1.12 LP0162-1343 試験（日本人試験，評価資料）

[M5.3.5.1 LP0162-1343 ECZTRA 8 Synopsis]

1.12.1 概要

表 12 概要（LP0162-1343 試験）

治験実施計画書識別コード：LP0162-1343

治験課題名

中等症から重症の日本人アトピー性皮膚炎患者に対するトラロキヌマブとステロイド外用剤（TCS）の併用試験

ECZTRA 8（ECZema TRAlokinumab trial no. 8）

治験責任医師および治験実施施設

Norito Katoh（MD，PhD，日本）が CTR への署名責任を有する医師として指名された。

公表論文

なし

治験期間

最初の被験者の最初の来院日：2020 年 10 月 27 日

最後の被験者の最終来院日：2021 年 7 月 15 日

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

開発の相：第 3 相

目的

主要目的：

中等症から重症の AD の治療におけるトラロキヌマブと TCS の併用の有効性をプラセボと TCS の併用と比較して評価する。

副次的目的：

有効性：トラロキヌマブと TCS 併用の AD の重症度，範囲，痒みおよび HRQoL に関する有効性，ならびに医療資源の利用に対する効果をプラセボと TCS の併用と比較して評価する。

安全性：中等症から重症の AD の治療においてトラロキヌマブと TCS を 16 週間併用投与したときの安全性を評価する。

その他の目的：

主要評価項目および主な副次的評価項目の評価を裏付けるため，トラロキヌマブと TCS の併用の経時的有効性をプラセボと TCS の併用と比較して評価する。

略語：AD = アトピー性皮膚炎；HRQoL = 健康関連生活の質

方法

本治験は無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，多施設共同第 3 相試験であり，2～6 週間のスクリーニング期間と 16 週間の投与期間で構成された。投与期間の終了後，被験者は治験薬が投与されない 4 週間の安全性追跡調査期間で本治験を継続するか，または安全性追跡調査期間中のいずれかの時点で非盲検長期延長試験（ECZTEND）に移行した。

治験実施計画書識別コード：LP0162-1343

全ての被験者は無作為化前に少なくとも 1 日 2 回，少なくとも 14 日間にわたり保湿剤を使用し，治験中この治療を継続することとした。投与期間を通して，被験者は TCS（モメタゾンフランカルボン酸エステル）を必要に応じて 1 日 1 回病変部の皮膚に使用するよう指示された。この TCS 療法の使用状況はモニタリングされた。

被験者は，ベースラインの IGA で層別化され，トラロキヌマブ+TCS またはプラセボ+TCS 投与群に 1:1 で無作為に割り付けられ，2 週間隔（Q2W）の頻度で 16 週間の投与を受けた。主要評価項目は Week 16 に評価した。

予定被験者数および解析被験者数

本治験で無作為化する予定被験者数を 100 例とした。106 例の被験者を無作為化し，全ての被験者に治験薬（IMP，トラロキヌマブまたはプラセボ）を投与した。106 例全ての被験者を最大の解析対象集団および安全性解析対象集団に含めた。

診断および主要な選択基準

診断：

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

主要な選択基準：

- 18 歳以上の日本人被験者。
- 1 年以上前に AD 罹患歴。
- スクリーニング前の 1 年以内における外用剤による治療が効果不十分。
- SCORAD の項目 A での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）が 10%以上。
- EASI スコアがスクリーニング時点で 12 以上，ベースライン時点で 16 以上。
- IGA スコアがスクリーニングおよびベースライン時点で 3 以上。
- ベースライン前の 1 週間において，そう痒 NRS の日内最高値の平均スコアが 4 以上。
- 無作為割り付け前に一定用量の保湿剤を 1 日 2 回（または必要に応じてそれ以上）少なくとも 14 日間にわたり使用。

主要な除外基準：

- 重要な副作用や，安全性リスクにより，TCS が医学的に推奨されないと治験担当医師が判断した被験者。
- AD の診断に影響を及ぼす可能性がある，または治療の評価を妨げる活動性皮膚疾患。
- 無作為化前 6 週間以内における，日焼けベッドや光線療法の使用。
- 無作為化前 4 週間以内における，全身性免疫抑制剤／免疫調節剤および/または全身性ステロイド薬の投与。
- 無作為化前 2 週間以内における，TCS，外用カルシニューリン阻害剤（TCI），外用ホスホジエステラーゼ 4（PDE 4）阻害剤，または外用ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤による治療。
- 無作為化前の 3～6 か月以内にデュピルマブなどの市販の生物学的製剤（免疫グロブリン，抗免疫グロブリン E［抗 IgE］）または治験中の生物学的製剤の投与を受けた被験者。
- 無作為化前 1 週間以内における活動性皮膚感染。
- 無作為化前 4 週間以内における臨床上問題となる感染症。
- 同意取得日前 6 か月以内における寄生蠕虫感染。
- スクリーニング前 12 か月以内における，治療を必要とする結核。
- 既知の原発性免疫不全疾患。

治験実施計画書識別コード：LP0162-1343

治験薬

治験薬：

トラロキヌマブは，酢酸ナトリウム緩衝液中（pH5.5）に 150 mg/mL（設定濃度）となるように調製された注射剤である。最終製剤の緩衝液は，注射用水で調製した 50 mM 酢酸ナトリウム，85 mM 塩化ナトリウム溶液，および 0.01% (w/v)ポリソルベート 80 溶液からなる。

プラセボには同じ賦形剤が同濃度で含まれており，トラロキヌマブを含有していない。

用量，投与方法およびバッチ番号：

トラロキヌマブ

第 0 日： 150 mg/mL を 4 回注射（用量 600 mg）（1 本につき 1.0 mL）。

第 2 週～14 週：300 mg Q2W，150 mg を 2 回注射（1 本につき 1.0 mL）。

投与方法：SC 注射

バッチ番号：[redacted]，[redacted]

対照薬：プラセボ

第 0 日： プラセボ，150 mg/mL を 4 回注射（用量 600 mg）（1 本につき 1.0 mL）。

第 2 週～14 週：プラセボ，300 mg Q2W，150 mg を 2 回注射（1 本につき 1.0 mL）。

投与方法：SC 注射

バッチ番号：[redacted]，[redacted]

治験薬投与期間

16 週間

評価項目

主要評価項目：

- Week 16 での IGA 0/1。
- Week 16 での EASI-75。

有効性

主な副次的評価項目：

- SCORAD 合計スコアのベースラインから Week 16 までの変化。
- DLQI スコアのベースラインから Week 16 までの変化。
- そう痒 NRS の日内最高値（週平均）ベースラインから Week 16 までの 4 以上の低下。

副次的評価項目：

- Week 16 での EASI-90。
- Week 16 での EASI-50。
- EASI スコアのベースラインから Week 16 までの変化率。
- そう痒 NRS の日内最高値（週平均）のベースラインから Week 16 までの変化。
- 湿疹に関連した睡眠の NRS スコア（週平均）のベースラインから Week 16 までの変化。
- POEM スコアのベースラインから Week 16 までの変化。

その他の評価項目：

- ベースラインの DLQI スコアが 4 以上の被験者におけるベースラインから Week 16 までの DLQI スコアの 4 ポイント以上の減少。
- ベースラインの POEM スコアが 4 以上の被験者におけるベースラインから Week 16 までの POEM スコアの 4 ポイント以上の減少。

治験実施計画書識別コード：LP0162-1343

- Week 16 での TCS（Auxiliary Medicinal Product (AxMP):治験実施計画書で定められている併用薬）の使用量。
- Week 16 での TCS（AxMP）の使用量が 5 g 以上。
- ベースラインから Week 16 までに使用された TCS（AxMP）の累積使用量。

安全性

副次的評価項目：

- ベースラインから Week 16 までの，治験薬投与下で発現した AE の被験者あたりの数。
- ベースラインから Week 16 までの，治験薬投与下で発現した ADA。

その他の目的

探索的評価項目：

- 規定された各評価時点での EASI-75。
- 規定された各評価時点での IGA 0/1。
- SCORAD 合計スコアのベースラインから規定された各評価時点までの変化。
- そう痒 NRS の日内最高値（週平均）のベースラインから規定された各評価時点までの変化。
- DLQI スコアのベースラインから規定された各評価時点までの変化。
- そう痒 NRS の日内最高値（週平均）4 以上のベースラインから規定された各評価時点までの低下。
- 湿疹に関連した睡眠の NRS スコア（週平均）のベースラインから規定された各評価時点までの変化。
- POEM スコアのベースラインから規定された各評価時点までの変化。

略語： ADA = 抗薬物抗体，AxMP = 治験実施計画書で定められている併用薬，DLQI = 皮膚の状態に関するアンケート，EASI = 湿疹面積・重症度指数，EASI-50 = EASI スコアの 50%低下，EASI-75 = EASI スコアの 75%低下，EASI-90 = EASI スコアの 90%低下，HRQoL = 健康に関連する生活の質，IGA 0/1 = 医師による包括的な評価スコアが 0（病変なし）または 1（ほぼ病変なし），NRS = 数値評価スケール，POEM = 患者指向湿疹評価，SCORAD = アトピー性皮膚炎評価スコア。

統計学的手法

本治験では，治療効果の推定方法に影響を及ぼす 2 つの主要な中間事象，すなわち救援療法の開始と IMP 投与の完全な中止に基づく 3 つの estimand を定義した。

主要評価項目：

投与群間の反応率の差は，Mantel Haenszel 検定を用いて計算（単一代入法）する，あるいは Rubin のルールを用いて複数の Mantel-Haenszel により調査したリスク差とそれに関連する標準誤差から投与群間の反応率の差を統合した（多重代入法）。欠測データがある被験者，または Week 16 来院の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。

主な副次的評価項目：

SCORAD および DLQI のベースラインから Week 16 までの変化を，Week 16 のデータについて共分散（ANCOVA）モデルを用いて解析した。救援療法を受けた被験者は，この解析ではノンレスポンダーとみなした。救援療法を使用しなかった被験者のうち Week 16 のデータが欠測している被験者については，多重代入法を使用してデータを補完した。

NRS の日内最高値の週平均の 4 以上の低下は，主要評価項目と同様に解析した。

副次的評価項目およびその他の評価項目：

レスポンダー評価項目は主要評価項目に示す方法で解析し，連続変数である評価項目は Week 16 までのベースライン後の反応に基づく反復測定モデルを使用して解析した。

治験実施計画書識別コード：LP0162-1343

医療資源の利用（TCS の使用）

TCS の使用量は，反復測定モデルを用いて解析した。チューブの未返却による欠測データに対処するため， TCS の使用量は以下の 2 通りの方法で解析した。1）未返却チューブは全て使用済みであると仮定，2）未返却チューブは全く使用されていないと仮定。

さらに，Week 16 での TCS の使用量（AxMP）5 g 未満を主要評価項目と同様に解析した。

結果の概要

治験対象集団

被験者の内訳：

106 例の中等症から重症の日本人 AD 成人被験者を 1:1 の比率で，トラロキヌマブ+TCS 投与群（53 例）とプラセボ+TCS 投与群（53 例）に無作為に割り付けた。無作為化された全被験者に少なくとも 1 回投与した。プラセボ+TCS 投与群の 1 例を除く全ての被験者が 16 週間の投与を完了した（当該 1 例の被験者は「その他」の理由で投与を完全に中止した）。ほとんどの被験者（トラロキヌマブ+TCS 投与群 45 例，プラセボ+TCS 投与群 50 例）は長期延長試験 ECZTEND に移行した（Week 16 時点で 94 例，安全性追跡調査来院の後に 1 例）。

患者背景およびベースライン特性：

患者背景と AD 関連のベースライン特性（AD 治療歴のタイプ， AD 治療を受けた被験者の割合，ならびに被験者のアトピーの既往歴など）は，中等症から重症の長期の AD を有する集団に予想されるとおりのものであり，投与群間で全体的に同様であった。ただし，男性の比率とベースラインの平均 EASI スコアは，トラロキヌマブ+TCS 投与群がプラセボ+TCS 投与群に比べ高かった。ベースラインの平均 EASI スコアの不均衡は，トラロキヌマブ+TCS 投与群の IGA = 4 の被験者のベースライン平均 EASI スコアがプラセボ+TCS 投与群に比べ高いことに起因している（45.10 対 37.31）。それに対して，IGA = 3 の被験者のベースライン平均 EASI スコアは投与群間で同様であった（26.70 対 25.77）。これは，トラロキヌマブ+TCS 投与群がプラセボ+TCS 投与群に比べ AD の重症度が高かったことを示している。ベースライン時の既往歴と併用薬の使用については，投与群間の差はほとんど認められなかった。

Demographics/ AD-related baseline characteristics	**Tralokinumab+TCS (n=53)**	**Placebo+TCS (n=53)**
Mean age (years)	39.0	38.9
Mean weight (kg)	66.8	67.9
Proportion of male subjects (%)	67.9	58.5
Mean affected BSA (%)	66.6	64.4
Mean age of onset of AD (years)	7.0	8.2
Mean duration of AD (years)	32.0	30.8
Proportion of subjects with IGA = 3	43.4	43.4
Proportion of subjects with IGA = 4	56.6	56.6
Mean EASI score at baseline	37.1	32.3
Mean Worst Pruritus NRS at baseline	7.6	7.8
Mean SCORAD score at baseline	71.7	69.8
Mean DLQI at baseline	13.1	14.3

治験実施計画書識別コード：LP0162-1343

略語：AD＝アトピー性皮膚炎，BSA＝体表面積，DLQI＝皮膚の状態に関するアンケート，EASI＝湿疹面積・重症度指数，IGA＝医師による包括的な評価（IGA＝3：中等症，IGA＝4：重症），NRS＝数値評価スケール，SCORAD＝アトピー性皮膚炎評価スコア，Q2W＝2 週間隔，TCS＝ステロイド外用剤。

曝露および投与の遵守：

投与の遵守率は高かった（1 例が投与を 1 回受けなかった，1 例が IMP 投与を完全に中止かつ投与を 4 回受けなかった，いずれもプラセボ+TCS 投与群）。

救援療法：

救援療法の使用は少なかった（トラロキヌマブ+TCS 投与群ではなし，プラセボ+TCS 投与群では 3 例が AxMP として供給された TCS より high potency の TCS を使用）。

有効性の結果

全体的に，全身療法が適用となる中等症から重症の AD を有する日本人成人被験者の治療におけるトラロキヌマブと TCS の併用の有効性を裏付けていた。投与群間の差は，上記の症例数，ベースラインの疾患の重症度の不均衡，および TCS の使用量が多いことを考慮すると，想定された範囲内であった。主な有効性の結果を以下に要約する。

Week 16 での IGA 0/1 と EASI-75 のいずれの主要評価項目についても，レスポンダーの割合はトラロキヌマブ+TCS 投与群がプラセボ+TCS 投与群に比べ数値的に高かった。

主要有効性評価項目の概要

Primary endpoints[a]	Tralokinumab Q2W+TCS n=53	Placebo+TCS n=53
IGA 0/1 at Week 16		
N	53	53
Responders (%)	17/53 (32.1%)	14/53 (26.4%)
Treatment difference (95% CI)	5.7% (-11.2, 22.5)	
EASI75 at Week 16		
N	53	53
Responders (%)	38/53 (71.7%)	30/53 (56.6%)
Treatment difference (95% CI)	15.1% (-2.9, 33.0)	

Notes:

a) primary analysis of the primary estimand (composite).

Abbreviations: CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI75 = at least 75% reduction in EASI score; IGA = Investigator's Global Assessment; IGA 0/1 = IGA score of 0 (clear) or 1 (almost clear); n = number of subjects; N = number of subjects in analysis; Q2W = every 2 week; TCS = topical corticosteroids.

主な副次的評価項目である SCORAD 合計スコアのベースラインから Week 16 までの変化については，ベースラインから Week 16 までのスコアの低下はトラロキヌマブ+TCS 投与群がプラセボ+TCS 投与群に比べ数値的に大きかった。その他 2 つの主な副次的評価項目（そう痒 NRS の日内最高値（週平均）のベースラインから Week 16 までの 4 以上の低下と，DLQI スコアのベースラインから Week 16 までの変化）については，両投与群で同程度の改善が認められた。

主な副次的有効性評価項目の概要

Key secondary endpoints[a]	Tralokinumab Q2W+TCS n=53	Placebo+TCS n=53
Reduction of Worst Daily Pruritus NRS score (weekly average) ≥4 from baseline to Week 16		
N	53	53
Responders (%)	34/53 (64.2%)	36/53 (67.9%)
Treatment difference (95% CI)	-3.8% (-21.7, 14.2)	
Change in SCORAD total score from baseline to Week 16		
N	53	53
Adj. mean change (SE)	-44.1 (2.61)	-39.0 (2.61)

治験実施計画書識別コード：LP0162-1343

Treatment difference (95% CI)	-5.1 (-12.4, 2.3)	
Key secondary endpoints[a]	**Tralokinumab Q2W+TCS n=53**	**Placebo+TCS n=53**
Change in DLQI from baseline to Week 16		
N	53	53
Adj. mean change (SE)	-10.0 (0.56)	-8.8 (0.56)
Treatment difference (95% CI)	-1.1 (-2.7, 0.5)	

Notes:

a) Primary analysis of the primary estimand (composite).

Abbreviations: CI = confidence interval; DLQI = Dermatology Life Quality Index; n = number of subjects; N = number of subjects in analysis; NRS = numeric rating scale; Q2W = every 2 week; SCORAD = Scoring Atopic Dermatitis; TCS = topical corticosteroids.

副次的評価項目である Week 16 での EASI-90 と EASI-50 については，特に EASI-90 に関して，レスポンダーの割合はトラロキヌマブ+TCS 投与群がプラセボ+TCS 投与群に比べ数値的に高かった。Week 16 での EASI スコアのベースラインからの変化率は，トラロキヌマブ+TCS 投与群がプラセボ+TCS 投与群に比べ若干高かった。その他の副次的評価項目については，両投与群で同程度の改善が認められた。

副次的有効性評価項目の概要

Secondary endpoints	**Tralokinumab Q2W+TCS n=53**	**Placebo+TCS n=53**
EASI90 at Week 16 [a]		
N	53	53
Responders (%)	24/53 (45.3%)	16/53 (30.2%)
Treatment difference (95% CI)	15.1% (-3.0, 33.2)	
EASI50 at Week 16 [a]		
N	53	53
Responders (%)	45/53 (84.9%)	42/53 (79.2%)
Treatment difference (95% CI)	5.7 (-9.0, 20.3)	
Percentage change in EASI score from baseline to Week 16 [b]		
N	53	49
Adj. mean change (SE)	-77.8 (3.70)	-73.5 (3.76)
Treatment difference (95% CI)	-4.3 (-14.9, 6.3)	
Change in Worst Daily Pruritus NRS score (weekly average) from baseline to Week 16 [b]		
N	53	49
Adj. mean change (SE)	-4.6 (0.26)	-4.6 (0.27)
Treatment difference (95% CI)	0.1 (-0.7, 0.8)	
Change in Eczema-related Sleep NRS score (weekly average) from baseline to Week 16 [b]		
N	53	49
Adj. mean change (SE)	-4. 2 (0.25)	-4.1 (0.26)
Treatment difference (95% CI)	-0.1 (-0.9, 0.6)	
Change in POEM score from baseline to Week 16 [b]		
N	53	49
Adj. mean change (SE)	-14.4 (0.82)	-11.2 (0.83)
Treatment difference (95% CI)	-3.2 (-5.6, -0.9)	

Notes:

a) Mantel-Haenszel risk difference, stratified by baseline IGA.

b) Repeated measurements model: Change = Treatment*Week + Baseline*Week + Baseline IGA.

Abbreviations: Adj. = adjusted; CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI50 = at least 50% reduction in EASI score; EASI90 = at least 90% reduction in EASI score; n = number of subjects; N = number of subjects in analysis; NRS = numeric rating scale; POEM = Patient-Oriented Eczema Measure; Q2W = every 2 week; SE = standard deviation; TCS = topical corticosteroids.

治験実施計画書識別コード：LP0162-1343

その他の有効性評価項目である TCS の使用量，すなわち Week 15～16 での TCS（AxMP）の使用量，Week 15～16 での TCS（AxMP）の使用量 5 g 未満，およびベースラインから Week 15～16 までに TCS（AxMP）の累積使用量については，いずれも，TCS の使用量が数値的に少ないトラロキヌマブ+TCS 投与群がプラセボ+TCS 投与群に比べ良好であった。さらに，ベースラインの POEM スコアが 4 以上の被験者のうちベースラインから Week 16 までの POEM スコアの 4 ポイント以上の減少を達成した被験者の割合は，トラロキヌマブ+TCS 投与群がプラセボ+TCS 投与群に比べ数値的に高かった。ベースラインの DLQI スコアが 4 以上の被験者のうちベースラインから Week 16 までの DLQI スコアの 4 ポイント以上の減少を達成した被験者の割合は，両投与群で同程度であった。

その他の有効性評価項目の概要

Other endpoints	Tralokinumab Q2W+TCS n=53	Placebo+TCS n=53
Reduction in DLQI score ≥4 points from baseline to Week 16 in subjects with baseline DLQI ≥4 [a]		
N	51	49
Responders (%)	44/51 (86.3%)	43/49 (87.8%)
Treatment difference (95% CI)	-1.5% (-14.5, 11.6)	
Reduction of POEM score ≥4 points from baseline to Week 16 in subjects with baseline POEM score ≥4 [a]		
N	53	53
Responders (%)	49/53 (92.5%)	41/53 (77.4%)
Treatment difference (95% CI)	15.1% (1.8, 28.4)	
Amount of TCS (AxMP) used at Week 16 [b]		
N	53	49
Adj. mean (SE)	13.2 g (1.16)	21.4 g (1.16)
Ratio of means (95% CI)	0.6 (0.4, 1.0)	
TCS (AxMP) use <5 g at Week 16 [a]		
N	53	53
Responders (%)	14/53 (26.4%)	2/53 (3.8%)
Treatment difference (95% CI)	22.6% (9.7, 35.6)	
Cumulative amount of TCS (AxMP) used from baseline to Week 16 [b]		
N	53	49
Adj. mean (SE)	170.2 g (1.14)	197.7 g (1.14)
Ratio of means (95% CI)	0.9 (0.6, 1.2)	

Notes:

a) Mantel-Haenszel risk difference, stratified by baseline IGA.

b) Assuming all TCS used from non-returned tubes.

