

2024年3月26日

新潟大学

指定難病「肺胞蛋白症」に対する世界初の薬物療法の実用化に成功

－ 20年以上の研究を経て GM-CSF 吸入療法が薬事承認 －

新潟大学医歯学総合病院高度医療開発センター先進医療開拓部門の中田光特任教授を主任研究者とする全国12病院の医師グループは、2016～2017年に指定難病の肺胞蛋白症のうち9割を占める自己免疫性肺胞蛋白症に対する GM-CSF 吸入療法の有効性と安全性を確認する医師主導治験(注1)を実施し、2019年、その成果が科学誌「The New England Journal of Medicine」に掲載されました。2020年、国内製薬企業ノーベルファーマ株式会社(東京都。以下「ノーベルファーマ社」)は本研究について同大学と共同研究契約を締結し、動物への投与による安全性試験や健常者への吸入試験や患者さんへの試験的な治療のデータをまとめて2023年6月30日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構(注2)(以下「医薬品医療機器総合機構」)に薬事承認申請(注3)を行いました。さらに、同機構による9ヶ月間の審査、続いて行われた厚生労働省医薬品第二部会による審議を経て、2024年3月26日に、「自己免疫性肺胞蛋白症に対する GM-CSF 吸入療法の薬事承認」の運びとなりました。この吸入療法に使用される新薬は、サルグマリン吸入用 250 μ g という商品名で同社より販売される予定です。これまで、肺を生理食塩水で洗う全肺洗浄という治療しかなかった自己免疫性肺胞蛋白症の患者にとって光明となることが期待されます。

【本研究成果のポイント】

- 世界初の自己免疫性肺胞蛋白症に対する薬物療法である。
- 同時にサイトカイン吸入療法としても薬事承認は世界初である。
- 全国12病院の共同で実施した医師主導治験の成果である。
- 病因の解明、血清診断の開発から20年以上に渡る臨床研究の成果である。
- 在宅で1日20分の吸入治療をすれば、息切れが楽になる画期的な治療である。

1. これまでの背景

肺胞蛋白症は、肺に蛋白や脂肪からなる老廃物が溜まり、徐々に呼吸困難が進行する難病(指定難病229)で、治療を要する患者さんは全国に数百人います。1999年、中田特任教授は、この病気の原因が顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)に対する自己抗体であることを発見し、自己免疫性肺胞蛋白症と名付けられました(図1)。ついで2000年に血清で診

断できる方法を開発しました（特許第 4372904 号）。さらに 2002 年からは、全国の病院と共同で GM-CSF を患者さんに吸入投与して治療する臨床試験を繰り返し、2015 年には、サル 24 頭に対して GM-CSF を吸入投与して安全性を確かめるとともに、9 人の健常者に吸入投与して安全性と血液内の濃度を調べました。2016～17 年に全国 12 病院の医師と共同で、医薬品として承認されることを目的とした医師主導治験を実施し、2019 年その成果を臨床系国際誌「The New England Journal of Medicine」に発表しました。

