

総括：

各臨床研究主任研究者を中心に進捗状況の進展がまとめられている。

各研究の進捗は少なからず COVID pandemic の影響を受けているものの、COVID 治療研究の泉先生を含め、企業治験を含む産官学共同第3相臨床試験が二つ（PF-ILD に対する TAS-115、肺サルコイドーシスに対する efzotimod），含まれ、研究班活動の協力を得て遂行されている。びまん性全体として認識を共有のとし、さらなる協力体制で推進を図りたい。

本研究を通して、国際臨床研究でも難題とされている「希少疾患・病態の臨床研究における介入効果判定の妥当性」を探る一助となることを期待する。

本研究は従来国内完結型を踏襲してきているが、希少疾患は国境を超えた「国際症例集積 international registry data」の活用が始められている。REG registry（図）もその一つで、ILD を対象とした集積が進められ、様々な治療介入の妥当性検証に利用される予定となっている。

なお3年間総括として

希少病態を対象とした治療介入研究の検証を巡っては、国際共同治験でも ベイズ法を含めた前方・後方視的検証の妥当性がすでに導入されている。国際的にも FDA 等から医療機器ガイダンスが提示されるなど、我が国においても国際的互換性を担保した分かり易い指針の提示が望まれる。

希少難病は対象疾患数が急速に増加し、重症度の近点化に苦慮する点が難題であるが、生命予後のみならずそれぞれの生活の質、好発年齢・性差等、疾患の個別性を尊重した評価法の開発が国際的な課題となっている。

例えば、特発性肺線維症の急性増悪(AE-IPF)に対する PMX 療法の評価については、更に希少性が高く、「条件付き承認制度」を活用し、JRS 学会の「びまん性肺疾患部会」の協力を得て、前向き・後向き症例蓄積を通して検証することが当局からも推奨されて、現在 部会による「適正使用指針」作成が進められている。

そのためにはコロナ禍にあっても国際土俵で日本の研究成果という枠組みに捉われず、世界80億人の中でサブグループとしての日本の研究比較を遂行することが望まれる。我が国では「皆保険制度」との兼ね合いが大きく、医学、経済と医療制度の総体的な比較を余儀なくされている。外貨を獲得できていない経済的困窮が想定される中で、日本の存在感が問われている。

以下に各研究のタイトル提示

- 1) 猪俣 稔 日赤広尾病院 呼吸器内科
特発性肺線維症における抗線維化薬 2 剤併用療法の有効性に関する多施設共同前向き研究
Real world multicenter prospective study of combination therapy of anti-fibrotic agents in idiopathic pulmonary fibrosis
J-AVENGERS
- 2) 加藤元康 順天堂大学 呼吸器内科
抗線維化薬投与下慢性期特発性肺線維症症例へのステロイド併用実態調査—多施設共同前向き観察試験—
- 3) 泉 信有 国立国際医療研究センター 呼吸器内科
COVID19 ARDS に対する PMX-DHP 治療研究
- 4) 西岡安彦 徳島大学 呼吸器膠原病内科
TAS-115 PF-ILD を対象とした治療研究(第3相治験計画)
- 5) 玉田 勉 東北大学医学部 呼吸器内科
肺サルコイドーシス患者を対象とした efzofitimid 静脈内投与の有効性及び安全性を評価する、第 III 相無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験

- 6) 吾妻安良太 日本医科大学 呼吸器内科
「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」

統括の図

慢性期間質性肺疾患に対する臨床試験

REG Global Registry Research

Role of virtual ILD multidisciplinary team meetings in the post-COVID era: global evaluation of the ILD diagnostic pathway

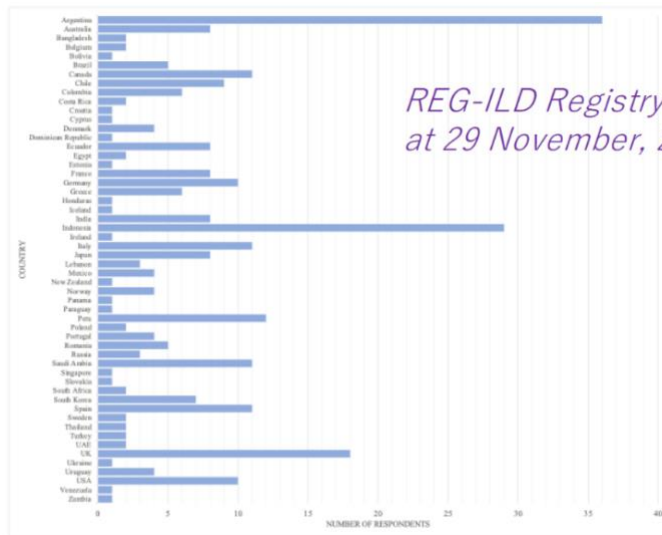
REG Global Registry of ILD/IPF

29 November, 2022



REG STUDY PROTOCOL

Title (long): Global Evaluation of the Interstitial Lung Disease (ILD) Diagnostic Pathway in the Post-COVID Era



REG-ILD Registry Status at 29 November, 2022

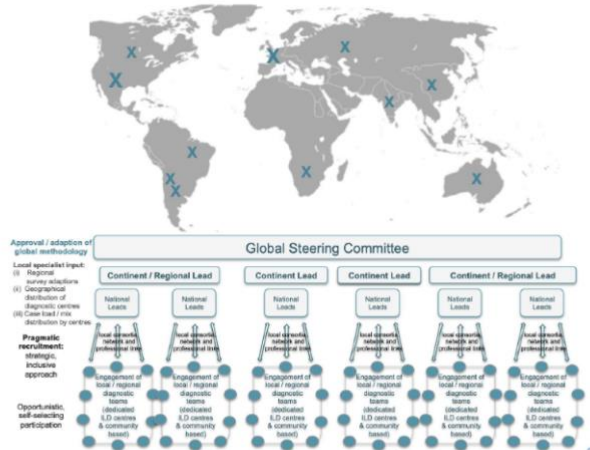
18. STEERING COMMITTEE

The study will be overseen and implemented by an independent, international steering committee. The steering committee will review the final study report and interpret the findings in terms of their clinical importance. The committee will also oversee and co-author the final study manuscript(s). The members of the committee include:

