

審議結果報告書

平成 24 年 3 月 6 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] プルモザイム吸入液2.5 mg
[一 般 名] ドルナーゼ アルファ (遺伝子組換え)
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成23年7月15日

[審 議 結 果]

平成 24 年 2 月 29 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。
なお、本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 10 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

また、承認条件を以下のように改めることとされた。

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

(下線部変更)

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後	訂正前
54	上 27	<u>薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、</u>	本申請には適合性調査の対象となる資料は提出されていないことから、適合性調査は実施されていな

	<u>提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。</u>	い。
--	--	----

(下線部変更)

審査報告書

平成 24 年 2 月 13 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

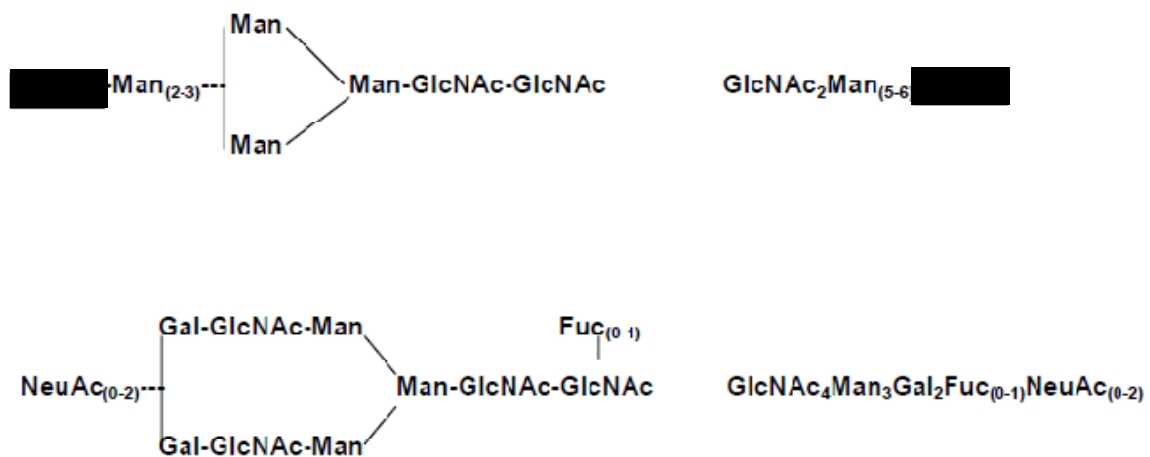
- [販 売 名] プルモザイム吸入液 2.5 mg
- [一 般 名] ドルナーゼ アルファ（遺伝子組換え）
- [申 請 者 名] 中外製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 23 年 7 月 15 日
- [剤形・含量] 1 アンプル（2.5 mL）中にドルナーゼ アルファ（遺伝子組換え）2.5 mg を含有する吸入用液剤
- [申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [化学構造] 下記、図 1 及び図 2 参照
- 分子式： $C_{1321}H_{1995}N_{339}O_{396}S_9$
- 分子量： 約 37,000
- 化学名：
- （日 本 名）ドルナーゼ アルファは、遺伝子組換えヒトデオキシリボヌクレアーゼ I であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。ドルナーゼ アルファは、260 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約 37,000）である。
- （英 名）Dornase Alfa is a recombinant human deoxyribonuclease I produced by Chinese hamster ovary cells. Dornase Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 37,000) composed of 260 amino acid residues.
- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（薬食審査発 0610 第 1 号、平成 23 年 6 月 10 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
- [審査担当部] 新薬審査第四部

LKIAAFNIQT FGETKMSNAT LVSIVQILS RYDIALVQEV RDSHLTAVGK
 LLDNLNQDAP DTYHYVVSEP LGRNSYKERY LRVYRPDQVS AVDSYYYDDG
 CEPGNDTFN REPAIVRFFS RFTEVREFAI VPLHAAPGDA VAEIDALYDV
 YLDVGEKWGL EDVMLMGDFN AGCSYVRPSQ WSSIRLWTSP TFQWLIPDSA
 DTTATPTHCA YDRIVVAGML LRGAVVPDSA LRFNFQAAYG LSDQLAQAIS
 DHYPVEVMLK

C101-C104, C173-C209: ジスルフィド結合

N18, N106: 糖鎖結合

図1 ドルナーゼ アルファ (遺伝子組換え) のアミノ酸構造



Gal=ガラクトース、Man=マンノース、GlcNAc=N-アセチルグルコサミン、Fuc=フコース、NeuAc=N-アセチルノイラミン酸、

図2 推定される主な糖鎖構造

審査結果

平成 24 年 2 月 13 日

[販 売 名] プルモザイム吸入液 2.5 mg
[一 般 名] ドルナーゼ アルファ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 7 月 15 日
[審査結果]

提出された資料から、嚢胞性線維症に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

なお、安全性については、重度の肺機能低下を伴う嚢胞性線維症患者において、本剤投与により呼吸困難の発現率が増大する傾向がみられていること、また、乳幼児への使用も想定されること等から、本剤の投与に際しては患者の状態等を十分に観察する必要があると考える。本邦における本剤の使用経験は極めて限られていることから、製造販売後には、投与症例全例を対象に安全性及び有効性に関する製造販売後調査を実施する必要があると考える。また、長期にわたる使用が想定されることから、製造販売後調査において、長期投与時の安全性及び有効性についても十分に検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 嚢胞性線維症における肺機能の改善
[用法・用量] 通常、ドルナーゼ アルファ（遺伝子組換え）として 2.5 mg を 1 日 1 回ネブライザーを用いて吸入投与する。なお、患者の状態に応じて 1 回 2.5 mg を 1 日 2 回まで吸入投与することができる。
[承認条件] 国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間中は、本剤投与症例全例を登録して安全性及び有効性に関する製造販売後調査を実施すること。その中で、長期投与時の安全性及び有効性について十分に検討すること。

審査報告 (1)

平成 24 年 1 月 19 日

I. 申請品目

[販 売 名]	プルモザイム吸入液 2.5 mg
[一 般 名]	ドルナーゼ アルファ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 7 月 15 日
[剤形・含量]	1 アンプル (2.5 mL) 中にドルナーゼ アルファ (遺伝子組換え) 2.5 mg を含有する吸入用液剤
[申請時効能・効果]	嚢胞性線維症における肺機能の改善
[申請時用法・用量]	通常、ドルナーゼ アルファ (遺伝子組換え) として 2.5 mg を 1 日 1 回ネブライザーを用いて吸入投与する。なお、21 歳以上の患者では、1 回 2.5 mg を 1 日 2 回の吸入投与が有効な場合がある。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるドルナーゼ アルファ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) は、Genentech 社において、細胞外ヒトデオキシリボ核酸 (DNA) を切断するヒトデオキシリボヌクレアーゼ (DNase) I 遺伝子を挿入したプラスミド pSV16B.DNase をチャイニーズ・ハムスター卵巣 (CHO) 細胞に導入して作製された遺伝子組換え DNA 分解酵素製剤である。

嚢胞性線維症 (Cystic Fibrosis、以下、「CF」) は全身の上皮細胞 (肺、気管支、消化管、胆管、輸精管、汗腺等) の管腔膜に存在する cyclic AMP 依存性塩化物イオン (Cl^-) チャネルである cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) 遺伝子変異を原因とする常染色体劣性遺伝疾患である。イオンと水の輸送を調節する CFTR の変異により全身の上皮細胞の外分泌機能が障害され、消化管や気道等の分泌液が粘稠となり、臨床症状として、汗 Cl^- 濃度上昇 ($>60 \text{ nmol/L}$)、肺病変として粘稠分泌物の貯留による気道閉塞、それに伴う病原細菌の気道への定着に起因する持続性の感染症、消化器病変として胎便性イレウス、膵外分泌不全による脂肪便、先天性両側完全精管欠損症による男性不妊症等を示す。CF 患者の呼吸器では、粘稠な気道分泌液の貯留に起因する持続性の細菌感染や炎症により、気管支腺の過形成や杯細胞の増生、気道上皮細胞の傷害が進み、更に、炎症性細胞と気道上皮自身が産生するサイトカインにより、炎症性細胞の局所への遊走がより増強され、その結果、気管支拡張、肺高血圧症、肺性心を伴った低酸素血症 (呼吸不全) を来す。予後は極めて不良であり、過去、多くは乳幼児期に死亡するとされていた CF 患者の生命予後は、近年では、呼吸管理や栄養管理等の進歩に伴い生存期間の延長が認められるものの、2004 年時点における過去 10 年間の疫学調査 (厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性膝疾患に関する調査研究班調査) に基づく、

日本人 CF 患者の生存期間の中央値は 18 歳であり、ほとんどの患者が呼吸不全や気道感染症で死亡するとされている。

欧米のコーカサス系白人種では、出生児約 2,500 人当たり 1 人の発症頻度を示すのに対して、本邦では出生児約 1,870,000 人当たり 1 人と極めてまれな疾患である。1 年間の推定患者数は 10～15 例、10 年間の患者数は 40 名前後と報告されている（厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性哮喘疾患に関する調査研究班調査、2004 年、2009 年）。

これまでの CF の肺病変に対する療法は、肺理学療法、去痰剤、気管支拡張剤等の組み合わせにより、痰の排出を促進させ、気道感染症を早期に診断し、適切な抗菌剤を投与することが基本とされている。

CF 患者の膿性痰中には、感染等に伴って気道に集積した好中球の変性又は死滅に由来する大量の DNA が含まれており、これが線維を形成することにより、CFTR の機能障害により粘稠となった痰の粘度を更に高めている。本剤は、CF 患者の膿性痰中の高濃度 DNA を加水分解し、痰の粘度を下げる作用を有することから、気道からの痰の排出を容易にすることにより、肺機能の改善、さらに気道感染症の予防に寄与することを目的として、CF の肺病変に対する本剤の開発が進められた。

海外においては、本剤の臨床開発は 19 年より開始され、1993 年 9 月にスウェーデンで承認されたのを始めとして、米国では 1993 年 12 月に承認され、2011 年 6 月現在、本剤は世界約 70 カ国で承認されている。

本邦においては、本剤の慢性閉塞性肺疾患（COPD）を対象にした開発が日本ロシュ社（現在は中外製薬株式会社と統合）により 19 年に開始されたが、海外臨床試験成績において COPD に対する有効性が認められなかったことを受けて中止されている。一方、CF に対する開発は、本邦では CF 患者が非常に少ないためこれまで行われてこなかったが、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、本剤は「医療上の必要性が高い」と評価され、また、本疾病の重篤性や、患者数が非常に少ないこと等を踏まえ、欧米での臨床試験データを用いて承認申請資料をとりまとめることを検討すべきとの意見が付され、2010 年 5 月に、厚生労働省から申請者に対し開発要請がなされた。当該要請を踏まえ、今般、海外で実施された CF 患者に対する臨床試験成績、国内 CF 患者における使用症例に関する調査結果等に基づき、CF における肺機能の改善を効能・効果とする製造販売承認申請が行われた。

また、本剤は、2011 年 6 月に「嚢胞性線維症における肺機能の改善」を対象として希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：(23 薬) 第 244 号<平成 23 年 6 月 10 日付け薬食審査発 0610 第 1 号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知>）。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬の製造方法

1) 遺伝子発現構成体の構築及びセルバンクの調製

ウシ DNase I のアミノ酸配列を基に設計されたオリゴヌクレオチドプローブを用い、ヒト膵臓由来の cDNA ライブラリーよりヒト DNase I (hDNase I) cDNA が単離され、当該遺伝子断片を用いて発現用プラスミドが構築された。発現用プラスミドを、
に、
により CHO 細胞に導入し、
培地中の

を により、hDNase I を高発現している細胞株が単離された。当該細胞株からマスターセルバンク（以下、「MCB」）が調製され、MCB からワーキングセルバンク（以下、「WCB」）が調製された。なお、MCB 及び WCB 調製用培地には、米国産及びカナダ産の牛胎仔血清が使用されているが、これらのセルバンクは米国及びカナダにおける牛海綿状脳症発生の報告（2003 年）以前の 19 年に調製されたものである。

2) セルバンクの性質及び管理

MCB、WCB、並びに実生産において得られた培養細胞について、特性解析（構造遺伝子の全塩基配列解析、サザンブロット分析、ノザンブロット分析、遺伝子コピー数の測定、アイソザイム分析及び染色体分析）が実施され、遺伝的安定性が確認された。

また、純度試験（無菌試験、マイコプラズマ否定試験、外来性ウイルス試験（*in vitro*）、不顕性ウイルス試験（*in vivo*）、ハムスター抗体産生試験、マウス抗体産生試験、共培養試験、BUdR・Dexamethosone 誘導試験、電子顕微鏡観察、S⁺L⁻フォーカスアッセイ及び逆転写酵素活性試験）が実施され、MCB、WCB 及び CAL には、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性のレトロウイルス及びレトロウイルス様粒子以外に、実施された試験項目の範囲で外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質が存在しないことが示された。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保存され、MCB は複数の施設で保存されている。

MCB の保存中の安定性は、新規 WCB 調製時に MCB を融解した際の細胞生存率により確認される。現時点で MCB の更新予定はない。

WCB の保存中の安定性は、原薬の製造時に、培養工程における細胞生存率及び細胞密度により確認される。WCB の更新時には、現行 WCB と同様の方法で新たなセルバンクが調製され、純度試験（無菌試験、マイコプラズマ否定試験、外来性ウイルス試験＜*in vitro*＞、げっ歯類パルボウイルス試験＜*in vitro*＞、不顕性ウイルス試験＜*in vivo*＞）及び細胞株の起原を確認するための特性解析が実施される。さらに、新規 WCB を用いて製造された原薬の により、WCB としての適格性が確認される。

3) 製造工程

原薬の製造工程は、以下のとおりである。

原薬の製造工程は、培養工程及び精製工程からなる。

培養工程は、セルバンク融解、播種培養、接種培養、生産培養及びハーベスト工程からなり、及びにて拡大培養し、L による生産培養後、ハーベストを行う。精製工程は、限外/透析ろ過、クロマトグラフィー、ウイルス不活化、クロマトグラフィー、クロマトグラフィー、ウイルス除去、限外ろ過、クロマトグラフィー及び最終ろ過工程からなり、最終ろ過工程で得られたろ液が原薬とされ、℃又は℃で保存される。

生産培養、クロマトグラフィー、ウイルス不活化、ウイルス除去、限外ろ過及びクロマトグラフィー工程が重要工程とされている。また、生産培養工程ではげっ歯類パルボウイルス試験（PCR）が、ハーベスト工程ではマイコプラズマ否定試験、げっ歯類パルボウイルス試験（PCR）

及び *in vitro* 試験)、外来性ウイルス試験、タンパク質濃度、*不純物A 及びバイオバーデンが、精製工程では、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー工程を除く各工程で、タンパク質濃度、バイオバーデン又はエンドトキシンが工程内管理試験として設定されている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施され、各工程は適切に管理されていることが示された。

小規模又は実生産スケールで精製工程の不純物除去能が検討され、宿主細胞由来不純物（宿主細胞由来タンパク質<以下、「HCP」>）及び培養工程由来不純物（*不純物B *不純物C 及び *不純物D ）が十分除去されることが確認された。

小規模及び実生産スケールでの評価結果を踏まえ、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー及びXXXXXXXXXXクロマトグラフィー工程で用いるカラム樹脂の使用回数が設定された。

4) 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞の他、生産培養工程においてオーストラリア及びニュージーランド産ウシの脾臓及び心臓、並びにウマの脾臓及び脛に由来するペプトンが使用されている。また、MCB 及び WCB の調製時には、ブタ由来のトリプシン、並びに米国、ニュージーランド及びカナダ産ウシ胎仔血清が使用されている。

トリプシンについては、生物由来原料基準に適合することが確認されている。米国及びカナダ産ウシ胎仔血清については、現行セルバンクが調製された 19XXXX年時点では米国及びカナダにおける牛海綿状脳症感染牛の発生は確認されておらず、現時点で既にウシ胎仔血清を含まない WCB（以下、「無血清 WCB」）が調製されており、今後変更予定とされている。

生産培養工程で使用されるペプトンについては、生物由来原料基準に適合していないが、原料が健康な動物に由来すること、ウシの屠殺方法及び飼育環境は米国農務省の定める要件に適合していること、並びに供給元に対する監査を定期的に行っていることが説明されている。また、当該ペプトンを使用しない培養法が既に開発されており、本邦においては当該培養法への変更及び無血清 WCB への切替えに係る一部変更承認申請（以下、「一変申請」）が 20XXXX年以降に予定されている。なお、当該一変申請が承認されるまでの当面の間、添付文書においてこれらの原材料の使用に関する情報提供が行われる。

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施され、外来性感染性物質による汚染がないことが確認されている（「(1) 原薬の製造方法 2) セルバンクの性質及び管理」の項参照）。また、ハーベスト工程における工程内管理試験により、生産培養終了後の培養液がマイコプラズマ及び外来性ウイルスに汚染されていないことが確認される。

精製工程におけるウイルスクリアランス能を評価するため、表 1 に示す特異的モデルウイルス及び非特異的モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程は一定のウイルス除去能を有することが示された。

基結合したバイアンテナリー構造であり、次に多く認められる糖鎖は[]が[]つ付加したハイマンノース構造であることが確認された。

- 糖鎖の組成比は、混成型[]%、ハイマンノース型[]%、複合型糖鎖[]%であり、複合型糖鎖は中性糖鎖[]%、モノシアル糖鎖[]%、ジシアル糖鎖[]%及びトリシアル糖鎖[]%であった。

④ 物理的・化学的性質

i) 電気泳動

- SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動（以下、「SDS-PAGE」）の結果、分子量[]～[] kDa のブロードな主バンドの他、会合体及び*不純物Eのバンドが確認された。
- 等電点電気泳動の結果、等電点 []～[] の範囲に約 [] 種類のアイソフォームが確認された。

ii) 液体クロマトグラフィー

- サイズ排除クロマトグラフィーの結果、分子量 [] kDa に相当する主ピークが確認された。
- テンタクル陽イオン交換クロマトグラフィー（Cacia J et al. *J Chromatogr.* 634: 229-239, 1993）により、[] 番目のアスパラギン残基（以下、「Asn-[]」）が脱アミド化した脱アミド体のピーク及び同残基が脱アミド化されていない非脱アミド体のピークが確認された。

⑤ 生物学的性質

- 標準物質（Lot No. []）1 µg の DNA メチルグリーンアッセイ¹における活性が 1 Unit と定義されている（Sinicropi D et al. *Anal Biochem.* 222: 351-358, 1994）。
- DNA メチルグリーンアッセイの結果、Asn-[] の [] 化の程度と DNA 加水分解活性の低下に相関があることが示された。
- []²の結果、[]%の *不純物A を含むロットについて、DNA 加水分解時の K_M 及び V_{max} はそれぞれ [] µg/mL 及び [] mAU/min/µg であることが示された。

⑥ ヒト尿由来 DNase I との比較

- 天然に存在する hDNase は全て非脱アミド体で構成されており、原薬から単離された非脱アミド体の等電点電気泳動像は、ヒト尿由来 hDNase I と同様であった。
- DNA メチルグリーンアッセイの結果、原薬から単離された非脱アミド体とヒト尿由来 hDNase I の生物活性は同等であった。

⑦ 目的物質関連物質

申請者は、アスパラギン残基に糖鎖が結合した分子種を目的物質関連物質としている。

2) 不純物

① 製造工程由来不純物

宿主細胞由来不純物（HCP 及び宿主細胞由来 DNA）、培養工程由来不純物（ *不純物B、*不純物C、*不純物D ）が製造工程由来不純物とされた。なお、宿主細胞由来 DNA を除く製造工程由来不純物は、製造工程で十分除去されることが確認されている（「(1) 原薬の製造方法 3) 製造工程」の項参照）。宿主細胞由来 DNA については、製造工程における除去状況は確認されていないが、原薬において力価が確認されており、宿主細胞由来 DNA が残存する場

¹ 二重鎖 DNA にインターカレートしたメチルグリーン色素が DNA の加水分解により遊離することを指標として酵素活性を測定する試験法。

² [] nm の吸光度の低下を指標に [] に対する加水分解活性を測定する試験法。

合にも本薬の DNA 加水分解活性によりヌクレオチド断片にまで分解されると考えられると説明されている。

② 目的物質由来不純物

*不純物A 及び会合体が目的物質由来不純物とされた。 *不純物A 及び会合体含量は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理されている。

3) 原薬の規格及び試験方法

原薬の規格及び試験方法として、確認試験（ペプチドマップ）、pH、純度試験（ *不純物A 、分子サイズ分布、SDS-PAGE）、等電点電気泳動法、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、エンドトキシン、力価（DNA メチルグリーンアッセイ）及びタンパク質含量が設定されている。

4) 原薬の安定性

実生産スケールで製造され、XXXXXXXXXX容器に充てんされた原薬 3 ロットについて、表 2 に示す安定性試験が実施された。

表 2 原薬の安定性試験の概略

	保存条件	試験項目
長期保存試験*	-25~-15°C、24 ヶ月	性状、pH、純度試験（ *不純物A 、分子サイズ分布）、力価（DNA メチルグリーンアッセイ）、タンパク質含量
加速試験	2~8°C、2 ヶ月	

