2.7.6.3.2 試験結果

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.3-2 に示す。

本試験では、78 例の患者から同意を取得し、64 例の被験者が選択／除外基準に適合し、無作為割付された。同意を取得した被験者のうち、14 例が選択／除外基準違反で割付けされずに脱落となった。無作為割付例数 64 例のうち、31 例はプラセボ群、33 例は実薬群に割り付けられた。治験薬投与後、プラセボ群の 1 例が被験者の希望により試験を中止したが、実薬群では中止例はなかった。治験薬投与開始後 24 週時点で $A\text{-}aDO_2$ の改善（有効性評価時に治験薬投与開始時と比べて 10 mmHg 以上改善）が認められ、経過観察に移行した被験者は 11 例（プラセボ群 4 例、実薬群 7 例）であり、改善が認められず NPC-26 の吸入に移行又は継続した被験者は 52 例（プラセボ群 26 例、実薬群 26 例）であった。経過観察及び NPC-26 の吸入に移行又は継続した被験者は、全例が試験を完遂した。

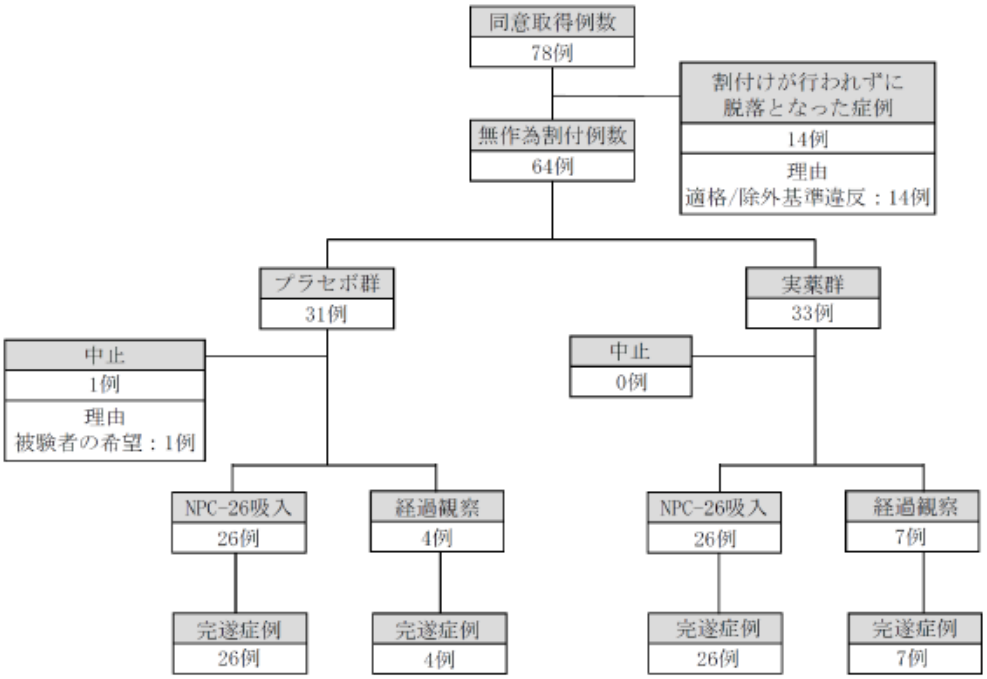


図 2.7.6.3-2 被験者の内訳

添付資料（5.3.5.1-1）図 10.1-1 より引用

2.7.6.3.2.2 解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.3-3 に示す。有効性の解析対象集団は最大の解析対象集団（以下、「FAS」）、安全性の解析対象集団は安全性解析対象集団（以下、「SAS」）とした。無作為割付された被験者 64 例全例が SAS 及び FAS に採用された（プラセボ群 31 例、実薬群 33 例）。FAS のうちプラセボ群の 3 例が治験実施計画書に適合した対象集団（以下、「PPS」）から除外となり、PPS は 61 例であった（プラセボ群 28 例、実薬群 33 例）。

表 2.7.6.3-3 解析したデータセットの内訳

	実薬群	プラセボ群	全体
組み入れられた症例数	33	31	64
SAS 採用症例数	33	31	64
SAS 除外症例数	0	0	0
FAS 採用症例数	33	31	64
FAS 除外症例数	0	0	0
PPS 採用症例数	33	28	61
PPS 除外症例数	0	3	3

添付資料（5.3.5.1-1）表 11.1-1 より引用

2.7.6.3.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS の人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.3-4 に示す。

FAS 全体（64 例）のうち、37 例（57.8%）が男性、27 例（42.2%）が女性であった。実薬群（33 例）では、19 例（57.6%）が男性、14 例（42.4%）が女性であり、プラセボ群（31 例）では、18 例（58.1%）が男性、13 例（41.9%）が女性であった。

年齢（平均±標準偏差）は、FAS 全体で 56.8±12.5 歳、実薬群で 56.5±12.4 歳、プラセボ群で 57.2±12.9 歳であった。

体重（平均±標準偏差）は、FAS 全体で 66.25±13.08 kg、実薬群で 65.16±11.97 kg、プラセボ群で 67.41±14.27 kg であった。

PaO_2（平均±標準偏差）は、FAS 全体で 64.81±6.23 mmHg、実薬群で 64.41±6.68 mmHg、プラセボ群で 65.24±5.79 mmHg であった。

臨床症状の有無について、FAS 全体で 63 例（98.4%）、実薬群で 32 例(97.0%)、プラセボ群で 31 例（100%）が臨床症状ありの被験者であった。

重症度は、実薬群及びプラセボ群ならびに FAS 全体のいずれにおいても重症度 3 の被験者が最も多く、FAS 全体で 34 例（53.1%）、実薬群で 17 例（51.5%）、プラセボ群で 17 例（54.8%）であった。

合併症の有無について、FAS 全体で 5 例（7.8%）、実薬群で 3 例（9.1%）、プラセボ群で 2 例（6.5%）が合併症ありの被験者であった。

喫煙歴は、喫煙歴なしが FAS 全体で 30 例（46.9%）、実薬群で 18 例（54.5%）、プラセボ群で 12 例（38.7%）、現在喫煙していないが過去に喫煙経験ありが FAS 全体で 30 例（46.9%）、実薬群で 12 例（36.4%）、プラセボ群で 18 例（58.1%）、喫煙中が FAS 全体で 4 例（6.3%）、実薬群で 3 例（9.1%）、プラセボ群で 1 例（3.2%）であった。Tobacco Index（平均±標準偏差）は、FAS 全体で 294.1±351.3、実薬群で 259.5±343.4、プラセボ群で 330.8±361.4 であった。

粉塵曝露歴の有無について、FAS 全体で 27 例（42.2%）、実薬群で 13 例（39.4%）、プラセボ群で 14 例（45.2%）が粉塵曝露歴ありの被験者であった。粉塵曝露歴のある被験者の粉塵曝露年数（平均±標準偏差）は、FAS 全体で 21.0±11.1 年、実薬群で 19.8±11.3 年、プラセボ群で 22.1±11.2 年であった。

全肺洗浄実施について、FAS 全体で 16 例（25.0%）、実薬群で 8 例（24.2%）、プラセボ群で 8 例（25.8%）が全肺洗浄実施経験ありの被験者であった。

