

市販直後調査

販売開始後6ヵ月間

2024年3月作成(第1版)

日本標準商品分類番号

87229

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018(2019年更新版)に準拠して作成

遺伝子組換えヒト GM-CSF 製剤

サルグラモスチム（遺伝子組換え）吸入剤

サルグマリン<sup>®</sup>吸入用 250 $\mu$ gSargmalin<sup>®</sup> for inhalation 250 $\mu$ g

剤形	凍結乾燥製剤(吸入剤)(バイアル)
製剤の規制区分	生物由来製品、処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 バイアル中サルグラモスチム(遺伝子組換え)264 $\mu$ g を含有
一般名	和名:サルグラモスチム(遺伝子組換え)(JAN) 洋名:Sargramostim (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日:2024年3月26日 薬価基準収載年月日:薬価基準未収載 販売開始年月日:
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:ノーベルファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター 〒104-0033 東京都中央区新川 1-17-24 フリーダイヤル:0120-003-140 受付時間:平日 9:00~18:00(土・日・祝日、会社休日を除く) 医療関係者向け WEB サイト: <a href="https://nobelpark.jp/">https://nobelpark.jp/</a>

本IFは2024年3月作成の電子化された添付文書(電子添文)の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IF と略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	42
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	42
2. 製品の治療学的特性	2	10. 特定の背景を有する患者	42
3. 製品の製剤学的特性	2	11. その他	42
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	43
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 警告内容とその理由	43
6. RMP の概要	3	2. 禁忌内容とその理由	43
II. 名称に関する項目	4	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	43
1. 販売名	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	43
2. 一般名	4	5. 重要な基本的注意とその理由	43
3. 構造式又は示性式	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	43
4. 分子式及び分子量	5	7. 相互作用	45
5. 化学名（命名法）又は本質	5	8. 副作用	45
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	45
III. 有効成分に関する項目	6	10. 過量投与	45
1. 物理化学的性質	6	11. 適用上の注意	46
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	12. その他の注意	46
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	IX. 非臨床試験に関する項目	47
IV. 製剤に関する項目	8	1. 薬理試験	47
1. 剤形	8	2. 毒性試験	48
2. 製剤の組成	8	X. 管理的事項に関する項目	54
3. 添付溶液の組成及び容量	8	1. 規制区分	54
4. 力価	8	2. 有効期間	54
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	3. 包装状態での貯法	54
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	4. 取扱い上の注意	54
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	5. 患者向け資材	54
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	6. 同一成分・同効薬	54
9. 溶出性	9	7. 国際誕生年月日	54
10. 容器・包装	10	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	54
11. 別途提供される資材類	10	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	55
12. その他	10	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	55
V. 治療に関する項目	13	11. 再審査期間	55
1. 効能又は効果	13	12. 投薬期間制限に関する情報	55
2. 効能又は効果に関連する注意	13	13. 各種コード	55
3. 用法及び用量	13	14. 保険給付上の注意	55
4. 用法及び用量に関連する注意	14	XI. 文献	56
5. 臨床成績	15	1. 引用文献	56
VI. 薬効薬理に関する項目	31	2. その他の参考文献	56
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	31	XII. 参考資料	57
2. 薬理作用	31	1. 主な外国での発売状況	57
VII. 薬物動態に関する項目	39	2. 海外における臨床支援情報	57
1. 血中濃度の推移	39	XIII. 備考	58
2. 薬物速度論的パラメータ	40	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	58
3. 母集団（ポピュレーション）解析	40	2. その他の関連資料	58
4. 吸収	40		
5. 分布	41		
6. 代謝	42		
7. 排泄	42		

## 略語表

略語	略語内容
A-aDO <sub>2</sub>	肺泡気動脈血酸素分圧較差 (Alveolar-arterial oxygen difference)
Ala	アラニン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (Alanine aminotransferase)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (Aspartate aminotransferase)
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積 (Area under the plasma concentration-time curve)
AUC <sub>0-24h</sub>	投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours)
BAL	気管支肺胞洗浄 (Bronchoalveolar lavage)
CEA	癌胎児性抗原 (Carcinoembryonic antigen)
CFU	コロニー形成単位 (Colony Forming Unit)
CFU-G	顆粒球コロニー (Granulocyte-colony)
CFU-GM	顆粒球マクロファージコロニー (Granulocyte-macrophage colony-forming-unit)
CFU-M	マクロファージコロニー (Colony-forming unit-macrophage)
CHO	チャイニーズハムスター卵巣 (Chinese hamster ovary) 細胞
C <sub>max</sub>	最高血漿中濃度 (Maximum plasma concentration)
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)
DL <sub>CO</sub>	一酸化炭素肺拡散能 (Diffusing capacity of carbon monoxide)
DSS	疾患重症度スコア (Disease severity score)
ED <sub>50</sub>	50%有効用量 (50% effective dose)
FAS	最大の解析対象集団 (Full analysis set)
GMAb	GM-CSF 自己抗体 (GM-CSF autoantibody)
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)
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)
HU	Hounsfield Unit (CT 密度の単位)
ICH	医薬品規制調和国際会議 (The International Council for Harmonisation)
kDa	キロダルトン (kilodalton)
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)
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版 (Medical Dictionary for Regulatory Activities/J)
mGM-CSF	マウス顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (Mouse granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor)
mMRC	modified British Medical Research Council
MSA	マウス血清アルブミン (Mouse serum albumin)
NZW	ニュージーランド ホワイト種 (New Zealand white)
PaO <sub>2</sub>	動脈血酸素分圧 (Partial pressure of oxygen in arterial blood)
PBMC	末梢血単核細胞 (Peripheral-blood mononuclear cell)
pI	等電点 (Isoelectric point)
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)
SD	標準偏差 (Standard deviation)
SE	標準誤差 (Standard error)
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)
STAT5	シグナル伝達兼転写活性化因子 5 (signal transducer and activator of transcription 5)
TCA	トリクロロ酢酸 (Trichloroacetic acid)
T <sub>max</sub>	最高血漿中濃度到達時間 (Time to maximum plasma concentration)
VC	肺活量 (Vital capacity)

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

サルグマリン®吸入用 250µg (以下、本剤)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(rhGM-CSF)であるサルグラモスチム(遺伝子組換え)を主成分とする吸入剤である。

顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子(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。サルグラモスチムは、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、米国では 1991 年から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とする注射剤として販売されており、現在では 5 つの効能又は効果が追加されている(「XII. 1. 主な外国での発売状況」の項参照。国内では海外で承認されている効能又は効果は承認されていない)。なお、海外では自己免疫性肺胞蛋白症は効能又は効果として承認されておらず、吸入剤としても承認されていない。

自己免疫性肺胞蛋白症は、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。2023 年 8 月現在、自己免疫性肺胞蛋白症を効能又は効果として製造販売承認されている医薬品は国内外ともなく、自己免疫性肺胞蛋白症の治療は、全身麻酔下で肺に蓄積した肺サーファクタントを生理食塩液で物理的に洗い流す全肺洗浄が一般的である。全肺洗浄の治療効果は高く、劇的に症状が改善する場合もあるが、侵襲性が高く、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<sup>1)</sup>。そのため、侵襲性が低く、安全性の高い治療法が求められてきた。

また、GM-CSF は、肺胞マクロファージの成熟を促進し、肺サーファクタントの産生と分解のバランスを保つことで肺サーファクタントの恒常性の維持に重要な役割を果たしている。本剤は、肺サーファクタントの恒常性の維持を目的に自己免疫性肺胞蛋白症に対する開発が進められてきた。

国内では、医師主導第 I 相試験(NTU 試験)及び医師主導第 III 相試験(PAGE 試験)が実施された。第 I 相試験において本剤の忍容性が確認され、第 III 相試験においては本剤の自己免疫性肺胞蛋白症に対する有効性及び安全性が確認されたことから、2023 年 6 月に「自己免疫性肺胞蛋白症」を効能又は効果として製造販売承認申請を行い、2024 年 3 月に承認を取得した。

なお、本剤は、第 7 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、2020 年 9 月 18 日に希少疾病用医薬品「指定番号(R2 薬)第 484 号」に指定された。

## 2. 製品の治療学的特性

- 本剤は、世界で初めて有効性が検証された自己免疫性肺胞蛋白症に対する治療薬である。  
(「I.1. 開発の経緯」の項参照)
- 肺胞マクロファージの成熟を促し、それに続く成熟マクロファージによる肺サーファクタントの分解により肺機能を改善する薬剤である。  
(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)
- 国内第Ⅲ相臨床試験(PAGE 試験)において有効性が検証された。
  - 主要評価項目である A-aDO<sub>2</sub> の変化量でプラセボ群と本剤群の間に有意な差を認め、有効性が検証された[群間差: -4.68 (95%信頼区間: -9.60, 0.24) mmHg, P=0.016: Wilcoxon (Mann-Whitney) の U 検定]。  
(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
- 本剤は吸入剤であり、医学的指導管理の下、在宅治療が可能な吸入療法である。
- 国内臨床試験における安全性評価対象例 60 例中 5 例(8.3%)に副作用が認められた。その内訳は、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が各 1 例(1.7%)であった。(承認時)  
(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

- 本剤は凍結乾燥製剤であり、使用時に日局生理食塩液 4mL で溶解して、1 日 2 回、2mL ずつスポイトで吸入器に移動し吸入する。  
(「IV. 7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照)

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画(RMP)	有	(「I. 6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知		

(2024 年 3 月 26 日時点)

本剤は「自己免疫性肺胞蛋白症」を予定効能・効果として 2020 年 9 月 18 日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定[(R2 薬)第 484 号]を受けている。

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

<b>21. 承認条件</b> <b>21.1</b> 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 <b>21.2</b> 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
---

(解説)

「I. 6. RMP の概要」の項参照

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMP の概要

### 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
該当なし	アナフィラキシー 毛細血管漏出症候群 上室性不整脈 悪性腫瘍	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
<b>通常の医薬品安全性監視活動</b> ・自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討(及び実行)
<b>追加の医薬品安全性監視活動</b> ・一般使用成績調査 ・市販直後調査: 実施期間:販売開始から6ヵ月間 評価・報告の予定時期:調査終了から2ヵ月以内
<b>有効性に関する調査・試験の計画の概要</b>
該当なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
<b>通常のリスク最小化活動</b> ・電子添文による情報提供 ・患者向医薬品ガイドによる情報提供
<b>追加のリスク最小化活動</b> ・市販直後調査による情報提供: 実施期間:販売開始から6ヵ月間 評価・報告の予定時期:調査終了から2ヵ月以内

※ 最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。



## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

サルグマリン®吸入用 250µg

#### (2) 洋名

Sargmalin® for inhalation 250µg

#### (3) 名称の由来

本剤に関連する用語である **Sarg**gramostim、**GM**-CSF、**al**veoli(肺胞)、**in**hale(吸入する)の先頭の文字を組み合わせて、Sargmalinとした。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

サルグラモスチム(遺伝子組換え)(JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

Sargramostim (Genetical Recombination) (JAN)

#### (3) ステム (stem)

顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)型物質: -gramostim (USAN)

### 3. 構造式又は示性式

サルグラモスチムの一次構造:

127個のアミノ酸残基を有する糖タンパク質であり、ヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)のアミノ酸配列の23番目のアルギニンがロイシンに置き換わっている。タンパク質配列では、N-グリコシル化される可能性のあるコンセンサス配列が2つ存在する(下線部)が、27番目の位置にあるアスパラギンのみがグリコシル化されている。9番目のセリンはO-グリコシル化されている。ジスルフィド結合はCys54-Cys96及びCys88-Cys121に認められる。

Ala-Pro-Ala-Arg-Ser-Pro-Ser-Pro-Ser-Thr-Gln-Pro-Trp-Glu-His-Val-Asn-Ala-Ile-Gln-  
Glu-Ala-Leu-Arg-Leu-Leu-Asn-Leu-Ser-Arg-Asp-Thr-Ala-Ala-Glu-Met-Asn-Glu-Thr-Val-  
Glu-Val-Ile-Ser-Glu-Met-Phe-Asp-Leu-Gln-Glu-Pro-Thr-Cys-Leu-Gln-Thr-Arg-Leu-Glu-  
Leu-Tyr-Lys-Gln-Gly-Leu-Arg-Gly-Ser-Leu-Thr-Lys-Leu-Lys-Gly-Pro-Leu-Thr-Met-Met-  
Ala-Ser-His-Tyr-Lys-Gln-His-Cys-Pro-Pro-Thr-Pro-Glu-Thr-Ser-Cys-Ala-Thr-Gln-Ile-  
Ile-Thr-Phe-Glu-Ser-Phe-Lys-Glu-Asn-Leu-Lys-Asp-Phe-Leu-Leu-Val-Ile-Pro-Phe-Asp-  
Cys-Trp-Glu-Pro-Val-Gln-Glu

#### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_{639}H_{1002}N_{168}O_{196}S_8$  (非グリコシル化分子種の分子式)

分子量:

- ・グリコシル化量の違いにより、約 19.5 kDa、16.8 kDa、15.5 kDa
- ・非グリコシル化タンパク質: 14,430 g/mol

#### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

化学名 (IUPAC): Human granulocyte macrophage colony stimulating factor

本質: サルグラモスチムは、遺伝子組換えヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子の類縁体 (R23L) である。サルグラモスチムは、127 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質 (分子量: 約 17,000) である。

#### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号: NPC-26、開発記号: SK-1401

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

サルグラモスチム原薬は無色～淡黄色の澄明の液である。

##### (2) 溶解性

該当しない

##### (3) 吸湿性

該当しない

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

##### (5) 酸塩基解離定数

該当しない

##### (6) 分配係数

該当しない

##### (7) その他の主な示性値

- ・理論吸光係数:  $\epsilon = 14180$ ,  $E_{280\text{ nm}}^{0.1\%} = 0.983\text{ cm}^2/\text{mg}$
- ・分子種: 非グリコシル化、O-結合型グリコシル化、N-結合型グリコシル化、N-及び O-結合型グリコシル化の4つの分子種(糖鎖変化体)が存在する。
- ・pH: 7.2～7.6
- ・等電点 (pI) の理論値: 4.85 (複数のアイソフォームの pI 値: 4.5～5.3)

サルグラモスチムアイソフォームの等電点 (pI 値)

アイソフォーム	pI 値
非グリコシル化サルグラモスチム	5.24 ± 0.03
O-グリコシル化サルグラモスチム	5.27 ± 0.04
N-グリコシル化サルグラモスチム	5.18 ± 0.03
モノリン酸化 N-グリコシル化サルグラモスチム	4.97 ± 0.05
ジリン酸化 N-グリコシル化サルグラモスチム	4.74 ± 0.05
トリリン酸化 N-グリコシル化サルグラモスチム	4.60 ± 0.03

- ・生物学的活性:  $5.86 \times 10^6$  ( $\pm 0.21 \times 10^6$ ) 単位/mg (糖鎖変化体の組成比及び生物学的活性から算出した推定比活性:  $5.7 \times 10^6$  単位/mg)

### サルグラモスチム糖鎖変化体の生物学的活性

糖鎖変化体	生物学的活性(×10 <sup>6</sup> 単位/mg)	原薬中の相対組成 <sup>a)</sup>
N-グリコシル化サルグラモスチム N-及びO-グリコシル化サルグラモスチム	6.10±0.32	0.29
O-グリコシル化サルグラモスチム	6.34±0.55	0.22
非グリコシル化サルグラモスチム	5.17±0.41	0.49

a) 原薬中の糖鎖変化体の相対量(N結合型:約29%、O結合型:約22%、非グリコシル化:約49%)

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-70°C	FEP樹脂の容器 (スクリュウキャップ: ETFE樹脂)	最大 84箇月	全ての規格に適合。
加速試験	2~8°C		6、12箇月	全ての規格に適合。
	15°C	12箇月	糖鎖変化体のピーク1が6~9箇月以降、規格に不適合。SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法銀染色(還元及び非還元)が6箇月以降、規格に適合しない場合あり。	
光苛酷試験	光源 オプション1*		光、対照	糖鎖変化体のピーク1及びSDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法銀染色(還元及び非還元)が規格に不適合。

試験項目:性状、確認試験、pH、単糖組成、純度試験、エンドトキシン、微生物限度試験、生物学的活性、定量法(タンパク質濃度)

\*「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」(平成9年5月28日薬審第422号)に基づく

ETFE:エチレンテトラフルオロエチレン、FEP:フッ化エチレンプロピレン

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

・確認試験法:ペプチドマップ法

定量法:液体クロマトグラフィー、紫外吸光光度計、ピーク面積(自動積分法)、面積百分率

・確認試験法:等電点電気泳動法

定量法:等電点電気泳動法

・確認試験法:SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法銀染色(還元及び非還元)

定量法:SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

凍結乾燥製剤(吸入剤)(バイアル)

#### (2) 製剤の外観及び性状

白色の粉末又は塊であり、生理食塩液 4mL を加えて溶かすと無色澄明の液となる。

#### (3) 識別コード

該当なし

#### (4) 製剤の物性

注射用水 1mL で溶解した液の pH: 7.1~7.7

溶解時間: 120 秒以下

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

有効成分 (1 バイアル中)	サルグラモスチム(遺伝子組換え)	264 $\mu$ g
添加剤 (1 バイアル中)	D-マンニトール	42mg
	精製白糖	10.5mg
	トロメタモール	1.27mg
	塩酸	適量

