サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部ー臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価（COPD）

Total number of pages: 131

目　　次

2.5 臨床に関する概括評価（COPD） 1

目　　次 2

表 目 次 7

図 目 次 8

略号と用語の定義 9

1　　製品開発の根拠 12

1.1　　既承認の適応と本申請の予定する効能又は効果 12

1.2　　背景及び根拠 14

1.2.1　　COPD の疾患背景 14

1.2.1.1　　臨床徴候及び疫学 14

1.2.1.2　　COPD の病態生理学 16

1.2.2　　治療ガイドライン及び治療状況 17

1.2.3　　アンメットメディカルニーズ 19

1.3　　薬理学的分類及び作用機序 19

1.4　　COPD に対する臨床開発プログラム 20

1.5　　規制当局との対面助言等の経緯 24

1.6　　試験実施に対する COVID-19 の影響 25

2　　生物薬剤学に関する概括評価 26

3　　臨床薬理に関する概括評価 27

3.1　　薬物動態 27

3.2　　薬力学 28

3.3　　薬物動態／薬力学の関係 29

3.4 免疫原性 29

3.5 薬物動態、薬力学及び免疫原性に関する結論 30

4 有効性の概括評価 32

4.1 緒言 32

4.2 試験デザイン及び方法 32

4.2.1 試験患者集団の選択 32

4.2.2 治験薬の用法・用量 33

4.2.3 治験薬投与期間 33

4.2.4 対照薬及び追加治療薬の選択 34

4.2.5 有効性評価及びパラメータ 34

4.2.6 統計手法 37

4.3 全地域への臨床試験プログラムの適用可能性 41

4.4 有効性の結果 41

4.4.1 試験対象集団 42

4.4.2 有効性に関する重要な結果の要約 47

4.4.3 標準治療で効果不十分な COPD における有効性 52

4.4.3.1 中等度から重度の COPD 増悪の減少 52

4.4.3.2 肺機能の改善 60

4.4.3.3 SGRQ より示される健康状態の改善 64

4.4.3.4 E-RS: COPD 尺度での評価による呼吸器症状の改善 68

4.4.3.5 全身性ステロイド薬及び抗菌薬の必要性の減少 70

4.4.3.6 中等度又は重度の COPD 増悪イベントを伴わない被験者におけるベネフィット 71

4.4.4 選択した部分集団での有効性 71

4.4.4.1 65 歳以上の被験者における有効性 71

4.4.4.2 肺気腫を有する被験者における有効性 72

4.4.4.3 E-RS: COPD-RS 咳嗽及び喀痰スコアが高い被験者における有効性 72

4.4.4.4 重度の COPD 増悪の既往を有する被験者における有効性 73

4.4.4.5 黒人／アフリカ系の被験者における有効性 73

4.4.4.6 日本人及びアジア人被験者における有効性 73

4.4.5 効果の持続 74

4.4.6 投与中止後の有効性 74

4.5 部分集団及び特別な状況下における有効性 75
4.5.1 人口統計学及び疾患 75
4.5.1.1 人口統計学的特性による部分集団解析 75
4.5.1.2 ベースラインの疾患特性による部分集団解析 75
4.5.1.3 バイオマーカーによる部分集団解析 76
4.5.2 抗薬物（デュピルマブ）抗体と有効性 76
4.6 用法／用量／投与期間と有効性の関係 77
4.7 有効性に関する考察及び結論 77
5 安全性の概括評価 82
5.1 緒言 82
5.2 安全性評価計画 83
5.2.1 試験対象集団の定義 83
5.2.2 安全性データの解析 83
5.3 試験における曝露状況 86
5.4 試験における有害事象 87
5.4.1 治験薬投与下で発現した有害事象の概要 87
5.4.2 比較的よく見られる有害事象 87
5.4.3 治験担当医師判定による治験薬との因果関係が否定できない有害事象 89
5.4.4 治験薬投与下で発現した有害事象の重症度 89
5.5 死亡 90
5.6 重篤な有害事象 93
5.7 治験薬投与中止に至った有害事象 94
5.8 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 95
5.8.1 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概要 95
5.8.2 アナフィラキシー反応／過敏症（医学的レビュー済み） 96
5.8.3 注射部位反応 96
5.8.4 感染（特に注目すべき有害事象） 99
5.8.4.1 重篤な感染症 99
5.8.4.2 非経口抗菌薬による治療を要する感染 100

5.8.4.3 2 週間を超える経口抗菌薬による治療を要する感染 100
5.8.4.4 日和見感染 100
5.8.4.5 寄生虫感染 103
5.8.5 妊娠 103
5.8.6 治験薬又は治験薬以外の薬剤による症候性の過量投与 103
5.8.7 臨床的に症候性の好酸球増加症 103
5.8.8 結膜炎 103
5.8.9 重度の眼瞼炎 103
5.8.10 角膜炎 103
5.8.11 重大な ALT の上昇 104
5.8.12 悪性腫瘍 104
5.8.13 蠕虫感染 104
5.9 その他の重要な有害事象 104
5.9.1 主要心血管イベント 104
5.9.2 ヘルペスウイルス感染 106
5.9.3 COVID-19 と関連のある TEAE 106
5.10 デュピルマブと関連性のある有害事象 107
5.11 臨床検査データ 109
5.12 その他の安全パラメータ 109
5.13 部分集団及び特別な状況下における安全性 110
5.13.1 人口統計学及び疾患 110
5.13.1.1 内因性要因 110
5.13.1.2 外因性要因 111
5.13.2 有害事象と抗薬物（デュピルマブ）抗体との関連性 111
5.14 過量投与 112
5.15 依存性又は薬物乱用の可能性 112
5.16 反跳現象 112
5.17 市販後の使用経験 112
5.18 安全性に関する考察及び結論 113

6 ベネフィットとリスクに関する結論 117

6.1 治療の背景 118

6.1.1 疾患又は症状 118

6.1.2 現行の治療 118

6.2 ベネフィット 118

6.3 リスク 120

6.4 ベネフィット・リスク評価 121

7 参考文献 124

表 目 次

表 1 - 本承認申請資料で評価した COPD 患者を対象とした第 3 相試験及び試験の状況 23

表 2 - E-RS: COPD scale scores 36

表 3 - Hierarchical testing procedure in Studies EFC15804 and EFC15805 40

表 4 - Selected demographics and disease characteristics at baseline - ITT population from EFC15804 and EFC15805 and Pooled ITT population 45

表 5 - Summary of the primary and key secondary/other efficacy endpoints in the hierarchical testing procedure - ITT population from EFC15804 and EFC15805 and Pooled ITT population 50

表 6 - Primary analysis: analysis of the annualized rate of moderate or severe COPD exacerbations during the 52-week treatment period - ITT population from EFC15804 and EFC15805 and Pooled ITT population 54

表 7 - Change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 (L) at Week 12 - ITT population from EFC15804 and EFC15805 and Pooled ITT population 62

表 8 - 安全性併合解析のためのプラセボ対照併合データ 83

表 9 - 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 84

表 10 - Overview of adverse event profile: Treatment-emergent adverse events - Pooled safety population 87

表 11 - Number (%) of participants with TEAE(s) that occurred with a frequency >=2% in any treatment group by Primary SOC and PT - Pooled safety population 88

表 12 - Number (%) of participants who died by study period - Pooled safety population 90

表 13 - 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 92

表 14 - TEAEs leading to death submitted for independent, blinded adjudication according to final classification - Pooled safety population 93

表 15 - Number (%) of participants with treatment emergent AESIs and other selected AE grouping events by category - Pooled safety population 95

表 16 - Summary of participants with injection site reaction - Pooled safety population 97

表 17 - Summary of participants with opportunistic infections - Pooled safety population 101

表 18 - Number (%) of participants with treatment-emergent potential cardiovascular events submitted for independent, blinded adjudication according to final classification - Pooled safety population 105

表 19 - Adverse drug reactions occurring in ≥2% of participants with COPD treated with dupilumab - Pooled safety population 108

図　目　次

図 1 - Plot of cumulative mean number of moderate or severe COPD exacerbation events during the 52-week treatment period - ITT population from EFC15804 and EFC15805 53

図 2 - Kaplan-Meier plot of time to first moderate or severe COPD exacerbation event during the 52-week treatment period - ITT population – Study EFC15804 57

図 3 - Kaplan-Meier plot of time to first moderate or severe COPD exacerbation event during the 52-week treatment period - ITT population – Study EFC15805 58

図 4 - LS mean change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 (L) up to Week 52 by visit - ITT population from EFC15804 and EFC15805 with an opportunity to reach Week 52 61

図 5 - LS mean change from baseline in SGRQ total score up to Week 52 by visit - ITT population from EFC15804 and EFC15805 with an opportunity to reach Week 52 66

図 6 - LS mean change from baseline in E-RS: COPD RS-Total Score up to Week 52 by visit - ITT population from EFC15804 and EFC15805 with an opportunity to reach Week 52 69

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
AECOPD:	acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease／慢性閉塞性肺疾患の急性増悪
AESI:	adverse event of special interest／特に注目すべき有害事象
ALT:	alanine aminotransferase／アラニン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
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
EC:	European Community
eCRF:	electronic case report form／電子症例報告書
EMA:	European Medicines Agency／欧州医薬品庁
EoE:	eosinophilic esophagitis／好酸球性食道炎
E-R:	exposure-response／曝露－反応
E-RS: COPD:	Evaluating Respiratory Symptoms in Chronic Obstructive Pulmonary Disease
EU:	European Union／欧州連合
EXACT:	Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool
FDA:	Food and Drug Administration／米国食品医薬品局
$FEF_{25-75\%}$:	forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity／最大中間呼気流速
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
ICH:	International Conference for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use／医薬品規制調和国際会議
ICS:	inhaled corticosteroid／吸入ステロイド薬
IgE:	immunoglobulin E／免疫グロブリン E
IgG:	immunoglobulin G／免疫グロブリン G
IL-13:	interleukin-13／インターロイキン-13
IL-4:	interleukin-4／インターロイキン-4
IL-4Rα:	interleukin-4 receptor alpha subunit／インターロイキン-4 受容体αサブユニット
IL-5:	interleukin-5／インターロイキン-5
ISE:	Integrated Summary of Efficacy
ISS:	Integrated Summary of Safety
ITT:	intent-to-treat
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
LLOQ:	lower limit of quantification／定量下限
LS:	least squares／最小二乗
MACE:	major adverse cardiac event
MedDRA:	Medical Dictionary for Regulatory Activities／国際医薬用語集
MMP-12:	matrix metalloproteinase-12
mMRC:	modified Medical Research Council
MMRM:	mixed-effect model with repeated measures
MRC:	Medical Research Council
NAb:	neutralizing antibody／中和抗体
NEC:	not elsewhere classified
OCS:	oral corticosteroid／経口ステロイド薬
PARC:	pulmonary and activation-regulated chemokine／肺及び活性化制御ケモカイン
PBRER:	Periodic Benefit Risk Evaluation Report／定期的ベネフィット・リスク評価報告
PCSA:	potentially clinically significant abnormality／臨床的に意義のある可能性のある異常
PD:	pharmacodynamic(s)／薬力学
PDE-4:	phosphodiesterase-4／ホスホジエステラーゼ 4
PK:	pharmacokinetic(s)／薬物動態
PMDA:	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency／医薬品医療機器総合機構
PMM-MI:	pattern mixture modeling-multiple imputation／pattern mixture model を用いた多重代入法
PN:	prurigo nodularis／結節性痒疹
Pop PK:	population pharmacokinetics／母集団薬物動態
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
QoL:	quality of life／生活の質
QTc:	corrected QT interval／補正 QT 間隔
RS:	respiratory symptoms／呼吸器症状
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
SAMA:	short-acting muscarinic antagonist／短時間作用性抗コリン薬
SAP:	statistical analysis plan／統計解析計画書
SD:	standard deviation／標準偏差
SGRQ:	St. George's Respiratory Questionnaire
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　製品開発の根拠

本承認申請資料は、標準治療で効果不十分かつ2型炎症を有するCOPD成人患者を対象に、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（遺伝子組換え）（以下、デュピルマブ）を投与したときの有効性及び安全性を支持するデータを提供することを目的としている。

1.1　既承認の適応と本申請の予定する効能又は効果

2024年3月時点で、デュピルマブは以下の2型炎症性疾患の治療薬として承認されている。

- アトピー性皮膚炎：
  - 米国では、外用薬でコントロール不十分又は外用薬の使用が推奨されない中等症から重症の生後6か月以上のAD患者の治療に用いる。外用コルチコステロイドの使用の有無を問わず使用できる。
  - EUでは、全身療法が適用となる中等症から重症の成人及び12歳以上の思春期のAD患者、並びに全身療法が適用となる重症の生後6か月以上11歳以下の小児AD患者の治療に用いる。
  - その他の国でもADの適応で承認されている。
- 喘息：
  - 米国では、好酸球性又は経口コルチコステロイド依存性の中等症から重症の6歳以上の喘息患者に対する追加維持療法に用いる。
    急性気管支痙攣又は喘息状態の発作に対しては使用できない。
  - EUでは、高用量のICSを含む併用維持療法でコントロール不十分で、血中好酸球増加及び／又はFeNOの上昇を特徴とする2型炎症を伴う重症の成人及び12歳以上の思春期の喘息患者に対する追加維持療法、並びに中用量から高用量のICSを含む併用維持療法でコントロール不十分で、血中好酸球増加及び／又はFeNOの上昇を特徴とする2型炎症を伴う重症の6歳以上12歳未満の小児の喘息患者に対する追加維持療法として用いる。
  - その他の国でも喘息の適応で承認されている。
- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎：
  - 米国では、コントロール不十分な成人CRSwNP患者に対する追加維持療法に用いる。

- EU では、全身性コルチコステロイド薬及び／又は手術による治療では十分な疾患コントロールが得られない重症の成人CRSwNP患者に対する鼻噴霧ステロイド薬との追加療法に用いる。
- その他の国でも CRSwNP の適応で承認されている。

- 好酸球性食道炎：
  - 米国では、体重 15 kg 以上の 1 歳以上の EoE 患者に対する治療に用いる。
  - EU では、従来の薬物療法でコントロール不十分、薬物療法に不耐性、又は薬物療法の対象とならない成人及び体重 40 kg 以上の 12 歳以上の思春期の EoE 患者に対する治療に用いる。
  - その他の国でも EoE の適応で承認されている。
- 結節性痒疹：
  - 米国では、成人の PN 患者に対する治療に用いる。
  - EU では、全身療法が適用となる中等症から重症の成人 PN 患者に対する治療に用いる。
  - その他の国でも PN の適応で承認されている。

日本では、デュピルマブは以下の効能・効果で承認されている。

- 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎（成人：2018 年 1 月承認、生後 6 か月以上の小児：2023 年 9 月承認）
- 気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）（成人及び 12 歳以上の小児：2019 年 3 月承認）
- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）（成人：2020 年 3 月承認）
- 既存治療で効果不十分な結節性痒疹（成人：2023 年 6 月承認）
- 既存治療で効果不十分な特発性の慢性蕁麻疹（成人及び 12 歳以上の小児：2024 年 2 月承認）

本申請は、標準治療で効果不十分かつ 2 型炎症を有する慢性閉塞性肺疾患に係る新たな効能・効果及び用法・用量を追加するものである。

1.2 背景及び根拠

1.2.1 COPD の疾患背景

COPD は生命を脅かす疾患であり、有病率が非常に高く、世界全体で罹患率及び障害、並びに死亡率の原因としてますます重要性を増している。また、COPD は経済的・社会的に大きな負担を伴う疾患である（1.2.1.1 項）。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（血中又は喀痰中の好酸球増加など）が認められている（1.2.1.2 項）。

現在使用可能な標準治療は、気管支拡張薬（ICS 併用の有無を問わない）など主に COPD の様々な症候性の徴候を治療する薬剤に限られている。COPD の特異的な免疫学的基盤に作用する承認された治療法はない（1.2.2 項）。COPD 患者は増加しており、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 の症状を示し、増悪リスクが高い効果不十分な COPD 患者において、効果的な治療に対する重要なアンメットニーズが依然として存在する。

デュピルマブは IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達を阻害することにより、2 型炎症のエビデンスが認められる COPD 患者に対する新しい治療法となる（1.3 項）。本承認申請資料では、COPD の基盤にある 2 型炎症を標的とする新しい治療薬として、デュピルマブの適応症に COPD を追加することを支持するデータを提示する。

1.2.1.1 臨床徴候及び疫学

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(4)(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)。日本における COPD の有病率は、海外での有病率と同程度であるという報告があるが、適切に診断されておらず、未診断の COPD 患者が多く潜在する(14)。

COPD は成人にのみ認められる疾患であり、COPD の症状が最初に発現する年齢は、ほとんどの人で 40 歳以上である(2)(15)。COPD の有病率は年齢とともに上昇し、65 歳以上の高齢者では COPD の有

病率が高くなる(2)。65 歳以上の高齢の COPD 患者は、疾患に関連する罹患率が高くなる(16)。当初、COPD は主に高齢の男性喫煙者に発症する疾患と考えられていたが、女性における COPD の有病率も上昇している。COPD の全体的な有病率は、男性 9.23%、女性 6.16%と推定されているが、性別の有病率は世界保健機関による世界の疾病負荷研究の地域ごとに大きく異なっており、女性の COPD の有病率が最も高い地域は北米であった（男性 : 8.07%、女性 : 7.30%）(17)。海外と同様に、日本でも COPD の有病率は年齢とともに上昇する傾向がある(14)。

COPD の診断において、気管支拡張薬投与後の FEV_1/FVC が 0.7 未満で定義される固定された気流閉塞が特徴づけられている。閉塞性肺疾患において、気管支拡張薬投与後の FEV_1 の変化量などの気道可逆性の程度の評価は、臨床的に興味深いことではあるが、気道可逆性の程度は時間の経過とともに変動すること、また、喘息と COPD の鑑別診断は困難であり、治療（気管支拡張薬など）に対する効果の予測には繋がらないことから(2)(18)(19)(20)、現在の海外のガイドラインでは COPD 患者で気道可逆性の程度の評価から治療方針を決定することは推奨されていない(2)。

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(21)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。日本では「COPD 診断と治療のためのガイドライン」(20)が参照されており、海外のガイドラインと同様に、患者の COPD 症状の評価には mMRC 息切れスケール及び CAT が用いられている。また、GOLD ガイドラインと同様に、COPD の病期分類は、気管支拡張薬投与後の FEV_1 の予測値に対する割合で測定された気流閉塞の重症度に基づき 4 つの病期（I 期［軽度の気流閉塞：FEV_1 が予測値の 80%以上］、II 期［中等度の気流閉塞：FEV_1 が予測値の 50%以上 80%未満］、III 期［高度の気流閉塞：FEV_1 が予測値の 30%以上 50%未満］、IV 期［極めて高度の気流閉塞：FEV_1 が予測値の 30%未満］）に分けられる。

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(22)。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(23)。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(24)。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(22)、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(25)、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(26)。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。COPD は経済的負担が大きい疾患であり、米国ではその医療費は年間 500 億ドルに達し、現在の治療法と喫煙率では今後 20 年間の COPD 関連費用が 8,000 億ドルを超えると予測されている(27)。COPD 増悪は直接的な医療費の大部分を占めており、特に入院を必要とする重度の増悪は、将来の重度の増悪及び死亡リスクの上昇と関連している(7)。特に、慢性呼吸器疾患患者の障害調整生存年の大部分は COPD が占めており(28)、2019 年には世界全体の障害調整生存年の 2.9%が COPD によるものであった(12)。

COPD 患者のほとんどは慢性併存疾患を抱えており、累積疾病負荷が増加し、予後に大きな影響を与える可能性がある。COPD 患者は心血管疾患（心不全、虚血性心疾患、不整脈、末梢血管疾患及び高血圧）、糖尿病、肺がん、骨格筋機能障害、骨粗鬆症、不安及びうつ病など複数の臓器系に併存疾患を有していることが多い(2)(29)。COPD 患者では、非 COPD 患者と比較して、心血管疾患（虚血性心疾患、不整脈、心不全、肺循環疾患及び血管疾患）のリスクが 2～5 倍高い(30)。

さらに、COPD 患者には気道感染症、特に肺炎のリスクがある(31)。

1.2.1.2 COPD の病態生理学

COPD は、気道、肺実質及び肺血管系に見られる炎症及び構造変化によって引き起こされる(32)。COPD 患者における持続的な気道炎症は、タバコの煙や大気汚染などの慢性刺激物に対する正常な炎症反応による構造変化と考えられ、末梢気道、肺実質及び肺血管でのマクロファージ数の増加とそれに伴う活性化好中球及びリンパ球の増加を特徴とする。これらの細胞は、上皮細胞、内皮細胞及び線維芽細胞などの構造細胞とともに様々な炎症誘発性メディエータを分泌し、炎症性細胞を引き寄せ、炎症過程を増幅し、構造変化を誘導する(33)(34)。

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(35)(36)(37)(38)(39)(40)(41)、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(42)。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(43)。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(44)(45)。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(36)(46)。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(47)(48)。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(36)。この末梢血中好酸球数の増加は、高頻度の呼吸悪化(39)(49)やより高度の気流閉塞(38)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(36)(47)。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)(50)。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(51)、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る COPD 患者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。

1.2.2 治療ガイドライン及び治療状況

COPD の初期管理は、禁煙を含むリスク因子への曝露を減らすことである。COPD に対して承認されている現在使用可能な治療法には、LABA、LAMA、ICS、roflumilast（PDE-4 阻害薬、日本では未承認）及びテオフィリン（メチルキサンチン）が含まれる。SABA 及び SAMA は COPD の急性症状に対するリリーバーとして使用されている。現行のガイドライン(2)(52)によると、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)(53)。これらの COPD 患者に対する標準治療は、国内ガイドラインには血中好酸球数の基準がないことを除き、国内ガイドラインの推奨治療とほとんど同様である(20)。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。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)(54)(55)(56)(57)。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。

吸入療法は、様々な有効性を有する薬剤の異なる組合せで使用できる。初回治療は GOLD ガイドラインの分類、又は日本では国内ガイドラインの同様の病期分類に基づく。LABA＋ICS による 2 剤併用療法は各薬剤の単独療法よりも効果的であり、3 剤併用療法（LABA＋LAMA＋ICS）は 2 剤併用療法（LABA＋ICS 又は LAMA＋ICS）よりも効果的であることが示されている。3 剤併用療法では、2 剤併用療法と比較して、中等度又は重度の増悪が減少し（約 25%の相対的減少）、肺機能及び HRQoL が改善することが示されている(58)。標準治療で最も強力な 3 剤併用療法（LABA＋LAMA＋ICS）を受けても増悪リスクが高い（GOLD ガイドラインの Group E）COPD 患者の約 50%は増悪の発症を繰り返し、コントロールできない症状が持続していた(59)。米国でのリアルワールドデータに基づくと、標準治療で最も強力な 3 剤併用療法を受け、2 型炎症のエビデンスが認められる部分集団では、中等度又は重度の COPD 増悪（イベント数）の年間発現率が 2.09 回／人年であり、高い増悪リスクが継続していることが示された。

吸入療法には、効果が緩やかであることに加えて副作用を含む他の制限がある(2)。気管支拡張薬（SABA 及び LABA）は、不整脈、頻脈及び振戦を引き起こす可能性がある。LAMA は泌尿器症状などの抗コリン性の副作用を示すことがある(2)。一部の患者では、肺炎、嗄声、口腔カンジダ症及び骨粗鬆症のリスクが高まるため、ICS の使用が制限される(2)(60)。COPD 患者では ICS による肺炎のリスクが高まることがあり、2024 年版 GOLD ガイドラインでは ICS の単独療法は推奨されていない(2)。国内ガイドラインにおいては、COPD 患者は高齢で痩せが特徴であり、ICS の併用は肺炎を含む呼吸器感染症の発症リスクとなるため、安易な ICS の追加投与を避け、無効あるいは副作用を発症した患者に対しては中止を検討する旨の記載がある。また、ICS の単独療法は推奨されていない(20)。

OCS 又は全身性ステロイド薬は急性増悪の治療のために短期間でのみ使用されており、長期的な安全性プロファイルが許容できないことを踏まえると、特に高齢の COPD 患者集団に対して長期間の使用は推奨されない(61)。全身性ステロイド薬は、ミオパチーの悪化、骨折、糖尿病の悪化又は白内障などの複数の併存疾患を有する COPD 患者集団において副作用に関連するリスクの増加と関連している(2)(62)。

日本では未承認であるが、PDE-4 阻害薬である roflumilast は、効果が緩やかであること及び AE プロファイルのため使用が制限される。慢性気管支炎の症状を有し頻回の増悪の既往がある重症 COPD 患者の部分集団においてのみ、LABA＋ICS を投与中の患者で roflumilast はプラセボと比較して増悪を 13.2%減少させた。安全性の懸念として、患者の治療への忍容性を制限する胃腸障害（下痢、悪心、嘔吐又は消化不良）及び精神障害の副作用、並びに体重減少などがある(55)(56)。

テオフィリンを含むメチルキサンチンは有効性が緩やかであり、治療域が狭いために毒性によって治療が大きく制限され、ほとんどの患者で毒性に近い用量でなければベネフィットが得られないことが示されている(57)(2)。メチルキサンチンの有効性は弱い気管支拡張効果に限定され、中等度又は重度の増悪の改善に対して明確なエビデンスはない。メチルキサンチンの毒性－用量効果には、致命的な不整脈の可能性及び痙攣発作が含まれる。メチルキサンチンによる治療は、複数の薬物間相互作用

（マクロライド系及びキノロン系抗菌薬を含む）や消化器症状、不眠症及び頭痛などの副作用によっても制限される(2)。

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、耳鳴及び薬剤耐性の発症リスクを含む副作用などの重大な制限がある。したがって、COPD における抗菌薬の主な用途は急性増悪の治療にとどまっている(2)(63)。

COPD の治療には、ワクチン接種による予防及び肺リハビリテーションなどの他の非薬物治療も使用されている。長期間の酸素療法及び非侵襲的な人工呼吸療法は、一部の患者において死亡率を低下させる可能性がある(64)(65)。これらの追加治療の実施にもかかわらず、なおも増悪を発症し、健康状態不良の状態が持続する COPD 患者がいる。

以上より、現在承認されている COPD の治療法は、主に COPD の様々な症候性の徴候を治療する薬剤（ICS の使用の有無を問わない気管支拡張薬など）に限られており、このことは COPD の特異的な免疫学的基盤に作用する承認された治療法がないことも一因である。

1.2.3 アンメットメディカルニーズ

COPD は慢性的な生命を脅かす疾患であり、有病率が非常に高い(8)(9)(10)。COPD は QoL に大きな影響を与える高い疾病負荷を伴い、経済的にも大きな負担となる。現在承認されている COPD の治療法は、主に COPD の様々な症候性の徴候を治療する薬剤（ICS の使用の有無を問わない気管支拡張薬など）に限られており、このことは COPD の特異的な免疫学的基盤に作用する承認された治療法がないことも一因である。海外では、増悪の既往を有する COPD 患者が増加する中で、標準治療で最も強力な 3 剤併用療法（LABA＋LAMA＋ICS）を受けているにもかかわらず、約 50%の患者が増悪の発症を繰り返している(59)。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（約 40%）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 の多様性を踏まえると、個別の治療戦略を開発するために個々の患者の疾患の根底にある特有の病態生理を特定することが重要である。FeNO、血清中 IgE、並びに血中及び喀痰中の好酸球などの気道及び末梢バイオマーカーは、2 型炎症の存在を示す有用な指標である。呼吸器領域での効果的な標的治療が開発されることにより、予測バイオマーカーを用いて COPD 患者に適切な治療法を選択することが可能となる。

1.3 薬理学的分類及び作用機序

デュピルマブは 2 型炎症を抑制する全身性の標的免疫調節薬である。デュピルマブは、2 型炎症性疾患を有する患者に対する治療薬として Regeneron Pharmaceuticals 社及びサノフィ社により開発され、これまでに世界全体で AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN を適応症として承認されている（1.1 項）。

デュピルマブは、IL-4及びIL-13受容体複合体が共有しているIL-4Rαに特異的に結合することにより、IL-4及びIL-13のシグナル伝達を阻害するヒトIgG4モノクローナル抗体である。IL-4Rαは2型炎症過程に関与することが知られている複数の細胞型に存在している。

デュピルマブは、AD、喘息、CRSwNP、EoE及びPNを含む複数の慢性的な2型炎症性疾患において効果的な治療であるとともに、許容可能な安全性プロファイルを有することが確認されている。中等症から重症の喘息を有する成人及び思春期の患者において、52週間のデュピルマブ投与により、重度の喘息増悪発現率の有意な低下、肺機能及び喘息コントロールの急速かつ持続的な改善、並びに症状の緩和がもたらされた。最も頑健な結果は、好酸球数やFeNOを含む2型炎症のバイオマーカー値が上昇した患者で得られた(66)。成人の重症CRSwNP患者では、標準治療に加えてデュピルマブを併用することで、全身性ステロイド薬による治療及び外科手術の減少を含む疾患のあらゆる側面において早期に有意かつ臨床的に意味のある改善がもたらされた。CRSwNPに対するデュピルマブの有効性は、全体集団及び併存疾患として喘息を有する患者などのコントロールが困難な疾病負荷の高い部分集団の両方で示された(67)。

IL-4及びIL-13は、線維化及びリモデリング、上皮バリア機能障害、杯細胞過形成、粘膜機能障害及び粘液分泌亢進などCOPDの重要な病理学的プロセスに関与している(45)。候補遺伝子及びゲノムワイド関連研究において、COPD患者では対照群よりも高頻度で発現するIL-4及びIL-13変異が同定されており(68)、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(42)。非臨床データにより、肺の構造変化に関連するMMP-12がIL-4及びIL-13によって誘導されることが示されている。また、COPD患者において肺好酸球増多症はMMP-12値の上昇と関連しており、MMP-12は肺気腫の予測因子であった(69)。デュピルマブは組織好酸球を減少させるため、好酸球増加を示す2型炎症を有するCOPD患者においてCOPDの疾患コントロールを改善させる可能性がある。好酸球性の気道炎症はCOPD患者の約40%で見られ(36)(49)、これらの患者では血液及び喀痰中、並びに急性増悪時に採取した気管支生検での好酸球数が上昇していた(49)(53)。さらに、デュピルマブによるIL-13のシグナル伝達の阻害により、COPDで明らかな粘液分泌亢進及び杯細胞過形成の治療にデュピルマブが独自の役割を果たしている可能性が示唆される。

2型炎症性気道炎症及び過剰な粘液産生は、COPD患者の部分集団における増悪の再発及び肺機能の低下に重要な役割を果たしている。デュピルマブはIL-4Rαに特異的に結合することにより、IL-4及びIL-13の両サイトカイン誘発型の2型炎症反応を抑制して2型炎症を有するCOPD患者における気道炎症をコントロールし、過剰な粘液産生を抑制することで増悪を防ぐことが期待される。また、気管支平滑筋上での抗IL-13活性により、デュピルマブはCOPD患者において気流閉塞を改善する（FEV_1を改善する）ことも期待される。

