目次

略語・略号一覧 3
2.5 臨床に関する概括評価 4
2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 薬理学的分類の特定 4
2.5.1.2 目標適応症の臨床的/病態生理学的側面 4
2.5.1.2.1 自己免疫性肺胞蛋白症の症状及び臨床的特徴 4
2.5.1.2.2 自己免疫性肺胞蛋白症の病態生理 5
2.5.1.2.3 診断 5
2.5.1.2.3.1 肺胞蛋白症の診断基準 6
2.5.1.2.3.2 肺胞蛋白症診断アルゴリズム 7
2.5.1.2.3.3 重症度分類 8
2.5.1.3 自己免疫性肺胞蛋白症に対する治療法と問題点 9
2.5.1.3.1 国内外の治療法 9
2.5.1.3.2 自己免疫性肺胞蛋白症に対する洗浄療法 9
2.5.1.3.3 自己免疫性肺胞蛋白症に対する試験的治療 10
2.5.1.4 目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景 10
2.5.1.5 臨床開発計画 11
2.5.1.5.1 臨床開発の経緯と臨床データパッケージ 11
2.5.1.6 規制当局の助言 13
2.5.1.6.1 [redacted]相談 13
2.5.1.6.2 [redacted]相談 14
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 15
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 15
2.5.3.1 薬物動態に影響を及ぼす内因性要因 17
2.5.3.2 薬物動態に影響を及ぼす外因性要因 18
2.5.3.3 特別な試験 18
2.5.4 有効性の概括評価 19
2.5.4.1 試験の概要（PAGE 試験） 19
2.5.4.1.1 試験デザイン 19
2.5.4.1.2 対象患者 19
2.5.4.1.3 用量及び投与方法 20
2.5.4.1.4 有効性評価項目 20
2.5.4.1.5 解析方法 21
2.5.4.2 試験の結果（PAGE 試験） 21
2.5.4.2.1 被験者の特性 21
2.5.4.2.2 有効性の結果 23
2.5.4.2.2.1 主要評価項目 23
2.5.4.2.2.2 副次評価項目 23
2.5.4.2.2.3 その他の評価項目 25
2.5.4.2.3 部分集団における検討 25
2.5.4.2.4 主要評価項目の群間差の臨床的意義についての考察 26

2.5.4.2.5 長期投与時の有効性について 30
2.5.4.3 試験の結果（臨床研究） 32
2.5.4.4 有効性のまとめ 33
2.5.5 安全性の概括評価 33
2.5.5.1 安全性の評価方法（NTU 試験） 34
2.5.5.1.1 評価項目及び評価方法 34
2.5.5.1.2 評価期間 34
2.5.5.2 安全性の結果（NTU 試験） 34
2.5.5.2.1 全般的な曝露状況 34
2.5.5.2.2 人口統計学的特性 35
2.5.5.2.3 有害事象 35
2.5.5.3 安全性の評価方法（PAGE 試験） 35
2.5.5.3.1 評価項目及び評価方法 35
2.5.5.3.2 評価期間 35
2.5.5.4 安全性の結果（PAGE 試験） 35
2.5.5.4.1 全般的な曝露状況 35
2.5.5.4.2 人口統計学的特性 36
2.5.5.4.3 有害事象及び副作用 36
2.5.5.4.4 比較的よくみられる有害事象 39
2.5.5.4.5 死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象 40
2.5.5.4.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 40
2.5.5.4.7 臨床検査値 40
2.5.5.4.8 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 41
2.5.5.4.9 特別な患者集団及び状況下における安全性 41
2.5.5.4.9.1 内因性要因 41
2.5.5.4.9.2 外因性要因 41
2.5.5.5 安全性の結果（臨床研究） 41
2.5.5.6 薬物相互作用 41
2.5.5.7 妊娠及び授乳時の使用 42
2.5.5.8 過量投与 42
2.5.5.9 薬物乱用 42
2.5.5.10 離脱症状及び反跳現象 42
2.5.5.11 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 43
2.5.5.12 世界での市販後使用経験 43
2.5.5.13 安全性のまとめ 44
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 44
2.5.6.1 治療の背景 44
2.5.6.1.1 疾患又は症状 44
2.5.6.1.2 現行の治療 44
2.5.6.2 ベネフィット 45
2.5.6.3 リスク 46
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 46
2.5.7 参考文献 46

略語・略号一覧

略語･略号	内容
$A\text{-}aDO_2$	肺胞気動脈血酸素分圧較差（Alveolar-arterial oxygen difference）
BAL	気管支肺胞洗浄（Bronchoalveolar lavage）
CEA	癌胎児性抗原（Carcinoembryonic antigen）
COPD	慢性閉塞性肺疾患（Chronic obstructive pulmonary disease）
CT	コンピュータ断層撮影（Computed tomography）
CYFRA21-1	サイトケラチン 19 フラグメント（Cytokeratin 19 fragment）
C_{max}	最高血中濃度
DL_{CO}	一酸化炭素肺拡散能（Diffusing capacity of carbon monoxide）
FAS	最大の解析対象集団（Full analysis set）
FVC	努力性肺活量（Forced vital capacity）
GGO	すりガラス様陰影（Ground glass opacity）
GM-CSF	顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子（Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor）
HRCT	高分解能コンピュータ断層撮影（High-resolution computed tomography）
hsCRP	高感度 C 反応性タンパク質（High sensitive C-reactive protein）
KL-6	シアル化糖鎖抗原 KL-6（Sialylated carbohydrate antigen KL-6）
LDH	乳酸脱水素酵素（Lactate dehydrogenase）
PT	基本語（Preferred term）
PaO_2	動脈血酸素分圧（Partial pressure of oxygen in arterial blood）
QOL	生活の質（Quality of life）
rhGM-CSF	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（Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor）
SAS	安全性解析対象集団（Safety analysis set）
SP-A	サーファクタント蛋白 A（Surfactant protein A）
SP-D	サーファクタント蛋白 D（Surfactant protein D）
$t_{1/2}$	消失半減期
t_{max}	最高血中濃度到達時間
VC	肺活量（Vital capacity）

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類の特定

NPC-26 の有効成分であるサルグラモスチム（遺伝子組換え）は、酵母由来の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（以下、「rhGM-CSF」）である。アミノ酸 127 個から成る糖タンパク質であり、糖鎖の違いにより分子量の異なる 3 つの主要な分子種が存在する。ヒト GM-CSF のアミノ酸配列と比較すると、23 番目のアルギニンがロイシンに置換されているという点で異なる。

NPC-26 は、肺胞マクロファージの分化を促進するという新規の作用機序を有する薬剤である。国内で承認されているコロニー刺激因子製剤とは刺激する細胞種が異なっており、NPC-26 と同じ薬理作用を有する薬剤はない。

2.5.1.2 目標適応症の臨床的/病態生理学的側面

2.5.1.2.1 自己免疫性肺胞蛋白症の症状及び臨床的特徴

肺胞蛋白症は、肺胞内に肺サーファクタントと呼ばれる不溶性物質が蓄積することで、呼吸不全を引き起こす疾患である。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[1)]。このうち、自己免疫性肺胞蛋白症及び先天性肺胞蛋白症が平成 27 年 7 月 1 日付で「肺胞蛋白症（自己免疫性又は先天性）」として指定難病に指定されている（告示番号：229）。

NPC-26 の目標適応症である自己免疫性肺胞蛋白症の国内の患者割合は、肺胞蛋白症のうち約 90%を占め、有病率は 6.2 人/100 万人、罹患率は 0.49 人/100 万人/年と報告されている[2)]。国内の自己免疫性肺胞蛋白症及び先天性肺胞蛋白症を合わせた患者数は、約 900 人である[3)]。2022 年 8 月 1 日現在の日本の人口 125,082,248 人（総務省統計局 2023 年 1 月 20 日確定値）と最近の調査[2)]（有病率）を基に日本の自己免疫性肺胞蛋白症の患者数を算出すると、776 人と推定され、稀な疾患である。

自己免疫性肺胞蛋白症の男女比は 2.1：1、診断時年齢の中央値は 51 歳で、喫煙歴と粉塵吸入歴がそれぞれ 57%と 26%に認められている[2)]。

国内での自己免疫性肺胞蛋白症 223 例を対象とした臨床症状調査[2)]では、主な症状である呼吸機能障害の発現頻度は、労作性呼吸困難が 39%と最も多く、呼吸困難に咳嗽を伴うものが 11%、咳嗽のみが 10%であった。また、症例数は少ないが、発熱、痰、体重減少なども認められた。しかし、患者の 31%は無症状であり、健康診断時の画像診断で偶然に発見されることもある。画像所見の割に症状が比較的軽微であることが本疾患の特徴といえる。また、患者の 65%には併存する疾患はないが、高血圧症（8.5%）、感染症（5.7%）、高脂血症（4.2%）、自己免疫疾患（1.4%）などの併存疾患が認められた[2)]。

自己免疫性肺胞蛋白症の予後について、井上らは、有症状症例 105 例中 32 例（30.5%）、無症状症例 39 例中 11 例（28.2%）が全肺洗浄を行うことなく、自然寛解に至ったと報告している[2)]。しかし、30%程度に自然寛解を認めるものの、残りの 70%程度は進行性あるいは軽快しない

患者である。肺線維症などの合併例は難治重症化し予後不良である。また、自己免疫性肺胞蛋白症の長期予後調査によると、転帰が確定した 79 例の解析では、9 例が死亡（肺線維症合併、感染症合併例では予後不良を示した）し、5 年生存率は 92%、10 年生存率は 81%であった[4]。しかし、非死亡例でも全肺洗浄や rhGM-CSF 吸入を繰り返す、又は生活や仕事に制限を余儀なくされていた。

2.5.1.2.2 自己免疫性肺胞蛋白症の病態生理

自己免疫性肺胞蛋白症の病因は、体内の GM-CSF に対する自己抗体の過剰な産生である。

肺胞内に存在する肺サーファクタントは、Ⅱ型肺胞上皮細胞で産生され、肺胞の表面張力を低下させて肺胞がつぶれるのを防ぐ役割を担っている。健康人では、肺サーファクタントはⅡ型肺胞上皮細胞に再利用されるとともに、GM-CSF の働きで成熟した肺胞マクロファージによって分解され、産生と分解のバランスを取ることで恒常性が維持されている[5]。一方、自己免疫性肺胞蛋白症の患者では、過剰な抗 GM-CSF 自己抗体の存在によってマクロファージが成熟できず、肺サーファクタントの分解過程が阻害される。その結果、肺胞内に肺サーファクタント由来の不溶性物質が蓄積し（図 2.5.1-1）、ガス交換が十分にできなくなり、呼吸不全を引き起こす[6]。

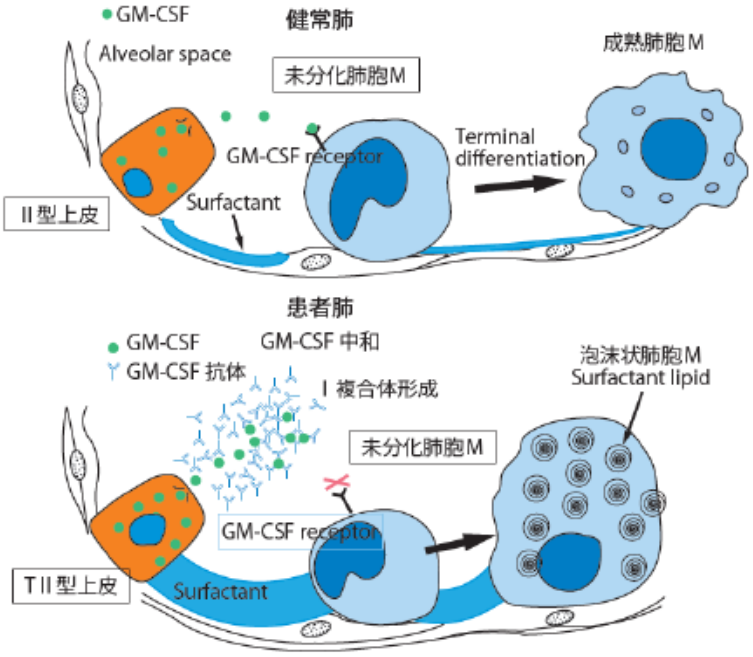


図 2.5.1-1 自己免疫性肺胞蛋白症の発生機序[6]

2.5.1.2.3 診断

びまん性肺疾患で肺胞蛋白症を疑う場合、画像所見に加え、病理・細胞学的所見から肺胞蛋白症の診断を行う。その後、診断アルゴリズムに従って分類を行う[1]。以下に肺胞蛋白症の診断基準と診断アルゴリズムを示す。

2.5.1.2.3.1 肺胞蛋白症の診断基準

原則、以下の 2 項目を満たすこと。

1. 画像所見：胸部 CT（原則、高分解能 CT：HRCT）で、肺胞蛋白症を支持する所見を有する[注1)]。
2. 病理・細胞学的所見：以下の a 又は b を満たす。
   a. 気管支肺胞洗浄（BAL）液で白濁の外観（米のとぎ汁様、ミルク様）を呈し、放置すると沈殿する。光学顕微鏡で、肺胞蛋白症の BAL 所見がみられる[注2)]。
   b. 病理組織（経気管支肺生検、外科的肺生検、剖検）で肺胞蛋白症の病理所見がみられる[注3、4)]。

