

試験薬剤、用法用量、投与期間：

- ・ NAC吸入群 (A群) : 1回の投与につきNAC (ムコフィリン®液) 1A (352.4mg、2mL) を生理食塩水 2mLで希釈し、メッシュ式超音波ネブライザー (NE-U22、オムロン) で1日2回吸入する。治療期間は48週間とする。
- ・ 無治療群 (B群) : 無治療にて48週間の経過観察を行う。

中止基準：

- (1) 急性増悪の発現を含め、治療を変更する必要があると試験責任 (分担) 医師が判断した場合
- (2) A群でNAC吸入療法が継続できない場合及び総計4週間を超えて休薬した場合
- (3) 合併症の悪化もしくは有害事象の発現により、中止すべきであると試験責任 (分担) 医師が判断した場合
- (4) 本試験の対象として不適切であることが判明した場合
- (5) 被験者の都合により評価に必要な観察・検査の実施が不可能であることが判明した場合
- (6) 被験者が本試験実施計画に著しく違反し、本試験薬の適正な評価が不可能であると試験責任 (分担) 医師が判断した場合
- (7) 被験者が同意を撤回した場合
- (8) 本試験全体の中断、中止が決定した場合

評価項目：**【主要評価項目】**

努力肺活量 (FVC) の投与開始前からの変化量、変化率及び安定率

【副次評価項目】

- (1) 6分間歩行試験における歩行距離及びSpO₂最低値の変化量、変化率及び安定率
- (2) 肺活量 (VC)、%VC、TLC、%TLC、DL_{co}、%DL_{co}の変化量、変化率及び安定率
- (3) 血清マーカー (KL-6、SP-D、SP-A) の変化量、変化率及び安定率
- (4) 胸部画像所見上、肺野のスリガラス状陰影・蜂巣肺の変化
- (5) 自覚症状 (呼吸困難) の変化
- (6) 安全性プロファイル

併用禁止薬： (別紙2参照)

- (1) ステロイド剤を含む免疫抑制剤
- (2) 抗線維化薬 (コルヒチン、エリスロマイシン、インターフェロン、アセチルシステイン、プロスタグランジンE₂等)
- (3) 1ヶ月以上の14、15員環マクロライド系およびケトライド系抗生物質の投与
- (4) 好中球エラスターゼ阻害剤
- (5) 抗アレルギー剤で好中球への影響のあるもの
- (6) 治験薬及び未承認薬

観察・検査項目:**【被験者特性の調査項目】**

(1) 患者背景

生年月日、性別、被験者識別コード、身長、体重、喫煙歴、罹病期間、既往歴（呼吸器疾患および悪性腫瘍：投与開始前3年間、その他の疾患：投与開始前3ヶ月間）、合併症（登録時に認められる疾患）

(2) 重症度

安静時座位PaO₂及び労作時立位SpO₂の測定値を調査する。ただし、開始時の重症度は、登録前4週間以内の検査・観察の結果を利用する。

【吸入状況調査】

投与開始後12週ごと及び中止時に実施する。

被験者から試験薬の吸入状況を確認し、用量、吸入しなかった期間、吸入しなかった理由を記録する。

【併用療法】

(1) 薬物療法

投与開始から中止時まで使用した全ての薬物療法について、薬剤名、用法、用量、投与期間、投与理由を記録する。

(2) 非薬物療法

投与開始から中止時まで使用した全ての非薬物療法について、療法名、治療期間、治療理由を記録する。

【呼吸機能検査】

投与開始前及び投与開始後12週ごとに実施する。

呼吸機能検査機器の種類は問わない。

(1) 労作時SpO₂（立位）

安静立位での初期値を測定後に病院内廊下における6分間歩行運動を室内気で行い、歩行中のSpO₂最低値及び歩行距離を記録する。

(2) 安静時PaO₂、PaCO₂、A-aDO₂

座位にて動脈血採血を行う。測定は室内気で行う。

(3) DLco、%DLco

一回呼吸法により実施する。測定は汎用の測定機器を用いて行う。

(4) FVC、%FVC、VC、%VC、TLC及び%TLC

汎用の測定機器を用いて測定する。

【血清マーカー】

投与開始前4週以内、投与開始後12週ごと及び中止時に実施する。

血清中KL-6、SP-D、SP-Aの測定を行う。

【画像診断】

(1) 胸部X線

投与開始前4週以内及び投与開始後12週ごとに実施する。

新病変の有無（投与開始前を除く）、性状、分布、広がりを観察する。投与開始後は胸部 X 線および胸部 HRCT 検査の観察結果により消失、改善、不変、悪化の4段階で評価を行う。

