

## 5. 治験の方法

### 5.1 試験デザイン

- 第Ⅲ相
- ランダム化割付け
- プラセボ対照
- パラレル比較
- 2重マスク化（もしくは3重マスク化）
- 安全性/有効性試験

### 5.2 症例選択基準

- 以下の a.~e. の全てを満たす症例とする。
- a. 年齢 16 歳以上 80 歳以下（登録日を基準）の患者。性別は問わない。
  - b. 文書により本人の同意を得られる者。未成年者の場合は代諾者の承諾を得られる者。
  - c. 治療前、治療中、治療後に評価のため、短期間検査入院が可能な症例
  - d. 自己免疫性肺胞蛋白症の患者、すなわち HRCT で両肺に本症に合致する陰影を呈し、以下の A または B を満たし血清抗 GM-CSF 自己抗体価が  $1\mu\text{g/ml}$  以上で陽性の患者。  
A: 経気管支肺生検ないし外科的肺生検（胸腔鏡下肺生検等）で典型的病理所見（PAS 陽性蛋白様物質の肺胞内貯留）  
B: 気管支肺胞洗浄液で典型的所見（白濁、蛋白様物質、マクロファージ減少）
  - e. 安静時  $\text{PO}_2 < 70\text{mmHg}$  の症例 または安静時  $\text{PO}_2 < 75\text{mmHg}$  で咳、痰、労作時呼吸困難等の症状のある患者

### 5.3 除外基準

- 下記 a.~n. のうち、いずれか 1 項目以上を満たす患者
- a. 白血球数  $12000/\text{mm}^3$  以上の患者
  - b.  $38^\circ\text{C}$  以上の発熱の患者
  - c. Grade 2 以上の浮腫の患者
  - d. 骨髄系悪性疾患の患者
  - e. うっ血性心不全、狭心症、出血傾向、原発性肺癌、転移性肺癌、気管支喘息などの[合併症を有し治療評価困難と判定される場合
  - f. 他のサイトカイン療法を受けている患者
  - g. 妊娠および妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性、あるいは試験中に妊娠を希望する女性
  - h. 治療開始日よりさかのぼって 6 ヶ月以内に全肺洗浄、反復区域洗浄療法、リツキシマブによる治療を受けた患者
  - i. 気管支喘息の既往のある患者
  - j. 薬物の吸入治療後に重篤あるいは説明不能な有害事象の既往のある患者
  - k. 続発性肺胞蛋白症あるいは遺伝性肺胞蛋白症と診断された患者
  - l. 重症度分類 1 の患者または重症度分類 5 の患者
  - m. 過去に GM-CSF 吸入療法を受けたことがある患者
  - n. その他担当医師が不相当と判断した症例（例えば、治療を完遂することが困難と考えられるような症例や、非協力的な患者）

### 5.4 治療方法

- 薬剤：サルグラモスチム（酵母由来ヒトリコンビナント GM-CSF）  
用法：指定の溶液（現在検討中）2–4mL に、上記薬剤の溶解液を以下の用量溶解希釈した吸入液を指定のネブライザー（現在検討中）にセットして吸入する。  
吸入はセットした吸入液がなくなるまで続けるものとし、1 回の吸入には 6–15 分程度かかると予測される。

用量：

グループ 1

125  $\mu$ g/回， 1日2回吸入，7日間吸入後，7日間休薬の2週間を1コースとして，12回繰り返し，計24週，

グループ 2

プラセボ 1日2回吸入，7日間吸入後，7日間休薬の2週間を1コースとして，12回繰り返し，計24週

後治療/後観察 (グループ 1, グループ 2 の両グループの被験者を対象とする)

・治療24週後，治療前と比し AaDO<sub>2</sub> 改善が 10mmHg 未満のとき，125  $\mu$ g/回， 1日2回吸入，7日間吸入後，7日間休薬の2週間を1コースとして，12回繰り返し，計24週。

・治療24週後，治療前と比し AaDO<sub>2</sub> 改善が 10mmHg 以上のとき，無治療で6週毎の経過観察を行う。

・治療開始後48週までの間に，AaDO<sub>2</sub> が 15mmHg 以上増悪した被験者は，試験から脱落として，全肺洗浄による治療を行う。

## 5.5 併用療法

### 5.5.1 併用禁止療法および併用禁止薬

試験薬の評価に影響を与えると考えられるため，肺洗浄（GM-CSF 吸入の効果評価のための気管支肺胞洗浄を除く），フラッター療法，ステロイドホルモンの投与，アンブロキシソールの投与は禁止とする。

### 5.5.2 併用可能療法および併用可能薬

- 1) 鎮咳剤・去痰剤（アンブロキシソールを除く）：咳，痰等の症状に対して使用可とするが，試験期間中，用法・用量を変更しないこと。
- 2) 酸素療法：呼吸不全に対する酸素療法は可とする。
- 3) 解熱剤：軽度の発熱に対する解熱剤の一時的な使用は可とする。
- 4) 抗生剤：軽度の気道感染に対する一時的な抗生剤の使用は可とする。
- 4) 気管支拡張薬：軽度の喘鳴に対する一時的な気管支拡張薬の使用は可とする。吸入ステロイドやステロイド静注を必要とする場合には，治験参加を中止とする。

## 5.6 被験者の募集 同意 登録 来院

### 5.6.1 募集

呼吸器関連学会および全国基幹病院への連絡通知を通じ，この臨床試験について PAP 関係者に周知する。新潟大学医歯学総合病院に抗 GM-CSF 抗体の検査依頼をした主治医に対して，この臨床試験について周知し，当該患者の適応について検討を依頼する。日本肺胞蛋白症患者会にも広報活動を依頼する。同会および支援医師からの患者紹介を受け付ける。治験参加施設に通院可能で適応基準を満たすと思われる被験者候補のリストを作り，各施設責任医師の判断のもとに，被験者候補に参加を呼び掛ける。

### 5.6.2 同意

上記方法で募集した被験者候補に対して各施設のスタッフが連絡を取り，治験参加への移行を調査する。参加の意向を示した患者に，治験同意説明文書一式を送付し，同文書一式を熟読して，疑問点を書きとめるよう依頼する。その後，患者から連絡を受けた各治験参加施設の CRC などのスタッフが，各参加施設への来院予定を立てる。治験実施施設に一度も来院したことのない被験者候補に治験参加の同意をとるときは，来院の上治験スタッフから直接の説明を受けることとする。初めてのベースライン来院時（Visit 0）の前もしくは

は Visit 来院時に、参加を希望する被験者候補に同意文書を提示する。被験者候補が、リスクを理解する能力があり、治験への自由意思による参加を確認し、治験参加同意文書に対する署名を行った後、検査 および手続きを検査 スケジュールに従って実施する。被験者が 20 歳未満の場合には、本人と代諾者の同意が必要である。選定した代諾者が親権者、配偶者、後見人、その他これらに準じる者で、被験者の最善の利益を図り得る者であることを確認する。

### 5.6.3 登録

新潟大学歯学部総合病院プロトコルデータセンターが、グループ 1 またはグループ 2 に無作為に割り付ける。年齢、性別、重症度を調整因子として設定し、両群に大きな隔たりのないように割付を行う。

### 5.6.4 来院

#### 1) スケジュール

|                    |                     |                    |
|--------------------|---------------------|--------------------|
| visit 0 ベースライン     | visit 1 治療直前        | visit 2 治療開始 6 週後  |
| visit 3 治療開始 12 週後 | visit 4 治療開始 18 週後  | visit 5 治療開始 24 週後 |
| visit 6 治療開始 26 週後 | visit 7 治療開始 32 週後  | visit 8 治療開始 38 週後 |
| visit 9 治療開始 44 週後 | visit 10 治療開始 50 週後 |                    |

