

8. 観察検査スケジュール

8.1 観察・検査スケジュール

観察・検査スケジュールを「表2 観察・検査スケジュール」に示した。

以下のスケジュールは、投与開始日（B群においては、観察開始日。以降、B群においては「投与開始」の記載を「観察開始」と読み替える。）を基準に設定し、基準日±7日を許容範囲とする。

表2 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 | (0週) 投与開始 | 12週 | 24週 | 36週 | 48週 | 中止時 |
|---------------|----------|------------------|-------|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| 同意取得 | | ○ | | | | | | | |
| 患者背景 | | ○ | | | | | | | |
| 重症度 | | ○ | | | | | | | |
| 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。

** 投与開始日2週間以内に実施する。

8.2 観察・検査・調査項目

8.2.1 被験者特性の調査項目

登録前に以下の項目について調査し、記録する。

(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）を調査する。

(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。

8.2.2 吸入状況調査

A群の被験者に対し、12週ごと及び中止時に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。

8.2.3 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。

8.2.4 呼吸機能検査

投与開始前及び投与開始後12週ごとに実施し、記録する。呼吸機能検査機器の種類は問わない。

(1) 労作時立位SpO₂

パルスオキシメータのプロブを指先に装着し、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。歩行試験中、被験者が忍容できないと測定者が判断した場合には歩行運動を中止し、その時点のSpO₂の値及び歩行距離を記録する。歩行時にSpO₂の経時的変化が得られた場合には、その情報も併せて記録する。

(2) 安静時座位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) DL_{CO}、%DL_{CO}

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。

DL_{CO}については自動計算しない機器の場合は、下記の式で算出する。

$$DL_{CO} = \frac{V_A(STPD) \cdot 60}{(P_B - 47) \cdot t} \cdot \ln \frac{F_{ACO}(0)}{F_{ACO}(t)}$$

V_A(STPD): 標準状態の肺容量 (予め測定した残気量(RV)+吸入気量(V_I))

P_B: 大気圧、F_{ACO}(0): CO拡散直前の肺胞気CO濃度、t: 吸入停止時間

(4) FVC、%FVC、VC、%VC、TLC及び%TLC

汎用の測定機器を用いて測定する。

8.2.5 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、KL-6、SP-D、SP-Aの測定を行い、記録する。

なお、SP-D及びSP-Aについて施設での検査実施が困難である場合は、別途手順書に従い、札幌医科大学 第三内科にて測定を行う。該当する施設においては、血液を採取後、血清の状態で測定まで-80℃以下で保管する。

8.2.6 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週ごとに実施し、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週ごとに実施し、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。

なお、HRCTの撮影および表示条件については、以下のとおりとする。

【HRCTの撮影および表示条件】

必須条件

1) 撮影条件

- ・ 深吸気と呼吸停止が必須
- ・ スキャン範囲：肺尖部から肺底部
- ・ スライス厚：2mm以下、スライス間隔：10-20mm程度
- ・ ただし限局性陰影を伴う部位、局所性に病変が高度な部位、あるいはあらたに出現した病変部があればさらに細かいスライス間隔で適宜撮影を加える。
- ・ 画像再構成：高分解能アルゴリズム

2) 表示条件

- ・ 縦隔条件 M：30～40 HU W：300～400 HU
- ・ 肺野条件 M：-550～-700HU W：1000～2000HU

3) 記録媒体

- ・ フィルムまたは CD-ROM (DICOM format にて記録)

必須ではないが望ましい条件

- ・ 片肺ごとの画像再構成 (FOV 19-20cm程度)

8.2.7 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、自覚症状（呼吸困難）について観察し、記録する。

