

(別添様式1-2)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（3））

1. 要望内容に関連する事項

要望者 （該当するものにチェックする。）	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 （学会名；日本呼吸器学会） <input type="checkbox"/> 患者団体 （患者団体名；） <input type="checkbox"/> 個人 （氏名；）	
要望する品目	成分名 （一般名）	サルグラモスチム（遺伝子組換え）
	関連企業名 （ある場合）	Partner Therapeutics 社
	国内関連学会	1. 日本呼吸器内視鏡学会 2. 日本肺サーファクタント・界面医学会 （選定理由） 1 は、本症の診断のために行う気管支鏡に関わる。2 は、病態に関わるサーファクタントの代謝を扱うため。
要望内容	効能・効果 （要望する効能・効果について記載する。）	自己免疫性肺胞蛋白症における低酸素血症の改善
	用法・用量 （要望する用法・用量について記載する。）	1 回 125 μ g を生理食塩水 2ml に溶解しネブライザーを用いて適宜吸入する。1 日 2 回、7 日間吸入後、7 日間休薬を 1 コースとして、吸入する。
募集対象の分類 （必ずいずれかにチェックする。複数に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェックする。）	<input type="checkbox"/> 国内第Ⅲ相の医師主導治験が実施中又は終了したもの <input checked="" type="checkbox"/> 優れた試験成績に係る論文が権威のある学術雑誌等で公表されているもの <small>※希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと見込まれるものについては、必ずしも該当しない場合であっても可とする。</small> <input type="checkbox"/> 先進医療 B で一定の実績があるもの	

	<p>備 考</p>	<p>(特記事項等)</p> <p>1. 本症は、平成 27 年 7 月 1 日施行された指定難病対象疾患である。</p> <p>2. 日本医療研究開発機構難治性疾患等克服研究事業採択課題自己免疫性肺胞蛋白症に対する酵母由来組換え GM-CSF 吸入の多施設共同医師主導治験として全国 12 施設で治験実施</p> <p>2016 年 5 月治験届 2017 年 11 月終了</p> <p>3. 血清診断として、抗 GM-CSF 自己抗体の濃度測定は、必須事項であり、診断薬を医学生物学研究所(株)と共同開発している。2020 年上市予定である。薬事承認申請については、未定である。</p> <p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)</p>
<p>希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>約 3000 人 <推定方法> 全国の肺胞蛋白症の患者血清を新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センターに集め、一元的に抗 GM-CSF 自己抗体を測定して本症を診断している。</p> <p>① 2006~2016 年までの 11 年間に診断された総数は、702 例であった。各県人口と患者数の相関は($\rho = 0.815$, Spearman's correlation; $p < 0.001$)と強く、地域による患者分布に偏りが無いことを確認した。</p> <p>② 同時期に新潟県内では、県内の呼吸器科医 109 人を通じて精力的に調査し、43 例の症例がいることを確認した。11 年間の患者年間新発生数のポアソン分布から、ポアソン係数 3.9 であることをつきとめ、新潟県の人人口が 230 万人であることから、全国の罹患率が人口百万対 1.65、年間 220 人の新患者が発生していると想定された。</p> <p>③ さらに新潟大学、東北大学、杏林大学で診断された 103 人の患者の予後を 1999 年より 2017 年まで後方視的に調査し、平均生存期間が 16.5 年であることを突きとめた。</p> <p>④ 以上のことから、自然寛解を考慮しないとすると、有病率は、罹患率 x 平均生存期間 = $1.65 \times 16.5 = 27.2$</p> <p>我が国に 3300 名の患者がいると推定されるが、実際には自然寛解があるので、これよりも低い数字となると思われる。(文献 1)</p>	

