

0030771

厚生労働科学研究

(難治性疾患克服研究事業)

特発性間質性肺炎の
画期的治療法に関する臨床研究

平成 15 年度研究報告書

平成 16 年 3 月

主任研究者 工藤 翔二

厚生労働科学研究

特発性間質性肺炎の
画期的治療法に関する臨床研究

平成 15 年度研究報告書

厚生労働科学研究
特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究
平成 15 年度研究報告書

目 次

班員名簿

総括研究報告—平成 15 年度研究—	1
	主任研究者 工藤 翔二
コアメンバー会議記録	7
Web-based アンケート調査システムの構築	17

研究報告

(班員、班協力者名)

N-acetylcysteine を中心とした新規吸入デバイスの開発に向けて	23
	根井 貴仁 他
特発性間質性肺炎群 (IIPs) における N-アセチルシステイン (NAC) 吸入療法施行例に関する全国アンケート調査	27
	中田紘一郎 他
プレオマイシン誘発肺線維症モデルにおける分子標的治療薬 Imatinib (Gleevec) の抗線維化効果	32
	西岡 安彦 他
特発性肺線維症に対するグリベック療法	36
	曾根 三郎
Pirfenidone の線維化抑制機序に関する検討—特に HSP47 発現に及ぼす効果について—	38
	角川 智之 他
特発性間質性肺炎における血清 III 型プロコラーゲン N 末端ペプチド測定 of 臨床的意義について	41
	坂東 政司 他
特発性間質性肺炎患者における運動負荷試験 —病棟廊下およびトレッドミルを用いた 6 分間歩行試験—	46
	坪井 永保 他
Pirfenidone ; 特発性肺線維症を対象とした臨床試験—第 II 相臨床試験と第 III 相臨床試験—	51
	貫和 敏博
間質性肺炎に対するシクロスポリン使用例の検討	57
	本間 栄 他
ステロイド抵抗性、ステロイド減量困難の間質性肺炎に対するシクロスポリン A の有効性	62
	大河内真也 他
間質性肺炎症例に対するシクロスポリン使用経験と血中濃度モニタリング	69
	榎本 紀之 他
外科的肺生検により診断した IPF および fibrosing NSIP に対するステロイド薬+シクロスポリン療法の効果 —ステロイド薬+シクロフォスファミド療法との比較検討—	75
	谷口 博之 他

間質性肺炎にたいするシクロスポリン治療における副作用について.....	80	田口 善夫 他
間質性肺炎に対するシクロスポリン A の効果 : Prospective Study.....	83	一門 和哉 他
間質性肺炎に対するシクロスポリン使用例の検討.....	88	馬渡 秀徳 他
特発性間質性肺炎群 (IIPs) の CyA 療法に関する調査.....	91	吉澤 靖之 他
NSIP におけるステロイド治療反応性規定因子の検討.....	96	降旗 友恵 他
特発性肺線維症例での MPO-ANCA 陽性群, 陰性群の臨床像の比較 および陽性群における治療の必要性の研究.....	101	徳永 大道 他
当科における特発性間質性肺炎治療の現状.....	105	滝澤 始 他
間質性肺炎におけるステロイドパルス療法の検討.....	108	横山 彰仁 他
間質性肺炎に対する, 免疫抑制療法.....	112	高田 俊範 他
免疫抑制剤を使用した間質性肺炎例の検討.....	116	大島 謙吾 他
特発性間質性肺炎に対するアザチオプリンと少量プレドニゾロンの有効性.....	120	高橋 弘毅 他
Interferon- γ による特発性肺線維症治療研究.....	124	吾妻安良太 他
研究成果の刊行に関する一覧表.....	127	

厚生労働科学研究
特発性間質性肺炎の
画期的治療法に関する臨床研究班
住 所 録

厚生労働科学研究 特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究班

役 職	氏 名	所属施設名	郵便番号
主任研究者	工 藤 翔 二	日本医科大学第四内科	113-8603
分担研究者	貫 和 敏 博	東北大学加齢医学研究所 呼吸器腫瘍研究分野	980-8575
〃	棟 方 充	福島県立医科大学医学部呼吸器科	960-1295
〃	杉 山 幸 比 古	自治医科大学呼吸器内科	329-0498
〃	吾 妻 安 良 太	日本医科大学第四内科	113-8602
〃	中 田 紘 一 郎	東邦大学医学部呼吸器内科	143-8540
〃	吉 澤 靖 之	東京医科歯科大学老年病総合臨床医学	113-8519
〃	滝 澤 始	東京大学医学部呼吸器内科	113-8655
〃	金 沢 実	埼玉医科大学呼吸器内科	350-0495
〃	鈴 木 榮 一	新潟大学総合診療部	951-8520
〃	井 上 義 一	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター (臨床研究センター 呼吸不全・難治性肺疾患研究部)	591-8555
〃	河 野 修 興	広島大学医学部第二内科	734-8551
〃	曾 根 三 郎	徳島大学医学部分子制御内科学	770-8503
〃	河 野 茂	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科	852-8501
〃	菅 守 隆	熊本大学呼吸器内科	860-0811
研究協力者	高 橋 弘 毅	札幌医科大学第三内科	060-8543
〃	石 井 芳 樹	獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科	321-0293
〃	吉 村 邦 彦	虎ノ門病院呼吸器科	105-8470
〃	千 田 金 吾	浜松医科大学第二内科	431-3192
〃	谷 口 博 之	公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科	489-8642
〃	田 口 啓 夫	天理よろづ相談所病院呼吸器内科	632-8552