(2) 胸部 HRCT

投与開始前4週以内及び投与開始後24週ごとに実施する。

新病変の有無（投与開始前を除く）、陰影性状、容積減少、病変分布、病変の最強部位を観察する。投与開始後は胸部 X 線および胸部 HRCT 検査の観察結果により消失、改善、不変、悪化の4段階で評価を行う。

【自覚症状（呼吸困難）の変化】

投与開始前及び投与開始後12週ごとに実施する。

自覚症状（呼吸困難）について観察し、記録する。

【バイタルサイン、12誘導心電図】

投与開始前2週以内

血圧は収縮期血圧及び拡張期血圧を安静状態（座位）で測定する。心電図は12誘導心電計による検査を行う。

【一般臨床検査】

投与開始前4週以内、投与開始後12週ごと及び中止時

下記の測定項目を検査し、記録する。

血液学的検査	赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数
血液生化学検査	総蛋白、ALT、AST、LDH、Al-P、 γ -GTP、総ビリルビン、直接ビリルビン、総コレステロール、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、CRP
尿検査	蛋白、糖、ウロビリノーゲン、潜血

【有害事象】

投与開始後に随時、「10.3 有害事象の記録と報告」に従って記録する。

統計解析:**【被験者背景の解析】**

最大の解析対象集団 (FAS) とし、被験者背景項目において両群間に差がないことを確認する。分類データに関しては頻度及び頻度割合(%)を算出し、連続データに関しては要約統計量を算出する。有意水準は、両側 15%とする。

【有効性】

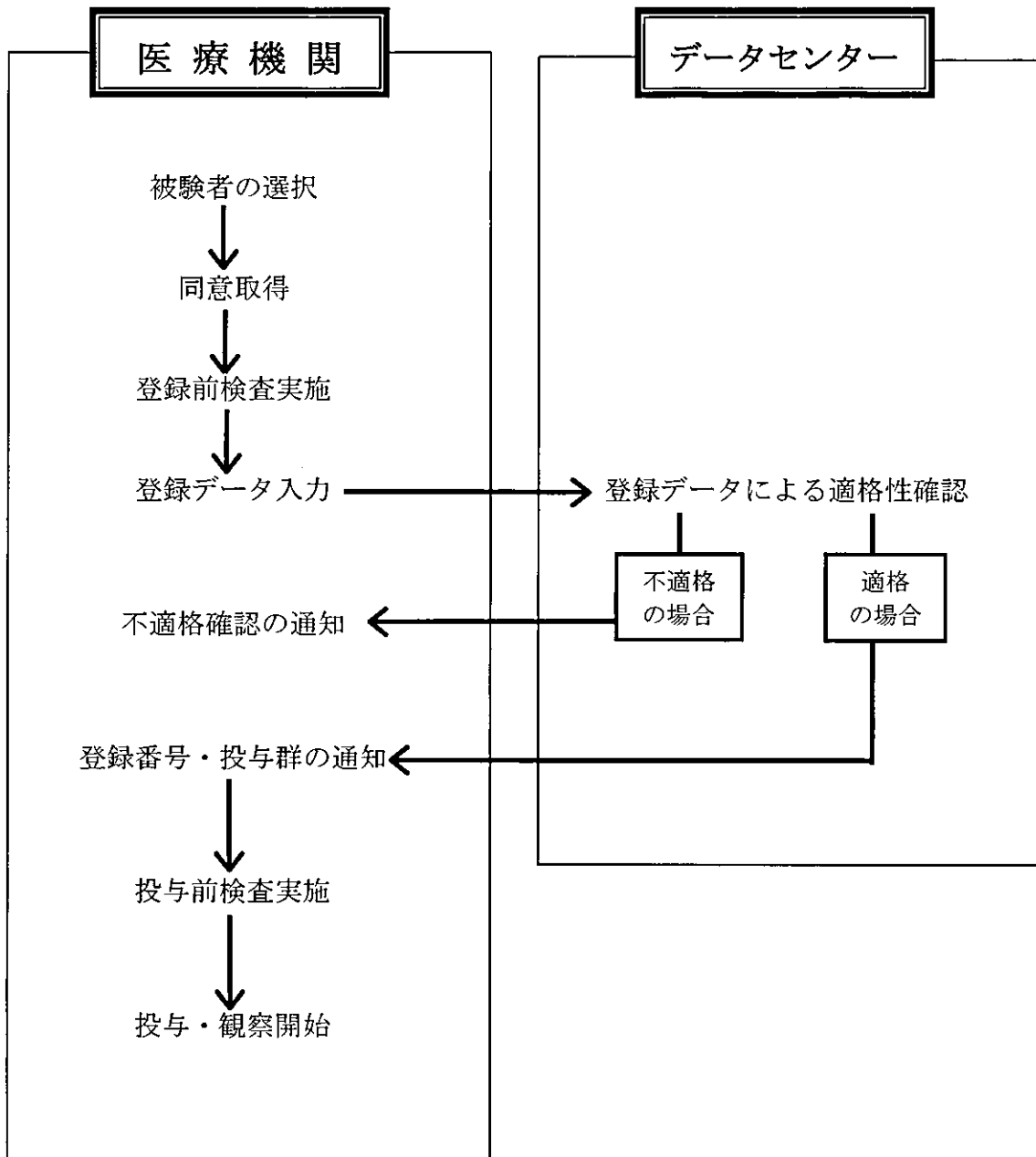
有効性の解析は、有効性の解析対象集団 (PPS) とし、安定率については Fisher の正確検定を用い、計量データについては t 検定および Wilcoxon 検定を用いて両群間比較する。有意水準は、両側 5%とする。生存期間については、Kaplan-Meier 法で推定し、その信頼区間を算出する。