<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>発症年齢の中央値が 51 歳で、働き盛りの男性に多く、約 7 割の患者が息切れや慢性咳嗽に苦しみ (文献 2)、著しく QOL が害されている。治療対象患者の約 4 割は在宅酸素療法を受けている (文献 3)。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 国内外の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>肺胞蛋白症の標準療法は、全身麻酔下にダブルルーメンの気管内チューブを挿管し、片肺ずつ、20~30 リットルの生理食塩水で洗浄する全肺洗浄法であるが、人工的な溺水状態にする治療であるため熟練したスタッフを有する施設 (3 例以上の経験のある施設は全国調査で 7 施設のみ、一和多ら 2012 年) への入院を要し、身体的・社会的負担が大きい。さらに呼吸不全状態では体外式膜型人工肺装置 (ECMO) 使用下での全肺洗浄が必要になる。これに対して GM-CSF 吸入療法は、自己免疫性肺胞蛋白症の病因に基盤を置いた治療で、外来で処方でき、自宅あるいは旅行先で隔週 1 日 2 回の吸入で改善が期待でき、呼吸不全や心不全合併例でも施行できる。</p>
<p>追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>
<p>備考</p>	<p>1. 日本医療研究開発機構難治性疾患等克服事業の採択課題 15ek0109079 「自己免疫性肺胞蛋白症に対する酵母由来組換え GM-CSF 吸入の多施設共同臨床試験」の中で全国 12 施設が参加する医師主導治験が実施済みである。</p> <p>2. 日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業「肺胞蛋白症、遺伝性間質性肺疾患に関する研究：重症難治化要因とその克服」に関する研究班の活動の中で患者レジストリーが行われている。</p> <p>参考URL http://www.pap-guide.jp/index.html http://www.pap-support.jp/</p>

2. 要望内容に係るエビデンスの状況

国内第Ⅲ相の医師主導治験の実施状況	<input type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中 <input checked="" type="checkbox"/> 終了	
	〔国内第Ⅲ相の医師主導治験の概要〕	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所を下線	
	臨床試験登録 I D	JMA-IIA00205 (日本医師会治験促進センター)
	効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	自己免疫性肺胞蛋白症における低酸素血症
用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	1回 125 μ g を生理食塩水 2ml に溶解しネブライザーを用いて適宜吸入する。1日2回、7日間吸入後、7日間休薬を1コースとして、吸入する。	
中間解析又は最終解析結果の概要	<p>64人被験者が登録され、うち1人が同意撤回による脱落。63例が盲検期を完遂した。無作為割り付けの結果、実薬群33名、偽薬群30名に割り付けられた。</p> <p><u>1. 有効性の結果</u> 二重盲検期のデータについて解析を行ったところ主要評価項目である投与24週間後の肺胞-動脈血酸素分圧較差 (AaDO₂) について、本剤群の変化量はプラセボ群と比較して統計学的有意に改善が認められていることが示された (p=0.016)。経時的には、3ヶ月まで偽薬群の改善が実薬群を上回っていたが、3-6ヶ月で実薬群が逆転した。 次にPaO₂の改善の平均を実薬と偽薬群で比較したが、有意に実薬群が偽薬群を上回っていた (p=0.023)。こちらも、3ヶ月目まで偽薬群が実薬群を上回っていたが、3-6ヶ月で逆転した。 高分解能 CT(HRCT)のスリガラス影 (GGO) は、画像データを DICOM 形式で富士フィルムが開発した画像解析ソフト VINCENT に入力し、全64症例について解析したところ、盲検期の平均 CT 値は実薬が偽薬に比べて有意に低下した (p<0.05)。 注目すべきは、GM-CSF 吸入による血清中抗 GM-CSF 自己抗体の変化である。実薬吸入では、自己抗体濃度が有意に上昇した。その中で、喫煙・既喫煙者の自己抗体濃度の上昇は、非喫煙者のそれに比べて有意に上回った。</p> <p><u>2. 有害事象</u> イベントの多いものとして、感冒、頭痛、上気道炎、う歯、不眠等が挙げられたが、実薬偽薬間で有意差は認められなかった。因果関係があると思われる重篤有害事象の発現は認められなかった。</p> <p><u>3. 結論</u> 78例がスクリーニングされ、組み入れ64例中、実薬</p>	