住 所 録 [平成15年度]

所 属 住 所	電話番号	FAX 番号	e-mail
東京都文京区千駄木 1-1-5	03-3822-2131	03-5802-8134	kuntonip@nms.ac.jp
宮城県仙台市青葉区星陵町 4-1	022-717-8534	022-717-8549	toshinkw@idac.tohoku.ac.jp
福島県福島市光が丘 1	024-548-2111	024-548-9388	munakata@fmv.ac.jp
栃木県河内郡南河内町薬師寺 3311-1	0285-58-7349	0285-44-3586	sugiyuki@jichi.ac.jp
東京都文京区千駄木 1-1-5	03-3822-2131	03-5802-8134	a-azuma@nms.ac.jp
東京都大田区大森西 5-21-16	03-3762-4151	03-3762-1195	nakatak@med.toho-u.ac.jp
東京都文京区湯島 1-5-45	03-5803-5950	03-5803-0617	yoshizawa.pulm@tmd.ac.jp
東京都文京区本郷 7-3-1	03-5800-8826	03-5800-8826	TAKIZAWA-PHV@h.u-tokyo.ac.jp
埼玉県入間郡毛呂山町大字毛呂本郷 38	049-278-1319	049-276-1278	mkanazaw@saitama-med.ac.jp
新潟県新潟市旭町通 1 番町 754 番地	025-227-0849	025-227-0775	eiichi@med.niigata-u.ac.jp
大阪府堺市長曽根町 1180	072-252-3021	072-251-1372	giichi@kch.hosp.go.jp
広島県広島市南区鞆 1-2-3	082-257-5196	082-255-7380	nokohno@hiroshima-u.ac.jp
徳島県徳島市蔵本町 3-18-15	088-633-7127	088-633-2134	ssone@clin.med.tokushima-u.ac.jp
長崎市坂本 1-7-1	095-849-7271	095-849-7285	s-kohno@net.nagasaki-u.ac.jp
熊本県熊本市本荘 1-1-1	096-373-5149	096-371-0582	suga@gpo.kumamoto-u.ac.jp
北海道札幌市中央区南一条西 16 丁目	011-611-2111	011-613-1543	htaka@sapmed.ac.jp
栃木県下都賀郡壬生町北小林 880 番地	0282-87-2151	0282-86-5080	ishivsk@dokkyomed.ac.jp
東京都港区虎ノ門 2-2-2	03-3588-1111	03-3582-7068	kuniyosh@toranomom.gr.jp
静岡県浜松市半田山 1 丁目 20-1	053-435-2263	053-435-2354	chidaki1@hama-med.ac.jp
愛知県瀬戸市西追分町 160	0561-82-5101	0561-82-9139	tosei-wng@deluxe.ocn.ne.jp
奈良県天理市三島町 200	0743-63-5611	0743-62-5576	ytaguchi@tenriyoroze-hp.or.jp

総括研究報告

—平成15年度研究—

総括研究報告

特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究(H15-難治-04)

主任研究者 工藤 翔 二

日本医科大学 第四内科

特発性間質性肺炎、とりわけ特発性肺線維症 (IPF)は平均余命3-4年と極めて予後不良な疾患である。既存の治療法はステロイド療法や免疫抑制剤による治療など、世界的にも試みられてきたが延命効果をもたらすにはいたっていない。近年、欧米の国際学会においても抗線維化薬として pirfenidone あるいはインターフェロン γ (IFN γ) が肺機能の悪化を阻止し、急性悪化を阻止することが確認され、わが国においても特定疾患研究事業を中心として、pirfenidone 療法ならびに cyclosporinA 療法が、従来のステロイド療法に比べて予後を改善する可能性が示唆されている。難病の治療薬の開発研究には治験薬開発企業の綿密な治験計画に加えて、専門医師団の的確な治験遂行が必要である。

そこで我々はわが国においても質の高い臨床研究を推進すべく、IPFの治療薬として有効性の期待されるいくつかの薬剤を用いた多施設共同研究を計画した。1)まず軽症例を対象としたN-アセチルシステイン (NAC)療法。2)欧米でコンセンサスの得られている、ステロイド+免疫抑制剤治療のわが国における評価を決定するために、推奨されるアザチオプリン (AZP) あるいはシクロフォスファミド (CPA) とステロイド剤の併用療法と cyclosporinA (CYA)とステロイド剤の併用療法の比較検討。3)抗線維化薬としてわが国初の臨床治験が展開された pirfenidone の追加試験を研究班としてサポートすること。4) IFN γ の IPF 臨床試験を推進。5)さらに米国でパイロット試験が始められたイマチニブ (グリベック; PDGF 抑制剤) のわが国における臨床試験の展開を計画した。