試験開始後に判明したリスク・ファクターおよび結果として偏りを生じた背景因子については、Cochran-Mantel-Haenszel 法などを用いて調整を行い解析する。

【安全性】

各群ごとに有害事象の発現例数、発現率を算出する。主たる有害事象等について、Fisher の正確検定を用いて両群間比較する。臨床検査値については各群ごとに要約統計量を算出する。また、投与前からの変化について一標本 Wilcoxon 検定を用いて、群内比較する。いずれの検定においても有意水準は 5%とする。

症例登録の流れ



観察・検査スケジュール

検査項目	時期	スクリーニング (-4週)	登録／割付	投与開始 (0週)	12週	24週	36週	48週	中止時
同意取得		○							
患者背景		○							
重症度		○							
病態の経過		○							
前治療歴		○							
登録／割付			○						
吸入状況調査*					○	○	○	○	○
併用療法		○		← 随時記録する →					
呼吸機能検査		○			○	○	○	○	
血清マーカー		○			○	○	○	○	○
画像診断	胸部X線検査	○			○	○	○	○	
	胸部HRCT検査	○				○		○	
自覚症状（呼吸困難）の変化		○			○	○	○	○	
バイタルサイン		○**							
12誘導心電図		○							
臨床検査	血液学的検査	○			○	○	○	○	○
	血清生化学検査	○			○	○	○	○	○
	尿検査	○			○	○	○	○	○
有害事象				← 随時記録する →					

* A群のみ該当する。

** 投与開始前2週以内に実施する。

目次

1. 実施体制	377
1.1 主任研究者	377
1.2 分担研究者	377
1.3 分担研究者（統計解析アドバイザー）	377
1.4 研究事務局	378
1.5 研究事務局代理	378
1.6 効果安全性評価委員会	378
1.7 画像判定委員会	379
1.8 血清マーカー測定機関	379
1.9 データセンター	379
1.10 実施施設および試験責任医師	379
2. 背景情報	380
2.1 本研究の背景	380
2.2 対象疾患の背景	380
3. 研究の目的	381
4. 試験デザイン	381
4.1 主要評価項目	381
4.2 副次評価項目	381
4.3 試験デザイン	381
4.4 研究の手順	382
4.5 無作為化の方法	382
5. 対象	383
5.1 対象	383
5.1.1 選択基準	383
5.1.2 除外基準	384
5.1.3 中止基準	384
5.1.4 投与中止例に対する処置及びフォローアップ	385
6. 試験薬	386
6.1 被験薬	386
6.2 試験薬の保管管理	386
6.3 吸入器具	386
7. 被験者に対する治療	387
7.1 用法・用量及び投与期間	387
7.2 休薬規定	387
7.3 併用禁止薬	387
8. 観察検査スケジュール	388
8.1 観察・検査スケジュール	388
8.2 観察・検査・調査項目	388
8.2.1 被験者特性の調査項目	388
8.2.2 吸入状況調査	389
8.2.3 併用療法	389
8.2.4 呼吸機能検査	389
8.2.5 血清マーカー	390
8.2.6 画像診断	390

