

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

特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法
(PMX療法)の有効性及び安全性に関する探索的試験

研究分担者 吾妻安良太（日本医科大学教授）

研究要旨

近年、特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis: IPF)の急性増悪に対する、PMX（ポリミキシン B 固定化カラム Polymyxin B-immobilized fiber column: PMX による血液浄化）療法の有効性が報告されている。当療法における研究は、2004年7月頃から始められ、数々のPMX療法に関する有効性やメカニズムの解明についての報告がなされている。その後2009年には、厚生労働省びまん性肺疾患に関する調査研究班が組織され、本格的に研究が始められてきた。本研究班では、これまでのPMX療法の有効性について全国規模で後ろ向き検討を行い、IPF急性増悪73例でPMX療法施行により有意な酸素化(P/F比)の改善、末梢白血球数の有意な低下を認め、急性増悪後4週での予後も70.1%と既報より良好な結果であることを平成22年度の研究会で報告している。それらの結果を踏襲し、高度医療機能評価制度を利用して、「IPF急性増悪例に対するPMX療法の有効性及び安全性に関する探索的試験」を企画し、平成25年12月27日に厚生労働省医政局研究開発振興課によって先進医療Bとしての告示を得ている。既に2施設で19名(目標20名)の被験者が登録されており、現時点での生存率は4週で63%(12/19例)、12週で47%(9/19例)という良好な結果が得られている。現在は企業サポートを得て、探索的評価項目であるサイトカインの測定や、今後の企業治験に向けたプロトコル作りも並行して進めている。

A. 研究目的

IPFの急性増悪患者を対象とし、従来の薬剤投与(ステロイド大量療法+好中球エラスターゼ阻害薬+免疫抑制剤投与)による治療に、PMX療法を追加したときの、有効性及び安全性を検討する。

B. 研究方法

【研究デザイン】

単群(シングルアーム)、非対照、非盲検(オープン)、多施設共同試験として実施。

【設定根拠】

本対象疾患は急性増悪を引き起こす頻度が高く、予後不良であり有効な治療法は確立していない。そこで、本臨床研究では現在適用されているステロイドパルス療法を中心とした薬剤治療にPMX療法を上乗せし、臨床的意義のある治療効果の検証及び安全性の確認を目的とした探索的試験とする。

【対象】

急性増悪時のIPF患者(日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会編集の「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き」の基準に準じる)

【選択基準】

- 1) 同意取得時の年齢が20歳以上、80歳未満の患者
- 2) 本臨床研究への参加について、文書による同意が得られた患者。患者の意識がない場合等、患者からの同意取得が困難な場合は、代諾者から文書同意を得ることを可とする
- 3) IPF経過中に1ヵ月以内の経過で、以下の全てがみられる場合

- 呼吸困難の増強

- 胸部画像(原則としてHRCT所見)で蜂巣肺病変に加えて、新たに生じたすりガラス陰影・浸潤影

- PaO₂の低下(同一条件下でPaO₂ 10 mmHg以上)

4) 登録時のP/F比が300未満の患者*

5) 同意取得以前に、PMX療法の施行経験がない患者*4)については、厚生労働省医政局より2013年5月9日付け照会事項があり、具体的な酸素化の基準を追記した。

【除外基準】

- 1) 同意取得時の年齢が80歳以上の患者
- 2) 妊婦又は授乳婦あるいは妊娠の可能性のある患者
- 3) 血液浄化法、体外循環療法に対してアレルギーなどの既往がある患者
- 4) 他の未承認医療機器あるいは未承認薬の治験に参加している、もしくは治験終了後3ヵ月を経過していない患者
- 5) 末期癌、慢性腎不全、7日以内の死亡が予測される等、本臨床研究の評価が困難な患者
- 6) エンドトキシン血症の患者
- 7) 臨床的な判断で、明らかな肺感染症、気胸、肺塞栓や心不全が認められた患者
- 8) その他、研究責任者が不相当であると判断した患者

【中止・脱落基準】

- 1) 試験期間中に合併症の悪化による危険があると判断された場合
- 2) 重篤な有害事象が発現し、試験の継続が困難となった場合

- 3) 有害事象が発現し、研究責任者が継続不可能と判断した場合
- 4) 被験者自身または代諾者から同意の撤回、あるいは参加中止の申し出があった場合
- 5) 本試験実施期間中に被験者が除外基準に該当する状態となった場合、あるいは除外診断に該当していた事が確認された場合
- 6) その他の研究責任者が継続不可能であると判断した場合

【研究対象機器】

製品名「トレミキシン」20R（東レ製）
ポリミキシン B が固定化されたポリスチレン誘導体
繊維を充填した血液浄化器

【実施方法】

本研究に組み入れた全ての患者に対し、

(1) 薬物療法

ステロイド大量療法
免疫抑制剤
好中球エラスターゼ阻害薬

(2) PMX 療法

抗凝固薬（ナファモスタットメシレート）投与

下

流量 60～100 mL/分
トレミキシン 1 本につき 6 時間以上（24 時間
まで）

最低 2 本（最大 3 本）を使用

PMX 療法終了後 12 週間まで経過観察

【施行期間（集中治療法）】

1. ステロイド大量療法としてメチルプレドニゾン（mPSL）を

500 mg/日を 3 日間

250 mg/日を 3 日間

125 mg/日を 3 日間 とし、

以後プレドニゾン（PSL）を 0.5 mg/kg/日より漸減し、ステロイド大量療法開始と同時に好中球エラスターゼ阻害薬（シベレスタット）を 4.8 mg/kg / 日投与する。また、原則としてステロイド大量療法開始後 5 日以内にシクロホスファミド 500 mg/m² を投与し、その後 7 日以内に、シクロスポリン（100～150 mg/日）投与を追加する。広域抗生剤併用も可とする。なお、これらの免疫抑制剤は実施責任医師又は分担医師の医学的判断により投与を取り止めることができる。

