

## 患者さんへ

自主臨床試験：「NEJ034：特発性肺線維症（IPF）合併非小細胞肺癌に対する周術期ピルフェニドン療法の術後急性増悪抑制効果に関する第Ⅲ相試験」についてのご説明

### 1. はじめに

当院では、最新の治療を患者さんに提供するとともに、さらに効果の優れた治療方法の開発を試みています。あなたにこれから説明しようとしていることは、よりよい治療方法を開発するための研究であり、患者さんのご協力がなければ成し遂げられないことです。患者さんに参加いただいて、治療方法や診断方法が有効であるか安全であるかを調べることを臨床試験といいます。

この説明文は、患者さんに臨床試験への参加をお願いするにあたり、担当医師の説明をおさないう、患者さんの理解を助けるために用意されたものです。この説明文をよくお読みいただくとともに、よく理解していただき、あなたが臨床試験に参加しても良いかどうかを十分考えてご判断ください。わかりにくいことや不安な点がある場合はご遠慮なく担当医師にお聞きください。

今回説明する臨床研究は“自主臨床試験”と呼ばれるもので、実際の診療に携わる医師が医学的必要性・重要性に鑑みて、立案・計画して行うものです。製薬会社などが行う新薬の安全性・有用性を調べ、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。

この臨床試験は、多くの施設が共同で臨床試験を行う特定非営利活動法人 北東日本研究機構（NEJSG）により行われるものであり、NEJSGのプロトコール審査委員会等でその科学性、倫理性が審議され承認されているものです。また、この臨床試験は当院においても臨床研究倫理審査委員会の審議にもとづく病院長の許可を得ています。

試験に参加されるかどうかはあなたの自由意思で決めて下さい。参加されなくてもあなたが不利益を被ることはありません。同意される場合には、この説明文の最後に付いている同意書に署名し、日付を記入して担当医師に渡してください。

これから説明いたします臨床試験では、特発性肺線維症を合併した肺がん患者さんの手術前後に、特発性肺線維症の悪化を予防する薬剤を投与する治療法の有効性を検討したいと思っています。

### 2. あなたの病気について

あなたの病気は臨床病期が0-ⅢA期の非小細胞肺癌で、一般的に手術が治療の選択肢となりえる病気です（手術後の顕微鏡を使った病理検査の結果などにより、現時点での臨床病期診断と

最終的な病期診断が変わる可能性等があります)。一般的な肺癌の方は手術を行った場合、I期で8割、II期で5-6割、IIIA期でも4割の方は5年間生存されます(このような指標を5年生存率といいます)。

ただし、慎重な検討を行った結果、あなたは同時に特発性肺線維症(英語名 idiopathic pulmonary fibrosis; 以下 IPF と略します) という病気も併せ持っておられると判断されました。IPFは肺が硬くなって機能がわるくなっていく原因不明の病気で、がんではありませんが、しばしば命にも関わることのある重大な疾患です。肺癌や手術と関係なく、間質性肺炎の方全体でみると、発見から亡くなるまでの平均生存期間が3~5年というデータがあります。肺癌でIPFを合併している方の治療成績についてはあまりデータがありません。手術が受けられるような間質性肺炎の方は、間質性肺炎の状態は比較的軽い方が多いと考えられますが、一般に肺癌だけの方に比べると予後が悪く、日本呼吸器外科学会が行った大規模な全国調査の結果によれば、手術をした方の5年生存率がI期の方でも4-6割程度、II期で3-4割、IIIA期で2割5分というデータが報告されています。

### 3. 標準的な治療法について

IPFにかかっておられる方では肺がんがしやすいことが知られていますが、その治療はなかなか難しく、こうしたらしいという標準的な治療が決まっています。肺癌の治療方法としては、手術の他に放射線療法、化学療法(抗がん剤)があります。しかし、IPFは放射線を照ると急速に悪くなり(急性増悪と呼んでいます)、命にかかわる状態となることがあるため、IPFのある方では肺がんに対する放射線療法は危険が高く、原則として行うべきではないと考えられています。また、IPFはいろいろな種類の薬剤によっても急性増悪してやはり命に関わることもあるため、抗がん薬の中にもIPFの方への投与が禁じられていたり、慎重な投与が必要とされているものが多く、選択肢が限られています。

このため手術が可能な肺がんの場合は、手術が選択されることが多いのですが、手術の後にもIPFの急性増悪が約10~20%の割合で起こり(ほとんどは術後数日以内に起こります)、そうなった方の約半数は(重い場合には1-2週以内に)命を落とされています。つまり、手術をすると5~10%くらいの方がIPFの増悪により術後間もない時期に死亡することになります(日本における肺癌全体の術後30日以内死亡率は0.3~0.4%程度です)。どういう場合に増悪が起こってしまうのか、という原因や、これを避ける有効な手段、増悪を起こした後の効果的な治療法はわかっていないのが現状です。

あなたの御病気で手術を選択されるかどうかを決めるにあたっては、まずこうした情報と、先ほど述べた肺癌、IPFの一般的な経過とを念頭に置いてお考えください。

IPF 合併肺癌の手術後に生じる急性増悪の予防については、これまでにシベレスタット、ステロイド、トコフェロール、ウリナスタチン、マクロライド系抗菌薬、メシル酸ガベキササートなど様々な薬剤の使用報告がされており、効果がありそうだとの報告もありますが、いずれも特定の施設から発表された、少数の患者さんでの経験についての報告です。日本呼吸器外科学会や厚生労働省びまん性肺疾患研究班によって行われた、日本国内の多くの施設の患者さんのデータを後から集めて比較した検討では、これらの中で明らかな効果が証明された治療法はありませんでした。現時点では、効果がありそうな薬剤や管理について、施設ごとに工夫して対処しているのが現状です。

