表 2.5.5 4 有害事象一覧（SAS）（続き）

	二重盲検期				全期間※1	
	実薬群		プラセボ群		実薬群+プラセボ群※2	
	(33 例)		(31 例)		(60 例)	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
耳および迷路障害	1	(3.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
耳鳴	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
内リンパ水腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
傷害、中毒および処置合併症	1	(3.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
外傷後疼痛	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
皮膚擦過傷	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
靭帯捻挫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
心臓障害	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
うっ血性心不全	1	(3.0)	0	(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	(0.0)	1	(1.7)
失神寸前の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
神経痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
頭痛	2	(6.1)	2	(6.5)	3	(5.0)
浮動性めまい	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
末梢性感覚ニューロパチー	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
腎および尿路障害	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
尿管結石症	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
月経過多	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
不眠症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
高尿酸血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
食欲減退	0	(0.0)	0	(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	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
皮膚乾燥	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
皮膚嚢腫	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
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	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
大腸腺腫	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
乳癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
肺新生物	0	(0.0)	0	(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	(0.0)	0	(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	(0.0)	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	(0.0)	0	(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	(0.0)	4	(6.7)
血小板数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
好酸球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
好中球数減少	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
尿中ブドウ糖	1	(3.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
尿中血陽性	0	(0.0)	0	(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	(0.0)	2	(6.5)	1	(1.7)

※1：NPC-26 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 NPC-26 を投与された被験者が対象

表 2.5.5-5 副作用一覧（SAS）

	二重盲検期				全期間※1	
	実薬群		プラセボ群		実薬群+プラセボ群※2	
	(33 例)		(31 例)		(60 例)	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
全体	3	(9.1)	4	(12.9)	5	(8.3)
胃腸障害	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
口の感覚鈍麻	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
赤血球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(3.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
発声障害	1	(3.0)	0	(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	(0.0)	1	(1.7)
末梢性感覚ニューロパチー	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
臨床検査	0	(0.0)	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	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
尿中血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
白血球数減少	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
白血球数増加	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.7)

※1：NPC-26 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 NPC-26 を投与された被験者が対象

発現時期（初発までの投与期間）別に有害事象及び副作用を集計した結果、NPC-26 を投与された被験者の有害事象の発現率は 20～30%程度で推移し、投与開始からの経過日数による違いはなかった＜表 2.7.4.2-5、表 2.7.4.2-6＞。また、副作用のほとんどは、投与開始日から投与開始 42 日目まで及び投与開始 295 日目以降に発現した。

NPC-26 の薬理作用から発現が予測される副作用として、白血球の増加が考えられる。白血球増加症に関連する有害事象及び副作用を集計した結果、NPC-26 の投与により白血球増加症に関連する有害事象及び副作用が増加する傾向は認められなかった＜表 2.7.4.2-7、表 2.7.4.2-8＞。

2.5.5.4.4 比較的よくみられる有害事象

二重盲検期の実薬群では、上咽頭炎（10/33 例、30.3%）の発現率が最も高く、次いで上気道感染（6/33 例、18.2%）、発熱（3/33 例、9.1%）、齲歯、咽頭炎、副鼻腔炎及び頭痛（各 2/33 例、6.1%）であった。二重盲検期のプラセボ群では、上咽頭炎（9/31 例、29.0%）の発現率が最も高く、次いで齲歯、背部痛、頭痛及び白血球数増加（各 2/33 例、6.5%）であった。

全期間を通して、NPC-26 を投与された被験者に発現した有害事象は、上咽頭炎（15/60 例、25.0%）の発現率が最も高く、次いで上気道感染（9/60 例、15.0%）、発熱、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 4/40 例、6.7%）、頭痛（3/60 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（各 2/60 例、3.3%）であった。

基本語で 2 例以上に発現した副作用はなかったが、器官別大分類では 2 例以上に発現した副作用が認められた。二重盲検期のプラセボ群で 2 例以上に発現した副作用は、臨床検査（3/31 例、9.7%）であった。また、全期間を通して、NPC-26 を投与された被験者で 2 例以上に発現し