Repeated measurements model: log[TCS amount + 1] (g) = Treatment×Week + Baseline IGA.

Abbreviations: Adj. = adjusted; AxMP = auxiliary medicinal product; CI = confidence interval; DLQI = Dermatology Life Quality Index; n = number of subjects; N = number of subjects in analysis; POEM = Patient-Oriented Eczema Measure; Q2W = every 2 week; SE = standard deviation; TCS = topical corticosteroids.

薬物動態の結果

投与期間中，トラロキヌマブ+TCS 投与群の全被験者 53 例で，Week 4 および Week 16 時点のトラロキヌマブの血清中トラフ濃度を測定した。トラロキヌマブの血清中トラフ濃度の幾何平均値は，Week 4 では 111.3 μg/mL，Week 16 では 142.1μg/mL であった。Week 0 にトラロキヌマブ 600 mg を初回負荷投与したことにより，Week 4 の濃度測定値は Week 16 で測定された定常状態の濃度に近い値であった。

安全性の結果

全体的に，全身療法が適用となる中等症から重症の AD を有する日本人成人被験者に，トラロキヌマブを TCS との併用下で 16 週間投与したときの忍容性は良好であり，安全性プロファイルは許容可能であった。

治験実施計画書識別コード：LP0162-1343

有害事象の概要：

- 死亡，その他の重篤な有害事象（AE），または IMP 投与の完全な中止および／または治験の中止に至った AE は報告されなかった。
- 全ての AE は軽度または中等度で，AE のほとんどは治験担当医師により IMP または AxMP との因果関係は否定された。
- いずれの投与群においても，ほとんどの AE の転帰は「回復／消失」または「軽快」と報告された。回復しなかった AE の発現頻度と 100 人年あたりの発現率は，両投与群で同程度であった。
- 本治験中に妊娠は報告されなかった。

投与期間：

投与期間中に報告された AE の全体的な概要（報告頻度が最も高かった AE を含む）を以下の表に示す。

- 投与期間中の AE の全発現頻度と 100 人年あたりの発現率は，トラロキヌマブ+TCS 投与群がプラセボ+TCS 投与群と比べ高かった。トラロキヌマブ+TCS 投与群のほうが 100 人年あたりの AE 発現率が高くなった主な要因は，SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」の AE にあり，これらのほとんどは注射部位反応に関連していた。
- 報告された AE のうち，「注射部位反応」，「注射部位紅斑」，および「注射部位疼痛」は全て（これらはトラロキヌマブ+TCS 投与群でのみ報告された），IMP との因果関係が否定できないと判断された。IMP との因果関係が否定できないと判断されたその他全ての AE は各投与群のそれぞれ 1 例の被験者から報告され，事象数は多くても被験者 1 例あたり 2 件で，両投与群間に顕著な差はみられなかった。
- AxMP との因果関係が否定できないと判断された AE の発現頻度と 100 人年あたりの発現率は，トラロキヌマブ+TCS 投与群とプラセボ+TCS 投与群の間で同程度であった。
- 投与期間中に，投薬過誤，誤用，または乱用に関連する AE は報告されなかった。

有害事象：全体的な概要と発現頻度が最も高かった事象，投与期間：安全性解析対象集団

	Tralokinumab Q2W+TCS (n=53, PYE=16.34)			**Placebo+TCS (n=53, PYE=16.23)**		
	N (%)	**E**	**R**	**N (%)**	**E**	**R**
Overall summary						
Events	38 (71.7%)	99	605.9	34 (64.2%)	54	332.8
Serious	0	0	0	0	0	0
Severity						
Mild	32 (60.4%)	86	526.4	32 (60.4%)	49	302.0
Moderate	9 (17.0%)	13	79.57	4 (7.5%)	5	30.81
Severe	0	0	0	0	0	0
Related to IMP[a]	14 (26.4%)	37	226.5	8 (15.1%)	11	67.79
Related to AxMP[a]	5 (9.4%)	6	36.72	6 (11.3%)	6	36.98
Leading to withdrawal from trial	0	0	0	0	0	0
Most frequently reported AEs, by PT						
注射部位反応	5 (9.4%)	10	61.20	0	0	0
注射部位紅斑	3 (5.7%)	12	73.44	0	0	0
ざ瘡	6 (11.3%)	7	42.84	4 (7.5%)	4	24.65

治験実施計画書識別コード：LP0162-1343

上咽頭炎	3 (5.7%)	4	24.48	5 (9.4%)	6	36.98

Notes: a) Considered possibly or probably related by the investigator.

Abbreviations: AE = adverse event; AxMP = auxiliary medicinal product; E = number of events; IMP = investigational medicinal product; N = number of subjects with one or more events; n = number of subjects in analysis set; PT = preferred term; PYE = patient years of exposure; R = rate (number of events divided by patient years of exposure multiplied by 100); TCS = topical corticosteroid(s).

安全性追跡調査期間：

- 安全性追跡調査期間に 3 件の AE が報告された。内訳は，トラロキヌマブ+TCS 投与群の 8 例の被験者のうち 2 例（25.0%）（2 事象：「発熱」と「口腔ヘルペス」）と，プラセボ+TCS 投与群の 4 例の被験者のうち 1 例（25.0%）（1 事象：「爪囲炎」）であった。
- 安全性追跡調査期間中に報告された AE は全て，治験担当医師により IMP または AxMP との因果関係が否定された。

特に注目すべき有害事象とその他の注目すべき安全性

特に注目すべき有害事象（AESI）には，ヘルペス性湿疹，無作為化後に診断された悪性腫瘍，全身療法を必要とする皮膚感染，および事前に規定した眼障害（結膜炎，角結膜炎および角膜炎）が含まれていた。AESI の全体的な発現頻度は低く，報告された AESI は全て軽度であった。

- 「ヘルペス性湿疹」の AESI は，本治験中に 1 件報告された。この AESI は，投与期間中にトラロキヌマブ+TCS 投与群の被験者から報告された。本事象は回復し，治験担当医師により IMP との因果関係が否定できないと判断された。
- 無作為化後に診断された悪性腫瘍は報告されなかった。
- 全身療法を必要とする皮膚感染に関連する AESI は，本治験中に計 7 件報告された。そのうち 6 件は投与期間中（トラロキヌマブ+TCS 投与群で 2 件，プラセボ+TCS 投与群で 4 件），1 件は安全性追跡調査期間中であった。プラセボ+TCS 投与群の 2 件（1 件は投与期間中， 1 件は安全性追跡調査期間中）を除き（これらの AESI は回復しなかった），全身療法を必要とする皮膚感染は全て回復した。トラロキヌマブ+TCS 投与群で発現した AESI は全て，IMP との因果関係が否定された。
- 事前に規定した眼障害に関連する AESI は，本治験中に計 3 件報告され，それらは全て投与期間中に報告された。そのうち 2 件の「アレルギー性結膜炎」（トラロキヌマブ+TCS 投与群とプラセボ+TCS 投与群の各 1 例の被験者から報告）は回復しなかった。1 件の「角膜炎」（プラセボ+TCS 投与群で報告）は治験の終了までに回復した。3 件とも，IMP または AxMP との因果関係は否定された。

注射部位反応に関連する AE は，注目すべき事象とみなされた。

- 注射部位反応に関連する AE は，本治験中に 9 例の被験者（17.0%）から計 26 件報告され，それらは全てトラロキヌマブ+TCS 投与群で報告された。4 件の中等度の注射部位反応（これらは全て同一被験者から報告された）以外の事象は全て軽度であった。注射部位反応は全て回復し， IMP との因果関係が否定できないと判断された。報告された注射部位反応の PT 別の内訳は，「注射部位紅斑」が 12 件，「注射部位反応」が 10 件，「注射部位疼痛」が 4 件であった。

その他の安全性評価

バイタルサイン，生化学的および血液学的パラメータ，または心電図パラメータの臨床的に意味のある変化は認められなかった。抗薬物抗体（ADA）陽性の被験者はいなかった。

結論

- 有効性の結果は，全身療法が適用となる中等症から重症の AD を有する日本人成人被験者の治療においてトラロキヌマブと TCS の併用の有効性を裏付けていた。
- 全身療法が適用となる中等症から重症の AD を有する日本人成人被験者に，トラロキヌマブを TCS との併用下で 16 週間投与したときの忍容性は良好であり，安全性プロファイルは許容可能であった。

治験実施計画書識別コード：LP0162-1343

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

1.12.2　安全性の評価

1.12.2.1　有害事象

1.12.2.1.1　日本人での全ての有害事象［Source: Table 7.2］

Trial ID: LP0162-1343
Clinical Trial report v 1.0

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

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=53, PYE=16.34) N	(%)	E	R	Placebo + TCS (n=53, PYE=16.23) N	(%)	E	R
All AEs	38	(71.7)	99	605.9	34	(64.2)	54	332.8
Treatment comparison, p-value		0.405						
血液およびリンパ系障害	2	(3.8)	2	12.24	1	(1.9)	1	6.16
リンパ節炎	1	(1.9)	1	6.12	1	(1.9)	1	6.16
リンパ節症	1	(1.9)	1	6.12				
心臓障害	2	(3.8)	2	12.24	1	(1.9)	1	6.16
第一度房室ブロック	1	(1.9)	1	6.12	1	(1.9)	1	6.16
動悸	1	(1.9)	1	6.12				
耳および迷路障害	3	(5.7)	3	18.36				
難聴	1	(1.9)	1	6.12				
耳鳴	1	(1.9)	1	6.12				
回転性めまい	1	(1.9)	1	6.12				
眼障害	2	(3.8)	4	24.48	4	(7.5)	4	24.65
眼精疲労	1	(1.9)	1	6.12				
眼瞼炎	1	(1.9)	1	6.12				
白内障	1	(1.9)	1	6.12				
霰粒腫					1	(1.9)	1	6.16
アレルギー性結膜炎	1	(1.9)	1	6.12	1	(1.9)	1	6.16
ドライアイ					1	(1.9)	1	6.16
角膜炎					1	(1.9)	1	6.16
胃腸障害	7	(13.2)	8	48.96	5	(9.4)	6	36.98
便秘	2	(3.8)	2	12.24	1	(1.9)	1	6.16
胃炎	2	(3.8)	2	12.24				
腹部不快感					1	(1.9)	1	6.16
上腹部痛	1	(1.9)	1	6.12	1	(1.9)	1	6.16
齲歯	1	(1.9)	1	6.12	1	(1.9)	1	6.16
下痢	1	(1.9)	1	6.12				
消化不良	1	(1.9)	1	6.12				
過敏性腸症候群					1	(1.9)	1	6.16
口内炎					1	(1.9)	1	6.16
一般・全身障害および投与部位の状態	11	(20.8)	30	183.6				
注射部位反応	5	(9.4)	10	61.20				
注射部位紅斑	3	(5.7)	12	73.44				
発熱	3	(5.7)	3	18.36				
異常感	1	(1.9)	1	6.12				
注射部位疼痛	1	(1.9)	4	24.48				

Trial ID: LP0162-1343
Clinical Trial report v 1.0

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

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=53, PYE=16.34) N	(%)	E	R	Placebo + TCS (n=53, PYE=16.23) N	(%)	E	R
免疫系障害	3	(5.7)	3	18.36				
季節性アレルギー	3	(5.7)	3	18.36				
感染症および寄生虫症	12	(22.6)	19	116.3	16	(30.2)	18	110.9
上咽頭炎	3	(5.7)	4	24.48	5	(9.4)	6	36.98
蜂巣炎	1	(1.9)	1	6.12	2	(3.8)	2	12.33
麦粒腫	2	(3.8)	2	12.24				
無症候性細菌尿					1	(1.9)	1	6.16
カンジダ感染	1	(1.9)	1	6.12				
ヘルペス性状湿疹	1	(1.9)	1	6.12				
丹毒					1	(1.9)	1	6.16
毛包炎	1	(1.9)	1	6.12	1	(1.9)	1	6.16
胃腸炎					1	(1.9)	1	6.16
陰部ヘルペス	1	(1.9)	1	6.12	1	(1.9)	1	6.16
単純ヘルペス	1	(1.9)	2	12.24				
感染性皮膚嚢腫	1	(1.9)	1	6.12				
口腔ヘルペス	1	(1.9)	3	18.36	1	(1.9)	1	6.16
爪囲炎	1	(1.9)	1	6.12	1	(1.9)	1	6.16
鼻炎	1	(1.9)	1	6.12				
皮膚感染					1	(1.9)	1	6.16
足部白癬					1	(1.9)	1	6.16
泌尿生殖器細菌感染					1	(1.9)	1	6.16
傷害、中毒および処置合併症	5	(9.4)	6	36.72	2	(3.8)	2	12.33
節足動物咬傷	1	(1.9)	1	6.12				
剥離骨折	1	(1.9)	1	6.12				
挫傷	1	(1.9)	1	6.12	1	(1.9)	1	6.16
靭帯捻挫	1	(1.9)	1	6.12				
肩甲骨骨折	1	(1.9)	1	6.12				
皮膚擦過傷	1	(1.9)	1	6.12	1	(1.9)	1	6.16
臨床検査					2	(3.8)	2	12.33
肝機能検査異常					1	(1.9)	1	6.16
尿中白血球エステラーゼ陽性					1	(1.9)	1	6.16
筋骨格系および結合組織障害	3	(5.7)	3	18.36	1	(1.9)	1	6.16
背部痛	2	(3.8)	2	12.24	1	(1.9)	1	6.16
滑液包炎	1	(1.9)	1	6.12				
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	(1.9)	1	6.12	1	(1.9)	1	6.16
脂肪腫					1	(1.9)	1	6.16
皮膚乳頭腫	1	(1.9)	1	6.12				

Trial ID: LP0162-1343
Clinical Trial report v 1.0

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

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=53, PYE=16.34) N	(%)	E	R	Placebo + TCS (n=53, PYE=16.23) N	(%)	E	R
神経系障害	1	(1.9)	1	6.12	3	(5.7)	3	18.49
失神寸前の状態					2	(3.8)	2	12.33
頭痛					1	(1.9)	1	6.16
神経痛	1	(1.9)	1	6.12				
精神障害	1	(1.9)	1	6.12	1	(1.9)	1	6.16
不快気分	1	(1.9)	1	6.12				
不眠症					1	(1.9)	1	6.16
腎および尿路障害	1	(1.9)	1	6.12				
頻尿	1	(1.9)	1	6.12				
生殖系および乳房障害	2	(3.8)	2	12.24				
良性前立腺肥大症	1	(1.9)	1	6.12				
月経困難症	1	(1.9)	1	6.12				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(3.8)	2	12.24				
アレルギー性鼻炎	1	(1.9)	1	6.12				
いびき	1	(1.9)	1	6.12				
皮膚および皮下組織障害	9	(17.0)	10	61.20	11	(20.8)	14	86.28
ざ瘡	6	(11.3)	7	42.84	4	(7.5)	4	24.65
アトピー性皮膚炎					2	(3.8)	2	12.33
蕁麻疹	2	(3.8)	2	12.24	2	(3.8)	2	12.33
ざ瘡様皮膚炎					1	(1.9)	1	6.16
異汗性湿疹					1	(1.9)	1	6.16
紅斑					1	(1.9)	1	6.16
過角化	1	(1.9)	1	6.12				
白斑症					1	(1.9)	1	6.16
爪甲剥離症					1	(1.9)	1	6.16
そう痒症					1	(1.9)	1	6.16
血管障害	1	(1.9)	1	6.12				
神経原性ショック	1	(1.9)	1	6.12				

Trial ID: LP0162-1343
Clinical Trial report v 1.0

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

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=53, PYE=16.34)				Placebo + TCS (n=53, PYE=16.23)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R

AEs collected during the exposure time in the treatment period are shown.
Classification according to MedDRA 24.0.
%: percentage of subjects with one or more events. AE: adverse event. E: number of events. MedDRA: Medical dictionary for regulatory activities. N: number of subjects with one or more events. n: number of subjects in analysis set. PYE: patient years of exposure. Q2W: every 2 weeks. R: Rate (number of events divided by patient years of exposure multiplied by 100). SOC: system organ class. TCS: topical corticosteroid(s).
Treatment comparison, p-value: Chi-square test comparing the percentage of subjects with AEs between treatment groups.

15NOV2021-LEO0HXA\T_AE_SOC_PT.sas\T_300020_SOC_PT.txt

1.12.2.1.2　日本人での治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table 7.5］

Table 7.5: AEs related to IMP by SOC and preferred term, treatment period: safety analysis set

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=53, PYE=16.34)				Placebo + TCS (n=53, PYE=16.23)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
All AEs	14	(26.4)	37	226.5	8	(15.1)	11	67.79
心臓障害	1	(1.9)	1	6.12	1	(1.9)	1	6.16
第一度房室ブロック	1	(1.9)	1	6.12	1	(1.9)	1	6.16
眼障害	1	(1.9)	1	6.12				
眼瞼炎	1	(1.9)	1	6.12				
胃腸障害	1	(1.9)	1	6.12	1	(1.9)	1	6.16
腹部不快感					1	(1.9)	1	6.16
下痢	1	(1.9)	1	6.12				
一般・全身障害および投与部位の状態	9	(17.0)	27	165.3				
注射部位反応	5	(9.4)	10	61.20				
注射部位紅斑	3	(5.7)	12	73.44				
異常感	1	(1.9)	1	6.12				
注射部位疼痛	1	(1.9)	4	24.48				
感染症および寄生虫症	3	(5.7)	4	24.48	3	(5.7)	3	18.49
蜂巣炎					1	(1.9)	1	6.16
ヘルペス性状湿疹	1	(1.9)	1	6.12				
単純ヘルペス	1	(1.9)	2	12.24				
麦粒腫	1	(1.9)	1	6.12				
上咽頭炎					1	(1.9)	1	6.16
口腔ヘルペス					1	(1.9)	1	6.16
神経系障害					1	(1.9)	1	6.16
失神寸前の状態					1	(1.9)	1	6.16
精神障害					1	(1.9)	1	6.16
不眠症					1	(1.9)	1	6.16
皮膚および皮下組織障害	2	(3.8)	2	12.24	3	(5.7)	4	24.65
ざ瘡	1	(1.9)	1	6.12	1	(1.9)	1	6.16
アトピー性皮膚炎					1	(1.9)	1	6.16
紅斑					1	(1.9)	1	6.16
そう痒症					1	(1.9)	1	6.16
蕁麻疹	1	(1.9)	1	6.12				
血管障害	1	(1.9)	1	6.12				
神経原性ショック	1	(1.9)	1	6.12				

Trial ID: LP0162-1343
Clinical Trial report v 1.0

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

System organ class (SOC)/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + TCS (n=53, PYE=16.34)				Placebo + TCS (n=53, PYE=16.23)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R

AEs collected during the exposure time in the treatment period are shown.
Classification according to MedDRA 24.0.
%: percentage of subjects with one or more events. AE: adverse event. E: number of events. IMP: investigational medical product. MedDRA: Medical dictionary for regulatory activities. N: number of subjects with one or more events. n: number of subjects in analysis set. PYE: patient years of exposure. Q2W: every 2 weeks. R: Rate (number of events divided by patient years of exposure multiplied by 100). SOC: system organ class. TCS: topical corticosteroid(s).