2. ステロイド大量療法開始後原則として 5 日以内に PMX 療法を開始する。PMX 療法開始後 6 時間で肺酸素化能評価を行い、トレミキシン 2 本目終了後に P/F 比で 10 Torr 以上の悪化を認めた場合には無効と判断し、PMX 療法を終了する。トレミキシンは 1 本目終了後、24 時間以内に 2 本目の施行を行う。3 本目の使用に関しては、2 本目終了後、72 時間以内に施行とする。PMX 療法施行中は、酸素流量や人工呼吸器設定は変更しない。ただし、実施責任医師又は分

担医師の医学的判断により変更できるものとする。

【経過観察期間（PMX 療法開始後 12 週間）（維持療法）】

PMX 療法終了後の薬物治療として、急性増悪期のステロイド大量療法から引き続いたステロイド減量法、並び免疫抑制剤（シクロスポリン）及び好中球エラスターゼ阻害薬（シベレスタット）との併用療法を用いる。なお、免疫抑制剤及び好中球エラスターゼ阻害薬による治療は、実施責任医師又は分担医師の医学的判断により取り止めることができる。

【併用薬・併用療法】

IPF の急性増悪時の従来治療として、下記 1)、2) 及び 3) の薬剤を用いる。PMX 療法施行時は 4) の投与下にて実施する。5) は併用可とする

1) ステロイド剤（メチルプレドニゾン、プレドニゾン）

2) 免疫抑制剤（シクロホスファミド、シクロスポリン）

3) 好中球エラスターゼ阻害薬（シベレスタット）

4) 抗凝固薬（ナファモスタットメシレート）

5) 広域抗生剤

【評価項目】

短期効果：PMX 療法開始時から終了後 1 週間まで

中期効果：PMX 療法終了後 4 週間及び 12 週間

【主要評価項目】

PMX 療法開始後 4 週間の生存率（Kaplan- Meier 法）

【副次評価項目】

1) 肺酸素化能の短期効果

・ P/F 比

・ AaDO₂

2) 胸部画像の短期及び中期効果

・ X 線画像又は HRCT 画像

3) 血中 CRP の短期効果

4) 肺酸素化能の中期効果

・ P/F 比

・ AaDO₂

5) 人工呼吸器の使用期間

6) PMX 療法開始後 12 週間の生存率（Kaplan-Meier 法）

【検証的試験への移行の判断】

本臨床研究における生存率の信頼区間の下限（39%）が、報告されている既存の治療法の生存率上限（実測値、40%）と同等以上とする。ただし、判断基準を満たさなかった場合においても、その原因を分析し合理的根拠に基づき対策を取り得る場合は、本臨床試験結果の解析と共に患者選択の臨床的多様性も考慮し、検証的試験への移行を判断する。

【目標症例】

登録患者数として：100 症例

解析対象患者数として：20 症例

【試験実施期間】

2015 年 1 月～2018 年 6 月予定

【実施医療機関】

C. 結果

実施状況を表 1 に示した。

D. 考察

本品は、ポリミキシン B とエンドトキシンとの親和性を応用して、エンドトキシンを選択的に吸着除去する目的に開発されているが、本品の IPF 患者における作用機序は不明な点が多い。

急性増悪をきたした間質性肺炎患者に対する PMX 療法により、炎症性サイトカイン (MCP-1) や蛋白分解酵素 (MMP-9) の減少が認められ、単球や好中球等の白血球の活性化が抑制されるといった報告がある^{1, 2)}。MCP-1 はケモカインの (CC) サブファミリーのメンバーで、単球にとって特異的な遊走活性を示し、また単球表面の接着分子の発現に参与しているため、炎症局所への単球の遊走、内皮細胞との接着及び内皮下への浸潤に深くかかわりを持つといわれている。また、MMP-9 は好中球活性に由来した蛋白分解酵素であり、肺組織傷害や血管透過性亢進を惹起するといわれている。PMX が活性化した好中球や単球を選択的に吸着除去することで、産生されるこれらの因子に効果をもたらす作用機序を想定している。

E. 文献

- 1) Seo Y. et al: Beneficial effect of polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Internal Medicine 45, 1033-1038, 2006
- 2) Abe S. et al: Neutrophil adsorption by polymyxin B-immobilized fiber column for acute exacerbation in patients with interstitial pneumonia: a pilot study. Blood Purification 29, 321-326, 2010
- 3) Abe S. et al: Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) treatment for idiopathic pulmonary fibrosis with acute exacerbation: a multicenter retrospective analysis. Internal Medicine 51(12):1487-91.2012

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

表 1

実施状況 (2017年11月30日時点)

2017/12/02

| 症例番号* | 4週生存率 | 12週生存率 |
|--------|---------------|--------------|
| 2-01 | ○ | × |
| 1-01 | ○ | × |
| 1-02 | ○ | ○ |
| 2-02 | × | × |
| 2-03 | ○ | ◇ |
| 1-03 | ○ | ○ |
| 1-04 | × | × |
| 2-04 | ○ | ◇ |
| 1-05 | ○ | ○ |
| 1-06 | × | × |
| 2-05 | ○ | ◇ |
| 1-07 | ○ | ○ |
| 2-06 | ○ | ◇ |
| 2-07 | × | × |
| 2-08 | ○ | × |
| 1-08 | × | × |
| 2-09 | × | × |
| 2-10 | ○ | ○ |
| 1-09 | × | × |
| 生存率(計) | 63% (12/19生存) | 47% (9/19生存) |

20症例中19例が登録され、4週の生存率は63% (生存19例中12例) であり、良好な結果が得られている。