た副作用は、呼吸器、胸郭および縦隔障害（2/60 例、3.3%）及び臨床検査（2/60 例、3.3%）であった。＜2.7.4.2.1.1＞

2.5.5.4.5 死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

本試験中に死亡例はなかった。

死亡を除く重篤な有害事象は、全体で 9 例 10 件報告された。実薬群では 6 例に 7 件発現し、その内訳は、肺胞蛋白症が 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 件であった。プラセボ群では 3 例に 3 件発現し、その内訳は、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 件であった。重篤な有害事象のうち、プラセボ群の 1 件（末梢性感覚ニューロパチー）を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の 1 例に 1 件（咳嗽）発現した。なお、本試験で特定の有害事象は計画時に規定しなかった。＜2.7.4.2.1.2～4＞

2.5.5.4.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

二重盲検期の実薬群では、感染症および寄生虫症（21/33 例、63.6%）の発現率が最も高く、次いで胃腸障害（5/33 例、15.2%）、一般・全身障害および投与部位の状態、神経系障害（各 4/33 例、12.1%）であった。その他の器官別の有害事象の発現率は 10%未満であった。

二重盲検期のプラセボ群では、感染症および寄生虫症（13/31 例、41.9%）の発現率が最も高く、次いで胃腸障害（5/31 例、16.1%）、臨床検査（4/31 例、12.9%）であった。その他の器官別の有害事象の発現率は 10%未満であった。

全期間を通して、NPC-26 を投与された被験者に発現した器官別の有害事象は、感染症および寄生虫症（28/60 例、46.7%）の発現率が最も高く、次いで胃腸障害（9/60 例、15.0%）、臨床検査（8/60 例、13.3%）、一般・全身障害および投与部位の状態（7/60 例、11.7%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（6/60 例、10.0%）であった。その他の器官別の有害事象の発現率は 10%未満であった。

器官別の副作用で発現率が 10%以上のものはなかった。＜2.7.4.2.1.5＞

2.5.5.4.7 臨床検査値

試験期間を通して、臨床検査項目の推移に臨床的に意義のある変動はみられなかった。有害事象として報告された臨床検査値異常は全体で 12 例 19 件であった。実薬群では、5 例に 10 件の臨床検査値異常が報告され、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が 3 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血小板数減少、好中球数減少、尿中ブドウ糖、尿中血陽性、白血球数減少及び C-反応性蛋白増加が各 1 件であった。プラセボ群では、7 例に 9 件の臨床検査値異常が報告され、白血球数増加が 3 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 2 件、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、好酸球数増加、尿中ブドウ糖及び白血球数減少が各 1 件であった。このうち副作用は、実薬群の尿中血陽性（1 件）、プラセボ群の白血球数増加（2 件）、白血球数減少及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 1 件）であった。い

ずれも重症度は軽症であり、尿中血陽性（未回復）を除き、回復と判断された。有害事象として報告された臨床検査値異常に、重症又は重篤な有害事象に該当するものはなかった。＜2.7.4.3＞

2.5.5.4.8 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

試験期間を通して、バイタルサイン及び身体所見の推移に臨床的に意義のある変動はみられなかった。＜2.7.4.4＞

2.5.5.4.9 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.4.9.1 内因性要因

全期間を通して、NPC-26 を投与された被験者の有害事象の発現率は、男性で 64.7%（22/34 例）、女性で 80.8%（21/26 例）であり、女性の方が高かったが、副作用の発現率は、男性が 11.8%（4/34 例）、女性が 3.8%（1/26 例）であり、男性の方がやや高かった。＜2.7.4.5.1.1＞

全期間を通して、NPC-26 を投与された被験者の有害事象の発現率は、65 歳未満で 70.7%（29/41 例）、65 歳以上で 73.7%（14/19 例）であり、同程度であったが、副作用の発現率は、65 歳未満が 12.2%（5/41 例）、65 歳以上が 0.0%（0/19 例）であり、65 歳未満の方が高かった。＜2.7.4.5.1.2＞

全期間を通して、NPC-26 を投与された被験者の有害事象の発現率は、60 kg 未満で 83.3%（15/18 例）、60 kg 以上で 66.7%（28/42 例）であり、60 kg 未満の方が高かったが、副作用の発現率は、60 kg 未満が 0.0%（0/18 例）、60 kg 以上が 11.9%（5/42 例）であり、60 kg 以上の方が高かった。＜2.7.4.5.1.3＞

