サノフィ株式会社

# デュピルマブ（遺伝子組換え）

## CTD 第二部ー臨床概要

## 2.7.4 臨床的安全性の概要（COPD）

---

Total number of pages: 175

# 目　　次

**2.7.4 臨床的安全性の概要（COPD）** ..... **1**

**目　　次** ..... **2**

**表　目　次** ..... **6**

**図　目　次** ..... **9**

**略号と用語の定義** ..... **10**

**1　　背景及び根拠** ..... **12**

1.1　　緒言 ..... 12

1.2　　類薬の安全性情報 ..... 15

1.3　　非臨床データに関連して安全性上問題となる可能性のある事項 ..... 15

**2　　医薬品への曝露** ..... **16**

2.1　　総括的安全性評価計画 ..... 16

2.1.1　　臨床試験データ ..... 16

2.1.2　　市販後データ ..... 18

2.1.3　　評価方法 ..... 18

2.1.3.1　　安全性評価項目及びその定義 ..... 18

2.1.3.2　　データ解析の考慮事項 ..... 18

2.1.4　　試験の記述 ..... 25

2.1.4.1　　EFC15804 試験 ..... 25

2.1.4.2　　EFC15805 試験 ..... 28

2.2　　全般的な曝露状況 ..... 32

2.2.1　　被験者の内訳 ..... 32

2.2.2　　曝露状況 ..... 35

2.3　　試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 ..... 38

2.3.1　　人口統計学 ..... 38

2.3.2 ベースラインの疾患特性 ..... 43
2.3.3 既往歴及び合併症 ..... 53
2.3.4 ベースラインのバイオマーカー ..... 56
2.3.5 前治療薬及び併用薬／併用療法 ..... 59
2.3.5.1 前治療薬 ..... 59
2.3.5.2 併用薬 ..... 59

**3 有害事象 ..... 61**

3.1 有害事象の解析 ..... 61
3.1.1 有害事象の概要 ..... 61
3.1.2 比較的よく見られる有害事象 ..... 62
3.1.3 因果関係が否定できない治験薬投与下で発現した有害事象 ..... 64
3.1.4 治験薬投与下で発現した有害事象の重症度 ..... 67
3.1.5 死亡 ..... 68
3.1.5.1 併合安全解析集団における死亡 ..... 68
3.1.5.2 EFC15804 試験のデータカットオフ日以降に報告された死亡 ..... 73
3.1.5.3 ランダム化されず治験薬が投与されなかった被験者における死亡 ..... 73
3.1.6 その他の重篤な有害事象 ..... 77
3.1.6.1 併合安全性解析対象集団におけるその他の重篤な有害事象 ..... 77
3.1.6.2 EFC15804 試験のデータカットオフ日以降に報告されたその他の重篤な有害事象 ..... 83
3.1.7 治験薬投与中止に至った有害事象 ..... 84
3.1.8 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループ事象 ..... 86
3.1.8.1 アナフィラキシー反応／過敏症（AESI） ..... 88
3.1.8.2 注射部位反応 ..... 91
3.1.8.3 感染（AESI） ..... 94
3.1.8.4 妊娠（AESI） ..... 109
3.1.8.5 治験薬又は治験薬以外の薬剤による症候性の過量投与（AESI） ..... 109
3.1.8.6 臨床的に症候性の好酸球増加症（AESI） ..... 109
3.1.8.7 重度の結膜炎（AESI）及び結膜炎 ..... 109
3.1.8.8 重度の眼瞼炎（AESI） ..... 112
3.1.8.9 角膜炎（AESI） ..... 112
3.1.8.10 重大な ALT の上昇（AESI） ..... 112
3.1.8.11 悪性腫瘍 ..... 113
3.1.8.12 蠕虫感染 ..... 116
3.1.9 その他の重要な有害事象 ..... 116

3.1.9.1 主要心血管イベント（MACE）.... 116
3.1.9.2 ヘルペスウイルス感染.... 119
3.1.9.3 COVID-19 と関連のある TEAE.... 119

3.2 デュピルマブと関連性のある有害事象.... 120

3.3 進行中の試験での予測できない重篤な副作用の疑い及び死亡.... 124

3.4 個別有害事象の文章による説明.... 125

**4 臨床検査値の評価.... 126**

4.1 血液学的検査.... 126
4.1.1 血液学的及び血液凝固パラメータ.... 126
4.1.1.1 記述統計量.... 126
4.1.1.2 臨床的に意義のある可能性のある異常.... 126
4.1.2 白血球パラメータ.... 126
4.1.2.1 記述統計量.... 126
4.1.2.2 臨床的に意義のある可能性のある異常.... 128

4.2 血液生化学検査.... 131
4.2.1 代謝機能パラメータ.... 131
4.2.1.1 記述統計量.... 131
4.2.1.2 臨床的に意義のある可能性のある異常.... 131
4.2.2 電解質パラメータ.... 131
4.2.2.1 記述統計量.... 131
4.2.2.2 臨床的に意義のある可能性のある異常.... 131
4.2.3 腎機能パラメータ.... 132
4.2.3.1 記述統計量.... 132
4.2.3.2 臨床的に意義のある可能性のある異常.... 132

4.3 肝機能検査.... 132
4.3.1 記述統計量.... 132
4.3.2 臨床的に意義のある可能性のある異常.... 132

4.4 尿検査.... 135

**5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目.... 136**

5.1 血圧及び起立時の変化.... 136

5.2 心電図 ..... 137

5.3 免疫原性 ..... 137

5.3.1 抗薬物（デュピルマブ）抗体の発現割合及び特性 ..... 138

5.3.2 抗薬物（デュピルマブ）抗体と有害事象との関連性 ..... 138

**6 特別な患者集団及び状況下における安全性 ..... 140**

6.1 内因性要因 ..... 140

6.2 外因性要因 ..... 142

6.3 薬物相互作用 ..... 142

6.4 妊娠及び授乳時の使用 ..... 142

6.5 過量投与 ..... 142

6.6 薬物乱用 ..... 142

6.7 離脱症状及び反跳現象 ..... 143

6.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 ..... 143

**7 市販後データ ..... 144**

**8 安全性に関する総括 ..... 145**

**9 参考文献 ..... 149**

**10 付録 ..... 154**

# 表 目 次

表 1 - 臨床的安全性の概要で評価した COPD 患者を対象とした第 3 相試験及び試験の状況 ..... 17
表 2 - 安全性併合解析のためのプラセボ対照併合データ ..... 19
表 3 - 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループ事象の検索基準 ..... 21
表 4 - Participant disposition - Pooled safety population ..... 33
表 5 - Extent of exposure to investigational product - Pooled safety population ..... 35
表 6 - Treatment compliance - IMP- Pooled safety population ..... 37
表 7 - Summary of overdose of IMP - Pooled safety population ..... 37
表 8 - Treatment compliance - Controller medications - Pooled safety population ..... 38
表 9 - Demographics and participant characteristics at baseline - Safety populations from EFC15804 and EFC15805 and the pooled safety population ..... 40
表 10 - Selected disease characteristics at baseline - Safety population for EFC15804, and EFC15805 and pooled safety population ..... 45
表 11 - COPD-related comorbid history and type 2 disease history - Safety populations from EFC15804 and EFC15805 and the pooled safety population ..... 54
表 12 - Biomarkers at baseline - Pooled safety populations from EFC15804 and EFC15805 and the pooled safety population ..... 57
表 13 - Overview of adverse event profile: Treatment-emergent adverse events - Pooled safety population 62
表 14 - Number (%) of participants with TEAE(s) that occurred with a frequency >=2% in any treatment group by Primary SOC and PT - Pooled safety population ..... 63
表 15 - Number (%) of participants with TEAE(s) related to IMP as per investigator's judgement by Primary SOC and PT - Pooled safety population ..... 64
表 16 - Number (%) of participants who died by study period - Pooled safety population ..... 68
表 17 - Number (%) of participants with TEAE(s) leading to death (death as an outcome of the AE as reported by the Investigator in the AE page) by Primary SOC and PT - Pooled safety population ..... 69
表 18 - Listing of TEAEs leading to death - Pooled safety population ..... 74
表 19 - TEAEs leading to death submitted for independent, blinded adjudication according to final classification - Pooled safety population ..... 77
表 20 - Number (%) of participants with treatment emergent SAEs by Primary SOC and PT - Pooled safety population ..... 78

表 21 - Number (%) of participants with TEAE(s) leading to permanent treatment discontinuation by Primary SOC and PT - Pooled safety population ..... 84

表 22 - Number (%) of participants with treatment emergent AESIs and other selected AE grouping events by category - Pooled safety population ..... 87

表 23 - Summary of participants with systemic hypersensitivity reactions (medically reviewed) - Pooled safety population ..... 89

表 24 - Summary of participants with injection site reaction - Pooled safety population ..... 92

表 25 - Summary of participants with serious infections - Pooled safety population ..... 95

表 26 - Summary of participants with infection requires parenteral (intravenous, intramuscular, subcutaneous) antimicrobial therapy - Pooled safety population ..... 98

表 27 - Summary of participants with infection requires oral antimicrobial therapy for longer than 2 weeks - Pooled safety population ..... 102

表 28 - Listing of participants with treatment-emergent opportunistic infections (AESI) - Pooled safety population ..... 106

表 29 - Summary of participants with opportunistic infection - Pooled safety population ..... 107

表 30 - Summary of participants with conjunctivitis (broad) - Pooled safety population ..... 110

表 31 - Summary of participants with malignancies - Pooled safety population ..... 114

表 32 - Number (%) of participants with treatment emergent potential cardiovascular events submitted for independent, blinded adjudication according to final classification - Pooled safety population ..... 117

表 33 - Incidence rate and risk difference for treatment-emergent cases classified as cardiovascular by independent, blinded adjudication according to cardiovascular composite endpoints - Pooled safety population ..... 118

表 34 - Adverse drug reactions occurring in ≥2% of participants with COPD treated with dupilumab ..... 124

表 35 - White blood cells - Number (%) of participants with abnormalities (PCSA) according to baseline PCSA status - Pooled safety population ..... 129

表 36 - Peak post-baseline blood eosinophil (Giga/L) during TEAE period by baseline blood eosinophil level - Safety population ..... 130

表 37 - Liver function - Number (%) of participants with abnormalities (PCSA) according to baseline PCSA status - Pooled safety population ..... 133

表 38 - Vital signs - Number (%) of participants with abnormalities (PCSA) according to baseline PCSA status - Pooled safety population ..... 136

表 39 - Overview of AEs identified as AESIs - Pooled safety population ..... 154

表 40 - Incidence rate of select TEAE groupings with relative risk ratio (95% CI) for dupilumab group versus placebo - Pooled safety population ..... 155

表 41 - Incidence rate of TEAE(s) by Primary SOC, HLGT, and HLT - Pooled safety population ..... 155

表 42 - Overview of treatment-emergent adverse events in pivotal completed placebo-controlled dupilumab studies* - Safety population ..... 174

表 43 - Incidence rate and relative risk ratio of TEAEs with lower bound of 95% CI ≥1 by primary system organ class and preferred term in pivotal completed placebo-controlled dupilumab studies - Safety population ..... 175

# 図　目　次

図 1 - Eosinophils (Giga/L): Mean change (+/- SE) from baseline - Pooled safety population..... 127

図 2 - Eosinophils (Giga/L): Median change (with Interquartile range) from baseline - Pooled safety population..... 128

# 略号と用語の定義

| | |
|---|---|
| AD: | atopic dermatitis／アトピー性皮膚炎 |
| ADA: | anti-drug antibody／抗薬物（デュピルマブ）抗体 |
| ADR: | adverse drug reaction／デュピルマブと関連性のある有害事象 |
| AE: | adverse event／有害事象 |
| AESI: | adverse event of special interest／特に注目すべき有害事象 |
| ALP: | alkaline phosphatase／アルカリホスファターゼ |
| ALT: | alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST: | aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| BMI: | body mass index／体格指数 |
| BODE: | body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity／体格指数、気道閉塞、呼吸困難及び運動能力 |
| CAT: | COPD assessment test／COPD アセスメントテスト |
| CCDS: | company core data sheet／企業中核データシート |
| CI: | confidence interval／信頼区間 |
| CIOMS: | Council for International Organizations of Medical Sciences／国際医科学組織委員会 |
| CK: | creatine kinase／クレアチンキナーゼ |
| CMQ: | custom MedDRA query／新たに構築した MedDRA 検索式 |
| COPD: | chronic obstructive pulmonary disease／慢性閉塞性肺疾患 |
| COVID-19: | Coronavirus disease 2019／2019 年新型コロナウイルス感染症 |
| CRSwNP: | chronic rhinosinusitis with nasal polyposis／鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎 |
| CSR: | clinical study report／治験総括報告書 |
| CT: | computed tomography／コンピューター断層撮影 |
| eCRF: | electronic case report form／電子症例報告書 |
| EoE: | eosinophilic esophagitis／好酸球性食道炎 |
| E-RS: | Evaluating Respiratory Symptoms in Chronic Obstructive Pulmonary Disease |
| FDA: | Food and Drug Administration／米国食品医薬品局 |
| FeNO: | fractional exhaled nitric oxide／呼気一酸化窒素 |
| $FEV_1$: | forced expiratory volume in one second／1 秒量 |
| FVC: | forced vital capacity／努力肺活量 |
| GCP: | Good Clinical Practice／医薬品の臨床試験の実施の基準 |
| GOLD: | Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease |
| HLGT: | high level group term／高位グループ語 |
| HLT: | high level term／高位語 |
| HRQoL: | health-related quality of life／健康関連の生活の質 |
| ICS: | inhaled corticosteroid／吸入ステロイド薬 |
| Ig: | immunoglobulin／免疫グロブリン |
| IL: | interleukin／インターロイキン |

| | |
|---|---|
| ISS: | Integrated Summary of Safety |
| ITT: | intent-to-treat |
| IVRS: | interactive voice response system／双方向音声応答システム |
| LABA: | long-acting beta2-agonist／長時間作用性 β2 刺激薬 |
| LAMA: | long-acting muscarinic antagonist／長時間作用性抗コリン薬 |
| LDH: | lactate dehydrogenase／乳酸脱水素酵素 |
| MACE: | major adverse cardiac event |
| MedDRA: | Medical Dictionary for Regulatory Activities／国際医薬用語集 |
| mMRC: | modified Medical Research Council |
| MRC: | Medical Research Council |
| NAb: | neutralizing antibody／中和抗体 |
| NEC: | not elsewhere classified |
| NSAID: | non-steroid anti-inflammatory drug／非ステロイド性抗炎症薬 |
| PCI: | percutaneous coronary intervention／経皮的冠動脈形成術 |
| PCSA: | potentially clinically significant abnormality |
| PD: | pharmacodynamic(s)／薬力学 |
| PDE: | phosphodiesterase／ホスホジエステラーゼ |
| PK: | pharmacokinetic(s)／薬物動態 |
| PN: | prurigo nodularis／結節性痒疹 |
| PRO: | patient reported outcome／患者報告アウトカム |
| PT: | preferred term／基本語 |
| q2w: | every 2 weeks／隔週 1 回 |
| QTc: | corrected QT interval／補正 QT 間隔 |
| RR: | relative risk／相対リスク |
| SABA: | short-acting beta2-agonist／短時間作用性 β2 刺激薬 |
| SAE: | serious adverse event／重篤な有害事象 |
| SAP: | statistical analysis plan／統計解析計画書 |
| SARS-COV-2: | severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 |
| SCS: | systemic corticosteroid／全身性ステロイド薬 |
| SD: | standard deviation／標準偏差 |
| SGRQ: | St. George's Respiratory Questionnaire |
| SI: | standard international／国際標準 |
| SMQ: | standardized MedDRA query／MedDRA 標準検索式 |
| SOC: | system organ class／器官別大分類 |
| SUSAR: | suspected unexpected serious adverse reaction／予測できない重篤な副作用の疑い |
| TEAE: | treatment-emergent adverse event／治験薬投与下で発現した有害事象 |
| ULN: | upper limit of normal／基準範囲上限 |

# 1　背景及び根拠

## 1.1　緒言

COPD は、気道の異常（気管支炎、細気管支炎）や肺胞の異常（肺気腫）による慢性呼吸器症状（呼吸困難、咳嗽及び喀痰）によって特徴づけられ、持続的でしばしば進行性の気流閉塞をもたらす複雑で多様な肺疾患である(1)(2)。COPD は遺伝子－環境因子相互作用に起因し(3)、タバコの煙、汚染物質、バイオマス及びガスなどの有害な刺激に慢性的に曝されることで発症する。

COPD の臨床経過には、炎症反応に関連する増悪及びその結果生じる組織破壊による急速な病勢進行がある(4)(5)。重度又は頻回の増悪を経た患者は、急速な病勢進行、死亡率や罹患率を含めた転帰が不良となるリスクが更に高くなる(5)(6)(7)。

世界全体で COPD は罹患率及び障害の原因としてますます重要性を増している(8)。COPD の有病率は非常に高く、2019 年の COPD 患者は約 3 億 9190 万人であったと推定されており、世界全体での有病率は 10.3%（95% CI：8.2%, 12.8%）(8)、2019 年だけで世界全体で 332 万人が死亡に至ったと推定される(9)。米国では、2020 年の COPD の有病率は約 6%であり、COPD を含む慢性呼吸器疾患による死亡は年間 14 万人以上と推定される(10)(11)。COPD の有病率は、環境リスク要因（喫煙や大気汚染など）への継続的な曝露及び世界的な人口高齢化により、今後も増加し続けると予測されている(12)(13)。

2024 年版 GOLD ガイドライン(2)によると、薬物治療の指針は増悪の既往と COPD 症状の有無（mMRC 息切れスケール又は CAT）を複合的に評価して決定する。2024 年版 GOLD ガイドラインでは、増悪の既往により焦点を当て、従来の Group C（mMRC 息切れスケールで Grade 0～1、CAT 10 点未満）及び Group D（mMRC 息切れスケールで Grade 2 以上、CAT 10 点以上）を統合して新たに Group E（疾患コントロールが不十分な COPD［症状スコアに関係なく、前年に中等度の増悪が 2 回以上又は入院に至る増悪が 1 回以上］を有する患者）を定義した。Group E の患者は、症状の進行及び死亡率に対しリスクが高い患者である。GOLD ガイドラインの新たな患者分類は、COPD 症状の程度によらず、増悪の臨床的関連性を重視したものである。Group A 及び Group B のいずれも頻回又は重度の増悪の既往がない患者とし、Group A は症状負荷が低い患者、Group B は症状負荷が高い患者とした。以前まで COPD は気管支拡張薬投与後の $FEV_1$ の測定による気流閉塞の重症度に基づき、Grade 1（軽度、$FEV_1$ が予測値の 80%以上）、Grade 2（中等度、$FEV_1$ が予測値の 50%以上 80%未満）、Grade 3（高度、$FEV_1$ が予測値の 30%以上 50%未満）又は Grade 4（極めて高度、$FEV_1$ が予測値の 30%未満）に分類されていたが、$FEV_1$ と COPD 症状との相関、又は $FEV_1$ と患者レベルでの増悪リスクとの相関は明確ではないこと、また、簡便で信頼性の高い COPD 症状評価尺度が開発されたことより、患者の症状及び増悪リスクの影響を総合的に評価するシステム（現在の GOLD ガイドラインの ABE 評価）へと更新された。また、BODE 指数(14)のような臨床スコアは COPD の死亡率を予測するために用いることができる。

COPD 患者はしばしば慢性気管支炎と肺気腫の両方の特徴を示す(15)。慢性気管支炎の患者は典型的に、気管支気道の肥厚及び肺の粘液腺過形成に伴う慢性咳嗽及び粘液産生の症状を呈する。慢性気管支炎の症状は少なくとも 3 か月間、2 年以上継続する湿性咳嗽によって定義され、症状は安定したものではなく、時間の経過とともに消失することもある(16)。これらの症状は、気管支壁の肥厚を伴うこともあれば伴わないこともあり、肺気腫と重なる症状でもあるため、臨床上で明確に鑑別するための基準とはならない。さらに、CT に基づく肺気腫の範囲は、慢性気管支炎の症状の有無によらず類似している(17)。ただし、慢性気管支炎の症状は増悪リスクを高めることから(15)、慢性気管支炎の症状は COPD の特定のフェノタイプやエンドタイプを明確に特定するものではないものの、増悪リスクのある患者を特定する一助となっている。

COPD 患者は疾患に関連した症状（仕事や活動の制限を含む）が強く(18)、健康状態／HRQoL が損なわれており、その影響は他の併存疾患とは独立してみられる(19)。さらに、COPD 患者、特に重症の COPD 患者は、頻繁な通院、入院及び疾患を管理するため複数の治療（薬剤、酸素療法など）が必要となるため、医療資源の利用率が高い。そのような患者は糖尿病、冠状動脈性心疾患、腎臓病などを併発していることも少なくはなく、それにより疾患による身体負荷が増加し、健康状態／HRQoL の低下につながる。

COPD 患者は心血管疾患、神経疾患、神経精神疾患（うつ病、不安）、悪性腫瘍及び筋骨格障害を含む複数の臓器系に併存疾患を有していることが多い(20)(21)。COPD 患者では、心血管疾患（心不全、虚血性心疾患、不整脈、末梢血管疾患及び高血圧）は重要な COPD の併存疾患であり、非 COPD 患者と比較して、心不全、虚血性心疾患、不整脈、肺循環疾患及び心血管疾患のリスクが 2～5 倍高い(22)。

現在、COPD に対する治療法として使用可能なものはあるものの、多くの患者において効果不十分であり、高い増悪リスクと呼吸器症状が生じている状態が継続している。現行のガイドライン(2)(23)によると、禁煙に加えて、増悪リスクが高い COPD 患者（GOLD ガイドラインの Group E）に対する標準治療は吸入気管支拡張薬（LABA＋LAMA）である。これに ICS を追加した「3 剤併用療法」（LABA＋LAMA＋ICS）は、血中好酸球数が 0.1～0.3 Giga/L の患者には使用が推奨され、血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の患者には強く推奨されている(2)(24)。標準治療の吸入療法は、患者のフェノタイプ（慢性気管支炎又は肺気腫など）によらず推奨される。LABA＋LAMA＋ICS を用いた最も強力な標準治療を受けても増悪リスクが高い患者のうち、約 50%は憎悪の発症を繰り返している(25)。疾患が進行するにつれて、COPD 治療に承認されている他の薬剤（roflumilast［PDE-4 阻害薬、日本では未承認］及び場合によってはテオフィリン［メチルキサンチン］）も考慮される(2)(26)(27)(28)(29)。これらの既存の COPD 治療法には、増悪、重大な症状及び不良な健康状態／HRQoL の持続、病勢進行、罹患率、死亡率及び副作用のリスクが残存しているという限界がある。さらに、望ましくない副作用が認められる治療法もある。SABA 及び LABA は不整脈、頻脈及び振戦のリスク、ICS は呼吸器感染症（肺炎）、中咽頭カンジダ症及び骨粗鬆症のリスクの増大、PDE-4 阻害薬は消化器症状及び精神症状の AE を有する。メチルキサンチンは治療域が狭く中毒域近くで治療効果が現れるというリスクがあり、また、複数の薬物間相互作用及び副作用（消化器症状及び不眠）を有する(2)(24)(26)(27)(28)(29)(30)。SCS の

投与は、長期使用時の安全性プロファイルが許容できず、COPD 患者やグルコース不耐症、骨粗鬆症、ミオパシー及び精神障害などの他の関連併存疾患を有する患者への使用には懸念が高いことを考慮すると維持療法には推奨されず(2)、主に急性増悪の治療のために短期間で使用される(31)。マクロライド系抗菌薬（アジスロマイシンなど）の継続投与が考慮される患者集団もあるが、抗菌薬による治療の有効性はそれほど高くなく、QTc 延長、耳鳴などの副作用及び抗菌薬耐性のリスクといった重大な制限がある。したがって、抗菌薬も COPD 治療においては急性増悪の治療が主な用途となる(2)(32)。COPD は有病率が高く、進行性かつ生命を脅かす深刻な疾患であり、現在使用可能な治療法では有効性に限界があるため、増悪、肺機能、健康状態／HRQoL 及び呼吸器症状など、疾患のあらゆる側面で更なる改善をもたらす新しい治療戦略のニーズがある。このニーズは、2 型炎症のエビデンスが認められる COPD 患者の部分集団では更に高くなる。これらの患者では増悪発現率がより高く、それに伴って死亡率及び肺機能障害が増加することが示されている。

COPD 患者の約 40%の部分集団では、高い死亡率、増悪リスクの上昇、$FEV_1$ の低下、健康状態不良の増加、及び医療資源の利用率の上昇に関連する 2 型炎症のエビデンスが認められ(33)(34)(35)(36)(37)(38)(39)、一部の COPD 患者では 2 型炎症に関連する遺伝子の発現増加が確認されている(40)。2 型炎症は 2 型ヘルパーT 細胞による IL-4、IL-5 及び IL-13 などの炎症性サイトカインの活性化によって引き起こされる(41)。IL-4 及び IL-13 は 2 型炎症の発症における中心因子であり、線維化及びリモデリング、上皮バリア機能障害などの重要な病理学的プロセスに関与し、特に IL-13 は、COPD 患者における杯細胞過形成、粘膜機能障害及び粘液分泌亢進に影響を及ぼす(42)(43)。COPD 患者の一部では、喀痰中に IL-4 及び IL-5 などの 2 型炎症のマーカーが確認されており、末梢好酸球数の増加との関連が示されている(34)(44)。さらに、急性増悪中の COPD 患者では、IL-4 及び IL-13 値の上昇、並びに好酸球数の増加が確認されている(45)(46)。末梢血中好酸球数の増加は、COPD 患者集団の 40%を占める 2 型炎症を有する患者集団を特定するために用いることができると報告されている(34)。この末梢血中好酸球数の増加は、高頻度の呼吸悪化(37)(47)やより高度の気流閉塞(35)などの明らかな臨床的特徴と関連しており、これらにより死亡リスクが上昇する。血中好酸球数と喀痰中好酸球数との相関が示されていることも注目に値する(34)(45)。血中好酸球数は、COPD 患者における ICS への反応の独自のバイオマーカーとして特定されており、血中好酸球数が多いほど ICS が有効であることが示されている(2)(48)。FeNO は呼吸器疾患における 2 型炎症のバイオマーカーであることが確認されており(49)、FeNO 高値であることが COPD 患者における 2 型炎症の特定にも有用である可能性を示唆するエビデンスが得られている。特定の治療法（血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の患者には ICS を強く推奨、血中好酸球数が 0.1～0.3 Giga/L の患者には ICS を推奨）が 2 型炎症のエビデンスが認められる COPD 患者の部分集団に有効であることがこれまでに確認されているものの、ICS と気管支拡張薬（LABA＋LAMA）の併用で得られる効果を上回る治療に対するアンメットニーズが依然として存在する。また、これまでの研究により、2 型炎症反応を調節する特定の治療が 2 型炎症のエビデンスが認められている COPD 患者の同様の部分集団に有効であるという仮説が得られていることも重要である。

デュピルマブの COPD に対する臨床開発プログラムは、類似した試験デザイン及び目的を持つ 2 つの第 3 相試験（EFC15804［BOREAS］試験及び EFC15805［NOTUS］試験）で構成されている。両試験の試験デザインは、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、両試験ともに 2 型炎症のエビデンス（スクリーニング時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上）が認められ、標準治療で最も強力な 3 剤併用療法（LABA＋LAMA＋ICS［ICS が禁忌の場合を除く］）を受けても効果不十分な COPD（組入れ前 1 年以内に中等度の増悪が 2 回以上又は重度の増悪が 1 回以上［GOLD ガイドラインの Group E］かつ MRC 息切れスケールで Grade 2 以上）を有する 40 歳以上 80 歳以下（EFC15804 試験）又は 40 歳以上 85 歳以下（EFC15805 試験）の患者を対象に、デュピルマブ 300 mg q2w を 52 週間投与したときの有効性及び安全性を評価した。被験者は中等度から高度の気流閉塞（気管支拡張薬投与後の $FEV_1$ が予測値の 30%超 70%以下）を有し、現在喘息と診断されていない又は喘息の既往がない者とした。

本 Module では、主に 2 つの第 3 相試験（EFC15804 試験及び EFC15805 試験）から得られた併合データに基づき、デュピルマブの安全性の統合的な評価を示す。併合安全性解析では、EFC15804 試験のデータカットオフ日は本試験の最後の被験者の Week 52／投与終了来院日（2023 年 2 月 8 日）とした。進行中の EFC15805 試験のデータカットオフ日は試験の中間解析のデータカットオフ日（2023 年 9 月 29 日）とし、この時点で被験者の 78.7%が Week 52／投与終了来院を完了したか、Week 52 より前に試験を中止していた。

## 1.2 類薬の安全性情報

IL-4 及び IL-13 を共に阻害する既承認の COPD に対する治療薬はない。

## 1.3 非臨床データに関連して安全性上問題となる可能性のある事項

非臨床安全性情報は、AD（成人）に対する初回承認申請資料の Module 2.4 に示した。本承認申請には新たな非臨床毒性試験の結果は含まれていない。重要性に基づいた評価（weight-of-evidence）の結果、デュピルマブはがん原性リスクを増加させないことが示されており、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後のがん原性リスクの定期的な文献レビューのカットオフ日）時点で、当初の結論の変更が必要となる新たなデータは公表されていなかった。

# 2 医薬品への曝露

## 2.1 総括的安全性評価計画

### 2.1.1 臨床試験データ

本 Module は、2 つの第 3 相試験（EFC15804 試験及び EFC15805 試験）から得られた併合データに基づいている（表 1）。

併合安全性解析に用いたデータは以下から成る（2.1.3.2.1 項）。

- EFC15804 試験：データカットオフ日は 2023 年 2 月 8 日で、最後の被験者が Week 52／投与終了来院を完了した時点である試験の一次完了日に相当する。データカットオフ日時点で、ランダム化された 939 名全員が 52 週間の治験薬投与期間を完了又は治験薬投与を中止し、63 名が 12 週間の後観察期間を継続していた。なお、EFC15804 試験で GCP 違反が認められた実施医療機関でランダム化された日本人被験者 8 名については、EFC15804 試験単独での安全性解析対象集団からは除外したが、併合安全性解析（EFC15804 試験及び EFC15805 試験）には含めた。
- EFC15805 試験：データカットオフ日は 2023 年 9 月 29 日で、試験の中間解析のデータカットオフ日に相当する。データカットオフ日時点で、ランダム化された 935 名中 186 名が治験薬投与中で、70 名が 12 週間の後観察期間を継続していた。

また、EFC15804 試験については、2023 年 5 月 2 日（最後の被験者の最終来院日）に試験を完了し、試験全体を通して収集し蓄積された安全性データ（12 週間の後観察期間に収集した全ての被験者［EFC15804 試験で GCP 違反が認められた実施医療機関でランダム化された被験者を含む］のデータを含む）は CSR Addendum（Module 5.3.5.1 [EFC15804 CSR Addendum]）に別途提示した。データカットオフ日（2023 年 2 月 8 日）以降に報告された追加の死亡及び SAE の要約は、本 Module に記載した（それぞれ 3.1.5 項、3.1.6 項）。

表 1 - 臨床的安全性の概要で評価した COPD 患者を対象とした第 3 相試験及び試験の状況

| 試験番号／試験の状況 | 主な試験情報の要約 | 予定された試験期間 | ランダム化された被験者数／治験薬を投与された被験者数 |
|---|---|---|---|
| EFC15804（BOREAS）<br>完了<br>（Module 5.3.5.1 [EFC15804 CSR Japan Addendum]、[EFC15804 CSR Addendum]） | 中等度から高度の気流閉塞及び 2 型炎症（スクリーニング時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上）が認められ、確立された LABA＋LAMA＋ICS（ICS が禁忌の場合を除く）を含む標準治療で効果不十分な COPD 患者（組入れ前 1 年以内に中等度の増悪が 2 回以上又は重度の増悪が 1 回以上かつ MRC 息切れスケールで Grade 2 以上）を対象にデュピルマブの使用について評価するランダム化、多施設共同、52 週間、並行群間、二重盲検、プラセボ対照、ピボタル試験<br>対象集団：成人（40～80 歳）<br>用法・用量：300 mg q2w 皮下 | 52 週間の治験薬投与期間＋12 週間の後観察期間 | ランダム化 [a]：931 名（デュピルマブ群：463 名、プラセボ群：468 名）<br><br>治験薬投与 [a]：931 名（デュピルマブ群：464 名 [b]、プラセボ群：467 名） |
| EFC15805（NOTUS）<br>継続中 [c]<br>（Module 5.3.5.1 [EFC15805]） | 中等度から高度の気流閉塞及び 2 型炎症（スクリーニング時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上）が認められ、確立された LABA＋LAMA＋ICS（ICS が禁忌の場合を除く）を含む標準治療で効果不十分な COPD 患者（組入れ前 1 年以内に中等度の増悪が 2 回以上又は重度の増悪が 1 回以上かつ MRC 息切れスケールで Grade 2 以上）を対象にデュピルマブの使用について評価するランダム化、多施設共同、52 週間、並行群間、二重盲検、プラセボ対照、ピボタル試験<br>対象集団：成人（40～85 歳）<br>用法・用量：300 mg q2w 皮下 | 52 週間の治験薬投与期間＋12 週間の後観察期間 | ランダム化：935 名（デュピルマブ群：470 名、プラセボ群：465 名）<br><br>治験薬投与：933 名（デュピルマブ群：469 名 [d]、プラセボ群：464 名） |

COPD：慢性閉塞性肺疾患、ICS：吸入ステロイド薬、LABA：長時間作用性 β2 刺激薬、LAMA：長時間作用性抗コリン薬、MRC：Medical Research Council、q2w：隔週 1 回

*a* GCP 違反が認められた実施医療機関でランダム化された日本人被験者 8 名（デュピルマブ群：5 名、プラセボ群：3 名）を除く。

*b* プラセボ群にランダム化された 1 名は誤ってデュピルマブを 1 回投与されたため、安全性解析ではデュピルマブ群の一部とみなした。

*c* 中間解析のデータカットオフ日（2023 年 9 月 29 日）に 199 名（デュピルマブ群の 97 名及びプラセボ群の 102 名）は 52 週間の治験薬投与期間を継続していた。

*d* プラセボ群にランダム化された 1 名は誤ってデュピルマブを 1 回投与されたため、安全性解析ではデュピルマブ群の一部とみなした。デュピルマブ群にランダム化された 2 名は治験薬を投与されなかった。

COPD に係る承認申請を裏付ける安全性データを提供する第 3 相試験の一覧表については、Module [5.2]に示した。試験の詳細は、各試験の治験実施計画書、SAP 及び CSR に記載した。

本 Module では、2 つの第 3 相試験（EFC15804 試験及び EFC15805 試験）において COPD を有する被験者から得られた併合データにより安全性解析の結果を示すことに重点を置いた。

また、他の情報源から得た補足的安全性データとして、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（海外におけるデュピルマブの直近の承認申請［[redacted]］での SUSAR 及び死亡のカットオフ日）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本承認申請での全ての SUSAR 及び死亡のカットオフ日）までの期間に、デュピルマブの臨床開発プログラムの他の適応症で進行中の第 2/3 相試験及び第 4 相試験で報告された SUSAR 及び死亡を含むデータ（Sanofi Global Pharmacovigilance データベースからデュピルマブで得られたデータ）を示した（3.3 項）。

### 2.1.2 市販後データ

市販後データの収集及び結果は、7 項を参照のこと。

### 2.1.3 評価方法

本項では、2 つの第 3 相試験（EFC15804 試験及び EFC15805 試験）で実施されたデータ併合の方法及び統計解析を要約する。安全性データ解析に関する統計解析手法、定義及びデータ取扱規則の詳細は、Module 5.3.5.3 [ISS SAP]を参照のこと。

#### 2.1.3.1 安全性評価項目及びその定義

デュピルマブの安全性は、AE、SAE、死亡に至った AE、治験薬投与中止に至った AE、AESI、特定 AE グループ事象、MACE、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、バイタルサイン、心電図検査、及び免疫原性（ADA）に基づき評価した。

試験全体を通して、重篤な心血管系事象の可能性がある事象は外部の独立判定委員会が判定し、心血管系に分類された事象は、2.1.3.2.7 項に記載している複合評価項目に従って更に評価した。

臨床検査値及びバイタルサインの PCSA は、申請者が定義した基準又は閾値に基づき、申請者が医学的に重要と判断した異常値と定義した。各試験の SAP に異常値の基準を事前に規定した。

#### 2.1.3.2 データ解析の考慮事項

##### 2.1.3.2.1 併合安全性データベース

COPD 患者を対象としたデュピルマブ第 3 相臨床開発プログラムから得られた安全性の併合解析は、以下の EFC15804 試験及び EFC15805 試験（表 2）から得られた併合データに基づいた。

- EFC15804 試験：本試験のデータカットオフ日（最後の被験者の Week 52／投与終了来院日）までに得られた安全性データ。

- EFC15805 試験：中間解析のデータカットオフ日（2023 年 9 月 29 日）までに得られた安全性データ。中間解析のデータカットオフ日時点で被験者の 78.7%が Week 52／投与終了来院を完了、又は Week 52 より前に試験を中止していた。

表 2 - 安全性併合解析のためのプラセボ対照併合データ

| | 投与期間 | プラセボ（投与被験者数） | デュピルマブ（投与被験者数） | 比較 |
|---|---|---|---|---|
| EFC15804 (BOREAS)[a] | 52 週間 | 470 | 469 | |
| EFC15805 （NOTUS) | 52 週間 [b] | 464 | 469 | |
| ISS 併合 | 52 週間 | 934 | 938 | デュピルマブ併合とプラセボ併合の比較 |

ISS：Integrated Summary of Safety

*a* GCP 違反が認められた実施医療機関でランダム化された日本人被験者 8 名（プラセボ群：3 名、デュピルマブ群：5 名）を含む。

*b* 中間解析のデータカットオフ日（2023 年 9 月 29 日）時点で、被験者の 78.7%が Week 52／投与終了来院を完了、又は Week 52 より前に試験を中止していた。

### 2.1.3.2.2 解析対象集団

安全性解析対象集団は、ランダム化され、治験薬投与を 1 回以上受けた全ての被験者と定義した。実際に受けた投与に基づいて被験者の解析を行った。

誤ってデュピルマブの投与を受けたプラセボ群の被験者は、実際の投与に基づく解析（as-treated）では、デュピルマブ群とみなした。誤ってプラセボの投与を受けたデュピルマブ群の被験者は、実際の投与に基づく解析では、デュピルマブ群とみなした。

PK 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、少なくとも 1 回の評価可能な血清中機能性デュピルマブ濃度の結果が得られた全ての被験者とした。実際に受けた投与に基づいて被験者の解析を行った。

ADA 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、治験薬の初回投与後に、少なくとも 1 回の評価可能な ADA の結果（ADA 陰性又は ADA 陽性のいずれか）が得られた全ての被験者とした。実際に受けた投与に基づいて被験者の解析を行った。

### 2.1.3.2.3 安全性解析の観察期間

ベースライン値は、特に記載がない限り、治験薬を投与された被験者では、治験薬の初回投与前の利用可能な直近の値とした。

安全性解析のための観察期間を以下のように定義した。

- Pre-treatment 期間：同意取得から治験薬の初回投与までの期間

- TEAE 期間：以下の期間を含む治験薬の初回投与から最終投与後 98 日までの期間
  - On-treatment 期間（治験薬の初回投与から最終投与後 14 日までの期間）
  - Residual-treatment 期間（治験薬の最終投与後 15 日から最終投与後 98 日までの期間）
- Post-treatment 期間：TEAE 期間終了の翌日から治験終了（治験実施計画書で規定された最後の来院又は事前に規定したモニタリングを伴う全ての SAE 及び AE の消失／安定）までの期間

治験中の観察期間は治験薬投与開始から治験終了までの期間とした。

#### 2.1.3.2.4 曝露状況

治験薬への曝露状況は、予定外の一時的な中断の有無にかかわらず、曝露期間を「最終投与日－初回投与日 + 14 日」とし、治験薬への曝露期間別に要約した。治験薬への曝露期間は定量的変数で記述的に要約し、2～4 週間隔でカテゴリー分けして要約した。治験薬への累積曝露状況も人年法で示した。

#### 2.1.3.2.5 人口統計学的特性及びベースライン特性

被験者の人口統計学的特性、その他のベースライン特性、既往歴／手術歴、ベースラインの疾患特性及び併存疾患の既往歴（肺気腫、慢性気管支炎、気管支拡張症、鼻茸、慢性副鼻腔炎、AD、アレルギー性結膜炎又は鼻炎、食物アレルギー、蕁麻疹、EoE、並びにアスピリン又は NSAID に対する過敏症）について投与群別に要約した。

#### 2.1.3.2.6 前治療薬及び併用薬

治験実施計画書で規定されたスクリーニング前から治験終了までに使用した治療薬は、COPD をコントロールするための薬剤、リリーバー、及び全身性コルチコステロイドを含め、全て記録された。前治療薬及び併用薬（継続中の前治療薬を含む）は、解剖学的分類又は標準薬剤名に従って投与群別に要約した。治験薬の初回投与から最終投与後 14 日までの期間に使用された併用薬、及び治験薬の初回投与から治験薬の最終投与後 98 日までの期間に使用された併用薬をそれぞれ要約した。また、ICS 及び他の COPD をコントロールするための薬剤、並びにリリーバーについては別途要約した。

#### 2.1.3.2.7 有害事象

AE の報告は TEAE（TEAE 期間中に発現、悪化又は重篤化した AE）に焦点を当てた。Pre-treatment 期間中に発現した AE（pre-treatment AE）及び post-treatment 期間中に発現した AE（post-treatment AE）をそれぞれ個別に要約した。

併合解析には、各試験のデータベース固定日時点までに収集した全ての AE を含めた。EFC15804 試験の CSR での AE の集計は MedDRA バージョン 25.1 に基づくが、併合安全性データベースでは MedDRA バージョン 26.0 を用いて再度コード化した。

AE の併合解析は主に記述的に実施し、系統的な検定は計画されなかった。TEAE、治験薬投与下で発現した SAE 及び治験薬投与下で発現した AESI を含む特定の AE に関する解析では、発現割合のリ

スク差、リスク比、又はハザード比の 95% CI を示した。MACE については、リスク差の 95% CI を示した。全ての TEAE、治験薬投与下で発現した SAE、死亡に至った TEAE、治験薬投与中止に至った TEAE 及び治験薬投与下で発現した AESI について、曝露で調整した AE の発現率を示した。AE の解析に関する詳細は、Module 5.3.5.3 ISS SAP [Section 4.3]に記載した。

標準治療で効果不十分な COPD 患者の心肺合併症、心血管死のリスク及び年齢（高齢）を考慮して、これらの集団を対象とした臨床試験は、心肺イベントを判定するために外部の独立判定委員会を設置した。これは、本集団において特に懸念される心血管系の有害作用を注意深く評価することを推奨するガイドラインにも従ったものである(23)。そのため、EFC15804 試験及び EFC15805 試験においても、試験全体を通して外部の盲検下の独立判定委員会を設置し、重篤な心血管系事象の可能性を判定した（詳細は、Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Appendix 16.1.10]、Module 5.3.5.1 EFC15805 [Appendix 16.1.10]を参照）。心血管系に分類された事象は、以下の複合評価項目に従って更に評価した。

- MACE：心血管死、非致死的な心筋梗塞、又は非致死的な脳卒中
- MACE、又は不安定狭心症による入院
- 心血管死：心筋梗塞、脳卒中、肺塞栓症、心不全、処置関連死、又はその他の心血管疾患による死亡
- 入院：不安定狭心症、心房細動／粗動、その他の症候性不整脈、又は一過性脳虚血発作による入院
- その他の心／脳血管事象：非致死心不全、末梢動脈イベント、肺塞栓症、非急性冠動脈症候群／心筋虚血など

リスクの可能性を更に評価するために、表 3 に要約した事前に定義した検索基準に基づき特定した AESI 又は特定 AE グループ事象の解析を特定の AESI の医学的レビューとともに実施した。

**表 3 - 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループ事象の検索基準**

| AE グループ | 基準 |
|---|---|
| **AESI** | |
| アナキフィラシー反応 | アナフィラキシー反応のアルゴリズムによるアプローチ（MedDRA SMQ 手引書第 18.1 版）：アナフィラキシー反応の狭域 SMQ（20000021）用語、及びアルゴリズムの基準に合致した 2 つ以上の PT の発現（互いの事象は 24 時間以内）に基づき臨床開発プログラムで同定された被験者を含む。後者の場合、アルゴリズムで同定された被験者がアナフィラキシー反応であるかを最終決定するために、互いの事象の発現時期及び治験薬の投与時期を考慮して盲検下で医学的レビューを行った。 |

| AE グループ | 基準 |
|---|---|
| 過敏症（医学的レビュー済み） | 過敏症の狭域 SMQ（20000214）で AE 治療／対処治療 =「Y」、又は治験薬に対する措置 =「治験薬投与中止」、又は治験薬に対する措置 =「治験薬投与中断」のいずれかに該当し、関連する全身性過敏症事象を選択するため、盲検下で医学的レビュー（文書化されたプロセス）を行った。 |
| 24 時間以上持続する重度の注射部位反応 | 注射部位反応（HLT）で、重度の状態のものかつ AE の発現日時から消失日時までの時間が 24 時間以上持続した若しくは継続中のもの。 |
| 重篤な感染症 | 感染症および寄生虫症（プライマリーSOC）で重篤な状態のもの。 |
| 寄生虫感染 | eCRF の「感染事象フォーム」ページで感染型「Parasitic」にチェックがついているもの。 |
| 非経口（静脈内、筋肉内、皮下）抗菌薬による治療を要する感染 | eCRF の「感染事象フォーム」ページで「この事象に対して非経口薬（静脈内、筋肉内、皮下）を投与したか」の回答が「Yes」であるもの。 |
| 2週間を超える経口抗菌薬による治療を要する感染 | eCRF の「感染事象フォーム」ページで「この事象に対して長期（14 日間以上）の治療を要したか」の回答が「Yes」であるもの。 |
| 日和見感染 | eCRF の「感染事象フォーム」ページで、感染型「Opportunistic」にチェックがついているもの。 |
| 治験薬／治験薬以外の薬剤の治験に組み入れられた女性被験者の妊娠、及び治験に組み入れられた男性被験者の女性パートナーの妊娠 | 治験担当医師により、eCRF の妊娠のページで、「Pregnancy」又は「Partner Pregnancy」にチェックがついているもの。 |
| 治験薬による症候性の過量投与 | eCRF の AE のページで症候性の過量投与かどうかの回答が「Yes」、かつ治験薬の過量投与かどうかの回答が「Yes」であるもの。 |
| 治験薬以外の薬剤による症候性の過量投与 | eCRF の AE のページで症候性の過量投与かどうかの回答が「Yes」、かつ治験薬以外の薬剤による過量投与かどうかの回答が「Yes」であるもの。 |
| 臨床的に症候性の好酸球増加症（又は臨床症状を伴う好酸球増加症） | 好酸球障害（HLT）又は好酸球数増加（PT）で、関連事象を選択するため盲検下で医学的レビューを行った。 |
| 重度の結膜炎 | PT リストに基づき [a]、eCRF の AE のページで「Severe」にチェックがついているもの。 |
| 重度の眼瞼炎 | HLT が眼瞼、睫毛および涙腺感染、刺激症状および炎症であり、eCRF の AE ページで「Severe」にチェックがついているもの。 |
| 角膜炎 | PT：角膜炎、アレルギー性角膜炎、潰瘍性角膜炎、アトピー性角結膜炎、ヘルペス眼感染、眼部単純ヘルペス、角膜感染。 |
| 重大な ALT の上昇 | 治験担当医師により、eCRF の AE ページで、「ALT 増加」にチェックがついている、かつ AESI に該当するかどうかの回答が「Yes」であるもの（ベースラインの ALT が ULN の 2 倍以下の被験者において ALT が ULN の 5 倍超、又はベースラインの ALT が ULN の 2 倍超の被験者において ALT が ULN の 8 倍超）。 |

| AE グループ | 基準 |
|---|---|
| **特定 AE グループ事象** | |
| 注射部位反応 | 注射部位反応（HLT）。 |
| 悪性腫瘍 | 悪性または詳細不明の腫瘍のサブ SMQ（20000091）。 |
| 結膜炎（狭域） | PT：結膜炎、アレルギー性結膜炎、細菌性結膜炎、ウイルス性結膜炎、アトピー性角結膜炎。 |
| 結膜炎（広域） | PT：結膜炎、アレルギー性結膜炎、細菌性結膜炎、ウイルス性結膜炎、アトピー性角結膜炎、眼瞼炎、ドライアイ、眼刺激、眼そう痒症、流涙増加、眼脂、眼の異物感、羞明、眼球乾燥症、眼充血、結膜充血。 |
| 結膜炎（FDA）[b] | PT：結膜炎、アレルギー性結膜炎、細菌性結膜炎、ウイルス性結膜炎、眼刺激、眼の炎症、巨大乳頭結膜炎。 |
| 蠕虫感染 | 蠕虫感染症（HLGT）。 |

*a* アデノウイルス結膜炎、結膜刺激、結膜浮腫、結膜潰瘍、結膜炎、アレルギー性結膜炎、クラミジア性結膜炎、新生児淋菌性結膜炎、結核性結膜炎、ウイルス性結膜炎、巨大乳頭結膜炎、封入体結膜炎、新生児眼炎、季節性アレルギー、新生児単純ヘルペスウイルス結膜炎、結膜充血、新生児封入体結膜炎、細菌性結膜炎、瞼裂斑炎、電気性結膜炎、眼呼吸器症候群、急性出血性結膜炎、濾過胞炎、木質結膜炎、非感染性結膜炎、眼腺症候群、真菌性結膜炎、結膜溢血。

*b* DUPIXENT 米国添付文書で用いられている labelling subgroup の PT。

AE：有害事象、AESI：特に注目すべき有害事象、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、eCRF：電子症例報告書、FDA：米国食品医薬品局、HLGT：高位グループ語、HLT：高位語、MedDRA：国際医薬用語集、PT：基本語、SMQ：MedDRA 標準検索式、SOC：器官別大分類、ULN：基準範囲上限

### 2.1.3.2.8 臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図

臨床検査値（血液学的検査：赤血球、血小板、凝固検査及び白血球。血液生化学検査：代謝機能、電解質、腎機能、肝機能及び尿検査）、バイタルサイン及び心電図の検査値を投与群別に要約した。臨床検査データは SI 単位に変換した。

各臨床検査値パラメータ及びバイタルサインの記述統計は、治験期間中の各規程来院及び評価項目に従って投与群別に要約した。さらに、全てのパラメータについて、各規程来院時のベースラインからの変化量の平均値及び対応する標準誤差を投与群別に図示した。

全ての臨床検査変数及びバイタルサインについて、TEAE 期間中に PCSA が 1 回以上認められた被験者の割合を要約した。

肝機能検査では、最初の ALT 又は AST 上昇（ULN の 3 倍超）及び総ビリルビンの増加（ULN の 2 倍超）の発現までの時間を Kaplan-Meier 曲線を用いて投与群別に解析した。総ビリルビンのピーク値に対する ALT のピーク値の分布も eDISH plot で示した。

### 2.1.3.2.9 免疫原性の解析

ADA／NAb のデータは、ADA 解析対象集団に基づき、ベースライン、Week 12、Week 24、Week 52、及び後観察期間の Week 64 に採取した ADA 用検体の結果を要約した。ADA の検査で陽性を示した検体については、NAb 反応の有無についても更に評価した。

ADA 反応の定義を以下に示す。

- 既存の免疫反応（pre-existing immunoreactivity）：ベースラインで ADA 陽性かつ初回投与後の全ての時点で ADA 陰性、又はベースラインで ADA 陽性かつ初回投与後の全ての時点でベースラインの 4 倍未満の抗体価を伴う ADA 陽性反応
- 治験薬投与下で増強した ADA 陽性反応（treatment-boosted response）：ベースラインで ADA 陽性、かつ初回投与後にベースラインの 4 倍以上の抗体価を伴う ADA 陽性反応
- 治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応（treatment-emergent response）：ベースラインで ADA 陰性又は欠測、かつ初回投与後の ADA 陽性反応
- 持続性反応（persistent response）：12 週間（84 日間）を超えた間隔で 2 つ以上連続した検体が ADA 陽性で、その間に ADA 陰性がない治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応
- 判定不能な反応（indeterminate response）：最終検体のみが陽性であった治験薬投与下で発現した ADA 陽性
- 一過性反応（transient response）：持続性反応にも判定不能な反応にも分類されない治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応

持続性 ADA 反応（治験薬投与下で発現した ADA 反応の持続期間が 12 週間超）を示した被験者、ADA 高抗体価（10,000 超）の被験者、及び NAb 陽性の被験者は、ADA 反応が薬物濃度、有効性及び安全性に臨床的影響を与える可能性があるため、ADA 分析において最も重点を置いた。On-treatment 期間の ADA の発現割合については、治験薬投与期間中の測定値（on-treatment 期間の測定値）に関してのみ導出した。

**免疫原性と安全性の関連**

安全性解析では、TEAE の発現と ADA 陽性、ADA 陰性、持続性 ADA、NAb の状況及びベースライン後のピーク抗体価（高、中程度、低）との関連性を探索的に検討した。

安全性と ADA の関連性は、ADA 解析対象集団において、注射部位反応、過敏症反応又はアナフィラキシー反応などの事象に焦点を絞って評価した（Module 5.3.5.3 ISS SAP [Section 4.9.2]）。

### 2.1.3.2.10 特定の集団及び状況における追加の安全性解析

TEAE、治験薬投与下で発現した SAE、死亡に至った TEAE、治験薬投与中止に至った TEAE 及びカテゴリー別の AESI 又は特定 AE グループ事象が認められた被験者の割合に対するベースライン特性の影響を、人口統計学的特性、疾患特性及びバイオマーカー特性に従って評価した。各投与群の被験者における発現割合とデュピルマブとプラセボのリスク差（Miettinen-Nurminen 法）及びハザード比（Cox 比例ハザードモデル）を、各レベルの対応する因子で要約した。

## 2.1.4 試験の記述

### 2.1.4.1 EFC15804 試験

本項では、EFC15804 試験の結果を要約する。詳細は CSR（Module 5.3.5.1 [EFC15804 CSR Japan Addendum]、Module 5.3.5.1 [EFC15804 CSR Addendum]）に記載した。

#### 2.1.4.1.1 曝露状況

本試験のデータカットオフ日（2023 年 2 月 8 日）時点で、939 名の被験者がランダム化され、治験薬を投与された（デュピルマブ群：469 名、プラセボ群：470 名）。GCP 違反が認められた実施医療機関でランダム化された 8 名（デュピルマブ群：5 名、プラセボ群：3 名）を除いた 931 名（デュピルマブ群：464 名、プラセボ群：467 名）を安全性解析対象集団とした。全体として、デュピルマブ群の 90.9%、プラセボ群の 88.7%が 52 週間の治験薬投与期間で治験薬投与を完了した。治験薬への累積曝露期間は両投与群間で同程度（デュピルマブ群：439 人年、プラセボ群：436 人年）であった。

#### 2.1.4.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

全体として、安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は、デュピルマブ群とプラセボ群でおおむね一致していた（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Table 14]）。ランダム化され治験薬を投与された被験者の年齢の平均値（SD）は 65.1（8.1）歳で、本試験にランダム化された被験者は女性（34.2%）よりも男性（65.8%）の方が多かった。

被験者が組み入れられた地域は、東欧（33.7%）、西洋諸国（28.7%）、中南米（24.2%）及びアジア（13.4%）であった。

被験者のベースラインの疾患特性は投与群間で均衡しており、標準治療で最も強力な 3 剤併用療法（LABA＋LAMA＋ICS）を受けても COPD の症状と高い増悪リスクを有し、標準治療で効果不十分な COPD を有する集団であることが示された（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Table 15]）。組入れ前 1 年以内に認められた中等度又は重度の COPD 増悪イベント数の平均回数は両投与群間で同程度であり（全体で 2.3 回）、組入れ前 1 年以内に被験者の 26.1%が 1 回以上の重度の増悪を経験していた。全被験者に喫煙歴があり、現喫煙者は 30.0%であった。

疾患特有のベースライン特性は投与群間で類似しており、気管支拡張薬投与後の $FEV_1$ の予測値に対する割合の平均値は 50.48%、気管支拡張薬投与後の $FEV_1$/FVC 比の平均値は 0.49 であり、中等度から高度の気流閉塞を有する集団を示していた。全体として、被験者の 32.9%がベースライン時に治験担当医師により肺気腫を併発していると診断された。気管支拡張薬投与前の $FEV_1$ の平均値は 1.30 L であり、気管支拡張薬投与前の $FEV_1$ の予測値に対する割合の平均値は 46.97%であった。

全体として、被験者の 21.8%は 1 件以上の他の 2 型炎症性疾患の既往歴を有し、アレルギー性鼻炎の既往の割合が最も高かった（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Table 16]）。治験実施計画書に従い、スクリーニング時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の 2 型炎症のエビデンスを有する被験者を組み入れた。ベースライン時の血中好酸球数は、被験者の多く（61.1%）で 0.3 Giga/L 以上であ

った（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Table 17]）。ベースラインの FeNO の平均値（SD）は高値であり（全体で 24.25［22.45］ppb）、両投与群間で同程度であった。

ランダム化集団において、既往歴又は手術歴として多く報告された SOC（被験者全体の 20%超、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」を除く）は、「血管障害」（デュピルマブ群 : 60.0%、プラセボ群 : 61.8%）、「代謝および栄養障害」（デュピルマブ群：52.1%、プラセボ群：53.0%）、「外科および内科処置」（デュピルマブ群：41.0%、プラセボ群：34.6%）、「筋骨格系および結合組織障害」（デュピルマブ群：32.4%、プラセボ群：25.0%）、「胃腸障害」（デュピルマブ群：28.7%、プラセボ群：29.3%）、「心臓障害」（デュピルマブ群 : 27.2%、プラセボ群 : 25.6%）であった（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum Appendix 16.2.4 [16.2.4.2.1]）。既往歴又は手術歴として多く報告された PT（被験者全体の 10%超、慢性閉塞性肺疾患を除く）は、高血圧（デュピルマブ群 : 54.2%、プラセボ群 : 58.3%）、肥満（デュピルマブ群 : 26.1%、プラセボ群 : 25.2%）、胃食道逆流性疾患（デュピルマブ群 : 12.7%、プラセボ群 : 10.5%）、高脂血症（デュピルマブ群 : 11.0%、プラセボ群 : 9.2%）及び 2 型糖尿病（デュピルマブ群 : 10.2%、プラセボ群 : 13.0%）であった。

#### 2.1.4.1.3 前治療薬及び併用薬

被験者はいずれも、試験開始時に COPD の疾患コントロールするための何らかの基本治療薬（長期管理薬）の投与を受けており、試験期間を通じて基本治療を継続した。COPD をコントロールするための使用薬剤は両投与群間で均衡していた。ほとんどの被験者（97.5%）が LABA＋LAMA＋ICS の 3 剤併用療法を受けていた。ランダム化はベースラインの ICS 用量で層別した。ベースラインで高用量 ICS を使用していた被験者は 27.5%であり、非高用量 ICS を使用していた被験者は 72.5%であった（既往歴に基づく）。サルブタモールは最も使用頻度が高かったリリーバーで、治験薬投与期間中に被験者の 75.3%に使用され、両投与群間で同程度の割合で使用された。ベースラインでアジスロマイシンが少数の被験者（7 名［0.8%］）に継続投与されていた。

#### 2.1.4.1.4 安全性の概要

データカットオフ日（2023 年 2 月 8 日）時点で、1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合は両投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：77.4%、プラセボ群：76.0%）。両投与群で発現割合が最も高かった TEAE の SOC は「感染症および寄生虫症」であった（デュピルマブ群：43.5%、プラセボ群：48.2%）。PT 別では、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が高かった TEAE（デュピルマブ群での発現割合が 2%以上かつプラセボ群との差が 1%以上の PT）は、尿路感染、頭痛、下痢、歯痛、胃炎及び背部痛であった。一方、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が低かった TEAE（プラセボ群での発現割合が 2%以上かつデュピルマブ群との差が 1%以上の PT）は、上気道感染、COVID-19、肺炎、下気道感染、胃腸炎及び高血圧であった。

治験薬投与下で発現した SAE の発現割合は、プラセボ群よりもデュピルマブ群で低かった（デュピルマブ群：13.8%、プラセボ群：15.4%）。事象は SOC 全体で均等に分布し、特定のパターンは見られなかった。

死亡に至った TEAE の発現割合は、両投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：7 名［1.5%］、プラセボ群：7 名［1.5%］）。いずれの致死的な事象も治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。死亡に至った TEAE は、SOC 別では、「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）」（デュピルマブ群：0.9%、プラセボ群：0.2%）、「感染症および寄生虫症」（デュピルマブ群：0.2%、プラセボ群：0.4%）、「神経系障害」（デュピルマブ群：0.2%、プラセボ群：0）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（各投与群：0.2%）、「心臓障害」（デュピルマブ群：0、プラセボ群：0.6%）、「腎および尿路障害」（デュピルマブ群：0、プラセボ群：0.2%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（デュピルマブ群：0、プラセボ群：0.2%）であった。死亡の主な原因は癌及び COVID-19 であった。

全体的な治験薬投与中止に至った TEAE の発現割合は低く、両投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：3.0%、プラセボ群：3.2%）。

治験薬投与下で発現した AESI の発現割合は、デュピルマブ群とプラセボ群で同程度であった（デュピルマブ群：8.6%、プラセボ群：9.0%）。治験薬投与下で発現した特定 AE グループ事象の発現割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高く（デュピルマブ群：5.6%、プラセボ群：4.3%）、この差は主に注射部位反応（HLT）によるものであった。プラセボ群の 1 名にアナフィラキシー反応（医学的レビュー済み）が報告された。全身性過敏症反応（医学的レビュー済み）が少数の被験者に認められ、両投与群間で発現割合は同じであった（各投与群で 2 名［0.4%］）。2 件（各投与群に 1 件）の事象が重篤と判断され、2 件とも治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。デュピルマブ群で報告された 1 件の軽度の蕁麻疹（TEAE）は非重篤と判断されたが、治験薬投与は中止された。血清病又は血清病様反応の報告はなかった。

注射部位反応（HLT）は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が高かった（デュピルマブ群：3.0%、プラセボ群：0.4%）。デュピルマブの投与を受けた 1 名の被験者に発現した注射部位発疹は重度と判断され、24 時間以上持続し、治験薬投与は中止された。当該被験者は持続性 ADA 反応を示し、NAb 陽性を示した。他の全ての注射部位反応は軽度又は中等度で、治験薬投与中止に至るものではなく、24 時間以内に消失した。事象の多くは治験薬投与の初期（主に治験薬投与の最初の 4 回にあたる Week 6 まで）に認められ、時間の経過とともに発現割合が低下した。

重篤な感染症、寄生虫感染及び日和見感染などの感染症の AESI を解析した結果、デュピルマブの使用に関連するリスク増加はみられなかった。治験薬投与下で発現した重篤な感染症は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が低かった（デュピルマブ群：4.1%、プラセボ群：5.4%）。重篤な感染症により、デュピルマブ群の 1 名（COVID-19）及びプラセボ群の 2 名（COVID-19 肺炎［1 名］及び敗血症性ショック［1 名］）が死亡に至った。治験期間中に寄生虫感染及び蠕虫感染は報告されなかった。

治験期間中に重度の結膜炎はみられなかった。結膜炎の発現割合（狭域及び広域 CMQ、並びに FDA の検索基準による解析）は低く、両投与群間で同程度であった。角膜炎は報告されなかった。

妊娠及びパートナーの妊娠は報告されなかった。

臨床的に症候性の好酸球増加症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症又は好酸球性肺炎は報告されなかった。プラセボ群と比較してデュピルマブ群では血中好酸球数の平均値の一時的な増加が見られたが、血中好酸球数の中央値については投与期間を通して変化はみられなかった。

プラセボ群の 2 名に重大な ALT の上昇が認められたが、デュピルマブ群では認められなかった。

悪性腫瘍（悪性または詳細不明の腫瘍［SMQ］で解析）は、少数の被験者に報告され、両投与群間で同程度の発現割合であった（デュピルマブ群：1.7%、プラセボ群：1.9%）。COPD の患者集団と一致して、最も発現割合が高かった事象は肺の悪性新生物であった。

外部の盲検下の独立判定委員会が判定した心血管系事象の解析では、プラセボと比較して、デュピルマブに関連する心血管リスクの増加は示されなかった。全体として、デュピルマブ群ではプラセボ群よりも MACE の発現割合が低かった（デュピルマブ群：0.9%、プラセボ群：1.9%）。心血管死の数は両投与群で少なく（デュピルマブ群：1 名［0.2%］、プラセボ群：3 名［0.6%］）、10 名の死亡は非心血管死と判定された（デュピルマブ群：6 名、プラセボ群：4 名）。全ての心血管死は、心肺疾患を併発しているか、他の交絡因子（高血圧、肥満、2 型糖尿病など）を有する被験者に認められた。

臨床検査パラメータ、バイタルサイン又は心電図パラメータに関して、投与群間で臨床的に意味のある差や変化は認められなかった。

全体として、ADA 陽性反応の発現割合は低く、全身性過敏症との関連はなかった。デュピルマブに対するアナフィラキシー反応又は血清疾患の事象は報告されなかった。ADA 陽性被験者は少数であったが、ADA 陰性被験者と比較して、TEAE の発現割合に明らかな不均衡は認められなかった。

治験開始から治験終了までの完全な安全性解析の結果（全被験者の治験薬投与後の 12 週間の後観察期間中に収集されたデータを含む）は、試験のデータカットオフ日までに得られた結果とおおむね同様であった。データカットオフ日までに収集されたデータに基づく安全性の結論が、治験薬投与後の期間を通して収集された追加データによって変更されることはなかった。

### 2.1.4.2 EFC15805 試験

本項では、EFC15805 試験の結果を要約する。詳細は CSR（Module 5.3.5.1 [EFC15805]）に記載した。

#### 2.1.4.2.1 曝露状況

中間解析のデータカットオフ日（2023 年 9 月 29 日）時点で、合計 933 名の被験者がランダム化され、治験薬を投与された（デュピルマブ群：468 名、プラセボ群：465 名）。全体として、デュピルマブ群の 70.2%、プラセボ群の 71.6%が 52 週間の治験薬投与期間で治験薬投与を完了した。治験薬への累積曝露期間は両投与群間で同程度（デュピルマブ群：410 人年、プラセボ群：409 人年）であった。

#### 2.1.4.2.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

全体として、安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は、デュピルマブ群とプラセボ群でおおむね一致していた（表 9）。ランダム化され治験薬を投与された被験者の年齢の平

均値（SD）は 65.0（8.3）歳で、本試験にランダム化された被験者は女性（32.4%）よりも男性（67.6%）の方が多かった。

被験者が組み入れられた地域は、東欧（43.4%）、中南米（30.4%）及び西洋諸国（26.2%）であった。

被験者のベースラインの疾患特性は投与群間で均衡しており、標準治療で最も強力な 3 剤併用療法（LABA＋LAMA＋ICS）を受けても COPD の症状と高い増悪リスクを有し、標準治療で効果不十分な COPD を有する集団であることが示された（表 10、Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.1.4]）。組入れ前 1 年以内に認められた中等度又は重度の COPD 増悪イベント数の平均回数は両投与群間で同程度であり（全体で 2.1 回）、組入れ前 1 年以内に被験者の 22.9%が 1 回以上の重度の増悪を経験していた。全被験者に喫煙歴があり、現喫煙者は 29.6%であった。

疾患特有のベースライン特性は投与群間で類似しており、気管支拡張薬投与後の $FEV_1$ の予測値に対する割合の平均値は 50.12%、気管支拡張薬投与後の $FEV_1$/FVC 比の平均値は 0.50 であり、中等度から高度の気流閉塞を有する集団を示していた。全体として、被験者の 30.3%がベースライン時に治験担当医師により肺気腫を併発していると診断された。気管支拡張薬投与前の $FEV_1$ の平均値は 1.37 L であり、気管支拡張薬投与前の $FEV_1$ の予測値に対する割合の平均値は 47.26%であった。

全体として、被験者の 12.4%は 1 件以上の他の 2 型炎症性疾患の既往歴を有し、アレルギー性鼻炎の既往の割合が最も高かった（表 11）。治験実施計画書に従い、スクリーニング時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の 2 型炎症のエビデンスを有する被験者を組み入れた。ベースライン時の血中好酸球数は、被験者の多く（60.2%）で 0.3 Giga/L 以上であった（表 12）。ベースラインの FeNO 値の平均（SD）は高値であり（全体で 24.56［25.96］ppb）、両投与群間で同程度であった。

ランダム化集団において、既往歴又は手術歴として多く報告された SOC（被験者全体の 20%超、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」を除く）は、「血管障害」（デュピルマブ群 : 61.5%、プラセボ群 : 60.6%）、「代謝および栄養障害」（デュピルマブ群：51.3%、プラセボ群：48.6%）、「外科および内科処置」（デュピルマブ群：33.2%、プラセボ群：34.2%）、「社会環境」（デュピルマブ群：26.4%、プラセボ群 : 28.4%）及び「心臓障害」（デュピルマブ群 : 25.1%、プラセボ群 : 25.2%）であった（Module 5.3.5.1 EFC15805 Appendix 16.2.4 [16.2.4.2.1]）。既往歴又は手術歴として多く報告された PT（被験者全体の 10%超、慢性閉塞性肺疾患を除く）は、高血圧（デュピルマブ群：56.4%、プラセボ群：57.6%）、肥満（デュピルマブ群：27.9%、プラセボ群：23.4%）、閉経後（デュピルマブ群：14.0%、プラセボ群：13.8%）、閉経（デュピルマブ群：12.6%、プラセボ群：13.8%）及び 2 型糖尿病（デュピルマブ群：11.5%、プラセボ群：10.1%）であった。

### 2.1.4.2.3 前治療薬及び併用薬

被験者はいずれも、試験開始時に COPD の疾患コントロールのための何らかの基本治療薬（長期管理薬）の投与を受けており、試験期間を通じて基本治療を継続した。COPD をコントロールするための使用薬剤は両投与群間で均衡していた。ほとんどの被験者（98.8%）が LABA＋LAMA＋ICS の 3 剤併用療法を受けた。ベースラインの ICS 用量で層別した上でランダム化され、ベースラインで高用量

ICS を使用していた被験者は 27.9%であり、非高用量 ICS を使用していた被験者は 72.1%であった（既往歴に基づく）。サルブタモールは最も使用頻度が高かったリリーバーで、治験薬投与期間中に被験者の 70.8%に使用され、両投与群間で同程度の割合で使用された。ベースラインでアジスロマイシンが少数の被験者（6 名［0.6%］）に継続投与されていた。

### 2.1.4.2.4 安全性の概要

中間解析のデータカットオフ日（2023 年 9 月 29 日）時点で、1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合は、両投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：66.7%、プラセボ群：65.9%）。最も発現割合が高かった TEAE の SOC は「感染症および寄生虫症」であった（デュピルマブ群：42.0%、プラセボ群：38.6%）。PT 別では、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が高かった TEAE（デュピルマブ群での発現割合が 2%以上かつプラセボ群との差が 1%以上の PT）は、COVID-19、頭痛、上咽頭炎、背部痛、鼻炎、ウイルス性上気道感染及び COVID-19 肺炎であった。一方、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が低かった TEAE（プラセボ群での発現割合が 2%以上かつデュピルマブ群との差が 1%以上の PT）は、慢性閉塞性肺疾患、細菌性下気道感染、変形性関節症であった。

治験薬投与下で発現した SAE の発現割合は、プラセボ群よりもデュピルマブ群で低かった（デュピルマブ群：13.0%、プラセボ群：15.9%）。事象は SOC 全体で均等に分布し、特定のパターンは見られなかった。

死亡に至った TEAE は被験者の 19 名に認められた（デュピルマブ群：12 名［2.6%］、プラセボ群：7 名［1.5%］）。いずれの致死的な事象も治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。死亡に至った TEAE は、SOC 別では「感染症および寄生虫症」（デュピルマブ群：0.9%、プラセボ群：0.6%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（デュピルマブ群：0.9%、プラセボ群：0.4%）、「心臓障害」（デュピルマブ群：0.6%、プラセボ群：0.2%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（デュピルマブ群：0.2%、プラセボ群：0）及び「神経系障害」（デュピルマブ群：0、プラセボ群：0.2%）であった。感染症に関連した死亡は、主に COVID-19 によるものであった。SOC「心臓障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態（PT：死亡、突然死、心突然死）」で報告された死亡に至った TEAE は、心血管系の併存疾患又は他の交絡因子（65 歳以上、ベースラインの BODE 指数が 4 点以上、試験組入れ前 1 年以内に重度の COPD 増悪）を有する被験者に認められた。

全体的な治験薬投与中止に至った TEAE の発現割合は、両投与群で低かった（デュピルマブ：3.8%、プラセボ群：2.6%）。治験薬投与中止に至った TEAE の発現割合が最も高かった SOC は、「感染症および寄生虫症」であった（デュピルマブ群：1.5%、プラセボ群：0.4%）。

治験薬投与下で発現した AESI 又は特定 AE グループ事象の発現割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高かった（AESI：デュピルマブ群：8.3%、プラセボ群：7.1%、特定 AE グループ事象：デュピルマブ群：4.9%、プラセボ群：2.4%）。治験薬投与下で発現した AESI の発現割合の投与群間の差は主に感染症によるものであり、特定 AE グループ事象の発現割合の投与群間の差は主に注射部位反応（HLT）及び結膜炎（CMQ 広域基準）によるものであった。アナフィラキシー反応（医学的レビュー済み）は、デュピルマブ群では報告されなかったが、プラセボ群で 1 名（0.2%）に報告された

（刺咬昆虫の毒によるアナフィラキシー反応）。全身性過敏症反応（医学的レビュー済み）は両投与群で少数の被験者に認められた（デュピルマブ群：1名［0.2%］、プラセボ群：2名［0.4%］）。プラセボ群のアナフィラキシー反応を除き、重篤と判断された事象はなかった。プラセボ群で報告された1件のアレルギー性皮膚炎（TEAE）は、非重篤で、治験薬投与は中止された。いずれの投与群でも血清病又は血清病様反応の報告はなかった。

注射部位反応（HLT）は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が高かった（デュピルマブ群：1.9%、プラセボ群：0.4%）。いずれの投与群でも24時間を超えて持続する重度の注射部位反応は報告されなかった。治験薬投与中止に至った注射部位反応はなく、半数の注射部位反応は72時間以内に消失した。事象の多くは治験薬投与の初期（主に治験薬投与の最初の4回にあたるWeek 6まで）に認められ、時間の経過とともに発現割合が低下した。

治験薬投与下で発現した重篤な感染症は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が高かった（デュピルマブ群：5.8%、プラセボ群：4.1%）。投与群間の差は主に肺炎（デュピルマブ群：1.5%、プラセボ群：0.9%）及びCOVID-19肺炎（デュピルマブ群：1.3%、プラセボ群：0.4%）によるものであった。死亡に至った重篤な感染症は、デュピルマブ群の4名（PT：肺炎、COVID-19肺炎、及びCOVID-19の疑い［各1名］、感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪／肺炎［1名］）及びプラセボ群の3名（PT：クレブシエラ菌性肺炎、COVID-19肺炎、及びCOVID-19［各1名］）に認められた。デュピルマブ群の1名で寄生虫感染が報告された。当該事象（疥癬によるダニ皮膚炎）は治験担当医師により非重篤と判断され、治験薬との因果関係が否定され、治験薬投与中止に至るものではなかった。治験期間中に蠕虫感染は報告されなかった。

重度の角膜炎及び再発性の歯感染を併発していたデュピルマブ群の1名で重度の結膜炎が報告された。結膜炎及び角膜炎はいずれも非重篤で、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断され、治験薬投与中止に至った。結膜炎の発現割合（狭域及び広域CMQ、並びにFDAの検索基準による解析）は、デュピルマブ群で高かったものの、全体的には両投与群で低かった（広域CMQではデュピルマブ群：2.1%、プラセボ群：0.9%）。

妊娠及びパートナーの妊娠は報告されなかった。

臨床的に症候性の好酸球増加症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症又は好酸球性肺炎は報告されなかった。プラセボ群と比較してデュピルマブ群では血中好酸球数の平均値の一時的な増加がみられたが、血中好酸球数の中央値については投与期間を通して変化はみられなかった。

いずれの投与群でも重大なALTの上昇（AESI）は認められなかった。

悪性腫瘍（悪性または詳細不明の腫瘍［SMQ］）は、両投与群で少数（同数）の被験者（各投与群：5名［1.1%］）に認められた。EFC15805試験で認められた悪性腫瘍のTEAEについては、腫瘍の種類が不均一であり、肺癌は少なく、プラセボ群の1名にのみ報告された。

外部の盲検下の独立判定委員会が判定した心血管系事象の解析では、プラセボと比較して、デュピルマブに関連する心血管リスクの増加は示されなかった。全体として、MACEの発現割合は両投与群で低く（デュピルマブ群：0.6%、プラセボ群：1.5%）、各投与群で1名の心血管死が報告された。さ

らに、5 名の死亡が非心血管死と判定され（デュピルマブ群：2 名、プラセボ群：3 名）、12 名の死亡が死因不明又は死因の評価不可と判定された（デュピルマブ群：9 名、プラセボ群：3 名）。

臨床検査パラメータ、バイタルサイン又は心電図パラメータに関して、投与群間で臨床的に意味のある差や変化は認められなかった。

全体として、ADA 陽性反応の発現割合は低く、全身性過敏症又はその他の安全性所見との関連はなかった。デュピルマブに対するアナフィラキシー反応又は血清疾患の事象は報告されなかった。ADA 陽性被験者では、ADA 陰性被験者と比較して、TEAE の発現割合に不均衡は認められなかった。

## 2.2 全般的な曝露状況

### 2.2.1 被験者の内訳

EFC15804 試験と EFC15805 試験の併合データでは合計 1,872 名がランダム化され、治験薬を投与された（デュピルマブ群：938 名、プラセボ群：934 名）（表 4）。ランダム化されずに、治験薬を投与された被験者はいなかった。EFC15805 試験の 2 名はデュピルマブ群にランダム化されたが、治験薬が投与されなかった。2 名（各試験 1 名）はプラセボ群にランダム化されたが誤ってデュピルマブの投与を 1 回受けた。この 2 名は全ての安全性解析においてデュピルマブ群に含めた。

ランダム化され、治験薬を投与された多くの被験者（デュピルマブ群：80.7%、プラセボ群：80.2%）は、52 週間の治験薬投与期間で治験薬投与を完了した。治験薬投与を中止した被験者の割合は、デュピルマブ群で 9.4%、プラセボ群で 9.9%であった。EFC15805 試験で治験薬投与期間を完了した被験者の割合が低い（EFC15804 試験では各投与群で約 90%であるのに対し、EFC15805 試験では各投与群で約 70%）のは、EFC15805 試験の中間解析結果に基づくためである。両投与群で治験担当医師から報告された治験薬投与の中止理由として最も多かったものは、「被験者による同意撤回」であった（デュピルマブ群：4.5%、プラセボ群：5.2%）。治験担当医師が Week 52 より前の治験薬投与中止理由として「有害事象」を報告した割合は、両投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：3.4%、プラセボ群：3.0%）（表 4）。プラセボ群の治験薬投与中止に至った 1 件の AE（低酸素症）は、治験薬投与中止理由としては、治験担当医師により報告された「有害事象」ではなく、誤って「被験者による同意撤回」として報告された。また、プラセボ群の 1 名は、治験薬投与前に発現した胆嚢炎の AE により治験薬投与を中止した。プラセボ群にランダム化されたが、誤ってデュピルマブを投与された 1 名には、治験薬投与中止に至った TEAE（PT：前立腺癌）が認められた。

「被験者による同意撤回」の理由が「その他」に該当したもの（施設の変更、COVID-19 のパンデミックによる施設への来院不可など）は、いずれも安全性との関連はなかった（Module 5.3.5.1 EFC15804 Appendix 16.2.1 [16.2.1.1.6]、EFC15805 Appendix 16.2.1 [16.2.1.1.6]）。

全体として、20 名の治験薬投与中止が COVID-19 に関連しており、治験薬投与中止理由は、8 名（各投与群で 4 名）では COVID-19 に関連した AE、1 名（プラセボ群）では「被験者による同意撤回」の

詳細が COVID-19 に関連した AE、11 名（デュピルマブ群：3 名、プラセボ群：8 名）では「その他」の詳細が COVID-19 に関連するものであった。

治験薬投与を中止した被験者は、治験を継続することが推奨された。治験薬投与を中止したデュピルマブ群 88 名及びプラセボ群 92 名の被験者のうち、デュピルマブ群の 50 名及びプラセボ群の 57 名が Week 52 より前に治験を中止した。

併合安全性解析のデータカットオフ日（EFC15804 試験：2023 年 2 月 8 日、EFC15805 試験：2023 年 9 月 29 日）時点で、デュピルマブ群の 716 名（76.3%）及びプラセボ群の 692 名（74.1%）が治験（治験薬投与期間及び後観察期間）を完了し、デュピルマブ群の 161 名（17.2%）及びプラセボ群の 171 名（18.3%）が治験を継続中であり、デュピルマブ群の 61 名（6.5%）及びプラセボ群の 71 名（7.6%）が治験を中止していた（表 4）。

治験薬投与中止までの時間及び治験中止までの時間の累積 Kaplan-Meier プロットは、Module 5.3.5.3 ISS Appendix 1 [1.1]に記載した。

表 4 - Participant disposition - Pooled safety population

| | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) | All (N=1872) |
|---|---|---|---|
| Randomized and exposed [n(%)] | 934 (100) | 938 (100) | 1872 (100) |
| Completed the study intervention period | 749 (80.2) | 757 (80.7) | 1506 (80.4) |
| Discontinued the study intervention period | 92 (9.9) | 88 (9.4) | 180 (9.6) |
| Still on study intervention | 93 (10.0) | 93 (9.9) | 186 (9.9) |
| Reason for study intervention discontinuation | | | |
| Adverse event | 28 (3.0) | 32 (3.4) | 60 (3.2) |
| Related to COVID-19 | 4 (0.4) | 4 (0.4) | 8 (0.4) |
| Not related to COVID-19 | 24 (2.6) | 28 (3.0) | 52 (2.8) |
| Lack of efficacy | 2 (0.2) | 1 (0.1) | 3 (0.2) |
| Progressive disease | 1 (0.1) | 2 (0.2) | 3 (0.2) |
| Poor compliance to protocol | 4 (0.4) | 2 (0.2) | 6 (0.3) |
| Withdrawal by subject | 49 (5.2) | 42 (4.5) | 91 (4.9) |
| Other reason[a] | 8 (0.9) | 9 (1.0) | 17 (0.9) |
| Related to COVID-19 | 4 (0.4) | 1 (0.1) | 5 (0.3) |
| Not related to COVID-19 | 4 (0.4) | 8 (0.9) | 12 (0.6) |
| Subject's reason for withdrawal[b] | | | |
| Adverse event | 3 (0.3) | 4 (0.4) | 7 (0.4) |
| Related to COVID-19 | 0 | 1 (0.1) | 1 (<0.1) |
| Not related to COVID-19 | 3 (0.3) | 3 (0.3) | 6 (0.3) |
| Study procedures | 3 (0.3) | 7 (0.7) | 10 (0.5) |
| Inconvenience of device use | 2 (0.2) | 1 (0.1) | 3 (0.2) |
| Other[a] | 41 (4.4) | 30 (3.2) | 71 (3.8) |
| Related to COVID-19 | 4 (0.4) | 2 (0.2) | 6 (0.3) |
| Not related to COVID-19 | 37 (4.0) | 28 (3.0) | 65 (3.5) |
| Completed the 52-week study period [n(%)] | 775 (83.0) | 791 (84.3) | 1566 (83.7) |
| Ongoing in the 52-week study period [n(%)] | 102 (10.9) | 97 (10.3) | 199 (10.6) |

| | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) | All (N=1872) |
|---|---|---|---|
| Discontinued from the study prior to Week 52 [n(%)] | 57 (6.1) | 50 (5.3) | 107 (5.7) |
| Reason for study discontinuation prior to Week 52 | | | |
| Adverse event | 14 (1.5) | 17 (1.8) | 31 (1.7) |
| Poor compliance to protocol | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 2 (0.1) |
| Study terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal by subject | 36 (3.9) | 25 (2.7) | 61 (3.3) |
| Other reason[a] | 6 (0.6) | 6 (0.6) | 12 (0.6) |
| Related to COVID-19 | 0 | 0 | 0 |
| Not related to COVID-19 | 6 (0.6) | 6 (0.6) | 12 (0.6) |
| Completed the study period [n(%)] | 692 (74.1) | 716 (76.3) | 1408 (75.2) |
| Ongoing in study [n(%)] | 171 (18.3) | 161 (17.2) | 332 (17.7) |
| Discontinued from the study period [n(%)] | 71 (7.6) | 61 (6.5) | 132 (7.1) |
| Reason for study discontinuation | | | |
| Adverse event | 16 (1.7) | 20 (2.1) | 36 (1.9) |
| Poor compliance to protocol | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 2 (0.1) |
| Study terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal by subject | 47 (5.0) | 28 (3.0) | 75 (4.0) |
| Other reason[a] | 7 (0.7) | 12 (1.3) | 19 (1.0) |
| Related to COVID-19 | 0 | 1 (0.1) | 1 (<0.1) |
| Not related to COVID-19 | 7 (0.7) | 11 (1.2) | 18 (1.0) |
| Status at last study contact | | | |
| Alive | 742 (79.4) | 752 (80.2) | 1494 (79.8) |
| Dead | 16 (1.7) | 22 (2.3) | 38 (2.0) |

*a* Verbatim terms for these discontinuations are provided in the listings of participants with permanent study intervention discontinuation or study discontinuation respectively

*b* This is a further breakdown of the reasons for withdrawal by subject reported above, as collected in the standard CRF form

One participant in the Dupilumab 300mg q2w group ([redacted]) discontinued the study intervention and study prior to week 52, but the eCRF was marked as completed the study period and therefore not included in the discontinued from study period due to withdrawal by subject.

