

リンスパッド点滴静注用 1000 mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、Grifols Therapeutics LLC に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

Grifols Therapeutics LLC

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

リンスパッド点滴静注用 1000 mg

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

申請者：Grifols Therapeutics LLC

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

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

当該内容については、2.5.1 項 製品開発の根拠を参照のこと。

1.5.2 開発の経緯

開発の経緯図を図 1 に示す。

1.5.2.1 規格及び試験方法

本剤は新規の生物学的製剤基準品と考え、その試験方法は生物学的製剤基準の各条及び日本薬局方を参考に設定し、特に限定しない限り生物学的製剤基準並びに日本薬局方の通則、製剤総則及び一般試験法に準拠した。

規格値については、実測値、安定性試験結果及び実生産ロットの試験データに基づいて設定した。

1.5.2.2 その他の適応を対象とする臨床試験の概要

Grifols Therapeutics LLC 社は、1 型糖尿病（T1DM）の治療を目的に、本剤を評価する一つの実験施設共同、プラセボ対照、半盲検第 II 相試験を実施した。

図 1 本剤の開発の経緯

Study	
品質	原薬
	製剤
非臨床	薬理
	薬物動態
	毒性
臨床	海外試験
	国内試験

○：報告書完成日

リンスパッド点滴静注用 1000 mg

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

申請者：Grifols Therapeutics LLC

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

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

本剤は 2020 年 9 月現在、表 1 に示す国で承認されている。

表 1 外国における使用状況

国名	承認日
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

1.6.2 米国の添付文書の概要

米国における 2020 年 10 月現在の最新の添付文書の概要を表 2 に示し、原文を添付する。

表 2 米国の添付文書の概要

販売名	PROLASTIN-C（米国における販売名）
剤型・含量	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、ブタ膀胱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。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。
効能・効果	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。 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。
用法・用量	溶解して点滴静脈内投与すること。 用量：60 mg/kg（体重）を週 1 回、点滴静脈内投与 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。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use PROLASTIN®-C safely and effectively. See full prescribing information for PROLASTIN-C.

PROLASTIN®-C (Alpha₁-Proteinase Inhibitor [Human])
Lyophilized Powder for Solution for Intravenous Injection
Initial U.S. Approval: 1987

-----RECENT MAJOR CHANGES-----

Warnings and Precautions, Hypersensitivity Reactions (5.1)

2/2017

-----INDICATIONS AND USAGE-----

PROLASTIN-C is an Alpha₁-Proteinase Inhibitor (Human) (Alpha₁-PI) indicated for chronic augmentation and maintenance therapy in adults with clinical evidence of emphysema due to severe hereditary deficiency of Alpha₁-PI (alpha₁-antitrypsin deficiency). (1)

PROLASTIN-C increases antigenic and functional (anti-neutrophil elastase capacity, ANEC) serum levels and antigenic lung epithelial lining fluid levels of Alpha₁-PI.

Limitations of Use:

- The effect of augmentation therapy with any Alpha₁-PI, including PROLASTIN-C, on pulmonary exacerbations and on the progression of emphysema in Alpha₁-PI deficiency has not been conclusively demonstrated in randomized, controlled clinical trials.
- Clinical data demonstrating the long-term effects of chronic augmentation or maintenance therapy with PROLASTIN-C are not available.
- PROLASTIN-C is not indicated as therapy for lung disease in patients in whom severe Alpha₁-PI deficiency has not been established.

-----DOSAGE AND ADMINISTRATION-----

For intravenous use after reconstitution only.

Dose: 60 mg/kg body weight intravenously once per week.

Administration: 0.08 mL/kg/min as determined by patient response and comfort.

If small particles are visible after reconstitution, remove them by passage through a sterile filter, such as a 15 micron filter used for administering blood products (not supplied).

Dose ranging studies using efficacy endpoints have not been performed with any Alpha₁-PI product, including PROLASTIN-C. (2)

-----DOSAGE FORMS AND STRENGTHS-----

For injection: approximately 1,000 mg as lyophilized powder in a single-use vial. Reconstitute with Sterile Water for Injection, USP, provided in a separate 20 mL vial. (3)

-----CONTRAINDICATIONS-----

- Immunoglobulin A (IgA) deficient patients with antibodies against IgA. (4)
- History of anaphylaxis or other severe systemic reaction to Alpha₁-PI.

-----WARNINGS AND PRECAUTIONS-----

- Severe hypersensitivity and anaphylactic reactions may occur in IgA deficient patients with antibodies against IgA. Discontinue administration of the product and initiate appropriate emergency treatment if hypersensitivity reactions occur. (5.1)
- Because PROLASTIN-C is made from human plasma, it may carry a risk of transmitting infectious agents, e.g., viruses, the variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) agent, and, theoretically, the Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) agent. (5.2)

-----ADVERSE REACTIONS-----

The most common adverse reaction during clinical trials in > 5% of subjects was upper respiratory tract infection. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Grifols Therapeutics LLC at 1-800-520-2807 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 6/2018

FULL PRESCRIBING INFORMATION:**CONTENTS***

1 INDICATIONS AND USAGE	8.2 Lactation
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION	8.4 Pediatric Use
2.1 Dose	8.5 Geriatric Use
2.2 Preparation and Reconstitution	11 DESCRIPTION
2.3 Administration	12 CLINICAL PHARMACOLOGY
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS	12.1 Mechanism of Action
4 CONTRAINDICATIONS	12.2 Pharmacodynamics
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS	12.3 Pharmacokinetics
5.1 Hypersensitivity Reactions	14 CLINICAL STUDIES
5.2 Transmissible Infectious Agents	15 REFERENCES
6 ADVERSE REACTIONS	16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
6.1 Clinical Trials Experience	17 PATIENT COUNSELING INFORMATION
6.2 Postmarketing Experience	*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS	
8.1 Pregnancy	

FULL PRESCRIBING INFORMATION**1 INDICATIONS AND USAGE**

PROLASTIN-C is an Alpha₁-Proteinase Inhibitor (Human) (Alpha₁-PI) indicated for chronic augmentation and maintenance therapy in adults with clinical evidence of emphysema due to severe hereditary deficiency of Alpha₁-PI (alpha₁-antitrypsin deficiency).

PROLASTIN-C increases antigenic and functional (anti-neutrophil elastase capacity, ANEC) serum levels and antigenic lung epithelial lining fluid levels of Alpha₁-PI.

Limitations of Use

- The effect of augmentation therapy with any Alpha₁-PI, including PROLASTIN-C, on pulmonary exacerbations and on the progression of emphysema in Alpha₁-PI deficiency has not been conclusively demonstrated in randomized, controlled clinical trials.
- Clinical data demonstrating the long-term effects of chronic augmentation or maintenance therapy with PROLASTIN-C are not available.
- PROLASTIN-C is not indicated as therapy for lung disease in patients in whom severe Alpha₁-PI deficiency has not been established.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intravenous use after reconstitution only.

2.1 Dose

- The recommended dose of PROLASTIN-C is 60 mg/kg body weight administered intravenously once weekly.
- Dose ranging studies using efficacy endpoints have not been performed with any Alpha₁-PI product.
- The carton and the label on each vial of PROLASTIN-C show the actual amount of functionally active Alpha₁-PI in milligrams (as determined by the capacity to neutralize porcine pancreatic elastase).

2.2 Preparation and Reconstitution

1. Allow unopened PROLASTIN-C and diluent vials to warm up to room temperature before reconstitution.
2. Remove the plastic flip tops from each vial.
3. Swab the exposed stopper surfaces with alcohol and allow to dry.
4. Remove the plastic cover from the short end of the transfer needle. Insert the exposed end of the needle through the center of the stopper in the diluent vial.
5. Remove the cover at the other end of the transfer needle by twisting it carefully.
6. Invert the diluent vial and insert the attached needle into the PROLASTIN-C vial at a 45° angle (Figure A below). This will direct the stream of diluent against the wall of the product vial and minimize foaming. The vacuum will draw the diluent into the PROLASTIN-C vial.
7. Remove the diluent vial and transfer needle.
8. Immediately after adding the diluent, swirl vigorously for 10–15 seconds to thoroughly break up cake, then swirl continuously until the powder is completely dissolved (Figure B below). Some foaming will occur, but does not affect the quality of the product.
9. Inspect the reconstituted PROLASTIN-C visually for particulate matter and discoloration prior to pooling. A few small particles may remain after reconstitution. If particles are visible, remove by passage through a sterile filter, such as a 15 micron filter used for administering blood products (not supplied).
10. Pool reconstituted PROLASTIN-C from several vials into an empty, sterile intravenous solution container using aseptic technique. Use the sterile filter needle provided for this purpose.
11. Keep reconstituted solution at room temperature for administration within three hours.

