

多施設治療研究支援部会報告

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

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(IPF)早期例に対してN-acetylcysteine(NAC)吸入療法が経時的努力肺活量(FVC)の低下を抑制する群が確認されている。しかしながら、抗線維化薬とNAC吸入療法併用の有効性と安全性は不明である。【方法】IPFに対するpirfenidone(PFD)とNAC吸入療法(352.4 mg x 2回/日)併用の有効性と安全性を検証するために、48週間のオープンラベル・第三相・無作為化ランダム化試験を計画した。併用療法群(P+N群)の効果はPFD単独療法(P群)をコントロールとし比較した。主要評価項目は年間FVCの変化量で、探索的評価項目は年間DLcoの変化量、6分間歩行距離、無増悪期間、急性増悪の発症頻度、CATスコア、全生存期間、安全性とした。【結果】81例がエントリーされ、1:1の割合で無作為化、P+N群41例、P群40例に割り付けられた。年間のFVCの変化量はP+N群-300 mL、P群-123 mLであり(差 - 178 mL; 95% CI - 324 ~ - 31; p=0.018) P+N群で有意に悪化した。DLco、6分間歩行距離、無増悪期間、急性増悪の頻度、全生存期間、CATスコアは両群間に差は認められなかった。有害事象の発症はP+N群19例(55.9%)、P群18例(50%)で両群間に差はなかった。【結論】IPF患者に対してPFDとNAC吸入療法の併用は安全であったが、有効性は認められなかった。2015年3月から試験登録を開始し、2015年11月10日のプロトコル改定を経て2017年6月までに81例がエントリーし、2018年6月に追跡期間が終了し、2019年3月31日をもって解析が終了した。

A. 研究目的

特発性肺線維症(IPF)早期例に対してN-acetylcysteine(NAC)吸入療法が経時的努力肺活量(FVC)の低下を抑制する群が確認されている。しかしながら、抗線維化薬とNAC吸入療法併用の有効性と安全性は不明である。

B. 研究方法

IPFに対するpirfenidone(PFD)とNAC吸入療法(352.4 mg x 2回/日)併用の有効性と安全性を検証するために、48週間のオープンラベル・第三相・無作為化ランダム化試験を計画した。併用療法群(P+N群)の効果はPFD単独療法(P群)をコントロールとし比較した。主要評価項目は年間FVCの変化量で、探索的評価項目は年間DLcoの変化量、6分間歩行距離、無増悪期間、急性増悪の発症頻度、CATスコア、全生存期間、安全性とした。

C. 結果

81例がエントリーされ、1:1の割合で無作為化、P+N群41例、P群40例に割り付けられた(図1)。両群間の患者背景に差はみとめられなかった(表1)。年間のFVCの変化量はP+N群-300 mL、P群-123 mLであり(差 - 178 mL; 95% CI - 324 ~ - 31; p=0.018) P+N群で有意に悪化した(図2A, B)。CTの画像変化については、すりガラス病変は両群に差は無かったが、CT上の蜂巣肺については、P+N群において悪化例が有意に多かった。

DLco、6分間歩行距離、無増悪期間、急性増悪の頻度、全生存期間、CATスコアは両群間に差は認められなかった。有害事象の発症はP+N群19例(55.9%)、P群18例(50%)で両群間に差はなかった。

D. 考察

IPF患者に対してPFDとNAC吸入療法の併用は安全であったが、有効性は認められなかった。併用効果が証明出来なかった理由として、解析症例数が予定症例数の半数程度であり、under powerであった可能性、日本人においては、NACが有効とされるTOLLIP遺伝子のTT genotypeの頻度が低いこと、ピルフェニドン単独群において試験期間内の死亡、急性増悪の症例数が多かったことなどが結果に影響を与えた可能性がある。

E. 文献

- 1) Sakamoto S, Muramatsu, Homma S et al.: Effectiveness of combined therapy with pirfenidone and inhaled N-acetylcysteine for advanced idiopathic pulmonary fibrosis: A case-control study. *Respirology* 20:445-52, 2015.
- 2) Homma S, Azuma A, Taniguchi H et al. Efficacy of inhaled N-acetylcysteine monotherapy in patients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 17:467-77, 2012.
- 3) Behr J, Bendstrup E, Crestani B et al. Safety and tolerability of acetylcysteine and pirfenidone combination therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 4:445-53, 2016

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：

1) 坂本 晋, 片岡健介, 本間 栄他, 特発性肺線維症の進行防止における pirfenidone および pirfenidone + N-acetylcysteine 吸入併用療法に関する前向き多施設共同治療研究。第 60 回日本呼吸器学会学術講演会 2020 年 4 月

2) K Kataoka, S sakamoto, S Homma, et al, A prospective randomized, multicenter trial evaluating the efficacy and safety of combined therapy with pirfenidone and inhaled N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis. 2020 ATS Philadelphia U.S.A.

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし