目次

略語・略号一覧 2
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 臨床試験に使用した製剤 3
2.7.1.1.2 ヒト血清中 GM-CSF 濃度測定法 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 4
2.7.1.4 付録 4

略語・略号一覧

略語･略号	内容
ELISA	酵素免疫測定法（Enzyme-linked immuno-sorbent assay）
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）
hGM-CSF	ヒト顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子（Human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 臨床試験に使用した製剤

サルグラモスチム（遺伝子組換え）（以下、「サルグラモスチム」）を有効成分とする医薬品として、米国で注射剤として承認されている Leukine®がある。本申請の対象（NPC-26）は、1 バイアル中に 250μg のサルグラモスチムを含有する凍結乾燥製剤であり、投与時に生理食塩液で溶解し、ネブライザーを用いて吸入する。

臨床試験に使用した製剤を表 2.7.1.1-1 に示す。

表 2.7.1.1-1 臨床試験に使用した製剤一覧

製剤名	試験実施計画書番号	ロット番号	
NPC-26	NTU	被験薬	[redacted]
	PAGE	被験薬	[redacted]（二重盲検期） [redacted]（後治療／後観察期）
		プラセボ	[redacted]

2.7.1.1.2 ヒト血清中 GM-CSF 濃度測定法

＜添付資料 5.3.1.4-1、5.3.1.4-2＞

ヒト血清中 GM-CSF 濃度測定は、市販の ELISA キット「Quantikine® HS ELISA Human GM-CSF Immunoassay」を用いて、[redacted]で実施した。定量用の標準物質には、[redacted]を用いた。抗 hGM-CSF 抗体を固相化したマイクロプレートに測定試料を加え、試料中の GM-CSF をトラップした後、酵素標識した抗 hGM-CSF 抗体を加えて GM-CSF を検出した。

臨床試験に先立って実施したバリデーション試験は、「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法（リガンド結合法）のバリデーションに関するガイドライン（平成 26 年 4 月 1 日付け薬食審査発 0401 第 1 号）」に沿って実施した。バリデーション試験成績を表 2.7.1.1-2 に示す。

表 2.7.1.1-2 ヒト血清中 GM-CSF 濃度測定法のバリデーション試験の要約

測定方法	ELISA
測定キット	Quantikine® HS ELISA Human GM-CSF Immunoassay
メーカー	R&D systems, Inc.
血清試料の前処理法	なし
定量用標準物質	[redacted]
定量範囲	1.0～64 pg/mL（血清）
検量線の回帰方法	4 パラメーターLogistic 法
選択性	ブランク試料のすべてが定量下限未満 1 ng/mL の QC 試料の真度が-16.9%～13.2%
検量線	真度：-6.6%～8.8%
真度及び精度	分析単位内 真度：-16.6%～15.7% 精度：0.2%～10.8% トータルエラー：3.5%～27.3%
	分析単位間 真度：-11.3%～11.8% 精度：3.6%～10.4% トータルエラー：5.7%～21.7%
希釈直線性	定量範囲内の真度：-9.0%～5.4%
冷蔵保存試料の安定性	真度：-18.5%～15.6%
冷凍保存試料の安定性	真度：-18.5%～18.7%
凍結融解操作の安定性	真度：-18.5%～15.0%
凍結標準溶液の安定性*	（凍結保存した原液） 真度：-5.4%～-5.2% （凍結保存した希釈液） 真度：-19.9%～-13.1%
試験番号	[redacted]、[redacted]
適用した試験	NTU、PAGE

＊[redacted]試験

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当資料なし。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当資料なし。

2.7.1.4 付録

該当資料なし。

目次

略語・略号一覧 2
2.7.2 臨床薬理試験 3
2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 3
2.7.2.2.1 医師主導第Ⅰ相試験（NTU 試験） 3
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.2.3.1 薬物動態に影響を及ぼす内因性要因 5
2.7.2.3.2 薬物動態に影響を及ぼす外因性要因 6
2.7.2.4 特別な試験 6
2.7.2.5 付録 7

略語・略号一覧

略語･略号	内容
AUC	血中濃度－時間曲線下面積（Area under the blood concentration-time curve）
C_{max}	最高血中濃度
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）
hERG	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子（human Ether-a-go-go Related Gene）
$t_{1/2}$	消失半減期
t_{max}	最高血中濃度到達時間

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

NPC-26 の吸入投与による薬物動態を検討するため、日本人の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」）を実施した。NTU 試験の試験方法を表 2.7.2.1-1 に示す。

表 2.7.2.1-1 NTU 試験の試験方法

試験区分／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	投与方法	投与量	投与期間	被験者数
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	日本人の健康成人及び自己免疫性肺胞蛋白症患者	単回吸入投与	125μg 250μg 500μg	単回投与	健康成人：9 例 患者：5 例

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 医師主導第Ⅰ相試験（NTU 試験）

＜添付資料 5.3.3.1-1＞

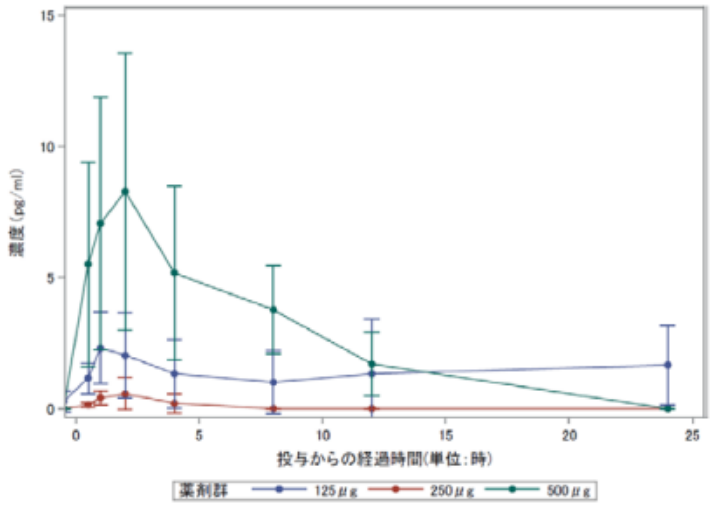
NPC-26 の 125、250、500μg 単回吸入投与時の薬物動態及び安全性を検討する目的で、日本人の健康成人及び自己免疫性肺胞蛋白症患者を対象に非盲検、非対照、多施設共同試験を行った。同意が得られた健康成人 9 例及び自己免疫性肺胞蛋白症患者 5 例が登録された。健康成人 9 例については、125、250、500μg 各投与群に 3 例ずつ、自己免疫性肺胞蛋白症患者 5 例については 125μg 投与群に割り付けられ、全例が試験を完遂した。

NPC-26 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-1 に、血中サルグラモスチム濃度の平均推移を図 2.7.2.2-1 及び図 2.7.2.2-2 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の濃度は定量下限（1.0 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 2.7.2.2-1 NPC-26 の薬物動態パラメータ

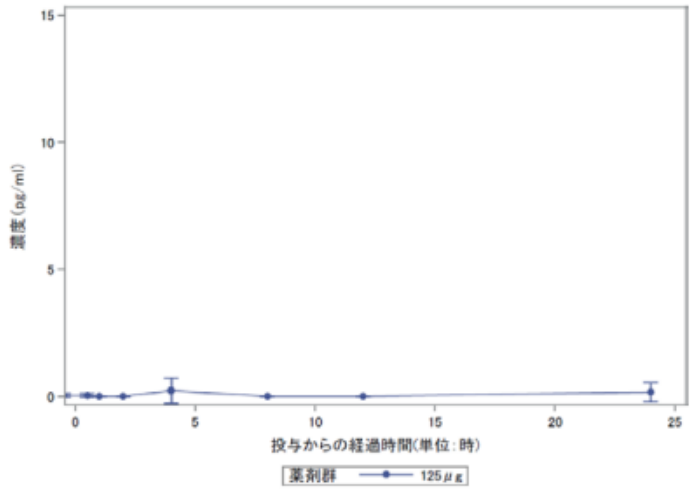
対象被験者	投与量	パラメータ	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
健康成人	125 μg	C_{max} (pg/mL)	3	2.410	1.450	1.02	2.290	3.91
		t_{max} (hr)	3	1.670	0.580	1.00	2.000	2.00
		$t_{1/2}$ (hr)	3	-91.860	204.990	-328.55	23.560	29.40
	250 μg	C_{max} (pg/mL)	3	0.630	0.550	0.25	0.370	1.26
		t_{max} (hr)	3	1.670	0.580	1.00	2.000	2.00
		$t_{1/2}$ (hr)	0	—	—	—	—	—
	500 μg	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	125 μg	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 2.7.2.2-1 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 2.7.2.2-2 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[1]（表 2.7.2.2-2）。

表 2.7.2.2-2 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[1]

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

本試験で重篤な有害事象は発現しなかった。自己免疫性肺胞蛋白症患者に 2 例 2 件の有害事象（頭痛、赤発疹）が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、臨床的に重要な事象は認められなかった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態に影響を及ぼす内因性要因

臓器障害患者

NPC-26 は、米国で Leukine®（注射剤）として承認されている。NPC-26 を単回吸入又は単回皮下投与[2]したときの C_{max} を、表 2.7.2.3-1 に示す。

表 2.7.2.3-1 NPC-26 を単回吸入又は単回皮下投与したときの C_{max}

投与経路	対象	投与量	例数	C_{max}
吸入投与（NTU 試験）	自己免疫性肺胞蛋白症（日本人）	125μg/body	1	1.12 pg/mL
吸入投与（NTU 試験）	健康成人（日本人）	125μg/body	3	2.41 pg/mL
		250μg/body	3	0.63 pg/mL
		500μg/body	3	8.55 pg/mL
皮下投与（Leukine®添付文書）	健康成人男性（外国人）	6.5μg/kg	39	3.15 ng/mL

添付資料（5.3.3.1-1）表 14.2-3、表 14.2-4 及び Leukine®添付文書より引用

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。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ため、臓器障害患者の薬物動態を検討する臨床試験は実施しなかった。

2.7.2.3.2 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、Leukine®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[2)]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（表 2.7.2.3-1）、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[2)]、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。

以上の理由から、薬物相互作用の発現の有無とその程度を確認するための臨床試験は実施しなかった。

2.7.2.4 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、500 μg/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。このため、吸入投与した NPC-26 は、心血管系にほとんど影響しないと考えられる。

さらに、NPC-26 の医師主導第Ⅲ相試験（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[3-5]。

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。

2.7.2.5 付録

参考文献の一覧

1) Nakano R, Nakagaki K, Itoh Y, Seino U, Ueda T, Tazawa R, et al. Assay system development to measure the concentration of sargramostim with high specificity in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after single-dose inhalation. J Immunol Methods. 2018;460:1-9.
2) Leukine®添付文書（2022 年）
3) Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, Arai T, Takada T, Nasuhara Y, et al. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181(12):1345-54.
4) Papiris SA, Tsirigotis P, Kolilekas L, Papadaki G, Papaioannou AI, Triantafillidou C, et al. Long-term inhaled granulocyte macrophage-colony-stimulating factor in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: effectiveness, safety, and lowest effective dose. Clin Drug Investig. 2014;34(8):553-64.
5) Wylam ME, Ten R, Prakash UB, Nadrous HF, Clawson ML, Anderson PM. Aerosol granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for pulmonary alveolar proteinosis. Eur Respir J. 2006;27(3):585-93.