いずれの背景因子についても、実薬群とプラセボ群の間に大きな違いはなかった。

表 2.7.6.3-4 人口統計学的及びベースライン特性（FAS）

項目		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	
	60 kg 未満	12	(36.4)	8	(25.8)	20	(31.3)
	60 kg 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）

2.7.6.3.2.4 有効性の結果

(1) 主要評価項目

1) 肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2）

肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2）は、肺胞から動脈血内への酸素取り込みの指標であり、値が小さい程、体内へ酸素が取り込まれていることを意味する。A-aDO_2の要約統計量（表 2.7.6.3-5）、投与開始後 24 週のベースラインからの変化量の要約統計量（表 2.7.6.3-6）及びその解析結果（表 2.7.6.3-7）を以下に示す。また、A-aDO_2のベースラインからの変化量について、投与群ごとにヒストグラム（図 2.7.6.3-3）及び箱ひげ図（図 2.7.6.3-4）を示す。

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。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。

A-aDO_2のベースラインからの変化量について、箱ひげ図で外れ値が認められ、歪度の絶対値が 1 以上かつ標準誤差の 2 倍より大きくなり、さらに Smirnov-Grubbs の外れ値棄却検定の結果が有意だったことから、各群の分布型は正規分布と仮定できなかった。そのため、主解析として 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、標準誤差：72.6、P=0.016）。

表 2.7.6.3-5 A-aDO_2の要約統計量（FAS）

評価項目	投与群	Visit※	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
A-aDO_2 (mmHg)	プラセボ群	1	31	35.22	11.38	8.7	36.2	55.4
		3	30	32.19	14.38	-8.5	33.3	56
		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
		3	33	34.28	11.95	10	31.9	56.2
		5	33	33.02	12.87	-0.6	31.8	61.2

※Visit 1：ベースライン、Visit 3：投与開始後 13 週、Visit 5：25 週
添付資料（5.3.5.1-1）表 14.2.1-1 より引用

表 2.7.6.3-6 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の要約統計量（FAS）

評価項目	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	群間差	95%信頼区間	
									下限	上限
A-aDO_2 (mmHg)	プラセボ群	30	0.17	10.50	-32.1	2	17.8	-4.68	-9.60	0.24
	実薬群	33	-4.50	9.03	-25.6	-5.5	16			

添付資料（5.3.5.1-1）表 11.4-2 より引用（一部改変）

表 2.7.6.3-7 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対する解析結果（FAS）

評価項目	検定	統計量	標準誤差	有意確率
A-aDO_2	U 検定	669.5	72.6	0.016

添付資料（5.3.5.1-1）表 11.4-3 より引用

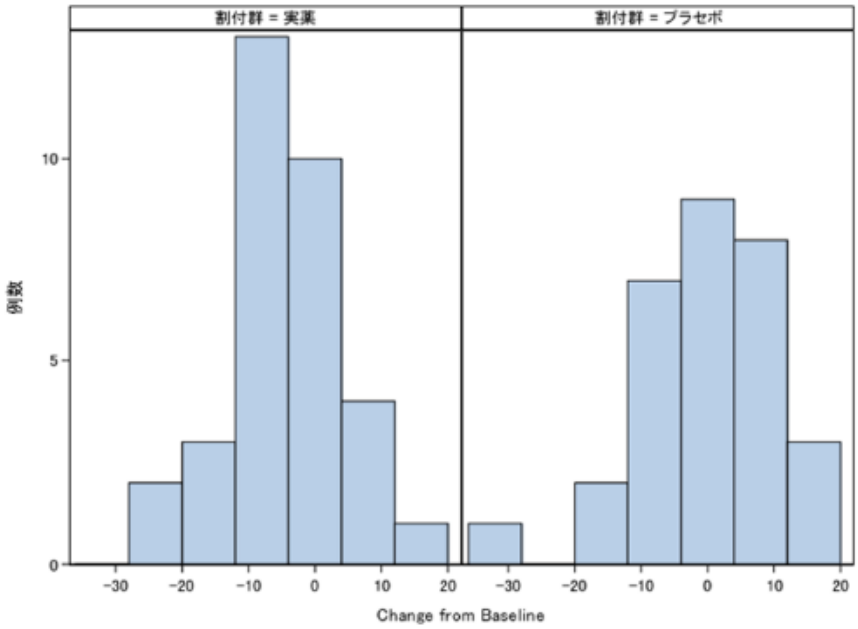


図 2.7.6.3-3 投与開始後 24 週における A-aDO$_2$ のベースラインからの変化量のヒストグラム（FAS）

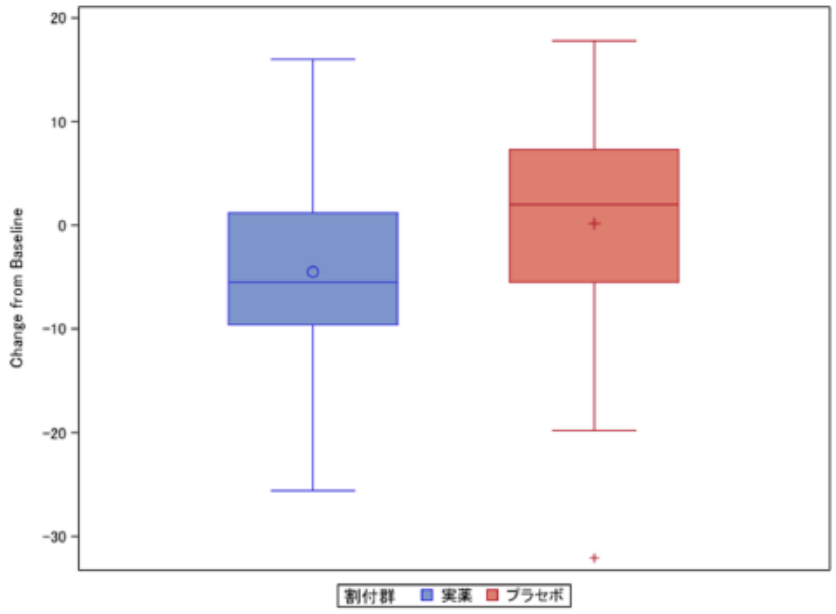


図 2.7.6.3-4 投与開始後 24 週における A-aDO$_2$ のベースラインからの変化量の箱ひげ図（FAS）

[redacted]相談（#[redacted]、令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）の照会事項を踏まえて実施した、主要評価項目についての追加解析結果を以下に示す。

中止例を補完した解析

プラセボ群の 1 例が治験薬投与開始後 24 週までに試験を中止したため、解析から除外された。中止例の A-aDO$_2$ のベースラインからの変化量の経時推移を表 2.7.6.3-8 に示す。

表 2.7.6.3-8 プラセボ群の中止例の A-aDO_2 のベースラインからの変化量の経時推移

被験者識別コード	Visit	経過日	A-aDO_2(mmHg)	変化量(mmHg)
06-06	スクリーニング	-8	36.2	－
06-06	投与開始日	1	33.5	0
06-06	中止時	－	－	－

－：欠測

プラセボ群の中止例は、中止時検査が未実施であり、治療開始後の A-aDO_2 の測定値が存在しないため、Baseline observation carried forward 法（以下、「BOCF 法」）により欠測値を補完した。以下に、BOCF 法により欠測値を補完した際の A-aDO_2 の要約統計量（表 2.7.6.3-9）、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の要約統計量（表 2.7.6.3-10）及び変化量の解析結果（表 2.7.6.3-11）を示す。

表 2.7.6.3-9 A-aDO_2 の要約統計量（FAS）（BOCF）

評価項目	投与群	Visit※	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
A-aDO_2(mmHg)	プラセボ群	1	31	35.219	11.3815	8.7	36.2	55.4
		5	31	35.387	13.8673	4	37.5	68.7
	実薬群	1	33	37.524	9.9882	17.9	36.1	56
		5	33	33.021	12.8664	-0.6	31.8	61.2

※Visit 1：ベースライン、Visit 5：投与開始後 25 週

表 2.7.6.3-10 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の要約統計量（FAS）（BOCF）

評価項目	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	群間差	95%信頼区間	
									下限	上限
A-aDO_2 (mmHg)	プラセボ群	31	0.168	10.3251	-32.1	1.3	17.8	-4.671	-9.509	0.167
	実薬群	33	-4.503	9.0263	-25.6	-5.5	16			

表 2.7.6.3-11 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対する解析結果（FAS）（BOCF）

評価項目	検定	統計量	標準誤差	P 値
A-aDO_2	U 検定	693.5	74.4	0.014

student の t 検定及び Welch の t 検定による解析

主要評価項目について、student の t 検定及び Welch の t 検定により群間の比較を行った結果を表 2.7.6.3-12 に示す。また、BOCF 法によってプラセボ群の中止例の欠測値を補完した場合の解析結果についても表 2.7.6.3-13 に示す。

表 2.7.6.3-12 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の群間比較（FAS）

	A-aDO_2 の変化量の群間差(mmHg)	95%信頼区間		P 値
		下限	上限	
student の t 検定	-4.68	-9.60	0.24	0.062
Welch の t 検定	-4.68	-9.64	0.29	0.064

表 2.7.6.3-13 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の群間比較（FAS）（BOCF）

	A-aDO_2 の変化量の群間差(mmHg)	95%信頼区間		P 値
		下限	上限	
student の t 検定	-4.671	-9.509	0.167	0.058
Welch の t 検定	-4.671	-9.533	0.192	0.059

重回帰モデル解析

目的変数として主要評価項目、説明変数として投与群及び喫煙歴をダミー変数と設定した重回帰モデルの結果を表 2.7.6.3-14 及び表 2.7.6.3-15 に示す。投与群（ARM）の Placebo 及び喫煙歴（SMOKING）の Non-smoker をリファレンスに設定し、交互作用項の有無別に重回帰モデル解析を行った。

モデル 1）交互作用項を含むモデル（投与群・喫煙歴別の変化量を推定）

表 2.7.6.3-14 投与開始後 24 週における A-aDO_2 の変化量の重回帰分析（交互作用項あり）（FAS）

パラメータ	推定値	標準誤差	t 値	P 値
Intercept	2.2818	2.803	0.814	0.419
ARM NPC-26	-9.7485	3.558	-2.740	0.008
ARM Placebo	0.0000	—	—	—
SMOKING Current-smoker	15.5182	9.710	1.598	0.116
SMOKING Ex-smoker	-4.3763	3.558	-1.230	0.224
SMOKING Non-smoker	0.0000	—	—	—
ARM*SMOKING NPC-26 Current-smoker	-13.5848	11.309	-1.201	0.235
ARM*SMOKING NPC-26 Ex-smoker	12.0429	4.966	2.425	0.019
ARM*SMOKING NPC-26 Non-smoker	0.0000	—	—	—
ARM*SMOKING Placebo Current-smoker	0.0000	—	—	—
ARM*SMOKING Placebo Ex-smoker	0.0000	—	—	—
ARM*SMOKING Placebo Non-smoker	0.0000	—	—	—

投与群	喫煙歴	変化量の最小二乗平均	95% 信頼下限	95% 信頼上限
NPC-26	Current-smoker	-5.5333	-16.2816	5.2149
	Ex-smoker	0.2000	-5.1741	5.5741
	Non-smoker	-7.4667	-11.8546	-3.0787
Placebo	Current-smoker	17.8000	-0.8165	36.4165
	Ex-smoker	-2.0944	-6.4824	2.2935
	Non-smoker	2.2818	-3.3313	7.8949

要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
Model	5	1222.5218	244.5044	2.83	0.024
Error	57	4926.5325	86.4304	—	—
Corrected Total	62	6149.0543	—	—	—

モデル 2）交互作用項を含まないモデル（喫煙歴で調整した主要評価項目の群間差を推定）

表 2.7.6.3-15 投与開始後 24 週における A-aDO_2 の変化量の重回帰分析（交互作用項なし）（FAS）

パラメータ	推定値	標準誤差	t 値	P 値
Intercept	-0.9322	2.421	-0.385	0.702
ARM NPC-26	-4.5703	2.560	-1.785	0.079
ARM Placebo	0.0000	—	—	—
SMOKING Current-smoker	4.6600	5.259	0.886	0.379
SMOKING Ex-smoker	1.5837	2.624	0.604	0.548
SMOKING Non-smoker	0.0000	—	—	—

投与群	変化量の最小二乗平均	95% 信頼下限	95% 信頼上限
NPC-26	-3.4213	-7.6753	0.8326
Placebo	1.1490	-3.6291	5.9272

要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
Model	3	436.1131	145.3710	1.50	0.224
Error	59	5712.9412	96.8295	—	—
Corrected Total	62	6149.0543	—	—	—

(2) 副次評価項目

1) 奏効率

投与開始後 24 週の奏効率（A-aDO_2 が投与開始時から 10 mmHg 以上改善した症例の割合）を評価した。投与開始後 24 週の奏効率の解析結果を表 2.7.6.3-16 に示す。

投与開始後 24 週の奏効率は、プラセボ群で 13.3%、実薬群で 21.2%であった。カイ 2 乗検定を行った結果、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）。

表 2.7.6.3-16 投与開始後 24 週における奏効率の解析結果（FAS）

各群の奏効率

	≧10 mmHg［例］	＜10 mmHg［例］	計［例］
プラセボ群	4（13.3%）	26（86.7%）	30
実薬群	7（21.2%）	26（78.8%）	33

分割表の検定

	自由度	統計量	有意確率
カイ 2 乗統計量（独立性）	1	0.677	0.411

添付資料（5.3.5.1-1）表 11.4-4 より引用

2) 臨床症状及び QOL スコア

臨床症状として咳、痰及び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程、症状が軽度で状態が良いことを意味する。

各臨床症状及び QOL スコアの要約統計量を表 2.7.6.3-17、投与開始後 24 週における各臨床症状及び QOL スコアのベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.3-18 に示す。

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-0.03±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）。

投与開始後 24 週の 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）。

息切れについて、実薬群で改善がみられた。

表 2.7.6.3-17 各臨床症状及び QOL スコアの要約統計量（FAS）

評価項目	投与群	Visit※	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
咳	プラセボ群	1	31	0.52	0.72	0	0	3
		5	30	0.3	0.47	0	0	1
	実薬群	1	33	0.64	0.78	0	0	2
		5	33	0.52	0.71	0	0	2
痰	プラセボ群	1	31	0.68	0.75	0	1	2
		5	30	0.57	0.68	0	0	2
	実薬群	1	33	0.76	0.66	0	1	2
		5	33	0.61	0.70	0	0	2
息切れ	プラセボ群	1	31	1.42	0.96	0	1	4
		5	30	1.37	0.85	0	1	3
	実薬群	1	33	1.55	0.94	0	2	3
		5	33	1.09	1.04	0	1	3
QOL スコア	プラセボ群	1	31	14.55	7.95	5	13	28
		5	30	10.87	7.24	1	8.5	28
	実薬群	1	33	13.52	8.52	2	10	32
		5	33	13.03	8.16	1	12	30