8.2.7	自覚症状（呼吸困難）の変化	391
8.2.8	バイタルサイン、12誘導心電図	391
8.2.9	一般臨床検査	391
8.2.10	有害事象	391
9.	有効性評価	392
9.1	評価項目	392
9.2	評価方法	392
9.2.1	努力肺活量（FVC）の投与開始前からの変化量、変化率及び安定率	392
9.2.2	6分間歩行試験における歩行距離及びSpO ₂ 最低値の変化量、変化率及び安定率	392
9.2.3	肺活量（VC）、TLC、DLcoの変化量、変化率及び安定率	392
9.2.4	血清マーカー（KL-6、SP-D、SP-A）の変化量、変化率及び安定率	393
9.2.5	胸部画像所見上、肺野のスリガラス状陰影・蜂巣肺の変化	393
9.2.6	自覚症状（呼吸困難）の変化	393
10.	安全性の評価	394
10.1	評価項目	394
10.2	定義と評価方法	394
10.2.1	有害事象	394
10.2.2	臨床検査値の異常	394
10.2.3	重篤な有害事象	394
10.2.4	有害事象の試験薬との因果関係	394
10.2.5	副作用	395
10.2.6	有害事象の重症度の判定	395
10.2.7	有害事象の重篤度の判定	395
10.2.8	有害事象の治療のために取られた処置	396
10.2.9	試験薬に対して取られた処置	396
10.2.10	有害事象の転帰	396
10.3	有害事象の記録と報告	396
10.3.1	有害事象の記録	396
10.3.2	重篤な有害事象の報告	396
10.4	有害事象発現時の被験者フォローアップ	396
10.5	本臨床研究継続の適否判断	397
11.	統計解析	398
11.1	評価項目	398
11.1.1	主要評価項目	398
11.1.2	副次評価項目	398
11.2	解析対象及びデータの取り扱い	398
11.2.1	有効性解析対象集団	398
11.2.2	安全性解析対象集団	398
11.2.3	症例及びデータの取り扱い	398
11.3	解析項目及び解析方法	398
11.3.1	被験者背景の解析（比較可能性の評価）	398
11.3.2	有効性の解析	399
11.3.3	安全性の解析	400
11.4	中間解析	400
11.5	目標被験者数と設定の根拠	400
12.	当該臨床研究に係る資金源、起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	402
13.	原データの特定及び原資料等の直接閲覧	402

14. 本研究の品質管理及び品質保証	402
15. 倫理	403
15.1 ヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針の遵守	403
15.2 被験者の同意	403
15.2.1 同意説明文書及び同意文書の作成	403
15.2.2 同意取得の時期と方法	404
15.2.3 説明文書・同意文書の改訂	404
15.3 臨床研究審査委員会	404
15.4 被験者の人権保護	404
16. データの取り扱いと記録の保存	406
16.1 症例報告書の作成・変更・修正	406
16.2 電子データの保管管理	406
16.3 記録の保存	406
16.3.1 臨床研究審査委員会	406
16.3.2 医療機関	406
16.3.3 試験責任医師	406
17. 金銭の支払い及び健康被害補償	408
17.1 臨床研究の費用	408
17.2 健康被害補償	408
18. 公表に関する取り決め	408
19. 臨床研究計画書の変更	409
19.1 臨床研究計画書の改訂	409
19.2 臨床研究実施計画書の逸脱又は変更	409
19.2.1 変更	409
19.2.2 逸脱	409
20. 臨床研究の中止・中断・終了	410
20.1 臨床研究の中止・中断	410
20.1.1 臨床研究全体の中止・中断	410
20.1.2 各医療機関における臨床研究の中止・中断	410
20.2 臨床研究の終了	410
21. 参考資料、引用文献	411