- Pilar Rivera Ortega**, Wythenshawe Hospital, Manchester University NHS Foundation Trust, Manchester, UK
- Rayid Abdulqawi**, King Faisal Specialist Hospital and Research Centre, Riyadh, Saudi Arabia
- Gina Amanda**, University of Indonesia, Jakarta, Indonesia
- Katerina Antoniou**, Department of Thoracic Medicine, University of Crete, Rethymno, Greece
- Azuma Arata**, Nippon Medical School, Tokyo, Japan
- Ahmed Bayoumy**, Suez Canal University Hospitals, Ismailia, Egypt
- Milind Baldi**, Bombay Hospital, Indore, India
- Jürgen Behr**, Department of Medicine, University Hospital, Ludwig-Maximilians Universität München, Munich, Germany
- Demosthenes Bourou**, Division of Respiratory Diseases, National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece
- Kevin Brown**, Department of Medicine, National Jewish Health, Denver, CO, USA
- Nazia Chaudhuri**, Wythenshawe Hospital, Manchester University NHS Foundation Trust, Manchester, UK
- Tamera Corte**, Department of Respiratory Medicine, University of Sydney, Sydney, Australia
- Vincent Cottin**, Department of Respiratory Medicine, Université Lyon 1, Lyon, France
- Bruno Crestani**, Hôpital Bichat - Claude-Bernard, Paris-Diderot University, Paris, France
- Kevin Flaherty**, Taubman Center, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA
- Ian Glaspole**, Central Clinical School, Alfred Hospital and Monash University, Melbourne, Australia
- Leticia Kawano-Dourado**, Cor Research Institute / University of Sao Paulo, Brazil
- Michael Keane**, School of Medicine, University College Dublin, Ireland
- Martin Kolb**, St. Joseph's Healthcare, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada
- Fernando J Martinez**, Pulmonary and Critical Care Medicine Division, Cornell University, Ithaca, NY, USA
- Maria Molina**, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge, Barcelona, Spain
- Ferran Morell**, Department of Pulmonology, University Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain
- Ifigo Ojangueren**, Department of Pulmonology, University Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain
- Laurence Pearmain**, School of Medical Sciences, Manchester University NHS Foundation Trust, Manchester, UK
- Ganesh Raghu**, UW Medical center, University of Washington, Seattle, WA, USA
- Paola Rottoli**, Department of Medicine, Surgery and Neuroscience, Università degli Studi di Siena, Siena, Italy

REG SC for Post COVID ILD

Figure-1. Recruitment strategy of the study



多施設治療研究支援部会

特発性肺線維症における抗線維化薬2剤併用療法の有効性に関する多施設共同前向き研究
Real world multicenter prospective study of combination therapy of anti-fibrotic agents in idiopathic pulmonary fibrosis J-AVENGERS

猪俣 稔（日本赤十字社医療センター呼吸器内科）

研究要旨

特発性肺線維症（IPF）は原因不明かつ不可逆的に進行する難治性肺疾患であり、国の難病に指定されている。IPFは進行性に線維化を来し、診断後の平均生存期間は3-5年、急性増悪での死亡率は約80%という極めて予後不良な疾患である[1, 2]。根治療法はなく従来は対症療法が中心であったが、2008年に抗線維化薬のピルフェニドン、2015年にニンテダニブが登場してからは抗線維化治療がIPF治療の中心となってきた。ASCEND試験（国際第Ⅲ相試験）[3]にてピルフェニドン群では、努力性肺活量（FVC）が10%以上低下した割合、あるいは死亡した患者の割合が、プラセボ群と比較し47.9%相対的に減少し、また、FVC低下率も有意に抑制された（ピルフェニドン群-235 mL vsプラセボ群-428 mL）。国際第Ⅲ相試験のINPULSIS試験[4]は、同時に同じデザインで行われたINPULSIS-1でニンテダニブ群 -110 mL/年vsプラセボ群-240 mL/年、INPULSIS-2でニンテダニブ群-110 mL/年vsプラセボ群-210 mL/年と、いずれも有意にFVC低下抑制効果が認められ、FVCが10%以上低下する割合は、プラセボ群の43.1%に対してニンテダニブ群では29.4%と報告されている。上記試験を含めた、ピルフェニドン、ニンテダニブの国際試験の併合解析ではいずれも予後延長効果も認められている[5, 6]。さらに、ニンテダニブにピルフェニドンを併用したINJOURNEY試験では、FVCの低下は13mL/3か月であり[7]、1年では約50mLの低下と推定されるため上記INPULSIS試験と比較し抗線維化薬を併用することでFVCの低下量は約1/2に減少していると考えられる。IPFは不可逆的であるため低下したFVCは改善せず、抗線維化薬単剤治療のみでは予後改善効果は限られていることから、1剤では十分な治療効果が得られなかった症例に対する2剤併用療法への期待が高まり、すでに国内でも保険診療下で2剤併用療法が行われ始めている。海外では2剤併用療法の安全性もすでに報告されているが[7]、日本人における2剤併用療法の有効性、安全性を確認する臨床試験は報告されていない。そこで今回、本邦において多施設共同にて前向きに抗線維化薬2剤併用療法の有効性を明らかにするため本研究を立案した。

A. 研究目的

特発性肺線維症に対しニンテダニブにピルフェニドンを上乗せした抗線維化薬2剤併用療法に関する有効性を検討する。

Primary endpoint（主要評価項目）：52週後の10%以上の努力性肺活量（FVC）低下割合

Secondary endpoint（副次的評価項目）：抗線維化薬併用前後のFVC低下量比較、急性増悪発症割合、急性増悪発症までの期間、52週までの生存率、有害事象発生割合

B. 研究方法

多施設共同前向き研究

介入研究

本研究は、IPFに対する抗線維化薬2剤併用療法の有効性、安全性を明らかにすることが目的であり、2剤併用療法がまだ十分に一般診療で行われていないことから介入研究に該当する。また、本研究は通常保険診療下で行われるため医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の未承認/適応外には該当せず、企業等から研究資金の提供もないため特定臨床研究には該当しない。

抗線維化薬用法用量

本研究は、ニンテダニブ使用中のIPF患者で、FVC低下が確認された症例に対してピルフェニドンを上乗せする研究である。使用中のニンテダニブの用法用

量は添付文書に準じて原則100 mg 1日2回（1日200 mg）、または150 mg 1日2回（1日300 mg）とする。上乗せするピルフェニドンも添付文書に準じて原則200 mg 1日3回（1日600 mg）から開始し、2週間から4週間毎に400 mg 1日3回（1日1200 mg）、600 mg 1日3回（1日1800 mg）と漸増するが、症状や各種検査結果次第ではこの限りではない。

C. 結果

現在11例が登録されている。

男性10例、女性1例、登録時年齢中央値70歳、KL-6 805 U/mL(304-1568)、SP-D ng/mL153(78.9-303)、VC 2.52L (2.26-3.53)、%VC 72.7% (56.9-83.6)、FVC 2.44L (2.12-3.63)、%FVC 76.5% (57.2-83.3)、%DLCO 57.2% (36.4-122.1)、IPF新重症度分類I度10例、IV度1例。データを集計できている4例では、登録時FVC低下量は135mL/年であったが、48週後のFVCは70mLの低下であり、いずれの症例も%FVC低下は10%以内であった。

D. 考察

抗線維化薬2剤併用療法は本邦からも安全性に関しては許容されるとの報告がされている。しかし2剤併用療法のFVC低下抑制効果に関するエビデンスが不十分のため、主治医、患者ともに有害事象の軽度の悪化でも早期に中断する傾向がある。本研究では2剤併用療法が必要となる患者においてもFVC低下

を抑制できる可能性が示唆されるため、さらなる解析のために今後も症例の集積が必要である。

E. 文献

1. Raghu, G., et al., An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. 183(6): p. 788-824.
2. Taniguchi, H., et al., Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 2010. 35(4): p. 821-9.
3. King, T. E., Jr., et al., A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 2014. 370(22): p. 2083-92.
4. Richeldi, L., et al., Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis.