※Visit 1：ベースライン、Visit 5：投与開始後 25 週
添付資料（5.3.5.1-1）表 14.2.2.2-1 より引用

表 2.7.6.3-18 投与開始後 24 週における各臨床症状及び QOL スコアのベースラインからの変化量の要約統計量（FAS）

評価項目	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	群間差	95%信頼区間		P 値※
									下限	上限	
咳	プラセボ群	30	-0.13	0.68	-2	0	1	0.01	-0.37	0.39	0.975
	実薬群	33	-0.12	0.82	-2	0	2				
痰	プラセボ群	30	-0.1	0.71	-2	0	2	-0.05	-0.41	0.31	0.719
	実薬群	33	-0.15	0.71	-2	0	2				
息切れ	プラセボ群	30	-0.03	0.85	-2	0	2	-0.42	-0.84	-0.01	0.056
	実薬群	33	-0.45	0.79	-2	0	1				
QOL スコア	プラセボ群	30	-3.43	7.16	-27	-1.5	7	2.95	-0.59	6.48	0.205
	実薬群	33	-0.48	6.86	-17	-1	16				

※：Wilcoxon（Mann-Whitney）の U 検定
添付資料（5.3.5.1-1）表 11.4-5、表 11.4-6 より引用（一部改変）

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。肺機能各指標の要約統計量を表 2.7.6.3-19、投与開始後 24 週における肺機能各指標のベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.3-20 に示す。

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）。

いずれの項目も、実薬群の改善度がプラセボ群を上回った。

表 2.7.6.3-19 肺機能各指標の要約統計量（FAS）

評価項目	投与群	Visit※	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
%VC	プラセボ群	1	31	82.30	14.98	48.97	80.17	127.92
		5	30	82.67	15.56	49.11	82.42	122.56
	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
$\%DL_{CO}$	プラセボ群	1	30	64.16	19.57	42.09	58.42	108.67
		5	30	64.53	22.34	29.57	62.88	125.43
	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
PaO_2 (mmHg)	プラセボ群	1	31	68.82	8.96	54	70	86
		5	30	68.54	12.54	32.5	67.5	90.6
	実薬群	1	33	66.38	8.66	52	65.3	86
		5	33	71.15	11.73	49.3	70.4	102

※Visit 1：ベースライン、Visit 5：投与開始後 25 週
添付資料（5.3.5.1-1）表 14.2.2.3-1 より引用

表 2.7.6.3-20 投与開始後 24 週における肺機能各指標のベースラインからの変化量の要約統計量（FAS）

評価項目	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	群間差	95%信頼区間		P 値※
									下限	上限	
%VC	プラセボ群	30	-0.74	7.42	-17.83	-1.95	18.67	2.64	-0.84	6.12	0.118
	実薬群	32	1.89	6.24	-13.66	2.19	15.48				
$\%DL_{CO}$	プラセボ群	30	0.37	14.46	-24.03	-0.73	49.25	4.34	-3.37	12.04	0.028
	実薬群	31	4.70	15.57	-62.30	5.83	25.02				
PaO_2 (mmHg)	プラセボ群	30	-0.047	9.48	-21.00	-0.65	26.00	4.81	0.04	9.58	0.019
	実薬群	33	4.77	9.43	-16.40	5.00	25.00				

※：Wilcoxon（Mann-Whitney）の U 検定
添付資料（5.3.5.1-1）表 11.4-7、表 11.4-8 より引用（一部改変）

4）6 分間歩行距離

6 分間歩行試験を行い、歩行距離を評価した。6 分間歩行距離の要約統計量を表 2.7.6.3-21、投与開始後 24 週における 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.3-22 に示す。

投与開始後 24 週の 6 分間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 6 分間歩行距離の要約統計量（FAS）

評価項目	投与群	Visit※	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
6 分間歩行距離(m)	プラセボ群	1	28	352.3	164.0	75	400	614
		5	30	367.5	188.5	39	396	624
	実薬群	1	31	391.4	159.1	102	425	596
		5	30	429.8	140.6	120	462.5	655

※Visit 1：ベースライン、Visit 5：投与開始後 25 週
添付資料（5.3.5.1-1）表 14.2.2.4-1 より引用

表 2.7.6.3-22 投与開始後 24 週における 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量の要約統計量（FAS）

評価項目	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	P 値※
6 分間歩行距離(m)	プラセボ群	27	5.63	178.57	-499	32	471	0.953
	実薬群	28	19.19	71.80	-126	26	242	

※：Wilcoxon（Mann-Whitney）の U 検定
添付資料（5.3.5.1-1）表 11.4-9、表 11.4-10 より引用

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 $A\text{-}aDO_2$ の投与開始後 24 週からの変化量（後治療／後観察期間中の $A\text{-}aDO_2$ の変化量）を評価した。$A\text{-}aDO_2$ の要約統計量を表 2.7.6.3-23、投与開始後 42 週における $A\text{-}aDO_2$ の投与開始後 24 週からの変化量の要約統計量を表 2.7.6.3-24 に示す。

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 $A\text{-}aDO_2$ の改善が認められ無治療の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。

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。

表 2.7.6.3-23 $A\text{-}aDO_2$ の要約統計量（FAS）

評価項目	投与群	Visit※	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
$A\text{-}aDO_2$ (mmHg)	プラセボ→後観察	5	4	23.48	9.52	18.0	19.10	37.7
		8	4	29.30	9.89	19.4	27.80	42.2
	プラセボ→NPC-26	5	26	37.29	13.90	4.0	39.00	68.7
		8	25	31.49	11.14	-1.2	35.60	47.2
	NPC-26→後観察	5	7	25.43	12.75	-0.6	29.80	35.7
		8	7	27.13	7.45	15.1	28.30	38.1
	NPC-26→NPC-26	5	26	35.07	12.34	18.2	32.90	61.2
		8	25	35.24	12.92	13.4	32.40	62.9

※Visit 5：投与開始後 25 週、Visit 8：終了時（投与開始後 42 週）

表 2.7.6.3-24 投与開始後 42 週における $A\text{-}aDO_2$ の投与開始後 24 週からの変化量の要約統計量（FAS）

評価項目	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
$A\text{-}aDO_2$ (mmHg)	プラセボ→後観察	4	5.83	4.18	1.4	5.25	11.4
	プラセボ→NPC-26	25	-4.54	8.14	-26.4	-3.5	9.8
	NPC-26→後観察	7	1.7	15.09	-20.6	-1.6	30.1
	NPC-26→NPC-26	25	-0.26	11.11	-20.6	1.7	25.5

添付資料（5.3.5.1-1）表 11.4-11 より引用

(3) その他の評価項目

1) 画像所見

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。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。

