synopsis]

1.10.1 概要

表 10 概要（LP0162-1339 試験［ECZTRA 3］）

治験実施計画書識別コード：LP0162-1339

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 tralokinumab とステロイド外用剤の併用投与
ECZTRA 3（ECZema TRAlokinumab trial no. 3）
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を対象に，ステロイド外用剤との併用下でのトラロキヌマブ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

[redacted]（[redacted]，[redacted]，[redacted]［米国］）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 8 か国（ベルギー，カナダ，ドイツ，英国，ポーランド，スペイン，オランダおよび米国）で実施された。64 施設で被験者がスクリーニングを受け，そのうちの 63 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：2018 年 2 月 27 日
最後の被験者の最終来院日（Week 32 のデータ）：2019 年 6 月 26 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 1（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の時点で，全ての被験者が投与期間を完了していた（Week 32）。この時点で安全性追跡調査期間中であった被験者は 43 例であった。これらのデータは、CTR の補遺に記載する。

開発の相：第 3 相

目的 [a]

主要目的：

中等症から重症の AD の治療において，トラロキヌマブと TCS の併用投与がプラセボと TCS の併用投与と比べて優れていることを明らかにする。

副次的目的：

AD の重症度，範囲，痒みおよび HRQoL に対するトラロキヌマブと TCS 併用の有効性を，プラセボと TCS 併用と比較して評価する。

追加的副次的目的：

中等症から重症の AD の治療においてトラロキヌマブと TCS を 32 週間併用投与したときの安全性を評価する。トラロキヌマブと TCS 併用の医療資源の利用に対する効果を，プラセボと TCS 併用と比較して評価する。

治験実施計画書識別コード：LP0162-1339

維持投与の目的：

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，中等症から重症の AD の治療において 32 週間投与したときのトラロキヌマブと TCS 併用の有効性の持続性を評価する。

その他の目的：

AD の重症度，範囲，痒みおよび HRQoL に対するトラロキヌマブと TCS 併用の経時的有効性を，プラセボと TCS 併用と比較して評価する。

[a]本治験には，本概要では言及しない「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，国際共同多施設第 3 相，無作為化二重盲検プラセボ対照試験である。本治験は，スクリーニング期間（2～6 週間，Week −6/−2～0），初期投与期間（16 週間，Week 0～16）および継続投与期間（16 週間，Week 16～32）で構成された。継続投与期間後は，被験者は治験薬を投与しない安全性追跡調査期間（14 週間，Week 32～46）で本治験を続けるか，または安全性追跡調査期間のいずれかの時点で非盲検長期延長試験（ECZTEND 試験）に移行した。

全ての被験者は，無作為化の前に少なくとも 1 日 2 回，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。

被験者には，投与期間を通して必要に応じ，供給されたステロイド外用剤（TCS）（モメタゾンフランカルボン酸エステル，0.1%クリーム，欧州：クラス 3［potent］，米国：クラス 4［mid-strength］）を 1 日 1 回病変部の皮膚に使用するよう指示した。TCS の使用状況をモニタリングした。

治験デザイン：

初期投与期間（Week 0～Week 16）

スクリーニング期間後，適格性基準を満たす被験者は，2 週間隔（Q2W）のトラロキヌマブ 300 mg+TCS またはプラセボ+TCS のいずれかに 2:1 の比率で無作為に割り付けられた。無作為化は地域（欧州または北米）とベースラインの疾患の重症度（医師による包括的な評価［IGA］3 または 4）によって層別された。

継続投与期間（Week 16～Week 32）

継続投与期間では，初期投与期間に受けた治療および Week 16 の被験者のクリニカルレスポンス（IGA 0/1 または 75%以上の湿疹面積・重症度指数スコアの低下［EASI-75］と定義）に応じて，被験者を再度無作為化するか，あるいは tralokinumab 300 mg の Q2W 投与に割り付けた。

初期投与期間にトラロキヌマブ Q2W+TCS の投与を受け Week 16 でクリニカルレスポンスが認められた被験者は，地域（欧州または北米）および Week 16 での IGA 反応（IGA 0/1 または IGA 1 超）により層別した上で，1:1 の比率でトラロキヌマブ Q2W+TCS またはトラロキヌマブの 4 週間隔投与（Q4W）+TCS に再度無作為に割り付けた。トラロキヌマブ Q4W+TCS に再度無作為割付けされた被験者には，トラロキヌマブ+TCS とプラセボ+TCS を 2 週間隔で交互に投与した。

初期投与期間にプラセボ+TCS に無作為に割り付けられ，Week 16 でクリニカルレスポンスが認められた被験者は，盲検下にてプラセボ+TCS の投与に割り付けた。

初期投与期間にトラロキヌマブ Q2W+TCS またはプラセボ+TCS のいずれかに無作為に割り付けられ，Week 16 でクリニカルレスポンスを達成できなかった被験者は，継続投与期間ではトラロキヌマブ Q2W+TCS の投与に割り付けられた。したがって，継続投与期間には以下の 5 つの投与群が存在した：

- トラロキヌマブ R/Q2W+TCS 群（Week 16 のトラロキヌマブ+TCS レスポンダーをトラロキヌマブ Q2W+TCS に再度無作為化）
- トラロキヌマブ R/Q4W+TCS 群（Week 16 のトラロキヌマブ+TCS レスポンダーをトラロキヌマブ Q4W+TCS に再度無作為化）

治験実施計画書識別コード：LP0162-1339

- トラロキヌマブ NR/Q2W+TCS 群（Week 16 のトラロキヌマブ+TCS ノンレスポンダーをトラロキヌマブ Q2W+TCS に割り付け）
- プラセボ NR/トラロキヌマブ Q2W+TCS 群（Week 16 のプラセボ+TCS ノンレスポンダーをトラロキヌマブ Q2W+TCS に割り付け）
- プラセボ R/プラセボ+TCS 群（Week 16 のプラセボ+TCS レスポンダーをプラセボ+TCS に割り付け）

安全性追跡調査期間（Week 32～46）

非盲検長期延長試験（別の治験実施計画書に従って実施［ECZTEND］）に移行した被験者を除く全員が，治験薬を投与しない 14 週間の追跡調査期間において本治験を継続した。

予定被験者数および解析被験者数

合計 369 例の被験者を無作為化する予定であった。380 例の被験者が無作為化され，378 例が IMP（トラロキヌマブまたはプラセボ）の投与を受け，378 例全員が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。
- AD の罹患歴が 1 年以上。
- 最近の外用剤による治療が効果不十分であった患者。
- 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：

- TCS が医学的に推奨できないと治験担当医師が判断した被験者。
- 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，外用カルシニューリン阻害剤，またはホスホジエステラーゼ 4 阻害薬による治療。
- デュピルマブなどの市販の生物学的製剤（免疫グロブリン，抗免疫グロブリン E）または治験中の生物学的製剤の投与を受けた。
- 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：

初期投与期間

治験実施計画書識別コード：LP0162-1339

- 第 0 日：トラロキヌマブ，600 mg，150 mg を 4 回皮下（SC）注射（1 本につき 1.0 mL）。
- Week 2～14：トラロキヌマブ，300 mg Q2W，150 mg を 2 回 SC 注射（1 本につき 1.0 mL）。

Week 16～32 の継続投与期間（トラロキヌマブは Week 30 に最終投与）

- トラロキヌマブ，300 mg Q2W，150 mg を 2 回 SC 注射（1 本につき 1.0 mL）または，
- トラロキヌマブ，300 mg Q4W，150 mg を 2 回 SC 注射（1 本につき 1.0 mL）。

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

プラセボ：

初期投与期間

- 第 0 日：プラセボ，4 回 SC 注射（1 回につき 1.0 mL）。
- Week 2～14：プラセボ，Q2W，2 回 SC 注射（1 回につき 1.0 mL）。

Week 16～32 の継続投与期間（プラセボは Week 30 に最終投与）

- プラセボ，Q2W，2 回 SC 注射（1 回につき 1.0 mL）。

バッチ番号：[redacted]，[redacted]

治験薬投与期間

最長 32 週間：最長 16 週間の初期投与期間と最長 16 週間の継続投与期間。

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。

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。

HRQoL

- 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：

- AE/SAE の頻度（PT（基本語）レベル）。
- Week 16 までの TCS の使用量（以前の来院での TCS の重量を評価）。

維持投与の評価項目：

- 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 であった被験者における，Week 32 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 であった被験者における，Week 32 での EASI-75。

その他の評価項目：

- Week 14 までの各評価時点での IGA 0/1。
- Week 14 までの各評価時点での EASI-75。
- Week 14 までの各評価時点における，SCORAD のベースラインからの変化。
- Week 4～14 の各評価時点における，そう痒 NRS の日内最高値（週平均）のベースラインからの変化。
- Week 14 までの各評価時点における，DLQI スコアのベースラインからの変化。

治験実施計画書識別コード：LP0162-1339

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-75 = 75%以上の湿疹面積・重症度指数スコアの低下，HRQoL = 健康に関連する生活の質，IGA = 医師による包括的な評価，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，TCS = ステロイド外用剤

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 estimand を定義した。

階層的検定と Holm-Bonferroni 法による多重性の調整を組み合わせ，主要評価項目および検証のための副次的評価項目について，主要の estimand の主要解析における全体の第一種過誤率を制御した。

中間解析は実施しなかった。

主要評価項目（初期投与期間）：

投与群間の反応率の差は，地域とベースラインの疾患の重症度（IGA 3 または 4）によって層別した 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。

検証のための副次的評価項目（初期投与期間）

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 6 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，EASI-75 の主要評価項目に記載のとおり解析した。

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。

維持投与の評価項目（継続投与期間）：

継続投与期間の評価項目（Week 32 の IGA 0/1 および EASI-75）には記述統計を用いた。

医療資源の利用（TCS の使用）

TCS の使用量は，反復測定モデルを用いて解析した。チューブの未返却による欠測データに対処するため，TCS の使用量は以下の 2 つのアプローチにより解析した：1）未返却のチューブの TCS は全く使用されていない，または 2）未返却のチューブの TCS は全て使用済みである。

