

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

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リンスパッドTM 点滴静注用 1000mgLynspadTM for Intravenous Infusion 1000 mg

剤形	注射剤（凍結乾燥製剤）
製剤の規制区分	特定生物由来製品 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バイアル中 ヒト α_1 -プロテイナーゼインヒビター 1000 mg
一般名	和名：乾燥濃縮人 α_1 -プロテイナーゼインヒビター 洋名：Lyophilized Human Alpha1-Proteinase Inhibitor Concentrate
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年 1月22日 薬価基準収載年月日：2021年 4月21日 販売開始年月日：2021年 7月27日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	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 外国製造医薬品等特例承認取得者：Grifols Therapeutics LLC（米国）
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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 TEL 0120-889-009 FAX 03-6683-7851 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日・社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.orphanpacific.com/medical/

本IFは2021年7月改訂の添付文書（第2版）の記載に基づき作成した。

最新の情報は、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—

(2020年4月改訂)

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）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）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目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。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）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）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009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。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、I F記載要領 2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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に記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、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「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、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。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	49
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	49
2. 製品の治療学的特性	2	2. 禁忌内容とその理由	49
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	49
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	49
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 重要な基本的注意とその理由	49
6. RMPの概要	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	50
II. 名称に関する項目	4	7. 相互作用	51
1. 販売名	4	8. 副作用	51
2. 一般名	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	52
3. 構造式又は示性式	4	10. 過量投与	52
4. 分子式及び分子量	5	11. 適用上の注意	52
5. 化学名（命名法）又は本質	5	12. その他の注意	53
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	IX. 非臨床試験に関する項目	54
III. 有効成分に関する項目	6	1. 薬理試験	54
1. 物理化学的性質	6	2. 毒性試験	54
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	X. 管理的事項に関する項目	57
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	1. 規制区分	57
IV. 製剤に関する項目	7	2. 有効期間	57
1. 剤形	7	3. 包装状態での貯法	57
2. 製剤の組成	7	4. 取扱い上の注意	57
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	5. 患者向け資材	57
4. 力価	8	6. 同一成分・同効薬	57
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	7. 国際誕生年月日	57
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	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	57
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	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	58
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	58
9. 溶出性	8	11. 再審査期間	58
10. 容器・包装	8	12. 投薬期間制限に関する情報	58
11. 別途提供される資材類	9	13. 各種コード	58
12. その他	9	14. 保険給付上の注意	58
V. 治療に関する項目	10	XI. 文献	59
1. 効能又は効果	10	1. 引用文献	59
2. 効能又は効果に関連する注意	10	2. その他の参考文献	59
3. 用法及び用量	10	XII. 参考資料	60
4. 用法及び用量に関連する注意	10	1. 主な外国での発売状況	60
5. 臨床成績	11	2. 海外における臨床支援情報	61
VI. 薬効薬理に関する項目	39	XIII. 備考	62
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	39	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	62
2. 薬理作用	39	2. その他の関連資料	62
VII. 薬物動態に関する項目	41		
1. 血中濃度の推移	41		
2. 薬物速度論的パラメータ	45		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	46		
4. 吸収	46		
5. 分布	46		
6. 代謝	48		
7. 排泄	48		
8. トランスポーターに関する情報	48		
9. 透析等による除去率	48		
10. 特定の背景を有する患者	48		
11. その他	48		

略語表

略語	略語英語	略語日本語
AATD	Alpha1-Antitrypsin Deficiency	α_1 -アンチトリプシン欠乏症
AE	Adverse Event	有害事象
Alpha-1 MP	Human Alpha 1-Proteinase Inhibitor, Modified Process	製法を改良したヒト α_1 -プロテイナーゼインヒビター
α_1 -PI	Alpha1-Proteinase Inhibitor	α_1 -プロテイナーゼインヒビター
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of Covariance	共分散分析
ANOVA	Analysis of Variance	分散分析
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{0-7 days}	Area Under the Concentration – Time Curve from Day 0 to Day 7	0～7日の濃度－時間曲線下面積
BAL	Bronchoalveolar Lavage	気管支肺胞洗浄
CI	Confidence Interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum Concentration	最高血中濃度
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	慢性閉塞性肺疾患
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
C _{trough}	Trough Concentration	トラフ濃度
%CV	Coefficient of Variation	変動係数
CV	Closing Volume	クロージングボリューム
DLCO	Pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide	一酸化炭素肺拡散能
EC ₅₀	Half maximal (50%) effective concentration	50%効果濃度
EGKS	Europäische Gemeinschaft Für Kohle Und Stahl (European Community for Coal and Steel)	欧州石炭鉄鋼共同体
ELF	Epithelial Lining Fluid	上皮被覆液
ERV	Expiratory Reserve Volume	予備呼気量
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in 1 Second	1秒量 (1秒間の努力呼気量)
FRC	Functional residual capacity	機能的残気量
FVC	Forced Vital Capacity	努力性肺活量
HAV	Hepatitis A Virus	A型肝炎ウイルス
HBV	Hepatitis B Virus	B型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C Virus	C型肝炎ウイルス
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
hs-CRP	high-sensitivity C- reactive protein	高感度C反応性蛋白
HSE	Human Sputum Elastase	ヒト喀痰エラスターゼ
IgA	Immunoglobulin-A	免疫グロブリン A
IL	Interleukin	インターロイキン
ITT	Intent-to-treat	ITT 解析

略語	略語英語	略語日本語
IVC	Inspiratory Vital Capacity	吸気肺活量
KCO	Transfer Factor of Carbon Monoxide	一酸化炭素拡散係数
LD ₅₀	Lethal Dose 50%	50%致死量
NAT	Nucleic Acid Amplification Technology	核酸増幅法
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
pCO ₂	Partial pressure of carbon dioxide	二酸化炭素分圧
PFT	Pulmonary function test	肺機能検査
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
pO ₂	Partial pressure of oxygen	酸素分圧
QOL	Quality of life	生活の質
RV	Residual volume	残気量
SD	Standard Deviation	標準偏差
SERPIN	Serine proteinase inhibitor	セリンプロテイナーゼインヒビター
SVC	Slow Vital Capacity	静的肺活量
t _{1/2}	Terminal Half-Life	終末相消失半減期
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event	治療中に発現した有害事象
TLC	Total Lung Capacity	全肺気量
t _{max}	Time which C _{max} is Measured	最高濃度到達時間
VC	Vital Capacity	肺活量
XLAA	Cross-Linked Amino Acid	架橋アミノ酸

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤（Alpha-1 MP：Modified Process）〔海外における販売名：Prolastin[®]-C〕は、海外においては臨床的に肺気腫を呈する α_1 -アンチトリプシン欠乏症（以下、AATD）の患者を対象とした補充療法を適応とする、点滴静脈内投与用（点滴静注用） α_1 -プロテイナーゼインヒビター（以下、 α_1 -PI）製剤である。

α_1 -PI は、主に肝細胞で産生され、32 mg/kg/日の速度で循環血中に放出される、394 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質で^{1, 2, 3}、好中球由来のセリンプロテイナーゼ、すなわち好中球エラスターゼに対する最も多くみられる循環性組織インヒビターとして、セリンプロテイナーゼに対する身体の防御的遮蔽の重要な部分を構成している^{4, 5}。

AATD は、内因性 α_1 -PI の血清濃度の低下を特徴とする常染色体共優性の慢性遺伝性疾患である。AATD においては、 α_1 -PI の血清濃度の低下により、セリンプロテイナーゼに対する防御が不十分となることで^{6, 7, 8}、セリンプロテイナーゼ対インヒビターの正常な均衡が崩れ^{6, 9, 10}、肺基質破壊に繋がる好中球エラスターゼの無制限な活動をもたらし、肺気腫の型をとる慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肝硬変や他の疾患の危険性を増加させる^{11, 12, 13, 14}。AATD は世界的に比較的稀な疾病であるが、アジア人にとっては、さらに稀な疾病である。

汎細葉性肺気腫を伴う先天性 AATD 患者では、 α_1 -PI 静脈内投与による補充療法が、低下している血清中 α_1 -PI 濃度を上昇させる唯一の治療法であり、過剰な好中球エラスターゼ活性によって促進された肺泡破壊を抑制する。Prolastin[®]又は本剤（Alpha-1 MP）の静脈内投与による補充療法では生化学的有効性が示され、血清中 α_1 -PI 濃度を防御閾値 11 μ M（ネフェロメトリー法による 50 mg/dL）以上に増加させる。 α_1 -PI 製剤の静脈内投与は、米国胸部学会及び欧州呼吸器学会によって、臨床的に肺気腫と診断された遺伝性の重症 AATD 患者での補充療法として推奨されている⁹。

本剤の臨床開発プログラムでは、AATD 及び基礎疾患としてその他の呼吸器疾患（肺気腫、慢性閉塞性肺疾患（COPD）など）を有する被験者において、 α_1 -PI の用量を評価し、薬物動態及び安全性を検討するために、Prolastin[®]に関する 9 試験（547-8301 試験、547-8601, R6059 試験、547-9301, MRR1293 試験、27007, 5747-0731 試験、27809, 5747-0101 試験、30125, 540014 試験、30567, 200034 試験、30659, 5747-0101 試験（27809, 5747-0101 試験の継続試験）、100533 [EXACTLE] 試験）を、合計 145 例を対象として実施し、その後、本剤（Alpha-1 MP）を用いて同等性試験を含む 6 試験（GTI1401 試験、GTI1401-OLE 試験、11816 [ChAMP] 試験、11815 [STAMP] 試験、T6004-201 [SPARK] 試験、GTI1402 試験）を、合計 127 例を対象として実施した。日本人への投与は、国内第 I/II 相試験（GTI1401 試験）において実施された。また、有効性についても、第 II 相試験 3 試験（100533 [EXACTLE] 試験、27809, 5747-0101 試験、30659, 5747-0101 試験）、マルチフェーズ試験 1 試験（547-8301 試験）、第 IV 相試験 1 試験（27007, 5747-0731 試験）を実施し、その結果、良好な薬物動態プロファイルが示されるとともに、60 mg/kg の週 1 回投与による定期補充療法の安全性及び、血清中 α_1 -PI 濃度の防御閾値 11 μ M（ネフェロメトリー法による 50 mg/dL）以上での維持、肺気腫症の発症又は進行の抑制における有効性が検証されたことから、2020 年 3 月に Grifols Therapeutics LLC（米国）による外国製造医薬品として承認申請し、「重症 α_1 -アンチトリプシン欠乏症」を効能又は効果として 2021 年 1 月に承認を取得した。

※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。

AATD は、2015 年 5 月 13 日に厚生労働省により難病に指定された（2015 年 [平成 27 年] 厚生労働省通知番号 266、指定難病告示番号 231）。本剤（Alpha-1 MP）は、日本では 2016 年 3 月 16 日に、厚生労働省により希少疾病用医薬品に指定されている。

外国においては、初めに 1987 年に米国で補充療法（商品名 Prolastin[®]）として認可され、現在は 16 カ国で承認されている。Prolastin[®]-C（Alpha-1 MP）は、製法の改良によって α_1 -PI の純度及び収量が向上し、病原体安全性もより保証された製剤であり、2009 年に承認事項一部変更申請として米国で承認された。Prolastin[®]-C（Alpha-1 MP）は、現在 10 カ国で承認されている（2020 年 9 月末時点）。

2. 製品の治療学的特性

1. 重症 α_1 -アンチトリプシン欠乏症 (AATD) の適応症を有した国内初の治療薬である。〔「V. 1. 効能又は効果」の項参照〕
2. 血清中の α_1 -プロテイナーゼインヒビター濃度を 50mg/dL 以上に保つことにより、プロテイナーゼに対する防御力を補強する。〔国内第 I/II 相試験 (GTI1401 試験)〕〔「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照〕
3. 本剤の週 1 回投与によって、肺密度の低下抑制が示唆された。〔海外第 II 相試験 (EXACTLE 試験)〕〔「V. 5. 臨床成績」の項参照〕
4. α_1 -PI 製剤は、1987 年に米国で初めて補充療法として承認され、現在は α_1 -PI 製剤として 26 カ国で承認されている (2020 年 9 月末時点)。
5. 副作用として、ショック、アナフィラキシーがあらわれるおそれがある。〔「VIII. 8. 副作用」の項参照〕

α_1 -PI 製剤：Prolastin[®] (国内未承認)、Prolastin[®]-C (本剤の海外における販売名)、Prolastin[®]-C Liquid (Alpha-1 MP の液状製剤である。国内未承認)

※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。

3. 製品の製剤学的特性

本剤は、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、さらに、HIV、HBV、HCV 及びヒトパルボウイルス B19 についての核酸増幅検査 (NAT) を実施し、適合した人血漿を原料としている。また、製造工程における処理により、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。ただし、以上のような安全対策を講じて、血液を原料としていることに由来する感染症の伝播の危険性を完全に排除することはできない。〔「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」の「5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照〕

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	タイトル、参照先
RMP	有	〔「I. 6. RMP」の項参照〕
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	有	使用薬剤の薬価 (薬価基準) の一部改正等について 令和 3 年 4 月 20 日 保医発 0420 第 3 号 〔「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照〕

本剤 (Alpha-1 MP) は、日本では 2016 年 3 月 16 日に、厚生労働大臣により希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号：(28 薬) 第 379 号、薬生審査発 0316 第 3 号) (初回指定日)。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

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。
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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・ショック、アナフィラキシー	・原材料に由来する感染症の伝播	・該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用・感染症、文献・学会情報、外国措置情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 ・一般使用成績調査 ・製造販売後臨床試験
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 ・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

リンスパッド™ 点滴静注用 1000 mg

(2) 洋名

Lynspad™ for Intravenous Infusion 1000 mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

乾燥濃縮人 α_1 -プロテイナーゼインヒビター (生物学的製剤基準)

(2) 洋名 (命名法)

Lyophilized Human α_1 -Proteinase Inhibitor Concentrate

Human α_1 -Proteinase Inhibitor (欧州薬局方)、 α_1 -antitrypsin

(3) ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式

ヒト α_1 -PI は、394 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質 (分子量約 51000) である。

α_1 -PI のアミノ酸配列

10	20	30	40	50
EDPQGDAAQK	TDTSHHDQDH	PTFNKITPNL	AEFAFSLYRQ	LAHQSNSTNI
60	70	80	90	100
FFSPVSIATA	FAMLSLGTKA	DTHDEILEGL	NFNLTEIPEA	QIHEGFQELL
110	120	130	140	150
RTLNQPSQL	QLTTGNGLFL	SEGLKLVDFK	LEDVKKLYHS	EAFVNFVGDV
160	170	180	190	200
EEAKKQINDY	VEKGTQKIV	DLVKELDRDT	VFALVNYIFF	KGKWERPFV
210	220	230	240	250
KDTEEEDFHV	DQVTTVKVPM	MKRLGMFNIQ	HCKKLSSWVL	LMKYLGNATA
260	270	280	290	300
IFFLPDEGKL	QHLENELTHD	IITKFLNED	RRSASLHLPK	LSITGTYDLK
310	320	330	340	350
SVLGQLGITK	VFSNGADLSG	VTEEAPLKLS	KAVHKAVLTI	DEKGTEAAGA
360	370	380	390	
MFLEAIPMSI	PPEVKFNKPF	VFLMIEQNTK	SPLFMGKVVN	PTQK

4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₀₀₁H₃₁₃₀N₅₁₄O₆₀₁S₁₀ (タンパク質部分)

分子量：約 51000

5. 化学名（命名法）又は本質

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：Alpha-1 MP

CAS 登録番号：9041-92-3

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～帯黄褐色の凍結乾燥製剤である。

添付の溶解液で溶解後は無色～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。

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(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

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃	28日	判定基準に適合

3. 有効成分の確認試験法、定量法

試験法：

該当資料なし

定量法：

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（用時溶解して用いる溶解液付き凍結乾燥製剤）

(2) 製剤の外観及び性状

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。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

溶解時：

pH：6.6～7.4

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

成分		1 バイアル中	備考
有効成分	ヒト α_1 -プロテインナーゼインヒビター	1000 mg	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	48.0 mg	—
	塩化ナトリウム	116.9 mg	—
	その他、pH 調節剤を含有する。		

注) XIII.2：その他の関連資料「献血又は非献血の区別の考え方」の項参照。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

日局 注射用水 20 mL

4. 力価

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」の「力価試験」に準じて測定するとき、1 mL 中、 α_1 -プロテイナーゼインヒビター活性は、表示量の 80%以上である。

5. 混入する可能性のある夾雑物

本剤は血漿分画製剤であるため原料血漿由来の夾雑物及び他のヒト血漿タンパクの混入は否定できない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

安定性試験の概要

試験	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	25±2°C	36 ヶ月	規格内
加速試験	40±2°C	12 ヶ月	規格内

7. 調製法及び溶解後の安定性

(1) 調製法

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

(2) 溶解後の安定性

添付の日局注射用水 20 mL で溶解し、以下の保存条件で試験するとき、判定基準に適合した。

保存条件	保存期間	結果
15~25°C	0、3 時間後	判定基準に適合

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

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

特になし

(2) 包装

1000 mg 1 バイアル

(日局 注射用水 20 mL×1 バイアル添付)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：無色ガラス

ゴム栓：クロロブチル

キャップ：アルミニウム

キャップカバー：プラスチック

外箱：紙

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

重症 α_1 -アンチトリプシン欠乏症

2. 効能又は効果に関連する注意

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 50 mg/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。

（解説）

海外では、ヒト α_1 -PI 製剤の静脈内投与は、肺気腫を伴う AATD 患者に対して承認されており、Prolastin®投与による補充療法を受けた 1100 例超の被験者データを含む大規模国際レジストリでは、死亡率の有意な減少と、予測%FEV₁（閉塞性換気障害の程度）が 35～49%の患者における肺機能低下の遅延が示された¹⁵⁾。また、臨床試験において α_1 -PI 補充療法を受けた被験者では CT で測定した肺組織の減少を遅延させる傾向^{16, 17, 18)}と、被験者調査により肺感染症の発症数の減少が示された¹⁹⁾。米国胸部学会、欧州呼吸器学会及びカナダ呼吸器学会のガイドラインでは、これらの患者に対して α_1 -PI による補充療法が推奨されている^{9, 20, 21)}。

※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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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 60 mg/kg を週 1 回、点滴静注する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

Gadek らが実施した試験³⁾の結果に基づき、先天性 AATD 患者に対する血清中 α_1 -PI 濃度の防御閾値を 11 μ M（ネフェロメトリー法による 50 mg/dL）と設定した α_1 -PI の薬物動態試験において、PI*Z 型の患者の肺で適切な抗エラスターゼ活性を示すのに必要な血清中 α_1 -PI 濃度は約 70 mg/dL 超（PI*MM 型の健常者の基準範囲下限の 35%超、Radioimmunodiffusion 法）（ネフェロメトリー法による 50 mg/dL）であることが示された。これに基づき、米国及びドイツで、成人患者を対象に α_1 -PI 製剤約 60 mg/kg の週 1 回静脈内投与における α_1 -PI 製剤による補充療法の薬物動態及び薬力学を確認するための試験が実施された。その結果、血清中 α_1 -PI 濃度が約 70 mg/dL 超（Radioimmunodiffusion 法）を維持することと、 α_1 -PI 製剤の静脈内投与により、そのエラスターゼ阻害作用が血清中及び気管支洗浄液内の肺胞膜で維持されることが示された。以上のことより、先天性肺気腫を有する患者の補充療法として承認された推奨用法・用量は 60 mg/kg の週 1 回であるとした。

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

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

（解説）

投与速度について、国内外の臨床試験での設定に基づき、患者の様子を観察しながら、約 0.08 mL/kg/分を超えない速度で点滴静注するように設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

