

審議結果報告書

令和6年3月4日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] サルグマリン吸入用250 μ g
[一般名] サルグラモスチム（遺伝子組換え）
[申請者名] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 令和5年6月30日

[審議結果]

令和6年3月4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。

本品目は生物由来製品に該当し、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しないとされた。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄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。

審査報告書

令和6年2月21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] サルグマリン吸入用 250 µg
[一般名] サルグラモスチム（遺伝子組換え）
[申請者] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 令和5年6月30日
[剤形・含量] 1バイアル中にサルグラモスチム（遺伝子組換え）264 µg を含有する用時溶解吸入剤¹⁾
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[本質] サルグラモスチムは、遺伝子組換えヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子の類縁体（R23L）である。サルグラモスチムは、127個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約17,000）である。

Sargramostim is a recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor analog (R23L). Sargramostim is a glycoprotein (molecular weight: ca. 17,000) consisting of 127 amino acid residues.

[構造]

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

```
APARSPSPST QPWEHVNAIQ EALRLLNLSR DTAAEMNETV EWISEMFDLQ 50
      |-----|
EPTCLQTRLE LYKQGLRGSL TKLKGPLTMM ASHYKQHCPP TPETSCATQI 100
                        |-----|
ITFESFKENL KDFLLVIPFD CWEVPVQE 127
```

部分的プロセッシング：A1～P2

糖鎖結合：S9、N27

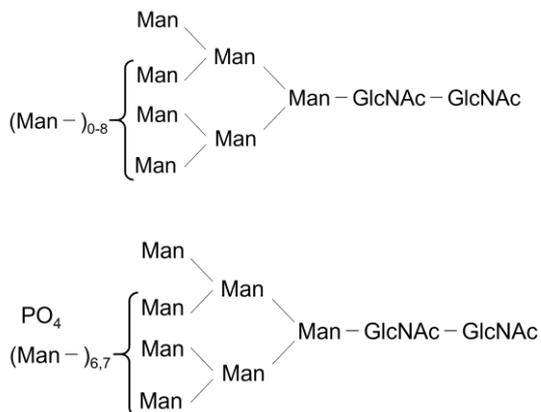
主な糖鎖の推定構造：

S9

Man - Man - Man - Man - Man

¹⁾ 生理食塩液で溶解し吸入液を調製した際に、サルグラモスチム（遺伝子組換え）125 µg を含む吸入液を2回採取可能となるよう、採取及び吸入時の損失を考慮し過量充填されている。

N27



GlcNAc : *N*-アセチルグルコサミン、Man : マンノース、PO₄ : リン酸

分子式 : C₆₃₉H₁₀₀₂N₁₆₈O₁₉₆S₈ (タンパク質部分)

分子量 : 約 17,000

[特記事項] 希少疾病用医薬品〔指定番号 : (R2 薬) 第 484 号、令和 2 年 9 月 18 日付け薬生薬審
発 0918 第 6 号〕

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の自己免疫性肺胞蛋白患者に対する有効性は期待され、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。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、使用実態下での本剤の安全性等について、製造販売後の調査等においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

自己免疫性肺胞蛋白症

[用法及び用量]

通常、成人にはサルグラモスチム（遺伝子組換え）として 125 μg を 1 日 2 回、ネブライザーを用いて 7 日間連日吸入投与し、7 日間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄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。

審査報告(1)

令和6年2月1日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] サルグマリン吸入用 250 µg
[一般名] サルグラモスチム（遺伝子組換え）
[申請者] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 令和5年6月30日
[剤形・含量] 1バイアル中にサルグラモスチム（遺伝子組換え）264 µg を含有する用時溶解吸入剤¹⁾

[申請時の効能・効果] 自己免疫性肺胞蛋白症

[申請時の用法・用量] 通常、成人にはサルグラモスチム（遺伝子組換え）として 125 µg を 1日2回、ネブライザーを用いて7日間連日吸入投与し、7日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

目次

1.起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2.品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3.非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
4.非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
5.毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
6.生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	15
7.臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	16
8.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	29
9.審査報告(1)作成時における総合評価	30
10.その他	30

略語等一覧

別記のとおり。

¹⁾ 生理食塩液で溶解し吸入液を調製した際に、サルグラモスチム（遺伝子組換え）125 µg を含む吸入液を2回採取可能となるよう、採取及び吸入時の損失を考慮し過量充填されている。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

サルグマリン吸入用 250 µg (本剤) の有効成分であるサルグラモスチム (遺伝子組換え) (本薬) は、米国 Immunex 社により開発された遺伝子組換えヒト顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子 (rhGM-CSF) である。現時点で、本薬を有効成分とする吸入剤は国内外において承認されていないものの、米国では本薬を有効成分とする注射剤 (販売名: Leukine®) が、急性骨髄性白血病における寛解導入化学療法後の好中球回復等の効能・効果で承認されている。

肺胞蛋白症 (PAP) は、肺サーファクタントの分解過程等の障害により肺胞内に肺サーファクタントが異常貯留することで呼吸不全が引き起こされる疾患であり、病因の違いにより、自己免疫性、続発性、先天性/遺伝性及び未分類に分類される (PAP 診療ガイドライン)。自己免疫性肺胞蛋白症 (aPAP) は、顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) に対する自己抗体の過剰産生により、肺胞マクロファージの機能が障害された結果、肺サーファクタント分解能が低下し発症するとされ (日内会誌 2015; 104: 314-22、PAP 診療ガイドライン)、本邦では「肺胞蛋白症 (自己免疫性又は先天性)」として難病に指定されている (平成 26 年 10 月 21 日付け厚生労働省告示第 393 号 指定番号 229)。本邦の PAP の約 90% が aPAP であり、有病率は 6.2 人/100 万人、罹患率は 0.49 人/100 万人/年と報告されており (Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 752-62)、本報告に基づく本邦の aPAP 患者数は 776 人と推定されている。

PAP 診療ガイドラインにおいて症状及び PaO₂ に応じた aPAP の治療アルゴリズムが提唱されており、PaO₂ が 70 mmHg 以上の患者では慎重な経過観察並びに去痰薬及び鎮咳薬による対症療法が提唱されている。一方、ガス交換がより高度に障害されている PaO₂ が 70 mmHg 未満の患者では、前述の対症療法に加え全肺洗浄及び区域洗浄、並びに長期酸素療法が提唱されているものの、洗浄療法は侵襲性が高く患者負担が大きいことに加え、肺サーファクタントを物理的に除去するのみであるため肺洗浄後も再発するケースが多い点が指摘されている。PAP 診療ガイドラインでは、この治療アルゴリズムにおいて試験的治療として、過剰産生されている抗 GM-CSF 自己抗体の中和及び肺胞マクロファージの分化促進による肺サーファクタントの分解促進を目的とした rhGM-CSF 吸入療法が挙げられており、臨床研究による有効性が報告されている (Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 1142-9、Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 1345-54、Eur Respir J 2006; 27: 585-93)。なお、現時点では rhGM-CSF 吸入療法に用いる医薬品は、いずれの国又は地域においても承認されていない。

以上を踏まえ、肺洗浄が必要とされる aPAP に対して低侵襲性で継続的な治療が行える治療法に用いる薬剤開発を目指して、本剤を用いた aPAP 患者を対象とした医師主導治験が、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の難治性疾患実用化研究事業 (平成 27 年度) の支援を受け 2016 年 6 月より実施され、今般、当該試験の成績等に基づき、本剤の医薬品製造販売承認申請が行われた。なお、本薬は 2020 年 9 月 18 日に「自己免疫性肺胞蛋白症」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されている [指定番号: (R2 薬) 第 484 号]。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

ヒト [] から単離した GM-CSF をコードする遺伝子断片に、収量の向上を目的とした 23 番目の Arg の Leu への置換等を行った遺伝子断片が作成され、当該遺伝子断片を発現ベクターに挿入した本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を出芽酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) に導入

し、単一コロニーを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び EOPC に対する特性解析及び純度試験が実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、酵母以外の微生物による汚染は検出されなかった。

MCB は -60°C 以下、WCB は -70°C で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、**培養**、**培養**、生産培養、**ろ過**、**ろ過**、**クロマトグラフィー**、**クロマトグラフィー**、**クロマトグラフィー**、陽イオン交換クロマトグラフィー及び原薬バルクロ過・充填・試験・保管工程からなる。

重要工程は、生産培養、**クロマトグラフィー**及び**クロマトグラフィー**工程とされている。

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ている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

生物由来の原料等として、MCB 作製時にウシ乳由来のカゼイン加水分解物が、原薬の製造工程では米国産ウシの骨等の組織由来及びブタ膵臓由来のバクトペプトン、並びにウシ乳由来のカゼイン加水分解物が、それぞれ使用されている。

MCB 作製時に使用されたウシ乳由来のカゼイン加水分解物は、「生物由来原料基準の規定を満たさないマスターセルバンク又はマスターシードを使用した医薬品等の取扱いについて」（平成 21 年 3 月 27 日付け事務連絡）の条件を満たしており、使用可能とされている。また、原薬の製造工程で使用されるバクトペプトンの原材料である米国産ウシの骨等は、生物由来原料基準 第 4 動物由来原料総則 1 反芻動物由来原料基準で使用が禁止されている脊柱骨が使用されている（2.R.1 項参照）。その他の原料等は生物由来原料基準に適合していることが確認されている。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は以下のとおりである（それぞれの製法を製法 A、申請製法 1 及び申請製法 2 とする）。なお、臨床試験では、製法 A 及び申請製法 1 の原薬を用いて製造された製剤が使用されている。

- 製法 A から申請製法 1：製造所、培養工程及び精製工程の変更
- 申請製法 1 から申請製法 2：培養工程の変更

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 1 に示す特性解析が実施された。

表1 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、アミノ酸組成、N末端及びC末端アミノ酸配列、ジスルフィド結合、 、 、 体、リン酸化、二次構造、三次構造
物理的・化学的性質	分子量、吸光係数、サイズバリエーション、電荷バリエーション
糖鎖構造	N結合型糖鎖結合部位、O結合型糖鎖結合部位、N結合型糖鎖プロファイル、O結合型糖鎖プロファイル
生物学的性質	細胞増殖活性

生物学的性質について、ヒト赤白血病細胞株 **██████** の GM-CSF 依存的細胞増殖に対する本薬の増殖促進活性が確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

2.1.5.1 項における特性解析結果等に基づき、**██████**分子種 (**██████**)、**██████**体及び**██████**体が目的物質関連物質とされた。**██████**分子種 (**██████** 及び **██████**)、不純物A* 及び 不純物B* が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物はいずれも原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

██████、宿主細胞由来タンパク質、宿主細胞由来 DNA、残留溶媒及び元素不純物が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ、等電点電気泳動、非還元及び還元 SDS-PAGE [銀染色]）、pH、単糖組成、純度試験（糖鎖変化体 [RP-HPLC]）、非還元及び還元 SDS-PAGE [銀染色]、タンパク質純度 [還元 SDS-PAGE [CBB 染色]）、不純物A* [SEC]）、エンドトキシン、微生物限度、生物学的活性（細胞増殖活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表2のとおりである。

表2 原薬の主要な安定性試験の概略

	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法1	3	-70± ██████ °C	108 カ月 ^{a)}	██████ 容器 及び ██████ スクリューキャップ
	申請製法2	3		24 カ月 ^{b)}	
加速試験	申請製法1	1	5±3°C	12 カ月	
	申請製法2	1		6 カ月	
	申請製法1	2		15± ██████ °C	
苛酷試験 (光)	申請製法1	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

a) 1 ロットは 120 カ月まで安定性試験実施済み

b) 60 カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験 (5±3°C) では、**██████**HPLC における 不純物B*、**██████**体及び**██████**体を含むピークの増加傾向が認められた。

加速試験 (15±**██████**°C) では、**██████**HPLC における 不純物B*、**██████**体及び**██████**体を含むピークの増加、並びに非還元及び還元 SDS-PAGE (**██████**) の泳動パターンの変化が認められた。

苛酷試験（光）の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、XXXXXXXXXX容器及びXXXXXXXXXXスクリーキャップを用いて、 $-70 \pm$ XXXX $^{\circ}\text{C}$ で保存するとき、60 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（8 mL）あたり本薬 264 μg を含有する凍結乾燥吸入剤である。製剤には、D-マンニトール、精製白糖、トロメタモール及び塩酸が添加剤として含まれる。なお、日局生理食塩液 4 mL を用いて溶解（溶解後のタンパク質濃度は 65 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）した際に、本薬 125 μg を含む吸入液を 2 回採取できるよう、採取及び吸入時の損失を考慮し表示量に対して過量に充填されている。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、凍結原薬バルクの解凍、添加剤溶液の調製、製剤溶液の調製、XXXXXXXXXXろ過、無菌ろ過、充填、凍結乾燥、巻締め、検査及び表示・包装・保管・試験工程からなる。

重要工程は、無菌ろ過、充填及び凍結乾燥工程とされている。

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ている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更は、製造施設、添加剤の処方量、一次容器等である（変更前後の製法を、それぞれ変更前製法及び申請製法とする）。なお、臨床試験には変更前製法による製剤が使用された。製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている（2.R.2 項参照）。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ、非還元及び還元 SDS-PAGE [銀染色]）、製剤均一性、純度試験（糖鎖変化体 [RP-HPLC]）、非還元及び還元 SDS-PAGE [銀染色]、不純物A* [SEC]）、生物学的活性（細胞増殖活性）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表3 のとおりである。