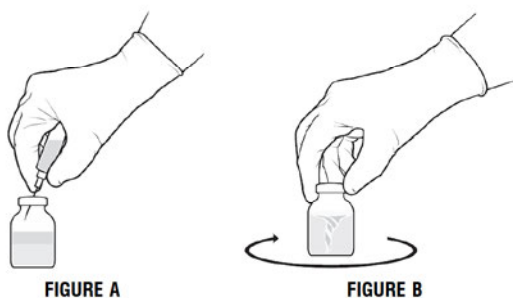


FIGURE A

FIGURE B

2.3 Administration

- Visually inspect parenteral drug products for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.
- Infuse PROLASTIN-C separately, without mixing with other agents or diluting solutions.
- Infuse PROLASTIN-C intravenously at 0.08 mL/kg/min as determined by patient response and comfort. The recommended dosage of 60 mg/kg takes approximately 15 minutes to infuse.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

PROLASTIN-C is available as a lyophilized powder in a single-use vial of approximately 1,000 mg. Reconstitute with Sterile Water for Injection, USP, provided in a separate 20 mL vial. The actual amount of functionally active Alpha₁-PI in milligrams is printed on the vial label and carton.

4 CONTRAINDICATIONS

PROLASTIN-C is contraindicated in:

- IgA deficient patients with antibodies against IgA, due to the risk of severe hypersensitivity.
- Patients with a history of anaphylaxis or other severe systemic reaction to Alpha₁-PI.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, may occur. Monitor vital signs and observe the patient carefully throughout the infusion. Early signs and symptoms of hypersensitivity reactions may include pruritus; generalized urticaria; flushing; swollen lips, tongue, or uvula; wheezing; tightness of the chest; dyspnea; hypotension; and syncope. If hypersensitivity symptoms occur, promptly stop PROLASTIN-C infusion and begin appropriate therapy. Have epinephrine and other appropriate therapy available for the treatment of any acute anaphylactic or anaphylactoid reaction. [see Patient Counseling Information (17)] PROLASTIN-C may contain trace amounts of IgA. Patients with known antibodies to IgA, which can be present in patients with selective or severe IgA deficiency, have a greater risk of developing potentially severe hypersensitivity and anaphylactic reactions.

5.2 Transmissible Infectious Agents

Because PROLASTIN-C is made from human plasma, it may carry a risk of transmitting infectious agents, e.g., viruses, the variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) agent, and, theoretically, the Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) agent. This also applies to unknown or emerging viruses and other pathogens. The risk of transmission of infectious agents has been reduced by screening plasma donors for prior exposure to certain infectious agents, by testing for the presence of certain virus infections, and by including steps in the manufacturing process with the demonstrated capacity to inactivate and/or remove certain infectious agents. Despite these measures, this product may still potentially transmit disease.

Report all infections thought by a physician possibly to have been transmitted by this product to Grifols Therapeutics LLC (1-800-520-2807).

6 ADVERSE REACTIONS

The most serious adverse reaction observed during clinical trials with PROLASTIN-C was an abdominal and extremity rash in one subject. [see Warnings and Precautions (5.1)]

The most common adverse reaction observed at a rate of > 5% in subjects receiving PROLASTIN-C was upper respiratory tract infection.

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical studies are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed cannot be directly compared to rates in other clinical trials and may not reflect the rates observed in practice.

Two separate clinical trials were conducted with PROLASTIN-C: 1.) a 20 week, open-label, single arm safety study in 38 subjects (single-arm open-label trial), and 2.) a 16 week, randomized, double-blind, crossover pharmacokinetic comparability study vs. PROLASTIN® (Alpha₁-Proteinase Inhibitor [Human]) in 24 subjects, followed by an 8 week open-label treatment with PROLASTIN-C (randomized double-blinded comparator trial). Thus, 62 subjects were exposed to PROLASTIN-C in clinical trials.

The most serious adverse reaction observed during clinical trials with PROLASTIN-C was an abdominal and extremity rash in one subject. The rash resolved subsequent to outpatient treatment with antihistamines and steroids. Two instances of a less severe, pruritic abdominal rash were observed upon rechallenge despite continued antihistamine and steroid treatment, which led to withdrawal of the subject from the trial.

Grifols assessed the randomized double-blinded comparator trial for adverse reactions (as defined in the footnote to Table 1) occurring during each 8 week double-blind crossover treatment period, as shown in Table 1.

Table 1: Adverse Reactions Occurring during the First 8 Weeks of Each Double-Blinded Treatment

Adverse Reaction*†	PROLASTIN®-C No. of subjects: 24	PROLASTIN® No. of subjects: 24
	No. of Subjects with Adverse Reaction (percentage of all subjects)	No. of Subjects with Adverse Reaction (percentage of all subjects)
Upper respiratory tract infection	3 (12.5%)	1 (4.2%)
Headache	1 (4.2%)	2 (8.3%)
Pruritus	1 (4.2%)	0
Urticaria	1 (4.2%)	0
Nausea	1 (4.2%)	0
Peripheral edema	1 (4.2%)	0
Pyrexia	1 (4.2%)	0

* An adverse reaction is defined as any adverse event where either a) the incidence with PROLASTIN-C was greater than with PROLASTIN, or b) the occurrence was within 72 hours of treatment, or c) the event was otherwise considered related or possibly related to the drug.

† Source: the randomized double-blinded comparator trial

Table 2 below displays the adverse reaction (defined as per Table 1) rate as a percentage of infusions received during the 8 weeks of each double-blinded treatment.

Table 2: Adverse Reaction Frequency as a Percent of All Infusions during the First 8 Weeks of Each Double-Blinded Infusion Treatment

Adverse Reaction*	PROLASTIN®-C No. of infusions: 188	PROLASTIN® No. of infusions: 192
	No. of Adverse Reactions (percentage of all infusions)	No. of Adverse Reactions (percentage of all infusions)
Upper respiratory tract infection	3 (1.6%)	1 (0.5%)
Headache	1 (0.5%)	3 (1.6%)
Pruritus	1 (0.5%)	0
Urticaria	1 (0.5%)	0
Nausea	1 (0.5%)	0
Peripheral edema	1 (0.5%)	0
Pyrexia	1 (0.5%)	0

* Source: the randomized double-blinded comparator trial.

Table 3 below displays the adverse reactions occurring in two or more subjects during the single-arm open-label trial.

Table 3: Adverse Reactions Occurring in Two or More Subjects (> 5%) during the 20 Week Single-Arm Open-Label Trial

Adverse Reaction*†	PROLASTIN®-C No. of subjects: 38
	No. of Subjects with Adverse Reaction (percentage of all subjects)
Upper respiratory tract infection	6 (15.8%)
Urinary tract infection	5 (13.2%)
Nausea	4 (10.5%)
Chest pain	3 (7.9%)
Back pain	2 (5.3%)
Chills	2 (5.3%)
Cough	2 (5.3%)
Dizziness	2 (5.3%)
Dyspnea	2 (5.3%)
Headache	2 (5.3%)
Hot flush	2 (5.3%)
Oral candidiasis	2 (5.3%)

* An adverse reaction is defined as any adverse event that occurred where either a) the occurrence was within 72 hours of treatment, or b) the event was otherwise considered related or possibly related to the drug.

† Source: the single-arm, open-label trial.

Ten exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease were reported by 8 subjects in the 24 week crossover pharmacokinetic study. During the 16 week double-blind crossover phase, 4 subjects (17%) had a total of 4 exacerbations during PROLASTIN-C treatment and 4 subjects (17%) had a total of 4 exacerbations during PROLASTIN treatment. Two additional exacerbations in 2 subjects (8%) occurred during the 8 week open-label treatment period with PROLASTIN-C. The overall rate of pulmonary exacerbations during treatment with either product was 0.9 exacerbations per subject-year.

