1.10.2.1.3 全ての有害事象：全投与期間［Source: Table 7.37］

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

Table 7.37: AEs by SOC and preferred term, entire treatment period: safety analysis set

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=331, PYE=147.76)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Placebo + TCS (n=126, PYE=50.19)				Tralokinumab + TCS Total (n=331, PYE=168.47)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
All AEs	255	(77.0)	949	642.2	41	(59.4)	95	458.9	96	(76.2)	230	458.3	265	(80.1)	1044	619.7
血液およびリンパ系障害	9	(2.7)	9	6.09	1	(1.4)	2	9.66	2	(1.6)	2	3.98	10	(3.0)	11	6.53
好酸球増加症	4	(1.2)	4	2.71	1	(1.4)	1	4.83					5	(1.5)	5	2.97
リンパ節症	2	(0.6)	2	1.35					1	(0.8)	1	1.99	2	(0.6)	2	1.19
リンパ球減少症	1	(0.3)	1	0.68	1	(1.4)	1	4.83	1	(0.8)	1	1.99	2	(0.6)	2	1.19
白血球減少症	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
好中球減少症	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
心臓障害	4	(1.2)	4	2.71					1	(0.8)	1	1.99	4	(1.2)	4	2.37
第一度房室ブロック	1	(0.3)	1	0.68					1	(0.8)	1	1.99	1	(0.3)	1	0.59
期外収縮	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
頻脈	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
心室性期外収縮	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
先天性、家族性および遺伝性障害					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.3)	1	0.59
5型高脂血症					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.3)	1	0.59

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

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

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=331, PYE=147.76)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Placebo + TCS (n=126, PYE=50.19)				Tralokinumab + TCS Total (n=331, PYE=168.47)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
耳および迷路障害	8	(2.4)	8	5.41					1	(0.8)	2	3.98	8	(2.4)	8	4.75
耳痛	3	(0.9)	3	2.03									3	(0.9)	3	1.78
回転性めまい	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
難聴	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
耳不快感	1	(0.3)	1	0.68												
耳部腫脹									1	(0.8)	2	3.98	1	(0.3)	1	0.59
乗物酔い	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
眼障害	39	(11.8)	49	33.16	1	(1.4)	1	4.83	5	(4.0)	6	11.95	40	(12.1)	50	29.68
アレルギー性結膜炎	9	(2.7)	11	7.44	1	(1.4)	1	4.83	2	(1.6)	2	3.98	10	(3.0)	12	7.12
眼そう痒症	7	(2.1)	7	4.74									7	(2.1)	7	4.16
眼乾燥	5	(1.5)	6	4.06									5	(1.5)	6	3.56
眼瞼炎	3	(0.9)	3	2.03									3	(0.9)	3	1.78
白内障	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
眼刺激	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
角膜炎	2	(0.6)	3	2.03									2	(0.6)	3	1.78
羞明	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
霧視	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
霰粒腫	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
結膜出血									1	(0.8)	1	1.99				
角膜びらん	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
複視	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
眼瞼湿疹									1	(0.8)	1	1.99				

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

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

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=331, PYE=147.76)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Placebo + TCS (n=126, PYE=50.19)				Tralokinumab + TCS Total (n=331, PYE=168.47)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
眼痛	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
眼部腫脹	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
眼瞼嚢胞	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
眼瞼そう痒症									1	(0.8)	1	1.99				
緑内障	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
流涙増加	1	(0.3)	1	0.68					1	(0.8)	1	1.99	1	(0.3)	1	0.59
非感染性結膜炎	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
眼充血	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
硝子体浮遊物	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
胃腸障害	56	(16.9)	70	47.37	7	(10.1)	11	53.13	12	(9.5)	14	27.89	62	(18.7)	81	48.08
下痢	15	(4.5)	16	10.83	1	(1.4)	1	4.83	4	(3.2)	4	7.97	16	(4.8)	17	10.09
悪心	7	(2.1)	8	5.41	4	(5.8)	4	19.32	1	(0.8)	1	1.99	11	(3.3)	12	7.12
腹痛	9	(2.7)	9	6.09					1	(0.8)	1	1.99	9	(2.7)	9	5.34
消化不良	3	(0.9)	3	2.03	2	(2.9)	2	9.66					5	(1.5)	5	2.97
歯痛	5	(1.5)	5	3.38					3	(2.4)	3	5.98	5	(1.5)	5	2.97
嘔吐	3	(0.9)	3	2.03	1	(1.4)	2	9.66					4	(1.2)	5	2.97
上腹部痛	3	(0.9)	3	2.03					1	(0.8)	1	1.99	3	(0.9)	3	1.78
胃炎	3	(0.9)	3	2.03					1	(0.8)	1	1.99	3	(0.9)	3	1.78
アフタ性潰瘍	2	(0.6)	2	1.35					1	(0.8)	1	1.99	2	(0.6)	2	1.19
食中毒	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
痔核	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

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

System organ class (SOC) / Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=331, PYE=147.76)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Placebo + TCS (n=126, PYE=50.19)				Tralokinumab + TCS Total (n=331, PYE=168.47)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
腹部膨満	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
下腹部痛	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
肛門そう痒症	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
潰瘍性大腸炎	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
便秘	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
歯髄障害					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.3)	1	0.59
軟便	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
胃十二指腸炎	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
胃食道逆流性疾患	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
歯肉退縮	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
血便排泄	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
裂孔ヘルニア					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.3)	1	0.59
大腸ポリープ	1	(0.3)	1	0.68					1	(0.8)	1	1.99	1	(0.3)	1	0.59
嚥下痛									1	(0.8)	1	1.99				
口腔内不快感	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
歯の障害	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
口蓋垂炎	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

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

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=331, PYE=147.76)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Placebo + TCS (n=126, PYE=50.19)				Tralokinumab + TCS Total (n=331, PYE=168.47)			
	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	64	(19.3)	126	85.27	8	(11.6)	15	72.46	12	(9.5)	13	25.90	69	(20.8)	141	83.70
注射部位反応	24	(7.3)	51	34.51	4	(5.8)	9	43.47					26	(7.9)	60	35.62
疲労	10	(3.0)	13	8.80					4	(3.2)	4	7.97	10	(3.0)	13	7.72
注射部位疼痛	7	(2.1)	7	4.74									7	(2.1)	7	4.16
注射部位紅斑	4	(1.2)	9	6.09	1	(1.4)	2	9.66					5	(1.5)	11	6.53
注射部位血腫	4	(1.2)	5	3.38	1	(1.4)	1	4.83					5	(1.5)	6	3.56
胸痛	3	(0.9)	3	2.03	1	(1.4)	1	4.83					4	(1.2)	4	2.37
注射部位そう痒感	4	(1.2)	6	4.06									4	(1.2)	6	3.56
インフルエンザ様疾患	3	(0.9)	4	2.71					1	(0.8)	1	1.99	3	(0.9)	4	2.37
注射部位腫脹	3	(0.9)	3	2.03									3	(0.9)	3	1.78
倦怠感	3	(0.9)	4	2.71									3	(0.9)	4	2.37
末梢性浮腫	3	(0.9)	3	2.03					3	(2.4)	3	5.98	3	(0.9)	3	1.78
胸部不快感	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
注射部位内出血	2	(0.6)	2	1.35					1	(0.8)	1	1.99	2	(0.6)	2	1.19
注射部位蕁麻疹	2	(0.6)	5	3.38									2	(0.6)	5	2.97

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

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

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=331, PYE=147.76)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Placebo + TCS (n=126, PYE=50.19)				Tralokinumab + TCS Total (n=331, PYE=168.47)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
疼痛	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
無力症	1	(0.3)	1	0.68					1	(0.8)	1	1.99	1	(0.3)	1	0.59
嚢胞	1	(0.3)	1	0.68					1	(0.8)	1	1.99	1	(0.3)	1	0.59
全身性浮腫	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
ヘルニア	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
注射部位変色	1	(0.3)	2	1.35									1	(0.3)	2	1.19
注射部位発疹	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
末梢腫脹									1	(0.8)	1	1.99				
発熱					1	(1.4)	1	4.83	1	(0.8)	1	1.99	1	(0.3)	1	0.59
乾燥症					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.3)	1	0.59
肝胆道系障害									1	(0.8)	1	1.99				
脂肪肝									1	(0.8)	1	1.99				
免疫系障害	6	(1.8)	6	4.06	3	(4.3)	4	19.32	2	(1.6)	2	3.98	9	(2.7)	10	5.94
季節性アレルギー	3	(0.9)	3	2.03	3	(4.3)	3	14.49	1	(0.8)	1	1.99	6	(1.8)	6	3.56
食物アレルギー	1	(0.3)	1	0.68	1	(1.4)	1	4.83	1	(0.8)	1	1.99	2	(0.6)	2	1.19
化学物質アレルギー	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

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

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=331, PYE=147.76)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Placebo + TCS (n=126, PYE=50.19)				Tralokinumab + TCS Total (n=331, PYE=168.47)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
アナフィラキシー反応	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
感染症および寄生虫症	171	(51.7)	344	232.8	22	(31.9)	28	135.3	60	(47.6)	97	193.3	185	(55.9)	372	220.8
ウイルス性上気道感染	80	(24.2)	120	81.21	9	(13.0)	10	48.30	20	(15.9)	26	51.80	87	(26.3)	130	77.17
結膜炎	37	(11.2)	42	28.42					5	(4.0)	5	9.96	37	(11.2)	42	24.93
上気道感染	32	(9.7)	39	26.39	3	(4.3)	3	14.49	8	(6.3)	9	17.93	34	(10.3)	42	24.93
口腔ヘルペス	12	(3.6)	16	10.83	4	(5.8)	4	19.32	1	(0.8)	3	5.98	15	(4.5)	20	11.87
気管支炎	8	(2.4)	8	5.41	2	(2.9)	2	9.66	2	(1.6)	2	3.98	10	(3.0)	10	5.94
副鼻腔炎	9	(2.7)	9	6.09	1	(1.4)	1	4.83	2	(1.6)	3	5.98	10	(3.0)	10	5.94
単純ヘルペス	9	(2.7)	10	6.77					3	(2.4)	3	5.98	9	(2.7)	10	5.94
胃腸炎	6	(1.8)	7	4.74	2	(2.9)	2	9.66	1	(0.8)	1	1.99	8	(2.4)	9	5.34
インフルエンザ	8	(2.4)	9	6.09					2	(1.6)	2	3.98	8	(2.4)	9	5.34
感染性皮膚炎	2	(0.6)	2	1.35					6	(4.8)	9	17.93	2	(0.6)	2	1.19
鼻炎	6	(1.8)	6	4.06					4	(3.2)	5	9.96	6	(1.8)	6	3.56
膿痂疹	5	(1.5)	5	3.38					2	(1.6)	2	3.98	5	(1.5)	5	2.97
毛包炎	4	(1.2)	4	2.71									4	(1.2)	4	2.37
咽頭炎	4	(1.2)	4	2.71					2	(1.6)	2	3.98	4	(1.2)	4	2.37
歯膿瘍	4	(1.2)	4	2.71									4	(1.2)	4	2.37

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

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

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=331, PYE=147.76)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Placebo + TCS (n=126, PYE=50.19)				Tralokinumab + TCS Total (n=331, PYE=168.47)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
尿路感染	4	(1.2)	4	2.71					1	(0.8)	1	1.99	4	(1.2)	4	2.37
蜂巣炎	3	(0.9)	3	2.03					2	(1.6)	2	3.98	3	(0.9)	3	1.78
ウイルス性胃腸炎	2	(0.6)	2	1.35	1	(1.4)	1	4.83					3	(0.9)	3	1.78
消化管感染	3	(0.9)	3	2.03					1	(0.8)	1	1.99	3	(0.9)	3	1.78
帯状疱疹	3	(0.9)	3	2.03					2	(1.6)	2	3.98	3	(0.9)	3	1.78
鼻咽頭炎	3	(0.9)	3	2.03									3	(0.9)	3	1.78
爪囲炎									3	(2.4)	3	5.98				
扁桃炎	3	(0.9)	4	2.71									3	(0.9)	4	2.37
耳感染	2	(0.6)	3	2.03					2	(1.6)	2	3.98	2	(0.6)	3	1.78
ヘルペス性状湿疹	2	(0.6)	4	2.71					1	(0.8)	1	1.99	2	(0.6)	4	2.37
歯肉炎									2	(1.6)	2	3.98				
ヘルペスウイルス感染	1	(0.3)	1	0.68	1	(1.4)	1	4.83					2	(0.6)	2	1.19
喉頭炎	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
伝染性軟属腫	2	(0.6)	2	1.35					1	(0.8)	1	1.99	2	(0.6)	2	1.19
中耳炎	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
レンサ球菌性咽頭炎	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
肺炎	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
気道感染	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
ウイルス感染	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

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

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=331, PYE=147.76)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Placebo + TCS (n=126, PYE=50.19)				Tralokinumab + TCS Total (n=331, PYE=168.47)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
外陰部腟カンジダ症	1	(0.3)	1	0.68					2	(1.6)	2	3.98	1	(0.3)	1	0.59
急性副鼻腔炎	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
口角口唇炎	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
虫垂炎	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
細菌性腟症	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
よう	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
ウイルス性結膜炎									1	(0.8)	1	1.99				
膀胱炎	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
真菌感染	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
せつ					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.3)	1	0.59
クロストリジウム菌性胃腸炎	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
ノロウイルス性胃腸炎	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
麦粒腫					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.3)	1	0.59
感染性皮膚嚢腫	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
ウイルス性角膜炎	1	(0.3)	1	0.68					1	(0.8)	1	1.99	1	(0.3)	1	0.59
下気道感染									1	(0.8)	1	1.99				
無菌性髄膜炎									1	(0.8)	1	1.99				

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

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

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=331, PYE=147.76)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Placebo + TCS (n=126, PYE=50.19)				Tralokinumab + TCS Total (n=331, PYE=168.47)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
外耳炎					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.3)	1	0.59
扁桃周囲炎									1	(0.8)	1	1.99				
膿尿					1	(1.4)	1	4.83	1	(0.8)	1	1.99	1	(0.3)	1	0.59
膿疱性皮疹	1	(0.3)	2	1.35									1	(0.3)	2	1.19
ライノウイルス感染									1	(0.8)	1	1.99				
ブドウ球菌皮膚感染									1	(0.8)	1	1.99				
外陰部膿瘍	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
傷害、中毒および処置合併症	28	(8.5)	32	21.66	3	(4.3)	3	14.49	6	(4.8)	8	15.94	30	(9.1)	35	20.78
他の患者への薬剤誤投与	6	(1.8)	6	4.06									6	(1.8)	6	3.56
処置によるめまい	4	(1.2)	4	2.71									4	(1.2)	4	2.37
転倒	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
不適切な薬剤投与計画					2	(2.9)	2	9.66	1	(0.8)	1	1.99	2	(0.6)	2	1.19
靭帯断裂	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
靭帯捻挫	2	(0.6)	2	1.35					1	(0.8)	1	1.99	2	(0.6)	2	1.19
サンバーン	2	(0.6)	3	2.03									2	(0.6)	3	1.78

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

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

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=331, PYE=147.76)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Placebo + TCS (n=126, PYE=50.19)				Tralokinumab + TCS Total (n=331, PYE=168.47)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
外傷性血腫	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
動物による引っかき傷	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
足関節部骨折					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.3)	1	0.59
節足動物咬傷	1	(0.3)	1	0.68					1	(0.8)	1	1.99	1	(0.3)	1	0.59
挫傷	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
歯科修復不成功									1	(0.8)	1	1.99				
人による咬傷									1	(0.8)	1	1.99				
腎挫傷									1	(0.8)	1	1.99				
裂傷	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
筋断裂									1	(0.8)	1	1.99				
肉離れ	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
爪損傷	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
眼窩周囲血腫	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
処置による悪心	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
処置による嘔吐	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
交通事故	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
脾臓挫傷									1	(0.8)	1	1.99				
手首関節骨折	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
臨床検査	19	(5.7)	26	17.60	3	(4.3)	4	19.32	3	(2.4)	3	5.98	22	(6.6)	30	17.81

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

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

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=331, PYE=147.76)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Placebo + TCS (n=126, PYE=50.19)				Tralokinumab + TCS Total (n=331, PYE=168.47)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
好酸球数増加	6	(1.8)	6	4.06									6	(1.8)	6	3.56
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(0.9)	3	2.03	1	(1.4)	1	4.83					4	(1.2)	4	2.37
血圧上昇	3	(0.9)	3	2.03	1	(1.4)	1	4.83					4	(1.2)	4	2.37
血中ビリルビン増加	3	(0.9)	3	2.03									3	(0.9)	3	1.78
血中免疫グロブリンE増加	2	(0.6)	3	2.03					1	(0.8)	1	1.99	2	(0.6)	3	1.78
肝酵素上昇	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
トランスアミナーゼ上昇	1	(0.3)	1	0.68	1	(1.4)	1	4.83					2	(0.6)	2	1.19
血中コレステロール増加	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
心電図QT延長									1	(0.8)	1	1.99				
肝酵素異常	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
肝機能検査異常	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

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

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=331, PYE=147.76)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Placebo + TCS (n=126, PYE=50.19)				Tralokinumab + TCS Total (n=331, PYE=168.47)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
肝機能検査値上昇					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.3)	1	0.59
低比重リポ蛋白増加	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
リンパ球数減少	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
妊娠反応偽陽性									1	(0.8)	1	1.99				
代謝および栄養障害	8	(2.4)	9	6.09	2	(2.9)	2	9.66	2	(1.6)	2	3.98	9	(2.7)	11	6.53
低血糖	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
食欲減退	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
食物不耐性	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
痛風	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
高コレステロール血症									1	(0.8)	1	1.99				
高血糖	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
高トリグリセリド血症	1	(0.3)	1	0.68	1	(1.4)	1	4.83					1	(0.3)	2	1.19
低カルシウム血症	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
食欲亢進	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

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

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=331, PYE=147.76)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Placebo + TCS (n=126, PYE=50.19)				Tralokinumab + TCS Total (n=331, PYE=168.47)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
ビタミンD欠乏					1	(1.4)	1	4.83	1	(0.8)	1	1.99	1	(0.3)	1	0.59
筋骨格系および結合組織障害	30	(9.1)	39	26.39	3	(4.3)	3	14.49	6	(4.8)	7	13.95	33	(10.0)	42	24.93
背部痛	6	(1.8)	6	4.06					1	(0.8)	2	3.98	6	(1.8)	6	3.56
頚部痛	6	(1.8)	7	4.74									6	(1.8)	7	4.16
関節痛	4	(1.2)	7	4.74									4	(1.2)	7	4.16
筋緊張	3	(0.9)	3	2.03	1	(1.4)	1	4.83					4	(1.2)	4	2.37
関節炎	3	(0.9)	3	2.03									3	(0.9)	3	1.78
滑液包炎	2	(0.6)	2	1.35	1	(1.4)	1	4.83					3	(0.9)	3	1.78
筋肉痛	3	(0.9)	3	2.03					1	(0.8)	1	1.99	3	(0.9)	3	1.78
筋骨格痛	2	(0.6)	2	1.35					2	(1.6)	2	3.98	2	(0.6)	2	1.19
胸壁血腫									1	(0.8)	1	1.99				
尾骨痛	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
椎間板突出	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
関節腫脹	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
筋痙縮	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
筋骨格硬直	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
変形性関節症					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.3)	1	0.59
四肢痛	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

