

## 日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業 事後評価報告書

公開

### I 基本情報

研究開発課題名: (日本語)「肺非結核性抗酸菌症に対する GM-CSF 吸入療法」の開発に向けた特定臨床研究  
(英語) Specified clinical research for development of inhaled GM-CSF therapy in nontuberculous mycobacterial lung disease

研究開発実施期間: 令和3年4月1日～令和6年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 菊地 利明  
(英語) Toshiaki Kikuchi

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:  
(日本語) 国立大学法人 新潟大学・医歯学系 大学院医歯学総合研究科・教授  
(英語) Niigata University, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Professor

### II 研究開発の概要

肺非結核性抗酸菌 (NTM/NonTuberculous Mycobacterium) 症は、浴室や土壌などに生息する NTM を吸入することによって発症する慢性呼吸器感染症である。中高年女性を中心に患者数の増加が指摘されており、有病者は全国で7万人と推計されている。最新の本邦の治療指針 (成人肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2023年改訂—, 結核 2023;98:177) によると、肺 NTM 症に対して、3種類の抗菌薬 (クラリスロマイシンあるいはアジスロマイシン、リファンピシン、エタンブトール) を1年間以上内服する薬物治療が現行では推奨されている。しかし、その効果は7割ほどの患者でしか見込めないことがシステマティックレビューで示されている。さらに薬物治療が一旦奏功しても、治療終了後5年以内に4割の患者で再排菌が認められることから、根治を確実に期待できる治療法は確立していない。

そこでわれわれは、現行の薬物治療を補完する新たな治療戦略として、GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor) 吸入療法に注目してきた。

GM-CSF は、赤血球系、巨核球系及び骨髄細胞系の前駆細胞などの広範な細胞種の増殖及び分化を刺激することが知られている糖タンパク質である。GM-CSF の作用機序及び生物学的効果は、感染症、癌、創傷治癒の非臨床モデルでこれまで検討されてきている。吸入投与された GM-CSF は、肺胞マクロファージを介して、NTM に対する宿主の感染防御機能を増強することが期待される。実際、酵母由来ヒトリコンビナント GM-CSF 「サルグラモスチム」の吸入療法が、嚢胞性線維症に合併した肺 NTM 症患者2例に有効であったと報告されている。また大腸菌由来ヒトリコンビナント GM-CSF 「モルグラモスチ

ム」吸入について、肺 NTM 症患者を対象にした前期第Ⅱ相試験（OPTIMA 試験）が 2018 年 2 月から豪州で実施された。難治例の肺 NTM 症 32 例に対し、われわれの GNP 試験（16 週）より長期（48 週）に GM-CSF 吸入を継続したところ、8 例（25%）で菌陰性化が得られている。

このような背景から、肺 NTM 症患者における GM-CSF 吸入の有効性と安全性の探索的データを得るために、本研究開発を計画し実施した。上述したように、肺 NTM 症患者は日本全国で 7 万人余りおり、GM-CSF 吸入療法が肺 NTM 症に対する新たな治療法として薬事承認された際には、国民の保健・医療・福祉に対して広く恩恵をもたらすことが期待される。

本研究開発の目的を達成するために、新潟大学中央臨床研究審査委員会での認定を受け（認定番号：CRB3180025）、2021 年 4 月から新潟大学医歯学総合病院単施設で、前期第Ⅱ相特定臨床研究「肺非結核性抗酸菌（NTM）症に対する GM-CSF 吸入療法の単施設非盲検探索的試験（GNP 試験）」を開始した（jRCT 初回公表日：2021 年 4 月 30 日、実施計画番号：jRCTs031210062）。対象は、薬物治療のみで効果が得られなかった（喀痰抗酸菌培養検査の陽性が続いている）肺 NTM 症患者 15 例である。用量探索試験も兼ねて、酵母由来 GM-CSF「サルグラモスチム」3 用量（高用量、中用量、低用量）の群へ、各 5 例ずつランダムに割り付けた。肺 NTM 症に対し前観察期間前より使用されている治療薬は継続したまま、非盲検でサルグラモスチムを吸入投与した。3 用量の 3 群で、喀痰抗酸菌検査の培養陰性化を主要評価項目として試験を実施した。

この前期第Ⅱ相特定臨床研究においては、2021 年度の第 2 四半期末までに第 1 例目を登録し、2022 年度末までに第 15 例目を登録することを予定した。この予定通りに、2021 年 9 月末までに第 1 例目を登録し、その後順調に症例の登録を進め、同意取得 17 例のうち、登録前不適格の 2 例を除き、目標の第 15 例目を 2023 年 3 月に登録した。2023 年 5 月に最終患者の観察期間を終了し、全例において抗 GM-CSF 血中抗体価の測定を行った。当初の予定通り、2023 年度末に総括報告書を完成させて、本研究開発課題は終了した。

前期第Ⅱ相特定臨床研究 GNP 試験対象者の主たる選択基準は下記の①～⑤の全てを満たす症例である。

- ①同意取得時において年齢が 20 歳以上の者、性別は問わない
- ②事前に病名及び病状について主治医等から十分な説明を受けている者
- ③本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、本人の自由意思による文書同意が得られた者
- ④肺 NTM 症の診断基準を満たし、2 年以内の喀痰検体で 2 回、抗酸菌検査の〔培養陽性〕かつ〔塗抹陰性あるいは土あるいは 1+〕で、*M. avium* もしくは *M. intracellulare* が検出された症例
- ⑤下記の a) あるいは b) のいずれかに該当する症例
  - a) 肺 NTM 症の標準薬物治療を 6 か月以上受けても、喀痰抗酸菌培養検査の陽性が続いている
  - b) 治療効果不十分または治療不耐容のため、肺 NTM 症の標準薬物治療を 28 日以上前に中止されている

一方、GNP 試験対象者の主たる除外基準は、下記①～⑬のうち、いずれか 1 項目以上に該当する症例である。

- ①組み入れ時に白血球数  $12000/\text{mm}^3$  以上の者
- ②GM-CSF の吸入歴のある者
- ③4 週間以内に、24 時間で 60 mL 以上の喀血があった者
- ④うつ血性心不全、狭心症、出血傾向など心血管系疾患を有し、症状が重篤である者
- ⑤5 年以内に悪性腫瘍の既往歴のある者（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）

- ⑥3 か月以内にプレドニゾロン換算で 10 mg/日以上全身性の糖質コルチコイドの投与を受けた、または試験期間中に投与が見込まれる者
- ⑦28 日以内に肺 NTM 症の薬物治療の内容が変更された者
- ⑧妊娠及び妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性、あるいは試験中に妊娠を希望する女性
- ⑨高度な肝機能障害を持つ者<AST、ALT の少なくとも 1 つが 100 IU/L 以上の者>
- ⑩高度な腎機能障害を持つ者(Cockcroft & Gault の式による Ccr が 30 未満の者)
- ⑪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者
- ⑫同意の能力を欠く者、同意の任意性が損なわれるおそれのある者
- ⑬その他、研究責任医師が研究対象者として不適当と判断した者（治療を完遂することが困難と考えられるような者や、非協力的な者など）

このような適格基準を満たした GNP 試験の参加者全体における同意取得時の平均年齢は 66.2 歳、各群（高用量群、中用量群及び低用量群、以下同様）の平均年齢は、それぞれ 70.8 歳、65.8 歳及び 62.0 歳であった。全体における女性は 12 例、男性は 3 例、各群の女性はそれぞれ 3 例、5 例及び 4 例、男性はそれぞれ 2 例、0 例及び 1 例であった。全体において、11 例の同定菌種が *M. avium*、4 例の同定菌種が *M. intracellulare* で、結節・気管支拡張型は 7 例、線維空洞型は 8 例であった。