ピルフェニドン(商品名：ピレスパ®、塩野義製薬)は、IPF の進行を抑える作用があるお薬で、2008年に厚生労働省から認可され、IPF に対する一般的な保険診療で用いられています。IPF の自然経過における進行・悪化を抑える作用については国内外の臨床試験で効果が確かめられています。ただし、急性増悪を予防できるかどうかについては、はっきりした証拠はありません。この薬を肺がんになった IPF 患者さんの手術前後に使うとどうなるかについては、後に述べるように千葉大学での使用経験が報告されているほか、日本国内において全国規模で行われた WJOG6711L という試験の検討結果が出ており、術後の急性増悪の抑制効果が期待されています。ですが、WJOG6711L 試験は参加された患者さんの数が比較的少なく、また他の予防法（あるいは予防なしで手術をした場合）との比較を行ったわけではありませんでした。

この臨床試験では、肺がんの手術をお受けになる IPF 患者さんに手術前からピルフェニドンを飲んでいただくことで、手術後の IPF 急性増悪の危険性を下げられることを期待しています。IPF を持っているあなたのような方でも、急性増悪する頻度と死亡率が低くなるかどうかを検討することが目的です。

ピルフェニドンは IPF の診断のついでの方にはすでに健康保険を使って処方できるお薬です。肺がんの手術前後に使用することも、国の認可した保険適応上の問題はありません。千葉大学医学部附属病院の経験では、2009年9月より50名以上の IPF 患者さんの肺がん手術前後にピルフェニドンを飲んでいただいておりますが、これまで手術後30日以内に IPF の急性増悪を起こした方はおられず、皆さん無事に退院されました。全国試験である WJOG6711L 試験では、36人の患者さんが決められたとおりにピルフェニドンを内服してから手術を受けられましたが、そのうち術後30日以内に IPF 急性増悪を起こされた方は1名(2.8%)のみで、従来の報告よりも少ないと考えられました(ただし、この試験ではすべての患者さんにピルフェニドンを内服していただいているため、他の治療法を行った場合との効果の差については証明できておらず、過去の報告との比較からの推測の範囲です)。また、ピルフェニドンの副作用については、WJOG6711L 試験では後に詳しく述べるように術前に軽症の光線過敏症、食欲不振、悪心、

ねむけ、めまい、倦怠感などの副作用が一部の患者さんで認められましたが、これらの副作用が原因で手術が延期になったり中止になったりした方はいらっしゃいませんでした。術後には重症の合併症として呼吸不全、呼吸困難、肺臓炎（これらはいずれも IPF 急性増悪と考えられます）、食欲不振、AST（肝機能を反映する酵素の血中値）上昇、血中ナトリウム低下が見られましたが、IPF 急性増悪以外には生命にかかわる合併症は認めませんでした。

これらの結果から、手術前後のピルフェニドン内服は安全性と、術後の IPF 急性増悪を予防する効果が期待されています。ですが、全国試験であっても十分な数の患者さんに参加していただいて同じ条件と考えられる患者さんにほかの治療法を行った場合との比較を行ったデータでなければ、多くの患者さんに一般化できる科学的な根拠としては不十分です。また、ピルフェニドンによる副作用で肺がんの切除を含む治療が損なわれる可能性も完全に否定されたわけではありません。そこで、今回の臨床試験が計画されました。

#### 4. この試験の目的

本臨床試験では、IPF 合併肺癌手術後の IPF 急性増悪に対する効果的な予防治療法を確立するために、

A 群：術前後にピルフェニドンを内服する

B 群：これまで各医療機関で行っていたピルフェニドン以外の予防法を行う

（特別な薬物療法は行わない、という選択肢を含みます。）

当院では、事前に投薬を行わず手術を行い、術後にシベレスタットを使用します。という2つの方法を用いて、その有効性と安全性について検討することを目的としています。

#### 5. この試験の方法

##### 1) 研究期間

研究全体：実施許可日かつ公開データベース登録完了日～2026年9月30日

（登録期間：実施許可日～2023年9月30日）

##### (1)参加条件

試験をできるだけ安全に行うため、この試験に参加していただく患者さんの条件が以下に設けられております。そのため、試験参加の同意をいただいても、ご参加いただけない場合がありますのでご了承ください。

〈参加していただける患者さんの条件〉

- ① 本試験への参加にあたり説明を受けたのち、十分な理解の上、文書による同意をいただ

ける

- ② 同意をいただく時点で、年齢が20歳以上である
- ③ 0～ⅢA期の非小細胞肺癌と診断されている、あるいは強く疑われている
- ④ IPFと判断される、あるいは強く疑われている

〈参加していただけない患者さんの条件〉

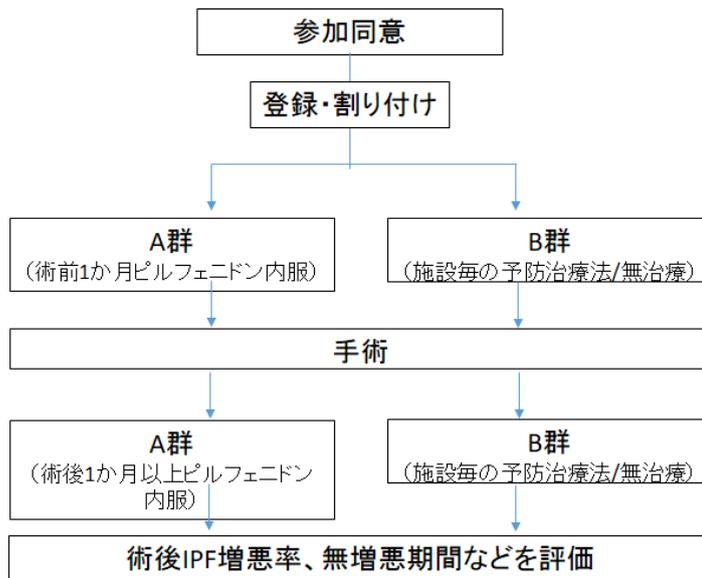
- ① 肺の手術を受けたことがある
- ② IPFに対する治療を受けたことがある
- ③ 抗がん剤や、肺が照射範囲に含まれる放射線治療を受けたことがある
- ④ 酸素療法を受けている
- ⑤ 治療が必要な感染症がある
- ⑥ 心疾患、緑内障、糖尿病、消化管出血などがコントロールされていない
- ⑦ 薬に対する重大なアレルギーを起こしたことがある
- ⑧ 過去にIPF急性増悪を起こしたことがある

