



貯 法：2～8℃保存

有効期間：24箇月

承認番号 22400AMX00668

販売開始 2012年6月

遺伝子組換えヒトDNA分解酵素製剤

ドルナーゼ アルファ(遺伝子組換え)吸入液

生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}プルモザイム[®]吸入液2.5mgPULMOZYME[®] Inhalation Solution

本剤は、セルバンク調製時に米国又はカナダ産を含むウシ胎仔血清を、また、製造工程の培地成分としてウシの脾臓由来成分を用いて製造されたものである。ウシ由来成分を製造工程に使用しており、本剤による伝達性海綿状脳症(TSE)の潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること。



Roche ロシュグループ

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	プルモザイム吸入液2.5mg	
有効成分	1アンプル(2.5mL)中 ドルナーゼ アルファ(遺伝子組換え) ^{注)}	2.50mg
添加剤	1アンプル(2.5mL)中 塩化カルシウム水和物	0.38mg
	塩化ナトリウム	21.93mg

注) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。セルバンク調製時には、ブタの脾臓由来成分(トリブシン)、ウシの血清由来成分(ウシ胎仔血清)を使用している。また、製造工程において、培地成分としてウシの脾臓及び心臓、ウマの脛及び脾臓並びにブタのペプシン、パンクレアチン及びラードウォーター由来成分(ペプトン)を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	プルモザイム吸入液2.5mg
剤形	吸入液
性状	無色～微黄色の澄明の液
pH	5.6～7.0

4. 効能又は効果

嚢胞性線維症における肺機能の改善

6. 用法及び用量

通常、ドルナーゼ アルファ(遺伝子組換え)として2.5mgを1日1回ネブライザーを用いて吸入投与する。なお、患者の状態に応じて1回2.5mgを1日2回まで吸入投与することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 海外臨床試験において21歳以上では本剤1日1回投与に比べ本剤1日2回投与の方が気道感染発現の抑制効果が高いことが示唆されていること、また、加齢と肺病変の進行との関連が知られていることから、患者の年齢、肺病変の重症度等を考慮し、1日2回投与の必要性を検討すること。[17.1.1参照]

7.2 本剤の効果を持続するためには継続的な投与が必要である。[15.1.2参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の作用は、DNAを多く含む膿性分泌物の粘稠性を低下させるものであることから、標準的な肺理学療法を含め、痰の排出促進等を目的とした通常の治療は継続して行うこと。

8.2 本剤は、セルバンク調製時に米国又はカナダ産を含むウシ胎仔血清を使用しているが、セルバンク調製時点では米国及びカナダにおける牛海綿状脳症感染牛の発生は認められていなかった。また、製造工程の培地成分としてウシの脾臓由来成分を使用しているが、この成分は、欧州の公的機関である欧州薬局方委員会(EDQM)

の評価に適合している。このウシの原産国はオーストラリア及びニュージーランドであり、現時点で両国での牛海綿状脳症感染牛の発生は確認されていない。本剤の投与によりTSEがヒトに伝播したとの報告はない。このことから、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクは完全に否定し得ないため、その旨を患者へ説明することを考慮すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重度の肺機能低下を伴う嚢胞性線維症患者

特に注意深く患者の状態を観察すること。重度の肺機能低下を伴う嚢胞性線維症患者を対象とした海外臨床試験において、本剤投与群ではプラセボ群と比較し呼吸困難の発現率が高い傾向が認められている。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明であるが、動物実験(サルへの静脈内投与)で乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

5歳未満の幼児等を対象とした有効性を指標とした臨床試験は実施していない。また、低出生体重児、新生児、3カ月未満の乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

副作用の発現に注意すること。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
呼吸器	咽頭炎(非感染性)(14.5%)、発声障害(非感染性)、鼻炎(非感染性)、呼吸困難(非感染性)	喉頭炎(非感染性)、肺機能検査値低下	
消化器		消化不良	
皮膚		発疹	蕁麻疹
眼		結膜炎	
全身		胸痛(胸膜炎性・非心臓性)、発熱	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤の投与にあたっては、患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に対して以下の注意事項を十分に説明し、指導すること。

