サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部ー臨床概要

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要（COPD）

Total number of pages: 12

目　　次

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要（COPD） **1**

目　　次 **2**

表　目　次 **3**

略号と用語の定義 **4**

1　　背景及び概観 **5**

1.1　　製剤間の分析上の同等性／同質性及び製造工程変更の程度の概要 5

1.2　　生物学的分析法の概要 5

2　　個々の試験結果の要約 **7**

2.1　　ヒト血清中機能性デュピルマブ定量のための生物学的分析法 7

2.2　　ヒト血清中抗デュピルマブ抗体検出のための生物学的分析法 7

2.3　　ヒト血清中抗デュピルマブ中和抗体検出のための生物学的分析法 7

3　　全試験を通しての結果の比較と解析 **8**

3.1　　全般的な結論 8

4　　参考文献 **9**

5　　付録 **10**

表　目　次

表 1 - 生物学的分析法の概要 6

表 2 - Summary of Bioanalytical Methods to Assess Functional Dupilumab Concentrations in Clinical Studies 10

表 3 - Summary of Bioanalytical Methods to Assess Immunogenicity in Clinical Studies 11

表 4 - Incurred Sample Reanalysis for Functional Dupilumab Conducted in Clinical Studies 12

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
COPD:	chronic obstructive pulmonary disease／慢性閉塞性肺疾患
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
ISR:	incurred sample reanalysis
NAb:	neutralizing antibody／中和抗体

1　背景及び概観

デュピルマブ（遺伝子組換え）（以下、デュピルマブ）は IL-4Rα に特異的に結合し、ヒト IL-4（1 型及び 2 型）及びヒト IL-13（2 型）シグナル伝達を阻害する完全ヒト型モノクローナル抗体である。

デュピルマブは、これまでに世界全体で AD、喘息、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、好酸球性食道炎及び結節性痒疹を適応症として承認されている。デュピルマブの生物薬剤学的プロファイルは広範に検討されており、これまでの承認申請資料で詳細に報告されている。

デュピルマブ 300 mg 投与は、2 型炎症のバイオマーカー（血中好酸球数など）を指標に、標準治療で効果不十分な COPD を有する成人に対する可能性のある治療法として、Regeneron Pharmaceuticals 社及びサノフィ社により EFC15804 試験及び EFC15805 試験で検討された。デュピルマブ 300 mg 製剤は、これまでに他の適応症に対して承認されている。

本 Module では、COPD を有する成人に対するデュピルマブの承認申請を支持するための情報を提供する。

また、本 Module では、デュピルマブの臨床開発プログラムを通してヒト血清中の機能性デュピルマブ、ADA 及び NAb を評価するために開発及びバリデートされた生物学的分析法を要約した（2 項）。

1.1　製剤間の分析上の同等性／同質性及び製造工程変更の程度の概要

COPD を有する成人を対象にデュピルマブを評価した EFC15804 試験及び EFC15805 試験で用いたデュピルマブ製剤は、既承認の適応症に対して市販されているデュピルマブと同一の方法及び工程を用いて製造された。デュピルマブの製剤開発の詳細については、AD（成人）に対する初回承認申請資料（以下、成人 AD 承認申請資料）及びその後の承認申請資料の Module 3.2.P.2.2 に記載した。

1.2　生物学的分析法の概要

デュピルマブの臨床試験である EFC15804 試験及び EFC15805 試験で得られた検体中の機能性デュピルマブ濃度及び免疫原性を評価するために用いた方法は、いずれも成人 AD 承認申請資料及び喘息に対する承認申請資料（以下、喘息承認申請資料）の Module 2.7.1 に詳述した方法と同じであり、その方法を 2 項に要約した。ヒト検体中の分析物の定量に対する適合性を確認するために、事前に規定した一連のバリデーションパラメータについて、各生物学的分析法の性能特性をバリデートした（表 1）。臨床試験における機能性デュピルマブ濃度及びデュピルマブの免疫原性の評価に用いた生物学的分析法の要約を表 2 及び表 3、臨床試験で実施した機能性デュピルマブ濃度に対する ISR の要約を表 4 に示した。

表 1 - 生物学的分析法の概要

生物学的分析法	性能特性
ヒト血清中機能性デュピルマブの定量的測定	詳細な結果を成人 AD 承認申請資料（Module 2.7.1）に記載した。 ISR についても上記を参照のこと。
ヒト血清中抗デュピルマブ抗体の検出	詳細な結果を喘息承認申請資料（Module 2.7.1）に記載した。
ヒト血清中抗デュピルマブ中和抗体の検出	詳細な結果を成人 AD 承認申請資料（Module 2.7.1）に記載した。

AD：アトピー性皮膚炎、ISR：incurred sample reanalysis

2　個々の試験結果の要約

2.1　ヒト血清中機能性デュピルマブ定量のための生物学的分析法

バリデートされた機能性デュピルマブ濃度分析法については、成人 AD 承認申請資料の Module 2.7.1 に詳述した。本分析法のパラメータの要約を表 2 に示した。最終分析結果を EFC15804 試験及び EFC15805 試験の生物学的分析報告書（Module 5.3.5.1 EFC15804 Bioanalytical Report(s) [EFC15804-BA-01V2]、Module 5.3.5.1 EFC15805 Appendix 16.2.5.2.1 Bioanalytical Report [EFC15805-BA-01V1]）に記載した。

EFC15804 試験では、機能性デュピルマブ濃度分析法の ISR を実施した。ISR は許容基準を満たし、本分析法により EFC15804 試験で頑健なデータが得られることが示された。ISR の結果を EFC15804 試験の生物学的分析報告書（Module 5.3.5.1 EFC15804 Bioanalytical Report(s) EFC15804-BA-01V2）に記載した（表 4）。

2.2　ヒト血清中抗デュピルマブ抗体検出のための生物学的分析法

バリデートされた ADA 分析法については、喘息承認申請資料の Module 2.7.1 に詳述した。本分析法のパラメータの要約を表 3 に示した。最終分析結果を EFC15804 試験及び EFC15805 試験の生物学的分析報告書（Module 5.3.5.1 EFC15804 Bioanalytical Report(s) EFC15804-BA-01V2、Module 5.3.5.1 EFC15805 Appendix 16.2.5.2.1 Bioanalytical Report EFC15805-BA-01V1）に記載した。

COPD 患者から得られた臨床検体中の ADA を検出するために用いたカットポイントは、米国食品医薬品局及び欧州医薬品庁ガイダンス文書(1)(2)、並びに文献(3)(4)で推奨されている統計手法に基づいて設定した。これらのカットポイントについては結節性痒疹に対する承認申請資料の Module 2.7.1 に記載した。EFC15804 試験及び EFC15805 試験で得られたベースライン（未治療）の血清検体でのスクリーニング試験の偽陽性率は 4.8%～8.0%であり、これは事前に規定した偽陽性率である 5%に近い値であった。したがって、本分析法のカットポイントは COPD 患者集団に対して適切なものであった。

2.3　ヒト血清中抗デュピルマブ中和抗体検出のための生物学的分析法

バリデートされた NAb 分析法については、成人 AD 承認申請資料の Module 2.7.1 に詳述した。その後更新した NAb 分析法については、喘息承認申請資料の Module 2.7.1 に詳述した。本分析法のパラメータの要約を表 3 に示した。最終分析結果を EFC15804 試験及び EFC15805 試験の生物学的分析報告書（Module 5.3.5.1 EFC15804 Bioanalytical Report(s) EFC15804-BA-01V2、Module 5.3.5.1 EFC15805 Appendix 16.2.5.2.1 Bioanalytical Report EFC15805-BA-01V1）に記載した。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　全般的な結論

COPDを有する成人を対象にデュピルマブを評価したEFC15804試験及びEFC15805試験で用いたデュピルマブ製剤は、既承認の適応症に対して市販されているデュピルマブと同一の方法及び工程を用いて製造された。

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。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。また、ADA評価に用いた生物学的分析法により、臨床試験における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。

本申請を支持する臨床試験で得られた個別の結果については、Module 5.3.5.1に添付した各臨床試験の治験総括報告書に記載した。

4 参考文献

1. FDA Guidance for Industry: Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products — Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection. January 2019.
2. EMA Guideline on Bioanalytical Method Validation (EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev.1 Corr.2)
3. Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. J Immunol Methods. 2004;289(1-2):1-16.
4. Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal. 2008;48(5):1267-81.

5 付録

表 2 - Summary of Bioanalytical Methods to Assess Functional Dupilumab Concentrations in Clinical Studies

Validation Report	Analyte	LLOQ Sensitivity (ng/mL)	Clinical Studies	Bioanalytical Report and Location
REGN668-AV-13074-VA-01V1	Functional dupilumab	78	EFC15804	EFC15804-BA-01V2 Module 5.3.5.1
			EFC15805	EFC15805-BA-01V1 Module 5.3.5.1

LLOQ, lower limit of quantitation.

表 3 - Summary of Bioanalytical Methods to Assess Immunogenicity in Clinical Studies

Validation Report	Analyte	Sensitivity (ng/mL)	DTL	Clinical Studies	Bioanalytical Report and Location
REGN668-AV-15153-VA-01V2	ADA	13.9	212 µg/mL	EFC15804	EFC15804-BA-01V2 Module 5.3.5.1
				EFC15805	EFC15805-BA-01V1 Module 5.3.5.1
REGN668-AV-13112-VA-01V2	NAb	125	298 ng/mL	EFC15804	EFC15804-BA-01V2 Module 5.3.5.1
				EFC15805	EFC15805-BA-01V1 Module 5.3.5.1

ADA, anti-drug antibody; DTL, drug tolerance limit; NAb, neutralizing antibody.

表 4 - Incurred Sample Reanalysis for Functional Dupilumab Conducted in Clinical Studies

Bioanalytical Method	**ISR Conducted in Clinical Studies (Study Population)**	**Bioanalytical Report and Location**
Quantitative Measurement of Functional Dupilumab in Human Serum	EFC15804 (COPD)	EFC15804-BA-01V2 Module 5.3.5.1

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ISR, incurred sample reanalysis.
Note: ISR acceptance criteria are that at least 67% of the reanalysis results must be within ±30% variability of the original result.

サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部ー臨床概要

2.7.2 臨床薬理の概要（COPD）

Total number of pages: 77

目　　次

2.7.2 臨床薬理の概要（COPD） **1**

目　　次 **2**

表 目 次 **5**

図 目 次 **6**

略号と用語の定義 **7**

1　　背景及び概観 **9**

1.1　　背景 9

1.2　　概観及び評価方法 12

1.2.1　　薬物動態データ及び解析の概観 14
1.2.1.1　　生物学的分析法 14
1.2.1.2　　薬物動態データ及び解析 14
1.2.1.3　　母集団薬物動態解析 14

1.2.2　　薬力学バイオマーカーデータ及び解析 15
1.2.2.1　　生物学的分析法 15
1.2.2.2　　薬力学解析 15

1.2.3　　薬物動態／薬力学解析 16

1.2.4　　免疫原性及び解析の概観 16
1.2.4.1　　抗薬物（デュピルマブ）抗体及び中和抗体評価を行った免疫原性試験 16
1.2.4.2　　生物学的分析法 16
1.2.4.3　　免疫原性データ及び解析 16

1.3　　用法・用量の選択 17

2　　個々の試験結果の要約 **19**

2.1　　臨床試験に関連する分析法 19

2.2　　COPD 患者における有効性／安全性試験 19

2.2.1　　EFC15804 試験 19

2.2.2 EFC15805 試験 21

2.3 母集団薬物動態及び母集団薬物動態／薬力学解析 22

2.3.1 POH1182 22

2.3.2 CTS0124 25

3 全試験を通しての結果の比較と解析 28

3.1 全試験を通しての薬物動態の解析 28

3.1.1 COPD 患者における薬物動態パラメータの概要 28

3.1.2 吸収、分布及び排泄 29

3.1.3 COPD と他の疾患の成人患者集団間のデュピルマブの薬物動態の比較 30

3.1.4 定常状態及び蓄積 33

3.1.5 薬物動態の変動要因 33

3.1.5.1 内因性要因 33

3.1.5.2 外因性要因 36

3.1.6 結論 36

3.2 全試験を通しての薬力学の比較 36

3.2.1 呼気一酸化窒素 36

3.2.2 血漿中エオタキシン-3 38

3.2.3 血清中総免疫グロブリン E 41

3.2.4 結論 46

3.3 薬物動態／薬力学の関係 46

3.3.1 第 3 相試験データの記述的四分位解析 46

3.3.1.1 中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率の記述的四分位解析 46

3.3.1.2 Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の記述的四分位解析 50

3.3.2 第 3 相試験データの経験則的曝露－反応モデル 52

3.3.2.1 中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率の経験則的モデル 52

3.3.2.2 気管支拡張薬投与前の FEV_1 の経験則的モデル 56

3.3.3 薬物動態／薬力学解析及び用法・用量設定の概要 58

4 特別な試験 —免疫原性データ及び解析 60

5 全体的な結論 64

6 参考文献 66

7 付録 69

表 目 次

表 1 - 臨床試験及び解析におけるデュピルマブの薬物動態及び薬力学評価 13

表 2 - Observed and pharmacokinetic/pharmacodynamic model-predicted moderate or severe exacerbation event: relative risk of active versus placebo (Study CTS0124) 26

表 3 - Observed and pharmacokinetic/pharmacodynamic model-predicted pre-bronchodilator FEV_1 change from baseline versus trough concentration at Week 12 (Study CTS0124) 27

表 4 - Mean (SD) steady-state exposure of dupilumab at 300 mg q2w in participants with COPD (Studies EFC15804 and EFC15805) 29

表 5 - Mean (SD) observed steady-state exposure of dupilumab in adults with COPD, AD, asthma, CRSwNP, EoE and PN 32

表 6 - Annualized rate of moderate or severe exacerbation events by quartiles of observed average dupilumab trough concentration over the event observation period in participants with COPD treated with dupilumab in Studies EFC15804 and EFC15805 (Study CTS0124) 49

表 7 - Pre-bronchodilator FEV_1 by quartiles of observed trough dupilumab concentration at Week 12 in participants with COPD treated with dupilumab in Studies EFC15804 and EFC15805 (Study CTS0124) .. 51

表 8 - Summary of ADA incidence during the on-treatment period in Studies EFC15804 and EFC15805 and the pooled ADA population 60

表 9 - Parameter estimates of COPD Pop PK model for dupilumab in participants with COPD (Study POH1182) 69

表 10 - Summary of observed concentrations of dupilumab in serum in participants with COPD (Studies EFC15804 and EFC15805) 70

表 11 - Mean (SD) for post-hoc estimates of steady-state exposure of dupilumab in participants with COPD by covariates tested in population pharmacokinetic analysis (POH1182) 70

表 12 - Mean (SD) for post-hoc estimates of steady-state exposure of dupilumab by race in population pharmacokinetic analyses in participants with COPD, asthma, CRSwNP, or PN 72

表 13 - Mean (SD) for post-hoc estimates of steady-state exposure of dupilumab in participants with COPD with or without concomitant medications 73

表 14 - Annualized rate of moderate or severe exacerbation events by quartiles of observed average concentration and predicted $C_{average}$ in participants with COPD in Study EFC15804 (Study CTS0124) 74

表 15 - Summary of ADA incidence through Week 64 (on-treatment period and follow-up period) in Studies EFC15804 and EFC15805 and the pooled ADA population 75

表 16 - ADA incidence in patients with COPD, AD, asthma, CRSwNP, EoE, and PN 76

図　目　次

図 1 - Schematic structure of dupilumab population PK model in participants with COPD (Study POH1182) 24

図 2 - Covariate effects on dupilumab steady-state exposure following 300 mg q2w in participants with COPD (Study POH1182) 25

図 3 - Mean (SD) trough concentration-time profiles of dupilumab in serum at 300 mg q2w in patients with COPD, AD, asthma, CRSwNP, EoE, and PN 31

図 4 - Median percent change in FeNO over time of treatment with dupilumab or placebo in patients with COPD or asthma 37

図 5 - Median percent change in eotaxin-3 in plasma over time during dupilumab or placebo treatment in adults with COPD, adults and adolescents with asthma, adults with CRSwNP, or adults and adolescents with EoE 39

図 6 - Median percent change in total IgE in serum over time during dupilumab or placebo treatment in adults with COPD, adults with AD, adults with CRSwNP, adults with PN, adults and adolescents with asthma, or adults and adolescents with EoE 42

図 7 - Annualized rate of moderate or severe exacerbation events by quartiles of the observed average dupilumab trough concentration over the event observation period in participants with COPD treated with dupilumab in Studies EFC15804 and EFC15805 (Study CTS0124) 47

図 8 - Pre-bronchodilator FEV_1 (L) by quartiles of observed trough dupilumab concentration at Week 12 in participants with COPD treated with dupilumab in Studies EFC15804 and EFC15805 (Study CTS0124) .. 50

図 9 - PK/PD model-predicted annualized rate of moderate or severe exacerbation events (relative risk of active versus placebo) versus observed average trough concentration (mg/L) over the event observation period in participants with COPD in Studies EFC15804 and EFC15805 (Study CTS0124) 53

図 10 - Observed and predicted annualized rate of moderate or severe exacerbation events (relative risk of active versus placebo) based on PK/PD model in participants with COPD in Studies EFC15804 and EFC15805 (Study CTS0124) 55

図 11 - PK/PD model-predicted pre-BD FEV_1 change from baseline versus observed dupilumab trough concentration (mg/L) at Week 12 in participants with COPD in Studies EFC15804 and EFC15805 (Study CTS0124) 57

図 12 - Individual concentration-time profiles of dupilumab by ADA titer category during the on-treatment period in Studies EFC15804 and EFC15805 participants with COPD 63

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
AUC:	area under the concentration time curve／濃度－時間曲線下面積
$AUC_{\tau,ss}$:	area under the concentration time curve over the dosing interval (τ) at steady state／定常状態における投与間の濃度－時間曲線下面積
$C_{average}$:	average concentration over the event observation period／イベント観察期間中の平均濃度
$C_{max,ss}$:	maximum concentration at steady state／定常状態における最高濃度
COPD:	chronic obstructive pulmonary disease／慢性閉塞性肺疾患
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
C_{trough}:	trough concentration／トラフ濃度
$C_{trough,ss}$:	trough concentration at steady state／定常状態におけるトラフ濃度
EoE:	eosinophilic esophagitis／好酸球性食道炎
E-R:	exposure-response／曝露－反応
FeNO:	fractional exhaled nitric oxide／呼気一酸化窒素
FEV_1:	forced expiratory volume in one second／1 秒量
F_{sc}:	subcutaneous bioavailability／皮下バイオアベイラビリティ
GCP:	Good Clinical Practice／医薬品の臨床試験の実施の基準
HRQoL:	health-related quality of life／健康関連の生活の質
ICS:	inhaled corticosteroid／吸入ステロイド薬
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
ISS:	Integrated Summary of Safety
K_{23}:	inter-compartment distribution rate constants from central compartment to peripheral compartment／中央から末梢へのコンパートメント間移行の速度定数
K_{32}:	inter-compartment distribution rate constants from peripheral compartment to central compartment／末梢から中央へのコンパートメント間移行の速度定数
K_a:	absorption rate constant／吸収速度定数
K_e:	elimination rate constant／消失速度定数
K_m:	Michaelis constant／ミカエリス定数
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
NAb:	neutralizing antibody／中和抗体
PARC:	pulmonary and activation-regulated chemokine／肺及び活性化制御ケモカイン
PD:	pharmacodynamic(s)／薬力学
PK:	pharmacokinetic(s)／薬物動態
PN:	prurigo nodularis／結節性痒疹
Pop PK:	population pharmacokinetics／母集団薬物動態
q2w:	every 2 weeks／隔週 1 回
TEAE:	treatment-emergent adverse event／治験薬投与下で発現した有害事象
V_2:	volume of the central compartment／中央分布容積
V_3:	volume of the peripheral compartment／末梢分布容積
V_{max}:	maximum target-mediated rate of elimination／最大速度

1　背景及び概観

1.1　背景

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%信頼区間：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)。

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(14)、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(15)。さらに、COPD 患者、特に重症の COPD 患者は、頻繁な通院、入院及び疾患を管理するため複数の治療（薬剤、酸素療法など）が必要となるため、医療資源の利用率が高い。そのような患者は糖尿病、冠状動脈性心疾患、腎臓病などを併発していることも少なくはなく、それにより疾患による身体負荷が増加し、健康状態／HRQoL の低下につながる。

COPD 患者の約 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(16)(17)(18)(19)(20)(21)(22)、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(23)。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(24)。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(25)(26)。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(17)(27)。

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(28)(29)。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(17)。この末梢血中好酸球数の増加は、高頻度の呼吸悪化(20)(30)やより高度の気流閉塞(19)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(17)(28)。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)(31)。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(32)、FeNO 高値であることが COPD 患者における 2 型炎症の特定に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。

デュピルマブ（遺伝子組換え）（以下、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 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型炎症プロセスに関与する複数の種類の細胞上に存在する。デュピルマブは、AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN を含む複数の 2 型炎症性疾患に対し有効な治療薬で、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。標的免疫調節薬であるデュピルマブを用いて IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達を選択的に阻害することで、2 型炎症を有する COPD の疾患コントロールが改善されると考えられる。

デュピルマブの COPD に対する臨床開発プログラムは、類似した試験デザイン及び目的を持つ 2 つの第 3 相試験（EFC15804［BOREAS］試験及び EFC15805［NOTUS］試験）で構成されている。両試験の試験デザインは、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、両試験ともに 2 型炎症のエビデンス（スクリーニング時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上）が認められ、標準治療で最も強力な 3 剤併用療法（LABA＋LAMA＋ICS［ICS が禁忌の場合を除く］）を受けても効果不十分な COPD（組入れ前 1 年以内に中等度の増悪が 2 回以上又は重度の増悪が 1 回以上［Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease ガイドラインの Group E］かつ Medical Research Council 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ない又は喘息の既往歴がない者とした。

本 Module に含まれる臨床試験のデータカットオフ日は以下のとおりであった。

- EFC15804 試験：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 より前に治験を中止）した日に相当する 2023 年 2 月 8 日。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。そのうち、治験（52 週間の治験薬投与期間及び 12 週間の後観察期間）を完了した被験者は、デュピルマブ群 405 名（87.5%）及びプラセボ群 401 名（85.7%）であった。

- EFC15805 試験：中間解析のデータカットオフ日（主要評価項目について情報分数で 92%以上のデータが利用可能となった時点）である 2023 年 9 月 29 日。その時点で Week 52 に達する可能性を有していた被験者はデュピルマブ群 362 名（77.0%）及びプラセボ群 359 名（77.2%）であり、52 週間の治験薬投与期間を継続中の被験者はデュピルマブ群 97 名（20.6%）及びプラセボ群 102 名（21.9%）であった。

データカットオフ日時点で、EFC15804 試験及び EFC15805 試験を併合した被験者の内訳は以下のとおりであった。なお、併合解析（PD 解析、Pop PK 解析及び PK/PD 解析）には 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日本人被験者 8 名を含めた。

- 治験（52 週間の治験薬投与期間及び 12 週間の後観察期間）を完了した被験者は、デュピルマブ群 714 名（76.1%）及びプラセボ群 694 名（74.1%）であった。
- 後観察期間を継続中の被験者は、デュピルマブ群 161 名（17.2%）及びプラセボ群 171 名（18.3%）であった。
- 治験を中止した被験者は、デュピルマブ群 63 名（6.7%）及びプラセボ群 71 名（7.6%）であった。

本 Module では、COPD 患者を対象とした第 3 相試験である EFC15804 試験及び EFC15805 試験で得られたデュピルマブの PK、PD、E-R 及び免疫原性データを含む利用可能な臨床薬理データを要約した。EFC15804 試験の PK、PD 及び ADA のデータカットオフ日は 2023 年 1 月 19 日、EFC15805 試験の PK 及び ADA のデータカットオフ日は 2023 年 9 月 15 日（PD のデータカットオフ日は 2023 年 9 月 29 日）であり、利用可能なデータはそれぞれ以下のとおりであった。

- EFC15804 試験：Week 52 の最大 80%及び Week 64 の最大 69%のデータ
- EFC15805 試験：Week 52 の最大 67%及び Week 64 の最大 49%のデータ

また、COPD 患者におけるデュピルマブの用法・用量を支持するために、COPD 患者のデータを用いた Pop PK 解析（POH1182）及び有効性評価項目に対する PK/PD 解析（CTS0124）の結果も含めた。COPD 患者における免疫原性（ADA 及び NAb）及び免疫原性とデュピルマブの曝露量の潜在的な関連性を評価するための解析についての考察は 4 項に記載し、さらに免疫原性が有効性及び安全性に及ぼす潜在的な臨床的影響を評価するための解析についてはそれぞれ Module 2.7.3 [3.5 項]及び Module 2.7.4 [5.3 項]で考察した。

デュピルマブの COPD に対する臨床開発プログラムで用いた生物学的分析法については Module 2.7.1 [2 項]に記載した。

1.2 概観及び評価方法

デュピルマブの PK 及び PD プロファイルは、中等度から高度の気流閉塞を伴い、標準治療で効果不十分かつ 2 型炎症を有する COPD 成人患者を対象に評価した。EFC15804 試験及び EFC15805 試験の治験薬投与期間は 52 週間であり、いずれも免疫原性の評価が含まれていた（表 1）。有効性及び安全性の結果についてはそれぞれ Module [2.7.3]及び Module [2.7.4]で考察した。

デュピルマブの PK は十分に明らかになっており、様々な疾患集団における内因性及び外因性要因の影響については、これまでの承認申請資料で詳述した。体重を考慮した場合、デュピルマブの PK は様々な疾患集団（AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN）において同様であることが示されている。このため、COPD 患者集団について、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［以下、CRSwNP 承認申請資料］Module 2.7.2）に基づく Pop PK 解析を実施した（POH1182：1.2.1.3 項）。

COPD 患者集団における重要な有効性評価項目の E-R 関係は、曝露量の四分位群ごとの記述的 PK/PD 解析、並びに EFC15804 試験及び EFC15805 試験のデータを用いた経験則的モデルに基づく PK/PD 解析（CTS0124：1.2.3 項）を用いて評価した。

本申請に含まれる臨床試験の概要を表 1 に示し、Module [5.2]にも含めた。

表 1 - 臨床試験及び解析におけるデュピルマブの薬物動態及び薬力学評価

試験の種類	試験番号	用法・用量 投与期間	ランダム化された 被験者数 [h]	デュピルマブの PK 用検体採取
COPD 患者を対象とした有効性／安全性試験における PK 及び PD 評価 [a]				
反復皮下投与、第 3 相試験（52 週間）	EFC15804	デュピルマブ 300 mg 又は対応するプラセボを q2w 投与 52 週間	デュピルマブ群： 463 名 [b] プラセボ群： 468 名 [c]	少数時点検体採取 [e]
反復皮下投与、第 3 相試験（52 週間）	EFC15805	デュピルマブ 300 mg 又は対応するプラセボを q2w 投与 52 週間	デュピルマブ群： 470 名 [d] プラセボ群： 465 名 [c]	少数時点検体採取 [f]
COPD 患者を対象とした第 3 相試験データの Pop PK 解析 [a]				
Pop PK	POH1182	EFC15804 試験及び EFC15805 試験のデータ	923 名 [g]	
COPD 患者を対象とした第 3 相試験データの PK/PD 解析 [a]				
PK/PD	CTS0124	EFC15804 試験及び EFC15805 試験のデータ	デュピルマブ群： 468 名＋470 名 プラセボ群： 471 名＋465 名	

ADA：抗デュピルマブ抗体、COPD：慢性閉塞性肺疾患、PD：薬力学、PK：薬物動態、Pop PK：母集団薬物動態、q2w：隔週 1 回

a EFC15804 試験では 2023 年 2 月 8 日（PK/PD/ADA 以外）及び 2023 年 1 月 19 日（PK/PD/ADA）、EFC15805 試験では 2023 年 9 月 29 日（PK/ADA 以外）及び 2023 年 9 月 15 日（PK/ADA）のデータカットオフ日までのデータを用いて評価した。

b 全てのデュピルマブ群の被験者はランダム化され、デュピルマブを投与された。

c プラセボ群の 1 名はプラセボ群にランダム化されたが、デュピルマブを 1 回投与された。

d デュピルマブ群の 2 名は誤ってデュピルマブ群にランダム化されたが、デュピルマブを投与されなかった。

e 治験薬投与前（Week 0）、治験薬投与期間中（Week 2、4、8、12、16、24、36 及び 52）及び後観察期間中（Week 56、60 及び 64）に検体を採取した。治験実施計画書改訂第 8 版の発行後は、治験薬投与前（Week 0）、治験薬投与期間中（Week 2、4、8、12、24、36 及び 52）及び後観察期間中（Week 64）に検体を採取した。

f 治験薬投与前（Week 0）、治験薬投与期間中（Week 2、4、8、12、24、36 及び 52）及び後観察期間中（Week 64）に検体を採取した。

g PK のデータカットオフ日時点の最初のデータセットに含まれた 936 名のうち、デュピルマブを 1 回以上投与され、測定可能な治験薬投与後の PK データが得られた 923 名を Pop PK 解析に含めた。

h 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（デュピルマブ群：5 名、プラセボ群： 3 名）については、試験別の解析からは除き、併合解析（PD 解析、Pop PK 解析及び PK/PD 解析）には含めた。

1.2.1 薬物動態データ及び解析の概観

1.2.1.1 生物学的分析法

バリデートされた酵素結合免疫吸着測定法を用いて、ヒト血清検体中の機能性デュピルマブ（標的分子である IL-4Rα と結合可能な部位が 1 又は 2 か所あるデュピルマブ）を定量した。未希釈のヒト血清中機能性デュピルマブの LLOQ は 0.078 mg/L であった。本測定法の詳細は、AD（成人）に対する初回承認申請資料（以下、成人 AD 承認申請資料）の Module 2.7.1 の 2.6 項に記載した。本 Module では、簡略化のため、血清中機能性デュピルマブ濃度をデュピルマブ濃度と表記する。

1.2.1.2 薬物動態データ及び解析

デュピルマブ濃度は、PK のデータカットオフ日である 2023 年 1 月 19 日（EFC15804 試験）及び 2023 年 9 月 15 日（EFC15805 試験）まで少数時点検体採取で測定した。血液検体採取時点は以下のとおりであった。

- EFC15804 試験の治験実施計画書改訂第 7 版以前：治験薬投与前（Week 0）、治験薬投与期間中の Week 2、4、8、12、16、24、36 及び 52、並びに後観察期間中の Week 56、60 及び 64
- EFC15805 試験及び EFC15804 試験の治験実施計画書改訂第 8 版発行後：治験薬投与前（Week 0）、治験薬投与期間中の Week 2、4、8、12、24、36 及び 52、並びに後観察期間中の Week 64

記述統計量を用いて EFC15804 試験及び EFC15805 試験の COPD 患者における経時的な濃度データを要約した。実測データの記述的解析及びモデルに基づく解析の両方を用いて、COPD 患者集団で得られたデュピルマブ濃度を、健康被験者並びに AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN の患者集団のデュピルマブ濃度と比較した。

1.2.1.3 母集団薬物動態解析

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 承認申請資料 Module 2.7.2）に基づき、Pop PK 解析を実施した（POH1182：2.3.1 項）。この疾患横断的な Pop PK ベースモデルは、健康被験者（成人）、AD 患者（成人）及び喘息患者（成人及び思春期）を対象とした第 1 相から第 3 相試験で得られたデュピルマブの併合データを用いて構築した。この疾患横断的な Pop PK の構造モデル（線形と非線形［ミカエリス・メンテン］の消失過程を有する 2-コンパートメントモデル）は、成人 AD 承認申請資料及び喘息に対する承認申請資料に含まれる Pop PK 解析で用いたものとおおむね同様であり、CRSwNP 患者（成人）及び PN 患者（成人）の PK 評価にも適用された。本申請では疾患横断的な Pop PK ベースモデルに基づき、EFC15804 試験及び EFC15805 試験の併合データを用いて Pop PK モデル（POH1182）を開発した。その後、モデルから得られた事後曝露量推定値を用いて、COPD 患者集団におけるデュピルマブの PK に対する内因性及び外因性要因の影響を評価した。

1.2.2 薬力学バイオマーカーデータ及び解析

デュピルマブの作用機序を明らかにするため、EFC15804 試験及び EFC15805 試験では PD バイオマーカーとして血中好酸球、血漿中エオタキシン-3、血清中 PARC、FeNO、血清中総 IgE 及び血漿中フィブリノゲンを評価した。EFC15804 試験（データカットオフ日：2023 年 1 月 19 日）では全ての利用可能なデータに基づき、血漿中エオタキシン-3 及び血清中 PARC、並びにデュピルマブの作用機序と関連のある PD 評価項目の結果を要約した。EFC15805 試験（データカットオフ日：2023 年 9 月 29 日）では、エオタキシン-3 及び PARC の利用可能なデータはなかった。

1.2.2.1 生物学的分析法

デュピルマブの作用機序をより明らかにするため、2 型炎症性疾患の活動性／重症度の指標として 2 型炎症バイオマーカー（FeNO、好酸球、エオタキシン-3、PARC 及び総 IgE）をベースライン及び治験薬投与期間中に評価した。FeNO は一酸化窒素測定機器又は同等の分析装置を用いて分析した。血中好酸球数は血液自動分析装置を用いて測定した。エオタキシン-3 はヘパリン血漿中で適格な酵素免疫測定法を用いて測定した。血清中 PARC は適格な酵素免疫測定法を用いて測定した。血清中総 IgE 濃度は、バリデートされた定量的測定法（蛍光酵素免疫測定法［Phadia、ImmunoCAP］、中国では同等な電気化学発光免疫測定法［Roche Elecsys IgE II, COBAS］）を用いて測定した。

フィブリノゲンは COPD 増悪イベントの重症度及び予後マーカーとしてベースライン及び治験薬投与期間を通して評価した。フィブリノゲンはバリデートされた酵素免疫測定法を用いて測定した。

1.2.2.2 薬力学解析

IL-4、IL-5 及び IL-13 などの 2 型／2 型ヘルパーT サイトカインは、2 型ヘルパーT 細胞や好酸球の強力な化学誘引物質として知られている PARC 及びエオタキシン-3 を含むケモカインの産生を誘導する。また、IL-4 及び IL-13 は B 細胞免疫グロブリンのクラススイッチの調節を介し、総 IgE の産生を誘導する。IL-4 及び IL-13 シグナルの活性化は炎症性メディエータの放出前に起こるため、デュピルマブによるこれらのサイトカインのシグナル伝達の拮抗作用は、アレルギー誘発性反応や他の 2 型免疫応答を低下させ、治療上のベネフィットをもたらす。Ex vivo でデュピルマブはヒト血液中の IL-4 及び IL-13 による PARC 及びエオタキシン-3 の誘導を阻害し、AD 患者において両ケモカインの発現を低下させた(33)。気道炎症時の一酸化窒素合成酵素の産生亢進は FeNO 値の上昇として反映されるため、FeNO は気道炎症のマーカーとみなされる。また、COPD 患者における FeNO 高値は好酸球性気道炎症が示唆される(34)。

EFC15804 試験でのデュピルマブの FeNO、他の 2 型炎症バイオマーカー（エオタキシン-3、PARC 及び総 IgE）及びフィブリノゲンに対する経時的な投与効果を 2.2.1 項、EFC15805 試験でのデュピルマブの FeNO、総 IgE 及びフィブリノゲンに対する経時的な投与効果を 2.2.2 項で考察した。血中好酸球数に関する結果は Module 2.7.4 [4.1.2 項]で考察した。デュピルマブの投与効果について、これまでに報告されている喘息患者の FeNO（3.2.1 項）、喘息、CRSwNP 及び EoE 患者のエオタキシン-3（3.2.2 項）

並びに AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN 患者の総 IgE（3.2.3 項）の解析結果との比較を 3.2 項に記載した。有効性評価項目については Module 2.7.3 [3.2 項]で考察した。

1.2.3 薬物動態／薬力学解析

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 関係を評価するため、PK/PD 解析を実施した。本 PK/PD 解析では、第 3 相試験である EFC15804 試験及び EFC15805 試験のデータを用いた一変量記述的解析及び経験則的モデルに基づく解析を用いて検討した。

EFC15804 試験及び EFC15805 試験のデータを用いた一変量記述的解析では、以下の四分位群ごとに E-R 関係を探索した（CTS0124：2.3.2 項）。

- COPD 増悪イベントの年間発現率に対してはイベント観察期間にわたるデュピルマブの平均実測 C_{trough}
- 気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインから Week 12 までの変化量に対しては Week 12 の実測 C_{trough}

EFC15804 試験及び EFC15805 試験のデータを用いた経験則的モデルに基づく PK/PD 解析では、人口統計学的特性、地域、疾患特性及び 2 型炎症バイオマーカーを含む複数の因子がデュピルマブ投与に対する反応の変動に及ぼす寄与について評価した（CTS0124：2.3.2 項）。

1.2.4 免疫原性及び解析の概観

1.2.4.1 抗薬物（デュピルマブ）抗体及び中和抗体評価を行った免疫原性試験

全てのモノクローナル抗体と同様に、デュピルマブも抗薬物抗体（ADA）を誘導する可能性がある。このため、第 3 相試験である EFC15804 試験及び EFC15805 試験の両方でデュピルマブの免疫原性を評価し、ADA 陽性を示した検体については抗体価を測定した。ADA 陽性検体については、抗デュピルマブ NAb も測定した。

1.2.4.2 生物学的分析法

バリデートされた非定量的な抗体価に基づく電気化学発光ブリッジング免疫測定法を用いて、EFC15804 試験及び EFC15805 試験で得られた血清検体中の ADA を評価した。ADA 陽性が確認された検体は、バリデートされた競合リガンド結合法を用いて NAb 活性を評価した。ADA 及び NAb の測定に用いられた生物学的分析法の要約は、それぞれ Module 2.7.1 [2.2 項]及び[2.3 項]に記載した。

1.2.4.3 免疫原性データ及び解析

EFC15804 試験及び EFC15805 試験の 52 週間の治験薬投与期間（on-treatment 期間［治験薬初回投与から最終投与日＋14 日まで］）及び 64 週間の治験期間（52 週間の治験薬投与期間及び 12 週間の後観

察期間）における ADA の発現割合を 4 項に要約した。治験薬の初回投与後に少なくとも 1 回（欠測を除く）の ADA の結果が得られた安全性解析対象集団の全ての被験者を ADA 解析対象集団に含めた。ベースラインの検体が欠測している被験者の場合、ベースラインの ADA 測定結果は陰性と設定した。以下の ADA の定義を用いた。

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

ADA 陽性が確認された検体は、抗体価に基づいて更に 3 つの抗体価カテゴリー（低［1,000 未満］、中程度［1,000 以上～10,000 以下］及び高［10,000 超］）に分類した。最低抗体価は 30 であり、抗体価測定で最低抗体価未満であった ADA 陽性検体については最低抗体価で補完した。

治験薬の初回投与後に少なくとも 1 回（欠測を除く）の NAb の結果を有する ADA 陰性又は ADA 陽性であった ADA 解析対象集団の全ての被験者を、NAb 解析対象集団とした。ADA 陰性で NAb 評価を実施しなかった被験者は NAb 測定結果を陰性とみなし、陰性として NAb 解析対象集団に含めた。NAb の発現割合を 4 項に要約した。

ADA 解析では、薬物濃度、有効性又は安全性に対して臨床的な影響を及ぼす可能性が考えられる持続性反応（12 週間を超える治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応）を示した被験者、高抗体価（10,000 超）を示した ADA 陽性被験者及び NAb 陽性被験者について主に考察した。

1.3 用法・用量の選択

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。IL-4 及び IL-13 はいずれも線維化及びリモデリング、上皮バリア機能障害に関与しており、特に IL-13 は杯細胞過形成、粘膜機能障害及び粘液分泌亢進を含む COPD の主要な病理プロセスに関与している。EFC15804 試験及び EFC15805 試験で評価したデュピル

マブの用法・用量は 300 mg q2w の皮下投与であった。この用法・用量は、複数の 2 型炎症性疾患において有効かつ許容可能な安全プロファイルを有することが確認されており、AD、CRSwNP、PN 及び喘息に対する承認用法・用量である。

より具体的には、COPD 患者を対象とした臨床試験の用法・用量の選択では、病因、病勢進行及び予後には違いがあるものの COPD と同じ慢性炎症性呼吸器疾患であり、作用部位（肺）が同じである喘息患者を対象とした試験の結果を考慮した。経口ステロイド薬を慢性的に併用していない中等症から重症の喘息患者において、デュピルマブ 200 mg q2w 又は 300 mg q2w 投与は喘息増悪の減少、並びに肺機能、喘息コントロール及び生活の質の改善において臨床的に意味があり、かつ統計的に有意な効果を示すとともに、良好な安全性プロファイルを有することを示した。E-R 関係を解析した結果では、デュピルマブの曝露量が増加するにつれて肺機能は改善し、重度喘息増悪発現率も低下することが示された。これらの効果は 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。また、300 mg q2w では気管支拡張薬投与前の FEV_1 への効果もより良好に持続されることが予測された。

COPD 患者集団に対する用法・用量を検討する際に特に関連があるのは、全身性ステロイド薬の継続的な併用を必要とする最も重症の喘息患者である。このステロイド依存性の重症喘息患者集団において、デュピルマブ 300 mg q2w 投与は喘息増悪を有意に減少させ、肺機能を改善させると同時に、有意なステロイド減量効果を示した。さらに、曝露量が 70 mg/L（EFC13691 試験での C_{trough} の第 3～第 4 四分位に相当）以上の被験者では経口ステロイド薬への依存性が完全に消失するという E-R 関係が認められた。したがって、より難治性の喘息に有効であることが確認されているデュピルマブ 300 mg q2w の用法・用量は、COPD 患者集団に対しても適切な選択であると考えられる。また、この用法・用量では大多数の患者で非線形の標的介在性経路の飽和が予測されるため、300 mg q2w を超える用法・用量で更なる効果は得られないと考えられる。

有効性に関する E-R 関係とは対照的に、中等症から重症の喘息患者では、臨床試験の対象となった他の患者集団（ただし、曝露量と結膜炎の有害事象の間に逆相関がある AD を除く）と同様に、安全性に関しては平坦な E-R 関係が示されている。

以上より、デュピルマブの臨床開発プログラムに含まれる COPD 患者は、経口ステロイド薬の減量効果を評価する喘息患者を対象とした第 3 相試験（EFC13691 試験）の被験者と同様に、肺機能障害に関連する罹患率及び死亡率の重大なリスクを有する可能性がある。したがって、このような難治性の COPD 患者集団で最適なベネフィット／リスク比を達成するために、デュピルマブ 300 mg q2w の用法・用量を選択した。この用法・用量については、COPD 患者を対象とした 2 つの第 3 相試験（EFC15804 試験及び EFC15805 試験）で最終的に確認された。EFC15804 試験及び EFC15805 試験の PK/PD 解析の要約及び COPD 患者集団に対する用法・用量の妥当性については 3.3.3 項に記載した。

2　個々の試験結果の要約

2.1　臨床試験に関連する分析法

有効性及び安全性試験で、機能性デュピルマブ、ADA 及び NAb の血清中濃度測定に用いたバリデートされた各生物学的分析法の要約を Module 2.7.1 [表 2]及び[表 3]に示した。

2.2　COPD 患者における有効性／安全性試験

2.2.1　EFC15804 試験

EFC15804 試験（Module 5.3.5.1 [EFC15804]）：2 型炎症を有する中等症から重症の COPD 患者を対象としたデュピルマブの有効性、安全性及び忍容性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、52 週間ピボタル試験（BOREAS）

試験デザイン：第 3 相試験である EFC15804 試験は、LABA、LAMA 及び ICS（ICS が禁忌の場合を除く）を含む標準治療では効果不十分で、追加治療を必要とする COPD 患者を対象に、52 週間の治験薬投与期間にわたってデュピルマブの有効性及び安全性プロファイルを検討するために設計され、実施された。EFC15804 試験では、40 歳以上 80 歳以下の被験者にデュピルマブ 300 mg q2w を投与した。931 名（デュピルマブ群：463 名、プラセボ群：468 名）が各投与群にランダム化された。全てのランダム化された被験者に治験薬が投与された。2 つの重要な有効性評価項目は、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（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（プラセボとの比較）（重要な副次評価項目）であった。試験デザイン及び被験者の人口統計学的特性を、それぞれ Module 2.7.3 [1.2.2 項]及び[2.1.1.2 項]に要約した。血清中デュピルマブ濃度、血清中 ADA 及び PD バイオマーカー測定用の血液検体を治験実施計画書で規定した時点で採取した（Module 5.3.5.1 EFC15804 Appendix 16.1.1 [Section 1.3]）。

結果（データカットオフ日［PK/PD/ADA 以外］：2023 年 2 月 8 日、データカットオフ日［PK/PD/ADA］：2023 年 1 月 19 日）：有効性及び安全性の結果は、それぞれ Module [2.7.3]及び Module [2.7.4]に要約した。

最終データベースを用いて治験終了までに収集した全ての PK、PD 及び免疫原性データを含む最終的な解析を実施し、その結果を Module 5.3.5.1 [EFC15804 CSR Addendum]に記載した。本解析の結論は、データカットオフ日時点の主要な CSR で提示した結論と一致した。

薬物動態の結果（データカットオフ日：2023 年 1 月 19 日）：デュピルマブを 300 mg q2w で投与したとき、デュピルマブ群の血清中デュピルマブの C_{trough} の平均値は経時的に上昇して Week 16 までに定常状態に達し、その定常状態の濃度は Week 52 まで持続した。Week 24 及び Week 52 におけるデュ

ピルマブの C_{trough} の平均値（標準偏差）は、それぞれ 61.8（34.4）mg/L 及び 60.0（36.4）mg/L であった。

薬力学の結果（データカットオフ日：2023 年 1 月 19 日）：デュピルマブの作用機序と一致して、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で FeNO、血清中総 IgE 濃度、血漿中エオタキシン-3 及び血清中 PARC を含む 2 型炎症バイオマーカーの値が低下した。プラセボと比較して、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。いずれの投与群でもフィブリノゲン濃度の明らかな経時的変化は見られなかった。

デュピルマブ群では、Week 4（最初のベースライン後評価）までに FeNO が顕著に低下し、ベースラインから Week 4 までの変化量の平均値は、デュピルマブ群−9.6 ppb 及びプラセボ群−0.5 ppb であった。この効果は 52 週間の治験薬投与期間を通して持続した。FeNO のベースラインから Week 52 までの変化量の平均値は、デュピルマブ群−10.6 ppb 及びプラセボ群−2.4 ppb であり、Week 52 における FeNO 濃度の平均値はデュピルマブ群 15.3 ppb 及びプラセボ群 21.7 ppb であった。プラセボ群では、FeNO 濃度の平均値は 52 週間の治験薬投与期間を通して一定であった。

エオタキシン-3 について、デュピルマブ群で Week 4（最初のベースライン後評価）までに血漿中エオタキシン-3 が顕著に低下し、その濃度は 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（図 5）。血漿中エオタキシン-3 のベースラインから Week 52 までの変化量の中央値は、デュピルマブ群−50.00 pg/mL 及びプラセボ群−3.00 pg/mL であり、Week 52 における血漿中エオタキシン-3 濃度の中央値はデュピルマブ群 95.50 pg/mL 及びプラセボ群 152.00 pg/mL であった。

総 IgE について、デュピルマブ群で 52 週間の治験薬投与期間を通して総 IgE が持続的かつ顕著に低下したが、プラセボ群では明らかな変化は見られなかった（図 6）。血清中総 IgE のベースラインから Week 52 までの変化量の中央値は、デュピルマブ群−76.20 IU/mL 及びプラセボ群で−2.10 IU/mL であり、Week 52 における総 IgE 濃度の中央値はデュピルマブ群 34.10 IU/mL 及びプラセボ群 107.00 IU/mL であった。血清中総 IgE のベースラインから Week 52 までの変化率の中央値は、デュピルマブ群−65.84% 及びプラセボ群−3.71%であった。

デュピルマブ群では Week 52（最初のベースライン後評価）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（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Section 5.4.5]）。血清中 PARC のベースラインから Week 52 までの変化量及び変化率の中央値は、デュピルマブ群−10.1 ng/mL 及び−14.5%、並びにプラセボ群−0.4 ng/mL 及び−0.8%であり、Week 52 における血清中 PARC 濃度の中央値はデュピルマブ群 60.8 ng/mL 及びプラセボ群 75.2 ng/mL であった。

免疫原性の結果（データカットオフ日：2023 年 1 月 19 日）：Week 52 までの on-treatment 期間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、デュピルマブ群 6.6%及びプラセボ群 1.6%であった。持続性 ADA 反応の発現割合は、デュピルマブ群 2.2%及びプラセボ群 0.2%であった。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の ADA 反応であった。中程度の抗

体価の ADA 反応を示した被験者はデュピルマブ群の 1 名、高抗体価の ADA 反応を示した被験者はデュピルマブ群の 2 名であった。NAb 陽性反応の発現割合は、デュピルマブ群 1.1%及びプラセボ群 1.1%であった。

デュピルマブの濃度－時間プロファイルは、ADA 陽性の被験者と ADA 陰性の被験者の間で重なっていた（免疫原性についての全般的な要約は 4 項を参照）。

2.2.2 EFC15805 試験

EFC15805 試験（Module 5.3.5.1 [EFC15805]）：2 型炎症を有する中等症から重症の COPD 患者を対象としたデュピルマブの有効性、安全性及び忍容性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、52 週間ピボタル試験（NOTUS）

試験デザイン：第 3 相試験である EFC15805 試験は、LABA、LAMA 及び ICS（ICS が禁忌の場合を除く）を含む標準治療では効果不十分で、追加治療を必要とする COPD 患者を対象に、52 週間の治験薬投与期間にわたってデュピルマブの有効性及び安全性プロファイルを検討するために設計され、実施された。EFC15805 試験では、40 歳以上 85 歳以下の被験者にデュピルマブ 300 mg q2w を投与した。935 名（デュピルマブ群：470 名、プラセボ群：465 名）が各投与群にランダム化された。デュピルマブ群の 2 名は誤ってランダム化されたため、治験薬を投与されなかった。2 つの重要な有効性評価項目は、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（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（プラセボとの比較）（重要な副次評価項目）であった。試験デザイン及び被験者の人口統計学的特性を、それぞれ Module 2.7.3 [1.2.2 項]及び[2.2.1.2 項]に要約した。血清中デュピルマブ濃度、血清中 ADA 及び PD バイオマーカー測定用の血液検体を治験実施計画書で規定した時点で採取した（Module 5.3.5.1 EFC15805 Appendix 16.1.1 [Section 1.3]）。

結果（データカットオフ日［PK/ADA 以外］：2023 年 9 月 29 日、データカットオフ日［PK/ADA］：2023 年 9 月 15 日）**：**有効性及び安全性の結果は、それぞれ Module [2.7.3]及び Module [2.7.4]に要約した。

薬物動態の結果（データカットオフ日：2023 年 9 月 15 日）**：**デュピルマブを 300 mg q2w で投与したとき、デュピルマブ群の血清中デュピルマブの C_{trough} の平均値は Week 12 まで経時的に上昇して Week 12 と Week 24 の間で定常状態に達し、その定常状態の濃度は Week 52 まで持続した。Week 24 及び Week 52 におけるデュピルマブの C_{trough} の平均値（標準偏差）は、それぞれ 48.6（33.1）mg/L 及び 48.7（35.8）mg/L であった。

薬力学の結果（データカットオフ日：2023 年 9 月 29 日）**：**デュピルマブの作用機序と一致して、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で FeNO 及び血清中総 IgE 濃度を含む 2 型炎症バイオマーカーの値が低下した。プラセボと比較して、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。いずれの投与群でもフィブリノゲン濃度の明らかな経時的変化は見られなかった。

デュピルマブ群では、Week 4（最初のベースライン後評価）までに FeNO が顕著に低下し、ベースラインから Week 4 までの変化量の平均値は、デュピルマブ群−8.8 ppb 及びプラセボ群−1.6 ppb であった。この効果は 52 週間の治験薬投与期間を通して持続した。FeNO のベースラインから Week 52 までの変化量の平均値は、デュピルマブ群−8.4 ppb 及びプラセボ群−1.7 ppb であり、Week 52 における FeNO 濃度の平均値はデュピルマブ群 16.7 ppb 及びプラセボ群 21.9 ppb であった。プラセボ群では、FeNO 濃度の平均値は 52 週間の治験薬投与期間を通して一定であった。

総 IgE について、デュピルマブ群で 52 週間の治験薬投与期間を通して総 IgE が持続的かつ顕著に低下したが、プラセボ群では明らかな変化は見られなかった（図 6）。血清中総 IgE のベースラインから Week 52 までの変化量の中央値は、デュピルマブ群−78.90 IU/mL 及びプラセボ群で−2.70 IU/mL であり、Week 52 における総 IgE 濃度の中央値はデュピルマブ群 48.80 IU/mL 及びプラセボ群 129.00 IU/mL であった。血清中総 IgE のベースラインから Week 52 までの変化率の中央値は、デュピルマブ群−64.20% 及びプラセボ群−4.98%であった。

EFC15805 試験では、2023 年 9 月 29 日のデータカットオフ日までにエオタキシン-3 及び PARC の利用可能なデータはなかった。

免疫原性の結果（データカットオフ日：2023 年 9 月 15 日）：Week 52 までの on-treatment 期間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、デュピルマブ群 10.2%及びプラセボ群 2.0%であった。持続性 ADA 反応の発現割合は、デュピルマブ群 3.0%及びプラセボ群 0.7%であった。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の ADA 反応であった。中程度の抗体価の ADA 反応はデュピルマブ群の 0.9%、高抗体価の ADA 反応はデュピルマブ群の 0.9%に認められた。NAb 陽性反応の発現割合は、デュピルマブ群 5.0%及びプラセボ群 1.1%であった。

デュピルマブの濃度－時間プロファイルは、ADA 陽性の被験者と ADA 陰性の被験者の間で重なっていた（免疫原性についての全般的な要約は 4 項を参照）。

2.3　母集団薬物動態及び母集団薬物動態／薬力学解析

本項では COPD 患者を対象とした Pop PK 及び PK/PD 解析について要約した。

2.3.1　POH1182

POH1182（Module 5.3.3.5 [POH1182]）：COPD 患者を対象とした 2 つの第 3 相試験である EFC15804 試験及び EFC15805 試験で得られたデータを用いたデュピルマブの母集団薬物動態解析

目的及び方法：本解析の主要目的は、デュピルマブの PK に及ぼす内因性及び外因性要因の潜在的な影響を評価し、COPD 患者におけるデュピルマブの PK を明らかにするための Pop PK モデルを開発及び改良すること、並びに COPD 患者における個々のデュピルマブの曝露量を予測することであった。

本解析には、Pop PK 解析のデータカットオフ日（EFC15804 試験：2023 年 1 月 19 日、EFC15805 試験：2023 年 9 月 15 日、いずれも臨床データのデータベース固定前）時点の EFC15804 試験（GCP 違反が認められた実施医療機関でランダム化され、デュピルマブの投与を受けた日本人被験者 5 名を含む）及び EFC15805 試験の COPD 患者のデータを含めた。EFC15804 試験で Week 52 及び Week 64 の利

用可能な PK データが得られた被験者の割合は、それぞれ 82.0%（382 名）及び 69.7%（325 名）であった。EFC15805 試験で Week 52 及び Week 64 の利用可能な PK データが得られた被験者の割合は、それぞれ 69.5%（322 名）及び 48.8%（226 名）であった。最終データセットには、COPD 患者 923 名から得られた計 6,369 点のデュピルマブ濃度を含めた。Pop PK 解析は LINUX クラスター上で NONMEM（version 7.5.1）により実施した。本解析の開始点として、POH0668 で構築した疾患横断的な Pop PK ベースモデルを用いた。この疾患横断的な Pop PK ベースモデルは、一次吸収過程の K_a 並びに一次消失過程の K_e 及びミカエリス・メンテンのパラメータ（V_{max} 及び K_m）でパラメータ化された線形と非線形の消失過程を有する 2-コンパートメントモデルによってデュピルマブの PK を適切に表している。2 つのコンパートメントは、V_2、V_3 及びコンパートメント間移行の速度定数（K_{23} 及び K_{32}）によって表された。個体間変動は指数分散モデルによってモデル化し、K_e、V_2、V_{max}、K_a 及び F_{sc} について推定した。付加誤差モデルと比例誤差モデルの組合せにより残差誤差を記述した（図 1）。疾患横断的な Pop PK ベースモデルでは、V_2、V_{max} 及び K_e は体重と有意に関連しており、患者の体重増加に伴い V_2、V_{max} 及び K_e は増加した（POH0668）。疾患横断的な Pop PK ベースモデルで推定された値に固定した他の PK パラメータとともに主要な PK パラメータ（V_2、K_e 及び V_{max}、並びに K_e、V_2 及び V_{max} に対する個体間変動）を推定するため、疾患横断的な Pop PK ベースモデルを COPD 患者の少数時点 PK データに適合させた（POH0668）。デュピルマブの PK に対する体重の影響は十分に明らかになっていることから、疾患横断的な Pop PK ベースモデルと同様に、K_e、V_2 及び V_{max} に対する体重の共変量効果を COPD 患者の Pop PK ベースモデルに含めた。

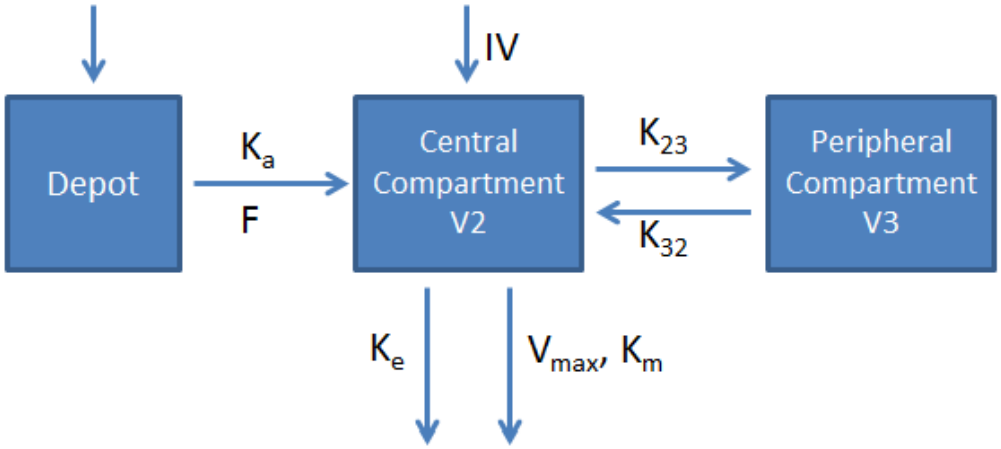
これまでの AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN の Pop PK 解析で得られた知見を組み入れて評価する共変量を検討し、特に COPD 患者集団におけるベースラインの疾患特性の影響を主に評価した。

以下の内因性及び外因性要因を潜在的なモデル共変量として、ステップワイズ変数増加法（$p = 0.01$）及び変数減少法（$p = 0.001$）を用いて検定した。

- 人口統計学的特性：年齢、性別、人種
- 臨床検査パラメータ：クレアチニンクリアランス、アルブミン
- ADA 発現状況：被験者レベルにおける ADA の発現状況（陽性、陰性）
- 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、FEV_1 の可逆性（%）
- ベースラインの 2 型炎症バイオマーカー：FeNO、総 IgE、スクリーニング時の最高血中好酸球数
- 試験：EFC15804 試験及び EFC15805 試験の試験間変動

COPD の最終 Pop PK モデルは、視覚的事後予測性能評価及びブートストラップ法を用いてバリデートした。

図 1 - Schematic structure of dupilumab population PK model in participants with COPD (Study POH1182)



COPD, chronic obstructive pulmonary disease; F, bioavailability; IV, intravenous; K_a, absorption rate constant; K_e, elimination rate constant; K_m, Michaelis constant; K_{23}, K_{32}, inter-compartmental rate constants; V_2, volume of the central compartment; V_3, volume of the peripheral compartment; V_{max}, maximum target-mediated rate of elimination.

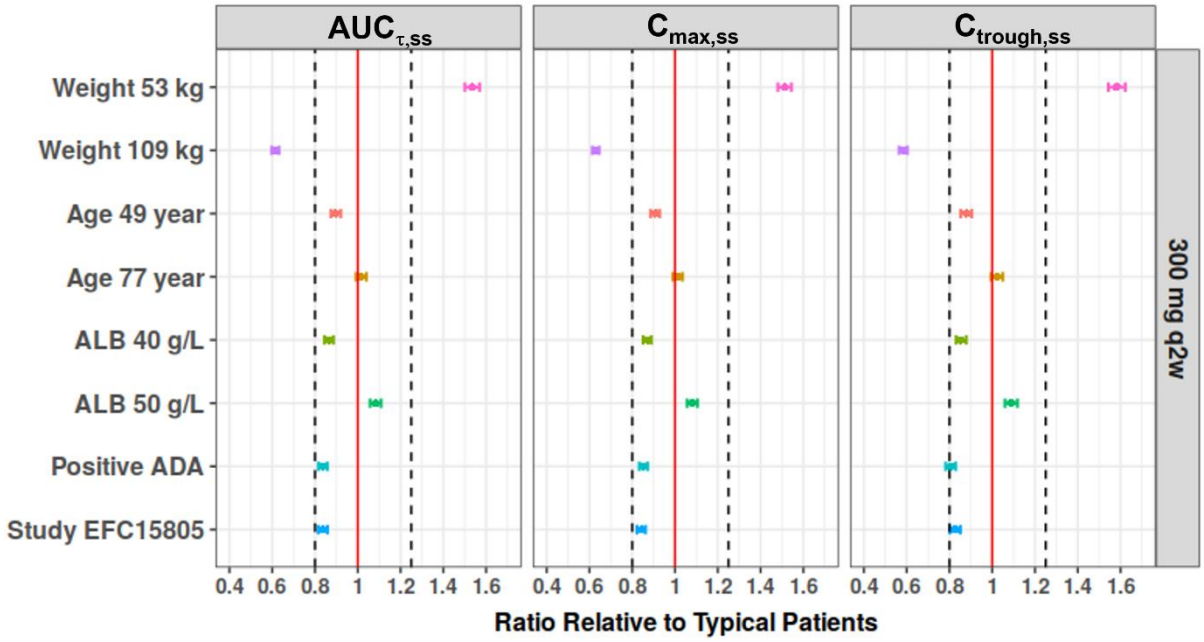
結果：COPD 患者におけるデュピルマブの最終 Pop PK モデルのパラメータ推定値を表 9 に示した。Goodness-of-fit プロットに重要な系統的偏差又は大きな偏りは認められず、視覚的事後予測性能評価及びブートストラップ法に基づくとモデルの予測性能は許容可能であり、良好なモデルであることが示された。

これまでに構築した疾患横断的な Pop PK ベースモデルと一致して、COPD 患者におけるデュピルマブの PK の主要な変動要因は体重であり、体重減少に伴って K_e、V_2 及び V_{max} は減少した。検討した共変量のうち、ADA 発現状況、年齢、アルブミン及び試験が統計的に有意な共変量として特定された。K_e は ADA 発現状況及び年齢と有意に関連しており、年齢が低い被験者及び ADA 陽性反応（常に陽性）を示した被験者で K_e が高かった。V_2 はアルブミン及び試験（EFC15804 試験及び EFC15805 試験の試験間変動）と有意に関連しており、ベースラインのアルブミンが低値の被験者及び EFC15804 試験の被験者と比較して EFC15805 試験の被験者で V_2 が高かった。疾患特性を含む検討した内因性及び外因性要因のいずれも COPD 患者におけるデュピルマブの PK に明らかな影響を及ぼさなかった（表 9）。

有意な共変量ごとにシミュレーションしたデュピルマブの曝露量（$AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$）に対する共変量効果の大きさを図 2 に示した。

シミュレーションの結果、体重のみがデュピルマブの曝露量に顕著な影響を及ぼした一方、他の統計的に有意な共変量（ADA 発現状況、年齢、アルブミン及び試験）は基準個体に対する共変量範囲の 5 パーセンタイル又は 95 パーセンタイルで推定された曝露量の変化量が 20%未満であり、デュピルマブの曝露量に意味のある影響を及ぼさなかった。

図 2 - Covariate effects on dupilumab steady-state exposure following 300 mg q2w in participants with COPD (Study POH1182)



ADA, anti-drug antibody; ALB, albumin; $AUC_{\tau,ss}$, area under the concentration time curve over the dosing interval (τ) at steady state; $C_{max,ss}$, maximum concentration at steady state; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; $C_{trough,ss}$, trough concentration at steady state; PK, pharmacokinetic(s); q2w, every 2 weeks.
Typical patients: A typical COPD patient was from study EFC15804 receiving 300 mg q2w with a body weight of 77 kg, albumin of 45 g/L, and ADA negative status. The covariate values for simulation (n = 1000) represented 5% and 95% percentile of the baseline weight distribution of population PK population. Dupilumab mean steady-state exposures (ie, $AUC_{\tau,ss}$, $C_{max,ss}$, and $C_{trough,ss}$) for the simulated typical patients are represented by the red solid vertical line. The black dashed vertical lines represent 80% and 125% of the typical mean steady-state exposures for simulated patients. The solid square and error bars represent the mean and 90% confidence interval (calculated based on standard errors) for the fold change of dupilumab steady-state exposures in simulated patients relative to typical patients.
Source: 5.3.3.5 Study POH1182.

2.3.2 CTS0124

CTS0124（Module 5.3.3.5 [CTS0124]）：2 型炎症を有する中等症から重症の COPD 患者におけるデュピルマブの経験則的 E-R モデル

目的及び方法：本経験則的モデルに基づく PK/PD 解析の目的は、COPD 患者における主要有効性評価項目に対するデュピルマブの E-R 関係を明らかにし、E-R 関係に影響を及ぼす共変量を特定することであった。評価された有効性評価項目は、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 までの変化量であった。PK/PD 解析には EFC15804 試験（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 名を含む）及び EFC15805 試験のデータを含め、試験ごとに解析した。曝露量の指標として、COPD 増悪イベントの年間発現率に対してはイベントの観察期間にわたる平均実測 C_{trough}、気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインから Week 12 までの変化量に対しては Week 12 の実測 C_{trough} を用いた。Week 12 の実測 C_{trough} の欠測は Week 8 の値で補完した。

記述的 PK/PD 解析では、曝露量の四分位群ごとに E-R 関係を探索した。モデルに基づく解析では、E-R 関係の 3 つのベースモデルである線形モデル、対数線形モデル及び最大薬物効果モデルを適切な共変量とともに比較し、適合度の基準（サンプルサイズ補正を伴う赤池情報量基準）によって最良のモデルを選択した。ただし、いずれの E-R 関係の解析も、成人 COPD 患者を対象に検討した単一の用法・用量（300 mg q2w）でのデュピルマブの濃度範囲に制限されることに留意が必要である。

結果：曝露量の四分位群ごとの記述的解析では、52 週間の治験薬投与期間を通した COPD 増悪イベント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 までの変化量のいずれにおいても、2 つの臨床試験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（3.3.1 項）。

モデルに基づく解析では、中等度又は重度の COPD 増悪イベント（年間発現率）と平均 C_{trough} の間の E-R 関係は、対数線形モデルによって最もよく示された。EFC15804 試験では、ベースラインの血中好酸球数及び地域（欧州連合）を含む 2 つの有意な共変量（曝露量との有意な相互作用効果を有する共変量）が特定された。ベースラインの好酸球数別及び地域別の COPD 増悪イベントの部分集団解析の結果と一致して（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Section 5.1.2.3]）、ベースラインの好酸球数が低値（0.5 Giga/L 未満）の被験者及び欧州連合で組み入れられた被験者では有効性が低くなることが予測された。部分集団解析の結果、地域別の部分集団では、全体的に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が低下する一貫した傾向が示されたが、3 つの地域（北米、欧州連合、その他）で臨床的に意味のある差はなかった。EFC15805 試験では、ベースラインの FeNO が有意な共変量（曝露量との有意な相互作用効果を有する共変量）であった。ベースラインの FeNO 別の COPD 増悪イベントの部分集団解析の結果と一致して（Module 5.3.5.1 EFC15805 [Section 5.1.2.3.3]）、ベースラインの FeNO が高値の被験者では有効性が高くなることが予測された。表 2 に示すように、モデルにより予測さ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に対する反応は実測値と良好な一致を示した。

表 2 - Observed and pharmacokinetic/pharmacodynamic model-predicted moderate or severe exacerbation event: relative risk of active versus placebo (Study CTS0124)

Comparison versus placebo	Study identifier	Observed adjusted RR (95% CI)[a]	Model-predicted RR (95% CI)[b]	Median average C_{trough}[c] (mg/L)
Dupilumab	EFC15804	0.71 (0.58, 0.86)	0.67 (0.51, 0.84)	39.8
	EFC15805	0.67 (0.54, 0.83)	0.72 (0.55, 0.89)	29.0

CI, confidence interval; C_{trough}, trough concentration; PD, pharmacodynamic(s); PK, pharmacokinetic(s); RR, relative risk of active versus placebo.
a Observed RR (95% CI) from PD model in the PK/PD population.
b Predicted RR (95% CI) at median of average C_{trough}.
c Average observed C_{trough} over the intent-to-treat treatment period.
Source: 5.3.3.5 Study CTS0124.

記述的四分位解析でのイベント観察期間にわたる平均実測 C_{trough} 及び $C_{average}$（Pop PK モデルによる事後累積 AUC の予測値に基づく $C_{average}$ の予測値）を用いて感度分析を実施した。これら 2 つの曝露量の指標が非常によく関連していることを考慮すると予測されたように、COPD 増悪イベントに対する記述的解析による E-R 関係は 2 つの曝露量の指標の間で非常によく一致していた（表 14）。

気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインから Week 12 までの変化量と Week 12 におけるデュピルマブの C_{trough} の間の E-R 関係は、対数線形モデルによって最もよく示された。EFC15804 試験では、ベースラインの好酸球数が有意な共変量（曝露量との有意な相互作用効果を有する共変量）であった。ベースラインの好酸球数が高値の被験者では、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がより大きくなることが予測された。EFC15805 試験では、ベースラインの FeNO が有意な共変量（曝露量との有意な相互作用効果を有する共変量）であった。ベースラインの FeNO が高値の被験者では、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が大きくなることが予測された。表 3 に示すように、モデルにより予測された FEV_1 の反応は実測値とおおむね同程度であった。

表 3 - Observed and pharmacokinetic/pharmacodynamic model-predicted pre-bronchodilator FEV_1 change from baseline versus trough concentration at Week 12 (Study CTS0124)

Comparison versus placebo	Study identifier	Observed LS mean difference (95% CI)[a] (L)	Model-predicted mean difference (95% CI)[b] (L)	Median C_{trough} at Week 12 (mg/L)
Dupilumab	EFC15804	0.085 (0.042, 0.127)	0.072 (0.026, 0.117)	50.6
	EFC15805	0.089 (0.046, 0.132)	0.082 (0.036, 0.128)	39.8

CI, confidence interval; $C_{trough=}$, trough concentration; FeNO, fractional exhaled nitric oxide; FEV_1, forced expiratory volume in one second; ICS, inhaled corticosteroid; LS, least square; PD, pharmacodynamic(s); PK, pharmacokinetic(s). Observed effects were based on PD analysis of observed pre-bronchodilator FEV_1 change from baseline at Week 12 as response and the treatment arm, age, sex, height, region (Asia, East Europe, Latin America, and Western Countries), ICS dose at baseline (high dose ICS [yes/no]), smoking status at screening (former or current smokers), and pre-bronchodilator FEV_1 at baseline as covariates.

a Observed LS mean (95% CI) treatment differences of active versus placebo from analysis of covariance (ANCOVA model).

b Predicted mean (95% CI) treatment differences of active versus placebo at median C_{trough} and either at median screening eosinophil (EFC15804) or at median baseline FeNO (EFC15805) from respective PK/PD models.

Source: 5.3.3.5 Study CTS0124.

全体として、COPD 患者において有効性評価項目である 52 週間の治験薬投与期間における中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率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 までの変化量に対する E-R 関係が確認された。2 型炎症のマーカーであるベースラインの好酸球数及び FeNO が高値であるほど有効性が高くなるという相関関係が示された。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　全試験を通しての薬物動態の解析

健康被験者並びに AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN の患者におけるデュピルマブの PK については、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）に詳述した。皮下投与後、デュピルマブの濃度－時間プロファイルは、皮下吸収相（最高濃度到達時間の中央値：3～7 日間）に続く多次指数関数的な消失相を示した。デュピルマブは線形及び非線形の標的介在性の消失経路を持つ非線形の PK を示す。標的介在性経路が飽和する高い濃度では、デュピルマブの PK は線形かつ用量比例プロファイルに移行する。AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN の成人及び思春期の患者において、デュピルマブ動態の変動に影響を及ぼす最も重要な要因は体重である。

本項では、COPD 患者集団における PK の結果を解析するとともに、これまでに明らかになっている AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN の患者集団での皮下投与後のデュピルマブの PK と比較することを主な目的としている。

3.1.1　COPD 患者における薬物動態パラメータの概要

EFC15804 試験及び EFC15805 試験における定常状態で実測 C_{trough} と Pop PK モデルで予測した定常状態のデュピルマブ曝露量（$C_{max,ss}$、$C_{trough,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$）の事後推定値を表 4 に要約した。EFC15805 試験の COPD 患者では、EFC15804 試験の COPD 患者よりも Week 24 における定常状態の実測 C_{trough} の平均値が 21%低かった（表 4）。

Pop PK モデルによる $C_{trough,ss}$ の推定値は実測値と同程度であり、このモデルが COPD 患者集団でのデュピルマブの PK を適切に表していることが示された。EFC15804 試験及び EFC15805 試験における異なる時点でのデュピルマブ濃度の実測値を表 10 に示した。

表 4 - Mean (SD) steady-state exposure of dupilumab at 300 mg q2w in participants with COPD (Studies EFC15804 and EFC15805)

Study identifier	Predicted				Observed	
	N[a] (mean weight)	$AUC_{\tau,ss}$[b] (mg•day/L)	$C_{max,ss}$[b] (mg/L)	$C_{trough,ss}$[b] (mg/L)	N	$C_{trough,ss}$[c] (mg/L)
EFC15804	445 (76.9 kg)	1038 (457)	82.6 (34.2)	60.3 (30.0)	423	61.8 (34.3)
EFC15805	426 (79.8 kg)	862 (431)	69.1 (32.2)	49.6 (28.2)	412	48.6 (33.1)
Pool	871 (78.3 kg)	952 (453)	76.0 (33.9)	55.1 (29.6)	835	55.3 (34.4)

AUC, area under the concentration time curve; $AUC_{\tau,ss}$, area under the concentration time curve from time 0 to 14 days at steady state; $C_{max,ss}$, maximum concentration at steady state; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; $C_{trough,ss}$, minimum concentration at steady state; N, subject number; SD, standard deviation; Pop PK, population pharmacokinetic(s); q2w, every two weeks.

a The pool (871 participants) is lower than the total number in the Pop PK final dataset (923 participants) as 52 participants had dose discontinuation with the last dupilumab dose earlier than Week 22 (21 out of 466 participants from Study EFC15804 and 31 out of 457 participants from Study EFC15805).

b $AUC_{\tau,ss} = AUC_{[Week\ 22 – Week\ 24]}$. $C_{max,ss}$ and $C_{trough,ss}$ were calculated over Week 22 and Week 24 at 300 mg q2w in Study EFC15804.

c Observed $C_{trough,ss}$ was summarized using observed data at Week 24 for 300 mg q2w based on the clinical study reports.

Sources: Module 5.3.3.5 Study POH1182.

3.1.2 吸収、分布及び排泄

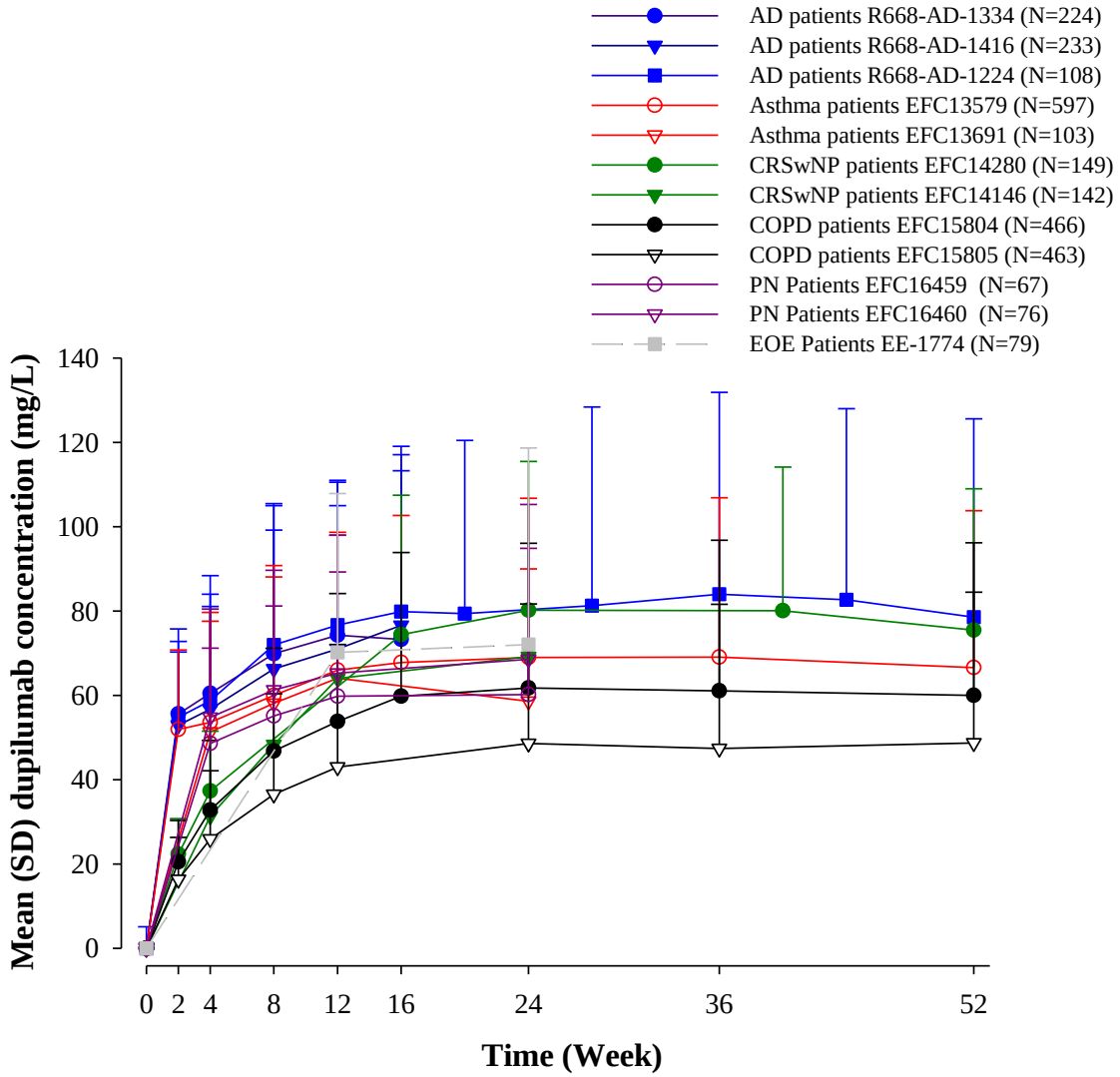
COPD 患者におけるデュピルマブの PK パラメータは、実測データ並びに疾患横断的な Pop PK モデルを用いた Pop PK 解析に基づく AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN の患者集団で報告された結果と同様であった（2.3.1 項）。デュピルマブはよく吸収され（疾患横断的な Pop PK ベースモデルによる皮下投与時の推定バイオアベイラビリティ：62.8%）、主に血管内のコンパートメントに分布し（疾患横断的な Pop PK ベースモデルによる推定分布容積：4.46 L）、飽和性を持つ標的介在性消失を示すことが知られている。

EFC15804 試験及び EFC15805 試験では、Week 52 の治験薬最終投与後、Week 64（後観察来院）でのデュピルマブ濃度の中央値は LLOQ（0.078 mg/L）未満に低下した。定常状態での最終皮下投与後、デュピルマブ濃度が定常状態から LLOQ（0.078 mg/L）未満に低下するまでの時間の中央値は、典型的な成人 COPD 患者では Pop PK ベースモデルにより約 12 週間と予測された。

3.1.3 COPD と他の疾患の成人患者集団間のデュピルマブの薬物動態の比較

図 3に示すように、COPD患者のデュピルマブの実測濃度－時間プロファイルは、AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN の患者集団に対して様々な投与期間にわたってデュピルマブ 300 mg q2w を投与したときに認められたものと同様であった。ただし、COPD 患者では初回に負荷用量を投与していなかったため定常状態に達するまでの時間が異なっていたが、同様に初回に負荷用量を投与していなかった他の疾患患者集団（CRSwNP 及び EoE）とは一致していた。実測デュピルマブ濃度の平均値は EFC15804 試験よりも EFC15805 試験で僅かに低かったが、COPD 患者を対象としたこれらの試験間の個々の曝露量は非常によく重なっていた（図 12）。また、これらの濃度は AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN の患者に 300 mg q2w を投与したときのデュピルマブ濃度の実測値と同程度であった（表 5）。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患者間変動を考慮すると、成人COPD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。

図 3 - Mean (SD) trough concentration-time profiles of dupilumab in serum at 300 mg q2w in patients with COPD, AD, asthma, CRSwNP, EoE, and PN



AD, atopic dermatitis; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyposis; EoE, eosinophilic esophagitis; PN, prurigo nodularis; q2w, every 2 weeks; qw, once weekly; SD, standard deviation.