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

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=331, PYE=147.76)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Placebo + TCS (n=126, PYE=50.19)				Tralokinumab + TCS Total (n=331, PYE=168.47)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
骨膜炎									1	(0.8)	1	1.99				
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	(0.6)	2	1.35	1	(1.4)	1	4.83	3	(2.4)	3	5.98	3	(0.9)	3	1.78
ボーエン病	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
浸潤性乳管癌									1	(0.8)	1	1.99				
前立腺癌					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.3)	1	0.59
化膿性肉芽腫									1	(0.8)	1	1.99				
脂漏性角化症	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
皮膚乳頭腫									1	(0.8)	1	1.99				
神経系障害	44	(13.3)	55	37.22	8	(11.6)	8	38.64	8	(6.3)	12	23.91	47	(14.2)	63	37.40
頭痛	32	(9.7)	37	25.04	5	(7.2)	5	24.15	6	(4.8)	10	19.92	35	(10.6)	42	24.93
浮動性めまい	4	(1.2)	4	2.71	2	(2.9)	2	9.66					6	(1.8)	6	3.56
片頭痛	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
錯感覚	2	(0.6)	2	1.35	1	(1.4)	1	4.83					2	(0.6)	3	1.78
坐骨神経痛	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
頚腕症候群	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

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

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=331, PYE=147.76)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Placebo + TCS (n=126, PYE=50.19)				Tralokinumab + TCS Total (n=331, PYE=168.47)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
糖尿病性ニューロパチー									1	(0.8)	1	1.99				
味覚異常	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
知覚過敏	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
嗜眠	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
ヘルペス後神経痛	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
外傷後頭痛	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
失神寸前の状態									1	(0.8)	1	1.99				
副鼻腔炎に伴う頭痛	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
振戦	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
精神障害	11	(3.3)	14	9.47	1	(1.4)	1	4.83	3	(2.4)	3	5.98	12	(3.6)	15	8.90
不眠症	3	(0.9)	3	2.03					1	(0.8)	1	1.99	3	(0.9)	3	1.78
不安	2	(0.6)	3	2.03					2	(1.6)	2	3.98	2	(0.6)	3	1.78
うつ病	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
注意欠陥多動性障害					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.3)	1	0.59
リビドー消失	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
気分変化	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
パニック発作	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
落ち着きのなさ	1	(0.3)	2	1.35									1	(0.3)	2	1.19

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

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

System organ class (SOC)/ Preferred Term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=331, PYE=147.76)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Placebo + TCS (n=126, PYE=50.19)				Tralokinumab + TCS Total (n=331, PYE=168.47)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
身体症状症	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
腎および尿路障害	4	(1.2)	4	2.71	2	(2.9)	4	19.32	5	(4.0)	5	9.96	6	(1.8)	8	4.75
血尿	2	(0.6)	2	1.35	1	(1.4)	1	4.83	2	(1.6)	2	3.98	3	(0.9)	3	1.78
蛋白尿					2	(2.9)	2	9.66					2	(0.6)	2	1.19
慢性腎臓病									1	(0.8)	1	1.99				
排尿困難									1	(0.8)	1	1.99				
糖尿	1	(0.3)	1	0.68					1	(0.8)	1	1.99	1	(0.3)	1	0.59
ケトン尿					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.3)	1	0.59
腎結石症	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
生殖系および乳房障害	4	(1.2)	4	2.71					1	(0.8)	1	1.99	4	(1.2)	4	2.37
月経困難症	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
性交困難									1	(0.8)	1	1.99				
子宮内膜肥大	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
腟出血	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

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

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=331, PYE=147.76)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Placebo + TCS (n=126, PYE=50.19)				Tralokinumab + TCS Total (n=331, PYE=168.47)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
呼吸器、胸郭および縦隔障害	44	(13.3)	64	43.31	3	(4.3)	3	14.49	13	(10.3)	17	33.87	47	(14.2)	67	39.77
咳嗽	13	(3.9)	15	10.15	2	(2.9)	2	9.66	3	(2.4)	4	7.97	15	(4.5)	17	10.09
口腔咽頭痛	9	(2.7)	10	6.77	1	(1.4)	1	4.83	2	(1.6)	2	3.98	10	(3.0)	11	6.53
喘息	8	(2.4)	8	5.41					5	(4.0)	6	11.95	8	(2.4)	8	4.75
鼻閉	4	(1.2)	6	4.06					1	(0.8)	1	1.99	4	(1.2)	6	3.56
アレルギー性鼻炎	4	(1.2)	4	2.71					1	(0.8)	1	1.99	4	(1.2)	4	2.37
鼻漏	4	(1.2)	5	3.38					2	(1.6)	2	3.98	4	(1.2)	5	2.97
気管支痙攣	2	(0.6)	2	1.35					1	(0.8)	1	1.99	2	(0.6)	2	1.19
鼻閉塞	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
湿性咳嗽	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
くしゃみ	2	(0.6)	3	2.03									2	(0.6)	3	1.78
上気道分泌増加	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
鼻中隔弯曲	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
肺アミロイドーシス	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
逆流性喉頭炎	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
睡眠時無呼吸症候群	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
咽喉刺激感	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
喘鳴	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

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

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=331, PYE=147.76)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Placebo + TCS (n=126, PYE=50.19)				Tralokinumab + TCS Total (n=331, PYE=168.47)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
皮膚および皮下組織障害	52	(15.7)	75	50.76	2	(2.9)	2	9.66	26	(20.6)	30	59.77	54	(16.3)	77	45.71
アトピー性皮膚炎	19	(5.7)	24	16.24	1	(1.4)	1	4.83	12	(9.5)	14	27.89	20	(6.0)	25	14.84
脱毛症	6	(1.8)	6	4.06					1	(0.8)	1	1.99	6	(1.8)	6	3.56
そう痒症	4	(1.2)	4	2.71	1	(1.4)	1	4.83	3	(2.4)	3	5.98	5	(1.5)	5	2.97
皮膚剥脱	3	(0.9)	3	2.03									3	(0.9)	3	1.78
光線角化症	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
円形脱毛症	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
乾癬様皮膚炎	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
寝汗	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
丘疹	2	(0.6)	3	2.03									2	(0.6)	3	1.78
紅斑性皮疹	1	(0.3)	7	4.74					2	(1.6)	2	3.98	1	(0.3)	7	4.16
蕁麻疹	2	(0.6)	2	1.35					1	(0.8)	2	3.98	2	(0.6)	2	1.19
ざ瘡	1	(0.3)	1	0.68					1	(0.8)	1	1.99	1	(0.3)	1	0.59
皮膚炎									1	(0.8)	1	1.99				
接触皮膚炎	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
皮膚乾燥									1	(0.8)	1	1.99				
異汗性湿疹									1	(0.8)	1	1.99				
紅斑	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
多汗症	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
嵌入爪	1	(0.3)	1	0.68					1	(0.8)	1	1.99	1	(0.3)	1	0.59

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

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

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=331, PYE=147.76)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Placebo + TCS (n=126, PYE=50.19)				Tralokinumab + TCS Total (n=331, PYE=168.47)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
爪甲剥離症	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
光線過敏性反応	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
ばら色粃糠疹	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
炎症後色素沈着変化	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
全身性そう痒症									1	(0.8)	1	1.99				
乾癬	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
丘疹性皮疹	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
酒さ	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
脂漏	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
皮膚灼熱感	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
皮膚刺激									1	(0.8)	1	1.99				
皮膚臭異常									1	(0.8)	1	1.99				
皮膚腫脹	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
日光皮膚炎	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
日光黒子	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
尋常性白斑	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
外科および内科処置	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

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

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=331, PYE=147.76)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Placebo + TCS (n=126, PYE=50.19)				Tralokinumab + TCS Total (n=331, PYE=168.47)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
ポリープ切除	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
血管障害	8	(2.4)	8	5.41	2	(2.9)	2	9.66	1	(0.8)	1	1.99	10	(3.0)	10	5.94
高血圧	6	(1.8)	6	4.06	2	(2.9)	2	9.66	1	(0.8)	1	1.99	8	(2.4)	8	4.75
潮紅	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
血腫	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59

AEs collected during the exposure time in the initial and continuation treatment 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, 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.

15APR20:17:28:49 LP0162-1339 t_300680_ae_soc_pt.txt

1.10.2.1.4 全ての有害事象：追跡調査期間［Source: Table 7.51］

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

Table 7.51: AEs by SOC and preferred term, follow-up period: safety follow-up analysis set

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=197, PYFU=32.22)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=49, PYFU=5.88)				Placebo + TCS (n=32, PYFU=4.91)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
All AEs	31	(15.7)	52	161.4	5	(10.2)	9	153.0	1	(3.1)	2	40.70
血液およびリンパ系障害	1	(0.5)	1	3.10								
リンパ節症	1	(0.5)	1	3.10								
耳および迷路障害					1	(2.0)	1	17.00				
耳痛					1	(2.0)	1	17.00				
眼障害	4	(2.0)	5	15.52								
結膜出血	1	(0.5)	1	3.10								
角膜穿孔	1	(0.5)	1	3.10								
眼乾燥	1	(0.5)	1	3.10								
潰瘍性角膜炎	1	(0.5)	1	3.10								
視力障害	1	(0.5)	1	3.10								
胃腸障害	1	(0.5)	1	3.10	4	(8.2)	4	67.99				
悪心					2	(4.1)	2	33.99				
腹痛					1	(2.0)	1	17.00				
下痢					1	(2.0)	1	17.00				
消化不良	1	(0.5)	1	3.10								
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(1.5)	3	9.31	1	(2.0)	1	17.00				
胸痛	2	(1.0)	2	6.21								

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

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

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=197, PYFU=32.22)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=49, PYFU=5.88)				Placebo + TCS (n=32, PYFU=4.91)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
不快感					1	(2.0)	1	17.00				
疲労	1	(0.5)	1	3.10								
感染症および寄生虫症	15	(7.6)	20	62.07	3	(6.1)	3	50.99	1	(3.1)	1	20.35
扁桃炎	2	(1.0)	2	6.21								
上気道感染	2	(1.0)	2	6.21								
細菌性膣症	1	(0.5)	1	3.10								
気管支炎					1	(2.0)	1	17.00				
細菌性結膜炎	1	(0.5)	1	3.10								
クリプトスポリジウム感染	1	(0.5)	1	3.10								
ヘルペス性状湿疹	1	(0.5)	1	3.10								
胃感染	1	(0.5)	1	3.10								
胃腸炎	1	(0.5)	1	3.10								
帯状疱疹	1	(0.5)	1	3.10					1	(3.1)	1	20.35
喉頭炎	1	(0.5)	1	3.10								
外耳炎	1	(0.5)	1	3.10								
骨盤内炎症性疾患	1	(0.5)	1	3.10								
肺炎	1	(0.5)	1	3.10								
副鼻腔炎	1	(0.5)	1	3.10	1	(2.0)	1	17.00				
癜風	1	(0.5)	1	3.10								
結核	1	(0.5)	1	3.10								
ウイルス感染	1	(0.5)	2	6.21	1	(2.0)	1	17.00				
傷害、中毒および処置合併症	2	(1.0)	2	6.21					1	(3.1)	1	20.35

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

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

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=197, PYFU=32.22) N	(%)	E	R	Tralokinumab Q4W + TCS (n=49, PYFU=5.88) N	(%)	E	R	Placebo + TCS (n=32, PYFU=4.91) N	(%)	E	R
第1度熱傷	1	(0.5)	1	3.10								
損傷	1	(0.5)	1	3.10								
交通事故									1	(3.1)	1	20.35
臨床検査	1	(0.5)	1	3.10								
体重減少	1	(0.5)	1	3.10								
筋骨格系および結合組織障害	2	(1.0)	2	6.21								
背部痛	1	(0.5)	1	3.10								
変形性関節症	1	(0.5)	1	3.10								
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	(0.5)	1	3.10								
皮膚乳頭腫	1	(0.5)	1	3.10								
神経系障害	5	(2.5)	5	15.52								
頭痛	3	(1.5)	3	9.31								
虚血性脳卒中	1	(0.5)	1	3.10								
ヘルペス後神経痛	1	(0.5)	1	3.10								
精神障害	1	(0.5)	1	3.10								
不安	1	(0.5)	1	3.10								
生殖系および乳房障害	2	(1.0)	2	6.21								

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

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

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=197, PYFU=32.22) N	(%)	E	R	Tralokinumab Q4W + TCS (n=49, PYFU=5.88) N	(%)	E	R	Placebo + TCS (n=32, PYFU=4.91) N	(%)	E	R
月経過多	1	(0.5)	1	3.10								
骨盤痛	1	(0.5)	1	3.10								
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(1.0)	2	6.21								
咳嗽	1	(0.5)	1	3.10								
呼吸困難	1	(0.5)	1	3.10								
皮膚および皮下組織障害	6	(3.0)	6	18.62								
アトピー性皮膚炎	2	(1.0)	2	6.21								
発疹	2	(1.0)	2	6.21								
血管浮腫	1	(0.5)	1	3.10								
そう痒症	1	(0.5)	1	3.10								

Table shows AEs collected after end of exposure, defined as Week 32 visit (if available), otherwise early termination visit (if available), otherwise last visit excluding safety follow-up visit and nominal Week 16 visit after permanent discontination of IMP. Classification according to MedDRA 20.0.
AEs are assigned to latest treatment administered before onset of the AE.
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 follow-up multiplied by 100), TCS: Topical corticosteroid(s), PYFU: Patient years of follow-up, IMP: Investigational medicinal product, SOC: System organ class, AE: Adverse event.

15APR20:17:28:41 LP0162-1339 t_300920_ae_soc_pt.txt

1.10.2.1.5 治験薬との因果関係が否定できない有害事象：初期投与期間［Source: Table 7.4］

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

Table 7.4: AEs related to IMP 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
All AEs	109	(43.3)	233	310.5	34	(27.0)	61	160.8
血液およびリンパ系障害	2	(0.8)	2	2.67	1	(0.8)	1	2.64
好酸球増加症	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	1.33				
耳および迷路障害	1	(0.4)	1	1.33				
耳痛	1	(0.4)	1	1.33				
眼障害	17	(6.7)	21	27.99	2	(1.6)	3	7.91
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	3	(1.2)	3	4.00				
眼瞼炎	2	(0.8)	2	2.67				
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	6	(2.4)	6	8.00	2	(1.6)	3	7.91
腹部膨満	1	(0.4)	1	1.33				
腹痛	1	(0.4)	1	1.33				
上腹部痛					1	(0.8)	1	2.64
アフタ性潰瘍	1	(0.4)	1	1.33	1	(0.8)	1	2.64
便秘	1	(0.4)	1	1.33				
下痢					1	(0.8)	1	2.64
口腔内不快感	1	(0.4)	1	1.33				
嘔吐	1	(0.4)	1	1.33				
一般・全身障害および投与部位の状態	34	(13.5)	54	71.97	6	(4.8)	7	18.45
注射部位反応	17	(6.7)	30	39.98				
疲労	4	(1.6)	5	6.66	4	(3.2)	4	10.54
注射部位血腫	3	(1.2)	3	4.00				
注射部位疼痛	3	(1.2)	3	4.00				
注射部位蕁麻疹	2	(0.8)	3	4.00				
倦怠感	2	(0.8)	3	4.00				
無力症	1	(0.4)	1	1.33	1	(0.8)	1	2.64
嚢胞					1	(0.8)	1	2.64
インフルエンザ様疾患	1	(0.4)	1	1.33				

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

AEs related to IMP 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
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				
注射部位そう痒感	1	(0.4)	1	1.33				
注射部位発疹	1	(0.4)	1	1.33				
疼痛	1	(0.4)	1	1.33				
免疫系障害	1	(0.4)	1	1.33				
季節性アレルギー	1	(0.4)	1	1.33				
感染症および寄生虫症	60	(23.8)	91	121.3	18	(14.3)	26	68.53
結膜炎	23	(9.1)	26	34.65	1	(0.8)	1	2.64
ウイルス性上気道感染	17	(6.7)	24	31.99	5	(4.0)	7	18.45
上気道感染	10	(4.0)	10	13.33	1	(0.8)	1	2.64
副鼻腔炎	5	(2.0)	5	6.66	1	(0.8)	2	5.27
胃腸炎	3	(1.2)	3	4.00				
感染性皮膚炎					2	(1.6)	2	5.27
単純ヘルペス	2	(0.8)	2	2.67	1	(0.8)	1	2.64
帯状疱疹	2	(0.8)	2	2.67				
インフルエンザ	2	(0.8)	2	2.67				
口腔ヘルペス	2	(0.8)	3	4.00	1	(0.8)	2	5.27
鼻炎	2	(0.8)	2	2.67	2	(1.6)	3	7.91
尿路感染	2	(0.8)	2	2.67				
口角口唇炎	1	(0.4)	1	1.33				
気管支炎	1	(0.4)	1	1.33	1	(0.8)	1	2.64
蜂巣炎	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
膿痂疹	1	(0.4)	1	1.33				
伝染性軟属腫	1	(0.4)	1	1.33	1	(0.8)	1	2.64
咽頭炎	1	(0.4)	1	1.33				
膿尿					1	(0.8)	1	2.64
扁桃炎	1	(0.4)	1	1.33				
歯膿瘍	1	(0.4)	1	1.33				
外陰部膿瘍	1	(0.4)	1	1.33				
外陰部腟カンジダ症					1	(0.8)	1	2.64
傷害、中毒および処置合併症	3	(1.2)	3	4.00				
処置によるめまい	1	(0.4)	1	1.33				
処置による嘔吐	1	(0.4)	1	1.33				
他の患者への薬剤誤投与	1	(0.4)	1	1.33				
臨床検査	5	(2.0)	6	8.00	2	(1.6)	2	5.27

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

AEs related to IMP 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
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				
血中免疫グロブリンE増加					1	(0.8)	1	2.64
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				
筋骨格系および結合組織障害	4	(1.6)	4	5.33	1	(0.8)	1	2.64
筋肉痛	2	(0.8)	2	2.67				
滑液包炎	1	(0.4)	1	1.33				
筋骨格痛	1	(0.4)	1	1.33	1	(0.8)	1	2.64
神経系障害	10	(4.0)	12	15.99	3	(2.4)	4	10.54
頭痛	7	(2.8)	8	10.66	2	(1.6)	3	7.91
浮動性めまい	2	(0.8)	2	2.67				
味覚異常	1	(0.4)	1	1.33				
知覚過敏	1	(0.4)	1	1.33				
失神寸前の状態					1	(0.8)	1	2.64
精神障害	4	(1.6)	6	8.00	1	(0.8)	1	2.64
不安	1	(0.4)	2	2.67				
不眠症					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				
生殖系および乳房障害	2	(0.8)	2	2.67				
月経困難症	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	11	(4.4)	12	15.99	3	(2.4)	4	10.54
口腔咽頭痛	4	(1.6)	4	5.33				
咳嗽	1	(0.4)	1	1.33	2	(1.6)	3	7.91
喘息	1	(0.4)	1	1.33				
気管支痙攣	1	(0.4)	1	1.33				
上気道分泌増加	1	(0.4)	1	1.33				
アレルギー性鼻炎	1	(0.4)	1	1.33				
鼻漏	1	(0.4)	2	2.67	1	(0.8)	1	2.64
咽喉刺激感	1	(0.4)	1	1.33				
皮膚および皮下組織障害	7	(2.8)	8	10.66	9	(7.1)	9	23.72

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

AEs related to IMP 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
アトピー性皮膚炎	1	(0.4)	1	1.33	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
脱毛症	1	(0.4)	1	1.33				
そう痒症					1	(0.8)	1	2.64
全身性そう痒症					1	(0.8)	1	2.64
皮膚刺激					1	(0.8)	1	2.64
皮膚臭異常					1	(0.8)	1	2.64
蕁麻疹	1	(0.4)	1	1.33				
血管障害	1	(0.4)	1	1.33				
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, IMP: Investigational medicinal product, SOC: System organ class, AE: Adverse event.