表3 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤製法 ^{a)}	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	変更前製法	3	$5 \pm 3^{\circ}\text{C}$	48 カ月	変更前製法： ガラスバイアル 及び ハロブチルイソプレン配合ゴム栓
	申請製法	3		18 カ月 ^{b)}	
	申請製法	2		6 カ月 ^{c)}	
加速試験	変更前製法	3	$25 \pm 2^{\circ}\text{C}$	12 カ月	
	申請製法	3		12 カ月	
	申請製法	2		6 カ月 ^{d)}	
苛酷試験（温度）	申請製法	3	$40 \pm 2^{\circ}\text{C}$	9 カ月	申請製法： ガラスバイアル 及び クロロブチルゴム栓
	申請製法	1		6 カ月	
苛酷試験（光）	変更前製法	1	総照度 120 万 $\text{lux}\cdot\text{h}$ 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 $\text{W}\cdot\text{h}/\text{m}^2$ 以上		

a) 原薬製法はいずれも申請製法 1 である

b) 1 ロットは 24 カ月まで、その他のロットは 60 カ月まで安定性試験継続中

c) 1 ロットは 60 カ月まで安定性試験継続中

d) 1 ロットは 12 カ月まで安定性試験継続中

変更前製法の製剤を用いた長期保存試験では、HPLCにおける不純物B*、体及び体を含むピーク、細胞増殖活性試験における生物学的活性、並びににおける不純物A*の増加傾向が認められた。

申請製法の製剤を用いた長期保存試験では、1ロットでにおける不純物A*の増加が認められた(2.R.3項参照)。申請製法で製造されたその他の4ロットでは、実施済みの期間(3ロットは18カ月時点、1ロットは6カ月時点)までに品質特性に明確な変化は認められていない。

加速試験では、HPLCにおける不純物B*、体及び体を含むピークの増加傾向、並びににおける不純物A*の増加が認められた。

苛酷試験(温度)では、HPLCにおける不純物B*、体及び体を含むピークと糖鎖非付加体を含むピークの増加、N結合型糖鎖付加体及びO結合型糖鎖付加体を含むピークの減少傾向、細胞増殖活性試験における生物学的活性の減少、ペプチドマップにおける分子種の変化、における不純物A*の増加、並びに還元SDS-PAGE()の泳動パターンの変化が認められた。

苛酷試験(光)の結果、製剤は光に不安定であった。

以上の成績及び2.R.3項の検討により、製剤の有効期間は、一次容器としてクロロブチルゴム栓及びガラスバイアルを用い、紙箱で遮光下、2~8℃で保存するとき、18カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、製剤の工程パラメータの管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる製剤の品質特性の管理方法が策定された。

- 製剤のCQAの特定：
以下のCQAが特定された。
CQA：タンパク質濃度、力価、ペプチドマップ(分子種)、糖鎖変化体、不純物A*、再溶解時間、溶解液のpH、水分、不溶性微粒子、エンドトキシン、無菌性
- 製剤製造工程の特性解析
各工程パラメータに対するリスクアセスメントにおいて各工程パラメータのリスクのランク付けが行われ、CQAに重要な影響を及ぼす入力変数(重要工程パラメータ)の特定がなされ、各工程パラメータの管理幅が検討された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 原薬の製造工程に使用するバクトペプトンについて

原薬の製造工程で使用するバクトペプトンの原材料である米国産ウシの骨等には、生物由来原料基準第4動物由来原料総則1反芻動物由来原料基準で使用が禁止されている脊柱骨が含まれている。開発過程で、生物由来原料を用いないペプトンを用いて原薬を製造したところ、糖鎖パターンに変化が認められ、同等の品質が得られなかったため、当該バクトペプトンを切り替えることは困難であると申請者は説明している。

機構は、以下の点を踏まえると、当該バクトペプトンを使用することに伴う TSE 伝播のリスクは最小化されており、本剤の臨床使用は許容可能と判断した。

- バクトペプトンの製造に使用するウシの骨等の組織は 30 月齢未満のウシに由来するものであり、以下の点から、30 月齢未満のウシの脊柱骨に由来する TSE 伝播のリスクは低いと考えること。
 - ✓ 米国では、30 月齢以上のウシの脊柱骨が過去に使用禁止とされていたが、2018 年に当該法令が撤廃されていること（83 FR 49023）。
 - ✓ 欧州では、医薬品への 30 月齢未満のウシの脊柱骨由来の原料の使用は許容されていること（EMA ガイドライン）。
 - ✓ 本邦では、食品安全委員会における議論の結果、30 月齢未満のウシの脊柱骨は、と畜場法における特定危険部位から除かれていること（「と畜場法施行規則及び厚生労働省関係牛海綿状脳症対策特別措置法施行規則の一部を改正する省令並びに食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について」〔平成 25 年 2 月 1 日付け食安発 0201 第 5 号〕）。
- バクトペプトンの製造工程で行われる酸及び／又は塩基処理は、EMA ガイドラインに従って実施されており、TSE 伝播のリスクは十分に低減されていると考えること。
- 「ウシ等由来原材料を使用した医薬品、医療用具等の一部変更承認申請等におけるリスク評価等の取扱いについて」（平成 15 年 8 月 1 日付け薬食審査発第 0801001 号・薬食安発第 0801001 号）に示される安全性確保の目安を満たしていると考えられること。
- 本剤と有効成分が同一の静脈内投与製剤（Leukine[®]）が 1991 年に米国で承認され、30 年間以上、約 50 万人以上の患者が当該製剤で治療されているが、これまでに、当該製剤による TSE の副作用は報告されていないと申請者は説明している。現在、本邦で aPAP を効能・効果として承認された医薬品はなく、本剤の臨床試験から認められた有効性（7.R.2 参照）及び安全性（7.R.3 参照）を踏まえると、医療上のベネフィットがリスクを上回ると考えること。

生物由来原料基準 第 4 動物由来原料総則 1 反芻動物由来原料基準で使用が禁止されている脊柱骨を含むバクトペプトンの原薬製造工程における使用について、専門協議を実施²⁾した結果、上記の機構の判断を支持する意見に加えて、仮に異常プリオンの混入があった場合であっても、酵母培養で異常プリオンの増殖は起こらないと考えられ、原薬の製造工程でも高い除去能が期待されることから、当該バクトペプトンを使用することに伴う TSE 伝播のリスクは低いとの意見が専門委員より示された。

2.R.2 変更前製法の製剤と申請製法の製剤の同等性／同質性について

申請者は、変更前製法と申請製法の製造施設、添加剤の処方量、一次容器等の変更を踏まえた製剤の同等性／同質性について、以下のように説明している。

変更前製法の製剤と申請製法の製剤の品質特性は同等であることを確認した。また、安定性試験に使用した申請製法の製剤 3 ロット（ における 不純物 A* の増加が認められた 1 ロット [2.R.3 項参照] を除く製剤ロット）及び変更前製法の製剤を 12 カ月間保管した検体の試験結果はいずれの試験項目についても同様であり、変更前製法と申請製法の相違点が製剤の安定性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。したがって、変更前製法の製剤と申請製法の製剤は同等／同質であると考えられる。

²⁾ 本専門協議の専門委員は、本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。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 サル肺胞マクロファージに対する作用 (CTD 4.2.1.1-3 : 参考資料³⁾)

カニクイザルを用いた気管支肺胞洗浄実験により得られた肺胞マクロファージの生存及び増殖に対する本薬の作用が検討され、検討された濃度範囲 (5、10 及び 20 pmol/L) で本薬の濃度依存的な生存率⁴⁾の上昇及び増殖が認められたが、本薬と過剰量の抗 GM-CSF 抗体 (1 µg/mL) を同時添加した場合は、本薬の濃度依存的な生存率の上昇及び増殖はみられなかった。

また、カニクイザルを用いた気管支肺胞洗浄実験により得られた肺胞マクロファージにおけるウシ由来肺サーファクタント分解能⁵⁾に対する本薬の作用が検討され、本薬 (10 pmol/L) と過剰量の抗 GM-CSF 抗体 (1 µg/mL) を同時添加した場合は、マクロファージ細胞内に未分解のサーファクタント様物質が確認され、また泡沫状マクロファージの存在も確認されたが、本薬 (10 pmol/L) のみを添加した場合はこれらを確認できなかった。

3.1.2 サルにおける末梢血中の白血球系細胞に対する作用 (CTD 4.2.3.2-5)

カニクイザルを用いた 26 週間間歇吸入投与毒性試験 (5.2 項参照) において、末梢血中の白血球系細胞に対する本薬の作用が検討された。雌雄各 3 匹のカニクイザルに本薬 5、100 又は 500 µg/kg を 1 日 1 回、1 週間連日吸入投与後、1 週間休薬するサイクルで 26 週間間歇投与したとき、本薬 100 及び 500 µg/kg 投与において、雌雄を問わず、投与 8 日時に白血球数、好中球数、単球数、好酸球数、好塩基球数及び大型非染色球数の増加傾向が認められた。投与 92 及び 176 日時には、いずれの変化もほぼ認められなくなった。

3.2 安全性薬理試験 (CTD 4.2.3.2-5)

カニクイザルを用いた 26 週間間歇吸入投与毒性試験 (5.2 項参照) において、安全性薬理評価項目が検討された。雌雄カニクイザルに本薬 5、100、又は 500 µg/kg を 1 日 1 回、1 週間連日吸入投与後、1 週間休薬するサイクルで 26 週間間歇投与したとき、中枢神経系及び呼吸系 (一般状態観察) 並びに心血管系 (血圧及び心電図検査) に本薬投与に関連する影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 aPAP に対する本薬の作用機序について

機構は、提出された資料から、本薬の薬理作用は示されており、aPAP に対する効果は期待し得ると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

吸収に関する資料として、カニクイザルを用いた本薬の 26 週間間歇吸入投与毒性試験成績が提出された。血漿中本薬濃度 (定量下限 : 7.86 pg/mL) 及び血清中抗 GM-CSF 抗体 (定量下限 : 2.34 µg/mL) は ELISA により測定された。本薬は天然型のアミノ酸のみで構成される糖タンパク質であり、ペプチド及びアミノ酸へと分解され再利用又は排泄されると考えられることから、本薬の分布、代謝及び排泄に関する検討は実施されていない。

³⁾ 橋本淳史ら、厚生労働科学研究費補助金 肺胞蛋白症の吸入治療のための新規 GM-CSF 製剤の非臨床試験 平成 26 年度 総括・分担研究報告書 2015: p11-3

⁴⁾ 水溶性 tetrazolium 塩であり、生細胞内で脱水素酵素により還元され呈色する WST-8 を用いた比色法により測定された。

⁵⁾ ライトギムザ染色、Oil-Red O 染色及び位相差顕微鏡による観察により検討された。

4.1 吸収

4.1.1 反復投与試験（トキシコキネティクス）（CTD 4.2.3.2-5）

雌雄カニクイザルに本薬 5.0、100 又は 500 µg/kg を 1 日 1 回、1 週間連日吸入投与後、1 週間休薬するサイクルで 26 週間間歇投与したときの薬物動態パラメータは表 4 のとおりであり、100 及び 500 µg/kg/日の初回投与時において、本薬の曝露量に明らかな性差は認められなかった。初回投与時には 5.0 µg/kg/日投与群のみ定量下限未満となったが、1 週間連日吸入投与の最終日に当たる投与 91 日時及び 175 日時には 100 及び 500 µg/kg/日投与群の各 1 例を除き定量下限未満となった。全ての個体で血清中抗 GM-CSF 抗体が認められており、曝露量の低下は血清中抗 GM-CSF 抗体の影響による可能性が考えられた。また、血漿中本薬濃度が定量可能であった 2 例は、同用量群の他の個体と比べて血清中抗 GM-CSF 抗体濃度が低値であった⁶⁾。

表 4 カニクイザルに本薬を 26 週間間歇吸入投与したときの薬物動態パラメータ

測定 時点	投与量 (µg/kg/日)	C _{max} (pg/mL)		AUC _{0-24h} (pg·h/mL)		t _{max} (h)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1 日目	5.0	BLQ	BLQ	NC	NC	NC	NC
	100	384±478 933/ 151/ 66.5	200±101 83.7/ 267/ 248	1,060±1270 2,520/ 207/ 438	639±199 480/ 574/ 862	0.25 [0.25, 1.0]	0.25 [0.25, 0.25]
	500	2,960±2,960 1,540/ 979/ 6,370	3,300±3,020 6,720/ 996/ 2,190	9,750±5,360 3,640/ 11,900/ 13,700	14,100±8,300 23,700/ 8,590/ 10,100	0.25 [0.25, 1.0]	1.0 [0.25, 1.0]
91 日目 ^{a)}	5.0	BLQ	BLQ	NC	NC	NC	NC
	100	BLQ	144 ^{c)}	NC	1,010 ^{c)}	NC	1 ^{c)}
	500	BLQ	BLQ	NC	NC	NC	NC
175 日目 ^{b)}	5.0	BLQ	BLQ	NC	NC	NC	NC
	100	BLQ	78.6 ^{c)}	NC	774 ^{c)}	NC	2 ^{c)}
	500	18.3 ^{c)}	BLQ	177 ^{c)}	NC	1 ^{c)}	NC