結果の概要

治験対象集団

被験者の内訳：

初期投与期間：合計で 380 例の被験者が（2:1 の比率で）以下の初期投与に無作為化され，253 例がトラロキヌマブ Q2W+TCS 群，127 例がプラセボ+TCS 群に割り付けられた。このうち，トラロキヌマブ Q2W+TCS 群の 252 例（99.6%）とプラセボ+TCS 群の 126 例（99.2%）が 1 回以上 IMP の投与を受けた。さらに，このうち，トラロキヌマブ Q2W+TCS 群の 235 例（92.9%）とプラセボ+TCS 群の 120 例（94.5%）が初期投与期間を完了した。

継続投与期間：トラロキヌマブ Q2W+TCS の投与を受け初期投与期間を完了した 235 例中 233 例が，Week 16 のクリニカルレスポンスに基づき，以下のとおり再度無作為化されるか，またはトラロキヌマブ Q2W+TCS の継続投与に割り付けた：69 例がトラロキヌマブ Q2W+TCS に，69 例がトラロキヌマブ Q4W+TCS に再度無作為化され，95 例がトラロキヌマブ Q2W+TCS の継続投与に割り付けられた。

プラセボ+TCS の投与を受け初期投与期間を完了した 120 例は，Week 16 のクリニカルレスポンスに基づき，以下のとおり継続的な治療に割り付けられた：79 例（ノンレスポンダー）はトラロキヌマブ Q2W+TCS に，41 例（レスポンダー）はプラセボ+TCS に割り付けられた。

治験実施計画書識別コード：LP0162-1339

継続投与期間を開始した被験者の大多数（各投与群の 90%超）がこの期間を完了した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータロック時点で，43 例が安全性追跡調査期間中であり，260 例が ECZTEND 試験に移行していた。

患者背景およびベースライン特性：

全般的に，トラロキヌマブ Q2W+TCS 群とプラセボ+TCS 群の患者背景とベースライン特性は均衡がとれていた。平均年齢は 39.1 歳，平均体重は 79.4kg，被験者の 55.0%が男性であった。ベースライン時，AD が BSA に占める割合の平均値は 48.1%，AD の平均発症年齢は 10.9 歳，AD の平均罹患歴は 28.2 年であった。ベースラインの疾患の重症度は投与群間で同程度であった。被験者の 53.2%は IGA 3（中等度），46.3%は IGA 4（重度）であった。平均 EASI スコアは 29.35，平均 SCORAD スコアは 67.59，平均 DLQI スコアは 17.45 およびそう痒 NRS の日内最高値（週平均）の平均値は 7.74 であった。

AD 治療歴のタイプ，治療を受けた被験者の割合，ならびに被験者のアトピーの既往歴は投与群間で同様であり，中等症から重症の長期の AD を有する集団に予測されるものであった。

投与の遵守：

投与の遵守率は，両投与期間ともに概して高かった。被験者の大多数（初期投与期間ではトラロキヌマブ Q2W+TCS 群の 93.7%とプラセボ+TCS 群の 89.7%，継続投与期間では 83.2～94.2%）は，予定された IMP の全ての投与を受けた。

有効性の結果

本無作為化二重盲検プラセボ対照第 3 相試験では，全身療法が適用となる中等症から重症の AD の成人患者の治療におけるトラロキヌマブと TCS の併用投与の有効性が確認された。

Week 16 での IGA 0/1 および EASI-75（主要評価項目；初期投与期間）：

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 Q2W+TCS 群の方がプラセボ+TCS 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 での推定される投与群間の差は 12.4%（$p = 0.015$）であり，レスポンダーはトラロキヌマブ Q2W+TCS 群では 38.9%，プラセボ+TCS 群では 26.2%であった（主要な estimand の主要解析）。
- EASI-75 については，Week 16 での推定される投与群間の差は 20.2%（$p < 0.001$）であり，レスポンダーはトラロキヌマブ Q2W+TCS 群では 56.0%，プラセボ+TCS 群では 35.7%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では，主要な estimand の主要解析と同様の結論が得られた。

各評価時点での IGA 0/1 および EASI-75（その他の評価項目）

初期投与期間の各評価時点における 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 Q2W+TCS 群の方がプラセボ+TCS 群と比べて高かった。IGA 0/1 については Week 10（$p = 0.039$）および Week 16（$p = 0.015$）に，EASI-75 については Week 6 以降（$p < 0.05$）に，トラロキヌマブ Q2W+TCS とプラセボ+TCS 間の差が観察された。

ベースラインから Week 16 にかけてのそう痒 NRS の日内最高値（週平均）の 4 ポイント以上の減少，SCORAD の変化および DLQI スコアの変化（検証のための副次的評価項目；初期投与期間）

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 Q2W+TCS 群の方がプラセボ+TCS 群と比べて統計学的に有意に高かった。

- Week 16 での推定される投与群間の差は 11.3%（$p = 0.037$）であり，レスポンダーはトラロキヌマブ Q2W+TCS 群では 45.4%，プラセボ+TCS 群では 34.1%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 Q2W+TCS 群の方がプラセボ+TCS 群と比べて統計学的に有意に大きかった。

治験実施計画書識別コード：LP0162-1339

- SCORAD については，Week 16 での推定される投与群間の差は−10.9（p < 0.001）であり，調整済み平均変化はトラロキヌマブ Q2W+TCS 群では−37.7，プラセボ+TCS 群では−26.8 であった（主要な estimand の主要解析）。
- DLQI については，Week 16 での推定される投与群間の差は−2.9（p < 0.001）であり，調整済み平均変化はトラロキヌマブ Q2W+TCS 群では−11.7，プラセボ+TCS 群では−8.8 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。

各評価時点でのそう痒 NRS の日内最高値，SCORAD および DLQI（その他の評価項目）

ベースラインから Week 16 までの各評価時点におけるそう痒 NRS の日内最高値，SCORAD および DLQI の改善は，トラロキヌマブ Q2W+TCS 群の方がプラセボ+TCS 群と比べて大きかった。そう痒 NRS の日内最高値については Week 3 以降（p < 0.05），SCORAD および DLQI について Week 2 以降（p < 0.05）に，トラロキヌマブ Q2W+TCS とプラセボ+TCS 間の差が観察された。

TCS の使用（追加的副次的評価項目；初期投与期間）

解析方法（未返却のチューブの TCS を未使用とみなす，あるいは全て使用したとみなす）にかかわらず，TCS の使用量はトラロキヌマブ Q2W+TCS 群の方がプラセボ+TCS 群と比べて少なかった。

- 未返却のチューブの TCS は未使用であると仮定した場合，Week 3～4 と Week 7～8 の 2 週間およびそれ以降にトラロキヌマブ Q2W+TCS とプラセボ+TCS 間の差が観察された（p < 0.05）。TCS は全て使用されたと仮定した場合，Week 13～14 の 2 週間およびそれ以降に投与群間差が観察された（p < 0.05）。
- Week 15～16 の 2 週間に TCS を全くあるいは少量（5 g 未満）しか使用しなかった被験者の割合は，解析方法にかかわらず，トラロキヌマブ Q2W+TCS 群では約 55%に対し，プラセボ+TCS 群では約 35%であった。

Week 32 での IGA 0/1 および EASI-75（維持投与の評価項目；継続投与期間）：

継続投与期間における維持投与の評価項目は，Week 16 で IGA 0/1 または EASI-75 を達成した被験者における Week 32 の IGA 0/1 および EASI-75 であった。

- IGA 0/1：Week 32 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 R/Q2W+TCS 群の方がトラロキヌマブ R/Q4W+TCS 群と比べてやや高かった（89.6%および 77.6%）。
- EASI-75：Week 32 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 R/Q2W+TCS 群とトラロキヌマブ R/Q4W+TCS 群で同程度であった（92.5%および 90.8%）。

安全性の結果

全体的に，全身療法が適用となる中等症から重症の AD を有する成人に対し，トラロキヌマブを TCS との併用下で最長 32 週間投与したときの忍容性は良好であり，安全性プロファイルは許容可能なものであった。

有害事象の全体的な概要：

- 有害事象（AE）の多くは非重篤かつ軽度または中等度であり，治験担当医師により IMP との関連はないと判断され，転帰は治験終了までに「回復／消失」または「軽快」と報告された。
- 初期投与期間では，AE の発現頻度はトラロキヌマブ Q2W+TCS 群の方がプラセボ+TCS 群と比べて高かった［71.4%対 66.7%，100 人年（PYE）あたり 671.7 件対 485.0 件］。この差は主に，基本語「ウイルス性上気道感染」，「結膜炎」，「頭痛」，「上気道感染」および「注射部位反応」（いずれかの投与群の 5%以上の被験者で報告）によるものであった。

治験実施計画書識別コード：LP0162-1339

- 継続投与期間では，トラロキヌマブ+TCS の投与を受けた被験者に AE の発現頻度の増加は認められなかった。さらに，事象の発現傾向は，初期投与期間にトラロキヌマブ Q2W+TCS 群で観察された発現傾向と同様であった。AE の発現頻度は，トラロキヌマブ R/Q2W+TCS 群の方がトラロキヌマブ R/Q4W+TCS 群と比べて高かった（69.6%対 59.4%，100 人年あたり 540.5 件対 439.6 件）。
- 安全性追跡調査期間では，AE の発現前にトラロキヌマブ Q2W+TCS の投与を受けていた 8 例（4.9%）に 18 件，プラセボ+TCS の投与を受けた 1 例（3.6%）に 2 件の事象が報告されたが，いずれの投与群にも器官別大分類（SOC）または PT における傾向は認められなかった。