Sources:

- Studies EFC15804 and EFC15805 (without a loading dose), Module 5.3.5.1 Study EFC15804, Appendix 16.2.5 (16.2.5.4.2.1) and Study EFC15805, Appendix 16.2.5 (16.2.5.4.2.1).
- Prior marketing application for CRSwNP for Studies EFC14146 and EFC14280 (without a loading dose of 600 mg), Module 5.3.5.1 Studies EFC14146 and EFC14280, Appendix 16.2.5 (16.2.5.4.1.1).
- Prior marketing application for asthma for Studies EFC13579 and EFC13691 (with a loading dose of 600 mg), Module 5.3.5.1 Studies EFC13579 and EFC13691, Appendix 16.2.5 (16.2.5.4.1.1).
- Prior marketing application for PN for Studies EFC16459 and EFC16460 (with a loading dose of 600 mg), Module 5.3.5.1 Studies EFC16459 and EFC16460, Appendix 16.2.5 (16.2.5.4.2.1).
- Prior marketing application for EoE for Study R668-EE-1774-CP-03V1 (without a loading dose) in the US; 300 mg q2w was studied in the Phase 3 Study R668-EE-1774 Part B; the approved dose in patients with EoE is 300 mg qw.
- Original marketing application for AD (with a loading dose of 600 mg): Module 5.3.5.1 Other Study Reports: clinical pharmacology reports R668-AD-1416-CP-01V1, R668-AD-1334-CP-01V1, and R668-AD-1224-CP-01V1.

表 5 - Mean (SD) observed steady-state exposure of dupilumab in adults with COPD, AD, asthma, CRSwNP, EoE and PN

Population	Study identifier	Dose[a]	$C_{trough,ss}$ (SD) (mg/L)	
			N	Observed[b]
COPD	EFC15804	300 mg q2w without loading dose	418	61.8 (34.4)
	EFC15805		412	48.6 (33.1)
AD	R668-AD-1334	300 mg q2w with loading dose	219	73.3 (40.0)
	R668-AD-1416		219	76.6 (40.5)
	R668-AD-1224		101	79.9 (39.2)
Asthma	EFC13579	300 mg q2w with loading dose	544	69.0 (37.8)
	EFC13691		99	58.8 (31.4)
CRSwNP	EFC14146	300 mg q2w without loading dose	136	69.2 (36.9)
	EFC14280		142	80.2 (35.3)
EoE	R668-EE-1774 Part B	300 mg q2w without loading dose[c]	46	69.8 (35.9)
PN	EFC16459	300 mg q2w with loading dose	65	60.2 (34.7)
	EFC16460		67	68.6 (36.7)

AD, atopic dermatitis; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyposis; $C_{trough,ss}$, trough concentration at steady state; EoE, eosinophilic esophagitis; N, number of patients; PN, prurigo nodularis; q2w, every 2 weeks; qw, once weekly; SD, standard deviation.

a Dose regimen of 300 mg q2w with a loading dose of 600 mg, in AD, asthma, and PN populations. No loading dose in COPD, CRSwNP, or EoE populations.

b Observed $C_{trough,ss}$ at Week 24 in COPD, asthma, CRSwNP, and PN populations and at Week 16 in AD population.

c 300 mg q2w was studied in the Phase 3 Study R668-EE-1774 Part B. The approved dose in adults with EoE is 300 mg qw.

Sources:
- Module 5.3.5.1 Study EFC15804 CSR Japan Addendum, Appendix 16.2.5 (16.2.5.4.2.1.1) and Study EFC15805, Appendix 16.2.5 (16.2.5.4.2.1.1) of the current submission.
- Module 5.3.5.1 Studies R668-AD-1334, R668-AD-1416, R668-AD-1224, previously submitted in the marketing application for adults with AD.
- Module 5.3.5.1 Studies EFC13579 and EFC13691, previously submitted in the marketing application for adults and adolescents with asthma.
- Module 5.3.5.1 Studies EFC14146 and EFC14280, previously submitted in the marketing application for adults and adolescents with CRSwNP.
- Module 5.3.5.1 Studies EFC16459 and EFC16460, previously submitted in the marketing application for adults with PN.
- Module 5.3.5.1 Study R668-EE-1774 Part B, previously submitted in the marketing application for adults and adolescents with EoE in the US.

COPD、AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN の患者集団間におけるデュピルマブの PK の類似性は、COPD 患者集団を対象とした Pop PK 解析（POH1182）によって更に支持され、これまでに構築した疾患横断的な Pop PK ベースモデル（これには COPD 患者のデータは含まれない）と同様のモデル構造を用いて COPD 患者におけるデュピルマブの PK を適切に表すことが可能であった。また、他の疾患患者集団と同様に COPD 患者集団でもデュピルマブの PK の主な変動要因は体重であった。

全体として、様々な 2 型炎症性疾患集団を対象としたこれまでに完了した臨床試験での曝露量の個体間変動を考慮すると、これらのデータは COPD 並びに AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN を含む患者集団全体におけるデュピルマブの PK の類似性を示している。

3.1.4 定常状態及び蓄積

EFC15804 試験（治験実施計画書改訂第 7 版以前）では、デュピルマブの PK 用検体を治験薬投与前（Week 0）、治験薬投与期間中の Week 2、4、8、12、16、24、36 及び 52、並びに後観察期間中の Week 56、60 及び 64 に採取した。EFC15805 試験及び EFC15804 試験の治験実施計画書改訂第 8 版発行後は、デュピルマブの PK 用検体を治験薬投与前（Week 0）、治験薬投与期間中の Week 2、4、8、12、24、36 及び 52、並びに後観察期間中の Week 64 に採取した。COPD 患者にデュピルマブ 300 mg q2w を投与したとき、EFC15804 試験では Week 16 までに、EFC15805 試験では Week 12 と Week 24 の間で定常状態に達し、EFC15804 試験及び EFC15805 試験のいずれの COPD 患者においても 300 mg q2w の反復皮下投与により約 3 倍の蓄積が見られた。定常状態の C_{trough} の平均値は各試験内で一貫しており、その値は EFC15804 試験及び EFC15805 試験全体で 47.4～61.8 mg/L の範囲であった（表 10）。

Pop PK 解析（POH1182）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 週間と推定され、これは初回に負荷用量を投与していなかった CRSwNP 患者及び EoE 患者を対象とした試験のモデルに基づく定常状態に達するまでの時間と同程度であった。モデルに基づく予測は試験デザインに依存しないことから、PK 用検体採取スケジュールに部分的に依存している実測データから得られたものと比較して、定常状態に達するまでの時間がより正確に評価できる。

3.1.5 薬物動態の変動要因

3.1.5.1 内因性要因

3.1.5.1.1 体重

COPD 患者（体重の範囲：38～152 kg）において、体重はデュピルマブの PK の個体間変動を説明する主要な要因であり、これは様々な疾患・年齢層でこれまでに認められた結果と同様であった。COPD 患者では体重減少に伴って K_e、V_2 及び V_{max} が低下した。したがって、COPD 患者では体重減少に伴って曝露量が増加した（Module 5.3.3.5 [POH1182]）。その効果は、デュピルマブ 300 mg q2w を投与したときの定常状態の $AUC_{\tau,ss}$ が、体重 77 kg（中央値）の典型的な患者と比較して体重 109 kg（体重の範囲の 95 パーセンタイル値）の典型的な患者では 38.5%減少し、体重 53 kg（同 5 パーセンタイル値）の典型的な患者では 53.5%増加したことで示された。体重区分（60 kg 以下、60 kg 超）ごとの COPD 患者での定常状態における個々のデュピルマブの曝露量の事後推定値の要約を表 11 に示した。体重の部分集団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ため（Module 2.7.3 [3.3.1.1 項]、Module 2.7.4 [6.1 項]）、COPD 患者に対して体重に基づく用量調節は推奨されない。

3.1.5.1.2 年齢

年齢層（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）ごとの COPD 患者での定常状態における個々のデュピルマブの曝露量の事後推定値の要約を表 11 に示した。40 歳以上 82 歳以下の COPD 患者のうち、多くは高齢者であった（65 歳以上：542 名［Pop PK データセットに含まれる総被験者数の 58.7%］、75 歳以上：115 名［Pop PK データセットに含まれる総被験者数の 12.5%］）。表 11 に示すように、デュピルマブの PK パラメータは異なる年齢層で同程度であり、他の疾患患者集団でのこれまでの結果と同様であった。年齢は Pop PK 解析での統計的に有意な共変量であったが、COPD 患者集団のデュピルマブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさず、デュピルマブ 300 mg q2w を投与したときの定常状態の $AUC_{\tau,ss}$ の変化量は、年齢 66 歳（中央値）の典型的な患者と比較して、77 歳（年齢の範囲の 95 パーセンタイル値）又は 49 歳（同 5 パーセンタイル値）の典型的な患者で 10%以下であった。また、年齢の部分集団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ため（Module 2.7.3 [3.3.1.1 項]及び[3.3.2.1 項]、Module 2.7.4 [6.1 項]）、COPD 患者に対して年齢に基づく用量調節は推奨されない。

3.1.5.1.3 性別

COPD 患者においてデュピルマブの曝露量に男女間の差は認められなかった（表 11）。男性被験者 609 名（66.0%）及び女性被験者 314 名（34.0%）について、Pop PK モデルで予測した曝露量の事後推定値を比較した結果（POH1182）、AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN の患者でのこれまでの結果と同様に、性別はデュピルマブの PK に影響を及ぼさないことが確認された。性別はデュピルマブの PK に影響を及ぼさず、性別の部分集団間で有効性及び安全性に臨床的に意義のある差も認められなかったため（Module 2.7.3 [3.3.1.1 項]、Module 2.7.4 [6.1 項]）、COPD 患者に対して性別に基づく用量調節は推奨されない。

3.1.5.1.4 人種／民族

白人 801 名（86.8%）、アジア人 74 名（8.0%）、黒人 7 名（0.8%）及びその他の人種／民族 41 名（4.4%）の COPD 患者について、Pop PK モデルで予測した曝露量の事後推定値を比較した結果（POH1182）、AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN の患者でのこれまでの結果と同様に、人種はデュピルマブの PK に影響を及ぼさないことが確認された。

試験に組み入れられた黒人被験者数は少なかった。黒人の部分集団の曝露量の平均値は他の人種と比較して低かったが（表 11）、これは主に体重の差によるものであり（体重の平均値は黒人で 90.5 kg、その他の人種で 64.6～79.6 kg）、2 型炎症性疾患集団を対象としたこれまでの解析の結果と同様であった（表 12）。

非アジア人と比較してアジア人で曝露量（定常状態の曝露量の事後推定値）の平均値が高かったが、これは主に体重の差によるものと考えられる（体重の平均値はアジア人で 64.6 kg、非アジア人で 75.6～90.5 kg）（表 11）。

同様に、日本及び中国で組み入れられた COPD 患者の部分集団で得られたデータにおいて、日本人と日本人以外及び中国人と中国人以外の部分集団を比較すると、日本人以外より日本人の部分集団及び中国人以外より中国人の部分集団で曝露量の平均値が高かったが（表 11）、これも主に体重の差によるものと考えられる。

黒人／アフリカ系被験者における臨床的有効性及び安全性については、それぞれ Module 2.7.3 [3.3.1.1 項]及び[3.3.2.5 項]並びに Module 2.7.4 [6.1 項]で考察した。人種又は民族の部分集団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ため、COPD 患者に対して人種又は民族に基づく用量調節は推奨されない。

3.1.5.1.5 その他の臨床検査パラメータ

Pop PK 解析（POH1182）においてアルブミンは統計的に有意な共変量であったが、デュピルマブの PK に対する影響は限定的であった（表 11、図 2）。デュピルマブ 300 mg q2w を投与したときの定常状態の $AUC_{\tau,ss}$ は、アルブミン値が 45 g/L（中央値）の典型的な患者と比較して、50 g/L（アルブミン値の範囲の 95 パーセンタイル値）の典型的な患者では 8.3%高く、40 g/L（アルブミン値の範囲の 5 パーセンタイル値）の典型的な患者では 13.5%低かった。

AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN の患者でのこれまでの結果と同様に、アルブミンは COPD 患者のデュピルマブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

3.1.5.1.6 ベースラインのバイオマーカー及びベースラインの疾患マーカー

Pop PK モデルで予測した曝露量の事後推定値を比較した結果（POH1182）、ベースラインの 2 型炎症バイオマーカー（FeNO、好酸球及び総 IgE）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、ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV_1 及びベースラインの FEV_1 の可逆性）はいずれも COPD 患者のデュピルマブの PK に意義のある影響を及ぼさなかった（表 11）。

3.1.5.1.7 試験及び疾患集団

COPD 患者における定常状態のデュピルマブの実測 C_{trough} は AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN の患者で認められた値と同程度であった（3.1.3 項）。このことは、体重を主共変量とする同じモデル構造である Pop PK 解析が COPD 患者の PK データを適切に記述したことによって確認された。

EFC15805 試験の COPD 患者の PK 曝露量は、EFC15804 試験の COPD 患者並びに AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN の患者の PK 曝露量と比較して低かった。これは、EFC15805 試験では EFC15804 試験と比べ体重の平均値が僅かに高かったこと（EFC15804 試験：76.6 kg、EFC15805 試験：79.8 kg）や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（表 8）、及び試験間変動などの共変量の分布に基づく数値的な差によるものと考えられた。EFC15804 試験と EFC15805 試験での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（Module 2.7.3 [3.2 項]、

Module 2.7.4 [2.1.4.1 項]及び[2.1.4.2 項]）、COPD 患者を対象とした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。

3.1.5.2 外因性要因

3.1.5.2.1 併用薬

Pop PK モデルで予測した個々の定常状態における曝露量の事後推定値を比較した結果（POH1182）、併用薬（LABA、LAMA 及び ICS）の使用は COPD 患者のデュピルマブの PK に影響を及ぼさなかった（表 13）。

3.1.6 結論

COPD 患者のデュピルマブの PK は、健康被験者並びに AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN の患者の PK と同様であった。デュピルマブの PK の主要な変動要因は体重であり、体重減少に伴って曝露量は増加した。

3.2 全試験を通しての薬力学の比較

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。デュピルマブは IL-4Rα を阻害することで、この経路を介した炎症誘発性サイトカイン、ケモカイン及び総 IgE の放出といった IL-4 及び IL-13 の（2 型／2 型ヘルパーT）サイトカイン誘導性反応を阻害する。

デュピルマブの臨床試験全体を通して、以下の 2 型炎症バイオマーカーを評価した。

- FeNO（COPD 及び喘息）
- エオタキシン-3（COPD、喘息、CRSwNP 及び EoE）
- 総 IgE（COPD、AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN）

エオタキシン-3 及び PARC は EFC15804 試験のデータで評価し、その結果を 2.2.1 項に記載した。EFC15805 試験（データカットオフ日：2023 年 9 月 29 日）ではエオタキシン-3 及び PARC の利用可能なデータはない。

デュピルマブ投与により、FeNO、エオタキシン-3 及び総 IgE の大幅な低下が一貫してもたらされることが示されている。本項ではデュピルマブがこれらの PD バイオマーカーに経時的に及ぼす影響について考察する。有効性評価項目については Module 2.7.3 [3.2 項]で考察した。

3.2.1 呼気一酸化窒素

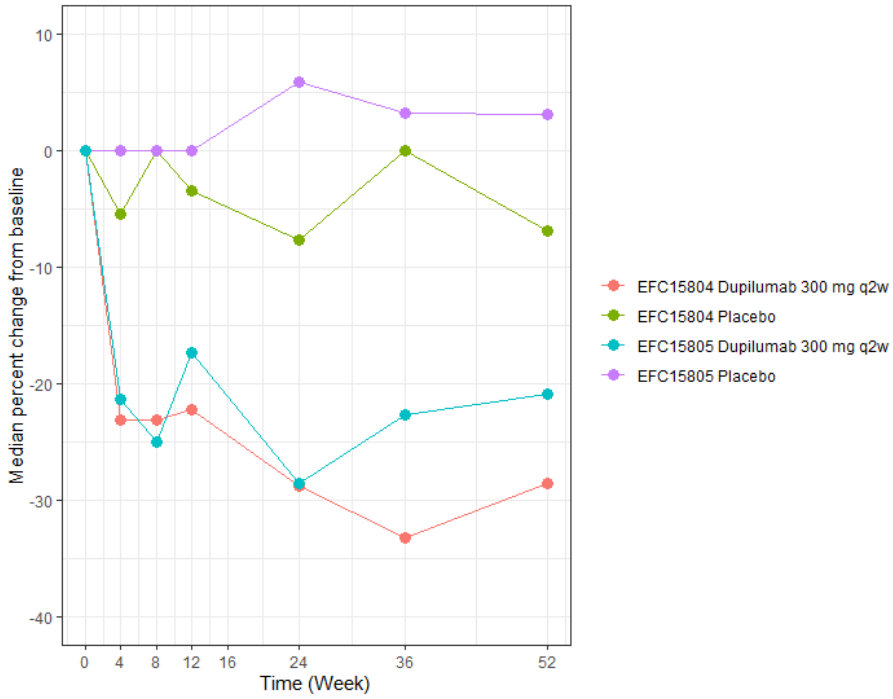
FeNO は気道炎症のマーカーである。EFC15804 試験及び EFC15805 試験でデュピルマブ 300 mg q2w 又は対応するプラセボを 52 週間皮下投与したときの FeNO（ベースラインからの変化率の中央値）に対するデュピルマブの経時的な投与効果を図 4 に示した。

デュピルマブ群では Week 4 までに FeNO が顕著に低下し、FeNO のベースラインから Week 4 までの変化率の中央値は、デュピルマブ群−22.9%～−21.4%及びプラセボ群−5.3%～0.0%であった。この効果は 52 週間の治験薬投与期間を通して持続した。FeNO のベースラインから Week 52 までの変化率の中央値は、デュピルマブ群−28.6%～−20.9%及びプラセボ群−6.9%～3.1%であった。EFC15804 試験と EFC15805 試験の併合集団における FeNO のベースラインから Week 52 までの変化量の平均値は、デュピルマブ群−9.7 ppb 及びプラセボ群−2.0 ppb であった。FeNO のベースラインから Week 52 までの変化率の中央値は、デュピルマブ群−23.3%及びプラセボ群 0.0%であった。

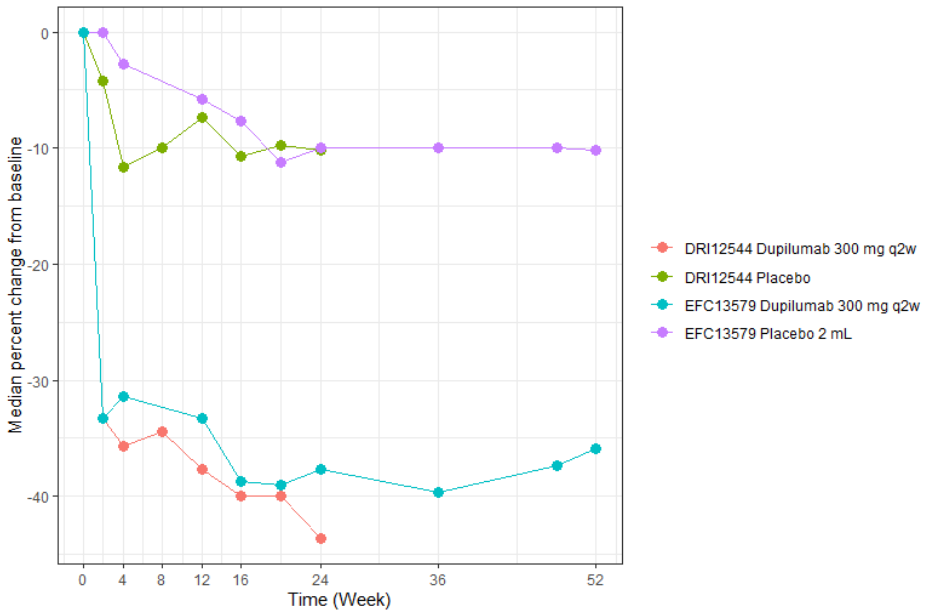
FeNO のベースラインからの変化率の経時的なプロファイルは、喘息及び COPD の患者集団で同様の傾向を示した。

図 4 - Median percent change in FeNO over time of treatment with dupilumab or placebo in patients with COPD or asthma

Adults with COPD (Studies EFC15804[a] and EFC15805[b])



Adults and adolescents with asthma (Studies DRI12544[c] and EFC13579[d])



COPD, chronic obstructive pulmonary disease; EOS, end of study; EOT, end of treatment; FeNO, fractional exhaled nitric oxide; q2w, every 2 weeks.
Note: N was as follows:
a Study EFC15804 dupilumab 300 mg q2w N = 429, placebo N = 438. EOT = Week 52; EOS = Week 64.
b Study EFC15805 dupilumab 300 mg q2w N = 430, placebo N = 422. EOT = Week 52; EOS = Week 64.
c Study DRI12544 dupilumab 300 mg q2w N = 156, placebo N = 158. EOT = Week 24; EOS = Week 40.
d Study EFC13579 dupilumab 300 mg q2w N = 632, placebo 2 mL (matching placebo for 300 mg q2w) N = 321. EOT = Week 52; EOS = Week 64.
Sources:
- Module 5.3.5.1 Studies EFC15804 and EFC15805 of the current submission.
- Module 5.3.5.1 Studies DRI12544 and EFC13579, previously submitted in the marketing application for adults and adolescents with asthma.

3.2.2　血漿中エオタキシン-3

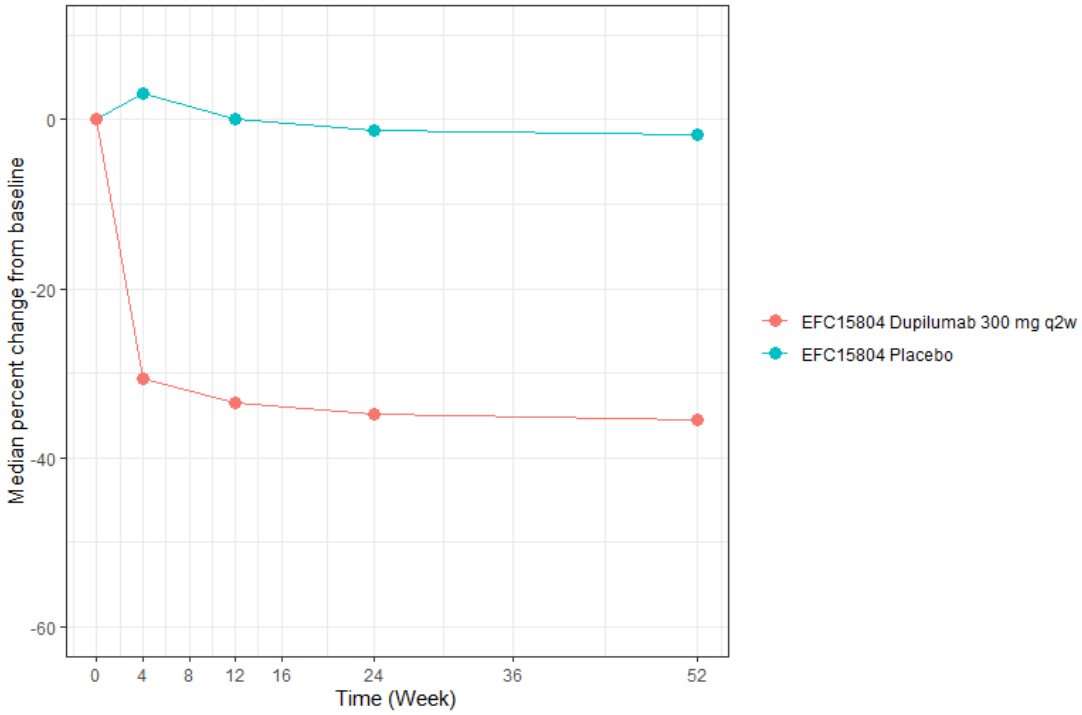
エオタキシン-3 は好酸球の組織への取込みに関与する強力な化学誘因物質である。EFC15804 試験でデュピルマブ 300 mg q2w 又は対応するプラセボを 52 週間皮下投与したときの血漿中エオタキシン-3（ベースラインからの変化率の中央値）の経時的な反応を図 5 に示した。

ベースラインのエオタキシン-3 濃度の中央値は投与群間で同程度であり、デュピルマブ群 147.00 pg/mL 及びプラセボ群 154.00 pg/mL であった。デュピルマブ群では Week 4 までにエオタキシン-3 が顕著に低下し、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（図 5）。Week 4 におけるエオタキシン-3 のベースラインからの変化率の中央値は、デュピルマブ群−30.61%及びプラセボ群 3.05%であった。Week 52 におけるエオタキシン-3 のベースラインからの変化率の中央値は、デュピルマブ群−35.57%及びプラセボ群−2.22%であった。

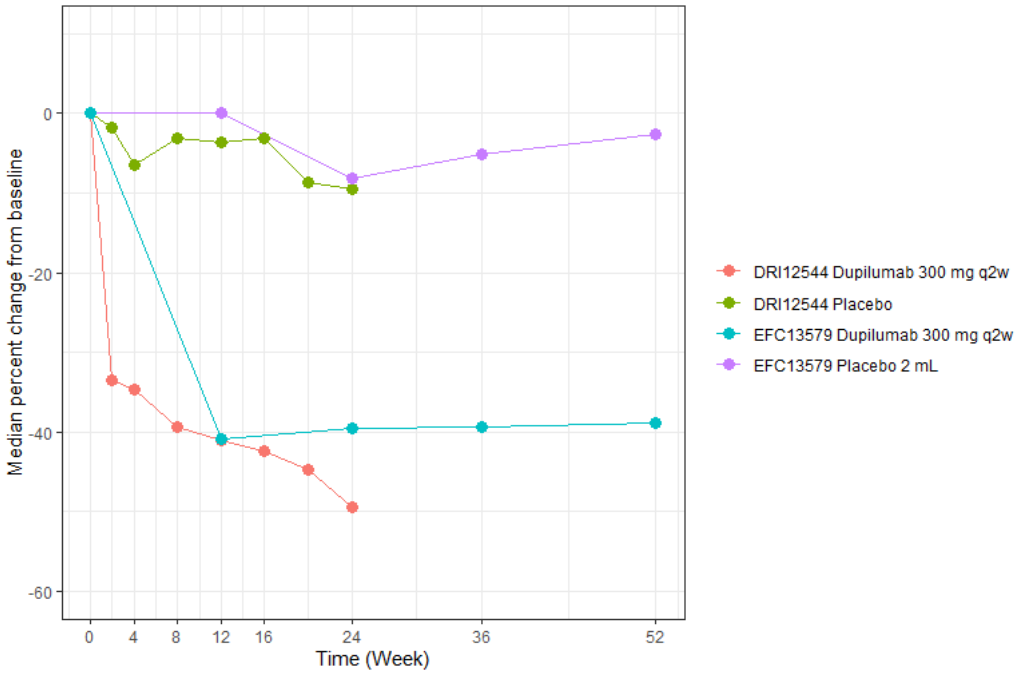
エオタキシン-3 のベースラインからの変化率の経時的なプロファイルは、COPD、喘息、CRSwNP 及び EoE の患者集団で同様の傾向を示した。

図 5 - Median percent change in eotaxin-3 in plasma over time during dupilumab or placebo treatment in adults with COPD, adults and adolescents with asthma, adults with CRSwNP, or adults and adolescents with EoE

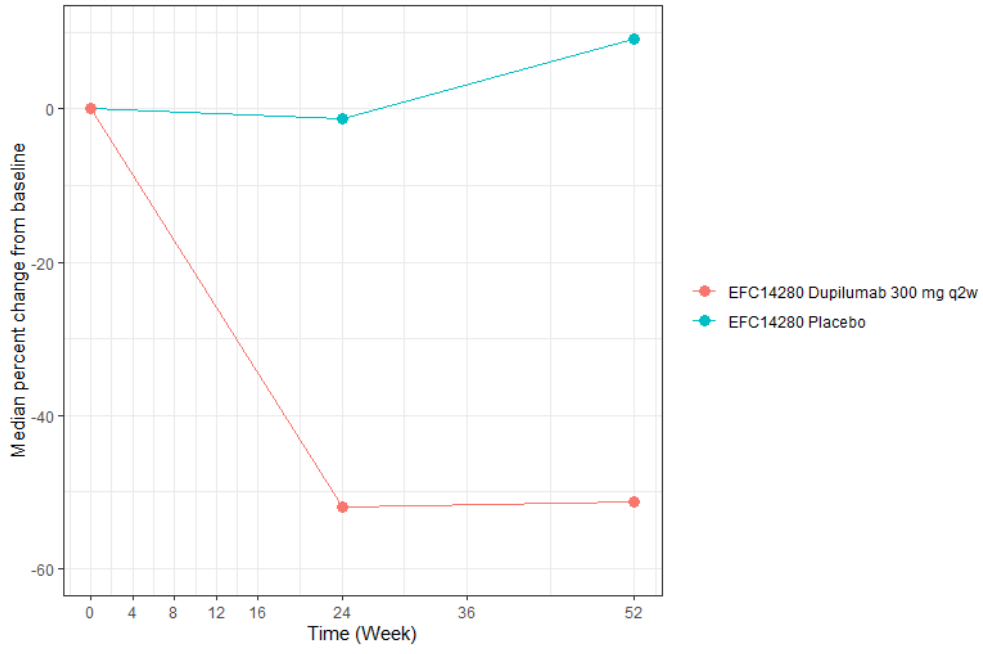
Adults with COPD (Study EFC15804[a])



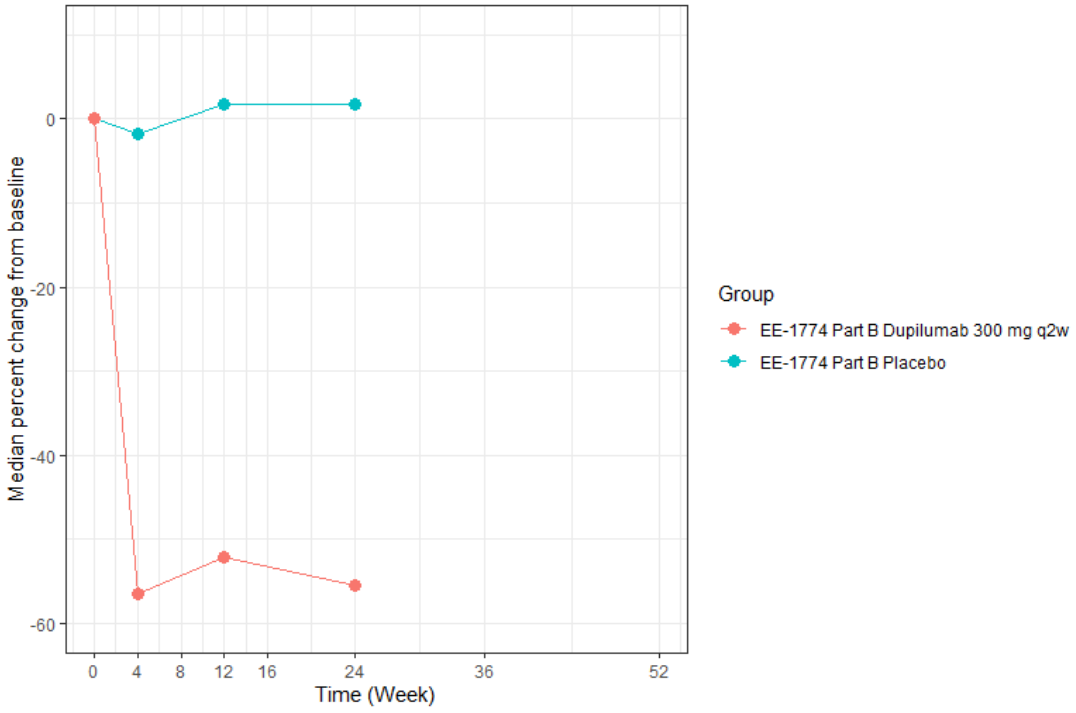
Adults and adolescents with asthma (Studies DRI12544[b] and EFC13579[c])



Adults with CRSwNP (Study EFC14280[d])



Adults and adolescents with EoE (Study R668-EE-1774 Part B[e])



COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyposis; EoE, eosinophilic esophagitis; EOS, end of study; EOT, end of treatment; q2w, every 2 weeks.
Note: N was as follows:
a Study EFC15804 dupilumab 300 mg q2w N = 457, placebo N = 464. EOT = Week 52; EOS = Week 64.
b Study DRI12544 dupilumab 300 mg q2w N = 156, placebo N = 158. EOT = Week 24; EOS = Week 40.
c Study EFC13579 dupilumab 300 mg q2w N = 632, placebo 2 mL (matching placebo for 300 mg q2w) N = 321. EOT = Week 52; EOS = Week 64.
d Study EFC14280 dupilumab 300 mg q2w N = 148, placebo N = 150. EOT = Week 52; EOS = Week 64.
e Study R668-EE-1774 Part B dupilumab 300 mg q2w N = 81, placebo N = 79.
Sources:
- Module 5.3.5.1 Study EFC15804 of the current submission.
- Module 5.3.5.1 Study DRI12544 and Module 5.3.5.1 Study EFC13579, previously submitted in the marketing application for adults and adolescents with asthma.
- Module 5.3.5.1 Study EFC14280, previously submitted in the marketing application for adults with CRSwNP.
- Module 5.3.5.1 Study R668-EE-1774 Part B, previously submitted in the marketing application for adults and adolescents with EoE in the US.

3.2.3　血清中総免疫グロブリン E

EFC15804 試験及び EFC15805 試験でデュピルマブ 300 mg q2w 又は対応するプラセボを 52 週間皮下投与したときの血清中総 IgE（ベースラインからの変化率の中央値）の経時的な反応を図 6 に示した。

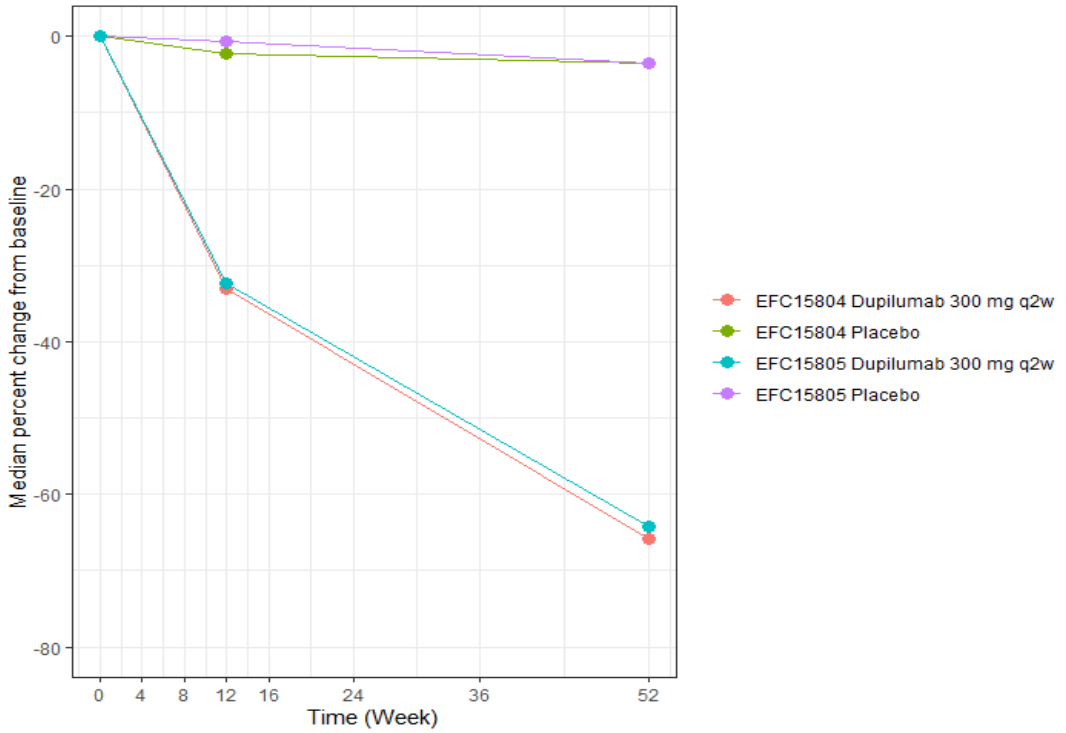
血清中総 IgE 濃度はデュピルマブの投与期間を通して持続的に低下した（図 6）。ベースラインの総 IgE 濃度の中央値は、デュピルマブ群 123.00～130.00 IU/mL 及びプラセボ群 110.50～123.50 IU/mL であった。デュピルマブ群では、Week 52 における総 IgE 濃度のベースラインからの変化率の中央値は−64.20%～−65.84%であった。EFC15804 試験と EFC15805 試験の併合集団での Week 52 におけるベ

ースラインからの変化率の中央値は、デュピルマブ群で−65.08%であったが、プラセボ群では−3.88%と顕著な投与効果は見られなかった。

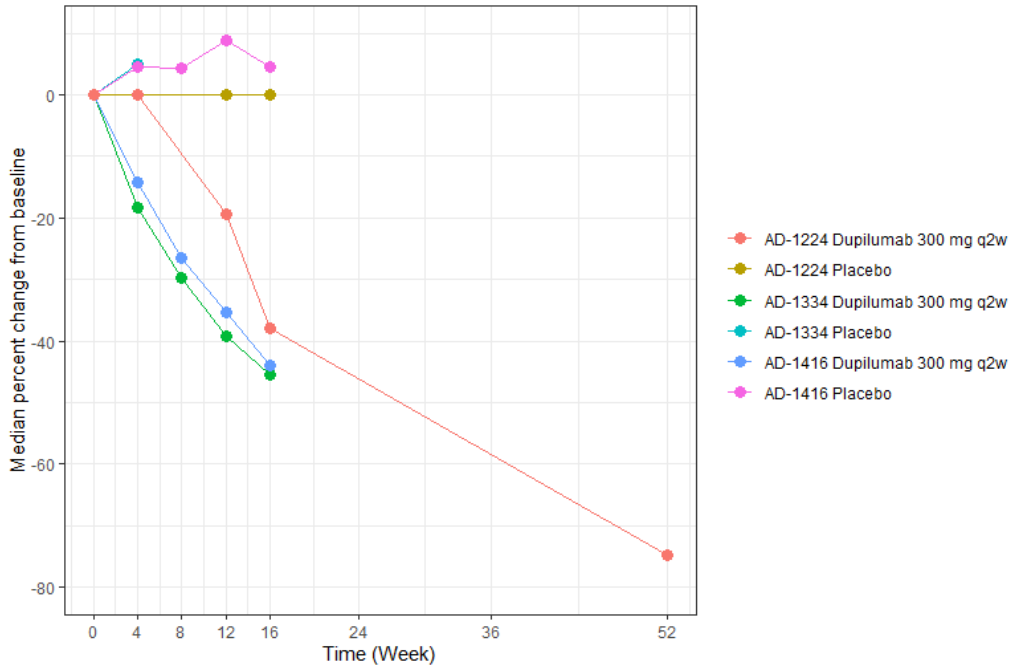
2 型免疫に特異的なマーカーである総 IgE の低下は、IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達の阻害が有効であることと合致する。IgE の経時的なプロファイルは、COPD、AD、CRSwNP、PN、喘息及び EoE の患者集団で同様であった。

図 6 - Median percent change in total IgE in serum over time during dupilumab or placebo treatment in adults with COPD, adults with AD, adults with CRSwNP, adults with PN, adults and adolescents with asthma, or adults and adolescents with EoE

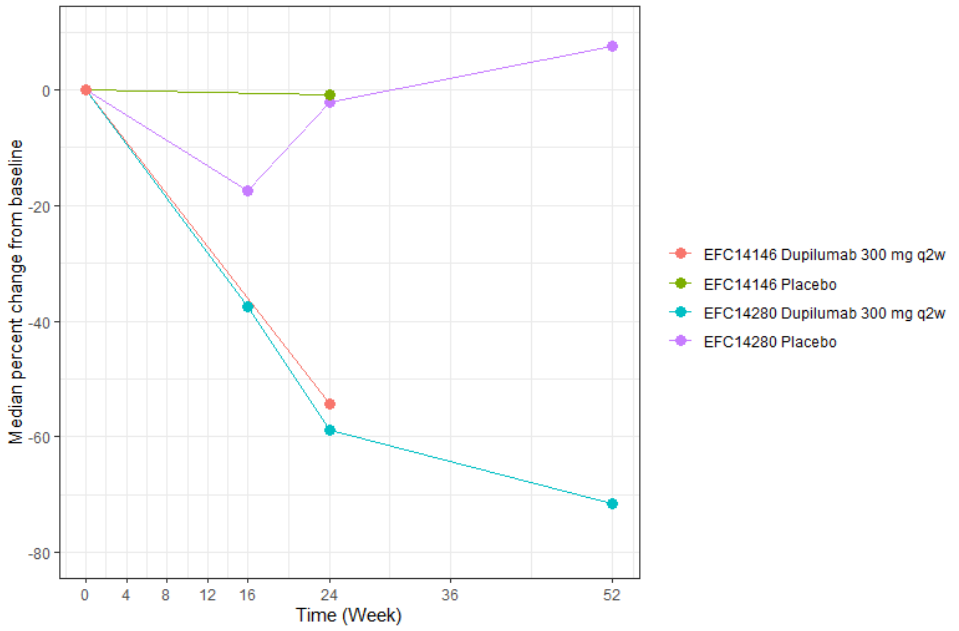
Adults with COPD (Studies EFC15804[a] and EFC15805[b])



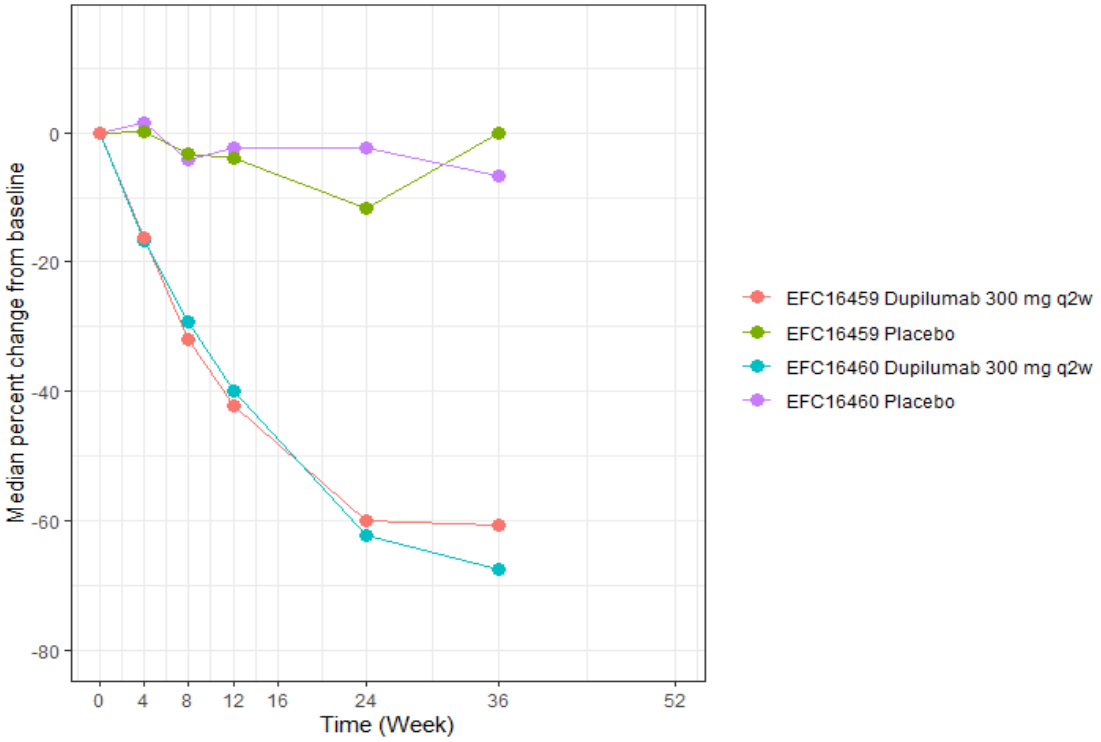
Adults with AD (Studies R668-AD-1224[c], R668-AD-1334[d] and R668-AD-1416[e])



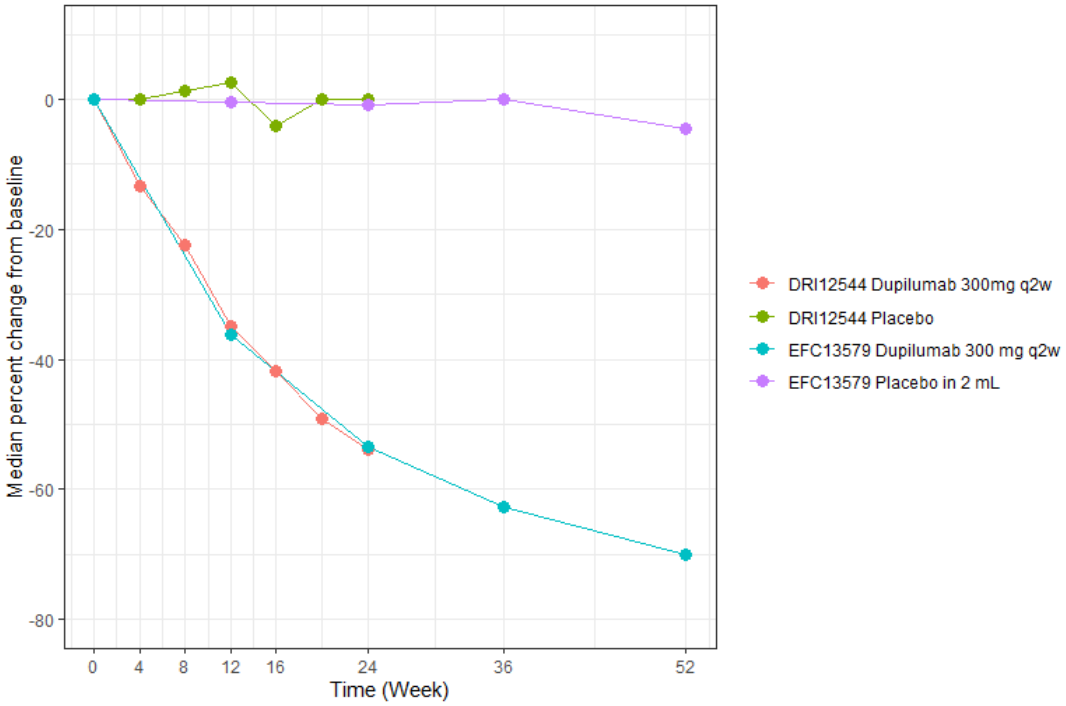
Adults with CRSwNP (Studies EFC14146[f] and EFC14280[g])



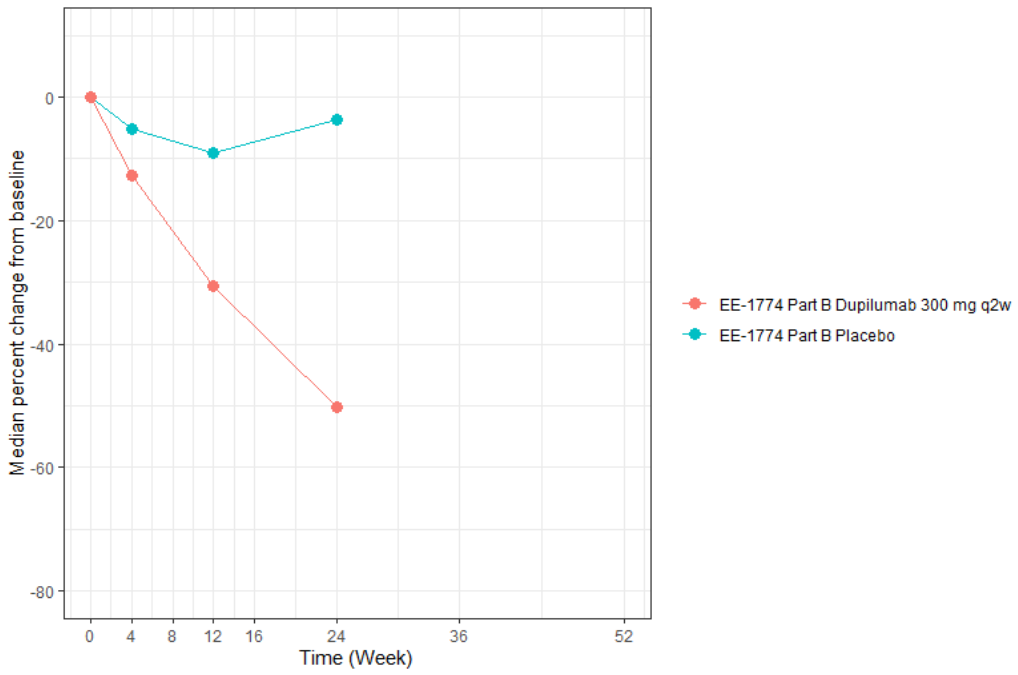
Adults with PN (Studies EFC16459[h] and EFC16460[i])



Adults and adolescents with asthma (Studies DRI12544[j] and EFC13579[k])



Adults and adolescents with EoE (Study R668-EE-1774 Part B)[l]



AD, atopic dermatitis; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyposis; EoE, eosinophilic esophagitis; EOS, end of study; EOT, end of treatment; IgE, immunoglobulin E; PN, prurigo nodularis; q2w, every 2 weeks.
Note: N was as follows:

a Study EFC15804 dupilumab 300 mg q2w N = 439, placebo N = 440. EOT = Week 52; EOS = Week 64.
b Study EFC15805 dupilumab 300 mg q2w N = 455, placebo N = 440. EOT = Week 52; EOS = Week 64.
c Study R668-AD-1224 dupilumab 300 mg q2w N = 89, placebo N = 264. EOT = Week 52; EOS = Week 64.
d Study R668-AD-1334 dupilumab 300 mg q2w N = 224, placebo N = 224. EOT = Week 16; EOS = Week 28.
e Study R668-AD-1416 dupilumab 300 mg q2w N = 233, placebo N = 236. EOT = Week 16; EOS = Week 28.
f Study EFC14146 dupilumab 300 mg q2w N = 143, placebo N = 132. EOT = Week 24; EOS = Week 48.
g Study EFC14280 dupilumab 300 mg q2w N = 149, placebo N = 150. EOT = Week 52; EOS = Week 64.
h Study EFC16459 dupilumab 300 mg q2w N = 74, placebo N = 73. EOT = Week 24; EOS = Week 36.
i Study EFC16460 dupilumab 300 mg q2w N = 76, placebo N = 79. EOT = Week 24; EOS = Week 36.
j Study DRI12544 dupilumab 300 mg q2w N = 156, placebo N = 158. EOT = Week 24; EOS = Week 40.
k Study EFC13579 dupilumab 300 mg q2w N = 632, placebo 2 mL (matching placebo for 300 mg q2w) N = 321. EOT = Week 52; EOS = Week 64.
l Study R668-EE-1774 Part B dupilumab 300 mg q2w N=81, placebo N =79.

The Figure shows the on-treatment data for AD, CRSwNP, asthma, and EoE, and including the off-treatment data (at Week 36) for PN.
Sources:
- Module 5.3.5.1 Studies EFC15804 and EFC15805 of the current submission.
- Module 5.3.5.1 Study R668-AD-1224, Module 5.3.5.1 Study R668-AD-1334, and Module 5.3.5.1 Study R668-AD-1416, previously submitted in the applications for adults and adolescents with AD.
- Module 5.3.5.1 Study EFC14146 and Module 5.3.5.1 Study EFC14280, previously submitted in the marketing application for adults with CRSwNP.
- Module 5.3.5.1 Studies EFC16459 and EFC16460, previously submitted in the marketing application for adults with PN.
- Module 5.3.5.1 Study DRI12544 and Module 5.3.5.1 Study EFC13579, previously submitted in the marketing application for adults and adolescents with asthma.
- Module 5.3.5.1 Study R668-EE-1774 Part B, previously submitted in the marketing application for adults and adolescents with EoE in the US.

3.2.4　結論

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 患者ではプラセボ群と比較してデュピルマブ群で FeNO 並びに PARC、エオタキシン-3 及び総 IgE の濃度が顕著に低下した。

3.3　薬物動態／薬力学の関係

COPD 患者では、デュピルマブ 300 mg q2w の皮下投与によって 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示された（Module 2.7.3 [3.2.1 項]、[3.2.2 項]）。

次項では、重要な有効性評価項目である 52 週間の治験薬投与期間における中等度又は重度の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 までの変化量に関する E-R 関係を要約し、これらの評価項目に対する探索的な E-R 解析についても記載する。以下に示す記述的及び経験則的モデルに基づく方法を用いた EFC15804 試験及び EFC15805 試験のデータの PK/PD 解析により、デュピルマブの推奨用法・用量を支持するエビデンスが得られた。ただし、いずれの E-R 関係の評価も、成人 COPD 患者を対象に検討した単一の用法・用量（300 mg q2w）でのデュピルマブの濃度範囲に制限されることに留意が必要である。

3.3.1　第 3 相試験データの記述的四分位解析

デュピルマブ濃度の四分位群ごとの有効性評価項目に対する記述的 PK/PD 解析を試験ごとに実施し、中等度又は重度の増悪イベントについてはその反応とイベント観察期間にわたる平均実測 C_{trough}、FEV_1 についてはその反応と Week 12 における C_{trough} との関連性をそれぞれ検討した。

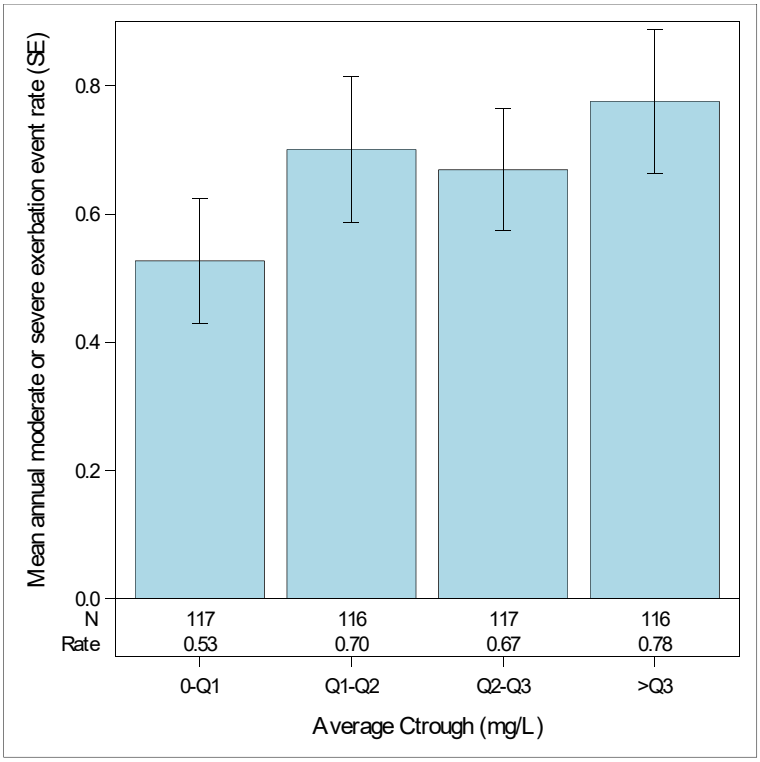
3.3.1.1　中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率の記述的四分位解析

イベント観察期間（EFC15804 試験及び EFC15805 試験では最長 52 週間）にわたる平均実測 C_{trough} の四分位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を図 7 に示し、表 6 に要約した。

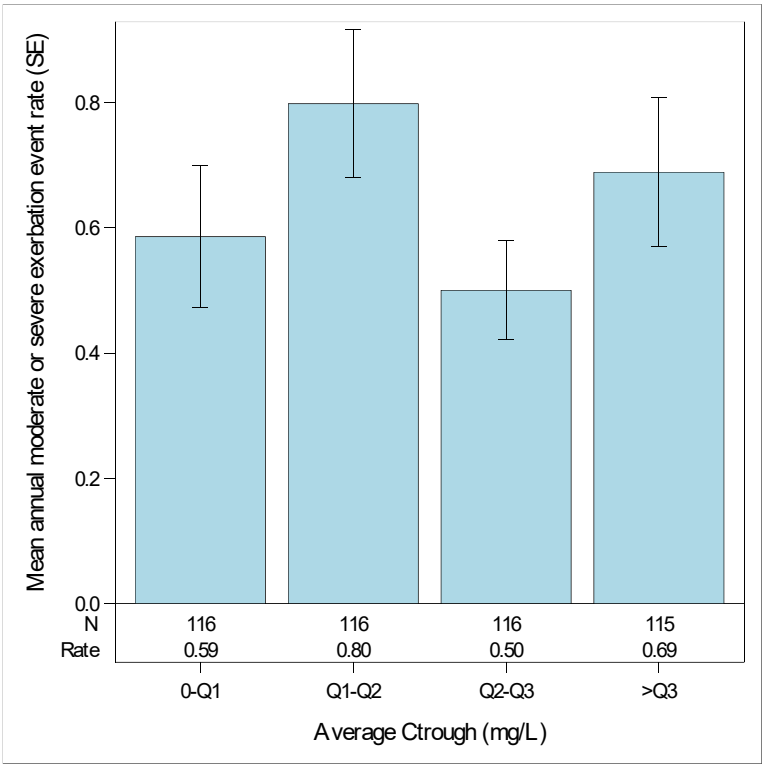
曝露量の四分位群ごとの中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率は、300 mg q2w の用法・用量で観察された範囲内のデュピルマブ濃度の間でおおむね平坦な関係を示した。他の四分位群と比較して最も低い曝露量の四分位群でベースラインの FeNO 値に僅かな数値的な差があることを除き、2 型炎症バイオマーカー（好酸球及び FeNO）のベースライン値及び試験組入れ前の中等度又は重度の COPD 増悪イベントの回数はおおむね各四分位群で同程度であった。また、体重は PK の主な変動要因であることから予測されたように、最も低い曝露量の四分位群に含まれた被験者では、ベースラインの体重がおおむね高かった。

図 7 - Annualized rate of moderate or severe exacerbation events by quartiles of the observed average dupilumab trough concentration over the event observation period in participants with COPD treated with dupilumab in Studies EFC15804 and EFC15805 (Study CTS0124)

Study EFC15804



Study EFC15805



COPD, chronic obstructive pulmonary disease; Q, quartile; SE, standard error.
Average observed trough concentration (C_{trough}) over the intent-to-treat treatment period in Studies EFC15804 and EFC15805.
Source: Module 5.3.3.5 Study CTS0124.

表 6 - Annualized rate of moderate or severe exacerbation events by quartiles of observed average dupilumab trough concentration over the event observation period in participants with COPD treated with dupilumab in Studies EFC15804 and EFC15805 (Study CTS0124)

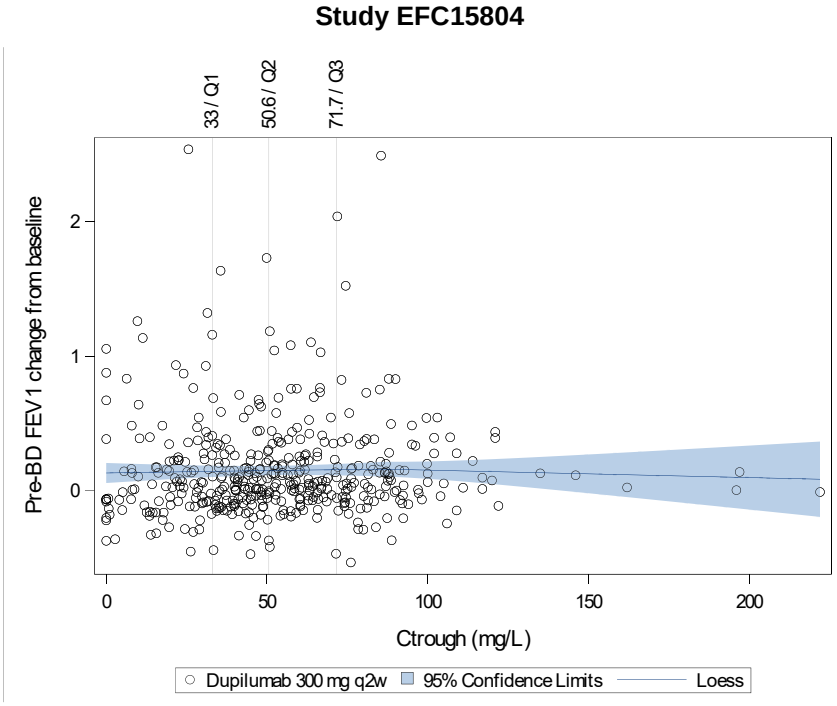
Study	Average C_{trough} quartile	N	Annualized exacerbation event rate RR mean (SE)	Average C_{trough} mean (SE) (mg/L)	Mean number of moderate or severe exacerbations prior to the study	EOS screening mean (Giga/L)	EOS BL mean (Giga/L)	FeNO BL mean (ppb)	Weight BL mean (kg)
EFC15804	1	117	0.53 (0.10)	17.3 (0.7)	2.06	0.51	0.38	26.8	87.5
	2	116	0.70 (0.11)	33.6 (0.3)	2.34	0.50	0.39	23.9	81.2
	3	117	0.67 (0.10)	46.6 (0.4)	2.15	0.50	0.39	24.0	73.4
	4	116	0.78 (0.11)	70.0 (1.6)	2.42	0.52	0.41	24.9	64.1
EFC15805	1	116	0.59 (0.11)	9.5 (0.5)	2.20	0.56	0.39	18.3	89.3
	2	116	0.80 (0.12)	22.7 (0.3)	2.24	0.54	0.42	26.8	85.6
	3	116	0.50 (0.08)	35.7 (0.4)	2.19	0.58	0.45	29.5	77.0
	4	115	0.69 (0.12)	57.8 (1.4)	2.13	0.51	0.40	25.3	67.5

BL, baseline; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; C_{trough}, trough concentration; EOS, eosinophils; FeNO, fractional exhaled nitric oxide; RR, relative risk of active versus placebo; SE, standard error.
Quartile values: Q1 = 27.8; Q2 = 39.8; Q3 = 55 mg/L for dupilumab. N = 116-117 per quartile in Study EFC15804.
Quartile values: Q1 = 16.9; Q2 = 29; Q3 = 42.4 mg/L for dupilumab. N = 115-116 per quartile in Study EFC15805.
Source: Module 5.3.3.5 Study CTS0124.

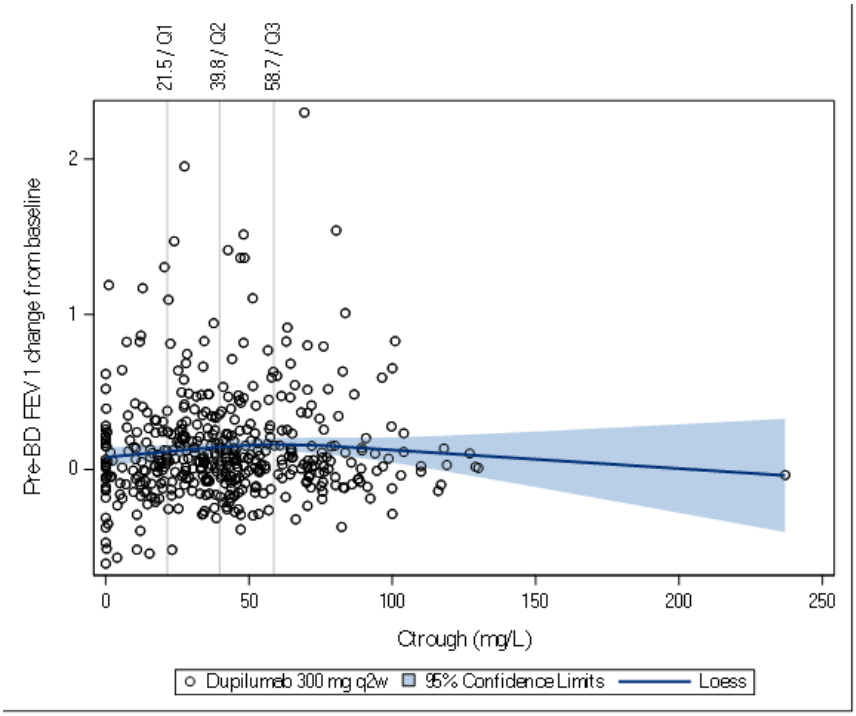
3.3.1.2 Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の記述的四分位解析

EFC15804 試験及び EFC15805 試験の Week 12 における実測 C_{trough} ごとの気管支拡張薬投与前の FEV_1 を図 8 に示し、Week 12 における実測 C_{trough} の四分位群ごとの気管支拡張薬投与前の FEV_1 を表 7 に要約した。曝露量の四分位群ごとの気管支拡張薬投与前の FEV_1 の反応は、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関係を示した。2 型炎症バイオマーカー（好酸球及び FeNO）のベースライン値及びベースラインの FEV_1 は、曝露量の各四分位群でおおむね同程度であった。また、体重は PK の主な変動要因であることから予測されたように、最も低い曝露量の四分位群に含まれた被験者では、ベースラインの体重が高かった。

図 8 - Pre-bronchodilator FEV_1 (L) by quartiles of observed trough dupilumab concentration at Week 12 in participants with COPD treated with dupilumab in Studies EFC15804 and EFC15805 (Study CTS0124)



Study EFC15805



BD, bronchodilator; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; FEV_1, forced expiratory volume in one second; Q, quartile; q2w, every 2 weeks.
Source: Module 5.3.3.5 Study CTS0124.

表 7 - Pre-bronchodilator FEV_1 by quartiles of observed trough dupilumab concentration at Week 12 in participants with COPD treated with dupilumab in Studies EFC15804 and EFC15805 (Study CTS0124)

Study	C_{trough} quartile	N	FEV_1 change mean (SE) (L)	C_{trough} mean (SE) (mg/L)	FEV_1 BL mean	EOS screening mean (Giga/L)	EOS BL mean (Giga/L)	FeNO BL mean (ppb)	Weight BL mean (kg)
EFC15804	1	112	0.16 (0.04)	18.6 (1.0)	1.45	0.53	0.40	29.4	88.2
	2	113	0.09 (0.03)	42.3 (0.5)	1.40	0.50	0.38	24.6	80.8
	3	109	0.18 (0.03)	60.4 (0.6)	1.24	0.48	0.39	22.2	74.5
	4	111	0.16 (0.04)	93.1 (2.3)	1.07	0.52	0.41	25.3	63.3
EFC15805	1	115	0.07 (0.03)	10.0 (0.7)	1.45	0.55	0.37	20.1	89.6
	2	109	0.17 (0.03)	31.2 (0.5)	1.43	0.54	0.43	28.3	84.5
	3	112	0.15 (0.03)	47.5 (0.5)	1.33	0.61	0.47	26.3	77.9
	4	112	0.16 (0.03)	81.5 (2.1)	1.20	0.52	0.41	26.8	67.3

BL, baseline; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; C_{trough}, trough concentration; EOS, eosinophils; FeNO, fractional exhaled nitric oxide; FEV_1, forced expiratory volume in one second; SE, standard error.
Quartile values: Q1 = 33.0; Q2 = 50.6; Q3 = 71.7 mg/L for dupilumab. N = 109-112 per quartile in Study EFC15804.
Quartile values: Q1 = 21.5; Q2 = 39.8; Q3 = 58.7 mg/L for dupilumab. N = 109-115 per quartile in Study EFC15805.
Source: 5.3.3.5 Study CTS0124.

3.3.2　第 3 相試験データの経験則的曝露－反応モデル

EFC15804試験及びEFC15805試験のデータを用いて経験則的モデルに基づくPK/PD解析を実施し、適切な共変量を評価した。PK曝露量の指標として、COPD増悪イベントについてはイベント観察期間にわたる平均実測 C_{trough} を、気管支拡張薬投与前の FEV_1 についてはWeek 12における実測 C_{trough} を用いた。

3.3.2.1　中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率の経験則的モデル

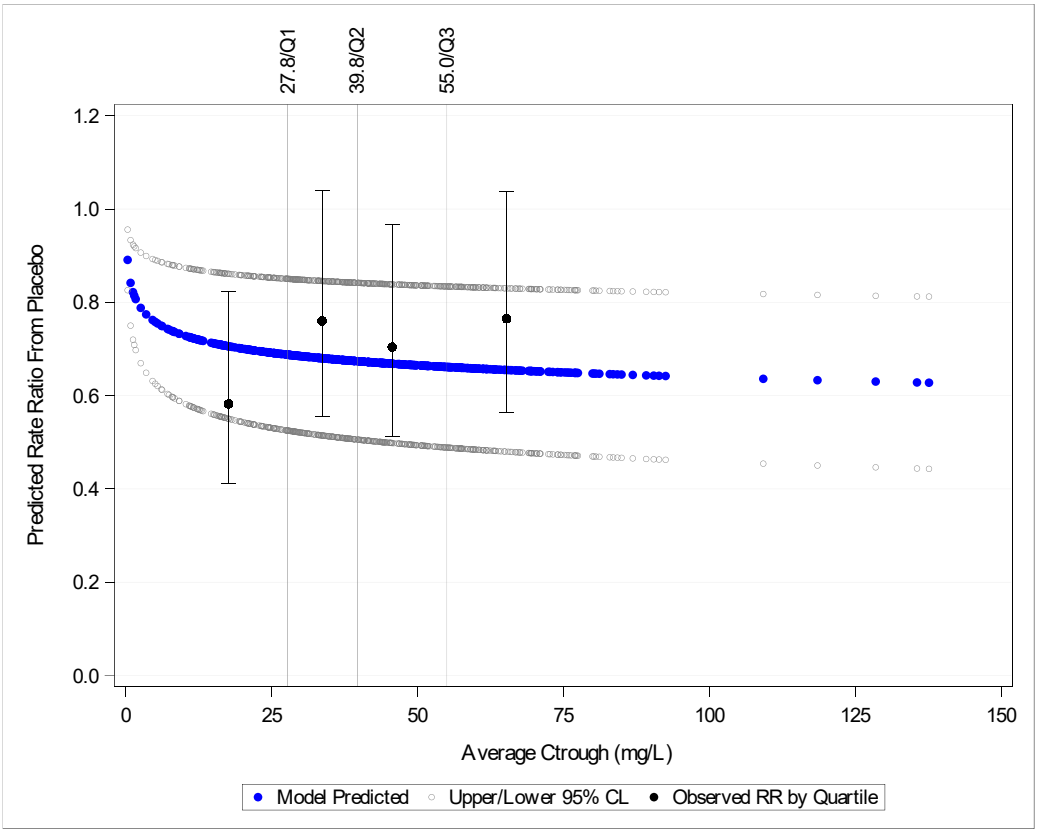
モデルに基づく解析の結果、デュピルマブの平均 C_{trough} の上昇に伴って中等度又は重度のCOPD増悪イベントの年間発現率は大きく低下し、曝露量の第1四分位でプラトーに達した（平均 C_{trough} の平均値：17.3 mg/L［EFC15804試験］、9.5 mg/L［EFC15805試験］）。中等度又は重度のCOPD増悪イベントの年間発現率についてモデルで予測されたプラセボに対するデュピルマブの相対リスクは、臨床所見と一致した（図9）。また、中等度又は重度のCOPD増悪イベントの年間発現率をE-Rモデルを用いて予測し、プラセボ群の実測データとデュピルマブ群の各四分位群のデータを比較した（図10）。

EFC15804試験では、ベースラインの血中好酸球数及び地域（欧州連合）は有意な共変量であることが確認された（Module 5.3.3.5 [CTS0124]）。ベースラインの好酸球数別及び地域別のCOPD増悪イベントの部分集団解析の結果と一致して、ベースラインの好酸球数が低値の被験者及び欧州連合で組み入れられた被験者では有効性が低くなることが予測された。EFC15804試験の有効性の部分集団解析の結果、地域別の部分集団では、全体的に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が低下する一貫した傾向が示されたが、3つの地域（北米、欧州連合、その他）で臨床的に意味のある差は示されなかった（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Section 5.1.2.3.1]）。併合intent-to-treat集団では、地域を除いて治療と部分集団の交互作用は認められず、北米及び欧州連合と比較して、その他の地域で組み入れられた被験者で中等度又は重度のCOPD増悪イベントの年間発現率は低下した（Module 2.7.3 [3.3.1.1.1 項]）。

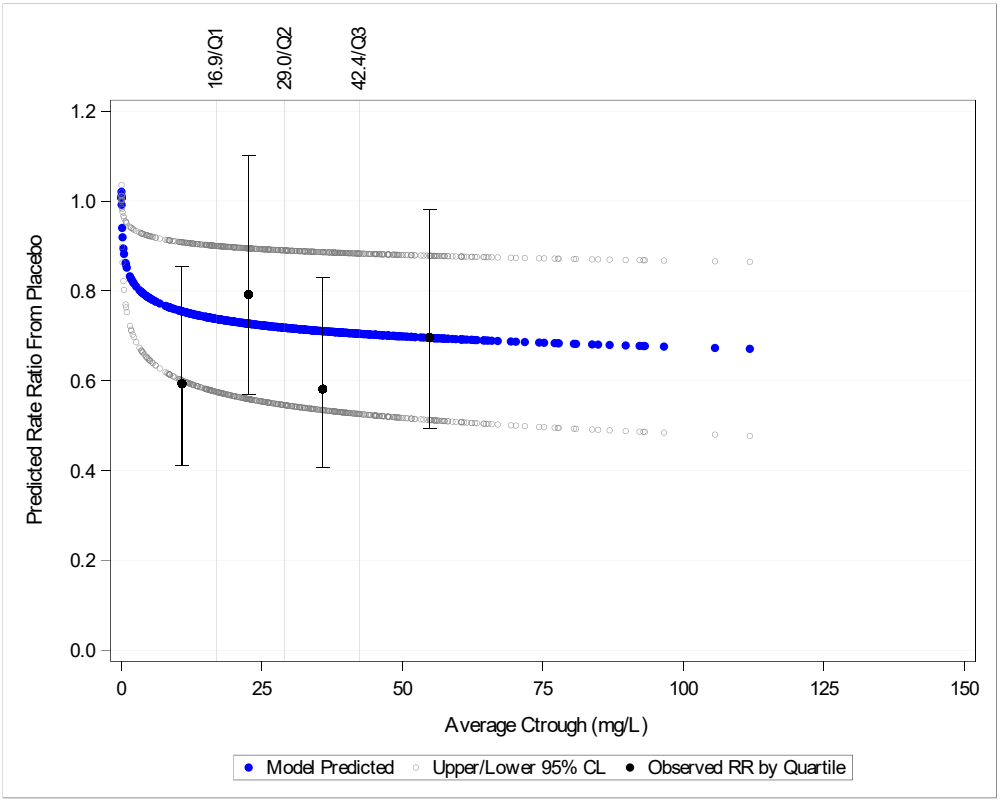
EFC15805試験では、ベースラインのFeNOは有意な共変量であることが確認された。ベースラインのFeNO別のCOPD増悪イベントの部分集団解析の結果と一致して、ベースラインのFeNOが高値の被験者では有効性が高くなることが予測された。

図 9 - PK/PD model-predicted annualized rate of moderate or severe exacerbation events (relative risk of active versus placebo) versus observed average trough concentration (mg/L) over the event observation period in participants with COPD in Studies EFC15804 and EFC15805 (Study CTS0124)

Study EFC15804



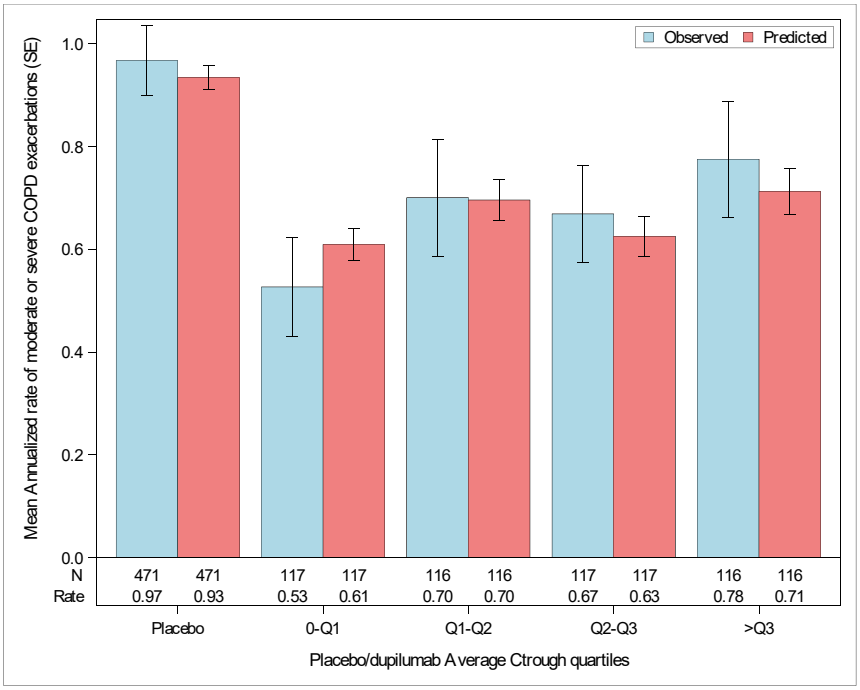
Study EFC15805



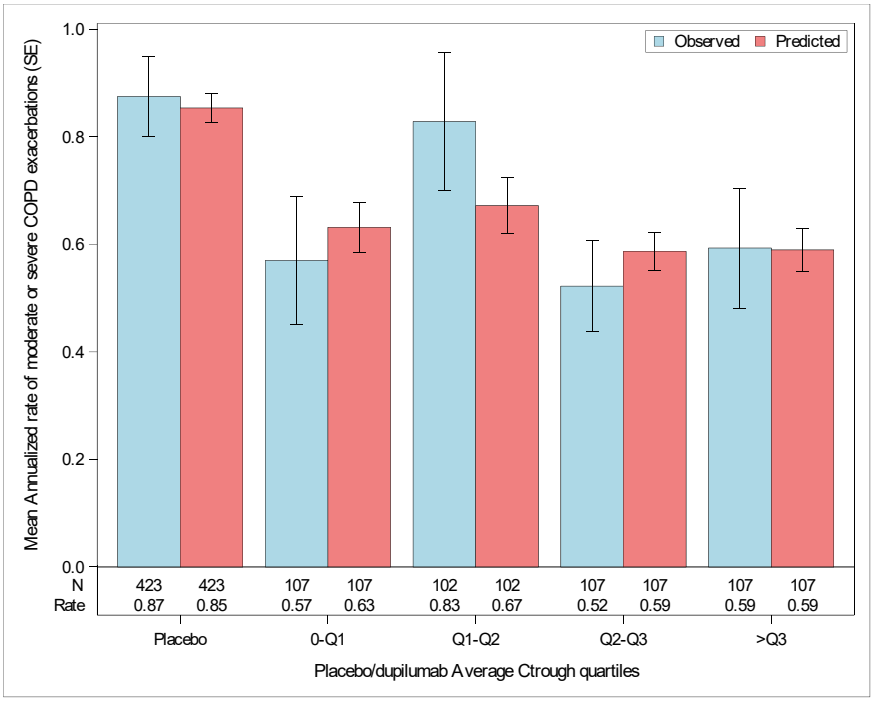
CL, confidence limits; COPD, chronic obstructive pulmonary disease, PD, pharmacodynamic(s);
PK, pharmacokinetic(s); Q, quartile; RR, relative risk of active versus placebo.
Predictions were based on the final PK/PD model, done at the median of baseline covariates and estimated coefficients.
Source: Module 5.3.3.5 Study CTS0124.

