

(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。)	☒ 学会 (学会名；日本呼吸器学会) ☐ 患者団体 (患者団体名；) ☐ 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)	Genzyme 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、本症の病態に関わるサーファクタントの代謝を扱うため。
	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。)	☐ 国内第Ⅲ相の医師主導治験が実施中又は終了したもの ☒ 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 ※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。 ☐ 先進医療 B で一定の実績があるもの
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 125μg 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。

	（特記事項等） 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。 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 施設で治験実施予定 2016 年 5 月治験届予定
	□ 小児に関する要望 （該当する場合はチェックする。）
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。）	約 700～800 人 <推定方法> ① 1999 年から 2006 年まで、全国調査を行い、血清を収集し、抗 GM-CSF 自己抗体検査を実施し、223 人が陽性であった。 ② 新潟県内で、2006 年に全呼吸器科医に詳細な症例調査を行い、28 人の自己免疫性肺胞蛋白症を集積した。 以上の調査結果より、本邦の本疾患有病率は 100 万人中 6.2 人と計算され（文献 1）、国内 700～800 人と推定される。
「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。）	1. 適応疾病の重篤性 □ ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） □ 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 ☑ ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 （上記の基準に該当すると考えた根拠） 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 1）、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 2）。 2. 医療上の有用性 ☑ ア 既存の療法が国内にない □ 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 （上記の基準に該当すると考えた根拠） 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。

追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	☒ 可 ☐ 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
備考	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予定されている。 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。 参考URL http://www.pap-guide.jp/index.html http://www.pap-support.jp/

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	☒ 未実施 ☐ 実施中 ☐ 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に下線	
	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 125μg 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	

	備考 平成 28 年 4 月治験届提出予定。7 月全国 12 施設で開始予定 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。 (吸入器) 非加熱式ネブライザ 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、コンプレッサを内蔵する。」 (ネブライザ) PARI 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。」										
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。 <table><tr><td colspan="2">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>根拠とする論文等の名称</td><td>Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. (文献 2)</td></tr><tr><td>臨床試験登録 ID</td><td>JMA-IIA00013</td></tr><tr><td>効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)</td><td>自己免疫性肺胞蛋白症における低酸素血症の改善</td></tr><tr><td>用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)</td><td>GM-CSF を 1 回 125μg 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</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		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 2)	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 125μg 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
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 2)										
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 125μg 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										

	事項)	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 <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> に 2010 年に掲載され、2011 年の同学会年次国際学術集会の <i>Clinical Year in Review</i> 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 <i>Meet the Professor</i> 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 7~800 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。													
	備考	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、組み替え GM-CSF 製剤の物性や in vitro 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。													
先進医療 B での実績	☒ 未実施 ☐ 実施中 〔先進医療 B の概要〕 <table border="1"> <tr> <td colspan="2">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>臨床試験登 録 I D</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・ 効果に関連する 事項)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量 (または用法・ 用量に関連する 事項)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>実績の概要 (結果が得られ ている場合)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></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 を 1 回 250 μ g を 1 日 2 回吸入、4 ヶ月後 1 日 1 回吸入に減量、総投与期間 1 年間

有効性：投与 1 ヶ月後の 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 3）

2)

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 4）

<日本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、重篤度不明、症例数 3 例（51-57 歳、男性 1 例、女性 2 例）

用法・用量：サルグラモスチム（Leucomax、Novartis）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 5）

2)

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 $\text{PaO}_2 < 70\text{mmHg}$

用法・用量：SK-1401 を 1 回 $125\mu\text{g}$ QD で 6 週間吸入することとされ、 A-aDO_2 が 10mmHg 以上改善した患者は、1 回 $125\mu\text{g}$ 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 $250\mu\text{g/day}$ 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 AaDO_2 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 2 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 $\text{PaO}_2 < 75\text{mmHg}$

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 10mmHg 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 2）

※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 6）

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 7)

