

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018 に準拠して作成

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

**プルモザイム<sup>®</sup>吸入液2.5mg**

**PULMOZYME<sup>®</sup> Inhalation Solution**

剤形	吸入液
製剤の規制区分	生物由来製品、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1 アンプル（2.5mL）中にドルナーゼ アルファ（遺伝子組換え）2.50mg 含有
一般名	和名：ドルナーゼ アルファ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Dornase Alfa（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2012年3月30日 薬価基準収載年月日：2012年5月29日 販売開始年月日：2012年6月8日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 中外製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 TEL：0120-189706 FAX：0120-189705 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.chugai-pharm.co.jp/">https://www.chugai-pharm.co.jp/</a>

本 I F は 2019 年 5 月 改訂 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 改訂 した。

最新の情報、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## I F利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1998年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I Fは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「I F記載要領2018」として公表された。

### 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fについては、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

I Fを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。（2018年10月改訂）

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯..... 1
2. 製品の治療学的特性..... 1
3. 製品の製剤学的特性..... 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性..... 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6. RMP の概要..... 2

## II. 名称に関する項目

1. 販売名..... 3
2. 一般名..... 3
3. 構造式又は示性式..... 3
4. 分子式及び分子量..... 3
5. 化学名（命名法）又は本質..... 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... 3

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質..... 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
3. 有効成分の確認試験法、定量法..... 4

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形..... 5
2. 製剤の組成..... 5
3. 添付溶解液の組成及び容量..... 5
4. 力価..... 5
5. 混入する可能性のある夾雑物..... 5
6. 製剤の各種条件下における安定性..... 5
7. 調製法及び溶解後の安定性..... 6
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 6
9. 溶出性..... 6
10. 容器・包装..... 6
11. 別途提供される資材類..... 6
12. その他..... 6

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果..... 7
2. 効能又は効果に関連する注意..... 7
3. 用法及び用量..... 7
4. 用法及び用量に関連する注意..... 7
5. 臨床成績..... 8

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群..... 15
2. 薬理作用..... 15

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移..... 16
2. 薬物速度論的パラメータ..... 16
3. 母集団（ポピュレーション）解析..... 17
4. 吸収..... 17
5. 分布..... 17
6. 代謝..... 18
7. 排泄..... 18
8. トランスポーターに関する情報..... 18
9. 透析等による除去率..... 18
10. 特定の背景を有する患者..... 18
11. その他..... 19

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由..... 20
2. 禁忌内容とその理由..... 20
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由..... 20
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由..... 20
5. 重要な基本的注意とその理由..... 20
6. 特定の背景を有する患者に関する注意..... 21
7. 相互作用..... 22

8. 副作用.....	23	その他の関連資料 .....	34
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	24		
10. 過量投与.....	24		
11. 適用上の注意.....	24		
12. その他の注意 .....	26		

#### IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 .....	27
2. 毒性試験 .....	27

#### X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 .....	29
2. 有効期間 .....	29
3. 包装状態での貯法.....	29
4. 取扱い上の注意 .....	29
5. 患者向け資材.....	29
6. 同一成分・同効薬.....	29
7. 国際誕生年月日 .....	29
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日 .....	29
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追 加等の年月日及びその内容 .....	29
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容 .....	29
11. 再審査期間 .....	29
12. 投薬期間制限に関する情報.....	30
13. 各種コード .....	30
14. 保険給付上の注意 .....	30

#### XI. 文献

1. 引用文献.....	31
2. その他の参考文献.....	31

#### XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 .....	32
2. 海外における臨床支援情報 .....	32

#### XIII. 備考

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ドルナーゼ アルファ（遺伝子組換え）（以下、本剤）は、細胞外 DNA を切断する天然のヒトデオキシリボヌクレアーゼ I（DNase I）をもとに、遺伝子組換え技術を用いて作製された遺伝子組換えヒト DNA 分解酵素製剤である。その臨床開発は、1990 年から Genentech 社により行われた。

各種臨床試験は米国を中心に実施され、ネブライザーによる本剤吸入療法は、嚢胞性線維症患者における肺機能の改善と気道感染の相対リスクの低下をもたらすことが示された。本剤は欧米を含む約 70 の国と地域で承認され、嚢胞性線維症の標準的治療薬として、世界で広く使用されている（2015 年 9 月現在）。

一方、本邦では嚢胞性線維症は極めて稀な疾患であり、これまで国内における本剤の開発は行われてこなかった。中外製薬株式会社は、2010 年 5 月に医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議より本剤の開発要請を受け、2010 年 6 月に開発の意向を提示した。以後、医薬品医療機器総合機構と承認申請データパッケージについて協議を行い、2011 年 2 月に本剤の開発権を保持する Roche 社との導入契約を経て、2011 年 7 月に新有効成分含有医薬品として承認申請を行い、2012 年 3 月に「嚢胞性線維症における肺機能の改善」を効能又は効果として製造販売承認を取得した。

なお、当該疾患の重篤性及び本剤の医療上の必要性に鑑みて、本剤は「嚢胞性線維症における肺機能の改善」を対象として 2011 年 6 月に希少疾病用医薬品に指定されている。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) 嚢胞性線維症における肺機能の改善に用いられる遺伝子組換えヒト DNA 分解酵素製剤である。
- (2) ネブライザーによる本剤吸入療法は、嚢胞性線維症患者における肺機能の改善をもたらすことが示された。（「V. 治療に関する項目」参照）
- (3) 海外で行われた第Ⅲ相臨床試験における総症例 643 例中 306 例（47.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、咽頭炎 93 例（14.5%）、発声障害 53 例（8.2%）、鼻炎 52 例（8.1%）、呼吸困難 50 例（7.8%）、発熱 23 例（3.6%）、胸痛 21 例（3.3%）等であった。（承認時）  
（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目」参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

特になし

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

< 希少疾病用医薬品について >

本剤は「嚢胞性線維症における肺機能の改善」について 2011 年 6 月 10 日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定（指定番号：(23 薬) 第 244 号）を受けている。

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 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。

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMP の概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

プルモザイム®吸入液 2.5mg

#### (2) 洋名

PULMOZYME® Inhalation Solution 2.5mg

#### (3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ドルナーゼ アルファ (遺伝子組換え) (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

Dornase Alfa (Genetical Recombination) (JAN)

#### (3) ステム

enzymes : -ase

### 3. 構造式又は示性式

2つのジスルフィド結合と2本のN結合型糖鎖をもつ260個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質

### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{1321}H_{1995}N_{339}O_{396}S_9$

分子量 : 約 37,000

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

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 :  $C_{1321}H_{1995}N_{339}O_{396}S_9$ ) からなる糖タンパク質である。

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード : Ro45-2087

別名 : DNase I、rhDNase (recombinant human DNase)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状  
無色澄明の液
- (2) 溶解性  
該当しない
- (3) 吸湿性  
該当しない
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点  
該当資料なし
- (5) 酸塩基解離定数  
該当しない
- (6) 分配係数  
該当しない
- (7) その他の主な示性値  
pH : 6.6±0.7

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-20°C±5°C	ステンレス容器	24箇月	変化なし
加速試験	5°C±3°C	ステンレス容器	2箇月	変化なし

試験項目：性状、pH、純度試験、たん白質含量、力価

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：ペプチドマップ法  
定量法：たん白質定量法



## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

吸入液

#### (2) 製剤の外観及び性状

無色～微黄色の透明の液

#### (3) 識別コード

なし

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

無菌の有無：無菌（メンブランフィルター法を行うとき、これに適合する。）

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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		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、ブタの膵臓由来成分（トリプシン）、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。