本剤は 1 回の投与で 125  $\mu$ g を吸入できるように過量充填されている。本剤は酵母を用いて製造される。製造工程で、ウシ組織(脊柱骨を含む骨、胆汁)及びブタ膵臓由来バクトペプトン、ウシ乳由来カゼイン加水分解物を使用している。また、マスターセルバンク構築時にウシ乳由来カザミノ酸を使用している。

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

4.0~6.9 $\times 10^6$  単位/mg

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

高分子量体、糖鎖変化体等

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	2～8℃	バイアル 正立	0、3、6、9、12、18、 24 箇月(継続中)	18 箇月以上安定
加速試験	25℃	バイアル 正立	0、3、6、9、12 箇月	高分子量体の増加及び糖鎖変化体 ピーク 1 の増加の傾向
苛酷試験 (温度)	40℃	バイアル 正立	0、3、6、9 箇月	糖鎖変化体のピーク 1 の増加 生物学的活性の減少 ペプチドマップの Ala1 の減少及び Ala3 の増加 高分子量体の増加

測定項目:性状、生物学的活性、SDS-PAGE 銀染色(還元及び非還元)、糖鎖変化体、ペプチドマップ、高分子量体、pH、水分、定量法(タンパク質濃度)等

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

### ・調製法:

本剤は、凍結乾燥製剤 1 本を生理食塩液 4mL で溶解した薬液を薬液採取用スポイトで 1 回 2mL 採取し、吸入器に移し、1 日 2 回吸入する。1 回目の吸入後、残りの薬液は、2 回目の使用まで冷蔵保管する。

### ・溶解後の安定性:

調製法に従い、凍結乾燥製剤バイアルを日局生理食塩液で溶解後、薬液 2mL を採取し、残りの薬液が入ったバイアルにゴム栓をしてその上からバイアル保護シールで覆った後、2～8℃で 24 時間保管して常温に戻した場合、試験開始時及び 24 時間後の薬液は 24 時間安定であった。

(「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)

## 8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

配合変化試験を実施していないので、他の薬剤との混合は避けること。

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2) 包装

1 日分[凍結乾燥品 1 バイアル、4mL 計量カップ 1 個、薬液採取用スポイト 1 本、バイアル保護シール 1 枚]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

バイアル:無色、直径 20mm、ガラスバイアル、タイプ I ホウケイ酸ガラス

ゴム栓:20mm、灰色、クロロブチルゴム (FluroTec<sup>®</sup>、B2 コーティング)

シール:プラスチック製フリップオフキャップ付きアルミニウムシール

## 11. 別途提供される資材類

特になし

## 12. その他

### 吸入器との適合性

サルグラモスチムの等電点 (pI) の理論値は 4.85 で、pH 7.4 (許容幅:7.2~7.6) のトロメタミン緩衝液で製剤化されている。トロメタミンの緩衝能は、生理食塩液で溶解した製剤を pH 7.1~7.7 の範囲に維持するのに十分であり、吸入器を用いて投与される製剤として適している。

吸入器 10 種を用いて空気力学的粒度を日局一般試験法 6.15 ネクストジェネレーションインパクト法 (NGI、装置 3) により測定した。

各吸入器から噴霧された薬液に対する薬液分布は、エアークリッド製 (E 及び F) 以外の吸入器では、ステージ 4~7 の治療部位に到達する良好な分布を示し、吸入器間に大きな差は認められなかった。エアークリッド製 (E 及び F) 吸入器から噴霧された薬液は、ステージ 3~7 の分布量が少なく、マイクロオリフィスコレクター (MOC) に多く分布していた。

なお、国内臨床試験では、A の PARI 社製吸入器を使用した。

### 空気力学的粒度を測定した吸入器

吸入器	メーカー	コンプレッサー	吸入器 <sup>1)</sup>
A	PARI	ボーイ SX	LC スプリントネブライザー
B	PARI	BASIC	LC スプリントネブライザー
C	PARI	ジュニアボーイ SX	LC スプリントジュニア
D	フィリップス	イノスパイアミニ (マウスピースは付属品を使用する)	
E	エアークリッド	ボヤージ	マウスピース 2000
F	エアークリッド	ソフィオ	マウスピース 2000
G	オムロン	NE-C28	ネブライザーマウスピース NE-C28-3P
H	オムロン	NE-C803	ネブライザーマウスピース NE-C28-3P
I	新鋭工業	ミリコン pro	ネブライザーキット C
J	新鋭工業	ミリコン cube	ネブライザーキット C

1) 気化方式:いずれの吸入器もジェット式である。

吸入器 A~J 試験時の生理食塩液の量

吸入器	生理食塩液の量			
	充填量 (mL)	残液量 (mL)	噴霧総量 (mL)	噴霧量 (%) <sup>1)</sup>
A	2.01510	1.04069	0.97441	48.4
B	2.01124	0.52354	1.48770	74.0
C	2.00756	0.41358	1.59398	79.4
D	1.86330	0.84434	1.01896	54.7
E	2.01070	1.53518	0.47552	23.6
F	1.94649	1.40102	0.54547	28.0
G	2.01146	0.54193	1.46953	73.1
H	2.00812	1.01101	0.99711	49.7
I	2.01295	0.46797	1.54498	76.8
J	2.01118	0.57597	1.43521	71.4

1) 充填量に対する噴霧総量の割合

空気力学的粒度(噴霧総量に対する各ステージの沈着量の割合) (%)

吸入器	ステージ 1	ステージ 2	ステージ 3	ステージ 4	ステージ 5	ステージ 6	ステージ 7	MOC <sup>1)</sup>	3~7 合計
A	3.9	6.1	12.6	18.0	16.6	9.2	4.5	27.8	60.9
B	5.1	9.4	16.8	20.3	15.4	7.0	3.1	21.6	62.6
C	4.9	9.5	16.3	19.2	15.2	7.4	3.5	22.6	61.5
D	6.3	11.5	15.1	16.9	12.0	5.1	2.2	28.6	51.3
E	6.0	9.9	11.0	9.1	5.5	2.5	1.2	51.7	29.3
F	6.9	11.1	10.6	8.9	5.2	2.3	1.1	49.9	28.2
G	3.6	6.8	14.8	20.6	17.8	8.7	4.0	22.0	66.0
H	4.6	8.3	13.7	17.8	14.1	6.6	2.9	29.6	55.2
I	3.9	6.8	11.9	16.9	17.3	9.8	5.1	27.1	60.9
J	3.7	6.6	11.9	17.0	16.9	9.7	5.1	27.7	60.6

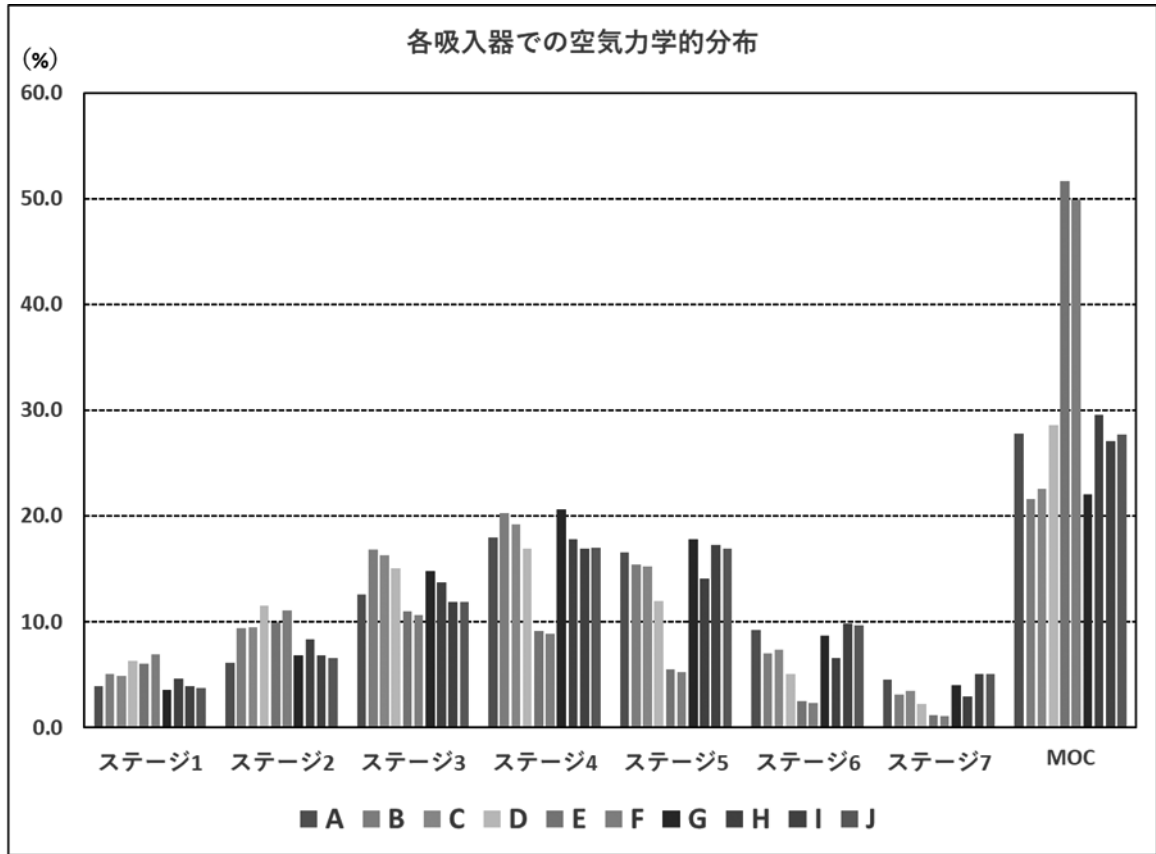
1) マイクロオリフィスコレクター(最終フィルター)

MOC: マイクロオリフィスコレクター

方法: 吸入剤が生成するエアゾールの微粒子特性を評価する 7 ステージ及び MOC で構成されるカスケードインパクターを用いて、噴霧された粒子を吸引・分級した。ステージ 1 は気管側、ステージ 7 は肺胞側を想定する。(第十八改正日本薬局方 一般試験法 6.15「吸入剤の空気力学的粒度測定法」)



空気力学的粒度分布(噴霧総量に対する各ステージの沈着量の割合)



## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

##### 自己免疫性肺胞蛋白症

(解説)

16～80 歳の日本人自己免疫性肺胞蛋白症患者を対象とした医師主導国内第Ⅲ相試験(PAGE 試験)<sup>2)</sup>において、主要評価項目である投与開始後 24 週における肺胞気動脈血酸素分圧較差(A-aDO<sub>2</sub>)のベースラインからの変化量のプラセボ群と本剤群の差は-4.68mmHg(平均値±標準偏差;プラセボ群 0.17±10.50mmHg vs 本剤群-4.50±9.03mmHg)であり有意差が認められた[P=0.016、Wilcoxon (Mann-Whitney)のU検定]。また、副次評価項目である mMRC 息切れスケール<sup>注1)</sup>による本剤群の息切れ評価は、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。自己免疫性肺胞蛋白症の主症状が労作性呼吸困難であることから息切れ症状が改善した意味は大きいと考えられた。

PAGE 試験の対象患者の重症度スコア<sup>注2)</sup>は2～4であり、重症度スコア別の A-aDO<sub>2</sub> の変化量に大きな違いはみられなかった。重症例に関しては、PAGE 試験の先行研究<sup>3)</sup>で重症度スコア5の患者に対しても本剤が有効であったと報告されており、本剤は重症度にかかわらず有効性が期待できると考えられる。また、PAGE 試験において安全性に問題となる有害事象は認められなかった。

以上から、本剤の効能又は効果を「自己免疫性肺胞蛋白症」と設定した。(「V. 5. (4) 1)有効性検証試験」の項参照)

注1:スコア2は「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もある」、スコア0は「激しい運動をしたときだけ息切れがある」。

注2:自己免疫性肺胞蛋白症の重症度スコア(DSS)は、症状(労作時呼吸困難、咳、痰など)と動脈血酸素分圧(PaO<sub>2</sub>)の値(室内気下、安静臥位で測定)により、最も軽症の1から最も重症の5に5段階で分類する<sup>4)</sup>。

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 6. 用法及び用量

通常、成人にはサルグラモスチム(遺伝子組換え)として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。

(解説)

国内第Ⅲ相臨床試験(PAGE 試験)<sup>2)</sup>の結果を踏まえ、同試験と同様の用法及び用量とした。

## (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国内における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<sup>3,5)</sup>で実施された予備的な検討の結果により、連日吸入よりも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回復に有利と判断された。自己免疫性肺胞蛋白症患者には抗 GM-CSF 自己抗体が存在し、有害事象の発現頻度は低いものの GM-CSF は生理活性物質であるため潜在的な影響が考えられ、またサルの単回吸入投与予備試験などを考慮して、PAGE 試験での本剤の投与方法を 7 日間連日吸入、7 日間休薬を 1 クールとして繰り返す用法を選択した。また、用量に関しても先行研究<sup>3,5-7)</sup>を参考に設定した。

これに基づいて、PAGE 試験<sup>2)</sup>では本剤を 1 回あたり 125 $\mu$ g、1 日 2 回 7 日間吸入後、7 日間休薬を 1 クールとして 12 クール繰り返し、計 24 週間継続した。その結果、主要評価項目における本剤群とプラセボ群の間に有意差が認められ、その差(A-aDO<sub>2</sub>: -4.68mmHg)が臨床的に意味のある差と考えられたことから、この方法による本剤の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も改善がみられた。A-aDO<sub>2</sub> の変化量と息切れの変化量の間には弱い相関が示され(相関係数:0.206)、A-aDO<sub>2</sub> の変化量と%一酸化炭素肺拡散能(%DL<sub>CO</sub>)の変化量(同:0.535)、A-aDO<sub>2</sub> の変化量と PaO<sub>2</sub> の変化量(同:0.909)及び A-aDO<sub>2</sub> の変化量と CT 密度の平均値の変化量(同:0.468)の間にはそれぞれ相関が認められた。これらの結果は、A-aDO<sub>2</sub> 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、本剤の有効性を支持するものと考ええる。

PAGE 試験における有害事象(投与開始から 42 週後まで)は、プラセボ群 31 例中 26 例(83.9%)、本剤群 33 例中 31 例(93.9%)に有害事象が発現し、このうち副作用はプラセボ群で 5 例(16.1%)、本剤群で 4 例(12.1%)、重篤な有害事象は、それぞれ 3 例、6 例であり、重篤な副作用及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、それぞれプラセボ群に 1 件のみであるなど、本剤の安全性はプラセボ群との間に大きな差はみられなかった。

以上より、PAGE 試験で本剤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及び用量を PAGE 試験に従って、「通常、成人にはサルグラモスチム(遺伝子組換え)として 125 $\mu$ g 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。(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

## 4. 用法及び用量に関連する注意

### 7. 用法及び用量に関連する注意

12 クールを目安に有効性及び安全性を評価し、投与継続について判断する。投与継続する場合は、定期的に有効性及び安全性を評価し、投与継続の可否を判断すること。

(解説)

PAGE 試験<sup>2)</sup>において本剤の 12 クール(すなわち 24 週間)投与時の有効性及び安全性が確認されたことに基づき、投与開始から 12 クールを目安に本剤の有効性及び安全性を評価することとした。

PAGE 試験では、投与開始後 24 週で A-aDO<sub>2</sub> が 10mmHg 以上改善した患者に対し、後観察として 24 週以降 42 週まで無治療の経過観察を実施(本剤→後観察)し、それ以外の患者には本剤を 42 週まで継続(本剤→本剤)することとした。本剤→後観察の 7 例では、24 週から 42 週の A-aDO<sub>2</sub> は悪化傾向がみられ(変化量:1.7 $\pm$ 15.09mmHg)、本剤→本剤の 25 例では A-aDO<sub>2</sub> は維持された(変化量:-0.26 $\pm$ 11.11mmHg)。

この成績から、本剤投与により有効性が得られた場合にも、投与を中止することで症状が悪化する患者が一定数存在すると想定されるため、24 週以降も必要に応じて投与継続の必要性が示唆された。また、本剤→本剤の中には、24 週から 42 週までの間に A-aDO<sub>2</sub> が大きく改善する患者もみられた。

以上より、用法及び用量に関連する注意を「12 クールを目安に有効性及び安全性を評価し、投与継続について判断する。投与継続する場合は、定期的に有効性及び安全性を評価し、投与継続の可否を判断すること。」と設定した。(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

試験名 /Phase	試験デザイン	対象	概要	投与方法・投与量・投与期間	被験者数
評価資料					
医師主導第 I 相 単回吸入投与試験 (NTU 試験)/国内第 I 相	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	サルグラモスチムの 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。	単回吸入投与 健康成人 125µg 250µg 500µg 自己免疫性肺胞蛋白症患者 125µg	健康成人:9 例 患者:5 例
医師主導第 III 相 試験 (PAGE 試験)/国内第 III 相	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 多施設共同 並行群間比較試験	自己免疫性肺胞蛋白症患者	サルグラモスチムの自己免疫性肺胞蛋白症患者に対する有効性及び安全性を検討する。	125µg を 1 日 2 回 1 週間吸入投与、1 週間休薬を 1 クールとして 12 クール繰り返す。 投与期間 二重盲検期:24 週間 後治療/後観察期:18 週間	実薬群:33 例 プラセボ群: 31 例
参考資料					
臨床研究/ 国内第 II 相	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 を 1 日 2 回 8 日間吸入投与、6 日間休薬を 1 クールとして 6 クール繰り返す。 ・低用量期 (12~24 週) 125µg を 1 日 1 回 4 日間吸入投与、10 日間休薬を 1 クールとして 6 クール繰り返す。 投与期間 24 週間	39 例