15APR20:17:28:07 LP0162-1339 t_300040_ae_soc_pt.txt

1.10.2.1.6 治験薬との因果関係が否定できない有害事象：継続投与期間［Source: Table 7.16 および Table 7.17］

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

Table 7.16: AEs related to IMP 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
All AEs	22	(31.9)	53	246.9	16	(23.2)	30	144.9	37	(38.9)	74	261.7	75	(32.2)	157	222.9
血液およびリンパ系障害	1	(1.4)	1	4.66					2	(2.1)	2	7.07	3	(1.3)	3	4.26
好酸球増加症									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
白血球減少症	1	(1.4)	1	4.66									1	(0.4)	1	1.42
好中球減少症									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
耳および迷路障害									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
眼障害									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
眼そう痒症									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
胃腸障害									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

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

AEs related to IMP 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: Tralokinumab Q2W + TCS (n=69, PYE=21.46)				Week 16 Tralokinumab responders: Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Week 16 Tralokinumab non-responders: Tralokinumab Q2W + TCS (n=95, PYE=28.28)				Tralokinumab Q2W + TCS Initial treatment period: Tralokinumab + TCS Total (n=233, PYE=70.44)			
	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	10	(14.5)	25	116.5	5	(7.2)	12	57.97	8	(8.4)	16	56.58	23	(9.9)	53	75.24
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
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
疲労	2	(2.9)	3	13.98					1	(1.1)	1	3.54	3	(1.3)	4	5.68
注射部位血腫					1	(1.4)	1	4.83	1	(1.1)	1	3.54	2	(0.9)	2	2.84
注射部位そう痒感									2	(2.1)	3	10.61	2	(0.9)	3	4.26
注射部位腫脹									2	(2.1)	2	7.07	2	(0.9)	2	2.84
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
免疫系障害					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.4)	1	1.42
季節性アレルギー					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.4)	1	1.42
感染症および寄生虫症	14	(20.3)	18	83.86	8	(11.6)	8	38.64	23	(24.2)	28	99.01	45	(19.3)	54	76.66
ウイルス性上気道感染	5	(7.2)	5	23.30	1	(1.4)	1	4.83	12	(12.6)	14	49.51	18	(7.7)	20	28.39

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

AEs related to IMP 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
口腔ヘルペス	2	(2.9)	2	9.32	3	(4.3)	3	14.49	1	(1.1)	1	3.54	6	(2.6)	6	8.52
上気道感染	2	(2.9)	2	9.32	1	(1.4)	1	4.83	3	(3.2)	3	10.61	6	(2.6)	6	8.52
結膜炎	1	(1.4)	1	4.66					1	(1.1)	1	3.54	2	(0.9)	2	2.84
単純ヘルペス	1	(1.4)	2	9.32					1	(1.1)	1	3.54	2	(0.9)	3	4.26
気管支炎					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.4)	1	1.42
感染性皮膚炎									1	(1.1)	1	3.54	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
真菌感染									1	(1.1)	1	3.54	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
ヘルペスウイルス感染					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.4)	1	1.42
麦粒腫					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.4)	1	1.42
インフルエンザ	1	(1.4)	1	4.66									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
レンサ球菌性咽頭炎									1	(1.1)	1	3.54	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

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

AEs related to IMP 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
扁桃炎									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
歯膿瘍	1	(1.4)	1	4.66									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
傷害、中毒および処置合併症	1	(1.4)	1	4.66									1	(0.4)	1	1.42
処置によるめまい	1	(1.4)	1	4.66									1	(0.4)	1	1.42
臨床検査	2	(2.9)	2	9.32	1	(1.4)	2	9.66	3	(3.2)	4	14.14	6	(2.6)	8	11.36
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
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 related to IMP 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
代謝および栄養障害					1	(1.4)	1	4.83					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									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
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	2	(2.9)	2	9.32	2	(2.9)	2	9.32	4	(4.2)	4	14.14	8	(3.4)	8	11.36
頭痛	1	(1.4)	1	4.66	1	(1.4)	1	4.83	4	(4.2)	4	14.14	6	(2.6)	6	8.52
片頭痛	1	(1.4)	1	4.66									1	(0.4)	1	1.42

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

AEs related to IMP 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
錯感覚					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.4)	1	1.42
精神障害									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
腎および尿路障害					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.4)	1	1.42
蛋白尿					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.4)	1	1.42
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(2.9)	2	9.32					1	(1.1)	2	7.07	3	(1.3)	4	5.68
咳嗽	1	(1.4)	1	4.66					1	(1.1)	1	3.54	2	(0.9)	2	2.84
口腔咽頭痛	1	(1.4)	1	4.66									1	(0.4)	1	1.42
鼻漏									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
皮膚および皮下組織障害	2	(2.9)	2	9.32	1	(1.4)	1	4.83	7	(7.4)	12	42.43	10	(4.3)	15	21.29
アトピー性皮膚炎					1	(1.4)	1	4.83	3	(3.2)	3	10.61	4	(1.7)	4	5.68
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 related to IMP 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
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
紅斑性皮疹									1	(1.1)	5	17.68	1	(0.4)	5	7.10
皮膚灼熱感									1	(1.1)	1	3.54	1	(0.4)	1	1.42
血管障害					1	(1.4)	1	4.83	1	(1.1)	1	3.54	2	(0.9)	2	2.84
血腫									1	(1.1)	1	3.54	1	((0.4)	1	1.42
高血圧					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.4)	1	1.42

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, IMP: Investigational medicinal product, SOC: System organ class, AE: Adverse event.
Responders and non-responders presented as treated.

15APR20:17:28:20 LP0162-1339 t_300290_ae_soc_pt.txt

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

Table 7.17: AEs related to IMP 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
All AEs	30	(38.0)	51	221.9	8	(19.5)	11	89.82
血液およびリンパ系障害	1	(1.3)	1	4.35				
好酸球増加症	1	(1.3)	1	4.35				
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	3	(3.8)	5	21.75				
アレルギー性結膜炎	2	(2.5)	3	13.05				
眼そう痒症	1	(1.3)	1	4.35				
角膜炎	1	(1.3)	1	4.35				
胃腸障害	1	(1.3)	1	4.35				
歯肉退縮	1	(1.3)	1	4.35				
一般・全身障害および投与部位の状態	5	(6.3)	8	34.80				
注射部位反応	2	(2.5)	2	8.70				
インフルエンザ様疾患	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				
感染症および寄生虫症	14	(17.7)	20	87.01	7	(17.1)	9	73.49
ウイルス性上気道感染	5	(6.3)	5	21.75	2	(4.9)	2	16.33
結膜炎	2	(2.5)	2	8.70	1	(2.4)	1	8.17
単純ヘルペス	2	(2.5)	2	8.70				
口腔ヘルペス	2	(2.5)	2	8.70	1	(2.4)	1	8.17
上気道感染	1	(1.3)	1	4.35	2	(4.9)	2	16.33
蜂巣炎	1	(1.3)	1	4.35				
耳感染	1	(1.3)	2	8.70				
ヘルペス性状湿疹	1	(1.3)	2	8.70				

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

AEs related to IMP 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
消化管感染	1	(1.3)	1	4.35				
帯状疱疹	1	(1.3)	1	4.35	1	(2.4)	1	8.17
インフルエンザ	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
傷害、中毒および処置合併症	1	(1.3)	1	4.35	1	(2.4)	1	8.17
節足動物咬傷					1	(2.4)	1	8.17
処置によるめまい	1	(1.3)	1	4.35				
臨床検査	3	(3.8)	4	17.40				
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				
好酸球数増加	1	(1.3)	1	4.35				
筋骨格系および結合組織障害	1	(1.3)	2	8.70				
頚部痛	1	(1.3)	2	8.70				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(1.3)	1	4.35				
鼻漏	1	(1.3)	1	4.35				
皮膚および皮下組織障害	6	(7.6)	6	26.10				
アトピー性皮膚炎	3	(3.8)	3	13.05				
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				
血管障害	1	(1.3)	1	4.35				
高血圧	1	(1.3)	1	4.35				

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

AEs related to IMP 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

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, IMP: Investigational medicinal product, SOC: System organ class, AE: Adverse event.
Responders and non-responders presented as treated.

15APR20:17:28:31 LP0162-1339 t_300300_ae_soc_pt.txt

1.10.2.1.7　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 7.39］

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

Table 7.39: AEs related to IMP by SOC and preferred term, entire treatment period: safety analysis set

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=331, PYE=147.76)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Placebo + TCS (n=126, PYE=50.19)				Tralokinumab + TCS Total (n=331, PYE=168.47)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
All AEs	157	(47.4)	411	278.2	16	(23.2)	30	144.9	38	(30.2)	72	143.5	163	(49.2)	441	261.8
血液およびリンパ系障害	6	(1.8)	6	4.06					1	(0.8)	1	1.99	6	(1.8)	6	3.56
好酸球増加症	3	(0.9)	3	2.03									3	(0.9)	3	1.78
白血球減少症	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
リンパ球減少症	1	(0.3)	1	0.68					1	(0.8)	1	1.99	1	(0.3)	1	0.59
好中球減少症	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
心臓障害	4	(1.2)	4	2.71					1	(0.8)	1	1.99	4	(1.2)	4	2.37
第一度房室ブロック	1	(0.3)	1	0.68					1	(0.8)	1	1.99	1	(0.3)	1	0.59
期外収縮	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
頻脈	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
心室性期外収縮	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
耳および迷路障害	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
耳痛	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
眼障害	21	(6.3)	27	18.27					2	(1.6)	3	5.98	21	(6.3)	27	16.03
アレルギー性結膜炎	7	(2.1)	9	6.09					2	(1.6)	2	3.98	7	(2.1)	9	5.34
眼乾燥	5	(1.5)	6	4.06									5	(1.5)	6	3.56

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

AEs related to IMP by SOC and preferred term, entire treatment period: safety analysis set

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=331, PYE=147.76)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Placebo + TCS (n=126, PYE=50.19)				Tralokinumab + TCS Total (n=331, PYE=168.47)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
眼そう痒症	5	(1.5)	5	3.38									5	(1.5)	5	2.97
眼瞼炎	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
角膜炎	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
流涙増加	1	(0.3)	1	0.68					1	(0.8)	1	1.99	1	(0.3)	1	0.59
眼充血	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
羞明	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
霧視	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
胃腸障害	8	(2.4)	8	5.41					2	(1.6)	3	5.98	8	(2.4)	8	4.75
腹部膨満	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
腹痛	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
上腹部痛									1	(0.8)	1	1.99				
アフタ性潰瘍	1	(0.3)	1	0.68					1	(0.8)	1	1.99	1	(0.3)	1	0.59
便秘	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
下痢									1	(0.8)	1	1.99				
胃食道逆流性疾患	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
歯肉退縮	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
口腔内不快感	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
嘔吐	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
一般・全身障害および投与部位の状態	49	(14.8)	103	69.71	5	(7.2)	12	57.97	6	(4.8)	7	13.95	51	(15.4)	115	68.26

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

AEs related to IMP by SOC and preferred term, entire treatment period: safety analysis set

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=331, PYE=147.76)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Placebo + TCS (n=126, PYE=50.19)				Tralokinumab + TCS Total (n=331, PYE=168.47)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
注射部位反応	24	(7.3)	51	34.51	4	(5.8)	9	43.47					26	(7.9)	60	35.62
疲労	7	(2.1)	9	6.09					4	(3.2)	4	7.97	7	(2.1)	9	5.34
注射部位紅斑	4	(1.2)	9	6.09	1	(1.4)	2	9.66					5	(1.5)	11	6.53
注射部位血腫	4	(1.2)	5	3.38	1	(1.4)	1	4.83					5	(1.5)	6	3.56
注射部位疼痛	5	(1.5)	5	3.38									5	(1.5)	5	2.97
注射部位腫脹	3	(0.9)	3	2.03									3	(0.9)	3	1.78
インフルエンザ様疾患	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
注射部位そう痒感	2	(0.6)	4	2.71									2	(0.6)	4	2.37
注射部位蕁麻疹	2	(0.6)	5	3.38									2	(0.6)	5	2.97
倦怠感	2	(0.6)	3	2.03									2	(0.6)	3	1.78
無力症	1	(0.3)	1	0.68					1	(0.8)	1	1.99	1	(0.3)	1	0.59
嚢胞									1	(0.8)	1	1.99				
注射部位内出血	1	(0.3)	1	0.68					1	(0.8)	1	1.99	1	(0.3)	1	0.59
注射部位変色	1	(0.3)	2	1.35									1	(0.3)	2	1.19
注射部位発疹	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
末梢性浮腫	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
疼痛	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

AEs related to IMP by SOC and preferred term, entire treatment period: safety analysis set

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=331, PYE=147.76)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Placebo + TCS (n=126, PYE=50.19)				Tralokinumab + TCS Total (n=331, PYE=168.47)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
免疫系障害	1	(0.3)	1	0.68	1	(1.4)	1	4.83					2	(0.6)	2	1.19
季節性アレルギー	1	(0.3)	1	0.68	1	(1.4)	1	4.83					2	(0.6)	2	1.19
感染症および寄生虫症	90	(27.2)	157	106.3	8	(11.6)	8	38.64	22	(17.5)	35	69.74	95	(28.7)	165	97.94
ウイルス性上気道感染	32	(9.7)	48	32.48	1	(1.4)	1	4.83	6	(4.8)	9	17.93	33	(10.0)	49	29.09
結膜炎	27	(8.2)	30	20.30					2	(1.6)	2	3.98	27	(8.2)	30	17.81
上気道感染	15	(4.5)	16	10.83	1	(1.4)	1	4.83	3	(2.4)	3	5.98	16	(4.8)	17	10.09
口腔ヘルペス	7	(2.1)	8	5.41	3	(4.3)	3	14.49	1	(0.8)	3	5.98	9	(2.7)	11	6.53
単純ヘルペス	6	(1.8)	7	4.74					1	(0.8)	1	1.99	6	(1.8)	7	4.16
副鼻腔炎	5	(1.5)	5	3.38					1	(0.8)	2	3.98	5	(1.5)	5	2.97
インフルエンザ	4	(1.2)	4	2.71					1	(0.8)	1	1.99	4	(1.2)	4	2.37
胃腸炎	3	(0.9)	3	2.03									3	(0.9)	3	1.78
帯状疱疹	3	(0.9)	3	2.03					1	(0.8)	1	1.99	3	(0.9)	3	1.78
鼻炎	3	(0.9)	3	2.03					2	(1.6)	3	5.98	3	(0.9)	3	1.78
気管支炎	1	(0.3)	1	0.68	1	(1.4)	1	4.83	1	(0.8)	1	1.99	2	(0.6)	2	1.19
蜂巣炎	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
感染性皮膚炎	1	(0.3)	1	0.68					2	(1.6)	2	3.98	1	(0.3)	1	0.59
耳感染	2	(0.6)	3	2.03					1	(0.8)	1	1.99	2	(0.6)	3	1.78
ヘルペス性状湿疹	2	(0.6)	4	2.71					1	(0.8)	1	1.99	2	(0.6)	4	2.37
歯膿瘍	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

AEs related to IMP by SOC and preferred term, entire treatment period: safety analysis set

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=331, PYE=147.76)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Placebo + TCS (n=126, PYE=50.19)				Tralokinumab + TCS Total (n=331, PYE=168.47)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
尿路感染	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
口角口唇炎	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
ウイルス性結膜炎									1	(0.8)	1	1.99				
真菌感染	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
クロストリジウム菌性胃腸炎	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
消化管感染	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
ヘルペスウイルス感染					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.3)	1	0.59
麦粒腫					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.3)	1	0.59
膿痂疹	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
ウイルス性角膜炎	1	(0.3)	1	0.68					1	(0.8)	1	1.99	1	(0.3)	1	0.59
伝染性軟属腫	1	(0.3)	1	0.68					1	(0.8)	1	1.99	1	(0.3)	1	0.59
咽頭炎	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
レンサ球菌性咽頭炎	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
膿尿									1	(0.8)	1	1.99				
膿疱性皮疹	1	(0.3)	2	1.35									1	(0.3)	2	1.19
扁桃炎	1	(0.3)	2	1.35									1	(0.3)	2	1.19
外陰部膿瘍	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
外陰部腟カンジダ症	1	(0.3)	1	0.68					1	(0.8)	1	1.99	1	(0.3)	1	0.59

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

AEs related to IMP by SOC and preferred term, entire treatment period: safety analysis set

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=331, PYE=147.76)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Placebo + TCS (n=126, PYE=50.19)				Tralokinumab + TCS Total (n=331, PYE=168.47)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
傷害、中毒および処置合併症	5	(1.5)	5	3.38					1	(0.8)	1	1.99	5	(1.5)	5	2.97
処置によるめまい	3	(0.9)	3	2.03									3	(0.9)	3	1.78
節足動物咬傷									1	(0.8)	1	1.99				
処置による嘔吐	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
他の患者への薬剤誤投与	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
臨床検査	12	(3.6)	16	10.83	1	(1.4)	2	9.66	2	(1.6)	2	3.98	13	(3.9)	18	10.68
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.6)	2	1.35	1	(1.4)	1	4.83					3	(0.9)	3	1.78
血中ビリルビン増加	3	(0.9)	3	2.03									3	(0.9)	3	1.78
好酸球数増加	3	(0.9)	3	2.03									3	(0.9)	3	1.78
肝酵素上昇	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
血中コレステロール増加	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
血中免疫グロブリンE増加	1	(0.3)	2	1.35					1	(0.8)	1	1.99	1	(0.3)	2	1.19
心電図QT延長									1	(0.8)	1	1.99				
肝酵素異常	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

AEs related to IMP by SOC and preferred term, entire treatment period: safety analysis set