1.4 COPDに対する臨床開発プログラム

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（表1）。

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。

EFC15804 試験は、24 か国の 206 施設に組み入れられた 939 名の被験者を対象に実施した大規模なピボタル試験である。本 Module では、全ての被験者（939 名）が 52 週間の治験薬投与期間を完了（又は Week 52 より前に試験を中止）した日である 2023 年 2 月 8 日時点で実施した主要な有効性及び安全性解析の結果を提示する。日本においては、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 名を除いた集団（931 名）を解析対象集団とした。データカットオフ日時点で、治験薬投与期間終了後の後観察期間を継続中の被験者は、デュピルマブ群で 30 名（6.5%）及びプラセボ群で 32 名（6.8%）であった。EFC15804 試験は 2023 年 5 月 2 日（最後の被験者の最終来院日）に完了し、治験薬投与期間終了後の後観察期間に得られた追加の有効性及び安全性データを CSR Addendum に提示した（Module 5.3.5.1 [EFC15804 CSR Addendum]）。

EFC15805 試験は進行中であり、29 か国の 217 施設に組み入れられた 935 名の被験者を対象に実施した大規模なピボタル試験であり、EFC15804 試験と類似した試験デザインであった。全ての多重性を調整した評価項目で高い統計的有意性が示された最初のピボタル試験である EFC15804 試験の結果に基づき、EFC15805 試験では中間解析を追加で実施した。COPD は高いアンメットメディカルニーズを有する深刻な疾患であることを考慮し、EFC15805 試験の結果を早期に得る方策について規制当局と議論した結果、多重性を調整した中間解析を適切に実施することで合意された。中間解析は主要評価項目に対して情報分数で 92%のデータが得られた時点で実施し、935 名のランダム化された被験者のデータを含めたが、その時点では被験者全員が 52 週間の治験薬投与期間を完了してはいなかった。中間解析において、独立データモニタリング委員会により判定され、治験依頼者により引き続き検討される主要評価項目について良好な結果が得られたことを踏まえ、多重性を調整した評価項目の検定を実施し、主要有効性評価項目について検討した。中間解析のデータカットオフ日（2023 年 9 月 29 日）時点で、最初にランダム化された 721 名（デュピルマブ群：362 名［77.0%］、プラセボ群：359 名［77.2%］）が Week 52 に達する可能性があり、199 名（デュピルマブ群：97 名［20.6%］、プラセボ群：102 名［21.9%］）が 52 週間の治験薬投与期間を継続していた（治験薬投与を中止した被験者も含む）。

本 Module には、両試験の主要有効性解析の結果及びデータカットオフ日（EFC15804 試験：2023 年 5 月 2 日、EFC15805 試験：2023 年 9 月 29 日）時点で得られた安全性データを含めた。

EFC15804 試験及び EFC15805 試験の試験デザインの主な特徴の要約を Module [5.2]に記載した。

日本人被験者は、EFC15804 試験にのみ組み入れられ、ランダム化された。21 名の日本人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：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 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 名が日本の申請における 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）。また、EFC15804 試験にはアジア地域（日本、中国及び韓国）の被験者が組み入れられ、125 名がランダム化された（デュピルマブ群：62 名、プラセボ群：63 名）。

本承認申請資料に示す臨床データの根拠として使用した試験は、ICH E6 Guideline for Good Clinical Practice の定めるところにより、GCP に従って実施された。これらの試験はヘルシンキ宣言、治験依頼者の臨床試験の実施及び文書管理のための標準業務手順書、実施国の法律及び規制、並びに EC 指令 2001/20/EC の倫理原則にも従っている。

表 1 - 本承認申請資料で評価した 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	試験の目的	治験薬投与期間／後観察期間	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
第 3 相			
EFC15804（BOREAS） 完了 （Module 5.3.5.1 [EFC15804 CSR Japan Addendum]、[EFC15804 CSR Addendum]）	主要目的：中等症又は重症の COPD 患者を対象にデュピルマブ 300 mg q2w 投与の有効性を以下の項目により評価する。 • 中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率 主要評価項目：52 週間の治験薬投与期間における中等度[a]又は重度[b]の COPD 増悪イベントの年間発現率（プラセボとの比較） 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。判定委員会によって審査及び確認された COPD 増悪イベントを解析に含めた。 重要な副次目的：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。 • 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） • 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） • SGRQ の総スコア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	52 週間／12 週間	＜全体集団[c]＞ ランダム化：931 名（デュピルマブ群：463 名、プラセボ群：468 名） 治験薬投与：931 名（デュピルマブ群：464 名、プラセボ群：467 名）[d] ＜日本人集団[c]＞ ランダム化：13 名（デュピルマブ群：5 名、プラセボ群：8 名） 治験薬投与：13 名（デュピルマブ群：5 名、プラセボ群：8 名） ＜アジア人集団（日本、中国及び韓国での組入れ）[c]＞ ランダム化：125 名（デュピルマブ群：62 名、プラセボ群：63 名） 治験薬投与：125 名（デュピルマブ群：62 名、プラセボ群：63 名）

試験番号／試験の状況	試験の目的	治験薬投与期間／後観察期間	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
EFC15805（NOTUS） 進行中 [e] （Module 5.3.5.1 [EFC15805]）	同上	同上	＜全体集団＞ ランダム化：935 名（デュピルマブ群：470 名、プラセボ群：465 名） 治験薬投与：933 名（デュピルマブ群：469 名、プラセボ群：464 名）[d] ＜日本人集団＞ ランダム化：0 名（デュピルマブ群：0 名、プラセボ群：0 名） 治験薬投与：0 名（デュピルマブ群：0 名、プラセボ群：0 名）

COPD：慢性閉塞性肺疾患、FEV_1：1 秒量、HRQoL：健康関連の生活の質、q2w：隔週 1 回、SGRQ：St. George's Respiratory Questionnaire

a 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、経口投与など）又は抗菌薬の投与を要する COPD 増悪イベントと定義した。

b 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要する、又は死亡に至った COPD 増悪イベントと定義した。

c 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。

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。

e 2023 年 9 月 29 日をデータカットオフ日として中間解析を実施した。その時点で 199 名（デュピルマブ群：97 名、プラセボ群：102 名）が 52 週間の治験薬投与期間を継続していた（治験薬投与を中止した被験者も含む）。

1.5 規制当局との対面助言等の経緯

2017 年 3 月 28 日に、デュピルマブは中等症から重症の成人 AD 患者に対する治療薬として FDA により最初に承認された。その後もデュピルマブは他の適応症に対する承認を取得しており（1.1 項）、現在では多くの国と地域で承認されている。

本承認申請資料はデュピルマブの COPD に対する適応追加申請を支持するものである。

[redacted]、[redacted]について[redacted]相談（[redacted]）（[redacted]）を 20[redacted]年[redacted]月に実施した。対面助言記録を Module 1.13.2 に添付した。

1.6　試験実施に対する COVID-19 の影響

EFC15804 試験は、世界的な COVID-19 のパンデミックの期間を含む 2019 年 5 月から 2023 年 2 月までの間に実施された。EFC15805 試験は 2020 年 7 月に開始され、EFC15804 試験と同様に世界的な COVID-19 のパンデミックが発生している期間も進行中であった。いずれの試験も COVID-19 のパンデミックにより組入れに困難が生じたにもかかわらず、大きな問題はなく実施され、統計的有意性が示されて目的を達成した。全体として、COVID-19 のパンデミックは試験実施中の被験者の安全性に対するモニタリング及び管理に大きな影響は与えず、さらに試験データの完全性や試験の科学的妥当性に対しても影響を与えなかった（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Section 8.5]、Module 5.3.5.1 EFC15805 [Section 8.5]）。

COVID-19 のパンデミック期間中は、世界中で公衆衛生対策が広く実施された。これらの対策の結果、COPD 増悪による入院（重度の増悪）は、パンデミック前と比較して 50%も減少したことが報告されている(70)。この減少は様々な因子が考えられるが、一因として、公衆衛生対策により、COPD 増悪を引き起こす呼吸器ウイルス感染症が減少したことが考えられる(71)。

2　生物薬剤学に関する概括評価

デュピルマブ 300 mg（150 mg/mL）のプレフィルドシリンジ又はプレフィルドペン製剤は、日本で既に承認されている。EFC15804 試験及び EFC15805 試験では、既承認の安全装置（針シールド）付き 300 mg プレフィルドシリンジ製剤（成人 AD に対する初回承認申請時と同じ製剤）と同じ剤形及び一次容器を用いて評価した。

COPD を含むデュピルマブの臨床開発プログラム全体で、バリデートされた分析法を用いて機能性デュピルマブの全身曝露量及び免疫原性（ADA 及び NAb）を評価した。血清中機能性デュピルマブ濃度及び免疫原性の評価に用いた分析法については、本承認申請資料の Module 2.7.1 [2 項]に記載する。機能性デュピルマブ濃度分析法を用いてヒト血清中の機能性デュピルマブ濃度を定量した。本分析条件下において、本分析法の機能性デュピルマブ定量に対する選択性が確認され、ヒト血清マトリックスによる干渉は認められなかった。また、ADA 及び NAb 評価に用いた生物学的分析法により、治験薬投与下で発現した ADA 及び治験薬投与下で増強した ADA の特異的な検出が可能であった。

3　臨床薬理に関する概括評価

3.1　薬物動態

デュピルマブの PK は、これまでに健康被験者並びに AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN の様々な年齢層の各臨床開発プログラムで評価されており、それぞれの結果は、該当する承認申請資料（Module 2.7.2、ただし、EoE は国内では非該当）に記載されている。デュピルマブ 300 mg q2w（初回用量の有無を問わない）を投与したときの PK は、既承認の適応症全体で明らかになっている。

COPD に対する臨床開発プログラムでは、デュピルマブ 300 mg q2w を 52 週間皮下投与した。第 3 相試験である EFC15804 試験及び EFC15805 試験で血清中デュピルマブ濃度を経時的に評価した。EFC15804 試験及び EFC15805 試験について、これまでに構築した疾患横断的な Pop PK ベースモデル（POH0668：CRSwNP に対する承認申請資料 Module 2.7.2）に基づく Pop PK 解析を実施した（Module 5.3.3.5 [POH1182]）。

COPD 患者における実測デュピルマブ濃度の平均値は、EFC15804 試験の COPD 患者よりも EFC15805 試験の COPD 患者で僅かに低かったが、両試験間の個々の曝露量は非常によく重なっていた。これまでに完了した臨床試験及び 2 型炎症性疾患集団全体での曝露量の個体間変動を考慮すると、COPD 成人患者にデュピルマブ 300 mg q2w を投与したときの PK プロファイルは、健康被験者並びに AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN の成人患者の PK プロファイルと同様であった。

他の既承認の適応症の患者で得られたデータと一致して、COPD 患者においてデュピルマブは皮下投与後によく吸収され、主に血管内のコンパートメントに分布し、非線形の標的介在性消失を示した。Pop PK 解析に基づくと、典型的な COPD 患者にデュピルマブ 300 mg q2w を投与したときの定常状態に達するまでの時間の中央値は約 14 週間であった。定常状態での最終皮下投与後、デュピルマブの血清中濃度が LLOQ 未満に低下するまでの時間の中央値は約 12 週間であった。

他の適応症（AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN）で見られたように、体重はデュピルマブの PK の主要な変動要因であり、年齢、性別、人種／民族、臨床検査パラメータ（クレアチニンクリアランス及びアルブミン）、免疫原性、ベースラインの 2 型炎症バイオマーカー（血清中総 IgE、FeNO 及び血中好酸球数）及びベースラインの疾患特性（試験組入れ前の中等度又は重度の COPD 増悪イベントの回数及びベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV_1）を含むその他の内因性要因は、COPD 患者におけるデュピルマブの PK に意味のある影響を及ぼさなかった。EFC15804 試験及び EFC15805 試験の間の PK の数値的な差は、共変量の分布に基づく差（EFC15805 試験では EFC15804 試験と比べ COPD 患者の体重の平均値が僅かに高く、治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応を示した被験者の割合が高かったこと）によるものと考えられ、両試験間で有効性及び安全性に臨床的に意義のある差は認められなかったことから、両試験間の曝露量の差が臨床的に意味のある違いをもたらすことはなかった。

Module 2.7.2（[3.1.5.1.4 項]）に記載したとおり、日本人集団ではデュピルマブの曝露量の平均値が高かったが、これは主に体重の差によるものであり、既承認の適応症で得られた結果と同様であった。

3.2 薬力学

COPD に対する臨床開発プログラムでは、デュピルマブの作用機序を更に明らかにするため、血清中総 IgE、血清中 PARC、血漿中エオタキシン-3 及び気道炎症のバイオマーカーである FeNO を 2 型炎症性疾患の疾患活動性の指標として評価した。COPD 増悪イベントの重症度及び予測マーカーとしてフィブリノゲンも評価した。EFC15804 試験と EFC15805 試験の併合集団における IgE、FeNO 及びフィブリノゲンに対するデュピルマブの経時的な投与効果、並びに EFC15804 試験における PARC 及びエオタキシン-3 に対するデュピルマブの投与効果を提示した。また、FeNO、血漿中エオタキシン-3 及び血清中総 IgE に対するデュピルマブの投与効果について、AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN の患者でこれまでに報告された解析結果との比較を Module 2.7.2 [3.2 項]に記載した。

デュピルマブの作用機序と一致して、COPD 患者では、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で FeNO、並びに血清中総 IgE、血漿中エオタキシン-3 及び血清中 PARC の濃度が低下し、2 型炎症の発症メカニズムが持続的に抑制されることが示された（Module 2.7.2 3.2 項）。これらの各バイオマーカーに対するデュピルマブの投与効果は最初のベースライン後評価時と早期に現れ、その投与効果は Week 52 まで持続した。

EFC15804 試験と EFC15805 試験の併合集団では、デュピルマブ群で Week 4（最初のベースライン後評価）までに FeNO 値が顕著に低下し、この効果は 52 週間の治験薬投与期間を通して持続した（ベースラインから Week 52 までの変化量の平均値：デュピルマブ群−9.7 ppb、プラセボ群−2.0 ppb；ベースラインから Week 52 までの変化率の中央値：デュピルマブ群−23.3%、プラセボ群 0.0%）。標準治療で効果不十分な COPD 患者集団において、プラセボ群では 52 週間の治験薬投与期間にわたって FeNO の平均値はおおむね一定であった。デュピルマブ群における FeNO 値は Week 52 から Week 64 までの後観察期間中にベースラインに近い値に戻った。

なお、EFC15804 試験と EFC15805 試験の併合集団のプラセボ群での FeNO 及び血中好酸球数の経時変動の総合的な相関係数により、FeNO 及び血中好酸球数の測定値は患者内でおおむね安定しており、同程度で推移することが示された（4.5.1.3.3 項）。

COPD 患者における EFC15804 試験と EFC15805 試験の併合集団では、免疫グロブリンの IgE へのクラススイッチを妨げるデュピルマブの IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達阻害作用や他の適応症を対象とした試験で認められた結果と一致して、デュピルマブ群で血清中総 IgE 濃度が顕著に低下したが、プラセボ群では明らかな変化が見られなかった（ベースラインから Week 52 までの変化率の中央値：デュピルマブ群−65.08%、プラセボ群−3.88%）。

EFC15804 試験では、好酸球の組織への取込みに関与する強力な化学誘因物質である血漿中エオタキシン-3 がデュピルマブ群では Week 4 までに顕著に低下し、その濃度が 52 週間の治験薬投与期間を通して持続したが、プラセボ群では明らかな変化は見られなかった（ベースラインから Week 52 までの変化率の中央値：デュピルマブ群−35.57%、プラセボ群−2.22%）。

EFC15804 試験では、デュピルマブ群で Week 52 に血清中 PARC が顕著に低下したが、プラセボ群では明らかな変化は見られなかった（ベースラインから Week 52 までの変化率の中央値：デュピルマブ群−14.5%、プラセボ群−0.8%）。

EFC15804 試験及び EFC15805 試験の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経時的変化は認められなかった。

3.3 薬物動態／薬力学の関係

第 3 相試験である EFC15804 試験及び EFC15805 試験のデータを用いた曝露量の記述的四分位解析（Module 2.7.2 [3.3.1 項]）及び経験則的モデルに基づく解析（Module 2.7.2 [3.3.2 項]）により、COPD 患者集団における 2 つの重要な有効性評価項目（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及び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 E-R 関係を評価した。

記述的解析及び経験則的モデルに基づく PK/PD 解析の両方で、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及び気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインから Week 12 までの変化量において、それぞれ臨床的に意味があり、かつ統計的に有意な低下及び改善が予測された。曝露量の四分位群ごとの記述的解析の結果、有効性反応（中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率及び FEV_1）と 300 mg q2w の用法・用量で観察された範囲内のデュピルマブ濃度の間で、おおむね平坦な E-R 関係が示された。EFC15804 試験及び EFC15805 試験のデータを用いたモデルに基づく E-R 解析の結果、デュピルマブの曝露量が増加するにつれてより大きな治療効果が得られることが示され、E-R 曲線はデュピルマブの曝露量の第 1 四分位までにプラトーに達した。

血中好酸球数及び FeNO を含むベースラインの 2 型炎症バイオマーカーは、治療反応に対する有意な共変量であることが確認された。ベースラインで好酸球数及び FeNO が高値の被験者ではより大きな治療効果が得られ、デュピルマブに対してより反応性の高い集団として 2 型炎症を有する COPD 患者を特定することが支持された。

3.4 免疫原性

COPD に対する臨床開発プログラムでデュピルマブの免疫原性を評価し、その結果を Module 2.7.2 [4 項]に要約した。

EFC15804 試験及び EFC15805 試験でデュピルマブ 300 mg q2w を投与されたデュピルマブ群のデータを併合した併合 ADA 解析対象集団を対象に COPD 患者の ADA 反応を評価した。

COPD 患者における ADA 陽性反応の発現割合は低く、デュピルマブ 300 mg q2w を投与された AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN の患者での結果と一致した。併合 ADA 解析対象集団において、Week 52 までの on-treatment 期間中における治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応はデュピルマブ群の 8.4%及びプラセボ群の 1.8%に認められた。デュピルマブ群の 1 名は治験薬投与下で増強した ADA 陽性反応を示した。ADA の持続性反応は、デュピルマブ群の 2.6%及びプラセボ群の 0.4%に認められた。これらの治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応のほとんどは低抗体価（1,000 未満）の ADA 反応であった。中程度の抗体価（1,000 以上 10,000 以下）の ADA 反応を示した被験者はデュピルマブ群の 5 名（0.5%）、高抗体価（10,000 超）の ADA 反応を示した被験者はデュピルマブ群の 6 名（0.7%）であ

った。高抗体価の ADA 反応を示した 6 名はいずれも NAb 陽性反応を示した。また、NAb 陽性反応の発現割合は、デュピルマブ群 3.1%及びプラセボ群 1.1%であった（Module 2.7.2 [表 8]）。

低抗体価の ADA 陽性反応を示した被験者の個々のデュピルマブ濃度の実測値は、おおむね ADA 陰性被験者の濃度範囲内であった。高抗体価の ADA 陽性反応と NAb 陽性反応を示したデュピルマブ群の 6 名では、デュピルマブの曝露量は顕著に低下し、そのうち 5 名ではそのデュピルマブ濃度が Week 4 以降低下して LLOQ（0.078 mg/L）未満又はそれに近い値で持続した。

デュピルマブを投与された被験者では、ADA 発現と TEAE 発現の間に意味のある関連性は認められず（5.13.2 項）、有効性についても高抗体価の ADA 反応を示した 6 名を除き、影響は認められなかった（4.5.2 項）。

3.5 薬物動態、薬力学及び免疫原性に関する結論

全体として、COPD 成人患者にデュピルマブ 300 mg q2w を投与したときの PK、PD 及び PK/PD 解析、並びに免疫原性を評価した結果は以下のとおりであった。

- COPD 患者におけるデュピルマブの PK は、健康被験者並びに AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN の成人患者における PK と同様であった。
- デュピルマブの IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達阻害作用や他の 2 型炎症性疾患を対象とした試験の結果と一致して、COPD 患者では、デュピルマブ投与により FeNO、並びにエオタキシン-3、PARC 及び総 IgE の濃度がプラセボと比較して顕著に低下した。
- 記述的解析及び経験則的モデルに基づく PK/PD 解析の両方で、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及び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、それぞれ臨床的に意味があり、かつ統計的に有意な低下及び改善が予測された。曝露量の四分位群ごとの記述的解析の結果、有効性反応（中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率及び気管支拡張薬投与前の FEV_1）と 300 mg q2w の用法・用量で観察された範囲内のデュピルマブ濃度の間で、おおむね平坦な E-R 関係が示された。
- モデルに基づく E-R 解析の結果、デュピルマブの曝露量が増加するにつれてより大きな治療効果が得られることが示され、E-R 曲線はデュピルマブの曝露量の第 1 四分位までにプラトーに達した。
- COPD 患者における治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応の発現割合は低く、デュピルマブ 300 mg q2w を投与された AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN の患者での結果と一致した。高抗体価の ADA 陽性反応と NAb 陽性反応を示したデュピルマブ群の 6 名を除き、治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応を示した被験者の個々のデュピルマブ濃度の実測値はおおむね ADA 陰性被験者の濃度範囲内であった。デュピルマブを投与された被験者では、ADA 発現と TEAE

発現の間に意味のある関連性は認められず、有効性についても高抗体価の ADA 反応を示したデュピルマブ群の 6 名を除き、影響は認められなかった。

以上より、これらの臨床薬理データは、COPD 成人患者に対するデュピルマブ 300 mg q2w の推奨用法・用量を支持するものである。

4　有効性の概括評価

4.1　緒言

本 Module では、類似した試験デザインの第 3 相試験である EFC15804 試験及び EFC15805 試験（Module [5.2]）の両試験より得られたデータに基づき、成人の COPD 患者におけるデュピルマブの有効性を評価する。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、並行群間試験であった。両試験の目的は、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］）で効果不十分であり、高い増悪リスク（組入れ前 1 年以内に 2 回以上の中等度の増悪又は 1 回以上の重度の増悪と定義）の記録及び MRC 息切れスケールで Grade 2 以上の COPD 症状が確認され、かつ 2 型炎症のエビデンスを有する 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 COPD 患者において、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することであった。被験者は中等度から高度の気流閉塞を有することとし、いずれの試験にも喘息の既往又は現在の診断がある被験者は組み入れなかった。各試験の主要目的は、標準治療で効果不十分な COPD 患者を対象に、追加療法としてデュピルマブ 300 mg q2w を投与したときの有効性をプラセボと比較評価することであり、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率により評価した。重要な副次目的は、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、並びに SGRQ の総スコア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 をプラセボと比較検討することであった。

これら試験の主な試験デザイン及び目的は、Module 2.7.3 [1.2 項]に示した。

4.2　試験デザイン及び方法

4.2.1　試験患者集団の選択

デュピルマブの投与対象となる集団を反映するように試験対象集団を選択した。すなわち、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］）で効果不十分（組入れ前 1 年以内に 2 回以上の中等度の増悪又は 1 回以上の重度の増悪、かつ MRC 息切れスケールで Grade 2 以上）かつスクリーニング時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300 cell/μL）以上の 2 型炎症のエビデンスを有する COPD 成人患者を試験対象集団とした。

被験者として、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［1 秒率］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）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）の男性又は女性を選択した。また、被験者は現在又は過去に喫煙歴があり、喫煙歴は 10 pack-years 以上とした。EFC15805 試験では、元喫煙者はスクリーニング（Visit 1）前の 6 か月以上にわたって禁煙していることとした。また、被験者は喘息の既往

がない又は現在喘息と診断されていないこととした。主な選択基準及び除外基準は Module 2.7.3 [1.2.2.1 項]に示した。

EFC15804 試験では、地域別及びベースラインの ICS 用量（高用量の ICS の使用有無）別に層別した上でランダム化し、EFC15805 試験では、地域別、ベースラインの ICS 用量（高用量の ICS の使用有無）別及びスクリーニング時の喫煙状況（現喫煙者又はそれ以外）別に層別した上でランダム化した。現喫煙者（スクリーニング時の喫煙状況）の組入れは 30%を上限とした。

4.2.2 治験薬の用法・用量

いずれの試験も、用法・用量としてデュピルマブ 300 mg q2w の皮下投与を選択した。本用法・用量は、複数の 2 型炎症性疾患で有効性及び許容可能な安全性を示しており、AD、CRSwNP、PN 及び喘息の適応症での用法・用量として承認を取得している。デュピルマブの喘息に対する臨床開発プログラムでは、OCS を慢性的に併用していない中等症から重症の喘息患者での増悪の減少及び FEV_1 の改善において、デュピルマブの 200 mg q2w と 300 mg q2w の投与は同程度の有効性及び安全性を示した。しかし、曝露量の四分位群ごとの記述的解析を用いた E-R 関係の解析、及び上記 2 つの有効性評価項目に対する経験則的モデルに基づく解析の結果、デュピルマブの曝露量を増やすことで、コントロール不良の中等症から重症の喘息患者での両有効性評価項目において、より大きな効果が発揮されることが示された。肺機能の改善と重度喘息増悪発現率の低下は、200 mg q2w 及び 300 mg q2w 投与時の曝露量付近で最大に達し、300 mg q2w では 200 mg q2w よりも効果が 5%～9%優れることが示された。さらに、FEV_1 への効果は 300 mg q2w でより良好に持続することが予測された。OCS 依存性の重症喘息患者では、300 mg q2w 投与で E-R 関係が認められ、OCS の投与なしで喘息のコントロールを達成した患者は 200 mg q2w に比べて 300 mg q2w の曝露量の範囲で多かった。また、PK 解析に基づくと、気道症状の治療では、デュピルマブ 300 mg q2w の投与はほとんどの患者で標的受容体を飽和させると考えられるため、更に高用量にしても有効性が増すことは期待されない。

選択基準に基づき、COPD に対する臨床開発プログラムには、罹患率、死亡率及び進行性の肺機能障害に関して重大なリスクを有する患者集団を組み入れた。したがって、リスクが高く治療が困難な COPD 患者集団に対し、最適なベネフィット／リスク比を達成する可能性が最も高い用法・用量として、300 mg q2w を選択した。

4.2.3 治験薬投与期間

COPD は慢性疾患であり、デュピルマブの治療効果は長期に持続することが期待されるため、デュピルマブの治療効果が 1 年にわたり持続するかを検討することが適切と考えた。さらに、1 年間の増悪の発現率を評価することで、COPD 増悪の評価に対する季節性交絡因子の可能性を最小限に抑えることができると考えた。

デュピルマブの最終投与後、被験者の多くで薬物濃度が LLOQ を下回ると予想される時間に基づき、後観察期間を投与終了後 12 週間と設定した。この後観察期間に、治療後の COPD 症状の再発を評価し、デュピルマブによる慢性治療の必要性を評価した。

4.2.4 対照薬及び追加治療薬の選択

確立された基本治療である 3 剤併用療法（LABA＋LAMA＋ICS［ICS が禁忌の場合を除く］）は各試験の被験者に対する標準治療であるため、3 剤併用療法下でプラセボを対照とすることが試験の目的のために適切であると考えた。これにより、デュピルマブの有効性及び安全性評価の頑健な比較が可能となる。

被験者は、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［ICS が禁忌の場合を除く］）を受け、スクリーニング前の 1 か月以上は一定用量で投与されることとした。いずれの試験でも、試験期間を通して同じ用法・用量で基本治療を継続することとした。PDE-4 阻害薬及びメチルキサンチンは、スクリーニング前の 6 か月を超えて一定用量で投与されていた場合は、試験期間を通して継続して併用が許容された。

全身性ステロイド薬又は抗菌薬などによる治療を要する COPD 増悪イベントを発現した被験者については、増悪の治療完了後、治験担当医師が医学的に可能と判断した場合には、当初の基本治療を再開するよう努めた。重度の COPD 増悪イベントを 1 回又は中等度の COPD 増悪イベントを 2 回発現した後は、症状をコントロールするため、残りの試験期間では必要に応じて、基本治療の用量調節が許容された。

試験期間中、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。

4.2.5 有効性評価及びパラメータ

両試験の有効性評価では、中等度又は重度の増悪の減少、肺機能の改善、健康状態／HRQoL の改善及び呼吸器症状のコントロールなど、COPD に関する様々な評価項目でデュピルマブの有効性を包括的に評価した。有効性評価には、客観的な臨床転帰（COPD 増悪及び気管支拡張薬投与前の FEV_1）に加え、主観的な PRO 評価として被験者による健康状態の評価（SGRQ）及び呼吸器症状コントロールの評価（E-RS: COPD）を含めた。

増悪イベント

主要有効性評価項目として、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をプラセボと比較した。中等度及び重度の増悪の定義は、臨床ガイドライン(2)(52)に合わせて設定した。

- 中等度の増悪：全身性ステロイド薬（筋肉内、静脈内、経口投与など）又は抗菌薬の投与を要する COPD 増悪イベント
- 重度の増悪：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要する、又は死亡に至った COPD 増悪イベント

COPD 増悪イベントが 14 日以上の間隔で 2 回認められた場合、別のイベントとみなした。eCRF に記録された COPD 増悪イベントは全て、独立した判定委員会で審査し、解析には判定委員会で認められた COPD 増悪イベントのみ用いた。

52 週間の治験薬投与期間は、COPD 増悪の評価に対する季節性交絡因子の可能性を最小限に抑えることができると考えた。

中等度又は重度の増悪の年間発現率は、COPD 患者を対象としたピボタル試験で一般的に用いられる臨床的に関連する評価項目である(52)。中等度又は重度の COPD の急性増悪は、組織破壊及び病勢進行をもたらす炎症反応に関連し、医学的に重要なイベントである。増悪には、全身性ステロイド薬又は抗菌薬などの薬剤による治療が必要となる場合があるが、これらの薬剤は全身性副作用のリスクを伴うものであり、特に 1 年間に複数コースの治療が必要となる場合にはなおさらである。増悪は生命を脅かし得るものであり、救急治療や入院に至ることもある(2)。中等度及び重度の増悪は肺機能の低下を加速させる可能性があり、頻回の増悪（1 年に 2 回を超える）は、呼吸器症状の悪化、健康状態／HRQoL の低下及び死亡リスクの増大に関連している(6)(72)。

SAP で事前に規定したとおり、52 週間の治験薬投与期間での中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率のプラセボとの比較は、ベースラインの FeNO 値が 20 ppb 以上の部分集団でも評価した。

肺機能

FEV_1 は、気流閉塞の程度及び COPD における死亡率の予測因子であり(73)(74)、COPD 患者を対象とした試験で広く認められている有効性の評価項目である。肺機能に対する薬剤の効果を判定するための評価として広く受け入れられている。

COPD のような慢性的かつ深刻な肺疾患患者では、気管支閉塞の迅速な改善が臨床的に意味のあるベネフィットをもたらす可能性があるため、解析の評価時期として Week 12 を選択した。また、肺機能に対するデュピルマブの治療効果の維持を評価するため、Week 52 でも解析を行った。

重要な副次評価項目として、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 までの変化量をプラセボと比較することとした。SAP で事前に規定したとおり、両評価項目は、ベースラインの FeNO 値が 20 ppb 以上の部分集団でも評価した。

SGRQ を用いた健康状態／HRQoL の評価

COPD 患者が経験している QoL への影響の大きさを考慮し、重要な副次評価項目には、臨床的評価に加え、SGRQ を用いた健康状態／HRQoL の評価を含めた。

SGRQ（2003 年 3 月 14 日版）は、慢性気流制限を有する成人患者の健康状態／HRQoL を定量測定するためにデザインされた 50 項目の自己記入型アンケートである(75)(76)。臨床試験で有効性の支持的エビデンスを示す臨床的に重要な PRO 評価ツールとして認識されており(77)、喘息、COPD 及び気管支拡張症などの幅広い疾患群で使用されている。妥当性、信頼性及び感度についてバリデート済みの測定法である。症状、活動及び影響（社会心理的）の 3 つのドメインについて、要素ごとのスコアを算出し、合計して総スコアとする。症状ドメインでは、咳嗽、喀痰、喘鳴、息切れの頻度及び重症度や、息切れ又は喘鳴発作の持続時間及び頻度などの症状を評価する。活動ドメインでは、患者の日常の身体活動の困難さを評価する。影響ドメインでは、胸部の障害が日常生活及び社会心理的機能（日常生活活動及び生活機能、仕事、身体機能、感情への影響、偏見、並びに治療に対する認識など）に及ぼす影響の範囲を評価する。疾患が全体的な健康状態に及ぼす影響を概観できるよう総スコアも算

出する。SGRQ の総スコアの範囲は 0 から 100 であり、スコアが高いほど健康状態が悪化していることを示す。総スコアで 4 の低下が、患者内の改善における臨床的に重要な最小の差とされている(78)。

以下の健康状態／HRQoL 評価を、重要な副次評価項目として定義した。

- SGRQ の総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量
- Week 52 における 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

E-RS: COPD 尺度により評価した呼吸器症状コントロール

E-RS: COPD 尺度は、COPD の呼吸器症状の重症度を測る PRO 尺度であり(79)、COPD 増悪を定量的に測定し、COPD 増悪の症状発現を評価する日誌である EXACT から派生したツールである。EXACT は、COPD の臨床試験で呼吸器症状の重症度を測定する際に使用するバリデート済みの信頼性の高い測定法として FDA 及び EMA に認可されている(80)(81)。E-RS: COPD 尺度には 3 つの症状ドメイン（息切れ、咳嗽及び喀痰、並びに胸部症状）があり、EXACT の 14 項目のうち呼吸器症状の 11 項目を使用している。毎日の E-RS: COPD-RS 総スコアは、11 項目のスコアを合計することにより算出する。各 11 項目のスコア範囲は 0 から 3 又は 0 から 4 であり、3 つのドメインのスコア範囲は表 2 に示すとおりとなる。総スコアの範囲は 0 から 40 であり、スコアが高いほど呼吸器症状の重症度が高いことを示す。

COPD 症状の臨床的重要性を踏まえ、E-RS: COPD-RS 総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量を、多重性を調整する有効性評価項目として設定した。

表 2 - E-RS: COPD scale scores

Score[a]	Scale Range
RS-Total score	0 - 40
RS-Breathlessness	0 - 17
RS-Cough & Sputum	0 - 11
RS-Chest Symptoms	0 - 12

E-RS: COPD: Evaluating Respiratory Symptoms (E-RS) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease
a Higher score indicates more severe respiratory symptoms.

