

15. 付随研究

「GM-CSF 吸入製剤の日本人健常成人男性における非遮蔽化薬物動態調査に関する手順書」を参照のこと

16. 治験実施体制

16.1 組織

16.2 治験調整委員会

主任調整医師

新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター
センター長・教授

中田 光

〒951-8520

新潟市中央区旭町通 1 番町 754 番地

TEL:025-227-0847

FAX:025-227-0377

e-mail:radical@med.niigata-u.ac.jp

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター

臨床研究センター長

井上義一

〒591-8555 大阪府堺市北区長曾根町 1180

TEL : 072-252-3021

e-mail:giichi@kch.hosp.go.jp

新潟大学 医歯学総合病院 魚沼地域医療教育センター準備室

特任教授

高田俊範

〒951-8520

新潟市中央区旭町通 1 番町 754 番地

TEL:025-227-2200

FAX:025-227-0775

e-mail:ttakada@med.niigata-u.ac.jp

新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター

准教授

田澤立之

〒951-8520

新潟市中央区旭町通 1 番町 754 番地

TEL:025-227-2022

FAX:025-227-0377

e-mail:ryushi@med.niigata-u.ac.jp

GCP アドバイザー :

東海大学医学部基盤診療学系 臨床薬理学
講師

三上礼子

〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143

電話 : 0463-93-1121

e-mail : asmikami@tokai-u.jp

16.3 治験調整事務局

新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター

16.4 治験薬提供者

ジェンザイム・ジャパン株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿 3-20-2 東京オペラシテイタワー

TEL:03-6301-4873

FAX:03-6301-4044

(担当) 経営戦略部 堤誠司

TEL:03-6301-4872

Genzyme, Sanofi-Aventis Singapore Pte Ltd. 丸橋康弘

Email : yasuihiro.maruhashi@genzyme.com.

16.5 統計解析担当者

新潟大学医歯学総合病院プロトコルデータセンター特任教授

北村信隆

〒951-8520

新潟市中央区旭町通 1 番町 754 番地

TEL:025-227-2029

FAX:025-368-9022

e-mail:nktmr@m12.alpha-net.ne.jp

16.6 施設治験責任医師

北海道大学病院：鈴木 雅

東北大学病院：大河内真也

新潟大学医歯学総合病院：中田 光

千葉大学医学部附属病院：多田裕司

杏林大学医学部附属病院：石井晴之

国立国際医療研究センター病院：泉 信有

愛知医科大学病院：山口悦郎

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター：井上義一

京都大学医学部附属病院：谷澤公伸

倉敷市立児島市民病院：江田良輔

長崎大学病院：森本浩之輔

16.7 安全性監視委員会

16.8 治験実施施設・研究者一覧（連絡先情報）

施設：北海道大学病院

研究者：鈴木 雅

所属：北海道大学病院 内科 I

所在地：〒060-8648 札幌市北区北 14 条西 5 丁目

電話：011-706-5911

FAX：011-706-7899

E-mail: suzumasa@med.hokudai.ac.jp

施設：東北大学病院

研究者：大河内真也

所属：東北大学大学院産業医学／呼吸器内科（兼任）

所在地：〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1

電話：022-717-8539
Fax：022-717-8549
Email：ohkouchi@rm.med.tohoku.ac.jp

施設：新潟大学医歯学総合病院
研究者：中田 光
所属：新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター
所在地：〒951-8520 新潟市中央区旭町通 1-754
電話：025-227-0847, -2029
FAX：025-227-0377
Email：radical@med.niigata-u.ac.jp

施設：千葉大学医学部附属病院
研究者：多田裕司
所属：千葉大学医学部呼吸器内科学
所在地：〒260-8677 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1
電話：043-222-7171(内線：5471～4)
FAX：043-226-2176
Email：ytada@faculty.chiba-u.jp

施設：杏林大学医学部付属病院
研究者：石井晴之
所属：杏林大学医学部第1内科学教室（呼吸器内科学）
所在地：〒181-0004 東京都三鷹市新川 6-20-2
電話：0422-47-5511
FAX：0422-47-0645
Email：h141@ks.kyorin-u.ac.jp

施設：国立国際医療研究センター病院
研究者：泉 信有
所属：国立国際医療研究センター病院呼吸器内科
所在地：〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1
電話：03-3202-7181
FAX：
Email：izumis-ky@umin.ac.jp