(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) 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 8)
- 2) 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 9)
- 3) 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 10)
- 4) 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 11)
- 5) 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 12)
- 6) 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 13)
- 7) 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 14)
- 8) 当科で経験した肺胞蛋白症 9 例の検討(会議録)(文献 15)
- 9) 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 16)
- 10) 特発性肺胞蛋白症に対する GM-CSF 吸入療法 当科治療例について(会議録/症例報告)(文献 17)
- 11) 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 18)
- 12) 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 19)

(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) 3(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、PaO₂<75mmHg、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(A-aDO₂ の 10

mmHg 以上の改善) したという結果が得られている。A-aDO₂ 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。

①125μg/日連日6週間（文献2）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2）

②250μg/日隔週12週間（文献2）：39例中19例奏効

③250μg/日隔週12週間＋125mcg4日隔週12週（文献2）：35例中24例奏効

④250μg/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4）のデータでは

⑤500μg/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昇することが示唆されたが、本邦では 500μg/日投与の経験なく、また体格差の点を考えて、250μg/日での設定とした。

< 臨床的位置づけについて >

1) 3 (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、PaO₂<75mmHg、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投与が行われ、今後行われる多施設共同医師主導治験においては、中等度の自己免疫性肺胞蛋白症の患者を対象に治験が行われるが、本剤の位置づけとしては、

- ・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) 2016 年より多施設共同医師主導治験が行われる予定である。以下に概要を示す。

治験の標題	自己免疫性肺胞蛋白症に対する SK-1401 吸入製剤の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
治験実施計画書番号	PAGE
目的	自己免疫性肺胞蛋白症患者における GM-CSF 吸入時の有効性及び安全性の検討
試験計画	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
選択基準	1. 組み入れ時に年齢 16 歳以上 80 歳以下の症例 2. 文書により本人の同意を得られる症例。未成年者の場合は代諾者の同意を得られる症例。 3. 治験薬投与開始から最低 3 回目投与時まで原則入院の上、吸入指導を受けることのできる症例 4. 自己免疫性肺胞蛋白症と診断された症例、すなわち HRCT で両肺に本症に合致する陰影を呈し、以下の A または B を満たし血清抗 GM-CSF 自己抗体価が $1\mu\text{g/ml}$ 以上で陽性であることが確認された症例 ①: 経気管支肺生検ないし外科的肺生検（胸腔鏡下肺生検等）で典型的病理所見（PAS 陽性蛋白様物質の肺胞内貯留） ②: 気管支肺胞洗浄液で典型的所見（白濁、蛋白様物質、マクロファージ減少） 5. 室内気吸入下で安静時 PaO_2 が 50mmHg 以上 70mmHg 未満、または安静時 PaO_2 が 70mmHg 以上 75mmHg 未満で咳、痰、労作時呼吸困難等の臨床症状を有する症例
除外基準	1. 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 2. 組み入れ時に白血球数 $12000/\text{mm}^3$ 以上の症例 3. 組み入れ時に 38°C 以上の発熱を有する症例 4. 著明な四肢の浮腫を有する症例 5. 組み入れ 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） 6. うっ血性心不全、狭心症、出血傾向など心血管系疾患を有し、症状が重篤である症例 7. 気管支喘息、肺感染症（肺結核も含む）、肺線維症、間質性肺炎、気管支拡張症など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 8. 組み入れ 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 9. 他のサイトカイン療法を受けている症例 10. 妊娠およ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

