

患者さんへ

「早期特発性肺線維症患者に対するニンテダ
ニブ投与の安全性と忍容性に関する解析」

についてのご説明

作成日：2019年11
月10
日

ver.1.1

沖縄県立
中部病院 呼吸器内科

はじめに

この冊子は、長崎大学病院呼吸器内科において行われている「早期特発性肺線維症患者に対するニンテダニブ投与の安全性と忍容性に関する解析」という臨床研究について説明したものです。

1. 臨床研究について

それぞれの病気の診断や治療は、長い期間をかけて進歩・発展してきて現在の方法になっています。また、より効果的で安全な治療を患者さんにお届けするためには、これからも医療の進歩・発展は重要なことです。このような診断や治療の方法の進歩・発展のためには多くの研究が必要ですが、その中には健康な人や患者さんを対象に実施しなければならないものがあります。これを「臨床研究」といいます。臨床研究は患者さんのご理解とご協力によって成り立つものです。

長崎大学病院では、大学病院としての使命である医療の発展に貢献するため、積極的に臨床研究に取り組んでいます。これらの研究を実施するにあたっては、患者さんの人権や安全への配慮が最も大切です。長崎大学病院では「長崎大学病院臨床研究倫理委員会」を設置し、それぞれの臨床研究について厳密な審査を行っています。この臨床研究は、倫理委員会の承認と病院長の許可を受けて実施するものです。

なお、この臨床研究は、製薬会社などが行う新薬の安全性・有効性を調べ、厚生労働省の承認を得るための臨床試験、いわゆる「治験」ではありません。

2. 臨床研究への参加はあなたの自由意思です。

この研究についての説明をお聞きになり、内容を十分にご理解いただいた上で、あなたの自由な意思でこの研究に参加するかをお決めください。

ご参加いただける場合は、「同意文書」にご署名のうえ、研究担当者にお渡してください。研究に参加しない場合でも、今後の治療に不利益が生じることはありません。

● 研究への参加の同意撤回について

あなたがこの研究への参加に同意した場合であっても、いつでも研究への参加をとりやめることができます。その場合はあなたが署名した同意撤回書を研究担当者へ提出するか口頭で研究担当者へ申し出てください。

研究への参加を途中でとりやめた場合でも、あなたの今後の治療に不利益が生じることはありません。

研究への参加を途中で取りやめた場合、この研究で得たあなたの検体・情報等は全て廃棄いたします。

3. 対象となる病気と治療について

特発性肺線維症（以下、IPF という）は肺の間質に原因不明の線維化（肺が固くなること）をきたす疾患です。IPF は進行性の疾患であり、病気の進行を抑える治療薬である抗線維化薬の治療はありますが、現時点で IPF を治癒させる薬物療法はないため、抗線維化薬による薬物療法が重要となります。抗線維化薬であるニンテダニブ（商品名オフェブ[®]）は、IPF に対する適応を有する薬剤で、臨床試験において呼吸機能低下の抑制が報告されており、IPF に対する早期からのニンテダニブ治療が生活の質を保ち、予後の延長に繋がることが期待されます。

4. 研究の目的について

IPF の治療ためにニンテダニブを投与しますが、下痢や嘔気などの副作用が報告されており、治療を中止せざるをえない患者さんもいらっしゃいます。このような中で、日本における重症度分類で早期と判断される IPF の患者さん（重症度分類Ⅰ、Ⅱ期）に対してニンテダニブ治療をした際にどれくらい副作用が出るのか、そして長期間投与した場合の効果について調べた報告はありません。この研究では、早期（重症度分類Ⅰ、Ⅱ期）の IPF の患者さんに対してニンテダニブ治療が安全でかつ有用な治療法であるかを明らかにすることを目的としています。

5. 研究の内容について

（1）対象となる患者さん

以下の条件（基準）をすべて満たす患者さんが対象になります。

- 特発性肺線維症（IPF）と診断された方
- ニンテダニブ服用開始前 12 週以内に厚生労働省特定疾患治療研究事業の重症度分類でⅠまたはⅡ期と判断された方
- ニンテダニブ新規服用予定の方
- この研究への参加について同意が得られた方

この他、あなたの治療歴や現在の病状、服薬中のお薬などを担当医師が確認し、研究への参

加が可能かを総合的に判断します。

(2) 研究の方法

この研究はあなたの治療経過を(4)スケジュールに従って観察します。通常診療に加え、研究用採血(間質性肺炎マーカー: SP-D、HPS47)を行います。SP-D検査は外部検査機関に委託し、残った血清は長崎大学大学院医歯薬学総合研究科呼吸器内科学分野でHPS47の検査・保管させていただきます。この研究用採血のために通常診療より9mLほど多く血液採取を行います。