15NOV2021-LEO0HXA\T_AE_SOC_PT.sas\T_300040_SOC_PT_REL.txt

1.12.2.2　死亡および重篤な有害事象

治験中に死亡および重篤な有害事象はみられなかった。

1.13 LP0162-1337 試験（日本人中間解析 J-ECZTEND，評価資料）

[M5.3.5.2 LP0162-1337 /J-ECZTEND Synopsis]

1.13.1 概要

表 13 概要（LP0162-1337 試験［J-ECZTEND］）

治験実施計画書識別コード：LP0162-1337

治験課題名

過去のトラロキヌマブ治験に参加したアトピー性皮膚炎被験者を対象とする長期延長試験―ECZTEND 試験

治験責任医師および治験実施施設

[redacted], [redacted], [redacted]（[redacted], Portland, OR, USA）が署名責任を有する治験責任医師に指名された。

本治験は，11 ヵ国（ベルギー，カナダ，チェコ共和国，ドイツ，イタリア，日本，ポーランド，スペイン，英国，米国）の 306 施設（うち 41 施設が日本）で実施中である。

公表論文

なし

治験期間

最初の被験者の最初の来院日：全体：2018 年 9 月 18 日，日本：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

最後の被験者の最終来院予定日：全体：2024 年 6 月末，日本：20[redacted] 年[redacted] 月末

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

本中間 CTR には，日本で実施中の ECZTEND 試験に参加した成人被験者について 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までの結果を示す。

開発の相：第 3 相

目的

主要目的：トラロキヌマブの長期安全性を評価する。

副次的目的：トラロキヌマブを継続投与，再投与，または未投与被験者に初めて導入した場合のトラロキヌマブの有効性を評価する。

方法

ECZTEND 試験は，先行するトラロキヌマブの試験（親試験）に参加した AD 成人患者（18 歳以上）および AD 青少年患者（12～18 歳）にトラロキヌマブ 300 mg を 2 週間隔で投与したときの長期安全性を検討する，現在実施中の非盲検第 3 相試験である。被験者は，親試験において投与期間を完了後，ECZTEND 試験への組み入れが可能である。本試験には，2 週間のスクリーニング期間（Week 2～Week 0）（大部分の被験者で親試験の最終期間と重複することが予測される）および約 0.5～最大 5 年間の長期投与期間が含まれる。被験者は，ステロイド外用剤（TCS）（米国クラス 4 以上または欧州クラス 3 以下）または外用カルシニューリン阻害剤（TCI）を治験担当医師の判断で使用することが可能である。全ての被験者が，安全性，薬物動態（PK）および抗薬物抗体評価のため，休薬での追跡調査期間を完了する。被験者は全てベースライン前に保湿剤を 1 日 2

治験実施計画書識別コード：LP0162-1337

回（必要に応じてさらに頻回）14 日間以上使用し，治験期間にわたりこれを継続する（安全性追跡調査期間を含める）。

本中間 CTR には，親試験 LP0162-1325 試験での投与完了後に ECZTEND 試験に移行した日本人成人被験者について 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までのデータを示す。

予定被験者数および解析被験者数

本治験に参加する被験者数は約 1,600 例と推定される。正式な症例数は算出されていない。症例数は，親試験の母集団の大きさおよび親試験を完了して本試験への参加に適格であり，同意する被験者数に関する推定に基づき算出する。本中間 CTR では，日本において 86 例の被験者がトラロキヌマブの投与を受け，最大の解析対象集団および安全性解析対象集団に含まれた。

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）に定義されるアトピー性皮膚炎（AD）の診断。

主要な選択基準：

- 以下の親試験のいずれかの投与期間を完了した被験者：LP0162-1325，-1326，-1334，-1339，-1341，-1342，-1343，-1346 または TRA-WEI-0015-I（注：中間 CTR には，LP0162-1325 試験から移行した日本人成人被験者のみが含まれている）。
- 親試験での治験実施計画書遵守率が，治験担当医師により問題ないと判断されている。
- 治験実施施設における初めの 3 回の注射来院（本治験）後，自宅でトラロキヌマブを自己投与（または介護者による投与）する意思があり，実施可能である。
- ベースライン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：

- 親試験において IMP 投与の完全な中止に至った状態。
- 親試験で IMP の最後の注射の投与を受けてから 26 週間超が経過している（ベースライン時に評価する）。
- 親試験に参加中に治験担当医師がトラロキヌマブと関連ありと判断した重篤な有害事象（SAE）が発現し，当治験担当医師の判断で，トラロキヌマブによる治療の継続が被験者に不当な安全性リスクを与える可能性があることが示唆される。
- 親試験に参加中に治験担当医師がトラロキヌマブと関連ありと判断した AE が発現し，IMP 投与の一時的な中止に至り，治験担当医師の判断でトラロキヌマブによる投与の継続が被験者に不当な安全性リスクを与える可能性があることが示唆される。
- ベースライン前から消失半減期の 5 倍以内の期間における，全身性免疫抑制剤／免疫調節剤および／または全身性ステロイド薬投与。
- ベースライン前 2 週間以内における外用ホスホジエステラーゼ 4 阻害薬または外用 JAK 阻害薬による治療。
- デュピルマブなどの市販の生物学的製剤（免疫グロブリン，抗免疫グロブリン E）または治験中の生物学的製剤の投与を受けた。
- 細胞枯渇薬全て（リツキシマブを含むがこれに限定されない）について，ベースライン前 6 か月またはリンパ球数が正常値に戻るまでのいずれか長いほうの期間内における使用。
- 他の生物学的製剤について，ベースライン前 3 か月または消失半減期の 5 倍のいずれか長いほうの期間内における使用。
- ベースライン前 4 週間以内の臨床上問題となる感染症。
- 同意取得日前 6 か月以内における寄生蠕虫感染。
- スクリーニング前 12 か月以内における，治療を必要とする結核。

治験実施計画書識別コード：LP0162-1337

- 原発性免疫不全疾患。

治験薬

トラロキヌマブ：
皮下注射用 150 mg/mL 溶液，付属品付きプレフィルドシリンジ，容量 1.0 mL
バッチ番号：[redacted]
（本試験は非盲検である）

治験薬投与期間

日本における各被験者の投与期間は，親試験の完了後にどの時点で本試験に組み入れられたか，および 20[redacted] 年 [redacted] 月末以降に本試験への参加に同意したかどうかにより異なる。日本では，20[redacted] 年 [redacted] 月までに投与を終了する予定である。

評価項目

主要評価項目：

- ベースラインから曝露終了までの投与期間に発現した AE の件数

副次的評価項目：

AD の重症度および範囲

- Week 16 での SCORAD のベースラインからの変化

痒み

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

生活の質

- Week 16，56， 80 および 104 時点の医師による包括的な評価（IGA）スコアが 0（病変なし）または 1（ほぼ病変なし）
- Week 16，56，80 および 104 時点の EASI-75[1]

[1] 親試験（LP0162-1325）におけるベースラインの EASI スコアを基に EASI-75 を算出。
略語：AE = 有害事象，EASI = 湿疹面積・重症度指数，EASI-75 = EASI スコアが親試験のベースラインから 75%以上低下，IGA = 医師による包括的な評価

統計学的手法

適用された統計解析は記述統計であり，観察されたデータに基づいた。観察された症例および最大の解析対象集団について有効性の副次的評価項目の解析（EASI-75—親試験のベースラインおよび IGA 0/1 に基づく）が行われた。このため，試験を中止した被験者または評価の欠測がある被験者は，最大の解析対象集団の解析においてノンレスポンダーとみなした。

結果の概要

治験対象集団

被験者の内訳，治療の遵守，治験実施計画書からの逸脱：

ECZTEND 試験において，成人日本人被験者 86 例がカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までに IMP を 1 回以上投与した。このカットオフ日までに，被験者のうち 10 例が IMP を完全に中止し，76 例が治験を継続中であった。試験中止の理由は，有効性の欠如（3 例）およびその他の理由（6 例）であり，残り 1 例の被験者の中止理由はデータカットオフ日時点では不明であった。治療の遵守率はおおむね高く，被験者の 80.2%が全ての投与を受けた。被験者で 19 件および治験実施施設で 12 件の治験実施計画書からの重大な逸脱があったが，いずれも解析対象集団からの被

治験実施計画書識別コード：LP0162-1337

験者の除外には至らなかった。治験実施計画書からの重大な逸脱のいずれも，治験の実施，被験者の安全性および有効性の結果には影響を及ぼさないと判断された。

人口統計学的特性：

データカットオフ時点で，日本から 86 例の被験者が ECZTEND 試験に参加し，全ての被験者の人種はアジア人であった。日本において ECZTEND 試験に組み入れられた被験者の割合は，男性（61.6%）のほうが女性（38.4%）に比べて高かった。ECZTEND 試験のベースラインで試験対象集団の平均年齢は 39.2 歳（範囲：20.0～65.0 歳）であり，1 例が高齢者の年齢群（65 歳）に属していた。

ベースラインの AD の重症度：

親試験のベースライン時，日本人被験者において AD が体表面積（BSA）に占める割合の平均値は 69.7%であった。ECZTEND 試験のベースライン時，AD の発症年齢中央値は 3.0 歳，AD の罹患歴は 6～61 年の範囲であった。親試験には，中等症から重症 AD（スクリーニングおよびベースラインの IGA スコアが 3 以上，EASI スコアがスクリーニング時で 12 以上およびベースラインで 16 以上）を有する患者が組み入れられた。ベースラインの有効性パラメータの全てにおいて，親試験のベースラインから ECZTEND 試験のベースラインまで、平均して AD は改善し，より軽度となった（親試験および ECZTEND 試験のベースラインの評価については、下記の「有効性の結果」に示した）。

有効性の結果

全体的に，親試験において中等症から重症の日本人 AD 成人被験者で得られた有効性の反応は，ECZTEND 試験においてカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）まで，トラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS 投与（主に自宅での使用）により長期にわたって維持された。トラロキヌマブ長期投与後の結果の概要を以下に示す。

有効性の副次的評価項目

トラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS に対するレスポンダーの割合は長期的におおむね安定していた。

- IGA スコアが 0（病変なし）または 1（ほぼ病変なし）の被験者の割合： Week 0：22.1%，Week 16：25.6%，Week 56：15.1%，Week 80：17.8%，Week 104*：20.0%［最大の解析対象集団（FAS）］
- EASI-75（親試験のベースラインから EASI スコアが 75%低下）を達成した被験者の割合：Week 0：65.1%，Week 16：72.1%，Week 56：66.3%，Week 80：71.2%，Week 104*：80.0%（FAS）

*Week 104 のデータは少数の被験者に基づいている。

安全性の結果

全体として，最初は親試験に組み入れられその後 ECZTEND 試験に移行し継続した中等症から重症 AD を有する日本人成人患者において，トラロキヌマブ + 任意の TCS による長期投与は安全で，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，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までの安全性所見の概要を示す。

有害事象の概要：

- 全体として，ECZTEND 試験に参加した日本人被験者に報告された AE の大半は非重篤，軽度または中等度であり，治験担当医師により IMP と関連なしとみなされ，ほとんどの事象が回復した。

治験実施計画書識別コード：LP0162-1337

- 観察された治療期間に，71 例の被験者（82.6%）に 287 件の AE が報告された（100 PYE あたり 205.1 件）。AE の発現頻度が最も高かった SOC（降順）は，「感染症および寄生虫症」，「皮膚および皮下組織障害」，「胃腸障害」であった。発現頻度が最も高かった PT は，「ウイルス性上気道感染」（25.6%，100 PYE あたり 22.2 件）および「アトピー性皮膚炎」（24.4%，100 PYE あたり 17.2 件）であった。AE の大半は軽度または中等度であった。被験者 25 例（29.1%）に，トラロキヌマブと関連ありと判断された AE が 52 件報告された（100 PYE あたり 37.16 件）。関連のある AE は全て非重篤であった。
- 安全性追跡調査期間に，2 例の被験者（20.0%）に 7 件の AE が報告された（100 PYFU あたり 317.6 件）。AE のほとんどが単一の事象（PT）として報告され，1 件を除いて軽度または中等度であった。安全性追跡調査期間に報告された AE のいずれも，トラロキヌマブと関連ありとは判断されなかった。

死亡，その他の重篤な有害事象，およびその他の臨床的に重要な事象：

死亡例は報告されなかった。

- 観察された治療期間において，7 例の被験者に 7 件の SAE（8.1%，100 PYE あたり 5.00 件）が報告された。これらの SAE のいずれも重度ではなく，いずれもトラロキヌマブと関連ありとは判断されず，6 件が回復した。SAE は全て，単一の事象（PT）として報告された。安全性追跡調査期間に SAE が 1 件報告された。
- トラロキヌマブの完全な中止または試験の中止に至った AE はなかった。
- 観察された治療期間において，5 例の被験者に PT「ヘルペス性状湿疹」の AESI が 5 件報告された（5.8%，100 PYE あたり 3.57 件）。事象は全て非重篤で，軽度または中等度であり，1 件を除き全てがトラロキヌマブと関連なしと判断された。1 件を除いて全て回復した。安全性追跡調査期間に，AESI である PT「ヘルペス性状湿疹」が 1 件報告された。本事象は中等度であり，トラロキヌマブと関連なしと判断され，回復した。
- 投与割り付け後に診断された悪性腫瘍は報告されなかった。
- 観察された治療期間において，6 例の被験者に全身療法を必要とする皮膚感染の AESI が 7 件報告された（7.0%，100 PYE あたり 5.00 件）。これらの事象は全て非重篤で，軽度または中等度であり，1 件を除きトラロキヌマブと関連なしと判断され，1 件を除き回復した。安全性追跡調査期間に，全身療法を必要とする皮膚感染の AESI が被験者 1 例に 4 件報告された。1 件（PT「膿痂疹」）は重度で重篤であったが，トラロキヌマブと関連なしと判断され，データカットオフ時点で軽快していた。他の 3 件は全て軽度であり，トラロキヌマブと関連なしと判断され，回復した。
- 9 例の被験者に，事前に規定された眼障害（結膜炎，角結膜炎，角膜炎）に関連する AESI が 12 件，全て観察された治療期間に報告された（10.5%，100 PYE あたり 8.58 件）。事象は全て軽度であり，いずれも重篤ではなく，1 件を除き全てトラロキヌマブと関連なしと判断された。これらのうち 6 件は回復した。
- 観察された治療期間に，3 例の被験者に「注射部位反応」関連の AE が 4 件報告された（3.5%，100 PYE あたり 2.86 件）。事象は全て軽度かつ非重篤で，トラロキヌマブと関連ありと判断され，全てが回復した。
- 妊娠は報告されなかった。

治験実施計画書識別コード：LP0162-1337

バイタルサイン：

- ベースラインから観察された治療期間の終了時までに，バイタルサインパラメータ（拡張期血圧，収縮期血圧，脈拍，体温）にベースライン（ECZTEND 試験）からの臨床的に重要な変動は認められなかった。

臨床検査値の評価：

- 観察された治療期間中，血液学的および生化学的パラメータの平均値は，正常範囲内の軽微な変動を示し，ベースライン（ECZTEND 試験）から観察治療期間の終了時まで臨床的に重要な変化は認められなかった。

その他の安全性評価：

- データカットオフまでに ADA 検査陽性の被験者はいなかった。
- 心電図関連の所見に，ベースライン（ECZTEND 試験）からの臨床的に重要な変化は認められなかった。

結論

最初は親試験に組み入れられその後 ECZTEND 試験に移行し継続した，中等症から重症 AD を有する日本人成人患者において，トラロキヌマブ Q2W + 任意の TCS による長期投与は：

- 安全かつ忍容性は良好であった。
- 自己投与でも有効性反応が長期的に維持された。

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

1.13.2　安全性の評価

1.13.2.1　有害事象

1.13.2.1.1　日本人での全ての有害事象［Source: Table 9.2］

Table 9.2: AEs by system organ class and preferred term, observed treatment period: safety analysis set (300020)

	Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=86, PYE=139.92)			
System organ class/ Preferred term	N	(%)	E	R
All AEs	71	(82.6)	287	205.1
血液およびリンパ系障害	1	(1.2)	1	0.71
リンパ節炎	1	(1.2)	1	0.71
心臓障害	1	(1.2)	1	0.71
狭心症	1	(1.2)	1	0.71
眼障害	14	(16.3)	23	16.44
アレルギー性結膜炎	5	(5.8)	7	5.00
アトピー性白内障	3	(3.5)	3	2.14
アトピー性角結膜炎	2	(2.3)	2	1.43
白内障	2	(2.3)	2	1.43
眼乾燥	2	(2.3)	2	1.43
眼瞼炎	1	(1.2)	1	0.71
結膜出血	1	(1.2)	1	0.71
眼そう痒症	1	(1.2)	1	0.71
角膜炎	1	(1.2)	1	0.71
水晶体脱臼	1	(1.2)	1	0.71
後嚢部混濁	1	(1.2)	1	0.71
網膜裂孔	1	(1.2)	1	0.71
胃腸障害	19	(22.1)	23	16.44
齲歯	7	(8.1)	7	5.00
便秘	3	(3.5)	4	2.86
下痢	3	(3.5)	3	2.14
腸炎	2	(2.3)	2	1.43
腹痛	1	(1.2)	1	0.71
大腸炎	1	(1.2)	1	0.71
胃食道逆流性疾患	1	(1.2)	1	0.71
歯肉痛	1	(1.2)	1	0.71
過敏性腸症候群	1	(1.2)	1	0.71
歯の障害	1	(1.2)	1	0.71
歯痛	1	(1.2)	1	0.71
一般・全身障害および投与部位の状態	9	(10.5)	12	8.58
発熱	3	(3.5)	4	2.86
注射部位反応	2	(2.3)	3	2.14
胸部不快感	1	(1.2)	1	0.71
胸痛	1	(1.2)	1	0.71
注射部位知覚低下	1	(1.2)	1	0.71
倦怠感	1	(1.2)	1	0.71
仮性嚢胞	1	(1.2)	1	0.71

AEs by system organ class and preferred term, observed treatment period: safety analysis set (300020)

System organ class/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=86, PYE=139.92) N	(%)	E	R
免疫系障害	1	(1.2)	1	0.71
食物アレルギー	1	(1.2)	1	0.71
感染症および寄生虫症	49	(57.0)	114	81.48
ウイルス性上気道感染	22	(25.6)	31	22.16
インフルエンザ	7	(8.1)	7	5.00
毛包炎	6	(7.0)	8	5.72
ヘルペス性状湿疹	5	(5.8)	5	3.57
帯状疱疹	5	(5.8)	6	4.29
気管支炎	4	(4.7)	4	2.86
単純ヘルペス	4	(4.7)	9	6.43
足部白癬	4	(4.7)	5	3.57
麦粒腫	3	(3.5)	3	2.14
膿痂疹	3	(3.5)	3	2.14
歯周炎	3	(3.5)	4	2.86
歯髄炎	3	(3.5)	4	2.86
急性副鼻腔炎	2	(2.3)	2	1.43
蜂巣炎	2	(2.3)	2	1.43
咽頭炎	2	(2.3)	2	1.43
扁桃炎	2	(2.3)	2	1.43
細菌性関節炎	1	(1.2)	1	0.71
慢性副鼻腔炎	1	(1.2)	1	0.71
結膜炎	1	(1.2)	1	0.71
膀胱炎	1	(1.2)	2	1.43
感染性皮膚炎	1	(1.2)	1	0.71
胃腸炎	1	(1.2)	1	0.71
ウイルス性角膜炎	1	(1.2)	1	0.71
喉頭炎	1	(1.2)	1	0.71
口腔ヘルペス	1	(1.2)	1	0.71
外耳炎	1	(1.2)	1	0.71
爪囲炎	1	(1.2)	1	0.71
鼻炎	1	(1.2)	1	0.71
皮膚感染	1	(1.2)	1	0.71
手白癬	1	(1.2)	1	0.71
尿路感染	1	(1.2)	1	0.71
ウイルス感染	1	(1.2)	1	0.71
傷害、中毒および処置合併症	15	(17.4)	15	10.72
挫傷	3	(3.5)	3	2.14
薬剤誤投与	2	(2.3)	2	1.43
動物咬傷	1	(1.2)	1	0.71
期限切れの製品使用	1	(1.2)	1	0.71
熱中症	1	(1.2)	1	0.71
損傷	1	(1.2)	1	0.71
靭帯捻挫	1	(1.2)	1	0.71

AEs by system organ class and preferred term, observed treatment period: safety analysis set (300020)

System organ class/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=86, PYE=139.92) N	(%)	E	R
皮膚擦過傷	1	(1.2)	1	0.71
皮膚創傷	1	(1.2)	1	0.71
熱傷	1	(1.2)	1	0.71
上肢骨折	1	(1.2)	1	0.71
誤薬投与	1	(1.2)	1	0.71
臨床検査	5	(5.8)	5	3.57
肝機能検査異常	3	(3.5)	3	2.14
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.2)	1	0.71
血中ブドウ糖異常	1	(1.2)	1	0.71
代謝および栄養障害	4	(4.7)	4	2.86
食欲減退	1	(1.2)	1	0.71
糖尿病	1	(1.2)	1	0.71
痛風	1	(1.2)	1	0.71
高脂血症	1	(1.2)	1	0.71
筋骨格系および結合組織障害	11	(12.8)	15	10.72
関節痛	6	(7.0)	6	4.29
椎間板突出	3	(3.5)	3	2.14
背部痛	1	(1.2)	1	0.71
滑液包炎	1	(1.2)	1	0.71
足変形	1	(1.2)	1	0.71
椎間板障害	1	(1.2)	1	0.71
関節周囲炎	1	(1.2)	1	0.71
腱鞘炎	1	(1.2)	1	0.71
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）	6	(7.0)	6	4.29
皮膚乳頭腫	5	(5.8)	5	3.57
良性毛包腫瘍	1	(1.2)	1	0.71
神経系障害	3	(3.5)	4	2.86
頭痛	2	(2.3)	2	1.43
手根管症候群	1	(1.2)	1	0.71
浮動性めまい	1	(1.2)	1	0.71
精神障害	4	(4.7)	4	2.86
不安	1	(1.2)	1	0.71
不眠症	1	(1.2)	1	0.71
易刺激性	1	(1.2)	1	0.71
身体症状症	1	(1.2)	1	0.71
腎および尿路障害	1	(1.2)	1	0.71
尿管結石症	1	(1.2)	1	0.71

AEs by system organ class and preferred term, observed treatment period: safety analysis set (300020)

System organ class/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=86, PYE=139.92) N	(%)	E	R
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	(10.5)	14	10.01
上気道の炎症	4	(4.7)	4	2.86
アレルギー性鼻炎	3	(3.5)	3	2.14
喘息	1	(1.2)	2	1.43
気管支反応性亢進	1	(1.2)	1	0.71
咳嗽	1	(1.2)	1	0.71
副鼻腔ポリープ	1	(1.2)	1	0.71
睡眠時無呼吸症候群	1	(1.2)	1	0.71
痰貯留	1	(1.2)	1	0.71
皮膚および皮下組織障害	32	(37.2)	41	29.30
アトピー性皮膚炎	22	(25.6)	25	17.87
ざ瘡	3	(3.5)	3	2.14
皮膚嚢腫	2	(2.3)	2	1.43
皮膚炎	1	(1.2)	1	0.71
薬疹	1	(1.2)	1	0.71
異汗性湿疹	1	(1.2)	1	0.71
湿疹	1	(1.2)	1	0.71
過角化	1	(1.2)	1	0.71
嵌入爪	1	(1.2)	1	0.71
汗疹	1	(1.2)	1	0.71
脂肪織炎	1	(1.2)	1	0.71
紫斑	1	(1.2)	1	0.71
日光皮膚炎	1	(1.2)	1	0.71
蕁麻疹	1	(1.2)	1	0.71
血管障害	3	(3.5)	3	2.14
高血圧	2	(2.3)	2	1.43
充血	1	(1.2)	1	0.71

AEs collected during the exposure time are shown. Preferred term classified according to MedDRA 20.0. AE: Adverse event.
Q2W: every 2 weeks. TCS: Topical corticosteroid(s). n: Number of subjects in analysis set. PYE: Patient years of exposure in ECZTEND. N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. E: Number of adverse events. R: Rate = AEs/100*PYE.