課題名：

早期特発性肺線維症に対する N-アセチルシステイン吸入療法に関する前向き多施設
共同治療研究

1. 実施体制

1.1 主任研究者

日本医科大学付属病院 第四内科 教授 工藤 翔二
〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5
TEL : 03-3822-2131

【主な業務内容】

本臨床研究に関わる業務を統括する。

1.2 分担研究者

東邦大学医学部付属大森病院 呼吸器内科 教授 中田 絃一郎
〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1
TEL : 03-3762-4151

虎の門病院 呼吸器センター内科 医長 本間 栄
〒105-8470 東京都港区虎ノ門 2-2-2
TEL : 03-3588-1111

【主な業務内容】

研究実施計画書の作成、改訂及び主任研究者の業務補佐。

1.3 分担研究者（統計解析アドバイザー）

北里大学大学院薬学研究科 臨床統計部門 教授 竹内正弘
〒108-8641 東京都港区白金 5-9-1
TEL : 03-5791-6322

【主な業務内容】

統計解析に関する助言を行う。

1.4 研究事務局

厚生労働科学研究「特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究」班事務局

日本医科大学第四内科 講師 吾妻 安良太
〒113-8602 東京都文京区千駄木 1-1-5
TEL : 03-3822-2131
E-mail : kudouhan@nms.ac.jp

【主な業務内容】

- 1) 本臨床研究の進捗管理を行う。
- 2) 重篤な有害事象報告に係る管理を行う。

1.5 研究事務局代理

フルクルムファーマ株式会社 担当 佐藤 文紀
〒103-0026 東京都中央区日本橋兜町 21-7
TEL : 03-5651-2971
FAX : 03-3660-0400
E-mail : satohf@fpkk.co.jp

【主な業務内容】

研究事務局業務の支援を行う。

1.6 効果安全性評価委員会

起生会 表参道吉田病院 名誉院長 安藤 正幸
〒860-0855 熊本県熊本市北千反畑町 2-5
TEL : 096-343-6161

南栃木病院 院長 北村 諭
〒323-0803 栃木県小山市北飯田 74-2
TEL : 0285-39-1150

国家公務員共済組合連合会 呉共済病院 院長 山木戸 道郎
〒737-8505 広島県呉市西中央 2-3-28
TEL : 0823-22-2111

【主な業務内容】

- 1) 安全性データの評価を行う。
- 2) 重要な有効性エンドポイントの評価を行う。
- 3) 重篤かつ予測できない有害事象の評価を行う。
- 4) 上記 1)~3)の結果より主任研究者に対し、試験の継続、変更、中止又は中断の提言を

行う。

1.7 画像判定委員会

東京都立駒込病院 放射線診療科 医長 酒井 文和
〒113-0021 東京都文京区本駒込 3-18-22
TEL : 03-3823-2101

天理よろづ相談所病院 放射線科 副部長 野間 恵之
〒632-8552 奈良県天理市三島町 200 番地
TEL : 0743-63-5611

【主な業務内容】

施設外判定による画像評価を行う。

1.8 血清マーカー測定機関

札幌医科大学 第三内科 助教授 高橋 弘毅
〒060-8543 北海道札幌市中央区南一条西 16 丁目
TEL : 011-611-21111

【主な業務内容】

- 1) 血清マーカー (SP-A、SP-D) の測定を行う。
- 2) 測定結果を報告する。

1.9 データセンター

ナイフィックス株式会社 責任者 藤丸 清志
〒103-0026 東京都中央区日本橋兜町 21-7
TEL : 03-5651-1411
FAX : 03-3660-0402

【主な業務内容】

- 1) 症例登録の受付、被験者の適格性の確認及びそれらの連絡業務を行う。
- 2) 割付の実施、登録番号の付与及び通知を行う。
- 3) RDC システムの構築、データの集計及び解析を行う。