相	試験番号	試験の概要			有効性	安全性	薬物動態
		対象	目的	デザイン			
評価資料							
国内 I/II	GTI1401	日本人 AATD 患者 (4 例)	α_1 -アンチトリプシン欠乏症患者における Alpha-1 MP の安全性及び薬物動態を検討する	国内、多施設共同、単群、非盲検試験		●	●
国内 I/II	GTI1401-OLE	日本人 AATD 患者 (4 例)	α_1 -アンチトリプシン欠乏症患者における Alpha-1 MP の長期安全性を検討する	国内、多施設共同、単群、非盲検試験		●	
海外 II	T6004-201 [SPARK]	AATD 患者 (30 例)	α_1 -アンチトリプシン欠乏症患者における Alpha-1 MP の 2 用量について安全性及び薬物動態を比較検討する	多施設共同、無作為化、二重盲検、クロスオーバー試験		●	●
海外 II	100533 [EXACTLE]	AATD 患者 (77 例)	先天性 α_1 -アンチトリプシン欠乏症患者における Prolastin [®] 補充療法による有効性を検討する	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較、二重盲検試験	●	●	
海外 II/III	GTI1402	AATD 患者 (32 例)	α_1 -アンチトリプシン欠乏症患者における Alpha-1 MP と Prolastin [®] -C Liquid の安全性及び薬物動態を比較検討する	多施設共同、無作為化、二重盲検、クロスオーバー試験		●	●
海外 III	11816 [ChAMP]	AATD 患者 (24 例)	α_1 -アンチトリプシン欠乏症患者における Alpha-1 MP と Prolastin [®] の安全性及び薬物動態を比較検討する	多施設共同、無作為化、二重盲検、クロスオーバー試験		●	●
海外 III	11815 [STAMP]	AATD 患者 (38 例)	α_1 -アンチトリプシン欠乏症患者における Alpha-1 MP の安全性と忍容性を検討する	多施設共同、非盲検試験		●	
参考資料							
海外 MF	547-8301	肺の破壊性合併症を有する AATD 患者 (23 例)	α_1 -アンチトリプシン欠乏症患者における Prolastin [®] の安全性及び生化学的有効性を検討、長期投与における忍容性を評価する	3 つのフェーズから成る単施設、非対照、非盲検試験	●	●	●
海外 II	547-8601, R6059	肺の破壊性合併症を有する AATD 患者 (21 例)	α_1 -アンチトリプシン欠乏症患者における Prolastin [®] 60~250 mg/kg ^(注) 投与の安全性及び長期補充療法の有効性を検討する	単施設、非対照、非盲検試験	●	●	●
海外 II	547-9301, MRR1293	ZZ 表現型 AATD 患者 (23 例)	先天性 α_1 -アンチトリプシン欠乏症患者における Prolastin [®] 投与による薬物動態及び忍容性を評価する	単施設、非対照、非盲検試験		●	●
海外 II	30567, 200034	PI*ZZ 型 AATD 患者 (12 例)	α_1 -アンチトリプシン欠乏症患者における Prolastin [®] 補充療法による有効性を検討する	単施設、非対照、非盲検試験	●	●	

相	試験番号	試験の概要			有効性	安全性	薬物動態
		対象	目的	デザイン			
海外 II	27809, 5747-0101	AATD 患者 (12 例)	重度の α_1 -アンチトリプシン欠乏症患者における Prolastin [®] の 12 ヶ月間の補充療法による有効性及び安全性を検討する	単施設、ベースライン対照、非盲検試験	●	●	
海外 II	30659, 5747-0101	AATD 患者 (12 例)	重度の α_1 -アンチトリプシン欠乏症患者における Prolastin [®] の 48 ヶ月間の補充療法による有効性及び安全性を検討する	単施設、ベースライン対照、非盲検試験	●	●	
海外 III	30125, 540014	AATD 患者 (12 例)	α_1 -アンチトリプシン欠乏症患者における結合組織の分解に対する Prolastin [®] 補充療法の効果を検討する	多施設共同、非対照、非盲検試験	●	●	
海外 IV	27007, 5747-0731	重症 AATD 及び進行性肺気腫症患者 (5 例)	先天性 α_1 -アンチトリプシン欠乏症および進行性肺気腫患者における Prolastin [®] の長期補充療法による有効性を検討、及び忍容性を評価する	単施設、非対照、単群、非盲検試験	●	●	

※Prolastin[®] (alpha₁-PI 凍結乾燥製剤) は Prolastin[®]-C (Alpha-1 MP) の製法改良前先行品、Prolastin[®]-C Liquid は Alpha-1 MP の液状製剤である。(いずれも国内未承認)

注) 本剤の国内における承認された効能又は効果は「重症 α_1 -アンチトリプシン欠乏症」、用法及び用量は「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 60 mg/kg を週 1 回、点滴静注する。」である。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

① 単回投与試験

該当資料なし

<参考>

海外第 II 相試験 (547-8601, R6059 試験) : AATD 患者を対象とした単回及び反復投与試験 (外国人データ)²²⁾

ステージ I (急性毒性)

Prolastin[®] を承認用量である 60 mg/kg から最大 250 mg/kg^{注)} まで増量し単回静脈内投与し、安全性を検討することとし、最初の 3 例に 140~164 mg/kg^{注)}、1 例に 200 mg/kg^{注)}、5 例に最大用量である 250 mg/kg^{注)} を投与した。最大で 250 mg/kg^{注)} の Prolastin[®] を単回静脈内投与したが、識別可能な安全性の懸念は認められなかった。

※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。

注) 本剤の国内における承認された用法及び用量は「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 60 mg/kg を週 1 回、点滴静注する。」である。

② 反復投与試験

該当資料なし

<参考>

国内第 I/II 相試験 (GTI1401 試験) : 日本人 AATD 患者を対象とした反復投与試験²³⁾

日本人被験者 4 例に本剤 60 mg/kg を週 1 回 8 週間点滴静注し、安全性を検討した。

安全性解析対象集団の 4 例のうち、3 例に 7 件の有害事象 (TEAE) が認められ、このうち 1 例に疲労が報告された。本試験では、死亡、重篤な有害事象、試験中止に至る有害事象は認められなかった。

2) 薬力学的試験

①海外第 III 相試験 (30125, 540014 試験) : 未治療の AATD 患者を対象とした反復投与試験 (外国人データ)²⁴⁾

未治療の AATD 患者 12 例を対象に Prolastin[®] 60 mg/kg を週 1 回、8 週間静脈内投与 (点滴静注) し、架橋アミノ酸 (以下 XLAA) の尿中排泄量及び alpha₁-PI 補充後の結合組織分解の経時的な低下、alpha₁-PI 補充中の alpha₁-PI のピーク濃度とトラフ濃度における結合組織分解速度の変動により、結合組織分解速度に及ぼす影響を検討した。

XLAA についての全 12 回のトラフ測定に対して実施した分散分析の結果では、両方のアミノ酸の経時変化は認められず、コチニン濃度で調整した値も同様であった。導入期のトラフ濃度測定用尿検体 4 本の平均値と、Prolastin[®] 投与中のトラフ濃度測定用尿検体 8 本の平均値の比較では、経時的な差は認められなかった。ピークとトラフの比較では、XLAA の排泄に多少の違いが認められたのみで、Prolastin[®] によるこれらの排泄パラメータに対する急性の影響は認められなかった。

②海外第 II 相試験 (30567, 200034 試験) : AATD 患者を対象とした非盲検反復投与試験 (外国人データ)²⁵⁾

AATD 患者 12 例を対象に Prolastin[®] 60 mg/kg を週 1 回、4 週間静脈内投与 (点滴静注) し、喀痰中の alpha₁-PI 濃度、エラスターゼ活性、エラスターゼ阻害能により生化学的及び臨床的効果を検討した。

Prolastin[®] (60 mg/kg) を 4 週間静脈内投与した後、喀痰中 alpha₁-PI 濃度はベースラインの 8.9 mg/L から 50.9 mg/L に、血清中の alpha₁-PI 濃度は 4.4 μM から 33.8 μM に、有意な上昇を示した (いずれも p ≤ 0.05)。喀痰中エラスターゼ、IL-8 及びロイコトリエン B4 の低下傾向が認められたが、統計学的に有意ではなかった。臨床的に説明不能な喀痰中エラスターゼ阻害能の増加傾向及びミエロペルオキシダーゼの増加が認められたが、統計学的に有意ではなかった。4 週間のウォッシュアウト期間の後に (但し、投与直後ではない)、喀痰の量は減少した。また、喀痰の色は投与後に粘液膿性が上がる傾向がみられたが、被験者数が少ないことから、この結果の重要性は疑わしいと考えられた。肺機能、BORG スコア (日常生活における呼吸困難の評価指標の一つ) 又は喀痰細菌検査において臨床的に重要な変化は認められなかった。

※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。

3) QT/QTc 評価試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

①海外第 II 相試験 (547-8601, R6059 試験) : AATD 患者を対象とした非盲検試験 (外国人データ)²²⁾

目的	・ alpha ₁ -アンチトリプシン欠乏症患者における、Prolastin [®] の承認用量 60 mg/kg から最大 250 mg/kg ^{注)} まで増量して静脈内投与 (点滴静注) した際の安全性の評価 ・ alpha ₁ -PI の薬物動態の検討 ・ 肺気腫を有する PI*ZZ 患者における、毎月投与による長期補充療法の生化学的有効性の検討
試験デザイン	単施設、非対照、非盲検試験
対象	AATD 患者 21 例
主な選択基準	1. 年齢 18 歳以上 2. NHLBI (National Heart Lung, and Blood Institute) の呼吸器科で、重症 AATD (alpha ₁ -PI 濃度 ≤ 50 mg/dL) 及び肺の破壊性合併症を有する患者 3. 放射線診断及び生理学的診断の基準により肺の破壊性疾患 (肺気腫) と診断された患者

主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 適切にマッチングされた血液製剤に対するアナフィラキシーの既往を有する患者 2. 妊娠可能な女性で試験期間を通して適切な避妊法の実施を望まない患者 3. うっ血性心不全の既往歴及び/又はエビデンスなど、心疾患のエビデンスを有する患者 4. 腎疾患のエビデンスを有する患者
試験方法	<p><u>ステージ I：急性毒性 (9 例)</u> Prolastin[®]を承認された用量である 60 mg/kg から最大 250 mg/kg^(注) まで増量して単回静脈内投与することとした。</p> <p><u>ステージ II：毎月投与による Prolastin[®]の長期補充療法 (20 例)</u> ステージ I に参加し忍容性を示した被験者及び追加で組み入れた被験者に Prolastin[®] 250 mg/kg^(注) を約 4 週間に 1 度、合計で約 6 ヶ月間静脈内投与することとした。[合計 197 回の静脈内投与を 250 mg/kg^(注) (平均値) の用量で行った。]</p>
評価項目	<p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血清中及び肺の alpha₁-PI 濃度 <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象 ・バイタルサイン ・臨床検査値 (血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査)
薬物動態評価項目	<p>【薬物動態】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血清中 alpha₁-PI 抗原濃度 ・肺胞上皮被覆液 (ELF) 中 alpha₁-PI 濃度及び抗エラスターゼ活性
解析方法	(記載なし)
試験結果	<p>【安全性】</p> <p><u>ステージ I</u> 有害事象は 9 例中 1 例に 1 件 Prolastin[®]の静脈内投与終了の約 15 分後の血圧上昇が認められた。</p> <p><u>ステージ II</u> 有害事象は 20 例中 2 例に 2 件認められた。これらの内訳は、血圧上昇 1 件、インフルエンザ様症状 1 件で、いずれも 2 回目の静脈内投与中に発現した。 その他臨床検査値等で臨床的に問題となる事象の発現は認められなかった。</p> <p>【有効性及び薬物動態】</p> <p><u>ステージ 1</u> 投与前、静脈内投与 30 分、1 時間、4 時間、1 日、2 日、4 日、1 週、2 週、3 週及び 4 週後に、血清中 alpha₁-PI 濃度を測定したところ、全ての被験者で静脈内投与 30 分後に alpha₁-PI の最高濃度を記録し、その後、alpha₁-PI 濃度は急速に低下した。静脈内投与後、2.1±0.6 日 (平均値±SD) 以内に alpha₁-PI の半分が循環から消失した。本試験の最終測定時点である 1 ヶ月後の追跡調査時では、血清中 alpha₁-PI 濃度は静脈内投与前より約 1/3 高かったものの、その平均値は診断の基準となる 80 mg/dL よりも大幅に下回った。</p> <p><u>ステージ 2</u> 9 例では、少なくとも最初の 6 回までの静脈内投与において、静脈内投与前、並びに静脈内投与終了の 30 分後、4 時間後、1 日、2 日及び 4 日後に、さらに次の静脈内投与の直前に、その後は各静脈内投与前、及び静脈内投与終了の 30 分後に血清中 alpha₁-PI 濃度を測定した。残りの 11 例では、全ての静脈内投与において、投与前及び静脈内投与終了の 30 分後の血清中 alpha₁-PI 濃度を測定した。 全ての被験者のベースラインの血清中 alpha₁-PI 濃度 (平均値±SD) は 36.3±8.5 mg/dL で、初回投与後の血清中 alpha₁-PI 濃度は 1012.2±184.4 mg/dL に上昇した。データが得られた全ての静脈内投与を対象とした場合、試験全体を通して投与前の血清中 alpha₁-PI 濃度は 59.8±23.2 mg/dL であり、投与終了 30 分後には 1160.2±199.0 mg/dL に上昇した。静脈内投与 4 週後に血清中 alpha₁-PI 濃度を測定した 185 回のうち、血清中 alpha₁-PI 濃度が 80 mg/dL 以上を維持していたのは 11 回のみであった。7~12 ヶ月間の本試験期間を通して血清中 alpha₁-PI 濃度が上昇する傾向は認められたが、血清中最低濃度が診断の基準となる 80 mg/dL に達した又はわずかに上回ったのは、散発的に数点のみであった。</p> <p>※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。</p> <p>注) 本剤の国内における承認された効能又は効果は「重症 α₁-アンチトリプシン欠乏症」、用法及び用量は「通常、成人にはヒト α₁-プロテイナーゼインヒビターとして 60 mg/kg を週 1 回、点滴静注する。」である。</p>

②海外第 II 相試験 (547-9301, MRR1293 試験) : AATD 患者を対象とした非盲検試験 (外国人データ) ²⁶⁾

目的	<p>主要目的 Prolastin® 120 mg/kg ^{注)} の静脈内投与 (点滴静注) による血清中 alpha₁-PI 濃度の維持期間の確認</p> <p>副次目的 有害事象と被験薬との関連性及び薬物作用の発現割合の算出</p>
試験デザイン	非対照、非盲検、単施設、薬物動態試験
対象	ZZ 表現型の先天性 α ₁ -アンチトリプシン欠乏症 (AATD) 患者 23 例
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 年齢18歳以上 2. 治験実施計画書の要件 (治験薬投与、診察、臨床検査のための採血、並びに肺機能検査及び気管支肺胞洗浄 [BAL] などの特別な臨床検査手順) を遵守する意思のある者。後者は特別な同意文書を別途必要とする任意の手順であったため、BALの実施を拒否した場合でも本試験への参加は可とした。 3. 本試験への参加前に少なくとも6ヵ月間以上Prolastin®による補充療法を含む臨床治療プログラムを受けていた者
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prolastin®投与に対して過敏症又はその他の重大な反応の既往歴又は病歴を有する患者 2. 妊婦 3. 授乳中の女性 4. 急性感染症、炎症性疾患、又は悪性腫瘍を有する患者 5. 循環過負荷リスクを有する、体液貯留のエビデンスを有する及び/又は体液貯留の治療 (例えば、うっ血性心不全と同様の治療) が必要な患者
試験方法	Prolastin® 120 mg/kg ^{注)} を 2 週に 1 回 ^{注)} 、合計 9 回静脈内投与することとした。9 回目の静脈内投与の後、4 週間追跡調査し、追跡調査の終了時に 10 回目の静脈内投与を行い、本試験の組入れ前に受けていた補充療法を再開した。
評価項目	<p>【薬物動態】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血清中 alpha₁-PI 濃度 ・上皮被覆液 (ELF) 中の対応する alpha₁-PI 濃度 ・ELF エラスターゼ中和活性 (任意) <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象 ・バイタルサイン ・臨床検査値
統計手法	(記載なし)
試験結果	<p>組み入れられた 23 例中 21 例が試験を完了し薬物動態評価対象とし、投与を受けた 23 例全てを安全性解析対象とした。</p> <p>【薬物動態】</p> <p>Prolastin® 120 mg/kg ^{注)} の隔週の静脈内投与は、ほとんどの被験者で次の投与までの 14 日間にわたり血清防御閾値とされる 70 又は 80 mg/dL を超えなかった。1 回目の投与後では、全ての被験者で血清中 alpha₁-PI 濃度 80 mg/dL 超となったのは Day 7 まで、70 mg/dL 超となったのは Day 9 までであった。9 回目の静脈内投与以降、全ての被験者で血清中 alpha₁-PI 濃度が 80 mg/dL 超となったのは Day 8 までで、70 mg/dL 超となったのは Day 10 までであった。1 例 (4.8%) のみ血清中 alpha₁-PI 濃度が Day 14 まで 70 mg/dL 超を維持した。</p> <p>【安全性】</p> <p>1 回目の投与直後に中止した 1 例を除く全ての被験者に有害事象が発現した。23 例中 22 例では、呼吸器系障害 (息切れ、咳嗽増加、うっ血、鼻炎など) が発現し、このほかによく認められた事象は頭痛 87.0% (20/23 例) 及び疲労 69.6% (16/23 例) であった。被験薬と関連性が「たぶん関連あり」と判定された有害事象は数件のみであった。安全性の評価対象とした 23 例中 16 例に被験薬との因果関係が「たぶん関連なし (remotely)」、「関連がないとはいえない (possibly)」、又は「たぶん関連あり (probably)」と判定された有害事象が発現し、「たぶん関連あり」と判定された事象は、2 例で各 1 件が報告された呼吸困難増悪であった。最もよくみられた有害事象は、疲労 43.5% (10/23 例)、頭痛 39.1% (9/23 例)、及び息切れ、喘鳴、両肺底部断続性ラ音、胸部絞扼感、咳嗽などの多様な呼吸器系障害</p>

	<p>39.1% (9/23 例) であった。転帰が報告されなかった事象を除いて、全ての事象の転帰は「軽快」又は「回復」で、7 例が薬物治療を必要としたが、ほとんどは軽度又は中等度であった。3 回目と 4 回目の静脈内投与の間に、1 例が急性気管支肺炎のため死亡したが被験薬との因果関係は否定された。この事象以外に死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。</p> <p>※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。</p> <p>注）本剤の国内における承認された効能又は効果は「重症 α_1-アンチトリプシン欠乏症」、用法及び用量は「通常、成人にはヒト α_1-プロテインアーゼインヒビターとして 60 mg/kg を週 1 回、点滴静注する。」である。</p>
--	--

③海外第 II 相試験 (T6004-201 [SPARK] 試験) : AATD 患者を対象とした二重盲検クロスオーバー試験 (外国人データ) ²⁷⁾

目的	<p><u>主要目的</u> α_1-アンチトリプシン欠乏症 (AATD) 患者を対象とした、Alpha-1 MP 60 mg/kg 又は Alpha-1 MP 120 mg/kg ^{注)} を週 1 回 8 週間投与したときの安全性の比較検討</p> <p><u>副次目的</u> AATD 患者を対象とした、ほぼ定常状態における Alpha-1 MP 60 mg/kg 又は Alpha-1 MP 120 mg/kg ^{注)} の薬物動態の比較検討</p>
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、クロスオーバー試験
対象	先天性 AATD 患者 30 例
主な選択基準	<p>以下の選択基準を全て満たす患者</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 年齢18～70歳 2. 遺伝子型PI*ZZ、PI*Z null、PI*null nullを有し先天性AATDと確定診断された患者、又は「リスクが高い」アレルを有し、血中総α_1-PI濃度が11 μM (ネフェロメトリー法による50 mg/dL) 未満の患者 ※遺伝子型PI*SZを有する患者で、血中総α_1-PI濃度が11 μM未満の場合は適格例とした (遺伝子型が未確認の場合は、採血を実施することとした)。 3. 気管支拡張剤投与後の1秒量 (FEV₁) が予測値の30%以上80%未満、かつ1秒率 (FEV₁/努力性肺活量 [FVC]) が70%未満の患者 (慢性閉塞性肺疾患のためのグローバルイニシアチブ [GOLD] のステージII又はIII) 4. 種類を問わずα_1-PI補充療法を受けていた場合は、スクリーニング来院時以降、該当する治療を中止した患者
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. ベースライン (Week 1) の来院前の 4 週間に中等度又は重度の肺疾患増悪がみられた患者 2. 肺移植又は肝移植の既往歴を有する患者 3. 過去 2 年間に何らかの肺手術を受けた患者 (肺生検を除く) 4. 生検により肝硬変が確認されている患者 5. 肝酵素 (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [AST]、アラニンアミノトランスフェラーゼ [ALT] 及びアルカリホスファターゼ [ALP]) の基準値上限の 2.5 倍以上の上昇が認められた者 6. 重度の合併症を有する患者 (うっ血性心不全 [NYHA 分類で III 度又は IV 度]、臨床的に問題となる肺線維症、悪性疾患 [黒色腫以外の皮膚癌を除く]、急性過敏性肺臓炎反応の既往、現在の慢性過敏性肺臓炎を有する患者等) 7. 妊婦、授乳婦、又は妊娠可能な女性で試験期間を通して適切な避妊方法を実行する意がない患者 8. A 型肝炎ウイルス (HAV)、B 型肝炎ウイルス (HBV)、C 型肝炎ウイルス (HCV)、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) のいずれかの感染の既往を有する、又はこれらの臨床徴候及び症状を有する患者 9. 過去 6 ヶ月間に喫煙していた患者 10. Week 1 (ベースライン) の来院前 1 ヶ月以内に、何らかの治験薬の投与を受けた患者

