

* 2021年7月改訂（第2版）

2021年1月作成（第1版）

貯 法：凍結を避け、遮光して 25℃以下で保存

有効期間：3年

日本標準商品分類番号

876343

承認番号 30300AMI00001000

販売開始 2021年7月

血漿分画製剤

生物学的製剤基準 乾燥濃縮人 α_1 -プロテイナーゼインヒビター
特定生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

リンスパッド™ 点滴静注用1000mg

Lynspad™ for Intravenous Infusion 1000 mg

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

本剤は、貴重なヒト血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程において一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原料とすることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

| 成分 | 1バイアル中の分量 | 備考 | |
|-----------------|--------------------------------------|---------|--|
| 有効成分 | ヒト α_1 - プロテイナーゼ インヒビター | 1000mg | ヒト血液由来成分 採血国：米国 採血の区分 ^{注)} ： 非献血 |
| 添加剤 | リン酸 二水素ナトリウム 一水和物 | 48.0mg | — |
| | 塩化ナトリウム | 116.9mg | — |
| その他、pH調節剤を含有する。 | | | |

| | | |
|-------|---------|------|
| 添付溶解液 | 日局 注射用水 | 20mL |
|-------|---------|------|

注)「備考：献血又は非献血の区別の考え方」の項を参照。

3.2 製剤の性状

| | |
|------|---|
| 外観 | 本剤は白色～帯黄褐色の凍結乾燥製剤であり、添付の溶解液で溶解した場合、無色～微黄色、微緑色又は微褐色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液となる。 |
| pH | 6.6～7.4 |
| 浸透圧比 | 約1（生理食塩液に対する比） |

4. 効能又は効果

重症 α_1 -アンチトリプシン欠乏症

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）や、気流閉塞を伴う肺気腫等の肺疾患を呈し、かつ、重症 α_1 -アンチトリプシン欠乏症 [血清 α_1 -アンチトリプシン濃度が50mg/dL未満（ネフェロメトリー法）と診断された患者に用いること。

6. 用法及び用量

通常、成人にはヒト α_1 -プロテイナーゼインヒビターとして60mg/kgを週1回、点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

患者の様子を観察しながら、約0.08mL/kg/分を超えない速度で点滴静注すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための種々の安全対策が講じられているが、血液を原料としていることに由来する感染症伝播等のリスクを完全に排除できないことを患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

8.2 本剤の原料となる血漿については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HIV、HBV及びHCVについて核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。また、ヒトパルボウイルスB19についてもNATによるスクリーニングを実施し、適合した血漿を用いている。

その後の製造工程では、Cohnの低温エタノール分画、ポリエチレングリコール（PEG）沈殿、深層濾過、溶媒/界面活性剤処理並びにナノ濾過工程は、HIV、HBV、HCV等のエンベロープを有するウイルス及びエンベロープを有しないヒトパルボウイルスB19をはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果が確認されているが、投与に際しては、次の点に十分に注意すること。

8.2.1 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に除去・不活化することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。[9.1.2、9.1.3、9.5参照]

8.3 現在までに本剤の投与により、変異型クワイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全に排除できないので、投与の際には患者への説明を十分に行い、治療上の必要性を十分に検討の上投与すること。

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 IgA欠損症の患者

抗IgA抗体を保有する患者では過敏症反応を起こすおそれがある。

9.1.2 溶血性・失血性貧血の患者

ヒトパルボウイルスB19に感染した場合には、発熱と急性の貧血を伴う重度の全身症状を起こすことがある。[8.2.1参照]

9.1.3 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者

ヒトパルボウイルスB19に感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。[8.2.1参照]

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。ヒトパルボウイルスB19に感染した場合には、胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。[8.2.1参照]

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。本剤のヒト母乳中への移行性、授乳を受けた乳児への影響、又は母乳産生への影響に関する情報は得られていない。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

11.2 その他の副作用

| | 5%未満 |
|-----------------------|---------------|
| 神経系障害 | 頭痛 |
| 胃腸障害 | 腹部不快感、下痢、消化不良 |
| 皮膚 および皮下組織障害 | 乾癬、発疹 |
| 一般・全身障害 および投与部位の状態 | 胸痛、疲労、注入に伴う反応 |
| 筋骨格系 および結合組織障害 | 筋痙縮、筋骨格痛 |
| 傷害、中毒 および処置合併症 | 転倒 |
| 臨床検査 | 血圧上昇 |
| 呼吸器、胸郭 および縦隔障害 | 肺高血圧症 |
| 血管障害 | ほてり、起立性低血圧 |