	<p>群に 33 例，偽薬群に 31 例が割り付けられ，63 例が盲検治療期を完遂した．割り付け時、年齢，性別，重症度，喫煙歴，粉塵暴露歴，呼吸機能，GMCSF 抗体価，血清マーカー等に実薬－偽薬群間差はなかった．AaDO₂ は，GM-CSF24 週吸入後，実薬群で有意に減少した． $(-4.5 \pm 1.6 \text{ mmHg vs } 0.17 \pm 1.9 \text{ mmHg, } p=0.016)$ Mann-Whitney の U 検定) また、実薬群の非喫煙者で有意に減少した ($p=0.036$) CAT 質問票の総スコアは，群間で有意の変化はなかったが，Q3(呼吸困難感)スコアでは実薬群で改善傾向だった ($p=0.056$) 6MWT では，歩行距離，SpO₂ の変化とも，群間で有意差はなかった．CT 値平均値は，GMCSF 群で治療期間中に低下傾向がみられた．KL-6 は，GM-CSF24 週吸入後，実薬群で有意の改善をみた ($p=0.038$) が，SP-D，SP-A，CEA，HCRP では有意差はみられなかった．抗 GM-CSF 抗体は，GM-CSF24 週吸入後，実薬群で有意の増加を示した ($p=0.012$)．(以上投稿中、文献 4)</p>
備考	<p>平成 28 年 4 月治験届提出。9 月全国 12 施設で開始</p> <p>本症の診断には血中抗 GM-CSF 抗体が陽性であることが必要となるが、国内外で承認されている診断薬はない。現在は、特定の研究室に委託して測定をしている。診断薬を医学生物学研究所(株)と共同開発している。2020 年上市予定である。薬事承認申請については、未定である。</p> <p>(吸入器) 非加熱式ネブライザ用コンプレッサー PARI ボーイ SX 一般医療機器 (届出番号 27B1X00024000320) 使用目的又は効果 「患者に吸入させるため、エアロゾル化した水又は医薬品を供給する装置をいう。エアロゾルを発生させる酸素又は空気源、医薬品のリザーバ、バッフル、コンプレッサーを内蔵する。」</p> <p>(ネブライザ) PARI LCスプリントネブライザー 一般医療機器 (届出番号 27B1X00024000317) 使用目的又は効果 「患者に吸入させるため、エアロゾル化した水又は医薬品を供給する装置をいう。エアロゾルを発生させる酸素又は空気源、医薬品のリザーバ、バッフル、を内蔵する。」</p>

優れた試験成績が論文等で公表されているもの	〔論文等における試験成績の概要〕 ※詳細については「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載すること。	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線	
	根拠とする論文等の名称	Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. (文献3)
	臨床試験登録ID	JMA-IIA00013
	効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	自己免疫性肺胞蛋白症における低酸素血症の改善
	用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	GM-CSF を1回 125 μ g を1日2回8日間吸入した後6日間休薬を1コースとして6コース投与後、GM-CSF を1回 125 μ g を1日1回4日間吸入した後10日間休薬を1コースとして6コース投与する。
	試験成績の概要	被験薬投与された39例中35例が治験薬投与完了した。奏功例(AaDO ₂ 値が被験薬投与前に比べて10mmHg以上改善した被験者)は、35例中24例であった。安全性について、重篤な有害事象は認められなかった。
	特に優れた試験成績と判断した理由	自己免疫性肺胞蛋白症に対しての標準的な確立された治療法のない現状の中で、非侵襲性の本治療法において、非対照試験ではあるものの一定の有効性を示すことができ、忍容性も良好であったことから、本疾患に対する新たな選択肢の1つになる可能性が高いと考えられる。本試験(第II相試験)は世界に先駆けて本邦で行われ、米国胸部疾患学会の学会誌 Am J Respir Crit Care Med.に2010年に掲載され、2011年の同学会年次国際学術集会の Clinical Year in Review でびまん性肺疾患分野の主要研究として紹介され、さらに翌2012年には同学会の Meet the Professor セミナーに採択されており、優れた試験成績であると判断した。
希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと判断する理由(該当する場合に記載する。)	①本邦における自己免疫性肺胞蛋白症の罹患者数は約3300人とされ、要件の5万人未満をはるかに下回る希少疾患であること、②社会の中核たる40~50歳代での発症が多く、標準治療である全肺洗浄は身体的負担が大きい上にこれを行える施設が非常に限られ、在宅酸素療法などの支持療法が通常診療の中心とならざるをえず、本吸入薬剤のような病因に根ざした簡便な新規	