	<p>11. 血漿由来の α_1-PI 製剤又はその他の血液製剤に対するアナフィラキシー又は重度の全身性反応の既往歴を有する患者</p> <p>12. ベースライン (Week 1) の来院前 4 週間以内に、Prednisone 換算で 5 mg/day の安定量を超えた量のステロイドの全身投与を受けていた患者 (吸入によるステロイドの投与は含まない)</p> <p>13. ベースライン (Week 1) の来院前 4 週間以内に、増悪のために、抗生物質の全身投与又はエアロゾルでの投与を受けた患者</p> <p>14. 選択的又は重度の IgA 欠乏症であることが判明している患者</p>
試験方法	<p>本試験は、スクリーニング期間 (21 日間±2 日)、ベースライン来院 (Week 1)、治療期間 1 (8 週間: Week 1~Week 8)、ウォッシュアウト期間 (2 週間: Week 9 及び Week 10)、治療期間 2 (8 週間: Week 11~Week 18) 及び追跡調査期間 (Week 19~Week 22) で構成された。</p> <p>試験開始からの 16 週間をクロスオーバー期間とし、1 又は 2 回目の二重盲検期の 8 週間に Alpha-1 MP 60 mg/kg 又は Alpha-1 MP を 120 mg/kg^{注)} で週 1 回静脈内投与 (点滴静注) することとした。</p>
評価項目	<p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象 ・肺疾患の増悪 ・バイタルサイン (心拍数、血圧、呼吸数、体温) ・肺機能検査 (PFT) : (FEV₁、FVC) ・臨床検査値 (血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査) ・ウイルス安全性試験 ・免疫原性の評価 <p>【探索的項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・高感度 C-反応性蛋白 (hs-CRP)
薬物動態評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・治験薬投与後の定常状態における α_1-PI の AUC_{0-7 days} ・C_{max} ・T_{max} ・T_{1/2} ・トラフ濃度 (定常状態での最低血中濃度 [C_{min}])
統計手法	<p>【安全性解析】</p> <p>増悪を含む有害事象、被験薬に関連する有害事象及び重症度別の有害事象について、治療ごとに要約し、死亡、重篤な有害事象及び早期中止に至った有害事象が認められた被験者を一覧にし、叙述形式で示した。</p> <p>全ての臨床検査、肺機能検査及びバイタルサインについて、数値結果に対しては測定値及びベースラインからの変化量を要約し、定性的結果に対しては頻度又は百分率を要約した。</p> <p>【薬物動態】</p> <p>AATD 患者における Alpha-1 MP 60 及び 120 mg/kg^{注)} の週 1 回静脈内投与時の α_1-PI の定常状態での薬物動態パラメータを測定した。被験薬投与後の α_1-PI の薬物動態プロファイルを、ノンコンパートメント薬物動態法を用いて、血清中 α_1-PI 濃度の経時的推移データに基づく AUC_{0-7 days}、C_{max}、トラフ濃度、T_{max} 及び T_{1/2} を含めた薬物動態パラメータにより特徴付けた。</p>
試験結果	<p>登録された 46 例のうち、不適格の 16 例を除く 30 例が無作為化され、各 15 例ずつの 2 つの投与群で、60 mg/kg-120 mg/kg^{注)} 又は 120 mg/kg^{注)}-60 mg/kg の順序で投与を受けた。全 30 例が ITT 集団及び安全性解析対象集団の両方に含まれ、また十分かつ有効な血清濃度データが得られたため、全 30 例を薬物動態解析集団とした。</p> <p>有害事象のため本試験を早期に中止した被験者はいなかった。また、治療中に発現した重篤な有害事象の報告はなく、本試験中の死亡例もなかった。</p> <p>【安全性】</p> <p>有害事象</p> <p>COPD 増悪を含む全ての有害事象 (TEAE) の発現割合は、60 mg/kg 投与で 76.7% (23/30 例) 69 件、120 mg/kg^{注)} 投与で 60.0% (18/30 例) 43 件であった。被験薬に関連する TEAE の発現割合は、60 mg/kg 投与で 10.0% (3/30 例)、120 mg/kg^{注)} 投与で 3.3% (1/30 例) であった。全体で最も多くみられた TEAE は COPD 増悪であり、発現割合は 60 mg/kg 投与で 23.3% (7/30 例)、120 mg/kg^{注)} 投与で 16.7% (5/30 例) であった。COPD 増悪を含め、全ての TEAE の重症度は軽度又は中等度と判断された。</p>

	<p><u>バイタルサイン (心拍数、血圧、呼吸数、体温)</u> いずれの用量においても、臨床的に問題となるバイタルサインの経時的変化は認められなかった。</p> <p><u>肺機能検査 (PFT)</u> いずれの用量においても、本試験のどの時点でも肺機能検査結果に臨床的に問題となるベースラインからの変化は認められなかった。</p> <p><u>臨床検査値</u> いずれの臨床検査パラメータのいずれの時点でも、各パラメータの平均値に臨床的に問題となるベースラインからの変化は認められず、また、いずれの用量でも、各パラメータの平均値に臨床的に問題となるベースラインからの変化は認められなかった。</p> <p><u>ウイルス安全性試験</u> 本試験期間中に安全性のためのウイルス検査を必要とするウイルス感染の臨床徴候又は症状を示した被験者はいなかった。</p> <p><u>免疫原性の評価</u> Alpha-1 MP に対する免疫原性は検出されなかった。</p> <p>【薬物動態】 終末相半減期の平均値は、60 mg/kg Alpha-1 MP の静脈内投与後では 213 時間 (すなわち、8.9 日間)、120 mg/kg^{注)} Alpha-1 MP の静脈内投与後では 184 時間 (すなわち、7.6 日間) であった。</p> <p style="text-align: center;">Alpha-1 MP 60 及び 120 mg/kg^{注)} の投与後の血清中 alpha₁-PI の定常状態での薬物動態パラメータの要約 (PK 解析対象集団)</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>投与群 (n)</th> <th>AUC_{0-7 days} (mg·h/mL) 平均値 (%CV)</th> <th>C_{max} (mg/mL) 平均値 (%CV)</th> <th>調整したT_{max} (h) 中央値 (範囲)</th> <th>T_{1/2} (h) 平均値 (%CV)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>60 mg/kg (n=29)</td> <td>203.6 (10.1%)</td> <td>2.47 (12.2%)</td> <td>0.7 (0.3 - 2.4)</td> <td>212.7 (13.4%)</td> </tr> <tr> <td>120 mg/kg^{注)} (n=30)</td> <td>344.8 (13.5%)</td> <td>4.38 (16.1%)</td> <td>1.2 (0.3 - 8.8)</td> <td>184.3 (15.9%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>血清中 alpha₁-PI の定常状態でのトラフ濃度は用量依存的に上昇し、Alpha-1 MP 60 及び 120 mg/kg^{注)} の投与後の平均トラフ濃度はそれぞれ 17.3 及び 27.7 μM であった。60 mg/kg の週 1 回投与後の alpha₁-PI の定常状態でのトラフ濃度の平均値は全ての被験者で 11 μM (ネフェロメトリー法による 50 mg/dL) を超えていた。</p> <p>注) 本剤の国内における承認された用法及び用量は「通常、成人にはヒト α₁-プロテイナーゼインヒビターとして 60 mg/kg を週 1 回、点滴静注する。」である。</p>	投与群 (n)	AUC _{0-7 days} (mg·h/mL) 平均値 (%CV)	C _{max} (mg/mL) 平均値 (%CV)	調整したT _{max} (h) 中央値 (範囲)	T _{1/2} (h) 平均値 (%CV)	60 mg/kg (n=29)	203.6 (10.1%)	2.47 (12.2%)	0.7 (0.3 - 2.4)	212.7 (13.4%)	120 mg/kg ^{注)} (n=30)	344.8 (13.5%)	4.38 (16.1%)	1.2 (0.3 - 8.8)	184.3 (15.9%)
投与群 (n)	AUC _{0-7 days} (mg·h/mL) 平均値 (%CV)	C _{max} (mg/mL) 平均値 (%CV)	調整したT _{max} (h) 中央値 (範囲)	T _{1/2} (h) 平均値 (%CV)												
60 mg/kg (n=29)	203.6 (10.1%)	2.47 (12.2%)	0.7 (0.3 - 2.4)	212.7 (13.4%)												
120 mg/kg ^{注)} (n=30)	344.8 (13.5%)	4.38 (16.1%)	1.2 (0.3 - 8.8)	184.3 (15.9%)												

④海外マルチフェーズ試験 (547-8301 試験) : AATD 患者を対象としたマルチフェーズ試験 (外国人データ)²⁸⁾

目的	<ul style="list-style-type: none"> ・ 遺伝性 α₁-アンチトリプシン欠乏症 (AATD) 患者における alpha₁-PI 濃縮剤の短期間投与の忍容性の評価 ・ AATD 患者における alpha₁-PI の用量反応及び消失半減期の検討 ・ AATD 患者における alpha₁-PI の長期補充療法の忍容性の評価 ・ AATD 患者における alpha₁-PI の肺胞膜通過による肺胞腔侵入に起因する下気道のエラストラーゼ活性中和の検討
試験デザイン	単施設、非盲検、非対照、マルチフェーズ試験
対象	AATD 患者 23 例
主な選択基準	重症 AATD (alpha ₁ -PI 濃度 ≤ 50 mg/dL) を有する者 放射線診断基準及び生理学的診断基準により定義される肺の破壊性合併症 (肺気腫) を有する者 年齢が 18 歳以上の者 書面による同意を提出し、その後本試験に組み入れられた者
主な除外基準	(記載なし)

<p>試験方法</p>	<p>本試験は独立した3つのフェーズで行った。 <u>フェーズ1：急性毒性の検討（5例）</u> Prolastin[®]の用量を増加及び点滴速度を上昇させたときの忍容性の検討を目的として、被験者には、下表のとおり11日間にわたり用量を増加及び点滴速度を上げながらProlastin[®]を投与することとした。</p> <table border="1" data-bbox="496 383 1437 535"> <thead> <tr> <th>試験日</th> <th>Prolastin[®]の用量 (mg/kg) 注)</th> <th>点滴速度 (mL/kg/分)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>15</td> <td>0.02</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>30</td> <td>0.04</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>60</td> <td>0.08</td> </tr> <tr> <td>11</td> <td>90</td> <td>≥0.08</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>フェーズ2：消失半減期の検討（9例）</u> 先天性 AATD 患者（本試験のフェーズ1を完了した被験者又は新規に組み入れられた被験者）を対象とし、Prolastin[®] 60 mg/kg を週1回、4週間静脈内投与（点滴静注）し、循環血中 alpha₁-PI 濃度が「防御閾値」である 80 mg/dL 超を維持するために必要な Prolastin[®] の投与量を検討することとした。</p> <p><u>フェーズ3：長期投与の検討（19例）</u> 先天性 AATD 患者を対象に、Prolastin[®] 60 mg/kg を週1回、6ヵ月間投与することとした。対象は、本試験の先行するフェーズに参加した被験者又は新規に組み入れられた被験者とした。</p>	試験日	Prolastin [®] の用量 (mg/kg) 注)	点滴速度 (mL/kg/分)	1	15	0.02	2	30	0.04	4	60	0.08	11	90	≥0.08
試験日	Prolastin [®] の用量 (mg/kg) 注)	点滴速度 (mL/kg/分)														
1	15	0.02														
2	30	0.04														
4	60	0.08														
11	90	≥0.08														
<p>評価項目</p>	<p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・上皮被覆液（ELF）における alpha₁-PI 濃度 ・肺機能検査（肺活量、全肺気量、努力呼気量、呼気流量、拡散ガス容量） <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象 ・バイタルサイン ・臨床検査値（血液生化学的検査、血液学的検査） 															
<p>薬物動態評価項目</p>	<p>薬物動態</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与量に対する血清中 alpha₁-PI 含量 ・消失半減期（t_{1/2}） 															
<p>統計手法</p>	<p>【有効性】</p> <p>週ごとの血清 alpha₁-PI レベルの平均を要約し、ピアソンの積率相関を用いて関連付けることとした。フェーズ2及び3の間に気道上皮被覆液（ELF）から得られた平均 alpha₁-PI レベルは、alpha₁-PI 治療開始からの経過時間、被験者、フェーズ、及び被験者ごとに求めた。</p> <p>平均肺機能と平均免疫学的 ELF alpha₁-PI レベルとの関連は、フェーズ2と3のデータを組み合わせ、ピアソンの積率相関を用いて分析した。</p> <p>被験者の肺機能データは、国立衛生研究所臨床センターから入手した肺機能データの予測値のパーセントとして表した。</p> <p>安全性データについて説明されている傾向分析に加えて、反復測定分散分析を用いて月間平均値の同時同等性について検討した。P 値は 0.05 未満を統計的に有意であると見なした。</p> <p>【安全性】</p> <p>alpha₁-PI 投与の安全性は、バイタルサイン測定、血液化学、血液学データを分析することにより決定された。フェーズ1及び2のベースライン値からの変化は、投与時間ごとに分散分析を使用して有意差を評価した。</p> <p>フェーズ3の安全性データについては、26週間の試験期間全体を通して、平均値について反復測定分散分析を用いた。血液化学及び血液学データについては独立変数を投与週数、従属変数を検査値とし、最小二乗モデルによる線形回帰分析を用いた。両側の P 値は、ウィルコクソンの符号順位検定の正規近似を用いた。</p> <p>【薬物動態】</p> <p>フェーズ1 alpha₁-PI の <i>in vivo</i> での投与量に対する血清中 alpha₁-PI 含量の平均値は、用量ごとの注入前後レベルの差を用いて求め、最小二乗回帰モデルを使用して表した。投与量に対する血清中 alpha₁-PI 含量の平均値と用量との関連はピアソンの積率相関を用いて分析した。</p> <p>血清の免疫学的及び機能的な alpha₁-PI の半減期を求めた。各被験者のデータは最小二乗法による線形回帰分析を用いて表した。</p>															

試験結果

【有効性】

alpha₁-PI 濃度

(免疫学的測定法)

フェーズ 3 の Prolastin® の初回投与直前の血清中 alpha₁-PI 濃度の平均値は 33.02 ± 14.90 mg/dL、Prolastin® の初回投与 7 日目のトラフ血清中 alpha₁-PI 濃度の平均値は 80.71 ± 23.00 mg/dL で、最低防御閾値である 80 mg/dL (Radioimmunoassay 法) に達した。その後、トラフ血清中 alpha₁-PI 濃度の平均値は上昇し続け、試験 7 週目開始時 (Prolastin® 初回投与 42 日目) にプラトー濃度である約 130 mg/dL に達した。データカットオフ時点における最終測定時のトラフ血清中 alpha₁-PI 濃度の平均値は 127.58 ± 17.59 mg/dL であり、ベースライン時 (1 回目の投与直前) の平均値である 33.02 ± 14.90 mg/dL よりも有意に高かった (p=0.0001)。

(機能的測定法)

フェーズ 3 の Prolastin® 初回投与直前の血清中 alpha₁-PI 濃度の平均値は 6.43 ± 5.01 μM で、Prolastin® 初回投与 7 日目のトラフ血清中 alpha₁-PI 濃度の平均値は 10.13 ± 2.07 μM であった。その後、トラフ血清中 alpha₁-PI 濃度の平均値は上昇し続け、試験 5 週目開始時 (Prolastin® の初回投与 35 日目) にプラトー濃度である約 13~14 μM に達した。データカットオフ時点における最終測定時のトラフ血清中 alpha₁-PI 濃度の平均値 (フェーズ 3 に組入れられた各被験者から得られた最終測定時のトラフ血清中 alpha₁-PI 濃度を示す) は 12.38 ± 3.43 μM であり、フェーズ 3 のベースライン時 (1 回目の投与直前) の平均値である 6.43 ± 5.01 μM よりも有意に高かった (p=0.0001)。

フェーズ 3 における投与前 (トラフ) alpha₁-PI 濃度の平均値

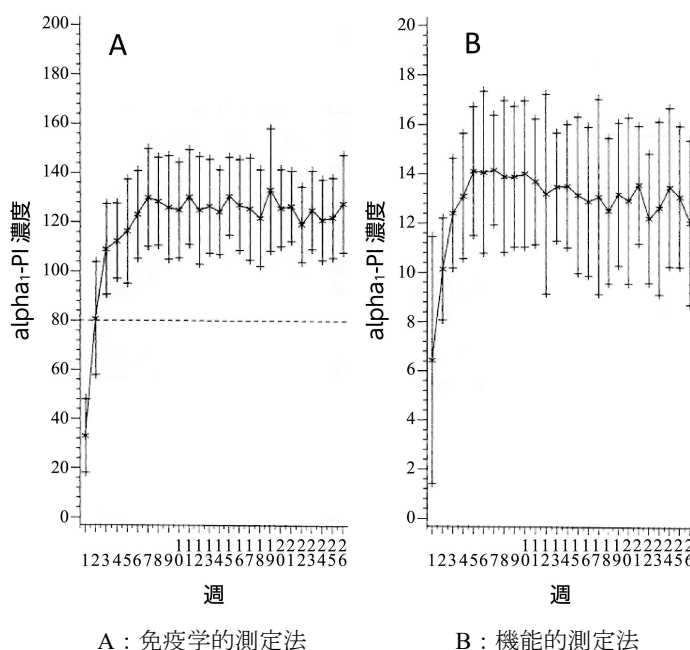
	免疫学的測定法 alpha ₁ -PI (mg/dL)	機能的測定法 alpha ₁ -PI (μM)
初回投与前		
平均値 (SD)	33.02 (14.90)	6.43 (5.01)
最終測定時 ^a		
平均値 (SD)	127.58 (17.59)	12.38 (3.43)
p値 ^b	0.0001	0.0001

a : 最後に測定された最低血清中 alpha₁-PI

b : p値は反復測定分散分析による

平均値は、26週間の研究期間中毎週計算された

Prolastin® 60 mg/kg の週 1 回投与後の最低血清中 alpha₁-PI 濃度
(A:mg/dL、B:μM)



気管支肺胞洗浄（BAL）試験では、Prolastin®を週 1 回静脈内投与したときの下気道の上皮被覆液（ELF）中 α_1 -PI 濃度及び実際の抗エラスターゼ機能活性は、試験前の値と比較したところ、フェーズ 3 での α_1 -PI の平均最終血清レベルは 127.58 ± 17.59 mg / dL 平均ベースライン値の 33.02 ± 14.90 mg/dL よりも有意に高値を示した ($p = 0.0001$)。

投与前（ベースライン）の ELF における免疫学的測定法による α_1 -PI 濃度の平均値は 0.42 ± 0.25 μ M であり、ベースライン後に増加し続け、投与開始後 2 ヶ月以内に 1.78 ± 0.51 μ M、投与開始後 5~6 ヶ月では 2.14 ± 0.02 μ M となった。

補充療法中の ELF 中 α_1 -PI 濃度（フェーズ 2 及びフェーズ 3）

	n	免疫学的測定法 α_1 -PI (μ M) [平均 \pm SD]	N	機能的測定法 α_1 -PI (μ M) [平均 \pm SD]
ベースライン ^a	11	0.42 ± 0.25	10	0.77 ± 0.36
<2ヵ月 ^b	8	1.78 ± 0.51	8	1.80 ± 0.51
3~4ヵ月 ^b	2	1.41 ± 0.89	2	1.12 ± 0.27
5~6ヵ月 ^b	2	2.14 ± 0.02	2	1.63 ± 0.26

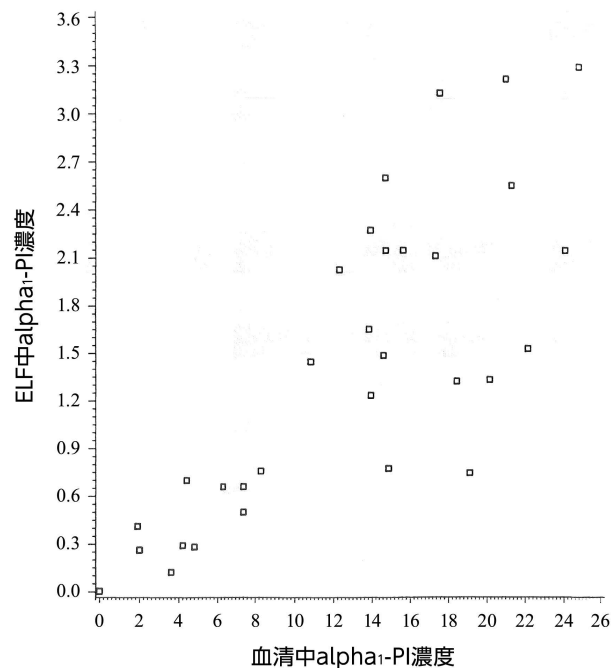
a：フェーズ2又は3の投与前

b：Prolastin®の週1回投与における<2、3~4、及び5~6ヵ月後に測定された、前回の α_1 -PI 注入6日後の値

投与前（ベースライン）の ELF における機能的測定法による α_1 -PI 濃度の平均値は 0.77 ± 0.36 μ M であった。ベースライン後に機能的測定法による α_1 -PI 濃度の平均値は増加し、投与開始後 2 ヶ月以内に 1.80 ± 0.51 μ M、投与開始後 5~6 ヶ月では 1.63 ± 0.26 μ M となった。

免疫学的測定法及び機能的測定法により決定された ELF 中 α_1 -PI 濃度間には相関が認められ ($R=0.89$, $p=0.0001$)、Prolastin®が ELF の抗エラスターゼ機能活性を維持することが示された。さらに、免疫学的測定法による血清中 α_1 -PI 濃度と ELF 中 α_1 -PI 濃度との間 ($R=0.79$, $p=0.0001$)、免疫学的測定法による血清中 α_1 -PI 濃度と機能的測定法による ELF 中 α_1 -PI 濃度との間 ($R=0.65$, $p=0.0001$) にも相関が認められた。