施設：愛知医科大学病院
研究者：山口悦郎
所属：愛知医科大学呼吸器・アレルギー内科
所在地：〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又 1-1
電話：0561-62-3311
FAX：0561-62-1804
Email：etsuro@aichi-med-u.ac.jp

施設：国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
研究者：井上義一
所属：NHO 近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター
所在地：〒591-8555 大阪府堺市北区長曾根町 1180
電話：072-252-3021
FAX：072-252-3688
Email：giichi@kch.hosp.go.jp

施設：京都大学医学部附属病院
研究者：谷澤公伸
所属：京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学
所在地：〒606-8507 京都市左京区聖護院河原町
電話：075-751-3850
FAX：075-751-4649
Email：tanizawa@kuhp.kyoto-u.ac.jp

施設：倉敷市立児島市民病院
研究者：江田良輔
所属：倉敷市立児島市民病院内科・呼吸器内科
所在地：〒711-0921 岡山県倉敷市児島駅前 2-39
電話：086-472-8111(代表)
FAX：086-472-8116
Email：incho21-kojimahos@onyx.ocn.ne.jp

施設：長崎大学病院
研究者：森本浩之輔
所属：長崎大学病院感染症内科/熱研内科
所在地：〒852-8102 長崎県長崎市坂本 1-7-1
電話：095-819-7383
FAX：095-819-7384
Email：komorimo@nagasaki-u.ac.jp

※PAGE-J プロトコル案作成委員会
中田 光，田澤立之，赤坂圭一，
田中崇裕，白井久美子，北村信隆
監修：上田隆宏

17. 文献

1. Seymour JF et al. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:215-35.
2. Trapnell BC et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 2003;349:2527-39.
3. Inoue Y et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med.*2008;177:752-62.
4. Tanaka N et al. Lungs of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis express a factor which neutralizes granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *FEBS Lett* 1999;442:246-50.
5. Kitamura T et al. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med.* 1999;190:875-80.
6. Kitamura T et al. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:658-62.
7. Dirksen U et al., Human pulmonary alveolar proteinosis associated with a defect in GM-CSF/IL-3/IL-5 receptor common beta chain expression. *J. Clin. Invest.* 1997;100:2211-2217.
8. Dranoff G et al. Involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pulmonary homeostasis. *Science.* 1994;264 (5159) :713-16.
9. Stanley E et al. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-deficient mice show no major perturbation of hematopoiesis but develop a characteristic pulmonary pathology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91:5592-96.
10. Uchida K et al. High-affinity autoantibodies specifically eliminate granulocyte-macrophage colony-stimulating factor activity in the lungs of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Blood* 2004;103:1089-98.
11. Sakagami T et al. Human GM-CSF autoantibodies and reproduction of pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 2009;361:2679-81.
12. Seymour JF et al. Efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in acquired alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 1996;335:1924-5.
13. Seymour JF et al. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:524-31.
14. Kavuru MS et al. Exogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administration for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1143-8.
15. Venkateshiah SB et al. An open-label trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis. *Chest.* 2006;130:227-37.
16. Tazawa R et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and lung immunity in pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:1142-49.
17. Tazawa R et al. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy of pulmonary alveolar Proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:1345-54.

18. Nakata K et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor promotes the proliferation of human alveolar macrophages in vitro. *J Immunol.* 1991; 147:1266-72
19. Shibata Y et al. GM-CSF regulates alveolar macrophage differentiation and innate immunity in the lung through PU.1. *Immunity.* 2001;15:557-67
20. Rose RM et al. The effect of aerosolized recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor on lung leukocytes in nonhuman primates. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146(5 Pt 1):1279-86
21. Reed A et al. Aerosolized GM-CSF ameliorates pulmonary alveolar proteinosis in GM-CSF-deficient mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 1999;276:L556-63
22. Anderson PM et al. Aerosol granulocyte macrophage-colony stimulating factor: a low toxicity, lung-specific biological therapy in patients with lung metastases. *Clin Cancer Res.* 1999;5:2316-23.
23. Wylam ME et al. Aerosolized GM-CSF improves pulmonary function in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:A889.
24. Price A et al. Pulmonary alveolar proteinosis associated with anti-GM-CSF antibodies in a child: successful treatment with inhaled GM-CSF. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:367-70
25. Robinson TE et al. Quantitative analysis of longitudinal response to aerosolized granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in two adolescents with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 2009;135:842-8
26. Wylam ME et al. Aerosol granulocyte--macrophage colony stimulating factor for pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J.* 2006;27:585-93.
27. Markovic SN et al. A dose-escalation study of aerosolized sargramostim in the treatment of metastatic melanoma: an NCCTG Study. *Am J Clin Oncol.* 2008;31:573-9.
28. Arndt CA, et al. Inhaled granulocyte-macrophage colony stimulating factor for first pulmonary recurrence of osteosarcoma: effects on disease-free survival and immunomodulation. a report from the Children's Oncology Group. *Clin Cancer Res.* 2010;16:4024-30.