HRCT 画像及び CT 値のヒストグラムの代表例を図 2.7.6.3-5 に示す。投与開始後 24 週には、ベースラインと比較してスリガラス様陰影が減少した。

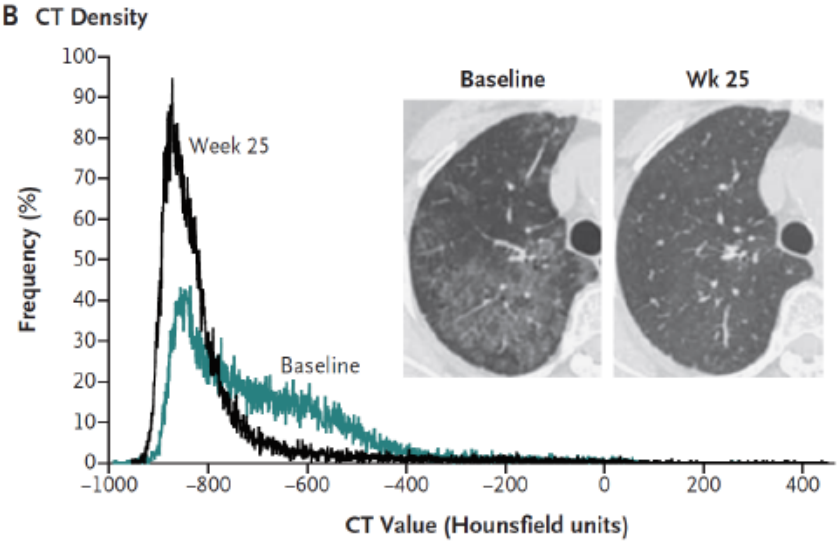


図 2.7.6.3-5 HRCT 画像及び CT 値のヒストグラムの代表例

CT 密度の平均値の要約統計量を表 2.7.6.3-25、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の要約統計量を表 2.7.6.3-26 に示す。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 CT 密度の平均値の要約統計量（FAS）

評価項目	投与群	Visit※	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
CT 密度の平均値（HU）	プラセボ群	1	28	-676.87	88.03	-797.9	-666.70	-485.8
		5	29	-681.12	106.83	-848.2	-689.40	-376.0
	実薬群	1	31	-664.21	95.07	-803.4	-690.50	-422.1
		5	31	-686.63	112.99	-841.6	-700.39	-456.1

※Visit 1：ベースライン、Visit 5：投与開始後 25 週

表 2.7.6.3-26 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の要約統計量（FAS）

評価項目	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	群間差	95%信頼区間		P 値※
									下限	上限	
CT 密度の平均値（HU）	プラセボ群	28	-2.47	55.90	-149.1	5.81	109.8	-19.95	-51.79	11.89	0.015
	実薬群	31	-22.42	65.23	-119.7	-45.37	199.6				

※：Wilcoxon（Mann-Whitney）の U 検定

また、CT スコアの要約統計量（表 2.7.6.3-27）及び投与開始後 24 週における CT スコアのベースラインからの変化量の要約統計量（表 2.7.6.3-28）を以下に示す。

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-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 CT スコアの要約統計量（FAS）

評価項目	領域	投与群	Visit※	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
CT スコア（-800～-400 HU）	上肺野右	プラセボ群	1	28	0.514535	0.198081	0.209585	0.519343	0.816278
			5	29	0.493256	0.194294	0.126976	0.522663	0.871627
		実薬群	1	31	0.451215	0.185474	0.159946	0.476419	0.826111
			5	31	0.422104	0.226299	0.118865	0.419981	0.809011
	上肺野左	プラセボ群	1	28	0.493407	0.179145	0.199701	0.512554	0.771207
			5	29	0.45081	0.189923	0.168439	0.469852	0.770417
		実薬群	1	31	0.479912	0.215317	0.153037	0.495527	0.862387
			5	31	0.421976	0.22509	0.130562	0.43397	0.84168
	中肺野右	プラセボ群	1	28	0.491207	0.172464	0.245594	0.525071	0.805693
			5	29	0.465147	0.193044	0.109244	0.478354	0.829173
		実薬群	1	31	0.457861	0.181667	0.176678	0.447824	0.84627
			5	31	0.404359	0.202473	0.124816	0.364445	0.834096
	中肺野左	プラセボ群	1	28	0.522339	0.15267	0.221068	0.549289	0.814502
			5	29	0.475466	0.192099	0.155172	0.425543	0.818821
		実薬群	1	31	0.524776	0.170138	0.245469	0.522663	0.855365
			5	31	0.433405	0.193795	0.147928	0.404123	0.822838
	下肺野右	プラセボ群	1	28	0.496163	0.157001	0.214187	0.529971	0.742573
			5	29	0.477128	0.178877	0.157192	0.50202	0.806702
		実薬群	1	31	0.493719	0.15659	0.198999	0.468514	0.834872
			5	31	0.428553	0.177825	0.161157	0.426537	0.797259
	下肺野左	プラセボ群	1	28	0.534139	0.143912	0.205532	0.543547	0.805586
			5	29	0.502223	0.177555	0.141189	0.498823	0.838767
		実薬群	1	31	0.5194	0.160241	0.242204	0.516877	0.796013
			5	31	0.464357	0.185803	0.16342	0.489824	0.8347
CT スコア（-400～+200 HU）	上肺野右	プラセボ群	1	28	0.104263	0.076635	0.02593	0.0799	0.352708
			5	29	0.111787	0.098468	0.020623	0.076537	0.420329
		実薬群	1	31	0.122513	0.13061	0.02831	0.070028	0.510274
			5	31	0.108953	0.088448	0.023134	0.065968	0.338572
	上肺野左	プラセボ群	1	28	0.096386	0.068805	0.028225	0.081327	0.286787
			5	29	0.105763	0.116975	0.023733	0.060624	0.58535
		実薬群	1	31	0.133526	0.151626	0.022977	0.077008	0.757756
			5	31	0.132392	0.144451	0.0222	0.050212	0.651282
	中肺野右	プラセボ群	1	28	0.110597	0.081702	0.02776	0.098054	0.369431
			5	29	0.118562	0.106925	0.022268	0.08326	0.501068
		実薬群	1	31	0.114969	0.104095	0.027308	0.077312	0.494023
			5	31	0.121342	0.112244	0.02332	0.070841	0.471127
	中肺野左	プラセボ群	1	28	0.112506	0.090498	0.030963	0.08421	0.368082
			5	29	0.119125	0.144524	0.02445	0.067471	0.644884
		実薬群	1	31	0.155642	0.141217	0.033897	0.116821	0.666266
			5	31	0.137999	0.136408	0.027196	0.08673	0.583449
	下肺野右	プラセボ群	1	28	0.149441	0.105719	0.033804	0.137582	0.375967
			5	29	0.146263	0.13516	0.029746	0.095535	0.530991
		実薬群	1	31	0.150374	0.110614	0.034006	0.10596	0.469925
			5	31	0.145143	0.113968	0.030484	0.103597	0.416586
	下肺野左	プラセボ群	1	28	0.134648	0.113952	0.032761	0.100992	0.476039
			5	29	0.138736	0.142365	0.032669	0.080276	0.649335
		実薬群	1	31	0.194574	0.155366	0.040214	0.177025	0.682354
			5	31	0.155791	0.114708	0.032722	0.122071	0.462061