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事象（初期投与期間および継続投与期間）：

- 本治験期間中に死亡例は認められなかった。
- 全体に，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 PT における明らかな傾向は認められなかった。初期投与期間に 6 件，継続投与期間に 7 件および安全性追跡調査期間に 2 件の，合計 15 件の SAE が報告された。さらに DBL1 後（IMP の最終投与後 356 日），SAE が 1 件報告された。
- IMP の投与中止に至った AE は 14 件であり，このうちの 12 件は治験中止に至った。投与期間の明らかな差，あるいは SOC または PT における傾向はみられなかった。初期投与期間では，IMP の投与中止／治験中止に至った AE の発現件数はトラロキヌマブ Q2W+TCS 群の方がプラセボ+TCS 群と比べて多かったが（8 件対 1 件），継続投与期間には投与群間の明らかな差は認められなかった。
- 特に注目すべき有害事象（AESI）であるヘルペス性状湿疹が 5 件報告されたが，各投与期間に投与群間の明らかな差は認められず，投与期間についても差は認められなかった。
- 無作為化後に診断された悪性腫瘍に関連する AESI が 2 件（トラロキヌマブ R/Q4W+TCS 群とプラセボ R/プラセボ+TCS 群に各 1 件）報告された。DBL1 後，両投与期間にトラロキヌマブ Q2W+TCS の投与を受けた被験者に SAE（基本語「悪性黒色腫」）が報告された。
- 全身療法を必要とする皮膚感染に関連する AESI は 16 件報告された。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は，トラロキヌマブ Q2W+TCS 群の方がプラセボ+TCS 群と比べて低かった（1.6%対 5.6%）。継続投与期間では，全身療法を必要とする皮膚感染の発現頻度は初期投与期間と比べて低く，投与群間に明らかな差は認められなかった。
- 事前に規定した眼障害に関連する AESI（結膜炎，角結膜炎および角膜炎）は 65 件報告された。初期投与期間では，事前に規定した眼障害の発現頻度は，トラロキヌマブ Q2W+TCS 群の方がプラセボ+TCS 群と比べて高かった（13.5%対 5.6%）。両投与群ともに，事象の大部分は「結膜炎」に分類された（13.1%対 5.6%）（基本語「結膜炎」，「アレルギー性結膜炎」および「ウイルス性結膜炎」）。継続投与期間では，事前に規定した眼障害の発現頻度は初期投与期間と比べて低く，トラロキヌマブ R/Q2W+TCS 群の方がトラロキヌマブ R/Q4W+TCS 群と比べてやや高かった（4.3%対 1.4%）。安全性追跡調査期間には，事前に規定した眼障害が 1 件報告された。
- 注射部位反応に関連する AE は 104 件報告された。初期投与期間では，注射部位反応に関連する AE の発現頻度はトラロキヌマブ Q2W+TCS 群の方がプラセボ+TCS 群と比べて高かった（10.7%対 0.8%）。継続投与期間では，トラロキヌマブ+TCS の投与を受けた被験者における注射部位反応に関連する AE の発現頻度に，初期投与期間を上回る増加は認められなかった。注射部位反応に関連する AE の発現頻度は，トラロキヌマブ R/Q2W+TCS 群の方がトラロキヌマブ R/Q4W+TCS 群と比べて高かった（11.6%対 7.2%）。

治験実施計画書識別コード：LP0162-1339

- 初期投与期間では，「好酸球数増加」の AE 2 件と「好酸球増加症」の AE 1 件が，いずれもトラロキヌマブ Q2W+TCS 群で報告された。継続投与期間では，トラロキヌマブ R/Q4W+TCS 群で 1 件，トラロキヌマブ NR/Q2W+TCS 群で 3 件，プラセボ NR/トラロキヌマブ Q2W+TCS 群で 4 件の，計 8 件の「好酸球数増加」または「好酸球増加症」の AE が報告された。「好酸球数増加」および「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った。IMP の投与中止または治験中止に至った AE はなかった。安全性追跡調査期間には好酸球増加症の AE は報告されなかった。

妊娠：

- 3 件の妊娠が，いずれもトラロキヌマブ+TCS の投与を受けた被験者で報告された。被験者 1 例は先天異常のない新生児を出産した。報告の時点で，妊娠のうち 1 件の転帰は不明であり，他の 1 件は被験者が追跡不能であった。妊娠に伴う合併症は報告されなかった。

臨床検査値の評価：

- ベースライン時，好酸球の平均値は両投与群ともに基準値上限をやや上回った；トラロキヌマブ Q2W+TCS 群 0.65×10^9/L，プラセボ+TCS 群 0.61×10^9/L（正常範囲：0～0.5×10^9/L）。初期投与期間では，好酸球の平均値は依然としてトラロキヌマブ Q2W+TCS の方がプラセボ+TCS と比べて高かった（Week 16 で 0.69×10^9/L および 0.48×10^9/L）。Week 32 では，好酸球の平均値は，投与期間を通してトラロキヌマブ+TCS 投与を受けた群（32 週間トラロキヌマブ+TCS の投与を受けた被験者）（Week 32 で 0.64×10^9/L）と，初期投与期間でのトラロキヌマブ Q2W+TCS 群（Week 16 で 0.69×10^9/L）とで同程度であった。
- 本治験中，いずれの投与群にもその他に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。

その他の安全性評価：

- いずれの投与群においても，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変動は認められなかった。

結論

本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 の成人被験者に対する TCS 併用下での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+TCS の方がプラセボ+TCS と比べて統計学的に有意に高く，トラロキヌマブ Q2W+TCS は中等症から重症の AD の治療にプラセボ+TCS と比べて優れていることが示された。
- 同様に，AD の重症度と範囲（SCORAD），痒みの重症度（そう痒 NRS の日内最高値）および AD に関連する HRQoL（DLQI）の尺度における Week 16 での改善は，トラロキヌマブ Q2W+TCS の方がプラセボ+TCS と比べて統計学的に有意に大きかった。
- Week 16 での TCS の使用量はトラロキヌマブ+TCS の方がプラセボ+TCS と比べて少なく，示されたトラロキヌマブの有効性を裏付けている。
- 初期投与期間にトラロキヌマブ Q2W +TCS 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 Q2W + TCS およびトラロキヌマブ Q4W + TCS のいずれの継続投与によっても、有効性は高いレベルで維持された。
- 16 週間のトラロキヌマブ Q2W+TCS の投与後にクリニカルレスポンスが得られなかった被験者の一部では，Week 16 以降におけるトラロキヌマブ Q2W+TCS の投与継続のベネフィットが認められた。
- 全身療法が適用となる中等症から重症の AD を有する成人おけるトラロキヌマブ+TCS の忍容性は良好であり，安全性プロファイルは許容可能なものであった。

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

補遺概要：データロックポイント 2 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：LP0162-1339

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とステロイド外用剤との併用投与を検討する ECZTRA 3 試験（ECZema TRAlokinumab no. 3 試験）

治験期間

最初の被験者の最初の来院日：2018 年 2 月 27 日
最後の被験者の最終来院日（Week 46 のデータ）：2019 年 9 月 26 日
データロックポイント 1［治験総括報告書（CTR）のための DBL 1］：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
データロックポイント 2（CTR 補遺のための DBL 2）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

概要を更新する根拠

概要の本文は DBL 1 のデータを要約している。CTR 本文への補遺（安全性追跡調査データ）には，DBL 2 での安全性追跡調査期間における全ての被験者の安全性の結果全体のまとめを記載している。本文書は，安全性の補遺を踏まえて概要本文を更新したものである。補遺で示された他の投与期間における結果および軽微な変更は，CTR および概要本文の全体的な結論には影響しない。

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

DBL 2 までに収集された安全性追跡調査データは，CTR に提示された結果と一致した。CTR における全体的な結論に変更はなかった：

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 + TCS の方がプラセボ +TCS と比べて統計学的に有意に高く，トラロキヌマブ Q2W+TCS は中等症から重症の AD の治療にプラセボ+TCS と比べて優れていることが示された。

同様に，AD の重症度と範囲（SCORAD），痒みの重症度（そう痒 NRS の日内最高値）および AD に関連する HRQoL（DLQI）の尺度における Week 16 時点での改善は，トラロキヌマブ Q2W+TCS の方がプラセボ + TCS と比べて統計学的に有意に大きかった。

- Week 16 での TCS の使用量はトラロキヌマブ+TCS の方がプラセボ+TCS と比べて少なく，示されたトラロキヌマブの有効性を裏付けている。
- 初期投与期間にトラロキヌマブ Q2W + TCS 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 Q2W + TCS およびトラロキヌマブ Q4W + TCS のいずれの継続投与によっても，有効性は高いレベルで持続された。
- 16 週間のトラロキヌマブ Q2W + TCS の投与後にクリニカルレスポンスが得られなかった被験者の一部では，Week 16 以降におけるトラロキヌマブ Q2W + TCS の投与継続のベネフィットが認められた。
- 全身療法が適用となる中等症から重症の AD を有する成人患者において，トラロキヌマブ + TCS の忍容性は良好であり，安全性プロファイルは許容可能なものであった。

