

## 本文の改訂と Web 資料表

薬のチェック No8 9、p53 右 5 行目～16 行目までを改訂します。「背景に重大な偏りあり：」を挿入し、その他の重要な変更点を下線で示します。なお、本文全体の趣旨と結論に変更はありません。

改訂前 p53 右 5 行目～16 行目	改訂後
<p>延命効果はわずか：しかし、大切な総死亡について見ると、1 年 (52 週) 後では、<u>3.4% vs 6.3% (P=0.01)</u> とピルフェニドン標準量群で有意に低いものの、1.4 年 (72 週) ～2.3 年 (120 週) 後では、<u>9.3% vs 10.7% (P=0.542)</u> と差が小さくなり有意ではなくなっています。ピルフェニドンによる延命効果はわずかなものであると言えそうです。</p> <p><u>IPF による死亡に限ってみると、3.7% vs 6.0% (P=0.037)</u> とピルフェニドン標準量群で有意に減少しています。このことから、<u>ピルフェニドンは IPF による死亡は減らしますが、IPF 以外の要因による死亡を増加させる可能性が示唆されます</u>。国内試験におけるピルフェニドン使用群での・・・</p>	<p><b>背景に重大な偏りあり</b>：注意が必要なことは、死亡予後に重大な影響のある「現在喫煙中」の患者の割合が、ピルフェニドン群に有意に少なかった点です。CAPACITY 006 試験では、プラセボ群に 8 人 (5%) いたのに、ピルフェニドン群は 0 人でした (p=0.0075)。日本の試験でも、プラセボ群 12.5%に対して標準用量群では 4.6%と有意に少なかった (p=0.040)。ASCEND 試験ではデータの記載がなく、一応両群でバランスが取れていたのは CAPACITY 004 試験のみでした (4.6% vs 5.2%)。</p> <p>「現在喫煙中」の患者の割合が記載されていた 3 試験を併合すると、オッズ比 0.41 (95%信頼区間：0.19,0.82、p=0.0073) でピルフェニドン群に有利という結果でした。</p> <p><b>延命効果はわずか</b>：<u>総死亡を 1 年 (52 週) 後で見ると、4 つの試験を合わせると 3.4% vs 6.3% (総合解析で P=0.014)</u> とピルフェニドン標準量群で有意に低いものの、<u>背景因子中、「現在喫煙中」の患者の割合に偏りのなかった CAPACITY 004 試験のみでは P=0.053 と有意ではなくなります</u>。</p> <p>また、1.4 年 (72 週) ～2.3 年 (120 週) 後では、<u>背景はピルフェニドン群に有利であるにもかかわらず、9.3% vs 10.7% (総合解析で P=0.631)</u> と差が縮まり有意ではなくなります。ピルフェニドンによる延命効果は、<u>あったとしても、わずかなものであると言えそうです</u>。</p> <p><u>IPF による死亡に限ってみても、3.7% vs 5.5% (P=0.132)</u> と有意ではなく、<u>現在喫煙者に偏りがなかった CAPACITY 004 試験だけでみても差は有意ではありませんでした (p=0.131)</u>。このことから、<u>ピルフェニドンは IPF による死亡減少効果も認められませんでした</u>。</p> <p>国内試験におけるピルフェニドン使用群での・・・ (以下同じ)</p>

Web資料表 ピルフェニドンの国内外臨床試験結果のまとめ[3-7]