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

会合体等

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5°C±3°C	アルミピロー包装	24 箇月	変化なし
加速試験	25°C±5°C	アルミピロー包装	6 箇月	変化なし

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
苛酷試験	37°C±5°C	アルミピロー包装	6 箇月	6 箇月目に分解物の増加が認められた。
光安定性試験	40°C 17,222lx 25.7W/m <sup>2</sup>	アルミピロー包装	14 日	変化なし
		非包装	14 日	分解物の増加、力価及びたん白質含量の低下が認められた。

試験項目：性状、pH、純度試験、たん白質含量、力価 等

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

〔参考〕

「Ⅷ-11. 適用上の注意」に「希釈したり、他の薬剤又は溶液と混合したりしないこと。」と記載されている。

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2) 包装

プルモザイム吸入液 2.5mg：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)

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

アンプル：ポリエチレン  
袋：ポリエチレン、アルミニウム

## 11. 別途提供される資材類

特になし

## 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

嚢胞性線維症における肺機能の改善

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5 (3) 用量反応探索試験」参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 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]

<解説>

7.1 海外臨床試験（Z0342g 試験/Z0343g 試験）の年齢別部分集団解析の結果、気道感染発現率については、年齢が高い集団で本剤の効果が低く、1 日 2 回投与の有効性が 1 日 1 回投与を上回る傾向がみられた。また、嚢胞性線維症（Cystic Fibrosis、以下「CF」）は肺病変が年齢とともに進行する傾向があることが知られている。

よって、1 日 2 回投与の対象については、年齢、肺病変の重症度等を考慮し、その必要性について判断する必要があるため設定した。

7.2 海外臨床試験（Z0338g 試験）（本剤 1 回 10 mg を 1 日 2 回の間欠投与※：2 週間連日投与後 2 週間休薬を 1 サイクルとして 6 サイクルを繰り返す）において、本剤の投与を開始するとともに肺機能が改善するものの、2 週間の休薬により有効性が消失し、効果を持続するためには継続的な投与が必要であることが示された。

このことから、本剤の中止により、肺機能がもとの状態に戻り、CF の症状が発現又は増悪する可能性も考えられ、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旨を設定した。

※承認された用法及び用量は、「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。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

CF患者：嚢胞性線維症患者

地域	相	試験番号	試験デザイン	対象	用法・用量※	症例数	投与期間
海外	I	Z0195g	反復投与 用量漸増	健康成人	2.0mg1日3回 6.0mg1日3回 10.0mg1日3回	4 4 4 合計：12	最長10日間
	I	Z0196g	反復投与 用量漸増	CF患者 (%FVC>40%)	2.0mg1日3回 6.0mg1日3回 10.0mg1日3回	6 4 4 合計：14	最長10日間
	I	Z0197g	反復投与 用量漸増	健康成人 CF患者等 (%FEV <sub>1</sub> >50%)	プラセボ 2.0mg1日2回 10.0mg1日2回 10.0mg1日3回 20.0mg1日2回	16 2 21 7 5 合計：51	試験のフェーズに 応じて5~8日間
	II	Z0266g	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	CF患者 (%FVC≥40%)	プラセボ 0.6mg1日2回 2.5mg1日2回 10.0mg1日2回	48 45 44 44 合計：181	10日間
	II	Z0338g	多施設共同 反復間欠投与 非盲検	CF患者 (%FVC≥40%)	10.0mg1日2回2 週間投与後、2週間 休薬のサイクルを 6回	184	24週間
	II	Z0340g	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	CF患者 (%FVC≥40%)	プラセボ 2.5mg1日2回	35 36 合計：71	10日間
	II	Z0400g	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	重度CF患者 (%FVC<40%)	プラセボ 2.5mg1日2回	35 35 合計：70	2週間
	II	Z0644g	多施設共同 非盲検	5歳未満を含む CF患者	2.5mg1日1回	98	2週間
	III	Z0342g/ Z0343g	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	CF患者 (%FVC≥40%)	プラセボ 2.5mg1日1回 2.5mg1日2回	325 322 321 合計：968	24週間 (169日)
III	Z0713g	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	6~10歳の 軽度CF患者 (%FVC≥85%)	プラセボ 2.5mg1日1回	235 239 合計：474	96週間 (2年間)	
国内	I	J3027-01	無作為化 二重盲検	健康成人	プラセボ 2.5mg 単回投与 5.0mg 単回投与 7.5mg 単回投与	6 6 6 合計：24	単回投与

※承認された用法及び用量は、「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。

### (2) 臨床薬理試験

#### 1) 単回投与時（日本人における成績）(J3027-01)<sup>1)</sup>

試験目的	健康成人男子を対象とした本剤のネブライザーによる単回吸入投与時の安全性、忍容性及び薬物動態の検討
試験デザイン	無作為化、二重盲検試験
対象	健康成人男子
試験方法	24例をステップ1~3（各8例）に無作為に割り付けし、それぞれ6例に実薬を、2例にプラセボを単回吸入した。 ステップ1：本剤2.5mg（6例）又はプラセボ（2例）

	ステップ 2：本剤 5.0mg（6 例）又はプラセボ（2 例） ステップ 3：本剤 7.5mg（6 例）又はプラセボ（2 例）
例数	24 例（プラセボ群：6 例、2.5mg 群：6 例、5.0mg 群：6 例、7.5mg 群：6 例）
試験結果	<p><b>安全性：</b> 自覚症状としての軽度の咳、発熱が 1 例（ステップ 2）に認められたが、これらの症状は感冒によるもので、本剤との因果関係はなしと判断された。生理学的検査として、統計学上の変動は認められたものの、臨床上特に問題となる変動は認められなかった。また、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査において認められた異常値は生理学的変動によるものと判定され、因果関係はなしと判断された。肺機能検査は、異常は認められず臨床上問題となる所見はなかった。</p> <p>抗体検査では、全例において抗 rhDNase 抗体は陰性であった。</p> <p><b>薬物動態：</b> 「VII-1（2）-1）単回投与時（日本人における成績）」の項参照</p>

## 2) 反復投与時（外国人における成績）(Z0196g)<sup>2)</sup>

試験目的	成人嚢胞性線維症 (CF) 患者を対象とした本剤のネブライザーによる反復吸入投与時の安全性及び薬物動態の検討
試験デザイン	用量漸増試験
対象	成人嚢胞性線維症 (CF) 患者
試験方法	14 例に本剤 1 回 2.0mg、6.0mg 又は 10.0mg を 1 日 3 回、5 日間吸入投与した。
例数	14 例 (2mg 群：6 例、6.0mg 群：4 例、10.0mg 群：4 例)
試験結果	<p><b>安全性：</b> 有害事象は 14 例全例に認められた。有害事象の多くは呼吸器関連であり、肺機能検査値低下、咳嗽増加、咽頭炎、鼻炎及び呼吸障害等であった。重度の有害事象は、肺増悪が 2 例に、不眠症が 1 例に認められた。臨床検査値異常が 2 例（高血糖症及び低色素性貧血）に認められたが、いずれの異常も本剤との関連性はほとんどなしと報告され、試験中に改善した。理学的検査による急性気管支痙攣の所見は認められなかった。</p> <p><b>薬物動態：</b> 「VII-1（2）-2）反復投与時（外国人における成績）」の項参照</p>