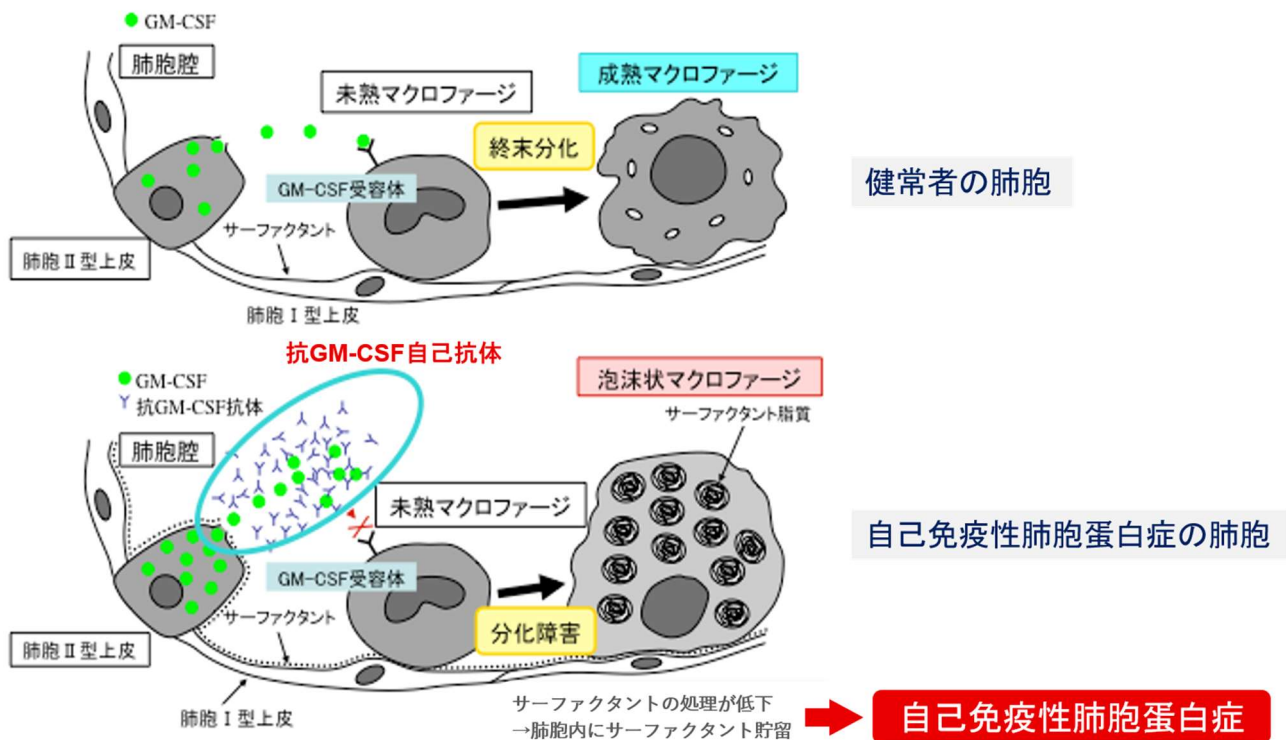


図 1：健常者における肺胞と自己免疫性肺胞蛋白症の肺胞

健常者の肺では、主として II 型肺胞上皮が GM-CSF を産生し、肺胞マクロファージの受容体に結合し、肺胞マクロファージの終末分化を促し、成熟マクロファージとなる。成熟マクロファージは肺胞内の老廃物（サーファクタント）の分解を促進する。自己免疫性肺胞蛋白症の肺では、腔内に浸出した抗 GM-CSF 自己抗体が II 型肺胞上皮が産生する GM-CSF に結合し、生物活性を中和する。その結果、肺胞マクロファージは終末分化できず、老廃物の分解ができない。

II. 発表の概要（薬物療法の実用化に至るまで）

- (1) GM-CSF を自己免疫性肺胞蛋白症の治療として実用化するため、2020 年、新潟大学はノーベルファーマ社と共同研究契約を結び、共同研究部門を病院内に設立しました。
- (2) 共同研究部門の中田特任教授は、ノーベルファーマ社と共同で、GM-CSF 承認申請のために相談資料を作成し、医薬品医療機器総合機構の医薬品申請前相談審査を受けました。
- (3) また、医師主導治験に参加した患者さんの予後を調査し、報告書にまとめました。
- (4) 米国の GM-CSF 製造工場が移転し、製造や品質のための資料収集が遅れたため、薬事承認申請が大幅に遅れました。このため、重症患者の救済を目的として、共同研究部門がノーベルファーマ社から試験の提供を受けて 2022 年 8 月から 2024 年 3 月まで特定臨床研究を実施し、34 人の自己免疫性肺胞蛋白症の患者さんを治療しました。

(5) 2023年6月30日にノーベルファーマ社は薬事承認申請を医薬品医療機器総合機構に提出し、同社と共同研究部門は、書面審査と実地調査を経て、今回の薬事承認に至りました。

III. GM-CSF 吸入療法について

これまで自己免疫性肺胞蛋白症の患者さんは、全身麻酔をかけて肺を 20~30ℓ の生理食塩水で洗う全肺洗浄法が標準治療（公的医療保険で認められた治療）でした。入院を要し、術後に肺炎を合併することもありました。これに対して、GM-CSF 吸入療法は、1日2回 GM-CSF を吸入する在宅治療ができ、患者さんの生活の質の向上が期待できる治療です。（図 2、図 3）

