

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

多施設治療研究支援部会報告②

日本医科大学¹、神奈川県立循環器呼吸器病センター²、北里大学薬学部臨床医学³、公立陶生病院⁴、産業医科大学⁵、自治医科大学⁶、東邦大学⁷、東京医科大学病院⁸、浜松医科大学⁹

吾妻安良太¹、林 宏紀¹、阿部信二⁸、神尾孝一郎¹、弦間昭彦¹、早坂明哲¹、竹内正弘³、近藤康博⁴、迎 寛⁵、坂東政司⁶、本間 栄⁷、馬場智尚²、小倉高志²、須田隆文⁹

研究要旨

【背景と目的】特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis: IPF）の急性増悪に対するPMX療法（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）については、その有効性及び作用のメカニズム等が多数報告されており、本研究班でも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、その有用性を報告した。それらの結果を踏襲した、IPF急性増悪患者を対象にPMX療法の有効性及び安全性を検討する『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の有効性及び安全性に関する探索的試験』（前向き単群試験）が、厚生労働省により先進医療Bとして2014年1月に承認され、日本医科大学付属病院および神奈川県立循環器呼吸器病センターにおいて実施された。【結果】2014年10月より試験登録を開始し、2018年6月に目標症例数である20症例の経過観察がすべて完了し、2019年3月に厚生労働省への報告を行った。IPFの急性増悪例に対するPMX療法の施行により、生存率は外部参照値と比べて向上し、肺酸素化能、胸部画像所見が改善することが確認された。また安全性についても、臨床使用上、十分に許容できる範囲であり特段の問題はなかったことから、PMX療法は有用な治療法であることが確認された。先進医療Bの結果を活用した適応拡大について、当局への相談を2019年5月に実施したところ、まずデータの信頼性についてSDV（Source Document Verification）により確認する必要があるとの助言を受け、2019年8月～2020年4月まで試験を実施した全2医療機関において全20症例のSDVを実施した。現在、PMX療法の予後予測因子と改善の見込まれる病態・重症度の探索研究を進めているとともに、当局との相談を継続して行っている。【結論】予防法や治療法が確立しておらず、非常に予後の悪い致死的な疾患であるIPF急性増悪に対し、本研究で有用性が確認されたPMX療法が医療現場に提供されるよう、早期の承認が望まれる。

A. 研究目的

IPFは一般的には慢性経過で肺の線維化が進行し、不可逆的な蜂巣肺形成をきたす予後不良な疾患であるが、しばしば急性増悪を発症し、致死的な転帰をとる。IPFの急性増悪に対しては、これまでステロイド大量療法、免疫抑制剤、抗凝固薬等が経験的に用いられているが、その予後は極めて不良であり、有効な治療法は確立していない。近年、IPF急性増悪病態に対して、PMX療法の有効性が報告されている。本研究では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及び免疫抑制剤の併用療法）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した。

B. 研究方法

2014年1月から2018年6月まで日本医科大学付属病院および神奈川県立循環器呼吸器病センターにおいて先進医療Bとして実施した（非無作為化、非盲検（オープン）、多施設共同探索的試験）。目標症例数である20症例が登録され、解析を行った。

C. 結果

2014年10月より試験登録を開始、2018年6月に目標症例数である20症例の経過観察がすべて完了した。主要評価項目であるPMX療法開始後4週間時点の生存率（95%CI）は65.0%（40.3%, 81.5%）であり、試験開始前に予め設定し、厚生労働省医政局実施の先進医療技術審査部会にて承認された有効性判断基準『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。』を満たし、有効性が示唆された。副次評価項目であるPMX療法開始後12週間時点の生存率（95%CI）は50.0%（27.1%, 69.2%）であった。

副次評価項目である肺酸素化能、胸部画像所見についても、PMX療法により改善することが確認された。また安全性についても、本研究を実施する医師とは独立した3名の医学専門家により構成された評価委員会で審議され、PMX療法の安全性については、臨床使用上、特段の問題はないと判断するとの結論を得た。