自覚症状（呼吸困難）の判断（Fletcher-Hugh-Jones 分類）

- I 度：同年輩の健常者と同様に歩いたり、坂や階段を昇ることができる。
- II 度：同年輩の健常者と同様に歩けるが、坂や階段を昇ることができない。
- III 度：平地でさえ同年輩の健常者と同様には歩けないが、自分の速度でなら1600m 以上歩ける。
- IV 度：休みなしでは45m 位も歩けない。
- V 度：衣服の着脱や会話でも息切れを自覚し、息切れのため外出できない。

8.2.8 バイタルサイン、12誘導心電図

投与開始前2週以内に実施し、記録する。

(1) 脈拍

安静状態（座位）にて、1分間あたりの脈拍数を測定する。

(2) 呼吸数

安静状態（座位）にて、1分間あたりの呼吸数を測定する。

(3) 血圧

安静状態（座位）にて、収縮期血圧及び拡張期血圧を安静状態（座位）を測定する。

(4) 12誘導心電図

12誘導心電計による検査を行い、所見を記録する。

8.2.9 一般臨床検査

投与開始前4週以内、投与開始後12週ごと及び中止時に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 |

8.2.10 有害事象

投与開始後に随時、「10.3 有害事象の記録と報告」にしたがって記録する。

9. 有効性評価

9.1 評価項目

- (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
- (2) 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
- (3) 肺活量 (VC)、%VC、TLC、%TLC、DLco、%DLcoの変化量、変化率及び安定率
- (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
- (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
- (6) 自覚症状 (呼吸困難) の変化

9.2 評価方法

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

投与開始前及び投与開始後12週ごとに測定したFVCの変化量及び変化率を算出する。また、変化量及び変化率は以下の基準により評価し、改善 + 不変の頻度割合を安定率とする。

- ① 改善: 200mL あるいは 10%以上の増加
- ② 不変: 200mL あるいは 10%未満の増加、10%未満の減少
- ③ 悪化: 200mL あるいは 10%以上の減少

9.2.2 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

投与開始前及び投与開始後12週ごとに実施した6分間歩行試験により得られた歩行距離及びSpO₂最低値の変化量及び変化率を算出する。また、変化量及び変化率は以下の基準により評価し、改善 + 不変の頻度割合を安定率とする。

- ① 改善: 5%以上の増加
- ② 不変: 5%未満の増加、変化なし、5%未満の減少
- ③ 悪化: 5%以上の減少

なお、歩行距離と歩行後のSpO₂で評価が分かれた場合は、SpO₂の評価を採用する。

9.2.3 肺活量 (VC)、TLC、DLco の変化量、変化率及び安定率

投与開始前及び投与開始後12週ごとに測定したVC、%VC、TLC、%TLC、DLco、%DLcoの変化量及び変化率を算出する。また、VC、TLC、DLcoの変化量及び変化率は以下の基準により評価し、改善+不変の頻度割合を安定率とする。

- ① 改善: 5%以上の増加
- ② 不変: 5%未満の増加、変化なし、5%未満の減少
- ③ 悪化: 5%以上の減少

なお、3項目で評価が分かれた場合は、次のように判定する。

- ① 改善: 悪化の評価がなく、3項目中1項目でも改善していた場合
- ② 不変: 全て不変の場合
- ③ 悪化: 3項目中1項目でも悪化していた場合

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

投与開始前、投与開始後12週ごと及び中止時に測定したKL-6、SP-D、SP-Aの変化量及び変化率を算出する。また、変化量及び変化率は以下の基準により評価し、改善+不変の頻度割合を安定率とする。

- ① 改善：20%以上の減少
- ② 不変：20%未満の減少、変化なし、20%未満の増加
- ③ 悪化：20%以上の増加

なお、3項目で評価が分かれた場合は、次のように判定する。

- ① 改善：悪化の評価がなく、3項目中1項目でも改善していた場合
- ② 不変：全て不変の場合
- ③ 悪化：3項目中1項目でも悪化していた場合

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

投与開始前及び投与開始後に実施した胸部X線及びHRCTの所見から、消失、改善、不変、悪化の4段階で評価する。但し、新病変が出現した場合には、新病変の出現の箇所も確認する。