Immunogenicity

The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to PROLASTIN-C with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

In the single-arm, open-label safety clinical trial, three treatment naïve subjects out of 36 subjects evaluated developed antibody to Alpha₁-PI at week 24 after receiving PROLASTIN®-C (Alpha₁-Proteinase Inhibitor [Human]). A fourth subject (non-naïve) was positive prior to and after receiving PROLASTIN-C, but levels were unchanged during the study. None of the four antibody specimens was able to neutralize the protease inhibitor capacity of PROLASTIN-C. In the randomized, crossover pharmacokinetic clinical trial, none of 24 subjects developed antibodies to PROLASTIN-C.

6.2 Postmarketing Experience

Because postmarketing reporting of adverse reactions is voluntary and from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate the frequency of these reactions or establish a causal relationship to product exposure.

The reactions which have been chosen for inclusion due to their seriousness, frequency of reporting, possible causal connection to PROLASTIN-C, or a combination of these factors, are:

- **General/Body as a Whole:** Fatigue, malaise, influenza-like illness, pain, asthenia
- **Immune system:** Hypersensitivity including anaphylactoid/anaphylactic reactions
- **Cardiovascular:** Tachycardia
- **Musculoskeletal:** Arthralgia, myalgia
- **Gastrointestinal:** Vomiting, diarrhea
- **Investigation:** Blood pressure increased

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 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.

8.2 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.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in the pediatric population have not been established.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of PROLASTIN-C did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. As for all patients, dosing for geriatric patients should be appropriate to their overall situation.

11 DESCRIPTION

PROLASTIN-C is a sterile, white to beige-colored concentrate of Alpha₁-PI in lyophilized powder form for reconstitution for intravenous infusion. Each vial contains approximately 1,000 mg of functionally active Alpha₁-PI as determined by capacity to neutralize porcine pancreatic elastase. The specific activity of PROLASTIN-C is ≥ 0.7 mg functional Alpha₁-PI per mg of total protein. PROLASTIN-C has a purity of $\geq 90\%$ Alpha₁-PI (Alpha₁-PI protein/total protein). When reconstituted with 20 mL of Sterile Water for Injection, USP, PROLASTIN-C has a pH of 6.6–7.4, a sodium content of 100–210 mM, a chloride content of 60–180 mM and a sodium phosphate content of 13–25 mM. PROLASTIN-C contains no preservative.

PROLASTIN-C is produced from pooled human plasma through modifications of the PROLASTIN® (Alpha₁-Proteinase Inhibitor [Human]) process using purification by polyethylene glycol (PEG) precipitation, anion exchange chromatography, and cation exchange chromatography. All Source Plasma used in the manufacture of PROLASTIN-C is non-reactive (negative) by FDA-licensed serological test methods for hepatitis B surface antigen (HBsAg) and antibodies to hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus types 1 and 2 and negative by FDA-licensed Nucleic Acid Technologies (NAT) for HCV and human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). In addition, all Source Plasma is negative for hepatitis B virus (HBV) by either an FDA-licensed or investigational NAT assay. The goal of the investigational HBV NAT test is to detect low levels of viral nucleic acid; however, the significance of a negative result for the investigational HBV NAT test has not been established. By in-process NAT, all Source Plasma is negative for hepatitis A virus (HAV). As a final plasma safety step, all plasma manufacturing pools are tested by serological test methods and NAT.

To evaluate further the virus safety profile of PROLASTIN-C, *in vitro* studies have been conducted to validate the capacity of the manufacturing process to reduce the infectious titer of a wide range of viruses with diverse physicochemical properties. These studies evaluated the inactivation/removal of clinically relevant viruses, including human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and hepatitis A virus (HAV), as well as the following model viruses: bovine viral diarrhea virus (BVDV), a surrogate for hepatitis C virus; pseudorabies virus (PRV), a surrogate for large enveloped DNA viruses (e.g., herpes viruses); vesicular stomatitis virus

(VSV), a model for enveloped viruses; reovirus type 3 (Reo3), a non-specific model for non-enveloped viruses; and porcine parvovirus (PPV), a model for human parvovirus B19.

The PROLASTIN-C manufacturing process has several steps (Cold Ethanol Fractionation, PEG Precipitation, and Depth Filtration) that are important for purifying Alpha₁-PI as well as removing potential virus contaminants. Two additional steps, Solvent/Detergent Treatment and 15 nm Virus Removal Nanofiltration, are included in the process as dedicated pathogen reduction steps. The Solvent/Detergent Treatment step effectively inactivates enveloped viruses (such as HIV-1, VSV, HBV, and HCV). The 15 nm Virus Removal Nanofiltration step has been implemented to reduce the risk of transmission of enveloped and non-enveloped viruses as small as 18 nm. The table below presents the virus reduction capacity of each process step and the accumulated virus reduction for the process as determined in viral validation studies in which virus was deliberately added to a process model in order to study virus reduction. In addition, the Solvent/Detergent Treatment step inactivates $\geq 5.4 \log_{10}$ of West Nile virus, a clinically relevant enveloped virus.

Table 4: Virus Reduction (Log₁₀) for the PROLASTIN®-C Manufacturing Process

Process Step	Enveloped Viruses				Non-enveloped Viruses		
	HIV-1	BVDV	PRV	VSV	Reo3	HAV	PPV
Cold Ethanol Fractionation	1.5	1.7	2.5	ND*	≥ 2.1	1.4	1.0
PEG Precipitation	4.3	2.8	3.3	ND*	3.3	3.0	3.2
Depth Filtration	≥ 4.7	4.0	≥ 4.8	ND*	≥ 4.0	≥ 2.8	≥ 4.4
Solvent/Detergent Treatment	≥ 6.2	≥ 4.6	≥ 4.3	5.1	NA†	NA†	NA†
15 nm Virus Removal Nanofiltration	≥ 6.9	≥ 4.7	≥ 5.2	≥ 5.1	≥ 4.3	≥ 5.5	4.2
Accumulated Virus Reduction	≥ 23.6	≥ 17.8	≥ 20.1	≥ 10.2	≥ 13.7	≥ 12.7	≥ 12.8

* Not determined. VSV inactivation and/or removal was only determined for the Solvent/Detergent Treatment and 15 nm Virus Removal Nanofiltration steps.

† Not applicable. This step is only effective against enveloped viruses.

Additionally, the manufacturing process was investigated for its capacity to decrease the infectivity of an experimental agent of transmissible spongiform encephalopathy (TSE), considered as a model for the variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) and Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) agents. Studies of the PROLASTIN-C manufacturing process demonstrate that a minimum of 6 log₁₀ reduction of TSE infectivity is achieved. These studies provide reasonable assurance that low levels of vCJD/CJD agent infectivity, if present in the starting material, would be removed.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Alpha₁-PI deficiency is an autosomal, co-dominant, hereditary disorder characterized by low serum and lung levels of Alpha₁-PI. Smoking is an important risk factor for the development of emphysema in patients with Alpha₁-PI deficiency.^{1,2} Because emphysema affects many, but not all individuals with the more severe genetic variants of Alpha₁-PI deficiency, augmentation therapy with Alpha₁-PI is indicated only in patients with severe Alpha₁-PI deficiency who have clinically evident emphysema.

Only some Alpha₁-PI alleles are associated with clinically apparent Alpha₁-PI deficiency.^{3,4} Approximately 95% of all severely deficient patients are homozygous for the Piz allele.⁴ Individuals with the PizZ variant typically have serum Alpha₁-PI levels less than 35% of the average normal level. Individuals with the Pi(null)(null) variant have undetectable Alpha₁-PI protein in their serum. Individuals with these low serum Alpha₁-PI levels, i.e., less than 11 µM, have a markedly increased risk for developing emphysema over their lifetimes. In addition, Pisz individuals, whose serum Alpha₁-PI levels range from approximately 9 to 23 µM⁵, are considered to have moderately increased risk for developing emphysema, regardless of whether their serum Alpha₁-PI levels are above or below 11 µM.