初年度は治験計画の枠組みを設定し、委員会メンバーの選定、評価項目の検討ならびに妥当性の評価、NAC療法の実体アンケート調査、CYA療法の実体アンケート調査、臨床試験登録システムの構築、さらに各分担研究者による個別治療研究を行った。

分担研究者氏名・所属機関名および職名：

貫和 敏博・東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍教授
棟方 充・福島県立医科大学呼吸器科教授
杉山幸比古・自治医科大学呼吸器内科教授
吾妻安良太・日本医科大学第四内科講師
中田絨一郎・東邦大学医学部呼吸器内科教授
吉澤 靖之・東京医科歯科大学呼吸器科教授
滝沢 始・東京大学大学院医学系研究科分子医学助教授
金沢 実・埼玉医科大学呼吸器内科教授
鈴木 榮一・新潟大学呼吸器内科教授
井上 義一・国立療養所近畿中央病院内科部長
河野 修興・広島大学第二内科教授
曾根 三郎・徳島大学第三内科教授
河野 茂・長崎大学第二内科教授
菅 守隆・熊本大学第一内科助教授

A. 研究目的

IPFは5年生存率45%程度であり、従来の治療法には満足できる結果が得られていない。生命予後を改善できる画期的な治療法の開発が必須である。急性増悪や肺癌の合併などIPFに高頻度に合併する予後不良事象を標的に改善目標をたて、これらの予防効果を評価することは意義深いことである。本研究では、欧米を含めこれまで個別研究のレベルで有効性の期待されてきた5薬剤 (NAC, CYA, pirfenidone, IFN γ , イマチニブ) の IPF に対する有効性・安全性を多施設共同研究で評価することを目的とする。

これまでステロイド療法による呼吸機能ならびに予後の改善が乏しい現実と比べて、少なからず呼吸機能悪化の抑制が期待され、呼吸不全による QOL, ADL の悪化を阻止することが期待される。また肺癌の合併が減少し、急性増悪の頻度が減少する可能性が期待され、また予後不良因子の削減が期待される。

このような多施設共同試験の展開を通して、やがてはメーカー主導の臨床治験の導入を引き出し、薬効申請にたるだけの情報を確立できたあかつきには、IPF生存率の改善をもたらす可能性を秘めており、国民医療の質を改善・向上させる一助となることが期待される。

B. 研究方法及び経過

1. 初年度班研究の経緯及び趣旨

厚生労働省から提示された①特発性間質性肺炎、②画期的治療法開発、③臨床研究の3点に留意し、期待される5剤を対象として全国規模の臨床試験を検討し、当該研究が起爆的役割を果たすことである。当該研究の柱となるものは、①臨床研究の次のステップとして企業主導の治験が誘導されてくる、或は最低限英文の論文になる臨床試験を目指したい、②成果の出る臨床研究を直ちに進めたい意向の2つである。臨床研究の実施にあたっては、CRO（フルクルムファーマ）に委託する。

本年度の当該研究の研究テーマとして、各施設でのIPFに対するNAC吸入療法やCYA療法の使用実態について、使用しているネブライザーの種類を含めて、全国的なアンケート調査を実施し、レトロスペクティブに解析を行う。

臨床試験の新規薬剤として期待される研究テーマは、Pirfenidoneやイマチニブ、IFN γ が対象になりうると考えられる。イマチニブ投与によるIP発現例は24例であるが、症例報告の内容が非常に乏しく、本当にIPであるかが分からないため、これらの症例を基に、当該研究で実態を明らかにする研究もテーマとして考えられる。

11. 医師主導臨床研究に関わるインフラ整備

当該研究では、治験か臨床研究か、治験と臨床研究の混合とするのかといった実施方法の可能性に関する検討が必要である。医師主導治験の場合にはハードルが高くなるが、将来的に製薬企業の開発意欲をかきたてるためには、臨床研究であっても治験に限りなく近い質を担保とした医師主導の臨床試験とする。今回の厚生労働科学研究費では、全ての研究を治験レベルで実施することは不可能であり、さらに企業の全面的な協力なくしては治験の実施は不可能である。

また治療研究の倫理面については、平成15年7月30日に厚生労働省より「臨床研究に関する倫理指針」が通知され、共同臨床研究機関による臨床研究の実施については、その共同機関の長の諮問機関として第三者的な倫理審査委員会による審議が義務づけられている。当該研究についても、研究開始にあたり倫理審査委員会の設置は本研究費を使用して早急に考慮すべきであるとした。

C. 研究結果ならびに D. 考察

設定した有望な5薬剤の治療現状を調査した。まず、webアンケート登録のため、調査用紙を用いたアンケート（Paper-based調査）に対して、インターネットを利用したCYAおよびNACのアンケート調査（Web-based調査）システムを構築した。特にセキュリティの確保、事前のシステム仕様の確定、入力者にとってフレンドリーなシステム、データ集計のための考慮、上記条件に柔軟に対応できるソフトウェアの利用、等の点に留意して作成した。初年度末までに全国から症例登録が始まり、分担研究者、参加施設におけるNAC吸入療法、CYA療法の個別研究を推進し、臨床データ集積と、比較検討を行った。