#### 2) Visit 0

Visit 1 (ベースライン来院) 当日には、十分な時間をかけて、患者と治験責任医師で説明同意文書を読み、内容について話し合う。医師は患者からの質問に答え、患者には説明同意文書への署名という選択肢が与えられる。説明同意文書に署名した患者は、被験者として、Visit 0 時の検査を受ける。来院スケジュールに記載されている QOL アンケート調査は被験者にすべて書いていただく。被験者による書き込みが終了したら、治験スタッフは、全てのアンケート項目が回答されているかを確認する。

参加施設の責任医師および治験スタッフは、患者からの聞き取り調査のほか、紹介状の記載内容を参照し、必要な場合には紹介元に問い合わせ、被験者背景データおよび病歴データを完成する。また、身体診察を行い。被験者のバイタルサインを記録し、血液検査を実施する。研究目的の血液保存に同意した被験者には、採血管を追加して採取する。尿妊娠検査(妊娠可能な女性が対象)、尿検査およびアルブミン/クレアチニン比の検査も実施する。SGRQ を含む QOL 調査のためのアンケートに記入していただく。

#### 3) Visit 2

visit 0 で適格と判断された被験者に治験スタッフが連絡し、来院していただき、吸入薬剤交付する。翌日より吸入を開始していただく。治験スタッフは、被験者の吸入開始日を確認し、記録する。

#### 4) Visit 3 以降

服薬開始から、6、12、18、24 週後(全て前後 1 週間以内)に被験者に治験実施施設に来院していただく。前回来院以降の病歴聴取および身体診察、動脈血ガス分析、胸部単純 X 線写真撮影を行う。Visit 3, 5 ではこれに加えて血球分画を含む血液学的検査、血液生化学検査ならびに肺機能検査、6 分間歩行試験、胸部 CT 撮影を行う。さらにオプションで、Visit 5 で気管支ファイバースコープによる気管支肺胞洗浄液採取を行う。来院日は原則として休薬期間に設定されるが、吸入期間に設定される場合には受診日は吸入製剤を吸入せず、採血後に吸入する。尿妊娠検査(妊娠可能な女性が対象)および尿検査を実施する。来院スケジュールに記載されているアンケートも実施する。服薬日誌は回収され、被験者は治験薬を受け取って帰宅する。服薬日誌または治験薬を来院時に持参し忘れた場合、被験者に後日持参していただく。24 週間が経過する前に治験参加を中止した被験者には、24 週後の来院時と同じ観察項目を中止時検査として行う必要があるため、あらゆる努力を払い来院していただくようにする。また、服薬日誌と治験薬は、来院時に回収される。

## 5) Visit 7

visit 6 での検査のデータを各施設責任医師が確認し、visit 5 での AaDO<sub>2</sub> とベースライン時の AaDO<sub>2</sub> と比較して検討する

1. 10mmHg 以上の改善がみられない場合には、後治療を行う。この場合には、吸入薬剤を交付し、翌日より吸入を開始していただく。治験スタッフは、被験者の吸入開始日を確認し記録する。

2. 10mmHg 以上の改善をみた場合には、無治療で経過を追う（後観察）。

## 6) Visit 8 以降

### 後治療を受ける場合

初回服薬開始から、32、38、44、50 週後（全て前後 1 週間以内）に被験者に治験実施施設に来院していただく。前回来院以降の病歴聴取および身体診察、動脈血ガス分析、胸部単純 X 線写真撮影を行う。Visit 8、10 ではこれに加えて血球分画を含む血液学的検査、血液生化学検査ならびに肺機能検査、6 分間歩行試験、胸部 CT 撮影を行う。来院日は原則として休薬期間に設定されるが、吸入期間に設定される場合には受診日は吸入製剤を吸入せず、採血後に吸入する。尿妊娠検査(妊娠可能な女性が対象)および尿検査を実施する。来院スケジュールに記載されているアンケートも実施する。服薬日誌は回収され、被験者は治験薬を受け取って帰宅する。服薬日誌または治験薬を来院時に持参し忘れた場合、被験者に後日持参していただく。50 週が経過する前に治験参加を中止した被験者には、50 週後の来院時と同じ観察項目を中止時検査として行う必要があるため、あらゆる努力を払い来院していただくようにする。また、服薬日誌と治験薬は、来院時に回収される。

### 後観察を受ける場合

初回服薬開始から、32、38、44、50 週後（全て前後 1 週間以内）に被験者に治験実施施設に来院していただく。前回来院以降の病歴聴取および身体診察、動脈血ガス分析、胸部単純 X 線写真撮影を行う。Visit 8、10 ではこれに加えて血球分画を含む血液学的検査、血液生化学検査ならびに肺機能検査、6 分間歩行試験、胸部 CT 撮影を行う。

## 7) 治験スタッフによる電話連絡

各治験参加施設の治験スタッフは、来院の合間に患者に起こった GM-CSF 吸入薬剤の副作用、服薬の変更、発熱・全身倦怠感・関節痛ならびに肺疾患の悪化（気胸、喘鳴、咳嗽、抗生物質投与を要する気管支炎、肺炎、呼吸困難の悪化など）に関するデータを収集する。電話連絡は 2、8、14、20、28、34、40、46 週後に行う。スタッフは尿妊娠検査(妊娠可能な女性が対象)を治験薬の最終服用後 12 週間経過した時点で行うよう調整する。この尿妊娠検査の結果用紙はスタッフが検査を実施した施設から回収する。

## 6. 試験薬の薬剤情報、相互作用、投与方法、毒性、および用量調整

### 6.1 試験薬の薬剤情報

試験薬は吸入薬として、ネブライザーでの吸入用の薬剤として提供される。

本吸入薬は、下記に示す注射用製剤を基礎とした吸入用液体製剤として供給される。

#### 6.1.1 現在米国で市販されている注射用製剤の薬剤情報

一般名：sargramostim / 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子

略号：GM-CSF

製品名：Leukine

成分：yeast 細胞由来 組み換え型ヒト GM-CSF

含有量：1 バイアル中 GM-CSF として 250、500 μg を含有する。

剤型：注射剤、液剤 (500μg vial) 凍結乾燥品 (250μg vial)

性状：透明液 (500μg vial)、白色粉末 (250μg vial)

安定性：溶液の場合、2-8℃中で 20 日間安定

貯法：冷蔵保存

製造元：Genzyme 社

販売会社：Genzyme 社

### 6.1.2 注射用製剤の開発の経緯

Immunex 社が開発し、Hoechst 社（現 Aventis 社）が販売権を得ていたが、適応が狭く市場が限定されるため、1992 年 Hoechst 社は権利を Immunex 社に返還した。米国以外では Immunex 社が原体を供給し Behringwerke 社が販売を担当していたが、1998 年 Immunex 社は世界各国での本剤関連事業を再取得した。本剤の権利の売却が Amgen 社による Immunex 社買収（2002 年 7 月）の条件の一部とされ、2002 年 5 月、Immunex 社は Schering AG 社に売却することを発表した。その後本剤は、Schering AG 社が販売し、米国では Schering AG 社の米国法人 Berlex 社が販売していた。2006 年に Beyer 社による Schering AG 社の買収により、Beyer 社に移管され、さらに 2009 年に Beyer 社から Genzyme 社に権利が移り、現在は、Genzyme 社が製造販売している。日本での開発状況については、1988 年 8 月からヘキストジャパン（現 アベンティス ファーマ）が臨床試験に入り、抗癌剤投与に伴う白血球減少症の治療薬の他、骨髄移植、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群を適応として開発を行っていたが、Hoechst 社が権利を Immunex 社に返還したことにより、開発は 1995 年に PhaseIII で中止された。

