

で氷冷又は4℃で保存する。血液学的検査，血液生化学検査，検尿，呼吸機能検査を行う。

② 朝食

吸入後 24 時間の採血後（9:00 以降）に朝食を摂取する。食事内容の規定はなし。

③ 退院

治験責任（分担）医師が診察し，全身状態に問題がないことを確認後に退院させる。

5) 後観察

・退院 1 週間後受診（医療面接，身体所見，血液学的検査，血液生化学検査），および 4 週間後受診に（医療面接，身体所見，血液学的検査，血液生化学検査）等で評価する。

10. 入院中の患者の管理

(1) 入退院

被験者を実施医療機関に入院させ，退院まで治験責任（分担）医師の管理下におく。

(2) 飲食の制限

入院期間中，被験者に当該医療機関において準備された食事を，定めた時間帯に摂取させる。それ以外の食物の摂取は禁止とする。また，飲物は当該医療機関が用意したもの（お茶，オレンジジュースなど）を摂取することとし，アルコール飲料，カフェイン及びグレープフルーツ含有飲料の摂取は禁止とする。

(3) 運動

入院期間中は激しい運動を避け，安静・平穏にする。

(4) 喫煙

入院期間中は禁煙とする。

11. 被験者の中止基準

以下の場合には被験者の本研究への参加を中止する。

- ①入院日に来院できなかった場合，あるいは入院日の投与時刻を過ぎた場合。
- ②入院当日の診察の結果，治験責任医師が医学的に不適切と判断した場合
- ③被験者が採血を拒否した場合あるいは採血できなかった場合
- ④本研究の同意撤回があった場合
- ⑤本研究の中止の申し出があった場合
- ⑥本手順書の重大な逸脱が発生した場合
- ⑦主試験で併用禁止されている薬剤を併用せざるを得なくなった場合

⑧ 治験責任医師が本研究を中止することを必要と判断した場合

12. 採血方法，検体の取り扱い，発送

(1) 採血方法

- ① 繰り返し採血を必要とするため，留置針を装着するなど患者の負担を考慮する。
- ② EDTA 抗凝血採血管（5mL）8本を事前に準備し，**所定のラベル**に患者識別番号を記載しておく。
- ③ 採血後は直ちに採血管を転倒混和し，採血時刻をラベルに記入後すみやかに氷冷又は4℃に冷蔵する。

(2) 検体梱包，発送手順

- ① 検体は，投与後 24 時間の採血後，可能な限り 8 検体まとめて保冷剤及び所定の検体送付状**（別紙 1）**とともに発泡スチロール製容器内に梱包し，クール（冷蔵）便にて薬物濃度測定機関である東和环境科学（株）に発送する。

送付先	東和环境科学（株）プロフェニックス事業部 〒559-0034 大阪府大阪市住之江区南港北 1-24-22 TEL 06-6612-8861, FAX 06-6612-8862
伝票へのその他の記載	品名：PAGE-J 治験検体 クール：冷蔵 配達時間：指定が可能な場合は，午前中とする。

- ② 東和环境科学（株）での検体の受付可能日は，次のとおりとなるので，配送会社にあらかじめ配達日時を確認する。配達日が土日祝日等となる場合は，送付をせず，当該医療機関で冷蔵保存しておく。また，発送前に，別添の送付確認フォーマット**（別紙 2）**に必要事項を入力の上，下記へメールで，発送情報を伝える。

検体受付可能日	平日（月～金）の 9:00～17:00
検体受付不可日	土日，祝日
連絡先メールアドレス	proteome@prophoenix.jp（暫定）

- ③ 発送は最初の採血日（入院 1 日目）から 3 日以内とするが，検体受付日等で発送できない場合は，発送するまで 4℃で冷蔵保存し，検体の受付可能な，可能な限り早い日に発送する。

13. 薬物濃度測定機関

全血中 GM-CSF 濃度の測定は，MILES 試験の血中濃度測定を実施した CCHMC が作製した SOP に準じて，東和环境科学（株）において LC/MS/MS にて行う（主試験の薬物血中濃度測定の

手順書参照).