* ロットについては、XXXX ヶ月までの試験成績のみ提出されており、試験が継続中である。

長期保存試験及び加速試験において、いずれの試験項目についても試験期間を通じて明確な変化は認められず、安定であることが示された。

上記の安定性試験成績に加え、ステンレス容器に充てんされた原薬 3 ロットについて実施された安定性試験成績に基づき、申請者は原薬の有効期間は、2~8°Cで保存するとき 2 ヶ月、-25~-15°Cで保存するとき 24 ヶ月と設定している（原薬の有効期間については「<審査の概略>（1）原薬の有効期間について」の項参照）。

(3) 製剤

1) 製剤設計

本剤は、ポリエチレン製アンプル 1 容器当たり、本薬 2.50 mg、等張化剤として塩化ナトリウム 21.93 mg、安定化剤として塩化カルシウム水和物 0.38 mg、溶剤として注射用水を含有する全量 2.5 mL の吸入剤である。薬液の蒸散及び光酸化を防ぐため、二次包装としてアルミニウム・ポリエチレン・ラミネートフィルムによるアルミピロー包装が施されている。

また、本剤はジェット式ネブライザーを用いた吸入療法用液剤であるため、ジェット式ネブライザーとコンプレッサーの組み合わせ毎に、エアロゾルの粒子径、有効に噴霧される薬液の割合及びエアロゾル中の本薬の活性が確認され、本剤との適合性が評価されている。

2) 製剤化工程

製剤の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過、充てん、検査、包装・表示、包装・試験工程からなり、無菌ろ過工程及び充てん工程が重要工程とされている。

無菌ろ過工程、充てん工程及び検査工程で、それぞれフィルター完全性試験、充てん量及び目視検査が工程内管理試験として設定されている。

製剤化工程について、実生産スケールで製造された [] ロットについてレトロスペクティブにプロセス評価が行われ、各製造工程は適切に管理されていることが示された。

3) 製剤の規格及び試験方法

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（メチルグリーン比色法³）、pH、純度試験（*不純物A、分子サイズ分布、SDS-PAGE）、採取容量、無菌試験、[]、力価（DNA メチルグリーンアッセイ）及びタンパク質濃度が設定されている。

4) 製剤の安定性

実生産スケールで製造された製剤（ポリエチレン製アンプル、アルミピロー包装）を用いて、表3に示す安定性試験が実施された。

表3 製剤の安定性試験項目

	保存条件	試験項目
長期保存試験	2~8℃、24 ヶ月 (3 ロット)	性状、pH、純度試験（*不純物A、分子サイズ分布、SDS-PAGE）、等電点電気泳動、力価（DNA メチルグリーンアッセイ）、タンパク質濃度、[]試験 ³⁾
加速試験 ¹⁾	20~30℃、6 ヶ月 (6 ロット)	
苛酷試験 ¹⁾	32~42℃、6 ヶ月 (6 ロット)	
光安定性試験 ²⁾	[] lux、[] watts/m ² 、40℃、14 日 (1 ロット)	

1) 旧製法 [] スケール原薬及び旧製法 [] スケール原薬を用いて製造された製剤で実施。2) 旧製法 [] スケール原薬を用いて製造された製剤で実施、「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成9年5月28日付け薬審第422号、厚生省薬務局審査課長通知）の発出前に実施されており、当該ガイドラインに定められる条件には適合していない。3) [] 試験のみで実施。

長期保存試験では、いずれの試験項目についても試験期間を通じて明確な変化は認められなかった。

加速試験及び苛酷試験では、*不純物A 含量及びタンパク質濃度の増加並びに力価の低下傾向が認められた。

光安定性試験では、包装試料では *不純物A 含量の増加及び力価の低下が認められ、非包装試料では、包装試料より上記の項目について変化の傾向がより大きくなり、さらに会合体含量の増加も認められた。

上記の安定性試験成績に基づき、本剤を遮光下、2~8℃で保存するとき、有効期間は24 ヶ月とされた。

(4) 標準物質

³ DNA の加水分解により遊離したメチルグリーン色素の色（緑色）が消失することを確認する。

現行の自家一次標準物質は製剤に由来し、 $\blacksquare^{\circ}\text{C} \pm \blacksquare^{\circ}\text{C}$ で保存される。自家一次標準物質の規格及び試験方法として、性状、確認試験（メチルグリーン比色法、ペプチドマップ法）、浸透圧、pH、純度試験（*不純物A、分子サイズ分布、SDS-PAGE）、等電点電気泳動法、 \blacksquare 、 \blacksquare 、 \blacksquare 、 \blacksquare 、力価（DNAメチルグリーンアッセイ）及びタンパク質含量が設定されている。自家一次標準物質の安定性は、 \blacksquare 回以上の頻度で定期的に品質評価を行うことにより確認される。また、評価結果に基づき、以降のリテスト期間は最長で \blacksquare ヵ月間まで延長される。なお、現在は \blacksquare のみが設定されているが、今後、 \blacksquare が設定される予定である。

<審査の概略>

機構は、提出資料に対する審査を行い、以下に示す原薬の有効期間、アスパラギン残基に糖鎖が結合した分子種を目的物質関連物質とすることの妥当性及び生産培養工程で使用されるペプトンの取扱いについては、引き続き検討を行う必要があると判断した。

(1) 原薬の有効期間について

原薬の有効期間は、実保存条件、実保存期間で3ロットについて実施した長期保存試験成績に基づいて設定する必要があるが、現行製法で用いられる \blacksquare 容器に充てんされた原薬の長期保存試験成績は \blacksquare ロットについて \blacksquare ヵ月、 \blacksquare ロットについては \blacksquare ヵ月までしか得られていないことから、 $-25 \sim -15^{\circ}\text{C}$ における有効期間を試験成績に基づいて設定するよう求めた。

申請者は、 \blacksquare 容器に充てんした原薬について、残る \blacksquare ロットの24ヵ月までの長期保存試験成績を審査期間内に提出すると説明した。

機構は、今後提出される長期保存試験成績を踏まえ、有効期間の妥当性について判断することとした。

(2) 新添加物について

本剤には、吸入剤における使用前例量を超える新添加剤である塩化カルシウム水和物が安定化剤の目的で含有されている。

機構は、塩化カルシウム水和物は日局適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないものと判断した。

安全性については、既に静脈内投与において十分な高用量の投与実績があることより、全身毒性に関する問題はないものと判断した。また、投与局所における安全性についても、提出された資料から、本添加剤に起因する問題が生じる可能性は極めて低いものと判断した（「3. 非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要<提出された資料の概略> (8) 新添加物の安全性評価」の項参照）。

以上より、機構は本剤における本添加剤の使用において、特段の問題点はないものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、CF患者の喀痰における粘稠性低下作用が検討された。安全性薬理試

験として、本薬の中樞神経系、心血管系及び呼吸系、腎・泌尿器系並びに胃腸管系に対する作用が検討された。なお、副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験は実施されていない。

(1) 効力を裏付ける試験

1) CF 患者の喀痰における粘稠性低下作用 (5.4-11)

本薬をポリプロピレン試験管に分注した CF 患者の喀痰に添加し、37°Cで 30 分間インキュベートした後、試験管を倒立したときの試験管内壁面上の移動を観察することにより、本薬の流動性増加作用が検討された。本薬又はウシ膵臓 DNase I⁴ (いずれも 50 µg/mL) は経時的に喀痰の流動性を増加させたが、生理食塩液及び熱不活性化処理 (100°C、10 分間) をした本薬 (50 µg/mL) では流動性を増加させなかった。

本薬を CF 患者の喀痰に添加したときの粘度低下作用が検討された。本薬 (1~20 µg/mL) を CF 患者の喀痰に添加し、37°Cで 15 分間インキュベートした後、ブルックフィールド・コーンプレート粘度計により粘度を測定したところ、用量依存的に粘度が低下した。また、喀痰中の DNA を抽出し、0.5%アガロースゲル電気泳動により DNA サイズを検討したところ、用量依存的に小さな DNA 断片が増加した。

本薬又は他の酵素を CF 患者の喀痰に添加したときの粘度低下作用が検討された。本薬又は他の酵素を 732 センチポアズの粘度に調整した CF 患者の喀痰に添加し、37°Cで 15 分間インキュベートした後、ブルックフィールド・コーンプレート粘度計により喀痰の粘度を測定したところ、本薬 (8 µg/mL) の添加により 188 センチポアズに低下したが、DNase II、RNase A、トリプシン、キモトリプシン (いずれも 250 µg/mL) 及び *N*-アセチルシステイン (米国で承認された用量の吸入投与後に喀痰中で予測される濃度 : 2400 µg/mL) の添加ではそれぞれ、596、568、616、636 及び 608 センチポアズであり、本薬と比較して粘度低下作用は弱かった。また、本薬にトリプシン又はキモトリプシンを追加したとき、喀痰の粘度低下が増強しなかったことから、本薬による喀痰の粘度低下作用にはプロテアーゼの共存を必要としないことが示唆された。

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用 (4.3-39)

雄性ラット (各群10例) に本薬1又は10 mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与後1時間までの一般状態、定性的及び定量的機能観察総合評価 (FOB) (ホームケージ及びオープンフィールド観察、反射及び反応性試験、神経-筋機能及び筋緊張並びに生理学的検査)、自発運動量、器官並びに組織に対する影響は認められなかった。

2) 心血管系及び呼吸系に対する作用 (4.3-40)

麻酔下雄性カニクイザル (各群2~4例) に本薬1又は10 mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与後4時間までの一般状態、心電図、収縮期及び拡張期血圧、平均動脈圧、心拍数、左心室圧、左室圧最大上昇速度、左室圧最大下降速度、収縮インデックス、収縮期、拡張期及び平均肺動脈圧、肺動脈楔入圧、平均心拍出量、1回拍出量、総末梢抵抗、呼吸数並びに血液ガスに対する影響は認められなかつ

⁴ プロテアーゼ及びリボヌクレアーゼ (RNase) を除去している。

た。なお、10 mg/kgを投与した1例が本薬投与後約2.25時間で死亡した。この原因は特定されていないが、申請者は麻酔薬に対する感受性が高かった可能性があるかと推察している。

3) 腎・泌尿器系に対する作用 (4.3-39)

雄性ラット（各群5例）に本薬1又は10 mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与後24時間までの一般状態、クレアチニンクリアランス、摂水量、血液生化学的検査及び尿検査の成績、並びに剖検結果に対する影響は認められなかった。

4) 胃腸管系に対する作用 (4.3-39)

雄性ラット（各群5例）に本薬1又は10 mg/kgを単回静脈内投与し、続いてカルボキシメチルセルロースに懸濁したガラスビーズ（約2 mL）を経口投与することにより、本薬の胃腸管輸送能に対する影響が検討された。投与後4時間までの一般状態に対する影響は認められず、胃腸管中のガラスビーズの分布及び移動距離はいずれも溶媒群と同程度であった。

<審査の概略>

機構は、CF患者の痰の粘度、量等と本薬の薬理作用との関連について説明するよう求めた。

申請者は、*in vitro*ではCF患者の痰に対する本剤の作用は30分以内に完了しその効果は不可逆的であることが示されており、理論的には標的となる気道に対して十分な量の本剤が到達した場合にはCF患者の痰は完全に水溶化されると考えられるが、実臨床では、気道の閉塞が存在するCF患者において、本剤の微粒子が肺の隅々まで行き渡ることには限界があると推察され、実際に本剤投与後に排泄された痰は均一ではなく、個々の患者における痰の経時的変化も複雑であり、排泄された痰には本剤によりDNAが加水分解されたもののみでなく、本剤が十分に到達していない下気道から移動してきたと推察される分解不十分な痰も含まれていることを説明した。したがって、実臨床においては、痰の粘度は本剤の有効性を決定する主要な項目ではなく、また痰の量が本剤の有効性に与える影響としては、総量というよりも、気道のどの程度を閉塞しており、その結果本剤の到達性が肺のどの範囲であるかに依存すると考えられる旨を説明した。また、このことから、本剤による治療は気道の閉塞が広範囲に生じる前に、発症の早期から開始すべきことが示唆される旨を併せて説明した。

機構は、以上の回答を了承した。また、提出された資料より、本薬はCF患者の痰に含まれるDNAを加水分解し、粘稠性を低下させることが示されており、CF患者の気道における痰の排出を促進する効果は期待できるものと判断した。なお、痰の排出促進作用に伴う肺機能の改善及び気道感染の予防に対する本薬の効果は臨床試験成績を踏まえて判断することとしたい。（「4. 臨床に関する資料(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照。）

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料として、ラット及びカニクイザルにおける静脈内、吸入又は経口投与時の試験成績が提出された。薬物動態の検討には、本薬及び¹²⁵Iで標識した本薬（¹²⁵I標

識体) が用いられ、血清中本薬濃度 (ラットでは本薬及び本薬と結合した蛋白複合体、カニクイザルでは本薬、蛋白複合体及び内因性 DNase を含む) は酵素免疫測定法 (ELISA) により (定量下限: 2.0 ng/mL)、血清中蛋白複合体はポリアクリルアミドゲル電気泳動 (PAGE) により、放射能は γ 線カウンター又は定量的全身オートラジオグラフィにより測定された。なお、薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値 \pm 標準偏差で示している。

(1) 吸収

1) 単回投与試験 (4.3-22、24、39、40)

雌雄ラット、妊娠ラット (妊娠 10~15 日) 及び雌雄カニクイザルに本薬を単回静脈内投与、吸入投与又は経口投与したときの血清中本薬濃度の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。

ラット及びカニクイザルに本薬を静脈内投与したときの血清中本薬濃度は 2 相性の消失を示し、一部のカニクイザルでは 3 相性の消失がみられた。また、ラット及びカニクイザルにおいて用量依存的にクリアランス (CL) の増加がみられた理由について、申請者は、本薬は血清中でアクチン及びビタミン D 結合蛋白質 (DBP) との蛋白複合体を形成することから (「(3) 代謝」の項参照)、蛋白結合の飽和による可能性があると考えしている。

表4 ラット及びカニクイザルに本薬を単回投与したときの薬物動態パラメータ

例数	投与経路	投与量 (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	t _{1/2,α} (h)	t _{1/2,β} (h)	t _{1/2,γ} (h)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)	
ラット	雄性各6	0.01			0.472 ±0.039 ^e	0.67 ±0.18	2.95 ±0.37		21.6 ±1.8	77.9 ±2.5	
		0.1			5.89 ±1.16 ^e	0.19 ±0.13	3.28 ±0.71		17.6 ±3.5	77.8 ±9.1	
		1.0			23.7 ±5.8 ^e	0.11 ±0.05	3.04 ±0.18		44.1 ±10.3	173 ±36	
	雄性各時点5~6	吸入	0.015 ^a	LTS ~0.008	6	0.104 ^f	-		-		
	雄性6	i.t. ^b	5.0	0.80 ~12.00	2 ~24	19.59 ~187.31 ^g	-		-		
	雄性各6	i.t. ^c	2.0	LTS ~0.098	0 ~2	0 ~0.105 ^h	-		-		
			6.0	0.003 ~0.146	0.5 ~12	0.020 ~0.499 ^h	-		-		
			20.0	0.003 ~0.012	0.5 ~8	0.006 ~0.092 ^h	-		-		
	雄性6	p.o.	10.0	0.003 ~0.004	6 ~12	-	-		-		
	雌性6	i.v.	0.1			3.04 ±0.53 ^e	0.14 ±0.08	2.19 ±0.27		33.82 ±6.04	97.39 ±26.33
	妊娠各6	i.v.	0.1			2.94 ±0.26 ^e	0.17 ±0.10	2.11 ±0.22		34.28 ±3.03	94.14 ±14.85
			1.0			17.18 ±2.27 ^e	0.07 ±0.01	2.54 ±0.34		59.17 ±8.59	191.07 ±18.50
10					48.29 ±3.39 ^e	0.12 ±0.04	3.01 ±0.40		207.91 ±14.22	495.68 ±93.36	
雄性各4	i.v.	0.01			0.334 ±0.14 ^e	0.12 ~0.30	1.31 ~1.60	23.41 (1例)	33.1 ±11.2	167 ±164	
		0.1			2.65 ±0.63 ^e	0.22 ~0.41	1.64 ~1.99	9.68, 17.0 (2例)	39.3 ±10.4	110 ±32	
		1.0			17.3 ±0.70 ^e	0.18 ~0.24	5.03 ~6.93	-	58.0 ±2.3	353 ±98	
カニクイザル	雌雄各1	吸入	0.21 ^a	LTD, LTD	-	LTD, LTD	-		-		
			0.68 ^a	0.0092, 0.0062	8, 8	0.219, 0.068 ⁱ	-		-		
			3.11 ^a	0.0378, 0.0318	8, 8	0.765, 1.387 ⁱ	-		-		
雌雄各3	i.t. ^{c,d}	3.0	3.407 ±0.731	4~12	-	-		-			
		6.0	3.854 ±0.351	4~12	-	-		-			

平均値±標準偏差又は最小値~最大値。C_{max}：最高血清中本薬濃度、t_{max}：最高血清中本薬濃度到達時間、AUC：血清中本薬濃度-時間曲線下面積、t_{1/2,α}：分布相の消失半減期、t_{1/2,β}：消失相の消失半減期（2相性）、t_{1/2,γ}：消失相の消失半減期（3相性）、CL：クリアランス、V_{ss}：定常状態における分布容積、i.v.：静脈内投与、p.o.：経口投与、LTS：定量下限、a：本薬のエアロゾル吸入投与による下気道での推定用量、b：外科的切開によるシリンジを用いた気管内直接投与、c：投与カテーテルを用いて気管分岐部に投与、d：24時間間隔で2回投与、e：AUC_{inf}、f：AUC_{0-24h}、g：AUC_{0-48h}、h：AUC_{0-72h}、i：AUC_{0-312h}。

雄性ラット（22例）に本薬のエアロゾル（空気力学的質量中位径<MMAD>：3~4 µm、幾何学的標準偏差<σ_g>：1.7）を Lovelace Inhalation Chamber 内で13~15分間暴露させて吸入投与（下気道における推定投与量：約0.015 mg/kg⁵）したときの薬物動態が検討された。投与後0、6、12及び24時間の気管支肺胞洗浄（BAL）液中の本薬濃度は、それぞれ3.04±1.93、2.40±0.65、1.42±0.13及び0.64±0.10 µg/肺であり、消失半減期は約11時間であった。投与後0、6、12及び24時間の血清中本薬濃度（最小値~最大値）は、それぞれ全例で定量下限（2 ng/mL）未満、定量下限未満~8.3 ng/mL、定量下限

⁵ 重量法で測定した呼吸ゾーンにおける本薬濃度は約10 µg/Lであり、分時呼吸量を1 L/min/kgと仮定すると、吸入量は0.15 mg/kgと算出され、この粒子サイズの薬剤の下気道における分布率は約10%であることから、下気道での用量は約0.015 mg/kgと推定された。

未満～4.0 ng/mL 及び全例で定量下限未満であった。エアロゾル投与時のバイオアベイラビリティは投与後 6 及び 12 時間の最大値から算出した値が 15%であったことから 15%未満と推定された。

カニクイザル（各群雌雄各 1 例）に本薬のエアロゾル（MMAD : 1.35 μm 、 σ_g : 1.86）40.29、42.74 及び 106.56 $\mu\text{g/L}$ を、それぞれ 9.6、29 及び 53 分間 Acorn II ネブライザー及びマスクを用いて吸入投与した（下気道における推定投与量：約 0.21、0.68 及び 3.11 mg/kg ⁶）したときの薬物動態が検討された。40.29 $\mu\text{g/L}$ 群の血清中本薬濃度は雌雄ともに投与後 312 時間まで定量下限未満であり、雌雄それぞれの $\text{AUC}_{0-312\text{h}}$ は 42.74 $\mu\text{g/L}$ 群で 68 及び 219 $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 、106.56 $\mu\text{g/L}$ 群で 1387 及び 765 $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ であった。吸入投与時のバイオアベイラビリティは 2%未満であると推定された。

吸入投与時の吸入量は呼吸数、粒子サイズ等により下気道での吸入量に影響を与えることから、気管内投与したときの薬物動態が検討された。

雄性ラットに本薬 5.0 mg/kg を外科的切開によりシリンジを用いて気管内投与したときの血清中本薬濃度のバイオアベイラビリティは 8.3～79.4%であった。

雄性ラットに本薬 2.0、6.0 及び 20 mg/kg を気管の分岐部で薬物が放出されるように調整した投与カテーテルを用いて気管内投与したときの血清中本薬濃度に用量依存性はみられず、バイオアベイラビリティは 0～0.18%であった。

2) 反復投与試験（トキシコキネティクス）（4.3-30～34）

ラット（各群雌雄各 5 例）に本薬のエアロゾル（MMAD : 1.59 μm 、 σ_g : 2.29）0.443、0.869 及び 2.232 mg/kg を 1 日 1 回 26 週間 Acorn II ネブライザーを用いて反復吸入投与したときの最終投与後 24 時間の血清中本薬濃度は、0.443 mg/kg 群では全例で定量下限（2 ng/mL ）未満であり、0.869 及び 2.232 mg/kg 群では定量下限以上を示す個体が認められた。抗本薬抗体の陽性率は、0.443、0.869 及び 2.232 mg/kg 群でそれぞれ 27（13/49 例）、20（10/50 例）及び 14%（7/49 例）であった。

カニクイザル（各群雌雄各 4 又は 6 例）に本薬のエアロゾル 0.376、1.006、1.785 及び 2.010 mg/kg の用量で 1 日 1 回 26 週間反復吸入投与したとき、血清中本薬濃度は低く、反復吸入投与による蓄積性は認められなかった。13 週までに 2 例を除く全例で抗本薬抗体が認められた。

