

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

特発性肺線維症の進行防止におけるピルフェニドンおよびピルフェニドン＋
N-アセチルシステイン(NAC)吸入併用療法に関する前向き多施設共同治療研究

研究分担者 本間栄（東邦大学教授）

研究要旨

【背景】特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) は、慢性進行性の経過をたどり、高度の線維化が進行し不可逆性の蜂巢肺形成をきたす予後不良の難治性疾患である。ピルフェニドン(pirfenidone)は日本と欧米諸国でその肺活量の低下抑制効果が確認された新規の抗線維化薬であり、IPF に対して世界で使用されている。一方、N-アセチルシステイン(N-acetylcysteine; NAC)は我が国で早期 IPF に対して単独吸入療法による効果が検証され、層別解析で有効な群の存在が報告されている。しかしながら IPF に対するピルフェニドンと NAC の併用効果についての報告はこれまでない。【対象と方法】今回、ピルフェニドンと NAC 吸入療法の併用を行い、その上乗せ効果の有用性を検討することを目的とし、ピルフェニドン単独療法下で FVC が低下する症例に対して、ピルフェニドン単独療法群を対照として、NAC 吸入療法併用の有効性と安全性を並行群間比較試験により検討する臨床試験を計画した。本研究は、難治性間質性肺炎の治療法を新たに確立し、予後の改善を図るための新しい知見を得る一助になるものと考えられる。【現在の進捗状況】2014 年 8 月に臨床研究実施計画書、同意説明文書を作成し、東邦大学医療センター大森病院倫理委員会に本研究の倫理審査を依頼し、2014 年 9 月 30 日に承認を得た。その後、全国のびまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究班の研究分担者、研究協力者に臨床研究実施計画書、同意説明文書を送付し、これをもとに各施設の倫理委員会の承認を得た。また NAC 吸入に使用するネブライザーの効率について検討し、霧化率、吸入アドヒアランスなどの観点から、メッシュ式超音波ネブライザー (NE-U07、オムロン)を用いることとし、全国の各施設への配送を手配した。これと並行して、データセンターへの臨床情報登録システムや画像評価システムを構築し、2015 年 3 月から試験登録を開始した。2015 年 10 月、新規抗線維化薬 (ニンテダニブ) が発売され、ピルフェニドン単剤悪化例に対して新規抗線維化薬への変更選択肢がないことは倫理的に問題が生じるのではないかと疑義が生じた。これらの観点から、現行の PFD 使用中の悪化例に限った選択基準から、安定例、新規導入症例を含めたより広い選択基準へと変更するために、全国の班員に対してこの選択基準の改訂に関してアンケート調査をおこなった。その結果、賛成多数で賛同が得られたため、選択基準の改訂を行なった。2015 年 11 月 10 日に改訂したプロトコルに関して、東邦大学の倫理委員会の承認を得て班員へ新規プロトコルを配布した。これに伴い、データセンターへ新規選択基準に対応した臨床情報登録システムの変更を依頼し、11 月 11 日に変更が完了し、新規エントリー基準でのエントリーが可能となった。当初のエントリー期間では登録症例が目標に達しないことが予想されたため、エントリー期間の延長の是非について班員にアンケート調査をおこなったところ、22 施設から回答が得られ、賛成、21 施設、反対 1 施設であり、賛成多数でエントリー期間を延長することとなった。延長の期間については、倫理委員会への申請等を考慮し 2017 年 6 月までの 6 ヶ月間の試験期間の延長とした。その後症例が集積され、計 81 例が登録され 2017 年 6 月 30 日をもってエントリー期間が終了となり、現在症例の追跡をおこなっている。

A. 研究目的

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) は、慢性進行性の経過をたどり、高度の線維化が進行し不可逆性の蜂巢肺形成をきたす予後不良の難治性疾患である。ピルフェニドン(pirfenidone)は日本と欧米諸国でその肺活量の低下抑制効果が確認された新規の抗線維化薬であり、IPF に対して世界で使用されつつある。一方、N-アセチルシステイン(N-acetylcysteine; NAC)は我が国で早期 IPF に対して単独吸入療法による効果が検証され、層別解析で有効な群の存在が報告されている。しかしながら IPF に対するピルフェニドンと NAC の併用効果についての報告はこれまでない。特発性肺線維症 (IPF) を対象とし、ピルフェニドン (P

FD) と N-acetylcysteine (NAC) の併用を行い、その上乗せ効果の有無を検討するために、ピルフェニドン単独療法を対照としてその有効性と安全性を並行群間比較試験により検討する。

B. 研究方法

1. 実施予定期間：2015 年 1 月～2016 年 12 月 (エントリー期間)、2017 年 12 月最終解析
試験デザイン：中央登録方式による多施設共同、無作為、オープン、並行群間比較試験
対象：下記選択基準を満たし、除外基準に抵触しない IPF 患者。
2. 選択基準：
ATS/ERS/JRS/ALAT の guideline に基づき HRCT を中