- N Engl J Med*, 2014. 370(22): p. 2071-82.
5. Fleetwood, K., et al., Systematic Review and Network Meta-analysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treatments. *J Manag Care Spec Pharm*, 2017. 23(3-b Suppl): p. S5-s16.
6. Rogliani, P., et al., Pirfenidone, nintedanib and N-acetylcysteine for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*, 2016. 40: p. 95-103.
7. Vancheri, C., et al., Nintedanib with Add-on Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Results of the INJOURNEY Trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018. 197(3): p. 356-363.

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

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

加藤元康¹、宮本篤²、神尾孝一郎³、泉信有⁴、猪俣稔⁵、竹内正弘⁶、荒屋 潤⁷、高橋和久¹、吾妻安良太³
¹順天堂大学、²虎の門病院、³日本医科大学、⁴国立国際医療研究センター、⁵日赤医療センター、⁶北里大学薬学部臨床医学、⁷東京慈恵会医科大学

【研究要旨】【背景・目的】特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis: IPF)は緩徐に線維化が進行する慢性疾患である。その中で膠原病の診断基準を満たさないがその特徴を有する症例が含まれることもある。これらの症例はIPFとされ抗線維化薬を投与されるケースが多いものの、ステロイドや免疫抑制薬の投与や、ステロイドと抗線維化薬が併用されている症例も見られる。しかしどのようなケースでステロイドが使用され、かつ安全に使用できているかの実態は分かっておらず、本研究で明らかにする。【方法】参加施設で IPF と診断され、抗線維化薬を投与開始された症例を登録し、ステロイド併用有無やその有害事象、有効性を観察する前向き試験とする。予定症例数は 100 例程度を見込んでいる。【結果】現在までに参加施設において 30 例の症例が登録され、登録後の治療内容や経過を観察しているが、コロナ禍もあり症例集積が大幅に遅くなっており、登録締め切りを 2023 年 12 月迄延期とした。【結論】今後の症例集積により結果が待たれる。本研究の結果のより、膠原病など炎症性疾患の特徴を有する IPF 症例についての抗炎症治療併用の是非が検討される。

A. 研究目的

特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis: IPF)は特発性間質性肺炎の一分類であり、緩徐に線維化が進行する疾患とされ、進行症例では抗線維化薬である Nintedanib や Pirfenidone を投与される。しかし原因が判別つかない「特発性」とされる IPF と診断される症例であっても、膠原病に関連する自己抗体陽性や、膠原病を示唆する

症状を認めるものの、膠原病の診断基準を満たさない症例が含まれることが知られており、これらは臨床分類的には特に CT 所見が通常型間質性肺炎パターンであれば IPF とされていることが多い。このようなケースではステロイドなどの免疫抑制薬の投与や、ステロイドと前述の抗線維化薬と併用されているケースも見られる。しかしどのようなケースでステロイドが使用され、安全に使用できているかの実態は分かっていない。本研究では

IPF 症例において抗線維化薬を投与開始された症例で、どのような症例にステロイドが併用され、その安全性や効果について観察することを多施設で検討すること目的とし研究を行っている。

B. 研究方法

順天堂大学医学部附属順天堂医院、日本医科大学

武蔵小杉病院、虎の門病院、国立国際医療研究センター、日本赤十字医療センター、東京慈恵会医科大学病院、他数施設において 2019 年 6 月 21 日より 2023 年 12 月 31 日の間で IPF の診断があり抗線維化薬を開始された症例で選択基準を満たし、除外基準に該当しない患者を対象に、その後ステロイドの併用有無や併用された場合の有効性や安全性を観察する試験を実施している。予定症例数は

約 100 例とした。

C. 結果

100 例収集を目標にしているが、2023 年 2 月の段階で 30 症例の登録に限られている。

進捗状況：コロナ禍での研究遅延や、最近の IPF や進行性線維化を伴う間質性肺疾患多くの治験が開始されたことも遅滞の原因と考えられる。

D. 考察

コロナ禍およびで数種の治験の影響で症例収集に苦慮している。コロナ関連ではステロイドによるコロナ感染リスクの増大などのためステロイド回避の傾向が依然としてあった。

E. 結論

本研究の結果のより、炎症性疾患の特徴を有する IPF における抗炎症治療併用の是非が検討される。

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

研究分担者 吾妻安良太（日本医科大学教授）、本間栄（東邦大学教授）、泉信有（国立国際医療研究センター）、阿部信二（東京医科大学教授）、杉山温人（国立国際医療研究センター 病院長）

研究課題名：COVID-19 肺炎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

研究要旨

【背景と目的】 COVID-19 は世界的な流行となっており、有効な感染制御および治療法の開発が喫緊の課題である。患者により急激に呼吸不全を呈して集中治療管理が必要となる場合も少なくない。本研究は、COVID-19 の重症患者を対象としたトレミキシン（PMX）治療が患者の重症化を抑制する効果を検証し、PMX-DHP の効果と安全性を検討することを目的とする。【結果】本試験は登録期間を終了。期間を通して PMX 治療を適用した COVID-19 患者は総計 21 症例となった。今年度はこれら組み入れ症例のデータ固定を終え、COVID-19 レジストリ（COVIREGI）から比較対象となるマッチング症例を抽出中である。【結論】組み入れ目標の 30 例には達しなかったが、現行の 21 例で解析中。PMX 療法群では P/F 比が改善する傾向が認められた。

A. 研究目的

COVID-19 は世界的な流行となり、有効な感染制御および治療法の開発が喫緊の課題である。患者により急激に呼吸不全を呈して集中治療管理が必要となる場合も少なくない。