## (3) 用量反応探索試験

### 嚢胞性線維症 (CF) 患者に対する第 II 相臨床試験 (Z0266g)<sup>3)</sup>

試験目的	CF 患者に対する本剤 10 日間投与による臨床至適用量探索を含む短期的有用性の検討
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量反応試験
対象	努力肺活量 (FVC) が予測値の 40%以上の 8 歳以上の CF 患者
試験方法	プラセボ又は本剤 0.6mg、2.5mg、10.0mg を 1 日 2 回 10 日間吸入投与し、42 日間の肺機能（一秒量 (FEV <sub>1</sub> )、FVC) 及び QOL（呼吸困難スコア、質問表に対する定量的回答、学校・仕事休業日数）を観察した。
例数	181 例（プラセボ群：48 例、0.6mg 群：45 例、2.5mg 群：44 例、10.0mg 群：44 例）
試験結果	<p><b>有効性：</b> 本剤の投与は肺機能及び CF 患者の健康状態を改善した。本剤 3 用量とも、すべてプラセボと比較して FEV<sub>1</sub> と FVC の 10 日目の平均変化率を改善した（それぞれ 10~14%及び 10~12%の改善）。本剤によるこのような改善は、投与を中止すると数日で消失した。また、QOL を質問票及び呼吸困難スケールで評価したところ、本剤 3 用量ともプラセボと比較して、QOL 及び患者の呼吸困難に対する感覚を改善した。本剤の投与で学校・職場休業日数が減少し、気道感染の治療を受けた患者の比率が低下し、気道感染治療日数が減少した。</p> <p><b>安全性：</b> 試験期間中の死亡例はなかった。本剤群での重篤な事象の発現頻度は、プラセボ群を上回らなかった。本剤の投与に対してアナフィラキシー、アレルギー徴候及び抗体を発現した患者はなかった。本剤投与例で咽頭炎、発声障害、消化不良及び顔面浮腫の発現率が上昇した。本剤との関連性が可能性あり又は多分ありと評価された臨床検査パラメータにおいては、顕著な異常はなかった。</p> <p><b>結論：</b></p>

	本剤の短期投与は CF 患者の肺機能と QOL を改善した。本試験における至適用量は、2.5mg1 日 2 回と考えられた。
--	--

承認された用法及び用量は、「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。

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

###### ①無作為化並行用量反応試験

###### 嚢胞性線維症 (CF) 患者に対する第Ⅲ相臨床試験 (Z0342g/Z0343g) 4)

試験目的	CF 患者に対する本剤 24 週連続投与による長期的有用性の検討
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験
対象	努力肺活量 (FVC) が予測値の 40%以上の 5 歳以上の CF 患者
試験方法	プラセボ又は本剤 2.5mg 1 日 1 回、本剤 2.5mg 1 日 2 回の吸入投与を 24 週間継続し、有効性の主要評価項目として気道感染の発症と肺機能 (一秒量 (FEV <sub>1</sub> )) の変化を検討した。
例数	968 例 (プラセボ群 : 325 例、2.5mg 1 日 1 回群 : 322 例、2.5mg 1 日 2 回群 : 321 例)
試験結果	<p><b>有効性 :</b></p> <p>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された気道感染」の発症率は、プラセボ群の 27%に対して、本剤 1 日 1 回群及び 1 日 2 回群でそれぞれ 22%および 19%、相対リスクはそれぞれ 0.78 (P=0.110) 及び 0.66 (P=0.012) といずれもリスクの低下が確認された。なお、年齢で調整した後の相対リスクはそれぞれ 0.72 (P=0.037) 及び 0.63 (P=0.006) であった (log-rank 検定)。また、本剤 1 日 1 回投与群と 1 日 2 回投与群の気道感染の発症率に大きな差はなかったが、21 歳以上の集団では 2 回投与群の発症率が低かった。</p> <p>ベースラインから 24 週までの FEV<sub>1</sub> の平均変化率は、プラセボ群では変化がなかったのに対して、本剤 1 日 1 回投与群及び 1 日 2 回投与群では、それぞれベースラインから 5.8%及び 5.6%上昇し、両群ともプラセボ群に対し有意に高かった (それぞれ P&lt;0.001、Fisher の LSD 法)。</p> <p style="text-align: right;">「V-5 (7) その他」参照</p> <p><b>安全性 :</b></p> <p>急性の有害事象が発現した患者はなかった。有害事象の総発現率は 3 群で同程度であり、プラセボ群が 98%、本剤 2.5 mg 1 日 1 回投与群が 97%、本剤 2.5mg 1 日 2 回投与群が 97%であった。27 例で抗 rhDNase 抗体が産生したが、このような患者も無症候であり、このうち 6 例では 24 週までに抗体が陰性となった。臨床検査で検討した項目のいずれでも、顕著な異常やベースライン時から一貫性のある変化は認められなかった。</p> <p>本試験期間中、死亡は 9 例報告された (プラセボ群が 4 例、1 日 1 回投与群が 2 例、1 日 2 回投与群が 3 例)。1 例は本剤投与との関連性が可能性ありと判定された (1 日 1 回投与群)。有害事象による中止 (死亡を含む) は少なかった (プラセボ群が 5 例、本剤 1 日 1 回投与群が 4 例、本剤 1 日 2 回投与群が 6 例)。これらの有害事象のプロファイルは、本剤の投与が継続された患者で発現したものと違いがなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群と本剤群で違いがなかった。本剤群では、発声障害の発現率に用量依存性が認められた。また、咽頭炎は、本剤 2.5 mg 1 日 2 回投与群の方が本剤 2.5mg 1 日 1 回投与群及びプラセボ群よりも高頻度に発現した。これらの有害事象が重度であったことは稀であり、3 週間以内に軽減した。</p> <p style="text-align: right;">「Ⅷ-8. 副作用 &lt;参考情報&gt;」参照</p> <p><b>結論 :</b></p> <p>本剤 2.5mg 1 日 1 回及び 2 回投与は、5 歳以上で FVC が予測値の 40%以上の CF 患者に対して、気道感染の発症リスクを低下させ、肺機能を改善させた。なお、21 歳以上では、1 日 2 回群の方が気道感染の発症抑制効果は高かった。</p>

###### ②比較試験

###### 重度の嚢胞性線維症 (CF) 患者に対する第Ⅱ相臨床試験 (Z0400g) 5)

試験目的	重度 CF 患者に対する本剤 14 日間投与による有用性の検討
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験
対象	努力肺活量 (FVC) が予測値の 40%未満の 5 歳以上の CF 患者