Augmenting the levels of functional protease inhibitor by intravenous infusion is an approach to therapy for patients with Alpha₁-PI deficiency. The intended theoretical goal is to provide protection to the lower respiratory tract by correcting the imbalance between neutrophil elastase and protease inhibitors. Whether augmentation therapy with any Alpha₁-PI product actually protects the lower respiratory tract from progressive emphysematous changes has not been demonstrated in adequately powered, randomized controlled, clinical trials. Although the maintenance of blood serum levels of Alpha₁-PI (antigenically measured) above 11 µM has been historically postulated to provide therapeutically relevant anti-neutrophil elastase protection⁶, this has not been proven. Individuals with severe Alpha₁-PI deficiency have been shown to have increased neutrophil and neutrophil elastase concentrations in lung epithelial lining fluid compared to normal PiMM individuals, and some Pisz individuals with Alpha₁-PI above 11 µM have emphysema attributed to Alpha₁-PI deficiency. These observations underscore the uncertainty regarding the appropriate therapeutic target serum level of Alpha₁-PI during augmentation therapy.

The pathogenesis of emphysema is understood as described in the "protease-antiprotease imbalance" model. Alpha₁-PI is understood to be the primary antiprotease in the lower respiratory tract, where it inhibits neutrophil elastase (NE). Normal healthy individuals produce sufficient Alpha₁-PI to control the NE produced by activated neutrophils and are thus able to prevent inappropriate proteolysis of the lung tissue by NE. Conditions that increase neutrophil accumulation and activation in the lung, such as respiratory infection and smoking, will

in turn increase levels of NE. However, individuals who are severely deficient in endogenous Alpha₁-PI are unable to maintain an appropriate antiprotease defense, and, in addition, they have been shown to have increased lung epithelial lining fluid neutrophil and NE concentrations. Because of these factors, many (but not all) individuals who are severely deficient in endogenous Alpha₁-PI are subject to more rapid proteolysis of the alveolar walls leading to chronic lung disease. PROLASTIN-C serves as Alpha₁-PI augmentation therapy in the patient population with severe Alpha₁-PI deficiency and emphysema, acting to increase and maintain serum and lung epithelial lining fluid levels of Alpha₁-PI.

12.2 Pharmacodynamics

Chronic augmentation therapy with the predecessor product, PROLASTIN, administered weekly at a dose of 60 mg/kg body weight, results in statistically significant increased levels of Alpha₁-PI and functional anti-neutrophil elastase capacity in the epithelial lining fluid of the lower respiratory tract of the lung, as compared to levels prior to commencing therapy with PROLASTIN.⁷ However, the clinical benefit of the increased levels at the recommended dose has not been demonstrated in adequately powered, randomized, controlled clinical trials for any Alpha₁-PI product.

12.3 Pharmacokinetics

The crossover pharmacokinetic (PK) study was a randomized, double-blind trial comparing PROLASTIN-C to PROLASTIN conducted in 24 adult subjects age 40 to 72 with severe Alpha₁-PI deficiency. Ten subjects were male and 14 subjects were female. Twelve subjects were randomized to each treatment sequence. All but one subject had the PiZZ genotype and the remaining subject had PiSZ. All subjects had received prior Alpha₁-PI therapy with PROLASTIN for at least 1 month.

Study subjects were randomly assigned to receive either 60 mg/kg body weight of functional PROLASTIN-C or PROLASTIN weekly by intravenous infusion during the first 8-week treatment period. Following the last dose in the first 8-week treatment period, subjects underwent serial blood sampling for PK analysis and then crossed over to the alternate treatment for the second 8-week treatment period. Following the last treatment in the second 8-week treatment period, subjects underwent serial blood sampling for PK analysis. In addition, blood samples were drawn for trough levels before infusion at Weeks 6, 7, and 8, as well as before infusion at Weeks 14, 15, and 16.

In the 8-week open-label treatment phase that followed the crossover period, all subjects received 60 mg/kg body weight of functional PROLASTIN-C.

The pharmacokinetic parameters of Alpha₁-PI in plasma, based on functional activity assays, showed comparability between PROLASTIN-C treatment and PROLASTIN treatment, as shown in Table 5.

Table 5: Pharmacokinetic Parameters of Alpha₁-PI in Plasma

Treatment	AUC _{0-7days} (hr*mg/mL) Mean (%CV)	C _{max} (mg/mL) Mean (%CV)	t _{1/2} (hr) Mean (%CV)
PROLASTIN®-C (n=22 or 23)	155.9 (17%)	1.797 (10%)	146.3 (16%)
PROLASTIN® (n=22 or 23)	152.4 (16%)	1.848 (15%)	139.3 (18%)

The key pharmacokinetic parameter was the area under the plasma concentration-time curve (AUC_{0-7days}) following 8 weeks of treatment with PROLASTIN-C or PROLASTIN. The 90% confidence interval (0.97-1.09) for the ratio of AUC_{0-7days} for PROLASTIN-C and PROLASTIN indicated that the 2 products are pharmacokinetically equivalent. Figure 1 shows the concentration (functional activity) vs. time curves of Alpha₁-PI after intravenous administration of PROLASTIN-C and PROLASTIN.

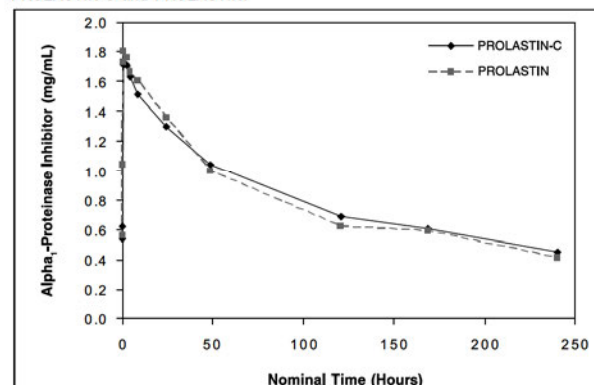


Figure 1: Mean Plasma Alpha₁-PI Concentration (Functional Activity) vs. Time Curves Following Treatment with PROLASTIN-C or PROLASTIN

Trough levels measured during the crossover PK study via an antigenic content assay showed PROLASTIN-C treatment resulted in a mean trough of 16.9 ± 2.3 μ M and PROLASTIN resulted in a mean trough of 16.7 ± 2.7 μ M. Using the functional activity assay, PROLASTIN-C resulted in a mean trough of 11.8 ± 2.2 μ M and PROLASTIN resulted in a mean trough of 11.0 ± 2.2 μ M.

14 CLINICAL STUDIES

The clinical efficacy of PROLASTIN-C in influencing the course of pulmonary emphysema or pulmonary exacerbations has not been demonstrated in adequately powered, randomized, controlled clinical trials.

A total of 23 subjects with the PiZZ variant and documented emphysema were studied in a single-arm, open-label clinical trial with PROLASTIN, the predecessor product. Nineteen of the subjects received PROLASTIN, 60 mg/kg, once weekly for up to 26 weeks (average 24 weeks). Blood levels of Alpha₁-PI were maintained above 11 μ M. Bronchoalveolar lavage studies demonstrated statistically significant increased levels of Alpha₁-PI and functional ANEC in the epithelial lining fluid of the lower respiratory tract of the lung, as compared to levels prior to dosing.

A total of 62 individual subjects were studied in 2 clinical trials. In addition to the crossover pharmacokinetic study [see *Clinical Pharmacology* (12.3)], a multicenter, open-label single arm safety study was conducted to evaluate the safety and tolerability of PROLASTIN-C. In this study, 38 subjects were treated with weekly intravenous infusions of 60 mg/kg body weight of PROLASTIN-C for 20 weeks. Half the subjects were naive to previous Alpha₁-PI augmentation prior to study entry and the other half were receiving augmentation with PROLASTIN prior to entering the study. A diagnosis of severe Alpha₁-PI deficiency was confirmed by the demonstration of the PiZZ genotype in 32 of 38 (84.2%) subjects, and 6 of 38 (15.8%) subjects presented with other alleles known to result in severe Alpha₁-PI deficiency. These groups were distributed evenly between the naive and non-naive cohorts.