目次

略語・略号一覧 2
2.7.3 臨床的有効性 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.1.1 試験デザイン 3
2.7.3.1.1.1 PAGE 試験 3
2.7.3.1.1.2 臨床研究 7
2.7.3.1.2 対象患者 7
2.7.3.1.3 有効性の評価項目 8
2.7.3.1.3.1 肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$） 8
2.7.3.1.3.2 奏効率 8
2.7.3.1.3.3 臨床症状 8
2.7.3.1.3.4 QOL 8
2.7.3.1.3.5 肺機能 9
2.7.3.1.3.6 6 分間歩行の歩行距離 9
2.7.3.1.3.7 画像所見 9
2.7.3.1.3.8 血清マーカー等 9
2.7.3.1.4 症例数 9
2.7.3.1.5 有効性評価の解析方法 10
2.7.3.1.5.1 解析対象集団 10
2.7.3.1.5.2 解析方法 11
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 11
2.7.3.2.1 PAGE 試験 11
2.7.3.2.2 臨床研究 13
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.3.3.1 試験対象集団 13
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 14
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 20
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 22
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 25
2.7.3.6 付録 25

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）
CYFRA 21-1	サイトケラチン 19 フラグメント（Cytokeratin 19 fragment）
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）
FEV_1	1 秒量（Forced expiratory volume in one second）
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）
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）
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）
PaO_2	動脈血酸素分圧（Partial pressure of oxygen in arterial blood）
QOL	生活の質（Quality of life）
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）
VC	肺活量（Vital capacity）

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

自己免疫性肺胞蛋白症に対する NPC-26 の有効性は、評価資料である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」）の成績に基づいて評価した。

また、PAGE 試験に先行して実施した臨床研究[1)]の成績を、NPC-26 の有効性を支持するための参考資料とした。臨床研究は、PAGE 試験を実施した医師の研究グループが実施した。

有効性の評価に使用した臨床試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示す。

表 2.7.3.1-1 臨床試験一覧

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

2.7.3.1.1 試験デザイン

2.7.3.1.1.1 PAGE 試験

PAGE 試験は、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検討する第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験として実施した。PAGE 試験全体のフローチャートを図 2.7.3.1-1 に、有効性評価に関わるスケジュールを表 2.7.3.1-2 に示す。

スクリーニング後、被験者を実薬群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割り付けた。割付けの方法は最小化法を用いることとし、重症度、施設、年齢及び性別を調整因子として、中央管理方式で割り付けた。

24 週間の二重盲検期では、実薬群は NPC-26 を 1 回あたり 125μg、プラセボ群はプラセボを吸入投与した。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。吸入方法は、治験薬（250μg/バイアル）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、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。

続く 18 週間の後治療／後観察期では、二重盲検期の肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2）の改善の程度に応じて、NPC-26 の吸入投与又は無治療で経過観察を行った。両群の被験者を対象として、投与開始後 24 週時点（二重盲検期の終了時点）で A-aDO_2 が投与開始時と比べて 10 mmHg 未満の改善しか認められなかった場合、後治療として 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 9 コース繰り返し、計 18 週間継続した。投与開始後 24 週時点で A-aDO_2 が投与開始時と比べて 10 mmHg 以上改善した場合、無治療で 6 週間ごとに経過観察を行った。なお、経過観察開始 12 週以内に A-aDO_2 の改善が投与開始時と比べて 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、投与開始後 42 週時まで繰り返し投与した。

後治療／後観察期について、PAGE 試験開始前に実施した[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日・#[redacted]）の時点では 24 週間としていた。PAGE 試験の後治療期（24 週）においては、1 症例ごとに予備バイアルを含めて 175 バイアル必要と計算していた。当初、臨床研究の結果を踏まえて、実薬群の半数にあたる 16 例は投与開始後 24 週の時点でのベースラインからの A-aDO_2 の改善が 10 mmHg を越えないと想定して、当該 16 例にプラセボ群 32 例を加算した 48 例を越える 52 例分に対応できる後治療期間等の実薬 9,240 バイアルを[redacted]から提供を受けていた。試験開始後の 2017 年 4 月 17 日の時点（34 例が二重盲検期を終了）で想定に反して、29 例で A-aDO_2 の改善が 10 mmHg を越えなかったため、残りの症例が全て後治療期に移行し、また後観察期に移行した全症例が投与開始 37 週後で後治療に変更した場合、必要な全バイアル数は 10,605 バイアルと想定されたため、不足が 1365 バイアル生じると考えた。その時点で[redacted]に治験薬の追加提供を打診したところ、不可能ではないが、時間がかかるという回答を得たので治験調整委員会での審議を踏まえて、治験実施計画書を Ver.7.0.0 に改訂し、後治療／後観察期間を 24 週間から 18 週間に変更した。

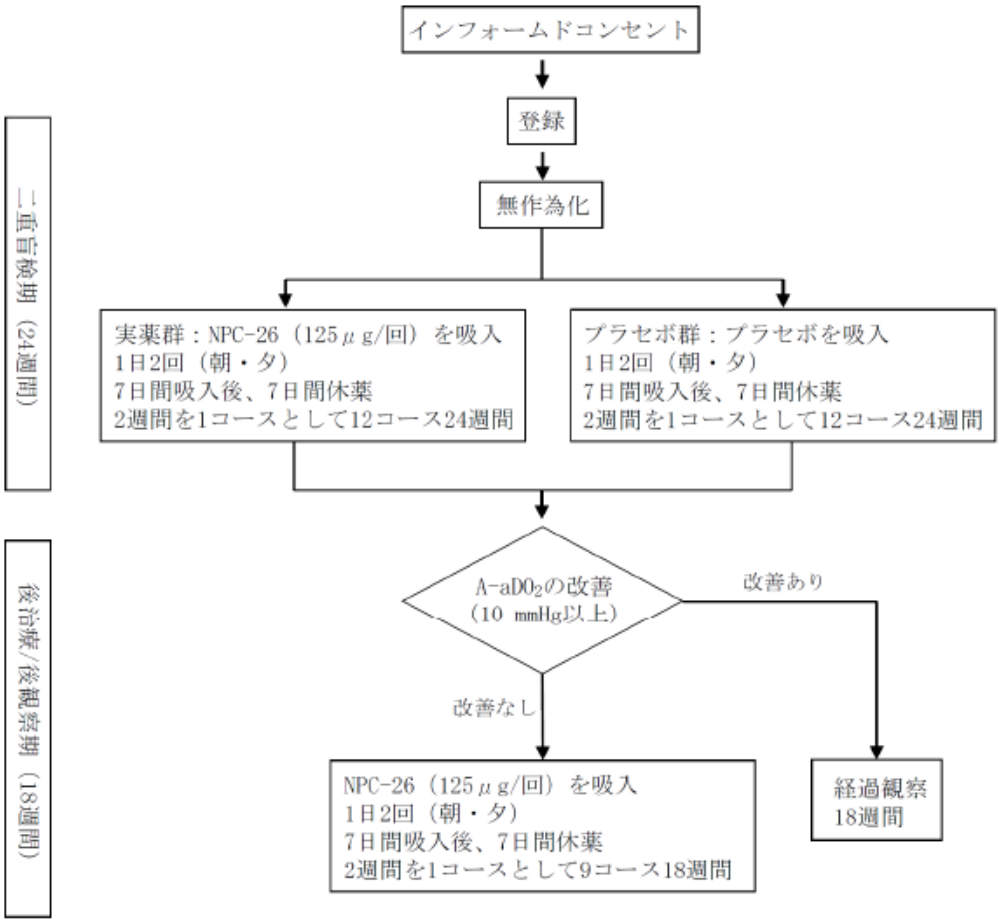


図 2.7.3.1-1 PAGE 試験全体のフローチャート

添付資料（5.3.5.1-1）図 9.1-1 より引用

表 2.7.3.1-2 PAGE 試験の有効性評価に関わるスケジュール

受診 Visit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	
治験開始からの期間（週）	スクリーニング	投与開始日（原則入院）	7	13	19	25	31	37	終了時	中止時
設定日数、許容期間（日）	-14～-1	1	43 ±7	85 ±7	127 ±7	169 ±7	211 ±14	253 ±14	295 ±14	
薬剤交付		○	○	○	○	(○)	(○)	(○)		
治験薬の投与状況			○	○	○	○	(○)	(○)	(○)	
血清マーカー（探索的も含む）	○	△		○		○		○	○	○
動脈血液ガス分析	○	○		○		○		○	○	○
動脈血酸素飽和度	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
肺機能検査		○				○			○	○
6 分間歩行試験		○				○			○	○
胸部単純 X 線写真	○	△	○	○	○	○	○	○	○	○
HRCT		○				○			○	○
QOL 調査		○				○			○	○

○ ：実施

(○)：後治療対象者（Visit5 の $A\text{-}aDO_2$ がベースラインと比較して 10 mmHg 以上改善しなかった被験者）もしくは、経過観察対象者のうち Visit7 までに $A\text{-}aDO_2$ の改善が治療開始時と比べて 10 mmHg 未満に増悪した被験者のみ実施。

△ ：検査実施 28 日以内のデータがある場合にはそのデータを採用し、当該検査は省略した。

添付資料（5.3.5.1-1）表 9.5-1 より引用

PAGE 試験の用法・用量は、遺伝子組換えヒト GM-CSF を用いた GM-CSF 吸入療法の先行研究の結果に基づいて、以下のように設定した。

(1) 用法

国内で実施した自己免疫性肺胞蛋白症に対する GM-CSF 吸入療法の先行研究での、用法と奏功例数（A-aDO_2 がベースラインから 10 mmHg 以上改善した例数）を表 2.7.3.1-3 に示す。

表 2.7.3.1-3 先行研究の用法と奏功例数

		用法	奏功例数
①	Tazawa et al. (2005)[2]	隔週吸入、24 週	3/3 例（100%）
②	Tazawa et al. (2010)[1]	連日吸入、12 週	7/13 例（54%）
③	Tazawa et al. (2010)[1]	8 日吸入 6 日休薬、12 週 ＋4 日吸入 10 日休薬、12 週	24/35 例（69%）

①及び②の試験での予備的な肺胞マクロファージの検討では、連日吸入した②の試験で肺胞マクロファージの回復の遅れがみられた。このことから、休薬期間を設けて治療期間を長くすることが、肺胞マクロファージの回復に有利であると考えた。

また、自己免疫性肺胞蛋白症患者には抗 GM-CSF 自己抗体が存在するため、有害事象の発現頻度は低いが、GM-CSF は生理活性物質であるため潜在的な影響は考えられる。サルの単回吸入投与予備試験では、投与翌日に血球数の増加がみられたが、1 週間後には回復した。また、米国で実施した転移性肺腫瘍患者に対する 500～3500μg/日、隔週吸入の GM-CSF 吸入療法では、500μg 投与群から気道攣縮や肺機能の低下などがみられた[3]。こうした影響を未然に防ぐためには、休薬期間の設定が有用であると考えた。

以上より、PAGE 試験の NPC-26 の用法として、隔週吸入、24 週の治療期間を設定した。

(2) 用量

国内外で実施した自己免疫性肺胞蛋白症に対する GM-CSF 吸入療法の先行研究での用量と奏功例数を表 2.7.3.1-4 に示す。

表 2.7.3.1-4 先行研究の用量と奏功例数

		用量	奏功例数
①	Tazawa et al. (2005)[2]	250μg/日、隔週吸入、24 週	3/3 例（100%）
②	Tazawa et al. (2010)[1]	1～6 週：125μg/日、連日吸入、6 週	6/13 例（46%）
		7～12 週：有効例は 125μg/日、連日吸入、6 週を継続 無効例は 250μg/日に増量	7/13 例（54%）
③	Tazawa et al (2010)[1]	1～12 週：250μg/日、8 日吸入 6 日休薬、12 週	19/39 例（49%）
		12～24 週：125μg/日、4 日吸入 10 日休薬、12 週	24/35 例（69%）
④	Wylam et al. (2006)[4]	500μg/日、隔週吸入	10/11 例（91%）

用量依存的に有効性が上がることが示唆されたが、国内では 500μg/日の投与経験はなく、また外国人との体格差を考えて 250μg/日を PAGE 試験の用量に設定した。

2.7.3.1.1.2 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、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-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。吸入方法は、125μg の NPC-26 を生理食塩水 2 mL に溶解し、指定のネブライザー（PARI LC プラスネブライザー）にセットし、指定のコンプレッサー（PARI ターボボーイ）を用いて吸入することとした。