PMX 治療は、グラム陰性菌感染症に伴う敗血症病態の改善を図る医療機器として認可されているが、敗血症性ショックの他、DAD 病態を呈する特発性肺線維症（IPF）などの間質性肺炎の急性増悪に対して施行され、肺酸素化能の改善等の治療効果が報告されている 1-3)。2014 年～18 年に実施された IPF 急性増悪に対する先進医療 B 研究では、PMX 施行後 4 週における生存率は 65%と既報の 10-40%を大きく上回る成績が得られ 4)、酸素化能の改善や炎症症状抑制の臨床的効果も示された。またウイ

ルス感染症であるインフルエンザ重症肺炎患者における DAD 病態に対しても、PMX 奏効例が複数報告されている 5)。これらの非細菌感染由来の重症肺炎に対する PMX 治療の効果発現機序は明確ではないが、エンドトキシン除去以外に、炎症性サイトカイン等のメディエーターのほか、肺組織を直接的に傷害する活性化白血球などの細胞成分の吸着除去も関与している可能性が示唆されている 6-7)。重症 COVID-19 肺炎患者に対しても、PMX の炎症低減効果が病態改善に働く可能性が期待され、COVID-19 重症肺炎に対する PMX-DHP の有効性と安全性を検討することを目的とする。

B. 研究方法

多施設共同前向き介入単群試験。有効性は、主要評

価項目である PMX-DHP 後の Ordinal Scale for Clinical Improvement が 15 日目の状態から 1 ポイント以上改善した率で評価。また、安全性については、重篤な有害事象や問題点の発生率で確認。本試験では PMX-DHP を実施するが、侵襲性の高い治療法であるため、いわゆるプラセボ治療群の設定は困難である。このため、本試験は単一群の非盲検試験として実施し、ヒストリカルコントロールとの比較を行う。ヒストリカルコントロールは、COVID-19 のレジストリから、年齢、性別、肺炎の重症度に応じて選択される。

C. 結果

1. 組み入れ 21 症例のデータ固定
2. レジストリデータ (COVIREGI) から、ヒストリカルコントロールとなるマッチング症例を抽出中マッチングするうえで重要となる各項目を合議のうえ選定済み。現在、対象群の選定作業中。選定後には、主要評価項目、副次評価項目各種について解析を進める予定である。

D. 考察

今回、COVID19 重症肺炎に対して PMX 療法を実施した 21 例に関し、酸素化 (P/F 比) が改善傾向となることや、Day15 での status 改善割合が良好である可能性があることが窺われ、この領域の新たな治療法開発や病態解明につながる可能性が期待される。比較対象をおいた解析は未実施であり結果が待たれる。

E. 文献

1. Hara S, et al. Direct hemoperfusion using immobilized polymyxin B in patients with rapidly progressive interstitial pneumonias: A Retrospective Study. *Respiration* 2011;81: 107-117.
2. Abe S, et al. Polymyxin B-immobilized Fiber Column (PMX) Treatment for Idiopathic Pulmonary Fibrosis with Acute Exacerbation: A Multicenter Retrospective Analysis. *Intern Med* 2012;51:1487-1491.
3. 吾妻安良太: 間質性肺炎の急性増悪に対する PMX 治療 - IPF の後ろ向き解析と今後の展望. 厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班 平成 21 年度研

究報告書, 85-92, 2009

4. 杉山幸比古; 厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究 総合研究報告書 平成 20 年度~平成 22 年度, 2011, p107-p130.
5. Yokoyama T, et al. A case of severe ARDS caused by novel swine-origin influenza (A/H1N1pdm) virus: a successful treatment with direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber. *J Clin Apher* 2010;25:350-3.
6. 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*. 2010;29, 321-326.
7. Abe Set al. Reduction in Serum High Mobility Group Box-1 Level by Polymyxin B-Immobilized Fiber Column in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis with Acute Exacerbation. *Blood Purification*. 2011;32:310-316.

F. 健康危険情報: なし

G. 研究発表

1. 論文発表:
 - 1) Terada-Hirashima J, et al. Efficacy and Safety of Direct Hemoperfusion Using Polymyxin B-Immobilized Polystyrene Column for Patients With COVID-19: Protocol for an Exploratory Study. *JMIR Res Protoc*. 2022;11:e37426
2. 学会発表
 - 1) 片桐大輔. 中等症から重症 COVID-19 に対する PMX-DHP の検討 新型コロナウイルス感染に対するアフエレスス 第 43 回日本アフエレスス学会学術大会 シンポジウム(新型コロナウイルス感染に対するアフエレスス) 金沢 2022 年 11 月 11 日

H. 知的財産権の出願・登録状況: なし

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

徳島大学¹、東邦大学²、神奈川県立循環器呼吸器病センター³、独立行政法人国立病院機構 近畿中央呼吸器センター⁴、公立陶生病院⁵、東邦大学⁶

研究要旨

【背景と目的】抗線維化薬で治療中にも関わらず努力肺活量 (FVC) の低下傾向にある進行性フェノタイプを示す慢性線維化性間質性肺疾患患者を対象に有効性及び安全性を検討する『進行性フェノタイプを示す慢性線維化性間質性肺疾患患者を対象とした TAS-115 第 2 相用量反応臨床試験』(無作為化二重盲検比較試験)を計画した (jRCT2051210050)。【結果】2021 年 10 月より日本 40 施設で試験登録を開始し、2022 年 3 月時点で患者登録中である。【結論】進行性フェノタイプを示す慢性線維化性間質性肺疾患の進行抑制や症状緩和に有効な薬剤はいまだ少ないのが現状で、TAS-115 は、PDGFR 阻害効果が高く、バイオアベイラビリティに優れることから、次世代の抗線維化薬と期待されており、早期に試験結果が得られるよう、さらなる患者登録の推進が望まれる。

A. 研究背景と目的

TAS-115 は大鵬薬品工業においてスクリーニングされた固形がんに対する分子標的治療薬である。血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR)、血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR)、コロニー刺激因子 1 受容体 (CSF-1R) (FMS) など複数のチロシンキナーゼ阻害活性を持つ経口マルチキナーゼ阻害薬である。TAS-115 と類似した作用機序を有する既承認薬ニンテダニブとの各受容体に対するリン酸化の阻害作用を検討した結果、PDGFR と c-FMS において、ニンテダニブと比較して、TAS-115 の方が 3~10 倍程度高い阻害作用を示した。さらに、ブレオマイシン誘発肺線維症マウスモデルにおいて、Disease Control 群に比較して TAS-115 投与群は肺組織中ヒドロキシプロリン量及び肺線維化病理スコア (Ashcroft score) が有意に低値を示し、ブレオマイシン誘発肺線維症マウスモデルにおける肺線維化に対して TAS-115 が抑制作用を有していることを示された¹。