(3) 薬剤の用法、用量について

この研究では、ニンテダニブ(オフェブ®)カプセル150mg 1日2回(状態により100mg 1日2回に調節する可能性があります)を服薬いただきます。最新の製品添付文書および適正使用ガイドに従い、研究担当医師の判断で一時中断、減量、中止をすることもあります。

(4) スケジュール

観察期間	安全性重点観察期間							有効性重点観察期間				研究薬中止時	研究中止時
	登録日	0週	4週	12週	24週	36週	52週	78週	104週	130週	156週		
許容期間	登録日	服薬開始日	±2週	±4週	±4週	±4週	±4週	±6週	±6週	±6週	±6週		
同意取得・適格性確認 ・患者背景・症例登録	●	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ニンテダニブの服薬	—	●	←—————→									—	—
ニンテダニブの服薬状況の確認	—	—	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○
呼吸器症状 (mMRC)、SpO2	●	—	—	—	●	—	●	●	●	●	●	○	○
血液検査	●	—	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○
間質性肺炎マーカー (KL-6、SP —D、HSP47) ^{*1}	●	—	—	—	●	—	●	●	●	●	●	○	○
動脈血液ガス分析 ^{*2}	●	—	—	—	—	—	●	—	●	—	●	○	○
胸部 XP、HRCT ^{*2}	●	—	—	—	—	—	●	—	●	—	●	○	○
6分間歩行テスト (6MWD) ^{*2}	●	—	—	—	—	—	●	—	●	—	●	○	○
呼吸機能検査 ^{*2}	●	—	—	—	●	—	●	●	●	●	●	○	○
心電図・心臓超音波検査 ^{*3}	○	—	—	—	—	—	○	—	○	—	○	○	○
臨床イベント	—	—	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○
急性増悪情報	—	—	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○
IPF に対するニンテダニブ以外の併用薬・併用療法の確認	—	—	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○
予後情報	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	●	—	●
有害事象	—	—	←—————→									○	○

●：必須 ○：可能な限り実施

*1：専用採血管で採血し、株式会社エスアールエルへ提出する。

*2：検査結果を入手できない場合には、12週前までの検査結果を採用することができる。

*3：検査結果を入手できない場合には、24週前までの検査結果を採用することができる。

(5) 調査項目

- 同意取得日
- 症例登録日
- 患者背景

性別、生年月日、身長、体重、体表面積、喫煙歴、一日平均喫煙本数、合計喫煙年数、生活歴（粉塵暴露有無、鳥との接触、職業歴）、間質性肺炎の家族歴、IPF 診断の年月、外科的肺生検の有無、気管支肺泡洗浄検査（検査の有無、検査日、施行部位、回収率、総細胞数、細胞分画）、間質性肺炎に対する治療歴、過去及び登録時の併用薬、過去 6-15 か月での呼吸機能検査

- 既往歴、合併症
- 新重症度分類、修正新重症度分類、GAP score 判定
- ニンテダニブ内服開始日・内服開始量
- ニンテダニブ服薬状況：継続の有無、ニンテダニブ 1 日投与量、投与終了日
- 呼吸器症状：呼吸困難（mMRC）
- 安静時経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）：SpO₂（%）、酸素吸入量
- 血液検査：白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、アルブミン、クレアチニン、AST、ALT、総ビリルビン、 γ GTP、LDH、CRP
間質性肺炎マーカー：KL-6、SP-D（SP-D は専用採血管で SRL に外注）、HSP47
- 動脈血液ガス分析：PaO₂、PaCO₂、酸素吸入量
- 胸部 XP、HRCT
- 6 分間歩行テスト（6MWD）：歩行距離、最低 SpO₂、最高脈拍数
- 呼吸機能検査：検査時身長、検査時体重、VC、%VC、FVC、%FVC、FEV₁、%FEV₁、FEV₁/FVC、RV、TLC、DLco、%DLCO、DLco/VA、% DLco/VA
- 心電図：異常所見の有無
- 心臓超音波検査：推定肺動脈収縮期圧（PASP）、左室駆出率
- 臨床イベント：肺癌、呼吸器感染症、気胸、縦隔気腫、膠原病発症の有無
- 急性増悪情報：急性増悪の有無
- IPF に対するニンテダニブ以外の併用薬の確認：薬剤名、開始日、終了日、1 日投与量
- IPF に対するニンテダニブ以外の併用療法の確認：治療法名、開始日、終了日
- 予後情報
- 有害事象：事象名、発現日、重症度、重篤性、処置、転帰、転帰確認日、研究薬との因果関係