2.7.3.1.2 対象患者

PAGE 試験及び臨床研究の主な選択・除外基準を表 2.7.3.1-5 に示す。PAGE 試験及び臨床研究の対象はいずれも自己免疫性肺胞蛋白症患者であるが、PAGE 試験では最も重症度の高い症例（動脈血酸素分圧（PaO_2）が 50 mmHg 未満の症例）を除外した。PaO_2 が 50 mmHg 未満になると、体動でチアノーゼが起こり、生命の危険を来す。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。

表 2.7.3.1-5 主な選択・除外基準（PAGE 試験、臨床研究）

PAGE 試験	臨床研究
選択基準： • 組み入れ時に年齢 16 歳以上 80 歳以下の症例 • 自己免疫性肺胞蛋白症と診断された症例、すなわち HRCT で両肺に本症に合致する陰影を呈し、以下の①又は②を満たし血清抗 GM-CSF 自己抗体価が陽性であることが確認された症例 ① 気管支肺洗浄（BAL）液で白濁の外観を呈し、放置すると沈殿する。光顕で、パパニコロー染色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がみられる ② 病理組織（経気管支肺生検、外科的肺生検）で肺胞蛋白症を支持する所見がみられる • 室内気吸入下で安静時 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症例 除外基準： • 他のサイトカイン療法を受けている症例 • 組み入れ 6 ヵ月以内に全肺洗浄、反復区域洗浄療法、リツキシマブによる治療を受けた症例 • 過去に GM-CSF 吸入療法を受けたことがある症例	選択基準： • 20 歳以上 80 歳以下の症例 • 肺生検又は細胞診によって肺胞蛋白症と診断された症例 • 血清抗 GM-CSF 自己抗体陽性（＞3μg/mL）の症例 • PaO_2 が 75 mmHg 未満の症例 除外基準： • 登録前 6 ヵ月以内に肺洗浄療法を受けた症例 • GM-CSF 療法又は他のサイトカイン療法を受けたことがある症例

2.7.3.1.3 有効性の評価項目

各試験の有効性評価項目の概略を表 2.7.3.1-6 に示す。

表 2.7.3.1-6 有効性の評価項目

評価項目	PAGE 試験	臨床研究
$A\text{-}aDO_2$	◎	◎
奏効率	○	○
臨床症状	○	○
QOL	○	－
肺機能	○	○
6 分間歩行の歩行距離	○	○
画像所見	△	○
血清マーカー	△	○

◎：主要評価項目、○：副次評価項目、△：その他の評価項目

2.7.3.1.3.1 肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）

PAGE 試験では、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主要評価項目とした。臨床研究では、投与期間中の $A\text{-}aDO_2$ の変化を主要評価項目とした。

2.7.3.1.3.2 奏効率

PAGE 試験では、投与開始後 24 週の $A\text{-}aDO_2$ 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を奏効率として評価した。臨床研究でも、同様に奏効率を評価した。

2.7.3.1.3.3 臨床症状

PAGE 試験では、投与開始後 24 週における咳、痰及び息切れ各症状のベースラインからの改善量を副次評価項目として評価した。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。臨床研究では、ベースライン及び投与開始後 24 週の呼吸困難の有無を評価した。

2.7.3.1.3.4 QOL

PAGE 試験では、QOL の評価に COPD アセスメントテストを採用した。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。投与開始後 24 週における総スコアのベースラインからの変化量を副次評価項目として評価した。臨床研究では QOL の評価は実施していない。

2.7.3.1.3.5 肺機能

PAGE 試験では、投与開始後 24 週における％肺活量（％VC）、％一酸化炭素肺拡散能（％DL_{CO}）、PaO_2 各指標のベースラインからの改善量・改善度を副次評価項目として評価した。臨床研究では、ベースラインと投与開始後 24 週の％努力性肺活量（％FVC）、％VC、一秒率（FEV_1/FVC）、％DL_{CO} 各指標を比較した。

2.7.3.1.3.6 6 分間歩行の歩行距離

PAGE 試験では、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副次評価項目として評価した。臨床研究では、ベースラインと投与開始後 24 週の 6 分間歩行の歩行距離を比較した。

2.7.3.1.3.7 画像所見

PAGE 試験では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。また、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。臨床研究では、胸部 HRCT を行い、すりガラス様陰影（Ground Glass Opacity：GGO）の面積から算出した HRCT スコアについて、ベースラインと投与開始後 24 週の値を比較した。HRCT スコアは、GGO がない場合を 0、GGO の占める割合が 5%未満を 1、5～24%を 2、25～49%を 3、50～74%を 4、75%以上を 5 として、目視で判定した。

2.7.3.1.3.8 血清マーカー等

PAGE 試験では、血清マーカー（KL-6、CEA、CYFRA 21-1、SP-A、SP-D、hsCRP、アポリポ蛋白 A-I、A-Ⅱ、C-Ⅱ、C-Ⅲ、E）、LDH 及び抗 GM-CSF 自己抗体を測定し、投与開始後 24 週における各項目のベースラインからの変化量をその他の評価項目として評価した。臨床研究では、LDH、CEA、KL-6、SP-A、SP-D 及び抗 GM-CSF 自己抗体を測定し、ベースラインと投与開始後 24 週を比較した。

2.7.3.1.4 症例数

PAGE 試験の予定症例数は 80 例とした。

予定症例数は、統計的解析方法、検定の有意水準、目標検出力及び実験により想定される効果の差（効果量）を以下の通り設定し、必要サンプルサイズを設定した。

＜統計的解析方法＞

平均値の差に関する 2 標本 t 検定により検出するために十分な症例数を求めた。

＜検定の有意水準＞

5%に設定した。

＜目標検出力＞

80%とした。

＜実験により想定される効果量＞

効果量の計算に際しては、Cohen の d を用いることとした。Cohen の d の算出の際は、これまでの類似的な先行研究のデータを元に、比較する各群における上記効果の平均値及び両群の合併標準偏差を求めた。効果量の点推定値は 1.31 と算出されたが、先行研究の研究デザインは自己対照デザインであり、今回用いるプラセボ対照比較試験よりも交絡等の影響がやや少なかったと考えられること等から、PAGE 試験の必要サンプルサイズの算出に当たっては、効果量の見積もりを、95%信頼区間（0.76、1.81）の下限値 0.76 を用いた。

以上の検討より、プラセボ群と実薬群の例数が同数の場合を仮定した平均値の差に関する 2 標本 t 検定を用いて、有意水準 5%、検出力 80%で $A\text{-}aDO_2$ の平均変化量の効果量 0.76 を検出するために必要なサンプルサイズは約 60 例と考えられた。

なお、PAGE 試験に先行して実施した臨床研究では、研究開始時 50 例であったが、投与開始時に適格症例は 39 例（自然寛解 9 例、脱落、不明各 1 例で除外）となり、さらにその後 4 例除外（脱落含む）し、主要評価は 35 例で行った。従って、最終的な主要解析対象集団への非採用率が 15/50=0.3 であったことから、最大の推定非採用率を 0.3 として、その推定喪失分を補完するために、予定症例数は 80 例とした。

臨床研究では、臨床研究に先行して実施した 13 例の自己免疫性肺胞蛋白症患者を対象とした試験[1)]の結果に基づき、検出力 90%、有意水準 5%で $A\text{-}aDO_2$ の 11 mmHg の差を検出するために必要な症例数は 25 例と考えた。自然寛解や参加者の脱落を考慮し、40 例の被験者が治験を完遂することを想定して、予定症例数を 50 例とした。

2.7.3.1.5 有効性評価の解析方法

2.7.3.1.5.1 解析対象集団

PAGE 試験では、最大の解析対象集団（以下、「FAS」）を有効性の解析対象集団とした。試験に登録された 64 例全例が FAS に含まれた。

2.7.3.1.5.2 解析方法

PAGE 試験では、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、投与開始後 24 週における奏効率に関しては、プラセボ－実薬群間のカイ 2 乗検定を行うこととした。

臨床研究では、ベースラインと投与開始後 24 週の測定値を比較した。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）には対応のある 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。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

NPC-26 の有効性評価に用いた全試験（評価資料 1 試験、参考資料 1 試験）について、試験結果の要約を 2.7.3.2.1 及び 2.7.3.2.2 に示す。

2.7.3.2.1 PAGE 試験

＜添付資料 5.3.5.1-1＞

PAGE 試験は、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の検討を目的として、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験として実施した。

本試験には 64 例（プラセボ群：31 例、実薬群：33 例）が登録され、全例が治験薬を投与された。被験者の希望により試験を中止したプラセボ群の 1 例を除いた 63 例が試験を完遂した。64 例全例を有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。

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（平均±標準偏差）は、プラセボ群で 0.17±10.5 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 であった。投与開始後 24 週の $A\text{-}aDO_2$ 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、群間差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）。

副次評価項目の主な結果を以下に示す。

投与開始後 24 週における奏効率（$A\text{-}aDO_2$ が投与開始時から 10 mmHg 以上改善した症例の割合）は、プラセボ群で 13.3%（30 例中 4 例）、実薬群で 21.2%（33 例中 7 例）であった。投与開始後 24 週における奏効率に関して、群間に有意な差を認めなかった（カイ 2 乗検定：P=0.411）。

投与開始後 24 週における臨床症状（咳、痰、息切れ）各症状及び QOL スコアのベースラインからの改善量について、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）。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）。息切れのベースラインからの変化量は、プラセボ群で-0.03±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）。QOLスコア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）。

投与開始後24週における肺機能（%VC、$\%DL_{CO}$、PaO_2）各指標のベースラインからの改善量・改善度について、%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）。$\%DL_{CO}$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）。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）。

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について、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（Wilcoxon（Mann-Whitney）のU検定：P=0.953）。

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。

その他の評価項目である画像所見について、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）。

以上のように、NPC-26の吸入投与により、主要評価項目である$A\text{-}aDO_2$の変化量にプラセボ群と比較して有意な差を認め、息切れ症状、肺機能（PaO_2及び$\%DL_{CO}$）及び画像所見にも改善がみられたことから、NPC-26の有効性が確認された。

2.7.3.2.2 臨床研究

＜添付資料 5.3.5.4-1＞

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。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-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（平均±標準誤差）は-12.3±1.9 mmHg であった。ベースラインの A-aDO_2 と投与開始後 24 週の A-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、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。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

各試験の有効性解析対象集団について、人口統計学的特性を表 2.7.3.3-1 に示す。

表 2.7.3.3-1 人口統計学的特性（FAS）

		PAGE 試験						臨床研究	
		実薬群 (n=33)		プラセボ群 (n=31)		全体 (n=64)		全体 (n=40※1)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
性別［例］	男	19	(57.6)	18	(58.1)	37	(57.8)	22	(55)
	女	14	(42.4)	13	(41.9)	27	(42.2)	18	(45)
年齢［歳］	n	33		31		64		40	
	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		56	
	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		40	
	平均値	64.41		65.24		64.81		61.7	
	標準偏差※2	6.68		5.79		6.23		1.4	
	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)	7	(20)
	3(70 mmHg＞PaO_2≧60 mmHg)	17	(51.5)	17	(54.8)	34	(53.1)	11	(31.4)
	4(60 mmHg＞PaO_2≧50 mmHg)	8	(24.2)	6	(19.4)	14	(21.9)	9	(25.7)
	5(50 mmHg＞PaO_2)	－		－		－		8	(22.9)

表 2.7.3.3-1 人口統計学的特性（FAS）（続き）

		PAGE 試験						臨床研究	
		実薬群 (n=33)		プラセボ群 (n=31)		全体 (n=64)		全体 (n=40※1)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
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)	12	(30)
	過去に喫煙経験あり	12	(36.4)	18	(58.1)	30	(46.9)	9	(22.5)
	喫煙歴なし	18	(54.5)	12	(38.7)	30	(46.9)	19	(47.5)
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)	16	(42.1)
	なし	20	(60.6)	17	(54.8)	37	(57.8)	22	(57.9)
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)	11	(27.5)
	なし	25	(75.8)	23	(74.2)	48	(75.0)	29	(72.5)