E-RS: COPD-RS 総スコア及びドメインスコアの平均変化量の差の臨床的意義を解釈する一助として、EFC15804 試験のデータセットより経験則的に設定した患者内の意味がある閾値に基づき、総スコア及びドメインスコアに対して追加のレスポンダー解析を実施した（Module 5.3.5.4 COA-PRO dossier-COPD）。計量心理学的解析に基づくと、患者内の臨床的に意味がある閾値は、RS 総スコアでは 3.7、RS 息切れでは 1.6、RS 咳嗽及び喀痰では 1.1、RS 胸部症状では 1.0 であった（Module 5.3.5.4 COA-PRO dossier-COPD [Appendix L]）。

その他の臨床アウトカム評価

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（6 分歩行テスト）、PRO 測定（mMRC 息切れスケール）及びバイオマーカー（BMI）から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 による入院リスクが高いと予測される(73)(82)。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 0～2 点で 80%、3～4 点で 67%、5～6 点で 57%、7～10 点で 18%とされる(21)。BODE 指数は EFC15804 試験ではベースラインのみ、EFC15805 試験ではベースライン及び Week 52 に測定された。

4.2.6 統計手法

EFC15804 試験及び EFC15805 試験で用いた統計的手法の詳細は、各試験の SAP に示した（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum Appendix 16.1.9 [Statistical Analysis Plan]、Module 5.3.5.1 EFC15805 Appendix 16.1.9 [Statistical Analysis Plan]）。併合解析で用いた統計的手法の詳細は、ISE SAP に示した（Module 5.3.5.3 ISE [Statistical Analysis Plan]）。

解析対象集団

EFC15804 試験、EFC15805 試験及び併合解析での有効性評価の主たる解析対象集団は ITT 集団とし、ランダム化された全ての被験者を含めた。投与キットの使用又は未使用を問わず、ランダム化された投与群に基づき解析した。Week 52 の評価項目（連続量及び割合）は、EFC15804 試験では ITT 集団、EFC15805 試験では Week 52 に達する可能性があった ITT 集団（52 週間の治験薬投与期間を完了、又は中止していなければ完了していたと想定される集団）を用いて解析した。なお、日本においては、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 名を除いた ITT 集団を有効性評価の解析対象集団とした。

EFC15804 試験及び EFC15805 試験の解析方法

主要有効性評価項目は、負の二項回帰モデルを用いて解析した。52 週間の治験薬投与期間のイベント総数を応答変数として、投与群、地域（複数国の併合）、ベースラインの ICS 用量（高用量の ICS の使用有無）、スクリーニング時の喫煙状況（現喫煙者又はそれ以外）、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）を説明変数としてモデルに含めた。対数変換した観察期間をオフセット変数とした。投与群ごとの中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率の推定値及び両側 95% CI を導出した。デュピルマブ群のプラセボ群に対する発現率比、両側 95% CI 及び p 値を示した。

52 週間の治験薬投与期間の終了より前に治験薬投与を中止した被験者については、Week 52 の来院までの治験薬を投与していない状態での値を解析に含めた。52 週間の治験薬投与期間の終了より前に被験者が試験を中止した場合、最終連絡日又は予定されていた 52 週間の治験薬投与期間の終了日（いずれか早い方）までに発現した全ての中等度又は重度の COPD 増悪イベントを解析に含めた。

主要解析結果の頑健性を評価するために、PMM-MI、control-based PMM-MI、及び tipping point 解析などの欠測値の取扱い方法を用いて感度分析を実施した。

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、SGRQ の総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量、並びに E-RS: COPD-RS 総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量（その他の多重性を調整した評価項目）などの有効性の連続評価項目は、MMRM を用いて解析した。治験薬投与を中止した被験者については、治験薬を投与していない期間の値を解析に含めた。

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 までの変化量は、ベースラインの FeNO 値が 20 ppb 以上の部分集団でも解析した。FEV_1 のベースラインから Week 12 及び Week 52 までの変化量を応答変数とし、投与群、年齢、性別、身長、地域（複数国の併合）、ベースラインの ICS 用量（高用量の ICS の使用有無）、スクリーニング時の喫煙状況（現喫煙者又はそれ以外）、来院時点、投与群－来院時点の交互作用、ベースラインでの気管支拡張薬投与前の FEV_1、及び FEV_1 のベースライン－来院時点の交互作用を説明変数としてモデルに含めた。

SGRQ の総スコア及び E-RS: COPD-RS 総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量については、投与群、地域（複数国の併合）、ベースラインの ICS 用量（高用量の ICS の使用有無）、スクリーニング時の喫煙状況（現喫煙者又はそれ以外）、来院時点、投与群－来院時点の交互作用、ベースラインの総スコア、及び総スコアのベースライン－来院時点の交互作用を説明変数としてモデルに含めた。

Week 52 で 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、ロジスティック回帰モデルを用いて解析した。投与群、地域（複数国の併合）、ベースラインの ICS 用量（高用量の ICS の使用有無）、スクリーニング時の喫煙状況（現喫煙者又はそれ以外）及びベースラインの SGRQ の総スコアを説明変数としてモデルに含めた。治験薬投与を中止した被験者については、治験薬を投与していない期間中に収集されたデータを使用して、responder 又は non-responder を決定した。Week 52 における SGRQ の総スコアが欠測した被験者は non-responder とみなした。

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を、Cox 回帰モデルを用いて解析した。COPD 増悪イベントの初回発現までの時間を応答変数、投与群、地域（複数国の併合）、ベースラインの ICS 用量（高用量の ICS の使用有無）、スクリーニング時の喫煙状況（現喫煙者又はそれ以外）、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）を説明変数としてモデルに含めた。プラセボに対するデュピルマブのハザード比とそれに対応する 95% CI 及び p 値を推定した。Kaplan-Meier 法を用いて、投与群ごとに規定の各時点までにイベントを発現した被験者の確率を導出した。

部分集団解析

様々な部分集団での治療効果の均一性を評価するために、事前に規定した部分集団解析及び追加の部分集団解析（ベースラインの人口統計学的特性、疾患特性、及びバイオマーカー値ごと）を実施し、

主要評価項目及び重要な副次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、部分集団と投与群間の交互作用を評価した。

EFC15804試験の中間解析

被験者408名がWeek 12の来院を完了すると見込まれた時点で、無益性（non-binding）の中間解析を実施した（中間解析のデータカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。中間解析は、試験の実施に関与する担当者とは別の、独立データモニタリング委員会を補助する独立した統計専門家が実施した。盲検解除された中間解析結果は独立データモニタリング委員会のみが確認し、試験の実施に関与する者（被験者、治験担当医師、治験チーム及びプロジェクトチーム）は盲検を維持した。

EFC15805試験の中間解析データで実施した主要解析

EFC15804試験より得られた、標準治療で効果不十分かつ2型炎症を有するCOPD患者の治療におけるデュピルマブの有効性を示した説得力があり臨床的に関連するデータに基づき、また、COPDはアンメットメディカルニーズが高い疾患であることを考慮し、EFC15805試験の治験実施計画書改訂第3版に従い、全ての被験者が52週間の治験薬投与期間を完了する前に有効性のエビデンスが認められるかを判定するための中間解析が実施された。中間解析はKim-DeMetsのα消費関数(83)を用いて、主要評価項目である52週間の治験薬投与期間での中等度又は重度のCOPD増悪イベントの年間発現率について、ITT集団（935名）の観察期間に基づいて推定された情報分数が92%の場合に対応するαである0.018で実施した。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使用して計算した。全ての被験者は重要な副次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までの変化量の評価を完了しており、721名（77.1%）はWeek 52に達する可能性があった（すなわち、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なければ完了していたと想定された）。中間解析は、試験の実施に関与する担当者とは別の、独立データモニタリング委員会を補助する独立した統計専門家が実施した。独立データモニタリング委員会は、盲検解除された主要評価項目の結果を確認し、有効性基準を達成したことを治験依頼者に報告した。SAPで事前に規定したとおり、その後、治験依頼者の非盲検チームが独立データモニタリング委員会のための解析を確認し、追加の多重性を調整した評価項目について$\alpha = 0.05$で検定を実施した。中間解析において主要評価項目について良好な結果が得られたことを踏まえ、多重性を調整した評価項目の検定を実施し、主要有効性評価項目について検討したその後の来院と後観察においても試験の完全性を維持するため、盲検及び非盲検のチームをそれぞれ設けた。

多重性の調整

EFC15804試験では、主要評価項目、重要な副次評価項目及び追加で選択されたその他の評価項目の検定に対し、全体の第一種の過誤確率を両側有意水準0.049で制御するため、階層的検定手順を用いた（表3）。中間解析の結果、最終解析の有意水準からペナルティとして0.001を差し引いた。全体の有意水準は0.05とした。

EFC15805 試験では、中間解析の実施及び複数の評価項目の検定に当たり多重性を考慮した。全体の第一種の過誤確率は両側有意水準 0.05 で制御した。92%の情報分数に基づき、主要評価項目は、検出パラメータ ρ を 12 とした Kim-DeMets の消費関数に基づき α = 0.018 で検定を実施した。主要評価項目、重要な副次評価項目及び追加で選択されたその他の評価項目の検定に対し、全体の第一種の過誤確率を抑えるため、階層的検定手順を用いた（表 3）。割り当てられた α に基づき、本中間解析で主要評価項目の有効性が示され、これが最終解析となり、その後の検定は実施しないため、多重性を調整した残りの評価項目は両側有意水準 0.05 で検定を行った。

表 3 - Hierarchical testing procedure in Studies EFC15804 and EFC15805

Parameter	Hierarchy
Primary endpoint	
Annualized rate of moderate or severe COPD exacerbation over the 52-week treatment period	1
Key secondary/other endpoints[a]	
Change in pre-bronchodilator FEV_1 from baseline to Week 12 compared to placebo	2
Change in pre-bronchodilator FEV_1 from baseline to Week 52 compared to placebo	3
Change in pre-bronchodilator FEV_1 from baseline to Week 12 compared to placebo in the subgroup of participants with baseline FeNO ≥ 20 ppb	4
Change in pre-bronchodilator FEV_1 from baseline to Week 52 compared to placebo in the subgroup of participants with baseline FeNO ≥ 20 ppb	5
Change from baseline to Week 52 in SGRQ total score compared to placebo	6
Proportion of participants with SGRQ improvement ≥ 4 points at Week 52 compared to placebo	7
Change in E-RS: COPD RS-Total score from baseline to Week 52 compared to placebo	8
Annualized rate of moderate or severe COPD exacerbation compared to placebo over the 52-week treatment period in the subgroup of participants with baseline FeNO ≥ 20 ppb	9

COPD: chronic obstructive pulmonary disease; E-RS: COPD: Evaluating Respiratory Symptoms in COPD; FeNO; fractional exhaled nitric oxide; FEV_1: forced expiratory volume in one second; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire.

a All endpoints listed are key secondary endpoints with the exception of change in E-RS: COPD RS-Total score from baseline to Week 52 compared to placebo, which is an “other” endpoint.

有効性の併合解析

COPD 患者を対象としたデュピルマブの第 3 相臨床開発プログラムにおいて、有効性データの併合解析には、EFC15804 試験及び EFC15805 試験での 52 週間の治験薬投与期間のデータを含めた（Module 2.7.3 [表 4]）。両試験でほぼ同一の試験デザイン、患者の適格性基準、及び手順であったこと、またこれらの試験で認められた一貫した有効性の結果より、有効性データに対し妥当かつ解釈可能な併合解析が可能であった。併合解析は、被験者全体及び部分集団における治療効果をより正確に推定することを目的とした。

有効性評価項目は、EFC15804 試験では主要解析用データベース固定時のデータ（最後の被験者が Week 52 の来院を完了、又は Week 52 より前に試験を中止、日本においては 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 名を除く）、EFC15805 試験では中間解析のデータカットオフ日までの有効性データ（中等度又は重度の COPD 増悪イベントに対する観察期間の 92%が利用

可能であり、デュピルマブ群の 77.0%及びプラセボ群の 77.2%が Week 52 に達する可能性があった）に基づき併合解析を実施した。

4.3 全地域への臨床試験プログラムの適用可能性

COPD に対する臨床開発プログラムは世界 38 か国で実施された（アジア：中国、日本、韓国、中南米：アルゼンチン、ブラジル、コロンビア、チリ、メキシコ、ペルー、東欧：ブルガリア、チェコ、ハンガリー、ラトビア、リトアニア、ポーランド、ルーマニア、ロシア、セルビア、スロバキア、トルコ、ウクライナ、西洋諸国：オーストラリア、ベルギー、カナダ、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシア、イスラエル、イタリア、オランダ、ポルトガル、南アフリカ共和国、スペイン、スウェーデン、英国、米国）。デュピルマブの有効性は地域間で一貫していた（Module 2.7.3 [3.3.1 項]）。したがって、本承認申請資料の臨床データは全地域で利用可能である。なお、アジア地域の被験者で認められた有効性は全体集団での結果と一致しており（Module 2.7.3 [3.3.1.1 項]）、安全性に固有の傾向は認められなかった（Module 2.7.4 [6.1 項]）。

日本における承認申請では、「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、日本人部分集団と日本人以外の部分集団の間での主要有効性評価項目の結果の一貫性を評価した。Module 2.7.6 [2.1.2 項]に示したとおり、内因性要因及びベースラインの特性は、体重を除き、日本人部分集団と日本人以外の部分集団で全体的に類似していた。EFC15804 試験では、日本人部分集団と日本人以外の部分集団での有効性の結果は一貫していることが示された。さらに、日本人部分集団と全体集団で安全性に大きな違いはないことが認められた。したがって、日本人被験者における有効性は試験全体のデータに基づき評価可能であると考えられる。

4.4 有効性の結果

2 つの大規模、多施設共同、プラセボ対照の第 3 相試験である EFC15804 試験及び EFC15805 試験の有効性の結果により、標準治療である 3 剤併用療法（LABA＋LAMA＋ICS［ICS が禁忌の場合を除く］）で効果不十分かつ 2 型炎症を有する COPD 患者に対するデュピルマブのベネフィットが頑健かつ再現性をもって示された。申請適応症は以下の結果より支持される。

- いずれの試験でも主要有効性評価項目を達成し、全体集団での中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率において、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で臨床的に意味があり統計的に有意な低下（EFC15804 試験：相対リスク減少 29.2%、EFC15805 試験：相対リスク減少 33.6%）が示された（4.4.3.1.1 項）。
- いずれの試験でも、重要な副次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 及び Week 52 までの変化量について良好な結果が示され、全体集団において肺機能の迅速な改善及び Week 52 までの効果の持続が示された（4.4.3.2.1 項）。

- ベースラインの FeNO 値が 20 ppb 以上の部分集団では、ITT 集団全体と比較してより大きな効果が認められ、1 年にわたる COPD 増悪の減少（4.4.3.1.2 項）及び Week 12 での FEV_1 の改善（4.4.3.2.2 項）が両試験で認められた。EFC15804 試験では、Week 52 での FEV_1 の改善についても、当該部分集団でより大きな効果が認められた。
- いずれの試験でも、SGRQ での評価による健康状態／HRQoL の迅速かつ持続的な改善が認められ、EFC15804 試験で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な改善が示され、EFC15805 試験では名目上の有意な改善が示された（4.4.3.3 項）。
- E-RS: COPD での測定において、COPD の呼吸器症状の重症度の迅速かつ持続的な低下が認められ、EFC15804 試験で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な改善が認められた（4.4.3.4 項）。

デュピルマブ投与は、肺気腫を有する被験者、重度の COPD 増悪の既往を有する被験者、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が 50%未満の被験者のような、増悪リスクが高い被験者を含め、COPD 患者の全集団において治療効果を有するという一貫した傾向を示した（4.4.4 項）。COPD 増悪及び肺機能に対する効果も、年齢（65 歳以上の高齢被験者を含む）、性別、人種、地域、喫煙状況（元喫煙者及び現喫煙者）、ICS 用量（高用量の ICS の使用有無）、及びベースラインの気流閉塞の重症度に基づく部分集団の全てにおいて一貫して認められた（4.5.1 項）。両試験に組み入れた、スクリーニング時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300 cell/μL）以上である被験者で認められた治療効果は、FeNO、血清中総 IgE、血中好酸球数及び血漿中フィブリノゲンなどの 2 型炎症のバイオマーカーによって特定された複数の部分集団にわたって認められた。デュピルマブの作用機序と一致して、2 型炎症バイオマーカーが高値（ベースラインの FeNO 値が 20 ppb 以上及びスクリーニング時の血中好酸球数が 0.5 Giga/L 以上）の部分集団では、プラセボと比較したデュピルマブの治療効果はより高いことが認められた（4.5.1.3 項、4.4.3.1.2 項、4.4.3.2.2 項）。

4.4.1 試験対象集団

COPD に対する第 3 相臨床開発プログラムでは、合計 1,866 名の被験者が各投与群（デュピルマブ群：933 名、プラセボ群：933 名）にランダム化された（EFC15804 試験において 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 名を除く）。被験者のベースラインの人口統計学的特性及びその他の特性は、各試験の投与群間及び両試験で均衡しており、デュピルマブの本申請での対象集団をおおむね反映していた（表 4、Module 2.7.3 [表 8]）。被験者の平均年齢は 65.1 歳であり、範囲は 40～85 歳であった。男性が 66.7%を占めた。世界全体で COPD に対するデュピルマブの適応を得るために、COPD に対する臨床開発プログラムは国際共同試験として実施され、多様な患者集団を組み入れるよう最大限努めた。EFC15804 試験及び EFC15805 試験は、東欧、中南米、及び西洋諸国で実施され、EFC15804 試験はアジアでも実施された。アジア地域でランダム化された被験者は 125 名であった。被験者の人種は、白人（87.2%）、アジア人（7.3%）、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%）、その他の人種（1.6%）であった。ヒスパニック又はラテン系は 30.1%で

あった。平均 BMI は 27.77 kg/m^2 で、被験者の 29.9%が 30 kg/m^2 以上であった。COPD 発症時の平均年齢（報告された診断日）は 56.6 歳であった。

ベースラインの疾患特性は各試験の投与群間及び両試験で均衡しており、標準治療で最も強力な3剤併用療法（LABA＋LAMA＋ICS［ICS が禁忌の場合を除く］）を受けても、COPD 症状と高い増悪リスクがあり、標準治療で効果不十分な COPD を有する集団を代表していた（表 4、Module 2.7.3 [表 9]）。組入れ前 1 年以内の中等度又は重度の COPD 増悪イベントの平均回数は投与群間でほぼ同程度であり（全体で 2.2 回）、1 回以上の重度の COPD 増悪イベントは被験者の 24.5%で認められた。全ての被験者に喫煙歴があり、現喫煙者は 29.7%であった。喫煙歴の平均は投与群間で同程度であった（全体で 40.42 pack-years）。

ベースラインの COPD 疾患特性は各試験の投与群間及び両試験で類似しており、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 50.28%、気管支拡張薬投与後の FEV_1/FVC 比の平均値は 0.49 と、中等度から高度の気流閉塞を有する集団を表していた。ベースラインでは、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 の予測値が 50%以上 80%未満）を有する被験者は 47.5%、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 の予測値が 30%以上 50%未満）を有する被験者は 48.1%であった。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 の予測値が 30%未満）を有する被験者は 48 名（2.6%）であった。全体で、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の FEV_1 の予測値に対する割合の平均値は 47.10%であった。選択基準の定義のとおり、被験者はスクリーニング前の 1 年間に 3 か月にわたる慢性気管支炎の症状及び徴候（慢性湿性咳嗽）を報告しており、慢性咳嗽の既知の他の原因はなかった。被験者 590 名（31.6%）は、ベースラインで肺気腫の併発を治験担当医師より診断されていた。肺気腫及び慢性気管支炎を含む COPD 関連のフェノタイプは各試験の投与群間及び両試験で均衡していた（Module 2.7.3 [表 10]）。

ベースラインの被験者の健康状態／HRQoL に関連する特性は各試験の投与群間及び両試験で類似していた。SGRQ の総スコア（範囲：0～100、健康状態への影響が最大である場合に 100 を示す）の平均は 50.05 であり、E-RS: COPD-RS 総スコア（範囲：0～40、値が高いほど重度の呼吸器症状を示す）の平均は 13.2 であった。BODE 指数（範囲：0～10 点、スコアが高い場合、死亡リスクが高いことを示す）の平均点数は投与群間で類似しており（全体で 4.062 点）、3～4 点の被験者は 43.7%、5～6 点の被験者は 29.9%、7～10 点の被験者は 7.6%であった（表 4）。全体として、ベースラインの E-RS: COPD-RS 総スコア及び BODE 指数の点数は、予測死亡率が比較的高く、症状が非常に強い集団であることを表していた。

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、試験期間を通して基本治療を継続した。投与群間で、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 2.7.3 [表 12]）。ほぼ全ての被験者（98.2%）が LABA＋LAMA＋ICS の 3 剤併用療法を受けていた。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、ベースラインで高用量の ICS を使用していた被験者は 27.7%であり、非高用量の ICS（低

用量又は中用量）を使用していた被験者は 70.7%、ICS 禁忌の被験者は 1.6%であった。3 剤併用療法を受けても高い増悪リスクが持続している COPD は、標準治療で効果不十分な疾患であることを示している。

表 4 - Selected demographics and disease characteristics at baseline - ITT population from EFC15804 and EFC15805 and Pooled ITT population

	EFC15804			EFC15805			Pooled		
	Placebo (N=468)	**Dupilumab 300 mg q2w (N=463)**	**All (N=931)**	**Placebo (N=465)**	**Dupilumab 300 mg q2w (N=470)**	**All (N=935)**	**Placebo (N=933)**	**Dupilumab 300 mg q2w (N=933)**	**All (N=1866)**
Age (years) [Mean (SD)]	65.2 (8.1)	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)
Sex [n (%)]									
Male	319 (68.2)	294 (63.5)	613 (65.8)	312 (67.1)	320 (68.1)	632 (67.6)	631 (67.6)	614 (65.8)	1245 (66.7)
Female	149 (31.8)	169 (36.5)	318 (34.2)	153 (32.9)	150 (31.9)	303 (32.4)	302 (32.4)	319 (34.2)	621 (33.3)
Race [n (%)]									
White	397 (84.8)	393 (84.9)	790 (84.9)	416 (89.5)	422 (89.8)	838 (89.6)	813 (87.1)	815 (87.4)	1628 (87.2)
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 (0.8)	17 (0.9)
Asian	64 (13.7)	62 (13.4)	126 (13.5)	3 (0.6)	7 (1.5)	10 (1.1)	67 (7.2)	69 (7.4)	136 (7.3)
American Indian or Alaska Native	4 (0.9)	3 (0.6)	7 (0.8)	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 (%)]									
Hispanic or Latino	129 (27.6)	132 (28.5)	261 (28.0)	149 (32.0)	151 (32.1)	300 (32.1)	278 (29.8)	283 (30.3)	561 (30.1)
Weight (kg) [Mean (SD)]	77.61 (17.61)	76.59 (17.31)	77.10 (17.46)	78.74 (18.29)	79.74 (17.11)	79.24 (17.70)	78.17 (17.95)	78.18 (17.27)	78.17 (17.61)
Body mass index (BMI) (kg/m^2) [Mean (SD)]	27.68 (5.73)	27.54 (5.46)	27.61 (5.60)	27.78 (5.56)	28.09 (5.29)	27.94 (5.42)	27.73 (5.64)	27.82 (5.38)	27.77 (5.51)
Baseline high-dose ICS from medication history [n (%)]									
Yes	125 (26.7)	131 (28.3)	256 (27.5)	134 (28.8)	127 (27.0)	261 (27.9)	259 (27.8)	258 (27.7)	517 (27.7)
Baseline pre-bronchodilator FEV1 percent predicted [Mean (SD)]	47.16 (13.11)	46.78 (13.47)	46.97 (13.28)	47.88 (13.01)	46.59 (13.02)	47.23 (13.02)	47.52 (13.06)	46.68 (13.24)	47.10 (13.15)

	EFC15804			EFC15805			Pooled		
	Placebo (N=468)	Dupilumab 300 mg q2w (N=463)	All (N=931)	Placebo (N=465)	Dupilumab 300 mg q2w (N=470)	All (N=935)	Placebo (N=933)	Dupilumab 300 mg q2w (N=933)	All (N=1866)
Baseline post-bronchodilator FEV1 percent predicted [Mean (SD)]	50.54 (12.95)	50.43 (13.18)	50.48 (13.06)	50.68 (12.58)	49.49 (12.58)	50.08 (12.59)	50.61 (12.76)	49.96 (12.88)	50.28 (12.82)
Baseline post-bronchodilator FEV1/FVC Ratio [Mean (SD)]	0.48 (0.11)	0.49 (0.12)	0.49 (0.11)	0.50 (0.12)	0.50 (0.12)	0.50 (0.12)	0.49 (0.12)	0.49 (0.12)	0.49 (0.12)
Baseline SGRQ total score [Mean (SD)]	48.52 (17.77)	48.64 (16.95)	48.58 (17.35)	51.12 (16.51)	51.95 (17.51)	51.54 (17.01)	49.81 (17.20)	50.30 (17.30)	50.05 (17.25)
Smoking history at screening [n (%)]									
Former	320 (68.4)	332 (71.7)	652 (70.0)	331 (71.2)	328 (69.8)	659 (70.5)	651 (69.8)	660 (70.7)	1311 (70.3)
Current	148 (31.6)	131 (28.3)	279 (30.0)	134 (28.8)	142 (30.2)	276 (29.5)	282 (30.2)	273 (29.3)	555 (29.7)
Number of moderate or severe COPD exacerbation[a] experienced within 1 year before visit 1 [Mean (SD)]	2.3 (1.0)	2.2 (1.1)	2.3 (1.0)	2.1 (0.7)	2.2 (1.0)	2.1 (0.9)	2.2 (0.9)	2.2 (1.0)	2.2 (1.0)
Baseline Evaluating Respiratory Symptoms (E-RS): COPD RS-Total score[b] [Mean (SD)]	13.0 (6.9)	13.0 (7.2)	13.0 (7.0)	13.3 (7.2)	13.4 (6.7)	13.3 (7.0)	13.1 (7.1)	13.2 (7.0)	13.2 (7.0)
Baseline BODE index score [Mean (SD)]	4.021 (1.652)	4.131 (1.660)	4.076 (1.656)	3.983 (1.618)	4.114 (1.662)	4.049 (1.641)	4.002 (1.634)	4.122 (1.660)	4.062 (1.648)
Baseline BODE [n (%)]									
0-2	93 (19.9)	84 (18.3)	177 (19.1)	90 (19.5)	81 (17.5)	171 (18.5)	183 (19.7)	165 (17.9)	348 (18.8)
3-4	203 (43.5)	190 (41.4)	393 (42.4)	213 (46.2)	202 (43.5)	415 (44.9)	416 (44.8)	392 (42.5)	808 (43.7)
5-6	139 (29.8)	146 (31.8)	285 (30.8)	128 (27.8)	141 (30.4)	269 (29.1)	267 (28.8)	287 (31.1)	554 (29.9)
7-10	32 (6.9)	39 (8.5)	71 (7.7)	30 (6.5)	40 (8.6)	70 (7.6)	62 (6.7)	79 (8.6)	141 (7.6)

ICS: Inhaled Corticosteroid

[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.

