

多分野合議による間質性肺炎診断に対する 多施設共同前向き観察研究

Providing Multidisciplinary ILD diagnoses (PROMISE) study

実施計画書

UMIN-CTR : UMIN000040678

PROMISE 研究代表者：石井 誠
名古屋大学医学部 呼吸器内科
〒466-8560 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65
TEL: 052-744-2167 FAX: 052-744-2176
E-mail: mishii@med.nagoya-u.ac.jp

PROMISE 研究事務局：古川 大記
名古屋大学医学部附属病院 メディカル IT センター
TEL: 052-744-2077 FAX: 052-744-2077
E-mail: promise@med.nagoya-u.ac.jp

2020 年 1 月 10 日 ver.0.0.1

2020 年 7 月 23 日 ver.2.0.1

2020 年 10 月 8 日 ver.2.1.1

2021 年 6 月 21 日 ver.2.2.1

2021 年 11 月 12 日 ver.2.2.2

2022 年 11 月 11 日 ver.2.3.1

2023 年 5 月 1 日 ver.2.4.1



メビックス株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂 1 丁目 1 1-4 4 赤坂インターシティ

電話： 03-4362-4504

FAX： 03-4362-4515

研究代表者の許可を得ずに外部に公開してはならない。

0. 概要

0.1 研究デザイン

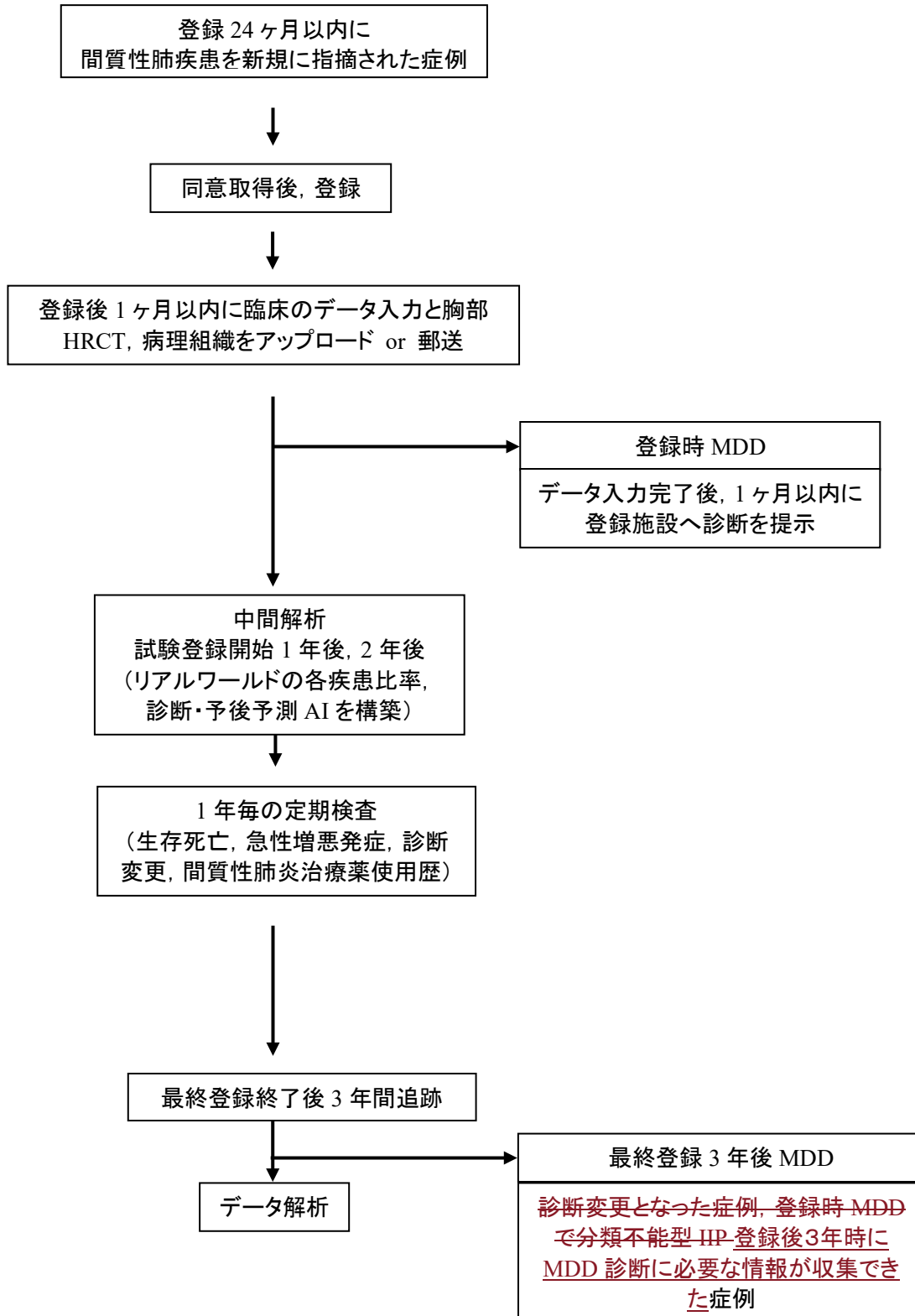


図 0.1 研究デザイン

0.2 研究課題

間質性肺疾患に対する多施設共同前向き観察研究

0.3 研究の種類

中央登録方式による、侵襲を伴わない多施設共同前向き観察研究

0.4 研究の目的

間質性肺疾患の専門病院・非専門病院に関わらず、Web ベースの MDD 診断と診断オントロジーを使用して、本邦における間質性肺疾患の各疾患(特発性肺線維症(IPF)・膠原病関連間質性肺疾患・慢性過敏性肺炎など)の相対的罹患率を調査する。また、間質性肺疾患患者の各疾患分類・疾患進行とベースラインパラメータ、HRCT 画像、HRCT パターンおよび病理画像の関係を明らかにし、臨床アウトカム(診断、疾患進行、治療効果)予測モデルを作成する。さらに間質性肺疾患の中で進行性の表現型を調査する。

0.5 調査項目

0.5.1 主要調査項目

リアルワールドで、MDD 診断に基づく間質性肺疾患 (IPF を含む特発性間質性肺疾患、膠原病関連間質性肺疾患、慢性過敏性肺炎など) の相対的罹患率を調べる。

0.5.2 副次調査項目

- 主要な副次調査項目:

間質性肺疾患患者の疾患・進行と、ベースラインの各パラメータ・HRCT 画像・CT 画像パターン・病理画像パターンの関係を明らかにし、臨床アウトカム予測モデルを作成する。

- その他の副次調査項目:

各間質性肺疾患で適切と考えられる治療に関係なく、過去 24 カ月以内に線維性変化の以下の基準の少なくとも 1 つを満たすことにより定義される進行性の表現型を調査する;

- FVC の 10%以上の相対的な低下 (%pred).
- FVC が 5%以上 10%未満相対的に低下 (%pred) しており、かつ site investigator が呼吸器症状が悪化していると判断.
- FVC が 5%以上 10%未満相対的に低下 (%pred) しており、かつ site investigator が胸部画像検査 (HRCT スキャン) の線維性変化の範囲が 10%以上増加していると判断.
- site investigator が、FVC の変化とは無関係に呼吸器症状が悪化しており、かつ胸部画像診断 (HRCT スキャン) の線維性変化の範囲が 10%以上増加している、と判断.

0.6 対象症例

国内各施設で 24 ヶ月以内に間質性肺疾患を指摘された症例。"特に 6 ヶ月以内に施設診断をされた症例"

0.7 被験者の選択

0.7.1 適格規準

以下の規準を全て満たす症例を適格とする。性別は問わない。

- (1) 登録時に間質性肺疾患を認める症例のうち、各施設で 24 ヶ月以内に新規に間質性肺疾患を指摘された症例。

診断は、2018 年と 2013 年に発行された ATS/ERS/JRS/ALAT の IPF ガイドライン(1)、特発性間質性肺疾患 (IIP) ステートメント(2)、および対応する各疾患ガイドラインに準拠する。膠原病の診断は米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会(ACR/EULAR)で提唱している診断基準ないし分類基準に準じる。膠原病の診断は可能な限り膠原病専門医か、膠原病や自己免疫疾患を専門にする医師による診断が望ましいが、各施設に該当者がいない場合はこの限りでない。膠原病は発症していないが膠原病の特徴をいくつか持つ IPAF (interstitial pneumonia with autoimmune features)は、現行の IIP ステートメント通り特発性間質性肺疾患として扱う(3)。その他の二次性間質性肺疾患(薬剤肺障害、過敏性肺炎、等)は除外しない。

- (2) 登録時に、20 歳以上の症例。
- (3) 本研究内容について十分な説明を受け、本研究への参加と経過観察の実施について文書による同意が得られている症例。

0.7.2 除外規準

以下の規準のいずれかに該当する症例は、本研究から除外する。

- (1) 呼吸機能検査など、本研究で実施される諸検査を実施する予定のない症例
- (2) 登録時点までに肺葉切除術以上の肺切除を施行した症例
- (3) 中央診断チームが診断を行うまでに、間質性肺疾患の診断を行うのに十分な問診、検査が予定されていない患者。

0.8 目標症例数

新規に間質性肺疾患を指摘された 2700 例程度

0.9 研究期間（予定）

登録期間：2020 年 7 月～2022 年 10 月（2 年 4 ヶ月間）

追跡期間：最終登録終了後 3 年間

試験期間：2020 年 5 月～ 2026 年 7 月（6 年 3 ヶ月間）

データ集計・解析期間：2020 年 7 月～2027 年 1 月（6 年 7 ヶ月間）

研究期間：2020 年 5 月～2036 年 7 月（16 年 3 ヶ月間）

0.10 症例登録の手順

中央登録方式による症例登録を以下の手順によって行う。

- (1) 研究責任医師または分担医師は、文書による被験者からの同意を取得した後、対象症例が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認した後、EDC システムにより症例を登録する。

- (2) PROMISE 研究事務局は、EDC システムにおいて当該症例の適格規準および除外規準などの適格性についてシステムチェックを行い、疑問があれば研究責任医師または分担医師にシステム上で確認依頼をする。
- (3) EDC システムに症例が登録されると、自動的に症例番号を発行する。
- (4) 当該症例の登録終了後、EDC システム上に登録症例の適格性、症例番号が表示される。研究責任医師または分担医師は、その内容を確認する。

0.11 画像、肺病理組織標本の提出先

匿名化した胸部レントゲン画像と CT 画像は、EDC システム上に配置される各症例毎の専用 Web リンクページよりアップロードを行う。アップロードが困難な場合に限り、匿名化した DICOM 画像を DVD-R 等のメディア媒体で下記へ郵送する。