※1：脱落例 1 例を含む、※2：臨床研究は標準誤差
添付資料（5.3.5.1-1）表 11.2-1、添付資料（5.3.5.4-1）TABLE 1 より引用（一部改変）

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

各試験の A-aDO_2 の要約統計量を表 2.7.3.3-2 に、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及び奏効率（A-aDO_2 が 10 mmHg 以上改善した被験者の割合）の結果を表 2.7.3.3-3 に示す。

主要評価項目である A-aDO_2 の変化量は、PAGE 試験のプラセボ群で 0.17±10.50 mmHg、実薬群で-4.50±9.03 mmHg、臨床研究で-12.3±1.9 mmHg であり、NPC-26 の投与により A-aDO_2 の改善がみられた。PAGE 試験では、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）。

また、奏効率は PAGE 試験のプラセボ群で 13.3%、実薬群で 21.2%、臨床研究で 62%であった。PAGE 試験では、プラセボ群と実薬群の間に有意な差を認めなかったものの（カイ 2 乗検定：P=0.411）、実薬群の方が奏効率は高かった。

表 2.7.3.3-2 A-aDO_2 の要約統計量（FAS）

試験名	投与群	Visit※1	例数	平均値	標準偏差※2	最小値	中央値	最大値
PAGE 試験	プラセボ群	1	31	35.22	11.38	8.7	36.2	55.4
		5	30	35.45	14.10	4	37.6	68.7
	実薬群	1	33	37.52	9.99	17.9	36.1	56
		5	33	33.02	12.87	-0.6	31.8	61.2
臨床研究		ベースライン	39	43.6	1.5	—	—	—
		24 週	—	—	—	—	—	—

※1：Visit 1：ベースライン、Visit 5：投与開始後 25 週、※2：臨床研究は標準誤差
添付資料（5.3.5.1-1）表 14.2.1-1 より引用

表 2.7.3.3-3 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及び奏効率（FAS）

試験名	投与群	例数	$A\text{-}aDO_2$ の変化量(mmHg)		群間差	95%信頼区間		奏効率
			平均値	標準偏差※		下限	上限	
PAGE 試験	プラセボ群	30	0.17	10.50	-4.68	-9.60	0.24	13.3%(4/30 例)
	実薬群	33	-4.50	9.03				21.2%(7/33 例)
臨床研究		35	-12.3	1.9	—	—	—	62%(24/39 例)

※臨床研究は標準誤差
添付資料（5.3.5.1-1）表 11.4-2、表 11.4-4 より引用（一部改変）

PAGE 試験では、投与開始後 24 週における臨床症状及び QOL のベースラインからの変化量を評価した。結果を表 2.7.3.3-4 に示す。

表 2.7.3.3-4 投与開始後 24 週における臨床症状及び QOL のベースラインからの変化量（PAGE 試験）（FAS）

評価項目	投与群	Visit※1	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	変化量の群間差	95%信頼区間		P 値※2
										下限	上限	
咳	プラセボ群	1	31	0.52	0.72	0	0	3	0.01	-0.37	0.39	0.975
		5	30	0.3	0.47	0	0	1				
		変化量	30	-0.13	0.68	-2	0	1				
	実薬群	1	33	0.64	0.78	0	0	2				
		5	33	0.52	0.71	0	0	2				
		変化量	33	-0.12	0.82	-2	0	2				
痰	プラセボ群	1	31	0.68	0.75	0	1	2	-0.05	-0.41	0.31	0.719
		5	30	0.57	0.68	0	0	2				
		変化量	30	-0.1	0.71	-2	0	2				
	実薬群	1	33	0.76	0.66	0	1	2				
		5	33	0.61	0.70	0	0	2				
		変化量	33	-0.15	0.71	-2	0	2				
息切れ	プラセボ群	1	31	1.42	0.96	0	1	4	-0.42	-0.84	-0.01	0.056
		5	30	1.37	0.85	0	1	3				
		変化量	30	-0.03	0.85	-2	0	2				
	実薬群	1	33	1.55	0.94	0	2	3				
		5	33	1.09	1.04	0	1	3				
		変化量	33	-0.45	0.79	-2	0	1				
QOL	プラセボ群	1	31	14.55	7.95	5	13	28	2.95	-0.59	6.48	0.205
		5	30	10.87	7.24	1	8.5	28				
		変化量	30	-3.43	7.16	-27	-1.5	7				
	実薬群	1	33	13.52	8.52	2	10	32				
		5	33	13.03	8.16	1	12	30				
		変化量	33	-0.48	6.86	-17	-1	16				

※1：Visit 1：ベースライン、Visit 5：投与開始後 25 週、※2：Wilcoxon（Mann-Whitney）の U 検定
添付資料（5.3.5.1-1）表 11.4-5、表 11.4-6、表 14.2.2.2-1 より引用（一部改変）

なお、事後解析ではあるが、改善のみられた息切れについて、息切れの変化量を従属変数、投与群及びVisitをカテゴリカルな説明変数、被験者を変量効果とした混合効果モデル解析を行った結果を表 2.7.3.3-5 に示す。各Visitで、実薬群の息切れの改善はプラセボ群と比較して一貫して大きかった。

表 2.7.3.3-5 息切れ追加解析（PAGE試験）（FAS）

評価項目	投与群	Visit	LSMean	標準誤差	95%信頼区間		群間差	95%信頼区間	
					下限	上限		下限	上限
息切れの変化量	プラセボ群	2	0.00	0.15	-0.30	0.30	—	—	—
		3	-0.07	0.15	-0.37	0.23	—	—	—
		4	-0.03	0.15	-0.33	0.27	—	—	—
		5	-0.03	0.15	-0.33	0.27	—	—	—
	実薬群	2	-0.27	0.14	-0.56	0.01	-0.27	-0.69	0.14
		3	-0.48	0.14	-0.77	-0.20	-0.42	-0.83	-0.00
		4	-0.39	0.14	-0.68	-0.11	-0.36	-0.77	0.05
		5	-0.45	0.14	-0.74	-0.17	-0.42	-0.83	-0.01

臨床研究でも、呼吸困難の有無をベースラインと24週で比較した結果、有意な改善を認めた（表 2.7.3.3-6、P<0.0001）。

表 2.7.3.3-6 呼吸困難の有無（臨床研究）

評価項目	ベースライン		24週		P値
	n	%	n	%	
呼吸困難					<0.0001
あり	34	97	15	43	
なし	1	3	20	57	

添付資料（5.3.5.4-1）TABLE 2より引用

肺機能各指標の要約統計量を表 2.7.3.3-7 に示す。NPC-26の投与により、$\%DL_{CO}$及びPaO_2に改善がみられた。試験間で改善の傾向に大きな違いはなかった。

表 2.7.3.3-7 肺機能各指標の要約統計量（FAS）

評価項目	試験名	投与群	Visit※1	例数	平均値	標準偏差※2	最小値	中央値	最大値	変化量の群間差	95%信頼区間		P値※3
											下限	上限	
%VC	PAGE 試験	プラセボ群	1	31	82.30	14.98	48.97	80.17	127.92	2.64	-0.84	6.12	0.118
			5	30	82.67	15.56	49.11	82.42	122.56				
			変化量	30	-0.74	7.42	-17.83	-1.95	18.67				
		実薬群	1	33	77.19	17.64	42.20	77.85	106.84				
			5	32	78.30	19.78	36.32	77.99	109.58				
			変化量	32	1.89	6.24	-13.66	2.19	15.48				
	臨床研究		ベースライン	35	81.0	2.5	－	－	－	－	－	－	0.0007
			24 週	35	86.8	2.9	－	－	－				
%DL_{CO}	PAGE 試験	プラセボ群	1	30	64.16	19.57	42.09	58.42	108.67	4.34	-3.37	12.04	0.028
			5	30	64.53	22.34	29.57	62.88	125.43				
			変化量	30	0.37	14.46	-24.03	-0.73	49.25				
		実薬群	1	32	64.79	22.17	21.47	68.28	133.93				
			5	31	68.75	21.56	23.80	71.63	121.04				
			変化量	31	4.70	15.57	-62.30	5.83	25.02				
	臨床研究		ベースライン	33	53.7	2.9	－	－	－	－	－	－	0.0008
			24 週	34	61.4	3.1	－	－	－				
PaO_2 (mmHg)	PAGE 試験	プラセボ群	1	31	68.82	8.96	54	70	86	4.81	0.04	9.58	0.019
			5	30	68.54	12.54	32.5	67.5	90.6				
			変化量	30	-0.047	9.48	-21.00	-0.65	26.00				
		実薬群	1	33	66.38	8.66	52	65.3	86				
			5	33	71.15	11.73	49.3	70.4	102				
			変化量	33	4.77	9.43	-16.40	5.00	25.00				
	臨床研究		ベースライン	40	61.7	1.4	－	－	－	－	－	－	－
			24 週	－	－	－	－	－	－				
%FVC	PAGE 試験	プラセボ群	1	31	84.88	15.76	50.2	84.50	129.4	1.71	-1.94	5.36	0.360
			5	30	85.46	16.76	51.3	84.35	128.9				
			変化量	30	-0.58	7.59	-16.8	-1.10	17.7				
		実薬群	1	33	79.19	18.43	43.9	77.20	108.8				
			5	32	79.49	20.51	35.3	79.90	112.1				
			変化量	32	1.13	6.77	-13.8	1.75	19.8				
	臨床研究		ベースライン	35	80.5	2.5	－	－	－	－	－	－	0.29
			24 週	35	84.2	3.0	－	－	－				

表 2.7.3.3-7 肺機能各指標の要約統計量（FAS）（続き）

評価項目	試験名	投与群	Visit※1	例数	平均値	標準偏差※2	最小値	中央値	最大値	変化量の群間差	95%信頼区間		P値※3
											下限	上限	
FEV_1/FVC	PAGE 試験	プラセボ群	1	31	82.76	6.17	62.6	82.80	91.7	0.57	-1.36	2.50	0.583
			5	30	82.19	6.60	64.6	82.45	92.5				
			変化量	30	-0.41	3.43	-6.7	-0.70	9.0				
		実薬群	1	33	81.94	8.01	56.6	83.50	95.6				
			5	32	81.98	8.90	54.3	83.25	99.1				
			変化量	32	0.16	4.11	-9.0	0.00	10.9				
	臨床研究		ベースライン	35	86.4	1.6	－	－	－	－	－	－	0.54
			24 週	35	85.3	1.3	－	－	－				

※1：Visit 1：ベースライン、Visit 5：投与開始後 25 週、※2：臨床研究は標準誤差
※3：PAGE 試験は Wilcoxon（Mann-Whitney）の U 検定、臨床研究は Student t test
添付資料（5.3.5.1-1）表 11.4-7、表 11.4-8、表 14.2.2.3-1、添付資料（5.3.5.4-1）TABLE 2 より引用（一部改変）

6 分間歩行試験の歩行距離の要約統計量を表 2.7.3.3-8 に示す。

PAGE 試験では、投与開始後 24 週における歩行距離のベースラインからの変化量を評価した。実薬群とプラセボ群の間に有意な差を認めなかった（P=0.953）。

臨床研究では、ベースラインと投与開始後 24 週の歩行距離を比較した。その結果、NPC-26 の投与により歩行距離が有意に改善した（P=0.0046）。

表 2.7.3.3-8 6 分間歩行試験の歩行距離の要約統計量（FAS）

評価項目	試験名	投与群	Visit※1	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	P 値※2
6 分間歩行距離(m)	PAGE 試験	プラセボ群	1	28	352.3	164.0	75	400	614	0.953
			5	30	367.5	188.5	39	396	624	
			変化量	27	5.63	178.57	-499	32	471	
		実薬群	1	31	391.4	159.1	102	425	596	
			5	30	429.8	140.6	120	462.5	655	
			変化量	28	19.19	71.80	-126	26	242	
	臨床研究		1	22	393	27	－	－	－	0.0046
			5	22	444	24	－	－	－	