Draft

SK-1401(rhGM-CSF 吸入薬)

自己免疫性肺胞蛋白症に対する GM-CSF 吸入製剤の医師主導治験

Pulmonary Alveolar Proteinosis GM-CSF Inhalation Efficacy Trial in Japan; PAGE-J trial

付随研究 1：GM-CSF吸入製剤の日本人健常成人男性における 非遮蔽化薬物動態調査に関する手順書（案）

作成者名： PAGE-J プロトコル案作成委員会

中田 光，田澤立之，赤坂圭一，

田中崇裕，白井久美子，北村信隆

監修者名： 上田隆宏

0 版（Ver0.2.1） 2014 年 12 月 16 日

改訂履歴

改訂前 Ver	改訂日	改訂内容及び理由	改訂後 Ver

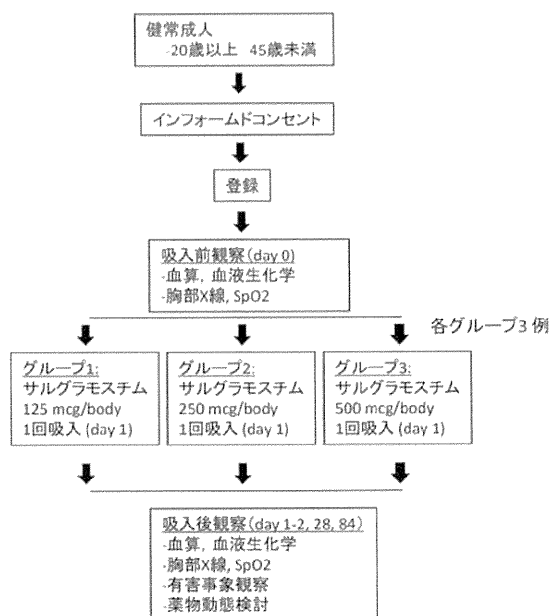
目次

目次	2
0. GM-CSF薬物動態試験調査の概要	4
1. 背景と試験計画の根拠	5
2. 治験の目的	6
3. 治験デザイン	6
4. 目標被験者数	7
5. 治験実施期間	7
6. 対象	7
6.1 対象被験者	7
6.2 選択基準	7
6.3 除外基準	8
7. 被験者に対する説明と同意の取得	9
7.1 説明文書及び同意文書の作成	9
7.2 説明文書及び同意文書の改訂	9
7.3 被験者に対する説明事項	9
7.4 同意取得の時期と方法	10
8. 治験薬	11
8.1 治験薬	11
8.2 治験薬の保管及び管理	11
9. 方法	12
10. 入院中の患者の管理	14
11. 被験者の中止基準	14
12. 採血方法, 検体の取り扱い, 発送	15
13. 薬物濃度測定機関	15
14. 有害事象の評価及び記録	16
15. 有害事象	16
15.1 有害事象の定義	16
15.2 有害事象発生時の処置	16
15.3 治験薬との因果関係	16
15.4 診察の有害事象判定	17
15.5 有害事象の重症度分類	17
15.6 重篤な有害事象	19
16. 治験の倫理的及び科学的実施	20
16.1 ヘルシンキ宣言の遵守	20