31MAY21:09:10:45 lp0162-1337 t_300020_ae_soc_pt_trt.txt

1.13.2.1.2　日本人での治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Source: Table 9.4］

Table 9.4: Related AEs by system organ class and preferred term, observed treatment period: safety analysis set (300040)

	Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=86, PYE=139.92)			
System organ class/ Preferred term	N	(%)	E	R
All AEs	25	(29.1)	52	37.16
眼障害	1	(1.2)	1	0.71
アレルギー性結膜炎	1	(1.2)	1	0.71
胃腸障害	2	(2.3)	3	2.14
大腸炎	1	(1.2)	1	0.71
便秘	1	(1.2)	1	0.71
過敏性腸症候群	1	(1.2)	1	0.71
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(3.5)	4	2.86
注射部位反応	2	(2.3)	3	2.14
注射部位知覚低下	1	(1.2)	1	0.71
免疫系障害	1	(1.2)	1	0.71
食物アレルギー	1	(1.2)	1	0.71
感染症および寄生虫症	13	(15.1)	22	15.72
帯状疱疹	3	(3.5)	4	2.86
インフルエンザ	2	(2.3)	2	1.43
急性副鼻腔炎	1	(1.2)	1	0.71
気管支炎	1	(1.2)	1	0.71
感染性皮膚炎	1	(1.2)	1	0.71
ヘルペス性状湿疹	1	(1.2)	1	0.71
単純ヘルペス	1	(1.2)	2	1.43
麦粒腫	1	(1.2)	1	0.71
喉頭炎	1	(1.2)	1	0.71
口腔ヘルペス	1	(1.2)	1	0.71
外耳炎	1	(1.2)	1	0.71
咽頭炎	1	(1.2)	1	0.71
鼻炎	1	(1.2)	1	0.71
皮膚感染	1	(1.2)	1	0.71
扁桃炎	1	(1.2)	1	0.71
ウイルス性上気道感染	1	(1.2)	2	1.43
傷害、中毒および処置合併症	1	(1.2)	1	0.71
挫傷	1	(1.2)	1	0.71
臨床検査	2	(2.3)	2	1.43
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.2)	1	0.71
肝機能検査異常	1	(1.2)	1	0.71

Related AEs by system organ class and preferred term, observed treatment period: safety analysis set (300040)

System organ class/ Preferred term	Tralokinumab Q2W + optional TCS (n=86, PYE=139.92) N	(%)	E	R
代謝および栄養障害	1	(1.2)	1	0.71
高脂血症	1	(1.2)	1	0.71
筋骨格系および結合組織障害	2	(2.3)	2	1.43
関節痛	1	(1.2)	1	0.71
椎間板突出	1	(1.2)	1	0.71
神経系障害	1	(1.2)	1	0.71
浮動性めまい	1	(1.2)	1	0.71
精神障害	1	(1.2)	1	0.71
身体症状症	1	(1.2)	1	0.71
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(4.7)	6	4.29
アレルギー性鼻炎	2	(2.3)	2	1.43
喘息	1	(1.2)	2	1.43
気管支反応性亢進	1	(1.2)	1	0.71
上気道の炎症	1	(1.2)	1	0.71
皮膚および皮下組織障害	6	(7.0)	6	4.29
アトピー性皮膚炎	4	(4.7)	4	2.86
ざ瘡	1	(1.2)	1	0.71
紫斑	1	(1.2)	1	0.71
血管障害	1	(1.2)	1	0.71
高血圧	1	(1.2)	1	0.71

AEs collected during the exposure time are shown. Preferred term classified according to MedDRA 20.0. AE: Adverse event.
Q2W: every 2 weeks. TCS: Topical corticosteroid(s). n: Number of subjects in analysis set. PYE: Patient years of exposure in ECZTEND. N: Number of subjects with one or more events. %: Percentage of subjects with one or more events. E: Number of adverse events. R: Rate = AEs/100*PYE.
Related AEs comprise AEs considered possibly related or probably related by the investigator and AEs with missing causality.

31MAY21:09:10:46 lp0162-1337 t_300040_ae_soc_pt_trt_rel.txt

1.13.2.2　死亡および重篤な有害事象

重篤な有害事象［Source: Listing 7.3］

Listing 7.3: Serious adverse events (407030)

Trial/ Site/ Subject/ Parent trial/ Parent Subject	Age/ Sex/ Weight	Period/ Actual treatment	Preferred term/ Reported term	Severity/ Causality	AESI	Action taken#/ Other action taken#	Outcome#	Start date/ Stop date/ Duration of AE (days)	Days since first/ latest IMP*
[redacted]/ [redacted]/ [redacted]/ [redacted]/ [redacted]	49/ Male/ 106	TREATMENT/ TQ2WOTCS	睡眠時無呼吸症候群/ 閉塞性睡眠時無呼吸症候群	Mild/ Not Related	No	Dose Not Changed/ None	Not Recovered/ Not Resolved	20[redacted]/ ONGOING/ .	169/ 1
[redacted]/ [redacted]/ [redacted]/ [redacted]/ [redacted]	25/ Male/ 66	TREATMENT/ TQ2WOTCS	挫傷/ 頭部打撲	Moderate/ Not Related	No	Dose Not Changed/ Concomitant Medication, Concurrent Procedure	Recovered/ Resolved	20[redacted]/ 20[redacted]/ 8	445/ 11
[redacted]/ [redacted]/ [redacted]/ [redacted]/ [redacted]	46/ Male/ 64	FOLLOW-UP/ TQ2WOTCS	膿痂疹/ 膿痂疹	Severe/ Not Related	Yes	Not Applicable/ Concomitant Medication	Recovering /Resolving	20[redacted]/ ONGOING/ .	320/ 96
[redacted]/ [redacted]/ [redacted]/ [redacted]/ [redacted]	25/ Female/ 42	TREATMENT/ TQ2WOTCS	易刺激性/ 易刺激性の悪化	Mild/ Not Related	No	Dose Not Changed/ None	Recovered/ Resolved	20[redacted]/ 20[redacted]/ 15	2/ 2

Serious adverse events (407030)

Trial/ Site/ Subject/ Parent trial/ Parent Subject	Age/ Sex/ Weight	Period/ Actual treatment	Preferred term/ Reported term	Severity/ Causality	AESI	Action taken#/ Other action taken#	Outcome#	Start date/ Stop date/ Duration of AE (days)	Days since first/ latest IMP*
[redacted]/ [redacted]/ [redacted]/ [redacted]/ [redacted]	41/ Female/ 61	TREATMENT/ TQ2WOTCS	アトピー性白内障/ アトピー性白内障の悪化（右）	Moderate/ Not Related	No	Dose Not Changed/ Concomitant Medication	Recovered/ Resolved	20[redacted]/ 20[redacted]/ 109	54/ 11
[redacted]/ [redacted]/ [redacted]/ [redacted]/ [redacted]	47/ Male/ 56	TREATMENT/ TQ2WOTCS	細菌性関節炎/ 右股関節の化膿性股関節炎	Moderate/ Not Related	No	Drug Interrupted/ Concomitant Medication, Concurrent Procedure	Recovered/ Resolved	20[redacted]/ 20[redacted]/ 49	178/ 10
[redacted]/ [redacted]/ [redacted]/ [redacted]/ [redacted]	30/ Female/ 57	TREATMENT/ TQ2WOTCS	アトピー性皮膚炎/ アトピー性皮膚炎の増悪	Moderate/ Not Related	No	Dose Not Changed/ Concomitant Medication	Recovered/ Resolved	20[redacted]/ 20[redacted]/ 21	122/ 7
[redacted]/ [redacted]/ [redacted]/ [redacted]/ [redacted]	61/ Female/ 57	TREATMENT/ TQ2WOTCS	白内障/ 老人性白内障（両眼）	Moderate/ Not Related	No	Dose Not Changed/ Concurrent Procedure	Recovered/ Resolved	20[redacted]/ 20[redacted]/ 102	308/ 0

Serious adverse events (407030)

Trial/ Site/ Subject/ Parent trial/ Parent Subject	Age/ Sex/ Weight	Period/ Actual treatment	Preferred term/ Reported term	Severity/ Causality	AESI	Action taken#/ Other action taken#	Outcome#	Start date/ Stop date/ Duration of AE (days)	Days since first/ latest IMP*

Treatment: TQ2WOTCS = Tralokinumab 300mg Q2W + Optional TCS. Q2W: every 2 weeks. TCS: Topical corticosteroid(s). Age in years in ECZTEND. Weight in kg in ECZTEND. IMP: investigational medicinal product. Causality is the relationship to tralokinumab as judged by the investigator. AE: Adverse event. AESI: AE of special interest.
Preferred term classified according to MedDRA 20.0.
Not applicable - if the subject is not receiving IMP and experience an AE OR subject is receiving IMP and the previous question 'Was the AE related to IMP?' is answered NO, however the dosing is not affected, the answer should be Not applicable.
*) in ECZTEND.
#) AEs with onset before the data cut-off date ([redacted]-20[redacted]) are included in the table. 'Outcome', 'Action taken' and 'Other action taken' are as-is at the time of raw data collection on 19-Mar-2021 and may have been entered or updated between the 2 dates.

31MAY21:09:15:54 lp0162-1337 l_407030_sae.txt

1.13.2.3　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，［M5.3.5.2 LP0162-1337 /J-ECZTEND 中間 CTR 14 項 Narratives］に示す。

1.13.2.3.1　日本人での重篤な有害事象症例

[被検者：[redacted]]
被験者番号[redacted]；睡眠時無呼吸症候群（報告用語：閉塞性睡眠時無呼吸症候群），軽度
投与群：非盲検

治験からの報告：識別番号[redacted]の被験者は LP0162-1337 試験に組み入れられた。治験の説明：先行するトラロキヌマブ試験に参加したアトピー性皮膚炎患者を対象に，トラロキヌマブの安全性および有効性を評価する非盲検，単群，多施設共同，長期延長投与試験。LP0162-1337 試験への組み入れ前，被験者は 20[redacted] 年 11 月 2 日から 52 週間（治療期間），LP0162-1325 試験において被験者番号[redacted]としてトラロキヌマブ Q2W の投与を受けた。

本症例は，アトピー性皮膚炎と診断された 50 歳男性である。LP0162-1325 試験における投与は，同＊年 11 月 2 日に IMP 600 mg の負荷用量を盲検下で 1 回皮下投与し，その後 同＊年 11 月 16 日～翌＊年 2 月 8 日まで IMP 300 mg を盲検下，週 2 回 2 週間隔で皮下投与した。クリニカルレスポンスが達成されなかったため，翌*年2 月22 日～翌々*年2 月6 日まで非盲検トラロキヌマブ 300 mg の週 2 回皮下投与に移行した。翌々＊年 2 月 6 日に LP0162-1337 試験に組み入れられ，翌々＊年 2 月 20 に非盲検でトラロキヌマブ 600 mg の負荷用量の皮下投与を 1 回受け，その後，翌々*年3 月6 日から非盲検でトラロキヌマブ300 mg を週 2 回2 週間隔で皮下投与された。

報告によると，翌々＊年 8 月 8 日に閉塞性睡眠時無呼吸症候群が発現し，翌々＊年 9 月 3 日（LP0162-1337 試験での IMP の初回投与から 170 日後）に睡眠ポリグラフ検査を受けるため入院した。被験者の家族が，被験者の呼吸が睡眠中に中断していることに気づき，翌々*年8 月7 日に被験者が精神科医に呼吸器科への紹介状を依頼した。翌々*年8 月8 日に被験者は呼吸器クリニックを受診し，呼吸器専門医が翌々*年9 月3 日に終夜睡眠ポリグラフ検査を予定した。翌々*年9 月 4 日に被験者は退院した。

睡眠ポリグラフ検査の結果：「最初の晩に良好な検査結果は得られなかった。睡眠ポリグラフ検査では中等度であった。現在，持続的気道陽圧法（CPAP）は適用されていない。側臥位で寝ることおよび体重を減らすことを指導した。睡眠中の 95%でいびきが生じている。そのため，耳鼻科での鼻閉と鼻ポリープの治療が必要である。被験者は，日中強い眠気があるが，概日リズム障害の影響も認められる」。

報告された事象に対する治療は報告されなかった。

IMP の投与は，治験実施計画書に従って継続された。

本事象は慢性の症候群のため，転帰は「未回復／未消失」と報告された。

関連する病歴には，慢性副鼻腔炎（左）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～），副鼻腔ポリープ（左）（20[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日），統合失調症（19[redacted] 年から投与継続），遠視性乱視（20[redacted] 年から投与継

続），アトピー性白内障，アトピー性皮膚炎の悪化，高尿酸血症（20[redacted] 年から投与継続），感冒があった。BMI は 37.6 であった。

併用薬は，統合失調症に対するアリピプラゾール，クロルプロマジン塩酸塩，ビペリデン塩酸塩，アメジニウムメチル硫酸塩，ブロマゼパム；アトピー性皮膚炎に対するフルオシノロンアセトニド，タクロリムス，アルクロメタゾンプロピオン酸エステル，オロパタジン塩酸塩，レボセチリジン二塩酸塩，白色ワセリン，ヘパリン類似物質；高尿酸血症に対するフェブキソスタッリ；慢性副鼻腔炎（左）に対するカルボシステイン，クラリスロマイシン，フルチカゾンフランヌルボン酸エステルなどであった。

以下の検査が実施された：終夜睡眠ポリグラフ検査（翌々＊年 9 月 3 日）

治験担当医師は，IMP の非盲検投与は本事象と因果関係はないと判断したが，試験関連以外の「過体重」が原因ではないかと疑った。

治験担当医師が評価した因果関係：関連なし

治験依頼者が評価した因果関係：関連なし

[被検者：[redacted]]

被験者番号[redacted]，挫傷（報告用語：頭部打撲），中等度

投与群：トラロキヌマブ非盲検治療

治験からの報告：識別番号[redacted] の被験者は LP0162-1337 試験に組み入れられた。治験の説明：先行するトラロキヌマブ試験に参加したアトピー性皮膚炎患者を対象に，トラロキヌマブの安全性および有効性を評価する非盲検，単群，多施設共同，長期延長投与試験。

本症例は，アトピー性皮膚炎と診断された 27 歳男性被験者である。20[redacted] 年 12 月 22 日に非盲検でトラロキヌマブ600 mg（負荷投与）1 回による治療が開始され，その後翌*年1 月5 日から 2 週間隔で 300 mg が投与され，現在継続中である。

LP0162-1337 試験への組み入れ前，被験者は親試験 LP0162-1325 試験において被験者番号[redacted] として 前*年10 月31 日～同*年2 月6 日までトラロキヌマブQ2W 投与が実施され，その後同＊年 2 月 20 日～同*年10 月 17 日までトラロキヌマブを非盲検で投与された。

報告によると，翌々*年3 月11 日（現在の試験でのIMP の投与開始から446 日後および非盲検トラロキヌマブの初回投与から 2 年1 ヵ月後）に頭部を打撲した。翌々*年3 月11 日に被験者は仕事中に凍った道路で転倒し，頭部を打った。転倒前に浮動性めまいまたは同様の症状はなかった。被験者は入院し，頭部の打撲と診断され，縫合が行われた。その他の治療はセレコキシブ錠およびレバミピド錠 1 日 1 回などであった。

翌々*年3 月12 日に問題がみられないことが確認された後，退院した。退院時の医師は，被験者に疼痛がなく，自分の氏名，住所，電話番号を覚えていることを確認した。また，本事象後に意識消失のような振とう，健忘，錯乱または悪心の症状が発現しなかったことも確認された。

翌々＊年 3 月 18 日に抜糸が行われた。

IMP の投与は治験実施計画書に従って継続される予定であった。

翌々＊年 3 月 18 日に本事象の転帰は「回復」と報告された。

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

関連する病歴にはアトピー性皮膚炎の増悪があった。

併用薬は，アトピー性皮膚炎に対するヘパリン類似物質クリーム（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から投与継続），プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から投与継続），クロルキナルドール＋ヒドロコルチゾン酪酸エステル（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から投与継続），レボセチリジン塩酸塩錠（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から投与継続）などであった。

臨床検査の報告はなかった。

治験担当医師は，非盲検のトラロキヌマブと本事象との因果関係の疑いはないと判断した。

治験担当医師が評価した因果関係：関連なし

治験依頼者が評価した因果関係：関連なし

[被検者：[redacted]]

被験者番号[redacted]，膿痂疹（報告用語：膿痂疹），重度

投与群：トラロキヌマブ非盲検治療

治験からの報告：識別番号[redacted]の被験者はLP0162-1337試験に組み入れられた。治験の説明：先行するトラロキヌマブ試験に参加したアトピー性皮膚炎患者を対象に，トラロキヌマブの安全性および有効性を評価する非盲検，単群，多施設共同，長期延長投与試験。

本症例は，20歳でアトピー性皮膚炎と診断された48歳男性である。20[redacted]年1月19日～同*年4月27日までトラロキヌマブ300 mgの2週間隔の皮下投与が実施され，その後同*年5月11日～翌＊年4月26日（LP0162-1325試験）および翌＊年5月10日～翌＊年12月20日（LP0162-1337試験）まで投与された。LP0162-1337試験への組み入れ前，被験者はLP0162-1325試験において被験者番号[redacted]としてIMP（トラロキヌマブまたはプラセボ）を投与された。

共被疑薬は，アトピー性皮膚炎の増悪に対して翌々*年3月14日～翌々*年3月27日まで1日1回経口投与されたシクロスポリン150 mgなどであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にLP0162-1337試験への参加同意を取得した。

報告によると，翌々*年3月25日（IMPの初回投与から797日後および非盲検でのトラロキマヌブの最終投与から96日後）に膿痂疹が発現した。

翌*年12月 31日に，翌＊年11月29日から続くアトピー性皮膚炎の悪化によりIMPの投与が中断され（IMPの最終投与は翌*年12月20日），翌々*年1月10日に被験者はアトピー性皮膚炎の悪化により試験を早期に中止した（早期終了）。

翌＊年12月 31日に非重篤な膿痂疹（軽度）および蜂巣炎（「フレグモーネ」）（軽度）が発現し，翌々*年1月17日に両事象とも消失した。翌々*年2月7日に新たに非重篤で軽度の膿痂疹，丹毒および毛包炎が報告された。被験者は翌々*年3月6日（丹毒および毛包炎）および翌々＊年3月13日（膿痂疹）にこれらの事象から回復した。

翌々*年3月25日に膿痂疹の症状の悪化を治療するために入院した。この膿痂疹は痂皮性であり，患部は顔面および頭部周辺であった。翌々*年3月25日の顔面および手の皮膚スワブ検査によるA群レンサ球菌および黄色ブドウ球菌の陽性結果は，膿痂疹のSAEと関連があると判断された。アトピー性皮膚炎（非重篤）に伴う発熱，顔面の浸出物，びらんの悪化，膿の発現，およびカポジ水痘様発疹（非重篤な事象）が認められた。翌々*年3月25日のツァンク試験検査陽性

は，カポジ水痘様発疹と関連があると判断された。蜂巣炎は疑われなかった。治療は，抗生物質（セファゾリン）およびアシクロビルの点滴静注などであった。

翌々*年 3 月 28 日にシクロスポリンが中止された。

翌々*年4 月1 日：臨床検査結果および観察に基づき，症状は改善した。セファゾリンが経口薬に切り替えられた。アシクロビルは中止され，被験者は退院した。

菌耐性についての情報は得られていない。

安全性追跡調査期間の 翌々*年4 月10 日に症状が安定し，その時点で安全性の懸念はみられなかった。

転帰は「軽快」と報告されている。

関連する病歴には，アレルギー性鼻炎，白癬，蜂巣炎，アレルギー性結膜炎，帯状疱疹，混合乱視，頸部神経根障害があった。膿痂疹が原因の入院歴はなかった。

併用薬は，アトピー性皮膚炎に対するオロパタジン塩酸塩 10 mg（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～），不安に対するタンドスピロンクエン酸塩 20 mg（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～），アトピー性皮膚炎に対するムコ多糖体多硫酸エステル（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～），頸部神経根障害に対するメコバラミン 1500 mg（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～），アトピー性皮膚炎に対するプレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～），アトピー性皮膚炎に対するベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日および 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），アトピー性皮膚炎に対するジフルプレドナート（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），アトピー性皮膚炎に対するワセリン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），蜂巣炎および膿痂疹に対するフンジン酸ナトリウム（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），蜂巣炎に対するスルファメトキサゾール（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），アトピー性皮膚炎に対するセファゾリンナトリウム 2 g（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），プレドニゾロン 10 mg（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および 5 mg（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），アトピー性皮膚炎に対するタクロリムス水和物（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～），滑液包炎に対するアモキシシリン 750 mg およびクラブラン酸（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）などであった。／併用薬の報告はなかった。

以下の臨床検査結果が記録された：

ツァンク試験（翌々*年 3 月 25 日）：陽性

皮膚スワブ検査 - 顔面（翌々＊年 3 月 25 日）- レンサ球菌（A 群）

皮膚スワブ検査 - 手（翌々*年3 月25 日）- レンサ球菌（A 群），黄色ブドウ球菌，嫌気性菌

治験担当医師は，本試験と本事象との因果関係の疑いはないと判断したが，アトピー性皮膚の急性増悪，膿痂疹の増悪および共被疑薬であるシクロスポリンに関連することを疑った。

治験担当医師が評価した因果関係：関連なし

治験依頼者が評価した因果関係：関連なし

[被検者：[redacted]]

