

8. この臨床研究に関する資料の閲覧について（同意書⑧に該当）

この臨床研究の計画や方法については、あなたのご希望に応じて資料の要求または閲覧ができます。ただし、希望された資料が他の患者さんの個人情報の場合には、資料の提供又は閲覧の制限を行う場合があります。

9. 他の機関への研究結果を提供する場合について（同意書⑨に該当）

この臨床研究から得られた情報は、他の機関に提供する可能性があります。この場合も、あなたの個人情報に係わる箇所を除きますので、研究データがあなたのものだとわかることはありません。また、情報の利用目的等については、当院の試験審査委員会で審査されます。

10. この臨床研究の成果により特許権等が生じた場合について（同意書⑩に該当）

この臨床研究から得られた結果の所有権は、日本医科大学第四内科 教授 工藤 翔二を主任研究者とする研究班にあり、この臨床研究で得られた権利はこの研究班に帰属されます。

11. あなたの個人情報の保護について（同意書⑪に該当）

1) この臨床研究の結果の公表

この臨床研究から得られた結果は研究論文として発表されることがありますが、診察や検査の結果があなたのものだとわかる形で外部に公表されることは一切ありません。また、あなたの住所、氏名、電話番号などの個人情報が研究データとして使用されることも一切ありません。

2) あなたの研究データを関係者が閲覧することについて

この臨床研究が適正に実施されているかどうかを確認するために、共同で臨床研究を実施している医師、試験審査委員会などの関係者があなたの診療に関する記録を閲覧することがあります。このような場合でも、これらの関係者には守秘義務が課せられておりますので、あなたの個人情報は守られます。

なお、最後のページにあります同意文書に署名又は記名捺印されますと、この閲覧についてご了解いただいたこととなります。

12. この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について（同意書⑫に該当）

この臨床研究に係る資金は、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）より賄われており、外部の組織との利害関係が生じることはありません。

13. この臨床研究に関連してあなたの健康に被害が生じた場合の補償について
(同意書⑬に該当)

この臨床研究に参加したことで、あなたの健康に被害が生じた場合は、担当医師が責任をもって適切な診察および治療を行います。

一般的には、これらの健康被害に対して、健康保険等による給付の額を除いた自己負担金額に対する補償金（治療費等）が医薬品副作用被害救済制度に基づいて支払われますが、今回の臨床研究に用いられる N-アセチルシステインは、特発性肺線維症の治療薬として適応が認可されていません。したがって、本臨床研究に起因した健康被害に対する補償金は支払われません。健康被害の治療も通常の診療と同様に、患者さんの健康保険で行います。

また、この臨床研究を行う医師は、この臨床研究に起因する健康被害による賠償責任が生じたときに対応できるよう、保険に加入しています。

14. 研究参加にあたってのお願い

- 1) A 群の方は、本研究に参加している期間中は「5. この臨床研究の意義、目的、方法及び期間」で説明した薬の吸入方法を守ってください。また、A 群の方も B 群の方も、本臨床研究以外でお薬を服用する場合には、医師または薬剤師に相談してください。
- 2) お薬は子供の手の届かない所に保管してください。

15. 研究者等の氏名及び職名、問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先等に関する情報（同意書⑥、⑭に該当）

この臨床研究で何かわからないことや心配なことがありましたら、いつでもここに記載されている医師又は相談窓口にお尋ねください。

試験責任医師：	科 _____
試験分担医師：	科 _____、
	科 _____、
	科 _____
問合せ先：	
緊急連絡先：	(科) (平日 8:30~17:00)
	(科) (夜間・休日)

病院長 殿

試験同意書

このたび「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の有効性に関する比較試験」に参加するにあたり、担当の医師より以下の項目につきまして十分に説明を受けました。

- 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倫理審査委員会でも審査した上で、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まれる可能性があること及び特許権等が生まれてしまった場合の帰属先
- 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
- ⑭ 問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先等に関する情報