16.2	治験審査委員会.....	20
16.3	被験者の人権保護.....	20
16.4	治験薬吸入時の安全性の確保.....	20
16.5	被験者に対する既知及び予期される危険性と利益.....	20
17.	治験実施計画書の遵守及び変更.....	21
17.1	治験実施計画書の遵守.....	21
17.2	治験実施計画書からの逸脱又は変更.....	21
17.3	治験実施計画書の改訂.....	21
18.	治験の終了又は中止及び中断.....	22
18.1	治験の終了.....	22
18.2	治験全体の中止又は中断の検討及び手続き.....	22
19.	症例報告書の記録及び報告.....	23
19.1	症例報告書作成の手順.....	23
19.2	症例報告書の記載内容の変更及び修正.....	23
19.3	症例報告書作成上の注意.....	23
20.	原資料等の直接閲覧.....	14
20.1	原資料等の直接閲覧に関する事項.....	24
20.2	直接閲覧の実施.....	24
21.	治験の品質管理及び品質保証.....	24
21.1	原資料の特定.....	24
21.2	治験薬の管理に関する手順.....	25
21.3	標準業務手順書に従った治験の実施.....	25
21.4	モニタリング.....	25
21.5	監査の実施.....	26
22.	記録等の保存.....	26
22.1	治験実施医療機関.....	26
22.2	治験依頼者.....	26
23.	金銭の支払い及び健康被害への対応.....	27
23.1	金銭の支払い.....	27
23.2	健康被害補償・保険.....	27
24.	公表に関する取り決め.....	27
25	本研究の実施医療機関と治験責任医師.....	27
26	目標症例数.....	27
27.	測定結果の報告及び再検の要請.....	27
28.	背景と試験計画の根拠.....	27

0. GM-CSF吸入製剤薬物動態調査試験の概要

0.1 スキーム



0.2 目的

自己免疫性肺胞蛋白症を適応とする GM-CSF 吸入製剤の、健康成人での薬物動態の解析を行い、有害事象発現割合を評価し、安全性の評価を行う。

主要評価項目：薬物動態パラメータ 副次評価項目：有害事象発現割合

0.3 対象

登録時 20 歳以上 45 歳未満の 健康成人

0.4 治療

グループ 1：GM-CSF 吸入製剤 125mcg/body を 1 回吸入
予定症例：3 例

グループ 2：GM-CSF 吸入製剤 250mcg/body を 1 回吸入
予定症例：3 例

グループ 3：GM-CSF 吸入製剤 500mcg/body を 1 回吸入
予定症例：3 例

0.5 予定登録数と登録期間

予定登録参加者数： 9 例

登録期間：3 ヶ月。予定登録数に達しない場合にはさらに3 ヶ月延長する。

1. 背景と試験計画の根拠

1.1 自己免疫性肺胞蛋白症を適応とした GM-CSF 吸入製剤開発の背景

「自己免疫性肺胞蛋白症に対する GM-CSF 吸入製剤の医師主導治験第Ⅲ相試験実施計画書」の「2. 緒言—治験計画の経緯及び背景」を参照のこと。

1.2 ヒトでの GM-CSF 製剤の皮下注射での薬物動態

酵母由来ヒトリコンビナント GM-CSF 製剤サルグラモスチムの注射製剤（商品名ルーカイン）のヒトにおける皮下注射単回投与での薬物動態試験については、同製剤の治験薬概要書（Investigators' brochure, GZ402664, Sanofi 社）第 25 版（2014 年 3 月 20 日）の 24 頁に 2, 6, 8 mcg/kg の 3 用量での日本人と白人での結果が記載されており、民族的な差はみられないとされている。

1.3 ヒトでの GM-CSF 製剤の吸入投与

ヒトでの本吸入製剤の経験については「自己免疫性肺胞蛋白症に対する GM-CSF 吸入製剤の医師主導治験第Ⅲ相試験実施計画書」の「2.3 GM-CSF 吸入治療に関する予備的データ」に記載したとおりである。

抗 GM-CSF 自己抗体を有する自己免疫性肺胞蛋白症患者に対する GM-CSF 吸入については、本邦における早期Ⅱ相試験 13 例および多施設Ⅱ相 39 例では重篤な有害事象はみられず、本邦の 2 倍の用量の 500mcg/body を用いたメイヨークリニックの 12 例についても治療に関連した副作用はみられなかった。（文献 17, 19）。

抗 GM-CSF 自己抗体を有しない成人に対する GM-CSF 吸入についての最初の報告は、1999 年に米国のメイヨークリニックのグループによるもので、転移性肺腫瘍患者 7 例に対して 1 日 2 回、1 回 60, 120, 240 mcg の 3 用量で GM-CSF 吸入を試みて、白血球の増加がみられないことを確認している（文献 22）。その後の同グループによる悪性黒色腫肺転移 40 例、骨肉腫肺転移 43 例に対する GM-CSF 吸入については、「自己免疫性肺胞蛋白症に対する GM-CSF 吸入製剤の医師主導治験第Ⅲ相試験実施計画書」の「2.3.3 他疾患に対する GM-CSF 吸入治療での呼吸器系毒性についての予備的データ」に概要を記載した。