3) 製剤間の薬物動態比較試験（4.3-41）

開発過程において異なるスケール（ \blacksquare 及び \blacksquare スケール）で製造された原薬を用いたため、製造スケール間の薬物動態プロファイルを比較する目的でラットを用いた単回静脈内投与試験が実施された。

雄性ラット（各群 16 例）に \blacksquare スケール原薬（ロット名称： \blacksquare ）及び \blacksquare スケール原薬（ロット名称： \blacksquare ）で製造した製剤 0.01 mg/kg を静脈内投与したとき、血清中本薬濃度の $\text{AUC}_{12\text{h}}$ はそれぞれ 21912 ± 3596 及び 13902 ± 2739 $\text{ng}\cdot\text{min/mL}$ 、CL はそれぞれ 28.00 ± 4.67 及び 44.91 ± 9.21 mL/h/kg であり、 \blacksquare スケール原薬の CL は \blacksquare スケール原薬と比較して大きかった。

蛋白の CL に影響を与えることが知られている糖鎖付加パターンがスケール間の CL の違いに関与していると考えられたことから、糖組成の異なる 4 ロットの製剤の薬物動態が検討された。雄性ラット（各群 5 又は 6 例）に 1 ロットの \blacksquare スケール原薬（ロット名称： \blacksquare ）又は 3 ロットの \blacksquare

⁶ 分時呼吸量は約 1 L/min/kg と仮定すると、吸入量はそれぞれ、0.39、1.23 及び 5.65 mg/kg と算定され、この粒子サイズの製剤の下気道における分布率は約 55%であることから、下気道での用量はそれぞれ、約 0.21、0.68 及び 3.11 mg/kg と推定された。

スケール原薬(ロット名称: [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]。以下、同順。)で製造した製剤 0.01 mg/kg を静脈内投与したとき、血清中本薬濃度の AUC_{12h} は [REDACTED] スケール原薬では 31093±3587 ng・min/mL、[REDACTED] スケール原薬の各ロットではそれぞれ 24498±2581、22806±2833 及び 26184±1874 ng・min/mL であり、CL は [REDACTED] スケール原薬では 19.61±2.46 mL/h/kg、[REDACTED] スケール原薬の各ロットではそれぞれ 24.83±2.99、26.76±3.32 及び 22.91±1.62 mL/h/kg であった。

以上より、申請者は、[REDACTED] スケール原薬において AUC_{12h} 及び CL のロット間変動は小さく、一方、[REDACTED] スケール原薬と [REDACTED] スケール原薬では差が認められたことから、製造スケール間の CL の差を糖組成の違いから説明することはできなかったとしている。

機構は、ラットにおいて認められた原薬による薬物動態の差の要因は明らかではないものの、[REDACTED] 又は [REDACTED] スケールで製造された原薬を用いた臨床試験の薬物動態パラメータには特段の差異は認められていないことから、ヒトへの投与において問題となる可能性は低いと考える。

(2) 分布

1) 組織分布 (4.3-40)

ラット(各時点雌雄各1例)に¹²⁵I標識体 1.3 µg/kg を静脈内投与したとき、組織等中の放射能は、投与後2分では尿>腎臓(髄質)>血液>肝臓>腎臓(皮質)>肺>副腎皮質>脾臓(赤脾髄)>心筋の順に高く、投与後30分では尿>血液>腎臓(髄質)>胃>肺>腎臓(皮質)>肝臓>副腎皮質>脾臓(赤脾髄)の順に高く、投与後4時間では尿及び胃以外の組織では定量下限未満であった。また、血清中放射能の大部分(76~99%)がトリクロロ酢酸(TCA)沈殿画分に認められ、¹²⁵I標識体の血球移行は低いことが示された。なお、申請者は、胃の放射能が高かった理由について、¹²⁵I標識体から遊離した¹²⁵Iが胃内に分泌されたことによると考察している(Regoeczi E. *Iodine-Labeled Plasma Proteins Vol II Part B*, CRC Press, 55-57, 1987)。

2) 胎盤移行 (4.3-45)

妊娠カニクイザル(3例)に本薬 100 µg/kg を急速静脈内投与後、80 µg/kg/h で6時間静脈内持続注入したとき、投与後6時間の母動物の血清中本薬濃度は520~728 ng/mLの範囲であり、1例で胎児移行性が認められ、胎盤血清中本薬濃度は385 ng/mL、胎児血清中本薬濃度は2.2 ng/mLであった。羊水中本薬濃度はいずれも定量下限未満であった。

(3) 代謝

本薬の代謝経路に関する検討は実施されなかったが、申請者は、ラットに¹²⁵I標識体を静脈内投与した試験((4)排泄の項参照)において、尿中より¹²⁵I標識体及び蛋白と結合した¹²⁵I標識体が検出されたことを踏まえ、本薬は未変化体又は蛋白複合体として尿中に排泄されると考えられること、また、本薬は糖蛋白であることから本薬の一部はペプチド又はアミノ酸に加水分解される可能性があることと考察している。なお、血清中における本薬の存在形態に関する試験が実施された。

1) ラット血清中での存在形態 (4.2-2)

ラット血清に、最終濃度が本薬として0.1、1.0、10、15、20及び100 µg/mLとなるように調製した

^{125}I 標識体を添加してインキュベート後、PAGE を行ったところ、3 本のバンドが認められ、それぞれ、DBP-アクチン- ^{125}I 標識体の複合体 (180 kDa)、アクチン- ^{125}I 標識体の複合体 (120 kDa) 及び単独の ^{125}I 標識体であった。各バンドの割合は、添加した本薬濃度の増加にともない、 ^{125}I 標識体は増加、アクチン- ^{125}I 標識体の複合体は減少し、DBP-アクチン- ^{125}I 標識体の複合体は 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ まで増加し、それ以上の濃度では減少した。

雄性ラット (各群 3 例) に、 ^{125}I 標識体 10、100 及び 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静脈内投与したときの投与後 2 分の血清サンプル (血清中本薬濃度はそれぞれ 0.13、1.12 及び 10.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を用いて PAGE を行ったところ、3 本のバンドが認められ、それぞれ、DBP-アクチン- ^{125}I 標識体の複合体 (180 kDa)、アクチン- ^{125}I 標識体の複合体 (120 kDa) 及び単独の ^{125}I 標識体であった。各バンドの割合は、本薬濃度の増加にともない、DBP-アクチン- ^{125}I 標識体の複合体は増加、アクチン- ^{125}I 標識体の複合体は減少し、 ^{125}I 標識体は全群で認められた。また、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の投与後 1、5、10、20 及び 60 分の血清サンプルを PAGE により分析したところ、投与後 10 分までは単独の ^{125}I 標識体の割合が多かったが、投与後 20 分以降はアクチン- ^{125}I 標識体の複合体及び DBP-アクチン- ^{125}I 標識体の複合体の割合が上回り、投与後 60 分ではアクチン- ^{125}I 標識体の複合体が多く認められた。

なお、アクチンは DNase I と結合して安定な複合体を形成し、DNase I の活性を阻害すること (Lazarides E et al. *Proc Nat Acad Sci USA*. 71: 4742-4746, 1974)、DBP はアクチンと結合し、さらに DBP-アクチン-DNase 複合体が形成されること (Goldschmidt-Clermont PJ et al. *Biochem J*. 228: 471-477, 1985) が報告されている。

(4) 排泄

1) 糞尿中排泄 (4.3-41)

雄性ラット (各群 1 例) に ^{125}I 標識体 5.6 $\mu\text{g}/\text{例}$ 又は 0.25 mg/例を静脈内投与したとき、投与後 6 時間までの尿中排泄率 (投与量に対する放射能の割合) はそれぞれ 33 及び 45%、投与後 6~24 時間までではそれぞれ 27 及び 18.6%であり、投与後 24 時間までの糞中排泄率はいずれも 0.4%であった。いずれの投与群でも投与後 6 時間までの尿中には遊離した ^{125}I 、 ^{125}I 標識体が認められ、0.25 mg/例群では蛋白と結合した ^{125}I 標識体も認められた。投与後 6~24 時間の尿中には遊離した ^{125}I が認められた。

2) 乳汁移行 (4.3-45)

授乳カニクイザル (3 例) に本薬 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静脈内投与後、80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ で 6 時間静脈内持続注入したとき、投与後 24 時間の乳汁中本薬濃度は 225~545 ng/mL であり、乳汁移行性が認められた。投与後 24 時間の乳汁中本薬濃度は同用量の本薬が投与された妊娠カニクイザルの血清中本薬濃度の 0.1% 未満であった。

<審査の概略>

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績について、特段の問題はないものと判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（溶血性及び血液適合性試験）が実施された。なお、毒性試験に用いた動物種（マウス、ラット及びカニクイザル）については、本薬の基質であるDNAの構造は当該動物種で共通していること、及びヒトDNase Iの重要なアミノ酸残基の位置（4つのシステイン残基、2つのN型糖鎖付加部位、活性中心であるヒスチジン残基）が当該動物種において保存されていることが確認されている。毒性試験で設定された最高用量での暴露量は、ヒトに臨床予定用量（本薬2.5 mg）を単回吸入投与したときの暴露量（静脈内投与はAUC、気管内投与はC_{max}）と比較して、静脈内投与、気管内投与及び吸入投与試験（動物における推定下気道投与量）でいずれも10倍以上であることが確認されている。また、市販予定製剤は、吸入投与経路においては塩化カルシウム水和物を新添加物として配合することから、吸入投与時の安全性について評価されている。

(1) 単回投与毒性試験 (4.3-22~24)

単回投与毒性試験については、マウスにおける静脈内投与、ラットにおける吸入投与、静脈内投与、経口投与及び気管内投与（24時間間隔で2回投与）、並びにカニクイザルにおける吸入投与、静脈内投与及び気管内投与試験が実施された。いずれの試験でも死亡例は認められず、概略の致死量は、静脈内投与はいずれの動物種も10.0 mg/kg超、ラット吸入投与で4638 µg/kg超、経口投与で200.0 mg/kg超、気管内投与で20 mg/kg超、カニクイザル吸入投与で5648 µg/kg超、気管内投与で2 mg/kg超と判断されている。投与後の症状として、ラット吸入投与で投与日に一過性の流涎及び鼻分泌物、カニクイザル吸入投与で吸入終了時に一過性の喘鳴及び流涎が散見された。ラット気管内投与で、一過性の呼吸音の異常、軽度の体重増加抑制、抗本薬抗体の産生、可逆性の肺炎（好中球、単核球の肺胞及び間質組織への浸潤）が認められたが、カニクイザル気管内投与では本薬投与に関連した変化は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験については、ラット及びカニクイザルにおける吸入投与（4及び26週間）、幼若ラットにおける吸入投与（4週間）、並びにラット及びカニクイザルにおける静脈内投与試験（5日間及び2週間）が実施された。ラット及びカニクイザルの吸入投与では下気道（細気管支/肺胞）が毒性標的臓器となっており、病理組織学的に炎症性又は免疫に関連した所見が認められた。無毒性量はラット26週間吸入投与で2232 µg/kg/日、カニクイザル26週間吸入投与で2010 µg/kg/日と判断され、無毒性量における暴露量（血清中濃度）は、ヒトに臨床予定用量（本薬2.5 mg）を単回吸入投与したときの暴露量と比較して、ラットで0.6~3.3倍、カニクイザルで0.6~2.8倍であった。

1) ラットにおける4週間吸入投与試験 (4.3-25)

ラット（各群雌雄各15例）に本薬を0（溶媒）、207、766又は2176 µg/kg/日を4週間吸入投与した試験において、2176 µg/kg/日群の約半数（11/20例）で投与4週に終末気道を取り囲む肺胞に肺胞炎が認められた。肺胞炎は、気腔への組織球の集積、血管周囲/間質の単核炎症性細胞反応及びII型肺胞上皮細胞の増生を示す変化であり、4週間の休薬期間後には回復した。当該所見は異種蛋白投与による免疫反応と考えられ、無毒性量は2176 µg/kg/日と判断されている。

2) ラットにおける 26 週間吸入投与試験 (4.3-30、31)

ラット (各群雌雄各 30 例) に本薬 0 (溶媒)、443、869 又は 2232 µg/kg/日を 26 週間吸入投与した試験において、全本薬群で気管支関連リンパ組織 (BALT) の胚中心の発現頻度が増加したが、4 週間の休薬後には減少した。869 及び 2232 µg/kg/日群で、ラット 4 週間吸入投与 (4.3-25) で観察された所見と組織学的には同様の軽度の限局性肺胞炎が認められたが、当該試験では発現頻度及び程度ともに減少した。投与 27 週の抗本薬抗体の陽性率は 443、869 及び 2232 µg/kg/日群でそれぞれ 27、20 及び 14%であり、全本薬群で認められたが、用量依存性は認められなかった。

3) カニクイザルにおける 4 週間吸入投与試験 (4.3-26)

カニクイザル (各群雌雄各 4 又は 6 例) に本薬 0 (溶媒)、247、527 又は 2153 µg/kg/日を 26 週間吸入投与した試験において、2153 µg/kg/日群の 1/8 例においてラット吸入投与 (4.3-25) で認められた所見と同様の細気管支炎が認められたが、4 週間の休薬後に回復した。また、用量依存的な抗体価の上昇が認められた。無毒性量は 2153 µg/kg/日と判断されている。

4) カニクイザルにおける 26 週間吸入投与試験 (4.3-32~34)

カニクイザル (各群雌雄各 4 又は 6 例) に本薬 0 (溶媒)、376、1006、1785 又は 2010 µg/kg/日を 26 週間吸入投与した試験において、全本薬群で肺の血管周囲への細胞浸潤の増加、BALT のリンパ過形成、終末気道における細気管支炎及び肺胞炎が認められ、これらは好酸球浸潤及びシデロファージ (ヘモジデリン含有マクロファージ) の増加を伴っていた。シデロファージは、以前に肺に出血があったことを示唆しているが、実際の出血は認められず、当該所見は局所の免疫反応に関連した炎症反応と考えられている。抗本薬抗体は溶媒群及び本薬群ともに認められ、溶媒群での陽性率は 58% に対して、本薬群の陽性率は 83~100% であり、本薬群では反復投与 4 週以降持続して陽性を示す個体が多かった。また、抗体価が上昇している個体では肺病変の発現頻度の増加及び悪化の傾向が認められた。

5) 幼若ラットにおける 4 週間吸入投与試験 (4.3-46)

幼若ラット (生後 22 日、各群雌雄各 15 例) に本薬 0 (溶媒)、463、926 又は 2366 µg/kg/日を 4 週間吸入投与した試験において、いずれも本薬投与に関連した毒性学的に意義のある変化は認められなかった。本薬群では抗本薬抗体が認められ、陽性率は 11~15% であった。

6) ラットにおける 5 日間及び 2 週間静脈内投与試験 (4.3-27、28)

ラット (各群雌雄各 5 例) に本薬 0 (溶媒) 又は 6.0 mg/kg/日を 5 日間静脈内投与した試験、並びに雌雄ラット (各群雌雄各 10 例) に本薬 0 (溶媒)、0.12、0.36 又は 1.2 mg/kg/日を 2 週間静脈内投与した試験において、いずれも本薬投与に関連した毒性学的に意義のある変化は認められなかった。また、抗本薬抗体は認められなかった。

7) カニクイザルにおける 5 日間及び 2 週間静脈内投与試験 (4.3-27、29)

カニクイザル（各群雌雄各3例）に本薬0（溶媒）又は6.0 mg/kg/日を5日間静脈内投与した試験、並びにカニクイザル（各群雌雄各4例）に本薬0（溶媒）、0.12、0.36又は1.2 mg/kg/日を2週間静脈内投与した試験において、いずれも本薬投与に関連した毒性学的に意義のある変化は認められなかった。また、抗本薬抗体は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験 (4.3-38)

遺伝毒性試験については、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験を実施した結果、遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験 (4.3-42~44)

がん原性については、ラットでの2年間吸入投与がん原性試験が実施された。ラット（各群雌雄各60例）に本薬0（溶媒）、51、101又は246 µg/kg/日（下気道での推定用量）を104週間吸入投与した結果、本薬投与に関連した通常みられないタイプの腫瘍発現及び腫瘍発現率の増加は認められず、がん原性を示唆する所見は認められなかった。また、本薬投与に関連した非腫瘍性病変は観察されなかった。非発がん量は246 µg/kg/日と判断されており、非発がん量における暴露量（血中濃度中央値）は、ヒトに臨床予定用量（本薬2.5 mg）を単回吸入投与したときと比較して、雄で9.9倍、雌で0.9倍であった。

(5) 生殖発生毒性試験 (4.3-35~37)

生殖発生毒性については、ラットでの妊娠前及び妊娠初期投与試験、ラットでの胎児器官形成期、周産期及び授乳期投与試験、並びにウサギでの胎児器官形成期投与試験が実施されている。いずれの試験においても、本薬投与に関連する生殖発生毒性は認められなかった。なお、本薬については胎児移行性及び乳汁移行性が認められている。（「(ii) 薬物動態試験成績の概要」の項参照）

1) ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験 (4.3-35)

ラット（各群雌雄各30又は45例）に本薬0（溶媒）、0.1、1又は10 mg/kg/日を、雄では交配前15日間及び交配期間中、雌では交配前15日から帝王切開群で妊娠20日まで、自然分娩群で分娩21日まで静脈内投与した試験において、雌雄親動物に毒性影響は認められず、生殖機能や初期胚発生に及ぼす影響は認められなかった。抗本薬抗体は溶媒群及び本薬群ともに認められ、溶媒群での陽性率は9%に対して、0.1 mg/kg/日群は18%、1 mg/kg/日群32%、10 mg/kg/日群は68%であった

2) ラットにおける胎児器官形成期、周産期及び授乳期投与試験 (4.3-37)

妊娠ラット（各群35例）に本薬0（溶媒）、0.1、1又は10 mg/kg/日を、妊娠6日から、帝王切開群では妊娠17日まで、自然分娩群で出産しなかった群では妊娠25日まで、又は出産した群では分娩後21日まで静脈内投与した試験において、母動物に毒性影響は認められず、胚・胎児発生及び周産期の発育に及ぼす影響は認められなかった。

3) ウサギにおける胎児器官形成期投与試験 (4.3-35、36)

妊娠NZWウサギに本薬0 (溶媒)、0.1、1又は10 mg/kg/日を妊娠6日から18日まで静脈内投与した試験において、母動物に毒性影響は認められず、胚・胎児発生に及ぼす影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験 (4.3-41)

ウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験において、本薬による眼粘膜への刺激性は認められなかった。

(7) その他の毒性試験 (4.4-41)

ヒト及びカニクイザル血液を用いた溶血性試験及び血液適合性試験において、本薬による溶血作用及び凝固・沈殿作用は認められなかった。

(8) 新添加物の安全性評価

本剤の申請用法・用量では、塩化カルシウム水和物の静脈内投与における承認前例を超えないものの、吸入投与における使用実績がないことから、吸入投与時の局所刺激性について検討されている。ラット及びカニクイザル26週間吸入投与毒性試験において、1アンプル中に含まれる塩化カルシウム水和物 (0.152 mg/mL) と同程度の塩化カルシウム水和物 (0.158 mg/mL) を含む溶媒群では、鼻腔、鼻咽頭、気管分岐部及び咽頭のいずれにも病理所見は認められなかったことから、塩化カルシウム水和物の吸入投与による安全性に特段の問題はないものと判断されている。

<審査の概略>

(1) ラット及びカニクイザル反復投与毒性試験において認められた肺病変について

機構は、ラット及びカニクイザル反復投与毒性試験において認められた肺炎及び細気管支炎等の肺病変について、カニクイザルでは本薬に対する抗体価の上昇している個体で肺病変の発現頻度及び程度が増加する傾向が認められていることも踏まえて、本薬の臨床使用において、抗本薬抗体に関連した肺病変が発現するリスクについて説明するよう求めた。

申請者は、カニクイザル反復吸入投与毒性試験で認められた好酸球性炎症細胞浸潤は、異種蛋白に対するアレルギー性反応又は過敏性反応 (I 型) に一致していることから、肺炎及び細気管支炎等は動物に異種蛋白を投与した免疫・炎症反応によると考えられること、また当該動物においては肺病変と関連した一般症状は観察されていないことを説明した上で、臨床においては、抗本薬抗体の発現率は5%未満と低く、肺炎は病理組織学的検査により同定されることから、ヒトでの検討は困難であるものの、臨床予定用量では抗本薬抗体の発現と呼吸器系及び全身性の有害事象に関連性は認められなかったこと、海外第II相試験及び海外第III相試験 (Z0338g 試験及び Z0342g/Z0343g 試験) の抗本薬抗体陽性例及び陰性例において、肺障害等を含む有害事象の発現率に差は認められなかったこと (「4. 臨床に関する資料 (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照) 等から、ヒトにおいて抗本薬抗体に関連した肺病変が発現する可能性は低いと考えられると説明した。なお、ラット単回気管内投与及び4週間吸入投与した試験においても肺炎が認められており、当該所見は用量依存的な発現、細胞タイプ及び発現時間から刺激性反応によると考えられることから、反復投与毒性試験で認められた肺病変についても非免疫学的機序も関与している可能性が考えられるが、認められた肺炎