被験者番号[redacted]；易刺激性（報告用語：易刺激性の悪化），軽度

投与群：トラロキヌマブ非盲検治療

治験からの報告：識別番号[redacted]の被験者はLP0162-1337試験に組み入れられた。治験の説明：先行するトラロキヌマブ試験に参加したアトピー性皮膚炎患者を対象に，トラロキヌマブの安全性および有効性を評価する非盲検，単群，多施設共同，長期延長投与試験。

本症例は，アトピー性皮膚炎と診断された25歳の女性である。被験者は，本試験において20[redacted]年3月18日にトラロキヌマブ600 mgの投与を1回受け，同＊年4月1日から2週間隔で300 mgを投与された。本事象により投与は中止されなかった。

本試験に先立ち，親試験のLP0162-1325試験において被験者番号[redacted]として以下の投与を受けた：

- 前々*年11月28日にトラロキヌマブ600 mg 1回（初回負荷投与）
- 前々*年12月12日～前＊年3月6日までトラロキヌマブ300 mgを2週間隔
- 前＊年3月20日～同＊年3月4日まで非盲検でトラロキヌマブ300 mgを2週間隔

同＊年1月29日に親試験（LP0162-1325試験）に参加中に，易刺激性（易刺激性の悪化と報告された）が発現した。同＊年3月20日（LP0162-1325試験での非盲検トラロキヌマブの初回投与から366日後）に被験者は本事象のため入院した。

治験担当医師は，「家族からのストレス」が本事象に関連する原因ではないかと疑った。

同＊年3月18日に被験者は仕事関連のストレスを避けるために自宅での治療を希望した。医師は，自宅で投与するよう指示した。来院時，当患者の精神状態は普段と同様であったため，被験者の易刺激性は悪化していないと判断された。

同＊年3月20日に仕事上のストレスと家族からのストレスを避けるために被験者は入院を希望した。医師は，被験者の精神状態から「易刺激性」が悪化したと判断し，「易刺激性の悪化」が医療機関で安静にすることにより回復すると考え，入院を指示した。

アトピー性皮膚炎の長期治療によるストレスは，易刺激性の悪化の一因であった。被験者は，易刺激性の悪化により入院したが，報告時点でアトピー性皮膚炎は悪化していなかった。同＊年4月3日に医師は，被験者の「易刺激性の悪化」は安静により回復したと判断した。

被験者は同＊年3月20日に入院し，同＊年4月3日に退院した。

本事象による治療の中止はなかった。

同＊年4月3日に本事象の転帰は「回復」と報告された。

関連する病歴（現在継続中のものも含める）には，喘息，食物アレルギー，枯草熱，過敏性腸症候群，右外陰部の軟性線維腫，寝汗，左前腕部の疼痛，易刺激性があり，全て継続中である。

併用薬は，アトピー性皮膚炎に対するオロパタジン塩酸塩5 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から1日3回），アトピー性皮膚炎に対するムコ多糖体多硫酸エステル（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～），易刺激性に対するロフラゼプ酸エチル0.5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）および1 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），アトピー性皮膚炎の増悪に対するプレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）などであった。

臨床検査の報告はなかった。

治験担当医師は，IMPは本事象と因果関係がなく，むしろ易刺激性は家族からのストレスにより増悪したのではないかと疑った。

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

治験担当医師が評価した因果関係：関連なし
治験依頼者が評価した因果関係：関連なし

[被検者：[redacted]]
被験者番号[redacted]：アトピー性白内障［報告用語：アトピー性白内障の悪化（右）］，中等度
投与群：トラロキヌマブ非盲検治療
治験からの報告：識別番号[redacted]の被験者はLP0162-1337に組み入れられた。
治験の説明：先行するトラロキヌマブ試験に参加したアトピー性皮膚炎患者を対象に，トラロキヌマブの安全性および有効性を評価する非盲検，単群，多施設共同，長期延長投与試験。
この重篤な症例は，アトピー性皮膚炎と診断された41歳女性である。LP0162-1337試験への組み入れ前，被験者は被験者番号[redacted]としてLP0162-1325試験に組み入れられており，20[redacted]年11月9日にトラロキヌマブ600 mgの皮下注射を受け，同*年11月20日～翌*年2月14日までトラロキヌマブ300 mgを2週間隔で皮下注射，翌＊年3月1日～翌＊年11月8日までトラロキヌマブ300 mgをQ4Wで皮下注射を受けた。延長試験のLP0162-1337試験において，アトピー性皮膚炎に対し，翌＊年11月28日に1回トラロキヌマブ600 mgを非盲検で皮下注射し，翌＊年12月13日から2週間隔でトラロキヌマブ300 mgを非盲検で皮下注射し，現在も継続中である。
翌＊年11月半ば，視力の低下に気づき，近所の眼科を受診し，アトピー性白内障（右）と診断された。翌＊年11月28日にLP0162-1337試験において無作為化された。
翌々*年1月（LP0162-1337試験でのトラロキヌマブ初回投与から約1～2ヵ月後），アトピー性白内障（右）の悪化が発現し，翌々*年1月21日（被験者からの過去の聞き取りに基づき考えられる日付），近視の眼科学的検査によりアトピー性白内障（右）と診断された。
翌々*年3月20日に被験者はアトピー性白内障手術を目的に治験実施施設の眼科に紹介され，翌々＊年4月15日に別の医療機関で手術を受ける予定となった。
翌々*年4月15日に被験者はアトピー性白内障の手術のため，別の医療機関に入院した。実施された手術手順は，（右）PEA（超音波水晶体乳化吸収術）+ IOL（眼内レンズ挿入術）として特定された。
術後の炎症を抑えるために，リンデロン（ベタメタゾン）点眼液（1回1滴を1日4回）およびブロナック点眼液（ブロムファナクナトリウム水和物）0.1%（1回1滴を1日2回）が開始された。
翌々＊年4月16日に被験者は手術を受けた医療機関から退院した。
翌々*年4月24日に治験実施施設の眼科医の診察を受け，眼圧が上昇していたため，リンデロン（ベタメタゾン）点眼液の投与を中止し，アゾルガ配合懸濁性点眼液（ブリンゾラミド／チモロール）（1回1滴を1日2回）の投与を開始するように指示された。
翌々＊年5月9日に治験実施施設の眼科医を追跡調査来院で受診し，眼圧が低下し，術後の経過に問題がないことが確認された。
翌々＊年5月9日に被験者は本事象から回復したとみなされた。
本事象による非盲検トラロキヌマブ投与の変更はなかった。

病歴にはアトピー性白内障（右）（20[redacted]年[redacted]月から投与継続）があった。

その他の病歴には，虫垂炎，痔核，子宮類線維症，枯草熱，蓄膿，逆流性食道炎，手根管症候群，アレルギー性鼻炎，アレルギー性結膜炎，食物アレルギー（果物およびオクラ）およびアトピー性皮膚炎の悪化（5歳で初めてアトピー性皮膚炎が発現した）があった。

被験者に過去に眼の外傷はなく，白内障の家族歴，喫煙歴もなかった。月に数回飲酒をする。

併用薬は，アトピー性皮膚炎に対するオロパタジン塩酸塩（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から投与継続），アトピー性皮膚炎に対するムコ多糖体多硫酸エステル（ローション）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から投与継続），アトピー性皮膚炎に対するムコ多糖体多硫酸エステル（軟膏）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から投与継続），アトピー性皮膚炎に対するムコ多糖体多硫酸エステル（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から投与継続），アトピー性皮膚炎の悪化に対するタクロリムス（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から投与継続），アトピー性皮膚炎の悪化に対するプレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から投与継続），アトピー性皮膚炎の悪化に対するプレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から投与継続），手根管症候群の悪化に対するロキソプロフェンナトリウム二水和物（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から投与継続），アレルギー性結膜炎の悪化に対するエピナスチン塩酸塩（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から投与継続），アトピー性白内障手術後の感染予防のためのモキシフロキサシン塩酸塩（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から投与継続）などであった。前治療薬は，全身性ステロイド薬およびステロイド外用剤（クラス分類：very high）などであった。

検査または臨床検査の報告はなかった。

治験担当医師によると，本事象はアトピー性皮膚炎およびアレルギー性結膜炎が原因で眼をこすったことによるものであった。

治験担当医師が評価した因果関係：関連なし

治験依頼者が評価した因果関係：関連なし

[被検者：[redacted]]

被験者番号[redacted]，細菌性関節炎（報告用語：右股関節の化膿性股関節炎），中等度

投与群：非盲検

治験からの報告：識別番号[redacted]の被験者はLP0162-1337試験に組み入れられた。治験の説明：先行するトラロキヌマブの試験に参加したアトピー性皮膚炎患者を対象に，トラロキヌマブの安全性および有効性を評価する非盲検，単群，多施設共同，長期延長試験。本試験への組み入れ前，被験者は，親試験のLP0162-1325試験に被験識別番号[redacted]で登録し，20[redacted]年1月9日からトラロキヌマブQ2Wの投与を受けた。

本症例は，アトピー性皮膚炎と診断された48歳の男性患者である。翌＊年1月8日にトラロキヌマブ600 mgの負荷投与を非盲検で投与され，その後 翌＊年1月25日～翌＊年7月7日まで2週間隔でトラロキヌマブ300 mgの維持投与を受けた。

トラロキヌマブの投与は本事象により中止された。SAEの治療のために抗生物質（セファゾリクナトリウム）が非経口で投与され，これが本治験の治験実施計画書に規定されたIMPの中止理由に該当する。

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

翌＊年 7 月 5 日（LP0162-1337 試験での非盲検でのトラロキヌマブ初回投与から 179 日後）に右股関節の化膿性股関節炎が発現した。

翌＊年 7 月 5 日に股関節痛を訴えた。

翌*年7 月6 日に疼痛が持続し，ロキソプロフェンを投与した。翌*年7 月 7 日に治験実施施設に来院した。右股関節の化膿性股関節炎が疑われ，入院となった。入院中，セファゾリンナトリウムの投与が開始された。

翌＊年 7 月 7 日の MRI 画像検査で右股関節に関節液が確認され，関節穿刺によりドレナージが実施された。排出された液体は培養に回された。培養検査結果は陰性であったが，最終診断は臨床所見に基づき化膿性股関節炎のままとされた。関節液の尿酸塩結晶（尿酸一ナトリウム結晶）の検査は実施されなかった。

非盲検のトラロキヌマブは当初一時的に中止される予定であったが，抗生物質（セファゾリンナトリウム）が非経口投与され，これが本試験の治験実施計画書に規定されている IMP の中止理由に該当するため，最終的に完全に中止された。

翌＊年 7 月 16 日にセファゾリンナトリウムによる治療は終了した。

翌＊年 7 月 17 日にミノマイシンの投与，翌＊年 7 月 8 日にレバミピド 100 mg の投与が開始された。翌＊年 7 月 19 日に症状が改善したため，被験者は退院した。ミノサイクリン塩酸塩およびレバミピドの投与は継続された。

翌＊年 8 月 22 日に本事象の転帰は「回復」と報告された。

病歴には，食物アレルギー，枯草熱，アレルギー性結膜炎，アトピー性角結膜炎，高血圧，高尿酸血症，肝機能障害，狭心症，不眠症，脂質異常症，貧血，アトピー性皮膚炎の悪化，肝機能障害の悪化（親試験 1325 試験において被験者番号[redacted] の SAE として報告された），右足の蜂巣炎（20[redacted] 年[redacted] 月）があった。

治験担当医師は，当被験者の病歴に化膿性股関節炎がないこと，被験者に既存の関節障害がないことを確認した。さらに，被験者にこれまでに股関節への外傷はなく，最近，感染症に罹患したことも手術受けたこともなく，人工股関節でもなかった。

併用薬は，ヘパリン類似物質ローション 0.3%（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から投与継続），ヘパリン類似物質油性クリーム 0.3%（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から投与継続），フルドキシコルチド（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から投与継続），クロベタゾールプロピオン酸エステル 0.05%（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），タクロリムス水和物 0.1%（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），オロパタジン塩酸塩 5 mg（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から投与継続），フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から投与継続），ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル 0.05%（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），テルミサルタン 40 mg［20[redacted] 年[redacted] 月（日は不明）から投与継続］，ビダラビン 3%（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から投与継続），ビソプロロールフマル酸塩 2.5 mg［20[redacted] 年[redacted] 月（日は不明）から投与継続］，ベニジピン塩酸塩（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から投与継続），フェブキソスタット［20[redacted] 年[redacted] 月（日は不明）から投与継続］，ゾルピデム 5 mg（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から投与継続），ベタメタゾン吉草酸エステルクリーム 0.12%（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），タクロリムス水和物 0.1%（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から投与継続），モメタゾンフランカルボン酸エステル軟膏（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から投与継続），モメタゾンフランカルボン酸エステルロー

ション（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から投与継続），プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステルローション（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），テルミサルタン 40 mg（20[redacted] 年[redacted] 月から投与継続），リドメックスコーワ軟膏（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から投与継続）などであった。

以下の検査が実施された：

培養増殖は陰性であった。

CRP（基準範囲：0.00～0.30 mg/dl）：13.63（翌＊年 7 月 7 日），10.30（翌＊年 7 月 8 日），1.75（翌*年7 月10 日），0.34（翌*年7 月12 日），0.07（翌*年7 月16 日），0.05（翌*年7 月 19 日）

治験担当医師は，トラロキヌマブと本事象との因果関係の疑いはないと判断し，試験関連以外の原因（特発性の化膿性股関節炎）を疑った。

本症例は，LP0162-1325 試験の[redacted]（同一患者）とリンクしている。

治験担当医師が評価した因果関係：関連なし

治験依頼者が評価した因果関係：関連なし

[被検者：[redacted]]

被験者番号[redacted]，アトピー性皮膚炎（報告用語：アトピー性皮膚炎の増悪），中等度

投与群：非盲検

治験からの報告：識別番号[redacted] の被験者は LP0162-1337 試験に組み入れられた。治験の説明：先行するトラロキヌマブ試験に参加したアトピー性皮膚炎患者を対象に，トラロキヌマブの安全性および有効性を評価する非盲検，単群，多施設共同，長期延長試験。

LP0162-1337 試験への組み入れ前，被験者は被験者番号[redacted] として LP0162-1325 試験に参加し，20[redacted] 年12 月 11 日にトラロキヌマブ600 mg を1 回皮下投与され，同*年12 月25 日～ 翌*年3 月 22 日および翌*年4 月5 日～翌々*年3 月18 日までトラロキヌマブ300 mg を2 週間隔で皮下投与された。

本症例はアトピー性皮膚炎と診断された30 歳女性である。翌々*年4 月1 日にトラロキヌマブ600 mg を1 回皮下投与され，翌々*年4 月15 日から 2 週間隔でトラロキヌマブ300 mg の皮下投与が行われ，現在も継続中である。

翌々*年8 月1 日（LP0162-1337 試験でのIMP 初回投与から123 日後）に，アトピー性皮膚炎の増悪が発現した。

報告によると，翌々＊年 8 月 1 日にそう痒感の増悪，そう破および浸出が発現した。

翌々*年8 月5 日にアトピー性皮膚炎の急性増悪および診断により外来を受診した。ヒドロコルチゾン酪酸エステルおよびジフロラゾン酢酸エステルによる治療が開始された。

翌々＊年 8 月 6 日に被験者は入院した。

翌々*年8 月7 日にベタメタゾン酪酸エステルローションおよびルパタジンフマル酸塩が開始された。

翌々＊年 8 月 13 日にベタメタゾン酪酸エステル軟膏が開始された。

トラロキヌマブによる投与は中止されなかった。

翌々＊年 8 月 6 日に入院し，皮疹が改善したため，翌々＊年 8 月 21 日に退院した。

翌々＊年 8 月 21 日に本事象の転帰は「回復／消失」と報告された。

病歴には，喘息，脱毛症，食物アレルギー，枯草熱，不眠症，皮膚潰瘍，アトピー性皮膚炎の増悪，心身症，毛包炎，浮腫があり，全ての症状が持続している。

併用薬は，アトピー性皮膚炎に対するヘパリン類似物質（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～），アトピー性皮膚炎に対するベタメタゾン吉草酸エステル（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～），アトピー性皮膚炎に対するフェキソフェナジン塩酸塩（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～），不眠症に対するゾルピデム（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～），心身症に対するセルトラリン塩酸塩（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～），浮腫に対するセフカペンピボキシル塩酸塩（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～），枯草熱に対するエピナスチン塩酸塩（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～），避妊に対するエチニルエストラジオール・＋レボノルゲストレル配合錠（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～），心身症に対するアリピプラゾール 3 mg 1 日 1 回（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～），喘息に対するホルモテロールフマル酸吸入剤 1 日 1 吸入パフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）などであった。

臨床検査の報告はなかった。

治験担当医師は，トラロキヌマブと本事象との因果関係の疑いはないと判断したが，試験関連以外の原因であるそう破により引き起こされた自家感作性皮膚炎とのが因果関係があるのではないかと疑った。

治験担当医師が評価した因果関係：関連なし

治験依頼者が評価した因果関係：関連なし

[被検者：[redacted]]

被験者番号[redacted]，白内障［報告用語：老人性白内障（両眼）］，中等度

投与群：非盲検

治験からの報告：識別番号[redacted]の被験者は LP0162-1337 試験に組み入れられた。治験の説明：先行するトラロキヌマブ試験に参加したアトピー性皮膚炎患者を対象に，トラロキヌマブの安全性および有効性を評価する非盲検，単群，多施設共同，長期延長投与試験。

被験者は，過去に LP0162-1325 試験に被験者番号[redacted]として登録されており，20[redacted]年 12 月 20 日～翌*年4 月4 日にトラロキヌマブQ2W，翌*年 4 月11 日～翌*年7 月4 日までトラロキヌマブ Q4W を投与され，その後 翌＊年 7 月 18 日～翌＊年 12 月 5 日まで非盲検でトラロキヌマブを投与された。

LP0162-1337 試験におけるトラロキヌマブの非盲検投与は，翌＊年 12 月 19 日に 600 mg 1 回により開始され，その後 翌々＊年 1 月 4 日から 300 mg を 2 週間隔で投与された。

本症例は，アトピー性皮膚炎と診断された 62 歳女性である。

報告によると，翌々*年 10 月 23 日（本試験でのトラロキヌマブ初回投与から 309 日後および LP0162-1325 試験での非盲検トラロキヌマブ初回投与から 462 日後）に被験者は老人性白内障と診断された。

翌々*年10 月 23 日に被験者は両眼の視力を主訴として眼科を受診した。被験者は症状の発現日を思い出すことができなかった。両眼の白内障と診断され，手術のために眼科に紹介された。

翌々*年11月25日に初めて眼科を受診した。翌々*年12月4日に再度受診し，明明後*年1月28日に右眼，明明後* 年 1 月 30 日に左眼の白内障手術を実施することが決定した。

明明後* 年 1 月 27 日に被験者は予定された白内障手術のために入院した。

術前の治療として，両眼にネパフェナクが投与された。

明明後* 年 1 月 28 日に右眼の白内障の手術「水晶体再建術」が行われた。

明明後*年1月29日に右眼にベタメタゾンリン酸エステルナトリウム，モキシフロキサシン塩酸塩およびネパフェナクの投与が開始された。

明明後* 年 1 月 30 日に左眼の白内障の手術「水晶体再建術」が行われた。

明明後*年1月31日に左眼にベタメタゾンリン酸エステルナトリウム，モキシフロキサシン塩酸塩およびネパフェナクの投与が開始された。術後の高眼圧症を予防するためにアセタゾラミドが投与された。

眼内レンズ脱臼（左眼）が発現し，疼痛に対してアセトアミノフェンが投与された。その日の間に左眼の眼内レンズが摘出された（これによる入院の延長はなかった）。

明明後* 年 2 月 1 日に症状が安定したため，退院した。

IMP の投与は治験実施計画書に従って継続された。

明明後* 年 2 月 1 日に本事象の転帰は「回復」と報告された。

関連する病歴には枯草熱および通年性アレルギー性鼻炎があった。

併用薬は，アトピー性皮膚炎に対する白色ワセリン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から投与継続），枯草熱に対するプソイドエフェドリン＋エピナスチン塩酸塩（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から投与継続），通年性アレルギー性鼻炎に対するベポタスチンベシル酸塩（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から投与継続），アトピー性皮膚炎に対するヒドロゾコルチゾン酪酸エステル（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から投与継続），アトピー性皮膚炎に対するプレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から投与継続）などであった。

臨床検査の報告はなかった。

治験担当医師は，本事象との因果関係の疑いはないと判断した。別の原因として加齢に伴う経時的変化が報告された。

治験担当医師が評価した因果関係：関連なし

治験依頼者が評価した因果関係：関連なし

1.14 D2210C00007 試験（参考資料）

[M5.3.5.4 D2210C00007/STRATOS 1 Synopsis]

1.14.1 概要

表 14 概要（D2210C00007［STRATOS 1］試験）

治験実施計画書識別コード：D2210C00007

治験課題名

吸入ステロイド薬＋長時間作用性 β_2 受容体刺激薬でコントロールが不十分な喘息を有する成人および青少年患者を対象にトラロキヌマブの有効性および安全性を評価する 52 週間，多施設共同，無作為化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照，第 3 相試験（STRATOS 1）

治験責任医師および治験実施施設

Reynold A. Panettieri, Jr., MD
本試験は 14 か国の 254 施設（アルゼンチン［12］，ベルギー［4］，ブルガリア［15］，コロンビア［4］，ドイツ［11］，ハンガリー［9］，ペルー［10］，ポーランド［29］，スロバキア［5］，韓国［15］，スペイン［5］，ウクライナ［14］，米国［106］およびベトナム［7］）で実施された。

公表論文

Panettieri RA, Brightling C, Sjobring U, Péterffy A, Tornling G, Daoud SZ et al.
STRATOS 1 and 2: considerations in clinical trial design for a fully human monoclonal antibody in severe asthma.Clin Invest.2015;5:701-11.