画像郵送先：

PROMISE 研究事務局

名古屋大学医学部附属病院 メディカル IT センター

TEL: 052-744-2077 FAX: 052-744-2077

肺病理組織標本は下記まで郵送する。

病理組織標本郵送先：

PROMISE 研究事務局

名古屋大学医学部附属病院 メディカル IT センター

〒466-8560 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65

TEL: 052-744-2077

FAX: 052-744-2077

0.12 検体・データの流れ

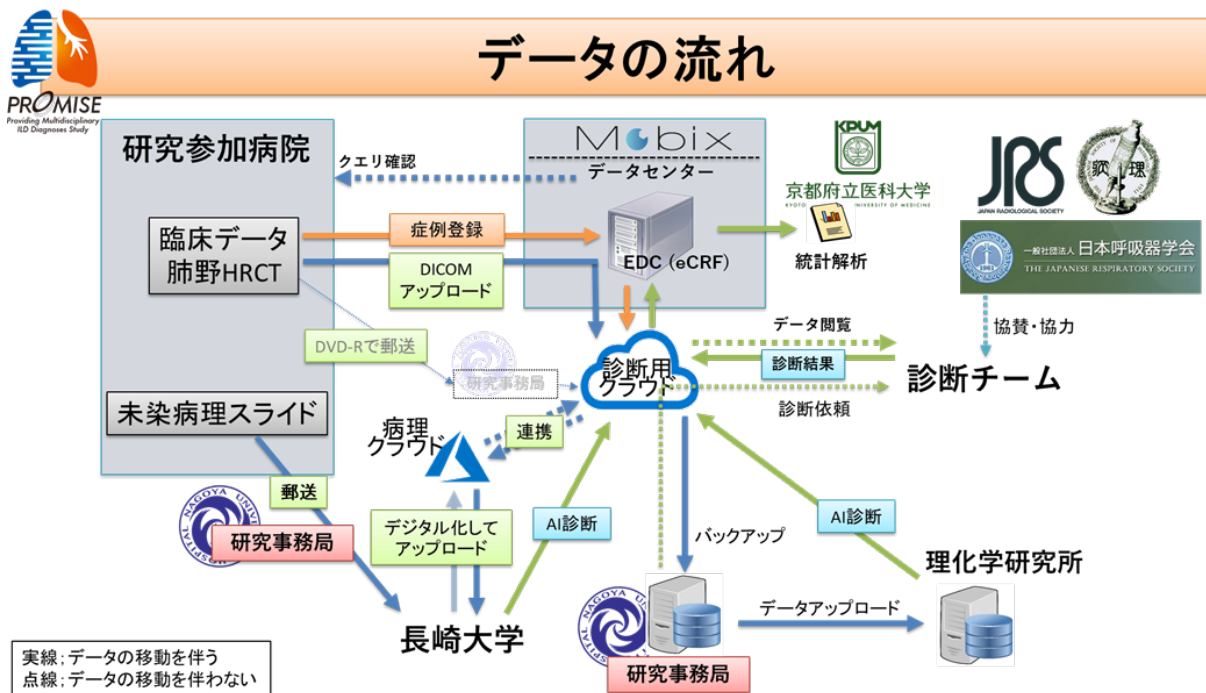


図 0.12 検体・データの流れ

0.13 検査注意事項

0.13.1 胸部 HRCT 条件

胸部 HRCT は、1.25mm厚以下のスライス厚で高周波数強調関数を用い、全肺かつ両肺の連続撮影をすること。

0.14 観察・検査項目及びスケジュール

「表 0.14 観察・検査項目及びスケジュール」

調査項目	登録 24 ヶ月以内	登録時	12 ± 3 か月毎#
施設診断名ならびに診断名変更		◎	◎
間質性肺疾患指摘日と診断日	◎		
予後情報（転帰、日付、死亡の場合は原因）			◎
患者背景		◎	
症状		◎	◎****
身体所見		◎	
臨床検査	血液・尿検査	◎	
	膠原病関連自己抗体	◎	
	SpO ₂	◎	
	動脈血液ガス分析	○	

	呼吸機能検査*	○	◎	◎
	6 分間歩行試験		○	
画像検査	胸部レントゲン		◎	
	胸部単純 HRCT		◎	◎*****
肺生検	外科的肺生検もしくはクライオ生検の有無，病理スライド	○		
	気管支鏡下肺生検の有無及び病理所見（各施設の所見）	○		
臨床イベント（肺癌，急性増悪，肺移植，在宅酸素療法の有無），診断日			◎	◎
呼吸症状の悪化の有無（登録時は 24 ヶ月以内と比較，その後は登録時と比較）			◎	◎
胸部 CT 上の線維性変化の悪化の有無（登録時は 24 ヶ月以内と比較，その後は登録時と比較）			◎	◎
治療情報** / 副作用***		◎		◎

◎：調査項目

#：1 ヶ月を 30 日として計算．

*；登録時は FVC, FEV1, DLco を記載する．1 年毎の経過では FVC, FEV1 を記載する．

**；治療情報は抗線維化薬，ステロイド（プレドニゾロン換算で 1 日あたり 5mg 以上の使用），免疫抑制薬の使用を収集．

***；抗線維化薬によると思われる副作用（CTCAE Grade3 以上の副作用の発現のみ収集）

****；呼吸症状の悪化の有無のみ収集．

*****；12 ヶ月毎の胸部単純 HRCT の画像収集は行わない．36 ヶ月後の胸部単純 HRCT の画像収集は行う。

0.15 略号および用語の定義一覧

略語	正式名称（英語）	日本語訳又は定義
ALAT	Latin American Thoracic Association	ラテンアメリカ呼吸器学会
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ATS	American Thoracic Society	アメリカ呼吸器学会
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ（GPT に同じ）
ARS	aminoacyl tRNA synthetase	抗アミノアシル tRNA 合成酵素
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（GOT に同じ）
CRC	Clinical Research Coordinator	試験協力者
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
Cr	Creatinine	クレアチニン
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
COI	conflict of interest	利益相反
COP	Community of Practice	コミュニティ・オブ・プラクティス
CPFE	combined pulmonary fibrosis and emphysema	気腫合併肺線維症
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
DICOM	Digital Imaging and Communication in Medicine	ダイコム
DIP	desquamative interstitial pneumonia	剥離性間質性肺疾患
DLco	diffusing capacity of lung for carbon monoxide	肺拡散能力
EDC	Electronic Data Capture	電子的臨床検査情報収集
ERS	European Respiratory Society	ヨーロッパ呼吸器学会
FEV1	Forced Expiratory Volume in one second	一秒量
FVC	Forced vital capacity	努力性肺活量
GHNC	Gaussian Histogram Normalized Correlation	
HRCT	high-resolution computed tomography	高分解能 CT
IIPs	Idiopathic interstitial pneumonias	特発性間質性肺疾患
iNSIP	Idiopathic Non-specific interstitial pneumonia	特発性非特異性間質性肺疾患
IPF	Idiopathic Pulmonary Fibrosis	特発性肺線維症

iPPFE	Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis	特発性上葉優位型肺線維症
JRS	Japanese Respiratory Society	日本呼吸器学会
KL-6	Sialylated carbohydrate antigen KL-6	シアル化糖鎖抗原 KL-6
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸デヒドロゲナーゼ
LIP	Lymphocytic interstitial pneumonitis	リンパ球性間質性肺疾患
MDD	multi-disciplinary discussion	集学的検討
mMRC	Modified Medical Research Council	修正息切れスケール
MPO-ANCA	myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody	抗好中球細胞質ミエロペル オキシダーゼ抗体
6MWT	6-minute walk test	6 分間歩行試験
NSIP	Non-specific interstitial pneumonia	非特異性間質性肺疾患
PPFE	pleuroparenchymal fibroelastosis	上葉優位型間質性肺疾患
PS	Performance Status	全身状態
RB-ILD	Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease	呼吸細気管支炎を伴う間質 性肺疾患
RF	Rheumatoid factor	リウマチ因子
SP-D	surfactant protein-D	肺サーファクタントプロテ イン D
SS-A	Sjögren's-syndrome-related antigen A	Sjögren 症候群関連抗原 A
T-Bil	Total Bilirubin	総ビリルビン
SDV	Source Data Verification	原資料との照合
SpO2	Arterial oxygen saturation by pulse oximetry	経皮的動脈血酸素飽和度
UMIN	University Hospital Medical Information Network	大学病院医療情報ネットワ ーク

目次

0. 概要	II
0.1 研究デザイン	II
0.2 研究課題	III
0.3 研究の種類	III
0.4 研究の目的	III
0.5 調査項目	III
0.5.1 主要調査項目	iii
0.5.2 副次調査項目	iii
0.6 対象症例	III
0.7 被験者の選択	IV
0.7.1 適格規準	iv
0.7.2 除外規準	iv
0.8 目標症例数	IV
0.9 研究期間(予定)	IV
0.10 症例登録の手順	IV
0.11 画像、肺病理組織標本の提出先	V
0.12 検体・データの流れ	VI
0.13 検査注意事項	VI
0.14 観察・検査項目及びスケジュール	VI
0.15 略号および用語の定義一覧	VIII
1 背景と研究計画の根拠	5
1.1 間質性肺疾患の背景	5
1.2 本研究の意義	6
1.3 研究参加に伴って予想される利益と不利益	6
2 研究の目的	6
3 研究のデザイン	7
3.1 研究の種類	7
3.2 対象症例	7
3.3 研究の調査項目	7
3.3.1 主要調査項目	7
3.3.2 副次調査項目	7
3.4 研究デザイン	9
3.5 目標症例数	10
3.6 目標症例数の設定根拠	10
4 被験者の選択	10
4.1 適格規準	10
4.2 除外規準	11
5 被験者ごとの中止規準	11
6 本研究で用いる診断基準	11
6.1 IIPs 診断分類	12
6.1.1 PPFE	12
6.1.3 NSIP+OP	13
6.1.4 喫煙関連間質性肺炎	13
6.2 過敏性肺炎	13
6.3 膠原病関連間質性肺疾患	14

6.4 その他の二次性間質性肺疾患	14
7 登録	14
7.1 施設及び研究責任医師・分担医師の登録	14
7.2 EDC システム	14
7.3 症例登録の手順	15
7.4 登録事務局	15
7.5 登録に際しての注意事項	15
7.6 登録されなかった被験者の取り扱い	15
7.7 登録後の施設移動	16
8 研究方法・収集項目	16
8.1 検体・データの流れ	16
8.2 臨床情報	16
8.3 画像データ	16
8.3.1 胸部CT撮像条件	17
8.4 病理組織標本	17
8.5 クラウド型データベース	17
8.6 呼吸機能検査	17
8.7 中央判定	18
9 検査・観察項目及び実施時期	18
9.1 患者背景	18
9.2 登録前 24 ヶ月以内の検査項目（登録より 6 ヶ月以上前に ILD を指摘されている場合）	19
9.3 登録時の身体所見と検査項目	19
9.4 観察期間中の身体所見と検査項目	20
9.4.1 12 ± 3 か月ごとに実施する検査項目	20
9.5 登録施設および主治医の情報	22
10 調査項目及び評価規準	22
10.1 登録時の間質性肺疾患の分類別頻度、患者背景や画像特徴量を含む収集項目から診断寄与因子の抽出と疾患進行・予後予測因子の抽出、および診断予測・疾患進行予測・予後予測・治療効果予測アルゴリズムの作成	22
10.2 間質性肺疾患分類別生存期間/無増悪生存期間	22
10.3 間質性肺疾患の急性増悪率	22
10.4 ILD 重症度別予後識別能評価	23
10.5 診断精度 (MDD 再診断)	23
10.6 HRCT 定量	23
10.7 その他	24
10.8 副作用評価	24
10.8.1 抗繊維化薬使用歴のある症例における副作用の収集	24
10.8.2 抗線維化薬使用歴のある症例における死亡情報の収集	24
11 報告書の種類と提出期限	24
12 データの集積及び統計解析	25
12.1 データの集積及び取扱い	25
12.2 データの集計解析	25
12.3 主要調査項目に関する解析	25
12.4 副次調査項目に関する解析	25
12.5 中間解析・最終解析	26
13 研究全体の中止又は中断	26
13.1 研究全体の中止	26