One participant in the Dupilumab 300mg q2w group ([redacted]) completed the study alive but died after completion of the end of the study. Death was not related to IMP per investigator and was not related to TEAE or post-treatment AE.

Note: percentages are calculated using the number of participants randomized as denominator

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_COPD_2023/REPORT/PGM/dis_dispo_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_s_t_i.rtf (23NOV2023 8:46)

Note: The study intervention period (also referred to as 52-week intervention period) corresponds to the period during which the participant was treated with the IMP. The study period corresponds to the entire study intervention and post-intervention follow-up periods. The 52-week study period corresponds to the period up to the Week 52/EOT visit, regardless of premature discontinuation of the study intervention.

## 解析対象集団

各解析対象集団の被験者数を以下に示す。

- 安全性解析対象集団：1,872 名（デュピルマブ群：938 名、プラセボ群：934 名）
- ADA 解析対象集団：1,823 名（デュピルマブ群：922 名、プラセボ群：901 名）

- PK 解析対象集団：929 名（デュピルマブ群：929 名、プラセボ群：0 名）

### 2.2.2 曝露状況

併合安全性解析対象集団の標準治療で効果不十分かつ 2 型炎症を有する COPD の被験者は、デュピルマブの安全性を評価するための十分な投与を受けていた。

全体として、合計 938 名にデュピルマブが投与され、そのうち 872 名（93.0%）が 6 か月（24 週間）超、588 名（62.7%）が 1 年（52 週間）超の投与を受けた。

併合安全性解析対象集団では、治験薬への累積曝露期間は両投与群間で同様であり、デュピルマブ群で 855 人年、プラセボ群で 847 人年であった（表 5）。治験薬への曝露期間の平均値（SD）は、両投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：332.83［77.81］日、プラセボ群：331.39［80.99］日）。

表 5 - Extent of exposure to investigational product - Pooled safety population

| | **Placebo (N=934)** | **Dupilumab 300 mg q2w (N=938)** |
|---|---|---|
| Cumulative duration to treatment exposure (participant years) | 847 | 855 |
| Duration of IMP exposure (days) | | |
| Number | 934 | 938 |
| Mean (SD) | 331.39 (80.99) | 332.83 (77.81) |
| Median | 365.00 | 365.00 |
| Min ; Max | 15.0 ; 394.0 | 15.0 ; 408.0 |
| Duration of IMP exposure by category [n (%)] | | |
| >0 and ≤2 weeks | 0 | 0 |
| >2 and ≤4 weeks | 11 (1.2) | 9 (1.0) |
| >4 and ≤8 weeks | 12 (1.3) | 11 (1.2) |
| >8 and ≤12 weeks | 7 (0.7) | 4 (0.4) |
| >12 and ≤16 weeks | 10 (1.1) | 10 (1.1) |
| >16 and ≤20 weeks | 12 (1.3) | 8 (0.9) |
| >20 and ≤24 weeks | 22 (2.4) | 24 (2.6) |
| >24 and ≤28 weeks | 20 (2.1) | 24 (2.6) |
| >28 and ≤32 weeks | 14 (1.5) | 16 (1.7) |
| >32 and ≤36 weeks | 15 (1.6) | 18 (1.9) |
| >36 and ≤40 weeks | 12 (1.3) | 13 (1.4) |
| >40 and ≤44 weeks | 19 (2.0) | 18 (1.9) |
| >44 and ≤48 weeks | 21 (2.2) | 18 (1.9) |
| >48 and ≤52 weeks | 176 (18.8) | 177 (18.9) |
| >52 weeks and ≤52 weeks + 3 days | 508 (54.4) | 524 (55.9) |
| >52 weeks + 3 days | 75 (8.0) | 64 (6.8) |
| Number of participants with duration of IMP exposure by category [n (%)] | | |
| >0 week | 934 (100) | 938 (100) |
| >2 weeks | 934 (100) | 938 (100) |
| >4 weeks | 923 (98.8) | 929 (99.0) |
| >8 weeks | 911 (97.5) | 918 (97.9) |
| >12 weeks | 904 (96.8) | 914 (97.4) |
| >16 weeks | 894 (95.7) | 904 (96.4) |

| | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) |
|---|---|---|
| >20 weeks | 882 (94.4) | 896 (95.5) |
| >24 weeks | 860 (92.1) | 872 (93.0) |
| >28 weeks | 840 (89.9) | 848 (90.4) |
| >32 weeks | 826 (88.4) | 832 (88.7) |
| >36 weeks | 811 (86.8) | 814 (86.8) |
| >40 weeks | 799 (85.5) | 801 (85.4) |
| >44 weeks | 780 (83.5) | 783 (83.5) |
| >48 weeks | 759 (81.3) | 765 (81.6) |
| >52 weeks | 583 (62.4) | 588 (62.7) |
| >52 weeks + 3 days | 75 (8.0) | 64 (6.8) |
| Number of injections [n(%)] | | |
| 1 injection | 10 (1.1) | 9 (1.0) |
| 2 injections | 5 (0.5) | 4 (0.4) |
| 3 injections | 6 (0.6) | 5 (0.5) |
| 4 injections | 6 (0.6) | 3 (0.3) |
| 5 injections | 4 (0.4) | 2 (0.2) |
| 6 injections | 6 (0.6) | 8 (0.9) |
| 7 injections | 3 (0.3) | 3 (0.3) |
| 8 injections | 5 (0.5) | 2 (0.2) |
| 9 injections | 3 (0.3) | 1 (0.1) |
| 10 injections | 8 (0.9) | 14 (1.5) |
| 11 injections | 11 (1.2) | 11 (1.2) |
| 12 injections | 11 (1.2) | 13 (1.4) |
| 13 injections | 12 (1.3) | 7 (0.7) |
| 14 injections | 6 (0.6) | 12 (1.3) |
| 15 injections | 9 (1.0) | 12 (1.3) |
| 16 injections | 6 (0.6) | 9 (1.0) |
| 17 injections | 13 (1.4) | 6 (0.6) |
| 18 injections | 8 (0.9) | 6 (0.6) |
| 19 injections | 6 (0.6) | 8 (0.9) |
| 20 injections | 5 (0.5) | 5 (0.5) |
| 21 injections | 7 (0.7) | 7 (0.7) |
| 22 injections | 19 (2.0) | 16 (1.7) |
| 23 injections | 20 (2.1) | 26 (2.8) |
| 24 injections | 50 (5.4) | 40 (4.3) |
| 25 injections | 133 (14.2) | 107 (11.4) |
| 26 injections | 561 (60.1) | 601 (64.1) |
| 27 injections | 1 (0.1) | 0 |
| 28 injections | 0 | 0 |
| 29 injections | 0 | 1 (0.1) |

IMP: Investigational medicinal product

Note: participants are counted in a treatment group based on the treatment actually received.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_COPD_2023/REPORT/PGM/cdc_exposure_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_s_t_i.rtf (23NOV2023 9:23)

## 治験薬投与の遵守

併合安全性解析対象集団の治験薬投与の遵守率は、両投与群で高かった（98.4%以上）（表 6）。

表 6 - Treatment compliance - IMP- Pooled safety population

| | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) |
|---|---|---|
| % injections with compliance to IMP administration | | |
| Number | 934 | 938 |
| Mean (SD) | 98.49 (3.80) | 98.61 (4.07) |
| Median | 100.00 | 100.00 |
| Min ; Max | 59.1 ; 100.0 | 38.5 ; 100.0 |
| Overall compliance [n (%)] | | |
| Number | 934 | 938 |
| Participants with < 80% compliance | 5 (0.5) | 5 (0.5) |
| Participants with ≥ 80% compliance | 929 (99.5) | 933 (99.5) |

Note: participants are counted in a treatment group based on the treatment actually received.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_COPD_2023/REPORT/PGM/cdc_compliance_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_compliance_s_t_i.rtf (23NOV2023 9:32)

治験実施計画書では、AE（及び症状を伴う場合は AESI）として報告される治験薬の過量投与（偶発的又は意図的）は、11 日未満の間隔で規定用量の 2 倍以上の治験薬の投与を受けた場合と定義されている。併合安全性解析対象集団において、デュピルマブ群の 58 名（6.2%）及びプラセボ群の 63 名（6.7%）に過量投与が報告された（表 7）。これらの被験者のうち、4 名（デュピルマブ群：3 名、プラセボ群：1 名）は、7 日未満の間隔で規定用量の 2 倍以上の治験薬の投与を受けた。これらの投与間隔の不遵守は、治験実施計画書からの逸脱として報告された（Module 5.3.5.1 EFC15804 [Section 4.2.1]、Module 5.3.5.1 EFC15805 [Section 4.2.1]）。これらの被験者に過量投与に関連する症状が認められた者はいなかった（3.1.8.5 項）。

表 7 - Summary of overdose of IMP - Pooled safety population

| | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) |
|---|---|---|
| Total participants with ≥ 1 Overdose (%) | 63 (6.7) | 58 (6.2) |
| Total participants with > 1 Overdose (%) | 6 (0.6) | 4 (0.4) |
| Total number of injections | 21752 | 21997 |
| Total number of injections administered < 11 calendar days | 71 | 62 |
| Number of participants with the shortest period between two doses being | | |
| 0 day (2 doses on the same day) | 1 (1.6) | 2 (3.4) |
| 1 day | 0 | 0 |
| 2 days | 0 | 0 |
| 3 days | 0 | 0 |
| 4 days | 0 | 0 |
| 5 days | 0 | 0 |
| 6 days | 0 | 1 (1.7) |
| 7 days | 3 (4.8) | 2 (3.4) |

| | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) |
|---|---|---|
| 8 days | 11 (17.5) | 7 (12.1) |
| 9 days | 12 (19.0) | 11 (19.0) |
| 10 days | 36 (57.1) | 35 (60.3) |

Overdose is defined as at least twice the dose during an interval of less than 11 days
Denominator for "number of participants with shortest period" is the number of participants with overdose.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_COPD_2023/REPORT/PGM/cdc_overdose_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_overdose_s_t_i.rtf (23NOV2023 9:35)

### 基本治療の遵守

全ての被験者は治験開始時に COPD の疾患コントロールのための何らかの基本治療薬の投与を受けていた。被験者は、治験期間を通して COPD に対する標準治療を基本治療として継続する必要があった。ICS を含む COPD の疾患コントロールの薬剤の遵守率の平均値は、両投与群で高かった（表 8）。

表 8 - Treatment compliance - Controller medications - Pooled safety population

| | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) |
|---|---|---|
| % days with compliance to controller medication(s) with ICS component | | |
| Number | 915 | 909 |
| Mean (SD) | 90.88 (11.83) | 91.02 (11.66) |
| Median | 94.69 | 94.79 |
| Min ; Max | 3.6 ; 100.0 | 0.3 ; 100.0 |
| % days with compliance to overall controller medication(s) (ICS+LABA+LAMA or LABA+LAMA if ICS contraindicated) | | |
| Number | 934 | 937 |
| Mean (SD) | 90.99 (11.41) | 91.07 (11.16) |
| Median | 94.54 | 94.77 |
| Min ; Max | 0.5 ; 100.0 | 11.8 ; 100.0 |

Note: participants are counted in a treatment group based on the treatment actually received.
Only evening entries between 6 pm to 3 am are included
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_COPD_2023/REPORT/PGM/cdc_comp_cntrmed_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_comp_cntrmed_s_t_i.rtf (23NOV2023 9:32)

## 2.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

試験対象集団は、高い増悪リスク、肺機能障害、重い症状負荷、不良な健康状態／HRQoL、BODE 指数による高い予測死亡率及び 2 型炎症のエビデンスを特徴とする、最も強力な標準治療を受けても効果不十分な COPD 患者集団を反映していた。

### 2.3.1 人口統計学

全体として、安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は、デュピルマブ群とプラセボ群でおおむね類似していた（表 9）。併合安全性解析対象集団の被験者の年齢の平均値（SD）

は 65.1（8.2）歳で、範囲は 40～85 歳であった。80 歳以上の被験者は 9 名で、全て EFC15805 試験の被験者（選択基準に従って組み入れられた）であった。男性被験者は 66.8%であった。人種別では、白人（86.9%）、アジア人（7.7%）、アメリカ先住民又はアラスカ先住民（2.9%）、黒人／アフリカ系（0.9%）及びその他の人種（1.6%）であった。BMI の平均値は 27.75 kg/$m^2$ で、被験者の 70.2%の BMI は 30 kg/$m^2$ 未満であった。

被験者が組み入れられた地域は、東欧（38.4%）、西洋諸国（27.3%）、中南米（27.2%）、アジア（7.1%）であった。

また、ベースライン時の人口統計学的特性及びその他の被験者の特性は、以下の例外を除き、2 試験間でおおむね類似していた。EFC15805 試験ではアジアでの被験者の組入れがなく、東欧での組入れが多かった（EFC15804 試験：33.4%、EFC15805 試験：43.4%）。また、前述のとおり、EFC15804 試験では組み入れた被験者の年齢が 80 歳までであったのに対し、EFC15805 試験では 85 歳までであった。

人口統計学的特性及びベースライン特性は、高用量 ICS を投与している被験者と非高用量 ICS を投与している被験者間でおおむね類似していた（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.1.2]、[2.1.3]）。

表 9 - Demographics and participant characteristics at baseline - Safety populations from EFC15804 and EFC15805 and the pooled safety population

| | EFC15804 | | | EFC15805 | | | Pooled | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=470) | Dupilumab 300 mg q2w (N=469) | All (N=939) | Placebo (N=464) | Dupilumab 300 mg q2w (N=469) | All (N=933) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) | All (N=1872) |
| Age (years) | | | | | | | | | |
| Number | 470 | 469 | 939 | 464 | 469 | 933 | 934 | 938 | 1872 |
| Mean (SD) | 65.2 (8.2) | 65.0 (8.0) | 65.1 (8.1) | 64.9 (8.5) | 65.2 (8.1) | 65.0 (8.3) | 65.0 (8.3) | 65.1 (8.0) | 65.1 (8.2) |
| Median | 66.0 | 66.0 | 66.0 | 65.0 | 66.0 | 66.0 | 66.0 | 66.0 | 66.0 |
| Q1 ; Q3 | 60.0 ; 71.0 | 59.0 ; 71.0 | 60.0 ; 71.0 | 60.0 ; 71.0 | 60.0 ; 71.0 | 60.0 ; 71.0 | 60.0 ; 71.0 | 60.0 ; 71.0 | 60.0 ; 71.0 |
| Min ; Max | 41 ; 80 | 40 ; 80 | 40 ; 80 | 40 ; 85 | 40 ; 82 | 40 ; 85 | 40 ; 85 | 40 ; 82 | 40 ; 85 |
| Age group (years) [n (%)] | | | | | | | | | |
| Number | 470 | 469 | 939 | 464 | 469 | 933 | 934 | 938 | 1872 |
| 40-64 | 201 (42.8) | 192 (40.9) | 393 (41.9) | 213 (45.9) | 195 (41.6) | 408 (43.7) | 414 (44.3) | 387 (41.3) | 801 (42.8) |
| 65-74 | 203 (43.2) | 217 (46.3) | 420 (44.7) | 189 (40.7) | 218 (46.5) | 407 (43.6) | 392 (42.0) | 435 (46.4) | 827 (44.2) |
| 75-80 | 66 (14.0) | 60 (12.8) | 126 (13.4) | 57 (12.3) | 52 (11.1) | 109 (11.7) | 123 (13.2) | 112 (11.9) | 235 (12.6) |
| 81-85 | 0 | 0 | 0 | 5 (1.1) | 4 (0.9) | 9 (1.0) | 5 (0.5) | 4 (0.4) | 9 (0.5) |
| Sex [n (%)] | | | | | | | | | |
| Number | 470 | 469 | 939 | 464 | 469 | 933 | 934 | 938 | 1872 |
| Male | 321 (68.3) | 299 (63.8) | 620 (66.0) | 311 (67.0) | 320 (68.2) | 631 (67.6) | 632 (67.7) | 619 (66.0) | 1251 (66.8) |
| Female | 149 (31.7) | 170 (36.2) | 319 (34.0) | 153 (33.0) | 149 (31.8) | 302 (32.4) | 302 (32.3) | 319 (34.0) | 621 (33.2) |
| Region[a] [n (%)] | | | | | | | | | |
| Number | 470 | 469 | 939 | 464 | 469 | 933 | 934 | 938 | 1872 |
| Asia | 66 (14.0) | 67 (14.3) | 133 (14.2) | 0 | 0 | 0 | 66 (7.1) | 67 (7.1) | 133 (7.1) |
| Latin America | 112 (23.8) | 113 (24.1) | 225 (24.0) | 144 (31.0) | 140 (29.9) | 284 (30.4) | 256 (27.4) | 253 (27.0) | 509 (27.2) |
| East Europe | 157 (33.4) | 157 (33.5) | 314 (33.4) | 200 (43.1) | 205 (43.7) | 405 (43.4) | 357 (38.2) | 362 (38.6) | 719 (38.4) |
| Western Countries | 135 (28.7) | 132 (28.1) | 267 (28.4) | 120 (25.9) | 124 (26.4) | 244 (26.2) | 255 (27.3) | 256 (27.3) | 511 (27.3) |
| Territory[b] [n (%)] | | | | | | | | | |
| Number | 470 | 469 | 939 | 464 | 469 | 933 | 934 | 938 | 1872 |
| North America | 60 (12.8) | 60 (12.8) | 120 (12.8) | 46 (9.9) | 45 (9.6) | 91 (9.8) | 106 (11.3) | 105 (11.2) | 211 (11.3) |
| European Union | 156 (33.2) | 150 (32.0) | 306 (32.6) | 210 (45.3) | 217 (46.3) | 427 (45.8) | 366 (39.2) | 367 (39.1) | 733 (39.2) |
| Rest of World | 254 (54.0) | 259 (55.2) | 513 (54.6) | 208 (44.8) | 207 (44.1) | 415 (44.5) | 462 (49.5) | 466 (49.7) | 928 (49.6) |

| | EFC15804 | | | EFC15805 | | | Pooled | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=470) | Dupilumab 300 mg q2w (N=469) | All (N=939) | Placebo (N=464) | Dupilumab 300 mg q2w (N=469) | All (N=933) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) | All (N=1872) |
| Race [n (%)] | | | | | | | | | |
| Number | 470 | 469 | 939 | 464 | 469 | 933 | 934 | 938 | 1872 |
| White | 396 (84.3) | 394 (84.0) | 790 (84.1) | 415 (89.4) | 421 (89.8) | 836 (89.6) | 811 (86.8) | 815 (86.9) | 1626 (86.9) |
| Black/of African descent | 2 (0.4) | 3 (0.6) | 5 (0.5) | 8 (1.7) | 4 (0.9) | 12 (1.3) | 10 (1.1) | 7 (0.7) | 17 (0.9) |
| Asian | 67 (14.3) | 67 (14.3) | 134 (14.3) | 3 (0.6) | 7 (1.5) | 10 (1.1) | 70 (7.5) | 74 (7.9) | 144 (7.7) |
| American Indian or Alaska Native | 4 (0.9) | 3 (0.6) | 7 (0.7) | 26 (5.6) | 22 (4.7) | 48 (5.1) | 30 (3.2) | 25 (2.7) | 55 (2.9) |
| Native Hawaiian or other Pacific Islander | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 2 (0.1) |
| Multiple | 0 | 2 (0.4) | 2 (0.2) | 8 (1.7) | 12 (2.6) | 20 (2.1) | 8 (0.9) | 14 (1.5) | 22 (1.2) |
| Unknown | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Not Reported | 0 | 0 | 0 | 4 (0.9) | 2 (0.4) | 6 (0.6) | 4 (0.4) | 2 (0.2) | 6 (0.3) |
| Ethnicity [n (%)] | | | | | | | | | |
| Number | 470 | 469 | 939 | 464 | 469 | 933 | 934 | 938 | 1872 |
| Hispanic or Latino | 129 (27.4) | 132 (28.1) | 261 (27.8) | 149 (32.1) | 150 (32.0) | 299 (32.0) | 278 (29.8) | 282 (30.1) | 560 (29.9) |
| Not Hispanic or Latino | 341 (72.6) | 336 (71.6) | 677 (72.1) | 307 (66.2) | 316 (67.4) | 623 (66.8) | 648 (69.4) | 652 (69.5) | 1300 (69.4) |
| Unknown | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 2 (0.4) | 0 | 2 (0.2) | 2 (0.2) | 1 (0.1) | 3 (0.2) |
| Not Reported | 0 | 0 | 0 | 6 (1.3) | 3 (0.6) | 9 (1.0) | 6 (0.6) | 3 (0.3) | 9 (0.5) |
| Weight (kg) | | | | | | | | | |
| Number | 470 | 469 | 939 | 464 | 469 | 933 | 934 | 938 | 1872 |
| Mean (SD) | 77.55 (17.60) | 76.48 (17.24) | 77.02 (17.42) | 78.71 (18.30) | 79.76 (17.13) | 79.24 (17.72) | 78.13 (17.95) | 78.12 (17.26) | 78.12 (17.60) |
| Median | 75.85 | 75.00 | 75.20 | 76.00 | 78.00 | 77.00 | 76.00 | 76.30 | 76.00 |
| Q1 ; Q3 | 65.00 ; 88.00 | 64.50 ; 87.00 | 65.00 ; 87.10 | 66.00 ; 89.10 | 68.00 ; 90.00 | 67.00 ; 90.00 | 65.10 ; 89.00 | 66.00 ; 88.00 | 65.85 ; 88.50 |
| Min ; Max | 41.0 ; 158.3 | 38.6 ; 130.0 | 38.6 ; 158.3 | 41.0 ; 161.0 | 38.0 ; 151.7 | 38.0 ; 161.0 | 41.0 ; 161.0 | 38.0 ; 151.7 | 38.0 ; 161.0 |
| Weight group (kg) [n (%)] | | | | | | | | | |
| Number | 470 | 469 | 939 | 464 | 469 | 933 | 934 | 938 | 1872 |
| <50 | 14 (3.0) | 21 (4.5) | 35 (3.7) | 11 (2.4) | 6 (1.3) | 17 (1.8) | 25 (2.7) | 27 (2.9) | 52 (2.8) |
| ≥50 - <100 | 409 (87.0) | 400 (85.3) | 809 (86.2) | 396 (85.3) | 403 (85.9) | 799 (85.6) | 805 (86.2) | 803 (85.6) | 1608 (85.9) |
| ≥100 | 47 (10.0) | 48 (10.2) | 95 (10.1) | 57 (12.3) | 60 (12.8) | 117 (12.5) | 104 (11.1) | 108 (11.5) | 212 (11.3) |

| | EFC15804 | | | EFC15805 | | | Pooled | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=470) | Dupilumab 300 mg q2w (N=469) | All (N=939) | Placebo (N=464) | Dupilumab 300 mg q2w (N=469) | All (N=933) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) | All (N=1872) |
| Weight group 1 for efficacy (kg) [n (%)] | | | | | | | | | |
| Number | 470 | 469 | 939 | 464 | 469 | 933 | 934 | 938 | 1872 |
| <60 | 75 (16.0) | 78 (16.6) | 153 (16.3) | 57 (12.3) | 52 (11.1) | 109 (11.7) | 132 (14.1) | 130 (13.9) | 262 (14.0) |
| ≥60 | 395 (84.0) | 391 (83.4) | 786 (83.7) | 407 (87.7) | 417 (88.9) | 824 (88.3) | 802 (85.9) | 808 (86.1) | 1610 (86.0) |
| Weight group 2 for efficacy (kg) [n (%)] | | | | | | | | | |
| Number | 470 | 469 | 939 | 464 | 469 | 933 | 934 | 938 | 1872 |
| <70 | 160 (34.0) | 172 (36.7) | 332 (35.4) | 161 (34.7) | 134 (28.6) | 295 (31.6) | 321 (34.4) | 306 (32.6) | 627 (33.5) |
| ≥70 - <90 | 203 (43.2) | 203 (43.3) | 406 (43.2) | 189 (40.7) | 214 (45.6) | 403 (43.2) | 392 (42.0) | 417 (44.5) | 809 (43.2) |
| ≥90 | 107 (22.8) | 94 (20.0) | 201 (21.4) | 114 (24.6) | 121 (25.8) | 235 (25.2) | 221 (23.7) | 215 (22.9) | 436 (23.3) |
| Body mass index (BMI) (kg/m$^2$) | | | | | | | | | |
| Number | 470 | 469 | 939 | 464 | 469 | 933 | 934 | 938 | 1872 |
| Mean (SD) | 27.67 (5.73) | 27.49 (5.45) | 27.58 (5.59) | 27.78 (5.56) | 28.07 (5.28) | 27.93 (5.42) | 27.72 (5.64) | 27.78 (5.37) | 27.75 (5.51) |
| Median | 26.81 | 26.81 | 26.81 | 27.17 | 27.48 | 27.41 | 26.94 | 27.18 | 27.09 |
| Q1 ; Q3 | 23.66 ; 30.85 | 23.62 ; 30.94 | 23.62 ; 30.86 | 23.83 ; 30.46 | 24.26 ; 31.46 | 24.06 ; 31.14 | 23.80 ; 30.71 | 23.90 ; 31.23 | 23.84 ; 31.01 |
| Min ; Max | 16.0 ; 52.9 | 16.2 ; 47.3 | 16.0 ; 52.9 | 16.4 ; 55.1 | 17.2 ; 46.8 | 16.4 ; 55.1 | 16.0 ; 55.1 | 16.2 ; 47.3 | 16.0 ; 55.1 |
| BMI group (kg/m2) [n (%)] | | | | | | | | | |
| Number | 470 | 469 | 939 | 464 | 469 | 933 | 934 | 938 | 1872 |
| <25 | 167 (35.5) | 164 (35.0) | 331 (35.3) | 149 (32.1) | 152 (32.4) | 301 (32.3) | 316 (33.8) | 316 (33.7) | 632 (33.8) |
| ≥25 - <30 | 167 (35.5) | 165 (35.2) | 332 (35.4) | 184 (39.7) | 167 (35.6) | 351 (37.6) | 351 (37.6) | 332 (35.4) | 683 (36.5) |
| ≥30 - <35 | 84 (17.9) | 97 (20.7) | 181 (19.3) | 82 (17.7) | 96 (20.5) | 178 (19.1) | 166 (17.8) | 193 (20.6) | 359 (19.2) |
| ≥35 | 52 (11.1) | 43 (9.2) | 95 (10.1) | 49 (10.6) | 54 (11.5) | 103 (11.0) | 101 (10.8) | 97 (10.3) | 198 (10.6) |

*a* Asia: Japan, China, South Korea; Latin America: Argentina, Colombia, Peru, Chile, Brazil and Mexico; East Europe: Russia, Ukraine, Turkey, Hungary, Poland, Czech Republic, Romania, Bulgaria, Slovakia, Lithuania, Latvia, and Serbia; Western Countries: Finland, Denmark, Spain, Israel, Sweden, Germany, Italy, Canada, USA, Australia, Belgium, France, Portugal, Netherlands, United Kingdom, South Africa, and Greece

*b* North America: Canada and USA; European Union: Hungary, Poland, Czech Republic, Romania, Bulgaria, Slovakia, Spain, Sweden, Germany, Italy, Finland, Denmark, France, Belgium, Portugal, Netherlands, Lithuania, Latvia, Greece, United Kingdom; Rest of World: Israel, Argentina, Chile, Colombia, Peru, Brazil, Japan, China, South Korea, Mexico, Russia, Ukraine, Turkey, South Africa, Serbia

Note: Number = Number of participants assessed. Percentages are calculated using number of participants assessed as denominator.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_COPD_2023/REPORT/PGM/dem_demo_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_s_t_i.rtf (23NOV2023 8:48)

### 2.3.2 ベースラインの疾患特性

ベースラインの疾患特性は、2型炎症のエビデンス（例：スクリーニング時の血中好酸球数が0.3 Giga/L以上）を有する標準治療で効果不十分なCOPD成人患者集団を代表するものであった。既往歴及び疾患重症度の特性に関して、併合安全性解析対象集団の投与群間に意味のある不均衡は認められなかった（表10）。ベースラインの疾患特性は2試験間でおおむね類似しており、各試験で中等度から高度の気流閉塞を有する集団であることが示された。

COPD発症時の年齢の平均値（SD）（報告された診断日に基づく）は56.6（9.0）歳であった。全ての被験者に喫煙歴があり、約30%の被験者が試験組入れ時点で現喫煙者であった。喫煙歴の平均は40.35 pack-yearsで、両投与群間で同程度であった。

COPDのベースライン特性は投与群間で類似しており、気管支拡張薬投与後の$FEV_1$/FVC比の全体での平均値は0.49であった。気管支拡張薬投与後の$FEV_1$の予測値に対する割合の平均値は50.36%であり、肺機能の低下が示された。全体として、被験者の47.6%が中等度の気流閉塞（GOLDガイドラインのGrade 2：気管支拡張薬投与後の$FEV_1$が予測値の50%以上80%未満）、48.0%が高度の気流閉塞（GOLDガイドラインのGrade 3：気管支拡張薬投与後の$FEV_1$が予測値の30%以上50%未満）を有していた。47名（2.5%）の被験者は、ベースライン時に極めて高度の気流閉塞（GOLDガイドラインのGrade 4：気管支拡張薬投与後の$FEV_1$が予測値の30%未満）を有していた。気管支拡張薬投与前の$FEV_1$の平均値は1.33 Lであり、気管支拡張薬投与前$FEV_1$の予測値に対する割合の平均値は47.18%であった。

各試験に組み入れられた集団は、最も強力な標準治療を受けてもCOPDの増悪リスクが高く、試験組入れ前1年以内の中等度又は重度のCOPD増悪回数の全体での平均値（SD）は2.2（1.0）回であった。多くの被験者（63.2%）では試験組入れ前1年以内に中等度のCOPD増悪が2回以上認められ、24.4%で試験組入れ前1年以内に重度のCOPD増悪が1回以上認められていた。

ほぼ全ての被験者に慢性気管支炎又は肺気腫を含むCOPD関連疾患が認められ、両投与群間でおおむね同程度であった（表10）。両試験の選択基準に従うと、被験者は慢性気管支炎の症状（3か月間持続する慢性湿性咳嗽）を有する必要があったが、多くのCOPD患者は慢性気管支炎及び肺気腫でみられる症状を有し、両疾患の徴候が重複して認められるため、両疾患を臨床的に明確に区別することはできなかった。595名（31.8%）が肺気腫の既往歴を有し、そのうち589名（31.5%）は組入れ時に肺気腫を合併していた（表11）。

BODE指数は、$FEV_1$の予測値に対する割合、パフォーマンスアウトカム測定、PRO測定及びバイオマーカーで構成される複合的尺度であり、点数が高いほどCOPDによる死亡リスク及びCOPDによる入院のリスクが高くなると予測される。したがって、BODE指数は、COPD患者の重症度及び死亡リスクの両方を評価するために重要である。推定4年生存率は、BODE指数が0～2点で80%、3～4点で67%、5～6点で57%、7～10点で18%とされる(11)。ベースライン時のBODE指数の中央値は4.0点であり、37.4%の被験者は4点を超えていた。ベースライン時のBODE指数の平均値（SD）は4.055（1.649）点であり、被験者の43.6%が3～4点、29.9%が5～6点、7.6%が7～10点であった（表10）。

被験者の生活の質に関連するベースライン特性（SGRQ 総スコア及び E-RS：COPD-RS 総スコア）は、投与群間で類似していた。

両試験の被験者はベースラインの ICS 用量で層別した上でランダム化された。全体では、ベースラインに高用量 ICS を使用していた被験者は 27.6%であり、非高用量 ICS を使用していた被験者は 72.4%であった。後者には、2 剤併用療法（LABA＋LAMA）を受けている被験者（全被験者の 1.6%）も含めた（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.6.4]）。なお、eCRF の既往歴に記載されたベースライン時の ICS 用量に基づいて統計解析が行われた。これは IVRS を用いた割付け時に層別化に用いられた ICS 用量と異なり、層別化エラーとして治験実施計画書からの逸脱として報告された。

ベースラインの疾患特性は、高用量 ICS を使用していた被験者と非高用量 ICS を使用していた被験者の間でおおむね一致していた（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.1.5]、[2.1.6]）。

表 10 - Selected disease characteristics at baseline - Safety population for EFC15804, and EFC15805 and pooled safety population

| | EFC15804 | | | EFC15805 | | | Pooled | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=470) | Dupilumab 300 mg q2w (N=469) | All (N=939) | Placebo (N=464) | Dupilumab 300 mg q2w (N=469) | All (N=933) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) | All (N=1872) |
| Baseline high-dose ICS from medication history | | | | | | | | | |
| Number | 470 | 469 | 939 | 464 | 469 | 933 | 934 | 938 | 1872 |
| Yes | 126 (26.8) | 131 (27.9) | 257 (27.4) | 134 (28.9) | 126 (26.9) | 260 (27.9) | 260 (27.8) | 257 (27.4) | 517 (27.6) |
| No | 344 (73.2) | 338 (72.1) | 682 (72.6) | 330 (71.1) | 343 (73.1) | 673 (72.1) | 674 (72.2) | 681 (72.6) | 1355 (72.4) |
| Baseline high-dose ICS from IVRS | | | | | | | | | |
| Number | 470 | 469 | 939 | 464 | 469 | 933 | 934 | 938 | 1872 |
| Yes | 173 (36.8) | 170 (36.2) | 343 (36.5) | 168 (36.2) | 165 (35.2) | 333 (35.7) | 341 (36.5) | 335 (35.7) | 676 (36.1) |
| No | 297 (63.2) | 299 (63.8) | 596 (63.5) | 296 (63.8) | 304 (64.8) | 600 (64.3) | 593 (63.5) | 603 (64.3) | 1196 (63.9) |
| Baseline pre-bronchodilator FEV1(L) | | | | | | | | | |
| Number | 470 | 468 | 938 | 464 | 468 | 932 | 934 | 936 | 1870 |
| Mean (SD) | 1.32 (0.46) | 1.29 (0.45) | 1.30 (0.46) | 1.38 (0.50) | 1.35 (0.49) | 1.37 (0.49) | 1.35 (0.48) | 1.32 (0.47) | 1.33 (0.48) |
| Median | 1.22 | 1.20 | 1.21 | 1.30 | 1.28 | 1.29 | 1.25 | 1.24 | 1.25 |
| Q1 ; Q3 | 0.98 ; 1.57 | 0.94 ; 1.58 | 0.96 ; 1.57 | 1.01 ; 1.71 | 0.98 ; 1.65 | 0.99 ; 1.68 | 0.99 ; 1.64 | 0.96 ; 1.61 | 0.97 ; 1.62 |
| Min ; Max | 0.5 ; 3.4 | 0.4 ; 3.4 | 0.4 ; 3.4 | 0.4 ; 3.2 | 0.5 ; 3.1 | 0.4 ; 3.2 | 0.4 ; 3.4 | 0.4 ; 3.4 | 0.4 ; 3.4 |
| Baseline post-bronchodilator FEV1(L) | | | | | | | | | |
| Number | 470 | 469 | 939 | 463 | 467 | 930 | 933 | 936 | 1869 |
| Mean (SD) | 1.41 (0.47) | 1.39 (0.47) | 1.40 (0.47) | 1.46 (0.50) | 1.43 (0.48) | 1.45 (0.49) | 1.44 (0.49) | 1.41 (0.48) | 1.42 (0.48) |
| Median | 1.33 | 1.31 | 1.32 | 1.41 | 1.35 | 1.39 | 1.38 | 1.33 | 1.35 |
| Q1 ; Q3 | 1.08 ; 1.71 | 1.03 ; 1.68 | 1.05 ; 1.70 | 1.06 ; 1.80 | 1.06 ; 1.74 | 1.06 ; 1.77 | 1.07 ; 1.75 | 1.05 ; 1.71 | 1.06 ; 1.72 |
| Min ; Max | 0.5 ; 3.4 | 0.5 ; 3.1 | 0.5 ; 3.4 | 0.5 ; 3.4 | 0.5 ; 3.0 | 0.5 ; 3.4 | 0.5 ; 3.4 | 0.5 ; 3.1 | 0.5 ; 3.4 |
| Baseline pre-bronchodilator FEV1 percent predicted | | | | | | | | | |
| Number | 470 | 468 | 938 | 464 | 468 | 932 | 934 | 936 | 1870 |
| Mean (SD) | 47.25 (13.18) | 46.93 (13.55) | 47.09 (13.36) | 47.91 (13.00) | 46.62 (12.97) | 47.26 (12.99) | 47.58 (13.09) | 46.78 (13.26) | 47.18 (13.18) |
| Median | 46.34 | 46.23 | 46.28 | 47.16 | 45.34 | 46.27 | 46.65 | 45.98 | 46.27 |

| | EFC15804 | | | EFC15805 | | | Pooled | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=470) | Dupilumab 300 mg q2w (N=469) | All (N=939) | Placebo (N=464) | Dupilumab 300 mg q2w (N=469) | All (N=933) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) | All (N=1872) |
| Q1 ; Q3 | 37.09 ; 56.34 | 36.81 ; 55.49 | 36.99 ; 55.96 | 37.40 ; 57.51 | 37.12 ; 56.29 | 37.26 ; 56.79 | 37.19 ; 57.02 | 37.00 ; 55.87 | 37.09 ; 56.31 |
| Min ; Max | 22.6 ; 95.1 | 21.9 ; 115.2 | 21.9 ; 115.2 | 21.9 ; 86.0 | 17.1 ; 105.3 | 17.1 ; 105.3 | 21.9 ; 95.1 | 17.1 ; 115.2 | 17.1 ; 115.2 |
| Baseline post-bronchodilator FEV1 percent predicted | | | | | | | | | |
| Number | 470 | 469 | 939 | 463 | 467 | 930 | 933 | 936 | 1869 |
| Mean (SD) | 50.61 (12.98) | 50.59 (13.26) | 50.60 (13.11) | 50.71 (12.58) | 49.54 (12.49) | 50.12 (12.54) | 50.66 (12.78) | 50.07 (12.88) | 50.36 (12.83) |
| Median | 49.38 | 50.50 | 50.17 | 50.30 | 48.35 | 49.52 | 49.98 | 49.61 | 49.81 |
| Q1 ; Q3 | 40.56 ; 60.40 | 40.25 ; 59.16 | 40.36 ; 59.88 | 40.79 ; 60.21 | 39.94 ; 58.83 | 40.37 ; 59.40 | 40.63 ; 60.34 | 40.12 ; 58.89 | 40.36 ; 59.74 |
| Min ; Max | 19.2 ; 98.7 | 23.8 ; 105.1 | 19.2 ; 105.1 | 23.2 ; 89.4 | 17.6 ; 106.4 | 17.6 ; 106.4 | 19.2 ; 98.7 | 17.6 ; 106.4 | 17.6 ; 106.4 |
| Baseline pre-bronchodilator FVC(L) | | | | | | | | | |
| Number | 470 | 468 | 938 | 464 | 468 | 932 | 934 | 936 | 1870 |
| Mean (SD) | 2.83 (0.90) | 2.71 (0.74) | 2.77 (0.83) | 2.86 (0.85) | 2.82 (0.87) | 2.84 (0.86) | 2.84 (0.87) | 2.77 (0.81) | 2.80 (0.84) |
| Median | 2.76 | 2.66 | 2.69 | 2.80 | 2.71 | 2.77 | 2.78 | 2.67 | 2.73 |
| Q1 ; Q3 | 2.17 ; 3.37 | 2.16 ; 3.17 | 2.17 ; 3.27 | 2.24 ; 3.41 | 2.13 ; 3.40 | 2.19 ; 3.41 | 2.19 ; 3.39 | 2.15 ; 3.27 | 2.18 ; 3.33 |
| Min ; Max | 0.8 ; 6.6 | 1.0 ; 4.9 | 0.8 ; 6.6 | 1.0 ; 5.7 | 1.0 ; 6.0 | 1.0 ; 6.0 | 0.8 ; 6.6 | 1.0 ; 6.0 | 0.8 ; 6.6 |
| Baseline pre-bronchodilator FEV1/FVC Ratio | | | | | | | | | |
| Number | 470 | 468 | 938 | 464 | 468 | 932 | 934 | 936 | 1870 |
| Mean (SD) | 0.48 (0.11) | 0.48 (0.12) | 0.48 (0.12) | 0.49 (0.12) | 0.49 (0.12) | 0.49 (0.12) | 0.48 (0.12) | 0.48 (0.12) | 0.48 (0.12) |
| Median | 0.47 | 0.47 | 0.47 | 0.49 | 0.49 | 0.49 | 0.48 | 0.48 | 0.48 |
| Q1 ; Q3 | 0.39 ; 0.56 | 0.40 ; 0.56 | 0.39 ; 0.56 | 0.40 ; 0.58 | 0.39 ; 0.58 | 0.39 ; 0.58 | 0.39 ; 0.57 | 0.39 ; 0.58 | 0.39 ; 0.57 |
| Min ; Max | 0.2 ; 0.8 | 0.2 ; 0.8 | 0.2 ; 0.8 | 0.2 ; 0.8 | 0.2 ; 0.8 | 0.2 ; 0.8 | 0.2 ; 0.8 | 0.2 ; 0.8 | 0.2 ; 0.8 |
| Baseline post-bronchodilator FEV1/FVC Ratio | | | | | | | | | |
| Number | 470 | 469 | 939 | 463 | 467 | 930 | 933 | 936 | 1869 |
| Mean (SD) | 0.49 (0.12) | 0.49 (0.12) | 0.49 (0.12) | 0.50 (0.12) | 0.50 (0.12) | 0.50 (0.12) | 0.49 (0.12) | 0.49 (0.12) | 0.49 (0.12) |
| Median | 0.48 | 0.48 | 0.48 | 0.50 | 0.50 | 0.50 | 0.49 | 0.49 | 0.49 |
| Q1 ; Q3 | 0.39 ; 0.57 | 0.40 ; 0.57 | 0.40 ; 0.57 | 0.41 ; 0.60 | 0.40 ; 0.59 | 0.41 ; 0.60 | 0.40 ; 0.58 | 0.40 ; 0.58 | 0.40 ; 0.58 |
| Min ; Max | 0.2 ; 1.0 | 0.2 ; 0.8 | 0.2 ; 1.0 | 0.2 ; 0.8 | 0.2 ; 0.8 | 0.2 ; 0.8 | 0.2 ; 1.0 | 0.2 ; 0.8 | 0.2 ; 1.0 |

| | EFC15804 | | | EFC15805 | | | Pooled | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=470) | Dupilumab 300 mg q2w (N=469) | All (N=939) | Placebo (N=464) | Dupilumab 300 mg q2w (N=469) | All (N=933) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) | All (N=1872) |
| Baseline pre-bronchodilator forced expiratory flow (FEF) 25-75% (L/s) | | | | | | | | | |
| Number | 470 | 468 | 938 | 464 | 468 | 932 | 934 | 936 | 1870 |
| Mean (SD) | 0.50 (0.30) | 0.50 (0.34) | 0.50 (0.32) | 0.55 (0.34) | 0.54 (0.33) | 0.55 (0.34) | 0.53 (0.33) | 0.52 (0.34) | 0.52 (0.33) |
| Median | 0.42 | 0.42 | 0.42 | 0.46 | 0.45 | 0.45 | 0.44 | 0.43 | 0.43 |
| Q1 ; Q3 | 0.30 ; 0.60 | 0.28 ; 0.63 | 0.29 ; 0.61 | 0.32 ; 0.70 | 0.32 ; 0.68 | 0.32 ; 0.68 | 0.31 ; 0.65 | 0.30 ; 0.65 | 0.30 ; 0.65 |
| Min ; Max | 0.2 ; 3.2 | 0.1 ; 3.9 | 0.1 ; 3.9 | 0.1 ; 2.4 | 0.1 ; 2.9 | 0.1 ; 2.9 | 0.1 ; 3.2 | 0.1 ; 3.9 | 0.1 ; 3.9 |
| Baseline FEV1 reversibility (%) | | | | | | | | | |
| Number | 470 | 468 | 938 | 463 | 467 | 930 | 933 | 935 | 1868 |
| Mean (SD) | 8.84 (12.50) | 9.30 (13.07) | 9.07 (12.78) | 7.47 (11.42) | 7.79 (12.45) | 7.64 (11.94) | 8.16 (11.99) | 8.55 (12.78) | 8.35 (12.39) |
| Median | 6.87 | 7.59 | 7.26 | 5.95 | 5.69 | 5.87 | 6.23 | 6.79 | 6.47 |
| Q1 ; Q3 | 1.52 ; 13.47 | 2.17 ; 14.18 | 1.84 ; 13.82 | 0.12 ; 13.13 | 1.05 ; 12.36 | 0.56 ; 12.78 | 0.99 ; 13.33 | 1.57 ; 13.20 | 1.31 ; 13.23 |
| Min ; Max | -26.0 ; 110.8 | -23.2 ; 159.3 | -26.0 ; 159.3 | -26.4 ; 53.9 | -46.6 ; 73.4 | -46.6 ; 73.4 | -26.4 ; 110.8 | -46.6 ; 159.3 | -46.6 ; 159.3 |
| Baseline FEV1 reversibility > 12% and > 0.2 L | | | | | | | | | |
| Number | 470 | 468 | 938 | 463 | 467 | 930 | 933 | 935 | 1868 |
| Yes | 81 (17.2) | 80 (17.1) | 161 (17.2) | 77 (16.6) | 74 (15.8) | 151 (16.2) | 158 (16.9) | 154 (16.5) | 312 (16.7) |
| No | 389 (82.8) | 388 (82.9) | 777 (82.8) | 386 (83.4) | 393 (84.2) | 779 (83.8) | 775 (83.1) | 781 (83.5) | 1556 (83.3) |
| Baseline SGRQ total score | | | | | | | | | |
| Number | 460 | 462 | 922 | 448 | 455 | 903 | 908 | 917 | 1825 |
| Mean (SD) | 48.40 (17.82) | 48.43 (17.02) | 48.42 (17.42) | 51.17 (16.50) | 51.86 (17.53) | 51.52 (17.02) | 49.76 (17.23) | 50.14 (17.35) | 49.95 (17.29) |
| Median | 48.16 | 48.76 | 48.29 | 49.53 | 53.01 | 51.31 | 48.64 | 50.68 | 49.86 |
| Q1 ; Q3 | 35.85 ; 60.93 | 36.22 ; 60.55 | 35.95 ; 60.64 | 38.65 ; 62.40 | 38.85 ; 64.34 | 38.76 ; 62.74 | 36.95 ; 61.57 | 37.62 ; 61.86 | 37.24 ; 61.81 |
| Min ; Max | 3.0 ; 97.1 | 2.4 ; 97.0 | 2.4 ; 97.1 | 8.6 ; 95.0 | 4.7 ; 92.8 | 4.7 ; 95.0 | 3.0 ; 97.1 | 2.4 ; 97.0 | 2.4 ; 97.1 |
| Time since first diagnosis of COPD (years) | | | | | | | | | |
| Number | 470 | 469 | 939 | 463 | 469 | 932 | 933 | 938 | 1871 |
| Mean (SD) | 8.97 (6.10) | 8.58 (5.96) | 8.77 (6.03) | 8.95 (6.67) | 9.58 (6.01) | 9.27 (6.35) | 8.96 (6.39) | 9.08 (6.00) | 9.02 (6.20) |
| Median | 8.00 | 7.25 | 7.67 | 7.58 | 9.00 | 8.00 | 8.00 | 8.00 | 8.00 |
| Q1 ; Q3 | 4.42 ; 12.00 | 4.00 ; 11.00 | 4.00 ; 11.42 | 4.17 ; 12.00 | 4.75 ; 13.00 | 4.33 ; 12.50 | 4.33 ; 12.00 | 4.08 ; 12.00 | 4.17 ; 12.00 |
| Min ; Max | 1.0 ; 40.0 | 1.0 ; 36.0 | 1.0 ; 40.0 | 1.0 ; 59.0 | 1.1 ; 45.0 | 1.0 ; 59.0 | 1.0 ; 59.0 | 1.0 ; 45.0 | 1.0 ; 59.0 |

| | EFC15804 | | | EFC15805 | | | Pooled | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=470) | Dupilumab 300 mg q2w (N=469) | All (N=939) | Placebo (N=464) | Dupilumab 300 mg q2w (N=469) | All (N=933) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) | All (N=1872) |
| Age at onset of COPD (years) | | | | | | | | | |
| Number | 470 | 469 | 939 | 463 | 469 | 932 | 933 | 938 | 1871 |
| Mean (SD) | 56.8 (9.2) | 57.0 (8.8) | 56.9 (9.0) | 56.5 (9.1) | 56.1 (9.1) | 56.3 (9.1) | 56.6 (9.2) | 56.6 (8.9) | 56.6 (9.0) |
| Median | 58.0 | 57.0 | 57.0 | 57.0 | 56.0 | 56.0 | 57.0 | 57.0 | 57.0 |
| Q1 ; Q3 | 51.0 ; 63.0 | 51.0 ; 64.0 | 51.0 ; 63.0 | 51.0 ; 63.0 | 51.0 ; 63.0 | 51.0 ; 63.0 | 51.0 ; 63.0 | 51.0 ; 63.0 | 51.0 ; 63.0 |
| Min ; Max | 27 ; 78 | 29 ; 77 | 27 ; 78 | 19 ; 81 | 20 ; 80 | 19 ; 81 | 19 ; 81 | 20 ; 80 | 19 ; 81 |
| Smoking history at screening | | | | | | | | | |
| Number | 470 | 469 | 939 | 464 | 469 | 933 | 934 | 938 | 1872 |
| Former | 323 (68.7) | 334 (71.2) | 657 (70.0) | 330 (71.1) | 327 (69.7) | 657 (70.4) | 653 (69.9) | 661 (70.5) | 1314 (70.2) |
| Current | 147 (31.3) | 135 (28.8) | 282 (30.0) | 134 (28.9) | 142 (30.3) | 276 (29.6) | 281 (30.1) | 277 (29.5) | 558 (29.8) |
| Smoking quantities (pack-years) | | | | | | | | | |
| Number | 376 | 390 | 766 | 464 | 469 | 933 | 840 | 859 | 1699 |
| Mean (SD) | 41.34 (24.38) | 39.65 (22.31) | 40.48 (23.35) | 42.10 (30.21) | 38.40 (23.27) | 40.24 (26.99) | 41.76 (27.74) | 38.96 (22.83) | 40.35 (25.41) |
| Median | 39.00 | 35.00 | 37.00 | 37.00 | 35.00 | 36.00 | 38.00 | 35.00 | 36.00 |
| Q1 ; Q3 | 22.50 ; 50.00 | 23.00 ; 48.00 | 23.00 ; 50.00 | 21.00 ; 50.00 | 21.50 ; 48.00 | 21.25 ; 49.00 | 22.00 ; 50.00 | 22.00 ; 48.00 | 22.00 ; 50.00 |
| Min ; Max | 10.0 ; 153.0 | 10.0 ; 172.0 | 10.0 ; 172.0 | 10.0 ; 255.0 | 10.0 ; 150.0 | 10.0 ; 255.0 | 10.0 ; 255.0 | 10.0 ; 172.0 | 10.0 ; 255.0 |
| Number of moderate or severe COPD exacerbation[a] experienced within 1 year before visit 1 | | | | | | | | | |
| Number | 470 | 469 | 939 | 464 | 469 | 933 | 934 | 938 | 1872 |
| Mean (SD) | 2.3 (1.0) | 2.2 (1.1) | 2.3 (1.0) | 2.1 (0.7) | 2.2 (0.9) | 2.1 (0.9) | 2.2 (0.9) | 2.2 (1.0) | 2.2 (1.0) |
| Median | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| Q1 ; Q3 | 2.0 ; 3.0 | 2.0 ; 2.0 | 2.0 ; 2.0 | 2.0 ; 2.0 | 2.0 ; 2.0 | 2.0 ; 2.0 | 2.0 ; 2.0 | 2.0 ; 2.0 | 2.0 ; 2.0 |
| Min ; Max | 1 ; 8 | 1 ; 16 | 1 ; 16 | 1 ; 9 | 0 ; 11 | 0 ; 11 | 1 ; 9 | 0 ; 16 | 0 ; 16 |
| 1 | 45 (9.6) | 60 (12.8) | 105 (11.2) | 59 (12.7) | 58 (12.4) | 117 (12.5) | 104 (11.1) | 118 (12.6) | 222 (11.9) |
| 2 | 303 (64.5) | 312 (66.5) | 615 (65.5) | 342 (73.7) | 322 (68.7) | 664 (71.2) | 645 (69.1) | 634 (67.6) | 1279 (68.3) |
| 3 | 90 (19.1) | 57 (12.2) | 147 (15.7) | 50 (10.8) | 57 (12.2) | 107 (11.5) | 140 (15.0) | 114 (12.2) | 254 (13.6) |
| ≥4 | 32 (6.8) | 40 (8.5) | 72 (7.7) | 13 (2.8) | 31 (6.6) | 44 (4.7) | 45 (4.8) | 71 (7.6) | 116 (6.2) |

| | EFC15804 | | | EFC15805 | | | Pooled | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Placebo (N=470)** | **Dupilumab 300 mg q2w (N=469)** | **All (N=939)** | **Placebo (N=464)** | **Dupilumab 300 mg q2w (N=469)** | **All (N=933)** | **Placebo (N=934)** | **Dupilumab 300 mg q2w (N=938)** | **All (N=1872)** |
| Number of moderate COPD exacerbation[a] experienced within 1 year before visit 1 | | | | | | | | | |
| Number | 470 | 469 | 939 | 463 | 469 | 932 | 933 | 938 | 1871 |
| Mean (SD) | 2.0 (1.1) | 1.9 (1.3) | 1.9 (1.2) | 1.8 (1.0) | 1.9 (1.1) | 1.8 (1.0) | 1.9 (1.0) | 1.9 (1.2) | 1.9 (1.1) |
| Median | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| Q1 ; Q3 | 2.0 ; 2.0 | 2.0 ; 2.0 | 2.0 ; 2.0 | 2.0 ; 2.0 | 2.0 ; 2.0 | 2.0 ; 2.0 | 2.0 ; 2.0 | 2.0 ; 2.0 | 2.0 ; 2.0 |
| Min ; Max | 0 ; 7 | 0 ; 16 | 0 ; 16 | 0 ; 9 | 0 ; 9 | 0 ; 9 | 0 ; 9 | 0 ; 16 | 0 ; 16 |
| 1 | 30 (6.4) | 30 (6.4) | 60 (6.4) | 20 (4.3) | 28 (6.0) | 48 (5.2) | 50 (5.4) | 58 (6.2) | 108 (5.8) |
| 2 | 280 (59.6) | 280 (59.7) | 560 (59.6) | 320 (69.1) | 302 (64.4) | 622 (66.7) | 600 (64.3) | 582 (62.0) | 1182 (63.2) |
| 3 | 77 (16.4) | 51 (10.9) | 128 (13.6) | 44 (9.5) | 50 (10.7) | 94 (10.1) | 121 (13.0) | 101 (10.8) | 222 (11.9) |
| ≥4 | 25 (5.3) | 29 (6.2) | 54 (5.8) | 9 (1.9) | 20 (4.3) | 29 (3.1) | 34 (3.6) | 49 (5.2) | 83 (4.4) |
| Number of severe COPD exacerbation[a] experienced within 1 year before visit 1 | | | | | | | | | |
| Number | 470 | 469 | 939 | 464 | 468 | 932 | 934 | 937 | 1871 |
| Mean (SD) | 0.3 (0.6) | 0.4 (0.7) | 0.3 (0.7) | 0.3 (0.6) | 0.3 (0.6) | 0.3 (0.6) | 0.3 (0.6) | 0.3 (0.7) | 0.3 (0.6) |
| Median | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Q1 ; Q3 | 0.0 ; 0.0 | 0.0 ; 1.0 | 0.0 ; 1.0 | 0.0 ; 0.0 | 0.0 ; 0.0 | 0.0 ; 0.0 | 0.0 ; 0.0 | 0.0 ; 1.0 | 0.0 ; 0.0 |
| Min ; Max | 0 ; 5 | 0 ; 5 | 0 ; 5 | 0 ; 4 | 0 ; 5 | 0 ; 5 | 0 ; 5 | 0 ; 5 | 0 ; 5 |
| ≥1 | 113 (24.0) | 130 (27.7) | 243 (25.9) | 99 (21.3) | 114 (24.4) | 213 (22.9) | 212 (22.7) | 244 (26.0) | 456 (24.4) |
| 1 | 94 (20.0) | 108 (23.0) | 202 (21.5) | 85 (18.3) | 92 (19.7) | 177 (19.0) | 179 (19.2) | 200 (21.3) | 379 (20.3) |
| 2 | 13 (2.8) | 15 (3.2) | 28 (3.0) | 9 (1.9) | 17 (3.6) | 26 (2.8) | 22 (2.4) | 32 (3.4) | 54 (2.9) |
| 3 | 4 (0.9) | 3 (0.6) | 7 (0.7) | 2 (0.4) | 3 (0.6) | 5 (0.5) | 6 (0.6) | 6 (0.6) | 12 (0.6) |
| ≥4 | 2 (0.4) | 4 (0.9) | 6 (0.6) | 3 (0.6) | 2 (0.4) | 5 (0.5) | 5 (0.5) | 6 (0.6) | 11 (0.6) |
| Baseline EQ-5D-5L single index score[b] | | | | | | | | | |
| Number | 458 | 458 | 916 | 445 | 454 | 899 | 903 | 912 | 1815 |
| Mean (SD) | 0.729 (0.202) | 0.724 (0.202) | 0.727 (0.202) | 0.697 (0.186) | 0.697 (0.174) | 0.697 (0.180) | 0.714 (0.195) | 0.711 (0.189) | 0.712 (0.192) |
| Median | 0.736 | 0.735 | 0.735 | 0.710 | 0.691 | 0.696 | 0.729 | 0.711 | 0.723 |
| Q1 ; Q3 | 0.604 ; 0.850 | 0.592 ; 0.877 | 0.592 ; 0.877 | 0.585 ; 0.836 | 0.567 ; 0.836 | 0.577 ; 0.836 | 0.592 ; 0.837 | 0.580 ; 0.837 | 0.587 ; 0.837 |
| Min ; Max | -0.59 ; 1.00 | -0.20 ; 1.00 | -0.59 ; 1.00 | -0.28 ; 1.00 | -0.04 ; 1.00 | -0.28 ; 1.00 | -0.59 ; 1.00 | -0.20 ; 1.00 | -0.59 ; 1.00 |

| | EFC15804 | | | EFC15805 | | | Pooled | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=470) | Dupilumab 300 mg q2w (N=469) | All (N=939) | Placebo (N=464) | Dupilumab 300 mg q2w (N=469) | All (N=933) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) | All (N=1872) |
| Baseline EQ visual analog scale score[c] | | | | | | | | | |
| Number | 458 | 458 | 916 | 445 | 454 | 899 | 903 | 912 | 1815 |
| Mean (SD) | 65.7 (16.0) | 65.3 (16.7) | 65.5 (16.4) | 64.0 (15.6) | 62.7 (16.6) | 63.3 (16.1) | 64.8 (15.8) | 64.0 (16.7) | 64.4 (16.3) |
| Median | 67.0 | 67.0 | 67.0 | 66.0 | 63.0 | 65.0 | 66.0 | 65.0 | 66.0 |
| Q1 ; Q3 | 54.0 ; 79.0 | 51.0 ; 79.0 | 52.0 ; 79.0 | 53.0 ; 74.0 | 51.0 ; 75.0 | 52.0 ; 74.0 | 53.0 ; 76.0 | 51.0 ; 77.0 | 52.0 ; 77.0 |
| Min ; Max | 20 ; 100 | 17 ; 100 | 17 ; 100 | 1 ; 100 | 0 ; 100 | 0 ; 100 | 1 ; 100 | 0 ; 100 | 0 ; 100 |
| Baseline BODE index score | | | | | | | | | |
| Number | 469 | 465 | 934 | 460 | 465 | 925 | 929 | 930 | 1859 |
| Mean (SD) | 4.006 (1.661) | 4.118 (1.657) | 4.062 (1.659) | 3.983 (1.620) | 4.114 (1.660) | 4.049 (1.641) | 3.995 (1.640) | 4.116 (1.658) | 4.055 (1.649) |
| Median | 4.000 | 4.000 | 4.000 | 4.000 | 4.000 | 4.000 | 4.000 | 4.000 | 4.000 |
| Q1 ; Q3 | 3.000 ; 5.000 | 3.000 ; 5.000 | 3.000 ; 5.000 | 3.000 ; 5.000 | 3.000 ; 5.000 | 3.000 ; 5.000 | 3.000 ; 5.000 | 3.000 ; 5.000 | 3.000 ; 5.000 |
| Min ; Max | 1.00 ; 9.00 | 1.00 ; 10.00 | 1.00 ; 10.00 | 1.00 ; 9.00 | 0.00 ; 9.00 | 0.00 ; 9.00 | 1.00 ; 9.00 | 0.00 ; 10.00 | 0.00 ; 10.00 |
| Baseline BODE | | | | | | | | | |
| Number | 469 | 465 | 934 | 460 | 465 | 925 | 929 | 930 | 1859 |
| 0-2 | 95 (20.3) | 86 (18.5) | 181 (19.4) | 90 (19.6) | 81 (17.4) | 171 (18.5) | 185 (19.9) | 167 (18.0) | 352 (18.9) |
| 3-4 | 203 (43.3) | 193 (41.5) | 396 (42.4) | 212 (46.1) | 203 (43.7) | 415 (44.9) | 415 (44.7) | 396 (42.6) | 811 (43.6) |
| 5-6 | 139 (29.6) | 147 (31.6) | 286 (30.6) | 128 (27.8) | 141 (30.3) | 269 (29.1) | 267 (28.7) | 288 (31.0) | 555 (29.9) |
| 7-10 | 32 (6.8) | 39 (8.4) | 71 (7.6) | 30 (6.5) | 40 (8.6) | 70 (7.6) | 62 (6.7) | 79 (8.5) | 141 (7.6) |
| Baseline Evaluating Respiratory Symptoms (E-RS): COPD RS-Total score[d] | | | | | | | | | |
| Number | 466 | 462 | 928 | 459 | 462 | 921 | 925 | 924 | 1849 |
| Mean (SD) | 13.0 (6.9) | 12.9 (7.2) | 12.9 (7.1) | 13.3 (7.2) | 13.4 (6.7) | 13.3 (7.0) | 13.1 (7.1) | 13.2 (7.0) | 13.1 (7.0) |
| Median | 13.0 | 12.4 | 12.6 | 13.4 | 13.3 | 13.3 | 13.1 | 12.7 | 13.0 |
| Q1 ; Q3 | 8.6 ; 17.7 | 7.9 ; 17.6 | 8.1 ; 17.7 | 8.2 ; 18.1 | 9.0 ; 17.8 | 8.7 ; 17.9 | 8.3 ; 17.9 | 8.4 ; 17.7 | 8.4 ; 17.8 |
| Min ; Max | 0 ; 35 | 0 ; 35 | 0 ; 35 | 0 ; 38 | 0 ; 34 | 0 ; 38 | 0 ; 38 | 0 ; 35 | 0 ; 38 |

| | EFC15804 | | | EFC15805 | | | Pooled | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=470) | Dupilumab 300 mg q2w (N=469) | All (N=939) | Placebo (N=464) | Dupilumab 300 mg q2w (N=469) | All (N=933) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) | All (N=1872) |
| Baseline E-RS: COPD domain scores | | | | | | | | | |
| E-RS: COPD RS-Breathlessness | | | | | | | | | |
| Number | 466 | 462 | 928 | 459 | 462 | 921 | 925 | 924 | 1849 |
| Mean (SD) | 6.3 (3.6) | 6.4 (3.7) | 6.4 (3.7) | 6.6 (3.8) | 6.6 (3.5) | 6.6 (3.6) | 6.5 (3.7) | 6.5 (3.6) | 6.5 (3.7) |
| Median | 6.0 | 6.4 | 6.2 | 6.2 | 6.5 | 6.3 | 6.1 | 6.4 | 6.3 |
| Q1 ; Q3 | 4.0 ; 9.0 | 4.0 ; 9.0 | 4.0 ; 9.0 | 4.1 ; 9.2 | 4.3 ; 8.9 | 4.3 ; 9.1 | 4.1 ; 9.0 | 4.2 ; 9.0 | 4.1 ; 9.0 |
| Min ; Max | 0 ; 15 | 0 ; 16 | 0 ; 16 | 0 ; 17 | 0 ; 16 | 0 ; 17 | 0 ; 17 | 0 ; 16 | 0 ; 17 |
| E-RS: COPD RS-Cough and Sputum | | | | | | | | | |
| Number | 466 | 462 | 928 | 459 | 462 | 921 | 925 | 924 | 1849 |
| Mean (SD) | 3.5 (1.8) | 3.4 (1.9) | 3.4 (1.8) | 3.4 (1.9) | 3.4 (1.7) | 3.4 (1.8) | 3.4 (1.8) | 3.4 (1.8) | 3.4 (1.8) |
| Median | 3.4 | 3.4 | 3.4 | 3.6 | 3.4 | 3.5 | 3.5 | 3.4 | 3.4 |
| Q1 ; Q3 | 2.4 ; 4.7 | 2.3 ; 4.7 | 2.3 ; 4.7 | 2.1 ; 4.6 | 2.3 ; 4.6 | 2.2 ; 4.6 | 2.3 ; 4.6 | 2.3 ; 4.6 | 2.3 ; 4.6 |
| Min ; Max | 0 ; 9 | 0 ; 9 | 0 ; 9 | 0 ; 10 | 0 ; 10 | 0 ; 10 | 0 ; 10 | 0 ; 10 | 0 ; 10 |
| E-RS: COPD RS-Chest Symptoms | | | | | | | | | |
| Number | 466 | 462 | 928 | 459 | 462 | 921 | 925 | 924 | 1849 |
| Mean (SD) | 3.2 (2.2) | 3.2 (2.3) | 3.2 (2.2) | 3.3 (2.2) | 3.3 (2.1) | 3.3 (2.1) | 3.2 (2.2) | 3.2 (2.2) | 3.2 (2.2) |
| Median | 3.1 | 3.0 | 3.0 | 3.3 | 3.3 | 3.3 | 3.2 | 3.1 | 3.1 |
| Q1 ; Q3 | 1.1 ; 4.8 | 1.1 ; 4.7 | 1.1 ; 4.7 | 1.7 ; 4.7 | 1.9 ; 4.7 | 1.7 ; 4.7 | 1.4 ; 4.7 | 1.4 ; 4.7 | 1.4 ; 4.7 |
| Min ; Max | 0 ; 11 | 0 ; 10 | 0 ; 11 | 0 ; 12 | 0 ; 10 | 0 ; 12 | 0 ; 12 | 0 ; 10 | 0 ; 12 |
| Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) severity at screening | | | | | | | | | |
| Number | 470 | 469 | 939 | 462 | 466 | 928 | 932 | 935 | 1867 |
| GOLD Grade 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| GOLD Grade 2 | 217 (46.2) | 234 (49.9) | 451 (48.0) | 231 (50.0) | 199 (42.7) | 430 (46.3) | 448 (48.1) | 433 (46.3) | 881 (47.2) |
| GOLD Grade 3 | 250 (53.2) | 232 (49.5) | 482 (51.3) | 228 (49.4) | 265 (56.9) | 493 (53.1) | 478 (51.3) | 497 (53.2) | 975 (52.2) |
| GOLD Grade 4 | 3 (0.6) | 3 (0.6) | 6 (0.6) | 3 (0.6) | 2 (0.4) | 5 (0.5) | 6 (0.6) | 5 (0.5) | 11 (0.6) |

| | EFC15804 | | | EFC15805 | | | Pooled | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=470) | Dupilumab 300 mg q2w (N=469) | All (N=939) | Placebo (N=464) | Dupilumab 300 mg q2w (N=469) | All (N=933) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) | All (N=1872) |
| Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) severity at baseline | | | | | | | | | |
| Number | 470 | 469 | 939 | 463 | 467 | 930 | 933 | 936 | 1869 |
| GOLD Grade 1 | 12 (2.6) | 12 (2.6) | 24 (2.6) | 7 (1.5) | 4 (0.9) | 11 (1.2) | 19 (2.0) | 16 (1.7) | 35 (1.9) |
| GOLD Grade 2 | 218 (46.4) | 230 (49.0) | 448 (47.7) | 229 (49.5) | 213 (45.6) | 442 (47.5) | 447 (47.9) | 443 (47.3) | 890 (47.6) |
| GOLD Grade 3 | 229 (48.7) | 213 (45.4) | 442 (47.1) | 215 (46.4) | 240 (51.4) | 455 (48.9) | 444 (47.6) | 453 (48.4) | 897 (48.0) |
| GOLD Grade 4 | 11 (2.3) | 14 (3.0) | 25 (2.7) | 12 (2.6) | 10 (2.1) | 22 (2.4) | 23 (2.5) | 24 (2.6) | 47 (2.5) |

ICS: Inhaled Corticosteroid; IVRS: Interactive Voice Response System; FEV1: Forced Expiratory Volume in one second; FVC: Forced Vital Capacity; FEF 25-75%: Forced Expiratory Flow at 25% to 75% of forced vital capacity; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; BODE: Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity

*a* Moderate exacerbations are recorded by the Investigator and defined as AECOPD that require either systemic corticosteroids (such as intramuscular, intravenous or oral) and/or antibiotics. Severe exacerbations are recorded by the Investigator and defined as AECOPD requiring hospitalization, or treatment for >24 hours in emergency department/urgent care facility or result in death.
For both moderate and severe events to be counted as separate events, they must be separated by at least 14 days.

*b* EQ-5D-5L health status was converted into a single index value by using EQ-5D-5L value sets based on UK population. A high score indicates good outcome.

*c* The EQ VAS records the respondent's self-rated health on a vertical VAS. A high score indicates good outcome.

*d* The E-RS: COPD utilizes the 11 respiratory symptom items contained in the 14-item EXACT, with higher values indicating more severe respiratory symptoms.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_COPD_2023/REPORT/PGM/dem_disease_sl_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_disease_sl_s_t_i.rtf (23NOV2023 8:53)

### 2.3.3 既往歴及び合併症

既往歴及び手術歴は、標準治療で効果不十分な COPD 患者で中等度から高度の気流閉塞を有する患者集団にみられる代表的なものであり、心血管疾患、並びに糖尿病及び骨粗鬆症などの代謝障害を含む併存疾患のリスク増加と関連していた(21)(22)。既往歴は投与群間でおおむね類似していた。被験者が報告した既往歴又は手術歴で比較的多く報告された SOC（被験者全体の 20%超、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」は除く）は、「血管障害」（デュピルマブ群：60.7%、プラセボ群：61.1%）、「代謝および栄養障害」（デュピルマブ群：51.6%、プラセボ群：50.9%）、「外科および内科処置」（デュピルマブ群：36.9%、プラセボ群：34.3%）、「心臓障害」（デュピルマブ群：26.0%、プラセボ群：25.4%）、「筋骨格系および結合組織障害」（デュピルマブ群：25.8%、プラセボ群：21.8%）、「胃腸障害」（デュピルマブ群：24.2%、プラセボ群：24.6%）及び「社会環境」（デュピルマブ群：20.7%、プラセボ群：22.1%）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.2.1]）。

既往歴又は手術歴で比較的多く報告された PT（被験者全体の 10%超、慢性閉塞性肺疾患を除く）は、高血圧（デュピルマブ群：55.2%、プラセボ群：57.9%）、肥満（デュピルマブ群：26.8%、プラセボ群：24.3%）、2 型糖尿病（デュピルマブ群：10.8%、プラセボ群：11.7%）及び更年期障害（デュピルマブ群：10.1%、プラセボ群：11.6%）であり、全ての PT において両投与群間で同程度の割合で報告された。

被験者が次の疾患のいずれかを有していた場合、2 型炎症性疾患の既往歴を有するとみなした：鼻茸、慢性副鼻腔炎、AD、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、食物アレルギー、EoE、アスピリンに対する過敏症又は NSAID に対する過敏症。治験実施計画書に従って、3 名（デュピルマブ群：2 名、プラセボ群：1 名）及び喘息／慢性閉塞性肺疾患オーバーラップ症候群の合併を有するデュピルマブ群の 1 名を除いて、喘息の合併又は既往歴を有する被験者はいなかった。これらの 4 名は治験実施計画書からの重大な逸脱として報告された。2 型炎症性疾患の既往歴を有する被験者の割合は、両投与群間で均衡していた。全体として、被験者の 17.1%が 1 件以上の他の 2 型炎症性疾患の既往歴を有し、アレルギー性鼻炎が多かった（被験者の 9.8%）。また、2 型炎症性疾患の既往歴を有する被験者の割合は、EFC15805 試験（12.4%）よりも EFC15804 試験（21.8%）の方が高かった。アレルギー性鼻炎を有する被験者の割合は、EFC15805 試験（6.5%）よりも EFC15804 試験（13.0%）の方が高かった（表 11）。

COPD に関連する既往歴及び 2 型炎症性疾患の既往歴については、高用量 ICS を使用していた被験者と非高用量 ICS を使用していた被験者の間でおおむね一致していた（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.3.2]、[2.3.3]）。

表 11 - COPD-related comorbid history and type 2 disease history - Safety populations from EFC15804 and EFC15805 and the pooled safety population

| | EFC15804 | | | EFC15805 | | | Pooled | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **n (%)** | **Placebo (N=470)** | **Dupilumab 300 mg q2w (N=469)** | **All (N=939)** | **Placebo (N=464)** | **Dupilumab 300 mg q2w (N=469)** | **All (N=933)** | **Placebo (N=934)** | **Dupilumab 300 mg q2w (N=938)** | **All (N=1872)** |
| Any COPD related history[a, c] | 456 (97.0) | 445 (94.9) | 901 (96.0) | 464 (100) | 468 (99.8) | 932 (99.9) | 920 (98.5) | 913 (97.3) | 1833 (97.9) |
| Chronic bronchitis history | 450 (95.7) | 442 (94.2) | 892 (95.0) | 464 (100) | 468 (99.8) | 932 (99.9) | 914 (97.9) | 910 (97.0) | 1824 (97.4) |
| Ongoing | 437 (93.0) | 438 (93.4) | 875 (93.2) | 457 (98.5) | 461 (98.3) | 918 (98.4) | 894 (95.7) | 899 (95.8) | 1793 (95.8) |
| Emphysema history | 152 (32.3) | 157 (33.5) | 309 (32.9) | 151 (32.5) | 135 (28.8) | 286 (30.7) | 303 (32.4) | 292 (31.1) | 595 (31.8) |
| Ongoing | 150 (31.9) | 156 (33.3) | 306 (32.6) | 149 (32.1) | 134 (28.6) | 283 (30.3) | 299 (32.0) | 290 (30.9) | 589 (31.5) |
| Bronchiectasis history | 2 (0.4) | 7 (1.5) | 9 (1.0) | 4 (0.9) | 3 (0.6) | 7 (0.8) | 6 (0.6) | 10 (1.1) | 16 (0.9) |
| Ongoing | 0 | 6 (1.3) | 6 (0.6) | 4 (0.9) | 3 (0.6) | 7 (0.8) | 4 (0.4) | 9 (1.0) | 13 (0.7) |
| Any type 2 disease history[b, c] | 96 (20.4) | 109 (23.2) | 205 (21.8) | 52 (11.2) | 64 (13.6) | 116 (12.4) | 148 (15.8) | 173 (18.4) | 321 (17.1) |
| Allergic rhinitis history | 54 (11.5) | 68 (14.5) | 122 (13.0) | 28 (6.0) | 33 (7.0) | 61 (6.5) | 82 (8.8) | 101 (10.8) | 183 (9.8) |
| Ongoing | 51 (10.9) | 68 (14.5) | 119 (12.7) | 27 (5.8) | 32 (6.8) | 59 (6.3) | 78 (8.4) | 100 (10.7) | 178 (9.5) |
| Chronic sinusitis history | 17 (3.6) | 19 (4.1) | 36 (3.8) | 16 (3.4) | 20 (4.3) | 36 (3.9) | 33 (3.5) | 39 (4.2) | 72 (3.8) |
| Ongoing | 16 (3.4) | 19 (4.1) | 35 (3.7) | 14 (3.0) | 17 (3.6) | 31 (3.3) | 30 (3.2) | 36 (3.8) | 66 (3.5) |
| Nasal polyps history | 11 (2.3) | 19 (4.1) | 30 (3.2) | 1 (0.2) | 11 (2.3) | 12 (1.3) | 12 (1.3) | 30 (3.2) | 42 (2.2) |
| Ongoing | 10 (2.1) | 12 (2.6) | 22 (2.3) | 0 | 8 (1.7) | 8 (0.9) | 10 (1.1) | 20 (2.1) | 30 (1.6) |
| Atopic dermatitis history | 5 (1.1) | 11 (2.3) | 16 (1.7) | 6 (1.3) | 8 (1.7) | 14 (1.5) | 11 (1.2) | 19 (2.0) | 30 (1.6) |
| Ongoing | 5 (1.1) | 10 (2.1) | 15 (1.6) | 2 (0.4) | 7 (1.5) | 9 (1.0) | 7 (0.7) | 17 (1.8) | 24 (1.3) |
| Food allergy history | 13 (2.8) | 11 (2.3) | 24 (2.6) | 3 (0.6) | 2 (0.4) | 5 (0.5) | 16 (1.7) | 13 (1.4) | 29 (1.5) |
| Ongoing | 12 (2.6) | 11 (2.3) | 23 (2.4) | 3 (0.6) | 1 (0.2) | 4 (0.4) | 15 (1.6) | 12 (1.3) | 27 (1.4) |
| Hypersensitivity to NSAID history | 3 (0.6) | 7 (1.5) | 10 (1.1) | 6 (1.3) | 2 (0.4) | 8 (0.9) | 9 (1.0) | 9 (1.0) | 18 (1.0) |
| Ongoing | 3 (0.6) | 7 (1.5) | 10 (1.1) | 6 (1.3) | 2 (0.4) | 8 (0.9) | 9 (1.0) | 9 (1.0) | 18 (1.0) |

| n (%) | EFC15804 | | | EFC15805 | | | Pooled | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=470) | Dupilumab 300 mg q2w (N=469) | All (N=939) | Placebo (N=464) | Dupilumab 300 mg q2w (N=469) | All (N=933) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) | All (N=1872) |
| Hives history | 6 (1.3) | 5 (1.1) | 11 (1.2) | 1 (0.2) | 2 (0.4) | 3 (0.3) | 7 (0.7) | 7 (0.7) | 14 (0.7) |
| Ongoing | 6 (1.3) | 2 (0.4) | 8 (0.9) | 1 (0.2) | 2 (0.4) | 3 (0.3) | 7 (0.7) | 4 (0.4) | 11 (0.6) |
| Allergic conjunctivitis history | 4 (0.9) | 5 (1.1) | 9 (1.0) | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 5 (0.5) | 6 (0.6) | 11 (0.6) |
| Ongoing | 4 (0.9) | 5 (1.1) | 9 (1.0) | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) | 5 (0.5) | 5 (0.5) | 10 (0.5) |
| Hypersensitivity to aspirin history | 3 (0.6) | 3 (0.6) | 6 (0.6) | 1 (0.2) | 3 (0.6) | 4 (0.4) | 4 (0.4) | 6 (0.6) | 10 (0.5) |
| Ongoing | 3 (0.6) | 3 (0.6) | 6 (0.6) | 1 (0.2) | 3 (0.6) | 4 (0.4) | 4 (0.4) | 6 (0.6) | 10 (0.5) |
| Eosinophilic esophagitis history | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 2 (0.1) |
| Ongoing | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 2 (0.1) |

NSAID: Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug

*a* A participant is considered with comorbidity history or ongoing comorbid disease related to COPD if the participant had or has any of the following diseases: emphysema, chronic bronchitis, bronchiectasis.