[b] 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/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/dem_disease_demo_sl_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_disease_demo_sl_i_t_i.rtf (24SEP2024 6:27)

併合 ITT 集団では、全体で被験者の 17.1%が少なくとも 1 つの他の 2 型炎症性疾患の既往歴を有しており、アレルギー性鼻炎が最も多かった（Module 2.7.3 [3.1.2.3 項]）。デュピルマブの喘息に対する臨床開発プログラムで認められたように（喘息に対する承認申請資料の Module 2.7.3 表 19）、喘息患者の多くがアトピー性疾患を併発するが(84)、COPD 患者の特徴と一致して(85)、EFC15804 試験及び EFC15805 試験に組み入れられた COPD を有する被験者集団では 2 型炎症性疾患の有病率が低かった。治験実施計画書に従い、4 名を除き、いずれの被験者も喘息の診断又は既往歴はなかった。4 名のうち、3 名（デュピルマブ群 2 名及びプラセボ群 1 名）は喘息を、1 名（デュピルマブ群）は喘息／慢性閉塞性肺疾患オーバーラップ症候群を合併しており、いずれも治験実施計画書からの重大な逸脱として報告された。

治験実施計画書に従い、組み入れられた被験者のスクリーニング時の血中好酸球数は 0.3 Giga/L（300 cell/μL）以上であり（適格性判断にはスクリーニング時の最大血中好酸球数を使用した）、2 型炎症のエビデンスが示された。ベースラインの血中好酸球数は、多くの被験者（60.6%）で 0.3 Giga/L 以上であった。ベースラインの血中好酸球数の平均（SD）は全体で 0.40（0.32）Giga/L であり、投与群間で同程度の数値を示し、2 型炎症を有する集団であることを示していた。ベースラインの平均（SD）FeNO 値は高値であり（全体で 24.40［24.25］ppb）、投与群間で同程度であった。ベースラインの FeNO 値が 20 ppb 以上であった被験者は全体で 731 名（42.5%）であった（Module 2.7.3 [表 11]）。

以上のとおり、各試験の被験者は、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 指数の評価による高い予測死亡率、及び 2 型炎症のエビデンスという特徴を示し、最も強力な標準治療で効果不十分な COPD を有する集団を代表していた。

4.4.2　有効性に関する重要な結果の要約

最も強力な標準治療で効果不十分かつ 2 型炎症のエビデンスを有する COPD 患者におけるデュピルマブの有効性は、適切な試験デザインかつ十分にコントロールされた 2 つの第 3 相試験（EFC15804 試験及び EFC15805 試験）で一貫して示され、両試験の併合解析の結果により更に支持された。

両試験を通して有効性の再現性が示された。各試験の主要評価項目及び重要な副次評価項目のうち多重性を調整した階層的検定での最初の 3 項目において、デュピルマブ群はプラセボ群と比較して統計的に有意かつ臨床的に意味がある改善を明確に示した（表 5）。その内容は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群では、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率が有意に低下したこと（EFC15804 試験：相対リスク減少 29.2%、EFC15805 試験：相対リスク減少 33.6%）（4.4.3.1.1 項）、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 が有意に改善し（EFC15804 試験：+0.080 L、EFC15805 試験：+0.082 L）、その改善が Week 52 まで持続したこと（4.4.3.2.1 項）であった。また、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 のプラセボ群に対するデュピルマブ群での有意な改善は、ベースラインの FeNO 値が 20 ppb 以上の部分集団でも認められ、いずれの試験でも改善の程度は ITT 集団での結果よりも数値的に大きかった（4.4.3.2.2 項）。ベースラインの FeNO 値が 20 ppb 以上の部分集団における Week 52 での気管支拡張薬投与前の FEV_1 は、EFC15804 試験では、プラセボ群に対してデュ

ピルマブ群で有意な改善が示されたが、EFC15805 試験では、当該評価項目において階層的検定手順は中断された。

また、EFC15804 試験では、階層的検定に含まれる多重性を調整した評価項目のいずれについても、デュピルマブ群ではプラセボ群と比較して統計的に有意な有効性が示された。プラセボ群に対してデュピルマブ群では、SGRQ の総スコアの有意な低下が示され、SGRQ の総スコアで臨床的に意味がある変化量（ベースラインから 4 以上の改善）を達成した被験者の割合も高かったことより、健康状態／HRQoL の有意な改善が示され（4.4.3.3 項）、E-RS: COPD-RS 総スコアで評価した呼吸器症状の重症度においても有意な改善が示された（4.4.3.4 項）。EFC15805 試験では、SGRQ の総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量において、デュピルマブ群はプラセボ群と比較して名目上有意な改善を示した。また、Week 52 における SGRQ の総スコアで臨床的に意味がある変化量（ベースラインから 4 以上の改善）を達成した被験者は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で数値的に割合が高かったが、プラセボ群でも割合が高かったため、プラセボ群との差に名目上の有意性は示されなかった。事後解析の結果では、ベースラインからの改善を示す閾値の広範囲にわたって、臨床的に意味がある改善を達成した被験者は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で多かったことが示された。Week 52 における E-RS: COPD-RS 総スコアは、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で数値的に大きく低下したが、プラセボ群との差に名目上の有意性は示されなかった。

上述の評価項目は、EFC15805 試験では統計的又は名目上の有意性が示されなかったものの、EFC15804 試験の結果と方向性及び数値的には一貫しており、各評価項目のベネフィットの推定精度を向上させるために両試験のデータを併合することの意義を支持するものであった。

中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率の低下は、両試験とも、ベースラインの FeNO 値が 20 ppb 以上の部分集団でも認められた（4.4.3.1.2 項）。改善の程度は両試験とも ITT 集団での結果よりも数値的に大きく、EFC15804 試験では投与群間で統計的に有意であった。EFC15805 試験では、治療効果は EFC15804 試験より大きく、投与群間で名目上有意であった。

これらの結果は、多重性を調整していないその他の臨床的に関連する有効性評価項目の結果が両試験で一貫していることにより更に支持され、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（4.4.3.1.3 項）、Week 2 と早期から認められた肺機能（気管支拡張薬投与前及び投与後の FEV_1、FEV_1/FVC 及び $FEF_{25-75\%}$）の迅速な改善（4.4.3.2.3 項）、SGRQ の全ドメイン（症状、活動、影響）での改善（4.4.3.3.1 項）並びに Week 52 における E-RS: COPD-RS 息切れドメインの改善（4.4.3.4 項）などにより、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で名目上有意かつ有益な治療効果が示された。さらに、EFC15805 試験では、デュピルマブ群で重度の COPD 増悪イベントの初回発現までの時間の延長（名目上有意）、及び統計的有意性は示されなかったが重度の増悪の減少傾向などの、有益な治療効果が示された（4.4.3.1.4 項）。

デュピルマブ投与により、増悪のリスクがより高い患者、すなわち肺気腫を有する患者又は重度の増悪の既往がある患者を含む、COPD 患者の全集団において、治療ベネフィットを示す一貫した傾向が認められた（4.4.4 項）。

デュピルマブは、全ての人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性でプラセボに対して全般的に一貫した有効性を示し、デュピルマブ投与のベネフィットは、年齢、性別、人種、地域、ICS 用量、喫煙状況、ベースラインの気流閉塞の重症度、及び増悪の既往に関係なく認められた（4.5.1 項）。

デュピルマブ投与は、FeNO 及び好酸球数などの 2 型炎症のバイオマーカーにより特定された複数の部分集団で、増悪の減少及び肺機能の改善を示し、デュピルマブの作用機序と一致して、2 型炎症のバイオマーカーの値が高い部分集団では数値的により大きな治療効果を示した（4.5.1.3 項）。

さらに、デュピルマブ投与は全身性ステロイド薬及び抗菌薬の必要性を減少させることが両試験で示された（4.4.3.5 項）。

併合 ITT 集団の解析結果は、各試験で認められた結果と一致しており、COPD 患者におけるデュピルマブの治療効果を更に支持するものであった。併合 ITT 集団では、各試験の階層的検定に含まれる全評価項目において､デュピルマブ群はプラセボ群と比較してベネフィットがあることを示し､EFC15805 試験で名目上の有意性が示されなかった評価項目（ベースラインの FeNO 値が 20 ppb 以上の部分集団における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、Week 52 における 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、及び E-RS: COPD-RS 総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量）についてもベネフィットが示された。

表 5 - Summary of the primary and key secondary/other efficacy endpoints in the hierarchical testing procedure - ITT population from EFC15804 and EFC15805 and Pooled ITT population

Parameter	EFC15804					EFC15805					Pooled			
	Hierarchy	Placebo[a] (N=468)	Dupilumab[a] (N=463)	Difference (95% CI)[b] for Dupilumab vs. Placebo	P-value[c]	Hierarchy	Placebo[a] (N=465)	Dupilumab[a] (N=470)	Difference (95% CI)[b] for Dupilumab vs. Placebo	P-value[c]	Placebo[a] (N=933)	Dupilumab[a] (N=933)	Difference (95% CI)[b] for Dupilumab vs. Placebo	P-value[d]
Primary endpoint														
Annualized rate of moderate or severe COPD exacerbation over the 52-week treatment period	1	1.113	0.788	0.708 (0.583 to 0.860)	**0.0005**	1	1.295	0.859	0.664 (0.535 to 0.823)	**0.0002**	1.168	0.804	0.689 (0.596 to 0.795)	<.0001
Key secondary/other endpoints														
Change in pre-bronchodilator FEV1 from baseline to Week 12 compared to placebo	2	0.075 (0.018)	0.155 (0.018)	0.080 (0.038 to 0.122)	**0.0002**	2	0.057 (0.017)	0.139 (0.017)	0.082 (0.040 to 0.124)	**0.0001**	0.062 (0.014)	0.143 (0.014)	0.081 (0.051 to 0.111)	<.0001
Change in pre-bronchodilator FEV1 from baseline to Week 52 compared to placebo	3	0.067 (0.019)	0.143 (0.019)	0.076 (0.031 to 0.121)	**0.0009**	3	0.054 (0.020)	0.115 (0.021)	0.062 (0.011 to 0.113)	**0.0182**	0.057 (0.015)	0.126 (0.015)	0.070 (0.036 to 0.103)	<.0001
Change in pre-bronchodilator FEV1 from baseline to Week 12 compared to placebo in the subgroup of participants with baseline FeNO ≥ 20 ppb[e]	4	0.105 (0.035)	0.219 (0.035)	0.114 (0.035 to 0.194)	**0.0050**	4	0.081 (0.037)	0.221 (0.037)	0.141 (0.058 to 0.223)	**0.0010**	0.086 (0.027)	0.211 (0.027)	0.126 (0.069 to 0.183)	<.0001
Change in pre-bronchodilator FEV1 from baseline to Week 52 compared to placebo in the subgroup of participants with baseline FeNO ≥ 20 ppb[e]	5	0.116 (0.037)	0.224 (0.037)	0.108 (0.024 to 0.193)	**0.0123**	5	0.095 (0.043)	0.176 (0.043)	0.081 (-0.019 to 0.181)	0.1111	0.100 (0.029)	0.194 (0.029)	0.095 (0.031 to 0.159)	0.0036
Change from baseline to Week 52 in SGRQ total score compared to placebo	6	-6.463 (0.822)	-9.710 (0.819)	-3.246 (-5.358 to -1.134)	**0.0026**	6	-6.444 (0.922)	-9.816 (0.920)	-3.371 (-5.811 to -0.931)	0.0068	-6.619 (0.644)	-9.925 (0.642)	-3.306 (-4.900 to -1.712)	<.0001
Proportion of participants with SGRQ improvement ≥ 4 points at Week 52 compared to placebo	7	203 (43.4)	237 (51.2)	1.395 (1.061 to 1.835)	**0.0171**	7	167 (46.5)	186 (51.4)	1.164 (0.856 to 1.581)	0.3329	370 (44.7)	423 (51.3)	1.289 (1.052 to 1.581)	0.0144

Parameter	EFC15804					EFC15805					Pooled			
	Hierarchy	Placebo[a] (N=468)	Dupilumab[a] (N=463)	Difference (95% CI)[b] for Dupilumab vs. Placebo	P-value[c]	Hierarchy	Placebo[a] (N=465)	Dupilumab[a] (N=470)	Difference (95% CI)[b] for Dupilumab vs. Placebo	P-value[c]	Placebo[a] (N=933)	Dupilumab[a] (N=933)	Difference (95% CI)[b] for Dupilumab vs. Placebo	P-value[d]
Change in E-RS: COPD RS-Total Score from baseline to Week 52 compared to placebo	8	-1.567 (0.258)	-2.700 (0.260)	-1.133 (-1.826 to -0.441)	**0.0014**	8	-1.770 (0.300)	-2.388 (0.301)	-0.618 (-1.430 to 0.193)	0.1351	-1.607 (0.201)	-2.517 (0.202)	-0.909 (-1.436 to -0.383)	0.0007
Annualized rate of moderate or severe COPD exacerbation compared to placebo over the 52-week treatment period in the subgroup of participants with baseline FeNO ≥ 20 ppb[e]	9	1.137	0.727	0.639 (0.460 to 0.888)	**0.0077**	9	1.571	0.740	0.471 (0.328 to 0.675)	<.0001	1.341	0.748	0.558 (0.439 to 0.708)	<.0001

FEV1: Forced Expiratory Volume in one second; FeNO; Fractional Exhaled Nitric Oxide; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; E-RS: COPD: Evaluating Respiratory Symptoms (E-RS) in COPD; LS: least squares.

[a] Values presented are event rates derived using negative binomial model for event type variables, LS mean change from baseline with standard error for continuous variables, and number and percent of responders for binary variables

[b] Difference is relative risk for event type variables, LS mean difference for continuous variables, and odds ratio for binary variables.

[c] Values in bold font are statistically significant according to the hierarchical testing procedure.

[d] Nominal p-values. No hierarchical testing procedure for pooled data.

[e] The subgroup of baseline FeNO ≥20 ppb included N=371 in placebo and N=367 in dupilumab intervention groups in the pooled ITT population.

Note: For the continuous and proportion type endpoints at Week 52, only participants who have opportunity to reach Week 52 assessments in EFC15805 are analyzed in EFC15805 interim analyses, and are pooled with participants with EFC15804 and analyzed in the summary of clinical efficacy.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_hierarchy_test_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_hierarchy_test_i_t_i.rtf (24SEP2024 6:45)

4.4.3 標準治療で効果不十分な COPD における有効性

4.4.3.1 中等度から重度の COPD 増悪の減少

4.4.3.1.1 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の低下—主要有効性評価項目

デュピルマブ 300 mg q2w の投与により、52 週間の治験薬投与期間中の中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率において、プラセボと比較して有意かつ臨床的に意味がある低下が認められ、両試験で一貫した有効性が示された。

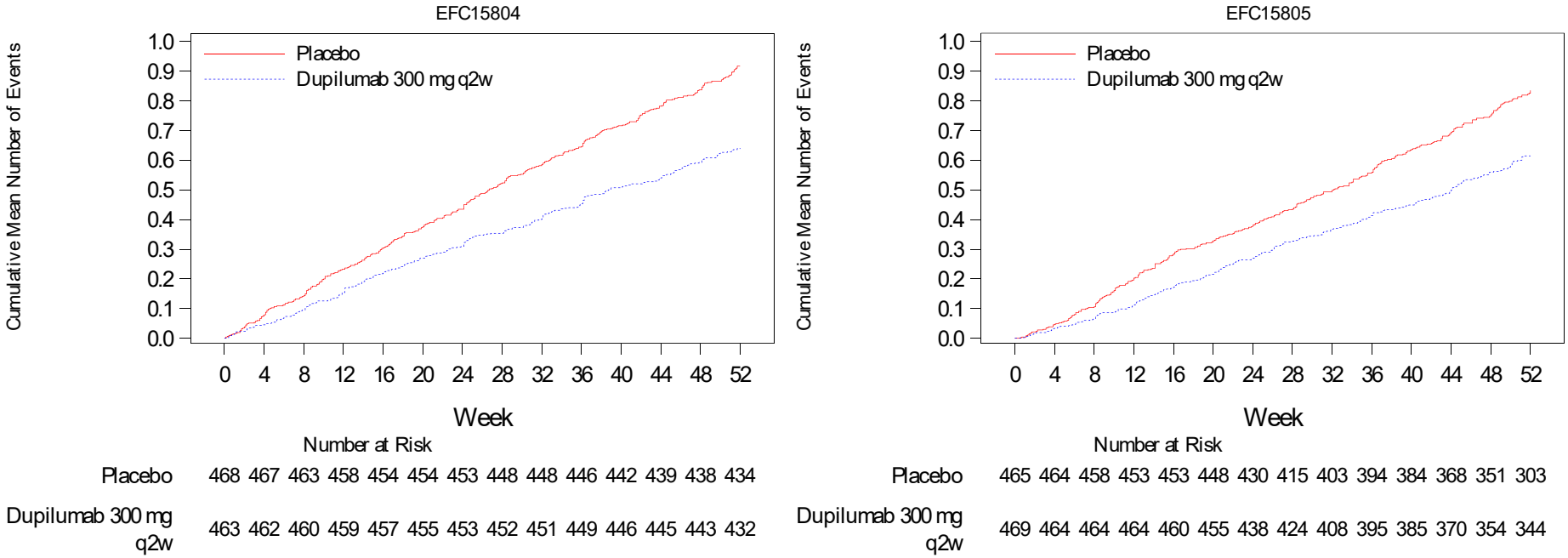
ベースラインで、EFC15804 試験及び EFC15805 試験の全ての被験者は、標準治療で最も強力な 3 剤併用療法（LABA＋LAMA＋ICS［ICS が禁忌の場合を除く］）を受けても、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの発現リスクが高く（GOLD ガイドラインの Group E）、組入れ前 1 年以内の中等度又は重度の COPD 増悪イベントの平均回数（SD）は EFC15804 試験で 2.3（1.0）回、EFC15805 試験で 2.1（0.9）回であった（表 4）。

EFC15804 試験では、ITT 集団における 52 週間の治験薬投与期間中の中等度又は重度の COPD 増悪イベントの調整年間発現率は、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：0.788、プラセボ群：1.113）。デュピルマブは、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率を、プラセボと比較して 29.2%低下させ、臨床的に意味があり統計的に有意な低下を示した（p = 0.0005）（表 6）。

EFC15805 試験でも同様に、ITT 集団における 52 週間の治験薬投与期間中の中等度又は重度の COPD 増悪イベントの調整年間発現率は、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：0.859、プラセボ群：1.295）。デュピルマブは、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率を、プラセボと比較して 33.6%低下させ、臨床的に意味があり統計的に有意な低下を示した（p = 0.0002）（表 6）。

いずれの試験でも、52 週間の治験薬投与期間中の中等度又は重度の COPD 増悪イベントの累積平均件数は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で少なく、各投与群の曲線は Week 4 付近で分岐し始め、Week 52 まで時間の経過とともに乖離が広がった（図 1）。

図 1 - Plot of cumulative mean number of moderate or severe COPD exacerbation events during the 52-week treatment period - ITT population from EFC15804 and EFC15805



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_copd_cmf_sbs_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_copd_cmf_sbs_i_g_i.rtf (24SEP2024 6:28)

表 6 - Primary analysis: analysis of the annualized rate of moderate or severe COPD exacerbations during the 52-week treatment period - ITT population from EFC15804 and EFC15805 and Pooled ITT population

	EFC15804		EFC15805		Pooled	
	Placebo (N=468)	**Dupilumab 300 mg q2w (N=463)**	**Placebo (N=465)**	**Dupilumab 300 mg q2w (N=470)**	**Placebo (N=933)**	**Dupilumab 300 mg q2w (N=933)**
Number of participants with >=1 moderate or severe exacerbation event						
Number	468	463	465	470	933	933
No	256 (54.7)	281 (60.7)	283 (60.9)	314 (66.8)	539 (57.8)	595 (63.8)
Yes	212 (45.3)	182 (39.3)	182 (39.1)	156 (33.2)	394 (42.2)	338 (36.2)
Number of moderate or severe exacerbation events						
Number	468	463	465	470	933	933
Mean (SD)	0.9 (1.4)	0.6 (1.0)	0.8 (1.3)	0.6 (1.0)	0.8 (1.3)	0.6 (1.0)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1 ; Q3	0.0 ; 1.0	0.0 ; 1.0	0.0 ; 1.0	0.0 ; 1.0	0.0 ; 1.0	0.0 ; 1.0
Min ; Max	0 ; 8	0 ; 8	0 ; 7	0 ; 6	0 ; 8	0 ; 8
0	256 (54.7)	281 (60.7)	283 (60.9)	314 (66.8)	539 (57.8)	595 (63.8)
1	106 (22.6)	113 (24.4)	98 (21.1)	93 (19.8)	204 (21.9)	206 (22.1)
2	55 (11.8)	47 (10.2)	41 (8.8)	36 (7.7)	96 (10.3)	83 (8.9)
3	25 (5.3)	9 (1.9)	18 (3.9)	15 (3.2)	43 (4.6)	24 (2.6)
≥4	26 (5.6)	13 (2.8)	25 (5.4)	12 (2.6)	51 (5.5)	25 (2.7)
Total number of moderate or severe exacerbation events	422	296	352	263	774	559
Total patient-years followed	451.8	453.1	417.3	422.5	869.1	875.7
Unadjusted annualized moderate or severe exacerbation event rate[a]	0.93	0.65	0.84	0.62	0.89	0.64
Adjusted annualized moderate or severe exacerbation event rate[b]						
Estimate (95% CI)	1.113 (0.941 to 1.315)	0.788 (0.655 to 0.948)	1.295 (1.048 to 1.600)	0.859 (0.699 to 1.057)	1.168 (1.015 to 1.344)	0.804 (0.694 to 0.932)
Relative risk vs. placebo (95% CI)		0.708 (0.583 to 0.860)		0.664 (0.535 to 0.823)		0.689 (0.596 to 0.795)
P-value		0.0005		0.0002		<.0001
Risk difference vs. placebo (95% CI)[c]		-0.324 (-0.510, -0.139)		-0.435 (-0.682, -0.188)		-0.364 (-0.510, -0.217)

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 using negative binomial model with the total number of the events occurring during the 52-week treatment period as the response variable, and treatment group, study (if pooled), region (pooled country), ICS dose, smoking status at screening, baseline disease severity, and number of moderate or severe COPD exacerbation events within one year prior to the study as covariates, and log-transformed treatment duration as an offset variable.
[c] Derived using delta method.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_copd_rate_ana_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_copd_rate_ana_i_t_i.rtf (24SEP2024 6:29)

いずれの試験でも、欠測値の取扱い方法（PMM-MI 及び control-based PMM-MI）を用いて、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率に対して感度分析を実施した結果、主要解析と一致する結果が得られ、これらの結果及び tipping point 解析からも主要解析結果の頑健性が確認された（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Section 5.1.2.2]、Module 5.3.5.1 EFC15805 [Section 5.1.2.2]）。

併合 ITT 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はプラセボ群と比較してデュピルマブ群で 31.1%低下し（名目上の p <0.0001）、両試験で認められた結果を支持するものであった（表 6）。

4.4.3.1.2 ベースラインの FeNO 値が 20 ppb 以上の部分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の低下—重要な副次評価項目

両試験の ITT 集団全体で認められた、中等度又は重度の増悪イベントの減少というデュピルマブの効果は、ベースラインの FeNO 値が 20 ppb 以上の部分集団でも認められ、改善の程度は、ITT 集団全体での結果と比べて数値的に大きかった。

EFC15804 試験では、ベースラインの FeNO 値が 20 ppb 以上の部分集団（376 名）において、デュピルマブは、プラセボと比較して、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率を 36.1%低下させ、臨床的に意味があり統計的に有意な低下が示された（p = 0.0077）（Module 2.7.3 [表 18]、[図 4]）。

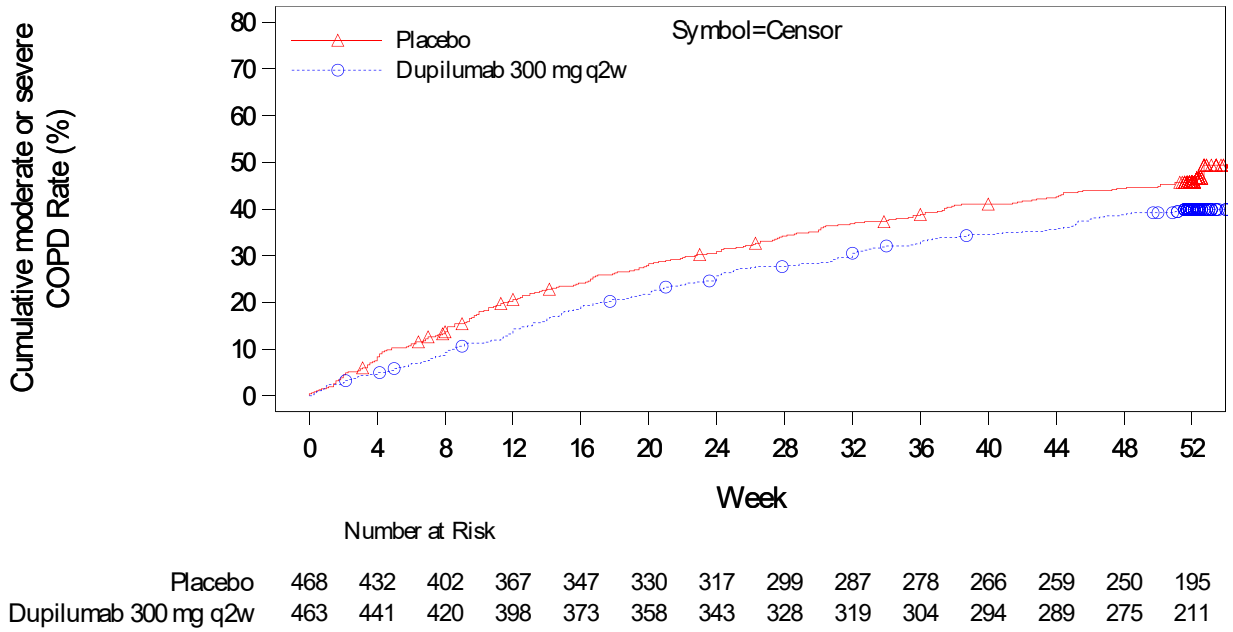
EFC15805 試験では、ベースラインの FeNO 値が 20 ppb 以上の部分集団（355 名）において、デュピルマブは、プラセボと比較して、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率を 52.9%低下させ、臨床的に意味があり名目上有意な低下が示された（名目上の p <0.0001）（Module 2.7.3 表 18、図 4）。

併合 ITT 集団では、ベースラインの FeNO 値が 20 ppb 以上の部分集団（731 名）において、デュピルマブは、プラセボと比較して、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率を 44.2%低下させた（名目上の p <0.0001）（Module 2.7.3 表 18、Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [4.3.4.18]）。

4.4.3.1.3 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—その他の副次評価項目

デュピルマブによる増悪の減少効果は、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がプラセボ群と比較してデュピルマブ群で延長したことにより更に示された。デュピルマブは、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの初回発現を遅らせ、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの初回発現のリスクは、EFC15804 試験ではプラセボ群と比較してデュピルマブ群で 19.5%低下し（ハザード比：0.805［95% CI：0.660, 0.982］、名目上の p = 0.0327）、EFC15805 試験ではプラセボ群と比較してデュピルマブ群で 28.6%低下した（ハザード比：0.714［95% CI：0.574, 0.887］、名目上の p = 0.0024）（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.3.26]、Module 5.3.5.1 EFC15805 Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.3.22]）。デュピルマブ群及びプラセボ群での中等度又は重度の COPD 増悪イベントの初回発現までの時間を示した Kaplan-Meier 曲線は、いずれの試験でも Week 4 付近で分岐し始めた（図 2、図 3）。

図 2 - Kaplan-Meier plot of time to first moderate or severe COPD exacerbation event during the 52-week treatment period - ITT population – Study EFC15804

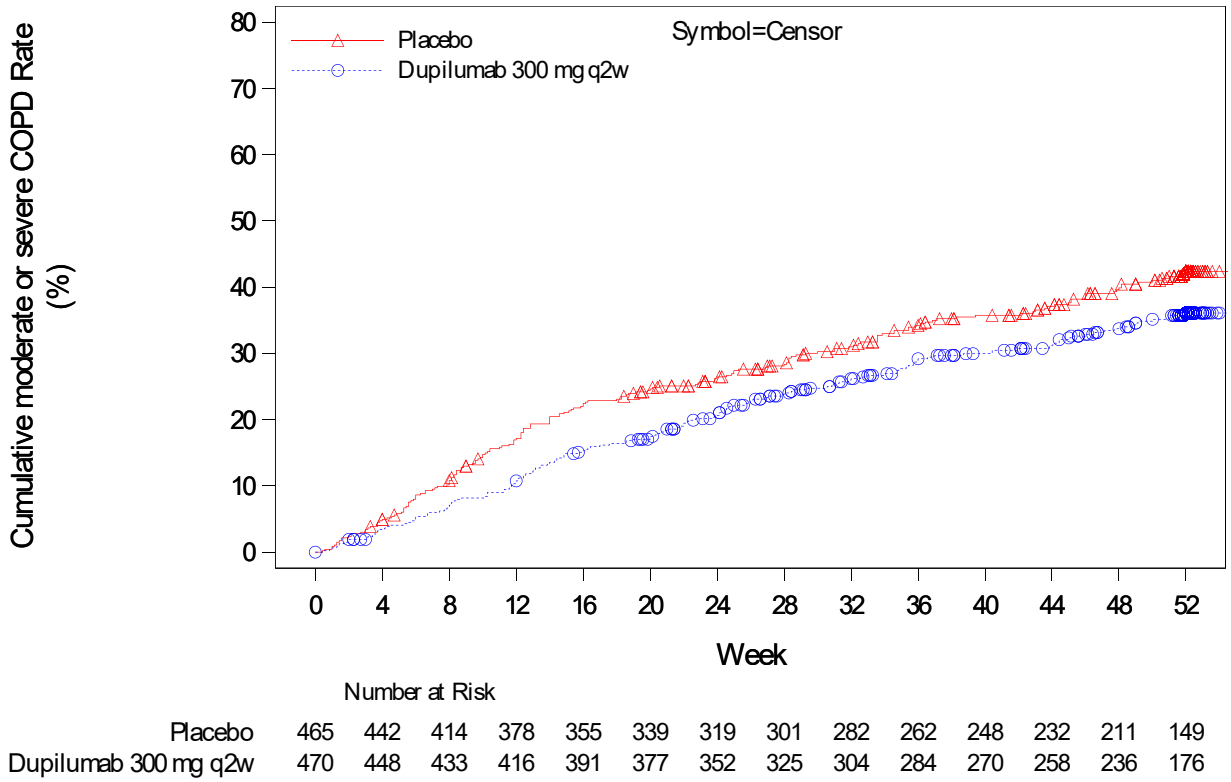


Number at Risk

Placebo	468	432	402	367	347	330	317	299	287	278	266	259	250	195
Dupilumab 300 mg q2w	463	441	420	398	373	358	343	328	319	304	294	289	275	211

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC15804/CSR_01_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_copd_km_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_copd_km_i_g_i.rtf (26JUN2024 7:29)

図 3 - Kaplan-Meier plot of time to first moderate or severe COPD exacerbation event during the 52-week treatment period - ITT population – Study EFC15805



PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC15805/CSR/REPORT/PGM/eff_copd_km_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_copd_km_i_g_i.rtf (19NOV2023 16:41)

併合 ITT 集団の結果は各試験で認められた結果を支持した。デュピルマブ群では、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が認められ、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの初回発現のリスクをプラセボ群と比較して 22.8%低下させた（ハザード比 : 0.772［95% CI : 0.667, 0.894］、名目上の p = 0.0005）（Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [4.3.4.21]）。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を示すデュピルマブ群とプラセボ群の Kaplan-Meier 曲線は、Week 4 と早期から分岐し始めた（Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [4.3.4.22]）。