東和環境科学 (株) プロフェニックス事業部
〒559-0034 大阪府大阪市住之江区南港北 1-24-22
責任者：大房 健
TEL 06-6612-8861, FAX 06-6612-8862

14. 有害事象の評価及び記録

治験責任/分担医師は被験者に発現した有害事象について、下記の項目を確認の上、症例報告書に記載する。

- ① 有害事象名
- ② 発現日/発現時刻
- ③ 重症度（「15.5 有害事象の重症度分類」参照）
- ④ 重篤度（「15.6.1 重篤な有害事象の定義」参照）
- ⑤ 処置の有無及び内容
- ⑥ 転帰（回復（軽快含む）、回復したが後遺症あり、未回復、死亡、不明）及び転帰日
- ⑦ 治験薬との因果関係（「14.3 治験薬との因果関係」参照）

15. 有害事象

15.1 有害事象の定義

治験薬を吸入した被験者に生じた好ましくないあるいは意図しない兆候、症状又は病気のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わない。

ただし、治験薬吸入以前より存在する兆候又は症状で有意に悪化しないものは有害事象とはしない。

15.2 有害事象発生時の処置

- (1) 有害事象が発現した場合、治験責任/分担医師は、被験者の安全性確保のため、必要に応じて医療上の処置等を検討する。なお、本治験薬の既知及び予測される危険性については、治験薬概要書の X. 安全性（使用上の注意）に関する項目を参照すること。
- (2) 医療上の処置が必要となった場合、治験責任/分担医師は、被験者にその旨を伝える。
- (3) 治験責任/分担医師は発現した有害事象が回復又は安定することを確認する。

15.3 治験薬との因果関係

以下の基準により、因果関係を「④ 関連なし」と判定されたもの以外を副反応とする。

- (1) 明らかに関連あり
- (2) 多分関連あり
- (3) 関連の可能性あり

(4) 関連なし

【定義】

- (1) 明らかに関連あり：有害事象が治験薬の使用により発現した可能性がある場合，すなわち他の理由による可能性がほとんどない有害事象，あるいは時間的な関連性が示唆される有害事象
- (2) 多分関連あり：他の理由により合理的な説明が成り立たない有害事象，あるいは時間的な関連性が高く示唆される有害事象
- (3) 関連の可能性あり：有害事象が治験薬の使用により発現した可能性がある場合，すなわち他の理由が確実でない場合や時間的な関連性が妥当であることなどから，因果関係を除外することができない場合。
- (4) 関連なし：その有害事象の発現と治験薬との因果関係があるとする妥当性がないもので，次のようなもの
 - ① 治験薬以外の要因により
(例えば，手術部位からの機械的な出血)
 - ② その有害事象と治験薬との間に時間的関連性の面で妥当性のないもの
(例えば，治療薬吸入後 2,3 日後に発見された進行癌)
 - ③ 起こり得ないもの（少なくとも治験薬の薬理作用からは絶対に起こり得ないと判断されるもの）

15.4 診察の有害事象判定

診察において，問診から自他覚所見等の発生の有無を確認し，自他覚所見等の発生を有害事象と判定した場合は，その詳細を症例報告書に記載する。

15.5 有害事象の重症度分類

治験責任/分担医師は，被験者の自覚症状及び他覚所見の有害事象について，表 15-1 の定義に基づき重症度を判定する。

治験責任/分担医師は，表 15-1 に記載のない有害事象については表 15-2 の定義に基づき重症度を判定する。

表 15-1 有害事象の重症度分類

Grade 有害事象名	1	2	3	4
体温	37.5℃以上 38.0℃未満	38.0℃以上 39.0℃未満	39.0℃以上の体温が1日 以下の持続	39.0℃以上の体温が2日 以上の持続
アレルギー反応/ 過敏症	一過性の紅潮又は 皮疹	局所に皮疹、紅 潮及び蕁麻疹	全身に皮疹、紅潮及び蕁 麻疹。又は蕁麻疹の有無 によらず症状のある気管 支けいれん、又は呼吸困 難	アナフィラキシーショッ ク
けいれん	-	-	単発の短時間の全般性発 作；鎮痙薬で良好にコン トロールされる発作、又 は日常生活に支障のない まれな巣状けいれん発作	意識変容をきたす発作； 内科的治療を施しても全 般化を伴うコントロール 不良なけいれん、又は持 続性/反復性/コントロール 困難なあらゆる種類の けいれん（例：けいれん 重積状態）
発疹	治療を要さない	治療を要する	疼痛/潰瘍/落屑を伴う	-
蕁麻疹	治療を要さない	治療を要する	2日以上の治療を要する	-
掻痒感	軽度又は限局性 の掻痒	激しい又は広範 囲の掻痒	激しい又は広範囲の掻痒 であり日常生活に支障あ り	-
悪寒	軽度	中等度、来院・ 治療を要する	高度又は持続的	-
頭痛	日常感じる頭痛 より軽度の頭痛 の増強 薬剤治療を要さ ない	中等度の頭痛 薬剤治療を要す る又は、日常生 活の一部に困難 を生じる	高度の頭痛、日常生活に 支障あり	活動不能/動作不能
倦怠感	日常感じる疲労 より軽度の疲労 の増強	中等度の疲労 薬剤治療を要す る又は、日常生 活の一部に困難 が生じる	高度の疲労、日常生活に 支障あり	活動不能/動作不能
一時的な 意識消失	-	-	あり	生命を脅かす
めまい	頭位変換又は眼 振時のみ；機能 障害はない	機能障害はある が、日常生活に 支障がない	日常生活に支障あり	活動不能/動作不能
リンパ節腫脹	軽度	中等度 来院・治療を要 する	高度又は持続的	-
嘔吐	24時間に1エピ ソード	24時間に2-5エ ピソードの嘔 吐；24時間以内 の静脈内輸液を 要する	24時間に6エピソード以 上の嘔吐；24時間以上の 静脈内輸液又はTPN ^{a)} を要 する	生命を脅かす
下痢	5回以下/日の排 便回数増加	6-8回/日の排 便回数増加	9回以上/日の排便回数増 加	生命を脅かす