*b* A participant will be considered with comorbidity history or ongoing comorbid disease not related to COPD if the participant had or has any of the following diseases: nasal polyps, chronic sinusitis, atopic dermatitis, allergic conjunctivitis, allergic rhinitis, hives, food allergy, eosinophillic esophagitis, hypersensitivity to aspirin, hypersensitivity to NSAID.

*c* Medical or surgical history other than disease being treated in this study as pre-defined in eCRF

n (%) = number and percentage of participants with at least one medical or surgical history. A participant can be counted in several categories. Events are sorted by decreasing frequency based on incidence in the overall intervention group

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_COPD_2023/REPORT/PGM/dem_medhis_preprint_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_medhis_preprint_s_t_i.rtf (23NOV2023 8:57)

### 2.3.4 ベースラインのバイオマーカー

併合安全性解析対象集団全体でのベースラインの血中好酸球数の平均値（SD）は 0.40（0.32）Giga/L であり、両投与群間で同程度であった（表 12）。スクリーニング時の血中好酸球数の選択基準を満たさなかったプラセボ群の 2 名（EFC15804 試験）及びデュピルマブ群の 3 名（EFC15805 試験）を除き（治験実施計画書からの重大な逸脱として報告された）、全ての被験者は治験実施計画書に従い、スクリーニング時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上であった（スクリーニング中の最大血中好酸球数が適格性確認のために使用された）。ベースラインの血中好酸球数は、被験者の 60.6%で 0.3 Giga/L 以上であった。

併合安全性解析対象集団全体のベースラインの FeNO の平均値（SD）は 24.44（24.22）ppb であり、両投与群間で同程度であった。全体として、被験者の 42.7%がベースラインの FeNO が 20 ppb 以上であった。バイオマーカーである IgE 及びフィブリノゲンのベースライン値も両投与群間で同程度であった。

表 12 - Biomarkers at baseline - Pooled safety populations from EFC15804 and EFC15805 and the pooled safety population

| | EFC15804 | | | EFC15805 | | | Pooled | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=470) | Dupilumab 300 mg q2w (N=469) | All (N=939) | Placebo (N=464) | Dupilumab 300 mg q2w (N=469) | All (N=933) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) | All (N=1872) |
| Max eosinophil at screening (Giga/L) | | | | | | | | | |
| Number | 470 | 469 | 939 | 464 | 468 | 932 | 934 | 937 | 1871 |
| Mean (SD) | 0.53 (0.33) | 0.51 (0.28) | 0.52 (0.31) | 0.53 (0.30) | 0.55 (0.36) | 0.54 (0.33) | 0.53 (0.32) | 0.53 (0.32) | 0.53 (0.32) |
| Median | 0.43 | 0.42 | 0.42 | 0.43 | 0.44 | 0.44 | 0.43 | 0.43 | 0.43 |
| Q1 ; Q3 | 0.34 ; 0.60 | 0.35 ; 0.54 | 0.35 ; 0.57 | 0.35 ; 0.58 | 0.35 ; 0.62 | 0.35 ; 0.60 | 0.35 ; 0.59 | 0.35 ; 0.58 | 0.35 ; 0.58 |
| Min ; Max | 0.1 ; 3.2 | 0.3 ; 2.6 | 0.1 ; 3.2 | 0.3 ; 2.7 | 0.3 ; 4.4 | 0.3 ; 4.4 | 0.1 ; 3.2 | 0.3 ; 4.4 | 0.1 ; 4.4 |
| Geometric Mean (Geometric SD) | 0.48 (1.53) | 0.47 (1.47) | 0.47 (1.50) | 0.48 (1.50) | 0.49 (1.54) | 0.48 (1.52) | 0.48 (1.52) | 0.48 (1.51) | 0.48 (1.51) |
| Max eosinophil at screening category (Giga/L) [n (%)] | | | | | | | | | |
| Number | 470 | 469 | 939 | 464 | 468 | 932 | 934 | 937 | 1871 |
| <0.5 | 297 (63.2) | 311 (66.3) | 608 (64.7) | 290 (62.5) | 283 (60.5) | 573 (61.5) | 587 (62.8) | 594 (63.4) | 1181 (63.1) |
| ≥0.5 | 173 (36.8) | 158 (33.7) | 331 (35.3) | 174 (37.5) | 185 (39.5) | 359 (38.5) | 347 (37.2) | 343 (36.6) | 690 (36.9) |
| Baseline blood eosinophil (Giga/L) | | | | | | | | | |
| Number | 470 | 469 | 939 | 464 | 468 | 932 | 934 | 937 | 1871 |
| Mean (SD) | 0.41 (0.33) | 0.39 (0.26) | 0.40 (0.30) | 0.40 (0.31) | 0.41 (0.36) | 0.41 (0.34) | 0.40 (0.32) | 0.40 (0.31) | 0.40 (0.32) |
| Median | 0.34 | 0.34 | 0.34 | 0.33 | 0.34 | 0.33 | 0.33 | 0.34 | 0.33 |
| Q1 ; Q3 | 0.24 ; 0.46 | 0.25 ; 0.46 | 0.24 ; 0.46 | 0.22 ; 0.47 | 0.23 ; 0.46 | 0.22 ; 0.46 | 0.23 ; 0.46 | 0.24 ; 0.46 | 0.23 ; 0.46 |
| Min ; Max | 0.0 ; 3.2 | 0.0 ; 2.6 | 0.0 ; 3.2 | 0.0 ; 2.7 | 0.0 ; 3.9 | 0.0 ; 3.9 | 0.0 ; 3.2 | 0.0 ; 3.9 | 0.0 ; 3.9 |
| Geometric Mean (Geometric SD) | 0.34 (1.84) | 0.33 (1.77) | 0.33 (1.80) | 0.32 (1.99) | 0.33 (1.98) | 0.32 (1.99) | 0.33 (1.92) | 0.33 (1.88) | 0.33 (1.90) |
| Baseline blood eosinophil category (Giga/L) [n (%)] | | | | | | | | | |
| Number | 470 | 469 | 939 | 464 | 468 | 932 | 934 | 937 | 1871 |
| <0.30 | 185 (39.4) | 181 (38.6) | 366 (39.0) | 188 (40.5) | 183 (39.1) | 371 (39.8) | 373 (39.9) | 364 (38.8) | 737 (39.4) |
| ≥0.30 | 285 (60.6) | 288 (61.4) | 573 (61.0) | 276 (59.5) | 285 (60.9) | 561 (60.2) | 561 (60.1) | 573 (61.2) | 1134 (60.6) |

| | EFC15804 | | | EFC15805 | | | Pooled | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=470) | Dupilumab 300 mg q2w (N=469) | All (N=939) | Placebo (N=464) | Dupilumab 300 mg q2w (N=469) | All (N=933) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) | All (N=1872) |
| Baseline fractional exhaled nitric oxide (FeNO) (ppb) | | | | | | | | | |
| Number | 441 | 434 | 875 | 422 | 430 | 852 | 863 | 864 | 1727 |
| Mean (SD) | 23.51 (22.03) | 25.17 (22.76) | 24.33 (22.40) | 24.18 (23.13) | 24.93 (28.50) | 24.56 (25.96) | 23.84 (22.56) | 25.05 (25.76) | 24.44 (24.22) |
| Median | 17.00 | 17.00 | 17.00 | 16.00 | 16.00 | 16.00 | 16.00 | 17.00 | 17.00 |
| Q1 ; Q3 | 11.00 ; 30.00 | 10.00 ; 31.00 | 10.00 ; 30.00 | 10.00 ; 30.00 | 10.00 ; 27.00 | 10.00 ; 29.00 | 10.00 ; 30.00 | 10.00 ; 29.00 | 10.00 ; 30.00 |
| Min ; Max | 5.0 ; 179.0 | 5.0 ; 140.0 | 5.0 ; 179.0 | 5.0 ; 172.0 | 5.0 ; 324.0 | 5.0 ; 324.0 | 5.0 ; 179.0 | 5.0 ; 324.0 | 5.0 ; 324.0 |
| Baseline fractional exhaled nitric oxide (FeNO) category (ppb) [n (%)] | | | | | | | | | |
| Number | 441 | 434 | 875 | 422 | 430 | 852 | 863 | 864 | 1727 |
| <20 | 254 (57.6) | 238 (54.8) | 492 (56.2) | 240 (56.9) | 257 (59.8) | 497 (58.3) | 494 (57.2) | 495 (57.3) | 989 (57.3) |
| ≥20 | 187 (42.4) | 196 (45.2) | 383 (43.8) | 182 (43.1) | 173 (40.2) | 355 (41.7) | 369 (42.8) | 369 (42.7) | 738 (42.7) |
| Baseline serum total Immunoglobulin E (IgE) (IU/mL) | | | | | | | | | |
| Number | 443 | 443 | 886 | 440 | 455 | 895 | 883 | 898 | 1781 |
| Mean (SD) | 417.47 (1064.20) | 486.38 (1865.97) | 451.93 (1518.48) | 429.78 (1274.44) | 532.24 (1299.51) | 481.87 (1287.54) | 423.60 (1173.03) | 509.62 (1603.41) | 466.97 (1406.86) |
| Median | 116.00 | 121.00 | 120.50 | 123.50 | 130.00 | 129.00 | 123.00 | 126.50 | 125.00 |
| Q1 ; Q3 | 40.70 ; 408.00 | 45.10 ; 415.00 | 41.90 ; 409.00 | 39.85 ; 316.00 | 48.60 ; 437.00 | 43.00 ; 359.00 | 40.20 ; 347.00 | 46.10 ; 423.00 | 42.90 ; 394.00 |
| Min ; Max | 1.0 ; 16428.0 | 1.0 ; 35052.0 | 1.0 ; 35052.0 | 1.0 ; 16406.0 | 2.3 ; 13510.0 | 1.0 ; 16406.0 | 1.0 ; 16428.0 | 1.0 ; 35052.0 | 1.0 ; 35052.0 |
| Baseline fibrinogen (mg/dL) | | | | | | | | | |
| Number | 468 | 465 | 933 | 458 | 461 | 919 | 926 | 926 | 1852 |
| Mean (SD) | 472.06 (144.82) | 460.54 (143.45) | 466.32 (144.17) | 483.84 (136.45) | 490.70 (134.03) | 487.28 (135.21) | 477.88 (140.79) | 475.56 (139.58) | 476.72 (140.15) |
| Median | 462.00 | 455.00 | 460.00 | 484.50 | 481.00 | 481.00 | 472.00 | 468.00 | 469.00 |
| Q1 ; Q3 | 386.50 ; 563.00 | 378.00 ; 542.00 | 384.00 ; 550.00 | 400.00 ; 560.00 | 408.00 ; 566.00 | 405.00 ; 561.00 | 391.00 ; 561.00 | 391.00 ; 557.00 | 391.00 ; 559.00 |
| Min ; Max | 99.0 ; 1016.0 | 99.0 ; 984.0 | 99.0 ; 1016.0 | 99.0 ; 1029.0 | 99.0 ; 954.0 | 99.0 ; 1029.0 | 99.0 ; 1029.0 | 99.0 ; 984.0 | 99.0 ; 1029.0 |

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_COPD_2023/REPORT/PGM/dem_biomaker_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_biomaker_s_t_i.rtf (23NOV2023 8:55)

## 2.3.5 前治療薬及び併用薬／併用療法

### 2.3.5.1 前治療薬

全ての被験者はスクリーニング前 6 か月以内に使用した呼吸器系の前治療薬を報告した（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.4.1]）。前治療薬の使用について投与群間で差は認められなかった。

**基本治療**

併合安全性解析対象集団の全ての被験者は、試験開始時に COPD の疾患コントロールのための何らかの基本治療薬（長期管理薬）の投与を受けていた。両投与群で、スクリーニング前 30 日以内に受けた COPD の疾患コントロールのための使用薬剤は均衡していた（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.6.1]）。多くの被験者（98.4%）が ICS を使用し、全ての被験者が LABA、1 名を除く全ての被験者が LAMA を使用していた。

**リリーバー**

最も使用頻度の高かったリリーバーはサルブタモールであり、スクリーニング前 6 か月以内に被験者の 71.5%で使用された（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.4.3]）。

### 2.3.5.2 併用薬

併合安全性解析対象集団の全ての被験者は、治験期間中に併用薬を使用した（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.5]）。併用薬の使用については、両投与群間でおおむね均衡していた。呼吸器系の薬剤以外で、比較的多く使用された併用薬（いずれかの投与群で 50%超）は、心血管系薬（デュピルマブ群 : 70.0%、プラセボ群 : 71.6%）、全身用抗感染症薬（デュピルマブ群 : 65.6%、プラセボ群 : 67.2%）、消化管及び代謝用薬（デュピルマブ群 : 58.2%、プラセボ群 : 58.6%）、皮膚用薬（デュピルマブ群 : 49.5%、プラセボ群 : 51.6%）、及び神経系薬（デュピルマブ群 : 48.3%、プラセボ群 : 52.4%）であった。また、全身用抗菌薬又は全身用副腎皮質ステロイドを使用していた被験者は、デュピルマブ群でそれぞれ 44.3%及び 38.6%であり、プラセボ群でそれぞれ 48.1%及び 43.6%であった。全体で、25 名が治験期間中にロフルミラストを使用した（25 名中 23 名はロフルミラストを前治療薬として使用し、2 名は治験薬投与中止後にロフルミラストの投与を開始した）（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2, 2.4.3、[2.5.4]）。治験薬投与期間中に 88 名がテオフィリンを使用した（前治療薬としては、テオフィリンは 98 名で報告された）。

**基本治療**

ランダム化時点で、全ての被験者は COPD の疾患コントロールのための何らかの基本治療薬（長期管理薬）の投与を受けていた（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.6]）。COPD の疾患コントロールのための薬剤の併用について、両投与群間で均衡していた。ほとんどの被験者（98.2%）は LABA＋LAMA＋ICS の 3 剤併用療法を受けており、1.6%（30 名）の被験者は LABA＋LAMA の 2 剤併用療法を受けていた。

4 名の被験者は、ランダム化時点で 3 剤又は 2 剤併用療法を受けていなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.6.4]）。全体として、多くの被験者（70.8%）は非高用量 ICS を使用しており、被験者の 27.6%は高用量 ICS を使用していた。両試験において、被験者は治験期間を通して基本治療を継続する必要があったため、COPD の疾患コントロールのための基本治療薬の服薬遵守率は両投与群で高かった（表 8）。ベースラインでアジスロマイシンが少数の被験者（13 名［0.7%］）に継続投与されていた。

リリーバー

最も使用頻度の高かったリリーバーはサルブタモールで、治験薬投与期間中に被験者の 72.9%に使用された（デュピルマブ群：73.2%、プラセボ群：72.6%）（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.7.2]）。

# 3　有害事象

## 3.1　有害事象の解析

### 3.1.1　有害事象の概要

併合安全性解析対象集団では、TEAE の発現割合は両投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：72.1%、プラセボ群：71.0%）（表 13）。曝露で調整した TEAE の発現率は、デュピルマブ群で 134.2 名／100 人年、プラセボ群で 139.0 名／100 人年であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.1.2]）。

多くの被験者で TEAE の重症度は軽度又は中等度と評価された。重度の TEAE の発現割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で低かった（デュピルマブ群：11.5%、プラセボ群：12.5%）。

治験薬投与下で発現した SAE の発現割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で低かった（デュピルマブ群：13.3%、プラセボ群：15.7%）。死亡に至った TEAE の発現割合は両投与群間で同程度であり（デュピルマブ群：19 名［2.0%］、プラセボ群：15 名［1.6%］）、いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された（3.1.5.1 項）。治験薬投与中止に至った TEAE（治験担当医師が報告した理由による）の発現割合は低く、両投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：3.4%、プラセボ群：3.0%）。また、7 名の被験者（デュピルマブ群：4 名、プラセボ群：3 名）は AE が理由で被験者の意思により治験薬投与を中止した（3.1.7 項）。治験薬投与下で発現した AESI の発現割合は、両投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：8.4%、プラセボ群：8.1%）。特定 AE グループ事象の発現割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高く（デュピルマブ群：5.2%、プラセボ群：3.3%）、その差は主に注射部位反応（HLT）によるものであった（デュピルマブ群：2.5%、プラセボ群：0.4%）。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が高く（デュピルマブ群：5.3%、プラセボ群：3.9%）、その差は同様に注射部位反応によるものであった（デュピルマブ群：1.1%、プラセボ群：0.2%）。

曝露で調整した TEAE の発現率（100 人年当たりの 1 件以上の TEAE が認められた被験者の数）について、プライマリーSOC、HLGT、HLT 及び PT 別に Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.1.5]に示した。

表 13 - Overview of adverse event profile: Treatment-emergent adverse events - Pooled safety population

| n(%) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) |
|---|---|---|
| Participants with any TEAE | 663 (71.0) | 676 (72.1) |
| Participants with any severe TEAE | 117 (12.5) | 108 (11.5) |
| Participants with any treatment emergent SAE | 147 (15.7) | 125 (13.3) |
| Participants with any TEAE leading to death | 15 (1.6) | 19 (2.0) |
| Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation | 28 (3.0) | 32 (3.4) |
| Participants with any treatment emergent AESI | 76 (8.1) | 79 (8.4) |
| Participants with any treatment emergent other selected AE | 31 (3.3) | 49 (5.2) |
| Participants with any TEAE related to IMP | 36 (3.9) | 50 (5.3) |

TEAE: Treatment-emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, IMP: Investigational medicinal product, AESI: adverse event of special interest
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_COPD_2023/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_i.rtf (23NOV2023 8:23)

### 3.1.2 比較的よく見られる有害事象

併合安全性解析対象集団で発現割合が高かった TEAE の SOC は、次のとおりであった（いずれかの投与群で 10%以上に発現）:「感染症および寄生虫症」（デュピルマブ群 : 42.9%、プラセボ群 : 43.5%）、「胃腸障害」（デュピルマブ群：14.4%、プラセボ群：13.9%）、「筋骨格系および結合組織障害」（デュピルマブ群：13.4%、プラセボ群：13.0%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（デュピルマブ群：13.1%、プラセボ群：14.2%）、「傷害、中毒および処置合併症」（デュピルマブ群：13.0%、プラセボ群：14.9%）及び「神経系障害」（デュピルマブ群：11.5%、プラセボ群：11.6%）（表 14）。

SOC 別の TEAE の発現割合は、デュピルマブ群とプラセボ群でおおむね同程度であったが、以下の SOC については、プラセボ群よりもデュピルマブ群で TEAE の発現割合が高かった（いずれかの投与群で 5%以上かつプラセボ群との差が 1%以上）。

- 「一般・全身障害および投与部位の状態」（デュピルマブ群：7.8%、プラセボ群：4.4%）。この差は主に HLT 別の注射部位反応によるものであった（デュピルマブ群 : 2.5%、プラセボ群 : 0.4%）。PT 別でも、注射部位反応の発現割合はプラセボ群と比較してデュピルマブ群で高かった（デュピルマブ群：1.2%、プラセボ群：0.2%）。

一方、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が低かった TEAE の SOC（いずれかの投与群で 5%以上かつプラセボ群との差が 1%以上）は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（デュピルマブ群：13.1%、プラセボ群：14.2%）、「傷害、中毒および処置合併症」（デュピルマブ群：13.0%、プラセボ群：14.9%）、「血管障害」（デュピルマブ群：5.8%、プラセボ群：7.8%）、並びに「代謝および栄養障害」（デュピルマブ群：5.4%、プラセボ群：6.9%）であった。

PT 別では、次の TEAE はプラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が高かった（デュピルマブ群での発現割合が 2%以上かつプラセボ群との差が 1%以上の PT）（表 14）。

- 頭痛（デュピルマブ群：7.8%、プラセボ群：6.6%）

- 背部痛（デュピルマブ群：4.5%、プラセボ群：3.1%）
- 尿路感染（デュピルマブ群：3.0%、プラセボ群：1.9%）
- 胃炎（デュピルマブ群：2.0%、プラセボ群：0.7%）

これらの TEAE の詳細は 3.2 項に記載した。

一方、次の TEAE は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が低かった（プラセボ群での発現割合が 2%以上かつデュピルマブ群との差が 1%以上の PT）。

- 慢性閉塞性肺疾患（デュピルマブ群：5.3%、プラセボ群：6.9%）
- 高血圧（デュピルマブ群：3.4%、プラセボ群：4.6%）。

表 14 - Number (%) of participants with TEAE(s) that occurred with a frequency >=2% in any treatment group by Primary SOC and PT - Pooled safety population

| **PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS**<br>**Preferred Term n(%)** | **Placebo**<br>**(N=934)** | **Dupilumab 300 mg q2w**<br>**(N=938)** |
|---|---|---|
| Any Class | 663 (71.0) | 676 (72.1) |
| 感染症および寄生虫症 | 406 (43.5) | 402 (42.9) |
| 上咽頭炎 | 69 (7.4) | 73 (7.8) |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 66 (7.1) | 65 (6.9) |
| 上気道感染 | 57 (6.1) | 50 (5.3) |
| 気管支炎 | 42 (4.5) | 37 (3.9) |
| 尿路感染 | 18 (1.9) | 28 (3.0) |
| 鼻炎 | 17 (1.8) | 24 (2.6) |
| 肺炎 | 25 (2.7) | 21 (2.2) |
| 下気道感染 | 21 (2.2) | 13 (1.4) |
| 神経系障害 | 108 (11.6) | 108 (11.5) |
| 頭痛 | 62 (6.6) | 73 (7.8) |
| 血管障害 | 73 (7.8) | 54 (5.8) |
| 高血圧 | 43 (4.6) | 32 (3.4) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 133 (14.2) | 123 (13.1) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 64 (6.9) | 50 (5.3) |
| 胃腸障害 | 130 (13.9) | 135 (14.4) |
| 下痢 | 28 (3.0) | 35 (3.7) |
| 歯痛 | 11 (1.2) | 20 (2.1) |
| 胃炎 | 7 (0.7) | 19 (2.0) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=934) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=938) |
|---|---|---|
| 筋骨格系および結合組織障害 | 121 (13.0) | 126 (13.4) |
| 背部痛 | 29 (3.1) | 42 (4.5) |
| 関節痛 | 25 (2.7) | 29 (3.1) |
| | | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 139 (14.9) | 122 (13.0) |
| 偶発的過量投与 | 62 (6.6) | 57 (6.1) |
| 転倒 | 19 (2.0) | 12 (1.3) |

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA 26.0
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing percentage of PT in dupilumab 300 mg q2w group
Only PTs with at least one 2% in at least one group are presented
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2023_01_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_freq2_s_t_i.rtf (06FEB2024 0:27)

TEAE の発現例数（%）について、Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.1.6]（プライマリーSOC 及び PT 別）及び Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.1.4]（プライマリーSOC、HLGT、HLT 及び PT 別）に示す。

### 3.1.3 因果関係が否定できない治験薬投与下で発現した有害事象

治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE の発現割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高かった（デュピルマブ群：5.3%、プラセボ群：3.9%）（表 15）。この差は主に SOC の「一般・全身障害および投与部位の状態」（デュピルマブ群：2.9%、プラセボ群：0.6%）によるもので、特に本 SOC 内の注射部位反応（HLT）（デュピルマブ群：2.3%、プラセボ群：0.4%）に起因していた（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.1.27]）。PT 別では、デュピルマブ群で最も発現割合が高かった治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE は注射部位反応であった（デュピルマブ群：1.1%、プラセボ群：0.2%）。

表 15 - Number (%) of participants with TEAE(s) related to IMP as per investigator's judgement by Primary SOC and PT - Pooled safety population

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=934) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=938) |
|---|---|---|
| Any Class | 36 (3.9) | 50 (5.3) |
| | | |
| 感染症および寄生虫症 | 2 (0.2) | 8 (0.9) |
| 帯状疱疹 | 0 | 2 (0.2) |
| 肺炎 | 0 | 2 (0.2) |
| 尿路感染 | 0 | 2 (0.2) |
| 細菌性気管支炎 | 0 | 1 (0.1) |
| 結膜炎 | 0 | 1 (0.1) |
| 歯肉炎 | 0 | 1 (0.1) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=934) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=938) |
|---|---|---|
| 感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪 | 0 | 1 (0.1) |
| 口腔カンジダ症 | 0 | 1 (0.1) |
| 咽頭炎 | 0 | 1 (0.1) |
| 上気道感染 | 0 | 1 (0.1) |
| 食道カンジダ症 | 1 (0.1) | 0 |
| 眼帯状疱疹 | 1 (0.1) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (0.1) | 4 (0.4) |
| 好酸球増加症 | 0 | 3 (0.3) |
| 白血球減少症 | 0 | 1 (0.1) |
| 血小板減少症 | 1 (0.1) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 1 (0.1) |
| 高コレステロール血症 | 0 | 1 (0.1) |
| 低カルシウム血症 | 0 | 1 (0.1) |
| 低カリウム血症 | 0 | 1 (0.1) |
| 低マグネシウム血症 | 0 | 1 (0.1) |
| 低リン血症 | 0 | 1 (0.1) |
| 精神障害 | 0 | 2 (0.2) |
| うつ病 | 0 | 1 (0.1) |
| 不眠症 | 0 | 1 (0.1) |
| 神経系障害 | 3 (0.3) | 0 |
| 灼熱感 | 1 (0.1) | 0 |
| 頭痛 | 2 (0.2) | 0 |
| 振戦 | 1 (0.1) | 0 |
| 眼障害 | 2 (0.2) | 1 (0.1) |
| 虹彩毛様体炎 | 0 | 1 (0.1) |
| 角膜炎 | 0 | 1 (0.1) |
| ドライアイ | 1 (0.1) | 0 |
| 霧視 | 1 (0.1) | 0 |
| 耳および迷路障害 | 1 (0.1) | 0 |
| 回転性めまい | 1 (0.1) | 0 |
| 心臓障害 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| 心不全 | 0 | 1 (0.1) |
| 心室性期外収縮 | 1 (0.1) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=934) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=938) |
|---|---|---|
| 血管障害 | 2 (0.2) | 1 (0.1) |
| 高血圧 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| 低血圧 | 1 (0.1) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 1 (0.1) |
| 肺腫瘤 | 0 | 1 (0.1) |
| 胃腸障害 | 6 (0.6) | 2 (0.2) |
| 下痢 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| 機能性胃腸障害 | 0 | 1 (0.1) |
| 悪心 | 4 (0.4) | 0 |
| 嘔吐 | 1 (0.1) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 5 (0.5) | 5 (0.5) |
| 皮膚炎 | 0 | 1 (0.1) |
| 皮膚乾燥 | 0 | 1 (0.1) |
| アレルギー性そう痒症 | 0 | 1 (0.1) |
| 発疹 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| 皮膚病変 | 0 | 1 (0.1) |
| 蕁麻疹 | 0 | 1 (0.1) |
| ざ瘡 | 1 (0.1) | 0 |
| アレルギー性皮膚炎 | 2 (0.2) | 0 |
| 湿疹 | 1 (0.1) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 4 (0.4) | 4 (0.4) |
| 筋肉痛 | 2 (0.2) | 2 (0.2) |
| 筋骨格痛 | 0 | 1 (0.1) |
| 横紋筋融解症 | 0 | 1 (0.1) |
| 関節痛 | 1 (0.1) | 0 |
| 背部痛 | 1 (0.1) | 0 |
| 腎および尿路障害 | 0 | 2 (0.2) |
| 慢性腎臓病 | 0 | 1 (0.1) |
| 血尿 | 0 | 1 (0.1) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 6 (0.6) | 27 (2.9) |
| 注射部位反応 | 2 (0.2) | 10 (1.1) |
| 注射部位紅斑 | 1 (0.1) | 4 (0.4) |
| 注射部位疼痛 | 2 (0.2) | 3 (0.3) |
| 疲労 | 0 | 2 (0.2) |
| 注射部位内出血 | 0 | 1 (0.1) |
| 注射部位皮膚炎 | 0 | 1 (0.1) |
| 注射部位硬結 | 0 | 1 (0.1) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=934) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=938) |
|---|---|---|
| 注射部位そう痒感 | 0 | 1 (0.1) |
| 注射部位発疹 | 0 | 1 (0.1) |
| 倦怠感 | 0 | 1 (0.1) |
| 末梢性浮腫 | 0 | 1 (0.1) |
| 末梢腫脹 | 0 | 1 (0.1) |
| 発熱 | 2 (0.2) | 1 (0.1) |
| 臨床検査 | 7 (0.7) | 6 (0.6) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2 (0.2) | 2 (0.2) |
| 血中ブドウ糖減少 | 0 | 1 (0.1) |
| 血中尿酸増加 | 0 | 1 (0.1) |
| 単核球数増加 | 0 | 1 (0.1) |
| 血小板数減少 | 0 | 1 (0.1) |
| 尿潜血陽性 | 0 | 1 (0.1) |
| 尿中白血球 | 0 | 1 (0.1) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.1) | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.1) | 0 |
| 血中コレステロール増加 | 1 (0.1) | 0 |
| 血中尿素増加 | 1 (0.1) | 0 |
| 心電図ＱＴ延長 | 1 (0.1) | 0 |
| ヘマトクリット減少 | 1 (0.1) | 0 |
| ヘモグロビン減少 | 1 (0.1) | 0 |
| 血小板数増加 | 1 (0.1) | 0 |
| 赤血球数減少 | 1 (0.1) | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| 挫傷 | 0 | 1 (0.1) |
| 処置によるめまい | 1 (0.1) | 0 |

IMP: Investigational medicinal product, TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, HLGT: High level group term, HLT: High level term, PT: Preferred term
MedDRA 26.0
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE related to IMP
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing percentage of PT in dupilumab 300 mg q2w group
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2023_01_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_relation_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_relation_s_t_i.rtf (06FEB2024 0:28)

### 3.1.4　治験薬投与下で発現した有害事象の重症度

被験者に認められた TEAE の治験担当医師の判断による最大の重症度は、軽度（デュピルマブ群：29.3%、プラセボ群：25.3%）又は中等度（デュピルマブ群：29.3%、プラセボ群： 31.2%）であった。重度の TEAE の発現割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で低かった（デュピルマブ群：11.5%、プラセボ群：12.5%）（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.1.30]）。

比較的発現割合が高かった重度の TEAE（いずれかの投与群で 5 名［0.5%］超）は、慢性閉塞性肺疾患（デュピルマブ群 : 4.5%、プラセボ群 : 6.0%）、肺炎（デュピルマブ群 : 1.2%、プラセボ群 : 0.7%）及び COVID-19 肺炎（デュピルマブ群 : 0.7%、プラセボ群 : 0.6%）であった。

### 3.1.5 死亡

2023 年 9 月 29 日のデータカットオフ日時点で、両試験で 43 名の死亡が報告された。そのうち 3 名の死亡は、ランダム化されず治験薬が投与されなかった被験者での死亡であった（3.1.5.3 項）。他の 40 名の死亡は、併合安全性解析対象集団における 37 名の死亡、及び EFC15804 試験におけるデータカットオフ日以降に死亡が報告されたため併合安全性解析データに含まれていない 3 名の死亡であった（3.1.5.2 項）。これら 40 名の死亡のうち、36 名は TEAE によるものであり（EFC15804 試験のデータカットオフ日以降に死亡が報告された 2 名を含む）、4 名は post-treatment AE によるものであった（EFC15804 試験のデータカットオフ日以降に死亡が報告された 1 名を含む）。

#### 3.1.5.1 併合安全解析集団における死亡

併合安全性解析対象集団では 37 名の死亡が報告された。34 名は TEAE によるもので、3 名は post-treatment AE によるものであった。37 名の死亡のうち、29 名は TEAE 期間中に死亡し、8 名は post-treatment 期間に死亡（TEAE による死亡 5 名及び post-treatment AE による死亡 3 名を含む）した。全体として、報告された死亡に至った TEAE は、標準治療で効果不十分な COPD を有する患者集団で予想されるものとおおむね一致していた（表 16）。

表 16 - Number (%) of participants who died by study period - Pooled safety population

| n(%) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) |
|---|---|---|
| Death on-study[a] | 16 (1.7) | 21 (2.2) |
| Death occurred during the TEAE period[b] | 14 (1.5) | 15 (1.6) |
| Death occurred during post-treatment period[c] | 2 (0.2) | 6 (0.6) |
| TEAE leading to death in the post-treatment period | 1 (0.1) | 4 (0.4) |
| Post-treatment AE leading to death in the post-treatment period | 1 (0.1) | 2 (0.2) |

IMP: Investigational medicinal product, TEAE: Treatment emergent adverse event
*a* Includes all deaths that occurred after the start of treatment up to end of study (defined as last protocol planned visit or the resolution/stabilization of all treatment emergent SAE and adverse event of pre-specified monitoring)
*b* Includes all deaths that occurred after the start of treatment up to last IMP date + 98 days
*c* Includes all deaths that occurred after the last IMP date + 98 days
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_COPD_2023/REPORT/PGM/ae_deathbyphase_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_deathbyphase_s_t_i.rtf (23NOV2023 8:05)

死亡に至った TEAE の発現割合は両投与群間で同程度であり、デュピルマブ群で 19 名（2.0%）、プラセボ群で 15 名（1.6%）であった（表 17）。曝露で調整した死亡に至った TEAE の発現率は、デュピルマブ群で 1.8 名／100 人年、プラセボ群で 1.5 名／100 人年であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.2.17]）。死亡に至った TEAE はいずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された

（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.2.2]）。最も多く認められた死亡に至った TEAE の SOC は、「感染症および寄生虫症」（デュピルマブ群：0.5%、プラセボ群：0.6%）で、次いで比較的多く認められた死亡に至った TEAE の SOC（いずれかの投与群で 0.3%［3 名］以上）は、「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）」（デュピルマブ群：0.4%、プラセボ：0.1%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（デュピルマブ群：0.4%、プラセボ群：0.3%）及び「心臓障害」（デュピルマブ群：0.3%、プラセボ群：0.4%）であった。

表 17 - Number (%) of participants with TEAE(s) leading to death (death as an outcome of the AE as reported by the Investigator in the AE page) by Primary SOC and PT - Pooled safety population

| **PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%)** | **Placebo<br>(N=934)** | **Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=938)** |
|---|---|---|
| Any Class | 15 (1.6) | 19 (2.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 6 (0.6) | 5 (0.5) |
| 肺炎 | 0 | 2 (0.2) |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| ＣＯＶＩＤ－１９肺炎 | 3 (0.3) | 1 (0.1) |
| 感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪 | 0 | 1 (0.1) |
| ＣＯＶＩＤ－１９の疑い | 0 | 1 (0.1) |
| クレブシエラ菌性肺炎 | 1 (0.1) | 0 |
| 敗血症性ショック | 1 (0.1) | 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） | 1 (0.1) | 4 (0.4) |
| 膀胱移行上皮癌 | 0 | 1 (0.1) |
| 肺癌第４期、細胞タイプ不明 | 0 | 1 (0.1) |
| 肺新生物 | 0 | 1 (0.1) |
| 肺の悪性新生物 | 0 | 1 (0.1) |
| 肺腺癌 | 1 (0.1) | 0 |
| 神経系障害 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| 脳出血 | 0 | 1 (0.1) |
| 脳血管発作 | 1 (0.1) | 0 |
| 心臓障害 | 4 (0.4) | 3 (0.3) |
| 心停止 | 0 | 1 (0.1) |
| うっ血性心不全 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| 心原性ショック | 0 | 1 (0.1) |
| 不整脈 | 1 (0.1) | 0 |
| 心血管障害 | 1 (0.1) | 0 |
| 頻脈 | 1 (0.1) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=934) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=938) |
|---|---|---|
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (0.1) | 2 (0.2) |
| 急性呼吸不全 | 0 | 1 (0.1) |
| 気胸 | 0 | 1 (0.1) |
| 呼吸不全 | 1 (0.1) | 0 |
| 腎および尿路障害 | 1 (0.1) | 0 |
| 急性腎障害 | 1 (0.1) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (0.3) | 4 (0.4) |
| 突然死 | 2 (0.2) | 2 (0.2) |
| 死亡 | 0 | 1 (0.1) |
| 心突然死 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA 26.0
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE leading to death; death is per investigator
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and PT sorted by decreasing frequency in dupilumab 300 mg q2w group
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2023_01_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_death_s_t_i.rtf (06FEB2024 0:28)

死亡に至った TEAE の SOC 及び PT 別の一覧を表 18 に示した。

**死亡に至った TEAE の判定**

34 名の死亡に至った TEAE はいずれも、盲検下の独立判定委員会により心血管死か否かを判定された（表 19）。

6 名（デュピルマブ群：2 名、プラセボ群：4 名）が心血管死と判定され、16 名（各投与群：8 名）が非心血管死と判定された（3.1.9.1 項）。

全体では、死亡に至った TEAE が認められた 12 名（デュピルマブ群：9 名、プラセボ群：3 名）は、死因不明又は死因の評価不能と判定された。これらの被験者の多く（12 名中 8 名）は自宅で死亡し、入手可能な臨床データが限られており、剖検が実施されなかった。

デュピルマブ群で認められた死亡に至った TEAE の PT は多様で、突然死が 2 名、心突然死、死亡、肺炎、うっ血性心不全、心原性ショック、気胸及び COVID-19 の疑いが各 1 名であった。プラセボ群で認められた死亡に至った TEAE の PT も同様で、突然死が 2 名及び脳血管発作が 1 名であった。

死亡に至った TEAE の発現割合は、両投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：19 名［2.0%］、プラセボ群：15 名［1.6%］）。

**死亡に至った TEAE の概要**

死亡に至った TEAE の概要は、SOC 別に以下に示す。

**感染症および寄生虫症**

併合安全性解析対象集団では、SOC の「感染症および寄生虫症」に属する死亡に至った TEAE の発現割合は両投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：5 名、プラセボ群：6 名）。7 名（デュピルマブ群：3 名、プラセボ群：4 名）は COVID-19 に関連して死亡した。これらの死亡のうち 6 名は非心血管死と判定された。残りのデュピルマブ群の 1 名は COVID-19 の疑いにより死亡し、死因不明と判定された。当該被験者は 65 歳以上で、50 年間の喫煙歴を有し、ベースラインの BODE 指数は 6 点であり、心血管系疾患を有していた。さらに、3 名（デュピルマブ群：2 名、プラセボ群：1 名）は肺炎により死亡した。このうちデュピルマブ群の 1 名では、死亡に至った TEAE として感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪も発現した。これら 3 名のうち、2 名は非心血管死と判定され、肺炎により死亡したデュピルマブ群の 1 名は死因不明と判定された。当該被験者は 65 歳以上で、40 年間の喫煙歴を有し、ベースラインの BODE 指数は 10 点であり、心血管系疾患を有していた。加えて、プラセボ群の 1 名は、虚血性及び壊疽性結腸を伴う敗血症性ショックにより死亡し、心血管死と判定された。

**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）**

併合安全性解析対象集団では、SOC の「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）」に属する死亡に至った TEAE の発現割合は両投与群で低かった。全体で 5 名（デュピルマブ群：4 名、プラセボ群：1 名）が悪性腫瘍により死亡した。デュピルマブ群の 1 名は膀胱移行上皮癌により死亡し、他の 3 名は肺癌（PT：肺新生物、肺の悪性肺新生物、及び肺癌第 4 期、細胞タイプ不明）により死亡した。プラセボ群の 1 名は肺腺癌により死亡した。デュピルマブ群の肺新生物は治験薬の初回投与から約 11 か月後に発現し、デュピルマブ群及びプラセボ群の他の癌は治験薬の初回投与から約 1.5～5 か月後に発現していた。デュピルマブ群及びプラセボ群の 5 名はいずれも選択基準に合致した過去又は現在の喫煙歴（肺癌及び膀胱癌の十分に確立されたリスク因子）を有していた(50)。

**神経系障害**

併合安全性解析対象集団では、SOC の「神経系障害」に属する死亡に至った TEAE が各投与群で 1 名に認められた。デュピルマブ群の 1 名に死亡に至った TEAE の脳出血が認められ、この死亡は心血管死（出血性卒中）と判定された。当該被験者は 65 歳以上で、ベースラインの BODE 指数が 4 点であり、頻脈の既往歴を有していた。プラセボ群の 1 名に死亡に至った TEAE の脳血管発作が認められ、この死亡は死因不明と判定された。当該被験者は肥満、慢性心不全、高血圧、脂質異常症、狭心症などの心血管疾患を有していた。

**心臓障害**

併合安全性解析対象集団では、SOC の「心臓障害」に属する死亡に至った TEAE の発現被験者数は両投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：3 名、プラセボ群：4 名）。デュピルマブ群の 1 名（PT：心停止）、プラセボ群の 1 名（PT：心血管障害）の死亡は心血管死と判定された。いずれの被験者も 65 歳以上で、デュピルマブ群の 1 名は高血圧の既往歴を有していた。プラセボ群の 1 名では死亡に至った TEAE の頻脈が認められ、非心血管死と判定された。当該被験者は 65 歳以上で、高血圧の既往歴を有し、ベースラインの BODE の総指数スコアは 8 であり、試験組入れ前 1 年以内に重度の COPD 増

悪が 4 回、中等度の COPD 増悪が 1 回認められた。デュピルマブ群の 2 名では死亡に至った TEAE としてそれぞれ心原性ショック又はうっ血性心不全が認められ、死因不明と判定された。これら 2 名は、心血管疾患の合併又は年齢 75 歳以上などの交絡因子を有していた。このうち 1 名は 58 年間の喫煙歴を有し、COVID-19、細菌性肺炎、急性の COPD 増悪により死亡の 4 か月前に入院した。さらに、プラセボ群の 1 名では死亡に至った TEAE として不整脈及び急性腎障害（SOC の「腎および尿路障害」に属する死亡に至った TEAE としても言及した）が認められた。加えて、プラセボ群の 1 名では死亡に至った TEAE としてうっ血性心不全及び呼吸不全（SOC の「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に属する死亡に至った TEAE としても言及した）が認められた。

**呼吸器、胸郭および縦隔障害**

併合安全性解析対象集団では、SOC の「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に属する死亡に至った TEAE が 3 名（デュピルマブ群：2 名、プラセボ群：1 名）に認められた。デュピルマブ群の 1 名では死亡に至った TEAE の急性呼吸不全が認められ、非心血管死と判定された。当該被験者はベースラインの BODE 指数が 8 点であり、試験組入れ前 1 年以内に重度の COPD 増悪が認められ、合併症として肺気腫、慢性気管支炎、肥満及び高血圧を有していた。デュピルマブ群の別の 1 名では死亡に至った TEAE の気胸が認められた。当該被験者は 65 歳以上で、喘息及び慢性気管支炎の既往歴を有し、COVID-19 肺炎（続発性のクレブシエラ菌性肺炎を併発）、並びに気管支拡張症及び肺線維症を伴う急性の COPD 増悪のため、死亡の 2 か月前に入院していた。この死亡については入手可能な情報が限られていたため、心血管死又は非心血管死のいずれかの判定はできなかった。プラセボ群の 1 名では死亡に至った TEAE として呼吸不全及びうっ血性心不全が認められ、心血管死（心不全）と判定された。当該被験者は 65 歳以上で、心血管疾患を有していた。

**腎および尿路障害**

併合安全性解析対象集団では、SOC の「腎および尿路障害」に属する死亡に至った TEAE はプラセボ群の 1 名に認められた。当該被験者では、死亡に至った TEAE として急性腎障害及び不整脈が認められ、この死亡は心血管死（その他）と判定された。当該被験者は心血管疾患を有していた。

**一般・全身障害および投与部位の状態**

併合安全性解析対象集団では、SOC の「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する死亡に至った TEAE の発現割合は、両投与群間で同程度であった（デュピルマブ群 : 4 名、プラセボ群 : 3 名）。各投与群の 2 名で突然死、各投与群の 1 名で心突然死が報告された。また、デュピルマブ群の 1 名で死因不明の死亡が報告された。当該被験者は、COVID-19、細菌性肺炎、発作性心房細動を伴ううっ血性心不全、及び急性腎障害により入院し、入院の約 1 か月後に死亡した。合計 7 名の死亡のうち、1 名の死亡（プラセボ群の心突然死）は非心血管死と判定され、他の 6 名の死亡は死因不明と判定された。これらの被験者はいずれも心血管疾患の合併、又は年齢 65 歳以上などの交絡因子を有していた。プラセボ群の 1 名を除き、全ての被験者のベースラインの BODE 指数は 4 点以上であった。デュピルマブ群の 2 名では試験組入れ前 1 年以内に重度の COPD 増悪が 2 回認められ、プラセボ群の 1 名では重度の COPD 増悪が 1 回認められた。

結論として、死亡に至った TEAE は両投与群間で同程度の割合で報告されており、標準治療で効果不十分な COPD を有する高齢患者集団で予想されるものとおおむね一致していた。これらの事象はいずれも、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。死亡の主な原因は感染症（COVID-19 を含む）、心障害、突然死及び悪性腫瘍であった。心障害及び突然死に関連した死亡は全て、併存疾患や年齢 65 歳以上又は BODE 指数高値などの交絡因子を有する被験者に認められた。

**死亡に至った post-treatment AE**

治験期間中に、3 名に死亡に至った post-treatment AE が認められた。その内訳は、デュピルマブ群の 2 名（心原性ショック：Module 5.3.5.1 EFC15804 8.3.3 [Participant narratives -Deaths]、心血管障害：Module 5.3.5.1 EFC15805 8.3.3 Participant narratives -Deaths）及びプラセボ群の 1 名（呼吸不全）であり、いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された（Module 5.3.5.1 EFC15805 8.3.3 [Participant narratives -Deaths]、Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.5.1]、[4.8.3]）。

### 3.1.5.2 EFC15804 試験のデータカットオフ日以降に報告された死亡

EFC15804 試験のデータカットオフ日（2023 年 2 月 8 日）から治験終了日（2023 年 5 月 2 日）までの間に、3 名の死亡が報告された。2 名は TEAE による死亡で、1 名は post-treatment AE による死亡であった。いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。全ての事象が非心血管死と判定された。

デュピルマブ群では、1 名が呼吸器感染により死亡し（治験薬投与下で発現した SAE の肺炎及び急性呼吸不全：Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Addendum 8.3.3 Participant narratives -Deaths）、別の 1 名が癌により死亡した（post-treatment 期間中に発現した SAE［post-treatment SAE］）の遠隔転移を伴う胃癌（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Addendum 8.3.3 Participant narratives -Deaths）。

プラセボ群では、1 名が癌により死亡した（治験薬投与下で発現した SAE の遠隔転移を伴う膵癌：Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Addendum 8.3.3 Participant narratives -Deaths）。

### 3.1.5.3 ランダム化されず治験薬が投与されなかった被験者における死亡

ランダム化されず治験薬が投与されなかった被験者の 3 名が死亡した（PT：肺炎、肺腺癌及び介助自殺）（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.2.13]、[4.8.3.1]）。

表 18 - Listing of TEAEs leading to death - Pooled safety population

| System Organ Class<br>Preferred term | Intervention group | Gender, Age | Adjudication | Narrative |
|---|---|---|---|---|
| **Infections and Infestations** | | | | |
| COVID-19 | dupilumab | M, <65 | non-CV death | 5.3.5.1 Study EFC15804 8.3.3 Participant narratives - Deaths [redacted] |
| Suspected COVID-19 | dupilumab | M, ≥65 | undetermined cause of death | 5.3.5.1 Study EFC15805 8.3.3 Participant narratives - Deaths [redacted] |
| COVID-19 pneumonia | dupilumab | M, ≥65 | non-CV death | 5.3.5.1 Study EFC15805 8.3.3 Participant narratives - Deaths [redacted] |
| Pneumonia | dupilumab | M, ≥65 | undetermined cause of death | 5.3.5.1 Study EFC15805 8.3.3 Participant narratives - Deaths [redacted] |
| Pneumonia<br>Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease | dupilumab | M, ≥65 | non-CV death<br>non-CV event | 5.3.5.1 Study EFC15805 8.3.3 Participant narratives - Deaths [redacted] |
| COVID-19 pneumonia | placebo | M, ≥65 | non-CV death | 5.3.5.1 Study EFC15804 8.3.3 Participant narratives - Deaths [redacted] |
| COVID-19 pneumonia | placebo | M, ≥65 | non-CV death | 5.3.5.1 Study EFC15804 8.3.3 Participant narratives - Deaths [redacted] |
| Septic shock | placebo | F, ≥65 | CV death | 5.3.5.1 Study EFC15804 8.3.3 Participant narratives - Deaths [redacted] |
| COVID-19 | placebo | F, <65 | non-CV death | 5.3.5.1 Study EFC15805 8.3.3 Participant narratives - Deaths [redacted] |
| COVID-19 pneumonia | placebo | M, <65 | non-CV death | 5.3.5.1 Study EFC15805 8.3.3 Participant narratives - Deaths [redacted] |
| Pneumonia klebsiella | placebo | M, ≥65 | non-CV death | 5.3.5.1 Study EFC15805 8.3.3 Participant narratives - Deaths [redacted] |
| **Neoplasms benign, malignant, and unspecified (including cysts and polyps)** | | | | |
| Bladder transitional cell carcinoma | dupilumab | M, ≥65 | non-CV death | 5.3.5.1 Study EFC15804 8.3.3 Participant narratives - Deaths [redacted] |

| System Organ Class<br>Preferred term | Intervention group | Gender, Age | Adjudication | Narrative |
|---|---|---|---|---|
| Lung neoplasm | dupilumab | F, ≥65 | non-CV death | 5.3.5.1 Study EFC15804 8.3.3 Participant narratives - Deaths [redacted] |
| Lung neoplasm malignant | dupilumab | M, ≥65 | non-CV death | 5.3.5.1 Study EFC15804 8.3.3 Participant narratives - Deaths [redacted] |
| Lung carcinoma cell type unspecified stage IV | dupilumab | M, ≥65 | non-CV death | 5.3.5.1 Study EFC15804 8.3.3 Participant narratives - Deaths [redacted] |
| Lung adenocarcinoma | placebo | M, <65 | non-CV death | 5.3.5.1 Study EFC15804 8.3.3 Participant narratives - Deaths [redacted] |
| **Nervous system disorders** | | | | |
| Cerebral hemorrhage | dupilumab | M, ≥65 | CV death | 5.3.5.1 Study EFC15804 8.3.3 Participant narratives - Deaths [redacted] |
| Cerebrovascular accident | placebo | M, <65 | undetermined cause of death | 5.3.5.1 Study EFC15805 8.3.3 Participant narratives - Deaths [redacted] |
| **Cardiac disorders** | | | | |
| Cardiogenic shock | dupilumab | M, ≥65 | undetermined cause of death | 5.3.5.1 Study EFC15805 8.3.3 Participant narratives - Deaths [redacted] |
| Cardiac failure congestive | dupilumab | M, ≥65 | undetermined cause of death | 5.3.5.1 Study EFC15805 8.3.3 Participant narratives - Deaths [redacted] |
| Cardiac arrest | dupilumab | M, ≥65 | CV death (other) | 5.3.5.1 Study EFC15805 8.3.3 Participant narratives - Deaths [redacted] |
| Arrhythmia [a] | placebo | M, <65 | not an event to be considered for adjudication | 5.3.5.1 Study EFC15804 8.3.3 Participant narratives - Deaths [redacted] |
| Cardiac failure congestive [b] | placebo | M, ≥65 | - | 5.3.5.1 Study EFC15804 8.3.3 Participant narratives - Deaths [redacted] |
| Tachycardia | placebo | F, ≥65 | non-CV death | 5.3.5.1 Study EFC15804 8.3.3 Participant narratives - Deaths [redacted] |
| Cardiovascular disorder | placebo | M, ≥65 | CV death (other) | 5.3.5.1 Study EFC15805 8.3.3 Participant narratives - Deaths [redacted] |

| System Organ Class<br>Preferred term | Intervention group | Gender, Age | Adjudication | Narrative |
|---|---|---|---|---|
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | | | | |
| Acute respiratory failure | dupilumab | M, <65 | non-CV death | 5.3.5.1 Study EFC15804 8.3.3 Participant narratives - Deaths [redacted] |
| Pneumothorax | dupilumab | M, ≥65 | not able to adjudicate | 5.3.5.1 Study EFC15805 8.3.3 Participant narratives - Deaths [redacted] |
| Respiratory failure [b] | placebo | M, ≥65 | CV death (heart failure) | 5.3.5.1 Study EFC15804 8.3.3 Participant narratives - Deaths [redacted] |
| **Renal and urinary disorders** | | | | |
| Acute kidney injury [a] | placebo | M, <65 | CV death (other) | 5.3.5.1 Study EFC15804 8.3.3 Participant narratives - Deaths [redacted] |
| **General disorders and administration site conditions** | | | | |
| Sudden cardiac death | dupilumab | M, ≥65 | undetermined cause of death | 5.3.5.1 Study EFC15805 8.3.3 Participant narratives - Deaths [redacted] |
| Sudden death | dupilumab | M, ≥65 | undetermined cause of death | 5.3.5.1 Study EFC15805 8.3.3 Participant narratives - Deaths [redacted] |
| Sudden death | dupilumab | M, ≥65 | undetermined cause of death | 5.3.5.1 Study EFC15805 8.3.3 Participant narratives - Deaths [redacted] |
| Death | dupilumab | M, ≥65 | undetermined cause of death | 5.3.5.1 Study EFC15805 8.3.3 Participant narratives - Deaths [redacted] |
| Sudden cardiac death | placebo | M, ≥65 | non-CV death | 5.3.5.1 Study EFC15804 8.3.3 Participant narratives - Deaths [redacted] |
| Sudden death | placebo | M, <65 | undetermined cause of death | 5.3.5.1 Study EFC15805 8.3.3 Participant narratives - Deaths [redacted] |
| Sudden death | placebo | M, ≥65 | undetermined cause of death | 5.3.5.1 Study EFC15805 8.3.3 Participant narratives - Deaths [redacted] |

CV=cardiovascular; F=female; ISS=integrated summary of safety; M=male; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.

*a* This participant experienced a TEAE of arrhythmia (SOC Cardiac disorders) leading to death and a TEAE of acute kidney injury (SOC Renal and urinary disorders) leading to death, which was adjudicated as a CV-death (other)

*b* This participant experienced a TEAE of cardiac failure congestive (SOC Cardiac disorders) leading to death and a TEAE of respiratory failure (SOC Respiratory, thoracic and mediastinal disorders) leading to death, which was adjudicated as a CV-death (heart failure).
Source: 5.3.5.3 ISS Appendix 4, 4.7.12 and 4.8.3.

表 19 - TEAEs leading to death submitted for independent, blinded adjudication according to final classification - Pooled safety population

| Classification n(%) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) |
|---|---|---|
| Number of death cases for assessment | 15 (1.6) | 18 (1.9) |
| Cardiovascular death | 4 (0.4) | 2 (0.2) |
| Non cardiovascular death | 8 (0.9) | 8 (0.9) |
| Undetermined cause of death | 3 (0.3) | 8 (0.9) |
| Not able to adjudicate | 0 | 1 (0.1) |

TEAE: Treatment emergent adverse event
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_COPD_2023/REPORT/PGM/ae_cv_dth_ncom_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_cv_dth_ncom_s_t_i.rtf (23NOV2023 7:56)

## 3.1.6 その他の重篤な有害事象

### 3.1.6.1 併合安全性解析対象集団におけるその他の重篤な有害事象

併合安全性解析対象集団では、治験薬投与下で発現した SAE の発現割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で低かった（デュピルマブ群：13.3%、プラセボ群：15.7%）。曝露で調整した治験薬投与下で発現した SAE の発現率は、デュピルマブ群で 12.9 名／100 人年、プラセボ群で 15.6 名／100 人年であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.2.5]）。

比較的多く認められた治験薬投与下で発現した SAE の SOC（いずれかの投与群で 2%以上）は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（デュピルマブ群：5.7%、プラセボ群：7.5%）、「感染症および寄生虫症」（デュピルマブ群：4.9%、プラセボ群：4.8%）及び「心臓障害」（デュピルマブ群：1.9%、プラセボ群：2.6%）であった（表 20）。

COPD の病状悪化は、重篤度の基準を満たさない限り AE と判断されなかった。SAE の慢性閉塞性肺疾患は、治験担当医師により「worsening of COPD」、「acute COPD exacerbation」又は「severe COPD exacerbation」などの用語で報告された。治験薬投与下で発現した SAE の慢性閉塞性肺疾患の発現割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で低かった（デュピルマブ群：5.3%、プラセボ群：6.6%）。慢性閉塞性肺疾患を除き、PT 別で最も発現割合が高かった治験薬投与下で発現した SAE は肺炎であり、両投与群間で発現割合は同程度であった（デュピルマブ群：1.3%、プラセボ群：1.7%）。重篤な感染症については 3.1.8.3 項に記載した。

全体で、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された治験薬投与下で発現した SAE が 2 名に認められ、いずれもデュピルマブ群であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.2.2]）。このうち 1 名では、治験薬投与下で発現した SAE の横紋筋融解症が認められ治験薬投与中止に至った。試験組入れの約 2 年前に投与開始したアムロジピン、ロスバスタチン、テオフィリン、テルミサルタンなどの他の併用薬も同日に中止され、横紋筋融解症とこれらの薬剤との因果関係が否定できないと判断されたため、再投与されなかった。当該被験者は対処治療により回復した。もう 1 名では、治験薬投与下で発現した SAE の肺炎が 2 件認められ（約 3 か月間隔）、両肺の COPD の急性増悪が併発し

た。これらの事象によりデュピルマブの投与は一時的に中断された。当該被験者は対処治療により回復した（詳細は、Module 5.3.5.1 EFC15804 8.3.3 [Participant narratives - SAEs]参照）。

治験薬投与下で発現した SAE により、デュピルマブ群の 22 名、プラセボ群の 24 名が治験薬の投与中止に至った。1 名の横紋筋融解症の SAE を除き、これらの SAE はいずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。これらの SAE のほとんどは、SOC の「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）」であり（デュピルマブ群：10 名［1.1%］、プラセボ群：8 名［0.9%］）、治験期間中に悪性腫瘍が診断された場合に治験薬の投与を中止するという治験実施計画書の規定と一致していた。

Post-treatment SAE は、各投与群の 8 名で報告された（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.5.1]、[4.8.1]）。

全体として、治験薬投与下で発現した SAE は、COPD 患者集団を対象とした試験で予想されるものとおおむね一致していた(2)。治験薬投与下で発現した SAE の慢性閉塞性肺疾患がデュピルマブ群でプラセボ群より発現割合が低かったこと（デュピルマブ群：5.3%、プラセボ群：6.6%）を除けば、治験薬投与下で発現した SAE に特定のパターンは認められず、新たな安全性所見も確認されなかった。

死亡に至った SAE については、3.1.5 項に示した。

**表** 20 - Number (%) of participants with treatment emergent SAEs by Primary SOC and PT - Pooled safety population

| **PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS**<br>**Preferred Term n(%)** | **Placebo**<br>**(N=934)** | **Dupilumab 300 mg q2w**<br>**(N=938)** |
|---|---|---|
| Any Class | 147 (15.7) | 125 (13.3) |
| | | |
| 感染症および寄生虫症 | 45 (4.8) | 46 (4.9) |
| 肺炎 | 16 (1.7) | 12 (1.3) |
| ＣＯＶＩＤ－１９肺炎 | 7 (0.7) | 8 (0.9) |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 8 (0.9) | 6 (0.6) |
| 下気道感染 | 2 (0.2) | 3 (0.3) |
| 細菌性肺炎 | 2 (0.2) | 2 (0.2) |
| 気道感染 | 0 | 2 (0.2) |
| ウイルス性上気道感染 | 0 | 2 (0.2) |
| 腹壁膿瘍 | 0 | 1 (0.1) |
| 細菌性大腸炎 | 0 | 1 (0.1) |
| 気管支肺アスペルギルス症 | 0 | 1 (0.1) |
| 感染性胆嚢炎 | 0 | 1 (0.1) |
| クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 | 0 | 1 (0.1) |
| 憩室炎 | 0 | 1 (0.1) |
| 喉頭蓋炎 | 0 | 1 (0.1) |
| 消化管感染 | 0 | 1 (0.1) |
| 帯状疱疹 | 0 | 1 (0.1) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=934) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=938) |
|---|---|---|
| 感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪 | 0 | 1 (0.1) |
| インフルエンザ | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| 精巣炎 | 0 | 1 (0.1) |
| 肺炎球菌性肺炎 | 2 (0.2) | 1 (0.1) |
| レンサ球菌性肺炎 | 0 | 1 (0.1) |
| 肺結核 | 0 | 1 (0.1) |
| ＣＯＶＩＤ－１９の疑い | 0 | 1 (0.1) |
| 上気道感染 | 0 | 1 (0.1) |
| 尿路感染 | 2 (0.2) | 1 (0.1) |
| 肛門膿瘍 | 1 (0.1) | 0 |
| 虫垂炎 | 1 (0.1) | 0 |
| 気管支炎 | 1 (0.1) | 0 |
| 細菌性気管支炎 | 1 (0.1) | 0 |
| 細菌性下気道感染 | 1 (0.1) | 0 |
| 鼻カンジダ症 | 1 (0.1) | 0 |
| 中咽頭カンジダ症 | 1 (0.1) | 0 |
| クレブシエラ菌性肺炎 | 1 (0.1) | 0 |
| シュードモナス性肺炎 | 2 (0.2) | 0 |
| 敗血症性ショック | 1 (0.1) | 0 |
| 皮下組織膿瘍 | 1 (0.1) | 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） | 12 (1.3) | 11 (1.2) |
| 結腸腺癌 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| 膀胱移行上皮癌 | 0 | 1 (0.1) |
| 神経膠芽細胞腫 | 0 | 1 (0.1) |
| 肺癌第４期、細胞タイプ不明 | 0 | 1 (0.1) |
| 肺新生物 | 0 | 1 (0.1) |
| 肺の悪性新生物 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| 甲状腺乳頭癌 | 0 | 1 (0.1) |
| 前立腺癌 | 2 (0.2) | 1 (0.1) |
| 直腸癌 | 0 | 1 (0.1) |
| 肺扁平上皮癌 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| 皮膚有棘細胞癌 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| 慢性骨髄単球性白血病 | 1 (0.1) | 0 |
| 膵腺管癌 | 1 (0.1) | 0 |
| 浸潤性乳管癌 | 2 (0.2) | 0 |
| 肺腺癌 | 1 (0.1) | 0 |
| 遠隔転移を伴う膵癌 | 1 (0.1) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 (0.2) | 4 (0.4) |
| 貧血 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=934) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=938) |
|---|---|---|
| 自己免疫性溶血性貧血 | 0 | 1 (0.1) |
| 鉄欠乏性貧血 | 0 | 1 (0.1) |
| 赤血球増加症 | 0 | 1 (0.1) |
| 失血性貧血 | 1 (0.1) | 0 |
| 免疫系障害 | 2 (0.2) | 1 (0.1) |
| 過敏症 | 0 | 1 (0.1) |
| アナフィラキシー反応 | 2 (0.2) | 0 |
| 内分泌障害 | 2 (0.2) | 0 |
| 副甲状腺機能亢進症 | 1 (0.1) | 0 |
| 抗利尿ホルモン不適合分泌 | 1 (0.1) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 4 (0.4) | 3 (0.3) |
| 食欲減退 | 0 | 1 (0.1) |
| コントロール不良の糖尿病 | 0 | 1 (0.1) |
| 低ナトリウム血症 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| 高カリウム血症 | 1 (0.1) | 0 |
| 低カリウム血症 | 1 (0.1) | 0 |
| ２型糖尿病 | 1 (0.1) | 0 |
| 精神障害 | 1 (0.1) | 0 |
| 精神病性障害 | 1 (0.1) | 0 |
| 神経系障害 | 13 (1.4) | 7 (0.7) |
| 脳出血 | 0 | 2 (0.2) |
| 脳梗塞 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| 脳血管発作 | 2 (0.2) | 1 (0.1) |
| 全身性強直性間代性発作 | 0 | 1 (0.1) |
| 虚血性脳卒中 | 4 (0.4) | 1 (0.1) |
| 失神 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| 大脳基底核出血 | 1 (0.1) | 0 |
| 頭痛 | 1 (0.1) | 0 |
| ラクナ脳卒中 | 1 (0.1) | 0 |
| 失神寸前の状態 | 1 (0.1) | 0 |
| 一過性脳虚血発作 | 2 (0.2) | 0 |
| 声帯麻痺 | 1 (0.1) | 0 |
| 眼障害 | 0 | 1 (0.1) |
| 白内障 | 0 | 1 (0.1) |
| 心臓障害 | 24 (2.6) | 18 (1.9) |
| 心不全 | 3 (0.3) | 3 (0.3) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=934) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=938) |
|---|---|---|
| 心房細動 | 2 (0.2) | 2 (0.2) |
| うっ血性心不全 | 3 (0.3) | 2 (0.2) |
| 冠動脈疾患 | 1 (0.1) | 2 (0.2) |
| 急性冠動脈症候群 | 0 | 1 (0.1) |
| 急性心筋梗塞 | 4 (0.4) | 1 (0.1) |
| 第二度房室ブロック | 0 | 1 (0.1) |
| 心停止 | 0 | 1 (0.1) |
| 心原性ショック | 0 | 1 (0.1) |
| 肺性心 | 0 | 1 (0.1) |
| 僧帽弁閉鎖不全症 | 0 | 1 (0.1) |
| 結節性調律 | 0 | 1 (0.1) |
| 洞結節機能不全 | 0 | 1 (0.1) |
| 上室性頻脈 | 0 | 1 (0.1) |
| 狭心症 | 1 (0.1) | 0 |
| 不安定狭心症 | 3 (0.3) | 0 |
| 不整脈 | 1 (0.1) | 0 |
| 完全房室ブロック | 1 (0.1) | 0 |
| 心血管障害 | 1 (0.1) | 0 |
| 急性肺性心 | 1 (0.1) | 0 |
| 心筋梗塞 | 2 (0.2) | 0 |
| 心筋虚血 | 1 (0.1) | 0 |
| 梗塞後狭心症 | 1 (0.1) | 0 |
| 頻脈 | 1 (0.1) | 0 |
| 心室性不整脈 | 1 (0.1) | 0 |
| 血管障害 | 6 (0.6) | 3 (0.3) |
| 高血圧クリーゼ | 0 | 2 (0.2) |
| 深部静脈血栓症 | 2 (0.2) | 1 (0.1) |
| 四肢壊死 | 1 (0.1) | 0 |
| 高血圧緊急症 | 1 (0.1) | 0 |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 1 (0.1) | 0 |
| 末梢動脈閉塞 | 1 (0.1) | 0 |
| 末梢血管障害 | 2 (0.2) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 70 (7.5) | 53 (5.7) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 62 (6.6) | 50 (5.3) |
| 気胸 | 1 (0.1) | 2 (0.2) |
| 急性肺水腫 | 0 | 1 (0.1) |
| 急性呼吸不全 | 2 (0.2) | 1 (0.1) |
| 無気肺 | 0 | 1 (0.1) |
| 呼吸不全 | 3 (0.3) | 1 (0.1) |
| 急性呼吸窮迫症候群 | 1 (0.1) | 0 |
| 気管支痙攣 | 1 (0.1) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=934) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=938) |
|---|---|---|
| 慢性呼吸不全 | 1 (0.1) | 0 |
| 胸水症 | 1 (0.1) | 0 |
| 低酸素症 | 1 (0.1) | 0 |
| 胸膜炎 | 1 (0.1) | 0 |
| 自然気胸 | 1 (0.1) | 0 |
| 肺水腫 | 1 (0.1) | 0 |
| 胃腸障害 | 6 (0.6) | 8 (0.9) |
| 上部消化管出血 | 0 | 2 (0.2) |
| 腹部ヘルニア | 0 | 1 (0.1) |
| 腹痛 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| 大腸炎 | 0 | 1 (0.1) |
| 腸管ポリープ | 0 | 1 (0.1) |
| 急性膵炎 | 0 | 1 (0.1) |
| 臍ヘルニア | 0 | 1 (0.1) |
| 胃炎 | 1 (0.1) | 0 |
| 腸管虚血 | 1 (0.1) | 0 |
| 大腸狭窄 | 1 (0.1) | 0 |
| 膵炎 | 1 (0.1) | 0 |
| 直腸出血 | 1 (0.1) | 0 |
| 小腸閉塞 | 1 (0.1) | 0 |
| 亜イレウス | 1 (0.1) | 0 |
| 肝胆道系障害 | 2 (0.2) | 4 (0.4) |
| 胆嚢炎 | 0 | 2 (0.2) |
| 急性胆嚢炎 | 0 | 1 (0.1) |
| 胆石症 | 0 | 1 (0.1) |
| 肝不全 | 0 | 1 (0.1) |
| 肝腎症候群 | 0 | 1 (0.1) |
| 胆管結石 | 1 (0.1) | 0 |
| 肝機能異常 | 1 (0.1) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 1 (0.1) |
| 横紋筋融解症 | 0 | 1 (0.1) |
| 腎および尿路障害 | 3 (0.3) | 5 (0.5) |
| 急性腎障害 | 1 (0.1) | 2 (0.2) |
| 慢性腎臓病 | 0 | 1 (0.1) |
| 血尿 | 0 | 1 (0.1) |
| 腎不全 | 0 | 1 (0.1) |
| 糸球体腎炎 | 1 (0.1) | 0 |
| 腎炎 | 1 (0.1) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=934) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=938) |
|---|---|---|
| 生殖系および乳房障害 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| 良性前立腺肥大症 | 0 | 1 (0.1) |
| 卵巣嚢胞 | 1 (0.1) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 5 (0.5) | 7 (0.7) |
| 突然死 | 2 (0.2) | 2 (0.2) |
| 胸痛 | 0 | 1 (0.1) |
| 死亡 | 0 | 1 (0.1) |
| 非心臓性胸痛 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| 発熱 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| 心突然死 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 10 (1.1) | 7 (0.7) |
| 足関節部骨折 | 1 (0.1) | 2 (0.2) |
| 脛骨骨折 | 1 (0.1) | 2 (0.2) |
| 腓骨骨折 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| 頭部損傷 | 0 | 1 (0.1) |
| 外傷性気胸 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| 交通事故 | 0 | 1 (0.1) |
| 皮膚擦過傷 | 0 | 1 (0.1) |
| 熱傷 | 0 | 1 (0.1) |
| 転倒 | 1 (0.1) | 0 |
| 大腿骨頚部骨折 | 1 (0.1) | 0 |
| 大腿骨骨折 | 3 (0.3) | 0 |
| 肋骨骨折 | 2 (0.2) | 0 |
| 脊椎圧迫骨折 | 1 (0.1) | 0 |

SAE: Serious adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA 26.0
n (%) = number and percentage of participants with at least one treatment emergent SAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing percentage of PT in dupilumab 300 mg q2w group
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2023_01_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_sae_s_t_i.rtf (06FEB2024 0:28)

### 3.1.6.2 EFC15804 試験のデータカットオフ日以降に報告されたその他の重篤な有害事象

EFC15804 試験のデータカットオフ日（2023 年 2 月 8 日）から治験終了日（2023 年 5 月 2 日）までの間に、治験薬投与下で発現した SAE が 2 名に認められた。いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

デュピルマブ群の 1 名では、治験薬投与下で発現した SAE として肺炎、急性呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患及び痙攣発作が認められた。当該被験者は肺炎及び急性呼吸不全により死亡した（3.1.5 項）。

プラセボ群の 1 名では、治験薬投与下で発現した SAE として気管支炎が認められた（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Addendum 8.3.3 [Participant narratives - SAEs]）。

### 3.1.7 治験薬投与中止に至った有害事象

治験担当医師の報告による治験薬投与中止に至った TEAE の発現割合は低く、両投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：3.4%、プラセボ群：3.0%）。曝露で調整した治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は、デュピルマブ群で 3.1 名／100 人年、プラセボ群で 2.8 名／100 人年であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.3.3]）。比較的多く認められた治験薬投与中止に至った TEAE の SOC は、「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）」（デュピルマブ群：10 名［1.1%］、プラセボ群：8 名［0.9%］）及び「感染症および寄生虫症」（デュピルマブ群：9 名［1.0%］、プラセボ群：7 名［0.7%］）であった（表 21）。PT 別では、TEAE のほとんどがいずれかの投与群の 1 名に報告された。

また、7 名（デュピルマブ群：4 名、プラセボ群：3 名）は、TEAE が理由で被験者による同意撤回により治験薬投与を中止した（デュピルマブ群：皮膚炎、倦怠感、COVID-19、帯状疱疹各 1 名、プラセボ群：高血圧、肺腫瘤、不安定狭心症各 1 名）（Moule 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.3.9]）。

表 21 - Number (%) of participants with TEAE(s) leading to permanent treatment discontinuation by Primary SOC and PT - Pooled safety population

| **PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS**<br>**Preferred Term n(%)** | **Placebo**<br>**(N=934)** | **Dupilumab 300 mg q2w**<br>**(N=938)** |
|---|---|---|
| Any Class | 28 (3.0) | 32 (3.4) |
| 感染症および寄生虫症 | 7 (0.7) | 9 (1.0) |
| ＣＯＶＩＤ－１９肺炎 | 3 (0.3) | 2 (0.2) |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| 結膜炎 | 0 | 1 (0.1) |
| 帯状疱疹 | 0 | 1 (0.1) |
| 潜伏結核 | 0 | 1 (0.1) |
| 眼帯状疱疹 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| 肺結核 | 0 | 1 (0.1) |
| ＣＯＶＩＤ－１９の疑い | 0 | 1 (0.1) |
| 肺炎 | 1 (0.1) | 0 |
| 敗血症性ショック | 1 (0.1) | 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） | 8 (0.9) | 10 (1.1) |
| 結腸腺癌 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| 膀胱移行上皮癌 | 0 | 1 (0.1) |
| 神経膠芽細胞腫 | 0 | 1 (0.1) |
| 肺癌第４期、細胞タイプ不明 | 0 | 1 (0.1) |
| 肺の悪性新生物 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| 甲状腺乳頭癌 | 0 | 1 (0.1) |
| 前立腺癌 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| 直腸癌 | 0 | 1 (0.1) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=934) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=938) |
|---|---|---|
| 肺扁平上皮癌 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| 皮膚有棘細胞癌 | 0 | 1 (0.1) |
| 浸潤性乳管癌 | 2 (0.2) | 0 |
| 肺腺癌 | 1 (0.1) | 0 |
| 遠隔転移を伴う膵癌 | 1 (0.1) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 2 (0.2) |
| 自己免疫性溶血性貧血 | 0 | 1 (0.1) |
| 好酸球増加症 | 0 | 1 (0.1) |
| 精神障害 | 1 (0.1) | 0 |
| アルコール乱用 | 1 (0.1) | 0 |
| 神経系障害 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| 脳出血 | 0 | 1 (0.1) |
| 脳血管発作 | 1 (0.1) | 0 |
| 眼障害 | 0 | 1 (0.1) |
| 角膜炎 | 0 | 1 (0.1) |
| 心臓障害 | 5 (0.5) | 3 (0.3) |
| 心停止 | 0 | 1 (0.1) |
| うっ血性心不全 | 0 | 1 (0.1) |
| 心原性ショック | 0 | 1 (0.1) |
| 急性心筋梗塞 | 1 (0.1) | 0 |
| 不安定狭心症 | 1 (0.1) | 0 |
| 不整脈 | 1 (0.1) | 0 |
| 心血管障害 | 1 (0.1) | 0 |
| 頻脈 | 1 (0.1) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (0.2) | 0 |
| 慢性呼吸不全 | 1 (0.1) | 0 |
| 低酸素症 | 1 (0.1) | 0 |
| 胃腸障害 | 0 | 1 (0.1) |
| クローン病 | 0 | 1 (0.1) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (0.1) | 2 (0.2) |
| 乾癬 | 0 | 1 (0.1) |
| 蕁麻疹 | 0 | 1 (0.1) |
| アレルギー性皮膚炎 | 1 (0.1) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 1 (0.1) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=934) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=938) |
|---|---|---|
| 横紋筋融解症 | 0 | 1 (0.1) |
| 腎および尿路障害 | 1 (0.1) | 0 |
| 急性腎障害 | 1 (0.1) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (0.3) | 2 (0.2) |
| 注射部位発疹 | 0 | 1 (0.1) |
| 突然死 | 2 (0.2) | 1 (0.1) |
| 心突然死 | 1 (0.1) | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 1 (0.1) |
| 外傷後疼痛 | 0 | 1 (0.1) |