雌雄各 3 例、C_{max} 及び AUC_{0-24h} は上段：平均値±標準偏差、下段：個別値、t_{max} は中央値 [最小値, 最大値]

BLQ：全例定量下限未満、NC：算出せず

a) 7 回目の 1 週間連日吸入投与の最終日に当たる、b) 13 回目（最後）の 1 週間連日吸入投与の最終日に当たる、c) 定量可能であった 1 例の個別値

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、吸入投与後の本薬の生体内挙動について一定の把握は可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験が実施された。本薬はカニクイザル（3.1 項参照）及びウサギ⁷⁾に対する薬理活性を有することから、本薬の単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験はカニクイザル、生殖発生毒性試験はウサギを用いて実施された。

5.1 単回投与毒性試験

カニクイザルを用いた静脈内投与による単回投与毒性試験の本薬 300 µg/kg 投与群において、死亡例及び急性症状は認められず、概略の致死量は 300 µg/kg 超とされた（表 5）。

⁶⁾ 投与 182 日時の血清中抗 GM-CSF 抗体濃度は、100 µg/kg 群の血漿中本薬濃度が定量可能であった雌カニクイザル 1 例において 4.13 µg/mL であり、同用量群の他の 2 例では 70.1 及び 35.6 µg/mL であった。また、500 µg/kg 群の血漿中本薬濃度が定量可能であった雄カニクイザル 1 例においては 9.22 µg/mL であり、同用量群の他の 2 例では 101 及び 32.0 µg/mL であった。

⁷⁾ Pediatr Res 1999; 46: 613-20

表5 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	主な所見	概略の致死量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	添付資料 CTD
雌雄カニクイザル	静脈内	0 ^{a)} 、300	なし	>300	4.2.3.1-1

a) 0.9%塩化ナトリウム水溶液

5.2 反復投与毒性試験

皮下投与及び臨床適用経路である吸入投与により、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験が実施された(表6)。6週間の反復皮下投与において、GM-CSFによる白血球系細胞に対する活性化作用に関連した変化として、白血球数増加、骨髓過形成、全身の器官・組織における炎症性細胞浸潤及びリンパ組織の過形成、炎症反応に関連した血液・血液生化学パラメータ異常、並びに病理組織学的な変化が認められた。26週間の間歇吸入投与では、GM-CSFによる免疫細胞に対する活性化作用に関連した変化として、白血球系パラメータ高値及び血中C反応性タンパク高値、また本薬に対する抗体産生に関連する変化として、気管支関連リンパ組織の増加、肺門リンパ節及び気管リンパ節の大型化、並びにリンパ系細胞過形成が認められたが、いずれも組織傷害性を示唆する所見が認められていないことから毒性とは判断されず、無毒性量は500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ と判断された。

表6 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	主な所見	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$)	添付資料 CTD
雌雄カニクイザル	皮下	6週間 + 回復12週間	0 ^{a)} 、20、63、 200	<p>【死亡・早期剖検例】 200:1例(雄)、2例(雌) 摂餌量低下、飲食不能、自発性低下、無気力、投与部位皮膚の腫脹・硬結、全身皮膚播種性痂皮・多発性膿瘍、右大腿部多発性皮膚壊死、前肢発赤、頭部/鼠径部播種性発赤、腸骨/腋窩/鼠径リンパ節の腫大・リンパ球過形成、脾臓腫大、副腎腫大、心膜炎、後肢関節混濁液、関節包肥厚、脾臓赤脾髄過形成・白脾髄枯渇、大腿骨/胸骨骨髓過形成、胸骨骨髓腔の骨髓萎縮・限局性線維症、肝臓/心臓/肺/精巣上部/脈絡叢/気管炎症性細胞浸潤、心筋変性・心膜炎、髄外造血、全身/投与部位皮膚の化膿性肉芽腫性炎症・血栓症・線維症、腎臓/脾臓/甲状腺/副腎皮質/副腎髄質リンパ系細胞浸潤</p> <p>【計画剖検例】 ≥ 20: 皮膚腫脹・硬結・痂皮形成、摂餌量増加^{b,c)}、白血球数・好中球数・リンパ球数・単球数・好酸球数・好塩基球数・大型非染色細胞数・血小板数高値、血中アルブミン・A/G比低値、フィブリノゲン高値、肝臓線維素被膜、肝臓/心臓灰白色巣状変色、脾臓重量高値・腫大、大腿骨/胸骨^{b,d)}骨髓過形成、肝臓/心臓/肺^{e)}/炎症性細胞浸潤、腎臓/副腎^{b,c)}リンパ系細胞浸潤、脾臓リンパ球過形成、投与部位化膿性肉芽腫性炎症(雌雄)、血中カルシウム低値、甲状腺重量低値、胸腺萎縮、精巣上部^{b)}炎症性細胞浸潤、精巣上部リンパ系細胞浸潤、舌リンパ球過形成^{d)}(雄)、体重減少、腸骨リンパ節重量高値、膀胱^{e)}/皮膚^{e)}/大脳脈絡叢^{e)}炎症性細胞浸潤、甲状腺/食道^{d)}/下顎腺^{e)}リンパ系細胞浸潤、胸骨限局性線維症^{d)}(雌) ≥ 63: 皮膚紅斑・腫脹、脾臓白脾髄欠乏^{b,e)}、食道リンパ球過形成^{b)}(雌雄)、摂餌量低下、体重増加量低値^{b)}、赤血球数・MCV・MCH・MCHC低値、血中カリウム低値、腸骨リンパ節重量高値、下顎腺/精巣炎症性細胞浸潤^{b)}、下垂体/甲状腺リンパ系細胞浸潤^{b)}、腸骨リンパ節リンパ球過形成・顆粒球増加^{b)}、脾臓周囲炎症^{b)}、大腿骨骨髓腔限局性線維症^{b)}(雄)、皮膚膿疱、血中カルシウム低値、胸骨骨髓萎縮^{e)}、気管炎症性細胞浸潤^{e)}、脾臓リンパ系細胞浸潤^{e)}、気管リンパ球過形成^{e)}(雌) 200: 自発性低下、衰弱、APTT延長、腸間膜リンパ節/下顎リンパ節リンパ球過形成(雌雄)、体重減少、大脳脈絡叢炎症性細胞浸潤、下顎腺/副甲状腺/脾臓/大脳リンパ系細胞浸潤(雄)赤血球数・MCV・MCH・MCHC低値、脾臓フィブリン様被膜(雌)</p> <p>回復性:あり</p>	<20	4.2.3.2-4

試験系	投与経路	投与期間	用量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	主な所見	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$)	添付資料 CTD
雌雄カニクイザル	吸入	26 週間 (1 週間連日投与後 1 週間休薬を繰り返す)	0 ^{a)} 、50、100、500	≥ 5 : 気管支関連リンパ組織増加、肺門リンパ節リンパ球過形成 ^{e)} (雌雄)、肺門/気管支リンパ節大型化 (雄) ≥ 100 : 白血球数・好中球数・単球数・好酸球数・好塩基球数・大型非染色細胞数高値/高値傾向 ^{b)} 、リンパ球比低値、気管リンパ節リンパ球過形成 (雌雄)、肺門/気管支リンパ節大型化 (雌) 500: C 反応性タンパク高値/高値傾向 ^{b)} (雌雄)、骨髄好塩基球比高値 (雄) 回復性: あり	500	4.2.3.2-5

a) 1 mL 中にマンニトール 40 mg、スクロース 10 mg、トロメタミン 1.2 mg、ベンジルアルコール 11.5 mg 及び EDTA 5.5 mmol を含む水溶液

b) 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雄を除く、c) 63 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雄を除く、d) 63 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雌を除く、e) 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雌を除く、f) 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群のみ

g) 1 L 中にトリス 1.2 g、マンニトール 40 g 及びスクロース 10 g を含む水溶液 (pH 7.4)

h) 投与 8 日時

5.3 遺伝毒性試験

本薬は天然型のアミノ酸のみで構成される糖タンパク質であり、DNA や核内の他の染色体物質とも直接相互作用しないと考えられることから、遺伝毒性の懸念は低いと判断され、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬はラット及びマウスの GM-CSF とのアミノ酸配列の相同性が低いことから (マウス: 59.4%、ラット: 63.2%)、げっ歯類を用いた本薬のがん原性試験は実施されていない。カニクイザルを用いた 26 週間間歇吸入投与毒性試験 (5.2 項参照) の投与局所である呼吸器系器官において、がん原性を示唆する増殖性及び前がん病変は認められていないこと、並びに GM-CSF と発がんとの関連を示唆する知見は得られていないことから、本薬の臨床使用時における発がんのリスクは低いと判断された。

5.5 生殖発生毒性試験

雌ウサギを用いた皮下投与による FEED 試験、EFD 試験及び PPND 試験が実施された (表 7)。雄性生殖能への影響については、カニクイザルを用いた 6 週間反復皮下投与毒性試験の雄で投与 2 週及び 4 週時並びに回復期間中に当たる投与開始から 16 週時に実施した精巢の生検による精子の成熟、精巢の容積及び精子数の評価の結果、本薬の雄性生殖能への影響は認められなかった。FEED 及び EFD 試験の中用量以上で認められた胚発育への影響、並びに EFD 及び PPND 試験の高用量で認められた母動物の流産について、摂餌量及び体重増加量の減少に伴う二次的な影響と判断された。PPND 試験においては、授乳期の母動物に本薬を投与した場合の F₁ 出生児に、低用量から生存率低下が、高用量で体重低下が認められた。以上から、無毒性量は、生殖能及び初期胚発生に対して 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、胚・胎児発生に対して 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、F₁ 出生児の一般毒性に対して 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満、F₁ 出生児の生殖能及び F₂ 出生児の発育に対して 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と判断された。

表 7 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	主な所見	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	添付資料 CTD
FEED 試験	雌ウサギ	皮下	交配 6 日前 ~ 妊娠 7 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、25、70、200	親動物 【死亡例】 200: 摂餌量減少、体重低値、排便減少 【計画剖検例】 ≥ 25 : 好塩基球数・赤血球数低値、ヘマトクリット値低値、網状赤血球数・赤血球数高値	親動物 (一般毒性): 25 受胎能・初期胚発生: 70	4.2.3.5.1-1

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	投与量 (µg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (µg/kg/日)	添付資料 CTD
					<p>≥70: 摂餌量低値、体重増加量低値、好酸球数低値、血小板数高値、ヘモグロビン値低値</p> <p>200: 体重低値、排便減少、好中球数・単球数高値、リンパ球比低値、相対脾臓重量高値</p> <p>受胎能・初期胚発生 (雌)</p> <p>200: 平均着床数低値、着床前胚損失率高値、生存胚数低値</p> <p>25・70: 黄体数減少^{b)}</p>		
EFD 試験	雌ウサギ	皮下	A: 妊娠 6～19 日 B: 妊娠 19～28 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、25、70、200	<p><A></p> <p>母動物</p> <p>≥25: 排便回数減少、好酸球数・好塩基球数高値、網状赤血球数低値</p> <p>≥70: 摂餌量低値、体重増加量低値、血小板数高値</p> <p>200: 体重低値、流産、平均子宮重量低値、好中球数・単球数高値、血中ヘモグロビン低値、相対脾臓重量高値</p> <p>胚・胎児発生</p> <p>200: 着床後胚損失高値、生存胎児数低値</p> <hr/> <p></p> <p>母動物</p> <p>【死亡例】</p> <p>200: 摂餌量・体重低値、流産、排便減少、便小型化、粘液様便、流涙</p> <p>【計画剖検例】</p> <p>≥25: 好酸球数・血小板数高値、ヘモグロビン値・ヘマトクリット値低値、脾臓重量高値</p> <p>≥70: 排便減少、摂餌量低値、体重増加量低値、単球数・赤血球数・網状赤血球数高値、MCV・MCH 低値</p> <p>200: 体重低値、便小型化、粘液様便、流産、白血球数低値、好中球数・リンパ球数・好塩基球数・非染色大型細胞数高値、胎盤重量低値</p> <p>胚・胎児発生</p> <p>≥70: 生存胎児数・胎児体重低値</p> <p>200: 着床後胚損失数高値</p>	母動物: 25 未満 胚・胎児発生: 25	4.2.3.5.2-5
PPND 試験	雌ウサギ	皮下	母動物 A: 妊娠 6 日～19 日 B: 妊娠 19～分娩 0 日 C: 授乳 1 日～14 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、25、70、200	<p><A></p> <p>母動物</p> <p>200: 摂餌量低値、体重・体重増加量低値、流産、全胚吸収、全胎児死亡、排便減少</p> <p>F₁ 出生児</p> <p>200: 出生児数・生存出生児数低値</p> <hr/> <p></p> <p>母動物</p> <p>≥25: 摂餌量低値、体重増加量低値</p> <p>≥70: 排便減少、体重低値</p> <p>200: 流産、死亡</p> <p>F₁ 出生児</p> <p>200: 胎児体重低値</p> <hr/> <p><C></p> <p>母動物</p> <p>≥25: 体重増加量低値</p> <p>≥70: 摂餌量低値、体重低値</p> <p>200: 排便減少</p> <p>F₁ 出生児</p> <p>≥25: 出生後生存率低値</p> <p>200: 体重・体重増加量低値</p>	母動物: 25 未満 F ₁ 出生児: (一般毒性) 25 未満 (生殖能) 200 F ₂ 胚・胎児発生: 200	4.2.3.5.3-1

a) 注射用滅菌水 1 mL 中にマンニトール 40 mg、スクロース 10 mg、トロメタモール 1.2 mg、ベンジルアルコール 11.5 mg 及びエデトナトリウム塩 1.9 mg を含む溶液

b) 所見の発現状況に用量との関連性がなく毒性学的意義は低いと判断された

5.6 局所刺激性試験

本薬吸入投与時の局所刺激性は、カニクイザルを用いた 26 週間間歇吸入投与毒性試験（5.2 項参照）の成績から評価され、局所刺激性に関連した病理組織学的所見は認められず、局所刺激性のリスクは低いと判断された。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 全身毒性評価について