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

1.10.2　安全性の評価

1.10.2.1　有害事象

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

Trial ID: LP0162-1339
Clinical trial report addendum. v1.0, final

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

System organ class (SOC) / Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=252, PYE=75.03) N	(%)	E	R	Placebo + TCS (n=126, PYE=37.94) N	(%)	E	R
All AEs	182	(72.2)	509	678.4	85	(67.5)	185	487.6
Treatment comparison, p-value		0.025						
血液およびリンパ系障害	3	(1.2)	3	4.00	1	(0.8)	1	2.64
好酸球増加症	1	(0.4)	1	1.33				
リンパ節症	1	(0.4)	1	1.33				
リンパ球減少症	1	(0.4)	1	1.33	1	(0.8)	1	2.64
心臓障害	3	(1.2)	3	4.00				
第一度房室ブロック	1	(0.4)	1	1.33				
頻脈	1	(0.4)	1	1.33				
心室性期外収縮	1	(0.4)	1	1.3				
耳および迷路障害	5	(2.0)	5	6.66	1	(0.8)	2	5.27
耳痛	2	(0.8)	2	2.67				
耳不快感	1	(0.4)	1	1.33				
耳部腫脹					1	(0.8)	2	5.27
乗物酔い	1	(0.4)	1	1.33				
回転性めまい	1	(0.4)	1	1.33				
眼障害	25	(9.9)	29	38.65	4	(3.2)	5	13.18
アレルギー性結膜炎	5	(2.0)	6	8.00	2	(1.6)	2	5.27
眼乾燥	5	(2.0)	6	8.00				
眼そう痒症	4	(1.6)	4	5.33				
眼瞼炎	3	(1.2)	3	4.00				
霰粒腫	1	(0.4)	1	1.33				
複視	1	(0.4)	1	1.33				
眼瞼湿疹					1	(0.8)	1	2.64
眼刺激	1	(0.4)	1	1.33				
眼部腫脹	1	(0.4)	1	1.33				
眼瞼そう痒症					1	(0.8)	1	2.64
緑内障	1	(0.4)	1	1.33				
角膜炎	1	(0.4)	1	1.33				
流涙増加	1	(0.4)	1	1.33	1	(0.8)	1	2.64
眼充血	1	(0.4)	1	1.33				
羞明	1	(0.4)	1	1.33				
霧視	1	(0.4)	1	1.33				
胃腸障害	27	(10.7)	30	39.98	9	(7.1)	10	26.36
下痢	8	(3.2)	8	10.66	2	(1.6)	2	5.27
腹痛	4	(1.6)	4	5.33	1	(0.8)	1	2.64
歯痛	1	(0.4)	1	1.33	3	(2.4)	3	7.91
上腹部痛	2	(0.8)	2	2.67	1	(0.8)	1	2.64
アフタ性潰瘍	2	(0.8)	2	2.67	1	(0.8)	1	2.64
痔核	2	(0.8)	2	2.67				
嘔吐	2	(0.8)	2	2.67				

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

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

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=252, PYE=75.03)				Placebo + TCS (n=126, PYE=37.94)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
腹部膨満	1	(0.4)	1	1.33				
肛門そう痒症	1	(0.4)	1	1.33				
潰瘍性大腸炎	1	(0.4)	1	1.33				
便秘	1	(0.4)	1	1.33				
軟便	1	(0.4)	1	1.33				
食中毒	1	(0.4)	1	1.33				
胃十二指腸炎	1	(0.4)	1	1.33				
大腸ポリープ	1	(0.4)	1	1.33				
悪心					1	(0.8)	1	2.64
嚥下痛					1	(0.8)	1	2.64
口腔内不快感	1	(0.4)	1	1.33				
一般・全身障害および投与部位の状態	44	(17.5)	67	89.29	12	(9.5)	13	34.26
注射部位反応	17	(6.7)	30	39.98				
疲労	6	(2.4)	7	9.33	4	(3.2)	4	10.54
注射部位疼痛	5	(2.0)	5	6.66				
注射部位血腫	3	(1.2)	3	4.00				
末梢性浮腫	1	(0.4)	1	1.33	3	(2.4)	3	7.91
インフルエンザ様疾患	2	(0.8)	2	2.67	1	(0.8)	1	2.64
注射部位そう痒感	2	(0.8)	2	2.67				
注射部位蕁麻疹	2	(0.8)	3	4.00				
倦怠感	2	(0.8)	3	4.00				
疼痛	2	(0.8)	2	2.67				
無力症	1	(0.4)	1	1.33	1	(0.8)	1	2.64
胸部不快感	1	(0.4)	1	1.33				
胸痛	1	(0.4)	1	1.33				
嚢胞	1	(0.4)	1	1.33	1	(0.8)	1	2.64
全身性浮腫	1	(0.4)	1	1.33				
ヘルニア	1	(0.4)	1	1.33				
注射部位内出血					1	(0.8)	1	2.64
注射部位変色	1	(0.4)	2	2.67				
注射部位発疹	1	(0.4)	1	1.33				
末梢腫脹					1	(0.8)	1	2.64
発熱					1	(0.8)	1	2.64
肝胆道系障害					1	(0.8)	1	2.64
脂肪肝					1	(0.8)	1	2.64
免疫系障害	4	(1.6)	4	5.33	2	(1.6)	2	5.27
季節性アレルギー	2	(0.8)	2	2.67	1	(0.8)	1	2.64
アナフィラキシー反応	1	(0.4)	1	1.33				
食物アレルギー	1	(0.4)	1	1.33	1	(0.8)	1	2.64
感染症および寄生虫症	121	(48.0)	187	249.2	47	(37.3)	73	192.4
ウイルス性上気道感染	49	(19.4)	64	85.29	14	(11.1)	18	47.44
結膜炎	28	(11.1)	32	42.65	4	(3.2)	4	10.54

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

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

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=252, PYE=75.03)				Placebo + TCS (n=126, PYE=37.94)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
上気道感染	19	(7.5)	21	27.99	6	(4.8)	7	18.45
副鼻腔炎	7	(2.8)	7	9.33	1	(0.8)	2	5.27
感染性皮膚炎					6	(4.8)	9	23.72
気管支炎	5	(2.0)	5	6.66	1	(0.8)	1	2.64
胃腸炎	5	(2.0)	6	8.00	1	(0.8)	1	2.64
鼻炎	5	(2.0)	5	6.66	2	(1.6)	3	7.91
単純ヘルペス	4	(1.6)	4	5.33	2	(1.6)	2	5.27
口腔ヘルペス	4	(1.6)	6	8.00	1	(0.8)	2	5.27
インフルエンザ	3	(1.2)	3	4.00	1	(0.8)	1	2.64
鼻咽頭炎	3	(1.2)	3	4.00				
爪囲炎					3	(2.4)	3	7.91
咽頭炎	3	(1.2)	3	4.00				
尿路感染	3	(1.2)	3	4.00	1	(0.8)	1	2.64
蜂巣炎	2	(0.8)	2	2.67	2	(1.6)	2	5.27
毛包炎	2	(0.8)	2	2.67				
帯状疱疹	2	(0.8)	2	2.67	1	(0.8)	1	2.64
膿痂疹	2	(0.8)	2	2.67	2	(1.6)	2	5.27
扁桃炎	2	(0.8)	2	2.67				
歯膿瘍	2	(0.8)	2	2.67				
外陰部腟カンジダ症					2	(1.6)	2	5.27
急性副鼻腔炎	1	(0.4)	1	1.33				
口角口唇炎	1	(0.4)	1	1.33				
よう	1	(0.4)	1	1.33				
ウイルス性結膜炎					1	(0.8)	1	2.64
耳感染					1	(0.8)	1	2.64
ヘルペス性状湿疹	1	(0.4)	1	1.33	1	(0.8)	1	2.64
ウイルス性胃腸炎	1	(0.4)	1	1.33				
消化管感染	1	(0.4)	1	1.33	1	(0.8)	1	2.64
歯肉炎					1	(0.8)	1	2.64
感染性皮膚嚢腫	1	(0.4)	1	1.33				
喉頭炎	1	(0.4)	1	1.33				
下気道感染					1	(0.8)	1	2.64
無菌性髄膜炎					1	(0.8)	1	2.64
伝染性軟属腫	1	(0.4)	1	1.33	1	(0.8)	1	2.64
中耳炎	1	(0.4)	1	1.33				
扁桃周囲炎					1	(0.8)	1	2.64
膿尿					1	(0.8)	1	2.64
気道感染	1	(0.4)	1	1.33				
ライノウイルス感染					1	(0.8)	1	2.64
ブドウ球菌皮膚感染					1	(0.8)	1	2.64
ウイルス感染	1	(0.4)	1	1.33				
外陰部膿瘍	1	(0.4)	1	1.33				
傷害、中毒および処置合併症	14	(5.6)	15	19.99	5	(4.0)	6	15.81

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

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

System organ class (SOC) / Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=252, PYE=75.03)				Placebo + TCS (n=126, PYE=37.94)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
他の患者への薬剤誤投与	4	(1.6)	4	5.33				
サンバーン	2	(0.8)	2	2.67				
節足動物咬傷	1	(0.4)	1	1.33				
挫傷	1	(0.4)	1	1.33				
歯科修復不成功					1	(0.8)	1	2.64
転倒	1	(0.4)	1	1.33				
人による咬傷					1	(0.8)	1	2.64
腎挫傷					1	(0.8)	1	2.64
裂傷	1	(0.4)	1	1.33				
靭帯断裂	1	(0.4)	1	1.33				
靭帯捻挫	1	(0.4)	1	1.33	1	(0.8)	1	2.64
筋断裂					1	(0.8)	1	2.64
処置によるめまい	1	(0.4)	1	1.33				
処置による悪心	1	(0.4)	1	1.33				
処置による嘔吐	1	(0.4)	1	1.33				
脾臓挫傷					1	(0.8)	1	2.64
臨床検査	6	(2.4)	8	10.66	2	(1.6)	2	5.27
血中ビリルビン増加	2	(0.8)	2	2.67				
好酸球数増加	2	(0.8)	2	2.67				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.4)	1	1.33	1	(0.8)	1	2.64
血中免疫グロブリンE増加	1	(0.4)	1	1.33				
心電図QT延長					1	(0.8)	1	2.64
肝酵素異常	1	(0.4)	1	1.33				
肝酵素上昇	1	(0.4)	1	1.33				
代謝および栄養障害	4	(1.6)	4	5.33	2	(1.6)	2	5.27
食物不耐性	1	(0.4)	1	1.33				
高コレステロール血症					1	(0.8)	1	2.64
高血糖	1	(0.4)	1	1.33				
高トリグリセリド血症	1	(0.4)	1	1.33				
食欲亢進	1	(0.4)	1	1.33				
ビタミンD欠乏					1	(0.8)	1	2.64
筋骨格系および結合組織障害	18	(7.1)	20	26.65	5	(4.0)	6	15.81
関節痛	3	(1.2)	4	5.33				
関節炎	3	(1.2)	3	4.00				
背部痛	2	(0.8)	2	2.67	1	(0.8)	2	5.27
滑液包炎	2	(0.8)	2	2.67				
筋緊張	2	(0.8)	2	2.67				
筋骨格痛	2	(0.8)	2	2.67	2	(1.6)	2	5.27
筋肉痛	2	(0.8)	2	2.67	1	(0.8)	1	2.64
胸壁血腫					1	(0.8)	1	2.64