		<p>治療は医療上特に必要性が高いものであること、③本剤は海外では注射薬が癌化学療法後の白血球減少症等を適応に1991年に承認市販され多年にわたる臨床使用を経ており、その吸入治療についても上記の如く本邦での臨床研究で本疾患に対する有効性が示唆され安全性について忍容性に問題はないと考えられる結果が得られており、開発に係る計画は妥当であると考えられること、以上の理由から、本剤は希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと判断する。</p>												
	備考	<p>1. 本症に対する GM-CSF 吸入療法は、厚生労働科研基礎研究成果の臨床応用実用化事業 2002-04 年度、文科省特別推進経費 2005-07 年度により実施した。 2. 本研究は、2004 年内科学会奨励賞(田澤立之)を受賞 3. 厚生労働科研臨床研究・治験推進事業により、GM-CSF 吸入療法非臨床試験研究班(2012-14 年度)を組織し、組換え GM-CSF 製剤の物性や <i>in vitro</i> の性能試験、カニクイザルに対する吸入投与の安全性試験、免疫原性試験を実施した。</p>												
<p>先進医療 B での実績</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中</p> <p>[先進医療 B の概要]</p> <table border="1" data-bbox="408 1173 1378 1856"> <tr> <td colspan="2" data-bbox="408 1173 1378 1223">要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線</td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1223 616 1317">臨床試験登録 I D</td> <td data-bbox="616 1223 1378 1317"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1317 616 1458">効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)</td> <td data-bbox="616 1317 1378 1458"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1458 616 1599">用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)</td> <td data-bbox="616 1458 1378 1599"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1599 616 1740">実績の概要 (結果が得られている場合)</td> <td data-bbox="616 1599 1378 1740"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1740 616 1856">備考</td> <td data-bbox="616 1740 1378 1856"></td> </tr> </table>		要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線		臨床試験登録 I D		効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)		用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)		実績の概要 (結果が得られている場合)		備考	
要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線														
臨床試験登録 I D														
効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)														
用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)														
実績の概要 (結果が得られている場合)														
備考														

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 文献検索

海外：2015年10月6日に、pulmonary alveolar proteinosis colony stimulating factor treatment English、を検索語として検索し、162件の文献を得た。

国内：2015年10月7日に、（肺胞タンパク症/TH or 肺胞蛋白症/AL） and ("Colony-Stimulating Factors"/TH or CSF/AL) and (治療/TH or 治療/AL) and (吸入投与/TH or 吸入/AL)を検索語として検索し79件の文献を得た。

以上の文献から GM-CSF 吸入治療無作為化比較試験、薬物動態試験等に関わる公表文献は海外2件、国内3件の報告を確認した。

<海外における臨床試験等>

1) 非盲検非対照試験

対象：自己免疫性肺胞蛋白症、重篤度高度、症例数1例（13歳女性、アフリカ系カナダ人）

用法・用量：SK-1401（Leukine）を1回250 μ gを1日2回吸入、4ヵ月後1日1回吸入に減量、総投与期間1年間

有効性：投与1ヵ月後の TLC（Total lung capacity） 予測値が投与前51%から60%に改善、FEV₁が予測値が投与前27%から50%に改善した。

安全性：副作用は認められなかった。（文献5）

2) 非盲検非対照試験

後ろ向き研究

対象：GM-CSF 吸入療法を受けた特発性肺胞蛋白症、重篤度中等度まで、症例数12例（平均42.8歳、男性7例、女性5例）

用法・用量：SK-1401を1回250 μ gを1日2回吸入7日間+休薬7日間を繰り返す。投与12週後に効果不十分な症例について、1回500 μ gに増量とした。