なお、胸部画像の改善度判定については、画像判定委員会による施設外判定を行う。その際、試験責任（分担）医師は、判定に用いる胸部X線、HRCTを提出する。

9.2.6 自覚症状（呼吸困難）の変化

投与開始前及び投与開始後12週ごとに観察した自覚症状（呼吸困難、Fletcher-Hugh-Jones分類）について、以下の基準で評価する。

- ① 改善：Fletcher-Hugh-Jones分類で、一段階以上改善した場合
- ② 不変：Fletcher-Hugh-Jones分類で、段階評価に変化がなかった場合
- ③ 悪化：Fletcher-Hugh-Jones分類で、一段階以上悪化した場合

10. 安全性の評価

10.1 評価項目

本試験における安全性評価項目は以下のとおりである。

- ・ 有害事象
- ・ 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固系検査、尿検査）
- ・ すべての医学的に重要な変化

10.2 定義と評価方法

10.2.1 有害事象

医薬品が投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気のことをいい、投与された医薬品との因果関係は問わない。

10.2.2 臨床検査値の異常

臨床検査値については以下の手順に従い、有害事象の判定を行う。

- (1) 各医療機関の施設基準値に基づき正常、異常の判断を行う。
- (2) 以下に該当する、臨床的に問題となる臨床検査値異常変動については有害事象として取り扱う。
 - 1) 重篤な有害事象に該当した場合
 - 2) 試験薬の減量、休業、もしくは中止を必要とした場合
 - 3) 治療を必要とした場合
 - 4) その他、臨床的に問題があると判断された場合
- (3) 有害事象と判断された異常については、試験薬との因果関係を特定する。

10.2.3 重篤な有害事象

有害事象が下記のいずれかに該当する場合、重篤な有害事象として取り扱う。

- (1) 死亡
- (2) 死亡につながる恐れのある症例
- (3) 治療のために入院又は入院期間の延長が必要とされる症例
- (4) 障害（永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの）
- (5) 障害につながる恐れのある症例
- (6) 上記（1）～（5）に掲げる症例に準じて重篤である症例
- (7) 後世代における先天性の疾病又は異常

10.2.4 有害事象の試験薬との因果関係

有害事象の試験薬との因果関係は以下を参考に4段階（関連なし、ほとんどない、否定できない、関連あり）で判定する。

| | |
|--------|--|
| 関連なし | 試験薬以外の要因により明瞭に説明できるもの、あるいは試験薬とその有害事象との間に、時間的関連性の面で妥当性のないもの |
| ほとんどない | 試験薬以外のことが原因で、発現したと考えられるが試験薬との因果関係が否定できないもの |
| 否定できない | 試験薬以外のことが原因で発現した可能性の低いもの |
| 関連あり | 試験薬の投与からその有害事象発生までの時間的関連性に妥当性があり、試験薬以外の原因から説明できないもの |

10.2.5 副作用

有害事象のうち、当該試験薬との因果関係が否定されないもの。試験薬との因果関係の4段階判定で、「関連なし」以外を副作用として取り扱う。

10.2.6 有害事象の重症度の判定

有害事象の重症度の評価は有害事象共通用語規準v3.0 日本語訳JCOG/JSCO版を用いて判定する⁸⁾。

なお、これらの基準に記載されていない有害事象が発現した場合は、以下に従って、試験責任医師又は試験分担医師が臨床的判断により分類する。

| Grade | 判定基準 |
|---------|--|
| Grade 1 | 軽度の有害事象 軽度；治療を要さない；症状がない画像所見異常／検査値異常 |
| Grade 2 | 中等度の有害事象 最低限の治療／局所的治療／非侵襲的治療を要する |
| Grade 3 | 高度の有害事象 入院や侵襲的治療／IVR／輸血／治療的内視鏡／手術などを要する顕著な症状を有する |
| Grade 4 | 生命を脅かす、又は活動不能／動作不能となる有害事象 急性で生命を脅かす代謝性／心血管系の合併症など。集中治療や緊急処置（緊急IVR／治療的内視鏡／手術など）を要する。 |
| Grade 5 | 有害事象による死亡 |