4.4.3.1.4 重症度別の COPD 増悪の解析

両試験は、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率を主要評価項目としてデュピルマブ群とプラセボ群との差を検出するようにデザインされ、検出力が設定されているが、中等度又は重度の COPD 増悪イベントのそれぞれについて投与群間の差を検出するデザインではないため、階層的検定では COPD 増悪イベントの重症度が中等度か重度であるかの区別は含めなかった。多重性を調整せず、中等度及び重度の COPD 増悪イベントを別々に解析した結果、両試験の両投与群とも、52 週間の

治験薬投与期間中に報告された COPD 増悪イベントの重症度は、大部分が中等度であったことが示された。

中等度の COPD 増悪イベントの年間発現率は、両試験ともプラセボ群と比較してデュピルマブ群で低く、EFC15804 試験ではデュピルマブ群で 0.683、プラセボ群で 0.984、EFC15805 試験ではデュピルマブ群で 0.771、プラセボ群で 1.134 であった。両試験でのこの低下の程度（EFC15804 試験：30.5%、名目上の p = 0.0005、EFC15805 試験：32.0%、名目上の p = 0.0009）は、主要評価項目（中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率）の結果と同程度であった（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Section 5.1.7.1]、Module 5.3.5.1 EFC15805 [Section 5.1.7.1]）。

重度の COPD 増悪イベントが発現した被験者は両試験のいずれの投与群でも少なかったため、重度の COPD 増悪イベントの年間発現率は低かった。重度の COPD 増悪イベントはいずれも、入院又は救急治療部／救急処置室での 24 時間を超える観察を必要としたが、死亡には至らなかった。EFC15804 試験では、デュピルマブ群の 4.3%及びプラセボ群の 6.0%の被験者において、52 週間の治験薬投与期間中に重度の COPD 増悪イベントが発現した。重度の COPD 増悪イベントの調整年間発現率は、デュピルマブ群で 0.073、プラセボ群で 0.087 であり、デュピルマブ群はプラセボ群と比較して 15.1%の低下を示した（名目上の p = 0.6138）。EFC15805 試験では、デュピルマブ群の 4.5%及びプラセボ群の 6.9%の被験者において、52 週間の治験薬投与期間中に重度の COPD 増悪イベントが発現した。重度の COPD 増悪イベントの調整年間発現率は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で数値的に低かった（デュピルマブ群：0.070、プラセボ群：0.124）。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 44.1%低下した（名目上の p = 0.0571）。重度の COPD 増悪が発現した被験者の割合が低かったため、より正確に治療効果を推定するために両試験のデータを併合した。併合 ITT 集団では、52 週間の治験薬投与期間における重度の COPD 増悪イベントの調整年間発現率は、デュピルマブ群で 0.085、プラセボ群で 0.125 であり、デュピルマブ群はプラセボ群と比較して 32.5%の低下を示した（名目上の p = 0.0739）（Module 2.7.3 [表 17]）。

また、デュピルマブ群では重度の COPD 増悪イベントの初回発現までの時間の延長が認められ、重度の COPD 増悪イベントの初回発現のリスクは、EFC15805 試験ではプラセボ群と比較して 48.7%低下し（名目上の p = 0.0203）、EFC15804 試験では名目上有意な低下は認められなかった。併合 ITT 集団においては、デュピルマブ群では重度の COPD 増悪イベントの初回発現までの時間の延長が認められ、重度の COPD 増悪イベントの初回発現のリスクは、プラセボ群と比較して 38.8%低下した（名目上の p = 0.0165）（Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [4.3.5.4]、[4.3.5.5]）。

各試験のプラセボ群で認められた重度の COPD 増悪イベントの発現率は、EFC15805 試験と比較して EFC15804 試験で低く、両試験とも過去に実施された他の COPD 試験でのプラセボ群の結果と比較して低かった(86)(87)。この低下は、両試験の実施中に発生した COVID-19 のパンデミック中に認められた COPD による入院（重度の増悪イベント）の減少と一致している(70)(71)。

4.4.3.2 肺機能の改善

4.4.3.2.1 ITT 集団におけ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 Week 52 までの変化量の改善—重要な副次評価項目

デュピルマブは、気管支拡張薬投与前の FEV_1 において、プラセボと比較して、迅速かつ臨床的に意味がある改善をもたらし、両試験で一貫した有効性が示された。

ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV_1 の平均値は、デュピルマブ群とプラセボ群で同程度であった（EFC15804 試験ではデュピルマブ群：1.28 L、プラセボ群：1.32 L、EFC15805 試験ではデュピルマブ群：1.35 L、プラセボ群：1.38 L）（表 7）。

いずれの試験でも、デュピルマブ投与により、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 において、プラセボ群と比較して、臨床的に意味があり統計的に有意な増加が示された。

- EFC15804 試験では、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は、デュピルマブ群で+0.155 L、プラセボ群で+0.075 L であった。デュピルマブ群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差は+0.080 L（95% CI：0.038, 0.122 L、p = 0.0002）であった（表 7）。

- EFC15805 試験では、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は、デュピルマブ群で+0.139 L、プラセボ群で+0.057 L であった。デュピルマブ群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差は+0.082 L（95% CI：0.040, 0.124 L、p = 0.0001）であった（表 7）。

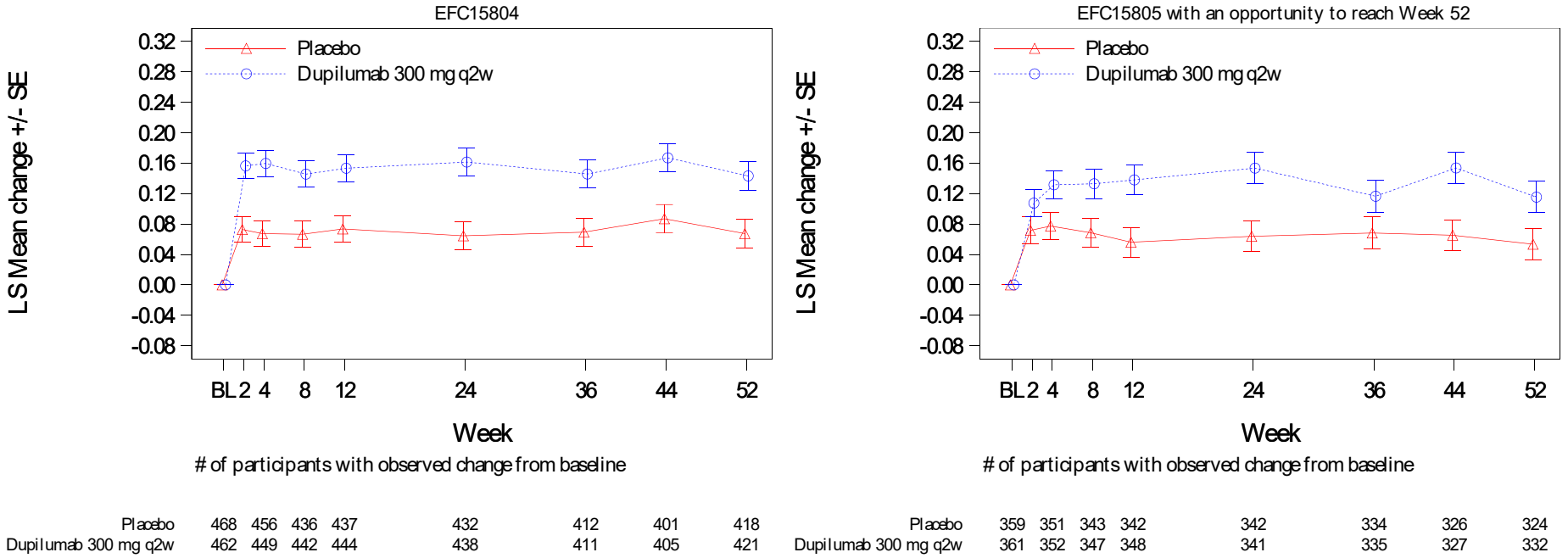
気管支拡張薬投与前の FEV_1 の改善は迅速であり、投与群間での差は EFC15804 試験では Week 2（名目上の p <0.0001）、EFC15805 試験では Week 4（名目上の p = 0.0184）と早期から認められ、Week 52 まで持続した（図 4）。

いずれの試験でも、デュピルマブ投与により、Week 52 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 において、プラセボ群と比較して、臨床的に意味があり統計的に有意な増加が示された（Module 2.7.3 [表 20]）。

- EFC15804 試験では、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は、デュピルマブ群で+0.143 L、プラセボ群で+0.067 L であった。デュピルマブ群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差は+0.076 L（95% CI：0.031, 0.121 L、p = 0.0009）であった。

- EFC15805 試験では、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は、デュピルマブ群で+0.115 L、プラセボ群で+0.054 L であった。デュピルマブ群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差は+0.062 L（95% CI：0.011, 0.113 L、p = 0.0182）であった。

図 4 - LS mean change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 (L) up to Week 52 by visit - ITT population from EFC15804 and EFC15805 with an opportunity to reach Week 52



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_fev1_ls_sbs_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_fev1_pre_ls_wk52_sbs_i_g_i.rtf (24SEP2024 6:30)

表 7 - Change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 (L) at Week 12 - ITT population from EFC15804 and EFC15805 and Pooled ITT population

	EFC15804		EFC15805		Pooled	
	Placebo (N=468)	**Dupilumab 300 mg q2w (N=463)**	**Placebo (N=465)**	**Dupilumab 300 mg q2w (N=470)**	**Placebo (N=933)**	**Dupilumab 300 mg q2w (N=933)**
Baseline						
Number	468	462	465	469	933	931
Mean (SD)	1.32 (0.46)	1.28 (0.45)	1.38 (0.50)	1.35 (0.49)	1.35 (0.48)	1.32 (0.47)
Median	1.22	1.20	1.30	1.28	1.25	1.24
Q1 ; Q3	0.98 ; 1.57	0.94 ; 1.57	1.01 ; 1.71	0.98 ; 1.65	0.99 ; 1.64	0.96 ; 1.61
Min ; Max	0.5 ; 3.4	0.4 ; 3.4	0.4 ; 3.2	0.5 ; 3.1	0.4 ; 3.4	0.4 ; 3.4
Week 12						
Number	437	444	444	449	881	893
Mean (SD)	1.38 (0.51)	1.43 (0.55)	1.44 (0.56)	1.49 (0.59)	1.41 (0.54)	1.46 (0.57)
Median	1.29	1.34	1.36	1.38	1.33	1.36
Q1 ; Q3	1.00 ; 1.69	1.00 ; 1.79	1.02 ; 1.78	1.06 ; 1.80	1.01 ; 1.73	1.04 ; 1.79
Min ; Max	0.5 ; 3.5	0.5 ; 3.4	0.4 ; 3.5	0.5 ; 3.6	0.4 ; 3.5	0.5 ; 3.6
Change from baseline						
Number	437	444	444	449	881	893
Mean (SD)	0.06 (0.30)	0.14 (0.37)	0.05 (0.31)	0.14 (0.35)	0.05 (0.31)	0.14 (0.36)
Median	0.02	0.06	0.02	0.06	0.02	0.06
Q1 ; Q3	-0.08 ; 0.16	-0.07 ; 0.24	-0.11 ; 0.15	-0.06 ; 0.24	-0.10 ; 0.16	-0.07 ; 0.24
Min ; Max	-0.9 ; 1.9	-0.5 ; 2.5	-1.2 ; 2.1	-0.6 ; 2.3	-1.2 ; 2.1	-0.6 ; 2.5
Number of participants in the model	466	461	461	464	927	925
LS Mean (SE)[a]	0.075 (0.018)	0.155 (0.018)	0.057 (0.017)	0.139 (0.017)	0.062 (0.014)	0.143 (0.014)
LS Mean Diff, 95% CI[a]		0.080 (0.038 to 0.122)		0.082 (0.040 to 0.124)		0.081 (0.051 to 0.111)
P-value vs. placebo[a]		0.0002		0.0001		<.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, study (if pooled), 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/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_fev1_mmrm_sbs_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_fev1_pre_mmrm_wk12_i_t_i.rtf (24SEP2024 6:30)

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 PMM-MI を用いた感度分析を実施した結果、主要解析と一致した結果が得られ、tipping point 解析からも主要解析結果の頑健性が確認された（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Section 5.1.3.1.1.2]、Module 5.3.5.1 EFC15805 [Section 5.1.3.1.1.2]）。

併合 ITT 集団の結果は、両試験で認められた結果を支持した。デュピルマブ群はプラセボ群と比較して気管支拡張薬投与前の FEV_1 の迅速な改善を示し、投与群間の差は Week 2（名目上の $p < 0.0001$）と早期から認められ、52 週間の治験薬投与期間にわたって持続した（表 7、Module 2.7.3 [表 20]、[図 6]）。

4.4.3.2.2 ベースラインの FeNO 値が 20 ppb 以上の部分集団におけ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 Week 52 までの変化量の改善—重要な副次評価項目

ITT 集団で認められた結果と一致して、デュピルマブ投与による肺機能の改善効果は、ベースラインの FeNO 値が 20 ppb 以上の部分集団でも認められ、両試験より示された Week 12 における有効性について一貫した結果を示した。

両試験でのベースラインの FeNO 値が 20 ppb 以上の部分集団において、デュピルマブ投与により、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 に、プラセボ群と比較して臨床的に意味があり統計的に有意な増加が示された。当該部分集団における改善の程度は、ITT 集団で認められたものよりも数値的に大きかった（Module 2.7.3 [表 21]）。

- EFC15804 試験では、ベースラインの FeNO 値が 20 ppb 以上の部分集団（376 名）で、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は、デュピルマブ群で+0.219 L、プラセボ群で+0.105 L であった。デュピルマブ群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差は+0.114 L（95% CI：0.035, 0.194 L、$p = 0.0050$）であった。
- EFC15805 試験では、ベースラインの FeNO 値が 20 ppb 以上の部分集団（355 名）で、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は、デュピルマブ群で+0.221 L、プラセボ群で+0.081 L であった。デュピルマブ群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差は+0.141 L（95% CI：0.058, 0.223 L、$p = 0.0010$）であった。

いずれの試験でも、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の改善は迅速であり、投与群間の差は EFC15804 試験では Week 2（名目上の $p = 0.0005$）、EFC15805 試験では Week 4（名目上の $p = 0.0165$）と早期から認められた。

EFC15804 試験では、当該部分集団における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の改善は、52 週間の治験薬投与期間にわたり持続した。EFC15805 試験では、プラセボ群と比較してデュピルマブ群では、Week 52 で統計的に有意ではないものの数値的な改善が示された（Module 2.7.3 [図 7]、[表 22]）。

- EFC15804 試験では、ベースラインの FeNO 値が 20 ppb 以上の部分集団（376 名）で、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は、デュピルマブ群で+0.224 L、プラセボ群で+0.116 L であった。デュピルマブ群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差は統計的に有意であった（+0.108 L［95% CI：0.024, 0.193 L］、$p = 0.0123$）。

- EFC15805 試験では、Week 52 に達する可能性があった被験者のうちベースラインの FeNO 値が 20 ppb 以上の部分集団（264 名）で、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は、デュピルマブ群で+0.176 L、プラセボ群で+0.095 L であった。デュピルマブ群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差は+0.081 L（95% CI：−0.019, 0.181 L、p = 0.1111）であった。なお、全体集団では Week 52 での FEV_1 の改善は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で統計的に有意であったが、当該部分集団は Week 52 における被験者数が少なく（EFC15804 試験：337 名、EFC15805 試験：238 名）、デュピルマブ群で認められた改善に、プラセボ群と比較して統計的有意性は示されなかった。

併合 ITT 集団では、ベースラインの FeNO 値が 20 ppb 以上の部分集団において、デュピルマブ群では Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 に増加が認められ、プラセボ群に対する最小二乗平均の差は+0.126 L であった（名目上の p <0.0001）。デュピルマブ群での改善は迅速であり、Week 2 と早期から認められ、Week 52 まで持続した（Module 2.7.3 [図 8]）。Week 52 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 においても、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で増加が認められ、プラセボ群に対する最小二乗平均の差は+0.095 L であった（名目上の p = 0.0036）。

4.4.3.2.3 複数指標での肺機能の改善—その他の副次評価項目

いずれの試験でも、デュピルマブ群ではプラセボ群と比較して、肺機能に関する複数の測定項目において、Week 52 までに名目上有意かつ臨床的に意味がある改善が示された。気管支拡張薬投与後の FEV_1 はプラセボ群と比較してデュピルマブ群で改善が認められ、気流閉塞の重症度の改善という肯定的なベネフィットが示された。デュピルマブ群での改善は迅速であり、Week 52 まで持続した（Module 2.7.3 [図 9]）。また、デュピルマブ投与により、気管支拡張薬投与前の FVC 及び FVC の予測値に対する割合の改善、気管支拡張薬投与後の FEV_1/FVC 増加より示される気流閉塞の改善及びエアトラッピングの減少、並びに気管支拡張薬投与前の $FEF_{25-75\%}$ 値のベースラインからの変化量より示される末梢気道機能の改善が認められた（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Section 5.1.5.4]、Module 5.3.5.1 EFC15805 [Section 5.1.5.4]）。併合 ITT 集団の結果は、各試験で認められた結果を支持し、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、及び気管支拡張薬投与前の $FEF_{25-75\%}$ において、デュピルマブ群ではプラセボ群と比較して、名目上有意な改善を示した（Module 2.7.3 [3.2.2.3 項]）。

4.4.3.3 SGRQ より示される健康状態の改善

4.4.3.3.1 SGRQ の総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量—重要な副次評価項目

デュピルマブ投与は、プラセボと比較して、Week 52 における SGRQ の総スコアに改善（低下）をもたらし、両試験で一貫した有効性が示された。

いずれの試験でも、ベースラインの SGRQ の総スコアの平均は、デュピルマブ群とプラセボ群で同程度であった（EFC15804 試験ではデュピルマブ群：48.64、プラセボ群：48.52；EFC15805 試験では

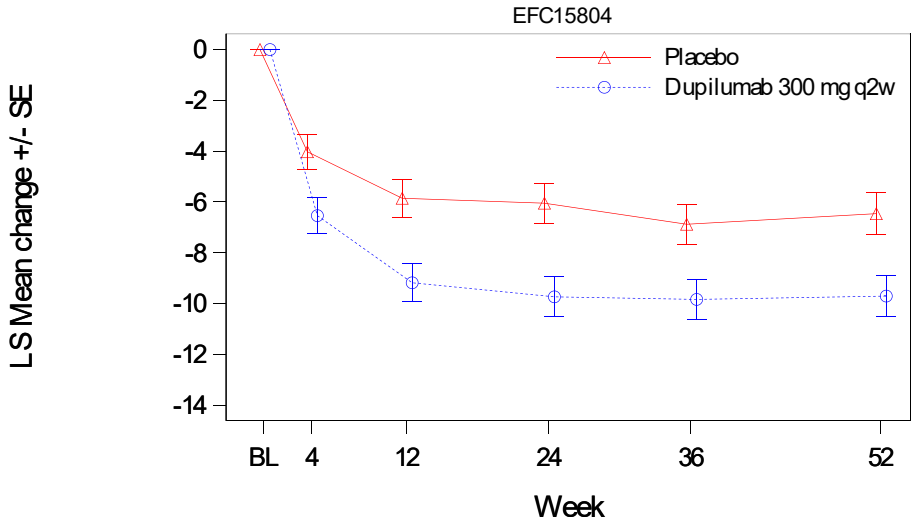
デュピルマブ群：52.66、プラセボ群：51.01）（スコア範囲：0～100、健康状態への影響が最大である場合に 100 を示す）。

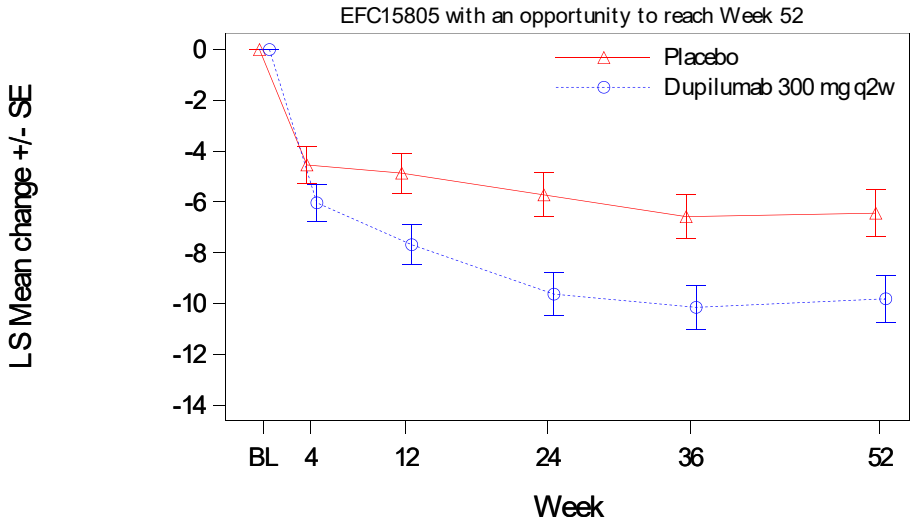
EFC15804 試験では、Week 52 における SGRQ の総スコアは、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で有意に低下した。ベースラインから Week 52 までの変化量の最小二乗平均はデュピルマブ群で−9.710、プラセボ群で−6.463 であり、デュピルマブ群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差は統計的に有意であった（−3.246［95% CI：−5.358, −1.134］、p = 0.0026）（Module 2.7.3 [表 23]）。

EFC15805 試験では、Week 52 における SGRQ の総スコアは、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で大幅に低下した。ベースラインから Week 52 までの変化量の最小二乗平均はデュピルマブ群で−9.816、プラセボ群で−6.444 であり、デュピルマブ群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差は名目上有意であった（−3.371［95% CI：−5.811, −0.931］、名目上の p = 0.0068）（Module 2.7.3 表 23）。

いずれの試験でも、SGRQ の総スコアはプラセボ群と比較してデュピルマブ群で迅速に低下し、投与群間の差は早期から生じ、EFC15804 試験ではベースライン後の最初の測定である Week 4（名目上の p = 0.0045）、EFC15805 試験では Week 12（名目上の p = 0.0071）から認められた。この改善は 52 週間の治験薬投与期間を通して持続した（図 5、Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.17.2]、Module 5.3.5.1 EFC15805 Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.17.2]）。

図 5 - LS mean change from baseline in SGRQ total score up to Week 52 by visit - ITT population from EFC15804 and EFC15805 with an opportunity to reach Week 52





PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_sgrq_ls_sbs_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sgrq_ls_wk52_sbs_i_g_i.rtf (24SEP2024 6:31)

併合 ITT 集団の結果は、両試験で認められた結果を支持し、Week 52 における SGRQ の総スコアは、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で大幅かつ迅速に低下し、52 週間の治験薬投与期間を通して持続した（Module 2.7.3 [表 23]、Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [4.3.17.3]）。

いずれの試験でも、SGRQ の総スコアで認められた治療効果と同様に、他の 3 つのドメイン（症状、活動、影響）全てについても、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で、Week 52 におけるスコアの名目上有意な低下（改善）が認められた。投与群間の差は早期から生じ、EFC15804 試験では Week 4、EFC15805 試験では Week 12 までにおおむね認められた（Module 2.7.3 [図 14]、[図 15]）。

4.4.3.3.2 Week 52 における 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—重要な副次評価項目

SGRQ の総スコアで臨床的に意味がある変化（ベースラインから 4 以上の改善）を達成した被験者の割合は、EFC15804 試験では、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で有意に高かった（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）（Module 2.7.3 [表 24]）。デュピルマブによる治療効果は迅速であり、投与群間の差は Week 4 と早期から徐々に認められ、Week 24 で明確となった（名目上の p = 0.0021）（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.17.9]）。

SGRQ の総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量については両試験で一貫した効果が認められたが、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、EFC15805 試験ではデュピルマブ群で 51.4%、プラセボ群で 46.5%であり、投与群間の差は EFC15804 試験での投与群間の差（デュピルマブ群：51.2%、プラセボ群：43.4%）より小さかった。SGRQ の総スコアが 4 以上改善した被験者の割合は、デュピルマブ群では両試験で同程度であったが、プラセボ群では EFC15804 試験と比較して EFC15805 試験で高かった。そのため、EFC15805 試験では、投与群間の差に名目上の有意性は示されなかった（オッズ比 : 1.164［95% CI : 0.856, 1.581］、名目上の p = 0.3329）（Module 2.7.3 表 24）。

併合 ITT 集団では、Week 52 において SGRQ の総スコアが臨床的に意味のある変化（ベースラインから 4 以上の改善）を達成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く（デュピルマブ群 : 51.3%、プラセボ群 : 44.7%）、その差は名目上有意であった（オッズ比 : 1.289［95% CI : 1.052, 1.581］、名目上の p = 0.0144）（Module 2.7.3 表 24）。デュピルマブによる治療効果は迅速であり、投与群間の差は Week 4 と早期から認められ（名目上の p = 0.0235）、52 週間の治験薬投与期間にわたって持続した（Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [4.3.17.11]）。

閾値を変更した追加解析

SGRQ の総スコアについて、患者内の臨床的に意味があるベースラインからの変化量（閾値）について更に検討するために、Week 52 における閾値について、各閾値を達成した被験者の累積割合を示す経験則的累積分布関数曲線を、各試験の投与群ごと及び併合 ITT 集団で示した（Module 2.7.3 [図 16]、[図 17]、[図 18]）。EFC15804 試験及び併合 ITT 集団では、デュピルマブ群とプラセボ群の各曲線は広

範囲の閾値（特に、改善を示す−4 以下の閾値）で十分に乖離しており、改善を示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いことが示された。EFC15805 試験では、−4 の閾値付近では差は小さいものの、−8 から−35 の閾値での差は広く、デュピルマブ群での良好な結果が示された。これらの解析は、ベースラインからの改善を示す閾値の広範囲にわたって、臨床的に意味があるベースラインからの改善を達成した被験者は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で多かったことを示している。

4.4.3.4　E-RS: COPD 尺度での評価による呼吸器症状の改善

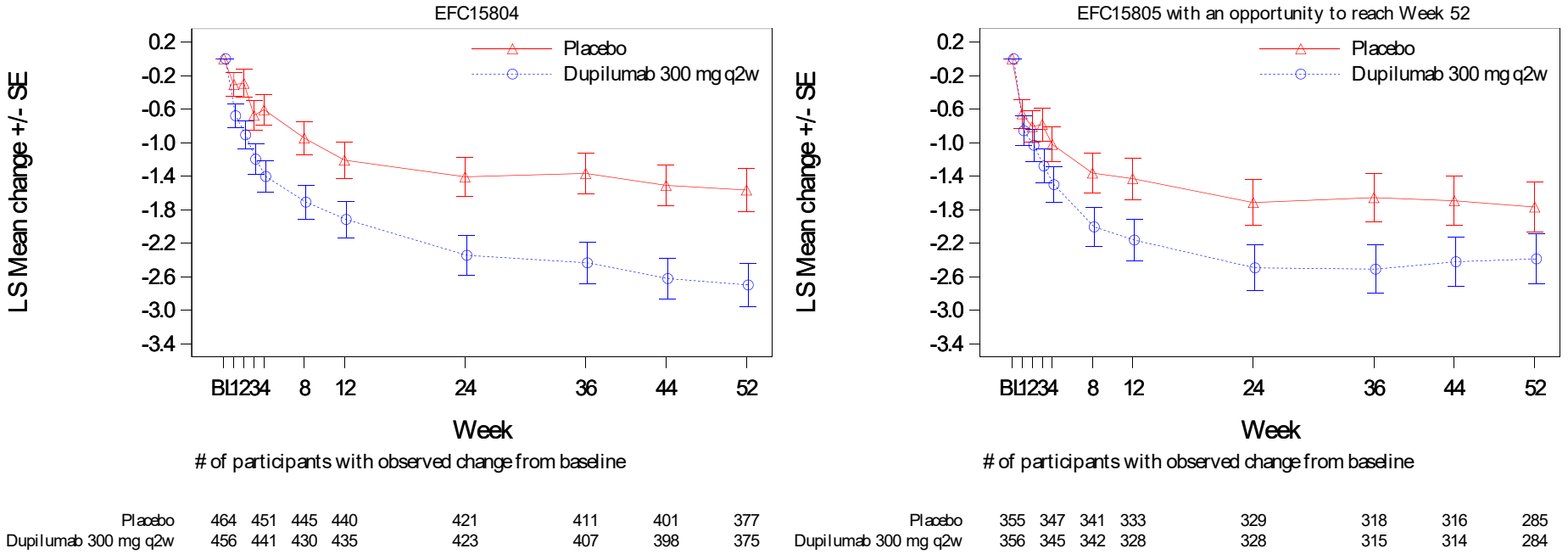
いずれの試験でも、EXACT ツールに含まれる E-RS: COPD 尺度での評価により、デュピルマブ投与は COPD による呼吸器の臨床症状の重症度を低下させることが示され、EFC15804 試験ではプラセボ群と比較してデュピルマブ群で有意な効果が示された。

いずれの試験でも、ベースラインの E-RS: COPD-RS 総スコアの平均は、デュピルマブ群とプラセボ群で同程度であった（EFC15804 試験ではデュピルマブ群：12.97、プラセボ群：13.00；EFC15805 試験ではデュピルマブ群：13.71、プラセボ群：13.11）（スコア範囲：0〜40、値が高いほど重度の呼吸器症状を示す）。

EFC15804 試験では、Week 52 における E-RS: COPD-RS 総スコアは、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で有意に低下し、COPD に関連した呼吸器症状の重症度の改善が示された。デュピルマブ群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差は−1.133（95% CI：−1.826, −0.441、p = 0.0014）であった（Module 2.7.3 [表 25]）。E-RS: COPD-RS 総スコアはプラセボ群と比較してデュピルマブ群で迅速に低下（改善）した。投与群間の差は Week 1 と早期から生じ（名目上の p = 0.0384）、52 週間の治験薬投与期間にわたって持続的に更なる改善が認められた（図 6、Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.21.3]）。

EFC15805 試験では、E-RS: COPD-RS 総スコアは、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で数値的に大きく低下し、ベースラインから Week 52 までの変化量の最小二乗平均はデュピルマブ群で−2.388、プラセボ群で−1.770 であった。デュピルマブ群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差に名目上の有意性は示されなかった（−0.618［95% CI：−1.430, 0.193］、名目上の p = 0.1351）（Module 2.7.3 表 25）。E-RS: COPD-RS 総スコアの数値的低下は、Week 8 から Week 36 までは名目上有意であった（Week 36 におけるデュピルマブ群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差：−0.854、名目上の p = 0.0318）（図 6、Module 5.3.5.1 EFC15805 Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.21.3]）。

図 6 - LS mean change from baseline in E-RS: COPD RS-Total Score up to Week 52 by visit - ITT population from EFC15804 and EFC15805 with an opportunity to reach Week 52



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_ers_ls_sbs_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ers_ls_sbs_i_g_i.rtf (24SEP2024 6:29)

併合 ITT 集団では、Week 52 における E-RS: COPD-RS 総スコアは、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で大幅に低下し、COPD に関連した呼吸器症状の重症度の改善が示された。E-RS: COPD-RS 総スコアの低下は迅速であり、52 週間の治験薬投与期間にわたって持続的にスコアの低下が認められた（Module 2.7.3 [表 25]、[図 20]）。

