

日本人 α_1 -アンチトリプシン欠乏症患者への Prolastin[®]-C (alpha1-proteinase inhibitor) 長期投与の安全性について

研究分担者 瀬山邦明
順天堂大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 教授

研究要旨

日本人 α_1 -アンチトリプシン欠乏症（AATD）患者における alpha1-proteinase inhibitor（Alpha-1 MP; Prolastin[®]-C）の長期投与における安全性や薬物動態について、治験を行い評価した。

4名のAATD患者が参加し、Alpha-1 MPを213週（4年間）投与した。合計44のTEAEsが報告され、大部分は軽症TEAEs、2名に重症TEAEsが認められたが、治験薬との関連性はないと判断された。

A. 研究目的

日本人 α_1 -アンチトリプシン欠乏症（AATD）患者において、Alpha-1 MPを週1回60 mg/kg長期にわたって静脈内投与した際の安全性を評価することを目的とした。

B. 研究方法

Alpha-1 MPの第I/II相試験（8週間）に参加したAATD患者に対し、継続して長期に投与した際の多施設共同オープンラベル継続投与試験（OLE試験）である。60 mg/kgのAlpha-1 MPを週1回、毎年52週にわたって継続投与した。Alpha-1 MPのトラフ血中濃度測定（ C_{min} ）を3ヶ月毎に測定し、安全性は、治療関連有害事象（TEAEs）、重症有害事象（SAEs）、Alpha-1 MPに関連しうると判断される有害事象、COPDの増悪、血液検査異常、バイタルサイン、肺機能検査（ FEV_1 とFVC）、を評価した。

C. 研究結果

4名のAATD患者が参加し、 210.8 ± 9.54 mg（平均 \pm SD）のAlpha-1 MPを213週（4年間）投与し、 C_{min} は 55.73 ± 4.99 mg/dLであった。合計44のTEAEsが報告され、大部分は軽症TEAEs（ $n = 52$, 96.3%）であった。2名に重症TEAEsが認められたが、治験薬との関連性はないと判断された。3つの軽症TEAEsは、治験薬との関連性が否定できないと判断された。臨床的に問題となるほどの血液検査値異常、COPD増悪、バイタルサイン異常、は報告されなかった。4年間の研究期間に渡り、全体としては明らかな FEV_1 とFVCの変化は認めなかった。

E. 結論

日本人AATD患者に、週1回、60 mg/kgのAlpha-1 MPを長期にわたって静脈内投与することは、概して安全で忍容性は良好であった。

F. 研究発表

1. 論文

Seyama K, Suzuki M, Tasaka S, Nukiwa T, Sato T, Konno S, Sorrells S, Chen J, Aragonés ME, Minamino H. Long-term safety of Prolastin[®]-C, an alpha1-proteinase inhibitor, in Japanese patients with alpha1-antitrypsin deficiency. *Respir Investig* 2022; 60(6): 831-839.

Available online at www.sciencedirect.com

Respiratory Investigation

journal homepage: www.elsevier.com/locate/resinv

Original article

Long-term safety of Prolastin®-C, an alpha1-proteinase inhibitor, in Japanese patients with alpha1-antitrypsin deficiency



Kuniaki Seyama ^{a,*}, Masaru Suzuki ^b, Sadatomo Tasaka ^c,
Toshihiro Nukiwa ^d, Tadashi Sato ^a, Satoshi Konno ^b, Susan Sorrells ^e,
Junliang Chen ^e, Maria Esperança Aragonés ^f, Hitoshi Minamino ^g

^a Division of Respiratory Medicine, Juntendo University Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

^b Department of Respiratory Medicine, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan

^c Department of Respiratory Medicine, Hirosaki University Graduate School of Medicine, Hirosaki, Japan

^d Professor Emeritus, Tohoku University, Sendai, Japan

^e Grifols Bioscience Research Group, Grifols, Research Triangle Park, NC, USA

^f Grifols Bioscience Research Group, Grifols, Barcelona, Spain

^g Grifols Japan KK, Tokyo, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 13 May 2022

Received in revised form

21 June 2022

Accepted 4 July 2022

Available online 12 August 2022

Keywords:

Safety

Alpha₁-antitrypsin deficiency

Alpha₁-proteinase inhibitor

Augmentation therapy

ABSTRACT

Background: Safety and pharmacokinetics (PK) of alpha₁-proteinase inhibitor, modified process (Alpha-1 MP), was evaluated in a clinical trial of Japanese patients with alpha₁-antitrypsin deficiency (AATD). The present study aimed to evaluate the long-term safety of weekly intravenous infusions of 60 mg/kg Alpha-1 MP in Japanese patients with AATD.

Methods: This was a multi-center, open-label extension (OLE) study that enrolled adult patients with AATD, who had completed the preceding safety and PK clinical trial. Patients were administered with Alpha-1 MP (60 mg/kg) weekly, for 52 weeks, and this could be renewed annually. Alpha-1-MP trough levels (C_{min}) were evaluated, and safety endpoints include: treatment-emergent adverse events (TEAEs), serious adverse events (SAEs), TEAEs potentially related to Alpha-1 MP, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations, laboratory parameters, vital signs, and pulmonary function tests (forced expiration volume in 1 s [FEV₁] and forced vital capacity [FVC]).

Results: Four patients underwent Alpha-1 MP intravenous infusions at a mean (SD) of 210.8 (9.54) for 213 weeks (four years), with a C_{min} of 55.73 (4.99) mg/dL. A total of fifty-four TEAEs were reported in four patients, in which most of them were mild ($n = 52$, 96.3%). Two

Abbreviations: AATD, Alpha1-antitrypsin deficiency; AESIs, Adverse event of special interest; Alpha-1 PI, Alpha1-proteinase inhibitor; Alpha-1 MP, Alpha-1 PI, Modified Process; C_{min} , Trough levels; CT, Computed tomography; COPD, Chronic obstructive pulmonary disease; FEV₁, Forced expiration volume in 1 s; FVC, Forced vital capacity; ICF, Informed consent form; OLE, Open-label extension; PFTs, Pulmonary function tests; PK, Pharmacokinetics; SD, Standard deviation; SAEs, Serious adverse events; TEAEs, Treatment-emergent adverse events.

* Corresponding author. Division of Respiratory Medicine, Juntendo University Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, 2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8421, Japan.

E-mail address: kseyama@juntendo.ac.jp (K. Seyama).

<https://doi.org/10.1016/j.resinv.2022.07.001>

2212-5345/© 2022 [The Author/The Authors] Published by Elsevier B.V. on behalf of The Japanese Respiratory Society. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).