これらの基礎試験の結果を踏まえ、進行性フェノタイプを示す慢性線維化性間質性肺疾患患者の代表疾患である特発性肺線維症 (IPF) 患者で、%FVC が大きく減少傾向にある集団を対象に TAS-115 単剤の有効性と安全性を検討する探索的な第 2 相試験を実施した²。その結果、TAS-115 がニンテダニブ/ピルフェニドン既治療、未治療に関わらず、%FVC の低下抑制作用を示すことが示唆され、主な副作用は、皮疹、眼瞼浮腫でありコントロール可能な安全性プロファイルを示した³。なお、ニンテダニブでは下痢や悪心・嘔吐などの消化管症状、肝機能酵素の増加、ピルフェニドンでは悪心や下痢などの消化管症状、光線過敏などの皮膚症状が主な副作用として挙げられており、TAS-115 はこれらと異なる安全性プロファイルを示した。

以上の背景を踏まえ、本研究では抗線維化薬で治療中にも関わらず努力肺活量 (FVC) の低下傾向にある進行性フェノタイプを示す慢性線維化性間質性肺疾患患者 (IPF を含む) を対象とし、治療中の抗線維化薬から TAS-115 へ切り替えたときの、有効性及び安全性を検討する試験を計画した (jRCT2051210050)。

B. 研究方法

本試験は、第 2 相、二重盲検、ランダム化、並行群間比較、実薬対照、多施設共同試験である。登録前に抗線維化薬治療を受けていた進行性フェノタイプを示す慢性線維化性間質性肺疾患患者を対象に、TAS-115 投与量 1 群、TAS-115 投与量 2 群、対照 (ニンテダニブ又はピルフェニドン) 群の用量反応性を検討することを主目的とする。主要評価項目は 26 週までの努力肺活量 (FVC) 減量率、副次評価項目は 52 週までの FVC 減少率、FVC 関連項目、肺拡散能力測定試験 (DLco)、血中酸素飽和度 (SpO₂)、St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)、最初の急性増悪までの期間、最初の呼吸器関連の入院までの期間、全生存期間、最初の急性増悪又は死亡までの期間、有害事象、臨床検査値とした。

C. 結果

2021 年 10 月より試験登録を開始し、2023 年 3 月時点で 41 施設において患者登録中である。

D. 考察

進行性フェノタイプを示す慢性線維化性間質性肺疾患の進行抑制や症状緩和に有効な薬剤はいまだ少ないのが現状である。さらに、既承認の抗線維化薬での効果不十分例に対する治療法は確立されておらず、新たな治療選択肢が望まれている。また、本試験は抗線維化薬切り替えに関する新たなエビデンスを日本から世界へ発信できる可能性がある重要な試験と考える。TAS-115 は、PDGFR 阻害効果が高く、バイオアベイラビリティに優れることから、次世代の抗線維化薬と期待されており、早期に試験結果が得られるよう、さらなる患者登録の推進が望まれる。

E. 文献

1. Koyama K, Goto H, Morizumi S, Kagawa K, Nishimura H, Sato S, et al. The Tyrosine Kinase Inhibitor TAS-115 Attenuates Bleomycin-induced Lung Fibrosis in Mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2019;60:478-487.
2. Nishioka Y, Homma S, Okubo T, Azuma A. Design of phase 2 study of TAS-115, a novel oral

multi-kinase inhibitor, in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Contemp Clin Trials Commun 2021;23:100832.

3. Takashi Ogura, Yasuhiko Nishioka, Takefumi Saito, Keisuke Tomii, Koichiro Kamio, et al. Phase 2, multi-center, open label, single-arm study of TAS-115, a novel multi-kinase inhibitor in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. European Respiratory Journal 2019; 54: Suppl. 63, PA1296.

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表（関連成果）：なし

2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況：TAS-115関連特許

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

『EFZOFIT試験』

肺サルコイドーシス患者を対象としたefzofitimid静脈内投与の有効性及び安全性を評価する、第III相無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験

研究分担者 玉田勉（東北大学准教授）

研究要旨

【背景と目的】本試験は、OCSを要する肺サルコイドーシス患者を対象として ATYR1923/KRP-R120（国際一般名：efzofitimid）を用いた二重盲検プラセボ対照ランダム化多施設国際共同治験である。Efzofitimidは、細胞膜受容体のニューロピリン2（NRP2）を標的分子とする新規免疫調節作用を有する生物学的製剤であり、1か月間隔で点滴静注することで、OCS減量効果について評価する。aTyr Pharma, Inc./杏林製薬株式会社が日本を含む世界9ヶ国で本試験を実施している。【結果】全世界での目標症例数は264例であり、国内で承認を得るためには日本からの症例登録は全体症例の1割程度（30例前後）が必要となることが予想される。国内実施医療機関として9施設が一般公開されており、先日、国内1例目の投薬が完了したことが報告された。現時点で有効性及び安全性に関する情報はない。【結論】本治験によって肺サルコイドーシスに対するEfzofitimidの安全性と有効性を示すことができれば、OCSに代わる新薬としてサルコイドーシス治療を大きく前進させることが可能となる。

A. 研究目的

サルコイドーシスは原因不明の全身性肉芽腫性疾患であり、ほぼ全ての臓器で病巣を形成し得るが、臨床経過は症例毎に異なり、1-2年の短期間で自然寛解するもの（30%）、病変が残存して慢性化するが治療を要さないもの（30%）、悪化して治療を必要として安定するもの（30%）、治療に抵抗して難治化し臓器障害や機能障害を来すもの（10%）など、臨床像は極めて多様である。症状を伴わない軽微な肺や皮膚病変を有する症例では経過観察とすることも多いが、心臓や脳神経病変、一部の重篤な眼病変などを有する症例では、重大な臓器障害や機能障害を残す可能性があることから、なるべく早期に十分な治療を行い、ほぼ生涯にわたって治療を継続することも少なくない。国内外のガイドライン等では肉芽腫性炎症の制御のために経口ステロイド（OCS）が治療導入期の1st lineとして推奨されるが（図1, 図2）[1, 2]、短期的な症状や呼吸機能の改善効果は期待できるものの、長期的な有効性つまりサルコイドーシスの疾患修飾の効果までは示されていない[3]。むしろ長期使用により全身性副作用のリスクが高まることのように問題となるため、OCSの代替治療薬の開発が望ま

れている。

B. 研究方法

本試験は、OCSを要する肺サルコイドーシス患者を対象として ATYR1923/KRP-R120（国際一般名：efzofitimid）を用いた二重盲検プラセボ対照ランダム化多施設国際共同治験である。Efzofitimidは、細胞膜受容体のニューロピリン2（NRP2）を標的分子とする新規免疫調節作用を有する生物学的製剤であり、1か月間隔で点滴静注することで、OCS減量効果について評価する。aTyr Pharma, Inc./杏林製薬株式会社が日本を含む世界9ヶ国で本試験を実施している。一般公開されている主な治験情報は以下の通りである（<https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2011220021>）。