1) NAC療法については軽症例に対して治療している施設から、効果についてアンケート調査を施行した。これらの集計結果をもとに前向き試験の実施可能性を検討する。2) CYA療法アンケート調査結果からは、進行例で行っても良好な成績は得られず、むしろ早期のIIPsのうちnon-UIPに対して有効性が期待された。今後は前向き試験の可能性について検討を要す。3) pirfenidoneについては製薬企業を通じて第II相臨床試験成績が厚生労働省に許認可案件として申請されているが、第III相試験を実施して効果の再現性、副作用の軽減対策実施を盛り込んだ検討を行うため、全国70施設の選定、IRB審査を行ってきた。2004年夏から試験実施予定である。4) IFN γ のIPF臨床試験は欧米で筋肉注射剤を用いて多施設判定がなされたが、総合評価は陰性であった。しかし、呼吸機能の良好な患者では改善例が有意に高く、生命予後を左右する可能性が示唆されている。また、コンプライアンスの向上を求めてdrug delivery system（DDS）

の構築が課題である。吸入療法の可能性について、新規デバイスの開発、新規ネブライザーの開発検討を開始した。5) イマチニブの臨床試験は米国で IPF に対してパイロット試験が始められ有効性が期待されるが、日本においては慢性骨髄性白血病に対する臨床試験で、間質性肺炎の副作用が報告されており、造血器腫瘍臨床医と協力してこれらの有害事象の実態調査を行っている。

分担研究者個別研究

さらに各分担研究施設における個別治療研究を行った。特にグリベックによる PDGF 阻害作用を介した抗線維化作用を検討（曾根）、特発性間質性肺炎患者における運動負荷試験－病棟廊下およびトレッドミルを用いた6分間歩行試験－（吉村，中田）、pirfenidone 治療における HSP47 の発現について（河野）、pirfenidone 治療における PIIP 発現の経時的変化について（杉山）、間質性肺炎に対する CYA 治療の検討（吉村，貫和，千田，谷口，井上，菅）、インターフェロン γ 治療にデバイス開発に関する研究（吾妻，工藤）、その他の治療研究として MPO-ANCA 陽性 IPF/UIP の治療反応性の検討（金沢）、NSIP の治療反応性規定因子の検討（石井）、特発性間質性肺炎のステロイド治療反応性についての研究（滝沢，河野）、特発性間質性肺炎の免疫抑制剤治療に関する研究（棟方，高橋）などが報告された。

E. 結 論

1. 特発性間質性肺炎に対する研究としては、非臨床試験及び海外の検討状況、臨床研究として

の実施可能性及び対象患者等から勘案すると、Pirfenidone, イマチニブ, CYA が優先候補として挙げられる。NAC 及び IFN γ は引き続き実施可能性（デバイスの基礎検討、ネブライザーによる粒子径分布などを検討）、実施時期を検討。

2. IPF を対象とする CYA 療法及び NAC 吸入療法（急性増悪，慢性期）の実態調査について、全国的なアンケート調査を実施し、レトロスペクティブに解析を実施し、報告書を作成する。
3. IPF を対象に最大努力性歩行による6分間歩行試験時と Treadmill を用いた6分間歩行試験時の SpO₂ 値と歩行距離のバリデーション試験を実施する。
4. Pirfenidone は来年度夏を目標に計画を推進し、試験参加施設に症例を集積するため、紹介してもらうよう促す。
5. イマチニブでは米国の主要評価項目（歩行到達距離）に合わせて、Pharmacogenomics, 免疫組織学的解析の検討を加える（曾根先生）。また、懸案事項である薬剤の無償提供については、ノバルティスに意向を確認する。
6. 日本人特有の有害事象と考えられる IP の発現にも十分注意しなければならない。イマチニブ投与による IP 発現について、当該研究で実態を明らかにする研究も推進する。
7. 各薬剤のストラテジー、臨床研究計画及びインフラの整備を同時平行で作業を進めて、全体的な骨格を詰めていく。プロトコール作成における統計学的解析に関しては、外部専門家に委託することを考慮する。

コアメンバー会議記録

厚生労働科学研究

「特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究」

コアメンバー会議記録

日時：平成 15 年 9 月 2 日（火曜日）18:00～21:10
平成 15 年 10 月 7 日（火曜日）18:00～20:20
平成 15 年 10 月 17 日（金曜日）15:00～18:10

会場：フルクルムファーマ(株)会議室

会議出席者：

日本医科大学第四内科	工藤 翔二 教授	主任研究者
東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍	貫和 敏博 教授	分担研究者
東邦大学医学部呼吸器内科	中田紘一郎 教授	分担研究者
東京医科歯科大学呼吸器科	吉澤 靖之 教授	分担研究者
徳島大学分子制御内科学	曾根 三郎 教授	分担研究者
熊本大学医学部第一内科	菅 守隆 助教授	分担研究者
天理よろづ相談所病院呼吸器内科	田口 善夫 部長	分担研究者
東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍	海老名雅仁 講師	
虎の門病院呼吸器科	坪井 永保	
日本医科大学第四内科	吾妻安良太 講師	分担研究者・事務局