注1)　HRCT による「画像基準」と「肺胞蛋白症を支持する画像所見」は以下のとおり。
主要所見として、①すりガラス様陰影（GGO）、②小葉内網状影及び小葉間隔壁肥厚像、③crazy-paving pattern、④コンソリデーションであり、その分布は①両側性、②地図状分布（辺縁が鮮明）、③subpleural sparing である。
また、線維化所見として、①牽引性気管支拡張像、②嚢胞、③蜂巣肺をまれに認めることがある。
「肺胞蛋白症を支持する画像所見」は、以上の所見のうち、以下の(1)及び(2)、あるいは(1)のみとする。
(1) 両側性の crazy-paving pattern を認める（GGO 主体であることもある）。
(2) 地図状分布、subpleural sparing（胸膜直下に陰影を認めない）を呈することがある。
Crazy-paving pattern は他の疾患で認められるため、鑑別が必要である。

注2)　肺胞蛋白症の BAL 液光学的顕微鏡所見
- ギムザ染色、パス染色、パパニコロー染色（ライトグリーンに染色）で、背景に多数の細顆粒状の無構造物質（光学顕微鏡で観察可能である 0.2μm 大程度）の沈着。
- さらに大きな（数十μm 程度）大のパス、ライトグリーンに濃染される、無構造顆粒状物質を認める。
- マクロファージ（細胞径 40～50μm）の細胞境界が不明瞭となり、細胞外の細顆粒状物質に移行する像が認められる
- 泡沫状マクロファージ（foamy macrophage）を認める。
- BAL のリンパ球比率の増加。

注3)　肺胞蛋白症の病理所見
(1) 肺胞蛋白症の基本的な所見：左右肺にびまん性に肺病変をきたした症例で、
   a. 末梢気腔内に 0.2μm 大の弱好酸性細顆粒状物質が充満する。細顆粒状物質に数十μm 大の好酸性物質が混在する。数μm 大の lipid clefts が混在する（ヘマトキシリン・エオジン染色）。
   b. 末梢気腔内の細顆粒状物質はパス染色で陽性所見を示す。

c. 末梢気腔内の細顆粒状物質は免疫染色で surfactant apoprotein（SP-A)に陽性所見を示す。

(2) 肺胞蛋白症に伴うことがある所見

a. 末梢気腔内に大型泡沫細胞が集積する。細胞質の崩壊過程を示す泡沫細胞を含む。

b. 肺胞領域の間質にリンパ球系細胞浸潤をみる。多くは軽度まで。

c. 間質性肺線維化病変が存在することがある。まれに肺線維化病変が著明な症例がある。

(3) 肺胞蛋白症の肺病変自体では陰性の所見（他疾患と鑑別すべき所見あるいは肺胞蛋白症以外の肺疾患の合併を考慮すべき所見）

a. 腫瘍性病変

b. 肉芽腫性病変

c. 好中球あるいは好酸球の浸潤

d. 壊死病変

e. 肺胞壁のうっ血

f. フィブリン析出

g. 炭粉沈着と偏光性物質の沈着

注4) 肺胞蛋白症の診断は、BAL、経気管支肺生検で十分である。肺胞蛋白症あるいは肺胞蛋白症の他に間質性肺疾患の合併が疑われる場合、他の方法で診断できない場合に外科的肺生検が推奨される。肺胞蛋白症の診断にクライオ肺生検を行わないことが提案されたが、エビデンスレベルは低い。

2.5.1.2.3.2 肺胞蛋白症診断アルゴリズム

肺胞蛋白症の診断基準で肺胞蛋白症と診断した後、図 2.5.1-2 の肺胞蛋白症診断アルゴリズムに従い、自己免疫性肺胞蛋白症、続発性肺胞蛋白症、先天性／遺伝性肺胞蛋白症及び未分類肺胞蛋白症に分類する[1)]。

自己免疫性肺胞蛋白症の診断には、血清中の抗 GM-CSF 抗体が基準値のカットオフ値以上に増加（陽性）していることを確認する必要がある。

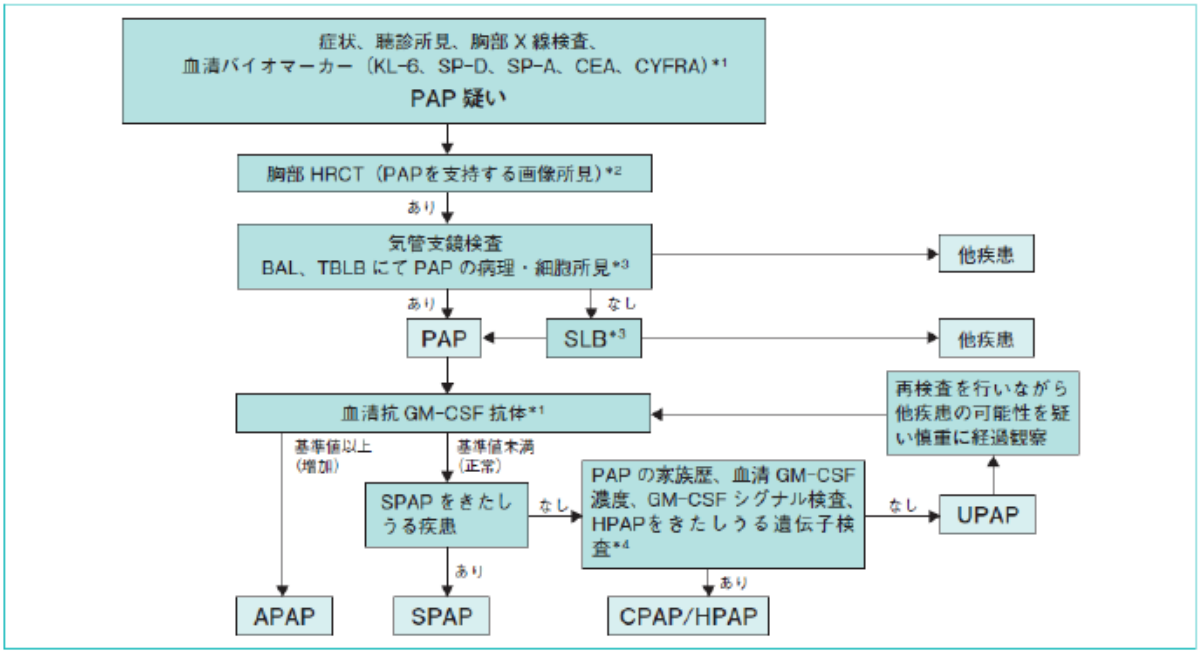


図 2.5.1-2 肺胞蛋白症診断アルゴリズム [1)]

BAL：気管支肺胞洗浄、CPAP/HPAP：先天性肺胞蛋白症／遺伝性肺胞蛋白症、PAP：肺胞蛋白症、SLB：外科的肺生検、SPAP：続発性肺胞蛋白症、TBLB：経気管支肺生検、UPAP：未分類肺胞蛋白症

海外での自己免疫性肺胞蛋白症の診断について、米国の National Jewish Health[7)]及び肺胞蛋白症の総説[8)]では、国内同様、肺胞蛋白症の診断（画像診断（胸部CT）、病理・細胞学的所見から診断）に加え、血清中の抗GM-CSF自己抗体が陽性であることが必要とされている。従って、国内外の診断基準に大きな違いはないと考えられる。

なお、ELISA法による抗GM-CSF自己抗体濃度測定キットを用いて、血清中の抗GM-CSF自己抗体濃度から、97.6%の特異度、100%の感度で自己免疫性肺胞蛋白症の判定が可能であったと報告されている[9)]。従って、血清中の抗GM-CSF自己抗体濃度を指標として自己免疫性肺胞蛋白症の診断ができる可能性があることから、BALや病理組織を用いた侵襲性の高い検査の必要性については議論の余地がある。

2.5.1.2.3.3 重症度分類

重症度は、症状と安静臥位の動脈血酸素分圧（PaO_2）の値により以下の5段階に分類される[1)]（表 2.5.1-1）。

表 2.5.1-1 重症度分類 [1)]

重症度	症状	PaO_2
1	なし	$PaO_2 \geqq 70$ mmHg
2	あり	$PaO_2 \geqq 70$ mmHg
3	不問	70 mmHg $> PaO_2 \geqq 60$ mmHg
4	不問	60 mmHg $> PaO_2 \geqq 50$ mmHg
5	不問	50 mmHg $> PaO_2$

2.5.1.3 自己免疫性肺胞蛋白症に対する治療法と問題点

自己免疫性肺胞蛋白症に対する治療は、洗浄療法（全肺洗浄あるいは区域洗浄）が一般的であり、医薬品として承認されている薬剤は国内外ともにない。古くは、ヨードカリウム、ストレプトキナーゼ、トリプシン吸入などが試みられていたが、有効とされているものはない。

近年、自己免疫性肺胞蛋白症に抗 GM-CSF 自己抗体の存在が示され、その抗体が病態に重要な役割を果たしていることがわかった[10,11]。そこで、試験的治療として rhGM-CSF の皮下あるいは吸入投与が試みられ、有効性が報告された[12-14]。抗体の抑制という観点からステロイドの使用も考えられるが、有効性を示す報告はなく、むしろ予後が悪くなるとの報告もある[15]。また、他の免疫抑制剤の有効性に関する報告もない。去痰剤アンブロキソールの内服が行なわれることがあるが、エビデンスは乏しい。

2.5.1.3.1 国内外の治療法

自己免疫性肺胞蛋白症の治療は、国内では重症度に応じた治療アルゴリズム[1]を参考に実施する（図 2.5.1-3）。重症度 1 の患者は慎重な経過観察、重症度 2 の患者には経過観察あるいは対症療法（去痰剤、鎮咳剤）、重症度 3～4 の患者には対症療法、洗浄療法、rhGM-CSF 吸入などの試験的治療、長期酸素療法、重症度 5 の患者には、洗浄療法、rhGM-CSF 吸入などの試験的治療、長期酸素療法を行う。

海外でも標準的な治療として全肺洗浄が行われており、試験的治療として、rhGM-CSF の吸入投与などが試みられている[8,16]。従って、国内外の治療法に大きな違いはないと考えられる。

DSS	1	2	3	4	5
症状	なし	あり	問わず		
PaO_2[注]（Torr）	$PaO_2 \geqq 70$		$70 > PaO_2 \geqq 60$	$60 > PaO_2 \geqq 50$	$50 > PaO_2$
治療	慎重な経過観察		対症療法 （去痰剤、 鎮咳剤）	区域洗浄 WLL 試験的治療（GM-CSF など） 対症療法 長期酸素療法	

図 2.5.1-3 重症度分類と治療方針[1]

注：PaO_2 は室内気下、安静臥位で測定する。
WLL：全肺洗浄

2.5.1.3.2 自己免疫性肺胞蛋白症に対する洗浄療法

自己免疫性肺胞蛋白症に対する洗浄療法は、全身麻酔下片側全肺洗浄法と局所麻酔下で実施する気管支鏡下区域肺洗浄法とに大別される。

（1）全身麻酔下片側全肺洗浄法

ダブルルーメンの気管内チューブを用いて、片肺ずつ生理食塩水で洗浄するもので、肺胞内に蓄積した肺サーファクタントを物理的に除去する方法であり、欧米でも標準治療となっている。

全肺洗浄は、全身麻酔管理が必要である。患者は、術前より高度の呼吸低下と低酸素血症が認められるため、全身麻酔上ハイリスクな治療である。そのため、全身麻酔導入時及び肺洗浄開始前には、十分な酸素化を行う必要がある。

治療効果は高く、劇的に症状が改善する場合もあるが、40～60%の患者は再燃し、繰り返し全肺洗浄を行う必要がある[4]。全肺洗浄を施行した8例の予後調査では、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）が10 mmHg以上改善した7例（有効例）で、無増悪生存期間の中央値は17.5ヵ月であったと報告されている[17]。

（2）気管支鏡下区域肺洗浄法

気管支鏡を用いて、区域毎に生理食塩水で洗浄操作を反復する治療法である。症例によって洗浄液の注入量や洗浄回数などが異なり、確立された洗浄方法はない。

なお、区域洗浄は、全肺洗浄が実施できない症例で実施されることがあるが、患者への侵襲性は少ないものの効果は十分ではなく、海外では一般的ではない。

以上より、自己免疫性肺胞蛋白症の標準治療である全肺洗浄は、侵襲性の高い治療法であり患者への負担が大きく、また、肺洗浄後も再発する場合が多いことから、より侵襲性が低く効果の高い治療法が求められている。

2.5.1.3.3 自己免疫性肺胞蛋白症に対する試験的治療

自己免疫性肺胞蛋白症の病態の解明に伴い、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いる。これまでに、rhGM-CSFであるサルグラモスチム（酵母由来）の他にモルグラモスチム（大腸菌由来）が自己免疫性肺胞蛋白症の治療に試みられ、有効性が示唆されている。しかし、現在、自己免疫性肺胞蛋白症に対して国内外で製造販売承認されている薬剤は存在しない。

2.5.1.4 目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景

1996年にオーストラリアのSeymourらは、rhGM-CSF連日皮下注療法が肺胞蛋白症に対して有効であったことを報告した[18]。その後、rhGM-CSF連日皮下注療法により、自己免疫性肺胞蛋白症の43%で呼吸機能が改善したことが報告された[13]。米国で中等症患者25例を対象に行われた皮下注射の試験でも奏効率は48%であったものの、注射部位の副反応が高頻度に認められた[19]。