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=331, PYE=147.76)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Placebo + TCS (n=126, PYE=50.19)				Tralokinumab + TCS Total (n=331, PYE=168.47)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
肝機能検査異常	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
肝機能検査値上昇					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.3)	1	0.59
低比重リポ蛋白増加	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
代謝および栄養障害					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.3)	1	0.59
ビタミンD欠乏					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.3)	1	0.59
筋骨格系および結合組織障害	6	(1.8)	7	4.74					1	(0.8)	1	1.99	6	(1.8)	7	4.16
筋肉痛	3	(0.9)	3	2.03									3	(0.9)	3	1.78
滑液包炎	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
筋骨格痛	1	(0.3)	1	0.68					1	(0.8)	1	1.99	1	(0.3)	1	0.59
頚部痛	1	(0.3)	2	1.35									1	(0.3)	2	1.19
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	(0.3)	1	0.59
前立腺癌					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.3)	1	0.59
神経系障害	16	(4.8)	18	12.18	2	(2.9)	2	9.66	3	(2.4)	4	7.97	18	(5.4)	20	11.87

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

AEs related to IMP by SOC and preferred term, entire treatment period: safety analysis set

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=331, PYE=147.76)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Placebo + TCS (n=126, PYE=50.19)				Tralokinumab + TCS Total (n=331, PYE=168.47)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
頭痛	12	(3.6)	13	8.80	1	(1.4)	1	4.83	2	(1.6)	3	5.98	13	(3.9)	14	8.31
浮動性めまい	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
味覚異常	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
知覚過敏	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
片頭痛	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
錯感覚					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.3)	1	0.59
失神寸前の状態									1	(0.8)	1	1.99				
精神障害	5	(1.5)	7	4.74					1	(0.8)	1	1.99	5	(1.5)	7	4.16
不安	1	(0.3)	2	1.35									1	(0.3)	2	1.19
不眠症	1	(0.3)	1	0.68					1	(0.8)	1	1.99	1	(0.3)	1	0.59
気分変化	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
パニック発作	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
落ち着きのなさ	1	(0.3)	2	1.35									1	(0.3)	2	1.19
腎および尿路障害					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.3)	1	0.59
蛋白尿					1	(1.4)	1	4.83					1	(0.3)	1	0.59
生殖系および乳房障害	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
月経困難症	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
腟出血	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

AEs related to IMP by SOC and preferred term, entire treatment period: safety analysis set

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=331, PYE=147.76)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Placebo + TCS (n=126, PYE=50.19)				Tralokinumab + TCS Total (n=331, PYE=168.47)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14	(4.2)	17	11.50					3	(2.4)	4	7.97	14	(4.2)	17	10.09
口腔咽頭痛	5	(1.5)	5	3.38									5	(1.5)	5	2.97
咳嗽	3	(0.9)	3	2.03					2	(1.6)	3	5.98	3	(0.9)	3	1.78
鼻漏	3	(0.9)	4	2.71					1	(0.8)	1	1.99	3	(0.9)	4	2.37
喘息	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
気管支痙攣	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
上気道分泌増加	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
アレルギー性鼻炎	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
咽喉刺激感	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
皮膚および皮下組織障害	20	(6.0)	28	18.95	1	(1.4)	1	4.83	9	(7.1)	9	17.93	21	(6.3)	29	17.21
アトピー性皮膚炎	6	(1.8)	7	4.74	1	(1.4)	1	4.83	3	(2.4)	3	5.98	7	(2.1)	8	4.75
皮膚剥脱	3	(0.9)	3	2.03									3	(0.9)	3	1.78
寝汗	2	(0.6)	2	1.35									2	(0.6)	2	1.19
紅斑性皮疹	1	(0.3)	7	4.74					2	(1.6)	2	3.98	1	(0.3)	7	4.16
光線角化症	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
脱毛症	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
円形脱毛症	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
乾癬様皮膚炎	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
紅斑	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
多汗症	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

AEs related to IMP by SOC and preferred term, entire treatment period: safety analysis set

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=331, PYE=147.76)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=69, PYE=20.7)				Placebo + TCS (n=126, PYE=50.19)				Tralokinumab + TCS Total (n=331, PYE=168.47)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
丘疹	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
そう痒症									1	(0.8)	1	1.99				
全身性そう痒症									1	(0.8)	1	1.99				
皮膚灼熱感	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
皮膚刺激									1	(0.8)	1	1.99				
皮膚臭異常									1	(0.8)	1	1.99				
蕁麻疹	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
血管障害	3	(0.9)	3	2.03	1	(1.4)	1	4.83					4	(1.2)	4	2.37
高血圧	1	(0.3)	1	0.68	1	(1.4)	1	4.83					2	(0.6)	2	1.19
潮紅	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59
血腫	1	(0.3)	1	0.68									1	(0.3)	1	0.59

AEs collected during the exposure time in the initial and continuation treatment 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, 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, IMP: Investigational medicinal product, SOC: System organ class, AE: Adverse event.

15APR20:17:28:51 LP0162-1339 t_300700_ae_soc_pt.txt

1.10.2.1.8 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 7.52］

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

Table 7.52: AEs related to IMP by SOC and preferred term, follow-up period: safety follow-up analysis set

System organ class (SOC) / Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=197, PYFU=32.22)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=49, PYFU=5.88)				Placebo + TCS (n=32, PYFU=4.91)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
All AEs	6	(3.0)	7	21.72	1	(2.0)	1	17.00	1	(3.1)	2	40.70
眼障害	1	(0.5)	1	3.10								
結膜出血	1	(0.5)	1	3.10								
感染症および寄生虫症	5	(2.5)	5	15.52	1	(2.0)	1	17.00	1	(3.1)	1	20.35
扁桃炎	2	(1.0)	2	6.21								
気管支炎					1	(2.0)	1	17.00				
ヘルペス性状湿疹	1	(0.5)	1	3.10								
帯状疱疹									1	(3.1)	1	20.35
肺炎	1	(0.5)	1	3.10								
結核	1	(0.5)	1	3.10								
傷害、中毒および処置合併症									1	(3.1)	1	20.35
交通事故									1	(3.1)	1	20.35
神経系障害	1	(0.5)	1	3.10								
虚血性脳卒中	1	(0.5)	1	3.10								

Trial ID: LP0162-1339

Clinical trial report addendum. v1.0, final

AEs related to IMP by SOC and preferred term, follow-up period: safety follow-up analysis set

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=197, PYFU=32.22)				Tralokinumab Q4W + TCS (n=49, PYFU=5.88)				Placebo + TCS (n=32, PYFU=4.91)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R

Table shows AEs collected after end of exposure, defined as Week 32 visit (if available), otherwise early termination visit (if available), otherwise last visit excluding safety follow-up visit and nominal Week 16 visit after permanent discontination of IMP. Classification according to MedDRA 20.0.
AEs are assigned to latest treatment administered before onset of the AE.
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 follow-up multiplied by 100), TCS: Topical corticosteroid(s), PYFU: Patient years of follow-up, IMP: Investigational medicinal product, SOC: System organ class, AE: Adverse event.

15APR20:17:28:42 LP0162-1339 t_300930_ae_soc_pt.txt

1.10.2.2　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: LP0162-1339
Clinical trial report addendum v 1.0

Listing 7.3: Serious adverse events

Site/ Subject	Age/ Sex/ Weight	Period/ Actual treatment sequence	Preferred term/ Reported term	Severity/ IMP Causality/ NIMP Causality	AESI	IMP action taken/ NIMP action taken/ Other action taken	Outcome	Start date/ Stop date/ Duration of AE (days)	Days since first/ latest IMP
[redacted]	19/ Male/ 85	CONTINUATION/ Q2WTCS-Q2WTCS	虫垂炎/ 急性虫垂炎	Mild/ Not Related/ NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ Concomitant Medication	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 3	133/ 7
[redacted]	64/ Female/ 105	CONTINUATION/ Q2WTCS-Q2WTCS	クロストリジウム菌性胃腸炎/ 胃腸炎（クロストリジウム・ディフィシル）	Moderate/ Possibly Related/ NOT RELATED	No	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ Concomitant Medication	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 6	224/ 14
			低血糖/ 低血糖	Severe/ Not Related/ NOT RELATED	No	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ Concomitant Medication	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 6	224/ 14
[redacted]	47/ Male/ 61	FOLLOW-UP/ PLBTCS-Q2WTCS	虚血性脳卒中/ 脳卒中-虚血	Mild/ Possibly Related/ POSSIBLY RELATED	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ Concomitant Medication	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 4	224/ 20

Treatment: Q2WTCS=Tralokinumab 300mg Q2W + TCS (topical corticosteroid), Q4WTCS=Tralokinumab 300mg Q4W + TCS (topical corticosteroid), PLBTCS=Placebo + TCS (topical corticosteroid)
Age in years. Weight in kg. Causality is the relationship to IMP as judged by the investigator.
AE: adverse event, AESI: adverse event of special interest, IMP: investigational medicinal product,
NIMP: non-investigational medicinal product
Preferred term classification according to MedDRA 20.0.
10JUN20:13:14:16 LP0162-1339 l_407000.doc

Trial ID: LP0162-1339
Clinical trial report addendum v 1.0

Serious adverse events

Site/ Subject	Age/ Sex/ Weight	Period/ Actual treatment sequence	Preferred term/ Reported term	Severity/ IMP Causality/ NIMP Causality	AESI	IMP action taken/ NIMP action taken/ Other action taken	Outcome	Start date/ Stop date/ Duration of AE (days)	Days since first/ latest IMP
[redacted]/ [redacted]	61/ Female/ 79	CONTINUATION/ PLBTCS-PLBTCS	浸潤性乳管癌/ 浸潤性乳管癌	Moderate/ Not Related/ NOT RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN/ DRUG WITHDRAWN/ Concomitant Procedure	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 24	114/ 0
[redacted]/ [redacted]	55/ Male/ 80	INITIAL/ PLBTCS	帯状疱疹/ 右胸帯状疱疹(TH4)	Moderate/ Not Related/ NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ Concomitant Medication	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 73	15/ 1
[redacted]/ [redacted]	36/ Female/ 55	CONTINUATION/ Q2WTCS-Q2WTCS	靭帯断裂/ 前十字靭帯裂傷	Severe/ Not Related/ NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ Concomitant Medication	RECOVERING /RESOLVING	20[redacted]/ ONGOING/ .	164/ 9
[redacted]/ [redacted]	45/ Female/ 56	INITIAL/ Q2WTCS	胃十二指腸炎/ 詳細不明の胃十二指腸炎	Moderate/ Not Related/ NOT RELATED	No	DRUG INTERRUPTED/ DRUG INTERRUPTED/ Concomitant Medication	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	20[redacted]/ ONGOING/ .	86/ 16

Treatment: Q2WTCS=Tralokinumab 300mg Q2W + TCS (topical corticosteroid), Q4WTCS=Tralokinumab 300mg Q4W + TCS (topical corticosteroid), PLBTCS=Placebo + TCS (topical corticosteroid)
Age in years. Weight in kg. Causality is the relationship to IMP as judged by the investigator.
AE: adverse event, AESI: adverse event of special interest, IMP: investigational medicinal product,
NIMP: non-investigational medicinal product
Preferred term classification according to MedDRA 20.0.
10JUN20:13:14:16 LP0162-1339 l_407000.doc

Trial ID: LP0162-1339
Clinical trial report addendum v 1.0

Serious adverse events

Site/ Subject	Age/ Sex/ Weight	Period/ Actual treatment sequence	Preferred term/ Reported term	Severity/ IMP Causality/ NIMP Causality	AESI	IMP action taken/ NIMP action taken/ Other action taken	Outcome	Start date/ Stop date/ Duration of AE (days)	Days since first/ latest IMP
[redacted]/ [redacted]	18/ Male/ 107	CONTINUATION/ Q2WTCS-Q2WTCS	手首関節骨折/ 右手首骨折	Moderate/ Not Related/ NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ Concomitant Medication	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 42	158/ 20
[redacted]/ [redacted]	31/ Male/ 93	INITIAL/ PLBTCS	気管支痙攣/ 重度の気管支痙攣	Severe/ Not Related/ NOT RELATED	No	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE/ Concomitant Medication	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 12	59/ 3
[redacted]/ [redacted]	63/ Male/ 88	CONTINUATION/ Q2WTCS-Q2WTCS	うつ病/ 不安を伴う中等症うつ病エピソード	Severe/ Not Related/ NOT RELATED	No	DRUG INTERRUPTED/ DOSE NOT CHANGED/ Concomitant Medication	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	20[redacted]/ ONGOING/ .	174/ 6
[redacted]/ [redacted]	25/ Male/ 64	INITIAL/ PLBTCS	感染性皮膚炎/ 重症感染性AD	Severe/ Not Related/ NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ Concomitant Medication	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 4	75/ 4

Treatment: Q2WTCS=Tralokinumab 300mg Q2W + TCS (topical corticosteroid), Q4WTCS=Tralokinumab 300mg Q4W + TCS (topical corticosteroid), PLBTCS=Placebo + TCS (topical corticosteroid)
Age in years. Weight in kg. Causality is the relationship to IMP as judged by the investigator.
AE: adverse event, AESI: adverse event of special interest, IMP: investigational medicinal product,
NIMP: non-investigational medicinal product
Preferred term classification according to MedDRA 20.0.
10JUN20:13:14:16 LP0162-1339 l_407000.doc

Trial ID: LP0162-1339
Clinical trial report addendum v 1.0

Serious adverse events

Site/ Subject	Age/ Sex/ Weight	Period/ Actual treatment sequence	Preferred term/ Reported term	Severity/ IMP Causality/ NIMP Causality	AESI	IMP action taken/ NIMP action taken/ Other action taken	Outcome	Start date/ Stop date/ Duration of AE (days)	Days since first/ latest IMP
[redacted]/ [redacted]	19/ Male/ 53	INITIAL/ Q2WTCS	アナフィラキシー反応/ アナフィラキシー食物アレルギー	Severe/ Not Related/ NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ Concomitant Medication	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 1	82/ 12
[redacted]/ [redacted]	64/ Female/ 140	FOLLOW-UP/ Q2WTCS-Q2WTCS	血管浮腫/ 血管浮腫	Moderate/ Not Related/ NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ Concomitant Medication	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 3	289/ 81
[redacted]/ [redacted]	22/ Male/ 75	INITIAL/ PLBTCS	無菌性髄膜炎/ 無菌性髄膜炎	Severe/ Not Related/ NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ Concomitant Medication	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 3	47/ 5

Treatment: Q2WTCS=Tralokinumab 300mg Q2W + TCS (topical corticosteroid), Q4WTCS=Tralokinumab 300mg Q4W + TCS (topical corticosteroid), PLBTCS=Placebo + TCS (topical corticosteroid)
Age in years. Weight in kg. Causality is the relationship to IMP as judged by the investigator.
AE: adverse event, AESI: adverse event of special interest, IMP: investigational medicinal product,
NIMP: non-investigational medicinal product
Preferred term classification according to MedDRA 20.0.
10JUN20:13:14:16 LP0162-1339 l_407000.doc

1.10.2.3　個別症例の詳細

死亡はみられなかった。重篤な有害事象の詳細を，［M5.3.5.1 LP0162-1339 ECZTRA 3 CTR 14 項 Narratives］に示す。

1.11 LP0162-1341 試験（参考資料）

[M5.3.5.1 LP0162-1341 ECZTRA 5 Synopsis]

1.11.1 概要

表 11 概要（LP0162-1341 試験）

治験実施計画書識別コード：LP0162-1341

治験課題名

トラロキヌマブの投与を受けたアトピー性皮膚炎患者におけるワクチン応答
ECZTRA 5（ECZema TRAlokinumab trial no. 5）

治験責任医師および治験実施施設

[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。
本治験の被験者は 2 か国（米国およびカナダ）の 46 施設でスクリーニングを受けた。46 施設中 42 施設で少なくとも 1 例の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 7 月 13 日
最後の被験者の最終来院日：2019 年 11 月 22 日
データロックポイント：2019 年 9 月 17 日
データロックポイントの時点で全ての被験者が本治験の投与期間を完了し，26 例が安全性追跡調査期間を継続していた。安全性追跡調査の完全なデータは CTR の補遺に示す。

開発の相：第 2 相

目的 [1]

主要目的：

併用接種したワクチンに対する免疫応答について，トラロキヌマブのプラセボに対する非劣性を示す。

副次的目的：

ワクチンと併用投与したトラロキヌマブの有効性を評価する。

追加的目的：

ワクチンと併用投与したトラロキヌマブの安全性および忍容性を評価する。

1）本治験には，本概要では言及しない「その他の」目的，これに対応する「その他の」評価項目が含まれた。

方法

本治験は，全身療法が適用となる中等症から重症の AD の成人を対象として，トラロキヌマブがワクチンの抗体反応に及ぼす影響を評価する国際共同多施設無作為化二重盲検プラセボ対照試験であった。

治験実施計画書識別コード：LP0162-1341

被験者を 1:1 の比率で，16 週間のトラロキヌマブの 2 週間隔（Q2W）の投与またはプラセボ Q2W 投与に無作為に割り付けた。Week 12 に被験者に対し，破傷風・ジフテリア・無菌性百日咳の 3 種混合ワクチン（Tdap）を 1 回と，髄膜炎菌ワクチンを 1 回接種した。主要評価項目は Week 16 に評価した。投与期間に続いて 14 週間の安全性追跡調査期間を設け，Week 30 に最終的な安全性評価を行った。

予定被験者数および解析被験者数

被験者 200 例を無作為化する予定であった。215 例の被験者が無作為化され，214 例が IMP（トラロキヌマブまたはプラセボ）の投与を受け，最大解析対象集団および安全性解析対象集団に組み入れられた。

診断ならびに主要な選択基準および除外基準

診断：

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

主要な選択基準：

- 18～54 歳。
- 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，またはその他の理由で外用療法が医学的に推奨されない。
- 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。
- 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：

- Tdap ワクチンまたは髄膜炎菌ワクチンが禁忌または医学的に推奨できない患者。
- AD の診断に影響を及ぼす，または臨床評価を妨げる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 週間以内における免疫抑制剤／免疫調節剤の投与，全身性ステロイド薬の投与。
- 無作為化前 2 週間以内におけるステロイド薬，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 阻害薬による外用療法。
- スクリーニング前 3 か月以内に何らかのワクチン（インフルエンザウイルスワクチンを除く），スクリーニング前 1 年以内に髄膜炎菌ワクチン，あるいはスクリーニング前 5 年以内に破傷風，ジフテリア，または無菌性百日咳のワクチンを接種した。

治験薬

トラロキヌマブ：

皮下注射用 150 mg/mL 溶液（プレフィルドシリンジ：付属品付き，容量 1.0 mL）。トラロキヌマブは，ベースライン時の負荷用量 600 mg（4 mL）に続き，300 mg（2 mL）を Q2W 投与した。

ロット番号：[redacted]

プラセボ：

皮下注射用プラセボ溶液（プレフィルドシリンジ：付属品付き，容量 1.0 mL）。プラセボは，ベースライン時の 4 mL に続き，2 mL を Q2W 投与した。

ロット番号：[redacted] [redacted]