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA 26.0
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE leading to permanent treatment discontinuation
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and PT sorted by decreasing frequency in dupilumab 300 mg q2w group
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2023_01_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_discont_s_t_i.rtf (06FEB2024 0:28)

### 3.1.8 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループ事象

AESI 又は特定 AE グループ事象は、表 3 に示した事前に定義した検索基準を用いてデータベース内で検索した。また、特定の AESI については医学的レビューを実施した。これらの事象の概要については本項で説明し、各 AESI 及び特定 AE グループ事象の詳細な説明は以降の項に記載する。

安全性解析対象集団において、治験薬投与下で発現した AESI 及び特定 AE グループ事象の発現被験者数（%）を、カテゴリー別及び PT 別に表 22 に示す。さらに、ヘルペスウイルス感染（HLT）の概要を 3.1.9.2 項に示す。

全体として、治験薬投与下で発現した AESI の発現割合は両投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：8.4%、プラセボ群：8.1%）。治験薬投与下で発現した特定 AE グループ事象の発現割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高く（デュピルマブ群：5.2%、プラセボ群：3.3%）、この差は注射部位反応によるものであった。最も多く認められた AESI は感染症であった（デュピルマブ群：8.0%、プラセボ群：7.5%）。重篤な感染症の発現割合は両投与群間で同程度であり（デュピルマブ群：4.9%、プラセボ群：4.8%）、非経口抗菌薬による治療を要する感染（デュピルマブ群：5.7%、プラセボ群：5.8%）及び 2 週間を超える経口抗菌薬による治療を要する感染（デュピルマブ群：1.9%、プラセボ群：2.0%）でも同程度であった。デュピルマブ群の 1 名に寄生虫感染（*sarcoptes sabiei* によるダニ皮膚炎）が報告された。全身性過敏症反応（医学的レビュー済み）の発現割合は低く、両投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：3 名［0.3%］、プラセボ群：4 名［0.4%］）。アナフィラキシー反応（医学的レビュー済み）が 2 名に報告され、いずれもプラセボ群であり、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。注射部位反応（HLT）（特定 AE グループ事象）は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が高かった（デュピルマブ群：2.5%、プラセボ群：0.4%）。デ

ュピルマブ群の 1 名に 24 時間以上持続する重度の注射部位反応が報告された。結膜炎の発現割合（狭域及び広域 CMQ、並びに FDA の検索基準による解析）は低く、両投与群間で同程度であった（広域 CMQ はデュピルマブ群：1.6%、プラセボ群：1.4%）。デュピルマブ群の 1 名に重度の結膜炎と続発する角膜炎が報告された。いずれの投与群でも、妊娠、蠕虫感染、治験薬又は治験薬以外の薬剤による症候性の過量投与、臨床的に症候性の好酸球増加症（医学的レビュー済み）又は重度の眼瞼炎の報告はなかった。

全体として、治験担当医師により重篤と判断された治験薬投与下で発現した AESI の発現割合は、両投与群間で同程度であり（デュピルマブ群：5.1%、プラセボ群：5.0%）、全体で 11 名が死亡に至った（デュピルマブ群：5 名、プラセボ群：6 名）（表 39）。治験薬投与下で発現した AESI により、両投与群で少数の被験者が治験薬投与を中止した（デュピルマブ群：10 名［1.1%］、プラセボ群：9 名［1.0%］）。治験薬投与下で発現した重度の AESI の発現割合は、両投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：3.9%、プラセボ群：3.0%）。非致死的な AE が認められた被験者のほぼ全てが後遺症なく回復したが、デュピルマブ群の 2 名は後遺症を残して回復した（後遺症は、COVID-19 肺炎が認められた 1 名における酸素療法依存、及び肺炎が認められた 1 名における COPD 増悪であった）。

治験薬投与下で発現した AESI 及び特定 AE グループ事象の発現被験者数（%）を、両投与群間のリスク差及びハザード比（95% CI）とともに、Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.6.7]に示した。

表 22 - Number (%) of participants with treatment emergent AESIs and other selected AE grouping events by category - Pooled safety population

| Category n(%) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) |
|---|---|---|
| Any treatment emergent AESI | 76 (8.1) | 79 (8.4) |
| Systemic hypersensitivity reactions (medically reviewed) | 4 (0.4) | 3 (0.3) |
| Anaphylactic reactions (medically reviewed) | 2 (0.2) | 0 |
| Severe injection site reactions that last longer than 24 hours | 0 | 1 (0.1) |
| AESI infections | 70 (7.5) | 75 (8.0) |
| Serious infections | 45 (4.8) | 46 (4.9) |
| Parasitic infections | 0 | 1 (0.1) |
| Infection requires parenteral (intravenous, intramuscular, subcutaneous) antimicrobial therapy | 54 (5.8) | 53 (5.7) |
| Infection requires oral antimicrobial therapy for longer than 2 weeks | 19 (2.0) | 18 (1.9) |
| Opportunistic infection | 2 (0.2) | 6 (0.6) |
| Pregnancy of a female participant entered in a study as well as pregnancy occurring in a female partner of a male participant entered in a study with IMP/NIMP | 0 | 0 |
| Symptomatic overdose with IMP | 0 | 0 |
| Symptomatic overdose with NIMP | 0 | 0 |
| Clinically symptomatic eosinophilia (medically reviewed) | 0 | 0 |
| Any severe type of conjunctivitis | 0 | 1 (0.1) |
| Any severe type of blepharitis | 0 | 0 |
| Keratitis | 0 | 1 (0.1) |
| Significant ALT elevation | 2 (0.2) | 0 |

| Category n(%) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) |
|---|---|---|
| Other selected AEs | 31 (3.3) | 49 (5.2) |
| Injection site reaction | 4 (0.4) | 23 (2.5) |
| Malignancy | 14 (1.5) | 13 (1.4) |
| Conjunctivitis (narrow) | 9 (1.0) | 13 (1.4) |
| Conjunctivitis (broad) | 13 (1.4) | 15 (1.6) |
| Conjunctivitis (FDA)[a] | 9 (1.0) | 13 (1.4) |
| Helminthic infections | 0 | 0 |

AESI: Adverse event of special interest
MedDRA 26.0
*a* Labeling subgroup of preferred terms included in the USPI for Dupixent.
n (%) = number and percentage of participants with at least one treatment emergent AESI/other AE grouping event
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_COPD_2023/REPORT/PGM/ae_aesi_sum_cat_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_sum_cat_s_t_i.rtf (23NOV2023 7:43)

### 3.1.8.1 アナフィラキシー反応／過敏症（AESI）

急性アレルギー反応及びアナフィラキシー反応を含む全身性過敏症、並びに局所反応は、モノクローナル抗体療法の潜在的なリスクである。アナフィラキシー反応及び過敏症の AESI の解析は、TEAE データの事前に定義した検索基準及び盲検下での医学的レビューにより特定された事象に基づいた。

#### 3.1.8.1.1 アナフィラキシー反応（医学的レビュー済み）

アナフィラキシー反応（医学的レビュー済み）はプラセボ群の 2 名に報告された。1 名はジクロフェナクによるアナフィラキシー反応で（Module 5.3.5.1 EFC15804 8.3.3 [Participant narratives - SAEs]）、もう 1 名は虫刺されアレルギーの既往歴を有していた被験者における刺咬昆虫の毒によるアナフィラキシー反応であった（Module 5.3.5.1 EFC15805 8.3.3 [Participant narratives - SAEs]）。いずれの事象も治験担当医師により重篤かつ重度と判定され、治験薬との因果関係は否定された。治験薬に対する処置はなく、いずれの被験者も対処治療により回復した。

#### 3.1.8.1.2 過敏症（医学的レビュー済み）

治験薬投与下で発現した過敏症（医学的レビュー済み）は 7 名（デュピルマブ群：3 名［0.3%］、プラセボ群：4 名［0.4%］）で報告された（表 23）。

- デュピルマブ群の 1 名にハチ刺されによる治験薬投与下で発現した SAE の過敏症が認められた。本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。本事象は対処治療により消失し、治験薬投与中止に至らなかった（詳細は、Module 5.3.5.1 EFC15804 8.3.3 Participant narratives - SAEs 参照）。
- デュピルマブ群の 1 名に軽度の蕁麻疹の TEAE が認められた。本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断され、治験薬投与を中止した。当該被験者は、2 回目の治験薬投与後にアレルギー性そう痒症の TEAE が認められ、3 回目の治験薬投与後に本 TEAE

が認められた。蕁麻疹は対症療法により消失した（詳細は、Module 5.3.5.1 EFC15804 8.3.3 [Participant narratives - AEs leading to discontinuation]参照）。

- デュピルマブ群の 1 名に 2 件の発疹の TEAE が認められた。本事象は、治験担当医師により非重篤と判断され、治験薬との因果関係が否定され、治験薬投与中止には至るものではなかった。いずれの事象も、各事象に対する対処治療により消失した（詳細は、Module 5.3.5.1 EFC15805 8.3.3 [Participant narratives - AESIs]参照）。
- プラセボ群の 2 名にアナフィラキシー反応の TEAE が認められた。詳細は 3.1.8.1.1 項に記載した。
- プラセボ群の 2 名にアレルギー性皮膚炎の TEAE が認められた。1 名はシプロフロキサシンに対する副作用として報告されたアレルギー性皮膚炎の TEAE が認められた。本事象は治験担当医師により非重篤と判断され、治験薬との因果関係が否定され、治験薬投与中止に至るものではなかった（詳細は、Module 5.3.5.1 EFC15804 8.3.3 [Participant narratives - AESIs]参照）。もう 1 名のアレルギー性皮膚炎の TEAE は治験担当医師により非重篤、治験薬との因果関係が否定できないと判断され、治験薬投与を中止した（詳細は、Module 5.3.5.1 EFC15805 8.3.3 [Participant narratives - AEs leading to discontinuation]参照）。いずれの被験者の事象も対処治療により消失した。

治験薬投与下で発現した全身性過敏症反応が認められた全ての被験者において、治験期間中は ADA 陰性であった。

表 23 - Summary of participants with systemic hypersensitivity reactions (medically reviewed) - Pooled safety population

| **Systemic hypersensitivity reactions (medically reviewed)** | **Placebo (N=934)** | **Dupilumab 300 mg q2w (N=938)** |
|---|---|---|
| Participants with any TEAE | 4 (0.4) | 3 (0.3) |
| Participants with any SAE | 2 (0.2) | 1 (0.1) |
| Participants with any treatment-emergent SAE | 2 (0.2) | 1 (0.1) |
| Participants with any AE leading to death | 0 | 0 |
| Participants with any TEAE leading to death | 0 | 0 |
| Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| Participants with any TEAE related to IMP as per investigator's judgement | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| Exposure adjusted TEAE summary | | |
| Total time at risk[a] (in 100 PY) | 10.15403 | 10.28383 |
| Number of participants with any TEAE per 100 PY[b] | 0.4 | 0.3 |
| Number of TEAEs | 4 | 4 |

| Systemic hypersensitivity reactions (medically reviewed) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) |
|---|---|---|
| Number of TEAEs per 100 PY[c] | 0.4 | 0.4 |
| Maximal intensity | | |
| Mild | 0 | 1 (0.1) |
| Moderate | 2 (0.2) | 1 (0.1) |
| Severe | 2 (0.2) | 1 (0.1) |
| Corrective treatment | | |
| No | 0 | 0 |
| Yes | 4 (0.4) | 3 (0.3) |
| Outcome | | |
| Fatal | 0 | 0 |
| Not recovered/Not resolved | 0 | 0 |
| Recovered | 4 (0.4) | 3 (0.3) |
| Recovered with sequelae | 0 | 0 |
| Recovering | 0 | 0 |
| Unknown | 0 | 0 |
| Kaplan-Meier estimates for probability of a participant with >=1 TEAE (95% CI) up to | | |
| 12 weeks | 0.002 (0.000 , 0.007) | 0.002 (0.000 , 0.007) |
| 24 weeks | 0.004 (0.001 , 0.011) | 0.002 (0.000 , 0.007) |
| 36 weeks | 0.004 (0.001 , 0.011) | 0.003 (0.001 , 0.009) |
| 52 weeks | 0.004 (0.001 , 0.011) | 0.003 (0.001 , 0.009) |
| Average duration of TEAEs (days)[d] | | |
| Number | 4 | 3 |
| Mean (SD) | 11.3 (18.5) | 30.5 (29.0) |
| Median | 3.0 | 28.0 |
| Q1 ; Q3 | 1.2 ; 21.5 | 2.8 ; 60.6 |
| Min ; Max | 0 ; 39 | 3 ; 61 |
| Average duration of TEAEs [n(%)] | | |
| >0 to ≤2 days | 2 (0.2) | 0 |
| >2 to ≤7 days | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| >7 days to ≤1 month | 0 | 1 (0.1) |
| >1 to ≤3 months | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| >3 to ≤6 months | 0 | 0 |
| >6 months | 0 | 0 |
| Cumulative duration of TEAEs (days)[e] | | |
| Number | 4 | 3 |
| Mean (SD) | 11.3 (18.5) | 39.8 (32.1) |
| Median | 3.0 | 56.0 |
| Q1 ; Q3 | 1.2 ; 21.5 | 2.8 ; 60.6 |

| Systemic hypersensitivity reactions (medically reviewed) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) |
|---|---|---|
| Min ; Max | 0 ; 39 | 3 ; 61 |
| | | |
| Cumulative duration of TEAEs [n(%)] | | |
| >0 to ≤2 days | 2 (0.2) | 0 |
| >2 to ≤7 days | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| >7 days to ≤1 month | 0 | 0 |
| >1 to ≤3 months | 1 (0.1) | 2 (0.2) |
| >3 to ≤6 months | 0 | 0 |
| >6 months | 0 | 0 |
| | | |
| Primary System Organ Class/ Preferred Term n(%) | | |
| 免疫系障害 | 2 (0.2) | 1 (0.1) |
| 過敏症 | 0 | 1 (0.1) |
| アナフィラキシー反応 | 2 (0.2) | 0 |
| | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (0.2) | 2 (0.2) |
| 発疹 | 0 | 1 (0.1) |
| 蕁麻疹 | 0 | 1 (0.1) |
| アレルギー性皮膚炎 | 2 (0.2) | 0 |

[a] Sum of total time-to-first TEAE and total time-to-censoring.
[b] Number of participants with any TEAE divided by total time at risk in 100 PY.
[c] Number of TEAEs divided by total patient-years of the corresponding observational period in 100 PY.
[d] Average duration is the average over all occurrences that resolved.
[e] Cumulative duration is the total duration of the event over time.
MedDRA 26.0
Note: This table is based on SMQ hypersensitivity (20000214) narrow search and [AE corrective treatment/therapy='Y' or Action taken with IMP='Drug withdrawn' or Action taken with IMP='Drug interrupted'] followed by blinded medical review (documented process) for selection of relevant systemic hypersensitivity events.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2023_01_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_aesi_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_aesi_hyps_med_s_t_i.rtf (06FEB2024 0:28)

### 3.1.8.2 注射部位反応

デュピルマブは皮下注射により投与されるため、皮下投与する全ての生物学的製剤と同様に、一部の患者では注射部位反応を引き起こすと予想される。注射部位反応は、デュピルマブの既承認の適応症で ADR として特定されている。注射部位反応の発現割合に関するデータは安全性の臨床開発プログラムの一環として収集され、24 時間以上持続する重度の注射部位反応は両試験では AESI として取り扱われた。

#### 3.1.8.2.1 24 時間以上持続する重度の注射部位反応（AESI）

デュピルマブ群の 1 名に 1 件の 24 時間以上持続する注射部位反応が報告された。本事象は重度の注射部位発疹であり、Day 10（最初の治験薬投与から 9 日後）に認められた。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断され、治験薬投与を中止した。被験者は対処治療を受けずに回復した。当該被験者は持続性 ADA 反応（Day 89 に低抗体価［960］の ADA、Day 169 に中程

度の抗体価［1,920］の ADA）を示し、NAb 陽性であった（詳細は、Module 5.3.5.1 EFC15804 8.3.3 [Participant narratives - SAEs]参照）。

### 3.1.8.2.2 注射部位反応（HLT）

併合安全性解析対象集団では、治験薬投与下で発現した注射部位反応（HLT）の発現割合はプラセボ群と比較してデュピルマブ群で高かった（表 24）。デュピルマブ群の 23 名（2.5%）に 76 件の事象が報告され、プラセボ群の 4 名（0.4%）に 27 件の事象が報告された。曝露で調整した注射部位反応（HLT）の発現率は、デュピルマブ群で 2.3／100 人年、プラセボ群で 0.4／100 人年であった。

いずれの注射部位反応も非重篤と判定された。デュピルマブ群の 1 件は、24 時間以上持続する重度の注射部位反応の AESI 基準を満たしたため、治験薬投与を中止した（3.1.8.1.1 項）。他の注射部位反応は、いずれも重症度が軽度又は中等度であり、治験薬投与中止には至らず、対処治療により回復した 2 名を除き、対処治療なしで消失した。軽度の局所性のそう痒性紅斑反応が認められたデュピルマブ群の 1 名を除き、両投与群の全ての注射部位反応は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。デュピルマブ群の 3 名（重度の注射部位反応が認められた被験者を含む）は ADA 陽性であり、プラセボ群に ADA 陽性の被験者はいなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 7 [7.4.15]）。

注射部位反応（HLT）で比較的発現割合が高かった TEAE は、注射部位反応（デュピルマブ群：11 名［1.2%］、プラセボ群：2 名［0.2%］）、注射部位紅斑（デュピルマブ群：4 名［0.4%］、プラセボ群：1 名［0.1%］）及び注射部位疼痛（デュピルマブ群：3 名［0.3%］、プラセボ群：2 名［0.2%］）であり、他の全ての TEAE（PT：注射部位内出血、注射部位皮膚炎、注射部位硬結、注射部位そう痒感及び注射部位発疹）は、デュピルマブ群で各 1 名に報告された（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.6.5]）。

多くの被験者（デュピルマブ群：23 名中 18 名［78.3%］、プラセボ群：4 名中 2 名［50.0%］）では、報告された注射部位反応は 1 件のみであった。

ほとんどの注射部位反応の持続時間は 24 時間未満であった。いずれの投与群でも、治験薬投与の最初の 2 週間以内の発現割合が高く、その後は低下し、治験期間を通して発現割合は低いままであった。

表 24 - Summary of participants with injection site reaction - Pooled safety population

| **Injection site reactions** | **Placebo (N=934)** | **Dupilumab 300 mg q2w (N=938)** |
|---|---|---|
| Participants with any TEAE | 4 (0.4) | 23 (2.5) |
| Participants with any SAE | 0 | 0 |
| Participants with any treatment-emergent SAE | 0 | 0 |
| Participants with any AE leading to death | 0 | 0 |
| Participants with any TEAE leading to death | 0 | 0 |
| Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation | 0 | 1 (0.1) |
| Participants with any TEAE related to IMP as per investigator's judgement | 4 (0.4) | 22 (2.3) |
| | | |
| Exposure adjusted TEAE summary | | |
| Total time at risk[a] (in 100 PY) | 10.14804 | 10.09837 |
| Number of participants with any TEAE per 100 PY[b] | 0.4 | 2.3 |

| Injection site reactions | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) |
|---|---|---|
| Number of TEAEs | 27 | 76 |
| Number of TEAEs per 100 PY[c] | 2.6 | 7.4 |
| Number of participants who have ISR associated with / Number of participants who have | | |
| Week 0 injection | 2/934 (0.2) | 7/937 (0.7) |
| Week 2 injection | 2/904 (0.2) | 10/921 (1.1) |
| Week 4 injection | 1/909 (0.1) | 5/912 (0.5) |
| Week 6 injection | 1/893 (0.1) | 5/901 (0.6) |
| Week 8 injection | 3/890 (0.3) | 2/905 (0.2) |
| Week 10 injection | 1/888 (0.1) | 2/896 (0.2) |
| Week 12 injection | 1/884 (0.1) | 3/895 (0.3) |
| Week 14 injection | 0/875 | 3/887 (0.3) |
| Week 16 injection | 1/878 (0.1) | 2/897 (0.2) |
| Week 18 injection | 1/868 (0.1) | 3/889 (0.3) |
| Week 20 injection | 1/867 (0.1) | 2/883 (0.2) |
| Week 22 injection | 1/853 (0.1) | 2/866 (0.2) |
| Week 24 injection | 1/844 (0.1) | 2/855 (0.2) |
| Week 26 injection | 1/834 (0.1) | 2/844 (0.2) |
| Week 28 injection | 1/828 (0.1) | 2/841 (0.2) |
| Week 30 injection | 1/820 (0.1) | 2/827 (0.2) |
| Week 32 injection | 0/818 | 2/823 (0.2) |
| Week 34 injection | 0/804 | 3/805 (0.4) |
| Week 36 injection | 1/796 (0.1) | 3/800 (0.4) |
| Week 38 injection | 1/790 (0.1) | 2/795 (0.3) |
| Week 40 injection | 1/788 (0.1) | 2/790 (0.3) |
| Week 42 injection | 0/777 | 2/781 (0.3) |
| Week 44 injection | 1/765 (0.1) | 2/766 (0.3) |
| Week 46 injection | 1/754 (0.1) | 2/759 (0.3) |
| Week 48 injection | 1/749 (0.1) | 2/756 (0.3) |
| Week 50 injection | 1/729 (0.1) | 2/747 (0.3) |
| Participants with | | |
| 1 episode of ISR | 2/4 (50.0) | 18/23 (78.3) |
| 2 episodes of ISRs | 1/4 (25.0) | 1/23 (4.3) |
| 3 episodes of ISRs | 0/4 | 2/23 (8.7) |
| ≥4 episodes of ISRs | 1/4 (25.0) | 2/23 (8.7) |
| Number of ISRs with duration | | |
| <24 hours | 27/27 (100) | 53/76 (69.7) |
| ≥24-<72 hours | 0/27 | 10/76 (13.2) |
| ≥72 hours | 0/27 | 12/76 (15.8) |
| Missing | 0/27 | 1/76 (1.3) |
| Participants with ISR(s) meeting AESI criterion[d] | 0 | 1 (0.1) |
| Average duration of TEAEs (days)[e] | | |
| Number | 4 | 22 |
| Mean (SD) | 0.0 (0.0) | 10.8 (16.9) |

| Injection site reactions | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) |
|---|---|---|
| Median | 0.0 | 2.5 |
| Q1 ; Q3 | 0.0 ; 0.0 | 1.0 ; 9.4 |
| Min ; Max | 0 ; 0 | 0 ; 52 |
| Average duration of TEAEs [n(%)] | | |
| >0 to ≤2 days | 3 (0.3) | 8 (0.9) |
| >2 to ≤7 days | 0 | 5 (0.5) |
| >7 days to ≤1 month | 0 | 4 (0.4) |
| >1 to ≤3 months | 0 | 3 (0.3) |
| >3 to ≤6 months | 0 | 0 |
| >6 months | 0 | 0 |
| Cumulative duration of TEAEs (days)[f] | | |
| Number | 4 | 22 |
| Mean (SD) | 0.0 (0.1) | 12.0 (17.2) |
| Median | 0.0 | 3.4 |
| Q1 ; Q3 | 0.0 ; 0.1 | 1.0 ; 20.0 |
| Min ; Max | 0 ; 0 | 0 ; 52 |
| Cumulative duration of TEAEs [n(%)] | | |
| >0 to ≤2 days | 3 (0.3) | 8 (0.9) |
| >2 to ≤7 days | 0 | 5 (0.5) |
| >7 days to ≤1 month | 0 | 4 (0.4) |
| >1 to ≤3 months | 0 | 3 (0.3) |
| >3 to ≤6 months | 0 | 0 |
| >6 months | 0 | 0 |

ISR: Injection site reaction

*a* Sum of total time-to-first TEAE and total time-to-censoring.

*b* Number of participants with any TEAE divided by total time at risk in 100 PY.

*c* Number of TEAEs divided by total patient-years of the corresponding observational period in 100 PY.

*d* Severe injection site reactions that last longer than 24 hours.

*e* Average duration is the average over all occurrences that resolved.

*f* Cumulative duration is the total duration of the event over time.

MedDRA 26.0

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_COPD_2023/REPORT/PGM/ae_aesi_isr_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_isr_s_t_i.rtf (23NOV2023 7:20)

### 3.1.8.3 感染（AESI）

感染（AESI）は、次の基準の 1 つ以上を満たす感染とした：重篤な感染症、非経口（静脈内、筋肉内、皮下）抗菌薬による治療を要する感染、2 週間を超える経口抗菌薬による治療を要する感染、寄生虫感染又は日和見感染（Module 5.3.5.1 EFC15804 Appendix 16.1.1 [Section 10.16]、Module 5.3.5.1 EFC15805 Appendix 16.1.1 [Section 10.16]）。

全体として、感染（AESI）の発現割合は、デュピルマブ群とプラセボ群で同程度であった（デュピルマブ群：8.0%、プラセボ群：7.5%）（表 22）。

### 3.1.8.3.1 重篤な感染症（AESI）

重篤な感染症の発現割合は、両投与群間で同程度であった。全体で、治験薬投与下で発現した重篤な感染症は、デュピルマブ群の 46 名（4.9%）に 57 件報告され、プラセボ群の 45 名（4.8%）に 53 件報告された（表 25）。曝露で調整した重篤な感染症の発現率は、デュピルマブ群で 4.6／100 人年、プラセボ群で 4.5／100 人年であった。全体として、データからプラセボ群と比較してデュピルマブ群で重篤な感染症のリスク増加は示されなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.6.21]）。

**呼吸器感染**

重篤な感染症のほぼ全てが呼吸器感染であった。重篤な呼吸器感染により、10 名（各投与群 5 名）が死亡に至り、大部分の事象が COVID-19 であった（3.1.5 項）。非致死的な重篤な呼吸器感染により 4 名が治験薬投与を中止した（デュピルマブ群：3 名［肺結核、COVID-19 及び COVID-19 肺炎：各 1 名］、プラセボ群：1 名［肺炎］）。治験薬投与中断に至った肺炎が 2 件認められた。デュピルマブ群の 1 名で認められた重篤な呼吸器感染は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。重篤な呼吸器感染のほとんどが、非経口抗菌薬による治療を必要とした。デュピルマブ群の 2 名に非致死的な重篤な呼吸器感染が認められ、これらの被験者は重篤な呼吸器感染が消失する前に別の原因又は原因不明（PT：死亡及び心突然死）により死亡した。その他の非致死的な呼吸器感染は全て消失したが、デュピルマブ群の 2 名では後遺症が残った（酸素療法依存及び COPD 悪化：各 1 名）（3.1.8.3.2 項）。

重篤な呼吸器感染で比較的発現割合が高かった事象（いずれかの投与群で 3 名［0.3%］超）は、肺炎（デュピルマブ群：12 名［1.3%］、プラセボ群：16 名［1.7%］）、COVID-19 肺炎（デュピルマブ群：8 名［0.9%］、プラセボ群：7 名［0.7%］）及び COVID-19（デュピルマブ群：6 名［0.6%］、プラセボ群：8 名［0.9%］）であった。

**その他の重篤な感染症**

呼吸器感染以外の重篤な感染症により、プラセボ群の 1 名が死亡に至った（敗血症性ショック）。本事象は治験責任医師により治験薬との因果関係が否定された。

表 25 - Summary of participants with serious infections - Pooled safety population

| Serious infections | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) |
|---|---|---|
| Participants with any TEAE | 45 (4.8) | 46 (4.9) |
| Participants with any SAE | 48 (5.1) | 47 (5.0) |
| Participants with any treatment-emergent SAE | 45 (4.8) | 46 (4.9) |
| Participants with any AE leading to death | 6 (0.6) | 5 (0.5) |
| Participants with any TEAE leading to death | 6 (0.6) | 5 (0.5) |
| Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation | 6 (0.6) | 5 (0.5) |
| Participants with any TEAE related to IMP as per investigator's judgement | 0 | 1 (0.1) |

| **Serious infections** | **Placebo (N=934)** | **Dupilumab 300 mg q2w (N=938)** |
|---|---|---|
| Exposure adjusted TEAE summary | | |
| Total time at risk[a] (in 100 PY) | 9.98606 | 10.08334 |
| Number of participants with any TEAE per 100 PY[b] | 4.5 | 4.6 |
| Number of TEAEs | 53 | 57 |
| Number of TEAEs per 100 PY[c] | 5.2 | 5.5 |
| Maximal intensity | | |
| Mild | 3 (0.3) | 0 |
| Moderate | 18 (1.9) | 14 (1.5) |
| Severe | 24 (2.6) | 32 (3.4) |
| Corrective treatment | | |
| No | 1 (0.1) | 3 (0.3) |
| Yes | 44 (4.7) | 43 (4.6) |
| Outcome | | |
| Fatal | 6 (0.6) | 5 (0.5) |
| Not recovered/Not resolved | 0 | 2 (0.2) |
| Recovered | 39 (4.2) | 37 (3.9) |
| Recovered with sequelae | 0 | 2 (0.2) |
| Recovering | 0 | 0 |
| Unknown | 0 | 0 |
| Kaplan-Meier estimates for probability of a participant with >=1 TEAE (95% CI) up to | | |
| 12 weeks | 0.013 (0.007 , 0.022) | 0.014 (0.008 , 0.023) |
| 24 weeks | 0.023 (0.015 , 0.034) | 0.027 (0.018 , 0.039) |
| 36 weeks | 0.032 (0.022 , 0.045) | 0.034 (0.024 , 0.047) |
| 52 weeks | 0.047 (0.034 , 0.063) | 0.048 (0.035 , 0.063) |
| Average duration of TEAEs (days)[d] | | |
| Number | 39 | 41 |
| Mean (SD) | 24.5 (27.2) | 27.7 (36.6) |
| Median | 14.0 | 15.1 |
| Q1 ; Q3 | 10.0 ; 28.0 | 10.0 ; 24.2 |
| Min ; Max | 2 ; 121 | 4 ; 189 |
| Average duration of TEAEs [n(%)] | | |
| >0 to ≤2 days | 2 (0.2) | 0 |
| >2 to ≤7 days | 2 (0.2) | 5 (0.5) |
| >7 days to ≤1 month | 27 (2.9) | 26 (2.8) |
| >1 to ≤3 months | 6 (0.6) | 8 (0.9) |
| >3 to ≤6 months | 2 (0.2) | 1 (0.1) |
| >6 months | 0 | 1 (0.1) |

| **Serious infections** | **Placebo (N=934)** | **Dupilumab 300 mg q2w (N=938)** |
|---|---|---|
| Cumulative duration of TEAEs (days)[e] | | |
| Number | 39 | 41 |
| Mean (SD) | 29.0 (34.6) | 30.4 (36.9) |
| Median | 16.0 | 20.0 |
| Q1 ; Q3 | 11.0 ; 33.0 | 11.0 ; 33.0 |
| Min ; Max | 2 ; 171 | 4 ; 189 |
| Cumulative duration of TEAEs [n(%)] | | |
| >0 to ≤2 days | 2 (0.2) | 0 |
| >2 to ≤7 days | 2 (0.2) | 3 (0.3) |
| >7 days to ≤1 month | 25 (2.7) | 26 (2.8) |
| >1 to ≤3 months | 7 (0.7) | 10 (1.1) |
| >3 to ≤6 months | 3 (0.3) | 1 (0.1) |
| >6 months | 0 | 1 (0.1) |
| Primary System Organ Class/ Preferred Term n(%) | | |
| 感染症および寄生虫症 | 45 (4.8) | 46 (4.9) |
| 肺炎 | 16 (1.7) | 12 (1.3) |
| ＣＯＶＩＤ－１９肺炎 | 7 (0.7) | 8 (0.9) |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 8 (0.9) | 6 (0.6) |
| 下気道感染 | 2 (0.2) | 3 (0.3) |
| 細菌性肺炎 | 2 (0.2) | 2 (0.2) |
| 気道感染 | 0 | 2 (0.2) |
| ウイルス性上気道感染 | 0 | 2 (0.2) |
| 腹壁膿瘍 | 0 | 1 (0.1) |
| 細菌性大腸炎 | 0 | 1 (0.1) |
| 気管支肺アスペルギルス症 | 0 | 1 (0.1) |
| 感染性胆嚢炎 | 0 | 1 (0.1) |
| クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 | 0 | 1 (0.1) |
| 憩室炎 | 0 | 1 (0.1) |
| 喉頭蓋炎 | 0 | 1 (0.1) |
| 消化管感染 | 0 | 1 (0.1) |
| 帯状疱疹 | 0 | 1 (0.1) |
| 感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪 | 0 | 1 (0.1) |
| インフルエンザ | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| 精巣炎 | 0 | 1 (0.1) |
| 肺炎球菌性肺炎 | 2 (0.2) | 1 (0.1) |
| レンサ球菌性肺炎 | 0 | 1 (0.1) |
| 肺結核 | 0 | 1 (0.1) |
| ＣＯＶＩＤ－１９の疑い | 0 | 1 (0.1) |
| 上気道感染 | 0 | 1 (0.1) |

| Serious infections | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) |
|---|---|---|
| 尿路感染 | 2 (0.2) | 1 (0.1) |
| 肛門膿瘍 | 1 (0.1) | 0 |
| 虫垂炎 | 1 (0.1) | 0 |
| 気管支炎 | 1 (0.1) | 0 |
| 細菌性気管支炎 | 1 (0.1) | 0 |
| 細菌性下気道感染 | 1 (0.1) | 0 |
| 鼻カンジダ症 | 1 (0.1) | 0 |
| 中咽頭カンジダ症 | 1 (0.1) | 0 |
| クレブシエラ菌性肺炎 | 1 (0.1) | 0 |
| シュードモナス性肺炎 | 2 (0.2) | 0 |
| 敗血症性ショック | 1 (0.1) | 0 |
| 皮下組織膿瘍 | 1 (0.1) | 0 |

[a] Sum of total time-to-first TEAE and total time-to-censoring.
[b] Number of participants with any TEAE divided by total time at risk in 100 PY.
[c] Number of TEAEs divided by total patient-years of the corresponding observational period in 100 PY.
[d] Average duration is the average over all occurrences that resolved.
[e] Cumulative duration is the total duration of the event over time.
MedDRA 26.0
Note: This table is based on search criteria: Primary SOC = 'infections and infestations' and with serious status.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2023_01_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_aesi_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_aesi_sinf_s_t_i.rtf (06FEB2024 0:28)

### 3.1.8.3.2 非経口抗菌薬による治療を要する感染

治験薬投与下で発現した非経口抗菌薬による治療を要する感染の発現割合は、両投与群間で同程度であった。デュピルマブ群の 53 名（5.7%）で 66 件、及びプラセボ群の 54 名（5.8%）で 69 件の感染が、非経口（静脈内、筋肉内、皮下）抗菌薬による治療を必要とした（表 26）。これらの感染の多くは重篤であった（デュピルマブ群：4.1%、プラセボ群：4.0%）（3.1.6 項、Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.8.7]）。

表 26 - Summary of participants with infection requires parenteral (intravenous, intramuscular, subcutaneous) antimicrobial therapy - Pooled safety population

| Infection requires parenteral (intravenous, intramuscular, subcutaneous) antimicrobial therapy | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) |
|---|---|---|
| Participants with any TEAE | 54 (5.8) | 53 (5.7) |
| Participants with any SAE | 40 (4.3) | 39 (4.2) |
| Participants with any treatment-emergent SAE | 37 (4.0) | 38 (4.1) |
| Participants with any AE leading to death | 6 (0.6) | 2 (0.2) |
| Participants with any TEAE leading to death | 6 (0.6) | 2 (0.2) |
| Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation | 6 (0.6) | 3 (0.3) |

| **Infection requires parenteral (intravenous, intramuscular, subcutaneous) antimicrobial therapy** | **Placebo (N=934)** | **Dupilumab 300 mg q2w (N=938)** |
|---|---|---|
| Participants with any TEAE related to IMP as per investigator's judgement | 0 | 1 (0.1) |
| Exposure adjusted TEAE summary | | |
| Total time at risk[a] (in 100 PY) | 9.93829 | 10.03217 |
| Number of participants with any TEAE per 100 PY[b] | 5.4 | 5.3 |
| Number of TEAEs | 69 | 66 |
| Number of TEAEs per 100 PY[c] | 6.8 | 6.4 |
| Maximal intensity | | |
| Mild | 6 (0.6) | 5 (0.5) |
| Moderate | 26 (2.8) | 22 (2.3) |
| Severe | 22 (2.4) | 26 (2.8) |
| Corrective treatment | | |
| No | 0 | 0 |
| Yes | 54 (5.8) | 53 (5.7) |
| Outcome | | |
| Fatal | 6 (0.6) | 2 (0.2) |
| Not recovered/Not resolved | 0 | 1 (0.1) |
| Recovered | 48 (5.1) | 48 (5.1) |
| Recovered with sequelae | 0 | 2 (0.2) |
| Recovering | 0 | 0 |
| Unknown | 0 | 0 |
| Kaplan-Meier estimates for probability of a participant with >=1 TEAE (95% CI) up to | | |
| 12 weeks | 0.017 (0.010 , 0.027) | 0.014 (0.008 , 0.023) |
| 24 weeks | 0.028 (0.019 , 0.040) | 0.026 (0.017 , 0.038) |
| 36 weeks | 0.035 (0.025 , 0.049) | 0.036 (0.026 , 0.050) |
| 52 weeks | 0.058 (0.044 , 0.075) | 0.053 (0.039 , 0.069) |
| Average duration of TEAEs (days)[d] | | |
| Number | 48 | 51 |
| Mean (SD) | 23.4 (28.7) | 22.3 (25.4) |
| Median | 13.5 | 14.5 |
| Q1 ; Q3 | 8.5 ; 22.1 | 8.5 ; 24.0 |
| Min ; Max | 3 ; 160 | 2 ; 159 |
| Average duration of TEAEs [n(%)] | | |
| >0 to ≤2 days | 0 | 1 (0.1) |
| >2 to ≤7 days | 6 (0.6) | 8 (0.9) |
| >7 days to ≤1 month | 35 (3.7) | 31 (3.3) |
| >1 to ≤3 months | 5 (0.5) | 10 (1.1) |

| **Infection requires parenteral (intravenous, intramuscular, subcutaneous) antimicrobial therapy** | **Placebo (N=934)** | **Dupilumab 300 mg q2w (N=938)** |
|---|---|---|
| >3 to ≤6 months | 2 (0.2) | 1 (0.1) |
| >6 months | 0 | 0 |
| | | |
| Cumulative duration of TEAEs (days)[e] | | |
| Number | 48 | 51 |
| Mean (SD) | 27.8 (32.1) | 25.5 (26.7) |
| Median | 14.5 | 15.0 |
| Q1 ; Q3 | 9.5 ; 32.5 | 9.0 ; 33.0 |
| Min ; Max | 3 ; 160 | 2 ; 159 |
| | | |
| Cumulative duration of TEAEs [n(%)] | | |
| >0 to ≤2 days | 0 | 1 (0.1) |
| >2 to ≤7 days | 6 (0.6) | 8 (0.9) |
| >7 days to ≤1 month | 30 (3.2) | 26 (2.8) |
| >1 to ≤3 months | 9 (1.0) | 15 (1.6) |
| >3 to ≤6 months | 3 (0.3) | 1 (0.1) |
| >6 months | 0 | 0 |
| | | |
| Primary System Organ Class/ Preferred Term n(%) | | |
| 感染症および寄生虫症 | 54 (5.8) | 52 (5.5) |
| 肺炎 | 17 (1.8) | 12 (1.3) |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 4 (0.4) | 6 (0.6) |
| ＣＯＶＩＤ－１９肺炎 | 7 (0.7) | 6 (0.6) |
| 上気道感染 | 2 (0.2) | 4 (0.4) |
| 下気道感染 | 2 (0.2) | 3 (0.3) |
| 尿路感染 | 3 (0.3) | 3 (0.3) |
| 帯状疱疹 | 0 | 2 (0.2) |
| 細菌性肺炎 | 3 (0.3) | 2 (0.2) |
| 腹壁膿瘍 | 0 | 1 (0.1) |
| 気管支炎 | 2 (0.2) | 1 (0.1) |
| 気管支肺アスペルギルス症 | 0 | 1 (0.1) |
| 感染性胆嚢炎 | 0 | 1 (0.1) |
| クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 | 0 | 1 (0.1) |
| 憩室炎 | 0 | 1 (0.1) |
| 喉頭蓋炎 | 0 | 1 (0.1) |
| 消化管感染 | 0 | 1 (0.1) |
| 歯肉炎 | 0 | 1 (0.1) |
| 感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪 | 0 | 1 (0.1) |
| インフルエンザ | 0 | 1 (0.1) |
| クレブシエラ尿路感染 | 0 | 1 (0.1) |
| 細菌性下気道感染 | 2 (0.2) | 1 (0.1) |

| Infection requires parenteral (intravenous, intramuscular, subcutaneous) antimicrobial therapy | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) |
|---|---|---|
| 眼帯状疱疹 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| 口腔カンジダ症 | 0 | 1 (0.1) |
| 精巣炎 | 0 | 1 (0.1) |
| 肺炎球菌性肺炎 | 2 (0.2) | 1 (0.1) |
| レンサ球菌性肺炎 | 0 | 1 (0.1) |
| 穿刺部位蜂巣炎 | 0 | 1 (0.1) |
| 気道感染 | 2 (0.2) | 1 (0.1) |
| 細菌性気道感染 | 2 (0.2) | 1 (0.1) |
| ウイルス性上気道感染 | 0 | 1 (0.1) |
| α溶血性レンサ球菌感染 | 1 (0.1) | 0 |
| 細菌性関節炎 | 1 (0.1) | 0 |
| 細菌性気管支炎 | 1 (0.1) | 0 |
| 大腸菌性尿路感染 | 1 (0.1) | 0 |
| 胃腸炎 | 1 (0.1) | 0 |
| 鼻カンジダ症 | 1 (0.1) | 0 |
| 中咽頭カンジダ症 | 1 (0.1) | 0 |
| 咽頭炎 | 1 (0.1) | 0 |
| クレブシエラ菌性肺炎 | 1 (0.1) | 0 |
| シュードモナス性肺炎 | 2 (0.2) | 0 |
| ウイルス性気道感染 | 1 (0.1) | 0 |
| 敗血症 | 1 (0.1) | 0 |
| 敗血症性ショック | 1 (0.1) | 0 |
| 皮下組織膿瘍 | 1 (0.1) | 0 |
| | | |
| 肝胆道系障害 | 0 | 1 (0.1) |
| 胆嚢炎 | 0 | 1 (0.1) |

[a] Sum of total time-to-first TEAE and total time-to-censoring.
[b] Number of participants with any TEAE divided by total time at risk in 100 PY.
[c] Number of TEAEs divided by total patient-years of the corresponding observational period in 100 PY.
[d] Average duration is the average over all occurrences that resolved.
[e] Cumulative duration is the total duration of the event over time.
MedDRA 26.0
Note: This table is based on search criteria: "Have any parenteral treatment (IV, Intramuscular, SC) been given for this event?" was answered Yes on eCRF page 'infection Event Form'.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2023_01_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_aesi_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_aesi_inf_s_t_i.rtf (06FEB2024 0:29)

### 3.1.8.3.3 2週間を超える経口抗菌薬による治療を要する感染（AESI）

治験薬投与下で発現した2週間を超える経口抗菌療薬による治療を要する感染の発現割合は、両投与群間で同程度であった。デュピルマブ群の18名（1.9%）で21件、及びプラセボ群の19名（2.0%）で21件の感染が、2週間を超える経口抗菌薬による治療を要した（表27）。これらの事象はいずれも、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。また、デュピルマブ群の1名において、Day 16に治験薬投与下で発現したAESIの潜伏結核が認められ、治験担当医師により治験薬との因果関係は

否定され、治験薬投与は中止された。当該被験者は無症状で、インターフェロンγ遊離試験検査（潜伏結核検出のために実施）で陽性となり、下気道における非日和見性の潜伏性結核と診断された。当該被験者は6か月間イソニアジドの投与を受け、回復した（詳細は、Module 5.3.5.1 EFC15805 8.3.3 [Participant narratives - AEs leading to discontinuation]参照）。

表 27 - Summary of participants with infection requires oral antimicrobial therapy for longer than 2 weeks - Pooled safety population

| **Infection requires oral antimicrobial therapy for longer than 2 weeks** | **Placebo (N=934)** | **Dupilumab 300 mg q2w (N=938)** |
|---|---|---|
| Participants with any TEAE | 19 (2.0) | 18 (1.9) |
| Participants with any SAE | 9 (1.0) | 6 (0.6) |
| Participants with any treatment-emergent SAE | 8 (0.9) | 6 (0.6) |
| Participants with any AE leading to death | 3 (0.3) | 0 |
| Participants with any TEAE leading to death | 3 (0.3) | 0 |
| Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation | 3 (0.3) | 4 (0.4) |
| Participants with any TEAE related to IMP as per investigator's judgement | 0 | 0 |
| Exposure adjusted TEAE summary | | |
| Total time at risk[a] (in 100 PY) | 10.09771 | 10.21284 |
| Number of participants with any TEAE per 100 PY[b] | 1.9 | 1.8 |
| Number of TEAEs | 21 | 21 |
| Number of TEAEs per 100 PY[c] | 2.1 | 2.0 |
| Maximal intensity | | |
| Mild | 2 (0.2) | 3 (0.3) |
| Moderate | 12 (1.3) | 10 (1.1) |
| Severe | 5 (0.5) | 5 (0.5) |
| Corrective treatment | | |
| No | 0 | 0 |
| Yes | 19 (2.0) | 18 (1.9) |
| Outcome | | |
| Fatal | 3 (0.3) | 0 |
| Not recovered/Not resolved | 0 | 2 (0.2) |
| Recovered | 16 (1.7) | 16 (1.7) |
| Recovered with sequelae | 0 | 0 |
| Recovering | 0 | 0 |
| Unknown | 0 | 0 |

| **Infection requires oral antimicrobial therapy for longer than 2 weeks** | **Placebo (N=934)** | **Dupilumab 300 mg q2w (N=938)** |
|---|---|---|
| Kaplan-Meier estimates for probability of a participant with >=1 TEAE (95% CI) up to | | |
| 12 weeks | 0.009 (0.004 , 0.016) | 0.004 (0.001 , 0.010) |
| 24 weeks | 0.013 (0.007 , 0.022) | 0.011 (0.006 , 0.019) |
| 36 weeks | 0.017 (0.010 , 0.027) | 0.016 (0.009 , 0.025) |
| 52 weeks | 0.020 (0.013 , 0.032) | 0.019 (0.012 , 0.030) |
| Average duration of TEAEs (days)[d] | | |
| Number | 15 | 15 |
| Mean (SD) | 25.1 (10.5) | 52.9 (60.5) |
| Median | 21.0 | 25.0 |
| Q1 ; Q3 | 17.0 ; 30.0 | 19.0 ; 58.0 |
| Min ; Max | 13 ; 51 | 14 ; 204 |
| Average duration of TEAEs [n(%)] | | |
| >0 to ≤2 days | 0 | 0 |
| >2 to ≤7 days | 0 | 0 |
| >7 days to ≤1 month | 12 (1.3) | 9 (1.0) |
| >1 to ≤3 months | 3 (0.3) | 4 (0.4) |
| >3 to ≤6 months | 0 | 0 |
| >6 months | 0 | 2 (0.2) |
| Cumulative duration of TEAEs (days)[e] | | |
| Number | 15 | 15 |
| Mean (SD) | 29.1 (17.5) | 55.4 (59.8) |
| Median | 22.1 | 27.0 |
| Q1 ; Q3 | 17.0 ; 35.0 | 22.0 ; 58.0 |
| Min ; Max | 13 ; 81 | 14 ; 204 |
| Cumulative duration of TEAEs [n(%)] | | |
| >0 to ≤2 days | 0 | 0 |
| >2 to ≤7 days | 0 | 0 |
| >7 days to ≤1 month | 11 (1.2) | 8 (0.9) |
| >1 to ≤3 months | 4 (0.4) | 5 (0.5) |
| >3 to ≤6 months | 0 | 0 |
| >6 months | 0 | 2 (0.2) |
| Primary System Organ Class/ Preferred Term n(%) | | |
| 感染症および寄生虫症 | 19 (2.0) | 18 (1.9) |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 1 (0.1) | 3 (0.3) |
| 上気道感染 | 4 (0.4) | 2 (0.2) |
| ＣＯＶＩＤ－１９肺炎 | 3 (0.3) | 1 (0.1) |
| 憩室炎 | 0 | 1 (0.1) |
| せつ | 0 | 1 (0.1) |
| インフルエンザ | 0 | 1 (0.1) |

| Infection requires oral antimicrobial therapy for longer than 2 weeks | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) |
|---|---|---|
| 潜伏結核 | 0 | 1 (0.1) |
| 下気道感染 | 0 | 1 (0.1) |
| 細菌性下気道感染 | 0 | 1 (0.1) |
| 眼帯状疱疹 | 0 | 1 (0.1) |
| 口腔カンジダ症 | 0 | 1 (0.1) |
| 肺炎 | 2 (0.2) | 1 (0.1) |
| 細菌性肺炎 | 0 | 1 (0.1) |
| 肺結核 | 0 | 1 (0.1) |
| 気道感染 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| 足部白癬 | 0 | 1 (0.1) |
| ウイルス性上気道感染 | 0 | 1 (0.1) |
| 気管支炎 | 1 (0.1) | 0 |
| 口腔真菌感染 | 1 (0.1) | 0 |
| 歯周炎 | 1 (0.1) | 0 |
| シュードモナス性肺炎 | 1 (0.1) | 0 |
| ウイルス性気道感染 | 1 (0.1) | 0 |
| 敗血症 | 1 (0.1) | 0 |
| 軟部組織感染 | 1 (0.1) | 0 |
| 尿路感染 | 1 (0.1) | 0 |
| 細菌性尿路感染 | 2 (0.2) | 0 |

[a] Sum of total time-to-first TEAE and total time-to-censoring.
[b] Number of participants with any TEAE divided by total time at risk in 100 PY.
[c] Number of TEAEs divided by total patient-years of the corresponding observational period in 100 PY.
[d] Average duration is the average over all occurrences that resolved.
[e] Cumulative duration is the total duration of the event over time.
MedDRA 26.0
Note: This table is based on search criteria: "Did this event require Prolonged Medication (greater than 14 Days)?" was answered Yes on eCRF page "infection Event Form".
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2023_01_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_aesi_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_aesi_ant_s_t_i.rtf (06FEB2024 0:29)

### 3.1.8.3.4 日和見感染（AESI）

治験薬投与下で発現した日和見感染の発現割合は、両投与群で低かった。全体で、デュピルマブ群の 6 名（0.6%）に 6 件、及びプラセボ群の 2 名（0.2%）に 2 件の事象が報告された（表 29）。PT 別で比較的発現割合が高かった日和見感染は帯状疱疹（デュピルマブ群：2 名［0.2%］、プラセボ群：0 名）及び眼帯状疱疹（デュピルマブ群：1 名［0.1%］、プラセボ群：2 名［0.2%］）であった。その他の全ての事象は、デュピルマブ群又はプラセボ群の 1 名に認められた。日和見感染は主に 65 歳以上の被験者に認められた。

治験薬投与下で発現した日和見感染が認められた被験者の一覧を表 28 に示す。

日和見感染の 2 件は治験薬投与下で発現した SAE であり、いずれもデュピルマブ群であった。いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

- デュピルマブ群の男性被験者（65 歳未満）1 名では、Day 123（SAE の気胸により治験薬投与を中断した 30 日後）に肺結核が認められた。肺結核により治験薬投与は中止に至り、当該被験者は対処治療開始後 189 日以内に回復した。また、当該被験者は、試験組入れ前 1 年以内に 4 件の COPD 増悪イベントの治療として計 45 日間複数コースの SCS の投与を受け、事象発現 15 日前に気胸のために SCS の静脈内投与を受けていた。

- デュピルマブ群の男性被験者（65 歳以上）1 名では、Day 427 に気管支肺アスペルギルス症が認められた。本事象は SAE の COVID-19 の消失から 8 日後に発現し、また SAE の重度の慢性閉塞性肺疾患を併発していた。本事象は治験薬投与中止に至るものではなく、当該被験者は対処治療により回復した。また、当該被験者は事象発現前の 7 か月間にわたり複数コースの静脈内及び経口 SCS の投与を受けていた。

また、デュピルマブ群で非重篤な日和見感染が 4 件報告された。

- 男性被験者（65 歳以上）1 名では、COPD 増悪イベントのために prednisone を 5 日間経口投与した 2 週間後の Day 149 に帯状疱疹が認められた。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断されたが、治験薬投与中止に至るものとは判断されなかった。しかし、本事象が理由で被験者の意思により治験薬は投与中止となった。当該被験者は対処治療を受けずに回復した。

- 女性被験者（65 歳以上）1 名では、Day 189 に眼帯状疱疹が認められた。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定され、治験薬投与を中止した。当該被験者は対処治療により回復した。

- 男性被験者（65 歳以上）1 名では、prednisone を 4 日間経口投与した 1 か月後の Day 361 に帯状疱疹が認められた。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定され、54 日以内に消失した。当該被験者は対処治療により回復した。

- デュピルマブ群の女性被験者（65 歳未満）1 名では、Day 358 に口腔カンジダ症が認められた。当該被験者は事象発現時に COPD 増悪イベントに対してプレドニゾロンによる治療を受けた（36 日間の経口投与及び 2 日間の静脈内投与）。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定され、対処治療により 37 日以内に消失した。

プラセボ群の 1 名で報告された日和見感染は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。本事象は、治験薬投与中止に至った眼帯状疱疹であり、対処治療により 29 日以内に消失したが、その後 TEAE のヘルペス後神経痛が認められた。プラセボ群の別の 1 名では、眼帯状疱疹が報告され、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定され、対処治療により消失した。

ヘルペスウイルス感染（HLT）については、3.1.9.2 項で詳述する。

表 28 - Listing of participants with treatment-emergent opportunistic infections (AESI) - Pooled safety population

| Preferred term | Intervention group | Gender, Age | Serious | Related to IMP | Permanent discontinuation of the study intervention | Narrative |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Bronchopulmonary aspergillosis | dupilumab | M, ≥65 | Serious | Not related | No | 5.3.5.1 Study EFC15804 8.3.3 Participant narratives - SAEs [redacted] |
| Pulmonary tuberculosis | dupilumab | M, <65 | Serious | Not related | Yes | 5.3.5.1 Study EFC15804 8.3.3 Participant narratives - SAEs [redacted] |
| Oral candidiasis | dupilumab | F, <65 | Non serious | Not related | No | 5.3.5.1 Study EFC15804 8.3.3 Participant narratives - AESIs [redacted] |
| Herpes zoster | dupilumab | M, ≥65 | Non serious | Not related | No | 5.3.5.1 Study EFC15804 8.3.3 Participant narratives - AESIs [redacted] |
| Herpes zoster | dupilumab | M, ≥65 | Non serious | Related | No | 5.3.5.1 Study EFC15805 8.3.3 Participant narratives - AEs leading to discontinuation [redacted] |
| Ophthalmic herpes zoster | dupilumab | F, ≥65 | Non serious | Not related | Yes | 5.3.5.1 Study EFC15805 8.3.3 Participant narratives - AEs leading to discontinuation [redacted] |
| Ophthalmic herpes zoster | placebo | M, ≥65 | Non serious | Related | Yes | 5.3.5.1 Study EFC15804 8.3.3 Participant narratives - AEs leading to discontinuation [redacted] |
| Ophthalmic herpes zoster | placebo | M, ≥65 | Non serious | Not related | No | 5.3.5.1 Study EFC15804 8.3.3 Participant narratives - SAEs [redacted] |

AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; F=female; IMP=investigational medicinal product; M=male; SAE=serious adverse event
Source: 5.3.5.3 ISS Appendix 4, 4.8.7.

表 29 - Summary of participants with opportunistic infection - Pooled safety population

| **Opportunistic infection** | **Placebo (N=934)** | **Dupilumab 300 mg q2w (N=938)** |
|---|---|---|
| Participants with any TEAE | 2 (0.2) | 6 (0.6) |
| Participants with any SAE | 1 (0.1) | 2 (0.2) |
| Participants with any treatment-emergent SAE | 0 | 2 (0.2) |
| Participants with any AE leading to death | 0 | 0 |
| Participants with any TEAE leading to death | 0 | 0 |
| Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation | 1 (0.1) | 2 (0.2) |
| Participants with any TEAE related to IMP as per investigator's judgement | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| Exposure adjusted TEAE summary | | |
| Total time at risk[a] (in 100 PY) | 10.18248 | 10.29018 |
| Number of participants with any TEAE per 100 PY[b] | 0.2 | 0.6 |
| Number of TEAEs | 2 | 6 |
| Number of TEAEs per 100 PY[c] | 0.2 | 0.6 |
| Maximal intensity | | |
| Mild | 0 | 1 (0.1) |
| Moderate | 1 (0.1) | 5 (0.5) |
| Severe | 1 (0.1) | 0 |
| Corrective treatment | | |
| No | 0 | 1 (0.1) |
| Yes | 2 (0.2) | 5 (0.5) |
| Outcome | | |
| Fatal | 0 | 0 |
| Not recovered/Not resolved | 0 | 0 |
| Recovered | 2 (0.2) | 6 (0.6) |
| Recovered with sequelae | 0 | 0 |
| Recovering | 0 | 0 |
| Unknown | 0 | 0 |
| Kaplan-Meier estimates for probability of a participant with >=1 TEAE (95% CI) up to | | |
| 12 weeks | 0.001 (0.000 , 0.006) | 0.000 (0.000 , 0.000) |
| 24 weeks | 0.001 (0.000 , 0.006) | 0.002 (0.000 , 0.008) |
| 36 weeks | 0.001 (0.000 , 0.006) | 0.003 (0.001 , 0.009) |
| 52 weeks | 0.002 (0.000 , 0.008) | 0.006 (0.002 , 0.013) |

| Opportunistic infection | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) |
|---|---|---|
| Average duration of TEAEs (days)[d] | | |
| Number | 1 | 5 |
| Mean (SD) | 29.0 (NC) | 61.0 (73.8) |
| Median | 29.0 | 37.0 |
| Q1 ; Q3 | 29.0 ; 29.0 | 19.0 ; 54.0 |
| Min ; Max | 29 ; 29 | 6 ; 189 |
| Average duration of TEAEs [n(%)] | | |
| >0 to ≤2 days | 0 | 0 |
| >2 to ≤7 days | 0 | 1 (0.1) |
| >7 days to ≤1 month | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| >1 to ≤3 months | 0 | 2 (0.2) |
| >3 to ≤6 months | 0 | 0 |
| >6 months | 0 | 1 (0.1) |
| Cumulative duration of TEAEs (days)[e] | | |
| Number | 1 | 5 |
| Mean (SD) | 29.0 (NC) | 61.0 (73.8) |
| Median | 29.0 | 37.0 |
| Q1 ; Q3 | 29.0 ; 29.0 | 19.0 ; 54.0 |
| Min ; Max | 29 ; 29 | 6 ; 189 |
| Cumulative duration of TEAEs [n(%)] | | |
| >0 to ≤2 days | 0 | 0 |
| >2 to ≤7 days | 0 | 1 (0.1) |
| >7 days to ≤1 month | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| >1 to ≤3 months | 0 | 2 (0.2) |
| >3 to ≤6 months | 0 | 0 |
| >6 months | 0 | 1 (0.1) |
| Primary System Organ Class/ Preferred Term n(%) | | |
| 感染症および寄生虫症 | 2 (0.2) | 6 (0.6) |
| 帯状疱疹 | 0 | 2 (0.2) |
| 気管支肺アスペルギルス症 | 0 | 1 (0.1) |
| 眼帯状疱疹 | 2 (0.2) | 1 (0.1) |
| 口腔カンジダ症 | 0 | 1 (0.1) |
| 肺結核 | 0 | 1 (0.1) |

[a] Sum of total time-to-first TEAE and total time-to-censoring.
[b] Number of participants with any TEAE divided by total time at risk in 100 PY.
[c] Number of TEAEs divided by total patient-years of the corresponding observational period in 100 PY.
[d] Average duration is the average over all occurrences that resolved.
[e] Cumulative duration is the total duration of the event over time.
MedDRA 26.0
Note: This table is based on search criteria: The Infection Type 'Opportunistic' was checked on eCRF page "Infection Event Form".
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2023_01_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_aesi_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_aesi_oppo_s_t_i.rtf (06FEB2024 0:28)

#### 3.1.8.3.5 寄生虫感染（AESI）

デュピルマブ群の 1 名に寄生虫感染（*sarcoptes scabiei* によるダニ皮膚炎の TEAE）が認められた（Module 5.3.5.1 EFC15805 8.3.3 [Participant narratives - AESI]）。本事象は治験担当医師により、非重篤かつ軽度と判断され、治験薬との因果関係が否定され、治験薬投与中止に至るものではなかった。当該被験者は対処治療を受け、事象発現から 3 日後に回復した。

#### 3.1.8.4 妊娠（AESI）

併合安全性解析対象集団では、妊娠又はパートナーの妊娠は報告されなかった。

#### 3.1.8.5 治験薬又は治験薬以外の薬剤による症候性の過量投与（AESI）

併合安全性解析対象集団では、治験薬又は治験薬以外の薬剤による症候性の過量投与は報告されなかった。

#### 3.1.8.6 臨床的に症候性の好酸球増加症（AESI）

併合安全性解析対象集団では、臨床的に症候性の好酸球増加症（又は臨床症状を伴う好酸球増加症）（医学的レビュー済み）は報告されなかった。

#### 3.1.8.7 重度の結膜炎（AESI）及び結膜炎

結膜炎の TEAE が認められた被験者を、結膜炎の狭域及び広域 CMQ、並びに FDA の検索基準に基づき特定した（表 3）。

#### 3.1.8.7.1 重度の結膜炎（AESI）

デュピルマブ群の 1 名に重度の結膜炎が 1 件報告された。当該被験者はアレルギー性鼻炎及び慢性副鼻腔炎の合併症を有し、TEAE の結膜炎と続発する角膜炎が両眼に認められ、いずれも治験担当医師により非重篤、重度、治験薬との因果関係が否定できないと判断され、治験薬投与を中止した。当該被験者は対処治療により回復した。当該被験者には、更に TEAE のアレルギー性鼻炎（悪化）、歯感染の発現及び再発、並びに中等度の右眼の虹彩毛様体炎（医師報告用語：acute nongranulomatous anterior uveitis［急性非肉芽腫性前部ぶどう膜炎］）が認められたが、対処治療により消失した。また、治験薬投与後に眼瞼炎の AE も認められた（詳細は Module 5.3.5.1 EFC15805 8.3.3 [Participant narratives - AEs leading to discontinuation]参照）。

#### 3.1.8.7.2 結膜炎（特定有害事象グループ事象）

結膜炎（広域 CMQ）の発現割合は低く、両投与群間で同程度であった（表 30）。デュピルマブ群の 15 名（1.6%）に 18 件の事象が報告され、プラセボ群の 13 名（1.4%）に 13 件の事象が報告された。治験担当医師により重篤と判断された TEAE はなかった。2 件の事象が治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された（デュピルマブ群の重度の結膜炎：1 件［3.1.8.7.1 項］及びプ

ラセボ群のドライアイ：1 件）。プラセボ群の 1 件の事象（PT：ドライアイ）を除き、全ての事象は消失し、その多くは対処治療を受けていた。

PT 別で最も発現割合が高かった事象は結膜炎であり、デュピルマブ群の 12 名（1.3%）及びプラセボ群の 8 名（0.9%）に報告された。その他の事象（眼瞼炎、アレルギー性結膜炎、ドライアイ、眼脂、眼そう痒症、眼充血）はデュピルマブ群及びプラセボ群で各 1 名又はいずれかの投与群で 1 名に認められた。デュピルマブ群で結膜炎事象（広域 CMQ）が認められた 15 名のうち、眼瞼炎の TEAE が認められた 1 名は、AD の合併症を有し、結膜炎の TEAE が認められた 1 名は、アレルギー性結膜炎の合併症を有していた。プラセボ群で結膜炎事象（広域 CMQ）が認められた 13 名のうち、結膜炎の TEAE が認められた 1 名は AD の既往歴を有していた。

狭域及び広域 CMQ、並びに FDA の検索基準に基づき特定された結膜炎が認められた被験者の要約は、Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.6.43]及び[4.6.47]にそれぞれ記載した。

表 30 - Summary of participants with conjunctivitis (broad) - Pooled safety population

| **Conjunctivitis (broad)** | **Placebo (N=934)** | **Dupilumab 300 mg q2w (N=938)** |
|---|---|---|
| Participants with any TEAE | 13 (1.4) | 15 (1.6) |
| Participants with any SAE | 0 | 0 |
| Participants with any treatment-emergent SAE | 0 | 0 |
| Participants with any AE leading to death | 0 | 0 |
| Participants with any TEAE leading to death | 0 | 0 |
| Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation | 0 | 1 (0.1) |
| Participants with any TEAE related to IMP as per investigator's judgement | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| Exposure adjusted TEAE summary | | |
| Total time at risk[a] (in 100 PY) | 10.07901 | 10.19781 |
| Number of participants with any TEAE per 100 PY[b] | 1.3 | 1.5 |
| Number of TEAEs | 13 | 18 |
| Number of TEAEs per 100 PY[c] | 1.3 | 1.7 |
| Maximal intensity | | |
| Mild | 10 (1.1) | 10 (1.1) |
| Moderate | 3 (0.3) | 4 (0.4) |
| Severe | 0 | 1 (0.1) |
| Corrective treatment | | |
| No | 5 (0.5) | 3 (0.3) |
| Yes | 8 (0.9) | 12 (1.3) |

| **Conjunctivitis (broad)** | **Placebo (N=934)** | **Dupilumab 300 mg q2w (N=938)** |
|---|---|---|
| Outcome | | |
| Fatal | 0 | 0 |
| Not recovered/Not resolved | 1 (0.1) | 0 |
| Recovered | 12 (1.3) | 15 (1.6) |
| Recovered with sequelae | 0 | 0 |
| Recovering | 0 | 0 |
| Unknown | 0 | 0 |
| Kaplan-Meier estimates for probability of a participant with >=1 TEAE (95% CI) up to | | |
| 12 weeks | 0.006 (0.003 , 0.014) | 0.006 (0.003 , 0.013) |
| 24 weeks | 0.010 (0.005 , 0.018) | 0.010 (0.005 , 0.018) |
| 36 weeks | 0.013 (0.007 , 0.023) | 0.013 (0.007 , 0.022) |
| 52 weeks | 0.013 (0.007 , 0.023) | 0.013 (0.007 , 0.022) |
| Average duration of TEAEs (days)[d] | | |
| Number | 12 | 15 |
| Mean (SD) | 11.3 (9.0) | 45.8 (106.8) |
| Median | 8.1 | 14.0 |
| Q1 ; Q3 | 4.0 ; 19.5 | 2.5 ; 20.0 |
| Min ; Max | 1 ; 27 | 1 ; 413 |
| Average duration of TEAEs [n(%)] | | |
| >0 to ≤2 days | 2 (0.2) | 3 (0.3) |
| >2 to ≤7 days | 4 (0.4) | 3 (0.3) |
| >7 days to ≤1 month | 6 (0.6) | 7 (0.7) |
| >1 to ≤3 months | 0 | 0 |
| >3 to ≤6 months | 0 | 1 (0.1) |
| >6 months | 0 | 1 (0.1) |
| Cumulative duration of TEAEs (days)[e] | | |
| Number | 12 | 15 |
| Mean (SD) | 11.3 (9.0) | 48.1 (106.2) |
| Median | 8.1 | 14.0 |
| Q1 ; Q3 | 4.0 ; 19.5 | 3.0 ; 29.0 |
| Min ; Max | 1 ; 27 | 1 ; 413 |
| Cumulative duration of TEAEs [n(%)] | | |
| >0 to ≤2 days | 2 (0.2) | 2 (0.2) |
| >2 to ≤7 days | 4 (0.4) | 4 (0.4) |
| >7 days to ≤1 month | 6 (0.6) | 6 (0.6) |
| >1 to ≤3 months | 0 | 1 (0.1) |
| >3 to ≤6 months | 0 | 1 (0.1) |
| >6 months | 0 | 1 (0.1) |

| Conjunctivitis (broad) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) |
|---|---|---|
| Primary System Organ Class/ Preferred Term n(%) | | |
| 感染症および寄生虫症 | 8 (0.9) | 12 (1.3) |
| 結膜炎 | 8 (0.9) | 12 (1.3) |
| 眼障害 | 5 (0.5) | 3 (0.3) |
| 眼瞼炎 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| アレルギー性結膜炎 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| 眼脂 | 0 | 1 (0.1) |
| ドライアイ | 1 (0.1) | 0 |
| 眼そう痒症 | 1 (0.1) | 0 |
| 眼充血 | 1 (0.1) | 0 |

[a] Sum of total time-to-first TEAE and total time-to-censoring.
[b] Number of participants with any TEAE divided by total time at risk in 100 PY.
[c] Number of TEAEs divided by total patient-years of the corresponding observational period in 100 PY.
[d] Average duration is the average over all occurrences that resolved.
[e] Cumulative duration is the total duration of the event over time.
MedDRA 26.0
Note: conjunctivitis (broad) are identified as AE with PT: Conjunctivitis, Conjunctivitis allergic, Conjunctivitis bacterial, Conjunctivitis viral, Atopic keratoconjunctivitis, Blepharitis, Dry eye, Eye irritation, Eye pruritus, Lacrimation increased, Eye discharge, Foreign body sensation in eyes, Photophobia, Xerophthalmia, Ocular hyperaemia, Conjunctival hyperaemia.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2023_01_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_aesi_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_aesi_con_broa_s_t_i.rtf (06FEB2024 0:29)

### 3.1.8.8 重度の眼瞼炎（AESI）

併合安全性解析対象集団では、重度の眼瞼炎事象は報告されなかった。

治験担当医師により重症度が軽度と判断され、治験薬との因果関係が否定された TEAE の眼瞼炎が 2 名（デュピルマブ群：1 名、プラセボ群：1 名）に 2 件報告され、これらの事象は結膜炎（広域 CMQ）と判断された（3.1.8.7.2 項）。

### 3.1.8.9 角膜炎（AESI）

治験薬投与下で発現した角膜炎（角膜炎 CMQ）がデュピルマブ群の 1 名に報告された。当該被験者は両眼に重度の TEAE の結膜炎及び続発する重度の角膜炎が認められ、いずれの事象も治験担当医師により非重篤、治験薬との因果関係が否定できないと判断され、治験薬投与を中止した。当該被験者は対処治療により回復した。詳細は、3.1.8.7.1 項を参照のこと（詳細は、Module 5.3.5.1 EFC15805 8.3.3 [Participant narratives - AEs leading to discontinuation]参照）。

### 3.1.8.10 重大な ALT の上昇（AESI）

併合安全性解析対象集団では、重大な ALT の上昇（ベースライン時の ALT が ULN の 2 倍以下の被験者において ALT が ULN の 5 倍超、又はベースライン時の ALT が ULN の 2 倍超の被験者において ALT が ULN の 8 倍超と定義）は、プラセボ群の 2 名（0.2%）で TEAE として報告された（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.6.36]、[4.8.7]）。両事象は非重度の TEAE のアルコール乱用として報告され、いずれ

の事象も消失した。いずれの事象も治験担当医師により重篤とは判断されず、治験薬との因果関係も否定された。1 件の事象は治験薬の投与中止に至った（4.3.2 項）。

### 3.1.8.11 悪性腫瘍

悪性腫瘍（悪性または詳細不明の腫瘍［SMQ］）は、両投与群で発現割合が低く、同程度の割合で報告された（表 31）。併合安全性解析対象集団では、デュピルマブ群の 13 名（1.4%）に 13 件、及びプラセボ群の 14 名（1.5%）に 14 件の事象が報告された。TEAE の悪性腫瘍は、治験担当医師により 23 名（デュピルマブ群：11 名、プラセボ群：12 名）が重篤と判断され、5 名は死亡に至った（デュピルマブ群：4 名［膀胱移行上皮癌、肺新生物、肺の悪性新生物、及び肺癌第 4 期、細胞タイプ不明］、プラセボ群：1 名［肺腺癌］）（3.1.5.1 項）。非致死的な TEAE の悪性腫瘍により 14 名が治験薬投与を中止した（デュピルマブ群：7 名［結腸腺癌、神経膠芽細胞腫、甲状腺乳頭癌、前立腺癌、直腸癌、肺扁平上皮癌、及び皮膚有棘細胞癌：各 1 名］、プラセボ群：7 名［結腸腺癌、肺の悪性新生物、前立腺癌、肺扁平上皮癌、及び遠隔転移を伴う膵癌：各 1 名、浸潤性乳管癌：2 名］）。また、プラセボ群にランダム化された被験者 1 名に治験薬投与下で発現した SAE の前立腺癌が認められ、治験薬投与を中止したが、当該被験者はデュピルマブの投与を 1 回受けたため、全ての安全性解析についてはデュピルマブ群として解析された。いずれの悪性腫瘍も治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

最も発現割合が高かった TEAE の悪性腫瘍は、HLGT 別では「悪性および詳細不明の呼吸器系および縦隔新生物」であり、肺の悪性新生物が含まれた（デュピルマブ群：4 名［肺扁平上皮癌、肺新生物、肺の悪性新生物、及び肺癌第 4 期、細胞タイプ不明］、プラセボ群：3 名［肺腺癌、肺扁平上皮癌、及び肺の悪性新生物］）（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.1.4]）。このことは、COPD 患者には喫煙歴があるため、COPD の患者集団では肺癌の有病率が一般集団よりも高く、COPD 患者集団における肺癌の有病率は 2.79%であり、COPD 患者集団は対照集団と比較して肺癌を発症する可能性が 6.35 倍高いという研究結果と一致している(51)。その他の悪性腫瘍については、腫瘍の種類は一定していなかった。

表 31 - Summary of participants with malignancies - Pooled safety population

| **Malignancy** | **Placebo (N=934)** | **Dupilumab 300 mg q2w (N=938)** |
|---|---|---|
| Participants with any TEAE | 14 (1.5) | 13 (1.4) |
| Participants with any SAE | 12 (1.3) | 12 (1.3) |
| Participants with any treatment-emergent SAE | 12 (1.3) | 11 (1.2) |
| Participants with any AE leading to death | 1 (0.1) | 4 (0.4) |
| Participants with any TEAE leading to death | 1 (0.1) | 4 (0.4) |
| Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation | 8 (0.9) | 10 (1.1) |
| Participants with any TEAE related to IMP as per investigator's judgement | 0 | 0 |
| Exposure adjusted TEAE summary | | |
| Total time at risk[a] (in 100 PY) | 10.13744 | 10.24947 |
| Number of participants with any TEAE per 100 PY[b] | 1.4 | 1.3 |
| Number of TEAEs | 14 | 13 |
| Number of TEAEs per 100 PY[c] | 1.4 | 1.3 |
| Maximal intensity | | |
| Mild | 3 (0.3) | 2 (0.2) |
| Moderate | 6 (0.6) | 4 (0.4) |
| Severe | 5 (0.5) | 7 (0.7) |
| Corrective treatment | | |
| No | 2 (0.2) | 3 (0.3) |
| Yes | 12 (1.3) | 10 (1.1) |
| Outcome | | |
| Fatal | 1 (0.1) | 4 (0.4) |
| Not recovered/Not resolved | 7 (0.7) | 3 (0.3) |
| Recovered | 5 (0.5) | 2 (0.2) |
| Recovered with sequelae | 0 | 0 |
| Recovering | 1 (0.1) | 4 (0.4) |
| Unknown | 0 | 0 |
| Kaplan-Meier estimates for probability of a participant with >=1 TEAE (95% CI) up to | | |
| 12 weeks | 0.003 (0.001 , 0.009) | 0.003 (0.001 , 0.009) |
| 24 weeks | 0.007 (0.003 , 0.014) | 0.010 (0.005 , 0.018) |
| 36 weeks | 0.011 (0.006 , 0.020) | 0.012 (0.006 , 0.021) |
| 52 weeks | 0.015 (0.008 , 0.025) | 0.013 (0.007 , 0.023) |

| **Malignancy** | **Placebo (N=934)** | **Dupilumab 300 mg q2w (N=938)** |
|---|---|---|
| Average duration of TEAEs (days)[d] | | |
| Number | 5 | 2 |
| Mean (SD) | 119.0 (155.0) | 59.0 (82.0) |
| Median | 43.0 | 59.0 |
| Q1 ; Q3 | 23.0 ; 139.0 | 1.0 ; 117.0 |
| Min ; Max | 9 ; 381 | 1 ; 117 |
| Average duration of TEAEs [n(%)] | | |
| >0 to ≤2 days | 0 | 1 (0.1) |
| >2 to ≤7 days | 0 | 0 |
| >7 days to ≤1 month | 2 (0.2) | 0 |
| >1 to ≤3 months | 1 (0.1) | 0 |
| >3 to ≤6 months | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| >6 months | 1 (0.1) | 0 |
| Cumulative duration of TEAEs (days)[e] | | |
| Number | 5 | 2 |
| Mean (SD) | 119.0 (155.0) | 59.0 (82.0) |
| Median | 43.0 | 59.0 |
| Q1 ; Q3 | 23.0 ; 139.0 | 1.0 ; 117.0 |
| Min ; Max | 9 ; 381 | 1 ; 117 |
| Cumulative duration of TEAEs [n(%)] | | |
| >0 to ≤2 days | 0 | 1 (0.1) |
| >2 to ≤7 days | 0 | 0 |
| >7 days to ≤1 month | 2 (0.2) | 0 |
| >1 to ≤3 months | 1 (0.1) | 0 |
| >3 to ≤6 months | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| >6 months | 1 (0.1) | 0 |
| Primary System Organ Class/ Preferred Term n(%) | | |
| 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） | 14 (1.5) | 13 (1.4) |
| 結腸腺癌 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| 基底細胞癌 | 0 | 1 (0.1) |
| 膀胱新生物 | 0 | 1 (0.1) |
| 膀胱移行上皮癌 | 0 | 1 (0.1) |
| 神経膠芽細胞腫 | 0 | 1 (0.1) |
| 肺癌第４期、細胞タイプ不明 | 0 | 1 (0.1) |
| 肺新生物 | 0 | 1 (0.1) |
| 肺の悪性新生物 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| 甲状腺乳頭癌 | 0 | 1 (0.1) |
| 前立腺癌 | 3 (0.3) | 1 (0.1) |
| 直腸癌 | 0 | 1 (0.1) |
| 肺扁平上皮癌 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |

| Malignancy | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) |
|---|---|---|
| 皮膚有棘細胞癌 | 2 (0.2) | 1 (0.1) |
| 慢性骨髄単球性白血病 | 1 (0.1) | 0 |
| 膵腺管癌 | 1 (0.1) | 0 |
| 浸潤性乳管癌 | 2 (0.2) | 0 |
| 肺腺癌 | 1 (0.1) | 0 |
| 遠隔転移を伴う膵癌 | 1 (0.1) | 0 |

[a] Sum of total time-to-first TEAE and total time-to-censoring.
[b] Number of participants with any TEAE divided by total time at risk in 100 PY.
[c] Number of TEAEs divided by total patient-years of the corresponding observational period in 100 PY.
[d] Average duration is the average over all occurrences that resolved.
[e] Cumulative duration is the total duration of the event over time.
MedDRA 26.0
Note: This table is based on search criteria: Sub-SMQ (20000091)-Malignant or unspecified tumors.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2023_01_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_aesi_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_aesi_mali_s_t_i.rtf (06FEB2024 0:30)

#### 3.1.8.12 蠕虫感染

併合安全性解析対象集団では、蠕虫感染は報告されなかった。

### 3.1.9 その他の重要な有害事象

#### 3.1.9.1 主要心血管イベント（MACE）

外部の盲検下の独立判定委員会により判定された治験薬投与下で発現した心血管系事象については、Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.7]に示した。

デュピルマブ群の 40 名（4.3%）及びプラセボ群の 49 名（5.2%）の事象が、盲検下の独立判定委員会で判定された（表 32）。このうち、デュピルマブ群の 18 名（1.9%）及びプラセボ群の 32 名（3.4%）の事象が、心血管系事象と判定された。

MACE の発現割合はプラセボ群よりもデュピルマブ群の方が低く（デュピルマブ群：0.7%、プラセボ群：1.7%）、リスク差は−0.97%（95% CI：−1.96%, 0.03%）であった（表 33）。MACE の大部分は非致死的な心筋梗塞又は非致死的な脳卒中であった。