議事内容：

1. 班研究の経緯及び趣旨

- ・厚生労働省から提示された本研究でのキーワードは、①特発性間質性肺炎、②画期的治療法に関する研究、③臨床研究の3つであり、5剤を対象として全国規模の臨床試験を検討し、当該研究が起爆的役割を果たすことである。
- ・当該研究の柱となるものは、①臨床研究の次のステップとして企業主導の治験が誘導されてくる、或は最低限英文の論文になる臨床試験を目指したい、②成果の出る臨床研究を直ちに進めたい意向の2つである。
- ・5剤を対象とする試験での問題点としては、対象患者が競合することになるが、疾患の重症度を分け、試験の時期をずらすことによって研究が遂行できればと考えている。
- ・臨床研究の実施にあたっては、CRO（フルクルムファーマ）に委託する予定であり、当局に対しても説明を行っている。
- ・本年度の当該研究の研究テーマとして、各施設でのIPFに対するNAC吸入療法やCYA療法の使用実態について、使用しているネブライザーの種類を含めて、全国的なアンケート調査を実施し、レトロスペクティブに解析を行い報告書としてまとめたい。
- ・臨床試験として意味のある研究テーマとしては、PirfenidoneやGleevecが対象になりうると考えられる。Gleevec投与によるIPF発現例は24例であるが、症例報告の内容が非常に乏しく、本当にIPFであるかが分からないため、これらの症例を基に、当該研究で実態を明らかにする研究もテーマとして考えられる。

II. 医師主導臨床研究に関わるインフラ整備

- ・当該研究では、治験か臨床研究か、治験と臨床研究の混合とするのかといった実施方法に関する検討が必要である。
- ・医師主導治験の場合にはハードルが高くなるが、将来的に製薬企業の開発意欲をかきたてるためには、臨床研究であっても治験に限りなく近い質を担保とした医師主導の臨床試験とする。
- ・今回の厚生労働科学研究費では、全ての研究を治験レベルで実施することは不可能であり、さらに企業の全面的な協力なくしては治験の実施は不可能である。
- ・平成 15 年 7 月 30 日に厚生労働省より「臨床研究に関する倫理指針」が通知された。共同臨床研究機関による臨床研究の実施については、その共同機関の長の諮問機関として第三者的な倫理審査委員会による審議が義務づけられている。このため、本厚生労働科学研究についても、研究開始にあたり倫理審査委員会の設置を早急に考慮すべきであり、その諸費用は、厚生労働科学研究費を用いるべきとの意見が出された。

III. 各臨床研究

(1) NAC 吸入療法試験 (分担研究者 中田絃一郎)

- ・本療法での臨床効果：
 - ・352.4mg/A を生食 4ml に希釈して、1 日 2 回吸入、12 週投与において、18 例 (うち膠原病患者 10 例) で呼吸機能改善、グルタチオン増加、メチオニン減少作用において良好な成績を得ている。
 - ・IIP を対象に吸入治療を行い 61% が改善 (獨協医大 石井ら) したという報告がある。
 - ・間質性肺炎 9 例中 3 例において (虎の門 本間ら)、症状、血液ガス、炎症パラメーターの改善を認めた。3 例の内訳は IPF、RA 患者であった。
- ・欧米では内服、日本では吸入でありそれに副作用が殆どないことより、COPD 患者への投与も期待される。そのステップアップのとして IPF 患者での臨床データが必要とも考えられる。
- ・COPD の適応取得となると、承認申請する上で一番を考えなければいけないのは、薬剤自体随分古いものであるため、殆ど前臨床試験成績がないことである。
- ・ごく軽症の患者に効果が期待出来るとの意見があったが、臨床効果ははっきりしないので症例集積は難しいとの意見が出た。
- ・NAC については 10 年以上にわたり満足の行く研究報告のない中で、貴重な症例を本研究に費やす意義について質問が出た。
- ・今後検討予定とされる吸入薬剤のデバイス比較を行う価値がある。
- ・IPF を対象とする NAC 吸入療法 (急性増悪、慢性期) の実態調査について、全国的なアンケート調査を実施し、レトロスペクティブに解析を実施し、報告書を作成する。アンケート対象とする施設は、クオリティを重視して Pirfenidone の治験参加施設 (60 ~ 70 施設) を中心に実施する。1 次調査後に、より詳細な 2 次調査を実施する予定であるが、実施時期については、1 次調査の状況を鑑みて検討する。

(2) CYA 療法試験 (分担研究者 吉澤靖之)

- ・近年膠原病に合併した間質性肺病変で CYA の有効性が報告され、このため IPF に関しても CYA 投与の投与が報告されていること、また吉澤らの研究においても、既に IPF の急性増悪に CYA の投与が行われ良好な成績が認められたため、(12 例中 6 例生存) 今回、IPF の急性増悪に対する CYA の治療効果検討の医師主導臨床試験の計画について説明があった。

◆ 提案プロトコルの概要について

「特発性肺線維症の急性増悪に対する cyclosporin A の治療効果の検討」

■ 対象：

IPF を対象に厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班の手引きを参考として急性増悪と診断された症例

- ・ 症例数：30 症例
- ・ 施設数：未定

■ 安全性と臨床効果の評価：

1. Primary endpoints：6 ヶ月，1 年目の生存率
2. Secondary endpoints
 - ・ 胸部 X 線，胸部 CT の投与前からの変化量を用いた比較
 - ・ 安静時 PaO₂ の投与前からの変化量を用いた比較