試験方法	プラセボ又は本剤 2.5mg 1 日 2 回の吸入投与を 14 日間実施し、有効性の主要評価項目として肺機能（一秒量（FEV <sub>1</sub> ））の変化を検討した。
例数	70 例（プラセボ群：35 例、2.5mg 1 日 2 回群：35 例）
試験結果	<p><b>有効性：</b> 投与 14 日後の FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化率は、プラセボ群で 4.2% の増加、本剤 2.5mg 1 日 2 回投与群で 1.4% の増加であり、プラセボ群に対する本剤投与群の優越性は示されなかった。</p> <p style="text-align: right;">「V-5（7）その他」参照</p> <p><b>安全性：</b> 本剤投与による忍容性に問題はなかった。二重盲検期間中、FEV<sub>1</sub> の急激な低下はみられなかった。 試験期間中に 2 例が死亡した。2 例とも本剤投与群であったが、いずれも疾患の末期にあったためと判断された。 急性の有害事象が発現した患者はなかった。有害事象の総発現率は、投与群間で差がなかった。試験期間中、重篤な有害事象は 19 件報告された（本剤群が 11 件、プラセボ群が 8 件）。有害事象は計 173 件報告された（本剤群が 82 件、プラセボ群が 91 件）。報告された有害事象に投与群間で差はなく、それらは CF に関連する事象であった。 臨床検査で検討した項目のいずれでも、また理学検査でも、ベースライン時から一貫性のある変化は認められなかった。投与が早期に中止された患者数は本剤投与群の方がプラセボ群よりも多かったが、中止理由は本剤に関連したものではないと考えられた。</p>

#### 重度の嚢胞性線維症（CF）患者に対する本剤の有効性を支持する文献報告<sup>6)</sup>

試験目的	重度 CF 患者に対する本剤 12 週間投与による有用性の検討
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験
対象	努力肺活量（FVC）が予測値の 40% 未満の 7 歳以上の CF 患者
試験方法	プラセボ又は本剤 2.5mg 1 日 1 回の吸入投与を 12 週間継続したときの有効性及び安全性を検討した。
例数	320 例（プラセボ群：162 例、2.5mg 1 日 1 回群：158 例）
試験結果	<p><b>有効性：</b> 本剤の 12 週間の投与により有意な肺機能（一秒量（FEV<sub>1</sub>）又は FVC）の改善が認められ、FEV<sub>1</sub> はプラセボ群 2.1% に対し、本剤群では 9.4% の改善（<math>P &lt; 0.001</math>）、FVC は 7.3% に対し 12.4% の改善（<math>P &lt; 0.01</math>）が認められた（Student's t 検定）。 一方、呼吸困難スコア、静注の抗生物質投与期間、入院期間については両群で有意な差が認められなかった。</p> <p style="text-align: right;">「V-5（7）その他」参照</p> <p><b>安全性：</b> 有害事象発現率に群間差はなかった。喀血や胸痛のような CF に関連した有害事象の発現率は同程度であった。本剤群で 3% 以上発現率が高かった有害事象は、呼吸困難（17.4% vs. 11.9%）、発熱（31.7% vs. 27.7%）、FVC 減少（22.4% vs. 17.0%）、咽頭炎（32.3% vs. 28.3%）、鼻炎（30.4% vs. 23.9%）、発声障害（18.0% vs. 6.3%）、消化不良（3.1% vs. 0%）であった。重篤な有害事象の発現率は両投与群で同程度（51% vs. 52%）であったが、呼吸困難は本剤群で高かった（17.4% vs. 11.9%）。 試験期間中の死亡例は 15 例で、その内訳は、本剤群が 9 例、プラセボ群が 6 例であった。</p>

承認された用法及び用量は、「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。

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5) 患者・病態別試験

小児の軽度嚢胞性線維症（CF）患者に対する第Ⅲ相臨床試験（Z0713g）<sup>7)</sup>

試験目的	小児（6～10 歳）の軽度 CF 患者に対する本剤 96 週間投与による有用性の検討
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、国際共同試験

対象	努力肺活量（FVC）が予測値の85%以上の6～10歳のCF患者
試験方法	プラセボ又は本剤2.5mg 1日1回の吸入投与を96週間継続したときの有効性及び安全性を検討した。
例数	474例（プラセボ群：235例、2.5mg 1日1回群：239例）
試験結果	<p><b>有効性：</b> 本剤96週間投与において、軽度CF患児の肺機能（FEV<sub>1</sub>、FEF<sub>25-75</sub>、V<sub>E50</sub>）は、プラセボ群に比較して良好な結果を示した。また、気道感染の発症リスクもプラセボ群に比較して低下した。なお、FVCに差はみられなかった。</p> <p><b>安全性：</b> 対象となった患者は年齢が低く、本試験の投与期間は長かったが、本剤でみられた有害事象は他の試験でみられたものに一致した。プラセボ群と比較して本剤群での発現頻度が高かったと過去に報告された6事象（胸痛、結膜炎、咽頭炎、喉頭炎、発疹、発声障害）の中で、本剤群の発現頻度がプラセボ群を3%以上上回ったのは発疹のみであった。その他の本剤に関連した有害事象の発現頻度は、両投与群は同程度であった。重篤な有害事象のほとんどはCFに関連する気道増悪で、軽度又は中等度であった。3例（すべて本剤群）で、本剤との関連性が多分あり又はおそらくありと評価された重篤な有害事象が認められた。2例はCFに関連する気道増悪、1例は蕁麻疹であった。試験期間中、死亡例はなかった。</p>

承認された用法及び用量は、「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。

## （6）治療的使用

1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容  
該当しない

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要  
該当しない

## （7）その他

### 臨床効果

#### 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2.5mg 1日1回群322例、本剤2.5mg 1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<sup>注1)</sup>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<sup>4)</sup>（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 <sup>注2)</sup>	—	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)