### 6.1.3 米国で市販されている注射用製剤の適応

骨髄移植における骨髄機能回復、新生児の敗血症予防、HIV 感染予防、メラノーマ、クローン病の適応でも検討されていた。

### 6.1.4 副作用

皮下注射で頻度の多いものとしては、発熱、悪心、呼吸困難、下痢、発疹、悪寒、注射部位の反応、嘔吐、倦怠感、食欲不振、筋肉痛、無力症がある。アナフィラキシー、気管支痙縮、心不全、脳血管障害、低血圧、心膜炎、肺水腫、失神等の重篤な反応は臨床試験でほとんど見られなかった。検査値の異常としてもっとも頻度の高かったものは、血小板減少、ヘモグロビン低下、血清アルブミン低下であった。好酸球増加もみられた。GM-CSF に対する抗体の出現は投与後 1% の患者にみられたが、GM-CSF 活性の低下は見られなかった。

## 6.2 肺胞蛋白症への適応（投与経路，用量，副作用）

### 6.2.1 皮下注射

Seymour および Kuvuru らによる欧州・豪州、米国での臨床試験では、Leukine 250  $\mu$ g/day を基本とする皮下注射でのプロトコールで、44%の奏効率（AaDO<sub>2</sub> の 10 mmHg 以上の改善）をみている（文献 1, 12-14）。

### 6.2.2 吸入投与

Wylam らは 40 歳の女性肺胞蛋白症患者に GM-CSF 製剤をエアゾル化して、吸入させる方法で、250  $\mu$ g/body 7 日間隔週投与で、肺機能の改善をみたと報告した（文献 23）。日本では、2001 年に東北大学において医学部・医学系研究科倫理委員会の承認（受付番号 2000-57）を得て、50 歳女性の肺胞蛋白症患者に GM-CSF 製剤を吸入で投与し（250  $\mu$ g/body 7 日間隔週投与 6 ヶ月）、自覚症状、画像所見、動脈血ガス分析の改善をみた。ついで東北大学と国立療養所近畿中央病院において呼吸不全をともなう特発性肺胞蛋白症症例に同様のプロトコールで吸入療法が試みられ、いずれも呼吸不全が著明に改善した（文献 16）。さらに 2004 年～2008 年に行われた本邦の全国 9 施設による第 II 相臨床研究では、50 例登録された GM-CSF 抗体陽性で PaO<sub>2</sub><75mmHg の参加者のうち、3 か月の無治療観察期間に自然寛解のみられなかった不変/増悪例 39 例に対して、12 週間の導入治療（1 回 125mcg, 1 日 2 回 8 日吸入 6 日休薬 12 週）およびそれに引き続く 12 週間の維持治療（1 日 1 回 4 日吸入, 10 日休薬 12 週）を行い、35 例が治療を完遂、重篤な有害事象なく 24 例が奏効をみた。

### 6.2.3 副作用

GM-CSF 製剤は皮下注射では前記のような副作用が知られているが、肺胞蛋白症の患者での吸入については副作用はほとんど見られない。患者にある高い抗体が関与している可能性がある。

## 7. 中止基準

本邦での GM-CSF 抗体陽性の自己免疫性肺胞蛋白症患者を対象とした GM-CSF 吸入多施設第Ⅱ相試験では、39 例中、7 例で有害事象（例数、グレード）がみられ、内容としては、発熱（1,1）、上気道炎（1,1）、下痢（1,1）、中耳炎（1,2）、胃潰瘍（1,2）、肺炎（1,2）、結核性リンパ節炎（1,2）であり、重篤な有害事象は治療経過中みられず、GM-CSF 吸入に関する特定の有害事象は予想ないし想定されていない。しかしながら、サイトカイン製剤であり、皮下注射での有害事象としては、発熱、悪心、呼吸困難、下痢、発疹、悪寒、注射部位の反応、嘔吐、倦怠感、食欲不振、筋肉痛、無力症などが頻度の高いものとして知られているので、慎重な観察を要する。

### 7.1 個々の被験者に対する治験の中止

下記の場合においては、個々の被験者に対する治験を中止する。

- ・ 被験者の同意撤回
- ・ 被験者による中止の申し出
- ・ 有害事象等の発現により継続が困難と判断した場合
- ・ 重大な治験実施計画書違反があった場合
- ・ 治験責任医師の判断による中止（治験調整事務局に報告）
- ・ 妊娠した場合または適切な避妊指示に従わない場合
- ・ 継続的なコンプライアンス不良

### 7.2 治験の中止基準

有害事象共通用語規準日本語訳 JCOG/JSCO 版（CTCAE 日本語訳）による Grade4 以上の有害事象が発生したときは、治験調整事務局は、すみやかに安全性監視委員へ報告する。安全性監視委員会は全被験者の 10%以上に以下の事象が起きるのを確認した場合は、登録および投与を一旦停止し、有害事象のデータを検討し、治験全体の中止を決定する。

- a. 死亡
- b. AaDO<sub>2</sub> のベースライン時より 15mmHg 以上増悪した場合
- c. 労作時呼吸困難が強くなり、肺浸潤が新たに発現した場合、1L 以上の酸素吸入量の増量を余儀なくされる場合あるいは入院を必要とする場合。ただし、病状の悪化を伴わない、予定された検査入院は除く。
- d. その他、治験全体の継続に影響を及ぼすと考えられる情報が得られた場合

## 8. 調査—観察・検査・評価項目の方法と時期

### 8.1 調査項目

#### 8.1.1 医療面接・被験者背景調査

主訴および現病歴、aPAP に関する病歴調査。既往歴としての薬物アレルギー、頭頸部・呼吸器疾患・心血管・消化管・泌尿生殖器・神経/精神・血液/リンパ・内分泌/代謝・皮膚・筋骨格・その他の病歴調査。職業歴、喫煙歴、粉塵暴露歴、酸素吸入の有無、避妊情報、妊娠経験

#### 8.1.2 身体所見

詳細な胸部診察を含む通常の身体診察を実施する。

バイタルサイン:身長、体重、体温、呼吸数、脈拍、血圧

身体所見:全身症状、皮膚、頭頸部、胸壁、肺、心臓、腹部、リンパ節、四肢、神経学的所見、筋骨格、その他

#### 8.1.3 血液学的、血液生化学的検査、血中 GM-CSF 濃度測定

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット、血小板数、白血球分画（好中球、棒状核好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基急、その他）、BUN、クレアチニン、総ビリルビン、ALP、AST(GOT)、ALT(GPT)、血糖、総タンパク、LDL-コレステロール、HDLコレステロール、総コレステロール、総トリグリセライド、Na、K、Cl、および血中 GM-CSF 濃度を定められた Visit にて検査する。

#### 8.1.4 尿検査

pH、比重、尿糖、尿たんぱく、尿中クレアチニン、アルブミン・クレアチニン比、亜硝酸塩、尿潜血、赤血球、白血球反応、細菌、尿妊娠検査(妊娠可能な女性のみ)を定められた Visit にて検査する。

#### 8.1.5 動脈血液ガス分析

診察室または処置室のベッドで仰臥位をとり、5分間安静とした後、酸素飽和度モニターで SpO<sub>2</sub> が安定したことを確認して、動脈より各施設指定の採血キットを用いて採血し、30分以内に各施設検査部指定の血液ガス分析機器を用いて測定する。各施設の治験責任医師は、あらかじめ臨床検査担当部門と協議し、適切に管理された血液ガス分析機器を指定して使用する。指定の visit ので施行する。

#### 8.1.6 肺機能検査

ベースライン、12、24、38、50週後に各施設で肺機能検査を実施する。測定項目は、肺活量、努力性肺活量、肺一秒量、TLC、DL<sub>co</sub>である。各施設で定めた方法により測定する。一貫性を確保するため、各治験実施施設は同じ検査技師が同じ機器を用いて被験者の検査を担当するよう努める。

次の患者は肺機能検査は免除される

- ① 過去2ヶ月以内に気胸を合併した患者
- ② 安静室内気酸素飽和度が86%以下
- ③ 呼吸器感染症の合併
- ④ 治験責任医師が実施するに不適と認めた患者