GNP 試験の主要評価項目「試験薬投与開始後 3 回連続で喀痰抗酸菌培養検査が陰性となった患者の割合」については、最大の解析対象集団（Full Analysis Set：登録例のうち、試験薬未投与例又は有効性評価に関する測定値が全くない症例を除いた集団）における陰性患者の割合は全体で 6.7%（1/15 例）であり、中用量群の 1 例（20%、1/5 例）で達成を認めた。未達症例で第 16 週まで治療を完遂した 11 例のうち、終了時の培養日数が開始時より延長（菌量が減少）した症例は 6 例、不変の症例は 3 例、短縮（菌量が増加）した症例は 2 例であった。同様にこれら 11 例のうち、塗抹量が減少した症例は 4 例、不変の症例は 5 例、増加した症例は 2 例であった。培養日数の短縮傾向及び塗抹量の増加傾向をいずれも認めた患者は、高用量群の 1 例のみであった。これらの結果から、「GM-CSF 吸入により肺 NTM 症患者の菌量が減少すること、少なくとも菌量が増加しないこと」が示唆された。

GNP 試験の安全性解析対象集団（Safety Analysis Set：登録例のうち、試験薬未投与例を除いた集団）において、試験薬投与開始時から観察期間終了時まで発現した疾病等は、すべて重症度が Grade2 以下であった。高用量群では気管支肺出血及び咳嗽が各 1 例 1 件、好酸球増加症が 1 例 2 件であった。中用量群では好酸球増加症が 3 例 3 件、咳嗽が 2 例 3 件、発熱が 1 例 2 件、倦怠感、悪寒及び肺臓炎が各 1 例 1 件であった。倦怠感 1 件及び悪寒 1 件が同一症例、好酸球増加症 1 件及び咳嗽 1 件が同一症例、咳嗽 2 件が同一症例、発熱 2 件、好酸球増加症 1 件及び肺臓炎 1 件が同一症例でみられた。低用量群では好酸球増加症が 2 例 2 件、嘔声が 1 例 1 件で、好酸球増加症 1 件及び嘔声 1 件が同一症例でみられた。咳嗽の 2 例 3 件（中用量群 1 例 2 件、高用量群 1 例 1 件）、発熱の 1 例 1 件（中用量群）及び肺臓炎の 1 例 1 件（中用量群）の重症度は Grade2 であった。中用量群の 1 例は Grade2 の咳嗽により試験継続は困難と判断され中止に至った。本試験で発現した疾病等のうち、好酸球増加症及び肺臓炎の各 1 例 1 件の転帰は未回復であったものの、他の事象は回復した。死亡、その他の重篤な疾病等及び他の重要な疾病等に該当する事象を認めなかった。

上記のような GNP 試験の結果を受け、本邦における被験薬「サルグラモスチム」の開発・販売担当企業と相談を重ねながら、次試験として標準薬物治療が奏功した肺 NTM 症患者を対象に、「肺非結核性抗酸菌症に対する GM-CSF 吸入による維持治療」の有効性及び安全性を探索する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（GUARD 試験）を 2025 年度から実施する準備を進めている。

Following the approval of the Niigata University Central Review Board of Clinical Research (Approval No.: CRB3180025), an early phase II clinical research study was conducted. This study, entitled "GM-CSF Inhalation for Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease Pilot Trial (GNP study)" was designed to investigate the efficacy of GM-CSF inhalation therapy for pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria (NTM). The clinical study report was completed to document findings of the study (JRCT ID: jRCTs031210062). The objective of this study was to gather preliminary data on the efficacy and safety of GM-CSF inhalation in patients with pulmonary NTM disease in order to initiate a clinical trial with the goal of obtaining a manufacturing and marketing approval under the Pharmaceuticals and Medical Devices Act for an inhaled GM-CSF formulation as a new treatment for pulmonary NTM disease. The study subjects were 15 patients with pulmonary NTM disease who had failed to respond to standard drug therapy alone (continued positive sputum antimicrobial culture test), and were enrolled only at Niigata University Medical and Dental Hospital. Subject enrollment proceeded according to the originally planned schedule, with the first case enrolled in September 2021 and the observation period for the last patient completed in May 2023. Of the 17 cases for which consent was obtained, 15 were enrolled, with two cases excluded prior to enrollment. Inhalation of GM-CSF was found to be effective in reducing the amount of bacteria in drug-refractory pulmonary NTM disease. No notable trends were observed from the start of study drug administration to the end of the observation period with regard to the occurrence of disease, serious disease, or other important diseases. Moreover, an ancillary study measuring anti-GM-CSF antibody titers demonstrated an increasing trend in anti-GM-CSF antibody titers in eight out of 15 patients.