	11.組み入れ 6 ヶ月以内に全肺洗浄、反復区域洗浄療法、リツキンマブによる治療を受けた症例 12.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 100IU/l 以上の症例＞ 13.高度な腎機能障害を持つ症例（Cockcroft & Gault の式による Ccr が 30 未満の症例） 14.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 15.組み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 16.組み入れ時に他の吸入薬投与を受けている症例 17.過去に GM-CSF 吸入療法を受けたことがある症例 18.治験薬成分に対する過敏症を有する症例 19.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、バイアル操作などに支障のある症例、非協力的な症例など）
薬剤	SK-1401（サルグラモスチム（遺伝子組換え）） プラセボ
用量、用法 （二重盲検期）	用量 本剤群：SK-1401 を 125μg/回 プラセボ群：プラセボ 用法：バイアル（1 バイアル 250μg）を生理食塩水 4mL に溶解し、そのうち 2mL を指定のネブライザーにセットして、指定のコンプレッサーを用いて吸入する。 吸入はセットした吸入液がなくなるまで続けることとする。1 回の吸入は、通常 6－15 分程度かかる。1 日 2 回（朝、夕）に吸入、7 日間吸入後、7 日間休薬の 2 週間を 1 コースとして、12 コース繰り返し、計 24 週間継続する。
用量、用法 （後治療/後観察期）	両群の被験者を対象として、 ・ 治験薬投与開始後 24 週時点で、A-aDO₂ が治験薬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/後観察として、SK-1401 を 1 回 125μg、1 日 2 回吸入、7 日間吸入後、7 日間休薬の 2 週間を 1 コースとして、12 コース繰り返し、計 24 週間継続する ・ 治験薬投与開始後 24 週時点で、A-aDO₂ が治験薬投与開始時と比べて 10mmHg 以上改善したとき、無治療で 6 週おきに経過観察を行う。なお、経過観察開始 12 週以内に A-aDO₂ 改善が治療開始時と比べて 10mmHg 未満になった場合、SK-1401 を 1 回 125μg、1 日 2 回吸入、7 日間吸入後、7 日間休薬の 2 週間を 1 コースとし

	て、治験薬投与開始後 48 週まで繰り返し投与する。
評価項目	主要評価項目：治験薬投与開始後 24 週における A-aDO₂ のベースラインからの変化量 副次的評価項目： ・ 治験薬投与開始後 24 週における奏功率（奏功例：A-aDO₂ が治験薬投与開始時から 10mmHg 以上の改善した症例の割合） ・ 投与 24 週後の臨床症状（咳、痰、息切れ）各症状や、QOL スコアのベースラインからの改善量 ・ 投与 24 週後の肺機能（%VC、%DLco、PaO₂）各指標のベースラインからの改善量・改善度 ・ 治験薬投与開始後 24 週における 6 分間歩行の歩行距離のベースラインからの変化量 ・ 治験薬投与開始後 48 週における A-aDO₂ の治験薬投与開始後 24 週からの変化量
目標症例数	治験薬投与例として 80 例
治験実施予定期間	2016 年（平成 28 年）5 月～2018 年（平成 30 年）3 月

5. 備考

<PMDA による対面助言> PMDA 薬事戦略相談による対面助言を 2014 年 10 月 24 日に受けた。

<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. 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.
2. 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.
3. Pulmonary alveolar proteinosis associated with anti-GM-CSF antibodies in a child:Successful treatment with inhaled GM-CSF, Pediatric Pulmology, 2006,41:367-370
4. Aerosol granulocyte-macrophage colony stimulating factor for pulmonary alveolar proteinosis. Eur Respir J. 2006;27:585-93
5. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and lung immunity in pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:1142-49

6. Murray & Nadel's Textbook of Respiratory, 5th edition, Chapter 63 p1529
7. Goldman's Cecil Medicine 24th edition, Elsevier: Chapter 91 p553 treatment
8. 日本内科学会雑誌 (0021-5384)103 巻 Suppl. Page167(2014.02)
9. Internal Medicine (0918-2918)51 巻 13 号 Page1737-1742(2012.07)
10. 日本小児科学会雑誌 (0001-6543)116 巻 9 号 Page1429-1430(2012.09)
11. 日本呼吸器学会誌 (2186-5876)1 巻増刊 Page279(2012.03)
12. 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)
13. 日本呼吸器学会雑誌 (1343-3490)47 巻 9 号 Page833-838(2009.09)
14. 新潟医学会雑誌 (0029-0440)122 巻 7 号 Page406(2008.07)
15. 日本呼吸器学会雑誌 (1343-3490)46 巻増刊 Page268(2008.05)
16. 日本小児科学会雑誌 (0001-6543)112 巻 4 号 Page761(2008.04)
17. 日本呼吸器学会雑誌 (1343-3490)45 巻増刊 Page276(2007.04)
18. 日本呼吸器学会雑誌 (1343-3490)44 巻増刊 Page181(2006.06)
19. 分子呼吸器病 (1342-436X)7 巻 1 号 Page63-68(2003.01)