#### 8.1.7 6分間歩行試験

各施設で指定された歩行路を6分間歩行して、歩行直前と歩行直後の SpO<sub>2</sub> および歩行距離を記録する

#### 8.1.8 デジタル正面側面胸部 X 線

ベースライン、6、12、24、38、50週後に実施する。胸部単純 X 線写真は施設の標準方式に従って撮影する（可能なかぎり専任医師の読影が好ましい）。胸部単純 X 線像は、各施設で評価する。

#### 8.1.9 胸部高分解能 CT (HRCT)

ベースライン、24、50週後に実施する。

#### 8.1.10 血清マーカー

ベースライン、12、24、38、50週後に、血清 7ml を各施設で手順書に従って採取する。採取された血清は、指定の検査所および新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センターに採取後すみやかに送る。抗 GM-CSF 抗体は新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センターで測定する。

### 8.1.11 QOL アンケート

#### 1) St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

SGRQ は、疾患が総合的な健康状態、日常生活および満足感に及ぼす影響を評価するための手段であり、(可逆性または不可逆性の) 気道閉塞を有する患者用に開発されている。SGRQ は、生理学的パラメータとよく相関し、肺疾患進行と共に経時的に変化することが明らかになっている。記入は、被験者自身で行う(所要時間約 10 分)。76 項目の設問から成り、これらは症状(頻度および程度)、活動(息切れを引き起こす活動または息切れのために制限される活動)、および影響(社会生活機能、気道疾患による心理的障害)の 3 領域に分けられる。

#### 2) The Functional Performance Inventory (FPI)

FPI は、慢性肺疾患の患者さんの日常生活の活動度を示す指標で、重症と非重症の区別できるように設定されている。身体機能を示す信頼できる指標である。FPI は、身体機能を含んだ以下の複数の項目から成る。身体機能(階段の昇降、短距離歩行、長距離を早く歩くなど)、家事(店での買い物、掃除機かけ)、身の回りのこと(着替え、シャワー)など。各項目のスコアは 1~4 の 4 段階で、1 は難なく可能、4 は健康上の理由で不可能。サブスコアはサブスケールを集計して求め、総 FPI スコアは全てのサブスコアを集計して求める。

## 8.2 調査スケジュール

| 治験開始からの期間(週)   | 前登録 | ベースライン | 前 | 6 | 12 | 18 | 24 | 26  | 32  | 38  | 44  | 50 |
|----------------|-----|--------|---|---|----|----|----|-----|-----|-----|-----|----|
| 受診             | 0   | 1      | 2 | 3 | 4  | 5  | 6  | 7   | 8   | 9   | 10  | 11 |
| インフォームドコンセント   | X   | X      |   |   |    |    |    | X   |     |     |     |    |
| 電話連絡(week)     |     |        | 2 | 8 | 14 | 20 |    | 28  | 34  | 40  | 46  |    |
| 薬剤交付           |     |        | X | X | X  | X  |    | (X) | (X) | (X) | (X) |    |
| 医療面接および身体診察    | X   | X      |   | X | X  | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X  |
| 血液学的検査         |     | X      |   |   | X  |    | X  |     |     | X   |     | X  |
| 血液生化学検査        |     | X      |   |   | X  |    | X  |     |     | X   |     | X  |
| 血中 GM-CSF 濃度検査 |     | X      |   |   | X  |    | X  |     |     | X   |     | X  |
| 尿検査            |     | X      |   |   | X  |    | X  |     |     | X   |     | X  |
| 動脈血液ガス分析       | X   | X      |   |   | X  |    | X  |     |     | X   |     | X  |
| 肺機能検査          | X   | X      |   |   |    |    | X  |     |     |     |     | X  |
| 6分間歩行試験        |     | X      |   |   |    |    | X  |     |     |     |     | X  |
| 胸部単純 X 線写真     | X   | X      |   | X | X  | X  | X  |     | X   | X   | X   | X  |
| HRCT           |     | X      |   |   |    |    | X  |     |     |     |     | X  |
| 血清マーカー         | X   | X      |   |   | X  |    | X  |     |     | X   |     | X  |
| QOL 調査         |     | X      |   |   |    |    | X  |     |     |     |     | X  |

## 9. 評価

### 9.1 主要評価項目

AaDO2

### 9.2 副次的評価項目

下記項目を副次的評価項目として評価する。評価解析方法については、治験の開始前に、別途手順書にて定める。

- ・ 徴候 (QOL, 息切れ, 咳), 酸素療法の必要性,
- ・ 肺機能 (%VC, %DLCO, PaO<sub>2</sub>),
- ・ 画像所見 (CT スコア),
- ・ 血清マーカー (KL-6, CEA, CYFRA 21-1, SP-A, SP-D, LDH, 抗 GM-CSF 抗体.)

## 10. 試験実施予定期間

2016 年 1 月～2018 年 2 月

## 11. データ管理

### 11.1 登録・割付

#### 11.1.1. 登録の手順

対象患者が登録の適格基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、XXXX Entry System より登録する。Web 登録には XXXX Entry System 個人アカウント及びパスワードが必要である。不明の場合には新潟大学医歯学総合病院プロトコルデータセンターに問い合わせること。

患者登録 XXXX Entry System  
URL: <https://XXXXXXXXXXXX> (Web 登録は 24 時間登録可能)

患者登録および XXXX Entry System に関する問い合わせ先  
新潟大学医歯学総合病院プロトコルデータセンター  
TEL: 025-227-xxxx  
平日 9~17 時 (祝祭日、土曜日曜、年末年始は受け付けない)

患者選択基準に関する問い合わせ先  
田澤立之: 新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター  
TEL: 025-227-2022  
FAX: 025-227-0377  
E-mail: ryushi@med.niigata-u.ac.jp

登録に際しての注意事項

- (1) プロトコル治療開始後の登録は例外なく許可されない。
- (2) 登録は「患者登録」の URL へアクセスして行う。
- (3) 適格性の確認は登録画面上で行われるため、登録適格性確認票をデータセンターに郵送や FAX をする必要はない。
- (4) 入力データが不十分な時は、全てが満たされるまで登録は受け付けられない。
- (5) 登録画面上で適格性が確認された後に、登録番号が発行されたことをもって、登録完了とする。
- (6) 登録完了後に「登録確認通知」が CRF と共にデータセンターから郵送にて施設コーディネーターに送付されるので保管すること。
- (7) データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し (データベースから抹消) はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報 (登録番号、割付群) を採用する。
- (8) 誤登録・重複登録が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。

#### 11.1.2. ランダム割付と割付調整因子

登録にあたって治療群はデータセンターでランダムに割り付けられる。  
ランダム割付に際しては、①、②、③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。ランダム割付の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。

### 11.2. データの収集

#### 11.2.1. 記録用紙(Case Report Form: CRF)

##### 13.2.1.1. CRF の種類と提出期限

本試験で用いる記録用紙(Case Report Form: CRF)と提出期限は以下のとおり。

- 1) 治療前報告

- 2) 所見記録
- 3) 治療終了報告

#### 11.2.1.2. CRF の保管

・記載済みの CRF は全てコピー、または電子媒体にて施設で保管する。  
・CRF のコピーは、別の CRF を記載する際に参照する、あるいはデータセンターからの問い合わせの際に対応する際に参照する目的のため、最終解析レポート発行まで保管する。

#### 11.2.1.3. CRF の送付方法

・すべての CRF は郵送または手渡しにてデータセンターに提出する。FAX 送信は行わない。  
・患者個人情報漏洩の危険性を避けるため、CRF 送付依頼などのデータセンターへの連絡の際には、患者登録番号を用い、施設のカルテ番号は用いないこと。