13.2 研究全体の中断	26
14 研究期間（予定）	26
14.1 研究実施期間	26
14.2 被験者の研究参加予定期間	26
15 倫理的事項	27
15.1 遵守すべき諸規則	27
15.2 被験者への説明と同意	27
15.3 説明事項	27
15.4 倫理審査委員会等の承認	27
15.5 プライバシーの保護	28
15.6 実施計画書の遵守	28
15.7 健康被害に対する補償	28
15.8 被験者およびその関係者からの相談等への対応	28
16 実施計画書の変更及び逸脱	29
16.1 実施計画書の内容変更	29
16.2 説明文書の内容変更	29
16.3 実施計画書からの逸脱	29
17 品質管理および品質保証	30
17.1 中央モニタリングとリスクベースモニタリング	30
17.2 監査	30
18 資料・記録の保存	30
19 所属施設の長への報告内容および方法	30
20 利益相反と研究の費用負担	30
20.1 資金源及び財政上の関係	30
20.2 利益相反	31
20.3 研究治療に関する費用	31
21 研究成果の帰属	31
21.1 研究成果の帰属について	31
21.2 研究データの二次利用について	31
22 研究成果の公表	31
23 研究実施計画の事前登録	32
24 臨床研究実施体制	32
24.1 研究代表者	32
24.2 PROMISE 研究事務局	32
24.3 PROMISE 研究支援事務局	33
24.4 中央判定委員責任者	33
24.5 統計解析責任者と担当者	33
24.6 疫学責任者と担当者	33
24.8 膠原病科顧問	34
24.9 PROMISE データセンター	34
24.9.1 PROMISE データセンターの役割と責務	34
24.10 びまん性肺疾患データベースおよび AI 診断システム開発運営委員会と研究アドバイザー	34
24.10.1 びまん性肺疾患データベースおよび AI 診断システム開発運営委員会	34
24.10.2 研究アドバイザー	34
24.11 研究参加施設および研究責任医師	34

24.12 問い合わせ先	35
24.13 アルゴリズム作成・検証補助	35
25 参考文献.....	35

1 背景と研究計画の根拠

1.1 間質性肺疾患の背景

間質性肺疾患は、肺の間質を炎症や線維化病変の場とする疾患の総称で、国の難病に指定されている。間質性肺疾患の原因は多岐にわたるが、原因が特定できないものは特発性間質性肺疾患（IIPs）と呼ばれ、さらにいくつかのサブタイプに分けられる(2)。IIPsの中でも、特発性肺線維症（IPF）では息切れが徐々に進行し、肺の線維化は進行性に悪化する(4)。生存期間中央値が2～3年、5年生存率が30%と予後不良の疾患である(4)。

近年、IPFでは2つの抗線維化薬の有効性が証明され(5, 6)、国際ガイドラインでも使用が条件的に推奨されている(7)。一方、ステロイド薬や免疫抑制薬の治療は推奨されないが、膠原病に伴う間質性肺疾患（CTD-IP）や非特異性間質性肺疾患（NSIP）ではステロイドや免疫抑制薬が有効な場合も多い。このように、間質性肺疾患の原因やタイプを鑑別することは治療方針に大きく影響を与えるため、診断の正確性が求められるようになっていく。しかし間質性肺疾患の正確な診断は難しく、現実には未診断の間質性肺疾患患者は非常に多い。

現在考えられている間質性肺疾患診断における問題点は下記である。

- イ) 間質性肺疾患の診断精度は臨床経験に依存し(2)、また専門施設の方がより診断一致率が高いとされる(8)。加えて診断に際しては、“間質性肺疾患に精通した”臨床医、放射線科医、病理医による多分野連携的な討議による診断（multidisciplinary discussion:MDD）が必要で(2)、“週1回会議を行う事”を前提としているが(9)、本邦で同一施設に臨床、画像、病理の間質性肺疾患のエキスパートがそろうグループは非常に少なく、現実には全間質性肺疾患患者をMDDで診断する事は難しい。また、MDD診断によって①施設診断が変更されるか、②治療選択に影響するか、③予後や疾患進行を改善するか、はわかっていない。またMDDは診断者同士が直接会う必要があるか、オンライン会議で良いか、診断過程の必要な記録要件、診断者の必要要件、などの要件定義はされていない。
 - ロ) これまでの後ろ向き研究は特発性間質性肺疾患、膠原病間質性肺疾患、など疾患を特定したデータと、間質性肺疾患を専門にしている限定された研究者による選択バイアスが強い研究であり、実臨床を反映した研究ではない。このため間質性肺疾患の専門・非専門にかかわらず、WebベースのMDDと診断オントロジーを使用して、JRS認定施設からすべての間質性肺疾患を対象にした前向きコホート研究を行うことで、IPF、結合組織疾患関連間質性肺疾患、および/または慢性過敏性肺炎などの各分類間質性肺疾患の相対的罹患率を明らかにすることは意義がある。
 - ハ) 専門病院と比較して、一般の病院では間質性肺疾患に対する検査項目が少なく診断に至らない場合が多いと予想される。さらに、必要なデータが欠損したデータセットからは、精緻なエビデンスは生まれないが、また、検査項目の診断における意義についての検討も十分ではない。
- 二) 現在の間質性肺疾患の診断分類に基づく診断では確定診断がつかないことも多く、また、診断の一致率が不十分という問題点があるため、予後予測や治療選択に基づく疾患分類の重要性が唱えられているが、精度の高い予後予測ができないため、現在の診断分類と重症度分類が用いられている。

木) 近年、進行性線維性の間質性肺疾患に対して抗線維化薬であるニンテダニブが有効である事が示されたが(10)、リアルワールドでは有用性は調べられていない。また、進行性線維性の間質性肺疾患の頻度や臨床経過についても不明な点が多い。

上記問題点を解決するため、全ての間質性肺疾患患者に対し、各施設の医師とインタラクティブに前向き MDD 診断を行うプラットフォームを整備し、精緻なデータを収集して研究する必要がある。さらに MDD 診断の要件定義を行って標準化する事で、質の高い診療につなげる必要がある。

研究代表者らは、すでに間質性肺疾患から特発性肺線維症を診断するプロトタイプ AI を開発し、典型的な条件下で感度 88%、特異度 88%であった。病理診断においても、プロトタイプ AI が開発されており、同様に感度 80%、特異度 88%、精度 85%の結果であった。さらに性能の向上した AI を MDD 診断の補助に使用する事で、MDD 診断の精度と速度を飛躍的に向上させることを目的とする。また高精度の予後予測 AI を構築し、予後に基づく層別化を行って疾患概念を変革し、治療介入を至適に行える疾患概念と重症度を創出する事を目的とする。

1.2 本研究の意義

上記の如く間質性肺疾患は不明な点が多い。Web ベースの前向き観察研究を行うことで、間質性肺疾患の専門病院・非専門病院に関わらず、実臨床下における間質性肺疾患の各疾患の相対的罹患率、疾患進行、予後、治療の傾向、現行のガイドラインの問題点、診断精度、進行性の表現型が把握でき、今後の診断や治療に大きな貢献ができるものと考ええる。

1.3 研究参加に伴って予想される利益と不利益

予想される利益

この研究の結果により、間質性肺疾患の疾患進行、予後、診断精度が明確となり、間質性肺疾患の個別化医療へ寄与する事と予後の向上に寄与する事が期待される。また、この研究に参加する研究対象者の直接的な利益は、MDD による中央判定を 2 回（登録時と登録 3 年後）行うため、継続して高い診断精度が得られ、実臨床に反映できると考えられる。

予想される不利益と危険

研究対象者に対して血液検査、呼吸機能検査、胸部単純 HRCT 等の検査を実施することによる血管損傷、医療費、放射線被爆などの負担が発生するが、日常診療の範疇を逸脱していないため、本研究による不利益は発生しない。

2 研究の目的

間質性肺疾患の専門病院・非専門病院に関わらず、Web ベースの MDD 診断と診断オントロジーを使用して、本邦における間質性肺疾患（間質性肺疾患）の各疾患(特発性肺線維症(IPF)・膠原病関連間質性肺疾患・慢性過敏性肺炎など)の相対的罹患率を調査すること。また、間質性肺疾患患者の疾患、進行およびベースラインパラメータ、HRCT 画像、パターンの関係を明らかにし、臨床アウトカム予測モデルを作成する。さらに間質性肺疾患の中で進行性の表現型を調査すること。

3 研究のデザイン

3.1 研究の種類

中央登録方式による，侵襲を伴わない多施設共同前向き観察研究

3.2 対象症例

国内各施設で登録時に間質性肺疾患を認める症例のうち，24 ヶ月以内に間質性肺疾患を新規に指摘された症例。

3.3 研究の調査項目

3.3.1 主要調査項目

リアルワールドで，MDD 診断に基づく間質性肺疾患（IPF を含む特発性間質性肺疾患，膠原病関連間質性肺疾患，慢性過敏性肺炎など）の相対的罹患率を調べる。

3.3.2 副次調査項目

- ・ 予後・急性増悪発症を含む疾患進行と，ベースラインパラメータ，HRCT 画像，CT 画像パターンの関係を明らかにし，予後・急性増悪発症を含む疾患進行を予測するモデルを作成する。

本研究における疾患進行の定義は下記とする。

表：疾患進行の定義

<p>24 カ月以内に以下の基準の少なくとも 1 つを満たす事：</p> <p>① FVC の 10%以上の相対的な低下（%pred）。</p> <p>② FVC が 5%以上 10%未満相対的に低下（%pred）しており，かつ site investigator が呼吸器症状が悪化したと判断。</p> <p>③ FVC が 5%以上 10%未満相対的に低下（%pred）しており，かつ site investigator が胸部画像検査（HRCT スキャン）の線維性変化の範囲が 10%以上増加したと判断。</p> <p>④ site investigator が，FVC の変化とは無関係に呼吸器症状が悪化しており，かつ胸部画像診断（HRCT スキャン）の線維性変化の範囲が 10%以上増加した，と判断。</p>