■ スタディデザイン

1. オープンスタディ
 - ・ ステロイドパルス療法：メチルプレドニゾン (mPSL) 1,000mg/day を 3 日間投与しその後プレドニゾン (PSL) 1.0mg/kg/day を 4 週間継続，改善例では減量投与。
 - ・ CYA 投与：ステロイドパルス療法後早期に 2.0mg/kg/day・分 2 より開始，トラフ値を 100-150ng/mL に調整。
2. CYA 投与期間：1 年間

- ・ PM/DM 間質性肺炎には FK-506 も臨床効果がある (宮坂) との意見もあるが，今回は CYA にて検討し，プロトコル作成を吉澤，菅で進めることになった。
- ・ IPF を対象とする CYA 療法 (急性増悪，慢性期) の実態調査について，全国的なアンケート調査を実施し，レトロスペクティブに解析を実施し，報告書を作成する。アンケート対象とする施設は，クオリティを重視して Pirfenidone の治験参加施設 (60 ~ 70 施設) を中心に実施する。
- ・ 薬剤提供問題で企業の動きなし。今年度にプロスペクティブな臨床研究を開始することは困難な状況である。

(3) Pirfenidone 治験 (分担研究者 貫和敏博)

- ・ 当該薬剤の現況及び今後の計画について説明があった。前回の 6 ヶ月投与の 109 例にて申請中であるが，当局より 9 ヶ月投与における当該薬剤の有効性に関し説明を求められていることを踏まえ，今回の第 3 相試験を計画することになった旨説明があった。

◆ 提案プロトコルの概要について

「S-7701 の特発性肺線維症に対する有効性と安全性を検証するために，プラセボを対照とする二重盲検法により主要評価項目 (労作時 SpO₂ の最低値) の変化量を比較しプラセボに対する優越性を検討する。また，高用量群と低用量群を設定し，S-7701 の 2 用量による用量反応性も検討する。その他，個々の患者における本剤の治療反応性及び安全性を検討するために，薬物動態の検討及び遺伝子解析を行う」

■ 対象：

特発性肺線維症 (厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班第 4 次改定案の特発性肺線維症の臨床的診断基準に基づき，特発性肺線維症と診断されていること)

- ・ 症例数：240 例 (1,800mg/日 (H 群) 80 例，1,200mg/日 (L 群) 80 例，プラセボ群 80 例)

・施設数：要検討

■安全性と臨床効果の評価：

1. 有効性

・ Primary endpoints：6分間歩行試験における労作時 SpO₂ の最低値

・ Secondary endpoints：

・ 6分間歩行試験終了時の Borg スケール

・ 6分間歩行試験における労作時 SpO₂ の面積

・ 肺機能検査値 (VC, TLC, DLco)

・ 肺機能検査値改善度の比較

・ 急性増悪の発現率の比較

・ 画像所見 (胸部 X 線像, 高解像 CT 像)

・ KL-6 及び SP-D

2. 安全性

・ 自覚症状・他覚所見

・ 皮膚症状

・ 臨床検査

・ S-7701 及び代謝物の血中濃度

・ 遺伝子解析

■ スタディデザイン：プラセボを対照とする二重盲検 3 群比較試験 (企業主導試験)

・ 投与期間：52 週間

- ・ 例数 (240 例) が多く, 他研究との症例登録のバランス確保をする。
- ・ Pirfenidone の前回の治験では, 季節効果が薬効評価を上回り, 薬効として意味があるものなのかという疑問が生じている。現時点では, Survival を endpoint にすべきであるという意見もある。
- ・ Survival での差は, 軽症例で見出されることが予想され, その結果, フォローアップ期間が長くなる。また Censored Case が多くなると, 症例数の増大を招くこととなる。
- ・ VC が良好な症例は, 薬効差が出やすい。IFN- γ では, %VC 55%以上の早期例で差を認めている。早期例, 進行例を別々に登録する必要性はないのかという疑問がある。
- ・ Treadmill 試験に 30m/min を追加しても, Pirfenidone の前回の成績は変わらないと考えられる。途中中止している患者群に対して Pirfenidone が奏効するのかという疑問がある。一方で, 中止例を少なくしてデータの分散を少なくすれば有意差が出やすくなるという考えもある。
- ・ 症例数設計について竹内先生と協議し, High Dose:Placebo:Low Dose=2:2:1 で計 200 例と設定した。
- ・ 海外との比較可能性を考慮して, Secondary として自由歩行試験時の歩行距離, SpO₂ を採用する。

(4) インターフェロン γ 吸入療法試験 (主任研究者 工藤翔二)

- ・ インターミューン社は, 欧米において, 軽症例に限定した再試験を検討中。また Pirfenidone との併用試験に関しても検討中。当局も当該薬剤における治療に関心を持っている。大塚製薬の粉末吸入薬に関しては, 新薬開発レベルの試験成績が求められることから, 企業主導が望ましいと考えられる。
- ・ 現在国内外における当該薬剤開発進行状況から考慮し, 厚生科学研究後期に検討すべき課題と考える。
- ・ 研究班としては, 吸入療法に関し焦点を絞って研究すべきであろう。
- ・ 生物由来製品に該当すると考えられることから, 薬剤の取扱い等に関して, 化学合成品以上に規制があることから企業主導が望ましい。
- ・ IFN- γ 吸入について, 粒子径の検討 (医療機器) 用サンプルの提供依頼可否を塩野義製薬に打診。非臨床