	CAPACITY004試験*a (72-120週)			CAPACITY006試験*a (72-120週)		ASCEND試験 (52週)		国内試験 (52週)			合計			メタ解析結果(fixed)			
	PFD 標準量 2403 mg	PFD 低用量 1197 mg	プラセボ	PFD 標準量 2403 mg	プラセボ	PFD 標準量 2403 mg	プラセボ	PFD 標準量 1800 mg	PFD 低用量 1200 mg	プラセボ	PFD 標準量 2403/ 1800mg	PFD 低用量 1197/ 1200mg	プラセボ	標準vsPL 総合 オッズ比 (95%CI)	P値	低用量 vsPL 総合 オッズ比 (95%CI)	P値
N(人)	174	87	174	171	173	278	277	108	55	104	731	142	728				
現在喫煙者(背景因子)	8人 (4.6%)	8人 (9.2%)	9人 (5.2%)	0人 (0.0%)	8人 (4.6%)			5人 (4.6%)	10人 (18.2%)	13人 (12.5%)	13人/453 (2.9%)	18人 (12.7%)	30人/451 (6.7%)	0.41 (0.19-0.82)	0.0073	1.68 (0.87-3.27)	0.1711
総死亡 (52週時点)	5人 (2.9%)		13人 (7.5%)	6人 (3.5%)	9人 (5.2%)	11人 (4.0%)	20人 (7.2%)	3人 (2.8%)	4人 (7.3%)	4人 (3.8%)	25人 (3.4%)	4人/55 (7.3%)	46人 (6.3%)	0.53 (0.32-0.86)	0.0145	1.17 *c (0.58-2.35)	0.791 *c
総死亡 (72-120週時点)	14人 (8.0%)	10人 (11.5%)	20人 (11.5%)	18人 (10.5%)	17人 (9.8%)	—	—	—	—	—	32人/345 (9.3%)	10人/87 (11.5%)	37/347 (10.7%)	0.85 (0.52-1.41)	0.631		
IPFによる死亡*c	8人 (4.6%)	7人 (8.0%)	15人 (8.6%)	14人 (8.2%)	15人 (8.7%)	3人 (1.1%)	7人 (2.5%)	2人 (1.9%)	2人 (3.6%)	3人 (2.9%)	27人 (3.7%)	9人 (6.3%)	40人 (5.5%)	0.66 (0.40-1.09)	0.132 *g	0.99 (0.43-2.27)	>0.999
10%以上のFVC低下*c*d	35人 (20.1%)		60人 (34.5%)	39人 (22.8%)	46人 (26.6%)	18人 *e (6.5%)	49人 *e (17.7%)	29人/105 (27.6%)		38人/103 (36.9%)	138人/728 (19.0%)		212人/727 (29.2%)	0.56 (0.44-0.72)	<0.0001		
FVC変化(平均値)*c*d	-8%	-9.90%	-12.40%	-9%	-9.60%	-3.7%	-6.6%	-3.7%	-3.3%	-6.5%	-6.0%	-7.3%	-8.7%				
悪性腫瘍*c	1人 (0.6%)	2人 (2.3%)	2人 (1.1%)	2人 (1.2%)	2人 (1.2%)			3人 (2.8%)	1人 (1.8%)	3人 (2.9%)	6人 (1.3%)	3人 (2.1%)	7人 (1.6%)	0.84 (0.28-2.53)	0.980	(0.28-4.95)	0.870
全ての治療中止*c	38人 (21.8%)	17人 (19.5%)	31人 (17.8%)	34人 (19.9%)	31人 (17.9%)	55人 (19.8%)	39人 (14.1%)	40人 (37.0%)	15人 (27.3%)	31人 (29.8%)	167人 (22.8%)	32人 (22.5%)	132人 (18.1%)	1.34 (1.03-1.73)	0.0317	(0.62-1.64)	0.918
有害事象による中止*c	21人 (12.1%)	11人 (12.6%)	14人 (8.0%)	24人 (14.0%)	14人 (8.1%)	35人 (12.6%)	24人 (8.7%)	15人 (13.9%)	9人 (16.3%)	7人 (6.7%)	95人 (13.0%)	20人 (14.1%)	59人 (8.1%)	1.69 (1.20-2.39)	0.0031	(1.05-3.85)	0.05

— データなし      / データ未公表

PFD:ピルフェニドン

\*a: CAPACITY004試験および006試験は、最低72週間、最長120週まで使用・追跡を継続

\*b: 現在喫煙中の割合に偏りのないCAPACITY 004試験だけの結果では1年後の総死亡も有意でなかった(p=0.053)。

\*c: 試験終了時点

\*d: 国内試験のみVCを評価項目としている

\*e: 文献5の本文の記載(6.5%および17.7%)をもとに算出

\*f: 数字/数字は 分子/分母。 他は、N(人)欄の数字が分母

\*g: 薬のチェックNo89の本文(p53)では、3.7% vs 6.0% (p=0.037)としていたが、正しくは3.7% vs 5.5%(総合解析の結果p値は0.132で有意でなかった)