このほかにも、いくつかの参加の条件や参加をご遠慮いただく条件がありますが、診察や検査の結果をよく見たうえで担当医が判断します。詳しくは担当医がご説明します。

(2) 試験でのグループ分けについて

この試験に参加する患者さんは、登録後にAとBの2つのグループに振り分けられます。AになるかBになるかは1/2の確率で、登録時にデータ管理を行うデータセンターでコンピュータによって振り分けられるため、あなたも担当医師も選ぶことはできません。

登録してからピルフェニドンの内服を受ける場合で手術までに約1か月(B群の場合はその医療機関で行っている方法によって異なります)、手術後に3か月間経過を観察し、その後の追跡期間は約2年を予定しています。



(3) 試験で使用する予防薬剤とその投与方法・手術について

A群 (ピルフェニドン群)

術前より外来通院でピルフェニドン内服を開始し、手術目的の入院中、手術後の外来通院中も最低1ヵ月間 (できれば3ヵ月以上) 継続します。このお薬は急に量を増やすと胃の調子が悪くなるなどの副作用が強くなってしまいますので、少ない量から開始して徐々に増やしていく必要があります。

〈治療方法・治療期間〉

- ① ピルフェニドン を1日 600mg (1回1錠1日3回) で飲み始め、14日間続けます。
- ② 15日目からは1日 1200mg (1回2錠1日3回) に増量し、さらに14日以上飲み続けた後、2週間以内 (飲み始めから28~42日目の間) に手術を行います (当日朝も飲んでいただきます)。
- ③ 肺の切除は、手術後の予測呼吸機能を参考に、がんを取り残さない範囲で最大一肺葉までの切除を行います (具体的な術式は担当医師から術前にご説明いたします)。
- ④ 術後食事が可能となり次第ピルフェニドン内服 (1日 1200mg) を再開していただきます。術後1週目以降の時点で、可能であれば1日 1800mg (1回3錠1日3回) に増量しますが、ピルフェニドンに関係した副作用のため1日 1800mg では続けることが困難と思われた場合には、1日 1200mg に減量します。最低でも術後30日目まで、できれば術後90日以上飲み続けていただきますが、それ以後も続けるかどうかについては担当医師と御相談ください。



治療をつづけている間は、定期的に診察や検査を受けて頂き、何か問題がありましたら、投与量を減らしたり、投与の延期や中止をしたりすることもあります。なお、治療はあなたの希望によりいつでも中止できます。

副作用などの評価を行う試験治療の期間は手術後 30 日まで、手術後の IPF 急性増悪について評価する試験での観察期間は手術後 90 日までとしています。その後の術後経過や健康状態を確認し、手術前後の治療が影響したかどうか、あなたの健康状態に影響を与えた病気が肺癌だったのか IPF だったのか、などを調べて評価することを計画しております。このため、最後に登録された患者さんが手術後 2 年を経過するまでの期間、あなたの状況について追跡調査をさせていただきます。

#### (副作用に対する薬剤)

ピルフェニドンによる副作用を軽減・予防する目的で、以下のお薬と一緒に使用していただく場合があります。使用については担当医が判断いたします。

##### ① 消化器症状を改善する薬

ピルフェニドンの副作用として、胃部不快感、食欲不振などの出現が報告されています。服薬は必ず食後に行うようにしてください。これらの症状を軽減するお薬として、クエン酸モサプリドなどの消化管運動機能改善剤、テプレノンなどの胃粘膜保護剤の使用が推奨されます。

##### ② 光線過敏症に対する薬

発売前調査では、ピルフェニドンを使用された方の約半数に副作用として光線過敏症が認められました。衣類、帽子、サングラス、日傘などにより、直射日光を避けるようにして下さい。また、日焼け止め（市販されているもので大丈夫です。SPF 値 50+、PA 値 +++ の効果が高いものでクリームタイプのものがお勧めです）を塗るなどの対策が勧められます。

#### (一緒に使用してはいけない薬剤)

① 以下に挙げるお薬は、ピルフェニドンとの相互作用があるため、添付文書で「併用に注意すること」とされています（併用禁止ではありません）。

フルボキサミンマレイン酸塩、シプロフロキサシン、タバコ

② 以下に挙げるお薬は、手術後の IPF 急性増悪の予防薬として使用している施設があり、今回の試験の結果に影響を与える可能性があるため、試験観察期間中（登録から手術後 90 日まで）は使用しないようにしてください。

副腎皮質ステロイド剤、好中球エラスターゼ阻害剤、ウリナスタチン、メシル酸ガベキセートなどの蛋白分解酵素阻害剤、マクロライド系抗菌薬、N-アセチルシステイン、トコ

## フェロール、ニンテダニブ、免疫抑制剤など

### (守ってほしいこと)

ここに挙げた以外にも今回の試験に影響を与えたり、ピルフェニドンとの相互作用が起こす危険性のある薬剤があり得ます。現在、あなたが他の病院に通院されている場合は、その病院と病名、使用しているお薬をお知らせ下さい。また、薬局等で購入して使用しているお薬がある場合もお知らせ下さい。これらは、試験を安全に行うために大切なことです。また、あなたが他の病院に通院されている場合は、この試験に参加していることをその病院にお知らせすることがありますので、ご了解下さい。