図 10 - Observed and predicted annualized rate of moderate or severe exacerbation events (relative risk of active versus placebo) based on PK/PD model in participants with COPD in Studies EFC15804 and EFC15805 (Study CTS0124)

Study EFC15804



Study EFC15805



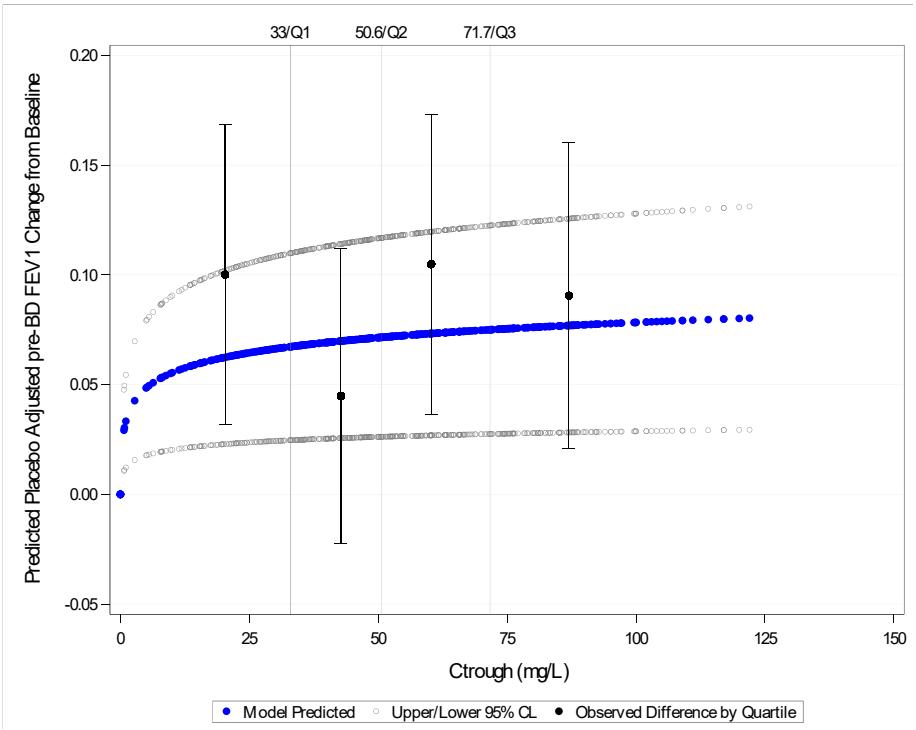
COPD, chronic obstructive pulmonary disease, PD, pharmacodynamic(s); PK, pharmacokinetic(s); Q, quartile; SE, standard error.
Observed effects were based on PD analysis of observed data in the PK/PD population.
Source: Module 5.3.3.5 Study CTS0124.

3.3.2.2　気管支拡張薬投与前の FEV_1 の経験則的モデル

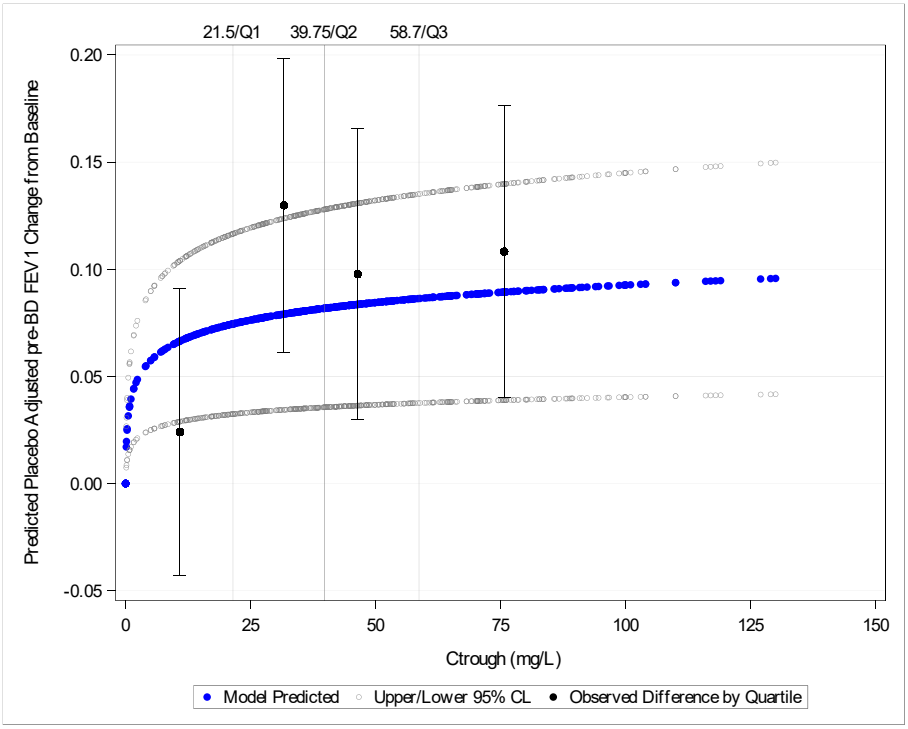
モデルに基づく解析の結果、EFC15804 試験及び EFC15805 試験の両方において、Week 12 におけるデュピルマブの C_{trough} の上昇に伴って気管支拡張薬投与前の FEV_1 は大きく上昇し、曝露量の第 1 四分位でプラトーに達した。モデルで予測された気管支拡張薬投与前の FEV_1 の反応は臨床所見と一致した（図 11）。EFC15804 試験では、ベースラインの血中好酸球数が有意な共変量であり、ベースラインの血中好酸球数が高値の被験者では気管支拡張薬投与前の FEV_1 の変化量が大きくなることが予測された。EFC15805 試験では、ベースラインの FeNO が有意な共変量であり、ベースラインの FeNO が高値の被験者では気管支拡張薬投与前の FEV_1 の変化量が大きくなることが予測された（Module 5.3.3.5 [CTS0124]）。

図 11 - PK/PD model-predicted pre-BD FEV_1 change from baseline versus observed dupilumab trough concentration (mg/L) at Week 12 in participants with COPD in Studies EFC15804 and EFC15805 (Study CTS0124)

Study EFC15804



Study EFC15805



BD, bronchodilator; CL, confidence limits; COPD, chronic obstructive pulmonary disease, FEV_1, forced expiratory volume in one second; PD, pharmacodynamic(s); PK, pharmacokinetic(s); Q, quartile; SE, standard error.
Predicted based on the final PK/PD model and median baseline covariate.
Observed effects were based on PD analysis of observed data at Week 12.
Source: Module 5.3.3.5 Study CTS0124.

3.3.3 薬物動態／薬力学解析及び用法・用量設定の概要

EFC15804 試験及び EFC15805 試験では、成人の COPD 患者において、デュピルマブ 300 mg q2w の用法・用量はプラセボと比較して臨床的に意味があり、かつ統計的に有意な有効性を示すことが確認された。記述的解析の結果、EFC15804 試験及び EFC15805 試験では実測 C_{trough} に数値的な差があるにもかかわらず、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 の反応の E-R 関係は、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関係を示した。E-R モデルは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を示し、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。

2 型炎症バイオマーカーであるベースラインの血中好酸球数及び FeNO 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。ベースラインの好酸球数及び FeNO が高値の患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。地域は EFC15804 試験でのみ COPD 増悪イベントに対する有意な共変量であることが確認された。また、地域は EFC15804 試験及び EFC15805 試験の両方で FEV_1 に対する有意な共変量ではなく、EFC15805 試験では COPD 増悪イベントに対する有意な共変量でもなかった。

曝露量の四分位群ごとの TEAE の発現割合は以下のとおりであった。

- EFC15804 試験：プラセボ群の 76.0%に対して、デュピルマブ群の第 1、第 2、第 3 及び第 4 四分位群でそれぞれ 73.9%、76.6%、77.5%及び 80.4%
- EFC15805 試験：プラセボ群の 65.9%に対して、デュピルマブ群の第 1、第 2、第 3 及び第 4 四分位群でそれぞれ 72.4%、62.9%、67.3%及び 67.9%

したがって、E-R 解析により、デュピルマブ 300 mg q2w の用法・用量は難治性の COPD 患者集団に対して最適であることが示唆された。この用法・用量は、デュピルマブの喘息に対する臨床開発プログラムに含まれる用量設定試験及び第 3 相試験で得られた臨床データ全体、並びに成人及び思春期の喘息患者における一貫した平坦な E-R 関係（有効性反応は 200 mg 及び 300 mg q2w の曝露量で最大に到達）によって更に支持される。

以上より、これらの臨床薬理データは、EFC15804 試験及び EFC15805 試験の COPD 患者に対するデュピルマブ 300 mg q2w の用法・用量の選択、並びに COPD 患者におけるデュピルマブ 300 mg q2w の推奨用法・用量を支持するものである。

4　特別な試験 —免疫原性データ及び解析

免疫原性データは、測定法の感度と特異性に大きく依存している。分析法が異なると、以下に記載したデュピルマブの臨床試験での ADA 発現割合とその他の薬剤での ADA 発現割合の意味のある比較が不可能となる。さらに、測定された抗体陽性発現割合は、検体の取扱い、検体採取時期、併用薬、基礎疾患などの様々な因子の影響を受ける可能性がある。

ADA 及び NAb 分析法の詳細はそれぞれ Module 2.7.1 [2.2 項]及び[2.3 項]に記載した。ADA の定義は 1.2.4.3 項に記載した。

EFC15804 試験及び EFC15805 試験の 64 週間（52 週間の治験薬投与期間及び 12 週間の後観察期間）にわたるデュピルマブ群のデータを併合し、COPD 患者における ADA 反応を評価するためのデータとした。52 週間の治験薬投与期間は ADA の持続性反応を適切に評価可能である。

併合 ADA 解析対象集団における Week 52 までの on-treatment 期間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、デュピルマブ群 8.4%及びプラセボ群 1.8%であった（表 8）。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。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の ADA 反応であった。中程度の抗体価の ADA 反応を示した被験者の割合は 0.5%、高抗体価の ADA 反応を示した被験者の割合は 0.7%であった。高抗体価の ADA 反応を示した被験者は、いずれも NAb 陽性反応を示した。併合 ADA 解析対象集団における 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（表 8）。

表 8 - Summary of ADA incidence during the on-treatment period in Studies EFC15804 and EFC15805 and the pooled ADA population

Anti-dupilumab antibodies N (%)	EFC15804		EFC15805		Pooled	
	Placebo (N=450)	Dupilumab 300 mg q2w (N=457)	Placebo (N=448)	Dupilumab 300 mg q2w (N=460)	Placebo (N=898)	Dupilumab 300 mg q2w (N=917)
Pre-existing ADA[a]	5 (1.1%)	4 (0.9%)	6 (1.3%)	4 (0.9%)	11 (1.2%)	8 (0.9%)
Treatment-emergent response[b]	7 (1.6%)	30 (6.6%)	9 (2.0%)	47 (10.2%)	16 (1.8%)	77 (8.4%)
Persistent response[c]	1 (0.2%)	10 (2.2%)	3 (0.7%)	14 (3.0%)	4 (0.4%)	24 (2.6%)
Indeterminate response[d]	1 (0.2%)	4 (0.9%)	1 (0.2%)	11 (2.4%)	2 (0.2%)	15 (1.6%)
Transient response[e]	5 (1.1%)	16 (3.5%)	5 (1.1%)	22 (4.8%)	10 (1.1%)	38 (4.1%)

Anti-dupilumab antibodies N (%)	EFC15804		EFC15805		Pooled	
	Placebo (N=450)	Dupilumab 300 mg q2w (N=457)	Placebo (N=448)	Dupilumab 300 mg q2w (N=460)	Placebo (N=898)	Dupilumab 300 mg q2w (N=917)
Peak post-baseline titer						
Low (<1,000)	7 (1.6%)	27 (5.9%)	9 (2.0%)	39 (8.5%)	16 (1.8%)	66 (7.2%)
Moderate (1,000-10,000)	0 (0%)	1 (0.2%)	0 (0%)	4 (0.9%)	0 (0%)	5 (0.5%)
High (>10,000)	0 (0%)	2 (0.4%)	0 (0%)	4 (0.9%)	0 (0%)	6 (0.7%)
Treatment-boosted response[f]	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.2%)	0 (0%)	1 (0.1%)
Neutralizing antibodies	5 (1.1%)	5 (1.1%)	5 (1.1%)	23 (5.0%)	10 (1.1%)	28 (3.1%)

ADA, anti-drug antibody; q2w, every 2 weeks.

a Either an ADA-positive response in the ADA assay at baseline with all post first dose ADA results negative, OR a positive response at baseline in the ADA assay with all post first dose ADA results less than 4-fold baseline titer levels.

b A positive response in the ADA assay post first dose when baseline results are negative or missing.

c Treatment-emergent ADA-positive response with two or more consecutive ADA-positive sampling time points separated by greater than 12-week period (greater than 84 days), with no ADA negative samples in between.

d Treatment-emergent response with only the last collected sample positive in the ADA assay.

e Treatment-emergent ADA-positive response that is not considered persistent or indeterminate.

f A positive response in the ADA assay post first dose that is greater than or equal to 4-fold over baseline titer levels, when baseline results are positive.

Sources:
- Module 5.3.5.1 Study EFC15804, CSR Japan Addendum Table 71 and 72, and Study EFC15805, CSR Table 68 and 69.

64 週間を通しての治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応の発現割合は、デュピルマブ群 11.7%及びプラセボ群 2.3%であった（表 15）。デュピルマブ群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、治験薬投与期間中の Week 12 から Week 52 までは同程度であり（5.8%～8.5%）、後観察期間の Week 64 では 10.6%であった。

タンパク質治療薬は全身濃度が高くなると免疫寛容となることが知られており、逆に抗原の曝露量が少ないと免疫応答を刺激する可能性がある(35)(36)。このため、Week 64 で少数の被験者に低抗体価の ADA 陽性反応が認められたことは、薬物治療の中止による薬物曝露量の低下に関連している可能性がある。

COPD、AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN の患者における ADA 及び NAb の発現割合を表 16 に示した。ADA 及び NAb の発現割合は、COPD、AD、喘息及び EoE の患者では on-treatment 期間、CRSwNP 及び PN の患者では主に on-treatment 期間（一部の被験者の 12 週間の後観察期間の結果を含む）について要約した。On-treatment 期間における ADA 陽性反応の発現割合は AD、喘息、CRSwNP、EoE、PN 及び COPD の患者集団間でおおむね同程度であり、デュピルマブ 300 mg q2w（初回の負荷用量の投与の有無を問わない）を 24 週間又は 52 週間投与したときの治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応は 5.1%～8.4%（EoE 患者の 2.6%を除く）、ADA の持続性反応は 0%～2.6%、NAb 陽性反応は 1.0%～3.4%の被験者に認められた。

EFC15804 試験及び EFC15805 試験で低抗体価の 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（図 12）。

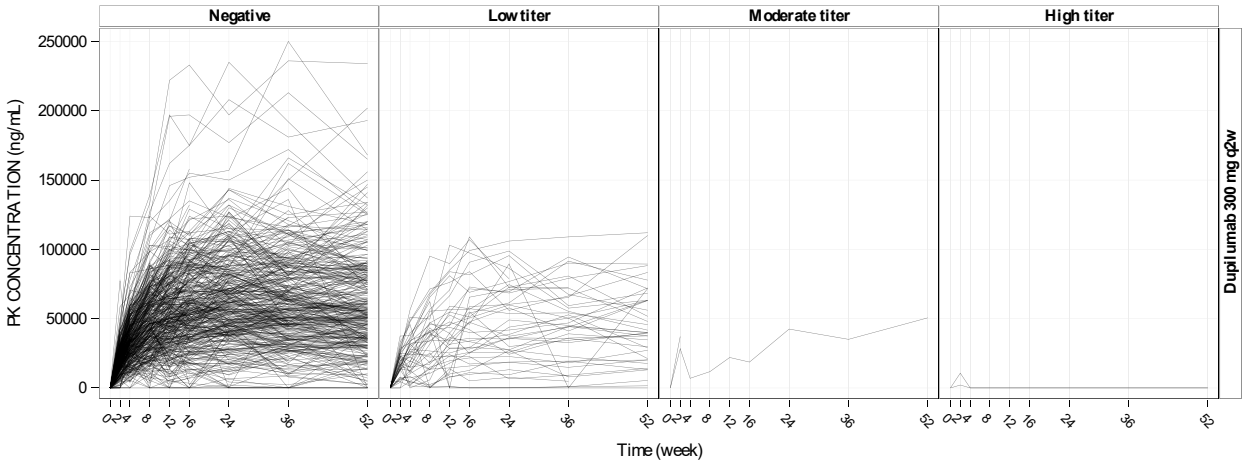
高抗体価の ADA 陽性反応を示したデュピルマブ群の 6 名では、デュピルマブの曝露量は顕著に低下し、そのうち 5 名ではそのデュピルマブ濃度が Week 4 以降低下して LLOQ（0.078 mg/L）未満又はそれに近い値で持続した。デュピルマブ群における中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率（調整なし）は、ADA 陽性被験者（107 名）と陰性被験者（808 名）で同程度であった（ADA 陽性被験者：0.67、ADA 陰性被験者：0.63）。さらに、デュピルマブ群の気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインから Week 52 までの変化量の最小二乗平均は、ADA 陽性被験者（+0.17 L）と ADA 陰性被験者（+0.13 L）で同程度であった。高抗体価の ADA 反応と NAb 陽性反応を示したデュピルマブ群の 6 名では、Week 52 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 には一貫した改善は認められなかったが、スクリーニング前の 1 年と比較して全ての被験者で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 の発現と有効性の間に意味のある関連性は認められなかった（Module 2.7.3 [3.5 項]）。

ADA 陽性被験者で認められた TEAE は、ADA 陰性被験者で認められた TEAE とおおむね同様であった。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、過敏症反応又は注射部位反応（高位語）は認められなかった（Module 2.7.4 [5.3.2 項]）。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なかった。

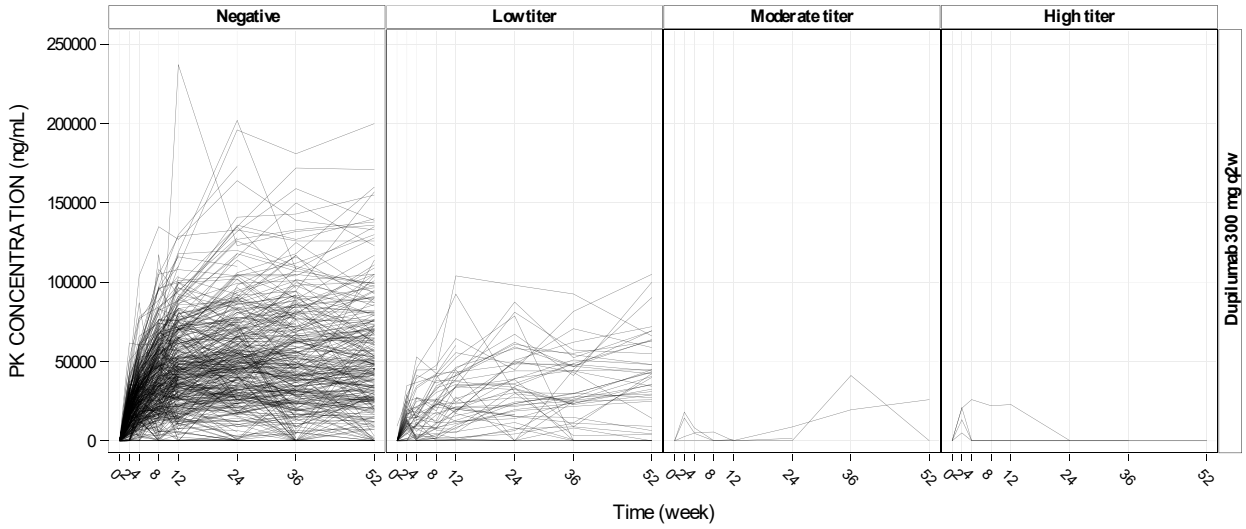
全体として、COPD 患者における ADA の発現割合は低く、デュピルマブ 300 mg q2w を投与された AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN の患者で認められた反応と一致した。高抗体価の ADA 反応及び NAb 陽性反応を示したデュピルマブ群の 6 名を除き、治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応を示した被験者の個々のデュピルマブ濃度はおおむね ADA 陰性被験者の濃度範囲内であった。ADA の発現と有効性（高抗体価の ADA 反応及び NAb 陽性反応を示した 6 名を除く）又は安全性の間に意味のある関連性は認められなかった。

図 12 - Individual concentration-time profiles of dupilumab by ADA titer category during the on-treatment period in Studies EFC15804 and EFC15805 participants with COPD

Study EFC15804



Study EFC15805



ADA, anti-drug antibody; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; PK, pharmacokinetic(s); q2w, every 2 weeks.
Sources: Module 5.3.5.1 Study EFC15804 CSR Japan Addendum, Appendix 16.2.5 (16.2.5.4.2.1.3) and Study EFC15805, Appendix 16.2.5 (16.2.5.4.2.1.3).

5　全体的な結論

成人の COPD 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 の成人患者における PK と同様であった。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、COPD 患者集団における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）でみられたように、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。

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 PARC、エオタキシン-3 及び総 IgE の濃度がプラセボと比較して顕著に低下した。

記述的及びモデルに基づく PK/PD 解析の両方において、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示された。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。E-R モデルは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を示し、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 2 型炎症を有する COPD 部分集団を対象とすることが支持された。

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。Week 52 までの on-treatment 期間における

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、そのほとんどが低抗体価の ADA 反応であった。NAb 陽性反応はデュピルマブ群の 3.1%に認められた。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、高抗体価の ADA 反応及び NAb 陽性反応を示したデュピルマブ群の 6 名を除き、おおむね ADA 陰性被験者の濃度範囲内であった。ADA の発現と安全性の間に意味のある関連性は認められず、高抗体価の ADA 反応を示した 6 名を除き、有効性への影響も認められなかった。

以上より、これらの臨床薬理データは、成人の COPD 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。

6 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 7]. 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 Resp 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. 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.
15. 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.
16. Brightling CE. Biomarkers that predict and guide therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Am Thorac Soc. 2013;10 Suppl:S214-9.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.

26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Saha S, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2006;1(1):39-47.
31. 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.
32. 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.
33. Hamilton JD, Suárez-Fariñas M, Dhingra N, Cardinale I, Li X, Kostic A, et al. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2014;134(6):1293-300.
34. Vincken S, Sylvia V, Daniel S, Thomas E, Eef V. The role of FeNO in stable COPD patients with eosinophilic airway inflammation. Respir Med. 2021;181:106377.
35. Mitchison NA. Induction of immunological paralysis in two zones of dosage. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1964;161:275-92.
36. Ewing NP, Sanders NL, Dietrich SL, Kasper CK. Induction of immune tolerance to factor VIII in hemophiliacs with inhibitors. JAMA. 1988;259(1):65-8.

7 付録

表 9 - Parameter estimates of COPD Pop PK model for dupilumab in participants with COPD (Study POH1182)

Parameter	Estimate	% RSE	[95%CI]
Typical value of K_e (θ_1, 1/day)	0.0453	1.62%	[0.0438, 0.0467]
Typical value of V_2 (θ_2, L)	3.05	1.69%	[2.94, 3.15]
Typical value of K_{23} (θ_3, 1/day)	0.0893 (fix)	--	--
Typical value of K_{32} (θ_4, 1/day)	0.150 (fix)	--	--
Typical value of V_{max} (θ_5, mg/L/day)	1.24	4.46%	[1.13, 1.35]
Typical value of K_m (θ_6, mg/L)	2.52 (fix)	--	--
Typical value of K_a (θ_7, 1/day)	0.254 (fix)	--	--
Typical value of F_{sc} (θ_8, %)	62.8 (fix)	--	--
Power coefficient of weight on K_e	0.136	48.2%	[0.00491, 0.266]
Power coefficient of weight on V_2	0.761	6.01%	[0.669, 0.852]
Power coefficient of weight on V_{max}	0.326 (fix)	--	--
Power coefficient of ADA on K_e	0.184	24.1%	[0.0952, 0.272]
Power coefficient of AGE on K_e	-0.00628	23.9%	[-0.00927, -0.00328]
Power coefficient of ALB on V_2	-0.643	20.4	[-0.906, -0.380]
Power coefficient of STUDY on V_2	0.115	17.8	[0.0741, 0.156]
Inter-individual variability (CV%)			
Parameter	**Estimate**	**% RSE**	**[95%CI]** (Shrinkage %)
K_e	26.9	9.76%	[24.1, 29.4] (30.5%)
V_2	19.0	11.6%	[16.7, 21.1] (29.0%)
V_{max}	31.0	17.4%	[25.1, 36.0] (49.8%)
Residual variability (RV)			
Proportional term	0.193	2.01%	[0.189, 0.197]
Additive term (mg/L)	4.83	3.53%	[4.65, 4.99]
Derived Parameters			
CL (L/day)	0.138	--	--
Q (L/day)	0.272	--	--
V_3 (L)	1.82	--	--
V_{ss} (L)	4.87	--	--

ADA, anti-drug antiody; ALB, albumin; CI, confidence interval; CL, linear clearance; COPD, chronic obstructibe pulmonary disease; CV, coefficient of variation; F_{sc}, bioavailability following subcutaneous administration; K_{23}, K_{32}, inter-compartment distribution rate constants; K_a, absorption rate constant; K_e, linear elimination rate constant; K_m, Michaelis constant; Pop PK, population pharmacokinetics; Q, inter-compartment distribution clearance; RSE, percentage of relative standard error (100% * SE / estimate); SE, standard error; V_2, volume of the central compartment; V_3, volume of the peripheral compartment; V_{max}, maximum target-mediated rate of elimination; V_{ss}, volume of distribution at steady state; θ=estimate of a Pop PK parameter.
Source: Module 5.3.3.5 Study POH1182.

表 10 - Summary of observed concentrations of dupilumab in serum in participants with COPD (Studies EFC15804 and EFC15805)

Study identifier	Dupilumab dose (N)	Mean (SD) C_{trough} (mg/L)											
		Week 0	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 24	Week 36	Week 52	Week 56	Week 60	Week 64
EFC15804	300 mg q2w SC (461)	BLQ (NC)	20.5 (9.84)	32.8 (16.5)	46.8 (24.4)	53.9 (30.6)	59.9 (34.3)	61.8 (34.4)	61.1 (35.9)	60.0 (36.4)	17.8 (19.8)	4.11 (11.0)	0.827 (4.39)[a]
EFC15805	300 mg q2w SC (463)	BLQ (0.432)	16.3 (10.0)	25.9 (16.2)	36.5 (23.9)	43.0 (29.1)	-	48.6 (33.1)	47.4 (34.2)	48.7 (35.8)	-	-	1.14 (8.83)

BLQ, below the LLOQ (0.078 mg/L); COPD, chronic obstructive pulmonary disease; C_{trough}, trough concentration; LLOQ, lower limit of quantification; N, number of participants; NC, not calculated; q2w, every 2 weeks; SC, subcutaneous; SD, standard deviation.

a Represents the concentration at follow-up visits where the last dose was at Week 50.

Sources: Module 5.3.5.1 Study EFC15804 CSR Japan Addendum, Appendix 16.2.5 (16.2.5.4.2.1.1) and Study EFC15805, Appendix 16.2.5 (16.2.5.4.2.1.1).

表 11 - Mean (SD) for post-hoc estimates of steady-state exposure of dupilumab in participants with COPD by covariates tested in population pharmacokinetic analysis (POH1182)

Potential covariates		N[a] (mean weight)	$AUC_{T,ss}$[b] (mg.day/L)	$C_{max,ss}$[b] (mg/L)	$C_{trough,ss}$[b] (mg/L)
All (300 mg q2w)		871 (78.3 kg)	952 (453)	76.0 (33.9)	55.1 (29.6)
Age (year)	< 65	364 (80.2 kg)	899 (421)	72.1 (31.6)	51.6 (27.5)
	65 - < 75	401 (77.4 kg)	960 (455)	76.6 (34.1)	55.6 (29.7)
	>= 75	106 (75.5 kg)	1100 (510)	87.0 (38.0)	65.3 (33.7)
Weight (kg)	<= 60	128 (53.7 kg)	1410 (536)	111 (39.5)	83.7 (36.0)
	> 60	743 (82.6 kg)	873 (385)	69.9 (28.8)	50.2 (25.3)
Stationary ADA	Negative ADA	762 (77.7 kg)	988 (454)	78.7 (33.9)	57.5 (29.7)
	positive ADA	109 (82.6 kg)	697 (354)	57.1 (26.8)	38.2 (22.7)
	Negative ADA	762 (77.7 kg)	988 (454)	78.7 (33.9)	57.5 (29.7)
	Pre-existing ADA	9 (73.1 kg)	987 (322)	79.0 (24.4)	56.9 (20.8)
	Treatment-emergent ADA	99 (83.5 kg)	673 (348)	55.2 (26.3)	36.6 (22.3)
	Treatment-boosted ADA	1 (81.0 kg)	496 (NA)	42.2 (NA)	25.0 (NA)
Sex	Male	575 (81.8 kg)	885 (403)	71.0 (30.3)	50.9 (26.3)
	Female	296 (71.6 kg)	1080 (513)	85.7 (38.2)	63.3 (33.7)
Race	White	760 (79.6 kg)	933 (444)	74.5 (33.2)	54.0 (29.1)
	Black	6 (90.5 kg)	614 (206)	51.3 (16.0)	32.5 (12.4)
	Asian	69 (64.6 kg)	1240 (477)	98.3 (35.6)	72.7 (31.7)
	Other	36 (75.6 kg)	848 (406)	68.4 (30.8)	48.1 (26.1)

Potential covariates		N[a] (mean weight)	$AUC_{\tau,ss}$[b] (mg.day/L)	$C_{max,ss}$[b] (mg/L)	$C_{trough,ss}$[b] (mg/L)
Ethnicity	Japanese	9 (63.7 kg)	1450 (792)	114 (58.2)	88.1 (53.4)
	Non-Japanese	862 (78.5 kg)	947 (445)	75.6 (33.4)	54.7 (29.1)
	Chinese	52 (64.0 kg)	1240 (356)	98.2 (26.9)	72.4 (23.6)
	Non-Chinese	819 (79.2 kg)	934 (452)	74.6 (33.8)	54.0 (29.6)
Albumin (g/L)	30 to < 40	31 (76.8 kg)	767 (393)	62.2 (30.0)	43.3 (25.3)
	40 to <50	784 (78.3 kg)	959 (460)	76.5 (34.4)	55.6 (30.1)
	≥ 50	56 (79.3 kg)	949 (358)	76.4 (27.3)	54.2 (23.2)
CLCR (mL/min)	< 30	4 (62.2 kg)	1600 (881)	124 (64.5)	99.2 (58.8)
	30 to <60	76 (63.3 kg)	1330 (621)	104 (45.8)	79.5 (41.5)
	60 to <90	262 (69.7 kg)	1080 (415)	85.9 (31.1)	63.2 (27.2)
	≥ 90	529 (84.9 kg)	828 (382)	66.6 (28.7)	47.2 (24.9)
CLCRN (mL/min/1.73 m^2)	< 30	6 (56.7 kg)	1920 (959)	148 (70.7)	120 (63.6)
	30 to <60	91 (59.9 kg)	1350 (562)	106 (41.5)	80.3 (37.8)
	60 to <90	204 (66.9 kg)	1130 (406)	89.4 (30.4)	66.2 (26.6)
	≥ 90	570 (85.6 kg)	815 (363)	65.6 (27.2)	46.4 (23.7)
FeNO[c] (ppb)	< 20	522 (77.9 kg)	946 (452)	75.6 (33.8)	54.7 (29.6)
	≥ 20	349 (78.9 kg)	961 (454)	76.6 (34.1)	55.7 (29.7)
FEV_1 reversibility[c] (%)	< 12	616 (78.8 kg)	930 (442)	74.3 (33.2)	53.7 (28.8)
	≥ 12	255 (77.3 kg)	1000 (474)	80.0 (35.3)	58.4 (31.2)
Pre-bronchodilator FEV_1[c]	< 1.2	406 (73.4 kg)	1060 (504)	84.6 (37.6)	62.3 (33.2)
	≥ 1.2	465 (82.6 kg)	853 (376)	68.5 (28.3)	48.8 (24.5)
IgE[c] (ng/mL)	< 120	404 (78.3 kg)	982 (465)	78.2 (34.7)	57.2 (30.5)
	≥ 120	467 (78.3 kg)	925 (440)	74.1 (33.1)	53.3 (28.7)
MEOS[c] (Giga/L)	0.3 to < 0.5	551 (78.9 kg)	960 (462)	76.6 (34.5)	55.7 (30.3)
	≥ 0.5	320 (77.4 kg)	937 (437)	75.0 (32.9)	54.1 (28.4)
Number of moderate and severe exacerbations[d]	< 4	804 (78.2 kg)	941 (437)	75.2 (32.7)	54.3 (28.6)
	≥ 4	67 (80.0 kg)	1080 (600)	85.8 (44.7)	64.0 (39.3)

ADA, anti-drug antibody; AUC, area under the concentration time curve; $AUC_{\tau,ss}$, area under the concentration time curve from time 0 to 14 days at steady state; CLCR, creatinine clearance; CLCRN, creatinine clearance normalized by body surface area; $C_{max,ss}$, maximum concentration at steady state; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; $C_{trough,ss}$, minimum concentration at steady state; FeNO, fractional exhaled nitric oxide; FEV_1, forced expiratory volume in one second; IgE, total Immunoglobulin E; MEOS, maximum eosinophil counts during screening eosinophil; N, subject number; NA, not applicable; PK, pharmacokinetic(s); Pop PK, population phrmacokinetics; q2w, every 2 weeks; SD, standard deviation.

a In Study EFC15804, 21 out of 466 participants (ie, PK population) were not included in the post-hoc PK exposure summary due to dose discontinuation for those participants with last dose earlier than Week 22. In Study EFC15805, 31 out of 457 participants (ie, total PK subject number in Pop PK final dataset) were not included in the post-hoc PK exposure summary due to dose discontinuation for those participants with last dose earlier than Week 22.

b Predicted $AUC_{\tau,ss} = AUC_{[Week\ 22 – Week\ 24]}$ for 300 mg q2w. $C_{max,ss}$ and $C_{trough,ss}$ were calculated over Week 22 and Week 24.

c In this summary, the missing values for baseline FeNO (N=74), FEV_1 (N=2), pre-bronchodilator FEV_1 (N=1), IgE (N=40), and MEOS (N=1) were imputed using the population median in final dataset. Twelve participants in Study EFC15804 had missing baseline ADA but negative ADA during treatment. The stationary ADA for these 12 participants were imputed by negative ADA in post-hoc assessment.

d Number of moderate and severe exacerbations prior to the study (1 year prior).

Source: Module 5.3.3.5 Study POH1182.

表 12 - Mean (SD) for post-hoc estimates of steady-state exposure of dupilumab by race in population pharmacokinetic analyses in participants with COPD, asthma, CRSwNP, or PN

Population (Study)	Pop PK Analysis	Race	N[a] (mean/median weight)	$AUC_{\tau,ss}$[b] (mg.day/L)	$C_{max,ss}$[b] (mg/L)	$C_{trough,ss}$[b] (mg/L)
COPD (EFC15804 and EFC15805)	POH1182	White	760 (79.6 kg)	933 (444)	74.5 (33.2)	54.0 (29.1)
		Black	6 (90.5 kg)	614 (206)	51.3 (16.0)	32.5 (12.4)
		Asian	69 (64.6 kg)	1240 (477)	98.3 (35.6)	72.7 (31.7)
		Other	36 (75.6 kg)	848 (406)	68.4 (30.8)	48.1 (26.1)
Asthma (DRI12544 and EFC13579)	POH0530	White	652 (79 kg)	1028 (558)	82.1 (42.1)	65.3 (38.5)
		Black	27 (89 kg)	890 (464)	71.2 (36.3)	54.2 (29.3)
		Asian	101 (64 kg)	1399 (654)	110 (48.9)	89.1 (45.3)
		Other	4 (81 kg)	661 (133)	58.2 (10.9)	39.4 (16.2)
CRSwNP (EFC14146 and EFC14280)	POH0611	White	366 (79.9 kg)	1179 (447)	92.3 (33.1)	71.0 (29.7)
		Black	5 (105.4 kg)	878 (438)	69.6 (33.0)	51.4 (28.3)
		Asian	36 (64.3 kg)	1489 (452)	115 (33.4)	91.3 (30.0)
		Other	11 (85.3 kg)	1196 (487)	93.1 (35.9)	72.3 (32.3)
PN (EFC16459 and EFC16460)	POH0779	White	79 (76.8 kg)	1120 (513)	89.2 (38.0)	66.0 (34.1)
		Black	11 (94.3 kg)	645 (278)	53.0 (20.7)	34.4 (18.4)
		Asian	44 (67.1 kg)	1220 (402)	97.0 (30.0)	71.7 (26.5)
		Other	5 (75.2 kg)	1300 (799)	103 (59.0)	76.8 (53.5)

$AUC_{\tau,ss}$, area under the concentration time curve from time 0 to 14 days at steady state; $C_{max,ss}$, maximum concentration at steady state; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyposis; $C_{trough,ss}$, minimum concentration at steady state; N, participant number; PN, prurigo nodularis; Pop PK, population pharmacokinetics; q2w, every 2 weeks; SD, standard deviation.

a Mean weight for COPD and PN populations, and median weight for CRSwNP and asthma populations.

b Predicted $AUC_{\tau,ss} = AUC_{[Week\ 22 - Week\ 24]}$ for 300 mg q2w. $C_{max,ss}$ and $C_{trough,ss}$ were calculated over Week 22 and Week 24.

Sources:
- Module 5.3.3.5 Study POH1182 of the current submission.
- Module 5.3.3.5 Study POH0530, previously submitted in the marketing application for adults and adolescents with asthma.
- Module 5.3.3.5 Study POH0611, previously submitted in the marketing application for adults with CRSwNP.
- Module 5.3.3.5 Study POH0779, previously submitted in the marketing application for adults with PN.

表 13 - Mean (SD) for post-hoc estimates of steady-state exposure of dupilumab in participants with COPD with or without concomitant medications

Concomitant medication		N[a] (mean weight)	$AUC_{\tau,ss}$[b] (mg.day/L)	$C_{max,ss}$[b] (mg/L)	$C_{trough,ss}$[b] (mg/L)
LAMA	**with**	871 (78.3 kg)	952 (453)	76.0 (33.9)	55.1 (29.6)
	without	0	NA	NA	NA
LABA	**with**	871 (78.3 kg)	952 (453)	76.0 (33.9)	55.1 (29.6)
	without	0	NA	NA	NA
ICS	**with**	855 (78.4 kg)	949 (448)	75.8 (33.5)	54.9 (29.3)
	without	16 (75.4 kg)	1110 (661)	88.5 (49.0)	65.8 (43.4)

$AUC_{\tau,ss}$, area under the concentration time curve from time 0 to 14 days at steady state; $C_{max,ss}$, maximum concentration at steady state; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; $C_{trough,ss}$, minimum concentration at steady state; ICS, inhaled corticosteroid; LABA, long-acting beta agonist; LAMA, long-acting muscarinic antagonist; N, subject number; NA, not applicable; PK, pharmacokinetic(s); Pop PK, population pharmacokinetics; q2w, every 2 weeks; SD, standard deviation.

a In Study EFC15804, 21 out of 466 participants (ie, PK population) were not included in the post-hoc PK exposure summary due to dose discontinuation for those paritcipants with last dose earlier than Week 22. In Study EFC15805, 31 out of 457 participants (ie, total PK subject number in Pop PK final dataset) were not included in the post-hoc PK exposure summary due to dose discontinuation for those paritcipants with last dose earlier than Week 22.

b Predicted $AUC_{\tau,ss} = AUC_{[Week\ 22 – Week\ 24]}$ for 300 mg q2w. $C_{max,ss}$ and $C_{trough,ss}$ were calculated over Week 22 and Week 24.

Source: Module 5.3.3.5 POH1182.

表 14 - Annualized rate of moderate or severe exacerbation events by quartiles of observed average concentration and predicted $C_{average}$ in participants with COPD in Study EFC15804 (Study CTS0124)

Exposure metric	Quartile	N	Annualized exacerbation event rate RR mean (SE)	Exposure mean (SE) (mg/L)	Number of moderate or severe exacerbations prior to the study	EOS screening mean (Giga/L)	EOS BL mean (Giga/L)	FeNO BL mean (ppb)	BL weight mean (kg)
$C_{average}$	1	116	0.54 (0.10)	32.9 (1.1)	2.09	0.51	0.38	27.8	88.8
	2	117	0.72 (0.12)	55.8 (0.4)	2.34	0.50	0.39	23.0	80.5
	3	116	0.72 (0.09)	74.3 (0.6)	2.12	0.50	0.40	23.8	73.7
	4	117	0.68 (0.11)	106.4 (2.3)	2.41	0.52	0.42	25.1	63.4
Average C_{trough}	1	117	0.53 (0.10)	17.3 (0.7)	2.06	0.51	0.38	26.8	87.5
	2	116	0.70 (0.11)	33.6 (0.3)	2.34	0.50	0.39	23.9	81.2
	3	117	0.67 (0.10)	46.6 (0.4)	2.15	0.50	0.39	24.0	73.4
	4	116	0.78 (0.11)	70.0 (1.6)	2.42	0.52	0.41	24.9	64.1

BL, baseline; $C_{average}$, average concentration of dupilumab over the event observation period in EFC15804; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; C_{trough}, trough concentration; EOS, eosinophils; FeNO, fractional exhaled nitric oxide; RR, relative risk of active versus placebo; SE, standard error.
Quartile values: Q1=48.68; Q2=63.64; Q3=85.26 mg/L for $C_{average}$ dupilumab; N=116-117 per quartile.
Quartile values: Q1=27.8; Q2=39.8; Q3=55 mg/L for average C_{trough} dupilumab; N=116-117 per quartile.
Source: 5.3.3.5 Study CTS0124.

表 15 - Summary of ADA incidence through Week 64 (on-treatment period and follow-up period) in Studies EFC15804 and EFC15805 and the pooled ADA population

Anti-dupilumab antibodies N (%)	EFC15804		EFC15805		Pooled	
	Placebo (N=450)	Dupilumab 300 mg q2w (N=457)	Placebo (N=448)	Dupilumab 300 mg q2w (N=460)	Placebo (N=898)	Dupilumab 300 mg q2w (N=917)
Pre-existing ADA[a]	5 (1.1%)	4 (0.9%)	6 (1.3%)	4 (0.9%)	11 (1.2%)	8 (0.9%)
Treatment-emergent response[b]	11 (2.4%)	46 (10.1%)	10 (2.2%)	61 (13.3%)	21 (2.3%)	107 (11.7%)
Persistent response[c]	2 (0.4%)	15 (3.3%)	5 (1.1%)	21 (4.6%)	7 (0.8%)	36 (3.9%)
Indeterminate response[d]	3 (0.7%)	15 (3.3%)	0 (0%)	18 (3.9%)	3 (0.3%)	33 (3.6%)
Transient response[e]	6 (1.3%)	16 (3.5%)	5 (1.1%)	22 (4.8%)	11 (1.2%)	38 (4.1%)
Peak post-baseline titer						
Low (<1,000)	11 (2.4%)	42 (9.2%)	10 (2.2%)	53 (11.5%)	21 (2.3%)	95 (10.4%)
Moderate (1,000-10,000)	0 (0%)	2 (0.4%)	0 (0%)	4 (0.9%)	0 (0%)	6 (0.7%)
High (>10,000)	0 (0%)	2 (0.4%)	0 (0%)	4 (0.9%)	0 (0%)	6 (0.7%)
Treatment-boosted response[f]	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.2%)	0 (0%)	1 (0.1%)
Neutralizing antibodies	6 (1.3%)	20 (4.4%)	6 (1.3%)	37 (8.0%)	12 (1.3%)	57 (6.2%)

ADA, anti-drug antibody; q2w, every 2 weeks.

a Either an ADA-positive response in the ADA assay at baseline with all post first dose ADA results negative, OR a positive response at baseline in the ADA assay with all post first dose ADA results less than 4-fold baseline titer levels.

b A positive response in the ADA assay post first dose when baseline results are negative or missing.

c Treatment-emergent ADA-positive response with two or more consecutive ADA-positive sampling time points separated by greater than 12-week period (greater than 84 days), with no ADA negative samples in between.

d Treatment-emergent response with only the last collected sample positive in the ADA assay.

e Treatment-emergent ADA-positive response that is not considered persistent or indeterminate.

f A positive response in the ADA assay post first dose that is greater than or equal to 4-fold over baseline titer levels, when baseline results are positive.

Sources:

- Module 5.3.5.1 Study EFC15804 CSR Japan Addendum, Appendix 16.2.5 (16.2.5.4.2.2.2 and 16.2.5.4.2.2.7) and Study EFC15805, Appendix 16.2.5 (16.2.5.4.2.2.2 and 16.2.5.4.2.2.7).

表 16 - ADA incidence in patients with COPD, AD, asthma, CRSwNP, EoE, and PN

Anti-dupilumab antibodies N (%)	Study EFC14280 (CRSwNP)		Study EFC13579 (Asthma)		Study R668-AD-1224 (AD)		Study R668-EE-1774 Part B (EoE)[h]		Pooled EFC16459 and EFC16460 (PN)[j]		Pooled EFC15804 and EFC15805 (COPD)	
	Adults		Adults and Adolescents		Adults		Adults and Adolescents		Adults		Adults	
	52 Weeks with partial F/U		52 Weeks On-treatment		52 Weeks On-treatment		24 Weeks On-treatment		24 Weeks with partial F/U		52 Weeks On-treatment	
	Placebo (N=149)	300 mg q2w (N=148)	Placebo[g] (N=630)	300 mg q2w (N=626)	Placebo (N=305)	300 mg q2w (N=105)	Placebo (N=77)	300 mg q2w[i] (N=77)	Placebo (N=147)	300 mg q2w (N=143)	Placebo (N=898)	300 mg q2w (N=917)
Pre-existing ADA[a]	4 (2.7%)	4 (2.7%)	7 (1.1%)	9 (1.4%)	18 (5.9%)	3 (2.9%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1.4%)	3 (2.1%)	11 (1.2%)	8 (0.9%)
Treatment-emergent response[b]	6 (4.0%)	8 (5.4%)	22 (3.5%)	32 (5.1%)	20 (6.6%)	6 (5.7%)	0 (0%)	2 (2.6%)	3 (2.0%)	11 (7.7%)	16 (1.8%)	77 (8.4%)
Persistent response[c]	1 (0.7%)	3 (2.0%)	7 (1.1%)	13 (2.1%)	9 (3.0%)	2 (1.9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1.4%)	4 (0.4%)	24 (2.6%)
Indeterminate response[d]	2 (1.3%)	2 (1.4%)	13 (2.1%)	9 (1.4%)	7 (2.3%)	2 (1.9%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.7%)	7 (4.9%)	2 (0.2%)	15 (1.6%)
Transient response[e]	3 (2.0%)	3 (2.0%)	2 (0.3%)	10 (1.6%)	4 (1.3%)	2 (1.9%)	0 (0%)	2 (2.6%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)	10 (1.1%)	38 (4.1%)
High Titer	0 (0%)	2 (1.4%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (0.7%)
Treatment-boosted response[f]	1 (0.7%)	0 (0%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (1.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.1%)
Neutralizing antibodies	3 (2.0%)	5 (3.4%)	10 (1.6%)	14 (2.2%)	2 (0.7%)	1 (1.0%)	0 (0%)	1 (1.3%)	2 (1.4%)	4 (2.8%)	10 (1.1%)	28 (3.1%)

AD, atopic dermatitis; ADA, anti-drug antibody; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyposis; EoE, eosinophilic esophagitis; F/U, follow-up; PN, prurigo nodularis; q2w, every 2 weeks; qw, once weekly.

Data for adults with COPD, CRSwNP, AD and PN, and adults and adolescents with asthma and EoE, are included in the table.

a Either an ADA-positive response in the ADA assay at baseline with all post first dose ADA results negative, OR a positive response at baseline in the ADA assay with all post first dose ADA results less than 4-fold baseline titer levels.

b A positive response in the ADA assay post first dose when baseline results are negative or missing.

c Treatment-emergent ADA-positive response with two or more consecutive ADA-positive sampling time points separated by greater than 12-week period (greater than 84 days), with no ADA negative samples in between.
d Treatment-emergent response with only the last collected sample positive in the ADA assay.
e Treatment-emergent ADA-positive response that is not considered persistent or indeterminate.
f A positive response in the ADA assay post first dose that is greater than or equal to 4-fold over baseline titer levels, when baseline results are positive.
g Combined ADA data from placebo 1.14 mL and placebo 2 mL treatments in Study EFC13579.
h 24-weeks treatment (data cut off in EoE Study R668-EE-1774 Part B).
i 300 mg q2w was studied in the Phase 3 Study R668-EE-1774 Part B. The approved dose in adults with EoE is 300 mg qw.
j 24-weeks treatment duration (PN).

Sources:
- Module 5.3.5.1 Study EFC15804 CSR Japan Addendum, Appendix 16.2.5 (16.2.5.4.2.2.3 and 16.2.5.4.2.2.8) and Study EFC15805, Appendix 16.2.5 (16.2.5.4.2.2.3 and 16.2.5.4.2.2.8).
- Module 5.3.5.1 Study R668-AD-1224, previously submitted in the original application for adults and adolescents with AD.
- Module 5.3.5.1 Study EFC14280, previously submitted in the marketing application for adults with CRSwNP.
- Module 5.3.5.1 Study EFC13579, previously submitted in the marketing application for adults and adolescents with asthma.
- Module 5.3.5.1 Studies EFC16459 and EFC16460, previously submitted in the marketing application for adults with PN.
- Module 5.3.5.1 Study R668-EE-1774 Part B, previously submitted in the marketing application for adults and adolescents with EoE in the US.

サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部ー臨床概要

2.7.3 臨床的有効性の概要（COPD）

Total number of pages: 196

目　　次

2.7.3 臨床的有効性の概要（COPD） **1**

目　　次 **2**

表　目　次 **6**

図　目　次 **9**

略号と用語の定義 **13**

1　　背景及び概観 **15**

1.1　　緒言 15

1.2　　試験の方法 19

1.2.1　　試験の目的 21

1.2.2　　試験のデザイン 21

1.2.2.1　　試験対象集団の選択 21

1.2.2.2　　ランダム化及び盲検化 23

1.2.2.3　　治験薬の用法・用量 24

1.2.2.4　　治験薬投与期間 24

1.2.2.5　　対照薬及び追加治療薬の選択 24

1.2.3　　有効性評価及びパラメータ 25

1.2.3.1　　評価期間及び有効性評価項目 25

1.2.3.2　　症例数の考察 27

1.2.4　　データ解析の考察 28

1.2.4.1　　解析に用いた投与群 28

1.2.4.2　　解析対象集団 28

1.2.4.3　　解析手法 28

1.2.5　　試験実施に対する COVID-19 の影響 31

1.2.6　　併合解析 32

2　　個々の試験結果の要約 **33**

2.1　　EFC15804 試験 33

2.1.1 試験対象集団 33
2.1.1.1 被験者の内訳 33
2.1.1.2 試験対象集団の人口統計学的及びその他の特性 33
2.1.1.3 治験薬への曝露 34
2.1.2 有効性の結果 34
2.2 EFC15805 試験 37
2.2.1 試験対象集団 37
2.2.1.1 被験者の内訳 37
2.2.1.2 試験対象集団の人口統計学的及びその他の特性 37
2.2.1.3 治験薬への曝露 38
2.2.2 有効性の結果 38
3 全試験を通しての結果の比較と解析 42
3.1 試験対象集団 42
3.1.1 被験者の内訳 42
3.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 44
3.1.2.1 人口統計学的特性 44
3.1.2.2 ベースラインの疾患特性 50
3.1.2.3 既往歴及び併存疾患 60
3.1.2.4 ベースラインのバイオマーカー 63
3.1.2.5 関連する前治療薬及び併用薬 66
3.1.3 治験薬への曝露 67
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 69
3.2.1 中等度又は重度の COPD 増悪に対する治療効果 74
3.2.1.1 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－主要有効性評価項目 74
3.2.1.2 感度分析 78
3.2.1.3 主要評価項目の補足的解析 78
3.2.1.4 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—重要な副次評価項目 83
3.2.2 肺機能に対する治療効果 87
3.2.2.1 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 87
3.2.2.2 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—重要な副次評価項目 93
3.2.2.3 重要な副次評価項目の補足的解析：その他の肺機能パラメータ 98

3.2.3 SGRQ より示される健康状態／HRQoL に対する治療効果 103
3.2.3.1 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 103
3.2.3.2 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 109
3.2.3.3 閾値を変更した追加解析 112
3.2.4 E-RS: COPD 尺度での評価による呼吸器症状の改善効果 115
3.2.4.1 E-RS: COPD の総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量－多重性を調整したその他の評価項目 115
3.2.5 追加の有効性 129
3.2.5.1 全身性ステロイド薬の使用 129
3.2.5.2 抗菌薬の使用 129
3.2.5.3 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 130
3.2.5.4 BODE 指数のベースラインから Week 52 までの変化量 133
3.3 部分集団における結果の比較 133
3.3.1 人口統計学的特性及びベースライン特性 133
3.3.1.1 人口統計学的特性による部分集団解析 133
3.3.1.2 ベースラインの疾患特性による部分集団解析 136
3.3.1.3 バイオマーカーによる部分集団解析 138
3.3.2 選択した部分集団での有効性 144
3.3.2.1 65 歳以上の被験者における有効性 144
3.3.2.2 肺気腫を有する被験者における有効性 145
3.3.2.3 E-RS: COPD-RS 咳嗽及び喀痰スコアによる部分集団解析 150
3.3.2.4 重度の COPD 増悪の既往を有する被験者における有効性 151
3.3.2.5 黒人／アフリカ系の被験者における有効性 152
3.4 薬力学的評価 153
3.5 抗薬物（デュピルマブ）抗体及び有効性 153
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 161
4.1 有効性に基づく推奨用法・用量 161
5 効果の持続、耐薬性 162
6 総合的な有効性の結論 165
7 参考文献 170
8 付録 176

8.1 EFC15805 試験における SGRQ の総スコアの変化量に関する事後レスポンダー解析 176

8.2 SGRQ のドメインスコアの累積分布関数曲線 177

8.3 E-RS: COPD のドメインスコアの累積分布関数曲線 183

8.4 計量心理学的解析より得られた閾値に基づく E-RS: COPD の総スコア及びドメインスコアのレスポンダー解析 －EFC15805 試験 187

8.5 肺気腫を有する被験者 188

8.6 黒人／アフリカ系の被験者 194

表　目　次

表 1 - 臨床的有効性の概要で評価した COPD 患者を対象とした第 3 相試験及び試験の状況 20

表 2 - E-RS: COPD スケールのスコア 27

表 3 - 階層的検定手順－EFC15804 試験及び EFC15805 試験 31

表 4 - 有効性の併合解析に使用されたプラセボ対照併合データ 32

表 5 - 階層的検定手順における有効性の主要評価項目、重要な副次評価項目及びその他の評価項目の要約－ITT 集団－EFC15804 試験 36

表 6 - 階層的検定手順における有効性の主要評価項目、重要な副次評価項目及びその他の評価項目の要約－ITT 集団又は Week 52 に達する可能性があった ITT 集団－EFC15805 試験 40

表 7 - Participant disposition - Pooled ITT population 43

表 8 - Demographics and participant characteristics at baseline - ITT population from EFC15804 and EFC15805 and Pooled ITT population 46

表 9 - Disease and other characteristics at baseline - ITT population from EFC15804 and EFC15805 and Pooled ITT population 52

表 10 - COPD-related comorbid history and type 2 disease history - ITT population from EFC15804 and EFC15805 and Pooled ITT population 61

表 11 - Summary of biomarker data at baseline - ITT population from EFC15804 and EFC15805 and Pooled ITT population 64

表 12 - Controller medication at randomization by type - Pooled ITT population 66

表 13 - Exposure to investigational product - Pooled ITT population 67

表 14 - 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 72

表 15 - 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 76

表 16 - Summary of occurrence of moderate or severe COPD exacerbations during the 52-week treatment period by individual criterion - Pooled ITT population 82

表 17 - Summary of annualized rate of COPD exacerbation overall and by components during the 52-week treatment period - Pooled ITT population 82

表 18 - Analysis of the annualized rate of moderate or severe COPD exacerbations during the 52-week treatment period among participants with baseline FeNO ≥20 ppb - ITT population from EFC15804 and EFC15805 and Pooled ITT population 85

表 19 - Change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 (L) at Week 12 - ITT population from EFC15804 and EFC15805 and Pooled ITT population 89

表 20 - Change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 (L) at Week 52 - ITT population from EFC15804 and EFC15805 and Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52 90

表 21 - Change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 (L) at Week 12 among participants with baseline FeNO ≥20 ppb - ITT population from EFC15804 and EFC15805 and Pooled ITT population with baseline FeNO ≥20 ppb 95

表 22 - Change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 (L) at Week 52 among participants with baseline FeNO ≥20 ppb - ITT population from EFC15804 and EFC15805 and Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52 with baseline FeNO ≥20 ppb 96

表 23 - Change from baseline in SGRQ total score at Week 52 - ITT population from EFC15804 and EFC15805 and Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52 106

表 24 - Proportion of participants with SGRQ improvement ≥4 points (Responder) at Week 52 compared to placebo - ITT population from EFC15804 and EFC15805 and Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52 111

表 25 - Change from baseline in E-RS: COPD RS-Total Score at Week 52 - ITT population from EFC15804 and EFC15805 and Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52 118

表 26 - Proportion of participants with E-RS: COPD total and domain score improvements (Responder) at Week 52 compared to placebo - ITT population - Study EFC15804 128

表 27 - Summary of select efficacy endpoints in participants without a COPD exacerbation - Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52 without a COPD exacerbation 131

表 28 - Treatment-by-biomarker interaction effect on annualized rate of moderate or severe COPD exacerbations during the 52-week treatment period - Pooled ITT population 141

表 29 - Correlation coefficients of observed eosinophil value (Giga/L) between different visits - Placebo patients from pooled Safety population 143

表 30 - Correlation coefficients of observed FeNO value between different visits - Placebo patients from pooled Safety population 143

表 31 - Subgroup analysis: Summary of primary and key secondary/other efficacy endpoints in the hierarchical testing procedure in participants ≥65 years - Pooled ITT population or Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52 144

表 32 - Summary of the primary and key secondary/other efficacy endpoints in the hierarchical testing procedure - Pooled ITT population and Pooled ITT population with emphysema 148

表 33 - Summary of annualized rate of moderate or severe COPD exacerbations during the 52-week treatment period by exacerbation history - Pooled ITT population 152

表 34 - Analysis of annualized event rate of moderate or severe exacerbations by ADA status during the 52-week treatment period - Pooled ADA population 154

表 35 - Change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 (L) at Week 12 by ADA status - Pooled ADA population 157

表 36 - Change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 (L) at Week 52 by ADA status - Pooled ADA population with an opportunity to reach Week 52 159

表 37 - Analysis of annualized rate of moderate or severe COPD exacerbations during the post-intervention follow-up period - Pooled ITT population who completed the Week 52 study period 162

表 38 - Proportion of participants with SGRQ improvement ≥ 8 points (Responder) at Week 52 compared to placebo - ITT population with an opportunity to reach Week 52 - Study EFC15805 176

表 39 - Proportion of participants with SGRQ improvement ≥ 12 points (Responder) at Week 52 compared to placebo - ITT population with an opportunity to reach Week 52 - Study EFC15805 176

表 40 - Proportion of participants with E-RS: COPD total and domain score improvements (Responder) at Week 52 compared to placebo - ITT population with an opportunity to reach Week 52 - Study EFC15805187

表 41 - Selected disease characteristics at baseline - Pooled ITT population and pooled ITT population with emphysema 188

表 42 - Efficacy across approved dupilumab indications in Black and North American participants 194

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 75

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 79

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 80

図 4 - Plot of cumulative mean number of moderate or severe COPD exacerbation events during the 52-week treatment period among participants with baseline FeNO ≥20 ppb - ITT population from EFC15804 and EFC15805 with baseline FeNO ≥20 ppb 84

図 5 - 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 88

図 6 - LS mean change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 (L) up to Week 52 by visit - Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52 92

図 7 - LS mean change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 (L) up to Week 52 by visit among participants with baseline FeNO ≥20 ppb - ITT population from EFC15804 and EFC15805 with an opportunity to reach Week 52 with baseline FeNO ≥20 ppb 94

図 8 - LS mean change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 (L) up to Week 52 by visit among participants with baseline FeNO ≥20 ppb - Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52 with baseline FeNO ≥20 ppb 97

図 9 - LS mean change from baseline in post-bronchodilator FEV_1 (L) up to Week 52 by visit - ITT population from EFC15804 and EFC15805 with an opportunity to reach Week 52 99

図 10 - LS mean from baseline in post-bronchodilator FEV_1/FVC up to Week 52 by visit - Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52 100

図 11 - LS mean change from baseline in pre-bronchodilator FVC (L) up to Week 52 by visit - Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52 101

図 12 - LS mean change from baseline in pre-bronchodilator forced expiratory flow (FEF) $_{25\text{-}75\%}$ (L/s) up to Week 52 by visit - Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52 103

図 13 - 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 52 105

図 14 - LS mean change from baseline in SGRQ domains up to Week 52 by visit - ITT Population - Study EFC15804 108

図 15 - LS mean change from baseline in SGRQ domains up to Week 52 by visit - ITT population with an opportunity to reach Week 52 - Study EFC15805 109

図 16 - Cumulative distribution function curves of change from baseline in SGRQ total score at Week 52 - ITT population - Study EFC15804 113

図 17 - Cumulative distribution function curves of change from baseline in SGRQ total score at Week 52 - ITT population with an opportunity to reach Week 52 - Study EFC15805 114

図 18 - Cumulative distribution function curves of change from baseline in SGRQ at Week 52 - Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52 115

図 19 - LS mean change from baseline in E-RS: COPD RS-Total Score up to Week 52 by visit - ITT population - Study EFC15804 and Study EFC15805 117

図 20 - LS mean change from baseline in E-RS: COPD RS-Total Score up to Week 52 by visit - Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52 120

図 21 - LS mean change from baseline in E-RS: COPD RS- Domains up to Week 52 by visit - ITT population – Study EFC15804 121

図 22 - LS mean change from baseline in E-RS: COPD RS- Domains up to Week 52 by visit - ITT population with an opportunity to reach Week 52 – Study EFC15805 122

図 23 - Cumulative distribution function curves of change from baseline in E-RS: COPD RS Total Score at Week 52 - ITT population - Study EFC15804 123

図 24 - Cumulative distribution function curves of change from baseline in E-RS: COPD RS Total Score at Week 52 - Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52 - Study EFC15805 124

図 25 - Cumulative distribution function curves of change from baseline in E-RS: COPD RS-Total Score at Week 52 - Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52 125

図 26 - Cumulative distribution function of change from baseline in E-RS: COPD RS-Breathlessness at Week 52 - ITT population - Study EFC15804 126

図 27 - Cumulative distribution function of change from baseline in E-RS: COPD RS-Breathlessness at Week 52 - ITT population - Study EFC15805 127

図 28 - Forest plot of relative risk in the annualized rate of moderate or severe COPD exacerbations during the 52-week treatment period by demographic subgroups - Pooled ITT population 134

図 29 - Forest plot of LS mean difference in the change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 by demographic subgroups - Pooled ITT population 135

図 30 - Forest plot of relative risk on the annualized rate of moderate or severe COPD exacerbations during the 52-week treatment period by disease characteristics subgroups - Pooled ITT population 136

図 31 - Forest plot of LS mean difference in the change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 by disease characteristics subgroups - Pooled ITT population 137

図 32 - Forest plot of relative risk on the annualized rate of moderate or severe COPD exacerbations during the 52-week treatment period by biomarker subgroups - Pooled ITT population 139

図 33 - Forest plot of LS mean difference in the change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 by biomarker subgroups - Pooled ITT population 140

図 34 - Treatment difference in exacerbation rate by baseline eosinophils - Pooled ITT population 141

図 35 - Treatment difference in exacerbation rate by maximum eosinophils at screening - Pooled ITT population 142

図 36 - Treatment difference in exacerbation rate by baseline FeNO - Pooled ITT population 142

図 37 - LS mean change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 (L) up to Week 52 by visit - Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52 and Pooled ITT population with emphysema and an opportunity to reach Week 52 147

図 38 - Forest plot of relative risk in the annualized rate of moderate or severe COPD exacerbations during the 52-week treatment period by baseline E-RS: COPD RS-Cough and Sputum (< median, ≥ median) - Pooled ITT population 150

図 39 - Forest plot of LS mean difference in the change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 (L) at Week 12 by baseline E-RS: COPD RS-Cough and Sputum (< median, ≥ median) - Pooled ITT population 151

図 40 - Mean change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 (L) up to Week 64 by visit - Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52 163

図 41 - Mean change from baseline in SGRQ total score up to Week 64 by visit - Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52 164

図 42 - Cumulative distribution function of change from baseline in symptoms (SGRQ domain) at Week 52 - ITT population - Study EFC15804 177

図 43 - Cumulative distribution function of change from baseline in activity (SGRQ domain) at Week 52 - ITT population - Study EFC15804 178

図 44 - Cumulative distribution function of change from baseline in impacts (SGRQ domain) at Week 52 - ITT population - Study EFC15804 179

図 45 - Cumulative distribution function of change from baseline in symptoms (SGRQ domain) at Week 52 - ITT population - Study EFC15805 180

図 46 - Cumulative distribution function of change from baseline in activity (SGRQ domain) at Week 52 - ITT population - Study EFC15805 181

図 47 - Cumulative distribution function of change from baseline in impacts (SGRQ domain) at Week 52 - ITT population - Study EFC15805 182

図 48 - Cumulative distribution function of change from baseline in E-RS: COPD RS-Chest Symptoms at Week 52 - ITT population - Study EFC15804 183

図 49 - Cumulative distribution function of change from baseline in E-RS: COPD RS-Cough and Sputum at Week 52 - ITT population - Study EFC15804 184

図 50 - Cumulative distribution function of change from baseline in E-RS: COPD RS-Chest Symptoms at Week 52 - ITT population - Study EFC15805 185

図 51 - Cumulative distribution function of change from baseline in E-RS: COPD RS-Cough and Sputum at Week 52 - ITT population - Study EFC15805 186

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
AECOPD:	acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease／慢性閉塞性肺疾患の急性増悪
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
CI:	confidence interval／信頼区間
COPD:	chronic obstructive pulmonary disease／慢性閉塞性肺疾患
COVID-19:	Coronavirus disease 2019／2019 年新型コロナウイルス感染症
CRSwNP:	chronic rhinosinusitis with nasal polyposis／鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎
CSR:	clinical study report／治験総括報告書
CT:	computed tomography／コンピューター断層撮影
eCRF:	electronic case report form／電子症例報告書
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
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
HRQoL:	health-related quality of life／健康関連の生活の質
ICS:	inhaled corticosteroid／吸入ステロイド薬
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
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
mMRC:	modified Medical Research Council
MMRM:	mixed-effect model with repeated measures
MRC:	Medical Research Council
NAb:	neutralizing antibody／中和抗体
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
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
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
PRO:	patient reported outcome／患者報告アウトカム
q2w:	every 2 weeks／隔週 1 回
QoL:	quality of life／生活の質
SABA:	short-acting beta2-agonist／短時間作用性 β2 刺激薬
SAP:	statistical analysis plan／統計解析計画書
SD:	standard deviation／標準偏差
SGRQ:	St. George's Respiratory Questionnaire

1　背景及び概観

1.1　緒言

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

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

COPD の診断では、気管支拡張薬投与後の FEV_1/FVC が 0.7 未満と定義される固定された気流閉塞が確認される。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)(14)(15)、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(16)のような臨床スコアは COPD の死亡率を予測するために用いることができる。

COPD 患者はしばしば慢性気管支炎と肺気腫の両方の特徴を示す(17)。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(18)。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、肺気腫に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(19)。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(17)、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(20)、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(21)。さらに、COPD 患者、特に重症の COPD 患者は、頻繁な通院、入院及び疾患を管理するため複数の治療（薬剤、酸素療法など）が必要となるため、医療資源の利用率が高い。そのような患者は、糖尿病、冠状動脈性心疾患、腎臓病などを併発していることも少なくはなく、それにより疾患による身体負荷が増加し、健康状態／HRQoL の低下につながる。

現在、COPD に対する治療法として使用可能なものはあるものの、多くの患者において効果不十分であり、高い増悪リスクと呼吸器症状が生じている状態が継続している。現行のガイドライン(2)(22)によると、禁煙に加えて、増悪リスクが高い COPD 患者（GOLD ガイドラインの Group E）に対する標準治療は吸入気管支拡張薬（LABA＋LAMA）である。これに ICS を追加した「3 剤併用療法」（LABA＋LAMA＋ICS）は、血中好酸球数が 0.1～0.3 Giga/L の患者には使用が推奨され、血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の患者には強く推奨されている(2)(23)。標準治療の吸入療法は、患者のフェノタイプ（慢性気管支炎又は肺気腫など）によらず推奨される。LABA＋LAMA＋ICS を用いた最も強力な標準治療を受けても増悪リスクが高い患者のうち、約 50%は増悪の発症を繰り返している(24)。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)(25)(26)(27)(28)。これらの既存の COPD 治療法には、増悪、重大な症状及び不良な健康状態／HRQoL の持続、病勢進行、罹患率、死亡率及び副作用のリスクが残存しているという限界がある。さらに、望ましくない副作用が認められる治療法もある。SABA 及び LABA は不整脈、頻脈及び振戦のリスク、ICS は呼吸器感染症（肺炎）、中咽頭カンジダ症及び骨粗鬆症のリスクの増大、PDE-4 阻害薬は消化器症状

及び精神症状の有害事象を有する。メチルキサンチンは治療域が狭く中毒域近くで治療効果が現れるというリスクがあり、また、複数の薬物間相互作用及び副作用（消化器症状及び不眠）を有する(2)(23)(25)(26)(27)(28)(29)。全身性ステロイド薬の投与は、長期使用時の安全性プロファイルが許容できず、COPD 患者やグルコース不耐症、骨粗鬆症、ミオパシー及び精神障害などの他の関連併存疾患を有する患者への使用には懸念が高いことを考慮すると維持療法には推奨されず(2)、主に急性増悪の治療のために短期間で使用される(30)。マクロライド系抗菌薬（アジスロマイシンなど）の継続投与が考慮される患者集団もあるが、抗菌薬による治療の有効性はそれほど高くなく、QTc 延長、耳鳴などの副作用及び抗菌薬耐性のリスクといった重大な制限がある。したがって、抗菌薬も COPD 治療においては急性増悪の治療が主な用途となる(2)(31)。COPD は有病率が高く、進行性かつ生命を脅かす深刻な疾患であり、現在使用可能な治療法では有効性に限界があるため、増悪、肺機能、健康状態／HRQoL 及び呼吸器症状など、疾患のあらゆる側面で更なる改善をもたらす新しい治療戦略のニーズがある。このニーズは、2 型炎症のエビデンスが認められる COPD 患者の部分集団では更に高くなる。これらの患者では増悪発現率がより高く、それに伴って死亡率及び肺機能障害が増加することが示されている。

COPD 患者の約 40%の部分集団では、高い死亡率、増悪リスクの上昇、FEV_1の低下、健康状態不良の増加、及び医療資源の利用率の上昇に関連する 2 型炎症のエビデンスが認められ(32)(33)(34)(35)(36)(37)(38)、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(39)。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(40)。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(41)(42)。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(33)(43)。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(44)(45)。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(33)。この末梢血中好酸球数の増加は、高頻度の呼吸悪化(36)(46)やより高度の気流閉塞(35)などの明らかな臨床的特徴と関連しており、これらにより死亡リスクが上昇する。血中好酸球数と喀痰中好酸球数との相関が示されていることも注目に値する(33)(44)。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)(47)。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(48)、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。

デュピルマブ（遺伝子組換え）（以下、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、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 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。標的免疫調節薬であるデュピルマブを用いて IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達を選択的に阻害することで、2 型炎症を有する COPD の疾患コントロールが改善されると考えられる。

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

本 Module には、EFC15804 試験の主要有効性解析、及び現在進行中の EFC15805 試験の中間解析結果に基づく主要有効性解析の結果を示した。両試験の併合データの解析結果も示した。

本承認申請資料のための EFC15804 試験のデータカットオフ日は、最後の被験者の治験薬投与終了来院日である 2023 年 2 月 8 日であり、データカットオフ日時点でランダム化された全被験者 939 名は、52 週間の治験薬投与期間を完了するか、Week 52 よりも前に試験を中止していた（表 1）。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 931 名を対象に解析を行った。当該試験を完了（52 週間の治験薬投与期間及び 12 週間の後観察期間の全てを完了）した被験者は、デュピルマブ群で 405 名（87.5%）及びプラセボ群で 401 名（85.7%）であった。デュピルマブ群の 30 名（6.5%）及びプラセボ群の 32 名（6.8%）が後観察期間を継続中であり、デュピルマブ群の 28 名（6.0%）及びプラセボ群の 35 名（7.5%）は試験を中止していた。試験完了日（最後の被験者の最終来院日）は 2023 年 5 月 2 日であり、後観察期間で得られた追加の有効性データは CSR Addendum に示した（Module 5.3.5.1 [EFC15804 CSR Addendum]）。

EFC15805 試験では、主要評価項目に対して 92%の情報分数が得られた時点で中間解析を実施し、合計 935 名（デュピルマブ群：470 名、プラセボ群：465 名）のランダム化された被験者を対象とした。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、全ての被験者は重要な副次評価項目である 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、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った（Week 52／治験薬投与終了来院を完了、又は Week 52 より前に中止していなければ完了していたと想定される）。データカットオフ日時点でデュピルマブ群 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。

EFC15804 試験及び EFC15805 試験の試験デザインの主な特徴については 1.2 項に詳細を示し、個々の試験の有効性については 2 項に結果を要約した。両試験の結果の比較及び両試験の有効性併合データに基づく併合解析の結果を 3 項に示した。推奨用法・用量を裏付ける有効性データの要約を 4 項に示した。投与中止後の被験者の有効性パラメータの評価を 5 項に示した。

1.2　試験の方法

本 Module に示した EFC15804 試験及び EFC15805 試験の試験デザインの要約を表 1 に示す。

各試験の主な特徴を Module [5.2]に表で要約し、詳細を各試験の CSR に示した。

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

試験番号／試験の状況	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 相試験			
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	931 名 （デュピルマブ群：463 名、プラセボ群：468 名）[c]／ 931 名 （デュピルマブ群：464 名、プラセボ群：467 名）[c,d]
EFC15805 (NOTUS) 進行中[e] (Module 5.3.5.1 [EFC15805])	同上	同上	935 名 （デュピルマブ群：470 名、プラセボ群：465 名）／ 933 名 （デュピルマブ群：469 名、プラセボ群：464 名）[d]

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）。

1.2.1 試験の目的

いずれの試験でも、主要目的は、中等症から重症の COPD 患者を対象にデュピルマブ 300 mg q2w の有効性を COPD 増悪イベントの測定により評価することであった。

重要な副次目的は、デュピルマブ 300 mg q2w を投与したときの以下に対する効果を評価することであった。

- 12 週間における気管支拡張薬投与前の FEV_1 のプラセボとの比較
- 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 週間における気管支拡張薬投与前の FEV_1 のプラセボとの比較

その他の目的は、52 週間における E-RS: COPD のスコア及び肺機能評価に対するデュピルマブ 300 mg q2w の効果をプラセボと比較し評価することなどであった。

1.2.2 試験のデザイン

両試験は、国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であり、治験薬投与期間は 52 週間であった。

適格性基準（1.2.2.1 項）を満たした被験者は、デュピルマブ 300 mg 又は対応するプラセボのいずれかの群にランダム化（1：1）された。

両試験とも、以下の 3 つの期間から構成された。

- スクリーニング期間（4 週間）
- ランダム化治験薬投与期間（52 週間）：
  - デュピルマブ 300 mg q2w
  - プラセボ q2w
- 後観察期間（12 週間）

1.2.2.1 試験対象集団の選択

両試験に組み入れられた被験者は、中等症から重症の COPD と診断され、スクリーニング時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300 cells/μL）以上の 2 型炎症のエビデンスを有した。選択・除外基準は両試験間でほぼ同一であったが、EFC15804 試験では 40 歳以上 80 歳以下の被験者を対象とし、EFC15805 試験では 40 歳以上 85 歳以下の被験者を対象とした点が主な違いであった。

主な選択基準は以下であった。

- 同意説明文書への署名時の年齢が、EFC15804 試験では 40 歳以上 80 歳以下、EFC15805 試験では 40 歳以上 85 歳以下の患者

- スクリーニング時点で、医師による COPD の診断を受け、以下の基準を満たす患者：
  - 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。
  - 中等症から重症の COPD（気管支拡張薬投与後の FEV_1/FVC 比が 0.70 未満かつ気管支拡張薬投与後の FEV_1 が予測値の 30%超 70%以下）
  - MRC 息切れスケールで Grade 2 以上
  - スクリーニング前の 1 年間に、3 か月間にわたる慢性気管支炎（慢性湿性咳嗽）の症状及び徴候が患者から報告されており、慢性咳嗽の他の既知の原因が存在しない患者
  - 組入れ前の 1 年以内に高い増悪リスク（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）が記録されている患者：

    LABA＋LAMA＋ICS（又は ICS が禁忌の場合は LABA＋LAMA）の投与中に、増悪を 1 回以上発現していることを条件とした。

    * 中等度の増悪は、治験担当医師により記録され、全身性ステロイド薬（筋肉内、静脈内又は経口投与など）又は抗菌薬の投与を要する COPD 増悪イベントとした。2 回の中等度の増悪のうちの 1 回は、全身性ステロイド薬の投与が必要な増悪であることとした。

    ** 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 増悪イベントとした。
  - ランダム化前の 3 か月以上にわたって基本治療として 3 剤併用療法（LABA＋LAMA＋ICS）又は 2 剤併用療法（LABA＋LAMA［ICS が禁忌の場合］）を受けており、スクリーニング前の 1 か月以上はそれらの治療薬を一定用量で投与されている患者
- 2 型炎症のエビデンス：スクリーニング時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300 cells/μL）以上の患者

主な除外基準は以下であった。

- ランダム化前の 12 か月未満に COPD と診断された患者
- 現在喘息と診断されている患者又は喘息の既往歴がある患者
- COPD 以外の重大な肺疾患（肺線維症、サルコイドーシス、間質性肺疾患、肺高血圧、気管支拡張症、チャーグ・ストラウス症候群など）を有する患者、末梢好酸球数増加を伴う別の肺又は全身性疾患と診断された患者
- 肺性心、右心不全のエビデンスが認められる患者
- 1 日 12 時間を超える酸素治療を受けている患者（EFC15804 試験のみ設定）

- 4.0 L/分以上の酸素による長期治療、又は酸素飽和度>88%を維持するために 2.0 L/分以上の酸素を必要とする患者（EFC15805 試験のみ設定）
- Bi-level positive airway pressure を要する高炭酸ガス血症の患者
- スクリーニング前 4 週間以内又はスクリーニング期間中に COPD 増悪イベントを発現した患者
- スクリーニング前 4 週間以内又はスクリーニング期間中に気道感染が認められた患者
- 肺切除術又は肺容量減少手術の手術歴又は予定がある患者。急性期の呼吸リハビリテーションプログラムへ参加している、すなわちスクリーニング前 4 週間未満に呼吸リハビリテーションを開始した患者（注：呼吸リハビリテーションプログラムの維持期の患者は組入れ可能）。
- α-1 アンチトリプシン欠損症と診断された患者
- 臨床的に重要な腎、肝、心血管系、代謝系、神経系、血液、眼、呼吸器系（COPD は除く）、消化器系、脳血管系の疾患／状態、薬物及び／又はアルコール乱用の既往歴を有する患者、ベースライン前 5 年以内にリンパ増殖性疾患を含む悪性腫瘍又は活動性悪性腫瘍を有していた患者若しくは現在も有している患者（ただし、治療が成功した子宮頸部上皮内癌、皮膚の非転移性扁平上皮癌又は基底細胞癌は除く）、又は治験担当医師の判断で試験の妨げとなる若しくは試験を妨げる可能性がある治療が必要となると考えられる他の重要な医学的疾患や障害若しくはこれらの既往歴を有する患者。具体例としては、コントロール不良のインスリン依存性糖尿病、コントロールされていない高血圧などが含まれる（ただし、これらに限定されない）。
- 活動性の自己免疫疾患を有する患者又は自己免疫疾患（炎症性腸疾患、原発性胆汁性肝硬変、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症など）に対して免疫抑制薬が投与されている患者

1.2.2.2 ランダム化及び盲検化

いずれの試験も二重盲検試験であり、双方向自動応答技術を使用して被験者をいずれかの投与群に中央割付けした。国別及びベースラインの ICS 用量別（高用量の ICS の使用有無）に層別した上でランダム化し、EFC15805 試験では、スクリーニング時の喫煙状況別（現喫煙者又はそれ以外）でも層別した。現喫煙者（スクリーニング時の喫煙状況により定義）の被験者の組入れは 30%を上限とした。中間解析の実施に当たり盲検を維持するために取られた措置は、1.2.4.3.5 項及び 1.2.4.3.6 項に示した。

1.2.2.3 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。

1.2.2.4 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。

1.2.2.5 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。

1.2.3 有効性評価及びパラメータ

1.2.3.1 評価期間及び有効性評価項目

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)(22)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の低下は、患者にとって臨床的に意味のある有用性を示すものとして 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評価項目である(22)。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)(49)。

SAP で事前に規定したとおり、当該評価項目は、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。

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(50)(51)、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(52)(53)。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(54)、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。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(55)。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。SGRQ は、各被験者のベースライン、Week 4、12、24、36 及び 52 に実施した。

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(56)、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(57)(58)。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 スケールのスコア

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 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のある閾値に基づき、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]）。

1.2.3.2 症例数の考察

症例数の設定は両試験で同じであり、主要評価項目である 52 週間の治験薬投与期間における中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率の検出力の計算に基づき決定した。Dispersion

parameter を 1 とした負の二項分布に従い、プラセボ群での COPD 増悪イベントの年間発現率を 1.5、平均投与期間を 0.95 年（予定の治験薬投与期間から平均 5%の欠測データを考慮）として COPD 増悪イベントの回数を仮定すると、924 名を 2 群に 1：1 の比でランダム化（各群 462 名）、両側有意水準を 0.049（中間解析時の消費として 0.001）とした場合、90%の検出力で中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率における 25%の相対リスク減少を検出することができる。

1.2.4 データ解析の考察

各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]）。統計的手法は両試験でほぼ同じであり、以下に概要を示す。

1.2.4.1 解析に用いた投与群

被験者をデュピルマブ 300 mg q2w の皮下投与（デュピルマブ群）又は対応するプラセボ投与（プラセボ群）に 1：1 の比でランダム化した。

1.2.4.2 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 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 集団とし、当該 8 名を除く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 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 名を除いた ITT 集団、EFC15805 試験では Week 52 に達する可能性があった ITT 集団を用いて解析した。

1.2.4.3 解析手法

1.2.4.3.1 主要有効性評価項目の解析

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も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

りも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。

1.2.4.3.2 副次有効性評価項目及びその他の多重性を調整した有効性評価項目の解析

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。

1.2.4.3.3 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。

1.2.4.3.4 抗薬物（デュピルマブ）抗体反応による有効性の解析

ADA とデュピルマブに対する臨床効果との関係をデュピルマブ群の主要評価項目及び重要な副次評価項目の検討により評価した。

1.2.4.3.5 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。

1.2.4.3.6 EFC15805 試験の中間解析データで実施した主要有効性解析

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(59)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、初期に組み入れられた 721 名（77.1%）（デュピルマブ群：362 名［77.0%］、プラセボ群：359 名［77.2%］）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

間解析での主要評価項目の結果が良好であったことから、当該解析を多重性を調整した全評価項目の主要解析とした。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。

1.2.4.3.7 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）。事前に規定した無益性（non-binding）の中間解析を試験中に実施した結果、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 $\alpha = 0.018$ 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 - 階層的検定手順－EFC15804 試験及び EFC15805 試験

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.