10.2.7 有害事象の重篤度の判定

有害事象の重篤度は、以下に分類される。

1. 重篤である
2. 重篤でない

10.2.8 有害事象の治療のために取られた処置

有害事象を治療するために被験者に対して取られた処置は以下に分類される。

1. あり（内容を具体的に記載すること）
2. なし

10.2.9 試験薬に対して取られた処置

有害事象が発現した場合に、試験薬に対して取られた処置は以下に分類される。

1. なし
2. 休薬
3. 中止

10.2.10 有害事象の転帰

有害事象の転帰は以下に分類される。

1. 消失
2. 軽快
3. 不変
4. 悪化

10.3 有害事象の記録と報告

10.3.1 有害事象の記録

試験期間中に発現した全ての有害事象について、その内容、程度（重症度、重篤度）、発現日、処置、転帰、試験薬との因果関係等、必要事項を症例報告書の有害事象欄に詳細に記載する。試験薬との因果関係が「なし」と判定した場合はその根拠を症例報告書に記載する。

10.3.2 重篤な有害事象の報告

(1) 試験責任医師の対応

試験中及び試験薬投与終了28日以内に重篤な有害事象が発現した場合、試験責任医師は速やかに医療機関の長及び研究事務局に書面にて報告する。また、試験責任医師は必要と認めた場合、試験薬の製造販売元（医薬品情報担当者等）に対しても報告を行う。

(2) 研究事務局の対応

研究事務局は試験責任医師より重篤な有害事象に関する報告を受けた場合には、他の施設の試験責任医師に対し、当該事象の内容について書面にて報告するものとする。

10.4 有害事象発現時の被験者フォローアップ

試験責任（分担）医師は、試験薬投与開始後、有害事象が認められた場合は最善の処置・治療を行い、副作用については改善あるいは安定するまで（臨床検査値については、施設基準内又は投与直前値に復するまで）可能な限り観察を継続する。ただし、試験責任（分担）医師が本試験の影響は消失しており、被験者の安全性は十分確保され、それ以上の追跡調査は必要ないと判断した場合はこの限りではない。

なお、有害事象等の発現のため、試験の継続が困難と判断した場合は、試験を中止しその後の経過を観察する。

10.5 本臨床研究継続の適否判断

効果安全性評価委員会は、本臨床研究実施期間中に発生した有害事象に関して適宜検討を行い、臨床的に問題があると考えられる事象が発生した場合、本臨床研究の継続、変更、中止又は中断について主任研究者へ提言する。主任研究者は提言を踏まえて判断する。

11. 統計解析

11.1 評価項目

11.1.1 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

11.1.2 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

11.2 解析対象及びデータの取り扱い

11.2.1 有効性解析対象集団

有効性の評価に用いる解析対象集団は、実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS : Per Protocol Set) とし、全ての登録例から以下に該当する症例を除いた集団とする。

- (1) 不適格例～選択基準・除外基準に抵触した症例
- (2) A群において、試験薬を全く服薬していない症例
- (3) 重大なプロトコル違反があった症例
- (4) 無作為化後、有効性に関する全ての評価データが欠落している症例

なお、試験薬服薬開始後に実施計画書を逸脱した症例に関しては、解析を実施する前に取り扱いを個々に検討のうえ、PPS から除外するかどうかについて決定する。

11.2.2 安全性解析対象集団

安全性の評価に用いる解析対象集団は、最大の解析対象集団 (FAS : Full Analysis Set) とし、全ての登録例から以下に該当する症例を除いた集団とする。