1.10 実施施設および試験責任医師

別紙 1 参照

2. 背景情報

2.1 本研究の背景

本研究は平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究」として計画されたものである。

2.2 対象疾患の背景

特発性肺線維症 (IPF) 増悪例の治療には、これまでステロイド剤が広く使用されてきた。しかしその効果は十分とはいえず、IPF 発症後の予後は依然として極めて不良である。このため最近では、線維化が顕著となる以前の疾病早期からの治療導入が必要であると考えられるようになってきている。

米国胸部学会 (ATS) の IPF 診療のガイドライン¹⁾では、進行性に悪化する IPF に対してステロイド剤と免疫抑制剤である cyclophosphamide (CPA)、または azathioprine (AZP) の併用を推奨している。しかしこれらの薬剤を併用しても効果は十分とは言えず、血球減少などの副作用で薬剤を中止せざるを得ない症例も少なくない。

近年、抗線維化薬である N-アセチルシステイン (以下 NAC) の吸入、もしくは内服での IPF に対する有用性が報告されている²⁾⁷⁾。NAC は抗酸化作用を有し、活性酸素のスキャベンジャーとして作用し、抗線維化作用を発揮すると考えられている。しかしながら早期 IPF/UIP に対して NAC 吸入療法がその進行を抑制しうるか否かは全く不明である。

このため本試験では早期の特発性肺線維症を対象とし、N-アセチルシステイン吸入療法の有効性及び安全性を無治療群を対照として並行群間比較試験により検討する。本研究は、難治性間質性肺炎の治療法を新たに確立し、予後の改善を図るための新しい知見を得る一助になるものと考えられる。

3. 研究の目的

早期の特発性肺線維症を対象とし、N-アセチルシステイン吸入療法の有効性及び安全性を、無治療群を対照として並行群間比較試験により検討する。

4. 試験デザイン

4.1 主要評価項目

努力肺活量 (FVC) の投与開始前からの変化量、変化率及び安定率

4.2 副次評価項目

- (1) 6分間歩行試験における歩行距離及びSpO₂最低値の変化量、変化率及び安定率
- (2) 肺活量 (VC)、%VC、TLC、%TLC、DLco、%DLcoの変化量、変化率及び安定率
- (3) 血清マーカー (KL-6、SP-D、SP-A) の変化量、変化率及び安定率
- (4) 胸部画像所見上、肺野のスリガラス状陰影・蜂巣肺の変化
- (5) 自覚症状 (呼吸困難) の変化
- (6) 安全性プロファイル

4.3 試験デザイン

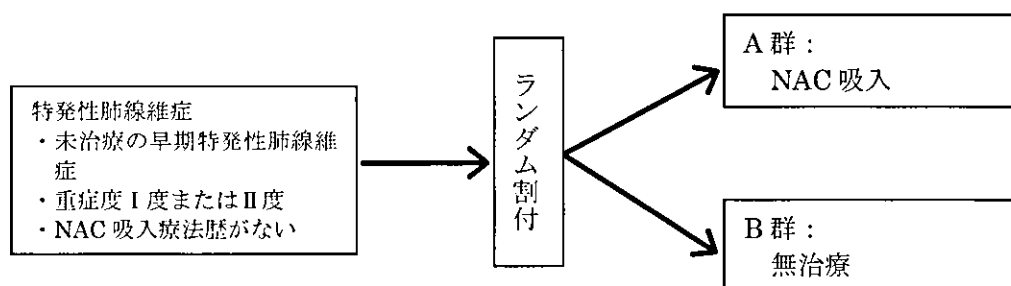


図 1 試験の手順

NAC 吸入群 (A 群) と無治療群 (B 群) の並行群間比較を行う。登録後に無作為化を行い、治療はオープン (非盲検) とする。症例数は A 群 50 例、B 群 50 例とする。

A 群の患者は NAC (ムコフィリン®液) 1A (352.4mg、2mL) を生理食塩水 2mL で希釈し、メッシュ式超音波ネブライザー (NE-U22、オムロン) で 1 日 2 回、48 週間吸入する。

B 群の患者は IPF に対する治療は行わず、48 週間の経過観察を行う。

4.4 研究の手順

(1) 被験者の選定

試験責任医師又は試験分担医師（以下、試験責任（分担）医師とする）は、「5 対象」に基づいて被験者を選択する。

(2) 同意取得

該当する被験者に対して、本研究の目的、内容等を説明したうえで本研究に参加することの同意を文書により取得する。

(3) 登録

試験責任（分担）医師は、RDC システム内の登録・適格性確認に登録に必要なデータを入力する。適格と判定された場合は、登録番号、投与群が RDC システム症例登録確認通知により通知される。