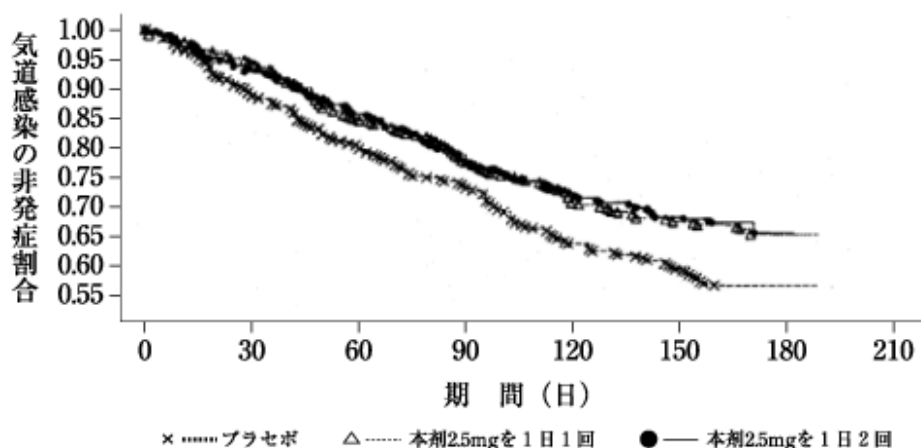


非経口抗生物質の投与を必要とした治験実施計画書で定義<sup>注1)</sup>された気道感染の発症率

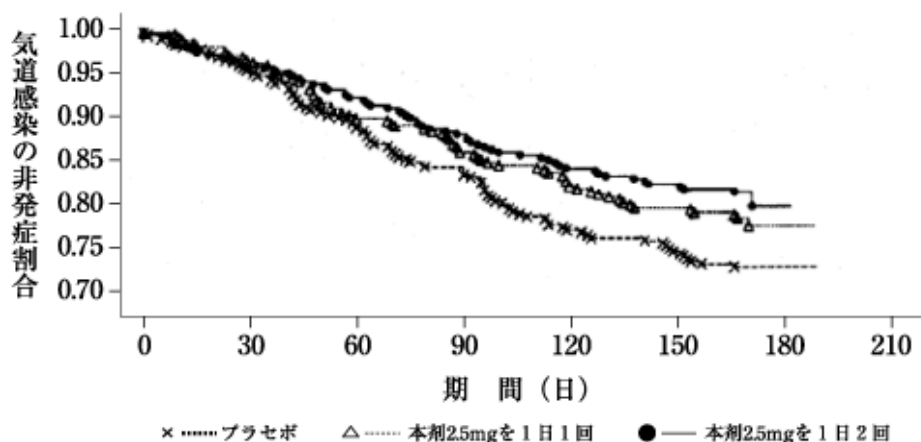
		プラセボ群 n=325	1日1回群 n=322	1日2回群 n=321
気道感染を1回以上発現した患者の全体の割合（発現例数／全例数）		27% (89/325)	22% (71/322)	19% (61/321)
群間比較 (v.s. プラセボ)	ハザード比	—	0.78	0.66
	95%信頼区間	—	0.57-1.06	0.48-0.91
	P値 <sup>注2)</sup>	—	0.110	0.012
気道感染を1回以上発現した患者の年齢別の割合（発現例数／全例数）	5～20歳	25% (51/201)	17% (34/199)	18% (33/184)
	21歳以上	31% (38/124)	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<sup>注1)</sup>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<sup>注1)</sup>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 (FEV<sub>1</sub>) 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⑥ $38^{\circ}\text{C}$ 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⑩ $\text{FEV}_1$ 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)

## 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 2.5mg 1 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  $\text{FEV}_1$  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 2.5mg 1 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<sup>5)</sup>（外国人データ）。

## 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 2.5mg 1 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  $\text{FEV}_1$  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 2.5mg 1 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<sup>6)</sup>（外国人データ）。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

DNA 分解酵素製剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ドルナーゼ アルファは 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<sup>8)</sup>。嚢胞性線維症 (CF) 患者の気道分泌物中に大量に含まれる DNA を加水分解することにより、分泌物の粘稠性を低下させ、気道からの除去を容易にして、肺機能の改善効果を示すと考えられる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) CF 患者痰の粘稠性低下作用 (*in vitro*)<sup>8)</sup>

CF 患者の痰を採取し、その粘稠性に対する作用を *in vitro* 流動性試験により検討したところ、ドルナーゼ アルファは、CF 患者から採取した痰の粘稠性を濃度依存的に低下させた。

CF 患者の膿性痰の粘稠性低下作用を他の酵素と比較した結果、ドルナーゼ アルファは低濃度 ( $8 \mu\text{g/mL}$ ) で CF 患者の膿性痰の粘度を減少させたのに対し、デオキシリボヌクレアーゼ II、ヌクレアーゼ A、トリプシン及びキモトリプシンは高濃度 ( $250 \mu\text{g/mL}$ ) においてもほとんど活性を示さなかった。

##### 2) ドルナーゼ アルファを投与した CF 患者の痰中でのデオキシリボヌクレアーゼ (DNase) 濃度と酵素活性<sup>9)</sup>

CF 患者にドルナーゼ アルファを吸入投与 (10 及び 20mg) し、投与後 6 時間までに採取した痰中の DNase 濃度及び活性を測定したところ、痰試料中に DNase が検出され活性も維持されていた。この結果から、ドルナーゼ アルファは、投与後少なくとも 6 時間、肺気道において DNase 活性を保持していることが示された。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

作用持続時間：「VI-2 (2) - 2) ドルナーゼ アルファを投与した CF 患者の痰中でのデオキシリボヌクレアーゼ (DNase) 濃度と酵素活性」 参照

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与時（日本人における成績）<sup>1)</sup>

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<sup>\*</sup>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<sub>0-24hr</sub> 及び C<sub>max</sub> は、以下のとおりであった。血清中濃度の AUC<sub>0-24hr</sub> 及び C<sub>max</sub> に吸入投与量間での有意な差は認められなかった。

単回吸入投与時の血清中濃度

吸入量 (mg)	AUC <sub>0-24hr</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (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)

##### 2) 反復投与時（外国人における成績）

健康成人、嚢胞性線維症患者等を対象に本剤最大 20mg<sup>\*</sup>（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 以下であり、吸入投与時の本剤の吸収はわずかであることが確認された<sup>10)</sup>。

また、嚢胞性線維症を対象に本剤 1 回 2mg、6mg 又は 10mg<sup>\*</sup>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、ほぼ吸収量に依存した濃度を示した。これらの値は血清中濃度の 100～400 倍を示した<sup>2)</sup>。

※承認された用法及び用量は、「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。

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 解析方法

ノンコンパートメント解析により実施

#### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

#### (3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス  
該当資料なし

(5) 分布容積  
該当資料なし

(6) その他  
1) 最高血中濃度到達時間  
4～5 時間  
2) バイオアベイラビリティ  
該当資料なし

<参考：ラット、サル><sup>11)</sup>

ドルナーゼ アルファ単回吸入時の生物学的利用率は低く、ラット及びサルでそれぞれ 15%未満及び 2%未満と推定された。

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法  
該当資料なし

(2) パラメータ変動要因  
該当資料なし

### 4. 吸収

吸入投与によってほとんど吸収されない。  
（「VII-1（2）臨床試験で確認された血中濃度」参照）

### 5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性  
該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性  
該当資料なし

<参考：サル><sup>11)</sup>

妊娠サルにドルナーゼ アルファを静脈内投与した結果、胎児移行性は認められなかった。

(3) 乳汁への移行性  
該当資料なし

<参考：サル><sup>11)</sup>

授乳サルにドルナーゼ アルファを静脈内投与した結果、母乳中に低濃度の未変化体が検出されたが血清中濃度の 0.1%未満であった。

(4) 髄液への移行性  
該当資料なし

#### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラット><sup>11)</sup>

ラットに  $^{125}\text{I}$ -ドルナーゼ アルファを静脈内投与した場合、放射能は投与 2 分後に腎、肝及び肺などに高濃度に分布したが、その後速やかに消失し、胃内濃度を除き投与後 4 時間には定量下限未満となった。

#### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

### 6. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考：ラット><sup>11)</sup>

ラットに  $^{125}\text{I}$ -ドルナーゼ アルファを静脈内投与した場合、血清中には遊離のドルナーゼ アルファ、アクチンとの複合体及びアクチン - ビタミン D 結合たん白質との複合体が認められた。静脈内投与後 6 時間までの尿中には遊離の  $^{125}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ -ドルナーゼ アルファ及びたん白質と結合した  $^{125}\text{I}$ -ドルナーゼ アルファが認められた。投与後 6~24 時間の尿中放射能は大部分が  $^{125}\text{I}$  であった。

#### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

#### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

#### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

### 7. 排泄

該当資料なし

<参考：ラット><sup>11)</sup>

ラットに  $^{125}\text{I}$ -ドルナーゼ アルファを静脈内投与した場合、投与 24 時間までに尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の約 60%及び 0.4%が排泄され、尿中排泄が主であった。

### 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

### 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他  
該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 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

<解説>

本剤は糖タンパク製剤であるため、一般的に過敏症状の発現が否定できないことから注意喚起のために設定した。

本剤投与にあたっては、問診等を行い、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には本剤を投与しないこと。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 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。

<解説>

8.1 嚢胞性線維症（Cystic Fibrosis、以下「CF」）の標準治療は、厚生労働省特定疾患難治性肺疾患研究班により示されている「肺嚢胞性線維症の診療の手引き」<sup>12)</sup>の中で、肺理学療法（体位ドレナージ、叩打法、振動、咳の補助等）、去痰薬、気管支拡張薬の組み合わせにより痰の排出を促進させ、呼吸器感染を早期に診断し、適切な抗菌薬を使うことが基本とされている。