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

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

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=252, PYE=75.03) N	(%)	E	R	Placebo + TCS (n=126, PYE=37.94) N	(%)	E	R
尾骨痛	1	(0.4)	1	1.33				
椎間板突出	1	(0.4)	1	1.33				
筋骨格硬直	1	(0.4)	1	1.33				
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）	2	(0.8)	2	2.67	2	(1.6)	2	5.27
ボーエン病	1	(0.4)	1	1.33				
化膿性肉芽腫					1	(0.8)	1	2.64
脂漏性角化症	1	(0.4)	1	1.33				
皮膚乳頭腫					1	(0.8)	1	2.64
神経系障害	29	(11.5)	37	49.31	8	(6.3)	11	28.99
頭痛	22	(8.7)	26	34.65	6	(4.8)	9	23.72
浮動性めまい	4	(1.6)	4	5.33				
錯感覚	2	(0.8)	2	2.67				
糖尿病性ニューロパチー					1	(0.8)	1	2.64
味覚異常	1	(0.4)	1	1.33				
知覚過敏	1	(0.4)	1	1.33				
ヘルペス後神経痛	1	(0.4)	1	1.33				
外傷後頭痛	1	(0.4)	1	1.33				
失神寸前の状態					1	(0.8)	1	2.64
副鼻腔炎に伴う頭痛	1	(0.4)	1	1.33				
精神障害	6	(2.4)	8	10.66	3	(2.4)	3	7.91
不安	1	(0.4)	2	2.67	2	(1.6)	2	5.27
うつ病	1	(0.4)	1	1.33				
不眠症	1	(0.4)	1	1.33	1	(0.8)	1	2.64
気分変化	1	(0.4)	1	1.33				
パニック発作	1	(0.4)	1	1.33				
落ち着きのなさ	1	(0.4)	2	2.67				
腎および尿路障害	2	(0.8)	2	2.67	3	(2.4)	3	7.91
慢性腎臓病					1	(0.8)	1	2.64
排尿困難					1	(0.8)	1	2.64
血尿	1	(0.4)	1	1.33	1	(0.8)	1	2.64
腎結石症	1	(0.4)	1	1.33				
生殖系および乳房障害	3	(1.2)	3	4.00	1	(0.8)	1	2.64
月経困難症	1	(0.4)	1	1.33				
性交困難					1	(0.8)	1	2.64
子宮内膜肥大	1	(0.4)	1	1.33				
腟出血	1	(0.4)	1	1.33				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	29	(11.5)	39	51.98	12	(9.5)	14	36.90
咳嗽	6	(2.4)	6	8.00	3	(2.4)	4	10.54

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

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

System organ class (SOC) / Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=252, PYE=75.03)				Placebo + TCS (n=126, PYE=37.94)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
喘息	5	(2.0)	5	6.66	4	(3.2)	4	10.54
鼻閉	4	(1.6)	6	8.00				
口腔咽頭痛	4	(1.6)	5	6.66	2	(1.6)	2	5.27
アレルギー性鼻炎	4	(1.6)	4	5.33	1	(0.8)	1	2.64
湿性咳嗽	2	(0.8)	2	2.67				
鼻漏	2	(0.8)	3	4.00	2	(1.6)	2	5.27
気管支痙攣	1	(0.4)	1	1.33	1	(0.8)	1	2.64
上気道分泌増加	1	(0.4)	1	1.33				
鼻中隔弯曲	1	(0.4)	1	1.33				
肺アミロイドーシス	1	(0.4)	1	1.33				
逆流性喉頭炎	1	(0.4)	1	1.33				
くしゃみ	1	(0.4)	1	1.33				
咽喉刺激感	1	(0.4)	1	1.33				
喘鳴	1	(0.4)	1	1.33				
皮膚および皮下組織障害	30	(11.9)	37	49.31	24	(19.0)	28	73.80
アトピー性皮膚炎	6	(2.4)	8	10.66	10	(7.9)	12	31.63
脱毛症	6	(2.4)	6	8.00	1	(0.8)	1	2.64
そう痒症	2	(0.8)	2	2.67	3	(2.4)	3	7.91
皮膚剥脱	3	(1.2)	3	4.00				
紅斑性皮疹	1	(0.4)	2	2.67	2	(1.6)	2	5.27
蕁麻疹	2	(0.8)	2	2.67	1	(0.8)	2	5.27
ざ瘡	1	(0.4)	1	1.33	1	(0.8)	1	2.64
光線角化症	1	(0.4)	1	1.33				
円形脱毛症	1	(0.4)	1	1.33				
皮膚炎					1	(0.8)	1	2.64
接触皮膚炎	1	(0.4)	1	1.33				
乾癬様皮膚炎	1	(0.4)	1	1.33				
皮膚乾燥					1	(0.8)	1	2.64
異汗性湿疹					1	(0.8)	1	2.64
嵌入爪	1	(0.4)	1	1.33	1	(0.8)	1	2.64
爪甲剥離症	1	(0.4)	1	1.33				
丘疹	1	(0.4)	1	1.33				
光線過敏性反応	1	(0.4)	1	1.33				
ばら色粃糠疹	1	(0.4)	1	1.33				
炎症後色素沈着変化	1	(0.4)	1	1.33				
全身性そう痒症					1	(0.8)	1	2.64
丘疹性皮疹	1	(0.4)	1	1.33				
脂漏	1	(0.4)	1	1.33				
皮膚刺激					1	(0.8)	1	2.64
皮膚臭異常					1	(0.8)	1	2.64
日光黒子	1	(0.4)	1	1.33				
外科および内科処置	1	(0.4)	1	1.33				
ポリープ切除	1	(0.4)	1	1.33				

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

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

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=252, PYE=75.03)				Placebo + TCS (n=126, PYE=37.94)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
血管障害	5	(2.0)	5	6.66				
高血圧	4	(1.6)	4	5.33				
潮紅	1	(0.4)	1	1.33				

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, n: Number of subjects in analysis set, %: 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), TCS: Topical corticosteroid(s), PYE: Patient years of exposure, SOC: System organ class, AE: Adverse event.
Treatment comparison, p-value: Chi-square test comparing the percentage of subjects with AEs between treatment groups.

15APR20:17:28:06 LP0162-1339 t_300020_ae_soc_pt.txt

1.10.2.1.2　　全ての有害事象：継続投与期間［Source: Table 7.14 および Table 7.15］

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

Table 7.14: AEs by SOC and preferred term, continuation treatment period: subjects in continuation treatment safety analysis set treated with tralokinumab in initial treatment period

	Week 16 Tralokinumab responders								Week 16 Tralokinumab non-responders				Tralokinumab Q2W + TCS Initial treatment period			
	Tralokinumab Q2W + TCS (n=69, PYE=21.46)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Tralokinumab Q2W + TCS (n=95, PYE=28.28)				Tralokinumab + TCS Total (n=233, PYE=70.44)			
System organ class (SOC)/ Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
All AEs	49	(71.0)	122	568.4	41	(59.4)	95	458.9	62	(65.3)	187	661.3	152	(65.2)	404	573.5
血液およびリンパ系障害	1	(1.4)	1	4.66	1	(1.4)	2	9.66	2	(2.1)	2	7.07	4	(1.7)	5	7.10
好酸球増加症					1	(1.4)	1	4.83	1	(1.1)	1	3.54	2	(0.9)	2	2.84
白血球減少症	1	(1.4)	1	4.66									1	(0.4)	1	1.42
リンパ球減少症					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.4)	1	1.42
好中球減少症									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
先天性、家族性および遺伝性障害					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.4)	1	1.42
5型高脂血症					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.4)	1	1.42
耳および迷路障害	1	(1.4)	1	4.66					2	(2.1)	2	7.07	3	(1.3)	3	4.26
難聴									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
耳痛									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

AEs by SOC and preferred term, continuation treatment period: subjects in continuation treatment safety analysis set treated with tralokinumab in initial treatment period

	Week 16 Tralokinumab responders								Week 16 Tralokinumab non-responders				Tralokinumab Q2W + TCS Initial treatment Period			
	Tralokinumab Q2W + TCS (n=69, PYE=21.46)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Tralokinumab Q2W + TCS (n=95, PYE=28.28)				Tralokinumab + TCS Total (n=233, PYE=70.44)			
System organ class (SOC)/ Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
回転性めまい	1	(1.4)	1	4.66									1	(0.4)	1	1.42
眼障害	4	(5.8)	4	18.64	1	(1.4)	1	4.83	5	(5.3)	7	24.75	10	(4.3)	12	17.03
アレルギー性結膜炎	1	(1.4)	1	4.66	1	(1.4)	1	4.83	1	(1.1)	1	3.54	3	(1.3)	3	4.26
白内障	1	(1.4)	1	4.66					1	(1.1)	1	3.54	2	(0.9)	2	2.84
眼そう痒症	1	(1.4)	1	4.66					1	(1.1)	1	3.54	2	(0.9)	2	2.84
角膜びらん									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
眼痛									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
眼瞼嚢胞	1	(1.4)	1	4.66									1	(0.4)	1	1.42
羞明									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
硝子体浮遊物									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
胃腸障害	7	(10.1)	12	55.91	7	(10.1)	11	53.13	9	(9.5)	13	45.97	23	(9.9)	36	51.10
悪心	3	(4.3)	3	13.98	4	(5.8)	4	19.32	3	(3.2)	4	14.14	10	(4.3)	11	15.62
下痢	4	(5.8)	4	18.64	1	(1.4)	1	4.83	1	(1.1)	2	7.07	6	(2.6)	7	9.94
消化不良	1	(1.4)	1	4.66	2	(2.9)	2	9.66	1	(1.1)	1	3.54	4	(1.7)	4	5.68
腹痛	2	(2.9)	2	9.32									2	(0.9)	2	2.84