※1：Visit 1：ベースライン、Visit 5：投与開始後 25 週
※2：PAGE 試験は Wilcoxon（Mann-Whitney）の U 検定、臨床研究は Student t test
添付資料（5.3.5.1-1）表 11.4-10、表 14.2.2.4-1、添付資料（5.3.5.4-1）TABLE 2 より引用

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

部分集団の結果について、事後解析を実施した。PAGE 試験の結果について、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表 2.7.3.3-9 に示す。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。

表 2.7.3.3-9 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（年齢別、性別、喫煙歴別、粉塵曝露歴別、全肺洗浄実施有無別）

部分集団	プラセボ群		実薬群		群間差	95%信頼区間	
	例数	変化量±SD (mmHg)	例数	変化量±SD (mmHg)		下限	上限
全体	30	0.17 ± 10.50	33	-4.50 ± 9.03	-4.68	-9.60	0.24
年齢							
65 歳未満	21	0.41 ± 11.91	22	-3.74 ± 9.70	-4.15	-10.82	2.52
65 歳以上	9	-0.39 ± 6.70	11	-6.04 ± 7.70	-5.65	-12.51	1.22
性別							
男	18	-1.34 ± 10.94	19	-2.02 ± 7.62	-0.68	-6.95	5.58
女	12	2.44 ± 9.81	14	-7.87 ± 9.95	-10.31	-18.34	-2.29
喫煙歴							
喫煙中	1	17.80	3	-5.53 ± 6.08	-23.33	-53.54	6.87
過去に喫煙経験あり	18	-2.09 ± 10.27	12	0.20 ± 8.04	2.29	-4.93	9.52
喫煙歴なし	11	2.28 ± 9.75	18	-7.47 ± 9.06	-9.75	-17.07	-2.43
粉塵曝露歴							
あり	14	1.12 ± 7.26	13	-4.20 ± 9.76	-5.32	-12.10	1.46
なし	16	-0.66 ± 12.88	20	-4.70 ± 8.77	-4.04	-11.39	3.31
全肺洗浄実施有無							
あり	8	-3.60 ± 15.00	8	0.49 ± 11.20	4.09	-10.11	18.28
なし	22	1.55 ± 8.36	25	-6.10 ± 7.82	-7.65	-12.40	-2.89

重症度別の投与開始後 24 週における A-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の結果を以下に示す。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。

表 2.7.3.3-10 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（重症度別）

重症度	プラセボ群		実薬群		群間差	95%信頼区間	
	例数	変化量±SD (mmHg)	例数	変化量±SD (mmHg)		下限	上限
全体	30	0.17 ± 10.50	33	-4.50 ± 9.03	-4.68	-9.60	0.24
1（PaO_2≧70 mmHg、症状なし）	—	—	—	—	—	—	—
2（PaO_2≧70 mmHg、症状あり）	8	0.68 ± 9.40	8	-6.59 ± 4.55	-7.26	-15.18	0.66
3（70 mmHg＞PaO_2≧60 mmHg）	16	-1.64 ± 11.45	17	-4.78 ± 9.54	-3.13	-10.60	4.33
4（60 mmHg＞PaO_2≧50 mmHg）	6	4.35 ± 9.53	8	-1.84 ± 11.41	-6.19	-18.74	6.37
5（50 mmHg＞PaO_2）	—	—	—	—	—	—	—

表 2.7.3.3-11 投与開始後 24 週における息切れのベースラインからの変化量（重症度別）

重症度	プラセボ群		実薬群		群間差	95%信頼区間	
	例数	変化量±SD	例数	変化量±SD		下限	上限
全体	30	-0.03 ± 0.85	33	-0.45 ± 0.79	-0.42	-0.84	-0.01
1（PaO_2≧70 mmHg、症状なし）	—	—	—	—	—	—	—
2（PaO_2≧70 mmHg、症状あり）	8	0.38 ± 0.92	8	-0.63 ± 0.92	-1.00	-1.98	-0.02
3（70 mmHg＞PaO_2≧60 mmHg）	16	-0.44 ± 0.73	17	-0.41 ± 0.80	0.03	-0.52	0.57
4（60 mmHg＞PaO_2≧50 mmHg）	6	0.50 ± 0.55	8	-0.38 ± 0.74	-0.88	-1.66	-0.09
5（50 mmHg＞PaO_2）	—	—	—	—	—	—	—

表 2.7.3.3-12 投与開始後 24 週における%DL_{CO} のベースラインからの変化量（重症度別）

重症度	プラセボ群		実薬群		群間差	95%信頼区間	
	例数	変化量±SD	例数	変化量±SD		下限	上限
全体	30	0.36 ± 14.46	31	4.69 ± 15.58	4.34	-3.37	12.04
1（PaO_2≧70 mmHg、症状なし）	—	—	—	—	—	—	—
2（PaO_2≧70 mmHg、症状あり）	8	-9.24 ± 9.46	7	8.51 ± 7.59	17.75	8.08	27.42
3（70 mmHg＞PaO_2≧60 mmHg）	16	5.71 ± 15.85	16	3.06 ± 20.43	-2.64	-15.85	10.56
4（60 mmHg＞PaO_2≧50 mmHg）	6	-1.12 ± 9.59	8	4.61 ± 8.68	5.73	-4.94	16.40
5（50 mmHg＞PaO_2）	—	—	—	—	—	—	—

表 2.7.3.3-13 投与開始後 24 週における PaO_2 のベースラインからの変化量（重症度別）

重症度	プラセボ群		実薬群		群間差	95%信頼区間	
	例数	変化量±SD (mmHg)	例数	変化量±SD (mmHg)		下限	上限
全体	30	-0.05 ± 9.48	33	4.77 ± 9.43	4.81	0.04	9.58
1（PaO_2≧70 mmHg、症状なし）	—	—	—	—	—	—	—
2（PaO_2≧70 mmHg、症状あり）	8	-1.13 ± 8.31	8	8.70 ± 8.90	9.83	0.59	19.06
3（70 mmHg＞PaO_2≧60 mmHg）	16	2.45 ± 9.79	17	4.75 ± 8.93	2.30	-4.34	8.95
4（60 mmHg＞PaO_2≧50 mmHg）	6	-5.27 ± 9.05	8	0.86 ± 10.51	6.13	-5.55	17.81
5（50 mmHg＞PaO_2）	—	—	—	—	—	—	—

表 2.7.3.3-14 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（重症度別）

重症度	プラセボ群		実薬群		群間差	95%信頼区間	
	例数	変化量±SD (HU)	例数	変化量±SD (HU)		下限	上限
全体	28	-2.47 ± 55.90	31	-22.42 ± 65.23	-19.95	-51.79	11.89
1 (PaO_2≧70 mmHg、症状なし)	—	—	—	—	—	—	—
2 (PaO_2≧70 mmHg、症状あり)	6	4.87 ± 44.66	7	-30.64 ± 29.26	-35.52	-80.90	9.86
3 (70 mmHg＞PaO_2≧60 mmHg)	16	-13.00 ± 58.35	16	-24.32 ± 61.86	-11.33	-54.74	32.09
4 (60 mmHg＞PaO_2≧50 mmHg)	6	18.26 ± 61.07	8	-11.42 ± 95.34	-29.68	-127.12	67.75
5 (50 mmHg＞PaO_2)	—	—	—	—	—	—	—

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

(1)推奨する用法・用量

自己免疫性肺胞蛋白症に対する用法・用量を、以下のように設定した。

【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)用法・用量に対する開発方針

自己免疫性肺胞蛋白症は血清中に抗 GM-CSF 自己抗体が検出されるが、肺以外には病理学的な所見がみられないことから、GM-CSF 製剤の吸入が試みられてきた。GM-CSF 製剤の皮下投与についての臨床試験報告も多数あるが[5-8]、注射部位の副反応がみられる他、皮下投与よりも吸入投与の方が高い有効性を示すとする報告もある[9]。

GM-CSF 製剤の吸入投与については、1999 年に転移性肺腫瘍患者を対象として試験が実施され、60～240μg の NPC-26 を 1 日 2 回、7 日間連日吸入投与し、安全性に問題がないことが確認された[10]。その後、同グループが肺胞蛋白症患者に GM-CSF 吸入療法を行い、肺機能が改善したことを 2000 年に報告した[11]。

国内では、上記の報告を基に、大腸菌由来の rhGM-CSF（モルグラモスチム）を用いてパイロット試験を実施した[2]。自己免疫性肺胞蛋白症患者 3 例に対し、125μg のモルグラモスチムを 1 日 2 回、隔週で吸入投与し、24 週間継続した。その結果、全例で $A\text{-}aDO_2$ が改善し、血清マーカー等の改善も認めた。その後、自己免疫性肺胞蛋白症患者 13 例に対して NPC-26 を吸入投与する試験が実施された[1]。この試験では、125μg の NPC-26 を連日吸入投与し、6 週間継続した。その後、$A\text{-}aDO_2$ の改善が 10 mmHg 以上の場合には 125μg を 6 週間継続し、10 mmHg 未満の場合には 250μg に増量して 6 週間連日吸入投与した。その結果、投与開始後 12 週における $A\text{-}aDO_2$ のベースラインからの変化量は-11.0±4.4 mmHg であり、奏効率は 54%（7/13 例）であった。これらの試験の結果を受け、臨床研究が実施された。PAGE 試験の用法・用量は、2.7.3.1.1.1 に示したとおり、臨床研究の結果も踏まえ、これらの GM-CSF 製剤の吸入試験成績を基に決定した。

(3)用法・用量の設定根拠となる有効性の成績

PAGE 試験では、NPC-26 を 1 回あたり 125μg、1 日 2 回 7 日間吸入後、7 日間休薬を 1 コースとして 12 コース繰り返し、計 24 週間継続した。主要評価項目について、実薬群の投与開始後 24 週における $A\text{-}aDO_2$ のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して有意な改善を認め、有効性が確認できた。

また、副次評価項目及びその他の評価項目についても、肺機能及び自己免疫性肺胞蛋白症の主症状である息切れに改善を認め、臨床で病勢の判断に重要な画像所見に改善がみられた。$A\text{-}aDO_2$ の変化量と息切れの変化量（図 2.7.3.4-1）の間には弱い相関があった。また、$A\text{-}aDO_2$ の変化量と $\%DL_{CO}$ の変化量（図 2.7.3.4-2）、$A\text{-}aDO_2$ の変化量と PaO_2 の変化量（図 2.7.3.4-3）及び $A\text{-}aDO_2$ の変化量と CT 密度の平均値の変化量（図 2.7.3.4-4）の間にはそれぞれ相関があった。これらの結果は、$A\text{-}aDO_2$ の改善に伴って、臨床症状や臨床所見も改善していることを示唆しており、NPC-26 の有効性を支持するものと考える。

なお、PAGE 試験では、プラセボ群の 31 例中 26 例、実薬群の 33 例中 31 例に有害事象が発現した。また、副作用はプラセボ群で 31 例中 5 例、実薬群で 33 例中 4 例に発現した。試験期間中に死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 31 例中 3 例、実薬群で 33 例中 6 例に発現し、そのうち重篤な副作用はプラセボ群で 1 件のみであった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 1 件発現した。このように、NPC-26 の安全性については、プラセボ群との間に大きな差はみられなかった。