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 添付の溶解液を用いて溶解すること。薬剤バイアルに溶解液全量（20 mL）を無菌的に加えた後、泡立っていないよう円を描くように回して溶解すること（激しく振とうしないこと）。

14.1.2 溶解後は常温（15～25℃）で保管し、3時間以内に投与すること。

14.1.3 溶解後の残液の再使用や保存は行わないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 粒子状物質及び変色がないか、投与前に目視で検査すること。

目視で微粒子が認められる場合は投与しないこと。

14.2.2 他剤との混注を避け、単独で投与すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

重症 α_1 -アンチトリプシン欠乏症〔血清 α_1 -アンチトリプシン濃度が50mg/dL未満（ネフェロメトリー法）〕日本人成人患者4例に本剤60mg/kgを週1回8週間点滴静注した。

血清中 α_1 -プロテイナーゼインヒビター（ α_1 -PI、 α_1 -アンチトリプシンと同じ）濃度は投与開始7週目までに定常状態に達し、7～9週目の平均血清トラフ濃度（ C_{min} ）はすべての患者で50mg/dLを超えていた。血清中 α_1 -PIの薬物動態パラメーター及び血清中濃度推移は以下のとおりであった¹⁾。

表 血清中 α_1 -PIの薬物動態パラメーター

| 投与 | AUC _{0-7days} (mg・h/dL) 平均(%CV) | C _{max} (mg/dL) 平均(%CV) | t _{1/2} (時間) 平均(%CV) |
|----------------------------|--|--|-------------------------------------|
| 本剤60mg/kg, 週1回 (n=4) | 14913.2 (11.0%) | 174.3 (17.5%) | 150.4 (24.1%) |

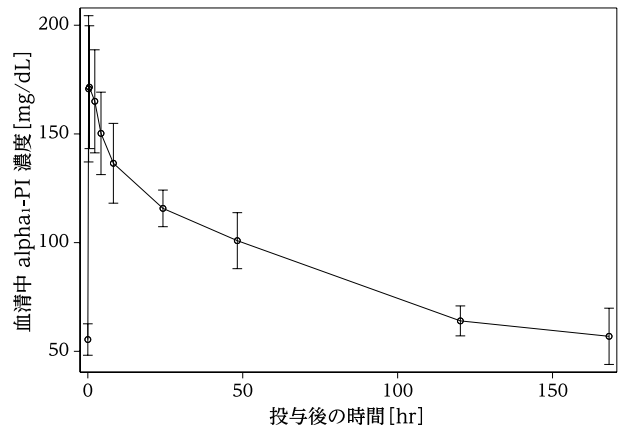


図 定常状態における平均血清中 α_1 -PI濃度—時間曲線 (平均値±標準偏差)

*16.3 分布

α_1 -アンチトリプシン欠乏症成人患者19名を対象に、Prolastin[®] 60mg/kgを26週間投与し、肺組織への移行を検討した結果、 α_1 -PIの気道上皮被覆液中濃度と α_1 -PIの血清中濃度との相関がみられた²⁾（外国人データ）。

注) Prolastin[®]は、1987年米国で承認されて以降、海外で承認されている本剤の製法改良前先行品であり（国内未承認）、本剤との生物学的同等性が確認されている。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相非盲検試験（GTI1401試験）

重症 α_1 -アンチトリプシン欠乏症〔血清 α_1 -アンチトリプシン濃度が50mg/dL未満（ネフェロメトリー法）〕日本人成人患者4例に本剤60mg/kgを週1回8週間点滴静注した。

安全性解析対象集団の4例のうち、副作用として、1例（25.0%）に疲労が報告された¹⁾。

17.1.2 国内第Ⅰ/Ⅱ相非盲検長期継続試験（GTI1401-OLE試験）

GTI1401試験を終了した重症 α_1 -アンチトリプシン欠乏症日本人成人患者4例に、本剤60mg/kgを週1回、平均144週間点滴静注した。

安全性解析対象集団4例のうち、副作用として、ほてり、腹部不快感及び筋骨格痛がそれぞれ1例（25.0%）に報告された。探索的に実施したCTスキャンによる肺密度測定の結果、ベースラインからの平均変化量±標準偏差は、52週で0.91±4.570g/L、104週で-2.05±3.771g/Lであった³⁾。

*17.1.3 海外第Ⅱ相無作為化二重盲検比較試験（EXACTLE試験）

先天性 α_1 -アンチトリプシン欠乏症外国人患者77例を対象としてProlastin[®] 60mg/kg又はプラセボを週1回24ヵ月間点滴静注した（Prolastin[®]群：38例、プラセボ群：39例）。継続投与を希望した患者は最長30ヵ月間まで投与した。