以上より、性別、年齢及び体重は、NPC-26 による有害事象及び副作用の好発因子とはならないと考える。

2.5.5.4.9.2 外因性要因

該当資料なし。

2.5.5.5 安全性の結果（臨床研究）

臨床研究では、試験期間を通じて重篤な有害事象は認められなかった。有害事象は 39 例中 7 例に発現し、発熱、中耳炎、胃潰瘍、上気道感染、下痢、肺炎及び結核性リンパ節炎（各 1 例）であった。いずれも一過性で、肺炎と結核性リンパ節炎を除いては被験薬との関連なしと判定された。

2.5.5.6 薬物相互作用

NTU 試験及び PAGE 試験では、薬物相互作用に関する解析は実施していない。

NPC-26 はバイオ医薬品であり、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いることから、『「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について』（薬生薬審発 0723 第 4 号、平成 30 年 7 月 23 日）に記載されているとおり、薬物相互作用のリスクは小さいと考えられる。

また、米国の添付文書[26]には薬物動態学的薬物相互作用に対する注意喚起が記載されていないことから、NPC-26 を吸入投与したときの薬物動態的薬物相互作用のリスクは小さいと考えられる。

さらに、NPC-26 を吸入投与したときの血中濃度は、皮下投与時と比較して非常に低く、サルグラモスチムが in vitro で造血前駆細胞の増殖／分化作用を示す濃度（1～100 ng/mL）と比較しても非常に低いことから、吸入投与した NPC-26 が吸収後に薬理作用を発揮する可能性は小さく、それゆえ、薬力学的相互作用のリスクも小さいと考えられる。＜2.7.4.5.3＞

2.5.5.7 妊娠及び授乳時の使用

生殖発生毒性試験では、妊娠中のウサギに対し器官形成期に NPC-26 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＜4.2.3.5.2-5＞。

ヒト乳汁中には内因性の GM-CSF が存在することから、NPC-26 も乳汁に移行する可能性が想定される。NPC-26 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。

妊婦及び授乳婦を対象とした臨床試験は実施していない。また、NPC-26 が投与された対象被験者に妊娠は認められなかった。

以上より、妊娠及び授乳時の使用に関する安全性は確立していない。＜2.7.4.5.4＞

2.5.5.8 過量投与

NTU 試験及び PAGE 試験では、過量投与の症例はなかった。

米国で実施された臨床試験では、NPC-26 を最大 100 μg/kg/日の用量で 7～18 日間継続的に点滴静注した結果、最大 200,000 細胞/mm^3 までの白血球数の増加が認められた[26]。報告された有害事象は、呼吸困難、倦怠感、悪心、発熱、発疹、洞性頻脈、頭痛及び悪寒であった。これらの有害事象はすべて投与中止後に回復した。＜2.7.4.5.5＞

2.5.5.9 薬物乱用

該当資料なし。

2.5.5.10 離脱症状及び反跳現象

PAGE 試験では、NPC-26 の投与期間終了後に、NPC-26 の投与期間中に発現しなかった有害事象及び副作用が新たに発現することはなく、投与期間中と比較して有害事象及び副作用の発現率が明らかに増加することもなかった。

また、PAGE 試験に参加した 64 例のうち 61 例から同意を取得し、PAGE 試験の最終来院日又は中止時から、年に 1 回、治療と経過状況、有害事象等を追跡する長期経過の調査が 20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月まで実施された[28]。61 例のうち 54 例が観察を終了し、残りの 7 例のうち、3 例が中止、4 例が死亡した。

重篤な有害事象は 10 例に発現し、そのうち死亡例は 4 例であった。死因は、心不全、癌、るいそう及び肺胞蛋白症の悪化が各 1 例であった。いずれも PAGE 試験で NPC-26 を投与された患者であったが、NPC-26 との因果関係はないと考えられた。死亡以外の重篤な有害事象は、肺炎が 2 例、細菌性肺炎、原発性肺多型癌、乳癌及び肺塞栓症が各 1 例であった。＜2.7.4.5.7＞