#### 11.2.1.4. CRF の修正

試験開始後に、CRF に必要な項目の欠落や不備が判明した場合、「評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ CRF の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、データセンター長と研究事務局の合意の上で修正を行う。プロトコル本文改訂を要さない CRF の修正はデータセンターとしてはプロトコル改訂としない。CRF の修正に関する医療機関の長への報告や改定申請の有無は施設の規定に従う。

### 11.3. モニタリングと監査

#### 11.3.1. 定期モニタリング

試験が安全に、かつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として〇ヶ月に1回の定期モニタリングを行う。モニタリングはデータセンターに収集される CRF の記入データに基づいて、データセンター、調整事務局、研究代表者が主体となつて行う中央モニタリングが主体であり、必要に応じて施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリングを実施する。

データセンターは作成した定期モニタリングレポートを調整事務局、研究代表者、グループ代表者、効果・安全性評価委員会に提出する。モニタリング標準手順書に従って検討される。

定期モニタリングの目的は、問題点をフィードバックして試験の科学性倫理性を高めることであり、試験や施設の問題点の摘発を意図したものではないため、グループ代表者は書くグループの会議で事前もしくは当日に配布した定期モニタリングレポートを検討し、調整事務局、研究代表者、施設研究責任者はレポートで指摘された問題点を参加施設の研究者と情報共有し、その改善に努める。

#### 11.3.2. モニタリングの項目

- 1) 登録状況：登録数 累積/期間別、群/施設別
- 2) 適格性：不適格性/不適格可能性のある患者：群/施設
- 3) 治療前背景因子：群
- 4) プロトコル治療中/治療終了の別、中止/終了理由：群/施設
- 5) プロトコル逸脱：群/施設
- 6) 重篤な有害事象：群/施設
- 7) 呼吸機能データ：全登録例
- 8) その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

#### 11.3.3. 有害事象の許容範囲

本試験で予想される有害事象

治療群において〇例以上の Grade3 以上の有害事象の発生が確認された場合は、試験継続の

是非を効果・安全性評価委員会に諮る。

#### 11.3.4. 適格性（適格・不適格）

全登録患者について、以下の定義に従って適格性を以下のいずれかに分類する。モニタリングに際しては、データセンターが不適格の可能性のある例をモニタリングレポートの「適格性の検討」欄に列記し、調整事務局による CRF review での検討を経て、最終的にグループ代表者の承認をもって 1)、2)、9)、99)のいずれかを主たる解析の前に確定する。

1)適格のみを「適格例」とし、2)事後不適格、9)登録時不適格と 99)違反登録を「不適格例」とする。

##### 1) 適格

プロトコルで規定された方法と基準により、登録前に発生した情報が患者選択基準をすべて満たす。

##### 2) 事後不適格

登録時に発生した情報により患者選択基準のいずれかを満たさない、もしくは登録前に発生した情報だがプロトコルで規定された以外の方法や基準により患者選択基準のいずれかを満たさない。

##### 9) 登録時不適格

プロトコルで規定された方法（全例で施行）と基準により、登録前に発生した情報が患者選択基準のいずれかを満たしていない。登録前に発生した情報が誤っていたことが登録後に判明した場合も含む。

##### 99) 違反登録

患者選択基準を満たさないと知りながら故意に（偽って）登録した場合。虚偽報告に相当し、重大な問題と扱う。

## 12. 治験の倫理的事項および管理の側面

### 12.1 検査に伴うリスクおよび不快感

#### 12.1.1 肺機能検査

患者が息切れやめまいを起こすことがある。

#### 12.1.2 採血

採血後、採血のために針を挿入した静脈が痛んだり赤くなったりすることが稀にある。一時的に「あざ」になったり、稀に失神することもある。

#### 12.1.3 デジタル正面側面胸部 X 線及び胸部高分解能 CT (HRCT)

この治験では、X 線曝露がある。各 X 線撮影による身体の一部への曝露量が、身体の外側の場所よりも多くなる。身体の一部への放射線照射のリスクは、全身曝露のリスクよりも少ないと考えられる。検査手順による曝露量は通常 8mrem である。これは、毎年浴びている自然バックグラウンド放射能の 8 日分に相当する。この程度の曝露によるリスクは小さすぎて直接測定できず、他の日常的なリスクと比べても低いと考えられる。

2回分の胸部 HRCT スキャンについては、総被曝量 9mSv で、年間推奨曝露量の 1-10mSv 内である。

#### 12.1.4 QOL 質問票

質問票への記入で被験者が疲労することもあれば、設問が個人的すぎると被験者に感じられることもある。

### 12.2 秘密保持にかかわるリスク

被験者の書面による許可なしに、研究情報が被験者の治験施設以外の主治医（紹介元医師およびかかりつけ医）に提供されることはない。

### 12.3 考えられる利益と不利益

最近の本邦での多施設第Ⅱ相試験では、不変/増悪例 39 例に sargramostim 250  $\mu$ g/日吸入 8 日間+休薬 6 日間の 6 サイクルによる導入治療に引き続いて 125  $\mu$ g/日吸入 4 日間+休薬 10 日間の 6 サイクルによる維持療法を行い、35 例完遂し 24 例で AaDO<sub>2</sub> の 10 mmHg 以上の改善をみて、62%の奏効率 (intention to treat)を示し、呼吸困難の症状、運動耐容能、肺機能検査、HRCT 所見、血清マーカーについても、改善がみられているので、本治験に参加する被験者にも同様の効果をもたらすことが予想される。  
不利益についても記載する。ない場合は、なしと記載する。

### 12.4 治験実施計画書および同意説明文書

治験調整委員会（後述）は、治験審査委員会（IRB）から改訂を指示された場合又は安全性監視委員会（後述）等から改訂を提言された場合は、治験実施計画書及び説明文書を改訂する。また、多施設共同治験に参加する治験責任医師より改訂を必要とした場合も含む。改訂の際には、改訂履歴を作成しそれを保存する。

説明文書については、治験調整委員会が作成した改訂版を案とし、各施設の治験責任医師は、所属する実施医療機関で用いる説明文書の改訂版を作成する。

### 12.5 モニタリングおよび品質保証

治験調整医師は、治験の実施並びにデータの作成、記録及び報告が、治験実施計画書、薬事法第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2 に規程する基準並びに GCP 省令を遵守して行われていることを保証するために、以下の業務を実施する。

#### 12.5.1 モニタリング

治験調整委員会が指名したモニターが、別途定める「モニタリングの実施に関する手順書」に従って、この治験の安全性および有効性をモニタリングする。安全性監視委員会（後述）は、年に 2 回開催され、治験の進行、安全性データ及び重要なエンドポイントを評価する。具体的には次の事項を目標に評価を実施する。

- (1) 被験者の十分な安全性を確保すること
- (2) 被験者への不利益な治療を続けないこと
- (3) 治験の適正な実施と被験者への負担を可能な限り軽減すること

#### 12.5.2 監査

監査に関しては、監査担当者が、別途定める「監査に関する手順書」に従って、治験が治験実施計画書、薬事法第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2 に規程する基準並びに GCP 省令に従って実施され、データが記録・解析され、正確に報告されているかどうかを確認する。また、必要に応じて、実施医療機関を訪問し、原資料を直接閲覧することで治験が適切に実施されていること及びデータの信頼性が保たれていることを確認する。

### 12.6 利益相反及び研究資金について

本治験は現時点では厚生労働科学研究費補助金により実施することを計画しており、治験の計画・実施・報告において、その結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起こり得る利益の衝突」は存在せず、治験の実施が被験者の権利・利益を損ねることはない。

各研究者は、各所属学会及び各所属施設の利益相反マネジメントポリシーに従うなど適切にこれを管理し、研究成果の発表を予定する学会や医学雑誌の求めに応じて適切に開示することとする。

### 12.7 患者の費用負担

治験にかかる費用のうち、PAP の通常の診療に関わる診療費用は上述の研究費でまかない、患者負担とならない。通常の診療外の抗 GM-CSF 抗体、GM-CSF 血中濃度の測定費用なども、研究費でまかなう。