4.5 無作為化の方法

登録にあたってはデータセンターにて無作為に割り付けられる。無作為割り付けに際しては、年齢、性別、%FVC、喫煙歴で大きな偏りが生じないように、これらを調整因子とする最小化法を用いる。

5. 対象

5.1 対象

下記選択基準を満たし、除外基準に抵触しない早期の特発性肺線維症 (IPF) 患者を対象とする。

5.1.1 選択基準

- (1) 同意取得時の年齢が 50 歳以上 80 歳未満である患者
- (2) 性別：不問
- (3) 入院/外来：不問
- (4) 自由意思による試験参加の同意を患者本人から文書にて取得している
- (5) HRCT で肺底部胸膜直下優位に軽度の蜂巣肺、緩徐な発症、3 ヶ月以上の経過、両側肺野の捻髪音を有し、未治療の特発性肺線維症 (IPF) である患者

【特発性肺線維症の診断】

臨床、画像、呼吸機能検査所見に基づき臨床的に診断する。

1) 臨床所見：

理学的所見では両側背下部を中心に捻髪音 (fine crackles) を聴取する。パチ状指を認めることがある。病歴、血液検査所見から薬物、環境暴露、膠原病などの間質性肺炎を生じうる既知の原因および基礎疾患を除外する。

2) 画像所見：

胸部 X 線写真上両側下肺野に網状影、輪状影あるいはスリガラス状陰影を認める。HRCT で両側肺底部に蜂巣肺を認める。

3) 呼吸機能検査：

拘束性障害 (VCの低下) かつガス交換能の障害 (Aa-DO₂の開大、またはDL_{CO}の低下) などを含む異常所見を認める。

- (6) 重症度分類判定表 (表 1) に基づき、重症度が I 度もしくは II 度かつ 6 分間歩行時 SpO₂ が 90%以上と判定されている患者

表 1 重症度分類判定表

重症度	安静時動脈血ガス PaO ₂	6 分間歩行時 SpO ₂
I	80Torr 以上	
II	70Torr 以上 80Torr 未満	90%未満の場合は III にする
III	60Torr 以上 70Torr 未満	90%未満の場合は IV にする (危険な場合は測定不要)
IV	60Torr 未満	測定不要

- (7) NAC 吸入療法歴のない患者

【設定根拠】

- (1) 本疾患罹患患者が高齢者に多いため、実際の治療対象に則して高齢者についても有効性及び安全性を確認する必要があると考え、上限を 80 歳未満に設定した。

- (2)(3) 本試験対象においては特に規定を要しないと判断し、不問とした。
- (4) 「臨床研究における倫理指針」にて必須のため設定した。
- (5)(6) 有効性及び安全性の判定に適する患者を設定した。
- (7) 有効性の評価に影響を与える可能性があるため設定した。

5.1.2 除外基準

- (1) 重度の合併症を有し、試験責任（分担）医師が本試験の対象として不適切であると判断した患者
- (2) 心疾患を有し、本試験の対象として試験責任（分担）医師により不適切と判断された患者
- (3) 呼吸機能検査（FVC）が実施できない患者
- (4) 病歴、採血データ、病理所見などから膠原病、薬物、環境暴露、サルコイドーシス、過敏性肺炎、感染症などの間質性肺炎を起こしうる原因が明らかである患者
- (5) 過去3ヶ月以内に他の臨床試験あるいは治験に参加した患者
- (6) その他の試験責任（分担）医師が被験者として不適切と判断した患者

【設定根拠】

- (1)(2) 一般にこれらの患者を臨床試験に組み入れることは不測の事態の可能性を含め、安全面・倫理面で問題があると判断し設定した。
- (3) 必要な検査ができない患者では評価判定が困難と判断した。
- (4) 本試験の対象として不適切であるため設定した。
- (5) 同じ患者に異なった治験薬（あるいは試験薬）を短期間に繰り返して投与することは倫理面で問題がある。異なった治験薬（あるいは試験薬）の治験（臨床試験）に参加する場合、妥当な長さの期間を前回の治験（臨床試験）参加時から空ける必要があると考えられたため設定した。
- (6) 一般的な注意事項。