免疫学的測定法による血清中 α_1 -PI 濃度と ELF 中 α_1 -PI 濃度の相関



肺機能検査

フェーズ 3 前後の肺機能検査の平均値の解析結果から、一部のパラメータでは改善が示され（例：FEV₁、中～最大呼気流量、拡散能）、その他のパラメータ（例：VC、TLC、RV、ピークフローボリューム）では低下を示した。フェーズ 3 全体の傾向解析でも、正と負の両方の傾向が認められ、絶対変化量は同様に小さかった。フェーズ 3 では、肝機能検査項目の平均値は月ごとに大きな変動があった。全体的にこれらのデータからは、フェーズ 3 での投与群における肺機能の重要な変化は示唆されなかった。

VC、TLC、FEV₁ 及び拡散能に統計学的に有意な変化は認められなかった。フェーズ 3 では、RV の平均値はベースライン時の 3.729±1.302 L からフェーズ 3 のカットオフ時点の 3.626±1.198 L まで減少し（p=0.0326）（傾向解析：p=0.0141）、対応する%予測値はベースライン値の 172.780±54.585%から試験終了時の 167.221±50.096%まで減少した（p=0.0345）（傾向解析：p=0.0176）。ピークフローボリュームはベースライン時の 38.2±15.8 L/min から試験終了時の 29.4±13.6 L/min まで低下した（p=0.0105）（傾向解析：p=0.0112）。対応する%予測値はベースライン時で 7.4±3.6%、試験終了時で 5.6±2.3%であった（p=0.0164）（傾向解析：p=0.0100）。中～最大呼気流量はフェーズ 3 前後で有意な差は認められなかったが、傾向解析では統計学的に有意な差が認められた（中～最大呼気流量：p=0.0298、対応する%予測値：p=0.0329）。

【安全性】

Prolastin® 60 mg/kg を週 1 回、最長 6 ヶ月間静脈内投与したとき、有害事象は 1.16%に認められた。有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、主に遅発性の発熱、頭部ふらふら感、浮動性めまいであった。

有害事象の一覧 静脈内投与（点滴静注）後 [全てのフェーズ]

症例番号	有害事象	発症時期	持続時間	重症度	被験薬との因果関係
2 (フェーズ1)	発熱	12時間	24時間	軽度	不明
8 (フェーズ3)	発熱	55分	18時間	中等度	あり
13 (フェーズ3)	発熱	50分	17時間	中等度	あり
	頭部ふらふら感	54分	17時間	軽度	あり
15 (フェーズ3)	手足の痙攣	3日	3分	軽度	不明（未知）
	手足の痙攣	3日	5分	軽度	不明（未知）
17 (フェーズ3)	発熱	50分	5時間	中等度	あり
18 (フェーズ3)	浮動性めまい	110分	9時間	軽度	不明

投与中の有害事象の発現は認められなかった

本試験期間中に 4 例の被験者に 1 回ずつ発現した、Prolastin®投与の 1～2 時間後の発熱の原因は明らかではなかった。そのほか、数例の被験者において Prolastin®投与の 4 時間後に軽度の一過性白血球数増多も報告された。

本試験において 1 例が Prolastin®の投与を 12 回受けた後に疾患に関連した合併症により死亡したが、被験薬との因果関係は否定された。

【薬物動態】

投与量に対する血清中 alpha₁-PI 含量は、「mg/kg」で投与した alpha₁-PI 1 mg（機能的活性）あたり 4.2 mg（抗原）/dL であり、*in vivo*での alpha₁-PI の消失半減期は約 4.5 日間であった。これらの結果に基づいて、血漿中 alpha₁-PI 濃度を 80 mg/dL 超に上昇させ、維持するための長期補充療法プログラムを作成した。治験実施計画書に規定された補充療法のスケジュールにより、血中 alpha₁-PI 濃度は 80 mg/dL 超に維持された（免疫学的測定法）。

※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。

注）本剤の国内における承認された用法及び用量は「通常、成人にはヒト α₁-プロテインナーゼインヒビターとして 60 mg/kg を週 1 回、点滴静注する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①海外第 II 相試験 (100533 [EXACTLE] 試験) : AATD 患者を対象とした二重盲検プラセボ対照試験 (外国人データ) ²⁹⁾

目的	α_1 -アンチトリプシン欠乏症 (AATD) 患者における Prolastin [®] 投与における肺気腫の進行に対するプラセボとの有効性の比較検討、及び肺気腫の進行の測定における CT スキャンの有用性の検討
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較、二重盲検試験
対象	先天性 AATD 患者 77 例
主な選択基準	以下の基準を全て満たす患者 1. 年齢18歳以上 2. 遺伝子型がPI*Z又はまれな遺伝子型 (但し、PI*MS、PI*MZ、又はPI*SZではない) の重症AATDによる肺気腫症と診断された患者 (AATDの確認は遺伝子型 [表現型] により行うこととした) 3. 血清中 α_1 -PI濃度が11 μ M (ネフェロメトリー法による50 mg/dL) 未満の患者 4. 最大吸気量 (肺活量 [VC] - 予備呼気量 [ERV]) が1.2 L以上及び気管支拡張剤投与後の1秒量 (FEV ₁) が予測値の80%以下の患者 5. 気管支拡張剤投与後のFEV ₁ /VCが予測値の70%以下又は気管支拡張剤投与後の一酸化炭素拡散係数 (KCO) が予測値の80%以下の患者 6. 過去2年間に1回以上の肺気腫症の増悪歴を有する患者
主な除外基準	1. 気管支拡張剤投与後の FEV ₁ が予測値の 25%未満の患者 2. 過去 2 年以内に 1 ヶ月超にわたりヒト血漿由来の α_1 -PI (Prolastin [®]) による補充療法の治療歴を有する患者 3. 肺移植の既往歴を有する患者 4. 過去 2 年以内に何らかの肺手術の既往歴を有する患者 5. 何らかの胸部手術の予定があり、待機中の患者 6. 肝硬変と診断された患者 7. 重度の合併症を有する患者 (重篤な悪性疾患、うっ血性心不全 [NYHA 分類で III 度又は IV 度]、臨床的に問題となる肺線維症、2 年未満の余命等) 8. 過去 1 ヶ月以内に活動性肺感染症 / 増悪が認められた患者 9. 過去 6 ヶ月間に能動的に喫煙していた、又は血漿中コチニンが陽性*である者 * : 以下のコチニン濃度を分類に使用した。 - 能動喫煙者 : 85.2 nmol/L 超 (15 ng/mL 超) - 受動喫煙者 : 56.8~85.2 nmol/L (10~15 ng/mL) - 顕著な受動喫煙に曝露されていない非喫煙者 : 56.8 nmol/L 未満 (10 ng/mL 未満) 10. 体重が 42 kg 未満又は 92 kg 超の患者 11. 妊婦又は授乳婦 12. 適切な避妊法の実施を望まない患者 13. 組入れ (ベースライン) 前の 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた患者 14. Prolastin [®] に対する過敏症を有することが判明している患者 15. 抗 IgA 抗体を伴う選択的 IgA 欠乏症と診断された患者
試験方法	Prolastin [®] を 60 mg/kg 又はプラセボを週 1 回、24 ヶ月間静脈内投与 (点滴静注) した。任意の継続投与期を完了した被験者については 30 ヶ月間まで投与することとした。
評価項目	【有効性】 <u>主要評価項目</u> ・ 肺気腫の進行速度 <u>副次評価項目</u> ・ 各来院時点での肺密度の変化 ・ 肺気腫増悪の頻度 (増悪の持続期間及び重症度) ・ 以下により評価される肺機能の低下 : - 1 秒量 (FEV ₁) の変化 - 静的肺活量 (SVC) - 全肺気量 (TLC) - 吸気肺活量 (IVC)

	<ul style="list-style-type: none"> - 予備呼気量 (ERV) /機能的残気量 (FRC) - 一酸化炭素拡散係数 (KCO) /一酸化炭素肺拡散能 (DLCO) ・死亡率 ・疾患特異的な質問票である、St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) による QOL <p>【安全性】 <u>副次評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象 ・コチニン濃度 (被験者の喫煙状態のモニタリング用) ・必要となった併用薬
統計手法	<p>【有効性解析】 肺気腫の進行速度は年1回の肺全体のCTスキャンで測定 (短時間作用型気管支拡張剤投与後4時間以内) した肺密度の経時的变化により決定し、肺全体の肺ボクセル密度の下位15パーセンタイル (Hounsfield 単位で測定) を影響変数として使用し、入手可能な場合には、Month 30のCTスキャンの結果を用いて肺気腫の進行速度を評価した。TLCで調整した肺全体の密度に基づいた有効性の主要解析では、Prolastin®群とプラセボ群の差に対して、実施医療機関を固定効果として調整した傾きの解析 (ランダム係数回帰モデル) を用いて検定を実施した。未調整の肺全体の密度に対しては、経時的に変化する共変量として全肺容量の対数を用い、同様の傾きの解析を繰り返し実施し、さらに、TLCで調整した肺全体の密度と、未調整の肺全体の密度の両方のエンドポイント解析では、Prolastin®群とプラセボ群の差に対し、ベースラインからの変化量を従属変数、ベースライン値を共変量とした共分散分析 (ANCOVA) による検定を実施した。肺機能検査変数及びSGRQに対して、同様の傾きの解析及びエンドポイント解析を繰り返し実施した。1年間あたりの増悪の発現割合について、分散分析 (ANOVA) を用いて、Prolastin®群とプラセボ群の差に対する検定を実施した。Poisson回帰モデルにより、治療、実施医療機関、予測FEV₁の百分率及び性別を固定要因とし、本試験における持続期間をオフセット変数として、増悪の総数を解析した。また、最初の増悪がみられた時点までの時間をKaplan-Meier法を用いて解析した。</p> <p>【安全性解析】 安全性データについては、記述的要約統計量を示した。</p>
試験結果	<p>82例が登録され、77例が2つの投与群 (Prolastin®群: 38例、プラセボ群: 39例) に無作為化された。</p> <p>任意の6ヵ月間の継続投与期に移行したProlastin®群20例 (53%) のうちの3例及びプラセボ群18例 (46%) のうちの7例は、疾患進行及び肺移植のため試験を中止した。</p> <p>【有効性】 <u>主要評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・肺気腫の進行速度 <p>TLCで調整した肺密度の15パーセンタイルの傾きから推定された肺密度の平均変化量は、Prolastin®群で-1.384 ± 0.320であったのに対して、プラセボ群では-2.241 ± 0.333であり、Prolastin®群における低下は少なく、推定差 (Prolastin®群-プラセボ群) は0.857 ± 0.461 ($p=0.068$) であった。</p>

TLCで調整した肺密度の15パーセンタイル点の
ベースラインからエンドポイントまでの変化量 (g/L) (mITT 集団)

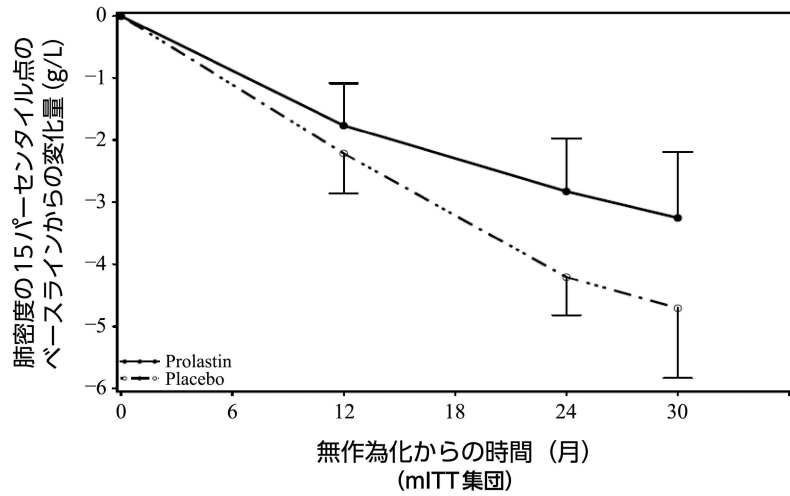
	Prolastin®群		プラセボ群	
ベースライン (平均値±SD)	(n=36)	54.554±17.371	(n=35)	53.898±15.968
エンドポイント (平均値±SD)	(n=36)	51.167±17.175	(n=35)	49.076±15.926
ベースラインからの変化量 (平均値±SD)	(n=36)	-3.387±4.621	(n=35)	-4.822±3.813
(中央値)		-3.669		-5.126
(範囲)		(-10.19; 7.15)		(-12.54; 3.61)
ランダム回帰モデル ^a				
平均傾斜 (95% CI)	-1.384 (-2.023; -0.745)		-2.241 (-2.905; -1.577)	
平均傾斜との推定差分 ^b	0.857			
(95% CI)	(-0.065; 1.778)			
p値 (平均傾斜間)	0.068			

注：3ヵ月及び21ヵ月のCTスキャンデータは除外

a：TLC-従属変数として15パーセンタイルポイントを、固定効果に治療、実施医療機関、投与期間の交互作用を、変量効果に切片と時間を用いて調整

b：Prolastin®群-プラセボ群

TLCで調整した肺密度の15パーセンタイル点の推移 (g/L)



肺全体の密度の 15 パーセンタイル点におけるベースラインから最終評価時までの変化量について、肺容量における変化を共変量とした ANCOVA 解析の結果では統計学的に有意な治療効果が示された (p=0.049)。

TLC で調整した肺密度の 15 パーセンタイル点の
ベースラインからエンドポイントまでの変化量 (g/L) (mITT 集団)

	Prolastin®群		プラセボ群	
ベースライン (平均値±SD)	(n=36)	47.980±19.072	(n=35)	45.477±16.949
エンドポイント (平均値±SD)	(n=36)	45.085±19.433	(n=35)	41.354±16.260
ベースラインからの変化量 (平均値±SD)	(n=36)	-2.895±4.739	(n=35)	-4.124±4.147
(中央値)		-2.663		-3.936
(範囲)		(-19.86; 6.53)		(-15.26; 3.16)
ANCOVA (主効果モデル) ^a				
最小二乗平均値の変化量	-2.645		-4.117	
推定差分 ^b	1.472			
95% CI	(0.009; 2.935)			
p値 (最小二乗平均値の差)	0.049			

注：3ヵ月及び21ヵ月のCTスキャンデータは除外

a：主効果ANCOVAモデルは、従属変数としてベースラインからエンドポイントへの変化、固定因子としての投与と医療機関、共変量として総肺気量とベースライン測定値の対数変化、及び共変量としてのベースライン測定値を含む

b：Prolastin®群-プラセボ群

副次評価項目

- 各来院時点での肺密度の変化

両投与群において、Month 12 及び Month 24 ではベースラインと比較して肺密度の軽度の低下傾向が認められた。Month 24 における低下（平均値）はプラセボ群で顕著に大きかった（プラセボ群：-3.49±6.36 g/L、Prolastin®群：-1.35±9.04 g/L）。肺密度低下の傾きの比較では、Prolastin®群（傾きの平均値：-0.70±0.35）とプラセボ群（傾きの平均値：-1.34±0.37）との差は、0.64±0.51（95%CI：-0.38～1.66、p=0.214）であった。

- 肺気腫増悪の頻度

Prolastin®群での増悪の持続期間（18.9±18.8 日）は、プラセボ群（21.0±19.9 日）よりも約 10%短く（p=0.181、ANOVA、主効果モデル）、Prolastin®群での重症増悪の発現割合（6.7%）も、プラセボ群（13.5%）よりも低かった（p=0.013、CMH 検定）。1 年間あたりの増悪の発現率は、Prolastin®群で 2.55±2.14、プラセボ群で 2.19±1.33 であり、明らかな治療効果は認められなかった（p=0.265、ANOVA、主効果モデル）。

- 肺機能の低下

肺機能の主要なパラメータである FEV₁、並びに一酸化炭素拡散に関連するパラメータである KCO 及び DLCO では、Prolastin®投与による改善は示されなかった。Prolastin®を投与したときの増悪のスピードはプラセボを投与したときと比較して大きくは異ならなかった（全て p>0.1、ランダム係数回帰モデル）。これらの結果は、その他の肺機能パラメータ（SVC、TLC、IVC、ERV、FRC、ERV/FRC）に関する結果とも一致していた。全ての肺機能パラメータにおいて、測定値及びそれらの変化量の両方について 2 つの投与群の被験者間で大きなばらつきが認められたことは、過去の臨床試験結果と一致していた。

- SGRQ による QOL

SGRQ のスコアで判定する QOL は、平均値では変化が認められず、両投与群において、全体的なスコア又はいずれかのサブスコアで大きく変化したものはなかった。全体的なスコアにおける変化量の中央値は、最終評価時で両投与群において 1 より小さく、臨床的に意義のある最小の差（MCID）である 4 ポイントをはるかに下回っていた。その結果、傾きの平均値に関する投与群間比較の結果はいずれも P>0.4 であった（ランダム係数回帰モデル）。

	<p>【安全性】 副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象 Prolastin®群の 97.4% (37/38 例) 及びプラセボ群の 97.4% (38/39 例) で 1 件以上の TEAE が認められた。TEAE の重症度は、大多数が軽度又は中等度であった (Prolastin®群 : 34/38 例 89.5%、プラセボ群 : 33/39 例 84.6%)。 最もよくみられた TEAE は「鼻咽頭炎」(Prolastin®群 63.2% [24/38 例]、プラセボ群 56.4% [22/39 例])、「肺炎」(Prolastin®群 36.8% [14/38 例]、プラセボ群 28.2% [11/39 例]) 及び「頭痛」(Prolastin®群 23.7% [9/38 例]、プラセボ群 25.6% [10/39 例]) であった。被験薬に関連すると治験責任医師が判定した TEAE は、Prolastin®群の 28.9% (11/38 例) 及びプラセボ群の 38.5% (15/39 例) で認められたが、発現割合が上昇した TEAE は認められなかった。被験薬に関連する TEAE のうちの 2 件 (Prolastin®群の乾癬及びプラセボ群の肺塞栓症) は重篤であったが、いずれも被験薬以外の明確な要因が判明したことから、被験薬との因果関係は治験依頼者により否定された。その他の重篤な有害事象も、治験責任医師により被験薬との因果関係は否定された。本試験では有害事象のためにプラセボ群の 2 例が試験を中止した。1 例はスクリーニング来院時に肺結節が認められ、初回投与後に試験を中止し、他の 1 例はカニューレ挿入時の再発性の激しい痛みにより、投与完了後に試験を中止した。後者の事象は投与開始前に発現したが、治験責任医師は被験薬投与に関連すると評価した。 本試験において死亡は報告されなかった。 必要となった併用薬 併用薬の解析では、Prolastin®群で良好な傾向のみが示されたが、プラセボ群で実際に新しい治療がより高頻度開始されたかどうか、若しくは薬剤クラス又は薬剤を切り替えたかどうかを確認することはできなかった。 <p>※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。</p>
--	--

②海外第 II 相試験 (27809, 5747-0101 試験) : AATD 患者における非盲検ベースライン対照試験 (外国人データ) ³⁰⁾

<p>目的</p>	<p>主要目的 重度の α_1-アンチトリプシン欠乏症 (AATD) 患者における α_1-PI 補充療法による咳閾値及び気管支反応性に対する影響の検討</p> <p>副次目的 AATD 患者における α_1-PI 補充療法による末梢気道閉塞に対する影響の検討</p>
<p>試験デザイン</p>	<p>単施設、非盲検、ベースライン対照試験</p>
<p>対象</p>	<p>AATD 患者 12 例</p>
<p>主な選択基準</p>	<p>以下の基準をすべて満たす患者</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 年齢18歳以上65歳以下 2. 遺伝子型がPI*ZZ、PI*Z0又はPI*00であることが確認されているAATD患者 3. 気管支拡張後のFEV₁が基準値の25～75%の患者 4. B型肝炎の予防接種を受けた患者
<p>主な除外基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 被験者の本試験への参加可能性に影響を及ぼす、AATD 以外の重篤な慢性疾患を有する患者 2. 肺機能検査の結果に影響を及ぼす可能性のあるその他の肺疾患 (例えば、肺線維症、気管支癌、外因性アレルギー) を有する患者 3. 避妊薬を使用していない、又は投与期間中に妊娠する可能性がある妊娠可能な女性 4. 血漿製剤による治療が禁忌であることが確認されている患者 5. 現在喫煙している又は過去 6 ヶ月間に喫煙していた患者 6. その他、被験者の本試験への組入れが適切でないと治験責任医師が認めた医学的状態の患者
<p>試験方法</p>	<p>Prolastin®60 mg/kg を週 1 回又は 2 週に 1 回^{註)}の間隔で静脈内投与 (点滴静注) した。投与方法は、点滴速度 2 mg/kg/分で 60 mg/kg/週とした。</p>