※有害事象とは、試験薬との因果関係がはっきりしないものを含め、あらゆる好ましくないあるいは意図しない兆候（臨床検査値の異常も含まれます。）、症状または病気のことです。

(6) 参加期間

この研究では同意を頂いた日から約36ヶ月を研究参加期間とします。研究参加期間中にニンテダニブ内服を中止しても、研究には継続してご参加いただきます。ニンテダニブ内服を中止後、研究にご参加いただけない場合は研究担当医師へお申し出ください。

(7) 参加期間終了後の対応について

この研究が終了した後も通常どおりの診療を行います。

参加期間終了後の治療法等についてご不明な点がございましたら研究担当者へお問い合わせください。

6. 研究実施予定期間と参加予定者数

(1) 研究実施期間

この研究は長崎大学病院の病院長の許可日から2025年12月31日まで行います。

(募集期間：長崎大学病院長の許可日から2022年3月31日)

(2) 参加予定者数

この研究は全国で215名の患者さんの参加を予定しています。

そのうち長崎大学病院では30名の患者さんの参加を予定しています。

7. 予想される利益と不利益（副作用/合併症）

(1) 予想される利益

研究に参加されることにより直接の利益はありませんが、研究の成果により将来のより良い治療法/診断法の開発に貢献することができる可能性があります。

(2) 予想される不利益

この研究では研究期間中に7回、通常の採血よりも約9ml多く血液を採取いたしますが、新たに穿刺することはありません。この量はあなたの病状や健康状態に影響する量ではないと考えられます。

(3) 予想される副作用/合併症

治療薬であるニンテダニブは、これまでの研究から以下の副作用が起こることが報告されています。

ニンテダニブの副作用として添付文書に記載されているものとしては、

重度の下痢(3.3%)、肝機能障害(0.9%)、血栓塞栓症(0.5%)、血小板減少(頻度不明)、

消化管穿孔（0.2%）、間質性肺炎（頻度不明）、食欲減退（14.5%）、下痢（67.1%）、悪心（11.8%）、肝酵素上昇（AST、ALT、ALP、 γ -GTP 上昇等）（27.6%）、体重減少（5-10%）、腹痛（5-10%）、以下 5%未満（高血圧、嘔吐、便秘、高ビリルビン血症、発疹、頭痛、出血）、そう痒症（頻度不明）です。

その他にも、知られていない副作用が起こる可能性もあります。研究期間中、副作用などあなたに良くない症状が現れていないか注意深く観察していきます。あなたに良くない症状が現れた場合は適切な治療を行いますので、いつもと違うと感じる事がありましたらすぐに研究担当医師へお伝えください。

8. お守りいただきたいこと

研究に参加している間は以下の事項をお守りください。

- 研究期間中は研究担当者の指示に従ってください。
- 可能な限り決められた日に来院してください。万が一都合が悪くなって来院出来ない場合は事前にご連絡ください。
- いつもと違う症状があればすぐに研究担当者へお伝えください。

9. 研究を中止する場合について

あなたがこの研究へ参加されても、以下の場合には研究終了あるいは研究中止となる場合があります。

- ニンテダニブの安全性等に関して重大な情報が得られたとき。
- 研究対象者の組入れが困難で、予定症例数に達することが極めて困難であると判断されたとき。
- 研究を継続する事の医学的意義がない事が明らかになった場合。
- 予定期間の終了時期に達した場合。

また、以下の場合にはあなたの研究参加を中止します。

- 肺移植が行われた場合。
- 診断変更により IPF でなくなった場合。
- 研究対象者より中止の申し出があった場合。
- 研究責任医師があなたの研究継続が困難と判断した場合。

10. 研究に関する情報について

この研究に関して、研究計画や関係する情報をお知りになりたい場合は、他の患者さんの個人情報や研究全体に支障となる事項以外はお知らせすることができます。研究全体の成果

につきましては、ご希望があればお知らせします。いずれの場合も研究担当者にお申し出ください。

なお、この研究は下記のデータベースに登録、公開されています。

<登録されているサイト>

UMIN-CTR（臨床試験登録システム）（<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>）

誰でも閲覧することができますが、あなたの個人情報が公開されることはありません。

11. 検査結果の提供について

この研究のために行った検査のうち、あなたの診療に直接関係するものは、通常の診療と同様に検査結果を研究担当者が説明します。

その他の診療に直接関係がない検査結果はお知らせしませんが、ご希望がありましたら研究担当者が説明しますので、お申し出ください。

12. 個人情報の保護について

個人情報を保護するため、患者さんごとに番号（識別番号）を割り当てて、検体や情報を取り扱う際にはこの番号を用い、個人が特定できる情報は使用しません。あなたとこの識別番号とを結びつけるため対応表を作成します。この対応表は院内で保管し、院外へ持ち出す事はありません。