1.2.5 試験実施に対する COVID-19 の影響

EFC15804 試験及び EFC15805 試験は、世界的な COVID-19 のパンデミック中に実施された。両試験は、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、大きな問題もなく実

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(60)。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(61)。

1.2.6 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では、EFC15804 試験及び EFC15805 試験のデータに基づき、有効性データの併合解析を実施した。詳細は ISE SAP に示した（Module 5.3.5.3 ISE [Statistical Analysis Plan]）。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 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）を使用した。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を使用した。このデータカットオフ日時点で、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。

有効性の併合解析に使用されたデータを表 4 に示した。

表 4 - 有効性の併合解析に使用されたプラセボ対照併合データ

	Treatment duration	Placebo (N=randomized)	Dupilumab (N=randomized)	Comparison
EFC15804[a] (BOREAS)	52 weeks	468	463	
EFC15805 (NOTUS)	52 weeks	465	470	
ISE Pool[a]	52 weeks	933	933	Pooled dupilumab versus pooled placebo

a Excluding 8 patients from the sites with GCP violations (Placebo: 3, Dupilumab: 5).

2　個々の試験結果の要約

EFC15804 試験及び EFC15805 試験は、標準的な基本治療である 3 剤併用療法（LABA＋LAMA＋ICS［ICS が禁忌の場合を除く］）に追加治療を必要とする、標準治療で効果不十分な COPD 患者を対象に、52 週間の治験薬投与期間でのデュピルマブの有効性と安全性プロファイルを評価するためにデザイン及び実施された第 3 相試験であった（Module 5.3.5.1 [EFC15804 CSR Japan Addendum]、[EFC15805]）。

2.1　EFC15804 試験

2.1.1　試験対象集団

2.1.1.1　被験者の内訳

合計 931 名の被験者が各投与群（デュピルマブ群：463 名、プラセボ群：468 名）にランダム化された（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Table 10]）。ランダム化された被験者のいずれにも治験薬が投与された。

ランダム化集団（治験薬投与集団）では、デュピルマブ群の 421 名（90.9%）及びプラセボ群の 415 名（88.7%）が 52 週間の治験薬投与期間を完了した。治験薬投与を中止した被験者の割合は、デュピルマブ群で 9.1%、プラセボ群で 11.3%であった。治験担当医師より最も多く報告された治験薬投与中止理由は、被験者による同意撤回（デュピルマブ群：22 名［4.8%］、プラセボ群：28 名［6.0%］）であった（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Section 4.1]）。

データカットオフ日（2023 年 2 月 8 日）時点で、デュピルマブ群の 405 名（87.5%）及びプラセボ群の 401 名（85.7%）は試験を完了していた（治験薬投与期間及び後観察期間を全て完了）。デュピルマブ群の 30 名（6.5%）及びプラセボ群の 32 名（6.8%）は、後観察期間を継続中であり、デュピルマブ群の 28 名（6.0%）及びプラセボ群の 35 名（7.5%）は試験を中止していた。

2.1.1.2　試験対象集団の人口統計学的及びその他の特性

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投与群間で均衡しており、デュピルマブの本申請の対象集団をおおむね反映していた（表 8）。EFC15804 試験には、アジア、中南米、東欧及び西洋諸国の被験者を組み入れた。多くの被験者は 65 歳以上（58.1%）、男性（65.8%）、白人（84.9%）であった。

被験者のベースラインの疾患特性は投与群間で均衡しており、標準治療で効果不十分な COPD を有する集団を表していた（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全体で 2.3 回であり、投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：2.2 回、プラセボ群：2.3 回）。

ベースラインの COPD 疾患特性は投与群間で類似しており、気管支拡張薬投与後の FEV_1 の予測値に対する割合の平均値は 50.48%、気管支拡張薬投与後の FEV_1/FVC 比の平均値は 0.49 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。

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投与群間で均衡していた（表 10）。

EFC15804 試験に組み入れられた被験者は、最も強力な標準治療で効果不十分な COPD（高い増悪リスク及び呼吸器症状）を有していた。

ベースラインの被験者の健康状態／HRQoL に関連する特性は投与群間で類似しており、重い症状負荷、不良な健康状態／HRQoL 及び BODE 指数の評価による高い予測死亡率を表していた（表 9）。

2 型炎症を有する被験者の割合は投与群間で均衡していた。被験者の約 22%は、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（13.0%）が最も多かった（表 10）。

組み入れられた被験者は 2 型炎症のエビデンスを有していた（表 11）。治験実施計画書に従い、プラセボ群の 2 名を除いた全ての被験者はスクリーニング時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300 cells/μL）以上であった（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）。プラセボ群の 2 名は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。

ベースラインの FeNO 値の平均は高値で、投与群間で同程度であった（表 11）。もう 1 つの 2 型炎症のバイオマーカーである IgE のベースライン値も高値であり、投与群間で同程度であった。

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基本治療薬（長期管理薬）の投与を受けており、試験期間を通じて基本治療を継続した。両投与群で、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（表 12）。

2.1.1.3　治験薬への曝露

安全性解析対象集団における治験薬曝露期間の平均（SD）は投与群間で類似していた（デュピルマブ群：345.82［66.87］日、プラセボ群：340.65［76.47］日）（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Table 19]）。多くの被験者は（デュピルマブ群：422 名［90.9%］、プラセボ群：415 名［88.9%］）、48 週以上にわたり治験薬が投与された。デュピルマブの累積曝露は 439 人年であり、プラセボの累積曝露は 436 人年であった。

治験薬投与の遵守率の平均値は両投与群ともに高かった（≥98.4%）（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Table 20]）。

2.1.2　有効性の結果

最も強力な標準治療で効果不十分かつ 2 型炎症を有する COPD 被験者において、デュピルマブ群は、階層的検定手順に従った主要評価項目並びに多重性を調整した副次評価項目及びその他の評価項目（表 5）の全てで、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、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率の有意な低下（相対リスク減少 29.2%）、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の有意かつ迅速で持続的な改善（+0.080 L）、SGRQ の総スコアの有意な低下及び SGRQ の総スコアの臨床的に意味があ

る変化を達成した被験者の割合の高さにより示される健康状態／HRQoL の有意な改善、並びに E-RS: COPD-RS 総スコアで評価した呼吸器症状の重症度の有意な改善などであった。

デュピルマブ群は、52 週間の治験薬投与終了期間にわたり、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率を、プラセボ群と比較して 29.2%低下させ、統計的に有意かつ臨床的に意味がある低下が示された（相対リスク：0.708［95% CI：0.583, 0.860］、p = 0.0005）（表 5）。デュピルマブ群で認められた中等度又は重度の COPD 増悪イベントの低下は、プラセボ群と比較して Week 4 で明らかであり、Week 52 まで徐々に乖離が広まった。

また、デュピルマブ投与により、Week 12 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増加が示された（プラセボ群に対する最小二乗平均の差：+0.080 L［95%CI：0.038, 0.122 L］、p = 0.0002）（表 5）。Week 12 における ITT 集団で認められた気管支拡張薬投与前の FEV_1 の改善は、Week 52 まで持続した（プラセボ群に対する最小二乗平均の差：+0.076 L［95% CI：0.031, 0.121 L］、p = 0.0009）。

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−3.246（95% CI：−5.358, 1.134、p = 0.0026）であった（表 5）。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、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：51.2%、プラセボ群：43.4%）、その差は統計的に有意であった（オッズ比：1.395［95% CI：1.061, 1.835］、p = 0.0171）。

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な低下が認められ、COPD に関連した呼吸器症状の重症度の改善が示された。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−2.700、プラセボ群で−1.567 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−1.133（95% CI：−1.826, −0.441、p = 0.0014）であった（表 5）。

中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率における、プラセボ群と比較したデュピルマブ群での有意な低下、並びに Week 12 及び Week 52 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の有意な改善は、ベースラインの FeNO 値が 20 ppb 以上の部分集団においても認められた。改善の程度は ITT 集団で観察されたものより数値的に大きかった。

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によって更に支持され、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの初回発現を遅らせること、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 $FEF_{25-75\%}$）の迅速かつ持続的な改善、並びに Week 52 において SGRQ の全ドメイン（症状、活動、影響）及び E-RS: COPD の全ドメイン（RS 息切れ、RS 咳嗽及び喀痰、及び RS 胸部症状）で改善が認められたことなど、プラセボ群と比較したデュピルマブ群の有益な治療効果が示された。

表 5 - 階層的検定手順における有効性の主要評価項目、重要な副次評価項目及びその他の評価項目の要約
ーITT 集団ーEFC15804 試験

Parameter	Hierarchy	Placebo[a] (N=468)	Dupilumab[a] (N=463)	Difference (95% CI)[b] for Dupilumab vs. Placebo	P-value[c]
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**
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**
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**
Change in pre-bronchodilator FEV1 from baseline to Week 12 compared to placebo in the subgroup of participants with baseline FeNO ≥ 20 ppb[d]	4	0.105 (0.035)	0.219 (0.035)	0.114 (0.035 to 0.194)	**0.0050**
Change in pre-bronchodilator FEV1 from baseline to Week 52 compared to placebo in the subgroup of participants with baseline FeNO ≥ 20 ppb[d]	5	0.116 (0.037)	0.224 (0.037)	0.108 (0.024 to 0.193)	**0.0123**
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**
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**
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**
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[d]	9	1.137	0.727	0.639 (0.460 to 0.888)	**0.0077**

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] All values in bold font are statistically significant according to the hierarchical testing procedure.

[d] The subgroup of baseline FeNO ≥20 ppb included N=188 in placebo and N=195 in dupilumab intervention groups.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC15804/CSR_01_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_hierarchy_test_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_hierarchy_test_i_t_i.rtf (30MAY2024 7:26)

2.2 EFC15805 試験

2.2.1 試験対象集団

2.2.1.1 被験者の内訳

合計 935 名の被験者が各投与群（デュピルマブ群：470 名、プラセボ群：465 名）にランダム化された（Module 5.3.5.1 EFC15805 [Table 8]）。デュピルマブ群の 2 名（0.4%）を除き、ランダム化された被験者のいずれにも治験薬が投与された。

データカットオフ日（2023 年 9 月 29 日）時点で、ランダム化された被験者 935 名のうち、デュピルマブ群の 330 名（70.2%）及びプラセボ群の 333 名（71.6%）が 52 週間の治験薬投与期間での治験薬投与を完了した。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、52 週間の治験薬投与期間で治験薬投与を継続中であり、デュピルマブ群の 45 名（9.6%）及びプラセボ群の 39 名（8.4%）は治験薬投与を中止していた。治験担当医師より最も多く報告された治験薬投与中止理由は、被験者による同意撤回（デュピルマブ群：20 名［4.3%］、プラセボ群：21 名［4.5%］）であった（Module 5.3.5.1 EFC15805 [Section 4.1]）。

データカットオフ日時点で、デュピルマブ群の 304 名（64.7%）及びプラセボ群の 292 名（62.8%）は試験を完了していた（治験薬投与期間及び後観察期間を全て完了）。デュピルマブ群の 131 名（27.9%）及びプラセボ群の 138 名（29.7%）は試験継続中であり、デュピルマブ群の 35 名（7.4%）及びプラセボ群の 35 名（7.5%）は試験を中止していた。うち、デュピルマブ群の 29 名（6.2%）及びプラセボ群の 26 名（5.6%）は Week 52 よりも前に試験を中止していた。

2.2.1.2 試験対象集団の人口統計学的及びその他の特性

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投与群間で均衡しており、デュピルマブの本申請の対象集団をおおむね反映していた（表 8）。EFC15805 試験には、中南米、東欧及び西洋諸国の被験者を組み入れた。多くの被験者は 65 歳以上（56.3%）、男性（67.6%）、白人（89.6%）であった。プラセボ群と比較して、デュピルマブ群では 65 歳以上 74 歳以下の被験者が多く（デュピルマブ群：46.4%、プラセボ群：40.9%）、40 歳以上 64 歳以下の被験者が少なかった（デュピルマブ群：41.7%、プラセボ群：45.8%）。

被験者のベースラインの疾患特性は投与群間でおおむね均衡しており、標準治療で効果不十分な COPD を有する集団を表していた（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同程度であった（デュピルマブ群：2.2 回、プラセボ群：2.1 回）。中等度又は重度の COPD 増悪イベントを 3 回以上発現した被験者は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群でやや多かった（表 9）。

ベースラインの COPD 疾患特性は投与群間で類似しており、気管支拡張薬投与後の FEV_1 の予測値に対する割合の平均値は 50.08%、気管支拡張薬投与後の FEV_1/FVC 比の平均値は 0.50 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。

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投与群間で均衡していた（表 10）。全体の 287 名（30.7%）に肺気腫の既往があり、全体の 284 名（30.4%）はベースラインで肺気腫を併発していた。

EFC15805 試験に組み入れられた被験者は、最も強力な標準治療で効果不十分な COPD（高い増悪リスク及び呼吸器症状）を有していた。

ベースラインの被験者の健康状態／HRQoL に関連する特性は投与群間で類似しており、重い症状負荷、不良な健康状態／HRQoL 及び BODE 指数の評価による高い予測死亡率を表していた（表 9）。

2 型炎症を有する被験者の割合は投与群間で均衡していた。被験者の 12.4%は、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（6.5%）が最も多かった（表 10）。

組み入れられた被験者は 2 型炎症のエビデンスを有していた（表 11）。治験実施計画書に従い、デュピルマブ群の 3 例を除いた全ての被験者はスクリーニング時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300 cells/μL）以上であった（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）。デュピルマブ群の 3 名のうち 1 名は血中好酸球数が 0.3 Giga/L 未満であり、2 名はスクリーニング時の血中好酸球数の測定値が欠損していた。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。

ベースラインの FeNO 値の平均は高値で、投与群間で同程度であった（表 11）。もう 1 つの 2 型炎症のバイオマーカーである IgE のベースライン値も高値であり、投与群間で同程度であった。

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基本治療薬の投与を受けており、試験期間を通じて基本治療を継続した。両投与群で、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（表 12）。

2.2.1.3　治験薬への曝露

安全性解析対象集団における治験薬曝露期間の平均（SD）は投与群間で類似していた（デュピルマブ群：319.58［85.68］日、プラセボ群：321.88［84.54］日）（Module 5.3.5.1 EFC15805 [Table 17]）。多くの被験者は（デュピルマブ群：338 名［72.1%］、プラセボ群：341 名［73.5%］）、48 週以上にわたり治験薬が投与された。デュピルマブの累積曝露は 410 人年であり、プラセボの累積曝露は 409 人年であった。

治験薬投与の遵守率の平均値は両投与群ともに高かった（≥98.5%）（Module 5.3.5.1 EFC15805 [Table 18]）。

2.2.2　有効性の結果

EFC15805 試験では、中間解析のデータカットオフ日（2023 年 9 月 29 日）までのデータに基づく主要解析の結果、最も強力な標準治療で効果不十分かつ 2 型炎症を有する COPD 被験者において、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肺機能の改善が認められ、プラセボ群と比較したデュピルマブ群の優越性が示された。

階層的検定手順に従った主要評価項目及び重要な副次評価項目のうち最初の 3 項目では、投与群間に統計的に有意かつ臨床的に意味がある差が示され（表 6）、中等度又は重度の COPD 増悪イベント及び肺機能に関する両評価項目に対して、デュピルマブ群は、プラセボ群と比較して有益な治療効果を示した。

デュピルマブ群は、52 週間の治験薬投与終了期間にわたり、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率を、プラセボ群と比較して 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（相対リスク：0.664［95% CI：0.535, 0.823］、p = 0.0002）（表 6）。デュピルマブ群で認められた中等度又は重度の COPD 増悪イベントの低下は、プラセボ群と比較して Week 4 で明らかであり、Week 52 まで徐々に乖離が広まった。ベースラインの FeNO 値が 20 ppb 以上の部分集団（355 名）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 53%低下し、臨床的に意味があり名目上有意な低下を示した（名目上の p <0.0001）。

また、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、プラセボと比較して統計的に有意かつ臨床的に意味がある改善が示された（プラセボ群に対する最小二乗平均の差：+0.082 L［95%CI：0.040, 0.125 L］、p = 0.0001）（表 6）。Week 12 において ITT 集団で認められた気管支拡張薬投与前の FEV_1 の改善は、Week 52 まで持続した（プラセボ群に対する最小二乗平均の差：+0.062 L［95% CI：0.011, 0.113 L］、p = 0.0182）。ベースラインの FeNO 値が 20 ppb 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 は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。改善の程度は ITT 集団で観察されたものより数値的に大きかった。しかし、Week 52 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 は、全体集団では投与群間で統計的に有意な改善が認められたものの、ベースラインの FeNO 値が 20 ppb 以上の部分集団では統計的に有意な改善は認められなかった（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：+0.081 L［95% CI：−0.019, 0.181］、p = 0.1111）。階層的検定手順は当該評価項目で中断され、その後の評価項目には名目上の p 値が算出された。

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−9.816、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）であった（表 6）。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 以上の低下［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数値的に高かったが（デュピルマブ群：51.4%、プラセボ群：46.5%）、その差に統計的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）。臨床的に意味があるベースラインからの変化量について更に評価するために、Week 52 における SGRQ の総スコアのベースラインからの変化量について、各値までのスコア変化を示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図 17 に示した。これらの解析より、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、広範囲の閾値（ベースラインからの

差が、臨床的に意味のある最小の差の 2 及び 3 倍を含む）にわたって、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。

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、デュピルマブ群で−2.388、プラセボ群で−1.770 であった。Week 52 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には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）。

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によって更に支持され、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの初回発現を遅らせること、肺機能（気管支拡張薬投与前及び投与後の 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 $FEV_{25-75\%}$）において Week 2 と早期から認められる迅速な改善及び改善の持続、SGRQ の全ドメイン（症状、活動、影響）での改善、並びに Week 52 における E-RS: COPD-RS 息切れドメインの改善などにより、プラセボ群と比較したデュピルマブ群の有益な治療効果が示された。

表 6 - 階層的検定手順における有効性の主要評価項目、重要な副次評価項目及びその他の評価項目の要約
－ITT 集団又は Week 52 に達する可能性があった ITT 集団－EFC15805 試験

Parameter	Hierarchy	Placebo[a] (N=465)	Dupilumab[a] (N=470)	Difference (95% CI)[b] for Dupilumab vs. Placebo	P-value[c]
Primary endpoint					
Annualized rate of moderate or severe COPD exacerbation over the 52-week treatment period	1	1.295	0.859	0.664 (0.535 to 0.823)	**0.0002**
Key secondary/other endpoints					
Change in pre-bronchodilator FEV1 from baseline to Week 12 compared to placebo	2	0.057 (0.017)	0.139 (0.017)	0.082 (0.040 to 0.124)	**0.0001**
Change in pre-bronchodilator FEV1 from baseline to Week 52 compared to placebo[e]	3	0.054 (0.020)	0.115 (0.021)	0.062 (0.011 to 0.113)	**0.0182**
Change in pre-bronchodilator FEV1 from baseline to Week 12 compared to placebo in the subgroup of participants with baseline FeNO ≥ 20 ppb[d]	4	0.081 (0.037)	0.221 (0.037)	0.141 (0.058 to 0.223)	**0.0010**
Change in pre-bronchodilator FEV1 from baseline to Week 52 compared to placebo in the subgroup of participants with baseline FeNO ≥ 20 ppb[d, e]	5	0.095 (0.043)	0.176 (0.043)	0.081 (-0.019 to 0.181)	0.1111
Change from baseline to Week 52 in SGRQ total score compared to placebo[e]	6	-6.444 (0.922)	-9.816 (0.920)	-3.371 (-5.811 to -0.931)	0.0068
Proportion of participants with SGRQ improvement ≥ 4 points at Week 52 compared to placebo[e]	7	167 (46.5)	186 (51.4)	1.164 (0.856 to 1.581)	0.3329
Change in E-RS: COPD RS-Total Score from baseline to Week 52 compared to placebo[e]	8	-1.770 (0.300)	-2.388 (0.301)	-0.618 (-1.430 to 0.193)	0.1351
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[d]	9	1.571	0.740	0.471 (0.328 to 0.675)	<.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 The subgroup of baseline FeNO ≥20 ppb included N=183 in placebo and N=172 in dupilumab intervention groups.

e Only participants who have opportunity to reach Week 52 assessments are analyzed for the continuous and proportion type endpoints at Week 52. This includes N=359 in placebo and N=362 in dupilumab intervention groups. (N=132 in placebo and N=132 in dupilumab intervention groups for the subgroup of baseline FeNO ≥20 ppb)

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC15805/CSR/REPORT/PGM/eff_hierarchy_test_ia_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_hierarchy_test_ia_i_t_i.rtf (19NOV2023 16:50)

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　試験対象集団

本項では、EFC15804 試験及び EFC15805 試験の有効性の結果を比較し、両試験の併合データに基づいた有効性の併合解析の結果について要約した。

両試験の試験デザイン及び内容はほぼ同一であり、被験者の適格性基準は両試験で非常に類似していた。主な違いは、EFC15804 試験では 40 歳以上 80 歳以下の被験者を対象とし、EFC15805 試験では 40 歳以上 85 歳以下の被験者を対象とした点であった。両試験とも世界の同様の地域で実施され、中南米、東欧、西洋諸国から被験者を組み入れ、EFC15804 試験ではアジアからの被験者も組み入れた。

両試験間で異なる点が少ないこと、及び両試験で一貫した有効性の結果が認められたことにより、有効性データの併合解析は妥当かつ解釈可能なものとなった。データの併合により、全体的な治療効果について、より正確な推定が可能となった。また、併合データは部分集団解析にも使用し、各試験で報告された人口統計学的及びベースライン特性による部分集団の解析結果に差異がないかを検討した。さらに、各試験のデータが限られているため意味のある評価が困難であった評価項目について、より正確な評価を得るために併合データを使用した。

3.1.1　被験者の内訳

両試験を合わせて、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（表 7）。EFC15805 試験でのデュピルマブ群の 2 名を除き、ランダム化された被験者はいずれも治験薬が投与された。

被験者の内訳は両試験でおおむね類似していた（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Table 10]、Module 5.3.5.1 EFC15805 [Table 8]）。治験薬投与を中止した被験者の割合は両試験とも低く、試験間で同様であった。両試験のいずれの投与群でも、有害事象が原因で治験薬投与を中止した被験者は少なかった。治験薬の投与中止理由は、両試験とも被験者による同意撤回が最も多かった。データカットオフ時点で治験薬投与期間を完了した被験者の割合が、EFC15804 試験と比較して EFC15805 試験で低かったのは（EFC15804 試験では各投与群で約 90%、EFC15805 試験では各投与群で約 70%）、EFC15805 試験は中間解析の結果であり、デュピルマブ群の 19.8%及びプラセボ群の 20.0%が 52 週間の治験薬投与期間で治験薬投与を継続中のためであった。

併合 ITT 集団では、デュピルマブ群の 751 名（80.5%）及びプラセボ群の 748 名（80.2%）が 52 週間の治験薬投与期間を完了した（表 7）。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 9.3%、プラセボ群で 9.9%であった。治験担当医師より最も多く報告された治験薬の投与中止理由は、被験者による同意撤回（デュピルマブ群：42 名［4.5%］、プラセボ群：49 名［5.3%］）であった。

全体で 19 名が、COVID-19 に関連して治験薬投与を中止した（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Section 4.1]、Module 5.3.5.1 EFC15805 [Section 4.1]）。

表 7 - Participant disposition - Pooled ITT population

	Placebo (N=933)	Dupilumab 300 mg q2w (N=933)	All (N=1866)
Randomized and not exposed [n(%)]	0	2 (0.2)	2 (0.1)
Randomized and exposed [n(%)]	933 (100)	931 (99.8)	1864 (99.9)
Completed the study intervention period	748 (80.2)	751 (80.5)	1499 (80.3)
Discontinued the study intervention period	92 (9.9)	87 (9.3)	179 (9.6)
Still on study intervention	93 (10.0)	93 (10.0)	186 (10.0)
Reason for study intervention discontinuation			
Adverse event	28 (3.0)	31 (3.3)	59 (3.2)
Related to COVID-19	3 (0.3)	4 (0.4)	7 (0.4)
Not related to COVID-19	25 (2.7)	27 (2.9)	52 (2.8)
Lack of efficacy	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.2)
Progressive disease	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.2)
Poor compliance to protocol	4 (0.4)	2 (0.2)	6 (0.3)
Withdrawal by subject	49 (5.3)	42 (4.5)	91 (4.9)
Other reason[a]	8 (0.9)	9 (1.0)	17 (0.9)
Related to COVID-19	4 (0.4)	1 (0.1)	5 (0.3)
Not related to COVID-19	4 (0.4)	8 (0.9)	12 (0.6)
Subject's reason for withdrawal[b]			
Adverse event	3 (0.3)	4 (0.4)	7 (0.4)
Related to COVID-19	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Not related to COVID-19	3 (0.3)	3 (0.3)	6 (0.3)
Study procedures	3 (0.3)	7 (0.8)	10 (0.5)
Inconvenience of device use	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.2)
Other[a]	41 (4.4)	30 (3.2)	71 (3.8)
Related to COVID-19	4 (0.4)	2 (0.2)	6 (0.3)
Not related to COVID-19	37 (4.0)	28 (3.0)	65 (3.5)
Completed the 52-week study period [n(%)]	774 (83.0)	784 (84.0)	1558 (83.5)
Ongoing in the 52-week study period [n(%)]	102 (10.9)	97 (10.4)	199 (10.7)
Discontinued from the study prior to Week 52 [n(%)]	57 (6.1)	52 (5.6)	109 (5.8)
Reason for study discontinuation prior to Week 52			
Adverse event	14 (1.5)	17 (1.8)	31 (1.7)
Poor compliance to protocol	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Study terminated by sponsor	0	0	0
Withdrawal by subject	36 (3.9)	25 (2.7)	61 (3.3)
Other reason[a]	6 (0.6)	8 (0.9)	14 (0.8)
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	6 (0.6)	8 (0.9)	14 (0.8)

	Placebo (N=933)	Dupilumab 300 mg q2w (N=933)	All (N=1866)
Completed the study period [n(%)]	693 (74.3)	709 (76.0)	1402 (75.1)
Ongoing in study [n(%)]	170 (18.2)	161 (17.3)	331 (17.7)
Discontinued from the study period [n(%)]	70 (7.5)	63 (6.8)	133 (7.1)
Reason for study discontinuation			
Adverse event	15 (1.6)	20 (2.1)	35 (1.9)
Poor compliance to protocol	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Study terminated by sponsor	0	0	0
Withdrawal by subject	47 (5.0)	28 (3.0)	75 (4.0)
Other reason[a]	7 (0.8)	14 (1.5)	21 (1.1)
Related to COVID-19	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Not related to COVID-19	7 (0.8)	13 (1.4)	20 (1.1)
Status at last study contact			
Alive	743 (79.6)	747 (80.1)	1490 (79.8)
Dead	15 (1.6)	22 (2.4)	37 (2.0)

[a] Verbatim terms for these discontinuations are provided in the listings of participants with permanent study intervention discontinuation or study discontinuation respectively
[b] This is a further breakdown of the reasons for withdrawal by subject reported above, as collected in the standard CRF form
One participant in the Dupilumab 300mg q2w group ([redacted]) discontinued the study intervention and study prior to week 52, but the eCRF was marked as completed the study period and therefore not included in the discontinued from study period due to withdrawal by subject.
One participant in the Dupilumab 300mg q2w group ([redacted]) completed the study alive but died after completion of the end of the study. Death was not related to IMP per investigator and was not related to TEAE or post-treatment AE.
Note: percentages are calculated using the number of participants randomized as denominator
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/dis_dispo_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_i_t_i.rtf (24SEP2024 6:27)

3.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

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を受けても効果不十分な COPD を有する集団の特徴を表していた。

3.1.2.1 人口統計学的特性

いずれの試験でも、被験者の人口統計学的特性及びベースラインのその他の特性は、各試験の投与群間で均衡しており、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 8）。被験者の人口統計学的特性及びベースラインのその他の特性は、両試験でおおむね均衡していたが、EFC15805 試験はアジアでは実施されず、東欧の被験者がより多く組み入れられたこと（EFC15804 試験：33.7%、EFC15805 試験：43.3%）、被験者の対象年齢は、EFC15805 試験では 85 歳まで、EFC15804 試験では 80 歳までとしたため、EFC15805 試験では 81 歳以上 85 歳以下の被験者が 9 名含まれたことが両試験間の違いであった。

併合 ITT 集団では、ランダム化集団の平均年齢は 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。被験者の組入れ地域は東欧（38.5%）、中南米及び西洋諸国（各 27.4%）、アジア（6.7%）であった。

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。

表 8 - Demographics and participant 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)									
Number	468	463	931	465	470	935	933	933	1866
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)
Median	66.0	66.0	66.0	65.0	66.0	66.0	66.0	66.0	66.0
Q1 ; Q3	60.0 ; 71.0	59.0 ; 70.0	60.0 ; 71.0	60.0 ; 71.0	60.0 ; 71.0	60.0 ; 71.0	60.0 ; 71.0	60.0 ; 71.0	60.0 ; 71.0
Min ; Max	41 ; 80	40 ; 80	40 ; 80	40 ; 85	40 ; 82	40 ; 85	40 ; 85	40 ; 82	40 ; 85
Age group (years) [n (%)]									
Number	468	463	931	465	470	935	933	933	1866
40-64	200 (42.7)	190 (41.0)	390 (41.9)	213 (45.8)	196 (41.7)	409 (43.7)	413 (44.3)	386 (41.4)	799 (42.8)
65-74	203 (43.4)	214 (46.2)	417 (44.8)	190 (40.9)	218 (46.4)	408 (43.6)	393 (42.1)	432 (46.3)	825 (44.2)
75-80	65 (13.9)	59 (12.7)	124 (13.3)	57 (12.3)	52 (11.1)	109 (11.7)	122 (13.1)	111 (11.9)	233 (12.5)
81-85	0	0	0	5 (1.1)	4 (0.9)	9 (1.0)	5 (0.5)	4 (0.4)	9 (0.5)
Sex [n (%)]									
Number	468	463	931	465	470	935	933	933	1866
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)
Region[a] [n (%)]									
Number	468	463	931	465	470	935	933	933	1866
Asia	63 (13.5)	62 (13.4)	125 (13.4)	0	0	0	63 (6.8)	62 (6.6)	125 (6.7)
Latin America	112 (23.9)	113 (24.4)	225 (24.2)	144 (31.0)	142 (30.2)	286 (30.6)	256 (27.4)	255 (27.3)	511 (27.4)
East Europe	158 (33.8)	156 (33.7)	314 (33.7)	200 (43.0)	205 (43.6)	405 (43.3)	358 (38.4)	361 (38.7)	719 (38.5)
Western Countries	135 (28.8)	132 (28.5)	267 (28.7)	121 (26.0)	123 (26.2)	244 (26.1)	256 (27.4)	255 (27.3)	511 (27.4)

	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)**
Territory[b] [n (%)]									
Number	468	463	931	465	470	935	933	933	1866
North America	60 (12.8)	60 (13.0)	120 (12.9)	46 (9.9)	45 (9.6)	91 (9.7)	106 (11.4)	105 (11.3)	211 (11.3)
European Union	156 (33.3)	150 (32.4)	306 (32.9)	211 (45.4)	216 (46.0)	427 (45.7)	367 (39.3)	366 (39.2)	733 (39.3)
Rest of World	252 (53.8)	253 (54.6)	505 (54.2)	208 (44.7)	209 (44.5)	417 (44.6)	460 (49.3)	462 (49.5)	922 (49.4)
Race [n (%)]									
Number	468	463	931	465	470	935	933	933	1866
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 (%)]									
Number	468	463	931	465	470	935	933	933	1866
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)
Not Hispanic or Latino	339 (72.4)	330 (71.3)	669 (71.9)	308 (66.2)	315 (67.0)	623 (66.6)	647 (69.3)	645 (69.1)	1292 (69.2)
Unknown	0	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.4)	0	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.2)
Not Reported	0	0	0	6 (1.3)	4 (0.9)	10 (1.1)	6 (0.6)	4 (0.4)	10 (0.5)
Weight (kg)									
Number	468	463	931	465	470	935	933	933	1866
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)
Median	76.00	75.00	75.40	76.00	78.00	77.00	76.00	77.00	76.00
Q1 ; Q3	65.00 ; 88.15	64.50 ; 87.00	65.00 ; 87.50	66.00 ; 89.20	68.00 ; 90.00	67.00 ; 90.00	65.10 ; 89.00	66.00 ; 88.00	66.00 ; 88.60
Min ; Max	41.0 ; 158.3	38.6 ; 130.0	38.6 ; 158.3	41.0 ; 161.0	38.0 ; 151.7	38.0 ; 161.0	41.0 ; 161.0	38.0 ; 151.7	38.0 ; 161.0

	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)**
Weight group (kg) [n (%)]									
Number	468	463	931	465	470	935	933	933	1866
<50	14 (3.0)	21 (4.5)	35 (3.8)	11 (2.4)	6 (1.3)	17 (1.8)	25 (2.7)	27 (2.9)	52 (2.8)
≥50 - <100	407 (87.0)	394 (85.1)	801 (86.0)	397 (85.4)	404 (86.0)	801 (85.7)	804 (86.2)	798 (85.5)	1602 (85.9)
≥100	47 (10.0)	48 (10.4)	95 (10.2)	57 (12.3)	60 (12.8)	117 (12.5)	104 (11.1)	108 (11.6)	212 (11.4)
Weight group 1 for efficacy (kg) [n (%)]									
Number	468	463	931	465	470	935	933	933	1866
<60	73 (15.6)	78 (16.8)	151 (16.2)	57 (12.3)	52 (11.1)	109 (11.7)	130 (13.9)	130 (13.9)	260 (13.9)
≥60	395 (84.4)	385 (83.2)	780 (83.8)	408 (87.7)	418 (88.9)	826 (88.3)	803 (86.1)	803 (86.1)	1606 (86.1)
Weight group 2 for efficacy (kg) [n (%)]									
Number	468	463	931	465	470	935	933	933	1866
<70	159 (34.0)	168 (36.3)	327 (35.1)	161 (34.6)	134 (28.5)	295 (31.6)	320 (34.3)	302 (32.4)	622 (33.3)
≥70 - <90	202 (43.2)	201 (43.4)	403 (43.3)	189 (40.6)	216 (46.0)	405 (43.3)	391 (41.9)	417 (44.7)	808 (43.3)
≥90	107 (22.9)	94 (20.3)	201 (21.6)	115 (24.7)	120 (25.5)	235 (25.1)	222 (23.8)	214 (22.9)	436 (23.4)
Body mass index (BMI) (kg/m^2)									
Number	468	463	931	465	470	935	933	933	1866
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)
Median	26.81	26.83	26.81	27.17	27.55	27.41	26.89	27.24	27.11
Q1 ; Q3	23.66 ; 30.86	23.62 ; 31.02	23.63 ; 30.94	23.83 ; 30.45	24.26 ; 31.53	24.06 ; 31.14	23.80 ; 30.71	23.94 ; 31.24	23.84 ; 31.04
Min ; Max	16.0 ; 52.9	16.2 ; 47.3	16.0 ; 52.9	16.4 ; 55.1	17.2 ; 46.8	16.4 ; 55.1	16.0 ; 55.1	16.2 ; 47.3	16.0 ; 55.1
BMI group (kg/m^2) [n (%)]									
Number	468	463	931	465	470	935	933	933	1866
<25	166 (35.5)	161 (34.8)	327 (35.1)	149 (32.0)	152 (32.3)	301 (32.2)	315 (33.8)	313 (33.5)	628 (33.7)
≥25 - <30	166 (35.5)	162 (35.0)	328 (35.2)	185 (39.8)	167 (35.5)	352 (37.6)	351 (37.6)	329 (35.3)	680 (36.4)
≥30 - <35	84 (17.9)	97 (21.0)	181 (19.4)	82 (17.6)	96 (20.4)	178 (19.0)	166 (17.8)	193 (20.7)	359 (19.2)
≥35	52 (11.1)	43 (9.3)	95 (10.2)	49 (10.5)	55 (11.7)	104 (11.1)	101 (10.8)	98 (10.5)	199 (10.7)

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

	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)

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

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/dem_demo_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_i_t_i.rtf (24SEP2024 6:27)

3.1.2.2 ベースラインの疾患特性

ベースラインの疾患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おおむね均衡していた（表 9）。

両試験で、ベースラインの疾患特性は投与群間でおおむね均衡しており、標準治療で効果不十分かつ 2 型炎症のエビデンス（スクリーニング時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L［300 cells/μL］以上）を有する COPD 集団を表していた。ベースラインの疾患特性について両試験間で意味のある差は認められず、以降は、試験対象集団の説明として、併合 ITT 集団を使用する。併合 ITT 集団では、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。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各投与群及び全体で 2.2 回であり、1 回以上の重度の COPD 増悪イベントはデュピルマブ群の 242 名（26.0%）及びプラセボ群の 214 名（22.9%）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（SD）は 40.42（25.54）pack-years であり、投与群間で同程度であった。

ベースラインの COPD 疾患特性は各試験の投与群間でおおむね類似しており、両試験で一貫していた（表 9）。また、各試験とも、ベースラインの COPD 疾患特性より、中等度から高度の気流閉塞を有する集団を表していた。併合 ITT 集団では、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 であった。ベースラインで中等度の気流閉塞（GOLD ガイドラインの Grade 2：気管支拡張薬投与後の FEV_1 が予測値の 50%以上 80%未満）を有する被験者は 884 名（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 が予測値の 30%以上 50%未満）を有する被験者は 896 名（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 が予測値の 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、FEV_1 の予測値に対する割合の平均値は 47.10%であった。

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で均衡しており、両試験で一貫していた（表 10）。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）を有し、慢性咳嗽の既知の他の原因はなかった。ベースラインで肺気腫の併発が報告された被験者は、EFC15804 試験の被験者で 32.9%、EFC15805 試験の被験者で 30.4%であった。

両試験とも、ランダム化の際の被験者の層別因子に、ベースラインの ICS 用量を含めた。各試験とも、高用量の ICS を使用していた被験者の割合は同程度であった。併合 ITT 集団では、高用量の ICS を使用していた被験者は 27.7%であり、高用量の ICS を使用していなかった被験者は 72.3%であった。高用量の ICS を使用していなかった被験者には、ICS 禁忌の被験者（1.6%）も含めた。各試験に組み入れられた被験者は、最も強力な標準治療でも効果不十分な COPD（高い増悪リスク及び呼吸器症状）を有していた。

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。併合 ITT 集団では、SGRQ の総スコアの平均（SD）は 50.05（17.25）であり、E-RS:

COPD-RS 総スコアの平均（SD）は 13.2（7.0）であった。BODE 指数の平均（SD）は 4.062 （1.648）点であり、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 9 - Disease and other 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)
Baseline high-dose ICS from medication history									
Number	468	463	931	465	470	935	933	933	1866
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)
No	343 (73.3)	332 (71.7)	675 (72.5)	331 (71.2)	343 (73.0)	674 (72.1)	674 (72.2)	675 (72.3)	1349 (72.3)
Baseline high-dose ICS from IVRS									
Number	468	463	931	465	470	935	933	933	1866
Yes	172 (36.8)	170 (36.7)	342 (36.7)	168 (36.1)	166 (35.3)	334 (35.7)	340 (36.4)	336 (36.0)	676 (36.2)
No	296 (63.2)	293 (63.3)	589 (63.3)	297 (63.9)	304 (64.7)	601 (64.3)	593 (63.6)	597 (64.0)	1190 (63.8)
Baseline pre-bronchodilator FEV1(L)									
Number	468	462	930	465	469	934	933	931	1864
Mean (SD)	1.32 (0.46)	1.28 (0.45)	1.30 (0.46)	1.38 (0.50)	1.35 (0.49)	1.36 (0.50)	1.35 (0.48)	1.32 (0.47)	1.33 (0.48)
Median	1.22	1.20	1.21	1.30	1.28	1.28	1.25	1.24	1.25
Q1 ; Q3	0.98 ; 1.57	0.94 ; 1.57	0.96 ; 1.57	1.01 ; 1.71	0.98 ; 1.65	0.99 ; 1.68	0.99 ; 1.64	0.96 ; 1.61	0.97 ; 1.62
Min ; Max	0.5 ; 3.4	0.4 ; 3.4	0.4 ; 3.4	0.4 ; 3.2	0.5 ; 3.1	0.4 ; 3.2	0.4 ; 3.4	0.4 ; 3.4	0.4 ; 3.4
Baseline post-bronchodilator FEV1(L)									
Number	468	463	931	464	467	931	932	930	1862
Mean (SD)	1.41 (0.47)	1.38 (0.47)	1.40 (0.47)	1.46 (0.50)	1.43 (0.49)	1.45 (0.49)	1.44 (0.49)	1.41 (0.48)	1.42 (0.48)
Median	1.33	1.31	1.32	1.41	1.35	1.39	1.37	1.33	1.35
Q1 ; Q3	1.08 ; 1.71	1.03 ; 1.68	1.05 ; 1.70	1.06 ; 1.79	1.06 ; 1.74	1.06 ; 1.77	1.07 ; 1.75	1.04 ; 1.71	1.06 ; 1.72
Min ; Max	0.5 ; 3.4	0.5 ; 3.1	0.5 ; 3.4	0.5 ; 3.4	0.5 ; 3.0	0.5 ; 3.4	0.5 ; 3.4	0.5 ; 3.1	0.5 ; 3.4
Baseline pre-bronchodilator FEV1 percent predicted									
Number	468	462	930	465	469	934	933	931	1864
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)
Median	46.26	46.00	46.15	47.11	45.39	46.27	46.57	45.81	46.22
Q1 ; Q3	37.04 ; 56.26	36.64 ; 55.36	36.87 ; 55.66	37.30 ; 57.51	37.22 ; 56.27	37.22 ; 56.77	37.16 ; 56.99	36.98 ; 55.82	37.06 ; 56.30

	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)
Min ; Max	22.6 ; 95.1	21.9 ; 115.2	21.9 ; 115.2	21.9 ; 86.0	15.5 ; 105.3	15.5 ; 105.3	21.9 ; 95.1	15.5 ; 115.2	15.5 ; 115.2
Baseline post-bronchodilator FEV1 percent predicted									
Number	468	463	931	464	467	931	932	930	1862
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)
Median	49.33	50.28	49.98	50.29	48.35	49.50	49.95	49.57	49.73
Q1 ; Q3	40.52 ; 60.32	40.21 ; 58.86	40.33 ; 59.79	40.76 ; 60.18	39.94 ; 58.83	40.31 ; 59.40	40.62 ; 60.25	40.07 ; 58.84	40.33 ; 59.55
Min ; Max	19.2 ; 98.7	23.8 ; 105.1	19.2 ; 105.1	23.2 ; 89.4	15.4 ; 106.4	15.4 ; 106.4	19.2 ; 98.7	15.4 ; 106.4	15.4 ; 106.4
Baseline pre-bronchodilator FVC(L)									
Number	468	462	930	465	469	934	933	931	1864
Mean (SD)	2.83 (0.90)	2.72 (0.74)	2.77 (0.83)	2.86 (0.85)	2.82 (0.87)	2.84 (0.86)	2.84 (0.87)	2.77 (0.81)	2.80 (0.84)
Median	2.76	2.66	2.70	2.80	2.70	2.76	2.78	2.67	2.73
Q1 ; Q3	2.17 ; 3.37	2.17 ; 3.17	2.17 ; 3.27	2.25 ; 3.41	2.12 ; 3.40	2.19 ; 3.40	2.20 ; 3.39	2.15 ; 3.27	2.18 ; 3.33
Min ; Max	0.8 ; 6.6	1.0 ; 4.9	0.8 ; 6.6	1.0 ; 5.7	1.0 ; 6.0	1.0 ; 6.0	0.8 ; 6.6	1.0 ; 6.0	0.8 ; 6.6
Baseline pre-bronchodilator FEV1/FVC Ratio									
Number	468	462	930	465	469	934	933	931	1864
Mean (SD)	0.47 (0.11)	0.48 (0.12)	0.48 (0.11)	0.49 (0.12)	0.49 (0.12)	0.49 (0.12)	0.48 (0.12)	0.48 (0.12)	0.48 (0.12)
Median	0.47	0.47	0.47	0.48	0.49	0.49	0.48	0.48	0.48
Q1 ; Q3	0.39 ; 0.55	0.39 ; 0.56	0.39 ; 0.56	0.40 ; 0.58	0.39 ; 0.58	0.39 ; 0.58	0.39 ; 0.56	0.39 ; 0.58	0.39 ; 0.57
Min ; Max	0.2 ; 0.8	0.2 ; 0.8	0.2 ; 0.8	0.2 ; 0.8	0.2 ; 0.8	0.2 ; 0.8	0.2 ; 0.8	0.2 ; 0.8	0.2 ; 0.8
Baseline post-bronchodilator FEV1/FVC Ratio									
Number	468	463	931	464	467	931	932	930	1862
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)
Median	0.48	0.48	0.48	0.50	0.50	0.50	0.49	0.49	0.49
Q1 ; Q3	0.39 ; 0.57	0.40 ; 0.57	0.40 ; 0.57	0.41 ; 0.60	0.40 ; 0.59	0.41 ; 0.60	0.40 ; 0.58	0.40 ; 0.58	0.40 ; 0.58
Min ; Max	0.2 ; 1.0	0.2 ; 0.8	0.2 ; 1.0	0.2 ; 0.8	0.2 ; 0.8	0.2 ; 0.8	0.2 ; 1.0	0.2 ; 0.8	0.2 ; 1.0

	EFC15804			EFC15805			Pooled		
	Placebo (N=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 pre-bronchodilator forced expiratory flow (FEF) 25-75% (L/s)									
Number	468	462	930	465	469	934	933	931	1864
Mean (SD)	0.50 (0.30)	0.49 (0.34)	0.50 (0.32)	0.55 (0.34)	0.54 (0.33)	0.55 (0.34)	0.53 (0.33)	0.52 (0.34)	0.52 (0.33)
Median	0.42	0.42	0.42	0.46	0.45	0.45	0.44	0.43	0.43
Q1 ; Q3	0.30 ; 0.60	0.28 ; 0.63	0.29 ; 0.61	0.32 ; 0.70	0.32 ; 0.67	0.32 ; 0.68	0.31 ; 0.64	0.30 ; 0.65	0.30 ; 0.65
Min ; Max	0.2 ; 3.2	0.1 ; 3.9	0.1 ; 3.9	0.1 ; 2.4	0.1 ; 2.9	0.1 ; 2.9	0.1 ; 3.2	0.1 ; 3.9	0.1 ; 3.9
Baseline FEV1 reversibility (%)									
Number	468	462	930	464	467	931	932	929	1861
Mean (SD)	8.89 (12.49)	9.29 (13.11)	9.09 (12.80)	7.51 (11.42)	7.75 (12.44)	7.63 (11.94)	8.20 (11.99)	8.52 (12.79)	8.36 (12.39)
Median	6.96	7.59	7.31	5.97	5.64	5.86	6.26	6.78	6.48
Q1 ; Q3	1.53 ; 13.49	2.18 ; 14.21	1.88 ; 13.82	0.15 ; 13.21	1.04 ; 12.34	0.55 ; 12.78	1.03 ; 13.36	1.54 ; 13.00	1.29 ; 13.21
Min ; Max	-26.0 ; 110.8	-23.2 ; 159.3	-26.0 ; 159.3	-26.4 ; 53.9	-46.6 ; 73.4	-46.6 ; 73.4	-26.4 ; 110.8	-46.6 ; 159.3	-46.6 ; 159.3
Baseline FEV1 reversibility > 12% and > 0.2 L									
Number	468	462	930	464	467	931	932	929	1861
Yes	81 (17.3)	79 (17.1)	160 (17.2)	78 (16.8)	73 (15.6)	151 (16.2)	159 (17.1)	152 (16.4)	311 (16.7)
No	387 (82.7)	383 (82.9)	770 (82.8)	386 (83.2)	394 (84.4)	780 (83.8)	773 (82.9)	777 (83.6)	1550 (83.3)
Baseline SGRQ total score									
Number	458	456	914	449	456	905	907	912	1819
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)
Median	48.25	49.32	48.48	49.53	53.10	51.36	48.70	50.85	49.99
Q1 ; Q3	35.87 ; 60.97	36.37 ; 60.69	36.21 ; 60.78	38.57 ; 62.33	38.90 ; 64.45	38.78 ; 62.74	36.89 ; 61.58	37.65 ; 61.91	37.30 ; 61.86
Min ; Max	3.0 ; 97.1	2.4 ; 97.0	2.4 ; 97.1	8.6 ; 95.0	4.7 ; 92.8	4.7 ; 95.0	3.0 ; 97.1	2.4 ; 97.0	2.4 ; 97.1
Time since first diagnosis of COPD (years)									
Number	468	463	931	464	470	934	932	933	1865
Mean (SD)	8.95 (6.12)	8.62 (5.98)	8.79 (6.05)	8.96 (6.66)	9.57 (6.01)	9.26 (6.35)	8.96 (6.39)	9.10 (6.01)	9.03 (6.20)
Median	8.00	7.25	7.58	7.63	9.00	8.00	7.96	8.00	8.00
Q1 ; Q3	4.42 ; 12.00	4.00 ; 11.00	4.00 ; 11.50	4.21 ; 12.00	4.67 ; 13.00	4.33 ; 12.50	4.33 ; 12.00	4.08 ; 12.00	4.17 ; 12.00
Min ; Max	1.0 ; 40.0	1.0 ; 36.0	1.0 ; 40.0	1.0 ; 59.0	1.1 ; 45.0	1.0 ; 59.0	1.0 ; 59.0	1.0 ; 45.0	1.0 ; 59.0

	EFC15804			EFC15805			Pooled		
	Placebo (N=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 at onset of COPD (years)									
Number	468	463	931	464	470	934	932	933	1865
Mean (SD)	56.8 (9.2)	56.9 (8.8)	56.9 (9.0)	56.5 (9.1)	56.1 (9.1)	56.3 (9.1)	56.6 (9.2)	56.5 (8.9)	56.6 (9.0)
Median	58.0	57.0	57.0	57.0	56.0	56.0	57.0	57.0	57.0
Q1 ; Q3	51.0 ; 63.0	51.0 ; 64.0	51.0 ; 63.0	51.0 ; 63.0	51.0 ; 63.0	51.0 ; 63.0	51.0 ; 63.0	51.0 ; 63.0	51.0 ; 63.0
Min ; Max	27 ; 78	29 ; 77	27 ; 78	19 ; 81	20 ; 80	19 ; 81	19 ; 81	20 ; 80	19 ; 81
Smoking history at screening									
Number	468	463	931	465	470	935	933	933	1866
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)
Smoking quantities (pack-years)									
Number	374	384	758	465	470	935	839	854	1693
Mean (SD)	41.44 (24.42)	39.67 (22.43)	40.54 (23.43)	42.12 (30.18)	38.56 (23.67)	40.33 (27.15)	41.82 (27.75)	39.05 (23.11)	40.42 (25.54)
Median	39.00	35.00	37.00	37.00	35.00	36.00	38.00	35.00	36.00
Q1 ; Q3	22.50 ; 50.00	23.00 ; 48.40	23.00 ; 50.00	21.00 ; 50.00	21.50 ; 48.00	21.25 ; 49.00	22.00 ; 50.00	22.00 ; 48.00	22.00 ; 50.00
Min ; Max	10.0 ; 153.0	10.0 ; 172.0	10.0 ; 172.0	10.0 ; 255.0	10.0 ; 150.0	10.0 ; 255.0	10.0 ; 255.0	10.0 ; 172.0	10.0 ; 255.0
Number of moderate or severe COPD exacerbation[a] experienced within 1 year before visit 1									
Number	468	463	931	465	470	935	933	933	1866
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)
Median	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Q1 ; Q3	2.0 ; 3.0	2.0 ; 2.0	2.0 ; 2.0	2.0 ; 2.0	2.0 ; 2.0	2.0 ; 2.0	2.0 ; 2.0	2.0 ; 2.0	2.0 ; 2.0
Min ; Max	1 ; 8	1 ; 16	1 ; 16	1 ; 9	0 ; 11	0 ; 11	1 ; 9	0 ; 16	0 ; 16
1	46 (9.8)	59 (12.7)	105 (11.3)	59 (12.7)	58 (12.3)	117 (12.5)	105 (11.3)	117 (12.5)	222 (11.9)
2	300 (64.1)	307 (66.3)	607 (65.2)	343 (73.8)	322 (68.5)	665 (71.1)	643 (68.9)	629 (67.4)	1272 (68.2)
3	90 (19.2)	57 (12.3)	147 (15.8)	50 (10.8)	57 (12.1)	107 (11.4)	140 (15.0)	114 (12.2)	254 (13.6)
≥4	32 (6.8)	40 (8.6)	72 (7.7)	13 (2.8)	32 (6.8)	45 (4.8)	45 (4.8)	72 (7.7)	117 (6.3)

	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)**
Number of moderate COPD exacerbation[a] experienced within 1 year before visit 1									
Number	468	463	931	464	470	934	932	933	1865
Mean (SD)	2.0 (1.1)	1.9 (1.3)	1.9 (1.2)	1.8 (1.0)	1.9 (1.1)	1.8 (1.0)	1.9 (1.0)	1.9 (1.2)	1.9 (1.1)
Median	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Q1 ; Q3	2.0 ; 2.0	2.0 ; 2.0	2.0 ; 2.0	2.0 ; 2.0	2.0 ; 2.0	2.0 ; 2.0	2.0 ; 2.0	2.0 ; 2.0	2.0 ; 2.0
Min ; Max	0 ; 7	0 ; 16	0 ; 16	0 ; 9	0 ; 9	0 ; 9	0 ; 9	0 ; 16	0 ; 16
1	30 (6.4)	30 (6.5)	60 (6.4)	21 (4.5)	27 (5.7)	48 (5.1)	51 (5.5)	57 (6.1)	108 (5.8)
2	277 (59.2)	275 (59.4)	552 (59.3)	320 (69.0)	303 (64.5)	623 (66.7)	597 (64.1)	578 (62.0)	1175 (63.0)
3	77 (16.5)	51 (11.0)	128 (13.7)	44 (9.5)	50 (10.6)	94 (10.1)	121 (13.0)	101 (10.8)	222 (11.9)
≥4	25 (5.3)	29 (6.3)	54 (5.8)	9 (1.9)	21 (4.5)	30 (3.2)	34 (3.6)	50 (5.4)	84 (4.5)
Number of severe COPD exacerbation[a] experienced within 1 year before visit 1									
Number	468	463	931	465	469	934	933	932	1865
Mean (SD)	0.3 (0.6)	0.4 (0.7)	0.3 (0.7)	0.3 (0.6)	0.3 (0.6)	0.3 (0.6)	0.3 (0.6)	0.3 (0.7)	0.3 (0.6)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1 ; Q3	0.0 ; 0.0	0.0 ; 1.0	0.0 ; 1.0	0.0 ; 0.0	0.0 ; 0.0	0.0 ; 0.0	0.0 ; 0.0	0.0 ; 1.0	0.0 ; 0.0
Min ; Max	0 ; 5	0 ; 5	0 ; 5	0 ; 4	0 ; 5	0 ; 5	0 ; 5	0 ; 5	0 ; 5
≥1	114 (24.4)	129 (27.9)	243 (26.1)	100 (21.5)	113 (24.1)	213 (22.8)	214 (22.9)	242 (26.0)	456 (24.5)
1	95 (20.3)	107 (23.1)	202 (21.7)	86 (18.5)	91 (19.4)	177 (19.0)	181 (19.4)	198 (21.2)	379 (20.3)
2	13 (2.8)	15 (3.2)	28 (3.0)	9 (1.9)	17 (3.6)	26 (2.8)	22 (2.4)	32 (3.4)	54 (2.9)
3	4 (0.9)	3 (0.6)	7 (0.8)	2 (0.4)	3 (0.6)	5 (0.5)	6 (0.6)	6 (0.6)	12 (0.6)
≥4	2 (0.4)	4 (0.9)	6 (0.6)	3 (0.6)	2 (0.4)	5 (0.5)	5 (0.5)	6 (0.6)	11 (0.6)
Baseline EQ-5D-5L single index score[b]									
Number	456	452	908	446	455	901	902	907	1809
Mean (SD)	0.728 (0.202)	0.722 (0.203)	0.725 (0.202)	0.698 (0.187)	0.696 (0.175)	0.697 (0.181)	0.713 (0.195)	0.709 (0.190)	0.711 (0.192)
Median	0.735	0.735	0.735	0.710	0.691	0.696	0.729	0.710	0.723
Q1 ; Q3	0.604 ; 0.849	0.592 ; 0.877	0.592 ; 0.877	0.585 ; 0.836	0.567 ; 0.836	0.577 ; 0.836	0.592 ; 0.837	0.577 ; 0.837	0.587 ; 0.837
Min ; Max	-0.59 ; 1.00	-0.20 ; 1.00	-0.59 ; 1.00	-0.28 ; 1.00	-0.04 ; 1.00	-0.28 ; 1.00	-0.59 ; 1.00	-0.20 ; 1.00	-0.59 ; 1.00

	EFC15804			EFC15805			Pooled		
	Placebo (N=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 EQ visual analog scale score[c]									
Number	456	452	908	446	455	901	902	907	1809
Mean (SD)	65.5 (16.0)	65.1 (16.7)	65.3 (16.3)	64.0 (15.6)	62.6 (16.9)	63.3 (16.3)	64.8 (15.8)	63.9 (16.8)	64.3 (16.3)
Median	67.0	67.0	67.0	66.0	63.0	65.0	66.0	65.0	66.0
Q1 ; Q3	54.0 ; 79.0	51.0 ; 79.0	52.0 ; 79.0	53.0 ; 74.0	51.0 ; 75.0	52.0 ; 74.0	53.0 ; 76.0	51.0 ; 77.0	52.0 ; 76.0
Min ; Max	20 ; 100	17 ; 100	17 ; 100	1 ; 100	0 ; 100	0 ; 100	1 ; 100	0 ; 100	0 ; 100
Baseline BODE index score									
Number	467	459	926	461	464	925	928	923	1851
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)
Median	4.000	4.000	4.000	4.000	4.000	4.000	4.000	4.000	4.000
Q1 ; Q3	3.000 ; 5.000	3.000 ; 5.000	3.000 ; 5.000	3.000 ; 5.000	3.000 ; 5.000	3.000 ; 5.000	3.000 ; 5.000	3.000 ; 5.000	3.000 ; 5.000
Min ; Max	1.00 ; 9.00	1.00 ; 10.00	1.00 ; 10.00	1.00 ; 9.00	0.00 ; 9.00	0.00 ; 9.00	1.00 ; 9.00	0.00 ; 10.00	0.00 ; 10.00
Baseline BODE									
Number	467	459	926	461	464	925	928	923	1851
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)
Baseline Evaluating Respiratory Symptoms (E-RS): COPD RS-Total score[d]									
Number	464	456	920	460	463	923	924	919	1843
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)
Median	13.0	12.5	12.6	13.4	13.3	13.3	13.1	12.7	13.0
Q1 ; Q3	8.6 ; 17.7	7.9 ; 17.6	8.1 ; 17.7	8.2 ; 18.1	8.9 ; 17.8	8.7 ; 17.9	8.4 ; 17.9	8.4 ; 17.7	8.4 ; 17.8
Min ; Max	0 ; 35	0 ; 35	0 ; 35	0 ; 38	0 ; 34	0 ; 38	0 ; 38	0 ; 35	0 ; 38
Baseline E-RS: COPD domain scores									
E-RS: COPD RS-Breathlessness									
Number	464	456	920	460	463	923	924	919	1843
Mean (SD)	6.4 (3.6)	6.4 (3.7)	6.4 (3.7)	6.6 (3.8)	6.6 (3.5)	6.6 (3.6)	6.5 (3.7)	6.5 (3.6)	6.5 (3.7)

	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)**
Median	6.0	6.4	6.3	6.2	6.4	6.3	6.1	6.4	6.3
Q1 ; Q3	4.0 ; 9.0	4.0 ; 9.0	4.0 ; 9.0	4.1 ; 9.2	4.3 ; 8.9	4.3 ; 9.1	4.1 ; 9.0	4.2 ; 9.0	4.1 ; 9.0
Min ; Max	0 ; 15	0 ; 16	0 ; 16	0 ; 17	0 ; 16	0 ; 17	0 ; 17	0 ; 16	0 ; 17
E-RS: COPD RS-Cough and Sputum									
Number	464	456	920	460	463	923	924	919	1843
Mean (SD)	3.5 (1.8)	3.4 (1.9)	3.4 (1.8)	3.4 (1.9)	3.4 (1.7)	3.4 (1.8)	3.4 (1.8)	3.4 (1.8)	3.4 (1.8)
Median	3.4	3.4	3.4	3.6	3.4	3.5	3.5	3.4	3.4
Q1 ; Q3	2.4 ; 4.7	2.3 ; 4.7	2.3 ; 4.7	2.1 ; 4.5	2.3 ; 4.6	2.2 ; 4.6	2.3 ; 4.6	2.3 ; 4.6	2.3 ; 4.6
Min ; Max	0 ; 9	0 ; 9	0 ; 9	0 ; 10	0 ; 10	0 ; 10	0 ; 10	0 ; 10	0 ; 10
E-RS: COPD RS-Chest Symptoms									
Number	464	456	920	460	463	923	924	919	1843
Mean (SD)	3.2 (2.2)	3.2 (2.3)	3.2 (2.2)	3.3 (2.2)	3.3 (2.1)	3.3 (2.1)	3.2 (2.2)	3.3 (2.2)	3.2 (2.2)
Median	3.1	3.0	3.0	3.3	3.3	3.3	3.2	3.1	3.1
Q1 ; Q3	1.2 ; 4.8	1.2 ; 4.7	1.2 ; 4.8	1.7 ; 4.7	1.9 ; 4.7	1.7 ; 4.7	1.4 ; 4.7	1.5 ; 4.7	1.4 ; 4.7
Min ; Max	0 ; 11	0 ; 10	0 ; 11	0 ; 12	0 ; 10	0 ; 12	0 ; 12	0 ; 10	0 ; 12
Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) severity at screening									
Number	468	463	931	463	466	929	931	929	1860
GOLD Grade 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GOLD Grade 2	216 (46.2)	229 (49.5)	445 (47.8)	231 (49.9)	199 (42.7)	430 (46.3)	447 (48.0)	428 (46.1)	875 (47.0)
GOLD Grade 3	249 (53.2)	231 (49.9)	480 (51.6)	229 (49.5)	264 (56.7)	493 (53.1)	478 (51.3)	495 (53.3)	973 (52.3)
GOLD Grade 4	3 (0.6)	3 (0.6)	6 (0.6)	3 (0.6)	3 (0.6)	6 (0.6)	6 (0.6)	6 (0.6)	12 (0.6)
Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) severity at baseline									
Number	468	463	931	464	467	931	932	930	1862
GOLD Grade 1	12 (2.6)	11 (2.4)	23 (2.5)	7 (1.5)	4 (0.9)	11 (1.2)	19 (2.0)	15 (1.6)	34 (1.8)
GOLD Grade 2	216 (46.2)	226 (48.8)	442 (47.5)	229 (49.4)	213 (45.6)	442 (47.5)	445 (47.7)	439 (47.2)	884 (47.5)
GOLD Grade 3	229 (48.9)	212 (45.8)	441 (47.4)	216 (46.6)	239 (51.2)	455 (48.9)	445 (47.7)	451 (48.5)	896 (48.1)
GOLD Grade 4	11 (2.4)	14 (3.0)	25 (2.7)	12 (2.6)	11 (2.4)	23 (2.5)	23 (2.5)	25 (2.7)	48 (2.6)

	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)

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

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

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

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

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

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/dem_disease_sl_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_disease_sl_i_t_i.rtf (24SEP2024 6:27)

3.1.2.3 既往歴及び併存疾患

2 型炎症性疾患を併発している被験者の割合は、各試験の投与群間で均衡していた。ただし、2 型炎症性疾患を有する被験者は、EFC15804 試験と比較して、EFC15805 試験で少なかった（EFC15804 試験：21.8%、EFC15805 試験：12.4%）。これは、EFC15805 試験では主にアレルギー性鼻炎の既往歴を持つ被験者の割合が低いことに起因した（EFC15804 試験：13.0%、EFC15805 試験：6.5%）。

併合 ITT 集団では、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（9.8%）が最も多かった（表 10）。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、喘息患者の多くがアトピー性疾患を併発するが(62)、COPD 患者の特徴と一致して(63)、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は低かった。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。

表 10 - COPD-related comorbid history and type 2 disease history - ITT population from EFC15804 and EFC15805 and Pooled ITT population

	EFC15804			EFC15805			Pooled		
n (%)	**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)**
Any COPD related history[a, c]	454 (97.0)	439 (94.8)	893 (95.9)	465 (100)	469 (99.8)	934 (99.9)	919 (98.5)	908 (97.3)	1827 (97.9)
Chronic bronchitis history	448 (95.7)	436 (94.2)	884 (95.0)	465 (100)	469 (99.8)	934 (99.9)	913 (97.9)	905 (97.0)	1818 (97.4)
Ongoing	435 (92.9)	432 (93.3)	867 (93.1)	458 (98.5)	462 (98.3)	920 (98.4)	893 (95.7)	894 (95.8)	1787 (95.8)
Emphysema history	153 (32.7)	156 (33.7)	309 (33.2)	152 (32.7)	135 (28.7)	287 (30.7)	305 (32.7)	291 (31.2)	596 (31.9)
Ongoing	151 (32.3)	155 (33.5)	306 (32.9)	150 (32.3)	134 (28.5)	284 (30.4)	301 (32.3)	289 (31.0)	590 (31.6)
Bronchiectasis history	2 (0.4)	7 (1.5)	9 (1.0)	4 (0.9)	3 (0.6)	7 (0.7)	6 (0.6)	10 (1.1)	16 (0.9)
Ongoing	0	6 (1.3)	6 (0.6)	4 (0.9)	3 (0.6)	7 (0.7)	4 (0.4)	9 (1.0)	13 (0.7)
Any type 2 disease history[b, c]	95 (20.3)	108 (23.3)	203 (21.8)	52 (11.2)	64 (13.6)	116 (12.4)	147 (15.8)	172 (18.4)	319 (17.1)
Allergic rhinitis history	54 (11.5)	67 (14.5)	121 (13.0)	28 (6.0)	33 (7.0)	61 (6.5)	82 (8.8)	100 (10.7)	182 (9.8)
Ongoing	51 (10.9)	67 (14.5)	118 (12.7)	27 (5.8)	32 (6.8)	59 (6.3)	78 (8.4)	99 (10.6)	177 (9.5)
Chronic sinusitis history	17 (3.6)	19 (4.1)	36 (3.9)	16 (3.4)	20 (4.3)	36 (3.9)	33 (3.5)	39 (4.2)	72 (3.9)
Ongoing	16 (3.4)	19 (4.1)	35 (3.8)	14 (3.0)	17 (3.6)	31 (3.3)	30 (3.2)	36 (3.9)	66 (3.5)
Nasal polyps history	11 (2.4)	19 (4.1)	30 (3.2)	1 (0.2)	11 (2.3)	12 (1.3)	12 (1.3)	30 (3.2)	42 (2.3)
Ongoing	10 (2.1)	12 (2.6)	22 (2.4)	0	8 (1.7)	8 (0.9)	10 (1.1)	20 (2.1)	30 (1.6)
Atopic dermatitis history	5 (1.1)	11 (2.4)	16 (1.7)	6 (1.3)	8 (1.7)	14 (1.5)	11 (1.2)	19 (2.0)	30 (1.6)
Ongoing	5 (1.1)	10 (2.2)	15 (1.6)	2 (0.4)	7 (1.5)	9 (1.0)	7 (0.8)	17 (1.8)	24 (1.3)
Food allergy history	13 (2.8)	11 (2.4)	24 (2.6)	3 (0.6)	2 (0.4)	5 (0.5)	16 (1.7)	13 (1.4)	29 (1.6)
Ongoing	12 (2.6)	11 (2.4)	23 (2.5)	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.4)	15 (1.6)	12 (1.3)	27 (1.4)
Hypersensitivity to NSAID history	3 (0.6)	7 (1.5)	10 (1.1)	6 (1.3)	2 (0.4)	8 (0.9)	9 (1.0)	9 (1.0)	18 (1.0)
Ongoing	3 (0.6)	7 (1.5)	10 (1.1)	6 (1.3)	2 (0.4)	8 (0.9)	9 (1.0)	9 (1.0)	18 (1.0)

n (%)	EFC15804			EFC15805			Pooled		
	Placebo (N=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)
Hives history	5 (1.1)	5 (1.1)	10 (1.1)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)	6 (0.6)	7 (0.8)	13 (0.7)
Ongoing	5 (1.1)	2 (0.4)	7 (0.8)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)	6 (0.6)	4 (0.4)	10 (0.5)
Allergic conjunctivitis history	4 (0.9)	5 (1.1)	9 (1.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	5 (0.5)	6 (0.6)	11 (0.6)
Ongoing	4 (0.9)	5 (1.1)	9 (1.0)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	5 (0.5)	5 (0.5)	10 (0.5)
Hypersensitivity to aspirin history	3 (0.6)	3 (0.6)	6 (0.6)	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.4)	4 (0.4)	6 (0.6)	10 (0.5)
Ongoing	3 (0.6)	3 (0.6)	6 (0.6)	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.4)	4 (0.4)	6 (0.6)	10 (0.5)
Eosinophilic esophagitis history	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Ongoing	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)

NSAID: Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug
[a] A participant is considered with comorbidity history or ongoing comorbid disease related to COPD if the participant had or has any of the following diseases: emphysema, chronic bronchitis, bronchiectasis.
[b] A participant will be considered with comorbidity history or ongoing comorbid disease not related to COPD if the participant had or has any of the following diseases: nasal polyps, chronic sinusitis, atopic dermatitis, allergic conjunctivitis, allergic rhinitis, hives, food allergy, eosinophillic esophagitis, hypersensitivity to aspirin, hypersensitivity to NSAID.
[c] Medical or surgical history other than disease being treated in this study as pre-defined in eCRF
n (%) = number and percentage of participants with at least one medical or surgical history. A participant can be counted in several categories. Events are sorted by decreasing frequency based on incidence in the overall intervention group
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/dem_medhis_preprint_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_medhis_preprint_i_t_i.rtf (24SEP2024 6:27)

3.1.2.4 ベースラインのバイオマーカー

両試験に組み入れられた被験者は 2 型炎症のエビデンスを有した。ベースラインのバイオマーカー値は各試験の投与群間及び両試験でおおむね類似していた（表 11）。ベースラインの FeNO 値が 20 ppb 以上であった被験者は、EFC15805 試験（41.7%）と比較して、EFC15804 試験（43.4%）でやや多かった。

治験実施計画書に従い、組み入れられた被験者はいずれも、スクリーニング時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300 cell/μL）以上であった（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）。併合 ITT 集団では、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（404.10［318.03］cells/μL）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 FeNO 値の平均（SD）は高値であり（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%）（デュピルマブ群：42.2%、プラセボ群：42.8%）であった。

他のバイオマーカーも高値であり、投与群間及び試験間で同程度であった。

表 11 - Summary of biomarker data 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)**
Max eosinophil at screening (Giga/L)									
Number	468	463	931	465	469	934	933	932	1865
Mean (SD)	0.53 (0.33)	0.51 (0.28)	0.52 (0.31)	0.53 (0.30)	0.55 (0.36)	0.54 (0.33)	0.53 (0.32)	0.53 (0.32)	0.53 (0.32)
Median	0.43	0.42	0.42	0.43	0.44	0.44	0.43	0.43	0.43
Q1 ; Q3	0.34 ; 0.61	0.35 ; 0.54	0.35 ; 0.57	0.35 ; 0.58	0.35 ; 0.62	0.35 ; 0.59	0.35 ; 0.59	0.35 ; 0.58	0.35 ; 0.58
Min ; Max	0.1 ; 3.2	0.3 ; 2.6	0.1 ; 3.2	0.3 ; 2.7	0.3 ; 4.4	0.3 ; 4.4	0.1 ; 3.2	0.3 ; 4.4	0.1 ; 4.4
Geometric Mean (Geometric SD)	0.48 (1.53)	0.47 (1.47)	0.47 (1.50)	0.48 (1.50)	0.49 (1.54)	0.48 (1.52)	0.48 (1.51)	0.48 (1.51)	0.48 (1.51)
Max eosinophil at screening category (Giga/L) [n (%)]									
Number	468	463	931	465	469	934	933	932	1865
<0.5	295 (63.0)	307 (66.3)	602 (64.7)	290 (62.4)	285 (60.8)	575 (61.6)	585 (62.7)	592 (63.5)	1177 (63.1)
≥0.5	173 (37.0)	156 (33.7)	329 (35.3)	175 (37.6)	184 (39.2)	359 (38.4)	348 (37.3)	340 (36.5)	688 (36.9)
Baseline blood eosinophil (Giga/L)									
Number	468	463	931	465	469	934	933	932	1865
Mean (SD)	0.41 (0.33)	0.39 (0.26)	0.40 (0.30)	0.40 (0.31)	0.41 (0.36)	0.41 (0.34)	0.41 (0.32)	0.40 (0.31)	0.40 (0.32)
Median	0.34	0.33	0.34	0.33	0.34	0.33	0.33	0.34	0.33
Q1 ; Q3	0.24 ; 0.46	0.25 ; 0.46	0.24 ; 0.46	0.22 ; 0.47	0.23 ; 0.46	0.22 ; 0.46	0.23 ; 0.46	0.24 ; 0.46	0.24 ; 0.46
Min ; Max	0.0 ; 3.2	0.0 ; 2.6	0.0 ; 3.2	0.0 ; 2.7	0.0 ; 3.9	0.0 ; 3.9	0.0 ; 3.2	0.0 ; 3.9	0.0 ; 3.9
Geometric Mean (Geometric SD)	0.34 (1.84)	0.33 (1.77)	0.33 (1.80)	0.32 (1.99)	0.33 (1.98)	0.32 (1.99)	0.33 (1.92)	0.33 (1.88)	0.33 (1.90)
Baseline blood eosinophil category (Giga/L) [n (%)]									
Number	468	463	931	465	469	934	933	932	1865
<0.30	183 (39.1)	179 (38.7)	362 (38.9)	188 (40.4)	184 (39.2)	372 (39.8)	371 (39.8)	363 (38.9)	734 (39.4)
≥0.30	285 (60.9)	284 (61.3)	569 (61.1)	277 (59.6)	285 (60.8)	562 (60.2)	562 (60.2)	569 (61.1)	1131 (60.6)

	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 fractional exhaled nitric oxide (FeNO) (ppb)									
Number	439	428	867	423	429	852	862	857	1719
Mean (SD)	23.48 (22.06)	25.04 (22.84)	24.25 (22.45)	24.35 (23.38)	24.76 (28.31)	24.56 (25.96)	23.90 (22.70)	24.90 (25.71)	24.40 (24.25)
Median	17.00	17.00	17.00	16.00	16.00	16.00	16.50	17.00	17.00
Q1 ; Q3	10.00 ; 30.00	10.00 ; 30.00	10.00 ; 30.00	10.00 ; 30.00	10.00 ; 27.00	10.00 ; 29.00	10.00 ; 30.00	10.00 ; 29.00	10.00 ; 30.00
Min ; Max	5.0 ; 179.0	5.0 ; 140.0	5.0 ; 179.0	5.0 ; 172.0	5.0 ; 324.0	5.0 ; 324.0	5.0 ; 179.0	5.0 ; 324.0	5.0 ; 324.0
Baseline fractional exhaled nitric oxide (FeNO) category (ppb) [n (%)]									
Number	439	428	867	423	429	852	862	857	1719
<20	253 (57.6)	238 (55.6)	491 (56.6)	240 (56.7)	257 (59.9)	497 (58.3)	493 (57.2)	495 (57.8)	988 (57.5)
≥20	186 (42.4)	190 (44.4)	376 (43.4)	183 (43.3)	172 (40.1)	355 (41.7)	369 (42.8)	362 (42.2)	731 (42.5)
Baseline serum total Immunoglobulin E (IgE) (IU/mL)									
Number	441	438	879	441	455	896	882	893	1775
Mean (SD)	415.32 (1064.79)	490.21 (1876.20)	452.63 (1523.69)	429.05 (1273.08)	532.25 (1299.50)	481.46 (1286.88)	422.18 (1172.92)	511.63 (1607.63)	467.18 (1408.81)
Median	111.00	122.00	120.00	123.00	130.00	128.00	123.00	127.00	125.00
Q1 ; Q3	40.70 ; 406.00	45.20 ; 416.00	41.90 ; 409.00	39.90 ; 316.00	48.60 ; 437.00	43.35 ; 358.50	40.20 ; 347.00	46.20 ; 423.00	42.90 ; 394.00
Min ; Max	1.0 ; 16428.0	1.0 ; 35052.0	1.0 ; 35052.0	1.0 ; 16406.0	2.3 ; 13510.0	1.0 ; 16406.0	1.0 ; 16428.0	1.0 ; 35052.0	1.0 ; 35052.0
Baseline fibrinogen (mg/dL)									
Number	466	459	925	459	461	920	925	920	1845
Mean (SD)	472.21 (144.92)	460.42 (143.92)	466.36 (144.47)	483.46 (136.55)	491.32 (133.84)	487.39 (135.18)	477.79 (140.86)	475.90 (139.74)	476.85 (140.27)
Median	462.00	455.00	460.00	484.00	481.00	481.50	472.00	468.00	469.00
Q1 ; Q3	387.00 ; 563.00	377.00 ; 542.00	384.00 ; 550.00	399.00 ; 560.00	409.00 ; 567.00	405.50 ; 561.00	392.00 ; 561.00	391.00 ; 557.00	391.00 ; 559.00
Min ; Max	99.0 ; 1016.0	99.0 ; 984.0	99.0 ; 1016.0	99.0 ; 1029.0	99.0 ; 954.0	99.0 ; 1029.0	99.0 ; 1029.0	99.0 ; 984.0	99.0 ; 1029.0

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/dem_biomaker_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_biomaker_i_t_i.rtf (24SEP2024 6:26)

3.1.2.5 関連する前治療薬及び併用薬

COPD の疾患コントロールのために使用された前治療薬は各試験の投与群間及び両試験で均衡していた（Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [2.6.1]）。

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基本治療薬の投与を受けており、試験期間を通じて基本治療を継続した。併合 ITT 集団では、COPD の疾患コントロールのための使用薬剤は投与群間で均衡していた（表 12）。全体では、被験者の 98.2%が LABA＋LAMA＋ICS の 3 剤併用療法を受けていた。これは、LABA＋LAMA＋ICS による最も強力な標準治療を受けても症状と高い増悪リスクを有する、最も強力な標準治療で効果不十分な COPD 患者であることを示している。ICS を投与されている被験者のうち、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%であった。追加療法として、PDE-4 阻害薬が 1.0%、メチルキサンチンが 3.4%、アジスロマイシンの長期投与が 0.7%の被験者に使用されていた（Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [2.6.5]）。

表 12 - Controller medication at randomization by type - Pooled ITT population

	Placebo (N=933)	**Dupilumab 300 mg q2w (N=933)**	**All (N=1866)**
Participants with ICS controller medication	919 (98.5)	917 (98.3)	1836 (98.4)
High-dose ICS [n (%)]	259 (27.8)	258 (27.7)	517 (27.7)
Non-high-dose ICS [n (%)]	660 (70.7)	659 (70.6)	1319 (70.7)
ICS dose (in fluticasone propionate equivalent dose) (mcg)			
Number	919	917	1836
Mean (SD)	681.77 (4116.29)	984.65 (13194.37)	833.04 (9767.44)
Median	500.00	500.00	500.00
Q1 ; Q3	255.56 ; 625.00	255.56 ; 625.00	255.56 ; 625.00
Min ; Max	50.0 ; 125000.0	56.3 ; 400000.0	50.0 ; 400000.0
Participants with controller medication other than ICS	932 (99.9)	933 (100)	1865 (>99.9)
LABA [n (%)]	932 (99.9)	933 (100)	1865 (>99.9)
LAMA [n (%)]	930 (99.7)	932 (99.9)	1862 (99.8)
Anti-leukotrienes [n (%)]	12 (1.3)	12 (1.3)	24 (1.3)
Methylxanthines [n (%)]	30 (3.2)	34 (3.6)	64 (3.4)
Phosphodiesterase-4 (PDE4) inhibitor [n (%)]	14 (1.5)	4 (0.4)	18 (1.0)
Other[a] [n (%)]	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.2)
Participants with combinations of controller medications	930 (99.7)	932 (99.9)	1862 (99.8)
ICS+LABA+LAMA [n (%)]	916 (98.2)	916 (98.2)	1832 (98.2)
LABA+LAMA (no ICS) [n (%)]	14 (1.5)	16 (1.7)	30 (1.6)

ICS: Inhaled corticosteroid, LABA: Long-acting beta-agonist, LAMA: Long-Acting Muscarinic Antagonist
[a] Includes Ipratropium, Salbutamol and Salbutamol sulfate.