1.4 カニクイザルでの吸入投与試験

ヒトに近いカニクイザルを用いて薬物動態を観察するため、GM-CSF 製剤吸入方法として、マイクロスプレーによる気管内噴霧投与、膜型ネブライザー、ジェットネブライザーの 3 種類の方法で単回投与試験を行った。3 種類の用量で、雌雄各 1 匹のカニクイザルに酵母由来 GM-CSF 製剤ルーカイン を単回気管内投与（0.005, 0.05 及び 0.5 mg/body）又は 2 種類のネブライザー（膜型/ジェット）を用いて単回吸入投与（0.05, 0.5 及び 5 mg/body）し、投与前および投与後 24 時間まで経時的に血漿を採取した。GM-CSF の作用を確認するため、一般状態観察、体温測定、血液検査及び気管支肺胞洗浄液（BALF）採取を行った。いずれ

の投与方法でも末梢血中の白血球数，好中球及び好酸球数，CRP の上昇が認められ，血中 GM-CSF が検出可能で，24 時間の濃度推移を測定できた．ネブライザーでは，呼気中に薬物が排出されていくので，投与薬物全量が気道内に入るスプレー投与より投与効率が下がる．本検討ではネブライザーでの 5mg 投与と スプレーでの 0.5mg 投与はほぼ同等の血中濃度を示し，ネブライザーの吸入効率は 10%程度と思われた．血中 GM-CSF 濃度の最高値は，スプレー投与では 4 時間値，ネブライザーでは 30 分-2 時間値でみられた．ネブライザーでの最低用量 0.05mg/body (体重 1 kgあたり約 17mcg で，体重 50 kgのヒトで 850mcg/body に相当する) では，血中 GM-CSF 濃度の最高値は，1-4 pg/mL で，使用した ELISA キット (R&D Systems QuantikineELISA human GM-CSF) の検出下限に相当する値であった．一般状態，体温及び一般細菌及び真菌検査に異常はみられなかった．これらの結果より，健常成人で，GM-CSF 製剤のネブライザー吸入後に血中 GM-CSF 濃度を ELISA キットで検出することは，500—1000 mcg/body の吸入投与レベルであれば可能性があることが示された (厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究推進研究事業)「肺胞蛋白質の吸入治療のための新規 GM-CSF 製剤の非臨床試験 (H24-臨研推-一般-003)」平成 25 年度総括研究報告書)．

2. 目的

本試験は，自己免疫性肺胞蛋白質に対する GM-CSF 吸入製剤の医師主導治験の付随試験として，健常成人における本製剤の吸入による薬物動態 (PK/PD)の解析を目的とする．

本手順書の目的と適用範囲

本手順書は，「自己免疫性肺胞蛋白質に対する GM-CSF 吸入製剤の医師主導治験-(PAGE-J 治験)」(以下，主試験)における付随研究 1. GM-CSF 吸入製剤の日本人健常成人男性における非遮蔽化薬物動態調査 (以下，本研究) の手順を定めるものである．本手順書に記載のない事項は，すべて主試験の実施計画書又はその関連手順書に準ずるものとする．

3. 治験デザイン

本調査では，GM-CSF 吸入製剤を治験薬として用い，オープンラベルにて吸入した際の薬物動態を検討する．

表 X 治験デザイン

治験方法	非盲検試験
治験薬	治験薬コード：SK1401
吸入量	125 mcg/body, 250 mcg/body, 500 mcg/body
被験者数	9
用法・用量	治験薬各用量 (125, 250, 500 mcg) を 1 回ネブライザーにて吸入する．

【設定根拠】

吸入量は、本邦での多施設第Ⅱ相試験の用量1回125 mcg/bodyを最低用量として、米国での用量1回500 mcg/bodyまでの3用量設定した。カニクイザルでの単回投与試験では、850mcg/bodyに相当する0.017mcg/kgの用量で、ELISAキットの検出限界下限の血漿濃度が最高値としてなっていた。ネブライザーの吸入効率は、ヒトでの方が高いと考えられ、ELISAキットでの血中濃度測定が可能と思われた。