15 REFERENCES

- American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:818-900.
- Molloy K, Hersh CP, Morris VB, et al. Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in α_1 -antitrypsin deficiency PiMZ heterozygotes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;7:419-27.
- Crystal RG. α_1 -Antitrypsin deficiency, emphysema, and liver disease: genetic basis and strategies for therapy. *J Clin Invest.* 1990;85:1343-52.
- World Health Organization. Alpha-1-antitrypsin deficiency: Memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ.* 1997;75:397-415.
- Turino GM, Barker AF, Brantly ML, Cohen AB, Connelly RP, Crystal RG, et al. Clinical features of individuals with Pi*SZ phenotype of α_1 -antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:1718-25.
- American Thoracic Society. Guidelines for the approach to the patient with severe hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140:1494-7.
- Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, Swayze SC, McPhaul KM, Wittes JT, et al. Replacement therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med.* 1987;316:1055-62.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- PROLASTIN-C is supplied in a kit containing a single-use vial of PROLASTIN-C lyophilized powder, one 20 mL vial of Sterile Water for Injection, USP, a transfer needle, and a filter needle. The total Alpha₁-PI functional activity, in milligrams, is stated on the label of the PROLASTIN-C vial.
- Components of the packaging do not contain natural rubber latex.
- PROLASTIN-C is supplied in the following two presentations. The two kits are equivalent, differing only in the manufacturer of the Sterile Water for Injection:

NDC Number Carton (kit)	Approximate Alpha ₁ -PI Functional Activity	Diluent
13533-700-02 or 13533-703-10	1,000 mg	20 mL

- Store PROLASTIN-C at temperatures not to exceed 25°C (77°F) for the period indicated by the expiration date on its label.
- Avoid freezing as breakage of the diluent bottle might occur.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- Inform patients of the signs of hypersensitivity reactions including pruritus; generalized urticaria; flushing; swollen lips, tongue, or uvula; wheezing; tightness of the chest; dyspnea; hypotension; and syncope. Advise patients to discontinue use of the product and contact their physician and/or seek immediate emergency care, depending on the severity of the reaction, if these symptoms occur. [see *Warnings and Precautions* (5.1)]
- Inform patients that PROLASTIN-C is made from human plasma and may carry a risk of transmitting infectious agents that can cause disease (e.g., viruses, the vCJD agent and, theoretically, the CJD agent). Explain that the risk of PROLASTIN-C transmitting an infectious agent has been reduced by screening plasma donors for prior exposure to certain infectious agents, by testing the donated plasma for certain current virus infections, and by inactivating and/or removing infectious agents during manufacturing. [see *Warnings and Precautions* (5.2)]
- Inform patients that administration of PROLASTIN-C has been demonstrated to raise the plasma level of Alpha₁-PI, but that the effect of this augmentation on pulmonary exacerbations and on the rate of progression of emphysema has not been demonstrated in adequately powered, randomized, controlled clinical trials for any Alpha₁-PI product. [see *Clinical Studies* (14)]

Manufactured by:

GRIFOLS

Grifols Therapeutics LLC
Research Triangle Park, NC 27709 USA
U.S. License No. 1871

3052564

リンスパッド点滴静注用 1000 mg

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.7 同種同効品一覧表

申請者：Grifols Therapeutics LLC

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

1.7 同種同効品一覧表

本邦においては、『重症 α_1 -アンチトリプシン欠乏症』を適応症とする既承認の医薬品はなく、したがって本剤に関しての同種同効品はない。

リンスパッド点滴静注用 1000 mg

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.8 添付文書（案）

申請者：Grifols Therapeutics LLC

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

目次

1.8 添付文書（案）	3
1.8.1 添付文書（案）	3
1.8.2 使用上の注意及びその設定理由	8

1.8 添付文書（案）**1.8.1 添付文書（案）**

リンスパッドTM点滴静注用 1000 mg（以下、本剤）の添付文書案を以下に示す。

2020年●月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

876343

貯 法：凍結を避け、遮光して25℃以下で保存

有効期間：3年

血漿分画製剤

生物学的製剤基準 乾燥濃縮人α₁-プロテイナーゼインヒビター
特定生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

承認番号	
販売開始	

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

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

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

ンチトリプシン欠乏症〔血清α₁-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。

3. 組成・性状

3.1 組成

成分	1バイアル中の分量	備考
有効成分	ヒトα ₁ -プロテイナーゼインヒビター 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。	

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

注)「備考：献血又は非献血の区別の考え方」の項を参照。

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

重症α₁-アンチトリプシン欠乏症

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）や、気流閉塞を伴う肺気腫等の肺疾患を呈し、かつ、重症α₁-ア

6. 用法及び用量

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。

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。

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 IgA 欠損症の患者

抗 IgA 抗体を保有する患者では過敏症反応を起こすおそれがある。

9.1.2 溶血性・失血性貧血の患者

ヒトパルボウイルス B19 に感染した場合には、発熱と急性の貧血を伴う重度の全身症状を起こすことがある。[8.2 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 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ヒトパルボウイルス B19 に感染した場合には、胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。[8.2 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行性、授乳を受けた乳児への影響、又は母乳産生への影響に関する情報は得られていない。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

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

14.1.3 溶解後の残液の再使用や保存は行わないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 粒子状物質及び変色がないか、投与前に目視で検査すること。目視で微粒子が認められる場合は投与しないこと。

14.2.2 他剤との混注を避け、単独で投与すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

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

表 血清中 α_1 -PI の薬物動態パラメーター

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

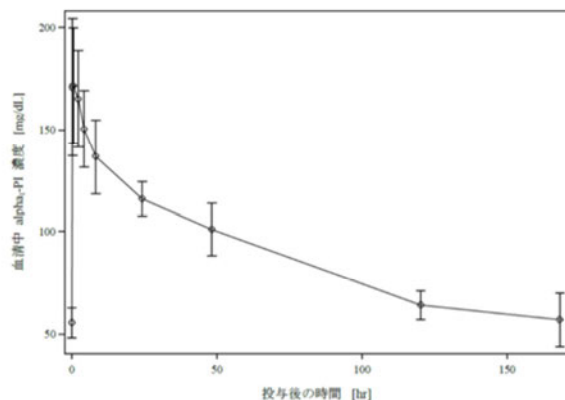


図 定常状態における平均血清中 α_1 -PI 濃度—時間曲線
(平均値±標準偏差)

16.3 分布

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

※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る (国内未承認)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第 I / II 相非盲検試験 (GTI1401 試験)

重症 α_1 -アンチトリプシン欠乏症 [血清 α_1 -アンチトリプシン濃度が 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。
安全性解析対象集団の 4 例のうち、副作用として、1 例 (25.0%) に疲労が報告された¹⁾。

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

GTI1401 試験を終了した重症 α_1 -アンチトリプシン欠乏症日本人成人患者 4 例に、本剤 60 mg/kg を週 1 回、平均 144 週間点滴静注した。
安全性解析対象集団 4 例のうち、副作用として、ほてり、腹部不快感及び筋骨格痛がそれぞれ 1 例 (25.0%) に報告された。探索的に実施した CT スキャンによる肺密度測定の結果、ベースラインからの平均変化量±標準偏差は、52 週で 0.91 ± 4.570 g/L、104 週で -2.05 ± 3.771 g/L であった³⁾。

17.1.3 海外第 II 相無作為化二重盲検比較試験 (EXACTLE 試験)

先天性 α_1 -アンチトリプシン欠乏症外国人患者 77 例

を対象として Prolastin® 60 mg/kg 又はプラセボを週 1 回 24 カ月間点滴静注した (Prolastin®群: 38 例、プラセボ群: 39 例)。継続投与を希望した患者は最長 30 カ月間まで投与した。

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

表 TLC-PD15 (g/L) の変化量 (平均値±標準偏差)

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

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

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

※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る (国内未承認)。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 α_1 -アンチトリプシン欠乏症における効果

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

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

成分名: ヒト α_1 -プロテイナーゼインヒビター

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

20. 取扱い上の注意

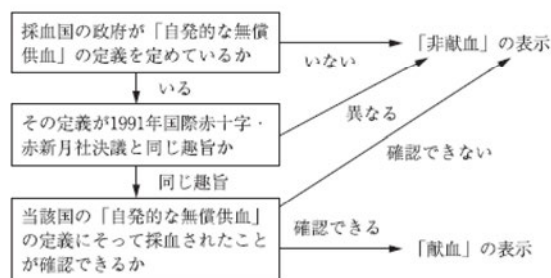
本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名 (販売名)、その製造番号 (ロット番号)、投与又は処方した年月日、投与又は処方を受けた患者の氏名・住所等を記

録し、使用日から少なくとも 20 年間保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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