Week 52 において、E-RS: COPD-RS 息切れドメインで評価した呼吸器症状の重症度の改善は、両試験で一貫して認められた（EFC15804 試験：名目上の p = 0.0006、EFC15805 試験：名目上の p = 0.0326）（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.22.1]、Module 5.3.5.1 EFC15805 Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.22.1]）。デュピルマブ群での改善は迅速であり、EFC15804 試験では Week 2、EFC15805 試験では Week 8 と早期から認められ、52 週間の治験薬投与期間にわたって持続した（Module 2.7.3 [図 21]、[図 22]）。

E-RS: COPD-RS 咳嗽及び喀痰ドメイン並びに E-RS: COPD-RS 胸部症状ドメインについては、EFC15804 試験ではデュピルマブ投与の有益な効果が認められたが（Module 2.7.3 図 21）、EFC15805 試験では認められなかった（Module 2.7.3 図 22）。

閾値を変更した追加解析

EFC15804 試験及び併合 ITT 集団では、E-RS: COPD-RS 総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量（閾値）の累積分布関数曲線（Module 2.7.3 [図 23]、[図 25]）は、マイナス値（症状の改善）を含め各閾値で十分に乖離しており、responder と定義した閾値の広範囲にわたり、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で responder の割合が高いことが示された。EFC15804 試験のデータを用いて行われた計量心理学的解析より、−3.7 が意味のある閾値として得られたが、−3.7 を超えると EFC15804 試験及び併合 ITT 集団では特に顕著な差が認められた。EFC15805 試験では、累積分布関数曲線の乖離は顕著ではなかった（Module 2.7.3 [図 24]）。

EFC15804 試験のデータを用いて行われた計量心理学的解析より得られた、患者内の臨床的に意味がある閾値に基づくレスポンダー解析では、Week 52 における E RS: COPD 総スコアで 3.7 以上、RS 息切れスコアで 1.6 以上、RS 咳嗽及び喀痰スコアで 1.1 以上、RS 胸部症状スコアで 1.0 以上の改善を示した被験者の割合は、EFC15804 試験ではプラセボ群と比較してデュピルマブ群で一貫して高いことが示された（Module 2.7.3 [表 26]）。EFC15805 試験では、E-RS: COPD-RS 総スコア及び各ドメインのスコアでの responder の割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群でやや高いことが示された（Module 2.7.3 [表 40]）。併合 ITT 集団でも同様のレスポンダー解析を行い、プラセボ群に比べデュピルマブ群で responder の割合が高いことが示された（Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [4.3.26.1]）。

4.4.3.5　全身性ステロイド薬及び抗菌薬の必要性の減少

全身性ステロイド薬は COPD 増悪の治療にしばしば使用されるが、多数の望ましくない副作用があり、複数又は頻繁に全身性ステロイド薬に曝露するリスクがある COPD 患者では特に影響を受けやすい。いずれの試験でも、デュピルマブ投与により、理由を問わない全身性ステロイド薬の使用及び COPD 増悪のための全身性ステロイド薬の使用の減少が示された（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan

Addendum [Section 5.1.7.2]、Module 5.3.5.1 EFC15805 [Section 5.1.7.2]）。この結果は、併合 ITT 集団での結果からも支持された（Module 2.7.3 [3.2.5.1 項]）。

抗菌薬は、COPD 増悪又は他の関連する呼吸器感染症の治療にしばしば使用される。抗菌薬には、クロストリディオイデス・ディフィシル感染、抗菌薬耐性の可能性及び消化器不調などの望ましくない副作用やリスクがある(88)(89)。いずれの試験でも、デュピルマブ投与により、理由を問わない抗菌薬の使用及び COPD 増悪のための抗菌薬の使用の減少が示された（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Section 5.1.7.3]、Module 5.3.5.1 EFC15805 [Section 5.1.7.3]）。この結果は、併合 ITT 集団での結果からも支持された（Module 2.7.3 [3.2.5.2 項]）。

4.4.3.6　中等度又は重度の COPD 増悪イベントを伴わない被験者におけるベネフィット

52 週間の治験薬投与期間中に中等度又は重度の COPD 増悪イベントを発現しなかった被験者に対しては、デュピルマブ投与のベネフィットとして、肺機能の改善、SGRQ で測定された HRQoL の改善、及び E-RS: COPD 総スコアで測定された呼吸器症状の改善などが示された。

52 週間の治験薬投与期間中に中等度又は重度の COPD 増悪を発現しなかった併合 ITT 集団の被験者（デュピルマブ群：595 名、プラセボ群：539 名）では、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の増加、Week 52 における SGRQ の総スコアの低下より示される HRQoL の改善、及び Week 52 における E-RS: COPD-RS 総スコアの低下により示される症状の重症度の改善など、疾患の他の側面においてプラセボ群と比較したデュピルマブ群での改善効果が認められた（Module 2.7.3 [表 27]）。なお、これらの解析は、ランダム化後の転帰に基づき定義した部分集団で行なわれたため、解析結果は治療効果と交絡する可能性があった。

4.4.4　選択した部分集団での有効性

4.4.4.1　65 歳以上の被験者における有効性

COPD の有病率と罹患率は年齢とともに上昇し、COPD の有病率は 10 歳ごとに 2 倍に増加すると推定されている(2)(90)(91)。COPD を有する高齢患者（65 歳以上）は、併存疾患やフレイルにより負担が増し、それにより高い死亡率に繋がっている可能性がある。

試験への組入れ時点で 65 歳以上の被験者は、いずれの試験でも過半数を占め（併合 ITT 集団では 57.2%）、各投与群でも同様であった。

いずれの試験でも、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で認められた中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率の低下及び Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の改善は、65 歳未満及び 65 歳以上の被験者の部分集団間で一致していた（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Section 5.1.7.5.1]、Module 5.3.5.1 EFC15805 [Section 5.1.7.5.1]）。

併合 ITT 集団においても、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で認められた中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率の低下は、65 歳未満及び 65 歳以上の被験者の部分集団間で一致していた（65 歳未満：34.7%、65 歳以上：28.2%）。Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 より示され

たデュピルマブの治療効果は、65 歳未満及び 65 歳以上の被験者の両部分集団で認められたが、65 歳未満の被験者でより大きな効果が認められた（4.5.1.1 項）。さらに、65 歳以上の被験者の部分集団（1,067 名）で認められた治療効果は、階層的検定手順の全ての評価項目でプラセボ群と比較してデュピルマブ群で名目上有意であり、併合 ITT 集団で認められた治療効果とおおむね同様であった（Module 2.7.3 [表 31]）。

4.4.4.2　肺気腫を有する被験者における有効性

FDA との検討により、ベースラインで肺気腫を有した被験者の部分集団（590 名）を対象に追加解析を実施した。

COPD 患者はしばしば慢性気管支炎又は肺気腫の特徴と鑑別できない臨床フェノタイプを呈する。しかし、慢性気管支炎と肺気腫は併発することが多く、肺気腫の範囲（CT に基づく）は、慢性気管支炎の有無によらず類似している(24)。

COPD に対する臨床開発プログラムに組み入れられた被験者の約 3 分の 1（31.6%）は、ベースラインで肺気腫の併発を治験担当医師より診断されていた。

いずれの試験においても、肺気腫の有無を問わずデュピルマブの治療効果は一貫して認められ、肺気腫を有する被験者の部分集団で認められた治療効果は ITT 集団で認められたものと同様であった（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Section 5.1.7.5.2]、Module 5.3.5.1 EFC15805 [Section 5.1.7.5.2]）。

併合 ITT 集団では、肺気腫の有無を問わず、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で、中等度又は重度の COPD 増悪の減少が一貫して示された（Module 2.7.3 [図 30]）。肺気腫を有する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は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で 34.2%低下し、名目上の有意性が示された（名目上の p = 0.0003）（Module 2.7.3 [表 32]）。Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の改善は、肺気腫の有無を問わず、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で一貫して認められた（Module 2.7.3 [図 31]）。肺気腫を有する被験者の部分集団では、プラセボ群と比較したデュピルマブ群での Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 は+0.083 L であり、名目上有意な改善が認められた（名目上の p = 0.0007）（Module 2.7.3 表 32）。肺気腫を有する被験者の部分集団で認められた治療効果は、Week 52 における 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及び E-RS: COPD-RS 総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量を除き、階層的検定手順の全ての評価項目でプラセボ群と比較してデュピルマブ群で名目上有意であり、併合 ITT 集団で認められた結果とおおむね同様であった。

4.4.4.3　E-RS: COPD-RS 咳嗽及び喀痰スコアが高い被験者における有効性

E-RS: COPD-RS 咳嗽及び喀痰スコアにより、症状が非常に強く、咳嗽及び喀痰の症状の増大による増悪のリスクがより高い患者を特定できる可能性がある(22)。併合 ITT 集団で、ベースラインの RS 咳嗽及び喀痰スコアが中央値以上又は中央値未満の被験者のいずれにおいても、プラセボ群と比較して

デュピルマブ群では、中等度又は重度のCOPD増悪イベントの年間発現率の一貫した低下及びWeek 12における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の改善が示された（Module 2.7.3 [3.3.2.3 項]）。

4.4.4.4　重度の COPD 増悪の既往を有する被験者における有効性

COPD に対する臨床開発プログラムでは、治験実施計画書に基づき、組入れ前 1 年以内に頻回（2 回以上）の中等度の増悪又は 1 回以上の重度の増悪の既往がある被験者を組み入れた。頻回の増悪及び重度の増悪はともに、将来の増悪、病勢進行及び死亡リスクを高め、重度の増悪イベント（入院など）の後は、将来の重度の増悪及び死亡リスクが更に高くなる(5)(6)(7)。

デュピルマブ群では、組入れ前 1 年以内の重度の COPD 増悪の既往の有無を問わず、一貫した有効性が示された（Module 2.7.3 [表 33]）。併合 ITT 集団において、組入れ前 1 年以内に 1 回以上の重度のCOPD増悪を発現した被験者の部分集団では、中等度又は重症の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 31.6%低下した（名目上の p = 0.0069）。このことは、最も強力な標準治療で効果不十分な COPD を有し、死亡率や高い罹患率などの重度の転帰のリスクがある患者に対して、臨床上の意義は非常に大きい(6)。

4.4.4.5　黒人／アフリカ系の被験者における有効性

EFC15804 試験及び EFC15805 試験は、多様で包括的な集団を組み入れることを狙いとして世界各国で実施された。多様な集団を確保するよう努めたものの、COPD に対する臨床開発プログラム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）の被験者の数は少なかった（黒人／アフリカ系の被験者：17 名［0.9%］、黒人／アフリカ系を含む混血の被験者：9 名［0.5%］）（Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [4.3.28.1]）。両試験に組み入れられた北米の被験者 211 名のうち、黒人／アフリカ系の被験者は 12 名（5.7%）であった（Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [2.1.4]）。被験者の試験への組入れには、COVID-19 のパンデミックが影響した可能性がある(92)。

黒人／アフリカ系の被験者（黒人／アフリカ系を含む混血の被験者を含む）は 26 名であり、少数の部分集団であったが、デュピルマブの有効性は、全体集団で認められた結果とおおむね一致していた（Module 2.7.3 [3.3.2.5 項]）。

既承認のデュピルマブの適応症（AD、喘息、CRSwNP 及び PN）での有効性の結果より、人種に基づく差異はないことが示されている。デュピルマブの臨床開発プログラムでは、黒人／アフリカ系集団におけるデュピルマブの有効性は、全体集団での結果と一致しており、特に他の適応症の試験で北米から参加した被験者での結果と一致していた（Module 2.7.3 [3.3.2.5.1 項]）。さらに、人種はデュピルマブの PK 変動の有意な予測因子ではない（Module 2.7.2 [3.1.5.1.4 項]）。

4.4.4.6　日本人及びアジア人被験者における有効性

EFC15804 試験は世界各国で実施され、日本人部分集団は 13 名、アジア人部分集団（日本、中国及び韓国で組入れ）は 125 名で構成された。日本人部分集団における有効性の結果の詳細及び日本人部分集団と全体集団の間での結果の一貫性については、Module [2.7.6]に記載した。

アジア人部分集団において認められた有効性は全体集団での結果と一致していた（Module 2.7.3 [3.3.1.1 項]）。

4.4.5 効果の持続

4.4.3 項に示したとおり、デュピルマブ 300 mg q2w の有効性は Week 52 まで持続した。各試験及び併合 ITT 集団での結果は以下のとおりである。

- デュピルマブ投与による中等度又は重度の COPD 増悪の減少効果は、52 週間の継続投与により持続し、治験薬投与期間全体で中等度又は重度の COPD 増悪イベントの累積発現件数が少ないことから示された。
- 肺機能の改善効果は Week 52 においても持続していた。
- 52 週間の治験薬投与期間にわたり、健康状態／HRQoL（SGRQ）が持続的に改善したことも示された。

4.4.6 投与中止後の有効性

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 784 名（84.0%）及びプラセボ群の 774 名（83.0%）が 52 週間の治験薬投与期間を完了しており、デュピルマブ群の 709 名（76.0%）及びプラセボ群の 693 名（74.3%）が、12 週間の後観察期間を含む全試験期間を完了していた。

両試験及び併合 ITT 集団で、後観察期間中に認められた有効性データ（中等度又は重度の COPD 増悪イベント及び気管支拡張薬投与前の FEV_1）は、治験薬投与を中止した後に効果が消失する傾向と一致する結果を示し、反跳作用はない（ベースラインを超える疾患悪化のエビデンスはない）ことを示した。投与中止後には徐々に症状、徴候が再燃することより、有効性を持続させるためには、デュピルマブ投与を継続する必要性があることが裏付けられた。

52 週間の治験薬投与期間を完了した併合 ITT 集団では、12 週間の後観察期間中の中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率において、デュピルマブ群とプラセボ群の間で差は認められなかった（デュピルマブ群：0.794、プラセボ群：0.780、名目上の p = 0.8985）（Module 2.7.3 [表 37]）。

デュピルマブ群では、52 週間の治験薬投与期間中には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の平均値の増加が認められたが、Week 52 に治験薬投与期間が終了した後には低下し、Week 64 ではプラセボ群の値に近づいた（Module 2.7.3 [図 40]）。

SGRQ の総スコアの平均値についても、デュピルマブ群では 52 週間の治験薬投与期間中にベースラインからの改善（低下）が認められたが、Week 52 に治験薬投与期間が終了した後には改善効果が減弱し、Week 64 ではプラセボ群のスコアとほぼ同じレベルとなった（Module 2.7.3 [図 41]）。

EFC15804 試験のデータカットオフ日（2023 年 2 月 8 日）から試験終了日（2023 年 5 月 2 日）までに収集されたデータからも、Week 50 に最終の治験薬投与を終了した後は、COPD の複数の評価項目

（中等度及び重度の COPD 増悪イベント、肺機能及び健康状態／HRQoL を含む）で徐々に効果が消失することが ITT 集団で認められた（Module 5.3.5.1 [EFC15804 CSR Addendum]）。

4.5 部分集団及び特別な状況下における有効性

EFC15804 試験及び EFC15805 試験の有効性の併合データセットを用いて、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率（主要有効性評価項目）及び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（重要な副次評価項目）について部分集団解析を実施した。

4.5.1 人口統計学及び疾患

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性（年齢、性別、人種、民族、地域、体重及び BMI）、ベースラインの COPD 疾患特性（ICS 用量、喫煙状況、組入れ前 1 年以内の中等度又は重度の COPD 増悪の回数、組入れ前 1 年以内の重度の COPD 増悪の回数、気管支拡張薬投与後の FEV_1 の予測値に対する割合、気管支拡張薬投与前の FEV_1、気道可逆性、BODE 指数及び肺気腫の併発）並びにベースラインのバイオマーカー（血中好酸球数、FeNO、血清中総 IgE 及び血漿中フィブリノゲン）を含む事前に規定した複数の部分集団で、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率（主要有効性評価項目）及び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（重要な副次評価項目）に対するデュピルマブの治療効果の一貫性を評価した。結果は Module 2.7.3 [3.3 項]に詳述した。

4.5.1.1 人口統計学的特性による部分集団解析

デュピルマブ投与は、年齢、性別、人種、民族、地域、体重及び BMI などの人口統計学的特性に基づき事前に規定した部分集団のいずれにおいても、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率の低下及び Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインからの改善について、おおむね一貫した傾向を示した。Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 に対するデュピルマブの治療効果は、65 歳未満の被験者と 65 歳以上の被験者の両部分集団で認められたが、65 歳未満の被験者でより大きな効果が認められた（Module 2.7.3 [3.3.1.1 項]）。

4.5.1.2 ベースラインの疾患特性による部分集団解析

ベースラインの疾患特性による複数の部分集団にわたり、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率の一貫した低下、及び Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の一貫した改善が、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で認められた（Module 2.7.3 [3.3.1.2 項]）。プラセボに対するデュピルマブの治療効果は、ベースラインの ICS が高用量及び非高用量の両部分集団、並びに元喫煙者及び現喫煙者の両部分集団でも認められた。また、ベースラインの気管支拡張薬投与後の FEV_1 を用いた気道可逆性（気管支拡張薬への反応）（12%未満、12%以上）及び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、50%以上）を問わず、一貫した治療効果が認められた。さらに、デュピルマブの治療効果は、ベースラインの肺気腫の有無（4.4.4.2 項）又は組入れ前 1 年

以内の重度の増悪の回数（4.4.4.4 項）を問わず、一貫して認められた。Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 に対するデュピルマブ投与のベネフィットは、BODE 指数がベースラインで 4 点以下及び 4 点超の両部分集団で認められたが、BODE 指数がベースラインで 4 点以下の被験者でより大きな効果が認められた。

4.5.1.3 バイオマーカーによる部分集団解析

4.5.1.3.1 ベースラインのバイオマーカーごとの治療効果

ベースラインの 2 型炎症バイオマーカー（好酸球数、FeNO 及び IgE）並びにフィブリノゲンに基づく複数の部分集団にわたり、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率の低下及び Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の改善が認められた（Module 2.7.3 [3.3.1.3.1 項]、[3.3.1.3.2 項]）。デュピルマブの作用機序と一致して、2 型炎症を有する広範な集団で治療効果が認められ、2 型炎症バイオマーカーの値が最も高い部分集団では効果の程度が最大であった。ベースラインの FeNO 値が 20 ppb 以上の部分集団では、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率と Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の両方について、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で名目上有意な量的交互作用が認められ、スクリーニング時の血中好酸球数が 0.5 Giga/L 以上の部分集団では Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 について名目上有意な交互作用が認められた。

4.5.1.3.2 治療効果に対するバイオマーカーの影響の追加検定

併合 ITT 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について、治療とバイオマーカーの交互作用は、ベースラインの FeNO 値において、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で名目上有意であった（名目上の $p = 0.006$）（Module 2.7.3 [表 28]）。ベースラインの FeNO 値が高いほど、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率に対するデュピルマブの効果は増大した（Module 2.7.3 [3.3.1.3.3 項]）。

4.5.1.3.3 血中好酸球数又は FeNO の経時的な相関

血中好酸球数と FeNO の経時的な変動の有無を明らかにするために、併合集団のプラセボ群を対象に、これらのバイオマーカーの総合的な相関係数の評価を行った。総合的な相関係数より、血中好酸球数及び FeNO の測定値はいずれも患者内でおおむね安定しており、同程度で推移することが示された。これらのデータから、血中好酸球数及び FeNO は、2 型炎症の存在を特定できる信頼性が高い予測バイオマーカーであることが示された。詳細は Module 2.7.3 [3.3.1.3.4 項]に示した。

4.5.2 抗薬物（デュピルマブ）抗体と有効性

治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応と臨床効果（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）

との関係を検討した。併合 ADA 解析対象集団では、Week 64（後観察期間の終了時）までに ADA 陽性を示した被験者 107 名（NAb 陽性を示した 56 名を含む）におけるデュピルマブの有効性は、ADA 陰性を示した被験者で認められた有効性の範囲内であった（Module 2.7.3 [3.5 項]）。

デュピルマブ群では、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率（調整なし）は、ADA 陽性被験者（107 名）と ADA 陰性被験者（808 名）で同程度であった（ADA 陽性被験者：0.67、ADA 陰性被験者：0.63）。さらに、デュピルマブ群での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は、ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者で同程度であった（ADA 陽性被験者：+0.17 L、ADA 陰性被験者：+0.13 L）。被験者 6 名は、高抗体価の ADA 陽性反応及び NAb 陽性反応を示し、その結果、検出可能な全身薬物曝露量が低下した。ただし、6 名いずれも、Week 52 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 に一貫した改善はみられなかったが、組入れ前 1 年以内と比較して、治験薬投与期間中の COPD 増悪イベントは少なかった。全体として、高抗体価の ADA 反応を示した 6 名を除き、ADA の発現と有効性との間に意味のある関連は認められなかった（Module 2.7.3 3.5 項）。

4.6　用法／用量／投与期間と有効性の関係

EFC15804 試験及び EFC15805 試験の有効性の結果から、デュピルマブ 300 mg q2w の用法・用量は、52 週間の治験薬投与期間中の中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率及び Week 52 までの気管支拡張薬投与前の FEV_1 において、プラセボと比較して統計的に有意かつ臨床的に意味がある改善をもたらすことが示された。デュピルマブの治療効果は迅速であり、投与開始後 4 週以内には効果を発揮し、多重性を調整した評価項目より示される治療効果は大半が Week 52 まで持続した。

デュピルマブ 300 mg q2w の用法・用量は、他の 2 型炎症性疾患に対して有効であり、許容可能な安全性プロファイルを有することが示されている。

有効性データ（中等度又は重度の COPD 増悪イベント及び気管支拡張薬投与前の FEV_1）より、Week 52 の治験薬投与期間の終了から Week 64 までの期間で疾患の再発が示され、反跳作用はないことが示された。12 週間の後観察期間中、デュピルマブ群とプラセボ群の間で、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率に差は認められなかった。さらに、デュピルマブ群での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の平均値は、プラセボ群の値と同程度まで低下した。

PK/PD 解析の詳細と結果は Module 2.7.2 [2.3 項]に記載した。

これらのデータは、COPD 成人患者に対するデュピルマブの推奨用法・用量として、300 mg q2w の選択を支持するものである。

4.7　有効性に関する考察及び結論

デュピルマブは、2 型炎症に中心的に関与する IL-4 及び IL-13 の活性を阻害するヒト抗 IL-4Rα モノクローナル抗体であり、標準治療で効果不十分かつ 2 型炎症のエビデンス（血中好酸球数など）を有する COPD 成人患者を対象とした大規模な 2 つの第 3 相試験において、頑健かつ再現性のある有効性

のエビデンスを示した。いずれの試験でも、デュピルマブ 300 mg q2w の投与は、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの減少及び肺機能の改善を示し、COPD の治療においてプラセボと比較して統計的に有意かつ臨床的に意味がある有効性を示した。また、デュピルマブ投与による健康状態／HRQoL の、プラセボ群と比較して有意な改善はいずれの試験からも示され、さらに EFC15804 試験では呼吸器症状の重症度の有意な改善が示された。

両試験に組み入れられた被験者 1,866 名は、標準治療で効果不十分な COPD（高い増悪リスクの記録［組入れ前 1 年以内に 2 回以上の中等度の増悪又は 1 回以上の重度の増悪と定義］及び COPD 症状を有する）かつ 2 型炎症のエビデンス及び中等度から高度の気流閉塞を有する 40 歳以上 85 歳以下の COPD 集団を反映していた。被験者は、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］）を基本治療として受けても効果不十分な COPD を有した。被験者はいずれも現喫煙者又は元喫煙者であった。被験者の約 3 分の 1 は肺気腫の既往及び併発があった。被験者に喘息の既往又は現在の喘息の診断はなかった。両試験の被験者は、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で効果不十分な COPD 集団を反映していた。

両試験を通して有効性の再現性が示された。主要評価項目及び重要な副次評価項目のうち多重性を調整した階層的検定での最初の 3 項目において、デュピルマブ群はプラセボ群と比較して統計的に有意かつ臨床的に意味がある改善を明確に示した。その内容は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群では、ITT 集団で中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率が有意に低下し、Week 12 及び Week 52 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 が有意に改善したこと、並びにベースラインの FeNO 値が 20 ppb 以上の部分集団で Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 が有意に改善したことであった。階層的検定手順で評価された後続の評価項目は EFC15804 試験では全項目でプラセボ群と比較してデュピルマブ群で統計的に有意であり、EFC15805 試験では名目上有意又は良好な傾向のいずれかが示された。重要なことに、これらの評価項目に対してデュピルマブ群では、両試験とも同程度に臨床的に意味がある効果を示し、COPD 患者の治療におけるデュピルマブ投与の有効性について、説得力があり再現性のあるエビデンスが示された。全体として、有効性の結果の再現性は高く、全ての評価項目について臨床的に意味がある結果が裏付けられた。

中等度又は重度の COPD 増悪の減少

いずれの試験においても、標準治療である 3 剤併用療法（LABA＋LAMA＋ICS［ICS が禁忌の場合を除く］）への追加療法としてのデュピルマブ投与は、各試験の主要有効性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において、EFC15804 試験ではプラセボ群と比較して 29.2%、EFC15805 試験ではプラセボ群と比較して 33.6%という有意かつ臨床的に意味がある低下をもたらした。中等度又は重度の増悪は、肺機能の低下、症状負荷の増大及び死亡リスクの増加など、病勢進行を加速させるため、中等度又は重度の COPD 増悪を減少させることは、COPD 患者にとって臨床的に重要である。また、デュピルマブ投与はプラセボと比較して、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を遅らせた。COPD 増悪の減少というデュピルマブ投与のベネフィットは、ベース

ラインの FeNO 値が 20 ppb 以上の部分集団を含む全ての被験者で認められ、この部分集団で認められた COPD 増悪の減少は、ITT 集団全体に比べて数値的に高かった（EFC15804 試験：36.1%、EFC15805 試験：52.9%）。

なお、両試験は COVID-19 のパンデミックの間に実施された。COVID-19 のパンデミックは、臨床試験の実施、患者の接触や行動に世界的に影響を与えたため、COPD の増悪頻度の減少及び重度の増悪の発現率の低下に影響した可能性がある（詳細は 1.6 項を参照）。これにより、両群間の差の検出力が理論上低下した可能性があるが、デュピルマブ投与の効果は頑健であり、両試験、複数の部分集団及び全地域にわたって一貫していた。両試験で重度の増悪の減少傾向が認められ（EFC15804 試験：15.1%、EFC15805 試験：44.1%、併合 ITT 集団：32.5%）、EFC15805 試験では、デュピルマブ投与は、重度の増悪の初回発現までの時間をプラセボと比較して名目上有意に遅らせた。

肺機能の改善

COPD 患者の肺機能低下は進行性であることが多く、気流閉塞の重症度の進行は、死亡リスクの増加(93)及び健康状態／HRQoL の悪化(94)と関連している。いずれの試験でも、デュピルマブ投与は肺機能の実質的かつ持続的な改善をもたらし、プラセボ群と比較したデュピルマブ群の気管支拡張薬投与前の FEV_1 は、Week 12（EFC15804 試験：+0.080 L、EFC15805 試験：+0.082 L）及び Week 52（EFC15804 試験：+0.076 L、EFC15805 試験：+0.062 L）で統計的に有意に増加した。気管支拡張薬投与前の FEV_1 は迅速に改善し、EFC15804 試験では Week 2、EFC15805 試験では Week 4 と早期から投与群間の差が生じた。いずれの試験でも、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の改善の程度は、ベースラインの FeNO 値が 20 ppb 以上の部分集団では ITT 集団での結果と比較して数値的に大きいことが示された。当該部分集団におけるプラセボ群に対するデュピルマブ群の統計的に有意な改善は、EFC15804 試験では Week 52 でも認められた。EFC15805 試験では、プラセボ群に対するデュピルマブ群の改善効果は、Week 12 では統計的に有意であったが、Week 52 では当該部分集団の被験者数が少なかったため（Week 12：345 名、Week 52：238 名）、統計的有意性は示されなかった。さらに、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、及び気管支拡張薬投与前の $FEF_{25-75\%}$などの肺機能に関する追加評価でもデュピルマブによる改善効果が認められ、気流閉塞や末梢気道病変の評価に臨床的に意味がある影響が示された。

いずれの試験でも、デュピルマブの治療効果は、欠測値を取り扱った手法からも頑健であり、主要評価項目及び重要な副次評価項目である Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の主要解析の感度分析の結果と一致していることからも示されている。

健康状態／HRQoL の改善

COPD は、不良な健康状態／HRQoL 及び重い症状負荷をもたらす疾患である。SGRQ の評価により、デュピルマブ投与による健康状態の迅速かつ持続的な改善が認められ、Week 52 におけるプラセボ群と比較したデュピルマブ群での SGRQ の総スコアは、EFC15804 試験では統計的に有意な低下、EFC15805 試験及び併合解析では名目上有意な低下を示した。EFC15804 試験では、Week 52 における SGRQ の総スコアに臨床的に意味がある改善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

群で統計的に有意に高く、SGRQ の全ドメイン（症状、活動、影響）で一貫した改善を示した。EFC15805 試験では、Week 52 における SGRQ の総スコアが臨床的に意味のある改善を示したデュピルマブ群の被験者の割合は、EFC15804 試験と同程度であったが、プラセボ群との差は名目上有意ではなかった。事後解析では、デュピルマブ群での治療効果は、−8 から−35 の幅広い閾値で認められた。

持続性の COPD 症状は、COPD 患者の罹患率の重要な要因である。EFC15804 試験では、Week 52 における E-RS: COPD-RS 総スコアがプラセボ群と比較してデュピルマブ群で統計的に有意に低下し、デュピルマブ投与により呼吸器症状の重症度が有意に改善することが示された。EFC15805 試験では、Week 52 における E-RS: COPD-RS 総スコアはプラセボ群と比較してデュピルマブ群で数値的に大きく低下したが、プラセボ群との差に名目上の有意性は示されなかった。併合 ITT 集団では、E-RS: COPD-RS 総スコアはプラセボ群と比較してデュピルマブ群で名目上有意に低下した。また、デュピルマブ投与は E-RS: COPD の症状ドメインでも改善を示し、両試験で息切れのドメインでの改善が認められ、EFC15804 試験では咳嗽及び喀痰並びに胸部症状のドメインに改善が認められた。

全身性ステロイド薬及び抗菌薬の使用量の減少

両試験において、プラセボ群と比較してデュピルマブ群では、全身性ステロイド薬及び抗菌薬の使用の減少が認められた。この減少は、全身性ステロイド薬や抗菌薬への頻繁な曝露による副作用や合併症のリスクが高い患者にとって重要な意味を持つものである。

部分集団における有効性

併合 ITT 集団及び各試験では、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性（年齢、性別、人種、地域、喫煙状況［現喫煙者又は元喫煙者］、高用量の ICS の使用、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］並びにベースラインの肺機能［ベースラインの FEV_1 が 50%未満、50%以上、及び肺気腫の有無］など）による全ての部分集団で、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率の低下及び気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインから Week 12 までの変化量の改善が認められた。さらに、高齢（65 歳以上）、肺気腫を有する、及び重度の増悪の既往のある被験者など、潜在的に罹患率及び死亡率の転帰が高い被験者でもデュピルマブのベネフィットが認められた。デュピルマブの作用機序と一致して、2 型炎症を有する広範な集団において治療効果が認められ、FeNO や血中好酸球数などの 2 型炎症のバイオマーカー値が高い被験者の部分集団では、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で治療効果がより高いことが示された。