は軽度であり、一般症状及び他の上皮細胞（咽頭、喉頭及び気管）における刺激性の変化は認められなかったことを併せて説明した。

機構は、以上の回答を了承し、本薬の毒性に関して特段の問題はないと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤の薬物動態に関する資料として、本剤を吸入投与した CF 患者の喀痰中における本薬の濃度と DNase 活性を検討した試験、日本人健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験 (J3027-01<5.4-33>)、外国人健康成人を対象とした第 I 相反復投与試験 (Z0195g<5.4-22>)、外国人 CF 患者を対象とした第 I 相反復投与試験 (Z0196g<5.4-23>)、外国人健康成人、CF 患者、 $\alpha 1$ 抗トリプシン欠損症患者及び慢性気管支炎患者を対象とした第 I 相反復投与試験 (Z0197g<5.4-24>)、外国人 CF 患者を対象とした第 III 相試験 (Z0342g/Z0343g⁷<5.4-29>)、外国人 CF 患児を対象とした反復投与試験 (Z0644g<5.4-30>) の成績が提出された。血清中本薬濃度は抗体捕獲バイオアッセイ法 (定量下限: 1.6~2.0 ng/mL) 又は酵素免疫測定法 (ELISA、定量下限 0.5 ng/mL) により、喀痰中本薬濃度は ELISA (定量下限: 10 ng/mL) により、気管支肺胞洗浄 (BAL) 液中本薬濃度は two-site ELISA (定量下限: 3.9 ng/mL) により測定された。なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値又は平均値 \pm 標準偏差で示されている。

(1) 生物薬剤学試験

1) CF 患者喀痰における本薬濃度及び DNase 活性の相関 (4.3-16)

外国人 CF 患者⁸ (各群 4 又は 5 例) に本剤 20 mg を 1 日 1 回若しくは 1 日 2 回、又は 10 mg を 1 日 3 回、PulmoAide コンプレッサー及び Acorn II Jet ネブライザーを用いて 6 日間吸入投与した後、1~6 時間に採取した喀痰における本薬濃度を ELISA により、DNase 活性を DNA メチルグリーンアッセイにより測定したところ、本薬濃度及び DNase 活性に相関が認められた ($r=0.72$ 、 $p<0.01$)。

(2) 健康成人を対象とした試験

1) 日本人健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験 (5.4-33: J3027-01<19■■年■■月>)

日本人健康成人男性 (24 例<各ステップ本剤群 6 例、プラセボ群 2 例>) を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検単回投与試験において、本剤 2.5、5 又は 7.5 mg を Pari Master コンプレッサー及び Pari LC Jet⁺ネブライザーにより単回吸入投与したときの血清中本薬濃度の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。プラセボ群及び本剤群の AUC 及び C_{max} は同程度であることから、大部分は内因性 DNase に由来するものであることが示唆された。いずれの症例においても抗本薬抗体は陰性であった。

⁷ Z0342g 試験及び Z0343g 試験はデザインが同一の試験であり、事前の計画により統合解析が実施された。

⁸ 汗中の Cl^- 濃度試験において陽性の患者を対象とした。

表5 日本人健康成人に本剤を単回吸入投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
プラセボ	3.4±0.9	2.8±2.3	62.01±12.54	954.7±2158.2
2.5	3.6±1.1	4.2±3.5	65.38±19.45	61.8±65.6
5.0	5.3±1.7	4.9±4.6	96.07±35.87	35.2±23.2
7.5	4.0±1.2	4.0±1.3	74.94±23.08	55.0±37.6

平均値±標準偏差。C_{max}：最高血清中本薬濃度、t_{max}：最高血清中本薬濃度到達時間、AUC：血清中本薬濃度-時間曲線下面積、t_{1/2}：消失半減期、n=6（各群）。

2) 外国人健康成人を対象とした第I相反復投与試験 (5.4-22: Z0195g<19■■年■■月>)

外国人健康成人（12例<各群4例>）を対象とした用量漸増試験において、血清中本薬濃度が測定された。用法・用量は、本剤を5日間毎日1段階ずつ漸増（低用量群：1日目0.1 mgを1日1回、2日目0.1 mg、3日目0.3 mg、4日目0.6 mg、5日目2.0 mgを1日3回、中用量群：1日目0.3 mgを1日1回、2日目0.3 mg、3日目0.6 mg、4日目2.0 mg、5日目6.0 mgを1日3回、高用量群：1日目0.6 mgを1日1回、2日目0.6 mg、3日目2.0 mg、4日目6.0 mg、5日目10.0 mgを1日3回）後、2日間休薬し、各群とも5日目の用量にて1日3回、5日間吸入投与することとされた。本剤の吸入には、PulmoAideコンプレッサー及び呼気フィルターを装着したAcorn II Jetネブライザーが使用された。本剤を初回吸入投与したときの血清中本薬濃度の薬物動態パラメータは表6のとおりであった。中用量群及び高用量群では後の時点になるほど血清中本薬濃度が増大する傾向がみられたが、高用量群の初回投与前と反復投与後の血清中本薬濃度の変化量は10 ng/mL以下であった。いずれの症例においても抗本薬抗体は陰性であった。

表6 外国人健康成人に本剤を初回吸入投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C _{pre} (ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	t _{max} (h)
0.1	4.03±0.47	6.44±0.80	102±21	0~8
0.3	1.46±0.90	4.84±1.16	77±17	4~24
0.6	2.74±1.0	4.76±1.07	65±20	1~4

平均値±標準誤差。C_{pre}：投与前血清中本薬濃度、t_{max}は最小値~最大値、n=4（各群）。

(3) 患者を対象とした試験

1) 外国人CF患者を対象とした第I相反復投与試験 (5.4-23: Z0196g<19■■年■■月~19■■年■■月>)

外国人CF患者（14例<各群4又は6例>）を対象とした用量漸増試験において、血清中及び喀痰中本薬濃度が測定された。用法・用量は、本剤を5日間毎日1段階ずつ漸増（低用量群：1日目0.1 mgを1日1回、2日目0.1 mg、3日目0.3 mg、4日目0.6 mg、5日目2.0 mgを1日3回、中用量群：1日目0.3 mgを1日1回、2日目0.3 mg、3日目0.6 mg、4日目2.0 mg、5日目6.0 mgを1日3回、高用量群：1日目0.6 mgを1日1回、2日目0.6 mg、3日目2.0 mg、4日目6.0 mg、5日目10.0 mgを1日3回）後、2日間休薬し、各群とも5日目の用量にて1日3回、5日間吸入投与することとされた。本剤の吸入には、PulmoAideコンプレッサー及び呼気フィルターを装着したAcorn II Jetネブライザーが使用された。本剤を初回投与した後の血清中本薬濃度の薬物動態パラメータは表7のとおりであった。反復投与時では、高用量群のみで後の時点になるほど血清中本薬濃度が増大する傾向がみられたが、初回投与前と反復投与後の血清中本薬濃度の変化量が5 ng/mLを超える例はみられなかった。

表7 外国人CF患者に本剤を初回吸入投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C _{pre} (ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	t _{max} (h)
0.1	1.21±0.70	2.29±0.76	44±15	2~16
0.3	2.86±1.66	4.28±2.64	69±42	4~8
0.6	N.C.	60.13 ^a	-	2

平均値±標準誤差。t_{max}は最小値~最大値、a：1例のみ（他2例は定量下限未満）、n=4（各群）。

反復投与後の喀痰中本薬濃度（トラフ値）は、低用量群、中用量群及び高用量群で、それぞれ174.4±64.3、435.5±119.8及び1431.3±317.3 ng/mLであり、反復投与後に高くなり、その後、経時的に低下し、投与後21日目までに54.0 ng/mLを示した1例を除く全例で定量下限（10 ng/mL）未満に低下した。いずれの症例においても抗本薬抗体は陰性であった。

2) 外国人健康成人、CF患者等を対象とした第I相反復投与試験（5.4-24: Z0197g<19■■年■■月~19■■年■■月>）

外国人健康成人（4例）、α1抗トリプシン欠損症患者（1例）、慢性気管支炎患者（3例）及びCF患者（33例）を対象とした用量漸増試験において、血清中及び喀痰中本薬濃度が測定された。用法・用量は、フェーズAでは、7例（健康成人4例、CF患者3例）を対象に、本剤を7日間毎日1段階ずつ漸増して（1日目0.1mg、2日目0.3mg、3日目0.6mg、4日目2.0mg、5日目6.0mg、6日目10.0mg、7日目20.0mg）1日1回吸入投与することとされた。フェーズBでは、5例（CF患者4例、α1-アンチトリプシン欠損症患者1例）を対象に、本剤20mgを1日1回、5日間吸入投与することとされた。フェーズCでは、31例（CF患者28例、慢性気管支炎患者3例）を対象に、本剤2、10若しくは20mgを1日2回、10mgを1日3回又はプラセボ（生理食塩液5mL）1日2回、6日間吸入投与することとされた。本剤の吸入には、PulmoAideコンプレッサー及びAlcon II Jetネブライザーが使用された。各フェーズで初回又は反復吸入投与したときの血清中本薬濃度の薬物動態パラメータは表8のとおりであった。

フェーズA及びCの被験者の喀痰中本薬濃度はばらつきが大きく、フェーズCの症例において増傾向はみられなかった。いずれの症例においても抗本薬抗体は陰性であった。

表8 外国人健康成人又はCF患者に本剤を初回又は反復吸入投与したときの薬物動態パラメータ

		初回投与 ^a				反復投与 ^b			
		C _{pre} (ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	t _{max} (h)	C _{pre} (ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	t _{max} (h)
本剤0.1~20mg (フェーズA)	健康成人4例	1.63±2.05	3.35±2.79	63±57	8~12 ^c	3.03±2.12	5.17±1.38	90±24	4~12
	CF患者3例	0.86±1.49	2.64±2.34	24±25	4 ^d	2.22 ±1.95	6.58 ±1.37	95 ±48	1~12
本剤20mg 1日1回 (フェーズB)	CF患者4例 α1-アンチトリプシン欠損症患者1例	3.55±2.13	6.20±1.38	97±51	0~12	3.74±2.34	5.86±1.35	89±47	0~24
本剤20mg 1日2回 (フェーズC)	CF患者4例	0.64±1.28	6.31±3.60	106±41	4~12	4.03±1.06	7.18±2.91	119±37	2~4

平均値±標準偏差。a：フェーズAでは、0.1mgを単回吸入投与された。b：フェーズAでは、投与1日目0.1mg、2日目0.3mg、3日目0.6mg、4日目2.0mg、5日目6.0mg、6日目10.0mg、7日目20.0mgを1日1回吸入投与された。c：3例、d：2例。

3) 外国人CF患者を対象とした第III相試験（5.4-29: Z0342g/Z0343g<19■■年■■月~19■■年■■月>）

外国人CF患者（968例）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、

プラセボ (325 例)、本剤 2.5 mg 1 日 1 回 (322 例) 又は 1 日 2 回 (321 例)、24 週間反復吸入投与したときの血清中本薬濃度が測定された。本剤の吸入には、PulmoAide コンプレッサー及び Hudson-T-updraft ネブライザーが使用された。プラセボ群、本剤 1 日 1 回群及び 1 日 2 回群それぞれにおける血清中本薬濃度のトラフ値 (平均値±標準誤差) は、初回投与前では 3.60 ± 0.14 、 3.69 ± 0.15 及び 3.54 ± 0.12 ng/mL、投与後 29 日目では 0.24 ± 0.14 、 0.25 ± 0.13 及び 0.42 ± 0.15 ng/mL、投与後 85 日目では 0.25 ± 0.16 、 0.20 ± 0.16 及び 0.22 ± 0.14 ng/mL、投与後 169 日目では 0.62 ± 0.21 、 0.30 ± 0.17 及び 0.30 ± 0.14 ng/mL であり、反復投与による増加傾向はみられなかった。なお、27 例で抗本薬抗体が陽性であったが、このうち 6 例では投与後 24 週までに陰性となった。

4) 外国人 CF 患児を対象とした反復投与試験 (5.4-30: Z0644g<19■■年■■月>)

生後 3 ヶ月以上 9 歳以下の外国人 CF 患児 (98 例) を対象とした非盲検非対照試験において、本剤 2.5 mg を 1 日 1 回、14 日間反復吸入投与したときの血清中及び BAL 液中本薬濃度が測定された。本剤の吸入には、密着型フェイスマスク付 PARI BABY reusable ネブライザー又は PARI LC Jet⁺ ネブライザー及び PRONEB コンプレッサーが使用された。5 歳未満の年少小児 (65 例、 2.5 ± 1.3 歳) 及び 5 歳以上の年長小児 (33 例、 7.6 ± 1.5 歳) それぞれにおける血清中本薬濃度は、初回投与前では 3.50 ± 1.69 及び 2.88 ± 1.36 ng/mL、投与後 14 日目では 4.60 ± 2.43 及び 3.69 ± 1.59 ng/mL であった。初回投与前及び投与後 14 日目の血清中本薬濃度の差は年少小児で 1.10 ± 1.62 ng/mL、年長小児で 0.81 ± 1.17 ng/mL であった。

年少小児及び年長小児それぞれにおける初回投与後の BAL 液中本薬濃度 (中央値 [25%点, 75%点]) は、 1915.5 [761.9, 3965.1] 及び 1378.7 [675.0, 3666.7] ng/mL であり、年少小児では年長小児よりも高く、BAL 液中の DNase 活性も年少小児では年長小児よりも高かった。なお、年少小児の 2 例で抗本薬抗体が陽性であり、このうち 1 例は本剤投与前から陽性であった。

<審査の概略>

機構は、本剤 1 日 1 回の吸入投与により本剤の効果が維持されると考える根拠について、気道局所における本薬の挙動の経時的推移等の観点からも説明するよう求めた。

申請者は、Z0197g 試験のフェーズ A の 3 例について、本剤 2、6、10 mg を吸入後 24 時間の喀痰中本薬濃度を測定したところ、2 mg を投与したとき 1 例が 28.3 ng/mL、2 例が検出限界未満、6 mg を投与したとき 64.0、29.5 及び 62.0 ng/mL、10 mg を投与したとき 27.3、103.5 及び 24.3 ng/mL であり、本剤吸入後 24 時間においても喀痰中で本薬が測定されていることから、本剤 1 日 1 回の吸入投与により有効性は維持可能と考えられることを説明した。一方で、1 日 1 回の吸入投与での有効性に関しては、必ずしも 24 時間まで気道局所で本薬濃度や酵素活性が維持されている必要はなく、本薬が高濃度で維持されている間に痰中の DNA を分解し、痰の排泄を容易にする、次回投与時に新たに浸潤した DNA を分解することを繰り返すことにより、1 日 1 回の吸入投与により有効性が維持されると考えられる旨を併せて説明した。

機構は、以上の説明をおおむね了承するが、用法・用量については臨床試験成績を踏まえて判断することとしたい。(4. 臨床に関する資料「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照。)

[Redacted text block]

(2) 外国人を対象とした臨床試験

1) 第 I 相反復投与用量漸増試験 (5.4-23: Z0196g<19■■年■■月~19■■年■■月>)

18 歳以上の CF 患者¹¹ (目標症例数 8~12 例<各群 4 例>) を対象に本剤の安全性、薬物動態を検討するため、非盲検相反復投与用量漸増試験が実施された。

用法・用量は、本剤を5日間毎日1段階ずつ漸増 (低用量群: 1日目0.1 mgを1日1回、2日目0.1 mg、3日目0.3 mg、4日目0.6 mg、5日目2.0 mgを1日3回、中用量群: 1日目0.3 mgを1日1回、2日目0.3 mg、3日目0.6 mg、2.0 mg、6.0 mgを1日3回、高用量群: 1日目0.6 mgを1日1回、2日目0.6 mg、3日目2.0 mg、4日目6.0 mg、5日目10.0 mgを1日3回) 後、2日間休薬し、各群とも5日目の用量にて1日3回、5日間吸入投与することとされ、低用量群の投与が終了した後に順次中用量群及び高用量群の投与が実施された。また、本剤に対するアレルギー性過敏反応を追加検査するために、試験21日目に、各群ともに前投与と同じ用量を単回吸入投与することとされた。なお、本剤の吸入には、PulmoAideコンプレッサーに接続し呼気フィルターを取り付けたAcorn II Jetネブライザーが使用された。

総投与例14例 (低用量群6例¹²、中用量群4例、高用量群4例) 全例が安全性解析対象とされ、低用量群において中止した2例を除く12例が有効性解析対象とされた。

有害事象は、14例69件に認められ、事象の多くは呼吸器関連であり、肺機能検査値 (FVC) 低下9例、咳嗽増加6例、喀血3例、肺機能検査値 (FEV₁) 低下3例、咽頭炎3例、鼻炎3例、肺障害3例、呼吸障害4例であった。理学的検査による急性気管支痙攣の所見は認められなかった。本剤相反復投与終了3

[Redacted text block]

¹¹ 主な選択基準は、FVCが予測値の40%以上であること、緑色又は黄色の痰を毎日喀出していることとされた。

¹² 低用量群投与開始後に2例の被験者が途中中止したため、2例が追加で組み入れられた。

週間後に肺活量値の減少が2例で認められたが、因果関係は否定された。臨床検査値異常は、高血糖症1例、低色素性貧血1例に認められたが、いずれの事象も本剤との関連性はほとんどなしと報告され、いずれも試験期間中に改善した。重度と判定された有害事象は3例に認められ、肺増悪1例、不眠症1例は本剤との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った有害事象は肺感染2例に認められた。

いずれの症例も抗本薬抗体は陰性であり、追加検査時も含め、アナフィラキシー及びアレルギー徴候を示した症例は認められなかった。

2) 第I相反復投与用量漸増試験 (5.4-24: Z0197g<19■■年■■月~19■■年■■月>)

18歳以上の健康成人、慢性気管支炎等の慢性膿性気道疾患患者及びCF患者¹³ (目標症例数60例)を対象に本剤の安全性、薬物動態を検討するため、一部プラセボ対照非盲験用量漸増試験が実施された。

用法・用量は、フェーズAでは、7例(健康成人4例、CF患者3例)を対象に、本剤を7日間毎日1段階ずつ漸増して(1日目0.1 mg、2日目0.3 mg、3日目0.6 mg、4日目2.0 mg、5日目6.0 mg、6日目10.0 mg、7日目20.0 mg) 1日1回吸入投与することとされた。フェーズBでは、5例(CF患者4例、 α 1-アンチトリプシン欠損症患者1例)を対象に、本剤20 mgを1日1回、5日間吸入投与された。フェーズA、Bでは投与終了から3ヵ月後に安全性評価が行われた。フェーズCでは、31例(CF患者28例、慢性気管支炎患者3例)を対象に、本剤2、10若しくは20 mgを1日2回、10 mgを1日3回又はプラセボ(生理食塩液5 mL) 1日2回、6日間吸入投与することとされた。また、フェーズCでは、フェーズA又はBを終了した被験者を組み入れること及び同一の被験者を複数回(投与群の変更も可能)組み入れることが可能とされ、投与終了から7日後及び3ヵ月後に安全性評価が行われた。なお、本剤の吸入には、PulmoAideコンプレッサーに接続したAlcon II Jetネブライザーが使用された。

総投与例は41例(フェーズA 7例、フェーズB 5例、フェーズC 31例)であり、全例が安全性解析対象及び有効性解析対象とされた。フェーズCにはフェーズAから2例の被験者が組み入れられ、延べ50例(内訳は、本剤2 mg 1日2回 2例、本剤10 mg 1日2回 21例、本剤20 mg 1日2回 5例、本剤10 mg 1日3回 6例、プラセボ 16例)に実施された。

有害事象は、フェーズAでは85.7% (6/7例)、フェーズBでは80% (4/5例)、フェーズCの本剤投与症例では88.2% (延べ30/34例)、プラセボ投与症例では75% (延べ12/16例)に認められた。全てのフェーズの投与群を併合し5%以上の症例に認められた有害事象は、咳嗽増加53.7% (22/41例)、頭痛43.9% (18/41例)、咽頭炎36.6% (15/41例)、発熱、胸痛各26.8% (11/41例)、喀痰増加19.5% (8/41例)、疼痛、FEV₁低下、発声障害各17.1% (7/41例)、喀血NS 14.6% (6/41例)、鼻炎12.2% (5/41例)、無力症、FVC低下各9.8% (4/41例)、腹痛、悪寒/発熱、消化不良、悪心、呼吸困難各7.3% (3/41例)であった。投与期間中に死亡した症例は無かったが、フェーズCで本剤10 mg 1日2回投与を受けた1例は、投与終了38日後に死亡したが、治験薬との因果関係は否定された。当該症例のFVC値は、投与開始時に予測値の30%であり、治験薬の投与期間中変化が無かった。重度の有害事象は、フェーズBで1例(偏頭痛)に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は消失であった。投与中止に至った有害事象は、いずれのフェーズでも認められなかった。

副作用は、フェーズA及びBでは認められず、フェーズCの本剤投与症例では75% (延べ24/34例)、

¹³ CFの選択基準は、FEV₁が予測値の50%以上又は少なくとも1.1 L以上であることとされ、慢性膿性気道疾患の選択基準は、組み入れ前12ヵ月の間に少なくとも3ヵ月間、痰を毎日喀出可能な者であることとされた。

プラセボ投与症例では31.2%（延べ5/16例）に認められた。すべてのフェーズの投与群を併合し5%以上の症例に認められた副作用は、咳嗽増加46.3%（19/41例）、咽頭炎、喀痰増加各17.1%（7/41例）、発声障害14.6%（6/41例）、疼痛、胸痛各7.3%（3/41例）であった。

いずれの症例も抗本薬抗体は陰性であり、アナフィラキシー及びアレルギー徴候を示した症例は認められなかった。

ベースライン時から本剤最終投与前までのFEV₁変化率（平均値±標準誤差）は、フェーズAの健康成人で3.5±4.3%、CF患者で6.4±7.9%、フェーズBで-3.9±7.8%、フェーズCで-7.4±3.2%であり、FVC変化率はフェーズAの健康成人で-1.0±2.2%、CF患者で5.7±6.2%、フェーズBで11.5±8.4%、フェーズCで10.2±2.6%であった。

