

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：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

2. 研究開発代表者： 中田 光（新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター）

3. 研究開発の成果

肺胞蛋白症は、肺胞及び細気管支にサーファクタントが貯留し、呼吸不全が進行する希少難病である。長年病因が不明であったが、1999 年中田らは、患者の血液及び肺に大量の抗顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）自己抗体が存在することを発見し、次いで、血清診断法を開発した（特許 4372904 号）。我が国に 1,000 人から 1,400 人の患者がいると推定され、50 代の働き盛りの男性が多く、進行すると在宅酸素療法を余儀なくされるため、社会的損失は大きい。長年の患者団体や医師の働きかけにより、2015 年夏に指定難病となった。標準治療は、全身麻酔下に片肺ずつ 20-30L の生理食塩水で洗浄する全肺洗浄法であるが、患者の苦痛が大きく、かつ呼吸器感染合併や重症呼吸不全の患者には危険を伴う。これに対し、GM-CSF 吸入療法は、1 日 2 回の 20 分程度の GM-CSF 吸入を 24 週間隔週に在宅で行う安全で侵襲性の低い治療法である。2002-08 年の 9 施設で実施された臨床研究では、50 例に本治療を実施し、65%の奏功率を得た。全国の患者はもとより、医師からも実用化が望まれていたが、GM-CSF 製剤のpatentが 10 年間で 5 社の間を移ったため、交渉が難航した。

2012 年に酵母由来ヒト組み替え GM-CSF の製造販売元の Genzyme 社が本治療に興味をもち、同製剤の薬事承認を目的とする共同医薬開発が計画された。我々は、同製剤の提供を受け、2012-14 年度医療技術実用化研究事業（研究代表者：田澤）により、サルに対する急性毒性、吸入薬物動態調査を行った。2014 年、中田らが中心となり、全国 12 施設で医師主導治験を実施することを決め、同 10 月に PMDA より対面助言を受けた。この時に求められた以下の 4 つの要件にしたがい、本事業は進められている。

第 1 の要件は、サルに対する慢性吸入毒性試験の実施である。イナリサーチ（株）に委託し、24 頭に患者と同様に 24 週間隔週で酵母由来ヒト組み替え GM-CSF を吸入投与した。試験は、2016 年 1 月に終了し、全頭で安全性が確認できた。同 3 月に報告書が完成した。第 2 の要件は、健常者 9 名を対象とする薬物動態調査であったが、我々は、5 人の患者においても単回吸入を行い、薬物動態調査を行うことを決め、健常者については、東京大学 ARO に委託し、患者については新潟大学で実施することとした。2016 年 4 月に新潟大学の治験審査委員会で承認された。ついで、5 月に東大の治験審査委員会に申請・承認を受け、6 月に治験届、7 月に実施する予定である。第 3 の要件は、本治療の有効性の検証である。全国 12 施設が参加し、プラセボ対照並行群間試験を行う。2016 年 4 月までに各施設の IRB に実施計画書等を申請し、承認を得て、同 4 月 28 日に治験届を提出した。7 月中旬までに薬剤輸入、同 7 月より患者登録を開始し、2017 年 7 月までに 80 例を実薬群 40 例、プラセボ群 40 例に無作為に割り付け、24 週間の吸入を行い、ベースラインと 24 週後の肺胞動脈血酸素分圧較差の改善を評価する。このデータを 2017 年秋までに解析、報告書を作成し、Genzyme 社より PMDA に提出し、2018 年度中の薬事承認へ持っていきたい。第 4 の要件は、自己免疫性肺胞蛋白症の体外診断薬の開発と薬事承認である。診断薬メーカーのデンカ生研（株）と共同で進めており、イムノクロマト法のキットを試作することを決めた。2016 年 4 月に PMDA の事前面談を終え、その時の助言により、試作品を少数の患者と健常者の血液を用いて評価するパイロットスタディーの準備を進めている。

4. その他

自己免疫性肺胞蛋白症患者に対する吸入薬のトラフ値測定のため、酵母由来 GM-CSF と血中自己抗体を解離させて測定する ELISA 法を開発し、特許申請した（特願 2016-65437）。