### (2) 臨床薬理試験

#### 1) 忍容性試験

医師主導第 I 相単回吸入投与試験 (NTU 試験)<sup>8,9)</sup>において、日本人健康成人男性 9 例に本剤 125、250 及び 500µg を単回吸入投与 (各用量 3 例)したとき、副作用 (治験薬と因果関係のある有害事象)の発現は認められなかった。

#### 2) QT/QTc 評価

該当資料なし

(参考)

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/日)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 週間吸入器を用いて吸入投与する非臨床毒性試験<sup>10)</sup>において、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。

また、サルグラモスチムは高分子物質 (非糖化部分で 14,430g/mol)であり、hERG チャネルを阻害する可能性は低い。(「II. 4. 分子式及び分子量」及び「IX. 1. (2) 安全性薬理試験」の項参照)

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

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 (PAGE 試験) <sup>2)</sup>

目的	自己免疫性肺胞蛋白症患者におけるサルグラムスチム(遺伝子組換え)[以下、サルグラムスチム]吸入時の有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	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
対象	<p>自己免疫性肺胞蛋白症患者 計画時:80例 解析時:安全性解析対象集団(SAS)64例 最大の解析対象集団(FAS)64例</p> <p><b>【選択基準】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 組入れ時に年齢 16 歳以上 80 歳以下の症例</li><li>・ 自己免疫性肺胞蛋白症と診断された症例、すなわち高分解能コンピュータ断層撮影 (HRCT) で両肺に本症に合致する陰影を呈し、以下の①又は②を満たし血清抗顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) 自己抗体価が陽性であることが確認された症例<ul style="list-style-type: none"><li>① 気管支肺胞洗浄 (BAL) 液で白濁の外観を呈し、放置すると沈殿する。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光学顕微鏡で観察される。</li><li>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。</li></ul></li><li>・ 室内気吸入下で安静時動脈血酸素分圧 (PaO<sub>2</sub>) が 50 mmHg 以上 70 mmHg 未満、又は安静時 PaO<sub>2</sub> 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</li></ul> <p><b>【除外基準】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 続発性肺胞蛋白症あるいは遺伝性肺胞蛋白症と診断された症例</li><li>・ 組入れ時に白血球数 12,000/μL 以上の症例</li><li>・ 組入れ時に 38°C 以上の発熱を有する症例</li><li>・ 著明な四肢の浮腫を有する症例</li><li>・ 組入れ前 5 年以内に悪性腫瘍の既往歴のある症例(ただし子宮内上皮内癌、局所基底細胞癌の既治療症例は除く)</li><li>・ うっ血性心不全、狭心症、出血傾向等、心血管系疾患を有し、症状が重篤である症例</li><li>・ 気管支喘息、肺感染症(肺結核も含む)、肺線維症、間質性肺炎、気管支拡張症等の呼吸器系合併症を有し有効性・安全性の評価が困難と予想される症例</li><li>・ 組入れ 2 週間の間、抗菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤等の全身投与が必要となる感染症の既往もしくは合併症のある症例</li><li>・ 他のサイトカイン療法を受けている症例</li><li>・ 妊娠及び妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性、あるいは治験中に妊娠を希望する女性、治験期間中(スクリーニングから治験薬投与終了の翌日まで)禁欲、もしくは単独又は組合せにより一貫して正しく使用されたとき失敗する確率が低い(すなわち年 1%未満)避妊法に従うことのできない妊娠可能な女性</li><li>・ 組入れ前 6 ヶ月以内に全肺洗浄、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</li><li>・ 高度な肝機能障害を持つ症例[AST (GOT)、ALT (GPT) の少なくとも 1 つが 100 IU/L 以上の症例もしくは総ビリルビンが 3.0 mg/dL 以上の症例]</li><li>・ 高度な腎機能障害を持つ症例(Cockcroft &amp; Gault の式によるクレアチニンクリアランスが 30 未満の症例)</li><li>・ 薬物の吸入治療後に重篤あるいは説明不能な有害事象の既往のある症例</li><li>・ 組入れ時にステロイドの吸入、内服もしくは静注の投与を受けている症例</li><li>・ 組入れ時に他の吸入剤投与を受けている症例</li><li>・ 過去に GM-CSF 吸入療法を受けたことがある症例</li><li>・ 治験薬成分に対する過敏症を有する症例</li><li>・ その他担当医師が不適当と判断した症例(治療を完遂することが困難と考えられるような症例や、吸入器、バイアル操作等に支障のある症例、非協力的な症例等)</li></ul>

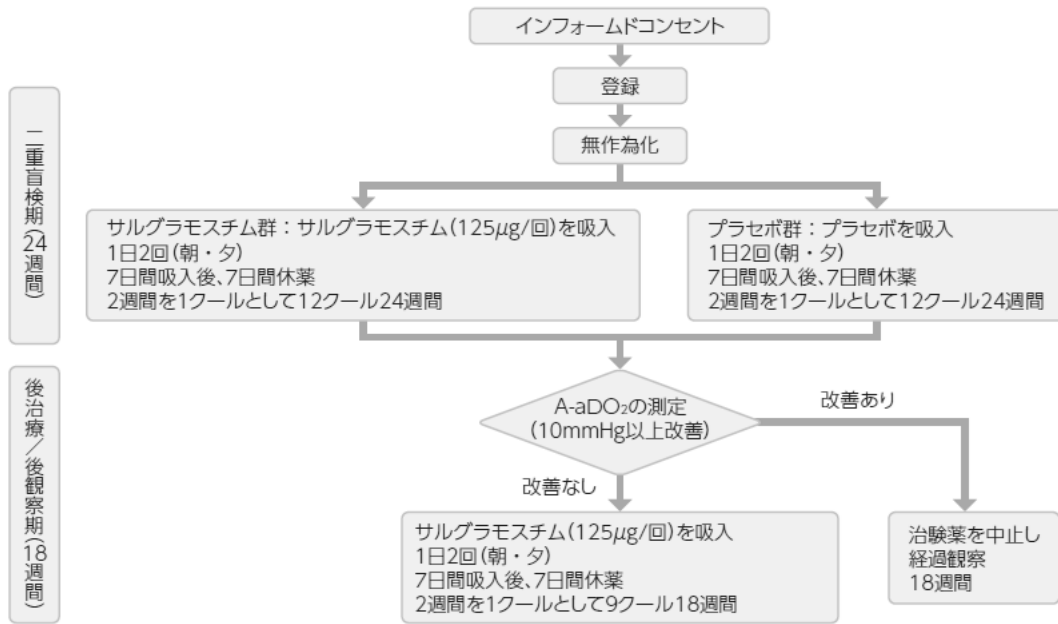
<b>投与方法</b>	<p>&lt;二重盲検期&gt;          被験者をサルグラモスチム群(サルグラモスチムを 250<math>\mu</math>g 含有する凍結乾燥製剤、125<math>\mu</math>g/回)又はプラセボ群(添加剤のみを含む凍結乾燥製剤)に割り付け、凍結乾燥粉末を生理食塩液 4mL に溶解し、そのうち 2mL をネブライザーにセットして、コンプレッサーを用いて吸入した<sup>※1</sup>。          吸入はセットした吸入液がなくなるまで続け、1回の吸入は通常 6~15分程度を要した。1日2回(朝、夕)7日間吸入後、7日間休薬の2週間を1クールとして12クール繰り返し、計24週間継続した。</p> <p>&lt;後治療/後観察期&gt;          両群の被験者を対象として、</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 治験薬投与開始後24週時点で、肺動脈血酸素分圧較差(A-aDO<sub>2</sub>)が投与開始時と比べて10mmHg未満の改善しか認められなかった場合、後治療として、サルグラモスチムを125<math>\mu</math>g/回、1日2回7日間吸入後、7日間休薬の2週間を1クールとして9クール繰り返し、計18週間継続した。ただし、治験薬投与開始後37週で投与された被験者の来院日が吸入期間ではなかった場合は、1回分追加の吸入とした。</li> <li>2. 治験薬投与開始後24週時点で、A-aDO<sub>2</sub>が投与開始時と比べて10mmHg以上改善した場合、無治療で6週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-aDO<sub>2</sub>の改善が治験薬投与開始時と比べて10mmHg未満になった場合、サルグラモスチムを125<math>\mu</math>g/回、1日2回7日間吸入後、7日間休薬の2週間を1クールとして、投与開始後42週まで繰り返し投与することとした。</li> </ol>
<b>投与期間</b>	二重盲検期:24週間 後治療/後観察期:18週間
<b>主要評価項目</b>	投与開始後24週におけるA-aDO <sub>2</sub> のベースラインからの変化量(検証的な解析項目)
<b>副次評価項目</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 投与開始後24週における奏効率(A-aDO<sub>2</sub>が投与開始時から10mmHg以上改善した被験者の割合)</li> <li>• 投与開始後24週における臨床症状(咳、痰、息切れ)スコアのベースラインからの変化量</li> <li>• 投与開始後24週における生活の質(QOL)スコアのベースラインからの変化量</li> <li>• 投与開始後24週における肺機能[%肺活量(VC)、%一酸化炭素肺拡散能(DL<sub>CO</sub>)、動脈血酸素分圧(PaO<sub>2</sub>)]のベースラインからの変化量</li> <li>• 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</li> <li>• 投与開始後42週におけるA-aDO<sub>2</sub>の投与開始後24週からの変化量</li> </ul>
<b>その他の評価項目</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 画像所見[コンピュータ断層撮影(CT)密度及びCTスコアのベースラインからの変化量]</li> <li>• 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</li> </ul>
<b>安全性評価項目</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• 身体所見(体重、バイタルサイン等)</li> <li>• 臨床検査(血液学的検査、血液生化学的検査等)</li> </ul>
<b>解析計画</b>	<p>&lt;解析対象集団&gt;          有効性の解析対象集団は最大の解析対象集団(FAS)<sup>※2</sup>、安全性の解析対象集団は安全性解析対象集団(SAS)<sup>※3</sup>とした。</p> <p>&lt;有効性評価の解析方法&gt;          2標本検定によって解析した。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。          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-サルグラモスチム群間のカイ2乗検定を行うこととした。</p>

※1:指定のネブライザー:PARI LC スプリントネブライザー、指定のコンプレッサー:PARI ボーイ SX (「IV. 12. その他」の吸入器との適合性の項参照)

※2:最大の解析対象集団(FAS):全登録症例

※3:安全性解析対象集団(SAS):全登録症例のうち、治験薬を全く投与されなかった症例を除いた集団

# 試験全体のフローチャート



### 被験者の背景

項目		サルグラモスチム群 (n=33)	プラセボ群 (n=31)	全体 (n=64)
性別	男性 n (%)	19 (57.6)	18 (58.1)	37 (57.8)
	女性 n (%)	14 (42.4)	13 (41.9)	27 (42.2)
年齢[歳]	平均値±SD	56.5±12.4	57.2±12.9	56.8±12.5
	中央値(最小値, 最大値)	58.0 (30, 80)	57.0 (29, 80)	58.0 (29, 80)
	65歳未満 n (%)	22 (66.7)	22 (71.0)	44 (68.8)
	65歳以上 n (%)	11 (33.3)	9 (29.0)	20 (31.3)
体重[kg]	平均値±SD	65.2±12.0	67.4±14.3	66.3±13.1
	中央値(最小値, 最大値)	65.5 (47.8, 90.9)	68.6 (38.8, 96.8)	68.2 (38.8, 96.8)
	60kg 未満 n (%)	12 (36.4)	8 (25.8)	20 (31.3)
	60kg 以上 n (%)	21 (63.6)	23 (74.2)	44 (68.8)
PaO <sub>2</sub> [mmHg]	平均値±SD	64.41±6.68	65.24±5.79	64.81±6.23
	中央値(最小値, 最大値)	65.60 (51.2, 74.5)	65.60 (55.0, 74.2)	65.60 (51.2, 74.5)
臨床症状の有無	有 n (%)	32 (97.0)	31 (100.0)	63 (98.4)
	無 n (%)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
重症度※ <sup>1</sup>	1 (PaO <sub>2</sub> ≥70mmHg、症状無) n (%)	—	—	—
	2 (PaO <sub>2</sub> ≥70mmHg、症状有) n (%)	8 (24.2)	8 (25.8)	16 (25.0)
	3 (70mmHg > PaO <sub>2</sub> ≥60mmHg) n (%)	17 (51.5)	17 (54.8)	34 (53.1)
	4 (60mmHg > PaO <sub>2</sub> ≥50mmHg) n (%)	8 (24.2)	6 (19.4)	14 (21.9)
	5 (50mmHg > PaO <sub>2</sub> ) n (%)	—	—	—
合併症	有 n (%)	3 (9.1)	2 (6.5)	5 (7.8)
	無 n (%)	30 (90.9)	29 (93.5)	59 (92.2)
喫煙歴	喫煙中 n (%)	3 (9.1)	1 (3.2)	4 (6.3)
	喫煙歴有 n (%)	12 (36.4)	18 (58.1)	30 (46.9)
	喫煙歴無 n (%)	18 (54.5)	12 (38.7)	30 (46.9)
喫煙指数※ <sup>2</sup>	平均値±SD	259.5±343.4	330.8±361.4	294.1±351.3
	中央値(最小値, 最大値)	0.0 (0, 1,200)	300.0 (0, 1,295)	100.0 (0, 1,295)
粉塵曝露歴	有 n (%)	13 (39.4)	14 (45.2)	27 (42.2)
	無 n (%)	20 (60.6)	17 (54.8)	37 (57.8)
粉塵曝露年数[年]	n	13	14	27
	平均値±SD	19.8±11.3	22.1±11.2	21.0±11.1
	中央値(最小値, 最大値)	20.0 (1, 40)	24.0 (3, 36)	23.0 (1, 40)
全肺洗浄実施有無	有 n (%)	8 (24.2)	8 (25.8)	16 (25.0)
	無 n (%)	25 (75.8)	23 (74.2)	48 (75.0)

※1: 重症度は、肺胞蛋白症診療ガイドラインで定義された疾患重症度スコア(DSS)で、症状(労作時呼吸困難、咳、痰など)と動脈血酸素分圧(PaO<sub>2</sub>)の値(室内気下、安静臥位で測定)により1(軽症)から5(重症)の5段階で分類する。

1: PaO<sub>2</sub>≥70mmHg、症状無、2: PaO<sub>2</sub>≥70mmHg、症状有、3: 70mmHg > PaO<sub>2</sub>≥60mmHg、4: 60mmHg > PaO<sub>2</sub>≥50mmHg、5: 50mmHg > PaO<sub>2</sub>

※2: 1日に吸うタバコの本数×喫煙している年数

PaO<sub>2</sub>: 動脈血酸素分圧、SD: 標準偏差



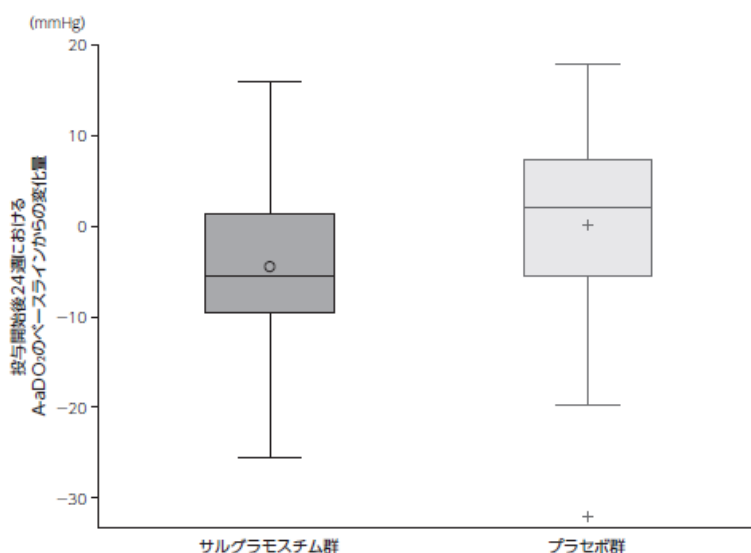
## ① 主要評価項目

### 1. 投与開始後 24 週における A-aDO<sub>2</sub> のベースラインからの変化量 (検証的な解析項目)

投与開始後 24 週における A-aDO<sub>2</sub> のベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、サルグラモスチム群で $-4.50 \pm 9.03$ mmHg、プラセボ群で  $0.17 \pm 10.50$ mmHg であり、群間差の推定値 (95%信頼区間) は  $-4.68 (-9.60, 0.24)$  mmHg であった。

Wilcoxon (Mann-Whitney) の U 検定を実施した結果、プラセボ群に対する有意な差が認められた (検証的な解析結果、 $P=0.016$ )。

投与開始後 24 週における A-aDO<sub>2</sub> のベースラインからの変化量 (FAS)



箱ひげ図は、箱内の横線は中央値、○及び+は平均値、箱の下端・上端は 25・75 パーセンタイル、ひげは最小値と最大値、箱の外側の+は外れ値を示す。

A-aDO<sub>2</sub> のベースラインからの変化量 (FAS)

	サルグラモスチム群 (n=33)	プラセボ群 (n=30)
平均値±SD [mmHg]	$-4.50 \pm 9.03$	$0.17 \pm 10.50$
中央値 (最小値, 最大値) [mmHg]	$-5.5 (-25.6, 16)$	$2 (-32.1, 17.8)$
群間差 (95%CI) [mmHg]	$-4.68 (-9.60, 0.24)$	
P 値*	0.016	