3) 第II相用量反応試験（5.4-25: Z0266g<19■■年■■月>）

8歳以上のCF患者¹⁴（目標症例数160例）を対象に本剤の有効性及び安全性を検討するため、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検用量反応試験が実施された。

用法・用量は、本剤0.6、2.5、10 mg又はプラセボを1日2回10日間吸入投与することとされた。また、本剤に対するアレルギー性過敏反応を追加検査するために、試験28日目に、全例に本剤10 mgを単回吸入投与することとされた。なお、本剤の吸入にはmodified Acorn II ネブライザーが使用された。

総投与例181例（本剤0.6 mg群45例、2.5 mg群44例、10 mg群44例、プラセボ群48例）全例が安全性解析対象及び有効性解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である試験10日目におけるベースライン時からのFEV₁変化率（平均値±標準誤差）は、本剤0.6 mg群10.0±2.1%、2.5 mg群13.8±2.0%、10 mg群14.1±2.2%であり、いずれもプラセボ群-1.6±1.3%と比較して有意に改善した（p<0.0005）。

同じく有効性の主要評価項目である試験10日目におけるFVC変化率（平均値±標準誤差）は、本剤0.6 mg群9.9±2.0%、2.5 mg群11.8±1.9%、10 mg群9.6±1.5%であり、いずれもプラセボ群0.5±1.4%と比較して有意に改善した（p<0.0005）。本剤群におけるFEV₁及びFVCの値は、本剤0.6 mg群及び2.5 mg群は投与終了後11日目に、本剤10 mg群は投与終了後18日目までにベースライン時の値まで戻っていた。

試験期間42日間における有害事象について、いずれかの群で10%以上の頻度でみられた事象は表9のとおりであり、咽頭炎、発声障害及び消化不良の発現率はいずれの本剤群においてもプラセボ群よりも高かった。呼吸器系の事象は、0.6 mg群86.7%（39例）、2.5 mg群97.7%（43例）、10.0 mg群95.5%（42例）、プラセボ群95.8%（46例）に認められた。

¹⁴ 主な選択基準は、汗中のCl⁻濃度が60 mEq/L以上又は遺伝子検査でΔF508マーカーがホモ接合体であること、及びCFの臨床診断に一致する所見が2つあること、3回の組み入れ前来院時の平均FVCが予測値の40%以上、パルスオキシメトリーによる酸素飽和度が室内空气中で90%以上であることとされた。

表9 いずれかの群で10%以上認められた有害事象

基本語 (COSTART)	プラセボ群 (n=48)	0.6 mg 群 (n=45)	2.5 mg 群 (n=44)	10.0 mg 群 (n=44)
腹痛	4 (8.3)	5 (11.1)	11 (25.0)	2 (4.5)
無力症	11 (22.9)	8 (17.8)	9 (20.5)	6 (13.6)
発熱	12 (25.0)	9 (20.0)	11 (25.0)	7 (15.9)
疼痛	14 (29.2)	7 (15.6)	9 (20.5)	6 (13.6)
胸痛	6 (12.5)	3 (6.7)	4 (9.1)	3 (6.8)
白血球増加症	9 (18.8)	5 (11.1)	2 (4.5)	4 (9.1)
筋肉痛	9 (18.8)	3 (6.7)	5 (11.4)	3 (6.8)
頭痛	27 (56.3)	22 (48.9)	17 (38.6)	16 (36.4)
喀痰の変化	2 (4.2)	5 (11.1)	1 (2.3)	6 (13.6)
咳嗽増加	19 (39.6)	16 (35.6)	25 (56.8)	21 (47.7)
呼吸困難	9 (18.8)	7 (15.6)	6 (13.6)	11 (25.0)
咯血	11 (22.9)	11 (24.4)	15 (34.1)	9 (20.5)
肺障害	23 (47.9)	16 (35.6)	16 (36.4)	17 (38.6)
肺機能検査値 (FVC) 低下	9 (18.8)	2 (4.4)	1 (2.3)	4 (9.1)
咽頭炎	16 (33.3)	21 (46.7)	28 (63.6)	20 (45.5)
呼吸障害	17 (35.4)	12 (26.7)	15 (34.1)	12 (27.3)
鼻炎	22 (45.8)	22 (48.9)	23 (52.3)	20 (45.5)
喀痰の増加	6 (12.5)	7 (15.6)	9 (20.5)	8 (18.2)
発声障害	0	3 (6.7)	5 (11.4)	7 (15.9)
喘鳴	19 (39.6)	16 (35.6)	17 (38.6)	17 (38.6)
発疹	5 (10.4)	1 (2.2)	2 (4.5)	6 (13.6)
月経困難症	2 (4.2)	5 (11.1)	1 (2.3)	0

例数 (%)

重篤な有害事象は、試験期間中に22/181例（本剤0.6 mg群2/45例、2.5 mg群6/44例、10 mg群6/44例、プラセボ群8/48例）で抗生物質の非経口投与を要する入院が認められた。本剤群において被験薬との関連性を否定できないと評価した臨床検査値異常はなかった。投与中止に至った有害事象としてプラセボ群の1例に呼吸困難が認められた。死亡例は認められなかった。

いずれの症例も抗本薬抗体は陰性であり、10 mgでの追加検査時も含め、アナフィラキシー及びアレルギー徴候を示した症例は認められなかった。

4) 第Ⅱ相試験 (5.4-27: Z0340g<19■■年■■~■■月>)

8歳以上のCF患者¹⁵（目標症例数70例）を対象に本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤2.5 mg又はプラセボを1日2回、10日間吸入投与することとされた。また、本剤に対するアレルギー性過敏反応を追加検査するために、試験28日目に、全例に本剤2.5 mgを単回吸入投与することとされた。試験を完了した被験者は、盲検を解除し、本剤2.5 mgの1日2回、24週間吸入投与を継続することが可とされた。なお、本剤の吸入にはAcorn II ネブライザーが使用された。

総投与例71例（本剤群36例、プラセボ群35例）全例が安全性解析対象及び有効性解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である本剤投与後3、6及び10日目のFEV₁の平均変化率（3日間の平均値±標準誤差）は、本剤群 13.3±2.5%、プラセボ群 -0.2±1.6%であり、本剤群はプラセボ群よりも有意に増加した（p<0.001）。

有効性の副次評価項目であるベースライン時から本剤投与後3、6及び10日目のFVCの平均変化率（3日間の平均値±標準誤差）は、本剤群7.2±2.6%、プラセボ群2.3±1.8%であり、群間に有意差は認められ

¹⁵ 主な選択基準は、FVCが予測値の40%以上であること、初回スクリーニング来院前14日以内に抗生物質、気管支拡張剤及び副腎皮質ステロイドの処方計画が変更されていない者であることとされた。

なかった。本剤の効果は、投与中止後数日で消失した。

有害事象は、本剤群83% (30/36例)、プラセボ群77% (27/35例) に認められ、いずれかの群で10%以上認められた事象は、呼吸困難(本剤群42%<15例>、プラセボ群31%<11例>)、頭痛(本剤群31%<11例>、プラセボ群17%<6例>)、肺機能検査値(FVC)低下(本剤群31%<11例>、プラセボ群26%<9例>)、喀痰の増加(本剤群25%<9例>、プラセボ群26%<9例>)、咳嗽増加(本剤群17%<6例>、プラセボ群17%<6例>)、感染(本剤群11%<4例>、プラセボ群17%<6例>)、鼻炎(本剤群3%<1例>、プラセボ群14%<5例>)であった。

副作用は、本剤群61% (22/36例)、プラセボ群60% (21/35例) に認められ、いずれかの群で5%以上認められた副作用は、肺機能検査値(FVC)低下(本剤群31%<11例>、プラセボ群26%<9例>)、呼吸困難(本剤群8%<3例>、プラセボ群17%<6例>)、咳嗽増加(本剤群8%<3例>、プラセボ群17%<6例>)、喀痰の増加(本剤群8%<3例>、プラセボ群14%<5例>)、感染(本剤群8%<3例>、プラセボ群3%<1例>)、頭痛(本剤群6%<2例>、プラセボ群6%<2例>)、呼吸障害(本剤群6%<2例>、プラセボ群3%<1例>)、胸痛(本剤群3%<1例>、プラセボ群6%<2例>)、喘鳴(本剤群0%、6%<2例>)であった。

重篤な有害事象として、入院又は入院期間延長を要する事象が本剤群5例、プラセボ群5例に認められ、その内訳は、抗生物質の経口投与を要する呼吸器症状8例(本剤群、プラセボ群各4例)、腹痛/便秘1例(プラセボ群)、嘔吐/呼吸困難1例(本剤群)であり、本剤群の呼吸器症状2例は本剤との因果関係が否定されず、いずれの症例も治験薬の投与が継続され、試験を完了した。被験薬との関連性が否定できないと評価された臨床検査値異常はなかった。休薬及び投与中止に至った有害事象は認められず、試験期間中の死亡例はなかった。

いずれの症例においても抗本薬抗体は陰性であり、追加検査時も含め、アナフィラキシー及びアレルギー徴候を示した症例は認められなかった。

以上より申請者は、本剤を1日2回短期投与したとき、主要評価項目であるベースライン時からのFEV₁の平均変化率について、本剤0.6 mg群、2.5 mg群及び10 mg群はいずれもプラセボ群と比較して有意な改善効果が認められたこと、本剤2.5 mg群は0.6 mg群よりも効果が高く、10 mg群と同程度であったことから、第Ⅲ相試験における本剤の用量として2.5 mgが妥当であると判断した旨を説明した。

5) 第Ⅱ相間欠投与試験 (5.4-26: Z0338g<19■■年■■月~19■■年■■月>)

8歳以上のCF患者¹⁶(目標症例数200例)を対象に本剤間欠投与の安全性及び有効性を検討するため、多施設共同非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤10 mgを1日2回、14日間吸入投与後に14日間休薬する間欠投与を6サイクル(24週間)行うこととされた。全サイクルを完了した症例は、本剤2.5 mgの1日2回24週間吸入投与を継続することが可とされた。なお、本剤の吸入には、Pulmo-Aideコンプレッサーに接続したHudson T-Updraft又はmodified Acorn IIネブライザーが使用された。

総投与例184例が安全性解析対象及び有効性解析対象とされた。試験中止例は17例であり、中止理由は同意撤回が8例、有害事象が7例、転居が2例であり、167/184例(91%)が全サイクルを完了した。

¹⁶ Z0196g、Z0197g 又は Z0266g 試験のいずれかを完了した患者を対象とした。

有害事象は、99% (183/184 例) に認められ、10%以上の頻度でみられた事象は、肺障害 (胸部うっ血等) 78% (143 例)、咽頭炎 70% (128 例)、鼻炎 69% (127 例)、咳嗽増加 63% (116 例)、発熱 47% (87 例)、喘鳴 42% (77 例)、呼吸困難 38% (69 例)、頭痛 37% (68 例)、喀痰増加 34% (62 例)、喀血 33% (60 例)、無力症 32% (59 例)、筋肉痛 31% (57 例)、呼吸障害、発声障害各 24% (44 例)、疼痛 23% (43 例)、肺機能検査値 (FVC) 低下 23% (42 例)、そう痒症 21% (39 例)、食欲不振 18% (34 例)、腹痛 17% (32 例)、喀痰変化 17% (31 例)、胸痛 16% (30 例)、感染 14% (26 例)、下痢、悪心、嘔吐、低酸素症各 13% (23 例)、背部痛 12% (22 例)、発疹 10% (18 例) であった。臨床的に重要と考えられた臨床検査値異常はなかった。

副作用は、73% (134/184 例) に認められ、5%以上の頻度でみられた副作用は、咽頭炎 33% (60 例)、咳嗽増加 22% (41 例)、肺障害 21% (39 例)、発声障害 21% (38 例)、鼻炎 15% (28 例)、喀血 13% (24 例)、呼吸困難 12% (22 例)、喘鳴 9% (17 例)、喀痰変化、喀痰増加各 7% (13 例)、無力症 7% (12 例)、発熱、そう痒症各 6% (11 例) であった。

一過性を含む抗本薬抗体の陽性例が16例であったがいずれも無症候であり、試験終了時 (169日目) での陽性例は6例であった。死亡例は4例 (肺代償不全、糖尿病性昏睡、重度の呼吸器感染症、慢性壊死性気管支炎、各1例) に認められ、1例 (肺代償不全) は本剤投与との因果関係が否定されなかった。10%以上の頻度でみられた重篤な有害事象は、肺障害43例 (23%)、呼吸困難29例 (16%)、咳嗽増加26例 (14%)、呼吸障害24例 (13%)、喀痰増加20例 (11%) であり、そのうち、肺障害12例、呼吸困難7例、咳嗽増加9例、呼吸障害4例、喀痰増加3例は本剤との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った事象は7例 (喀血2例、呼吸困難/喀血/錯感覚、発熱/喀血/筋肉痛/肺障害/咽頭炎/鼻炎/低酸素症/喘鳴/体重減少/胸痛/腹痛等、低酸素症/喀血/咽頭炎、呼吸障害、無呼吸/呼吸困難各1例) で認められた。

有効性の主要評価項目であるベースライン時からの24週間のFEV₁変化率について、サイクル1、2、3、4、5及び6における14日投与後の増加率 (平均値±標準誤差) は、それぞれ9.8±1.0、8.0±1.1、10.5±1.2、8.7±1.1、8.3±1.2及び7.6±1.3%であり、各サイクルの休薬期間後には、平均値はベースライン時の値に戻っていた。

有効性の副次評価項目であるベースライン時からの24週間のFVC変化率について、サイクル1、2、3、4、5及び6における14日投与後の増加率 (平均値±標準誤差) は、それぞれ6.1±0.9、4.5±0.8、5.3±0.9、5.0±0.9、4.1±0.9及び4.1±0.9%であり、各サイクルの休薬期間後には、平均値はベースライン時に戻っていた。

以上より申請者は、休薬により本剤の有効性が消失することから継続投与が必要であると説明している。

6) 第Ⅲ相長期投与試験 (5.4-29: Z0342g/Z0343g<19■■年■■月~19■■年■■月>)

5歳以上のCF患者¹⁷ (目標症例数900例) を対象に本剤の有効性及び安全性を検討するため、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤2.5 mg1日1回群では本剤2.5 mg又はプラセボを各1日1回、本剤2.5 mg1日2回群

¹⁷ 主な選択基準は、汗中Cl濃度が60 mEq/L以上であり、CFの臨床診断に一致する所見が1つあること、組み入れ時点で入院しておらず、公表ガイドライン (The Cystic Fibrosis Foundation Center Committee and Guidelines Subcommittee. *Am J Dis Child.* 144: 1311-1312, 1990) に該当した医療を受けた状態であること、FVCが予測値の40%以上であることとされた。

及びプラセボ群ではそれぞれ本剤2.5mg又はプラセボを1日2回、24週間吸入投与することとされた。試験を完了した症例は、本剤2.5 mgの1日1回24週間吸入投与を継続することが可とされた。なお、本剤の吸入には、PulmoAideコンプレッサーに接続したHudson T-Updraftネブライザーが使用された。

総投与例968例（本剤1日1回群322例、1日2回群321例、プラセボ群325例）全例が安全性解析対象及び有効性解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である抗生物質の非経口投与を要する気道感染の発現率¹⁸について、「治験実施計画書で定義された気道感染」及び「計画書定義を含むすべての気道感染」の両定義が検討された。図1及び表10に、「治験実施計画書で定義された気道感染」に最初に罹患するまでの期間について、Kaplan-Meier曲線及び群間比較結果を示す。

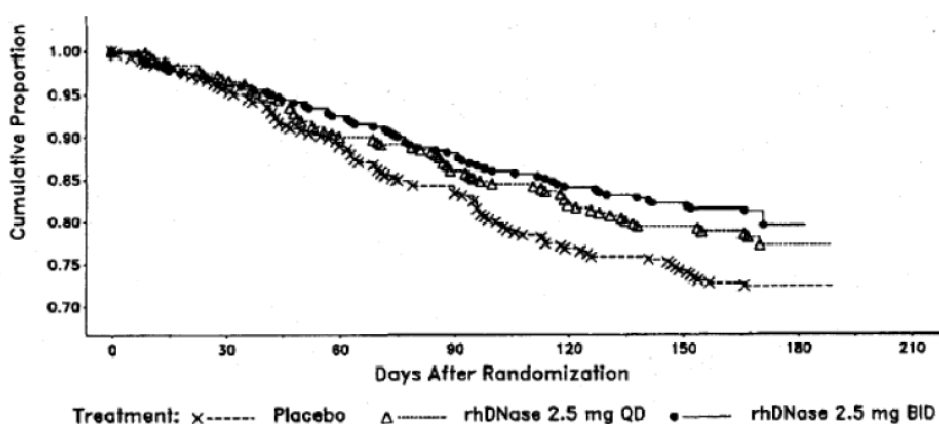


図1 抗生物質の非経口投与を要する「治験実施計画書で定義された気道感染」に最初に罹患するまでの期間のKaplan-Meier曲線

表10 抗生物質の非経口投与を要する「治験実施計画書で定義された気道感染*」（ITT解析）

		プラセボ群	本剤1日1回群	本剤1日2回群
気道感染を1回以上発現した患者の割合（発現例数）		27% (89/325)	22% (71/322)	19% (61/321)
<17歳		20% (33/168)	13% (20/157)	12% (18/146)
17-23歳		52% (32/62)	39% (30/77)	37% (25/68)
>23歳		25% (24/95)	24% (21/88)	17% (18/107)
群間比較	ハザード比 [95%信頼区間]	-	0.78 [0.57, 1.06]	0.66 [0.48, 0.91]
	p値**	-	0.110	0.012
年齢で調整した群間比較***	ハザード比 [95%信頼区間]	-	0.72 [0.52, 0.98]	0.63 [0.46, 0.87]
	p値	-	0.037	0.006

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

**：log-rank検定、本剤1日1回群と2回群との間の多重性は調整されていない。

***：群、年齢（17～23歳とそれ以外の2値）を共変量としたCox比例ハザードモデル、本剤1日1回群と2回群との間の多重性は調整されていない。

また、図2及び表11に、「計画書定義を含むすべての気道感染」の発生について、Kaplan-Meier曲線

¹⁸ 本試験の「抗生物質の非経口投与を要する気道感染」に係る主要評価項目では、「治験実施計画書で定義された気道感染」及び「計画書定義を含むすべての気道感染」の両定義のそれぞれにおいて、被験者の年齢に基づく調整を行わない解析及び行う解析の双方を実施することとされ、事前に主要な定義及び解析方法が1つに限定されておらず、その一方でプラセボ群と本剤群との複数の対比較を含む複数の解析に対する多重性の調整も計画されていなかった。

及び群間比較結果を示す。

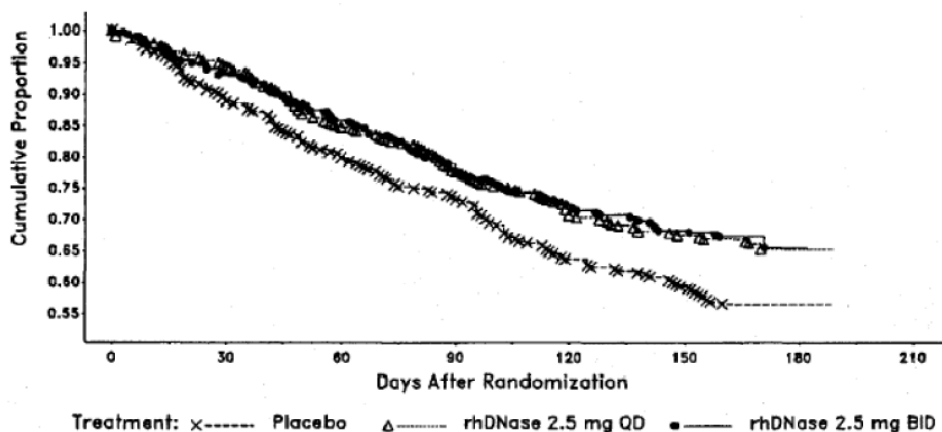


図2 抗生物質の非経口投与を要する「計画書定義を含むすべての気道感染」に最初に罹患するまでの期間のKaplan-Meier曲線

表11 抗生物質の非経口投与を要する「計画書定義を含むすべての気道感染」 (ITT解析)

		プラセボ群	本剤1日1回群	本剤1日2回群
気道感染を1回以上発現した患者の割合 (発現例数)		43% (140/325)	34% (109/322)	33% (105/321)
<17歳		36% (60/168)	22% (34/157)	21% (30/146)
17-23歳		68% (42/62)	51% (39/77)	50% (34/68)
>23歳		40% (38/95)	41% (36/88)	38% (41/107)
群間比較	ハザード比 [95%信頼区間]	-	0.73 [0.57, 0.94]	0.71 [0.55, 0.91]
	p値*	-	0.015	0.007
年齢で調整した群間比較**	ハザード比 [95%信頼区間]	-	0.69 [0.54, 0.89]	0.68 [0.53, 0.88]
	p値	-	0.004	0.003

* : log-rank検定、本剤1日1回群と2回群との間の多重性は調整されていない。

** : 群、年齢 (17~23歳とそれ以外の2値) を共変量としたCox比例ハザードモデル、本剤1日1回群と2回群との間の多重性は調整されていない。

本剤1日1回群及び1日2回群における抗生物質の非経口投与を要する気道感染に最初に罹患するまでの期間は、「治験実施計画書で定義された気道感染」の年齢に基づく調整を行わない場合の1日1回群を除き、プラセボ群と比較し有意に延長した (ただし、多重性は考慮されていない)。