2.5.5.11 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

該当資料なし。

2.5.5.12 世界での市販後使用経験

米国では、以下の効能効果でサルグラモスチムの注射剤が承認されている。

- 55 歳以上の急性骨髄性白血病（AML）の成人患者における寛解導入化学療法後の、好中球回復までの時間の短縮並びに重度の生命を脅かす感染症及び死亡に至る感染症の発現を抑制
- 成人患者における白血球除去療法による採取及び自家移植のための造血前駆細胞の末梢血中への動員
- 成人及び 2 歳以上の小児患者における自家骨髄又は末梢血前駆細胞移植後の骨髄再構築の促進
- 成人及び 2 歳以上の小児患者における同種骨髄移植後の骨髄再構築の促進
- 成人及び 2 歳以上の小児患者における自家又は同種骨髄移植後の好中球回復遅延又は生着不全の治療
- 骨髄抑制を起こす放射線量の急性曝露を受けた成人及び出生から 17 歳までの小児患者〔急性放射線症候群の造血症候群（H-ARS）〕の生存率の増加

承認後の臨床試験及び／又は製造販売後調査において、以下の副作用が確認されている[26]。

- インフュージョン関連反応（呼吸困難、低酸素症、潮紅、低血圧、失神、及び／又は頻脈を含む）
- 重篤なアレルギー反応／過敏症（アナフィラキシー、皮疹、蕁麻疹、全身紅斑、潮紅を含む）
- 滲出液及び毛細血管漏出症候群
- 上室性不整脈
- 白血球増加症（好酸球増加症を含む）
- 血栓塞栓症イベント
- 疼痛（胸痛、腹痛、背部痛、関節痛を含む）

- 注射部位反応

2.5.5.13 安全性のまとめ

NTU 試験及び PAGE 試験で死亡例はなかった。PAGE 試験では、重篤な有害事象が実薬群で 6 例に 7 件、プラセボ群で 3 例に 3 件発現した。プラセボ群の 1 件（末梢性感覚ニューロパチー）を除き、治験薬との因果関係は否定された。臨床研究でも死亡例はなく、重篤な有害事象は発現しなかった。

サルグラモスチムの注射剤では白血球の増加が問題となることがあるが、PAGE 試験では白血球増加症に関連する有害事象はほとんど認められず、NPC-26 の吸入投与による白血球の増加のリスクは低いと考えられる。

以上より、自己免疫性肺胞蛋白症に対する NPC-26 の安全性に大きな問題はないと考える。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

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)]。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 人であり、稀な疾患である[3)]。

自己免疫性肺胞蛋白症の主な症状は労作性呼吸困難であり、咳嗽、痰、発熱等がみられる場合もある[2)]。患者の約 3 割は無症状であると報告されている。自己免疫性肺胞蛋白症の予後について、井上らは、有症状症例 105 例中 32 例（30.5%）、無症状症例 39 例中 11 例（28.2%）が全肺洗浄を行うことなく、自然寛解に至ったと報告している[2)]。しかし、30%程度に自然寛解を認めるものの、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重症化し予後不良である。また、5 年生存率は 92%、10 年生存率は 81%であるが、非死亡例でも全肺洗浄等の治療を繰り返す、又は生活や仕事に制限を余儀なくされる[4)]。

2.5.6.1.2 現行の治療

現在、国内外で「自己免疫性肺胞蛋白症」を効能・効果とする医薬品は承認・販売されていない。国内では、重症度に応じた治療アルゴリズム[1)]を参考に治療を行う。重症度 1 の患者は慎重な経過観察、重症度 2 の患者には経過観察あるいは対症療法（去痰剤、鎮咳剤）、重症度 3～4 の患者には対症療法、洗浄療法、rhGM-CSF 吸入などの試験的治療、長期酸素療法、重症度 5 の患者には、洗浄療法、rhGM-CSF 吸入などの試験的治療、長期酸素療法を行う。