4. 目標被験者数

目標被験者数 [SK1401] 125 mcg/body 吸入群 3例
250 mcg/body 吸入群 3例,
500 mcg/body 吸入群 3例

【設定根拠】

自己免疫性肺胞蛋白症患者でのGM-CSF吸入の海外での先行研究では、1回125mcg/body～500mcg/bodyでの投与が行われており、これに沿って、上記3投与量の群分けとし、1群を3例とした。

5. 治験実施期間

201X年X月～201X年X月

6. 対象

6.1 対象被験者

以下の選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない日本人の健康成人志願者を対象とする。

6.2 選択基準

- ① 同意取得時の年齢が20歳以上45歳未満の日本人健康成人男性
- ② 治験責任医師または治験分担医師が、本治験に参加するにあたり健康上の問題がないと判断した者
- ③ 文書による同意が得られ、治験参加中の遵守事項を守り、本治験計画書に定められた診察を受け、症状の申告ができる者

【設定根拠】

- ① 本試験への自由意思による治験参加にあたり、年齢の下限は法律上個人で同意が成立する20歳以上とし、年齢の上限は高齢者を除く45歳未満とした。

- ②健康上の問題がない人を対象とすることから健康上治験参加が不適切と判断される者を除くために設定した。
- ③ 「ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則」の遵守及び治験開始後の被験者の脱落並びに治験実施計画書からの逸脱を防ぐために設定した。

6.3 除外基準

- ① 本研究の参加時点（同意取得時点）において、主試験の除外基準に該当する者すなわち下記 a.～n.のうち、いずれか1項目以上を満たす者
 - a. 白血球数 12000/mm³ 以上の患者
 - b. 38℃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. 肺胞蛋白症重症度分類 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適当と判断した症例（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）
- ② CTCAE 分類で Grade 1 以上の肝機能検査異常（正常範囲上限の 2.5 倍を超える AL-P, ALT 及び AST）を有する者
- ③ CTCAE 分類で Grade 1 以上の腎機能検査異常（正常範囲上限の 1.5 倍を超えるクレアチニン、正常範囲下限の 75%未満の糸球体濾過率）を有する者
- ④ CTCAE 分類で Grade 2 以上の有害事象を発現した者
- ⑤ 医師の処方による薬物療法を現在受けている者
- ⑥ 気管支喘息、食物ないし薬物アレルギー、アトピー性皮膚炎などアレルギー疾患の既往のある者
- ⑦ 最近1ヶ月以内の海外渡航歴のある者
- ⑧ 麻薬、覚醒剤、脱法ドラッグ等の常習者

- ⑨ その他、治験責任医師が本研究の対象として不適切と考える者（BMI18～25 の範囲を超える者、アルコール摂取量が日本酒 1 合/日相当量をこえる者、過去 5 年以内の喫煙の既往のある者、ハーブ等の常用者、顔面・頸部の外傷・手術その他による形態機能異常等で適切な吸入療法が不可能と考えられる者、HIV・HCV・TPHA 陽性者等）

7. 被験者に対する説明と同意の取得

7.1 説明文書及び同意文書の作成

被験者から治験への参加の同意を得るために用いる説明文書及び同意文書（以下、「説明文書及び同意文書」）は、当該実施医療機関の治験審査委員会（以下、「治験審査委員会」）において承認を受けたものを使用する。

7.2 説明文書及び同意文書の改訂

治験責任医師は、被験者の同意に関連する新たな重要な情報を入手した場合など説明文書及び同意文書を改訂する必要があると認めた時には、すみやかに本情報を被験者に伝えるとともに説明文書及び同意文書の改訂を行い、それを治験依頼者に提出した後、治験審査委員会の承認を得る。また、すでに治験に参加している被験者に対して速やかに改訂された説明文書及び同意文書を用いて再度説明し、治験への参加の継続について被験者から自由意思による同意を文書により取得する。

7.3 被験者に対する説明事項

説明文書及び同意文書には、以下の内容を記載する。

- ① 当該治験が試験を目的とするものである旨
- ② 治験の目的
- ③ 治験責任医師の氏名、職名及び連絡先
- ④ 治験の方法
- ⑤ 予測される治験薬による被験者の心身の健康に対する利益（当該利益が見込まれない場合はその旨）及び予測される被験者に対する不利益
- ⑥ 他の予防方法に関する事項
- ⑦ 治験に参加する期間
- ⑧ 治験の参加を何時でも取りやめることができる旨
- ⑨ 治験に参加しないこと、又は参加を取りやめることにより被験者が不利益な取扱いを受けない旨
- ⑩ 被験者の秘密が保全されることを条件に、モニター、監査担当者並びに治験審査委員会等が原資料を閲覧できる旨
- ⑪ 被験者に係る秘密が保全される旨
- ⑫ 健康被害が発生した場合における実施医療機関の連絡先