試験用であれば、臨床用に比べ社内手続きは容易である（塩野義製薬）。

- ・吸入療法に関して、デバイスの妥当性が十分に検討されているとはいえ、明確になっていないため、特に IFN- γ のような生物学的製剤では肺胞への到達度・生物活性の維持の確認が必要であると考えられる。文献的な調査を実施した上で、非臨床試験を実施する予定である。なお、従来の気道用ネブライザーを用いた研究が共立薬科大学とオムロンで検討が進められているとの情報がある。

(5) Gleevec 療法（分担研究者 曾根三郎）

- ・前臨床試験として、PDGF receptor tyrosine kinase inhibitor (Gleevec) を用いたプレオマイシン誘発肺線維症モデルにて抗線維化作用があることから、IPF 症例を対象とした医師主導の臨床試験が提案された。さらに、IPF に対する Gleevec の臨床試験が米国で既にスタートし、HP にて被験者募集が行われていることについて説明があった。

◆ 提案プロトコルの概要について

「特発性肺線維症患者を対象とした STI571 (Gleevec) の第 I/II 相臨床試験 (案)」

■ 対象：

ATS/ERS による International Consensus Statement (Am J Respir Crit Care Med 161:646-664, 2000) により診断された特発性肺線維症患者（中等症）

- ・症例数：50 例
- ・施設数：10 施設（5 例以上／施設）

■安全性と臨床効果の評価：

1. Primary endpoints

- ・安静時血液ガス
- ・呼吸機能検査（肺活量，拡散能）
- ・6 分間歩行試験における労作時 SpO₂

2. Secondary endpoints

- ・PDGFR およびそのリン酸化抑制効果の免疫組織学的解析 (TBLB)
- ・cDNA マイクロアレイ（治療前の VATS 施行症例）
- ・胸部画像所見 (HRCT)
- ・間質性肺炎マーカー (KL-6, SP-A, SP-D)
- ・QOL

■スタディデザイン：

- ・STI571 100mg/day, 200mg/day, 400mg/day を 2 週間ごとに増量し、安全性に問題がなければ、400mg/day を 12 ヶ月投与
- ・治療期間：48 週間

- ・企業からの薬剤の無償提供が前提であり、本邦での臨床試験実施に向けて Novartis 側に提案しているが、薬剤提供問題で動きなし。今年度にプロクベクティブな臨床研究を開始することは困難な状況である。
- ・ノバルティスに対して、IPF を対象とする Gleevec 療法の臨床試験を提案し、薬剤提供の打診を行った。ノバルティスファーマ株式会社は、薬剤提供に関して、まず班長名での要望書を要求。要望書入手後に社内検討開始となる。
- ・薬剤の提供を承認するか否かは、スイス本社意向に大きく左右される。日本サイドでは非常に好意的であるが、ノバルティスの社内ルールとして、同様な試験を実施中の場合には、他の同一疾患を対象にした医師主導型の臨床研究は先行する試験結果を待ってその実施を判断することになっているため、最

最終的な判断を待っている状況である。

- ・米国と同様に IPF を対象とした試験を研究者主導の臨床試験として日本で実施するためには、ノバルティスに対してその臨床的意義を示すことが重要である。
- ・Gleevec における米国の試験については、本年 5 月から開始、来春終了予定であったが、現時点で症例が当初予定の 3 割しかエントリーされていない状況からすると、終了予定は 2004 年 12 月頃になると考えられる。
- ・Gleevec に対する臨床試験に関しては、プロトコールをノバルティスに来週送付予定であり、一部は英文にしてスイス本社に送付予定である。
- ・試験デザインの一部として、マイクロアレー解析による効果予測因子の検討は、Gleevec 治療にとって非常に重要な情報となり得る。但し、VATS による組織採取の実施は、VATS 適応可能で、かつ IC を取得した少数例の患者に限らざるを得ない。実施可能施設の選定、患者群の偏りなどの問題が想定されるが、現時点では、試験計画書に含める方向で進める。
- ・日本人特有の有害事象と考えられる間質性肺炎の発現にも十分注意しなければならない。Gleevec 投与による間質性肺炎 (IP) の発現例は 24 例であるが、Iressa 投与による IP 発現とは異なり、Gleevec では殆どの症例で回復している。また、男女による性差もみられていない。一方で IP 発現に関しては、日本人と欧米人の人種差による違いの可能性も考えられる。症例報告の内容が非常に乏しく、本当に IP であるかが分からないため、これらの症例を基に、当該研究で実態を明らかにする研究もテーマとして考えられる。