<実施期間> 2022年10月1日～2024年10月31日

<目標症例数> 264例

<主な選択基準>

-6箇月以上前に以下の基準で定義される肺サルコイドーシスの確定診断を受けている：組織生検（臓器は問わない）によりサルコイドーシスと組織学的に確定診断されている、及び過去の画像診断検査によ

り肺実質性病変が確認されている

- 以下の両基準を満たす症候性の肺サルコイドーシスの症状が確認されている：mMRC 息切れスケールがグレード 1 以上、及び KSQ-Lung スコアが 70 以下
- OCS 治療を 3 ヶ月以上受けており、ベースラインの OCS 投与量が 5 mg/日以上 25 mg/日以下である
- 体重 40 kg 以上 160 kg 未満

<主な除外基準>

- 2 種類以上の経口免疫抑制剤で治療中である
- 腫瘍壊死因子アルファ (TNF- α) 阻害薬、抗線維化薬 又はインターロイキン阻害薬などの生物学的免疫調節薬による治療を受けている
- 以下のうち 1 つ以上に該当する重大な線維性肺疾患に罹患している可能性がある：スクリーニング時の高解像度 CT で線維化が 20%を超えている、努力肺活量予測値に対する% (FVCP) が 50%未満である、及び KSQ-Lung スコアが 30 未満である
- 血管拡張薬による治療を要する臨床的意義のある肺高血圧症を合併している
- 心臓サルコイドーシス、神経サルコイドーシス、又は腎サルコイドーシスを合併している
- 臨床的意義のある皮膚サルコイドーシス及び眼サルコイドーシスを合併している
- 過去の OCS の漸減中にアジソン病の症状が発現し、漸減ができなかったことがある
- 現在タバコ/ニコチン含有製品の大量喫煙者である
- 抗合成酵素症候群の既往歴がある又はベースラインで抗 Jo-1 抗体陽性である

<主要評価項目>

OCS 漸減終了後における OCS の 1 日平均投与量のベースラインからの変化量

<副次評価項目>

- FVC の年間変化率 (絶対値)
- OCS 漸減終了後における OCS の 1 日平均投与量のベースラインからの変化率
- Week 48 時点における KSQ-Lung スコアのベースラインからの変化量

C. 結果

全世界での目標症例数は 264 例であり、国内で承認を得るためには日本からの症例登録は全体症例の 1 割程度 (30 例前後) が必要となると予想される。国内実施医療機関として 9 施設が一般公開されており、先日、国内 1 例目の投薬が完了したことが報告された。現時点で有効性や安全性に関する情報はない。

D. 考察

免疫細胞に影響する新しい作用機序を有するニューロピリン 2 (NRP2) 調節薬である ATYR1923/KRP-R120 (国際一般名:efzofitimid) が新規治療候補として注目されている [4]。内因性のヒスチジル tRNA 合成酵素 (HARS) は、もともと免疫異常の自然治療と組織恒常性の回復に寄与することが知られ、

efzofitimid は HARS の iMod ドメインを介して (図 3) [5]、免疫を適切に調整することが期待される。Efzofitimid の標的分子である細胞膜受容体の NRP2 は、マクロファージ、樹状細胞、T 細胞等の免疫細胞活性化時に発現が亢進し、細胞遊走、食作用、抗原提示等の種々の免疫活性化プロセスを促進する [6]。NRP2 は、サルコイドーシス患者の肉芽腫内の複数の免疫細胞に発現するほか、efzofitimid が実験的に種々の免疫反応を抑制することも確認されている [7, 8]。サルコイドーシスではアクネ菌の潜伏感染等により複数の免疫細胞の機能異常から肉芽腫性炎症が惹起されると仮定すると、生理的に存在する内因性 HARS が、本来はこの免疫反応を適切に調節することで発症を防ぐあるいは自然寛解に導くことができるはずであるが、HARS が何らかの原因で機能低下する場合あるいは HARS の抑制効果を凌駕して炎症が遷延化する場合、外因性にこの合成蛋白を投与することで肉芽腫性炎症を収束させることが期待される。この薬剤を用いて OCS を要する症状のある肺サルコイドーシスに対して行った Phase1b/2a 試験が 2021 年に終了し、安全性を担保したうえで OCS 減量効果、症状改善、呼吸機能改善など複数項目で有効性が示されている (図 4) [4, 9]。現在、OCS を要する肺サルコイドーシス患者を対象として efzofitimid を 4 週毎に点滴静注して約 1 年間で評価する、二重盲検プラセボ対照ランダム化多施設国際共同第 3 相試験が日本を含む世界 9 ヶ国で実施されている (本試験)。OCS 減量効果を主要評価項目とし、呼吸機能や呼吸器症状も副次的に評価される。本試験により efzofitimid の安全性と有効性が示されれば、将来的にはサルコイドーシスに対して OCS に代わる治療薬としての位置づけも可能となるかもしれない、試験結果が待たれる。

E. 文献

1. サルコイドーシス診療の手引き作成委員会. サルコイドーシス診療の手引き 2020. <https://www.jssog.com/journal#journal-guide>.
2. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2021;58:2004079.
3. Gerke AK. Treatment of Sarcoidosis: A Multidisciplinary Approach. *Front Immunol*. 2020;11:545413.
4. Culver DA, Aryal S, Barney J, et al. Efzofitimid for the treatment of pulmonary sarcoidosis. *Chest*. 2022;S0012-3692(22)04053-3.
5. https://atyrpharma.com/wp-content/uploads/2021/10/ERS-2021_ATYR1923-Sarcoid-Granuloma-Formation-Presentation.pdf
6. Immormino RM, Lauzier DC, Nakano H, et al.