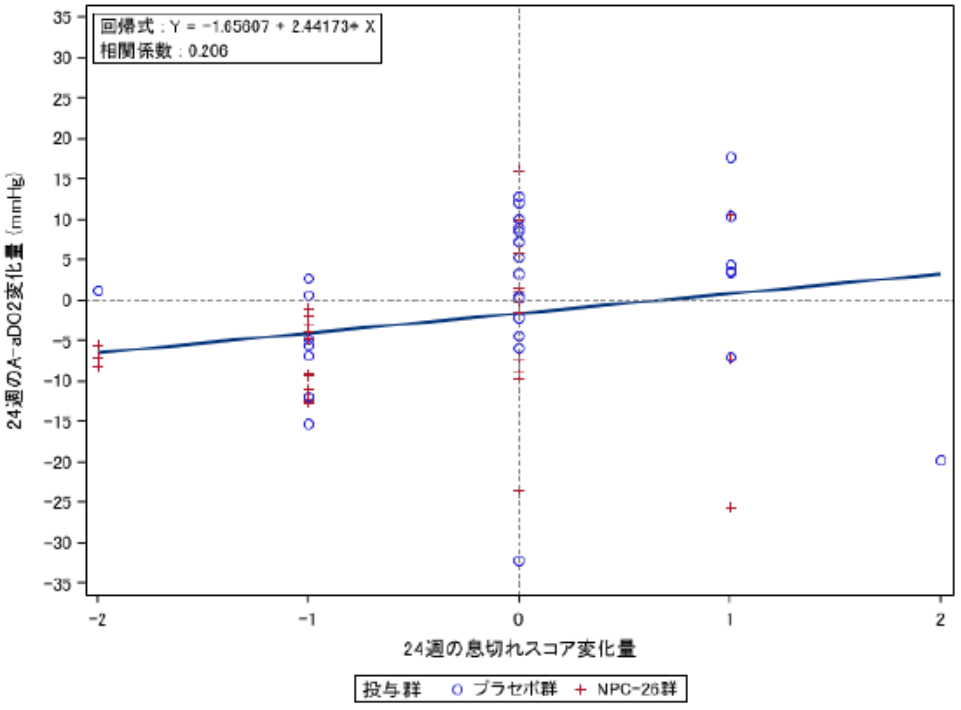


図 2.7.3.4-1 $A\text{-}aDO_2$ の変化量と息切れの変化量の関係

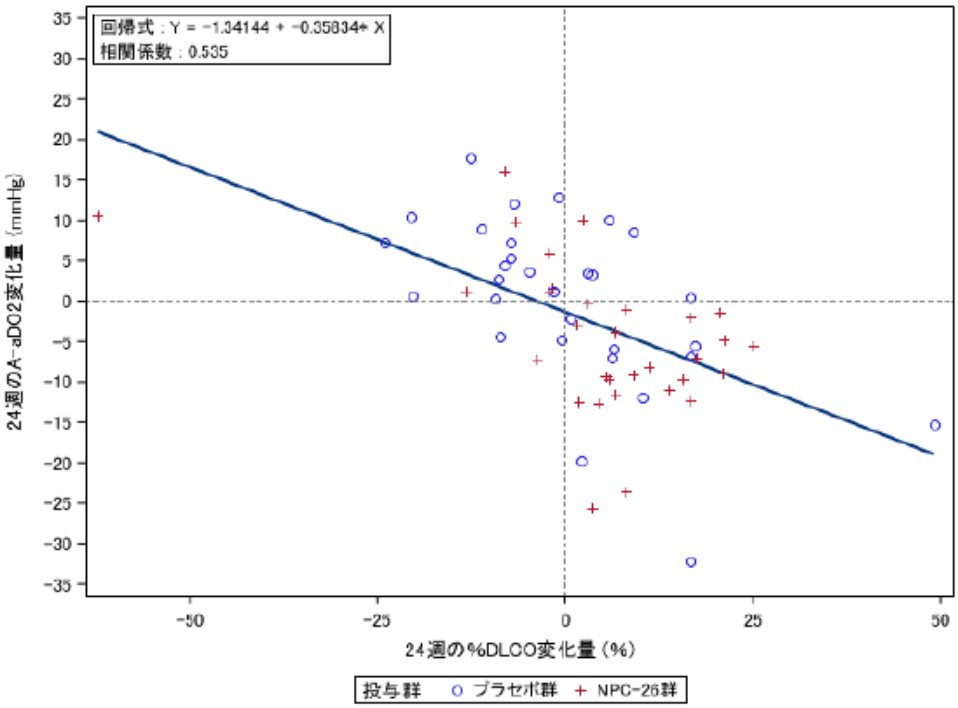


図 2.7.3.4-2 A-aDO$_2$の変化量と%DL$_{CO}$の変化量の関係

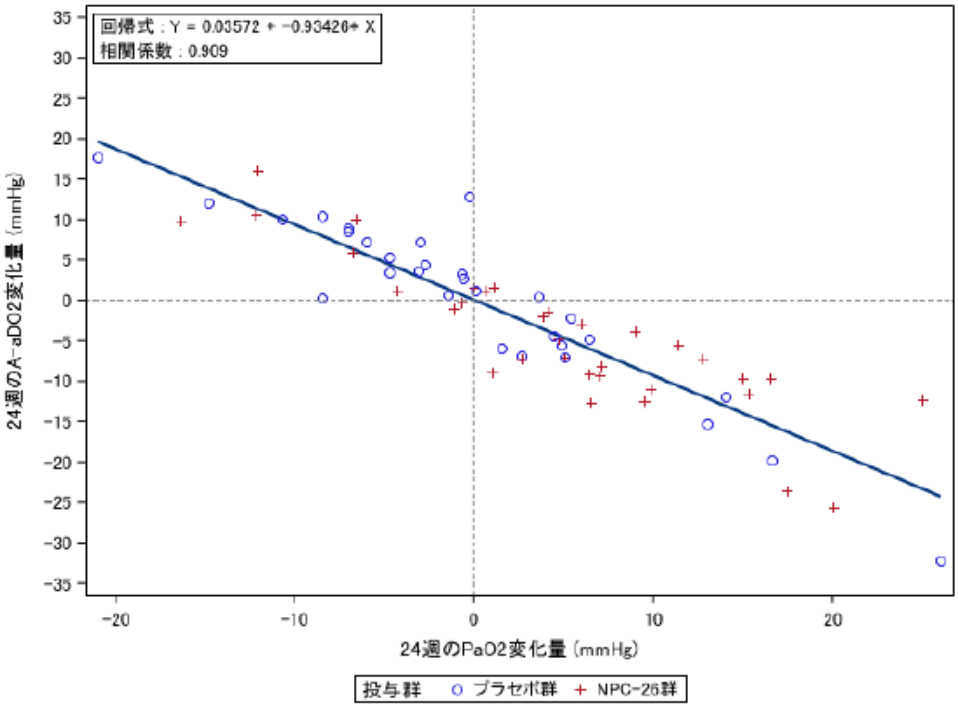


図 2.7.3.4-3 A-aDO$_2$の変化量と PaO_2の変化量の関係

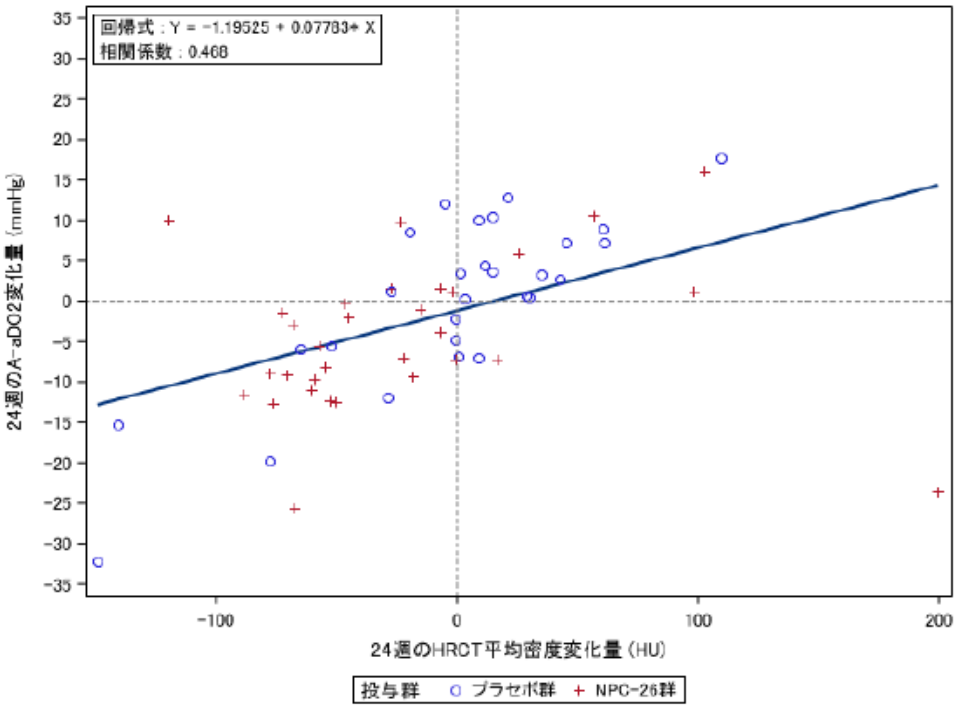


図 2.7.3.4-4 A-aDO$_2$の変化量と CT 密度の平均値の変化量の関係

以上より、検証試験である PAGE 試験で NPC-26 の有効性及び安全性が確認されたことから、自己免疫性肺胞蛋白症に対する用法・用量を「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。」と設定した。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

PAGE 試験では、NPC-26 の 24 週間の投与による有効性が確認された。24 週間の二重盲検期の後、A-aDO$_2$の 10 mmHg 以上の改善が認められた被験者に対して後観察（無治療で経過観察）、改善が認められなかった被験者に対して後治療（NPC-26 の吸入投与）を 18 週間行った。実薬群のうち後観察に移行した被験者（7 例）の後治療／後観察期間中の A-aDO$_2$の変化量は 1.7±15.09 mmHg であり、悪化傾向にあった。一方で、実薬群のうち後治療に移行した被験者（25 例）の後治療／後観察期間中の A-aDO$_2$の変化量は-0.26±11.11 mmHg であり、維持されていた。この結果から、NPC-26 の効果は 42 週間の継続的な投与後も持続すると考える。

2.7.3.6 付録

参考文献の一覧

1) Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, Arai T, Takada T, Nasuhara Y, et al. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181(12):1345-54.

2) Tazawa R, Hamano E, Arai T, Ohta H, Ishimoto O, Uchida K, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and lung immunity in pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(10):1142-9.
3) Arndt CA, Koshkina NV, Inwards CY, Hawkins DS, Krailo MD, Villaluna D, et al. Inhaled granulocyte-macrophage colony stimulating factor for first pulmonary recurrence of osteosarcoma: effects on disease-free survival and immunomodulation. a report from the Children's Oncology Group. Clin Cancer Res. 2010;16(15):4024-30.
4) Wylam ME, Ten R, Prakash UB, Nadrous HF, Clawson ML, Anderson PM. Aerosol granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for pulmonary alveolar proteinosis. Eur Respir J. 2006;27(3):585-93.
5) Seymour JF, Dunn AR, Vincent JM, Presneill JJ, Pain MC. Efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in acquired alveolar proteinosis. N Engl J Med. 1996;335(25):1924-5.
6) Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, Downie GH, Moore PE, Doyle IR, et al. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(2):524-31.
7) Kavuru MS, Sullivan EJ, Piccin R, Thomassen MJ, Stoller JK. Exogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administration for pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(4 Pt 1):1143-8.
8) Venkateshiah SB, Yan TD, Bonfield TL, Thomassen MJ, Meziane M, Czich C, et al. An open-label trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis. Chest. 2006;130(1):227-37.
9) Sheng G, Chen P, Wei Y, Chu J, Cao X, Zhang HL. Better approach for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis treatment: inhaled or subcutaneous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: a meta-analyses. Respir Res. 2018;19(1):163.
10) Anderson PM, Markovic SN, Sloan JA, Clawson ML, Wylam M, Arndt CA, et al. Aerosol granulocyte macrophage-colony stimulating factor: a low toxicity, lung-specific biological therapy in patients with lung metastases. Clin Cancer Res. 1999;5(9):2316-23.
11) Wylam ME, Ten RM, Katzmann JA, Clawson M, Prakash UBS, Anderson PM. Aerosolized GM-CSF improves pulmonary function in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:A889.