a): 完全静脈栄養法 (Total Parenteral Nutrition)

表 15-2 有害事象の重症度の基準

程度	基準
Grade1	軽度の有害事象 軽度又は治療を要さない又は症状がない画像所見異常/検査値異常
Grade2	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
Grade3	高度の有害事象 入院 ^{a)} や侵襲的治療/IVR ^{b)} /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
Grade4	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もの代謝性/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

a) : 「入院」とは、医療機関に一泊以上 (overnight stay) することであり、外来での点滴治療が長引いた場合は含まない。また、救急外来での治療行為自体は原則的には入院とみなさない。ただし、被験者が救急外来で長時間を過ごした場合などには、その状況を考慮してそれが入院とみなせるかどうかを治験責任/分担医師が判断する。

b) : Interventional Radiology (画像診断装置を用いた低侵襲性治療)

15.6 重篤な有害事象

15.6.1 重篤な有害事象の定義

重篤有害事象とは、治験期間中に被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、下記のことをいう。

- ① 死に至るもの
- ② 生命を脅かすもの
- ③ 入院または入院機関の延長 (再検査, 追跡調査のための入院または入院期間の延長はこれに該当しない)
- ④ 永続的または顕著な障害・機能不全
- ⑤ 先天異常を来すもの
- ⑥ その他重大な医学的事象

15.6.2 重篤な有害事象発生時の対応

- ① 治験責任/分担医師は、治験薬吸入後から事後検査までの期間に被験者に重篤な有害事象が発現した場合、被験者の安全を確保するために速やかに必要かつ適切な医療処置を講じる。また、治験責任医師は、医療機関の長及び治験依頼者に重篤な有害事象に関する報告書を提出する。
- ② 治験依頼者は、薬事法施行規則第 273 条に定められた報告期限を遵守して、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に有害事象に関する情報を報告する。
- ③ 治験責任医師は、治験の継続等に関する知見審査委員会の意見に基づく治験実施医療機関の長の指示及び治験依頼者による治験実施計画書の変更に関する指示を受ける。

15.6.3 安全性定期報告

治験依頼者は、重篤な副反応発現症例等の一覧について、初めて治験の計画を届け出た日から起算して1年毎に、その期間の満了後2ヶ月以内に独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対して報告するとともに、その期間の満了後3ヶ月以内に治験責任医師及び実施医療機関に対して安全性情報を提供する。

16. 治験の倫理的及び科学的実施

16.1 ヘルシンキ宣言の遵守

本治験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則及びGCPを遵守して実施する。

16.2 治験審査委員会

16.2.1 審査

本治験は、実施医療機関における治験の実施に先立ち、治験審査委員会にて審査を受け、承認を得た後に実施する。

16.2.2 新しい情報の提供

治験責任医師は、被験者の安全に悪影響を及ぼし、治験の実施に影響を与え、又は治験継続に関する治験審査委員会の承認を変更する可能性のある情報をすみやかに実施医療機関の長及び治験依頼者に通知する。

16.3 被験者の人権保護

被験者の人権を保護するため、本治験の実施にあたっては下記項目を遵守する。

- ① 本治験に関与する者は、同意文書、症例報告書、原資料等の取扱い及び治験結果の公表に際して、被験者の人権保護について十分配慮する。
- ② 個々の被験者の識別・特定は被験者識別コードを用いる。
- ③ 被験者の身元を明らかにする可能性のある記録は、被験者のプライバシーと秘密の保全に配慮する。