<p>評価項目</p>	<p>【有効性】 <u>主要評価項目</u> ・咳閾値 カプサイシンによる誘発検査：ベースラインとの比較による統計学的差異又は傾向 ・気管支反応性 メタコリンによる誘発検査：ベースラインとの比較による統計学的差異又は傾向 <u>副次評価項目</u> ・クロージングボリューム（CV）により評価する末梢気道の気流の改善 【安全性】 ・有害事象 ・臨床検査値</p>																																																								
<p>統計手法</p>	<p>【有効性解析】 カプサイシンによる咳嗽誘発検査及びメタコリンによる誘発検査におけるベースラインと12ヵ月後の差をウィルコクソンの符号順位検定を用いて評価した。 肺機能の1年あたりの変化を回帰分析により判定した。</p>																																																								
<p>試験結果</p>	<p>登録された12例（男性・女性各6例）は全例が本試験を完了した。</p> <p>【有効性】 <u>主要評価項目</u> ・咳閾値 15回以上の咳が誘発された吸入カプサイシンの最高濃度を各期間に記録したところ、カプサイシンによる咳嗽誘発検査の結果において、ベースラインとの比較で有意な差は認められなかった。</p> <p style="text-align: center;">ベースライン時、Month 2、6、12のカプサイシンによる咳嗽誘発検査</p> <table border="1" data-bbox="480 958 1423 1182"> <thead> <tr> <th rowspan="2">測定時期</th> <th rowspan="2">N</th> <th colspan="3">カプサイシン濃度閾値（μM）</th> </tr> <tr> <th>平均値（SD）</th> <th>範囲</th> <th>中央値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースライン</td> <td>12</td> <td>4.77 (4.67)</td> <td>0.02 - 10.00</td> <td>2.00</td> </tr> <tr> <td>Month 2</td> <td>11</td> <td>5.34 (4.49)</td> <td>0.40 - 10.00</td> <td>2.00</td> </tr> <tr> <td>Month 6</td> <td>11</td> <td>4.44 (4.46)</td> <td>0.08 - 10.00</td> <td>2.00</td> </tr> <tr> <td>Month 12</td> <td>12</td> <td>4.40 (4.18)</td> <td>0.40 - 10.00</td> <td>2.00</td> </tr> </tbody> </table> <p>・気管支反応性 気道コンダクタンス（sGAW、気道抵抗の逆数）がメタコリン誘発前のベースライン値の65%未満に低下する吸入メタコリン濃度を各期間に記録したところ、メタコリンによる誘発検査の結果において、ベースラインとの比較で有意な差は認められなかった。</p> <p style="text-align: center;">ベースライン時、Month 2、6、12のメタコリンによる誘発検査</p> <table border="1" data-bbox="480 1429 1423 1653"> <thead> <tr> <th rowspan="2">測定時期</th> <th rowspan="2">n</th> <th colspan="3">メタコリン濃度閾値（mg/mL）</th> </tr> <tr> <th>平均値（SD）</th> <th>範囲</th> <th>中央値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースライン</td> <td>11</td> <td>0.36 (0.35)</td> <td>0.12 - 1.00</td> <td>0.12</td> </tr> <tr> <td>Month 2</td> <td>8</td> <td>0.71 (1.34)</td> <td>0.03 - 4.00</td> <td>0.19</td> </tr> <tr> <td>Month 6</td> <td>12</td> <td>0.22 (0.21)</td> <td>0.03 - 0.50</td> <td>0.12</td> </tr> <tr> <td>Month 12</td> <td>12</td> <td>0.33 (0.28)</td> <td>0.06 - 1.00</td> <td>0.25</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>副次評価項目</u> ・末梢気道の気流の改善 β_2受容体作動薬投与後のCV測定が規定されたとおりに実施されなかったため、末梢気道の改善に関する結論は得られなかった。 肺活量（VC）の1年あたりの変化量は-339~403 mLの範囲であり（平均値：+17、SD：265、中央値：-46）、β_2受容体作動薬投与後のFEV₁の1年あたりの低下量は-163~77 mLの範囲であった（平均値：-75、SD：79、中央値：-91）。 努力性肺活量（FVC）の1年あたりの変化量は-546~812の範囲であり（平均値：+129、SD：339、中央値：+184）、FEV₁の1年あたりの低下量は-542~187 mLの範囲であった（平均値：-59、SD：180、中央値：-37）。</p>	測定時期	N	カプサイシン濃度閾値（ μM ）			平均値（SD）	範囲	中央値	ベースライン	12	4.77 (4.67)	0.02 - 10.00	2.00	Month 2	11	5.34 (4.49)	0.40 - 10.00	2.00	Month 6	11	4.44 (4.46)	0.08 - 10.00	2.00	Month 12	12	4.40 (4.18)	0.40 - 10.00	2.00	測定時期	n	メタコリン濃度閾値（ mg/mL ）			平均値（SD）	範囲	中央値	ベースライン	11	0.36 (0.35)	0.12 - 1.00	0.12	Month 2	8	0.71 (1.34)	0.03 - 4.00	0.19	Month 6	12	0.22 (0.21)	0.03 - 0.50	0.12	Month 12	12	0.33 (0.28)	0.06 - 1.00	0.25
測定時期	N			カプサイシン濃度閾値（ μM ）																																																					
		平均値（SD）	範囲	中央値																																																					
ベースライン	12	4.77 (4.67)	0.02 - 10.00	2.00																																																					
Month 2	11	5.34 (4.49)	0.40 - 10.00	2.00																																																					
Month 6	11	4.44 (4.46)	0.08 - 10.00	2.00																																																					
Month 12	12	4.40 (4.18)	0.40 - 10.00	2.00																																																					
測定時期	n	メタコリン濃度閾値（ mg/mL ）																																																							
		平均値（SD）	範囲	中央値																																																					
ベースライン	11	0.36 (0.35)	0.12 - 1.00	0.12																																																					
Month 2	8	0.71 (1.34)	0.03 - 4.00	0.19																																																					
Month 6	12	0.22 (0.21)	0.03 - 0.50	0.12																																																					
Month 12	12	0.33 (0.28)	0.06 - 1.00	0.25																																																					

	<p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象 投与開始後の12ヵ月間に92%（11/12例）43件の有害事象が報告され、被験薬に関連する有害事象は42%（5/12例）に認められた。最も多く報告された有害事象は、発熱3例8件で、その重症度は全て軽度で、被験薬との因果関係は「関連ありの可能性が極めて高い（highly probable）」、「たぶん関連あり（probable）」、及び「関連がないとはいえない（possible）」であったものの、いずれも処置は必要としなかった。被験薬と関連する有害事象は、3件を除いて全て軽度であった。 臨床検査値 臨床検査値異常による有害事象は報告されなかった。 <p>※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。</p> <p>注）本剤の国内における承認された用法及び用量は「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60 mg/kgを週1回、点滴静注する。」である。</p>
--	---

2) 安全性試験

①国内第I/II相試験（GTI1401-OLE試験）：日本人AATD患者における長期投与試験³¹⁾

目的	α_1 -アンチトリプシン欠乏症（AATD）を有する日本人患者における、Alpha-1 MP 60 mg/kgを週1回、1年間（52週）又はそれ以上の期間（被験者の同意を得て毎年更新されることとする）点滴静脈内投与した時の長期安全性の評価
試験デザイン	多施設共同、非盲検、第I/II相試験
対象	AATDを有する日本人患者4例
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> GTI1401試験を終了（Week 9の来院を完了）した患者 文書による同意を提出する意思があり、提供可能な患者
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 新たにうっ血性心不全、肝硬変（必ずしもこれらに限定しない）を含む重度の合併症が診断された患者 新たに悪性腫瘍が診断された患者（悪性黒色腫以外の皮膚癌は許容） 妊婦、授乳婦、又は本試験期間を通して適切な避妊方法を実施する意思のない患者 GTI1401試験のWeek 9の来院時に、HAV、HBV、HCV、HIVのいずれかの感染の臨床的徴候又は症状を示し、ウイルス検査により感染が確認された患者 喫煙が確認された、又は喫煙のためGTI1401試験のWeek 9の来院時の尿コチニン検査で陽性の患者 別の臨床試験（Alpha-1 MP以外の試験）に参加している患者 治験実施計画書やその手順の遵守に問題があると治験責任医師が判断した患者 この試験の結果を混乱させる、又は試験参加中に更なる危険を及ぼす可能性があるとして治験責任医師が認めた医学的状態の患者
試験方法	Alpha-1 MP 60 mg/kgを週1回、静脈内投与（点滴静注）することとした。点滴速度は約0.08 mL/kg/分を超えないこととし、被験者の様子を観察しながら投与することとした。
評価項目	<p>【有効性】 該当なし</p> <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象 バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数及び体温） 慢性閉塞性肺疾患（COPD）の増悪 肺機能検査（FEV₁、FVC） 臨床検査値（血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査） alpha₁-PI トラフ濃度

<p>統計手法</p>	<p>【安全性】 安全性解析対象集団を用いて、Alpha-1 MP 投与開始から試験最終来院までに発生したすべての AE を TEAE とした。有害事象の表は安全性解析対象集団について要約され、MedDRA version 22.1 の SOC と PT による被験者数と割合を記載した。臨床検査、バイタルサイン及び肺機能検査は、実測値とベースラインからの変化の記述統計量を要約した。安全性解析対象集団での血清中 alpha₁-PI トラフ（点滴静脈内投与前）濃度（C_{min}）及び定常状態での測定時点別の平均 C_{min}（Ext Week12 以降、3 ヶ月ごとの全ての来院時に測定した各被験者の C_{min} の平均）を要約した。 安全性解析対象集団の CT スキャンデータから収集した肺密度を人口統計学的特性で要約し、全平均と個々の被験者については、hounsfield unit（Hu）値（CT 検査において被写体のなかの小さな単位容積内の物質のエックス線吸収値を測定した物理的な数値の単位）15 パーセントイル（g/L）対時間プロットを別々に示した。</p>
<p>試験結果</p>	<p>本試験では GTI1401 試験を終了した 4 例がスクリーニングを受け、全ての被験者が本試験に組み入れられ、Alpha-1 MP の投与を受けた。中間のデータカットオフまでに試験を中止した被験者はいなかった。1 例が Ext Week 156 の来院を完了し、他の 3 例は Ext Week 140 の来院を完了した。</p> <p>【被験者特性】 本試験の安全性解析対象集団では、全 4 例は全て日本人で、男性 3 例、女性 1 例であった。平均年齢は 60.8 歳（範囲：54～67 歳）、体重の平均値は 58.48 kg（範囲：45.3～78.4 kg）であった。AATD と診断されてからの期間の平均値は 21.18 年（範囲：6.4～40.8 年）であり、診断時の血清中総 alpha₁-PI 濃度の平均値は 16.25 mg/dL（範囲：11.0～30.0 mg/dL）であった。また、ベースライン時の気管支拡張剤投与前の FEV₁ 及び FVC の平均値は、それぞれ 1.560 L（範囲：0.95～2.68 L）及び 3.115 L（範囲：2.17～4.77 L）であり、気管支拡張剤投与後の FEV₁ 及び FVC の平均値は、それぞれ 1.615 L（範囲：1.09～2.68 L）及び 3.468 L（範囲：1.97～4.88 L）であった。 肺密度の 15 パーセントイル値の平均値は 30.96 g/L（範囲：17.2～42.8 g/L）、肺密度の平均値は 132.45 g/L（範囲：106.5～169.6 g/L）であった。 中間のデータカットオフまでの平均投与期間は 144.0 週（範囲：140.0～156.0 週）、点滴静脈内投与回数の平均値は 143.3 回（範囲：138～156 回）であった。総点滴静脈内投与量の平均値は 8387.00 mL（範囲：6432.0～10837.0 mL）で、1 週間あたりの投与量の平均値は 58.55 mL（範囲：45.9～77.4 mL）であった。また、投与時間の平均値は 25.1 分（範囲：20～36 分）であった。</p> <p>【安全性】 有害事象 中間のデータカットオフまでに 4 例に 43 件の有害事象が報告された。 中間のデータカットオフまでの SOC で最も発現頻度が高かった有害事象は、「筋骨格系および結合組織障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（各 4 例）及び「感染症および寄生虫症」（3 例）であった。PT 別で最も発現頻度が高かった有害事象は、「上気道の炎症」（3 例）、「腹部不快感」「肝機能異常」「上咽頭炎」「背部痛」「筋骨格痛」（各 2 例）であった。 中間のデータカットオフまでに、重篤な有害事象は 2 例に 5 件（1 例で「肺高血圧症」「肺炎」「蜂巣炎」「大腸ポリープ」、1 例で「気胸」）認められ、5 件のうち 3 件（「肺高血圧症」「大腸ポリープ」「気胸」）は軽度であった。1 例に「蜂巣炎」1 件（中等度）及び「肺炎」1 件（重度）が認められた。全ての重篤な有害事象は治験責任医師により被験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、回復した。 中間のデータカットオフまでに、Alpha-1 MP との因果関係が否定できない有害事象が 2 例に 3 件認められ、1 例に認められた「ほてり」は治験責任医師により「関連あり」と判断されたが軽度であり無処置で回復した。他の 1 例で認められた「腹部不快感」「筋骨格痛」は、いずれも治験責任医師により「たぶん関連なし」と判断された。 本試験では、死亡、試験中止に至る有害事象及び特に注目すべき有害事象は報告されなかった。</p>

有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	N=4 (n)
すべての有害事象（件）	43
1つ以上の有害事象を発現した例数	4
心臓障害	1
不整脈	1
動悸	1
眼障害	1
眼瞼痛	1
胃腸障害	2
腹部不快感	2
腹痛	1
下痢	1
軟便	1
胃腸障害	1
痔核	1
大腸ポリープ	1
肝胆道系障害	2
肝機能異常	2
感染症および寄生虫症	3
蜂巣炎	1
胃腸炎	1
上咽頭炎	2
咽頭炎	1
肺炎	1
臨床検査	2
血中クレアチニン増加	1
インフルエンザウイルス検査陽性	1
筋骨格系および結合組織障害	4
関節痛	1
背部痛	2
筋骨格痛	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4
咳嗽	1
鼻出血	1
気胸	1
肺高血圧症	1
肺腫瘍	1
鼻漏	1
上気道の炎症	3
血管障害	1
ほてり	1

バイタルサイン

中間のデータカットオフまでに臨床的に問題となる異常は認められなかった。

慢性閉塞性肺疾患（COPD）の増悪

中間のデータカットオフまでに COPD の増悪が認められた被験者はいなかった。

肺機能検査

中間のデータカットオフまでに臨床的に問題となる異常は認められなかった。

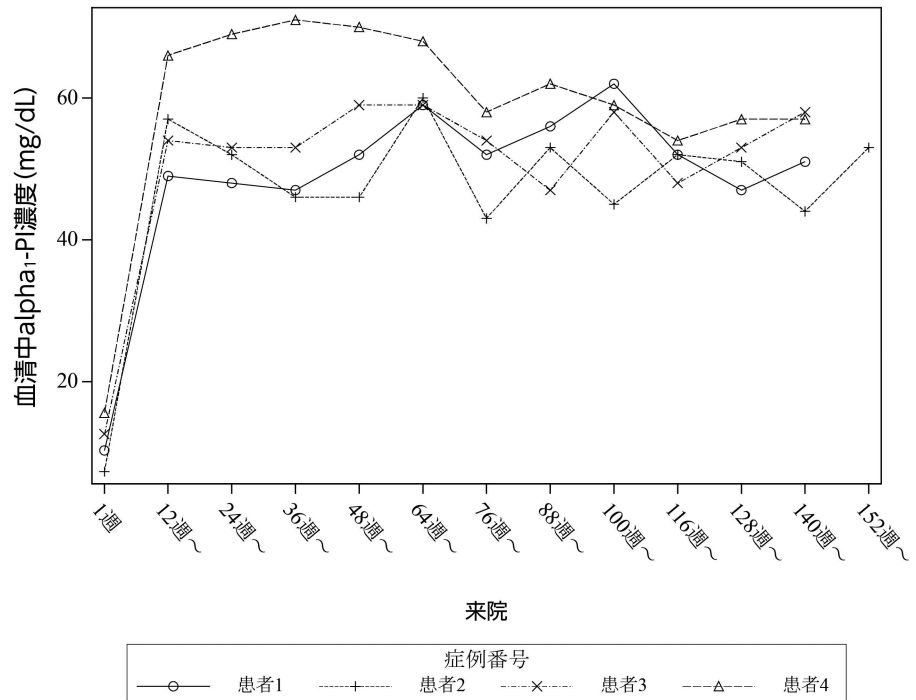
臨床検査値

中間のデータカットオフまでに臨床検査パラメータについて、一過性の変動は認められたものの、臨床的に問題となる異常は認められなかった。

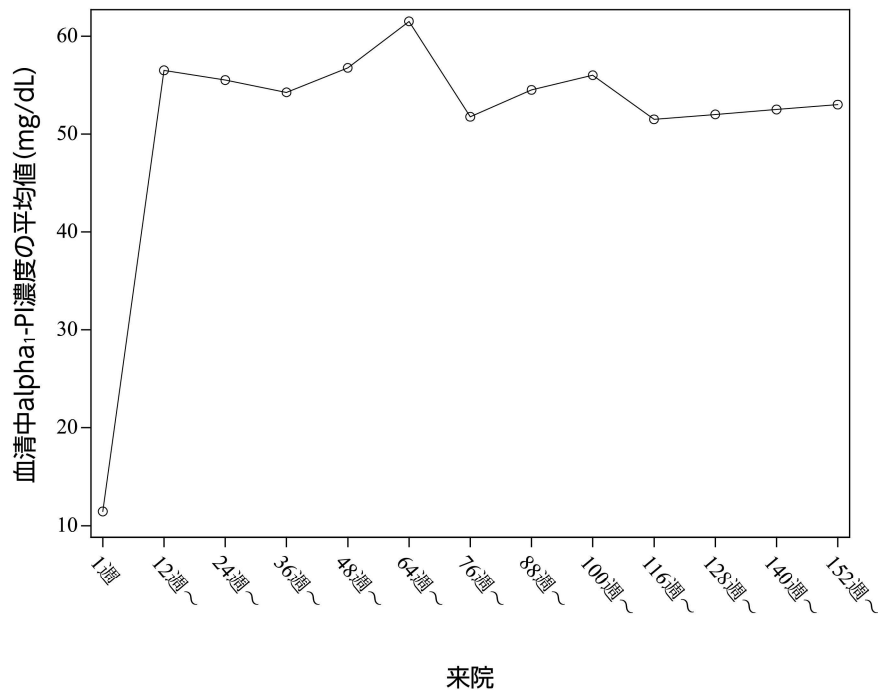
alpha₁-PI トラフ濃度

Ext Week 152 までの C_{min} は、50.17~62.82 mg/dL の範囲で安定していた。C_{min} の平均値 (SD) は 54.860 (5.5532) mg/dL であり、全被験者で AATD の閾値として認められている 50 mg/dL (=11.3 μM) より高かった。

血清中 alpha₁-PI 濃度—時間曲線 (安全性解析対象集団)
(症例別)



(全例)