Tdap ワクチン：

筋肉注射用懸濁液（1 回分 0.5 mL のプレフィルドシリンジ）。Week 12 に各被験者に 1 回接種した。

治験実施計画書識別コード：LP0162-1341

ロット番号：[redacted]

髄膜炎菌ワクチン：

筋肉注射用溶液（1 回分 0.5 mL のバイアル）。Week 12 に各被験者に 1 回接種した。

ロット番号：[redacted] [redacted]

治験薬投与期間

治験薬（トラロキヌマブまたはプラセボ）は，16 週間の投与期間中 Q2W 投与した。トラロキヌマブ／プラセボの最終投与は Week 14 であった。2 種のワクチンは Week 12 に接種した。

評価項目

主要評価項目：

- Week 16 での破傷風に対する応答陽性（Week 12 に IgG が 1.0 IU/mL 以下の場合は IgG が Week 12 と比べて 3 倍増加，Week 12 に IgG が 1.0 IU/mL を超える場合は IgG が 22.5 IU/mL）。
- Week 16 での髄膜炎菌に対する応答陽性（IgG が Week 12 と比べて 3 倍以上増加）。

副次的評価項目：

- 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

追加的評価項目：

- AE の発現件数
- 抗薬物抗体の有無

略語：AD = アトピー性皮膚炎，AE = 有害事象，EASI = 湿疹面積・重症度指数，EASI-75 = 75%以上の EASI スコア低下，IGA = 医師による包括的な評価，IgG = 免疫グロブリン G

統計学的手法

全体の第一種過誤率を制御するため，階層的多重検定手順を用いた。全ての仮説は，片側有意水準 2.5%で順次検定した。有効性評価項目について，治療効果の推定方法に影響する 2 つの主要な中間事象（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。

中間解析は実施しなかった。

主要評価項目：

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 Mantel-Haenszel 法によるリスク差の推定値および 95%信頼区間（CI）を用い，各ワクチンについて投与群間の応答率の差を算出した。95%信頼区間の下限値が−25%を超える場合，トラロキヌマブの非劣性が示されることとした。解析は観察データに基づくものとし，欠測データは補完しなかった。

副次的評価項目：

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，投与群間の応答率の差を解析した。この解析では，欠測データのある被験者および Week 16 以前に救援療法を受けた被験者はノンレスポンダーとみなした（主要な estimand の主要解析）。

結果の概要

治験対象集団

被験者 214 例が 1 回以上 IMP（トラロキヌマブまたはプラセボ）の投与を受けた。被験者 106 例はトラロキヌマブに，108 例はプラセボに無作為に割り付けられた。185 例（トラロキヌマブ投与群の 97 例とプラセボ投与群の 88 例）が，Week 16 の来院を含む投与期間を完了した。Week 16 までに IMP 投与を完全に中止した被験者の割合に，投与群間差が認められた（トラロキヌマブ投与群 6.5%，プラセボ投与群 15.7%）。

治験実施計画書識別コード：LP0162-1341

両投与群は，患者背景およびベースライン特性の点でおおむね均衡がとれていた。平均年齢は 34.2 歳，平均体重は 80.8kg であり，被験者の 58.6%が女性であった。AD の発症年齢の中央値は 6.0 歳であり，AD の罹患歴の平均値は 21.2 年であった。ベースライン時の AD が BSA に占める割合の平均値は 41.4%，EASI の平均スコアは 26.51 であった。ベースライン時には，大多数の被験者（67%）の AD は中等症（IGA = 3）であった。

投与の遵守率はトラロキヌマブ，プラセボともに高く（予定された投与を全て受けた被験者は 91.6%対 89.7%），Week 12 のワクチン接種の遵守率も高かった（トラロキヌマブ投与群では被験者の 94.4%が両ワクチンの接種を受け，プラセボ投与群では 86.9%が Tdap ワクチン，86.0%が髄膜炎菌ワクチンの接種を受けた）。

48 例は，主として Week 16 にワクチン応答に関するデータが得られなかったため，またはワクチン接種前に IMP の投与を 1 回以上受けなかったために治験実施計画書適合解析対象集団から除外された。したがって，治験実施計画書適合解析対象集団は 166 例（トラロキヌマブ投与群の 88 例とプラセボ投与群の 78 例）で構成された。

ワクチン応答

ワクチン応答率は概して高く（両投与群ともに，Tdap ワクチンでは 90%超，髄膜炎菌ワクチンでは 84%超），投与群間にはわずかな差しか認められなかった。

Week 16 の破傷風に対する応答陽性については，投与群間の応答率の差は−4.2%（95% CI：−11.4～3.1）であり，レスポンダーはトラロキヌマブ投与群では 91.9%，プラセボ投与群では 96.1%であった。

Week 16 の髄膜炎菌に対する応答陽性については，投与群間の応答率の差は 1.8%（95% CI：−9.2～12.8）であり，レスポンダーはトラロキヌマブ投与群では 86.0%，プラセボ投与群では 84.2%であった。

投与群間の差の 95% CI の下限値が規定された非劣性マージンである−25%を上回ったため，併用接種されたワクチンへの免疫応答について，トラロキヌマブのプラセボに対する非劣性が示された。

有効性の結果：

Week 16 での IGA 0/1 レスポンダーの割合は，トラロキヌマブの方がプラセボと比べて統計学的に有意に高かった。推定される投与群間の差は 11.4%（p = 0049）であり，トラロキヌマブ投与群のレスポンダーは 31.1%，プラセボ投与群のレスポンダーは 19.4%であった（主要な estimand の主要解析）。二次 estimand および三次 estimand については，推定される投与群間の差はやや小さかった（p > 0.05）。

Week 16 での EASI-75 レスポンダーの割合はトラロキヌマブの方がプラセボと比べて高かったが，統計学的有意差は認められなかった。投与群間の差は 12.7%（p = 0.057）であり，トラロキヌマブ投与群のレスポンダーは 49.1%，プラセボ投与群のレスポンダーは 36.1%であった（主要な estimand の主要解析）。

安全性の結果

中等症から重症の AD の成人被験者にワクチンとの併用下で 16 週間投与したとき，トラロキヌマブは安全であり忍容性は良好であった。以下に，IMP 投与下で発現した AE およびその他の安全性評価に基づく安全性所見の概要を示す。

有害事象の全体的な概要：

- AE の大半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（トラロキヌマブ／プラセボおよびワクチン）との関連はないと判断され，その転帰は治験終了までに「回復」または「軽快」と報告された。

治験実施計画書識別コード：LP0162-1341

- 投与期間に AE が報告された被験者の割合および AE の 100 人年あたりの発現率は，トラロキヌマブ［45.8%，100 人年（PYE）あたり 348.0 件/］の方がプラセボ（50.5%，100 PYE あたり 439.6 件）と比べて低かった。AE の発現頻度が最も高かった器官別大分類（SOC）は，「感染症および寄生虫症（主に基本語「ウイルス性上気道感染」であり，トラロキヌマブでは最も高かった)」および「皮膚および皮下組織障害（主に基本語「アトピー性皮膚炎」であり，プラセボ投与群では最も高かった)」であった。
- 安全性追跡調査期間には AE が報告された被験者の割合が低下したが，AE の 100 人年あたりの発現率はトラロキヌマブ［6.6%，100 追跡調査人年（PYFU）あたり 274.0 件］の方がプラセボ（9.6%，100 PYFU あたり 118.3 件/）と比べて高かった。AE の 100 人年あたりの発現率の差は，複数の AE および重篤な AE（SAE）を発現したトラロキヌマブ投与群の被験者 1 例によるものであった。トラロキヌマブ投与群の他の被験者では，AE の 100 人年あたりの発現率（100 PYFU あたり 69.59 件）はプラセボ投与群と比べて低かった。安全性追跡調査期間に報告された AE は少なく，異なる SOC で単一の事象として報告され，いかなる傾向も認められなかった。

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有害事象：

- ベースラインの時点で複数の併存症（栄養障害，胃バイパス術歴，増悪を伴う慢性閉塞性肺疾患および複数の精神障害）を有し，多数の併用薬を使用していたトラロキヌマブ投与群の 50 歳の女性の死亡 1 件が報告された。この被験者は治験中に 27 件の AE を発現し，このうちの 9 件（1 件は投与期間，8 件は安全性追跡調査期間に発現）は SAE であった。SAE のうちの 6 件の転帰は「致死的」であった（「成長障害」，「脳症」，「急性肝不全」，「呼吸不全」，「肺炎」および「敗血症性ショック」)。安全性追跡調査期間中のトラロキヌマブの初回投与から 140 日後，被験者は敗血症性ショックと呼吸不全のため死亡した。治験担当医師は，「成長障害」の SAE は「IMP（トラロキヌマブ）と関連あるかもしれない」，その他の致死的な SAE 5 件は「IMP（トラロキヌマブおよびワクチン）と関連なし」と判断した。安全性追跡調査期間にトラロキヌマブ投与群で報告された(S)AE 24 件中 18 件はこの被験者で報告されたため，トラロキヌマブ投与群における AE および SAE の 100 人年あたりの発現率はプラセボ投与群と比べて高かった。
- 本治験における SAE の発現頻度は低かった。SAE を発現した被験者は各投与群に 3 例ずつであり，投与群間に臨床的意義のある差は認められなかった。SAE の大半は重度であり，治験担当医師により IMP との関連はないと判断された。被験者 3 例の事象は回復し，2 例では未回復であり，1 例は死亡した。投与期間には，トラロキヌマブ投与群の 2 例（1.9%，100 PYE あたり 6.21 件）およびプラセボ投与群の 1 例（0.9%，100 PYE あたり 3.33 件）で計 3 件の SAE が報告された。安全性追跡調査期間には，トラロキヌマブ投与群の 2 例で 9 件（2.6%，100 PYFU あたり 102.8 件/)，プラセボ投与群の 2 例で 2 件（2.7%，100 PYFU あたり 19.71 件）の SAE が報告された。
- 6 例（各投与群で 3 例）で発現した AE 8 件は，IMP 投与の完全な中止に至った。IMP の完全な投与中止に至った AE が発現した被験者のうちの 3 例は，治験も中止した。事象の大半は非重篤かつ中等度であり，単一の事象として報告された。投与群間に臨床的意義のある差は認められなかった。
- 投与期間中，特に注目すべき有害事象（AESI）であるヘルペス性状湿疹 2 件が，いずれもプラセボ投与群で報告された。
- 安全性追跡調査期間には，悪性腫瘍の AESI 1 件（「遠隔転移を伴う乳癌」）がプラセボ投与群で報告された。
- 投与期間には，全身療法が必要な皮膚感染の AESI 2 件が，各投与群で 1 件ずつ報告された。いずれの AESI も非重篤かつ軽度または中等度であり，両被験者ともに事象は回復した。

治験実施計画書識別コード：LP0162-1341

- 眼障害の AESI（結膜炎，角結膜炎および角膜炎と定義）は投与期間中 4 件報告された。投与期間中，トラロキヌマブ投与群（2.8%，100 PYE あたり 9.32 件）で 3 件の AESI（結膜炎 2 件と角結膜炎 1 件）が報告されたのに対し，プラセボ投与群ではこれらの AESI は発現しなかった。安全性追跡調査期間には，AESI 1 件（結膜炎）がプラセボ投与群で報告された。全ての事象は非重篤かつ中等度であり，IMP（トラロキヌマブまたはプラセボ）との関連はないと判断された。
- 本治験中，妊娠は報告されなかった。

臨床検査値の評価：

- 好酸球の平均値はトラロキヌマブ投与群では（ベースライン時の 0.412×10^9/L から Week 16 には 0.492×10^9/L）経時的にやや増加し，プラセボ投与群では（ベースライン時の 0.356×10^9/L から Week 16 には 0.307×10^9/L）経時的にやや減少したが，両投与群ともに治験期間を通して正常範囲内（0～0.57×10^9/L）であった。
- 臨床的に問題があると考えられる好酸球数（ベースライン後のいずれかの時点で>1.5×10^9/L）の発現頻度は，トラロキヌマブの方がプラセボと比べて高かった。好酸球増加症に関連する AE は，トラロキヌマブ投与群の被験者 2 例で 4 件発現したが，プラセボ投与群では報告されなかった。好酸球数が 1.5×10^9/L を超えた被験者で報告された AE は，好酸球増加症以外は集団全体で観察される事象とおおむね同様であった。治験中のいずれの時点にも，好酸球数が 5×10^9/L を超えた被験者はいなかった。
- いずれの投与群にも，臨床的意義のある臨床検査パラメータの変動は観察されなかった。

抗薬物抗体：

- トラロキヌマブ投与群の 2 例（1.9%）およびプラセボ投与群の 3 例（2.8%）に，IMP 投与下で抗薬物抗体が検出された。これらの被験者に中和抗体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の結果は，以下の結論を裏付けるものである：

- 中等症から重症の AD の成人被験者では，併用接種したワクチンへの免疫応答の点でトラロキヌマブはプラセボに対し非劣性であった。
- ワクチンを併用接種した中等症から重症の AD の成人被験者では，Week 16 での IGA 0/1 への反応率は，トラロキヌマブの方がプラセボと比べて統計学的に有意に高かった。EASI-75 については，Week 16 での反応率はトラロキヌマブの方がプラセボと比べて高かったが，投与群間の差は統計学的に有意ではなかった。
- 中等症から重症の AD の成人患者にワクチンと併用投与したとき，トラロキヌマブは安全であり忍容性は良好であった。

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

概要の更新（補遺概要）

治験課題名

トラロキヌマブの投与を受けたアトピー性皮膚炎患者におけるワクチン応答
ECZTRA 5（ECZema TRAlokinumab trial no. 5）

治験期間

最初の被験者の最初の来院日：2018 年 7 月 13 日
最後の被験者の最終来院日：2019 年 11 月 22 日

データロックポイント 1，治験総括報告書（CTR）作成のため：2019 年 9 月 17 日 データロックポイント 2，CTR の補遺作成のため：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
概要を更新する根拠 CTR 作成のためのデータロックポイントの時点で，全ての被験者は本治験の投与期間を完了していた。26 例は安全性追跡調査期間を継続していた。安全性追跡調査の完全なデータは CTR の補遺に提示する。 追加されるデータはデータロックポイント 1 以降のものであるため，CTR に提示した結果の変更はごくわずかであり，CTR の結論は変更されない。
安全性追跡調査期間の被験者の内訳 トラロキヌマブ投与群の 16 例とプラセボ投与群の 18 例が 30 週の安全性追跡調査来院に参加した。 安全性追跡調査来院不参加の主な理由は，長期延長試験 ECZTEND への移行であった（被験者 146 例）。データロックポイント 1 以降，被験者 9 例（トラロキヌマブ投与群の 4 例とプラセボ投与群の 5 例）が治験を中止した。
結論 データロックポイント 1 以降に収集された安全性追跡調査のデータは，CTR に提示した結果と一致していた。以下のとおり，全体の結論に変更はない： • 中等症から重症の AD の成人被験者では，併用接種したワクチンへの免疫応答の点でトラロキヌマブはプラセボに対し非劣性であった。 • ワクチンを併用接種した中等症から重症の AD の成人被験者では，Week 16 での IGA 0/1 への反応率は，トラロキヌマブの方がプラセボと比べて統計学的に有意に高かった。EASI-75 については，Week 16 での反応率はトラロキヌマブの方がプラセボと比べて高かったが，投与群間の差は統計学的に有意ではなかった。 • 中等症から重症の AD の成人被験者にワクチンと併用投与したとき，トラロキヌマブは安全であり忍容性は良好であった。
報告日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

1.11.2　安全性の評価

1.11.2.1　有害事象

1.11.2.1.1　全ての有害事象［Source: Table 7.2］

Trial ID: 1341
Clinical Trial report v 1.0

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

System organ class Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=107, PYE=32.19) N	(%)	E	R	Placebo (n=107, PYE=30.02) N	(%)	E	R
All AEs	49	(45.8)	112	348.0	54	(50.5)	132	439.6
Treatment comparison, p-value		0.267						
血液およびリンパ系障害	1	(0.9)	4	12.43	1	(0.9)	1	3.33
好塩基球増加症	1	(0.9)	1	3.11				
好酸球増加症	1	(0.9)	3	9.32				
リンパ節症					1	(0.9)	1	3.33
心臓障害					3	(2.8)	4	13.32
心筋炎					1	(0.9)	1	3.33
動悸					1	(0.9)	1	3.33
プリンツメタル狭心症					1	(0.9)	1	3.33
頻脈					1	(0.9)	1	3.33
耳および迷路障害	1	(0.9)	1	3.11				
回転性めまい	1	(0.9)	1	3.11				
眼障害	3	(2.8)	3	9.32	2	(1.9)	3	9.99
アレルギー性結膜炎	1	(0.9)	1	3.11				
眼乾燥					1	(0.9)	1	3.33
眼刺激					1	(0.9)	2	6.66
眼痛	1	(0.9)	1	3.11				
角膜炎	1	(0.9)	1	3.11				
胃腸障害	5	(4.7)	5	15.53	9	(8.4)	19	63.28
腹痛	1	(0.9)	1	3.11	3	(2.8)	3	9.99
悪心	1	(0.9)	1	3.11	3	(2.8)	3	9.99
下痢	2	(1.9)	2	6.21	2	(1.9)	3	9.99
胃食道逆流性疾患					2	(1.9)	3	9.99
腹部不快感					1	(0.9)	1	3.33
齲歯					1	(0.9)	1	3.33
十二指腸炎					1	(0.9)	1	3.33
消化不良					1	(0.9)	1	3.33
口蓋垂腫大	1	(0.9)	1	3.11				
食中毒					1	(0.9)	1	3.33
胃炎					1	(0.9)	1	3.33
嘔吐					1	(0.9)	1	3.33
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(3.7)	8	24.86	3	(2.8)	5	16.65
疲労					2	(1.9)	3	9.99
注射部位反応	2	(1.9)	6	18.64				
胸痛					1	(0.9)	1	3.33
過形成	1	(0.9)	1	3.11				
注射部位疼痛	1	(0.9)	1	3.11				
発熱					1	(0.9)	1	3.33