1999年に米国のメイヨークリニックのグループは、転移性肺腫瘍患者7例に対してrhGM-CSFの吸入を試みて、安全性に問題がないことを確認した[20]。その後、40歳代の喫煙習慣のある女性肺胞蛋白症患者1例にrhGM-CSF吸入療法（250μg、1日2回、7日間吸入7日間休薬で隔週投与）を行い、肺機能が改善したことを2000年に報告した[21]。

2000 年 12 月より田澤らは、自己免疫性肺胞蛋白症の重症患者 3 例に rhGM-CSF 吸入療法を試み（250μg/日、7 日間吸入 7 日間休薬を 12 コース）、呼吸機能が大幅に改善すること、また、肺胞洗浄液中の自己抗体が減少することを確認した[14]。

その後、2003 年～2004 年に国内の 6 施設で行われた自己免疫性肺胞蛋白症を対象とした試験では、12 週間の観察期間中に自然寛解が認められなかった被験者に対して、rhGM-CSF 吸入療法（125μg/日、6 週間連日吸入投与）を行った。A-aDO_2 がベースラインと比べて 10 mmHg 以上改善した場合は治療をさらに 6 週間継続、改善しなかった場合には 250μg/日に増量して 6 週間継続した。投与症例 13 例のうち 7 例は 6 週後の増量が必要となり、試験終了時（12 週）の奏効例は 13 例中 7 例であった。安全性について、重篤な有害事象は認められなかった[22]。

さらに、自己免疫性肺胞蛋白症を対象に、2004 年から 2008 年まで全国 9 施設共同で臨床研究（250μg/日、8 日間吸入 6 日間休薬を 6 コース、続いて 125μg/日、4 日間吸入 10 日間休薬を 6 コース）を行った結果、被験薬を投与し、治療を完遂した 35 例中 24 例で奏効し、重篤な有害事象は認められなかった[22]。

米国では、rhGM-CSF 吸入療法を行った肺胞蛋白症患者 12 例についてのレトロスペクティブな検討が 2006 年に報告された[23]。国内試験での用量の 2 倍の 500μg/日、7 日間吸入 7 日間休薬の治療により、A-aDO_2 は治療開始前と比べて平均 18.4 mmHg 減少し、91%（10/11 例）の患者で改善がみられ、治療に関連した副作用もみられなかったと報告された。

rhGM-CSF 吸入療法は、自己免疫性肺胞蛋白症の治療として大変有望と考えられるが、rhGM-CSF は国内では未承認の薬剤である。米国では rhGM-CSF の注射剤が承認されているが、自己免疫性肺胞蛋白症に対する効能効果はなく、また吸入薬としては承認されておらず、自己免疫性肺胞蛋白症に対する有効性及び安全性は確立していない。そこで、国内で実施された臨床研究に続き、自己免疫性肺胞蛋白症患者に対する NPC-26 吸入投与の有効性及び安全性を評価することを目的として、医師主導第Ⅲ相試験が計画された。

2.5.1.5 臨床開発計画

2.5.1.5.1 臨床開発の経緯と臨床データパッケージ

（1）臨床開発の経緯

NPC-26 は、酵母由来の rhGM-CSF（サルグラモスチム）を主成分とする吸入剤である。

GM-CSF は、骨髄系前駆細胞の増殖及び分化の促進作用を有するサイトカインの一種である。rhGM-CSF をヒトに投与することで、好中球、好酸球及び単球を増加させ、それらの機能を活性化することから、1991 年に Immunex 社は、サルグラモスチムを「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」を適応症に「Leukine®」（注射剤）として米国で販売した。現在は、米国の Partner therapeutics 社が販売権を有している。

一方、GM-CSF は、肺胞マクロファージの成熟を促進することで、肺サーファクタントの恒常性に重要な役割を果たしている。このことから、抗 GM-CSF 自己抗体の過剰産生により肺サーファクタントの分解過程が阻害されて発症する自己免疫性肺胞蛋白症に対する NPC-26 の開発が、新潟大学の中田らにより進められてきた。

NPC-26 の臨床試験については、[redacted]が実施した独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「総合機構」）との[redacted]相談（#[redacted]、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に基づき、医師主導第Ⅰ相試験及び医師主導第Ⅲ相試験が国内で実施された。第Ⅲ相試験では、主要評価項目である $A\text{-}aDO_2$ のベースラインからの変化量にプラセボと比較して有意な差を認め、NPC-26 の有効性が確認された。第Ⅲ相試験の結果は、2019 年 9 月 5 日に New England Journal of Medicine 誌に掲載され、実用化への期待が高い[24)]。

ノーベルファーマ株式会社（以下、「申請者」）は、これらの試験成績の提供を受け、製造販売承認申請を行うに至った。

なお、NPC-26 については、第Ⅳ回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集で、日本呼吸器学会より自己免疫性肺胞蛋白症の治療薬として要望書が提出されている。また、NPC-26 は、令和 2 年 9 月 18 日に希少疾病用医薬品に指定された。海外でも、2018 年に FDA により肺胞蛋白症に対する希少疾病用医薬品に指定されている。

（2）臨床データパッケージ

臨床データパッケージを表 2.5.1-2 に示す。

いずれの臨床試験も国内で実施した。総合機構との[redacted]相談での指導・助言を基に、健康成人及び自己免疫性肺胞蛋白症患者を対象とした医師主導第Ⅰ相単回吸入投与試験（以下、「NTU 試験」）及び自己免疫性肺胞蛋白症患者を対象とした医師主導第Ⅲ相試験（以下、「PAGE 試験」）を評価資料とし、PAGE 試験に先立って実施した NPC-26 に関する臨床研究（1 試験）を有効性及び安全性評価のために参考資料として引用し、これら 3 試験で臨床データパッケージを構成した。

表 2.5.1-2 臨床データパッケージ

試験の相／資料区分／添付資料番号	治験実施計画書番号	試験の目的	試験デザイン	対象	投与方法	1 回投与量	投与期間	被験者数
第Ⅰ相 評価資料 5.3.3.1-1	NTU	薬物動態 安全性	非盲検 非対照 多施設共同	健康成人及び自己免疫性肺胞蛋白症患者	単回 吸入投与	健康成人 125μg 250μg 500μg 患者 125μg	単回投与	健康成人：9 例 患者：5 例
第Ⅲ相 評価資料 5.3.5.1-1	PAGE	有効性 安全性	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 多施設共同	自己免疫性肺胞蛋白症患者	1 日 2 回 1 週間吸入投与、1 週間休薬を 1 コースとして 12 コース繰り返す	125μg	二重盲検期：24 週間 後治療／後観察期：18 週間	実薬：33 例 プラセボ：31 例
第Ⅱ相 参考資料 5.3.5.4-1	（臨床研究）	有効性 安全性	非盲検 自己対照 多施設共同	自己免疫性肺胞蛋白症患者	・高用量期（1～12 週） 1 日 2 回 8 日間吸入投与、6 日間休薬を 1 コースとして 6 コース繰り返す ・低用量期（12～24 週） 1 日 1 回 4 日間吸入投与、10 日間休薬を 1 コースとして 6 コース繰り返す	125μg	24 週間	39 例

2.5.1.6 規制当局の助言

2.5.1.6.1 [redacted]相談

[redacted]は、総合機構との[redacted]相談（#[redacted]）を平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した。[redacted]相談では、[redacted]について協議した。[redacted]相談の助言及び検討内容の概略を以下に示す。

（1）[redacted]について

[機構][redacted]において、[redacted]と考える。ただし、[redacted]に留意する必要がある。

[対応][redacted]を実施した。

（2）[redacted]について

[機構][redacted]において、[redacted]と考える。[redacted]については、[redacted]と考えるが、[redacted]と考える。また、[redacted]については、[redacted]を検討できるよう、[redacted]を勧める。

[対応][redacted]を実施した。[redacted]を設定した。

（3）[redacted]について

[機構][redacted]について、受け入れ可能と考える。

（4）その他

[機構]・[redacted]を修正すること。

・[redacted]がある患者は、[redacted]すること。

・[redacted]があれば、[redacted]に規定すること。

・検査項目に、[redacted]を追加すること。

[対応]機構の助言のとおり対応した。

2.5.1.6.2 [redacted]相談

申請者は、総合機構との[redacted]相談（#[redacted]）を令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した。[redacted]相談では、[redacted]について協議した。[redacted]相談の助言及び検討内容の概略を以下に示す。

（1）[redacted]について

[機構][redacted]と考える。

（2）[redacted]について

[機構][redacted]と考える。

（3）[redacted]について

[機構]・[redacted]が[redacted]と判断し得るのか、[redacted]も踏まえ、適切な根拠を提示しつつ説明すること。

・[redacted]と想定されるのか説明すること。その上で、[redacted]がある場合、[redacted]がどのように担保されるのか説明すること。

・[redacted]があれば追加説明すること。

[対応][redacted]について[redacted]、[redacted]について[redacted]で説明した。[redacted]について[redacted]で引用した。

（4）[redacted]について

[機構][redacted]は適切と考える。

［対応］[redacted]していない。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

製剤及び生物学的同等性等に関する試験は実施していない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

NPC-26 の薬物動態を評価した試験は、評価資料である NTU 試験である。NTU 試験の試験方法を表 2.5.3-1 に示す。

表 2.5.3-1 薬物動態を評価した臨床試験

試験の相／資料区分／添付資料番号	試験実施計画書番号	試験の目的	試験デザイン	対象被験者	投与方法	投与量	投与期間	被験者数
第Ⅰ相 評価資料 5.3.3.1-1	NTU	薬物動態 安全性	非盲検 非対照 多施設共同	健康成人及び自己免疫性肺胞蛋白症患者	単回 吸入投与	健康成人 125μg 250μg 500μg 患者 125μg	単回投与	健康成人：9 例 患者：5 例

NTU 試験は、NPC-26 の 125、250、500μg 単回吸入投与時の薬物動態及び安全性を検討する目的で、健康成人及び自己免疫性肺胞蛋白症患者を対象に非盲検、非対照、多施設共同試験として実施した。同意が得られた健康成人 9 例及び自己免疫性肺胞蛋白症患者 5 例が登録された。健康成人 9 例は、3 例ずつ 125、250、500μg 各投与群に、自己免疫性肺胞蛋白症患者 5 例は 125μg 投与群に割り付けられ、全例が試験を完遂した。

NTU 試験の人口統計学的特性を表 2.5.3-2 に示す。

表 2.5.3-2 NTU 試験の人口統計学的特性

項目		健康成人			患者
		125μg (n=3)	250μg (n=3)	500μg (n=3)	125μg (n=5)
性別［例］	男	3	3	3	4
	女	0	0	0	1
年齢［歳］	平均	34.3	27.0	30.7	66.0
	標準偏差	6.5	6.1	9.6	9.1
身長［cm］	平均	172.00	172.73	173.00	159.22
	標準偏差	5.60	5.08	8.48	6.52
体重［kg］	平均	60.53	64.27	67.43	70.33
	標準偏差	6.23	11.47	6.93	6.47

添付資料（5.3.3.1-1）表 11.2-2、表 11.2-3 より引用（一部改変）

NPC-26 の薬物動態パラメータを表 2.5.3-3 に、血中サルグラモスチム濃度の平均推移を図 2.5.3-1 及び図 2.5.3-2 に示す。

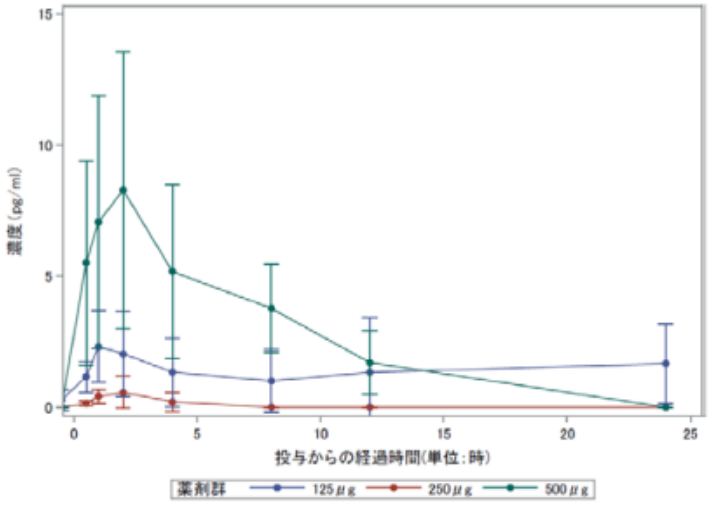
健康成人について、低用量（125μg、250μg）では血中サルグラモスチム濃度は定量下限（0.24 pg/mL）以下となり、正確な薬物動態パラメータは算出できなかった。また、125μg 投

与群では $t_{1/2}$ の平均値がマイナスの値になったが、これは投与後 24 時間にかけて血中濃度が減少せず、$t_{1/2}$ がマイナスの値になった被験者が存在したためである。自己免疫性肺胞蛋白症患者については、抗 GM-CSF 自己抗体が存在するため、1 例を除いて血中サルグラモスチムを検出することはできなかった。健康成人 500μg 投与群では、NPC-26 は速やかに吸収され、血中濃度は投与後 2 時間（t_{max} の中央値）で C_{max} に到達し、その後消失し、$t_{1/2}$ は約 4～5 時間と推定された。