- (1) 不適格例～選択基準・除外基準に抵触した症例
- (2) A群において、試験薬を全く服薬していない症例
- (3) 無作為化後、安全性に関する全ての評価データが欠落している症例

11.2.3 症例及びデータの取り扱い

症例の取り扱いについては、効果安全性評価委員会にて決定する。また、データの取り扱いの詳細については、全てのデータ固定前までに解析計画書に記載する。

11.3 解析項目及び解析方法

11.3.1 被験者背景の解析 (比較可能性の評価)

被験者背景の解析は、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。

11.3.2 有効性の解析

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。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。

観察・検査時点において必要な観察・検査が実施されなかった場合は、直前の観察・検査の値を引き延ばして評価する。

なお、本研究が探索的な研究であることから、探索的な解析も実施する。

(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

1) 変化量 (測定値)

努力肺活量 (FVC) の投与開始前からの変化量 (測定値) を両群間比較する。

2) 変化率

努力肺活量 (FVC) の投与開始前からの変化率を両群間比較する。

3) 安定率

努力肺活量 (FVC) の投与開始前からの変化量及び変化率から算出した安定率を両群間比較する。

なお、急性増悪等の悪化による中止・脱落例については悪化とするものとし、個々の取り扱いについては解析実施前に決定する。

(2) 6分間歩行試験における歩行距離およびSpO₂最低値の変化量、変化率及び安定率

1) 変化量 (測定値)

6分間歩行試験における歩行距離およびSpO₂最低値の投与開始前からの変化量 (測定値) を両群間比較する。

2) 変化率

6分間歩行試験における歩行距離およびSpO₂最低値の投与開始前からの変化率を両群間比較する。

3) 安定率

6分間歩行試験における歩行距離およびSpO₂最低値の投与開始前からの変化量及び変化率から算出した安定率を両群間比較する。なお、急性増悪等の悪化による中止・脱落例については悪化とするものとし、個々の取り扱いについては解析実施前に決定する。

(3) 肺活量 (VC)、%VC、TLC、%TLC、DLco、%DLcoの変化量、変化率及び安定率

1) 変化量 (測定値)

肺活量 (VC)、%VC、TLC、%TLC、DLco、%DLcoの投与開始前からの変化量 (測定値) を両群間比較する。

2) 変化率

肺活量 (VC)、%VC、TLC、%TLC、DLco、%DLcoの投与開始前からの変化率を両群間比較する。

3) 安定率

肺活量 (VC)、TLC、DLco の投与開始前からの変化量及び変化率から算出した安定率を両群間比較する。なお、急性増悪等の悪化による中止・脱落例については悪化とするものとし、個々の取り扱いについては解析実施前に決定する。

(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

1) 変化量 (測定値)

血清マーカー (KL-6、SP-D、SP-A) の投与開始前からの変化量 (測定値) を両群間比較する。

2) 変化率

血清マーカー (KL-6、SP-D、SP-A) の投与開始前からの変化率を両群間比較する。

3) 安定率

血清マーカー (KL-6、SP-D、SP-A) の投与開始前からの変化量及び変化率から算出した安定率を両群間比較する。なお、急性増悪等の悪化による中止・脱落例については悪化とするものとし、個々の取り扱いについては解析実施前に決定する。

(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

判定された改善度 (悪化、不変、改善、消失) について、両群間比較する。

(6) 自覚症状 (呼吸困難) の変化

自覚症状 (呼吸困難) の変化を両群間比較し、それぞれの頻度割合を算出する。

11.3.3 安全性の解析

安全性の解析は、最大の解析対象集団 (FAS) とする。

(1) 有害事象

各群ごとに有害事象の発現例数及び発現率を算出する。主たる有害事象等については Fisher の正確検定を用いて両群間比較する。有意水準は、両側 5% とする。

(2) 臨床検査値

投与前、投与後の検査時期について、各群ごとに要約統計量を算出する。各群ごとに、投与前値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。有意水準は、両側 5% とする。