※Visit 1：ベースライン、Visit 5：投与開始後 25 週
添付資料（5.3.5.1-1）表 14.2.3.1-1 より引用

表 2.7.6.3-28 投与開始後 24 週における CT スコアのベースラインからの変化量の要約統計量（FAS）

評価項目	領域	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	群間差	95%信頼区間		P 値※
										下限	上限	
CT スコア (-800～-400 HU)	上肺野右	プラセボ群	28	-0.02091	0.137272	-0.3408	-0.01528	0.224106	-0.00820	-0.08020	0.06380	0.309
		実薬群	31	-0.02911	0.138485	-0.32292	-0.04399	0.336673				
	上肺野左	プラセボ群	28	-0.04166	0.137597	-0.32333	-0.00577	0.239374	-0.01627	-0.08071	0.04817	0.339
		実薬群	31	-0.05794	0.109121	-0.39798	-0.05735	0.205511				
	中肺野右	プラセボ群	28	-0.02783	0.141701	-0.44253	-0.01077	0.198624	-0.02568	-0.08641	0.03505	0.167
		実薬群	31	-0.0535	0.087403	-0.25437	-0.04602	0.155883				
	中肺野左	プラセボ群	28	-0.04476	0.153177	-0.44676	-0.00948	0.21567	-0.04661	-0.12351	0.03028	0.118
		実薬群	31	-0.09137	0.141794	-0.3965	-0.07383	0.23018				
	下肺野右	プラセボ群	28	-0.02297	0.101846	-0.26443	-0.01907	0.177922	-0.04219	-0.09140	0.00702	0.081
		実薬群	31	-0.06517	0.086862	-0.26705	-0.0542	0.098364				
	下肺野左	プラセボ群	28	-0.02869	0.128725	-0.29041	-0.00106	0.190983	-0.02635	-0.10030	0.04759	0.03
		実薬群	31	-0.05504	0.152321	-0.29187	-0.06582	0.518126				
CT スコア (-400～+200 HU)	上肺野右	プラセボ群	28	0.008243	0.066401	-0.1018	0.002649	0.244095	-0.02180	-0.06335	0.01974	0.208
		実薬群	31	-0.01356	0.089791	-0.27197	-0.01166	0.138677				
	上肺野左	プラセボ群	28	0.010614	0.076709	-0.1072	0.000462	0.30755	-0.01175	-0.05779	0.03430	0.225
		実薬群	31	-0.00113	0.097379	-0.21355	-0.01089	0.362694				
	中肺野右	プラセボ群	28	0.010504	0.060566	-0.14537	0.005918	0.143448	-0.00413	-0.03659	0.02833	0.236
		実薬群	31	0.006373	0.063597	-0.13248	-0.00543	0.231872				
	中肺野左	プラセボ群	28	0.009	0.08442	-0.15155	0.002318	0.276801	-0.02664	-0.07933	0.02605	0.084
		実薬群	31	-0.01764	0.11375	-0.27614	-0.02124	0.416204				
	下肺野右	プラセボ群	28	-0.00166	0.071484	-0.14238	0.001138	0.17787	-0.00357	-0.04238	0.03523	0.524
		実薬群	31	-0.00523	0.0768	-0.11932	-0.00441	0.245524				
	下肺野左	プラセボ群	28	0.006991	0.088781	-0.15345	0.00058	0.390248	-0.04577	-0.10921	0.01766	0.122
		実薬群	31	-0.03878	0.144768	-0.58116	-0.01646	0.283104				

※：Wilcoxon（Mann-Whitney）の U 検定

添付資料（5.3.5.1-1）表 14.2.3.1-1、表 14.2.3.1-3 より引用（一部改変）

2.7.6.3.2.5 安全性の結果

(1) 有害事象及び副作用の簡潔な要約

有害事象及び副作用の簡潔な要約を表 2.7.6.3-29 に示す。

治験薬投与開始時から治験薬投与開始後 42 週までの有害事象は、実薬群で 33 例中 31 例（93.9%）、プラセボ群で 31 例中 26 例（83.9%）に発現した。また、副作用は実薬群で 33 例中 4 例（12%）、プラセボ群で 31 例中 5 例（16%）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、実薬群で 6 例 7 件、プラセボ群で 3 例 3 件発現した。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 2.7.6.3-29 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

(2) 有害事象

有害事象名は MedDRA/J Version 20.1 を用いて読み替えた。試験期間中に発現した有害事象を表 2.7.6.3-30 に示す。

表 2.7.6.3-30 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) 例数(%)		(31 例) 例数(%)		(60 例) 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)

表 2.7.6.3-30 有害事象一覧（SAS）（続き）

	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) 例数(%)		(31 例) 例数(%)		(60 例) 例数(%)	
耳および迷路障害	1	(3.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
耳鳴	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
内リンパ水腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
傷害、中毒および処置合併症	1	(3.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
外傷後疼痛	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
皮膚擦過傷	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
靭帯捻挫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
心臓障害	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
うっ血性心不全	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
神経系障害	4	(12.1)	3	(9.7)	5	(8.3)
ラクナ梗塞	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
失神寸前の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
神経痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
頭痛	2	(6.1)	2	(6.5)	3	(5.0)
浮動性めまい	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
末梢性感覚ニューロパチー	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
腎および尿路障害	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
尿管結石症	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
月経過多	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
不眠症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
高尿酸血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
食欲減退	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
皮膚および皮下組織障害	1	(3.0)	3	(9.7)	3	(5.0)
そう痒症	1	(3.0)	1	(3.2)	1	(1.7)
全身性そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
皮膚乾燥	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
皮膚嚢腫	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(3.0)	1	(3.2)	3	(5.0)
肝臓血管腫	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
大腸腺腫	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
乳癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
肺新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
臨床検査	3	(9.1)	4	(12.9)	8	(13.3)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(3.2)	2	(3.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(3.0)	0	(0.0)	4	(6.7)
血小板数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
好酸球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
好中球数減少	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
尿中ブドウ糖	1	(3.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
尿中血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
白血球数減少	1	(3.0)	1	(3.2)	1	(1.7)
白血球数増加	0	(0.0)	2	(6.5)	1	(1.7)

MedDRA/J Version 20.1

※1：NPC-26 の投与開始以降に発現したもの

※2：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

(3) 副作用

試験期間中に発現した副作用を表 2.7.6.3-31 に示す。

NPC-26 の投与開始日以降に発現した副作用は、口の感覚鈍麻、赤血球増加症、咳嗽、発声障害、頭痛、尿中血陽性及び白血球数増加（各 1 例）であった。これらの副作用の転帰は、赤血球増加症（軽快）及び尿中血陽性（未回復）を除き、すべて回復と判断された。

表 2.7.6.3-31 副作用一覧（SAS）

	二重盲検期				全期間※1	
	実薬群 (33 例)		プラセボ群 (31 例)		実薬群+プラセボ群※2 (60 例)	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
全体	3	(9.1)	4	(12.9)	5	(8.3)
胃腸障害	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
口の感覚鈍麻	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
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)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(3.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
発声障害	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
神経系障害	1	(3.0)	1	(3.2)	1	(1.7)
頭痛	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
末梢性感覚ニューロパチー	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
臨床検査	0	(0.0)	3	(9.7)	2	(3.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
尿中血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
白血球数減少	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
白血球数増加	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.7)