有効性：投与32週後におけるFVCの予測値は、投与前62%から86%に、DLcoの予測値は45%から69%に改善した。動脈血液ガスのデータを解析可能な11例において、11例ともに、臨床症状（特に咳嗽）の改善を認めた。

安全性：副作用は認められなかった。（文献6）

<日本における臨床試験等※>

1) 多施設共同非盲検非対照試験

対象：12週間の観察期間中自然寛解のなかった自己免疫性肺胞蛋白症患者13例、重篤度 PaO₂<70mmHg

用法・用量：SK-1401を1回125 μ g QD で6週間吸入することとされ、A-aDO₂が10mmHg以上改善した患者は、1回125 μ g QD をさらに6週間継続投与され、改善しなかった患者には1回250 μ g/day QD で6週間吸入することとされた。

有効性：投与開始後6週における奏効率（試験開始前よりAaDO₂が10mmHg以上低下した症例の割合）は46%（6/13例）であった。

安全性：重篤な副作用は認められなかった。

(文献3 Supplement)

3) 多施設共同非盲検非対照試験

対象：3ヶ月の観察期間中自然寛解のなかった自己免疫性肺胞蛋白症患者 39例、重篤度 $2 \sim 5 \text{ PaO}_2 < 75 \text{ mmHg}$

用法・用量：SK-1401を1回 $125 \mu\text{g}$ BIDを8日吸入した後6日休薬を1コースとし6コース投与した後、1回 $125 \mu\text{g}$ QDを4日吸入、10日休薬を1コースとし6コース投与することとされた。

有効性：投与終了例35例中、投与終了時の奏効率（試験開始前より AaDO_2 が 10 mmHg 以上低下した症例の割合）は69%（24/35例）であった。

安全性：有害事象は18%（7/39例）に認められた。発熱、内耳炎、胃潰瘍、上気道感染、下痢、肺炎、結核性リンパ節炎が各1例に認められた。

このうち入院を伴う有害事象は、肺炎、結核性リンパ節炎で、肺炎は治療の後本剤の投与を再開したが、結核性リンパ節炎は、本剤の投与を中止した。治験薬との因果関係は2例とも否定されなかったが、転帰はいずれも軽快・回復であった。（文献3）

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1. 1) Murray & Nadel's Textbook of Respiratory, 5th edition, Chapter 63 p1529

自己免疫性肺胞蛋白症の治療の項に GM-CSF 投与の段落があり、吸入に関しては、「自己免疫性肺胞蛋白症の治療として GM-CSF 吸入は、数例の症例報告と、近年より大規模な研究が行われた。これらの研究では GM-CSF を1日 125 から $250 \mu\text{g}$ を連日吸入する方法が検討されている。」と記載され、上項の「日本における臨床試験等」の3)の研究が紹介された上で、「GM-CSF の吸入療法は、皮下投与療法よりも効果が高いと考えられる。さらに、安全性についても皮下投与では85%の症例で局所反応が認められるのに対して吸入療法では、治療に関連した副作用は認められていない。」との記載がある。（文献8）

2) Goldman's Cecil Medicine 24th edition, Elsevier: Chapter 91 p553 treatment

「小規模の非盲検臨床研究において GM-CSF 投与で、QOL、血中酸素濃度、肺機能、及び運動機能の改善が48%の患者に認められた。」との記載がある。（文献9）

(3) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

臨床試験成績については3（1）「日本における臨床試験等」の3)に記載した。

以下のとおり臨床使用例が報告されている。

1) 対象：自己免疫性肺胞蛋白症、重篤度不明、症例数3例（51-57歳、男性1例、女性

2例)

用法・用量：モルグラモスチムまたはサルグラモスティムを1回125 μ g BID 7日間吸入後7日間休薬するのを1コースとして12コース投与された。

有効性：投与開始後24週における奏効率（試験開始前よりAaDO₂が10mmHg以上低下した症例の割合）は100%であった。

安全性：副作用は認められなかった。（文献7）

2)重症自己免疫性肺胞蛋白症患者における全肺洗浄・GM-CSF吸入療法併用の有用性(会議録)(文献10)