(5) IPF 評価項目：6 分間歩行試験

- ・厚生労働科学研究のテーマとして、IPF の特殊性から Primary Endpoint をどこに置くべきかという点は、重要であり避けて通れない。まず、第一歩を踏み出すことは不可能ではない。
- ・特発性間質性肺炎の評価方法、特に Pirfenidone 治療で使用した評価方法「Treadmill を用いた 6 分間歩行試験時の SpO₂ 値」について、十分なバリデーションがとられていない。Bosentan においては、6 分間自由歩行時の歩行距離、IFN- γ においては、survival time を primary endpoint としており国際的にも評価方法は定まっていない。方法論としては、Pirfenidone で新しい提案を行ったが、汎用される評価方法としては、多くの課題が残っている。汎用される評価方法として多くの課題が残っているため、評価方法のバリデーション試験を実施し検討したい。

◆ Treadmill を用いた 6 分間歩行試験の課題

- ・SpO₂ 変化量の疾患重症度へのインパクトが明らかではない。海外での Treadmill 6 分間歩行試験では酸素補充が可能であり評価方法が定まっていない。国内でのデータ蓄積・解析により、Treadmill の利点を海外へ発信することは重要と思われる。
- ・プロスペクティブな Treadmill 6 分間歩行試験は、今後開始される Pirfenidone 第Ⅲ相試験にとって、被験者が検査になれているという点でメリットがある。前回の試験では、Treadmill を初めて経験する被験者が含まれており、何らかの成績への影響を危惧している。
- ・Treadmill 試験は、まず 1 分間の練習の後、本試験を実施することで問題は生じないと考えられる。
- ・IPF の primary 評価として Treadmill を用いることは、簡易なものではないという点で汎用しにくい課題がある。
- ・Treadmill 試験においては、最後まで歩ききれなかった途中中止例での評価が困難である。Pirfenidone の前回の試験では、中止基準として 2 要因を絡めたものを採用しているほか、階段歩行で Desaturation した患者を登録し、その患者群で SpO₂ の急激な降下が見られ途中中止している。中止は当然なことと考えられるが、一方で、これらの患者群を評価することは IPF 評価にとって重要である。

- ・自由歩行により平均スピードを予測し、Treadmill 試験を行えば、最後まで歩ける患者数は増える。Pirfenidone の前回の治験では、40m/min であったが、30m/min を追加することは可能である。
- ・肺気腫の研究では、リハビリテーションを行うことにより、意識的に歩行距離が多くなり、反面 SpO₂ が低下すると報告されている。
- ・当該研究テーマとして、IPF を対象に最大努力性歩行による 6 分間歩行試験時と Treadmill を用いた 6 分間歩行試験時の SpO₂ 値と歩行距離のバリデーション試験を実施する。
- ・虎の門病院 坪井先生が実施されている Treadmill と自由歩行との 6 分間歩行比較試験（現在 10 症例、呼吸器学会のワークショップで発表予定）のプロトコル骨子を提供頂き、プロスペクティブなデータ集積の観点から意見を収集し、計画骨子案を作成する。
- ・当局の考えとして、Surrogate Endpoint で承認した場合、Survival Time のような True Endpoint での試験データを要求される可能性を否定できない。True を反映する適切な Surrogate を検索し、True との相関データを蓄積する必要もある。今後、認可される薬剤にとっても、3 年以上のフォローアップが必要となる臨床試験の実施は、極めて困難である。
- ・Primary Endpoint に関して、Survival との相関に関するものを塩野義製薬が集めている。一覧表及びペーパーの提供は可能である。
- ・COPD のデータは比較的多くあるが、IPF については、リハビリテーションの対象となっていないため Exercise データは極めて少ない。
- ・ERS シンポジウムにおいても、IPF については、薬剤毎の状況が報告された。運動負荷のターゲットが明確ではなく薬剤毎に相違するという状況である。

IV. まとめ

- ・特発性間質性肺炎に対する研究としては、非臨床試験及び海外の検討状況、臨床研究としての実施可能性及び対象患者等から勘案すると、Pirfenidone, Gleevec, CYA が優先候補として挙げられる（NAC 及び IFN- γ は引き続き実施可能性（デバイスの基礎検討、ネブライザーによる粒子径分布など・実施時期を検討））。
- ・IPF を対象とする CYA 療法及び NAC 吸入療法（急性増悪、慢性期）の実態調査について、全国的なアンケート調査を実施し、レトロスペクティブに解析を実施し、報告書を作成する。
- ・IPF を対象に最大努力性歩行による 6 分間歩行試験時と Treadmill を用いた 6 分間歩行試験時の SpO₂ 値と歩行距離のバリデーション試験を実施する。
- ・Pirfenidone は症例集積のために試験に参加できない施設からは症例を他の施設に紹介してもらうよう促す。
- ・Gleevec では米国の主要評価項目（歩行到達距離）に合わせて、Pharmacogenomics, 免疫組織学的解析の検討を加える（曾根先生）。また、懸案事項である薬剤の無償提供については、ノバルティスに意向を確認する。
- ・日本人特有の有害事象と考えられる IP の発現にも十分注意しなければならない。Gleevec 投与による IP 発現について、当該研究で実態を明らかにする研究もテーマとして考えられる。
- ・各薬剤のストラテジー、臨床研究計画及びインフラの整備を同時平行で作業を進めて、全体的な骨格を詰めていく。プロトコル作成における統計学的な部分に関しては、外部専門家を入れるなど、外部研究者に依頼することも考慮する。

以上

Web-based アンケート調査システムの構築