- ⑬ 健康被害が発生した場合に必要な治療が行われる旨
- ⑭ 健康被害の補償に関する事項
- ⑮ 当該治験の適否等について調査審議を行う治験審査委員会の種類、各治験審査委員会において調査審議を行う事項その他当該治験に係る治験審査委員会に関する事項
- ⑯ 当該治験に係る必要な事項

7.4 同意取得の時期と方法

7.4.1 登録時

治験参加前に下記の手順により、同意を文書により入手する。

- ① 治験責任/分担医師は、治験へ参加可能と考えられる被験者に対し、「7.3 被験者に対する説明事項」に定める事項を記した説明文書及び同意文書を用いて十分に説明を行う。また、必要な場合、治験協力者も補足的な説明を行う。
- ② 治験責任/分担医師は、同意を得る前に被験者が質問する機会と、治験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える。
- ③ 治験責任/分担医師又は補足説明者としての治験協力者は、被験者からの全ての質問事項に対して、被験者が満足するような回答を示す。
- ④ 被験者が治験に参加することを同意した場合、説明を行った治験責任/分担医師、治験協力者（補足説明を行った場合）は同意文書に記名捺印又は署名し、日付を記入する。
- ⑤ 治験責任/分担医師は、被験者が治験に参加する前に、同意文書の写し及び説明文書を手渡す。また、治験責任医師は実施医療機関においてその原本を保存する。

7.4.2 被験者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

治験参加の継続に関して、被験者の意思に影響を与える可能性のある情報（安全性に関する情報等）が得られる場合、治験責任/分担医師は、当該情報を被験者に伝え、治験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、その旨を確認した日付とともに文書にて記録する。

7.4.3 説明文書並び同意文書の改訂時

- ① 説明文書及び同意文書を改定した場合、治験責任/分担医師は、既に参加中の被験者に対して、改訂の都度、改訂内容について当該情報を伝え、治験に継続して参加するか否かについての意思を確認するとともに、改訂された説明文書及び同意文書を用いて、改めて説明し、治験への参加の継続について被験者より文書による同意を得る。
- ② 治験責任/分担医師は、同意を得る前に被験者が質問する機会と、治験に引き続き参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える。
- ③ 治験責任/分担医師又は補足説明者としての治験協力者は、被験者からの全ての質問事項に対して、被験者が満足するような回答を示す。

- ④ 被験者が治験に引き続き参加することを同意した場合、説明を行った治験責任/分担医師、治験協力者（補足説明を行った場合）は同意文書に記名捺印又は署名し日付を記入する。
- ⑤ 治験責任/分担医師は、同意文書の写し及び説明文書を被験者に手渡し、治験責任医師は実施医療機関において同意文書の原本を保存する。

8. 治験薬

8.1 治験薬

ヒトリコンビナント GM-CSF. サルグラモスチム吸入薬.

8.1.1 治験成分記号

SK1401

8.1.2 剤型及び含量

液剤

X ml 中に表 X に示す成分を含有し、rhGM-CSF を含む澄明な液剤である。製剤組成は次のとおり。

成分		分量
有効成分	サルグラモスチム	
安定剤	該当なし	
緩衝剤	PBS	
保存剤	EDTA	

8.1.3 包装及び表示

バイアル 1 本を 1 箱として小箱に包装する。小箱 1 箱を被験者 1 名分の治験薬として用いる事とする。

包装ラベル及びバイアルラベルには「治験用」と明記し、治験薬名、製造番号、治験依頼者名及び住所等を記載する。

8.2 治験薬の保管及び管理

8.2.1 治験薬の保存条件

遮光して、凍結を避けて室温で保存する。

8.2.2 治験薬の管理

治験実施医療機関の治験薬管理者は、研究者より示された「治験薬の管理に関する手順書」に従って治験薬を管理するとともに、治験薬の使用状況及び治験の進行状況を把握するために治験薬管理表を用いて管理記録を作成する。また、治験薬管理者は、「治験薬の管理に関する手順書」に従い、未使用治験薬、使用済み包装を治験依頼者へ返却するまで、