5.1.3 中止基準

下記の基準に該当する場合は試験薬の投与を中止する。

- (1) 急性増悪の発現を含め、治療を変更する必要があると試験責任（分担）医師が判断した場合
- (2) A群でNAC吸入療法が継続できない場合及び総計4週間を超えて休薬した場合
- (3) 合併症の悪化もしくは有害事象の発現により、中止すべきであると試験責任（分担）医師が判断した場合
- (4) 本試験の対象として不適切であることが判明した場合
- (5) 被験者の都合により評価に必要な観察・検査の実施が不可能であることが判明した場合
- (6) 被験者が本試験実施計画に著しく違反し、本試験薬の適正な評価が不可能であると試験責任（分担）医師が判断した場合
- (7) 被験者が同意を撤回した場合
- (8) 本試験全体の中断、中止が決定した場合

【設定根拠】

- (1)～(4) 安全性の配慮のため設定した。
- (5) 必要な観察ができない被験者は、早期に試験を中止すべきであることから設定した。
- (6) 有効性評価ならびに安全性評価に影響を及ぼすと考えられるため設定した。

(7) 被験者の自由意思を尊重するため設定した。

5.1.4 投与中止例に対する処置及びフォローアップ

中止例については、適切な処置を行うとともに、中止理由及び中止時期を症例報告書に記入する。また、中止した時点で可能な限り所定の観察・検査を実施して、その時点での評価を行う。有害事象のために中止した症例については、それと関連の深い指標を含めて可能な限り追跡調査を行う。

6. 試験薬

6.1 被験薬

名称：アセチルシステイン（ムコフィリン®液）

成分・含有量・剤型：1包（2mL）中にアセチルシステイン 352.4mg（アセチルシステインナトリウム塩として 20w/v%）含有の吸入液

包装形態：アルミラミネート容器（プラスチック成型容器）

6.2 試験薬の保管管理

アセチルシステイン（ムコフィリン®液）は研究事務局より各医療機関に対して送付される。提供された試験薬は試験薬管理者が管理する。これらにかかる手順については別途「試験薬管理手順書」にて定める。希釈用の生理食塩水については、各実施医療機関にて処方可能なものを使用する。

6.3 吸入器具

被験薬の吸入には、メッシュ式超音波ネブライザー（NE-U22、オムロン）を使用し、研究事務局より各医療機関に対して送付される。被験者へは無償提供する。

7. 被験者に対する治療

7.1 用法・用量及び投与期間

NAC吸入群 (A群) : 1回の投与につきNAC (ムコフィリン®液) 1A (352.4mg、2mL) を生理食塩水 2mLで希釈し、メッシュ式超音波ネブライザー (NE-U22、オムロン) で1日2回吸入する。治療期間は48週間とする。

無治療群 (B群) : 無治療にて48週間の経過観察を行う。

【設定根拠】

NACの投与量は6mL以上になるとコンプライアンス低下が予想される為、吸入時間が約20分となる、全量4mL (NAC 1A=2mL、生理食塩水 2mL) と設定した。

7.2 休薬規定

A群において有害事象等により本剤の吸入ができない場合、休薬期間の総計が4週間となるまで休薬することができる。ただし、休薬期間の総計が4週間を超える場合は試験を中止する。

7.3 併用禁止薬

本研究の評価に影響を及ぼすと思われる以下の薬剤・療法については試験期間中を通じて併用を禁止する。(別紙2参照)

- (1) ステロイド剤を含む免疫抑制剤
- (2) 抗線維化薬 (コルヒチン、エリスロマイシン、インターフェロン、アセチルシステイン、プロスタグランジンE₂等)
- (3) 1ヶ月以上の14、15員環マクロライド系およびケトライド系抗生物質の投与
- (4) 好中球エラスターゼ阻害剤
- (5) 抗アレルギー剤で好中球への影響のあるもの
- (6) 治験薬及び未承認薬

【設定の根拠】

- (1)~(5) 本試験薬の有効性判断に影響をおよぼす可能性があるため設定。
- (6) 被験者の安全性を考慮して設定。