CI: 信頼区間、SD: 標準偏差

※: Wilcoxon (Mann-Whitney) の U 検定

## ② 副次評価項目

### 1. 投与開始後 24 週における奏効率 (A-aDO<sub>2</sub> が投与開始時から 10mmHg 以上改善した被験者の割合)

投与開始後 24 週における奏効率は、サルグラモスチム群で 7/33 例 (21.2%)、プラセボ群で 4/30 例 (13.3%) であった。

投与開始後 24 週における奏効率 (FAS)

	サルグラモスチム群 (n=33)	プラセボ群 (n=30)
奏効例 <sup>※1</sup> (≥10mmHg) [例数 (%)]	7 (21.2)	4 (13.3)
非奏効例 <sup>※2</sup> (<10mmHg) [例数 (%)]	26 (78.8)	26 (86.7)
名目上の P 値 <sup>※3</sup>	0.411	

※1: A-aDO<sub>2</sub> が投与開始時から 10mmHg 以上改善した被験者

※2: A-aDO<sub>2</sub> が投与開始時から 10mmHg 以上改善しなかった被験者

※3: カイ 2 乗検定

### 2. 投与開始後 24 週における臨床症状 (咳、痰、息切れ) スコアのベースラインからの変化量

投与開始後 24 週における臨床症状 (咳、痰、息切れ) スコアのベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、サルグラモスチム群でそれぞれ -0.12 ± 0.82、-0.15 ± 0.71、-0.45 ± 0.79、プラセボ群でそれぞれ -0.13 ± 0.68、-0.1 ± 0.71、-0.03 ± 0.85 であり、群間差の推定値 (95% 信頼区間) はそれぞれ 0.01 (-0.37, 0.39)、-0.05 (-0.41, 0.31)、-0.42 (-0.84, -0.01) であった。

投与開始後 24 週における臨床症状スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

		サルグラモスチム群 (n=33)	プラセボ群 (n=30)
咳	平均値 ± SD	-0.12 ± 0.82	-0.13 ± 0.68
	中央値 (最小値, 最大値)	0 (-2, 2)	0 (-2, 1)
	群間差 (95% CI)	0.01 (-0.37, 0.39)	
	名目上の P 値 <sup>*</sup>	0.975	
痰	平均値 ± SD	-0.15 ± 0.71	-0.1 ± 0.71
	中央値 (最小値, 最大値)	0 (-2, 2)	0 (-2, 2)
	群間差 (95% CI)	-0.05 (-0.41, 0.31)	
	名目上の P 値 <sup>*</sup>	0.719	
息切れ	平均値 ± SD	-0.45 ± 0.79	-0.03 ± 0.85
	中央値 (最小値, 最大値)	0 (-2, 1)	0 (-2, 2)
	群間差 (95% CI)	-0.42 (-0.84, -0.01)	
	名目上の P 値 <sup>*</sup>	0.056	

CI: 信頼区間, SD: 標準偏差

※: Wilcoxon (Mann-Whitney) の U 検定

臨床症状は、以下の定義に基づきスコア化して評価した。

【咳のスコア】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

【痰のスコア】0: なし, 1: 軽度, 2: 中等度, 3: 高度

【息切れのスコア】mMRC 息切れスケールを用いた。

0: 激しい運動をしたときだけ息切れがある, 1: 平坦な道を早足で歩く、あるいは緩やかな上り坂を歩くとときに息切れがある, 2: 息切れがあるので、同年代の人より平坦な道を歩くのが遅い、あるいは平坦な道を自分のペースで歩いているとき、息切れのために立ち止まることがある, 3: 平坦な道を約 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。

### 3. 投与開始後 24 週における QOL スコアのベースラインからの変化量

投与開始後 24 週における QOL スコアのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、サルグラモスチム群で $-0.48 \pm 6.86$ 、プラセボ群で $-3.43 \pm 7.16$  であり、群間差の推定値 (95%信頼区間) は 2.95 (−0.59, 6.48) であった。

投与開始後 24 週における QOL スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

		サルグラモスチム群 (n=33)	プラセボ群 (n=30)
QOL スコア	平均値±SD	$-0.48 \pm 6.86$	$-3.43 \pm 7.16$
	中央値(最小値, 最大値)	-1 (−17, 16)	-1.5 (−27, 7)
	群間差 (95%CI)	2.95 (−0.59, 6.48)	
	名目上の P 値*	0.205	

CI: 信頼区間、SD: 標準偏差

※: Wilcoxon (Mann-Whitney) の U 検定

QOL スコアの評価方法

COPD (慢性閉塞性肺疾患) 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。

### 4. 投与開始後 24 週における肺機能 [%VC、%DL<sub>CO</sub>、動脈血酸素分圧 (PaO<sub>2</sub>)] のベースラインからの変化量

投与開始後 24 週における %VC、%DL<sub>CO</sub>、PaO<sub>2</sub> のベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、サルグラモスチム群でそれぞれ  $1.89 \pm 6.24$ 、 $4.70 \pm 15.57$ 、 $4.77 \pm 9.43$  mmHg、プラセボ群でそれぞれ  $-0.74 \pm 7.42$ 、 $0.37 \pm 14.46$ 、 $-0.047 \pm 9.48$  mmHg であり、群間差の推定値 (95%信頼区間) はそれぞれ 2.64 (−0.84, 6.12)、4.34 (−3.37, 12.04)、4.81 (0.04, 9.58) mmHg であった。

投与開始後 24 週における肺機能のベースラインからの変化量 (FAS)

		サルグラモスチム群	プラセボ群
%VC	例数	32	30
	平均値±SD	$1.89 \pm 6.24$	$-0.74 \pm 7.42$
	中央値(最小値, 最大値)	2.19 (−13.66, 15.48)	-1.95 (−17.83, 18.67)
	群間差 (95%CI)	2.64 (−0.84, 6.12)	
	名目上の P 値*	0.118	
%DL <sub>CO</sub>	例数	31	30
	平均値±SD	$4.70 \pm 15.57$	$0.37 \pm 14.46$
	中央値(最小値, 最大値)	5.83 (−62.30, 25.02)	-0.73 (−24.03, 49.25)
	群間差 (95%CI)	4.34 (−3.37, 12.04)	
	名目上の P 値*	0.028	
PaO <sub>2</sub> [mmHg]	例数	33	30
	平均値±SD	$4.77 \pm 9.43$	$-0.047 \pm 9.48$
	中央値(最小値, 最大値)	5.00 (−16.40, 25.00)	-0.65 (−21.00, 26.00)
	群間差 (95%CI)	4.81 (0.04, 9.58)	
	名目上の P 値*	0.019	

CI: 信頼区間、DL<sub>CO</sub>: 一酸化炭素肺拡散能、SD: 標準偏差、PaO<sub>2</sub>: 動脈血酸素分圧、VC: 肺活量

※: Wilcoxon (Mann-Whitney) の U 検定

## 5. 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

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平均値±標準偏差は、サルグラモスチム群で 19.19±71.80m、プラセボ群で 5.63±178.57m であった。

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 (FAS)

	サルグラモスチム群 (n=28)	プラセボ群 (n=27)
平均値±SD [m]	19.19±71.80	5.63±178.57
中央値 (最小値, 最大値) [m]	26 (-126, 242)	32 (-499, 471)
名目上の P 値※	0.953	

SD: 標準偏差

※: Wilcoxon (Mann-Whitney) の U 検定

## 6. 投与開始後 42 週における A-aDO<sub>2</sub> 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-aDO<sub>2</sub> の投与開始後 24 週からの変化量の平均値±標準偏差は、サルグラモスチム群のうち後治療に移行した被験者群 (サルグラモスチム→サルグラモスチム群: 25 例) で -0.26±11.11mmHg、後観察に移行した被験者群 (サルグラモスチム→後観察群: 7 例) で 1.7±15.09mmHg、プラセボ群のうち後治療に移行した被験者群 (プラセボ→サルグラモスチム群: 25 例) で -4.54±8.14mmHg、後観察に移行した被験者群 (プラセボ→後観察群: 4 例) で 5.83±4.18mmHg であった。

投与開始後 42 週における A-aDO<sub>2</sub> の投与開始後 24 週からの変化量 (FAS)

	サルグラモスチム→ サルグラモスチム群 (n=25)	サルグラモスチム→ 後観察群 (n=7)	プラセボ→ サルグラモスチム群 (n=25)	プラセボ→ 後観察群 (n=4)
平均値±SD [mmHg]	-0.26±11.11	1.7±15.09	-4.54±8.14	5.83±4.18
中央値 (最小値, 最大値) [mmHg]	1.7 (-20.6, 25.5)	-1.6 (-20.6, 30.1)	-3.5 (-26.4, 9.8)	5.25 (1.4, 11.4)

SD: 標準偏差

### ③ その他の評価項目

#### 1. 画像所見 (CT 密度及び CT スコアのベースラインからの変化量)

投与開始後 24 週における CT 密度のベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、サルグラモスチム群で $-22.42 \pm 65.23$ HU、プラセボ群で $-2.47 \pm 55.90$ HU であり、群間差の推定値 (95%信頼区間)は $-19.95 (-51.79, 11.89)$ HU であった。

CT 密度のベースラインからの変化量 (FAS)

	サルグラモスチム群 (n=31)	プラセボ群 (n=28)
平均値±SD [HU]	$-22.42 \pm 65.23$	$-2.47 \pm 55.90$
中央値 (最小値, 最大値) [HU]	$-45.37 (-119.7, 199.6)$	$5.81 (-149.1, 109.8)$
群間差 (95%CI) [HU]	$-19.95 (-51.79, 11.89)$	
名目上の P 値*	0.015	

CI: 信頼区間, CT: コンピュータ断層撮影, HU: Hounsfield Unit, SD: 標準偏差

※: Wilcoxon (Mann-Whitney) の U 検定

胸部高分解能コンピュータ断層撮影 (HRCT) を実施し、画像解析ソフト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、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は以下のとおりであった。

CT スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

		サルグラモスチム群 (n=31)	プラセボ群 (n=28)
-800~-400HU			
上肺野右	平均値±SD	$-0.029 \pm 0.14$	$-0.021 \pm 0.14$
	中央値 (最小値, 最大値)	$-0.044 (-0.32, 0.34)$	$-0.015 (-0.34, 0.22)$
	群間差 (95%CI)	$-0.0082 (-0.080, 0.064)$	
	名目上の P 値*	0.309	
上肺野左	平均値±SD	$-0.058 \pm 0.11$	$-0.042 \pm 0.14$
	中央値 (最小値, 最大値)	$-0.057 (-0.40, 0.21)$	$-0.0058 (-0.32, 0.24)$
	群間差 (95%CI)	$-0.016 (-0.081, 0.048)$	
	名目上の P 値*	0.339	
中肺野右	平均値±SD	$-0.054 \pm 0.087$	$-0.028 \pm 0.14$
	中央値 (最小値, 最大値)	$-0.046 (-0.25, 0.16)$	$-0.011 (-0.44, 0.20)$
	群間差 (95%CI)	$-0.026 (-0.086, 0.035)$	
	名目上の P 値*	0.167	
中肺野左	平均値±SD	$-0.091 \pm 0.14$	$-0.045 \pm 0.15$
	中央値 (最小値, 最大値)	$-0.074 (-0.40, 0.23)$	$-0.0095 (-0.45, 0.22)$
	群間差 (95%CI)	$-0.047 (-0.12, 0.030)$	
	名目上の P 値*	0.118	
下肺野右	平均値±SD	$-0.065 \pm 0.087$	$-0.023 \pm 0.10$
	中央値 (最小値, 最大値)	$-0.054 (-0.27, 0.098)$	$-0.019 (-0.26, 0.18)$
	群間差 (95%CI)	$-0.042 (-0.091, 0.0070)$	
	名目上の P 値*	0.081	
下肺野左	平均値±SD	$-0.055 \pm 0.15$	$-0.029 \pm 0.13$
	中央値 (最小値, 最大値)	$-0.066 (-0.29, 0.52)$	$-0.0011 (-0.29, 0.19)$
	群間差 (95%CI)	$-0.026 (-0.10, 0.048)$	
	名目上の P 値*	0.03	

CI: 信頼区間, CT: コンピュータ断層撮影, HU: Hounsfield Unit, SD: 標準偏差

※: Wilcoxon (Mann-Whitney) の U 検定

胸部高分解能コンピュータ断層撮影 (HRCT) を実施し、画像解析ソフト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、 $-800 \sim -400$ HU 範囲の割合及び $-400 \sim +200$ HU 範囲の割合をそれぞれ CT スコアとして算出した。

CTスコアのベースラインからの変化量(FAS) (つづき)

		サルグラモスチム群(n=31)	プラセボ群(n=28)
-400～+200HU			
上肺野右	平均値±SD	-0.014±0.090	0.0082±0.066
	中央値(最小値, 最大値)	-0.012(-0.27, 0.14)	0.0026(-0.10, 0.24)
	群間差(95%CI)	-0.022(-0.063, 0.020)	
	名目上のP値*	0.208	
上肺野左	平均値±SD	-0.0011±0.097	0.011±0.077
	中央値(最小値, 最大値)	-0.011(-0.21, 0.36)	0.00046(-0.11, 0.31)
	群間差(95%CI)	-0.012(-0.058, 0.034)	
	名目上のP値*	0.225	
中肺野右	平均値±SD	0.0064±0.064	0.011±0.061
	中央値(最小値, 最大値)	-0.0054(-0.13, 0.23)	0.0059(-0.15, 0.14)
	群間差(95%CI)	-0.0041(-0.037, 0.028)	
	名目上のP値*	0.236	
中肺野左	平均値±SD	-0.018±0.11	0.009±0.084
	中央値(最小値, 最大値)	-0.021(-0.28, 0.42)	0.0023(-0.15, 0.28)
	群間差(95%CI)	-0.027(-0.079, 0.026)	
	名目上のP値*	0.084	
下肺野右	平均値±SD	-0.0052±0.077	-0.0017±0.071
	中央値(最小値, 最大値)	-0.0044(-0.12, 0.25)	0.0011(-0.14, 0.18)
	群間差(95%CI)	-0.0036(-0.042, 0.035)	
	名目上のP値*	0.524	
下肺野左	平均値±SD	-0.039±0.14	0.0070±0.089
	中央値(最小値, 最大値)	-0.016(-0.58, 0.28)	0.00058(-0.15, 0.39)
	群間差(95%CI)	-0.046(-0.11, 0.018)	
	名目上のP値*	0.122	

CI:信頼区間、CT:コンピュータ断層撮影、HU:Hounsfield Unit、SD:標準偏差

※:Wilcoxon (Mann-Whitney)のU検定

胸部高分解能コンピュータ断層撮影(HRCT)を実施し、画像解析ソフト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～-400HU範囲の割合及び-400～+200HU範囲の割合をそれぞれCTスコアとして算出した。

#### ④ 安全性

##### 1. 有害事象 (SAS)

サルグラモスチム群では、二重盲検期において 33 例中 30 例(90.9%)に有害事象が認められ、主な有害事象(2例以上)は、上咽頭炎 10 例(30.3%)、上気道感染 6 例(18.2%)、発熱 3 例(9.1%)、齲歯、咽頭炎、副鼻腔炎及び頭痛が各 2 例(6.1%)であった。プラセボ群では、二重盲検期において 31 例中 23 例(74.2%)に有害事象が認められ、主な有害事象(2例以上)は、上咽頭炎 9 例(29.0%)、齲歯、背部痛、頭痛及び白血球数増加が各 2 例(6.5%)であった。発熱はサルグラモスチム群で 3 例、プラセボ群で 1 例とサルグラモスチム群に多く認められたが、いずれも投与中止の原因となる事象ではなかった。

全期間を通して、投与群にかかわらずサルグラモスチムを投与された被験者では、60 例中 43 例(71.7%)に有害事象が認められ、主な有害事象(2例以上)は、上咽頭炎 15 例(25.0%)、上気道感染 9 例(15.0%)、発熱及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 4 例(6.7%)、頭痛 3 例(5.0%)、齲歯、インフルエンザ、咽頭炎、気管支炎、副鼻腔炎、背部痛、高血圧、肺胞蛋白症、不眠症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び尿中ブドウ糖が各 2 例(3.3%)であった。

重篤な有害事象は、サルグラモスチム群で 6 例 7 件(肺胞蛋白症 2 件、腸閉塞、インフルエンザ、うっ血性心不全、ラクナ梗塞及び乳癌が各 1 件)、プラセボ群で 3 例 3 件(白内障、肺胞蛋白症及び末梢性感覚ニューロパチーが各 1 件)に認められた。

投与中止に至った有害事象は、サルグラモスチム群には認められず、プラセボ群で 1 例 1 件(咳嗽)に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。

有害事象一覧(SAS)

	二重盲検期		全期間 <sup>※1</sup>
	サルグラモスチム群 n=33	プラセボ群 n=31	サルグラモスチム群 + プラセボ群 <sup>※2</sup> n=60
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	1 (1.7)
胃炎	1 (3.0)	0	1 (1.7)
下痢	0	1 (3.2)	1 (1.7)
血便排泄	0	0	1 (1.7)
口の感覚鈍麻	1 (3.0)	0	1 (1.7)
歯痛	1 (3.0)	1 (3.2)	1 (1.7)
腸炎	1 (3.0)	0	1 (1.7)
腸閉塞	0	0	1 (1.7)
軟便	0	0	1 (1.7)
腹痛	1 (3.0)	0	1 (1.7)
変色便	0	0	1 (1.7)
単径ヘルニア	0	1 (3.2)	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	1 (1.7)
倦怠感	1 (3.0)	0	1 (1.7)
発熱	3 (9.1)	1 (3.2)	4 (6.7)
疼痛	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	2 (3.3)
ウイルス性上気道感染	0	1 (3.2)	0