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

AEs by SOC and preferred term, continuation treatment period: subjects in continuation treatment safety analysis set treated with tralokinumab in initial treatment period

	Week 16 Tralokinumab responders								Week 16 Tralokinumab non-responders				Tralokinumab Q2W + TCS Initial treatment Period			
	Tralokinumab Q2W + TCS (n=69, PYE=21.46)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Tralokinumab Q2W + TCS (n=95, PYE=28.28)				Tralokinumab + TCS Total (n=233, PYE=70.44)			
System organ class (SOC)/ Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
歯痛									2	(2.1)	2	7.07	2	(0.9)	2	2.84
嘔吐	1	(1.4)	1	4.66	1	(1.4)	2	9.66					2	(0.9)	3	4.26
下腹部痛	1	(1.4)	1	4.66									1	(0.4)	1	1.42
上腹部痛									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
歯髄障害					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.4)	1	1.42
胃炎									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
胃食道逆流性疾患									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
裂孔ヘルニア					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.4)	1	1.42
歯の障害									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
一般・全身障害および投与部位の状態	10	(14.5)	25	116.5	8	(11.6)	15	72.46	12	(12.6)	23	81.33	30	(12.9)	63	89.43
注射部位反応	5	(7.2)	14	65.23	4	(5.8)	9	43.47	5	(5.3)	5	17.68	14	(6.0)	28	39.75
疲労	2	(2.9)	3	13.98					2	(2.1)	3	10.61	4	(1.7)	6	8.52
注射部位紅斑	2	(2.9)	7	32.61	1	(1.4)	2	9.66	1	(1.1)	1	3.54	4	(1.7)	10	14.20

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

AEs by SOC and preferred term, continuation treatment period: subjects in continuation treatment safety analysis set treated with tralokinumab in initial treatment period

	Week 16 Tralokinumab responders								Week 16 Tralokinumab non-responders				Tralokinumab Q2W + TCS Initial treatment Period			
	Tralokinumab Q2W + TCS (n=69, PYE=21.46)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Tralokinumab Q2W + TCS (n=95, PYE=28.28)				Tralokinumab + TCS Total (n=233, PYE=70.44)			
System organ class (SOC)/ Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
注射部位そう痒感									3	(3.2)	4	14.14	3	(1.3)	4	5.68
胸痛					1	(1.4)	1	4.83	1	(1.1)	1	3.54	2	(0.9)	2	2.84
注射部位血腫					1	(1.4)	1	4.83	1	(1.1)	1	3.54	2	(0.9)	2	2.84
注射部位腫脹									2	(2.1)	2	7.07	2	(0.9)	2	2.84
インフルエンザ様疾患									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
注射部位内出血	1	(1.4)	1	4.66									1	(0.4)	1	1.42
注射部位疼痛									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
注射部位蕁麻疹									1	(1.1)	2	7.07	1	(0.4)	2	2.84
倦怠感									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
末梢性浮腫									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
発熱					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.4)	1	1.42
乾燥症					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.4)	1	1.42

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

AEs by SOC and preferred term, continuation treatment period: subjects in continuation treatment safety analysis set treated with tralokinumab in initial treatment period

System organ class (SOC)/ Preferred term	Week 16 Tralokinumab responders								Week 16 Tralokinumab non-responders				Tralokinumab Q2W + TCS Initial treatment Period			
	Tralokinumab Q2W + TCS (n=69, PYE=21.46)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Tralokinumab Q2W + TCS (n=95, PYE=28.28)				Tralokinumab + TCS Total (n=233, PYE=70.44)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
免疫系障害	1	(1.4)	1	4.66	3	(4.3)	4	19.32					4	(1.7)	5	7.10
季節性アレルギー					3	(4.3)	3	14.49					3	(1.3)	3	4.26
化学物質アレルギー	1	(1.4)	1	4.66									1	(0.4)	1	1.42
食物アレルギー					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.4)	1	1.42
感染症および寄生虫症	31	(44.9)	45	209.7	22	(31.9)	28	135.3	41	(43.2)	67	236.9	94	(40.3)	140	198.7
ウイルス性上気道感染	12	(17.4)	13	60.57	9	(13.0)	10	48.30	20	(21.1)	28	99.01	41	(17.6)	51	72.40
上気道感染	7	(10.1)	8	37.27	3	(4.3)	3	14.49	6	(6.3)	7	24.75	16	(6.9)	18	25.55
口腔ヘルペス	3	(4.3)	3	13.98	4	(5.8)	4	19.32	4	(4.2)	5	17.68	11	(4.7)	12	17.03
結膜炎	4	(5.8)	4	18.64					3	(3.2)	3	10.61	7	(3.0)	7	9.94
気管支炎					2	(2.9)	2	9.66	2	(2.1)	2	7.07	4	(1.7)	4	5.68
胃腸炎	1	(1.4)	1	4.66	2	(2.9)	2	9.66					3	(1.3)	3	4.26
単純ヘルペス	2	(2.9)	3	13.98					1	(1.1)	1	3.54	3	(1.3)	4	5.68
インフルエンザ	1	(1.4)	1	4.66					2	(2.1)	2	7.07	3	(1.3)	3	4.26
感染性皮膚炎	1	(1.4)	1	4.66					1	(1.1)	1	3.54	2	(0.9)	2	2.84

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

AEs by SOC and preferred term, continuation treatment period: subjects in continuation treatment safety analysis set treated with tralokinumab in initial treatment period

System organ class (SOC)/ Preferred term	Week 16 Tralokinumab responders								Week 16 Tralokinumab non-responders				Tralokinumab Q2W + TCS Initial treatment Period			
	Tralokinumab Q2W + TCS (n=69, PYE=21.46)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Tralokinumab Q2W + TCS (n=95, PYE=28.28)				Tralokinumab + TCS Total (n=233, PYE=70.44)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
ウイルス性胃腸炎					1	(1.4)	1	4.83	1	(1.1)	1	3.54	2	(0.9)	2	2.84
ヘルペスウイルス感染					1	(1.4)	1	4.83	1	(1.1)	1	3.54	2	(0.9)	2	2.84
レンサ球菌性咽頭炎									2	(2.1)	2	7.07	2	(0.9)	2	2.84
肺炎									2	(2.1)	2	7.07	2	(0.9)	2	2.84
副鼻腔炎					1	(1.4)	1	4.83	1	(1.1)	1	3.54	2	(0.9)	2	2.84
扁桃炎	1	(1.4)	1	4.66					1	(1.1)	1	3.54	2	(0.9)	2	2.84
虫垂炎	1	(1.4)	1	4.66									1	(0.4)	1	1.42
細菌性膣症									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
膀胱炎	1	(1.4)	1	4.66									1	(0.4)	1	1.42
耳感染	1	(1.4)	1	4.66									1	(0.4)	1	1.42
ヘルペス性状湿疹									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
毛包炎	1	(1.4)	1	4.66									1	(0.4)	1	1.42
真菌感染									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
せつ					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.4)	1	1.42
クロストリジウム菌性胃腸炎	1	(1.4)	1	4.66									1	(0.4)	1	1.42

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

AEs by SOC and preferred term, continuation treatment period: subjects in continuation treatment safety analysis set treated with tralokinumab in initial treatment period

System organ class (SOC)/ Preferred term	Week 16 Tralokinumab responders								Week 16 Tralokinumab non-responders				Tralokinumab Q2W + TCS Initial treatment Period			
	Tralokinumab Q2W + TCS (n=69, PYE=21.46)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Tralokinumab Q2W + TCS (n=95, PYE=28.28)				Tralokinumab + TCS Total (n=233, PYE=70.44)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
消化管感染	1	(1.4)	1	4.66									1	(0.4)	1	1.42
麦粒腫					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.4)	1	1.42
膿痂疹									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
ウイルス性角膜炎									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
喉頭炎	1	(1.4)	1	4.66									1	(0.4)	1	1.42
外耳炎					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.4)	1	1.42
中耳炎									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
咽頭炎									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
膿尿					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.4)	1	1.42
膿疱性皮疹									1	(1.1)	2	7.07	1	(0.4)	2	2.84
鼻炎	1	(1.4)	1	4.66									1	(0.4)	1	1.42
歯膿瘍	1	(1.4)	1	4.66									1	(0.4)	1	1.42
尿路感染									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
外陰部腟カンジダ症	1	(1.4)	1	4.66									1	(0.4)	1	1.42

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

AEs by SOC and preferred term, continuation treatment period: subjects in continuation treatment safety analysis set treated with tralokinumab in initial treatment period

System organ class (SOC)/ Preferred term	Week 16 Tralokinumab responders								Week 16 Tralokinumab non-responders				Tralokinumab Q2W + TCS Initial treatment Period			
	Tralokinumab Q2W + TCS (n=69, PYE=21.46)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Tralokinumab Q2W + TCS (n=95, PYE=28.28)				Tralokinumab + TCS Total (n=233, PYE=70.44)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
傷害、中毒および処置合併症	4	(5.8)	4	18.64	3	(4.3)	3	14.49	7	(7.4)	9	31.83	14	(6.0)	16	22.71
不適切な薬剤投与計画					2	(2.9)	2	9.66					2	(0.9)	2	2.84
処置によるめまい	1	(1.4)	1	4.66					1	(1.1)	1	3.54	2	(0.9)	2	2.84
外傷性血腫	1	(1.4)	1	4.66					1	(1.1)	1	3.54	2	(0.9)	2	2.84
他の患者への薬剤誤投与									2	(2.1)	2	7.07	2	(0.9)	2	2.84
動物による引っかき傷									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
足関節部骨折					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.4)	1	1.42
転倒									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
靭帯断裂	1	(1.4)	1	4.66									1	(0.4)	1	1.42
爪損傷	1	(1.4)	1	4.66									1	(0.4)	1	1.42
眼窩周囲血腫									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
サンバーン									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
手首関節骨折									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
臨床検査	3	(4.3)	4	18.64	3	(4.3)	4	19.32	6	(6.3)	8	28.29	12	(5.2)	16	22.71