## 12.8 健康被害の補償および保険への加入

### 12.8.1 健康被害への対応

治験責任医師・分担医師及び実施医療機関は、あらかじめ、治験に関連して被験者に生じた健康被害（治験の実施の準備、管理又は実施に係る業務の一部を委託した場合に生じたものを含む）に対する補償のため、次の事項並びにその他必要な措置を講じておく。なお、当該措置及び補償は被験者の損害賠償請求権の行使を妨げるものではない。

#### (1) 医療の提供体制の整備

治験責任医師・分担医師及び実施医療機関は、治験薬の副作用等の治療としての医療の提供に十分な体制を整備する。

#### (2) 保険への加入

本治験に参加した結果として被験者に健康被害が生じた場合、実施医療機関はその治療に関する医療体制の提供など必要かつ適切な処置を行う。健康被害が被験者の故意又は重大な過失によるものと判断した場合には、補償の対象外となる場合がある。

#### (3) 個々の有害事象に関わる治療費

本治験に参加することで生じた健康被害については、通常の診療と同様に病状に応じた適切な治療を保険診療として提供する。その際、医療費の自己負担分については患者の負担とする。また、見舞金や各種手当てなどの経済的な補償は行わない。

### 12.8.2 被験者への説明

治験責任医師・分担医師及び実施医療機関は、当該治験に関連して健康被害が発生した場合に被験者が受けることができる補償について治験参加の同意を得るための説明文書に記載し、必要に応じて補償制度の概要等を記載した文書を用いて説明する。

被験者の健康被害補償の内容及び条件等

#### (1) 補償ルール

- ① 治験責任医師・分担医師及び実施医療機関は、補償責任を自発的に果たすこととする。
- ② 補償の対象となる期間は、同意取得後からとする。

#### (2) 補償内容

補償の内容は、医療の提供、医師主導治験保険による障害補償金・遺族補償金の支払いとする。

##### ① 医療の提供

自ら治験を実施する者及び実施医療機関は、当該健康被害に対し最善の治療を行う。

##### ② 医師主導治験保険による障害補償金・遺族補償金の支払い

## 12.9 施設の倫理審査委員会（機関審査委員会）の承認

### 12.9.1 研究参加開始時の承認

本治験への参加に際しては、本治験プロトコール及び患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会（または IRB）（機関審査委員会：Institutional Review Board）で承認されなければならない。

### 12.9.2 IRB 承認の年次更新

本治験プロトコール及び患者への説明文書の各施設倫理審査委員会（または IRB）の審査承認の年次更新の有無は各参加施設の規定に従う。IRB の年次更新承認書の提出は求めない。

### 12.9.3 プロトコールの内容変更について

#### 12.9.3.1 プロトコールの内容変更の区分

プロトコールの内容変更の際には、変更内容の実行（activation）に先立ってプロトコール改訂申請を安全性監視委員会に提出し承認を得なければならない。

試験運営委員会承認後のプロトコール内容の変更を改正・改訂の2種類に分けて取り扱うが、改正・改訂の区分は効果・安全性評価委員会が行うため、研究者の委員会申請はすべて「改訂申請」とする。また、プロトコール内容の変更該当しない補足説明の追加を覚書として区別する。定義と取扱いは下記のとおりとする。

### (1) 改正 (Amendment)

治験に参加する患者の危険を増大させる可能性のある、または治験の主要評価項目に関連するプロトコールの部分的変更。効果・安全性評価委員会および各医療機関の承認を要する。

### (2) 改訂 (Revision)

治験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ治験の主要評価項目に関連しない、上記以外のプロトコールの変更。安全性監視評価委員会の承認を要する。安全性監視委員会への事前申請前に研究代表者および治験調整委員の承認が必要である。

### (3) 覚書 (Memorandum)

プロトコール内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減じたり、特に注意を喚起する等の目的で、研究代表者から研究の関係性に配布するプロトコールの補足説明。書式は問わない。配布前に研究代表者および治験調整委員の承認が必要である。配布前もしくは配布後速やかに安全性監視評価委員会への報告を要する。プロトコールのカバーページへの記載は不要である。

#### 12.9.4 プロトコール改正/改訂時の施設 IRB 承認

治験中に効果・安全性評価委員会の承認を得て本治験プロトコールまたは患者への説明文書の改正がなされた場合は、改正されたプロトコールおよび説明文書が各施設の倫理審査委員会（または IRB）で承認されなければならない。内容変更が改正ではなく改訂の場合に、各施設の倫理審査委員会（または IRB）の審査承認を要するか否かは各施設の取り決めに従う。改正に対する IRB 承認が得られた場合、各参加施設の施設責任医師は IRB 承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。IRB 承認文書原本は施設責任医師が保管、コピーは治験調整事務局が保管する。

## 12.10 患者の保護

本治験に関する全ての研究者はヘルシンキ宣言に従って本治験を実施する。

### 12.10.1 被験者選択時の配慮

被験者の人権保護の観点から、被験者の選択の際には選択・除外基準に記載された項目のほか、治験責任医師や治験分担医師との依存関係等についても考慮し、被験者を本治験の対象とすることの適否について慎重に検討されなければならない。

### 12.10.2 被験者のプライバシーの保護

治験責任医師または治験分担医師は、被験者のデータを送信したり、報告書を作成する場合には、被験者の氏名を用いず、被験者識別コードで特定するなど被験者のプライバシーの保護に努める。患者名など、第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接患者を識別できる情報が、データセンターのデータベースに登録されることはない。施設、データセンター、症例データのやりとりは EDC（または紙 CRF？）を原則とする。

#### 12.10.2.1 個人情報の利用目的と利用する項目、及び利用方法

##### 1) 利用目的

本研究ではモニタリングなどを適切に行うことを目的として、被験者の個人情報を利用する。

##### 2) 利用する項目

症例の同定や照会のために最低限必要と考え、被験者識別番号（各施設にて付与）と可能な範囲で生年月日によって被験者を識別する。すなわち、患者氏名など、上記以外の個人情報が参加医療機関からデータセンター及び研究の研究組織へ知らされることはない。

##### 3) 利用方法

被験者の個人情報及び診療情報は、担当医等が EDC 入力（または CRF 記入？）することに

より収集する。なお、電子メールによる個人情報のやりとりは行わない。

#### 12.10.2.2 データの二次利用について

本研究で得られたデータについては、研究代表者、運営委員会の審査を経て承認された場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用（メタアナリシスなど）することがあり得る。

#### 12.10.2.3 個人情報の管理体制について

個人情報の利用に当たっては情報流出のリスクを最小化すべく、各実施医療機関の規定に従って各種安全管理対策を講じる。

#### 12.10.2.4 患者情報開示等に関する対応

本人よりデータセンターが保有するプライバシーに関する情報の開示などを求められた場合の対応者は、原則として当該患者の医療機関の担当医とする。

### 12.11 新たな情報の提供

研究代表者は、被験者の治験参加あるいは継続の意思に影響を与える可能性のある情報、または治験継続に関して IRB の承認が変更される可能性のある情報を入手した場合は、治験責任医師および治験実施医療機関の長に速やかに文書で通知する。治験参加中の被験者に対し、治験責任医師または治験分担医師は、直ちに口頭で説明して治験の継続の意思を確認するとともに、その記録を診療録等に残す。

### 12.12 他の医師への治験参加の通知

治験責任医師または治験分担医師は、被験者が現在、他の医師による治療を受けているか否かを確認し、被験者が他の医師による治療を受けている場合には、被験者の同意のもとに、被験者が治験に参加する旨を当該他の医師に通知し、その旨を診療録等に記録する。被験者は治験参加カードを随時携帯し、治験実施機関以外の医療機関に来院する際には提示する。