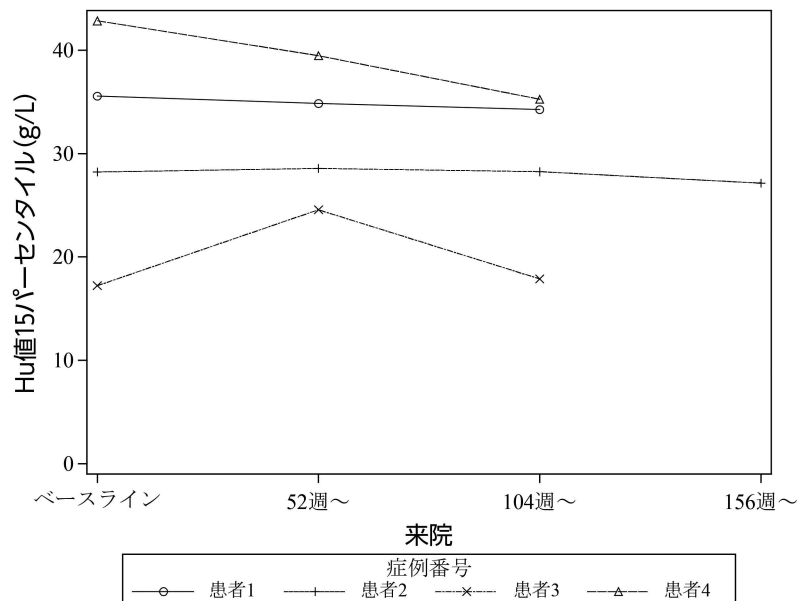
肺密度

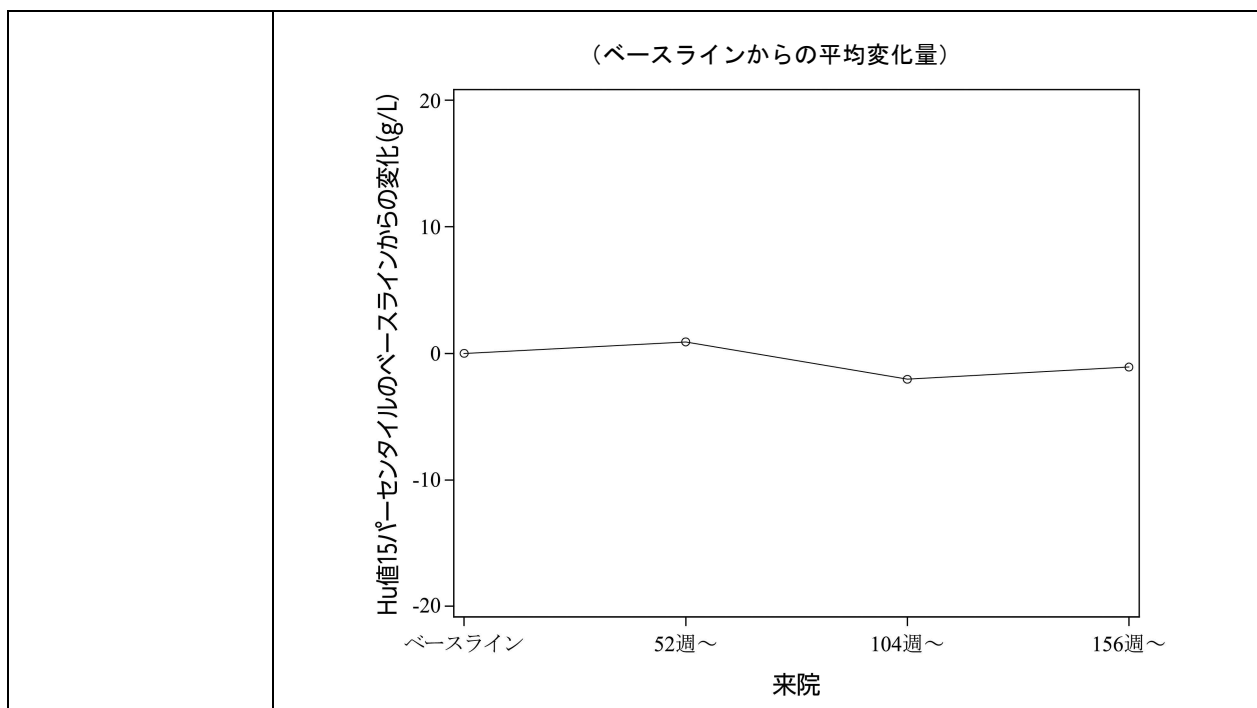
中間のデータカットオフまでの Hu 値 15 パーセンタイル (肺) は、2 例で一定に維持され、1 例で上昇後にベースラインレベルまで低下し、1 例でわずかに低下した。ベースラインからの平均変化量 (SD) は、Ext Week 52 で 0.91 (4.570) g/L、Ext Week 104 で -2.05 (3.771) g/L であった。

Hu 値 15 パーセンタイル (肺) (g/L) の要約 (安全性解析対象集団)

測定時期	Hu値15パーセンタイル (肺)	
	測定値	ベースラインからの変化量
ベースライン (n=4)		
平均値 (SD)	30.96 (10.928)	—
中央値	31.89	—
最小値, 最大値	17.2, 42.8	—
Ext Week 52 (n=4)		
平均値 (SD)	31.86 (6.604)	0.91 (4.570)
中央値	31.70	-0.19
最小値, 最大値	24.6, 39.5	-3.4, 7.4
Ext Week 104 (n=4)		
平均値 (SD)	28.91 (7.978)	-2.05 (3.771)
中央値	31.25	-0.64
最小値, 最大値	17.9, 35.3	-7.6, 0.7
Ext Week 156 (n=1)		
平均値 (SD)	27.14 (—)	-1.08 (—)
中央値	27.14	-1.08
最小値, 最大値	27.1, 27.1	-1.1, -1.1

Hu 値 15 パーセンタイル (肺) 対時間プロット (安全性解析対象集団)
(症例別)





②海外第 IV 相試験 (27007, 5747-0731 試験) : AATD 患者における非盲検長期投与試験 (外国人データ) ³²⁾

目的	先天性 α_1 -アンチトリプシン欠乏症 (AATD) 及び肺気腫患者における、肺気腫症の進行抑制に対する Prolastin® の長期補充療法の有効性及び忍容性の検討
試験デザイン	単施設、単群、非対照、非盲検試験
対象	重症 AATD [遺伝子型 PI*ZZ、PI*SZ、PI*Z null、PI*null null] 及び進行性肺気腫症患者 5 例
主な選択基準	以下の選択基準をすべて満たす患者 1. 年齢18～70歳 2. 進行性肺気腫症を有する患者 (FEV ₁ がEGKS [Europäische Gesellschaft für Kohle und Stahl (欧州石炭鉄鋼共同体) におけるヨーロッパ呼吸器学会 (ERS) 基準] による予測値の65%未満の場合、関連機能不全が想定される) 3. 血清中 α_1 -PI 濃度が 50 mg/dL 以下 (Nephelometry 法) 又は 80 mg/dL 以下 (Radioimmunoassay法) の患者
主な除外基準	1. 血液製剤に対する過敏症の既往歴を有する患者 2. 妊娠中の患者 3. 選択的 IgA 欠乏症と診断された患者 4. 非代償性肺性心と診断された患者 5. 喫煙を継続している患者
試験方法	Prolastin® を 60 mg/kg を週 1 回静脈内投与することとし、点滴速度は 1 分間に 0.08 mL/kg (すなわち、体重 75 kg の被験者に対して 6 mL) を超えないこととした。被験者は最長 6 年間投与を受けた。
評価項目	【有効性】 Prolastin® による補充療法中及び補充前 (過去 3 年間の値) の以下の項目に関する経過の比較 ・FEV ₁ (努力性呼気 1 秒量) ・密度 (CT により測定) ・気道抵抗 ・胸郭内気量 (補充前の記録が不十分な被験者では、過去の集団との比較を考慮する) 【安全性】 ・有害事象

統計手法	<p>人口統計学的、有効性及び安全性データについては、連続変数に対する要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を示した。</p> <p>有効性及び検査データに関しては、時点ごとに要約統計量を示し、FEV₁ 及び血清中 alpha₁-PI 濃度については、個々の患者の経時的変化をグラフで表示した。</p>
試験結果	<p>本試験では登録された 5 例（男性 3 例、女性 2 例）に被験薬が投与された。</p> <p>【被験者特性】 被験者の年齢は 38～50 歳、体重は 46～70 kg、身長は 167～190 cm の範囲であった。4 例が元喫煙者、1 例が非喫煙者であった。全ての被験者が alpha₁-PI 製剤による前治療を受けており、投与量は 76～87 mg/kg^{注)} の範囲であった。全ての被験者の遺伝子型は PI*ZZ と確認された。</p> <p>【有効性】 気管支拡張剤投与後の FEV₁ (%) の平均値は、ベースライン時で 41.5%、3 年間の治療後で 30.8% であった。気管支拡張剤投与後の FEV₁ は、1 例では顕著に低下したが、その他の被験者ではベースラインから 1 年後までにわずかに低下した後ほぼ一定であった。しかし、この顕著な低下がみられた被験者のベースラインの FEV₁ は 2.9 L/秒と最大値で、他の被験者のベースライン FEV₁ は 1.0～1.5 L/秒の範囲であった。また、別の 1 例では、FEV₁ は Month 48 に 0.71 L/秒であったが Month 60 には 2.7 L/秒となり、明らかな増加が認められた。</p> <p>気管支拡張剤投与後に測定した気道抵抗 (cm H₂O/L/秒) の平均値は、ベースライン時で 3.56、Month 6 で 3.58、Month 36 で 5.72、Month 60 で 3.94 と経時的な増加を示した。これらの測定時点での標準偏差は、1.11～2.69 とばらつきが認められた。胸郭内気量の平均値は、ベースラインで 6.68 L、Month 36 で 6.86 L、Month 60 で 6.36 L で、各測定時点での標準偏差は 2.03～2.44 の範囲であった。血液ガスデータのうち、pO₂ の平均値は、ベースライン時で 69 mmHg (SD=7.9)、Month 36 で 65.6 mmHg (SD=8.6) であった。これに対応する pCO₂ の平均値は、それぞれ 35 mmHg (SD=3.1) 及び 37.4 mmHg (SD=3.1) であったが、有意な傾向は認められなかった。</p> <p>補充療法を実施する前の疾患経過の記録が得られなかったため、これに関する個々の試験データの比較は不可能であった。また、被験者数が少なかったことから、過去の集団との比較は実施しなかった。</p> <p>【安全性】 被験者 5 例のうちの 1 例に、投与開始後 36～66 ヶ月の間に 5 件（軽度の咳嗽 2 件、呼吸困難 2 件、中等度の疼痛 1 件）の有害事象が認められた。</p> <p>投与（注入）により生じた疼痛は、被験薬と関連ありと判断された。呼吸困難は投与中及び投与後 24 時間までに認められ、その対症療法として以降は被験薬投与前にステロイド（Volon）1 mg が投与された。ステロイドは咳嗽の治療のためにも投与された（Month 66）。</p> <p>本試験では、重篤な有害事象及び死亡、投与を中止した症例は認められなかった。臨床検査の結果では、臨床上問題となる影響は認められなかった。</p> <p>※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。</p> <p>注）本剤の国内における承認された用法及び用量は「通常、成人にはヒト α₁-プロテインアーゼインヒビターとして 60 mg/kg を週 1 回、点滴静注する。」である。</p>

③海外第 II 相試験（30659, 5747-0101 試験）：AATD 患者における非盲検ベースライン対照試験（外国人データ）³³⁾

目的	<p><u>主要目的</u> 重度の AATD 患者における alpha₁-PI 補充が咳閾値及び気管支反応性に及ぼす影響の検討</p> <p><u>副次目的</u> AATD 患者における alpha₁-PI 補充療法が末梢気道の閉塞に及ぼす影響の検討</p>
試験デザイン	<p>単施設、非盲検、ベースライン対照試験 [27809, 5747-0101 試験の継続試験]</p>
対象	<p>AATD 患者 12 例</p>

主な選択基準	以下の選択基準を満たす患者 1. 年齢18歳以上65歳以下 2. 遺伝子型がPI*ZZ、PI*Z0又はPI*00のAATD患者 3. 気管支拡張後のFEV ₁ が基準値の25～75%（Malmö normal materialに従って）の患者 4. B型肝炎の予防接種を受けた患者																																																			
主な除外基準	1. AATD 以外の重篤な慢性疾患を有する患者 2. 肺機能検査の結果に影響を及ぼす可能性のあるその他の肺疾患を有する患者（肺線維症、気管支癌、外因性アレルギー等） 3. 妊娠可能な女性で試験期間を通して適切な避妊法の実施を望まない患者 4. 血漿製剤による治療が禁忌であることが確認されている患者 5. 現在喫煙している又は過去6ヵ月間に喫煙していた患者 6. 本試験への組入れが適切でないと治験責任医師が認めた医学的状態の患者																																																			
試験方法	Prolastin® 60 mg/kg/週 1回又は2週に1回 ^{注)} 、最長2年間静脈内投与（点滴静注）することとした。点滴速度は2 mg/kg/分とした。																																																			
評価項目	【有効性】 <u>主要評価項目</u> ・咳閾値 カプサイシンによる誘発検査：ベースラインとの比較による統計学的差異又は傾向 ・気管支反応性 メタコリンによる誘発検査：ベースラインとの比較による統計学的差異又は傾向 <u>副次評価項目</u> ・クロージングボリューム（CV）により評価する末梢気道の気流の改善 【安全性】 ・有害事象																																																			
統計手法	カプサイシンによる咳嗽誘発検査及びメタコリンによる誘発検査におけるベースラインと最長48ヵ月後までの反復検査結果の差をウィルコクソンの符号順位検定を用いて評価した。 肺機能の1年あたりの変化を回帰分析により判定した。																																																			
試験結果	本試験には年齢47～63歳の男性6例及び女性6例の合計12例を組み入れた。 全12例が本試験の1年目を完了した。1例が有害事象によりVisit 5（12ヵ月後）で本試験を中止し、12例中11例が4年間にわたる本試験を完了した。 【有効性】 <u>主要評価項目</u> ・咳閾値 15回以上の咳が誘発された吸入カプサイシンの最高濃度を各期間に記録したところ、カプサイシン咳嗽誘発検査の結果では、ベースラインとの比較で有意な差は認められなかった。 ベースライン時、Month 2、6、12、24、36、48のカプサイシンによる咳嗽誘発検査 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">測定時期</th> <th rowspan="2">n</th> <th colspan="3">カプサイシン濃度閾値（μM）</th> <th rowspan="2">p値 （ベースラインからの変化）</th> </tr> <tr> <th>平均（SD）</th> <th>範囲</th> <th>中央値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースライン</td> <td>12</td> <td>4.77 (4.67)</td> <td>0.02 - 10.00</td> <td>2.0</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Month 2</td> <td>11</td> <td>5.35 (4.50)</td> <td>0.40 - 10.00</td> <td>2.0</td> <td>0.75</td> </tr> <tr> <td>Month 6</td> <td>12</td> <td>4.24 (4.31)</td> <td>0.08 - 10.00</td> <td>2.0</td> <td>1.00</td> </tr> <tr> <td>Month 12</td> <td>12</td> <td>4.40 (4.18)</td> <td>0.40 - 10.00</td> <td>2.0</td> <td>0.88</td> </tr> <tr> <td>Month 24</td> <td>11</td> <td>5.49 (4.34)</td> <td>0.40 - 10.00</td> <td>2.0</td> <td>0.38</td> </tr> <tr> <td>Month 36</td> <td>11</td> <td>4.47 (4.43)</td> <td>0.40 - 10.00</td> <td>2.0</td> <td>0.63</td> </tr> <tr> <td>Month 48</td> <td>11</td> <td>6.36 (4.18)</td> <td>2.00 - 10.00</td> <td>10.0</td> <td>0.06</td> </tr> </tbody> </table> ・気管支反応性 気道コンダクタンス（sGAW、気道抵抗の逆数）がメタコリン誘発前のベースライン値の65%未満に低下する吸入メタコリン濃度を各期間に記録したところ、メタコリンによる誘発検査の結果では、ベースラインとの比較で有意な差は認められなかった。	測定時期	n	カプサイシン濃度閾値（μM）			p値 （ベースラインからの変化）	平均（SD）	範囲	中央値	ベースライン	12	4.77 (4.67)	0.02 - 10.00	2.0	—	Month 2	11	5.35 (4.50)	0.40 - 10.00	2.0	0.75	Month 6	12	4.24 (4.31)	0.08 - 10.00	2.0	1.00	Month 12	12	4.40 (4.18)	0.40 - 10.00	2.0	0.88	Month 24	11	5.49 (4.34)	0.40 - 10.00	2.0	0.38	Month 36	11	4.47 (4.43)	0.40 - 10.00	2.0	0.63	Month 48	11	6.36 (4.18)	2.00 - 10.00	10.0	0.06
測定時期	n			カプサイシン濃度閾値（μM）				p値 （ベースラインからの変化）																																												
		平均（SD）	範囲	中央値																																																
ベースライン	12	4.77 (4.67)	0.02 - 10.00	2.0	—																																															
Month 2	11	5.35 (4.50)	0.40 - 10.00	2.0	0.75																																															
Month 6	12	4.24 (4.31)	0.08 - 10.00	2.0	1.00																																															
Month 12	12	4.40 (4.18)	0.40 - 10.00	2.0	0.88																																															
Month 24	11	5.49 (4.34)	0.40 - 10.00	2.0	0.38																																															
Month 36	11	4.47 (4.43)	0.40 - 10.00	2.0	0.63																																															
Month 48	11	6.36 (4.18)	2.00 - 10.00	10.0	0.06																																															

ベースライン時、Month 2、6、12、24、36、48 のカプサイシンによる咳嗽誘発検査

測定時期	n	メタコリン濃度閾値 (mg/mL)			p値 (ベースライン からの変化)
		平均 (SD)	範囲	中央値	
ベースライン	12	0.37 (0.44)	0.01 - 1.50	0.13	—
Month 2	9	0.66 (1.27)	0.03 - 4.00	0.25	0.75
Month 6	12	0.22 (0.21)	0.03 - 0.50	0.13	0.55
Month 12	12	0.33 (0.28)	0.06 - 1.00	0.25	0.85
Month 24	9	0.28 (0.30)	0.06 - 1.00	0.25	0.91
Month 36	10	0.38 (0.37)	0.06 - 1.00	0.25	1.00
Month 48	11	0.37 (0.37)	0.03 - 1.00	0.13	1.00

副次評価項目

気道での持続的効果に関するいずれの測定項目でも、その平均値に系統的な有意差は認められなかった。

【安全性】

・有害事象

全 12 例で有害事象が認められたが、臨床的に重大でない又は軽度なものであった。重症度が中等度又は重度の有害事象は 18 件報告されたが、大部分は基礎疾患の進行又は悪化、若しくは本疾患における偶発的な（一部は予測される）合併症の結果であり、複数の事象は、本試験とは関係のない手術が原因と考えられた。被験薬の投与中止又は試験中止を必要とした被験者はいなかった。ほぼ 2 年間の投与終了後に、被験薬と関連がない肺疾患の悪化により 1 例が死亡した。

有害事象の発現割合

	n (%)	有害事象 発現件数	被験薬との 因果関係あり
すべての有害事象	12 (100)	51	8
全身症状	9 (75)	26	7
心臓血管	9 (75)	16	0
消化器官	8 (66)	10	2
代謝及び栄養	1 (8)	1	0
筋骨格	2 (16)	2	1
神経系	3 (25)	3	1
呼吸器系	10 (83)	20	1
皮膚	2 (16)	3	1
特殊感覚	1 (8)	3	0
尿生殖器系	3 (25)	3	0

※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。

注）本剤の国内における承認された用法及び用量は「通常、成人にはヒト α₁-プロテインナーゼインヒビターとして 60 mg/kg を週 1 回、点滴静注する。」である。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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

承認条件：

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。
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。

実施予定の試験：

一般使用成績調査計画の骨子

目 的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性の評価
調 査 方 法	全例調査方式
対 象 患 者	本剤が投与された全症例
観 察 期 間	3 年
予 定 症 例 数	8 例
主な調査項目	患者背景、AATD 及び COPD の診断時期、本剤の投与状況、併用薬・併用治療、血清中 alpha ₁ -PI 濃度、呼吸機能（FEV ₁ 、FEV ₁ /FVC）、肺拡散能力（DLco）、臨床検査値、有害事象

(7) その他

該当資料なし

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

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

alpha₁-PI は、主に肝細胞で産生される血液中の主要なセリンプロテアーゼインヒビター [serine protease inhibitor=SERPIN)] であると考えられており、トリプシン、キモトリプシン、トロンピン、エラスターゼなどのセリンプロテアーゼ、特に好中球エラスターゼを阻害して、組織損傷の拡大を防御すると考えられている。

α₁-アンチトリプシン欠乏症 (AATD) では、セリンプロテアーゼインヒビターである α₁-プロテイナーゼインヒビター (alpha₁-PI、歴史的に alpha₁-アンチトリプシンとも呼ばれる) の血清中濃度が低下することによりプロテアーゼ優勢の状態となり、肺胞を構成する主要な結合組織であるエラスチンが、プロテアーゼ (主にエラスターゼ) によって分解され、肺気腫病変の形成を引き起こすと考えられており、AATD の症状は、臨床的には肺気腫、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 及び肝硬変として現れる^{2, 11, 12, 13, 14)}。

alpha₁-PI の補充療法によって、血清及び気道上皮被覆液の alpha₁-PI 濃度を上昇・維持させることで、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により肺気腫の発生・進展を抑制し、COPD の病態の進行を遅延させると考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 主要プロテイナーゼインヒビターによる内皮細胞マトリックスタンパク質分解の阻害 (*in vitro*)³⁴⁾

alpha₁-PI のヒト喀痰エラスターゼ (HSE) 阻害作用を、アプロチニン誘導体の作用と比較した。 [³H]-プロリン (1 μCi/mL) を集密的なウシ内皮細胞培養培地に添加し広範囲な放射能標識マトリックスを合成させ、リン酸緩衝生理食塩液又は濃度を漸増したプロテイナーゼインヒビターの存在下で一定濃度のエラスターゼ (ヒト喀痰から精製したエラスターゼ) と共にインキュベートした。インヒビターの相対濃度は、インヒビターに対するエラスターゼのモル比 (1:0.25~1:6.00) に基づいて計算したところ、エラスターゼは、用量依存的にヒト alpha₁-PI により阻害されると結論付けられた。