Two participants (1 in the placebo group and 1 in dupilumab 300 mg q2w group) had an incorrect unit reported, which led to incorrect high fluticasone propionate equivalent doses.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/dem_contr_rand_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_contr_rand_i_t_i.rtf (24SEP2024 6:26)

3.1.3 治験薬への曝露

治験薬への曝露は、各試験の投与群間で均衡しており、両試験で一貫していた（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Table 19]、Module 5.3.5.1 EFC15805 [Table 17]）。EFC15805 試験は中間解析データのため、全体の治験薬曝露期間の平均は EFC15804 試験よりも短かった（デュピルマブ群は EFC15804 試験：345.82 日、EFC15805 試験：319.58 日；プラセボ群は EFC15804 試験：340.65 日、EFC15805 試験：321.88 日）。

併合 ITT 集団における治験薬曝露期間の平均（SD）は、投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：332.64［78.04］日、プラセボ群：331.29［81.03］日）（表 13）。多くの被験者は（デュピルマブ群：759 名［81.4%］、プラセボ群：757 名［81.1%］）、48 週以上にわたり治験薬を投与された。デュピルマブの累積曝露は 848 人年であり、プラセボの累積曝露は 846 人年であった。

治験薬投与の遵守率の平均値は両投与群ともに高かった（≥98.49%）。遵守率 80%未満であった被験者は各投与群で 5 名（0.5%）であった（Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [3.2.1]）。

疾患コントロールのために使用した薬剤投与の遵守率は、両投与群で高かった（デュピルマブ群：91.01%、プラセボ群：90.86%）（Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [3.2.2]）。

表 13 - Exposure to investigational product - Pooled ITT population

	Placebo (N=933)	**Dupilumab 300 mg q2w (N=933)**
Cumulative duration to treatment exposure (participant years)	846	848
Duration of IMP exposure (days)		
Number	933	931
Mean (SD)	331.29 (81.03)	332.64 (78.04)
Median	365.00	365.00
Min ; Max	15.0 ; 394.0	15.0 ; 408.0
Duration of IMP exposure by category [n (%)]		
>0 and ≤2 weeks	0	0
>2 and ≤4 weeks	11 (1.2)	9 (1.0)
>4 and ≤8 weeks	12 (1.3)	11 (1.2)
>8 and ≤12 weeks	7 (0.8)	4 (0.4)
>12 and ≤16 weeks	10 (1.1)	10 (1.1)
>16 and ≤20 weeks	12 (1.3)	8 (0.9)
>20 and ≤24 weeks	22 (2.4)	24 (2.6)
>24 and ≤28 weeks	20 (2.1)	24 (2.6)
>28 and ≤32 weeks	14 (1.5)	16 (1.7)

	Placebo (N=933)	Dupilumab 300 mg q2w (N=933)
>32 and ≤36 weeks	15 (1.6)	18 (1.9)
>36 and ≤40 weeks	12 (1.3)	13 (1.4)
>40 and ≤44 weeks	20 (2.1)	17 (1.8)
>44 and ≤48 weeks	21 (2.3)	18 (1.9)
>48 and ≤52 weeks	175 (18.8)	176 (18.9)
>52 weeks and ≤52 weeks + 3 days	508 (54.4)	522 (55.9)
>52 weeks + 3 days	74 (7.9)	61 (6.5)
Number of participants with duration of IMP exposure by category [n (%)]		
>0 week	933 (100)	931 (99.8)
>2 weeks	933 (100)	931 (99.8)
>4 weeks	922 (98.8)	922 (98.8)
>8 weeks	910 (97.5)	911 (97.6)
>12 weeks	903 (96.8)	907 (97.2)
>16 weeks	893 (95.7)	897 (96.1)
>20 weeks	881 (94.4)	889 (95.3)
>24 weeks	859 (92.1)	865 (92.7)
>28 weeks	839 (89.9)	841 (90.1)
>32 weeks	825 (88.4)	825 (88.4)
>36 weeks	810 (86.8)	807 (86.5)
>40 weeks	798 (85.5)	794 (85.1)
>44 weeks	778 (83.4)	777 (83.3)
>48 weeks	757 (81.1)	759 (81.4)
>52 weeks	582 (62.4)	583 (62.5)
>52 weeks + 3 days	74 (7.9)	61 (6.5)
Number of injections [n(%)]		
1 injection	10 (1.1)	9 (1.0)
2 injections	5 (0.5)	4 (0.4)
3 injections	6 (0.6)	5 (0.5)
4 injections	6 (0.6)	3 (0.3)
5 injections	4 (0.4)	2 (0.2)
6 injections	6 (0.6)	8 (0.9)
7 injections	3 (0.3)	3 (0.3)
8 injections	5 (0.5)	2 (0.2)
9 injections	3 (0.3)	1 (0.1)
10 injections	8 (0.9)	14 (1.5)
11 injections	11 (1.2)	11 (1.2)
12 injections	11 (1.2)	13 (1.4)
13 injections	12 (1.3)	7 (0.8)
14 injections	6 (0.6)	12 (1.3)
15 injections	9 (1.0)	12 (1.3)
16 injections	6 (0.6)	9 (1.0)
17 injections	13 (1.4)	6 (0.6)
18 injections	8 (0.9)	6 (0.6)
19 injections	6 (0.6)	8 (0.9)
20 injections	5 (0.5)	5 (0.5)
21 injections	8 (0.9)	6 (0.6)
22 injections	19 (2.0)	16 (1.7)

	Placebo (N=933)	Dupilumab 300 mg q2w (N=933)
23 injections	20 (2.1)	26 (2.8)
24 injections	50 (5.4)	40 (4.3)
25 injections	131 (14.0)	107 (11.5)
26 injections	561 (60.1)	595 (63.8)
27 injections	1 (0.1)	0
28 injections	0	0
29 injections	0	1 (0.1)

IMP: Investigational medicinal product
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/cdc_exposure_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_i_t_i.rtf (24SEP2024 6:25)

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では、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 試験の有効性の結果を比較し、両試験の併合解析結果を示す。全体として、両試験の結果及び両試験の併合解析の結果より、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 患者を対象に、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの減少、並びに肺機能、健康状態／HRQoL、呼吸器症状の重症度の改善が認められ、デュピルマブの有効性について頑健なエビデンスが示された。

両試験を通じて有効性の再現性が示され、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示した（表 14）。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%）（3.2.1 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 Week 52 まで持続したこと（Week 52 で EFC15804 試験：+0.080 L、EFC15805 試験：+0.062 L）（3.2.2 項）、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 が有意かつ迅速に改善したこと（EFC15804 試験：+0.114 L、EFC15805 試験：+0.141 L）（3.2.2.2 項）であった。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（3.2.3 項）、健康状態／HRQoL の有意な改善が示され、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（3.2.4 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は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。

EFC15804 試験及び EFC15805 試験において、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率の低下は、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た。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（3.2.1.4 項）。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（3.2.1.3.1 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（3.2.2.3 項）、SGRQ の全ドメイン（症状、活動、影響）での改善（3.2.3.1 項）並びに Week 52 における E-RS: COPD-RS 息切れドメインでの改善（3.2.4.1 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を示した。

デュピルマブ投与は、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性による全部分集団（3.3.1 項）並びに FeNO 及び血中好酸球数などの 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、COPD 増悪イベントの減少及び肺機能の改善を示した（3.3.1.3 項）。デュピルマブのこれらの治療効果は、各試験及び併合解析の部分集団解析の結果より一貫して示された。

さらに、デュピルマブ投与は全身性ステロイド薬（3.2.5.1 項）及び抗菌薬（3.2.5.2 項）の必要性を減少させることが両試験で示された。

全体として、併合解析結果は、各試験で認められた結果を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 14 - 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)

3.2.1 中等度又は重度の COPD 増悪に対する治療効果

3.2.1.1 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－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。

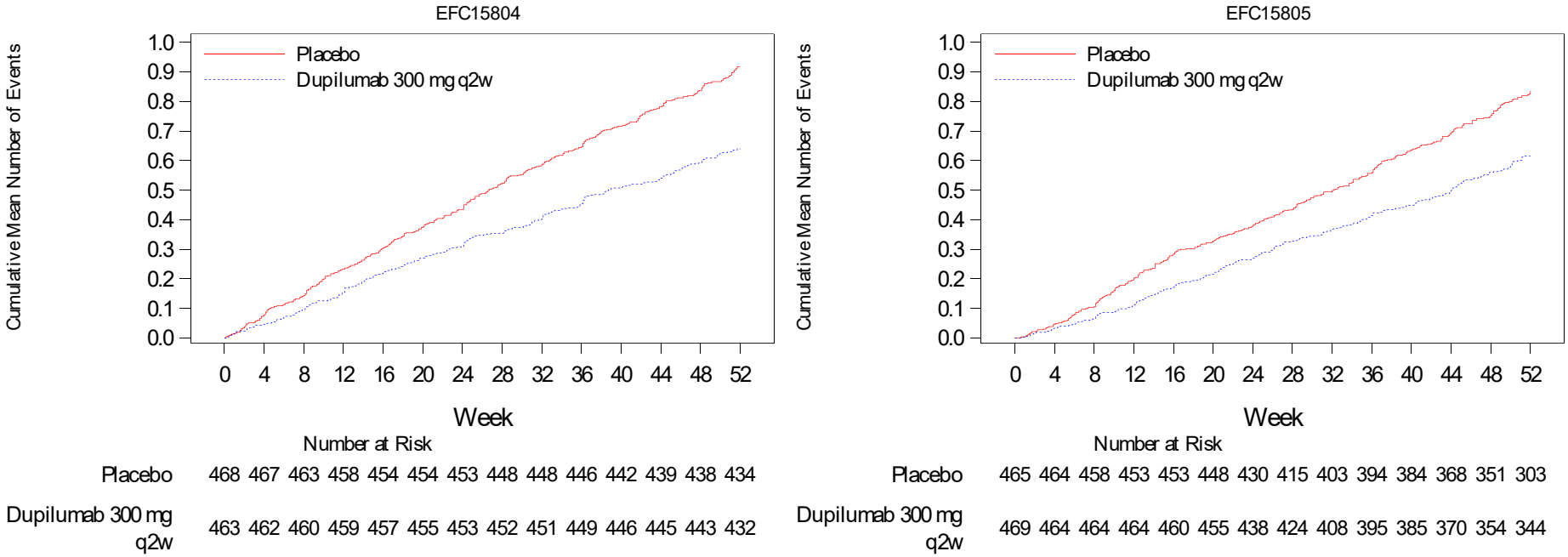
ベースラインで、EFC15804 試験及び EFC15805 試験の全ての被験者は、標準治療で最も強力な 3 剤併用療法（LABA＋LAMA＋ICS［ICS が禁忌の場合を除く］）を受けても、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの発現リスクが高く（GOLD ガイドラインの Group E）、組入れ前 1 年以内の中等度又は重度の COPD 増悪イベントの平均回数（SD）は EFC15804 試験で 2.3（1.0）回、EFC15805 試験で 2.1（0.9）回であった（表 9）。

EFC15804 試験では、ITT 集団における 52 週間の治験薬投与期間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［95% CI：0.655, 0.948］、プラセボ群：1.113［95% CI：0.941, 1.315］）。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 15）。52 週間の治験薬投与期間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：60.7%、プラセボ群：54.7%）。複数回の COPD 増悪イベント（2 回以上）を発現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低かった（表 15）。

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［95% CI：0.699, 1.057］、プラセボ群：1.295［95% CI：1.048, 1.600］）。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 15）。52 週間の治験薬投与期間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：66.8%、プラセボ群：60.9%）。複数回の増悪（2 回以上）を発現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低かった（表 15）。

両試験とも、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かった（表 15）。いずれの試験でも、投与群間の差は Week 4 付近で明らかとなり、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 15 - 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)

	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)
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)

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。併合 ITT 集団における 52 週間の治験薬投与期間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：0.804［95% CI：0.694, 0.932］、プラセボ群：1.168［95% CI：1.015, 1.344］）（表 15）。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 31.1%低下させ、臨床的に意味がある低下を示した（名目上の p <0.0001）。

併合 ITT 集団での 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かった（表 15）。投与群間の差は Week 4 と早期に明らかとなり、Week 52 まで時間の経過とともに乖離が広がった（Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [4.3.4.3]）。

3.2.1.2 感度分析

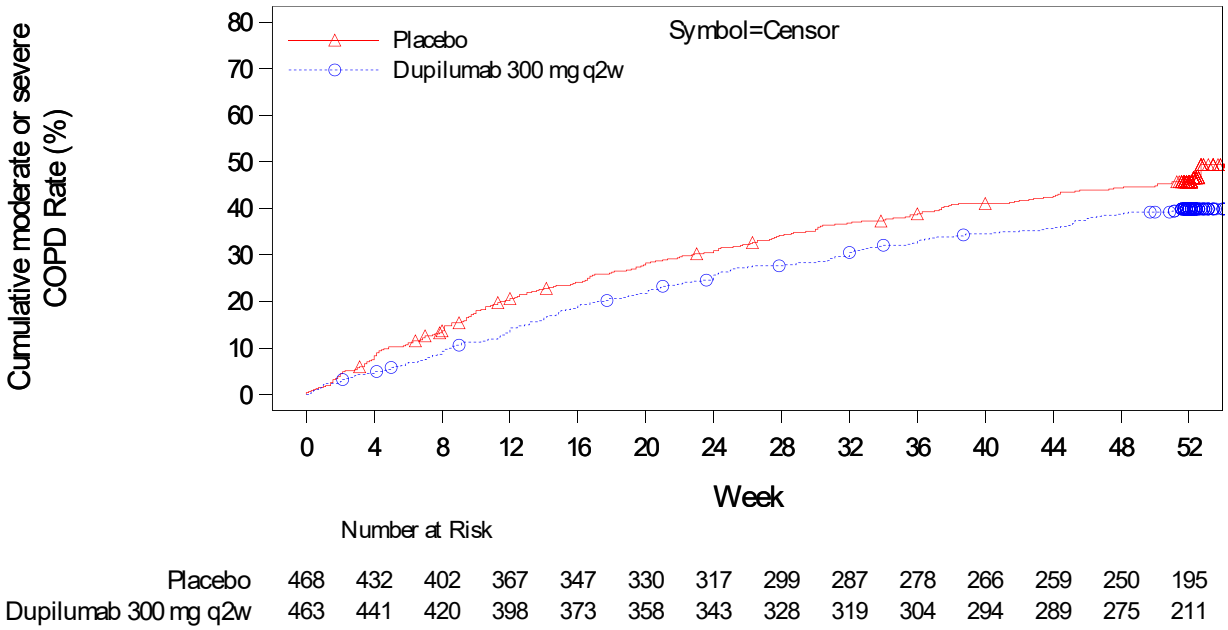
両試験とも、主要評価項目に対して PMM-MI 及び control-based PMM-MI を含む感度分析を実施した結果、主要解析と一致する結果が得られ、これらの結果及び tipping point 解析からも主要解析結果の頑健性が確認された（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Section 5.1.2.2]、Module 5.3.5.1 EFC15805 [Section 5.1.2.2]）。

3.2.1.3 主要評価項目の補足的解析

3.2.1.3.1 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

いずれの試験でも、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 増悪イベントの初回発現を遅らせた。EFC15804 試験において、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をプラセボと比較して 19.5%低下させた（ハザード比：0.805［95% CI：0.660, 0.982］、名目上の p = 0.0327）（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.3.26]）。EFC15805 試験においても、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をプラセボ群と比較して 28.6%低下させた（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 EFC15805 Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.3.22]）。いずれの試験でも、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 Week 4 付近で乖離し始めた（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

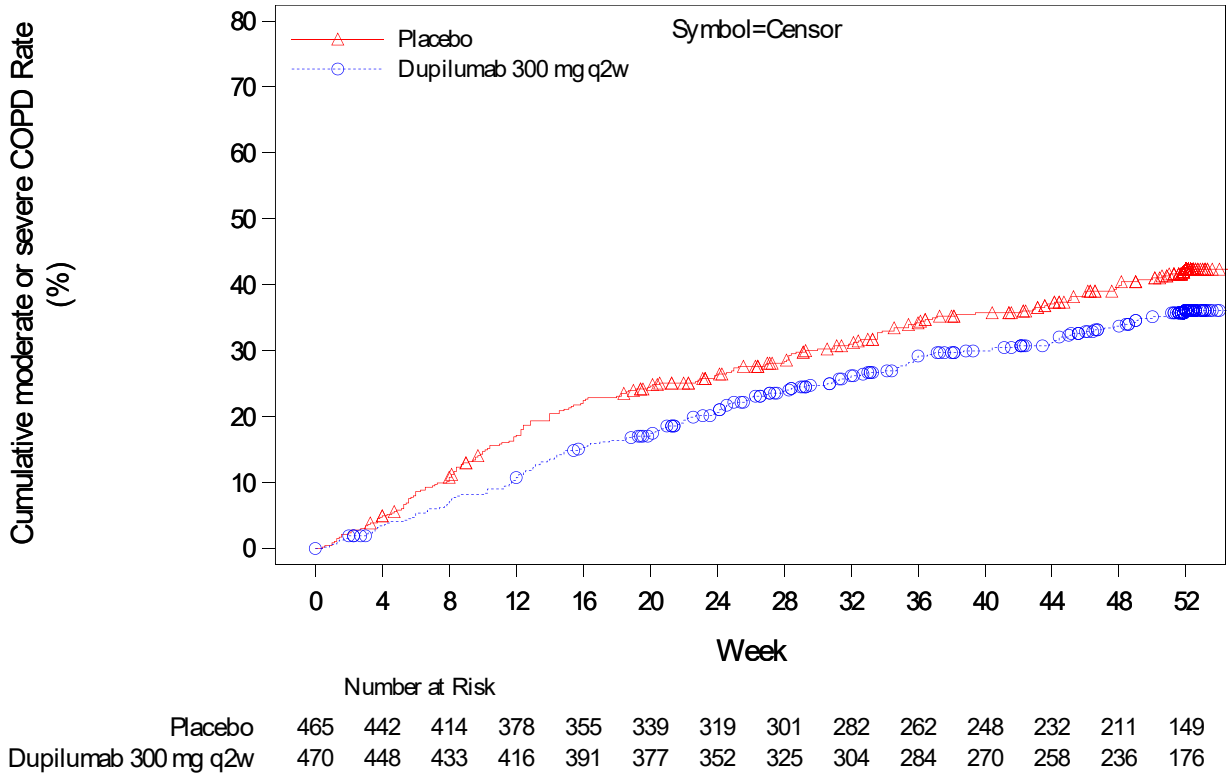


Number at Risk

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 集団では、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]）。

3.2.1.3.2 重症度別の COPD 増悪

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を次に示した。両試験のデ

ータは、どちらか一方の要素（すなわち、中等度又は重度の COPD 増悪イベント）のみの治療効果をより正確に推定するために併合された。

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。

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（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]）。両試験での低下の程度（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（EFC15804 試験：29.2%、EFC15805 試験：33.6%）と同程度であった（表 15）。併合 ITT 集団においても、52 週間の治験薬投与期間に報告された COPD 増悪イベントの重症度は、両投与群とも大部分が中等度であった（表 16）。中等度の 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低く、デュピルマブ群で 0.699、プラセボ群で 1.012 であり、低下の程度（30.9%、名目上の p <0.0001）は、中等度又は重度の COPD 増悪イベントとした主要評価項目での結果と同程度であった（表 17）。

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 増悪イベントは全て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、いずれも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%に、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（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Table 36]）。ITT 集団における 52 週間の治験薬投与期間中の重度の 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、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で 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%に、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（Module 5.3.5.1 EFC15805 [Table 34]）。ITT 集団における 52 週間の治験薬投与期間中の重度の 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）。EFC15805 試験では重度の COPD 増悪イベントは少なかったものの、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）。併合 ITT 集団では、両投与群とも重度の COPD 増悪イベントの報告は少なく、デュピルマブ群で 54 件、プラセボ群で 76 件であった（表 16）。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）（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 試験のプラセボ群の結果と比較して低かった(64)(65)。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(60)(61)。

表 16 - Summary of occurrence of moderate or severe COPD exacerbations during the 52-week treatment period by individual criterion - Pooled ITT population

	Placebo (N=933)	**Dupilumab 300 mg q2w (N=933)**
Total number of moderate or severe events	774	559
Number of severe events	76	54
Requiring hospitalization	75 (98.7)	53 (98.1)
Requiring emergency medical care visit	1 (1.3)	1 (1.9)
Resulting in death	0	0
Number of moderate events	698	505
Only requiring use of systemic corticosteroid medications	237 (34.0)	154 (30.5)
Only requiring use of systemic antibiotics	124 (17.8)	92 (18.2)
Requiring use of both systemic corticosteroid medications and systemic antibiotics	337 (48.3)	259 (51.3)

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.
Note: Percentages are calculated using the number of events as the denominator.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_copd_sum_cri_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_copd_sum_cri_i_t_i.rtf (24SEP2024 6:29)

表 17 - Summary of annualized rate of COPD exacerbation overall and by components during the 52-week treatment period - Pooled ITT population

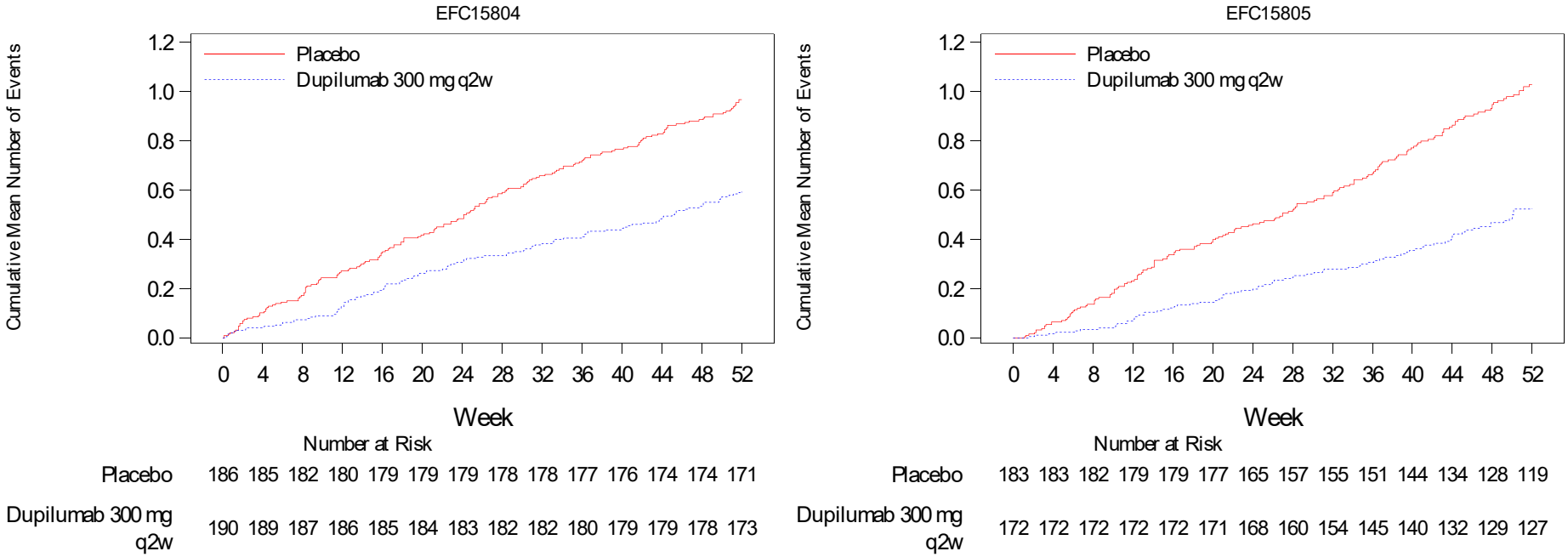
Parameter	**Placebo[a] (N=933)**	**Dupilumab[a] (N=933)**	**Difference (95% CI) for Dupilumab vs. Placebo[b]**	**P-value[c]**
Primary endpoint				
moderate or severe COPD exacerbation	1.168	0.804	0.689 (0.596 to 0.795)	<.0001
Components of the primary endpoint				
moderate COPD exacerbation	1.012	0.699	0.691 (0.594 to 0.803)	<.0001
severe COPD exacerbation	0.125	0.085	0.675 (0.439 to 1.039)	0.0739

[a] Values presented are event rates derived using negative binomial model.
[b] Difference is relative risk for event type variables
[c] Nominal p-values
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_copd_summary_sp_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_copd_summary_ovcom_i_t_i.rtf (24SEP2024 6:44)

3.2.1.4 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—重要な副次評価項目

いずれの試験でも、ベースラインの FeNO 値が 20 ppb 以上の部分集団（EFC15804 試験：376 名、EFC15805 試験：355 名）における中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率について、デュピルマブ群はプラセボ群と比較して臨床的に意味のある低下をもたらした（EFC15804 試験：相対リスク減少 36.1%、p = 0.0077；EFC15805 試験：相対リスク減少 52.9%、名目上の p <0.0001）（表 18、図 4）。投与群間の差は EFC15804 試験では統計的に有意であり、EFC15805 試験では名目上有意であった。ITT 集団のうちベースラインの FeNO 値が 20 ppb 以上の部分集団における 52 週間の治験薬投与期間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、EFC15804 試験ではデュピルマブ群で 0.727（95% CI：0.530, 0.996）、プラセボ群で 1.137（95% CI：0.847, 1.525）であり、EFC15805 試験ではデュピルマブ群で 0.740（95% CI：0.530, 1.033）、プラセボ群で 1.571（95% CI：1.119, 2.206）であった。

図 4 - Plot of cumulative mean number of moderate or severe COPD exacerbation events during the 52-week treatment period among participants with baseline FeNO ≥20 ppb - ITT population from EFC15804 and EFC15805 with baseline FeNO ≥20 ppb



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

表 18 - Analysis of the annualized rate of moderate or severe COPD exacerbations during the 52-week treatment period among participants with baseline FeNO ≥20 ppb - ITT population from EFC15804 and EFC15805 and Pooled ITT population

	EFC15804		EFC15805		Pooled	
	Placebo (N=186)	**Dupilumab 300 mg q2w (N=190)**	**Placebo (N=183)**	**Dupilumab 300 mg q2w (N=172)**	**Placebo (N=369)**	**Dupilumab 300 mg q2w (N=362)**
Number of participants with >=1 moderate or severe exacerbation event						
Number	186	190	183	172	369	362
No	104 (55.9)	121 (63.7)	104 (56.8)	122 (70.9)	208 (56.4)	243 (67.1)
Yes	82 (44.1)	69 (36.3)	79 (43.2)	50 (29.1)	161 (43.6)	119 (32.9)
Number of moderate or severe exacerbation events						
Number	186	190	183	172	369	362
Mean (SD)	1.0 (1.5)	0.6 (1.1)	0.9 (1.4)	0.5 (1.0)	0.9 (1.5)	0.5 (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	104 (55.9)	121 (63.7)	104 (56.8)	122 (70.9)	208 (56.4)	243 (67.1)
1	41 (22.0)	49 (25.8)	41 (22.4)	32 (18.6)	82 (22.2)	81 (22.4)
2	18 (9.7)	12 (6.3)	15 (8.2)	7 (4.1)	33 (8.9)	19 (5.2)
3	8 (4.3)	2 (1.1)	11 (6.0)	8 (4.7)	19 (5.1)	10 (2.8)
≥4	15 (8.1)	6 (3.2)	12 (6.6)	3 (1.7)	27 (7.3)	9 (2.5)
Total number of moderate or severe exacerbation events	178	110	165	84	343	194
Total patient-years followed	178.7	183.0	160.6	156.8	339.3	339.8
Unadjusted annualized moderate or severe exacerbation event rate[a]	1.00	0.60	1.03	0.54	1.01	0.57
Adjusted annualized moderate or severe exacerbation event rate[b]						
Estimate (95% CI)	1.137 (0.847 to 1.525)	0.727 (0.530 to 0.996)	1.571 (1.119 to 2.206)	0.740 (0.530 to 1.033)	1.341 (1.070 to 1.682)	0.748 (0.591 to 0.947)
Relative risk vs. placebo (95% CI)		0.639 (0.460 to 0.888)		0.471 (0.328 to 0.675)		0.558 (0.439 to 0.708)

	EFC15804		EFC15805		Pooled	
	Placebo (N=186)	**Dupilumab 300 mg q2w (N=190)**	**Placebo (N=183)**	**Dupilumab 300 mg q2w (N=172)**	**Placebo (N=369)**	**Dupilumab 300 mg q2w (N=362)**
P-value		0.0077		<.0001		<.0001
Risk difference vs. placebo (95% CI)[c]		-0.410 (-0.725, -0.094)		-0.831 (-1.314, -0.348)		-0.594 (-0.865, -0.322)

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_fenoh_i_t_i.rtf (24SEP2024 6:29)

併合 ITT 集団の結果は、各試験で認められた結果を支持するものであった（表 18、Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [4.3.4.18]）。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、52 週間の治験薬投与期間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、デュピルマブ群で 0.748（95% CI：0.591, 0.947）、プラセボ群で 1.341（95% CI：1.070, 1.682）であり、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で低かった。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は 44.2%低下し、臨床的に意味のある低下を示した（名目上の p <0.0001）。

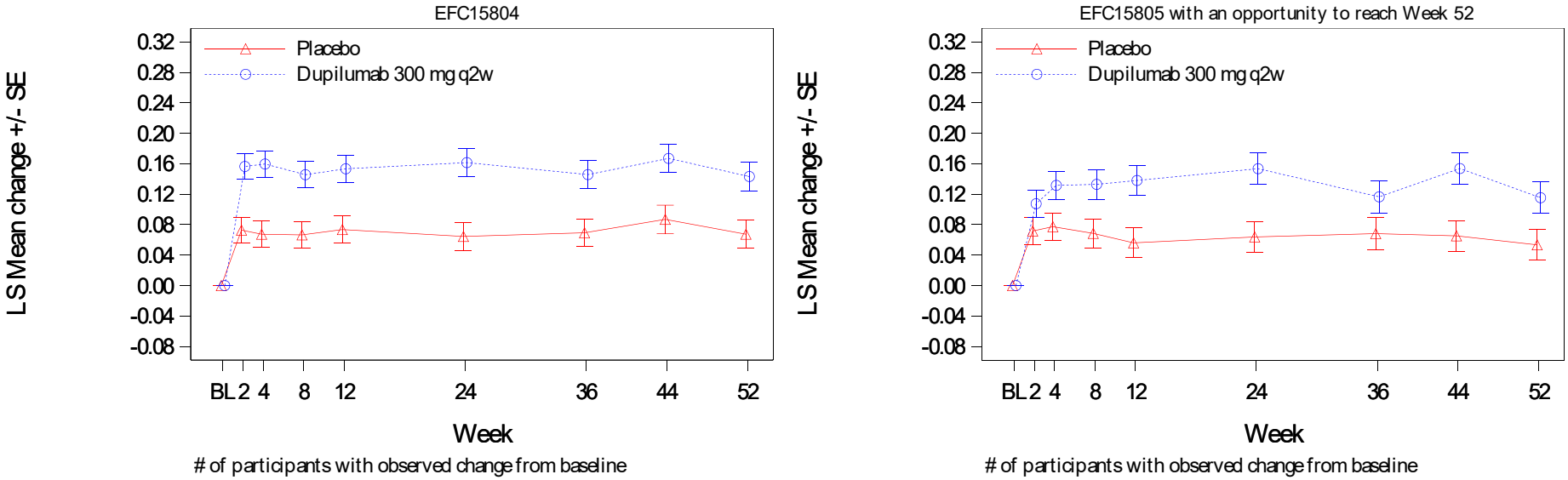
3.2.2 肺機能に対する治療効果

3.2.2.1 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

両試験より、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デュピルマブは、迅速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（図 5）。

いずれの試験でも、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は、臨床的に意味があり統計的に有意であった（EFC15804 試験：+0.080 L［95% CI：0.038, 0.122 L］、p = 0.0002；EFC15805 試験：+0.082 L［95% CI：0.040, 0.124 L］、p = 0.0001）（表 19）。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 5）。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は、いずれの試験でも統計的に有意であり、EFC15804 試験では+0.076 L（95% CI：0.031, 0.121 L、p = 0.0009）、EFC15805 試験では+0.062 L（95% CI：0.011, 0.113 L、p = 0.0182）であった（表 20）。

図 5 - 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 19 - 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)

表 20 - Change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 (L) at Week 52 - ITT population from EFC15804 and EFC15805 and Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52

	EFC15804		EFC15805		Pooled	
	Placebo (N=468)	**Dupilumab 300 mg q2w (N=463)**	**Placebo (N=359)**	**Dupilumab 300 mg q2w (N=362)**	**Placebo (N=827)**	**Dupilumab 300 mg q2w (N=825)**
Baseline						
Number	468	462	359	361	827	823
Mean (SD)	1.32 (0.46)	1.28 (0.45)	1.40 (0.49)	1.36 (0.49)	1.35 (0.48)	1.32 (0.47)
Median	1.22	1.20	1.32	1.31	1.25	1.24
Q1 ; Q3	0.98 ; 1.57	0.94 ; 1.57	1.01 ; 1.71	0.98 ; 1.64	0.99 ; 1.62	0.96 ; 1.61
Min ; Max	0.5 ; 3.4	0.4 ; 3.4	0.4 ; 2.9	0.5 ; 3.1	0.4 ; 3.4	0.4 ; 3.4
Week 52						
Number	418	421	324	333	742	754
Mean (SD)	1.39 (0.53)	1.44 (0.57)	1.46 (0.58)	1.47 (0.61)	1.42 (0.55)	1.45 (0.59)
Median	1.31	1.33	1.38	1.33	1.33	1.33
Q1 ; Q3	0.99 ; 1.66	1.02 ; 1.82	1.01 ; 1.78	1.01 ; 1.75	1.00 ; 1.72	1.02 ; 1.80
Min ; Max	0.5 ; 3.6	0.4 ; 3.5	0.4 ; 3.6	0.5 ; 3.8	0.4 ; 3.6	0.4 ; 3.8
Change from baseline						
Number	418	421	324	332	742	753
Mean (SD)	0.05 (0.32)	0.14 (0.39)	0.05 (0.34)	0.11 (0.35)	0.05 (0.33)	0.13 (0.37)
Median	-0.00	0.05	0.02	0.03	0.01	0.04
Q1 ; Q3	-0.13 ; 0.18	-0.07 ; 0.24	-0.13 ; 0.19	-0.08 ; 0.22	-0.13 ; 0.19	-0.08 ; 0.23
Min ; Max	-0.7 ; 1.8	-0.6 ; 2.7	-1.4 ; 1.9	-0.6 ; 2.2	-1.4 ; 1.9	-0.6 ; 2.7
Number of participants in the model	466	461	356	359	822	820
LS Mean (SE)[a]	0.067 (0.019)	0.143 (0.019)	0.054 (0.020)	0.115 (0.021)	0.057 (0.015)	0.126 (0.015)
LS Mean Diff, 95% CI[a]		0.076 (0.031 to 0.121)		0.062 (0.011 to 0.113)		0.070 (0.036 to 0.103)
P-value vs. placebo[a]		0.0009		0.0182		<.0001

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

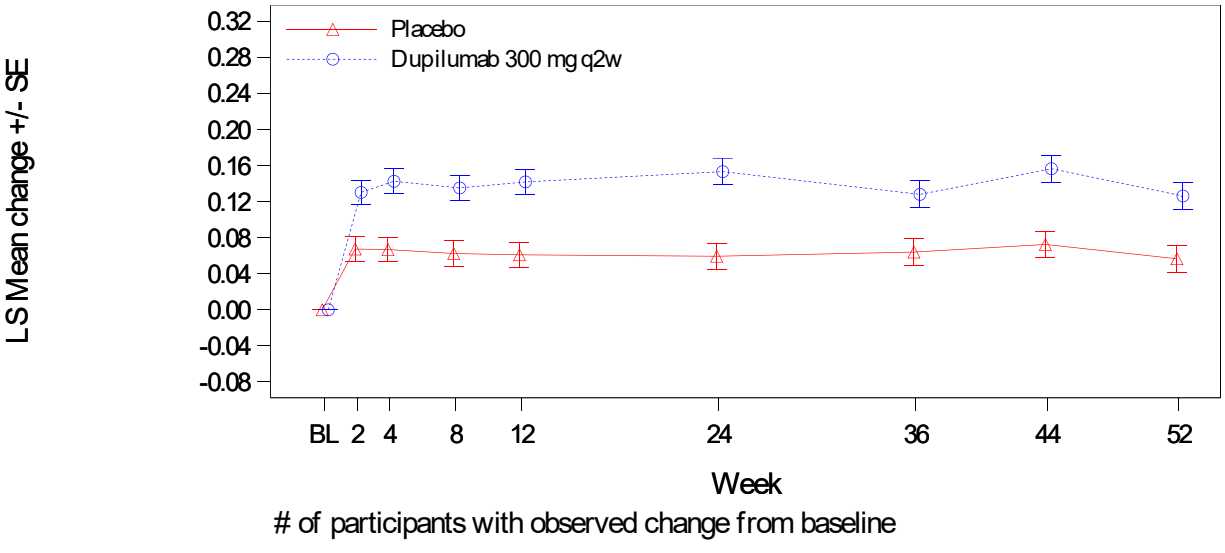
[a] Derived from MMRM model with the change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 up to Week 52 as response variables, and treatment group, study (if pooled), age, sex, height, region (pooled country), ICS dose, smoking status at screening, visit, treatment-by-visit interaction, baseline pre-bronchodilator FEV1, and FEV1 baseline-by-visit interaction as covariates.

Only participants who have opportunity to reach Week 52 assessments in EFC15805 are analyzed for EFC15805 and are pooled with participants with EFC15804 and analyzed for the pooled population

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_wk52_i_t_i.rtf (24SEP2024 6:30)

併合 ITT 集団の結果は、両試験で認められた結果を支持し、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 の迅速かつ持続的な改善を示した。併合 ITT 集団では、デュピルマブ投与により、Week 12 での気管支拡張薬投与前の FEV_1 において、臨床的に意味がある増加が示された。気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインから Week 12 までの変化量の最小二乗平均は、デュピルマブ群で+0.143 L、プラセボ群で+0.062 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名目上有意であった（+0.081 L［95% CI：0.051, 0.111 L］、名目上の p <0.0001）（表 19）。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 Week 2 と早期から認められ（名目上の p <0.0001）、52 週間の治験薬投与期間にわたって持続した（図 6）。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+0.126 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+0.070 L（95% CI：0.036, 0.103 L、名目上の p <0.0001）であった（表 20）。

図 6 - LS mean change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 (L) up to Week 52 by visit - Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52



# of participants with observed change from baseline

Placebo	827	797	807	779	779	774	746	727	742
Dupilumab 300 mg q2w	823	805	801	789	792	779	746	732	753

Only participants who have opportunity to reach Week 52 assessments in EFC15805 are pooled with participants with EFC15804 and analyzed
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_fev1_ls_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_fev1_pre_ls_wk52_i_g_i.rtf (24SEP2024 6:30)

3.2.2.1.1 感度分析

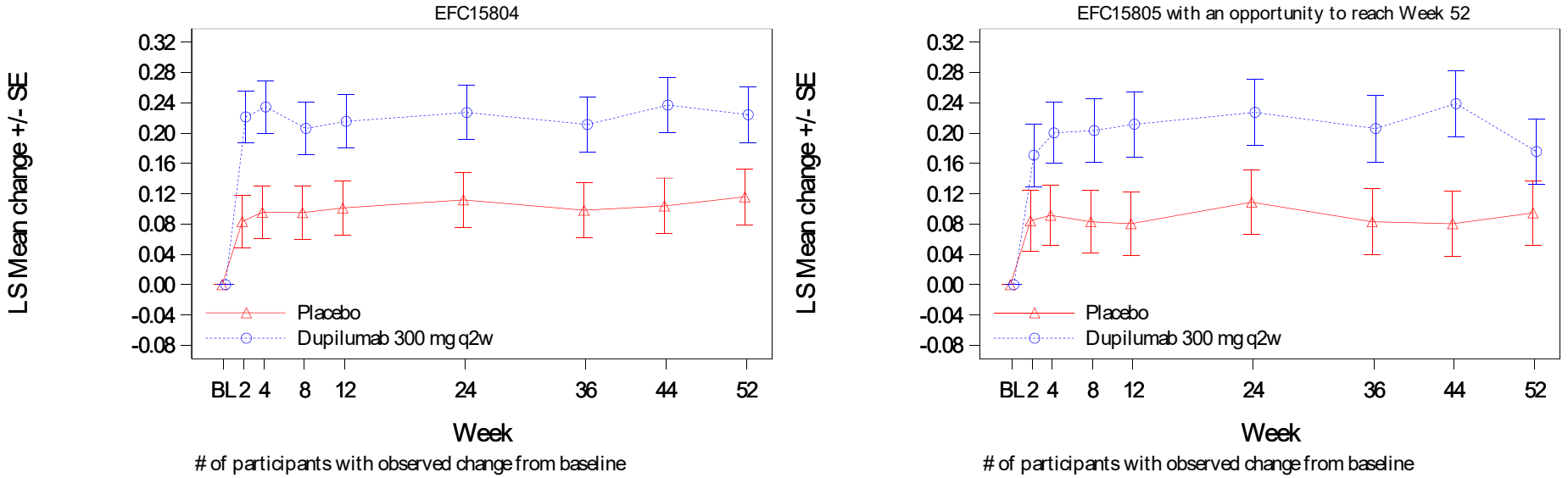
両試験とも、気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインから Week 12 までの変化量について PMM-MI を用いた感度分析を実施した結果、主要解析と一致した結果が得られ、この結果及び tipping point 解析からも主要解析結果の頑健性が確認された（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Section 5.1.3.1.1.2]、Module 5.3.5.1 EFC15805 [Section 5.1.3.1.1.2]）。

3.2.2.2 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—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 Week 12 での肺機能の改善効果は、各試験におけるベースラインの FeNO 値が 20 ppb 以上の部分集団でも認められた。当該部分集団では、気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインから Week 12 までの変化量において、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いずれの試験でも統計的に有意であった（EFC15804 試験：+0.114 L［95% CI：0.035, 0.194 L］、p = 0.0050；EFC15805 試験：+0.141 L［95% CI：0.058, 0.223 L］、p = 0.0010）（表 21）。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（図 7）。

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って持続し、気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインから Week 52 までの変化量において、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 において、統計的に有意でないものの、数値的な改善が示された（+0.081 L［95% CI：−0.019, 0.181 L］、p = 0.1111）（表 22）。なお、全体集団では Week 52 での当該評価項目の改善が示されたが、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た統計的有意性は示されなかった。

図 7 - LS mean change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 (L) up to Week 52 by visit among participants with baseline FeNO ≥20 ppb - ITT population from EFC15804 and EFC15805 with an opportunity to reach Week 52 with baseline FeNO ≥20 ppb



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_fh_bs_i_g_i.rtf (24SEP2024 6:30)

表 21 - Change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 (L) at Week 12 among participants with baseline FeNO ≥20 ppb - ITT population from EFC15804 and EFC15805 and Pooled ITT population with baseline FeNO ≥20 ppb

	EFC15804		EFC15805		Pooled	
	Placebo (N=186)	**Dupilumab 300 mg q2w (N=190)**	**Placebo (N=183)**	**Dupilumab 300 mg q2w (N=172)**	**Placebo (N=369)**	**Dupilumab 300 mg q2w (N=362)**
Baseline						
Number	186	189	183	172	369	361
Mean (SD)	1.36 (0.47)	1.34 (0.48)	1.40 (0.53)	1.45 (0.52)	1.38 (0.50)	1.39 (0.50)
Median	1.25	1.26	1.27	1.38	1.26	1.32
Q1 ; Q3	1.01 ; 1.65	0.96 ; 1.66	1.01 ; 1.76	1.04 ; 1.80	1.01 ; 1.70	1.00 ; 1.73
Min ; Max	0.5 ; 2.8	0.5 ; 3.4	0.5 ; 2.9	0.5 ; 3.0	0.5 ; 2.9	0.5 ; 3.4
Week 12						
Number	175	183	177	168	352	351
Mean (SD)	1.48 (0.53)	1.58 (0.60)	1.49 (0.58)	1.67 (0.67)	1.48 (0.55)	1.62 (0.63)
Median	1.42	1.45	1.36	1.49	1.40	1.46
Q1 ; Q3	1.08 ; 1.78	1.09 ; 1.97	1.05 ; 1.85	1.15 ; 2.12	1.07 ; 1.81	1.12 ; 2.01
Min ; Max	0.6 ; 3.0	0.6 ; 3.4	0.6 ; 3.1	0.6 ; 3.6	0.6 ; 3.1	0.6 ; 3.6
Change from baseline						
Number	175	183	177	168	352	351
Mean (SD)	0.10 (0.37)	0.22 (0.45)	0.08 (0.36)	0.22 (0.46)	0.09 (0.36)	0.22 (0.45)
Median	0.03	0.12	0.04	0.10	0.04	0.11
Q1 ; Q3	-0.07 ; 0.23	-0.06 ; 0.37	-0.10 ; 0.21	-0.06 ; 0.36	-0.09 ; 0.21	-0.06 ; 0.37
Min ; Max	-0.9 ; 1.9	-0.5 ; 2.5	-1.2 ; 1.9	-0.6 ; 2.3	-1.2 ; 1.9	-0.6 ; 2.5
Number of participants in the model	184	188	182	172	366	360
LS Mean (SE)[a]	0.105 (0.035)	0.219 (0.035)	0.081 (0.037)	0.221 (0.037)	0.086 (0.027)	0.211 (0.027)
LS Mean Diff, 95% CI[a]		0.114 (0.035 to 0.194)		0.141 (0.058 to 0.223)		0.126 (0.069 to 0.183)
P-value vs. placebo[a]		0.0050		0.0010		<.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_fenoh_i_t_i.rtf (24SEP2024 6:31)

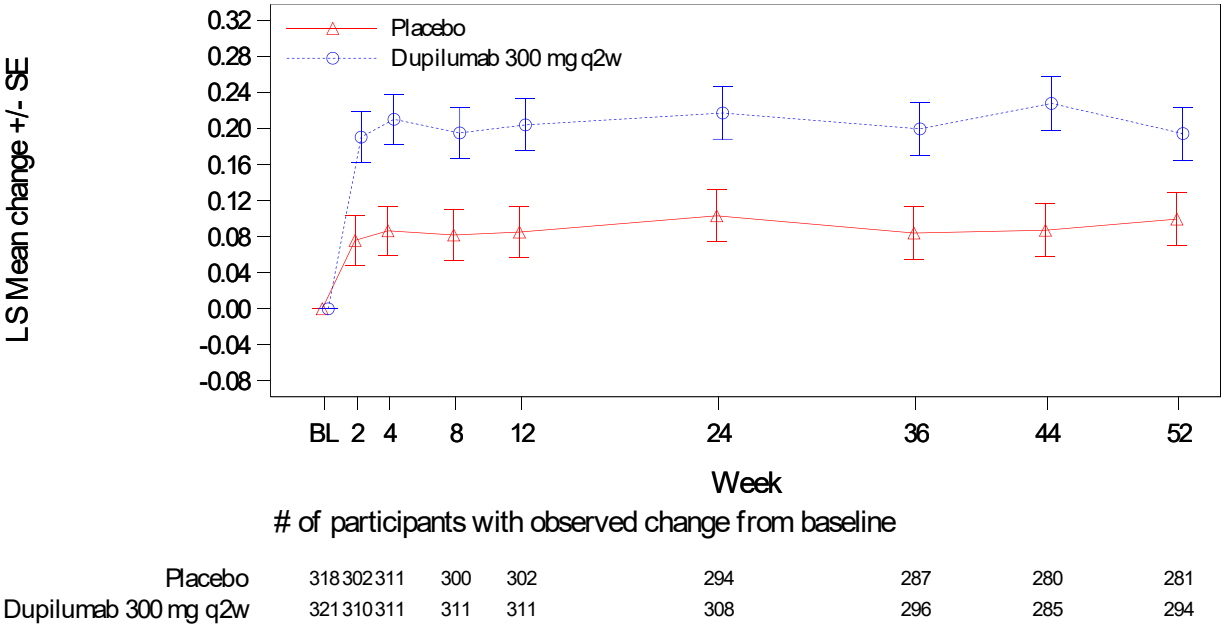
表 22 - Change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 (L) at Week 52 among participants with baseline FeNO ≥20 ppb - ITT population from EFC15804 and EFC15805 and Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52 with baseline FeNO ≥20 ppb

	EFC15804		EFC15805		Pooled	
	Placebo (N=186)	Dupilumab 300 mg q2w (N=190)	Placebo (N=132)	Dupilumab 300 mg q2w (N=132)	Placebo (N=318)	Dupilumab 300 mg q2w (N=322)
Baseline						
Number	186	189	132	132	318	321
Mean (SD)	1.36 (0.47)	1.34 (0.48)	1.45 (0.53)	1.47 (0.50)	1.39 (0.50)	1.39 (0.49)
Median	1.25	1.26	1.32	1.40	1.27	1.33
Q1 ; Q3	1.01 ; 1.65	0.96 ; 1.66	1.03 ; 1.84	1.09 ; 1.81	1.01 ; 1.71	1.00 ; 1.72
Min ; Max	0.5 ; 2.8	0.5 ; 3.4	0.5 ; 2.9	0.6 ; 3.0	0.5 ; 2.9	0.5 ; 3.4
Week 52						
Number	165	172	116	122	281	294
Mean (SD)	1.50 (0.57)	1.59 (0.61)	1.57 (0.63)	1.64 (0.66)	1.53 (0.60)	1.61 (0.63)
Median	1.40	1.51	1.53	1.54	1.43	1.52
Q1 ; Q3	1.10 ; 1.81	1.11 ; 1.97	1.06 ; 1.93	1.14 ; 2.02	1.07 ; 1.90	1.12 ; 1.97
Min ; Max	0.5 ; 3.6	0.6 ; 3.5	0.5 ; 3.6	0.6 ; 3.7	0.5 ; 3.6	0.6 ; 3.7
Change from baseline						
Number	165	172	116	122	281	294
Mean (SD)	0.12 (0.37)	0.24 (0.46)	0.10 (0.37)	0.17 (0.45)	0.11 (0.37)	0.21 (0.46)
Median	0.05	0.12	0.04	0.03	0.05	0.09
Q1 ; Q3	-0.09 ; 0.27	-0.03 ; 0.36	-0.08 ; 0.26	-0.09 ; 0.28	-0.08 ; 0.26	-0.07 ; 0.34
Min ; Max	-0.7 ; 1.8	-0.4 ; 2.7	-1.2 ; 1.9	-0.5 ; 2.2	-1.2 ; 1.9	-0.5 ; 2.7
Number of participants in the model	184	188	131	132	315	320
LS Mean (SE)[a]	0.116 (0.037)	0.224 (0.037)	0.095 (0.043)	0.176 (0.043)	0.100 (0.029)	0.194 (0.029)
LS Mean Diff, 95% CI[a]		0.108 (0.024 to 0.193)		0.081 (-0.019 to 0.181)		0.095 (0.031 to 0.159)
P-value vs. placebo[a]		0.0123		0.1111		0.0036

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 52 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.
Only participants who have opportunity to reach Week 52 assessments in EFC15805 are analyzed for EFC15805 and are pooled with participants with EFC15804 and analyzed for the pooled population
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_wk52_fenoh_i_t_i.rtf (24SEP2024 6:31)

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+0.211 L、プラセボ群で+0.086 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名目上有意であった（+0.126 L［95% CI：0.069, 0.183 L］、名目上の p <0.0001）（表 21）。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 Week 2 と早期から認められ、52 週間の治験薬投与期間にわたり効果が持続した（図 8）。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+0.194 L、プラセボ群で+0.100 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名目上有意であった（+0.095 L［95% CI：0.031, 0.159 L］、名目上の p = 0.0036）（表 22）。

図 8 - LS mean change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 (L) up to Week 52 by visit among participants with baseline FeNO ≥20 ppb - Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52 with baseline FeNO ≥20 ppb



# of participants with observed change from baseline

Placebo	318	302	311	300	302	294	287	280	281
Dupilumab 300 mg q2w	321	310	311	311	311	308	296	285	294

Only participants who have opportunity to reach Week 52 assessments in EFC15805 are pooled with participants with EFC15804 and analyzed
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_fev1_ls_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_fev1_pre_ls_wk52_fenoh_i_g_i.rtf (24SEP2024 6:30)

3.2.2.3　重要な副次評価項目の補足的解析：その他の肺機能パラメータ

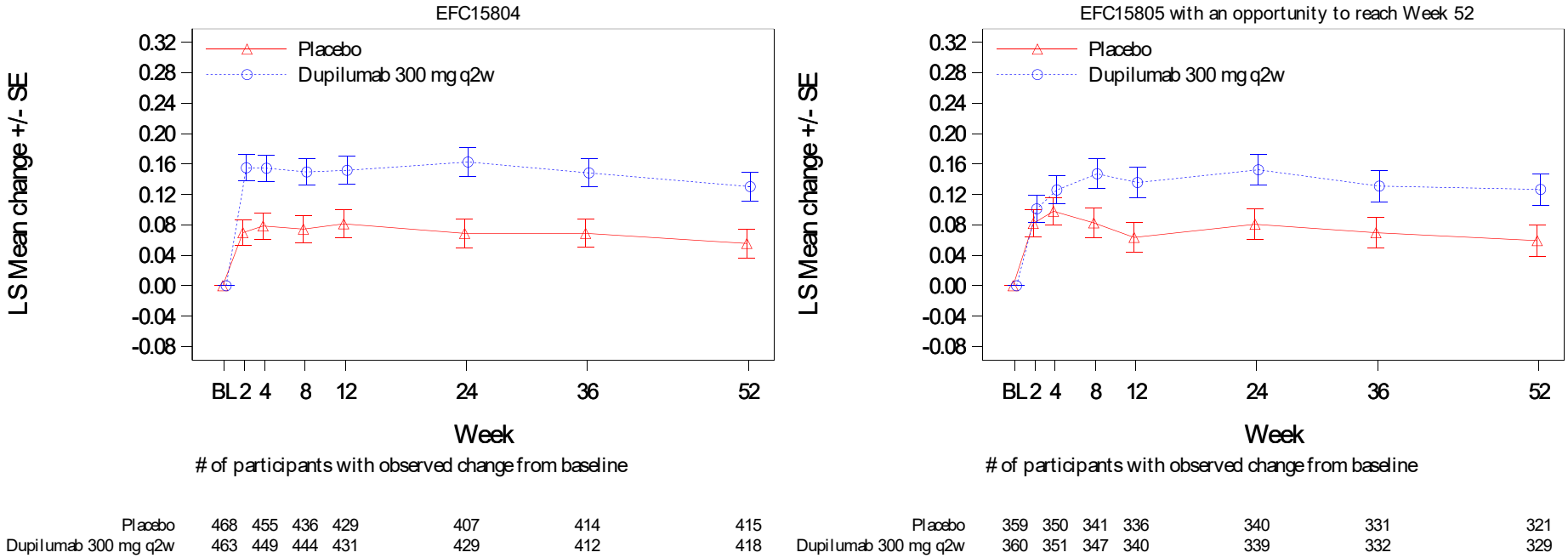
各試験及び併合 ITT 集団で、プラセボ群と比較してデュピルマブ群では、肺機能に関する複数の測定項目において Week 52 までに名目上有意かつ臨床的に意味がある改善が示された（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Section 5.1.5.4]、Module 5.3.5.1 EFC15805 [Section 5.1.5.4]）。

気管支拡張薬投与後の FEV_1

気管支拡張薬投与前の FEV_1 の改善と同様に、気管支拡張薬投与後の FEV_1 についても、プラセボ群と比較してデュピルマブ群では迅速に改善することが両試験で示され（図 9）、投与群間の差は EFC15804 試験では Week 2（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：+0.085 L、名目上の $p < 0.0001$）、EFC15805 試験では Week 8（+0.065 L、名目上の $p = 0.0090$）と早期から認められた。治療効果は 52 週間の治験薬投与期間にわたって持続し、Week 52 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は、EFC15804 試験で+0.075 L（名目上の $p = 0.0012$）、EFC15805 試験で+0.067 L（名目上の $p = 0.0109$）であった。

併合 ITT 集団における気管支拡張薬投与後の FEV_1 の変化量については、Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [4.3.7.1]及び[4.3.7.2]に示した。

図 9 - LS mean change from baseline in post-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_post_ls_wk52_sbs_i_g_i.rtf (24SEP2024 6:30)

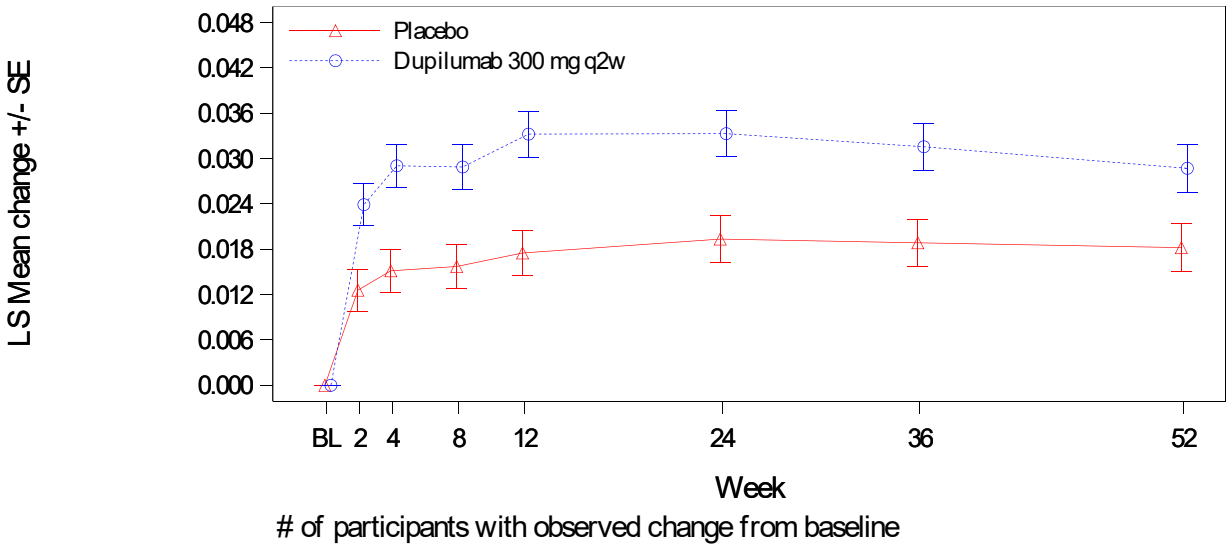
FEV_1/FVC

いずれの試験でも、気管支拡張薬投与後の FEV_1/FVC は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で迅速に改善し、投与群間の差は Week 2 と早期から認められた。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、EFC15804 試験では 0.012（名目上の p = 0.0059）、EFC15805 試験では 0.010（名目上の p = 0.0201）であった（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]）。いずれの試験でも、Week 52 において改善は持続しており、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 EFC15804 試験では 0.010（名目上の p = 0.0529）、EFC15805 試験では 0.011（名目上の p = 0.0442）であった。

同様に、両試験において、気管支拡張薬投与前の FEV_1/FVC についても、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で迅速な改善が認められた。気管支拡張薬投与前の FEV_1/FVC の改善は、EFC15804 試験では 52 週間の治験薬投与期間にわたる持続が認められたが、EFC15805 試験では認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.11.1]、Module 5.3.5.1 EFC15805 Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.11.1]）。

併合 ITT 集団における、Week 52 に達した被験者の気管支拡張薬投与後の FEV_1/FVC の変化量は、図 10 及び Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [4.3.16.1]に示した。

図 10 - LS mean from baseline in post-bronchodilator FEV_1/FVC up to Week 52 by visit - Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52



# of participants with observed change from baseline

Placebo	827	796	805	777	765	747	745	736
Dupilumab 300 mg q2w	823	805	800	791	771	768	744	747

Only participants who have opportunity to reach Week 52 assessments in EFC15805 are pooled with participants with EFC15804 and analyzed
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_fev1_ls_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_fevfvc_post_ls_wk52_i_g_i.rtf (24SEP2024 6:30)

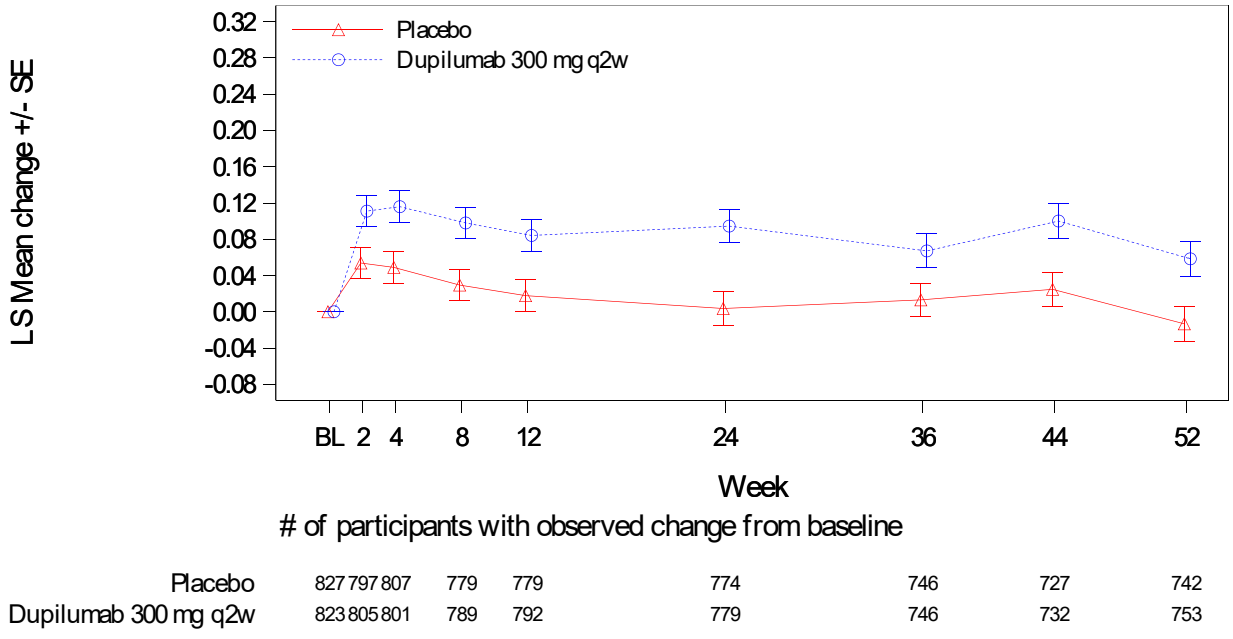
気管支拡張薬投与前の FVC

いずれの試験でも、デュピルマブ群において、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が認められた。EFC15804 試験では、プラセボ群と比較してデュピルマブ群での治療効果は高く、Week 2 と早期から明らかに認められており、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、気管支拡張薬投与前の FVC では+0.093 L（名目上の p = 0.0003）、FVC の予測値に対する割合では+2.341%（名目上の p = 0.0011）であった。EFC15805 試験では、デュピルマブ群における治療効果は Week 12 で認められ、プラセボ群に対する最小二乗平均の差は、気管支拡張薬投与前の FVC では+0.066 L（名目上の p = 0.0327）、FVC の予測値に対する割合では+1.754%（名目上の p = 0.0314）であった。

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は、EFC15804 試験では 52 週間の治験薬投与期間にわたる持続が認められたが、EFC15805 試験では認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Section 5.1.6.3]、Module 5.3.5.1 EFC15805 [Section 5.1.6.3]）。

併合 ITT 集団では、気管支拡張薬投与前の FVC は迅速に改善が認められ、投与群間の差は Week 2 と早期から認められ（名目上の p = 0.0029）、Week 52 まで持続した（図 11、Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [4.3.12.1]）。

図 11 - LS mean change from baseline in pre-bronchodilator FVC (L) up to Week 52 by visit - Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52



# of participants with observed change from baseline

Placebo	827 797 807	779	779	774	746	727	742
Dupilumab 300 mg q2w	823 805 801	789	792	779	746	732	753

Only participants who have opportunity to reach Week 52 assessments in EFC15805 are pooled with participants with EFC15804 and analyzed
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_fev1_ls_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_fvc_pre_ls_wk52_i_g_i.rtf (24SEP2024 6:30)

EFC15804 試験及び併合 ITT 集団では、気管支拡張薬投与後の FVC 及び FVC の予測値に対する割合のベースラインから Week 52 までの変化量においても、デュピルマブ群ではプラセボ群と比較して治療効果が高いことが同様に示された（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.14.1]、[16.2.6.1.16.1]、Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [4.3.13.1]、[4.3.15.1]）。EFC15805 試験では、気管支拡張薬投与後の FVC 及び FVC の予測値に対する割合のベースラインから Week 52 までの変化量に、投与群間で差は認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC15805 Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.14.1]、[16.2.6.1.16.1]）。

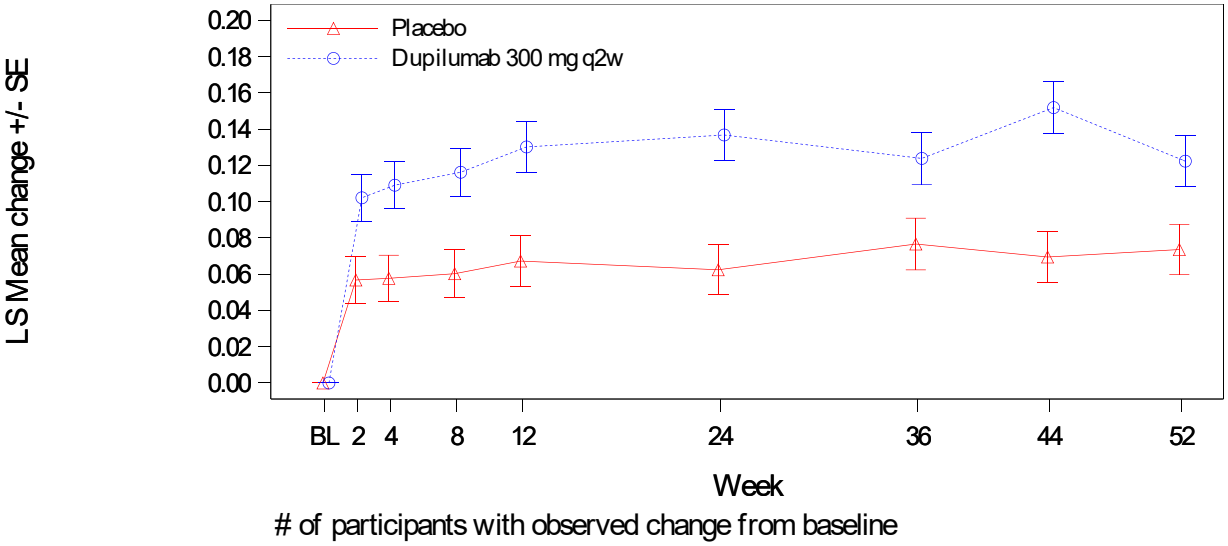
気管支拡張薬投与前の $FEF_{25-75\%}$

いずれの試験でも、気管支拡張薬投与前の $FEF_{25-75\%}$は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で迅速に改善し、プラセボ群と比較してデュピルマブ群での治療効果は高く、Week 2 と早期から認められた。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、EFC15804 試験では+0.045 L/s（名目上の p = 0.0160）、EFC15805 試験では+0.046 L/s（名目上の p = 0.0392）であった。プラセボ群と比較して高いデュピルマブ群の治療効果は 52 週間の治験薬投与期間にわたって持続し、Week 52 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は、EFC15804 試験では+0.042 L/s（名目上の p = 0.0391）、EFC15805 試験では+0.057 L/s（名目上の p = 0.0236）であった。

同様に、気管支拡張薬投与後の $FEF_{25-75\%}$についても、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で迅速な改善が認められ、52 週間の治験薬投与期間にわたって持続した（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.8.1]、Module 5.3.5.1 EFC15805 Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.8.1]）。

併合 ITT 集団における、Week 52 に達した被験者の気管支拡張薬投与前の $FEF_{25-75\%}$の平均変化量は、図 12 及び Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [4.3.10.1]に示した。

図 12 - LS mean change from baseline in pre-bronchodilator forced expiratory flow (FEF) 25-75% (L/s) up to Week 52 by visit - Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52



# of participants with observed change from baseline

Placebo	827	797	807	779	779	774	746	727	742
Dupilumab 300 mg q2w	823	805	801	789	792	779	746	732	753

Only participants who have opportunity to reach Week 52 assessments in EFC15805 are pooled with participants with EFC15804 and analyzed
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_fev1_ls_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_fef_pre_ls_wk52_i_g_i.rtf (24SEP2024 6:30)

気管支拡張薬投与後の FEV_1 の傾斜解析による肺機能低下の年間換算率

両試験において、肺機能の低下率を評価するために、気管支拡張薬投与後の FEV_1 のベースラインからの変化率を Week 4（初期に認められた改善）以降及び Week 8 以降（治療安定期）で推定した。52 週間の治験薬投与期間中、Week 4 以降で、気管支拡張薬投与後の FEV_1 の変化率に、デュピルマブ群とプラセボ群で差は認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Table 38]、Module 5.3.5.1 EFC15805 [Table 36]）。

併合 ITT 集団での解析結果は Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [4.3.7.8]に示した。

3.2.3 SGRQ より示される健康状態／HRQoL に対する治療効果

3.2.3.1 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

いずれの試験でも、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 の総スコアに大幅な改善（低下）をもたらした。

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

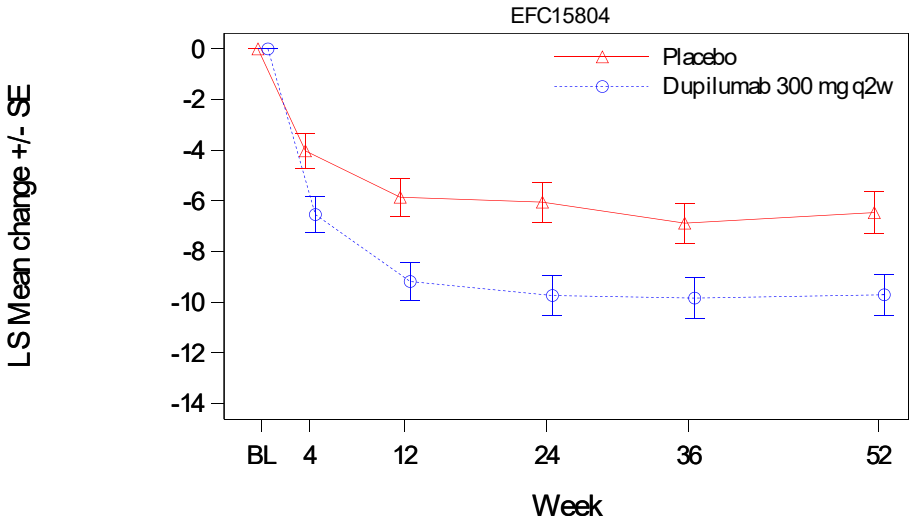
はデュピルマブ群：52.66、プラセボ群：51.01）（スコア範囲：0～100、健康状態への影響が最大である場合に 100 を示す）。

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−3.246（95% CI：−5.358, −1.134、p = 0.0026）であった（表 23）。

同様に、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−3.371（95% CI：−5.811, −0.931、名目上の p = 0.0068）であった（表 23）。

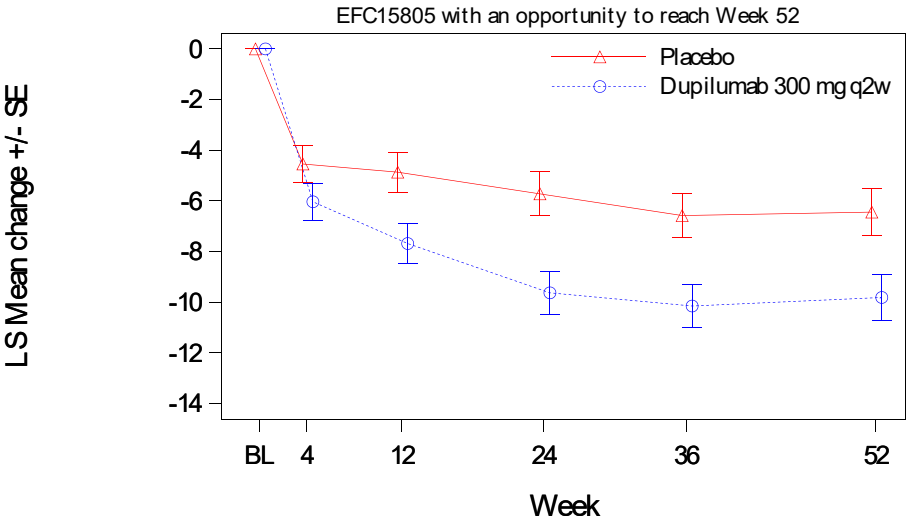
いずれの試験でも、SGRQ の総スコアはプラセボ群と比較してデュピルマブ群で迅速に低下し、投与群間の差は早期から生じ、EFC15804 試験では Week 4（名目上の p = 0.0045）、EFC15805 試験では Week 12（名目上の p = 0.0071）から認められた。この改善は 52 週間の治験薬投与期間を通じて持続した（図 13、Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.17.2]、Module 5.3.5.1 EFC15805 Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.17.2]）。

図 13 - 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



# of participants with observed change from baseline

	BL	4	12	24	36	52
Placebo	458	436	427	404	411	398
Dupilumab 300 mg q2w	456	439	431	429	402	410



# of participants with observed change from baseline

	BL	4	12	24	36	52
Placebo	347	325	318	313	318	310
Dupilumab 300 mg q2w	352	326	327	331	322	317

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)

表 23 - Change from baseline in SGRQ total score at Week 52 - ITT population from EFC15804 and EFC15805 and Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52

	EFC15804		EFC15805		Pooled	
	Placebo (N=468)	**Dupilumab 300 mg q2w (N=463)**	**Placebo (N=359)**	**Dupilumab 300 mg q2w (N=362)**	**Placebo (N=827)**	**Dupilumab 300 mg q2w (N=825)**
Baseline						
Number	458	456	347	352	805	808
Mean (SD)	48.52 (17.77)	48.64 (16.95)	51.01 (16.14)	52.66 (17.03)	49.60 (17.12)	50.39 (17.09)
Median	48.25	49.32	49.53	53.63	48.63	50.98
Q1 ; Q3	35.87 ; 60.97	36.37 ; 60.69	38.73 ; 61.62	40.26 ; 64.80	36.81 ; 61.25	37.91 ; 61.88
Min ; Max	3.0 ; 97.1	2.4 ; 97.0	11.2 ; 95.0	4.7 ; 92.8	3.0 ; 97.1	2.4 ; 97.0
Week 52						
Number	404	415	318	325	722	740
Mean (SD)	42.14 (18.51)	38.75 (18.99)	44.25 (17.71)	42.35 (19.88)	43.07 (18.18)	40.33 (19.45)
Median	41.82	38.63	42.69	42.27	42.02	39.56
Q1 ; Q3	27.89 ; 55.44	25.14 ; 52.11	31.08 ; 57.23	26.92 ; 56.66	29.73 ; 56.19	25.88 ; 54.38
Min ; Max	0.0 ; 96.8	0.0 ; 90.9	4.6 ; 98.4	0.4 ; 94.8	0.0 ; 98.4	0.0 ; 94.8
Change from baseline						
Number	398	410	310	317	708	727
Mean (SD)	-6.22 (17.61)	-9.44 (18.38)	-5.86 (15.76)	-9.87 (18.04)	-6.06 (16.82)	-9.63 (18.22)
Median	-4.37	-6.82	-5.42	-6.90	-4.78	-6.90
Q1 ; Q3	-15.04 ; 3.65	-18.38 ; 2.67	-14.79 ; 4.69	-21.17 ; 1.20	-14.91 ; 4.12	-20.12 ; 2.02
Min ; Max	-70.6 ; 50.6	-68.5 ; 49.4	-57.0 ; 36.3	-73.9 ; 40.7	-70.6 ; 50.6	-73.9 ; 49.4
Number of participants in the model	453	451	342	350	795	801
LS Mean (SE)[a]	-6.463 (0.822)	-9.710 (0.819)	-6.444 (0.922)	-9.816 (0.920)	-6.619 (0.644)	-9.925 (0.642)
LS Mean Diff, 95% CI[a]		-3.246 (-5.358 to -1.134)		-3.371 (-5.811 to -0.931)		-3.306 (-4.900 to -1.712)
P-value vs. placebo[a]		0.0026		0.0068		<.0001

MMRM: Mixed-effect Model with Repeated Measures; ICS: Inhaled Corticosteroid; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; Global and domain scores range from 0 to 100, with 100 representing the worst possible health status and 0 indicating the best possible health status.