同じく有効性の主要評価項目であるベースラインから投与期間全体 (24週間) にわたるFEV₁の平均変化率は、プラセボ群0.0%と比較して、本剤1日1回群では5.8%、本剤1日2回群では5.6%といずれも有意に高かった (いずれもp<0.001、FisherのLSD法)。

表12 ベースラインから投与期間全体 (24週間) にわたるFEV₁の平均変化率 (ITT解析)

	プラセボ群 (n=325)	本剤1日1回群 (n=322)	本剤1日2回群 (n=321)
FEV ₁ の平均変化率*	-0.03±0.59	5.76±0.74	5.56±0.72
p値**	-	<0.001	<0.001

平均値±標準誤差 (%)

* : ベースラインに対する、投与期間全体 (二重盲検期、24週間) にわたるFEV₁の平均値の変化率 (%)。

** : FisherのLSD法に基づくANOVA

有効性の副次評価項目であるベースライン時から24週間のFVCの平均変化率は、プラセボ群0.4%と

比較して、本剤1日1回群では3.8%、本剤1日2回群では3.0%といずれも有意に高かった（いずれも $p<0.001$ 、FisherのLSD法）。

有害事象（臨床検査値異常及び併発事象を含む）は、本剤1日1回群313例（97%）、本剤1日2回群311例（97%）プラセボ群317例（98%）に認められ、主な事象は表13のとおりであった。重篤な有害事象は、咳嗽増加（本剤1日1回群：36例<11%>、本剤1日2回群：32例<10%>、プラセボ群：54例<17%>）、呼吸困難（本剤1日1回群：35例<11%>、本剤1日2回群：41例<13%>、プラセボ群：45例<14%>）、肺炎（本剤1日1回群：26例<8%>、本剤1日2回群：36例<11%>、プラセボ群34例<10%>）、呼吸障害（本剤1日1回群：49例<15%>、本剤1日2回群：49例<15%>、プラセボ群：70例<22%>）等であり、咳嗽増加（本剤1日1回群9例、本剤1日2回群6例）、呼吸困難（本剤1日1回群3例、本剤1日2回群3例）、肺炎（本剤1日2回群1例）、呼吸障害（本剤1日1回群1例、本剤1日2回群2例）は本剤との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った有害事象は、本剤1日1回群4例（無呼吸、呼吸困難、喀痰増加/呼吸困難/体重減少等、肺障害、各1例）、本剤1日2回群6例（錯感覚、顔面浮腫/喀血/呼吸障害/頻脈等、喀血/肺炎/喀痰変化、無呼吸/呼吸困難、咳嗽増加/発声障害、無呼吸、各1例）、プラセボ群に5例（チアノーゼ/爪の障害等、敗血症/肺機能検査値<FVC>低下、肺炎/呼吸困難等、無呼吸、脳幹障害/昏睡/痙攣/発熱等、各1例）に認められた。死亡例は、本剤1日1回群2例、本剤1日2回群3例、プラセボ群4例に認められ、本剤1日1回群の1例（慢性閉塞性肺疾患及び肺性心に続発した呼吸不全）が本剤との因果関係が否定できないと判断された。

表13 いずれかの群で10%以上認められた有害事象

基本語 (COSTART)	プラセボ群 (n=325)	本剤1日1回群 (n=322)	本剤1日2回群 (n=321)
腹痛	67 (21)	58 (18)	56 (17)
無力症	108 (33)	106 (33)	102 (32)
胸痛	52 (16)	57 (18)	69 (21)
発熱	118 (36)	112 (35)	119 (37)
感染	50 (15)	59 (18)	54 (17)
疼痛	57 (18)	73 (23)	68 (21)
食欲不振	58 (18)	53 (16)	57 (18)
下痢	37 (11)	20 (6)	30 (9)
悪心	44 (14)	33 (10)	45 (14)
嘔吐	37 (11)	33 (10)	40 (12)
体重減少	57 (18)	34 (11)	34 (11)
頭痛	115 (35)	109 (34)	106 (33)
喀痰変化	81 (25)	63 (20)	69 (21)
咳嗽増加	246 (76)	218 (68)	225 (70)
呼吸困難	139 (43)	119 (37)	129 (40)
喀血	67 (21)	53 (16)	59 (18)
肺障害	131 (40)	110 (34)	134 (42)
肺機能低下	34 (10)	23 (7)	22 (7)
肺機能検査値 (FVC) 低下	71 (22)	38 (12)	50 (16)
咽頭炎	106 (33)	117 (36)	127 (40)
肺炎	42 (13)	29 (9)	38 (12)
呼吸障害	112 (34)	91 (28)	100 (31)
鼻炎	161 (50)	176 (55)	159 (50)
副鼻腔炎	28 (9)	36 (11)	33 (10)
喀痰増加	140 (43)	119 (37)	117 (36)
発声障害	22 (7)	38 (12)	50 (16)
喘鳴	66 (20)	62 (19)	54 (17)
発疹	23 (7)	33 (10)	39 (12)

例数 (%)

副作用（臨床検査値異常及び併発事象を含む）は、本剤1日1回群149例（46%）、本剤1日2回群157例（49%）、プラセボ群155例（48%）に認められ、いずれかの群で5%以上認められた副作用は表14のとおりであった。

抗本薬抗体は本剤1日1回群9例、本剤群1日2回群17例、プラセボ群で1例、陽性であったが、いずれの症例も無症候であった。

表14 いずれかの群で5%以上認められた副作用

基本語（COSTART）	プラセボ群 (n=325)	本剤1日1回群 (n=322)	本剤1日2回群 (n=321)
咳嗽増加	83 (26)	71 (22)	87 (27)
喀痰増加	39 (12)	36 (11)	35 (11)
咽頭炎	35 (11)	37 (11)	56 (17)
鼻炎	26 (8)	22 (7)	30 (9)
喀血	24 (7)	13 (4)	21 (7)
肺障害	22 (7)	12 (4)	20 (6)
喀痰変化	18 (6)	16 (5)	15 (5)
呼吸困難	21 (6)	23 (7)	27 (8)
頭痛	16 (5)	16 (5)	13 (4)
発声障害	10 (3)	22 (7)	31 (10)

例数 (%)

以上より申請者は、主要評価項目である抗生物質の非経口投与を要する気道感染の発現率（年齢に基づく調整を行った場合）、及びベースライン時からFEV₁の平均変化率について、本剤1日1回群及び本剤1日2回群のいずれもプラセボ群と比較して同程度の有意な改善効果が認められたことから、本剤の通常用量として2.5 mgの1日1回が妥当であると判断した旨を説明した。

7) FVCが予測値の40%未満のCF患者を対象とした反復投与試験（5.4-28: Z0400g<19年〜月>）

5歳以上でFVCが予測値の40%未満のCF患者¹⁹（目標症例数80例<各群40例>）を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤2.5 mgを1日2回又はプラセボを14日間吸入投与することとされた。試験を完了した症例は、盲検を解除し、本剤2.5 mg 1日2回の24週間吸入投与を継続することが可とされた。なお、本剤の吸入にはPulumoAideコンプレッサーに接続したHudson T-Updraftネブライザーが使用された。

総投与例70例²⁰（本剤群35例、プラセボ群35例）全例が安全性解析対象及び有効性解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である試験15日目におけるベースライン時からのFEV₁変化率（平均値±標準誤差）は、本剤群では1.4±2.1%、プラセボ群では4.2±2.2%となり、群間に有意な差は認められなかった。

同じく有効性の主要評価項目である試験15日目におけるベースライン時からのFVC変化率（平均

¹⁹ 主な選択基準は、汗中Cl濃度が60 mEq/L以上、又は遺伝子検査でΔF508マーカーがホモ接合体でありCFの臨床診断に一致する所見が1つあること、スクリーニング時のFVCが予測値の40%未満であること、割り付け前7日間以上にわたって肺理学療法が一定していることとされた。

²⁰ 治験実施施設（5施設）で集められる症例数の限界から、70例の組み入れ後に新たな組み入れが中止された。

値±標準誤差) は、本剤群では 8.8±3.6%、プラセボ群では 13.7±3.8% となり、群間に有意な差は認められなかった。

二重盲検期間中(投与 15 日後まで)の有害事象は、本剤群 71.4% (25/35 例)、プラセボ群 82.9% (29/35 例) に認められた。主な有害事象は表 15 のとおりであった。二重盲検期間中の死亡例は本剤群 2 例(無呼吸 1 例、喀血/無呼吸 1 例)に認められ、いずれの症例も治験薬との因果関係は否定されなかった。二重盲検期間中のその他の重篤な有害事象は、本剤群 6 例(呼吸障害 4 例、呼吸困難、悪寒/発熱/嘔気/嘔吐 各 1 例)、プラセボ群 4 例(無力症、気胸/低酸素症、喘息/呼吸困難、発熱/過呼吸/白血球増加 各 1 例)に認められ、本剤群の重篤な有害事象のうち、呼吸障害 2 例及び悪寒/発熱/嘔気/嘔吐 1 例については、治験薬との因果関係が否定されなかった。本剤 1 日 2 回群においては、死亡例を除き、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

いずれの症例においても抗本薬抗体は陰性であった。

表 15 いずれかの投与群で 10%超認められた有害事象

基本語 (COSTART)	プラセボ群 N = 35	本剤群 N = 35
無力症	4 (11.4)	6 (17.1)
発熱	6 (17.1)	6 (17.1)
頭痛	5 (14.3)	4 (11.4)
白血球増加症	2 (5.7)	4 (11.4)
筋肉痛	4 (11.4)	1 (2.9)
咳嗽増加	6 (17.1)	2 (5.7)
呼吸困難	7 (20.0)	11 (31.4)
呼吸障害	1 (2.9)	5 (14.3)
鼻炎	6 (17.1)	2 (5.7)
喀痰増加	7 (20.0)	6 (17.1)

例数 (%)

二重盲検期間中の副作用は、本剤 1 日 2 回群 42.9% (15/35 例)、プラセボ群 42.9% (15/35 例) に認められ、その主なものは表 16 のとおりであった。

表 16 二重盲検期にいずれかの群で 5%以上認められた副作用

基本語 (COSTART)	プラセボ群 N = 35	本剤群 N = 35
無力症	2 (5.7)	3 (8.6)
発熱	1 (2.9)	3 (8.6)
食欲不振	0	2 (5.7)
嘔吐	0	2 (5.7)
白血球増加症	2 (5.7)	1 (2.9)
無呼吸	0	2 (5.7)
咳嗽増加	4 (11.4)	1 (2.9)
呼吸困難	5 (14.3)	8 (22.9)
喀血	2 (5.7)	2 (5.7)
咽頭炎	2 (5.7)	1 (2.9)
呼吸障害	1 (2.9)	2 (5.7)
鼻炎	2 (5.7)	1 (2.9)
喀痰増加	6 (17.1)	4 (11.4)
発声障害	3 (8.6)	1 (2.9)

例数 (%)

8) 外国人 CF 患児を対象とした反復投与試験 (5.4-30: Z0644g<19■■年■■月>)

生後 3 ヶ月以上 9 歳以下の外国人 CF 患児 (目標症例数 100 例) を対象に、本剤の安全性及び薬物

動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 2.5 mg を 1 日 1 回、14 日間吸入投与することとされた。なお、本剤の吸入には、密着型フェイスマスク付 PARI BABY reusable ネブライザー又は PARI LC Jet⁺ reusable ネブライザー及び PRONEB コンプレッサーが使用された。

総投与例 98 例 (3 ヶ月以上 4 歳以下の年少小児 65 例 <平均年齢 2.5±1.3 歳> 及び 5 歳以上 9 歳以下の年長小児 33 例 <平均年齢 7.6±1.5 歳>) 全例が安全性解析対象とされた。

有害事象は、年少小児 90.8% (59/65 例)、年長小児 93.9% (31/33 例) に認められ、主な有害事象は表 17 のとおりであった。死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、年少小児 6 例 (感染 2 例、便秘/胃腸炎、胃腸炎、呼吸障害、喘鳴各 1 例)、年長小児 2 例 (結腸気腫、副鼻腔炎各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 17 年少小児又は年長小児のいずれかで 10%以上、又は、年少小児と年長小児で 5%以上の差が認められた有害事象

基本語 (COSTART)	年少小児 (3 ヶ月以上 4 歳以下) (n=65)	年長小児 (5 歳以上 9 歳未満) (n=33)
咳漱増加	29 (44.6)	10 (30.3)
鼻炎	23 (35.4)	9 (27.3)
発声障害	11 (16.9)	4 (12.1)
咽頭炎	2 (3.1)	7 (21.2)
感染	28 (43.1)	10 (30.3)
発熱	27 (41.5)	8 (24.2)
頭痛	3 (4.6)	12 (36.4)
嘔吐	11 (16.9)	9 (27.3)
下痢	7 (10.8)	1 (3.0)
発疹	4 (6.2)	0

例数 (%)

副作用は、年少小児 66.2% (43/65 例)、年長小児 60.6% (20/33 例) に認められ、表 18 のとおりであった。

抗本薬抗体は年少小児の 2 例において陽性であったが、いずれの症例も無症候であった。

表 18 年少小児又は年長小児のいずれかで認められた副作用

基本語 (COSTART)	年少小児 (3 ヶ月以上 4 歳以下) (n=65)	年長小児 (5 歳以上 9 歳未満) (n=33)
下腹部痛	1 (1.5)	1 (3.0)
発熱	5 (7.7)	2 (6.1)
頭痛	0	4 (12.1)
感染	0	1 (3.0)
頸部痛	0	1 (3.0)
評価不能の反応	3 (4.6)	2 (6.1)
下痢	0	1 (3.0)
消化不良	0	1 (3.0)
吸収不良	1 (1.5)	0
悪心	1 (1.5)	1 (3.0)
口渇	1 (1.5)	0
嘔吐	2 (3.1)	5 (15.2)
運動過多	2 (3.1)	0
神経過敏	4 (6.2)	0
傾眠	1 (1.5)	0
咳嗽増加	27 (41.5)	8 (24.2)
鼻出血	1 (1.5)	0
過換気	2 (3.1)	0
低酸素症	1 (1.5)	0
喉頭炎	0	1 (3.0)
肺障害	3 (4.6)	0
咽頭炎	1 (1.5)	6 (18.2)
鼻炎	11 (16.9)	1 (3.0)
副鼻腔炎	0	1 (3.0)
喀痰増加	4 (6.2)	2 (6.1)
発声障害	10 (15.4)	4 (12.1)
発疹	2 (3.1)	0
蕁麻疹	1 (1.5)	0
小水疱水疱性皮疹	1 (1.5)	0
結膜炎	1 (1.5)	1 (3.0)
涙液分泌障害	1 (1.5)	0

例数 (%)

<審査の概略>

(1) 海外臨床試験成績の利用の妥当性について

機構は、国内 CF 患者は非常に少なく、国内臨床試験は実施されていないことから、CF 患者の病態の人種差、国内外の診断、治療法の比較等を踏まえて、海外臨床試験成績を日本人患者に外挿して本剤の有効性及び安全性を評価する妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、CF の発症に関与する CFTR 遺伝子の多型は、CF Mutation Database に 1,890 種 (2011 年 9 月現在) が登録されており、欧米人 CF 患者では、エクソン 10 内の 3 塩基の欠損のため 508 番目のフェニルアラニン残基 1 個が in-frame で欠損する $\Delta F508$ 変異が約 70% を占めると報告されている (吉村邦彦ら, *日本胸部臨床*. 68: 693-705, 2009) のに対して、日本人 CF 患者では、国際データベースに報告がない新規の変異又はまれな変異が大多数であることが報告されており、国内外 CF 患者の CFTR 遺伝子の変異・多型の傾向は異なっていると考えられること、欧米人に多く認められる $\Delta F508$ ホモ接合体の CF 患者では腭外分泌能不全が多く、他の変異を有する患者においては多くの場合、腭外分泌機能は保たれていると報告されているが、腭外分泌機能以外の呼吸器症状を含む症状、重症度等については、遺伝子変異スペクトラムの差異による違いは明確となっていない²¹旨を説明した。しかしながら、いずれの CFTR 遺伝子の変異においても、細胞内の水分を Cl^- に伴って運搬する機能が障害される点では共通し

²¹ 膵嚢胞線維症の診療の手引き (厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班、2008 年)

ていることから、外分泌機能障害に伴って気道等の分泌液が粘稠となることにより、肺病変を生じるという病態は国内外CF患者において同様であると考えられること、さらに、気道への局所投与により膿性痰中のDNAを加水分解するという本剤の特性を踏まえると、国内外CF患者のCFTR遺伝子変異・多型の傾向の差異にかかわらず、本剤の肺病変に対する有効性は日本人CF患者においても欧米人と同様に期待できると考えられると説明した。

また申請者は、本邦におけるCFの診断基準は、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班により作成されており（「膵嚢胞線維症の診療の手引き」）、汗中Cl⁻濃度の異常に加え、症状等の3項目（①膵外分泌不全、②呼吸器症状、③生後まもなく胎便性イレウスを起こすか、又はCFの家族歴を有すること）中2項目以上満たすものをCFと診断するとされていること、日本人CF患者においてはCFTR遺伝子変異に一定の傾向は認められていないため、遺伝子検査は本邦の基準に含まれていないこと、また、発汗試験（汗中のCl⁻濃度）として海外ではピロカルピンイオン導入法が用いられているのに対して、本邦では指先クロール法で代用されていることが異なるが、国内外の診断基準はおおむね共通している旨を説明した。

また、CFの治療方法として、国内外ともに、現時点では根治療法はなく、呼吸器症状及び膵外分泌不全に起因する低栄養の改善を目的とした対症療法が行われていること、呼吸器症状に対する薬物療法としては、去痰剤・気管支拡張剤等による痰の排出の促進、気道感染症の早期診断と抗菌剤の投与等が行われており、呼吸器症状に対する非薬物療法としては、肺理学療法として体位ドレナージ・叩打法・振動等の痰排泄の補助療法が、さらに、肺機能の回復・維持が内科的治療で不可能となった場合に肺移植が実施されており、治療法にも国内外で大きな違いはないことを説明した。

機構は、日本人CF患者におけるCFTR遺伝子の変異・多型が欧米人とは異なる傾向にあり、各臓器における症状等、CFの全般的な病態は人種間で同様ではない可能性はあるものの、少なくとも肺病変の病態については変異の部位等にかかわらず本質的な違いはないと理解した。また、本剤は局所投与により痰中のDNAに直接作用することから、内因的要因の影響により、人種間で有効性及び安全性に大きな差異が生じる可能性は低いと考えられること、さらに、国内外でCFの診断基準及び治療法にも大きな違いはないこと等を勘案すると、日本人患者における本剤の有効性及び安全性の検討に当たり、欧米人CF患者を対象に実施された海外臨床試験成績を利用することに大きな問題はないと判断した。

(2) 有効性について

中等度(FVCが予測値の40%以上)までの肺機能低下を伴うCF患者を対象とした海外第Ⅱ相短期(10日間)投与試験(Z0266g試験及びZ0340g試験)において、本剤群ではプラセボ群に比べFEV₁及びFVCのベースラインからの変化率について有意な改善が認められ、同様の患者を対象とした第Ⅲ相長期(24週間)投与試験(Z0342g/Z0343g試験)においては、本剤群ではプラセボ群に比べFEV₁のベースラインからの変化率及び気道感染の発現率の抑制のいずれについてもおおむね有意な改善傾向が認められた。また、同試験において、表19のとおり、いずれの背景因子の部分集団でもプラセボ群と比較し本剤群で気道感染の発現割合は低下していた。

表19 抗生物質の非経口投与を要する「治験実施計画書で定義された気道感染」の背景因子別の部分集団解析 (Z0342g/Z0343g試験)

		プラセボ群 (n=325)	本剤2.5 mg 1日1回群 (n=322)	本剤2.5 mg 1日2回群 (n=321)
全体		27 (89/325)	22 (71/322)	19 (61/321)
年齢	17歳未満	20 (33/168)	13 (20/157)	12 (18/146)
	17~23歳	52 (32/62)	39 (30/77)	37 (25/68)
	23歳以上	25 (24/95)	24 (21/88)	17 (18/107)
%FVC	≤70%	38 (46/122)	30 (37/124)	31 (39/127)
	>70%≤90%	29 (28/96)	21 (21/100)	15 (16/104)
	>90%	14 (15/107)	13 (13/98)	7 (6/90)
肺理学療法	有	29 (79/275)	23 (62/267)	20 (57/284)
	無	20 (10/50)	16 (9/55)	11 (4/37)
気管支拡張剤 の使用	有	31 (83/271)	24 (65/266)	22 (58/269)
	無	11 (6/54)	11 (6/56)	6 (3/52)
予防的な抗生 物質の使用	有	29 (56/191)	25 (47/186)	20 (39/192)
	無	25 (33/134)	18 (24/136)	17 (22/129)

% (例数)