治験期間

最初の被験者の組入れ日：2014 年 6 月 13 日
最後の被験者の最終来院日（Week 52）：2017 年 2 月 28 日

開発の相：第 3 相

目的

主要目的：

- ICS＋LABA でコントロールが不十分な喘息を有する成人および青少年患者を対象に，トラロキヌマブ 300 mg の 2 週間隔での投与が年間喘息増悪率（AAER）に及ぼす影響をプラセボと比較して評価すること。

主要な副次的目的：

- ICS＋LABA でコントロールが不十分な喘息を有する成人および青少年患者を対象に，トラロキヌマブ 300 mg の 4 週間隔での投与が AAER に及ぼす影響をプラセボと比較して評価すること。
- トラロキヌマブの 2 つの投与レジメンが肺機能に及ぼす影響をプラセボと比較して評価すること。
- トラロキヌマブの 2 つの投与レジメンが喘息症状に及ぼす影響をプラセボと比較して評価すること。
- トラロキヌマブの 2 つの投与レジメンが喘息特異的な健康に関連する生活の質に及ぼす影響をプラセボと比較して評価すること。
- トラロキヌマブの 2 つの投与レジメンが ACQ-6 で定義された喘息管理に及ぼす影響をプラセボと比較して評価すること。

治験実施計画書識別コード：D2210C00007

副次的目的：

- トラロキヌマブの 2 つの投与レジメンが喘息の増悪に関連するその他の評価項目に及ぼす影響をプラセボと比較して評価すること。
- トラロキヌマブの 2 つの投与レジメンが喘息による ER または UC の受診および入院に及ぼす影響をプラセボと比較して評価すること。
- トラロキヌマブの 2 つの投与レジメンが投与前および BD 投与後の FEV_1 に及ぼす影響をプラセボと比較して評価すること。
- トラロキヌマブの 2 つの投与レジメンが健康に関連する生活の質に及ぼす影響をプラセボと比較して評価すること。
- 2 つの被験者集団において，トラロキヌマブの 2 つの投与レジメンが喘息による医療資源の利用および生産性の損失に及ぼす影響をプラセボと比較して評価すること。
- トラロキヌマブの 2 つの投与レジメンが喘息症状および喘息管理のその他の測定値に及ぼす影響をプラセボと比較して評価すること。
- トラロキヌマブの 2 つの投与レジメンの薬物動態および免疫原性を評価すること。
- IL-13 の発現増加に関連する可能性のあるペリオスチンまたは DPP-4 のベースライン値に基づいてバイオマーカー陽性集団を特定すること。
- トラロキヌマブの 2 つの投与レジメンの安全性および忍容性を評価すること。

探索的目的：

- トラロキヌマブの 2 つの投与レジメンによる投与に対する効果予測バイオマーカーとして，IL-13 の発現増加に関連する可能性のあるペリオスチン，DPP-4，およびその他のバイオマーカーのベースラインを探索的に検討すること。
- IL-13 の発現増加に関連する可能性のあるバイオマーカーのベースラインからの変化と，トラロキヌマブの臨床的有効性との相関の可能性を探索すること。
- トラロキヌマブの 2 つの投与レジメンについて，肺機能，症状，生活の質および総合効果に関する有効性効果の発現および維持を評価すること。
- トラロキヌマブに対するクリニカルレスポンスに影響を及ぼし，重症喘息の表現型に関する情報を提供する可能性のある，遺伝子／遺伝的変異に関する今後の探索的研究のために DNA を採取・保存すること。（任意）

AAER = 年間喘息増悪率，ACQ-6 = 喘息管理質問票 6，BD = 気管支拡張薬，DNA = デオキシリボ核酸，DPP-4 = ジペプチジルペプチダーゼ-4，ER = 緊急救命室，FEV_1 = 1 秒率，ICS = 吸入ステロイド薬，IL-13 = インターロイキン-13，LABA = 長時間作用性 β_2 受容体刺激薬，UC = 救急治療

方法

本試験は，コントロール不能の喘息を有し，吸入ステロイド薬（ICS；1 日の総投与量がプロピオン酸フルチカゾン乾燥粉末製剤 500 μg 以上に相当）および長時間作用性 β_2 受容体刺激薬（LABA）を投与中に喘息が増悪した既往歴のある成人および青少年患者に，トラロキヌマブを固定用量 300 mg で皮下（SC）投与したときの有効性および安全性を評価した，無作為化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照試験である。

最初の登録および組入れ基準の確認後，被験者は 4～6 週間の導入期間に入り，全ての適格性基準の評価に十分な時間をとった。その後，適格性基準を満たした被験者をトラロキヌマブ 300 mg 投与群とプラセボ投与群に 2:1 の割合で無作為に割り付け，以下の 2 つの投与レジメンのうちの 1 つに従って SC 注射にて 52 週間の投与期間にわたり投与した。

- 2 週間毎にトラロキヌマブ 300 mg またはプラセボ（Q2W，26 回投与）または
- 4 週間毎にトラロキヌマブ 300 mg またはプラセボ（Q4W，13 回投与）。

被験者は，導入期間に採取したサンプルの血清ペリオスチン濃度（6.44 ng/mL 未満，または 16.44 ng/mL 超），地域，および年齢群（成人と青少年）によって無作為化時に層別化された。

治験実施計画書識別コード：D2210C00007

トラロキヌマブ／プラセボの最初の投与は Week 0 に行われた。Q2W 投与レジメンを受けた被験者は，その後の投与を 2 週間隔で Week 50 まで受け（合計 26 回投与），Week 52 に投与終了時（EOT）来院を行った。Q4W 投与レジメンを受けた被験者は，その後の投与を 4 週間隔で Week 48 まで受け（合計 13 回投与），Week 52 に EOT 来院を行った。いずれの投与レジメンでも，前回の投与来院から 7 日以内に IMP を投与することはできなかった。

被験者は組入れから導入期および投与期を通じて，現在処方されている ICS-LABA およびその他の喘息治療薬を変更することなく継続した。全ての被験者は 2 週間隔で来院した。追跡調査来院を Week 56 および Week 72 に実施した。追跡調査期間の延長は，トラロキヌマブの免疫原性の可能性を適切に評価するために設定した。

被験者の治療について盲検化された独立判定委員会が，治験中に発生した緊急救命室（ER）または救急治療（UC）の受診および入院の症例，ならびに全ての死亡例を評価し，これらの事象が喘息の増悪によるものであるかどうかを確認した。完全を期すため，判定委員会は，無作為化後に発現した心血管系，脳血管系および悪性腫瘍の有害事象（AE）の評価も行った。独立データ安全性モニタリング委員会を設置し，介入の安全性を評価することによって青少年被験者の利益を保護した。アナフィラキシー／過敏症の可能性がある全ての事象について，外部の臨床専門家による独立した評価を実施した。

予定被験者数および解析被験者数

2 つのトラロキヌマブ投与レジメンで年間喘息増悪率（AAER）の低下を示すために 1,140 例を無作為割付けした（Q2W および Q4W レジメンのそれぞれで，被験者 570 例を 2:1 の割合でトラロキヌマブ投与群［380 例］とプラセボ投与群［190 例］に無作為に割り付けた）。

サンプルサイズは，プラセボ投与群の増悪率を 0.8，形状パラメータを 0.95（過分散）と仮定し，リスク人年（subject years at risk）として算出した。検出力を 90%とするため，両側有意水準 5%の優越性検定でサンプルサイズを算出した。治験期間中の追跡不能率を一律 15%と仮定すると，各投与群に 380 例を無作為割付けすることで，1 群あたり約 350 リスク人年になると予測された。これにより，AAER の 32%減少までの治療効果に対して 90%以上の検出力が得られると予測された。

診断および主要な選択基準

本治験の対象集団は，ICS-LABA ではコントロール不能なままで増悪しやすい喘息を有し，導入期間または無作為化時に 1 秒率（FEV_1）の可逆性が 12%以上かつ 200 mL 以上である成人および青少年患者（12～75 歳）とした。

治験薬

トラロキヌマブは，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）として提供された。注射用トラロキヌマブ 150 mg/mL 溶液は，AstraZeneca の委託を受けて MedImmune が製造した。被験者をトラロキヌマブ 300 mg 投与群と，プラセボ投与群に 2:1 の割合で無作為に割り付け，Q2W または Q4W で SC 注射した。

本治験では，トラロキヌマブの 3 つのロットを使用した。個々のロット番号およびその他の情報は，治験総括報告書に記載する。

治験薬投与期間

二重盲検下で無作為に割り付けたトラロキヌマブ 300 mg（またはプラセボ）を SC 注射により 52 週間にわたり Q2W または Q4W で被験者に投与した。被験者は組入れから導入期および投与期を通じて，現在処方されている ICS-LABA およびその他の喘息治療薬を変更することなく継続した。

評価項目

主要評価項目（トラロキヌマブ 300 mg Q2W）：

主要アウトカム変数：Week 52 までの AAER

主要結果尺度：AAER の減少

重要な副次的評価項目：

治験実施計画書識別コード：D2210C00007

- 主要アウトカム変数（トラロキヌマブ 300 mg Q4W）：Week 52 までの AAER（主要結果尺度：AAER の減少）
- 重要なアウトカム変数：投与前／BD 投与前の FEV_1 のベースラインからの変化率（重要な結果尺度：Week 52 のプラセボ投与群に対する差の割合）
- 重要なアウトカム変数：1 日の喘息症状スコア（Asthma Daily Diary に記録された日中および夜間の合計スコア）の 2 週間平均のベースラインからの変化（重要な結果尺度：Week 52 のプラセボ投与群との平均差）
- 重要なアウトカム変数：AQLQ(S)+12 合計スコアのベースラインからの変化（重要な結果尺度：Week 52 のプラセボ投与群との平均差）
- 重要なアウトカム変数：ACQ-6 のベースラインからの変化（重要な結果尺度：Week 52 のプラセボ投与群との平均差）

副次的評価項目：

- 初回の喘息の増悪までの時間および喘息の増悪が 1 回以上認められた被験者の割合
- ER もしくは UC の受診または入院と関連する AAER
- 投与前／BD 投与後の FEV_1
- EQ-5D-5L Daily Living Questionnaire
- WPAI+CIQ
- 喘息特有の資源の利用（例：予定外の受診，医師への予定外の電話連絡，他の喘息治療薬の使用）
- 救援療法の使用
- 自宅での PEF（朝と晩）
- 喘息による夜間覚醒
- 薬物動態パラメータ：定常状態における C_{trough}
- 免疫原性のアウトカム変数：抗薬物抗体陽性の発現頻度およびそれら抗体の中和能の特性評価
- 重要なアウトカム変数：Week 52 までの AAER（重要な変数）
- その他のアウトカム変数：
  - 投与前／BD 投与前の FEV_1 のベースラインからの変化率
  - 1 日の喘息症状スコア（Asthma Daily Diary に記録された日中および夜間の合計スコア）の 2 週間平均のベースラインからの変化
  - AQLQ(S)+12 のベースラインからの変化
  - ACQ-6 のベースラインからの変化
- AE；バイタルサイン；dECG；血液生化学検査，血液学検査および尿検査；身体検査

探索的評価項目：

- 重要なアウトカム変数：Week 52 までの AAER（重要な変数）
- その他のアウトカム変数：
  - 投与前／BD 投与前の FEV_1 のベースラインからの変化率
  - 1 日の喘息症状スコア（Asthma Daily Diary に記録された日中および夜間の合計スコア）の 2 週間平均のベースラインからの変化
  - AQLQ(S)+12 のベースラインからの変化
  - ACQ-6 のベースラインからの変化
- 評価したバイオマーカー：血中好酸球，DPP-4，FE_{NO}，ペリオスチン，血清総 IgE
- 投与前／BD 投与前の FEV_1 のベースラインからの変化率および絶対変化量
- 1 日の喘息症状スコア（Asthma Daily Diary に記録された日中および夜間の合計スコア）の平均のベースラインからの変化
- AQLQ(S)+12 のベースラインからの変化

治験実施計画書識別コード：D2210C00007

- FVC および $FEF_{25-75\%}$のベースラインからの変化率
- ベースラインからの Clinician-Global Impression of Change（CGIC）
- DNA

AAER = 年間喘息増悪率，AE = 有害事象，ACQ-6 = 喘息管理質問票 6，AQLQ(S)+12 = 12 歳以上の喘息患者の生活の質に関するアンケート（標準活動版），BD = 気管支拡張薬，CGIC = 臨床全般印象度－変化，dECG = デジタル心電図，DNA = デオキシリボ核酸，DPP-4 = ジペプチジルペプチダーゼ-4，EQ-5D-5L = EuroQoL の健康に関する質問票（5 項目 5 レベル），ER = 緊急救命室，$FEF_{25-75\%}$ = 努力性肺活量の 25～75%での努力性呼気流量，FE_{NO} = 呼気中一酸化窒素濃度，FEV_1 = 1 秒率，FVC = 努力性肺活量，ICS = 吸入ステロイド薬，IgE = 免疫グロブリン E，IL-13 = インターロイキン-13，LABA = 長時間作用性 β_2 受容体刺激薬，PEF = 最大呼気流量，UC = 救急治療，WPAI+CIQ = 労働生産性および活動障害に関する質問票+授業障害に関する質問票

統計学的手法

本治験の主要アウトカム変数は，プラセボに対するトラロキヌマブ 300 mg Q2W，およびプラセボに対するトラロキヌマブ 300 mg Q4W の，Week 52 までの AAER の減少とした。重要な副次的アウトカム変数は，Week 52 の気管支拡張薬使用前（pre-BD）の FEV_1 のベースラインからの変化率，ならびに，Week 52 の総喘息症状スコア，12 歳以上の喘息患者の生活の質に関するアンケート（標準活動版）（AQLQ[S]+12）スコアおよび喘息管理質問票 6（ACQ-6）スコアのベースラインからの変化とした。

2 つの投与レジメンにおける主要アウトカム変数および重要な副次的アウトカム変数に対し，予め規定した階層的検定法を用いた。これにより，ファミリーワイズの第一種過誤率が強力に制御された。主要評価項目について，プラセボと比べてトラロキヌマブ 300 mg Q2W レジメンを両側 5%の有意水準で検定した。治療効果の頑健性を評価するため，主要評価項目および重要な副次的連続評価項目（FEV_1 および ACQ-6 の Week 52 までのベースラインからの変化）について感度分析を実施した。これらの感度分析は，欠測データに関して，多重代入法など，より保守的になると予想されるものを含めて，さまざまな仮定に基づいて行った。Tipping point 解析も実施した。

主要解析に対して追加の感度分析を実施した。1：（オフセット変数としてモデルに含まれた）リスク期間は被験者に増悪が認められていた期間を除外し，2：ポアソン回帰モデルを使用し，3：IMP の投与中止後に収集したデータを除外した。主要評価項目に対する治療効果の一貫性についても，以下を含むさまざまな部分集団で検討した：年齢，無作為化時の ICS の用量，ベースライン時のペリオスチン濃度による集団，ベースライン時のジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）濃度値による集団，ベースライン時の血中好酸球濃度による集団，地域，国，人種，および治験前年の喘息の増悪回数。

トラロキヌマブの安全性および忍容性を，AE，臨床検査値，バイタルサイン，心電図（ECG）および身体所見の解析によって評価した。

プラセボ投与群の 2 つのコホート間で明らかな差は認められなかったため，被験者の内訳およびベースラインの解析，有効性および安全性の解析について，トラロキヌマブとプラセボの主な比較には併合したプラセボ投与群を用いた。

結果の概要

治験対象集団

本治験では，被験者 2,248 例が登録され，1,207 例が無作為化された。無作為化された被験者のうち，1,202 例（99.6%）が IMP の投与を受け，5 例（0.4%）は被験者による中止（1 例）および「その他」の理由（4 例）により IMP の投与を受けなかった。

無作為化された被験者 1,047 例（86.7%）が IMP 投与を完了した。155 例（12.8%）が IMP の投与を中止した。IMP の投与を中止した被験者は，トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群（66 例［16.5%］）で，トラロキヌマブ 300 mg Q4W 投与群（49 例［12.1%］）およびプラセボ投与群（40 例［10.0%］）と比べて多かった。

治験実施計画書識別コード：D2210C00007

全体で，IMP 投与中止の理由として最も多かったものは，被験者による中止（70 例［5.8%］），AE（51 例［4.2%］）および「その他」（22 例［1.8%］）であった。被験者による中止の報告例数は，各投与群で同程度であった。AE のため IMP の投与を中止した被験者は，トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群（30 例［7.5%］）で，トラロキヌマブ 300 mg Q4W 投与群（16 例［3.9%］）およびプラセボ投与群（5 例［1.3%］）と比べて多かった。

無作為化された被験者の大半（72.4%）は白人で，無作為化された全被験者の約 3 分の 2（66.4%）は女性であった。平均年齢は 50.6 歳（範囲：12～75 歳）であった。43 例（3.6%）は 12 歳以上 18 歳未満（青少年），残りの被験者は成人であり，このうち 196 例（16.3%）は 65 歳以上であった。患者背景およびベースライン疾患特性は投与群間で均衡がとれており，治験対象集団は意図した対象集団をおおむね代表するものであった。

有効性の結果

主要評価項目である，Week 52 での AAER の減少について，トラロキヌマブ 300 mg の Q2W と Q4W の投与では，いずれもプラセボと比べて統計学的に有意なベネフィットまたは臨床的に意味のあるベネフィットは観察されなかった。投与期間中，トラロキヌマブ 300 mg Q2W および Q4W は，プラセボと比べて肺機能を改善した。BD 使用前の FEV_1 の Week 52 のベースラインからの平均変化率において，トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群（16.366%）でプラセボ投与群（10.136%）と比べて名目上有意な改善が認められた。また，BD 使用前の FEV_1 は，トラロキヌマブ 300 mg Q4W 投与と比べて，Q2W 投与でより大きく改善する傾向もみられ，2 つの投与群間の差は Week 8 に認められた。BD 使用後の FEV_1 および 25～75%の努力性肺活量での最大呼気流量（$FEF_{25-75\%}$）の Week 52 のベースラインからの平均変化率における改善も，プラセボ投与群と比べてトラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群でみられたが，これらの改善に臨床的意味はないと考えられた。トラロキヌマブ投与は，喘息症状，健康に関連する生活の質または医療経済に関連する副次的評価項目のいずれにおいても，臨床的に意味のある改善にはつながらなかった。

トラロキヌマブの治療効果を予測できる可能性があるバイオマーカーとして，予め規定された探索的解析でベースライン時の呼気中一酸化窒素濃度（FE_{NO}）が特定された。ベースラインで FE_{NO} ≥37 ppb であった 285 例の部分集団で，トラロキヌマブ投与による効果の改善が観察された。ベースラインの FE_{NO} ≥37 ppb 部分集団において，トラロキヌマブ 300 mg Q2W の Week 52 の AAER をプラセボと比較したところ，44%という名目上有意で臨床的に意味のある減少が認められた（RR 0.56；95% CI：0.34，0.94；$p = 0.0277$）。ベースラインの FE_{NO} ≥37 ppb 部分集団については，重要な副次的評価項目である FEV_1（ベースラインからの変化率，$p < 0.001$），AQLQ(S)+12（ベースラインからの絶対変化量，$p < 0.001$）および ACQ-6（ベースラインからの絶対変化量，$p = 0.002$）においても，プラセボと比べてトラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与に名目上有意な改善との関連がみられたが，総喘息症状スコアでの治療効果は観察されなかった。

安全性の結果

平均（標準偏差）曝露期間は，トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群で 328.5（91.7）日，トラロキヌマブ 300 mg Q4W 投与群で 339.0（78.1）日，プラセボ投与群で 340.1（80.6）日であった。トラロキヌマブ 300 mg Q2W レジメンでは中止率がより高かったため，トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群では投与日数がプラセボ投与群と比べて 5,000 日以上少なかった。

AE が発現した被験者の割合は，トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群（69.8%）およびトラロキヌマブ 300 mg Q4W 投与群（68.8%）の方がプラセボ投与群（60.8%）と比べて高かったが，その主な原因は，トラロキヌマブ投与における注射部位関連事象の報告件数がより多かったことであった。2 つのトラロキヌマブ投与群間の投与頻度の違いにより，注射部位関連事象が発現した被験者は，トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群（72 例［18.16%］）においてトラロキヌマブ 300 mg Q4W 投与群（43 例［10.6%］）と比べてほぼ 2 倍となった。プラセボ投与群の 14 例（3.5%）に注射部位関連事象が認められた。

治験実施計画書識別コード：D2210C00007

IMP の投与中止に至った AE（DAE）が計 44 例（3.7%）の被験者で報告された。全体的に，DAE が発現した被験者の割合は，トラロキヌマブ投与（5.1%）の方がプラセボ投与（0.8%）よりも高かった。トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群における DAE の発現例数は，トラロキヌマブ 300 mg Q4W 投与群の 2 倍であった。これは，トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群で注射部位関連事象が発現した被験者の割合が高かったことが一因であった。いずれのトラロキヌマブ投与群においても，最も発現頻度の高かった DAE は注射部位関連事象であり，それらの事象は全て IMP と関連があると判断された。最も発現頻度の高かった基本語別の DAE は，8 例で報告された注射部位紅斑（トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群の 6 例，トラロキヌマブ 300 mg Q4W 投与群の 2 例）および 6 例で報告された注射部位反応（トラロキヌマブ各投与群の 3 例）であった。プラセボ投与群の 3 例の被験者では，IMP との関連がない DAE として喘息，子宮癌および脱毛症がそれぞれ発現した。