6 名（デュピルマブ群：2 名、プラセボ群：4 名）の死因は心血管死と判定された。これらの死亡はいずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。デュピルマブ群の心血管死は、出血性卒中（1 名）及びその他の心血管死（心室性頻脈及び心室細動を併発していた可能性があり、突然転倒し、心脳血管死と判定された 1 名）であった（3.1.5 項）。プラセボ群の心血管死は、心不全（1 名）及びその他の心血管死（不整脈、心不全及び腎不全を発現した 1 名［順序不明］、虚血性及び壊疽性結腸により敗血症性ショック及び死亡に至った 1 名、並びに心脳血管死と判定された「突然死／即死」1 名）であった（3.1.5 項）。6 名の死亡はいずれも併存する心血管疾患又は交絡因子（高血圧、肥満又は 2 型糖尿病など）により説明可能であった。心血管死の発現割合はデュピルマブ群で 0.2%、プラセボ群で 0.4%であり、リスク差は−0.21%（95% CI：−0.73%, 0.30%）であった。

また、16名（各投与群8名）の死因は非心血管死と判定され、12名（デュピルマブ群：9名、プラセボ群：3名）の死因は心血管死又は非心血管死のいずれにも特定することができなかった（1名は判定不能、11名は死因不明と判定された）（3.1.5.1項）。

3名（デュピルマブ群：2名［0.2%］、プラセボ群：1名［0.1%］）の心血管系事象は不安定狭心症による入院と判断された。3名ともPCIを必要としたが、回復した。

要約すると、併合安全性解析対象集団では、心血管系事象に関する広範なデータベース検索に続き、盲検下での独立判定委員会の心臓専門医による判定の結果、デュピルマブ群とプラセボ群で、心血管死、MACE及び不安定狭心症による入院を含めたMACEに顕著な差は認められなかった。

なお、プラセボ群の1件の事象（安定狭心症の既往歴を有する被験者における狭心症の増悪）は、EFC15805試験の中間解析のデータカットオフ日より前に判定に提出されなかったため、表32に含まれていない（Module 5.3.5.1 EFC15805 8.3.3 [Participant narratives - SAEs]）。

表32 - Number (%) of participants with treatment emergent potential cardiovascular events submitted for independent, blinded adjudication according to final classification - Pooled safety population

| **Classification n(%)** | **Placebo (N=934)** | **Dupilumab 300 mg q2w (N=938)** |
|---|---|---|
| Number of participants with events submitted for adjudication | 49 (5.2) | 40 (4.3) |
| Number of participants with events adjudicated as cardiovascular | 32 (3.4) | 18 (1.9) |
| MACE | 16 (1.7) | 7 (0.7) |
| MACE - Cardiovascular Death | 4 (0.4) | 2 (0.2) |
| Death - Myocardial infarction | 0 | 0 |
| Death - Heart failure | 1 (0.1) | 0 |
| Death - Stroke | 0 | 1 (0.1) |
| Ischemic stroke | 0 | 0 |
| Hemorrhagic stroke | 0 | 1 (0.1) |
| Undetermined etiology | 0 | 0 |
| Death - Procedure-related | 0 | 0 |
| Death - Pulmonary Embolism | 0 | 0 |
| Other Cardiovascular death | 3 (0.3) | 1 (0.1) |
| MACE - non-fatal MI | 7 (0.7) | 1 (0.1) |
| ST-elevation | 4 (0.4) | 0 |
| Non-ST elevation | 3 (0.3) | 1 (0.1) |
| Type 2 MI | 0 | 0 |
| MACE - non-fatal stroke | 5 (0.5) | 4 (0.4) |
| Ischemic | 4 (0.4) | 3 (0.3) |
| Hemorrhagic | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| Undetermined | 0 | 0 |
| MACE and/or hospitalization for unstable angina | 17 (1.8) | 9 (1.0) |
| Hospitalization for Unstable Angina | 1 (0.1) | 2 (0.2) |
| Requiring PCI | 1 (0.1) | 2 (0.2) |

| Classification n(%) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) |
|---|---|---|
| Requiring CABG | 0 | 0 |
| Requiring medical treatment only | 0 | 0 |
| Hospitalization for atrial fibrillation/flutter | 2 (0.2) | 2 (0.2) |
| Hospitalization for other symptomatic arrhythmias | 0 | 4 (0.4) |
| Hospitalization for transient ischemic attack | 3 (0.3) | 0 |
| Other non-fatal cardio/cerebrovascular events | 14 (1.5) | 4 (0.4) |
| Heart failure | 4 (0.4) | 2 (0.2) |
| New Heart failure | 3 (0.3) | 2 (0.2) |
| Worsening of previously known heart failure | 1 (0.1) | 0 |
| Peripheral arterial event | 3 (0.3) | 0 |
| Pulmonary embolism | 0 | 0 |
| Non acute coronary syndrome/myocardial ischemia requiring PCI | 1 (0.1) | 0 |
| Non acute coronary syndrome/myocardial ischemia requiring CABG | 0 | 0 |
| Others | 6 (0.6) | 2 (0.2) |
| Non cardiovascular death | 8 (0.9) | 8 (0.9) |
| Undetermined cause of death | 3 (0.3) | 8 (0.9) |
| Adjudicated as non-cardiovascular event | 5 (0.5) | 8 (0.9) |
| Not an event to be considered for adjudication | 5 (0.5) | 2 (0.2) |
| Not able to adjudicate | 1 (0.1) | 1 (0.1) |

MACE: Major adverse cardiovascular event; includes cardiovascular death, non-fatal MI, and/or non-fatal stroke, MI: Myocardial infarction, PCI: Percutaneous coronary intervention, CABG: Coronary artery bypass graft
n (%) = number and percentage of participants with at least one event; n = number of participants
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_COPD_2023/REPORT/PGM/ae_cv_class_all_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_cv_class_all_s_t_i.rtf (28NOV2023 3:56)

表 33 - Incidence rate and risk difference for treatment-emergent cases classified as cardiovascular by independent, blinded adjudication according to cardiovascular composite endpoints - Pooled safety population

| Cardiovascular Composite Endpoint | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) | Risk difference (95% CI) dupilumab 300 mg q2w vs placebo |
|---|---|---|---|
| Any cardiovascular event | 32 (3.4%) | 18 (1.9%) | -1.51% (-2.97% to -0.05%) |
| MACE | 16 (1.7%) | 7 (0.7%) | -0.97% (-1.96% to 0.03%) |
| MACE and/or hospitalization for unstable angina | 17 (1.8%) | 9 (1.0%) | -0.86% (-1.92% to 0.20%) |
| Cardiovascular death | 4 (0.4%) | 2 (0.2%) | -0.21% (-0.73% to 0.30%) |
| Hospitalization[a] | 6 (0.6%) | 8 (0.9%) | 0.21% (-0.57% to 0.99%) |
| Other non-fatal cardio/cerebrovascular events | 14 (1.5%) | 4 (0.4%) | -1.07% (-1.96% to -0.19%) |

Confidence intervals are constructed using the Miettinen and Nurminen (1985) method stratified by study.
MACE: Major adverse cardiovascular event; includes cardiovascular death, non-fatal MI, and/or non-fatal stroke, MI: Myocardial infarction
*a* Hospitalization including hospitalization for unstable angina, for atrial fibrillation/flutter, for other symptomatic arrhythmias, for transient ischemic attack.
n (%) = number and percentage of participants with at least one on-treatment event in the composite
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_COPD_2023/REPORT/PGM/ae_cv_incid_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_cv_incid_diff_s_t_i.rtf (23NOV2023 7:56)

### 3.1.9.2 ヘルペスウイルス感染

ヘルペスウイルス感染（HLT）は、両投与群で発現割合が低かった（デュピルマブ群：12名［1.3%］、プラセボ群：6名［0.6%］）。PT別では、次のTEAEが含まれた：帯状疱疹（デュピルマブ群：8名［0.9%］、プラセボ群：2名［0.2%］）、口腔ヘルペス（デュピルマブ群：4名［0.4%］、プラセボ群：1名［0.1%］）、眼帯状疱疹（デュピルマブ群：1名［0.1%］、プラセボ群：2名［0.2%］）及び単純ヘルペス（デュピルマブ群：0名、プラセボ群：1名［0.1%］）（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.1.4]）。このうち5名で報告された事象は、日和見感染（AESI）に含まれた（デュピルマブ群：眼帯状疱疹［1名］及び帯状疱疹［2名］、プラセボ群：眼帯状疱疹［2名］）（3.1.8.3.4項）。

デュピルマブ群の1名において、ヘルペスウイルス感染（HLT）（PT：帯状疱疹）は治験担当医師により重篤と判断された。本事象は治験薬との因果関係が否定され、治験薬投与中止に至るものではなかった（Module 5.3.5.1 EFC15804 8.3.3 [Participant narratives - SAEs]）。

ヘルペスウイルス感染（HLT）により、3名（デュピルマブ群：2名、プラセボ群：1名）が治験薬投与を中止した。デュピルマブ群の1名は、帯状疱疹のTEAEにより治験薬投与を中止した。本事象は治験担当医師により非重篤と判断され、治験薬との因果関係は否定された。デュピルマブ群のもう1名は、眼帯状疱疹により治験薬投与を中止した。本事象は治験担当医師により非重篤、軽度と判断され、治験薬との因果関係が否定された（Module 5.3.5.1 EFC15805 8.3.3 [Participant narratives - AEs leading to discontinuation]）。プラセボ群の1名は、眼帯状疱疹により治験薬投与を中止した。本事象は治験担当医師により非重篤、重度と判断され、治験薬との因果関係が否定できないと判断された（Module 5.3.5.1 EFC15804 8.3.3 [Participant narratives - AEs leading to discontinuation]）。

ヘルペスウイルス感染（HLT）は、デュピルマブ群の2名（いずれも帯状疱疹）、及びプラセボ群の1名（眼帯状疱疹）で治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.1.27]）。

他の全てのヘルペスウイルス感染（HLT）は、治験担当医師により非重篤、非重度と判断され、治験薬との因果関係が否定され、治験薬投与中止に至るものではなかった。対処治療なしで回復した1名を除き、全ての被験者は対処治療によりヘルペスウイルス感染から回復した。日和見感染（AESI）に含まれる眼帯状疱疹のTEAEが認められた1名は、湿疹の既往歴を有していた（Module 5.3.5.1 EFC15804 8.3.3 Participant narratives - SAEs）。ヘルペスウイルス感染のTEAEが認められた他の被験者にADの既往歴又は合併症を有するものはいなかった。

### 3.1.9.3 COVID-19と関連のあるTEAE

COPD及び年齢は、いずれもCOVID-19の重症化に関連するリスク因子である(52)(53)(54)。COVID-19のSMQ狭域検索により特定したCOVID-19と関連のあるTEAEの発現割合は両投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：9.0%、プラセボ群：8.8%）。TEAEのCOVID-19、COVID-19肺炎、COVID-19の疑い及びSARS-CoV-2検査陽性は、両投与群間で同程度に認められ、TEAEの急性COVID-19後症候群はプラセボ群のみで報告された（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.6.50]）。

COVID-19 と関連のあるいずれの TEAE も治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。COVID-19 と関連のある TEAE はデュピルマブ群及びプラセボ群のそれぞれ 15 名で治験担当医師により重篤と判断され、そのうち 7 名は死亡に至った（デュピルマブ群 : 3 名［PT : COVID-19、COVID-19 肺炎、及び COVID-19 疑い］、プラセボ群 : 4 名［PT : COVID-19 肺炎 3 名、COVID-19 1 名］）（3.1.5 項）。非致死的な治験薬投与下で発現した COVID-19 と関連のある SAE により、デュピルマブ群の 2 名は治験薬投与を中止した（PT : COVID-19）。非致死的な COVID-19 と関連のある TEAE が認められた被験者はいずれも回復したが、デュピルマブ群の 3 名に後遺症（酸素療法依存、脱力、肺における炎症後変化 : 各 1 名）が認められ、プラセボ群の 1 名にも後遺症（疲労及び健康状態の低下）が認められた。

COVID-19 と関連のある TEAE が認められた被験者のうち、デュピルマブ群の 53 名（63.1%）及びプラセボ群の 43 名（52.4%）は TEAE 発現前に COVID-19 ワクチンを 1 回以上接種していた（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.1.36]）。COVID-19 と関連のある治験薬投与下で発現した SAE が認められた 30 名中 9 名（デュピルマブ群 : 6 名、プラセボ群 : 3 名）も、治験薬投与下で発現した SAE の発現前に COVID-19 ワクチンを 1 回以上接種していた。COVID-19 と関連のある TEAE により死亡した 7 名（デュピルマブ群 : 3 名、プラセボ群 : 4 名）のうち、各投与群の 1 名を除く全ての被験者が COVID-19 ワクチン未接種であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.8.8]）。

## 3.2 デュピルマブと関連性のある有害事象

ADR の主要評価は、EFC15804 試験及び EFC15805 試験で治験薬の投与を 1 回以上投与された全ての被験者（1,872 名）を含めた併合安全性解析対象集団を対象に実施した。

ADR は、TEAE を用いて以下の基準に基づいて特定した。

- デュピルマブ群での発現割合が 2%以上かつプラセボ群との差が 1%以上の PT 又は PT のクラスター（併合安全性解析対象集団の PT 及び HLT 別で類似する医学用語からなる医学概念に基づき特定した）について、生物学的妥当性、潜在的交絡因子又は代替説明可能な因子の存在、及び曝露関係を考慮してデュピルマブとの因果関係を評価した。
- デュピルマブ群での発現割合が 2%以上かつプラセボ群との差が 1%以上の AESI 及び特定 AE グループ事象についても評価した。
- 既承認の適応症（AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN［ただし、EoE は国内未承認］）で ADR として確立された AE のうち、デュピルマブ群で発現割合が 2%以上の AE について、投与群間の数値的な不均衡を評価した。
- 発現割合が低かった PT についても、病態学的メカニズムや医学的判断に基づき、ADR に該当する PT であるか否かを評価した。

以下の PT 又は PT のクラスターはデュピルマブ群での発現割合が 2%以上かつプラセボ群との差が 1%以上であった（表 40、表 41）。

- **胃炎**：標準治療で効果不十分な COPD を有する患者において、胃炎はデュピルマブの ADR と判断されなかった。胃炎（PT）はデュピルマブ群の 19 名（2.0%）及びプラセボ群の 7 名（0.7%）で報告され（RR：2.70［95% CI：1.14, 6.39］）、胃炎（感染性は除く）（HLT）はデュピルマブ群の 21 名（2.2%）及びプラセボ群の 11 名（1.2%）で報告された（RR：1.90［95% CI：0.92, 3.92］）（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.1.37]）。

  検索基準（HLT：胃炎［感染性は除く］及び PT：ヘリコバクター性胃炎）に基づくと、胃炎はデュピルマブ群の 22 名（2.3%）及びプラセボ群の 12 名（1.3%）で報告された（RR：1.83［95% CI：0.91, 3.67］）。胃炎の発現とデュピルマブ曝露との間に経時的な関連性はみられなかった。デュピルマブ群での事象発現までの期間の範囲は 9～441 日であった。いずれの事象も治験薬投与中止に至るものではなく、被験者はデュピルマブ投与を継続し、1 件を除く全ての事象が消失した。デュピルマブ群では 2 件の事象が認められた 1 名を除き、胃炎を再発した被験者はいなかった。デュピルマブ群では、治験担当医師により重篤、重度と判断された事象はなく、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

  デュピルマブ群の 22 名中 10 名に潜在的交絡因子又は代替説明可能な因子の存在が確認された。最も重要な交絡因子は、胃炎発現前の NSAID 及び全身性抗生物質の使用、胃食道逆流性疾患／胃炎の既往歴、及びステロイドの使用であった。

  特に、COPD 患者におけるステロイドの併用は、胃炎発現の原因になる可能性がある。併合安全性解析対象集団では、デュピルマブ群の 38.6%及びプラセボ群の 43.6%が SCS を使用しており、併合安全性解析対象集団の約 10%は胃食道逆流性疾患の既往歴があった。

- **尿路感染**：標準治療で効果不十分な COPD を有する患者において、尿路感染はデュピルマブの ADR と判断されなかった。検索基準（HLT：尿路感染［PT の急性腎盂腎炎（腎感染及び炎症に関連）を除く］並びに PT：細菌性膀胱炎及び細菌性尿路感染）に基づくと、尿路感染はデュピルマブ群の 36 名（3.8%）及びプラセボ群の 27 名（2.9%）で報告された（RR：1.33［95% CI：0.81, 2.17］）。尿路感染の発現とデュピルマブ曝露との間に経時的な関連性はみられなかった。デュピルマブ群での事象発現までの期間の範囲は、1～449 日であった。いずれの事象も治験薬投与中止に至るものではなく、被験者はデュピルマブ投与を継続し、1 件を除く全ての事象が消失した。デュピルマブ群の 6 名で尿路感染が再発し、6 名中 2 名は腎結石症の既往歴を有していた。治験担当医師により重度と判断された事象はなかった。デュピルマブ群の 1 名で 1 件の尿路感染が重篤と評価された。当該被験者は膀胱移行上皮癌と診断され、尿路感染の SAE 発現の約 2 か月前に膀胱腫瘍切除術を受けていた（3.1.5.1 項）。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された尿路感染は、デュピルマブ群の 2 名に認められた。このうち 1 名は試験組入れ時に血尿を伴う腎嚢胞の合併症を有していた。もう 1 名は試験組入れ時に前立腺肥大の合併症を有していた。

全事象の医学的レビューにより、デュピルマブ群の 36 名中 22 名に潜在的交絡因子又は代替説明可能な因子の存在が確認された。多く認められた交絡因子は、閉経周辺期女性の糖尿病、尿失禁、腎結石症、良性前立腺肥大症などであった。尿路感染が認められたデュピルマブ群の 36 名は、47～75 歳の女性が 22 名及び 59～75 歳の男性が 14 名であった。

尿路感染は高齢者で増加することが知られており、女性は閉経により尿路感染を再発しやすくなる傾向がある(55)(56)。併合安全性解析対象集団では、被験者の平均年齢は 65.1 歳で、約 3 分の 1 が女性であり、感染（AESI）の発現割合は、両投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：8.0%、プラセボ群：7.5%）。

- **頭痛**：標準治療で効果不十分な COPD を有する患者において、頭痛はデュピルマブの ADR と判断されなかった。検索基準（HLT : 頭痛 NEC）に基づく頭痛はデュピルマブ群の 73 名（7.8%）及びプラセボ群の 63 名（6.7%）で報告された（RR：1.15［95% CI：0.83, 1.60］）。頭痛の発現とデュピルマブ曝露との間に経時的な関連性はみられなかった。デュピルマブ群での事象発現までの期間の範囲は、2～447 日であった。いずれの事象も治験薬投与中止に至るものではなく、被験者はデュピルマブ投与を継続し、全ての事象は消失した。デュピルマブ群では、73 名中 27 名で頭痛が再発した。治験担当医師により重篤、重度と判断された事象はなく、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

  被験者の多く（デュピルマブ群：73 名中 56 名）に潜在的交絡因子又は代替説明可能な因子の存在が確認された。

  デュピルマブの既承認の適応症のいずれにおいても、頭痛は ADR として特定されなかった。また、中等度又は重度の COPD 患者には頭痛が報告されることが多く、慢性的な低酸素血症及び気流閉塞が原因であると考えられている(57)。

- **背部痛**：標準治療で効果不十分な COPD を有する患者において、背部痛はデュピルマブの ADR と判断されなかった。検索基準（PT : 背部痛）に基づく背部痛はデュピルマブ群の 42 名（4.5%）及びプラセボ群の 29 名（3.1%）で報告された（RR : 1.44［95% CI : 0.91, 2.30］）（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.1.14]）。背部痛の発現とデュピルマブ曝露との間に経時的な関連性は見られなかった。デュピルマブ群での事象発現までの期間の範囲は 11～451 日であった。いずれの事象も治験薬投与中止に至るものではなかった。被験者はデュピルマブ投与を継続し、1 件を除く全ての事象が消失した。デュピルマブ群では、42 名中 7 名に腰痛が再発した。治験担当医師により重篤、重度と判断された事象はなく、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

  デュピルマブ群の 42 名中 20 名に潜在的交絡因子又は代替説明可能な因子（既往歴：腰痛症、腰痛、ビタミン D 欠乏、脊椎症、肥満、リウマチ性多発筋痛、及び腰椎ヘルニア、合併症：身体的努力及び悪い姿勢、腰椎骨端症、並びに変形性脊椎症）の存在が確認された。被験者の 1 名では、背部痛に続き L1～L5 椎骨骨折の AE が認められた。

なお、慢性の頚部痛及び慢性の腰痛の有病率は、COPD を有しない被験者と比較して COPD を有する被験者で高いことが示されている(58)。

- **副鼻腔炎**：標準治療で効果不十分な COPD を有する患者において、副鼻腔炎はデュピルマブの ADR と判断されなかった。上気道感染（HLT）の発現割合はプラセボ群と比較してデュピルマブ群で高かった（デュピルマブ群：18.9%、プラセボ群：17.8%、RR：1.06［95% CI：0.88, 1.29］）。この差は急性副鼻腔炎（PT）によるものであった（デュピルマブ群：1.6%、プラセボ群：0.4%）。検索基準（PT：細菌性副鼻腔炎、急性副鼻腔炎、副鼻腔炎及びウイルス性副鼻腔炎）に基づく副鼻腔炎はデュピルマブ群の 24 名（2.6%）及びプラセボ群の 13 名（1.4%）で報告された（RR：1.84［95% CI：0.94, 3.60］）。副鼻腔炎の発現とデュピルマブ曝露との間に経時的な関連性はみられなかった。デュピルマブ群での事象発現までの期間の範囲は 3～424 日であった。いずれの事象も治験薬投与中止に至るものではなく、被験者はデュピルマブ投与を継続し、全ての事象は消失した。1 名は副鼻腔炎によりデュピルマブの投与を中断し、デュピルマブ投与を再開した際に副鼻腔炎の再発はなかった。デュピルマブ群では、24 名中 3 名で副鼻腔炎が再発した。治験担当医師により重篤、重度と判断された事象はなく、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。
  潜在的交絡因子又は代替説明可能な因子の存在は、デュピルマブ群の 24 名中 12 名で確認され、主に慢性鼻炎、アレルギー性鼻炎又は慢性副鼻腔炎の合併症であった。

以下の AESI 及び特定 AE グループ事象は、デュピルマブ群での発現割合が 2%以上かつプラセボ群との差が 1%以上であった。

- **注射部位反応：**標準治療で効果不十分な COPD を有する患者において、注射部位反応（PT：注射部位反応、注射部位紅斑、注射部位内出血、注射部位硬結、注射部位発疹、注射部位疼痛、注射部位皮膚炎及び注射部位そう痒感を含む）はデュピルマブの ADR と判断された。注射部位反応（HLT）は、デュピルマブ群の 23 名（2.5%）及びプラセボ群の 4 名（0.4%）で報告された（RR：5.73［95% CI：1.99, 16.50］）（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.6.40]）。注射部位反応（HLT）に含まれる個々の PT ではデュピルマブ群の発現割合が 2%未満であったが、注射部位反応（HLT）はデュピルマブ群での発現割合が 2%以上かつプラセボ群との差が 1%以上であった。したがって、保守的なアプローチとして、注射部位反応（HLT）で報告された全ての PT を ADR として特定した。デュピルマブは皮下注射により投与されるため、皮下投与する全ての生物学的製剤と同様に、一部の患者では注射部位反応を引き起こすことが予想される。注射部位反応は、デュピルマブの既承認の適応症（AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN［ただし、EoE は国内未承認］）では ADR として特定されており、EFC15804 試験及び EFC15805 試験では AESI として評価した。ほとんどの被験者において、注射部位反応は治験薬投与後 1 日以内に認められた。デュピルマブ群における 1 件の事象は、24 時間以上持続する重度の注射部位反応の AESI 基準を満たしたため、当該事象により被験者は治験薬投与を中止した。注射部位反応はいずれも非重篤と判断され、デュピルマブ群の 1 名を除き、いずれの注射部位反応も治験

担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。いずれの被験者にも代替説明可能な因子は確認されなかった。注射部位反応の詳細は、3.1.8.2 項を参照のこと。

既承認の適応症で ADR として CCDS に記載されたその他の事象のうち、潰瘍性角膜炎、顔面皮疹、血管浮腫、ドライアイ、眼そう痒症及びアナフィラキシー反応についてはデュピルマブ群では報告されなかった。それ以外の事象は両投与群間で同程度の発現割合で報告された：関節痛（デュピルマブ群：29 名［3.1%］、プラセボ群：25 名［2.7%］）、好酸球増加症（デュピルマブ群：7 名［0.7%］、プラセボ群：2 名［0.2%］）、口腔ヘルペス（デュピルマブ群：4 名［0.4%］、プラセボ群：1 名［0.1%）、アレルギー性結膜炎及び眼瞼炎（各投与群：1 名［0.1%］）並びに角膜炎（デュピルマブ群：1 名［0.1%］）、プラセボ群：0 名）。

発現割合が低かった PT も病態学的メカニズム又は医学的判断に基づきレビューされたが、ADR に該当する可能性のある PT 又は PT クラスターは特定されなかった。

要約すると、既承認の適応症で確立された ADR の検討、並びに EFC15804 試験及び EFC15805 試験から得られた安全性データの併合解析に基づき、注射部位反応（PT：注射部位反応、注射部位紅斑、注射部位内出血、注射部位硬結、注射部位発疹、注射部位疼痛、注射部位皮膚炎及び注射部位そう痒感）は、標準治療で効果不十分な COPD 患者におけるデュピルマブの ADR として特定された。既承認の適応症と比較すると、標準治療で効果不十分な COPD 患者に新たな ADR は確認されなかった（表 34）。

表 34 - Adverse drug reactions occurring in ≥2% of participants with COPD treated with dupilumab

| n (%) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) |
|---|---|---|
| Injection site reactions[a] | 4 (0.4) | 23 (2.5) |

*a* Injection site reactions includes injection site reaction, erythema, bruising, induration, rash, pain, dermatitis and pruritus
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_COPD_2023/REPORT/PGM/ae_isr_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_isr_s_t_i.rtf (06DEC2023 3:38)

## 3.3 進行中の試験での予測できない重篤な副作用の疑い及び死亡

進行中の試験での SUSAR 及び死亡に関する CIOMS は、Module 5.3.5.3 [SUSARs and deaths from ongoing studies]に示す。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（デュピルマブの海外での直近の承認申請［[redacted]］での SUSAR 及び死亡のカットオフ日）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本承認申請での全ての SUSAR 及び死亡のカットオフ日）までの期間に、デュピルマブの臨床開発プログラムの他の適応症で進行中の臨床試験において、新たな SUSAR は報告されなかった。3 件の新たな死亡は水疱性類天疱瘡を有していた男性被験者に認められた。いずれの死亡も治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

- 盲検下で治験薬の投与を受けていた 65 歳以上の 1 名は、大うつ病のエピソード、2 型糖尿病、高コレステロール血症、心房細動、動脈性高血圧の既往歴を有し、水疱性類天疱瘡の増悪に伴

う全身健康状態悪化により死亡した。当該被験者はアスペルギルス感染症と心停止の SAE を併発していた。

- 盲検下で治験薬の投与を受けていた 75 歳以上の 1 名は、高コレステロール血症、高血圧、2 型糖尿病及び結核の既往歴を有し、呼吸不全により死亡した。死亡の約 4 か月前に、被験者は左前額部結節型基底細胞癌と診断され、治験薬投与を中止した。
- 盲検下で治験薬の投与を受けていた 75 歳以上の 1 名は、糖尿病、高血圧及び脳梗塞の既往歴を有し、クリプトコッカス性髄膜炎により死亡した。当該被験者は食欲減退及び肺空洞形成の SAE を併発していた。

## 3.4 個別有害事象の文章による説明

死亡、SAE、治験薬投与中止に至った AE 及び AESI が認められた被験者の個別症例の詳細を、Module 5.3.5.1 EFC15804 [Section 8.3.3]、Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Addendum [Section 8.3.3]、及び Module 5.3.5.1 EFC15805 [Section 8.3.3]に記載した。

# 4　臨床検査値の評価

## 4.1　血液学的検査

### 4.1.1　血液学的及び血液凝固パラメータ

#### 4.1.1.1　記述統計量

血液学的パラメータ（ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数及び血小板数）のベースラインからの経時的な平均変化量について、いずれの投与群でも意味のある変化は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 Part 1 [5.1.1]～[5.1.5]）。

#### 4.1.1.2　臨床的に意義のある可能性のある異常

TEAE 期間中、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数又は血液凝固パラメータの PCSA（ベースライン値を問わない）が認められた被験者の割合は両投与群間でおおむね同程度であった。ベースライン値が正常又は欠測の被験者でも同様の結果が認められた（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 Part 1 [5.2]）。

赤血球数、血小板数又は血液凝固パラメータの PCSA が、治験薬投与下で発現した SAE 又は治験薬投与中止に至った TEAE として報告された被験者はいなかった。ヘモグロビンの PCSA に関連する治験薬投与下で発現した SAE が 4 名に認められた。そのうち 2 名（各投与群 1 名）では、治験薬投与下で発現した SAE として原因不明の貧血が認められた。これらの事象はいずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定され、治験薬投与中止に至るものではなかった。デュピルマブ群の 1 名は対処治療により回復し、プラセボ群の 1 名は対処治療を受けたが、死亡（post-treatment 期間に発現した SAE の呼吸不全のため死亡）に至る前に貧血は消失しなかった。デュピルマブ群の 1 名（赤血球増加症の合併症あり）では、治験薬投与下で発現した SAE の赤血球増加症が認められた。本事象は治験薬との因果関係が否定され、治験薬投与中止に至るものではなかった。デュピルマブ群のもう 1 名では、治験薬投与下で発現した SAE の自己免疫性溶血性貧血が認められ、治験薬投与を中止した。当該被験者は対処治療により本事象から回復した。貧血及び赤血球増加症は COPD に関連する併存疾患としてよくみられる疾患であり、貧血の有病率は 7.5%～34%、赤血球増加症の有病率は 6%～10.2%であると報告されている(2)。

### 4.1.2　白血球パラメータ

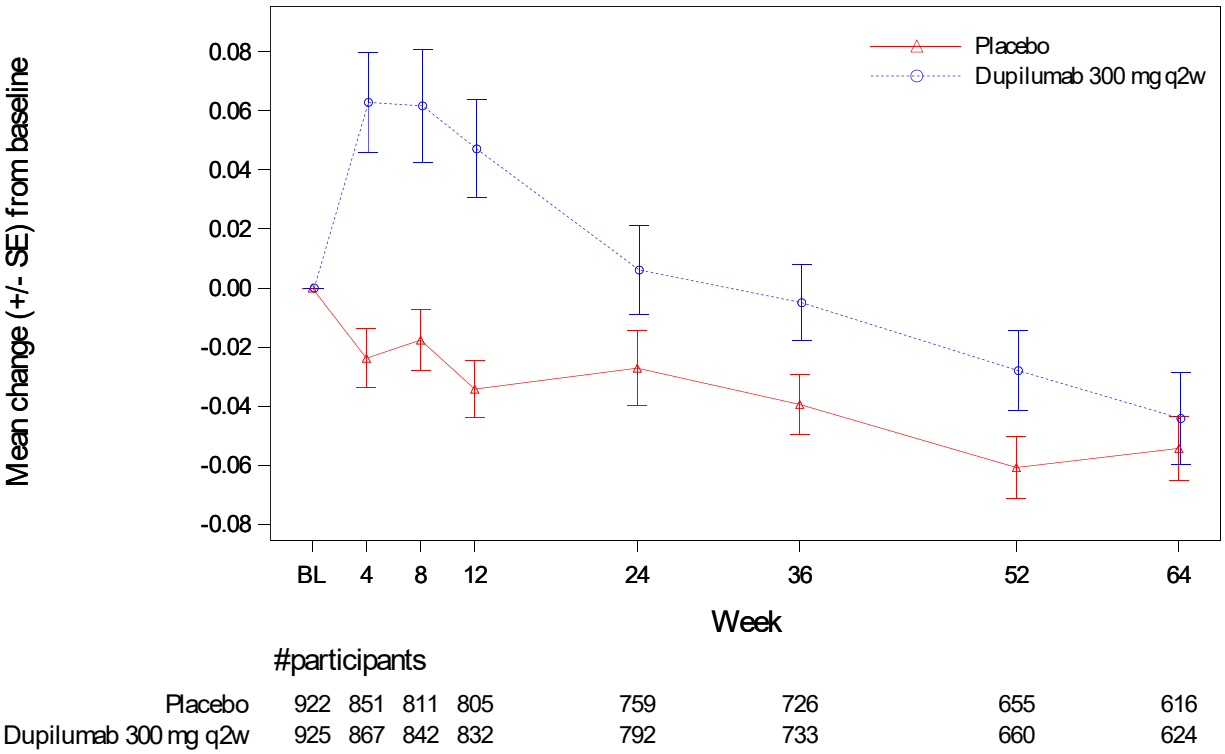
#### 4.1.2.1　記述統計量

白血球パラメータ（白血球数、好中球数、リンパ球数、単球数及び好塩基球数）のベースラインからの経時的な平均変化量について、いずれの投与群でも意味のある変化は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 Part 1 [5.1.6]～[5.1.11]）。

**血中好酸球数**

血中好酸球数の平均値は、デュピルマブ群でベースラインから Week 8 の間で一時的に増加し（ベースラインからの平均［SD］変化量：0.06［0.56］Giga/L）、Week 24 までにほぼベースライン値に戻った（図 1、Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 Part 1 [5.1.12]～[5.1.16]）。デュピルマブ群では、血中好酸球数のベースラインからの変化量の中央値は 0 に近く、治験薬投与期間を通して変化が見られなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 Part 1 [5.1.14]、図 2）。

図 1 - Eosinophils (Giga/L): Mean change (+/- SE) from baseline - Pooled safety population

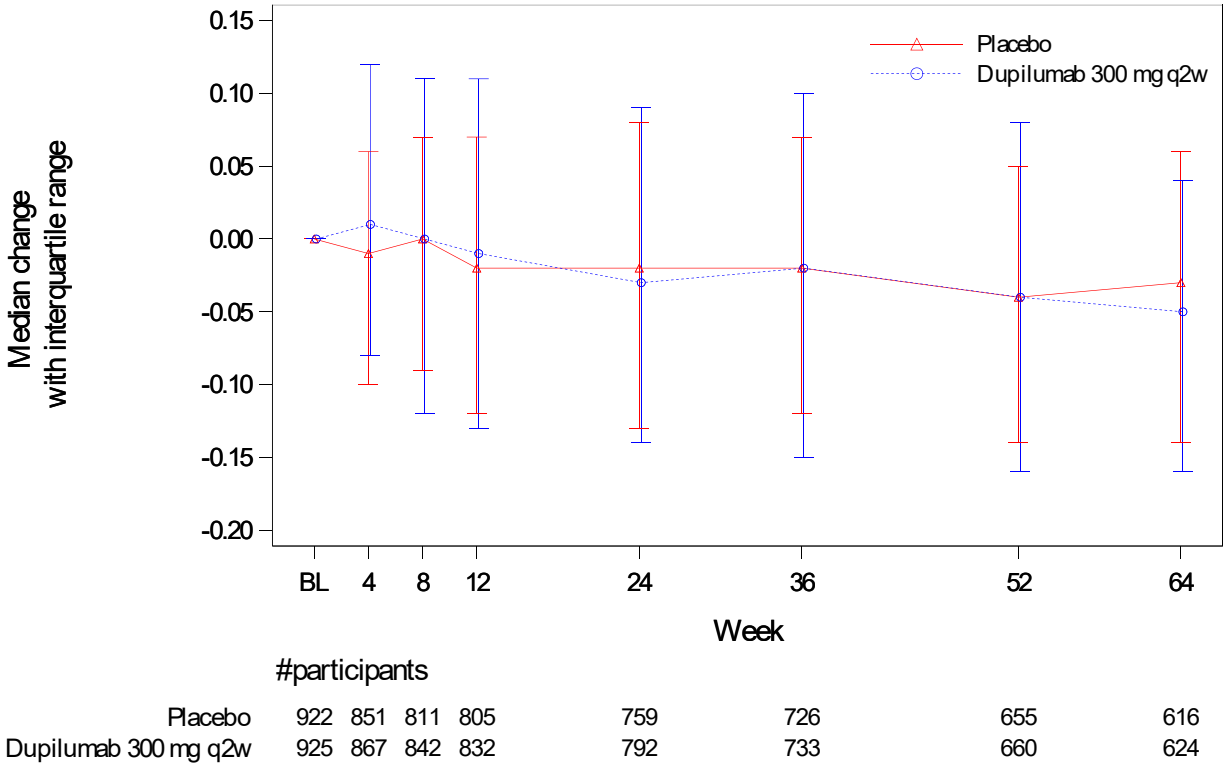



#participants

| | BL | 4 | 8 | 12 | 24 | 36 | 52 | 64 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 922 | 851 | 811 | 805 | 759 | 726 | 655 | 616 |
| Dupilumab 300 mg q2w | 925 | 867 | 842 | 832 | 792 | 733 | 660 | 624 |

BL=baseline
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS COPD 2023/REPORT/PGM/lab meanchg wbc s g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_meanchg_wbc_eos_s_g_i.rtf (23NOV2023 9:30)

図 2 - Eosinophils (Giga/L): Median change (with Interquartile range) from baseline - Pooled safety population




#participants

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 922 | 851 | 811 | 805 | 759 | 726 | 655 | 616 |
| Dupilumab 300 mg q2w | 925 | 867 | 842 | 832 | 792 | 733 | 660 | 624 |

BL=baseline
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS COPD 2023/REPORT/PGM/lab median eos s g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_median_eos_chg_s_g_i.rtf (23NOV2023 9:35)

### 4.1.2.2 臨床的に意義のある可能性のある異常

TEAE 期間中、白血球パラメータの PCSA（ベースライン値を問わない）が認められた全体の被験者数は、血中好酸球数を除き両投与群間でおおむね同程度であった（表 35）。

白血球パラメータ（血中好酸球数以外）の PCSA が、治験薬投与下で発現した SAE 又は治験薬投与中止に至った TEAE として報告された被験者はいなかった。

表 35 - White blood cells - Number (%) of participants with abnormalities (PCSA) according to baseline PCSA status - Pooled safety population

| Laboratory parameter<br>Baseline,<br>PCSA criteria n/N1 (%) | Placebo<br>(N=934) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=938) |
|---|---|---|
| Leukocyte Count (WBC) | | |
| Total[a] | | |
| < 3 Giga/L (Non-Black); < 2 Giga/L (Black) | 7/925 (0.8) | 5/928 (0.5) |
| ≥ 16 Giga/L | 40/925 (4.3) | 36/928 (3.9) |
| Normal/Missing | | |
| < 3 Giga/L (Non-Black); < 2 Giga/L (Black) | 7/918 (0.8) | 5/917 (0.5) |
| ≥ 16 Giga/L | 38/918 (4.1) | 33/917 (3.6) |
| < 3 Giga/L (Non-Black); < 2 Giga/L (Black) | | |
| ≥ 16 Giga/L | 0/0 | 0/2 |
| ≥ 16 Giga/L | | |
| < 3 Giga/L (Non-Black); < 2 Giga/L (Black) | 0/7 | 0/9 |
| Neutrophils | | |
| Total[a] | | |
| < 1.5 Giga/L (Non-Black); < 1 Giga/L (Black) | 19/904 (2.1) | 14/914 (1.5) |
| Normal/Missing | | |
| < 1.5 Giga/L (Non-Black); < 1 Giga/L (Black) | 19/901 (2.1) | 14/911 (1.5) |
| Lymphocytes | | |
| Total[a] | | |
| > 4 Giga/L | 54/925 (5.8) | 62/928 (6.7) |
| Normal/Missing | | |
| > 4 Giga/L | 42/907 (4.6) | 50/910 (5.5) |
| Monocytes | | |
| Total[a] | | |
| > 0.7 Giga/L | 580/925 (62.7) | 560/928 (60.3) |
| Normal/Missing | | |
| > 0.7 Giga/L | 316/630 (50.2) | 322/654 (49.2) |
| Basophils | | |
| Total[a] | | |
| > 0.1 Giga/L | 259/925 (28.0) | 265/928 (28.6) |
| Normal/Missing | | |
| > 0.1 Giga/L | 167/815 (20.5) | 197/842 (23.4) |
| Eosinophils | | |
| Total[a] | | |
| > 0.5 Giga/L or > ULN (if ULN ≥ 0.5 Giga/L) | 121/922 (13.1) | 183/927 (19.7) |
| Normal/Missing | | |
| > 0.5 Giga/L or > ULN (if ULN ≥ 0.5 Giga/L) | 73/853 (8.6) | 140/866 (16.2) |

PCSA: Potentially clinically significant abnormalities
*a* Regardless of baseline status
Note: The number (n) represents the subset of the total number of participants who met the criterion at least once during the TEAE period
The denominator (/N1) for each parameter within the treatment group is the number of participants who had that parameter assessed post-baseline (not missing) during the TEAE period, by baseline PCSA status

For PCSA including condition based only on change from baseline, the denominator is restricted on participants having (not missing) baseline and a post-baseline values during the TEAE period
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_COPD_2023/REPORT/PGM/lab_pcsabl_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_pcsabl_wbc_s_t_i.rtf (23NOV2023 9:53)

**血中好酸球数**

ベースライン値が正常又は欠測であった被験者のうち、血中好酸球数の PCSA（0.5 Giga/L 超又は ULN を超えた値［ULN が 0.5 Giga/L 以上の場合］）が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群の方が高かった（デュピルマブ群 : 140 名［16.2%］、プラセボ群 : 73 名［8.6%］）。

9 名（デュピルマブ群：7 名、プラセボ群：2 名）に好酸球増加症の TEAE が認められ、さらに 2 名（各投与群に 1 名）に好酸球数増加の TEAE が認められた。これらの報告された事象はいずれも臨床的に症候性の好酸球増加症とは判断されず（医学的レビューに基づく）、非重篤と判断された。デュピルマブ群の 3 名は、好酸球増加症の TEAE は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断され、そのうち 1 名は本事象により治験薬投与を中止した。当該被験者では、Day 96 に好酸球増加症の TEAE（好酸球数：4.15 Giga/L、ベースライン値：0.7 Giga/L）が認められ、Day 152 に重症度が重度となり（好酸球数：4.9 Giga/L）、治験薬投与を中断した。当該被験者は対処治療を受け、Day 203 に回復した。Day 211 にデュピルマブ投与が再開されたが、Day 224 に 2 回目の好酸球増加症の TEAE（好酸球数：2.17 Giga/L）が認められ、治験薬投与を中止した。当該被験者は対処治療を受け、データカットオフ日時点では軽快していた（Day 257 の好酸球数：0.44 Giga/L）。両事象とも治験担当医師により、無症候性かつ病因不明と報告された（Module 5.3.5.1 EFC15805 8.3.3 [Participant narratives - AEs leading to discontinuation]）。

ベースライン後の血中好酸球数のピーク値が 1 Giga/L 以上（ベースライン値を問わない）の被験者の割合は、プラセボ群よりもデュピルマブ群で高かった（デュピルマブ群 : 13.6%、プラセボ群 : 8.1%）（表 36）。ベースライン後の血中好酸球数のピーク値が 3 Giga/L 以上の被験者は、デュピルマブ群で 2.3%、プラセボ群で 0.7%であり、ベースライン後の血中好酸球数のピーク値が 5 Giga/L 以上の被験者は、デュピルマブ群で 0.8%、プラセボ群で 0.2%であった。

表 36 - Peak post-baseline blood eosinophil (Giga/L) during TEAE period by baseline blood eosinophil level - Safety population

| Baseline<br>Maximum post-baseline value | Placebo<br>(N=934) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=938) |
|---|---|---|
| All | | |
| ≥1 Giga/L | 75/922 (8.1) | 126/927 (13.6) |
| ≥3 Giga/L | 6/922 (0.7) | 21/927 (2.3) |
| ≥5 Giga/L | 2/922 (0.2) | 7/927 (0.8) |
| <0.5 Giga/L | | |
| ≥1 Giga/L | 22/718 (3.1) | 48/733 (6.5) |
| ≥3 Giga/L | 1/718 (0.1) | 5/733 (0.7) |
| ≥5 Giga/L | 1/718 (0.1) | 1/733 (0.1) |

| Baseline<br>Maximum post-baseline value | Placebo<br>(N=934) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=938) |
|---|---|---|
| ≥0.5 Giga/L | | |
| ≥1 Giga/L | 53/204 (26.0) | 78/193 (40.4) |
| ≥3 Giga/L | 5/204 (2.5) | 16/193 (8.3) |
| ≥5 Giga/L | 1/204 (0.5) | 6/193 (3.1) |

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_COPD_2023/REPORT/PGM/lab_peak_eos_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_peak_eos_s_t_i.rtf (23NOV2023 9:39)

## 4.2 血液生化学検査

### 4.2.1 代謝機能パラメータ

#### 4.2.1.1 記述統計量

代謝機能パラメータ（グルコース、コレステロール、総蛋白及びクレアチンホスホキナーゼ）のベースラインからの経時的な平均変化量について、いずれの投与群でも意味のある変化は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 Part 1 [5.1.19]～[5.1.23]）。

#### 4.2.1.2 臨床的に意義のある可能性のある異常

TEAE 期間中、代謝機能パラメータの PCSA（ベースライン値を問わない）が認められた被験者の割合は、両投与群間で同程度であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 Part 1 [5.2.3]）。

デュピルマブ群において、CK が ULN の 10 倍超の PCSA（ベースライン値は正常）が認められた 3 名のうち、1 名で治験薬投与下で発現した SAE の横紋筋融解症が認められた（3.1.6 項）。

代謝機能パラメータの PCSA が、治験薬投与下で発現した SAE 又は治験薬投与中止に至った TEAE として報告された被験者はいなかった。

### 4.2.2 電解質パラメータ

#### 4.2.2.1 記述統計量

電解質パラメータ（ナトリウム、カリウム、クロール又は重炭酸塩）のベースラインからの経時的な平均変化量について、いずれの投与群でも意味のある変化は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 Part 1 [5.1.24]～[5.1.28]）。

#### 4.2.2.2 臨床的に意義のある可能性のある異常

TEAE 期間中、電解質パラメータの PCSA（ベースライン値を問わない）が認められた被験者の割合は、両投与群間で同程度であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 Part 1 [5.2.4]）。

全体として、電解質パラメータの PCSA は、治験薬投与下で発現した SAE としてデュピルマブ群の 1 名（抗利尿ホルモン不適合分泌症候群による低ナトリウム血症）及びプラセボ群の 3 名（原因不明の低ナトリウム血症、フロセミドによる低カリウム血症、多因子病因の高カリウム血症：各 1 名）で

報告された。いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係は否定され、治験薬投与中止に至るものではなかった。全ての被験者は対処治療により回復した。

### 4.2.3 腎機能パラメータ

#### 4.2.3.1 記述統計量

腎機能パラメータ（クレアチニン、クレアチニンクリアランス、尿酸及び血中尿素窒素）のベースラインからの経時的な平均変化量について、いずれの投与群でも意味のある変化は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 Part 1 [5.1.29]～[5.1.33]）。

#### 4.2.3.2 臨床的に意義のある可能性のある異常

TEAE 期間中、腎機能パラメータのベースライン後の PCSA（ベースライン値を問わない）が認められた被験者の割合は、両投与群間でおおむね同程度であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 Part 1 [5.3.5]）。

腎機能パラメータの PCSA が認められたデュピルマブ群の 1 名では、治験薬投与下で発現した SAE の急性腎障害が認められた。本事象は、治験薬投与下で発現した SAE の COVID-19 及び細菌性肺炎、並びに TEAE の心房細動、うっ血性心不全、糖尿病、低アルブミン血症、腎結石症、良性前立腺肥大症及び喀血（全て非重篤と判断された）に関連していた。当該被験者は 1 か月後に死亡した（死亡は死因不明と判定された。3.1.5.1 項を参照）。この 1 名を除き、腎機能パラメータの PCSA が、治験薬投与下で発現した SAE 又は治験薬投与中止に至った TEAE として報告された被験者はいなかった。

### 4.3 肝機能検査

#### 4.3.1 記述統計量

肝機能パラメータ（ALT、AST、ALP、総ビリルビン及びアルブミン）及び LDH のベースラインからの経時的な平均変化量について、いずれの投与群でも意味のある変化は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 Part 1 [5.1.34]～[5.1.40]）。

#### 4.3.2 臨床的に意義のある可能性のある異常

肝機能パラメータの PCSA（ベースライン値を問わない）が認められた被験者の割合は低く、両投与群間で同程度であった（表 37）。いずれの投与群でも、ベースラインの肝酵素値が正常で、ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超に該当する PCSA が認められた被験者はいなかった。ベースラインの肝酵素値に異常（ALT：330 IU/L、AST：205 IU/L、総ビリルビン：152.87 µmol/L 及び ALP：1,184 IU/L）が認められたプラセボ群の 1 名では、ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超に該当する PCSA が認められた。当該被験者は、治験薬投与前に発現した SAE の胆嚢炎により治験薬投与を中止した。

デュピルマブ群の 1 名では、ベースラインの ALT 及び AST は正常（それぞれ 16 IU/L 及び 22 IU/L）であったが、Day 171（Week 24）に ALT の上昇（115 IU/L）、及び AST が ULN の 3 倍超の PCSA（156 IU/L）が認められた。Day 192 の規定外来院時に、ALT 及び AST は更に上昇したが（それぞれ 380.92 IU/L 及び 286.14 IU/L）、基準範囲が未入手又は不明であったため、これらの値は PCSA と判定されなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 Part 2 [5.1.3]）。当該被験者は、Day 152 に COVID-19、Day 189 に発熱、Day 191 に回転性めまい、Day 192（規定外の臨床検査日）に肝障害及び低カリウム血症（いずれも原因不明）の TEAE が認められたが、いずれの事象も治験担当医師により非重篤と判断され、治験薬との因果関係が否定され、治験薬投与中止に至るものではなかった。データカットオフ日時点において、TEAE の肝障害を除き、これらの TEAE は消失していた。

プラセボ群の 1 名では、Day 313 に治験薬投与下で発現した SAE の肝機能異常が認められた（ALT：46 IU/L、ベースライン値：21 IU/L）。当該被験者は本事象から 3 日以内に回復した。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定され、治験薬投与中止には至らなかった。当該被験者は、Day 314 に無症候性の胆石症の TEAE を発現した。本事象は治験担当医師により非重篤と判断され、治験薬との因果関係が否定され、治験薬投与中止には至らなかった。データカットオフ日時点で本事象は軽快していた（Module 5.3.5.1 EFC15804 8.3.3 [Participant narratives - SAEs]）。この 1 名を除き、肝機能パラメータ異常の PCSA が、治験薬投与下で発現した SAE 又は治験薬投与中止に至った TEAE と判断されることはなかった。

プラセボ群の 2 名では、重大な ALT の上昇に関する AESI 基準を満たす PCSA が認められた（3.1.8.10 項）。いずれの被験者にも非重度の TEAE のアルコール乱用が認められた。このうち 1 名は、アルコール乱用により治験薬投与を中止した。当該被験者の肝機能パラメータのベースライン値は正常であった。Day 170 に、ALT は 102 IU/L（ベースライン値：11 IU/L）、総ビリルビンは 10.6 µmol/L（ベースライン値：5.3 µmol/L）であった。これらの数値は Day 176 に更に上昇したため、治験薬投与を中止した。数値は正常に戻り、TEAE は発現から 23 日後に消失したと判断された。

表 37 - Liver function - Number (%) of participants with abnormalities (PCSA) according to baseline PCSA status - Pooled safety population

| **Laboratory parameter**<br>**Baseline,**<br>**PCSA criteria n/N1 (%)** | **Placebo**<br>**(N=934)** | **Dupilumab 300 mg q2w**<br>**(N=938)** |
|---|---|---|
| Alanine Aminotransferase (ALT) | | |
| Total[a] | | |
| > 3 ULN | 8/926 (0.9) | 7/930 (0.8) |
| > 5 ULN | 3/926 (0.3) | 1/930 (0.1) |
| > 10 ULN | 0/926 | 0/930 |
| Normal/Missing | | |
| > 3 ULN | 7/924 (0.8) | 4/924 (0.4) |
| > 5 ULN | 2/924 (0.2) | 0/924 |
| > 10 ULN | 0/924 | 0/924 |
| > 3 ULN and ≤ 5 ULN | | |
| > 5 ULN | 0/1 | 1/6 (16.7) |

| Laboratory parameter<br>Baseline,<br>PCSA criteria n/N1 (%) | Placebo<br>(N=934) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=938) |
|---|---|---|
| > 10 ULN | 0/1 | 0/6 |
| > 5 ULN and ≤ 10 ULN | | |
| > 10 ULN | 0/1 | 0/0 |
| Aspartate Aminotransferase (AST) | | |
| Total[a] | | |
| > 3 ULN | 5/926 (0.5) | 6/930 (0.6) |
| > 5 ULN | 1/926 (0.1) | 2/930 (0.2) |
| > 10 ULN | 1/926 (0.1) | 0/930 |
| > 20 ULN | 0/926 | 0/930 |
| Normal/Missing | | |
| > 3 ULN | 4/925 (0.4) | 5/929 (0.5) |
| > 5 ULN | 1/925 (0.1) | 1/929 (0.1) |
| > 10 ULN | 1/925 (0.1) | 0/929 |
| > 20 ULN | 0/925 | 0/929 |
| > 3 ULN and ≤ 5 ULN | | |
| > 5 ULN | 0/0 | 0/0 |
| > 5 ULN and ≤ 10 ULN | | |
| > 10 ULN | 0/1 | 0/1 |
| Alkaline Phosphatase | | |
| Total[a] | | |
| > 1.5 ULN | 30/926 (3.2) | 17/930 (1.8) |
| Normal/Missing | | |
| > 1.5 ULN | 21/915 (2.3) | 11/922 (1.2) |
| Total Bilirubin | | |
| Total[a] | | |
| > 1.5 ULN | 8/926 (0.9) | 13/930 (1.4) |
| > 2 ULN | 1/926 (0.1) | 1/930 (0.1) |
| Normal/Missing | | |
| > 1.5 ULN | 7/922 (0.8) | 12/927 (1.3) |
| > 2 ULN | 0/922 | 0/927 |
| > 1.5 ULN and ≤ 2 ULN | | |
| > 2 ULN | 0/1 | 1/3 (33.3) |
| ALT and Total Bilirubin | | |
| Total[a] | | |
| Alanine Aminotransferase > 3 ULN and Bilirubin > 2 ULN | 1/926 (0.1) | 0/930 |
| Normal/Missing | | |
| Alanine Aminotransferase > 3 ULN and Bilirubin > 2 ULN | 0/925 | 0/930 |
| Direct Bilirubin and Total Bilirubin | | |
| Total[a] | | |
| Direct Bilirubin > 35% Bilirubin and Bilirubin > 1.5 ULN | 1/44 (2.3) | 2/59 (3.4) |
| Normal/Missing | | |
| Direct Bilirubin > 35% Bilirubin and Bilirubin > 1.5 ULN | 0/43 | 2/58 (3.4) |

| Laboratory parameter<br>Baseline,<br>PCSA criteria n/N1 (%) | Placebo<br>(N=934) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=938) |
|---|---|---|
| Albumin | | |
| Total[a] | | |
| ≤ 25 g/L | 3/925 (0.3) | 3/929 (0.3) |
| Normal/Missing | | |
| ≤ 25 g/L | 3/925 (0.3) | 3/929 (0.3) |

PCSA: Potentially clinically significant abnormalities.

*a* Regardless of baseline status

Note: The number (n) represents the subset of the total number of participants who met the criterion at least once during the TEAE period

The denominator (/N1) for each parameter within the treatment group is the number of participants who had that parameter assessed post-baseline (not missing) during the TEAE period, by baseline PCSA status

For PCSA including condition based only on change from baseline, the denominator is restricted on participants having (not missing) baseline and a post-baseline values during the TEAE period

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_COPD_2023/REPORT/PGM/lab_pcsabl_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_pcsabl_liv_s_t_i.rtf (23NOV2023 9:53)

## 4.4 尿検査

併合安全性解析対象集団における尿検査の解析は計画されなかった。両試験において、52 週間の治験薬投与期間中に試験紙法による尿検査で尿中蛋白の結果が陽性であった被験者の割合は、投与群間でおおむね同程度であった（Module 5.3.5.1 EFC15804 [Section 5.2.3.3]、EFC15805 [Section 5.2.3.3]）。

# 5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

## 5.1　血圧及び起立時の変化

バイタルサインのパラメータ（収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、呼吸数及び体温）の実測値の平均又はベースラインからの経時的な平均変化量について、両投与群間で臨床的に意味のあるパターンや傾向は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 6 [6.1.1]～[6.1.7]）。

ベースライン値が正常又は欠測の被験者のうち、収縮期血圧、心拍数又は体重に関するベースライン後の PCSA が認められた被験者の割合は、両投与群間でおおむね同程度であった（表 38）。

バイタルサインに関連する PCSA が、治験薬投与下で発現した SAE 又は治験薬投与中止に至った TEAE として報告された被験者はいなかった。

表 38 - Vital signs - Number (%) of participants with abnormalities (PCSA) according to baseline PCSA status - Pooled safety population

| **Vital signs parameter**<br>**Baseline status**<br>**PCSA criteria n/N1 (%)** | **Placebo (N=934)** | **Dupilumab 300 mg q2w (N=938)** |
|---|---|---|
| Systolic Blood Pressure (mmHg) | | |
| Total[a] | | |
| ≤ 95 mmHg and decrease from baseline ≥ 20 mmHg | 14/928 (1.5) | 20/932 (2.1) |
| ≥ 160 mmHg and increase from baseline ≥ 20 mmHg | 38/928 (4.1) | 42/932 (4.5) |
| Normal/Missing | | |
| ≤ 95 mmHg and decrease from baseline ≥ 20 mmHg | 14/905 (1.5) | 20/913 (2.2) |
| ≥ 160 mmHg and increase from baseline ≥ 20 mmHg | 34/905 (3.8) | 42/913 (4.6) |
| ≤ 95 mmHg | | |
| ≥ 160 mmHg and increase from baseline ≥ 20 mmHg | 1/6 (16.7) | 0/7 |
| ≥ 160 mmHg | | |
| ≤ 95 mmHg and decrease from baseline ≥ 20 mmHg | 0/17 | 0/12 |
| Diastolic Blood Pressure (mmHg) | | |
| Total[a] | | |
| ≤ 45 mmHg and decrease from baseline ≥ 10 mmHg | 1/928 (0.1) | 1/932 (0.1) |
| ≥ 110 mmHg and increase from baseline ≥ 10 mmHg | 6/928 (0.6) | 4/932 (0.4) |
| Normal/Missing | | |
| ≤ 45 mmHg and decrease from baseline ≥ 10 mmHg | 1/927 (0.1) | 1/932 (0.1) |
| ≥ 110 mmHg and increase from baseline ≥ 10 mmHg | 6/927 (0.6) | 4/932 (0.4) |
| ≥ 110 mmHg | | |
| ≤ 45 mmHg and decrease from baseline ≥ 10 mmHg | 0/1 | 0/0 |

| Vital signs parameter<br>Baseline status<br>PCSA criteria n/N1 (%) | Placebo<br>(N=934) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=938) |
|---|---|---|
| Heart Rate (beats/min) | | |
| Total[a] | | |
| ≤ 50 beats/min and decrease from baseline ≥ 20 beats/min | 0/928 | 4/932 (0.4) |
| ≥ 120 beats/min and increase from baseline ≥ 20 beats/min | 3/928 (0.3) | 2/932 (0.2) |
| Normal/Missing | | |
| ≤ 50 beats/min and decrease from baseline ≥ 20 beats/min | 0/919 | 4/928 (0.4) |
| ≥ 120 beats/min and increase from baseline ≥ 20 beats/min | 3/919 (0.3) | 2/928 (0.2) |
| ≤ 50 beats/min | | |
| ≥ 120 beats/min and increase from baseline ≥ 20 beats/min | 0/7 | 0/3 |
| ≥ 120 beats/min | | |
| ≤ 50 beats/min and decrease from baseline ≥ 20 beats/min | 0/2 | 0/1 |
| Weight (kg) | | |
| Total[a] | | |
| ≥ 5% decrease from baseline | 85/743 (11.4) | 79/766 (10.3) |
| ≥ 5% increase from baseline | 88/743 (11.8) | 105/766 (13.7) |

PCSA: Potentially clinically significant abnormalities

*a* Regardless of baseline PCSA status

Note: The number (n) represents the subset of the total number of participants who met the criterion in question at least once during the TEAE period. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of participants for the treatment group who had that parameter assessed post-baseline by baseline PCSA status. Only the worsening of the worst case for each participant is presented by baseline status.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS COPD 2023/REPORT/PGM/osa vs pcsabl s t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/osa_vs_pcsabl_s_t_i.rtf (23NOV2023 9:26)

## 5.2 心電図

心電図パラメータの実測値の平均又はベースラインからの経時的な平均変化量について、両投与群間で臨床的に意味のある変化は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 6 [6.2.1]～[6.2.7]）。

ベースライン値が正常又は欠測の被験者のうち、心電図パラメータに関するベースライン後の PCSA が認められた被験者の割合は、両投与群間でおおむね同程度であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 6 [6.2.8]、[6.2.9]）。

心電図に関連する PCSA が、治験薬投与下で発現した SAE 又は治験薬投与中止に至った TEAE として報告された被験者はいなかった。

## 5.3 免疫原性

免疫原性の結果の詳細は、Module 2.7.2 [4 項]を参照のこと。

### 5.3.1 抗薬物（デュピルマブ）抗体の発現割合及び特性

併合 ADA 解析対象集団では、治験期間中（Week 64 まで）にデュピルマブ群の 107 名（11.6%）及びプラセボ群の 21 名（2.3%）に治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応が認められた（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 7 [7.2.2]）。

On-treatment 期間中（Week 52 まで）に、治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応が認められた被験者の割合は全体的に低かった（デュピルマブ群：8.4%、プラセボ群：1.8%）（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 7 [7.2.3]）。被験者の多くは一過性反応を示し、デュピルマブ群の 24 名（2.6%）及びプラセボ群の 4 名（0.4%）は持続性反応を示した。治験薬投与下で増強した ADA 陽性反応はデュピルマブ群の 1 名に認められ、プラセボ群では認められなかった。また、EFC15804 試験では、いずれの投与群でもデータカットオフ日以降に治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応は認められなかった。

併合 ADA 解析対象集団では、治験薬投与下で発現した ADA 陽性被験者の大部分で低抗体価（1,000 未満）の ADA 反応であった。デュピルマブ群の 6 名（0.7%）では高抗体価（10,000 超）の ADA 反応が認められた。

ADA 陽性被験者のうち、on-treatment 期間中に治験薬投与下で発現した NAb 陽性被験者数は両投与群で少なかった（デュピルマブ群：28 名［3.0%］、プラセボ群：9 名［1.0%］）。NAb 陽性被験者のうち、デュピルマブ群の 6 名（0.7%）は高抗体価（10,000 超）の ADA 反応を示した（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 7 [7.2.8]）。

### 5.3.2 抗薬物（デュピルマブ）抗体と有害事象との関連性

ADA の反応状態別の部分集団について、TEAE、重度の TEAE、治験薬投与下で発現した SAE、治験薬投与中止に至った TEAE を MedDRA のプライマリーSOC 及び PT 別に解析した。さらに、ADA の反応状態と特定の TEAE カテゴリー（過敏症、アナフィラキシー反応及び注射部位反応）との関連性を評価した（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 7 [7.4]）。

治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応が TEAE の発現割合に及ぼす影響の可能性についての解析は、治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応又は治験薬投与下で増強した ADA 陽性反応を示した被験者数が少なかったため（デュピルマブ群：108 名、プラセボ群：21 名）、限定的であった。

全体として、ADA 陽性の被験者集団で報告された TEAE は、ADA 陰性の被験者集団で報告された TEAE とおおむね同様であった。

安全性解析対象集団において、注射部位反応（HLT）が認められた被験者（デュピルマブ群：23 名［2.5%］、プラセボ群：4 名［0.4%］）のうち、デュピルマブ群の 3 名に治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応が認められた（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 7 [7.4.16]）。このうち 1 名に重度の注射部位反応（注射部位発疹）が認められ、24 時間以上持続したため、治験薬投与を中止した。当該被験者は、Day 169 に中程度の抗体価（1,920）の持続性 ADA 反応を示し、NAb 陽性であった（3.1.8.2.1 項）。その他の 1 名では Day 61 に中等度の注射部位反応が認められたが、治験薬投与中止には至らなかった。当該被験者は、Day 169 に一過性 ADA 反応を示し、ADA 抗体価は 30 と低く、NAb 陰性であった。もう 1 名では Day 1 に軽度の注射部位紅斑が認められ、治験薬投与中止には至らず、事象発現の 1 日後に消失

した。当該被験者は、Day 366 に低抗体価（120）の治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応（判定不能な反応）を示し、NAb 陽性であった。

いずれの投与群でも、治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応が認められた被験者にはアナフィラキシー反応又は過敏症（医学的レビュー済み）は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 7 [7.4.10]、[7.4.13]）。

高抗体価（10,000 超）の ADA 反応が認められた被験者 6 名のうち、注射部位反応（HLT）が発現した被験者はいなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 7 [7.4.6]）。

結論として、ADA の発現とデュピルマブ群で報告された TEAE との間に意味のある関連性は認められなかった。

# 6　特別な患者集団及び状況下における安全性

## 6.1　内因性要因

被験者のベースライン特性が、TEAE、治験薬投与下で発現した SAE、死亡に至った TEAE、治験薬投与中止に至った TEAE、及び AESI 又は特定 AE グループ事象の発現割合に及ぼす影響を、事前に規定した内因性要因（人口統計学的特性、COPD 疾患特性及びバイオマーカー特性）に従って評価した。各投与群の被験者における発現割合、並びにデュピルマブ群とプラセボ群の間のリスク差及びハザード比を、各部分集団で要約した。

TEAE、治験薬投与下で発現した SAE、治験薬投与中止に至った TEAE について、事前に規定した内因性要因別の部分集団解析の結果は、全体集団の解析結果とおおむね一致していた（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 8 [8.1]～[8.6]）。検討したいずれの部分集団でも、特有のパターンや傾向は認められず、部分集団の結果は全体集団の結果とおおむね一致していた。

治験薬投与下で発現した感染に関連する AESI の事前に規定した内因性要因別の部分集団解析の結果も、全体集団の解析結果とおおむね一致していた。感染以外の AESI 又は特定 AE グループ事象については、各部分集団においてこれらの事象が認められた被験者数が限られていたため、意味のある結果は得られなかった。前述のとおり、注射部位反応の発現割合はプラセボ群よりもデュピルマブ群の方が高かった。

**65 歳以上の被験者**

65 歳以上の COPD 患者は疾患に関連した有病率が高い(59)。多くの被験者（57.2%）は試験組入れ時の年齢が 65 歳以上であり、65 歳以上の被験者の割合は両投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：58.7%、プラセボ群：55.7%）。全体では、被験者の 13.0%が 75 歳以上であった（デュピルマブ群：12.4%、プラセボ群：13.7%）。

報告された TEAE に基づくと、デュピルマブを投与された 65 歳以上の被験者の部分集団での安全性は、全体集団での安全性と同様であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 8 [8.1.1]、[8.1.2]）。デュピルマブを投与された 75 歳以上の被験者でも、報告された TEAE は、全体集団での TEAE とおおむね同様であった。

**肺気腫を有する被験者**

COPD 患者は、慢性気管支炎及び肺気腫の徴候を示し、これらが併存する可能性がある。肺気腫を有する患者は、より重度の疾患リスクを伴い、更に重度のフェノタイプが認められる場合がある。被験者の約 3 分の 1（31.5%）は試験組入れ時に肺気腫を合併しており、肺気腫を合併している被験者の割合は両投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：30.9%、プラセボ群：32.0%）。報告された TEAE に基づくと、試験組入れ時に肺気腫を合併し、デュピルマブを投与された被験者の部分集団での安全性は、全体集団での安全性とおおむね同様であり、これらの被験者に特有の安全性の懸念は示唆されなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 8 [8.2.1]）。

**重度の COPD 増悪の既往を有する被験者**

重度の COPD 増悪イベント（入院など）は、将来の重度の増悪リスクを大幅に高め、死亡リスクを高める(7)。全体として、試験組入れ前 1 年以内に被験者の 24.4%に 1 回以上の重度の増悪が認められ、重度の増悪が認められた被験者の割合は両投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：26.0%、プラセボ群：22.7%）。報告された TEAE に基づくと、重度の COPD 増悪の既往を有しデュピルマブを投与された被験者の部分集団での安全性は、全体集団での安全性とほぼ同様であり、これらの被験者に特有の安全性の懸念は示唆されなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 8 [8.2.3]）。

**黒人／アフリカ系被験者**

EFC15804 試験及び EFC15805 試験では、多様で代表的な患者集団の確保に努めたが、両試験に組み入れられた黒人／アフリカ系（アフリカ系アメリカ人）の被験者数は少なかった（黒人／アフリカ系：0.9%、黒人／アフリカ系を含む混血：0.5%）。また、併合 ITT 解析対象集団では、北米で組み入れられた被験者の 5.7%が黒人／アフリカ系の被験者であった（デュピルマブ群：4.8%、プラセボ群：6.6%）（Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [2.1.4]～[2.1.6]）。

全体では、ランダム化集団のうち 26 名（デュピルマブ群：12 名、プラセボ群：14 名）は、黒人／アフリカ系（17 名）又は黒人／アフリカ系を含む混血（9 名）であった。

少数の部分集団であったが、安全性に関する特有の所見は認められなかった。TEAE は 20 名に認められ、デュピルマブ群で 8 名、プラセボ群で 12 名であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 8 [8.1.3]、[8.1.4]）。最も発現割合が高かった TEAE は、SOC 別では「感染症および寄生虫症」（デュピルマブ群：7 名［58.3%］、プラセボ群：7 名［50.0%］）であった。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE はなかった。4 名（各投与群 2 名）の TEAE は、治験担当医師により重篤と判断され、死亡に至ったデュピルマブ群の 1 名は、うっ血性心不全により死亡した。治験薬投与中止に至った TEAE が 2 名（各投与群 1 名）に認められた。さらに、プラセボ群の 1 名は被験者による同意撤回により治験薬投与を中止した（安全性に関する問題は報告されなかった）。

既承認の適応症では、デュピルマブの安全性プロファイルに人種間の違いは確認されなかった。既承認の適応症（AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN［ただし、EoE は国内未承認］）を対象とした、完了したプラセボ対照試験の全体の併合安全性データを用いて、黒人集団の安全性を評価した。完了した試験全体の併合安全性解析対象集団に含まれる被験者 4,847 名のうち、233 名が黒人集団であった（デュピルマブ群：145 名、プラセボ群：88 名）。安全性プロファイルは、黒人集団と全体集団でおおむね同様であった（表 42）。注目すべき点として、黒人集団でも、全体集団と同様に、注射部位反応、注射部位紅斑、注射部位浮腫、注射部位そう痒感及び注射部位炎症の TEAE の発現割合はプラセボ群よりもデュピルマブ群で高かった（表 43）。

## 6.2 外因性要因

被験者のベースライン特性が、TEAE、治験薬投与下で発現した SAE、死亡に至った TEAE、治験薬投与中止に至った TEAE、及び AESI 又は特定 AE グループ事象の発現割合に及ぼす影響を、事前に規定した外因性要因（地域［region 及び territory］）に従って評価した。

TEAE、治験薬投与下で発現した SAE 及び治験薬投与中止に至った TEAE について、事前に規定した外因性要因別の部分集団解析の結果は、全体集団の結果とおおむね一致していた。検討したいずれの部分集団でも、特有のパターンや傾向は認められなかった。また、元喫煙者及び現喫煙者の部分集団の間で、報告された TEAE に違いは認められなかった。

部分集団全体で AESI 又は特定 AE グループ事象が認められた被験者数が限られていたため、意味のある結果は得られなかった。

## 6.3 薬物相互作用

薬物相互作用に関する新たなデータは得られていない。

## 6.4 妊娠及び授乳時の使用

併合安全性解析対象集団では、妊娠は報告されなかった。

デュピルマブを投与された患者の妊娠に関する情報は、デュピルマブの他の適応症に関する過去の申請資料に記載されている。

## 6.5 過量投与

併合安全性解析対象集団では、治験薬又は治験薬以外の薬剤による症候性の過量投与は報告されなかった。

## 6.6 薬物乱用

デュピルマブの分子構造、分子量、既知の作用機序、末梢投与経路及び代謝経路により、中枢神経系活性又は薬物依存性の可能性は示唆されず、薬物乱用の可能性は低い。非臨床データでは、薬物依存又は薬物乱用の懸念を生じる所見は認められなかった。

デュピルマブの臨床開発プログラムの完了した試験の臨床安全性データ及び COPD に対する臨床開発プログラムのデータから、活性化／刺激、鎮静、気分高揚／多幸症、又は精神異常作用などの中枢神経系活性又は薬物探索行動の可能性、薬物乱用又は依存を示唆する TEAE の種類について、包括的にレビューした。報告された TEAE により、デュピルマブは、中枢神経系活性への影響及び薬物乱用の徴候との関連がないことが示唆された。

## 6.7　離脱症状及び反跳現象

Post-treatment 期間中（最終投与日＋98 日より後）に発現した AE（post-treatment AE）の割合は低く、両投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：24 名［2.6%］、プラセボ群：26 名［2.8%］）（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.5.1]）。Post-treatment 期間に COPD 増悪が 4 名に報告され、1 名がデュピルマブ群、3 名がプラセボ群であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.5.2]）。

全体として、post-treatment AE は、デュピルマブの投与中止に伴う反跳現象、特に疾患増悪の限定的なエビデンスを裏付けるものではなかった。

## 6.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

デュピルマブ投与後の自動車運転及び機械操作に対する影響を検討する試験は実施していない。完全ヒト型モノクローナル抗体（IgG4p アイソタイプ）で分子量が約 147 kDa であることから、デュピルマブが多量に血液脳関門を通過する可能性は低い(60)。

COPD の併合安全性解析対象集団において、協調運動障害（例：傾眠状態）又は精神的能力障害（例：意識障害）の可能性がある AE の種類について、包括的にレビューした。TEAE の浮動性めまい（デュピルマブ群：14 名［1.5%］、プラセボ群：10 名［1.1%］）、失神寸前の状態（デュピルマブ群：2 名［0.2%］、プラセボ群：1 名［0.1%］）、失神（デュピルマブ群：2 名［0.2%］、プラセボ群：1 名［0.1%］）、傾眠（デュピルマブ群：1 名［0.1%］、プラセボ群：0 名）、嗜眠（デュピルマブ群：0 名、プラセボ群：1 名［0.1%］）の発現割合は両投与群で低く、同程度であった。これらの事象はいずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定され、治験薬投与中断又は中止に至るものではなかった。

これらの事象のうち、デュピルマブ群の 1 名（PT：失神）及びプラセボ群の 2 名（PT：失神及び失神寸前の状態）の 3 名で認められた事象は、治験担当医師により重篤と判断された。デュピルマブ群の 1 名では、7 日間隔で 2 回の失神（原因不明）の TEAE が認められ、2 回目は重篤と評価された。いずれの事象も失神に続発する挫傷を伴った。当該被験者は貧血、低ナトリウム血症、頭痛の TEAE も併発していた。当該被験者は対処治療により回復した。プラセボ群の 1 名では治験薬投与下で発現した SAE の失神（原因不明）は非心血管系事象と判定された。当該被験者は頭痛の TEAE を併発したが、AE 発現の 6 日後に両事象から回復した。プラセボ群のもう 1 名では、治験薬投与下で発現した SAE の失神寸前の状態のほか、原因不明の腹痛及び直腸出血を併発していた。いずれの事象も対処治療なしで 1 日以内に消失した。

また、デュピルマブ群の 1 名に認められた傾眠の TEAE は、diazolin に起因した。併合安全性解析対象集団では、意識消失の TEAE は報告されなかった。

全体として、COPD 患者集団から得られたデータでは、デュピルマブが自動車運転又は機械操作に影響を与えることは示唆されなかった。

# 7　市販後データ

デュピルマブは、中等症から重症の成人 AD に対する治療薬として、2017 年 3 月 28 日に米国で FDA により初めて承認された。その後、複数の国・地域において他の適応症（喘息、CRSwNP、EoE 及び PN）について承認された。本申請のカットオフ日時点で、デュピルマブは COPD に対する治療薬としていずれの国でも承認されていない。

最新のデュピルマブの PBRER（調査期間：2022 年 3 月 29 日～2023 年 3 月 28 日）の市販後データから、新たな安全性の懸念は特定されていない。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、承認された全ての適応症でのデュピルマブのベネフィット・リスクプロファイルは引き続き良好であった。

# 8　安全性に関する総括

2 つの第 3 相試験の併合安全性データの結果から、デュピルマブの忍容性は良好であり、2 型炎症のエビデンスを有する標準治療で効果不十分な COPD 患者において許容可能な安全性プロファイルが示された。既承認の適応症（AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN［ただし、EoE は国内未承認］）患者でのデュピルマブの安全性プロファイルに関する広範囲にわたる知見に、COPD 患者での安全性データが加えられた。

併合安全性解析対象集団は、中等度から高度の気流閉塞及び 2 型炎症のエビデンスを有する標準治療で効果不十分な COPD 患者を代表する集団であった。組み入れられた被験者は、標準治療で最も強力な 3 剤併用療法（LABA＋LAMA＋ICS）を受けても COPD 増悪リスクが高い被験者集団であり、多くの被験者（63.2%）では試験組入れ前 1 年以内に中等度の COPD の増悪が 2 回以上認められ、24.4%で試験組入れ前 1 年以内に重度の COPD の増悪が 1 回以上認められていた。選択基準のとおり、被験者は慢性気管支炎（慢性湿性咳嗽）の症状を報告しており、約 3 分の 1 の被験者に肺気腫の合併があった。ベースライン時の BODE 指数の中央値は 4.0 点であり、被験者の 37.4%が 4 点超であった。全ての被験者が喫煙歴を有し、約 30%が現喫煙者で、全体の喫煙歴の平均は 40.35 pack-years であった。既往歴は、標準治療で効果不十分な COPD 患者集団にみられる代表的なものであり、心血管疾患（例：心不全、虚血性心疾患、不整脈、末梢血管疾患及び高血圧）を含む併存疾患のリスク増加と関連していた。

併合安全性解析対象集団には、デュピルマブが投与された 938 名と、プラセボが投与された 934 名が含まれた。データカットオフ日時点で、デュピルマブ群の 80.7%、プラセボ群の 80.2%が治験薬投与期間を完了していた。治験薬への累積曝露期間は両投与群間で同程度であり、デュピルマブ群が 855 人年、プラセボ群が 847 人年であった。両試験における全体的な曝露期間は、標準治療で効果不十分な COPD 患者におけるデュピルマブの安全性プロファイルの頑健な評価に十分なものであった。

併合安全性解析対象集団では、TEAE の発現割合は両投与群間で同程度であった。最も発現割合が高かった TEAE は、SOC 別では「感染症および寄生虫症」であり、発現割合は両投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：42.9%、プラセボ群：43.5%）。プラセボ群と比較してデュピルマブ群で感染症の発現割合が増加しなかったことは、IL-4 及び IL-13 を阻害するデュピルマブの作用機序と一致しており、デュピルマブが宿主の T 細胞又は B 細胞の機能に対して広範な免疫抑制作用を誘導する可能性は低いと考えられる。

PT 別では、頭痛、背部痛、尿路感染及び胃炎の TEAE はプラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が高かった（デュピルマブ群での発現割合が 2%以上かつプラセボ群との差が 1%以上の PT）。一方で、慢性閉塞性肺疾患及び高血圧の TEAE は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が低かった（プラセボ群での発現割合が 2%以上かつデュピルマブ群との差が 1%以上の PT）。

治験薬投与下で発現した SAE の発現割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で低かった（デュピルマブ群：13.3%、プラセボ群：15.7%）。治験薬投与下で発現した SAE は SOC 別では均等に分

布し、慢性閉塞性肺疾患がプラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が低かったことを除き（デュピルマブ群：5.3%、プラセボ群：6.6%）、特定の傾向は認められなかった。

両試験に組み入れられた集団は、肺機能の加速的な低下と死亡リスクの増加に関連する COPD 増悪のリスクが高かった。さらに、COPD 患者の多くは慢性疾患を併発しており、累積的に疾患負担が増加し、予後に影響を与える可能性がある。併合安全性解析対象集団において、死亡に至った TEAE の発現割合は、両投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：19 名［2.0%］、プラセボ群：15 名［1.6%］）。これらの死亡に至った事象で治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断されたものはなかった。死因は主に感染症（COVID-19）、心臓障害、突然死及び悪性腫瘍であり、標準治療で効果不十分な COPD 成人患者集団で予想される主な死因と一致していた(20)(21)(22)(61)。

治験薬投与中止に至った TEAE の発現割合は低く、両投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：3.4%、プラセボ群：3.0%）。

TEAE の多くは治験担当医師により重症度が軽度又は中等度と評価され、重度の TEAE の発現割合はプラセボ群と比較してデュピルマブ群で低かった（デュピルマブ群：11.5%、プラセボ群：12.5%）。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE の発現割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高く（デュピルマブ群：5.3%、プラセボ群：3.9%）、この差は主に注射部位反応（HLT）によるものであった。

事前に規定した内因性及び外因性要因別の TEAE の部分集団解析の結果は、全体集団での解析結果とおおむね一致していた。65 歳以上又は 75 歳以上の被験者、肺気腫を有する被験者又は重度の COPD 増悪歴を有する被験者などのよりリスクの高い集団を含むいずれの部分集団でも、特有のパターンや傾向は見られなかった。また、元喫煙者と現喫煙者の部分集団の間で報告された TEAE に差異は認められなかった。

AESI 及び特定 AE グループ事象は、COPD に対する臨床開発プログラムで事前に特定した。これらの事象は、デュピルマブの薬理学的特性若しくは作用機序に基づきデュピルマブ投与で注目すべきと考えられる事象、又はデュピルマブの他の臨床開発プログラムで ADR と特定された事象であった。AESI 又は特定 AE グループ事象の解析により、以下の内容が示された。

- アナフィラキシー反応（医学的レビュー済み）は、プラセボ群の 2 名に認められ、1 名はジクロフェナクによるもので、もう 1 名は刺咬昆虫の毒によるものであった。全体として、過敏症（医学的レビュー済み）は少数の被験者に認められ、両投与群間で同程度の発現割合であった。3 名の事象（デュピルマブ群：1 名、プラセボ群：2 名）が重篤と判定され、いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。各投与群で 1 件の事象が治験薬投与中止に至った（デュピルマブ群で非重篤と判断された 1 件の蕁麻疹［TEAE］、プラセボ群で非重篤と判断された 1 件のアレルギー性皮膚炎［TEAE］）。血清病又は血清病様反応は報告されなかった。
- 注射部位反応（HLT）は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が高かった。デュピルマブ群で認められた 1 件の注射部位発疹は重度と判定され、24 時間以上持続し、治験薬投

与の中止に至った。当該被験者は低～中程度の抗体価の持続性 ADA 反応を示し、NAb 陽性であった。他の全ての注射部位反応は、いずれも重症度が軽度又は中等度であり、治験薬投与中止には至らず、多くが 24 時間以内に消失した。事象の多くは、治験薬投与の初期に発現し、発現割合は時間の経過とともに減少した。

- 併合安全性解析対象集団における重篤な感染症、寄生虫感染及び日和見感染を含む感染（AESI）の解析では、デュピルマブ投与に関連するリスク増加は認められなかった。重篤な感染症の発現割合は、両投与群間で同程度であった。肺炎は最も発現割合が高かった重篤な感染症であり、デュピルマブ群の 1 名で治験薬との因果関係が否定できないと判断された。重篤な感染症は、デュピルマブ群の 5 名及びプラセボ群の 6 名で死亡に至り、主な死因は COVID-19 であった。寄生虫感染（皮膚疥癬）がデュピルマブ群の 1 名で報告された。併合安全性解析対象集団で蠕虫感染は報告されなかった。
- 日和見感染のうち、ヘルペスウイルス感染の発現割合は両投与群で低かった。
- 結膜炎（狭域及び広域 CMQ、並びに FDA の検索基準で特定）の発現割合は両投与群で低かった。
- デュピルマブ群の 1 名に重度の結膜炎と続発する角膜炎が報告された。
- 妊娠又はパートナーの妊娠は報告されなかった。
- 臨床的に症候性の好酸球増加症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症又は好酸球性肺炎は報告されなかった。デュピルマブ群では血中好酸球数の平均値に一時的な増加が認められ、Week 24 までにほぼベースライン値に戻ったが、血中好酸球数の中央値では治験薬投与期間を通して変化が見られなかった。
- プラセボ群の 2 名で重大な ALT の上昇が報告されたが、デュピルマブ群では報告されなかった。
- 悪性腫瘍（悪性または詳細不明の腫瘍［SMQ］）は少数の被験者で報告され、両投与群間で同程度の発現割合であった。喫煙歴を有する COPD の成人患者集団と一致して、最も発現割合の高かった事象は肺の悪性新生物であった。

心血管疾患は、COPD 患者に高頻度に発現する重要な併存疾患である。外部の盲検下の独立判定委員会により判定された心血管系事象の解析では、プラセボと比較してデュピルマブに関連する心血管リスクの増加は示唆されなかった。全体として、デュピルマブ群ではプラセボ群よりも MACE の発現割合が低く（デュピルマブ群：0.7%、プラセボ群：1.7%）、心血管死の数は両投与群で少なかった（デュピルマブ群：2 名［0.2%］、プラセボ群：4 名［0.4%］）。さらに、16 名（各投与群で 8 名）の死亡は非心血管死と判定され、12 名（デュピルマブ群：9 名、プラセボ群：3 名）の死亡は死因不明又は死因の評価不能と判定された。

2つの第3相試験の一部はCOVID-19のパンデミック下で実施された。標準治療で効果不十分なCOPD患者は、疾患が重症化するリスクが高い(2)。COVID-19（SMQ狭域検索基準）と関連のあるTEAEの発現割合は、両投与群間で同程度であった。COVID-19と関連のあるTEAEにより死亡した7名（デュピルマブ群：3名、プラセボ群：4名）のうち、各投与群の1名を除く全ての被験者がCOVID-19ワクチン未接種であった。

デュピルマブは、全ての生物学的製剤と同様に、免疫原性を引き起こす可能性がある。全体的に、ADA陽性反応の割合は低く、過敏症やその他の安全性所見との関連は認められなかった。デュピルマブによるアナフィラキシー反応や血清病は報告されなかった。ADA陽性被験者は少なかったが、ADA陰性被験者と比較したとき、両投与群間のTEAEの発現割合に明らかな不均衡は認められなかった。

臨床検査値、心電図又はバイタルサインのパラメータについて、臨床的に意味のあるパターンや傾向は認められなかった。

注射部位反応（PT：注射部位反応、注射部位紅斑、注射部位内出血、注射部位硬結、注射部位発疹、注射部位疼痛、注射部位皮膚炎及び注射部位そう痒感を含む）は標準治療で効果不十分なCOPD患者におけるデュピルマブのADRと判断された。

また、完了したEFC15804試験では、治験薬投与期間後の12週間の後観察期間を含めた安全性解析も実施し、その結果は試験のデータカットオフ日（最後の被験者がWeek 52／投与終了来院を完了した日）の解析結果とおおむね一致していた。データカットオフ日までに収集されたデータに基づく安全性の結論は、治験薬投与後の後観察期間に収集された追加のデータによって変更されることはなかった。

進行中のデュピルマブの臨床試験から得られたSUSAR及び死亡のレビュー、並びに市販後データのレビューにより、デュピルマブの使用に関する新たな安全性所見は特定されなかった。

要約すると、2つの第3相試験（EFC15804試験及びEFC15805試験）の併合データにおける全体的な曝露量は、標準治療で効果不十分なCOPD患者におけるデュピルマブの安全性プロファイルの頑健な評価に十分なものであった。標準治療で効果不十分かつ2型炎症を有するCOPD患者においてデュピルマブ300 mg q2wは良好な忍容性を示し、安全性プロファイルは許容可能であった。COPD患者集団では、既承認の適応症（AD、喘息、CRSwNP、EoE及びPN［ただし、EoEは国内未承認］）と比較して、新たな安全性所見は認められなかった。

# 9 参考文献

1. Celli B, Fabbri L, Criner G, Martinez FJ, Mannino D, Vogelmeier C, et al. Definition and nomenclature of chronic obstructive pulmonary disease: time for its revision. Am J Respir Crit Care Med. 2022;206(11):1317-25.
2. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD. 2024 Report [Online]. [Cited 2023 Dec 07]. Available from: https://goldcopd.org/2024-gold-report/
3. Agustí A, Melén E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. Lancet Respir Med. 2022;10(5):512-24.
4. Halpin DMG, Decramer M, Celli B, Kesten S, Liu D, Tashkin DP. Exacerbation frequency and course of COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012;7:653-61.
5. Halpin DMG, Decramer M, Celli BR, Mueller A, Metzdorf N, Tashkin DP. Effect of a single exacerbation on decline in lung function in COPD. Respir Med. 2017;128:85-91.
6. Celli B, Locantore N, Yates JC, Bakke P, Calverley PMA, Crim C, et al; Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate endpoints (ECLIPSE) Investigators. Markers of disease activity in COPD: an 8-year mortality study in the ECLIPSE cohort. Eur Respir J. 2021;57(3):2001339.
7. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. Thorax. 2012;67(11):957-63.
8. Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I; NIHR RESPIRE Global Respiratory Health Unit. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. Lancet Respir Med. 2022;10(5):447-58.
9. World Health Organization. The top 10 causes of death [Online]. 2020 Dec 9 [Cited 2024 Feb 16]. Available from: URL:https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death
10. CDC. FastStats - Deaths and Mortality (cdc.gov) [Online]. [Cited 2024 Feb 16]. Available from: https://www.cdc.gov/nchs/fastats/deaths.htm
11. CDC. Data and Statistics- National trends in COPD (cdc.gov). [Online]. [Cited 2024 Feb 16]. Available from: https://www.cdc.gov/copd/data-and-statistics/national-trends.html
12. Global Burden of Disease (GBD) 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2020;396(10258):1204-22.
13. Sleeman KE, de Brito M, Etkind S, Nkhoma K, Guo P, Higginson IJ, et al. The escalating global burden of serious health-related suffering: projections to 2060 by world regions, age groups, and health conditions. Lancet Glob Health. 2019;7(7):e883-92.

14. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004;350(10):1005-12.
15. Kim V, Han MK, Vance GB, Make BJ, Newell JD, Hokanson JE, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPDGene Study. Chest. 2011;140(3):626-33.
16. Kim V, Zhao H, Boriek AM, Anzueto A, Soler X, Bhatt SP, et al; COPDGene Investigators. Persistent and Newly Developed Chronic Bronchitis Are Associated with Worse Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Ann Am Thorac Soc. 2016;13(7):1016-25.
17. Kim V, Davey A, Comellas AP, Han MK, Washko G, Martinez CH, et al. Clinical and computed tomographic predictors of chronic bronchitis in COPD: a cross sectional analysis of the COPDGene study. Respir Res. 2014;15(1):52.
18. Wheaton AG, Cunningham TJ, Ford ES, Croft JB; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Employment and activity limitations among adults with chronic obstructive pulmonary disease-United States, 2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015;64(11):289-95.
19. van Manen JG, Bindels PJ, Dekker FW, Bottema BJ, van der Zee JS, Ijzermans CJ, et al. The influence of COPD on health-related quality of life independent of the influence of comorbidity. J Clin Epidemiol. 2003;56(12):1177-84.
20. Machado A, Marques A, Burtin C. Extra-pulmonary manifestations of COPD and the role of pulmonary rehabilitation: a symptom-centered approach. Expert Rev Respir Med. 2021;15(1):131-42.
21. Yin H-L, Yin S-Q, Lin Q-Y, Xu Y, Xu H-W, Liu T. Prevalence of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients: A meta-analysis. Medicine. 2017;96(19):e6836.
22. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med. 2015;3(8):631-9.
23. EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). EMA/CHMP/700491/2012. 2012:1-17.
24. Brusselle GG, Bracke K, Lahousse L. Targeted therapy with inhaled corticosteroids in COPD according to blood eosinophil counts. Lancet Respir Med. 2015;3(6):416-7.
25. Halpin DMG, Dransfield MT, Han MK, Jones CE, Kilbride S, Lange P, et al. The effect of exacerbation history on outcomes in the IMPACT trial. Eur Respir J. 2020;55(5):1901921. Incl. erratum publ. Eur Respir J. 2020;55(6):1951921.
26. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ, et al; M2-124 and M2-125 study groups. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomized clinical trials. Lancet. 2009;374(9691):685-94, Erratum in: Lancet. 2010;376(9747):1146.

27. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2015;385(9971):857-66.
28. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017;9(9):CD002309.
29. Ram FS, Jones PW, Castro AA, De Brito JA, Atallah AN, Lacasse Y, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2002(4):CD003902.
30. Janson C, Lisspers K, Ställberg B, Johansson G, Gutzwiller FS, Mezzi K, et al. Osteoporosis and fracture risk associated with inhaled corticosteroid use among Swedish COPD patients: the ARCTIC study. Eur Respir J. 2021;57(2):2000515.
31. Wedzicha JA (Ers Co-Chair), Miravitlles M, Hurst JR, Calverley PM, Albert RK, Anzueto A, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. Eur Respir J. 2017;49(3):1600791.
32. Ni W, Shao X, Cai X, Wei C, Cui J, Wang R, et al. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. PLoS One. 2015;10(3):e0121257.
33. Brightling CE. Biomarkers that predict and guide therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Am Thorac Soc. 2013;10 Suppl:S214-9.
34. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, Locantore N, Agusti A, Tal-Singer R; ECLIPSE Investigators. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. Eur Respir J. 2014;44(6):1697-700.
35. Hastie AT, Martinez FJ, Curtis JL, Doerschuk CM, Hansel NN, Christenson S, et al. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: An analysis of the SPIROMICS cohort. Lancet Respir Med. 2017;5(12):956-67.
36. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193(9):965-74.
37. Yun JH, Lamb A, Chase R, Singh D, Parker MM, Saferali A, et al. COPDGene and ECLIPSE Investigators. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(6):2037-47.e10.
38. Bélanger M, Couillard S, Courteau J, Larivée P, Poder TG, Carrier N, et al. Eosinophil counts in first COPD hospitalizations: a comparison of health service utilization. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018;13:3045-54

39. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, Parker D, Morgan MD, Wardlaw AJ, et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Lancet. 2000;356(9240):1480-5.
40. Christenson SA, Steiling K, van den Berge M, Hijazi K, Hiemstra PS, Postma DS, et al. Asthma-COPD overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2015;191(7):758-66.
41. Fieldes M, Bourguignon C, Assou S, Nasri A, Fort A, Vachier I, et al. Targeted therapy in eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. ERJ Open Res. 2021;7(2):00437-2020.
42. Bade G, Khan MA, Srivastava AK, Khare P, Solaiappan KK, Guleria R, et al. Serum cytokine profiling and enrichment analysis reveal the involvement of immunological and inflammatory pathways in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014;9:759-73.
43. Maspero J, Adir Y, Al-Ahmad M, Celis-Preciado CA, Colodenco FD, Giavina-Bianchi P, et al. Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases. ERJ Open Res. 2022;8(3):00576-2021.
44. Bafadhel M, Saha S, Siva R, McCormick M, Monteiro W, Rugman P, et al. Sputum IL-5 concentration is associated with a sputum eosinophilia and attenuated by corticosteroid therapy in COPD. Respiration. 2009;78(3):256-62.
45. Bafahdel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(6):662-71.
46. Sun J, Liu T, Yan Y, Huo K, Zhang W, Liu H, et al. The role of Th1/Th2 cytokines played in regulation of specific CD4 + Th1 cell conversion and activation during inflammatory reaction of chronic obstructive pulmonary disease. Scand J Immunol. 2018;88(1):e12674.
47. Saha S, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2006;1(1):39-47.
48. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, Calverley PM, Rennard SI, Richter K, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. Lancet Respir Med. 2018;6(2):117-26.
49. Dewik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al; American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(5):602-15.
50. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. Int J Cancer. 2008;122(1):155-64.
51. Butler SJ, Ellerton L, Goldstein RS, Brooks D. Prevalence of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. Respiratory Medicine: X. 2019;100003.

52. Kumasaka JK, Weissman D, Mazurek J, Syamlal G, Dodd K, Conner Henry M, et al. CDC COVID-19 Scientific Brief. Brief summary of findings on the association between underlying COPD and severe COVID-19 outcomes. CDC, Centers for Disease Control and Prevention [Online]. 2022 Jun [Cited 2023 Dec 6]. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/pdf/L-Brief-Summary-of-Findings-on-the-Association-Between-Underlying-COPD-and-Severe-COVID-19-Outcomes-508.pdf
53. Kompaniyets L, Pennington AF, Goodman AB, Rosenblum HG, Belay B, Ko JY, et al. Underlying Medical Conditions and Severe Illness Among 540,667 Adults Hospitalized With COVID-19, March 2020-March 2021. Prev Chronic Dis. 2021;18(E66).
54. Pennington AF, Kompaniyets L, Summers AD, Danielson ML, Goodman AB, Chevinsky JR, et al. Risk of clinical severity by age and race/ethnicity among adults hospitalized for COVID-19-United States, March-September 2020. Open Forum Infect Dis. 2020;8(2):ofaa638.
55. Jung C, Brubaker L. The etiology and management of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. Climacteric. 2019;22(3):242-9.
56. Rowe TA, Juthani-Mehta M. Diagnosis and management of urinary tract infection in older adults. Infect Dis Clin North Am. 2014;28(1):75-89.
57. Ozge A, Ozge C, Kaleagasi H, Yalin OO, Unal O, Ozgür ES. Headache in patients with chronic obstructive pulmonary disease: effects of chronic hypoxaemia. J Headache Pain. 2006;7(1):37-43.
58. Fuentes-Alonso M, López-de-Andrés A, Palacios-Ceña D, Jimenez-Garcia R, Lopez-Herranz M, Hernandez-Barrera V, et al. COPD is Associated with Higher Prevalence of Back Pain: Results of a Population-Based Case-Control Study, 2017. J Pain Res. 2020;13:2763-73.
59. Argano C, Scichilone N, Natoli G, Nobili A, Corazza GR, Mannucci PM, et al. Pattern of comorbidities and 1-year mortality in elderly patients with COPD hospitalized in internal medicine wards: data from the RePoSI Registry. Intern Emerg Med. 2021;16(2):389-400.
60. Jones AR, Shusta EV. Blood-brain barrier transport of therapeutics via receptor-mediation. Pharm Res. 2007;24(9):1759-71.
61. van den Berg ME, Stricker BH, Brusselle GG, Lahousse L. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: A systematic review. Trends Cardiovasc. Med. 2016;26(7):606-13.

# 10 付録

表 39 - Overview of AEs identified as AESIs - Pooled safety population

| n(%) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) |
|---|---|---|
| Participants with any treatment-emergent AESI | 76 (8.1) | 79 (8.4) |
| Participants with any serious AESI(regardless of treatment emergent status) | 50 (5.4) | 49 (5.2) |
| Participants with any serious treatment-emergent AESI | 47 (5.0) | 48 (5.1) |
| Participants with any AESI leading to death | 6 (0.6) | 5 (0.5) |
| Participants with any treatment-emergent AESI leading to death | 6 (0.6) | 5 (0.5) |
| Participants with any treatment-emergent AESI leading to permanent study intervention discontinuation | 9 (1.0) | 10 (1.1) |
| Maximal intensity of treatment-emergent AESIs | | |
| Mild | 11 (1.2) | 9 (1.0) |
| Moderate | 37 (4.0) | 33 (3.5) |
| Severe | 28 (3.0) | 37 (3.9) |
| Corrective treatment of treatment-emergent AESIs | | |
| No | 3 (0.3) | 5 (0.5) |
| Yes | 73 (7.8) | 74 (7.9) |
| Outcome of treatment-emergent AESIs | | |
| Fatal | 6 (0.6) | 5 (0.5) |
| Not recovered/Not resolved | 0 | 2 (0.2) |
| Recovered | 70 (7.5) | 70 (7.5) |
| Recovered with sequelae | 0 | 2 (0.2) |
| Recovering | 0 | 0 |
| Unknown | 0 | 0 |

AESI: adverse event of special interest
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_COPD_2023/REPORT/PGM/ae_aesi_over_idt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_over_idt_s_t_i.rtf (08DEC2023 3:33)

表 40 - Incidence rate of select TEAE groupings with relative risk ratio (95% CI) for dupilumab group versus placebo - Pooled safety population

| n (%) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) | Dupilumab 300 mg q2w vs Placebo Relative risk ratio (95% CI) |
|---|---|---|---|
| Headache cluster[a] | 63 (6.7) | 73 (7.8) | 1.15 (0.83 to 1.60) |
| Urinary tract infection cluster[b] | 27 (2.9) | 36 (3.8) | 1.33 (0.81 to 2.17) |
| Gastritis cluster[c] | 12 (1.3) | 22 (2.3) | 1.83 (0.91 to 3.67) |
| Sinusitis cluster[d] | 13 (1.4) | 24 (2.6) | 1.84 (0.94 to 3.60) |

TEAE: Treatment emergent adverse event, PT: Preferred term
*a* Includes PTs of Headache and Tension headache
*b* Includes PTs of Cystitis bacterial, Urinary tract infection bacterial, Cystitis, Urinary tract infection
*c* Includes PTs of Helicobacter gastritis, Chronic gastritis, Gastritis, and Gastritis haemorrhagic
*d* Includes PTs of Sinusitis bacterial, Acute sinusitis, Sinusitis, Viral sinusitis
MedDRA 26.0
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE
Confidence intervals are Cochran-Mantel-Haenszel stratified by study
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_COPD_2023/EXPLO/PGM/a_ae_sel_inc_s_t.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/a_ae_sel_inc_s_t_i.rtf (01DEC2023 3:51)

表 41 - Incidence rate of TEAE(s) by Primary SOC, HLGT, and HLT - Pooled safety population

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term n(%) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) | Dupilumab 300 mg q2w vs Placebo Relative risk ratio (95% CI) |
|---|---|---|---|
| Any event | 663 (71.0) | 676 (72.1) | 1.02 (0.96 to 1.08) |
| 感染症および寄生虫症 | 406 (43.5) | 402 (42.9) | 0.99 (0.89 to 1.09) |
| HLGT: 細菌感染症 | 58 (6.2) | 49 (5.2) | 0.84 (0.58 to 1.21) |
| HLT: 細菌感染ＮＥＣ | 48 (5.1) | 39 (4.2) | 0.81 (0.53 to 1.22) |
| HLT: クロストリジウム感染 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 大腸菌感染 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: ヘリコバクター感染 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1.00 (0.06 to 16.06) |
| HLT: クレブシエラ感染 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0.99 (0.06 to 15.77) |
| HLT: シュードモナス感染 | 2 (0.2) | 1 (0.1) | 0.49 (0.05 to 5.44) |
| HLT: ブドウ球菌感染 | 3 (0.3) | 3 (0.3) | 0.99 (0.20 to 4.90) |
| HLT: レンサ球菌感染 | 4 (0.4) | 6 (0.6) | 1.49 (0.42 to 5.28) |
| HLGT: クラミジア感染症 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: クラミジア感染 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLGT: 外部寄生生物感染症 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 外部寄生生物寄生 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLGT: 真菌感染症 | 21 (2.2) | 18 (1.9) | 0.85 (0.46 to 1.59) |
| HLT: アスペルギルス感染 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term n(%) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) | Dupilumab 300 mg q2w vs Placebo<br>Relative risk ratio (95% CI) |
|---|---|---|---|
| HLT: カンジダ感染 | 13 (1.4) | 12 (1.3) | 0.92 (0.42 to 2.01) |
| HLT: 真菌感染ＮＥＣ | 7 (0.7) | 5 (0.5) | 0.71 (0.23 to 2.24) |
| HLT: 白癬感染 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0.99 (0.06 to 15.77) |
| HLGT: 詳細不明な感染体による感染症 | 298 (31.9) | 292 (31.1) | 0.98 (0.86 to 1.12) |
| HLT: 腹部および消化管感染 | 23 (2.5) | 18 (1.9) | 0.78 (0.42 to 1.44) |
| HLT: 骨および関節感染 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 歯牙および口腔内軟部組織感染 | 14 (1.5) | 10 (1.1) | 0.71 (0.32 to 1.60) |
| HLT: 耳部感染 | 12 (1.3) | 8 (0.9) | 0.66 (0.27 to 1.61) |
| HLT: 眼部および眼瞼感染 | 10 (1.1) | 13 (1.4) | 1.30 (0.57 to 2.95) |
| HLT: 女性生殖器系感染 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 肝胆道系および脾感染 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 感染ＮＥＣ | 11 (1.2) | 11 (1.2) | 0.99 (0.43 to 2.28) |
| HLT: 下気道および肺感染 | 89 (9.5) | 70 (7.5) | 0.78 (0.58 to 1.06) |
| HLT: 男性生殖器系感染 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 筋および軟部組織感染 | 2 (0.2) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 敗血症、菌血症、ウイルス血症および真菌血症ＮＥＣ | 2 (0.2) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 皮膚組織および軟部組織感染 | 4 (0.4) | 2 (0.2) | 0.50 (0.09 to 2.72) |
| HLT: 上気道感染 | 166 (17.8) | 177 (18.9) | 1.06 (0.88 to 1.29) |
| HLT: 尿路感染 | 25 (2.7) | 35 (3.7) | 1.40 (0.84 to 2.31) |
| HLGT: マイコバクテリア感染症 | 0 | 2 (0.2) | NC (NC to NC) |
| HLT: 結核感染 | 0 | 2 (0.2) | NC (NC to NC) |
| HLGT: マイコプラズマ感染症 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: マイコプラズマ感染 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: ウイルス感染症 | 119 (12.7) | 132 (14.1) | 1.10 (0.88 to 1.39) |
| HLT: コロナウイルス感染 | 79 (8.5) | 81 (8.6) | 1.02 (0.76 to 1.37) |
| HLT: 肝炎ウイルス感染 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: ヘルペスウイルス感染 | 6 (0.6) | 12 (1.3) | 1.99 (0.75 to 5.29) |
| HLT: インフルエンザウイルス感染 | 14 (1.5) | 18 (1.9) | 1.28 (0.64 to 2.55) |
| HLT: ＲＳウイルス感染 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: ウイルス感染ＮＥＣ | 24 (2.6) | 27 (2.9) | 1.12 (0.65 to 1.92) |
| 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） | 20 (2.1) | 19 (2.0) | 0.95 (0.51 to 1.76) |
| HLGT: 悪性および詳細不明の乳房新生物（乳頭を含む） | 2 (0.2) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 悪性乳房および乳頭新生物 | 2 (0.2) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 良性皮膚新生物 | 1 (0.1) | 3 (0.3) | 2.98 (0.31 to 28.48) |
| HLT: 良性皮膚新生物 | 1 (0.1) | 3 (0.3) | 2.98 (0.31 to 28.48) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term n(%) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) | Dupilumab 300 mg q2w vs Placebo<br>Relative risk ratio (95% CI) |
|---|---|---|---|
| HLGT: 悪性および詳細不明の内分泌新生物 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 悪性甲状腺新生物 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLGT: 悪性および詳細不明の消化管新生物 | 3 (0.3) | 2 (0.2) | 0.66 (0.11 to 3.97) |
| HLT: 悪性結腸直腸新生物 | 1 (0.1) | 2 (0.2) | 1.99 (0.18 to 21.77) |
| HLT: 悪性膵新生物（膵島細胞腫瘍およびカルチノイドを除く） | 2 (0.2) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 白血病 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 骨髄異形成症候群 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: その他および部位不明の良性新生物 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 良性新生物ＮＥＣ、部位不明 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 良性神経系新生物 | 2 (0.2) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 良性髄膜腫 | 2 (0.2) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 悪性および詳細不明の神経系新生物ＮＥＣ | 0 | 2 (0.2) | NC (NC to NC) |
| HLT: 悪性グリア細胞腫 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 神経系新生物ＮＥＣ、悪性度不明 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLGT: 良性腎尿路系新生物 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 良性腎新生物 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 悪性および詳細不明の腎尿路系新生物 | 0 | 2 (0.2) | NC (NC to NC) |
| HLT: 悪性膀胱新生物 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 尿路新生物ＮＥＣ、悪性度不明 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLGT: 良性女性生殖器系新生物 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 良性子宮新生物 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLGT: 悪性および詳細不明の男性生殖器系新生物 | 3 (0.3) | 1 (0.1) | 0.33 (0.03 to 3.20) |
| HLT: 悪性前立腺新生物 | 3 (0.3) | 1 (0.1) | 0.33 (0.03 to 3.20) |
| HLGT: 悪性および詳細不明の呼吸器系および縦隔新生物 | 3 (0.3) | 4 (0.4) | 1.33 (0.30 to 5.93) |
| HLT: 悪性気道非小細胞新生物、特定細胞型 | 2 (0.2) | 1 (0.1) | 0.50 (0.05 to 5.48) |
| HLT: 呼吸器系および胸膜新生物ＮＥＣ、悪性度不明 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 悪性呼吸器系および胸膜新生物ＮＥＣ、細胞型不明 | 1 (0.1) | 2 (0.2) | 2.00 (0.18 to 22.03) |
| HLGT: 悪性および詳細不明の皮膚新生物 | 2 (0.2) | 2 (0.2) | 1.00 (0.14 to 7.10) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term n(%) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) | Dupilumab 300 mg q2w vs Placebo<br>Relative risk ratio (95% CI) |
|---|---|---|---|
| HLT: 悪性および詳細不明の皮膚新生物（黒色腫を除く） | 2 (0.2) | 2 (0.2) | 1.00 (0.14 to 7.10) |
| HLGT: 良性軟部組織新生物 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1.00 (0.06 to 15.78) |
| HLT: 良性軟部組織新生物ＮＥＣ | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1.00 (0.06 to 15.78) |
| 血液およびリンパ系障害 | 28 (3.0) | 29 (3.1) | 1.03 (0.62 to 1.72) |
| HLGT: 非溶血性貧血と骨髄抑制 | 15 (1.6) | 14 (1.5) | 0.93 (0.45 to 1.92) |
| HLT: 欠乏性貧血 | 3 (0.3) | 4 (0.4) | 1.33 (0.30 to 5.93) |
| HLT: 貧血ＮＥＣ | 12 (1.3) | 9 (1.0) | 0.75 (0.32 to 1.77) |
| HLT: 慢性障害による貧血 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLGT: 凝固障害および出血性素因（血小板減少性を除く） | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 凝固不全 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 溶血およびその関連状態 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 免疫性溶血性貧血 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLGT: 血小板障害 | 2 (0.2) | 3 (0.3) | 1.50 (0.25 to 8.92) |
| HLT: 血小板減少症 | 2 (0.2) | 2 (0.2) | 1.00 (0.14 to 7.05) |
| HLT: 血小板増加症 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLGT: 赤血球障害 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1.00 (0.06 to 15.78) |
| HLT: 赤血球増加症（真性赤血球増加症を除く） | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 赤血球異常ＮＥＣ | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 脾臓、リンパ節および細網内皮系障害 | 2 (0.2) | 1 (0.1) | 0.50 (0.05 to 5.48) |
| HLT: リンパ系障害ＮＥＣ | 2 (0.2) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 脾障害 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLGT: 白血球障害 | 8 (0.9) | 11 (1.2) | 1.37 (0.55 to 3.39) |
| HLT: 好酸球障害 | 2 (0.2) | 7 (0.7) | 3.48 (0.73 to 16.73) |
| HLT: 白血球増加症ＮＥＣ | 3 (0.3) | 2 (0.2) | 0.66 (0.11 to 3.97) |
| HLT: 白血球減少症ＮＥＣ | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1.00 (0.06 to 15.78) |
| HLT: 好中球減少症 | 2 (0.2) | 1 (0.1) | 0.50 (0.05 to 5.48) |
| 免疫系障害 | 4 (0.4) | 3 (0.3) | 0.75 (0.17 to 3.33) |
| HLGT: アレルギー性疾患 | 4 (0.4) | 3 (0.3) | 0.75 (0.17 to 3.33) |
| HLT: アレルギー性疾患ＮＥＣ | 1 (0.1) | 2 (0.2) | 1.99 (0.18 to 21.77) |
| HLT: アナフィラキシーおよびアナフィラキシー様反応 | 2 (0.2) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: アトピー障害 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1.00 (0.06 to 15.97) |
| 内分泌障害 | 9 (1.0) | 4 (0.4) | 0.44 (0.14 to 1.43) |
| HLGT: 副腎障害 | 2 (0.2) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 副腎皮質機能低下 | 2 (0.2) | 0 | 0.00 (NC to NC) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term n(%) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) | Dupilumab 300 mg q2w vs Placebo<br>Relative risk ratio (95% CI) |
|---|---|---|---|
| HLGT: 視床下部および下垂体障害 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 下垂体後葉障害 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 副甲状腺障害 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 副甲状腺機能亢進症 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 甲状腺障害 | 5 (0.5) | 4 (0.4) | 0.80 (0.21 to 2.95) |
| HLT: 甲状腺障害ＮＥＣ | 2 (0.2) | 3 (0.3) | 1.50 (0.25 to 8.97) |
| HLT: 甲状腺機能亢進症 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 甲状腺機能低下症 | 2 (0.2) | 2 (0.2) | 0.99 (0.14 to 6.99) |
| 代謝および栄養障害 | 64 (6.9) | 51 (5.4) | 0.79 (0.56 to 1.13) |
| HLGT: 酸・アルカリ障害 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 代謝性アシドーシス（糖尿病性アシドーシスを除く） | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 食欲および総合的栄養摂取障害 | 5 (0.5) | 5 (0.5) | 1.00 (0.29 to 3.43) |
| HLT: 食欲障害 | 0 | 3 (0.3) | NC (NC to NC) |
| HLT: 全般的栄養障害ＮＥＣ | 5 (0.5) | 2 (0.2) | 0.40 (0.08 to 2.05) |
| HLGT: 骨、カルシウム、マグネシウムおよびリン代謝障害 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1.00 (0.06 to 15.97) |
| HLT: カルシウム代謝障害 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: マグネシウム代謝障害 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1.00 (0.06 to 15.97) |
| HLT: リン酸代謝障害 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLGT: 電解質および水分バランス異常 | 13 (1.4) | 13 (1.4) | 1.00 (0.46 to 2.14) |
| HLT: 電解質失調ＮＥＣ | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: カリウムバランス障害 | 8 (0.9) | 7 (0.7) | 0.87 (0.32 to 2.40) |
| HLT: ナトリウムバランス障害 | 4 (0.4) | 4 (0.4) | 1.00 (0.25 to 3.97) |
| HLT: 全体液量減少 | 3 (0.3) | 1 (0.1) | 0.33 (0.03 to 3.20) |
| HLGT: 糖代謝障害（糖尿病を含む） | 30 (3.2) | 14 (1.5) | 0.47 (0.25 to 0.87) |
| HLT: 真性糖尿病（亜型を含む） | 25 (2.7) | 11 (1.2) | 0.44 (0.22 to 0.89) |
| HLT: 高血糖ＮＥＣ | 5 (0.5) | 1 (0.1) | 0.20 (0.02 to 1.70) |
| HLT: 低血糖状態ＮＥＣ | 1 (0.1) | 2 (0.2) | 1.99 (0.18 to 21.79) |
| HLGT: 脂質代謝障害 | 9 (1.0) | 18 (1.9) | 1.99 (0.90 to 4.40) |
| HLT: コレステロール上昇 | 7 (0.7) | 11 (1.2) | 1.56 (0.61 to 4.01) |
| HLT: トリグリセリド上昇 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 高脂血症ＮＥＣ | 0 | 6 (0.6) | NC (NC to NC) |
| HLT: 脂質代謝障害および脂質沈着症ＮＥＣ | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1.00 (0.06 to 15.78) |
| HLGT: 蛋白およびアミノ酸代謝障害ＮＥＣ | 1 (0.1) | 2 (0.2) | 2.00 (0.18 to 22.08) |
| HLT: 蛋白代謝障害ＮＥＣ | 1 (0.1) | 2 (0.2) | 2.00 (0.18 to 22.08) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term n(%) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) | Dupilumab 300 mg q2w vs Placebo<br>Relative risk ratio (95% CI) |
|---|---|---|---|
| HLGT: プリンおよびピリミジン代謝障害 | 4 (0.4) | 4 (0.4) | 1.00 (0.25 to 3.96) |
| HLT: プリン代謝障害 | 4 (0.4) | 4 (0.4) | 1.00 (0.25 to 3.96) |
| HLGT: ビタミン関連障害 | 4 (0.4) | 1 (0.1) | 0.25 (0.03 to 2.22) |
| HLT: 脂溶性ビタミン欠乏および障害 | 3 (0.3) | 1 (0.1) | 0.33 (0.03 to 3.18) |
| HLT: ビタミン欠乏ＮＥＣ | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| 精神障害 | 33 (3.5) | 21 (2.2) | 0.63 (0.37 to 1.09) |
| HLGT: 適応障害（亜型を含む） | 3 (0.3) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 適応障害 | 3 (0.3) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 不安障害および不安症状 | 9 (1.0) | 14 (1.5) | 1.55 (0.68 to 3.57) |
| HLT: 不安障害ＮＥＣ | 1 (0.1) | 3 (0.3) | 2.99 (0.31 to 28.51) |
| HLT: 不安症状 | 8 (0.9) | 10 (1.1) | 1.25 (0.49 to 3.15) |
| HLT: パニック発作および障害 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLGT: 譫妄（錯乱を含む） | 2 (0.2) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 錯乱および失見当識 | 2 (0.2) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 抑うつ性気分障害 | 13 (1.4) | 4 (0.4) | 0.31 (0.10 to 0.94) |
| HLT: うつ病性障害 | 13 (1.4) | 4 (0.4) | 0.31 (0.10 to 0.94) |
| HLGT: 気分障害ＮＥＣ | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 感情および気分障害ＮＥＣ | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 精神医学的障害ＮＥＣ | 2 (0.2) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 物質関連障害および嗜癖性障害 | 2 (0.2) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 統合失調症およびその他の精神障害 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1.00 (0.06 to 15.97) |
| HLT: 精神病性障害ＮＥＣ | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 統合失調症ＮＥＣ | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLGT: 睡眠障害 | 8 (0.9) | 3 (0.3) | 0.37 (0.10 to 1.41) |
| HLT: 入眠および睡眠維持障害 | 8 (0.9) | 3 (0.3) | 0.37 (0.10 to 1.41) |
| 神経系障害 | 108 (11.6) | 108 (11.5) | 1.00 (0.78 to 1.28) |
| HLGT: 中枢神経系血管障害 | 16 (1.7) | 8 (0.9) | 0.50 (0.21 to 1.16) |
| HLT: 中枢神経系出血および脳血管性損傷 | 11 (1.2) | 5 (0.5) | 0.45 (0.16 to 1.30) |
| HLT: 中枢神経系血管障害ＮＥＣ | 6 (0.6) | 3 (0.3) | 0.50 (0.13 to 1.99) |
| HLT: 一過性脳血管発作 | 2 (0.2) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 脳神経障害（新生物を除く） | 2 (0.2) | 3 (0.3) | 1.49 (0.25 to 8.87) |
| HLT: 顔面神経障害 | 1 (0.1) | 2 (0.2) | 1.99 (0.18 to 21.79) |
| HLT: 三叉神経障害 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 迷走神経障害 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 頭痛 | 63 (6.7) | 75 (8.0) | 1.19 (0.86 to 1.64) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term n(%) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) | Dupilumab 300 mg q2w vs Placebo<br>Relative risk ratio (95% CI) |
|---|---|---|---|
| HLT: 頭痛ＮＥＣ | 63 (6.7) | 73 (7.8) | 1.15 (0.83 to 1.60) |
| HLT: 片頭痛 | 0 | 2 (0.2) | NC (NC to NC) |
| HLGT: 精神的機能障害 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1.00 (0.06 to 15.78) |
| HLT: 認知症（アルツハイマー型を除く） | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 記憶喪失（認知症を除く） | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLGT: 運動障害（パーキンソニズムを含む） | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 振戦（先天性振戦を除く） | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 神経学的障害ＮＥＣ | 20 (2.1) | 19 (2.0) | 0.95 (0.51 to 1.76) |
| HLT: 意識障害ＮＥＣ | 2 (0.2) | 3 (0.3) | 1.49 (0.25 to 8.92) |
| HLT: 神経学的徴候および症状ＮＥＣ | 11 (1.2) | 15 (1.6) | 1.36 (0.63 to 2.94) |
| HLT: 錯感覚および異常感覚 | 5 (0.5) | 2 (0.2) | 0.40 (0.08 to 2.05) |
| HLT: 感覚異常ＮＥＣ | 2 (0.2) | 1 (0.1) | 0.50 (0.05 to 5.51) |
| HLGT: 神経筋障害 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 自律神経障害 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 末梢性ニューロパチー | 3 (0.3) | 2 (0.2) | 0.67 (0.11 to 3.99) |
| HLT: 単ニューロパチー | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1.00 (0.06 to 15.97) |
| HLT: 末梢性ニューロパチーＮＥＣ | 2 (0.2) | 1 (0.1) | 0.50 (0.04 to 5.53) |
| HLGT: 発作（亜型を含む） | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1.00 (0.06 to 15.97) |
| HLT: 全身性強直性間代性発作 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1.00 (0.06 to 15.97) |
| HLGT: 脊髄および神経根障害 | 7 (0.7) | 5 (0.5) | 0.71 (0.23 to 2.23) |
| HLT: 頚髄および神経根障害 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 腰髄および神経根障害 | 6 (0.6) | 3 (0.3) | 0.50 (0.12 to 1.98) |
| HLT: 脊髄および神経根障害ＮＥＣ | 0 | 2 (0.2) | NC (NC to NC) |
| HLGT: 脳器質性疾患 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 脳器質性疾患ＮＥＣ | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| 眼障害 | 14 (1.5) | 18 (1.9) | 1.28 (0.64 to 2.56) |
| HLGT: 眼前方部構造変化、沈着および変性 | 5 (0.5) | 10 (1.1) | 1.99 (0.68 to 5.81) |
| HLT: 白内障状態 | 5 (0.5) | 10 (1.1) | 1.99 (0.68 to 5.81) |
| HLT: 結膜構造変化、沈着および変性 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLGT: 眼部障害ＮＥＣ | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0.99 (0.06 to 15.77) |
| HLT: 流涙障害 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 眼障害ＮＥＣ | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLGT: 緑内障および高眼圧症 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 緑内障（先天性を除く） | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLGT: 眼部出血および血管障害ＮＥＣ | 1 (0.1) | 2 (0.2) | 1.99 (0.18 to 22.13) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term n(%) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) | Dupilumab 300 mg q2w vs Placebo<br>Relative risk ratio (95% CI) |
|---|---|---|---|
| HLT: 結膜および角膜出血および血管障害 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1.00 (0.06 to 16.06) |
| HLT: 眼部出血および血管障害ＮＥＣ | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLGT: 眼部感染、刺激症状および炎症 | 4 (0.4) | 5 (0.5) | 1.25 (0.33 to 4.63) |
| HLT: 結膜感染、刺激症状および炎症 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1.00 (0.06 to 16.06) |
| HLT: 角膜感染、浮腫および炎症 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 虹彩およびぶどう膜感染、刺激症状および炎症 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 眼瞼、睫毛および涙腺感染、刺激症状および炎症 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1.00 (0.06 to 15.78) |
| HLT: 眼部感染、炎症およびその関連症状 | 2 (0.2) | 1 (0.1) | 0.50 (0.04 to 5.53) |
| HLT: 網膜、脈絡膜および硝子体感染および炎症 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLGT: 眼部構造変化、沈着および変性ＮＥＣ | 1 (0.1) | 2 (0.2) | 1.99 (0.18 to 22.13) |
| HLT: 網膜構造変化、沈着および変性 | 1 (0.1) | 2 (0.2) | 1.99 (0.18 to 22.13) |
| HLGT: 網膜、脈絡膜および硝子体の出血および血管障害 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 網膜症ＮＥＣ | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 視覚障害 | 2 (0.2) | 2 (0.2) | 1.00 (0.14 to 7.05) |
| HLT: 瞳孔反射および調節機能障害 | 0 | 2 (0.2) | NC (NC to NC) |
| HLT: 視覚障害ＮＥＣ | 2 (0.2) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| 耳および迷路障害 | 11 (1.2) | 10 (1.1) | 0.91 (0.39 to 2.12) |
| HLGT: 耳部障害ＮＥＣ | 2 (0.2) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 耳部障害ＮＥＣ | 2 (0.2) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 聴覚障害 | 2 (0.2) | 3 (0.3) | 1.50 (0.25 to 8.97) |
| HLT: 難聴 | 2 (0.2) | 3 (0.3) | 1.50 (0.25 to 8.97) |
| HLGT: 内耳および第８脳神経障害 | 7 (0.7) | 7 (0.7) | 0.99 (0.35 to 2.82) |
| HLT: 内耳徴候および症状 | 7 (0.7) | 7 (0.7) | 0.99 (0.35 to 2.82) |
| 心臓障害 | 62 (6.6) | 56 (6.0) | 0.90 (0.64 to 1.28) |
| HLGT: 不整脈 | 35 (3.7) | 29 (3.1) | 0.83 (0.51 to 1.34) |
| HLT: 心伝導障害 | 4 (0.4) | 3 (0.3) | 0.75 (0.17 to 3.34) |
| HLT: 心拍障害ＮＥＣ | 8 (0.9) | 5 (0.5) | 0.62 (0.20 to 1.90) |
| HLT: 上室性不整脈 | 16 (1.7) | 19 (2.0) | 1.18 (0.61 to 2.29) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term n(%) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) | Dupilumab 300 mg q2w vs Placebo<br>Relative risk ratio (95% CI) |
|---|---|---|---|
| HLT: 心室性不整脈および心停止 | 8 (0.9) | 3 (0.3) | 0.37 (0.10 to 1.41) |
| HLGT: 心障害、徴候および症状ＮＥＣ | 5 (0.5) | 2 (0.2) | 0.40 (0.08 to 2.05) |
| HLT: 心障害ＮＥＣ | 2 (0.2) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 心臓高血圧性合併症 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 心徴候および症状ＮＥＣ | 2 (0.2) | 2 (0.2) | 1.00 (0.14 to 7.05) |
| HLGT: 心臓弁膜障害 | 2 (0.2) | 5 (0.5) | 2.49 (0.48 to 12.80) |
| HLT: 大動脈弁膜障害 | 0 | 3 (0.3) | NC (NC to NC) |
| HLT: 心臓弁膜障害ＮＥＣ | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0.99 (0.06 to 15.77) |
| HLT: 僧帽弁膜障害 | 1 (0.1) | 2 (0.2) | 2.00 (0.18 to 22.08) |
| HLGT: 冠動脈障害 | 16 (1.7) | 10 (1.1) | 0.62 (0.28 to 1.37) |
| HLT: 冠動脈疾患ＮＥＣ | 6 (0.6) | 4 (0.4) | 0.67 (0.19 to 2.35) |
| HLT: 虚血性冠動脈障害 | 14 (1.5) | 6 (0.6) | 0.43 (0.16 to 1.11) |
| HLGT: 心不全 | 14 (1.5) | 15 (1.6) | 1.07 (0.52 to 2.20) |
| HLT: 心不全ＮＥＣ | 12 (1.3) | 12 (1.3) | 1.00 (0.45 to 2.21) |
| HLT: 左心室不全 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 右心室不全 | 1 (0.1) | 3 (0.3) | 3.00 (0.31 to 28.84) |
| HLGT: 心筋障害 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1.00 (0.06 to 16.06) |
| HLT: 心筋障害ＮＥＣ | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1.00 (0.06 to 16.06) |
| HLGT: 心膜障害 | 0 | 2 (0.2) | NC (NC to NC) |
| HLT: 非感染性心膜炎 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 心膜障害ＮＥＣ | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| 血管障害 | 73 (7.8) | 54 (5.8) | 0.74 (0.53 to 1.04) |
| HLGT: 瘤および動脈解離 | 2 (0.2) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 大動脈瘤および解離 | 2 (0.2) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 動脈硬化、狭窄、血流障害および壊死 | 6 (0.6) | 5 (0.5) | 0.83 (0.25 to 2.71) |
| HLT: 大動脈壊死および血行不全 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0.99 (0.06 to 15.77) |
| HLT: 部位不明の壊死および血行不全ＮＥＣ | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 末梢血管収縮、壊死および血行不全 | 4 (0.4) | 4 (0.4) | 1.00 (0.25 to 3.98) |
| HLGT: 血圧低下、非特異的血圧障害およびショック | 12 (1.3) | 7 (0.7) | 0.58 (0.23 to 1.47) |
| HLT: 血圧障害ＮＥＣ | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 低血圧性障害 | 11 (1.2) | 7 (0.7) | 0.64 (0.25 to 1.63) |
| HLGT: 塞栓症および血栓症 | 5 (0.5) | 2 (0.2) | 0.40 (0.08 to 2.05) |
| HLT: 末梢血管塞栓症および血栓症 | 5 (0.5) | 2 (0.2) | 0.40 (0.08 to 2.05) |
| HLGT: 血管障害ＮＥＣ | 2 (0.2) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 末梢血管障害ＮＥＣ | 2 (0.2) | 0 | 0.00 (NC to NC) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term n(%) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) | Dupilumab 300 mg q2w vs Placebo<br>Relative risk ratio (95% CI) |
|---|---|---|---|
| HLGT: 血管性出血障害 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 出血ＮＥＣ | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 高血圧性血管障害 | 48 (5.1) | 42 (4.5) | 0.87 (0.58 to 1.31) |
| HLT: 進行性悪性高血圧 | 3 (0.3) | 9 (1.0) | 2.99 (0.81 to 11.02) |
| HLT: 血管性高血圧障害ＮＥＣ | 45 (4.8) | 33 (3.5) | 0.73 (0.47 to 1.14) |
| HLGT: 血管感染および炎症 | 3 (0.3) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 静脈炎ＮＥＣ | 3 (0.3) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 静脈瘤 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1.00 (0.06 to 15.78) |
| HLT: 静脈瘤ＮＥＣ | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1.00 (0.06 to 15.78) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 133 (14.2) | 123 (13.1) | 0.92 (0.73 to 1.16) |
| HLGT: 気管支障害（新生物を除く） | 69 (7.4) | 51 (5.4) | 0.74 (0.52 to 1.04) |
| HLT: 気管支異常ＮＥＣ | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 気管支痙攣および閉塞 | 69 (7.4) | 51 (5.4) | 0.74 (0.52 to 1.04) |
| HLGT: 下気道障害（閉塞および感染を除く） | 7 (0.7) | 7 (0.7) | 1.00 (0.35 to 2.84) |
| HLT: 肺実質障害ＮＥＣ | 5 (0.5) | 6 (0.6) | 1.20 (0.37 to 3.91) |
| HLT: 肺水腫 | 2 (0.2) | 2 (0.2) | 1.00 (0.14 to 7.08) |
| HLGT: 胸膜障害 | 4 (0.4) | 3 (0.3) | 0.75 (0.17 to 3.33) |
| HLT: 胸膜感染および炎症 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 気胸および胸水ＮＥＣ | 3 (0.3) | 3 (0.3) | 1.00 (0.20 to 4.93) |
| HLGT: 肺血管障害 | 2 (0.2) | 3 (0.3) | 1.50 (0.25 to 8.98) |
| HLT: 肺高血圧症 | 2 (0.2) | 2 (0.2) | 1.00 (0.14 to 7.10) |
| HLT: 肺血栓および塞栓症 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLGT: 呼吸器系障害ＮＥＣ | 35 (3.7) | 39 (4.2) | 1.11 (0.71 to 1.74) |
| HLT: 呼吸異常 | 6 (0.6) | 12 (1.3) | 2.00 (0.75 to 5.29) |
| HLT: ガス交換異常に伴う症状 | 4 (0.4) | 2 (0.2) | 0.50 (0.09 to 2.72) |
| HLT: 咳嗽および関連症状 | 13 (1.4) | 18 (1.9) | 1.38 (0.68 to 2.81) |
| HLT: 呼吸不全（新生児を除く） | 9 (1.0) | 4 (0.4) | 0.45 (0.14 to 1.44) |
| HLT: 気道障害ＮＥＣ | 6 (0.6) | 7 (0.7) | 1.16 (0.39 to 3.45) |
| HLGT: 気道徴候および症状 | 19 (2.0) | 19 (2.0) | 1.00 (0.53 to 1.87) |
| HLT: 下気道徴候および症状 | 2 (0.2) | 2 (0.2) | 1.00 (0.14 to 7.11) |
| HLT: 上気道徴候および症状 | 17 (1.8) | 17 (1.8) | 1.00 (0.51 to 1.94) |
| HLGT: 上気道障害（感染を除く） | 17 (1.8) | 17 (1.8) | 1.00 (0.51 to 1.94) |
| HLT: 喉頭およびその周囲障害ＮＥＣ（感染および新生物を除く） | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 鼻閉および炎症 | 12 (1.3) | 14 (1.5) | 1.16 (0.54 to 2.50) |
| HLT: 鼻部障害ＮＥＣ | 5 (0.5) | 2 (0.2) | 0.40 (0.08 to 2.05) |
| HLT: 副鼻腔障害（感染および新生物を除く） | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term n(%) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) | Dupilumab 300 mg q2w vs Placebo<br>Relative risk ratio (95% CI) |
|---|---|---|---|
| 胃腸障害 | 130 (13.9) | 135 (14.4) | 1.03 (0.83 to 1.29) |
| HLGT: 腹部ヘルニアおよびその他の腹壁状態 | 5 (0.5) | 4 (0.4) | 0.80 (0.22 to 2.96) |
| HLT: 腹部ヘルニアＮＥＣ | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 腹壁の状態ＮＥＣ | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1.00 (0.06 to 15.97) |
| HLT: 横隔膜ヘルニア | 2 (0.2) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 大腿ヘルニア | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 臍径ヘルニア | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 臍ヘルニア | 1 (0.1) | 2 (0.2) | 1.99 (0.18 to 21.79) |
| HLGT: 肛門および直腸の状態ＮＥＣ | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 肛門および直腸障害ＮＥＣ | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 良性消化管新生物 | 7 (0.7) | 5 (0.5) | 0.71 (0.23 to 2.23) |
| HLT: 良性消化管新生物（口腔内新生物を除く） | 7 (0.7) | 5 (0.5) | 0.71 (0.23 to 2.23) |
| HLGT: 歯牙および歯肉の状態 | 14 (1.5) | 22 (2.3) | 1.56 (0.81 to 3.04) |
| HLT: 歯牙および歯周の感染および炎症 | 3 (0.3) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 歯牙発育障害および奇形 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 歯痛および歯の感覚障害 | 11 (1.2) | 20 (2.1) | 1.81 (0.87 to 3.76) |
| HLT: 歯肉障害、徴候および症状ＮＥＣ | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLGT: 憩室疾患 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1.00 (0.06 to 15.97) |
| HLT: 憩室症 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1.00 (0.06 to 15.97) |
| HLGT: 膵外分泌障害 | 3 (0.3) | 4 (0.4) | 1.33 (0.30 to 5.93) |
| HLT: 急性および慢性膵炎 | 2 (0.2) | 3 (0.3) | 1.50 (0.25 to 8.97) |
| HLT: 膵障害ＮＥＣ | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0.99 (0.06 to 15.77) |
| HLGT: 消化管の状態ＮＥＣ | 0 | 3 (0.3) | NC (NC to NC) |
| HLT: 消化管障害ＮＥＣ | 0 | 3 (0.3) | NC (NC to NC) |
| HLGT: 消化管出血ＮＥＣ | 1 (0.1) | 5 (0.5) | 5.00 (0.58 to 42.80) |
| HLT: 腸出血 | 1 (0.1) | 3 (0.3) | 3.00 (0.31 to 28.84) |
| HLT: 部位不明の消化管出血 | 0 | 2 (0.2) | NC (NC to NC) |
| HLGT: 消化管炎症性疾患 | 14 (1.5) | 29 (3.1) | 2.06 (1.10 to 3.88) |
| HLT: 結腸炎（感染性を除く） | 2 (0.2) | 5 (0.5) | 2.50 (0.49 to 12.81) |
| HLT: 胃炎（感染性を除く） | 11 (1.2) | 21 (2.2) | 1.90 (0.92 to 3.92) |
| HLT: 消化管炎症性障害ＮＥＣ | 2 (0.2) | 4 (0.4) | 1.99 (0.37 to 10.78) |
| HLGT: 消化管運動および排泄障害 | 47 (5.0) | 46 (4.9) | 0.98 (0.66 to 1.45) |
| HLT: 下痢（感染性を除く） | 28 (3.0) | 35 (3.7) | 1.25 (0.77 to 2.03) |
| HLT: 消化管アトニーおよび運動低下障害ＮＥＣ | 18 (1.9) | 10 (1.1) | 0.55 (0.26 to 1.19) |
| HLT: 消化管ジスキネジア | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term n(%) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) | Dupilumab 300 mg q2w vs Placebo<br>Relative risk ratio (95% CI) |
|---|---|---|---|
| HLT: 消化管痙攣および運動性亢進症 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 消化管徴候および症状 | 48 (5.1) | 38 (4.1) | 0.79 (0.52 to 1.20) |
| HLT: 消化不良徴候および症状 | 7 (0.7) | 5 (0.5) | 0.71 (0.23 to 2.23) |
| HLT: 放屁、鼓腸および腹部膨満 | 6 (0.6) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 消化管痛および腹部痛（口腔内痛および咽頭痛を除く） | 14 (1.5) | 25 (2.7) | 1.78 (0.93 to 3.40) |
| HLT: 消化管徴候および症状ＮＥＣ | 4 (0.4) | 3 (0.3) | 0.75 (0.17 to 3.34) |
| HLT: 悪心および嘔吐症状 | 22 (2.4) | 7 (0.7) | 0.32 (0.14 to 0.74) |
| HLGT: 消化管狭窄および閉塞 | 3 (0.3) | 2 (0.2) | 0.66 (0.11 to 3.94) |
| HLT: 十二指腸・小腸狭窄および閉塞 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 消化管狭窄および閉塞ＮＥＣ | 2 (0.2) | 2 (0.2) | 0.99 (0.14 to 7.01) |
| HLT: 大腸狭窄および閉塞 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 消化管潰瘍および穿孔 | 3 (0.3) | 1 (0.1) | 0.33 (0.03 to 3.18) |
| HLT: 十二指腸潰瘍および穿孔 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 胃潰瘍と穿孔 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1.00 (0.06 to 15.78) |
| HLT: 消化性潰瘍および穿孔 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 消化管血行障害 | 6 (0.6) | 5 (0.5) | 0.83 (0.25 to 2.71) |
| HLT: 消化管血管閉塞および梗塞 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 痔核および消化管静脈瘤（食道静脈瘤を除く） | 5 (0.5) | 5 (0.5) | 0.99 (0.29 to 3.42) |
| HLGT: 口腔内軟部組織疾患 | 3 (0.3) | 2 (0.2) | 0.67 (0.11 to 3.97) |
| HLT: 口腔内軟部組織障害ＮＥＣ | 1 (0.1) | 2 (0.2) | 1.99 (0.18 to 21.79) |
| HLT: 口内炎および口腔内潰瘍形成 | 2 (0.2) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 唾液腺疾患 | 2 (0.2) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 口腔乾燥および唾液分泌異常 | 2 (0.2) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 舌疾患 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 舌徴候および症状 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| 肝胆道系障害 | 17 (1.8) | 17 (1.8) | 1.00 (0.51 to 1.94) |
| HLGT: 胆管系障害 | 2 (0.2) | 1 (0.1) | 0.50 (0.04 to 5.53) |
| HLT: 胆管感染および炎症 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 閉塞性胆管障害（新生物による閉塞を除く） | 2 (0.2) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 胆嚢障害 | 8 (0.9) | 9 (1.0) | 1.12 (0.44 to 2.90) |
| HLT: 胆嚢炎および胆石症 | 8 (0.9) | 9 (1.0) | 1.12 (0.44 to 2.90) |
| HLGT: 肝および肝胆道系障害 | 8 (0.9) | 8 (0.9) | 1.00 (0.38 to 2.66) |
| HLT: 胆汁うっ滞および黄疸 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 肝および肝胆道系障害ＮＥＣ | 1 (0.1) | 2 (0.2) | 2.00 (0.18 to 22.08) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term n(%) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) | Dupilumab 300 mg q2w vs Placebo<br>Relative risk ratio (95% CI) |
|---|---|---|---|
| HLT: 肝酵素および肝機能障害 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1.00 (0.06 to 15.97) |
| HLT: 肝不全およびその関連疾患 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1.00 (0.06 to 15.97) |
| HLT: 肝線維症および肝硬変 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 肝細胞障害および肝炎ＮＥＣ | 3 (0.3) | 4 (0.4) | 1.33 (0.30 to 5.96) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 37 (4.0) | 46 (4.9) | 1.24 (0.81 to 1.89) |
| HLGT: 血管浮腫および蕁麻疹 | 1 (0.1) | 3 (0.3) | 2.98 (0.31 to 28.48) |
| HLT: 蕁麻疹 | 1 (0.1) | 3 (0.3) | 2.98 (0.31 to 28.48) |
| HLGT: 角化および皮膚異栄養性障害 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 皮膚前腫瘍状態ＮＥＣ | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLGT: 良性皮膚新生物 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 皮膚嚢胞およびポリープ | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLGT: 表皮および皮膚異常 | 32 (3.4) | 35 (3.7) | 1.09 (0.68 to 1.75) |
| HLT: 水疱形成 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 皮膚および表皮の状態ＮＥＣ | 0 | 8 (0.9) | NC (NC to NC) |
| HLT: 皮膚炎および湿疹 | 17 (1.8) | 12 (1.3) | 0.70 (0.34 to 1.47) |
| HLT: 紅斑 | 2 (0.2) | 1 (0.1) | 0.50 (0.04 to 5.48) |
| HLT: 丘疹鱗屑状態 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 光過敏および光線性皮膚症状態 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1.00 (0.06 to 15.97) |
| HLT: そう痒症ＮＥＣ | 7 (0.7) | 4 (0.4) | 0.57 (0.17 to 1.94) |
| HLT: 乾癬状態 | 0 | 2 (0.2) | NC (NC to NC) |
| HLT: 発疹および皮疹ＮＥＣ | 5 (0.5) | 7 (0.7) | 1.39 (0.44 to 4.38) |
| HLGT: 色素沈着性疾患 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 色素過剰症 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLGT: 皮膚および皮下組織障害ＮＥＣ | 2 (0.2) | 2 (0.2) | 1.00 (0.14 to 7.05) |
| HLT: 皮膚および皮下組織状態ＮＥＣ | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 皮膚・皮下組織潰瘍形成 | 2 (0.2) | 1 (0.1) | 0.50 (0.05 to 5.48) |
| HLGT: 皮膚付属器状態 | 2 (0.2) | 5 (0.5) | 2.49 (0.48 to 12.75) |
| HLT: ざ瘡 | 1 (0.1) | 2 (0.2) | 1.99 (0.18 to 21.77) |
| HLT: 脱毛症 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: アポクリン腺およびエクリン腺障害 | 1 (0.1) | 2 (0.2) | 1.99 (0.18 to 21.79) |
| HLGT: 皮膚血管異常 | 0 | 2 (0.2) | NC (NC to NC) |
| HLT: 紫斑およびその関連症状 | 0 | 2 (0.2) | NC (NC to NC) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 121 (13.0) | 126 (13.4) | 1.04 (0.82 to 1.31) |
| HLGT: 骨障害（先天性障害および骨折を除く） | 12 (1.3) | 7 (0.7) | 0.58 (0.23 to 1.47) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term n(%) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) | Dupilumab 300 mg q2w vs Placebo<br>Relative risk ratio (95% CI) |
|---|---|---|---|
| HLT: 骨障害ＮＥＣ | 4 (0.4) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 骨関連徴候および症状 | 5 (0.5) | 6 (0.6) | 1.19 (0.37 to 3.89) |
| HLT: 代謝性骨障害 | 3 (0.3) | 1 (0.1) | 0.33 (0.03 to 3.18) |
| HLGT: 結合組織障害（先天性障害を除く） | 1 (0.1) | 3 (0.3) | 2.99 (0.31 to 28.51) |
| HLT: 結合組織障害ＮＥＣ | 1 (0.1) | 3 (0.3) | 2.99 (0.31 to 28.51) |
| HLT: エリテマトーデス（亜型を含む） | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 関節障害 | 44 (4.7) | 45 (4.8) | 1.02 (0.68 to 1.53) |
| HLT: 関節症ＮＥＣ | 1 (0.1) | 2 (0.2) | 1.99 (0.18 to 21.79) |
| HLT: 結晶性関節障害 | 1 (0.1) | 2 (0.2) | 1.99 (0.18 to 21.77) |
| HLT: 関節関連障害ＮＥＣ | 2 (0.2) | 4 (0.4) | 2.00 (0.37 to 10.90) |
| HLT: 関節関連徴候および症状 | 26 (2.8) | 30 (3.2) | 1.15 (0.68 to 1.93) |
| HLT: 骨関節症 | 14 (1.5) | 8 (0.9) | 0.57 (0.24 to 1.34) |
| HLT: 乾癬性関節症 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: リウマチ性関節症 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 筋障害 | 13 (1.4) | 17 (1.8) | 1.30 (0.64 to 2.67) |
| HLT: 筋感染および炎症 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 筋肉痛 | 4 (0.4) | 7 (0.7) | 1.74 (0.51 to 5.92) |
| HLT: 筋関連徴候および症状ＮＥＣ | 5 (0.5) | 7 (0.7) | 1.40 (0.45 to 4.38) |
| HLT: 筋力低下状態 | 4 (0.4) | 1 (0.1) | 0.25 (0.03 to 2.21) |
| HLT: ミオパチー | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLGT: 筋骨格系および結合組織変形（椎間板障害を含む） | 6 (0.6) | 3 (0.3) | 0.50 (0.13 to 1.99) |
| HLT: 椎間板障害ＮＥＣ | 3 (0.3) | 3 (0.3) | 1.00 (0.20 to 4.95) |
| HLT: 脊椎および頚部変形 | 3 (0.3) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 筋骨格系および結合組織障害ＮＥＣ | 53 (5.7) | 70 (7.5) | 1.32 (0.93 to 1.86) |
| HLT: 筋骨格系および結合組織の状態ＮＥＣ | 2 (0.2) | 6 (0.6) | 3.00 (0.60 to 14.85) |
| HLT: 筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感 | 51 (5.5) | 65 (6.9) | 1.27 (0.89 to 1.81) |
| HLGT: 滑膜および滑液包障害 | 5 (0.5) | 3 (0.3) | 0.60 (0.14 to 2.49) |
| HLT: 滑液包障害 | 3 (0.3) | 3 (0.3) | 0.99 (0.20 to 4.91) |
| HLT: 滑膜障害 | 2 (0.2) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 腱、靭帯および軟骨障害 | 7 (0.7) | 5 (0.5) | 0.71 (0.23 to 2.23) |
| HLT: 軟骨障害 | 5 (0.5) | 3 (0.3) | 0.60 (0.14 to 2.49) |
| HLT: 腱障害 | 2 (0.2) | 2 (0.2) | 1.00 (0.14 to 7.05) |
| 腎および尿路障害 | 28 (3.0) | 23 (2.5) | 0.82 (0.47 to 1.41) |
| HLGT: 膀胱および膀胱頚部障害（結石を除く） | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term n(%) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) | Dupilumab 300 mg q2w vs Placebo<br>Relative risk ratio (95% CI) |
|---|---|---|---|
| HLT: 膀胱感染および炎症 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLGT: 泌尿生殖器系障害ＮＥＣ | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 泌尿生殖器系感染および炎症ＮＥＣ | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 腎症 | 4 (0.4) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 糸球体腎炎およびネフローゼ症候群 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 腎炎ＮＥＣ | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 腎症および尿細管障害ＮＥＣ | 2 (0.2) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 腎障害（腎症を除く） | 11 (1.2) | 11 (1.2) | 1.00 (0.43 to 2.29) |
| HLT: 腎障害ＮＥＣ | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 腎不全および腎機能障害 | 7 (0.7) | 9 (1.0) | 1.28 (0.48 to 3.43) |
| HLT: 腎臓新生物 | 3 (0.3) | 2 (0.2) | 0.67 (0.11 to 3.97) |
| HLGT: 尿路系徴候および症状 | 12 (1.3) | 9 (1.0) | 0.75 (0.32 to 1.76) |
| HLT: 膀胱および尿道症状 | 8 (0.9) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 尿異常 | 4 (0.4) | 6 (0.6) | 1.49 (0.42 to 5.26) |
| HLT: 尿路系徴候および症状ＮＥＣ | 0 | 3 (0.3) | NC (NC to NC) |
| HLGT: 尿石症 | 3 (0.3) | 3 (0.3) | 0.99 (0.20 to 4.91) |
| HLT: 腎結石症 | 1 (0.1) | 3 (0.3) | 2.97 (0.31 to 28.46) |
| HLT: 尿路結石症ＮＥＣ | 2 (0.2) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| 生殖系および乳房障害 | 14 (1.5) | 10 (1.1) | 0.71 (0.32 to 1.60) |
| HLGT: 乳房異常 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1.00 (0.06 to 16.06) |
| HLT: 乳房障害ＮＥＣ | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1.00 (0.06 to 16.06) |
| HLGT: 男性生殖器系感染および炎症 | 0 | 2 (0.2) | NC (NC to NC) |
| HLT: 前立腺および精嚢感染および炎症 | 0 | 2 (0.2) | NC (NC to NC) |
| HLGT: 閉経関連症状 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 泌尿生殖器系に対する閉経の影響 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 卵巣および卵管障害 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 卵巣および卵管嚢胞および新生物 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 陰嚢および陰茎障害（感染および炎症を除く） | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1.00 (0.06 to 16.06) |
| HLT: 陰茎障害ＮＥＣ（勃起および射精障害を除く） | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 陰嚢障害ＮＥＣ | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 前立腺障害（感染および炎症を除く） | 10 (1.1) | 6 (0.6) | 0.60 (0.22 to 1.64) |
| HLT: 前立腺新生物および肥大症 | 9 (1.0) | 4 (0.4) | 0.44 (0.14 to 1.44) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term n(%) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) | Dupilumab 300 mg q2w vs Placebo<br>Relative risk ratio (95% CI) |
|---|---|---|---|
| HLT: 前立腺徴候、症状および障害ＮＥＣ | 1 (0.1) | 2 (0.2) | 2.00 (0.18 to 22.03) |
| HLGT: 子宮、骨盤および広間膜障害 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 骨盤および広間膜障害ＮＥＣ | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLGT: 先天性心血管系障害 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 先天性心臓弁膜障害 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 41 (4.4) | 73 (7.8) | 1.78 (1.23 to 2.57) |
| HLGT: 投与部位反応 | 6 (0.6) | 26 (2.8) | 4.32 (1.79 to 10.45) |
| HLT: 投与部位反応ＮＥＣ | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1.00 (0.06 to 15.97) |
| HLT: 注射部位反応 | 4 (0.4) | 23 (2.5) | 5.73 (1.99 to 16.50) |
| HLT: ワクチン接種部位反応 | 1 (0.1) | 2 (0.2) | 2.00 (0.18 to 22.08) |
| HLGT: 体温異常 | 7 (0.7) | 11 (1.2) | 1.57 (0.61 to 4.03) |
| HLT: 発熱異常 | 7 (0.7) | 11 (1.2) | 1.57 (0.61 to 4.03) |
| HLGT: 医療機器に関連した合併症 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 医療機器に関連した合併症ＮＥＣ | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLGT: 致命的転帰 | 3 (0.3) | 4 (0.4) | 1.32 (0.30 to 5.89) |
| HLT: 死亡および突然死 | 3 (0.3) | 4 (0.4) | 1.32 (0.30 to 5.89) |
| HLGT: 全身障害ＮＥＣ | 28 (3.0) | 40 (4.3) | 1.43 (0.89 to 2.29) |
| HLT: 無力症 | 10 (1.1) | 16 (1.7) | 1.60 (0.73 to 3.50) |
| HLT: 感覚ＮＥＣ | 0 | 5 (0.5) | NC (NC to NC) |
| HLT: 全身徴候および症状ＮＥＣ | 1 (0.1) | 6 (0.6) | 6.01 (0.72 to 49.79) |
| HLT: 浮腫ＮＥＣ | 7 (0.7) | 9 (1.0) | 1.28 (0.48 to 3.43) |
| HLT: 疼痛および不快感ＮＥＣ | 12 (1.3) | 8 (0.9) | 0.67 (0.27 to 1.62) |
| HLGT: 治療的効果および非治療的効果（毒性を除く） | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 治療的効果および非治療的効果 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| 臨床検査 | 49 (5.2) | 40 (4.3) | 0.81 (0.54 to 1.22) |
| HLGT: 心血管系検査（酵素検査を除く） | 6 (0.6) | 8 (0.9) | 1.33 (0.46 to 3.81) |
| HLT: ＥＣＧ検査 | 3 (0.3) | 1 (0.1) | 0.33 (0.03 to 3.18) |
| HLT: 心拍数および脈拍検査 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1.00 (0.06 to 15.97) |
| HLT: 血管検査ＮＥＣ（血圧測定を含む） | 2 (0.2) | 6 (0.6) | 2.98 (0.60 to 14.76) |
| HLGT: 酵素検査ＮＥＣ | 6 (0.6) | 10 (1.1) | 1.66 (0.61 to 4.54) |
| HLT: 骨格筋および心筋検査 | 6 (0.6) | 10 (1.1) | 1.66 (0.61 to 4.54) |
| HLGT: 消化管検査 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term n(%) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) | Dupilumab 300 mg q2w vs Placebo<br>Relative risk ratio (95% CI) |
|---|---|---|---|
| HLT: 便検査ＮＥＣ | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 血液学的検査（血液型検査を含む） | 6 (0.6) | 7 (0.7) | 1.16 (0.39 to 3.44) |
| HLT: 血小板検査 | 3 (0.3) | 2 (0.2) | 0.67 (0.11 to 3.96) |
| HLT: 赤血球検査 | 3 (0.3) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 白血球検査 | 2 (0.2) | 5 (0.5) | 2.50 (0.48 to 12.88) |
| HLGT: 肝胆道系検査 | 4 (0.4) | 5 (0.5) | 1.25 (0.34 to 4.63) |
| HLT: 肝胆道系機能診断法 | 4 (0.4) | 5 (0.5) | 1.25 (0.34 to 4.63) |
| HLGT: 免疫学的およびアレルギー検査 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 自己免疫検査 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLGT: 脂質検査 | 2 (0.2) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: コレステロール検査 | 2 (0.2) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 代謝、栄養学的および血液ガス検査 | 7 (0.7) | 3 (0.3) | 0.43 (0.11 to 1.64) |
| HLT: 炭水化物耐性検査（糖尿病を含む） | 4 (0.4) | 1 (0.1) | 0.25 (0.03 to 2.22) |
| HLT: 代謝検査ＮＥＣ | 1 (0.1) | 2 (0.2) | 2.00 (0.18 to 22.08) |
| HLT: ビタミン検査 | 2 (0.2) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 微生物学的および血清学的検査 | 4 (0.4) | 3 (0.3) | 0.75 (0.17 to 3.33) |
| HLT: 細菌同定検査および血清学的検査（マイコバクテリアを除く） | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: ウイルス同定検査および血清学的検査 | 3 (0.3) | 3 (0.3) | 1.00 (0.20 to 4.93) |
| HLGT: 神経学、特殊感覚および精神医学的検査 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1.00 (0.06 to 16.06) |
| HLT: 眼機能診断法 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1.00 (0.06 to 16.06) |
| HLGT: 身体的診察および器官系の状態に関する事項 | 5 (0.5) | 5 (0.5) | 1.00 (0.29 to 3.43) |
| HLT: 身体的診察法および器官系の状態 | 5 (0.5) | 5 (0.5) | 1.00 (0.29 to 3.43) |
| HLGT: 蛋白および化学的検査ＮＥＣ | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1.00 (0.06 to 15.97) |
| HLT: 蛋白分析ＮＥＣ | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1.00 (0.06 to 15.97) |
| HLGT: 腎尿路系検査および尿検査 | 8 (0.9) | 3 (0.3) | 0.38 (0.10 to 1.41) |
| HLT: 腎機能検査 | 5 (0.5) | 1 (0.1) | 0.20 (0.02 to 1.71) |
| HLT: 検尿ＮＥＣ | 2 (0.2) | 2 (0.2) | 1.00 (0.14 to 7.08) |
| HLT: 尿路機能検査ＮＥＣ | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 尿路画像検査 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 水分、電解質および無機質検査 | 4 (0.4) | 2 (0.2) | 0.50 (0.09 to 2.71) |
| HLT: 無機質および電解質検査 | 4 (0.4) | 2 (0.2) | 0.50 (0.09 to 2.71) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term n(%) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) | Dupilumab 300 mg q2w vs Placebo<br>Relative risk ratio (95% CI) |
|---|---|---|---|
| 傷害、中毒および処置合併症 | 139 (14.9) | 122 (13.0) | 0.87 (0.70 to 1.10) |
| HLGT: 骨および関節損傷 | 23 (2.5) | 19 (2.0) | 0.82 (0.45 to 1.50) |
| HLT: 骨および関節損傷ＮＥＣ | 3 (0.3) | 4 (0.4) | 1.32 (0.30 to 5.90) |
| HLT: 四肢骨折および脱臼 | 13 (1.4) | 10 (1.1) | 0.77 (0.34 to 1.74) |
| HLT: 椎体骨折および脱臼 | 3 (0.3) | 3 (0.3) | 1.00 (0.20 to 4.93) |
| HLT: 胸郭骨折および脱臼 | 5 (0.5) | 2 (0.2) | 0.40 (0.08 to 2.05) |
| HLGT: 曝露、化学的損傷および中毒 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 化学的損傷 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 損傷ＮＥＣ | 61 (6.5) | 48 (5.1) | 0.78 (0.54 to 1.13) |
| HLT: 腹部および消化管損傷ＮＥＣ | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0.99 (0.06 to 15.77) |
| HLT: 脳損傷ＮＥＣ | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 胸部および気道損傷ＮＥＣ | 5 (0.5) | 3 (0.3) | 0.60 (0.14 to 2.50) |
| HLT: 眼部損傷ＮＥＣ | 1 (0.1) | 2 (0.2) | 1.99 (0.18 to 21.77) |
| HLT: 筋、腱および靭帯損傷 | 6 (0.6) | 9 (1.0) | 1.50 (0.53 to 4.19) |
| HLT: 部位不明の損傷ＮＥＣ | 35 (3.7) | 25 (2.7) | 0.71 (0.43 to 1.18) |
| HLT: 末梢神経損傷 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 部位特定損傷ＮＥＣ | 12 (1.3) | 14 (1.5) | 1.16 (0.54 to 2.50) |
| HLT: 皮膚損傷ＮＥＣ | 12 (1.3) | 14 (1.5) | 1.17 (0.54 to 2.50) |
| HLGT: 物理的要因による損傷 | 1 (0.1) | 6 (0.6) | 5.98 (0.72 to 49.93) |
| HLT: 熱損傷（熱傷を除く） | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 放射線損傷 | 0 | 2 (0.2) | NC (NC to NC) |
| HLT: 熱傷 | 1 (0.1) | 3 (0.3) | 2.99 (0.31 to 28.93) |
| HLGT: 投薬過誤、その他の製品使用過誤および問題 | 62 (6.6) | 57 (6.1) | 0.92 (0.65 to 1.30) |
| HLT: 製品使用過誤および問題 | 62 (6.6) | 57 (6.1) | 0.92 (0.65 to 1.30) |
| HLGT: 過量投与および過少量投与ＮＥＣ | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 過量投与ＮＥＣ | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLGT: 処置による損傷および合併症ＮＥＣ | 6 (0.6) | 7 (0.7) | 1.16 (0.39 to 3.45) |
| HLT: 消化管および肝胆道系処置合併症 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 神経学的および精神医学的処置合併症 | 2 (0.2) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 部位不明の処置合併症 | 3 (0.3) | 3 (0.3) | 1.00 (0.20 to 4.95) |
| HLT: ワクチン接種関連合併症 | 1 (0.1) | 3 (0.3) | 3.01 (0.31 to 28.80) |
| 外科および内科処置 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 頭頚部治療手技 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 歯牙および歯肉治療手技 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term n(%) | Placebo (N=934) | Dupilumab 300 mg q2w (N=938) | Dupilumab 300 mg q2w vs Placebo<br>Relative risk ratio (95% CI) |
|---|---|---|---|
| 社会環境 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLGT: 生活スタイル問題 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| HLT: 障害に関する問題 | 0 | 1 (0.1) | NC (NC to NC) |
| 製品の問題 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLGT: 医療機器に関する問題 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |
| HLT: 医療機器の物理的および化学的問題 | 1 (0.1) | 0 | 0.00 (NC to NC) |

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, HLGT: High level group term, HLT: High level term
MedDRA 26.0
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and HLGT, HLT by alphabetic order
Confidence intervals are Cochran-Mantel-Haenszel stratified by study
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2023_01_JPN/REPORT/PGM/m274_a_ae_hlgt_tea_inc_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_a_ae_hlgt_tea_inc_s_t_i.rtf (06FEB2024 0:28)

表 42 - Overview of treatment-emergent adverse events in pivotal completed placebo-controlled dupilumab studies* - Safety population

| | Safety population | | | Black population | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| n(%) | Placebo (N=1726) | Dupilumab (N=3121) | Total (N=4847) | Placebo (N=88) | Dupilumab (N=145) | Total (N=233) |
| Patients with any TEAE | 1327 (76.9%) | 2391 (76.6%) | 3718 (76.7%) | 58 (65.9%) | 103 (71.0%) | 161 (69.1%) |
| Patients with any severe TEAE | 142 (8.2%) | 218 (7.0%) | 360 (7.4%) | 11 (12.5%) | 8 (5.5%) | 19 (8.2%) |
| Patients with any treatment emergent SAE | 138 (8.0%) | 189 (6.1%) | 327 (6.7%) | 6 (6.8%) | 10 (6.9%) | 16 (6.9%) |
| Patients with any TEAE leading to death | 3 (0.2%) | 8 (0.3%) | 11 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| Patients with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation | 65 (3.8%) | 100 (3.2%) | 165 (3.4%) | 4 (4.5%) | 2 (1.4%) | 6 (2.6%) |
| Patients with any TEAE related to IMP | 294 (17.0%) | 770 (24.7%) | 1064 (22.0%) | 13 (14.8%) | 33 (22.8%) | 46 (19.7%) |

*Asthma studies: DRI12544 (200 mg q2w/300 mg q2w/placebo), EFC13579 (200 mg q2w/300 mg q2w/placebo). CRSwNP studies: EFC14146 and EFC14280. Atopic dermatitis studies: R668-AD-1334, R668-AD-1416. PN studies: EFC16459 and EFC16460. EoE studies: R668-EE-1774 part A and part B.