機構は、以下のように考える。

本薬の全身曝露が確認されたカニクイザルへの 6 週間反復皮下投与⁸⁾では、本薬の薬理作用に基づく、白血球系細胞に対する活性化作用に関連した異常所見が認められている（5.2 項参照）。一方、カニクイザルへの 26 週間間歇吸入投与では、白血球系細胞に対する活性化作用に関連した異常所見も認められなかったものの（5.2 項参照）、全ての個体で抗 GM-CSF 抗体の産生が認められ、最後の 1 週間連日吸入投与の最終日に当たる投与 175 日目における血漿中本薬濃度はほぼ定量下限未満であった（4.1.1 項参照）。そのため、当該試験成績に基づき、本薬を臨床適用経路である吸入経路にて長期反復投与した際の血中移行した本薬の全身毒性を適切に評価することには限界がある。

本剤の第Ⅲ相試験（PAGE 試験）では、カニクイザルを用いた 26 週間間歇吸入投与毒性試験と同様に、血清中本薬濃度は全ての被験者でいずれの測定時点でも定量下限未満であったが（6.2.2 項参照）、本薬の全身曝露による白血球系細胞に対する活性化作用に関連する安全性については、臨床試験における有害事象の発生状況も踏まえて 7.R.3.1 項で議論する。

5.R.2 生殖発生に対する影響について

5.R.2.1 妊娠期での影響について

機構は、以下のように考える。

ウサギを用いた生殖発生毒性試験において、本薬投与により胚損失・生存胎児数低値及び胎児体重低値並びに流産の発生が認められた（5.5 項参照）。妊娠ウサギでは、摂餌量の減少に伴う栄養不良による胚の生存性低下及び流産の発生頻度上昇が報告されており（Toxicology 1981; 22: 255-9、Teratology 1992; 46: 349-65、Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2005; 74: 424-30）、また、ウサギ等の実験動物へ薬剤を高用量反復投与した場合、ストレスによる二次的な影響により摂餌量の減少や栄養不良を生じることが報告されている（Toxicol Pathol 2013; 41: 560-614）。高用量の本薬反復投与により流産が認められた妊娠ウサギでも著しい摂餌量及び体重の減少が認められたことから、妊娠ウサギで認められた上記所見は、母動物の摂餌量の減少に伴う栄養不良に起因した二次的な変化であると考えられる。さらに、ヒトへ本薬臨床用量を吸入投与した際に栄養不良等の有害事象は認められておらず（7.R.3 項参照）、また、現時点で GM-CSF の生理作用が妊娠維持及び胚・胎児発育に対して悪影響を及ぼすとの知見が得られていないことを考慮すると、妊娠ウサギで認められた所見が GM-CSF の薬理作用に直接関連した変化である可能性は低い。

以上から、妊婦又は妊娠している可能性のある女性へ本薬を投与した場合に、妊娠維持及び胚・胎児発育に対して悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられるが、ウサギを用いた生殖発生毒性試験では母動

⁸⁾ カニクイザルに本薬 200 µg/kg/日を反復皮下投与したとき、投与 42 日時の C_{max} は 46.6 ± 23.0 ng/mL、 AUC_{last} は 265 ± 154 ng·h/mL であった。

物への一般毒性に関する無毒性量が得られなかったことを踏まえ、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を行うことが適切と判断した。

5.R.2.2 授乳期での影響について

申請者は、以下のように説明している。

本薬の PPND 試験では F₁ 出生児の生存率の低下が認められているものの (5.5 項参照)、母動物の一般状態悪化に伴う哺育不全による二次的な影響と推察される。以下に示す GM-CSF の一般的な知見を踏まえると、本薬を授乳期に投与した場合の出生児における安全性上のリスクは低いと考えられることから、授乳婦に対しては、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よう注意喚起することとした。

- ・ ヒトの乳汁中には血中を上回る濃度の GM-CSF が存在するものの、GM-CSF は消化管で不活化される又は吸収性が低いと推測されると報告 (Eur J Pediatr 1996; 155: 69) されており、本薬は乳汁へ移行する可能性が推測されるものの、授乳を介した乳児への本薬の直接作用の可能性は低いと考えられる。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中本薬濃度 (定量下限: 1.0 pg/mL) 及び血清中抗 GM-CSF 抗体 (定量下限: 0.586 µg/mL) は ELISA により測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、健康成人及び aPAP 患者を対象とした臨床試験成績が提出された。なお、特に記載のない限り、投与量は本薬としての用量を示す。

6.2.1 第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1 : NTU 試験 [2016 年 6 月~2016 年 9 月])

日本人健康成人各 3 例に本剤 125、250 又は 500 µg を単回吸入投与したとき、125 及び 250 µg 投与例では、いずれの時点でも血清中本薬濃度が定量下限付近又はそれ以下であり、500 µg 投与例における血清中本薬濃度は、投与後 1 又は 2 時間で最大となり、C_{max} の個別値は 11.0、12.3 及び 2.32 pg/mL であった。

aPAP 患者 5 例に本剤 125 µg を単回吸入投与したとき、血清中本薬濃度を定量可能であったのは 1 例の投与 4 時間後のみ (1.12 pg/mL) であり、その他の被験者及び測定時点ではいずれも定量下限未満であった。

6.2.2 第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : PAGE 試験 [2016 年 9 月~2017 年 11 月])

aPAP 患者 33 例に本剤 125 µg を 1 日 2 回 24 週間間歇吸入投与 (7 日間連日投与後、7 日間休薬を繰り返す。) したとき、投与 1 日時、13 週時及び 25 週時の血清中本薬濃度は、全ての被験者でいずれの時点でも定量下限未満であった。また、血清中抗 GM-CSF 抗体濃度の平均値は、投与 1 日時、13 週時及び 25 週時でそれぞれ 66.8、79.2 及び 75.4 µg/mL であった。

6.R 機構における審査の概略

申請者は、aPAP 患者で血清中本薬濃度が定量下限付近又はそれ以下となった点に関して、aPAP は抗 GM-CSF 自己抗体を有する疾患であり、吸入投与により肺から吸収され循環血中に移行した本薬は、速やかに抗 GM-CSF 自己抗体と複合体を形成し、測定できなくなったと推察している。

機構は、以下のように考える。

aPAP 患者で血清中本薬濃度が定量下限付近又はそれ以下となった原因として、申請者の説明に加え、申請者が用いた定量法が一般的なサンドイッチ ELISA であったため、患者由来の抗 GM-CSF 自己抗体と固相化抗 GM-CSF 抗体が競合した可能性もある。投与された被験者自身が抗 GM-CSF 自己抗体を保持している点を考慮すると、本薬と抗 GM-CSF 自己抗体の複合体も定量可能な分析法を用いることで、吸入投与後の本薬の薬物動態をより精緻に把握できた可能性はあるものの、当該複合体における GM-CSF の薬理活性は中和されていると想定されることから、さらなる検討を求める必要はないと判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 8 に示す試験成績が提出された。

表 8 有効性及び安全性に関する臨床試験

相	試験名	実施地域	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目 【主要評価項目】
Ⅲ	PAGE 試験	国内	aPAP 患者	①33 ②31	<p><二重盲検期> 以下の用量を BID で 7 日間連日吸入投与後、7 日間休薬する。これを 1 クールとして、12 クール繰り返す。 ① 本剤 125 µg ② プラセボ</p> <p><後治療/後観察期> 投与 24 週時における A-aDO₂ のベースラインからの変化量に基づき、以下のとおりとされた。 ・改善が 10 mmHg 未満の被験者：本剤 125 µg を BID で 7 日間連日吸入投与後、7 日間休薬する。これを 1 クールとして、9 クール繰り返す。 ・改善が 10 mmHg 以上の被験者：無治療で 18 週間経過観察する。</p>	有効性・安全性 【投与 24 週時における A-aDO ₂ のベースラインからの変化量】

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 医師主導治験（CTD 5.3.5.1-1：PAGE 試験〔2016 年 9 月～2017 年 11 月〕）

aPAP 患者（表 9）（目標例数 80 例〔各群 40 例〕⁹⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性を評価するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 12 施設で実施された。

⁹⁾ 主要評価項目とされた投与 24 週時における A-aDO₂ (mmHg) のベースラインからの変化量及びその標準偏差について、先行研究 (Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 1345-54) のデータを基に、本剤群で -8.97±10.21、プラセボ群で 2.15±6.74 と想定した。このとき、効果量 (群間差/併合した標準偏差) は 1.31 と算出され、先行研究の被験者数を基に算出した効果量の 95%信頼区間の下限は 0.76 であった。効果量を 0.76 と仮定したとき、有意水準両側 5% の下、検出力を 80% とするために必要な被験者数は 1 群 30 例 (2 群 60 例) と算出され、脱落率を 30% と想定して、1 群 40 例 (2 群 80 例) と設定された。

表9 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 16歳以上80歳以下 HRCTで両肺にPAPに合致する陰影を呈し、以下の①又は②を満たし、かつ血清中抗GM-CSF抗体が陽性であることが確認された <ol style="list-style-type: none"> BALFは、白濁の外観を呈し、放置すると沈殿する。光学顕微鏡で、パパニコロー染色¹⁰⁾でライトグリーンに染まる顆粒状の無構造物質の沈着と、泡沫状マクロファージ (foamy macrophage) がみられる 病理組織学的検査 (経気管支肺生検、外科的肺生検) でPAPを支持する所見がみられる 室内気吸入下で安静時PaO₂が50 mmHg以上70 mmHg未満、又は安静時PaO₂が70 mmHg以上75 mmHg未満で咳、痰、労作時呼吸困難等の臨床症状を有する <p><主な除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 続発性PAP又は遺伝性PAPと診断された 気管支喘息、肺感染症 (肺結核を含む)、肺線維症、間質性肺炎、気管支拡張症等の呼吸器系合併症を有し、有効性及び安全性の評価が困難と予想される 他のサイトカイン療法を受けている 組入れ前6カ月以内に全肺洗浄、反復区域洗浄又はリツキシマブ (遺伝子組換え) による治療を受けた 組入れ時にステロイドの吸入、内服又は静脈内投与を受けている 組入れ時に他の吸入薬投与を受けている 	
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

本試験は、二重盲検期 (24 週間) 及び後治療/後観察期 (18 週間) から構成された。

二重盲検期の用法・用量は、本剤 125 µg/回又はプラセボを BID でネブライザーを用いて吸入投与することとされ、投与期間は7日間の連日投与と、続く7日間の休薬期間を1クールとし、12クール施行することとされた。後治療/後観察期の用法・用量は、投与24週時におけるA-aDO₂のベースラインからの改善が10 mmHg未満であった被験者は、無効例として後治療/後観察期に移行後、非盲検下で本剤125 µg/回を BID でネブライザーを用いて吸入投与することとされ、投与期間は7日間の連日投与と、続く7日間の休薬期間を1クールとし、9クール施行することとされた。投与24週時におけるA-aDO₂のベースラインからの改善が10 mmHg以上であった被験者は、奏効例として後治療/後観察期に移行後、無治療で18週間経過観察することとされた。

無作為化¹¹⁾された64例 (本剤群33例、プラセボ群31例) 全例に治験薬が1回以上投与され、FAS及び安全性解析対象集団とされ、FASが有効性解析対象集団とされた。

二重盲検期における中止例は、プラセボ群3.2% (1/31例) に認められ、中止理由は被験者の希望であった。

有効性について、主要評価項目である投与24週時におけるA-aDO₂ (mmHg) のベースラインからの変化量は表10のとおりであり、プラセボ群と本剤群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。

表10 有効性の主要評価項目の成績 (FAS、OC)

	本剤群	プラセボ群
ベースラインのA-aDO ₂	37.52±9.99 (33)	35.22±11.38 (31)
投与24週時のA-aDO ₂	33.02±12.87 (33)	35.45±14.10 (30)
投与24週時におけるベースラインからの変化量	-4.50±9.03 (33)	0.17±10.50 (30)
群間差[95%CI] 両側p値 ^{a)}	-4.68 [-9.60, 0.24] 0.016	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 有意水準両側5%、Mann-WhitneyのU検定