- ・ 間質性肺疾患の診療経験の程度により分類された施設群毎の各施設診断と中央診断の一致率を明らかにする。また，登録 3 年後の MDD 診断を用いてオントロジーの有用性を検討する。
- ・ 間質性肺疾患，特に IPF を診断するための機械学習アルゴリズムを作成し，検証する。
- ・ 間質性肺疾患を診断するために重要な要因を明らかにする。
- ・ 予後や疾患進行を予測する機械学習アルゴリズムを作成し，検証する。
- ・ 個々の治療反応に基づき，適切な治療戦略を推奨するシステムを作成する。
- ・ 各間質性肺疾患で適切と考えられる治療に関係なく疾患進行を認める表現型を調査する。
- ・ 各間質性肺疾患の急性増悪の発症，および発症後の予後を含む経過を調査する。
- ・ 予後・急性増悪発症・疾患進行に対して，既存の肺 HRCT 解析ソフトと放射線科医の肉眼的定量スコアの有用性を評価する。

|

|

•

3.4 研究デザイン

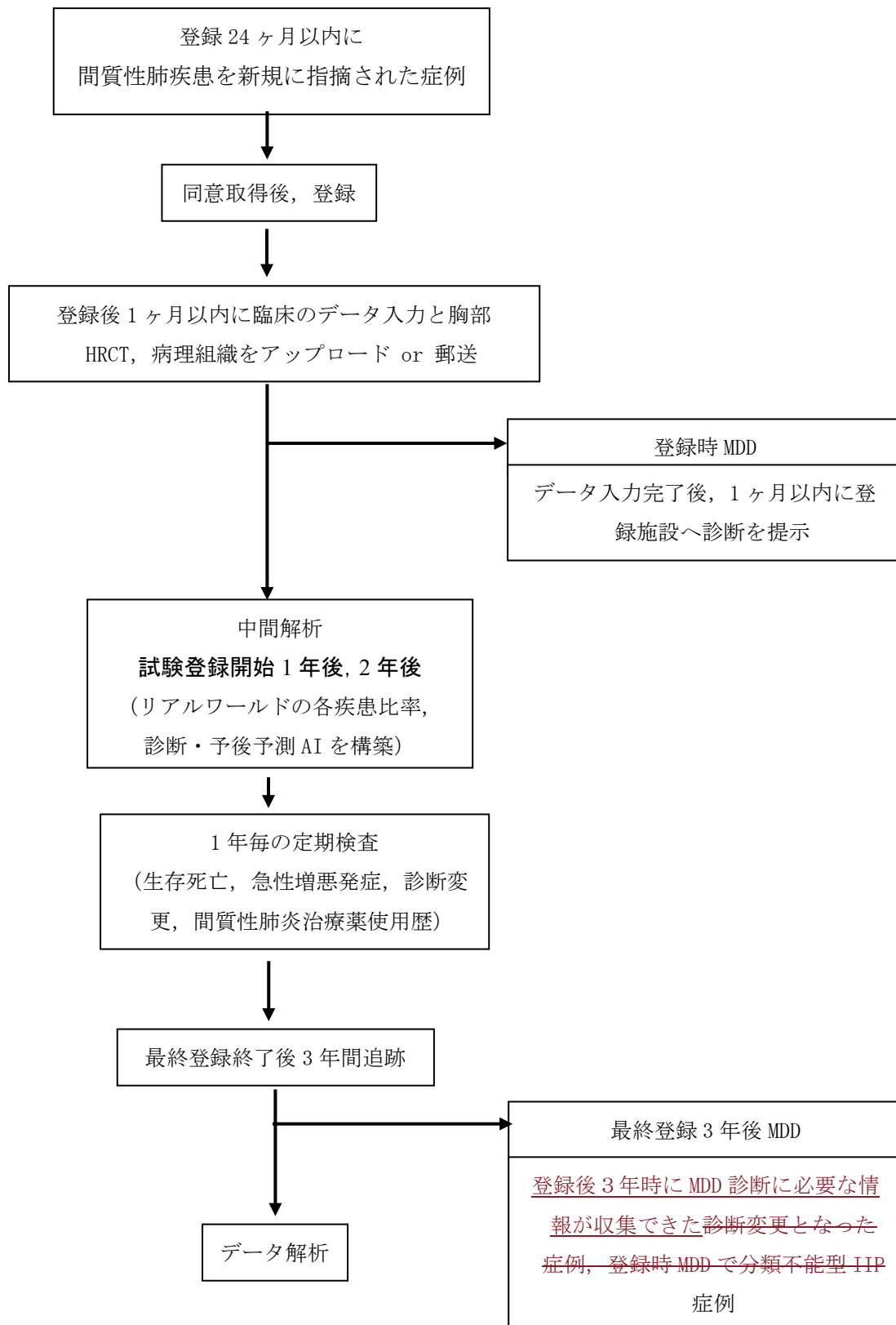


図 3.4 研究デザイン

3.5 目標症例数

新規診断の間質性肺疾患 2700 例

3.6 目標症例数の設定根拠

この前向きコホート研究には、サンプルサイズの計算に関して有用な先行研究は乏しい。結果を分析するために、主に記述的な統計的手法が選択される。先行研究の一つである IPF レジストリである INSIGHT-IPF 試験のサンプルサイズは少なくとも 500 人の IPF 患者であり(11)、同様に IPF-PRO 試験は 300 人の IPF 患者であった(12)。したがって、他のコホートとの比較を可能とし、かつ有意な結果を得るのに十分な数には、IPF 患者 200 人以上がこの前向き研究に登録される必要がある。日本での先行レジストリ研究である JIPS レジストリでは、日本の 85 施設で 16 か月あたり 868 人の IIP 患者が登録された。各施設で IIP のうち約 30～40%が IPF 患者であり、少なくとも 260 人の IPF 患者が登録された。さらに、本邦の公立陶生病院の後ろ向きコホート研究に基づくと、2 次性間質性肺疾患患者は全間質性肺疾患患者の約 25～40%であった。また、厚生労働省びまん性肺疾患研究班で行われた事前アンケート調査に基づくと、706 の日本呼吸器学会認定施設のうち最大約 30%がこの研究に参加する可能性がある。多くの間質性肺疾患非専門施設がこの研究に参加することを考慮して、各施設の間質性肺疾患の潜在的な登録患者は、先行研究の 50%と想定される。したがって、全体として登録期間 24 ヶ月間で、日本の約 85～210 の施設から 870～2700 例の間質性肺疾患患者が登録可能かつ目標症例数とした。

注；上記算出方法

JIPS 研究から予想される、1 施設あたり 1 ヶ月間に登録される IIP の人数；868 人 / 16 ヶ月 / 85 施設…①

JIPS 研究と公立陶生病院コホートから予想される、1 施設あたり 1 ヶ月間に登録される ILD の人数；①÷(60% ～ 75%)…②

参加登録施設；85 ～ (706 × 30%)…③

1 施設あたり 1 ヶ月間に登録される ILD の人数の補正係数；0.5

登録期間；24 ヶ月

以上より、②÷③×0.5×24＝870～2700 例と算出した。

4 被験者の選択

4.1 適格規準

以下の規準を全て満たす症例を適格とする。性別は問わない。

- (1) 登録時に間質性肺疾患を認める症例のうち、各施設で 24 ヶ月以内に新規に間質性肺疾患を指摘された症例。

(診断は、2018 年と 2013 年に発行された ATS/ERS/JRS/ALAT の IPF ガイドライン(1)、特発性間質性肺疾患 (IIP) ステートメント(2)、および対応する各疾患ガイドライン、に準拠

する)。

膠原病の診断は米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会(ACR/EULAR)で提唱している診断基準ないし分類基準に準じる(13-24)。膠原病の診断は可能な限り膠原病専門医か、膠原病や自己免疫疾患を専門にする医師による診断が望ましいが、各施設に該当者がいない場合はこの限りでない。膠原病は発症していないが膠原病の特徴をいくつか持つ IPAF(interstitial pneumonia with autoimmune features)は、現行の IIP ステートメント通り特発性間質性肺疾患として扱う(3)。その他の二次性間質性肺疾患(薬剤肺障害、過敏性肺炎、等)は除外しない。間質性肺疾患の指摘とは、各参加施設において胸部 CT で間質性肺疾患を認め、肺機能による病状把握を行ったか、間質性肺疾患の自覚症状の問診を行った事と規定する。

- (2) 登録時に、20 歳以上の症例
- (3) 本研究内容について十分な説明を受け、本研究への参加と経過観察の実施について文書による同意が得られている症例

4.2 除外規準

以下の規準のいずれかに該当する症例は、本研究から除外する。

- (1) 呼吸機能検査など、本研究で実施される諸検査を実施する予定のない症例
- (2) 登録時点までに肺葉切除術以上の肺切除を施行した症例
- (3) 診断チームが診断を行うまでに、間質性肺疾患の診断を行うのに十分な問診、検査が予定されていない患者。

5 被験者ごとの中止規準

以下の規準のいずれかに該当する症例は、「9 検査・観察項目及び実施時期」で定められた検査・観察を中止する。

- (1) 研究対象者より同意の撤回が求められた場合
- (2) 研究責任医師または分担医師が研究を継続できないと判断した場合
- (3) 登録後に不適格が判明し、研究継続が患者の不利益になると判断された場合

6 本研究で用いる診断基準

下記に記載された診断分類を用いるが、診断が難しい場合は”判定不能”を選択する。

各疾患分類に診断する場合は診断の確信度を下記から選択する(25)。外科的肺生検の有無は問わない。これは、前述のように ILD の診断は、例えば肺癌のように診断がクリアカットに行なう事が困難であるため、診断医がどの程度自信を持って診断しているかが、治療戦略を考える上で重要であるためである。

- Confident diagnosis (明確な診断)：選択した診断が、90%以上の確率で正答していると考える。
- High confidence(高い自信)：選択した診断が、70-89%の確率で正答していると考える。
- Low confidence(低い自信)：選択した診断が、51-69%の確率で正答していると考える。
- Very Low confidence(非常に低い自信)：選択した診断が、30-50%の確率で正答していると考える。

6.1 IIPs 診断分類

2018 年の ATS/ERS/JRS/ALAT の特発性肺線維症診断ガイドライン(1), 2013 年の ATS/ERS の間質性肺疾患分類ステートメント(2)に基づいて分類する。ただし、現在のガイドラインでは規定されていない新規の分類項目については、NSIP+OP、喫煙関連間質性肺炎のみ診断分類として使用する。

表 1 IIPs 国際分類

<ul style="list-style-type: none"> ・ 主要 IIPs <ol style="list-style-type: none"> 1. 特発性肺線維症 (IPF) 2. 特発性非特異性間質性肺疾患 (NSIP) 3. 呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患 (RB-ILD) 4. 剥離性間質性肺疾患 (DIP) 5. 特発性器質化肺炎 (COP) 6. 急性間質性肺疾患 (AIP)
<ul style="list-style-type: none"> ・ 稀な IIPs <ol style="list-style-type: none"> 7. 特発性リンパ球性間質性肺疾患 (LIP) 8. 特発性 pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE)
<ul style="list-style-type: none"> ・ 分類不能型 IIPs (Unclassifiable IIPs)

参考に、2018 年 ATS/ERS/JRS/ALAT の IPF ガイドライン(1)に記載されている IPF 診断基準を下記に掲載する。

表. IPF 診断基準 (2018 年 IPF ガイドラインより抜粋)

	病理パターン			
	UIP	Probable UIP	Indeterminate for UIP	Alternative diagnosis
HRCT パターン	UIP	IPF	IPF	Non-IPF
	Probable UIP	IPF	IPF(Likely)	Non-IPF
	Indeterminate for UIP	IPF	IPF(Likely)	Non-IPF
	Alternative diagnosis	IPF(Likely)	Non-IPF	Non-IPF