TEAE: Treatment-emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, IMP: Investigational medicinal product

n (%) = number and percentage of patients with at least one AE

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CIB_2022/EXPLO/PGM/ae_overview_all_sabk_s_t.sas OUT=EXPLO/OUTPUT/ae_overview_all_sabk_s_t_i.rtf (19JUN2023 - 3:50)

表 43 - Incidence rate and relative risk ratio of TEAEs with lower bound of 95% CI ≥1 by primary system organ class and preferred term in pivotal completed placebo-controlled dupilumab studies - Safety population

| | Safety population | | | Black population | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS MedDRA Preferred Term** | **Placebo (N=1726)** | **Dupilumab (N=3121)** | **Relative risk ratio (95% CI) Dupilumab vs Placebo** | **Placebo (N=88)** | **Dupilumab (N=145)** | **Relative risk ratio (95% CI) Dupilumab vs Placebo** |
| Patients with at least one TEAE | 1327 (76.9) | 2391 (76.6) | 0.99 (0.95 to 1.02) | 58 (65.9) | 103 (71.0) | 1.09 (0.92 to 1.28) |
| 感染症および寄生虫症 | 859 (49.8) | 1481 (47.5) | 0.92 (0.87 to 0.98) | 40 (45.5) | 47 (32.4) | 0.68 (0.50 to 0.91) |
| 結膜炎 | 13 (0.8) | 54 (1.7) | 2.25 (1.23 to 4.12) | 1 (1.1) | 2 (1.4) | 1.62 (0.12 to 22.59) |
| 口腔ヘルペス | 16 (0.9) | 53 (1.7) | 1.74 (1.00 to 3.01) | 0 | 1 (0.7) | NC |
| 血液およびリンパ系障害 | 41 (2.4) | 106 (3.4) | 1.34 (0.94 to 1.92) | 3 (3.4) | 4 (2.8) | 0.71 (0.16 to 3.10) |
| 好酸球増加症 | 5 (0.3) | 52 (1.7) | 5.55 (2.19 to 14.07) | 0 | 3 (2.1) | NC |
| 眼障害 | 59 (3.4) | 153 (4.9) | 1.42 (1.06 to 1.91) | 3 (3.4) | 5 (3.4) | 1.28 (0.32 to 5.03) |
| 肝胆道系障害 | 8 (0.5) | 35 (1.1) | 2.39 (1.08 to 5.26) | 0 | 1 (0.7) | NC |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 254 (14.7) | 652 (20.9) | 1.42 (1.24 to 1.62) | 16 (18.2) | 26 (17.9) | 0.90 (0.51 to 1.59) |
| 注射部位紅斑 | 79 (4.6) | 271 (8.7) | 1.87 (1.46 to 2.39) | 1 (1.1) | 6 (4.1) | 2.89 (0.37 to 22.77) |
| 注射部位反応 | 43 (2.5) | 152 (4.9) | 1.94 (1.39 to 2.70) | 0 | 6 (4.1) | NC |
| 注射部位浮腫 | 10 (0.6) | 81 (2.6) | 4.37 (2.26 to 8.47) | 0 | 5 (3.4) | NC |
| 注射部位そう痒感 | 13 (0.8) | 79 (2.5) | 3.35 (1.84 to 6.13) | 1 (1.1) | 4 (2.8) | 2.14 (0.21 to 21.89) |
| 注射部位炎症 | 2 (0.1) | 29 (0.9) | 7.31 (1.75 to 30.59) | 0 | 2 (1.4) | NC |
| 臨床検査 | 82 (4.8) | 159 (5.1) | 1.08 (0.83 to 1.40) | 4 (4.5) | 12 (8.3) | 1.77 (0.61 to 5.14) |
| 好酸球数増加 | 4 (0.2) | 24 (0.8) | 3.24 (1.16 to 9.06) | 0 | 2 (1.4) | NC |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 188 (10.9) | 368 (11.8) | 1.06 (0.90 to 1.25) | 12 (13.6) | 23 (15.9) | 1.25 (0.63 to 2.50) |
| 節足動物咬傷 | 3 (0.2) | 20 (0.6) | 3.67 (1.03 to 13.06) | 0 | 1 (0.7) | NC |

Asthma studies: DRI12544 (200 mg q2w/300 mg q2w/placebo), EFC13579 (200 mg q2w/300 mg q2w/placebo). CRSwNP studies: EFC14146 and EFC14280. Atopic dermatitis studies: R668-AD-1334, R668-AD-1416. PN studies: EFC16459 and EFC16460. EoE studies: R668-EE-1774 part A and part B.
Confidence intervals are Cochran-Mantel-Haenszel stratified by study.
MEDDRA 24.1
NC = not computable
n (%) = number and percentage of patients with at least one AE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and respective decreasing percentages of PT in dupilumab group.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2023_01_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_rr_sabk_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_rr_te_cut1_sabk_s_t_i.rtf (06FEB2024 0:28)

サノフィ株式会社

# デュピルマブ（遺伝子組換え）

## CTD 第二部ー臨床概要

## 2.7.5 参考文献（COPD）

---

Total number of pages: 2

参考文献は、Module 2.7.1、Module 2.7.2、Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 の参考文献の項にそれぞれ示した。

サノフィ株式会社

# デュピルマブ（遺伝子組換え）

## CTD 第二部ー臨床概要

## 2.7.6 個々の試験のまとめ（COPD）

---

Total number of pages: 66

# 目　　次

**2.7.6 個々の試験のまとめ（COPD）** ..... **1**

**目　　次** ..... **2**

**表　目　次** ..... **3**

**1　　臨床試験報告書一覧表** ..... **4**

**2　　個々の試験の概要** ..... **5**

2.1　EFC15804（BOREAS）：2 型炎症を有する中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患患者を対象としたデュピルマブの有効性､安全性及び忍容性を評価する第 3 相試験(Primary analysis CSR、日本を含む国際共同試験／評価資料） ..... 5

2.1.1　概要 ..... 5

2.1.2　日本人部分集団及び日本人以外の部分集団データ ..... 15

2.1.2.1　日本人被験者の内訳及び背景 ..... 15

2.1.2.2　日本人部分集団での有効性 ..... 15

2.1.2.3　日本人部分集団での安全性 ..... 21

2.1.3　有害事象 ..... 23

2.1.4　個別症例の詳細 ..... 40

2.2　EFC15805（NOTUS）：2 型炎症を有する中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患患者を対象としたデュピルマブの有効性、安全性及び忍容性を評価する第 3 相試験（Primary analysis CSR、海外試験／参考資料） ..... 41

2.2.1　概要 ..... 41

2.2.2　有害事象 ..... 52

2.2.3　個別症例の詳細 ..... 66

# 表　目　次

表 1 - 主要評価項目 : 52 週間の治験薬投与期間における中等度又は重度の COPD 増悪イベントの 年間発現率 – ITT 集団 – 日本人被験者 ..... 17

表 2 - 主要評価項目 : 52 週間の治験薬投与期間における中等度又は重度の COPD 増悪イベントの 年間発現率 – ITT 集団 – 日本人以外の被験者 ..... 18

表 3 - 重要な副次評価項目 : 気管支拡張薬投与前の $FEV_1$（L）のベースラインから Week 12 までの変化量 – ITT 集団 – 日本人被験者 ..... 19

表 4 - 重要な副次評価項目 : 気管支拡張薬投与前の $FEV_1$（L）のベースラインから Week 12 までの変化量 – ITT 集団 – 日本人以外の被験者 ..... 20

表 5 - 全ての TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（EFC15804 試験） ..... 23

表 6 - 治験薬と因果関係が否定できない TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（EFC15804 試験） ..... 38

表 7 - 全ての TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（EFC15805 試験） ..... 52

表 8 - 治験薬と因果関係が否定できない TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（EFC15805 試験） ..... 65

# 1　臨床試験報告書一覧表

Module [5.2]に示す。

# 2　個々の試験の概要

## 2.1　EFC15804（BOREAS）：2 型炎症を有する中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患患者を対象としたデュピルマブの有効性､安全性及び忍容性を評価する第 3 相試験（Primary analysis CSR、日本を含む国際共同試験／評価資料）

Module 5.3.5.1-1b [EFC15804 CSR Japan Addendum]

### 2.1.1　概要

**治験の標題：**

A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 52-week pivotal study to assess the efficacy, safety, and tolerability of dupilumab in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with type 2 inflammation (BOREAS)

2 型炎症を有する中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象としたデュピルマブの有効性、安全性及び忍容性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、52 週間ピボタル試験（BOREAS）

**治験実施計画書番号：**EFC15804

**開発のフェーズ：**第 3 相

**治験実施医療機関及び実施国の数：**

本治験は 24 か国の 275 施設（1 名以上スクリーニングした施設）で実施し、このうち 206 施設で 1 名以上の被験者がランダム化された。

**公表文献：**

Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M, et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. N Engl J Med. 2023; 389(3): 205-14.

**治験期間：**

治験開始日：2019 年 5 月 9 日（最初の被験者の組入れ日）

一次完了日：2023 年 2 月 8 日（最後の被験者の最終投与来院日）

本治験総括報告書（CSR）は、2023 年 3 月 7 日のデータベース固定日に基づく解析の結果を示す。

**本治験の実施根拠：**

COPD は気道の異常（気管支炎、細気管支炎）や肺胞の異常（肺気腫）による慢性呼吸器症状（呼吸困難、咳嗽及び喀痰）によって特徴づけられ、持続的でしばしば進行性の気流閉塞をもたらす複雑で多様な肺疾患である。COPD は、有病率が非常に高く、世界全体での死因の第 3 位となっている。COPD は遺伝子ー環境因子相互作用に起因し、タバコの煙、汚染物質、バイオマス及びガスなどの有害な刺激に慢性的に曝されることで発症する。現在承認されている COPD の治療法は僅かな有効性を示すに留まっており、依然として病勢の進行、罹患及び死亡リスクがある。また、COPD 患者の最大 40%において 2 型炎症のエビデンス（血中好酸球増加又は喀痰中好酸球増加）が認められ、増悪リスクの上

昇、1 秒量（$FEV_1$）の低下、健康状態不良の増加及び医療資源の利用率の上昇と関連している。したがって、増悪の減少や肺機能、健康状態／健康関連の生活の質（HRQoL）及び呼吸器症状などの疾患のあらゆる面で更なる改善をもたらす有効な治療法に対するアンメットニーズは依然として高い。デュピルマブは、2 型炎症に起因する複数の疾患において臨床的有効性を示している。このため、デュピルマブは、インターロイキン（IL）-4 及び IL-13 受容体複合体が共有している IL-4 受容体 α サブユニットの下流活性を阻害することにより、2 型炎症のエビデンスを有する COPD 患者に有益な効果をもたらすと考えられる。本治験は、中等度から高度の気流閉塞（気管支拡張薬投与後の $FEV_1$ が予測値の 30%超 70%以下）及び 2 型炎症のエビデンスを有する標準治療で効果不十分な COPD 患者（組入れ前の 1 年以内に中等度の増悪が 2 回以上又は重度の増悪が 1 回以上、かつ Medical Research Council［MRC］息切れスケールで Grade 2 以上）を対象に、長時間作用性 β2 刺激薬（LABA）、長時間作用性抗コリン薬（LAMA）及び吸入ステロイド薬（ICS）（ICS が禁忌の場合を除く）による確立された基本治療に加えて、デュピルマブを投与したときの有効性及び安全性を評価するために設計され、実施された。

**目的及び評価項目：**

本治験の目的及び評価項目は以下のとおりである。

| 目的 | 評価項目 |
|---|---|
| **主要** | |
| • 中等症又は重症の COPD 患者を対象にデュピルマブ 300 mg 隔週 1 回（q2w）投与の有効性を以下の項目により評価する。<br>- 中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率 | • 52 週間の治験薬投与期間における中等度*又は重度**の COPD 増悪イベントの年間発現率（プラセボとの比較）<br>- *中等度の増悪は、治験担当医師により記録され、全身性ステロイド薬（筋肉内、静脈内又は経口投与など）又は抗菌薬の投与を必要とする COPD 増悪イベントと定義した。<br>- **重度の増悪は、治験担当医師により記録され、入院若しくは救急治療部／救急処置室での 24 時間を超える観察を必要とする、又は死亡に至った COPD 増悪イベントと定義した。<br>- 中等度及び重度の COPD 増悪イベントはいずれも、14 日以上の間隔が空いた場合は個別のイベントとして集計した。 |

| 目的 | 評価項目 |
|---|---|
| **重要な副次** | |
| • デュピルマブ 300 mg q2w 投与の以下に対する効果を評価する。<br>- 12 週間における気管支拡張薬投与前の $FEV_1$（プラセボとの比較）<br>- St. George's Respiratory Questionnaire（SGRQ）のベースラインから Week 52 までの変化量により評価した HRQoL<br>- 52 週間における気管支拡張薬投与前の $FEV_1$（プラセボとの比較） | • 気管支拡張薬投与前の $FEV_1$ のベースラインから Week 12 までの変化量（プラセボとの比較）<br>• SGRQ の総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量（プラセボとの比較）<br>• Week 52 における SGRQ の総スコアが 4 以上改善した被験者の割合<br>• 気管支拡張薬投与前の $FEV_1$ のベースラインから Week 52 までの変化量（プラセボとの比較） |
| **その他の副次** | |
| • デュピルマブ 300 mg q2w 投与の肺機能に対する効果を評価する。 | • 気管支拡張薬投与前の $FEV_1$ のベースラインから Week 12 及び 52 以外の時点（Week 2、4、8、24、36 及び 44）までの変化量（プラセボとの比較）<br>• 気管支拡張薬投与後の $FEV_1$ のベースラインから Week 2、4、8、12、24、36 及び 52 までの変化量（プラセボとの比較）<br>• 最大中間呼気流速（$FEF_{25-75\%}$）のベースラインから Week 2、4、8、12、24、36、44 及び 52 までの変化量 |
| • デュピルマブの中等度及び重度の COPD 増悪イベントに対する効果を評価する。 | • 52 週間の治験薬投与期間における重度の COPD 増悪イベントの年間発現率（プラセボとの比較）<br>• 52 週間の治験薬投与期間における中等度又は重度の COPD 増悪イベントの初回発現までの時間（プラセボとの比較） |
| **安全性及び免疫原性** | |
| • 安全性及び忍容性を評価する。<br>• デュピルマブの全身曝露量及び抗薬物抗体（ADA）の発現割合を評価する。 | • 有害事象／治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）<br>• 血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査における臨床的に意義のある可能性のある臨床検査値異常<br>• デュピルマブに対する ADA |

**治験方法：**

本治験は、中等度から高度の気流閉塞（気管支拡張薬投与後の $FEV_1$ が予測値の 30%超 70%以下）を伴い、標準治療で効果不十分かつ 2 型炎症を有する COPD 患者（組入れ前の 1 年以内に中等度の増悪が 2 回以上又は重度の増悪が 1 回以上、かつ MRC 息切れスケールで Grade 2 以上）を対象に LABA、LAMA 及び ICS（ICS が禁忌の場合を除く）による確立された基本治療に加えて、デュピルマブを投

与したときの有効性、安全性及び忍容性を評価する多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間（2 群）比較、52 週間、ピボタル第 3 相試験である。本治験対象集団は、10 pack-years 以上の喫煙歴を有し、現在喫煙中又は過去に喫煙しており、現在喘息と診断されていない又は喘息の既往歴がない 40 歳以上 80 歳以下の被験者で構成された。
本治験は、世界的な 2019 年新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミック中に実施されたが、本パンデミックによる本治験への影響は限定的であった。

**被験者数（計画及び解析）：**

本治験には約 924 名の患者を組み入れ、デュピルマブ 300 mg を q2w で皮下投与する群（デュピルマブ群）又は対応するプラセボを投与する群（プラセボ群）のいずれかに 1 : 1 の比でランダム化する計画とした。ランダム化は実施国及びベースラインの ICS 用量（高用量の ICS［はい又はいいえ］）によって層別化した。現在喫煙中の被験者（スクリーニング来院時の喫煙状況により定義）の組入れ上限は 30%とした。
合計 939 名がいずれかの投与群にランダム化された（デュピルマブ群 : 468 名、プラセボ群 : 471 名）。本 CSR では、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）違反が認められた実施医療機関でランダム化された被験者 8 名（デュピルマブ群 : 5 名、プラセボ群 : 3 名）を除いた 931 名（デュピルマブ群 : 463 名、プラセボ群：468 名）での解析結果を示す。
各解析対象集団の実際の被験者数は以下のとおりであった。

- ランダム化集団：939 名（デュピルマブ群：468 名、プラセボ群：471 名）
  - GCP 違反が認められた実施医療機関でランダム化された被験者 : 8 名（デュピルマブ群 : 5 名、プラセボ群：3 名）
- GCP 違反が認められた実施医療機関でランダム化された被験者を除いたランダム化集団 : 931 名（デュピルマブ群：463 名、プラセボ群：468 名）
- 有効性解析対象集団（intent-to-treat［ITT］）：931 名（デュピルマブ群：463 名、プラセボ群：468 名）
- 安全性解析対象集団：931 名（デュピルマブ群：464 名、プラセボ群：467 名）
- 薬物動態解析対象集団：461 名（デュピルマブ群：461 名、プラセボ群：0 名）
- ADA 解析対象集団：907 名（デュピルマブ群：457 名、プラセボ群：450 名）
- COVID-19 による臨床試験への影響がなかった集団：858 名（デュピルマブ群：428 名、プラセボ群：430 名）

**診断並びに主な選択及び除外基準：**

医師により COPD と診断された成人患者（40 歳以上 80 歳以下）を本治験に組み入れた。
選択基準に従って、全ての組入れ被験者は以下の基準を満たす必要があった。

- 10 pack-years 以上の喫煙歴を有し、スクリーニング時に喫煙中又は過去に喫煙していた
- スクリーニング時に中等症から重症のCOPD（気管支拡張薬投与後の$FEV_1$／努力肺活量［FVC］比が 0.70 未満かつ気管支拡張薬投与後の $FEV_1$ が予測値の 30%超 70%以下）
- スクリーニング時に MRC 息切れスケールで Grade 2 以上
- スクリーニング前の 1 年間に、3 か月間にわたる慢性気管支炎（慢性湿性咳嗽）の徴候及び症状が患者から報告されており、スクリーニング時に慢性咳嗽の他の既知の原因が存在しない
- 組入れ前の 1 年以内に高い増悪リスク（中等度の増悪が 2 回以上又は重度の増悪が 1 回以上と定義）が記録されている
- ランダム化前の 3 か月以上にわたって基本治療として 3 剤併用療法（LABA＋LAMA＋ICS）又は 2 剤併用療法（LABA＋LAMA、ICS が禁忌の場合）を受けており、スクリーニング前の 1 か月以上はそれらの治療薬を一定用量で投与されている
- 2 型炎症のエビデンス（スクリーニング時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L［300 cells/μL］以上）

除外基準に従って、ランダム化前の 12 か月未満に COPD と診断された患者、現在喘息と診断されている若しくは喘息の既往歴がある、COPD 以外の重大な肺疾患を有する、又はその他の臨床的に重大な疾患若しくは障害により本治験の実施を妨げる可能性があると治験担当医師が判断した患者は、本治験から除外した。

**治験治療、用量及び投与方法：**

**治験薬**

デュピルマブ

- 用量：300 mg を 14 ± 3 日ごとに 1 回投与
- 投与経路：皮下投与

プラセボ

- 用量：14 ± 3 日ごとに 1 回投与
- 投与経路：皮下投与

**治験薬以外の薬剤**

全ての被験者は、ランダム化（Visit 2）前の 3 か月以上にわたって基本治療として 3 剤併用療法（LABA＋LAMA＋ICS）又は 2 剤併用療法（LABA＋LAMA、ICS が禁忌の場合）を受けており、スクリーニング（Visit 1）前の 1 か月以上はそれらの治療薬を一定用量で投与されていなければならなかった。また、治験期間を通して、被験者は COPD の確立された基本治療（用量及びレジメンを含む）を継続しなければならなかった。COPD 増悪に対する治療（経口ステロイド薬又は抗菌薬の投与）後、治験担当医師が医学的に許容できると判断した場合は、最初の COPD の基本治療薬のレジメンを再開でき

るようあらゆる試みを行うこととした。1 回の重度又は 2 回の中等度の COPD 増悪後は、症状をコントロールするための基本治療薬の用量調節が許容され、本治験の残りの期間も必要に応じて基本治療薬の用量調節が許容された。
ホスホジエステラーゼ 4 阻害薬及びメチルキサンチンの使用は、スクリーニング来院前 6 か月を超えて一定用量で投与されていた場合には、治験期間を通して許容された。
治験期間中は、必要に応じてリリーバー（サルブタモール、levosalbutamol、イプラトロピウム、イプラトロピウム／短時間作用性 β2 刺激薬配合剤、又はテルブタリン）の投与が可能であった。

**治験期間：**

- スクリーニング期間（4 ± 1 週間）
- ランダム化治験薬投与期間（52 週間 ± 3 日間）
- 治験薬投与終了後の後観察期間（12 週間 ± 5 日間）

**統計手法：**

有効性評価項目の主要な解析対象集団は ITT 集団（ランダム化された全ての被験者と定義し、ランダム化された投与群に従って解析を実施）とした。主要評価項目である中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率は、負の二項回帰モデルを用いて解析した。このモデルでは、52 週間の治験薬投与期間中に発生した COPD 増悪イベントの総数を応答変数とし、共変量として投与群、地域（複数の実施国の併合）、ベースラインの ICS 用量（高用量の ICS［はい又はいいえ］）、スクリーニング時の喫煙状況（現在喫煙中又はそれ以外）、ベースラインの疾患重症度（気管支拡張薬投与後の $FEV_1$ の予測値に対する割合）及び組入れ前 1 年以内の中等度又は重度の COPD 増悪イベントの回数（2 回以下、3 回、又は 4 回以上）が含まれた。対数変換した観察期間をオフセット変数として用いた。気管支拡張薬投与前の $FEV_1$ のベースラインからの変化量及び SGRQ の総スコアのベースラインからの変化量は、mixed-effect model with repeated measures を用いて解析した。SGRQ の総スコアが 4 以上改善した被験者の割合は、ロジスティック回帰モデルを用いて解析した。データベース固定及び盲検化解除の前に、ベースラインの呼気一酸化窒素（FeNO）が 20 ppb 以上の ITT 集団における中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率並びに気管支拡張薬投与前の $FEV_1$ のベースラインから Week 12 及び Week 52 までの変化量を重要な副次評価項目として統計解析計画書に追加した。主要評価項目、重要な副次評価項目及び選択したその他の評価項目の検定について全体の第一種の過誤確率を両側有意水準 0.049 に制御するため、階層的検定手順を用いた。全ての安全性解析は、安全性解析対象集団（1 回以上治験薬が投与された全ての被験者と定義し、実際に受けた治療に従って解析を実施）を対象に記述的に実施した。TEAE は治験薬初回投与から最終投与日＋98 日までの期間に発現した有害事象と定義した。

**結果の概要及び結論：**

**人口統計学的特性及びその他のベースライン特性：**

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、投与群間で均衡していた。GCP 違反が認められた実施医療機関でランダム化された被験者を除いたランダム化集団の平均年齢は 65.1 歳（範囲：40～80 歳）であった。全体として、男性が 65.8%、女性が 34.2%であり、白人が 84.9%、アジア人が 13.5%、黒人／アフリカ系が 0.5%であった。選択基準に従って、被験者は高い増悪リスク（組入れ前の 1 年以内に中等度の増悪が 2 回以上又は重度の増悪が 1 回以上）及び中等度から高度の気流閉塞（気管支拡張薬投与後の $FEV_1$/FVC 比の平均値：0.49、気管支拡張薬投与後の $FEV_1$ の予測値に対する割合の平均値：50.48%）を有していた。中等度の気流閉塞（Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease［GOLD］Grade 2：気管支拡張薬投与後の $FEV_1$ が予測値の 50%以上 80%未満）を有する被験者の割合は 47.5%、高度の気流閉塞（GOLD Grade 3：気管支拡張薬投与後の $FEV_1$ が予測値の 30%以上 50%未満）を有する被験者の割合は 47.4%であった。極めて高度の気流閉塞（GOLD Grade 4：気管支拡張薬投与後の $FEV_1$ が予測値の 30%未満）を有する被験者は 25 名（2.7%）であった。選択基準に従って、被験者はスクリーニング前の 1 年間に、3 か月間にわたる慢性気管支炎（慢性湿性咳嗽）の徴候及び症状（慢性咳嗽の他の既知の原因が存在しない）を報告しており、約 3 分の 1 の被験者に肺気腫の合併があった。

**治験薬への曝露：**

安全性解析対象集団における治験薬曝露期間の平均値（標準偏差）は投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：345.82［66.87］日、プラセボ群：340.65［76.47］日）。被験者の大多数（デュピルマブ群：422 名［90.9%］、プラセボ群：415 名［88.9%］）が治験薬を 48 週超投与された。デュピルマブへの累積曝露は 439 人年、プラセボへの累積曝露は 436 人年であった。

**有効性の結果：**

本治験では、主要評価項目、並びに重要な副次評価項目及びその他の選択した有効性評価項目を含む多重性を調整した全ての評価項目について統計的有意性が示された。ITT 集団における 52 週間の治験薬投与期間を通した中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で 29%低下し、臨床的に意味があり、かつ統計的に有意であった（相対リスク［RR］：0.708［95%信頼区間（CI）：0.583, 0.860］、p = 0.0005）。人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（喫煙状況、ベースラインの体格指数、気道閉塞、呼吸困難及び運動能力［BODE］指数、並びに肺気腫の有無を含む）に基づく全ての部分集団でデュピルマブ群のベネフィットを示す一貫した傾向が見られた。デュピルマブ群のベネフィットを示す一貫した傾向はベースラインの全てのバイオマーカー値でも見られ、スクリーニング時の血中好酸球数が高値（0.5 Giga/L 以上）の被験者及びベースラインの血清中総免疫グロブリン E（IgE）が高値（100 IU/mL 以上）の被験者でその程度は大きかった。さらに、ITT 集団では、Week 12 及び Week 52 における気管支拡張薬投与前の $FEV_1$ がプラセボ群と比較してデュピルマブ群で改善したことから（Week 12 における最小二乗平均のプラセボ群との差：0.080 L［95% CI：0.038, 0.122］、p = 0.0002；Week 52 における最小二乗平均のプラセボ群との差：0.076 L［95% CI：0.031, 0.121］、p = 0.0009）、デュピルマブ投与により肺機能の臨床的に意味があ

り、かつ統計的に有意な改善がもたらされることが示された。Week 12 では、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（喫煙状況、ベースラインの BODE 指数及び肺気腫の有無を含む）に基づく全ての部分集団でデュピルマブ群のベネフィットを示す一貫した傾向が見られた。デュピルマブ群のベネフィットを示す一貫した傾向はベースラインの全てのバイオマーカー値でも見られ、スクリーニング時の血中好酸球数が高値（0.5 Giga/L 以上）の被験者でより大きな傾向が見られた。
デュピルマブの作用機序と一致して、ベースラインの FeNO が 20 ppb 以上であった被験者の部分集団においても、主要評価項目（RR：0.639［95% CI：0.460, 0.888］、p = 0.0077）及び重要な副次評価項目（気管支拡張薬投与前の $FEV_1$ のベースラインから Week 12 までの変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差：0.114L［95% CI：0.035, 0.194］、p = 0.0050；気管支拡張薬投与前の $FEV_1$ のベースラインから Week 52 までの変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差：0.108 L［95% CI：0.024, 0.193］、p = 0.0123）について、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で数値的に大きな治療効果が認められた。
また、SGRQ の総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で大幅に低下し、デュピルマブ投与により被験者の健康状態／HRQoL が統計的に有意に改善した（最小二乗平均のプラセボ群との差：−3.246［95% CI：−5.358, −1.134］、p = 0.0026）。さらに、Week 52 で SGRQ の総スコアの臨床的に意味のある反応を達成（すなわち、SGRQ の総スコアがベースラインから 4 以上改善）した被験者の割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高かった（デュピルマブ群：51.2%、プラセボ群：43.4%、オッズ比：1.395［95% CI：1.061, 1.835］、p = 0.0171）。
Evaluating Respiratory Symptoms in Chronic Obstructive Pulmonary Disease（E-RS: COPD）の総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量はプラセボ群と比較してデュピルマブ群で低下し、デュピルマブ投与により呼吸器症状の重症度が統計的に有意に改善した（最小二乗平均のプラセボ群との差：−1.133［95% CI：−1.826, −0.441］、p = 0.0014）。
主要評価項目、重要な副次評価項目及び多重性を調整したその他一部の有効性評価項目の結果は、その他の臨床的に意味のある有効性評価項目の多重性を調整していない結果によって更に支持された。
中等度又は重度の COPD 増悪イベントの初回発現までの時間の延長、肺機能（気管支拡張薬投与前後の $FEV_1$、$FEV_1$/FVC 比及び $FEF_{25-75\%}$）の早期（Week 2）に見られた急速な改善及び Week 52 までの持続、並びに Week 52 における SGRQ（影響、活動、症状）及び E-RS: COPD（RS 息切れ、RS 咳嗽及び喀痰、RS 胸部症状）の全ての領域での改善など、プラセボ群に対するデュピルマブ群のベネフィットが示された。
52 週間の治験薬投与期間では、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で全身性ステロイド薬及び抗菌薬の使用（理由を問わない）が顕著に減少した（全身性ステロイド薬の RR：0.727［95% CI：0.589, 0.898］、名目上の p 値 = 0.0031；抗菌薬の RR：0.781［95% CI：0.651, 0.936］、名目上の p 値 = 0.0075）。COPD 増悪のみに対して使用された全身性ステロイド薬及び抗菌薬についての解析でも、同様の結果が得られた（全身性ステロイド薬の RR：0.706［95% CI：0.562, 0.887］、名目上の p 値 = 0.0029；抗菌薬の RR：0.730［95% CI：0.578, 0.923］、名目上の p 値 = 0.0086）。

本治験で評価された被験者の全ての部分集団で、デュピルマブ投与により治療上のベネフィットが得られる一貫した傾向が示された。これらのベネフィットは、高齢（65 歳以上）及び肺気腫を有するなど増悪リスクが高い被験者にも認められた。さらに、デュピルマブは、BODE 指数が高い被験者と低い被験者、及び重症の増悪の既往がある被験者とない被験者のいずれでも、プラセボに対して一貫した有効性を示した。本治験に組み入れられた黒人／アフリカ系の被験者の少数の部分集団でも、デュピルマブの有効性は全体集団で見られた結果とおおむね一致した。

**安全性の結果：**

デュピルマブの忍容性は良好であり、許容可能な安全性プロファイルが示された。

全体として、TEAE の発現割合は、デュピルマブ群で 77.4%及びプラセボ群で 76.0%であった。重篤な TEAE の発現割合は、デュピルマブ群で 13.8%及びプラセボ群で 15.4%であった。本治験では、死亡に至った TEAE が 14 名（デュピルマブ群：7 名［1.5%］、プラセボ群：7 名［1.5%］）に認められた。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された死亡に至った TEAE はなかった。4 名（デュピルマブ群：1 名、プラセボ群：3 名）は主要心血管イベント（MACE）による死亡と判断された。デュピルマブ群では、更に 1 名が post-treatment 期間（最終投与日＋98 日より後）に発現した有害事象により死亡した。

治験薬投与中止に至った TEAE（治験担当医師による報告）の発現割合は、投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：3.0%、プラセボ群：3.2%）。

治験薬投与下で発現した特に注目すべき有害事象（AESI）又は特定有害事象グループ事象の発現割合は、投与群間で同程度であった（AESI：デュピルマブ群 8.6%、プラセボ群 9.0%；特定有害事象グループ事象：デュピルマブ群 5.6%、プラセボ群 4.3%）。いずれの投与群においても、妊娠、寄生虫感染、蠕虫感染、治験薬若しくは治験薬以外の薬剤による症候性の過量投与、臨床的に症候性の好酸球増加症、重度の結膜炎、重度の眼瞼炎、又は角膜炎は認められなかった。

全体として、治験薬投与下で発現した AESI の重篤な感染症（呼吸器感染症を含む）及び特定有害事象グループ事象の結膜炎（新たに構築した国際医薬用語集［MedDRA］検索式の狭域及び広域検索、並びに米国食品医薬品局の分類による解析）の発現割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で低かった。特定有害事象グループ事象の悪性腫瘍（MedDRA 標準検索式［SMQ］の「悪性または詳細不明の腫瘍」による解析）の発現割合は、投与群間で同程度であった。特定有害事象グループ事象の注射部位反応（高位語）の発現割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高かった。デュピルマブ群の 1 件の注射部位反応は、AESI の基準（24 時間以上持続する重度の注射部位反応）を満たした。

COPD 患者では、心血管疾患は併存頻度が高く、重大な疾患である。MACE の発現割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で低かった（デュピルマブ群：2.4%、プラセボ群：3.4%）。

COVID-19（SMQ［20000237］COVID-19 狭域検索に基づく）に関連する TEAE の発現割合は、デュピルマブ群で 6.3%及びプラセボ群で 7.7%であった。

全体として、いずれの投与群においても臨床検査値、バイタルサイン及び心電図パラメータに臨床的に意味のある経時的な傾向は見られなかった。

**薬物動態の結果：**

デュピルマブ 300 mg q2w の皮下投与後、血清中機能性デュピルマブのトラフ濃度の平均値は経時的に上昇して Week 16 までに定常状態に達し、その定常状態の濃度（60.0 mg/L）は Week 52 まで持続した。

**薬力学の結果：**

デュピルマブの作用機序と一致して、デュピルマブ群では Week 52 まで FeNO、血清中総 IgE、血漿中エオタキシン-3 及び血清中肺及び活性化制御ケモカインが低下し、2 型炎症の持続的な抑制が示された。いずれの投与群においても血漿中フィブリノゲン濃度に明らかな変化は認められなかった。

**免疫原性の結果：**

On-treatment 期間中（治験薬初回投与から最終投与日＋14 日まで）の治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応は、デュピルマブ群で 30 名（6.6%）及びプラセボ群で 7 名（1.6%）に認められた。ほとんどの被験者が低抗体価（1,000 未満）の ADA 反応を示した。デュピルマブ群の 2 名（0.4%）は高抗体価（10,000 超）の ADA 反応を示した。持続性 ADA 反応はデュピルマブ群で 10 名（2.2%）及びプラセボ群で 1 名（0.2%）に認められた。デュピルマブ群の 5 名（1.1%）及びプラセボ群の 5 名（1.1%）は中和抗体反応も陽性を示し、このうちデュピルマブ群の 2 名は高抗体価の ADA 反応を示した被験者であった。高抗体価の ADA 反応を示した 2 名を除き、デュピルマブの曝露量は ADA 陽性の被験者と ADA 陰性の被験者の間で大部分が重なっていた。全体として、TEAE 期間中（治験薬初回投与から最終投与日＋98 日まで）に持続性 ADA 反応を示したデュピルマブ群の 15 名（高抗体価の ADA 反応を示した 2 名を含む）において、過敏症反応又はアナフィラキシー反応の TEAE は認められず、安全性への影響はなかった。高抗体価の ADA 反応を示した 2 名を除き、本治験では ADA 発現とデュピルマブの有効性の間にも関連は認められなかった。

**結論：**

以上の結果から、デュピルマブは中等度又は重度の増悪の減少、並びに肺機能、健康状態／HRQoL 及び呼吸器症状の重症度の改善を含む複数の COPD の指標に対して統計的に有意な有効性を示した。デュピルマブの忍容性は良好であり、中等度から高度の気流閉塞を伴い、標準治療で効果不十分かつ 2 型炎症を有する COPD 患者において許容可能な安全プロファイルを示した。

### 2.1.2　日本人部分集団及び日本人以外の部分集団データ

日本人部分集団及び日本人以外の部分集団の人口統計学的特性、有効性及び薬物動態データの要約、並びに日本人部分集団の安全性の要約を Module 5.3.5.4 [efc15804-japanese-subgroup-excluding-8-participants]に示す。

#### 2.1.2.1　日本人被験者の内訳及び背景

EFC15804 試験でランダム化された合計 939 名の被験者のうち、21 名の日本人がランダム化され、治験薬を投与された（デュピルマブ群：10 名、プラセボ群：11 名）。GCP 違反が認められた実施医療機関でランダム化された被験者 8 名（デュピルマブ群：5 名、プラセボ群：3 名）を除いた日本人被験者 13 名が ITT 集団及び安全性解析対象集団に含まれた（デュピルマブ群：5 名、プラセボ群：8 名）。これらの日本人被験者のうち、デュピルマブ群の 1 名は治験薬投与を中止し、治験薬投与を中止した理由は有害事象（基本語［PT］：横紋筋融解症）であった。さらに、GCP 違反が認められた実施医療機関でランダム化された被験者のうち、プラセボ群の 1 名が治験薬投与を中止し、治験薬投与を中止した理由は有害事象（PT：COVID-19 肺炎）であった。

体重は、COPD 患者のデュピルマブの薬物動態の個体間変動を説明するための最も重要な因子であり、様々な疾患又は年齢層の集団でこれまでに認められた知見と一致していた。ITT 集団でのベースラインの体重の平均値は、全体集団で 77.10 kg、日本人部分集団で 60.46 kg であった。

EFC15804 試験の体重区分別（70 kg 未満、70 kg 以上 90 kg 未満、90 kg 以上）の部分集団解析では、52 週間の治験薬投与期間における中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率のデュピルマブ群のプラセボ群に対する差は、ベースラインの体重が 70 kg 未満の部分集団で−0.274 であり、これはベースラインの体重が 70 kg 以上 90 kg 未満（−0.222）及び 90 kg 以上（−0.025）の部分集団での結果と同様であった（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Appendix 16.2.6.1.3.9]）。

#### 2.1.2.2　日本人部分集団での有効性

主要有効性評価項目である 52 週間の治験薬投与期間における中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率について、日本人部分集団と日本人以外の部分集団の結果の一貫性を示す目的で、日本人被験者数を「国際共同治験に関する基本的考え方について（平成 19 年 9 月 28 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知第 0928010 号）」の方法 2 に基づき設定した。

主要有効性評価項目について、「国際共同治験に関する基本的考え方について」の方法 2 に基づき、日本人部分集団及び日本人以外の部分集団の結果の一貫性を評価した。次の条件を満たすことを一貫性の達成基準として設定した。

- 条件：主要評価項目について、デュピルマブ群のプラセボ群とのリスクの差が、日本人部分集団及び日本人以外の部分集団でそれぞれ 0 を下回ること。
  - $D_{_Japanese} < 0$ かつ $D_{_Non\text{-}Japanese} < 0$

- $D_{_Japanese}$：日本人部分集団におけるデュピルマブ群のプラセボ群に対する差
- $D_{_Non\text{-}Japanese}$：日本人以外の部分集団におけるデュピルマブ群のプラセボ群に対する差

52 週間の治験薬投与期間における中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率のデュピルマブ群のプラセボ群に対する差は、日本人部分集団及び日本人以外の部分集団でそれぞれ−2.047 及び−0.257 であった。いずれも 0 を下回っており、一貫性の達成基準として設定した条件を満たした。

また、重要な副次有効性評価項目についても、主要評価項目と同様の方法に基づいて日本人部分集団及び日本人以外の部分集団の結果の一貫性を評価した。次の条件を満たすことを一貫性の達成基準として設定した。

- 条件：重要な副次評価項目について、デュピルマブ群のプラセボ群との最小二乗平均の差が、日本人部分集団及び日本人以外の部分集団でそれぞれ 0 を上回ること。
  - $D_{_Japanese} > 0$ かつ $D_{_Non\text{-}Japanese} > 0$
  - $D_{_Japanese}$：日本人部分集団におけるデュピルマブ群のプラセボ群に対する差
  - $D_{_Non\text{-}Japanese}$：日本人以外の部分集団におけるデュピルマブ群のプラセボ群に対する差

重要な副次有効性評価項目である気管支拡張薬投与前の $FEV_1$ のベースラインから Week 12 までの変化量の最小二乗平均のデュピルマブ群のプラセボ群に対する差は、日本人部分集団及び日本人以外の部分集団でそれぞれ 0.094 L 及び 0.082 L であった。いずれも 0 を上回っており、一貫性の達成基準として設定した条件を満たした。

以上の結果より、主要有効性評価項目である 52 週間の治験薬投与期間における中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率について、一貫性の達成基準として設定した条件を満たしたことから、日本人部分集団及び日本人以外の部分集団の結果の一貫性が示された。日本人部分集団でのその他の副次有効性評価項目の結果については、Module 5.3.5.4 [efc15804-japanese-subgroup-excluding-8-participants]に示した。

表 1 - 主要評価項目：52 週間の治験薬投与期間における中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率 – ITT 集団 – 日本人被験者

| | **Placebo (N=8)** | **Dupilumab 300 mg q2w (N=5)** |
|---|---|---|
| Number of participants with >=1 moderate or severe exacerbation event | | |
| Number | 8 | 5 |
| No | 3 (37.5) | 4 (80.0) |
| Yes | 5 (62.5) | 1 (20.0) |
| Number of moderate or severe exacerbation events | | |
| Number | 8 | 5 |
| Mean (SD) | 2.3 (2.8) | 0.2 (0.4) |
| Median | 1.5 | 0.0 |
| Q1 ; Q3 | 0.0 ; 4.0 | 0.0 ; 0.0 |
| Min ; Max | 0 ; 7 | 0 ; 1 |
| 0 | 3 (37.5) | 4 (80.0) |
| 1 | 1 (12.5) | 1 (20.0) |
| 2 | 2 (25.0) | 0 |
| 3 | 0 | 0 |
| ≥4 | 2 (25.0) | 0 |
| Total number of moderate or severe exacerbation events | 18 | 1 |
| Total patient-years followed | 8.0 | 5.0 |
| Unadjusted annualized moderate or severe exacerbation event rate[a] | 2.25 | 0.20 |
| Unadjusted annualized moderate or severe exacerbation event rate[b] | | |
| Estimate (95% CI) | 2.248 (0.824 to 6.130) | 0.200 (0.017 to 2.332) |
| Relative risk vs. placebo (95% CI) | | 0.089 (0.006 to 1.263) |
| P-value | | 0.0700 |
| Risk difference vs. placebo (95% CI)[c] | | -2.047 (-4.355, 0.261) |

All moderate or severe adjudicated exacerbation events that occurred during the 52-week treatment period are included, regardless of whether the participant was on-treatment or not.
[a] The total number of events that occurred during the 52-week treatment period divided by the total number of patient-years followed in the 52-week treatment period.
[b] Derived from negative binomial regression model with the total number of the events occurring during the 52-week treatment period as the response variable, treatment group as the covariate, and log-transformed treatment duration as an offset variable.
[c] Derived using delta method.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2023_01_JPN/REPORT/PGM/eff_copd_rate_ana2_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_copd_rate_ana2_i_t_jp_ex_i.rtf (06FEB2024 0:40)

表 2 - 主要評価項目：52 週間の治験薬投与期間における中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率 – ITT 集団 – 日本人以外の被験者

| | **Placebo (N=460)** | **Dupilumab 300 mg q2w (N=458)** |
|---|---|---|
| Number of participants with >=1 moderate or severe exacerbation event | | |
| Number | 460 | 458 |
| No | 253 (55.0) | 277 (60.5) |
| Yes | 207 (45.0) | 181 (39.5) |
| Number of moderate or severe exacerbation events | | |
| Number | 460 | 458 |
| Mean (SD) | 0.9 (1.3) | 0.6 (1.0) |
| Median | 0.0 | 0.0 |
| Q1 ; Q3 | 0.0 ; 1.0 | 0.0 ; 1.0 |
| Min ; Max | 0 ; 8 | 0 ; 8 |
| 0 | 253 (55.0) | 277 (60.5) |
| 1 | 105 (22.8) | 112 (24.5) |
| 2 | 53 (11.5) | 47 (10.3) |
| 3 | 25 (5.4) | 9 (2.0) |
| ≥4 | 24 (5.2) | 13 (2.8) |
| Total number of moderate or severe exacerbation events | 404 | 295 |
| Total patient-years followed | 443.8 | 448.1 |
| Unadjusted annualized moderate or severe exacerbation event rate[a] | 0.91 | 0.66 |
| Unadjusted annualized moderate or severe exacerbation event rate[b] | | |
| Estimate (95% CI) | 0.920 (0.801 to 1.056) | 0.663 (0.570 to 0.770) |
| Relative risk vs. placebo (95% CI) | | 0.721 (0.587 to 0.884) |
| P-value | | 0.0017 |
| Risk difference vs. placebo (95% CI)[c] | | -0.257 (-0.419, -0.095) |

All moderate or severe adjudicated exacerbation events that occurred during the 52-week treatment period are included, regardless of whether the participant was on-treatment or not.
[a] The total number of events that occurred during the 52-week treatment period divided by the total number of patient-years followed in the 52-week treatment period.
[b] Derived from negative binomial regression model with the total number of the events occurring during the 52-week treatment period as the response variable, treatment group as the covariate, and log-transformed treatment duration as an offset variable.
[c] Derived using delta method.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2023_01_JPN/REPORT/PGM/eff_copd_rate_ana2_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_copd_rate_ana2_i_t_njp_ex_i.rtf (06FEB2024 0:40)

表 3 - 重要な副次評価項目：気管支拡張薬投与前の $FEV_1$（L）のベースラインから Week 12 までの変化量 – ITT 集団 – 日本人被験者

| | **Placebo (N=8)** | **Dupilumab 300 mg q2w (N=5)** |
|---|---|---|
| Baseline | | |
| Number | 8 | 5 |
| Mean (SD) | 1.10 (0.31) | 1.00 (0.22) |
| Median | 1.03 | 0.90 |
| Q1 ; Q3 | 0.84 ; 1.30 | 0.88 ; 1.00 |
| Min ; Max | 0.8 ; 1.7 | 0.8 ; 1.4 |
| Week 12 | | |
| Number | 8 | 5 |
| Mean (SD) | 1.18 (0.32) | 0.96 (0.25) |
| Median | 1.18 | 0.84 |
| Q1 ; Q3 | 0.93 ; 1.40 | 0.79 ; 1.00 |
| Min ; Max | 0.7 ; 1.7 | 0.8 ; 1.4 |
| Change from baseline | | |
| Number | 8 | 5 |
| Mean (SD) | 0.08 (0.21) | -0.04 (0.05) |
| Median | 0.04 | -0.01 |
| Q1 ; Q3 | -0.06 ; 0.15 | -0.08 ; -0.01 |
| Min ; Max | -0.1 ; 0.5 | -0.1 ; 0.0 |
| Number of participants in the model | 8 | 5 |
| LS Mean (SE)[a] | -0.018 (0.079) | 0.076 (0.093) |
| LS Mean Diff, 95% CI[a] | | 0.094 (-0.233 to 0.421) |
| P-value vs. placebo[a] | | 0.5064 |

MMRM: Mixed-effect Model with Repeated Measures; ICS: Inhaled Corticosteroid; FEV1: Forced Expiratory Volume in one second

[a] Derived from MMRM model with the change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 up to Week 12 as response variables, and treatment group, age, sex, height, region (pooled country), ICS dose, smoking status at screening, visit, treatment-by-visit interaction, baseline pre-bronchodilator FEV1, and FEV1 baseline-by-visit interaction as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2023_01_JPN/REPORT/PGM/eff_fev1_mmrm_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_fev1_pre_mmrm_wk12_i_t_jp_ex_i.rtf (06FEB2024 0:42)

表 4 - 重要な副次評価項目：気管支拡張薬投与前の $FEV_1$（L）のベースラインから Week 12 までの変化量 – ITT 集団 – 日本人以外の被験者

| | **Placebo (N=460)** | **Dupilumab 300 mg q2w (N=458)** |
|---|---|---|
| Baseline | | |
| Number | 460 | 457 |
| Mean (SD) | 1.32 (0.46) | 1.29 (0.46) |
| Median | 1.22 | 1.20 |
| Q1 ; Q3 | 0.98 ; 1.58 | 0.94 ; 1.58 |
| Min ; Max | 0.5 ; 3.4 | 0.4 ; 3.4 |
| Week 12 | | |
| Number | 429 | 439 |
| Mean (SD) | 1.39 (0.52) | 1.44 (0.55) |
| Median | 1.30 | 1.34 |
| Q1 ; Q3 | 1.00 ; 1.69 | 1.01 ; 1.81 |
| Min ; Max | 0.5 ; 3.5 | 0.5 ; 3.4 |
| Change from baseline | | |
| Number | 429 | 439 |
| Mean (SD) | 0.06 (0.30) | 0.15 (0.37) |
| Median | 0.02 | 0.07 |
| Q1 ; Q3 | -0.08 ; 0.17 | -0.07 ; 0.25 |
| Min ; Max | -0.9 ; 1.9 | -0.5 ; 2.5 |
| Number of participants in the model | 458 | 456 |
| LS Mean (SE)[a] | 0.075 (0.018) | 0.157 (0.018) |
| LS Mean Diff, 95% CI[a] | | 0.082 (0.040 to 0.124) |
| P-value vs. placebo[a] | | 0.0001 |

MMRM: Mixed-effect Model with Repeated Measures; ICS: Inhaled Corticosteroid; FEV1: Forced Expiratory Volume in one second

[a] Derived from MMRM model with the change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 up to Week 12 as response variables, and treatment group, age, sex, height, region (pooled country), ICS dose, smoking status at screening, visit, treatment-by-visit interaction, baseline pre-bronchodilator FEV1, and FEV1 baseline-by-visit interaction as covariates.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2023_01_JPN/REPORT/PGM/eff_fev1_mmrm_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_fev1_pre_mmrm_wk12_i_t_njp_ex_i.rtf (06FEB2024 0:42)

### 2.1.2.3 日本人部分集団での安全性

日本人部分集団での TEAE の発現割合は、デュピルマブ群で 100%（5/5 名）及びプラセボ群で 100%（8/8 名）であった。デュピルマブ群で最も多く認められた有害事象（2 名以上で発現）は、上咽頭炎であった。日本人部分集団のデュピルマブ群で認められた PT 別の全ての TEAE を以下に示す（詳細は Module 5.3.5.4 [efc15804-japanese-subgroup-excluding-8-participants]参照）。

- 肺炎（デュピルマブ群：1 名［20.0%］、プラセボ群：1 名［12.5%］、以下同順）
- 上咽頭炎（2 名［40.0%］、1 名［12.5%］）
- 帯状疱疹（1 名［20.0%］、0 名［0%］）
- 不安障害（1 名［20.0%］、0 名［0%］）
- 不眠症（1 名［20.0%］、0 名［0%］）
- 白内障（1 名［20.0%］、1 名［12.5%］）
- 翼状片（1 名［20.0%］、0 名［0%］）
- 本態性高血圧症（1 名［20.0%］、0 名［0%］）
- 鼻閉（1 名［20.0%］、0 名［0%］）
- 皮膚嚢腫（1 名［20.0%］、0 名［0%］）
- ざ瘡（1 名［20.0%］、0 名［0%］）
- 尾骨痛（1 名［20.0%］、0 名［0%］）
- 関節周囲炎（1 名［20.0%］、0 名［0%］）
- 筋痙縮（1 名［20.0%］、0 名［0%］）
- 横紋筋融解症（1 名［20.0%］、0 名［0%］）
- 背部痛（1 名［20.0%］、0 名［0%］）
- 筋骨格系胸痛（1 名［20.0%］、0 名［0%］）
- 前立腺炎（1 名［20.0%］、0 名［0%］）

日本人部分集団では、死亡に至った TEAE は認められなかった。重篤な TEAE は、デュピルマブ群の 2 名（PT：帯状疱疹及び横紋筋融解症）及びプラセボ群の 2 名（PT：肺炎及び慢性閉塞性肺疾患）に報告された。治験薬投与中止に至った TEAE は、デュピルマブ群の 1 名（PT：横紋筋融解症）に報告された。なお、GCP 違反が認められた実施医療機関でランダム化された被験者の 1 名（プラセボ群）

に死亡に至った TEAE（PT：COVID-19 肺炎）が認められ、当該事象は重篤な TEAE 及び投与中止に至った TEAE でもあった。

TEAE の発現割合は全体集団よりも日本人部分集団で高かったが、これは日本人部分集団が限られた被験者数での結果に基づくためであると考えられた。重篤な TEAE 及び治験薬投与中止に至った TEAE は、デュピルマブ群でそれぞれ 2 名及び 1 名、プラセボ群でそれぞれ 2 名及び 0 名に認められた。また、投与群間で TEAE の発現割合に差は認められず、日本人部分集団に特有の安全性の懸念は特定されなかった。

### 2.1.3 有害事象

安全性解析対象集団における全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の集計表を、それぞれ表 5 及び表 6 に示す。

死亡及び重篤な有害事象の一覧を Module 5.3.5.4 CTD 2.7.6 Listing [1.1]に示す。

**表 5 - 全ての TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（EFC15804 試験）**

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=467) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=464) |
|---|---|---|
| Any Class | 355 (76.0) | 359 (77.4) |
| | | |
| 感染症および寄生虫症 | 225 (48.2) | 202 (43.5) |
| 上咽頭炎 | 45 (9.6) | 43 (9.3) |
| 上気道感染 | 46 (9.9) | 37 (8.0) |
| 尿路感染 | 10 (2.1) | 22 (4.7) |
| 気管支炎 | 22 (4.7) | 19 (4.1) |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 26 (5.6) | 19 (4.1) |
| 肺炎 | 19 (4.1) | 13 (2.8) |
| 咽頭炎 | 7 (1.5) | 9 (1.9) |
| 鼻炎 | 12 (2.6) | 9 (1.9) |
| 急性副鼻腔炎 | 4 (0.9) | 8 (1.7) |
| 下気道感染 | 11 (2.4) | 6 (1.3) |
| 口腔カンジダ症 | 8 (1.7) | 6 (1.3) |
| 帯状疱疹 | 1 (0.2) | 5 (1.1) |
| インフルエンザ | 5 (1.1) | 5 (1.1) |
| 結膜炎 | 6 (1.3) | 4 (0.9) |
| 膀胱炎 | 4 (0.9) | 4 (0.9) |
| 胃腸炎 | 11 (2.4) | 4 (0.9) |
| 副鼻腔炎 | 6 (1.3) | 4 (0.9) |
| ＣＯＶＩＤ－１９肺炎 | 4 (0.9) | 3 (0.6) |
| 耳感染 | 1 (0.2) | 3 (0.6) |
| 細菌性下気道感染 | 2 (0.4) | 3 (0.6) |
| ＣＯＶＩＤ－１９の疑い | 3 (0.6) | 3 (0.6) |
| 無症候性ＣＯＶＩＤ－１９ | 1 (0.2) | 2 (0.4) |
| 蜂巣炎 | 2 (0.4) | 2 (0.4) |
| 細菌性膀胱炎 | 0 | 2 (0.4) |
| 歯肉炎 | 1 (0.2) | 2 (0.4) |
| 喉頭炎 | 1 (0.2) | 2 (0.4) |
| 咽喉頭炎 | 1 (0.2) | 2 (0.4) |
| 口腔ヘルペス | 1 (0.2) | 2 (0.4) |
| 気道感染 | 3 (0.6) | 2 (0.4) |
| 歯膿瘍 | 1 (0.2) | 2 (0.4) |
| 気管炎 | 0 | 2 (0.4) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=467) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=464) |
|---|---|---|
| 腹壁膿瘍 | 0 | 1 (0.2) |
| 肛門膿瘍 | 0 | 1 (0.2) |
| 細菌性気管支炎 | 8 (1.7) | 1 (0.2) |
| 気管支肺アスペルギルス症 | 0 | 1 (0.2) |
| よう | 0 | 1 (0.2) |
| 感染性胆嚢炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 慢性扁桃炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 憩室炎 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| 喉頭蓋炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 丹毒 | 0 | 1 (0.2) |
| 眼感染 | 0 | 1 (0.2) |
| 真菌性咽頭炎 | 0 | 1 (0.2) |
| ウイルス性胃腸炎 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| ウイルス性下気道感染 | 3 (0.6) | 1 (0.2) |
| 口腔真菌感染 | 4 (0.9) | 1 (0.2) |
| 中咽頭カンジダ症 | 0 | 1 (0.2) |
| 外耳炎 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 歯周炎 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| レンサ球菌性咽頭炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 咽頭扁桃炎 | 3 (0.6) | 1 (0.2) |
| 肺結核 | 0 | 1 (0.2) |
| 穿刺部位蜂巣炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 細菌性気道感染 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| ウイルス性気道感染 | 4 (0.9) | 1 (0.2) |
| 細菌性副鼻腔炎 | 0 | 1 (0.2) |
| レンサ球菌性扁桃炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 歯感染 | 3 (0.6) | 1 (0.2) |
| 気管気管支炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 前庭神経炎 | 0 | 1 (0.2) |
| ウイルス感染 | 0 | 1 (0.2) |
| ウイルス性上気道感染 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 虫垂炎 | 1 (0.2) | 0 |
| 感染性滑液包炎 | 1 (0.2) | 0 |
| 毛包炎 | 1 (0.2) | 0 |
| 真菌性足感染 | 1 (0.2) | 0 |
| せつ | 1 (0.2) | 0 |
| 消化管感染 | 2 (0.4) | 0 |
| ヘリコバクター性胃炎 | 1 (0.2) | 0 |
| Ｂ型肝炎 | 1 (0.2) | 0 |
| 麦粒腫 | 2 (0.4) | 0 |
| 咬傷感染 | 1 (0.2) | 0 |
| 迷路炎 | 1 (0.2) | 0 |
| 眼帯状疱疹 | 2 (0.4) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=467) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=464) |
|---|---|---|
| 口腔感染 | 1 (0.2) | 0 |
| 中耳炎 | 1 (0.2) | 0 |
| 耳下腺炎 | 1 (0.2) | 0 |
| 細菌性肺炎 | 1 (0.2) | 0 |
| マイコプラズマ性肺炎 | 1 (0.2) | 0 |
| 肺炎球菌性肺炎 | 2 (0.4) | 0 |
| 歯髄炎 | 3 (0.6) | 0 |
| 敗血症性ショック | 1 (0.2) | 0 |
| 皮膚感染 | 2 (0.4) | 0 |
| 軟部組織感染 | 1 (0.2) | 0 |
| 皮下組織膿瘍 | 1 (0.2) | 0 |
| 細菌重複感染 | 1 (0.2) | 0 |
| 細菌性上気道感染 | 1 (0.2) | 0 |
| 細菌性尿路感染 | 1 (0.2) | 0 |
| ウイルス性下痢 | 1 (0.2) | 0 |
| ウイルス性咽頭炎 | 1 (0.2) | 0 |
| 外陰腟真菌感染 | 1 (0.2) | 0 |
| 創部膿瘍 | 1 (0.2) | 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） | 12 (2.6) | 11 (2.4) |
| 皮膚乳頭腫 | 0 | 2 (0.4) |
| 基底細胞癌 | 0 | 1 (0.2) |
| 膀胱移行上皮癌 | 0 | 1 (0.2) |
| 神経膠芽細胞腫 | 0 | 1 (0.2) |
| 脂肪腫 | 0 | 1 (0.2) |
| 肺癌第４期、細胞タイプ不明 | 0 | 1 (0.2) |
| 肺新生物 | 0 | 1 (0.2) |
| 肺の悪性新生物 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 直腸癌 | 0 | 1 (0.2) |
| 肺扁平上皮癌 | 0 | 1 (0.2) |
| 良性新生物 | 1 (0.2) | 0 |
| 膵腺管癌 | 1 (0.2) | 0 |
| 浸潤性乳管癌 | 1 (0.2) | 0 |
| 肺腺癌 | 1 (0.2) | 0 |
| 良性髄膜腫 | 1 (0.2) | 0 |
| 遠隔転移を伴う膵癌 | 1 (0.2) | 0 |
| 前立腺癌 | 2 (0.4) | 0 |
| 腎過誤腫 | 1 (0.2) | 0 |
| 皮膚有棘細胞癌 | 2 (0.4) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 14 (3.0) | 17 (3.7) |
| 貧血 | 4 (0.9) | 4 (0.9) |
| 好酸球増加症 | 1 (0.2) | 3 (0.6) |
| 慢性疾患の貧血 | 0 | 1 (0.2) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=467) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=464) |
|---|---|---|
| 低色素性貧血 | 0 | 1 (0.2) |
| 免疫性血小板減少症 | 0 | 1 (0.2) |
| 鉄欠乏性貧血 | 0 | 1 (0.2) |
| 白血球増加症 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| 白血球減少症 | 0 | 1 (0.2) |
| 好中球減少症 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 赤血球増加症 | 0 | 1 (0.2) |
| 脾臓石灰化 | 0 | 1 (0.2) |
| 血小板減少症 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| ビタミンＢ１２欠乏性貧血 | 1 (0.2) | 0 |
| 失血性貧血 | 1 (0.2) | 0 |
| 凝血異常 | 1 (0.2) | 0 |
| 正球性貧血 | 2 (0.4) | 0 |
| 後腹膜リンパ節腫脹 | 1 (0.2) | 0 |
| 免疫系障害 | 3 (0.6) | 5 (1.1) |
| 免疫反応 | 1 (0.2) | 3 (0.6) |
| 過敏症 | 0 | 1 (0.2) |
| 季節性アレルギー | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| アナフィラキシー反応 | 1 (0.2) | 0 |
| 内分泌障害 | 4 (0.9) | 2 (0.4) |
| 甲状腺腫 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 甲状腺障害 | 0 | 1 (0.2) |
| グルココルチコイド欠乏症 | 1 (0.2) | 0 |
| 副甲状腺機能亢進症 | 1 (0.2) | 0 |
| 甲状腺腫瘤 | 1 (0.2) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 34 (7.3) | 28 (6.0) |
| 高コレステロール血症 | 1 (0.2) | 6 (1.3) |
| 高脂血症 | 0 | 5 (1.1) |
| 糖尿病 | 7 (1.5) | 3 (0.6) |
| 食欲減退 | 0 | 2 (0.4) |
| 痛風 | 1 (0.2) | 2 (0.4) |
| 低血糖 | 0 | 2 (0.4) |
| 低ナトリウム血症 | 2 (0.4) | 2 (0.4) |
| ２型糖尿病 | 9 (1.9) | 2 (0.4) |
| コントロール不良の糖尿病 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 電解質失調 | 0 | 1 (0.2) |
| 高カリウム血症 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 高尿酸血症 | 0 | 1 (0.2) |
| 低アルブミン血症 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 低カルシウム血症 | 0 | 1 (0.2) |
| 低カリウム血症 | 4 (0.9) | 1 (0.2) |
| 低マグネシウム血症 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=467) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=464) |
|---|---|---|
| 低リン血症 | 0 | 1 (0.2) |
| 肥満 | 0 | 1 (0.2) |
| 異常体重減少 | 1 (0.2) | 0 |
| 悪液質 | 1 (0.2) | 0 |
| 脱水 | 2 (0.4) | 0 |
| 高血糖 | 2 (0.4) | 0 |
| ビタミン欠乏症 | 1 (0.2) | 0 |
| 過体重 | 1 (0.2) | 0 |
| ビタミンD欠乏 | 1 (0.2) | 0 |
| 精神障害 | 22 (4.7) | 14 (3.0) |
| 不安 | 6 (1.3) | 5 (1.1) |
| 不安障害 | 0 | 2 (0.4) |
| うつ病 | 6 (1.3) | 2 (0.4) |
| 不眠症 | 6 (1.3) | 2 (0.4) |
| 全般性不安障害 | 0 | 1 (0.2) |
| 統合失調症 | 0 | 1 (0.2) |
| ストレス | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 抑うつ気分を伴う適応障害 | 1 (0.2) | 0 |
| アルコール乱用 | 2 (0.4) | 0 |
| 錯乱状態 | 1 (0.2) | 0 |
| 感情的苦悩 | 1 (0.2) | 0 |
| 悲嘆反応 | 1 (0.2) | 0 |
| 精神病性障害 | 1 (0.2) | 0 |
| 神経系障害 | 60 (12.8) | 61 (13.1) |
| 頭痛 | 32 (6.9) | 38 (8.2) |
| 浮動性めまい | 6 (1.3) | 8 (1.7) |
| 脳出血 | 0 | 2 (0.4) |
| 片頭痛 | 0 | 2 (0.4) |
| 失神寸前の状態 | 1 (0.2) | 2 (0.4) |
| ベル麻痺 | 0 | 1 (0.2) |
| 頚動脈硬化症 | 3 (0.6) | 1 (0.2) |
| 手根管症候群 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 脳動脈硬化症 | 0 | 1 (0.2) |
| 脳血管障害 | 0 | 1 (0.2) |
| 脳血管不全 | 0 | 1 (0.2) |
| 顔面神経障害 | 0 | 1 (0.2) |
| 全身性強直性間代性発作 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 肋間神経痛 | 0 | 1 (0.2) |
| 虚血性脳卒中 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| 錯感覚 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 神経根障害 | 0 | 1 (0.2) |
| 坐骨神経痛 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| 失神 | 0 | 1 (0.2) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=467) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=464) |
|---|---|---|
| 緊張性頭痛 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| 一過性全健忘 | 0 | 1 (0.2) |
| 白質病変 | 0 | 1 (0.2) |
| 大脳基底核出血 | 1 (0.2) | 0 |
| 脳梗塞 | 2 (0.4) | 0 |
| 脳血管発作 | 1 (0.2) | 0 |
| 頚腕症候群 | 1 (0.2) | 0 |
| 感覚鈍麻 | 2 (0.4) | 0 |
| 嗜眠 | 1 (0.2) | 0 |
| 末梢性ニューロパチー | 2 (0.4) | 0 |
| ヘルペス後神経痛 | 2 (0.4) | 0 |
| 一過性脳虚血発作 | 1 (0.2) | 0 |
| 眼障害 | 9 (1.9) | 8 (1.7) |
| 白内障 | 3 (0.6) | 5 (1.1) |
| 眼瞼炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 糖尿病性網膜浮腫 | 0 | 1 (0.2) |
| 緑内障 | 0 | 1 (0.2) |
| 老視 | 0 | 1 (0.2) |
| 翼状片 | 0 | 1 (0.2) |
| 結膜出血 | 1 (0.2) | 0 |
| アレルギー性結膜炎 | 1 (0.2) | 0 |
| 眼そう痒症 | 1 (0.2) | 0 |
| 黄斑症 | 1 (0.2) | 0 |
| 眼充血 | 1 (0.2) | 0 |
| 霧視 | 1 (0.2) | 0 |
| 耳および迷路障害 | 6 (1.3) | 5 (1.1) |
| 耳鳴 | 1 (0.2) | 2 (0.4) |
| 伝音難聴 | 0 | 1 (0.2) |
| 聴力低下 | 0 | 1 (0.2) |
| 回転性めまい | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 難聴 | 1 (0.2) | 0 |
| 片耳難聴 | 1 (0.2) | 0 |
| 耳痛 | 2 (0.4) | 0 |
| 心臓障害 | 40 (8.6) | 32 (6.9) |
| 心不全 | 6 (1.3) | 6 (1.3) |
| 心房細動 | 9 (1.9) | 5 (1.1) |
| 狭心症 | 1 (0.2) | 2 (0.4) |
| 冠動脈硬化症 | 1 (0.2) | 2 (0.4) |
| 第一度房室ブロック | 1 (0.2) | 2 (0.4) |
| 肺性心 | 0 | 2 (0.4) |
| 冠動脈疾患 | 3 (0.6) | 2 (0.4) |
| 急性冠動脈症候群 | 0 | 1 (0.2) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=467) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=464) |
|---|---|---|
| 急性心筋梗塞 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| 大動脈弁閉鎖不全症 | 0 | 1 (0.2) |
| 大動脈弁狭窄 | 0 | 1 (0.2) |
| 不整脈 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 第二度房室ブロック | 0 | 1 (0.2) |
| 徐脈 | 0 | 1 (0.2) |
| 慢性心不全 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 僧帽弁狭窄症 | 0 | 1 (0.2) |
| 結節性調律 | 0 | 1 (0.2) |
| 動悸 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 心嚢液貯留 | 0 | 1 (0.2) |
| 洞性徐脈 | 0 | 1 (0.2) |
| 洞結節機能不全 | 0 | 1 (0.2) |
| 洞性頻脈 | 3 (0.6) | 1 (0.2) |
| 上室性頻脈 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 頻脈 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| 発作性頻脈 | 0 | 1 (0.2) |
| 不安定狭心症 | 1 (0.2) | 0 |
| 完全房室ブロック | 1 (0.2) | 0 |
| 左脚ブロック | 1 (0.2) | 0 |
| 右脚ブロック | 1 (0.2) | 0 |
| 心障害 | 1 (0.2) | 0 |
| うっ血性心不全 | 3 (0.6) | 0 |
| 急性肺性心 | 1 (0.2) | 0 |
| 高血圧性心疾患 | 1 (0.2) | 0 |
| 僧帽弁閉鎖不全症 | 1 (0.2) | 0 |
| 心筋梗塞 | 1 (0.2) | 0 |
| 心筋損傷 | 1 (0.2) | 0 |
| 心筋虚血 | 2 (0.4) | 0 |
| 上室性期外収縮 | 2 (0.4) | 0 |
| 心室性期外収縮 | 6 (1.3) | 0 |
| 血管障害 | 45 (9.6) | 33 (7.1) |
| 高血圧 | 28 (6.0) | 17 (3.7) |
| 高血圧クリーゼ | 1 (0.2) | 5 (1.1) |
| 低血圧 | 7 (1.5) | 5 (1.1) |
| 進行性高血圧 | 0 | 1 (0.2) |
| 糖尿病性血管障害 | 0 | 1 (0.2) |
| 本態性高血圧症 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| 末梢性虚血 | 0 | 1 (0.2) |
| 静脈瘤性潰瘍 | 0 | 1 (0.2) |
| 四肢静脈血栓症 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 大動脈瘤 | 1 (0.2) | 0 |
| 深部静脈血栓症 | 1 (0.2) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=467) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=464) |
|---|---|---|
| 血腫 | 1 (0.2) | 0 |
| 高血圧緊急症 | 1 (0.2) | 0 |
| 末梢動脈閉塞 | 1 (0.2) | 0 |
| 末梢血管障害 | 1 (0.2) | 0 |
| 末梢静脈疾患 | 1 (0.2) | 0 |
| 静脈炎 | 1 (0.2) | 0 |
| 表在性静脈血栓症 | 1 (0.2) | 0 |
| | | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 80 (17.1) | 75 (16.2) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 28 (6.0) | 27 (5.8) |
| 咳嗽 | 4 (0.9) | 9 (1.9) |
| 呼吸困難 | 4 (0.9) | 9 (1.9) |
| アレルギー性鼻炎 | 7 (1.5) | 7 (1.5) |
| 口腔咽頭痛 | 2 (0.4) | 5 (1.1) |
| 鼻閉 | 1 (0.2) | 3 (0.6) |
| 無気肺 | 1 (0.2) | 2 (0.4) |
| 発声障害 | 2 (0.4) | 2 (0.4) |
| 鼻出血 | 2 (0.4) | 2 (0.4) |
| 低酸素症 | 3 (0.6) | 2 (0.4) |
| 気胸 | 1 (0.2) | 2 (0.4) |
| 呼吸不全 | 4 (0.9) | 2 (0.4) |
| 鼻漏 | 3 (0.6) | 2 (0.4) |
| 睡眠時無呼吸症候群 | 0 | 2 (0.4) |
| 急性肺水腫 | 0 | 1 (0.2) |
| 急性呼吸不全 | 3 (0.6) | 1 (0.2) |
| アレルギー性副鼻腔炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 気管支反応性亢進 | 0 | 1 (0.2) |
| 慢性呼吸不全 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| 過換気 | 0 | 1 (0.2) |
| 肺障害 | 0 | 1 (0.2) |
| 湿性咳嗽 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| 肺胞出血 | 0 | 1 (0.2) |
| 肺高血圧症 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| 肺腫瘤 | 4 (0.9) | 1 (0.2) |
| 肺水腫 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 気道うっ血 | 0 | 1 (0.2) |
| くしゃみ | 0 | 1 (0.2) |
| 変色痰 | 0 | 1 (0.2) |
| 咽喉刺激感 | 0 | 1 (0.2) |
| 上気道咳症候群 | 0 | 1 (0.2) |
| 急性呼吸窮迫症候群 | 1 (0.2) | 0 |
| 慢性気管支炎 | 3 (0.6) | 0 |
| 気管支痙攣 | 1 (0.2) | 0 |
| 肺気腫 | 1 (0.2) | 0 |
| 喀血 | 3 (0.6) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=467) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=464) |
|---|---|---|
| 高粘稠性気管支分泌物 | 2 (0.4) | 0 |
| 間質性肺疾患 | 1 (0.2) | 0 |
| 肺浸潤 | 1 (0.2) | 0 |
| 鼻茸 | 1 (0.2) | 0 |
| 胸水 | 1 (0.2) | 0 |
| 自然気胸 | 1 (0.2) | 0 |
| 喀痰増加 | 3 (0.6) | 0 |
| 上気道の炎症 | 2 (0.4) | 0 |
| 声帯ポリープ | 1 (0.2) | 0 |
| 喘鳴 | 1 (0.2) | 0 |
| 胃腸障害 | 70 (15.0) | 81 (17.5) |
| 下痢 | 17 (3.6) | 25 (5.4) |
| 歯痛 | 5 (1.1) | 12 (2.6) |
| 胃炎 | 2 (0.4) | 11 (2.4) |
| 腹痛 | 2 (0.4) | 6 (1.3) |
| 上腹部痛 | 5 (1.1) | 5 (1.1) |
| 大腸炎 | 1 (0.2) | 4 (0.9) |
| 胃食道逆流性疾患 | 3 (0.6) | 3 (0.6) |
| 便秘 | 5 (1.1) | 2 (0.4) |
| 消化不良 | 3 (0.6) | 2 (0.4) |
| 痔核 | 1 (0.2) | 2 (0.4) |
| 大腸ポリープ | 2 (0.4) | 2 (0.4) |
| 悪心 | 8 (1.7) | 2 (0.4) |
| 急性膵炎 | 0 | 2 (0.4) |
| 直腸出血 | 1 (0.2) | 2 (0.4) |
| 臍ヘルニア | 0 | 2 (0.4) |
| 腹部不快感 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 腹壁血腫 | 0 | 1 (0.2) |
| 慢性胃炎 | 3 (0.6) | 1 (0.2) |
| クローン病 | 0 | 1 (0.2) |
| 腸憩室 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 細菌叢異常 | 0 | 1 (0.2) |
| 排便困難 | 0 | 1 (0.2) |
| 小腸炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 腸炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 機能性胃腸障害 | 0 | 1 (0.2) |
| 胃潰瘍 | 0 | 1 (0.2) |
| 出血性胃炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 歯肉腫脹 | 0 | 1 (0.2) |
| 腸管ポリープ | 0 | 1 (0.2) |
| 嚥下痛 | 0 | 1 (0.2) |
| 口腔障害 | 0 | 1 (0.2) |
| 亜イレウス | 0 | 1 (0.2) |
| 上部消化管出血 | 0 | 1 (0.2) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=467) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=464) |
|---|---|---|
| 口蓋垂炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 腹部膨満 | 1 (0.2) | 0 |
| 下腹部痛 | 1 (0.2) | 0 |
| 腹壁痛 | 1 (0.2) | 0 |
| 裂肛 | 1 (0.2) | 0 |
| 口内乾燥 | 1 (0.2) | 0 |
| 嚥下障害 | 2 (0.4) | 0 |
| びらん性十二指腸炎 | 1 (0.2) | 0 |
| 鼓腸 | 2 (0.4) | 0 |
| 胃ポリープ | 1 (0.2) | 0 |
| 痔出血 | 1 (0.2) | 0 |
| 裂孔ヘルニア | 1 (0.2) | 0 |
| 腸管虚血 | 1 (0.2) | 0 |
| 過敏性腸症候群 | 1 (0.2) | 0 |
| 口腔内潰瘍形成 | 2 (0.4) | 0 |
| 膵炎 | 1 (0.2) | 0 |
| 慢性膵炎 | 1 (0.2) | 0 |
| 嘔吐 | 4 (0.9) | 0 |
| 肝胆道系障害 | 15 (3.2) | 10 (2.2) |
| 胆石症 | 5 (1.1) | 4 (0.9) |
| 急性胆嚢炎 | 0 | 2 (0.4) |
| 胆嚢炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 慢性胆嚢炎 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 肝不全 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 肝機能異常 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 肝腎症候群 | 0 | 1 (0.2) |
| 肝障害 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 胆管結石 | 2 (0.4) | 0 |
| 肝硬変 | 1 (0.2) | 0 |
| 脂肪肝 | 3 (0.6) | 0 |
| 高ビリルビン血症 | 1 (0.2) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 25 (5.4) | 28 (6.0) |
| 皮膚炎 | 2 (0.4) | 3 (0.6) |
| そう痒症 | 5 (1.1) | 3 (0.6) |
| 皮膚病変 | 0 | 3 (0.6) |
| 接触皮膚炎 | 2 (0.4) | 2 (0.4) |
| 発疹 | 3 (0.6) | 2 (0.4) |
| 蕁麻疹 | 0 | 2 (0.4) |
| ざ瘡 | 0 | 1 (0.2) |
| 脱毛症 | 0 | 1 (0.2) |
| 皮膚嚢腫 | 0 | 1 (0.2) |
| アレルギー性皮膚炎 | 4 (0.9) | 1 (0.2) |
| 糖尿病性足病変 | 0 | 1 (0.2) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=467) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=464) |
|---|---|---|
| 斑状出血 | 0 | 1 (0.2) |
| 多汗症 | 0 | 1 (0.2) |
| 黒子 | 0 | 1 (0.2) |
| 寝汗 | 0 | 1 (0.2) |
| 皮膚疼痛 | 0 | 1 (0.2) |
| 光線過敏性反応 | 0 | 1 (0.2) |
| アレルギー性そう痒症 | 0 | 1 (0.2) |
| 乾癬 | 0 | 1 (0.2) |
| そう痒性皮疹 | 0 | 1 (0.2) |
| 脂漏性皮膚炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 皮膚硬結 | 0 | 1 (0.2) |
| 皮下気腫 | 0 | 1 (0.2) |
| アトピー性皮膚炎 | 3 (0.6) | 0 |
| 湿疹 | 2 (0.4) | 0 |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 1 (0.2) | 0 |
| 紅斑 | 1 (0.2) | 0 |
| 皮膚潰瘍 | 1 (0.2) | 0 |
| 日光皮膚炎 | 1 (0.2) | 0 |
| うっ滞性皮膚炎 | 1 (0.2) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 62 (13.3) | 69 (14.9) |
| 背部痛 | 16 (3.4) | 24 (5.2) |
| 関節痛 | 12 (2.6) | 12 (2.6) |
| 筋痙縮 | 3 (0.6) | 7 (1.5) |
| 頚部痛 | 2 (0.4) | 7 (1.5) |
| 四肢痛 | 7 (1.5) | 6 (1.3) |
| 筋肉痛 | 1 (0.2) | 5 (1.1) |
| 筋拘縮 | 1 (0.2) | 3 (0.6) |
| 筋骨格痛 | 2 (0.4) | 3 (0.6) |
| 関節炎 | 0 | 2 (0.4) |
| 筋骨格系胸痛 | 3 (0.6) | 2 (0.4) |
| 変形性関節症 | 2 (0.4) | 2 (0.4) |
| 骨端症 | 2 (0.4) | 2 (0.4) |
| 関節周囲炎 | 0 | 2 (0.4) |
| リウマチ性多発筋痛 | 0 | 2 (0.4) |
| 滑液包炎 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 尾骨痛 | 0 | 1 (0.2) |
| 痛風性関節炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 椎間板変性症 | 0 | 1 (0.2) |
| 椎間板突出 | 3 (0.6) | 1 (0.2) |
| 半月板変性 | 0 | 1 (0.2) |
| 筋炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 骨粗鬆症 | 0 | 1 (0.2) |
| 横紋筋融解症 | 0 | 1 (0.2) |
| 肩回旋筋腱板症候群 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=467) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=464) |
|---|---|---|
| シェーグレン症候群 | 0 | 1 (0.2) |
| 脊椎痛 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| 腱炎 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 関節腫脹 | 1 (0.2) | 0 |
| 筋力低下 | 1 (0.2) | 0 |
| 筋骨格硬直 | 1 (0.2) | 0 |
| 閉経後骨粗鬆症 | 1 (0.2) | 0 |
| 脊椎障害 | 1 (0.2) | 0 |
| 変形性脊椎症 | 3 (0.6) | 0 |
| 脊柱管狭窄症 | 1 (0.2) | 0 |
| 脊椎すべり症 | 1 (0.2) | 0 |
| 滑膜炎 | 1 (0.2) | 0 |
| 腎および尿路障害 | 12 (2.6) | 14 (3.0) |
| 血尿 | 1 (0.2) | 3 (0.6) |
| 急性腎障害 | 3 (0.6) | 2 (0.4) |
| 慢性腎臓病 | 1 (0.2) | 2 (0.4) |
| 腎嚢胞 | 2 (0.4) | 2 (0.4) |
| 非感染性膀胱炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 腎結石症 | 0 | 1 (0.2) |
| 腎仙痛 | 0 | 1 (0.2) |
| 腎不全 | 0 | 1 (0.2) |
| 腎機能障害 | 0 | 1 (0.2) |
| 尿路結石 | 1 (0.2) | 0 |
| 糖尿病性腎症 | 1 (0.2) | 0 |
| 排尿困難 | 2 (0.4) | 0 |
| 糸球体腎炎 | 1 (0.2) | 0 |
| 腎炎 | 1 (0.2) | 0 |
| 尿路の炎症 | 1 (0.2) | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 11 (2.4) | 4 (0.9) |
| 前立腺腫大 | 1 (0.2) | 2 (0.4) |
| 良性前立腺肥大症 | 8 (1.7) | 1 (0.2) |
| 前立腺炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 後天性陰嚢水瘤 | 1 (0.2) | 0 |
| 女性化乳房 | 1 (0.2) | 0 |
| 卵巣嚢胞 | 1 (0.2) | 0 |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 0 | 1 (0.2) |
| 大動脈二尖弁 | 0 | 1 (0.2) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 28 (6.0) | 45 (9.7) |
| 発熱 | 5 (1.1) | 8 (1.7) |
| 注射部位反応 | 2 (0.4) | 7 (1.5) |
| 疲労 | 4 (0.9) | 6 (1.3) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=467) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=464) |
|---|---|---|
| 末梢性浮腫 | 6 (1.3) | 6 (1.3) |
| インフルエンザ様疾患 | 0 | 3 (0.6) |
| 注射部位疼痛 | 1 (0.2) | 3 (0.6) |
| 無力症 | 3 (0.6) | 2 (0.4) |
| 胸痛 | 5 (1.1) | 2 (0.4) |
| 悪寒 | 0 | 2 (0.4) |
| 注射部位紅斑 | 0 | 2 (0.4) |
| 非心臓性胸痛 | 0 | 2 (0.4) |
| 末梢腫脹 | 1 (0.2) | 2 (0.4) |
| 投与部位そう痒感 | 0 | 1 (0.2) |
| 胸部不快感 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 医療機器関連合併症 | 0 | 1 (0.2) |
| 不快感 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 冷感 | 0 | 1 (0.2) |
| 注射部位硬結 | 0 | 1 (0.2) |
| 注射部位発疹 | 0 | 1 (0.2) |
| 倦怠感 | 0 | 1 (0.2) |
| 疼痛 | 0 | 1 (0.2) |
| ワクチン接種部位紅斑 | 0 | 1 (0.2) |
| ワクチン接種部位疼痛 | 0 | 1 (0.2) |
| 顔面痛 | 1 (0.2) | 0 |
| 心突然死 | 1 (0.2) | 0 |
| ワクチン接種部位皮膚炎 | 1 (0.2) | 0 |
| 血管穿刺部位疼痛 | 1 (0.2) | 0 |
| | | |
| 臨床検査 | 31 (6.6) | 25 (5.4) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (0.2) | 5 (1.1) |
| ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性 | 2 (0.4) | 3 (0.6) |
| 体重増加 | 1 (0.2) | 3 (0.6) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.2) | 2 (0.4) |
| 血圧上昇 | 1 (0.2) | 2 (0.4) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ減少 | 0 | 1 (0.2) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| 抗核抗体陽性 | 0 | 1 (0.2) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ異常 | 0 | 1 (0.2) |
| 血中クレアチニン増加 | 3 (0.6) | 1 (0.2) |
| 血中ブドウ糖減少 | 0 | 1 (0.2) |
| 血中カリウム減少 | 0 | 1 (0.2) |
| 血中カリウム増加 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| 血中尿酸増加 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 好酸球数増加 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (0.2) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=467) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=464) |
|---|---|---|
| 心拍数増加 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 単核球数増加 | 0 | 1 (0.2) |
| 血小板数減少 | 0 | 1 (0.2) |
| 血小板数増加 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 総蛋白減少 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 尿中蛋白陽性 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 残尿量増加 | 0 | 1 (0.2) |
| 尿潜血陽性 | 0 | 1 (0.2) |
| 体重減少 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 尿中白血球 | 0 | 1 (0.2) |
| 血中コレステロール増加 | 2 (0.4) | 0 |
| 血中ブドウ糖異常 | 1 (0.2) | 0 |
| 血中尿素増加 | 1 (0.2) | 0 |
| 尿中血陽性 | 1 (0.2) | 0 |
| 体温上昇 | 1 (0.2) | 0 |
| 心電図ＱＴ延長 | 1 (0.2) | 0 |
| グリコヘモグロビン増加 | 1 (0.2) | 0 |
| ヘマトクリット減少 | 1 (0.2) | 0 |
| ヘモグロビン減少 | 1 (0.2) | 0 |
| 眼圧上昇 | 1 (0.2) | 0 |
| 便潜血陽性 | 1 (0.2) | 0 |
| 赤血球数減少 | 1 (0.2) | 0 |
| トランスアミナーゼ異常 | 1 (0.2) | 0 |
| トロポニン増加 | 1 (0.2) | 0 |
| 腎超音波検査異常 | 1 (0.2) | 0 |
| 尿潜血 | 1 (0.2) | 0 |
| 白血球数増加 | 1 (0.2) | 0 |
| | | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 76 (16.3) | 62 (13.4) |
| 偶発的過量投与 | 30 (6.4) | 26 (5.6) |
| 挫傷 | 5 (1.1) | 7 (1.5) |
| 転倒 | 10 (2.1) | 6 (1.3) |
| 四肢損傷 | 5 (1.1) | 6 (1.3) |
| 交通事故 | 6 (1.3) | 5 (1.1) |
| 靭帯捻挫 | 5 (1.1) | 4 (0.9) |
| 手骨折 | 0 | 3 (0.6) |
| 外傷後疼痛 | 3 (0.6) | 3 (0.6) |
| 脊椎圧迫骨折 | 1 (0.2) | 3 (0.6) |
| 足関節部骨折 | 0 | 2 (0.4) |
| 皮膚擦過傷 | 1 (0.2) | 2 (0.4) |
| 動物咬傷 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| 胸部損傷 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| 腓骨骨折 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 足骨折 | 0 | 1 (0.2) |
| 眼内異物 | 0 | 1 (0.2) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=467) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=464) |
|---|---|---|
| 頭部損傷 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| 切開部位痛 | 0 | 1 (0.2) |
| 瘢痕ヘルニア | 0 | 1 (0.2) |
| 企図的過量投与 | 0 | 1 (0.2) |
| 関節損傷 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 外傷性気胸 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 肋骨骨折 | 3 (0.6) | 1 (0.2) |
| 皮膚裂傷 | 3 (0.6) | 1 (0.2) |
| サンバーン | 0 | 1 (0.2) |
| 腱断裂 | 0 | 1 (0.2) |
| 脛骨骨折 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 外傷性血腫 | 0 | 1 (0.2) |
| 尺骨神経損傷 | 0 | 1 (0.2) |
| 手首関節骨折 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| 節足動物咬傷 | 1 (0.2) | 0 |
| 節足動物刺傷 | 1 (0.2) | 0 |
| 大腿骨頚部骨折 | 1 (0.2) | 0 |
| 大腿骨骨折 | 1 (0.2) | 0 |
| 爪裂離 | 1 (0.2) | 0 |
| 処置後挫傷 | 1 (0.2) | 0 |
| 処置による疼痛 | 2 (0.4) | 0 |
| 橈骨骨折 | 1 (0.2) | 0 |
| 刺創 | 1 (0.2) | 0 |
| 熱傷 | 1 (0.2) | 0 |
| 胸椎骨折 | 1 (0.2) | 0 |
| 外傷性潰瘍 | 1 (0.2) | 0 |
| 創傷 | 1 (0.2) | 0 |
| 社会環境 | 0 | 1 (0.2) |
| 酸素療法依存 | 0 | 1 (0.2) |
| 製品の問題 | 1 (0.2) | 0 |
| 医療機器物理的性状の問題 | 1 (0.2) | 0 |