- Neuropilin-2 regulates airway inflammatory responses to inhaled lipopolysaccharide. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2018;315:L202-11.
7. Paz S, Julian MW, Siefker D, et al. Immunomodulatory protein ATYR1923 disrupts an in vitro model of sarcoid granuloma formation. *Eur Respir J.* 2021;58:0A3986.
8. Adams RA, Fernandes-Cerqueira C, Notarnicola A, et al. Serum-circulating His-tRNA synthetase inhibits organ-targeted immune responses. *Cell Mol Immunol.* 2021;18:1463-75.
9. https://atyrpharma.com/wp-content/uploads/2022/05/ATS-2022_Sporn-et-al_Efzofitimid-ATYR1923-C-002-Clinical-Data_Final.pdf
- 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

図1 本邦で推奨される肺サルコイドーシスの治療法

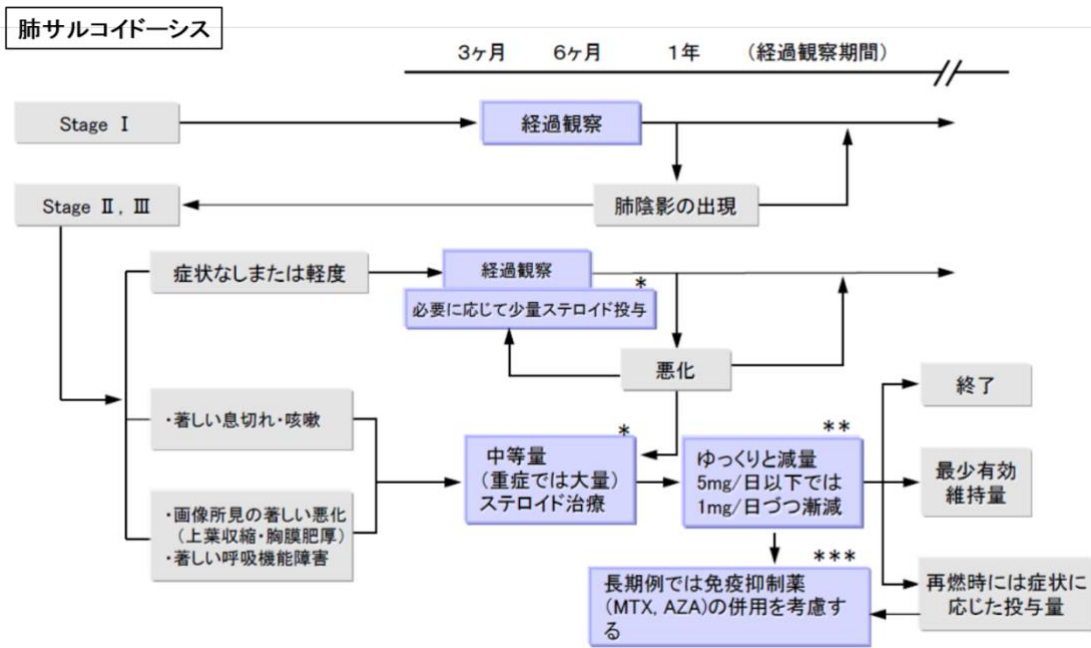


図2 欧州で推奨される肺サルコイドーシスの治療法

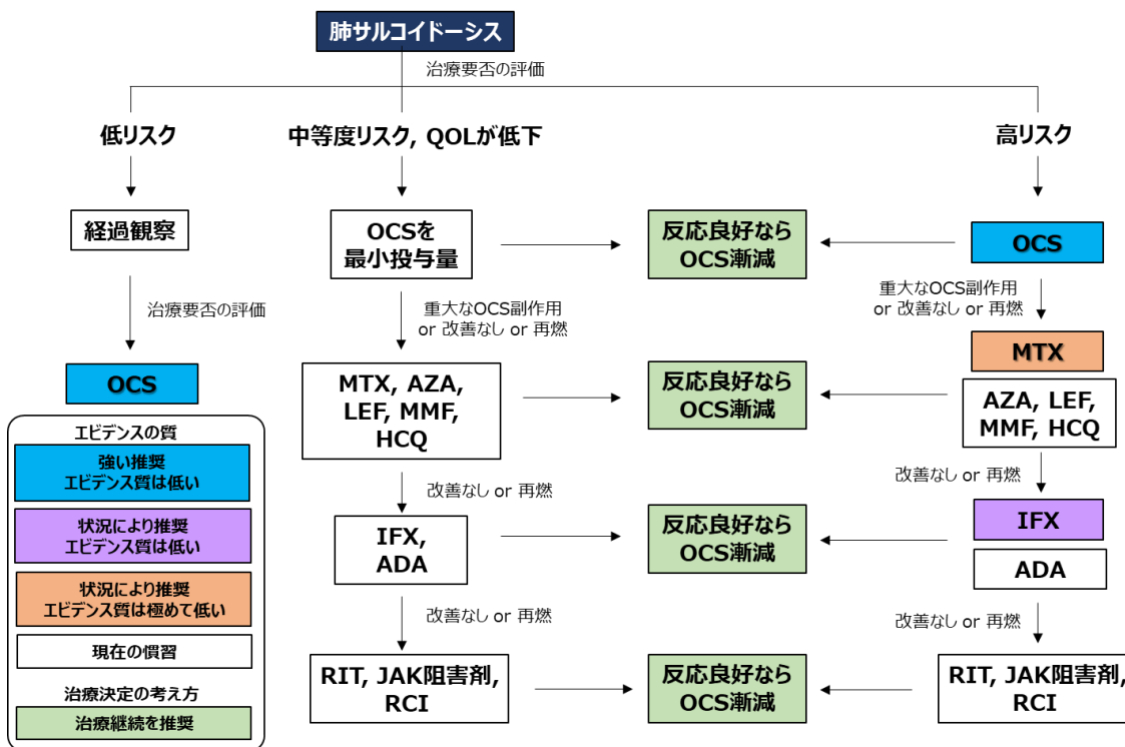
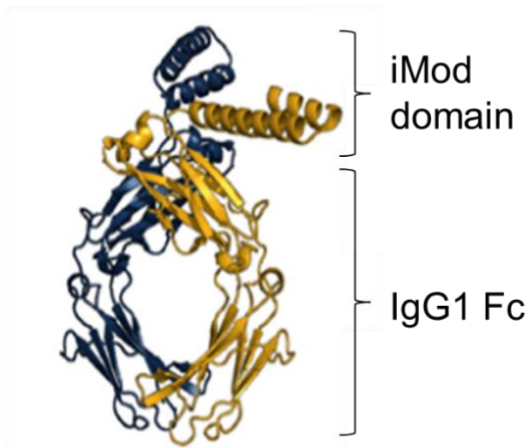