### 12.13 被験者への情報および同意

本治験の開始（観察開始日の調査実施）に先立ち、IRB で承認の得られた説明文書およびその他の説明文書を用い、治験責任医師または治験分担医師は、治験参加予定者本人に治験の目的および方法等、以下の事項について十分に説明する。治験参加予定者に十分に考える時間を与え、内容をよく理解したことを確認した上で、本治験への参加について自由意思による同意を文書で取得する。

なお、治験実施中に治験計画の変更が生じ、説明・同意文書の改訂が必要な場合には、その都度、被験者に変更の内容を説明し、自由意思による同意を文書で取得する。

説明・同意文書を被験者に渡すとともに、原本を治験実施医療機関で治験依頼者より保存期間の終了の通知があるまで保管する。

同意取得に際し、下記説明事項を説明・同意文書を用いて説明する。

- 1) 治験とは
- 2) 本治験が医師主導治験であること
- 3) 病名、病期、推測される予後に関する説明
- 4) 本試験のデザイン及び根拠（意義、登録数、必要性、目的など）
- 5) プロトコール治療の内容  
（薬品名、投与法、投与量、治療周期、プロトコール治療全体の期間など）
- 6) プロトコール治療により期待される効果及び予期される有害反応
- 7) 費用負担と補償  
（治療にかかる費用は研究費でまかなわれること、健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずること）

- 8) 本試験に参加しなかった場合に受けられる他の治療法の有無及びその内容
- 9) 利益と不利益
- 10) 参加予定期間と参加予定人数
- 11) 同意拒否と同意撤回  
(試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、一旦同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと)
- 12) 人権保護  
(試験の結果が公表される場合であっても、被験者の個人情報には保全されること)
- 13) カルテ等の記録類の直接閲覧について
- 14) 利益相反(研究資金および起こりえる利害の衝突)について
- 15) モニター、監査担当者等が病歴等を直接閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意文書に被験者が署名することによって閲覧を認めたことになること
- 16) データ二次利用  
(個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する可能性があること)
- 17) 治験の倫理審査
- 18) 被験者が守るべき事項
- 19) 質問の自由  
担当医の連絡先のみでなく、施設研究責任者、試験の研究代表者(または研究事務局)の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることを説明する
- 20) 治験責任(分担)医師の氏名、職名、及び連絡先
- 21) 他の医師による治療を受けている場合は治験責任(分担)医師が当該医師に治験に参加することを通知すること

#### 12.14 治験参加の中止、中断、終了

##### 12.14.1 被験者の参加中止

治験調整医師または、治験責任医師の判断で、以下のいずれかの理由により、被験者の治験参加を中止することができる。

- ① 被験者拒否：以降のプロトコール治療継続の拒否(フォローアップは続ける)
- ② 同意撤回：研究参加への同意を撤回し、以後のプロトコールに従った治療、フォローアップのすべてを不可とすること
- ③ (すべてのデータの研究利用を含む)同意撤回：研究参加への同意を撤回し、参加時点からのすべてのデータの研究利用を不可とすること
- ④ 重大な有害事象の発生等により治験継続が困難な場合
- ⑤ 同意取得後に選択基準に適合でないこと、または除外基準に抵触していることが判明した場合
- ⑥ 被験者が来院しなくなった場合
- ⑦ その他治験責任医師、治験分担医師が継続が不相当と判断した場合

※同意撤回とは、研究参加への同意の撤回(上記②、③)を意味し、プロトコール治療継続の拒否(下記①)とは区別すること。同意の撤回が表明された場合には、下記②か③のいずれであるかを明確にし、速やかにデータセンター(または治験調整事務局?)に連絡すること。

#### 13. プロトコール逸脱・違反

薬剤投与、臨床検査や毒性・有効性の評価等がプロトコールの規定に従って行われなかったものをプロトコール逸脱とする、事例の違反・逸脱の分類は、治験調整委員会で決定する。当該症例やデータの集計・解析上の取扱いも治験調整委員会で検討される。

### 1) 違反

臨床的に不適切であり、かつ以下の複数項目に該当するプロトコール規定からの逸脱を「違反」とする。

- ① 研究のエンドポイントの評価に影響を及ぼす
- ② 担当医／施設に原因がある
- ③ 故意または系統的
- ④ 危険または逸脱の程度が著しい

### 2) 逸脱

1) の違反にも 3) の許容範囲にも該当しない逸脱  
特定の逸脱が多く見られた場合には論文公表の際に記載することが望ましい。  
モニタリング時に、以下のいずれかに分類する。

- ① 逸脱：望ましくないもので減らすべきもの
- ② 逸脱（やむを得ない）：積極的に減らすほどではないもの
- ③ 逸脱（臨床的に妥当）：担当医／施設判断を積極的に肯定するもの

### 3) 許容範囲

研究終了後に最終的に許容範囲の設定を行う（治験調整委員会）。

## 13.1 試験計画書からの逸脱の報告

治験責任医師及び分担医師は、本治験実施計画書を遵守して実施し、治験計画書から逸脱した場合は理由のいかんによらず全てこれを記録する。

治験責任医師及び分担医師は、被験者の緊急の危険を回避するためのものである等医療上やむを得ない理由のために、治験実施計画書からの逸脱または変更を行うことができる。被験者及びその他に対するリスクを高める可能性のある逸脱はその理由を記載した文書を作成し、実施医療機関の長及び治験調整事務局へただちに報告しなければならない。

治験実施計画書からの逸脱／違反報告書式は、新潟大学医歯学総合病院医療情報部の下記ウェブサイトから入手可能にする。

〒951-8520

新潟市中央区旭町通一番町 754 番地

新潟大学医歯学総合病院 医療情報部

電話：025-227-2471

FAX：025-227-0850

URL：<http://www.med.niigata-u.ac.jp/mic/>

ファイル名：「\_\_\_\_\_」

## 14. 統計的事項

### 14.1 解析対象集団の定義

#### 14.1.1. 最大の解析対象集団(full analysis set: FAS)

全登録症例を最大の解析対象集団(FAS)とする。但し、重大な試験実施計画書違反（同意未取得、試験手続き上の重大な違反）の症例については除外する。

#### 14.1.2. 試験実施計画書に適合した対象集団(per protocol set: PPS)

全登録症例のうち、試験治療や併用療法など試験実施計画書の規定に対して、以下の重大な違反があった症例を除いた被験者とする。

- ・適格基準違反
- ・除外基準違反
- ・併用禁止薬剤・療法違反

#### 14.1.3. 安全性解析対象集団

全登録症例のうち、試験治療を全く施行されなかった症例を除いた集団

### 14.2. 主要評価項目

#### 14.2.1. AaDO<sub>2</sub> の改善量

0 週目と 24 週目の AaDO<sub>2</sub> 測定値

#### 14.2.1. AaDO<sub>2</sub> の奏効率

全登録症例数を分母として、AaDO<sub>2</sub> の数値が 10mmHg 改善した患者の数を分子とした割合を「AaDO<sub>2</sub> の奏効率」とする。「AaDO<sub>2</sub> の奏効率」の推定は $\chi^2$ 乗検定を用いて行う。  
(どちらがいいか検討)

### 14.3. 副次評価項目

- 1) 徴候 (QOL, 息切れ, 咳), 酸素療法の必要性,
- 2) 肺機能 (%VC, %DLCO, PaO<sub>2</sub>),
- 3) 画像所見 (CT スコア),
- 4) 血清マーカー (KL-6, CEA, CYFRA 21-1, SP-A, SP-D, LDH, 抗 GM-CSF 抗体.)