3)自己免疫性肺胞タンパク症と診断された両側性末梢性浸潤は免疫抑制剤に難治性で、顆粒球/マクロファージコロニー刺激因子の吸入により改善した。（文献11）

4) GM-CSF吸入療法を試みた特発性肺胞蛋白症の1例(会議録/症例報告)(文献12)

5) GM-CSF吸入治療により著明な改善を認めた肺胞蛋白症の3例(会議録/症例報告)(文献13)

6) GM-CSF吸入療法施行5年後関節リウマチを発症した自己免疫性肺胞蛋白症の一例(会議録/症例報告)(文献14)

7) GM-CSF吸入療法が無効であった自己免疫性肺胞蛋白症に対し、繰り返し全肺洗浄療法を施行した1例(原著論文/症例報告)(文献15)

8) GM-CSF吸入無効例に対して、体外循環併用全肺洗浄を行った重症肺胞蛋白症の1例(会議録/症例報告)(文献16)

9) 当科で経験した肺胞蛋白症9例の検討(会議録)(文献17)

10)特発性肺胞蛋白症に対してGM-CSF吸入療法と肺胞洗浄を施行した9歳女児例(会議録/症例報告)(文献18)

11) 特発性肺胞蛋白症に対するGM-CSF吸入療法 当科治験例について(会議録/症例報告)(文献19)

12)特発性肺胞蛋白症のGM-CSF吸入治療後の再増悪に対する再治療と維持療法(会議録)(文献20)

13) 肺胞蛋白症-顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)製剤吸入による治療例(原著論文/症例報告)(文献21)

(4) 上記の(1)から(3)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 2016~2017年まで全国12施設で実施された医師主導治験において、Leukine 250 μ g 7日間吸入+7日間休薬を12サイクル計24週間治療した結果、主要評価項目である吸入治療前後のAaDO₂の変化は、実薬群33例は偽薬群30例比べて有意に改善した。有意差は、0.016となり、本治療法の有効性が検証された。また、実薬群と偽薬群の間に有害事象の頻度に差が観られなかったことから、安全性の面でも問題がないと考えられた。ま

た、3の(1)「日本における臨床試験等」の3)に記載された臨床研究では、GM-CSF抗体陽性、 $\text{PaO}_2 < 75 \text{ mmHg}$ 、3か月の無治療観察期間に自然寛解のみられなかった不変/増悪の自己免疫性肺胞蛋白症に対して本剤を投与し、35例中24例が奏効(AaDO_2 の10 mmHg以上の改善)したという結果が得られている。 AaDO_2 の10 mmHg以上の改善は、低酸素血症が改善していると判断できるため、本剤の効能・効果については「自己免疫性肺胞蛋白症の低酸素血症の改善」とすることが適切であると考ええる。

<要望用法・用量について>

1) 用法については、これまでの本邦での臨床研究を奏効例数からみると以下の通りとある。

①隔週24週(パイロットスタディ 文献5) : 3例中3例で奏効

②連日12週(早期II相 文献2 supplement data) : 13例中7例で奏効

③隔週12週+維持療法12週(多施設II相 文献2) : 35例中24例で奏効

また①および②での予備的な気管支肺胞洗浄液での肺胞マクロファージの検討では②で肺胞マクロファージの回復の遅れがみられたことから、隔週で治療期間を長くとり、肺胞マクロファージの回復に有利であると考えられた。

また有害事象の面からも、1週間の休薬期間をいれる方が、潜在的な血液毒性や呼吸器毒性の可能性を下げると考えられた。

以上より、隔週吸入、治療期間6か月を用法として設定することが適切であると考ええる。

用量については、これまでの本邦での臨床研究を、奏効例数からみると以下の通りになる。

①125 μg /日連日6週間(文献3) 13例中6例奏効 更に6週継続後1例増えて7例奏効(6週無効7例は250mcgに増量)(文献3)