MedDRA/J Version 20.1
※1：NPC-26 の投与開始以降に発現したもの
※2：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

2.7.6.3.3 結論

自己免疫性肺胞蛋白症患者に対し、NPC-26 を 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 12 コース繰り返し、計 24 週間投与した結果、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、有効性が示された。また、安全性についても問題がないことが確認された。これらのことから、NPC-26 は自己免疫性肺胞蛋白症患者に対する臨床的有用性を有すると考えられる。

2.7.6.4 自己免疫性肺胞蛋白症患者を対象とした臨床研究（参考資料）

＜添付資料 5.3.5.4-1＞

2.7.6.4.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.4-1 に示す。

表 2.7.6.4-1 試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	非寛解性又は進行性の肺胞蛋白症に対する NPC-26 吸入療法の安全性及び有効性を評価する。
開発フェーズ	第Ⅱ相
治験デザイン	非盲検、自己対照、多施設共同
対象	自己免疫性肺胞蛋白症患者
被験者数	39 例
選択基準	1. 20 歳以上 80 歳以下の症例 2. 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 3. 血清抗 GM-CSF 自己抗体陽性（＞3μg/mL）の症例 4. PaO_2 が 75 mmHg 未満の症例 5. 治療開始時の短期入院に同意した症例
除外基準	1. 登録前 6 ヵ月以内に肺洗浄療法を受けた症例 2. GM-CSF 療法又は他のサイトカイン療法を受けたことのある症例 3. 白血球数が 12000/μL 以上の症例 4. 38℃以上の発熱を有する症例 5. 重度の浮腫、血液学的悪性腫瘍、原発性又は転移性肺がん、重度の喘息、うっ血性心不全、狭心症、出血性疾患を有する症例 6. 治験責任医師が試験への参加に支障をきたす可能性があると判断する症状を有する症例 7. 妊娠しているか、妊娠を予定している女性又は授乳中の女性
被験薬	NPC-26：1 バイアル中にサルグラモスチム（遺伝子組換え）を 250μg 含有する凍結乾燥製剤
投与方法	125μg の NPC-26 を生理食塩水 2 mL に溶解し、LC-PLUS ネブライザー及び PARI Turbo BOY コンプレッサーを用いて吸入した。 1～12 週は、1 回 125μg を 1 日 2 回、8 日間吸入投与後、6 日間休薬の 2 週間を 1 コースとして 6 コース繰り返し、計 12 週間継続した（高用量期）。12～24 週は、1 回 125μg を 1 日 1 回、4 日間吸入投与後、10 日間休薬の 2 週間を 1 コースとして 6 コース繰り返し、計 12 週間継続した（低用量期）。
投与期間	24 週間 （投与開始前に 12 週間の前観察期間を設けた）
評価項目	＜主要評価項目＞ 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 ＜副次評価項目＞ 1. 肺機能検査 2. 肺胞蛋白症の血清バイオマーカー 3. 安全性
解析方法	＜有効性の解析＞ 比較検定には、正規分布を仮定できたデータに対しては paired t test、正規分布を仮定できなかったデータに対しては Wilcoxon signed-rank test を用いた。
実施医療機関	新潟大学医歯学総合病院他、計 9 施設
試験期間	2004 年 2 月～2007 年 10 月（登録期間）

2.7.6.4.2 試験結果

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.4-1 に示す。

本試験では、50 例の患者が登録され、無治療で経過観察をする 12 週間の前観察を行った。そのうち 9 例が前観察期間中に自然寛解し、1 例が追跡不能になり、1 例が同意を撤回したことにより、計 11 例が脱落した。残りの 39 例に対して NPC-26 の投与を行い、39 例が 12 週間の高用量期を完遂し、そのうち 35 例が続く 12 週間の低用量期を完遂した。残りの 4 例については、それぞれ服薬不遵守、肺炎、結核性リンパ節炎及び代替療法の選択のために脱落した。

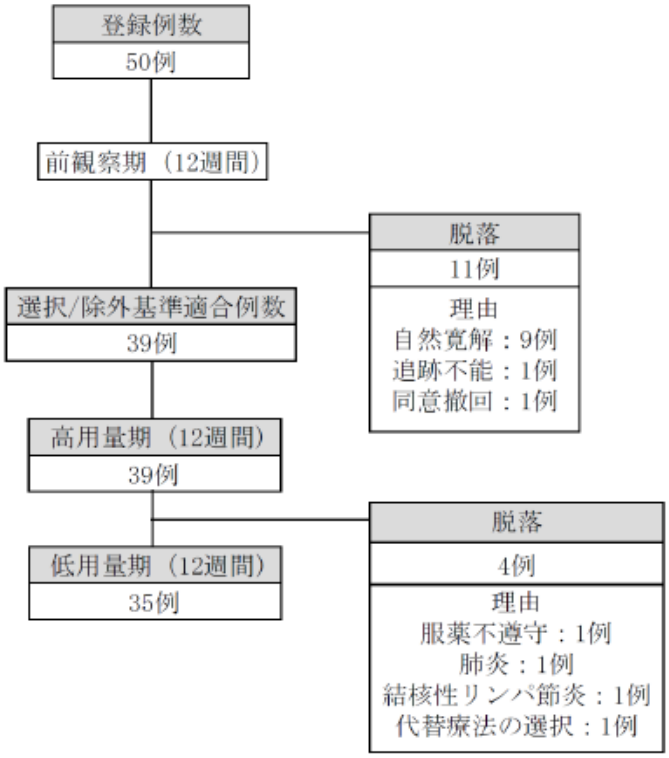


図 2.7.6.4-1 被験者の内訳

添付資料（5.3.5.4-1）Figure 1 より引用

2.7.6.4.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者の人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.4-2 に示す。

表 2.7.6.4-2 被験者の人口統計学的及びベースライン特性

項目	n※	%	Median（I.Q. range）又は Mean±SE
年齢（歳）	40		56(46-63)
性別（例）			
女	18	45	
男	22	55	
有症状期間（月）	40		20(11-62)
症状（例）			
呼吸困難	38	95	
咳嗽	20	50	
痰	14	35	
喫煙歴（例）			
喫煙中	12	30	
過去に喫煙歴あり	9	23	
喫煙歴なし	19	48	
粉塵曝露歴（例）	38		
あり	16	42	
なし	22	58	
全肺洗浄歴（例）			
あり	11	28	
なし	29	72	
肺機能			
%FVC	37		81.0±2.4
%VC	39		81.9±2.4
$\%DL_{CO}$	37		55.0±2.8
$PaCO_2$（mmHg）	40		38.8±0.6
PaO_2（mmHg）	40		61.7±1.4
$A\text{-}aDO_2$（mmHg）	40		41.5±1.5
抗 GM-CSF 自己抗体（μg/mL）	40		22.8(9.2-33.4)