2 型炎症のバイオマーカー値の低下

デュピルマブの作用機序と一致して、デュピルマブ投与は複数のバイオマーカーの抑制をもたらした。両試験で FeNO 及び血清中総 IgE、EFC15804 試験では血漿中エオタキシン-3 及び血清中 PARC の抑制が確認され、2 型炎症が持続的に抑制されたことが示された。

効果の持続

COPD は慢性疾患であり、疾患のコントロールには長期間にわたる治療を要する。デュピルマブの治療効果は最長 52 週間の長期治療で持続した。投与中止後には、COPD の再発（中等度又は重度の COPD 増悪及び気管支拡張薬投与前の FEV_1 で評価した肺機能の低下）が認められた。後観察期間中に

評価した評価項目のいずれについても、デュピルマブ群では反跳作用（ベースラインを超える悪化）は認められなかった。

全般的な結論

以上のとおり、2 つの第 3 相試験から、標準治療で効果不十分かつ 2 型炎症を有する COPD の治療におけるデュピルマブの有用性に関する強固なエビデンスを構築する、統計的に説得力があり臨床的に意義のあるデータが得られた。COPD は、罹患率や死亡率のリスクが高く重大な負荷を伴う進行性の深刻な疾患であり、現在使用可能な治療法はあるもののアンメットニーズは大きい。大規模かつ国際共同の 2 つの試験より、中等度又は重度の増悪の減少及び肺機能の改善におけるデュピルマブの効果は、頑健かつプラセボ群と比較して統計的に有意で臨床的に意味があることが示され、疾患の増悪リスクが高い部分集団においても改善傾向が一貫して示された。デュピルマブ投与の効果は投与開始後 4 週以内に認められ、迅速に効果を発揮した。標準治療で効果不十分かつ 2 型炎症を有する COPD 患者におけるデュピルマブの有効性は、標準治療で最も強力な 3 剤併用療法（LAMA＋LABA＋ICS［ICS が禁忌の場合を除く］）併用下で認められ、増悪の減少並びに肺機能及び健康状態／HRQoL の改善より示された。EFC15804 試験及び EFC15805 試験より、デュピルマブは既存治療で効果不十分な COPD 患者の複数の症状の改善に有効であることが頑健に示された。

5　安全性の概括評価

5.1　緒言

本 Module では、EFC15804 試験及び EFC15805 試験から得られた以下のデータの併合データに基づき COPD 患者を対象としたデュピルマブの第 3 相臨床開発プログラムから得られた安全性データの統合的な評価を示す。

- EFC15804 試験：本試験のデータカットオフ日（2023 年 2 月 8 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。データカットオフ日時点で、デュピルマブ群の 30 名（6.4%）及びプラセボ群の 33 名（7.0%）は治験薬投与期間終了後の後観察期間を継続していた。
- 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。データカットオフ日時点で、デュピルマブ群の 93 名（19.8%）及びプラセボ群の 93 名（20.0%）は治験薬投与中であり、デュピルマブ群の 34 名（7.2%）及びプラセボ群の 36 名（7.7%）は治験薬投与期間終了後の後観察期間を継続していた。

両試験で合計 1,872 名の被験者が治験薬を投与され、そのうち 938 名がデュピルマブの投与を受けた。

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データを含む）は CSR Addendum（Module 5.3.5.1 [EFC15804 CSR Addendum]）に別途提示し、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は 5.5 項に要約した。

デュピルマブの総括的な安全性評価を裏付けるため、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、他の適応症に対するデュピルマブの臨床開発プログラムで進行中の第 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を本承認申請資料に含めた（Module 2.7.4 [3.3 項]）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの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及び 2023 年 3 月 28 日（最新の PBRER のデータカットオフ日）までの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確認されなかった。

臨床安全性データを示した各試験の要約は Module 2.7.4 [2.1.4 項]に示し、追加の詳細は各試験の CSR（Module 5.3.5.1 [EFC15804 CSR Japan Addendum]、Module 5.3.5.1 [EFC15804 CSR Addendum]、Module 5.3.5.1 [EFC15805]）に示す。

5.2 安全性評価計画

5.2.1 試験対象集団の定義

安全性解析対象集団は、治験薬投与を 1 回以上（又は一部）受けた全ての被験者と定義した。被験者が実際に投与された治験薬に基づいて解析を行った。ランダム化されたが、治験薬を投与されたか否か不明な被験者は、ランダム化に基づいて安全性解析対象集団に含めた。

安全性の併合解析は、両試験（EFC15804 試験及び EFC15805 試験）において、デュピルマブ 300 mg q2w（938 名）又はプラセボ（934 名）を投与した全ての被験者を含めた併合安全性データセットを用いて実施した（表 8）。

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、安全性の併合解析（EFC15804 試験及び EFC15805 試験）には含めた。

表 8 - 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。

5.2.2 安全性データの解析

非臨床安全性は、AD（成人）に対する初回承認申請資料の Module 2.4 にて提出した包括的プログラムにおいて評価された。本承認申請資料には、新たな非臨床毒性試験は含まれていない。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。

デュピルマブの COPD を対象とした臨床試験に組み入れられた被験者の安全性モニタリングは、デュピルマブの作用機序、過去のデュピルマブの臨床試験データ、COPD の臨床症状、並びによく使用される併用薬の潜在的リスク及び副作用に基づきデザインした。

安全性解析は、EFC15804 試験のデータカットオフ日（2023 年 2 月 8 日）及び EFC15805 試験の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に対して実施した。安

全性データ解析に関する統計手法、定義及びデータ処理規則の詳細は、Module 5.3.5.3 ISS [Statistical Analysis Plan]に示した。

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、血液生化学検査及び血液学的検査、尿検査、バイタルサイン、心電図検査、並びに免疫原性（ADA）に基づき評価した。

全ての AE は、MedDRA バージョン 26.0 を用いて PT、HLT、HLGT 及び関連する SOC にコーディングした。

AESI 及び特定 AE グループ事象は、治験実施計画書及び SAP で事前に定義し、モニタリング、記録、報告及び解析を必須として、特定 AE グループ事象の管理に関する手順も含めた（表 9）。

表 9 - 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。
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。

AE グループ	**基準**
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）。
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

心血管系事象の評価

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(52)。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。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：非致死性心不全、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

5.3　試験における曝露状況

併合安全性解析対象集団には、2 つの第 3 相試験（EFC15804 試験及び EFC15805 試験）でデュピルマブ（938 名）又はプラセボ（934 名）のいずれかを投与された 1,872 名を含めた。EFC15805 試験の 2 名は誤ってランダム化され、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を 1 回投与され、治験実施計画書からの重大な逸脱として報告された。この 2 名は安全性解析においてデュピルマブ群に含めた。多くの被験者（デュピルマブ群：757 名［80.7%］、プラセボ群：749 名［80.2%］）は、データカットオフ日時点で 52 週間の治験薬投与期間での治験薬投与を完了していた。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。Week 52 より前に治験薬投与を中止した理由で最も多く報告されたものは「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%）。治験薬投与中止理由が治験担当医師により「有害事象」であると報告さ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：3.4%、プラセボ群：3.0%）（Module 2.7.4 [表 4]）。

治験薬への曝露期間の平均は、両投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：332.83 日、プラセボ群：331.39 日）。治験薬への累積曝露期間はデュピルマブ群が 855 人年、プラセボ群が 847 人年であった（Module 2.7.4 [表 5]）。

5.4 試験における有害事象

5.4.1 治験薬投与下で発現した有害事象の概要

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 10）。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]）。

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。

治験担当医師の判断により治験薬投与中止に至った TEAE の発現割合は全体的に低く、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%）。

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%）、その差は主に注射部位反応（HLT）によるものであった。

表 10 - 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)

5.4.2 比較的よく見られる有害事象

比較的よく見られた TEAE（いずれかの投与群で 2%以上の TEAE）の発現被験者数（%）を表 11 に示す。

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：42.9%、プラセボ群：43.5%）。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%）。PT 別でも、注射部位反応の発現割合が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）：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%）。これらの事象はいずれも ADR とは判断されなかった（5.10 項）。

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%）及び高血圧（デュピルマブ群：3.4%、プラセボ群：4.6%）。

表 11 - 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 **Preferred Term n(%)**	**Placebo** **(N=934)**	**Dupilumab 300 mg q2w** **(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)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=934)	Dupilumab 300 mg q2w (N=938)
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)
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/m25_ae_socpt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m25_ae_socpt_freq2_s_t_i.rtf (06FEB2024 0:28)

5.4.3 治験担当医師判定による治験薬との因果関係が否定できない有害事象

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（デュピルマブ群：2.3%、プラセボ群：0.4%）。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%）（Module 2.7.4 [3.1.3 項]）。

5.4.4 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 の多くは、治験担当医師により軽度（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%）と判断された。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%）。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（Module 2.7.4 [3.1.4 項]）。

5.5 死亡

2023 年 9 月 29 日のデータカットオフ日時点で、両試験で合計 43 名の死亡が報告された。43 名の死亡の内訳は、併合安全性解析対象集団に含まれた 37 名、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対象集団に含まれていない 3 名、及びランダム化されず治験薬が投与されなかったため併合安全性解析対象集団に含まれていない 3 名であった（5.1 項）。

併合安全性解析対象集団では、治験期間中に 37 名が死亡した（デュピルマブ群：21 名［2.2%］、プラセボ群：16 名［1.7%］）。これらの 37 名の死亡のうち、29 名は TEAE 期間（治験薬投与開始から最終投与日＋98 日まで）に死亡し、8 名は post-treatment 期間（最終投与日＋98 日より後）に死亡した。Post-treatment 期間に死亡した 8 名のうち 5 名は TEAE による死亡であり、3 名は post-treatment 期間中に発現した AE（post-treatment AE）による死亡であった（表 12）。

表 12 - 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)

併合安全性解析対象集団では、死亡に至った TEAE の発現割合は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 13）。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、プラセボ群では 1.5 名／100 人年であった。

なお、表 13 には死亡に至った TEAE を示しているため、表 12 に示した post-treatment 期間に発現した SAE により死亡に至った 3 名（デュピルマブ群：2 名、プラセボ群：1 名）は含まれていない。

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。

34 名に認められた死亡に至った 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 14）。34 名中 6 名は心血管死と判定され、デュピルマブ群で 2 名（脳出血及び心停止）、プラセボ群で 4 名（不整脈／急性腎障害、呼吸不全／うっ血性心不全、腸管虚血に続発した敗血症性ショック、及び心血管障害）であった。いずれの心血管死も、心肺疾患を併発又は交絡因子を有する被験者で発現した。また、各投与群のそれぞれ 8 名は非心血管死と判定された。さらに、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因不明又は死因の評価不能と判定された死亡に至った 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因不明又は評価不能と判定された死亡に至った 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 の一覧を心血管死の判定結果と併せて SOC 別及び PT 別に Module 2.7.4 [表 18] に示した。

死亡に至った TEAE（34 名）で最も発現割合が高かった SOC は「感染症および寄生虫症」であり、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）。全体として、死亡に至った感染症の多くは COVID-19 によるものであった。「感染症および寄生虫症」以外の SOC で発現割合の高かった死亡に至った TEAE 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）」、「心臓障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。

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 の発現割合は各投与群で低く、全体で 5 名（デュピルマブ群：4 名、プラセボ群：1 名）に報告され、4 名は肺癌（デュピルマブ群：3 名、プラセボ群：1 名）で、1 名は膀胱移行上皮癌（デュピルマブ群）であった。選択基準に合致して、5 名はいずれも過去又は現在の喫煙歴（肺癌及び膀胱癌の確立されたリスク因子）を有していた(95)。

7 名の被験者（デュピルマブ群：3 名、プラセボ群：4 名）は、SOC「心臓障害」に属する死亡に至った TEAE を発現した。2 名は心血管死と判定され、1 名がデュピルマブ群（PT：心停止）、1 名がプラセボ群（PT：心血管障害）であった。

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（突然死、心突然死及び原因が特定できない死亡）が、デュピルマブ群の 4 名及びプラセボ群の 3 名に報告された。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。全ての被験者が心血管疾患の合併又は年齢 65 歳以上などの他の交絡因子を有しており、プラセボ群の 1 名を除く全ての被験者でベースライン時の BODE 指数が 4 点以上であった。

その他の死亡については Module 2.7.4 表 18 に示した。

全体として、死亡に至った TEAE 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 : 19 名［2.0%］、プラセボ群：15 名［1.6%］）。死亡に至った TEAE は、標準治療で効果不十分な COPD 患者集団で予想されるものとおおむね一致していた。

表 13 - 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 Preferred Term n(%)	Placebo (N=934)	Dupilumab 300 mg q2w (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
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)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=934)	Dupilumab 300 mg q2w (N=938)
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/m25_ae_socpt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m25_ae_socpt_death_s_t_i.rtf (06FEB2024 0:28)

表 14 - 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)

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、併合安全性解析対象集団に含まれていない追加の死亡が 3 名報告された。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（Module 2.7.4 [3.1.5.2 項]）。

さらに、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 名が死亡したが、併合安全性解析対象集団には含まれなかった（Module 2.7.4 [3.1.5.3 項]）。

5.6 重篤な有害事象

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%）（Module 2.7.4 [表 20]）。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。

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 は慢性閉塞性肺疾患で、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：5.3%、プラセボ群：6.6%）。留意すべき点として、治験実施計画書のとおり、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。治験薬投与下で発現した 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。

重篤な感染症（AESI）の発現割合は、デュピルマブ群（4.9%）とプラセボ群（4.8%）で同程度であった。詳細は 5.8.4.1 項に示す。

治験薬投与下で発現した SAE は、デュピルマブ群の 2 名（PT : 肺炎［2 件］及び横紋筋融解症［1 件］）を除き、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 2.7.4 [3.1.6 項]）。

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、5.5 項に示した。

SAE の詳細については、Module 2.7.4 の 3.1.6 項に示した。

5.7　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%）（Module 2.7.4 [表 21]）。

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：1.1%、プラセボ群：0.9%）（治験実施計画書の要件で治験期間中に悪性腫瘍が診断された場合は治験薬投与を中止することと一致）及び「感染症および寄生虫症」（デュピルマブ群：1.0%、プラセボ群：0.7%）であった。

PT 別では、治験薬投与中止に至った COVID-19 肺炎が 5 名（デュピルマブ群：2 名、プラセボ群：3 名）に認められた。他の TEAE は全て、いずれかの投与群で 1 名又は 2 名の報告であり、治験薬投与中止に至った TEAE に特定の傾向は認められなかった。

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（Module 2.7.4 [3.1.7 項]）。

5.8　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

5.8.1　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概要

AESI 及び特定 AE グループ事象（定義は 5.2.2 項を参照）を評価し、デュピルマブ投与との関連の可能性を検討した。

治験薬投与下で発現した AESI の発現割合は、投与群間でおおむね同程度であった（表 15）。発現割合の高かった治験薬投与下で発現した AESI は、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%）及び重篤な感染症（デュピルマブ群：4.9%、プラセボ群：4.8）であり、いずれの事象も投与群間で同程度の割合で報告された。日和見感染はいずれの投与群でもほとんど報告されなかった（デュピルマブ群：0.6%、プラセボ群：0.2%）。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（デュピルマブ群：0.3%、プラセボ群：0.4%）。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、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。24 時間以上持続する重度の注射部位反応はデュピルマブ群の 1 名に 1 件報告された。デュピルマブ群の 1 名に重度の結膜炎 1 件と続発する角膜炎が報告された。寄生虫感染（*sarcoptes sabiei* によるダニ皮膚炎）はデュピルマブ群の 1 名に報告された。いずれの投与群でも、妊娠、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）、及び重度の眼瞼炎の報告はなかった。

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の方が高く、これは主に注射部位反応（HLT）の発現割合がデュピルマブ群で高かったためである（デュピルマブ群：2.5%、プラセボ群：0.4%）（表 15）。悪性腫瘍及び結膜炎は、両投与群間で同程度に報告された。蠕虫感染症は報告されなかった。

表 15 - 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

Category n(%)	Placebo (N=934)	Dupilumab 300 mg q2w (N=938)
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
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)

5.8.2 アナフィラキシー反応／過敏症（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、もう 1 名は刺咬昆虫の毒によるアナフィラキシー反応であった（Module 2.7.4 [3.1.8.1.1 項]）。いずれの事象も治験担当医師により重篤かつ重度と判断され、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。

過敏症（医学的レビュー済み）は、デュピルマブ群の 3 名（0.3%）（PT : 過敏症、発疹及び蕁麻疹）、及びプラセボ群の 4 名（0.4%）（PT : アナフィラキシー反応［2 名］及びアレルギー性皮膚炎［2 名］）で認められた（Module 2.7.4 [表 23]）。7 名全員が治験期間中は ADA 陰性であった。

5.8.3 注射部位反応

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（デュピルマブ群：2.5%、プラセボ群：0.4%）（表 16）。

デュピルマブ群の被験者で発現した 1 件の注射部位反応は、24 時間以上持続し、重度の注射部位反応の AESI 基準に該当した。当該被験者は、Day 10（最初の治験薬投与から 9 日後）に重度の注射部位発疹を発現し、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 51 日後に回復した。当該被験者は持続性 ADA 反応（Day 15 に低抗体価［960］

の ADA、Day 89 に中程度の抗体価［1920］の ADA）を示し、NAb 陽性であった（Module 5.3.5.1 EFC15804 Appendix 8.3.3 [Participant narratives - SAEs]）。

他の全ての注射部位反応は軽度又は中等度であり、治験薬投与中止には至らず、24 時間以内に消失し、2 名以外のいずれの被験者も対処治療を必要としなかった。デュピルマブ群で報告された 1 件を除く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。各試験において、注射部位反応は、治験薬投与の最初の 2 週間以内の発現割合が最も高く、その後は低下し、発現割合は低いままであった。

デュピルマブ群では注射部位反応が認められた 23 名中 3 名（重度の注射部位反応を含む）が ADA 陽性を示し、プラセボ群で注射部位反応が認められた 4 名に ADA 陽性を示したものはいなかった。

注射部位反応（HLT）で比較的発現割合が高かった事象（PT）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%］）、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、他の全ての事象（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]）。

詳細は Module 2.7.4 [3.1.8.2 項]に示す。

表 16 - 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
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)

Injection site reactions	Placebo (N=934)	Dupilumab 300 mg q2w (N=938)
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)
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

Injection site reactions	Placebo (N=934)	Dupilumab 300 mg q2w (N=938)
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)

5.8.4 感染（特に注目すべき有害事象）

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 15）。

5.8.4.1 重篤な感染症

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%）、多くは呼吸器感染であった（Module 2.7.4 [表 25]）。

比較的発現割合の高かった重篤な感染症（いずれかの投与群で 3 名［0.3%］以上）は、肺炎（デュピルマブ群：1.3%、プラセボ群：1.7%）、COVID-19 肺炎（デュピルマブ群：0.9%、プラセボ群：0.7%）及び COVID-19（デュピルマブ群：0.6%、プラセボ群：0.9%）であった。

死亡に至った重篤な感染症は 11 名に認められ、5 名がデュピルマブ群、6 名がプラセボ群であった（5.5 項）。11 名中 10 名は呼吸器感染、1 名は敗血症性ショック（プラセボ群）により死亡に至った。重篤な感染症が認められた被験者の多くが回復し（デュピルマブ群：37/46 名、プラセボ群：39/45 名）、デュピルマブ群の 2 名は後遺症を残して回復した（COVID-19 肺炎後の酸素療法依存、呼吸不全を伴

う肺炎後の COPD 悪化）。また、デュピルマブ群の 2 名は、重篤な感染症が消失する前に別の原因又は原因不明で死亡した（PT：死亡及び心突然死）。

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感染症は、2 件の肺炎を発現したデュピルマブ群の 1 名に認められ、治験薬の投与を中断した。重篤な感染症により、デュピルマブ群の 5 名、プラセボ群の 6 名が治験薬の投与を中止した。

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の増加は示されなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.6.21]）。

5.8.4.2　非経口抗菌薬による治療を要する感染

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：5.7%、プラセボ群：5.8%）（Module 2.7.4 [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%）（5.8.4.1 項）。

5.8.4.3　2 週間を超える経口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：1.9%、プラセボ群：2.0%）（Module 2.7.4 [表 27]）。

5.8.4.4　日和見感染

日和見感染の発現割合は、両投与群で低かった（デュピルマブ群：0.6%、プラセボ群：0.2%）（表 17）。

プラセボ群の重度の 1 件を除く全ての事象が軽度又は中等度であり、全ての事象が消失し、8 件中 7 件は対処治療後に消失した。

デュピルマブ群の日和見感染の 2 件（PT：肺結核及び気管支肺アスペルギルス症）は、治験薬投与下で発現した SAE 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が否定された。日和見感染により、デュピルマブ群の 2 名（PT：肺結核及び眼帯状疱疹）及びプラセボ群の 1 名（PT：眼帯状疱疹）が治験薬投与中止に至った。デュピルマブ群の 1 名（PT：帯状疱疹）及びプラセボ群の 1 名（PT：眼帯状疱疹）に認められた日和見感染は、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。詳細は Module 2.7.4 [3.1.8.3.4 項]に示した。

表 17 - Summary of participants with opportunistic infections - 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/m25_ae_aesi_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m25_ae_aesi_oppo_s_t_i.rtf (06FEB2024 0:28)

5.8.4.5　寄生虫感染

非重篤の寄生虫感染（TEAE）が 1 件（*sarcoptes sabiei* によるダニ皮膚炎）デュピルマブ群で報告された。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（詳細は Module 2.7.4 [3.1.8.3.5 項]）。

5.8.5　妊娠

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。

5.8.6　治験薬又は治験薬以外の薬剤による症候性の過量投与

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。

5.8.7　臨床的に症候性の好酸球増加症

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。

5.8.8　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。これらの各グループに含まれる PT を表 9 に示す。

結膜炎（広域 CMQ）の発現割合は、デュピルマブ群及びプラセボ群でともに低く、同程度であった（デュピルマブ群：1.6%、プラセボ群：1.4%）（Module 2.7.4 [表 30]）。

デュピルマブ群の 1 名の両眼に重度の結膜炎（AESI）1 件と続発する重度の角膜炎が報告された。両事象とも治験担当医師により非重篤と報告され、治験薬との因果関係は否定できないと判断され、治験薬投与中止に至った（Module 2.7.4 [3.1.8.7.1 項]）。

他の非重度の結膜炎事象のうち、治験担当医師により重篤又は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く、治験薬投与中止に至ったものもなかった。プラセボ群の 1 名を除き、全ての被験者が回復し、28 名中 20 名で対処治療が必要となった。

結膜炎事象（広域 CMQ）が認められた 28 名のうち、眼瞼炎（TEAE）が認められたデュピルマブ群の 1 名は合併症として AD を有し、結膜炎（TEAE）が認められたデュピルマブ群の 1 名は合併症としてアレルギー性結膜炎を有し、軽度の結膜炎（TEAE）が認められたプラセボ群の 1 名は既往歴として AD を有していた。

5.8.9　重度の眼瞼炎

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。

5.8.10 角膜炎

デュピルマブ群の 1 名に重度の角膜炎（TEAE）（角膜炎 CMQ）が 1 件報告された。当該被験者は重度の結膜炎も発現していた（5.8.8 項）。

5.8.11 重大な ALT の上昇

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）に該当する TEAE は、プラセボ群の 2 名（0.2%）で報告され、デュピルマブ群では報告されなかった。

5.8.12 悪性腫瘍

悪性腫瘍（悪性または詳細不明の腫瘍［SMQ］）は、デュピルマブ群の 13 名（1.4%）及びプラセボ群の 14 名（1.5%）で報告された（Module 2.7.4 [表 31]）。TEAE の悪性腫瘍は 23 名（デュピルマブ群：11 名、プラセボ群：12 名）で重篤と判断され、転帰が死亡であった被験者は 5 名（デュピルマブ群：4 名、プラセボ群：1 名）であり、そのうち 4 名は肺癌、1 名は膀胱移行上皮癌であった（5.5 項）。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が否定された。

HLGT 別で最も発現割合の高かった悪性腫瘍は「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、PT 別ではデュピルマブ群で肺扁平上皮癌、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、プラセボ群で肺腺癌、肺扁平上皮癌、及び肺の悪性新生物が含まれた。このことは、COPD 患者には喫煙歴があるため、COPD 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現する可能性が 6.35 倍高いという研究結果と一致している(96)。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。

5.8.13 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。

5.9　その他の重要な有害事象

5.9.1　主要心血管イベント

心血管系疾患（心不全、虚血性心疾患、不整脈、末梢血管疾患、高血圧など）は COPD の重要な併存疾患であり、よく見られる COPD の死因である。

治験薬投与下で発現した重篤な心血管系事象の可能性があるものは全て、外部の盲検下の独立判定委員会により判定された。デュピルマブ群の 40 名（4.3%）及びプラセボ群の 49 名（5.2%）の事象が独立判定委員会で判定された（表 18）。心血管系事象と判定された事象の発現割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群の方が低かった（デュピルマブ群：18 名［1.9%］、プラセボ群：32 名［3.4%］）。

MACE が認められた被験者は両投与群で少なく、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：7 名［0.7%］、プラセボ群：16 名［1.7%］）（表 18）。

6 名の死亡が心血管死と判定され、デュピルマブ群 2 名、プラセボ群 4 名であった（5.5 項）。

要約すると、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、デュピルマブに関連した心血管系リスクは、プラセボと比較して増加していないことが示唆された。心血管事象の詳細は、Module 2.7.4 [3.1.9.1 項]に示した。

表 18 - 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)
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

Classification n(%)	Placebo (N=934)	Dupilumab 300 mg q2w (N=938)
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)

5.9.2 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：1.3%、プラセボ群：0.6%、以下同順）。PT 別では、TEAE の帯状疱疹（8 名［0.9%］、2 名［0.2%］）、口腔ヘルペス（4 名［0.4%］、1 名［0.1%］）、眼帯状疱疹（1 名［0.1%］、2 名［0.2%］）及び単純ヘルペス（0 名、1 名［0.1%］）が認められた。このうち 5 名に認められた事象は、日和見感染（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］）として報告された（5.8.4.4 項）。全体的に、ヘルペスウイルス感染の多くは非重篤であり、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ず、重症度は軽度又は中等度であった。詳細は Module 2.7.4 [3.1.9.2 項]に記載した。

5.9.3 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(97)(98)(99)。

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%）。各投与群の 15 名（1.6%）の COVID-19 と関連のある TEAE は重篤と判断された。7 名（デュピルマブ群：3 名、プラセボ群：4 名）は、COVID-19 と関連のある TEAE により死亡に至り（5.5 項）、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。その他の COVID-19 と関連のある TEAE は全て消失したが、4 名には後遺症が残った（デュピルマブ群 3 名：酸素療法依存、脱力及び肺における炎症後変化、プラセボ群 1 名：疲労／健康状態の低下）。COVID-19 と関連のある SAE が認められた被験者のうち、デュピルマブ群

の 15 名中 6 名、プラセボ群の 15 名中 3 名が、COVID-19 ワクチンを接種済みであった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.8.8]）。

治験薬投与中止に至った COVID-19 と関連のある SAE は各投与群で 4 名に認められた。

COVID-19 と関連のある 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。

詳細は Module 2.7.4 [3.1.9.3 項]に記載した。

5.10　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た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：胃炎（HLT：胃炎［感染性は除く］及び PT：ヘリコバクター性胃炎）、尿路感染（HLT：尿路感染［PT の急性腎盂腎炎（腎感染及び炎症に関連）は除く］並びに PT：細菌性膀胱炎及び細菌性尿路感染）、頭痛（HLT：頭痛 NEC）、背部痛（PT）、PT：副鼻腔炎（PT：細菌性副鼻腔炎、急性副鼻腔炎、副鼻腔炎、ウイルス性副鼻腔炎）。これらの事象にデュピルマブとの関連性を示唆する要素は特定されず、いずれの事象も ADR とは判断されなかった。これらの事象の詳細は、Module 2.7.4 [3.2 項]に示した。

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%以上で、投与群間で数値的な不均衡（プラセボとの差 1%以上）が認められた。

- 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 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（相対リスク：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。注射部位反応の詳細は 5.8.3 項に記載した。

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%］）及び角膜炎（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事象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（表 19）。既承認の適応症と比較した結果、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 19 - Adverse drug reactions occurring in ≥2% of participants with COPD treated with dupilumab - Pooled safety population

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)

5.11　臨床検査データ

臨床検査値の評価についての詳細は Module 2.7.4 [4 項]に記載した。

血液学的検査及び血液生化学検査では、デュピルマブ群とプラセボ群の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。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 にかけて一時的に増加し（+0.06 Giga/L）、その後、Week 24 までにほぼベースライン値に戻り、Week 52 の時点ではベースライン値を下回った。デュピルマブ群において、血中好酸球数の平均値が一時的に増加したこととは異なり、血中好酸球数の中央値は治験薬投与期間を通して変化が見られなかった（Module 2.7.4 [4.1.2.1 項]）。

血中好酸球数の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 が 0.5 Giga/L 以上の場合は ULN を超えた値）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で高かった（デュピルマブ群：16.2%、プラセボ群：8.6%）。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、プラセボ群と比較して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%）。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 7 名（0.8%）、プラセボ群で 2 名（0.2%）であった。

被験者の 9 名（デュピルマブ群：7 名［0.7%］、プラセボ群：2 名［0.2%］）は好酸球増加症（TEAE）を報告し、いずれも関連する臨床症状を伴わない臨床検査値単独の所見であった。

5.12　その他の安全パラメータ

バイタルサインのパラメータ（心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、呼吸数、体温及び体重）の結果に、デュピルマブ群とプラセボ群で臨床的に意味のある差は見られなかった（Module 2.7.4 [5.1 項]）。

心電図パラメータ（中央読影）で臨床的に意味のある所見は、デュピルマブ群及びプラセボ群のいずれにも認められなかった（Module 2.7.4 [5.2 項]）。

5.13　部分集団及び特別な状況下における安全性

5.13.1 人口統計学及び疾患

5.13.1.1 内因性要因

内因性要因を評価した結果、内因性要因と、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 の発現割合との間に関連性は示されなかった。

被験者の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性が、TEAE、SAE、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に従って評価した。内因性要因は、人口統計学的特性（年齢層、性別、人種、民族、ベースラインの体重及びベースラインの BMI）、ベースラインの COPD 疾患特性（ベースライン時の ICS 用量、スクリーニング時の喫煙状況、試験組入れ前 1 年以内の中等度又は重度の COPD 増悪の回数、試験組入れ前 1 年以内の重度の COPD 増悪の回数、ベースライン時の気管支拡張薬投与後の FEV_1 の予測値に対する割合、ベースライン時の気管支拡張薬投与前の FEV_1、及びベースライン時の FEV_1 を用いた気道可逆性）並びにベースラインのバイオマーカー（FeNO、血清総 IgE、血漿フィブリノゲン、及びスクリーニング時の最大血中好酸球数）であった。

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、全体集団での解析結果とおおむね一致していた（Module 2.7.4 [6.1 項]）。