自己免疫性肺胞蛋白症に対する治療は、洗浄療法（全肺洗浄あるいは区域洗浄）が一般的である。全肺洗浄は、全身麻酔下で片肺ずつ生理食塩水を用いて肺サーファクタントを物理的に除去する方法である。全肺洗浄の効果は高いが、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。全肺洗浄を施行した 8 例の予後調査では、A-aDO_2 が 10 mmHg 以上改善した 7 例（有効例）で、無増悪生存期間の中央値は 17.5 ヵ月であったと報告されている[17]。区域洗浄は、気管支鏡を用いて区域ごとに生理食塩水で洗浄操作を反復する治療法であり、患者への侵襲性は少ないものの効果は十分ではない。

このように、国内の自己免疫性肺胞蛋白症に対する治療は、全肺洗浄又は rhGM-CSF 吸入療法の試験的治療が中心である。全肺洗浄は侵襲性が高く、繰り返し洗浄が必要になる場合もあることから、侵襲性が低く効果の高い治療法が望まれている。

2.5.6.2 ベネフィット

（1）世界初の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

自己免疫性肺胞蛋白症に対し、製造販売承認されている薬剤は国内外に存在しない。NPC-26 は、自己免疫性肺胞蛋白症に対する新規の作用機序を有し、プラセボ対照二重盲検比較試験で有効性が検証された世界で唯一の薬剤である。PAGE 試験では、主要評価項目である A-aDO_2 の変化量でプラセボ群と実薬群の間に有意な差を認め、有効性が検証された。また、自己免疫性肺胞蛋白症の主症状である息切れ、肺機能及び画像所見にも改善を認めた。

（2）安全性の高い治療薬である

PAGE 試験では、最長で 42 週間の投与を行い、問題となるような有害事象は発現しなかった。投与経路が吸入であり、血中にほとんど移行しないことから、サルグラモスチムの注射剤でみられるような白血球増加症に関連する有害事象はほとんど発現せず、注射部位の副反応も回避できた。

（3）侵襲性が低い治療法である

NPC-26 の投与経路は吸入であり、侵襲性の低い治療法である。自己免疫性肺胞蛋白症の標準治療である全肺洗浄は、全身麻酔下で生理食塩水を用いて肺を洗浄する方法であり、侵襲性が高い。また、全肺洗浄は高い効果を示すものの、40～60%の患者は再燃し、繰り返し全肺洗浄を行う場合が多い。従って、NPC-26 の吸入投与は、患者の精神的・肉体的負担を軽減すると考える。また、心肺機能の低下した患者や感染症を伴う患者に対しては、全肺洗浄の適応を慎重にする必要がある。こうした患者に対しても、NPC-26 は安全に適応可能であると考えられる。

（4）簡便で、外来治療が可能な治療法である

NPC-26 は 1 日 2 回の吸入投与のみで治療することができ、患者に対して医学的指導管理を行えば、在宅で吸入治療ができる。そのため、全肺洗浄のように入院する必要がなく、外来での治療が可能である。このことから、患者の治療に対する拘束時間を減らすことができる。

2.5.6.3 リスク

（1）白血球の増加

NPC-26 の薬理作用から、白血球が増加するリスクが想定される。ただし、NTU 試験、PAGE 試験及び臨床研究では、白血球増加症に関する有害事象はほとんど発現していない。

（2）妊婦及び授乳婦への影響

生殖発生毒性試験では、妊娠中のウサギに対し器官形成期に NPC-26 を皮下投与したところ、ヒト推奨用量（米国での注射剤の推奨用量）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＜4.2.3.5.2-5＞。また、ヒト乳汁中には内因性の GM-CSF が存在することから、NPC-26 も乳汁に移行する可能性が想定される。NPC-26 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。妊婦及び授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、妊婦及び授乳婦への投与に関する安全性は確立していない。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

国内外に自己免疫性肺胞蛋白症を効能・効果とする医薬品はなく、標準治療である全肺洗浄は侵襲性が高い上に繰り返し洗浄が必要になる場合が多い。このため、侵襲性が低く、効果の高い治療法が望まれている。

NTU 試験、PAGE 試験及び臨床研究の結果から、NPC-26 は自己免疫性肺胞蛋白症に対して高い有効性及び安全性を有することが示された。また、吸入剤であることから、侵襲性が低く、簡便に外来管理・在宅治療が可能であり、NPC-26 は自己免疫性肺胞蛋白症に対する新しい治療薬として自己免疫性肺胞蛋白症の治療方法を改善し、医療に貢献する有用な薬剤であると考える。