また、この研究が正しく行われているかどうかを調べるため、研究の関係者（外部の関係者も含む）があなたの医療記録を直接見る場合がありますが、守秘義務、個人情報保護法に基づき実施するため、あなたのプライバシーにかかわる情報（住所・氏名・電話番号など）が外部に漏れる心配はありません。また、報告書などでその情報があなたであると特定されることはありません。

この研究の結果が学会や医学雑誌に発表される場合でも、あなたの個人情報が公表されることはありません。

13. この研究で得られた検体・情報の取扱いについて

(1) 検体・情報の取扱いについて

この研究では、あなたから提供された血液の一部は SP-D を測定するため、株式会社エスアールエルへ送られます。検体はあらかじめ『12.個人情報の保護について』に記載した通り、識別番号を割り当てた状態で提供するため、個人情報が外部に漏れる事はありません。

(2) 検体・情報の保管

この研究で得られた検体や情報は、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科呼吸器内科学分野医局、長崎大学病院臨床研究センターで最低でも研究終了後5年間保管しますが、この期間が過ぎても可能な限り保管します。

検体、情報を廃棄する際には、個人情報外部に漏れないよう十分に配慮して廃棄します。

(3) 検体・情報の提供方法

この研究は、多施設共同研究であり、研究で得られたデータはEDCというデータ収集システムを用いた症例報告書に入力し、長崎大学病院に提出されます。

この研究用に得られた血液検体は、株式会社エスアールエルによりSP-D検査を行います。残った血清は長崎大学大学院医歯薬学総合研究科呼吸器内科学分野に搬送され、HSP47検査を行います。残った血清は長崎大学大学院医歯薬学総合研究科呼吸器内科学分野にて保存されます。

(4) 試料・情報の廃棄方法

各研究機関の紙面はシュレッダー処理して廃棄します。CD-R、DVD-Rは読み取れない状態で廃棄、パソコン内のファイルは再現できない形で完全に削除します。また、保管している対応表は個人情報に十分注意し、各研究施設の規定に従って廃棄します。血液（試料）については医療廃棄物として廃棄します。

14. 費用負担について

この研究のために行う間質性肺炎マーカー検査（SP-D、HSP47）の費用は日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社からの研究資金で賄われるので、通常の診療費以外に新たな費用負担はありません。また、この研究の参加に対する謝礼はありません。あらかじめご了承ください。

15. 利益相反・研究の資金源について

利益相反とは、外部との経済的な利害関係等によって、研究データの改ざん、特定企業の優遇など研究が公正かつ適切に行われていないと第三者から懸念されかねない事態のことを指します。

この研究は、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科呼吸器内科学分野と日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社との契約に基づき資金提供を受けて実施します。日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社の利益を優先させて、あなたの治療方針を変えたり、研究の公正さを損なうことはありません。

16. 知的財産権の帰属について

この研究から成果が得られ、特許権などの知的財産を生み出す可能性があります、その場合の知的財産権は長崎大学大学院医歯薬学総合研究科呼吸器内科学分野に帰属し、患者さんには帰属しません。

17. この研究の実施体制について

《研究統括責任者》

氏名：迎 寛

所属：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科呼吸器内科学分野

職名：教授

住所：長崎県長崎市坂本 1 丁目 7 番 1 号

電話：095-819-7273

《研究実務責任者》

氏名：坂本 憲穂

所属：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科呼吸器内科学分野

職名：講師

住所：長崎県長崎市坂本 1 丁目 7 番 1 号

電話：095-819-7273

《研究事務局》

代表：石本 裕士

所属：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科呼吸器内科学分野

《共同研究施設》

その他、九州の複数施設で行います。詳しい参加施設を知りたい方は研究担当者にお問い合わせください。

《外部委託する検査の委託先》

株式会社 エスアールエル長崎事業所

住所：〒851-0103 長崎県長崎市中里町 1765-1

連絡先：TEL：095-839-2181 / FAX：095-839-2194

18. お問い合わせ先・連絡先

この研究について、何か聞きたいことや分からないこと、心配なことがありましたら、遠慮なく研究担当者へご連絡ください。

《研究担当者》

氏名：喜舎場 朝雄（部長）

部署：沖縄県立中部病院 呼吸器内科

住所：沖縄県うるま市宮里 281

TEL:098-973-4111

19. ご意見、苦情に関する相談窓口（診療・臨床研究の内容に関するものは除く）

沖縄県立中部病院では、患者さんとそのご家族を対象とした相談窓口を設置しております。

沖縄県立中部病院 呼吸器内科

電話：098-973-4111

受付時間：月～金 9：00～17：00（祝・祭日除く）