機構は、本試験の「抗生物質の非経口投与を要する気道感染」に係る主要評価項目では、「治験実施計画書で定義された気道感染」及び「計画書定義を含むすべての気道感染」の両定義のそれぞれにおいて、被験者の年齢に基づく調整を行わない解析及び行う解析の双方を実施することとされ、事前に主要な定義及び解析方法が1つに限定されておらず、その一方でプラセボ群と本剤群との複数の対比較を含む複数の解析に対する多重性の調整も計画されていなかったことから、本剤の気道感染に対する有効性について、厳密には統計学的有意性を判断することは困難であり、複数の結果より総合的に本剤の気道感染に対する有効性を判断せざるを得ないと考えます。「治験実施計画書で定義された気道感染」の被験者の年齢に基づく調整を行わない場合の1日1回投与群を除き、多重性を考慮しない個々のp値は、いずれの解析においても5%を下回っていたこと（試験の概略の項参照）、以下の図3の年齢別のKaplan-Meier曲線を見ると、「治験実施計画書で定義された気道感染」の被験者の年齢に基づく調整を行わない場合の1日1回投与群においてプラセボ群との群間差のp値が5%を上回った原因として、年齢の影響が大きかったことが考えられ、年齢を調整したCox回帰においては群間差のp値が5%を下回ったこと、患者の背景因子別の部分集団解析結果においても主要な解析結果と同様の傾向が認められていること等の結果を踏まえ、機構は、中等度（FVCが予測値の40%以上）までの肺機能低下を伴うCF患者を対象とした海外臨床試験において、CF患者における肺機能の改善及び気道感染の発現頻度の抑制における本剤の有効性は示されていると判断した。

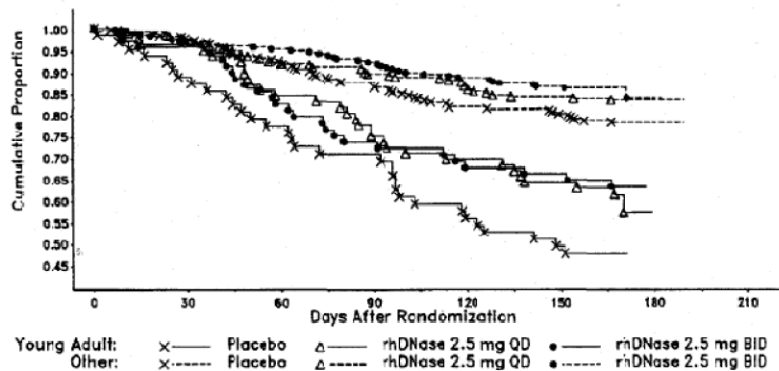


図3 抗生物質の非経口投与を要する「治験実施計画書で定義された気道感染」に最初に罹患するまでの期間のKaplan-Meier曲線 (17~23歳とそれ以外の比較)

一方、重度（FVCが予測値の40%未満）の肺機能低下を伴うCF患者を対象としたZ0400g試験においては、本剤投与による有意な肺機能の改善が認められていないことを踏まえ、重度の肺機能低下を伴うCF患者に対する本剤の有効性について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、Z0400g試験において、本剤を14日間短期投与したときのFEV₁は、プラセボ群に対して有意な改善を認めなかったが、本剤が米国で承認された後に実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験²² (McCoy K et al. *Chest*. 110: 889-895, 1996) においては、本剤を12週間投与したときの気道感染悪化リスクはプラセボ群に対して有意な低下は認められなかったものの、肺機能において有意な改善が認められていること (FEV₁のベースラインからの変化率: プラセボ群 2.1%、本剤群 9.4%、 $p < 0.001$ 、FVCのベースラインからの変化率: プラセボ群 7.3%、本剤群 12.4%、 $p < 0.01$) を説明し、当該報告等を踏まえ、米国のガイドライン (Flume PA et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 176: 957-969, 2007) では、中等度から重度の肺機能低下を伴うCF患者に対する本剤の長期投与が強く推奨されていること、また、欧州のEuropean Cystic Fibrosis Societyによる提言 (Harry Heijerman et al. *Journal of Cystic Fibrosis*. 8: 295-315, 2009、Gerd Döring et al. *Journal of Cystic Fibrosis*. 3: 67-91, 2004) においても、6歳以上の軽度から重度の肺機能低下を伴うCF患者において本剤投与のベネフィットがあることが記載されていることを併せて説明した。

その上で申請者は、最終的に肺移植しか根治的治療法がない現状も踏まえると、本剤は病態が進展した重症例においても肺移植へ移行するまでの肺機能管理に寄与できる可能性が考えられる旨を説明した。

機構は、痰中DNAを加水分解する本剤の薬理作用を踏まえると、重度の肺機能低下を伴うCF患者に対しても痰の粘稠性の低下による呼吸機能等への一定の寄与が期待されることから、本剤の適応を中等度までの肺機能低下を伴うCF患者に限定する必要はないと考えるものの、重度の肺機能低下を伴うCF患者において、一貫した有効性成績及び本剤の長期投与時の安全性成績は得られていないことを踏まえると、製造販売後調査において重度の肺機能低下を伴うCF患者における本剤の有効性及び安全性について更に検討を行う必要があると考える。また、今後、製造販売後調査等で得られた重度の肺機能低下を伴うCF患者に関する情報は医療現場に提供する必要があると考える。

(3) 用法・用量について

申請者は、本剤の申請用法・用量に「21歳以上の患者では、1回2.5 mgを1日2回の吸入投与が有効な場合がある」を含めた根拠について、以下のように説明している。

Z0342g/Z0343g試験における抗生物質の非経口投与を要する「治験実施計画書で定義された気道感染」の発現率の年齢別部分集団解析の結果 (表20) より、21歳以上のCF患者の気道感染に対する本剤の効果は、21歳未満に比べて低くなること、また、21歳以上のCF患者では本剤1日1回投与に比較して本剤1日2回投与の方が有効であることが示唆されたことに基づいている。

²² FVCが予測値の40%未満である重度のCF患者を対象に、本剤2.5 mg 1日1回の12週間投与が行われた。

表20 抗生物質の非経口投与を要する「治験実施計画書で定義された気道感染」の年齢層別発現率
(Z0342g/Z0343g試験、部分集団解析)

年齢層	プラセボ群	本剤1日1回群	本剤1日2回群
5～10歳	13 (10/77)	7 (5/72)	8 (5/61)
11～15歳	23 (17/75)	17 (12/69)	17 (11/64)
16～20歳	49 (24/49)	29 (17/58)	29 (17/59)
21～25歳	41 (19/46)	36 (19/53)	25 (11/44)
25歳以上	24 (19/78)	26 (18/70)	18 (17/93)

%(例数)

機構は、21歳以上のCF患者で気道感染に対する本剤1日1回投与の効果が低い傾向がみられた原因について、年齢とCFの病態との関連等も踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、気道感染の発現頻度及びFEV₁は18歳程度まで継続的に悪化すること（Rabin HR et al. *Pediatr Pulmonol.* 37: 400-406, 2004）、胸部X線撮影やCTスキャンにより確認される構造異常から肺病変は不可逆的に進行すること（de Jong PA et al. *Eur. Respir J.* 23: 93-97, 2004）等から、一因として加齢に伴う肺病変の重症化が関与するものと考えられる旨を説明した。

さらに機構は、海外の承認用法・用量においても「21歳以上の患者では、1回2.5mgを1日2回の吸入投与」が付されていることから、海外の市販後において具体的にどのような状態の患者に1日2回投与が行われているのか説明するよう求めた。

申請者は、米国のCF財団の年次報告書（CF Foundation Patient Registry Annual Data Report to the Center Directors, 2010）によれば、本剤を使用するCF患者の20.1%に1日2回投与が行われていること、年齢に関する使用割合の報告はなかったが、FEV₁が予測値の90%以上のCF患者では本剤を1日2回投与している割合は8.4%であるのに対して、FEV₁が予測値の40%未満の重症CF患者では30%と肺機能低下の重症度に応じて増加していることを説明した。また、CFは進行性の疾患であり、肺病変の重症度と年齢に相関関係が示唆されていることを踏まえると、Z0342g/Z0343g試験の肺機能別の部分集団解析ではいずれの重症度でも本剤1日1回投与と1日2回投与間で気道感染発現率の明らかな相違は認められなかったものの、年齢別部分集団解析で本剤1日2回投与のベネフィットが最も顕著に認められた21歳以上の患者群は、より重症な肺機能低下を伴うCF患者群である可能性が高いと考えられる旨を併せて説明した。

機構は、Z0342g/Z0343g試験の年齢別部分集団解析の結果、気道感染発現率及び肺機能のいずれについても、年齢が高い集団では本剤の効果が低く、1日2回投与の有効性が1日1回投与を上回る傾向がみられること、また、CFの肺病変が年齢とともに進行する傾向があることが知られていることを踏まえると、CFに対する有効な治療方法が限られる現状において、適切な一部の患者に対しては1日2回投与も可能とする意義があることについては理解する。しかしながら、Z0342g/Z0343g試験における年齢別の部分集団解析結果は、年齢と本剤の有効性の関係の傾向を示唆するに過ぎないことを踏まえると、1日2回投与が可能となる対象を「21歳以上の患者」とすることが適切かは明らかとは言えないと考える。海外市販後の使用実態においては肺機能低下の重症度の高いCF患者で本剤1日2回の投与が行われている割合が高いこと、また、前述のとおり、加齢と肺病変の進行との関連が示

唆されていることを踏まえると、1日2回投与が可能となる対象については、「21歳以上」と一律に規定するのではなく、患者の状態等を踏まえ医師が個別に判断することがより適切ではないかと考える。以上より、機構は本邦における本剤の用法・用量は、用法・用量に関連する使用上の注意を付した上で、下記のとおりとすることが妥当と考えるが、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断することとしたい。

<用法・用量>

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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

(4) 臨床的位置付けについて

機構は、CFの治療において痰の排出促進に用いられている去痰剤、理学療法等に対する本剤の位置付けについて、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、米国の嚢胞性線維症基金（The Cystic Fibrosis Foundation）によるCF治療ガイドライン（Flume PA et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 176: 957-969, 2007）では、本邦において使用されているカルボシステイン及びN-アセチル-L-システイン等の去痰剤はエビデンスが不十分と結論され長期使用が推奨されていない又は記載されていない一方、本剤は、CF患者の痰中DNAを分解することにより、痰の粘稠度を下げ、排出を容易にする薬剤として、同ガイドラインにおいて無症候性から重症のCFの呼吸器症状に対して長期使用が推奨されていることを踏まえると、本邦においても本剤はCFの薬物療法における標準的治療薬として長期的に使用される薬剤となり得ると考えることを説明した。その上で申請者は、既存の去痰剤と本剤では作用機序が異なることから、本剤が長期使用される一方で、本剤との相加的な効果発現を期待して、既存の去痰剤がCF患者の呼吸器症状に応じて短期又は中期的に併用される可能性が高いと考えられること、また、体位ドレナージ、叩打法、振動、咳の補助等の肺理学療法は、痰の排出を促進させる補助療法として本剤投与と並行して継続する必要があると考える旨を説明した。

機構は、本剤は、新規の、かつ変性DNAを含有するCF患者の痰の特徴に符合した作用機序を有していること、肺病変を合併するCF患者において一定の肺機能の改善効果等が示されていること、海外において豊富な投与実績を有しCF治療薬として高い評価を得ていること等を踏まえると、本邦においても本剤はCFの肺病変の治療における標準的な治療薬として位置付けられるものと考えられる。しかしながら、日本人CF患者における本剤の使用経験は非常に限られていることから、今後実施される製造販売後調査において日本人CF患者における情報を集積するとともに、海外の市販後情報等

も踏まえ、CF 患者の予後への貢献等も踏まえた本剤の臨床的位置付けを更に明らかにしていくことが望ましいと考える。

(5) 安全性について

外国人CF患者を対象とした2試験（Z0342g/Z0343g試験及びZ0338g試験）の併合成績における有害事象の発現状況については、表21のように要約されている。死亡及び投与中止に至った有害事象は、プラセボ群及び本剤併合群で同程度であり、重篤な有害事象、重度又は生命を脅かす有害事象はプラセボ群に比べて本剤併合群で少なかったが、Z0338g試験（2週間連日投与後2週間休薬を1サイクルとして6サイクルを繰り返す）の本剤10 mg 1日2回間欠投与群とZ0342g/Z0343g試験（24週間本剤2.5 mg 1日1回又は1日2回の24週間連日投与）の本剤群で比較すると、間欠投与群で死亡、投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象、重度又は生命を脅かす有害事象、治験薬との関連性が否定できないと判断された重度又は生命を脅かす有害事象が多かった。

表 21 長期投与試験（Z0342g/Z0343g 試験及び Z0338g 試験）における有害事象発現状況（%）

	Z0342g/Z0343g試験			Z0338g試験	本剤併合群 (n=803)
	プラセボ群 (n=325)	本剤2.5 mg 1日1回群 (n=322)	本剤2.5 mg 1日2回群 (n=321)	本剤10 mg 1日2回 間欠投与群 (n=160)	
死亡	1%	<1%	1%	2%	1%
投与中止に至った有害事象	2%	1%	3%	5%	3%
重篤な有害事象	43%	33%	31%	42%	34%
重度又は生命を脅かす有害事象	54%	44%	49%	58%	49%
治験薬との関連性が否定できないと判断された重度又は生命を脅かす有害事象	12%	12%	13%	19%	14%

また、これらの2試験（Z0342g/Z0343g試験及びZ0338g試験）で認められた主な有害事象は、表22のように要約されており、本剤の長期投与により咽頭炎、発声障害及び喉頭炎の発現率が用量依存的に増加する傾向がみられた。なお、短期投与試験で本剤投与により発現率が上昇する傾向がみられた顔面浮腫、消化不良、咳嗽増加、喀痰の変化等については、長期投与試験では本剤との関連性は示唆されなかった。

表 22 長期投与試験（Z0342g/Z0343g 試験及び Z0338g 試験）で認められた主な有害事象の発現率（%）

基本語 (COSTART)	Z0342g/Z0343g試験			Z0338g試験	本剤併合群 (n=803)
	プラセボ群 (n=325)	本剤2.5 mg 1日1回群 (n=322)	本剤2.5 mg 1日2回群 (n=321)	本剤10 mg 1日2回 間欠投与群 (n=160)	
咳嗽増加	76%	68%	70%	63%	68%
鼻炎	50%	55%	50%	71%	56%
咽頭炎	33%	36%	40%	69%	44%
喀痰の変化	25%	20%	22%	17%	20%
喘鳴	20%	19%	17%	39%	22%
喀血	21%	17%	19%	31%	21%
発声障害	7%	12%	16%	25%	16%
発疹	7%	10%	12%	10%	11%
消化不良	5%	6%	6%	7%	6%
顔面浮腫	2%	2%	3%	5%	3%
喉頭炎	1%	3%	4%	6%	4%

1) 海外臨床試験における死亡例について

機構は、海外臨床試験で認められた死亡例の多くは、本剤群、プラセボ群ともに呼吸不全、呼吸器感染、慢性気管支炎等に起因するものであり、これらの事象は通常の末期CFの病態に認められるものと考えられることから、後述するZ0338g試験で認められた1症例を除き、本剤の安全性に関して重大なリスクを示唆するものではないと考える。一方、下記に示すZ0338g試験で認められた本剤との因果関係が否定されない死亡例については、本剤の投与期間における本剤の投与開始に伴って有害事象が繰り返し発現し、かつ、繰り返しの従って、発現時期が早く、重症度が重くなる傾向が認められていることから、本剤による副作用の可能性が高いと考えられ、直接の死因と判断された重度の肺代償不全と本剤の関係は十分に明らかでなく、当該試験での用量が申請用量の範囲外であることを勘案しても、十分な留意が必要であり、本剤の投与中は患者の状態を注意深く観察することが重要と考える。

Z0338g 試験で認められた本剤との因果関係が否定されない死亡例の経過

症例は21歳男性であり、本剤10 mg 1日2回²³を計33日間投与された。1～3サイクル目の本剤投与期間において、投与開始1～3日で発熱や肺障害（胸部うっ血）の発現が認められ、3サイクル目の試験62日目に急激な発熱、咳嗽増加、胸部うっ血、喘鳴、後鼻漏が発現したため、治験薬の投与が中断された。本症例は過去にも2回、投薬後12時間以内にこれらの症状を発現したことがあった。本症例は試験65日目から17日間の入院加療となった。胸部X線検査では気胸は認められず、喀痰検体からもグラム陽性菌は検出されなかった。試験57日目の肺機能検査の結果は、FEV₁は1.2 L、FVCは1.9 Lであり、肺機能は安定していた。本剤投与中止後も症状は改善せず、その後2週間で徐々に症状が悪化した。4サイクル目の本剤投与期間開始日である試験85日目に本剤の投与を再開したところ、無力症、胸痛、呼吸困難、重篤な肺障害（肺代償不全）を発現し、試験中止となった。試験97日目に重度の肺代償不全と診断され、入院となったが、治療に対する反応は認められず、徐々に病状が悪化し、試験110日目に死亡した。本剤投与と本症例に最終的にみられた肺代償不全との因果関係は否定されなかった。なお、抗本薬抗体の検査は試験15日目と43日目に実施されたが、結果はいずれも陰性であった。

2) 重度の肺機能低下を伴うCF患者における本剤投与による呼吸困難の発現リスクについて

機構は、重度の肺機能低下を伴うCF患者を対象としたZ0400g試験ではプラセボ群に比べ本剤群で呼吸困難の発現率が高い傾向がみられていることを踏まえ、重度の肺機能低下を伴うCF患者への本剤投与時には、呼吸困難等の重篤な呼吸器系有害事象の発現に留意するよう注意喚起する必要があるか、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、Z0400g試験において、有害事象としての呼吸困難発現率は、プラセボ群 20.0% (7/35例)、本剤1日2回群 31.4% (11/35例)、副作用としての呼吸困難発現率は、プラセボ群 14.3% (5/35例)、本剤1日2回群 22.9% (8/35例)、重度な又は生命を脅かす呼吸困難は、プラセボ群 14.3% (5/35例)、本剤1日2回群 20.0% (7/35例)であり、いずれもプラセボ群に比べて本剤群での発現率が高く認められたが、重症CF患者を対象としたより大規模な臨床試験報告（プラセボ群 159例、本剤1日2回投与群 161例）（McCoy K et al. *Chest*. 110: 889-895, 1996）では、有害事象としての呼吸困難発

²³ 用法・用量は、本剤10 mgを1日2回、14日間吸入投与後に14日間休薬とする間欠投与を6サイクル（24週間）行うこととされた。（「4. 臨床に関する資料 (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照）

現率は、プラセボ群 60%、本剤 1 日 1 回 2.5 mg 投与群 59%、重篤な有害事象としての呼吸困難発現率は、プラセボ群 11.9%、本剤 1 日 1 回群 17.4%であり、重篤な呼吸困難発現率はプラセボ群に比べて本剤群で高かったものの、Z0400g 試験成績に比べると明らかな傾向は認められなかったことを説明した。

また申請者は、重度の肺機能低下を伴う CF 患者における呼吸困難は注意すべき事象であると考えますが、呼吸困難は肺病変を有する CF 患者に高頻度で認められる症状であり、患者の重症度にかかわらず発現し得る副作用として注意が必要と考えることから、添付文書においては「副作用」の項に記載すること、また、特に重度の肺機能低下を伴う CF 患者では急性又は重篤な呼吸困難のリスクを回避するために喀痰排泄の補助療法である理学療法等の施行も重要であると考えられることから、「重要な基本的注意」の項に、標準的な理学療法を含め、通常の治療は継続して行うことを記載する予定である旨を説明した。

機構は、呼吸困難等の重篤な呼吸器系有害事象については、CFの症状としても認められる事象であるものの、重度の肺機能低下を伴うCF患者を対象とした複数の海外臨床試験においてプラセボ群と比較して本剤群における発現率が高い傾向がみられていることを踏まえると、当該CF患者層では発現リスクが増大する可能性も否定できないと考える。特に重度の肺機能低下を伴うCF患者では、これら事象の発現時には呼吸不全により死亡に至る危険性があることから、回答で示された添付文書案に加え、重度の肺機能低下を伴うCF患者を対象とした海外臨床試験においてプラセボ群と比べ本剤群で呼吸困難の発現率が高い傾向がみられていることを具体的に記載した上で、本剤の投与に際しては注意深く患者の状態を観察する旨の注意喚起を行うことも必要と考える。

3) 海外臨床試験において比較的多くみられた有害事象について

機構は、海外臨床試験においてプラセボ群に比べ本剤群で多く認められた、発声障害、咽頭炎、喉頭炎について、考え得る発現機序を説明するよう求めた。

申請者は、Z0342g/Z0343g試験では、本剤群で発声障害、咽頭炎及び喉頭炎の用量依存的に増加傾向が示唆されたが、プラセボ群に対して本剤群で発現率の著しい増加は認められておらず、CF患者を含め気道に障害を有する多くの患者は、エアロゾル吸入による気道への直接刺激によって種々の症状を生じ得ることから、これらの事象は吸入療法を受けるCF患者で一般的にみられる症状の可能性が高く、プラセボ群でも同様の頻度で発現していることから、本薬自体の局所刺激性に関連するものではないと考えることを説明した。なお、これらの事象については、添付文書の「副作用」の項に記載し、注意喚起する予定である旨を併せて説明した。

機構は、発声障害、咽頭炎及び喉頭炎に対する注意喚起については、申請者の対応案で特段の問題はないと考えるが、製造販売後調査において、日本人CF患者におけるこれらの事象の発現状況等についてさらに検討する必要があると考える。

4) 間欠投与について

機構は、本剤10 mg 1日2回の間欠投与で実施されたZ0338g試験（2週間連日投与後2週間休薬を1サイクルとして6サイクルを繰り返す）では本剤2.5 mg 1日1回又は1日2回の24週間連日投与で実施されたZ0342g/Z0343g試験と比べて死亡、重度又は生命を脅かす有害事象、投与中止に至った有害事象等が多い傾向がみられていることから、その原因について考察するとともに、Z0338g試験では間欠投与による有効性も示されていないことから、本剤の間欠投与は行わないよう、添付文書等で注意喚起する必要がないか検討するよう求めた。