目次

略語・略号一覧 2
2.7.4 臨床的安全性 3
2.7.4.1 医薬品への曝露 3
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 3
2.7.4.1.1.1 有害事象の定義 5
2.7.4.1.1.2 重篤な有害事象 5
2.7.4.1.1.3 有害事象の重症度 6
2.7.4.1.1.4 治験薬との因果関係 6
2.7.4.1.1.5 その他特定の有害事象 6
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 6
2.7.4.1.2.1 NTU 試験 6
2.7.4.1.2.2 PAGE 試験 6
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 9
2.7.4.2 有害事象 12
2.7.4.2.1 有害事象の解析 12
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 20
2.7.4.2.1.2 死亡 22
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 22
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 22
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 22
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 23
2.7.4.2.3 臨床研究の有害事象 24
2.7.4.3 臨床検査値の評価 24
2.7.4.4 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 24
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 24
2.7.4.5.1 内因性要因 24
2.7.4.5.1.1 性別 25
2.7.4.5.1.2 年齢 31
2.7.4.5.1.3 体重 37
2.7.4.5.2 外因性要因 43
2.7.4.5.3 薬物相互作用 43
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 43
2.7.4.5.5 過量投与 43
2.7.4.5.6 薬物乱用 44
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 44
2.7.4.5.8 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 45
2.7.4.6 市販後データ 45
2.7.4.7 付録 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）
ALP	アルカリフォスファターゼ（Alkaline phosphatase）
ALT（GPT）	アラニンアミノトランスフェラーゼ（Alanine aminotransferase）
AST（GOT）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（Aspartate aminotransferase）
BUN	尿素窒素（Blood urea nitrogen）
CRP	C-反応性タンパク質（C-reactive protein）
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）
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチターゼ（γ-Glutamyl transpeptidase）
H-ARS	急性放射線症候群の造血症候群（Hematopoietic acute radiation syndrome）
LDH	乳酸脱水素酵素（Lactate dehydrogenase）
PaO_2	動脈血酸素分圧（Partial pressure of oxygen in arterial blood）
pH	水素イオン指数（Potential of hydrogen）
SAS	安全性解析対象集団（Safety analysis set）

2.7.4 臨床的安全性

自己免疫性肺胞蛋白症に対するNPC-26の安全性は、評価資料である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」）の成績に基づいて評価した。

また、PAGE試験に先行して実施した臨床研究[1)]の成績を、NPC-26の安全性を支持するための参考資料とした。臨床研究は、NTU試験及びPAGE試験を実施した医師の研究グループが実施した。

安全性の評価に使用した上記3試験の一覧を表 2.7.4.1-1に示す。

表 2.7.4.1-1 臨床試験一覧表

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

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

NTU試験及びPAGE試験では、登録症例のうち、NPC-26が投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団（以下、「SAS」）とした。

NTU試験では、同意取得時から試験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）及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査等）を評価した。臨床検査項目を表 2.7.4.1-1、安全性に関する検査の実施時期を表 2.7.4.1-2に示す。

表 2.7.4.1-1 NTU 試験の臨床検査項目

血液学的検査	赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット、血小板数、白血球数、白血球分画
血液生化学的検査	AST、ALT、γ-GTP、総ビリルビン、ALP、LDH、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl
尿検査	pH、比重、尿糖、尿蛋白、亜硝酸塩、尿潜血、白血球反応、ウロビリノーゲン（各施設の一般的尿検査の項目で代用可能）、尿妊娠検査（妊娠可能な女性のみ実施）
感染症検査	HIV 抗体、HCV 抗体、HBs 抗原、梅毒定量（RPR 法・TP 抗体）

表 2.7.4.1-2 NTU 試験の安全性に関する検査の実施時期

Visit	0	1							
Day	-28～	-1	0				1	7	
	スクリーニング	治験薬投与1日前	治験薬投与日				治験薬投与翌日	投与1週間後	投与中止時
治験薬投与後時間			-1.5	0	1	4			
入院・退院		○					○		
同意確認	○								
診察	○	○	○				○		○
治験薬投与				○					
身長、体重	○								
体温、血圧・脈拍数	○	○	○		○	○	○		○
血液検査	○	○	(○)				○		○
感染症検査	○								
尿検査	○	○	(○)				○		○
電話連絡								○	

○ ：実施
（○）：24 時間以内のデータがあれば不要
添付資料（5.3.3.1-1）表 9.4-1 より引用

PAGE 試験では、組入れ時から試験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）及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査等）を評価した。臨床検査項目を表 2.7.4.1-3、安全性に関する検査の実施時期を表 2.7.4.1-4 に示す。

表 2.7.4.1-3 PAGE 試験の臨床検査項目

血液学的検査	赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット、血小板数、白血球数、白血球分画
血液生化学的検査	BUN、クレアチニン、総ビリルビン、ALP、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、LDH、血糖、総蛋白、CRP、Na、K、Cl、トリグリセライド、LDL コレステロール、HDL コレステロール
尿検査	pH、比重、尿糖、尿蛋白、亜硝酸塩、尿潜血、白血球反応、ウロビリノーゲン、尿妊娠検査（妊娠可能な女性のみ実施）

表 2.7.4.1-4 PAGE 試験の安全性に関する検査の実施時期

受診 Visit	0	1		2		3		4		5		6		7		8	
治験開始からの期間（週）	スクリーニング	投与開始日（原則入院）	4	7	10	13	16	19	22	25	28	31	34	37	40	終了時	中止時
設定日数 許容期間（日）	-14～-1	1	22 ±7	43 ±7	64 ±7	85 ±7	106 ±7	127 ±7	148 ±7	169 ±7	190 ±14	211 ±14	232 ±14	253 ±14	274 ±14	295 ±14	
電話連絡			○		○		○		○		○		○		○		
薬剤交付		○		○		○		○		(○)		(○)		(○)			
治験薬の投与状況				○		○		○		○		(○)		(○)		(○)	
被験者背景		○															
身長	○																
身体所見	○	○		○		○		○		○		○		○		○	○
血液学的検査、血液生化学的検査	○	△				○				○				○		○	○
尿検査	○	△				○				○				○		○	○
尿妊娠検査（対象者のみ）	○	△				○				○				○		○	○
併用薬の確認	組入れ時	◀														▶	終了時
有害事象	組入れ時	◀														▶	終了時

○ ：実施
（○）：後治療対象者（Visit5 の A-aDO_2 がベースラインと比較して 10 mmHg 以上改善しなかった被験者）もしくは、経過観察対象者のうち Visit7 までに A-aDO_2 の改善が治療開始時と比べて 10 mmHg 未満に増悪した被験者のみ実施。
△ ：検査実施 28 日以内のデータがある場合にはそのデータを採用し、当該検査は省略した。
添付資料（5.3.5.1-1）表 9.5-1 より引用

NTU 試験及び PAGE 試験の有害事象の定義及び評価について以下に示す。

2.7.4.1.1.1 有害事象の定義

有害事象とは、被験者に生じた好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状又は病気のことであり、治験薬との因果関係の有無は問わないとした。ただし、治験薬使用後に重症度の悪化や発生頻度の増加がみられる場合を除き、被験者の基礎疾患は有害事象とせず、臨床検査値の変動は、その変動が被験者にとって好ましくない事象であると治験責任医師・分担医師が判断した場合に有害事象として判定した。

2.7.4.1.1.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象とは、有害事象のうち、以下に該当するものとした。
(1) 死亡
(2) 障害
(3) 死亡につながるおそれのある症例
(4) 障害につながるおそれのある症例
(5) 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例
(6) 1～5 までに掲げる症例に準じて重篤である症例
(7) 後世代における先天性の疾病又は異常

なお、5「入院」には、治験前より予定していた療法又は検査を治験中に実施することのみを目的とした入院（予定手術や検査等）は含まない（ただし、その入院中に新たに発生したものは有害事象として扱う）。

2.7.4.1.1.3 有害事象の重症度

NTU 試験では、有害事象の重症度について、以下の基準に従い判定した。
(1) グレード 1：軽微と考えられるもの
(2) グレード 2：重症ではないが軽微ではないもの
(3) グレード 3：重症と考えられるもの

PAGE 試験では、有害事象の重症度について、以下の基準に従い判定した。
(1) 軽症：症状がない、又は軽度の症状がある；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない
(2) 中等症：最小限／局所的／非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
(3) 重症：入院又は入院期間の延長を要する；活動不能／動作不能；身の回りの日常生活動作の制限

2.7.4.1.1.4 治験薬との因果関係

有害事象における治験薬との因果関係について、以下の基準に従い因果関係がありと判定されたものを副作用とした。
(1) 関連あり：治験薬投与と有害事象との間に合理的な因果関係の可能性が考えられる
(2) 関連なし：治験薬投与と有害事象との間に合理的な因果関係がない

2.7.4.1.1.5 その他特定の有害事象

特定の有害事象は規定しなかった。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 NTU 試験

NTU 試験は、健康成人及び自己免疫性肺胞蛋白症患者を対象とし、非盲検、非対照、多施設共同試験として実施した。健康成人には 125μg、250μg 又は 500μg（各 3 例）を単回吸入投与、自己免疫性肺胞蛋白症患者には 125μg（5 例）を単回吸入投与した。

登録された 14 例のうち、治験薬を 1 回も吸入投与しなかった被験者はおらず、14 例を SAS とした。

SAS の 14 例すべてについて服用期間は単回吸入であり、服用量は 8 例（健康成人：3 例、患者：5 例）が 125μg、3 例（健康成人）が 250μg、3 例（健康成人）が 500μg であった。

2.7.4.1.2.2 PAGE 試験

PAGE 試験は、自己免疫性肺胞蛋白症患者を対象とし、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験として実施した。PAGE 試験のフローチャートを図 2.7.4.1-1 に示す。二重盲検期では、プラセボ又は NPC-26 を 1 回あたり 125μg、1 日 2 回、7 日間吸入後、7 日間休薬を 1 コースとして 12 コース繰り返し、計 24 週間継続した。続く 18 週間の後治療／後観察期では、二重盲検期の肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）の改善の程度に応じて、NPC-26 の吸入投与又

は無治療で経過観察を行った。両群の被験者を対象として、治験薬投与開始後 24 週時点（二重盲検期の終了時点）で $A\text{-}aDO_2$ が治験薬投与開始時と比べて 10 mmHg 未満の改善しか認められなかった場合、後治療として NPC-26 を 1 回あたり 125μg、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 9 コース繰り返し、計 18 週間継続した。治験薬投与開始後 24 週時点で $A\text{-}aDO_2$ が治験薬投与開始時と比べて 10 mmHg 以上改善した場合、無治療で 6 週間ごとに経過観察を行った。なお、経過観察開始 12 週以内に $A\text{-}aDO_2$ の改善が治験薬投与開始時と比べて 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 週時まで繰り返し投与した。