6.1.1 PPFE

上葉に限局ないし上葉優位の間質性肺疾患とする。下記表の改定診断基準のうち、すべてを満たすものを PPFE とする。程度については各施設の判断に委ねる。外科的肺生検の有無は問わない。

表：PPFE 診断基準(文献(26) Radiologically possible IPPFE 基準より一部改変)

- | |
|---------------------------|
| 1. 緩徐に進行する乾いた咳または労作性呼吸困難。 |
|---------------------------|

2. HRCT で両側上葉優位に多発する，牽引性気管支拡張を伴う胸膜直下の肺泡性のコンソリデーション(airspace consolidation).
- 3.胸部 X 線で両側肺門の上方シフト，または HRCT で上葉の体積減少.
- 4.下記のような既知の原因を持つ他の疾患の除外
(慢性過敏性肺炎，膠原病，職業関連肺疾患，造血幹細胞または肺移植関連肺疾患)

6.1.3 NSIP+OP

現時点では疾患概念として確立しておらず分類不能型間質性肺疾患の位置づけとなる。

NSIP with OP overlap, fibrosing OP, subacute IP, OP with supervening fibrosis などとほぼ同義である。臨床的には，亜急性経過が多く，時に慢性経過例を認める。自己免疫性疾患（特に筋炎症候群や抗ARS抗体症候群）例に多い。HRCT では，下肺野優位，気管支血管束に沿った浸潤影，多くは容積減少を伴う。病理では，肺泡隔壁線維化への組み込み型 OP を伴う NSIP で，OP, NSIP, さらに DAD との鑑別が困難である。

6.1.4 喫煙関連間質性肺炎

喫煙に関連した間質性肺炎の一型で，現時点では疾患概念として確立しておらず分類不能型間質性肺疾患の位置づけとなる。

既存の疾患概念である特発性肺線維症(IPF)，剥離性間質性肺炎(DIP)，呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患(RB-ILD)，ランゲルハンス細胞性組織球症(LCH)とは異なる。典型的には，HRCT では，下肺野やや内層に GGO を認め，典型的には嚢胞が出現し徐々に拡大，胸膜直下は比較的保たれ，気腫化も伴いうる。病理では，気道中心性の線維化を伴う嚢胞性病変(airway-centered cystic lesions with fibrosis)を呈する。

6.2 過敏性肺炎

2020 年の ATS/JRS/ALAT の過敏性肺炎ガイドライン(27)に基づいて診断する。明らかな抗原曝露が無くても，臨床・画像上から強く想起する場合は慢性過敏性肺炎と診断するが，間質性肺疾患を来すその他の疾患を除外する事が必要である。

表. 過敏性肺炎診断基準 (2020 年 過敏性肺炎ガイドライン(27)より抜粋)

原因物質の曝露歴又は 過敏性肺炎関連の血清 IgG 上昇		HRCT パターン					
		Typical HP		Compatible with HP		Indeterminate for HP	
		あり	なし	あり	なし	あり	なし
BAL の リンパ球増多	病理						
無し 又は 未施行	Indeterminate HP 又は サンプルなし	Moderate confidence	Low confidence	Low confidence	Not excluded	Not excluded	Not excluded

増多	サンプルなし	High confidence	Moderate confidence	Moderate confidence	Low confidence	Low confidence	Not excluded
	indeterminate HP	Definite	High confidence	Moderate confidence	Moderate confidence	Low confidence	Not excluded
	Probable HP	Definite	High confidence	High confidence	Moderate confidence	Moderate confidence	Low confidence
	Typical HP	Definite	Definite	Definite	Definite	Definite	High confidence

6.3 膠原病関連間質性肺疾患

膠原病の診断は米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会(ACR/EULAR)で提唱している診断基準ないし分類基準に準じる(13, 14, 16-24). 膠原病の診断は可能な限り膠原病専門医か、膠原病や自己免疫疾患を専門にする医師による診断が望ましいが、各施設に該当者がいない場合はこの限りでない。膠原病は発症していないが膠原病の特徴をいくつか持つ IPAF (interstitial pneumonia with autoimmune features)は、現行の IIP ステートメント通り特発性間質性肺疾患として扱う(3). ANCA 関連血管炎も膠原病関連間質性肺疾患の一群として扱うが、ANCA 関連血管炎の診断基準を満たすものとする(15).

6.4 その他の二次性間質性肺疾患

対応する各ガイドラインに準拠して診断をするが、対応するガイドラインが無い場合は臨床で通常用いられている診断基準により診断を行なう。研究開始時に存在するガイドラインに関しては、研究期間中に改訂された場合も、研究開始時のガイドラインを用いて診断等を行なう。研究開始時に対応するガイドラインが存在しない場合は、研究開始時に日常臨床で用いられている基準を用い、新規にガイドラインが策定された場合も変更は行わない。下記に診断分類を示す。

診断分類；肺癌，その他の腫瘍，薬剤性肺障害，その他(自由記載)

7 登録

7.1 施設及び研究責任医師・分担医師の登録

- (1) 研究責任医師または分担医師は、所属施設の倫理審査委員会等での承認後、倫理審査委員会等承認書の写しを PROMISE 研究支援事務局に FAX またはメールで送付する。
- (2) PROMISE 研究支援事務局は、EDC システムに施設登録を行い、研究責任医師、分担医師及び研究協力者 (CRC) 等を登録する。

7.2 EDC システム

EDC システムは、インターネットを通じて臨床研究の各ステップを支援するシステムであり、個人情報機密性を確保しながら症例の選択、登録をすることができる。また、登録時記録票、経過記録票もインターネットを通じて送付することができる。研究のデータは、PROMISE 研究事務局に送付・保存される。なお、本研究で用いる機能、及び具体的な操作法については、別途操作説明書を参照の

こと。

7.3 症例登録の手順

中央登録方式による症例登録を以下の手順によって行う。

- (1) 研究責任医師または分担医師は、文書による被験者からの同意を取得した後、対象症例が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認した後、EDC システムにより症例を登録する。
- (2) PROMISE 研究事務局と研究支援事務局は、EDC システムにおいて当該症例の適格規準および除外規準などの適格性についてシステムチェックを行い、疑問があれば研究責任医師または分担医師にシステム上で確認依頼をする。
- (3) EDC システムに症例が登録されると、自動的に症例番号を発行する。
- (4) 当該症例の登録終了後、EDC システム上に登録症例の適格性、症例番号が表示される。研究責任医師または分担医師は、その内容を確認する。

7.4 登録事務局

PROMISE 研究事務局

古川 大記，寺町涼，平田あけ美（症例登録，問い合わせ連絡先）

名古屋大学医学部附属病院 メディカル IT センター

〒466-8560 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65

TEL: 052-744-2077 FAX: 052-744-2077

E-mail: promise@med.nagoya-u.ac.jp

PROMISE 研究支援事務局

メビックス株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂 1 丁目 1 1-4 4 赤坂インターシティ

電話：03-4362-4504

FAX：03-4362-4515

7.5 登録に際しての注意事項

一度登録された被験者は登録取り消し（データベースからの抹消）は行えない。重複登録の場合、いかなる場合も初回の登録情報（症例番号）を採用する。誤登録・重複登録が判明した際には速やかに PROMISE 研究事務局に連絡すること。

7.6 登録されなかった被験者の取り扱い

EDC システムにより登録不可（不適格）を確認した研究責任医師または分担医師は、当該被験者にその旨を説明する。

7.7 登録後の施設移動

本研究参加施設内の移動は許容する。_それ以外の病院への移動は打ち切りとするした場合も可能な限り「9 観察項目及び検査実施時期」に示した臨床情報を収集する。

8 研究方法・収集項目

8.1 検体・データの流れ

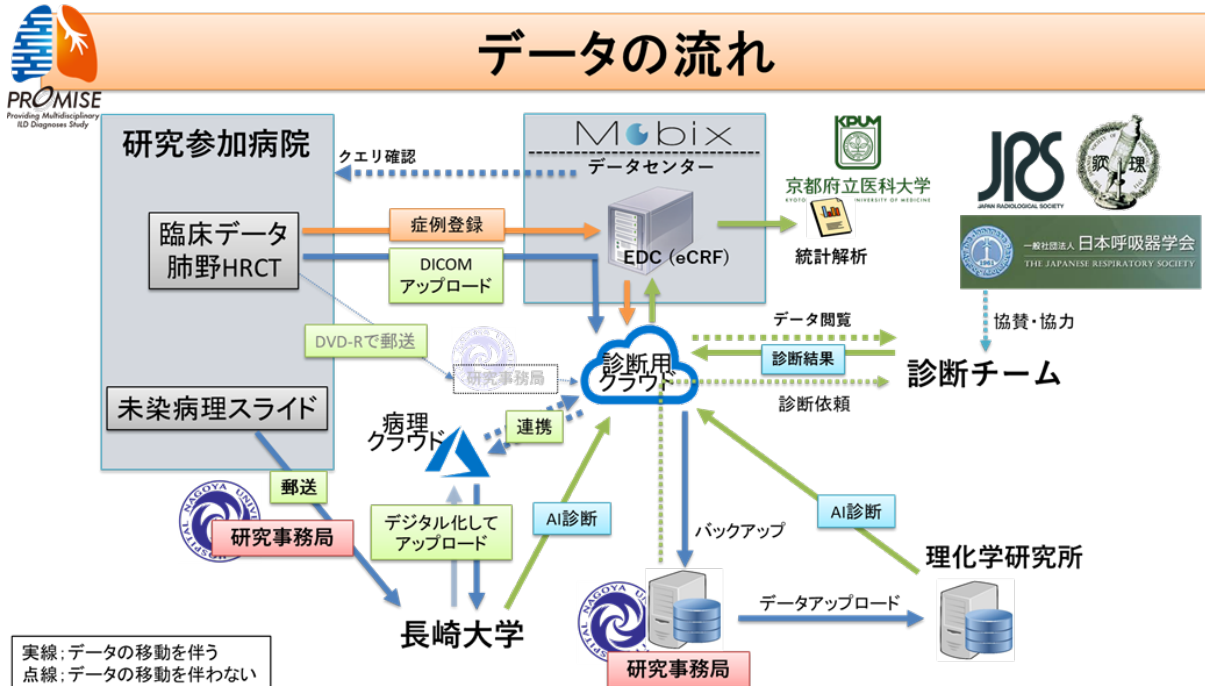


図 0.12 検体・データの流れ

8.2 臨床情報

「9 観察項目及び検査実施時期」に示した臨床情報の報告をEDCにより収集する。研究対象者の臨床情報は、PROMISE研究事務局で管理する。

8.3 画像データ

胸部 HRCT と胸部レントゲンは、各施設で匿名化し、DICOM データを症例番号に対応した専用 Web ページにアップロードするか、症例番号を記載した DVD-R 等に保管して PROMISE 研究事務局(名古屋大学医学部附属病院)に送付する。送付された DVD-R は PROMISE 研究事務局により前述の専用 Web ページにアップロードされる。アップロードされた画像情報は、専用クラウドで保存管理するが、情報保全の観点から常に研究事務局にバックアップされる。送付された DVD-R の返却は行わない。PROMISE 研究事務局の着払いとする。