### B群 (対照群)

施設ごとに行っているIPF急性増悪予防治療を行うか、または特に薬物治療は行わずに手術を行います。当院では投薬せず手術を行い、術後にシベレスタットの点滴投与を行います。肺の切除は、手術後の予測呼吸機能を参考に、がんを取り残さない範囲で最大一肺葉までの切除を行います(具体的な術式は担当医師から術前にご説明いたします)。

### (一緒に使用してはいけない薬剤)

今回の試験ではピルフェニドンとそれ以外の治療の効果の差を調べるのが目的ですので、B群に割り振られた方は登録から手術後90日までの期間は原則としてピルフェニドンの使用は禁止します。

### (守ってほしいこと)

ピルフェニドン以外にも、あなたの施設の担当医が使用する予防薬剤と相互作用を起こす危険性のある薬剤などは、使用を避ける必要があるかもしれません。現在、あなたが他の病院に通院されている場合は、その病院と病名、使用しているお薬をお知らせ下さい。また、薬局等で購入して使用しているお薬がある場合もお知らせ下さい。これらは、試験を安全に行うために大切なことです。また、あなたが他の病院に通院されている場合は、この試験に参加していることをその病院にお知らせすることがありますので、ご了解下さい。

#### (4) 検査項目

試験期間中は定期的に採血や CT などの検査を受けていただき、あなたの体の状態、病気の経過を調べます。検査の内容および頻度については、本臨床試験に特別なものはなく、あなたの病気に対して一般的に行われる範囲のものです。治療による副作用やあなたの体の状態により、治療が中止となった場合でも、予定された期間は、あなたの病気の経過を観察するために検査をおこないます。また、この試験が終了し、あなたが、他の医療施設で治療されたり、自宅で過ごされたりされる場合でも、あなたの病状を可能な限り調査させていただくことがあります。

治療中の診察、検査は以下のスケジュールで行われます。

#### <診察、検査スケジュール>

項目	治療前	試験治療・観察期間(術後90日まで)				増悪時	追跡期間 (術後2年)
		2週毎	術前	手術後 入院期間*	術後 30,90 日		半年毎
診察	●	●	●		●	●	●
心電図	●						
X線写真	●	●	●	●	●	●	●
胸部CT検査	●			○	●	●	●
酸素飽和度測定	●	●	●	●	●	●	●
動脈血採血	●	○	●	●	○	●	
肺機能検査	●		●		●		●
血液検査	●	○	●	●	●	●	○

●：必須 ○：必要であれば実施する

※手術後の入院期間中については週1回以上のX線写真と血液検査、1日1回以上の酸素飽和度測定、術後1回以上の動脈血採血を行います。呼吸困難が強くなった場合には適宜CTや動脈血採血を行い、急性増悪がないかを調べます。

#### 6. この試験の予定参加期間

この試験に参加された場合の予定参加期間は、術前最長50日間、術後治療期間30日間、術後観察期間90日間、術後追跡観察期間2年となります。本臨床試験全体の研究期間(すべての患者さんの治療・効果判定を終え、1年程度かけて結果の解析を終えるまでの期間)は2017年10月から9年間を予定しています。

#### 7. この試験への予定参加人数について

全国の本臨床試験参加施設より、IPFを合併した非小細胞肺がんが手術を受けられる患者さん合計230人に参加していただく予定です。当院では30人の患者さんに参加していただく予定です。

## 8. この試験への参加により予想される利益と起こるかもしれない不利益

### <予想される利益>

本試験で使用する薬剤はあなたの御病気に対して保険適用が承認されているものであり、日常保険診療として行われます。本試験に参加していただくことで得られる、特別な診療上・経済上の利益はありません。

ピルフェニドンに期待されているとおりの急性増悪抑制効果がある場合、このお薬を服用された患者さんの間で急性増悪が減少するという利益が生ずる可能性があります。それは本試験で検証しようとしている内容であり、計画している現在の時点ではその利益は明らかではありません。

ピルフェニドンは保険承認時の臨床試験で、IPF 患者さんの病状進行による肺活量の低下を抑える作用が証明されています。今回の試験でも術後長期にピルフェニドンを内服された場合、同様の効果が予測されます。

### <起こるかもしれない不利益>

この説明用紙の前半に記した通り、IPF 合併肺癌に対する手術療法では10~20%の確率での急性増悪、全体の5~10%程度の確率での増悪による死亡の危険性が予想されますが、これは本試験に参加されるかどうかとは関係なく、IPF 合併肺がんの方が手術を受けられる皆さんに予想されるリスクです。

この試験にともなう不利益としては、これも既にご説明したようなピルフェニドンによる副作用が生じる可能性が考えられます。ピルフェニドンによる副作用は、保険で承認された時の安全評価の報告によると、軽度のもも全て含めた場合、87.9%の患者さんに認められました。予想される副作用には次のようなものがあります。

#### ●起こりやすい副作用

##### ①光線過敏症：

日光などの光に当たることで皮膚に発疹、そう痒等の症状が、51.7%の患者さんで起きていますが、皮膚がん発症との因果関係は明らかではありません。この副作用を避けるため、以下の点について十分にご注意ください。1) 外出時には長袖の衣服、帽子などを着用し、日焼け止め効果の高いサンスクリーンを使用するなどして、紫外線にあたることを避けてください。2) 発疹、そう痒等の皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医師にご連絡ください。