Trial ID: 1341
Clinical Trial report v 1.0

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

System organ class Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=107, PYE=32.19) N	(%)	E	R	Placebo (n=107, PYE=30.02) N	(%)	E	R
免疫系障害	4	(3.7)	4	12.43	1	(0.9)	1	3.33
季節性アレルギー	3	(2.8)	3	9.32				
過敏症					1	(0.9)	1	3.33
複合アレルギー	1	(0.9)	1	3.11				
感染症および寄生虫症	20	(18.7)	22	68.35	18	(16.8)	24	79.94
ウイルス性上気道感染	10	(9.3)	10	31.07	2	(1.9)	3	9.99
上気道感染	2	(1.9)	2	6.21	5	(4.7)	6	19.98
ヘルペス性状湿疹					2	(1.9)	2	6.66
感染性関節炎	1	(0.9)	1	3.11				
細菌性膣症					1	(0.9)	2	6.66
結膜炎	1	(0.9)	1	3.11				
皮膚真菌感染	1	(0.9)	1	3.11				
胃腸炎	1	(0.9)	1	3.11				
陰部ヘルペス	1	(0.9)	1	3.11				
帯状疱疹					1	(0.9)	1	3.33
伝染性軟属腫	1	(0.9)	2	6.21				
鼻咽頭炎					1	(0.9)	1	3.33
口腔ヘルペス					1	(0.9)	1	3.33
中耳炎					1	(0.9)	1	3.33
急性中耳炎					1	(0.9)	1	3.33
皮膚感染	1	(0.9)	1	3.11				
ブドウ球菌感染					1	(0.9)	1	3.33
ブドウ球菌皮膚感染					1	(0.9)	1	3.33
手白癬	1	(0.9)	1	3.11				
歯膿瘍					1	(0.9)	1	3.33
尿路感染					1	(0.9)	1	3.33
膣感染					1	(0.9)	2	6.66
外陰膣真菌感染	1	(0.9)	1	3.11				
傷害、中毒および処置合併症	8	(7.5)	11	34.18	7	(6.5)	10	33.31
不適切な薬剤投与計画					2	(1.9)	2	6.66
裂傷	2	(1.9)	2	6.21				
足関節部骨折					1	(0.9)	1	3.33
脳振盪	1	(0.9)	1	3.11				
結膜擦過傷					1	(0.9)	1	3.33
転倒	1	(0.9)	2	6.21				
腓骨骨折					1	(0.9)	1	3.33
関節脱臼					1	(0.9)	1	3.33
四肢損傷	1	(0.9)	1	3.11				
肉離れ	1	(0.9)	1	3.11	1	(0.9)	1	3.33
爪裂離	1	(0.9)	1	3.11				
交通事故					1	(0.9)	1	3.33
熱傷	1	(0.9)	1	3.11	1	(0.9)	1	3.33
脛骨骨折					1	(0.9)	1	3.33

Trial ID: 1341
Clinical Trial report v 1.0

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

System organ class Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=107, PYE=32.19) N	(%)	E	R	Placebo (n=107, PYE=30.02) N	(%)	E	R
創傷	1	(0.9)	1	3.11				
他の患者への薬剤誤投与	1	(0.9)	1	3.11				
臨床検査	4	(3.7)	9	27.96	4	(3.7)	4	13.32
血中乳酸脱水素酵素増加	2	(1.9)	2	6.21				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.9)	1	3.11				
血中ブドウ糖増加	1	(0.9)	1	3.11				
血中免疫グロブリンE増加	1	(0.9)	1	3.11				
血中トリグリセリド増加					1	(0.9)	1	3.33
好酸球数増加	1	(0.9)	1	3.11				
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.9)	1	3.11				
肝酵素上昇	1	(0.9)	1	3.11				
肝機能検査値上昇					1	(0.9)	1	3.33
尿蛋白					1	(0.9)	1	3.33
トランスアミナーゼ上昇	1	(0.9)	1	3.11	1	(0.9)	1	3.33
代謝および栄養障害	3	(2.8)	3	9.32	1	(0.9)	1	3.33
糖尿病	1	(0.9)	1	3.11	1	(0.9)	1	3.33
成長障害	1	(0.9)	1	3.11				
ビタミンD欠乏	1	(0.9)	1	3.11				
筋骨格系および結合組織障害	5	(4.7)	5	15.53	1	(0.9)	1	3.33
関節痛	2	(1.9)	2	6.21	1	(0.9)	1	3.33
椎間板変性症	1	(0.9)	1	3.11				
靱帯炎	1	(0.9)	1	3.11				
筋骨格痛	1	(0.9)	1	3.11				
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	(0.9)	1	3.11	2	(1.9)	2	6.66
基底細胞癌					1	(0.9)	1	3.33
化膿性肉芽腫	1	(0.9)	1	3.11				
皮膚乳頭腫					1	(0.9)	1	3.33
神経系障害	4	(3.7)	5	15.53	2	(1.9)	2	6.66
頭痛	3	(2.8)	3	9.32	2	(1.9)	2	6.66
ミオクローヌス	1	(0.9)	1	3.11				
錯感覚	1	(0.9)	1	3.11				
精神障害	2	(1.9)	3	9.32	3	(2.8)	3	9.99
不眠症	1	(0.9)	2	6.21	2	(1.9)	2	6.66
不安					1	(0.9)	1	3.33
うつ病	1	(0.9)	1	3.11				
腎および尿路障害					2	(1.9)	4	13.32

Trial ID: 1341
Clinical Trial report v 1.0

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

System organ class Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=107, PYE=32.19) N	(%)	E	R	Placebo (n=107, PYE=30.02) N	(%)	E	R
血尿					2	(1.9)	2	6.66
ケトン尿					1	(0.9)	1	3.33
蛋白尿					1	(0.9)	1	3.33
生殖系および乳房障害					1	(0.9)	1	3.33
子宮頚部びらん					1	(0.9)	1	3.33
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	(5.6)	7	21.75	7	(6.5)	9	29.98
喘息	2	(1.9)	2	6.21				
咳嗽	2	(1.9)	2	6.21	2	(1.9)	2	6.66
呼吸困難					2	(1.9)	2	6.66
鼻閉	2	(1.9)	2	6.21	2	(1.9)	3	9.99
口腔咽頭痛					1	(0.9)	1	3.33
アレルギー性鼻炎					1	(0.9)	1	3.33
副鼻腔うっ血	1	(0.9)	1	3.11				
皮膚および皮下組織障害	14	(13.1)	20	62.14	21	(19.6)	38	126.6
アトピー性皮膚炎	10	(9.3)	12	37.28	13	(12.1)	20	66.61
ざ瘡					2	(1.9)	2	6.66
血管浮腫	1	(0.9)	1	3.11	2	(1.9)	2	6.66
皮膚乾燥					2	(1.9)	2	6.66
脱毛症	1	(0.9)	1	3.11				
血性水疱	1	(0.9)	2	6.21				
接触皮膚炎					1	(0.9)	1	3.33
異汗性湿疹					1	(0.9)	1	3.33
紅斑					1	(0.9)	1	3.33
汗腺炎	1	(0.9)	1	3.11				
間擦疹					1	(0.9)	1	3.33
睫毛眉毛脱落症	1	(0.9)	1	3.11				
炎症後色素沈着変化					1	(0.9)	1	3.33
そう痒症	1	(0.9)	1	3.11	1	(0.9)	1	3.33
全身性そう痒症					1	(0.9)	1	3.33
発疹					1	(0.9)	1	3.33
丘疹性皮疹					1	(0.9)	1	3.33
そう痒性皮疹					1	(0.9)	1	3.33
痂皮	1	(0.9)	1	3.11				
脂漏性皮膚炎					1	(0.9)	1	3.33
皮膚亀裂					1	(0.9)	1	3.33
血管障害	1	(0.9)	1	3.11				
高血圧	1	(0.9)	1	3.11				

Trial ID: 1341
Clinical Trial report v 1.0

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

System organ class / Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=107, PYE=32.19) N	(%)	E	R	Placebo (n=107, PYE=30.02) N	(%)	E	R

AEs collected during the exposure time 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), PYE:Patient years of exposure, AE:Adverse event, MedDRA:Medical dictionary for regulatory activities.
Treatment comparison, p-value:Chi-square test comparing the percentage of subjects with AEs between treatment groups.

18FEB20:11:24:05 LP0162-1341 t_300020_ae_soc_pt_treat.txt

1.11.2.1.2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table 7.4］

Trial ID: 1341
Clinical Trial report v 1.0

Table 7.4:AEs related to IMP (tralokinumab/placebo) by SOC and preferred term, treatment period: safety analysis set

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=107, PYE=32.19)				Placebo (n=107, PYE=30.02)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
All AEs	13	(12.1)	25	77.67	14	(13.1)	26	86.60
心臓障害					2	(1.9)	3	9.99
心筋炎					1	(0.9)	1	3.33
プリンツメタル狭心症					1	(0.9)	1	3.33
頻脈					1	(0.9)	1	3.33
眼障害					1	(0.9)	1	3.33
眼刺激					1	(0.9)	1	3.33
胃腸障害	2	(1.9)	2	6.21	3	(2.8)	7	23.31
下痢					2	(1.9)	3	9.99
腹痛					1	(0.9)	1	3.33
口蓋垂腫大	1	(0.9)	1	3.11				
胃食道逆流性疾患					1	(0.9)	2	6.66
悪心	1	(0.9)	1	3.11	1	(0.9)	1	3.33
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(2.8)	7	21.75	1	(0.9)	2	6.66
注射部位反応	2	(1.9)	6	18.64				
疲労					1	(0.9)	2	6.66
注射部位疼痛	1	(0.9)	1	3.11				
感染症および寄生虫症	3	(2.8)	3	9.32	3	(2.8)	4	13.32
細菌性膣症					1	(0.9)	1	3.33
ヘルペス性状湿疹					1	(0.9)	1	3.33
陰部ヘルペス	1	(0.9)	1	3.11				
帯状疱疹					1	(0.9)	1	3.33
鼻咽頭炎					1	(0.9)	1	3.33
皮膚感染	1	(0.9)	1	3.11				
ウイルス性上気道感染	1	(0.9)	1	3.11				
臨床検査	1	(0.9)	1	3.11				
好酸球数増加	1	(0.9)	1	3.11				
代謝および栄養障害	1	(0.9)	1	3.11	1	(0.9)	1	3.33
糖尿病					1	(0.9)	1	3.33
成長障害	1	(0.9)	1	3.11				
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.9)	1	3.11				
筋骨格痛	1	(0.9)	1	3.11				
神経系障害					1	(0.9)	1	3.33
頭痛					1	(0.9)	1	3.33

Trial ID: 1341
Clinical Trial report v 1.0

AEs related to IMP (tralokinumab/placebo) by SOC and preferred term, treatment period: safety analysis set

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W (n=107, PYE=32.19)				Placebo (n=107, PYE=30.02)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
精神障害	1	(0.9)	2	6.21				
不眠症	1	(0.9)	2	6.21				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(2.8)	4	12.43	1	(0.9)	1	3.33
咳嗽	2	(1.9)	2	6.21	1	(0.9)	1	3.33
喘息	1	(0.9)	1	3.11				
副鼻腔うっ血	1	(0.9)	1	3.11				
皮膚および皮下組織障害	3	(2.8)	3	9.32	6	(5.6)	6	19.98
アトピー性皮膚炎	2	(1.9)	2	6.21	5	(4.7)	5	16.65
そう痒症	1	(0.9)	1	3.11				
全身性そう痒症					1	(0.9)	1	3.33
血管障害	1	(0.9)	1	3.11				
高血圧	1	(0.9)	1	3.11				

AEs collected during the exposure time 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), PYE:Patient years of exposure, IMP:Investigational medicinal product, AE:Adverse event, MedDRA:Medical dictionary for regulatory activities.

18FEB20:11:24:08 LP0162-1341 t_300040_ae_soc_pt_treat_rel.txt

1.11.2.2　死亡および重篤な有害事象

死亡および重篤な有害事象［Source: Listing 7.2 および Listing 7.3］

Trial ID: LP0162-1341
Clinical trial report addendum v 1.0

Listing 7.2: Adverse events leading to death

Site/ Subject	Age/ Sex/ Weight	Period/ Actual treatment sequence	Preferred term/ Reported term	Severity/ IMP/ Meningococcal/ Tdap Causality	SAE/ AESI	Action taken/ Other action taken	Outcome	Start date/ Stop date/ Duration of AE (days)	Days since first/ latest IMP
[redacted]/ [redacted]	50/ Female/ 67	TREATMENT/ Q2W	成長障害/ 成長障害	Severe/ Possibly Related/ NOT RELATED/ NOT RELATED	Yes/ No	DRUG INTERRUPTED/ CONCOMITANT MEDICATION, CONCURRENT PROCEDURE	FATAL	20[redacted]/ 20[redacted]/ 51	90/ 4
		FOLLOW-UP/ Q2W	急性肝不全/ 急性肝不全	Severe/ Not Related / NOT RELATED/ NOT RELATED	Yes/ No	NOT APPLICABLE/ NONE	FATAL	20[redacted]/ 20[redacted]/ 31	110/ 24
			脳症/ 急性脳症	Severe/ Not Related / NOT RELATED/ NOT RELATED	Yes/ No	NOT APPLICABLE/ CONCOMITANT MEDICATION, CONCURRENT PROCEDURE	FATAL	20[redacted]/ 20[redacted]/ 31	110/ 24
			呼吸不全/ 低酸素呼吸不全	Severe/ Not Related / NOT RELATED/ NOT RELATED	Yes/ No	NOT APPLICABLE/ CONCOMITANT MEDICATION, CONCURRENT PROCEDURE	FATAL	20[redacted]/ 20[redacted]/ 22	119/ 33

Treatment: Q2W = Tralokinumab 300mg Q2W, PLB = Placebo.
Age in years. Weight in kg. Causality is the relationship to IMP (tralokinumab/placebo) as judged by the investigator.
IMP: investigational medicinal product. Tdap: tetanus, diphtheria, and acellular pertussis.
AE: adverse event, AESI: adverse event of special interest, SAE: serious adverse event.
Preferred term classification according to MedDRA 20.0.
27APR20:09:11:42 LP0162-1341 l_407000.doc

Trial ID: LP0162-1341
Clinical trial report addendum v 1.0

Adverse events leading to death

Site/ Subject	Age/ Sex/ Weight	Period/ Actual treatment sequence	Preferred term/ Reported term	Severity/ IMP/ Meningococcal/ Tdap Causality	SAE/ AESI	Action taken/ Other action taken	Outcome	Start date/ Stop date/ Duration of AE (days)	Days since first/ latest IMP
[redacted]/ [redacted]	50/ Female/ 67	FOLLOW-UP/ Q2W	**敗血症性ショック/ 敗血症性ショック**	Severe/ Not Related / NOT RELATED/ NOT RELATED	Yes/ No	NOT APPLICABLE/ CONCOMITANT MEDICATION, CONCURRENT PROCEDURE	FATAL	20[redacted]/ 20[redacted]/ 22	119/ 33
			肺炎/ 空洞肺炎	Severe/ Not Related / NOT RELATED/ NOT RELATED	Yes/ No	NOT APPLICABLE/ NONE	FATAL	20[redacted]/ 20[redacted]/ 17	124/ 38

Treatment: Q2W = Tralokinumab 300mg Q2W, PLB = Placebo.
Age in years. Weight in kg. Causality is the relationship to IMP (tralokinumab/placebo) as judged by the investigator.
IMP: investigational medicinal product. Tdap: tetanus, diphtheria, and acellular pertussis.
AE: adverse event, AESI: adverse event of special interest, SAE: serious adverse event.
Preferred term classification according to MedDRA 20.0.
27APR20:09:11:42 LP0162-1341 l_407000.doc

Trial ID: LP0162-1341
Clinical trial report addendum v 1.0

Listing 7.3: Serious adverse events

Site/ Subject	Age/ Sex/ Weight	Period/ Actual treatment sequence	Preferred term/ Reported term	Severity/ IMP/ Meningococcal/ Tdap Causality	AESI	Action taken/ Other action taken	Outcome	Start date/ Stop date/ Duration of AE (days)	Days since first/ latest IMP
[redacted]	33/ Female/ 104	FOLLOW-UP/ PLB	処置による出血/ 手術中出血	Moderate/ Not Related / NOT RELATED/ NOT RELATED	No	NOT APPLICABLE/ NONE	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 2	123/ 22
[redacted]	22/ Female/ 85	TREATMENT/ PLB	心筋炎/ 急性心筋心膜炎	Moderate/ Possibly Related/ NOT RELATED/ NOT RELATED	No	DRUG WITHDRAWN/ CONCOMITANT MEDICATION	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	20[redacted]/ ONGOING/ .	72/ 2
[redacted]	50/ Female/ 67	TREATMENT/ Q2W	成長障害/ 成長障害	Severe/ Possibly Related/ NOT RELATED/ NOT RELATED	No	DRUG INTERRUPTED/ CONCOMITANT MEDICATION, CONCURRENT PROCEDURE	FATAL	20[redacted]/ 20[redacted]/ 51	90/ 4

Treatment: Q2W = Tralokinumab 300mg Q2W, PLB = Placebo.
Age in years. Weight in kg. Causality is the relationship to IMP (tralokinumab/placebo) as judged by the investigator.
IMP: investigational medicinal product. Tdap: tetanus, diphtheria, and acellular pertussis.
AE: adverse event, AESI: adverse event of special interest, IMP: investigational medicinal product.
Preferred term classification according to MedDRA 20.0.
27APR20:09:11:42 LP0162-1341 l_407000.doc

Trial ID: LP0162-1341
Clinical trial report addendum v 1.0

Serious adverse events

Site/ Subject	Age/ Sex/ Weight	Period/ Actual treatment sequence	Preferred term/ Reported term	Severity/ IMP/ Meningococcal/ Tdap Causality	AESI	Action taken/ Other action taken	Outcome	Start date/ Stop date/ Duration of AE (days)	Days since first/ latest IMP
[redacted]/ [redacted]	50/ Female/ 67	FOLLOW-UP/ Q2W	急性肝不全/ 急性肝不全	Severe/ Not Related / NOT RELATED/ NOT RELATED	No	NOT APPLICABLE/ NONE	FATAL	20[redacted]/ 20[redacted]/ 31	110/ 24
			脳症/ 急性脳症	Severe/ Not Related / NOT RELATED/ NOT RELATED	No	NOT APPLICABLE/ CONCOMITANT MEDICATION, CONCURRENT PROCEDURE	FATAL	20[redacted]/ 20[redacted]/ 31	110/ 24
			てんかん重積状態/ 非痙攣性てんかん状態	Severe/ Not Related / NOT RELATED/ NOT RELATED	No	NOT APPLICABLE/ CONCOMITANT MEDICATION, CONCURRENT PROCEDURE	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 15	118/ 32
			肺塞栓症/ 肺塞栓症	Severe/ Not Related / NOT RELATED/ NOT RELATED	No	NOT APPLICABLE/ CONCOMITANT MEDICATION, CONCURRENT PROCEDURE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	20[redacted]/ ONGOING/ .	119/ 33

Treatment: Q2W = Tralokinumab 300mg Q2W, PLB = Placebo.
Age in years. Weight in kg. Causality is the relationship to IMP (tralokinumab/placebo) as judged by the investigator.
IMP: investigational medicinal product. Tdap: tetanus, diphtheria, and acellular pertussis.
AE: adverse event, AESI: adverse event of special interest, IMP: investigational medicinal product.
Preferred term classification according to MedDRA 20.0.
27APR20:09:11:42 LP0162-1341 l_407000.doc