16.4 治験薬吸入時の安全性の確保

治験責任/分担医師は治験薬吸入後のアナフィラキシーショック等に対応するために医療上必要と考えられる救急対策用の医薬品及び医療機器を用意しておく。

16.5 被験者に対する既知及び予期される危険性と利益

① 危険性



② 利益



17. 治験実施計画書の遵守及び変更

17.1 治験実施計画書の遵守

治験依頼者は、治験責任医師に治験実施計画書案、症例報告書の見本及び最新の治験薬概要書その他必要な資料・情報を提供する。

治験責任医師は、提供された資料・情報に基づき、本治験を実施することの倫理的及び科学的妥当性について治験依頼者と十分に協議・検討し、治験実施計画書、症例報告書の見本及び治験実施計画書を遵守することについて合意する。治験責任医師及び治験依頼者は上記の合意を証するため、「合意書」にそれぞれが記名捺印または署名し、日付を記入する。

17.2 治験実施計画書からの逸脱又は変更

治験責任/分担医師は、以下の場合を除き、治験責任医師と治験依頼者との事前の文書による合意及び治験審査委員会の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく、治験実施計画書からの逸脱または変更を行ってはならない。

① 被験者の緊急の危険を回避するため、あるいは医療上やむを得ない場合

② 治験実施計画書の軽微な内容変更にあたる場合

上記①及び②の場合を含めて、治験実施計画書からの逸脱が生じた場合は、該当する全ての内容及び理由を文書により、直ちに治験依頼者並びに治験実施医療機関の長に提出する。

17.3 治験実施計画書の改訂

治験実施計画書の改訂に際しては、その変更内容が以下のいずれかに該当するかについて治験依頼者が判断する。治験依頼者は治験責任医師と治験実施計画書等の改訂内容について協議・検討し、治験実施計画書等の改訂版の遵守について治験責任医師と合意する。治験依頼者と治験責任医師は、この証として「合意書」にそれぞれ記名捺印または署名し、日付を記入する。

治験審査委員会の意見に基づく治験実施医療機関の長の指示により治験実施計画書及び症例報告書を修正する場合は治験責任医師と協議する。

① 重大な内容変更

被験者に対する危険を増大させる可能性のある、または治験の評価項目に関連する治験実施計画書の内容の変更。

この場合に、治験実施計画書等の改訂版は治験実施医療機関の長に提出し、治験審査委

員会の承認が必要である。

② 軽微な内容変更

被験者に対する危険を増大させる可能性がなく、かつ治験の評価項目に関連しない治験実施計画書の部分的内容の変更

この場合に、治験実施計画書等の改訂に関する治験審査委員会の承認は治験実施医療機関の規定に従う。

18. 治験の終了又は中止及び中断

18.1 治験の終了

本治験が終了した場合、治験責任医師は治験終了報告書及び治験結果の概要を治験実施医療機関の標準業務手順書に従って作成し、治験実施医療機関の長に提出する。

治験実施医療機関の長は、治験責任医師より治験終了報告書を入手した後に、治験審査委員会及び治験依頼者に速やかに文書で通知する。また、治験責任医師から入手した治験結果の概要も合わせて報告する。

18.2 治験全体の中止又は中断の検討及び手続き

18.2.1 治験依頼者での中止又は中断の検討

治験依頼者は、被験者の安全性確保など倫理上または医療上やむを得ない事情が発生した場合、治験実施医療機関が GCP 省令、治験実施計画書または治験の契約に違反し、適正な治験実施に支障を及ぼすと判断した場合、及び治験依頼者の開発方針の変更があった場合には、本治験実施医療機関との契約を解除するとともに当該実施医療機関における治験全体を中止または中断することができる。

その場合は、以下の手続きに従う。

- ① 治験全体を中止または中断する場合には、事前に治験依頼者はその内容及び理由の詳細を治験実施医療機関の長及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構に速やかに文書により通知する。
- ② 治験実施医療機関の長は、治験依頼者から治験全体を中止または中断する旨の通知を受けた場合、その内容及び理由を治験責任医師及び治験審査委員会に速やかに文書により通知する。また、治験責任医師は治験中の被験者に対して速やかにその旨を伝え、被験者の安全性を確保する。

18.2.2 治験実施医療機関での中止又は中断の検討

治験責任医師が、被験者の安全性確保など倫理上または医療上やむを得ない事情が発生した場合は自ら治験全体を中止または中断するために手続きを進めることができる。

- ① 治験責任医師が、自ら治験全体を中止または中断させたい場合は、速やかに治験実施医療機関の長にその内容及び理由を文書により速やかに報告する。

- ② 治療実施機関の長は、治験責任医師から治験全体を中止または中断する旨の通知を受けた場合、速やかにその内容及び理由を治験依頼者及び治験審査委員会に文書により通知する。また、治験責任医師は治験中の被験者に対して速やかにその旨を伝え、被験者の安全性を確保する。
- ③ 治験依頼者は速やかに独立行政法人医薬品医療機器総合機構に、その内容及び理由を報告する。