二重盲検期における有害事象は、本剤群90.9% (30/33例)、プラセボ群74.2% (23/31例) に認めら

¹⁰⁾ PAP (自己免疫性又は先天性) に係る診断基準 (<https://www.nanbyou.or.jp/entry/4775> [最終確認日: 2024年1月15日]) の策定前に確定診断されていた等の理由により、ギムザ染色、PAS染色、ディフ・クイック染色等の他の染色方法が用いられた場合は、光学顕微鏡下での確認により、顆粒状の無構造物質の沈着と、泡沫状マクロファージ (foamy macrophage) 等のPAPを支持する所見が認められれば、①は満たしたものとされた。

¹¹⁾ 割付方法として決定論的な最小化法が用いられ、PAPの重症度 (重症度2、重症度3、重症度4)、年齢 (16~19歳、20~29歳、30~39歳、40~49歳、50~59歳、60~69歳、70~80歳)、性別及び施設が割付因子とされた。

れ、主な事象は表 11 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 9.1% (3/33 例〔肺胞蛋白症、うっ血性心不全、ラクナ梗塞各 1 例〕)、プラセボ群 3.2% (1/31 例〔末梢性感覚ニューロパチー〕) に認められ、プラセボ群 1 例 (末梢性感覚ニューロパチー) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 3.2% (1/31 例〔咳嗽〕) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤群 9.1% (3/33 例)、プラセボ群 12.9% (4/31 例) に認められた。

全期間における有害事象は、本剤投与例 71.7% (43/60 例) に認められ、主な事象は表 11 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤投与例 10.0% (6/60 例〔肺胞蛋白症/インフルエンザ、肺胞蛋白症、うっ血性心不全、ラクナ梗塞、腸閉塞、乳癌各 1 例〕) に認められ、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。

副作用は、本剤投与例 8.3% (5/60 例) に認められた。

表 11 いずれかの群又は本剤投与例で 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	二重盲検期		全期間 ^{a)}
	本剤群 (33 例)	プラセボ群 (31 例)	本剤投与例 ^{b)} (60 例)
上咽頭炎	10 (30.3)	9 (29.0)	15 (25.0)
上気道感染	6 (18.2)	1 (3.2)	9 (15.0)
発熱	3 (9.1)	1 (3.2)	4 (6.7)
頭痛	2 (6.1)	2 (6.5)	3 (5.0)
齲歯	2 (6.1)	2 (6.5)	2 (3.3)
副鼻腔炎	2 (6.1)	0	2 (3.3)
咽頭炎	2 (6.1)	0	2 (3.3)
背部痛	1 (3.0)	2 (6.5)	2 (3.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (3.0)	0	4 (6.7)
肺胞蛋白症	1 (3.0)	0	2 (3.3)
インフルエンザ	1 (3.0)	0	2 (3.3)
気管支炎	1 (3.0)	0	2 (3.3)
尿中ブドウ糖	1 (3.0)	0	2 (3.3)
白血球数増加	0	2 (6.5)	1 (1.7)
高血圧	0	1 (3.2)	2 (3.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (3.2)	2 (3.3)
不眠症	0	0	2 (3.3)

例数 (%)

a) 本剤の投与開始以降に発現した有害事象を集計した

b) 二重盲検期で本剤群であった被験者及び二重盲検期でプラセボ群であった被験者のうち後治療/後観察期に本剤が投与された被験者

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、本剤の開発計画について、以下のように説明している。

aPAP は抗 GM-CSF 自己抗体の過剰産生により生じる肺胞マクロファージの機能障害に伴う肺サーファクタントの分解能の低下により発症することが知られていることから、国内外で抗 GM-CSF 自己抗体

を標的とした新規薬剤の開発が進められてきた。aPAP 治療薬として rhGM-CSF を用いる試みは、連日の皮下注療法 (N Engl J Med 1996; 335:1924-5、Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 524-31 等) や、国内を含む複数の吸入療法で aPAP に対する有効性が報告 (Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 1142-9、Eur Respir J 2006; 27: 585-93、Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 1345-54 等) されている。

PAGE 試験は、先行研究を踏まえて、計画・実施された医師主導第Ⅲ相試験であり、本剤の aPAP に対する有効性及び安全性の評価における主要な臨床成績と位置付けることは可能と考えている。

● 対象患者

本邦における肺胞蛋白症 (自己免疫性又は先天性) の診断基準 (<https://www.nanbyou.or.jp/entry/4775> [最終確認日: 2024 年 1 月 15 日。PAGE 試験計画時に公表されていた診断基準から変更されていない。]) に合致する aPAP 患者を組入れ可能な選択・除外基準が設定された。また、aPAP の重症度に係る基準として、室内気吸入下で安静時 PaO₂ が 50 mmHg 以上 70 mmHg 未満 (PAP 診療ガイドライン等による重症度 3~4 に相当し、全肺洗浄、区域肺洗浄等の対象とされている。) 又は安静時 PaO₂ が 70 mmHg 以上 75 mmHg 未満で咳、痰、労作時呼吸困難等の臨床症状を有する (重症度 2 に相当し、対症療法の対象とされている。) が設定された。PaO₂ 50 mmHg 未満の患者 (重症度 5 に相当) は、プラセボ群に割り付けられた場合、生命の危機に瀕する可能性があるため除外された。

● 有効性評価項目及び評価時期

A-aDO₂ は肺胞気酸素分圧 (P_AO₂) と動脈血酸素分圧 (PaO₂) の差であり、高値の場合、ガス交換障害があると判断される。rhGM-CSF 吸入療法の有効性及び安全性が検討された先行研究 (表 12) のいずれにおいても A-aDO₂ が評価項目とされ、投与 24 週時に A-aDO₂ の一定程度の改善が認められていたことから、PAGE 試験では A-aDO₂ を主要評価項目とし、評価時期を投与 24 週時とされた。

表 12 aPAP 患者に対する rhGM-CSF 吸入療法に係る先行研究の概略

	出典	実施地域	例数	用量・用法	評価時点	評価項目
A	Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 1142-9	国内	3	molgramostim 125 µg/回、BID、7 日間連続吸入後 7 日間休薬を 1 クールとして 12 クール	24 週	A-aDO ₂ 、BALF 中マクロファージ及び抗 GM-CSF 抗体、血清マーカー
B	Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 1345-54	国内	39	1~12 週: 本剤 125 µg/回、BID、8 日間連日吸入投与後 6 日間休薬を 1 クールとして 6 クール 12~24 週: 本剤 125 µg、1 日 1 回、4 日間連日吸入投与後 10 日間休薬を 1 クールとして 6 クール	24 週	A-aDO ₂ 、呼吸困難、酸素投与の有無、6 分間歩行試験、肺機能、血清マーカー、HRCT
C	Eur Respir J 2006; 27: 585-93	海外	12	本剤 250 µg/回、BID、隔週、吸入投与	— ^{a)}	A-aDO ₂ 、PaO ₂ 、肺機能

a) レトロスペクティブ研究であり、特定の評価時期は設定されていない

なお、後治療/後観察期の期間について、投与 24 週時における A-aDO₂ がベースラインから 10 mmHg 以上改善せず、投与 24 週以降に本剤を投与された症例数が想定よりも多くなった。医師主導治験としての実施でもあり、治験薬の追加入手が困難であったことから、後治療/後観察期に本剤の投与対象となった被験者への本剤投与の機会確保を優先するため、当初計画していた 12 クール (24 週間) から 9 クール (18 週間) に変更されることとなった。

• 用法・用量

rhGM-CSF 吸入療法の有効性を検討した国内臨床研究（表 12 の文献 B）において、高用量投与（本剤 125 µg/回を BID、8 日間連日吸入投与後 6 日間休薬を 1クール）で高い有効性が認められたことから、国内で投与実績のある用量の上限である本剤 125 µg/回を BID で吸入投与することとし、加えて潜在的な血液系や呼吸器系の毒性が発現する可能性を下げること及びアドヒアランスを考慮し、用法は隔週吸入投与とすることとした。

機構は、以下のように考える。

対象患者、主要評価時期及び用法・用量に係る申請者の説明は了承可能である。

主要評価項目について、ガス交換障害の改善に関連があるとの説明に加え、PAGE 試験終了後に報告された aPAP を対象とした rhGM-CSF 吸入療法に係る臨床試験（Orphanet J Rare Dis 2020; 15: 174、N Engl J Med 2020; 383: 1635-44）においても A-aDO₂ のベースラインからの変化量が主要評価項目とされており、受入れ可能である。ただし、PAGE 試験終了後に公表された PAP 診療ガイドラインにおいて、A-aDO₂ を用いた有効性の評価は一般的に 10 mmHg 以上の変化で定義する旨に加え、有効性の評価には%DL_{CO} や QOL の変化等を用いる場合がある旨の記載がなされていることを踏まえ、本剤の有効性は、主要評価項目の結果に加え、奏効率、%DL_{CO}、QOL の変化等の副次評価項目（各評価項目の定義は 10 項参照）の結果も含めて総合的に評価することとした。

また、後治療／後観察期の期間が 18 週間に変更されたことは、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を評価する上では望ましいものではなく、医薬品開発を行う上で、治験薬の準備等への課題はあったと考えるものの、対象患者が限られていること等を考慮し、得られた結果に基づき可能な範囲で評価することとした。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 PAGE 試験における主要評価項目の解析方法等について

申請者は、PAGE 試験における主要評価項目の解析方法及び結果解釈に与える影響等に係る以下の検討を踏まえ、本剤の有効性を PAGE 試験の主要評価項目の主解析の結果から評価することは可能と考える旨を説明している。

- 主要評価項目の主解析の方法について、開鍵前に固定された統計解析計画書第 1.1.0 版（2017 年 8 月 17 日作成）では、「各群の分布型が正規分布と仮定できる場合（＝パラメトリックの場合）には t 検定、正規分布と仮定できない場合（＝ノンパラメトリックの場合）には Wilcoxon (Mann-Whitney) の U 検定を行う。」と規定していたが、確率分布の正規性の有無については複数の観点から総合的に判断する予定であったことから、統計解析計画書等においてその判断基準を明文化していなかった。統計解析計画書第 1.1.0 版の規定に従い、開鍵後のデータ解析結果に基づき評価したところ、プラセボ群の投与 24 週時の A-aDO₂ のベースラインからの変化量について、箱ひげ図で外れ値が認められ、歪度の絶対値が 1 以上かつ標準誤差の 2 倍より大きくなり、さらに Smirnov-Grubbs の外れ値棄却検定で有意な p 値が認められたことから、正規分布は仮定できないと判断し、Mann-Whitney の U 検定を行うこととした。なお、主要評価項目について、student の t 検定及び Welch の t 検定を用いた場合の両側 p 値はそれぞれ 0.062、0.064 であり、主解析と同様の傾向が認められた。
- 無作為化割付方法として決定論的な最小化法が用いられ、割付因子¹⁾以外の患者背景のうち、「喫煙歴なし」の被験者の割合について、投与群間での不均衡（本剤群：54.5%〔18/33 例〕、プラセボ

群：38.7%〔12/31例〕）が示唆された。そこで、主要評価項目について以下の重回帰モデルによる解析を行ったところ、喫煙歴で調整した場合でも主解析と同様の傾向が認められた。なお、割付けの予見可能性を低下させるため、決定論的な最小化法の割付比率及び割付因子の区分の詳細は割付仕様書のみに記載し、研究者には非公開とされていた。

- ✓ 投与群と喫煙歴を共変量とした重回帰モデルによる解析の結果、投与群の回帰係数に対する検定の両側 p 値は 0.079 であった。
- 主要評価項目の主解析において、治験薬投与開始後 24 週までに試験を中止し、治験薬投与後の A-aDO₂ の測定結果が得られなかったプラセボ群の 1 例を主解析から除外したことが結果に与える影響について、Baseline observation carried forward (BOCF) 法により欠測値を補完した感度分析の結果は主解析と同様の傾向であった。

機構は、以下のように考える。

PAGE 試験では、主要評価項目の確率分布の正規性の評価に係る解析は事前に計画されていたものの、判断基準の詳細は規定されていなかった。一般に、主要評価項目の主解析の方法を開鍵後に選択する試験計画は、結果を踏まえて事後的に有利な解析方法を選択したのではないかという疑義が生じる上、仮説検定の多重性も制御できないことから、PAGE 試験においても解析方法が一意に定まるよう、事前に判断基準の詳細を規定しておくべきであった。なお、PAGE 試験のデータから、主要評価項目の確率分布に正規分布を仮定できないとの判断は妥当であることを確認した。

また、無作為化割付方法として用いられた決定論的な最小化法は、割付因子以外の因子の投与群間の不均衡を確率的に制御することを保証できず、加えて投与群の予見可能性が高まりやすい方法であることから、当該無作為化法を用いた場合の結果解釈は慎重に行う必要がある。

以上を踏まえて PAGE 試験の主要評価項目の解析結果について検討したところ、主解析において本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められたことに加え、いずれの感度分析においても主解析と同様の傾向が示されていることから、PAGE 試験の主要評価項目である A-aDO₂ に係る結果に基づき aPAP に対する本剤の有効性評価を行うことは可能と判断した。