表 2.5.3-3 NPC-26 の薬物動態パラメータ

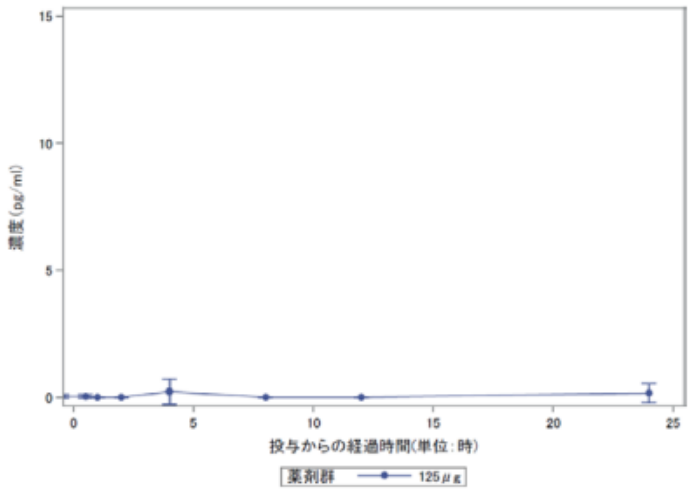
対象被験者	投与量	パラメータ	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
健康成人	125μg	C_{max} (pg/mL)	3	2.410	1.450	1.02	2.290	3.91
		t_{max} (hr)	3	1.670	0.580	1.00	2.000	2.00
		$t_{1/2}$ (hr)	3	-91.860	204.990	-328.55	23.560	29.40
	250μg	C_{max} (pg/mL)	3	0.630	0.550	0.25	0.370	1.26
		t_{max} (hr)	3	1.670	0.580	1.00	2.000	2.00
		$t_{1/2}$ (hr)	0	－	－	－	－	－
	500μg	C_{max} (pg/mL)	3	8.550	5.440	2.32	11.000	12.34
		t_{max} (hr)	3	1.670	0.580	1.00	2.000	2.00
		$t_{1/2}$ (hr)	3	4.740	0.680	4.23	4.490	5.52
自己免疫性肺胞蛋白症患者	125μg	C_{max} (pg/mL)	1	1.120	－	1.12	1.120	1.12
		t_{max} (hr)	1	4.0	－	4	4.0	4
		$t_{1/2}$ (hr)	0	－	－	－	－	－

－：欠測
添付資料（5.3.3.1-1）表 14.2-3、表 14.2-4 より引用



平均値±SD

図 2.5.3-1 血中サルグラモスチム濃度の平均推移（健康成人）
添付資料（5.3.3.1-1）図 11.4-2 より引用



平均値±SD

図 2.5.3-2 血中サルグラモスチム濃度の平均推移（自己免疫性肺胞蛋白症患者）

添付資料（5.3.3.1-1）図 11.4-1 より引用

本試験では、Human GM-CSF Quantikine HS ELISA Kit を用いて血中濃度を測定した。本キットは NPC-26 の測定に最適化されたものではないために、健康成人の低用量では正確な薬物動態パラメータが算出できなかったと考えられる。実際、NPC-26 に特異的なモノクローナル抗体を用い、検体を熱処理して NPC-26 と抗 GM-CSF 自己抗体の結合を解離させた状態で測定を行った場合、健康成人で投与量依存的な血中濃度の増加がみられ、患者でも血中サルグラモスチムが検出できたと報告されている[25]（表 2.5.3-4）。

表 2.5.3-4 NPC-26 特異的抗体を用いて測定した NPC-26 の薬物動態パラメータ[25]

対象被験者	投与量	パラメータ	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
健康成人	125μg	C_{max} (pg/mL)	3	4.6	1.9	2.5	5.0	6.2
		t_{max} (hr)	3	1.4	1.0	0.25	2	2
		AUC (pg·hr/mL)	3	9.1	6.5	2.5	9.3	15.4
	250μg	C_{max} (pg/mL)	3	9.1	4.2	4.3	11.1	11.8
		t_{max} (hr)	3	1.1	0.9	0.25	1	2
		AUC (pg·hr/mL)	3	24.2	19.9	3.7	25.4	43.6
	500μg	C_{max} (pg/mL)	3	11.5	6.9	4.6	11.4	18.5
		t_{max} (hr)	3	2.7	1.2	2	2	4
		AUC (pg·hr/mL)	3	52.3	36.4	16.5	57.2	89.1
自己免疫性肺胞蛋白症患者	125μg	C_{max} (pg/mL)	5	9.70	2.85	5.14	9.66	12.18
		t_{max} (hr)	5	2	1.22	1	2	4
		AUC (pg·hr/mL)	5	27.27	10.08	15.72	32.56	36.35

2.5.3.1 薬物動態に影響を及ぼす内因性要因

臓器障害患者

NPC-26 を吸入投与したときの血中サルグラモスチム濃度（0.63～8.55 pg/mL）は、皮下投与（6.5μg/kg）したときの血中サルグラモスチム濃度（3.15 ng/mL）と比較して非常に低いことが明らかであり、吸入投与で循環血中に移行するのはごく一部であると考えられる＜表 2.7.2.3-1＞。また、自己免疫性肺胞蛋白症患者では血液中に抗 GM-CSF 自己抗体が存在するため、循環血中に移行したサルグラモスチムは速やかに中和抗体と複合体を形成する。

以上より、腎障害や肝障害等の臓器障害患者でNPC-26の薬物動態が大きく変化する可能性は低いと考えられる。

2.5.3.2 薬物動態に影響を及ぼす外因性要因

薬物相互作用

NPC-26はバイオ医薬品であり、ペプチド及びアミノ酸に代謝分解されることが一般的に知られていることから、『「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について』（薬生薬審発0723第4号、平成30年7月23日）に記載されているとおり、薬物相互作用のリスクは小さいと考えられる。

また、米国の添付文書には薬物動態学的薬物相互作用に対する注意喚起が記載されていない[26]ことから、NPC-26を吸入投与したときの薬物動態的薬物相互作用のリスクは小さいと考えられる。

さらに、NPC-26を吸入投与したときの血中サルグラモスチム濃度は、皮下投与時と比較して非常に低く、サルグラモスチムがin vitroで造血前駆細胞の増殖／分化作用を示す濃度（1～100 ng/mL）と比較しても非常に低いことから[26]、吸入投与したNPC-26が吸収後に薬理作用を発揮する可能性は小さく、それゆえ、薬力学的相互作用のリスクも小さいと考えられる。

2.5.3.3 特別な試験

QT/QTc試験

サル（カニクイザル、雌雄各群3匹、雄：3歳、雌：3～4歳）にサルグラモスチム（0、5、100、500μg/kg/day）を1週間連日投与後に1週間休薬を設けるサイクルで26週間ネブライザーを用いて吸入投与する非臨床毒性試験を、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）適用下で実施した＜4.2.3.2-5＞。その結果、いずれの投与用量及び検査実施時期でも、心電図検査及び血液生化学的検査の電解質に異常は認められなかった。なお、サルグラモスチムの分子量は非糖化部分で14,430 g/molであり、一般的にサルグラモスチムのような高分子物質が細胞膜を通過してhERGチャネルを阻害する可能性は低いと考えられる（医薬品非臨床ガイドライン解説2013［医薬品非臨床ガイドライン研究会編集 薬事日報社］ 2-9バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価）。

また、NPC-26のヒトへの吸入投与後、投与量のごく一部は循環血中に移行するが、自己免疫性肺胞蛋白症では、循環血中に移行したNPC-26は速やかに中和抗体と複合体を形成する。このため、吸入投与したNPC-26は、全身の心血管系にほとんど影響しないと考えられる。

さらに、PAGE試験の実薬群で発現した副作用は、頭痛（1例6件）、咳嗽（1例2件）、口の感覚鈍麻、赤血球増加症、発声障害及び尿中血陽性（各1例1件）であり、心血管系に関連する副作用及び電解質異常は認められなかった。また、国内外の自己免疫性肺胞蛋白症患者に対するNPC-26吸入療法の臨床報告でも、心血管系に関連する副作用及び電解質異常の発現は報告されていない[22,23,27]。

なお、NPC-26 は米国で 1991 年に初めて注射剤として承認されたが、QT/QTc 試験は実施されていない。

以上、NPC-26 の吸入投与によるサルの非臨床毒性試験の結果、ヒトの自己免疫性肺胞蛋白症への吸入後の特性及び臨床試験の結果を踏まえて、ICH E14 ガイドラインに基づく QT/QTc 試験を実施する必要はないと判断した。

2.5.4 有効性の概括評価

NPC-26 の自己免疫性肺胞蛋白症に対する有効性は、評価資料である PAGE 試験の結果に基づき評価した。また、参考資料として臨床研究の結果も示した。有効性を評価した臨床試験の一覧を表 2.5.4-1 に示す。

表 2.5.4-1 有効性を評価した臨床試験

試験の相／資料区分／添付資料番号	治験実施計画書番号	試験の目的	試験デザイン	対象	投与方法	投与期間	被験者数
第Ⅲ相 評価資料 5.3.5.1-1	PAGE	有効性 安全性	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 多施設共同	自己免疫性肺胞蛋白症患者	125μg/回 1 日 2 回 1 週間吸入投与、1 週間休薬を 1 コースとして 12 コース繰り返す	二重盲検期：24 週間 後治療／後観察期：18 週間	実薬：33 例 プラセボ：31 例
第Ⅱ相 参考資料 5.3.5.4-1	（臨床研究）	有効性 安全性	非盲検 自己対照 多施設共同	自己免疫性肺胞蛋白症患者	・高用量期（1～12 週） 125μg/回 1 日 2 回 8 日間吸入投与、6 日間休薬を 1 コースとして 6 コース繰り返す ・低用量期（12～24 週） 125μg/回 1 日 1 回 4 日間吸入投与、10 日間休薬を 1 コースとして 6 コース繰り返す	24 週間	39 例

2.5.4.1 試験の概要（PAGE 試験）

2.5.4.1.1 試験デザイン

PAGE 試験は、NPC-26 の有効性及び安全性を検討する目的で、第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較の医師主導治験として実施した。

2.5.4.1.2 対象患者

対象は自己免疫性肺胞蛋白症患者とした。年齢は 16 歳以上 80 歳以下とし、室内気吸入下で安静時動脈血酸素分圧（PaO_2）が 50 mmHg 以上 70 mmHg 未満、又は安静時 PaO_2 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患者とした（重症度 2～4）。

PaO_2 が 50 mmHg 未満（重症度 5）になると、体動でチアノーゼが起こり、生命の危険をきたす。このような症例が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、倫理的観点から除外した。

2.5.4.1.3 用量及び投与方法

被験者を実薬群（NPC-26 を 125μg/回）又はプラセボ群（プラセボ）に割り付けた。NPC-26 又はプラセボの凍結乾燥粉末（1 バイアルに 250μg）を生理食塩水 4 mL に溶解し、そのうち 2 mL を指定のネブライザー（PARI LC スプリントスター、届出番号：27B1X00024000317）にセットして、指定のコンプレッサー（PARI ボーイ SX、届出番号：27B1X00024000320）を用いて吸入することとした。治験薬の吸入開始時に吸入手順の教育指導を行い、その後は在宅で吸入投与を行った。

1 日 2 回（朝、夕）7 日間吸入後、7 日間休薬の 2 週間を 1 コースとして 12 コース繰り返し、計 24 週間継続した。投与開始後 24 週時点で肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）が投与開始時と比べて 10 mmHg 未満の改善であった場合、NPC-26 の投与を 18 週間継続した。10 mmHg 以上の改善が認められた場合には、無治療で 6 週間おきに経過観察を行った。なお、経過観察開始 12 週以内に $A\text{-}aDO_2$ の改善が治療開始時と比べて 10 mmHg 未満になった場合、NPC-26 を 125μg/回、1 日 2 回 7 日間吸入後、7 日間休薬の 2 週間を 1 コースとして、治験薬投与開始後 42 週まで繰り返し投与することとした。

2.5.4.1.4 有効性評価項目

（1）主要評価項目

治験薬投与開始後 24 週における $A\text{-}aDO_2$ のベースラインからの変化量とした。

（2）副次評価項目

以下の項目を副次評価項目とした。

- 治験薬投与開始後 24 週における奏効率（$A\text{-}aDO_2$ が治験薬投与開始時から 10 mmHg 以上改善した症例の割合）
- 治験薬投与開始後 24 週の臨床症状（咳、痰、息切れ）各症状や、生活の質（QOL）スコアのベースラインからの改善量
- 治験薬投与開始後 24 週の肺機能［%肺活量（%VC）、%一酸化炭素拡散能（$\%DL_{CO}$）、動脈血酸素分圧（PaO_2）］各指標のベースラインからの改善量・改善度
- 治験薬投与開始後 24 週における 6 分間歩行の歩行距離のベースラインからの変化量
- 治験薬投与開始後 42 週における $A\text{-}aDO_2$ の治験薬投与開始後 24 週からの変化量