Trial ID: LP0162-1341
Clinical trial report addendum v 1.0

Serious adverse events

Site/ Subject	Age/ Sex/ Weight	Period/ Actual treatment sequence	Preferred term/ Reported term	Severity/ IMP/ Meningococcal/ Tdap Causality	AESI	Action taken/ Other action taken	Outcome	Start date/ Stop date/ Duration of AE (days)	Days since first/ latest IMP
[redacted]/ [redacted]	50/ Female/ 67	FOLLOW-UP/ Q2W	呼吸不全/ 低酸素呼吸不全	Severe/ Not Related / NOT RELATED/ NOT RELATED	No	NOT APPLICABLE/ CONCOMITANT MEDICATION, CONCURRENT PROCEDURE	FATAL	20[redacted]/ 20[redacted]/ 22	119/ 33
			敗血症性ショック/ 敗血症性ショック	Severe/ Not Related / NOT RELATED/ NOT RELATED	No	NOT APPLICABLE/ CONCOMITANT MEDICATION, CONCURRENT PROCEDURE	FATAL	20[redacted]/ 20[redacted]/ 22	119/ 33
			肺炎/ 空洞肺炎	Severe/ Not Related / NOT RELATED/ NOT RELATED	No	NOT APPLICABLE/ NONE	FATAL	20[redacted]/ 20[redacted]/ 17	124/ 38
			出血性ショック/ 出血性ショック	Severe/ Not Related / NOT RELATED/ NOT RELATED	No	NOT APPLICABLE/ NONE	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 3	133/ 47

Treatment: Q2W = Tralokinumab 300mg Q2W, PLB = Placebo.
Age in years. Weight in kg. Causality is the relationship to IMP (tralokinumab/placebo) as judged by the investigator.
IMP: investigational medicinal product. Tdap: tetanus, diphtheria, and acellular pertussis.
AE: adverse event, AESI: adverse event of special interest, IMP: investigational medicinal product.
Preferred term classification according to MedDRA 20.0.
27APR20:09:11:42 LP0162-1341 l_407000.doc

Trial ID: LP0162-1341
Clinical trial report addendum v 1.0

Serious adverse events

Site/ Subject	Age/ Sex/ Weight	Period/ Actual treatment sequence	Preferred term/ Reported term	Severity/ IMP/ Meningococcal/ Tdap Causality	AESI	Action taken/ Other action taken	Outcome	Start date/ Stop date/ Duration of AE (days)	Days since first/ latest IMP
[redacted]/ [redacted]	46/ Male/ 109	FOLLOW-UP/ Q2W	起立性頻脈症候群/ 起立性頻脈症候群悪化	Moderate/ Not Related / NOT RELATED/ NOT RELATED	No	NOT APPLICABLE/ CONCOMITANT MEDICATION, CONCURRENT PROCEDURE	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 5	133/ 31
[redacted]/ [redacted]	48/ Female	FOLLOW-UP/ PLB	遠隔転移を伴う乳癌/ ステージ4転移性乳癌	Severe/ Not Related / NOT RELATED/ NOT RELATED	Yes	NOT APPLICABLE/ NONE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	20[redacted]/ ONGOING/ .	141/ 43
[redacted]/ [redacted]	42/ Female/ 113	TREATMENT/ Q2W	医療機器関連感染/ 左膝関節人工器官関連感染	Severe/ Not Related / NOT RELATED/ NOT RELATED	No	DRUG WITHDRAWN/ CONCOMITANT MEDICATION	RECOVERED/ RESOLVED	20[redacted]/ 20[redacted]/ 103	84/ 14

Treatment: Q2W = Tralokinumab 300mg Q2W, PLB = Placebo.
Age in years. Weight in kg. Causality is the relationship to IMP (tralokinumab/placebo) as judged by the investigator.
IMP: investigational medicinal product. Tdap: tetanus, diphtheria, and acellular pertussis.
AE: adverse event, AESI: adverse event of special interest, IMP: investigational medicinal product.
Preferred term classification according to MedDRA 20.0.
27APR20:09:11:42 LP0162-1341 l_407000.doc

1.11.2.3　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 LP0162-1341 ECZTRA 5 14 項 Narratives］に示す。

1.11.2.3.1　死亡症例

[被験者：[redacted]]
成長障害（報告された語：成長障害），重度
投与群：盲検化
臨床試験からの報告：被験者識別番号[redacted] は LP0162-1341 試験に登録された。試験の詳細：ステロイド外用剤（TCS）により十分にコントロールできない中等症から重症のアトピー性皮膚炎成人患者を対象とする無作為化二重盲検プラセボ対照試験。本試験の主要目的は，併用接種した破傷風・ジフテリア・無菌性百日咳の 3 種混合ワクチン（Tdap）および髄膜炎菌ワクチンに対する免疫応答について，トラロキヌマブのプラセボに対する非劣性を示すことである。

本症例は，アトピー性皮膚炎と診断された 50 歳女性に関するものである。盲検化された治験薬の皮下投与は，20[redacted] 年 3 月 13 日に開始され，同＊年 7 月 7 日に中止された。

本事象に対する併用被疑薬は，同＊年 7 月 6 日に投与された髄膜炎菌ワクチンおよび Tdap ワクチン（バッチ番号[redacted]）であった。

報告によると，同＊年 6 月 11 日，被験薬の初回投与から 91 日後，被験者は成長障害を発現した。同＊年 6 月 11 日，被験者は入院した。同＊年 6 月 7 日，被験者は治験実施施設を来院し，臨床検査が行われた。スクリーニング時に LFT（肝機能検査）値が上昇していることが報告された。

同＊年 6 月 7 日，臨床検査により，GGT（ガンマグルタミルトランスフェラーゼ），アルカリフォスファターゼおよび LDH（乳酸脱水素酵素）の大幅な上昇が示された。体重減少が認められ，被験者と確認が行われた。治験担当医師は，被験者の主治医に電話し，臨床検査値の異常および体重減少の継続について報告した。被験者は，同日朝，主治医を受診しており，体重減少の継続および全身機能の低下のため，悪性腫瘍の精密検査が実施された。被験者の主治医は，治験薬が被験者の医学的問題と関連があるとは考えなかった。報告された事象に対する治療については報告されなかった。同＊年 8 月 20 日の追跡調査時，本事象に以下の特性があったことが詳述された：エネルギー低下，食欲低下および体重減少。被験者は，前＊年 7 月 17 日～同＊年 2 月 27 日に体重が32 ポンド（約14.5 kg）減少し，さらに同*年2 月27 日の治験開始後に13 ポンド（約 5.9 kg）減少した。被験者の主治医は悪性腫瘍を懸念し，院内の医師は外来で結腸内視鏡検査および乳房撮影による追跡調査を実施することを推奨した。前＊年 11 月，被験者の胸部 CT により，「非重要な肺結節の可能性」が示され，同＊年 2 月の腹部／骨盤部 CT では「所見なし」であった。以降，悪性腫瘍の精密検査は実施されなかった。さらに，治験担当医師は，肝パラメータの上昇についての診断は，急性肝不全および薬剤性肝障害の疑い（関連症例[redacted]で報告された事象）であったことを明確化した。

治験薬の投与は，この重篤な有害事象により中止された。

被験者はリハビリテーション高度看護施設へ退院した。

高度看護施設にいる間に，被験者の体重は減少し続け，徐々に衰弱した。同＊年 7 月 1 日，被験者は精神状態の変化により入院した（関連症例[redacted]）。徴候および症状には，進行性の脱力，運動機能の低下（歩行不能，転倒，ベッドから起き上がることができない），反応の低下，会話の一貫性の低下があった。被験者は，入院後，複雑な経過をたどり，死亡に至った。入院期間中に発現した事象は全て治験と関連のない多数の薬剤に起因するもので，治験担当医師により治験薬と「関連なし」と評価された。治験担当医師は，併用薬のイミプラミンが急性肝損傷／肝不全および死亡の原因の可能性があると疑っている。

「成長障害」の事象の転帰は致死的と報告された。これは，治験担当医師によると，「成長障害」が依然として 同＊年 7 月 31 日の被験者の死亡の一因であったためであった（関連症例[redacted]）。

関連する既往歴：

既往症：気管支炎（不明-19[redacted]～不明-19[redacted]），洞手術（[redacted]-20[redacted]～[redacted]-20[redacted]），子宮摘出（[redacted]-20[redacted]～[redacted]-20[redacted]），睡眠時無呼吸（不明日 20[redacted]～[redacted]-[redacted]-20[redacted]），結腸ポリープ（20[redacted]），脳卒中（20[redacted]），胃バイパス（[redacted]-[redacted]-20[redacted]～[redacted]-[redacted]-20[redacted]），慢性腹痛（不明日 20[redacted]～不明日 20[redacted]），耳垂蜂巣炎（[redacted]-[redacted]-20[redacted]～[redacted]-[redacted]-20[redacted]），亜鉛低値（不明日 20[redacted]～[redacted]-[redacted]-20[redacted]），両側母趾外科手術（不明日 20[redacted]～不明日 20[redacted]）

併存疾患：アレルギー性鼻炎（[redacted]-19[redacted]～ 継続中），鎌状赤血球形成傾向（不明日 19[redacted]～継続中），貧血（不明日 19[redacted]～[redacted]-20[redacted]），タバコ乱用（[redacted]-20[redacted]～継続中），高コレステロール（不明日 20[redacted]～継続中），扁桃摘出（不明日 20[redacted]～不明日 20[redacted]），手根管開放術（[redacted]-20[redacted]～[redacted]-20[redacted]），胃潰瘍（不明日 20[redacted]～継続中），神経／聴覚の軽度の認知障害（不明日 20[redacted]～継続中），ニューロパチー（不明日 20[redacted]～継続中），不眠症（[redacted]-20[redacted]～継続中），栄養障害（[redacted]-20[redacted]～継続中），耳痛（[redacted]-[redacted]-20[redacted]～不明日）（継続中：不明，），不安（[redacted]-20[redacted]～継続中），GERD（不明日 20[redacted]～継続中），両側膝関節炎（不明日 20[redacted]～継続中），統合失調症（不明日 20[redacted]～継続中），構語障害（[redacted]-20[redacted]～継続中），慢性疼痛症候群（不明日 20[redacted]～継続中），低アルブミン血症（不明日 20[redacted]～継続中），息切れ（不明日 20[redacted]～継続中），関節炎による膝脱力（[redacted]-20[redacted]～継続中），高血圧（[redacted]-20[redacted]～継続中），COPD（[redacted]-[redacted]-20[redacted]～継続中），肺気腫（[redacted]-[redacted]-20[redacted]～継続中），双極性障害（[redacted]-20[redacted]～継続中），軽度から重度の脚／足浮腫（[redacted]-20[redacted]～継続中），うつ病（[redacted]-20[redacted]～継続中），軽度の血小板減少症（[redacted]-20[redacted]～継続中），間欠性起立／歩行困難（[redacted]-20[redacted]～継続中），

併用薬：

ベントリンインヘラー（[redacted]-[redacted]-20[redacted]～継続中）必要に応じ 4 時間間隔で吸入投与（慢性閉塞性肺疾患 COPD／肺気腫），アトルバスタチン（[redacted]-[redacted]-20[redacted]～継続中）20 mg を毎日経口投与（高コレステロール），コゲンチン錠（[redacted]-20[redacted] に開始）1 mg を毎晩就寝前に経口投与（うつ病），Cerovite 錠（[redacted]-[redacted]-20[redacted]～継続中）18～400 mg/mcg を毎日経口投与（栄養補給），ジルテック錠（[redacted]-[redacted]-20[redacted]～継続中）10 mg を毎日経口投与，ビタミン D3 カプセル（[redacted]-[redacted]-20[redacted]～継続中）毎日経口投与，ジアゼパム（[redacted]-20[redacted]～継続中）必要に応じて毎日経口投与（不安），ドクサート（[redacted]-[redacted]-20[redacted]～継続中）必要に応じて毎日 2 回経口投与（便秘），鉄剤（[redacted]20[redacted]～継

続中）325 mg を毎日経口投与（貧血），イブプロフェン（[redacted]-[redacted]-20[redacted]～継続中）600 mg を 1 日 1 回経口投与（慢性疼痛症候群），トフラニール（[redacted]20[redacted]～継続中）50 mg を毎日就寝時に経口投与，メラトニン（[redacted]-[redacted]-20[redacted]～継続中）3 mg を毎日就寝時に経口投与，Hydrocerin（[redacted]-[redacted]-20[redacted]～継続中）3 グレーンを 1 日 2 回，外用として使用（アトピー性皮膚炎）

ナルカンスプレー4 mg をオピオイド過量投与の場合のみ鼻腔内投与（治験担当医師は，UCH 術後疼痛センターの疼痛薬専門医によるパーコセットの偶発的過量投与の場合にナルカンが投与されたことを明らかにした），オメプラゾール（[redacted]-20[redacted]～継続中）1 日 2 回経口投与（胃食道逆流症［GERD］），オキシコドン／アセトアミノフェン（[redacted]-20[redacted]～継続中）8 時間間隔の経口投与（慢性疼痛および膝疼痛），Glycolax（[redacted]-[redacted]-20[redacted]～継続中）17 gm を毎日経口投与（便秘），クロルコン（[redacted]-20[redacted]～継続中）20 mEq を毎日経口投与（脚／足浮腫），セロクエル（[redacted]-20[redacted]～継続中）400 mg を毎日就寝時に経口投与（うつ病および統合失調症），Sea soft nasal mist（[redacted]-[redacted]-20[redacted]～不明日 20[redacted]）必要に応じて吸入投与（鼻詰まり），チオトロピウム（[redacted]-[redacted]-20[redacted]～継続中）毎日吸入投与（COPD，肺気腫，気管支炎），トリフルオペラジン（[redacted]-[redacted]-20[redacted]～継続中）5 mg を毎日就寝時に経口投与（統合失調症，不安，双極性うつ病），ビタミン C 錠剤（[redacted]-20[redacted]～継続中）500 mg を毎日経口投与（鉄剤との併用）（貧血），アンビエン（[redacted]-20[redacted]～継続中）12.5 mg を毎日就寝時に経口投与（不眠症），ラシックス（[redacted]-20[redacted]～継続中）20 mg を 1 日 2 回経口投与（高血圧），スクラルファート（[redacted]-[redacted]-20[redacted]～継続中）4 gm を毎日経口投与（潰瘍），ペプトビスモル（[redacted]-[redacted]-20[redacted]～[redacted]-[redacted]-20[redacted]）30 mL を毎日経口投与（下痢），ベナドリル（[redacted]-[redacted]-20[redacted]～[redacted]-[redacted]-20[redacted]）25 mg を 1 日 2 回経口投与（感冒）

以下の検査が実施された：

GTT（07-Jun-同年*）324 u/l（基準範囲 4～49 u/l）

アルカリフォスファターゼ（07-Jun-同年*）379 u/l（基準範囲 32～123 u/l）

LDH（07-Jun-同年*）472 u/l（基準範囲 53～234 u/l）

治験担当医師は，治験薬が本事象と因果関係があるのではないかと疑った。治験担当医師は，治験薬に原因があるとは考えなかったが，ヒトにおける使用経験が限られていることから，体重減少などの全身症状について治験薬が原因であることを完全に除外することはできなかった。

治験担当医師が判定した盲検化治験薬との因果関係：関連あるかもしれない

治験依頼者が判定した盲検化治験薬との因果関係：関連なし

治験担当医師が判定した髄膜炎菌ワクチンおよび Tdap ワクチンとの因果関係の評価　　：関連なし

治験依頼者が判定した髄膜炎菌ワクチンおよび Tdap ワクチンとの因果関係の評価　　：関連なし

[被験者：[redacted]]

脳症（報告された語：急性脳症），てんかん重積状態（報告された語：非痙攣性てんかん重積状態），呼吸不全（報告された語：低酸素呼吸不全），敗血症性ショック（報告された語：敗血症性ショック），肺塞栓症（報告された語：肺塞栓症），急性肝不全（報告された語：急性肝不

全），肺炎（報告された語：空洞性肺炎），出血性ショック（報告された語：出血性ショック），重度
投与群：盲検化
治験からの報告：LP0162-1341 試験に登録された被験者識別番号[redacted]の被験者。治験の詳細：ステロイド外用剤（TCS）により十分にコントロールできない中等度から重度のアトピー性皮膚炎成人患者を対象とする無作為化二重盲検プラセボ対照試験。本治験の主要目的は，併用接種した Tdap ワクチン（適応：破傷風予防接種，ジフテリア予防接種，百日咳予防接種）および髄膜炎菌ワクチン（適応：髄膜炎予防接種）に対する免疫応答（16 週時点で評価）について，トラロキヌマブのプラセボに対する非劣性を示すことである。

本症例は，アトピー性皮膚炎と診断された 50 歳女性に関するものである。20[redacted]年 3 月 13 日，盲検化治験薬の 2 週間間隔の皮下投与による投与が開始され，同＊年 6 月 7 日に中止された。治験中の 同＊年 6 月 7 日に，本治験実施計画書に従い，髄膜炎菌ワクチンおよび Tdap ワクチンも筋肉内投与により投与された。

報告書によれば，当被験者は急性脳症，精神状態の変化と診断され，同＊年 7 月 1 日に尿路感染およびトロポニン上昇，同＊年 7 月 9 日に非痙攣性てんかん重積状態，同＊年 7 月 10 日に低酸素呼吸不全，同*年7 月10 日に敗血症性ショック，同*年7 月10 日に肺塞栓症，同*年7 月15 日に空洞性肺炎，同*年7 月1 日に急性肝不全，および同*年7 月14 日に非重篤な両側気胸，同*年7 月15 日に虚血性足趾，同*年7 月24 日に出血性ショック／消化管出血を発現した。以上のうち最初の事象は，プラセボに対する治験薬トラロキヌマブの初回投与から110 日後，プラセボに対する治験薬トラロキヌマブの最終投与から 24 日後，および治験薬髄膜炎菌ワクチンおよび治験薬 Tdap ワクチンの接種から 24 日後に発現した。

同＊年 7 月 1 日，プラセボ／治験薬トラロキヌマブの初回投与から 110 日後，プラセボ／治験薬トラロキヌマブの最終投与から 24 日後，および治験薬髄膜炎菌ワクチンおよび治験薬Tdap ワクチンの接種から 24 日後に，被験者は精神状態の変化により入院した。徴候および症状には，進行性の脱力，運動機能の低下（歩行できない，転倒，ベッドから起き上がることができない），反応の低下，会話の一貫性の低下などがあった。

被験者は，同＊年 6 月 11 日に成長障害のため入院しており，同＊年 6 月 18 日にリハビリテーションのために高度看護施設へ退院した。退院時の診断は，成長障害および全身脱力（関連症例[redacted]）であった。高度介護施設にいる間に体重の減少が続き，徐々に衰弱した。家族は，数か月前の人工膝関節置換手術以来，患者の精神状態が徐々に低下してきていたと述べた。以前の成長障害の事象により，治験薬の投与は中止されていた。

救急科に来院した時点で，被験者は指示を理解せず，眼の左方向への固定偏位がみられた。大腿中央までの圧痕性浮腫（2+）が認められた。

以下の検査が実施された：

・ 頭部 CT：急性頭蓋内出血または mass effect なし。

・ 頭部／頸部のコンピュータ断層撮影血管造影法：右内頚動脈（ICA）の海綿状部分および両側内頚動脈の交通部分の 2 mm の動脈瘤。頸部レベルでは局所狭窄，閉塞または動脈瘤なし。右肺が含まれた対象部分に，感染／炎症の原因の可能性のある斑状のすりガラス状陰影。