中央判定し UIP and/or possible UIP と診断された患者、または病理組織学的に IPF/UIP と確定診断された患者

- (1) 同意取得時の年齢が 40 歳以上である患者
- (2) 性別：不問
- (3) ピルフェニドン単独(1200-1800mg/日)で継続治療中もしくは、新規にピルフェニドン(1200-1800mg/日)を開始する患者(nintedanib からの変更も含む)
- (4) %FVC 50%, %DLco 35%, FEV1% > 70%, 重症度, 労作時 desaturation の有無を問わない。
- (5) 入院/外来：不問
- (6) 試験参加の同意を患者本人から文書にて取得
- (7) 過去 1 ヶ月以内に NAC 吸入療法歴のない患者

除外基準：

- (1) 高度の心疾患を有する患者
- (2) ALT、AST のいずれかが施設基準値上限の 2.5 倍を超える患者
- (3) 血清クレアチニンが施設基準値上限の 1.5 倍を超える患者
- (4) 抗腫瘍化学療法又は胸部に対する放射線治療の既往がある患者
- (5) 妊婦あるいは妊娠している可能性のある女性及び授乳中の女性
- (6) 呼吸機能検査が実施できない患者
- (7) 肺移植の確実な候補者として挙げられている患者
- (8) 登録前 3 ヶ月以内に、ステロイド剤(外用薬を除く)をプレドニゾン換算量として 20mg/day を超過する用量で使用している。もしくは登録前 1 ヶ月以内に、NAC、Nintedanib を使用している患者
- (9) 免疫抑制剤(アザチオプリン、シクロホスファミド、ペニシラミン、メトトレキサート、シクロスポリン、タクロリムス水和物等)の使用歴がある患者
- (10) 登録時に下記疾患を合併していることが判明している患者
肺動脈性肺高血圧症、気管支喘息、サルコイドーシス、気管支拡張症、悪性新生物(肺癌術後、完全切除例で術後補助療法が不要な症例は参加可能であるが再発時は脱落) 呼吸器感染症
- (11) 過去 3 ヶ月以内に他の臨床試験あるいは治験に参加した患者
- (12) その他の試験責任(分担)医師が被験者として不適当と判断した患者

3. 予定症例数：

PFD 単独群(P 群)：75 例

PFD +NAC 併用群(P+N 群)：75 例

4. 試験薬剤, 用法用量, 投与期間：

・PFD 単独群(P 群)：PFD 1200-1800mg/day を内服する。

・PFD +NAC 併用群(P+N 群)：PFD 1200-1800mg/day

を内服しこれに NAC(ムコフィリン)吸入液:20%, 2mL を生理食塩水 6ml で希釈し超音波ネブライザー：NE-U07(オムロン)で 1 日 2 回吸入を併用する。投与期間は 48 週間。

5. 評価項目：

【主要評価項目】

努力肺活量(FVC)の変化量, 変化率

【副次評価項目】

- (1) 6 分間歩行試験における歩行距離及び SpO2 最低値の変化量, 変化率
- (2) 肺活量(VC), %VC, TLC, %TLC, DLco, %DLCO の変化量, 変化率, FVC および VC で 5%以上の悪化, 改善, 5%以内の安定の 3 つのカテゴリ解析
- (3) 血清マーカー(KL-6, SP-D, SP-A)の変化量,
- (4) HRCT 上, 肺野のすりガラス陰影の消長・蜂巣肺の出現ないし増加もしくは不変
- (5) 自覚症状(呼吸困難:mMRC の変化)
- (6) 健康関連 QOL の評価: CAT score
- (7) 安全性
- (8) 急性増悪の発現率
- (9) 無増悪期間の分布
- (10) 生存期間

6. 中止基準：

下記の基準に該当する場合は試験薬の投与を中止する。

- (1) 原疾患が悪化し、本試験薬の投与継続が困難もしくは別の治療に代える必要があると試験責任(分担)医師が判断した場合
 - (2) 合併症の悪化もしくは有害事象の発現により、投与を中止すべきであると試験責任(分担)医師が判断した場合
 - (3) 有害事象が 2 週間経過しても回復せず、試験薬の再開が困難であると判断した場合
 - (4) 上記の(3)を除く、試験薬の関連が否定できない Grade2 の有害事象(有害事象共通用語基準 v4.0 日本語訳 JCOG/JSCO(以降 CTCAEv4.0)による)が発現した場合(腹部症状については、Grade2 までの場合、ピルフェニドン 1800mg から 1200mg に減量し継続投与可能)。休薬可能期間は両薬剤とも総計 4 週間までとする。
 - (5) 本試験の対象として不適切であることが判明した場合
 - (6) 被験者の都合により評価に必要な観察・検査の実施が不可能であることが判明した場合
 - (7) 被験者が本試験実施計画に著しく違反し、本試験薬の適正な評価が不可能であると試験責任(分担)医師が判断した場合
 - (8) 被験者が同意を撤回した場合
 - (9) 本試験中に妊娠が確認された場合
 - (10) 本試験全体の中断、中止が決定した場合
- 以上の中止基準により試験薬の投与を中止した場合でも、呼吸機能やその他の副次的評価項目は継続して測定を行う。