図3 ATYR1923/KRP-R120 の構造と期待される免疫調節作用



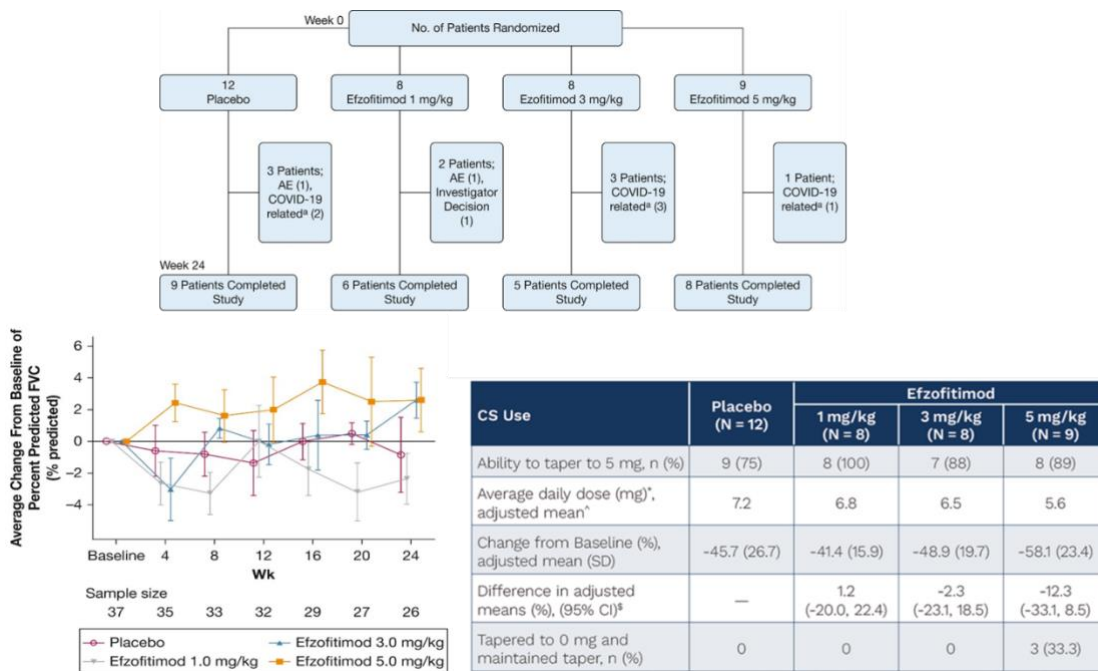
・ ATYR1923/KRP-R120の標的分子であるNRP2は、マクロファージ、樹状細胞、T細胞等の免疫細胞の活性化時に発現が亢進し、細胞遊走、食作用、抗原提示等の免疫活性化プロセスを促進する。

・内因性のHARS※は、免疫異常の自然治癒と組織恒常性の回復に寄与する。

・ATYR1923/KRP-R120は、HARSのiModドメインを介して、免疫異常の治癒と組織恒常性の回復に寄与する。

※HARS: ヒトヒスチジルtRNA合成酵素

図 4 Efzofitimid を用いた肺サルコイドーシスに対する Phase1b/2a 試験



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、東京大学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 (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目的で実施された、先進医療 B『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』(以下、先進医療 B 試験)について、PMX 療法がより効果的な対象・方法を探索するため、追加解析を実施した。また、先進医療 B 試験の結果を活用した PMX の適応拡大について検討を行った。

【結果】追加解析の結果、PMX 療法開始後 4 週時点における生存死亡別の比較では、PMX 療法開始直前の P/F 比、AaDO₂、LDH、KL-6、SP-D、SP-A について生存群と死亡群で有意差が認められ、予後予測因子となる可能性が示唆された。またステロイドパルス療法開始後、0-2 日以内に PMX 療法を開始した患者群は 3-5 日以内に開始した患者群に比較して予後が改善される傾向があることが示された。PMX の適応拡大については、先進医療 B 試験データから、PMX 療法が IPF 急性増悪症例に対し有効であることが示唆されるとして、2021 年 8 月に希少疾病用医療機器(オーファンデバイス)指定を得た後、産学連携の上、当局との相談を重ねた結果、医療機器等条件付き承認制度を活用した適応拡大申請の合意を得ることに成功した。現在、申請準備中である。

【結論】承認後、学会と連携し、PMX 療法の有効性・安全性を確認するための市販後調査が実施される予定である。市販後調査にて改めて PMX 療法の有用性が示されることが望まれる。

A. 研究目的

IPF の急性増悪に対する PMX 療法については、その有効性や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¹⁾。それらの結果を踏まえ、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 試験を実施し、PMX 療法の有効性が示唆される結果を得た。今回、PMX 療法がより効果的な対象・方法を探索するため、先進医療 B 試験データについて、追加解析を実施した。また、企業にて治験実施困難との見解が示される中、先進医療 B 試験の結果を活用した PMX の適応拡大について、検討を行ってきた。

B. 研究方法

先進医療 B 試験データについて、PMX 療法開始後 4 週時点における生存死亡別の比較、またステロイドパルス療法から PMX 療法開始までの時間別、増悪前重症度別での生存率解析を行った。

C. 結果

PMX 療法開始後 4 週時点における生存死亡別の比較では、PMX 療法開始直前の検査値のうち、P/F 比、AaDO₂、LDH、KL-6、SP-D、SP-A について生存群と死亡群で有意差が認められ、予後予測因子となる可能性が示唆された。また、ステロイドパルス療法から PMX 療法開始までの時間別での解析では、ステロイドパルス療法開始後、0-2 日以内に PMX 療法を開始した患者群は 3-5 日以内に開始した患者群に比較して 4 週生存率のオッズ比 0.225、12 週生存率のオッズ比 0.643 であり、ステロイドパルス療法開始後早期に PMX 療法を行うことで予後が改善される傾向があることが示された。急性増悪前の mGAP 別の生存率解析では、有意差はなかったものの、重症度の進行に伴い急性増悪後の生存率が悪化することが示唆された。

先進医療 B 試験結果を活用した PMX の適応拡大については、先進医療 B 試験データから、PMX 療法が IPF

急性増悪症例に対し有効であることが示唆されるとして、2021 年 8 月にオーファンデバイス指定を得た後も当局への相談を重ね、医療機器等条件付き承認制度を活用した適応拡大申請の合意を得ることに成功した。現在、申請準備中である。

D. 考察

今回実施した追加解析では、これまでの報告²⁾と同様にステロイドパルス療法開始後、早期に PMX 療法を行うことで予後改善の傾向があることが示された。先進医療 B 試験では PMX 療法の有効性・安全性に関して一定の評価が得られているものの、2 施設 20 症例とデータが限定的であることから、医療機器等条件付き承認制度を活用し、市販後調査にて PMX 療法の有効性・安全性について改めて検証が必要との当局からの見解を受け、承認後に市販後調査の実施が計画されている。また、この市販後調査では使用状況や有効性をより慎重に確認するため、まずは対象患者を限定して少数の施設にて実施し、その後、実施施設や対象患者を段階的に拡大していくよう当局より指示を受けており、その詳細については今後継続的に議論される予定である。さらに、市販後調査の実施にあたっては、学会にて適正使用指針を策定する必要があり、その検討を開始しているところである。今後実施される市販後調査を通じ、改めて PMX 療法の有効性・安全性が示されること、また今回実施した追加解析のように、PMX 療法がより効果的な対象・方法が明らかとなることが望まれる。

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. Oishi K, Azuma A, Abe S, 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. 2022 ; 51 : 485-91.

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