上記内容を理解し、承知した上で、自ら本試験に参加することに同意いたします。

同意年月日： 年 月 日

本人署名：

説明日： 年 月 日

説明医師：所属
署名

説明日： 年 月 日

補足説明者：所属
署名

同意説明文および同意書の控えも確かに受領いたしました。

年 月 日 受領者：

第 版（ 施設名 ）

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」

**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**

—NAC試験—

【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。

【試験デザイン】

中央登録方式による多施設共同、無作為、オープン、並行群間比較試験

【予定症例数】

NAC吸入群 (A群) : 50例

無治療群 (B群) : 50例

【実施予定期間】

2005年1月～2006年3月

— NAC試験 —

【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

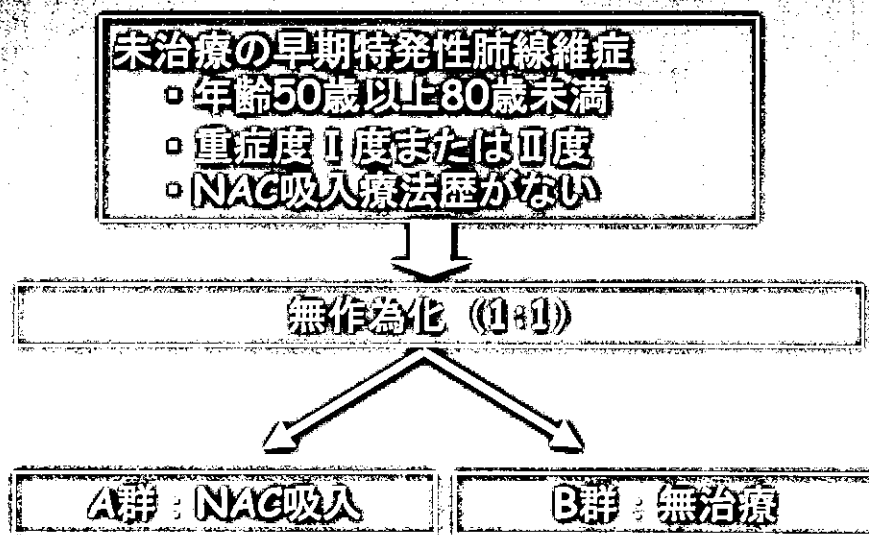
●副次評価項目

- 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
- 肺活量 (VC)、%VC、TLC、%TLC、DLco、%DLcoの変化量、変化率及び安定率
- 血清マーカー (KL-6、SP-D、SP-A) の変化量、変化率及び安定率
- 胸部画像所見上、肺野のスリガラス状陰影・蜂巣肺の変化
- 自覚症状 (呼吸困難) の変化
- 安全性プロファイル

3

— NAC試験 —

【試験の概要】



4

— NAC試験 —

【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
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
7. NAC吸入療法歴のない患者

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

5

— NAC試験 —

【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、過敏性肺臓炎、感染症などの間質性肺炎を起さ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