22. 包装

1000 mg 1 バイアル

(日局 注射用水 20 mL×1 バイアル添付)

23. 主要文献

- 1) Seyama K, et al.: Respir Investig. 2019; 57(1): 89-96.
- 2) 社内資料：海外臨床試験（547-8301 試験）（CTD 2.7.6.1）
- 3) 社内資料：国内臨床試験（GTI1401-OLE 試験）（CTD 2.7.6.11）
- 4) Dirksen A et al.: Eur Respir J. 2009; 33(6): 1345-1353.
- 5) 社内資料：海外臨床試験（EXACTLE 試験）（CTD 2.7.6.8）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社オーファンパシフィック DI センター

〒105-0023 東京都港区芝浦 1-1-1

電話 0120-889-009

受付時間 9:00～17:30（土・日・祝日・社休日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 選任外国製造医薬品等製造販売業者

株式会社オーファンパシフィック

東京都港区芝浦 1-1-1

26.2 外国製造医薬品等特例承認取得者

Grifols Therapeutics LLC（米国）

【備考：献血又は非献血の区別の考え方】

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

1.8.2 使用上の注意及びその設定理由

1.8.2.1 効能又は効果（案）

4. 効能又は効果

重症 α_1 -アンチトリプシン欠乏症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

1.8.2.1.1 効能又は効果の根拠

α_1 -アンチトリプシン欠乏症（AATD）は、 α_1 -プロテイナーゼインヒビター（ α_1 -PI）の血清中濃度及び肺濃度の低下を特徴とする、常染色体共優性の遺伝性疾患であり、肺組織の破壊や重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）を引き起こす。日本では、一部の COPD に対する対症療法が利用可能であるが、AATD 患者に対して肺組織破壊の進行を遅らせる効果的治療法はない。

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いる。汎細葉性肺気腫を伴う先天性 AATD 患者では、唯一の特異的な治療が α_1 -PI 補充療法であり、過剰な好中球エラスターゼ活性によって促進された肺胞組織の破壊に対抗する。

Prolastin®（Alpha-1 MP の製法改良前先行品）又は Alpha-1 MP（以下、本剤）の静脈内投与による補充療法は、血清中 α_1 -PI 濃度を増加させて防御閾値 11 μ M 超を維持し、生化学的效果をもたらす。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（[Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group 1998](#)）。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という有望な傾向と（[Dirksen 2009](#), [Chapman 2015](#), [McElvaney 2017](#)）、被験者調査により肺感染症の発症数が減少することが示された（[Lieberman 2000](#)）。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、このような患者に対して α_1 -PI による補充療法を推奨している（[ATS-ERS 2003](#), [Miravittles 2017](#), [CTS 1992](#)）。ドイツでは、Prolastin®（又は α_1 -PI 製剤）による補充療法は、AATD に対する主要な包括的治療法として確立されており、「閉塞性慢性気管支炎及び肺気腫の診断及び治療（Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Bronchitis and Pulmonary Emphysema）」のガイドラインが Deutsche Atemwegsliga 及び Deutsche Gesellschaft für Pneumologie より公表された（[Worth 2002](#)）。

補充療法によって機能性プロテアーゼインヒビター活性レベルを増強することは、AATD 患者に対する治療アプローチである。意図した理論的目標は、好中球エラスターゼ対プロテアー

ゼインヒビター間の不均衡を是正することにより、下気道を保護することである。alpha₁-PI による補充療法が、実際に肺気腫の進行による変化から下気道を保護するかどうかは、十分な検出力での無作為化比較試験では示されていない。血清中 alpha₁-PI 濃度を 11 μM 超（抗原含量測定法）に維持することで、好中球エラスターゼを治療的に十分に阻害できると歴史的に仮定されていたが、証明はされていない。重症の AATD 患者では、正常な *PI*MM* 型患者と比べ、気道上皮被覆液（ELF）で好中球及び好中球エラスターゼ濃度が増加することが示されており、一部の *PI*SZ* 型患者では alpha₁-PI が 11 μM 超であっても、AATD に伴う肺気腫を有する。これらの見解は、補充療法中の血清中 alpha₁-PI 濃度について適切とされている治療目標値が確実ではないことを強調するものである。

Prolastin®及び本剤による alpha₁-PI 補充療法は、重症の AATD に伴う肺気腫を有する患者に対して実施され、血清中及び ELF 中の alpha₁-PI 濃度を増加させ、維持する働きがある。

無作為化プラセボ対照比較試験の結果より、alpha₁-PI 製剤の有効性が示されている。AATD 患者に対する補充療法を行い、肺密度測定を評価した無作為化試験（100533 [EXACTLE] 試験）（Dirksen 2009）が実施され、補充療法の有効性が示された。本試験の結果、プラセボ投与と比較して補充療法を受けた患者では、肺組織の減少速度が低下する傾向が見られた。Prolastin®を投与された被験者では肺密度の平均低下速度が小さかったものの、主に投与群ごとの被験者数が 40 例と少なかったことから、統計学的な有意差はなかった。デンマーク・オランダ試験（alpha₁-PI 補充療法による無作為化臨床試験）が 1999 年に実施され（Dirksen 1999）、100533（EXACTLE）試験と同様に、補充療法の有効性が示された。本試験の結果では、補充療法を受けた被験者では、プラセボ投与と比較して肺密度の低下が遅れる傾向が見られた。試験デザインが類似した 100533（EXACTLE）試験とデンマーク・オランダ試験の生データを統合して、2010 年に併合解析を実施した（Stockley 2010）。それまでに完了していた 2 つの比較対照試験のみを統合することによって統計的検出力が増した。併合解析の結果、肺密度の平均変化量は、補充療法を受けた被験者で -4.082 g/L、プラセボ投与の被験者で -6.379 g/L であった。肺組織の損失は補充療法を受けた被験者で 2.297 g/L 少なく、プラセボ投与との差は統計学的に有意であった（95% CI : 0.669~3.926、P=0.006）。

最近実施された無作為化二重盲検プラセボ対照試験（RAPID 試験）では、重度の AATD 患者に対し静脈内投与による補充療法を行い、肺密度の変化を評価した（Chapman 2015）。その結果、AATD 患者に対する補充療法の有効性と、希少であり、かつ生命を脅かす疾患における正当性のある評価項目としての、肺密度測定の有用性が支持された。RAPID 試験では、alpha₁-PI（商品名：Zemaira®/Respreza® [CSL Behring]）による補充療法によって、肺気質破壊の進行を有意に遅らせることが示された。その後の RAPID-OLE 試験の結果が 2016 年 11 月に公表され（McElvaney 2017）、AATD 患者に対する補充療法の有効性が確認された。本試験は RAPID 試験の 2 年間の非盲検継続試験であり、初めから alpha₁-PI 投与を受けた被験者（早期開始群）と、プラセボ投与から alpha₁-PI 投与へ移行した被験者（後期開始群）を対象とした。RAPID 試験では、alpha₁-PI による補充療法が有意に肺気質破壊の進行速度を遅らせることが示された。さらに、RAPID-OLE 試験では、4 年以上、FEV₁ の変化量と肺密度低下（PD15）の変化量の間に、

弱いものの中程度の統計学的に有意な相関が検出され、補充療法が肺機能悪化を遅らせる点でもプラスの効果をもたらすことが示された。

RAPID 試験の結果は、デンマーク・オランダ試験の結果 (Dirksen 1999) と 100533 (EXACTLE) 試験の結果 (Dirksen 2009) と一致しており、補充療法の有効性が示され、プラセボ投与と比較して補充療法を受けた被験者では、肺密度低下が遅延していた。これらの3試験の結果は、AATD 患者に対する補充療法のクラス効果としての有用性を裏付けるエビデンスの一助となり、長年にわたって確立されてきたことと一致した。

日本人 AATD 患者での Prolastin® 又は本剤有効性は、いずれの臨床試験でも評価されていない。しかし、本剤 60 mg/kg 週 1 回投与したとき、日本人患者での血清中 alpha₁-PI トラフ濃度は、防御閾値 50 mg/dL (Nephelometry 法) を超えていた (GTI1401 試験)。