19. 症例報告書の記録及び報告

19.1 症例報告書作成の手順

症例報告書は被験者ごとに作成する。

- ① 治験責任/分担医師または治験協力者は、治験依頼者に提出する症例報告書及びその他全ての報告書のデータが、正確、完全で、読みやすく記載されるように配慮する。
- ② 治験責任/分担医師または治験協力者は、速やかに症例報告書を作成し、日付を記載し署名または記名捺印（署名・印影一覧表と同一印）する。
- ③ 治験責任医師は全ての症例報告書の内容を点検し、問題がないことを確認する。
- ④ 記載に際しては、読みやすく、容易に消すことができない方法で記載する（例えば、黒のボールペンあるいはペンで行い、フリクションボールペン等は用いない）。
- ⑤ 検査伝票を貼付した場合は、治験責任/分担医師が割印（署名・印影一覧表と同一印）する。

19.2 症例報告書の記載内容の変更及び修正

- ① 記載事項の変更については、最初の記載事項を不明瞭にしない方法（例えば、二本線を引く）で行うとともに、その時点で治験責任/分担医師または治験協力者の署名ないし訂正印を捺印し、変更した日付と訂正する内容を新たに記載する。重要な変更については、その変更理由も明示する。
- ② 治験責任医師は、症例報告書の変更及び修正の記録を治験依頼者に提出し、その写しを保存する。
- ③ 治験依頼者に症例報告書を提出した後、症例報告書の変更及び修正を行う場合には、治験責任医師は、変更及び修正事項を記録した Data Clarification Form を治験依頼者に提出し、その写しを保存する。

19.3 症例報告書作成上の注意

- ① 症例報告書の作成に際しては被験者のプライバシー保護に十分配慮し、被験者の特定は被験者識別コードで行う。
- ② 原資料から症例報告書へのデータの転記については、医師の判断を伴う部分を除いて、治験責任医師の指示下に治験協力者による記載を可能とする。この場合、治験責任医

師は症例報告書とデータを点検した後、その日付を記載し、署名または記名捺印の上、治験依頼者に提出する。治験依頼者が転記するにあたっては、治験責任医師は治験協力者の氏名と業務内容を記載した業務分担リストを実施医療機関の長に予め提出し、事前に承認を受ける。なお、治験依頼者に提出した症例報告書の写しを保存する。

- ③ 記入欄が何らかの理由（観察・検査不備や調査不備等）で空白となる場合には、斜線を引くなどして、未記入・記載漏れと区別できるようにする。
- ④ 症例報告書のデータのうち、原資料に基づくものは原資料と矛盾しないものでなければならない。原資料と何らかの矛盾がある場合には、治験責任医師はその理由を説明する記録を作成して治験依頼者に提出し、その写しを保存する。

20. 原資料等の直接閲覧

20.1 原資料等の直接閲覧に関する事項

実施医療機関の長及び治験責任医師は、治験依頼者のモニタリング、監査並びに治験審査委員会及び規制当局による調査を受け入れ、原資料等のすべての治験関連記録を直接閲覧に供する。

20.1.1 直接閲覧の実施者

モニタリングにおける直接閲覧は、本治験に係るモニターが実施する。また、監査における直接閲覧は、監査担当者が実施する。

20.2 直接閲覧の実施

20.2.1 実施時期

直接閲覧の実施時期については、実施医療機関と協議の上、決定する。また、重篤な有害事象が発言した場合、被験者の安全性の確保、及び他の実施医療機関に対する安全性情報の提供等のために、必要に応じて原資料の閲覧を実施することがある。

20.2.2 直接閲覧の対象となる原資料等

- ① 「診療録」「同意文書」並びにその他、症例報告書の記載内容が確認できる医学データ。
- ② 症例報告書に直接記入され、かつ原データと解すべき資料については、症例報告書の記載を原資料とする。
- ③ その他、実施医療機関にのみ保存される必須文書又は記録及び関連書類。

21. 治験の品質管理及び品質保証

21.1 原資料の特定

本治験に関わるスクリーニング記録、診療録、同意書、臨床検査値等を原資料とする。また、症例報告書中のコメント、有害事象に関する記載（治験薬との因果関係、コメント

等)、安全性による中止・脱落に関する記載、治験実施計画書遵守状況の記載については、症例報告書を原資料とする。症例報告書中の欄外等に直接記載したコメント等も、原資料とする。