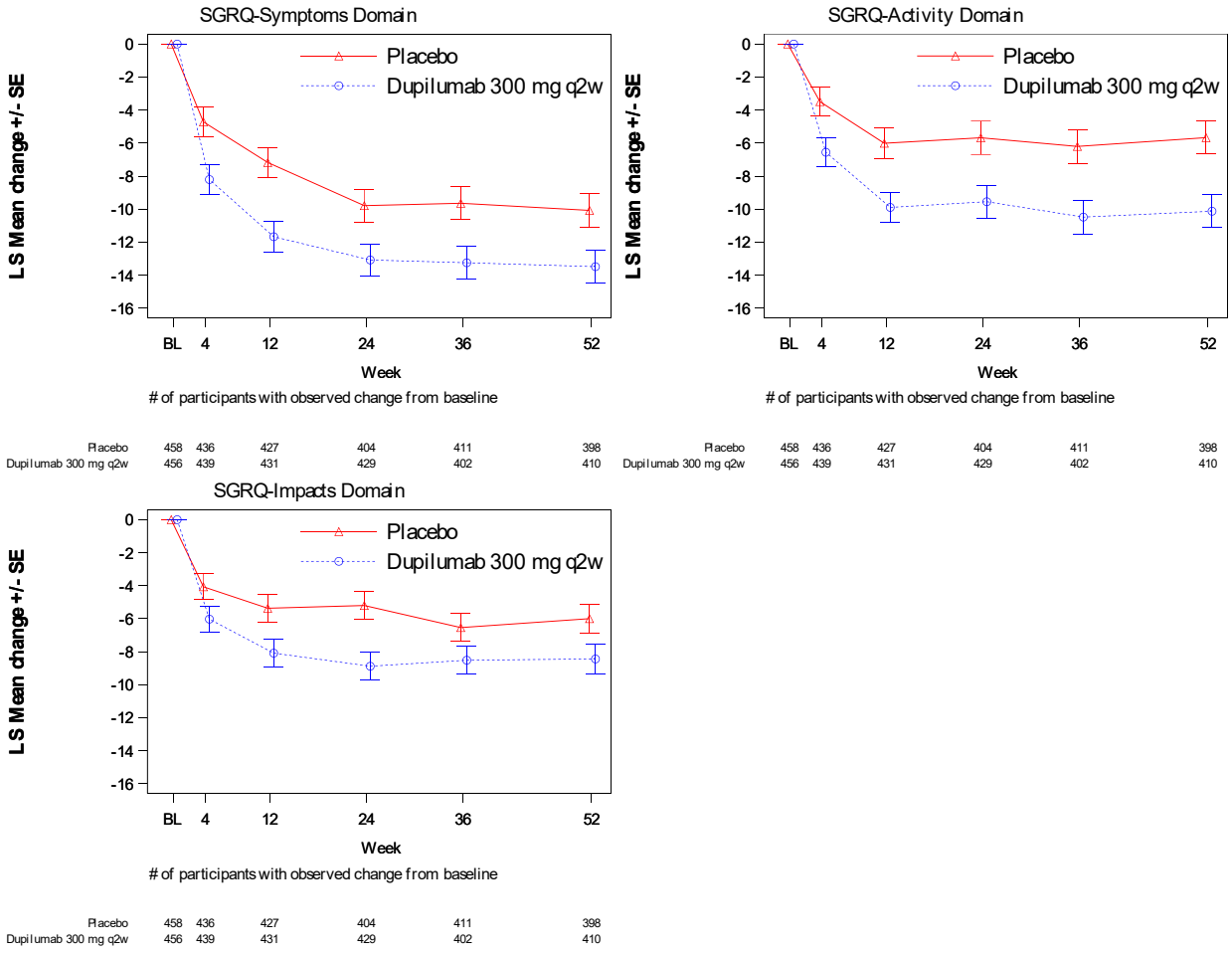
[a] Derived from MMRM model with the change from baseline in SGRQ total score up to Week 52 as response variables, and treatment group, study (if pooled), region (pooled country), ICS dose, smoking status at screening, treatment-by-visit interaction, baseline SGRQ total score, and SGRQ baseline-by-visit interaction as covariates.

Only participants who have opportunity to reach Week 52 assessments in EFC15805 are analyzed for EFC15805 and are pooled with participants with EFC15804 and analyzed for the pooled population
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_sgrq_mmrm_sbs_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sgrq_mmrm_wk52_i_t_i.rtf (24SEP2024 6:31)

併合 ITT 集団では、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−9.925、プラセボ群で−6.619 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−3.306（95% CI：−4.900, −1.712、名目上の p <0.0001）であった（表 23、Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [4.3.17.3]）。

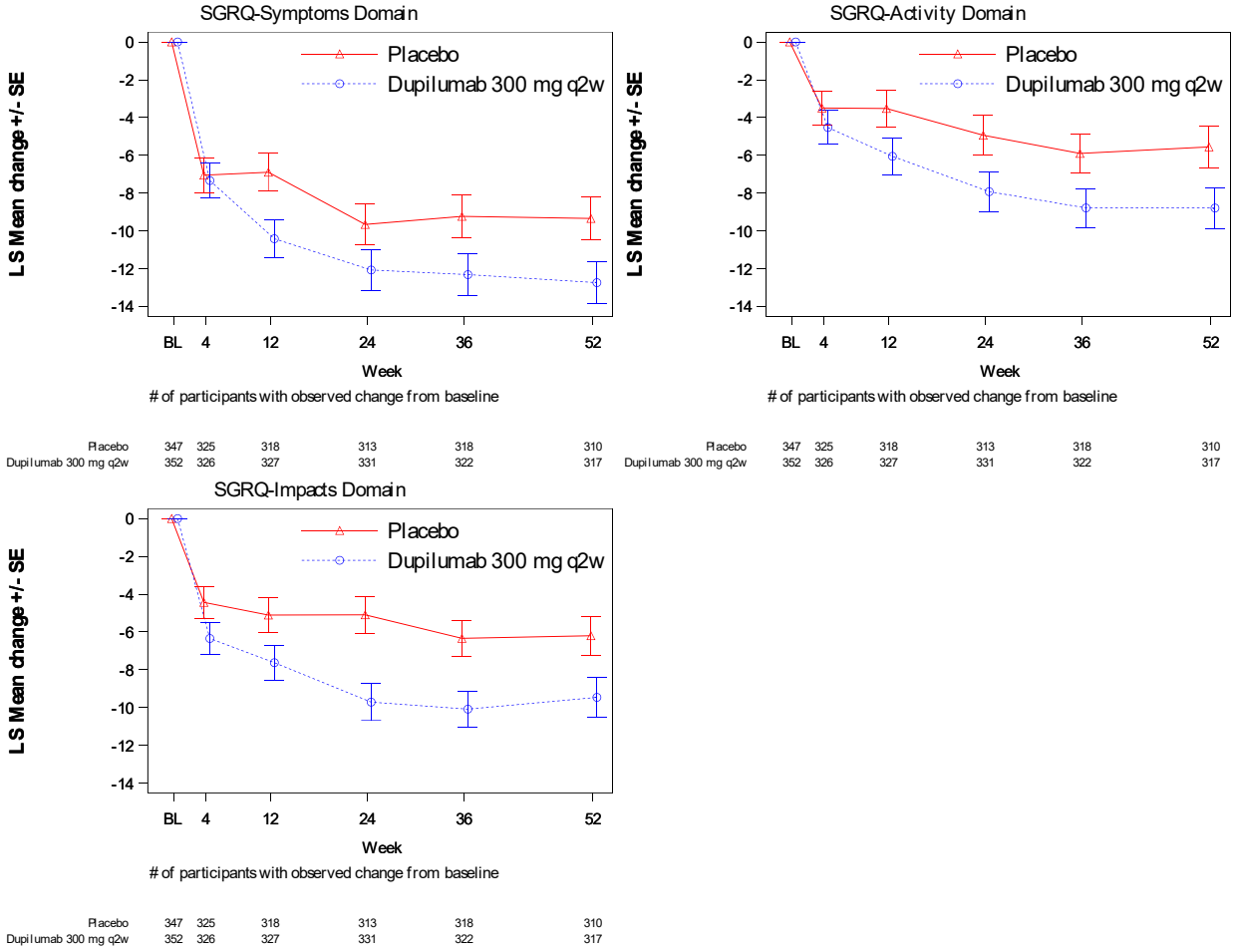
いずれの試験でも、SGRQ の総スコアで認められた治療効果と同様に、他の 3 つのドメイン（症状、活動、影響）についても、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で、Week 52 におけるスコアに名目上有意な低下（改善）が認められた（図 14、図 15）。投与群間の差は早期から生じ、EFC15804 試験では Week 4、EFC15805 試験では Week 12 までにおおむね認められた。

図 14 - LS mean change from baseline in SGRQ domains up to Week 52 by visit - ITT Population - Study EFC15804



PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC15804/CSR_01_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_comb_sgrq_ls_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_comb_sgrq_ls_wk52_i_g_i.rtf (27SEP2024 2:37)

図 15 - LS mean change from baseline in SGRQ domains up to Week 52 by visit - ITT population with an opportunity to reach Week 52 - Study EFC15805



PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC15805/CSR/REPORT/PGM/eff_comb_sgrq_ls_ia_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_comb_sgrq_ls_wk52_ia_i_g_i.rtf (22NOV2023 3:05)

併合解析でも SGRQ の 3 つのドメイン（症状、活動、影響）での低下が認められ、両試験で認められた結果を支持した（Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [4.3.18.2]［症状］、[4.3.19.2]［活動］、[4.3.20.2]［影響］）。

3.2.3.2 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）（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）（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かった（デュピルマブ群：51.3%、プラセボ群：44.7%、オッズ比 1.289［95% CI：1.052, 1.581］、名目上の p = 0.0144）（表 24）。デュピルマブによる治療効果は 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]）。

SGRQ の総スコア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（図 16、図 17、図 18）。これらの解析により、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、両試験及び併合 ITT 集団において、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。

表 24 - Proportion of participants with SGRQ improvement ≥4 points (Responder) at Week 52 compared to placebo - ITT population from EFC15804 and EFC15805 and Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52

	EFC15804		EFC15805		Pooled	
Participants with SGRQ improvement ≥4 points	**Placebo (N=468)**	**Dupilumab 300 mg q2w (N=463)**	**Placebo (N=359)**	**Dupilumab 300 mg q2w (N=362)**	**Placebo (N=827)**	**Dupilumab 300 mg q2w (N=825)**
Week 52						
Responder[a]	203 (43.4)	237 (51.2)	167 (46.5)	186 (51.4)	370 (44.7)	423 (51.3)
Non-responder[a]	265 (56.6)	226 (48.8)	192 (53.5)	176 (48.6)	457 (55.3)	402 (48.7)
Imputed non-responder	70 (15.0)	53 (11.4)	49 (13.6)	45 (12.4)	119 (14.4)	98 (11.9)
Odds ratio vs. placebo (95% CI)[b]		1.395 (1.061 to 1.835)		1.164 (0.856 to 1.581)		1.289 (1.052 to 1.581)
P-value vs. placebo[b]		0.0171		0.3329		0.0144

ICS: Inhaled Corticosteroid; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; Global and domain scores range from 0 to 100, with 100 representing the worst possible health status and 0 indicating the best possible health status.

[a] A responder is defined as a participant with improvement from baseline in SGRQ total score at Week 52 by >=4 points. Participants with improvement <4 points or with missing values are considered as non-responders.

[b] Derived from logistic regression model which includes treatment group, study (if pooled), region (pooled country), ICS dose, smoking status at screening, and baseline SGRQ total score as covariates.

Only participants who have opportunity to reach Week 52 assessments in EFC15805 are analyzed for EFC15805 and are pooled with participants with EFC15804 and analyzed for the pooled population

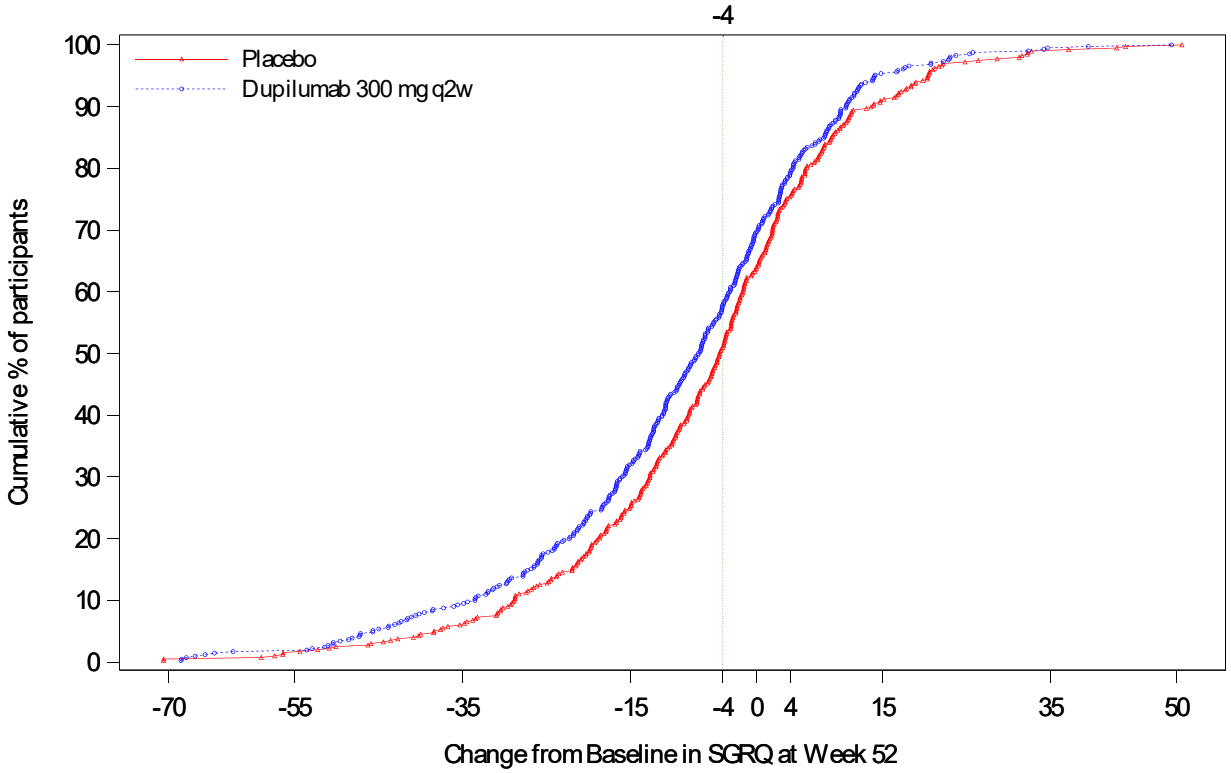
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_sgrq_resp_sbs_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sgrq_resp_wk52_i_t_i.rtf (24SEP2024 6:31)

3.2.3.3 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。EFC15804 試験（図 16）及び併合 ITT 集団（図 18）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（図 17）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。

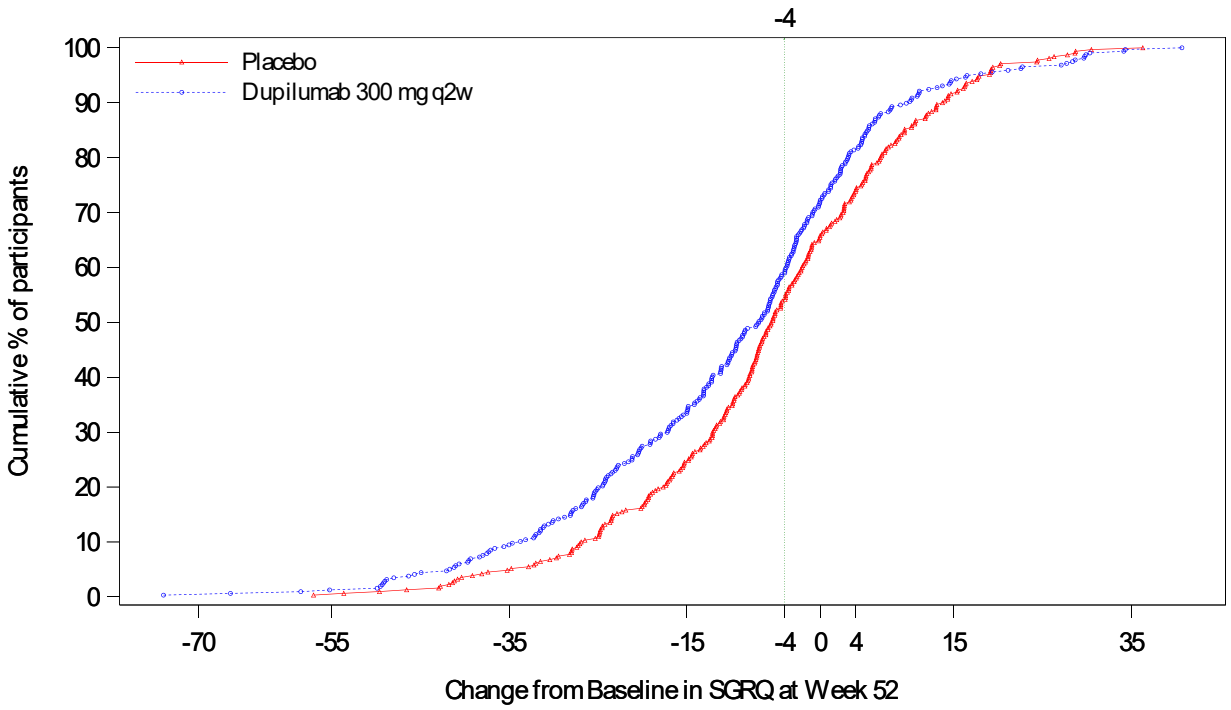
EFC15805 試験では、事前に規定した、臨床的に意味がある変化（ベースラインから 4 以上の改善：COPD 治療を効果があると評価した患者のスコア変化の平均に該当(66)）を達成した被験者の解析に加えて、8 以上の改善（COPD 治療を非常に効果があると評価した患者のスコア変化の平均）及び 12 以上の改善（非常に効果があると評価した患者集団の信頼区間上限を超えた改善）についても事後解析を実施した(66)(67)。Week 52 での SGRQ の総スコアにおいて 8 又は 12 以上の改善を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高かった（8 以上ではデュピルマブ群：42.8%、プラセボ群：34.5%、オッズ比：1.371［95% CI：1.002, 1.878］、名目上の p = 0.0489［表 38］；12 以上ではデュピルマブ群：35.4%、プラセボ群：25.9%、オッズ比：1.529［95% CI：1.096, 2.135］、名目上の p = 0.0125［表 39］）。

図 16 - Cumulative distribution function curves of change from baseline in SGRQ total score at Week 52 - ITT population - Study EFC15804



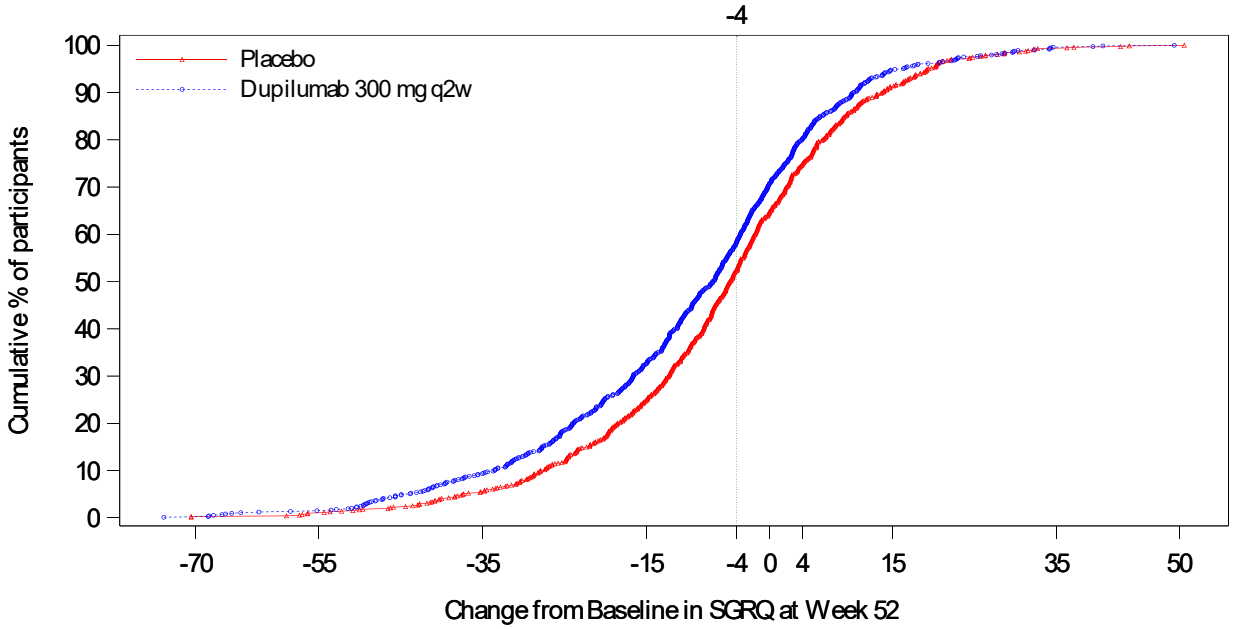
Negative change from baseline values indicate improvement, while positive change from baseline values indicate deterioration.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC15804/CSR_01_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_sgrq_cpf_new_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sgrq_cpf_wk52_new_i_g_i.rtf (27SEP2024 2:37)

図 17 - Cumulative distribution function curves of change from baseline in SGRQ total score at Week 52 - ITT population with an opportunity to reach Week 52 - Study EFC15805



Negative change from baseline values indicate improvement, while positive change from baseline values indicate deterioration.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC15805/CSR/REPORT/PGM/eff_sgrq_cpf_new_ia_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sgrq_cpf_wk52_new_ia_i_g_i.rtf (19NOV2023 15:59)

図 18 - Cumulative distribution function curves of change from baseline in SGRQ at Week 52 - Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52



Negative change from baseline values indicate improvement, while positive change from baseline values indicate deterioration.
Only participants who have opportunity to reach Week 52 assessments in EFC15805 are pooled with participants with EFC15804 and analyzed
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_sgrq_cpf_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sgrq_cpf_wk52_i_g_i.rtf (24SEP2024 6:31)

いずれの試験でも、SGRQ の各ドメインのスコアについても同様の曲線が得られ（8.2 項）、併合 ITT 集団でも同様であった（Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [4.3.18.7]［症状］、[4.3.19.7]［活動］、[4.3.20.7]［影響］）。

3.2.4 E-RS: COPD 尺度での評価による呼吸器症状の改善効果

3.2.4.1 E-RS: COPD の総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量－多重性を調整したその他の評価項目

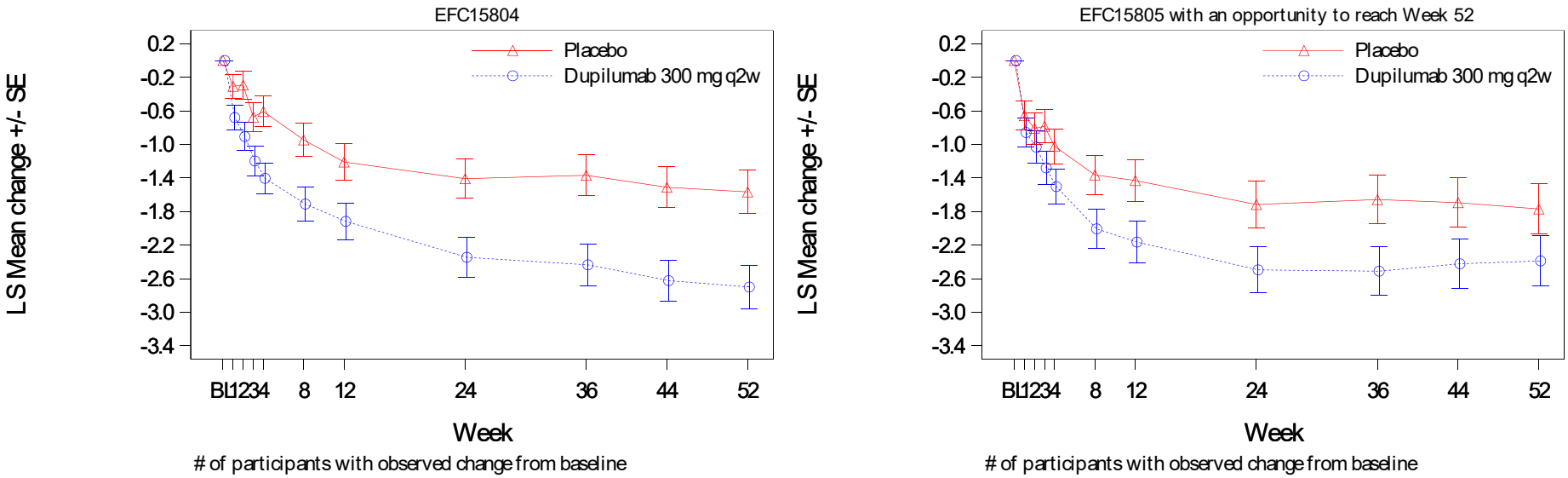
いずれの試験でも、EXACT ツールに含まれる E-RS: COPD 尺度での評価により、デュピルマブ投与は COPD による呼吸器の臨床症状の重症度を低下させることが示され、EFC15804 試験ではプラセボ群と比較してデュピルマブ群で有意な効果が示された。

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、E-RS: COPD-RS 総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量の最小二乗平均は、デュピルマブ群で−2.700、プラセボ群で−1.567 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−1.133（95% CI：−1.826, −0.441、p = 0.0014）であった（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 19、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−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は−0.618（95% CI：−1.430, 0.193、名目上の p = 0.1351）であった。E-RS: COPD-RS 総スコアの低下は、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 19、Module 5.3.5.1 EFC15805 Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.21.3]）。

図 19 - LS mean change from baseline in E-RS: COPD RS-Total Score up to Week 52 by visit - ITT population - Study EFC15804 and Study EFC15805



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)

表 25 - Change from baseline in E-RS: COPD RS-Total Score at Week 52 - ITT population from EFC15804 and EFC15805 and Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52

	EFC15804		EFC15805		Pooled	
	Placebo (N=468)	**Dupilumab 300 mg q2w (N=463)**	**Placebo (N=359)**	**Dupilumab 300 mg q2w (N=362)**	**Placebo (N=827)**	**Dupilumab 300 mg q2w (N=825)**
Baseline						
Number	464	456	355	356	819	812
Mean (SD)	13.00 (6.93)	12.97 (7.18)	13.11 (7.14)	13.71 (6.74)	13.05 (7.01)	13.30 (7.00)
Median	13.00	12.46	13.43	13.43	13.14	12.86
Q1 ; Q3	8.57 ; 17.71	7.93 ; 17.62	8.00 ; 17.86	9.00 ; 17.86	8.14 ; 17.71	8.43 ; 17.83
Min ; Max	0.0 ; 34.7	0.0 ; 35.0	0.0 ; 38.1	0.0 ; 33.7	0.0 ; 38.1	0.0 ; 35.0
Week 52						
Number	379	381	287	288	666	669
Mean (SD)	10.98 (7.15)	9.72 (7.04)	10.96 (7.34)	11.50 (7.14)	10.97 (7.23)	10.49 (7.14)
Median	11.00	10.00	11.00	11.17	11.00	10.83
Q1 ; Q3	5.17 ; 15.29	3.83 ; 14.00	5.14 ; 15.43	6.31 ; 17.00	5.17 ; 15.33	4.80 ; 15.14
Min ; Max	0.0 ; 31.9	0.0 ; 32.0	0.0 ; 32.6	0.0 ; 30.5	0.0 ; 32.6	0.0 ; 32.0
Change from baseline						
Number	377	375	285	284	662	659
Mean (SD)	-1.62 (4.99)	-3.02 (5.78)	-1.63 (5.23)	-2.18 (5.90)	-1.63 (5.09)	-2.66 (5.84)
Median	-0.64	-1.74	-0.86	-1.51	-0.71	-1.71
Q1 ; Q3	-3.93 ; 1.14	-5.86 ; 0.20	-4.33 ; 0.86	-4.71 ; 0.65	-4.05 ; 1.00	-5.50 ; 0.29
Min ; Max	-24.4 ; 13.4	-32.1 ; 19.0	-21.8 ; 19.1	-22.6 ; 22.5	-24.4 ; 19.1	-32.1 ; 22.5
Number of participants in the model	464	456	355	356	819	812
LS Mean (SE)[a]	-1.567 (0.258)	-2.700 (0.260)	-1.770 (0.300)	-2.388 (0.301)	-1.607 (0.201)	-2.517 (0.202)
LS Mean Diff, 95% CI[a]		-1.133 (-1.826 to -0.441)		-0.618 (-1.430 to 0.193)		-0.909 (-1.436 to -0.383)
P-value vs. placebo[a]		0.0014		0.1351		0.0007

MMRM: Mixed-effect Model with Repeated Measures; ICS: Inhaled Corticosteroid; E-RS: COPD Evaluating Respiratory Symptoms (E-RS) in COPD; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease

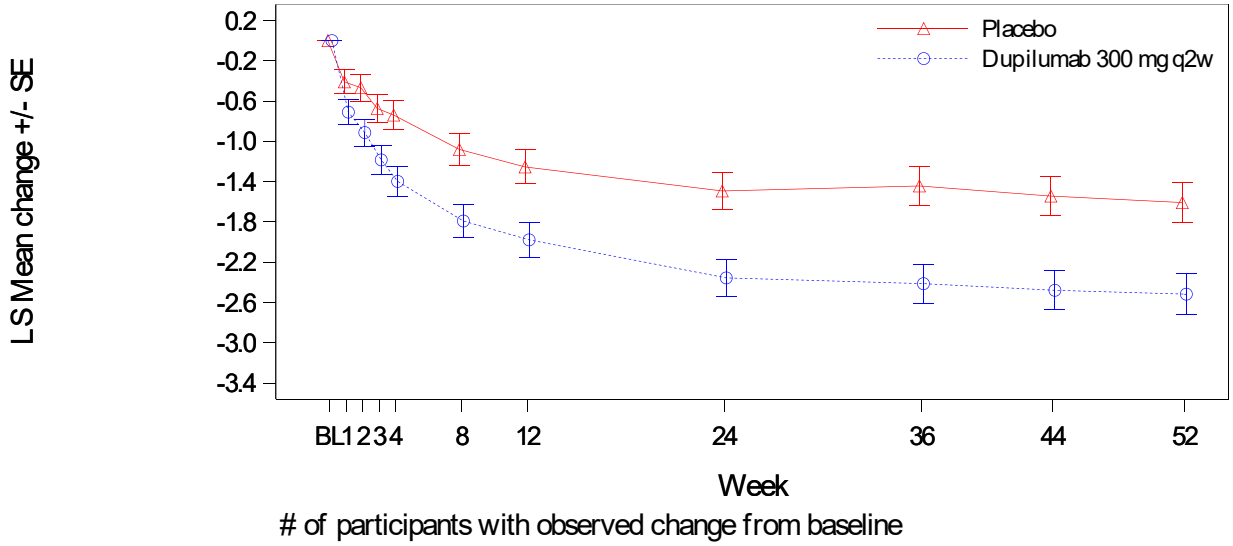
[a] Derived from MMRM model with the change from baseline in E-RS: COPD RS-Total Score to Week 52 as response variables, and treatment group, study (if pooled), region (pooled country), ICS dose, smoking status at screening, visit, treatment-by-visit interaction, baseline E-RS: COPD RS-Total Score, and baseline E-RS: COPD RS-Total Score-by-visit interaction as covariates

Note: E-RS: COPD RS-Total Score is derived based on weekly averages of daily assessed 11 respiratory symptom items contained in the 14-item EXACT questionnaire

Only participants who have opportunity to reach Week 52 assessments in EFC15805 are analyzed for EFC15805 and are pooled with participants with EFC15804 and analyzed for the pooled population
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_ers_mmrm_sbs_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ers_mmrm_wk52_i_t_i.rtf (24SEP2024 6:30)

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、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−2.517、プラセボ群で−1.607 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−0.909（95% CI：−1.436, −0.383、p = 0.0007）であった（表 25）。E-RS: COPD-RS 総スコアの低下は迅速であり、投与群間の差は Week 1 と早期から認められ（名目上の p = 0.0332）（Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [4.3.21.3]）、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（図 20）。

図 20 - LS mean change from baseline in E-RS: COPD RS-Total Score up to Week 52 by visit - Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52



# of participants with observed change from baseline

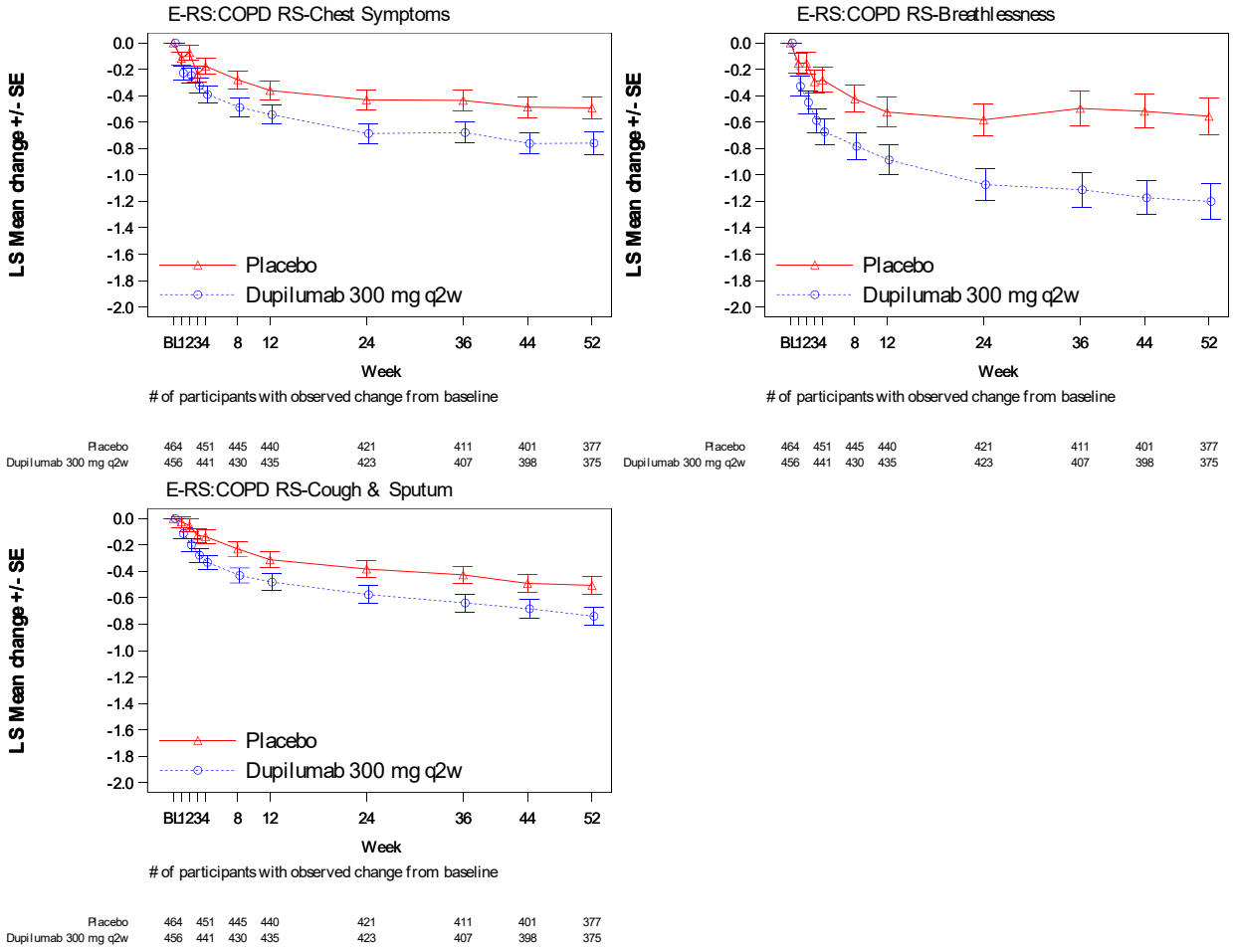
Placebo	819	798	786	773	750	729	717	662
Dupilumab 300 mg q2w	812	786	772	763	751	722	712	659

Only participants who have opportunity to reach Week 52 assessments in EFC15805 are pooled with participants with EFC15804 and analyzed
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_ers_ls_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ers_ls_i_g_i.rtf (24SEP2024 6:29)

E-RS: COPD-RS 総スコアに対する良好な効果と同様に、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について、いずれの試験でもデュピルマブ群で改善が認められた（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（図 21、図 22）。

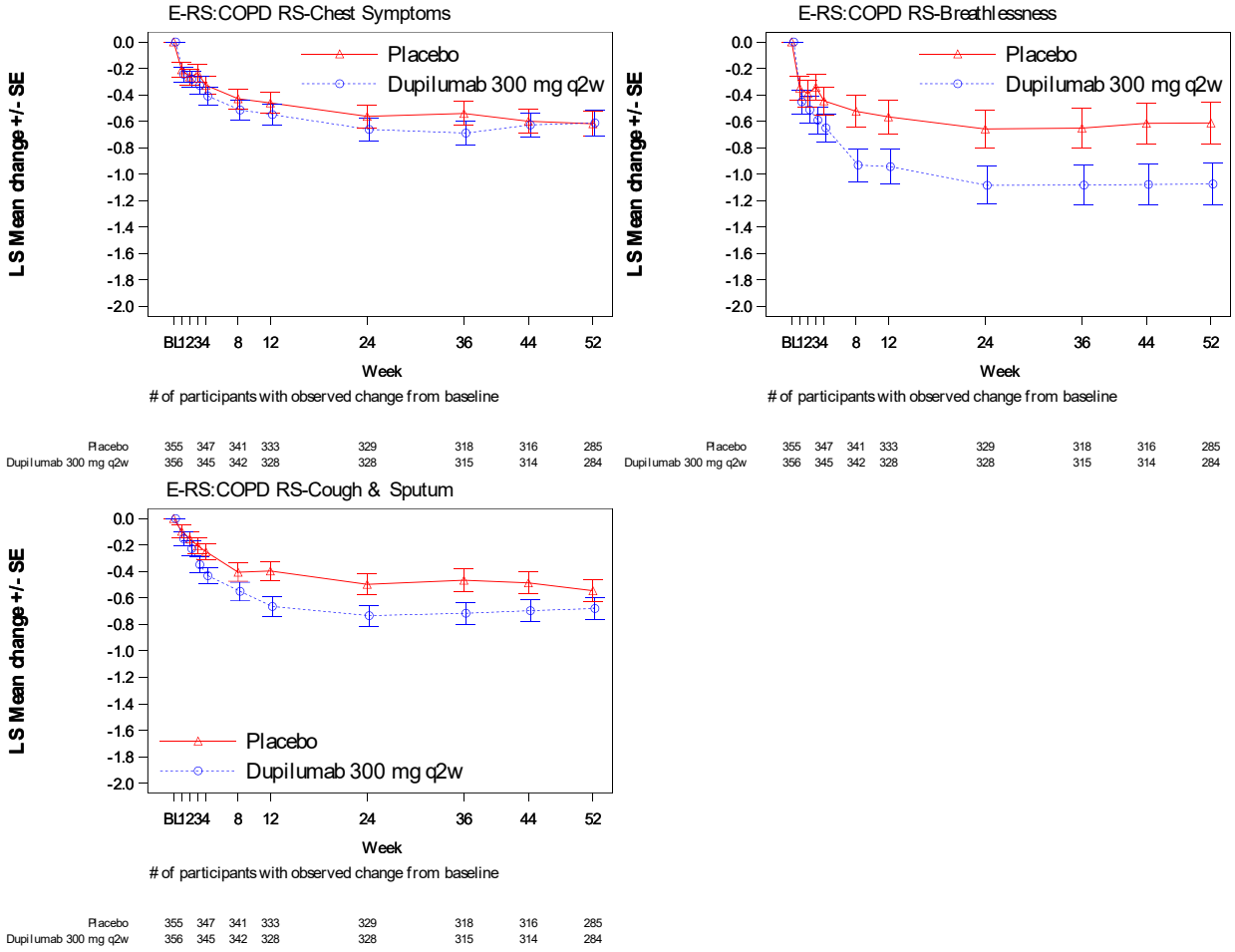
E-RS: COPD-RS 咳嗽及び喀痰ドメイン並びに E-RS: COPD-RS 胸部症状ドメインについては、EFC15804 試験ではデュピルマブ投与の有益な効果が認められたが（図 21）、EFC15805 試験では認められなかった（図 22）。

図 21 - LS mean change from baseline in E-RS: COPD RS- Domains up to Week 52 by visit - ITT population – Study EFC15804



PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC15804/CSR_01_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_comb_ers_ls_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_comb_ers_ls_wk52_i_g_i.rtf (27SEP2024 2:37)

図 22 - LS mean change from baseline in E-RS: COPD RS- Domains up to Week 52 by visit - ITT population with an opportunity to reach Week 52 – Study EFC15805



PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC15805/CSR/REPORT/PGM/eff_comb_ers_ls_ia_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_comb_ers_ls_wk52_ia_i_g_i.rtf (22NOV2023 3:05)

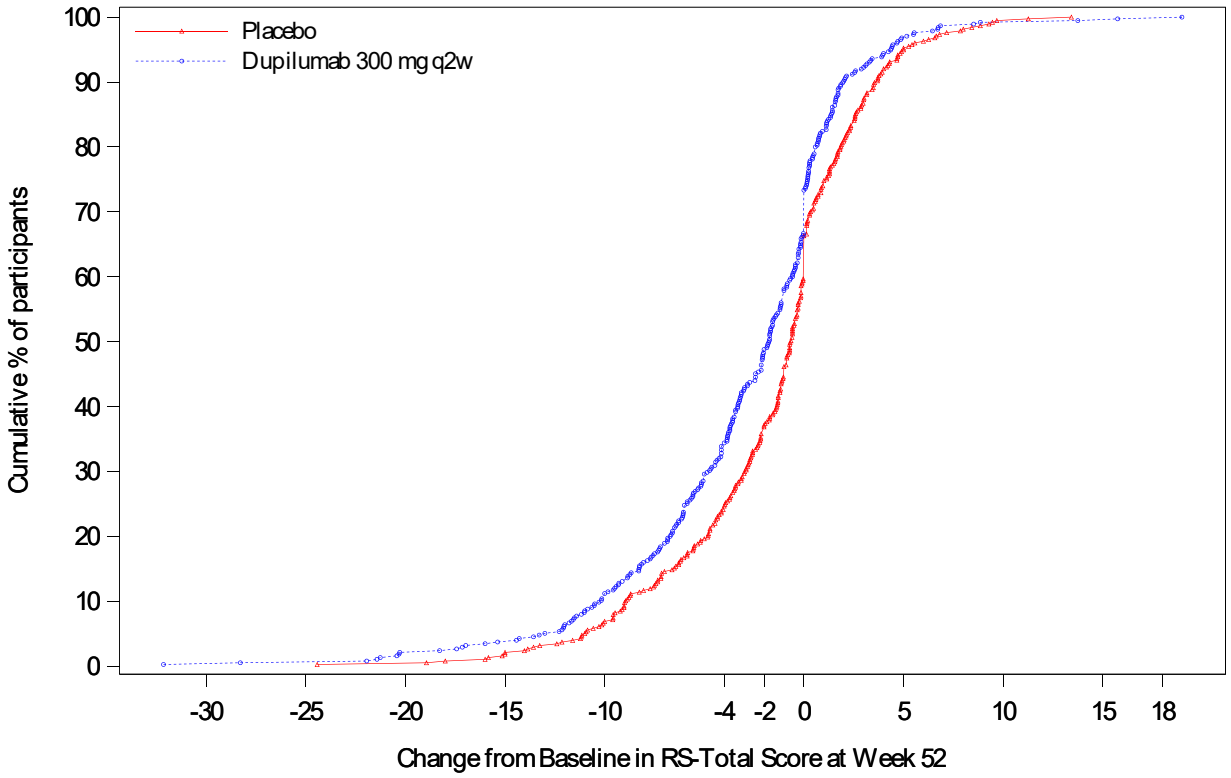
併合解析より得られた結果は各試験で認められた結果を支持し、デュピルマブ投与が E-RS: COPD の全ドメインでベネフィットをもたらすことを示した（Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [4.3.22.1]、[4.3.22.2]［E-RS: COPD-RS 息切れドメイン］、[4.3.23.1]、[4.3.23.2]［E-RS: COPD-RS 咳嗽及び喀痰ドメイン］、[4.3.24.1]、[4.3.24.2]［E-RS: COPD-RS 胸部症状ドメイン］）。

3.2.4.1.1 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（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

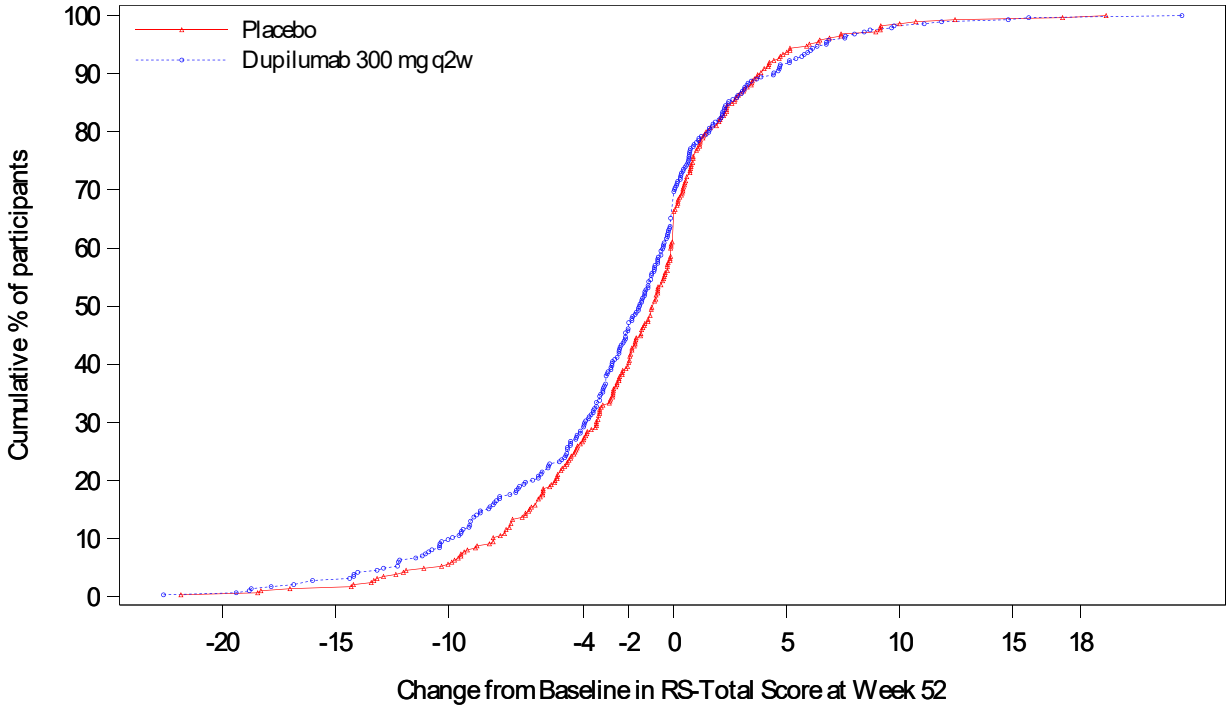
理学的解析より、−3.7 が意味のある閾値として得られたが、−3.7 を超えると EFC15804 試験及び併合 ITT 集団では特に顕著な差が認められた。EFC15805 試験では、累積分布関数曲線の乖離は顕著ではなかった（図 24）。

図 23 - Cumulative distribution function curves of change from baseline in E-RS: COPD RS Total Score at Week 52 - ITT population - Study EFC15804



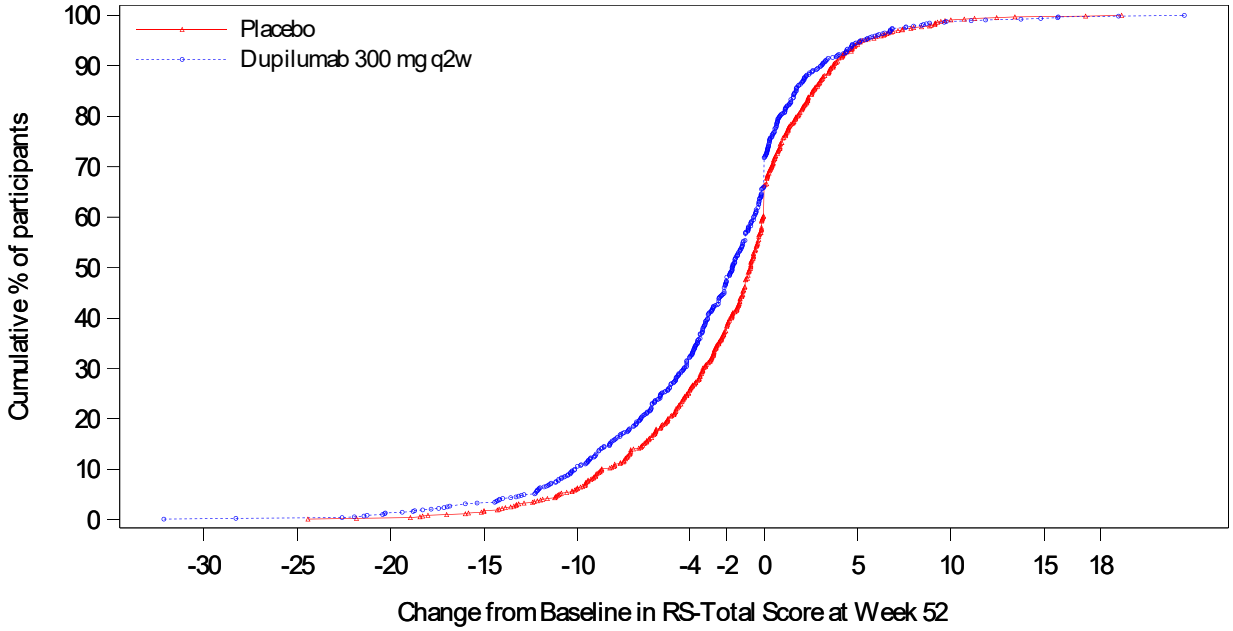
Negative change from baseline values indicate improvement, while positive change from baseline values indicate deterioration.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC15804/CSR_01_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_ers_cpf_new_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_erst_cpf_wk52_new_i_g_i.rtf (27SEP2024 2:37)

図 24 - Cumulative distribution function curves of change from baseline in E-RS: COPD RS Total Score at Week 52 - Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52 - Study EFC15805



Negative change from baseline values indicate improvement, while positive change from baseline values indicate deterioration.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC15805/CSR/REPORT/PGM/eff_ers_cpf_new_ia_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_erst_cpf_wk52_new_ia_i_g_i.rtf (19NOV2023 16:01)

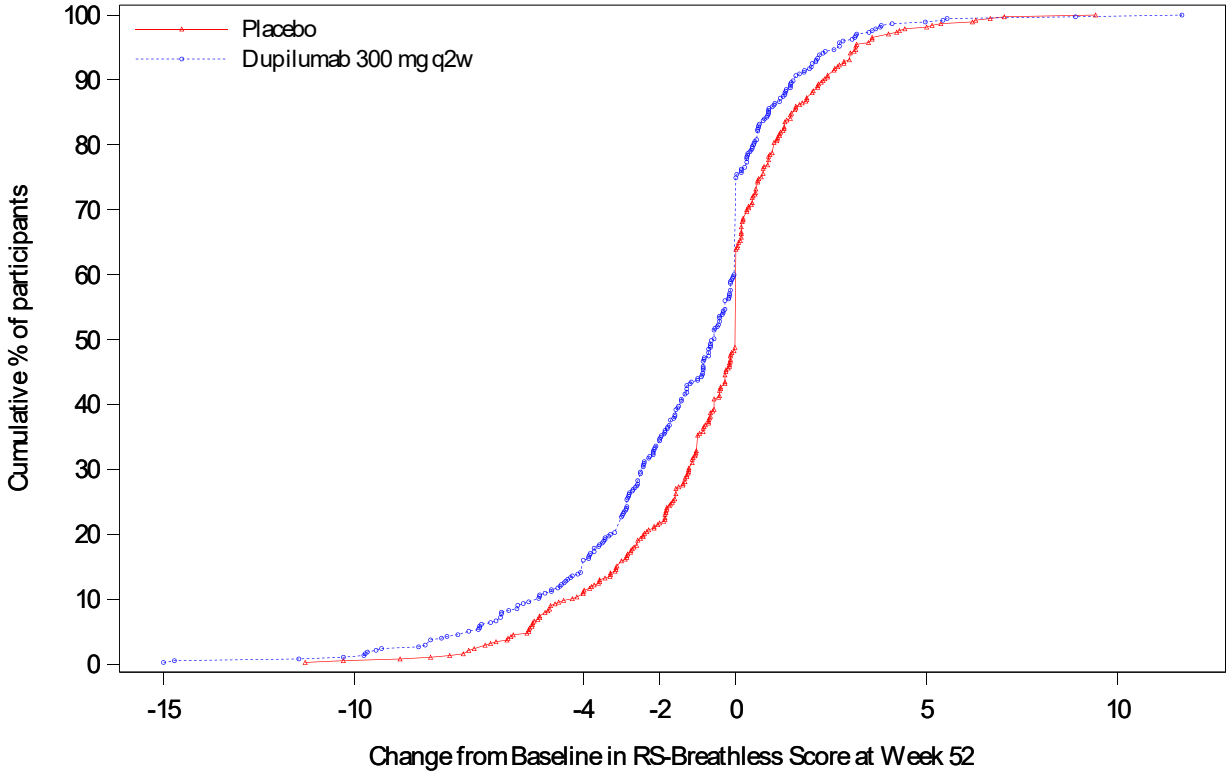
図 25 - Cumulative distribution function curves of change from baseline in E-RS: COPD RS-Total Score at Week 52 - Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52



Negative change from baseline values indicate improvement, while positive change from baseline values indicate deterioration.
Only participants who have opportunity to reach Week 52 assessments in EFC15805 are pooled with participants with EFC15804 and analyzed
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_ers_cpf_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_erst_cpf_wk52_i_g_i.rtf (24SEP2024 6:29)

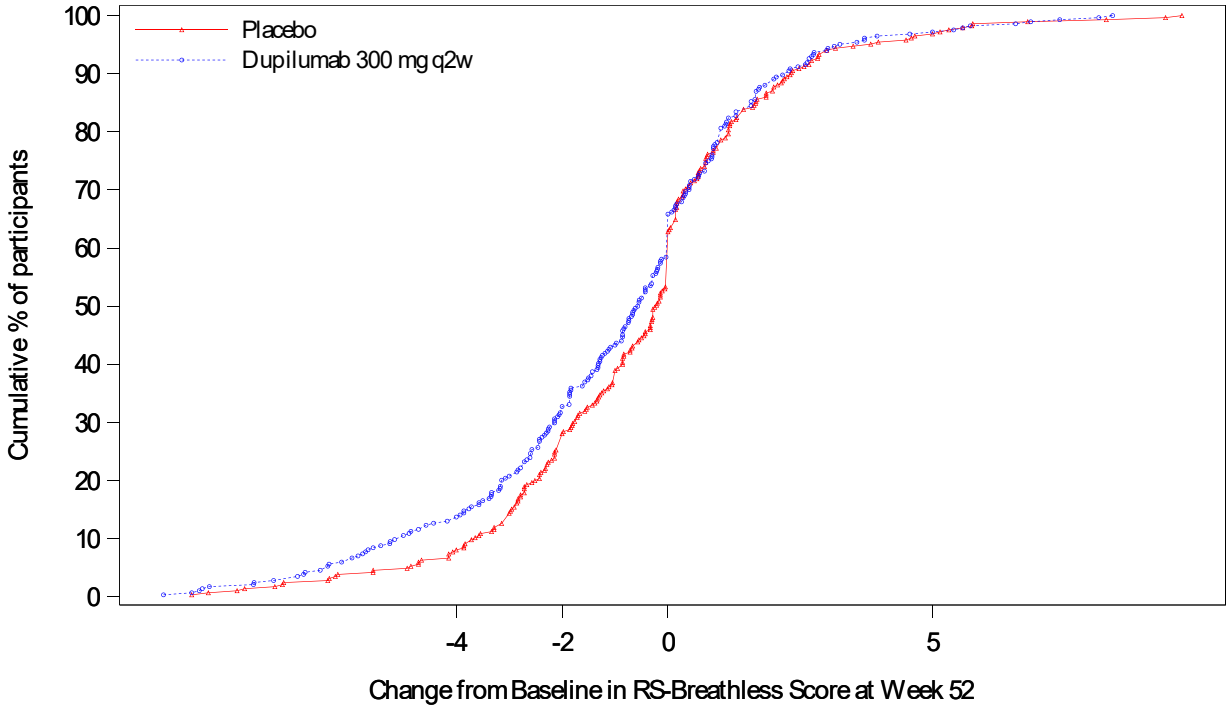
E-RS: COPD の各ドメインのスコアにおいて、デュピルマブ群とプラセボ群で明らかな乖離を示す同様の曲線が EFC15804 試験（E-RS: COPD-RS 息切れスコア：図 26、E-RS: COPD-RS 咳嗽及び喀痰スコア：図 48、E-RS: COPD-RS 胸部症状スコア：図 49）及び併合 ITT 集団（Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [4.3.22.3]、[4.3.23.3]、[4.3.24.3]）で得られた。EFC15805 試験では、E-RS: COPD-RS 息切れスコアの曲線はデュピルマブ群とプラセボ群で同様に明確な乖離を示したが（図 27）、E-RS: COPD-RS 咳嗽及び喀痰スコア（図 50）及び E-RS: COPD-RS 胸部症状スコア（図 51）では乖離は顕著ではなかった。

図 26 - Cumulative distribution function of change from baseline in E-RS: COPD RS-Breathlessness at Week 52 - ITT population - Study EFC15804



Negative change from baseline values indicate improvement, while positive change from baseline values indicate deterioration.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC15804/CSR_01_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_ers_cpf_new_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ersb_cpf_wk52_new_i_g_i.rtf (27SEP2024 2:37)

図 27 - Cumulative distribution function of change from baseline in E-RS: COPD RS-Breathlessness at Week 52 - ITT population - Study EFC15805



Negative change from baseline values indicate improvement, while positive change from baseline values indicate deterioration.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC15805/CSR/REPORT/PGM/eff_ers_cpf_new_ia_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ersb_cpf_wk52_new_ia_i_g_i.rtf (19NOV2023 16:01)

計量心理学的解析より得られた閾値に基づくレスポンダー解析

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である E-RS: COPD-RS 総スコア 3.7 に基づくレスポンダー解析を各試験で実施した。

EFC15804 試験では、Week 52 における E RS: COPD 総スコアが 3.7 以上の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かった（名目上の p = 0.0013）（表 26）。同様に、患者内の臨床的に意味がある閾値（RS 息切れスコア：1.6 以上、RS 咳嗽及び喀痰スコア：1.1 以上、RS 胸部症状スコア：1.0 以上の改善）に基づく解析より、E-RS: COPD の各ドメインのスコアで、プラセボ群と比べてデュピルマブ群で一貫して responder の割合が高いことが示された（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（表 40）。

併合 ITT 集団でも同様のレスポンダー解析を行い、Week 52 における E-RS: COPD-RS 総スコアが 3.7 以上改善した被験者の割合は、プラセボ群に比べデュピルマブ群で高いことが示された（名目上の p = 0.0070）（Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [4.3.26.1]）。

同様に、患者内の臨床的に意味がある閾値に基づく解析は、E-RS: COPD の各ドメインのスコアで、プラセボ群と比べてデュピルマブ群で一貫して responder の割合が高いことが示された（RS 息切れスコア［1.6 以上の改善］：オッズ比 1.495［95% CI：1.191, 1.876］、名目上の p = 0.0005；RS 咳嗽及び喀痰スコア［1.1 以上の改善］：オッズ比 1.309［95% CI：1.034, 1.657］、名目上の p = 0.0250；RS 胸部症状スコア［1.0 以上の改善］：オッズ比 1.301［95% CI：1.031, 1.640］、名目上の p = 0.0265）（Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [4.3.26.1]）。

表 26 - Proportion of participants with E-RS: COPD total and domain score improvements (Responder) at Week 52 compared to placebo - ITT population - Study EFC15804

Participants with E-RS: COPD improvements	**Placebo (N=468)**	**Dupilumab 300 mg q2w (N=463)**
E-RS: COPD total score improvement ≥3.7 points		
Responder[a]	98 (20.9)	138 (29.8)
Non-responder[a]	370 (79.1)	325 (70.2)
Imputed non-responder	63 (13.5)	58 (12.5)
Odds ratio vs. placebo (95% CI)[b]		1.672 (1.222 to 2.289)
P-value vs. placebo[b]		0.0013
E-RS: COPD RS-Breathlessness improvement ≥1.6 points		
Responder[a]	95 (20.3)	143 (30.9)
Non-responder[a]	373 (79.7)	320 (69.1)
Imputed non-responder	63 (13.5)	58 (12.5)
Odds ratio vs. placebo (95% CI)[c]		1.812 (1.329 to 2.471)
P-value vs. placebo[c]		0.0002
E-RS: COPD RS-Cough and Sputum improvement ≥1.1 points		
Responder[a]	102 (21.8)	131 (28.3)
Non-responder[a]	366 (78.2)	332 (71.7)
Imputed non-responder	63 (13.5)	58 (12.5)
Odds ratio vs. placebo (95% CI)[d]		1.486 (1.086 to 2.033)
P-value vs. placebo[d]		0.0134
E-RS: COPD RS-Chest Symptoms improvement ≥1.0 points		
Responder[a]	106 (22.6)	145 (31.3)
Non-responder[a]	362 (77.4)	318 (68.7)
Imputed non-responder	63 (13.5)	58 (12.5)
Odds ratio vs. placebo (95% CI)[e]		1.635 (1.198 to 2.231)
P-value vs. placebo[e]		0.0019

ICS: Inhaled Corticosteroid; E-RS: COPD Evaluating Respiratory Symptoms (E-RS) in COPD; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease

[a] A responder is defined as a participant with improvement from baseline greater than or equal to the threshold. Participants with improvement less than the threshold or with missing values are considered as non-responders.

[b] Derived from logistic regression model which includes treatment group, region (pooled country), ICS dose, smoking status at screening, and baseline RS-total score as covariates.

[c] Derived from logistic regression model which includes treatment group, region (pooled country), ICS dose, smoking status at screening, and baseline RS-breathlessness score as covariates.

[d] Derived from logistic regression model which includes treatment group, region (pooled country), ICS dose, smoking status at screening, and baseline RS-cough and sputum score as covariates.