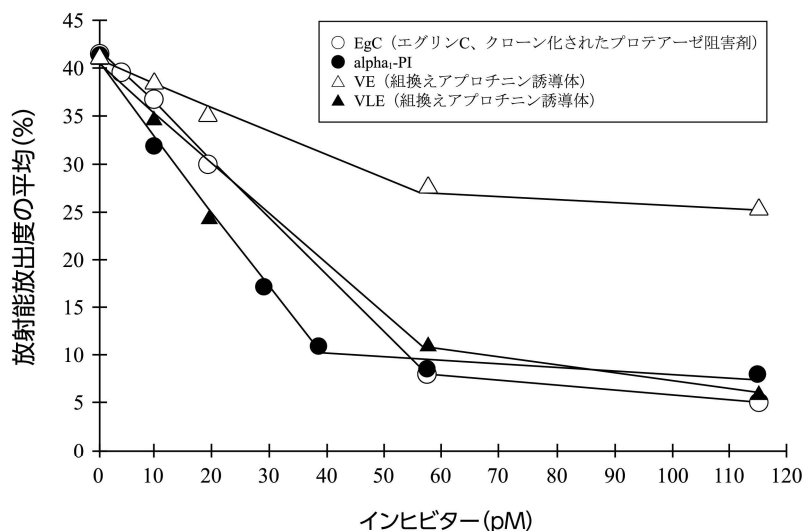
可溶性ヒト喀痰エラスターゼ共処理マトリックス分解モデルで試験したプロテイナーゼインヒビターの要約

インヒビター	分子量	EC ₅₀ [※] (pmol/L)
対照:		
ヒト alpha ₁ -PI	52000	26.9
エグリン C	8100	35.6
ヒト alpha ₁ -PI + エグリン C (等モル)	NA	29.2
アプロチニン誘導体:		
アプロチニン (15Val) (52Glu)	6500	194.7±20.1
アプロチニン (15Val) (17Leu) (52Glu)	6500	38.6

※: 1 μg HSE (38.6 pmol/L) 存在下 30 分後の 50 % 効果濃度

NA: 適用せず

主要プロテイナーゼインヒビターによるウシ内皮細胞タンパク質分解の阻害



VE : アプロチニン(15Val) (52Glu)、VLE : アプロチニン(15Val) (17Leu) (52Glu)

2) カニクイザルに投与後の肺移行 (in vivo) ³⁸⁾

カニクイザルに本薬を 240 mg/kg の用量で静脈内投与し、23 時間後に同用量を再投与した。陰性対照としては生理食塩水を投与した。再投与から 6 時間後に肺洗浄液を採取し、alpha1-PI のタンパク質量及びエラスターゼ阻害作用を測定したところ、陰性対照群との比較でいずれも上昇しており、本薬の肺移行が確認された。

投与終了 6 時間後のカニクイザル気管支肺胞洗浄液中の alpha₁-PI 濃度

測定※	静脈内投与した被験物質	
	生理食塩液	ヒト alpha ₁ -PI
ヒト alpha ₁ -PI 抗原 (BAL 液中の総タンパク質量に対する%)	0.026 ± 0.007	4.78 ± 1.8
alpha ₁ -PI 活性 (BAL 液中の総タンパク質量に対する%)	0.226 ± 0.014	2.62 ± 0.3

※ : 平均値 ± 標準誤差、n=4

BAL : 気管支肺胞洗浄

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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

健康なヒトの血清中 alpha₁-PI 濃度は約 20~53 μM の範囲であり³⁵⁾、歴史的「防御閾値」として、治療目標となる血清中 alpha₁-PI トラフ濃度は 11 μM [これは過去の Radioimmunoassay 法 (放射免疫拡散法) による測定では 80 mg/dL、現行の Nephelometry 法 (免疫比濁法) による測定では 50 mg/dL] に相当する。

先天性 AATD 患者に対する血清中 alpha₁-PI 濃度の防御閾値は 11 μM とされており、PI*Z 型の患者の肺で適切な抗エラスターゼ活性を示すのに必要な血清中 alpha₁-PI 濃度は約 70 mg/dL 超 (PI*MM 型の健常者の基準範囲下限の 35% 超、Radioimmunoassay 法) であることが示されている³⁾。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

該当資料なし

2) 反復投与³⁴⁾

AATD 患者を対象に、Alpha-1 MP を用いた以下の 4 試験を行った。各試験の被験者の血清中 alpha₁-PI 濃度は以下のとおりである。

- 国内第 I/II 相試験 (GTI1401 試験)²³⁾
- 海外第 III 相試験 (11816 [ChAMP] 試験)³⁶⁾
- 海外第 II 相試験 (T6004-201 [SPARK] 試験)²⁷⁾
- 海外第 II/III 相試験 (GTI1402 試験)³⁷⁾

全試験を通しての薬物動態パラメータの要約 (Alpha-1 MP)³⁴⁾

試験 ^a	投与量/ 投与方法	AUC _{0-7days}	C _{max}	T _{max}	T _{1/2}	平均 C トラフ値 ^b
		n (mg·h/dL) 平均値 (%CV)	n (mg/dL) 平均値 (%CV)	n (hours) 中央値 (範囲)	n (hours) 平均値 (%CV)	n (mg/dL) 平均値 (%CV)
GTI1401	60 mg/kg IV	4	4	4	4	4
		14913.20	174.250	0.534	150.395	55.854 ^c
		(10.95)	(17.51)	(0.28 - 2.78)	(24.056)	(14.824)
11816 [ChAMP]	60 mg/kg IV	23	23	23	23	23
		19010	233.2	0.703	149.2	74.6 ^d
		(13)	(13)	(0.23 - 8.59)	(17)	(14)
T6004-201 [SPARK]	60 mg/kg IV	29	29	29	29	30
		20360	247	0.7	212.7	77 ^e
		(10.1)	(12.2)	(0.3 - 2.4)	(13.4)	(13.6)
GTI1402 [Alpha-1 MP]	60 mg/kg IV	28	28	28	28	29
		19838	249	0.69	164.10	74.7 ^e
		(12.7)	(20.0)	(0.28 - 4.33)	(21.1)	(15.8)

a : 試験間の直接比較のため、必要に応じて mg·h/dL 又は mg/dL 値に換算した

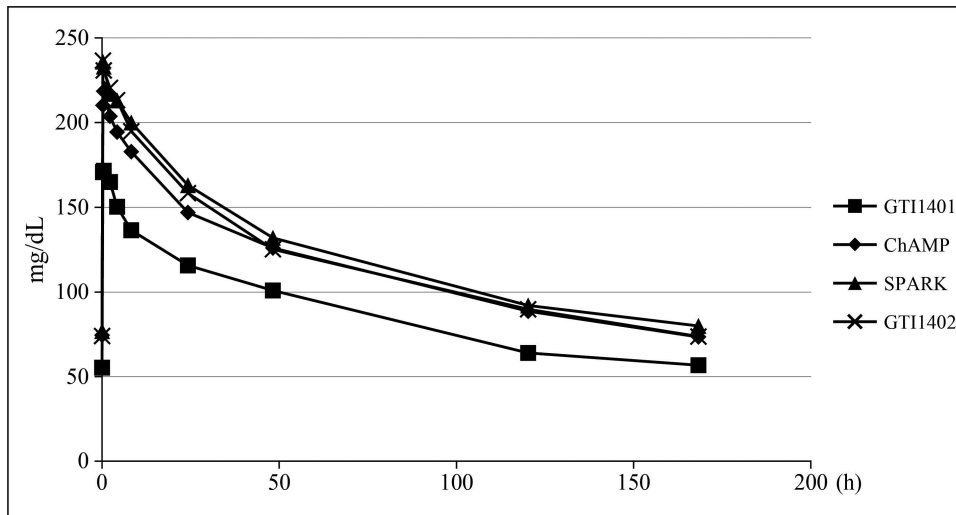
b : C トラフ値 = GTI1401 試験における最小血中濃度

c : 7、8、及び 9 週目の投与前データの平均値

d : 投与前値及び投与の最後の 3 週間からの 8 週ごとのシーケンスにおける平均値

e : 投与前値及び投与の最後の 4 週間からの 8 週ごとのシーケンスにおける平均値

定常状態での α_1 -PI 濃度（平均値）—時間曲線（Alpha-1 MP）³⁴⁾



●国内第 I/II 相非盲検試験（GTI1401 試験）²³⁾

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 50 mg/dL 未満（ネフェロメトリー法）] 日本人成人患者 4 例に本剤 60 mg/kg を週 1 回 8 週間点滴静注した。

血清中 α_1 -PI 濃度は Week 8 の投与後 0~2 時間以内に最高値を示し、その後、投与後 168 時間まで徐々に低下し定常状態に達した。7~9 週目の平均血清トラフ濃度 (C_{min}) はすべての患者で 50 mg/dL を超えていた。薬物動態パラメータの平均値は、血清中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-7 \text{ days}}$) が 14913.2 mg·h/dL、最高血清中濃度 (C_{max}) が 174.2 mg/dL、血清中半減期 ($T_{1/2}$) が 150.4 時間であった。

薬物動態パラメータの要約（PK 解析対象集団）

	$AUC_{0-7 \text{ days}}$ (mg·h/dL)	C_{max} (mg/dL)	T_{max}^a (h)	$T_{1/2}$ (h)
症例1 ^b	13148.4	131.00	2.78	193.90
症例2	15079.4	186.00	0.28	111.01
症例3	14373.8	178.00	0.67	132.93
症例4	17051.3	202.00	0.40	163.74
N	4	4	4	4
平均値	14913.20	174.250	1.034	150.395
(SD)	(1633.450)	(30.5109)	(1.1778)	(36.1785)
%CV	10.95	17.510	113.935	24.056
中央値	14726.60	182.000	0.534	148.334
最小値, 最大値	13148.4, 17051.3	131.00, 202.00	0.28, 2.78	111.01, 193.90
幾何平均	14847.25	172.044	0.678	147.123

a : T_{max} は、注入開始からの実際の経過時間に基づいて算出

b : 症例1は、治験実施施設の方針により、注入ごとに被験薬を希釈して投与した
(希釈は、Alpha-1 MP (66 mL) の溶液に生理食塩水50 mLを加えた)

血清中 alpha₁-PI トラフ濃度 [mg/dL] の要約 (PK 解析対象集団)

	Week 1	Week 7	Week 8	Week 9	平均C _{min} *
症例1	10.3	51.7	49.3	50.0	50.50
症例2	7.3	51.1	56.0	44.9	50.67
症例3	12.6	97.6 ^a	51.0	57.5	54.25
症例4	15.6	63.9	65.4	74.7	68.00
N	4	3 ^a	4	4	4
平均値	11.450	55.567	55.425	56.900	55.854
(SD)	(3.5162)	(7.2231)	(7.2325)	(12.9378)	(8.2799)
%CV	30.709	12.999	13.049	22.738	14.824
中央値	11.450	51.700	53.500	54.000	52.458
最小値, 最大値	7.30, 15.60	51.10, 63.90	49.30, 65.40	44.90, 74.70	50.50, 68.00
幾何平均	11.026	55.268	55.087	55.864	55.428

* 平均C_{min} = 7、8、9週目に測定された各症例のC_{min}の平均値 (1週目を除く)

a : 症例3の7週目は輸血中の採血データであったため除外

●海外第 III 相試験 (11816 [ChAMP] 試験)³⁶⁾ (外国人データ)

試験開始からの 16 週間をクロスオーバー期間とし、1 又は 2 回目の二重盲検期の 8 週間に Alpha-1 MP 60 mg/kg 又は Prolastin® を 60 mg/kg で週 1 回点滴静注した。その後の非盲検期の 8 週間、Alpha-1 MP を 60 mg/kg で週 1 回点滴静注した。

機能活性測定による AUC_{0-7 days} は Alpha-1 MP 群で 155.9 mg·h/mL、Prolastin® 群で 152.4 mg·h/mL であった。AUC_{0-7 days} について、Alpha-1 MP 群と Prolastin® 群の幾何最小二乗平均の比の点推定値は 1.03、(90%CI : 0.97~1.09) であった [ANOVA]。

機能活性測定による薬物動態パラメータ (PK 解析対象集団)

投与群	AUC _{0-7days} 平均値 (%CV) (mg·h/mL)	C _{max} 平均値 (%CV) (mg/mL)	T _{max} ^a 中央値 (範囲) (h)	T _{1/2} 平均値 (%CV) (h)	平均 C _{trough} 平均値 (%CV) (mg/mL)
Alpha-1 MP群	n=23	n=22	n=22	n=22	n=22
	155.9 (17%)	1.797 (10%)	0.673 (0.23 - 2.59)	146.3 (16%)	0.613 (19%)
Prolastin®群	n=22	n=23	n=23	n=22	n=24
	152.4 (16%)	1.848 (15%)	0.820 (0.25 - 2.90)	139.3 (18%)	0.574 (20%)

a : T_{max}はAlpha-1 MPに合わせて調整

含量測定による alpha₁-PI の AUC_{0-7 days} について、Alpha-1 MP 群と Prolastin[®]群の幾何最小二乗平均の比の点推定値は 0.98、90%CI は 0.95～1.02 であった。

含量測定の結果から算出した薬物動態パラメータ (PK 解析対象集団)

投与群	AUC _{0-7days} 平均値 (%CV) (mg·h/mL)	C _{max} 平均値 (%CV) (mg/mL)	T _{max} ^a 中央値 (範囲) (h)	T _{1/2} 平均値 (%CV) (h)	平均C _{trough} 平均値 (%CV) (mg/mL)
Alpha-1 MP群	n=23	n=23	n=23	n=23	n=23
	190.1 (13%)	2.332 (13%)	0.703 (0.23 - 8.59)	149.2 (17%)	0.746 (14%)
Prolastin [®] 群	n=23	n=24	n=24	n=23	n=24
	194.8 (14%)	2.538 (14%)	0.955 (0.47 - 4.90)	159.6 (17%)	0.740 (16%)

a : T_{max}はAlpha-1 MPに合わせて調整

※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。

●海外第 II 相試験 (T6004-201 [SPARK] 試験)²⁷⁾ (外国人データ)

試験開始からの 16 週間をクロスオーバー期間とし、1 又は 2 回目の二重盲検期の 8 週間に Alpha-1 MP 60 mg/kg 又は Alpha-1 MP を 120 mg/kg^{注)} で週 1 回点滴静注した。

抗原含量測定法 (Nephelometry 法) で測定した定常状態での血清中 alpha₁-PI の C_{max}、AUC_{0-7 days} 及び t_{1/2} の平均値はそれぞれ 60 mg/kg 投与で 2.47 mg/mL、203.6 mg·h/mL 及び 212.7 時間、120 mg/kg^{注)} 投与で 4.38 mg/mL、344.8 mg/mL 及び 184.3 時間であった。

Alpha-1 MP 60 及び 120 mg/kg^{注)} の投与後の血清中 alpha₁-PI の定常状態での薬物動態パラメータの要約 (PK 解析対象集団)

投与群	AUC _{0-7 days} 平均値 (%CV) (mg·h/mL)	C _{max} 平均値 (%CV) (mg/mL)	調整済みT _{max} 中央値 (範囲) (h)	T _{1/2} 平均値 (%CV) (h)
60 mg/kg (n=29)	203.6 (10.1%)	2.47 (12.2%)	0.7 (0.3 - 2.4)	212.7 (13.4%)
120 mg/kg ^{注)} (n=30)	344.8 (13.5%)	4.38 (16.1%)	1.2 (0.3 - 8.8)	184.3 (15.9%)

注) 本剤の国内における承認された用法及び用量は「通常、成人にはヒト α₁-プロテイナーゼインヒビターとして 60 mg/kg を週 1 回、点滴静注する。」である。

●海外第 II/III 相試験 (GTII402 試験)³⁷⁾ (外国人データ)

AATD 患者 32 例に試験開始からの 16 週間をクロスオーバー期間とし、1 又は 2 回目の二重盲検期の 8 週間に Prolastin[®]-C Liquid[®]又は Alpha-1 MP を 60 mg/kg で週 1 回点滴静注した。

PK 集団の全 31 例における、Week 8/16 の投与直前及び投与 7 日後の alpha₁-PI のトラフ濃度の平均値は、Prolastin[®]-C Liquid[®]投与で 0.767 mg/mL 及び 0.763 mg/mL、Alpha-1 MP 投与で 0.741 mg/mL 及び 0.738 mg/mL であった。

投与開始後、alpha₁-PI の t_{max} (中央値) 及び C_{max} (平均値) は、Prolastin[®]-C Liquid[®]投与で 0.64 時間、2.54 mg/mL (57.40 μM) Alpha-1 MP 投与で 0.69 時間、2.49 mg/mL (56.27 μM) であった。

投与後のCLの平均値及び $t_{1/2}$ の平均値は、Prolastin[®]-C Liquid[※]投与で0.40 mL/kg/h及び156.39時間、Alpha-1 MP投与で0.42 mL/kg/h及び164.10時間であった。週1回静脈内投与後、alpha₁-PIの定常状態でのAUC_{0-7 days}の平均値は、Prolastin[®]-C Liquid[※]投与で203.20 mg·h/mL、Alpha-1 MP投与で198.38 mg·h/mL、Week 20に測定した内因性alpha₁-PI濃度を補正した定常状態でのAUC_{0-7 days}の平均値は、Prolastin[®]-C Liquid[※]投与で153.49 mg·h/mL、Alpha-1 MP投与で147.67 mg·h/mLであった。

定常状態での薬物動態パラメータの要約（抗原含量）（PK解析対象集団）

	AUC _{0-7days} 平均 (%CV) (mg·h/mL)	修正済 AUC _{0-7 days} ^a 平均 (%CV) (mg·h/mL)	C _{max} 平均 (%CV) (mg/mL)	T _{max} 中央値 (範囲) (h)	T _{1/2} 平均 (%CV) (h)	CL 平均 (%CV) (mL/kg/h)
Prolastin [®] -C Liquid [※] (N=31)	n=30	n=29	n=30	n=30	n=30	n=29
	203.20 (11.3)	153.49 (14.2)	2.54 (15.3)	0.64 (0.28-2.25)	156.39 (18.0)	0.40 (14.0)
Alpha-1 MP (N=31)	n=28	n=27	n=28	n=28	n=28	n=27
	198.38 (12.7)	147.67 (17.9)	2.49 (20.0)	0.69 (0.28-4.33)	164.10 (21.1)	0.42 (22.1)

a : AUC_{0-7days}^aは、20週目に測定された濃度に対して補正した数値を表示

※Prolastin[®]-C LiquidはAlpha-1 MPの液状製剤である。（国内未承認）

注) 本剤の国内における承認された用法及び用量は「通常、成人にはヒトα₁-プロテイナーゼインヒビターとして60 mg/kgを週1回、点滴静注する。」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薬物動態モデル

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

Alpha-1 MP 60 mg/kg 投与群 : Ke=236.8

(4) クリアランス³⁷⁾ (外国人データ)

Alpha-1 MP 60 mg/kg 投与群 : CL=0.42 (mL/kg/h)

(5) 分布容積

Alpha-1 MP 60 mg/kg 投与群 : Vd=563.8

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

母集団薬物動態解析は実施していない。

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

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

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

海外マルチフェーズ試験（547-8301 試験）：AATD 患者を対象としたマルチフェーズ試験（外国人データ）²⁸⁾

α_1 -アンチトリプシン欠乏症（AATD）患者に Prolastin[®] 60 mg/kg を週 1 回、静脈内投与（点滴静注）し、 α_1 -PI の肺胞膜通過による肺胞腔侵入に起因する下気道のエラスターゼ活性中和を検討した。（フェーズ 2 及びフェーズ 3）

免疫学的測定法におけるフェーズ 3 の Prolastin[®] の初回投与直前の血清中 α_1 -PI 濃度の平均値は 33.02 ± 4.90 mg/dL、Prolastin[®] の初回投与 7 日目の最低血清中 α_1 -PI 濃度の平均値は 80.71 ± 23.00 mg/dL で、その後、最低血清中 α_1 -PI 濃度の平均値は上昇し続け、試験 7 週目開始時（Prolastin[®] 初回投与 42 日目）にプラトー濃度である約 130 mg/dL に達した。データカットオフ時点における最終測定時の最低血清中 α_1 -PI 濃度の平均値は 127.58 ± 17.59 mg/dL であり、ベースライン時（1 回目の投与直前）の平均値である 33.02 ± 14.90 mg/dL よりも有意に高かった（ $p=0.0001$ ）。

機能的測定法におけるフェーズ 3 の Prolastin[®] 初回投与直前の血清中 α_1 -PI 濃度の平均値は 6.43 ± 5.01 μ M で、Prolastin[®] 初回投与 7 日目の最低血清中 α_1 -PI 濃度の平均値は 10.13 ± 2.07 μ M で、その後、最低血清中 α_1 -PI 濃度の平均値は上昇し続け、試験 5 週目開始時（Prolastin[®] の初回投与 35 日目）にプラトー濃度である約 13~14 μ M に達した。データカットオフ時点における最終測定時の最低血清中 α_1 -PI 濃度の平均値は 12.38 ± 3.43 μ M であり、フェーズ 3 のベースライン時（1 回目の投与直前）の平均値である 6.43 ± 5.01 μ M より有意に高かった（ $p=0.0001$ ）。