（3）その他の評価項目

画像所見（CT スコア）、血清マーカー（KL-6、CEA、CYFRA21-1、SP-A、SP-D、hsCRP、アポリポ蛋白 A-Ⅰ、A-Ⅱ、C-Ⅱ、C-Ⅲ、E）、LDH、抗 GM-CSF 抗体価とした。

2.5.4.1.5 解析方法

有効性解析対象集団は最大の解析対象集団（以下、「FAS」）とした。変化量に対しては2標本検定による解析を行った。その際、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検定を行うこととした。正規性は、箱ひげ図や歪度等のモーメントや正規性の検定等により総合的に判断した。正規性の判断基準については、あらかじめ開鍵前にSmirnov-Grubbsの外れ値棄却検定による正規性の検定を行うことを取り決めていた。

なお、奏効率に関しては、プラセボ－実薬群間のカイ2乗検定を行うこととした。

2.5.4.2 試験の結果（PAGE試験）

2.5.4.2.1 被験者の特性

自己免疫性肺胞蛋白症患者64例が無作為割付された。64例のうち、33例は実薬群、31例はプラセボ群に割り付けられ、全例がFASに採用された。FASの人口統計学的特性を表 2.5.4-2に示す。両群ともに重症度2～4の被験者が組み入れられ、重症度3の割合が最も高かった。

表 2.5.4-2 人口統計学的特性（FAS）

		実薬群 (n=33)		プラセボ群 (n=31)		全体 (n=64)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
性別［例］	男	19	(57.6)	18	(58.1)	37	(57.8)
	女	14	(42.4)	13	(41.9)	27	(42.2)
年齢［歳］	n	33		31		64	
	平均値	56.5		57.2		56.8	
	標準偏差	12.4		12.9		12.5	
	最小値	30		29		29	
	中央値	58.0		57.0		58.0	
	最大値	80		80		80	
	65 歳未満	22	(66.7)	22	(71.0)	44	(68.8)
	65 歳以上	11	(33.3)	9	(29.0)	20	(31.3)
体重［kg］	n	33		31		64	
	平均値	65.16		67.41		66.25	
	標準偏差	11.97		14.27		13.08	
	最小値	47.8		38.8		38.8	
	中央値	65.50		68.60		68.15	
	最大値	90.9		96.8		96.8	
	60kg 未満	12	(36.4)	8	(25.8)	20	(31.3)
	60kg 以上	21	(63.6)	23	(74.2)	44	(68.8)
PaO_2［mmHg］	n	33		31		64	
	平均値	64.41		65.24		64.81	
	標準偏差	6.68		5.79		6.23	
	最小値	51.2		55.0		51.2	
	中央値	65.60		65.60		65.60	
	最大値	74.5		74.2		74.5	
臨床症状の有無［例］	あり	32	(97.0)	31	(100.0)	63	(98.4)
	なし	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
重症度［例］	1(PaO_2≧70 mmHg、症状なし)	－		－		－	
	2(PaO_2≧70 mmHg、症状あり)	8	(24.2)	8	(25.8)	16	(25.0)
	3(70 mmHg＞PaO_2≧60 mmHg)	17	(51.5)	17	(54.8)	34	(53.1)
	4(60 mmHg＞PaO_2≧50 mmHg)	8	(24.2)	6	(19.4)	14	(21.9)
	5(50 mmHg＞PaO_2)	－		－		－	
合併症［例］	あり	3	(9.1)	2	(6.5)	5	(7.8)
	なし	30	(90.9)	29	(93.5)	59	(92.2)
喫煙歴［例］	喫煙中	3	(9.1)	1	(3.2)	4	(6.3)
	過去に喫煙経験あり	12	(36.4)	18	(58.1)	30	(46.9)
	喫煙歴なし	18	(54.5)	12	(38.7)	30	(46.9)
Tobacco Index	n	33		31		64	
	平均値	259.5		330.8		294.1	
	標準偏差	343.4		361.4		351.3	
	最小値	0		0		0	
	中央値	0.0		300.0		100.0	
	最大値	1200		1295		1295	
粉塵曝露歴［例］	あり	13	(39.4)	14	(45.2)	27	(42.2)
	なし	20	(60.6)	17	(54.8)	37	(57.8)
粉塵曝露年数［年］	n	13		14		27	
	平均値	19.8		22.1		21.0	
	標準偏差	11.3		11.2		11.1	
	最小値	1		3		1	
	中央値	20.0		24.0		23.0	
	最大値	40		36		40	
全肺洗浄実施有無［例］	あり	8	(24.2)	8	(25.8)	16	(25.0)
	なし	25	(75.8)	23	(74.2)	48	(75.0)

添付資料（5.3.5.1-1）表 11.2-1 より引用（一部改変）

2.5.4.2.2 有効性の結果

2.5.4.2.2.1 主要評価項目

A-aDO$_2$は、肺胞から動脈血内への酸素取込みの指標であり、値が小さいほど、体内へ酸素が取り込まれていることを意味する。主要評価項目である投与開始後 24 週における A-aDO$_2$のベースラインからの変化量（平均±標準偏差）は、プラセボ群で 0.17±10.50 mmHg、実薬群で-4.50±9.03 mmHg であった（表 2.5.4-3）。群間差の推定値は-4.68 mmHg、95%信頼区間は-9.60～0.24 mmHg であった。投与開始後 24 週における A-aDO$_2$のベースラインからの変化量について Wilcoxon（Mann-Whitney）の U 検定を実施した結果、プラセボ群と実薬群の間に有意な差を認めた（U 検定統計量：669.5、標準偏差：72.6、P=0.016）。

表 2.5.4-3 投与開始後 24 週における A-aDO$_2$のベースラインからの変化量

評価項目	投与群	例数	平均値	標準偏差	群間差	95%信頼区間		P 値※
						下限	上限	
A-aDO$_2$ (mmHg)	プラセボ群	30	0.17	10.50	-4.68	-9.60	0.24	0.016
	実薬群	33	-4.50	9.03				

添付資料（5.3.5.1-1）表 11.4-2 より引用（一部改変）
※：Wilcoxon（Mann-Whitney）の U 検定

2.5.4.2.2.2 副次評価項目

（1）奏効率

投与開始後 24 週における奏効率（A-aDO$_2$が投与開始時から 10 mmHg 以上改善した症例の割合）は、実薬群で 21.2%（33 例中 7 例）、プラセボ群で 13.3%（30 例中 4 例）であった＜表 2.7.6.3-16＞。投与開始後 24 週における奏効率に関して、プラセボ群と実薬群の間に有意な差を認めなかった（カイ 2 乗検定：P=0.411）。

（2）臨床症状各症状及び QOL スコア

臨床症状として咳、痰、息切れをスコア化して評価した。咳のスコアは、0：なし、1：軽度；一般用医薬品を要する、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とした。痰のスコアは、0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度とした。息切れは、mMRC 息切れスケール（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）を用いた。また、QOL の評価には COPD アセスメントテストを用い、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 項目について、それぞれ 0～5 のスコアをつけ、その合計を評価した。臨床症状、QOL ともにスコアが小さいほど、症状が軽度で状態が良いことを意味する。

投与開始後 24 週の咳のベースラインからの変化量は、プラセボ群で-0.13±0.68、実薬群で-0.12±0.82 であった。群間差の推定値は 0.01 であり、95%信頼区間は-0.37～0.39 であった（Wilcoxon（Mann-Whitney）の U 検定：P=0.975）。投与開始後 24 週の痰のベースラインからの変化量は、プラセボ群で-0.1±0.71、実薬群で-0.15±0.71 であった。群間差の推定値は-0.05 であり、95%信頼区間は-0.41～0.31 であった（Wilcoxon（Mann-Whitney）の U 検定：P=0.719）。投与開始後 24 週の息切れのベースラインからの変化量は、プラセボ群で-0.033±0.85、実薬群で-0.45±0.79 であった。群間差の推定値は-0.42 であり、95%信頼区間は-0.84～-0.01 であった（Wilcoxon（Mann-Whitney）の U 検定：P=0.056）。投与開始後 24 週の QOL のベースラインからの変化量は、プラセボ群で-3.43±7.16、実薬群で-0.48±6.86 であった。群間差の推定値は 2.95 であり、95%信頼区間は-0.59～6.48 であった（Wilcoxon（Mann-Whitney）の U 検定：P=0.205）。息切れについて、実薬群で改善がみられた。＜表 2.7.6.3-17、表 2.7.6.3-18＞

（3）肺機能

肺機能として%肺活量（%VC）、%一酸化炭素肺拡散能（$\%DL_{CO}$）、動脈血酸素分圧（PaO_2）を評価した。

投与開始後 24 週の%VC のベースラインからの変化量は、プラセボ群で-0.74±7.42、実薬群で 1.89±6.24 であった。群間差の推定値は 2.64 であり、95%信頼区間は-0.84～6.12 であった（Wilcoxon（Mann-Whitney）の U 検定：P=0.118）。投与開始後 24 週の$\%DL_{CO}$のベースラインからの変化量は、プラセボ群で 0.37±14.46、実薬群で 4.70±15.57 であった。群間差の推定値は 4.34 であり、95%信頼区間は-3.37～12.04 であった（Wilcoxon（Mann-Whitney）の U 検定：P=0.028）。投与開始後 24 週の PaO_2 のベースラインからの変化量は、プラセボ群で-0.047±9.48 mmHg、実薬群で 4.77±9.43 mmHg であった。群間差の推定値は 4.81 mmHg であり、95%信頼区間は 0.04～9.58 mmHg であった（Wilcoxon（Mann-Whitney）の U 検定：P=0.019）。実薬群で、$\%DL_{CO}$及び PaO_2 に改善がみられた。＜表 2.7.6.3-19、表 2.7.6.3-20＞

（4）6 分間歩行距離

投与開始後 24 週における 6 分間歩行の歩行距離のベースラインからの変化量を評価した。投与開始後 24 週における 6 分間歩行の歩行距離のベースラインからの変化量は、プラセボ群で 5.63±178.57 m、実薬群で 19.19±71.80 m であった。プラセボ群と実薬群の間に有意な差を認めなかった（Wilcoxon（Mann-Whitney）の U 検定：P=0.953）。＜表 2.7.6.3-21、表 2.7.6.3-22＞

（5）投与開始後 42 週における $A\text{-}aDO_2$ の投与開始後 24 週からの変化量

投与開始後 42 週における $A\text{-}aDO_2$ の治験薬投与開始後 24 週からの変化量は、プラセボ群のうち $A\text{-}aDO_2$ の改善が認められ後観察に移行した被験者（プラセボ→後観察：4 例）で 5.83±4.18 mmHg、プラセボ群のうち $A\text{-}aDO_2$ の改善が認められずに後治療に移行した被験者（プラセボ→NPC-26：25 例）で-4.54±8.14 mmHg、実薬群のうち $A\text{-}aDO_2$ の改善が認められ無治療の後観察に

移行した被験者（NPC-26→後観察：7 例）で 1.7±15.09 mmHg、実薬群のうち $A\text{-}aDO_2$ の改善が認められずに後治療に移行した被験者（NPC-26→NPC-26：25 例）で-0.26±11.11 mmHg であった。なお、プラセボ→NPC-26 のうち 1 例は、投与開始後 42 週に酸素吸入下で動脈血採血を行ったため、データを不採用とした。＜表 2.7.6.3-23、表 2.7.6.3-24＞

プラセボ→NPC-26 の結果は、投与開始後 24 週から 42 週までの 18 週間の投与で $A\text{-}aDO_2$ が改善したことを示しており、NPC-26 の投与が $A\text{-}aDO_2$ を改善することを支持する。また、24 週間で NPC-26 の投与を終了した被験者（NPC-26→後観察）では $A\text{-}aDO_2$ が悪化傾向にあった一方で、NPC-26 を 42 週間投与した被験者（NPC-26→NPC-26）では $A\text{-}aDO_2$ が維持されていたことから、NPC-26 の効果は 42 週間の継続的な投与後も保たれると考える。

2.5.4.2.2.3 その他の評価項目

胸部高分解能コンピュータ断層撮影（HRCT）を実施し、画像所見をその他の評価項目として評価した。画像は画像解析ソフト（富士フィルム社 SYNAPSE VINCENT）を用いて、中央評価にて評価した。左右の肺について大動脈弓から横隔膜直上までを 9 等分し、計 18 スライス面を抽出した。各スライス面について肺野全体の CT 値の平均値を求め、それら計 18 スライス面の平均値を CT 密度の平均値として算出した。投与開始後 24 週における CT 密度の平均値のベースラインからの変化量は、プラセボ群で-2.47±55.90 HU、実薬群で-22.42±65.23 HU であった。群間差の推定値は-19.95 HU であり、95%信頼区間は-51.79～11.89 HU であった（Wilcoxon（Mann-Whitney）の U 検定：P=0.015）。実薬群で、CT 密度の平均値に改善がみられた。＜表 2.7.6.3-25、表 2.7.6.3-26＞

また、各スライス面について、肺野全体の CT 値をヒストグラム化し、-800～-400 HU 範囲の割合及び-400～+200 HU 範囲の割合をそれぞれ CT スコアとして算出した。下肺野左の CT スコア（-800～-400 HU）の変化量は、プラセボ群で-0.02869±0.128725、実薬群で-0.05504±0.152321 であった。群間差の推定値はは 0.02635 であり、95%信頼区間は-0.10030～0.04759 であった（Wilcoxon（Mann-Whitney）の U 検定：P=0.03）。＜表 2.7.6.3-27、表 2.7.6.3-28＞