破棄せず保管・管理する。

9. 方法

(1) 検査スケジュール

被験者を2泊3日の予定で入院させ、GM-CSF吸入製剤を単回吸入投与したときの薬物動態を検討する。なお、安全性及び有効性の評価項目については、別途、主試験の計画のとおり所定の検査及び観察を行う。

薬物動態検査スケジュールを表1に示す。

表1 薬物動態検査スケジュール

	入院日 (1日目)	2日目											3日 目	退院
		-1.5	-1	-0.5	0	0.5	1	2	4	8	12	24		
治験薬投与 後時間 (時刻 ¹)		7:30	8:00	8:30	9:00	9:30	10:00	11:00	13:00	17:00	21:00	9:00	～	
入院・退院	×												×	
同意確認 ²	×													
診察		×											×	
食事				×									×	
治験薬投与					×									
血中濃度用 採血 採血量			×			×	×	×	×	×	×	×		
			3mL			3mL	3mL	3mL	3mL	3mL	3mL	3mL		
血液検査 ³	×												×	
尿検査 ⁴	×												×	
SpO ₂			×			×	×	×	×	×	×	×		
呼吸機能検査 ⁵	×												×	

1) 入院前

- ① 治験責任（分担）医師は、本研究に関する所定の同意説明文書を用いて被験者に、本研究の内容を十分に説明し、文書による同意を取得し、入院予定時期を調整する。
- ② 血液学的検査、血液生化学検査、感染症検査⁶、検尿、胸部X線写真、呼吸機能検査で合併症を除外する。

2) 入院1日目

① 同意の確認

¹ 治験薬投与時刻を9:00とした場合を提示した。

² 文書による同意は可能な限り事前に取得しておく。

³ 血液学的検査：赤血球数、ヘモグロビン量、血小板数、白血球数、白血球分画

血液生化学検査：AST、ALT、 γ GTP、総ビリルビン、ALP、LDH、BUN、Cr、Na、K、Cl

⁴ 潜血、蛋白、尿糖、ウロビリノゲン

⁵ VC、%VC、FVC、%FVC、FEV1.0、FEV1.0%

⁶ HCV抗体、HIV抗体、梅毒

本研究の参加の意思に変更がないかを口頭で確認する。なお、文書による同意が入院当日となった場合であっても、本研究に関する同意文書説明は、必ず入院日以前に行っておくこと。

② 血液学的検査，血液生化学検査，検尿，呼吸機能検査を行う。

3) 入院 2 日目

① 診察

本研究の参加に問題がないか，被験者の全身状態を診察し，確認する。

②採血（吸入前の薬物濃度用）

EDTA 抗凝血採血管を用いて，血液を 3 mL 採取する。採血管のラベルに，被験者識別記号と採血時刻（月日時分）を記載し，濃度測定機関（東和環境科学株式会社）に送付するまで氷冷又は 4℃にて冷蔵保存する。

③ 朝食

治験薬吸入前から所定の朝食の摂取を開始させ，治験薬投与 1 時間前までに終わらせる。

④治験薬吸入

治験薬を，各群規定の投与量で指定の吸入器にセットし吸入し。治験責任（分担）医師は必ず服用していることを確認し，服用時刻（月日時分）を記録する。なお，服用時刻は，9:00（許容±15 分）とする。

⑤採血（吸入後 30 分～12 時間の薬物濃度）

治験薬吸入後 30 分，1，2，4，8 及び 12 時間に，EDTA 抗凝血採血管を用いて，血液を各 3 mL 採取する。採血管のラベルに，被験者識別記号と採血時刻（月日時分）を記載し，濃度測定機関に送付するまで氷冷又は 4℃にて冷蔵保存する。

⑥昼食及び夕食

昼食は吸入後 2 時間の採血後（12:00 前後），夕食は吸入後 8 時間の採血後（18:00 前後）に摂取する。食事内容の規定はないが，高脂肪食は避けることとする。

4) 入院 3 日目

① 採血（吸入後 24 時間の薬物濃度）

治験薬吸入後 24 時間に，EDTA 抗凝血採血管を用いて，血液を 3 mL 採取する。採血管のラベルに，患者識別記号と採血日時（月日時分）を記載し，濃度測定機関に送付するま