21.2 治験薬の管理に関する手順

治験実施医療機関の治験薬管理者は、治験実施医療機関の長の許可を得た治験依頼者あるいは治験実施医療機関の長から交付された治験薬管理手順書に従って治験薬を適切に管理する。

21.3 標準業務手順書に従った治験の実施

治験依頼者、CRO 及び治験実施医療機関は、薬事法第 14 条第 3 項及び 80 条の 2 に規定する基準「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（以下、GCP 省令とする）（平成 9 年 3 月 27 日付厚生省令第 28 号）、「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の内容」（平成 9 年 3 月 13 日中央薬事審議会答申）、「GCP 省令の施行について」（平成 9 年 3 月 27 日薬発第 430 号薬務局長通知）、「GCP 省令の一部を改正する省令」（平成 15 年 6 月 21 日厚生省令第 24 号）、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて」（平成 24 年 12 月 28 日薬食審査発 1228 第 7 号審査管理課長通知）、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する症例」のガイダンスについて」の一部改正等について（平成 25 年 4 月 4 日付薬食審査発 0404 第 4 号審査管理課長通知）ならびに各標準業務手順書を遵守し、本治験を適切に実施する。

21.4 モニタリング

治験依頼者または CRO のモニターは、「モニタリング手順書」に従い、定期的に治験実施医療機関を訪問し、以下についての閲覧・確認を行う。

(1) 治験開始前

- ① 治験薬概要書等の資料・情報の提供、受領状況
- ② 治験責任/分担医師、治験協力者の分担業務
- ③ 同意・説明文書
- ④ 治験審査委員会の審議状況

(2) 治験実施中

- ① 被験者の選定にあたっての選択基準、除外基準の遵守及び同意取得状況
- ② GCP、治験実施計画書、治験の契約等に従った治験の進行状況
- ③ 症例報告書の作成
- ④ 治験薬の受領、使用、返却、保管等の管理状況

(3) 治験中止・中断、終了または開発中止後

- ① 症例報告書その他 GCP 及び治験実施計画書に定められた報告書及び通知文書等の提供、

受領状況

- ② 未使用治験薬の管理状況
- ③ 治験中止・中断，終了または開発中止に関する通知文書
- ④ 原資料及び治験に係る文書又は記録等の記録類の保存

21.5 監査の実施

治験依頼者あるいは CRO の監査担当者は、「監査手順書」に基づき，本治験が GCP 及び治験実施計画書並びに治験実施に係る各標準業務手順書を遵守して行われているか否かを，評価する。

- ① 治験実施医療機関及び CRO の治験のシステム（実施体制）が適正に構築され，かつ適切に機能していることの確認
- ② 症例報告書と原資料等の治験関連資料との整合性を調査し，データの信頼性が十分に保たれていることの確認
- ③ モニタリングが適切に行われていることの確認

22. 記録等の保存

22.1 治験実施医療機関

本治験に関する記録は GCP 省令で定められている治験に係る文書又は記録を以下のいずれか後の日まで保存する。ただし，それ以降の保存については治験依頼者と協議し取り決める。なお，記録の保存は，記録保存責任者を定めて保存し，移転その他の理由により記録などを移動させる場合は，移動先を治験依頼者に通知する。

- ① 当該治験薬に係る製造販売承認日（治験薬の開発を中止した旨の通知を受けた場合には，開発中止が決定された日から 3 年が経過した日）
- ② 治験の中止または終了後 3 年が経過した日

22.2 治験依頼者

本治験に関する記録は GCP 省令で定められている治験に係る文書又は記録並びに製造販売承認申請に際して提出した資料の根拠となった資料は以下のいずれか後の日まで保存する。また，治験依頼者は本治験薬の製造販売承認が得られた場合や開発を中止した場合，または記録等の保存の必要がなくなった場合には，その旨を実施医療機関の長に報告する。

- ① 当該治験薬に係る製造販売承認日から 5 年が経過した日（治験薬の開発を中止した旨の通知を受けた場合には，開発中止が決定された日から 3 年が経過した日）。ただし，薬事法の規定により，再審査に係るものは，再審査が終了するまでの期間が製造販売承認を受けた日から 5 年を超える場合には，再審査が終了する日
- ② 治験の中止または終了後 3 年が経過した日