フェーズ3における投与前（最低）alpha₁-PI 濃度の平均値

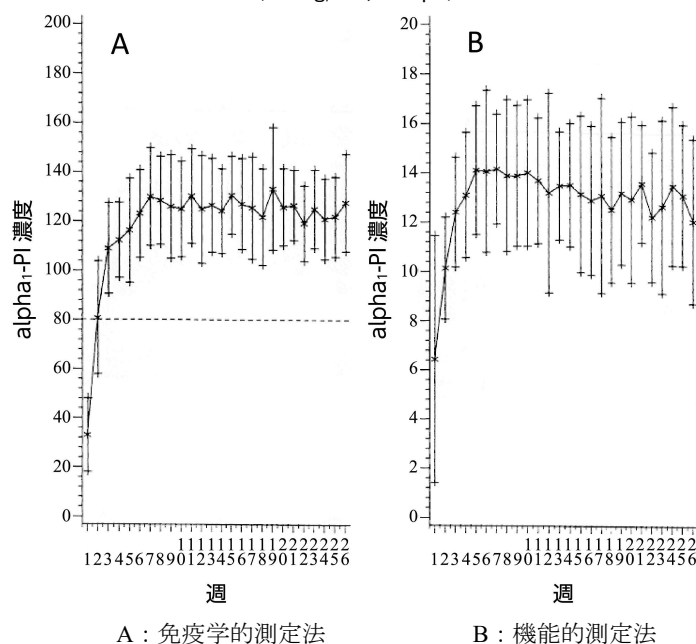
	免疫学的測定法 alpha ₁ -PI (mg/dL)	機能的測定法 alpha ₁ -PI (μM)
初回投与前		
平均値 (SD)	33.02 (14.90)	6.43 (5.01)
最終測定時 ^a		
平均値 (SD)	127.58 (17.59)	12.38 (3.43)
p値 ^b	0.0001	0.0001

a : 最後に測定された最低血清中alpha₁-PI

b : p値は反復測定分散分析による

平均値は、26週間の研究期間中、毎週計算された

Prolastin® 60 mg/kg の週1回投与後の最低血清中 alpha₁-PI 濃度
(A : mg/dL、B : μM)



A : 免疫学的測定法

B : 機能的測定法

気管支肺胞洗浄（BAL）試験では、Prolastin®を週1回静脈内投与したときの下気道のELF中alpha₁-PI濃度及び実際の抗エラスターゼ機能活性は、試験前の値と比較したところ、フェーズ3でのalpha₁-PIの平均最終血清レベルは127.58 ± 17.59 mg/dL、平均ベースライン値の33.02 ± 14.90 mg/dLよりも有意に高値を示した（p=0.0001）。

投与前（ベースライン）のELFにおける免疫学的測定法によるalpha₁-PI濃度の平均値は0.42 ± 0.25 μMであり、ベースライン後に増加し続け、投与開始後2ヵ月以内に1.78 ± 0.51 μM、投与開始後5～6ヵ月では2.14 ± 0.02 μMとなった。

補充療法中のELF中alpha₁-PI濃度（フェーズ2及びフェーズ3）

	n	免疫学的測定法 alpha ₁ -PI (μM) [平均値±SD]	n	機能的測定法 alpha ₁ -PI (μM) [平均値±SD]
ベースライン ^a	11	0.42 ± 0.25	10	0.77 ± 0.36
<2ヵ月 ^b	8	1.78 ± 0.51	8	1.80 ± 0.51
3～4ヵ月 ^b	2	1.41 ± 0.89	2	1.12 ± 0.27
5～6ヵ月 ^b	2	2.14 ± 0.02	2	1.63 ± 0.26

a : フェーズ2又は3の投与前

b : Prolastin®の週1回投与における<2、3～4、及び5～6ヵ月後に測定された、前回のalpha₁-PI注入6日後の値

※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。

- (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
- (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

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

該当なし

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

該当しない

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）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者は、本剤を投与することによりアナフィラキシー又はその他の重度の全身性反応を発現する可能性があることから、USPI（米国添付文書）の **Contraindication** を参考に設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」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は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、変異型クロイツフェルト・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は排除できないので、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。

(解説)

- 8.1 本剤は血漿分画製剤であることから、特定生物由来製品の添付文書に記載すべき事項（平成 15 年 5 月 15 日付医薬発第 0515005 号厚生労働省医薬局長通知）及び平成 8 年 11 月 11 日付厚生省薬務局安全課事務連絡に従い設定した。
- 8.2、8.2.1 本剤の原料となる血漿における核酸増幅検査（NAT）の検出限界以下のウイルスが混入している可能性があること、及び血漿分画製剤の現在の製造工程で、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスの除去・不活化効果が確認されているが、完全とはいええないことから投与に際して注意する点を設定した。
- 8.3 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ことから、USPI の Warning and Precaution を参考に設定した。

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 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]

(解説)

- 9.1.1 本剤には微量の IgA が含まれることがあることから、USPI の Warning and Precaution を参考に設定した。
- 9.1.2、9.1.3 血漿分画製剤の現在の製造工程で、ヒトパルボウイルス B19 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ことから、感染した場合のリスクとして設定した。

(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。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]

(解説)

本剤の非臨床試験では生殖発生毒性試験を実施していないこと、また臨床試験では妊娠中の投与に関する安全性は確立していないことから設定した。

また、血漿分画製剤の現在の製造工程で、ヒトパルボウイルス B19 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ことから、感染した場合のリスクとして設定した。

(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。

(解説)

本剤の非臨床試験では乳汁移行試験を実施していないこと、また臨床試験では授乳中の投与に関する安全性は確立していないことから設定した。

(7) 小児等

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。

(解説)

本剤の臨床試験では小児等への投与に関する安全性は確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

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

(1) 重大な副作用と初期症状

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）

(解説)

11.1 本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者は、本剤を投与することによりアナフィラキシー等重篤な有害事象を発現する可能性があることから設定した。

(2) その他の副作用

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

(解説)

本剤の有効性及び安全性を検討した国内外の臨床試験（GTI1401 試験，GTI1401-OLE 試験及び EXACTLE 試験）における副作用の発現頻度を基に設定した。副作用発現件数（%）（N=42）の詳細は、頭痛 1 件（2.4）、腹部不快感 2 件（4.8）、下痢 1 件（2.4）、消化不良 1 件（2.4）、乾癬 1 件（2.4）、発疹 2 件（4.8）、胸痛 1 件（2.4）、疲労 1 件（2.4）、注入に伴う反応 1 件（2.4）、筋痙縮 1 件（2.4）、筋骨格痛 1 件（2.4）、転倒 1 件（2.4）、血圧上昇 1 件（2.4）、肺高血圧症 1 件（2.4）、ほてり 1 件（2.4）、起立性低血圧 1 件（2.4）であった。

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

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。

(解説)

適用上の注意は、一般的な実臨床上の注意事項に基づき設定した。（「IV. 7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照）

12. その他の注意

- (1) 臨床使用に基づく情報
設定されていない

- (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³⁹⁾

安全性薬理試験の概要（ウサギ、イヌ、サル）

試験項目		動物種/ 系統	性別 匹数/群	投与期間/ 経路	投与量 (mg/kg)	試験結果
中枢神経系 への影響	一般状態	ウサギ/ NZW	雄 6/群	単回/ 静脈投与	180 (Prolastin [®] 、Alpha-1 MP)	影響なし
			雄 5/群 雌 5/群	5日間（連日）/ 静脈内	0、120、300、600 (Prolastin [®] -C Liquid)	影響なし
			雌 5/群	5日間（連日）/ 静脈内	0、300 (Alpha-1 MP)、 300 (Prolastin [®] -C Liquid)	影響なし
呼吸器系 への影響	一般状態	ウサギ/ NZW	雄 6/群	単回/ 静脈投与	180 (Prolastin [®] 、Alpha-1 MP)	影響なし
			雄 5/群 雌 5/群	5日間（連日）/ 静脈内	0、120、300、600 (Prolastin [®] -C Liquid)	影響なし
			雌 5/群	5日間（連日）/ 静脈内	0、300 (Alpha-1 MP)、 300 (Prolastin [®] -C Liquid)	影響なし
心血管系 への影響	心電図、動脈血圧、 心拍数	イヌ	雌 3/群	単回/ 静脈内	0、120、240	影響なし
		カニクイザル	雄 3/群	単回ボーラス/ 静脈内	0、120、240	影響なし
				持続（15分）/ 静脈内	240	影響なし

※Prolastin[®]-C Liquid は Alpha-1 MP の液状製剤である。（国内未承認）

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験⁴⁰⁾

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験（マウス、ラット、ウサギ）

動物種/ 系統	性別 匹数/群	投与経路	投与量 (mg/kg)	最大非致死量/ 概算致死量	試験結果
マウス/ WS	雄 10/群	静脈内	0、2500、 3125、3900	3125 mg/kg/ 3900 mg/kg	3900 mg/kg 群：7例が死亡した。 LD ₅₀ = 3750 mg/kg
	雄 40/群	静脈内	0、2500、 3125、3900	2500 mg/kg/ 3125 mg/kg	3125 mg/kg 群：4例が死亡した。 3900 mg/kg 群：12例が死亡した。 LD ₅₀ = 3625 mg/kg

動物種/ 系統	性別 匹数/群	投与経路	投与量 (mg/kg)	最大非致死量/ 概算致死量	試験結果
ラット/ SD	雄 7/群	静脈内	0、2500、3125	2500 mg/kg/ 3125 mg/kg	3125 mg/kg 群：1 例が死亡した。 LD ₅₀ >3125 mg/kg
	雄 14/群 (2500 mg/kg) 雄 28/群 (3125 mg/kg)	静脈内	0、2500、3125	ND/ 2500 mg/kg	2500 mg/kg 群：1 例が死亡した。 3125 mg/kg 群：8 例が死亡した。 LD ₅₀ = 3000 mg/kg
ウサギ/ NZW	雄 3/群 雄 6 (517.5 mg/kg 群)	静脈内	0、172.5、 345、517.5	517.5 mg/kg/ >517.5 mg/kg	172.5 mg/kg 群：1 例が死亡した。 517.5 mg/kg 群：1 例が死亡した。 (いずれも被験薬と関連なし) LD ₅₀ >517.5 mg/kg
	雄 12/群	静脈内	0、517.5	517.5 mg/kg/ >517.5 mg/kg	死亡例なし。 LD ₅₀ >517.5 mg/kg

ND=データなし

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験（ウサギ）

動物種/ 系統	性別 匹数/群	投与期間/ 投与経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量	試験結果
ウサギ/ NZW	雄 5 (3) ^a /群 雌 5 (3) ^a /群	5 日間 (連日) / 静脈内	0、120、300、600 (Prolastin [®] -C Liquid)	600 mg/kg/日	毒性所見なし ≥120mg/kg 投与群：脾臓重量増加
ウサギ/ NZW	雌 5 (3) ^b /群	5 日間 (連日) / 静脈内	0、300 (Alpha-1 MP)、 300 (Prolastin [®] -C Liquid)	—	両投与群： 毒性所見なし 総タンパク質及びグロブリンの 上昇、脾臓重量増加

※Prolastin[®]-C Liquid は Alpha-1 MP の液状製剤である。(国内未承認)

a：() 内の数字は回復群の例数 (溶媒対照群及び最高用量群のみ)

b：() 内の数字は回復群の例数

(3) 遺伝毒性試験

実施していない

(4) がん原性試験

実施していない

(5) 生殖発生毒性試験

実施していない

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性試験（ウサギ）

動物種/系統/性別/各群の匹数	投与量 (投与方法)	試験結果
ウサギ/NZW/雄/6	Alpha-1 MP : 180 mg/kg Prolastin [®] : 180 mg/kg	Alpha-1 MP 群及び Prolastin [®] 群の各 1 匹に、ごく小さい多巣性リンパ組織球性浸潤が認められた。Prolastin [®] 群の他の 1 匹に、注射部位付近に軽度の限局性浮腫が認められた。

※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。

(7) その他の特殊毒性

新生抗原性試験（ウサギ）

動物種/系統/性別/ 各群の匹数	投与日	投与量（投与方法）	試験結果
ウサギ/NZW/雄/5	0、14、28、49 日目	Alpha-1 MP 又は Prolastin [®] -C Liquid : 初回用量 400 µg/匹、追加免疫用 量 200 µg/匹。 TNP Alpha-1 MP（対照薬）：初回 用量 80 µg/匹、追加免疫用量 40 µg/ 匹。	Alpha-1 MP を認識する抗体を免疫除去後 の Alpha-1 MP 及び Prolastin [®] -C Liquid 免疫 ウサギの抗体価は ELISA 法（3 種）におい て統計学的に有意な相違を認めなかった ($p > 0.05$)。

※Prolastin[®]-C Liquid は Alpha-1 MP の液状製剤である。（国内未承認）

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：リンスパッドTM点滴静注用 1000mg
特定生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ヒト α_1 -プロテインナーゼインヒビター
ヒト血液由来成分

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、遮光して 25℃以下で保存

4. 取扱い上の注意

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。

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：なし

6. 同一成分・同効薬

なし

7. 国際誕生年月日

1987年12月2日

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

	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
リンスパッド TM 点滴静注用 1000 mg	2021年1月22日	30300AMI00001000	2021年4月21日	2021年7月27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：2021年1月22日～2031年1月21日（希少疾病医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与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（13桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
リンスパッド™ 点滴静注用 1000 mg	6343456D1024	6343456D1024	1284294010101	622842901

14. 保険給付上の注意

保険適用上の留意事項通知

本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「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と診断された患者に用いること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。（令和3年4月20日 保医発0420第3号）

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Jones EA, et al.: Clin Sci Mol Med 1978; 55: 139-148.
- 2) Hutchison DC.: Am J Med 1988; 84: 3-12.
- 3) Gadek JE, et al.: J Clinical Investigation. 1981a Nov; 68:1158-1165.
- 4) Carrell RW, et al.: Nature. 1982 Jul 22;298(5872):329-334.
- 5) Travis J, Shieh, B, Potempa, J.: Tokai J Exp Clin Med. 1988; 13(6):313-320.
- 6) Gadek JE, et al.: J Clinical Investigation. 1981b Oct; 68:889-898.
- 7) Janoff A.: Am Rev Respiratory Disease. 1985;132(2):417-433.
- 8) Hubbard RC, et al.: J Clinical Investigation. 1991 Sep; 88:891-897.
- 9) ATS-ERS.: Am J Respir Crit Care Med. 2003; 168:818-900.
- 10) Crystal RG.: J Clinical Investigation. 1990 May; 85:1343-1352.
- 11) Mulgrew AT, et al.: Lung. 2007; 185:191-201.
- 12) Köhnlein T, Welte T.: Am J Medicine. 2008; 121:3-9.
- 13) Fregonese L, Stolk J.: Orphanet J Rare Diseases. 2008 Jun 19; 3(16):1-9.
- 14) World Health Organization (WHO):. Bulletin of the World Health Organization. 1997; 75(5):397-415.
- 15) The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group.: Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 49-59.
- 16) Dirksen A, et al.: Eur Resp J 2009; 33:1345-1353.
- 17) Chapman KR, et al.: Lancet 2015; 386:360-368.
- 18) McElvaney NG, et al.: Lancet Respir Med 2017; 5:51-60.
- 19) Lieberman J.: Chest 2000; 118:1480-1485.
- 20) Miravittles M, et al.: Eur Respir J 2017; 50:1-24.
- 21) Canadian Thoracic Society (CTS), Ad Hoc Committee on Alpha-1-Antitrypsin Replacement Therapy of the Standards Committee.: CAN MED ASSOC J 1992; 146:841-850.
- 22) 社内資料：海外第 II 相試験 (547-8601, R6059 試験) (2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.6.2) <参考資料>
- 23) 社内資料：国内第 I/II 相試験 (GTI1401 試験) (2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.6.10) <承認時評価資料>
- 24) 社内資料：海外第 III 相試験 (30125, 540014 試験) (2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.6.6) <参考資料>
- 25) 社内資料：海外第 II 相試験 (30567, 200034 試験) (2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.6.7) <参考資料>
- 26) 社内資料：海外第 II 相試験 (547-9301, MRR1293 試験) (2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.6.3) <参考資料>
- 27) 社内資料：海外第 II 相試験 (T6004-201 [SPARK] 試験) (2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.6.9) <承認時評価資料>
- 28) 社内資料：海外マルチフェーズ試験 (547-8301 試験) (2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.6.1) <参考資料>
- 29) 社内資料：海外第 II 相試験 (100533 [EXACTLE] 試験) (2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.6.8) <承認時評価資料>
- 30) 社内資料：海外第 II 相試験 (27809, 5747-0101 試験) (2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.6.13) <参考資料>
- 31) 社内資料：国内第 I/II 相試験 (GTI1401-OLE 試験) (2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.6.11) <承認時評価資料>
- 32) 社内資料：海外第 IV 相試験 (27007, 5747-0731 試験) (2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.6.12) <参考資料>
- 33) 社内資料：海外第 II 相試験 (30659,5747-0101 試験) (2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.6.14) <参考資料>
- 34) 社内資料：臨床薬理試験 (2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.2)
- 35) Brantly ML, et al. Chest. 1991; 100(3):703-708.
- 36) 社内資料：海外第 III 相試験 (11816 [ChAMP] 試験) (2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.6.4) <承認時評価資料>
- 37) 社内資料：海外第 II/III 相試験 (GTI1402 試験) (2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.6.5) <承認時評価資料>
- 38) Fournel MA, Newgren JO, Betancourt CM, et al: Preclinical evaluation of alpha1 proteinase inhibitor: Pharmacokinetics and Safety studies. Am J Med 1988; 84(Suppl 6A):43-47.
- 39) 社内資料：非臨床薬理試験 (2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.6.2)
- 40) 社内資料：毒性試験 (2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.6.6)

2. その他の参考文献

特になし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は米国、カナダを含む 10 カ国で承認されている。

外国における使用状況は以下の通り（2020 年 9 月末現在）。

国名	承認年月
米国	2009 年 10 月
カナダ	2010 年 2 月
アルゼンチン	2010 年 10 月
コロンビア	2011 年 7 月
トルコ	2014 年 9 月
チリ	2015 年 7 月
オーストラリア	2016 年 10 月
ブラジル	2018 年 7 月
ウルグアイ	2019 年 6 月
サウジアラビア	2019 年 12 月

米国の添付文書（2020 年 1 月現在）

販売名	PROLASTIN-C（米国における販売名）
剤型・含量	<p>PROLASTIN-C は、白色から薄茶色の α_1-PI 濃縮凍結乾燥無菌製剤であり、溶解して点滴静脈内投与する。各バイアルには、ブタ膵臓エラスターゼ中和能による測定で機能的活性のある α_1-PI が約 1000 mg 充填されている。PROLASTIN-C の比活性は、総タンパク量 1 mg 当たり機能的 α_1-PI 0.7 mg 以上である。</p> <p>PROLASTIN-C の純度は、α_1-PI 90%以上（α_1-PI タンパク量／総タンパク量）である。注射用蒸留水（米国薬局方：USP）20 mL に溶解した場合、PROLASTIN-C は pH 6.6～7.4、ナトリウム含有量 100～210 mM、塩化物含有量 60～180 mM 及びリン酸ナトリウム含有量 13～25 mM である。PROLASTIN-C には、保存剤が含まれない。</p>
効能・効果	<p>PROLASTIN-C は、重症の遺伝性 α_1-プロテイナーゼインヒビター欠乏症（α_1-アンチトリプシン欠乏症）による、臨床的に明らかな肺気腫を呈する成人患者における長期補充及び維持療法に使用するヒト α_1-プロテイナーゼインヒビター（α_1-PI）製剤である。</p> <p>PROLASTIN-C は、抗原性及び機能的活性（好中球エラスターゼ阻害能、ANEC）のある血清 α_1-PI 濃度、並びに抗原性肺気道上皮被覆液中 α_1-PI 濃度を上昇させる。</p>
用法・用量	<p>溶解して点滴静脈内投与すること。</p> <p>用量：60 mg/kg（体重）を週 1 回、点滴静脈内投与</p> <p>投与速度：患者の反応に応じて不快感を与えないよう 0.08 mL/kg/分の速度で投与する。推奨用量である 60 mg/kg を投与するのにおおよそ 15 分間を要する。</p>

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における「特定の背景を有する患者に関する注意」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。本剤を妊婦に投与した場合に胎児に害を及ぼすかは不明である。また、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。[8.1.1 参照]

米国添付文書の記載内容（2017年9月）

特別な患者集団への投与（USE IN SPECIFIC POPULATIONS）

<p>Pregnancy Risk Summary There are no data with PROLASTIN-C use in pregnant women to inform a drug associated risk. Animal reproduction studies have not been conducted with PROLASTIN-C. It is not known whether PROLASTIN-C can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. PROLASTIN-C should be given to a pregnant woman only if clearly needed. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defect and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p>

(2) 授乳婦への投与に関する情報

本邦における「特定の背景を有する患者に関する注意」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

米国添付文書の記載内容（2017年9月）

特別な患者集団への投与（USE IN SPECIFIC POPULATIONS）

<p>Lactation Risk Summary There is no information regarding the presence of PROLASTIN-C in human milk, the effect on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for PROLASTIN-C and any potential adverse effects on the breastfed infant from PROLASTIN-C.</p>

(3) 小児等への投与に関する情報

本邦における「特定の背景を有する患者に関する注意」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

米国添付文書の記載内容（2017年9月）

特別な患者集団への投与（USE IN SPECIFIC POPULATIONS）

<p>Pediatric Use Risk Summary Safety and effectiveness in the pediatric population have not been established.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3）」（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

【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。