	二重盲検期		全期間 <sup>※1</sup>
	サルグラモスチム群 n=33	プラセボ群 n=31	サルグラモスチム群 + プラセボ群 <sup>※2</sup> n=60
胃腸炎	0	1 (3.2)	0
咽頭炎	2 (6.1)	0	2 (3.3)
気管支炎	1 (3.0)	0	2 (3.3)
結膜炎	1 (3.0)	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	1 (3.2)	0
麦粒腫	0	1 (3.2)	0
副鼻腔炎	2 (6.1)	0	2 (3.3)
肝胆道系障害	1 (3.0)	0	2 (3.3)
肝機能異常	0	0	1 (1.7)
非アルコール性脂肪性肝炎	1 (3.0)	0	1 (1.7)
眼障害	1 (3.0)	1 (3.2)	1 (1.7)
網膜出血	0	1 (3.2)	0
緑内障	1 (3.0)	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	1 (1.7)
筋骨格痛	0	1 (3.2)	0
頸部痛	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	1 (1.7)
赤血球増加症	0	0	1 (1.7)
血管障害	1 (3.0)	1 (3.2)	3 (5.0)
高血圧	0	1 (3.2)	2 (3.3)
大動脈瘤	1 (3.0)	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	1 (3.2)	1 (1.7)
自然気胸	0	0	1 (1.7)
肺胞蛋白症	1 (3.0)	0	2 (3.3)
発声障害	1 (3.0)	0	1 (1.7)
喀血	1 (3.0)	0	1 (1.7)
耳および迷路障害	1 (3.0)	0	2 (3.3)
耳鳴	1 (3.0)	0	1 (1.7)
内リンパ水腫	0	0	1 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.0)	0	2 (3.3)
外傷後疼痛	1 (3.0)	0	1 (1.7)
皮膚擦過傷	1 (3.0)	0	1 (1.7)
靭帯捻挫	0	0	1 (1.7)
心臓障害	1 (3.0)	0	1 (1.7)
うっ血性心不全	1 (3.0)	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	1 (1.7)
失神寸前の状態	0	0	1 (1.7)
神経痛	0	0	1 (1.7)
頭痛	2 (6.1)	2 (6.5)	3 (5.0)



	二重盲検期		全期間※1
	サルグラモスチム群 n=33	プラセボ群 n=31	サルグラモスチム群 + プラセボ群※2 n=60
浮動性めまい	1 (3.0)	0	1 (1.7)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (3.2)	0
腎および尿路障害	0	1 (3.2)	0
尿管結石症	0	1 (3.2)	0
生殖系および乳房障害	1 (3.0)	0	1 (1.7)
月経過多	1 (3.0)	0	1 (1.7)
精神障害	0	0	2 (3.3)
不眠症	0	0	2 (3.3)
代謝および栄養障害	0	0	2 (3.3)
高尿酸血症	0	0	1 (1.7)
食欲減退	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	1 (1.7)
発疹	0	0	1 (1.7)
皮膚乾燥	0	1 (3.2)	0
皮膚嚢腫	0	1 (3.2)	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	1 (3.2)	0
大腸腺腫	1 (3.0)	0	1 (1.7)
乳癌	0	0	1 (1.7)
肺新生物	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	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	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	1 (1.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (3.0)	0	4 (6.7)
血小板数減少	0	0	1 (1.7)
好酸球数増加	0	0	1 (1.7)
好中球数減少	1 (3.0)	0	1 (1.7)
尿中ブドウ糖	1 (3.0)	0	2 (3.3)
尿中血陽性	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	2 (6.5)	1 (1.7)

例数(%)

MedDRA/J Version 20.1

※1: サルグラモスチム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/後観察期にサルグラモスチムを投与された被験者が対象

## 2. 副作用 (SAS)

サルグラモスチム群では、二重盲検期において 33 例中 3 例 (9.1%) に副作用が認められ、その内訳は、口の感覚鈍麻、発声障害及び頭痛が各 1 例 (3.0%) であった。

プラセボ群では、二重盲検期において 31 例中 4 例 (12.9%) に副作用が認められ、その内訳は、末梢性感覚ニューロパチー、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、白血球数減少及び白血球数増加が各 1 例 (3.2%) であった。

全期間を通して、投与群にかかわらずサルグラモスチムを投与された被験者では、60 例中 5 例 (8.3%) に副作用が認められ、その内訳は、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が各 1 例 (1.7%) であった。

重篤な副作用は、サルグラモスチム群では認められず、プラセボ群で 1 例 (3.2%、末梢性感覚ニューロパチー) に認められた。

投与中止及び死亡に至った副作用は認められなかった。

副作用一覧 (SAS)

	二重盲検期		全期間 <sup>※1</sup>
	サルグラモスチム群 n=33	プラセボ群 n=31	サルグラモスチム群+ プラセボ群 <sup>※2</sup> n=60
全体	3 (9.1)	4 (12.9)	5 (8.3)
胃腸障害	1 (3.0)	0	1 (1.7)
口の感覚鈍麻	1 (3.0)	0	1 (1.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (1.7)
赤血球増加症	0	0	1 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.0)	0	2 (3.3)
咳嗽	0	0	1 (1.7)
発声障害	1 (3.0)	0	1 (1.7)
神経系障害	1 (3.0)	1 (3.2)	1 (1.7)
頭痛	1 (3.0)	0	1 (1.7)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (3.2)	0
臨床検査	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	1 (3.2)	0
尿中血陽性	0	0	1 (1.7)
白血球数減少	0	1 (3.2)	0
白血球数増加	0	1 (3.2)	1 (1.7)

例数 (%)

MedDRA/J Version 20.1

※1: サルグラモスチム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/後観察期にサルグラモスチムを投与された被験者が対象

## 2) 安全性試験

「V. 5.(4) 1) 有効性検証試験」の安全性の項参照

**(5) 患者・病態別試験**

該当資料なし

**(6) 治療的使用**

**1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容**

一般使用成績調査

**【目的】**

使用実態下における安全性及び有効性を検討する。

**【調査期間】**

販売開始日から7年間

**2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要**

承認条件: 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

**(7) その他**

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子

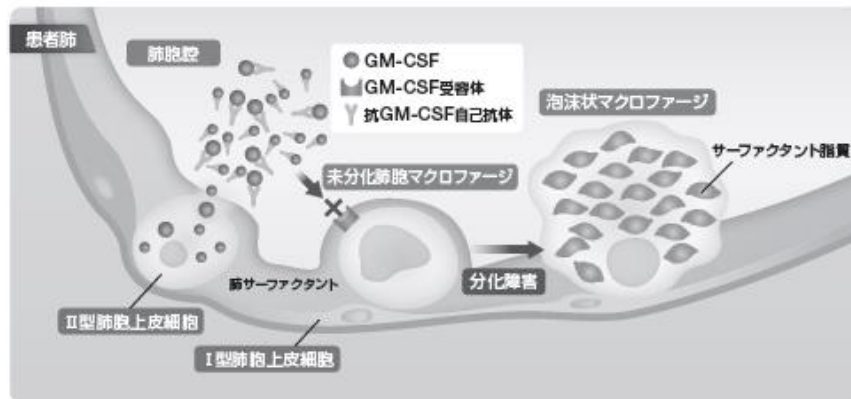
注) 本邦で承認された薬剤はない。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

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。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膨らみやすくなる役割を担っている。健常人では、未分化な肺胞マクロファージはII型肺胞上皮細胞が産生するGM-CSFにより成熟肺胞マクロファージに分化し、サーファクタントを分解する<sup>11)</sup>が、自己免疫性肺胞蛋白症患者では、抗GM-CSF自己抗体が過剰に産生され、GM-CSFによる肺胞マクロファージの分化が阻害されることで、サーファクタントの分解が阻害される。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、ガス交換が十分にできなくなることで、呼吸不全を引き起こす<sup>12)</sup>。

自己免疫性肺胞蛋白症の発症機序



サルグラモステム吸入は、GM-CSFを外から補うことで、肺胞マクロファージのサーファクタント物質の除去能を回復させ、肺胞蛋白症において認められるガス交換の阻害や呼吸不全を改善すると考えられる。

サルグラモステムの作用機序



## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 1) *in vitro* 試験

#### ① 正常ヒト骨髄血液細胞に対するサルグラモスチムの作用<sup>13)</sup>

健常人由来の白血球系及び顆粒球マクロファージ系のコロニー形成に対し、サルグラモスチムはコロニー形成を誘導し、コロニー形成の中で Large CFU-G の活性に対し最も定量性が顕著であった [P<0.005 (vs コントロール)、Student's t 検定]。サルグラモスチムによるコロニー形成の形態は、CFU-G はコンパクトに密集したコロニー、CFU-M は細胞がばらけたコロニー、CFU-GM は両者の中間の形態を示すコロニーであった。

白血球系及び顆粒球マクロファージ系のコロニー形成に対するサルグラモスチムの作用

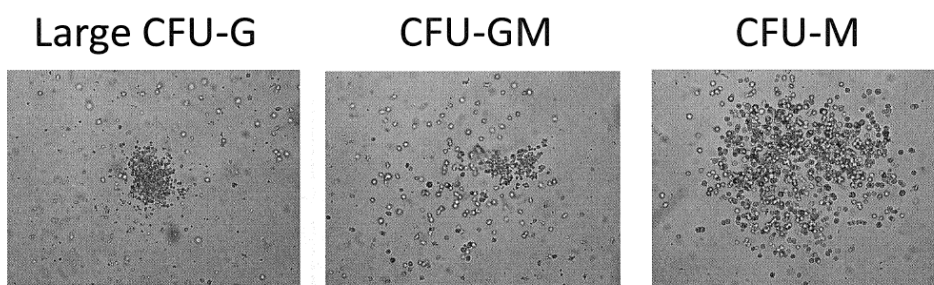
濃度 (ng/mL)	Small CFU-G	Large CFU-G	Total CFU-G	CFU-GM	CFU-M	Total Myeloid
コントロール	30±6	2±2	32±4	10±1	32±5	74±9
0.001	28±6	3±1	31±7	6±2	32±3	69±9
0.01	32±6	4±1	36±6	10±4	28±7	74±9
0.03	37±6	4±2	41±8	7±2	29±2	77±11
0.1	32±5	8±3	40±3	10±3	32±3	82±6
1	33±4	21±4*	54±8	11±2	33±7	97±6
10	32±7	25±6*	57±12	10±3	30±3	97±8

平均値±SE

CFU (Colony Forming Unit) :コロニー形成単位、CFU-G: 顆粒球コロニー、CFU-GM: 顆粒球マクロファージコロニー、CFU-M: マクロファージコロニー、SE: 標準誤差

\* : P<0.005 vs コントロール (Student's t 検定)

サルグラモスチムの添加により形成されたコロニーの形態



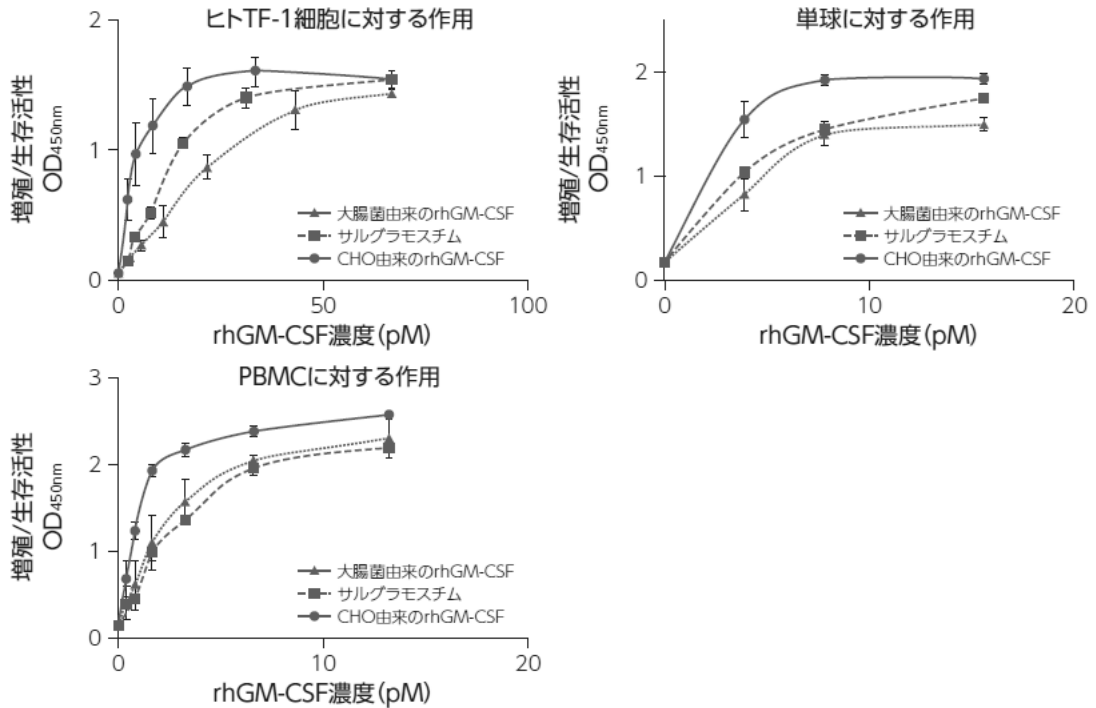
CFU (Colony Forming Unit) :コロニー形成単位、CFU-G: 顆粒球コロニー、CFU-GM: 顆粒球マクロファージコロニー、CFU-M: マクロファージコロニー

方法: 健常人由来の骨髄血液細胞を用いて、半固形培地 (MethoCult4230 培地) でのコロニーアッセイ法により白血球系のヒト血液細胞に対するサルグラモスチムの造血促進作用を検討した。細胞培養密度を  $3 \times 10^4$  個/well とし、サルグラモスチムは 0.001、0.01、0.03、0.1、1 及び 10ng/mL の 6 段階の濃度で検討した。well 毎のコロニー数をコロニー形態 [顆粒球コロニー (CFU-G)、顆粒球マクロファージコロニー (CFU-GM) 及びマクロファージコロニー (CFU-M) の 3 種類] に分類した上、目視により算定した。

② ヒト TF-1 細胞、単球及び末梢血単核細胞 (PBMC) の増殖/生存活性に対するサルグラモスチムの作用<sup>13, 14)</sup>

ヒト TF-1 細胞、単球及び末梢血単核細胞 (PBMC) において、サルグラモスチムは濃度依存性にこれらの細胞の増殖/生存率を高めた。ヒト TF-1 細胞に対するサルグラモスチム、大腸菌由来の rhGM-CSF 及びチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) 由来の rhGM-CSF の 50%薬効量 (ED<sub>50</sub>) は、それぞれ 24、21 及び 3.9pM であった。単球に対するサルグラモスチム、大腸菌由来の rhGM-CSF 及び CHO 由来の rhGM-CSF の ED<sub>50</sub> は、それぞれ 4.9、10.7 及び 1.8pM であった。

ヒト TF-1 細胞、単球及び PBMC の増殖/生存活性に対するサルグラモスチムの作用



平均値±SE

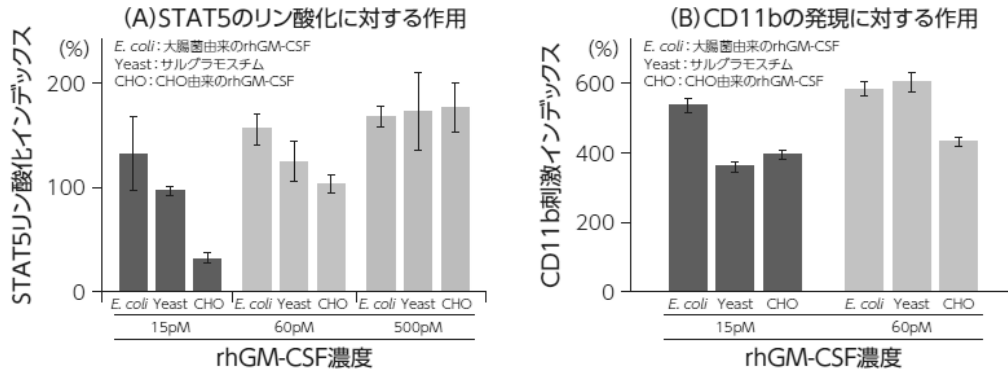
rhGM-CSF: 遺伝子組換えヒト顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子、CHO: チャイニーズハムスター卵巣細胞、PBMC: 末梢血単核細胞、SE: 標準誤差

方法: GM-CSF に反応するヒト TF-1 細胞、健康人の血液から分離した単球及び PBMC の増殖/生存活性に対するサルグラモスチムの作用を検討した。各細胞数は  $2 \times 10^4$  個/well で、対照薬として大腸菌 (*E. coli*) 由来の rhGM-CSF 及び CHO 由来の rhGM-CSF を用いた。各種 rhGM-CSF を添加した培養液 100 $\mu$ L に対し Cell counting kit-8 溶液を 10 $\mu$ L 各 well に添加した。その後各 well に生成したホルマザンの吸光度 (OD<sub>450nm</sub>) を測定した。

