

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：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

適応症：特発性肺線維症の急性増悪

内容：

(先進性)

予後不良の呼吸器難病である特発性間質性肺炎、特に特発性肺繊維症(IPF)は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、ステロイド大量療法、免疫抑制剤、抗凝固薬等が用いられているが、これまでの海外からの報告では、発症 3 ヶ月後の死亡率が 90%以上との極めて予後不良であり、新たな治療法の確立が望まれている。

一方、近年になり、IPF をはじめとする特発性間質性肺炎や膠原病肺の急性増悪病態に対して、エンドトキシン除去向け血液浄化器として開発されたポリミキシン B 固定化繊維カラム (PMX) による血液浄化療法の有効性が報告されてきている。

厚生労働科学研究による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 (平成 20 年～平成 22 年)」においても、後ろ向き追跡による臨床データのみからの解析ではあるが、PMX 療法による肺酸素化能の改善、P/F 比の改善、IPF 急性増悪 73 症例の 3 ヶ月後の生存率 34.4% (死亡率 65.6%) 等の結果が報告されている。

本申請では、IPF を含む間質性肺炎の急性増悪病態に対する有用性が示唆されて来た PMX 療法について、その有効性及び安全性をさらに評価するための多施設による前向き試験として、まずは、日本医科大学および神奈川県立循環器呼吸器病センターにおいて、探索的に有効性及び安全性を少数症例において検討するものである。

(概要)

本研究に組み入れた全ての患者に対し、薬物治療 (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) に加えて、トレミキシンを用いた PMX 療法を施行する。PMX 療法は、抗凝固剤 (ナファモスタットメシル酸塩 30 mg/時) 投与下で、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) を使用することとし、PMX 療法終了後 12 週間まで経過観察する。

安全性を評価すると同時に、有効性としては、短期的 (PMX 療法終了 1 週間後まで) には肺酸素化能 (P/F 比および AaDO₂) の改善を、中期的 (PMX 療法開始後 4 週間及び 12 週間後) の生存率を観察する。

(効果)

PMX 療法が効果を示す場合には、肺酸素化能改善による呼吸状態の改善が短期効果としては期待され、その結果として、人工呼吸器使用期間の短縮による患者の QOL 向上、そして、急性増悪に対する生命予後の向上へとつながることが期待される。

(先進医療に係る費用)

本治療で PMX を 3 本使用した場合の総費用は 3,830,340 円と算定される。このうち、患者負担分は 1,221,592 円であり、先進医療部分の費用は 244,000 円 (1 回分) である。PMX カラムは機器提供会社より無償提供されるので費用は含まれない。

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称

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

2-1. 使用する医薬品又は医療機器について

①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）

医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	薬事法承認又は 認証番号 (16桁)	薬事法承認 又は 認証上の適応 (注1)	薬事法上の 適応外使用 の該当 (注2)
血液浄化装置	東レ株式会社 〒103-8666 東京都中央区日本橋室町2-1-1 TEL:03(3245)5144	TR-55X	21200BZZ00493000	体外血液循環による血液浄化、例えば、(持続的)血液ろ過、血液透析、限外ろ過、腹水ろ過濃縮、血液ろ過透析、血液吸着、血漿吸着、血漿交換、血漿二重ろ過などの血液浄化療法における各ポンプの流量制御ならびに監視を行うことを目的とする装置。	適応内
血液浄化装置	JUNKEN MEDICAL 株式会社 〒355-0002 埼玉県東松山市大字東平1817番地10 TEL:0493-39-2030	JUN505	21200BZZ00493000	体外血液循環による血液浄化、例えば、(持続的)血液ろ過、血液透析、限外ろ過、腹水ろ過濃縮、血液ろ過透析、血液吸着、血漿吸着、血漿交換、血漿二重ろ過などの血液浄化療法における各ポンプの流量制御ならびに監視を行うことを目的とする装置。	適応内

②使用する医療材料（ディスポーザブル）及び医薬品

(未承認又は適応外のものから記載すること。)

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	薬事法承認又は 認証番号 (16桁)	薬事法承認 又は 認証上の適応 (注1)	薬事法上の 適応外使用 の該当 (注2)
エンドトキシン除去向け吸着型血液浄化用浄化器、 トレミキシン	東レ株式会社 〒103-8666 東京都中央区日本橋室町2-1-1 TEL:03(3245)5144	PMX-20R	20500BZZ00926000	本品は、エンドトキシン血症に伴う重症病態あるいはグラム陰性菌感染症によると思われる重症病態の患者に対して治療を行い、病態の改善を図るものである。重症病態とは次の条件の2つ以上を満たすものを指す。 ・体温 >38℃または<36℃ ・心拍数 >90回/分 ・呼吸数 >20回/分 または PaCO ₂ <4.3kPa (32torr) ・白血球数 >12,000/mm ³ , <4,000/mm ³ または 10%以上の桿状核好中球を含む場合	適応外

様式第3号（つづき）

③医療機器、医療材料又は医薬品が薬事法上の適応外使用に該当する場合の薬事法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	薬事法承認一部変更申請状況
トレミキシン	なし

④医療機器、医療材料又は医薬品が薬事法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用方法等

PMX 施行のブラッドアクセスとして主に患者の大腿静脈や内頸静脈にダブルルーメンカテーテルを挿入する。血液ポンプを用いて流量を 60～100ml/分で直接血液灌流を行う。PMX 施行時の抗凝固剤として、ナファモスタットメシレートを用いる。

⑤未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

☒	当該医薬品・医療機器について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。
-------------------------------------	---

注1）薬事法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注2）薬事法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、薬事法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

2－2．海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

薬事承認はない。

ただし、重症敗血症と対象とした治験（第Ⅲ相）を実施中。 Safety and Efficacy of Polymyxin B Hemoperfusion (PMX) for Septic Shock (EUPHRATES) NCT01046669

欧州での薬事承認の状況

C E マーク取得済み。

イタリア、スペインで販売中。フランスでは臨床試験実施中。 Effects of Hemoperfusion With a Polymixin B Membrane in Peritonitis With Septic Shock (ABDO-MIX) NCT01222663