

多施設治療研究支援部会報告

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

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

研究要旨

【背景と目的】特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis: IPF）急性増悪患者を対象に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）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】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、解析の結果、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PMXの適応拡大について、産学連携の上、当局との相談を重ねており、先進医療BデータにおけるPMXの有効性の傾向が認められるとして2021年8月に希少疾病用医療機器（オーファンデバイス）指定を得た。現在、PMXの有効性が確認できるような市販後調査計画の立案を当局より求められており、対応中である。【結論】有効な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、PMX療法は考慮すべき一つの治療法と考える。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、早期の適応拡大が望まれる。

A. 研究目的

IPFの急性増悪に対するPMX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<sup>1)</sup>。それらの結果を踏まえ、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

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の2施設において先進医療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）。主要評価項目はPMX療法開始後4週間の生存率、副次評価項目は肺酸素化能（P/F比、AaDO<sub>2</sub>）の短期及び中期効果、胸部画像（X線画像又はHRCT画像）の短期及び中期効果、血中CRPの短期効果、人工呼吸器の使用期間、PMX療法開始後12週間の生存率とした。

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た有効性判断基準を満たし、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%）であり、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。

これまでに先進医療Bの結果を活用した適応拡大について当局への相談を重ねており、当局からの助言を受け、試験を実施した2施設においてSDV（Source Document Verification）を実施し、データの信頼性について確認した。さらに、オーファン指定申請を行い、2021年8月にオーファン指定を取得した。

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（AaDO<sub>2</sub>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。有効な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、PMX療法は考慮すべき一つの治療法と考える。現在、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試験の重症度別有効性の分析を行う後ろ向き研究を実施中である。

また適応拡大を目指し当局との相談を継続中であるが、PMXの有効性が確認できるような市販後調査計画の立案を当局より求められており、特に計画の実現可能性の担保が議論となっている。増悪時P/F比や増悪前重症度等を考慮した解析を行い、therapeutic window（有効症例層）の探索が可能と

なるような調査内容を検討中である。学会・企業と連携のもと、市販後調査計画の構築を進める。

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.

F. 健康危険情報 : なし

G. 研究発表

1. 論文発表 (関連成果) :

- 1) K Oishi, A Arata, S Abe, et al. Improved prognostic prediction by combination of early

initiation of polymyxin B hemoperfusion with modified gender-age-physiology index in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Blood Purif. 2021 Sep 9;1-7. doi: 10.1159/000518705.

2. 学会発表 :

- 1) A Azuma, S Abe, H Hayashi, et al. Beneficial effect of polymyxin B immobilized fiber cartridge treatment in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A prospective multicenter cohort study 2021 ATS San Diego U.S.A.

H. 知的財産権の出願・登録状況 : なし