③ STAT5 のリン酸化及び CD11b の発現に対するサルグラムスチムの作用<sup>13)</sup>

単球及び好中球における STAT5 のリン酸化に対し、サルグラムスチムは 15、60 及び 500pM の濃度範囲内において濃度依存性に単球及び好中球の STAT5 のリン酸化を促進した。また、サルグラムスチムは 15 及び 60pM の濃度において濃度依存性に好中球の CD11b 発現量増加作用を示した。サルグラムスチムを添加したときの CD11b 発現量の最大増加率の平均値±標準誤差は 625±33%であった。

STAT5 のリン酸化及び CD11b の発現に対するサルグラムスチムの作用



平均値±SE

STAT5リン酸化インデックス:リン酸化された細胞数の解析対象の全細胞集団に対する割合

CD11b 刺激インデックス=(刺激したときの好中球の CD11b 発現量-刺激していない好中球の CD11b 発現) / 刺激していない好中球の CD11b 発現×100

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、CHO: チャイニーズハムスター卵巢細胞、SE: 標準誤差、STAT5: シグナル伝達兼転写活性化因子 5

方法: (A) 健康人から採取したヘパリン血にサルグラムスチム、大腸菌及び CHO 由来の rhGM-CSF を最終濃度 15、30、60 及び 500pM となるように加え、37°C で 30 分間培養後、赤血球を Fix/Lyse buffer 中で溶血させ、白血球を遠心後に氷冷エタノール中に -20°C で 1 時間固定した。遠心によりエタノールを除去し、3%胎児ウシ血清 (FCS) /0.01%NaN<sub>3</sub>/リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) に再懸濁し、Alexa Fluor 647-labeled anti-pSTAT5 で染色しフローサイトメトリーを用いて STAT5 リン酸化を測定した。(B) 健康人から採取したヘパリン血にサルグラムスチム、大腸菌及び CHO 由来の rhGM-CSF を最終濃度 0.1 及び 10ng/mL となるように加え、37°C で 30 分間培養後、FITC-CD11b 抗体及び PE-CD16 抗体染色を混和して、氷上に 15 分間放置し、lysing solution で赤血球の溶血と白血球の固定を行った。BD Accuri C6 フローサイトメーターで好中球画分の CD11b 発現量を測定した。

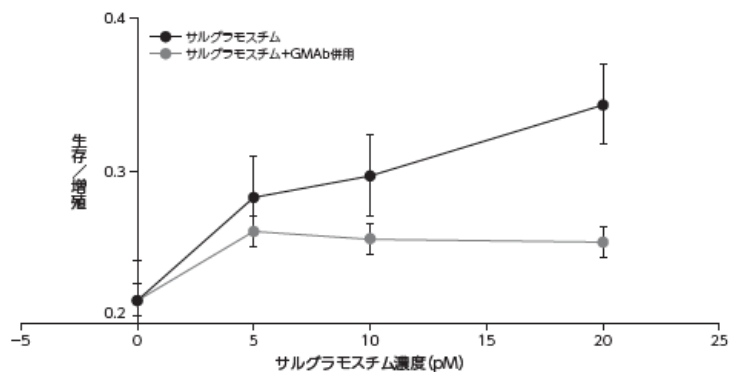
④ サル肺胞マクロファージの増殖/生存に対するサルグラモスチムの作用<sup>13)</sup>

サル肺胞マクロファージに対し、5～20pM の濃度範囲内においてサルグラモスチムは濃度依存性に肺胞マクロファージの増殖/生存を増加させた。一方、サルグラモスチムに GM-CSF 自己抗体(GMAb)を同時に添加するとサルグラモスチム単独で培養したときにみられたマクロファージの増殖/生存の増加は抑制された。

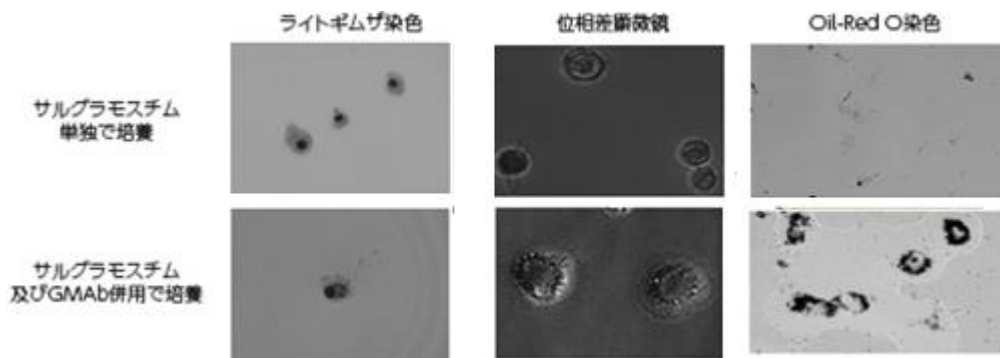
ウシ由来サーファクタントを添加して培養したとき、サルグラモスチム単独の添加では細胞内にサーファクタント様物質がみられなかったが、GMAb を同時添加して培養すると細胞内に分解されないサーファクタント様物質が確認された。

サル肺胞マクロファージの増殖/生存に対するサルグラモスチムの作用

(A) 肺胞マクロファージの増殖/生存に対する作用



(B) ウシサーファクタント分解能に対する作用



GMAb: GM-CSF 自己抗体

方法: (A) 採取した肺胞マクロファージにサルグラモスチム(5、10 及び 20pM) 単独又はサルグラモスチムに GMAb 1μg/mL を添加してマクロファージ血清フリー培地で培養後 8 日目に、各 well 内の培養液 100μL に対し、Cell counting kit-8 を 10μL 加えて 4 時間培養した。各 well のホルマザン形成を OD<sub>450nm</sub> として吸光度計を用いて測定した。(B) 採取したサルの肺胞マクロファージをマクロファージ血清フリー培地にサルグラモスチム 10pM 又はサルグラモスチム 10pM + GMAb 1μg/mL を添加して培養し、5 日後にウシのサーファクタントを加えて 2 時間培養した。サーファクタントを洗浄後再度同じ培養液で 2 日間培養した。ライトギムザ染色後、位相差顕微鏡、Oil-Red O 染色で確認した。



## 2) *in vivo* 試験

サルにサルグラモスチムを 26 週間間歇吸入投与したときの末梢血中の白血球系細胞（白血球数、単球、好中球数、好酸球数、好塩基球）に対する作用<sup>13)</sup>

各群 6 頭(雌 3 頭、雄 3 頭)のカニクイザルにサルグラモスチムを 100 又は 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与したとき、雌雄を問わず、投与後 8 日に白血球数、好中球数及び比率、単球数、好酸球数及び比率、好塩基球数、大型非染色球数及び比率の有意な増加又は増加傾向が認められた ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ , vs コントロール, Dunnett の両側検定)。しかしながら、投与後 92 及び 176 日には、いずれの変化もほとんど認められなくなった。以上の結果からサルグラモスチムはサルの末梢血中において顆粒球マクロファージ系細胞の増殖及び分化を促進させていることが示唆された。

雄性サルにサルグラモスチムを 26 週間間歇吸入投与したときの末梢血中の造血系細胞の比率

投与量 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$	投与後の 時間(日)	好中球 (%)	リンパ球 (%)	単球 (%)	好酸球 (%)	好塩基球 (%)	大型非染色球 (%)
コントロール	-3	42.3 $\pm$ 5.6	52.2 $\pm$ 5.1	3.0 $\pm$ 0.5	1.5 $\pm$ 0.8	0.4 $\pm$ 0.1	0.6 $\pm$ 0.3
	8	36.6 $\pm$ 9.0	56.4 $\pm$ 9.9	3.7 $\pm$ 1.0	2.1 $\pm$ 0.6	0.3 $\pm$ 0.1	0.8 $\pm$ 0.2
	92	38.3 $\pm$ 13.7	55.8 $\pm$ 13.7	3.2 $\pm$ 0.5	1.6 $\pm$ 0.2	0.3 $\pm$ 0.2	0.8 $\pm$ 0.3
	176	33.5 $\pm$ 10.6	60.1 $\pm$ 10.2	3.3 $\pm$ 0.6	2.1 $\pm$ 0.3	0.2 $\pm$ 0.1	0.8 $\pm$ 0.3
5	-3	34.1 $\pm$ 13.8	61.0 $\pm$ 15.0	2.6 $\pm$ 0.7	1.4 $\pm$ 0.5	0.4 $\pm$ 0.1	0.6 $\pm$ 0.2
	8	27.9 $\pm$ 6.0	65.2 $\pm$ 6.7	3.3 $\pm$ 1.4	2.8 $\pm$ 0.9	0.3 $\pm$ 0.1	0.5 $\pm$ 0.1
	92	29.5 $\pm$ 1.0	63.9 $\pm$ 3.0	3.9 $\pm$ 2.2	1.7 $\pm$ 1.1	0.3 $\pm$ 0.1	0.7 $\pm$ 0.1
	176	24.2 $\pm$ 3.0	69.3 $\pm$ 4.5	4.2 $\pm$ 2.6	1.3 $\pm$ 0.9	0.2 $\pm$ 0.1	0.8 $\pm$ 0.1
100	-3	27.3 $\pm$ 9.3	65.0 $\pm$ 10.3	3.4 $\pm$ 0.4	3.4 $\pm$ 0.8	0.3 $\pm$ 0.1	0.7 $\pm$ 0.3
	8	45.4 $\pm$ 17.0	41.7 $\pm$ 18.2	3.7 $\pm$ 1.0	7.7 $\pm$ 2.2	0.4 $\pm$ 0.1	1.1 $\pm$ 0.4
	92	35.0 $\pm$ 16.2	57.4 $\pm$ 13.6	2.9 $\pm$ 0.4	3.4 $\pm$ 2.8	0.3 $\pm$ 0.1	0.9 $\pm$ 0.3
	176	27.7 $\pm$ 4.1	62.4 $\pm$ 4.8	4.0 $\pm$ 0.4	4.8 $\pm$ 2.6	0.3 $\pm$ 0.1	0.9 $\pm$ 0.2
500	-3	22.0 $\pm$ 8.3	70.6 $\pm$ 10.1	3.7 $\pm$ 1.2	2.6 $\pm$ 1.8	0.3 $\pm$ 0.1	0.7 $\pm$ 0.2
	8	63.5 $\pm$ 8.6*	22.9 $\pm$ 7.0*	3.6 $\pm$ 1.0	8.3 $\pm$ 4.4*	0.4 $\pm$ 0.0	1.3 $\pm$ 0.3
	92	31.8 $\pm$ 9.3	61.7 $\pm$ 10.7	3.8 $\pm$ 1.5	1.8 $\pm$ 0.8	0.2 $\pm$ 0.1	0.7 $\pm$ 0.3
	176	31.9 $\pm$ 16.4	60.8 $\pm$ 17.1	4.3 $\pm$ 1.0	1.8 $\pm$ 0.3	0.2 $\pm$ 0.1	1.0 $\pm$ 0.3

n=3、平均値 $\pm$ SD、\* $P < 0.05$ 、vs コントロール、Dunnett の両側検定

雄性サルにサルグラモスチムを 26 週間間歇吸入投与したときの末梢血中の造血系細胞数

投与量 μg/kg/日	投与後の 時間 (日)	白血球 (10 <sup>3</sup> /μL)	好中球 (10 <sup>3</sup> /μL)	リンパ球 (10 <sup>3</sup> /μL)	単球 (10 <sup>3</sup> /μL)	好酸球 (10 <sup>3</sup> /μL)	好塩基球 (10 <sup>3</sup> /μL)	大型 非染色球 (10 <sup>3</sup> /μL)
コントロール	-3	11.22±1.46	4.70±0.22	5.90±1.33	0.33±0.03	0.18±0.10	0.04±0.02	0.07±0.04
	8	9.96±2.42	3.74±1.53	5.53±1.12	0.36±0.11	0.21±0.07	0.03±0.01	0.08±0.03
	92	10.00±1.55	3.84±1.48	5.57±1.65	0.32±0.05	0.16±0.05	0.03±0.02	0.08±0.04
	176	10.59±1.07	3.48±0.87	6.44±1.75	0.35±0.06	0.22±0.04	0.03±0.01	0.08±0.05
5	-3	10.56±1.92	3.74±2.11	6.28±1.08	0.28±0.12	0.16±0.08	0.03±0.01	0.06±0.02
	8	9.21±2.17	2.53±0.64	6.07±1.85	0.29±0.08	0.24±0.04	0.03±0.01	0.05±0.02
	92	8.28±1.43	2.44±0.44	5.32±1.14	0.30±0.12	0.13±0.07	0.03±0.01	0.06±0.01
	176	8.88±1.54	2.12±0.26	6.20±1.46	0.36±0.17	0.11±0.06	0.02±0.00	0.08±0.02
100	-3	10.23±1.27	2.72±0.60	6.72±1.75	0.35±0.06	0.34±0.08	0.03±0.01	0.07±0.03
	8	11.03±1.30	5.15±2.35	4.44±1.35	0.41±0.11	0.86±0.31	0.04±0.01	0.13±0.04
	92	11.64±0.90	4.05±1.74	6.71±1.76	0.34±0.08	0.40±0.32	0.04±0.01	0.10±0.04
	176	12.10±3.81	3.31±1.06	7.53±2.42	0.47±0.12	0.64±0.44	0.04±0.02	0.11±0.04
500	-3	7.51±1.78	1.74±0.97*	5.18±0.53	0.29±0.13	0.21±0.18	0.02±0.01	0.05±0.03
	8	18.67±3.21**	12.04±3.47**	4.13±0.60	0.69±0.27	1.51±0.78*	0.07±0.01**	0.24±0.02**
	92	8.26±0.83	2.64±0.84	5.09±0.96	0.30±0.11	0.15±0.06	0.02±0.01	0.06±0.02
	176	8.87±1.45	2.98±2.01	5.23±0.82	0.39±0.15	0.15±0.03	0.02±0.01	0.09±0.03

n=3、平均値±SD、\*P<0.05、\*\*P<0.01、vs コントロール、Dunnett の両側検定

雌性サルにサルグラモスチムを 26 週間間歇吸入投与したときの末梢血中の造血系細胞の比率

投与量 μg/kg/日	投与後の 時間 (日)	好中球 (%)	リンパ球 (%)	単球 (%)	好酸球 (%)	好塩基球 (%)	大型非染色球 (%)
コントロール	-3	29.7±6.4	60.9±8.7	4.3±1.9	3.9±2.7	0.4±0.1	0.7±0.1
	8	28.3±5.8	62.5±7.4	4.7±2.2	3.4±2.0	0.4±0.1	0.7±0.1
	92	39.8±6.7	51.5±4.6	5.3±2.0	2.2±0.8	0.3±0.0	1.0±0.2
	176	35.2±7.7	57.1±8.9	4.4±1.8	2.1±0.5	0.3±0.1	1.0±0.3
5	-3	35.7±11.8	58.3±10.0	3.2±0.9	1.7±0.7	0.4±0.2	0.7±0.3
	8	31.4±9.9	61.4±9.1	3.1±1.4	3.1±0.6	0.3±0.2	0.8±0.2
	92	41.2±10.1	51.8±8.4	3.6±1.1	2.5±1.0	0.2±0.1	0.8±0.3
	176	40.9±6.7	53.2±7.1	3.2±1.1	1.9±0.1	0.3±0.1	0.6±0.1
100	-3	27.0±11.2	62.0±11.5	4.7±0.5	5.0±1.5	0.4±0.1	0.8±0.2
	8	31.8±6.6	55.1±9.2	4.4±0.6	7.2±3.5	0.4±0.1	1.2±0.4
	92	28.2±4.8	60.9±4.8	5.2±2.1	4.2±1.8	0.4±0.1	1.0±0.1
	176	36.2±9.3	53.0±8.5	5.0±0.9	4.2±0.3*	0.4±0.1	1.3±0.2
500	-3	29.5±3.5	61.1±0.3	5.3±3.0	3.2±1.2	0.3±0.1	0.6±0.1
	8	69.6±3.3**	15.1±3.7**	3.2±1.1	9.9±4.4	0.5±0.1	1.7±0.9
	92	34.8±9.6	57.3±6.0	4.0±1.6	2.6±1.7	0.3±0.1	1.0±0.4
	176	34.7±3.6	57.3±3.4	4.4±1.7	2.6±1.3	0.2±0.0	0.9±0.4

n=3、平均値±SD、\*P<0.05、\*\*P<0.01、vs コントロール、Dunnett の両側検定

雌性サルにサルグラモスチムを 26 週間間歇吸入投与したときの末梢血中の造血系細胞数

投与量 μg/kg/日	投与後 の時間 (日)	白血球 (10 <sup>3</sup> /μL)	好中球 (10 <sup>3</sup> /μL)	リンパ球 (10 <sup>3</sup> /μL)	単球 (10 <sup>3</sup> /μL)	好酸球 (10 <sup>3</sup> /μL)	好塩基球 (10 <sup>3</sup> /μL)	大型 非染色球 (10 <sup>3</sup> /μL)
コントロール	-3	8.61±1.14	2.58±0.73	5.20±0.50	0.38±0.18	0.36±0.29	0.03±0.00	0.07±0.02
	8	7.70±0.84	2.21±0.69	4.78±0.32	0.36±0.14	0.28±0.19	0.03±0.00	0.05±0.01
	92	8.64±1.97	3.52±1.25	4.40±0.82	0.43±0.07	0.18±0.07	0.03±0.01	0.08±0.01
	176	7.88±0.14	2.77±0.56	4.50±0.76	0.35±0.14	0.16±0.04	0.02±0.01	0.08±0.02
5	-3	9.56±1.75	3.54±1.83	5.47±0.46	0.30±0.04	0.16±0.04	0.04±0.01	0.06±0.02
	8	7.72±1.69	2.53±1.35	4.65±0.51	0.23±0.07	0.24±0.06	0.02±0.01	0.06±0.01
	92	7.69±1.76	3.28±1.59	3.90±0.38	0.26±0.03	0.18±0.04	0.02±0.01	0.05±0.01
	176	7.45±0.82	3.06±0.70	3.95±0.56	0.24±0.06	0.14±0.02	0.02±0.00	0.04±0.01
100	-3	10.54±2.32	3.01±1.94	6.37±0.53	0.51±0.16	0.52±0.13	0.04±0.01	0.08±0.04
	8	9.14±1.87	2.95±1.06	4.95±0.56	0.39±0.05	0.70±0.49	0.03±0.01	0.11±0.05
	92	9.88±1.40	2.83±0.81	5.98±0.56*	0.50±0.12	0.43±0.22	0.03±0.01	0.10±0.02
	176	10.49±1.66	3.86±1.34	5.50±0.83	0.51±0.03	0.45±0.10**	0.03±0.01**	0.13±0.04
500	-3	6.12±1.02	1.83±0.50	3.74±0.61*	0.30±0.13	0.19±0.07	0.02±0.01	0.04±0.01
	8	24.54±1.87**	17.07±1.35**	3.67±0.70	0.80±0.34*	2.45±1.23*	0.11±0.02**	0.43±0.27*
	92	6.43±1.24	2.30±1.02	3.65±0.46	0.25±0.09	0.16±0.09	0.02±0.01	0.06±0.02
	176	6.08±1.73	2.15±0.85	3.47±0.88	0.26±0.09	0.14±0.04	0.01±0.00	0.05±0.02

n=3、平均値±SD、\*P<0.05、\*\*P<0.01、vs コントロール、Dunnett の両側検定

方法:各群 6 頭のカニクイザル(雌 3 頭、雄 3 頭)を使用し、サルグラモスチム(5、100 及び 500μg/kg/日)を 1 週間連続吸入投与後 1 週間休薬のサイクルで 26 週間間歇吸入投与した。サルグラモスチム又はその溶媒(Tris/Mannitol/Sucrose 溶液、pH7.4)投与前、投与後 8、92 及び 176 日に大腿静脈より採血した。白血球数は 2 角度レーザーフローサイトメトリー法により、白血球分類(好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球及び大型非染色球数)はペルオキシダーゼ染色によるフローサイトメトリー法+2 角度レーザーフローサイトメトリー法により測定した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>9)</sup>

日本人健康成人 9 例にサルグラモスチム 125、250、500 $\mu$ g(各 3 例)、自己免疫性肺胞蛋白症患者 5 例にサルグラモスチム 125 $\mu$ g を単回吸入投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

#### サルグラモスチム単回吸入投与時の薬物動態パラメータ

##### 健康成人

投与量	被験者番号	C <sub>max</sub> (pg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC (pg·h/mL)
125 $\mu$ g	1	6.2	2	9.3
	2	5.0	2	15.4
	3	2.5	0.25	2.5
	平均値 $\pm$ SD	4.6 $\pm$ 1.9	1.4 $\pm$ 1.0	9.1 $\pm$ 6.5
250 $\mu$ g	4	11.8	0.25	43.6
	5	4.3	1	3.7
	6	11.1	2	25.4
	平均値 $\pm$ SD	9.1 $\pm$ 4.2	1.1 $\pm$ 0.9	24.2 $\pm$ 19.9
500 $\mu$ g	7	18.5	2	89.1
	8	11.4	2	57.2
	9	4.6	4	16.5
	平均値 $\pm$ SD	11.5 $\pm$ 6.9	2.7 $\pm$ 1.2	52.3 $\pm$ 36.4

##### 自己免疫性肺胞蛋白症患者

投与量	被験者番号	C <sub>max</sub> (pg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC (pg·h/mL)
125 $\mu$ g	1	12.06	2	34.77
	2	5.14	1	15.72
	3	9.66	1	16.97
	4	12.18	2	32.56
	5	9.48	4	36.35
	平均値 $\pm$ SD	9.7 $\pm$ 2.9	2.0 $\pm$ 1.2	27.3 $\pm$ 10.1

AUC: 血漿中濃度-時間曲線下面積、C<sub>max</sub>: 最高血中濃度、SD: 標準偏差、T<sub>max</sub>: 最高血中濃度到達時間

Reprinted from J Immunol Methods, 460, Nakano 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, 1-9., Copyright 2018, with permission from Elsevier

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

##### 1) 食事の影響

該当資料なし

##### 2) 併用薬の影響

本剤はバイオ医薬品であり、吸入投与したときの血中サルグラモスチム濃度は非常に低く、薬理作用を発揮する可能性は小さい。そのため、薬物相互作用に関する臨床試験は実施しなかった。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

該当資料なし

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

### (1) 吸入投与時のバイオアベイラビリティ（サル）<sup>15)</sup>

サルグラモスチム(100 及び 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ )を雌雄カニクイザルに吸入器を用いて吸入投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。バイオアベイラビリティは 1%程度と推定された。

#### カニクイザルに吸入投与したときの薬物動態パラメータ(26週間反復投与毒性試験:投与1日目)

投与経路	性別	投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	AUC <sub>0-24h</sub> ( $\text{pg}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )
吸入	雄	100	1,060
	雌	100	639
	雄	500	9,750
	雌	500	14,100

AUC: 血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC<sub>0-24h</sub>: 投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性<sup>16, 17)</sup>

[<sup>123</sup>I]標識した rhGM-CSF<sup>※1</sup> を雌アカゲザルに単回静脈内投与した後、 $\gamma$ -シンチグラムにより放射能の組織分布を観察したとき、シンチグラム上では脾臓、肝臓、腎臓、心臓への放射能の分布が観察された。低タイトーの抗 GM-CSF 抗体を有するアカゲザルに [<sup>123</sup>I]標識した rhGM-CSF を単回静脈内投与した後の放射能の分布を観察したとき、肝臓への速やかかつ高濃度の放射能分布が認められ、抗 GM-CSF 抗体を持たないアカゲザルでみられた腎臓への高濃度の分布が認められず、rhGM-CSF の主たる組織分布が腎臓から肝臓に変化することが示唆された。

[<sup>125</sup>I]で標識した mGM-CSF<sup>※2</sup> をマウスに単回静脈内投与したとき、甲状腺>尿>腎臓>唾液腺>肝臓＝脾臓>血液>胸腺>耳>筋肉＝脳>骨髄の順に高濃度の放射能が検出された。甲状腺に検出された高濃度の放射能は、遊離した [<sup>125</sup>I] が甲状腺に取り込まれたものと考えられた。また、尿中の放射能は、トリクロロ酢酸 (TCA) で沈殿しなかったことから低分子分解物であると考えられた。

※1: CHO 細胞に発現させた糖鎖を有する rhGM-CSF

※2: マウスの GM-CSF

### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 6. 代謝

該当する試験を実施しなかったが、サルグラモスチムはバイオ医薬品であり、バイオ医薬品は投与後に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おり、このことは、 $[^{125}\text{I}]$ で標識した mGM-CSF をマウスに静脈内投与後に尿中に排泄された放射能が TCA で沈殿しなかったことから支持された。

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄<sup>15)</sup>

尿中放射能の大部分は TCA 可溶性の低分子成分であったことから、rhGM-CSF は静脈内投与後腎臓に分布し、ペプチド、アミノ酸等の低分子に代謝され、尿中に排泄されるものと考えられた。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者[15.1.1 参照]

(解説)

本剤は糖タンパク製剤であり、一般的に過敏症状の発現が否定できないことから、過敏症の既往歴のある患者に対する一般的な注意として設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

### 5. 重要な基本的注意とその理由

8.1 過敏症等の反応を予測するために、使用に際しては薬物過敏症の既往歴、アレルギー既往歴等について十分な問診を行うこと。[9.1.1、9.1.2、15.1.1 参照]

(解説)

本剤の成分に対する過敏症等の反応を予測するための一般的な注意として設定した。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者

[8.1、15.1.1 参照]

(解説)

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に対する一般的な注意として設定した。

##### 9.1.2 アレルギー素因のある患者

[8.1、15.1.1 参照]

(解説)

本剤の成分に対してアレルギー素因のある患者に対する一般的な注意として設定した。

##### 9.1.3 肺の線維化を有する患者

肺の線維化所見は本疾患の予後不良因子とされている。本剤投与中は定期的に肺線維化進展の有無を確認し、投与により肺線維化の進展が疑われる場合は投与継続の可否を検討すること。

(解説)

肺胞蛋白症診療ガイドライン 2022 において、肺の線維化所見は本疾患の予後不良因子であるとされ、進行性の線維化により呼吸不全へと至る一部の治療抵抗例では、肺移植による治療を考慮することが記載されている<sup>4)</sup>。本剤の投与が肺線維化の進行に与える影響は不明であり、本剤投与による肺線維化の進行が疑われる場合は投与を中止し、他の適切な処置を検討する必要があるため設定した。



**(2) 腎機能障害患者**

設定されていない

**(3) 肝機能障害患者**

設定されていない

**(4) 生殖能を有する者**

設定されていない

**(5) 妊婦**

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験(ウサギ)では、本剤の皮下投与で自然流産の増加等が報告されている<sup>18)</sup>。

(解説)

米国添付文書(サルグラモスチムの注射剤)<sup>18)</sup>では、生殖発生毒性試験で妊娠中のウサギの器官形成期に本剤を皮下投与したところ、ヒト推奨用量(米国での注射剤としての推奨用量)で予想される全身曝露量の1.3倍以上の曝露量で自然流産が増加するなどの有害な発生転帰を引き起こしたことが記載されており、この結果に基づいて設定した。本剤の妊婦を対象とした臨床試験は実施していない。「IX.2.(5)生殖発生毒性試験」の項参照)

**(6) 授乳婦**

**9.6 授乳婦**

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(解説)

ヒト乳汁中には内因性のGM-CSFが存在することから、本剤も乳汁に移行する可能性が想定されるため設定した。本剤の乳汁中への移行に関する非臨床及び臨床データはない。授乳婦を対象とした臨床試験は実施していない。

**(7) 小児等**

**9.7 小児等**

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等の患者を対象とした国内臨床試験は実施していない。

**(8) 高齢者**

**9.8 高齢者**

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

一般に高齢者では肝機能、腎機能、心機能が低下しており、若年患者に比べて合併症や併用する薬物治療が多い。高齢者への一般的な注意として設定した。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

設定されていない

## 8. 副作用

### 11. 副作用

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

### (1) 重大な副作用と初期症状

該当なし

### (2) その他の副作用

#### 11.2 その他の副作用

	2%未満
血液	赤血球増加症、白血球数増加
呼吸器	咳嗽、発声障害
消化器	口の感覚鈍麻
その他	頭痛、尿中血陽性

(解説)

国内臨床試験で認められた副作用に基づいて記載した。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

**14.1.1** 本剤はネブライザーを用いて吸入するタンパク製剤であり、加熱により活性が失われるおそれがあることから、超音波式(メッシュ式を除く)以外のネブライザーを使用するよう指導すること。また、ネブライザーは機種により使用方法及び性能が異なるため、患者に対してその使用方法及び性能をよく説明すること。

**14.1.2** 本剤を交付する際には、患者用説明文書を渡し、本剤の調製方法及び吸入方法を指導すること。

**14.1.3** バイアルは遮光して冷蔵保存(2~8℃)するよう指導すること。[20.参照]

(解説)

本剤を適正に使用するための注意として設定した。なお、日本で販売されている各社の吸入器(10種類)を用いて本剤を吸入した際の空気力学的粒度等の結果を「IV. 12. その他(吸入器との適合性)」に示した。

### 14.2 薬剤調製時の注意

**14.2.1** 本剤は日局生理食塩液 4mL を用いて溶解し、1回に 2mL の薬液を使用すること。残りの薬液 2mL は冷蔵保存(2~8℃)して 18時間以内に使用すること。

**14.2.2** 冷蔵保存(2~8℃)した残りの薬液を使用する場合は、常温に戻してから使用すること。

(解説)

本剤は 1 バイアルを 2 回に分けて使用する。使用する際に必要な注意事項を考慮して設定した。なお、本剤を生理食塩液に溶解した際の安定性は「IV. 7. 調製法及び溶解後の安定性」の項を参照すること。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

**15.1.1** GM-CSF 製剤の皮下又は静脈内投与時にアナフィラキシーがあらわれたとの外国での報告がある<sup>18)</sup>。[2.、8.1、9.1.1、9.1.2 参照]

(解説)

米国で注射剤として販売されているサルグラモスチム製剤である Leukine<sup>®</sup>の臨床使用時に報告された事象を記載した。なお、本剤の臨床試験において、アナフィラキシーの発現は報告されていない。

**15.1.2** 本剤の投与による抗顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)抗体濃度の増加が報告されている<sup>19)</sup>。

(解説)

PAGE 試験において本剤の投与により抗 GM-CSF 抗体濃度の増加が認められている。PAGE 試験の試験期間中に明らかな効果の減弱は認められなかったものの、抗体濃度の増加により本剤の効果が減弱する可能性は否定できないため、設定した。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

---

## IX. 非臨床試験に関する項目

---

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験（サル）<sup>20)</sup>

サルグラモスチムのカニクイザルの 26 週間間歇吸入投与毒性試験において、安全性薬理評価に必要な検査項目について評価した。

サルグラモスチムを 0、5、100 及び 500 $\mu$ g/kg/日の用量で雌雄各 3 頭/群に 1 週間連日吸入投与+1 週間休薬のサイクルで 26 週間投与した。血圧及び心電図を投与開始前及び投与 13 週、投与 25 週の投与前及び投与後約 2 時間(T<sub>max</sub> 付近)に測定した。また、投与初日と投与 13 及び 25 週に経時的な採血を行い、サルグラモスチムの血中濃度を測定した。

その結果、一般状態観察において、中枢神経系への影響を示唆する変化は認められなかった。循環器系に対し、サルグラモスチム投与による血圧あるいは心電図検査に異常は認められなかった。呼吸器系に対してもサルグラモスチムは一般状態観察において、呼吸器系への影響を示唆する変化は認められなかった。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験 (サル) <sup>21)</sup>

動物種/系統	投与経路	投与量 (µg/kg)	雌雄動物数/群	最大非致死量 (µg/kg)	結果
カニクイザル	静注	0、300	雌雄各 2	>300	投与 15 日の剖検 300µg/kg: 脾臓の腫大 (実重量、相対重量の増加) 及び盲腸・回腸・結腸の膨隆 (雌 1 例) その他、一般状態、体重、体温、眼科学的検査、身体検査、血液学的検査に異常は認められなかった。

### (2) 反復投与毒性試験 (サル) <sup>10)</sup>

動物種/系統	投与経路 投与期間	投与量 (µg/kg/日)	雌雄動物数/群	結果
カニクイザル	皮下注 6 週間	0、20、63、200	雌雄各 1	無毒性量: 雌雄とも 20µg/kg/日未満
				瀕死期殺例 63µg/kg/日: 雌 1 例 肝臓・腎臓・脾臓・心臓の肥大、各種臓器の出血、胸腺の小型化、腋窩・腸骨リンパ節の肥大、心血管・リンパ・造血系臓器における炎症、造血像、心筋変性、類繊維素壊死、髄外造血、肥大、腎臓・尿管系の出血、虚血性梗塞、各種臓器の細胞浸潤  計画殺例 20µg/kg/日以上: リンパ節の腫大、皮膚の潮紅、下痢、白血球系パラメータ及び血小板高値傾向、脾臓の陥凹 (雄)、心血管系・リンパ造血系臓器でリンパ球・顆粒球の増加、造血像、骨髄の過形成及び肥大、各種リンパ節での顕著なリンパ球の増加、胸腺の萎縮 63µg/kg/日以上: 投与部位の潮紅、腫脹、硬結、痲痺、グロブリンの高値傾向、アルブミン及び A/G 比の低値傾向 200µg/kg/日: 軽度の壊死後の尿細管再生 サルグラモスチムの曝露量 (C <sub>max</sub> 及び AUC <sub>last</sub> ) は、投与量にはほぼ相関して確認された。
カニクイザル	静注 2 週間	0、1、10、100	雌雄各 3	無毒性量: 雌雄とも 10µg/kg/日  死亡はみられず、一般状態、体重、外貌所見、眼科学的検査、体温において毒性を示唆する変化は認められなかった。 1µg/kg/日以上: 脾臓の組織球の増殖 (雄) 10µg/kg/日以上: 脾臓の組織球の増殖 (雌)、脾臓の腫大 100µg/kg/日: 白血球系パラメータ高値、骨髄球系-赤芽球系 (M/E) 比高値 (雌)、アルブミン及びカルシウム低値 (雄)、骨髄増生、精巣上体の細胞浸潤 2 週間の回復群: 100µg/kg/日の雌で M/E 比低値傾向及び骨髄増生が認められた以外に異常なし。

A/G 比: アルブミン・グロブリン比、AUC<sub>last</sub>: 最終定量可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度