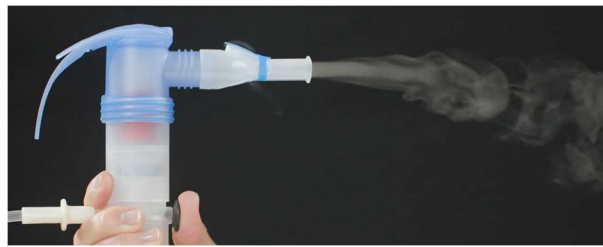


図 2：GM-CSF 吸入療法で使用する吸入器
肺胞に到達させるために吸入器から霧を発生させる。

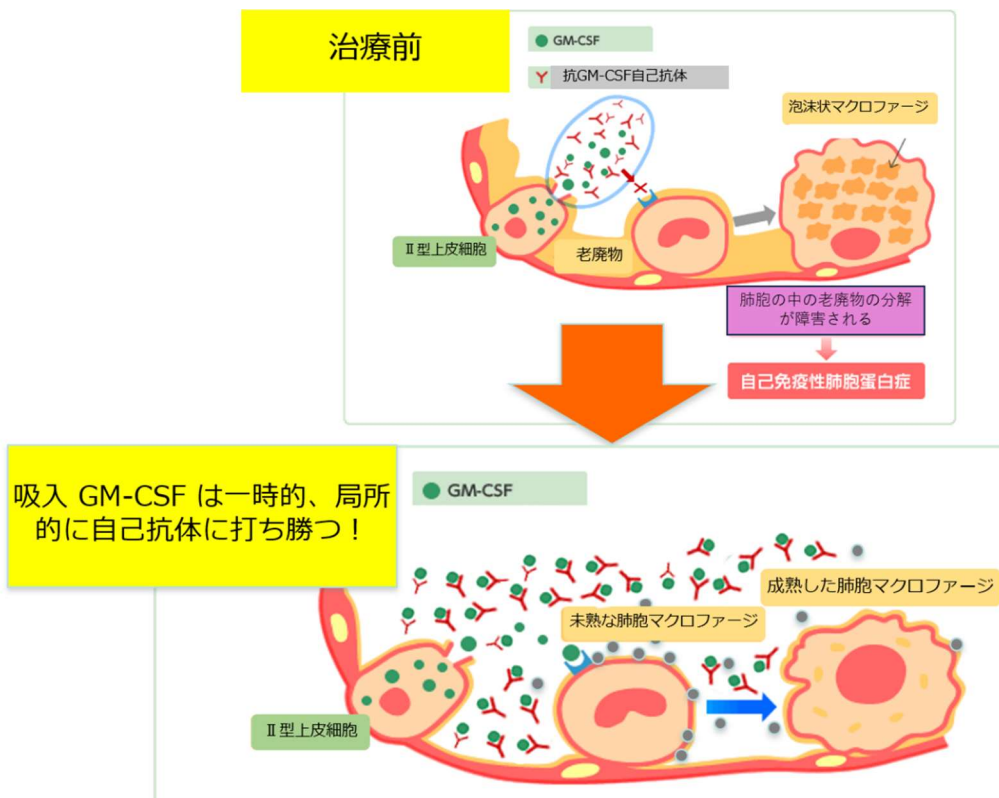


図 3：GM-CSF 吸入療法による患者さんの呼吸機能改善

GM-CSF の吸入により肺胞マクロファージに直接作用してその成熟を促し、成熟マクロファージによる老廃物の分解を促進することで、肺機能を改善する。

IV. 今後の展開

GM-CSF はサルグマリン吸入用 250 μ g という商品名でノーベルファーマ社より販売される予定です。GM-CSF 吸入療法は自己免疫性肺胞蛋白症にとどまらず、肺の感染防御能を高めることが期待されることから、非結核性抗酸菌症や慢性下気道感染症などの肺難治性感染症の治療につながる可能性も考えられます。

V. 治療法に関する研究成果

掲載誌：The New England Journal of Medicine 381(10): 923–932.

英文タイトル：Inhaled GM-CSF for Pulmonary Alveolar Proteinosis

タイトル和訳：肺胞蛋白症に対する GM-CSF 吸入療法

著者：Ryushi Tazawa, Takahiro Ueda, Mitsuhiro Abe, Koichiro Tatsumi, Ryosuke Eda, Shotaro Kondoh, Konosuke Morimoto, Takeshi Tanaka, Etsuro Yamaguchi, Ayumu Takahashi, Miku Oda, Haruyuki Ishii, Shinyu Izumi, Haruhito Sugiyama, Atsushi Nakagawa, Keisuke Tomii, Masaru Suzuki, Satoshi Konno, Shinya Ohkouchi, Naoki Tode, Tomohiro Handa, Toyohiro Hirai, Yoshikazu Inoue, Toru Arai, Katsuaki Asakawa, Takuro Sakagami, Atsushi Hashimoto, Takahiro Tanaka, Toshinori Takada, Ayako Mikami, Nobutaka Kitamura, and Koh Nakata

VI. 謝辞

本研究は日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業「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」（jp17ek0109079）の支援を受けて行われました。

【用語解説】

（注 1）医師主導治験

医師自らが計画し実施する治験をいう。厚生労働大臣への治験計画の届け出など、準備や管理を医師自らが行う。

（注 2）独立行政法人医薬品医療機器総合機構

医薬品・医療機器・再生医療等製品の承認審査・安全対策・健康被害救済の 3 つの業務を行う組織。

（注 3）薬事承認申請

厚生労働省に対して申請し、製造販売する為に必要な承認をもらう申請業務のことをいう。

本件に関するお問い合わせ先

新潟大学医歯学総合病院高度医療開発センター

特任教授 中田 光（なかた こう）

E-mail : gentle@med.niigata-u.ac.jp