[e] Derived from logistic regression model which includes treatment group, region (pooled country), ICS dose, smoking status at screening, and baseline RS-chest symptoms score as covariates.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC15804/CSR_01_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_copd_ers_resp_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_copd_ers_resp_wk52_i_t_i.rtf (27SEP2024 2:37)

3.2.5 追加の有効性

3.2.5.1 全身性ステロイド薬の使用

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。デュピルマブ投与はプラセボと比較して、全身性ステロイド薬使用の必要性を減少させることが示された。

いずれの試験でも、52 週間の治験薬投与期間に、理由を問わず全身性ステロイド薬の投与を要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低かった（EFC15804 試験ではデュピルマブ群：37.1%、プラセボ群：42.3%［Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Section 5.1.7.2]］；EFC15805 試験ではデュピルマブ群：30.4%、プラセボ群：35.9%［Module 5.3.5.1 EFC15805 [Section 5.1.7.2]］）。全身性ステロイド薬の使用コースの調整年間回数はプラセボ群と比較してデュピルマブ群で少なく、EFC15804 試験では 27%の減少、EFC15805 試験では 33%の減少が認められ、いずれの試験でも投与群間の差は名目上有意であった（EFC15804 試験：名目上の p = 0.0031、EFC15805 試験：名目上の p = 0.0008）。また、プラセボと比較してデュピルマブ投与は、全身性ステロイド薬の平均使用期間を短縮させ、年間総使用期間（調整なし）は、EFC15804 試験ではデュピルマブ群で 5.7 日、プラセボ群で 8.6 日であり、EFC15805 試験ではデュピルマブ群で 5.7 日、プラセボ群で 6.7 日であった。

52 週間の治験薬投与期間中に、COPD 増悪に対して使用した全身性ステロイド薬についての解析からも同様の結果が認められた。COPD 増悪に対する全身性ステロイド薬の調整年間使用数は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で少なく、EFC15804 試験では 29%の減少、EFC15805 試験で 39%の減少が認められ、いずれの試験でも投与群間の差は名目上有意であった（EFC15804 試験：名目上の p = 0.0029、EFC15805 試験：名目上の p = 0.0003）。

併合解析の結果は各試験で認められた結果を支持するものであった（Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [4.1.1]、[4.1.2]）。

3.2.5.2 抗菌薬の使用

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(68)(69)。デュピルマブ投与はプラセボと比較して、抗菌薬使用の必要性を減少させることが示された。

いずれの試験でも、52 週間の治験薬投与期間に、理由を問わず抗菌薬の投与を要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低かった（EFC15804 試験ではデュピルマブ群：44.3%、プラセボ群：49.1%［Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Section 5.1.7.3]］；EFC15805 試験ではデュピルマブ群：36.8%、プラセボ群：39.6%［Module 5.3.5.1 EFC15805 [Section 5.1.7.3]］）。抗菌薬の使用コースの調整年間回数はプラセボ群と比較してデュピルマブ群で少なく、EFC15804 試験では 22%の減少、EFC15805 試験では 20%の減少が認められ、いずれの試験でも投与群間の差は名目上有意であった（EFC15804 試験：名目上の p = 0.0075、EFC15805 試験：名目上の p = 0.0366）。

52 週間の治験薬投与期間中に、COPD 増悪に対して使用した抗菌薬についての解析からも同様の結果が認められた。COPD 増悪に対する抗菌薬の調整年間使用数はプラセボ群と比較してデュピルマブ群で少なく、EFC15804 試験では 27%の減少、EFC15805 試験では 35%の減少が認められ、いずれの試験でも投与群間の差は名目上有意であった（EFC15804 試験：名目上の p = 0.0086、EFC15805 試験：名目上の p = 0.0092）。

併合解析の結果は各試験で認められた結果を支持するものであった（Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [4.2.1]、[4.2.2]）。

3.2.5.3　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

併合 ITT 集団において、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の部分集団（デュピルマブ群：595 名、プラセボ群：539 名）に対して事後解析を実施した結果、プラセボ群と比較してデュピルマブ群では、肺機能、SGRQ で評価した HRQoL、及び E-RS: COPD-RS 総スコアで評価した呼吸器症状の重症度など、疾患の他の側面での改善が示された（表 27）。

- 気管支拡張薬投与前の FEV_1：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+0.150 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+0.092 L（95% CI：0.036, 0.149 L、名目上の p = 0.0013）であった。
- SGRQ の総スコア：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−12.553、プラセボ群で−9.016 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−3.537（95% CI：−5.555, −1.519、名目上の p = 0.0006）であった。
- E-RS: COPD-RS 総スコア：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−2.840、プラセボ群で−1.991 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−0.849（95% CI：−1.504, −0.194、名目上の p = 0.0111）であった。

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。

表 27 - Summary of select efficacy endpoints in participants without a COPD exacerbation - Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52 without a COPD exacerbation

	Placebo (N=539)	**Dupilumab 300 mg q2w (N=595)**
Pre-BD FEV1 (L)		
Baseline		
Number	283	313
Mean (SD)	1.42 (0.51)	1.40 (0.48)
Median	1.37	1.36
Q1 ; Q3	1.02 ; 1.72	1.02 ; 1.72
Min ; Max	0.5 ; 3.2	0.5 ; 3.1
Week 12		
Number	270	301
Mean (SD)	1.48 (0.56)	1.56 (0.59)
Median	1.42	1.46
Q1 ; Q3	1.05 ; 1.83	1.13 ; 1.86
Min ; Max	0.5 ; 3.2	0.6 ; 3.6
Change from baseline		
Number	270	301
Mean (SD)	0.05 (0.31)	0.15 (0.38)
Median	0.02	0.07
Q1 ; Q3	-0.12 ; 0.16	-0.07 ; 0.25
Min ; Max	-0.9 ; 1.9	-0.6 ; 2.3
Number of participants in the model	281	308
LS Mean (SE)[a]	0.057 (0.024)	0.150 (0.023)
LS Mean Diff, 95% CI[a]		0.092 (0.036 to 0.149)
P-value vs. placebo[a]		0.0013
SGRQ Total score[b]		
Baseline		
Number	455	504
Mean (SD)	48.29 (17.21)	49.22 (17.11)
Median	47.77	49.83
Q1 ; Q3	35.68 ; 60.12	36.77 ; 60.98
Min ; Max	3.0 ; 97.1	2.4 ; 97.0
Week 52		
Number	413	462
Mean (SD)	39.47 (17.52)	36.28 (18.18)
Median	38.28	35.13
Q1 ; Q3	26.49 ; 50.52	22.97 ; 49.41
Min ; Max	0.0 ; 96.8	0.0 ; 87.5
Change from baseline		
Number	406	453
Mean (SD)	-8.73 (17.30)	-12.72 (18.51)
Median	-7.05	-10.45
Q1 ; Q3	-18.57 ; 1.66	-24.28 ; -0.21

	Placebo (N=539)	Dupilumab 300 mg q2w (N=595)
Min ; Max	-70.6 ; 50.6	-73.9 ; 49.4
Number of participants in the model	449	498
LS Mean (SE)[c]	-9.016 (0.829)	-12.553 (0.799)
LS Mean Diff, 95% CI[c]		-3.537 (-5.555 to -1.519)
P-value vs. placebo[c]		0.0006
E-RS: COPD RS-total score[b]		
Baseline		
Number	461	506
Mean (SD)	12.44 (6.98)	12.81 (7.05)
Median	13.00	12.43
Q1 ; Q3	7.14 ; 17.29	7.86 ; 17.14
Min ; Max	0.0 ; 33.9	0.0 ; 35.0
Week 52		
Number	379	412
Mean (SD)	10.07 (7.04)	9.41 (6.91)
Median	10.00	9.27
Q1 ; Q3	4.20 ; 14.17	3.64 ; 13.88
Min ; Max	0.0 ; 32.6	0.0 ; 32.0
Change from baseline		
Number	377	404
Mean (SD)	-2.14 (4.93)	-3.17 (5.67)
Median	-1.00	-2.10
Q1 ; Q3	-4.43 ; 0.33	-6.08 ; 0.00
Min ; Max	-21.8 ; 19.1	-32.1 ; 19.0
Number of participants in the model	461	506
LS Mean (SE)[c]	-1.991 (0.255)	-2.840 (0.246)
LS Mean Diff, 95% CI[c]		-0.849 (-1.504 to -0.194)
P-value vs. placebo[c]		0.0111

[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, 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.
[b] Only participants who have opportunity to reach Week 52 assessments in EFC15805 are pooled with participants with EFC15804 and analyzed
[c]Derived from MMRM model with the change from baseline in total score up to Week 52 as response variables, and treatment group, study, region (pooled country), ICS dose, smoking status at screening, treatment-by-visit interaction, baseline total score, and baseline-by-visit interaction as covariates.
Note: E-RS: COPD RS-Total Score is derived based on weekly averages of daily assessed 11 respiratory symptom items contained in the 14-item EXACT questionnaire
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE COPD 2023 EXC JP/REPORT/PGM/eff hier select nex i t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_hier_select_nex_i_t_i.rtf (24SEP2024 6:30)

3.2.5.4　BODE 指数のベースラインから Week 52 までの変化量

当該評価項目は EFC15805 試験のみで評価された。

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(16)(70)。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、0～2 点で 80%、3～4 点で 67%、5～6 点で 57%、7～10 点で 18%とされる。

ベースラインでの BODE 指数の平均点数は、デュピルマブ群で 4.10 点、プラセボ群で 3.93 点であった。BODE 指数の点数は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で数値的に大きな減少が認められ、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−0.543 点、プラセボ群で−0.329 点であり、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−0.214 点（95% CI：−0.441, 0.014 点、名目上の p = 0.0658）であった（Module 5.3.5.1 EFC15805 [Section 5.1.6.4]）。

3.3　部分集団における結果の比較

本項では、併合データ（併合 ITT 集団）を用いて、部分集団におけるデュピルマブの治療効果をプラセボと比較して検討した。

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 までの変化量について、デュピルマブ投与は、全ての部分集団にわたり治療上のベネフィットを示すおおむね一貫した傾向を示した。

各試験の中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Section 5.1.2.3]、Module 5.3.5.1 EFC15805 [Section 5.1.2.3]）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（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Section 5.1.3.1.1.3]、Module 5.3.5.1 EFC15805 [Section 5.1.3.1.1.3]）について、多くの部分集団又は全ての部分集団で、デュピルマブ群で良好な結果を示す一貫したベネフィットが認められた。

3.3.1　人口統計学的特性及びベースライン特性

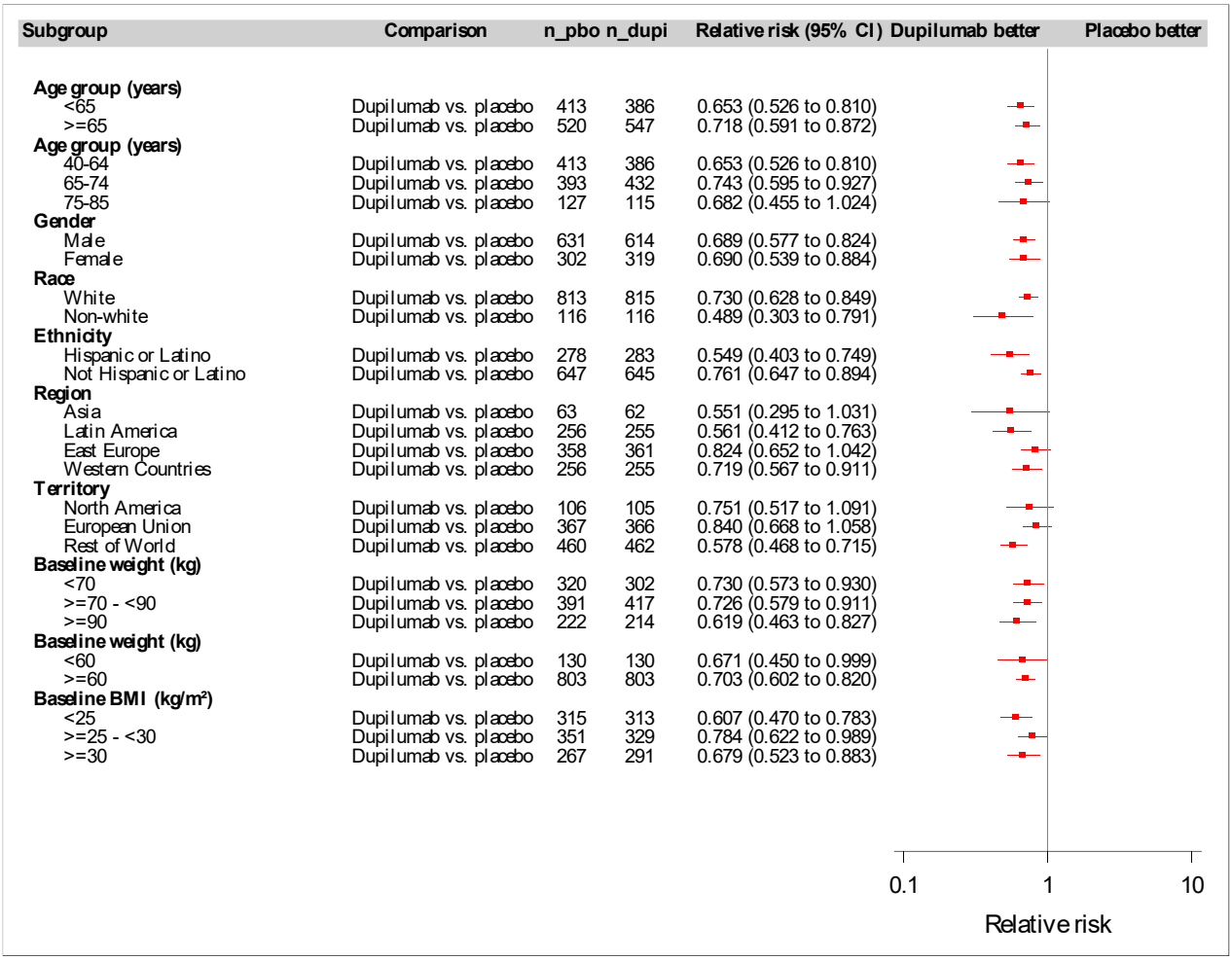
3.3.1.1　人口統計学的特性による部分集団解析

3.3.1.1.1　中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率

併合 ITT 集団において、プラセボ群と比較してデュピルマブ群は、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について、おおむね一貫した低下を示した（図 28）。治療と部分集団の交互作用は認められなかったが（Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2

[4.3.4.6]）、地域（territory）は例外であり、中等度又は重度の COPD 増悪イベントは、北米及び欧州と比較して、その他の地域でより大きな低下が認められた（p = 0.0439）。これは、各試験では同項目（地域［territory］）で有意な差は認められず、併合 ITT 集団でも地域（region）別での差は認められなかったことより、臨床的な意味は持たないと考えた。

図 28 - Forest plot of relative risk in the annualized rate of moderate or severe COPD exacerbations during the 52-week treatment period by demographic subgroups - Pooled ITT population



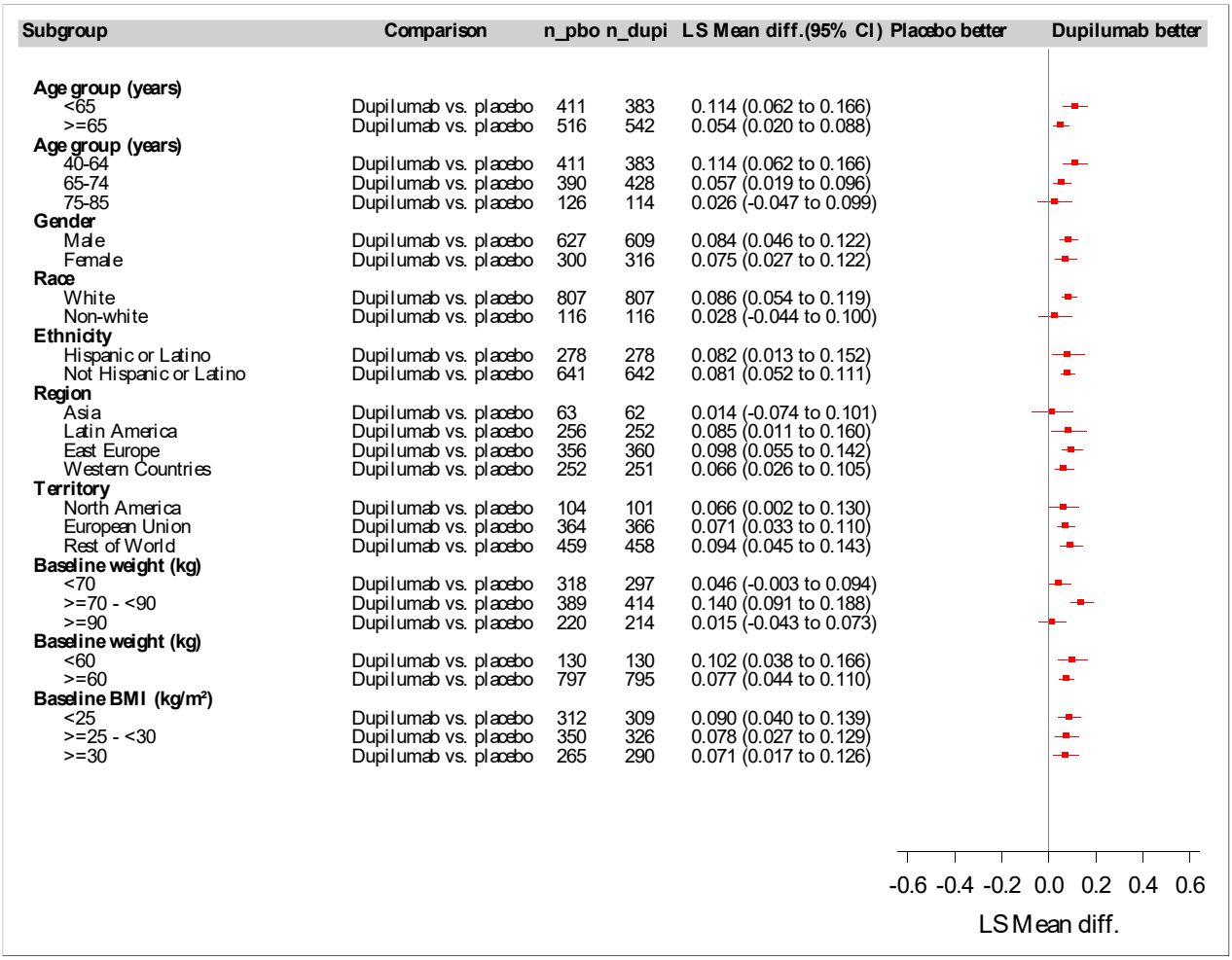
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_copd_rate_forest_sub_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_copd_rate_fr_rr_dem_i_g_i.rtf (24SEP2024 6:40)

3.3.1.1.2 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

併合 ITT 集団において、プラセボ群と比較してデュピルマブ群は、ベースラインの体重の 1 群及び年齢の 1 群を除き、人口統計学的特性に基づく部分集団のいずれにおいても、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 に一貫した低下が認められた（図 29）。ベースラインの体重（70 kg 未満、70 kg 以上 90 kg 未満、90 kg 以上）及び年齢（60 歳未満、65 歳以上）では、名目上有意な治療と部分

集団の交互作用が認められた（ベースラインの体重：名目上の p = 0.0019、年齢：名目上の p = 0.0412）（Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [4.3.6.5]）。ベースラインの体重より示された傾向は一定ではなく、定量的又は定性的な交互作用ではなく偶然生じた差であることが示唆された。また、ベースラインの体重が 60 kg 未満及び 60 kg 以上の被験者の部分集団、並びに BMI（25 kg/m²未満、25 kg/m²以上 30 kg/m²未満、30 kg/m²以上）に基づく被験者の部分集団では、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 に一貫した改善が認められた。Week 12 での気管支拡張薬投与前の FEV_1 における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。65 歳以上の被験者の部分集団（1,067 名）を対象に追加解析を実施した結果、Week 12 での気管支拡張薬投与前の FEV_1 に対して名目上有意な治療効果が示され、ITT 集団で認められた結果と同様であった（3.3.2.1 項）。

図 29 - Forest plot of LS mean difference in the change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 by demographic subgroups - Pooled ITT population



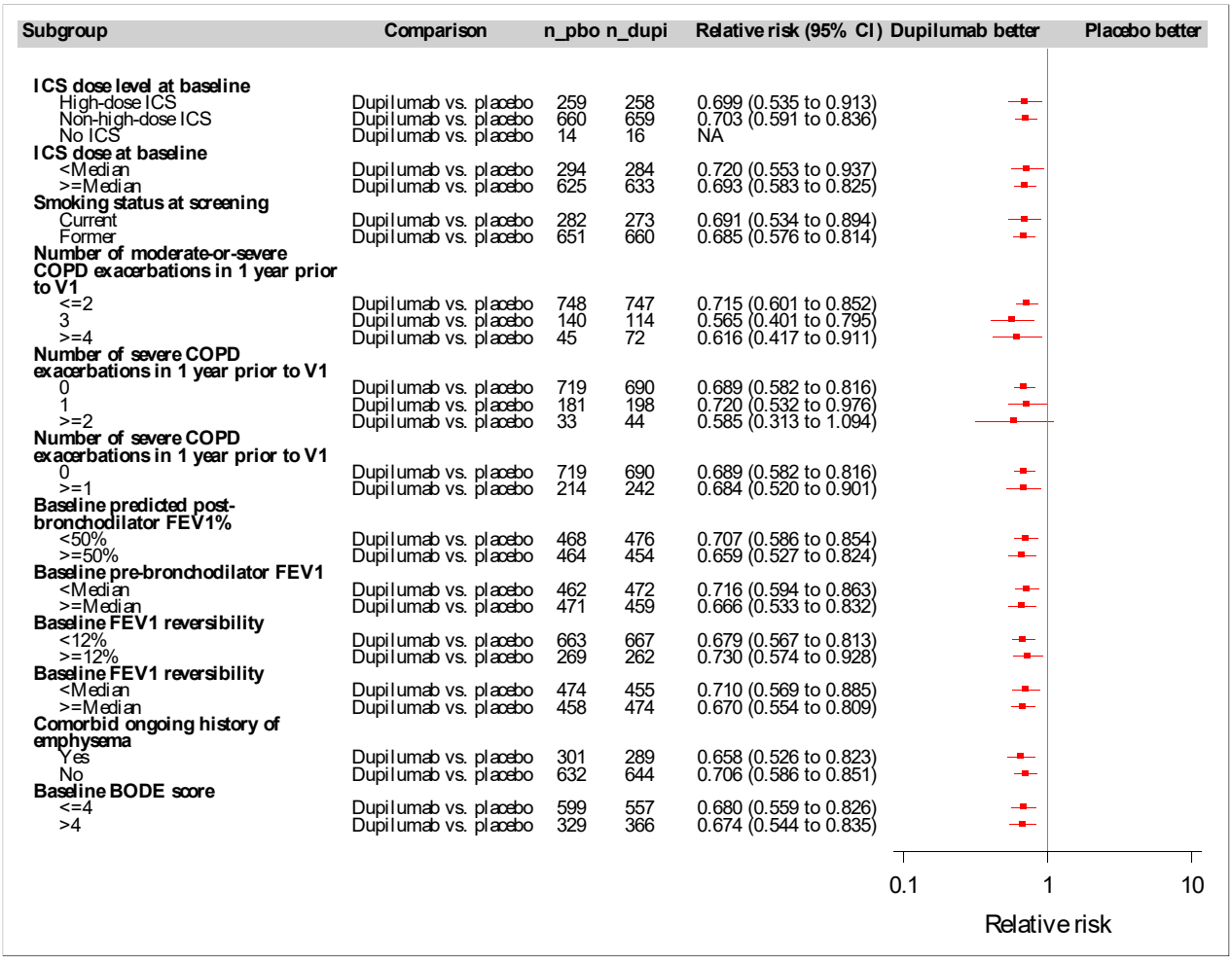
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_fev1_forest_sub_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_fev1_pre_fr_lsmd_dem_i_g_i.rtf (24SEP2024 6:40)

3.3.1.2 ベースラインの疾患特性による部分集団解析

3.3.1.2.1 中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率

併合 ITT 集団において、プラセボ群と比較してデュピルマブ群は、ベースラインの疾患特性に基づく複数の部分集団で、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率について、一貫した低下を示した（図 30）。治療ー部分集団の交互作用は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [4.3.4.9]）。

図 30 - Forest plot of relative risk on the annualized rate of moderate or severe COPD exacerbations during the 52-week treatment period by disease characteristics subgroups - Pooled ITT population

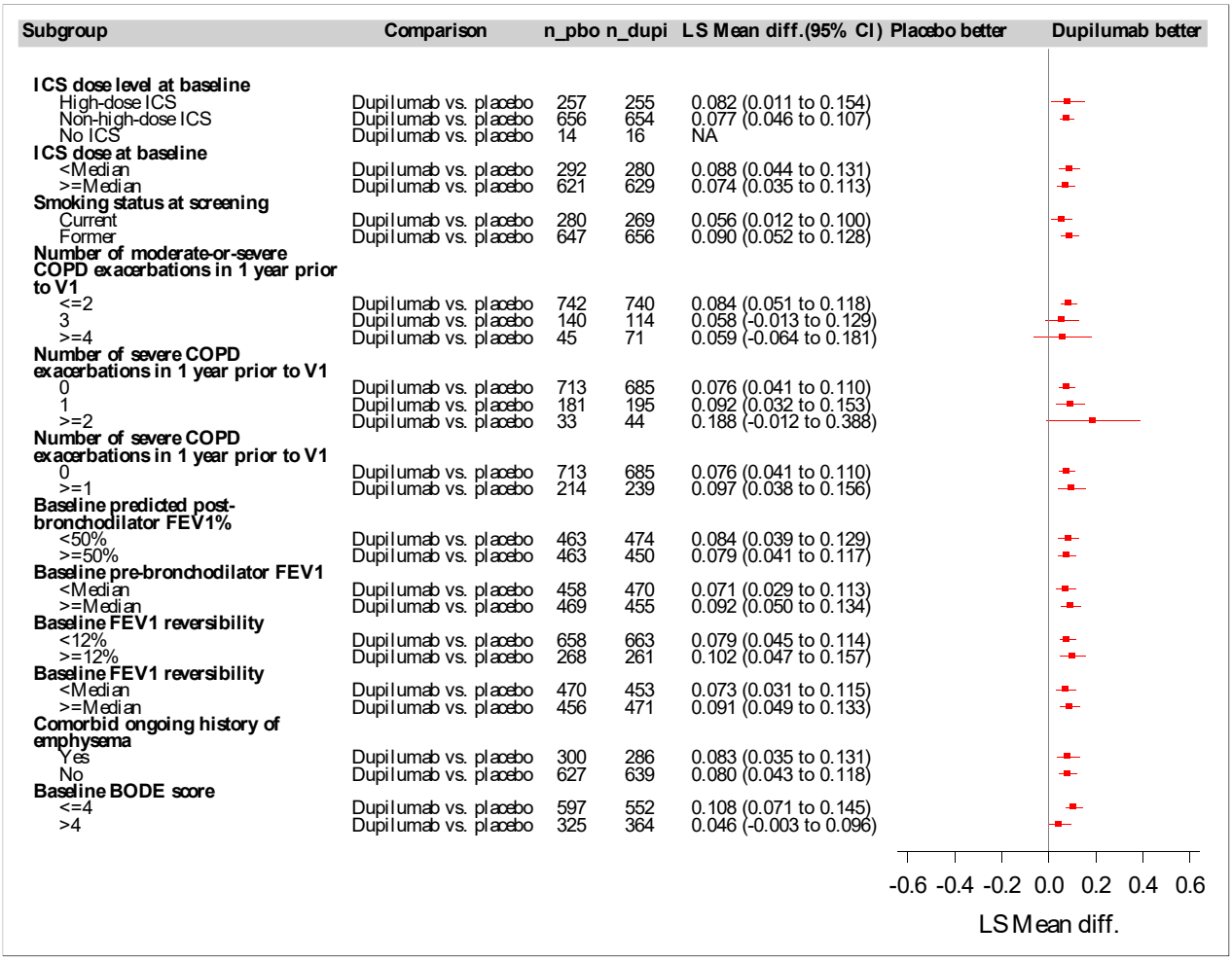


PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_copd_rate_forest_sub_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_copd_rate_fr_rr_dis_i_g_i.rtf (24SEP2024 6:40)

3.3.1.2.2 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

併合 ITT 集団において、プラセボ群と比較してデュピルマブ群は、ベースラインの疾患特性に基づく部分集団のいずれにおいても、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 に一貫した改善を示した（図 31）。BODE 指数については、名目上有意な治療と部分集団の量的交互作用が認められ（名目上の p = 0.0468）、BODE 指数が 4 点以下の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より大きな治療効果が認められ、4 点超の被験者の部分集団では治療効果を示す傾向が認められた（Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [4.3.6.7]）。

図 31 - Forest plot of LS mean difference in the change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 by disease characteristics subgroups - Pooled ITT population



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_fev1_forest_sub_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_fev1_pre_fr_lsmd_dis_i_g_i.rtf (24SEP2024 6:40)

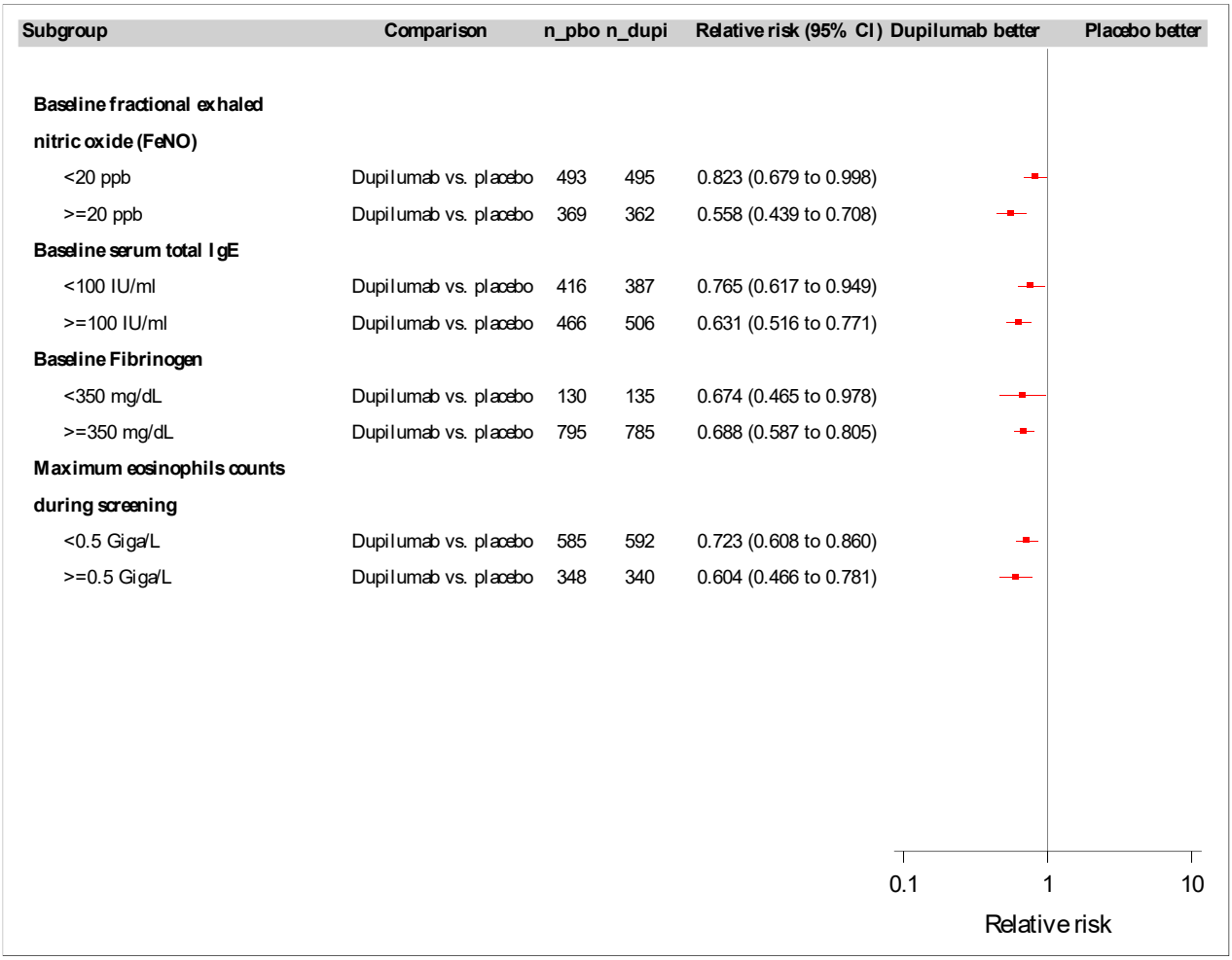
3.3.1.3 バイオマーカーによる部分集団解析

ベースラインのエオタキシン及び PARC 値による部分集団解析は、EFC15804 試験のみで評価された。結果は Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Section 5.1.2.3.3]及び[Section 5.1.3.1.1.3]に示した。

3.3.1.3.1 中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率

併合 ITT 集団において、プラセボ群と比較してデュピルマブ群は、ベースラインのバイオマーカー値（2 型炎症のバイオマーカーを含む）に基づく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を示した（図 32）。ベースラインの FeNO 値については、名目上有意な治療－部分集団の量的交互作用が認められた（名目上の p = 0.0117）（Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [4.3.4.13]）。デュピルマブの作用機序に一致して、2 型炎症を有する広範な集団で治療効果が認められたが、ベースラインの FeNO 値が 20 ppb 以上の部分集団では、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で、より大きな治療効果が認められた。

図 32 - Forest plot of relative risk on the annualized rate of moderate or severe COPD exacerbations during the 52-week treatment period by biomarker subgroups - Pooled ITT population



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_copd_rate_forest_sub_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_copd_rate_fr_rr_bio_i_g_i.rtf (24SEP2024 6:40)

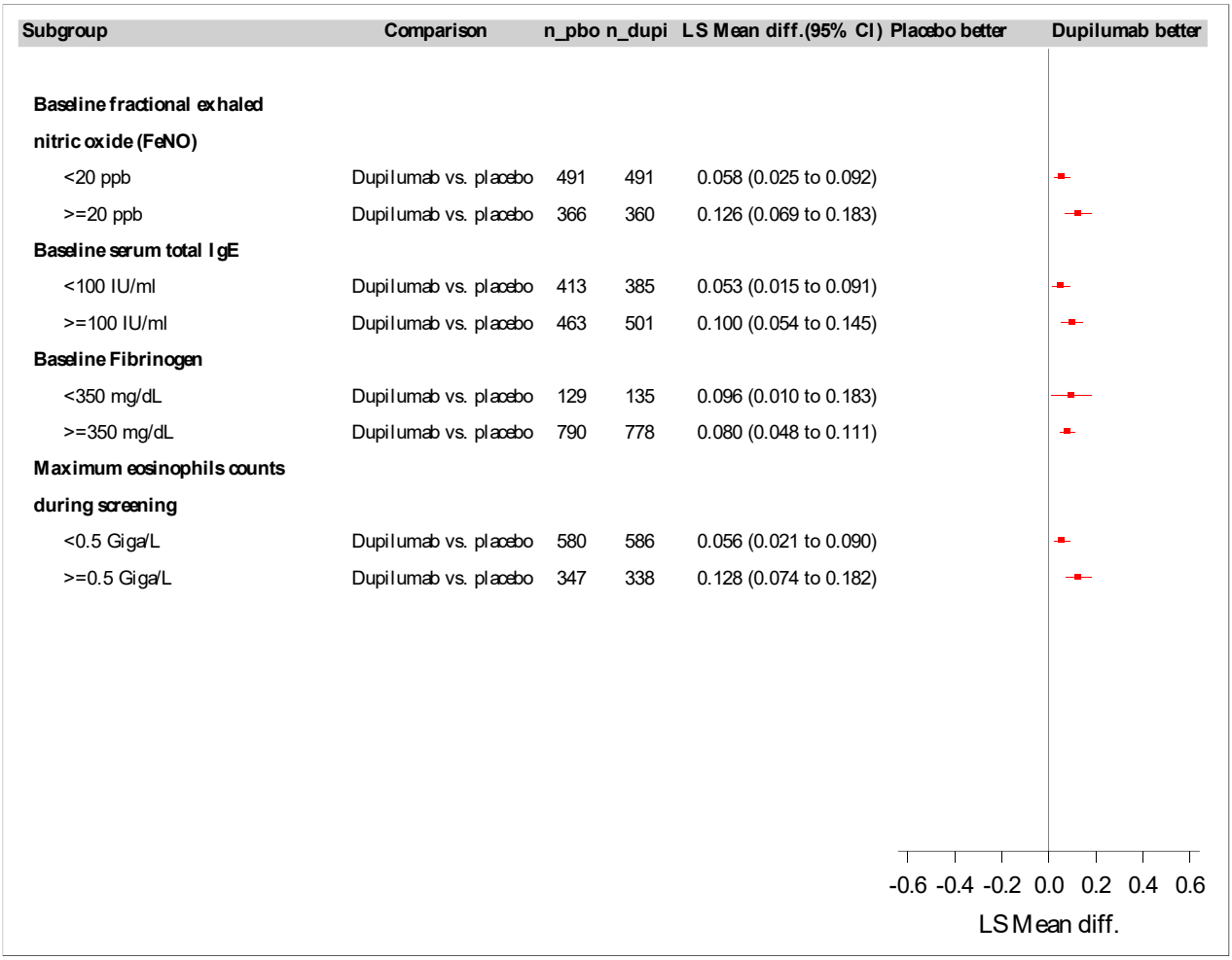
3.3.1.3.2 気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインから Week 12 までの変化量

併合 ITT 集団において、プラセボ群と比較してデュピルマブ群は、ベースラインのバイオマーカー値（2 型炎症のバイオマーカーを含む）に基づく部分集団のいずれにおいても、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の改善を示した（図 33）。

スクリーニング時の最大血中好酸球数及びベースラインの FeNO 値については、名目上有意な治療と部分集団の量的交互作用が認められた（最大血中好酸球数：名目上の p = 0.0191、FeNO 値：名目上の p = 0.0284）（Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [4.3.6.9]）。デュピルマブの作用機序に一致して、2 型炎症を有する広範な集団で治療効果が認められたが、血中好酸球数高値（スクリーニング時に

0.5 Giga/L 以上）の部分集団及びベースラインの FeNO 値が 20 ppb 以上の部分集団では、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で、より大きな治療効果が認められた。

図 33 - Forest plot of LS mean difference in the change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 by biomarker subgroups - Pooled ITT population



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_fev1_forest_sub_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_fev1_pre_fr_lsmd_bio_i_g_i.rtf (24SEP2024 6:40)

3.3.1.3.3 治療効果に対するバイオマーカーの影響の追加検定

各バイオマーカーについて、主要解析モデルの共変量及びバイオマーカーの一次分数多項式変換を連続変数、及び治療とバイオマーカーの交互作用を含む負の二項モデルを用いて、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率に対するデュピルマブの効果を評価した。ベースラインの総 IgE の歪度の大きさを考慮して、当該変数はモデル内で自然対数変換された。

併合 ITT 集団において、ベースラインの FeNO 値について、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率に対する名目上有意な治療と部分集団の交互作用が認められた（名目上の p = 0.006）（表 28）。

表 28 - Treatment-by-biomarker interaction effect on annualized rate of moderate or severe COPD exacerbations during the 52-week treatment period - Pooled ITT population

Biomarkers	P value for testing biomarker-by-treatment interaction
Baseline blood eosinophil	0.087
Max eosinophil at screening	0.166
Baseline FeNO	0.006
Baseline Fibrinogen	0.779
Baseline log IgE[a]	0.833

COPD: chronic obstructive pulmonary disease; FeNO: fractional exhaled nitric oxide; ICS: inhaled corticosteroid; IgE: immunoglobulin E; ITT: intent-to-treat; Max: maximum.

a Log transformation before fitting the model due to large deviance

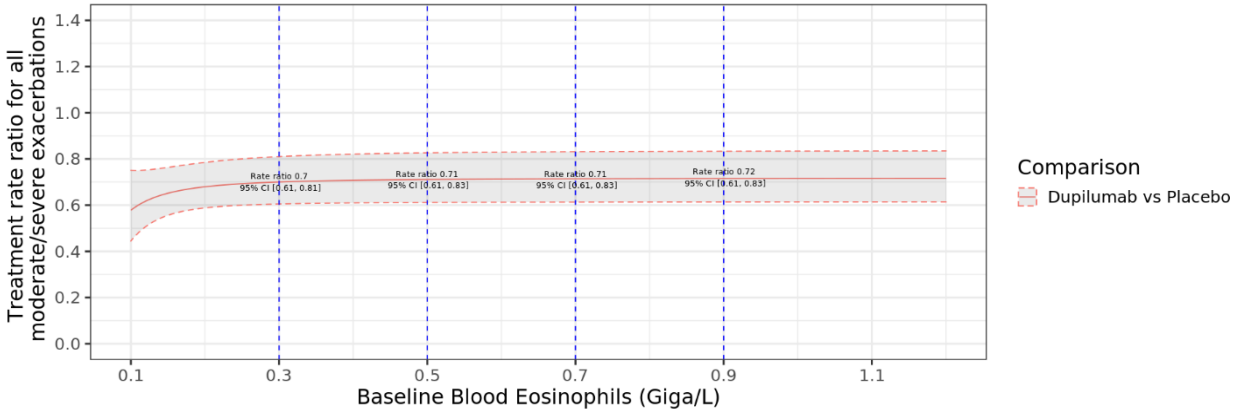
Note: The population mean was used for missing baseline biomarker values

Negative binomial model includes treatment group, study, region (pooled country), ICS dose, smoking status at screening, baseline disease severity, number of moderate or severe COPD exacerbation events within one year prior to the study, biomarker, and biomarker-by-treatment interaction as covariates and log-transformed treatment duration as offset variable.

Results generated from PGM=PRODOPS/SAR231893/MS/ISE_COPD_2023/EXPLO/PGM/Exacerbation FEV1 change and Biomarker Analysis/Exacerbation and Biomarker first order FP

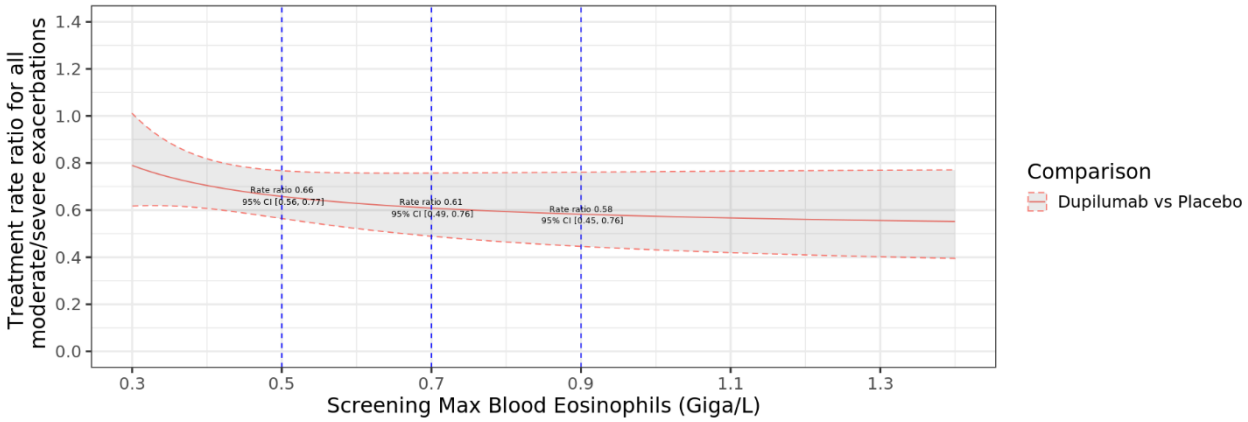
中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率に対するデュピルマブの効果は、ベースラインの血中好酸球数（図 34）を含む 2 型炎症のバイオマーカーのスペクトラム全体で明確に示され、スクリーニング時の最大血中好酸球数及びベースラインの FeNO 値が高値であるほど、治療効果は増加した（図 35、図 36）。

図 34 - Treatment difference in exacerbation rate by baseline eosinophils - Pooled ITT population



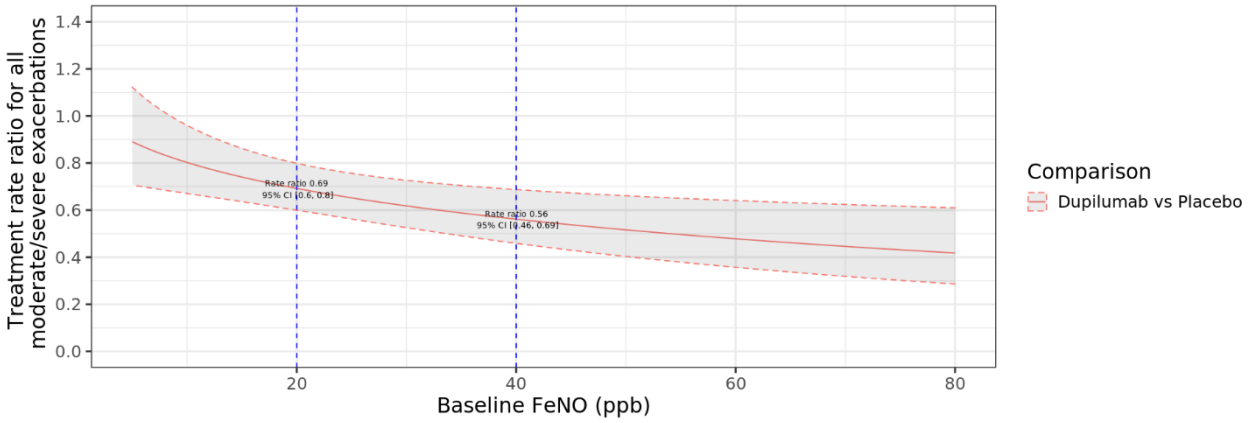
Results generated from PGM=PRODOPS/SAR231893/MS/ISE_COPD_2023/EXPLO/PGM/Exacerbation FEV1 change and Biomarker Analysis/Exacerbation and Biomarker first order FP

図 35 - Treatment difference in exacerbation rate by maximum eosinophils at screening - Pooled ITT population



Results generated from PGM=PRODOPS/SAR231893/MS/ISE_COPD_2023/EXPLO/PGM/Exacerbation FEV1 change and Biomarker Analysis/Exacerbation and Biomarker first order FP

図 36 - Treatment difference in exacerbation rate by baseline FeNO - Pooled ITT population



Results generated from PGM=PRODOPS/SAR231893/MS/ISE_COPD_2023/EXPLO/PGM/Exacerbation FEV1 change and Biomarker Analysis/Exacerbation and Biomarker first order FP

3.3.1.3.4 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。

併合安全性解析対象集団では、スクリーニング時の血中好酸球数と Week 64 までの複数時点の間の総合的な相関係数は 0.623 であり、スクリーニング時とベースラインの血中好酸球数の間の総合的な相関係数は 0.784 であった（表 29）。ベースラインの FeNO 値と Week 64 までの複数時点の間の総合的な相関係数は 0.643 であった（表 30）。これらの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。

表 29 - Correlation coefficients of observed eosinophil value (Giga/L) between different visits - Placebo patients from pooled Safety population

Pearson correlation coefficient									
	Week								
	Screening	Baseline	4	8	12	24	36	52	64
Screening	1	0.784	0.610	0.525	0.631	0.553	0.526	0.576	0.519
Baseline		1	0.644	0.590	0.661	0.600	0.577	0.616	0.579
Week 4			1	0.628	0.659	0.669	0.561	0.580	0.503
Week 8				1	0.684	0.654	0.666	0.504	0.625
Week 12					1	0.644	0.742	0.758	0.674
Week 24						1	0.688	0.611	0.693
Week 36							1	0.627	0.702
Week 52								1	0.724
Week 64									1
Overall correlation coefficient estimated from MMRM model[a]: 0.623									

a The correlation coefficient of observed eosinophil values between scheduled visits will be estimated based on MMRM model assuming a compound symmetry (CS) variance-covariance structure, including eosinophil values as the response variable, and visit as the fixed effect and subject as the random effect

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_COPD_2023/REPORT/PGM/pk_lab_coeff_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_lab_coeff_eos_s_t_i.rtf (23NOV2023 9:46)

表 30 - Correlation coefficients of observed FeNO value between different visits - Placebo patients from pooled Safety population

Pearson correlation coefficient								
	Week							
	Baseline	4	8	12	24	36	52	64
Baseline	1	0.642	0.590	0.576	0.495	0.548	0.522	0.471
Week 4		1	0.786	0.721	0.608	0.672	0.651	0.613
Week 8			1	0.737	0.594	0.644	0.604	0.663
Week 12				1	0.662	0.694	0.667	0.677
Week 24					1	0.727	0.653	0.600
Week 36						1	0.696	0.654
Week 52							1	0.657
Week 64								1
Overall correlation coefficient estimated from MMRM model[a]: 0.643								

a The correlation coefficient of observed FeNO values between scheduled visits will be estimated based on MMRM model assuming a compound symmetry (CS) variance-covariance structure, including FeNO values as the response variable, and visit as the fixed effect and subject as the random effect.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_COPD_2023/REPORT/PGM/pk_lab_coeff_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_lab_coeff_feno_s_t_i.rtf (23NOV2023 9:46)

3.3.2 選択した部分集団での有効性

3.3.2.1 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)(71)(72)。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、各投与群でも同様であった。併合 ITT 集団では、65 歳以上の被験者は全体の 57.2%（デュピルマブ群：58.6%、プラセボ群：55.7%）であり、75 歳以上の被験者は全体の 13.0%（デュピルマブ群：12.3%、プラセボ群：13.6%）であった（表 8）。

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貫していた（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%）（図 28）。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（図 29）。

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（表 31）。

表 31 - Subgroup analysis: Summary of primary and key secondary/other efficacy endpoints in the hierarchical testing procedure in participants ≥65 years - Pooled ITT population or Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52

Parameter	Hierarchy	Placebo[a] (N=520)	Dupilumab[a] (N=547)	Difference (95% CI)[b] for Dupilumab vs. Placebo	P-value[c]
Primary endpoint					
Annualized rate of moderate or severe COPD exacerbation over the 52-week treatment period	1	1.161	0.834	0.718 (0.591 to 0.872)	0.0008
Key secondary/other endpoints					
Change in pre-bronchodilator FEV1 from baseline to Week 12 compared to placebo	2	0.054 (0.016)	0.107 (0.016)	0.053 (0.019 to 0.087)	0.0023
Change in pre-bronchodilator FEV1 from baseline to Week 52 compared to placebo[e]	3	0.040 (0.018)	0.094 (0.017)	0.054 (0.015 to 0.092)	0.0069
Change in pre-bronchodilator FEV1 from baseline to Week 12 compared to placebo in the subgroup of participants with baseline FeNO ≥ 20 ppb[d]	4	0.058 (0.030)	0.131 (0.029)	0.073 (0.010 to 0.136)	0.0223

Parameter	Hierarchy	Placebo[a] (N=520)	Dupilumab[a] (N=547)	Difference (95% CI)[b] for Dupilumab vs. Placebo	P-value[c]
Change in pre-bronchodilator FEV1 from baseline to Week 52 compared to placebo in the subgroup of participants with baseline FeNO ≥ 20 ppb[de]	5	0.052 (0.034)	0.135 (0.032)	0.084 (0.012 to 0.155)	0.0215
Change from baseline to Week 52 in SGRQ total score compared to placebo[e]	6	-5.141 (0.850)	-9.222 (0.830)	-4.081 (-6.162 to -2.000)	0.0001
Proportion of participants with SGRQ improvement ≥ 4 points at Week 52 compared to placebo[e]	7	187 (41.0)	230 (47.8)	1.306 (0.994 to 1.715)	0.0554
Change in E-RS: COPD RS-Total Score from baseline to Week 52 compared to placebo[e]	8	-1.309 (0.260)	-2.478 (0.256)	-1.169 (-1.842 to -0.496)	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[d]	9	1.244	0.667	0.536 (0.388 to 0.741)	0.0002

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; MMRM: mixed-effect model with repeated measures

[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] Nominal p-values.

[d] There are 210 patients and 226 patients older than or equal to 65 years old with high FeNO in placebo group and dupilumab 300 mg q2w, respectively.

[e] Only participants who have opportunity to reach Week 52 assessments in EFC15805 are pooled with participants with EFC15804 and analyzed for the continuous and proportion type endpoints at Week 52.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_hierarchy_test_oth_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_hierarchy_test_ageh_i_t_i.rtf (24SEP2024 6:44)

3.3.2.2 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(19)。

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（表 10）。

併合 ITT 集団では、肺気腫を有する被験者の部分集団は、ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の中央値が、ITT 集団と比較して低かった（肺気腫を有する被験者の部分集団：43.04%、ITT 集団：46.22%）。また、肺気腫を有する被験者の部分集団は ITT 集団と比較して、ベースラインの BODE 指数が 5～6 点の被験者の割合が高く（肺気腫を有する被験者の部分集団：35.1%、ITT 集団：29.9%）、GOLD ガイドラインの Grade 3 の被験者の割合が高かった（肺気腫を有する被験者の部分集団：53.7%、ITT 集団：48.1%）。全体として、肺気腫により死亡リスクが増した COPD を有する被験者の部分集団を表しており(73)、高いアンメットメディカルニーズを示している。

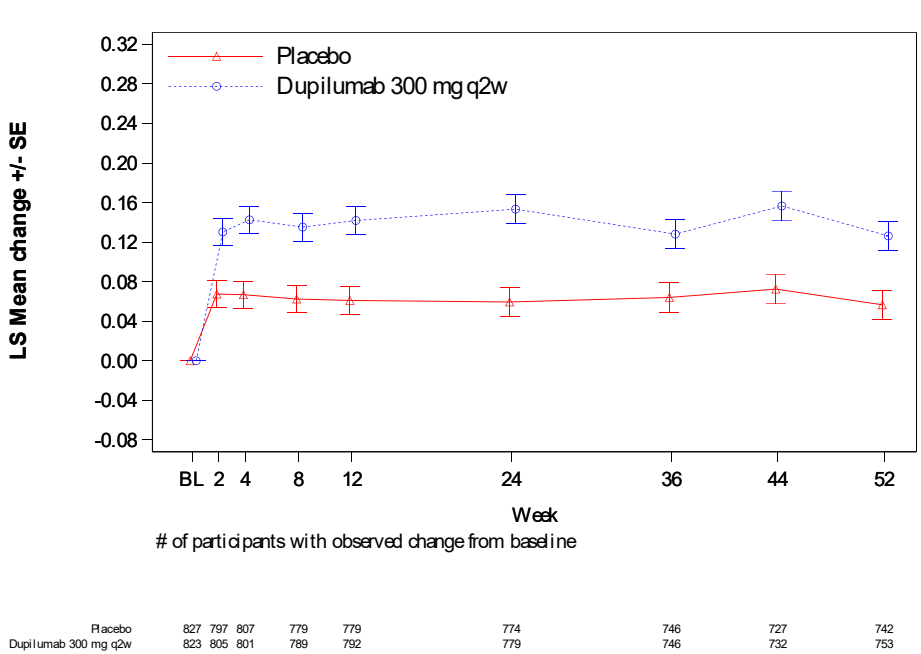
いずれの試験においても、肺気腫の有無を問わずデュピルマブの治療効果は一貫して認められ、肺気腫を有する被験者の部分集団で認められた治療効果は ITT 集団で認められたものと同様であった（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Section 5.1.7.5.2]、Module 5.3.5.1 EFC15805 [Section 5.1.7.5.2]）。

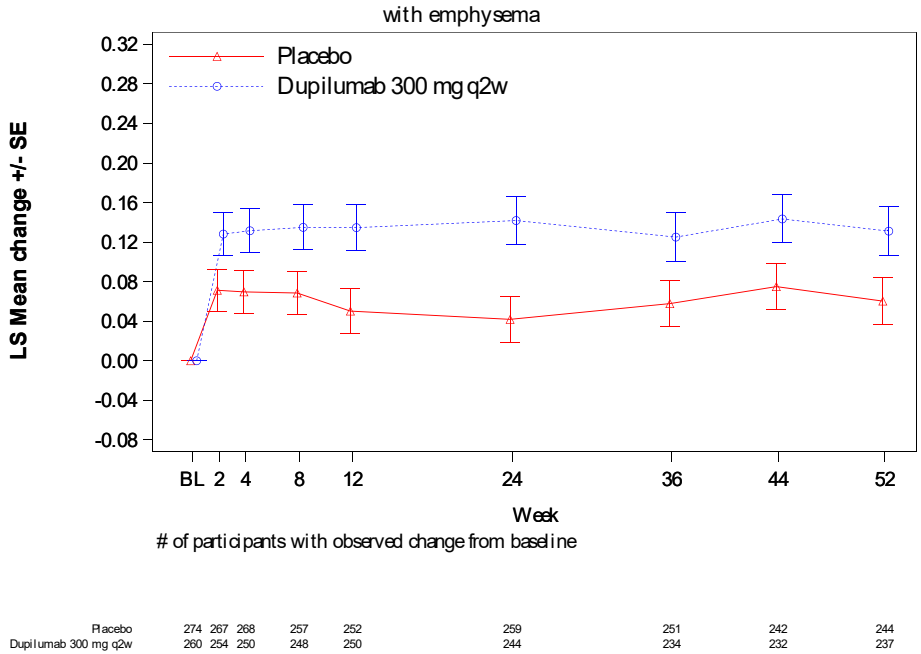
併合 ITT 集団では、肺気腫の有無を問わず、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で、中等度又は重度の COPD 増悪の減少が一貫して示された（図 30）。肺気腫を有する被験者の部分集団では、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で 34.2%低下し、名目上の有意性が示された（名目上の p = 0.0003）（表 32）。

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（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）（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。

図 37 - LS mean change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 (L) up to Week 52 by visit - Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52 and Pooled ITT population with emphysema and an opportunity to reach Week 52





Only participants who have opportunity to reach Week 52 assessments in EFC15805 are pooled with participants with EFC15804 and analyzed
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_cs_fev1_ls_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_combsub_fev1pr_ls_em_i_g_i.rtf (24SEP2024 6:40)

表 32 - Summary of the primary and key secondary/other efficacy endpoints in the hierarchical testing procedure - Pooled ITT population and Pooled ITT population with emphysema

Parameter	Hierarchy	Pooled ITT population				Pooled ITT population with emphysema			
		Placebo[a] (N=933)	Dupilumab[a] (N=933)	Difference (95% CI)[b] for Dupilumab vs. Placebo	P-value[c]	Placebo[a] (N=301)	Dupilumab[a] (N=289)	Difference (95% CI)[b] for Dupilumab vs. Placebo	P-value[c]
Primary endpoint									
Annualized rate of moderate or severe COPD exacerbation over the 52-week treatment period	1	1.168	0.804	0.689 (0.596 to 0.795)	<.0001	1.440	0.948	0.658 (0.526 to 0.823)	0.0003
Key secondary/other endpoints									
Change in pre-bronchodilator FEV1 from baseline to Week 12 compared to placebo	2	0.062 (0.014)	0.143 (0.014)	0.081 (0.051 to 0.111)	<.0001	0.049 (0.022)	0.132 (0.023)	0.083 (0.035 to 0.131)	0.0007
Change in pre-bronchodilator FEV1 from baseline to Week 52 compared to placebo	3	0.057 (0.015)	0.126 (0.015)	0.070 (0.036 to 0.103)	<.0001	0.060 (0.024)	0.131 (0.025)	0.071 (0.017 to 0.125)	0.0105
Change in pre-bronchodilator FEV1 from baseline to Week 12 compared to placebo in the subgroup of participants with baseline FeNO ≥ 20 ppb[d]	4	0.086 (0.027)	0.211 (0.027)	0.126 (0.069 to 0.183)	<.0001	0.068 (0.048)	0.230 (0.051)	0.162 (0.056 to 0.268)	0.0028
Change in pre-bronchodilator FEV1 from baseline to Week 52 compared to placebo in the subgroup of participants with baseline FeNO ≥ 20 ppb[d]	5	0.100 (0.029)	0.194 (0.029)	0.095 (0.031 to 0.159)	0.0036	0.094 (0.051)	0.241 (0.054)	0.147 (0.030 to 0.264)	0.0139
Change from baseline to Week 52 in SGRQ total score compared to placebo	6	-6.619 (0.644)	-9.925 (0.642)	-3.306 (-4.900 to -1.712)	<.0001	-4.039 (1.106)	-7.172 (1.140)	-3.133 (-5.893 to -0.372)	0.0262
Proportion of participants with SGRQ improvement ≥ 4 points at Week 52 compared to placebo	7	370 (44.7)	423 (51.3)	1.289 (1.052 to 1.581)	0.0144	110 (40.1)	122 (46.9)	1.274 (0.888 to 1.828)	0.1885
Change in E-RS: COPD RS-Total Score from baseline to Week 52 compared to placebo	8	-1.607 (0.201)	-2.517 (0.202)	-0.909 (-1.436 to -0.383)	0.0007	-1.442 (0.365)	-2.106 (0.381)	-0.664 (-1.623 to 0.295)	0.1744
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[d]	9	1.341	0.748	0.558 (0.439 to 0.708)	<.0001	1.742	0.853	0.490 (0.340 to 0.705)	0.0001

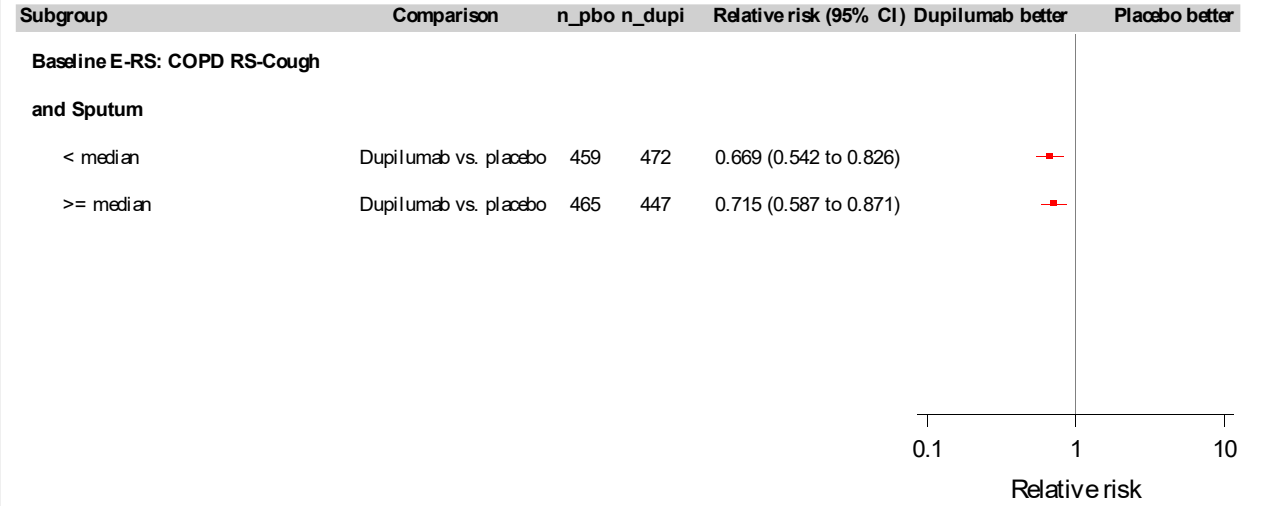
FEV1: Forced Expiratory Volume in one second; FeNO; Fractional Exhaled Nitric Oxide; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; E-RS: COPD: Evaluating Respiratory Symptoms (E-RS) in COPD; LS: least squares.
[a] Values presented are event rates derived using negative binomial model for event type variables, 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] Nominal p-values.
[d] The subgroup of baseline FeNO ≥20 ppb included N=371 in placebo and N=367 in dupilumab intervention groups in the pooled ITT population and N=111 in placebo and N=105 in dupilumab intervention groups in the pooled ITT population with emphysema.
Note: For the continuous and proportion type endpoints at Week 52, only participants who have opportunity to reach Week 52 assessments in EFC15805 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_combsub_hierarchy_test_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_cs_hierarchy_test_em_i_t_i.rtf (24SEP2024 6:46)

3.3.2.3　E-RS: COPD-RS 咳嗽及び喀痰スコアによる部分集団解析

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(17)。

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、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が示された（図 38）。

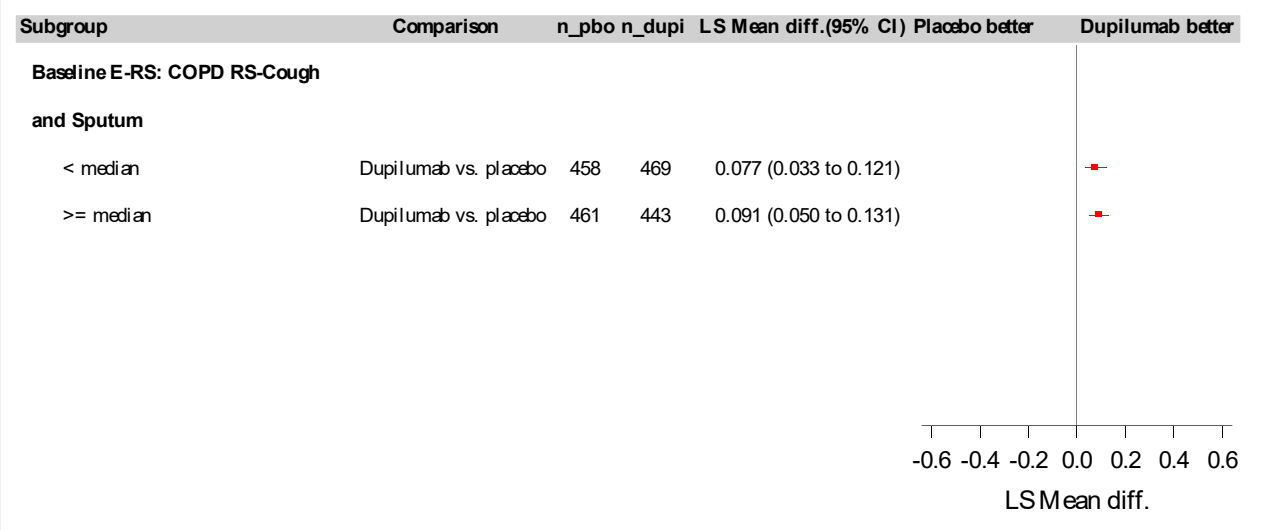
図 38 - Forest plot of relative risk in the annualized rate of moderate or severe COPD exacerbations during the 52-week treatment period by baseline E-RS: COPD RS-Cough and Sputum (< median, ≥ median) - Pooled ITT population



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_copd_rate_fr_subercs_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_copd_rate_fr_rr_ercs_i_g_i.rtf (24SEP2024 6:40)

また、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、Week 12 での気管支拡張薬投与前の FEV_1 において改善が示された（図 39）。

図 39 - Forest plot of LS mean difference in the change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 (L) at Week 12 by baseline E-RS: COPD RS-Cough and Sputum (< median, ≥ median) - Pooled ITT population



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_forest_sub_subercs_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_fev1pr_frls_ercs_i_g_i.rtf (24SEP2024 6:41)

3.3.2.4　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（456 名）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)。

いずれの試験でも、組入れ前 1 年以内の重度の COPD 増悪の既往を問わず、デュピルマブ群で一貫した有効性が示され（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Section 5.1.7.5.5]、Module 5.3.5.1 EFC15805 [Section 5.1.7.5.4]）、併合 ITT 集団での解析からも支持された（表 33）。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 $p = 0.0069$）。この低下は、組入れ前 1 年間で重度の COPD 増悪を発現しなかった被験者での結果及び ITT 集団全体の結果と同程度であった。

表 33 - Summary of annualized rate of moderate or severe COPD exacerbations during the 52-week treatment period by exacerbation history - Pooled ITT population

Parameter	Placebo[a] (N=933)	Dupilumab[a] (N=933)	Difference (95% CI) for Dupilumab vs. Placebo[b]	P-value[c]
moderate or severe COPD exacerbation				
in participants with no. of severe COPD exacerbation events within one year prior to V1 >=1	1.353	0.925	0.684 (0.520 to 0.901)	0.0069
in participants with no. of severe COPD exacerbation events within one year prior to V1 =0	1.107	0.762	0.689 (0.582 to 0.815)	<.0001

[a] Values presented are event rates derived using negative binomial model.
[b] Difference is relative risk for event type variables
[c] Nominal p-values
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_copd_summary_sp_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_copd_summary_exhis_i_t_i.rtf (24SEP2024 6:44)

3.3.2.5 黒人／アフリカ系の被験者における有効性

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：0.9%、黒人／アフリカ系を含む混血の被験者：0.5%）。

少数の部分集団であったが、デュピルマブの有効性は、各試験の全体集団で認められた結果とおおむね一致していた（Module 5.3.5.1 EFC15804 CSR Japan Addendum [Section 5.1.7.5.7]、Module 5.3.5.1 EFC15805 [Section 5.1.7.5.6]）。

黒人／アフリカ系の被験者は全体で 26 名であり、黒人／アフリカ系の被験者が 17 名、黒人／アフリカ系を含む混血の被験者が 9 名であった（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%）（デュピルマブ群：5 名［4.8%］、プラセボ群 7 名［6.6%］）であった（Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [2.1.4]～[2.1.6]）。EFC15804 試験のプラセボ群の 1 名は、被験者の希望により Day 241 に治験薬投与を中止した。

併合 ITT 集団における黒人／アフリカ系の被験者 26 名（黒人／アフリカ系を含む混血の被験者を含む）の有効性データの一覧は、Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2 [4.3.28.1]に示した。52 週間の治験薬投与期間中、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は、デュピルマブ群の 12 名中 9 名、プラセボ群の 14 名中 8 名であった。52 週間の治験薬投与期間中、デュピルマブ群の残り 3 名はそれぞれ、中等度又は重度の COPD 増悪イベントを 1～2 回発現し、プラセボ群の残りの 6 名はそれぞれ、中等度又は重度の COPD 悪化イベントを 1～4 回発現した。

黒人／アフリカ系の被験者の部分集団は 26 名と少数であるため、結果の解釈には注意を要するが、当該部分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おおむね一致していた。

3.3.2.5.1 黒人／アフリカ系の被験者の既承認の適応症での有効性

既承認のデュピルマブの適応症（AD、喘息、CRSwNP 及び PN）に対する臨床開発プログラムでは、有効性の結果に人種による差異は認められなかった。デュピルマブの既承認の各適応症において実施された臨床試験では、黒人／アフリカ系の被験者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、特に北米の被験者の結果と一致していた。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]）。デュピルマブの既承認の全適応症における黒人被験者の部分集団と北米の被験者の主要評価項目及び重要な有効性評価項目の結果を表 42 に要約した。

3.4 薬力学的評価

総 IgE 及び気道炎症のバイオマーカーである FeNO などの 2 型炎症のバイオマーカーは、両試験で測定され、EFC15804 試験ではエオタキシン-3 及び PARC も測定した。これらのバイオマーカーは、2 型炎症の疾患活性のマーカーとして評価され、また、デュピルマブの作用の機序について理解を深めるために評価された。

IL-4 及び IL-13 シグナル伝達の阻害、及び他の適応症の試験で認められた所見と一致して、デュピルマブ投与は、FeNO、血清総 IgE、血漿エオタキシン-3、及び血清 PARC などの 2 型炎症のバイオマーカーを、プラセボと比較して顕著に減少させた。各バイオマーカーに対するデュピルマブ投与の効果は、ベースライン後の最初の評価の時点で明らかであり、Week 52 まで持続した。フィブリノゲン濃度の経時的変化はいずれの投与群においても認められなかった。詳細は Module 2.7.2 [3.2 項]に記載した。

3.5 抗薬物（デュピルマブ）抗体及び有効性

併合 ADA 解析対象集団は、治験薬の初回投与後に 1 回以上の ADA の測定結果（「ADA 陰性」又は「ADA 陽性」のいずれか）が得られた併合安全性解析対象集団の全ての被験者で構成された。免疫原性データ及び解析については、Module 2.7.2 [4 項]を参照のこと。

治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応を示した被験者での臨床効果を検討した。本解析では、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 名を除いた集団を用いた。臨床効果には、変動の大きい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、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 及び Week 52 までの変化量を含めた。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）において、デュピルマブの臨床効果は 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。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 陽性被験者で 0.67、ADA 陰性被験者（808 名）で 0.63 であった（表 34）。同様に、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 12 及び 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（Week 12 では ADA 陽性被

験者：+0.16 L、ADA 陰性被験者：+0.15 L［表 35］；Week 52 では ADA 陽性被験者：+0.17 L、ADA 陰性被験者：+0.13 L［表 36］）。

両試験全体で、デュピルマブの曝露量は ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者の間で大部分が重なっていたが、高抗体価の ADA 反応を示した 6 名ではデュピルマブの曝露量が顕著に低下した。当該被験者 6 名のうち 5 名は、デュピルマブ濃度が Week 4 以降低下し、LLOQ（0.078 mg/L）未満又はそれに近い値で持続し、1 名は Week 12 から Week 24 の間でデュピルマブ濃度の低下が認められた。高抗体価の ADA 反応を示した 6 名は NAb も陽性を示し、6 名いずれも Week 52 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 には一貫した改善は認められなかったが、治験薬投与期間中の COPD 増悪イベントは組入れ前 1 年以内と比較して少なかった。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性は認められなかった。

表 34 - Analysis of annualized event rate of moderate or severe exacerbations by ADA status during the 52-week treatment period - Pooled ADA population

	Placebo (N=900)	**Dupilumab 300 mg q2w (N=915)**
Participants with treatment-emergent or treatment-boosted ADA		
Number of participants with >=1 moderate or severe exacerbation event		
Number	22	107
No	8 (36.4)	63 (58.9)
Yes	14 (63.6)	44 (41.1)
Number of moderate or severe exacerbation events		
Number	22	107
Mean (SD)	1.0 (1.4)	0.6 (1.0)
Median	1.0	0.0
Q1 ; Q3	0.0 ; 1.0	0.0 ; 1.0
Min ; Max	0 ; 6	0 ; 5
0	8 (36.4)	63 (58.9)
1	10 (45.5)	26 (24.3)
2	2 (9.1)	15 (14.0)
3	1 (4.5)	0
≥4	1 (4.5)	3 (2.8)
Total number of moderate or severe exacerbation events	23	69
Total patient-years followed	21.7	102.6
Unadjusted annualized moderate or severe exacerbation event rate [a]	1.06	0.67
Adjusted annualized moderate or severe exacerbation event rate [b]		
Estimate (95% CI)	0.855 (0.358, 2.045)	0.614 (0.300, 1.261)
Relative risk vs. placebo (95% CI)		0.718 (0.406, 1.271)
P-value		0.2536
Risk difference vs. placebo (95% CI) [c]		-0.241 (-0.742, 0.261)

	Placebo (N=900)	Dupilumab 300 mg q2w (N=915)
Participants with pre-existing immunoreactivity or negative ADA at all times		
Number of participants with >=1 moderate or severe exacerbation event		
Number	878	808
No	507 (57.7)	517 (64.0)
Yes	371 (42.3)	291 (36.0)
Number of moderate or severe exacerbation events		
Number	878	808
Mean (SD)	0.8 (1.3)	0.6 (1.0)
Median	0.0	0.0
Q1 ; Q3	0.0 ; 1.0	0.0 ; 1.0
Min ; Max	0 ; 8	0 ; 8
0	507 (57.7)	517 (64.0)
1	185 (21.1)	179 (22.2)
2	94 (10.7)	67 (8.3)
3	42 (4.8)	24 (3.0)
≥4	50 (5.7)	21 (2.6)
Total number of moderate or severe exacerbation events	742	482
Total patient-years followed	834.4	766.8
Unadjusted annualized moderate or severe exacerbation event rate [a]	0.89	0.63
Adjusted annualized moderate or severe exacerbation event rate [b]		
Estimate (95% CI)	1.163 (1.005, 1.346)	0.781 (0.667, 0.914)
Relative risk vs. placebo (95% CI)		0.672 (0.576, 0.783)
P-value		<.0001
Risk difference vs. placebo (95% CI) [c]		-0.382 (-0.534, -0.229)
Participants with persistent treatment-emergent ADA		
Number of participants with >=1 moderate or severe exacerbation event		
Number	7	36
No	4 (57.1)	27 (75.0)
Yes	3 (42.9)	9 (25.0)
Number of moderate or severe exacerbation events		
Number	7	36
Mean (SD)	0.4 (0.5)	0.3 (0.6)
Median	0.0	0.0
Q1 ; Q3	0.0 ; 1.0	0.0 ; 0.5
Min ; Max	0 ; 1	0 ; 2
0	4 (57.1)	27 (75.0)
1	3 (42.9)	6 (16.7)
2	0	3 (8.3)
3	0	0
≥4	0	0

	Placebo (N=900)	Dupilumab 300 mg q2w (N=915)
Total number of moderate or severe exacerbation events	3	12
Total patient-years followed	7.1	35.0
Unadjusted annualized moderate or severe exacerbation event rate [a]	0.42	0.34
Adjusted annualized moderate or severe exacerbation event rate [b]		
Estimate (95% CI)	0.299 (0.057, 1.584)	0.255 (0.096, 0.681)
Relative risk vs. placebo (95% CI)		0.853 (0.185, 3.925)
P-value		0.8335
Risk difference vs. placebo (95% CI) [c]		-0.044 (-0.495, 0.407)
Participants with NAb positive [d]		
Number of participants with >=1 moderate or severe exacerbation event		
Number	13	56
No	5 (38.5)	34 (60.7)
Yes	8 (61.5)	22 (39.3)
Number of moderate or severe exacerbation events		
Number	13	56
Mean (SD)	0.8 (0.7)	0.6 (0.9)
Median	1.0	0.0
Q1 ; Q3	0.0 ; 1.0	0.0 ; 1.0
Min ; Max	0 ; 2	0 ; 4
0	5 (38.5)	34 (60.7)
1	6 (46.2)	15 (26.8)
2	2 (15.4)	5 (8.9)
3	0	0
≥4	0	2 (3.6)
Total number of moderate or severe exacerbation events	10	33
Total patient-years followed	13.0	52.5
Unadjusted annualized moderate or severe exacerbation event rate [a]	0.77	0.63
Adjusted annualized moderate or severe exacerbation event rate [b]		
Estimate (95% CI)	0.470 (0.017, 12.758)	0.384 (0.016, 9.382)
Relative risk vs. placebo (95% CI)		0.816 (0.357, 1.866)
P-value		0.6246
Risk difference vs. placebo (95% CI) [c]		-0.086 (-0.563, 0.390)

[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, 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 standardized observation duration as an offset variable.
P-value is for the comparison between the dupilumab dose regimen group and the placebo within the same baseline ADA status.
[c] Derived using delta method
[d] NAb positive participants are defined as participants with at least one post-baseline ADA classified as neutralizing positive.
Note: participants are analyzed according to the planned treatment group.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/pk_eff_copd_rate_ada_a_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_eff_copd_rate_wk52_ada2_a_t_i.rtf (24SEP2024 6:32)

表 35 - Change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 (L) at Week 12 by ADA status - Pooled ADA population

	Placebo (N=900)	**Dupilumab 300 mg q2w (N=915)**
Participants with treatment-emergent or treatment-boosted ADA		
Baseline		
Number	22	106
Mean (SD)	1.49 (0.57)	1.44 (0.53)
Median	1.41	1.38
Q1 ; Q3	0.96 ; 1.99	1.02 ; 1.79
Min ; Max	0.8 ; 2.6	0.6 ; 3.0
Change from baseline at Week 12		
Number	22	104
Mean (SD)	0.09 (0.35)	0.11 (0.35)
Median	0.04	0.04
Q1 ; Q3	-0.10 ; 0.17	-0.10 ; 0.24
Min ; Max	-0.4 ; 1.2	-0.6 ; 1.3
Number of participants in the model	22	106
LS Mean (SE) [a]	0.14 (0.09)	0.16 (0.06)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		0.02 (-0.14, 0.18)
P-value vs. placebo [a]		0.7933
Participants with pre-existing immunoreactivity or negative ADA at all times		
Baseline		
Number	878	808
Mean (SD)	1.35 (0.48)	1.30 (0.46)
Median	1.25	1.22
Q1 ; Q3	1.00 ; 1.63	0.95 ; 1.60
Min ; Max	0.4 ; 3.4	0.4 ; 3.4
Change from baseline at Week 12		
Number	853	786
Mean (SD)	0.05 (0.31)	0.14 (0.36)
Median	0.02	0.07
Q1 ; Q3	-0.10 ; 0.16	-0.06 ; 0.24
Min ; Max	-1.2 ; 2.1	-0.6 ; 2.5
Number of participants in the model	878	808
LS Mean (SE) [a]	0.06 (0.01)	0.15 (0.01)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		0.09 (0.06, 0.12)
P-value vs. placebo [a]		<.0001

	Placebo (N=900)	Dupilumab 300 mg q2w (N=915)
Participants with persistent treatment-emergent ADA		
Baseline		
Number	7	35
Mean (SD)	1.79 (0.55)	1.44 (0.52)
Median	1.84	1.40
Q1 ; Q3	1.43 ; 2.32	1.01 ; 1.80
Min ; Max	0.8 ; 2.3	0.6 ; 2.6
Change from baseline at Week 12		
Number	7	35
Mean (SD)	0.09 (0.20)	0.07 (0.36)
Median	0.11	-0.01
Q1 ; Q3	-0.10 ; 0.17	-0.15 ; 0.19
Min ; Max	-0.2 ; 0.4	-0.5 ; 1.2
Number of participants in the model	7	35
LS Mean (SE) [a]	0.20 (0.16)	0.14 (0.08)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-0.07 (-0.39, 0.26)
P-value vs. placebo [a]		0.6856
Participants with NAb positive [b]		
Baseline		
Number	13	55
Mean (SD)	1.69 (0.57)	1.42 (0.53)
Median	1.71	1.38
Q1 ; Q3	1.39 ; 2.10	1.00 ; 1.76
Min ; Max	0.8 ; 2.6	0.6 ; 3.0
Change from baseline at Week 12		
Number	13	53
Mean (SD)	0.04 (0.21)	0.10 (0.34)
Median	0.07	0.05
Q1 ; Q3	-0.10 ; 0.17	-0.09 ; 0.23
Min ; Max	-0.4 ; 0.4	-0.6 ; 1.2
Number of participants in the model	13	55
LS Mean (SE) [a]	0.15 (0.12)	0.14 (0.08)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-0.01 (-0.22, 0.20)
P-value vs. placebo [a]		0.9306

[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, 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.
[b] NAb positive participants are defined as participants with at least one post-baseline ADA classified as neutralizing positive.
Note: participants are analyzed according to the planned treatment group.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/pk_eff_mmrm_ada_a_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_eff_mmrm_wk12_ada2_a_t_i.rtf (24SEP2024 6:32)

表 36 - Change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 (L) at Week 52 by ADA status - Pooled ADA population with an opportunity to reach Week 52

	Placebo (N=900)	**Dupilumab 300 mg q2w (N=915)**
Participants with treatment-emergent or treatment-boosted ADA		
Baseline		
Number	20	98
Mean (SD)	1.54 (0.58)	1.42 (0.53)
Median	1.44	1.38
Q1 ; Q3	1.02 ; 2.04	1.01 ; 1.74
Min ; Max	0.8 ; 2.6	0.6 ; 3.0
Change from baseline at Week 52		
Number	17	92
Mean (SD)	0.07 (0.44)	0.13 (0.36)
Median	-0.02	0.03
Q1 ; Q3	-0.18 ; 0.20	-0.08 ; 0.21
Min ; Max	-0.5 ; 1.2	-0.5 ; 1.5
Number of participants in the model	20	98
LS Mean (SE) [a]	0.19 (0.11)	0.17 (0.07)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-0.02 (-0.22, 0.18)
P-value vs. placebo [a]		0.8373
Participants with pre-existing immunoreactivity or negative ADA at all times		
Baseline		
Number	781	713
Mean (SD)	1.35 (0.48)	1.30 (0.46)
Median	1.25	1.23
Q1 ; Q3	1.00 ; 1.62	0.95 ; 1.60
Min ; Max	0.4 ; 3.4	0.4 ; 3.4
Change from baseline at Week 52		
Number	720	659
Mean (SD)	0.05 (0.33)	0.13 (0.37)
Median	0.01	0.04
Q1 ; Q3	-0.13 ; 0.18	-0.08 ; 0.23
Min ; Max	-1.4 ; 1.9	-0.6 ; 2.7
Number of participants in the model	781	713
LS Mean (SE) [a]	0.05 (0.02)	0.13 (0.02)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		0.07 (0.04, 0.11)
P-value vs. placebo [a]		<.0001

	Placebo (N=900)	Dupilumab 300 mg q2w (N=915)
Participants with persistent treatment-emergent ADA		
Baseline		
Number	7	34
Mean (SD)	1.79 (0.55)	1.46 (0.52)
Median	1.84	1.40
Q1 ; Q3	1.43 ; 2.32	1.03 ; 1.80
Min ; Max	0.8 ; 2.3	0.6 ; 2.6
Change from baseline at Week 52		
Number	6	31
Mean (SD)	0.09 (0.48)	0.08 (0.35)
Median	0.07	-0.02
Q1 ; Q3	-0.27 ; 0.40	-0.11 ; 0.14
Min ; Max	-0.5 ; 0.8	-0.3 ; 1.4
Number of participants in the model	7	34
LS Mean (SE) [a]	0.27 (0.17)	0.20 (0.08)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-0.07 (-0.44, 0.31)
P-value vs. placebo [a]		0.7232
Participants with NAb positive [b]		
Baseline		
Number	13	51
Mean (SD)	1.69 (0.57)	1.43 (0.54)
Median	1.71	1.40
Q1 ; Q3	1.39 ; 2.10	1.00 ; 1.76
Min ; Max	0.8 ; 2.6	0.6 ; 3.0
Change from baseline at Week 52		
Number	11	46
Mean (SD)	-0.01 (0.39)	0.10 (0.33)
Median	-0.02	0.02
Q1 ; Q3	-0.27 ; 0.20	-0.08 ; 0.15
Min ; Max	-0.5 ; 0.8	-0.4 ; 1.4
Number of participants in the model	13	51
LS Mean (SE) [a]	0.14 (0.12)	0.17 (0.08)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		0.02 (-0.22, 0.27)
P-value vs. placebo [a]		0.8436

[a] Derived from MMRM model with the change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 up to Week 52 as response variables, and treatment group, study, 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.
[b] NAb positive participants are defined as participants with at least one post-baseline ADA classified as neutralizing positive.
Note: participants are analyzed according to the planned treatment group.
Only participants who have opportunity to reach Week 52 assessments in EFC15805 are pooled with participants with EFC15804 and analyzed
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/pk_eff_mmrm_ada_a_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_eff_mmrm_wk52_ada2_a_t_i.rtf (24SEP2024 6:32)

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1　有効性に基づく推奨用法・用量

両試験の有効性の結果より、デュピルマブ 300 mg q2w の投与は、中等症から重症の COPD を有する成人被験者において、プラセボと比較して有意かつ臨床的に意味のある有効性をもたらすことが示された。

デュピルマブ 300 mg q2w の用法・用量は、他の 2 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。

臨床薬理データも、COPD 患者に対する第 3 相試験の用法・用量の選択、及びデュピルマブの申請用法・用量を支持するものであった。

PK/PD 解析の詳細及び結果は、Module 2.7.2 [3.3 項]に記載した。

5　効果の持続、耐薬性

3.2 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 52 週間の治験薬投与期間を完了した併合 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 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 の総スコア）が持続的に改善したことも示された（EFC15805 試験では名目上有意であった）。

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）（表 37）。

表 37 - Analysis of annualized rate of moderate or severe COPD exacerbations during the post-intervention follow-up period - Pooled ITT population who completed the Week 52 study period