6

— NAC試験 —

【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. 本試験全体の申断、中止が決定した場合

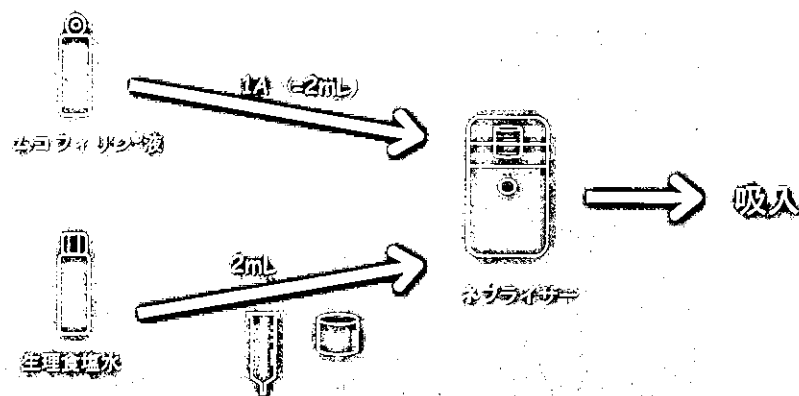
7

— NAC試験 —

【試験薬剤、用法用量、投与期間—①】

〈NAC吸入群（A群）〉

1回の投与につきNAC（ムコファイリン®液）1Aを、生理食塩水2mLで希釈し、マッシュ式超音波ネブライザーで1日2回吸入する。治療期間は48週間とする。



8

— NAC試験 —

【試験薬剤、用法用量、投与期間—②】

《無治療群（B群）》

無治療にて48週間の経過観察を行う。

9

— NAC試験 —

【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。

10

— NAC試験 —

【併用禁止薬】

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

※ 実施計画書の別添資料に一覧表あり

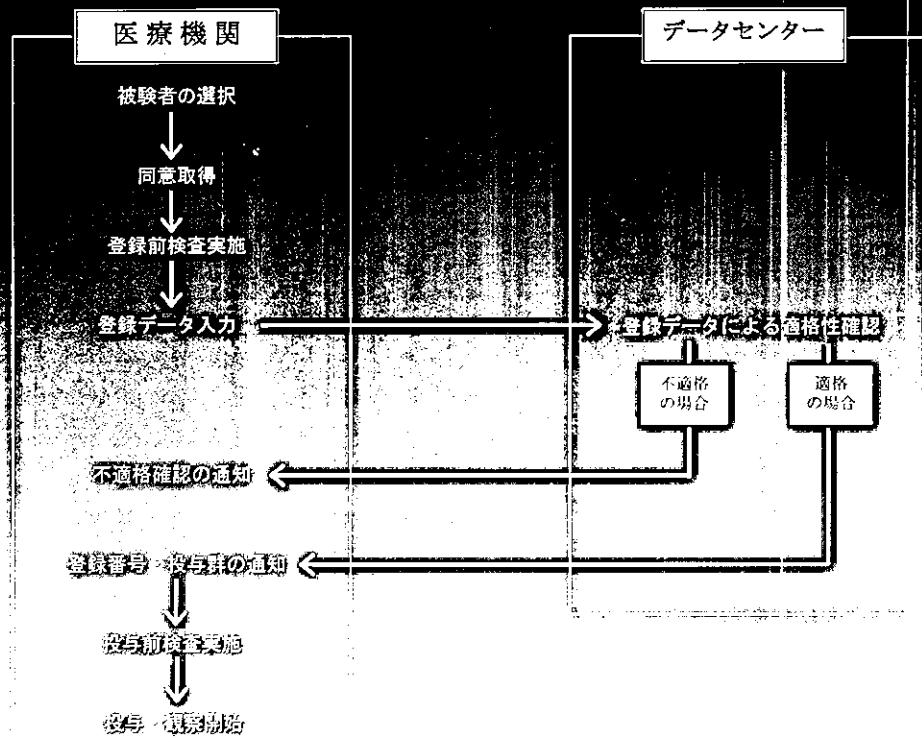
— NAC試験 —

【検査観察スケジュール】

検査項目	時期							中止時
	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	
同意取得	○							
患者背景	○							
重症度	○							
登録割付		○						
吸入薬処方								
併用療法								
呼吸機能検査								
血清検査								
画像検査								
肺音聴診検査								
自己抗体（呼吸器腫瘍）検査								
その他検査								
治療経過観察								
血液学的検査								
臨床検査								
有害事象								

○ 実施される
○ 登録開始後24時間以内の実施される

— NAC試験 —



13

— NAC試験 —

【観察・検査項目①】

●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 P_{aO_2} 及び労作時立位 SpO_2 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。

14

【観察・検査項目—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。

●併用療法

(1) 薬物療法

投与開始から中止時までには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には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。

【観察・検査項目—③】

●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 SpO_2

安静立位での初期値を測定後、6分間歩行運動を行い、歩行中の SpO_2 最低値と歩行距離を記録する。

(2) 安静時座位 PaO_2 、 $PaCO_2$ 、 $A-aDO_2$

座位にて動脈血採血を行う。測定は室内気で行う。

(3) DL_{CO} 、 $\%DLCO$

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。

【観察・検査項目—④】

●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の測定を行う。

SP-D及びSP-Aの測定が、施設で実施困難である場合

↓
別途手順書に従い、
札幌医科大学第三内科にて測定

該当する施設は、血液を採取後、血清の状態での測定まで-80℃以下で保管する

【観察・検査項目—⑤】

●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。

— NAC試験 —

【観察・検査項目—⑥】

●画像診断

【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 550~700 HU W 1000~2000 HU

3) 記録媒体

- フイルムまたは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)

19

— NAC試験 —

【観察・検査項目—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。

（Fletcher-Hugh-Jones分類に準じる）

- 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。

20

— NAC試験 —

【観察・検査項目—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

- ・安静時脈拍、呼吸数、血圧（収縮期及び拡張期）
- ・12誘導心電計による心電図検査

●一般臨床検査

投与開始前4週以内及び投与開始後12週ごと及び中止時に実施

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、白血球分類、血小板数
血液生化学検査	総蛋白、ALP、AST、LDH、ALP、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

— NAC試験 —

【観察・検査項目—⑨】

●有害事象

プロトコル「有害事象の記録と報告」にしたがって記録する。

【有害事象及び重篤な有害事象】

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有害事象といい、投与された医薬品との因果関係は問わない。

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

【有害事象及び重篤な有害事象— 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。

【臨床研究の費用】

本研究期間中の診療、検査及び画像診断等に関わる費用は健康保険制度に基づき、いずれの群においても、原則として保険診療の範囲内で被験者の負担とする。

なお、本研究期間中のNAC薬剤費および超音波ネブライザー購入費用は、厚生労働科学研究「特発性間質性肺炎の画期的治療に関する臨床研究」班の負担とする。

【健康被害補償】

本試験の実施に起因して被験者に健康被害が生じた場合には、試験責任（分担）医師は十分な治療並びにその他の適切な措置を行うとともに、その原因の究明に努める。

また、発生した有害事象の治療は、原則として通常の保険診療にて行うものとする。

なお、通常、健康被害補償に対する治療費等の補償金は医薬品副作用被害救済制度に基づいて支払われるが、N-アセチルシステインは、特発性肺線維症の治療薬として適応が認可されていないため、本研究に起因した健康被害に対する補償金は支払われない。

【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システム上で行う。
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。

【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。