注射部位関連事象を含めて，全 AE の大部分は軽度または中等度であった。ほとんどの AE は，治験担当医師によって IMP との関連はないと判断された。最も高頻度に報告された AE は，喘息（12.4%），鼻咽頭炎（10.5%）および上気道感染（9.2%）であった。最も発現頻度の高かった重篤な AE は喘息であり，発現例数はトラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群（12 例［3.0%］）およびトラロキヌマブ 300 mg Q4W 投与群（19 例［4.7%］）の方がプラセボ投与群（25 例［6.3%］）と比べて少なかった。

トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群の被験者では，トラロキヌマブ 300 mg Q4W 投与群およびプラセボ投与群の被験者と比べて，救急搬送，入院および ER 受診が少なかった。投与期間中，トラロキヌマブと関連があると判断された死亡例およびアナフィラキシーの症例は認められなかった。

概して，血液生化学検査および尿検査のパラメータの推移に臨床的に意味のある変化は認められなかった。血液学検査パラメータにおいて観察された唯一の変化は，治験期間中にプラセボ投与群と比べて 2 つのトラロキヌマブ投与群で認められた血中好酸球数のわずかな増加であったが，これは臨床的に意味がないと判断された。Hy's Law 基準に該当した被験者はいなかった。バイタルサイン，ECG および身体検査に関連する安全性の懸念も認められなかった。

トラロキヌマブの総合的な安全性プロファイルに懸念は認められなかった。ベースラインで FE_{NO} ≥37 ppb の部分集団における安全性プロファイルは，治験対象集団全体における安全性プロファイルと一致しており，特別な安全性の懸念はなかった。

薬物動態の結果

トラロキヌマブは一貫して Week 8 頃に定常状態に達し，反復投与後の累積係数は小さかった（トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群は 1.6，トラロキヌマブ 300 mg Q4W 投与群は 1.4）。トラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与群は，トラロキヌマブ 300 mg Q4W 投与群と比べ投与間隔が短いため，血清中トラフ濃度（C_{trough}）が一貫して高かった。青少年被験者は，成人被験者と比べて体重が低いことから，血清中トラロキヌマブ濃度が予想どおりわずかに高かったが，個々の血清中トラロキヌマブ濃度には年齢群間で大幅な重複が認められた。

結論

コントロール不能の喘息を有し，ICS（1 日の総投与量がプロピオン酸フルチカゾン乾燥粉末製剤 500 µg 以上に相当）および LABA を投与中に喘息が増悪した既往歴のある被験者において，以下の全般的結論を得た。

- 治験対象集団全体について，トラロキヌマブ 300 mg の Q2W および Q4W の投与では，いずれでもプラセボと比べて統計学的に有意なまたは臨床的に意味のある AAER の減少は認められなかった。
- ベースラインで FE_{NO} ≥37 ppb の部分集団を対象とした予め規定された探索的解析において，プラセボと比べてトラロキヌマブ 300 mg Q2W は，名目上有意で臨床的に意味のある Week 52 の AAER の減少と関連していた。この部分集団では，重要な副次的評価項目である FEV_1（ベースラインからの変化率），AQLQ(S)+12（ベースラインからの絶対変化量）および ACQ-6（ベースラインからの絶対変化量）においても，プラセボと比べてトラロキヌマブ 300 mg Q2W 投与に名目上有意な改善との関連が認められた。

治験実施計画書識別コード：D2210C00007

- 治験対象集団全体およびベースラインが FE_{NO} ≥37 ppb の部分集団において，トラロキヌマブの忍容性は良好であり，良好な安全プロファイルが示された。

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

1.14.2　安全性の評価

1.14.2.1　有害事象

1.14.2.1.1　全ての有害事象［Source: Table 11.3.2.7］

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
Subjects with any AE	278 (69.8)	77.66	278 (68.8)	74.15	243 (60.8)	65.25	556 (69.3)	75.86
感染症および寄生虫症	168 (42.2)	46.93	188 (46.5)	50.14	154 (38.5)	41.35	356 (44.4)	48.57
鼻咽頭炎	43 (10.8)	12.01	47 (11.6)	12.54	36 (9.0)	9.67	90 (11.2)	12.28
上気道感染	26 (6.5)	7.26	48 (11.9)	12.80	36 (9.0)	9.67	74 (9.2)	10.10
気管支炎	20 (5.0)	5.59	23 (5.7)	6.13	19 (4.8)	5.10	43 (5.4)	5.87
尿路感染	15 (3.8)	4.19	18 (4.5)	4.80	13 (3.3)	3.49	33 (4.1)	4.50
副鼻腔炎	12 (3.0)	3.35	19 (4.7)	5.07	13 (3.3)	3.49	31 (3.9)	4.23
咽頭炎	19 (4.8)	5.31	11 (2.7)	2.93	19 (4.8)	5.10	30 (3.7)	4.09
ウイルス性気道感染	13 (3.3)	3.63	8 (2.0)	2.13	7 (1.8)	1.88	21 (2.6)	2.87
インフルエンザ	11 (2.8)	3.07	8 (2.0)	2.13	3 (0.8)	0.81	19 (2.4)	2.59
急性副鼻腔炎	5 (1.3)	1.40	13 (3.2)	3.47	9 (2.3)	2.42	18 (2.2)	2.46
気道感染	5 (1.3)	1.40	11 (2.7)	2.93	8 (2.0)	2.15	16 (2.0)	2.18

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
肺炎	7 (1.8)	1.96	4 (1.0)	1.07	4 (1.0)	1.07	11 (1.4)	1.50
喉頭炎	5 (1.3)	1.40	5 (1.2)	1.33	8 (2.0)	2.15	10 (1.2)	1.36
鼻炎	8 (2.0)	2.23	2 (0.5)	0.53	8 (2.0)	2.15	10 (1.2)	1.36
扁桃炎	7 (1.8)	1.96	3 (0.7)	0.80	6 (1.5)	1.61	10 (1.2)	1.36
ウイルス性上気道感染	7 (1.8)	1.96	3 (0.7)	0.80	7 (1.8)	1.88	10 (1.2)	1.36
胃腸炎	2 (0.5)	0.56	7 (1.7)	1.87	3 (0.8)	0.81	9 (1.1)	1.23
膀胱炎	3 (0.8)	0.84	5 (1.2)	1.33	3 (0.8)	0.81	8 (1.0)	1.09
気管炎	5 (1.3)	1.40	3 (0.7)	0.80	3 (0.8)	0.81	8 (1.0)	1.09
下気道感染	5 (1.3)	1.40	2 (0.5)	0.53	5 (1.3)	1.34	7 (0.9)	0.96
口腔カンジダ症	3 (0.8)	0.84	3 (0.7)	0.80	2 (0.5)	0.54	6 (0.7)	0.82
咽頭扁桃炎	1 (0.3)	0.28	5 (1.2)	1.33	2 (0.5)	0.54	6 (0.7)	0.82
口腔ヘルペス	1 (0.3)	0.28	4 (1.0)	1.07	2 (0.5)	0.54	5 (0.6)	0.68
細菌性気管支炎	1 (0.3)	0.28	3 (0.7)	0.80	1 (0.3)	0.27	4 (0.5)	0.55

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
蜂巣炎	1 (0.3)	0.28	3 (0.7)	0.80	1 (0.3)	0.27	4 (0.5)	0.55
結膜炎	2 (0.5)	0.56	2 (0.5)	0.53	3 (0.8)	0.81	4 (0.5)	0.55
耳感染	2 (0.5)	0.56	2 (0.5)	0.53	1 (0.3)	0.27	4 (0.5)	0.55
歯肉炎	2 (0.5)	0.56	2 (0.5)	0.53	1 (0.3)	0.27	4 (0.5)	0.55
歯膿瘍	3 (0.8)	0.84	1 (0.2)	0.27	1 (0.3)	0.27	4 (0.5)	0.55
気管気管支炎	0		4 (1.0)	1.07	0		4 (0.5)	0.55
外陰部腟カンジダ症	3 (0.8)	0.84	0		1 (0.3)	0.27	3 (0.4)	0.41
慢性副鼻腔炎	2 (0.5)	0.56	0		1 (0.3)	0.27	2 (0.2)	0.27
真菌感染	0		2 (0.5)	0.53	0		2 (0.2)	0.27
せつ	0		2 (0.5)	0.53	0		2 (0.2)	0.27
消化管感染	1 (0.3)	0.28	1 (0.2)	0.27	0		2 (0.2)	0.27
限局性感染	1 (0.3)	0.28	1 (0.2)	0.27	0		2 (0.2)	0.27
中耳炎	0		2 (0.5)	0.53	1 (0.3)	0.27	2 (0.2)	0.27

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
細菌性気道感染	2 (0.5)	0.56	0		1 (0.3)	0.27	2 (0.2)	0.27
虫垂炎	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
体部白癬	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
カンジダ感染	0		1 (0.2)	0.27	1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14
眼窩蜂巣炎	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
子宮頚管炎	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
皮膚糸状菌症	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
感染性下痢	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
感染性湿疹	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
丹毒	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
ウイルス性胃炎	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
ウイルス性胃腸炎	0		1 (0.2)	0.27	1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
帯状疱疹	1 (0.3)	0.28	0		2 (0.5)	0.54	1 (0.1)	0.14
感染性皮膚潰瘍	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
腎感染	0		1 (0.2)	0.27	1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14
細菌性下気道感染	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
ウイルス性下気道感染	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
乳腺炎	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
急性中耳炎	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
爪囲炎	1 (0.3)	0.28	0		2 (0.5)	0.54	1 (0.1)	0.14
会陰膿瘍	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
腹膜炎	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
扁桃周囲膿瘍	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
細菌性咽頭炎	1 (0.3)	0.28	0		2 (0.5)	0.54	1 (0.1)	0.14
毛巣嚢胞	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
ウイルス性肺炎	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
腎盂腎炎	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
急性腎盂腎炎	0		1 (0.2)	0.27	1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14
慢性腎盂腎炎	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
ブドウ球菌感染	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
足部白癬	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
膣感染	0		1 (0.2)	0.27	1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
外陰膣真菌感染	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
肛門膿瘍	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
ボルデテラ感染	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
遊走性紅斑	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
歯肉膿瘍	0		0		1 (0.3)	0.27	0	

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
ヘモフィルス感染	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
単純ヘルペス	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
肺感染	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
ムンプス	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
爪真菌症	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
外耳炎	0		0		3 (0.8)	0.81	0	
マイコプラズマ性肺炎	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
歯髄炎	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
細菌性副鼻腔炎	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
歯感染	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
細菌性上気道感染	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
ウイルス感染	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
ウイルス性咽頭炎	0		0		1 (0.3)	0.27	0	

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
外陰部膣炎	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
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）	4 (1.0)	1.12	5 (1.2)	1.33	2 (0.5)	0.54	9 (1.1)	1.23
基底細胞癌	1 (0.3)	0.28	2 (0.5)	0.53	0		3 (0.4)	0.41
脂肪腫	0		2 (0.5)	0.53	0		2 (0.2)	0.27
子宮頚部癌	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
乳管内乳頭腫	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
前立腺腺腫	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
子宮平滑筋腫	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
脂漏性角化症	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
子宮癌	0		0		1 (0.3)	0.27	0	

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
血液およびリンパ系障害	4 (1.0)	1.12	8 (2.0)	2.13	9 (2.3)	2.42	12 (1.5)	1.64
貧血	2 (0.5)	0.56	3 (0.7)	0.80	4 (1.0)	1.07	5 (0.6)	0.68
好酸球増加症	0		2 (0.5)	0.53	0		2 (0.2)	0.27
出血性貧血	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
鉄欠乏性貧血	1 (0.3)	0.28	0		1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14
白血球増加症	0		1 (0.2)	0.27	1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14
リンパ節症	0		1 (0.2)	0.27	2 (0.5)	0.54	1 (0.1)	0.14
赤血球増加症	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
白血球減少症	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
免疫系障害	7 (1.8)	1.96	3 (0.7)	0.80	7 (1.8)	1.88	10 (1.2)	1.36
季節性アレルギー	2 (0.5)	0.56	1 (0.2)	0.27	5 (1.3)	1.34	3 (0.4)	0.41
薬物過敏症	1 (0.3)	0.28	1 (0.2)	0.27	0		2 (0.2)	0.27

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
動物アレルギー	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
アナフィラキシー反応	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
過敏症	1 (0.3)	0.28	0		1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14
食物アレルギー	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
内分泌障害	3 (0.8)	0.84	5 (1.2)	1.33	1 (0.3)	0.27	8 (1.0)	1.09
甲状腺機能低下症	1 (0.3)	0.28	4 (1.0)	1.07	0		5 (0.6)	0.68
甲状腺腫	2 (0.5)	0.56	1 (0.2)	0.27	0		3 (0.4)	0.41
甲状腺障害	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
エストロゲン欠乏症	0		0		1 (0.3)	0.27	0	

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
代謝および栄養障害	11 (2.8)	3.07	8 (2.0)	2.13	6 (1.5)	1.61	19 (2.4)	2.59
高コレステロール血症	1 (0.3)	0.28	2 (0.5)	0.53	0		3 (0.4)	0.41
痛風	1 (0.3)	0.28	1 (0.2)	0.27	0		2 (0.2)	0.27
高血糖	1 (0.3)	0.28	1 (0.2)	0.27	1 (0.3)	0.27	2 (0.2)	0.27
高脂血症	1 (0.3)	0.28	1 (0.2)	0.27	1 (0.3)	0.27	2 (0.2)	0.27
脱水	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
コントロール不良の糖尿病	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
脂質異常症	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
食物不耐性	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
耐糖能障害	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
高トリグリセリド血症	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
低カルシウム血症	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
低カリウム血症	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
食欲亢進	1 (0.3)	0.28	0		1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14
2型糖尿病	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
高インスリン症	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
血液量減少症	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
ビタミンD欠乏	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
精神障害	9 (2.3)	2.51	9 (2.2)	2.40	7 (1.8)	1.88	18 (2.2)	2.46
不安	3 (0.8)	0.84	3 (0.7)	0.80	2 (0.5)	0.54	6 (0.7)	0.82
うつ病	2 (0.5)	0.56	4 (1.0)	1.07	1 (0.3)	0.27	6 (0.7)	0.82
不眠症	3 (0.8)	0.84	1 (0.2)	0.27	3 (0.8)	0.81	4 (0.5)	0.55
感情不安定	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
幻覚	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
神経過敏	1 (0.3)	0.28	0		1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
睡眠障害	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
不安障害	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
失見当識	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
ストレス	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
神経系障害	38 (9.5)	10.61	47 (11.6)	12.54	41 (10.3)	11.01	85 (10.6)	11.60
頭痛	23 (5.8)	6.42	31 (7.7)	8.27	17 (4.3)	4.56	54 (6.7)	7.37
片頭痛	2 (0.5)	0.56	4 (1.0)	1.07	3 (0.8)	0.81	6 (0.7)	0.82
浮動性めまい	3 (0.8)	0.84	2 (0.5)	0.53	8 (2.0)	2.15	5 (0.6)	0.68
坐骨神経痛	3 (0.8)	0.84	2 (0.5)	0.53	1 (0.3)	0.27	5 (0.6)	0.68
失神	2 (0.5)	0.56	2 (0.5)	0.53	2 (0.5)	0.54	4 (0.5)	0.55
感覚鈍麻	1 (0.3)	0.28	2 (0.5)	0.53	1 (0.3)	0.27	3 (0.4)	0.41
一過性脳虚血発作	3 (0.8)	0.84	0		0		3 (0.4)	0.41

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
傾眠	0		2 (0.5)	0.53	1 (0.3)	0.27	2 (0.2)	0.27
緊張性頭痛	1 (0.3)	0.28	1 (0.2)	0.27	0		2 (0.2)	0.27
失声症	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
頚動脈硬化症	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
脳出血	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
脳血管障害	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
脳軟化	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
肋間神経痛	1 (0.3)	0.28	0		1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14
虚血性脳卒中	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
神経痛	1 (0.3)	0.28	0		1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14
錯感覚	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
血管性脳症	0		1 (0.2)	0.27	1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14
椎骨脳底動脈不全	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.

[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
自律神経失調	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
手根管症候群	0		0		3 (0.8)	0.81	0	
意識レベルの低下	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
出血性卒中	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
神経圧迫	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
パーキンソン病	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
神経根障害	0		0		2 (0.5)	0.54	0	
脊髄ヘルニア	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
眼障害	10 (2.5)	2.79	9 (2.2)	2.40	12 (3.0)	3.22	19 (2.4)	2.59
白内障	1 (0.3)	0.28	3 (0.7)	0.80	1 (0.3)	0.27	4 (0.5)	0.55
アレルギー性結膜炎	2 (0.5)	0.56	1 (0.2)	0.27	1 (0.3)	0.27	3 (0.4)	0.41
眼そう痒症	1 (0.3)	0.28	1 (0.2)	0.27	0		2 (0.2)	0.27

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
眼瞼浮腫	2 (0.5)	0.56	0		1 (0.3)	0.27	2 (0.2)	0.27
緑内障	1 (0.3)	0.28	1 (0.2)	0.27	0		2 (0.2)	0.27
結膜刺激	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
角膜障害	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
複視	0		1 (0.2)	0.27	1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14
眼の炎症	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
涙腺肥大	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
黄斑症	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
網膜剥離	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
眼瞼炎	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
後天性涙道狭窄	0		0		2 (0.5)	0.54	0	
眼乾燥	0		0		2 (0.5)	0.54	0	
角膜炎	0		0		1 (0.3)	0.27	0	

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
近視	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
眼部不快感	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
翼状片	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
斜視	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
霧視	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
耳および迷路障害	2 (0.5)	0.56	4 (1.0)	1.07	3 (0.8)	0.81	6 (0.7)	0.82
耳痛	1 (0.3)	0.28	1 (0.2)	0.27	0		2 (0.2)	0.27
回転性めまい	1 (0.3)	0.28	1 (0.2)	0.27	0		2 (0.2)	0.27
伝音難聴	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
難聴	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
内耳の炎症	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
耳鳴	0		1 (0.2)	0.27	1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
耳漏	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
前庭障害	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
心臓障害	11 (2.8)	3.07	10 (2.5)	2.67	12 (3.0)	3.22	21 (2.6)	2.87
心房細動	3 (0.8)	0.84	2 (0.5)	0.53	0		5 (0.6)	0.68
狭心症	2 (0.5)	0.56	1 (0.2)	0.27	2 (0.5)	0.54	3 (0.4)	0.41
頻脈	1 (0.3)	0.28	2 (0.5)	0.53	1 (0.3)	0.27	3 (0.4)	0.41
心不全	1 (0.3)	0.28	1 (0.2)	0.27	0		2 (0.2)	0.27
動悸	1 (0.3)	0.28	1 (0.2)	0.27	1 (0.3)	0.27	2 (0.2)	0.27
急性心筋梗塞	1 (0.3)	0.28	0		2 (0.5)	0.54	1 (0.1)	0.14
不安定狭心症	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
不整脈	1 (0.3)	0.28	0		2 (0.5)	0.54	1 (0.1)	0.14
右脚ブロック	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
急性心不全	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
うっ血性心不全	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
心血管障害	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
冠動脈疾患	1 (0.3)	0.28	0		1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14
チアノーゼ	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
混合性僧帽弁疾患	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
心膜炎	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
洞性徐脈	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
洞性頻脈	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
上室性頻脈	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
発作性頻脈	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
徐脈性不整脈	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
徐脈	0		0		1 (0.3)	0.27	0	

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
心筋梗塞	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
洞結節機能不全	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
心室性期外収縮	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
血管障害	20 (5.0)	5.59	16 (4.0)	4.27	12 (3.0)	3.22	36 (4.5)	4.91
高血圧	11 (2.8)	3.07	12 (3.0)	3.20	8 (2.0)	2.15	23 (2.9)	3.14
血腫	0		2 (0.5)	0.53	0		2 (0.2)	0.27
末梢静脈疾患	2 (0.5)	0.56	0		0		2 (0.2)	0.27
表在性血栓性静脈炎	1 (0.3)	0.28	1 (0.2)	0.27	0		2 (0.2)	0.27
循環虚脱	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
血液溢出	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
ほてり	1 (0.3)	0.28	0		1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14
充血	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
静脈瘤破裂	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
血管炎	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
潮紅	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
静脈炎	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
静脈瘤	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	101 (25.4)	28.21	90 (22.3)	24.00	91 (22.8)	24.44	191 (23.8)	26.06
喘息	47 (11.8)	13.13	48 (11.9)	12.80	54 (13.5)	14.50	95 (11.8)	12.96
口腔咽頭痛	18 (4.5)	5.03	11 (2.7)	2.93	3 (0.8)	0.81	29 (3.6)	3.96
咳嗽	12 (3.0)	3.35	13 (3.2)	3.47	12 (3.0)	3.22	25 (3.1)	3.41
アレルギー性鼻炎	10 (2.5)	2.79	15 (3.7)	4.00	14 (3.5)	3.76	25 (3.1)	3.41
呼吸困難	5 (1.3)	1.40	9 (2.2)	2.40	7 (1.8)	1.88	14 (1.7)	1.91

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
鼻漏	1 (0.3)	0.28	6 (1.5)	1.60	2 (0.5)	0.54	7 (0.9)	0.96
湿性咳嗽	3 (0.8)	0.84	2 (0.5)	0.53	5 (1.3)	1.34	5 (0.6)	0.68
鼻出血	2 (0.5)	0.56	2 (0.5)	0.53	1 (0.3)	0.27	4 (0.5)	0.55
カタル	2 (0.5)	0.56	1 (0.2)	0.27	2 (0.5)	0.54	3 (0.4)	0.41
発声障害	2 (0.5)	0.56	1 (0.2)	0.27	0		3 (0.4)	0.41
喀痰増加	0		3 (0.7)	0.80	1 (0.3)	0.27	3 (0.4)	0.41
喘鳴	2 (0.5)	0.56	1 (0.2)	0.27	5 (1.3)	1.34	3 (0.4)	0.41
無気肺	1 (0.3)	0.28	1 (0.2)	0.27	0		2 (0.2)	0.27
気管支痙攣	2 (0.5)	0.56	0		1 (0.3)	0.27	2 (0.2)	0.27
喀血	1 (0.3)	0.28	1 (0.2)	0.27	0		2 (0.2)	0.27
鼻閉	2 (0.5)	0.56	0		3 (0.8)	0.81	2 (0.2)	0.27
肺塞栓症	1 (0.3)	0.28	1 (0.2)	0.27	0		2 (0.2)	0.27
副鼻腔うっ血	1 (0.3)	0.28	1 (0.2)	0.27	1 (0.3)	0.27	2 (0.2)	0.27