CTスキャンで評価した肺全体の密度を主要評価項目とした。肺密度の下位15パーセンタイル（PD15：Hounsfield単位で表される）を全肺気量（TLC）で調整したTLC-PD15の変化量は以下のとおりであった^{4),5)}。

表 TLC-PD15 (g/L) の変化量 (平均値±標準偏差)

| | Prolastin [®] 群(36例) | プラセボ群(35例) |
|--------|-------------------------------|-----------------|
| ベースライン | 54.554 ± 17.371 | 53.898 ± 15.968 |
| 最終評価時点 | 51.167 ± 17.175 | 49.076 ± 15.926 |
| 変化量 | -3.387 ± 4.621 | -4.822 ± 3.813 |

TLC-PD15 = PD15 × (CTで測定された肺容量/TLCの予測値)

Prolastin[®]群での副作用発現頻度は、28.9%（11/38例）であり、副作用は発疹5.3%（2/38例）、下痢、消化不良、胃不快感、胸痛、注入に伴う反応、転倒、血圧上昇、筋痙縮、頭痛、肺高血圧症、乾癬、起立性低血圧が、各2.6%（1/38例）であった。

注) Prolastin[®]は、1987年米国で承認されて以降、海外で承認されている本剤の製法改良前先行品であり（国内未承認）、本剤との生物学的同等性が確認されている。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

α_1 -プロテイナーゼインヒビター（ α_1 -PI、別名 α_1 -アンチトリプシン）は生体内に存在するセリンプロテアーゼ阻害剤の一種で、好中球エラスターゼ阻害作用を有する。

18.2 α_1 -アンチトリプシン欠乏症における効果

α_1 -アンチトリプシン欠乏症患者では、血清中及び組織中の α_1 -PI濃度が低下しており、好中球エラスターゼとそのインヒビターである α_1 -PIの不均衡が生じることで、肺組織での不適切なタンパク質分解が起こる。

本剤の補充療法によって、血清及び気道上皮被覆液の α_1 -PI濃度を上昇させ、維持することで、プロテイナーゼに対する防御力を補強し、プロテイナーゼ対インヒビターの不均衡を是正することで肺気腫の発生・進展を抑制し、COPDの病態の進行を遅くすると考えられる。

19. 有効成分に関する理化学的知見

成分名：ヒト α_1 -プロテイナーゼインヒビター

本質：有効成分であるヒト α_1 -プロテイナーゼインヒビターは、394個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量約51,000）である。

20. 取扱い上の注意

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名（販売名）、その製造番号（ロット番号）、投与又は処方した年月日、投与又は処方を受けた患者の氏名・住所等を記録し、使用日から少なくとも20年間保存すること。

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

1000mg 1バイアル
（日局 注射用水 20mL × 1バイアル添付）

* 23. 主要文献

- 1) Seyama K, et al.: Respir Investig. 2019; 57(1): 89 - 96.
- 2) 社内資料：海外臨床試験（547-8301 試験）
（2021年1月22日承認、CTD2.7.6.1）
- 3) 社内資料：国内臨床試験（GTI1401-OLE 試験）
（2021年1月22日承認、CTD2.7.6.11）
- 4) Dirksen A et al.: Eur Respir J. 2009; 33(6): 1345 - 1353.
- 5) 社内資料：海外臨床試験（EXACTLE 試験）
（2021年1月22日承認、CTD2.7.6.8）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社オーファンパシフィック DI センター
〒105-0023 東京都港区芝浦 1-1-1
電話 0120-889-009
受付時間 9:00 ~ 17:30（土・日・祝日・社休日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 選任外国製造医薬品等製造販売業者

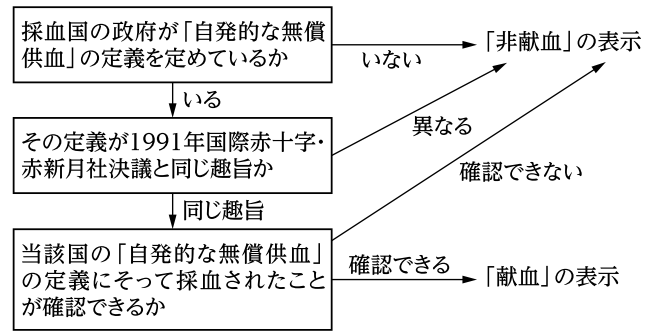
株式会社オーファンパシフィック
〒105-0023 東京都港区芝浦 1-1-1

26.2 外国製造医薬品等特例承認取得者

Grifols Therapeutics LLC（米国）

【備考：献血又は非献血の区別の考え方】

献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。この表示区別は、下記の手順に従って決められています。





3059102