7.R.2.2 本剤の有効性について

申請者は、aPAP に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

aPAP 患者を対象とした PAGE 試験のプラセボ群と本剤群との対比較において、主要評価項目である投与 24 週時における A-aDO₂ のベースラインからの変化量に統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された（7.1.1 項参照）。

また、二重盲検期における主要評価項目及び副次評価項目の成績は表 13 のとおりであり、投与 24 週時では、主要評価項目の A-aDO₂ に加え、副次評価項目の奏効率、息切れスコア、%DL_{CO} 及び PaO₂ について、プラセボ群と比較して本剤群で改善傾向が認められた。

さらに、投与 24 週時における %DL_{CO} 及び PaO₂ のベースラインからの変化量は、文献で報告されている aPAP に対する全肺洗浄による変化量¹²⁾ (%DL_{CO} : 8~11、PaO₂ : 6~20 mmHg) よりは小さかったものの、本剤は全肺洗浄と比べ、在宅治療が可能である点や患者への侵襲性が低い点を考慮すれば、一定の臨床的意義はあると考えられる。

¹²⁾ Eur Respir J 2004; 23: 526-31、J Korean Med Sci 2010; 25: 393-8、日呼吸会誌 2011; 49: 569-76、Chin Med J (Engl) 2015; 128: 2714-9、Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 215-35、Respiration 2017; 93: 198-206、J Thorac Dis 2021; 13: 3539-48

一方、投与 24 週時において本剤群で明確な改善傾向が認められなかった各副次評価項目については、以下の検討から、本剤の有効性を否定するものではないと考える。

- 咳スコア及び痰スコアのベースラインからの変化量について、PAGE 試験では、aPAP 患者のうち PAP の重症度 3 及び 4 に相当する PaO₂ 50 mmHg 以上 70 mmHg 未満の患者については、咳、痰等の臨床症状の有無を問わず組入れ対象としたため、ベースライン時に各症状がない被験者が一定数含まれ¹³⁾、ベースライン時の咳及び痰症状スコアが低くなったことが影響した可能性が考えられた。
- QOL について、aPAP 患者の QOL 評価のための確立した質問票は存在せず、COPD の疾患特異的質問票であり、咳、痰、息苦しさ及び労作時の息切れ等のドメインからなる CAT が使用されたが、ほとんどの被験者がベースライン時に咳、痰、息切れのいずれかの臨床症状を有していた¹⁴⁾ものの、ベースライン時の CAT スコアは COPD 患者の平均値（16～21、Eur Respir J 2009; 34: 648-54）より低く、CAT では aPAP の諸症状による QOL への影響を適切に評価できない可能性が唆された。
- %VC は、正常範囲とされる 80%以上であった被験者が半数程度¹⁵⁾、各群のベースライン時の平均値も 80%に近似していたことから、本剤投与による%VC の改善を検出することが困難であったと考えられた。
- 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量は、aPAP 患者における運動耐容能の改善は個体差が大きく、改善度合いを適切に評価できなかつたと考えられた。

表 13 二重盲検期における主な有効性評価項目の成績（PAGE 試験、FAS、OC）

		本剤群 (33 例)	プラセボ群 (31 例)	
A-aDO ₂	ベースライン (投与 0 週時)	37.52±9.99 (33)	35.22±11.38 (31)	
	ベースラインからの変化量	投与 12 週時 投与 24 週時	−3.24±8.68 (33) −4.50±9.03 (33)	−3.09±9.60 (30) 0.17±10.50 (30)
奏効率		投与 12 週時 投与 24 週時	21.2 (7/33) 21.2 (7/33)	20.0 (6/30) 13.3 (4/30)
	咳スコア	ベースライン (投与 0 週時)	0.6±0.8 (33)	0.5±0.7 (31)
	ベースラインからの変化量	投与 12 週時 投与 24 週時	−0.3±0.7 (33) −0.1±0.8 (33)	−0.1±0.7 (30) −0.1±0.7 (30)
	痰スコア	ベースライン (投与 0 週時)	0.8±0.7 (33)	0.7±0.7 (31)
	ベースラインからの変化量	投与 12 週時 投与 24 週時	0.0±0.4 (33) −0.2±0.7 (33)	−0.1±0.7 (30) −0.1±0.7 (30)
	息切れスコア	ベースライン (投与 0 週時)	1.5±0.9 (33)	1.4±1.0 (31)
	ベースラインからの変化量	投与 12 週時 投与 24 週時	−0.5±0.8 (33) −0.5±0.8 (33)	−0.1±0.8 (30) 0.0±0.9 (30)
	QOL	ベースライン (投与 0 週時)	13.5±8.5 (33)	14.5±8.0 (31)
	ベースラインからの変化量	投与 24 週時	−0.5±6.9 (33)	−3.4±7.2 (30)
	%VC	ベースライン (投与 0 週時)	77.19±17.64 (33)	82.30±14.98 (31)
	ベースラインからの変化量	投与 24 週時	1.89±6.24 (32)	−0.74±7.42 (30)
	%DL _{co}	ベースライン (投与 0 週時)	64.79±22.17 (32)	64.16±19.57 (30)
	ベースラインからの変化量	投与 24 週時	4.70±15.57 (31)	0.37±14.46 (30)
	PaO ₂ (mmHg)	ベースライン (投与 0 週時)	66.38±8.66 (33)	68.82±8.96 (31)
	ベースラインからの変化量	投与 12 週時 投与 24 週時	3.83±7.85 (33) 4.77±9.43 (33)	3.09±10.75 (30) −0.05±9.48 (30)
	6 分間歩行の歩行距離 (m)	ベースライン (投与 0 週時)	391.4±159.1 (31)	352.3±164.0 (28)
	ベースラインからの変化量	投与 24 週時	19.2±71.8 (28)	5.6±178.6 (27)

平均値±標準偏差 (例数)、奏効率：% (例数)

¹³⁾ 咳症状なし：本剤群 54.5% (18/33 例)、プラセボ群 58.1% (18/31 例)、痰症状なし：本剤群 36.4% (12/33 例)、プラセボ群 48.4% (15/31 例)

¹⁴⁾ 本剤群 97.0% (32/33 例)、プラセボ群 100% (31/31 例)

¹⁵⁾ 本剤群 48.5% (16/33 例)、プラセボ群 51.6% (16/31 例)

患者背景別の部分集団における投与 24 週時の A-aDO₂ のベースラインからの変化量は表 14 のとおりであり、部分集団解析による評価には注意が必要なものの、「喫煙歴：過去に喫煙経験あり」及び「全肺洗浄：あり」の部分集団を除き、本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。なお、「喫煙歴：過去に喫煙経験あり」及び「全肺洗浄：あり」の部分集団において本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められなかった原因は特定できなかった。

表 14 患者背景別の部分集団における投与 24 週時の A-aDO₂ のベースラインからの変化量 (PAGE 試験、FAS、OC)

		本剤群	プラセボ群	プラセボ群との差
全体集団		-4.50 [-7.70, -1.30] (33)	0.17 [-3.75, 4.09] (30)	-4.68 [-9.60, 0.24]
年齢	65 歳未満	-3.74 [-8.04, 0.56] (22)	0.41 [-5.01, 5.83] (21)	-4.15 [-10.82, 2.52]
	65 歳以上	-6.04 [-11.21, -0.86] (11)	-0.39 [-5.54, 4.76] (9)	-5.65 [-12.51, 1.22]
性別	男	-2.02 [-5.69, 1.65] (19)	-1.34 [-6.78, 4.10] (18)	-0.68 [-6.95, 5.58]
	女	-7.87 [-13.62, -2.13] (14)	2.44 [-3.79, 8.68] (12)	-10.31 [-18.34, -2.29]
喫煙歴	喫煙中	-5.53 [-20.64, 9.57] (3)	17.80 (1)	-23.33 [-53.54, 6.87]
	過去に喫煙経験あり	0.20 [-4.91, 5.31] (12)	-2.09 [-7.20, 3.02] (18)	2.29 [-4.93, 9.52]
	喫煙歴なし	-7.47 [-11.97, -2.96] (18)	2.28 [-4.27, 8.83] (11)	-9.75 [-17.07, -2.43]
粉塵 曝露歴	あり	-4.20 [-10.10, 1.70] (13)	1.12 [-3.07, 5.31] (14)	-5.32 [-12.10, 1.46]
	なし	-4.70 [-8.81, -0.59] (20)	-0.66 [-7.52, 6.21] (16)	-4.04 [-11.39, 3.31]
全肺洗浄	あり	0.49 [-8.87, 9.85] (8)	-3.60 [-16.14, 8.94] (8)	4.09 [-10.11, 18.28]
	なし	-6.10 [-9.33, -2.87] (25)	1.55 [-2.16, 5.25] (22)	-7.65 [-12.40, -2.89]
PAP の 重症度	1 (PaO ₂ ≥ 70 mmHg、症状なし)	-(0)	-(0)	-
	2 (PaO ₂ ≥ 70 mmHg、症状あり)	-6.59 [-10.39, -2.78] (8)	0.68 [-7.18, 8.53] (8)	-7.26 [-15.18, 0.66]
	3 (70 mmHg > PaO ₂ ≥ 60 mmHg)	-4.78 [-9.68, 0.13] (17)	-1.64 [-7.74, 4.46] (16)	-3.13 [-10.60, 4.33]
	4 (60 mmHg > PaO ₂ ≥ 50 mmHg)	-1.84 [-11.38, 7.70] (8)	4.35 [-5.65, 14.35] (6)	-6.19 [-18.74, 6.37]

平均値 [95%CI] (例数)、1 例の場合は個別値

また、申請者は、本剤の長期投与時の有効性について、以下のように説明している。

後治療／後観察期における主な有効性評価指標の成績は表 15 のとおりであった。

投与 24 週時に A-aDO₂ がベースラインから 10 mmHg 以上改善せず、後治療／後観察期に本剤投与が継続された本剤→本剤群において、比較対象は存在しないものの、A-aDO₂ の投与 24 週時からの変化量に改善傾向が認められ、一部の被験者では奏効に至る例もみられており、本剤の治療効果を得るため 24 週を超える投与期間が必要な症例が一定数存在することが示唆された。

表 15 後治療/後観察期における主な有効性評価指標の成績 (PAGE 試験、FAS、OC)

		本剤→本剤群	本剤→後観察群	プラセボ→本剤群	プラセボ→後観察群	
A-aDO ₂	投与 24 週時	35.07±12.34 (26)	25.43±12.75 (7)	37.29±13.90 (26)	23.48±9.52 (4)	
	投与 24 週時 からの変化量	0.60±9.60 (26)	1.81±19.41 (7)	-5.93±10.49 (25)	2.63±7.23 (4)	
	投与 36 週時 投与 42 週時	-0.26±11.11 (25)	1.70±15.09 (7)	-4.54± 8.14 (25)	5.83±4.18 (4)	
ベースラインからの奏効率		投与 36 週時	7.7 (2/26)	57.1 (4/7)	32.0 (8/25)	75.0 (3/4)
		投与 42 週時	16.0 (4/25)	57.1 (4/7)	20.0 (5/25)	50.0 (2/4)
咳スコア	投与 24 週時	0.5±0.8 (26)	0.4±0.5 (7)	0.3±0.5 (26)	0.5±0.6 (4)	
	投与 24 週時 からの変化量	-0.1±0.6 (26)	-0.1±0.4 (7)	0.0±0.3 (26)	-0.3±0.5 (4)	
	投与 36 週時 投与 42 週時	0.0±0.7 (26)	-0.1±0.4 (7)	0.0±0.3 (26)	-0.3±0.5 (4)	
痰スコア	投与 24 週時	0.6±0.7 (26)	0.6±0.8 (7)	0.6±0.7 (26)	0.5±0.6 (4)	
	投与 24 週時 からの変化量	-0.1±0.5 (26)	-0.1±0.4 (7)	-0.1±0.7 (26)	0.3±0.5 (4)	
	投与 36 週時 投与 42 週時	-0.1±0.7 (26)	0.1±0.4 (7)	-0.2±0.8 (26)	0.5±0.6 (4)	
息切れスコア	投与 24 週時	1.2±1.0 (26)	0.9±1.1 (7)	1.3±0.9 (26)	1.8±0.5 (4)	
	投与 24 週時 からの変化量	0.1±0.6 (26)	-0.1±0.4 (7)	-0.3±0.6 (26)	-0.5±0.6 (4)	
	投与 36 週時 投与 42 週時	0.2±0.6 (26)	-0.1±0.4 (7)	-0.3±0.6 (26)	-0.5±0.6 (4)	
QOL	投与 24 週時	14.0±8.5 (26)	9.6±6.3 (7)	11.5±7.5 (26)	6.8±3.8 (4)	
	投与 24 週時 からの変化量	-1.1±5.9 (26)	3.1±8.8 (7)	-0.3±7.6 (26)	1.0±8.3 (4)	
%VC	投与 24 週時	75.72±20.08 (25)	87.52±16.79 (7)	82.75±16.41 (26)	82.18±9.83 (4)	
	投与 24 週時 からの変化量	-0.29±6.17 (25)	1.49±3.89 (7)	1.87±6.14 (26)	0.43±1.10 (4)	
%DL _{co}	投与 24 週時	68.26±23.41 (24)	70.45±14.80 (7)	63.77±22.93 (26)	69.46±20.09 (4)	
	投与 24 週時 からの変化量	-4.94±16.94 (24)	6.98±10.06 (7)	6.92±9.24 (26)	3.06±10.72 (4)	
PaO ₂ (mmHg)	投与 24 週時	68.77±10.77 (26)	80.00±11.62 (7)	66.58±11.94 (26)	81.33±8.91 (4)	
	投与 24 週時 からの変化量	-1.88±9.43 (26)	-2.59±19.41 (7)	5.07±10.66 (25)	-1.10±8.21 (4)	
	投与 36 週時 投与 42 週時	-0.74±10.55 (25)	-2.16±13.42 (7)	2.05±7.38 (25)	-7.55±7.42 (4)	
6 分間歩行の 歩行距離 (m)	投与 24 週時	398.7±140.4 (23)	532.0±85.8 (7)	367.2±189.2 (26)	369.5±212.5 (4)	
	投与 24 週時 からの変化量	-25.2±88.0 (21)	37.1±67.3 (7)	96.1±144.6 (25)	95.2±119.8 (3)	