5.13.1.1.1 選択された部分集団における安全性

65 歳以上の被験者

報告された TEAE に基づくと、デュピルマブを投与された被験者の 65 歳以上（57.2%）及び 75 歳以上（13.0%）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った。

肺気腫を有する被験者

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（31.5%）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。

重度の COPD 増悪の既往を有する被験者

報告された TEAE に基づくと、試験組入れ前 1 年以内に重度の COPD 増悪の既往を 1 件以上有し、デュピルマブを投与された被験者の部分集団（24.4%）での安全性は、全体集団での安全性と類似しており、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。

黒人／アフリカ系被験者

両試験に参加した 26 名の黒人／アフリカ系（アフリカ系アメリカ人 : 黒人／アフリカ系の混血の被験者を含む）（デュピルマブ群 : 12 名、プラセボ群 : 14 名）で報告された TEAE は、全体集団の TEAE

とおおむね一致していた。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。

さらに、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］）を対象とした、完了したプラセボ対照試験における黒人集団の安全性データも検討した。黒人集団の安全性プロファイルは、全体集団の安全性プロファイルとおおむね同様であった。詳細は Module 2.7.4 [6.1 項]に示す。

日本人及びアジア人

EFC15804 試験の安全性解析集団（931 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日本人被験者 8 名を除く）において、日本人部分集団は 13 名であった。デュピルマブ群にランダム化された日本人被験者は計 5 名であった。日本人部分集団の治験薬曝露期間の平均値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：317.00 日、プラセボ群：363.63 日）。

日本人部分集団の安全性の結果の詳細は、Module 2.7.6 [2.1.2.3 項]に記載した。

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の結果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。デュピルマブ群における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 は、それぞれ 2 名及び 1 名であった（プラセボ群では、それぞれ 2 名及び 0 名）。また、デュピルマブ群とプラセボ群で TEAE の発現割合に意味のある差は見られず、日本人集団の安全性に特有の懸念も認められなかった。

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、アジア地域の被験者での部分集団解析を含めた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。地域別の部分集団に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（Module 2.7.4 6.1 項）。

5.13.1.2 外因性要因

外因性要因を評価した結果、これらの要因と、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 の発現割合との間に関連性は示されなかった。

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、及びカテゴリー別の 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 及び治験薬の中止に至った 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、全体集団の解析結果とおおむね一致していた（Module 2.7.4 [6.2 項]）。

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 に差異は認められなかった。

5.13.2 有害事象と抗薬物（デュピルマブ）抗体との関連性

ADA/NAb 解析対象集団での ADA 及び NAb の発現割合の要約を Module 2.7.2 [4 項]に、ADA の反応状態別の部分集団での AE の解析は Module 2.7.4 [5.3.2 項]）に示した。

高抗体価の ADA 反応を示したデュピルマブ群の 6 名では、アナフィラキシー反応、過敏症（医学的レビュー済み）又は注射部位反応は報告されなかった。中程度の抗体価の持続性 ADA 反応を示し、NAb 検査で陽性を示した 1 名では、治験薬投与中止に至った 24 時間以上持続する重度の注射部位反応が認められた。ADA の発現とデュピルマブ群で報告された TEAE との間に関連性は認められなかった。

5.14 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。

5.15 依存性又は薬物乱用の可能性

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、薬物乱用又は依存の可能性を示唆する 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（Module 2.7.4 [6.6 項]）。

5.16 反跳現象

Post-treatment AE 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：24 名［2.6%］、プラセボ群：26 名［2.8%］）。Post-treatment 期間に COPD 増悪はデュピルマブ群で 1 名、プラセボ群で 3 名報告された。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を裏付けておらず、特に疾患増悪のエビデンスは限定的であった（Module 2.7.4 [6.7 項]）。

デュピルマブの投与中止の影響は、治験薬投与中止後の疾患再発の点からも評価し、Module 2.7.3 [5 項]に示した。デュピルマブの投与中止後に一部の被験者で COPD の徴候及び症状が再燃したが、post-treatment AE に基づく疾患増悪のエビデンスは限定的であった（Module 2.7.4 6.7 項）。

5.17 市販後の使用経験

デュピルマブは COPD に対する治験薬としては未承認であり、これまでに AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN を適応症として承認を取得している（ただし、EoE は国内未承認）（1.1 項）。

最新の PBRER（報告期間：2022 年 3 月 29 日～2023 年 3 月 28 日）の市販後データから、新たな安全性上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。

5.18　安全性に関する考察及び結論

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、標準治療で効果不十分かつ 2 型炎症のエビデンスを有する 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。

合計 938 名にデュピルマブ 300 mg q2w が投与され（曝露 855 人年）、934 名にプラセボが投与された（曝露 847 人年）。全体として、デュピルマブ群の被験者の 80.7%及びプラセボ群の被験者の 80.2%が 52 週間の治験薬投与期間で治験薬投与を完了した。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かつ 2 型炎症を有する COPD 患者でデュピルマブの安全性プロファイルを評価するの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（デュピルマブ群：72.1%、プラセボ群：71.0%）。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の割合であった。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。

さらに、有効性と一致して、デュピルマブ群では、SOC の「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「血管障害」などの COPD 患者でよく見られる事象の発現はプラセボ群と比較して少なかった。デュピルマブ群では MACE の発現割合もプラセボ群より低かった。

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。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：2.0%、プラセボ群：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された。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(29)(30)(100)。

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かった（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、特定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。

- 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。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（デュピルマブ群：3 名、プラセボ群：4 名）。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。
- 重篤な感染症、寄生虫感染及び日和見感染を含む感染症の 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。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。
- 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。結膜炎（狭域及び広域 CMQ、並びに FDA の検索基準）の発現割合は低く、両投与群間で同程度であった。

- 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。プラセボ群と比較すると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）の死亡が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）の死亡のうち、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。

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、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。

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。

COPD に対する臨床開発プログラムでは、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 ADR は特定されなかった。他の臨床開発プログラムで既に特定されている ADR については、COPD 患者集団では注射部位反応の発現割合がプラセボ群よりデュピルマブ群で高かった。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、注射部位そう痒感を含む）が特定された。

要約すると、標準治療で効果不十分かつ 2 型炎症を有する COPD 成人患者において、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。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

日本における COPD の定義及び診断は、米国及び欧州と同様である。GOLD ガイドラインの Group E（増悪の既往が高頻度）に分類され、血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の患者における COPD の治療法も国内外で同様であり（ただし、国内ガイドラインでは血中好酸球数の基準はない）、3 剤併用療法（LABA＋LAMA＋ICS）が第一選択として用いられる。EFC15804 試験では、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）を受けても効果不十分な COPD 患者を組み入れ、選択基準を満たした日本人被験者が 21 名含まれ、GCP 違反が認められた実施医療機関でランダム化された症例を除く 13 名が解析対象とされた。EFC15804 試験では、主要有効性評価項目において全体集団と日本人部分集団との間の一貫性が確認された。さらに、アジア地域で組み入れられた被験者における有効性の結果は、全体集団における有効性の結果と一致した。

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の結果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。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 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（Module 2.7.6 [2.1.2 項]）。さらに、Pop PK 解析において人種はデュピルマブの PK に対する共変量として特定されなかった（Module 2.7.2 [3.1.5.1.4 項]）。アジア地域で組み入れられた被験者の部分集団では、全体集団と比較して、特有の安全性のパターン及び傾向は見られなかった。これらの所見は、COPD 成人患者でのデュピルマブに対する臨床反応において、民族的要因に基づく大きな差異がないことを示している。

標準治療で最も強力な 3 剤併用療法を受けても効果不十分かつ 2 型炎症を有する COPD 患者におけるデュピルマブの有効性は、適切なデザインかつ十分にコントロールされた 2 つの第 3 相試験である EFC15804 試験及び EFC15805 試験のそれぞれで一貫して確認されており、両試験の併合集団の解析結果によって更に支持された。

EFC15804 試験の最終被験者の最終来院後、治験施設支援機関による重大な GCP 違反が見つかったとの連絡が厚生労働省からあり、EFC15804 試験は GCP 違反の可能性があるとして特定された臨床試験の一つであった。したがって、日本においては、当該治験施設支援機関が関与した実施医療機関でランダム化された日本人被験者 8 名を、EFC15804 試験の全ての解析及び有効性の併合解析から除外した。これら 8 名を除いた解析結果は、除外前の解析結果と同様であった。

以上から、申請者は、標準治療で効果不十分かつ 2 型炎症を有する COPD 患者におけるデュピルマブの良好なベネフィット・リスクプロファイルは、日本人集団にも適用できると結論づけた。

6.1　治療の背景

6.1.1　疾患又は症状

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、生命を脅かす進行性の疾患であり、深刻な罹患率、死亡率及び経済的負担を伴う（1.2 項）。

6.1.2　現行の治療

増悪リスクが高い COPD 患者（GOLD ガイドラインの Group E）に対する現在の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 0.3 Giga/L 以上の患者に強く推奨されている。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。これらの既存の COPD 治療法には、治療をしても増悪、重大な症状負荷及び不良な QoL が持続し、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。ステロイド薬（特に OCS）は COPD 患者集団に対する安全性の懸念が高まっており、安全性プロファイルが許容できないことを考慮して、主に増悪の治療に対して使用されている。特に、約 50%の患者は 3 剤併用療法（LABA＋LAMA＋ICS）による標準治療を受けても増悪の発症を繰り返している(59)。したがって、COPD 患者が増加している中、COPD 症状の有無を問わず高頻度の増悪の既往がある（GOLD ガイドラインの Group E）標準治療で効果不十分な COPD 患者に対しては特に、効果的な治療に対する重要なアンメットニーズが依然として存在する。

6.2　ベネフィット

デュピルマブの COPD に対する臨床開発プログラムは、標準治療で効果不十分かつ 2 型炎症を有する COPD 成人患者に対するデュピルマブの使用を支持するために設計された。本臨床開発プログラムは、COPD の適応追加を支持するために世界全体で実施されたものである。そのため、第 3 相試験である EFC15804 試験及び EFC15805 試験は、東欧、西洋諸国、中南米及びアジア（EFC15804 試験のみ）にわたる国・地域、並びに白人、アジア人、黒人／アフリカ系及びその他の人種を含む人種を対象に実施した。被験者のベースラインの疾患特性は、標準治療で効果不十分な COPD（高い増悪リスク及び症状）を有する患者集団であることを示している。

COPD に対する新しい治療法の目標は、肺機能、健康状態及び COPD 症状の重症度を改善するとともに増悪を予防することである。

デュピルマブは、標準治療で効果不十分かつ 2 型炎症を有する COPD 成人患者に対して、適切なデザインで十分にコントロールされた 2 つの臨床試験で頑健な有効性が証明された最初の生物学的製剤であり、新規の治療薬である。これらの患者において、デュピルマブは COPD の複数の指標にわたって迅速で有意かつ臨床的に意味のある改善をもたらした。

両試験において、デュピルマブ 300 mg q2w 投与は、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にプラセボと比較して統計的に有意かつ臨床的に意味のある低下をもたらした。両試験での改善は同程度で、臨床的に意味のあるものであり、COPD 患者の治療においてデュピルマブ 300 mg q2w の用法・用量の有効性について再現性のあるエビデンスが認められたことは注目すべきことである。中等度又は重度の増悪の減少は COPD 患者にとって重要であり、これらの急性の事象は、肺機能の低下及び罹患率の上昇など病勢進行を加速させる。中等度又は重度の増悪の頻度を減少させるという主要なベネフィットに加えて、デュピルマブ投与によって被験者の肺機能の統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善がもたらされ、プラセボ群と比較して Week 12 及び Week 52 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 が統計的に有意に改善した。

デュピルマブ投与によって健康状態／HRQoL も改善し、Week 52 における SGRQ の総スコアは EFC15804 試験で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に低下し、EFC15805 試験では名目上有意に低下した。一貫した改善は SGRQ の全てのドメイン（症状、活動、影響）にわたって認められた。EFC15804 試験では、デュピルマブ群の Week 52 における SGRQ の総スコアの臨床的に意味のある反応（ベースラインから 4 以上の改善）を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった。EFC15805 試験では、デュピルマブ群の 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は EFC15804 試験の結果と同程度であったが、プラセボ群の responder の割合が高かったため、名目上の有意差は示されなかった。併合 ITT 集団では、デュピルマブ群の Week 52 における SGRQ 総スコアが 4 以上改善した被験者の割合は、プラセボ群と比較して名目上有意に高かった。さらに、EFC15805 試験の事後解析では、Week 52 における SGRQ の総スコアのベースラインからの改善を示す閾値の広範囲にわたって、臨床的に意味のある改善を達成した被験者は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で多いことが示された。また、デュピルマブ投与によって呼吸器症状の重症度も有意に改善し、EFC15804 試験ではプラセボ群と比較してデュピルマブ群で Week 52 における E-RS: COPD-RS 総スコアが統計的に有意に低下し、その結果は併合解析によって支持された。EFC15805 試験では、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で Week 52 における E-RS: COPD-RS 総スコアが数値的に大きく低下したが、プラセボ群との名目上の有意差は示されなかった。デュピルマブ投与により、息切れ（EFC15804 試験及び EFC15805 試験）、咳嗽及び喀痰、並びに胸部症状（いずれも EFC15804 試験のみ）を含む E-RS: COPD の症状ドメインも改善した。

現在の標準治療への追加治療としてのデュピルマブの治療効果は、デュピルマブ投与開始後 4 週以内に現れ、その効果は Week 52 まで持続した。

デュピルマブの投与中止後、増悪の増加、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の低下、SGRQ のスコアの増加などベースラインの COPD の状態に戻ることが確認されており、長期にわたるデュピルマブ投与の必要性が支持されている。

有効性は検討した部分集団間でおおむね一貫していた。ベースラインの人口統計学的特性別及び疾患特性別の部分集団間で臨床的に意味のある変化は認められなかった。一貫した有効性はアジア人部分集団及び全体集団間で認められた。一貫したベネフィットはベースラインのバイオマーカーの部分

集団（2 型炎症バイオマーカーを含む）で認められ、2 型炎症バイオマーカーが高値の被験者では有効性評価項目が数値的により改善する傾向が見られた。デュピルマブのベネフィットは、全体集団並びに高齢（65 歳以上）、肺気腫を併発している、強い症状が認められる、及び重度の増悪の既往がある被験者を含む、罹患率及び死亡率が高い可能性のある被験者で一貫して認められた。また、デュピルマブ投与によるベネフィットは、過去に喫煙していた集団と現在喫煙している集団でも一貫して認められ、被験者の喫煙状態を問わずデュピルマブによる明確な治療効果があったことを示唆している。

したがって、全身性の 2 型炎症反応を標的とすることにより、デュピルマブは COPD 患者に対して増悪、肺機能及び臨床呼吸器症状などの臨床症状全体の治療だけでなく、HRQoL を改善させる新たな治療パラダイムとなる。大規模で十分にコントロールされた国際共同試験である EFC15804 試験及び EFC15805 試験では、COPD 患者におけるデュピルマブの重要な有効性のエビデンスが再現され、複数の多重性を調整した評価項目にわたってベネフィットが認められ、人口統計学的特性及び疾患特性の全ての部分集団で有効性評価項目の改善が認められた。EFC15804 試験及び EFC15805 試験で再現された有効性の結果は、これらの試験の併合解析の結果により更に支持された。

6.3 リスク

デュピルマブは忍容性が良好であり、標準治療で効果不十分かつ 2 型炎症を有する COPD 成人患者の治療において許容可能な安全性プロファイルを示した。

全体として、TEAE、SAE 及び治験薬投与中止に至った TEAE の発現割合は、デュピルマブ群及びプラセボ群で同程度であった。また、死亡に至った TEAE の発現割合も両群間で同程度であった。

第 3 相試験である EFC15804 試験及び EFC15805 試験で得られたデータは、AD 患者における重要な特定されたリスク（全身性の過敏症、並びに結膜炎及び角膜炎関連事象）、又は喘息若しくは喘息を併発する CRSwNP 患者における重要な潜在的リスク（臨床症状を伴う好酸球増加症）に影響を及ぼすものではなかった。

全身性の過敏症の発現割合は、デュピルマブ群及びプラセボ群で同程度であった。デュピルマブ群ではアナフィラキシー反応は認められず、いずれの投与群でも血清病は認められなかった。

結膜炎の発現割合は低く、デュピルマブ群及びプラセボ群で同程度であった。デュピルマブ群では、1 名に結膜炎に続発する角膜炎（いずれも重度）が認められた。

症候性の好酸球増加症は認められなかった。

デュピルマブの COPD に対する臨床開発プログラムでは、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 ADR は特定されなかった。デュピルマブの他の臨床開発プログラムで特定された既存の ADR について、COPD に対する臨床開発プログラムでの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。COPD の適応症に対する ADR として、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）を評価した。他の適応症と同様に、COPD 患者における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。治験薬投与中止に至った 24 時間以上持続する重度の注射部位反応の 1 件を除き、その他の注射部位反応は軽度又は中等度であり、治験薬投与中止に至らず、いずれの事象も消失した。治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応との関連は認められなかった。

本承認申請資料に提示した安全性データは、デュピルマブの使用は重篤及び重度の感染症のリスクの増加と関連していないというこれまでの結論を支持している。

デュピルマブ投与は、悪性腫瘍のリスクの増加と関連していなかった。

外部の盲検下の独立判定委員会によって判定された MACE の解析の結果、デュピルマブに関連する心血管系リスクの増加は示されなかった。

65 歳以上の患者は、疾患に関連した罹患率が高くなる(16)。TEAE の集計に基づくと、65 歳以上及び 75 歳以上の患者の部分集団における安全性は、全体集団での結果と同様であった。

デュピルマブは免疫原性が低く、安全性に及ぼす影響は特定されなかった。

6.4　ベネフィット・リスク評価

COPD は有病率が非常に高く、世界全体で深刻な罹患率及び死亡率をもたらす進行性の疾患であり、経済的及び社会的負担も大きく増加している。COPD 増悪は疾病負荷の重要な要因であり、しばしばウイルス感染や細菌感染によって引き起こされる。増悪、特に重度又は頻回の増悪は炎症反応に関連しており、組織破壊による肺機能の低下及び急速な病勢進行につながる。標準治療で効果不十分な COPD 患者は、呼吸困難、咳嗽及び喀痰の産生などの慢性呼吸器症状を有する。呼吸困難（息切れ）は COPD の主要な症状で、障害の主な原因であり、疾患関連の不安にも関連する。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 患者は深刻な罹患率及び病勢進行のリスクがあり、アンメットメディカルニーズが存在する。

COPD 患者の部分集団では、喀痰中の IL-4 及び IL-5 を含む 2 型炎症のマーカーが同定されており、これらは末梢好酸球と関連している。また、2 型炎症のマーカーとしての末梢好酸球数（0.3 Giga/L 以上）は、呼吸器の増悪の頻度が高く、ICS に反応しやすいなどの臨床的特徴が明確な COPD 患者の部分集団を特定すると考えられる。

GOLD ガイドラインによると、3 剤併用療法（LABA＋LAMA＋ICS）は、2 回以上の中等度の増悪又は 1 回以上の入院に至る増悪の既往があり（GOLD ガイドラインの Group E）、血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の患者に推奨される基本治療である。

COPD に対する臨床開発プログラムの対象集団は、組入れ前 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［GOLD ガイドラインの Group E］と定義）が記録されており、血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の患者で構成されている。

標準治療で効果不十分かつ 2 型炎症を有する COPD 患者の治療に対するデュピルマブの重要な有効性のエビデンスは、合計 1,866 名の被験者で実施された第 3 相試験である EFC15804 試験及び EFC15805 試験の再現された結果によって示された。いずれの試験においても、プラセボと比較して標準治療に加えてデュピルマブを投与したときの治療ベネフィットが確認され、中等度又は重度の COPD 増悪イ

ベントの減少、並びに肺機能及び健康状態／HRQoLの改善が示された。異なる部分集団間だけでなく、全体集団でもデュピルマブの高い有効性が確認されたことは重要なことである。さらに、呼吸器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く、COPD増悪の最もよく見られる合併症又は誘発因子におけるデュピルマブの全体的な有益な効果が更に強く示されている。

現在の標準治療への追加治療としてのデュピルマブの治療効果は、デュピルマブの投与後最初の4週以内に現れ、その効果はWeek 52まで持続した。

デュピルマブの投与中止後にみられた疾患の徴候及び症状の再発は、長期的な治療の必要性を示している。

デュピルマブは、肺機能の進行性の低下とその結果生じるQoLの低下につながる生命を脅かす疾患であり、アンメットニーズが高い標準治療で効果不十分なCOPD患者の治療に持続的な高い有効性を示す最初の全身性の標的治療薬である。デュピルマブはIL-4及びIL-13によって引き起こされる2型炎症を抑制することにより、2型炎症のエビデンスが認められる増悪リスクが高い標準治療で効果不十分なCOPD患者に対して、標準治療に追加することで忍容性が高い効果的な治療選択肢を提供する。適切なデザインかつ十分にコントロールされた大規模な国際共同試験であるEFC15804試験及びEFC15805試験において、デュピルマブは、肺機能の低下や罹患率の増加など病勢進行を加速させる主要な要因である中等度又は重度のCOPD増悪イベントを減少させるという統計的に有意かつ臨床的に意味のある効果を示した。また、両試験において、デュピルマブ投与によって気管支拡張薬投与前のFEV_1が急速かつ大幅に改善し、その効果は52週間を通して持続した。COPD患者での肺機能の低下はしばしば進行性であり、気流閉塞の重症度の上昇は死亡リスクの増加及び健康状態／HRQoLの悪化と関連している。疾患が悪化するリスクが高い患者を含む部分集団では、増悪の減少と肺機能の改善を示す一貫した傾向が見られたことは重要なことである。COPDは健康状態／HRQoLの低下と高い症状負荷をもたらす。デュピルマブ投与により、Week 52におけるSGRQの総スコアで測定した健康状態が改善した。さらに、COPD患者集団で新たな安全性の所見は認められず、特定されたADRは注射部位反応であった。重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクの特定にも影響はなかった。したがって、標準治療で効果不十分かつ2型炎症を有するCOPD患者におけるデュピルマブのベネフィット・リスクプロファイルは良好であった。

デュピルマブのベネフィット・リスクプロファイルは、高齢のCOPD患者でも同様に良好であった。治験薬を投与されたCOPD患者1,872名のうち、1,071名が65歳以上、244名が75歳以上であった。これらの年齢層における有効性及び安全性は、試験対象集団全体における有効性及び安全性と同様であった。

なお、COPDの急性症状又は急性増悪の治療に対するデュピルマブの使用は検討されていないため、デュピルマブはCOPDの急性症状又は急性増悪の治療には使用できない。

以上より、デュピルマブは、標準治療で効果不十分かつ2型炎症を有するCOPD患者に対して、忍容性が高くかつ効果的な治療選択肢を提供する。現在の治療選択肢における限界及びCOPDに関連する深刻な罹患率を考慮すると、追加の治療選択肢に対する緊急のメディカルニーズが存在する。デュ

ピルマブは IL-4 及び IL-13 によって引き起こされる 2 型炎症を抑制することにより、増悪の減少、並びに肺機能及び健康状態／HRQoL の改善を含む疾患の複数の症状の治療において高い有効性を示した。デュピルマブは、COPD 患者の治療において良好な忍容性及び許容可能な安全性プロファイルを示した。COPD に対する臨床開発プログラムにおいて、新たな安全性の所見は認められなかった。

このように標準治療で効果不十分かつ 2 型炎症を有する COPD 患者の治療におけるデュピルマブの全体的なベネフィット・リスク評価は良好であり、デュピルマブの追加維持療法としての使用はこの患者集団の治療に大きな進歩をもたらすものである。

7　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 GOLD 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: 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. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, Adachi M, Nagai A, Kuriyama T, et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. Respirology. 2004;9(4):458-65.
15. National Heart, Lung, and Blood Institute (NIH) [Online]. COPD. Causes and Risk Factors. October 2023. [Cited 2024 Feb 16]. Available from: https://www.nhlbi.nih.gov/health/copd/causes
16. 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.
17. Ntritsos G, Franek J, Belbasis L, Christou MA, Markozannes G, Altman P, et al. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018;13:1507-14.
18. Albert P, Agusti A, Edwards L, Tal-Singer R, Yates J, Bakke P, et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2012;67(8):701-8.
19. Burgel PR, Le Gros V, Decuypère L, Bourdeix I, Perez T, Deslée G. Immediate salbutamol responsiveness does not predict long-term benefits of indacaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. BMC Pulm Med. 2017;17(1):25.
20. The JRS Guideline for the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2022: 6th edition [Online]. [Cited 2022 Jun 20]. Available from: https://www.jrs.or.jp/publication/file/COPD6_20220726.pdf
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.

26. 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.
27. Zafari Z, Li S, Eakin MN, Bellanger M, Reed RM. Projecting long-term health and economic burden of COPD in the United States. Chest. 2021;159(4):1400-10.
28. Global Burden of Disease (GBD) Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Respir Med. 2020;8(6):585-96.
29. 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.
30. 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.
31. Janson C, Johansson G, Ställberg B, Lisspers K, Olsson P, Keininger DL, et al. Identifying the associated risks of pneumonia in COPD patients: ARCTIC an observational study. Respir Res. 2018;19(1):172.
32. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. Annu Rev Pathol. 2009;4:435-59.
33. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Allergy Clin Immunol. 2016;138(1):16-27.
34. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. Clin Chest Med. 2014;35(1):71-86.
35. Brightling CE. Biomarkers that predict and guide therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Am Thorac Soc. 2013;10 Suppl:S214-9.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.

40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Saha S, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2006;1(1):39-47.
50. 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.
51. Dweik 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.

52. 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/483572/2012. 2012.
53. 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.
54. Calverley PMA, 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.
55. Martinez FJ, Calverley PMA, 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.
56. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017;9(9):CD002309.
57. 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.
58. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al; IMPACT Investigators. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. N Engl J Med. 2018;378(18):1671-80.
59. 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.
60. 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.
61. Wedzicha JA (ERS co-chair), Miravitlles M, Hurst JR, Calverley PMA, 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.
62. Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. Respir Med. 2009;103(7):975-94.
63. 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.
64. Albert RK, Au DH, Blackford AL, Casaburi R, Cooper JA Jr, Criner GJ, et al; Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group. A randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation. N Engl J Med. 2016;375(17):1617-27.

65. Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomized, controlled clinical trial. Lancet Respir Med. 2014;2(9):698-705.
66. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. N Engl J Med. 2018;378(26):2486-96.
67. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. Lancet. 2019;394(10209):1638-50.
68. Hegab AE, Sakamoto T, Saitoh W, Massoud HH, Massoud HM, Hassanein KM, et al. Polymorphisms of IL4, IL13, and ADRB2 genes in COPD. Chest. 2004;126(6):1832-9.
69. Doyle AD, Mukherjee M, LeSuer WE, Bittner TB, Pasha SM, Frere JJ, et al. Eosinophil-derived IL-13 promotes emphysema. Eur Respir J. 2019;53(5):1801291.
70. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Mendes RG, Alghamdi SM, Miravitlles M, et al. Reduction in hospitalised COPD exacerbations during COVID-19: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2021;16(8):e0255659.
71. So JY, O'Hara NN, Kenaa B, Williams JG, deBorja CL, Slejko JF, et al. Population decline in COPD admissions during the COVID-19 pandemic associated with lower burden of community respiratory viral infections. Am J Med. 2021;134(10):1252-9.e3.
72. Anzueto A, Leimer I, Kesten S. Impact of frequency of COPD exacerbations on pulmonary function, health status and clinical outcomes. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2009;4:245-51.
73. Celli BR. Predictors of mortality in COPD. Respir Med. 2010;104(6):773-9.
74. Fletcher C and Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. Br Med J. 1977;1(6077):1645-8.
75. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. Respir Med. 1991;85(Suppl B):25-31; discussion 33-7.
76. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. Am Rev Respir Dis. 1992;145(6):1321-7.
77. FDA. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Chronic obstructive pulmonary disease: use of the St. George’s Respiratory Questionnaire as a PRO assessment tool guidance for industry. March 2018.
78. Jones PW. St. George’s Respiratory Questionnaire: MCID. COPD. 2005;2(1):75-9.
79. Bushnell DM, Wilson R, Gutzwiller FS, Leidy NK, Hache C, Thach C, et al. Use of the Evaluating Respiratory Symptoms™ in COPD as an outcome measure in clinical trials: a rapid systematic review. Chronic Obstr Pulm Dis. 2021;8(4):551-71.
80. EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Draft qualification opinion of qualification of exacerbations of chronic pulmonary disease tool (EXACT), and EXACT-respiratory

symptoms measure (E-RS) for evaluating treatment outcomes in clinical trials in COPD. EMA/CHMP/SAWP/178465/2015. 2015.

81. FDA. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Attachment to guidance on qualification process for drug development tools. Evaluating respiratory symptoms in chronic obstructive pulmonary disease, a patient-reported outcome instrument for the measurement of severity of respiratory symptoms in stable chronic obstructive pulmonary disease: qualification for exploratory use. March 2016.
82. Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. Chest. 2005;128(6):3810-6.
83. Kim K, Demets DL. Design and analysis of group sequential tests based on the type I error spending rate function. Biometrika. 1987;74(1);149-54.
84. Gaugris S, Sazonov-Kocevar V, Thomas M. Burden of concomitant allergic rhinitis in adults with asthma. J Asthma. 2006;43(1):1-7.
85. Bergqvist J, Andersson A, Olin AC, Murgia N, Schiöler L, Bove M, et al. New evidence of increased risk of rhinitis in subjects with COPD: a longitudinal population study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016;11:2617-23.
86. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, Kerstjens HAM, Korn S, Lugogo N, et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2017;377(17):1613-29.
87. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, Agusti A, Papi A, Singh D, et al; GALATHEA Study Investigators; TERRANOVA Study Investigators. Benralizumab for the prevention of COPD exacerbations. N Engl J Med. 2019;381(11):1023-34.
88. Stevens V, Dumyati G, Fine LS, Fisher SG, van Wijngaarden E. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of clostridium difficile infection. Clin Infect Dis. 2011;53(1):42-8.
89. Sanchez GV, Fleming-Dutra KE, Roberts RM, Hicks LA. Core elements of outpatient antibiotic stewardship. MMWR Recomm Rep. 2016;65(6):1-12.
90. Hanania NA, Sharma G, Sharafkhaneh A. COPD in the elderly patient. Semin Respir Crit Care Med. 2010;31(5):596-606.
91. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. Lancet. 2007;370(9589):741-50.
92. van Dorn A. COVID-19 and readjusting clinical trials. Lancet. 2020;396(10250):523-4.
93. Pedone C, Scarlata S, Scichilone N, Forastiere F, Bellia V, Antonelli-Incalzi R. Alternative ways of expressing FEV1 and mortality in elderly people with and without COPD. Eur Respir J. 2013;41(4):800-5.
94. Weatherall M, Marsh S, Shirtcliffe P, Williams M, Travers J, Beasley R. Quality of life measured by the St George's Respiratory Questionnaire and spirometry. Eur Respir J. 2009;33(5):1025-30.

95. 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.
96. 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.
97. 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
98. 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).
99. 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.
100. 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.