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

AEs by SOC and preferred term, continuation treatment period: subjects in continuation treatment safety analysis set treated with tralokinumab in initial treatment period

System organ class (SOC)/ Preferred term	Week 16 Tralokinumab responders								Week 16 Tralokinumab non-responders				Tralokinumab Q2W + TCS Initial treatment Period			
	Tralokinumab Q2W + TCS (n=69, PYE=21.46)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Tralokinumab Q2W + TCS (n=95, PYE=28.28)				Tralokinumab + TCS Total (n=233, PYE=70.44)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
血圧上昇	1	(1.4)	1	4.66	1	(1.4)	1	4.83	1	(1.1)	1	3.54	3	(1.3)	3	4.26
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加					1	(1.4)	1	4.83	1	(1.1)	1	3.54	2	(0.9)	2	2.84
好酸球数増加									2	(2.1)	2	7.07	2	(0.9)	2	2.84
トランスアミナーゼ上昇	1	(1.4)	1	4.66	1	(1.4)	1	4.83					2	(0.9)	2	2.84
血中ビリルビン増加	1	(1.4)	1	4.66									1	(0.4)	1	1.42
血中コレステロール増加									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
肝酵素上昇	1	(1.4)	1	4.66									1	(0.4)	1	1.42
肝機能検査異常									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
肝機能検査値上昇					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.4)	1	1.42

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

AEs by SOC and preferred term, continuation treatment period: subjects in continuation treatment safety analysis set treated with tralokinumab in initial treatment period

System organ class (SOC)/ Preferred term	Week 16 Tralokinumab responders								Week 16 Tralokinumab non-responders				Tralokinumab Q2W + TCS Initial treatment Period			
	Tralokinumab Q2W + TCS (n=69, PYE=21.46)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Tralokinumab Q2W + TCS (n=95, PYE=28.28)				Tralokinumab + TCS Total (n=233, PYE=70.44)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
低比重リポ蛋白増加									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
リンパ球数減少									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
代謝および栄養障害	1	(1.4)	1	4.66	2	(2.9)	2	9.66					3	(1.3)	3	4.26
高トリグリセリド血症					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.4)	1	1.42
低血糖	1	(1.4)	1	4.66									1	(0.4)	1	1.42
ビタミンD欠乏					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.4)	1	1.42
筋骨格系および結合組織障害	3	(4.3)	4	18.64	3	(4.3)	3	14.49	7	(7.4)	8	28.29	13	(5.6)	15	21.29
背部痛	3	(4.3)	3	13.98									3	(1.3)	3	4.26
頚部痛	1	(1.4)	1	4.66					2	(2.1)	2	7.07	3	(1.3)	3	4.26
関節痛									2	(2.1)	3	10.61	2	(0.9)	3	4.26
筋緊張					1	(1.4)	1	4.83	1	(1.1)	1	3.54	2	(0.9)	2	2.84
滑液包炎					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.4)	1	1.42

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

AEs by SOC and preferred term, continuation treatment period: subjects in continuation treatment safety analysis set treated with tralokinumab in initial treatment period

	Week 16 Tralokinumab responders								Week 16 Tralokinumab non-responders				Tralokinumab Q2W + TCS Initial treatment Period			
	Tralokinumab Q2W + TCS (n=69, PYE=21.46)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Tralokinumab Q2W + TCS (n=95, PYE=28.28)				Tralokinumab + TCS Total (n=233, PYE=70.44)			
System organ class (SOC)/ Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
関節腫脹									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
筋肉痛									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
変形性関節症					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.4)	1	1.42
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.4)	1	1.42
前立腺癌					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.4)	1	1.42
神経系障害	5	(7.2)	5	23.30	8	(11.6)	8	38.64	9	(9.5)	9	31.83	22	(9.4)	22	31.23
頭痛	2	(2.9)	2	9.32	5	(7.2)	5	24.15	7	(7.4)	7	24.75	14	(6.0)	14	19.87
浮動性めまい					2	(2.9)	2	9.66					2	(0.9)	2	2.84
坐骨神経痛	1	(1.4)	1	4.66					1	(1.1)	1	3.54	2	(0.9)	2	2.84
頚腕症候群	1	(1.4)	1	4.66									1	(0.4)	1	1.42
嗜眠									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
片頭痛	1	(1.4)	1	4.66									1	(0.4)	1	1.42
錯感覚					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.4)	1	1.42

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

AEs by SOC and preferred term, continuation treatment period: subjects in continuation treatment safety analysis set treated with tralokinumab in initial treatment period

	Week 16 Tralokinumab responders								Week 16 Tralokinumab non-responders				Tralokinumab Q2W + TCS Initial treatment Period			
	Tralokinumab Q2W + TCS (n=69, PYE=21.46)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Tralokinumab Q2W + TCS (n=95, PYE=28.28)				Tralokinumab + TCS Total (n=233, PYE=70.44)			
System organ class (SOC)/ Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
精神障害	1	(1.4)	1	4.66	1	(1.4)	1	4.83	2	(2.1)	2	7.07	4	(1.7)	4	5.68
注意欠陥多動性障害					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.4)	1	1.42
うつ病									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
不眠症									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
リビドー消失	1	(1.4)	1	4.66									1	(0.4)	1	1.42
腎および尿路障害	1	(1.4)	1	4.66	2	(2.9)	4	19.32	1	(1.1)	1	3.54	4	(1.7)	6	8.52
血尿	1	(1.4)	1	4.66	1	(1.4)	1	4.83					2	(0.9)	2	2.84
蛋白尿					2	(2.9)	2	9.66					2	(0.9)	2	2.84
糖尿									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
ケトン尿					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.4)	1	1.42
生殖系および乳房障害									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
月経困難症									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

AEs by SOC and preferred term, continuation treatment period: subjects in continuation treatment safety analysis set treated with tralokinumab in initial treatment period

System organ class (SOC)/ Preferred term	Week 16 Tralokinumab responders								Week 16 Tralokinumab non-responders				Tralokinumab Q2W + TCS Initial treatment Period			
	Tralokinumab Q2W + TCS (n=69, PYE=21.46)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Tralokinumab Q2W + TCS (n=95, PYE=28.28)				Tralokinumab + TCS Total (n=233, PYE=70.44)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(7.2)	6	27.95	3	(4.3)	3	14.49	10	(10.5)	13	45.97	18	(7.7)	22	31.23
咳嗽	2	(2.9)	2	9.32	2	(2.9)	2	9.66	4	(4.2)	4	14.14	8	(3.4)	8	11.36
口腔咽頭痛	2	(2.9)	2	9.32	1	(1.4)	1	4.83	3	(3.2)	3	10.61	6	(2.6)	6	8.52
喘息									2	(2.1)	2	7.07	2	(0.9)	2	2.84
鼻閉塞	1	(1.4)	1	4.66					1	(1.1)	1	3.54	2	(0.9)	2	2.84
鼻漏									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
睡眠時無呼吸症候群	1	(1.4)	1	4.66									1	(0.4)	1	1.42
くしゃみ									1	(1.1)	2	7.07	1	(0.4)	2	2.84
皮膚および皮下組織障害	4	(5.8)	6	27.95	2	(2.9)	2	9.66	15	(15.8)	21	74.26	21	(9.0)	29	41.17
アトピー性皮膚炎	1	(1.4)	1	4.66	1	(1.4)	1	4.83	8	(8.4)	8	28.29	10	(4.3)	10	14.20
そう痒症					1	(1.4)	1	4.83	1	(1.1)	1	3.54	2	(0.9)	2	2.84
光線角化症	1	(1.4)	1	4.66									1	(0.4)	1	1.42
乾癬様皮膚炎									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

AEs by SOC and preferred term, continuation treatment period: subjects in continuation treatment safety analysis set treated with tralokinumab in initial treatment period

System organ class (SOC)/ Preferred term	Week 16 Tralokinumab responders								Week 16 Tralokinumab non-responders				Tralokinumab Q2W + TCS Initial treatment Period			
	Tralokinumab Q2W + TCS (n=69, PYE=21.46)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Tralokinumab Q2W + TCS (n=95, PYE=28.28)				Tralokinumab + TCS Total (n=233, PYE=70.44)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
紅斑	1	(1.4)	1	4.66									1	(0.4)	1	1.42
多汗症									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
寝汗									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
丘疹									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
乾癬	1	(1.4)	1	4.66									1	(0.4)	1	1.42
紅斑性皮疹									1	(1.1)	5	17.68	1	(0.4)	5	7.10
酒さ	1	(1.4)	1	4.66									1	(0.4)	1	1.42
皮膚灼熱感									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
皮膚腫脹									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
日光皮膚炎	1	(1.4)	1	4.66									1	(0.4)	1	1.42
尋常性白斑									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
血管障害	1	(1.4)	1	4.66	2	(2.9)	2	9.66	1	(1.1)	1	3.54	4	(1.7)	4	5.68
高血圧	1	(1.4)	1	4.66	2	(2.9)	2	9.66					3	(1.3)	3	4.26
血腫									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

AEs by SOC and preferred term, continuation treatment period: subjects in continuation treatment safety analysis set treated with tralokinumab in initial treatment period

	Week 16 Tralokinumab responders								Week 16 Tralokinumab non-responders				Tralokinumab Q2W + TCS Initial treatment period			
	Tralokinumab Q2W + TCS (n=69, PYE=21.46)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Tralokinumab Q2W + TCS (n=95, PYE=28.28)				Tralokinumab + TCS Total (n=233, PYE=70.44)			
System organ class (SOC)/ Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R

AEs collected during the exposure time in the continuation 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, n: Number of subjects in analysis set, %: 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), TCS: Topical corticosteroid(s), PYE: Patient years of exposure, SOC: System organ class, AE: Adverse event.
Responders and non-responders presented as treated.