平均値±標準偏差 (例数)、奏効率：% (例数)

機構は、以下のように考える。

aPAP 患者を対象に本剤の有効性及び安全性が検討された PAGE 試験において、主要評価項目でプラセボ群に対する本剤群の優越性が検証されるとともに、副次評価項目である奏効率、息切れスコア、%DL_{co}及び PaO₂について、投与 24 週時に本剤群で改善傾向が認められたと判断した。また、比較対象のない非盲検下の成績ではあるものの、投与 24 週時に奏効が得られていなかった被験者に対し本剤投与を継続することにより、一部の被験者では奏効を達成していた。以上を踏まえると、一部の副次評価項目や背景因子別の主要評価項目の成績において本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められなかった点はあるものの、本剤の aPAP に対する有効性を否定するものとはまでは言えず、日本人 aPAP 患者に対する本剤の一定の有効性は期待できると判断した。なお、本剤の長期投与の可否については、7.R.6.3 項で議論する。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、aPAP 患者における本剤の安全性について、以下のように説明している。

第 I 相試験である NTU 試験 (6.2.1 項参照) において、有害事象は、本剤 125 µg を単回吸入投与した aPAP 患者 40.0% (2/5 例 [頭痛、発赤疹各 1 例]) に認められたが、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び副作用は認められなかった。

第 III 相試験である PAGE 試験における安全性の概要は表 16、発現した主な有害事象は表 11 のとおり

であり、忍容性は全体的に良好であり、本剤を申請用法・用量で aPAP 患者に投与した際の安全性に問題がないことが確認された。

表 16 安全性の概要 (PAGE 試験、安全性解析対象集団)

	二重盲検期		全期間 ^{a)}
	本剤群	プラセボ群	本剤投与例 ^{b)}
例数	33	31	60
総曝露期間 (人・年)	7.55	6.92	16.47
有害事象の概要			
有害事象	30 (90.9) 913.8	23 (74.2) 636.0	43 (71.7) 783.1
重篤な有害事象	3 (9.1) 39.7	1 (3.2) 14.5	6 (10.0) 42.5
死亡	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	1 (3.2) 14.5	0
副作用	3 (9.1) 79.5	4 (12.9) 57.8	5 (8.3) 78.9
注目すべき有害事象			
発現した有害事象の内訳			
白血球増加に関する有害事象	0	2 (6.5) 28.9	2 (3.3) 12.1
白血球数増加 (PT)	0	2 (6.5) 28.9	1 (1.7) 6.1
好酸球数増加 (PT)	0	0	1 (1.7) 6.1
過敏症	2 (6.1) 26.5	1 (3.2) 14.5	4 (6.7) 30.4
そう痒症 (PT)	1 (3.0) 13.2	1 (3.2) 14.5	1 (1.7) 6.1
結膜炎 (PT)	1 (3.0) 13.2	0	1 (1.7) 6.1
全身性そう痒症 (PT)	0	0	1 (1.7) 6.1
発疹 (PT)	0	0	1 (1.7) 6.1
好酸球数増加 (PT)	0	0	1 (1.7) 6.1
アナフィラキシー反応	1 (3.0) 13.2	2 (6.5) 28.9	4 (6.7) 30.4
そう痒症 (PT)	1 (3.0) 13.2	1 (3.2) 14.5	1 (1.7) 6.1
咳嗽 (PT)	0	1 (3.2) 14.5	1 (1.7) 12.1
全身性そう痒症 (PT)	0	0	1 (1.7) 6.1
発疹 (PT)	0	0	1 (1.7) 6.1
悪性腫瘍	0	0	1 (1.7) 6.1
乳癌 (PT)	0	0	1 (1.7) 6.1
心血管系事象	1 (3.0) 13.2	0	1 (1.7) 6.1
うっ血性心不全 (PT)	1 (3.0) 13.2	0	1 (1.7) 6.1
不整脈	0	0	0
滲出液及び毛細血管漏出症候群	1 (3.0) 13.2	0	1 (1.7) 6.1
うっ血性心不全 (PT)	1 (3.0) 13.2	0	1 (1.7) 6.1

上段：例数 (%)、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数

各注目すべき有害事象の定義は 10 項参照

a) 本剤の投与開始以降に発現した有害事象を集計した

b) 二重盲検期で本剤群であった被験者及び二重盲検期でプラセボ群であった被験者のうち後治療/後観察期に本剤が投与された被験者

機構は、臨床試験における有害事象の発現状況、本剤の薬理作用、米国で上市されている本薬の注射剤 (Leukine®) の安全性プロファイルを踏まえ、以下の項において、本剤投与に関連する可能性のある有害事象を詳細に検討した。

7.R.3.1 白血球増加に関する有害事象について

申請者は、本剤投与例で認められた好酸球数増加及び白血球数増加各 1 例の重症度はいずれも軽度であり、安全性の懸念事項となり得る事象は認められなかったことから、PAGE 試験の結果に基づく RMP の安全性検討事項への設定は不要と考えている旨を説明している。

機構は、これまでに得られている臨床試験成績では、本剤投与と白血球増加に関連する有害事象の発現に明確な関連性は認められておらず、現時点では白血球増加に関する有害事象を RMP の安全性検討事項に設定しないとの申請者の説明は受入れ可能であるが、本剤投与時における白血球増加に関連する有害事象の発現については、公表文献等を含め、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、臨床現場に適宜情報提供する必要があると考える。

7.R.3.2 過敏症及びアナフィラキシー反応について

申請者は、以下のように説明している。

本剤投与例で認められた過敏症及びアナフィラキシー反応に関連する有害事象の重症度は、中等度であった咳嗽の 1 例を除き、いずれも軽度であり、安全性の懸念事項となり得る事象は認められなかったものの、アナフィラキシー反応は、米国上市注射剤の Leukine® で皮下又は静脈内投与時にアナフィラキシーの発現報告があり、また重篤化するおそれのある重要な事象であることから、RMP の重要な潜在的リスクに設定するとともに、添付文書において注意喚起を行うこととした。

機構は、以下のように考える。

これまでに得られている臨床試験成績は限定的であるが、現時点では本剤投与による過敏症及びアナフィラキシー反応に関連する有害事象の発現を強く示唆するデータは得られていない。しかしながら、本剤のようなタンパク質を有効成分とする製剤を吸入投与する事例は限られているものの、一般に、タンパク質を有効成分とする製剤では重篤な過敏症を引き起こす可能性があり、Leukine® ではアナフィラキシーの報告があることを考慮すると、本薬を有効成分とする注射剤でアナフィラキシーが報告されている旨を添付文書において注意喚起するとともに、アナフィラキシーを RMP の重要な潜在的リスクに設定するとの申請者の対応は適切と判断した。なお、製造販売後の調査等において、引き続き情報収集し、得られた情報を臨床現場へ適切に提供する必要がある。

7.R.3.3 悪性腫瘍について

申請者は、以下のように説明している。

本剤投与例において、重篤な乳癌が 1 例認められたが、治験薬との因果関係は否定されており、現時点では本剤投与と悪性腫瘍との明確な関連性は認められていない。しかしながら、GM-CSF の薬理的な作用機序から発がんとの関連を示唆する知見は得られていないものの、薬理作用の観点から本薬が腫瘍細胞の成長因子の役割を果たす可能性は除外できず、また、悪性腫瘍は重篤化するおそれのある重要な事象であることを踏まえ、RMP の重要な潜在的リスクに設定することとした。

機構は、以下のように考える。

現時点までに得られている臨床試験成績では症例数及び投与期間に限りがあり、本剤投与による悪性腫瘍の発現リスクについて結論づけることは困難である。Leukine®の Prescribing Information において腫瘍細胞に影響を与える可能性が除外できない旨が注意喚起されていることも踏まえ、悪性腫瘍を RMP の重要な潜在的リスクに設定するとの申請者の対応は適切と判断した。なお、製造販売後の調査等において、本剤長期投与時も含めた悪性腫瘍の発現状況について引き続き情報収集するとともに、公表論文等の情報を含めて、得られた情報を臨床現場へ適切に提供する必要がある。

7.R.3.4 その他の本剤投与に関連する可能性のある有害事象について

申請者は、以下のように説明している。

心血管系事象並びに滲出液及び毛細血管漏出症候群に関連する有害事象として重篤なうっ血性心不全が1例認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。また、不整脈に関連する有害事象は認められなかった。現時点では、これら事象の発現と本剤投与に明確な関係性は認められていないものの、Leukine®では重篤な上室性不整脈及び重篤化する可能性のある毛細血管漏出症候群の報告があり、いずれも臨床的に重要な事象であることを踏まえ、上室性不整脈及び毛細血管漏出症候群を RMP の重要な潜在的リスクに設定することとした。

機構は、以下のように考える。

現時点までに得られている臨床試験成績からは本剤投与と心血管系事象、不整脈、並びに滲出液及び毛細血管漏出症候群の発現に明確な関連性は認められていないが、Leukine®において重篤な事象が報告されていること等を踏まえ、上室性不整脈及び毛細血管漏出症候群を RMP の重要な潜在的リスクとして設定するとの申請者の対応は適切と判断した。なお、製造販売後の調査等において、引き続き情報収集し、得られた情報を臨床現場へ適切に提供する必要がある。

7.R.3.5 長期投与時の安全性について

機構は、本剤の長期投与時の安全性について、以下のように考える。

PAGE 試験では、二重盲検期の本剤群と比較して全期間の本剤投与例において、有害事象、重篤な有害事象、死亡、投与中止に至った有害事象及び副作用の発現割合が増加する傾向は認められておらず(表 16)、特定の有害事象の発現割合が増加する傾向も認められていない(表 11)ことから、現時点では、本剤の長期投与に伴う安全性リスクの上昇は認められていない。なお、本剤の長期投与の可否については、7.R.6.3 項で議論する。

機構は、7.R.3.1～7.R.3.5 の項における検討より、本剤の安全性について、以下のように考える。

提出された臨床試験成績を踏まえると、現時点では aPAP 患者において、本剤の安全性上の重大な懸念は示されておらず、本剤の安全性は許容可能であり、認められた有害事象は適切な安全対策の実施により管理可能であると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考える。

提出された資料、7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討の結果から、aPAP に対する治療の現状（1 項参照）を踏まえると、本剤は治療介入が必要な aPAP の臨床症状の改善が期待できる治療薬となり得ると判断した。ただし、PAGE 試験において本剤が奏効しなかった被験者も認められていることや、本剤の有効性は投与 24 週時に確認されていることを踏まえ、本剤投与により効果が認められない場合や、呼吸機能の早期改善が必要な場合や呼吸機能の急速な低下が認められる場合等の患者の状態に応じて、適宜全肺洗浄等の既存の治療法の適用を考慮すべきである。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.5 効能・効果について

機構は、提出された資料、7.R.2 項、7.R.3 項及び 7.R.4 項における検討を踏まえ、本剤の効能・効果を申請のとおり、「自己免疫性肺胞蛋白症」と設定することは可能と考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 申請時用法・用量の妥当性について

機構は、提出された資料、7.R.2 及び 7.R.3 項における検討を踏まえ、本剤の aPAP に対する用法・用量を申請のとおり設定することは可能と考える。

7.R.6.2 本剤の休薬及び投与再開の可否について

申請者は、以下のように説明している。

PAGE 試験において、投与 24 週時に A-aDO₂ がベースラインから 10 mmHg 以上改善し、後治療／後観察期に本剤が投与されなかった本剤→後観察群では、投与 24 週時以降、A-aDO₂ の変化量が悪化傾向を示したものの、奏効率は投与 42 週時においても維持されており、本剤投与により奏効した症例の多くは休薬し、経過観察が可能と考えられる。PAP 診療ガイドライン及び複数の医学専門家から聴取した意見を踏まえると、本剤の休薬の判断は、動脈血液ガス検査、肺機能検査、臨床症状、HRCT の画像所見等を基に、医師によって総合的に判断されるべきものと考えられる。