これらの結果を記載した総括報告書を2019年3月に厚生労働省に提出した。さらに、先進医療Bの結果を活用した適応拡大について当局への相談を2019年5月に実施したところ、まずデータの信頼性につ

いてSDV (Source Document Verification) により確認する必要があるとの助言を受け、2019年8月～2020年4月まで試験を実施した全2医療機関において全20症例のSDVを実施した。

SDV後のデータを用いて、予後予測因子等について解析を行ったところ、PMX施行前に予後予測因子となる可能性のある項目はP/F比、AaDO₂、LDH、KL-6、SP-D、SP-A、(好中球数/リンパ球数)であり、PMX施行後に予後因子となる可能性のある項目はΔLDH、ΔAaDO₂、ΔSP-A、Δリンパ球、Δ好中球数/リンパ球数であった。ステロイド大量療法開始からPMX療法開始までの日数について検討を行ったところ、ステロイド大量療法開始から2日以内にPMX療法を開始した群では生存率が高い傾向が見られた。

D. 考察

本研究において、IPF急性増悪患者に対するPMX療法による有意な肺酸素化能(AaDO₂及びP/F比)の改善や予後の有効性が示され、安全性についても臨床使用上、特段の問題ないことが示された。

4週間時点の生存率(65.0%)及び副次評価項目である12週間時点の生存率(50.0%)は、先行研究である本研究班による全国規模での後ろ向き検討¹⁾と同様の良好な結果であり、前向き研究によって改めてPMX療法の有効性が示されたといえる。近年、IPF急性増悪患者に対し、PMX療法の施行群、非施行群を比較した後ろ向きコホート研究において、PMX療法施行群は非施行群と比較し有意に生存率が改善することが報告されており^{2),3)}、PMX療法はIPF急性増悪患者に対し、有効であると考えられる。

またPMX施行前の予後予測因子としてP/F比、AaDO₂、LDH、KL-6、SP-D、SP-A、(好中球数/リンパ球数)が示唆されたが、これら因子の変化はいずれもIPF急性増悪病態悪化の指標となり得るものであることから、病態が重症化する前にPMXを施行することが望ましいと考えられる。

さらにステロイド大量療法開始から2日以内にPMX療法を開始した群では生存率が高い傾向が見られたが、これまでもより早期にPMX療法を開始した群で生存率が改善することが報告されており^{3),4)}、これらの結果からもより早期PMX療法を施行することの重要性が示唆されている。これらをふまえて、PMX療法がより効果的な治療対象・方法を探索するため、

先進医療B試験の重症度(mGAP)別有効性の分析を行う後ろ向き研究を検討中である。

また現在、本先進医療Bの結果を活用した適応拡大を目指し当局との相談を継続中であり、学会・本研究班と企業の連携のもと、リスク管理計画や市販後調査内容の構築を進めることが求められている。予防法や治療法が確立しておらず、非常に予後の悪い致死的な疾患であるIPF急性増悪に対し、本研究で有用性が確認されたPMX療法が医療現場に提供されるよう、早期の承認が望まれる。

E. 文献

1. Abe S, Azuma A, Mukae H, et al. Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) treatment for idiopathic pulmonary fibrosis with acute exacerbation: a multicenter retrospective analysis. *Internal Med.* 2012; 51:1487-91.
2. Enomoto N, Mikamo M, Oyama Y, et al. Treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with direct hemoperfusion using a polymyxin B-immobilized fiber column improves survival. *BMC Pulm Med.* 2015;15:15.
3. Oishi K, Aoe K, Mimura Y, et al. Survival from an acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with or without direct hemoperfusion with a polymyxin B-immobilized fiber column: a retrospective analysis. *Intern Med.* 2016; 55(24): 3551-9.
4. Takada T, Asakawa K, Sakagami T, et al. Effects of direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber column on rapidly progressive interstitial lung diseases. *Internal Med.* 2014; 53:1921-26.

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