2.5.4.2.3 部分集団における検討

年齢別、性別、喫煙歴別、粉塵曝露歴別及び全肺洗浄実施有無別の、投与開始後 24 週における $A\text{-}aDO_2$ のベースラインからの変化量を比較した＜表 2.7.3.3-9＞。年齢、性別、粉塵曝露歴の違いにより、NPC-26 の投与による $A\text{-}aDO_2$ の改善に大きな影響はなかった。喫煙歴については、過去に喫煙経験がある被験者で、NPC-26 の投与による $A\text{-}aDO_2$ の改善が小さい傾向がみられた。また、全肺洗浄実施のある被験者で、NPC-26 の投与による $A\text{-}aDO_2$ の改善が小さい傾向がみられた。

また、重症度別の投与開始後 24 週における $A\text{-}aDO_2$＜表 2.7.3.3-10＞、息切れ＜表 2.7.3.3-11＞、$\%DL_{CO}$＜表 2.7.3.3-12＞、PaO_2＜表 2.7.3.3-13＞及び CT 密度の平均値＜表 2.7.3.3-14＞のベースラインからの変化量を比較した。いずれの項目についても、重症度によって NPC-26 の投与による改善に大きな違いはみられなかった。

2.5.4.2.4 主要評価項目の群間差の臨床的意義についての考察

主要評価項目である投与開始後 24 週における A-aDO_2 のベースラインからの変化量は、プラセボ群で 0.17±10.50 mmHg、実薬群で-4.50±9.03 mmHg であった。群間差の推定値は-4.68 mmHg、95%信頼区間は-9.60～0.24 mmHg であり、主解析である Wilcoxon（Mann-Whitney）の U 検定でプラセボ群と実薬群の間に有意な差を認めた（P=0.016）。投与開始後 24 週の奏効率（A-aDO_2 が 10 mmHg 以上改善した症例の割合）は、プラセボ群で 13.3%（4/30 例）、実薬群で 21.2%（7/33 例）であり実薬群とプラセボ群間に有意な差は認めなかったものの（カイ 2 乗検定：P=0.411）、実薬群の方がプラセボ群よりも高かった。

副次評価項目である息切れにも実薬群で改善がみられた。息切れは mMRC 息切れスケールを用いて 5 段階で評価した（表 2.5.4-4）。各 Visit における息切れのスコア別頻度を表 2.5.4-5 及び図 2.5.4-1 に示す。実薬群では、投与開始後 24 週にはベースラインと比較してスコア 2 の割合が 1/3 以下に減少し、スコア 0 の割合が 2 倍以上に増加した。プラセボ群では各スコアの割合はほとんど変化しなかった。自己免疫性肺胞蛋白症の主症状は労作性呼吸困難であることから、実薬群でスコア 0 の割合が増加し、息切れ症状が改善した意味は大きい。

表 2.5.4-4 mMRC 息切れスケール

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 100m、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。

表 2.5.4-5 各 Visit における息切れのスコア別頻度（FAS）

投与群	Visit※	息切れスコア				
		0	1	2	3	4
プラセボ群	1	5（16.1%）	12（38.7%）	11（35.5%）	2（6.5%）	1（3.2%）
	2	3（10.0%）	13（43.3%）	13（43.3%）	1（3.3%）	0（0.0%）
	3	6（20.0%）	11（36.7%）	10（33.3%）	3（10.0%）	0（0.0%）
	4	6（20.0%）	11（36.7%）	9（30.0%）	4（13.3%）	0（0.0%）
	5	5（16.7%）	11（36.7%）	12（40.0%）	2（6.7%）	0（0.0%）
実薬群	1	5（15.2%）	10（30.3%）	13（39.4%）	5（15.2%）	0（0.0%）
	2	7（21.2%）	16（48.5%）	4（12.1%）	6（18.2%）	0（0.0%）
	3	12（36.4%）	11（33.3%）	6（18.2%）	4（12.1%）	0（0.0%）
	4	10（30.3%）	12（36.4%）	7（21.2%）	4（12.1%）	0（0.0%）
	5	11（33.3%）	13（39.4%）	4（12.1%）	5（15.2%）	0（0.0%）

※Visit 1：ベースライン、Visit 2：投与開始後 7 週、Visit 3：13 週、Visit：19 週、Visit 5：25 週

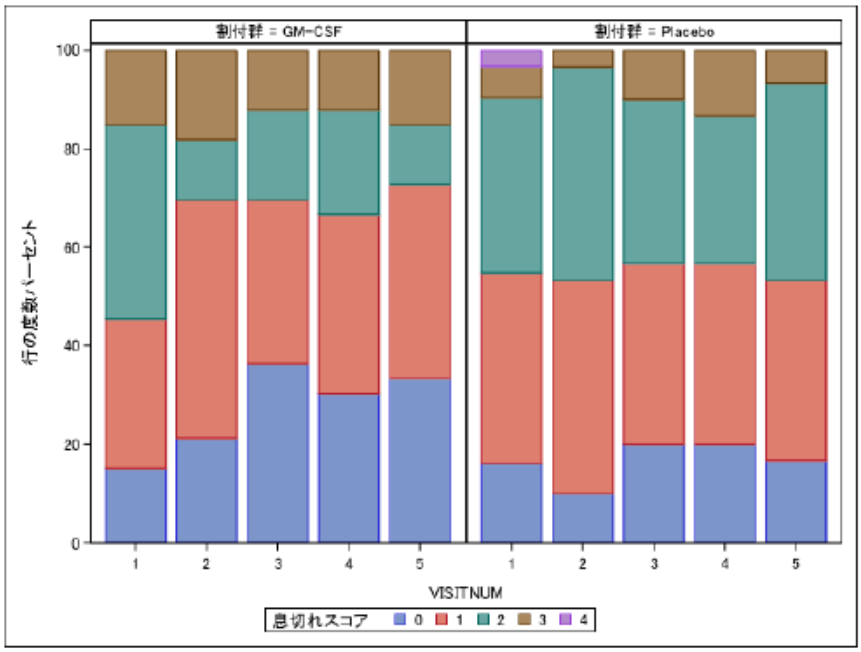


図 2.5.4-1 各 Visit における息切れのスコア別頻度（FAS）

$A\text{-}aDO_2$ の変化量と息切れの変化量との関係を図 2.5.4-2 に示す。$A\text{-}aDO_2$ の変化量と息切れの変化量の間には弱い相関があった。

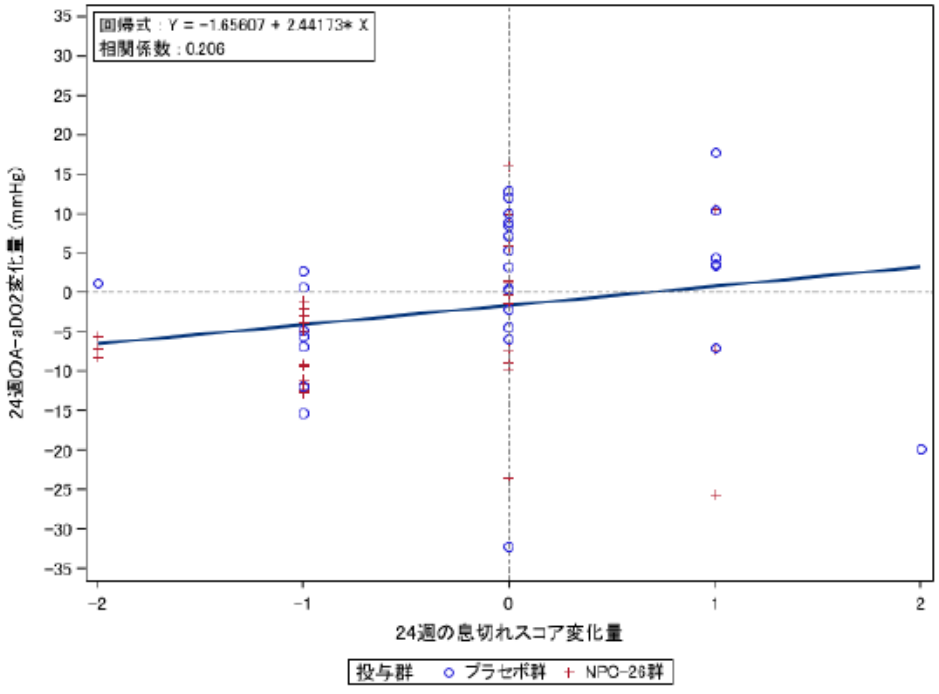


図 2.5.4-2 $A\text{-}aDO_2$ の変化量と息切れの変化量の関係

また、$\%DL_{CO}$ 及び PaO_2 にも実薬群で改善がみられた。$\%DL_{CO}$ 及び PaO_2 は肺機能の評価項目として設定しており、これらの結果から肺機能の改善を認めた。$A\text{-}aDO_2$ の変化量と $\%DL_{CO}$ の変化量の

関係を図 2.5.4-3 に、A-aDO_2 の変化量と PaO_2 の変化量の関係を図 2.5.4-4 に示す。A-aDO_2 の変化量と $\%DL_{CO}$ の変化量及び PaO_2 の変化量の間には相関があった。

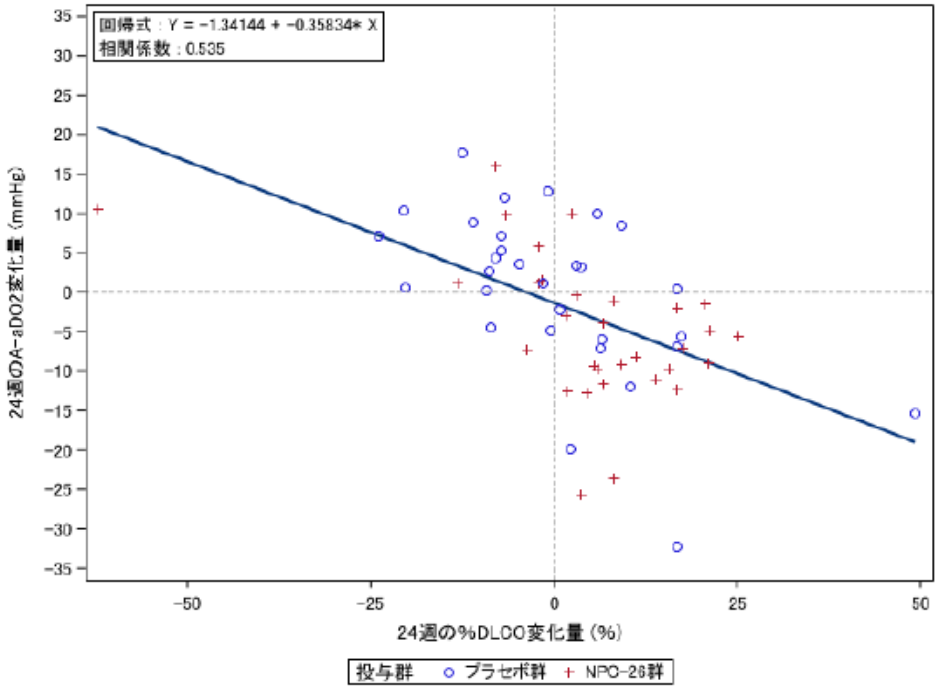


図 2.5.4-3 A-aDO_2 の変化量と $\%DL_{CO}$ の変化量の関係

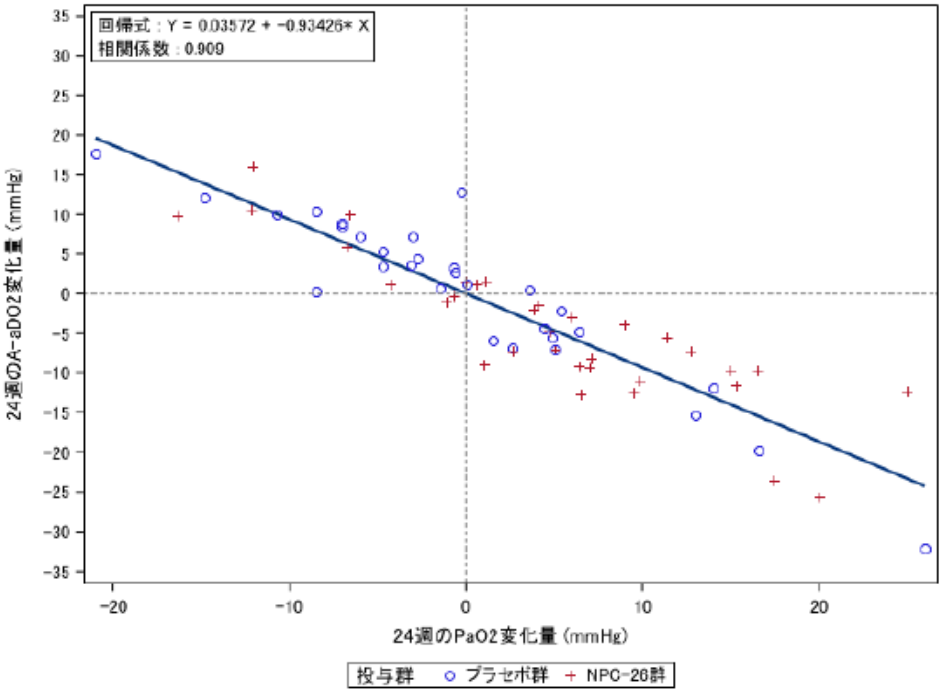


図 2.5.4-4 A-aDO_2 の変化量と PaO_2 の変化量の関係

さらに、その他の評価項目である画像所見について、CT 密度の平均値に実薬群で改善がみられた。自己免疫性肺胞蛋白症では、HRCT 画像にすりガラス様陰影が認められる。NPC-26 の投与によりすりガラス様陰影が減少したことで、CT 密度が改善したと考えられる。ベースライン及び投与開始後 24 週の HRCT 画像の代表例を図 2.5.4-5 に示す。投与開始後 24 週にすりガラス様陰影の減少を認めた。

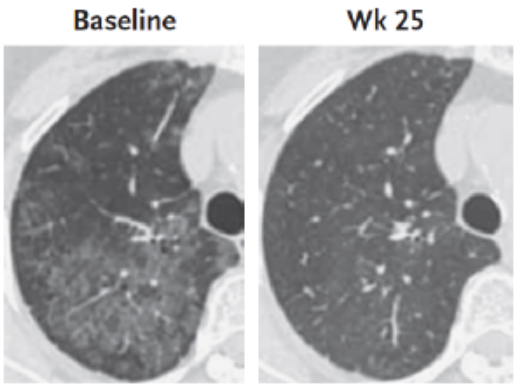


図 2.5.4-5 ベースライン及び投与開始後 24 週の HRCT 画像

自己免疫性肺胞蛋白症治療の医療現場では、医師は一般的に CT 所見の改善を動脈血液ガス分析結果と同等かあるいはそれ以上に重視して患者の病勢を判断しており、PAGE 試験で得られた画像所見の改善の臨床的意義は大きい。A-aDO$_2$ の変化量と CT 密度の平均値の変化量の関係を図 2.5.4-6 に示す。A-aDO$_2$ の変化量と CT 密度の平均値の変化量の間には相関があった。

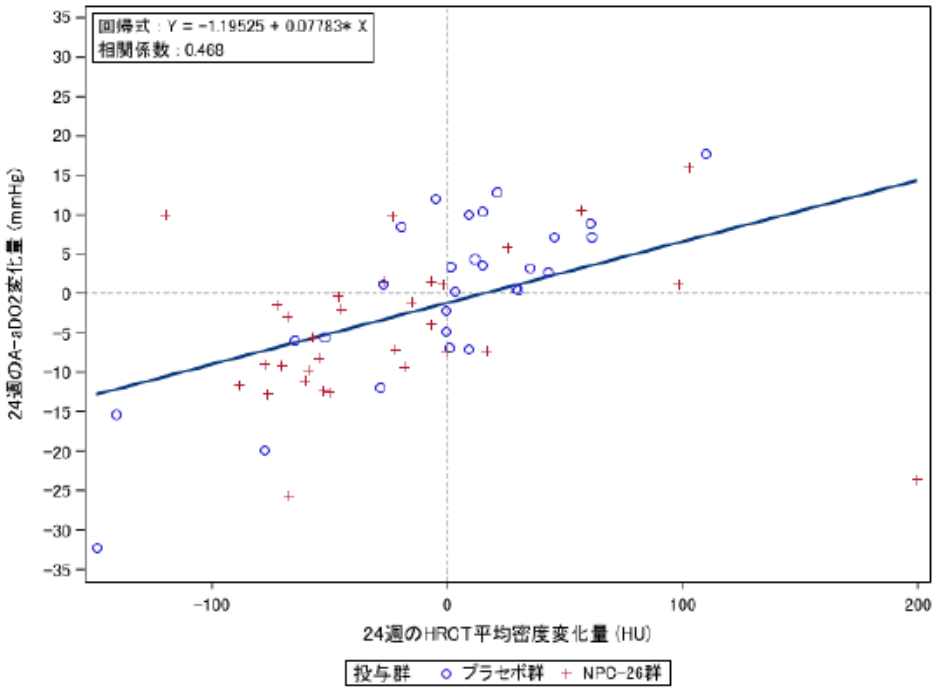


図 2.5.4-6 A-aDO$_2$ の変化量と HRCT 平均密度の変化量の関係

以上より、自己免疫性肺胞蛋白症の主症状である息切れ、肺機能及び臨床現場で病勢の判断に重要な画像所見の改善を伴うことから、主要評価項目で認められた実薬群とプラセボ群の群間差は、臨床的に意味のある差であると考える。

2.5.4.2.5 長期投与時の有効性について

PAGE 試験では、主要評価項目である投与開始後 24 週における $A\text{-}aDO_2$ のベースラインからの変化量について、実薬群とプラセボ群の間で有意な差を認めた。24 週間の二重盲検期に $A\text{-}aDO_2$ の 10 mmHg 以上の改善が認められなかった被験者に対しては、後治療として 18 週間 NPC-26 を投与した。プラセボ群のうち $A\text{-}aDO_2$ の改善が認められ後観察に移行した被験者（プラセボ→後観察：4 例）、プラセボ群のうち $A\text{-}aDO_2$ の改善が認められずに後治療に移行した被験者（プラセボ→NPC-26：25 例）、実薬群のうち $A\text{-}aDO_2$ の改善が認められ無治療の後観察に移行した被験者（NPC-26→後観察：7 例）及び実薬群のうち $A\text{-}aDO_2$ の改善が認められずに後治療に移行した被験者（NPC-26→NPC-26：25 例）それぞれの $A\text{-}aDO_2$ の推移を図 2.5.4-7 に示す。NPC-26 を 24 週間投与した NPC-26→後観察では、後治療／後観察期の $A\text{-}aDO_2$ は悪化傾向にあった。一方、NPC-26 を 42 週間投与した NPC-26→NPC-26 では、後治療／後観察期の $A\text{-}aDO_2$ は維持されていた。従って、NPC-26 の効果は、投与の継続により長期間にわたり維持されると考えられる。

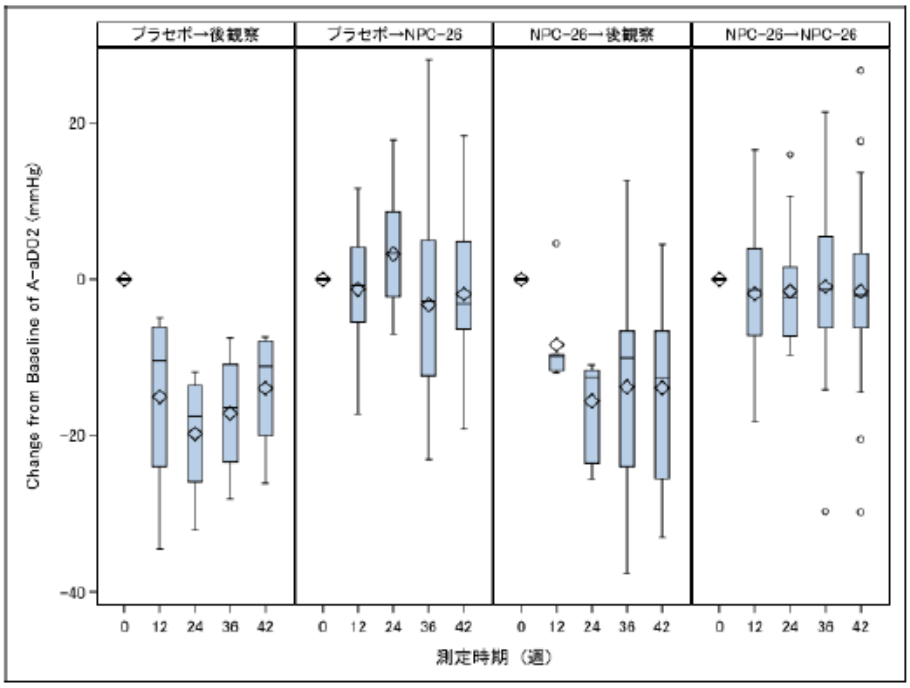


図 2.5.4-7 $A\text{-}aDO_2$ の変化量の推移

被験者ごとの $A\text{-}aDO_2$ の投与開始後 24 週からの変化量の推移を図 2.5.4-8 に示す。実薬群のうち、投与開始後 42 週まで NPC-26 を投与した被験者の中には、投与開始後 42 週までに $A\text{-}aDO_2$ が大きく改善する被験者もみられた。このことから、より高い有効性を得るために、長期投与が必要な患者も存在すると考えられる。

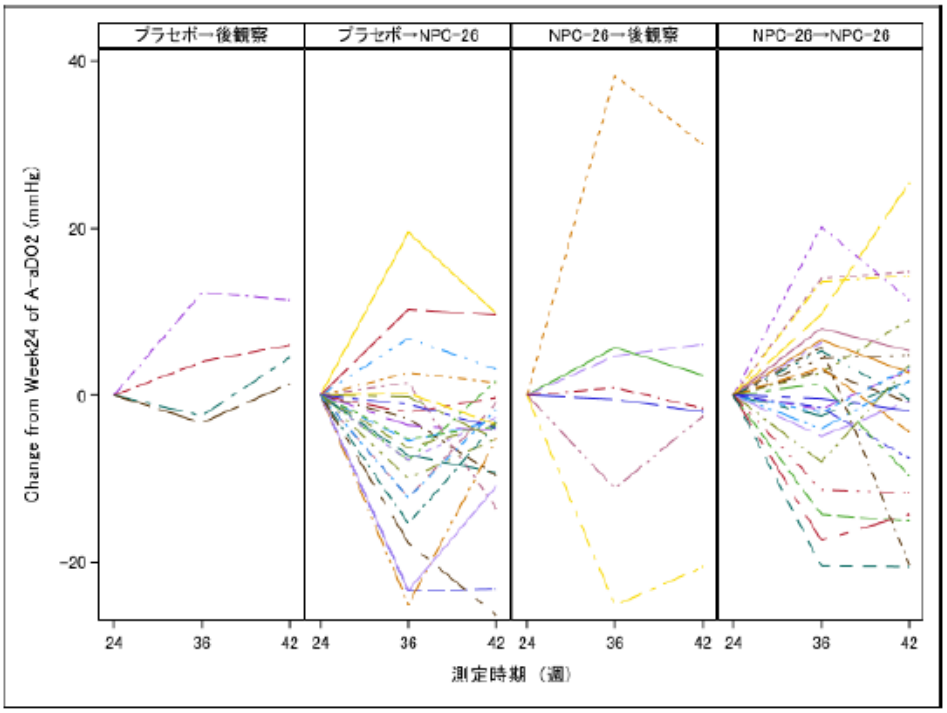


図 2.5.4-8 被験者ごとの A-aDO$_2$ の投与開始後 24 週からの変化量の推移

用法・用量は異なるものの、NPC-26 を長期投与した臨床報告からも、効果が出るまでの期間には個人差があり、幅があると考えられる。従って、24 週間の投与では効果が十分でない患者に対して長期投与することにより、高い有効性が得られる可能性がある。NPC-26 を長期投与した試験の要約を以下に示す。

(1) 長期投与試験 [27)]

本試験は、NPC-26 の長期投与の有効性を調べる目的で、海外で実施された。投与方法は、250μg の NPC-26 を 1 日 1 回、4 日間吸入投与後、4 日間休薬のサイクルをできる限り長く続けることとした。6 ヵ月ごとに画像所見、肺機能、運動機能、息切れ症状等を評価し、症状の消失、6 分間歩行試験時の酸素不飽和度が 4%未満、浸潤影の有意な減少、のうち少なくとも 2 つ以上を達成した場合に寛解と定義した。

6 例の患者に対し、NPC-26 を 35.8±18.1 ヵ月（14～65 ヵ月）投与した。全例が寛解し、寛解までの期間は 25.6±10.05 ヵ月（14～38 ヵ月）であった。有害事象は、投与開始から 3 年後に関節痛、筋肉痛、骨痛といった全身性症状が 1 例にのみ認められた。

(2) レトロスペクティブ研究 [23)]

本研究は、海外の医療機関で NPC-26 の吸入治療を受けていた 12 例の特発性肺胞蛋白症患者のレトロスペクティブ研究である。

投与方法は、250μg の NPC-26 を 1 日 2 回、隔週投与とした。肺機能、血液ガス分析、臨床検査値、胸部 X 線等を評価した。PaO_2 の 10 mmHg 以上の増加、A-aDO$_2$ の 12 mmHg 以上の減少、%DL_{CO} の 12 以上の増加又は%FVC の 7 以上の増加を改善と定義した。

データが得られた 12 例中 11 例（91.7%）で肺機能が改善し、11 例中 10 例（90.9%）でガス交換能が改善した。肺機能は 34.5±18.2 週（9～56 週）、ガス交換能は 24.1±13.2 週（8～56 週）で最大の改善量に達した。有害事象は認められなかった。

また、PAGE 試験及び臨床研究の終了後には、フォローアップ調査を実施した。これらのフォローアップ調査では、吸入治療終了後に悪化して追加治療が必要な患者が存在した。従って、NPC-26 による改善を維持するために、長期投与が必要になる場合があると考えられる。PAGE 試験及び臨床研究のフォローアップ調査の要約を以下に示す。

(1)PAGE 試験のフォローアップ調査[28)]