動物種/系統	投与経路 投与期間	投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ )	雌雄 動物数/群	結果
カニクイザル	皮下注 1箇月間	0, 20, 200	雌雄 各 3	<p>無毒性量:雌雄とも <math>20\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}</math></p> <p>死亡はみられず、一般状態、体重、眼科学的検査、体温において毒性を示唆する変化は認められなかった。</p> <p><math>20\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}</math>以上:投与部位の腫脹</p> <p><math>200\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}</math>:白血球系パラメータ高値傾向、赤血球系パラメータ低値傾向、アルブミン及び A/G 比低値傾向、グロブリン高値傾向、脾臓の大型化、胸腺の小型化、投与部位の暗色化及び硬化、脾臓の実重量及び相対重量の高値傾向、骨髄の増生及び胸腺の萎縮</p> <p>2 週間の回復群:<math>200\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}</math>で認められた投与部位の腫脹が休薬期間では消失し、貧血傾向は回復に転じた。その他 <math>200\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}</math>で胸腺の萎縮が認められた以外に異常はなく、概ね回復傾向にあった。</p>
カニクイザル	皮下注 6週間	0, 20, 63, 200	雌雄 各 4	<p>無毒性量:雌雄とも <math>20\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}</math>未満</p> <p><math>20\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}</math>以上:リンパ節の腫大及び投与部位(皮膚)の潮紅・腫脹・痂皮形成、白血球系パラメータ及び血小板数高値、グロブリン高値、アルブミン及び A/G 比低値、投与部位の腫脹、脾臓の肥大、リンパ節の肥大、計画殺例で脾臓のリンパ組織の過形成及び大腿骨・胸骨の骨髄の過形成、限局性/多巣性炎症細胞浸潤</p> <p><math>63\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}</math>以上:摂餌量低値傾向(雄)、Ca 低値(雌)、肝臓の線維性被覆、脾臓の実重量及び相対重量の高値、計画殺例でリンパ組織の過形成(雄)</p> <p><math>200\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}</math>:体重低値傾向(雄)、活性化部分トロンボプラスチン時間高値(雄)、瀕死期殺例(雄 1 例、雌 2 例)で脾臓のリンパ組織の過形成、計画殺例でリンパ組織の過形成</p> <p>性周期(雌)、精巢の生検及び容積検査、精子数検査、血圧、心電図、眼科学的検査には異常なし。</p> <p>12 週間の休薬後の回復群:脾臓の実重量及び相対重量高値、リンパ組織の過形成や骨髄の軽度の過形成などの病理組織学的所見を除いて特記すべき変化なし。</p>
カニクイザル	吸入 26週間	0, 5, 100, 500	雌雄 各 3	<p>無毒性量:雌雄とも <math>500\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}</math></p> <p>死亡はみられず、一般状態、体重、摂餌量、心電図検査、血圧、眼科学的検査、尿検査及び器官重量において毒性を示唆する変化はなかった。</p> <p><math>5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}</math>以上:肺門及び気管リンパ節の大型化、気管支関連リンパ組織の増加、肺門及び気管リンパ節の過形成</p> <p><math>100\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}</math>以上:投与 8 日で白血球数、好中球数及び比、単球数、好酸球数及び比、好塩基球数、大型非染色細胞数及び比、並びに C 反応性蛋白の有意な高値(又は高値傾向)がみられたが、投与 92 日及び 176 日には、いずれの変化もほとんどなかった。</p> <p><math>500\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}</math>:好塩基球比の高値(雄)</p>

A/G 比:アルブミン・グロブリン比

### (3) 遺伝毒性試験<sup>22)</sup>

サルグラモスチムはバイオテクノロジー応用医薬品であり、一般的に遺伝毒性を惹起する懸念は低いと考えられるため、ICH S6(R1)ガイドライン「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」に基づき、サルグラモスチムの遺伝毒性試験は実施しなかった。

### (4) がん原性試験<sup>23)</sup>

ICH S6(R1)ガイドライン「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」、ICH S1Aガイドライン「医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンス」に基づき、サルグラモスチムのがん原性試験は実施しなかった。なお、カニクイザルにおける26週間間歇吸入投与毒性試験で、がん原性を示唆する増殖性の変化は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験<sup>24)</sup>

①用量設定試験 (ウサギ)

動物種/系統	投与経路 投与期間	投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ )	雌雄 動物数/群	結果
非妊娠 NZW 系ウサギ	皮下注 2 週間	0、20、60、 110、200	雌各 3	110 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上: 摂餌量の減少を伴う体重増加の抑制 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上: 白血球数高値
		0、50、200、 400	雌各 3	死亡は認められなかった。 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上: 体重増加抑制、摂餌量低値 400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ : 排便の減少、赤血球系パラメータ低値傾向、大型非染色細胞数高値
妊娠 NZW 系ウサギ	皮下注 妊娠 6~19 日	0、25、200、 400	雌各 5 及び 3	25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上: 体重及び摂餌量低値 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上: 流産(1 例)、臍帯ヘルニア(1 胎児)、排便の減少、吸収胚数の増加、白血球系パラメータ高値、赤血球系パラメータ低値、網状赤血球数、血小板数の低値又は高値 400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ : 死亡又は瀕死期殺(3/8 例)
	皮下注 妊娠 19 日~ 分娩 0 日	0、25、100、 200	雌各 5 及び 3	25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上: 好酸球数高値 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上: 体重及び摂餌量低値、好中球数・単球数高値 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ : 死亡(1/8 例)、流産(1/8 例)、胃穿孔(死亡児 1 例)、排便の減少、白血球系パラメータ高値、網状赤血球数及び血小板数高値
	皮下注 交配前 6 日~ 妊娠 6 日	0、50、200、 400	雌各 9	50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ : 母体の剖検及び胎児の外形異常は認められなかった。 50 及び 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ : 不妊(各 2 例) 50 及び 400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ : 着床前胚死亡数増加、一腹あたりの生存胎児数の減少及び胎児体重の高値 400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ : 流産(1 例)、交配不成立(2 例)、不妊(1 例)
	皮下注 妊娠 6~18 日	0、50、200、 400	雌各 6	50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ : 流産(1 例)、母体の剖検及び胎児の外形異常は認められなかった。 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上: 着床後胚死亡数増加、一腹あたりの生存胎児数の減少及び胎児体重の高値 400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ : 流産(1 例)、一腹あたりの生存胎児数の減少及び胎児体重の高値
	皮下注 妊娠 17~ 28 日	0、50、200、 400	雌各 6	50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ : 母体の剖検及び胎児の外形異常は認められなかった。 200 及び 400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ : 流産(1 例及び 2 例) 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上: 初期吸収胚数及び後期吸収胚数の増加、胎児体重低値

NZW: ニュージーランド ホワイト種



②受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ウサギ）

動物種/系統	投与経路 投与期間	投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ )	雌雄 動物数/群	結果
NZW 系ウサギ	皮下注 交配前 6日～ 妊娠7日	0、25、70、200	雌各 20	無毒性量：雌親動物の一般毒性に対しては 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、生殖能及び初期胚発生に対して は70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$
				25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上：白血球数高値 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上：体重及び摂餌量低値又は低 値傾向 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ：死亡（1例）、排便の減少、好中 球数・単球数高値、リンパ球数低値、血小板 数高値、網状赤血球数低値又は高値、赤血 球数低値、着床数低値傾向、初期吸収胚数 着床前死亡率・着床後死亡率高値あるいは高 値傾向

NZW: ニュージーランド ホワイト種

③胚・胎児発生に関する試験（ウサギ）

動物種/ 系統	投与経路 投与期間	投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ )	雌雄 動物数/群	結果
NZW 系 ウサギ	皮下注 妊娠 6～19日	0、25、70、 200	雌各 20 (200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群のみ 25)	薬物投与に起因した死亡は認められ なかった。 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上：排便の減少 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上：摂餌量低値（又は低 値傾向） 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ：流産（1例）、全胚吸収を 有する母動物（1例）、体重低値、白血 球数・好中球数・単球数高値（又は高 値傾向）、血小板数・網状赤血球数高 値、赤血球数低値傾向、胎児の早期 吸収胚数及び着床前・着床後死亡数 の増加
	皮下注 妊娠 19～28日	0、25、70、 200	雌各 20	25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ：流産（1例） 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上：排便の減少 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上：摂餌量低値、体重低 値（又は低値傾向）、血小板数高値、 赤血球数低値、胎児体重低値 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ：死亡（2例）、流産（5 例）、非妊娠動物（1例）、白血球数・好 中球比・単球比高値（又は高値傾 向）、リンパ球比低値、網状赤血球数 高値、胎盤重量低値

無毒性量：  
雌親動物の一般毒  
性に対しては  
25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満、  
胎児の発生に対し  
ては25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$

NZW: ニュージーランド ホワイト種

④出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（ウサギ）

動物種/ 系統	投与経路 投与期間	投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ )	雌雄 動物数/群	結果
NZW 系 ウサギ	皮下注 妊娠 6～19 日	0、25、70、 200	雌各 10 (200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群のみ 15)	薬物投与に起因した死亡はなかった。 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上:排便の減少 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ :妊娠期間中の摂餌量低 値、流産(1 例)、全胚吸収を有する母 動物(1 例)、分娩時に全胎児死亡を 有する母動物(2 例) F1 出生児:出生後の生存率、授乳期 間中の体重増加にも差は認められ ず、発育分化、一般状態に異常は認 められなかった。離乳後の体重増加、血液 学的検査、生殖能力、剖検、帝王切開 検査及び F2 胎児の外表検査に異常 はなかった。
	皮下注 妊娠 19 日～分娩 0 日	0、25、70、 200	雌各 10 (200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群のみ 15)	25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上:排便の減少 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上:妊娠期間中の摂餌 量及び体重低値 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ :死亡(2 例)、流産(2 例) F1 出生児:出生児数、生存出生児数 及び出生後の生存率に差は認められ ず、発育分化、一般状態に異常は認 められなかった。離乳後の体重増加、 血液学的検査、生殖能力、剖検、帝王 切開検査及び F2 胎児の外表検査に 異常はなかった。
	皮下注 授乳 1～14 日	0、25、70、 200	雌各 10	25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上:排便の減少、全胎児 死亡を有する動物(少数) 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上:授乳期間中の摂餌 量及び体重低値 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ :瀕死期殺(1 例) 出生児:出生児数、生存出生児数及 び授乳期間中の生存率には差は認め られなかった。

無毒性量:  
母動物及び新生児  
の一般毒性に対し  
ては 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未  
満、  
出生児の生殖能に  
対しては 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、  
F2 胚・胎児に対し  
ては 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$

NZW: ニュージーランド ホワイト種

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤:サルグマリン<sup>®</sup>吸入用 250 $\mu$ g

生物由来製品、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分:サルグラモスチム(遺伝子組換え) 生物由来成分

### 2. 有効期間

有効期間:18 箇月

### 3. 包装状態での貯法

2～8 $^{\circ}$ C保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して冷蔵保存 (2～8 $^{\circ}$ C) すること。[14.1.3 参照]

(解説)

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:あり

くすりのしおり:あり

その他の患者用資材:・サルグマリン使用方法マニュアル

- ・サルグマリン吸入ダイアリー
- ・医療費助成制度についてのご案内
- ・サルグマリンの使用方法 吸入準備について(動画)
- ・サルグマリンの使用方法 吸入方法について(動画)

### 6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

(米国では同一成分の点滴静注/皮下注製剤が販売されている)

(「XII. 1. 主な外国での発売状況」の項参照)

### 7. 国際誕生年月日

1991年3月5日(米国、注射製剤)

(吸入剤の国際誕生:2024年3月26日、日本)

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日:2024年3月26日

承認番号:30600AMX00117000

薬価基準収載年月日:薬価基準未収載

販売開始年月日:

**9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容**

該当しない

**10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

該当しない

**11. 再審査期間**

10年:2024年3月26日～2034年3月25日(希少疾病用医薬品)

**12. 投薬期間制限に関する情報**

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない

**13. 各種コード**

販売名	包装	HOT(13桁)番号	個別医薬品コード (YJコード)	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理 システム用コード
サルグマリン® 吸入用 250µg	1日分				

**14. 保険給付上の注意**

該当しない

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 井上義一. 平成 22～23 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 総合研究報告書「肺胞蛋白症の難治化要因の解明と診断、治療、管理の標準化と指針の確立」班(課題番号 H22-難治一般-146).
- 2) 承認時評価資料: NPC-26 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 (PAGE 試験)
- 3) Tazawa R, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181(12): 1345-1354. (PMID: 20167854)
- 4) 日本呼吸器学会肺胞蛋白症診療ガイドライン 2022 作成委員会編. 肺胞蛋白症診療ガイドライン 2022. メディカルレビュー社, 2022
- 5) Tazawa R, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171(10): 1142-1149. (PMID: 15735059)
- 6) Arndt CA, et al. *Clin Cancer Res.* 2010; 16(15): 4024-4030. (PMID: 20576718)
- 7) Wylam ME, et al. *Eur Respir J.* 2006; 27(3): 585-593. (PMID: 16507860)
- 8) 承認時評価資料: NPC-26 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相試験 (NTU 試験)
- 9) Nakano R, et al. *J Immunol Methods.* 2018; 460: 1-9. (PMID: 30003894)
- 10) ノーベルファーマ株式会社 社内資料(NPC-26 サルの反復投与毒性試験 2024 年 3 月 26 日承認、CTD 2.6.6.3)
- 11) Trapnell BC, et al. *N Engl J Med.* 2003; 349(26): 2527-2539. (PMID: 14695413)
- 12) 中田光. 肺胞蛋白症の病態と治療の最前線. 日内会誌. 2015; 104(2): 314-322.
- 13) ノーベルファーマ株式会社 社内資料(NPC-26 非臨床薬理試験 2024 年 3 月 26 日承認、CTD 2.6.2)
- 14) Hashimoto A, et al. *Cytokine.* 2014; 68(2): 118-126. (PMID: 24813650)
- 15) ノーベルファーマ株式会社 社内資料(NPC-26 非臨床薬物動態試験 2024 年 3 月 26 日承認、CTD 2.6.4)
- 16) Burchiel SW, et al. *Int J Immunopharmacol.* 1994; 16(2): 75-90. (PMID: 8181908)
- 17) Burgess AW, Metcalf D. *Exp Hematol.* 1977; 5(6): 456-464. (PMID: 304012)
- 18) Leukine® 米国添付文書(2022)
- 19) Tazawa R, et al. *N Engl J Med.* 2019; 381(10): 923-932. (PMID: 31483963)
- 20) ノーベルファーマ株式会社 社内資料(NPC-26 安全性薬理試験 2024 年 3 月 26 日承認、CTD 2.6.2.4)
- 21) ノーベルファーマ株式会社 社内資料(NPC-26 サル単回投与毒性試験 2024 年 3 月 26 日承認、CTD 2.6.6.2)
- 22) ノーベルファーマ株式会社 社内資料(NPC-26 遺伝毒性試験 2024 年 3 月 26 日承認、CTD 2.6.6.4)
- 23) ノーベルファーマ株式会社 社内資料(NPC-26 がん原性試験 2024 年 3 月 26 日承認、CTD 2.6.6.5)
- 24) ノーベルファーマ株式会社 社内資料(NPC-26 ウサギ生殖発生毒性試験 2024 年 3 月 26 日承認、CTD 2.6.6.6)

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

販売名: Leukine®

販売国: 米国

#### 効能又は効果、及び用法及び用量

効能又は効果	用法及び用量
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	250µg/m <sup>2</sup> /day を 4 時間点滴静注
自家末梢血前駆細胞の動員及び採取 自家末梢血前駆細胞及び骨髄移植	250µg/m <sup>2</sup> /day を 24 時間点滴静注又は 1 日 1 回皮下投与 自家末梢血前駆細胞移植 250µg/m <sup>2</sup> /day を 24 時間点滴静注又は 1 日 1 回皮下投与 自家骨髄移植 250µg/m <sup>2</sup> /day を 2 時間点滴静注
同種骨髄移植	250µg/m <sup>2</sup> /day を 2 時間点滴静注
同種又は自家骨髄移植後の好中球回復遅延又は生着不全の治療	250µg/m <sup>2</sup> /day の 2 時間点滴静注を 14 日間
骨髄抑制を起こす放射線量の急性曝露 (H-ARS)	1 日 1 回皮下投与 ・成人及び体重が 40kg を超える小児患者: 7µg/kg ・体重が 15~40kg の小児患者: 10µg/kg ・体重が 15kg 未満の小児患者: 12µg/kg

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とする注射剤として、1991 年 3 月に米国で初めて承認された(商品名: Leukine®)。その後、5 つの効能又は効果が追加され、2023 年 4 月現在、米国でのみ販売されている。なお、海外では自己免疫性肺胞蛋白症は効能又は効果として承認されておらず、吸入剤としても承認されていない。

上記品目は、ライセンス関係のない企業が販売している。また、本邦の承認内容と対象疾患が異なっている。

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

---

## XIII. 備考

---

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

- ・医療従事者向け資料:適正使用ガイド
- ・患者向け資料:
  - ・サルグマリン使用方法マニュアル
    - ・サルグマリン吸入ダイアリー
    - ・医療費助成制度についてのご案内
    - ・サルグマリンの使用方法 吸入準備について(動画)
    - ・サルグマリンの使用方法 吸入方法について(動画)

製品サイト:医療関係者向け WEB サイト <https://nobelpark.jp/>