(1) 吸入時

- ・本剤はジェット式ネブライザーを用いた吸入にのみ使用すること（本剤は酵素製剤であるため、超音波式ネブライザーでは、加熱により本剤の活性が失われるおそれがある。また、メッシュ式ネブライザーで本剤を吸入したときの臨床成績はない）。
- ・吸入時には新しいアンプル1本を使用し、残液は使用しないこと。
- ・希釈したり、他の薬剤又は溶液と混合したりしないこと。

(2) 保管時

- ・本剤は2～8℃で保管すること。
- ・未使用のアンプルは、光を避けて保管すること。[20.参照]
- ・小児の手の届かないところに保管すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤に対する抗体の産生が本剤の有効性及び安全性に与える影響は明確ではない。なお、海外臨床試験においては、本剤投与患者の5%未満に抗ドルナーゼ アルファ抗体の産生が認められたが、いずれの患者も抗ドルナーゼ アルファIgE抗体は検出されなかった。また、同試験においては抗ドルナーゼ アルファ抗体が産生された患者においても肺機能検査値の改善が認められた。

15.1.2 承認用法・用量とは異なる用法・用量で実施された（本剤1回10mgを1日2回、2週間連日投与後、2週間休薬を1サイクルとし、6サイクル実施された）海外臨床試験において、本剤の休薬により2週間以内に肺機能改善効果が消失することが示唆された。[7.2参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性24例にプラセボあるいは本剤2.5mg、5mg又は7.5mg^(注)をネブライザーを用いて単回吸入投与したときの血清中濃度のAUC_{0-24hr}及びC_{max}は、以下のとおりであった。血清中濃度のAUC_{0-24hr}及びC_{max}に吸入投与量間での有意な差は認められなかった¹⁾。

単回吸入投与時の血清中濃度

吸入量 (mg)	AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)
プラセボ	62.01 ± 12.54	3.4 ± 0.9
2.5	65.38 ± 19.45	3.6 ± 1.1
5	96.07 ± 35.87	5.3 ± 1.7
7.5	74.94 ± 23.08	4.0 ± 1.2

(n = 6, mean ± SD)

16.1.2 反復投与

健康成人、嚢胞性線維症患者等を対象に本剤最大20mg^(注)（1回吸入投与量）を1日2回、最大6日間反復吸入投与したときの血清中濃度は12ng/mL以下であった²⁾（外国人データ）。また、嚢胞性線維症患者を対象に本剤1回2mg、6mg又は10mg^(注)を1日3回、5日間吸入投与したときの最終投与前の喀痰中濃度（2mg群：174.4 ± 64.3ng/mL、6mg群：435.5 ± 119.8ng/mL、10mg群：1431.3 ± 317.3ng/mL）は、ほぼ吸入量に依存した濃度を示した。これらの値は血清中濃度の100から400倍を示した³⁾（外国人データ）。

注) 承認された用法・用量は、「通常、ドルナーゼ アルファ（遺伝子組換え）として2.5mgを1日1回ネブライザーを用いて吸入投与する。なお、患者の状態に応じて1回2.5mgを1日2回まで吸入投与することができる。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅲ相試験

軽度から中等度の肺機能低下（努力肺活量（FVC）が予測値の40%以上）を伴う5歳以上の嚢胞性線維症患者968例（プラセボ群325例、本剤2.5mg1日1回群322例、本剤2.5mg1日2回群321例）を対象とした二重盲検比較試験において、投与後6カ月間の「非経口抗生物質の投与を必要としたすべての気道感染の発症率」及び「非経口抗生物質の投与を必要とした治験実施計画書で定義^(注1)された気道感染の発症率」は、それぞれ以下のとおりであった⁴⁾（外国人データ）。