15APR20:17:28:19 LP0162-1339 t_300270_ae_soc_pt.txt

Trial ID: LP0162-1339
Clinical trial report addendum. v1.0, final

Table 7.15: AEs by SOC and preferred term, continuation treatment period: subjects in continuation treatment safety analysis set treated with placebo in initial treatment period

	Week 16 Placebo non-responders				Week 16 Placebo responders			
	Tralokinumab Q2W + TCS (n=79, PYE=22.99)				Placebo + TCS (n=41, PYE=12.25)			
System organ class (SOC) / Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
All AEs	55	(69.6)	131	569.9	26	(63.4)	45	367.5
血液およびリンパ系障害	3	(3.8)	3	13.05	1	(2.4)	1	8.17
好酸球増加症	2	(2.5)	2	8.70				
リンパ節症	1	(1.3)	1	4.35	1	(2.4)	1	8.17
心臓障害	1	(1.3)	1	4.35	1	(2.4)	1	8.17
第一度房室ブロック					1	(2.4)	1	8.17
期外収縮	1	(1.3)	1	4.35				
眼障害	6	(7.6)	9	39.15	1	(2.4)	1	8.17
アレルギー性結膜炎	2	(2.5)	3	13.05				
結膜出血					1	(2.4)	1	8.17
眼刺激	1	(1.3)	1	4.35				
眼そう痒症	1	(1.3)	1	4.35				
角膜炎	1	(1.3)	2	8.70				
非感染性結膜炎	1	(1.3)	1	4.35				
霧視	1	(1.3)	1	4.35				
胃腸障害	13	(16.5)	15	65.25	3	(7.3)	4	32.66
腹痛	3	(3.8)	3	13.05				
下痢	2	(2.5)	2	8.70	2	(4.9)	2	16.33
胃炎	2	(2.5)	2	8.70	1	(2.4)	1	8.17
歯痛	2	(2.5)	2	8.70				
消化不良	1	(1.3)	1	4.35				
食中毒	1	(1.3)	1	4.35				
歯肉退縮	1	(1.3)	1	4.35				
血便排泄	1	(1.3)	1	4.35				
大腸ポリープ					1	(2.4)	1	8.17
悪心	1	(1.3)	1	4.35				
口蓋垂炎	1	(1.3)	1	4.35				
一般・全身障害および投与部位の状態	8	(10.1)	11	47.85				
注射部位反応	2	(2.5)	2	8.70				
胸部不快感	1	(1.3)	1	4.35				
胸痛	1	(1.3)	1	4.35				
インフルエンザ様疾患	1	(1.3)	1	4.35				

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

AEs by SOC and preferred term, continuation treatment period: subjects in continuation treatment safety analysis set treated with placebo in initial treatment period

	Week 16 Placebo non-responders				Week 16 Placebo responders			
	Tralokinumab Q2W + TCS (n=79, PYE=22.99)				Placebo + TCS (n=41, PYE=12.25)			
System organ class (SOC)/ Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
注射部位内出血	1	(1.3)	1	4.35				
注射部位紅斑	1	(1.3)	1	4.35				
注射部位血腫	1	(1.3)	1	4.35				
注射部位疼痛	1	(1.3)	1	4.35				
注射部位腫脹	1	(1.3)	1	4.35				
末梢性浮腫	1	(1.3)	1	4.35				
免疫系障害	1	(1.3)	1	4.35				
季節性アレルギー	1	(1.3)	1	4.35				
感染症および寄生虫症	31	(39.2)	45	195.8	17	(41.5)	24	196.0
ウイルス性上気道感染	15	(19.0)	15	65.25	7	(17.1)	8	65.32
結膜炎	3	(3.8)	3	13.05	1	(2.4)	1	8.17
上気道感染	3	(3.8)	3	13.05	2	(4.9)	2	16.33
単純ヘルペス	2	(2.5)	2	8.70	1	(2.4)	1	8.17
膿痂疹	2	(2.5)	2	8.70				
インフルエンザ	2	(2.5)	3	13.05	1	(2.4)	1	8.17
口腔ヘルペス	2	(2.5)	2	8.70	1	(2.4)	1	8.17
咽頭炎					2	(4.9)	2	16.33
鼻炎					2	(4.9)	2	16.33
気管支炎	1	(1.3)	1	4.35	1	(2.4)	1	8.17
蜂巣炎	1	(1.3)	1	4.35				
耳感染	1	(1.3)	2	8.70	1	(2.4)	1	8.17
ヘルペス性状湿疹	1	(1.3)	2	8.70				
毛包炎	1	(1.3)	1	4.35				
ノロウイルス性胃腸炎	1	(1.3)	1	4.35				
消化管感染	1	(1.3)	1	4.35				
歯肉炎					1	(2.4)	1	8.17
帯状疱疹	1	(1.3)	1	4.35	1	(2.4)	1	8.17
ウイルス性角膜炎					1	(2.4)	1	8.17
伝染性軟属腫	1	(1.3)	1	4.35				
気道感染	1	(1.3)	1	4.35				
副鼻腔炎	1	(1.3)	1	4.35	1	(2.4)	1	8.17
歯膿瘍	1	(1.3)	1	4.35				
ウイルス感染	1	(1.3)	1	4.35				
傷害、中毒および処置合併症	4	(5.1)	4	17.40	2	(4.9)	2	16.33
節足動物咬傷					1	(2.4)	1	8.17

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

AEs by SOC and preferred term, continuation treatment period: subjects in continuation treatment safety analysis set treated with placebo in initial treatment period

System organ class (SOC) / Preferred term	Week 16 Placebo non-responders: Tralokinumab Q2W + TCS (n=79, PYE=22.99) N	(%)	E	R	Week 16 Placebo responders: Placebo + TCS (n=41, PYE=12.25) N	(%)	E	R
不適切な薬剤投与計画					1	(2.4)	1	8.17
靭帯捻挫	1	(1.3)	1	4.35				
肉離れ	1	(1.3)	1	4.35				
処置によるめまい	1	(1.3)	1	4.35				
交通事故	1	(1.3)	1	4.35				
臨床検査	5	(6.3)	6	26.10	1	(2.4)	1	8.17
好酸球数増加	2	(2.5)	2	8.70				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.3)	1	4.35				
血中免疫グロブリンE増加	1	(1.3)	2	8.70				
血圧上昇	1	(1.3)	1	4.35				
妊娠反応偽陽性					1	(2.4)	1	8.17
代謝および栄養障害	4	(5.1)	4	17.40				
食欲減退	1	(1.3)	1	4.35				
痛風	1	(1.3)	1	4.35				
低カルシウム血症	1	(1.3)	1	4.35				
低血糖	1	(1.3)	1	4.35				
筋骨格系および結合組織障害	5	(6.3)	7	30.45	1	(2.4)	1	8.17
頚部痛	3	(3.8)	4	17.40				
背部痛	1	(1.3)	1	4.35				
筋痙縮	1	(1.3)	1	4.35				
四肢痛	1	(1.3)	1	4.35				
骨膜炎					1	(2.4)	1	8.17
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）					1	(2.4)	1	8.17
浸潤性乳管癌					1	(2.4)	1	8.17
神経系障害	4	(5.1)	4	17.40	1	(2.4)	1	8.17
頭痛	2	(2.5)	2	8.70	1	(2.4)	1	8.17
片頭痛	1	(1.3)	1	4.35				
振戦	1	(1.3)	1	4.35				
精神障害	2	(2.5)	3	13.05				
不安	1	(1.3)	1	4.35				
不眠症	1	(1.3)	1	4.35				

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

AEs by SOC and preferred term, continuation treatment period: subjects in continuation treatment safety analysis set treated with placebo in initial treatment period

	Week 16 Placebo non-responders				Week 16 Placebo responders			
	Tralokinumab Q2W + TCS (n=79, PYE=22.99)				Placebo + TCS (n=41, PYE=12.25)			
System organ class (SOC) / Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
身体症状症	1	(1.3)	1	4.35				
腎および尿路障害					2	(4.9)	2	16.33
糖尿					1	(2.4)	1	8.17
血尿					1	(2.4)	1	8.17
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(6.3)	6	26.10	2	(4.9)	3	24.50
咳嗽	3	(3.8)	3	13.05				
喘息	1	(1.3)	1	4.35	2	(4.9)	2	16.33
気管支痙攣	1	(1.3)	1	4.35				
鼻閉					1	(2.4)	1	8.17
鼻漏	1	(1.3)	1	4.35				
皮膚および皮下組織障害	10	(12.7)	11	47.85	2	(4.9)	2	16.33
アトピー性皮膚炎	6	(7.6)	7	30.45	2	(4.9)	2	16.33
円形脱毛症	1	(1.3)	1	4.35				
寝汗	1	(1.3)	1	4.35				
丘疹	1	(1.3)	1	4.35				
そう痒症	1	(1.3)	1	4.35				
血管障害	1	(1.3)	1	4.35	1	(2.4)	1	8.17
高血圧	1	(1.3)	1	4.35	1	(2.4)	1	8.17

AEs collected during the exposure time in the continuation treatment period are shown.Classification according to MedDRA 20.0.
Q2W: Every 2 weeks, N: Number of subjects with one or more events, n: Number of subjects in analysis set, %: 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), TCS: Topical corticosteroid(s), PYE: Patient years of exposure, SOC: System organ class, AE: Adverse event.
Responders and non-responders presented as treated.

15APR20:17:28:30 LP0162-1339 t_300280_ae_soc_pt.txt