以上のように、NPC-26 は現行の治療と比較してもベネフィットがリスクを大きく上回るため、自己免疫性肺胞蛋白症に対する第一選択薬になり得ると考える。

2.5.7 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) Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med. 2003;349(26):2527-39.
6) 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.
7) Diagnosis, treatment & prognosis of PAP. National Jewish Health. https://www.nationaljewish.org/conditions/pulmonary-alveolar-proteinosis-pap/diagnosis-treatment-prognosis-of-pap

8) Leth S, Bendstrup E, Vestergaard H, Hilberg O. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: treatment options in year 2013. Respirology. 2013;18(1):82-91.
9) Nakata K, Sugi T, Kuroda K, Yoshizawa K, Takada T, Tazawa R, et al. Validation of a new serum granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibody testing kit. ERJ Open Res. 2020;6(1).
10) Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J, Uchida K, Kanegasaki S, Yamada Y, et al. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. J Exp Med. 1999;190(6):875-80.
11) Sakagami T, Uchida K, Suzuki T, Carey BC, Wood RE, Wert SE, et al. Human GM-CSF autoantibodies and reproduction of pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med. 2009;361(27):2679-81.
12) 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.
13) 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.
14) 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.
15) Akasaka K, Tanaka T, Kitamura N, Ohkouchi S, Tazawa R, Takada T, et al. Outcome of corticosteroid administration in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a retrospective cohort study. BMC Pulm Med. 2015;15:88.
16) Papiris SA, Tsirigotis P, Kolilekas L, Papadaki G, Papaioannou AI, Triantafillidou C, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: time to shift? Expert Rev Respir Med. 2015;9(3):337-49.
17) 杉本親寿 他. 全肺洗浄を施行した自己免疫性肺胞蛋白症 8 例の手技，効果，安全性の多面的評価. 日呼吸会誌. 2011;49(8):569-76.
18) Seymour JF, Dunn AR, Vincent JM, Presneill JJ, Pain MC. Efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in acquired alveolar proteinosis. N Engl J Med. 1996;335(25):1924-5.
19) Venkateshiah SB, Yan TD, Bonfield TL, Thomassen MJ, Meziane M, Czich C, et al. An open-label trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis. Chest. 2006;130(1):227-37.
20) Anderson PM, Markovic SN, Sloan JA, Clawson ML, Wylam M, Arndt CA, et al. Aerosol granulocyte macrophage-colony stimulating factor: a low toxicity, lung-specific biological therapy in patients with lung metastases. Clin Cancer Res. 1999;5(9):2316-23.
21) Wylam ME, Ten RM, Katzmann JA, Clawson M, Prakash UBS, Anderson PM. Aerosolized GM-CSF improves pulmonary function in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:A889.
22) Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, Arai T, Takada T, Nasuhara Y, et al. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181(12):1345-54.

23) Wylam ME, Ten R, Prakash UB, Nadrous HF, Clawson ML, Anderson PM. Aerosol granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for pulmonary alveolar proteinosis. Eur Respir J. 2006;27(3):585-93.

24) Tazawa R, Ueda T, Abe M, Tatsumi K, Eda R, Kondoh S, et al. Inhaled GM-CSF for Pulmonary Alveolar Proteinosis. N Engl J Med. 2019;381(10):923-32.

25) Nakano R, Nakagaki K, Itoh Y, Seino U, Ueda T, Tazawa 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. J Immunol Methods. 2018;460:1-9.

26) Leukine®添付文書（2022 年）

27) Papiris SA, Tsirigotis P, Kolilekas L, Papadaki G, Papaioannou AI, Triantafillidou C, et al. Long-term inhaled granulocyte macrophage-colony-stimulating factor in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: effectiveness, safety, and lowest effective dose. Clin Drug Investig. 2014;34(8):553-64.

28) [redacted]. 自己免疫性肺胞蛋白症に対する GM-CSF 吸入薬（SK-1401）吸入治療後の長期経過の調査報告書. 2020.

29) Tazawa R, Inoue Y, Arai T, Takada T, Kasahara Y, Hojo M, et al. Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy. Chest. 2014;145(4):729-37.