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
くしゃみ	1 (0.3)	0.28	1 (0.2)	0.27	1 (0.3)	0.27	2 (0.2)	0.27
咽喉刺激感	2 (0.5)	0.56	0		2 (0.5)	0.54	2 (0.2)	0.27
アレルギー性胞隔炎	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
過換気	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
下気道の炎症	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
鼻茸	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
夜間呼吸困難	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
呼吸時疼痛	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
咽頭浮腫	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
胸膜痛	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
肺うっ血	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
副鼻腔痛	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
副鼻腔ポリープ	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
睡眠時無呼吸症候群	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
いびき	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
上気道うっ血	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
上気道の炎症	0		1		1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14
上気道咳症候群	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
運動誘発喘息	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
発作性夜間呼吸困難	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
高粘稠性気管支分泌物	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
咽頭の炎症	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
鼻痛	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
胃腸障害	44 (11.1)	12.29	46 (11.4)	12.27	46 (11.5)	12.35	90 (11.2)	12.28
下痢	13 (3.3)	3.63	6 (1.5)	1.60	9 (2.3)	2.42	19 (2.4)	2.59

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
胃食道逆流性疾患	6 (1.5)	1.68	6 (1.5)	1.60	12 (3.0)	3.22	12 (1.5)	1.64
嘔吐	5 (1.3)	1.40	5 (1.2)	1.33	4 (1.0)	1.07	10 (1.2)	1.36
胃炎	5 (1.3)	1.40	3 (0.7)	0.80	1 (0.3)	0.27	8 (1.0)	1.09
悪心	5 (1.3)	1.40	3 (0.7)	0.80	2 (0.5)	0.54	8 (1.0)	1.09
腹痛	2 (0.5)	0.56	5 (1.2)	1.33	4 (1.0)	1.07	7 (0.9)	0.96
消化不良	1 (0.3)	0.28	6 (1.5)	1.60	3 (0.8)	0.81	7 (0.9)	0.96
歯痛	3 (0.8)	0.84	2 (0.5)	0.53	2 (0.5)	0.54	5 (0.6)	0.68
便秘	1 (0.3)	0.28	3 (0.7)	0.80	2 (0.5)	0.54	4 (0.5)	0.55
腹部膨満	1 (0.3)	0.28	2 (0.5)	0.53	2 (0.5)	0.54	3 (0.4)	0.41
下腹部痛	1 (0.3)	0.28	1 (0.2)	0.27	0		2 (0.2)	0.27
慢性胃炎	1 (0.3)	0.28	1 (0.2)	0.27	3 (0.8)	0.81	2 (0.2)	0.27
裂孔ヘルニア	1 (0.3)	0.28	1 (0.2)	0.27	2 (0.5)	0.54	2 (0.2)	0.27
口唇腫脹	0		2 (0.5)	0.53	0		2 (0.2)	0.27

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
腹部ヘルニア	0		1 (0.2)	0.27	1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14
上腹部痛	0		1 (0.2)	0.27	1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14
大腸炎	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
歯嚢胞	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
歯不快感	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
横隔膜ヘルニア	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
口内乾燥	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
小腸炎	0		1 (0.2)	0.27	1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14
腸炎	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
びらん性十二指腸炎	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
胃ポリープ	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
胃潰瘍	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
びらん性胃炎	1 (0.3)	0.28	0		1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
胃十二指腸炎	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
歯肉出血	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
痔核	1 (0.3)	0.28	0		1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14
過敏性腸症候群	1 (0.3)	0.28	0		1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14
嚥下痛	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
口腔内不快感	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
慢性膵炎	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
歯周病	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
唾液腺障害	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
口内炎	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
舌腫脹	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
アフタ性潰瘍	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
潰瘍性大腸炎	0		0		1 (0.3)	0.27	0	

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
齲歯	0		0		2 (0.5)	0.54	0	
胃腸出血	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
血便排泄	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
口腔粘膜剥脱	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
口腔そう痒症	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
直腸出血	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
臍ヘルニア	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
肝胆道系障害	4 (1.0)	1.12	5 (1.2)	1.33	3 (0.8)	0.81	9 (1.1)	1.23
胆石症	2 (0.5)	0.56	1 (0.2)	0.27	1 (0.3)	0.27	3 (0.4)	0.41
脂肪肝	0		2 (0.5)	0.53	1 (0.3)	0.27	2 (0.2)	0.27
胆道仙痛	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
胆道ジスキネジア	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
急性胆嚢炎	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
慢性胆嚢炎	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
肝機能異常	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
中毒性肝炎	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
肝嚢胞	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
皮膚および皮下組織障害	27 (6.8)	7.54	25 (6.2)	6.67	25 (6.3)	6.71	52 (6.5)	7.09
発疹	8 (2.0)	2.23	4 (1.0)	1.07	5 (1.3)	1.34	12 (1.5)	1.64
そう痒症	5 (1.3)	1.40	3 (0.7)	0.80	3 (0.8)	0.81	8 (1.0)	1.09
蕁麻疹	3 (0.8)	0.84	4 (1.0)	1.07	4 (1.0)	1.07	7 (0.9)	0.96
紅斑	5 (1.3)	1.40	1 (0.2)	0.27	0		6 (0.7)	0.82
接触皮膚炎	1 (0.3)	0.28	3 (0.7)	0.80	0		4 (0.5)	0.55
乾癬	2 (0.5)	0.56	1 (0.2)	0.27	1 (0.3)	0.27	3 (0.4)	0.41

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
脱毛症	0		2 (0.5)	0.53	1 (0.3)	0.27	2 (0.2)	0.27
皮膚炎	2 (0.5)	0.56	0		0		2 (0.2)	0.27
湿疹	2 (0.5)	0.56	0		4 (1.0)	1.07	2 (0.2)	0.27
皮膚肉芽腫	1 (0.3)	0.28	1 (0.2)	0.27	0		2 (0.2)	0.27
全身性そう痒症	1 (0.3)	0.28	1 (0.2)	0.27	0		2 (0.2)	0.27
脂漏性皮膚炎	0		2 (0.5)	0.53	0		2 (0.2)	0.27
血管浮腫	1 (0.3)	0.28	0		1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14
アレルギー性皮膚炎	0		1 (0.2)	0.27	2 (0.5)	0.54	1 (0.1)	0.14
アトピー性皮膚炎	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
多汗症	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
脂肪織炎	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
光線過敏性反応	0		1 (0.2)	0.27	1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14
痒疹	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
全身性皮疹	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
斑状丘疹状皮疹	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
そう痒性皮疹	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
日光皮膚炎	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
皮膚嚢腫	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
アレルギー性そう痒症	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
紅斑性皮疹	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
皮膚病変	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
慢性蕁麻疹	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
筋骨格系および結合組織障害	51 (12.8)	14.25	45 (11.1)	12.00	52 (13.0)	13.96	96 (12.0)	13.10
背部痛	11 (2.8)	3.07	14 (3.5)	3.73	13 (3.3)	3.49	25 (3.1)	3.41
関節痛	12 (3.0)	3.35	11 (2.7)	2.93	11 (2.8)	2.95	23 (2.9)	3.14

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
筋肉痛	4 (1.0)	1.12	5 (1.2)	1.33	1 (0.3)	0.27	9 (1.1)	1.23
四肢痛	3 (0.8)	0.84	6 (1.5)	1.60	3 (0.8)	0.81	9 (1.1)	1.23
筋痙縮	5 (1.3)	1.40	3 (0.7)	0.80	3 (0.8)	0.81	8 (1.0)	1.09
頚部痛	4 (1.0)	1.12	2 (0.5)	0.53	0		6 (0.7)	0.82
腱炎	3 (0.8)	0.84	2 (0.5)	0.53	1 (0.3)	0.27	5 (0.6)	0.68
筋骨格系胸痛	1 (0.3)	0.28	3 (0.7)	0.80	0		4 (0.5)	0.55
筋骨格痛	3 (0.8)	0.84	1 (0.2)	0.27	5 (1.3)	1.34	4 (0.5)	0.55
骨粗鬆症	4 (1.0)	1.12	0		2 (0.5)	0.54	4 (0.5)	0.55
脊椎痛	2 (0.5)	0.56	2 (0.5)	0.53	1 (0.3)	0.27	4 (0.5)	0.55
椎間板障害	2 (0.5)	0.56	1 (0.2)	0.27	1 (0.3)	0.27	3 (0.4)	0.41
変形性関節症	1 (0.3)	0.28	2 (0.5)	0.53	7 (1.8)	1.88	3 (0.4)	0.41
変形性脊椎症	2 (0.5)	0.56	1 (0.2)	0.27	2 (0.5)	0.54	3 (0.4)	0.41
骨痛	0		2 (0.5)	0.53	0		2 (0.2)	0.27

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number of subjects[a] (%)	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number of subjects[a] (%)	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number of subjects[a] (%)	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number of subjects[a] (%)	Event rate (per 100 pt years)[b]
軟骨炎	1 (0.3)	0.28	1 (0.2)	0.27	0		2 (0.2)	0.27
関節腫脹	2 (0.5)	0.56	0		1 (0.3)	0.27	2 (0.2)	0.27
筋骨格硬直	1 (0.3)	0.28	1 (0.2)	0.27	1 (0.3)	0.27	2 (0.2)	0.27
骨端症	0		2 (0.5)	0.53	0		2 (0.2)	0.27
強直性脊椎炎	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
関節炎	1 (0.3)	0.28	0		3 (0.8)	0.81	1 (0.1)	0.14
反応性関節炎	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
滑液包炎	1 (0.3)	0.28	0		1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14
肋軟骨炎	0		1 (0.2)	0.27	1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14
外骨腫	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
側腹部痛	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
椎間板突出	1 (0.3)	0.28	0		1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14
骨壊死	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
骨減少症	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
関節周囲炎	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
末梢関節炎	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.3)	0.28	0		2 (0.5)	0.54	1 (0.1)	0.14
軟部組織腫脹	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
滑膜炎	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
線維筋痛	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
尾骶部痛	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
関節可動域低下	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
筋力低下	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
骨炎	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
関節リウマチ	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
狭窄性腱鞘炎	0		0		1 (0.3)	0.27	0	

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
弾発指	0		0		2 (0.5)	0.54	0	
腎および尿路障害	4 (1.0)	1.12	7 (1.7)	1.87	5 (1.3)	1.34	11 (1.4)	1.50
血尿	2 (0.5)	0.56	1 (0.2)	0.27	1 (0.3)	0.27	3 (0.4)	0.41
排尿困難	1 (0.3)	0.28	1 (0.2)	0.27	0		2 (0.2)	0.27
腎結石症	0		2 (0.5)	0.53	0		2 (0.2)	0.27
腎臓痛	0		2 (0.5)	0.53	0		2 (0.2)	0.27
非感染性膀胱炎	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
ケトン尿	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
蛋白尿	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
腎仙痛	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
腎嚢胞	0		1 (0.2)	0.27	2 (0.5)	0.54	1 (0.1)	0.14
頻尿	0		0		1 (0.3)	0.27	0	

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
尿管結石症	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
生殖系および乳房障害	8 (2.0)	2.23	11 (2.7)	2.93	2 (0.5)	0.54	19 (2.4)	2.59
卵巣嚢胞	0		2 (0.5)	0.53	0		2 (0.2)	0.27
前立腺炎	1 (0.3)	0.28	1 (0.2)	0.27	1 (0.3)	0.27	2 (0.2)	0.27
子宮付属器腫瘤	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
良性前立腺肥大症	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
乳房嚢胞	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
乳房過形成	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
乳房腫瘤	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
乳房浮腫	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
乳房痛	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
乳房腫脹	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
子宮頚部上皮異形成	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
月経困難症	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
性器出血	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
過少月経	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
不正子宮出血	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
頻発月経	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
前立腺腫大	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
膣出血	0		1 (0.2)	0.27	1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14
外陰白斑病	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
一般・全身障害および投与部位の状態	88 (22.1)	24.58	59 (14.6)	15.74	26 (6.5)	6.98	147 (18.3)	20.06
注射部位紅斑	24 (6.0)	6.70	12 (3.0)	3.20	0		36 (4.5)	4.91
注射部位反応	16 (4.0)	4.47	13 (3.2)	3.47	0		29 (3.6)	3.96

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
注射部位疼痛	15 (3.8)	4.19	10 (2.5)	2.67	11 (2.8)	2.95	25 (3.1)	3.41
注射部位そう痒感	14 (3.5)	3.91	7 (1.7)	1.87	0		21 (2.6)	2.87
注射部位腫脹	7 (1.8)	1.96	4 (1.0)	1.07	0		11 (1.4)	1.50
疲労	5 (1.3)	1.40	5 (1.2)	1.33	2 (0.5)	0.54	10 (1.2)	1.36
発熱	5 (1.3)	1.40	5 (1.2)	1.33	3 (0.8)	0.81	10 (1.2)	1.36
注射部位過敏反応	5 (1.3)	1.40	4 (1.0)	1.07	0		9 (1.1)	1.23
注射部位内出血	4 (1.0)	1.12	3 (0.7)	0.80	0		7 (0.9)	0.96
投与部位反応	5 (1.3)	1.40	0		0		5 (0.6)	0.68
無力症	2 (0.5)	0.56	3 (0.7)	0.80	3 (0.8)	0.81	5 (0.6)	0.68
注射部位発疹	4 (1.0)	1.12	1 (0.2)	0.27	0		5 (0.6)	0.68
非心臓性胸痛	1 (0.3)	0.28	4 (1.0)	1.07	0		5 (0.6)	0.68
注射部位蕁麻疹	3 (0.8)	0.84	1 (0.2)	0.27	1 (0.3)	0.27	4 (0.5)	0.55
投与部位紅斑	2 (0.5)	0.56	1 (0.2)	0.27	0		3 (0.4)	0.41

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.

[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1

Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
注射部位浮腫	3 (0.8)	0.84	0		0		3 (0.4)	0.41
末梢性浮腫	2 (0.5)	0.56	1 (0.2)	0.27	2 (0.5)	0.54	3 (0.4)	0.41
インフルエンザ様疾患	1 (0.3)	0.28	1 (0.2)	0.27	0		2 (0.2)	0.27
注射部位漏出	2 (0.5)	0.56	0		0		2 (0.2)	0.27
注射部位血腫	1 (0.3)	0.28	1 (0.2)	0.27	0		2 (0.2)	0.27
注射部位丘疹	1 (0.3)	0.28	1 (0.2)	0.27	0		2 (0.2)	0.27
倦怠感	2 (0.5)	0.56	0		1 (0.3)	0.27	2 (0.2)	0.27
投与部位不快感	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
投与部位腫脹	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
適用部位紅斑	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
適用部位過敏反応	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
適用部位炎症	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
溺死	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
運動耐性低下	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
全身健康状態低下	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
ヘルニア痛	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
注射部位変色	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
注射部位不快感	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
注射部位出血	1 (0.3)	0.28	0		1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14
注射部位硬結	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
注射部位刺激感	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
注射部位知覚異常	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
末梢腫脹	1 (0.3)	0.28	0		1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14
投与部位内出血	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
投与部位疼痛	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
適用部位疼痛	0		0		1 (0.3)	0.27	0	

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)			Tralo 300 mg Q4W (N=404)			Placebo (N=400)			Total Tralo (N=802)		
	Number of subjects[a]	(%)	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number of subjects[a]	(%)	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number of subjects[a]	(%)	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number of subjects[a]	(%)	Event rate (per 100 pt years)[b]
全身性浮腫	0			0			1	(0.3)	0.27	0		
臨床検査	14	(3.5)	3.91	16	(4.0)	4.27	15	(3.8)	4.03	30	(3.7)	4.09
血圧上昇	3	(0.8)	0.84	4	(1.0)	1.07	3	(0.8)	0.81	7	(0.9)	0.96
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(0.5)	0.56	5	(1.2)	1.33	1	(0.3)	0.27	7	(0.9)	0.96
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	0.28	5	(1.2)	1.33	1	(0.3)	0.27	6	(0.7)	0.82
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	0.28	3	(0.7)	0.80	0			4	(0.5)	0.55
血中ブドウ糖増加	2	(0.5)	0.56	2	(0.5)	0.53	1	(0.3)	0.27	4	(0.5)	0.55
血中アルカリホスファターゼ増加	0			1	(0.2)	0.27	0			1	(0.1)	0.14
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			1	(0.2)	0.27	3	(0.8)	0.81	1	(0.1)	0.14
血中免疫グロブリンE増加	0			1	(0.2)	0.27	0			1	(0.1)	0.14
血中カリウム減少	0			1	(0.2)	0.27	0			1	(0.1)	0.14
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0			1	(0.2)	0.27	0			1	(0.1)	0.14

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
体温上昇	0		1 (0.2)	0.27	1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14
心雑音	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
好酸球数増加	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
ヘモグロビン減少	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
心拍数増加	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
肝機能検査異常	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
肝機能検査値上昇	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
好中球数増加	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
前立腺特異性抗原増加	1 (0.3)	0.28	0		1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14
体重増加	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
白血球数増加	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
血圧低下	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
心電図異常	0		0		1 (0.3)	0.27	0	

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
糸球体濾過率減少	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
尿中ブドウ糖陽性	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
血液学的検査異常	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
肝酵素上昇	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
傷害、中毒および処置合併症	20 (5.0)	5.59	22 (5.4)	5.87	26 (6.5)	6.98	42 (5.2)	5.73
骨挫傷	2 (0.5)	0.56	2 (0.5)	0.53	0		4 (0.5)	0.55
靭帯捻挫	3 (0.8)	0.84	1 (0.2)	0.27	2 (0.5)	0.54	4 (0.5)	0.55
四肢損傷	3 (0.8)	0.84	1 (0.2)	0.27	3 (0.8)	0.81	4 (0.5)	0.55
挫傷	3 (0.8)	0.84	0		5 (1.3)	1.34	3 (0.4)	0.41
関節脱臼	2 (0.5)	0.56	1 (0.2)	0.27	0		3 (0.4)	0.41
動物咬傷	1 (0.3)	0.28	1 (0.2)	0.27	0		2 (0.2)	0.27
胸部損傷	1 (0.3)	0.28	1 (0.2)	0.27	0		2 (0.2)	0.27

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
転倒	1 (0.3)	0.28	1 (0.2)	0.27	1 (0.3)	0.27	2 (0.2)	0.27
大腿骨骨折	1 (0.3)	0.28	1 (0.2)	0.27	0		2 (0.2)	0.27
足骨折	1 (0.3)	0.28	1 (0.2)	0.27	1 (0.3)	0.27	2 (0.2)	0.27
上腕骨骨折	2 (0.5)	0.56	0		0		2 (0.2)	0.27
皮膚損傷	0		2 (0.5)	0.53	0		2 (0.2)	0.27
熱傷	0		2 (0.5)	0.53	0		2 (0.2)	0.27
眼外傷	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
眼内異物	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
頭部損傷	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
関節損傷	1 (0.3)	0.28	0		1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14
裂傷	1 (0.3)	0.28	0		1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14
半月板損傷	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
筋損傷	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
処置後合併症	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
外傷後頚部症候群	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
処置による頭痛	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
処置による疼痛	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
肋骨骨折	0		1 (0.2)	0.27	1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14
交通事故	0		1 (0.2)	0.27	1 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.14
皮膚創傷	1 (0.3)	0.28	0		0		1 (0.1)	0.14
刺創	0		1 (0.2)	0.27	0		1 (0.1)	0.14
動物による引っかき傷	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
足関節部骨折	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
背部損傷	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
軟骨損傷	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
顔面骨骨折	0		0		2 (0.5)	0.54	0	

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05

D2210C00007
PSC1
Table 11.3.2.7 Adverse events and event rate reported during the treatment period by System Organ Class and preferred term
(Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Tralo 300 mg Q2W (N=398)		Tralo 300 mg Q4W (N=404)		Placebo (N=400)		Total Tralo (N=802)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
涙器損傷	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
肉離れ	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
外傷後疼痛	0		0		2 (0.5)	0.54	0	
処置合併症	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
橈骨神経損傷	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
皮膚擦過傷	0		0		2 (0.5)	0.54	0	
皮下血腫	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
上肢骨折	0		0		1 (0.3)	0.27	0	
創傷	0		0		1 (0.3)	0.27	0	

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted for System Organ Class (SOC) by international order and for preferred term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with Tralo.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
Total time at risk is defined as (the date of last day of IP + dosing frequency) - date of randomisation + 1.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE are only counted once.
Includes adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (the last day of study treatment + dosing frequency).
The total duration of treatment across all subjects in Tralo 300 mg Q2W = 357.988 years; in Tralo 300 mg Q4W= 374.930 years; in Placebo = 372.405 years.
The 'dosing frequency' equals 2 or 4 weeks depending on whether subjects were randomised to the Q2W or Q4W dosing regimen.
The Placebo treatment group is a pooled treatment group (Placebo Q2W + Placebo Q4W).
Q2W = Every 2 weeks, Q4W = Every 4 weeks.
MedDRA version 19.1.

\\ieedc-vnasc01\Biosdata\AstraZeneca\Tralokinumab\DXA28240\Biostatistics\Production\Tables\ae203.sas 08AUG2017:12:05