11.4 中間解析

本臨床研究は中間解析を実施しない。

11.5 目標被験者数と設定の根拠

NAC 吸入群 (A 群) : 50 例

無治療群 (B 群) : 50 例

【設定根拠】

ATS/ERS による指針では、治療効果を判定する評価項目として症状の改善、画像上の改善

及び呼吸機能検査を挙げ、呼吸機能検査としてはTLCまたはVC、DLco及び運動負荷試験を推奨している。そこで本臨床研究では、対象被験者の殆どが測定可能な、同指針でも推奨されているFVC変化量を主要評価項目とした。しかしながら、FVCの変化量を評価項目とした既存の試験成績報告は殆どない。

また、同指針における特発性肺線維症に対する標準的治療として、ステロイドと免疫抑制剤の併用療法が推奨されているものの、コントロールされた臨床試験成績の報告が乏しい。

これらのことから本臨床研究デザインは、特発性肺線維症を有する難治性患者を対象とした探索的臨床研究と策定し、統計学的例数設計は行わなかった。

本臨床研究は厚生労働科学研究費による難治性疾患克服研究事業の一環として実施されるものであり、国内の患者数が少ないことによる症例登録期間の長期間化は、可能な限り避ける必要がある。このため、事前に実施した全国アンケート調査により集積されたNAC治療症例数及びNAC使用経験のある施設数から実施可能性を考慮し、各群50例計100例と設定した。

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

本研究の計画、実施及び報告において、研究の結果及び結果の解釈に影響を及ぼすような起こりうる利害の衝突は存在しない。また、研究の実施が被験者の権利・利益を損ねることはない。

13. 原データの特定及び原資料等の直接閲覧

- (1) RDC システム上に入力される事項のうち、下記の事項については RDC システム上に入力されたデータを原データとする。
 - ・ 併用治療の理由
 - ・ 試験薬との因果関係の判定
 - ・ 有害事象等の重篤度判定
 - ・ コメント
 - ・ 所見等
- (2) 試験責任医師及び実施医療機関は、主任研究者の指名した監査担当者による監査、臨床研究審査委員会等による調査時には、原資料等の全ての試験関連記録を供し、これに協力するものとする。

なお、監査の方法・実施時期等については、別途手順書に定める。

14. 本研究の品質管理及び品質保証

- (1) 主任研究者は、主任研究者が定める各標準業務手順書及び監査手順書に従い、本研究の品質管理及び品質保証を行う。
- (2) 本研究によって得られるデータの正確性、一貫性、完全性及び信頼性は以下により保証される。
 - 1) 選択基準違反、除外基準違反を排除するため外部の登録センターにより被験者の適格性を確認する。
 - 2) 評価のばらつきを排除するため、画像の評価については画像判定委員会による施設外判定を行う。
 - 3) 主任研究者の指名した監査担当者は、本研究の品質保証の一環として、本研究が臨床研究実施計画書、主任研究者が定める標準業務手順書及び臨床研究に関する倫理指針等を遵守して行われているか確認、評価する。

15. 倫理

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

本研究は、ヘルシンキ宣言（2002年 ワシントン改訂）に基づく倫理的原則、臨床研究に関する倫理指針（2003年7月30日 厚生労働省）、並びに臨床研究実施計画書を遵守して実施する。

15.2 被験者の同意

15.2.1 同意説明文書及び同意文書の作成

試験責任医師は、被験者から臨床研究への参加の同意を得るために用いる説明文書（及びその他の説明文書）を作成し、必要な場合にはこれを改訂する。作成または改訂された当該文書は、臨床研究審査委員会の承認を得て使用する。説明文書には少なくとも以下の項目を含むこととする。