Prolastin® を用いたこれまでの臨床試験では、alpha₁-PI 60 mg/kg の週 1 回静脈内投与による補充療法によって、alpha₁-PI 濃度は有意に増加し、血清及び ELF (気道上皮被覆液) における抗エラスターゼ活性は有意に上昇した。また、血清中と ELF 中の alpha₁-PI 濃度の間に、密接な相互関係があった。これらの結果から、alpha₁-PI による補充療法が、下気道においてプロテアーゼ・アンチプロテアーゼの不均衡を是正することに寄与し、肺密度の低下を遅らせるという試験の結果を説明するものであった。

1.8.2.2 用法・用量（案）

6. 用法及び用量

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。

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。

1.8.2.2.1 用法及び用量の根拠

alpha₁-PI の薬物動態試験では、先天性 AATD 患者に対する血清中 alpha₁-PI 濃度の防御閾値を 11 μM とした。この値は Gadek らが実施した試験 (Gadek 1981) の結果に基づき設定され、当該試験では、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た。それに基づき、米国 (547-8301 試験) 及びドイツ (Schmidt 1988) では、alpha₁-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。これらの試験では、成人患者を対象に alpha₁-PI 製剤約 60 mg/kg を週 1 回静脈内投与することにより、血清中 alpha₁-PI 濃度が約 70 mg/dL 超 (Radioimmunoassay 法) を維持することを示

した。更に、 α_1 -PI 製剤を静脈内投与することにより、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も示した。

なお、より正確な方法（例：Nephelometry 法）に基づき、現在 $11 \mu\text{M}$ は 50 mg/dL と定義されているが、初期の臨床試験での「防御閾値」は 70 又は 80 mg/dL （Radioimmunodiffusion 法）と定義された。Prolastin® 60 mg/kg を週 1 回で静脈内投与したときの血清中 α_1 -PI トラフ濃度は、いずれの試験でも防御閾値を超える値で維持された。Prolastin® 120 mg/kg を 14 日ごとに静脈内投与した試験 [547-9301, MRR1293 試験 (5.3.3.2-3)] では、投与後の Day 10 あたりで血清中 α_1 -PI 濃度が 80 mg/dL （Radioimmunodiffusion 法）未満に低下することが示された。Prolastin® 250 mg/kg を 28 日ごとに静脈内投与した試験 [547-8601, R6059 試験 (5.3.3.2-2)] では、投与後の Day 18～21 に血清中 α_1 -PI 濃度が約 80 mg/dL まで低下し、Day 28 ではトラフ濃度が防御閾値である約 50 mg/dL を下回った。血清濃度が 80 mg/dL になった結果、肺胞 ELF 中濃度は $1.2 \mu\text{M}$ となり、これを最低防御閾値とみなした。したがって、防御閾値を下回る一時的な低下の臨床的意義は明らかではないが、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。

肝機能障害及び腎機能障害に対し用量調整は行わない。高齢者集団に対して用量調整は行わない。

臨床試験の安全性結果から、成人患者に対して、Prolastin® 60 mg/kg の週 1 回最長 20 週間静脈内投与及び Prolastin® 120 mg/kg の週 1 回 8 週間静脈内投与は安全であり、忍容性は良好であることが示された。Prolastin® は 25 年以上使用されており、その安全性プロファイルは明らかである。これらの AATD 患者を対象とした試験には小児を含めなかったため、生後 0 日から 17 歳までの小児における本剤の安全性は確立していない。

1.8.2.3 使用上の注意（案）と根拠

使用上の注意（案）	根拠
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	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。
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、ポリエチルグリコール（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	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。 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、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、投与に際して、注意する点を設定した。

使用上の注意（案）	根拠
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]	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、USPI の Description を参考に設定した。
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。	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ことから、USPI の Warning and Precaution を参考に設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 IgA 欠損症の患者 抗 IgA 抗体を保有する患者では過敏症反応を起こすおそれがある。 9.1.2 溶血性・失血性貧血の患者 ヒトパルボウイルス B19 に感染した場合には、発熱と急性の貧血を伴う重度の全身症状を起こすことがある。[8.2 参照] 9.1.3 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者	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 及び 9.5 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

使用上の注意（案）	根拠
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 参照] 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ヒトパルボウイルス B19 に感染した場合には、胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。[8.2 参照] 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行性、授乳を受けた乳児への影響、又は母乳産生への影響に関する情報は得られていない。 9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	合のリスクとして設定した。 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。 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。 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。
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1 重大な副作用 11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）	新記載要領に基づく添付文書の作成留意点（Q&A）について（平成 31 年 1 月 17 日付事務連絡）に従い設定した。 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。

使用上の注意（案）	根拠																																																																								
11.2 その他の副作用 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>5%未満</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>神経系障害</td><td>頭痛</td></tr> <tr> <td>胃腸障害</td><td>腹部不快感、下痢、消化不良</td></tr> <tr> <td>皮膚および皮下組織障害</td><td>乾癬、発疹</td></tr> <tr> <td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td>胸痛、疲労、注入に伴う反応</td></tr> <tr> <td>筋骨格系および結合組織障害</td><td>筋痙攣、筋骨格痛</td></tr> <tr> <td>傷害、中毒および処置合併症</td><td>転倒</td></tr> <tr> <td>臨床検査</td><td>血圧上昇</td></tr> <tr> <td>呼吸器、胸郭および縦隔障害</td><td>肺高血圧症</td></tr> <tr> <td>血管障害</td><td>ほてり、起立性低血圧</td></tr> </tbody> </table>		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	筋痙攣、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	本剤の有効性及び安全性を検討した国内外の臨床試験（GTII401 試験、GTII401-OLE 試験及び EXACTLE 試験）における副作用の発現頻度（下表）を基に設定した。 表 発現した副作用と発現頻度 <table border="1"> <thead> <tr> <th>器官別大分類 基本語</th><th>副作用発現頻度 (N=42) n (%)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>胃腸障害</td><td>3 (7.1)</td></tr> <tr> <td>腹部不快感</td><td>2 (4.8)</td></tr> <tr> <td>下痢</td><td>1 (2.4)</td></tr> <tr> <td>消化不良</td><td>1 (2.4)</td></tr> <tr> <td>皮膚および皮下組織障害</td><td>3 (7.1)</td></tr> <tr> <td>発疹</td><td>2 (4.8)</td></tr> <tr> <td>乾癬</td><td>1 (2.4)</td></tr> <tr> <td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td>3 (7.1)</td></tr> <tr> <td>胸痛</td><td>1 (2.4)</td></tr> <tr> <td>疲労</td><td>1 (2.4)</td></tr> <tr> <td>注入に伴う反応</td><td>1 (2.4)</td></tr> <tr> <td>傷害、中毒および処置合併症</td><td>1 (2.4)</td></tr> <tr> <td>転倒</td><td>1 (2.4)</td></tr> <tr> <td>臨床検査</td><td>1 (2.4)</td></tr> <tr> <td>血圧上昇</td><td>1 (2.4)</td></tr> <tr> <td>筋骨格系および結合組織障害</td><td>2 (4.8)</td></tr> <tr> <td>筋痙攣</td><td>1 (2.4)</td></tr> <tr> <td>筋骨格痛</td><td>1 (2.4)</td></tr> <tr> <td>神経系障害</td><td>1 (2.4)</td></tr> <tr> <td>頭痛</td><td>1 (2.4)</td></tr> <tr> <td>呼吸器、胸郭および縦隔障害</td><td>1 (2.4)</td></tr> <tr> <td>肺高血圧症</td><td>1 (2.4)</td></tr> <tr> <td>血管障害</td><td>2 (4.8)</td></tr> <tr> <td>ほてり</td><td>1 (2.4)</td></tr> <tr> <td>起立性低血圧</td><td>1 (2.4)</td></tr> </tbody> </table>	器官別大分類 基本語	副作用発現頻度 (N=42) n (%)	胃腸障害	3 (7.1)	腹部不快感	2 (4.8)	下痢	1 (2.4)	消化不良	1 (2.4)	皮膚および皮下組織障害	3 (7.1)	発疹	2 (4.8)	乾癬	1 (2.4)	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (7.1)	胸痛	1 (2.4)	疲労	1 (2.4)	注入に伴う反応	1 (2.4)	傷害、中毒および処置合併症	1 (2.4)	転倒	1 (2.4)	臨床検査	1 (2.4)	血圧上昇	1 (2.4)	筋骨格系および結合組織障害	2 (4.8)	筋痙攣	1 (2.4)	筋骨格痛	1 (2.4)	神経系障害	1 (2.4)	頭痛	1 (2.4)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.4)	肺高血圧症	1 (2.4)	血管障害	2 (4.8)	ほてり	1 (2.4)	起立性低血圧	1 (2.4)
	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	筋痙攣、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																																																																								
器官別大分類 基本語	副作用発現頻度 (N=42) n (%)																																																																								
胃腸障害	3 (7.1)																																																																								
腹部不快感	2 (4.8)																																																																								
下痢	1 (2.4)																																																																								
消化不良	1 (2.4)																																																																								
皮膚および皮下組織障害	3 (7.1)																																																																								
発疹	2 (4.8)																																																																								
乾癬	1 (2.4)																																																																								
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (7.1)																																																																								
胸痛	1 (2.4)																																																																								
疲労	1 (2.4)																																																																								
注入に伴う反応	1 (2.4)																																																																								
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.4)																																																																								
転倒	1 (2.4)																																																																								
臨床検査	1 (2.4)																																																																								
血圧上昇	1 (2.4)																																																																								
筋骨格系および結合組織障害	2 (4.8)																																																																								
筋痙攣	1 (2.4)																																																																								
筋骨格痛	1 (2.4)																																																																								
神経系障害	1 (2.4)																																																																								
頭痛	1 (2.4)																																																																								
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.4)																																																																								
肺高血圧症	1 (2.4)																																																																								
血管障害	2 (4.8)																																																																								
ほてり	1 (2.4)																																																																								
起立性低血圧	1 (2.4)																																																																								
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、泡立てないように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。	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。注入速度については国内外の臨床試験に基づき設定した。																																																																								