申請者は、死亡例は、Z0342g/Z0343g試験ではプラセボ群1%（4/325例）、本剤1日1回群1%未満（2/322例）及び本剤1日2回群1%（3/321例）であり、Z0338g試験では2%（4/184例）であったこと、重度又は生命を脅かす有害事象は、Z0342g/Z0343g試験ではプラセボ群54%（175例）、本剤1日1回群43%（140例）及び本剤1日2回群49%（157例）であり、Z0338g試験では59%（109例）であったこと、中止に至った有害事象は、Z0342g/Z0343g試験ではプラセボ群2%（5/325例）、本剤1日1回群1%（4/322例）及び本剤1日2回群2%（6/321例）であり、Z0338g試験では4%（7/184例）であったことから、死亡、重度又は生命を脅かす有害事象及び中止に至った有害事象の発現率がZ0338g試験で明らかに高いとは考えられないこと、また、Z0338g試験は安全性検討を主目的とした非盲検試験であるのに対し、Z0342g/Z0343g試験はプラセボ対照二重盲検比較試験であり、安全性情報の取り扱い手順が異なることから、両試験の安全性データについて適切な比較は困難と考える旨を説明した。

その上で申請者は、Z0338g試験の結果から、有効性については、本剤の投与を開始するごとに肺機能が改善するものの、2週間の休薬により有効性が消失し、効果を持続するためには継続的な投与が必要であることが示唆されたが、本剤の用法は連日投与を前提としているため、有効性の保持に関して注意喚起を促す必要はないと考えること、また、安全性についても、追加検査による急性の有害事象は認められず、184例中16例に本剤に対する抗体が発現したが無症候であったことから、本剤を間欠投与することによる安全性上の問題はないと考えられ、間欠投与を避けるべきとする注意喚起は必要ないと考えることを説明した。

機構は、Z0338g試験で重篤な有害事象等の発現率が多い傾向がみられたことについては、間欠投与時には休薬期間に有効性が維持されないことにより、CFの症状が発現又は増悪することに起因する可能性も考えられることから、適切に治療が継続されるよう、本剤の中止により肺機能はもとの状態に戻ることが示されている旨を添付文書等において注意喚起することが適切と考える。

5) 抗本薬抗体について

申請者は、海外臨床試験における抗本薬抗体の発現状況並びに安全性及び有効性との関係について、以下のように説明している。

本剤 10 mg 1日2回の間欠投与で実施された Z0338g 試験において、各サイクルの本剤投与終了時（投与後 15、43、71、99、127、155 及び 169 日目）の血清サンプルより本薬に対する IgE、IgG 及び IgM 抗体を測定したところ、9%（16/184 例）で少なくとも 1 回以上陽性を示し、試験終了時（169 日目）においては 4%（6/158 例）が陽性を示した。いずれの被験者も抗体価はおおむね低値であり、本薬特異的な IgE 陽性を示した例は認められなかった。試験終了時（169 日目）に陽性を示した 6 例に発現した有害事象は主に軽度から中等度であり、重度の事象は、胸痛 1 例 1 件（本剤との因果関係な

し)、咳嗽増加 2 例 3 件 (本剤との因果関係いずれもなし)、鼻炎 2 例 2 件 (本剤との因果関係可能性あり、本剤との因果関係なし)、肺障害 2 例 4 件 (本剤との因果関係ほとんどなしが 1 件、及びなしが 3 件)、咽頭炎 1 例 3 件 (本剤との因果関係いずれも可能性あり)、喉頭炎 1 例 1 件 (本剤との因果関係なし)、呼吸困難 1 例 1 件 (本剤との因果関係ほとんどなし) であり、陽性例と肺機能及び症状との関連は認められなかった。全サイクルを完了し、本剤の追加検査が行われた 12 例においても、追加検査後の肺機能検査値の 10%を超える持続的減少、アナフィラキシー等の徴候は認められなかった。

また、Z0342g/Z0343g試験において、スクリーニング期間中 (投与5日前)、29、85及び169日目の血清サンプルより本薬に対するIgG、IgM及びIgA抗体を測定したところ、3% (27/968例) で少なくとも1回以上陽性を示し、試験終了時 (169日目) においても2% (21/968例) で陽性を示した。なお、スクリーニング期間中及びプラセボ群において陽性例を示した例もあった。陽性が持続した本剤1日2回群の1例において認められた有害事象は頭痛、感冒等であり、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

したがって、抗本薬抗体の発現は3~9%の被験者で認められたものの、10%を超える肺機能検査値の持続的減少、アナフィラキシー等の徴候を示した症例は認められなかったことから、抗本薬抗体の発現における安全性への特段の懸念はないと考える。

また、同じくZ0338g試験において最終投与時 (155日目) まで本薬に対する抗体が陽性であった11例における、サイクル6の最終投与時のFEV₁及びFVCの値のベースラインからの変化率 (データが計測されていない1例を除く) はそれぞれ6.2及び4.7%であり、この値は全被験者の平均変化率 (FEV₁及びFVCそれぞれ7.6及び4.1%) と比較して明らかな相違は認められず、本剤の有効性は抗本薬抗体が発現しても維持されるものと考ええる。

機構は、海外臨床試験において散見された顔面浮腫について、抗本薬抗体発現との関連も踏まえて、アレルギー反応によるものではないか考察するよう求めた。

申請者は、短期投与試験 (Z0196g 試験、Z0197g 試験、Z0266g 試験及び Z0340g 試験) の併合集計より、顔面浮腫の発現は、プラセボ群 0% (0/85 例)、本剤群 4% (3 例、Z0266g 試験の本剤 2.5 mg 群 1/44 例及び本剤 10.0 mg 群 2/44 例) に認められたものの、短期投与試験において試験期間中に抗本薬抗体陽性を示した被験者はいなかったこと、長期投与試験 (Z0342g/Z0343g 試験) の顔面浮腫の発現率は、プラセボ群 2% (5/325 例)、本剤 1 日 1 回群 2% (5/322 例)、本剤 1 日 2 回群 3% (9/321 例) と同程度であり、当該試験において急性のアレルギー反応²⁴を認めた被験者はいなかったこと、さらに長期投与試験 (Z0342g/Z0343g 試験及び Z0338g 試験) において、抗本薬抗体の発現が散見されたものの、抗本薬抗体と有害事象又は他の臨床的特徴との関係を示唆する結果は示されなかったことから、顔面浮腫はアレルギー反応によるものではないと考える旨を説明した。

²⁴ ①30%のFEV₁減少、②20%のFEV₁減少を伴う喘鳴の新規発現/重症度変化と呼吸困難の突然の発現、③蕁麻疹、顔面浮腫 (口周囲及び眼窩周囲の浮腫) 及びそう痒性皮膚疹のいずれか一つ、④蒼白、発汗、頭部ふらふら感、動悸、四肢冷感、腹痛、低血圧 (収縮期血圧が 30 torr 低下) の症状のうちいずれか三つ、⑤治験責任医師の判断によるアナフィラキシー、のいずれか一つに当てはまる症状と定義した。

機構は、上記の説明をおおむね了承し、現時点では抗本薬抗体と有害事象及び有効性との関連は明らかではないと考えるが、抗本薬抗体の発現に関する日本人CF患者のデータは得られていないことから、日本人CF患者における抗本薬抗体の発現率、抗体発現と有害事象及び有効性との関連等については、今後の検討課題と考える。

(6) ネブライザー及びフェイスマスクについて

機構は、本剤の吸入に当たり使用するべきネブライザーの考え方、また、海外臨床試験で使用されたジェット式ネブライザーとは異なるネブライザーが医療現場において使用された場合の問題点について、説明するよう求めた。

申請者は、本剤の吸入に当たっては、一般に国内で流通しているジェット式ネブライザーのうち、海外臨床試験において使用されたネブライザーを参考に、一定のエアロゾル生成基準に適合するものの使用が推奨されるとした上で、超音波式ネブライザーは使用中に熱を発生するため、酵素製剤である本剤を変性させることから、使用すべきでないと考え、メッシュ式ネブライザーは吸入性能の改善が見込まれるものの、噴霧方式の特徴、噴霧効率が汎用されているジェット式ネブライザーと異なるため、本剤への適応にあたっては新たなデータの収集が必要と考えられることから、本剤の投与方法として推奨されないと考えたと説明した。

機構は、本剤の投与に際してフェイスマスクを用いることによる有効性及び安全性への影響について、説明するよう求めた。

申請者は、Z0644g試験では、98例のCF患者（5歳未満65例、5～9歳33例）が組み込まれ、5歳未満のCF患者では83.1%（54例）が密着型フェイスマスク付PARI BABY reusableネブライザーを、5～9歳のCF患者では93.9%（31例）が通常のネブライザーを使用したことから、5歳未満及び5～9歳の比較より、フェイスマスク付きネブライザーと通常のネブライザーによる安全性及び有効性を検討したところ、有害事象発現率は、5歳未満群が90.8%（59例）、5～9歳群が93.9%（31例）、副作用発現率は、5歳未満群が66.2%（43例）、5～9歳群が60.6%（20例）といずれも同程度であると考えられ、死亡例、有害事象による投与中止例はいずれの年齢群においても認められておらず、安全性について両群間に大きな差異は認められなかったことを説明した。また申請者は、有効性については、BAL液中の本薬濃度は、いずれの年齢群でも、すべての被験者で検出可能となり、5歳未満群の方が5～9歳群よりも高く、BAL液中のDNase活性は、5歳未満群の方が5～9歳群よりも高かったことから、5歳未満群でも5～9歳群と同等以上に本薬が気道内に到達しており、フェイスマスクを介しても有効性が示唆されていると考える旨を説明した。

機構は、上記回答をおおむね了承するが、超音波式及びメッシュ式ネブライザー等のジェット式ネブライザー以外の機種に関しては、本剤の投与に使用されることのないよう、添付文書において具体的な注意喚起が必要と考える。また、海外臨床試験等で本剤の吸入に使用されたジェット式ネブライザーのエアロゾル生成能力を踏まえて、本剤の適用に当たり推奨されるジェット式ネブライザーの能力基準等を医療現場に情報提供する必要があると考える。さらに、本剤がジェット式ネブライザー単

独では吸入することのできない小児に使用される可能性もあると考えられることから、ジェット式ネブライザーにフェイスマスクを併用することによる本剤の安全性については、海外市販後情報及び今後の製造販売後調査等で得られる情報を、医療現場に対して適切に提供する必要があると考える。

(7) 5歳未満のCF患児に対する本剤の使用について

機構は、5歳未満のCF患者を対象とした検証試験成績は得られていないことから、5歳未満のCF患児に対する本剤投与の妥当性について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、CF患者において粘稠な感染性分泌物の蓄積による気道の閉塞に至る時期、損傷から呼吸器合併症を発現する時期は患者により一定ではないこと、本剤は痰中の変性DNAを分解することにより、痰の粘稠度を下げ喀出を容易にすることから、呼吸器症状が軽度であっても早期投与が望ましく、気道感染リスクを低減するために5歳未満のCFであっても使用が検討されることが望ましいと考える旨を説明した。また、米国では5歳未満への投与が可能となっており、米国の嚢胞性線維症基金のガイドラインにおいて2歳以下のCF患者で症状が認められる場合は本剤の使用を検討する旨が記載されていること、EUでは投与対象は5歳以上となっているものの、European Cystic Fibrosis Societyでは早期の本剤投与のベネフィットは大きいとしていること、欧米のCF小児専門医グループは、肺機能の改善又は気道感染リスクを低減するに有効と考えられるCF患者であれば、5歳未満のCF患者に対する投与を推奨していることを併せて説明した。

さらに機構は、5歳未満のCF患児における安全性について、海外の市販後データ等を用いて説明するよう求めた。

申請者は、米国の市場調査結果によると、6歳未満のCF患者の約54%に本剤が処方されていることを説明した。また申請者は、欧州9カ国のERCF (Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis) に基づいた市販後観察研究報告 (McKenzie SG et al. *Pediatr Pulmonol.* 42: 928-937, 2007) において、1994年から2000年の間に登録された5歳未満を含むCF患者 (本剤治療例6829例、未治療例7533例) の安全性情報が解析された結果、本剤治療例で本剤との因果関係が否定されない重篤な有害事象発現率は0.38% (26例) であり、死亡例は認められなかったこと、このうち、5歳未満のCF患者 (本剤治療例: 328例、未治療例: 3158例) を対象とした解析では、本剤治療例で本剤との因果関係が否定されない重篤な有害事象発現率は0.4%と全体集団と同様の結果であったことから、5歳未満のCF患者に対しても本剤は良好な忍容性を示すと考えられる旨を説明した。

機構は、本剤は変性DNAを含有するCF患者の痰の特徴に符合した作用機序を有していること、また、CFの肺病変は加齢とともに重症化することを踏まえると、年齢にかかわらず本剤による治療を早期に開始すべきとの申請者の見解に同意する。一方で、海外においても5歳未満の小児における本剤の使用経験は限られていること、また、CFは生後まもなく発症し、乳児等への本剤の使用も想定されることから、小児への本剤の投与に際しては患児の状態等を特に慎重に観察する必要があると考える。また、製造販売後調査において、乳幼児を含めた小児における本剤の安全性に関する情報を収集し、医療現場に適宜情報提供する必要があると考える。

(8) 本剤の使用医師について

機構は、本剤の使用を CF の治療に精通した医師に制限する必要はないか、説明するよう求めた。

申請者は、CF の診断については、診断基準が、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性肺疾患に関する調査研究班より既に公表されているが、汗中 Cl⁻濃度の測定等、他疾患との鑑別等には専門的知識・技術を有することから CF に精通している医師等の協力が不可欠であると考えたと説明した。一方、CF と診断された患者においては、CF の肺病変に対する治療として、肺理学療法、去痰薬、気管支拡張薬の組み合わせにより痰の排出を促進させ、気道感染症を早期に診断し、適切な抗菌薬を使うことが基本とされていることから、一般治療と同様に、肺病変を適切に観察・処置できる医師・医療機関であれば問題ないと考え、本剤は喘息治療等で一般的に使用されているネブライザーを用いた吸入投与で治療が行われることから、本剤の使用は、CF に精通した医師に限定するよりも、患者が適宜通院できる地域医療を基本とした体制が望ましいと考える旨を説明した。なお、今後は、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性肺疾患に関する調査研究班等に所属する CF の治療に精通した医師との連携及び CF 患者の会等との協力を図り、医療現場に対して本剤の使用に関して適切な情報提供活動を行うと説明した。

機構は、CF は希少かつ予後不良の疾患であることを踏まえると、CF に対する総合的治療が適切になされるよう、本剤の投与は CF の診断及び治療に精通した医師が行うことが望ましいと考える。しかしながら、CF の診断及び治療に精通した専門医が非常に限られている現状を踏まえると、専門医による診断後の治療においては患者の居住地の医師による本剤の使用もやむを得ないと考え、その場合には、使用医師が CF 治療に係る一定の知識を有すること、専門医との連携が十分に取られるよう体制を構築することが必要と考える。また、関連する学会等と連携しながら、診療ガイドラインの作成等を介して、CF の診断方法、治療方法等を医療現場に適切に情報提供することも検討すべきと考える。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請には適合性調査の対象となる資料は提出されていないことから、適合性調査は実施されていない。

IV. 総合評価

提出された資料から、CF に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、CF の肺病変に対して新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。安全性については、重度の肺機能低下を伴う CF 患者において、本剤投与により呼吸困難の発現率が增大する傾向がみられていること、また、CF は生後まもなく発症し、乳幼児への本剤の使用も想定されることから、本剤の投与に際しては患者の状態等を十分に観察する必要があると考える。また、本邦における本剤の使用経験は非常に限られていることから、製造販売後には投与患者全例を対象とする使用成績調査（長期使用）を実施し、CF 患者における安全性プロファイルを把握できるよう、可能な限り情報を集積する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないものとする。

審査報告 (2)

平成 24 年 2 月 10 日

I. 申請品目

[販 売 名]	プルモザイム吸入液 2.5 mg
[一 般 名]	ドルナーゼ アルファ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 7 月 15 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持され、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 品質について

機構は、申請者に照会中であつた事項を含め、以下の検討を行った結果、本剤の品質は適切に管理されていると判断した。

1) 原薬の有効期間について

長期保存試験を実施中であつた 3 ロット目の原薬ロットについて、24 ヶ月までの試験成績が提出された。

申請者は、XXXXXXXXXX 容器に充てんした原薬 3 ロットについて、いずれの試験項目についても試験期間を通じて明確な変化は認められないことから、 $-25\sim-15^{\circ}\text{C}$ で保存する場合の有効期間を 24 ヶ月とすると説明した。

機構は、回答を了承した。

2) 目的物質関連物質について

ドルナーゼ アルファ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) の 18 番目及び 106 番目のアスパラギン残基に糖鎖が結合した分子種が目的物質関連物質に位置付けられていたことから、機構は、糖鎖の不均一性も含め、糖鎖が結合した分子種を目的物質ととらえることが適切ではないかと申請者に尋ねた。

申請者は、糖鎖の不均一性も含め、糖鎖が結合した分子種を目的物質ととらえることが適切であり、本薬について目的物質関連物質に位置付けられる分子種はないと回答した。

機構は、回答を了承した。

3) 生産培養工程で使用されるペプトンについて

機構は、生産培養工程で培地成分として使用されているペプトンは、生物由来原料基準に適合しないウシの脾臓に由来する成分を含有していることから、本薬の製造工程で当該ペプトンを使用することの妥当性について説明を求めた。

申請者は、脾臓を使用するウシの原産国、精製工程における希釈・除去効果、本剤の投与経路（吸入）における感染リスクを考慮すると、生産培養工程で当該ペプトンを使用した場合であっても一定の安全性は確保されており、本剤による伝達性海綿状脳症（以下、「TSE」）伝播のリスクは極めて低いと考えること、また、本剤は世界約 70 ヶ国で承認され、15 年以上の製造販売実績を有し、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において「医療上の必要性が高い」と評価されて開発要請された国内未承認薬であることから、本剤を速やかに本邦に供給することにより得られる患者のベネフィットは、リスクを十分に上回っていると考える旨を説明した。なお、当該ペプトンを使用しない培養法を既に開発しており、原薬の製造方法の変更に係る承認事項一部変更承認申請を、20 年を目処に行う予定であることを併せて回答した。

機構は、本剤について、当該ペプトンによる TSE 伝播のリスクを完全には否定し得ないものの、そのリスクは現時点で極めて低いとする申請者の説明は了承可能と考える。また、本薬が重篤な転帰に至る希少疾病を対象とする治療薬であり、同様の効果を示す既存の薬剤が存在しないことを踏まえると、TSE 伝播に係る安全性上の懸念を上回るベネフィットが期待できると考える。さらに、添付文書において TSE 伝播のリスクに関する情報提供がなされることを踏まえ、製造方法切替えまでの期間、生産培養工程で当該ペプトンを使用することについて了承することとした。

(2) 用法・用量について

本剤の用法・用量において 1 日 2 回投与の適用を可能とする対象を、21 歳以上に一律に規定せず、年齢や重症度等を考慮して判断されることが適切との機構の考えは専門委員から支持された。機構は、本剤の用法・用量を「通常、ドルナーゼ アルファ（遺伝子組換え）として 2.5 mg を 1 日 1 回ネブライザーを用いて吸入投与する。なお、患者の状態に応じて 1 回 2.5 mg を 1 日 2 回まで吸入投与することができる。」に変更し、また、用法・用量に関連する使用上の注意として、「海外臨床試験において 21 歳以上では本剤 1 日 1 回投与に比べ本剤 1 日 2 回投与の方が気道感染発現の抑制効果が高いことが示唆されていること（臨床成績の項参照）、また、加齢と肺病変の進行との関連が知られていることから、患者の年齢、肺病変の重症度等を考慮し、1 日 2 回投与の必要性を検討すること。」を付すことが適切と判断した。

(3) 製造販売後調査等について

機構は、本剤については本邦における使用経験が極めて少ないこと、乳幼児も含めて長期にわたる使用が想定されることなどから、再審査期間中は投与症例全例を対象とした長期の使用成績調査を実施すべきと判断し、具体的な調査計画を立案するよう申請者に求めた。

申請者は、投与症例全例を対象とした長期の使用成績調査において、肺出血の発現、呼吸器感染、呼吸困難（呼吸検査値低下を含む）、アレルギーを重点調査項目として、最長 2 年間（投与継続の場

合)の観察を行い、使用実態下での安全性を確認すること、また、重度の肺機能低下を伴う患者、乳幼児における安全性・有効性、1日2回投与に増量時の安全性・有効性等についても可能な限り情報を収集すること等を説明した。

機構は、本調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

Ⅲ.総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本申請を承認して差し支えないと判断する。本申請の再審査期間は10年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品に該当すると判断する。

[効能・効果]	嚢胞性線維症における肺機能の改善
[用法・用量]	通常、ドルナーゼ アルファ（遺伝子組換え）として2.5 mgを1日1回ネブライザーを用いて吸入投与する。なお、患者の状態に応じて1回2.5 mgを1日2回まで吸入投与することができる。
[承認条件]	国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間中は、本剤投与症例全例を登録して安全性及び有効性に関する製造販売後調査を実施すること。その中で、長期投与時の安全性及び有効性について十分に検討すること。