PAGE 試験に参加した 64 例のうち 61 例から同意を取得し、PAGE 試験の最終来院日又は中止時から、年に 1 回、治療と経過状況、有害事象等を追跡する長期経過の調査が 20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月まで実施された。61 例のうち 54 例が観察を終了し、残りの 7 例のうち、3 例が中止、4 例が死亡した。

追加治療は、61 例中 15 例で行われた。PAGE 試験での投与群別の内訳は、プラセボ→NPC-26 が 5 例、NPC-26→後観察が 1 例、NPC-26→NPC-26 が 9 例であった。調査期間中に在宅酸素療法を受けた患者は 10 例（うち 4 例は PAGE 試験期間中からの継続）、全肺洗浄を受けた患者は 13 例、GM-CSF 吸入療法を受けた患者は 4 例であった。在宅酸素療法、全肺洗浄又は GM-CSF 吸入療法を追加治療と定義し、全患者について無追加治療期間の Kaplan Meier 曲線をプロットすると、25 ヵ月間で追加治療を実施しなかった患者の割合は 68.9%であった。

(2)臨床研究のフォローアップ調査[29)]

臨床研究（24 週間投与）の終了後に 30 ヵ月に及ぶフォローアップ調査を実施した。24 週間の投与を終えた 35 例の患者に対し、6 ヵ月ごとに追加治療の有無や重症度等を調査した。追加治療は、重症度が 3 又は 4 で症状が悪化している、重症度が 5 である、のいずれかに当てはまる場合に実施した。調査の結果、30 ヵ月の観察期間中に 23 例（65.7%）は追加治療を要さなかった。これらの患者では、24 週間の投与で改善した重症度が、無治療でも 30 ヵ月間維持されていた。残りの 12 例（34.3%）は追加治療を必要とし、GM-CSF 吸入療法（5 例）や全肺洗浄（6 例）等を受けた。追加治療実施までの期間は中央値で 50.5 週であった。

2.5.4.3 試験の結果（臨床研究）

臨床研究は、自己免疫性肺胞蛋白症患者を対象に、NPC-26 の有効性及び安全性を確認することを目的として、非盲検、自己対照、多施設共同で実施した。患者登録後、12 週間の前観察期を設け、前観察期間中に $A\text{-}aDO_2$ が 10 mmHg 以上改善した患者は除外した。その後、12 週間の高用量投与（高用量期）、さらに 12 週間の低用量投与（低用量期）を行った。高用量期では、NPC-26 を 1 回あたり 125μg、1 日 2 回 8 日間吸入後、6 日間休薬を 1 コースとして 6 コース繰り返し、計 12 週間継続した。続く低用量期では、NPC-26 を 1 回あたり 125μg、1 日 1 回 4 日間吸入

後、10 日間休薬を 1 コースとして 6 コース繰り返し、計 12 週間継続した。本試験には 39 例が登録され、そのうち 35 例が 24 週間の投与を完遂した。

主要評価項目である $A\text{-}aDO_2$ の変化量について、投与開始後 24 週におけるベースラインからの変化量は-12.3±1.9 mmHg であった。ベースラインの $A\text{-}aDO_2$ と投与開始後 24 週の $A\text{-}aDO_2$ の間に有意な差を認めた（P<0.0001）。また、副次評価項目である呼吸困難の有無、肺機能等も、投与開始後 24 週においてベースラインと比較して有意な改善を認めた。

2.5.4.4 有効性のまとめ

PAGE 試験では、主要評価項目である投与開始後 24 週における $A\text{-}aDO_2$ のベースラインからの変化量は、プラセボ群で 0.17±10.50 mmHg、実薬群で-4.50±9.03 mmHg であり、プラセボ群と実薬群の間に有意な差を認めた。また、肺機能、自己免疫性肺胞蛋白症の主症状である息切れ及び臨床現場で病勢の判断に重要な画像所見にも改善を認めた。$A\text{-}aDO_2$ の改善は 42 週間の投与でも維持されていたことから、NPC-26 の効果は 42 週間の継続的な投与でも持続すると考えられる。NPC-26 の有効性は、喫煙歴や全肺洗浄歴に影響を受ける可能性があるが、その他の背景因子や重症度に影響を受けなかった。

以上のことから、NPC-26 は PAGE 試験の用法・用量で自己免疫性肺胞蛋白症に対して有効であることが示された。従って、NPC-26 の効能・効果及び用法・用量を以下のとおり設定した。

効能・効果（案）	自己免疫性肺胞蛋白症
用法・用量（案）	通常、成人にはサルグラモスチム（遺伝子組換え）として 125μg 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。

2.5.5 安全性の概括評価

NPC-26 の自己免疫性肺胞蛋白症に対する安全性の評価には、NTU 試験及び PAGE 試験を評価資料とした。また、臨床研究の結果も参考資料として示した。

安全性を評価した試験の一覧を表 2.5.5-1 に示す。

表 2.5.5-1 安全性を評価した臨床試験

試験の相／資料区分／添付資料番号	治験実施計画書番号	試験の目的	試験デザイン	対象	投与方法	1回投与量	投与期間	被験者数
第Ⅰ相 評価資料 5.3.3.1-1	NTU	薬物動態 安全性	非盲検 非対照 多施設共同	健康成人及び自己免疫性肺胞蛋白症患者	単回 吸入投与	健康成人 125μg 250μg 500μg 患者 125μg	単回投与	健康成人：9例 患者：5例
第Ⅲ相 評価資料 5.3.5.1-1	PAGE	有効性 安全性	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 多施設共同	自己免疫性肺胞蛋白症患者	1日2回 1週間吸入投与、1週間休薬を1コースとして12コース繰り返す	125μg	二重盲検期：24週間 後治療／後観察期：18週間	実薬：33例 プラセボ：31例
第Ⅱ相 参考資料 5.3.5.4-1	（臨床研究）	有効性 安全性	非盲検 自己対照 多施設共同	自己免疫性肺胞蛋白症患者	・高用量期（1～12週） 1日2回 8日間吸入投与、6日間休薬を1コースとして6コース繰り返す ・低用量期（12～24週） 1日1回 4日間吸入投与、10日間休薬を1コースとして6コース繰り返す	125μg	24週間	39例

2.5.5.1 安全性の評価方法（NTU 試験）

2.5.5.1.1 評価項目及び評価方法

登録例 14 例のうち、治験薬を 1 回も吸入しなかった被験者はおらず、安全性解析対象集団（以下、「SAS」）は 14 例となった。

安全性に関して以下の項目を評価した。

・同意取得時から終了時までの有害事象、重篤な有害事象の発現状況

・身体所見（体重、バイタルサイン等）

・臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査等）

有害事象の定義は＜2.7.4.1.1.1＞に記載した。報告された有害事象名は、MedDRA/J Ver 20.0 に従い基本語（PT）に読み替えて表記した。

2.5.5.1.2 評価期間

安全性評価期間は、NPC-26 吸入時から投与 1 週間後の電話連絡までの 1 週間とした。

2.5.5.2 安全性の結果（NTU 試験）

2.5.5.2.1 全般的な曝露状況

14 例が登録され、全例に NPC-26 が投与されたため、全例を SAS とした。

2.5.5.2.2 人口統計学的特性

NTU 試験の SAS（14 例）の人口統計学的特性は、FAS と同様で、表 2.5.3-2 に示した。

2.5.5.2.3 有害事象

NPC-26 を単回吸入投与した 14 例中 2 例（いずれも自己免疫性肺胞蛋白症患者）に有害事象が認められた。発現した有害事象を表 2.5.5-2 に示す。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定され、副作用は認めなかった。死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の発現はなかった。

表 2.5.5-2 有害事象一覧（SAS）

投与群	PT	グレード※	例数
患者 125μg (n=5)	頭痛	1	1
	赤発疹	1	1

※グレード 1：軽微と考えられるもの
　グレード 2：重症ではないが軽微ではないもの
　グレード 3：重症と考えられるもの
MedDRA/J Version 20.0
添付資料（5.3.3.1-1）表 12.2.2-1 より引用

2.5.5.3 安全性の評価方法（PAGE 試験）

2.5.5.3.1 評価項目及び評価方法

登録例 64 例のうち、治験薬を 1 回も吸入しなかった被験者はおらず、SAS は 64 例となった。

安全性に関して以下の項目を評価した。

・組入れ時から終了時までの有害事象、重篤な有害事象の発現状況
・身体所見（体重、バイタルサイン等）
・臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査等）

有害事象の定義は＜2.7.4.1.1.1＞に記載した。報告された有害事象名は、MedDRA/J Ver 20.1 を用いて読み替えた。

2.5.5.3.2 評価期間

安全性評価期間は、組入れ時から最終検査までの 42 週間～46 週間とした。すなわち、組入れ時から後治療／後観察期の終了までの期間とした。

2.5.5.4 安全性の結果（PAGE 試験）

2.5.5.4.1 全般的な曝露状況

治験期間中、登録された 64 例（実薬群：33 例、プラセボ群：31 例）の被験者に少なくとも 1 回治験薬が投与された。二重盲検期の 1 コースあたりの治験薬吸入期間は、実薬群で平均 7 日間（中央値 7 日間）であり、プラセボ群で平均 7 日間（中央値 7 日間）であった。後治療／後観察

期では、実薬群の 33 例中 26 例及びプラセボ群の 31 例中 26 例が後治療に移行し、NPC-26 が投与された。後治療／後観察期の 1 コースあたりの治験薬吸入期間は、実薬群で平均 6.99 日間（中央値 7 日間）であり、プラセボ群で平均 7 日間（中央値 7 日間）であった。1 コースあたりの NPC-26 の曝露量の要約及び試験全体での NPC-26 の累積投与日数及び投与期間は、それぞれ＜表 2.7.4.1-6＞及び＜表 2.7.4.1-7＞に示した。＜2.7.4.1.2.2＞

2.5.5.4.2 人口統計学的特性

PAGE 試験の SAS（64 例）の人口統計学的特性は、FAS と同様で、表 2.5.4-2 に示した。

2.5.5.4.3 有害事象及び副作用

有害事象及び副作用の要約を表 2.5.5-3 に示す。

表 2.5.5-3 有害事象及び副作用の要約（SAS）

	実薬群 (n=33)	プラセボ群 (n=31)	全体 (n=64)
有害事象			
有害事象発現例数	31	26	57
有害事象発現件数	104	86	190
重症度別			
軽症	74	66	140
中等症	23	19	42
重症	7	1	8
重篤な有害事象	7	3	10
投与中止に至った有害事象	0	1	1
副作用			
副作用発現例数	4	5	9
副作用発現件数	12	5	17
重症度別			
軽症	5	4	9
中等症	7	1	8
重症	0	0	0
重篤な副作用	0	1	1
投与中止に至った副作用	0	0	0

添付資料（5.3.5.1-1）表 12.2-1 より引用

発現した有害事象を表 2.5.5-4 に、発現した副作用を表 2.5.5-5 に示す。

二重盲検期では、実薬群の 33 例中 30 例（90.9%）、プラセボ群の 31 例中 23 例（74.2%）に有害事象が発現した。また、実薬群の 33 例中 3 例（9.1%）、プラセボ群の 31 例中 4 例（12.9%）に副作用が発現した。全期間を通して、NPC-26 を投与された 60 例中 43 例（71.7%）に有害事象が発現し、60 例中 5 例（8.3%）に副作用が発現した。

表 2.5.5-4 有害事象一覧（SAS）

	二重盲検期				全期間※1	
	実薬群		プラセボ群		実薬群+プラセボ群※2	
	(33 例)		(31 例)		(60 例)	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
全体	30	(90.9)	23	(74.2)	43	(71.7)
胃腸障害	5	(15.2)	5	(16.1)	9	(15.0)
悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
胃炎	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
下痢	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.7)
血便排泄	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
口の感覚鈍麻	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
歯痛	1	(3.0)	1	(3.2)	1	(1.7)
腸炎	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
腸閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
軟便	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
腹痛	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
変色便	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
鼠径ヘルニア	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
齲歯	2	(6.1)	2	(6.5)	2	(3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(12.1)	1	(3.2)	7	(11.7)
血管穿刺部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
倦怠感	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
発熱	3	(9.1)	1	(3.2)	4	(6.7)
疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
感染症および寄生虫症	21	(63.6)	13	(41.9)	28	(46.7)
インフルエンザ	1	(3.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
ウイルス性上気道感染	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
胃腸炎	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
咽頭炎	2	(6.1)	0	(0.0)	2	(3.3)
気管支炎	1	(3.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
結膜炎	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
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)
軟骨膜炎	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
麦粒腫	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
副鼻腔炎	2	(6.1)	0	(0.0)	2	(3.3)
肝胆道系障害	1	(3.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
非アルコール性脂肪性肝炎	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
眼障害	1	(3.0)	1	(3.2)	1	(1.7)
網膜出血	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
緑内障	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
筋骨格系および結合組織障害	2	(6.1)	3	(9.7)	4	(6.7)
関節痛	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
筋骨格痛	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
頚部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
背部痛	1	(3.0)	2	(6.5)	2	(3.3)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
赤血球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
血管障害	1	(3.0)	1	(3.2)	3	(5.0)
高血圧	0	(0.0)	1	(3.2)	2	(3.3)
大動脈瘤	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(9.1)	1	(3.2)	6	(10.0)
咳嗽	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.7)
自然気胸	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
肺胞蛋白症	1	(3.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
発声障害	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
喀血	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)