※脱落例 1 例を含む
添付資料（5.3.5.4-1）TABLE 1 より引用

2.7.6.4.2.3 有効性の結果

（1）主要評価項目

主要評価項目である $A\text{-}aDO_2$ の経時的推移及び変化を図 2.7.6.4-2 に示す。前観察期間中（図中 1～12 週）では $A\text{-}aDO_2$ の変化を認めず、NPC-26 の投与開始から投与後 12 週（図中 12～24 週、高用量期）及び投与後 12 週から投与後 24 週（図中 24～36 週、低用量期）に $A\text{-}aDO_2$ の低下を認めた（図 2.7.6.4-2A、図中 12～24 週：**P<0.001、図中 24～36 週：*P<0.05）。ベースラインから投与後 24 週までの $A\text{-}aDO_2$ の変化量（平均±標準誤差）は-12.3±1.9 mmHg であった。投与後 24 週の $A\text{-}aDO_2$ は、ベースラインと比較して有意な改善を認めた（n=35、P<0.0001）。NPC-26 を投与した 39 例中 24 例（62%）で $A\text{-}aDO_2$ の 10 mmHg 以上の改善がみられた。10 mmHg 以上の改善がみられた患者のベースラインから 24 週後までの $A\text{-}aDO_2$ の変化量は-18.2±1.7 mmHg であった（図 2.7.6.4-2B、**P<0.01）。

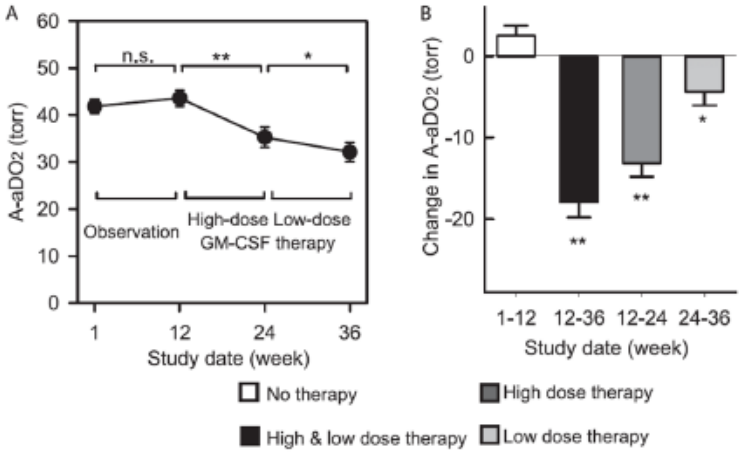


図 2.7.6.4-2 A-aDO$_2$ の経時的推移（A）及び変化（B）

(A)Mean±SE, n=39 (weeks 1,12 and 24), n=34 (week 36), *P<0.05, **P<0.001
(B)Mean±SE, n=24, *P<0.05, **P<0.01
添付資料（5.3.5.4-1）Figure 2 より引用

(2) 副次評価項目

副次評価項目について、各項目の投与前及び投与後 24 週の結果を表 2.7.6.4-3 に示す。複数の項目で有意な改善を認めた。

表 2.7.6.4-3 副次評価項目の変化

	投与前			投与後 24 週			P 値
	n	%	Mean±SE	n	%	Mean±SE	
呼吸困難							<0.0001
あり	34	97		15	43		
なし	1	3		20	57		
酸素補充療法							0.034
あり	14	40		6	17		
なし	21	60		29	83		
6 分間歩行試験							
歩行距離（m）	22		393 ± 27	22		444 ± 24	0.0046
最小経皮的動脈血酸素飽和度（%）	22		84.6 ± 1.2	22		89.0 ± 1.2	0.0017
肺機能							
%FVC	35		80.5 ± 2.5	35		84.2 ± 3.0	0.29
%VC	35		81.0 ± 2.5	35		86.8 ± 2.9	0.0007
FEV_1/FVC	35		86.4 ± 1.6	35		85.3 ± 1.3	0.54
$\%DL_{CO}$	33		53.7 ± 2.9	34		61.4 ± 3.1	0.0008
血清中バイオマーカー							
LDH（IU/L）	35		300 ± 15.4	35		265 ± 11.9	0.009
CEA（ng/mL）	35		6.8 ± 0.8	35		3.7 ± 0.5	0.0001
KL-6（U/L）	35		9831 ± 1224	35		4663 ± 632	0.0001
サーファクタント蛋白 A（ng/mL）	35		136 ± 12	35		97 ± 10	0.0003
サーファクタント蛋白 D（ng/mL）	35		249 ± 21	35		216 ± 29	0.094
血液学的検査							
白血球数（/μL）	35		5865 ± 222	35		5414 ± 249	0.023
好中球数（/μL）	34		3487 ± 160	34		2984 ± 162	0.0007
単球数（/μL）	34		362 ± 17	34		327 ± 24	0.088
リンパ球数（/μL）	34		1869 ± 121	34		1896 ± 109	0.76
好酸球数（/μL）	34		139 ± 23	34		176 ± 33	0.029
ヘモグロビン（g/dL）	35		15.1 ± 0.3	35		14.6 ± 0.2	0.0047
血小板数（$\times 10^3$/μL）	35		240 ± 8.2	35		222 ± 7.4	0.0032

添付資料（5.3.5.4-1）TABLE 2 より引用

胸部 HRCT の結果を図 2.7.6.4-3 に示す。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。中肺野（middle）及び下肺野（lower）で HRCT スコアの有意な改善を認めた（n=35、P<0.01）。

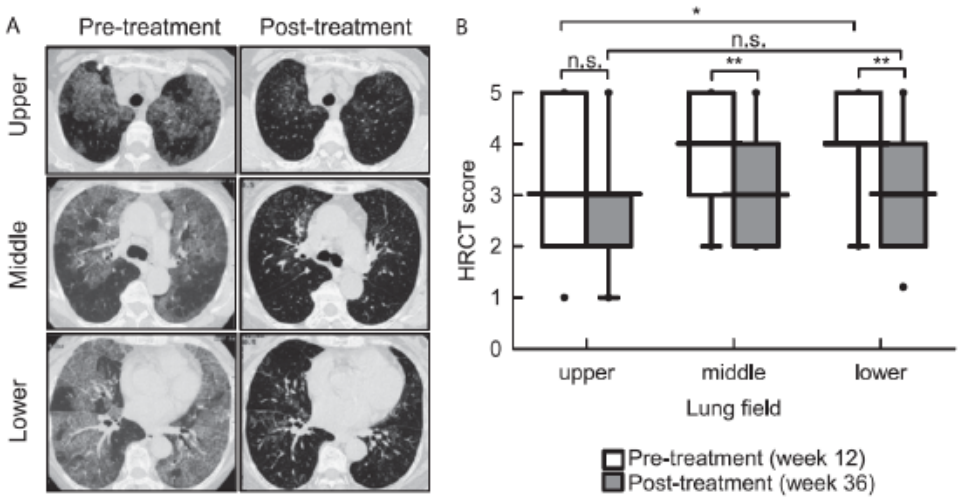


図 2.7.6.4-3 HRCT の代表画像（A）及び HRCT スコアの変化（B）

(A)Pre-treatment (week12), Post-treatment (week36)
(B)n=35, *P<0.05, **P<0.01
添付資料（5.3.5.4-1）Figure 3 より引用

2.7.6.4.2.4 安全性の結果

試験期間を通じて、重篤な有害事象は認められなかった。有害事象は 39 例中 7 例（17.9%）に認められ、発熱、中耳炎、胃潰瘍、上気道感染、下痢、肺炎及び結核性リンパ節炎（各 1 例）であった。いずれも一過性で、肺炎と結核性リンパ節炎を除いては被験薬との関連なしと判定された。

2.7.6.4.3 結論

本試験結果から、自己免疫性肺胞蛋白症に対する NPC-26 の有効性及び安全性が示された。