- (1) 当該臨床研究への参加は任意であること
- (2) 当該臨床研究への参加に同意しないことをもって不利益な対応を受けないこと
- (3) 被験者又は代諾者等は、自らが与えたインフォームド・コンセントについて、いつでも不利益を受けることなく撤回することができること
- (4) 被験者として選定された理由
- (5) 当該臨床研究の意義、目的、方法及び期間
- (6) 研究者等の氏名及び職名
- (7) 予測される当該臨床研究の結果、当該臨床研究に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態、当該臨床研究終了後の対応
- (8) 被験者及び代諾者等の希望により、他の被験者の個人情報保護や当該臨床研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、当該臨床研究計画及び当該臨床研究の方法についての資料を入手又は閲覧することができること
- (9) 個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であること等について臨床研究審査委員会で審査した上で、当該臨床研究の結果を他の機関へ提供する可能性があること
- (10) 当該臨床研究の成果により特許権等が生み出される可能性があること及び特許権等が生み出された場合の帰属先
- (11) 被験者を特定できないようにした上で、当該臨床研究の成果が公表される可能性があること
- (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
- (13) 当該臨床研究に伴う補償の有無（当該臨床研究に伴う補償がある場合にあっては、当該補償の内容を含む。）
- (14) 問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先等に関する情報

15.2.2 同意取得の時期と方法

- (1) 試験責任(分担)医師は被験者に対し、被験者が臨床研究に参加する前に、臨床研究審査委員会の承認を得た説明文書を使用して十分説明した後、同意文書を用いて自由意思による臨床研究参加の同意を本人から得る。
- (2) 説明に当たっては、試験責任(分担)医師は被験者から同意を得る前に、被験者が質問する機会と、臨床研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与えなければならない。さらに、その際当該試験責任(分担)医師は、すべての質問に対して被験者が満足するように答えなければならない。
- (3) 同意文書には、説明を行った試験責任(分担)医師、及び被験者が署名し、各自日付を記入する。
- (4) 試験責任(分担)医師は署名と日付が記入された同意文書の写し及び説明文書を被験者が臨床研究に参加する前に被験者に渡す。
- (5) 試験責任(分担)医師は、被験者に他に主治医がいるか否かを確認し、被験者の同意のもとに、主治医に被験者の臨床研究への参加について知らせるものとする。
- (6) 各被験者において臨床研究参加の継続の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、試験責任(分担)医師は当該情報を速やかに被験者に伝え、臨床研究に継続して参加するか否かについて被験者の意思を確認し、その旨を日付とともに診療記録等に記録する。

15.2.3 説明文書・同意文書の改訂

- (1) 被験者の同意に影響し得る新たな重要な情報(通常、説明文書の改訂を必要とする情報)が得られた場合には、試験責任医師は、速やかに当該情報に基づき説明文書を改訂し、予め試験審査委員会の承認を得る。
- (2) 試験責任(分担)医師は、すでに臨床研究に参加している被験者に対しても改訂の都度、改訂内容について当該情報を速やかに伝え、臨床研究に継続して参加するか否かについて、被験者の意思を確認するとともに、改訂された説明文書を使用して改めて説明し、臨床研究への参加の継続について同意文書を用いて被験者から自由意思による同意を得る。

15.3 臨床研究審査委員会

本臨床研究実施計画書及びその改訂については、倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から臨床研究審査委員会により審査される。また、少なくとも1年に1回以上の頻度で臨床研究審査委員会は臨床研究が適切に実施されているか否かを継続的に審査する。このため、試験責任医師は、臨床研究の現状の概要を実施医療機関の長に文書をもって提出する。

15.4 被験者の人権保護

- (1) 試験責任(分担)医師は、被験者の選定に当たって、人権保護の観点から、並びに選択基準及び除外基準に基づき、被験者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、試験責任医師等との依存関係、他の臨床試験への参加の有無を考慮のうえ、臨床研究の参加を求めることの適否について慎重に検討する。
- (2) 試験責任医師が有害事象及びその他の臨床研究関連データを報告する場合は、試験責任医師が各被験者に割り付けた被験者識別コードを用い、被験者の機密保護に配慮する。