また、本剤休薬後の再投与に係る検討は臨床試験の中では行っていないものの、本剤の吸入療法に係る臨床研究（表 12 の文献 B）のフォローアップ調査（Chest 2014; 145: 729-37）において、PAP 診療ガイドラインの治療アルゴリズムを参考に、本剤投与終了後 30 カ月の観察期間中に PAP の重症度が 3 若しくは 4 かつ症状が悪化した、又は重症度 5 に該当した被験者 12 例のうち 5 例に対し、本剤の吸入療法が追加実施され、特段の問題は報告されていない。以上より、PAP 診療ガイドラインの治療アルゴリズムを参考に、本剤の再投与を実施することは可能と考えられる。

機構は、以下のように考える。

PAGE 試験の結果から、本剤投与により aPAP の臨床症状の改善が認められた症例においては休薬し、経過観察に移行することは可能と判断するものの、判断基準に関する知見は限定的であり、動脈血液ガ

ス検査、肺機能検査、臨床症状等に基づき、医師によって、慎重に判断されるべきである。また、本剤休薬後の再投与について、臨床試験においては検討されておらず、再投与経験に係る情報も非常に限定的であるものの、現時点では本剤の再投与の実施を不可とすべきとの情報は得られていないことから、再投与については PAP 診療ガイドラインを参考に、医師によって慎重に判断されるべきである。なお、本剤の休薬及び再投与の判断基準等については、今後得られる製造販売後の情報等も踏まえ、関連学会等において更なる議論がなされていくことが望まれる。

7.R.6.3 本剤の長期投与の要否について

機構は、以下のように考える。

7.R.2.2 項及び 7.R.3.5 項における検討のとおり、PAGE 試験において本剤の治療効果を得るため 24 週を超える投与期間が必要な症例が一定数存在することが示唆されている一方、長期投与に伴う安全性リスクの上昇は認められていないことを踏まえると、長期投与を制限するまでの必要性は低いと判断した。ただし、42 週を超えて本剤投与を継続した経験はないことに加え、本剤投与により奏効した被験者の多くは休薬し、経過観察が可能と考察されていること（7.R.6.2 項参照）を踏まえると、本剤の長期投与の要否については、個々の患者の状態に応じて慎重に判断されるべきである。また、臨床試験における aPAP 患者の検討例数は限られ、かつ評価期間も最長で 42 週間に留まることから、本剤を長期投与した際の安全性及び有効性については、製造販売後の調査等において引き続き情報収集し、得られた情報を臨床現場に適宜情報提供することが必要である。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

機構は、以下のように考える。

7.R.3 項における検討のとおり、臨床試験成績を踏まえると本剤の安全性は許容可能である。しかしながら、臨床試験における本剤の aPAP 患者に対する使用経験は非常に限定的であり、特に本剤の長期投与や休薬後の再投与の安全性に関する情報等も限られることから、更なる情報を収集するために、本剤を使用する全例を対象とした使用成績調査を実施し、本剤の安全性等について引き続き慎重に検討する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP

に従って行われていたと認められたことから、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。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の治験実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該治験実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験実施医療機関

- 実施医療機関の長は、GCP 第 26 条の 9 第 3 項に規定される監査報告書を受け取ったが、実施医療機関において治験が適切に行われているかどうか又は適切に行われたかどうかについて、治験審査委員会の意見を聴いていなかった。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の aPAP に対する有効性は期待でき、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。本品目は aPAP に対し、新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。また、本品目の臨床試験における症例数は非常に限られることから、製造販売後の調査等において、本品目の長期投与時を含めた使用実態下における安全性等について、さらに検討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、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価方法及び評価項目の定義は以下のとおりである。

項目	定義
A-aDO ₂	以下の式により算出する。 $A-aDO_2 = (PB - P_{H_2O}) \times FiO_2 - \frac{PaCO_2}{R} + PaCO_2 \times FiO_2 \times \frac{1-R}{R} - PaO_2$ A-aDO ₂ : 肺泡気動脈血酸素分圧較差、PB: 気圧 (測定値)、P _{H₂O} : 大気中の水蒸気分圧 (47 mmHg)、FiO ₂ : 吸入酸素濃度 (0.21)、PaCO ₂ : 動脈血二酸化炭素分圧 (測定値)、R: 呼吸商 (0.8)、PaO ₂ : 動脈血酸素分圧 (測定値)
奏効率	投与 24 週時の A-aDO ₂ がベースラインと比較して 10 mmHg 以上改善した被験者の割合
咳スコア	咳の臨床症状の程度を、以下の 4 段階で評価したスコア 0: なし 1: 軽度; 一般用医薬品による治療を要する 2: 中等度; 内科的治療を要する; 身の回り以外の日常生活動作の制限 3: 高度; 身の回りの日常生活動作の制限
痰スコア	痰の臨床症状の程度を、0: なし、1: 軽度、2: 中等度、3: 高度の 4 段階で評価したスコア
息切れスコア	息切れの臨床症状の程度を、以下の Modified British medical research council (mMRC) 息切れスケールを用いて 5 段階で評価したスコア 0: 激しい運動をしたときだけ息切れがある 1: 平坦な道を早足で歩く、あるいは緩やかな上り坂を歩くとときに息切れがある 2: 息切れがあるので、同年代の人より平坦な道を歩くのが遅い、あるいは平坦な道を自分のペースで歩いているとき、息切れのために立ち止まることがある 3: 平坦な道を約 100 m、あるいは数分歩くと息切れのために立ち止まる 4: 息切れがひどく家から出られない、あるいは衣服の着替えをするときにも息切れがある
QOL	COPD の疾患特異的質問票である CAT を用いて評価された。 CAT は、患者による咳、痰、息苦しさ、労作時の息切れ、日常生活、外出への自信、睡眠及び活力の 8 項目からなる質問票であり、各項目を 0 (最良の状態) ~5 (最悪の状態) の 6 段階で評価した合計スコア (範囲: 0~40、スコアが高いほど QOL が低い)

また、7.R.3 項に記載した各事象の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
白血球増加に関する有害事象	PT：白血球増加症、白血球数増加、著明な白血球増多、好中球増加症、好中球数増加、好中球百分率増加、杆状核好中球数増加、杆状核好中球百分率増加、リンパ球増加症、リンパ球数増加、リンパ球百分率増加、アレルギー性好酸球増加症、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応、好酸球増加・筋痛症候群、好酸球増加症、好酸球増加症候群、好酸球増多を伴う血管リンパ組織過形成、好酸球数増加、好酸球百分率増加、好塩基球増加症、好塩基球数増加、好塩基球百分率増加、単球増加症、単球数増加、単球百分率増加
過敏症	SMQ：過敏症
アナフィラキシー反応	SMQ：アナフィラキシー反応、アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態（狭域）
悪性腫瘍	SMQ：悪性腫瘍
心血管系事象	SOC：心臓障害
不整脈	SMQ：不整脈
滲出液及び毛細血管漏出症候群	PT：毛細血管漏出症候群、低血圧、低アルブミン血症、血中アルブミン異常、血中アルブミン減少、低蛋白血症、ヘマトクリット増加、浮腫、全身性浮腫、肺水腫、胸水、腹水、循環血液量低下、血液濃縮、血液量減少症、血液量減少性ショック、総蛋白減少、滲出液、毛細血管漏出症候群、心嚢液貯留、体液貯留、末梢性浮腫、肺浸潤、うっ血性心不全、体重増加、体重変動、体重異常、異常体重増加、過体重

以上

審査報告 (2)

令和6年2月21日

申請品目

[販売名] サルグマリン吸入用 250 µg
[一般名] サルグラモスチム (遺伝子組換え)
[申請者] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 令和5年6月30日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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。

1.1 有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項並びに医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項に関する機構の判断は支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 本剤の治療効果を得るために24週を超える投与期間が必要か否かについて、A-aDO₂の変化量の標準偏差の大きさを考慮すると、自然変動の可能性も否定できず、PAGE試験の結果のみから明確に結論付けることは困難である。
- 本剤の使用経験は非常に限られており、以下の点を含めて、製造販売後の調査等から得られた情報は、医療関係者等に対して適切かつ速やかに提供されるべきである。
 - ✓ 未検討の安静時 PaO₂ が 50 mmHg 未満の重症患者やプラセボ群を上回る改善傾向が示されなかった背景因子を有する患者(表14)に対する使用実績の情報
 - ✓ 未検討の気管支喘息、間質性肺炎等の炎症を伴う肺疾患を合併する患者においては、本剤が有する白血球系細胞数増加作用による合併症の増悪等を引き起こす可能性が考えられることから、当該患者に対する安全性情報

機構は、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、本剤投与症例全例を対象とした製造販売後の調査等を実施し、本剤の aPAP に対する安全性及び有効性について引き続き検討するとともに、得られた情報を適時適切に医療現場に提供することが適切と判断した。その上で、機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表17に示す安全性検討事項を設定すること、表18に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加の

リスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 17 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
該当なし	<ul style="list-style-type: none"> ・アナフィラキシー ・毛細血管漏出症候群 ・上室性不整脈 ・悪性腫瘍 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 18 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・一般使用成績調査 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供

申請者は、表 19 のとおり、本剤が投与された症例のデータが一定数集積されるまでの間は、投与症例全例を対象とした一般使用成績調査を実施する旨を説明した。

表 19 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性及び有効性を検討する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	aPAP 患者
観察期間	本剤初回投与から 96 週間
予定症例数	170 例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性検討事項：アナフィラキシー、毛細血管漏出症候群、上室性不整脈、悪性腫瘍 ・患者背景（年齢、性別、喫煙歴、粉塵曝露歴、既往歴・合併症等） ・aPAP の罹病期間、重症度及び前治療歴 ・本剤の投与状況 ・併用薬剤、併用療法 ・臨床検査 ・有害事象 ・有効性評価

機構は、これらの対応を了承した。

2. 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・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

自己免疫性肺胞蛋白症

[用法・用量]

通常、成人にはサルグラモスチム（遺伝子組換え）として 125 µg を 1 日 2 回、ネブライザーを用いて 7 日間連日吸入投与し、7 日間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
A-aDO ₂	Alveolar-arterial oxygen difference	肺泡気動脈血酸素分圧較差
A/G	Albumin/Globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPAP	Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis	自己免疫性肺胞蛋白症
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC _{last}	Area under the concentration-time from time 0 to the last observed concentration	投与開始時点から最終測定時点までの薬物濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	Area under the concentration-time curve from zero to t hours	投与開始時点から t 時間までの薬物濃度-時間曲線下面積
BID	Twice daily	1日2回
BALF	Bronchoalveolar lavage fluid	気管支肺胞洗浄液
CAT	COPD assessment test	COPD アセスメントテスト
CBB	Coomassie brilliant blue	クマシーブリリアントブルー
CI	Confidence interval	信頼区間
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
%DL _{CO}	Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide % predicted	%一酸化炭素肺拡散能
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
EFD	Embryo fetal development	胚・胎児発生
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着法
EMA	European medicines agency	欧州医薬品庁
EMA ガイドライン	Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products – Revision 3 (EMA/410/01 rev.3)	—
EOPC	End of production cell	生産後細胞
FAS	Full analysis set	—
FEED	Fertility and early embryo development	受胎能及び着床までの初期胚発生
GALT	Gut-associated lymphoid tissue	腸管関連リンパ組織
GM-CSF	Granulocyte - macrophage colonystimulating factor	顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HRCT	High-resolution computed tomography	高分解能コンピュータ断層撮影
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q5B ガイドライン	—	組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について (平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号)

略語	英語	日本語
ICH Q5D ガイドラ イン	—	「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について（平成12年7月14日付け医薬審第873号）
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MCH	Mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
ME 比	Myeloid/Erythroid ratio	骨髄球系／赤芽球系比
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
OC	Observed case	—
PaO ₂	Partial pressure of oxygen in arterial blood	動脈血酸素分圧
PAP	Pulmonary alveolar proteinosis	肺胞蛋白症
PPND	Pre- and postnatal development	出生前及び出生後の発生及び母体の機能
PPQ	Process performance qualification	プロセス稼働適格性
PT	Preferred term	基本語
QOL	Quality of life	生活の質
rhGM-CSF	Recombinant human granulocyte-macrophage colonystimulating factor	遺伝子組換えヒト顆粒球・マクロファージ コロニー刺激因子
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画書
RP-HPLC	Reverse phase high-performance liquid chromatography	逆相高速液体クロマトグラフィー
SDS- PAGE	Sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis	ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミ ドゲル電気泳動
SEC	Size exclusion liquid chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SMQ	Standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
TSE	Transmissible spongiform encephalopathy	伝達性海綿状脳症
%VC	% vital capacity	%肺活量
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
PAP 診療 ガイドラ イン	—	肺胞蛋白症診療ガイドライン 2022 日本呼 吸器学会肺胞蛋白症診療ガイドライン 2022 作成委員会 編
生物由来 原料基準	—	生物由来原料基準（平成15年5月20日付 け厚生労働省告示第210号）
本剤	—	サルグマリン吸入用 250 µg
本薬	—	サルグラモスチム（遺伝子組換え）