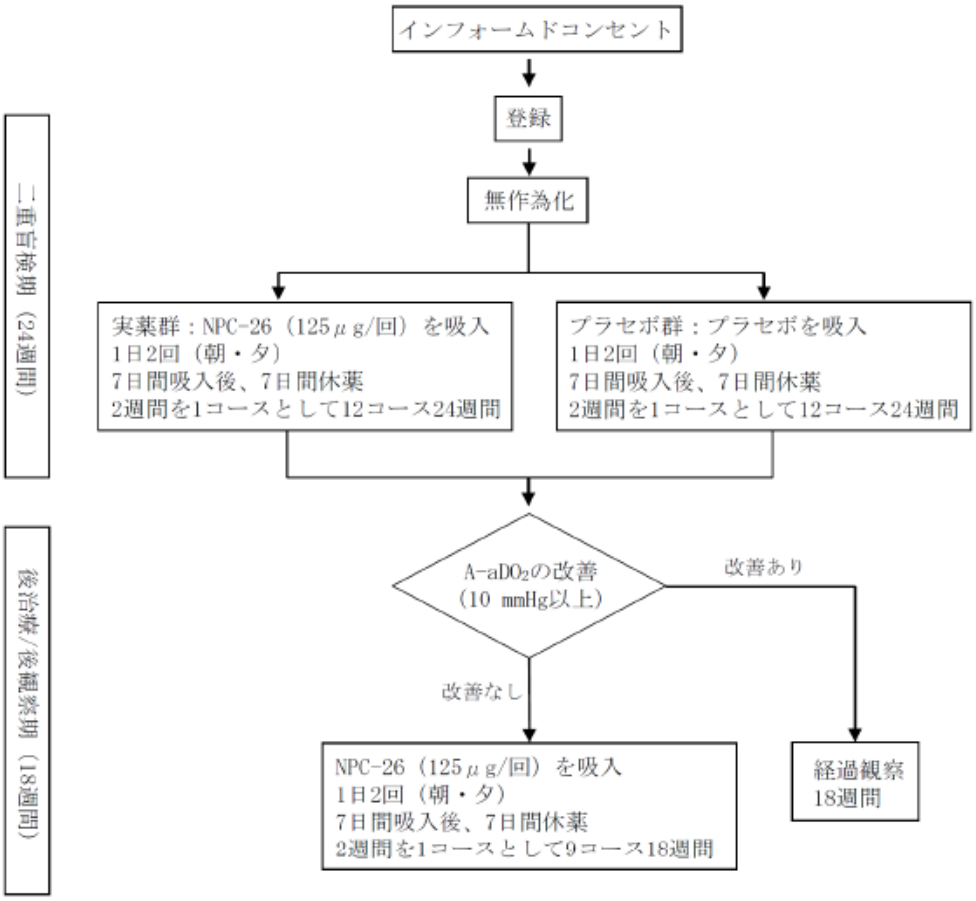


図 2.7.4.1-1 PAGE 試験のフローチャート

添付資料（5.3.5.1-1）図 9.1-1 より引用

登録された 64 例（プラセボ群：31 例、実薬群：33 例）のうち、全例に少なくとも 1 回治験薬が投与され、64 例を SAS とした。

6 週間ごとに治験薬の投与状況を調査した。1 コースあたりの治験薬の吸入期間を表 2.7.4.1-5 に、1 コースあたりの NPC-26 の曝露量を表 2.7.4.1-6 に示す。また、試験全体での NPC-26 の累積投与日数及び投与期間を表 2.7.4.1-7 に示す。

二重盲検期の 1 コースあたりの治験薬吸入期間は、プラセボ群で平均 7 日間（中央値 7 日間）であり、実薬群で平均 7 日間（中央値 7 日間）であった。後治療／後観察期では、プラセボ群の

31 例中 26 例及び実薬群の 33 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、プラセボ群で平均 7 日間（中央値 7 日間）であり、実薬群で平均 6.99 日間（中央値 7 日間）であった。

表 2.7.4.1-5 1 コースあたりの治験薬吸入期間の要約（PAGE 試験）（SAS）

二重盲検期

投与群	Visit※1	例数	平均値※2（日）	標準偏差	最小値	中央値	最大値
プラセボ群 (n=31)	2	30	7	0	7	7	7
	3	30	7	0	7	7	7
	4	30	7	0	7	7	7
	5	30	7	0	7	7	7
実薬群 (n=33)	2	33	7	0	7	7	7
	3	33	7	0	7	7	7
	4	33	7	0	7	7	7
	5	33	7	0	7	7	7

後治療／後観察期

投与群	Visit※1	例数	平均値※2（日）	標準偏差	最小値	中央値	最大値
プラセボ群 (n=31)	6	26	7	0	7	7	7
	7	26	7	0	7	7	7
	8	25	7	0	7	7	7
実薬群 (n=33)	6	26	6.96	0.342	4	7	7
	7	26	7	0	7	7	7
	8	28	7	0	7	7	7

※1：Visit 2：投与開始後 7 週、Visit 3：13 週、Visit 4：19 週、Visit 5：25 週、Visit 6：31 週、Visit 7：37 週、Visit 8：終了時（42 週）

※2：吸入期間の平均値は、各被験者の 1 コース（7 日間吸入、7 日間休薬）あたりの吸入日数の平均値で算出した。

添付資料（5.3.5.1-1）表 12.1-1 より引用

表 2.7.4.1-6 1コースあたりのNPC-26の曝露量の要約（PAGE試験）（SAS）

投与群	Visit※1	例数	平均値※2（μg）	標準偏差	最小値	中央値	最大値
プラセボ群（n=31）	2	30	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	3	30	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	4	30	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	5	30	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	6	26	1713.5	149.0	750.1	1750.0	1750.0
	7	26	1707.8	221.4	0.0	1750.0	1750.0
	8	25	1650.3	359.4	0.0	1750.0	1750.0
	全期間	30	662.8	841.8	0.0	0.0	1750.0
実薬群（n=33）	2	33	1724.8	64.3	1375.0	1750.0	1750.0
	3	33	1708.3	126.3	1000.0	1750.0	1750.0
	4	33	1728.5	92.9	1125.1	1750.0	1750.0
	5	33	1706.2	127.6	875.0	1750.0	1750.0
	6	26	1714.3	116.2	875.0	1750.0	1750.0
	7	26	1698.3	178.1	624.9	1750.0	1750.0
	8	28	1534.6	557.8	0.0	1750.0	1750.0
	全期間	33	1690.4	238.2	0.0	1750.0	1750.0
全体（n=64）	2	63	903.4	864.9	0.0	1625.1	1750.0
	3	63	894.8	860.3	0.0	1499.9	1750.0
	4	63	905.4	868.2	0.0	1625.1	1750.0
	5	63	894.6	859.4	0.0	1499.9	1750.0
	6	52	1713.9	132.6	750.1	1750.0	1750.0
	7	52	1703.2	201.0	0.0	1750.0	1750.0
	8	54	1591.1	473.7	0.0	1750.0	1750.0
	全期間	63	1193.5	797.2	0.0	1750.0	1750.0

※1：Visit 2：投与開始後7週、Visit 3：13週、Visit 4：19週、Visit 5：25週、Visit 6：31週、Visit 7：37週、Visit 8：終了時（42週）
※2：曝露量の平均値は、各被験者の1コース（7日間吸入、7日間休薬）あたりの曝露量の平均値で算出した。
添付資料（5.3.5.1-1）表12.1-2より引用

表 2.7.4.1-7 試験全体のNPC-26の累積投与日数及び投与期間（PAGE試験）（SAS）

		実薬群	プラセボ群※1	実薬群+プラセボ群※1
安全性評価対象例数		33	31	60
NPC-26の累積投与日数［日］	例数	33	27	60
	平均値	133.3	59.9	100.3
	標準偏差	22.6	9.2	40.9
	最小値	84	21	21
	中央値	147.0	63.0	84.0
	最大値	147	63	147
NPC-26の投与期間［日］※2	例数	33	27	60
	平均値	270.5	112.8	199.5
	標準偏差	42.5	18.3	85.9
	最小値	161	35	35
	中央値	287.0	119.0	161.0
	最大値	301	119	301

※1：プラセボ群のうち、後治療／後観察期にNPC-26を投与された被験者が対象
※2：最終投与日-初回投与日+1（休薬の有無は問わない）

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

NTU試験及びPAGE試験のSASの人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を、それぞれ表2.7.4.1-8及び表 2.7.4.1-9に示す。

表 2.7.4.1-8 NTU 試験の人口統計学的特性（SAS）

項目		健康成人			患者
		125μg (n=3)	250μg (n=3)	500μg (n=3)	125μg (n=5)
性別	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）

表 2.7.4.1-9 PAGE 試験の人口統計学的特性（SAS）

背景因子	区分	例数(%)					
投与群	－	実薬群		プラセボ群		実薬群+プラセボ群※	
安全性評価対象例数	－	33		31		60	
性別	男性	19	(57.6)	18	(58.1)	34	(56.7)
	女性	14	(42.4)	13	(41.9)	26	(43.3)
年齢［歳］	例数	33		31		60	
	平均値	56.5		57.2		57.1	
	標準偏差	12.4		12.9		12.0	
	最小値	30		29		30	
	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)	41	(68.3)
	65 歳以上	11	(33.3)	9	(29.0)	19	(31.7)
体重［kg］	例数	33		31		60	
	平均値	65.16		67.41		66.58	
	標準偏差	11.97		14.27		13.01	
	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	
	60 kg 未満	12	(36.4)	8	(25.8)	18	(30.0)
	60 kg 以上	21	(63.6)	23	(74.2)	42	(70.0)
PaO_2［mmHg］	例数	33		31		60	
	平均値	64.41		65.24		64.92	
	標準偏差	6.68		5.79		6.39	
	最小値	51.2		55.0		51.2	
	中央値	65.60		65.60		65.95	
	最大値	74.5		74.2		74.5	
臨床症状の有無	あり	32	(97.0)	31	(100.0)	59	(98.3)
	なし	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
重症度	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	(26.7)
	3(70 mmHg＞PaO_2≧60 mmHg)	17	(51.5)	17	(54.8)	30	(50.0)
	4(60 mmHg＞PaO_2≧50 mmHg)	8	(24.2)	6	(19.4)	14	(23.3)
	5(50 mmHg＞PaO_2)	－		－		－	
合併症	あり	3	(9.1)	2	(6.5)	4	(6.7)
	なし	30	(90.9)	29	(93.5)	56	(93.3)
喫煙歴	喫煙中	3	(9.1)	1	(3.2)	4	(6.7)
	過去に喫煙経験あり	12	(36.4)	18	(58.1)	27	(45.0)
	喫煙歴なし	18	(54.5)	12	(38.7)	29	(48.3)
Tobacco Index	例数	33		31		60	
	平均値	259.5		330.8		274.4	
	標準偏差	343.4		361.4		332.3	
	最小値	0		0		0	
	中央値	0.0		300.0		65.0	
	最大値	1200		1295		1200	
粉塵曝露歴	あり	13	(39.4)	14	(45.2)	26	(43.3)
	なし	20	(60.6)	17	(54.8)	34	(56.7)
粉塵曝露年数［年］	例数	13		14		26	
	平均値	19.8		22.1		20.7	
	標準偏差	11.3		11.2		11.1	
	最小値	1		3		1	
	中央値	20.0		24.0		21.5	
	最大値	40		36		40	
全肺洗浄実施有無	あり	8	(24.2)	8	(25.8)	15	(25.0)
	なし	25	(75.8)	23	(74.2)	45	(75.0)

※：プラセボ群のうち、後治療／後観察期に NPC-26 を投与された被験者が対象

添付資料（5.3.5.1-1）表 11.2-1 より引用（一部改変）

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

NTU 試験では、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（表 2.7.4.2-1）。いずれも治験薬との因果関係は否定され、臨床的に重要な事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-1 NTU 試験で発現した有害事象（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

PAGE 試験の有害事象の要約を表 2.7.4.2-2 に示す。PAGE 試験では、プラセボ群で 31 例中 26 例（83.9%）、実薬群で 33 例中 31 例（93.9%）に有害事象が発現した。また、副作用はプラセボ群で 31 例中 5 例（16%）、実薬群で 33 例中 4 例（12%）に発現した。

試験期間中に死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群で 31 例中 3 例に 3 件、実薬群で 33 例中 6 例に 7 件発現し、そのうち重篤な副作用はプラセボ群で 1 件のみであった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 1 件発現した。

表 2.7.4.2-2 PAGE 試験の有害事象及び副作用の簡潔な要約（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

PAGE 試験で発現した有害事象を表 2.7.4.2-3 に、発現した副作用を表 2.7.4.2-4 に示す。有害事象名は、MedDRA/J Version 20.1 を用いて読み替えた。

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、投与群にかかわらず NPC-26 を投与された被験者 60 例について、NPC-26 の投与開始以降に 43 例（71.7%）で有害事象が発現し、5 例（8.3%）で副作用が発現した。

表 2.7.4.2-3 PAGE 試験で発現した有害事象（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)