## ② 消化器症状

承認時安全性評価報告によると、食欲不振 (23.0%)、胃不快感 (14.0%)、嘔気 (12.1%)、胸やけなどの副作用が報告されています。特に、ピルフェニドンの飲み始めの時期に出易く、急にたくさん服薬するとこの症状が強くなるため、少量から始めて徐々に増量して体を慣らしていく必要があります。胃薬や消化管の動きを改善する薬を服用することで改善する場合がありますので、症状が現れた場合にはすぐに医師に御相談ください。

### ●注意すべき副作用

眠気、めまい、ふらつきが起こることがあるので、薬の投与期間中には自動車の運転等危険を伴う機械の操作は行わないようにしてください。

### ●その他の副作用

その他、眠気、めまい、ふらつき(感)、肝臓機能障害 ( $\gamma$ -GTP 上昇 (20.0%)、AST 上昇、ALT 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇、重大な機能障害や黄疸は 0.1~1%未満)、倦怠感 (5%以上の頻度)、腹部膨満感、嘔吐、便秘、逆流性食道炎、口内炎、腹部不快感、腹痛、口唇炎、動悸、頭痛、頭重、ビリルビン上昇、白血球増加、好酸球増加、体重減少、発熱、味覚異常、筋骨格痛、ほてり (以上 1~5%未満の頻度)、口唇びらん、血小板減少 (以上 1%未満の頻度) などがあります。

### ピルフェニドン副作用一覧

種類\頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	光線過敏症 (51.7%)、 発疹	そう痒、紅斑、 湿疹、扁平苔癬		
消化器	食欲不振 (23.0%)、 胃不快感 (14.0%)、 嘔気 (12.1%)、下痢、 胸やけ	腹部膨満感、嘔 吐、便秘、逆流 性食道炎、口内 炎、腹部不快感 、腹痛、口唇 炎	口唇びらん	
循環器		動悸		
精神神経系	眠気、めまい、ふらつ き(感)	頭痛、頭重		抑うつ、不 安、不眠
肝臓	$\gamma$ -GTP 上昇 (20.0%)、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ALP 上 昇、LDH 上昇	ビリルビン上昇		
血液		白血球増加、好 酸球増加	血小板減少	
その他	倦怠感	体重減少、発 熱、味覚異常、 筋骨格痛、ほて り		

ほとんどの場合、副作用は軽度のもが多く、適切な対症療法または無処置にて回復できるものと思われま

す。治療中はあなたの状態を慎重に観察して、重大な状態にいたらないように最大限の努力をします。もし、あなたに体調の変化または異常が出た場合は、適切に対応しますので、18ページに記載してある担当医師にすぐお知らせください。

本試験A群で採用したピルフェニドン療法の投与方法はWJOG6711L試験で行われたのと同じ方法です。同試験では、安全性も評価項目となっていました。登録された43人の患者さんの間で、ピルフェニドンが原因と考えられる重い副作用が生じた方はおられず、ピルフェニドンの副作用が原因で手術が延期または中止となった方もいらっしゃいませんでした。同試験で発生した副作用について、次頁に表で示します。また、5(3)の表のとおり、ピルフェニドンを投与するために術前に最低4週間の期間を要します。その期間の分、手術予定日が伸びることがあります。これは、がんの進行という点では不利益となる可能性があります。

患者さんによっては、お薬により予測の範囲を超える副作用が起こる可能性もあります。投与中は慎重に経過観察を行います。

あなたの希望により、試験治療を中止して他の治療に切り替えることも、試験終了後に他の治療を行うことも可能です。

WJOG6711Lに参加された患者さんで認められた合併症 (ピルフェニドンによらない手術合併症やIPF急性増悪も含みます)

	手術前合併症 (患者数43人)		術後合併症 (患者数37人)	
	軽～中等症 (人)	重症(人、%)	軽～中等症(人)	重症(人、%)
光線過敏症	1	0 0%	0	0 0%
食欲不振	4	0 0%	5	1 2.7%
悪心	4	0 0%	3	0 0%
下痢	0	0 0%	1	0 0%
化膿	1	0 0%	0	0 0%
浮腫(性めまい)	2	0 0%	1	0 0%
倦怠感	2	0 0%	2	0 0%
呼吸不全	0	0 0%	0	1 2.7%
呼吸困難	0	0 0%	5	1 2.7%
肺瘻(手術後の空気漏れ)	0	0 0%	2	0 0%
術後出血	0	0 0%	1	0 0%
咳	0	0 0%	1	0 0%
心房細動(不整脈の一種)	0	0 0%	1	0 0%
手術創のし開	0	0 0%	1	0 0%
肺臓炎	0	0 0%	0	1 2.7%
味覚異常	0	0 0%	1	0 0%
白血球減少	0	0 0%	2	0 0%
好中球減少	0	0 0%	1	0 0%

貧血	2	0 0%	4	0 0%
アルブミン低下	2	0 0%	19	0 0%
アルカリフォスファターゼ上昇	2	0 0%	8	0 0%
ビリルビン上昇	0	0 0%	1	0 0%
AST上昇	3	0 0%	8	1 2.7%
ALT上昇	3	0 0%	6	0 0%
GGT上昇	5	0 0%	6	0 0%
クレアチニン上昇	1	0 0%	0	0 0%
ナトリウム低下	3	0 0%	8	1 2.7%
カリウム上昇	1	0 0%	0	0 0%
カリウム低下	0	0 0%	3	0 0%
カルシウム低下	0	0 0%	3	0 0%

AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ GGT: グルタミルトランスフェラーゼ  
(いずれも肝機能低下で上昇する検査値)