8.3.1 胸部CT撮像条件

胸部 HRCT はX線CT撮影における標準化～GALACTEC～（改訂第2版）に準拠した撮影方法とする。以下の条件を満たす必要がある。1.25mm 厚以下のスライス厚の全肺の連続撮影であること。MDD用に1.25mm 厚以下のスライス厚の、高周波強調関数で再構成されたHRCTを含むこと。定量解析用に1.25mm 厚以下のスライス厚の高周波強調関数で再構成された全肺の連続画像を含むこと（片肺撮影は不可）。通常各施設で日常的に使用している画像が、定量解析用画像の条件を満たしている場合には新たに再構成する必要はない。

8.4 病理組織標本

肺病理組織標本は、各施設で対応表を作成し匿名化した未染色プレパラートを名古屋大学に送付する。その後、長崎大学でHE染色およびEVG染色を実施し、新たな研究用ラベルを貼り付けることでオリジナルラベル情報を消去し、バーチャルスライド化して管理する。送付されたプレパラートは、各施設に返却されず一定期間保管された後、破棄される。各施設からの送付は着払いとし、費用は名古屋大学が負担する。

提供する未染色プレパラートは生検箇所毎に3枚（HE染色、EVG染色、予備）ずつ、3～4μmで作成する。

8.5 クラウド型データベース

クラウド型データベースは日本国内にデータセンターを有するクラウドサービス上に構築する。同サービスはwebサーバー、ストレージ、データベース機能を有し、webブラウザ上で画像情報及び診療情報を参照できるユーザーインターフェースを介し、中央診断医師ごとに割り当てられたID/パスワードでアクセス管理されており、通信は常にSSL証明書を利用した暗号化通信で行われるためセキュリティ上安全である。

参加施設から収集された胸部CT画像・デジタル病理画像・臨床情報は、研究事務局が専門家の意見をもとに十分なセキュリティが確保され信頼性が高いと判断した研究事務局に設置するデータ格納サーバーに保存され、クラウド型データベースとのSSL通信を経由した接続で定期的にバックアップを行う。データの操作及びAIのチューニング、専門医による読影システムは、同サーバーにSSL通信可能なコンソールを用いて中央判定を行うか、共同研究機関である理化学研究所画像情報処理研究チーム内にある、個人情報保護法ガイドラインに準拠したサーバースペース内にあるワークステーションにおいてのみ許可する。病理画像におけるAIは長崎大学病理診断科研究チーム内にあるAIサーバーによる解析を行い、結果は、クラウド型データベース上に保存する。読影出力結果は担当医師が直接webインターフェース上で確認するか、研究事務局からメールにて提供病院・担当医師に返送する。

8.6 呼吸機能検査

呼吸機能検査は、各施設で対応表を作成し匿名化し、EDCに入力する。記録のコピー等は研究事務局では収集しない。収集する呼吸機能の予測値は、ATSが推奨する方法(28)で予測値を算出し、Webブラウザ上に表記される。

8.7 中央判定

中央判定 MDD は分担医師とは独立して、日本呼吸器学会のびまん性肺疾患データベースおよび AI 診断システム開発運営委員会が推薦した中央判定委員が臨床所見、画像所見、病理組織所見をもとに、間質性肺疾患の診断を行う。中央判定委員のうち、呼吸器内科医、胸部放射線科医、病理医の各 1 名の 3 名を 1 つの MDD チームとし、複数の MDD チームで中央判定を行うものとする。病理標本がない症例の MDD は、病理医を除く、2 名（呼吸器内科医、胸部放射線科医）で行う。無作為に抽出した 100 例では全チームで MDD を行い、Group 間の再現性を評価し、担保を確認する。間質性肺疾患診断の中央判定 MDD は登録時と登録 3 年後の 2 回行うが、登録 3 年後の MDD は、登録 3 年後に MDD 診断に必要な情報が収集施設診断が登録時から変更された症例と、登録時 MDD 診断で分類不能間質性肺疾患と診断されたできた症例のみとする。なお、中央判定委員は自施設の登録症例を対象とした中央判定に参加することはできない。登録時と登録 3 年後の MDD では、各症例ごとに、必要なデータが登録されてから 1 ヶ月以内に MDD による診断を提示する。登録されたデータが診断をするために不十分であった場合、MDD チームは研究事務局を通じて登録施設にデータ提供を要請する。

間質性肺疾患診断 MDD	
呼吸器内科医	1 名
胸部放射線科医	1 名
病理医	1 名

図 8.8 中央判定 MDD チーム

9 検査・観察項目及び実施時期

9.1 患者背景

以下の項目について調査する。

- (1) 同意取得日
- (2) 間質性肺疾患指摘日と診断日(年月)、施設診断名、登録後 24 ヶ月で疾患進行する想定の有無
- (3) 呼吸器症状から判断した発症形式（急性発症；1 ヶ月以内、亜急性発症；1－3 ヶ月以内、慢性発症；3 ヶ月以上、無症状）
- (4) 性別
- (5) 生年月日
- (6) 居住地(市区町村)
- (7) 喫煙歴
- (8) 間質性肺疾患の家族歴（2 親等以内、不明も可）
- (9) 生活歴：粉塵暴露有無、粉塵暴露の詳細、職業歴、環境暴露（鳥との濃厚接触、羽毛布団使用、ダウングジャケット使用、その他）
- (10) 主な並存疾患・既往歴：悪性腫瘍、虚血性心疾患、心不全、膠原病・自己免疫疾患の既往・

併存の有無と発症時期（悪性腫瘍は疾患名も記載）、治療等（自由記載）

- (11) 登録時の主な間質性肺疾患治療薬情報：開始日、種類、量
 （ニンテダニブ、ピルフェニドン、ステロイド*、免疫抑制剤**、治験薬やその他）
 *; 1 ヶ月以上、プレドニゾロン換算で 5mg/日以上使用した場合は記載。
 **; シクロスポリン、タクロリムス、シクロフォスファミド、アザチオプリン、その他(自由記載)
- (12) 主治医より判定医へのコメント（上記に追加したいことがあれば記載して下さい）

9.2 登録前 24 ヶ月以内の検査項目（登録より 6 ヶ月以上前に ILD を指摘されている場合）

- (1) ILD を初めて指摘された時点の呼吸機能検査：FVC, FEV1, 身長, 体重, 検査日(年月)
- (2) ILD を初めて指摘されてから登録時までの主な間質性肺疾患治療薬剤と治療開始日(年月)
 （ニンテダニブ、ピルフェニドン、ステロイド、免疫抑制剤、治験薬、その他、無治療）
- (3) 肺生検：外科的肺生検もしくはクライオ生検の有無・実施日・病理スライド、気管支鏡下肺生検の有無及び病理学的所見（各施設所見）
- (4) 気管支肺胞洗浄の有無及び洗浄液に関するデータ
 （回収率、総細胞数、細胞分画〔マクロファージ、リンパ球、好中球、好酸球〕、CD4/8 比）

9.3 登録時の身体所見と検査項目

記載の無いものは可能な限り登録前 3 ヶ月以内に検査を行う。登録日と同一日は可とする。欠損値がある場合は登録後 3 ヶ月以内の追記は可とする。

- (1) 身長・体重
- (2) Performance status (PS)
- (3) 症状・身体所見
 症状：咳嗽、労作時息切れ（mMRC; modified British Medical Research Council）、多発関節痛、朝のこわばり、筋痛、眼乾燥症状、口腔乾燥症状、末梢のしびれ・感覚低下、羞明
 身体所見：ばち指、fine crackles、多発関節腫脹、近位筋力低下、光線過敏、頬部・蝶形紅斑、ヘリオトロープ疹、ゴットロン徴候・丘疹、メカニクスハンド、手指硬化、指尖部潰瘍・陥凹性瘢痕、レイノー症状、膠原病科または膠原病の診療経験のある内科医/皮膚科医の診察の有無
- (4) 血液検査：白血球数、白血球分画、Alb, AST, ALT, ALP, T-Bil, CK, Cre, KL-6, SP-D, LDH, CRP, BNP(NT-proBNP)
- (5) 尿検査：尿タンパク、尿潜血
- (6) 膠原病関連自己抗体
 （抗核抗体、RF、抗 CCP 抗体、抗 SS-A 抗体、抗 ARS 抗体、MPO-ANCA (基準値上限も記載) は必須。その他は可能な限り検査)
- (7) 動脈血液ガス分析：酸素分圧 (PaO₂) (酸素投与条件も記載)、PaCO₂
- (8) 経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) (酸素投与条件も記載)

- (9) 気管支肺胞洗浄の有無及び洗浄液に関するデータ
(回収率, 総細胞数, 細胞分画 [マクロファージ, リンパ球, 好中球, 好酸球], CD4/8 比)
- (10) 呼吸機能検査: FVC, FEV1, DLco, TLC, RV, 身長, 体重
- (11) 6 分間歩行試験: 酸素投与量, 歩行距離, 最低 SpO₂
- (12) 胸部正面レントゲン
- (13) 胸部単純 HRCT
- (14) 肺生検: 6 ヶ月以内の外科的肺生検もしくはクライオ生検の有無・実施日・病理スライド,
6 ヶ月以内の気管支鏡下肺生検の有無及び病理所見 (各施設の所見)
- (15) 在宅酸素療法の有無

9.4 観察期間中の身体所見と検査項目

以下の項目について定期検査を行い, 最終登録終了後から 3 年間追跡する.

9.4.1 12 ± 3 か月ごとに実施する検査項目

- (1) 施設診断 (間質性肺疾患分類) の変更の有無 (膠原病/血管炎発症有無を含む)
- (2) 転帰 (生存, 死亡, 転院) と日付, 死亡の場合は死因
死亡例のみ, 各施設の主治医に終末期医療実態についてのアンケート調査を行う
- (3) 自覚症状: 労作時息切れ (修正 MRC), Performance status(PS)
- (4) 呼吸機能検査: FVC, FEV1, 身長, 体重
- (5) 肺生検 (外科的肺生検もしくはクライオ生検を登録後に施行した場合は病理スライド、気管
支鏡下肺生検を登録後に施行した場合は各施設の病理所見)
- (6) 気管支肺胞洗浄液所見 (登録後に施行した場合)
- (7) 在宅酸素療法の有無
- (8) 臨床イベント (肺癌, 急性増悪発症, 肺移植, 在宅酸素療法)
- (9) 間質性肺疾患の初回治療薬剤とその後の変更情報: 開始日, 変更日, 種類, 投与開始量, 変
更理由
(ニンテダニブ, ピルフェニドン, ステロイド, 免疫抑制剤, 治験薬, その他, 無治療)
- (10) 抗線維化薬によると思われる CTCAE Grade3 以上の副作用 (発現日, 重篤度, 抗線
維化薬の種類, 因果関係の有無, 重篤性, 転帰, 転帰日, 回復後の抗線維化薬の扱い等)
- (11) 胸部 HRCT による線維性変化の有無 (画像収集は行わないが、撮影は必要)
- (12) 治療の効果 (36 ヶ月後のみ)
- (13) 膠原病・血管炎などの二次性の病態を示唆する症状・身体所見・自己抗体の出現有
無 (36 ヶ月後のみ)
- (14) その他特記事項 (36 ヶ月後のみ)