・　尿検査：WBC 2+，多数の細菌および亜硝酸塩陽性。
・　アンモニア：367 に上昇。
・　同＊年 7 月 1 日：ナトリウム 141，カリウム 4.4，クロール 109，CO2 24，BUN 6*，クレアチニン 0.66，グルコース 82，カルシウム 6.6，INR 2.0*，プロトロンビン時間 23.3*，ALT 102*，AST 176*，ALK PHOS 709*，総ビリルビン 2.2*，直接ビリルビン 1.5*，アルブミン <1.5*
・　トロポニン I の連続測定：0.08，0.09，0.08，その後，非 ST 上昇型心筋梗塞（NSTEMI）の診断‐血管内脱水による可能性あり
・　尿中薬物検査：イミプラミン値の上昇
・　EKG：QTc 延長‐625 ms
・　7 月 2 日 脳 MRI：脳梁の細胞傷害性病変。これは発作，感染，薬物および代謝障害などの幅広い原因となる。中等度の慢性小血管疾患。

被験者の精神状態の変化は，肝臓由来または尿路感染（UTI）または多剤併用による可能性のある急性脳症に起因するものであった。高アンモニア血症は，当初ラクツロースおよびリファキシミンにより治療された。UTI は，セフトリアキソンにより治療された（しかし，被験者にセフトリアキソンに対する E Coli 感受性による UTI 歴があったため，抗生物質療法前に培養物は採取されなかった）。向精神薬は全て（イミプラミン，セロクエル，トリフルオペラジン，ハルドル），入院時以降中止された。また，高度介護施設にて投与の混乱からバリウムの余分な投与が行われていたことも記録されていた。

7 月 2 日，腹部の超音波検査：極めて限定された検査であった。おそらく脂肪肝であった。

入院中，被験者の精神状態およびアンモニア値は当初は改善した。重度の蛋白・熱量不足栄養障害（一過性の筋肉減少症が認められた）に対して経管栄養が行われ，凝血異常に対してビタミン K が投与され，7 月 9 日に INR が 1.3 に改善した。高ナトリウム血症に対して水分のボーラス投与が行われた。銅および亜鉛欠乏症の治療も行われた。疼痛に対してパーコセットが投与され，過剰投与に対してナルカンが処方されたが，使用されなかった。

7 月 9 日，肝生検が実施された。肝生検の結果：7/9 点の広範囲な微小胞脂肪肝および胆汁うっ滞，中心静脈周囲性および門脈周囲性線維化，肝細胞鉄沈着。

他の臨床検査：抗ミトコンドリア抗体（AMA）陽性：62.8，EVB 陰性，IgG がわずかに上昇：1720，亜鉛および銅の低値，抗核抗体（ANA）：境界値（80 倍，核小体型），肝炎血清学検査陰性，タイレノール値正常，TSH 13.17，総サイロキシン 3.00，サイログロブリン抗体陰性，第 V 因子活性：96，HSV PCR 陰性，EBV PCR 陰性，ヒストプラズマ抗体，アスペルギルス抗体，ブラストミセス陰性，HIV 陰性，A 型・B 型・C 型肝炎陰性。

肝生検後，被験者に左方向へ両目の固定偏位がみられ，以前ほど反応がみられなかった。神経科の診察および連続ビデオ脳波検査（cvEEG）が実施され，非痙攣性てんかん重積状態が認められた。しかし，これらの症状（注視偏位および開口障害）と ECG の異常が増大した期間とは相関しなかった。また，胸部画像診断で誤嚥も認められ，低酸素症の増悪が認められたため，非侵襲性陽圧人工呼吸器（BiPAP）下に置かれた。生検後，ヘモグロビン量（Hb）が 8 から 6.4 に下がっていることが判明したため，pRBC 1 単位（U）の輸血が行われた。

同*年7 月10 日，IV 造影剤を使用した胸部CT が実施され，以下が示された：右中葉および下葉の急性肺塞栓。両側に感染／炎症の可能性のある新たな肺結節の散在。結節のいくつかは空洞で，敗血症性肺塞栓症または壊死性感染の可能性が高まった。

さらに，同＊年 7 月 10 日に腰椎穿刺が行われた：脳脊髄液（CSF）感染の兆候はなく無色透明，CSF HSV 1/2 陰性，CSF Crypto Ag 陰性，CSF エンテロウイルス陰性。総カルニチン（10-Jul-同年*）：110 umol/L（正常範囲 27～73），遊離カルニチン（10-Jul-同年*）：40 umol/L（正常値 20～55），カルニチンエステル（10-Jul-同年*）：1.8（正常値：0.0～0.9），HFE 遺伝子突然変異検査（10-Jul-同年*）：変異は特定されなかった（解析された遺伝子変異は白人集団において最も多かった：C282Y，H63D，S65C）。

7 月 11 日～12 日の一晩のうちに，被験者はより低酸素，頻呼吸，低血圧になった。被験者は挿管され，広域抗生物質（バンコマイシン，セフェピム，フラジール）が開始された。低血圧および低酸素症になった。2L の輸液 IVF が投与されたが，ほとんど改善はみられず，昇圧剤が投与され，被験者は集中治療室に移された。

同＊年 7 月 12 日，血液培養（末梢）から緑膿菌が検出された。

同＊年 7 月 12 日，気管支肺胞洗浄（BAL）／ブラシ培養物（気管内吸引物）から緑膿菌，シトロバクター・ブラアキ，およびクレブシエラ・オキシトカが検出された。血管が原因である懸念から，ベッドサイドでの心エコーが実施された：疣贅は目視されなかったが，感染性心内膜炎の可能性は決定的には除外されなかった。NL BLE 静脈デュプレックス超音波検査法。

また，大きな左気胸，昇圧剤の使用（vs. 敗血症性肺塞栓症）が原因の可能性のある下肢のデジタル虚血も発現した。

同＊年 7 月 22 日，右気胸が発現した。

被験者は，原因は不明であるものの誤嚥による壊死性の細菌性肺炎である可能性が最も高い多数の菌による空洞性肺炎の治療を受けていた。7 月 18 日の気管支培養物では，緑膿菌は治療により改善しているようにみえたが，被験者の臨床状態にはほとんど改善はみられなかった。血清中 Fungitell が>500 であったため真菌感染が懸念されたが，Histo Ag および Crypto Ag に対する特定検査は陰性であった。

気管支肺胞洗浄（BAL）真菌検査（18-Jul）は，緑膿菌およびカンジダ陽性であった。治療：メロペネム 500 mg IV q8h（8 時間間隔），ドキシサイクリン 100 mg bid（1 日 2 回），クレセンバ（イサブコナゾニウム硫酸塩）3～4 週以上コースを延長して継続する予定であった。

同＊年 7 月 23 日，再度実施された連続ビデオ脳波検査により，三相および中等度の全般的徐波化が報告されたが，脳波上の発作または非痙攣性てんかん重積状態は認められなかった。非痙攣性てんかん重積状態は消失したと判断されたが，抗てんかん薬（ラコサミドおよびレベチラセタム）による治療は継続された。

また，同＊年 7 月 23 日，被験者は血便排泄と診断された。肺塞栓に対してヘパリンが投与されていたが，中止された。軟性 S 状結腸鏡検査が実施され，直腸に孤立性潰瘍が 1 個示され，直腸管により引き起こされた可能性があり，出血の原因と考えられた。出血により出血性ショックが生じた。少なくとも 5 単位の PRBC および 2 単位の FFP が投与され，ヘパリンは中止された。出血は緩徐になり，出血により生じたショックは消失した。

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

同＊年 7 月 24 日，左気胸が発現した。両側の気胸は，空洞の破裂による可能性があるとみなされた。

同＊年 7 月 25 日，被験者は無反応であった。腰椎穿刺が検討されたが，消化管出血のため延期された。

同＊年 7 月 26 日，X 線透視下で診断的腰椎穿刺が行われた。真菌性髄膜炎の懸念があった。開放圧は高かったが，病因は明らかではなかった。被験者は常に胸腔チューブによる吸引が必要であり，その機器を MRI と同時に使用することができなかったため，脳の MRI／血管 MRI は実施できなかった。脳脊髄液（CSF）は感染していないと考えられた。CSF 細胞数，グルコースおよび蛋白は基本的に正常であった。培養および詳細な検査は結果待ちである（ライム，ウエストナイル，エコーウイルス，CSF Histo Ag，Toxo）。

被験者の機械的人工呼吸への依存が長期化したため，ベッドサイドでのエコーガイド下で経皮的気管切開が実施された。

同＊年 7 月 27 日，被験者は昏睡状態となり，侵害刺激に対する反応はみられなかった。

引き続き呼吸不全活動性の気管支胸膜瘻を伴う両側気胸による低酸素性呼吸不全がみられた。白血球増加症および低体温と発熱双方のため，バンコマイシンの投与が再開された。

被験者は，昇圧剤投与の増加を要する低血圧となり，敗血症性ショックの可能性が高いと考えられた。

同＊年 7 月 29 日～30 日，低血圧の増悪，白血球増加症の増悪および尿量減少が発現し，全て両側の蓄膿に起因する慢性敗血症によるものと考えられた。

同＊年 7 月 31 日，ほぼ無尿となり，クレアチニン値が徐々に上昇し，輸液への反応がみられなくなった。透析が適切とは考えられなかった。全体的な予後および状態の悪化により，集中治療室の医師と家族が患者の治療および患者が以前から表明していた希望を話し合い，緩和優先医療が決定された。人工呼吸器は停止され，抜管された。同日，被験者は死亡した。

家族の要望により，同*年8 月1 日に剖検が実施された。予備的な解剖学的診断は以下のとおりである：複数の肺膿瘍，両側の肺塞栓症，胸膜面の黄褐色の滲出液，気管分岐部および肺門の複数の肥大した融合リンパ節，心拡大，漿液性腹腔液 1000 mL，肝腫大，脾臓に複数の淡い褐色の白亜色の結節（0.2～1.2 cm），右甲状腺に黄白色の小結節（0.9　0.6　0.5 cm）。病理組織および神経病理学的検査は報告待ちである。

根本的な精神状態の変化および肝障害に関して，医療機関の医師は，イミプラミン（尿中薬物検査で値が上昇）が薬剤性肝障害（DILI）の原因ではないかと懸念していた。肝生検により急性胆汁うっ滞が示唆されたが，胆管は正常であった。胆汁うっ滞性損傷と一致して重度のコール酸沈着が認められた。また，肝生検での肝細胞の鉄沈着およびフェリチン値の上昇（1208.9 ng/mL［正常範囲 11～306］）から，ヘモクロマトーシスも懸念された。しかし，HF 遺伝子変異解析は陰性であった。抗ミトコンドリア抗体は陽性であったが，生検に基づく原発性胆汁性肝硬変は示唆されなかった。治験薬と肝障害とを結びつけるエビデンスは今のところない。非痙攣性てんかん重積状態 vs. 脳症：精神状態の低下と同時にアンモニアの上昇が既知の状況では，代謝性脳症が原因である可能性が極めて高かった。考えられる他の診断には，薬物反応，急性ジストニー反応／錐体外路症状（開口障害および既知の抗精神病薬の使用），栄養欠乏症（亜鉛および

銅），CNS 感染，腫瘍随伴症候群などが含まれた。また，甲状腺機能低下症の懸念もあったが，急性疾患の状況で甲状腺刺激ホルモン（TSH）値が誤って上昇した可能性があった。

IgG 値（1700）および IgE 値（2160）の上昇も認められ，アレルギーおよび免疫学の専門医により非病理性と評価されたが，全体的なタンパク質栄養不良状態に対応するための大量の B 細胞刺激であることが再確認された。さらに，専門医は，当患者の現在の疾患経過に対する最近の抗 IL-13 抗体投与の重要性は極めて低いと考えられるとコメントした。IL-13 が主に身体の非造血細胞に結合することを前提とすると，患者の免疫系が以前でも現在でも，細菌，ウイルス，および真菌病原体の管理と関連するような病理的状態に変化した可能性は極めて低い。

結果待ちの臨床検査（医療機関の記録に記載されているが，結果は含まれていないもの全て）：FT4 および TPO 抗体，コルチゾール，重金属パネル，腫瘍随伴パネル，クリオグロブリン，ヒストプラズマ抗体，アスペルギルス抗体，ブラストミセス，SPEP/UPEP，尿中ポルフィリ，CMV PCR，α1-アンチトリプシン。

本事象の転帰は以下のとおりであった：

- 急性脳症（脳症）‐致死的，同＊年 7 月 31 日
- 非痙攣性てんかん重積状態（てんかん重積状態）同＊年 7 月 23 日に回復／消失

低酸素呼吸不全（呼吸不全）‐致死的，同＊年 7 月 31 日

敗血症性ショック（敗血症性ショック）‐致死的，同*年7 月 31 日

肺塞栓症（肺塞栓症）‐未回復／未消失

急性肝不全（急性肝不全）‐致死的，同＊年 7 月 31 日

空洞性肺炎（肺炎）‐致死的，同＊年 7 月 31 日

出血性ショック（出血性ショック）同＊年 7 月 26 日に回復／消失

非重篤な両側気胸（気胸）‐未回復／未消失

以上の事象により被験者は治験を中止した。

既往歴：貧血，不安，うつ病，関節炎，気管支炎，両肺の肺気腫，胃食道逆流性疾患（GERD），ルーワイ胃外パス術歴（20[redacted]），高コレステロール，高血圧，結腸ポリープ（被験者自身の報告では直腸癌とのことだったが，後に間違いであることが判明した），関節リウマチ，鎌状赤血球形成傾向，睡眠時無呼吸，胃潰瘍，脳卒中，アムロジピンに対するアレルギー（発疹），シプロフロキサシンに対するアレルギー（発疹），構語障害，軽度の認知障害，全身衰弱，ニューロパチー，顎関節痛，タバコ乱用，右膝の原発性変形性関節炎，筋膜疼痛症候群，統合失調症，慢性疼痛症候群，COPD 増悪，低アルブミン血症，亜鉛低値，頻回な転倒，成人における成長障害，栄養障害，手根管開放術，食道胃十二指腸内視鏡検査，子宮摘出，洞手術，足趾外科手術，扁桃摘出，人工膝関節置換術。

過去に慢性肝疾患の診断は確定されなかった。アルコールまたは違法薬物の使用はなかった。喫煙者であった。

家族歴：母：糖尿病および脳卒中，父：脳卒中，母方の伯母：子宮癌。乳癌歴または麻酔の問題はなかった。

併用薬：クエチアピン，イミプラミン，トリフルオペラジン，アルブテロール，アトルバスタチン，セチリジン，シアノコバラミン，ドクサートナトリウム，硫酸鉄，イブプロフェン，メラ

トニン，ミネラルオイル - ペトロラタム，疼痛用オキシコドン（過量投与の場合にナルカンがあったが使用されなかった），オメプラゾール，ポリエチレングリコール，塩化カリウム，スクラルファート，チオトロピウム臭化物，トリアムシノロン軟膏，トリフルオペラジン，ビタミンD3。医療機関の記録によると，被験者は高度介護施設でハロペリドールの投与も受けた。ベンズトロピンは20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の退院時に中止されていた。

治験参加期間中の肝機能検査値の推移は以下のとおりであった：

GGT‐214（28-Feb-同年*），212（13-Mar-同年*），190（09-May-同年*），324（07-Jun-同年*）

アルカリフォスファターゼ173（28-Feb-同年*），175（13-Mar-同年*），196（09-May-同年*），379（07-Jun-同年*），ALT‐49（28-Feb-同年*），41（13-Mar-同年*），30（09-May-同年*），37（07-Jun-同年*）

AST‐62（28-Feb-同年*），43（13-Mar-同年*），35（09-May-同年*），57（07-Jun-同年*），LDH-溶血（28-Feb-同年*），324（13-Mar-同年*），340（09-May-同年*），472（07-Jun-同年*）

同*年7 月26 日の医療機関の記録における治験担当医師のコメント：これらの傾向から，同＊年6 月に既存の疾患が突然増悪したことが示唆される。しかし，増悪傾向は，治験薬の投与日とそれほど相関がなかった。治験薬投与と臨床検査結果の増悪との間に時間経過の相関がある可能性について，被験者は治験参加期間中に極めて多くの薬剤を投与しており，しかも治験参加中に薬剤の変更が頻回に行われた（他の医師により）。これらの薬剤の多くは，既知の副作用プロファイルおよび臨床検査値の増悪期間中の併用薬投与を踏まえると，急性肝不全および急性脳症の原因である可能性がトラロキヌマブよりもはるかに高いと考えられる。

治験担当医師は，治験薬がこれらの事象と関連があるとは疑わなかった。また，Tdap®または髄膜炎菌ワクチン®がこれらの事象と因果関係があるとも疑わなかった。

医療機関の医師も，当該被験者は，治験参加期間中に極めて多数の他の薬剤を投与しており，さらに薬剤の変更が頻回に行われたことも因果関係に影響を及ぼす可能性があると述べた。これらの薬剤の多くは，既知の副作用プロファイルおよび併用薬投与を踏まえると，急性肝不全および急性脳症の原因である可能性が治験薬よりも高いと考えられる。

治験担当医師は，イミプラミンが急性肝損傷／肝不全と関連あるかもしれないと疑った。

医療機関の記録によれば，トフラニール（イミプラミン），セロクエル，ステラジン - 向精神薬，多剤併用 vs.薬剤の過量投与が疑わしいと記述された。（家族と介護施設間の取り違えから，家族がバリウムやパーコセットを持ち込み，余分な用量を渡したことが記述された。また，介護施設にて向精神薬が変更されたが，具体的に記載されていないことも言及されている）。

治験担当医師は，「空洞性肺炎」の事象を当初「肺炎」として，収集された時点では非重篤な有害事象と記載した。「空洞性」の記載が追加された時点で，本事象は治験担当医師により重篤と評価された。「空洞性肺炎」は通常のウイルス性または細菌性肺炎よりも重篤である。

同＊年7 月10 日，治験実施医療機関は当被験者の盲検を解除した。

プラセボと比較したトラロキヌマブと全ての事象との因果関係の治験担当医師による評価：治験と関連のない多数の薬剤があるため関連なし。

治験担当医師は，併用薬のイミプラミンが急性肝損傷／肝不全および死亡の原因である可能性があると疑った。

プラセボと比較したトラロキヌマブと全ての事象との因果関係の治験依頼者による評価：関連なし

全ての事象と Tdap®との因果関係の治験担当医師による評価：治験と関連のない多数の薬剤のため関連なし

全ての事象と Tdap®との因果関係の治験依頼者による評価：関連なし

全ての事象と髄膜炎菌ワクチン®との因果関係の治験担当医師による評価：治験と関連のない多数の薬剤のため関連なし

全ての事象と髄膜炎菌ワクチン®との因果関係の治験依頼者による評価：関連なし

本症例は，[redacted]（同一被験者）と関連する。