## 9. この試験に参加しない場合の、他の治療方法

あなたが本臨床試験へ参加されなくても問題はありません。また、本臨床試験に参加を希望されない場合は、現在当院で行われている治療法の中で、あなたに適していると思われる治療法を提案いたします。ただし、あなたの手術後に IPF の急性増悪を予防するための治療法としては、ピルフェニドンを含め何種類かの薬剤が過去にためされていますが、効果があると証明されたものはありません。何も特別な薬剤を使用せず、経過をみることも可能です。これらの詳細な情報を希望する場合は、担当医師にお尋ねください。

## 10. この試験中に、あなたの健康に被害が生じた場合について

本臨床試験で使用する薬剤および実施される検査はすべて健康保険で認められています。本臨床試験は、これまでの報告に基づいて科学的に計画され、慎重に行われます。もし臨床試験の期間中あるいは終了後にあなたに副作用などの健康被害が生じた場合には、医師が適切な診察と治療を行います。

本臨床試験は既に市販されている薬剤を厚生労働省より認められた適応内で使用しますので、その薬剤による健康被害の治療も通常の診察と同様に患者さんの健康保険を用いて行います。

もしこの試験への参加に起因して健康被害が生じた場合でも医療費やその他の補償はありません。

なお、本臨床試験への参加の同意は患者さんが賠償請求権を放棄することを意味するものではありません。

## 11. この試験への参加は、患者さんの自由意思によるものです

本臨床試験に参加していただけるかどうかは、あなたの自由な気持ちで決めていただくもので

あり、あなたの自由な判断を大切にしてください。同意されなくても、あなたの不利益になるようなことはありません。参加の同意は、同意された後でも、たとえ治療の途中であっても、取り消すことは自由です。遠慮なくお申し出ください。その場合にも今後の治療に差し支えることは一切ありません。担当医師が責任を持って、あなたに適切な治療を行います。他、この試験について、新たな情報が得られた時には、担当医師からあなたにご連絡します。

#### 1 2. この試験および試験薬に関する情報は、随時ご連絡します

本臨床試験に参加されている期間中、あなたの試験参加の継続の意思に影響を与えるような情報を新たに入手した場合は、直ちにお知らせします。また、この治療法に関して重要な情報が得られた場合は、試験参加の継続に関してもう一度あなたの意思を確認します。

#### 1 3. この試験を中止させていただく場合があります

治療を始めた後に、担当医師があなたへの薬剤の投与を止めたり、試験自体を中止したりする場合があります。これは、薬剤があなたの身体に悪い影響があると判断された場合や新たに薬剤の効果や副作用に関する情報が得られ、中止することが必要と判断された場合に、NEJSG や担当医師の決定により中止されるものです。

以下のような場合には、あなたの試験治療を中止とする決まりにしております。

- (1) A群に割り付けられたが登録後7日以内にプロトコル治療が開始できなかった場合
- (2) 手術が中止となった場合、または延期となり登録後50日以内に手術できなかった場合
- (3) 副作用やIPFの急性増悪により試験治療が継続できない場合
- (4) 担当医師や試験代表者が安全性を考慮し、試験治療を継続できないと判断した場合
- (5) あなたが試験治療の中止を希望された場合
- (6) あなたが試験参加の同意を撤回された場合

このほかにも、いくつか試験治療を中止とする条件がありますが、診察や検査の結果をよく見たうえで担当医が判断します。詳しくは担当医がご説明します。治療を中止した後も、担当医師が必要であると判断した場合には検査を受けていただく場合があります。

#### 1 4. 試験終了後の医療の提供について

臨床試験終了あるいは中止後は、あなたの病状に応じて、担当医があなたにとって最善の治療を行います。抗悪性腫瘍剤、放射線療法、手術療法、免疫療法などによる肺癌、IPFに対する治療に制限はありません。

15. この試験に参加された場合、あなたのカルテなどが試験中あるいは試験終了後に調査されることがあります

本臨床試験では、この試験が適正かつ安全に実施され、患者さんの人権が守られ、かつ検査や診断の結果が正しく報告されていることを確認する目的で、この臨床試験の関係者（この病院の職員など）や NEJSG の指名する他の医療機関や研究機関の研究者が、当院の院長の許可を得て、あなたのカルテ、検査記録、レントゲン、CT などの医療記録を直接閲覧することがあります。しかし、このような場合でもあなたのプライバシーにかかわる情報は保護されます。

また、本臨床試験で得られたデータを二次利用すること（他の研究に利用すること）が有益であると NEJSG が判断した場合は、本臨床試験で得たあなたの臨床データが利用される可能性があることをご確認ください。さらに、特発性肺線維症の診断確定のために必要と判断された場合には、病理情報の取得のために切除した肺の一部を集めて解析する場合があります。その際、改めて研究計画を作成し、臨床研究倫理審査委員会において審議したうえで、承認された後に行います。また、その内容を通知または公開します。この場合もあなたの個人情報厳重に守られますのでご安心ください。

なお、あなたが他院を受診された場合、あなたの安全を守るため、あるいは試験による影響の有無を確認するため、当院より臨床試験に参加していることを他院の主治医にお知らせすることがあります。また、他院におけるあなたの診療情報をご提供いただくことがありますので、ご了承ください。その際にはあらためてご連絡します。

最後のページにあります同意文書に署名されますと、本試験関係者による閲覧、および私たちが必要と判断したあなたの診療情報（治療内容など）を入手することについてご了解いただいたこととなります。

16. この試験結果が公表される場合でも、あなたの身元が明らかになることはありません

あなたから得られたデータは、名前やイニシャルや病院で用いられている患者 ID などとは別のコード番号で匿名化され、報告書等でその患者さんのものであると特定されることはありません。