「表 9.4 観察・検査項目及びスケジュール」

調査項目	登録 24 ヶ月以内	登録時	12 ± 3 か月毎#
施設診断名ならびに診断名変更		◎	◎

間質性肺疾患指摘日と診断日		◎	
予後情報（転帰，日付，死亡の場合は原因）			◎
患者背景		◎	
症状		◎	◎****
身体所見		◎	
臨床検査	血液・尿検査	◎	
	膠原病関連自己抗体	◎	
	SpO ₂	◎	
	動脈血液ガス分析	○	
	呼吸機能検査*	○ ◎	◎
	6 分間歩行試験	○	
画像検査	胸部レントゲン	◎	
	胸部単純 HRCT	◎	◎*****
肺生検	外科的肺生検もしくはクライオ生検の有無，病理スライド	○	
	気管支鏡下肺生検の有無及び病理所見（各施設の所見）	○	
臨床イベント（肺癌，急性増悪，肺移植，在宅酸素療法の有無），診断日		◎	◎
呼吸症状の悪化の有無（登録時は 24 ヶ月以内と比較，その後は登録時と比較）		◎	◎
胸部 CT 上の線維性変化の悪化の有無（登録時は 24 ヶ月以内と比較，その後は登録時と比較）		◎	◎
治療情報** / 副作用***		◎	◎

◎：必須調査項目 ○：調査項目

#：1 カ月を 30 日として計算。

*；登録時は FVC, FEV1, DLco を記載する。1 年毎の経過では FVC, FEV1 を記載する。

**；治療情報は抗線維化薬，ステロイド（プレドニゾロン換算で 1 日あたり 5mg 以上の使用），免疫抑制薬の使用を収集。

***；抗線維化薬によると思われる副作用（CTCAE Grade3 以上の副作用の発現のみ収集）

****；呼吸症状の悪化の有無のみ収集。

*****；12 ヶ月毎の胸部単純 HRCT の画像収集は行わない。36 ヶ月後の胸部単純 HRCT の画像収集は行う。

9.5 登録施設および主治医の情報

登録患者の主治医の間質性肺疾患に関する診療経験年数、所属する病院の分類(大学病院、市中病院)、間質性肺疾患の診療を専門としているかどうか

10 調査項目及び評価規準

10.1 登録時の間質性肺疾患の分類別頻度、患者背景や画像特徴量を含む収集項目から診断寄与因子の抽出と疾患進行・予後予測因子の抽出、および診断予測・疾患進行予測・予後予測・治療効果予測アルゴリズムの作成

2018 年と 2013 年に発行された ATS/ERS/JRS/ALAT の IPF ガイドライン、特発性間質性肺疾患 (IIP) ステートメント、米国リウマチ学会/ヨーロッパリウマチ学会(ACR/EULAR)で提唱している膠原病診断基準ないし分類基準(13-24)、および対応する各疾患ガイドラインに準拠し、施設診断と中央判定 MDD による間質性肺疾患分類別の頻度を調査する。患者背景、診断手法、病態進行予測、治療選択についても調査する。

膠原病の診断は可能な限り膠原病専門医か、膠原病や自己免疫疾患を専門にする医師による診断が望ましいが、各施設に該当者がいない場合はこの限りでない。

間質性肺疾患の中で一番予後不良である IPF の平均生存期間は 3～5 年と報告されている。本研究は約 3 年間の追跡を予定しており、IPF 以外の間質性肺疾患の生存期間中央値を調査することは困難と思われる。そこで予後の代替指標である FVC について、間質性肺疾患全体及び分類別に経時変化を調査する。この調査は、登録 1 年後の検討と、全経過観察での検討を行う。

10.2 間質性肺疾患分類別生存期間/無増悪生存期間

間質性肺疾患分類別の生存期間ならびに無増悪生存期間を探索的に調査する。全生存期間は最終登録終了 3 年後を打ち切りとする。打ち切り日は最終生存確認日とする。疾患進行は前述 3.3.2 で定義した基準を用い、①疾患進行を認めた場合、②入院を要する間質性肺疾患の急性増悪を発症した場合、③死亡、を増悪と定義する。ログランク検定及びコックスハザード分析を用いて調査する。競合リスクモデルを用いた検討も行う。

10.3 間質性肺疾患の急性増悪率

新しい特発性肺線維症の急性増悪の定義に関する枠組みが国際作業部会により提示され(29)、新しい広範囲な肺胞異常を特徴とする、急性の、臨床的に意味のある呼吸器症状の悪化と定義された。

しかし、この枠組みは間質性肺疾患全体に関しての枠組みではなく、間質性肺疾患全体における急性増悪の定義や臨床的検討は行われていないため、新たな急性増悪の定義の妥当性と、間質性肺疾患全体に拡張可能な枠組みか検証することが必要である。このため、間質性肺疾患の急性増悪の発症、及び予後につき前向きに検討する。この調査は、登録 1 年以内の検討と、全経過観察での検討を行う。

本研究では下記を間質性肺疾患の急性増悪と定義し、各施設の判断により診断する。

表：間質性肺疾患の急性増悪の定義

- ・ 以前から、あるいは急性増悪発症時の慢性間質性肺疾患の存在
- ・ 通常 1 カ月以内の、呼吸困難の出現又は急性の悪化
- ・ コンピュータ断層撮影（CT）で、既存の間質性肺疾患の陰影に加えて、新たに両側性スリガラス陰影及び／又コンソリデーションの所見がみられる
- ・ 心不全又は体液過剰で完全には説明できない悪化

（改定された IPF 急性増悪の定義(29)を改変）

10.4 ILD 重症度別予後識別能評価

ILD の予後予測として ILD-GAP モデルが提唱された(30). ILD-GAP モデルはアメリカで開発されており欧米人が主な対象となっている。日本人において同モデルの有用性を調査する。さらに、本コホートにおいて ILD 全体の重症度モデルを提唱する。予後不良の IPF を含む ILD は、予後不良の症例から予後良好の症例まで、臨床経過には大きな個人差がある。近年複数の抗線維化薬を含む ILD 治療薬が開発され、その開始時期や肺移植の適応を判断する上で、個人の臨床経過や予後を正確に予測する分類が必要だが、これまで個人個人の臨床経過と予後を予測する事は困難であった。研究代表者らはすでに個人個人の臨床経過と予後を予測する人工知能を開発しており、本研究のコホートを用いて、既存の重症度分類（日本 IPF 重症度分類、修正日本 IPF 重症度分類、GAP モデル、ILD-GAP モデル）の予後識別能と比較・検証することは重要である。それぞれのモデルについて、Stage 毎の Kaplan-Meier 生存曲線を作成して、log-rank 検定により群間比較を行う。各モデルの予後識別能を C-statistic を用いて評価する。

10.5 診断精度（MDD 再診断）

2011 年の ATS/ERS/JRS/ALAT の診断ガイドラインが発表されてから、診断時に MDD が必要になったが、診断後に経過を追ってから再度 MDD をする規定はない。しかし、特発性 NSIP と診断された数年後に膠原病を発症し、膠原病関連間質性肺疾患に病名が代わることはよく経験する。また、最初の MDD では NSIP の診断であったが、2 回目の外科的肺生検後の MDD で、IPF に診断が変わった報告もある。さらに、本邦では海外と比較して、既存の分類に当てはめる事が困難な”分類不能型特発性間質性肺疾患”の割合が多い事が知られている。しかし臨床経過をふまえて診断を行なう診断オントロジーが提唱されてきたが(25)、その有用性は検証されていない。本研究では、登録時と登録 3 年後の 2 回 MDD を行い、診断オントロジーの重要性について探索的に検討する。

10.6 HRCT 定量

HRCT 画像での線維化病変を CALIPER (Computer-Aided Lung Informatics for Pathology Evaluation and Rating)(31)を用いて定量的に評価し、放射線科医師の肉眼による定量評価と比較する。予後や急性増悪の発症を画像で予測可能か調査する。また、LAA(Low Attenuation Area)や PPFE(pleuroparenchymal fibroelastosis)の定量画像解析もあわせて行う。

10.7 その他

上記以外にも治療歴などの探索的研究も行う。

10.8 副作用評価

本研究では、米国食品医薬品局（FDA）に従い、間質性肺疾患の治療薬と有害事象の因果関係に合理的な可能性があるものを「副作用が疑われる事象」と定義する。本研究は侵襲的介入を伴わない観察研究であり、情報収集は登録時および1年毎の経過観察のみである。また、研究担当医師/医療機関は、研究期間中、研究対象者に発現した医薬品、医療機器や再生医療等製品による副作用、感染症、不具合を知ったときは、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）」第68条の10第2項の規定に従い、厚生労働大臣あるいは当該医薬品の製造販売業者に報告する。

10.8.1 抗線維化薬使用歴のある症例における副作用の収集

本研究で収集する副作用情報は、抗線維化薬使用歴のある症例におけるCTCAE（ver.5.0）Grade3以上の副作用であり、重篤/非重篤を問わない。抗線維化薬使用歴のある症例におけるCTCAE Grade3以上の副作用は、EDCシステムを用いて収集される。

研究担当医師/医療機関は、抗線維化薬使用歴のある症例のCTCAE Grade3以上の副作用の発現を知った際に、当該情報をEDCシステムへ入力する。

なお、入力された情報は、製造販売後安全管理業務の一環として、EDCシステムを介して、研究事務局及び本研究の資金提供者である日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社に報告される。

重篤な副作用の定義（薬機法施行規則228条の20）

- (1) 障害
- (2) 死亡又は障害につながるおそれのある症例
- (3) 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例（(2)に掲げる事項を除く。）
- (4) 死亡又は(1)から(3)までに掲げる症例に準じて重篤である症例
- (5) 後世代における先天性の疾病又は異常

10.8.2 抗線維化薬使用歴のある症例における死亡情報の収集

抗線維化薬使用歴のある症例の死亡に関する情報は、EDCシステムを用いて収集される。これは、当該抗線維化薬との因果関係の如何を問わず、収集することが求められる。研究担当医師/医療機関は、抗線維化薬使用歴のある症例の死亡情報を入手した際に、当該情報をEDCシステムへ入力する。

なお、入力された情報は、製造販売後安全管理業務の一環として、EDCシステムを介して研究事務局及び本研究の資金提供者である日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社に報告される。

11 報告書の種類と提出期限

- (1) 登録適格性確認票：症例登録時、EDCシステムに入力する。

- (2) 登録時記録票：臨床データは登録後 1 ヶ月以内に EDC システムに入力する。肺病理組織標本がある場合は登録後 1 ヶ月以内に郵送する。
- (3) 経過記録票：臨床データは各検査日から 1 ヶ月以内に EDC システムに入力する。