7. 併用禁止薬:

- (1) プレドニゾロン換算量として20mg/dayを超過する用量のステロイド剤、免疫抑制剤
- (2) 抗線維化薬 (Nintedanib, コルヒチン、インターフェロン、プロスタグランジン E2 等)
- (3) 1ヶ月以上の14、15員環マクロライド系およびケトライド系抗生物質の投与
- (4) 好中球エラスターゼ阻害剤
- (5) 治験薬及び未承認薬

C. 結果

現在の準備状況:2014年8月に臨床研究実施計画書, 同意説明文書を作成し, 東邦大学医療センター大森病院倫理委員会に本研究の倫理審査を依頼し, 2014年9月30日に承認を得た。その後, 全国のびまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究班の研究分担者、研究協力者に臨床研究実施計画書, 同意説明文書を送付し, これをもとに各施設の倫理委員会の承認を得た。

また NAC 吸入に使用するネブライザーの効率について検討し、霧化率、吸入アドヒアランスなどの観点から、メッシュ式超音波ネブライザー (NE-U07、オムロン) を用いることとし、全国の各施設への配送を手配した。

これと並行して、データセンターへの臨床情報登録システムや画像評価システムを構築し、2015年3月から試験登録を開始した。

2015年10月、新規抗線維化薬 (ニンテダニブ) が発売され、ピルフェニドン単剤悪化例に対して新規抗線維化薬への変更選択肢がないことは倫理的に問題が生じるのではないかと疑義が生じた。これらの観点から、現行の PFD 使用中の悪化例に限った選択基準から、安定例、新規導入症例を含めたより広い選択基準へと変更するために、全国の班員に対してこの選択基準の改訂に関してアンケート調査をおこなった。その結果、賛成多数で賛同が得られたため、選択基準の改訂を行なった。

2015年11月10日に改訂したプロトコルに関して、東邦大学の倫理委員会の承認を得て班員へ新規プロトコルを配布した。これに伴い、データセンターへ新規選択基準に対応した臨床情報登録システムの変更を依頼し、11月11日に変更が完了し、新規エントリー基準でのエントリーが可能となった。

D. 考察

現在のエントリー期間では登録症例が目標に達しないことが予想されたため、エントリー期間の延長の是非について班員にアンケート調査をおこなったところ、22施設から回答が得られ、賛成、21施設、反対1施設であり、賛成多数でエントリー期間を延長することとなった。延長の期間については、倫理委

員会への申請等を考慮し2017年6月までの6ヶ月間の試験期間の延長とした。その後症例が集積され、計81例が登録され2017年6月30日をもってエントリー期間が終了となり、現在症例の追跡をおこなっている。

E. 文献: なし

F. 健康危険情報: なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sakamoto S, Muramatsu Y, Sato K, Ishida F, Kikuchi N, Sano G, Sugino K, Isobe K, Homma S: Effectiveness of combined therapy with pirfenidone and inhaled M-acetylcysteine for advanced idiopathic pulmonary fibrosis: A case-control study. *Respirology* 20: 445-52, 2015
2. Isshiki T, Sakamoto S, Kinoshita A, Sugino K, Kurosaki A, Homma S: Recombinant human soluble thrombomodulin treatment for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A retrospective study. *Respiration*, 89: 201-7, 2015.
3. 坂本 晋、杉野圭史、本間 栄: 特発性肺線維症の進行防止におけるピルフェニドンおよびピルフェニドン+N-アセチルシステイン (NAC) 吸入併用療法に関する前向き多施設協同研究. 厚生労働科学研究委託業務難治性疾患実用化研究事業びまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究平成26年度研究報告書, p55-58, 2015
4. 坂本 晋、杉野圭史、本間 栄: 特発性肺線維症の進行防止におけるピルフェニドンおよびピルフェニドン+N-アセチルシステイン (NAC) 吸入併用療法に関する前向き多施設協同研究. 厚生労働科学研究委託業務難治性疾患実用化研究事業びまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究平成27年度研究報告書, p51-54, 2016

2. 学会発表

1. 坂本 晋、石田文昭、本間 栄: 重症度3-4度IPFに対するpirfenidoneとN-acetylcysteine長期併用投与例の臨床的検討. 第55回日本呼吸器学会学術講演会, ミニシンポジウム, 東京, 2015.4

H. 知的財産権の出願・登録状況: なし