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA 25.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing percentage of PT in dupilumab 300 mg q2w group
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2023_01_JPN/REPORT/PGM/m276_15804_ae_socpt_ex_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_15804_ae_socpt_ex_s_t_i.rtf (27SEP2024 2:47)

表 6 - 治験薬と因果関係が否定できない TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（EFC15804 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=467) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=464) |
|---|---|---|
| Any Class | 18 (3.9) | 35 (7.5) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (0.2) | 5 (1.1) |
| 肺炎 | 0 | 2 (0.4) |
| 尿路感染 | 0 | 2 (0.4) |
| 細菌性気管支炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 歯肉炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪 | 0 | 1 (0.2) |
| 口腔カンジダ症 | 0 | 1 (0.2) |
| 咽頭炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 上気道感染 | 0 | 1 (0.2) |
| 眼帯状疱疹 | 1 (0.2) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (0.2) | 2 (0.4) |
| 好酸球増加症 | 0 | 1 (0.2) |
| 白血球減少症 | 0 | 1 (0.2) |
| 血小板減少症 | 1 (0.2) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 1 (0.2) |
| 高コレステロール血症 | 0 | 1 (0.2) |
| 低カルシウム血症 | 0 | 1 (0.2) |
| 低カリウム血症 | 0 | 1 (0.2) |
| 低マグネシウム血症 | 0 | 1 (0.2) |
| 低リン血症 | 0 | 1 (0.2) |
| 精神障害 | 0 | 2 (0.4) |
| うつ病 | 0 | 1 (0.2) |
| 不眠症 | 0 | 1 (0.2) |
| 眼障害 | 1 (0.2) | 0 |
| 霧視 | 1 (0.2) | 0 |
| 心臓障害 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 心不全 | 0 | 1 (0.2) |
| 心室性期外収縮 | 1 (0.2) | 0 |
| 血管障害 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| 高血圧 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 低血圧 | 1 (0.2) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=467) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=464) |
|---|---|---|
| 胃腸障害 | 1 (0.2) | 2 (0.4) |
| 下痢 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 機能性胃腸障害 | 0 | 1 (0.2) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 (0.6) | 4 (0.9) |
| 皮膚炎 | 0 | 1 (0.2) |
| アレルギー性そう痒症 | 0 | 1 (0.2) |
| 発疹 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 皮膚病変 | 0 | 1 (0.2) |
| 蕁麻疹 | 0 | 1 (0.2) |
| アレルギー性皮膚炎 | 1 (0.2) | 0 |
| 湿疹 | 1 (0.2) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (0.2) | 4 (0.9) |
| 筋肉痛 | 0 | 2 (0.4) |
| 筋骨格痛 | 0 | 1 (0.2) |
| 横紋筋融解症 | 0 | 1 (0.2) |
| 背部痛 | 1 (0.2) | 0 |
| 腎および尿路障害 | 0 | 1 (0.2) |
| 血尿 | 0 | 1 (0.2) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (0.6) | 19 (4.1) |
| 注射部位反応 | 2 (0.4) | 7 (1.5) |
| 注射部位疼痛 | 1 (0.2) | 3 (0.6) |
| 疲労 | 0 | 2 (0.4) |
| 注射部位紅斑 | 0 | 2 (0.4) |
| 注射部位硬結 | 0 | 1 (0.2) |
| 注射部位発疹 | 0 | 1 (0.2) |
| 倦怠感 | 0 | 1 (0.2) |
| 末梢性浮腫 | 0 | 1 (0.2) |
| 末梢腫脹 | 0 | 1 (0.2) |
| 発熱 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 臨床検査 | 6 (1.3) | 6 (1.3) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (0.2) | 2 (0.4) |
| 血中ブドウ糖減少 | 0 | 1 (0.2) |
| 血中尿酸増加 | 0 | 1 (0.2) |
| 単核球数増加 | 0 | 1 (0.2) |
| 血小板数減少 | 0 | 1 (0.2) |
| 尿潜血陽性 | 0 | 1 (0.2) |
| 尿中白血球 | 0 | 1 (0.2) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.2) | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.2) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=467) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=464) |
|---|---|---|
| 血中コレステロール増加 | 1 (0.2) | 0 |
| 血中尿素増加 | 1 (0.2) | 0 |
| 心電図ＱＴ延長 | 1 (0.2) | 0 |
| ヘマトクリット減少 | 1 (0.2) | 0 |
| ヘモグロビン減少 | 1 (0.2) | 0 |
| 血小板数増加 | 1 (0.2) | 0 |
| 赤血球数減少 | 1 (0.2) | 0 |

IMP: Investigational medicinal product, TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, HLGT: High level group term, HLT: High level term, PT: Preferred term
MedDRA 25.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE related to IMP
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing percentage of PT in dupilumab 300 mg q2w group
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2023_01_JPN/REPORT/PGM/m276_15804_ae_socpt_relation_ex_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_15804_ae_socpt_relation_ex_s_t_i.rtf (27SEP2024 2:47)

## 2.1.4 個別症例の詳細

死亡及び重篤な有害事象の個別症例の詳細を Module 5.3.5.1-1b EFC15804 CSR Japan Addendum [Section 8.3.3]に示す。

## 2.2 EFC15805（NOTUS）：2 型炎症を有する中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患患者を対象としたデュピルマブの有効性、安全性及び忍容性を評価する第 3 相試験（Primary analysis CSR、海外試験／参考資料）

Module 5.3.5.1-2 [EFC15805]

### 2.2.1 概要

**治験の標題：**

A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 52-week pivotal study to assess the efficacy, safety, and tolerability of dupilumab in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with type 2 inflammation (NOTUS)

2 型炎症を有する中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象としたデュピルマブの有効性、安全性及び忍容性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、52 週間ピボタル試験（NOTUS）

**治験実施計画書番号：**EFC15805

**開発のフェーズ：**第 3 相

**治験実施医療機関及び実施国の数：**

本治験は 29 か国の 329 施設（1 名以上スクリーニングした施設）で実施し、このうち 217 施設で 1 名以上の被験者がランダム化された。

**公表文献：**

治験総括報告書（CSR）作成時点で該当なし

**治験期間：**

治験開始日：2020 年 7 月 6 日（最初の被験者の組入れ日）

中間データカットオフ日：2023 年 9 月 29 日（中間解析のデータカットオフ日）

本 CSR は、2023 年 11 月 1 日のデータベース固定日に基づく解析の結果を示す。

**本治験の実施根拠：**

COPD は気道の異常（気管支炎、細気管支炎）や肺胞の異常（肺気腫）による慢性呼吸器症状（呼吸困難、咳嗽及び喀痰）によって特徴づけられ、持続的でしばしば進行性の気流閉塞をもたらす複雑で多様な肺疾患である。COPD は遺伝子－環境因子相互作用に起因し、タバコの煙、汚染物質、バイオマス及びガスなどの有害な刺激に慢性的に曝されることで発症する､有病率が非常に高い疾患である。現在承認されている COPD の治療法は僅かな有効性を示すに留まっており、依然として病勢の進行、罹患及び死亡リスクがある。また、COPD 患者の最大 40%において 2 型炎症のエビデンス（血中好酸球増加又は喀痰中好酸球増加）が認められ、増悪リスクの上昇、1 秒量（$FEV_1$）の低下、健康状態不良の増加及び医療資源の利用率の上昇と関連している。したがって、増悪の減少や肺機能、健康状態／健康関連の生活の質（HRQoL）及び呼吸器症状などの疾患のあらゆる面で更なる改善をもたらす有効な治療法に対するアンメットニーズは依然として高い。デュピルマブは、2 型炎症に起因する複数

の疾患において臨床的有効性を示している。このため、デュピルマブは、インターロイキン（IL）-4及びIL-13受容体複合体が共有しているIL-4受容体αサブユニットの下流活性を阻害することにより、2型炎症のエビデンスを有するCOPD患者に有益な効果をもたらすと考えられる。本治験は、中等度から高度の気流閉塞（気管支拡張薬投与後の$FEV_1$が予測値の30%超70%以下）及び2型炎症のエビデンスを有する標準治療で効果不十分なCOPD患者（組入れ前の1年以内に中等度の増悪が2回以上又は重度の増悪が1回以上、かつMedical Research Council［MRC］息切れスケールでGrade 2以上）を対象に、長時間作用性β2刺激薬（LABA）、長時間作用性抗コリン薬（LAMA）及び吸入ステロイド薬（ICS）（ICSが禁忌の場合を除く）による確立された基本治療に加えて、デュピルマブを投与したときの有効性及び安全性を評価するために設計され、実施された第3相試験である。

**目的及び評価項目：**

本治験の目的及び評価項目は以下のとおりである。

| 目的 | 評価項目 |
|---|---|
| **主要** | |
| • 中等症又は重症のCOPD患者を対象にデュピルマブ300 mg隔週1回（q2w）投与の有効性を以下の項目により評価する。<br>- 中等度又は重度のCOPD増悪イベントの年間発現率 | • 52週間の治験薬投与期間における中等度*又は重度**のCOPD増悪イベントの年間発現率（プラセボとの比較）<br>- *中等度の増悪は、治験担当医師により記録され、全身性ステロイド薬（筋肉内、静脈内又は経口投与など）又は抗菌薬の投与を必要とするCOPD増悪イベントと定義した。<br>- **重度の増悪は、治験担当医師により記録され、入院若しくは救急治療部／救急処置室での24時間を超える観察を必要とする、又は死亡に至ったCOPD増悪イベントと定義した。<br>- 中等度及び重度のCOPD増悪イベントはいずれも、14日以上の間隔が空いた場合は個別のイベントとして集計した。 |

| 目的 | 評価項目 |
|---|---|
| **重要な副次** | |
| • デュピルマブ 300 mg q2w 投与の以下に対する効果を評価する。<br>- 12 週間における気管支拡張薬投与前の $FEV_1$（プラセボとの比較）<br>- St. George's Respiratory Questionnaire（SGRQ）のベースラインから Week 52 までの変化量により評価した HRQoL<br>- 52 週間における気管支拡張薬投与前の $FEV_1$（プラセボとの比較） | • 気管支拡張薬投与前の $FEV_1$ のベースラインから Week 12 までの変化量（プラセボとの比較）<br>• SGRQ の総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量（プラセボとの比較）<br>• Week 52 における SGRQ の総スコアが 4 以上改善した被験者の割合<br>• 気管支拡張薬投与前の $FEV_1$ のベースラインから Week 52 までの変化量（プラセボとの比較） |
| **その他の副次** | |
| • デュピルマブ 300 mg q2w 投与の肺機能に対する効果を評価する。 | • 気管支拡張薬投与前の $FEV_1$ のベースラインから Week 12 及び 52 以外の時点（Week 2、4、8、24、36 及び 44）までの変化量（プラセボとの比較）<br>• 気管支拡張薬投与後の $FEV_1$ のベースラインから Week 2、4、8、12、24、36 及び 52 までの変化量（プラセボとの比較）<br>• 最大中間呼気流速（$FEF_{25-75\%}$）のベースラインから Week 2、4、8、12、24、36、44 及び 52 までの変化量 |
| • デュピルマブの中等度及び重度の COPD 増悪イベントに対する効果を評価する。 | • 52 週間の治験薬投与期間における重度の COPD 増悪イベントの年間発現率（プラセボとの比較）<br>• 52 週間の治験薬投与期間における中等度又は重度の COPD 増悪イベントの初回発現までの時間（プラセボとの比較） |
| **安全性及び免疫原性** | |
| • 安全性及び忍容性を評価する。<br>• デュピルマブの全身曝露量及び抗薬物抗体（ADA）の発現割合を評価する。 | • 有害事象／治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）<br>• 血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査における臨床的に意義のある可能性のある臨床検査値異常<br>• デュピルマブに対する ADA |

**治験方法：**

本治験は、中等度から高度の気流閉塞（気管支拡張薬投与後の $FEV_1$ が予測値の 30%超 70%以下）を伴い、標準治療で効果不十分かつ 2 型炎症を有する COPD 患者（組入れ前の 1 年以内に中等度の増悪が 2 回以上又は重度の増悪が 1 回以上、かつ MRC 息切れスケールで Grade 2 以上）を対象に LABA、LAMA 及び ICS（ICS が禁忌の場合を除く）による確立された基本治療に加えて、デュピルマブを投

与したときの有効性、安全性及び忍容性を評価する多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間（2 群）比較、52 週間、ピボタル第 3 相試験である。本治験対象集団は、10 pack-years 以上の喫煙歴を有し、現在喫煙中又は過去に喫煙しており、現在喘息と診断されていない又は喘息の既往歴がない 40 歳以上 85 歳以下の被験者で構成された。
本治験は、世界的な 2019 年新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミック中に実施されたが、本パンデミックによる本治験への影響は限定的であった。

**被験者数（計画及び解析）：**

本治験には約 924 名の患者を組み入れ、デュピルマブ 300 mg を q2w で皮下投与する群（デュピルマブ群）又は対応するプラセボを投与する群（プラセボ群）のいずれかに 1 : 1 の比でランダム化する計画とした。ランダム化は実施国、ベースラインの ICS 用量（高用量の ICS［はい又はいいえ］）及びスクリーニング時の喫煙状況（現在喫煙中又はそれ以外）によって層別化した。現在喫煙中の被験者（スクリーニング来院時の喫煙状況により定義）の組入れ上限は 30%とした。
各解析対象集団の実際の被験者数は以下のとおりであった。

- ランダム化集団：935 名（デュピルマブ群：470 名、プラセボ群：465 名）
- 有効性解析対象集団
  - Intent-to-treat［ITT］：935 名（デュピルマブ群：470 名、プラセボ群：465 名）
  - Week 52 に達する可能性を有していた ITT 集団：721 名（デュピルマブ群：362 名、プラセボ群：359 名）
- 安全性解析対象集団：933 名（デュピルマブ群：469 名、プラセボ群：464 名）
- 薬物動態解析対象集団：463 名（デュピルマブ群：463 名、プラセボ群：0 名）
- ADA 解析対象集団：908 名（デュピルマブ群：460 名、プラセボ群：448 名）
- COVID-19 による臨床試験への影響がなかった集団：913 名（デュピルマブ群：458 名、プラセボ群：455 名）

**診断並びに主な選択及び除外基準：**

医師により COPD と診断された成人患者（40 歳以上 85 歳以下）を本治験に組み入れた。
全ての組入れ被験者は以下の基準を満たす必要があった。

- 10 pack-years 以上の喫煙歴を有し、スクリーニング時に喫煙中又は過去に喫煙していた
- スクリーニング時に中等症から重症の COPD（気管支拡張薬投与後の $FEV_1$／努力肺活量［FVC］比が 0.70 未満かつ気管支拡張薬投与後の $FEV_1$ が予測値の 30%超 70%以下）
- スクリーニング時に MRC 息切れスケールで Grade 2 以上

- スクリーニング前の 1 年間に、3 か月間にわたる慢性気管支炎（慢性湿性咳嗽）の徴候及び症状が患者から報告されており、スクリーニング時に慢性咳嗽の他の既知の原因が存在しない
- 組入れ前の 1 年以内に高い増悪リスク（中等度の増悪が 2 回以上又は重度の増悪が 1 回以上と定義）が記録されている
- ランダム化前の 3 か月以上にわたって基本治療として 3 剤併用療法（LABA＋LAMA＋ICS）又は 2 剤併用療法（LABA＋LAMA、ICS が禁忌の場合）を受けており、スクリーニング前の 1 か月以上はそれらの治療薬を一定用量で投与されている
- 2 型炎症のエビデンス（スクリーニング時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L［300 cells/μL］以上）

除外基準に従って、ランダム化前の 12 か月未満に COPD と診断された患者、現在喘息と診断されている若しくは喘息の既往歴がある、COPD 以外の重大な肺疾患を有する、又はその他の臨床的に重大な疾患若しくは障害により本治験の実施を妨げる可能性があると治験担当医師が判断した患者は、本治験から除外した。

**治験治療、用量及び投与方法：**

**治験薬**

デュピルマブ

- 用量：300 mg を 14 ± 3 日ごとに 1 回投与
- 投与経路：皮下投与

プラセボ

- 用量：14 ± 3 日ごとに 1 回投与
- 投与経路：皮下投与

**治験薬以外の薬剤**

全ての被験者は、ランダム化（Visit 2）前の 3 か月以上にわたって基本治療として 3 剤併用療法（LABA＋LAMA＋ICS）又は 2 剤併用療法（LABA＋LAMA、ICS が禁忌の場合）を受けており、スクリーニング（Visit 1）前の 1 か月以上はそれらの治療薬を一定用量で投与されていなければならなかった。また、治験期間を通して、被験者は COPD の確立された基本治療（用量及びレジメンを含む）を継続しなければならなかった。COPD 増悪に対する治療（経口ステロイド薬又は抗菌薬の投与）後、治験担当医師が医学的に許容できると判断した場合は、最初の COPD の基本治療薬のレジメンを再開できるようあらゆる試みを行うこととした。1 回の重度又は 2 回の中等度の COPD 増悪後は、症状をコントロールするための基本治療薬の用量調節が許容され、本治験の残りの期間も必要に応じて基本治療薬の用量調節が許容された。

ホスホジエステラーゼ 4 阻害薬及びメチルキサンチンの使用は、スクリーニング来院前 6 か月を超えて一定用量で投与されていた場合には、治験期間を通して許容された。

治験期間中は、必要に応じてリリーバー（サルブタモール、levosalbutamol、イプラトロピウム、イプラトロピウム／短時間作用性 β2 刺激薬配合剤、又はテルブタリン）の投与が可能であった。

**治験期間：**

- スクリーニング期間（4 ± 1 週間）
- ランダム化治験薬投与期間（52 週間 ± 3 日間）
- 治験薬投与終了後の後観察期間（12 週間 ± 5 日間）

**統計手法：**

本 CSR では、主要有効性評価項目の多重性を調整した解析で統計的有意性が示されたため、本治験の中間解析における主要な有効性解析の結果を提示する。中間解析のデータカットオフ日は 2023 年 9 月 29 日であった。主要評価項目である 52 週間の治験薬投与期間における中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率について、ITT 集団（935 名）の観察期間に基づく情報分数が 0.92 以上となった時点で、Kim-DeMets の α 消費関数を用いて中間解析を実施した。中間解析時点での情報分数は、試験継続中の全ての被験者が 52 週間の治験薬投与期間を完了すると仮定する保守的なアプローチを用いて推定した。全ての被験者が重要な有効性評価項目である気管支拡張薬投与前の $FEV_1$ のベースラインから Week 12 までの変化量についての観察期間を完了していた。

有効性評価項目の主要な解析対象集団は ITT 集団（ランダム化された全ての被験者と定義し、ランダム化された投与群に従って解析を実施）とした。Week 52 の有効性評価項目（連続変数及び割合）の解析は、Week 52 に達する可能性を有していた（52 週間の治験薬投与期間を完了又は治験薬投与を中止していなければ完了する可能性を有する）ITT 集団を対象とした。

主要評価項目である中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率は、負の二項回帰モデルを用いて解析した。このモデルでは、52 週間の治験薬投与期間中に発生した COPD 増悪イベントの総数を応答変数とし、共変量として投与群、地域（複数の実施国の併合）、ベースラインの ICS 用量（高用量の ICS［はい又はいいえ］）、スクリーニング時の喫煙状況（現在喫煙中又はそれ以外）、ベースラインの疾患重症度（気管支拡張薬投与後の $FEV_1$ の予測値に対する割合）及び組入れ前 1 年以内の中等度又は重度の COPD 増悪イベントの回数（2 回以下、3 回、又は 4 回以上）が含まれた。対数変換した観察期間をオフセット変数として用いた。気管支拡張薬投与前の $FEV_1$ のベースラインからの変化量、SGRQ の総スコアのベースラインからの変化量及び Evaluating Respiratory Symptoms in Chronic Obstructive Pulmonary Disease（E-RS: COPD）のベースラインからの変化量は、mixed-effect model with repeated measures を用いて解析した。SGRQ の総スコアが 4 以上改善した被験者の割合は、ロジスティック回帰モデルを用いて解析した。

中間解析のデータカットオフ日までの全ての安全性解析は、安全性解析対象集団（1 回以上治験薬が投与された全ての被験者と定義し、実際に受けた治療に従って解析を実施）を対象に記述的に実施した。TEAE は治験薬初回投与から最終投与日＋98 日までの期間に発現した有害事象と定義した。

中間解析のデータカットオフ日までに得られた薬物動態、ADA 及びバイオマーカーの解析も実施し、その結果を要約した。

**結果の概要及び結論：**

**人口統計学的特性及びその他のベースライン特性：**

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、投与群間で均衡していた。ランダム化集団の平均年齢は 65.0 歳（範囲：40～85 歳）であった。全体として、男性が 67.6%、女性が 32.4%であり、白人が 89.6%、黒人／アフリカ系が 1.3%、アジア人が 1.1%であった。選択基準に従って、被験者は高い増悪リスク（組入れ前の 1 年以内に中等度の増悪が 2 回以上又は重度の増悪が 1 回以上）及び中等度から高度の気流閉塞（気管支拡張薬投与後の $FEV_1$/FVC 比の平均値：0.49、気管支拡張薬投与後の $FEV_1$ の予測値に対する割合の平均値：50.08%）を有していた。中等度の気流閉塞（Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease［GOLD］Grade 2：気管支拡張薬投与後の $FEV_1$ が予測値の 50%以上 80%未満）を有する被験者の割合は 47.5%、高度の気流閉塞（GOLD Grade 3：気管支拡張薬投与後の $FEV_1$ が予測値の 30%以上 50%未満）を有する被験者の割合は 48.9%であった。極めて高度の気流閉塞（GOLD Grade 4：気管支拡張薬投与後の $FEV_1$ が予測値の 30%未満）を有する被験者は 23 名（2.5%）であった。選択基準に従って、被験者はスクリーニング前の 1 年間に、3 か月間にわたる慢性気管支炎（慢性湿性咳嗽）の徴候及び症状（慢性咳嗽の他の既知の原因が存在しない）を報告しており、約 3 分の 1 の被験者に肺気腫の合併があった。

**治験薬への曝露：**

安全性解析対象集団における治験薬曝露期間の平均値（標準偏差）は投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：319.58［85.68］日、プラセボ群：321.88［84.54］日）。被験者の大多数（デュピルマブ群：338 名［72.1%］、プラセボ群：341 名［73.5%］）が治験薬を 48 週超投与された。デュピルマブへの累積曝露は 410 人年、プラセボへの累積曝露は 409 人年であった。

**有効性の結果：**

本治験では、主要有効性評価項目の多重性を調整した解析で統計的有意性が示された。52 週間の治験薬投与期間を通した中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で 34%低下し、臨床的に意味があり、かつ統計的に有意であった（相対リスク［RR］：0.664［95%信頼区間（CI）：0.535, 0.823］、p = 0.0002）。人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（喫煙状況、ベースラインの体格指数、気道閉塞、呼吸困難及び運動能力［BODE］指数、ベースラインの気管支拡張薬投与後の $FEV_1$ の予測値に対する割合［50%未満又は 50%以上］並びに肺気腫の有無を含む）に基づく全ての部分集団でデュピルマブ群のベネフィットを示す一貫した傾向が見られた。デュピルマブ群のベネフィットを示す傾向はベースラインの全てのバイオマーカー値でも見られた。ベースラインの呼気一酸化窒素（FeNO）が 20 ppb 以上であった被験者の部分集団では、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率がプラセボ群と比較してデュピルマブ群で 53%低下し、その低下は名目上有意かつ臨床的に意味があった（RR：0.471［95% CI：0.328, 0.675］、名目上

の p 値 = 0.0265）。デュピルマブ群では、プラセボ群と比較して中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率の低下が Week 4 以降に明確になり、Week 52 まで徐々にその差は広がった。
階層的検定手順の最初の 3 つの重要な副次評価項目についても統計的に有意であり、プラセボと比較してデュピルマブ投与による肺機能に関する有益な効果が示された。気管支拡張薬投与前の $FEV_1$ のベースラインから Week 12 までの変化量は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示し（最小二乗平均のプラセボ群との差：0.082 L［95% CI：0.040, 0.124］、p = 0.0001）、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（喫煙状況、ベースラインの気管支拡張薬投与後の $FEV_1$ の予測値に対する割合［50%未満又は 50%以上］及び肺気腫の有無を含む）に基づくほとんどの部分集団でデュピルマブ群のベネフィットを示す一貫した傾向が見られた。デュピルマブ群のベネフィットを示す傾向はベースラインの全てのバイオマーカー値でも見られ、ベースラインの FeNO が 20 ppb 以上であった被験者及びスクリーニング時の血中好酸球数が高値（0.5 Giga/L 以上）の被験者でその程度は大きかった。ITT 集団において、Week 12 で認められたデュピルマブ群での気管支拡張薬投与前の $FEV_1$ の改善は Week 52 でも持続した（最小二乗平均のプラセボ群との差：0.062 L［95% CI：0.011, 0.113］、p = 0.0182）。ベースラインの FeNO が 20 ppb 以上であった部分集団において、Week 12 ではデュピルマブ群で気管支拡張薬投与前の $FEV_1$ に大きな改善が認められたが（最小二乗平均のプラセボ群との差：0.141 L［95% CI：0.058, 0.223］、p = 0.0010）、Week 52 ではデュピルマブ群でプラセボ群と比較して数値的に高い改善が認められたものの、統計的に有意な差は示されなかった（最小二乗平均のプラセボ群との差：0.081 L［95% CI：−0.019, 0.181］、p = 0.1111）。この評価項目で階層的検定手順が終了した。
COPD 増悪イベントの減少及び肺機能の改善に加えて、SGRQ の総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で大幅に低下し、デュピルマブ投与により被験者の健康状態／HRQoL が改善した（最小二乗平均のプラセボ群との差：−3.371［95% CI：−5.811, −0.931］、p = 0.0068）。SGRQ の総スコアの低下は、Week 12 と早期に認められ（最小二乗平均のプラセボ群との差：−2.819、名目上の p 値 = 0.0071）、52 週間の治験薬投与期間にわたって持続した。Week 52 で SGRQ の総スコアの臨床的に意味のある反応を達成（すなわち、SGRQ の総スコアがベースラインから 4 以上改善）した被験者の割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で数値的に高かった（デュピルマブ群：51.4%、プラセボ群：46.5%、オッズ比：1.164［95% CI：0.856, 1.581］、名目上の p 値 = 0.3329）。Week 24 での SGRQ の総スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合については、デュピルマブ群でプラセボ群に対する名目上有意な治療効果の差が示された（オッズ比：1.429［95% CI：1.046, 1.952］、名目上の p 値 = 0.0249）。
これらの結果は、その他の臨床的に意味のある有効性評価項目の多重性を調整していない結果によって更に支持された。中等度又は重度の COPD 増悪イベントの初回発現までの時間の延長、重度の COPD 増悪イベントの年間発現率の低下及び初回発現までの時間の延長、並びに一部の肺機能パラメータ（気管支拡張薬投与前の $FEV_1$ 及び気管支拡張薬投与後の $FEV_1$、気管支拡張薬投与後の $FEV_1$/FVC、並びに気管支拡張薬投与前の $FEF_{25-75\%}$）の早期（Week 2）から見られたある程度の改善及び Week52 まで

の持続、並びに Week 52 における SGRQ の全ての領域（影響、活動、症状）及び E-RS: COPD の RS 息切れのスコアの改善など、プラセボ群に対するデュピルマブ群のベネフィットが示された。
52 週間の治験薬投与期間では、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で全身性ステロイド薬及び抗菌薬の使用（理由を問わない）が顕著に減少した（全身性ステロイド薬の RR：0.671［95% CI：0.532, 0.847］、名目上の p 値 = 0.0008；抗菌薬の RR：0.799［95% CI：0.648, 0.986］、名目上の p 値 = 0.0366）。COPD 増悪のみに対して使用された全身性ステロイド薬及び抗菌薬についての解析でも、同様の結果が得られた（全身性ステロイド薬の RR：0.612［95% CI：0.469, 0.800］、名目上の p 値 = 0.0003；抗菌薬の RR：0.650［95% CI：0.470, 0.899］、名目上の p 値 = 0.0092）。
本治験で評価された被験者のほとんどの部分集団で、デュピルマブ投与により治療上のベネフィットが得られる一貫した傾向が示された。これらのベネフィットは、肺気腫を有するなど増悪リスクが高い被験者にも認められた。さらに、デュピルマブは、重症の増悪の既往がある被験者とない被験者のいずれでも、プラセボに対して一貫した有効性を示した。

**安全性の結果：**

デュピルマブの忍容性は良好であり、許容可能な安全性プロファイルが示された。
全体として、TEAE の発現割合は、デュピルマブ群で 66.7%及びプラセボ群で 65.9%であった。重篤な TEAE の発現割合は、プラセボ群（15.9%）と比較してデュピルマブ群（13.0%）で低かった。
本治験では、死亡に至った TEAE が 19 名（デュピルマブ群：12 名［2.6%］、プラセボ群：7 名［1.5%］）に認められた。そのうち、2 名（デュピルマブ群：1 名、プラセボ群：1 名）は心血管死、5 名（デュピルマブ群：2 名、プラセボ群：3 名）は心血管死以外の死亡、及び 11 名（デュピルマブ群：8 名、プラセボ群：3 名）は死因不明と判定され、1 名（デュピルマブ群）は判定不能であった。更に 2 名（デュピルマブ群：1 名、プラセボ群：1 名）が post-treatment 期間（最終投与日＋98 日より後）に発現した有害事象により死亡した。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された死亡に至った TEAE はなかった。
治験薬投与中止に至った TEAE（治験担当医師による報告）の発現割合は、プラセボ群（2.6%）と比較してデュピルマブ群（3.8%）で高かった。投与群間の発現割合の差は、主に器官別大分類の「感染症および寄生虫症」の発現割合の差（デュピルマブ群：1.5%、プラセボ群：0.4%）によるものであった。
治験薬投与下で発現した特に注目すべき有害事象（AESI）又は特定有害事象グループ事象の発現割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高かった（AESI：デュピルマブ群 8.3%、プラセボ群 7.1%；特定有害事象グループ事象：デュピルマブ群 4.9%、プラセボ群 2.4%）。投与群間の発現割合の差は、主に AESI では重篤な感染症、特定有害事象グループ事象では注射部位反応（高位語）及び結膜炎（新たに構築した国際医薬用語集［MedDRA］検索式［CMQ］の広域検索）の発現割合の差によるものであった。いずれの投与群においても、24 時間以上持続する重度の注射部位反応、妊娠、蠕虫感染、治験薬若しくは治験薬以外の薬剤による症候性の過量投与、臨床的に症候性の好酸球増加症、重度の眼瞼炎、又は重大なアラニンアミノトランスフェラーゼ上昇は認められなかった。

治験薬投与下で発現した AESI の全身性の過敏症反応（盲検下での医学的レビュー済み）の発現割合は、いずれの群でも低かった（デュピルマブ群：0.2%［1 名］、プラセボ群：0.4%［2 名］）。デュピルマブ群の 1 名の発疹（基本語［PT］）は非重篤で、治験薬投与中止に至らなかった。治験薬投与下で発現した AESI のアナフィラキシー反応（盲検下での医学的レビュー済み）の発現割合は、デュピルマブ群で 0%及びプラセボ群で 0.2%（1 名、刺咬昆虫の毒によるもの）であった。
特定有害事象グループ事象の注射部位反応の発現割合は、プラセボ群（0.4%）と比較してデュピルマブ群（1.9%）で高かった。
治験薬投与下で発現した AESI の感染症の発現割合は、プラセボ群（6.7%）と比較してデュピルマブ群（8.1%）で高かった。投与群間の発現割合の差は、主に治験薬投与下で発現した AESI の重篤な感染症（デュピルマブ群 : 5.8%、プラセボ群 : 4.1%、以下同順）並びに TEAE（PT）の肺炎（1.5%、0.9%）及び COVID-19 肺炎（1.3%、0.4%）の発現割合の差によるものであった。
結膜炎（CMQ の広域検索）はデュピルマブ群で 10 名（2.1%）及びプラセボ群で 4 名（0.9%）に認められ、いずれも非重篤であった。デュピルマブ群の 1 名では、AESI の重度の結膜炎が認められ、さらに重度の AESI の角膜炎（CMQ「角膜炎」の検索に基づく）も認められた。いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断され、治験薬投与中止に至った。
AESI の寄生虫感染は、デュピルマブ群で 1 名（PT：ダニ皮膚炎［疥癬による］）に認められた。当該事象は軽度で、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定され、治験薬投与中止に至らなかった。
特定有害事象グループ事象の悪性腫瘍（MedDRA 標準検索式［SMQ］の「悪性または詳細不明の腫瘍」による解析）の発現割合は、投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：1.1%［5 名］、プラセボ群：1.1%［5 名］）。いずれの事象も死亡に至らず、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。
COPD 患者では、心血管疾患は併存頻度が高く、重大な疾患である。心血管イベントと判定された事象の発現割合は、プラセボ群（3.4%）と比較してデュピルマブ群（1.5%）で低く、主要心血管イベント（MACE）の発現割合はいずれの投与群でも低かった（デュピルマブ群 : 0.6%、プラセボ群 : 1.5%）。心血管死はデュピルマブ群で 1 名及びプラセボ群で 1 名に認められ、いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。
ヘルペスウイルス感染（高位語）は、デュピルマブ群で 5 名（1.1%）及びプラセボ群で 2 名（0.4%）に認められた。いずれの事象も非重篤で、軽度又は中等度であった。大多数の事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定され、治験薬投与中止に至らず、中間解析のデータカットオフ日時点で消失していた。
COVID-19（SMQ［20000237］COVID-19 狭域検索に基づく）に関連する TEAE の発現割合は、プラセボ群（9.5%［44 名］）と比較してデュピルマブ群（11.7%［55 名］）で高かった。大多数の事象は非重篤で、治験薬投与中止に至らず、中間解析のデータカットオフ日時点で消失していた。いずれの事

象も治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。転帰が死亡であった COVID-19 に関連する TEAE が 4 名（デュピルマブ群：2 名、プラセボ群：2 名）に認められた。
全体として、いずれの投与群においても臨床検査値、バイタルサイン及び心電図パラメータに臨床的に意味のある経時的な傾向は見られなかった。血中好酸球数の平均値について、デュピルマブ群ではプラセボ群と比較して Week 4 に僅かな上昇が一時的に認められた。血中好酸球数の平均値は Week 36 にベースライン値付近に戻り、Week 52 まで持続して低下した。血中好酸球数の中央値は治験期間を通して変化しなかった。症候性の好酸球増加症は認められなかった。

**薬物動態の結果：**

デュピルマブ 300 mg q2w の皮下投与後、血清中機能性デュピルマブのトラフ濃度の平均値は経時的に上昇した。Week 12 から Week 24 までの間に定常状態に達し、その定常状態の濃度は Week 52 まで持続した。

**薬力学の結果：**

デュピルマブの作用機序と一致して、デュピルマブ群ではプラセボ群と比較して、FeNO 及び血清中総免疫グロブリン E を含む 2 型炎症のバイオマーカー値が低下した。デュピルマブの投与効果は最初のベースライン後評価で明らかとなり、その投与効果は Week 52 まで持続した。いずれの投与群においても血漿中フィブリノゲン濃度に明らかな変化は認められなかった。

**免疫原性の結果：**

中間解析のデータカットオフ日までに、on-treatment 期間中（治験薬初回投与から最終投与日＋14 日まで）の治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応は、デュピルマブ群で 47 名（10.2%）及びプラセボ群で 9 名（2.0%）に認められた。ほとんどの被験者が低抗体価（1,000 未満）の ADA 反応を示した。デュピルマブ群の 4 名（0.9%）は高抗体価（10,000 超）の ADA 反応を示した。持続性 ADA 反応はデュピルマブ群で 14 名（3.0%）及びプラセボ群で 3 名（0.7%）に認められた。中和抗体の陽性反応を示した被験者の割合は、デュピルマブ群で 5.0%及びプラセボ群で 1.1%であった。
高抗体価の ADA 陽性反応と中和抗体陽性反応を示し、デュピルマブの曝露量が Week 4 以降に顕著に低下して定量下限（0.078 mg/L）未満又はそれに近い値となったデュピルマブ群の 4 名中 3 名を除き、デュピルマブの曝露量は ADA 陽性の被験者と ADA 陰性の被験者の間で大部分が重なっていた。
全体として、TEAE 期間中（治験薬初回投与から最終投与日＋98 日まで）に持続性 ADA 反応を示したデュピルマブ群の 21 名（高抗体価の ADA 反応を示した 4 名を含む）において、過敏症反応又はアナフィラキシー反応の TEAE は認められず、安全性への影響はなかった。高抗体価の ADA 反応を示した 4 名を除き、本治験では ADA 発現とデュピルマブの有効性の間に関連は認められなかった。

**結論：**

以上の結果から、デュピルマブは中等度及び重度の増悪の減少、並びに肺機能及び健康状態／HRQoL の改善を含む複数の COPD の指標に対して有効性を示した。デュピルマブの忍容性は良好であり、中等度から高度の気流閉塞を伴い、標準治療で効果不十分かつ 2 型炎症を有する COPD 患者において許容可能な安全プロファイルを示した。

## 2.2.2 有害事象

安全性解析対象集団における全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の集計表を、それぞれ表 7 及び表 8 に示す。

死亡及び重篤な有害事象の一覧を Module 5.3.5.4 CTD 2.7.6 Listing [1.2]に示す。

表 7 - 全ての TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（EFC15805 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=464) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=469) |
|---|---|---|
| Any Class | 306 (65.9) | 313 (66.7) |
| 感染症および寄生虫症 | 179 (38.6) | 197 (42.0) |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 38 (8.2) | 44 (9.4) |
| 上咽頭炎 | 24 (5.2) | 29 (6.2) |
| 気管支炎 | 20 (4.3) | 18 (3.8) |
| 鼻炎 | 5 (1.1) | 15 (3.2) |
| ウイルス性上気道感染 | 5 (1.1) | 14 (3.0) |
| インフルエンザ | 9 (1.9) | 13 (2.8) |
| 上気道感染 | 11 (2.4) | 13 (2.8) |
| ＣＯＶＩＤ－１９肺炎 | 2 (0.4) | 10 (2.1) |
| 結膜炎 | 2 (0.4) | 8 (1.7) |
| 胃腸炎 | 6 (1.3) | 8 (1.7) |
| 咽頭炎 | 9 (1.9) | 8 (1.7) |
| 肺炎 | 6 (1.3) | 8 (1.7) |
| 急性副鼻腔炎 | 0 | 7 (1.5) |
| 下気道感染 | 10 (2.2) | 7 (1.5) |
| 細菌性気管支炎 | 5 (1.1) | 5 (1.1) |
| 細菌性肺炎 | 3 (0.6) | 5 (1.1) |
| 気道感染 | 2 (0.4) | 5 (1.1) |
| 尿路感染 | 8 (1.7) | 5 (1.1) |
| 細菌性下気道感染 | 11 (2.4) | 4 (0.9) |
| 口腔カンジダ症 | 2 (0.4) | 4 (0.9) |
| 細菌性気道感染 | 3 (0.6) | 4 (0.9) |
| 細菌性上気道感染 | 5 (1.1) | 4 (0.9) |
| 蜂巣炎 | 1 (0.2) | 3 (0.6) |
| せつ | 2 (0.4) | 3 (0.6) |
| 帯状疱疹 | 1 (0.2) | 3 (0.6) |
| ウイルス性下気道感染 | 3 (0.6) | 3 (0.6) |
| 副鼻腔炎 | 2 (0.4) | 3 (0.6) |
| 膀胱炎 | 3 (0.6) | 2 (0.4) |
| 感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪 | 2 (0.4) | 2 (0.4) |
| 口腔ヘルペス | 0 | 2 (0.4) |
| 外耳炎 | 2 (0.4) | 2 (0.4) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=464) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=469) |
|---|---|---|
| 肺炎球菌性肺炎 | 0 | 2 (0.4) |
| ウイルス性気道感染 | 1 (0.2) | 2 (0.4) |
| ＣＯＶＩＤ－１９の疑い | 3 (0.6) | 2 (0.4) |
| 扁桃炎 | 0 | 2 (0.4) |
| 歯感染 | 3 (0.6) | 2 (0.4) |
| 気管気管支炎 | 2 (0.4) | 2 (0.4) |
| ダニ皮膚炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 無症候性細菌尿 | 0 | 1 (0.2) |
| 細菌性大腸炎 | 0 | 1 (0.2) |
| クラミジア感染 | 0 | 1 (0.2) |
| クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 憩室炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 耳感染 | 3 (0.6) | 1 (0.2) |
| 耳・鼻・咽喉の感染 | 0 | 1 (0.2) |
| 毛包炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 皮膚真菌感染 | 0 | 1 (0.2) |
| ウイルス性胃腸炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 消化管感染 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 真菌性性器感染 | 0 | 1 (0.2) |
| 歯肉炎 | 0 | 1 (0.2) |
| ヘリコバクター性胃炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 麦粒腫 | 0 | 1 (0.2) |
| 咬傷感染 | 0 | 1 (0.2) |
| クレブシエラ尿路感染 | 0 | 1 (0.2) |
| 潜伏結核 | 0 | 1 (0.2) |
| 爪真菌症 | 0 | 1 (0.2) |
| 眼帯状疱疹 | 0 | 1 (0.2) |
| 精巣炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 中耳炎 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 咽頭扁桃炎 | 0 | 1 (0.2) |
| シュードモナス性肺炎 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| レンサ球菌性肺炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 術後創感染 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 急性腎盂腎炎 | 0 | 1 (0.2) |
| ＲＳウイルス感染 | 0 | 1 (0.2) |
| 細菌性副鼻腔炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 皮下組織膿瘍 | 0 | 1 (0.2) |
| 足部白癬 | 0 | 1 (0.2) |
| 歯膿瘍 | 0 | 1 (0.2) |
| 気管炎 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| ウイルス性咽頭炎 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| ウイルス性副鼻腔炎 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 外陰部腟カンジダ症 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 創傷感染 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=464) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=469) |
|---|---|---|
| α溶血性レンサ球菌感染 | 1 (0.2) | 0 |
| 肛門膿瘍 | 1 (0.2) | 0 |
| 細菌性関節炎 | 1 (0.2) | 0 |
| 細菌感染 | 1 (0.2) | 0 |
| 体部白癬 | 1 (0.2) | 0 |
| 細菌性膀胱炎 | 1 (0.2) | 0 |
| 丹毒 | 1 (0.2) | 0 |
| 大腸菌性尿路感染 | 1 (0.2) | 0 |
| 真菌感染 | 1 (0.2) | 0 |
| 真菌性咽頭炎 | 1 (0.2) | 0 |
| ウイルス性消化管感染 | 1 (0.2) | 0 |
| 単純ヘルペス | 1 (0.2) | 0 |
| 迷路炎 | 1 (0.2) | 0 |
| 鼻カンジダ症 | 1 (0.2) | 0 |
| 食道カンジダ症 | 1 (0.2) | 0 |
| 中咽頭カンジダ症 | 1 (0.2) | 0 |
| 急性中耳炎 | 1 (0.2) | 0 |
| 細菌性咽頭炎 | 2 (0.4) | 0 |
| クレブシエラ菌性肺炎 | 1 (0.2) | 0 |
| 急性ＣＯＶＩＤ－１９後症候群 | 2 (0.4) | 0 |
| 敗血症 | 1 (0.2) | 0 |
| 皮膚感染 | 1 (0.2) | 0 |
| 軟部組織感染 | 1 (0.2) | 0 |
| 重複感染 | 1 (0.2) | 0 |
| 細菌性尿路感染 | 1 (0.2) | 0 |
| ウイルス性下痢 | 1 (0.2) | 0 |
| 外陰部膿瘍 | 1 (0.2) | 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） | 8 (1.7) | 8 (1.7) |
| 結腸腺癌 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 膀胱新生物 | 0 | 1 (0.2) |
| 髄膜腫 | 0 | 1 (0.2) |
| 甲状腺乳頭癌 | 0 | 1 (0.2) |
| 前立腺癌 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 皮膚乳頭腫 | 0 | 1 (0.2) |
| 皮膚有棘細胞癌 | 0 | 1 (0.2) |
| 子宮平滑筋腫 | 0 | 1 (0.2) |
| 皮膚良性新生物 | 1 (0.2) | 0 |
| 慢性骨髄単球性白血病 | 1 (0.2) | 0 |
| 浸潤性乳管癌 | 1 (0.2) | 0 |
| 脂肪腫 | 1 (0.2) | 0 |
| 良性髄膜腫 | 1 (0.2) | 0 |
| 肺扁平上皮癌 | 1 (0.2) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=464) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=469) |
|---|---|---|
| 血液およびリンパ系障害 | 13 (2.8) | 12 (2.6) |
| 貧血 | 4 (0.9) | 4 (0.9) |
| 好酸球増加症 | 1 (0.2) | 4 (0.9) |
| 鉄欠乏性貧血 | 1 (0.2) | 3 (0.6) |
| 自己免疫性溶血性貧血 | 0 | 1 (0.2) |
| 白血球増加症 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 血小板増加症 | 0 | 1 (0.2) |
| 赤血球大小不同症 | 1 (0.2) | 0 |
| 失血性貧血 | 1 (0.2) | 0 |
| 白血球減少症 | 1 (0.2) | 0 |
| 好中球減少症 | 1 (0.2) | 0 |
| 後腹膜リンパ節腫脹 | 1 (0.2) | 0 |
| 血小板減少症 | 1 (0.2) | 0 |
| 免疫系障害 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| 節足動物刺傷アレルギー | 0 | 1 (0.2) |
| アナフィラキシー反応 | 1 (0.2) | 0 |
| 過敏症 | 1 (0.2) | 0 |
| 内分泌障害 | 5 (1.1) | 2 (0.4) |
| 甲状腺機能低下症 | 2 (0.4) | 2 (0.4) |
| 甲状腺腫瘤 | 0 | 1 (0.2) |
| 副腎機能不全 | 1 (0.2) | 0 |
| 甲状腺機能亢進症 | 1 (0.2) | 0 |
| 抗利尿ホルモン不適合分泌 | 1 (0.2) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 30 (6.5) | 22 (4.7) |
| 高コレステロール血症 | 6 (1.3) | 5 (1.1) |
| 低カリウム血症 | 0 | 4 (0.9) |
| 糖尿病 | 0 | 2 (0.4) |
| 低ナトリウム血症 | 2 (0.4) | 2 (0.4) |
| ２型糖尿病 | 4 (0.9) | 2 (0.4) |
| 異常体重減少 | 0 | 1 (0.2) |
| 食欲減退 | 0 | 1 (0.2) |
| 脱水 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| コントロール不良の糖尿病 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| 高カリウム血症 | 3 (0.6) | 1 (0.2) |
| 高脂血症 | 0 | 1 (0.2) |
| 高尿酸血症 | 3 (0.6) | 1 (0.2) |
| 低アルブミン血症 | 0 | 1 (0.2) |
| インスリン抵抗性 | 0 | 1 (0.2) |
| ビタミンＤ欠乏 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| 脂質異常症 | 1 (0.2) | 0 |
| 耐糖能障害 | 1 (0.2) | 0 |
| 痛風 | 1 (0.2) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=464) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=469) |
|---|---|---|
| 高血糖 | 2 (0.4) | 0 |
| 高トリグリセリド血症 | 1 (0.2) | 0 |
| 低血糖 | 1 (0.2) | 0 |
| インスリン必要２型糖尿病 | 1 (0.2) | 0 |
| 代謝性アシドーシス | 1 (0.2) | 0 |
| 肥満 | 2 (0.4) | 0 |
| ステロイド糖尿病 | 1 (0.2) | 0 |
| 精神障害 | 11 (2.4) | 7 (1.5) |
| 不安 | 1 (0.2) | 4 (0.9) |
| うつ病 | 6 (1.3) | 2 (0.4) |
| 不眠症 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| パニック発作 | 0 | 1 (0.2) |
| 抑うつ気分を伴う適応障害 | 1 (0.2) | 0 |
| 不安障害 | 1 (0.2) | 0 |
| 錯乱状態 | 1 (0.2) | 0 |
| 持続性抑うつ障害 | 1 (0.2) | 0 |
| 神経系障害 | 48 (10.3) | 47 (10.0) |
| 頭痛 | 30 (6.5) | 35 (7.5) |
| 浮動性めまい | 4 (0.9) | 6 (1.3) |
| 脳梗塞 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 脳血管発作 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 感覚鈍麻 | 0 | 1 (0.2) |
| 腰髄神経根障害 | 0 | 1 (0.2) |
| 多発ニューロパチー | 0 | 1 (0.2) |
| 神経根障害 | 0 | 1 (0.2) |
| 坐骨神経痛 | 4 (0.9) | 1 (0.2) |
| 傾眠 | 0 | 1 (0.2) |
| 失神 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 三叉神経痛 | 0 | 1 (0.2) |
| 自律神経失調 | 1 (0.2) | 0 |
| 灼熱感 | 1 (0.2) | 0 |
| 頚動脈硬化症 | 1 (0.2) | 0 |
| 頚動脈疾患 | 1 (0.2) | 0 |
| 脳動脈硬化症 | 1 (0.2) | 0 |
| 認知症 | 1 (0.2) | 0 |
| 顔面麻痺 | 1 (0.2) | 0 |
| 虚血性脳卒中 | 2 (0.4) | 0 |
| ラクナ脳卒中 | 1 (0.2) | 0 |
| 錯感覚 | 1 (0.2) | 0 |
| 一過性脳虚血発作 | 1 (0.2) | 0 |
| 振戦 | 1 (0.2) | 0 |
| 声帯麻痺 | 1 (0.2) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=464) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=469) |
|---|---|---|
| 眼障害 | 5 (1.1) | 10 (2.1) |
| 白内障 | 2 (0.4) | 5 (1.1) |
| 乱視 | 0 | 1 (0.2) |
| 結膜出血 | 0 | 1 (0.2) |
| アレルギー性結膜炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 眼脂 | 0 | 1 (0.2) |
| 眼出血 | 0 | 1 (0.2) |
| 虹彩毛様体炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 角膜炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 黄斑変性 | 0 | 1 (0.2) |
| 眼部不快感 | 0 | 1 (0.2) |
| 網膜変性 | 0 | 1 (0.2) |
| 眼瞼炎 | 1 (0.2) | 0 |
| ドライアイ | 1 (0.2) | 0 |
| 網膜症 | 1 (0.2) | 0 |
| 霧視 | 1 (0.2) | 0 |
| 耳および迷路障害 | 5 (1.1) | 5 (1.1) |
| 回転性めまい | 4 (0.9) | 3 (0.6) |
| 感音性難聴 | 0 | 1 (0.2) |
| 頭位性回転性めまい | 0 | 1 (0.2) |
| 耳鳴 | 1 (0.2) | 0 |
| 心臓障害 | 22 (4.7) | 23 (4.9) |
| 心房細動 | 3 (0.6) | 7 (1.5) |
| うっ血性心不全 | 1 (0.2) | 3 (0.6) |
| 狭心症 | 1 (0.2) | 2 (0.4) |
| 大動脈弁石灰化 | 0 | 1 (0.2) |
| 心房粗動 | 0 | 1 (0.2) |
| 心停止 | 0 | 1 (0.2) |
| 心不全 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 心原性ショック | 0 | 1 (0.2) |
| 肺性心 | 0 | 1 (0.2) |
| 心臓弁閉鎖不全 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 僧帽弁閉鎖不全症 | 0 | 1 (0.2) |
| 動悸 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 癒着性心膜炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 右室機能不全 | 0 | 1 (0.2) |
| 洞結節機能不全 | 0 | 1 (0.2) |
| 洞性頻脈 | 0 | 1 (0.2) |
| 上室性頻脈 | 0 | 1 (0.2) |
| 頻脈 | 4 (0.9) | 1 (0.2) |
| 心室性期外収縮 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 急性左室不全 | 1 (0.2) | 0 |
| 急性心筋梗塞 | 2 (0.4) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=464) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=469) |
|---|---|---|
| 不安定狭心症 | 2 (0.4) | 0 |
| 冠動脈硬化症 | 1 (0.2) | 0 |
| 徐脈 | 1 (0.2) | 0 |
| 心血管障害 | 1 (0.2) | 0 |
| 冠動脈疾患 | 2 (0.4) | 0 |
| 心筋梗塞 | 1 (0.2) | 0 |
| 心筋虚血 | 1 (0.2) | 0 |
| 梗塞後狭心症 | 1 (0.2) | 0 |
| 心室性不整脈 | 1 (0.2) | 0 |
| 血管障害 | 28 (6.0) | 21 (4.5) |
| 高血圧 | 15 (3.2) | 15 (3.2) |
| 高血圧クリーゼ | 1 (0.2) | 3 (0.6) |
| 起立性低血圧 | 0 | 2 (0.4) |
| 大動脈硬化症 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 深部静脈血栓症 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 末梢性虚血 | 0 | 1 (0.2) |
| 大動脈瘤 | 1 (0.2) | 0 |
| 血圧変動 | 1 (0.2) | 0 |
| 拡張期高血圧 | 1 (0.2) | 0 |
| 四肢壊死 | 1 (0.2) | 0 |
| 低血圧 | 4 (0.9) | 0 |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 1 (0.2) | 0 |
| 末梢血管障害 | 1 (0.2) | 0 |
| 静脈炎 | 2 (0.4) | 0 |
| 血栓性静脈炎 | 1 (0.2) | 0 |
| 静脈瘤性潰瘍 | 1 (0.2) | 0 |
| 白衣性高血圧 | 1 (0.2) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 53 (11.4) | 48 (10.2) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 36 (7.8) | 23 (4.9) |
| 咳嗽 | 1 (0.2) | 6 (1.3) |
| アレルギー性鼻炎 | 3 (0.6) | 4 (0.9) |
| 口腔咽頭痛 | 2 (0.4) | 2 (0.4) |
| 湿性咳嗽 | 0 | 2 (0.4) |
| 呼吸障害 | 0 | 2 (0.4) |
| 気管支拡張症 | 0 | 1 (0.2) |
| 発声障害 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 呼吸困難 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 肺気腫 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 喀血 | 0 | 1 (0.2) |
| しゃっくり | 0 | 1 (0.2) |
| 肺浸潤 | 0 | 1 (0.2) |
| 胸膜痛 | 0 | 1 (0.2) |
| 気胸 | 0 | 1 (0.2) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=464) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=469) |
|---|---|---|
| 肺塞栓症 | 0 | 1 (0.2) |
| 肺線維症 | 0 | 1 (0.2) |
| 肺高血圧症 | 0 | 1 (0.2) |
| 肺腫瘤 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| 気道うっ血 | 0 | 1 (0.2) |
| 鼻漏 | 3 (0.6) | 1 (0.2) |
| 咽喉刺激感 | 0 | 1 (0.2) |
| カタル | 1 (0.2) | 0 |
| 胸水症 | 1 (0.2) | 0 |
| 低酸素症 | 1 (0.2) | 0 |
| 鼻閉 | 1 (0.2) | 0 |
| 鼻茸 | 1 (0.2) | 0 |
| 鼻中隔弯曲 | 1 (0.2) | 0 |
| 胸膜炎 | 1 (0.2) | 0 |
| 頻呼吸 | 1 (0.2) | 0 |
| 上気道咳症候群 | 1 (0.2) | 0 |
| 胃腸障害 | 60 (12.9) | 54 (11.5) |
| 下痢 | 11 (2.4) | 10 (2.1) |
| 上腹部痛 | 3 (0.6) | 8 (1.7) |
| 胃炎 | 5 (1.1) | 8 (1.7) |
| 歯痛 | 6 (1.3) | 8 (1.7) |
| 腹痛 | 3 (0.6) | 6 (1.3) |
| 胃食道逆流性疾患 | 5 (1.1) | 4 (0.9) |
| 消化不良 | 4 (0.9) | 3 (0.6) |
| 痔核 | 2 (0.4) | 3 (0.6) |
| 嘔吐 | 3 (0.6) | 3 (0.6) |
| 大腸ポリープ | 4 (0.9) | 2 (0.4) |
| 悪心 | 7 (1.5) | 2 (0.4) |
| 腹部ヘルニア | 0 | 1 (0.2) |
| 肛門失禁 | 0 | 1 (0.2) |
| 便秘 | 5 (1.1) | 1 (0.2) |
| 小腸炎 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 腸炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 食中毒 | 0 | 1 (0.2) |
| 膵脂肪変性 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 急性膵炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 直腸出血 | 0 | 1 (0.2) |
| 亜イレウス | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 舌腫脹 | 0 | 1 (0.2) |
| 埋伏歯 | 0 | 1 (0.2) |
| 上部消化管出血 | 0 | 1 (0.2) |
| 腹部不快感 | 1 (0.2) | 0 |
| 腹部膨満 | 2 (0.4) | 0 |
| 口唇炎 | 1 (0.2) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=464) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=469) |
|---|---|---|
| 慢性胃炎 | 1 (0.2) | 0 |
| 潰瘍性大腸炎 | 1 (0.2) | 0 |
| 齲歯 | 3 (0.6) | 0 |
| 口内乾燥 | 1 (0.2) | 0 |
| 十二指腸炎 | 1 (0.2) | 0 |
| 大腿ヘルニア | 1 (0.2) | 0 |
| 鼓腸 | 1 (0.2) | 0 |
| びらん性胃炎 | 1 (0.2) | 0 |
| 痔出血 | 2 (0.4) | 0 |
| 裂孔ヘルニア | 1 (0.2) | 0 |
| イレウス | 1 (0.2) | 0 |
| 胃排出不全 | 1 (0.2) | 0 |
| 鼠径ヘルニア | 1 (0.2) | 0 |
| 大腸狭窄 | 1 (0.2) | 0 |
| 消化性潰瘍 | 1 (0.2) | 0 |
| 小腸閉塞 | 1 (0.2) | 0 |
| 臍ヘルニア | 1 (0.2) | 0 |
| | | |
| 肝胆道系障害 | 2 (0.4) | 7 (1.5) |
| 脂肪肝 | 0 | 4 (0.9) |
| 胆道仙痛 | 0 | 1 (0.2) |
| 胆嚢炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 胆石症 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| 肝障害 | 0 | 1 (0.2) |
| | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 12 (2.6) | 18 (3.8) |
| 接触皮膚炎 | 0 | 4 (0.9) |
| 皮膚乾燥 | 0 | 3 (0.6) |
| 発疹 | 1 (0.2) | 3 (0.6) |
| ざ瘡 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 光線角化症 | 0 | 1 (0.2) |
| 斑状出血 | 0 | 1 (0.2) |
| 紅斑 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 環状紅斑 | 0 | 1 (0.2) |
| 乾癬 | 0 | 1 (0.2) |
| 紅斑性皮疹 | 0 | 1 (0.2) |
| うっ滞性皮膚炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 蕁麻疹 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 水疱 | 1 (0.2) | 0 |
| アレルギー性皮膚炎 | 1 (0.2) | 0 |
| アトピー性皮膚炎 | 1 (0.2) | 0 |
| 糖尿病創傷 | 1 (0.2) | 0 |
| 多汗症 | 1 (0.2) | 0 |
| そう痒症 | 2 (0.4) | 0 |
| 丘疹性皮疹 | 1 (0.2) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=464) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=469) |
|---|---|---|
| 筋骨格系および結合組織障害 | 59 (12.7) | 57 (12.2) |
| 背部痛 | 13 (2.8) | 18 (3.8) |
| 関節痛 | 13 (2.8) | 17 (3.6) |
| 変形性関節症 | 10 (2.2) | 4 (0.9) |
| 四肢痛 | 2 (0.4) | 4 (0.9) |
| 脊椎痛 | 2 (0.4) | 4 (0.9) |
| 頚部痛 | 7 (1.5) | 3 (0.6) |
| 滑液包炎 | 2 (0.4) | 2 (0.4) |
| デュプイトラン拘縮 | 0 | 2 (0.4) |
| 筋骨格系胸痛 | 1 (0.2) | 2 (0.4) |
| 筋肉痛 | 3 (0.6) | 2 (0.4) |
| 変形性脊椎症 | 2 (0.4) | 2 (0.4) |
| 側腹部痛 | 0 | 1 (0.2) |
| 痛風性関節炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 大転子疼痛症候群 | 0 | 1 (0.2) |
| 椎間板突出 | 0 | 1 (0.2) |
| 関節腫脹 | 0 | 1 (0.2) |
| 筋拘縮 | 0 | 1 (0.2) |
| 筋力低下 | 3 (0.6) | 1 (0.2) |
| 顎痛 | 0 | 1 (0.2) |
| 腱炎 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 関節炎 | 1 (0.2) | 0 |
| 骨痛 | 1 (0.2) | 0 |
| 肋軟骨炎 | 1 (0.2) | 0 |
| 外骨腫 | 1 (0.2) | 0 |
| 痛風結節 | 1 (0.2) | 0 |
| 後側弯症 | 1 (0.2) | 0 |
| 筋痙縮 | 2 (0.4) | 0 |
| 骨端症 | 2 (0.4) | 0 |
| 骨粗鬆症 | 2 (0.4) | 0 |
| 乾癬性関節症 | 1 (0.2) | 0 |
| 関節リウマチ | 1 (0.2) | 0 |
| 脊椎障害 | 2 (0.4) | 0 |
| 滑液嚢腫 | 1 (0.2) | 0 |
| 全身性エリテマトーデス | 1 (0.2) | 0 |
| 全身性強皮症 | 1 (0.2) | 0 |
| 腎および尿路障害 | 16 (3.4) | 9 (1.9) |
| 急性腎障害 | 0 | 2 (0.4) |
| 血尿 | 2 (0.4) | 2 (0.4) |
| 腎結石症 | 1 (0.2) | 2 (0.4) |
| 腎仙痛 | 0 | 2 (0.4) |
| 慢性腎臓病 | 0 | 1 (0.2) |
| 蛋白尿 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=464) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=469) |
|---|---|---|
| 尿路結石 | 1 (0.2) | 0 |
| 排尿困難 | 5 (1.1) | 0 |
| 腎症 | 1 (0.2) | 0 |
| 腎嚢胞 | 1 (0.2) | 0 |
| 腎障害 | 1 (0.2) | 0 |
| 腎不全 | 2 (0.4) | 0 |
| 腎機能障害 | 1 (0.2) | 0 |
| 尿閉 | 1 (0.2) | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 3 (0.6) | 6 (1.3) |
| 良性前立腺肥大症 | 1 (0.2) | 3 (0.6) |
| 乳房形成異常 | 0 | 1 (0.2) |
| 陰茎皮膚炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 前立腺炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 子宮付属器腫瘤 | 1 (0.2) | 0 |
| 萎縮性外陰腟炎 | 1 (0.2) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 13 (2.8) | 28 (6.0) |
| 疲労 | 3 (0.6) | 4 (0.9) |
| 注射部位反応 | 0 | 4 (0.9) |
| 無力症 | 1 (0.2) | 3 (0.6) |
| 末梢性浮腫 | 1 (0.2) | 3 (0.6) |
| 発熱 | 2 (0.4) | 3 (0.6) |
| 注射部位紅斑 | 1 (0.2) | 2 (0.4) |
| 突然死 | 2 (0.4) | 2 (0.4) |
| 死亡 | 0 | 1 (0.2) |
| 薬物不耐性 | 0 | 1 (0.2) |
| 異常感 | 0 | 1 (0.2) |
| インフルエンザ様疾患 | 0 | 1 (0.2) |
| 注射部位内出血 | 0 | 1 (0.2) |
| 注射部位皮膚炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 注射部位そう痒感 | 0 | 1 (0.2) |
| 非心臓性胸痛 | 3 (0.6) | 1 (0.2) |
| 心突然死 | 0 | 1 (0.2) |
| 口渇 | 0 | 1 (0.2) |
| ワクチン接種部位疼痛 | 0 | 1 (0.2) |
| 胸痛 | 1 (0.2) | 0 |
| 注射部位疼痛 | 1 (0.2) | 0 |
| 臨床検査 | 18 (3.9) | 15 (3.2) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 3 (0.6) | 4 (0.9) |
| 血圧上昇 | 1 (0.2) | 4 (0.9) |
| 白血球数増加 | 0 | 2 (0.4) |
| 血中尿酸増加 | 0 | 1 (0.2) |
| 体温上昇 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=464) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=469) |
|---|---|---|
| 心電図Ｔ波逆転 | 0 | 1 (0.2) |
| 眼圧上昇 | 0 | 1 (0.2) |
| 肝機能検査異常 | 0 | 1 (0.2) |
| 好中球数減少 | 0 | 1 (0.2) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.2) | 0 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ | 1 (0.2) | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 1 (0.2) | 0 |
| 血中葉酸減少 | 1 (0.2) | 0 |
| 血中ブドウ糖増加 | 2 (0.4) | 0 |
| 血中カリウム増加 | 2 (0.4) | 0 |
| 心電図ＱＴ延長 | 1 (0.2) | 0 |
| 心電図変化 | 1 (0.2) | 0 |
| ヘマトクリット減少 | 1 (0.2) | 0 |
| ヘマトクリット増加 | 1 (0.2) | 0 |
| ヘモグロビン減少 | 1 (0.2) | 0 |
| 血小板数減少 | 1 (0.2) | 0 |
| 血小板数増加 | 1 (0.2) | 0 |
| 低色素性赤血球陽性 | 1 (0.2) | 0 |
| 小赤血球存在 | 1 (0.2) | 0 |
| 赤血球形態異常 | 1 (0.2) | 0 |
| ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性 | 1 (0.2) | 0 |
| レンサ球菌検査陽性 | 1 (0.2) | 0 |
| ビタミンＤ減少 | 1 (0.2) | 0 |
| 体重減少 | 1 (0.2) | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 61 (13.1) | 55 (11.7) |
| 偶発的過量投与 | 32 (6.9) | 31 (6.6) |
| 転倒 | 9 (1.9) | 6 (1.3) |
| 四肢損傷 | 5 (1.1) | 6 (1.3) |
| 挫傷 | 2 (0.4) | 3 (0.6) |
| 関節損傷 | 2 (0.4) | 3 (0.6) |
| 熱傷 | 0 | 3 (0.6) |
| 靭帯捻挫 | 1 (0.2) | 2 (0.4) |
| 腹部損傷 | 0 | 1 (0.2) |
| 動物咬傷 | 0 | 1 (0.2) |
| 足関節部骨折 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| 胸部損傷 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| 上顆炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 手骨折 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 熱射病 | 0 | 1 (0.2) |
| 靭帯損傷 | 0 | 1 (0.2) |
| 多発性外傷 | 0 | 1 (0.2) |
| 眼窩周囲血腫 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 処置後下痢 | 0 | 1 (0.2) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=464) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=469) |
|---|---|---|
| 外傷後疼痛 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| 処置による疼痛 | 0 | 1 (0.2) |
| 肋骨骨折 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 交通事故 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 皮膚擦過傷 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 脊柱損傷 | 0 | 1 (0.2) |
| サンバーン | 0 | 1 (0.2) |
| 脛骨骨折 | 0 | 1 (0.2) |
| 創傷 | 0 | 1 (0.2) |
| 節足動物咬傷 | 1 (0.2) | 0 |
| 脳挫傷 | 1 (0.2) | 0 |
| 化学熱傷 | 1 (0.2) | 0 |
| 大腿骨骨折 | 2 (0.4) | 0 |
| 下肢骨折 | 1 (0.2) | 0 |
| 処置によるめまい | 2 (0.4) | 0 |
| 脊椎圧迫骨折 | 1 (0.2) | 0 |
| 脊椎骨折 | 1 (0.2) | 0 |
| 刺創 | 1 (0.2) | 0 |
| 歯牙破折 | 1 (0.2) | 0 |
| 手首関節骨折 | 1 (0.2) | 0 |
| 外科および内科処置 | 1 (0.2) | 0 |
| 抜歯 | 1 (0.2) | 0 |

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA 26.0
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing percentage of PT in dupilumab 300 mg q2w group
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2023_01_JPN/REPORT/PGM/m276_15805_ae_socpt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_15805_ae_socpt_s_t_i.rtf (09FEB2024 0:14)

表 8 - 治験薬と因果関係が否定できない TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（EFC15805 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=464) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=469) |
|---|---|---|
| Any Class | 18 (3.9) | 15 (3.2) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (0.2) | 3 (0.6) |
| 帯状疱疹 | 0 | 2 (0.4) |
| 結膜炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 食道カンジダ症 | 1 (0.2) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 2 (0.4) |
| 好酸球増加症 | 0 | 2 (0.4) |
| 神経系障害 | 3 (0.6) | 0 |
| 灼熱感 | 1 (0.2) | 0 |
| 頭痛 | 2 (0.4) | 0 |
| 振戦 | 1 (0.2) | 0 |
| 眼障害 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 虹彩毛様体炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 角膜炎 | 0 | 1 (0.2) |
| ドライアイ | 1 (0.2) | 0 |
| 耳および迷路障害 | 1 (0.2) | 0 |
| 回転性めまい | 1 (0.2) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 1 (0.2) |
| 肺腫瘤 | 0 | 1 (0.2) |
| 胃腸障害 | 5 (1.1) | 0 |
| 悪心 | 4 (0.9) | 0 |
| 嘔吐 | 1 (0.2) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| 皮膚乾燥 | 0 | 1 (0.2) |
| ざ瘡 | 1 (0.2) | 0 |
| アレルギー性皮膚炎 | 1 (0.2) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 (0.6) | 0 |
| 関節痛 | 1 (0.2) | 0 |
| 筋肉痛 | 2 (0.4) | 0 |
| 腎および尿路障害 | 0 | 1 (0.2) |
| 慢性腎臓病 | 0 | 1 (0.2) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=464) | Dupilumab 300 mg q2w<br>(N=469) |
|---|---|---|
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (0.6) | 8 (1.7) |
| 注射部位反応 | 0 | 3 (0.6) |
| 注射部位紅斑 | 1 (0.2) | 2 (0.4) |
| 注射部位内出血 | 0 | 1 (0.2) |
| 注射部位皮膚炎 | 0 | 1 (0.2) |
| 注射部位そう痒感 | 0 | 1 (0.2) |
| 注射部位疼痛 | 1 (0.2) | 0 |
| 発熱 | 1 (0.2) | 0 |
| 臨床検査 | 1 (0.2) | 0 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (0.2) | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 挫傷 | 0 | 1 (0.2) |
| 処置によるめまい | 1 (0.2) | 0 |

IMP: Investigational medicinal product, TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, HLGT: High level group term, HLT: High level term, PT: Preferred term
MedDRA 26.0
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE related to IMP
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing percentage of PT in dupilumab 300 mg q2w group
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2023_01_JPN/REPORT/PGM/m276_15805_ae_socpt_relation_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_15805_ae_socpt_relation_s_t_i.rtf (09FEB2024 0:14)

## 2.2.3 個別症例の詳細

死亡及び重篤な有害事象の個別症例の詳細を Module 5.3.5.1-2 EFC15805 [Section 8.3.3]に示す。