あなたの診療情報は研究目的で使用され、本臨床試験に参加する他施設の研究者にも公開されます。また、試験の結果は、国内外の医学雑誌や医学学会発表などに使用されることがありますが、あなたの名前や個人を識別する情報は一切公開されませんし、プライバシーは厳重に守られますのでご安心ください。

17. この試験への参加に同意された場合は、次の点を守って下さい

1) 定期的に来院してください

担当医師の指示に従って定期的に来院してください。ご都合が悪くなったときは、電話でご連絡をお願いします。

## 2) 他の薬を使用する場合はご相談下さい

一緒に使用してはいけない薬剤があります。現在、服用している他の薬剤や、本臨床試験と別に受けている治療がある場合には、必ず治療の内容を担当医師にお伝えください。また、それら続けるかどうかについては担当医師とご相談下さい。同時に服用することによって危険な副作用がでる場合があります。

## 3) いつもと体調が違うときはご連絡下さい

本臨床試験の間で、身体に何らかの異常を感じた時は、すぐに18ページに記載のある担当医師の連絡先にご連絡ください。適切に対応いたします。

## 4) 連絡先が変更になる場合

引越など住所や電話などの連絡先が変更になる場合は、必ず担当医師までお知らせ下さい。

## 5) 転院する場合

治療の日程などを調整する必要がありますので、担当医師にご相談下さい。

## 6) 試験治療中に新たに他院を受診される場合

他の医療機関を受診される場合には、可能な限り事前に18ページに記載のある試験担当医師にご相談ください。どうしてもご相談いただく余裕がなく受診された場合は、受診後でも結構ですので必ず試験担当医師にその病院名、病名、投与された薬剤名をお知らせください。また、受診された病院の医師や薬局等の薬剤師に、あなたが本臨床試験に参加されていることをお知らせください。あなたが臨床試験に参加されていることをその医療機関にお知らせしたり、他院におけるあなたの診療情報を提供していただいたりすることがありますので、ご了承ください。

なお、今回の肺癌やIPFに対する治療が胎児の発育にどのような影響を与えるか、十分にわかっておりません。そのため、試験期間中は、あなたとパートナーは避妊する必要があります。

## 18. あなたの費用負担について

この試験の治療は通常の保険診療で行われるため、検査や治療に関わる医療費の一部は患者さ

んのご負担となりますが、高額療養費制度の適用を受けることで、自己負担限度額を超えた分の費用を払い戻すことができます。事前に手続きを行えば負担額のみを支払うこともできます。特に手術が行われる月の医療費は高額になりますので、この制度を利用することが勧められています。高額療養費制度を用いた医療費の自己負担限度額の具体的な解説(1ヶ月あたり)が、社会保険庁ホームページにて公開されております

(社会保険庁ホームページ：<http://www.sia.go.jp/seidofuryo/kyufu/kyufu06.htm>)。

また本試験でA群に割り振られた場合には、通常の手術を受ける場合と異なりピレスパ®の薬代が余計にかかります。3割自己負担として600mg投与の期間は一日当たり610円、1200mgの場合は1220円、1800mgで1830円となり、副作用なく1週間服用できた場合、最大で7万2590円となります。しかし手術を受ける月については高額療養費制度により上限が決まっているため実質的な負担の増加はありません。さらに、特発性肺線維症は難病医療費助成制度の対象となっておりますので、認定されれば重症度にもよりますが手術月以外の月についても、自己負担割合・上限額がさらに軽減される場合があります。ただし、患者さんの年齢や社会的状況により具体的な負担額は異なるため、詳しくは担当医師や当院の窓口でお尋ね下さい。

B群に割り振られた場合は、各施設の治療法を行うこととなります。担当医師または当院の窓口へお問い合わせ下さい。

## 19. 知的財産権と利益相反について

この試験の成果はNEJSGに帰属し、試験結果は、結果のいかんを問わず公表されます。

本臨床試験を運営する特定非営利活動法人 North East Japan Study Group (NEJSG) は、臨床試験の実施・支援を主な目的として日本全国の医師専門家が中心となって設立された特定非営利活動法人であり、企業および個人からの寄付と会員から集められる会費ならびに受託研究による収益で運営されています。この臨床試験は、NEJSGの自己資金により実施する医師主導臨床試験であり、研究の推進は研究代表者によって行われています。本試験の計画、実施、発表に関する意思決定は本試験の研究組織が行い、研究の透明性、信頼性の確保を図りながら研究を実施します。

本臨床試験の研究代表者、企画推進委員、施設外効果判定委員、統計解析責任者、NEJSG 試験事務局など、臨床試験実施に中心的な役割をもって関わる者の利益相反については、NEJSG 利益相反委員会および NEJSG 理事長が管理しております。あなたが治療をお受けになる当施設

の試験責任医師、分担医師等、本臨床試験に関わる者の利益相反については、当施設の規定に従い臨床研究利益相反委員会の審議を受けています。

## 20. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

この臨床試験で得られたあなたの検査結果やカルテの情報等は原則としてこの研究のために使用し、試験の終了から5年間、研究事務局で保存した後、患者さんの個人情報か特定できないようにして廃棄します。

## 21. 試験担当医師および相談窓口

本臨床試験でわからないことや気になること、不安なことがあったり、さらに情報が欲しい場合は、担当医師または当院における本臨床試験の責任医師にご質問ください。

### あなたの担当医師

所属 : 獨協医科大学病院 呼吸器外科  
担当医師名 :  
TEL : 0282-86-1111 (代表) (平日対応時間 9:00~17:00)

### 当院における責任医師

所属 : 呼吸器外科  
責任医師名 : 千田 雅之  
321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880  
TEL : 0282-86-1111 (代表) (平日対応時間 9:00~17:00)