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ことから、分解された痰が正常に排出されることを促進し、本剤を末梢気道領域まで到達させるためにも肺理学療法を含めた通常の治療を継続して行うことの必要性が示されていることから設定した。特に重度（FVC\*が予測値の40%未満）の肺機能低下を伴う CF 患者では、急性又は重篤な呼



吸困難のリスクを回避するため、喀痰排泄の補助療法である肺理学療法が重要とされている。

\* FVC : Forced Vital Capacity/努力肺活量

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るが、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。また、現時点では、本剤投与により伝達性海綿状脳症（TSE\*）がヒトに伝播したとの報告はない。

しかしながら、TSE 伝播のリスクは完全に否定することはできないことから、注意喚起するために設定した。

\* TSE : Transmissible Spongiform Encephalopathies

いまだ十分に解明されていない伝達因子（病気を伝えるもの）と関係する病気のひとつで、牛の脳の組織にスポンジ状の変化を起こし、起立不能等の症状を示す遅発性かつ悪性の中樞神経系の疾病である。ウシについては、牛海綿状脳症（BSE; 狂牛病）、ヒトにおいてはクロイツフェルト・ヤコブ病（Creutzfeldt-Jakob disease : CJD）等が報告されている。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 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。

<解説>

9.1.1 重度（FVC\*が予測値の40%未満）の肺機能低下を伴うCF患者を対象とした複数の海外臨床試験（Z0400g試験/Z0544g試験）において、プラセボ群と比較して本剤群における呼吸困難の有害事象発現率（下記参照）が高い傾向が認められている。本剤投与による呼吸器系有害事象の発現リスクが増大する可能性も否定できないことから、重度の肺機能低下を伴うCF患者では、本剤の投与に際して特に注意深く患者の状態を観察する旨を設定した。

<海外臨床試験（Z0400g試験/Z0544g試験）における呼吸困難の発現率>

【Z0400g試験】CF患者70例（プラセボ群35例、本剤1日2回群35例）対象

	プラセボ群	本剤1日2回群
有害事象としての呼吸困難	20.0%	31.4%
有害事象としての重度な又は生命を脅かす呼吸困難	14.3%	20.0%
副作用としての呼吸困難	14.3%	22.9%

【Z0544g試験】<sup>6)</sup> CF患者320例（プラセボ群162例、本剤1日1回群158例）対象

	プラセボ群	本剤1日1回群
有害事象としての呼吸困難	60%	59%
重篤な有害事象としての呼吸困難	11.9%	17.4%

\* FVC : Forced Vital Capacity/努力肺活量

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

- (3) 肝機能障害患者  
設定されていない

- (4) 生殖能を有する者  
設定されていない

- (5) 妊婦

**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にのみ投与すること。

<解説>

生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）においては本剤投与に関連する生殖発生毒性は認められていなかったが、海外臨床試験における使用経験がなく、妊娠中の女性に対する安全性が確立していないことから設定した。

- (6) 授乳婦

**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。

<解説>

海外臨床試験における使用経験がなく、授乳中の女性に対する安全性が確立していないことから設定した。なお、本剤の非臨床試験（サルへの静脈内投与）において、乳汁移行（乳汁中濃度は血清中濃度の0.1%未満）が認められている。

- (7) 小児等

**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。

<解説>

海外の臨床試験において、低出生体重児、新生児に対しては使用経験がなく、乳児、5歳未満の幼児に対しては使用経験が少ないことから、安全性が確立していないため設定した。

- (8) 高齢者

**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。

<解説>

一般に高齢者では生理機能が低下しており、副作用の発現に注意する必要があることから設定した。

**7. 相互作用**

- (1) 併用禁忌とその理由  
設定されていない

- (2) 併用注意とその理由  
設定されていない

## 8. 副作用

### 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。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

#### (2) その他の副作用

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	

#### <解説>

下記の基準にて選択した事象について、海外臨床試験（Z0342g 試験/Z0343g 試験）での副作用発現頻度を記載した。なお、海外市販後の自発報告等において認められた蕁麻疹については、母数が算出できないため、頻度不明として記載した。

#### <事象の選択基準>

- ①海外臨床試験（Z0342g 試験/Z0343g 試験）において、本剤 1 日 1 回投与群、1 日 2 回投与群のいずれかの群でプラセボ群と比較して発現率が 3%以上高い有害事象
- ②海外臨床試験（Z0554g 試験\*）において、本剤 1 日 1 回投与群でプラセボ群と比較して発現率が 3%以上高い有害事象及び同試験における本剤投与群の重篤発現例においてプラセボ群と比較して発現率が 3%以上高い有害事象
- ③海外市販後の自発報告等において認められた副作用で米国添付文書においても記載のある有害事象

\* 重度の肺機能低下（FVC\*\*が予測値の 40%未満）を伴う嚢胞性線維症患者を対象とした二重盲検比較試験

\*\* FVC：Forced Vital Capacity/努力肺活量

#### <参考情報>

##### 項目別副作用発現頻度

●海外臨床試験（Z0342g 試験/Z0343g 試験）の副作用発現例数と副作用発現症例率

	1 日 1 回投与群	1 日 2 回投与群	合計
調査症例数	322	321	643
副作用発現例数	149	157	306
副作用発現症例率 （%）	46.3	48.9	47.6

●その他の副作用に記載した事象の海外臨床試験（Z0342g 試験/Z0343g 試験）における副作用発現頻度一覧

副作用の種類	副作用の発現例数 (%)				合計
	1日1回投与群		1日2回投与群		
<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>					
呼吸困難	23	(7.1)	27	(8.4)	50 (7.8)
喉頭炎	2	(0.6)	4	(1.2)	6 (0.9)
肺機能検査値低下	3	(0.9)	5	(1.6)	8 (1.2)
肺機能検査値低下 (FEV <sub>1</sub> *)	4	(1.2)	1	(0.3)	5 (0.7)
肺機能検査値低下 (FVC**)	4	(1.2)	5	(1.6)	9 (1.4)
咽頭炎	37	(11.5)	56	(17.4)	93 (14.5)
鼻炎	22	(6.8)	30	(9.3)	52 (8.1)
発声障害	22	(6.8)	31	(9.7)	53 (8.2)
<b>胃腸障害</b>					
消化不良	0	(0.0)	2	(0.6)	2 (0.3)
<b>皮膚及び皮膚付属器障害</b>					
発疹	4	(1.2)	8	(2.5)	12 (1.9)
<b>眼障害</b>					
結膜炎	5	(1.6)	0	(0.0)	5 (0.8)
<b>全身障害</b>					
胸痛	9	(2.8)	12	(3.7)	21 (3.3)
発熱	10	(3.1)	13	(4.0)	23 (3.6)

MedDRA/J version14.0

- 海外臨床試験（Z0342g 試験/Z0343g 試験）で発現したすべての副作用を記載した一覧ではない。  
○「蕁麻疹」は海外臨床試験（Z0342g 試験/Z0343g 試験）で報告されていないため、一覧には記載していない。

\* FEV<sub>1</sub> : Forced Expiratory Volume in 1 second/一秒量

\*\* FVC : Forced Vital Capacity/努力肺活量

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤交付時の注意</p> <p>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。</p> <p>(1) 吸入時</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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）。</li> <li>・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。</li> </ul>
---