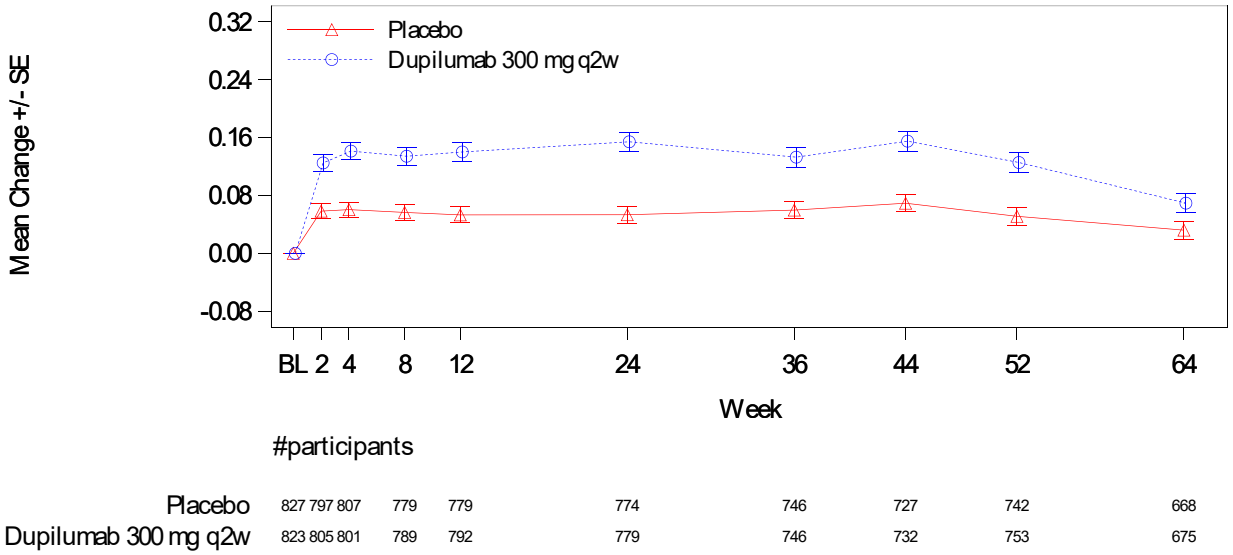
	Placebo (N=774)	**Dupilumab 300 mg q2w (N=784)**
Number of participants with >=1 moderate or severe exacerbation event		
Number	774	784
No	675 (87.2)	679 (86.6)
Yes	99 (12.8)	105 (13.4)
Number of moderate or severe exacerbation events		
Number	774	784
Mean (SD)	0.1 (0.4)	0.2 (0.4)
Median	0.0	0.0
Q1 ; Q3	0.0 ; 0.0	0.0 ; 0.0
Min ; Max	0 ; 3	0 ; 3
0	675 (87.2)	679 (86.6)
1	91 (11.8)	94 (12.0)
2	7 (0.9)	9 (1.1)
3	1 (0.1)	2 (0.3)
≥4	0	0
Total number of moderate or severe exacerbation events	108	118
Total patient-years followed	164.9	167.3
Unadjusted annualized moderate or severe exacerbation event rate[a]	0.65	0.71
Adjusted annualized moderate or severe exacerbation event rate[b]		
Estimate (95% CI)	0.780 (0.601 to 1.013)	0.794 (0.615 to 1.025)
Relative risk vs. placebo (95% CI)		1.017 (0.781 to 1.326)

	Placebo (N=774)	Dupilumab 300 mg q2w (N=784)
P-value		0.8985
Risk difference vs. placebo (95% CI)[c]		0.014 (-0.195, 0.222)

All moderate or severe exacerbation events during the follow-up period (week 52 to week 64) are included.
[a] The total number of events that occurred during the follow-up period (week 52 to week 64) divided by the total number of patient-years followed in the follow-up period.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_copd_rate_ana_othn_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_copd_rate_fup_i_t_i.rtf (24SEP2024 6:28)

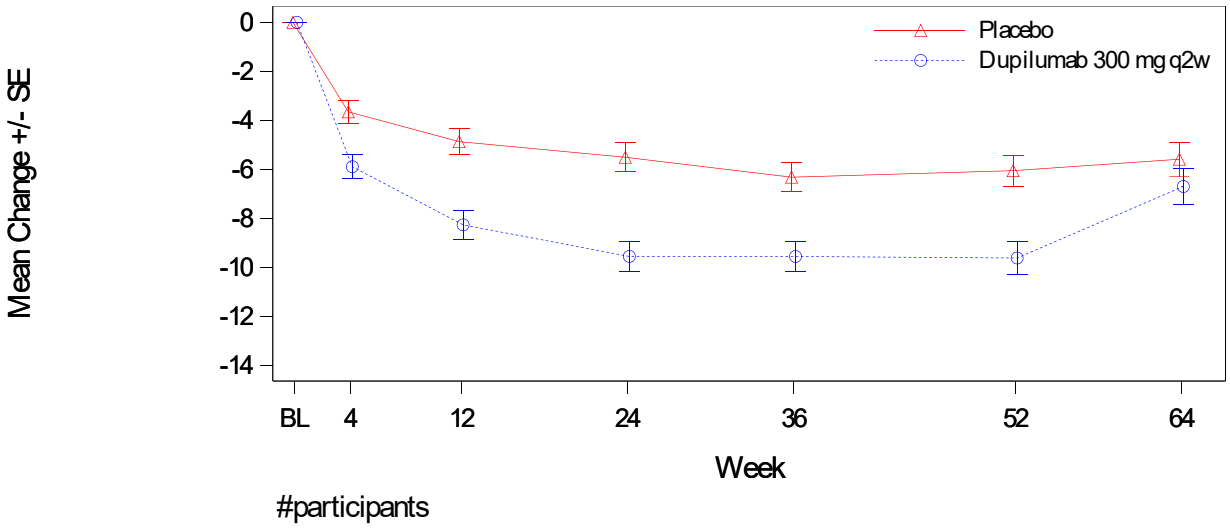
Week 52 に治験薬投与期間が終了してから Week 64 にかけて、デュピルマブ群における気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群の値に向けて低下した（図 40）。同様に、デュピルマブ群における SGRQ の総スコアの平均値のベースラインからの低下（改善）は、Week 52 から Week 64 の間にプラセボ群と同様のレベルとなった（図 41）。これらの結果は、治験薬投与中止後に効果が消失する傾向と一致した。

図 40 - Mean change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 (L) up to Week 64 by visit - Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52



Only participants who have opportunity to reach Week 52 assessments in EFC15805 are pooled with participants with EFC15804 and analyzed
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_sum_vis_all_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_fev1pre_all64_ia_i_g_i.rtf (24SEP2024 6:32)

図 41 - Mean change from baseline in SGRQ total score up to Week 64 by visit - Pooled ITT population with an opportunity to reach Week 52



Only participants who have opportunity to reach Week 52 assessments in EFC15805 are pooled with participants with EFC15804 and analyzed
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_sum_vis_all_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_sgrq_all64_ia_i_g_i.rtf (24SEP2024 6:32)

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疾患悪化）は認められなかった。

デュピルマブの投与中止後に COPD に関連した症状が再燃したことより、投与期間中のデュピルマブの治療効果の有用性が裏付けられ、COPD 治療には継続的な投与が必要であることが裏付けられた。

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（中等度及び重度の増悪、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]）。

6　総合的な有効性の結論

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。

COPD に対する臨床開発プログラムは、ほぼ同一の試験デザインである EFC15804 試験と EFC15805 試験の 2 試験から構成され、EFC15804 試験には被験者 931 名、EFC15805 試験には被験者 935 名を組み入れた。被験者の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性は、両試験で非常に類似していた。両試験全体で、被験者は、標準治療で効果不十分かつ 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］）を受けても高い増悪リスク及び呼吸器症状を有する、標準治療で効果不十分な COPD を有した。ほぼ全ての被験者（両試験とも 97.5%超）は基本治療として 3 剤併用療法（LABA＋LAMA＋ICS）を受けていた。各試験とも被験者の約 27%はベースラインで高用量の ICS を使用していた。全ての被験者が喫煙歴を有し、約 30%は現喫煙者であり、生涯喫煙曝露量の平均は 40 pack-years であった。

試験への組入れ時点で、被験者は中等度から高度の気流閉塞を有しており（各試験とも、GOLD ガイドラインの Grade 2 及び Grade 3 がそれぞれ約 50%）、全体での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%、気管支拡張薬投与後の FEV_1/FVC 比の平均値は 0.49 であった。気管支拡張薬投与前の FEV_1 の平均値は、EFC15804 試験で 1.30 L、EFC15805 試験で 1.36 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、EFC15804 試験で 46.97%、EFC15805 試験で 47.23%であった。被験者は高い増悪リスク（GOLD ガイドラインの Group E）を有し、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、EFC15804 試験で 2.3 回、EFC15805 試験で 2.1 回であった。喘息の既往又は現在喘息と診断されている被験者は試験に組み入れなかった。ベースライン時に、被験者の疾患は、SGQR で評価した健康状態／HRQoL、MRC 息切れスケールで評価した症状、及び BODE 指数で評価した将来の死亡リスクに対して大きな影響を及ぼしていた。適格性基準に従い、ほぼ全ての被験者が慢性気管支炎（慢性咳嗽）の既往を有し、各試験で約 3 分の 1 の被験者が肺気腫を併発していた。

両試験を通じ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 が有意かつ迅速で持続的に改善したこと、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 が有意かつ迅速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。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

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。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。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%）。両試験全体で、増悪イベントの重症度の多くは中等度であった。中等度のみの増悪においても減少が認められ、中等度又は重度の COPD 増悪とした主要評価項目での結果と同程度であった

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中等度又は重度の増悪の発現率の低下に影響した可能性がある。しかし、中等度又は重度の増悪の減少として認められたデュピルマブの治療効果は頑健であり、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。重度の増悪の発現率は、COPD 集団を対象とした同様の試験で認められた結果(64)(65)よりも低く、COVID-19 のパンデミック中に COPD 増悪による入院が減少したとの報告(60)(61)とも一致した。しかし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%）、さらに EFC15805 試験では、デュピルマブ投与が、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ることが示された。

肺機能の改善

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、投与群間の差は、EFC15804 試験では Week 2、EFC15805 試験では Week 4 と早期から認められ、Week 52 まで持続した。Week 12 における改善の程度は、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。EFC15804 試験では、当該部分集団における Week 52 での

気管支拡張薬投与前の FEV_1 は、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を示した。EFC15805 試験では、プラセボ群に対してデュピルマブ群で認められた改善効果は、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統計的有意性は示されなかった（Week 12：345 名、Week 52：238 名）。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、末梢気道病変の評価や気流閉塞に臨床的に意味がある影響が示された。

部分集団解析及び感度分析

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。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。なお、COPD に対するデュピルマブの有効性は、ベースラインでの気道可逆性には影響しなかった。

いずれの試験でも、デュピルマブの治療効果は、欠損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（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

SGRQ の評価により、デュピルマブ投与による健康状態／HRQoL 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（ベースラインから 4 以上の改善）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かった。EFC15805 試験では、Week 52 における SGRQ の総スコアが臨床的に意味が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、プラセボ群との差に名目上の有意性は示されなかった。EFC15805 試験では、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、Week 24 で名目上の有意性が示された。さらに、事後解析では、デュピルマブの治療効果は、−8 から−35 の幅広い閾値で認められた。これによりデュピルマブ群は、プラセボ群と比較して 8 以上及び 12 以上の改善が認められた被験者の割合が名目上有意に高かったことが示された。いずれの試験でも、デュピルマブは、Week 52 における SGRQ の全ドメイン（症状、活動、影響）で、名目上有意な改善を示した。

さらに、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 COPD に関連した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。併合解析でも、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 COPD 特有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。

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。

選択した部分集団での有効性

各試験及び併合解析より、デュピルマブ投与は、全ての部分集団において治療上のベネフィットを示す一貫した傾向を示し、高齢の被験者（65 歳以上）や肺気腫を有する被験者などの増悪リスクがより高い被験者においてもベネフィットが認められた。さらに、デュピルマブは重度の増悪の既往の有無を問わず、プラセボと比較して、一貫した有効性を示した。COPD に対する臨床開発プログラムに組み入れられた黒人／アフリカ系の被験者の部分集団での有効性は、全体集団で認められた結果とおおむね一致していた。ただし、少数の部分集団で認められた結果の解釈には注意を要する。

免疫原性

併合 ITT 集団での治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応を示した被験者において、デュピルマブの有効性は ADA 陰性被験者で認められた有効性の範囲内であった。高抗体価の ADA 反応を示し、デュピルマブの曝露量が低下した 6 名を除き、ADA の発現とデュピルマブの有効性との間に関連性は認められなかった。

効果の持続

COPD は進行性の疾患であり、疾患コントロールには長期間にわたる治療を要する。デュピルマブによる COPD の増悪の減少効果、並びに肺機能及び健康状態／HRQoL の改善効果は、いずれの試験でも 52 週間の治験薬投与期間にわたり持続した。投与中止後には、COPD の再発（中等度又は重度の COPD の増悪、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

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慢性疾患であり、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。EFC15804 試験及び EFC15805 試験の両試験より、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］）への追加療法としてのデュピルマブの効果は、標準治療で効果不十分かつ 2 型炎症を有する COPD 患者において、COPD の増悪の減少並びに肺機能及び健康状態／HRQoL の改善を示し、頑健かつプラセボと比較して統計的に有意で臨床的に意味がある結果が示された。デュピルマブ投与の効果は迅速で、投与開始後 4 週間以内に効果を発揮した。EFC15804 試験では、呼吸器症状のコントロールにおいてもプラセボ群と比較してデュピルマブ群で有意な改善が認められた。2 型炎症を抑えることにより、デュピルマブは COPD 増悪イベントを減少させ、肺機能及び健康状態／HRQoL を改善させた。いずれの試験でも、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 FEV_1 の改善のようなデュピルマブのベネフィットは、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性に基づく全ての部分集団で認められた。急性増悪及び肺機能の低下は、罹患率と死亡率の上昇との関連が示されており、臨床的に重要である(4)(6)。

以上、EFC15804 試験及び EFC15805 試験においてデュピルマブの有用性及び有効性の結果の再現性に関する強固なエビデンスが得られ、有効性の併合解析の結果も踏まえ、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。

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. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.

25. 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.
26. 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.
27. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017;9(9):CD002309.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Brightling CE. Biomarkers that predict and guide therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Am Thorac Soc. 2013;10 Suppl:S214-9.
33. 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.
34. 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.
35. Hastie AT, Martinez FJ, Curtis JL, Doerschuk CM, Hansel NN, Christenson S, et al. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: An analysis of the SPIROMICS cohort. Lancet Respir Med.2017;5(12):956-67.
36. 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.

37. 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.
38. 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;356:1480-5.
39. Christenson SA, Steiling K, van den Berge M, Hijazi K, Hiemsa 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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;184:662-71.
45. 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.
46. Saha S, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2006;1(1):39-47.
47. 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.
48. 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.

49. 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.
50. Celli BR. Predictors of mortality in COPD. Respir Med. 2010;104(6):773-9.
51. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. Br Med J. 1977;1(6077):1645-8.
52. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. Respir Med. 1991;85(Suppl B):25-31; discussion 33-7.
53. 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.
54. 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.
55. Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. COPD. 2005;2(1):75-9.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. Gaugris S, Sazonov-Kocevar V, Thomas M. Burden of concomitant allergic rhinitis in adults with asthma. J Asthma. 2006;43(1):1-7.
63. 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.

64. 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.
65. 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.
66. Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. Eur Respir J. 2002;19(3):398-404.
67. Alma H, de Jong C, Tsiligianni I, Sanderman R, Kocks J, van der Molen T. Clinically relevant differences in COPD health status: systematic review and triangulation. Eur Respir J. 2018;52(3):1800412.
68. 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.
69. Sanchez GV, Fleming-Dutra KE, Roberts RM, Hicks LA. Core Elements of Outpatient Antibiotic Stewardship. MMWR Recomm Rep. 2016;65(6):1-12.
70. Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. Chest. 2005;128(6):3810-6.
71. Hanania NA, Sharma G, Sharafkhaneh A. COPD in the elderly patient. Semin Respir Crit Care Med. 2010;31(5):596-606.
72. 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.
73. Haruna A, Muro S, Nakano Y, Ohara T, Hoshino Y, Ogawa E, et al. CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. Chest. 2010;138(3):635-40.

8 付録

8.1 EFC15805 試験における SGRQ の総スコアの変化量に関する事後レスポンダー解析

表 38 - Proportion of participants with SGRQ improvement ≥ 8 points (Responder) at Week 52 compared to placebo - ITT population with an opportunity to reach Week 52 - Study EFC15805

Participants with SGRQ improvement ≥8 points	Placebo (N=359)	Dupilumab 300 mg q2w (N=362)
Week 52		
Respondera	124 (34.5)	155 (42.8)
Non-responder[a]	235 (65.5)	207 (57.2)
Imputed non-responder	49 (13.6)	45 (12.4)
Odds ratio vs. placebo (95% CI)[b]		1.371 (1.002 to 1.878)
P-value vs. placebo[b]		0.0489

ICS: Inhaled Corticosteroid; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; Global and domain scores range from 0 to 100, with 100 representing the worst possible health status and 0 indicating the best possible health status.

a A responder is defined as a participant with improvement from baseline in SGRQ total score at Week 52 by >=8 points. Participants with improvement <8 points or with missing values are considered as non-responders.

b Derived from logistic regression model which includes treatment group, region (pooled country), ICS dose, smoking status at screening, and baseline SGRQ total score as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC15805/CSR/REPORT/PGM/eff_sgrq_resp_cut_ia_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sgrq_resp_wk52_cut8_ia_i_t_i.rtf (05DEC2023 3:11)

表 39 - Proportion of participants with SGRQ improvement ≥ 12 points (Responder) at Week 52 compared to placebo - ITT population with an opportunity to reach Week 52 - Study EFC15805

Participants with SGRQ improvement ≥12 points	Placebo (N=359)	Dupilumab 300 mg q2w (N=362)
Week 52		
Responder[a]	93 (25.9)	128 (35.4)
Non-responder[a]	266 (74.1)	234 (64.6)
Imputed non-responder	49 (13.6)	45 (12.4)
Odds ratio vs. placebo (95% CI)[b]		1.529 (1.096 to 2.135)
P-value vs. placebo[b]		0.0125

ICS: Inhaled Corticosteroid; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; Global and domain scores range from 0 to 100, with 100 representing the worst possible health status and 0 indicating the best possible health status.

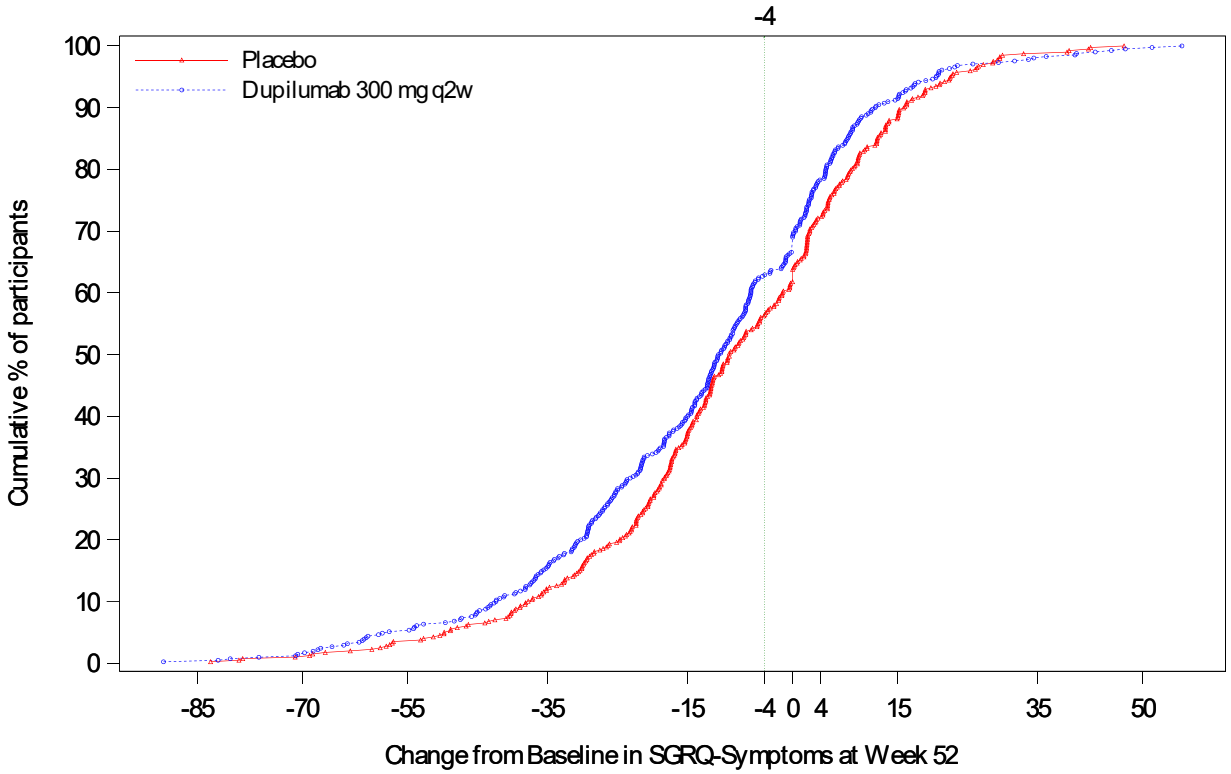
a A responder is defined as a participant with improvement from baseline in SGRQ total score at Week 52 by >=12 points. Participants with improvement <12 points or with missing values are considered as non-responders.

b Derived from logistic regression model which includes treatment group, region (pooled country), ICS dose, smoking status at screening, and baseline SGRQ total score as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC15805/CSR/REPORT/PGM/eff_sgrq_resp_cut_ia_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sgrq_resp_wk52_cut12_ia_i_t_i.rtf (05DEC2023 3:12)

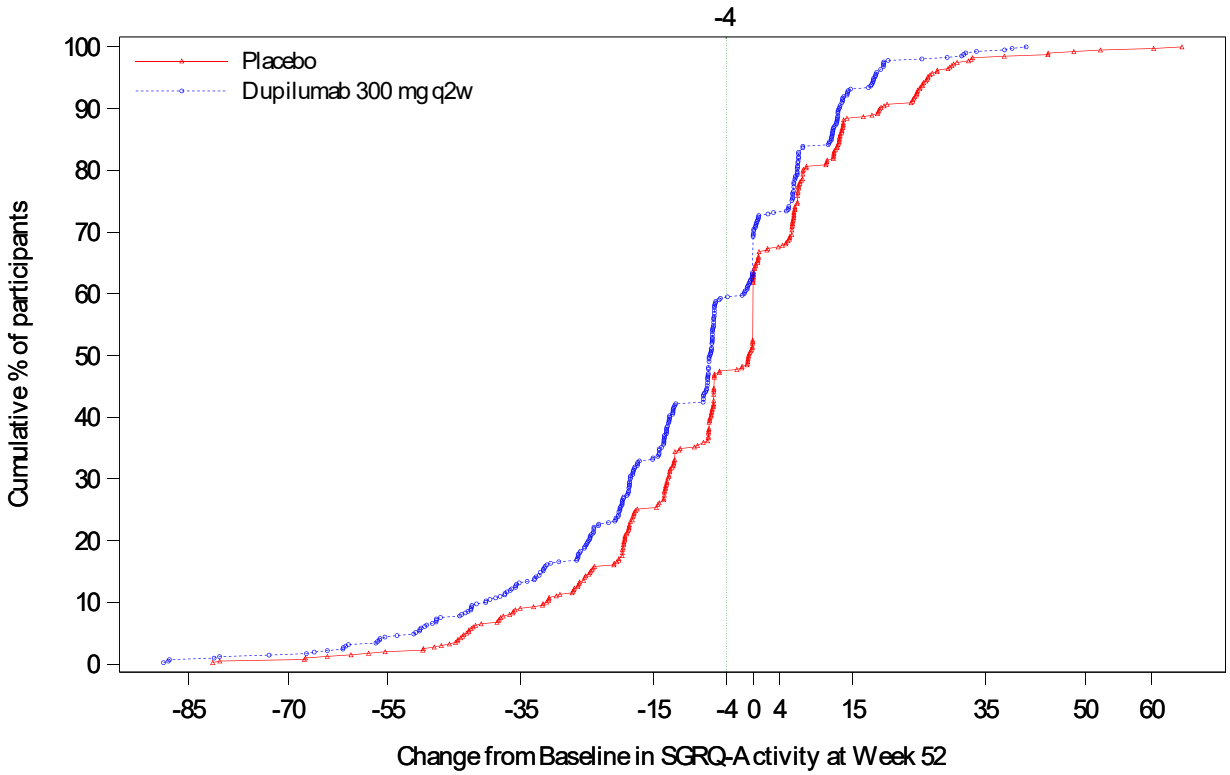
8.2 SGRQ のドメインスコアの累積分布関数曲線

図 42 - Cumulative distribution function of change from baseline in symptoms (SGRQ domain) at Week 52 - ITT population - Study EFC15804



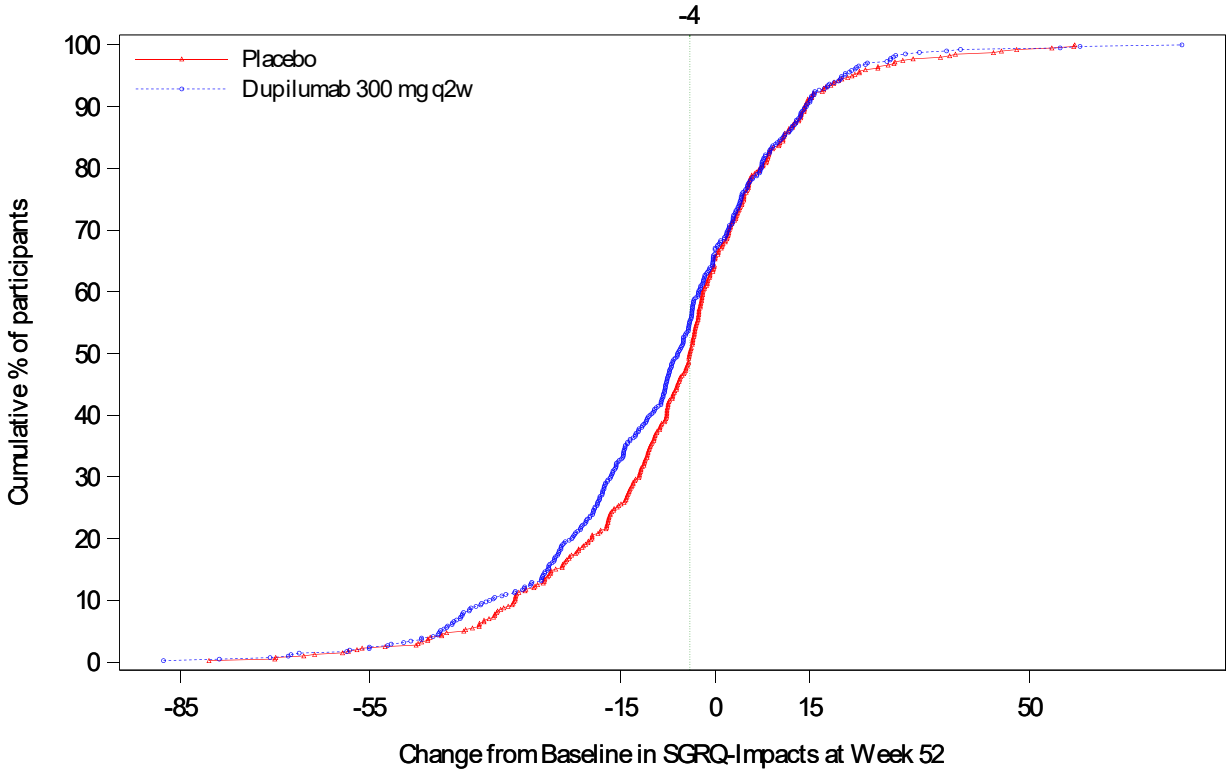
Negative change from baseline values indicate improvement, while positive change from baseline values indicate deterioration.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC15804/CSR_01_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_sgrq_cpf_new_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sgrqsym_cpf_wk52_new_i_g_i.rtf (27SEP2024 2:37)

図 43 - Cumulative distribution function of change from baseline in activity (SGRQ domain) at Week 52 - ITT population - Study EFC15804



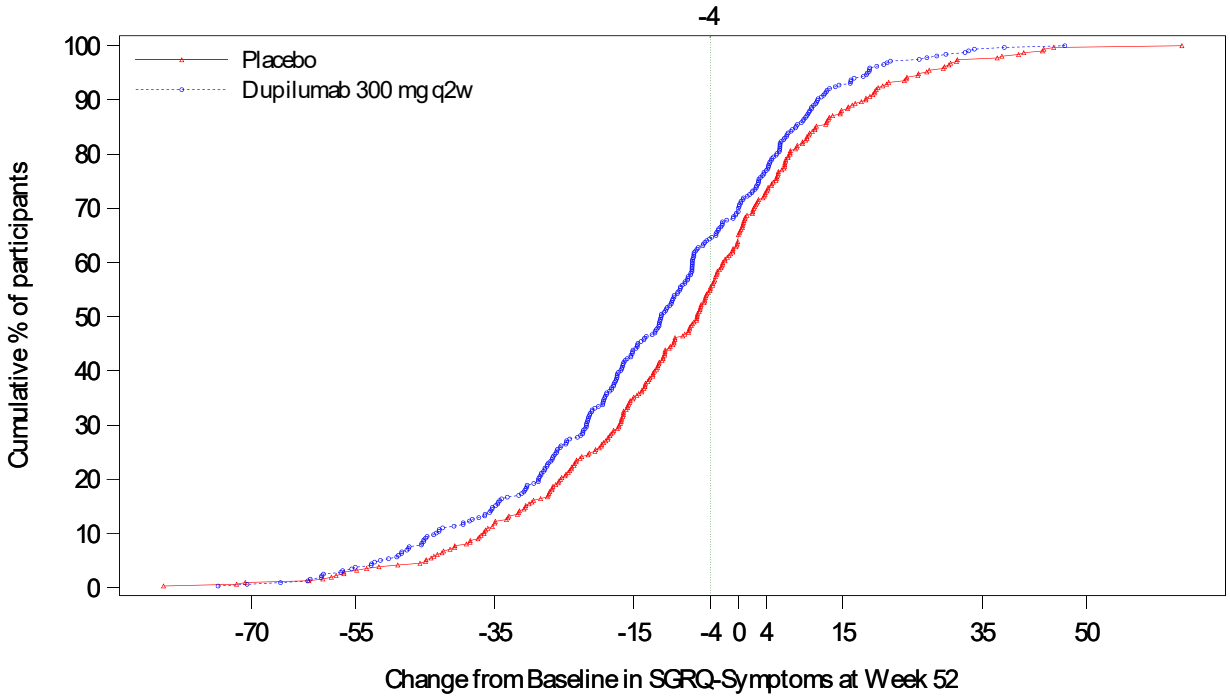
Negative change from baseline values indicate improvement, while positive change from baseline values indicate deterioration.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC15804/CSR_01_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_sgrq_cpf_new_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sgrqact_cpf_wk52_new_i_g_i.rtf (27SEP2024 2:37)

図 44 - Cumulative distribution function of change from baseline in impacts (SGRQ domain) at Week 52 - ITT population - Study EFC15804



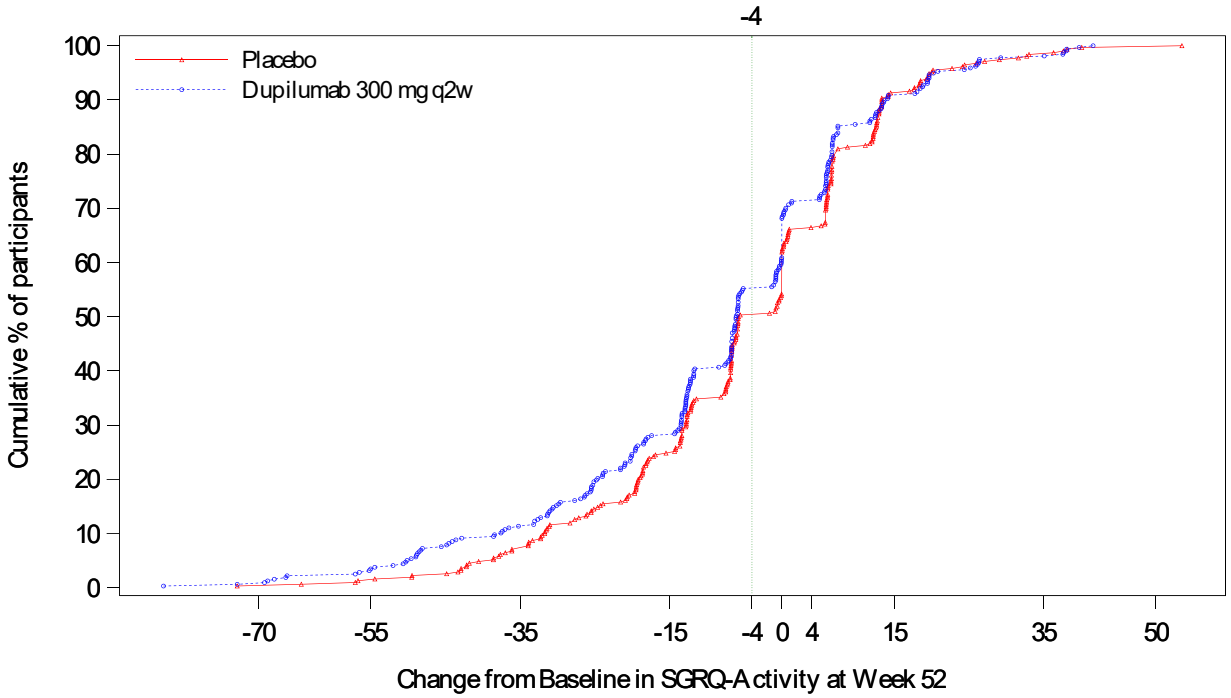
Negative change from baseline values indicate improvement, while positive change from baseline values indicate deterioration.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC15804/CSR_01_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_sgrq_cpf_new_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sgrqimp_cpf_wk52_new_i_g_i.rtf (27SEP2024 2:37)

図 45 - Cumulative distribution function of change from baseline in symptoms (SGRQ domain) at Week 52 - ITT population - Study EFC15805



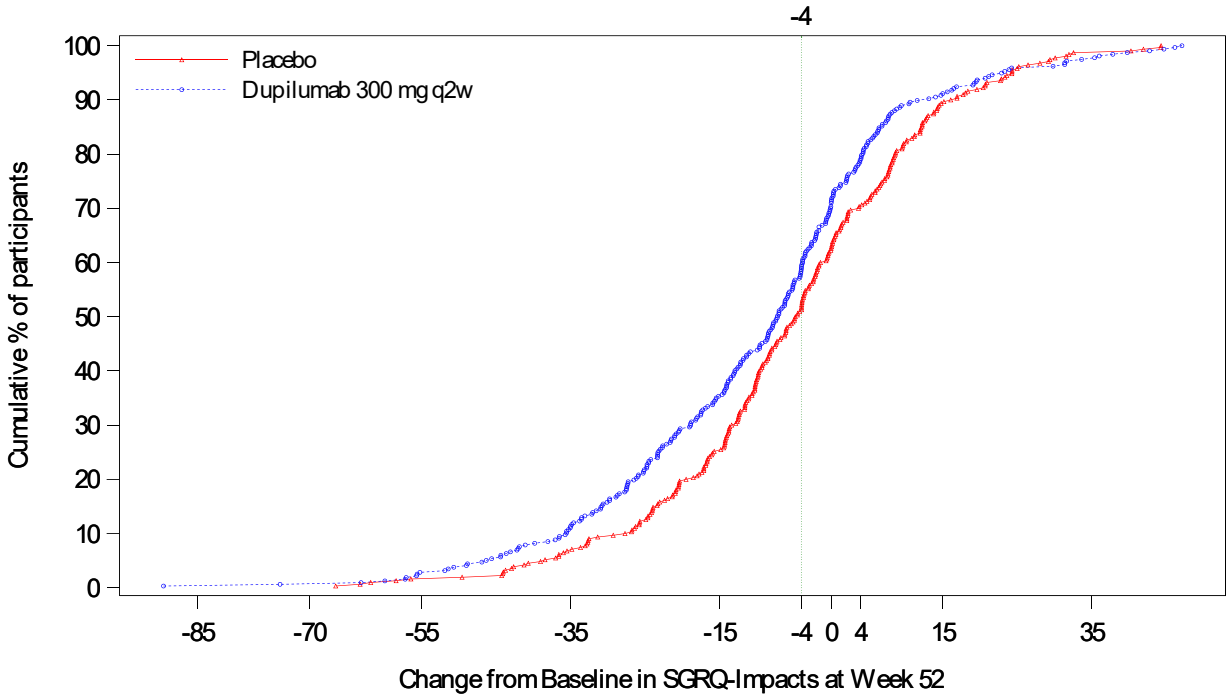
Negative change from baseline values indicate improvement, while positive change from baseline values indicate deterioration.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC15805/CSR/REPORT/PGM/eff_sgrq_cpf_new_ia_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sgrqsym_cpf_wk52_new_ia_i_g_i.rtf (19NOV2023 15:59)

図 46 - Cumulative distribution function of change from baseline in activity (SGRQ domain) at Week 52 - ITT population - Study EFC15805



Negative change from baseline values indicate improvement, while positive change from baseline values indicate deterioration.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC15805/CSR/REPORT/PGM/eff_sgrq_cpf_new_ia_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sgrqact_cpf_wk52_new_ia_i_g_i.rtf (19NOV2023 15:59)

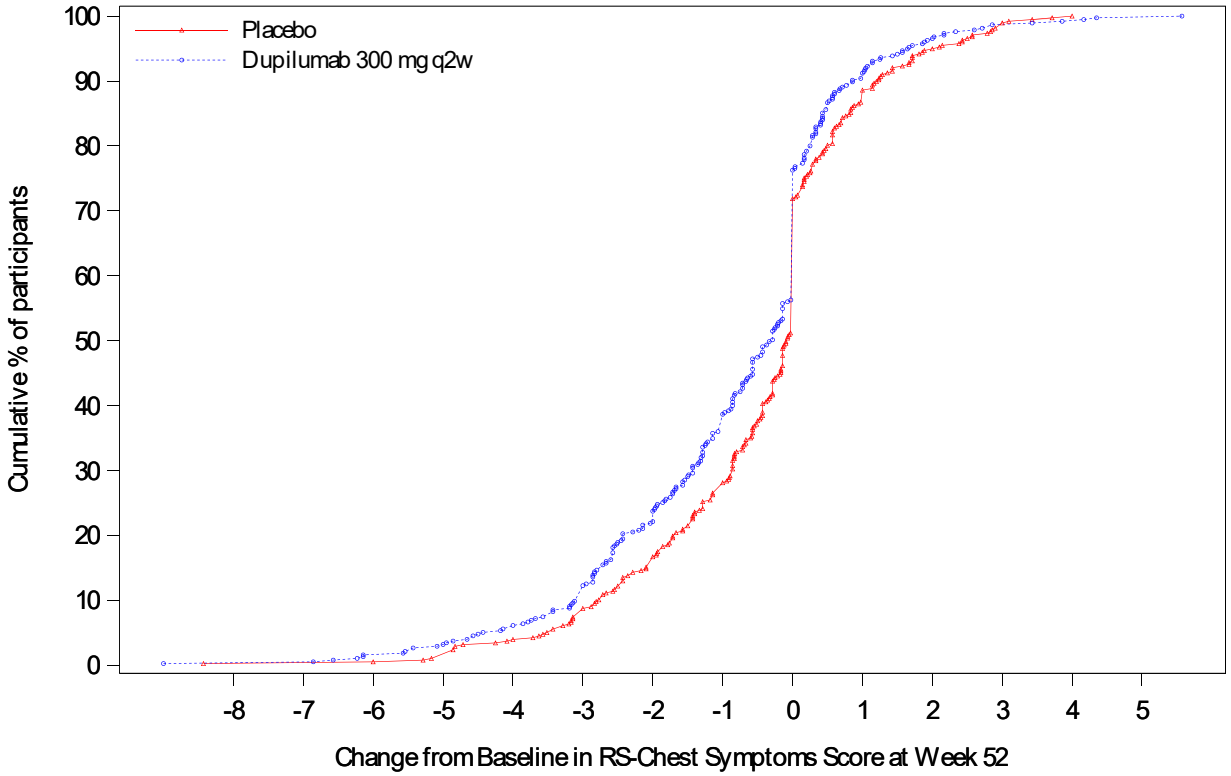
図 47 - Cumulative distribution function of change from baseline in impacts (SGRQ domain) at Week 52 - ITT population - Study EFC15805



Negative change from baseline values indicate improvement, while positive change from baseline values indicate deterioration.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC15805/CSR/REPORT/PGM/eff_sgrq_cpf_new_ia_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sgrqimp_cpf_wk52_new_ia_i_g_i.rtf (19NOV2023 15:59)

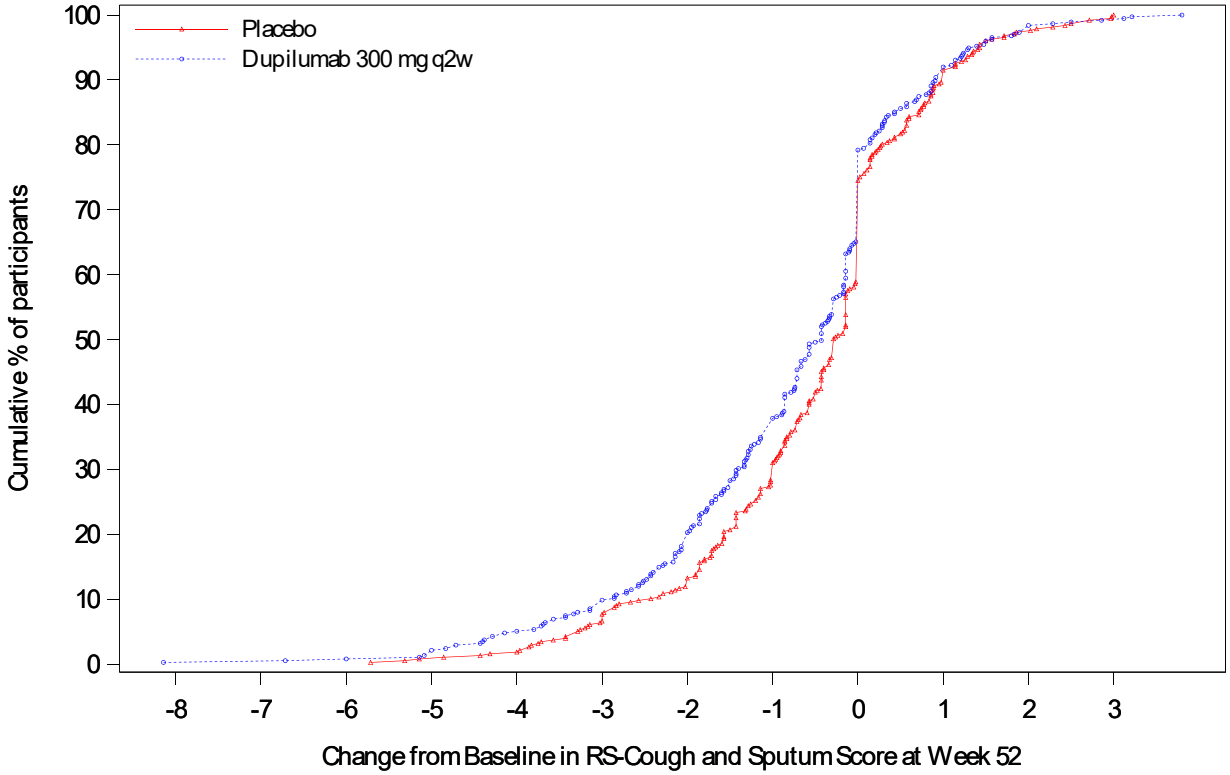
8.3 E-RS: COPD のドメインスコアの累積分布関数曲線

図 48 - Cumulative distribution function of change from baseline in E-RS: COPD RS-Chest Symptoms at Week 52 - ITT population - Study EFC15804



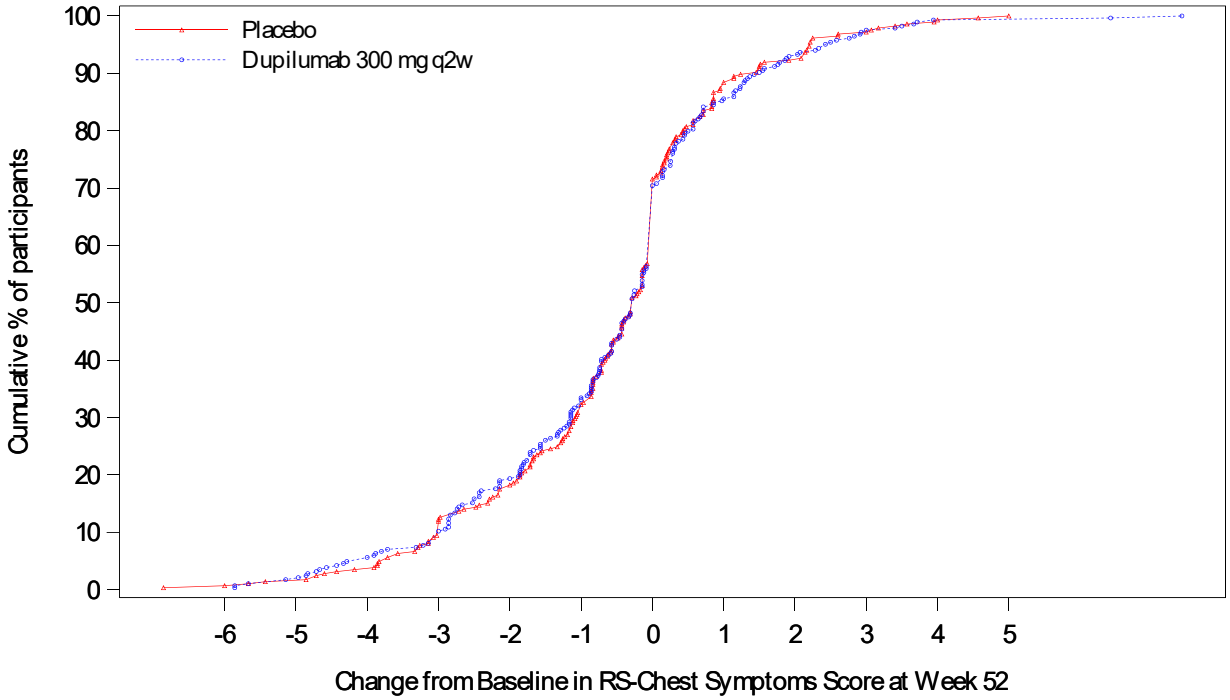
Negative change from baseline values indicate improvement, while positive change from baseline values indicate deterioration.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC15804/CSR_01_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_ers_cpf_new_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ersch_cpf_wk52_new_i_g_i.rtf (27SEP2024 2:37)

図 49 - Cumulative distribution function of change from baseline in E-RS: COPD RS-Cough and Sputum at Week 52 - ITT population - Study EFC15804



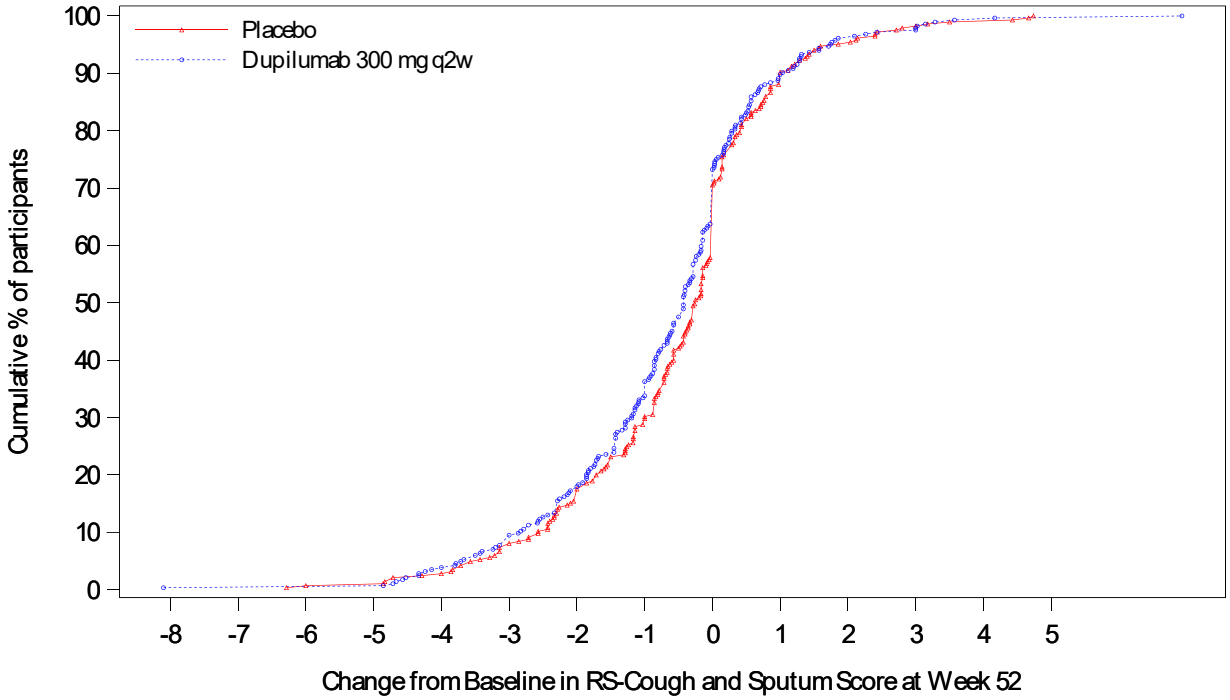
Negative change from baseline values indicate improvement, while positive change from baseline values indicate deterioration.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC15804/CSR_01_EXC_JP/REPORT/PGM/eff_ers_cpf_new_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ersco_cpf_wk52_new_i_g_i.rtf (27SEP2024 2:37)

図 50 - Cumulative distribution function of change from baseline in E-RS: COPD RS-Chest Symptoms at Week 52 - ITT population - Study EFC15805



Negative change from baseline values indicate improvement, while positive change from baseline values indicate deterioration.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC15805/CSR/REPORT/PGM/eff_ers_cpf_new_ia_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ersch_cpf_wk52_new_ia_i_g_i.rtf (19NOV2023 16:02)

図 51 - Cumulative distribution function of change from baseline in E-RS: COPD RS-Cough and Sputum at Week 52 - ITT population - Study EFC15805



Negative change from baseline values indicate improvement, while positive change from baseline values indicate deterioration.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC15805/CSR/REPORT/PGM/eff_ers_cpf_new_ia_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ersco_cpf_wk52_new_ia_i_g_i.rtf (19NOV2023 16:02)

8.4 計量心理学的解析より得られた閾値に基づく E-RS: COPD の総スコア及びドメインスコアのレスポンダー解析 ーEFC15805 試験

表 40 - Proportion of participants with E-RS: COPD total and domain score improvements (Responder) at Week 52 compared to placebo - ITT population with an opportunity to reach Week 52 - Study EFC15805

Participants with E-RS: COPD improvements	Placebo (N=359)	Dupilumab 300 mg q2w (N=362)
E-RS: COPD total score improvement ≥3.7 points		
Responder[a]	81 (22.6)	88 (24.3)
Non-responder[a]	278 (77.4)	274 (75.7)
Imputed non-responder	48 (13.4)	50 (13.8)
Odds ratio vs. placebo (95% CI)[b]		1.073 (0.752 to 1.532)
P-value vs. placebo[b]		0.6968
E-RS: COPD RS-Breathlessness improvement ≥1.6 points		
Responder[a]	90 (25.1)	103 (28.5)
Non-responder[a]	269 (74.9)	259 (71.5)
Imputed non-responder	48 (13.4)	50 (13.8)
Odds ratio vs. placebo (95% CI)[c]		1.175 (0.837 to 1.649)
P-value vs. placebo[c]		0.3512
E-RS: COPD RS-Cough and Sputum improvement ≥1.1 points		
Responder[a]	81 (22.6)	91 (25.1)
Non-responder[a]	278 (77.4)	271 (74.9)
Imputed non-responder	48 (13.4)	50 (13.8)
Odds ratio vs. placebo (95% CI)[d]		1.085 (0.757 to 1.554)
P-value vs. placebo[d]		0.6567
E-RS: COPD RS-Chest Symptoms improvement ≥1.0 points		
Responder[a]	92 (25.6)	94 (26.0)
Non-responder[a]	267 (74.4)	268 (74.0)
Imputed non-responder	48 (13.4)	50 (13.8)
Odds ratio vs. placebo (95% CI)[e]		0.958 (0.673 to 1.363)
P-value vs. placebo[e]		0.8094

ICS: Inhaled Corticosteroid; E-RS: COPD Evaluating Respiratory Symptoms (E-RS) in COPD; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease

a A responder is defined as a participant with improvement from baseline greater than or qual to the threshold. Participants with improvement less than the threshold or with missing values are considered as non-responders.

b Derived from logistic regression model which includes treatment group, region (pooled country), ICS dose, smoking status at screening, and baseline RS-total score as covariates.

c Derived from logistic regression model which includes treatment group, region (pooled country), ICS dose, smoking status at screening, and baseline RS-breathlessness score as covariates.

d Derived from logistic regression model which includes treatment group, region (pooled country), ICS dose, smoking status at screening, and baseline RS-cough and sputum score as covariates.

e Derived from logistic regression model which includes treatment group, region (pooled country), ICS dose, smoking status at screening, and baseline RS-chest symptoms score as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC15805/CSR/REPORT/PGM/eff_copd_ers_resp_ia_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_copd_ers_resp_wk52_ia_i_t_i.rtf (19NOV2023 17:02)

8.5 肺気腫を有する被験者

表 41 - Selected disease characteristics at baseline - Pooled ITT population and pooled ITT population with emphysema

	Pooled ITT			Pooled ITT with emphysema		
	Placebo (N=933)	**Dupilumab 300 mg q2w (N=933)**	**All (N=1866)**	**Placebo (N=301)**	**Dupilumab 300 mg q2w (N=289)**	**All (N=590)**
Baseline high-dose ICS from medication history						
Number	933	933	1866	301	289	590
Yes	259 (27.8)	258 (27.7)	517 (27.7)	64 (21.3)	76 (26.3)	140 (23.7)
No	674 (72.2)	675 (72.3)	1349 (72.3)	237 (78.7)	213 (73.7)	450 (76.3)
Baseline high-dose ICS from IVRS						
Number	933	933	1866	301	289	590
Yes	340 (36.4)	336 (36.0)	676 (36.2)	86 (28.6)	90 (31.1)	176 (29.8)
No	593 (63.6)	597 (64.0)	1190 (63.8)	215 (71.4)	199 (68.9)	414 (70.2)
Baseline pre-bronchodilator FEV1(L)						
Number	933	931	1864	301	289	590
Mean (SD)	1.35 (0.48)	1.32 (0.47)	1.33 (0.48)	1.26 (0.42)	1.24 (0.48)	1.25 (0.45)
Median	1.25	1.24	1.25	1.18	1.15	1.17
Q1 ; Q3	0.99 ; 1.64	0.96 ; 1.61	0.97 ; 1.62	0.94 ; 1.50	0.89 ; 1.47	0.92 ; 1.49
Min ; Max	0.4 ; 3.4	0.4 ; 3.4	0.4 ; 3.4	0.6 ; 2.9	0.4 ; 3.4	0.4 ; 3.4
Baseline post-bronchodilator FEV1(L)						
Number	932	930	1862	300	288	588
Mean (SD)	1.44 (0.49)	1.41 (0.48)	1.42 (0.48)	1.36 (0.43)	1.34 (0.48)	1.35 (0.45)
Median	1.37	1.33	1.35	1.30	1.25	1.28
Q1 ; Q3	1.07 ; 1.75	1.04 ; 1.71	1.06 ; 1.72	1.04 ; 1.66	0.99 ; 1.65	1.02 ; 1.65
Min ; Max	0.5 ; 3.4	0.5 ; 3.1	0.5 ; 3.4	0.6 ; 3.4	0.5 ; 3.0	0.5 ; 3.4
Baseline pre-bronchodilator FEV1 percent predicted						
Number	933	931	1864	301	289	590
Mean (SD)	47.52 (13.06)	46.68 (13.24)	47.10 (13.15)	44.74 (12.39)	44.27 (13.12)	44.51 (12.75)
Median	46.57	45.81	46.22	43.23	42.87	43.04
Q1 ; Q3	37.16 ; 56.99	36.98 ; 55.82	37.06 ; 56.30	35.30 ; 53.33	33.80 ; 52.32	34.39 ; 52.59
Min ; Max	21.9 ; 95.1	15.5 ; 115.2	15.5 ; 115.2	21.9 ; 78.7	21.9 ; 115.2	21.9 ; 115.2
Baseline post-bronchodilator FEV1 percent predicted						
Number	932	930	1862	300	288	588
Mean (SD)	50.61 (12.76)	49.96 (12.88)	50.28 (12.82)	48.22 (12.14)	47.90 (12.97)	48.06 (12.54)
Median	49.95	49.57	49.73	46.85	46.82	46.83
Q1 ; Q3	40.62 ; 60.25	40.07 ; 58.84	40.33 ; 59.55	38.67 ; 58.43	37.51 ; 57.60	38.14 ; 57.91
Min ; Max	19.2 ; 98.7	15.4 ; 106.4	15.4 ; 106.4	23.2 ; 80.7	23.9 ; 98.9	23.2 ; 98.9

	Pooled ITT			Pooled ITT with emphysema		
	Placebo (N=933)	Dupilumab 300 mg q2w (N=933)	All (N=1866)	Placebo (N=301)	Dupilumab 300 mg q2w (N=289)	All (N=590)
Baseline pre-bronchodilator FVC(L)						
Number	933	931	1864	301	289	590
Mean (SD)	2.84 (0.87)	2.77 (0.81)	2.80 (0.84)	2.87 (0.85)	2.77 (0.84)	2.82 (0.85)
Median	2.78	2.67	2.73	2.79	2.68	2.74
Q1 ; Q3	2.20 ; 3.39	2.15 ; 3.27	2.18 ; 3.33	2.24 ; 3.40	2.15 ; 3.27	2.20 ; 3.36
Min ; Max	0.8 ; 6.6	1.0 ; 6.0	0.8 ; 6.6	1.1 ; 6.4	1.0 ; 5.9	1.0 ; 6.4
Baseline pre-bronchodilator FEV1/FVC Ratio						
Number	933	931	1864	301	289	590
Mean (SD)	0.48 (0.12)	0.48 (0.12)	0.48 (0.12)	0.45 (0.12)	0.45 (0.12)	0.45 (0.12)
Median	0.48	0.48	0.48	0.44	0.44	0.44
Q1 ; Q3	0.39 ; 0.56	0.39 ; 0.58	0.39 ; 0.57	0.36 ; 0.54	0.36 ; 0.55	0.36 ; 0.54
Min ; Max	0.2 ; 0.8	0.2 ; 0.8	0.2 ; 0.8	0.2 ; 0.8	0.2 ; 0.8	0.2 ; 0.8
Baseline post-bronchodilator FEV1/FVC Ratio						
Number	932	930	1862	300	288	588
Mean (SD)	0.49 (0.12)	0.49 (0.12)	0.49 (0.12)	0.46 (0.12)	0.46 (0.12)	0.46 (0.12)
Median	0.49	0.49	0.49	0.44	0.46	0.45
Q1 ; Q3	0.40 ; 0.58	0.40 ; 0.58	0.40 ; 0.58	0.37 ; 0.54	0.37 ; 0.56	0.37 ; 0.55
Min ; Max	0.2 ; 1.0	0.2 ; 0.8	0.2 ; 1.0	0.2 ; 0.8	0.2 ; 0.7	0.2 ; 0.8
Baseline pre-bronchodilator forced expiratory flow (FEF) 25-75% (L/s)						
Number	933	931	1864	301	289	590
Mean (SD)	0.53 (0.33)	0.52 (0.34)	0.52 (0.33)	0.46 (0.26)	0.47 (0.34)	0.46 (0.30)
Median	0.44	0.43	0.43	0.39	0.38	0.39
Q1 ; Q3	0.31 ; 0.64	0.30 ; 0.65	0.30 ; 0.65	0.28 ; 0.56	0.26 ; 0.57	0.27 ; 0.57
Min ; Max	0.1 ; 3.2	0.1 ; 3.9	0.1 ; 3.9	0.2 ; 1.8	0.1 ; 3.9	0.1 ; 3.9
Baseline FEV1 reversibility (%)						
Number	932	929	1861	300	288	588
Mean (SD)	8.20 (11.99)	8.52 (12.79)	8.36 (12.39)	9.66 (13.51)	8.94 (10.86)	9.30 (12.28)
Median	6.26	6.78	6.48	8.01	8.04	8.01
Q1 ; Q3	1.03 ; 13.36	1.54 ; 13.00	1.29 ; 13.21	1.18 ; 15.12	2.28 ; 14.16	1.57 ; 14.94
Min ; Max	-26.4 ; 110.8	-46.6 ; 159.3	-46.6 ; 159.3	-24.9 ; 110.8	-22.5 ; 56.5	-24.9 ; 110.8
Baseline FEV1 reversibility > 12% and > 0.2 L						
Number	932	929	1861	300	288	588
Yes	159 (17.1)	152 (16.4)	311 (16.7)	60 (20.0)	46 (16.0)	106 (18.0)
No	773 (82.9)	777 (83.6)	1550 (83.3)	240 (80.0)	242 (84.0)	482 (82.0)

	Pooled ITT			Pooled ITT with emphysema		
	Placebo (N=933)	**Dupilumab 300 mg q2w (N=933)**	**All (N=1866)**	**Placebo (N=301)**	**Dupilumab 300 mg q2w (N=289)**	**All (N=590)**
Baseline SGRQ total score						
Number	907	912	1819	294	283	577
Mean (SD)	49.81 (17.20)	50.30 (17.30)	50.05 (17.25)	49.36 (17.02)	50.85 (17.62)	50.09 (17.32)
Median	48.70	50.85	49.99	49.32	52.88	50.15
Q1 ; Q3	36.89 ; 61.58	37.65 ; 61.91	37.30 ; 61.86	36.80 ; 60.81	39.03 ; 63.37	38.21 ; 61.82
Min ; Max	3.0 ; 97.1	2.4 ; 97.0	2.4 ; 97.1	7.6 ; 95.0	2.4 ; 91.4	2.4 ; 95.0
Time since first diagnosis of COPD (years)						
Number	932	933	1865	301	289	590
Mean (SD)	8.96 (6.39)	9.10 (6.01)	9.03 (6.20)	9.01 (5.97)	9.29 (5.96)	9.15 (5.97)
Median	7.96	8.00	8.00	8.00	8.25	8.08
Q1 ; Q3	4.33 ; 12.00	4.08 ; 12.00	4.17 ; 12.00	4.83 ; 12.00	4.33 ; 12.00	4.58 ; 12.00
Min ; Max	1.0 ; 59.0	1.0 ; 45.0	1.0 ; 59.0	1.0 ; 40.0	1.1 ; 32.0	1.0 ; 40.0
Age at onset of COPD (years)						
Number	932	933	1865	301	289	590
Mean (SD)	56.6 (9.2)	56.5 (8.9)	56.6 (9.0)	57.3 (8.4)	56.9 (8.4)	57.1 (8.4)
Median	57.0	57.0	57.0	57.0	57.0	57.0
Q1 ; Q3	51.0 ; 63.0	51.0 ; 63.0	51.0 ; 63.0	52.0 ; 63.0	51.0 ; 63.0	52.0 ; 63.0
Min ; Max	19 ; 81	20 ; 80	19 ; 81	32 ; 81	31 ; 77	31 ; 81
Smoking history at screening						
Number	933	933	1866	301	289	590
Former	651 (69.8)	660 (70.7)	1311 (70.3)	195 (64.8)	205 (70.9)	400 (67.8)
Current	282 (30.2)	273 (29.3)	555 (29.7)	106 (35.2)	84 (29.1)	190 (32.2)
Smoking quantities (pack-years)						
Number	839	854	1693	259	265	524
Mean (SD)	41.82 (27.75)	39.05 (23.11)	40.42 (25.54)	44.67 (26.95)	40.35 (22.27)	42.48 (24.76)
Median	38.00	35.00	36.00	41.00	37.50	40.00
Q1 ; Q3	22.00 ; 50.00	22.00 ; 48.00	22.00 ; 50.00	25.00 ; 51.00	25.00 ; 50.00	25.00 ; 50.00
Min ; Max	10.0 ; 255.0	10.0 ; 172.0	10.0 ; 255.0	10.0 ; 207.0	10.0 ; 147.5	10.0 ; 207.0
Number of moderate or severe COPD exacerbation[a] experienced within 1 year before visit 1						
Number	933	933	1866	301	289	590
Mean (SD)	2.2 (0.9)	2.2 (1.0)	2.2 (1.0)	2.2 (1.1)	2.4 (1.4)	2.3 (1.2)
Median	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Q1 ; Q3	2.0 ; 2.0	2.0 ; 2.0	2.0 ; 2.0	2.0 ; 2.0	2.0 ; 3.0	2.0 ; 2.0
Min ; Max	1 ; 9	0 ; 16	0 ; 16	1 ; 9	1 ; 16	1 ; 16
1	105 (11.3)	117 (12.5)	222 (11.9)	50 (16.6)	39 (13.5)	89 (15.1)
2	643 (68.9)	629 (67.4)	1272 (68.2)	187 (62.1)	170 (58.8)	357 (60.5)
3	140 (15.0)	114 (12.2)	254 (13.6)	41 (13.6)	43 (14.9)	84 (14.2)
≥4	45 (4.8)	72 (7.7)	117 (6.3)	23 (7.6)	37 (12.8)	60 (10.2)

	Pooled ITT			Pooled ITT with emphysema		
	Placebo (N=933)	**Dupilumab 300 mg q2w (N=933)**	**All (N=1866)**	**Placebo (N=301)**	**Dupilumab 300 mg q2w (N=289)**	**All (N=590)**
Number of moderate COPD exacerbation[a] experienced within 1 year before visit 1						
Number	932	933	1865	300	289	589
Mean (SD)	1.9 (1.0)	1.9 (1.2)	1.9 (1.1)	1.9 (1.3)	2.0 (1.5)	1.9 (1.4)
Median	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Q1 ; Q3	2.0 ; 2.0	2.0 ; 2.0	2.0 ; 2.0	1.0 ; 2.0	2.0 ; 2.0	2.0 ; 2.0
Min ; Max	0 ; 9	0 ; 16	0 ; 16	0 ; 9	0 ; 16	0 ; 16
1	51 (5.5)	57 (6.1)	108 (5.8)	20 (6.7)	20 (6.9)	40 (6.8)
2	597 (64.1)	578 (62.0)	1175 (63.0)	168 (56.0)	157 (54.3)	325 (55.2)
3	121 (13.0)	101 (10.8)	222 (11.9)	36 (12.0)	35 (12.1)	71 (12.1)
≥4	34 (3.6)	50 (5.4)	84 (4.5)	20 (6.7)	26 (9.0)	46 (7.8)
Number of severe COPD exacerbation[a] experienced within 1 year before visit 1						
Number	933	932	1865	301	289	590
Mean (SD)	0.3 (0.6)	0.3 (0.7)	0.3 (0.6)	0.3 (0.6)	0.4 (0.8)	0.4 (0.7)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1 ; Q3	0.0 ; 0.0	0.0 ; 1.0	0.0 ; 0.0	0.0 ; 1.0	0.0 ; 1.0	0.0 ; 1.0
Min ; Max	0 ; 5	0 ; 5	0 ; 5	0 ; 4	0 ; 5	0 ; 5
≥1	214 (22.9)	242 (26.0)	456 (24.5)	88 (29.2)	90 (31.1)	178 (30.2)
1	181 (19.4)	198 (21.2)	379 (20.3)	77 (25.6)	67 (23.2)	144 (24.4)
2	22 (2.4)	32 (3.4)	54 (2.9)	9 (3.0)	15 (5.2)	24 (4.1)
3	6 (0.6)	6 (0.6)	12 (0.6)	1 (0.3)	6 (2.1)	7 (1.2)
≥4	5 (0.5)	6 (0.6)	11 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.5)
Baseline EQ-5D-5L single index score[b]						
Number	902	907	1809	292	282	574
Mean (SD)	0.713 (0.195)	0.709 (0.190)	0.711 (0.192)	0.718 (0.179)	0.708 (0.177)	0.713 (0.178)
Median	0.729	0.710	0.723	0.735	0.710	0.727
Q1 ; Q3	0.592 ; 0.837	0.577 ; 0.837	0.587 ; 0.837	0.605 ; 0.836	0.577 ; 0.836	0.592 ; 0.836
Min ; Max	-0.59 ; 1.00	-0.20 ; 1.00	-0.59 ; 1.00	-0.28 ; 1.00	0.04 ; 1.00	-0.28 ; 1.00
Baseline EQ visual analog scale score[c]						
Number	902	907	1809	292	282	574
Mean (SD)	64.8 (15.8)	63.9 (16.8)	64.3 (16.3)	63.5 (16.7)	63.5 (17.2)	63.5 (16.9)
Median	66.0	65.0	66.0	65.0	64.0	65.0
Q1 ; Q3	53.0 ; 76.0	51.0 ; 77.0	52.0 ; 76.0	52.0 ; 75.0	51.0 ; 77.0	51.0 ; 76.0
Min ; Max	1 ; 100	0 ; 100	0 ; 100	1 ; 100	21 ; 100	1 ; 100
Baseline BODE index score						
Number	928	923	1851	299	285	584
Mean (SD)	4.002 (1.634)	4.122 (1.660)	4.062 (1.648)	4.100 (1.600)	4.421 (1.637)	4.257 (1.625)
Median	4.000	4.000	4.000	4.000	4.000	4.000
Q1 ; Q3	3.000 ; 5.000	3.000 ; 5.000	3.000 ; 5.000	3.000 ; 5.000	3.000 ; 6.000	3.000 ; 5.000
Min ; Max	1.00 ; 9.00	0.00 ; 10.00	0.00 ; 10.00	1.00 ; 8.00	0.00 ; 10.00	0.00 ; 10.00

	Pooled ITT			Pooled ITT with emphysema		
	Placebo (N=933)	**Dupilumab 300 mg q2w (N=933)**	**All (N=1866)**	**Placebo (N=301)**	**Dupilumab 300 mg q2w (N=289)**	**All (N=590)**
Baseline BODE						
Number	928	923	1851	299	285	584
0-2	183 (19.7)	165 (17.9)	348 (18.8)	54 (18.1)	37 (13.0)	91 (15.6)
3-4	416 (44.8)	392 (42.5)	808 (43.7)	130 (43.5)	109 (38.2)	239 (40.9)
5-6	267 (28.8)	287 (31.1)	554 (29.9)	94 (31.4)	111 (38.9)	205 (35.1)
7-10	62 (6.7)	79 (8.6)	141 (7.6)	21 (7.0)	28 (9.8)	49 (8.4)
Baseline Evaluating Respiratory Symptoms (E-RS): COPD RS-Total score[d]						
Number	924	919	1843	298	287	585
Mean (SD)	13.1 (7.1)	13.2 (7.0)	13.2 (7.0)	13.4 (6.5)	13.7 (6.7)	13.5 (6.6)
Median	13.1	12.7	13.0	13.3	13.4	13.3
Q1 ; Q3	8.4 ; 17.9	8.4 ; 17.7	8.4 ; 17.8	9.5 ; 17.4	9.1 ; 18.3	9.3 ; 18.0
Min ; Max	0 ; 38	0 ; 35	0 ; 38	0 ; 38	0 ; 32	0 ; 38
Baseline E-RS: COPD domain scores						
E-RS: COPD RS-Breathlessness						
Number	924	919	1843	298	287	585
Mean (SD)	6.5 (3.7)	6.5 (3.6)	6.5 (3.7)	6.8 (3.6)	7.0 (3.5)	6.9 (3.5)
Median	6.1	6.4	6.3	6.3	7.0	6.6
Q1 ; Q3	4.1 ; 9.0	4.2 ; 9.0	4.1 ; 9.0	5.0 ; 9.3	4.9 ; 9.4	5.0 ; 9.3
Min ; Max	0 ; 17	0 ; 16	0 ; 17	0 ; 17	0 ; 15	0 ; 17
E-RS: COPD RS-Cough and Sputum						
Number	924	919	1843	298	287	585
Mean (SD)	3.4 (1.8)	3.4 (1.8)	3.4 (1.8)	3.4 (1.8)	3.5 (1.7)	3.5 (1.7)
Median	3.5	3.4	3.4	3.4	3.6	3.6
Q1 ; Q3	2.3 ; 4.6	2.3 ; 4.6	2.3 ; 4.6	2.4 ; 4.4	2.4 ; 4.7	2.4 ; 4.6
Min ; Max	0 ; 10	0 ; 10	0 ; 10	0 ; 10	0 ; 8	0 ; 10
E-RS: COPD RS-Chest Symptoms						
Number	924	919	1843	298	287	585
Mean (SD)	3.2 (2.2)	3.3 (2.2)	3.2 (2.2)	3.1 (2.1)	3.2 (2.2)	3.2 (2.1)
Median	3.2	3.1	3.1	3.1	3.3	3.3
Q1 ; Q3	1.4 ; 4.7	1.5 ; 4.7	1.4 ; 4.7	1.4 ; 4.6	1.1 ; 4.7	1.3 ; 4.7
Min ; Max	0 ; 12	0 ; 10	0 ; 12	0 ; 12	0 ; 9	0 ; 12
Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) severity at screening						
Number	931	929	1860	300	288	588
GOLD Grade 1	0	0	0	0	0	0
GOLD Grade 2	447 (48.0)	428 (46.1)	875 (47.0)	134 (44.7)	121 (42.0)	255 (43.4)

	Pooled ITT			Pooled ITT with emphysema		
	Placebo (N=933)	**Dupilumab 300 mg q2w (N=933)**	**All (N=1866)**	**Placebo (N=301)**	**Dupilumab 300 mg q2w (N=289)**	**All (N=590)**
GOLD Grade 3	478 (51.3)	495 (53.3)	973 (52.3)	165 (55.0)	165 (57.3)	330 (56.1)
GOLD Grade 4	6 (0.6)	6 (0.6)	12 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.5)
Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) severity at baseline						
Number	932	930	1862	300	288	588
GOLD Grade 1	19 (2.0)	15 (1.6)	34 (1.8)	1 (0.3)	4 (1.4)	5 (0.9)
GOLD Grade 2	445 (47.7)	439 (47.2)	884 (47.5)	126 (42.0)	117 (40.6)	243 (41.3)
GOLD Grade 3	445 (47.7)	451 (48.5)	896 (48.1)	162 (54.0)	154 (53.5)	316 (53.7)
GOLD Grade 4	23 (2.5)	25 (2.7)	48 (2.6)	11 (3.7)	13 (4.5)	24 (4.1)

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

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

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

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

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

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_COPD_2023_EXC_JP/REPORT/PGM/dem_disease_sl_emph_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_disease_sl_emphy_i_t_i.rtf (24SEP2024 6:27)

8.6 黒人／アフリカ系の被験者

表 42 - Efficacy across approved dupilumab indications in Black and North American participants

Subgroup	Placebo N	Dupilumab 300 mg q2w N	Placebo	Dupilumab 300 mg q2w	Difference (95% CI) for Dupilumab vs. Placebo Low/only dose	P-value
ATOPIC DERMATITIS						
Proportion of patients with IGA 0 or 1 at Week 16 (N [%])						
ITT	460	457	43 (9.3)	169 (37.0)	27.6 (22.47, 32.80)	<0.0001
Americas	211	209	18 (8.5)	74 (35.4)	26.9 (17.52, 35.92)	
Black	36	23	4 (11.1)	5 (21.7)	10.6 (-15.56, 35.97)	
Proportion of patients with EASI-75 at Week 16 (N [%])						
ITT	460	457	61 (13.3)	218 (47.7)	34.4 (28.91, 39.97)	<0.0001
Americas	211	209	33 (15.6)	105 (50.2)	34.6 (25.32, 43.25)	
Black	36	23	8 (22.2)	10 (43.5)	21.3 (-4.90, 45.46)	
Proportion of participants with Peak Daily Pruritus NRS improvement (reduction) by ≥4 points from baseline to Week 16 (N [%])						
ITT	460	457	47/433 (10.9)	168/438 (38.4)	27.5 (22.09, 32.92)	<0.0001
Americas	211	209	24/193 (12.4)	81/202 (40.1)	27.7 (17.99, 36.99)	
Black	36	23	4/30 (13.3)	9/23 (39.1)	25.8 (-1.36, 50.34)	
ASTHMA						
Annualized rate of severe exacerbation events						
ITT	796	790	0.872 (0.764, 0.995)	0.433 (0.359, 0.523)	0.497 (0.402, 0.614)	<0.0001
US subjects	181	181	0.742 (0.566, 0.973)	0.681 (0.475, 0.976)	0.917 (0.586, 1.434)	
Black	35	26	0.844 (0.440, 1.619)	0.344 (0.116, 1.015)	0.407 (0.130, 1.272)	

Subgroup	Placebo N	Dupilumab 300 mg q2w N	Placebo	Dupilumab 300 mg q2w	Difference (95% CI) for Dupilumab vs. Placebo Low/only dose	P-value
LS Mean change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 (L)						
ITT	796	790	0.19 (0.01)	0.32 (0.02)	0.13 (0.09, 0.17)	<0.0001
US subjects	181	181	0.12 (0.03)	0.22 (0.03)	0.10 (0.02, 0.17)	
Black	35	26	0.10 (0.07)	0.36 (0.09)	0.26 (0.05, 0.47)	
CHRONIC RHINOSINUSITIS WITH NASAL POLYPOSIS						
LS Mean change from baseline in Lund Mackay score (LMK) at Week 24						
ITT	286	438	-0.16 (0.26)	-6.27 (0.22)	-6.12 (-6.67, -5.57)	<0.0001
North America	45	78	-0.77 (0.57)	-6.82 (0.48)	-6.05 (-7.42, -4.68)	
Black	10	6	0.12 (2.62)	-4.92 (2.94)	-5.03 (-10.27, 0.20)	
LS Mean change from baseline in Bilateral nasal polyps score (NPS) at Week 24						
ITT	286	438	0.12 (0.11)	-1.79 (0.09)	-1.91 (-2.14, -1.68)	<0.0001
North America	45	78	-0.17 (0.25)	-2.06 (0.21)	-1.89 (-2.49, -1.29)	
Black	10	6	2.16 (1.54)	1.19 (1.80)	-0.97 (-3.63, 1.69)	
LS Mean change from baseline in Nasal congestion/obstruction (NC) at Week 24						
ITT	286	438	-0.42 (0.06)	-1.30 (0.05)	-0.88 (-1.00, -0.76)	<0.0001
North America	45	78	-0.46 (0.12)	-1.30 (0.10)	-0.84 (-1.13, -0.55)	
Black	10	6	-0.80 (0.73)	-0.50 (0.89)	0.31 (-1.27, 1.88)	
PRURIGO NODULARIS						
Proportion of participants with IGA PN-S 0 or 1 score at Week 24 (N [%])						
ITT	158	153	27 (17.1)	71 (46.4)	29.6 (19.22, 39.94)	<0.0001
North America	32	29	6 (18.8)	13 (44.8)	34.9 (10.80, 59.08)	
Black	8	11	1 (12.5)	4 (36.4)	57.1 (9.82, 100.00)	

Subgroup	Placebo N	Dupilumab 300 mg q2w N	Placebo	Dupilumab 300 mg q2w	Difference (95% CI) for Dupilumab vs. Placebo Low/only dose	P-value
Proportion of participants with WI-NRS improvement (reduction) by ≥4 points from baseline to Week 24 (N [%])						
ITT	158	153	30 (19.0)	90 (58.8)	42.7 (32.60, 52.71)	<0.0001
North America	32	29	6 (18.8)	17 (58.6)	47.2 (24.52, 69.94)	
Black	8	11	1 (12.5)	5 (45.5)	28.6 (-25.39, 82.53)	

CI: confidence interval; EASI-75: 75% reduction in Eczema Area and Severity Index; FEV_1: forced expiratory volume in 1 second, IGA: Investigator's Global Assessment; IGA PN-S: IGA for prurigo nodularis-Stage, ITT: intent-to-treat, LS: least squares; NRS: numeric rating scale; q2w: every 2 weeks; WI-NRS: worst itch NRS.

Sources: Atopic dermatitis: Studies R668-AD-1334 and R668-AD-1416; Asthma: Studies DRI12544 and EFC13579; Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: Studies EFC14280 and EFC14146; Prurigo nodularis: Studies EFC16460 and EFC16459.