目次

略語・略号一覧 2
2.2 緒言 3

略語・略号一覧

略語･略号	内容
$A\text{-}aDO_2$	肺胞気動脈血酸素分圧較差（Alveolar-arterial oxygen difference）
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）
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）

2.2 緒言

NPC-26 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（以下、「rhGM-CSF」）であるサルグラモスチム（遺伝子組換え）（以下、「サルグラモスチム」）を含有する吸入剤である。顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子（以下、「GM-CSF」）は、顆粒球やマクロファージの増殖、分化及び成熟を促進するサイトカインである。肺では、肺胞マクロファージの終末分化に必須であることが知られている。

サルグラモスチムを有効成分とする医薬品として、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等の適応で、Partner Therapeutics 社が米国で製造販売する注射剤（商品名：Leukine®）がある。国内では、サルグラモスチムを含有する医薬品は承認されていない。

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。病因の違いにより、自己免疫性、続発性、先天性／遺伝性及び未分類に分類される[1)]。このうち、自己免疫性肺胞蛋白症及び先天性肺胞蛋白症が平成 27 年 7 月 1 日付で「肺胞蛋白症（自己免疫性又は先天性）」として指定難病に指定されている（告示番号：229）。

NPC-26 の目標適応症である自己免疫性肺胞蛋白症の国内の患者割合は、肺胞蛋白症のうち約 90%を占め、有病率は 6.2 人/100 万人、罹患率は 0.49 人/100 万人/年と報告されている[2)]。国内の自己免疫性肺胞蛋白症及び先天性肺胞蛋白症を合わせた患者数は、約 900 人である[3)]。2022 年 8 月 1 日現在の日本の人口 125,082,248 人（総務省統計局 2023 年 1 月 20 日確定値）と最近の調査[2)]（有病率）を基に日本の自己免疫性肺胞蛋白症の患者数を算出すると、776 人と推定され、稀な疾患である。

自己免疫性肺胞蛋白症の主な症状は呼吸機能障害であり、労作性呼吸困難が最も多くみられ、咳嗽もみられる。発熱、痰、体重減少などが認められる場合もある。自己免疫性肺胞蛋白症の予後について、30%程度の患者は自然寛解すると報告されている[2)]。しかし、残りの 70%程度は進行性あるいは軽快しない患者である。肺線維症などの合併例は難治性で重症化し予後不良である。自己免疫性肺胞蛋白症の 5 年生存率は 92%、10 年生存率は 81%であると報告されているが[4)]、生存例でも全肺洗浄や rhGM-CSF 吸入を繰り返す、又は生活や仕事に制限を余儀なくされる。

現在、自己免疫性肺胞蛋白症を効能・効果とした医薬品は国内外ともになく、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水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、侵襲性が高い上に 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[4)]。そのため、侵襲性が低く、効果の高い治療法が求められている。

自己免疫性肺胞蛋白症の病因は、体内の抗 GM-CSF 自己抗体の過剰な産生である[5)]。そのため、国内外で自己免疫性肺胞蛋白症に対する rhGM-CSF 製剤の皮下又は吸入投与が試験的に実施され、有効性が示唆された[6-8)]。国内では、新潟大学の中田らが自己免疫性肺胞蛋白症患者 39 例を対象に NPC-26 を吸入投与する臨床研究を実施し、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）や肺機能等の改善を認めたことを報告した＜5.3.5.4-1＞。

NPC-26 の臨床試験は、新潟大学の中田らによって医師主導治験として国内で実施された。NPC-26 の薬物動態及び安全性を評価した医師主導第 I 相試験（NTU 試験）では、NPC-26 の単回

吸入投与による安全性が確認された＜5.3.3.1-1＞。検証試験である医師主導第Ⅲ相試験（PAGE試験）は、プラセボ対照二重盲検試験として実施された＜5.3.5.1-1＞。24週間のNPC-26の吸入投与により、主要評価項目である$A\text{-}aDO_2$の変化量について、プラセボ群との間に有意な差を認め、有効性が確認された。また、問題となるような有害事象は発現せず、安全性に問題はなかった。

申請者は、新潟大学からこれらの試験データの提供を受け、NPC-26の開発を実施するに至った。なお、NPC-26は、2020年9月に自己免疫性肺胞蛋白症を予定効能として希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：(R2薬) 第484号)。

以上より、NPC-26は自己免疫性肺胞蛋白症に対して臨床試験で有効性が示された唯一の薬剤であり、医療上の必要性が高く、治療方法の改善が期待できることから、次の内容で製造販売承認申請を行うこととした。

申請品目（販売名）	サルグマリン吸入用250μg
剤形・含量	1バイアル中サルグラモスチム（遺伝子組換え）250μgを含有する吸入剤
申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
予定する効能・効果	自己免疫性肺胞蛋白症
予定する用法・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。

参考文献

1) 日本呼吸器学会. 肺胞蛋白症診療ガイドライン2022.
2) Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Hizawa N, et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177(7):752-62.
3) 難病情報センターホームページ. https://www.nanbyou.or.jp/entry/4775
4) 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).
5) 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):314-22.
6) Kavuru MS, Sullivan EJ, Piccin R, Thomassen MJ, Stoller JK. Exogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administration for pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(4 Pt 1):1143-8.
7) Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, Downie GH, Moore PE, Doyle IR, et al. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(2):524-31.
8) Tazawa R, Hamano E, Arai T, Ohta H, Ishimoto O, Uchida K, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and lung immunity in pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(10):1142-9.