- ・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。
  - ・未使用のアンブルは、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。

<解説>

本剤はジェット式ネブライザーを用いて吸入する薬剤であるため、使用方法の注意事項を守り適正に使用することが効果を得るために必要となる。また、本剤は自分で吸入することができない小児に投与される可能性もあることから、患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者へ注意事項の十分な説明と指導をする必要がある。

(1) 投与経路

本剤はジェット式ネブライザーを用いて吸入する薬剤である。注射用、点眼用として使用しないこと。

吸入にあたっては、以下の「本剤の吸入に使用するジェット式ネブライザーの選定について」を参考に適合するものを使用すること。なお、超音波式ネブライザーについては使用中に熱を発生し本剤の活性が失われるおそれがあり、また、メッシュ式ネブライザーについては使用経験がないことから使用しないこと。

(2) 使用時

1) 本剤は1回使い切りの薬剤である。吸入時には新しいアンブル1本を使用し、残液は使用せず廃棄すること。

2) 本剤を希釈したり、他の薬剤又は溶液と混合したりした場合、製剤の安定性及び安全性に問題が生じる可能性がある。したがって、本剤を希釈したり、他の薬剤又は溶液と混合したりせずに本剤単独で吸入すること。

(3) 保管時

本剤は2～8℃で保管し、未使用のアンブルは光をさけて保存すること。また、小児の手の届かないところに保管すること。

<参考>

本剤の吸入に使用するジェット式ネブライザーの選定について

本剤の海外臨床試験で使用されたジェット式ネブライザーとコンプレッサーの性能に基づいて、「推奨する本剤のエアロゾルの生成条件」を設定した。

以下の生成条件を目安に各種ネブライザーの性能・使用法を確認した上で使用する機種を選定する必要がある。

推奨する本剤のエアロゾルの生成条件

	海外臨床試験で使用実績のあるジェット式ネブライザーとコンプレッサーの組み合わせでの数値範囲	推奨する数値範囲
エアロゾル粒径の中央値	4.0 ～ 4.9 μm	> 3.5 μm
本剤の吸入に有効である粒径範囲1～6 μm のエアロゾルの割合	50.5 ～ 56.7%	40 ～ 60%
呼吸可能なエアロゾルの割合*	23.4 ～ 31.7%	> 15%

\* 粒径範囲1～6 μm のエアロゾルの割合 (%) × 有効に噴霧される薬剤溶液の割合 (%) = 呼吸可能なエアロゾルの割合 (%)

なお、海外臨床試験で使用し、国内で入手可能なジェット式ネブライザー3機種について、以下に示す。

各種ネブライザーの性能・使用法については、ネブライザー販売会社に問い合わせること。

国内で入手可能なジェット式ネブライザー (2012年3月現在)

販売会社	パリ・ジャパン (株)
商品名	パリ・ターボボーイ N
	パリ・ジュニアボーイ N (ベビー フェイスマスク付き)
	パリ・ボーイ N

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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]

<解説>

15.1.1 現時点では、抗ドルナーゼ アルファ抗体産生についての臨床的意義は不明であり、本剤の有効性及び安全性に与える影響についても明確ではない。しかしながら、本剤を使用する上で海外臨床試験での下記の知見は重要な情報であることから設定した。  
海外臨床試験 (Z0342g 試験/Z0343g 試験) において、本剤投与群の5%未満に抗ドルナーゼ アルファ抗体の産生が認められているが、いずれの患者においても抗ドルナーゼ アルファ IgE 抗体は検出されていない。また、海外臨床試験 (Z0338g 試験) において、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ている。

15.1.2 「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>13)</sup>

	動物	投与方法	投与用量 (mg/kg)	性別 (動物数/ 群)	結果
中枢神経系	SD系ラット	単回 静脈内投 与	0、1.0、10.0	雄 (10)	一般状態、定性的及び定量的機能 観察総合評価試験のパラメータ、 自発運動量に影響はみられな かった。
心血管系/ 呼吸系	カニクイザル	単回 静脈内投 与	0、1.0、10.0	雄 (3)	一般状態、心電図、収縮期及び拡張 期血圧、平均動脈圧、心拍数、 左心室圧、左室圧最大上昇速度、 左室圧最大下降速度、収縮インデ ックス、収縮期、拡張期及び平均 肺動脈圧、肺動脈楔入圧、平均心 拍出量、1回拍出量、総末梢抵抗、 呼吸数、血液ガスに影響はみられ なかった。
腎・泌尿器系	SD系ラット	単回 静脈内投 与	0、1.0、10.0	雄 (5)	一般状態、クレアチニンクリアラ ンス、摂水量、血液生化学的検査、 尿検査、剖検結果に影響はみられ なかった。
胃腸管系	SD系ラット	単回 静脈内投 与	0、1.0、10.0	雄 (5)	胃腸管運動に影響はみられな かった。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>14)</sup>

マウスでは静脈内投与(0.1、1.0、10.0mg/kg)、ラットでは吸入投与(370、1327、4638 $\mu$ g/kg)、静脈内投与(0.1、1.0、10.0mg/kg)及び経口投与(200 mg/kg)、カニクイザルでは吸入投与(387、1232、5648 $\mu$ g/kg)及び静脈内投与(0.1、1.0、10.0mg/kg)による単回投与毒性試験を実施した。また、ラット(2、6、20mg/kg/日)及びサル(3、6mg/日)に24時間おきに2回気管内投与する毒性試験を実施した。静脈内投与、吸入投与、経口投与では、いずれの動物種及び投与経路においても死亡動物は認められず、一般状態として、ラットの吸入投与試験で投与日に一過性の流涎、鼻分泌物が、サルの吸入投与試験で吸入の終期に一過性の喘鳴及び流涎が散見されたのみであった。気管内投与では、ラットで呼吸音の異常、軽度の体重増加抑制、抗体産生、可逆性の肺炎(好中球・単核球の肺胞・間質組織への浸潤)がみられたが、サルでは投薬に関連した変化は認められなかった。

#### (2) 反復投与毒性試験<sup>14)</sup>

吸入投与によるラットの4週間(207、766、2176 $\mu$ g/kg/日)及び26週間(443、869、2232 $\mu$ g/kg/日)並びにサルの4週間(247、527、2153 $\mu$ g/kg/日)及び26週間(376、1006、1785、2010 $\mu$ g/kg/日)反復投与毒性試験を実施した。ラット及びサルのいずれの試験においても、投薬に起因する死亡動物は認められず、一般状態、体重、摂餌量にも著変は認められなかった。臨床検査及び病理組織学的検査での主な変化は、異種たん白投与による抗体産生と下気道(細気

管支/肺胞)における病理組織学的所見(II型肺胞上皮細胞の増生、細気管支炎、肺胞炎、気管支周囲リンパ過形成、終末気道への好酸球浸潤など)であった。下気道における病理組織学的所見は長期投与によっても悪化は認められず、休薬により回復傾向がみられた。認められた病理組織学所見からは下気道における免疫応答が示唆され、異種たん白投与に関連した免疫反応の可能性が推察された。静脈内投与によるラットの5日間(6.0mg/kg/日)及び2週間(0.12、0.36、1.2mg/kg/日)並びにサル(6.0mg/kg/日)及び2週間(0.12、0.36、1.2mg/kg/日)反復投与毒性試験を実施した。これらの試験において死亡動物は認められず、投薬に関連した変化もみられなかった。また、22日齢の幼若ラットを用いた4週間吸入投与試験(463、926、2366 $\mu$ g/kg/日)において死亡動物は認められず、一般状態、体重、摂餌量、剖検及び病理組織学的検査にも著変はみられなかった。投薬群では異種たん白投与による抗体産生が認められた。