23. 金銭の支払い及び健康被害への対応

23.1 金銭の支払い

治験依頼者は、治験実施医療機関に対し、治験実施契約書あるいは覚書に定められた通り、治験に関わる費用（治験研究費、その他の費用）を負担する。また、被験者への負担軽減費は治験実施医療機関の規定に従って算出された金額とする。

23.2 健康被害補償・保険

治験依頼者は、治験に係わる被験者に生じた健康被害の補償のために予め保険の加入等の措置を講じておく。また、治験実施医療機関は、医療過誤により生じた健康被害の補償のために、保険その他の必要な措置を講じておく。

24. 公表に関する取り決め

本治験によって得られる情報（特に未発表データ）は、治験依頼者が所有権を有するものである。従って、被験者に同意を得るために説明をする場合を除き、本治験成績の一部または全てを治験依頼者の文書による同意なしに第三者に開示することはできない。また、学会、学術雑誌等に発表する場合には、事前に治験依頼者の承認を必要とする。なお、公表に際しては、被験者の個人情報保護に十分配慮する。

25. 本研究の実施医療機関と治験責任医師

以下の医療機関において実施する。

実施医療機関	治験責任医師

26. 目標症例数

9例

27. 測定結果の報告及び再検の要請

全血中 GM-CSF 濃度の結果は、当該患者の治験責任医師及び治験調整事務局（新潟大内）に報告される。治験調整医師は、測定結果に疑義がある場合、薬物濃度測定機関に再検を要請できる。ただし、最終結果の採択（初回結果か再検結果か）については、薬物濃度測定機関の SOP に基づくこととする。

28. 報告書

本研究結果は、主試験結果の総括報告書に含めるかあるいは別途報告書を作成するかについては未定である。

V. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
田澤立之	肺胞蛋白症	山口徹, 北原光夫, 福井次矢編	今日の治療指針 2013 年版	医学書院	東京	2013	311-312
田澤立之	肺胞蛋白症	貫和敏博, 杉山幸比古, 門田淳一編	呼吸器疾患最新の治療 2013-2015	南江堂	東京	2013	331-333
中田光, 田澤立之	抗酸菌感染症、結核	小川 聡	内科学書 (改訂第 8 版)	中山書店	東京	2013	72-74
中田光	肺胞蛋白症 (PAP)		全部見える呼吸器疾患	成美堂出版	東京	2013	149-151
中田光	肺胞蛋白症	矢崎 義雄	内科学 (第 10 版)	朝倉書店	東京	2013	814-816
井上義一	リンパ脈管筋腫症	貫和敏博, 杉山幸比古, 門田淳一編	呼吸器疾患最新の治療 2013-2015	南江堂	東京	2013	334-337
新井徹, 井上義一	肺胞蛋白症	泉 孝英	今日の診療のために ガイドライン外来診療 2013	日経メディカル開発	東京	2013	430-432
井上義一	特発性間質性肺炎	永井 良三, 大田 健	疾患・症状別 今日の治療と看護 (改訂第 3 版)	南江堂	東京	2013	388-390
圓城寺若奈, 守屋順子, 井上義一, 中村しをり	第 VII 章-IIPs の看護 2. その 2	杉山幸比古	特発性間質性肺炎の治療と管理	克誠堂出版	東京	2013	195-200
井上義一	X. IPF と鑑別が必要な疾患 1. 特発性間質性肺炎の新しい分類	杉山幸比古	特発性肺線維症 (IPF) 改訂版	医薬ジャーナル社	大阪	2013	208-211

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Akasaka K, Tanaka T, Maruyama T, Kitamura N, Hashimoto A, Ito Y, Watanabe H, Wakiyama T, Arai T, Hayashi M, Moriyama H, Uchida K, Ohkouchi S, Tazawa R, Takada T, Yamaguchi E, Ichiwata T, Hirose M, Arai T, Inoue Y, Kobayashi H, Nakata K.	A mathematical model to predict protein wash out kinetics during whole-lung lavage in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis.	Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.	308(2)	105-117	2014
Nakagaki K, Nunomura Y, Uchida K, Nakata K, Tazawa R.	Up-regulation of cluster of differentiation (CD) 11b expression on the surface of canine granulocytes with human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF).	J Vet Med Sci.	76(8)	1173-1176	2014
Hashimoto A, Tanaka T, Itoh Y, Yamagata A, Kitamura N, Tazawa R, Nakagaki K, Nakata K.	Low concentrations of recombinant granulocyte macrophage-colony stimulating factor derived from Chinese hamster ovary cells augments long-term bioactivity with delayed clearance in vitro.	Cytokine.	68(2)	118-126	2014
Tazawa R, Inoue Y, Arai T, Takada T, Kasahara Y, Hojo M, Ohkouchi S, Tsuchihashi Y, Yokoba M, Eda R, Nakayama H, Ishii H, Nei T, Morimoto K, Nasuhara Y, Ebina M, Akira M, Ichiwata T, Tsumi K, Yamaguchi E, Nakata K.	Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy.	Chest.	145(4)	729-737	2014