使用上の注意（案）	根拠
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。	

1.8.3 参考文献

The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 Decline in Individuals with Severe Deficiency of α 1-antitrypsin. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 49-59.

ATS-ERS (American Thoracic Society/European Respiratory Society).: American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Standards for the Diagnosis and Management of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 818-900.

Canadian Thoracic Society (CTS), Ad Hoc Committee on Alpha-1-Antitrypsin Replacement Therapy of the Standards Committee.: Current status of alpha-1-antitrypsin replacement therapy: recommendations for the management of patients with severe hereditary deficiency. CAN MED ASSOC J 1992; 146: 841-850.

Chapman KR, Burdon JGW, Piitulainen E, et al.: Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2015; 386:360-368.

Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, et al.: A Randomized Clinical Trial of α 1-Antitrypsin Augmentation Therapy. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1468-1472.

Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, et al.: Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in α 1-antitrypsin deficiency. Eur Resp J 2009; 33, 1345-1353.

Gadek JE, Klein HG, Holland PV, et al.: Replacement Therapy of Alpha1-Antitrypsin Deficiency: Reversal of Protease-Antiprotease Imbalance within the Alveolar Structures of PiZ Subjects. J Clin Invest 1981; 68: 1158-1165.

Lieberman J.: Augmentation Therapy Reduces Frequency of Lung Infections in Antitrypsin Deficiency: A New Hypothesis with Supporting Data. Chest 2000; 118: 1480-1485.

McElvaney NG, Burdon J, Holmes M, et al.: Long-term efficacy and safety of $\alpha 1$ proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe $\alpha 1$ antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *Lancet Respir Med* 2017; 5: 51-60.

Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, et al.: European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α_1 -antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2017; 50: 1-24.

Schmidt EW, Rasche B, Ulmer WT et al.: Replacement Therapy for Alpha-1-Protease Inhibitor Deficiency in PiZ Subjects with Chronic Obstructive Lung Disease. *Am J. Med* 1988; 84 (suppl 6A): 63-69.

Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E, et al.: Therapeutic efficacy of alpha-1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: an integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry. *Respir Res* 2010; 11: 136.

Worth, H., et al., [Guidelines for the diagnosis and treatment chronic obstructive bronchitis and pulmonary emphysema issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie]. *Pneumologie* 2002; 56: 704-738. (Germany)

リンスパッド点滴静注用 1000 mg

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.9 一般的名称に係る文書

申請者：Grifols Therapeutics LLC

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

1.9 一般的名称に係る文書

生物学的製剤基準（案）における「基準名」を「乾燥濃縮人 α_1 -プロテイナーゼインヒビター」とする。

リンスパッド点滴静注用 1000 mg

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

申請者：Grifols Therapeutics LLC

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

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	ヒト α_1 -プロテイナーゼインヒビターは、394 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量約*51,000）である。 別名：ヒト α_1 -プロテイナーゼインヒビター				
構造式	別紙のとおり				
効能・効果	重症 α_1 -アンチトリプシン欠乏症				
用法・用量	通常、成人にはヒト α_1 -プロテイナーゼインヒビターとして 60 mg/kg を週 1 回、点滴静注する。				
劇薬等の指定					
市販名及び有効成分・分量	原体：ヒト α_1 -プロテイナーゼインヒビター 製剤：リンスパッド™ 点滴静注用 1000 mg 1 バイアル中、ヒト α_1 -プロテイナーゼインヒビター約 1,000 mg 含有				
毒性	単回投与毒性（本剤の海外での先行品である Prolastin®※のデータ）				
	動物種	性別	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
	マウス	♂	静脈内	2500, 3125, 3900	3900
	マウス	♂	静脈内	2500, 3125, 3900	3125
	ラット	♂	静脈内	2500, 3125	3125
	ラット	♂	静脈内	2500, 3125	2500
	ウサギ	♂	静脈内	172.5, 345, 517.5	>517.5
	ウサギ	♂	静脈内	517.5	>517.5
	反復投与毒性（本剤の海外での先行品である Prolastin®※のデータ）				
	動物種	投与期間 (投与頻度)	投与経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)
ウサギ	5 日間	静脈内	227.5	227.5	試験 4 日に死亡した 1 例には下痢がみられ、投与終了 3 週間後の試験 27 日に死亡した他 1 例では一般状態に異常は認められなかった。これらウサギの死亡例はコクシジウム感染に関連した可能性があり、被験物質投与による死亡ではないと考えられた。一般状態として下痢がみられ、剖検所見として片側の腎臓に顕微鏡的観察で認められた慢性炎症を示す淡色領域が確認されたこと、並びに当時の試験動物集団においてコクシジウム感染の報告が試験の記録で示されていることから、コクシジウム症と診断した。
ウサギ	5 日間	静脈内	227.5	227.5	被験物質投与に関連した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先行品である（国内未承認）。						
副作用	国内及び海外において実施された臨床試験のうち本剤（国内）又は Prolastin®※（海外）が投与された安全性統合解析対象集団 42 例中 13 例（31.0%）に副作用が認められた。 副作用発現率 13/42=31.0% <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>腹部不快感</td><td>2</td></tr> <tr> <td>発疹</td><td>2</td></tr> </tbody> </table> ※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先行品である（国内未承認）。	副作用の種類	例数	腹部不快感	2	発疹	2
副作用の種類	例数						
腹部不快感	2						
発疹	2						
会社	Grifols Therapeutics LLC （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） 製剤：輸入						

別紙

ヒト α_1 -プロテイナーゼインヒビターの構造式

アミノ酸配列：

EDPQGDAQK	TDTSHHDQDH	PTFNKITPNL	AEFAFSLYRQ	LAHQSNSTNI
FFSPVSIATA	FAMLSLGTKA	DTHDEILEGL	NFNLTEIPEA	QIHEGFQELL
RTLNQPDSQL	QLTTGNGLFL	SEGLKLVDKF	LEDVKKLYHS	EFTVNFVGD
EEAKKQINDY	VEKGTQGKIV	DLVKELDRDT	VFALVNYIFF	KGKWERPFV
KDTEEDFHV	DQVTTVKVPM	MKRLGMFNIQ	HCKKLSSWVL	LMKYLGNATA
IFFLPDEGKL	QHLENELTHD	IITKFLENED	RRSASLHLPK	LSITGTYDLK
SVLGQLGITK	VFSNGADLSG	VTEEAPLKLS	KAVHKAVLTI	DEKGTEAAGA
MFLEAIPMSI	PPEVKFNKPF	VFLMIEQNTK	SPLFMGKVVN	PTQK