(3) 遺伝毒性試験<sup>14)</sup>

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄を用いた小核試験で、遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験<sup>14)</sup>

吸入投与によるラット2年間がん原性試験(下気道における投与量として51、101、246 $\mu$ g/kg/日)において、本薬のがん原性を示唆する所見は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験<sup>14)</sup>

静脈内投与によるラット妊娠前及び妊娠初期投与試験(0.1、1、10mg/kg/日)、胎児器官形成期/周産期及び授乳期投与試験(0.1、1、10mg/kg/日)、ウサギ胎児器官形成期投与試験(0.1、1、10mg/kg/日)を実施した。ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験では親動物に抗体産生が認められたが、体重、摂餌量に変化は認められず、親動物の生殖能、胎児及び出生児に投薬に起因した変化は認められなかった。ラット胎児器官形成期/周産期及び授乳期投与試験では体重、摂餌量に変化は認められず、妊娠期間、分娩状況、子宮内検査、胎児の外形、内臓及び骨格検査並びに出生児に関するパラメータに著変はみられなかった。ウサギ胎児器官形成期投与試験では体重、摂餌量に変化は認められなかった。子宮内検査、胎児の骨格、内臓検査等に著変はみられず、催奇形性は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験<sup>14)</sup>

ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験で局所刺激性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性<sup>14)</sup>

ヒト及びサル血液を用いた溶血性及び血液適合性試験で溶血作用及び凝固・沈殿作用はみられなかった。



## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：プルモザイム吸入液 2.5mg

生物由来製品、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ドルナーゼ アルファ（遺伝子組換え） 該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：24 箇月

### 3. 包装状態での貯法

2～8℃保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 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]

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無し

くすりのしおり：有り

### 6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

### 7. 国際誕生年月日

1993年9月3日（スウェーデン）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
プルモザイム吸入液 2.5mg	2012年3月30日	22400AMX00668	2012年5月29日	2012年6月8日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

10年間：2012年3月30日～2022年3月29日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ブルモザイム吸入液 2.5mg	2290704G1024	2290704G1024	121584701	622158401

14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 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）
- 2) 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）
- 3) 社内資料：海外第 II 相試験（Z0266g 試験）
- 4) 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）
- 5) Shah PI, et.al. Eur Respir J. 1995;8:954-8. (PMID : 7589382)
- 6) McCoy K, et al. Chest. 1996;110:889-95. (PMID : 8874241)
- 7) 社内資料：海外第 III 相試験（Z0713g 試験）
- 8) Shak S, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 1990;87:9188-92. (PMID : 2251263)
- 9) 社内資料：薬効薬理試験
- 10) 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）
- 11) 社内資料：薬物動態試験
- 12) 大槻 眞, 他編 嚢胞性線維症の診療の手引き アークメディア 2008;52-55.
- 13) 社内資料：安全性薬理試験
- 14) 社内資料：毒性試験

### 2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

米国及び EU における承認内容等（効能・効果、用法・用量の概略）について以下に示す。

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

### 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。

米国及び EU における効能・効果、用法・用量の概略

	効能・効果	用法・用量
米国 2018 年 1 月	PULMOZYME® (dornase alfa) is indicated for daily administration in conjunction with standard therapies for the management of cystic fibrosis (CF) patients to improve pulmonary function.	The recommended dosage for use in most cystic fibrosis patients is one 2.5 mg single-use ampule inhaled once daily using a recommended jet nebulizer/compressor system or eRapid™ Nebulizer System. Some patients may benefit from twice daily administration
EU 2015 年 11 月	Management of cystic fibrosis patients with a forced vital capacity (FVC) of greater than 40% of predicted and over 5 years of age to improve pulmonary function.	<u>Posology</u> 2.5 mg (corresponding to 2500 U) deoxyribonuclease I by inhalation once daily. Some patients over the age of 21 years may benefit from twice daily dosage.  <u>Method of administration</u> Inhale the content of one ampoule (2.5 ml of solution) undiluted using a recommended nebuliser system.

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦等への投与に関する海外情報

本邦における添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、アメリカ添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

<本邦における使用上の注意>

#### 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にのみ投与すること。

#### 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。

<FDA（アメリカ添付文書：2018 年 1 月）>

#### 8.1 Pregnancy

##### Risk summary

There are no adequate and well-controlled studies with PULMOZYME in pregnant women. However, animal reproduction studies have been conducted with dornase alfa. In these studies, no evidence of fetal harm was observed in rats and rabbits at doses of dornase alfa up to approximately 600 times the maximum recommended human dose (MRHD).

The background risk of major birth defects and miscarriage for the cystic fibrosis population is unknown. However, the background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2-4% and of miscarriage is 15-20% of clinically recognized pregnancies.

#### Data

##### *Animal Data*

Reproductive studies have been performed in rats and rabbits at intravenous doses of dornase alfa up to 10 mg/kg/day (approximately 600 times the MRHD in adults). In a combined embryo-fetal development and pre- and post-natal development study, no evidence of maternal toxicity, embryotoxicity, or teratogenicity was observed when dornase alfa was administered to dams throughout organogenesis (Gestation days 6 to 17). Dornase alfa did not elicit adverse effects on fetal or neonatal growth when administered to dams throughout most of gestation and delivery (Gestation days 6 to 25) and nursing (Post-partum days 6 to 21).

A pharmacokinetic study in Cynomolgus monkeys found no detectable levels of dornase alfa in fetal blood or amniotic fluid on gestation day 150 (end of gestation) from mothers that were administered an intravenous bolus dose (0.1 mg/kg) followed by an intravenous infusion dose (0.080 mg/kg) over a 6-hour period during pregnancy.

## **8.2 Lactation**

### Risk Summary

It is not known whether PULMOZYME is present in human milk. In a pharmacokinetic study in Cynomolgus monkeys, levels of dornase alfa detected in milk were less than 0.1% of the maternal serum concentration at 24 hours after dosing [intravenous bolus dose (0.1 mg/kg) of dornase alfa followed by an intravenous infusion (0.080 mg/kg/hr) over a 6-hour period] on post-partum day 14. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for PULMOZYME and any potential adverse effects on the breastfed child from PULMOZYME or from the underlying maternal condition.

<オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy) >

B1 (オーストラリア添付文書 : 2018 年 6 月)

B1 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other director indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

アメリカ添付文書及び EU の SPC における記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
アメリカ添付文書 (2018 年 1 月)	<b>8.4 Pediatric Use</b> The safety and effectiveness of PULMOZYME have been established in pediatric patients 5 years of age and older. The safety of PULMOZYME, 2.5 mg by inhalation, was studied with 2 weeks of daily administration in 65 patients with cystic fibrosis aged 3 months to < 5 years. While clinical trial data are limited in pediatric patients younger than 5 years of age, the use of PULMOZYME should be considered for pediatric CF patients who may experience potential benefit in pulmonary function or who may be at risk of respiratory tract infection.
EU の SPC (2015 年 11 月)	<b>4.2 Posology and method of administration</b> <u>Posology</u> <i>Paediatric population</i> Safety and efficacy have not yet been established in patients under the age of 5 years.

### XⅢ. 備考

その他の関連資料