②250 μg /日隔週12週間(文献3) : 39例中19例奏効

③250 μg /日隔週12週間+125mcg4日隔週12週(文献3) : 35例中24例奏効

④250 μg /日隔週24週(文献5) 3例中3例奏効

また米国メイヨークリニック(文献6)のデータでは

⑤500 μg /日隔週24週 12例中11例奏効

となっており、用量依存的に有効性の上がることが示唆されたが、本邦では500 μg /日投与の経験なく、また体格差の点を考えて、250 μg /日での設定とした。

<臨床的位置づけについて>

1)

- ・既存の治療法は全麻下における肺胞洗浄であり非常に侵襲性の高い治療法であること
- ・そのほかに確立している本症に対する治療法は認められていないこと

以上のことから、本剤の投与は、臨床症状の認められる自己免疫性肺胞蛋白症の治療の第一選択肢として使用されるべきと考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 2017年11月に終了した医師主導治験(PAGE試験)において、Leukine250 μg 7

日間隔週吸入の効果は、明らかで有り、また、有害事象の増加も認められなかったことから、当面は、実施すべき試験はない。

治験の標題	
治験実施計画書番号	
目的	
試験計画	
選択基準	
除外基準	
薬剤	
用量、用法 (二重盲検期)	
用量、用法 (後治療/後観察期)	
評価項目	
目標症例数	
治験実施予定期間	

5. 備考

<その他>

日本肺胞蛋白症患者会ホームページ

<http://pap-net.jp/>

6. 参考文献一覧

1. Kitamura N et al. Incidence of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis estimated using Poisson distribution, ERJ Open Research, in press
2. Inoue Y et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. Am J Respir Crit Care Med.2008;177:752-62.
3. Tazawa R et al. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy of pulmonary alveolar Proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181:1345-54.
4. Tazawa R, Ueda T, Abe M, Tatsumi K, Eda R, Kondoh S, Morimoto K, Tanaka T, Yamaguchi E, Takahashi A, Oda M, Ishii H, Izumi S, Sugiyama H, Nakagawa A, Tomii K, Suzuki M, Konno S, Ohkouchi S, Tode N, Handa T, Hirai T, Inoue Y, Arai T, Asakawa K, Sakagami T, Hashimoto A, Tanaka T, Takada T, Mikami A, Kitamura N, Nakata K. Inhaled GM-CSF for pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med.

2019;381, 923-932

5. Pulmonary alveolar proteinosis associated with anti-GM-CSF antibodies in a child: Successful treatment with inhaled GM-CSF, *Pediatric Pulmology*, 2006,41:367-370
6. Aerosol granulocyte-macrophage colony stimulating factor for pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J*. 2006;27:585-93
7. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and lung immunity in pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1142-49
8. Murray & Nadel's Textbook of Respiratory, 5th edition, Chapter 63 p1529
9. Goldman's Cecil Medicine 24th edition, Elsevier: Chapter 91 p553 treatment
10. 日本内科学会雑誌 (0021-5384)103 巻 Suppl. Page167(2014.02)
11. *Internal Medicine* (0918-2918)51 巻 13 号 Page1737-1742(2012.07)
12. 日本小児科学会雑誌 (0001-6543)116 巻 9 号 Page1429-1430(2012.09)
13. 日本呼吸器学会誌 (2186-5876)1 巻増刊 Page279(2012.03)
14. 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 55 回・20 回 Page587(2011.06)
15. 日本呼吸器学会雑誌 (1343-3490)47 巻 9 号 Page833-838(2009.09)
16. 新潟医学会雑誌 (0029-0440)122 巻 7 号 Page406(2008.07)
17. 日本呼吸器学会雑誌 (1343-3490)46 巻増刊 Page268(2008.05)
18. 日本小児科学会雑誌 (0001-6543)112 巻 4 号 Page761(2008.04)
19. 日本呼吸器学会雑誌 (1343-3490)45 巻増刊 Page276(2007.04)
20. 日本呼吸器学会雑誌 (1343-3490)44 巻増刊 Page181(2006.06)
21. 分子呼吸器病 (1342-436X)7 巻 1 号 Page63-68(2003.01)