- (3) 本臨床研究の監査を実施する者は、原資料の直接閲覧に当たり、被験者の秘密を保全する。また、臨床研究の結果が公表される場合にも同様に被験者の身元の秘密を保全する。

16. データの取り扱いと記録の保存

16.1 症例報告書の作成・変更・修正

- (1) 登録された被験者すべてについて RDC システム上に症例報告書を作成する。
- (2) 試験責任（分担）医師は「症例報告書の作成・変更・修正に関する手引き書」に従って、症例報告書の作成及び記載内容の変更又は修正を RDC システムにて行う。
- (3) 試験責任医師はデータ固定後の症例報告書を RDC システムよりプリントアウトし、署名または記名捺印する。

16.2 電子データの保管管理

データセンターは、電子データ処理システムを用いて症例報告書の記載内容を電子データとして保有すると共に以下の事項を実施する。

- (1) 電子データの修正を行う場合、データ修正（修正日、修正者）の記録を残す。
- (2) システムのセキュリティを管理する。
- (3) 適切にデータのバックアップを行う。

16.3 記録の保存

16.3.1 臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会の設置者は、標準業務手順書、委員名簿（各委員の資格を含む）、委員の職業（職名）及び所属のリスト、提出された文書、会議の議事要旨及び書簡等の記録等について、各施設の基準にしたがって保存する。また、臨床研究審査委員会の設置者は、医療機関の長（当該臨床研究審査委員会の設置者ではない医療機関の長が当該臨床研究試験審査委員会に意見を求める場合）又は主任研究者から、臨床研究審査委員会の標準業務手順書及び委員名簿の提示を求められた場合には、これに応じるものとする。

16.3.2 医療機関

医療機関の長は、臨床研究の実施にかかる必須文書について、各施設の基準にしたがって保存する。医療機関の長又は記録の保管責任者は、これらの記録がこの保存義務期間中に紛失又は廃棄されることがないように、また、求めに応じて提示できるような措置を講じるものとする。

16.3.3 試験責任医師

試験責任医師は、臨床研究の実施にかかる必須文書（申請書類の写し、医療機関の長からの通知文書、被験者識別コード、同意書、症例報告書の写し等、臨床研究の倫理的実施及びデータの信頼性を保証するのに必要な書類又は記録）を各施設の基準にしたがって保管する。

| 時期 | 必須文書の種類 | 医療機関 | 責任医師 |
|-------|--|---|---|
| 試験開始前 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 臨床研究審査委員会の通知文書 ・ 医療機関の長の指示決定に関する文書 ・ 同意文書及びその他の説明文書 ・ 試験実施計画書 ・ 試験申請時に医療機関の長に提出する文書 ・ 試験責任医師ならびに分担医師及び試験協力者リスト | <ul style="list-style-type: none"> ★ ★ ☆ | <ul style="list-style-type: none"> ★ ★ ★ ★ |
| 試験期間中 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 臨床研究審査委員会の試験の継続に関する通知文書 ・ 試験の継続に関する医療機関の長の指示決定に関する文書 ・ 医療機関での試験薬の保管管理記録 ・ 署名、または記名押印済み症例報告書 ・ 症例報告書の変更及び修正記録 ・ 試験責任医師からの重篤・重要有害事象報告 ・ 試験運営事務局からの重篤・重要有害事象報告 ・ 被験者のスクリーニング名簿 | <ul style="list-style-type: none"> ★ ★ ☆ | <ul style="list-style-type: none"> ★ ★ ☆ ☆ ☆ ★ ★ |
| 終了時 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 試験の中止・中断の通知文書 1) 試験責任医師から医療機関の長あて 2) 医療機関の長から責任医師及び臨床研究審査委員会あて | <ul style="list-style-type: none"> ★ | <ul style="list-style-type: none"> ★ |

★：原本保管

☆：写し保管