### 14.4. 予定症例数

予定症例数 : 60 例

試験期間 : 2 年 (2016 年 1 月~2018 年 3 月)

登録期間 : 1 年 (2016 年 1 月~2016 年 12 月)

但し、6 ヶ月以内の登録期間の延長はプロトコル改訂手続き不要とする。

追跡期間 : 登録終了後 3 年 (2016 年 12 月~2019 年 12 月)

### 14.5. 予定症例数の設定根拠

#### 14.5.1 考慮すべき交絡因子について

2010 年における GM-SCF 吸入療法に関する多施設共同による自己対照デザイン研究の結果等より、以下の要因が交絡因子になり得ると考えられた。

1. 疾患の重症度 (検査値として、PaO<sub>2</sub>, AaDO<sub>2</sub>, KL-6, SP-A が高値の場合)
2. 喫煙 (喫煙歴や smoking index 等)
3. 性別、年齢
4. 施設

交絡因子の制御方法としては、研究デザインによる方法 (ランダム化、マッチング、制限) と統計解析による方法 (多変量解析、層別解析) とがある。今回は研究デザインとしてランダム化割り付けを行うため、それにより多くの交絡因子は制御され得る。しかし症例数等によっては比較する群間で交絡因子の割り付けが不均衡となり得るため、さらなる対策として、対象症例がプールされた段階で、上記の 1 の重症度に関しては検査値による制限、2 と 3 についてはマッチング、4 については施設毎の層化ランダム化割り付けを行う。

#### 14.5.2 無作為化割り付けの具体的実施方法について

多施設共同研究でランダム化により治療法を割り付ける場合、大きく分けて中央管理方式と施設管理方式があるが、今回はそれらを併用して行う。中央に登録・割り付けセンターを設けて、症例が各施設から登録される際に適格性を精査する。各施設での具体的な割り付け方法として、実施施設が 11 施設による多施設共同研究であることから、前述の如く交絡因子である施設間バイアスの発生を考慮し、施設毎の層化ランダム化割り付けを行う。またいずれの施設でも二重マスク化を行うため、予め各施設での症例数を勘案した実薬、プラセボの組数分の薬剤を搬入する。それにより各組のどちらかがランダムに割り付けられる。

### 14.5.3 予定症例数の算定根拠について

必要サンプルサイズの計算のためには、

- ・統計的解析方法
- ・検定の有意水準
- ・目標検出力
- ・実験により想定される効果の差（効果量: effect size）

を予め設定する必要がある。

#### 1) 統計的解析方法について

本臨床試験においては、ランダム化割り付けによる GM-CSF 吸入群とプラセボ群の 2 群間での A-aDO<sub>2</sub> の変化量を比較することにより、GM-CSF 吸入療法の効果を評価することが目標となる。

解析方法としては、比較する群間における単変量解析ならびに多変量解析を行う。

まず単変量解析としては、GM-CSF 吸入群とプラセボ群の 2 群間における A-aDO<sub>2</sub> の平均変化量の差に関する 2 標本検定を行う。

#### 2) 検定の有意水準

5%に設定する。

#### 3) 目標検出力

80%とする。

#### 4) 実験により想定される効果の差（= 効果量: effect size）に関する検討

効果量の計算に際しては、Cohen の d を用いることとする。Cohen の d の算出の際は、これまでの類似的な先行研究のデータを元に、比較する各群における上記効果の平均値ならびに両群の合併標準偏差を求める。

まず計算に用いる両群における各統計量の記号をそれぞれ以下の通り定義する。その際、各記号の添え字 1、2 は、それぞれの群番号を表す。

- ・標本の大きさ：  $n_1$ 、 $n_2$
- ・平均効果：  $\bar{x}_1$ 、 $\bar{x}_2$
- ・効果の標準偏差：  $s_1$ 、 $s_2$

以上よりそれぞれの各群の自由度( $n_1-1$ )、( $n_2-1$ )を重みとする加重平均標準偏差は、

$$s = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

となる。なお上記の合併標準偏差の自由度は  $n_1+n_2-2$  となる

このとき、Cohen の d は以下のように定義される。

$$d = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s}$$

以上の計算法を用いて、実際のデータを用いて効果量の推定値を計算する。

まず、各群における基本統計量は、

$$\begin{aligned} n_1 &= 35 \\ n_2 &= 35 \\ \bar{x}_1 &= 2.15 \\ \bar{x}_2 &= -8.97 \\ s_1 &= 6.74 \\ s_2 &= 10.21 \end{aligned}$$

となる。

したがって 両群の自由度を重みとする加重平均合併標準偏差 s は、上記の(1)を用いて、

$$s = \sqrt{\frac{(n_1-1)s_1^2 + (n_2-1)s_2^2}{n_1+n_2-2}} = \sqrt{\frac{(35-1) \times (6.74)^2 + (35-1) \times (10.21)^2}{35+35-2}} = 8.47$$

となる。

また効果の平均差は、 $\bar{x}_1 - \bar{x}_2$ となるので、Cohen の d の点推定値は、

$$d = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s} = \frac{2.15 - (-8.79)}{8.47} = 1.31$$

となる。

さらに今回、それぞれの条件におけるサンプルサイズである  $n_1$  と  $n_2$  とを用いて、上記の d の標準誤差  $s_{es}$  を以下のように求める。

$$s_{es} = \sqrt{\frac{n_1 + n_2}{n_1 \times n_2} + \frac{d^2}{2(n_1 + n_2 - 2)}}$$

上記を用いると、

$$s_{es} = \sqrt{\frac{35+35}{35 \times 35} + \frac{1.31^2}{2(35+35-2)}} = 0.26$$

となるため、d の 95%信頼区間は、

$$\text{下限値が } d - t(n_1 + n_2 - 1, 0.05) \times s_{es} = 1.31 - 1.995 \times 0.26 = 0.76$$

$$\text{上限値が } d + t(n_1 + n_2 - 1, 0.05) \times s_{es} = 1.31 + 1.995 \times 0.26 = 1.81$$

となる。

以上の計算より、効果量の点推定値は 1.31 であるが、上記で用いた研究デザインは自己対照デザインであり、今回用いるプラセボ対照比較試験よりも交絡等の影響がやや少なかったと考えられること等から、本研究における必要サンプルサイズの算出にあたっては、effect size の見積もりを、95%信頼区間 [0.76, 1.81] の下限値 0.76 を用いることとする。

以上の検討より、平均値の差に関する 2 標本 t 検定を用いて、有意水準 5%、検出力 80% で A-aDO<sub>2</sub> の平均変化量の効果量 0.76 を検出するために必要なサンプルサイズは、 $28.17 \times 2 \div 60$  例と考えられた。

さらに今回、観察期間が visit1 から visit10 までの 10 時点における A-aDO<sub>2</sub> の経時的変化を 2 群間で比較することから、多変量解析として、一般線形モデルである「実薬群-プラセボ群」の因子と「観察期間」の因子による反復測定 2 元配置分散分析を行い、実薬、プラセボによって、A-aDO<sub>2</sub> の経時的変化のパターンに差があるかどうかを検証する。その際、被験者間因子として前述の疾患の重症度、KL-6 等の二値化変数や喫煙歴の有無等の質的変数ならびに、共変量として各種検査値や smoking index 等の連続変数を用いて、それらの影響についても検討する。

その際、「実薬群-プラセボ群」の因子と「観察期間」の因子による反復測定 2 元配置分散分析により、有意水準 5%、検出力 80% で経時的変化のパターンの差として効果量 0.7 を検出するために必要なサンプルサイズは、 $31.17 \times 2 \div 62$  例と考えられた。

以上のことから、単変量解析、多変量解析のいずれにおいても、60 例程度の症例数を確保することが望ましいと考えられた。

#### 14.5.4 実際の患者数の評価

2014 年 7 月 2 日の時点で本治験実施施設へ PaO<sub>2</sub><75 の PAP 患者数をアンケート調査したところ以下の通りだった。

北海道大学 2, 東北大学 3, 千葉大学 1, 国立国際医療研究センター 杏林大学 4, 新潟大学 3, 愛知医科大学 5, 京都大学 2 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 42 倉敷市立児島市民病院 長崎大学 1

合計 62 名