非経口抗生物質の投与を必要としたすべての気道感染の発症率

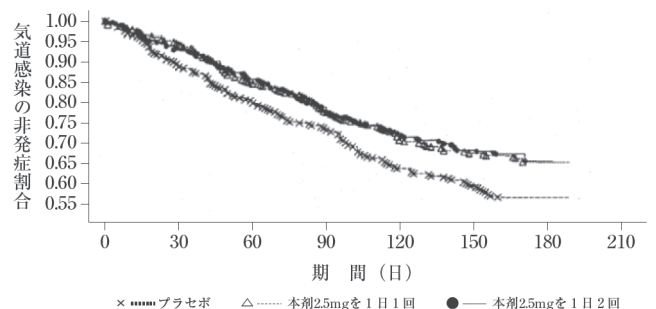
		プラセボ群 n = 325	1日1回群 n = 322	1日2回群 n = 321
気道感染を1回以上発現した患者の全体の割合（発現例数/全例数）		43% (140/325)	34% (109/322)	33% (105/321)
群間比較 (v.s. プラセボ)	ハザード比	—	0.73	0.71
	95% 信頼区間	—	0.57–0.94	0.55–0.91
	P値 ^(注2)	—	0.015	0.007
気道感染を1回以上発現した患者の年齢別の割合（発現例数/全例数）	5～20歳	42% (85/201)	25% (50/199)	28% (51/184)
	21歳以上	44% (55/124)	48% (59/123)	39% (54/137)

非経口抗生物質の投与を必要とした治験実施計画書で定義^(注1)された気道感染の発症率

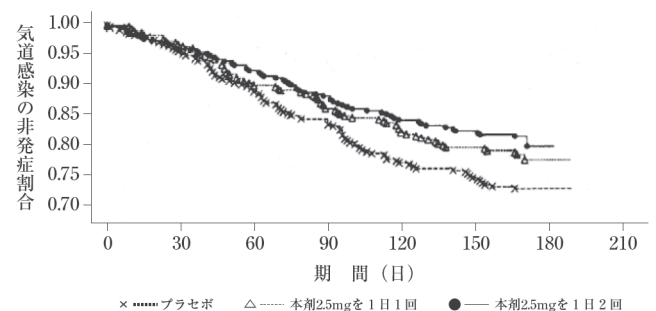
		プラセボ群 n = 325	1日1回群 n = 322	1日2回群 n = 321
気道感染を1回以上発現した患者の全体の割合（発現例数/全例数）		27% (89/325)	22% (71/322)	19% (61/321)
群間比較 (v.s. プラセボ)	ハザード比	—	0.78	0.66
	95% 信頼区間	—	0.57–1.06	0.48–0.91
	P値 ^(注2)	—	0.110	0.012
気道感染を1回以上発現した患者の年齢別の割合（発現例数/全例数）	5～20歳	25% (51/201)	17% (34/199)	18% (33/184)
	21歳以上	31% (38/124)	30% (37/123)	20% (28/137)

投与後6カ月間において、「非経口抗生物質の投与を必要としたすべての気道感染」及び「非経口抗生物質の投与を必要とした治験実施計画書で定義^(注1)された気道感染」に最初に罹患するまでの期間のKaplan-Meier曲線は、それぞれ以下のとおりであった。

非経口抗生物質の投与を必要としたすべての気道感染のKaplan-Meier曲線



非経口抗生物質の投与を必要とした治験実施計画書で定義^(注1)された気道感染のKaplan-Meier曲線



また、投与後6カ月間の「一秒量（FEV₁）のベースラインからの平均変化率」は、本剤1日1回群が5.8%の増加、本剤1日2回群が5.6%の増加であり、それぞれプラセボ群に対する優越性が示された（それぞれP<0.001、FisherのLSD法）。

注1) ①喀痰産生の変化(量・色調又は粘度) ②新たな喀血(又はその増加) ③咳の増加 ④呼吸困難の増悪 ⑤倦怠感・疲労又は嗜眠 ⑥38℃超の発熱 ⑦食欲不振又は体重減少 ⑧副鼻腔の疼痛又は圧痛 ⑨副鼻腔分泌物の変化 ⑩FEV₁又はFVCの前回記録値から10%の低下 ⑪肺感染を示唆するX線像の変化 ⑫胸部聴診音の変化のいずれか4つ以上。
注2) log-rank検定