Ishii H, Seymour JF, Tazawa R, Inoue Y, Uchida N, Nishida A, Kogure Y, Saraya T, Tomi K, Takada T, Itoh Y, Hojo M, Ichiwata T, Goto H, Nakata K.	Secondary pulmonary alveolar proteinosis complicating myelodysplastic syndrome results in worsening of prognosis: a retrospective cohort study in Japan.	BMC Pulm Med.	14	37	2014
Saraya T, Kurauchi D, Nakagaki K, Sasaki Y, Niwa S, Tsukagoshi H, Nunokawa H, Ohkuma K, Tsujimoto N, Hirao S, Wada H, Ishii H, Nakata K, Kimura H, Kozawa K, Takizawa H, Goto H.	Novel aspects on the pathogenesis of Mycoplasma pneumoniae pneumonia and therapeutic implications.	Front Microbiol.	5	410	2014
Serikawa T, Nishiyama K, Tohyama J, Tazawa R, Goto K, Kuriyama Y, Haino K, Kanemura Y, Yamasaki M, Nakata K, Takakuwa K, Enomoto T.	Prenatal molecular diagnosis of X-linked hydrocephalus via a silent C924T mutation in the L1CAM gene.	Congenit Anom (Kyoto).	54(4)	243-245	2014
Handa T, Nakatsue T, Baba M, Takada T, Nakata K, Ishii H.	Clinical features of three cases with pulmonary alveolar proteinosis secondary to myelodysplastic syndrome developed during the course of Behçet's disease.	Respir Investig.	52(1)	75-79	2014
Uchida K, Nakata K, Carey B, Chalk C, Suzuki T, Sakagami T, Koch DE, Stevens C, Inoue Y, Yamada Y, Trapnell BC.	Standardized serum GM-CSF autoantibody testing for the routine clinical diagnosis of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis.	J Immunol Methods.	402(1-2)	57-70	2014
Arai T, Inoue Y, Sugimoto C, Inoue Y, Nakao K, Takeuchi N, Matsumuro A, Hirose M, Nakata K, Hayashi S.	CYFRA 21-1 as a disease severity marker for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis.	Respirology.	19(2)	246-252	2014

Judson MA, Costabel U, Drent M, Wells A, Maziere L, Koth L, Shigemitsu H, Culver DA, Gelfand J, Valeyre D, Sweiss N, Courouzer E, Morgenthau AS, Lower EE, Azuma A, Ishihara M, Morimoto S, Yamaguchi T, Shijubo N, Grutters JC, Rosenbach M, Li H, Rotoli P, Inoue Y, Prasse A, Baughman RP, The WASOG Sarcoidosis ORGAN ASSESSMENT INSTRUMENT INVESTIGATORS.	The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: An update of a previous clinical tool.	Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.	31(1)	19-27	2014
Richeldi L, Cottin V, Flaherty KR, Kolb M, Inoue Y, Raghu G, Taniguchi H, Hansell DM, Nicholson AG, Le Maulf F, Stowasser S, Collard HR.	Design of the INPULSIS™ trials: two phase 3 trials of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.	Respir Med.	108(7)	136-143	2014

Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herdeg R, Disse B, Collard HR; INPULSIS Trial Investigators.	Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis.	N Engl J Med.	370(22)	2071-2082	2014
Gupta R, Kitaichi M, Inoue Y, Kotloff R, McCormack FX.	Lymphatic manifestations of lymphangioleiomyomatosis.	Lymphology.	47(3)	106-117	2014
Kanazu M, Arai T, Sugimoto C, Kitaichi M, Akira M, Abe Y, Hozumi Y, Suzuki T, Inoue Y.	An intractable case of hermansky-pudlak syndrome.	Intern Med.	53(22)	2629-2634	2014
Gemma A, Kudoh S, Ando M, Ohe Y, Nakagawa K, Johkoh T, Yamazaki N, Arakawa H, Inoue Y, Ebinuma M, Kusumoto M, Kuwano K, Sakai F, Taniguchi H, Fukuda Y, Seki A, Ishii T, Fukuoka M.	Final safety and efficacy of erlotinib in the phase 4 POLARSTAR surveillance study of 10 708 Japanese patients with non-small-cell lung cancer.	Cancer Sci.	105(12)	1584-1590	2014