また、当院の担当医師に尋ねにくいことや、本臨床試験の責任者に直接質問されたい場合は、以下に記載のある研究実施責任者または研究事務局までお問い合わせください。

### 研究機関名

特定非営利活動法人 North East Japan Study Group (NEJSG)  
代表理事 小林 国彦  
〒330-0804  
埼玉県さいたま市大宮区吉敷町 1-133-1 ワンライトビル 2F  
TEL 048-778-9521

研究実施責任者

吉野 一郎 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器病態外科学  
TEL：043-222-7171 内線 5464

研究事務局

坂入 祐一 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器病態外科学  
TEL：043-222-7171 内線 5464

自主臨床試験及び承認薬等用

医師用

獨協医科大学病院 呼吸器外科 診療部長 殿

## 同意文書

自主臨床試験結果題名：特発性肺嚢腫 (IPT) 合併非小細胞肺癌に対する周術期ビルフェニドン療法の術後急性増悪抑制効果に関する第Ⅲ相試験

### <説明事項>

1. はじめに
2. あなたの病気について
3. 標準的な治療法について
4. この試験の目的
5. この試験の方法
6. この試験の予定参加期間
7. この試験への予定参加人数について
8. この試験への参加により予想される利益と起こるかもしれない不利益
9. この試験に参加しない場合の、他の治療方法
10. この試験中に、あなたの健康に被害が生じた場合について
11. この試験への参加は、患者さんの自由意思によるものです
12. この試験および試験薬に関する情報は、随時ご連絡します
13. この試験を中止させていただく場合があります
14. 試験終了後の医療の提供について
15. この試験に参加された場合、あなたのカルテなどが試験中あるいは試験終了後に調査されることがあります
16. この試験結果が公表される場合でも、あなたの身元が明らかになることはありません
17. この試験への参加に同意された場合は、次の点を守って下さい
18. あなたの費用負担について
19. 知的財産権と利益相反について
20. 試料・情報の保管及び廃棄の方法
21. 試験担当医師および炎症窓口

### 【患者さんの署名欄】

私はこの試験に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、同意説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、本試験に参加することに同意します。

同意日：           年    月    日  
患者氏名： \_\_\_\_\_ (自署)

### 【医師の署名欄】

私は、上記患者さんに、この自主臨床試験について十分に説明いたしました。

説明日：           年    月    日  
所属：  
氏名： \_\_\_\_\_ (自署)

自主臨床試験及び承認薬等用

事務用

獨協医科大学病院 呼吸器外科 診療部長 殿

## 同意文書

自主臨床試験結果題名：特発性肺嚢腫 (IPT) 合併肺小細胞肺癌に対する周術期ビルフェニドン療法術後急性増悪抑制効果に関する第Ⅲ相試験

### <説明事項>

1. はじめに
2. あなたの病気について
3. 標準的な治療法について
4. この試験の目的
5. この試験の方法
6. この試験の予定参加期間
7. この試験への予定参加人数について
8. この試験への参加により予想される利益と起こるかもしれない不利益
9. この試験に参加しない場合の、他の治療方法
10. この試験中に、あなたの健康に被害が生じた場合について
11. この試験への参加は、患者さんの自由意思によるものです
12. この試験および試験薬に関する情報は、随時ご連絡します
13. この試験を中止させていただく場合があります
14. 試験終了後の医療の提供について
15. この試験に参加された場合、あなたのカルテなどが試験中あるいは試験終了後に調査されることがあります
16. この試験結果が公表される場合でも、あなたの身元が明らかになることはありません
17. この試験への参加に同意された場合は、次の点を守ってください
18. あなたの費用負担について
19. 知的財産権と利益相反について
20. 試料・情報の保管及び廃棄の方法
21. 試験担当医師および林格窓窓口

### 【患者さんの署名欄】

私はこの試験に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、同意説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、本試験に参加することに同意します。

同意日：           年    月    日

患者氏名： \_\_\_\_\_ (自署)

### 【医師の署名欄】

私は、上記患者さんに、この自主臨床試験について十分に説明いたしました。

説明日：           年    月    日

所属：

氏名： \_\_\_\_\_ (自署)

自主臨床試験及び承認等用

患者さん用

獨協医科大学病院 呼吸器外科 診療部長 殿

## 同意文書

自主臨床試験結果題名: 特発性肺嚢腫症 (PP) 合併肺小細胞肺癌に対する周術期フルフェニドン療法の術後急性増悪抑制効果に関する第Ⅲ相試験

### <説明事項>

1. はじめに
2. あなたの病気について
3. 標準的な治療法について
4. この試験の目的
5. この試験の方法
6. この試験の予定参加期間
7. この試験への予定参加人数について
8. この試験への参加により予想される利益と起こるかもしれない不利益
9. この試験に参加しない場合の、他の治療方法
10. この試験中に、あなたの健康に被害が生じた場合について
11. この試験への参加は、患者さんの自由意思によるものです
12. この試験および試験薬に関する情報は、随時ご連絡します
13. この試験を中止させていただく場合があります
14. 試験終了後の医療の提供について
15. この試験に参加された場合、あなたのカルテなどが試験中あるいは試験終了後に調査されることがあります
16. この試験結果が公表される場合でも、あなたの身元が明らかになることはありません
17. この試験への参加に同意された場合は、次の点を守って下さい
18. あなたの費用負担について
19. 知的財産権と利益相反について
20. 試料・情報の保管及び廃棄の方法
21. 試験担当医師および相談窓口

### 【患者さんの署名欄】

私はこの試験に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、同意説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、本試験に参加することに同意します。

同意日： 年 月 日

患者氏名： \_\_\_\_\_ (自署)

### 【医師の署名欄】

私は、上記患者さんに、この自主臨床試験について十分に説明いたしました。

説明日： 年 月 日

所属：

氏名： \_\_\_\_\_ (自署)