本剤が投与された643例中306例(47.6%)に副作用が認められ、本剤1日1回群では322例中149例(46.3%)に、本剤1日2回群では321例中157例(48.9%)に認められた。主な副作用は、咽頭炎、発声障害、鼻炎、呼吸困難、発熱、胸痛等であった(発現頻度は以下に示したとおり)。

主な副作用の発現頻度

副作用の種類	副作用の発現例数(%)	
	1日1回投与群	1日2回投与群
咽頭炎	37 (11.5)	56 (17.4)
発声障害	22 (6.8)	31 (9.7)
鼻炎	22 (6.8)	30 (9.3)
呼吸困難	23 (7.1)	27 (8.4)
発熱	10 (3.1)	13 (4.0)
胸痛	9 (2.8)	12 (3.7)

17.1.2 海外第Ⅱ相試験

重度の肺機能低下(FVCが予測値の40%未満)を伴う5歳以上の嚢胞性線維症患者70例(プラセボ群35例、本剤2.5mg1日2回群35例)を対象とした二重盲検比較試験において、投与14日後のFEV₁のベースラインからの変化率は、プラセボ群が4.2%の増加、本剤2.5mg1日2回群が1.4%の増加であり、プラセボ群に対する本剤群の優越性は示されなかった⁵⁾(外国人データ)。

17.1.3 海外臨床試験

重度の肺機能低下(FVCが予測値の40%未満)を伴う7歳以上の嚢胞性線維症患者320例(プラセボ群162例、本剤2.5mg1日1回群158例)を対象とした二重盲検比較試験において、投与12週間後のFEV₁のベースラインからの変化率は、プラセボ群が2.1%の増加、本剤2.5mg1日1回群が9.4%の増加であり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示された(P<0.001、Student's t検定)。気道感染の悪化リスクについてはプラセボ群に対する本剤群の優越性は示されなかった⁶⁾(外国人データ)。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤はDNAを選択的に加水分解する酵素であり、DNAを多量に含む膿性分泌物の粘稠性を低下させる作用を有する⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ドルナーゼ アルファ(遺伝子組換え)

(Dornase Alfa (Genetical Recombination)) (JAN)

分子量：約37,000

本質：遺伝子組換えヒトデオキシリボヌクレアーゼIであり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。260個のアミノ酸残基(分子式：C₁₃₂₁H₁₉₉₅N₃₃₉O₃₉₆S₉)からなる糖タンパク質である。

20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は遮光して保存すること。[14.1.1参照]

21. 承認条件

日本人での投与経験が極めて限られていることから、再審査期間中は、本剤投与症例全例を登録して安全性及び有効性に関する製造販売後調査を実施すること。その中で、長期投与時の安全性及び有効性について十分に検討すること。

22. 包装

2.5mL×30アンプル(アルミピロー包装1袋6アンプル入り×5袋)

23. 主要文献

- 健康成人における薬物動態(国内第Ⅰ相試験J3027-01)(2012年3月30日承認、申請資料概要2.7.2.2.1)
- 健康成人・嚢胞性線維症患者における薬物動態(海外第Ⅰ相試験Z0197g)(2012年3月30日承認、申請資料概要2.7.2.2.4)
- 嚢胞性線維症患者における薬物動態(海外第Ⅰ相試験Z0196g)(2012年3月30日承認、申請資料概要2.7.2.2.3)
- 海外第Ⅲ相試験Z0342g/Z0343g(2012年3月30日承認、申請資料概要2.7.3.3.2.2)
- Shah PI, et al. Eur Respir J. 1995; 8: 954-8.
- McCoy K, et al. Chest. 1996; 110: 889-95.
- Shak S, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 1990; 87: 9188-92.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1


電話：0120-189706


Fax：0120-189705

<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **中外製薬株式会社**
東京都中央区日本橋室町2-1-1

 ロシュグループ

® 登録商標