12 データの集積及び統計解析

12.1 データの集積及び取扱い

- (1) 登録症例のデータは、EDC システムにより集積する。
- (2) 得られた情報は、原則として本研究以外の目的には使用しない。本研究以外のいかなる目的にも、研究代表者の許可なく情報を使用することはできない。
- (3) 原資料（診療記録等）ならびに各施設で保管される書類（実施計画書、同意説明文書等）については、研究終了後 10 年間保管する。
- (4) 得られた情報は、保存期間を超えて保管される可能性がある。保存された情報は、将来、新たに計画・実施される研究に使用される場合は、新たな倫理審査と研究機関の長の許可を条件に、再度使用される可能性がある。

12.2 データの集計解析

データの集計解析は、統計解析責任者・担当者が研究代表者と独立して実施する。

統計解析とその手法の詳細は、別紙の統計解析計画書に示す。統計解析計画はデータ集積が始まってこの計画を修正することができるが、すべてのデータの集積および確認が終了し、データの固定の前には計画を確定する。

12.3 主要調査項目に関する解析

リアルワールドで、MDD 診断に基づく間質性肺疾患（IPF を含む特発性間質性肺疾患、膠原病関連間質性肺疾患、慢性過敏性肺炎など）の相対的罹患率を調べる。

12.4 副次調査項目に関する解析

- 予後・急性増悪発症を含む疾患進行と、ベースラインパラメータ、HRCT 画像、CT 画像パターン・病理画像パターンの関係を明らかにし、予後・急性増悪発症を含む疾患進行を予測するモデルを作成する。
- 日本における間質性肺疾患専門および非専門施設の間質性肺疾患患者の各施設診断と中央診断の一致率を明らかにする。
- 間質性肺疾患、特に IPF を診断するための機械学習アルゴリズムを作成し、検証する。また、すでに他のコホートを用いて作成済みの診断アルゴリズムも検証する。
既存の間質性肺疾患診断アルゴリズムと医師による診断を比較し、検討する。また、試験開始 1 年間のデータを用いて既存の間質性肺疾患診断アルゴリズムを転移学習し、試験開始 1 年後から最終登録までのデータを用いて、アルゴリズムと医師による診断を比較し、検討する。
- 間質性肺疾患を診断するために重要な要因を明らかにする。

- 予後や疾患進行を予測する機械学習アルゴリズムを作成し、検証する。
既存の予後・疾患進行予測アルゴリズムと実施の予後を比較し、検討する。また、試験開始1年間のデータを用いて既存の予後・疾患進行予測アルゴリズムを転移学習し、試験開始1年後から最終登録までのデータを用いて、アルゴリズムと実際の予後・疾患進行を比較し、検討する。
- 個々の治療反応に基づき、適切な治療戦略を推奨するシステムを作成する。
- 各間質性肺疾患で適切と考えられる治療に関係なく疾患進行を認める表現型を調査する。

12.5 中間解析・最終解析

PROMISE データセンターは、中間解析時及び最終調査時にデータ固定を行い、統計解析責任者・担当者へ渡す。統計解析責任者・担当者は統計解析計画書に従って解析を行い、統計解析報告書を作成する。

13 研究全体の中止又は中断

13.1 研究全体の中止

研究の途中で研究を中止せざるを得ない理由が生じた場合には本研究を中止する。研究中止が決定した場合、研究代表者はその旨を各施設の研究責任医師または分担医師に連絡する。なお、各施設の研究責任医師または分担医師は、必要に応じて各施設での研究中止の報告を行う。

13.2 研究全体の中断

被験者の危険を増大させる可能性のある、または研究の主要評価項目に関連する実施計画書の改正の際に、症例登録を中断する必要がある場合には、研究代表者は研究責任医師または分担医師、統計解析責任者、PROMISE 研究事務局、PROMISE 研究支援事務局、PROMISE データセンターにその旨を連絡する。

14 研究期間（予定）

14.1 研究実施期間

登録期間：2020 年 7 月～2022 年 10 月（2 年 4 ヶ月間）

追跡期間：最終症例登録終了後 3 年間

試験期間：2020 年 5 月～ 2026 年 7 月（6 年 3 ヶ月間）

データ集計・解析期間：2020 年 7 月～2027 年 1 月（6 年 7 ヶ月間）

研究期間：2020 年 5 月～2036 年 7 月（16 年 3 ヶ月間）

14.2 被験者の研究参加予定期間

登録後最長 4 年 0 ヶ月間

15 倫理的事項

15.1 遵守すべき諸規則

本研究は、侵襲を伴わない前向き観察研究であり、研究実施計画書および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号）に則って実施する。

15.2 被験者への説明と同意

研究責任医師または分担医師は、患者に対し十分な理解が得られるよう、必要事項を記載した説明文書を提供し、「15.3 説明事項」の内容を文書および口頭で詳しく説明を行う。各施設において臨床試験審査委員会（IRB）等の規準に応じて説明文書の変更を行った場合には、改訂された説明文書を研究代表者に送付する。

患者が質問する機会と、研究に参加するか否かを判断するのに必要な時間を与えた上で、参加について同意を得る。患者本人が自由意志で研究参加に同意した場合、規定の同意文書もしくは各施設で承認を得た書式の本研究の同意文書に、説明を行った医師の氏名、説明を受け同意した患者本人の氏名を、同意した日付とともに各々が記入する。研究責任医師または分担医師は、署名済み同意文書の写しを患者に手渡す。署名済み同意文書の原本は当該研究機関が保管する。

15.3 説明事項

本研究の説明文書には以下の内容が含まれていること。

- (1) 研究の目的について
- (2) あなたの病気について
- (3) 研究に参加する予定の患者さんの人数・研究期間
- (4) 研究の方法
- (5) 検査予定
- (6) 費用と補償
- (7) 利益と不利益
- (8) 個人情報保護
- (9) 知的財産権が生じたとき
- (10) 同意拒否と同意撤回
- (11) データの 2 次利用
- (12) 利益相反と資金源
- (13) 研究の倫理審査
- (14) 情報公開の方法
- (15) 患者さんに守っていただきたいこと
- (16) 問い合わせ先

15.4 倫理審査委員会等の承認

実施計画書および説明・同意文書については、倫理的、科学的小および医学的妥当性の観点から、各施設の臨床試験審査委員会または倫理審査委員会等に申請し、承認の後に研究を開始する。

なお、患者への説明文書は、臨床研究についての諸要件から逸脱しない範囲において医療機関毎に改変を加えたものを当該医療機関の承認を得て用いることができるが、実施計画書については医療機関毎の内容変更は許容されない。

各施設の倫理審査委員会等の承認が得られた場合、各施設の研究責任医師または分担医師は、承認書の写しを FAX、またはメールを用いて PROMISE 研究支援事務局宛に送付する。

15.5 プライバシーの保護

研究責任医師または分担医師が、症例報告書および有害事象やその他の関連データを当該医療機関外に提供する場合、被験者データのやりとりは匿名化された症例番号を用いるなどの方法によって行われる。被験者の氏名が、医療機関から PROMISE 研究事務局、PROMISE 研究支援事務局および PROMISE データセンターに知られることはなく、登録被験者の同定や照会は、登録時に発行される症例番号を用いてすべて行う。本研究ではインターネットを介して登録・報告を行う方式を採用しており、通信プロトコールは SSL によって暗号化され、データの取り扱いなど、プライバシーの保護は、十分配慮されている。また、医療機関外に提出される症例報告書等では、個人情報保護のために最大限の努力をする。

本研究結果が公表される場合にも、症例を特定できる情報を含まないこととし、被験者の身元の秘密を保全する。また、本研究の目的以外に、本研究で得られた症例のデータを使用しない。

ただし、本研究で得られたデータを二次利用することが有用であると 24.10.1 で掲げる”びまん性肺疾患データベースおよび AI 診断システム開発運営委員会”が判断した場合は、PROMISE 研究支援事務局および PROMISE 研究事務局の了解のもと、個人情報の保護に細心の注意を払い、データの二次利用を行うことができる。その際の手続きは、人を対象とする医学系倫理指針に従うものとする。

15.6 実施計画書の遵守

本研究に参加する研究者は、被験者の安全と人権を損なわない限りにおいて、本プロトコールを遵守し研究を実施する。

15.7 健康被害に対する補償

本研究は血液検査、呼吸機能検査等の侵襲を伴わない観察研究であり、研究参加による有害事象の発生はないと考える。本研究の観察期間中に有害事象が発生し、被験者に健康被害が生じた場合には、研究責任医師または分担医師および実施医療機関は、適切な治療や必要な処置を行うが、その治療や処置は保険診療により行われ、被験者には健康保険で定められた自己負担が伴う。補償のための保険はなく、お見舞い金や各種手当てなどの金銭による補償も行わない。

15.8 被験者およびその関係者からの相談等への対応

被験者及びその関係者からの相談があった場合には、研究責任医師または分担医師が相談の内容に応じて対応する。対応の方法が不明な場合には、相談の内容にあわせて PROMISE 研究事務局、研究代表者等と協議の上で対応する。

16 実施計画書の変更及び逸脱

16.1 実施計画書の内容変更

研究開始後に実施計画書の内容変更が必要となった場合、研究代表者は実施計画書の変更案を作成する。変更内容によって以下の（１）から（３）のうちのいずれかの手続きを行う。

内容変更の取扱いは、下記の３区分とする。

（１） 改正

被験者の危険を増大させる可能性のある、または研究の主要評価項目に関連する実施計画書の部分的変更。実施計画書の改正後、研究代表者は自施設の倫理審査委員会等の承認を得た後に、各施設の研究責任医師に連絡し、速やかに各施設の倫理審査委員会等の審議・承認を受けるものとする。

（２） 改訂

被験者の危険を増大させる可能性がなく、かつ研究の主要評価項目にも関連しない実施計画書の変更（登録期間の延長を含む）。研究代表者は、自施設の倫理審査委員会等の承認を得た後に、各施設の研究責任医師に連絡する。各施設の倫理審査委員会等の審査の必要性については、研究実施医療機関の規定に従う。

（３） メモランダム

メモランダムとは、実施計画書内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起したりする等の目的で、研究関係者に配布する実施計画書の補足説明のことを指す。研究実施体制、共同研究者ならびに施設、付録に関する変更はメモランダムに該当する。各施設の倫理審査委員会等の審査の必要性については、研究実施医療機関の規定に従う。

改正及び改訂の場合、研究代表者は中央倫理審査委員会等へ変更申請を行い、承認された後に、実施計画書の変更内容を PROMISE 研究事務局、PROMISE 研究支援事務局、PROMISE データセンター、研究責任医師または分担医師、統計解析責任者に送付する。メモランダムの場合は、必要に応じて、PROMISE 研究事務局、PROMISE 研究支援事務局、PROMISE データセンター、研究責任医師または分担医師、統計解析責任者に送付する。実施計画書の内容変更中に症例登録を中断する必要がある場合には、研究代表者は PROMISE 研究事務局、PROMISE 研究支援事務局、PROMISE データセンター、研究責任医師または分担医師、統計解析責任者にその旨を連絡する。

16.2 説明文書の内容変更

実施計画書の変更に伴って患者への説明文書の改訂が必要な場合は、各施設の倫理審査委員会等で承認を受ける。各施設の倫理審査委員会等の承認が得られた場合、各施設の研究責任医師または分担医師は、承認書の写しを FAX またはメールで PROMISE 研究支援事務局宛に送付する。

16.3 実施計画書からの逸脱

実施計画書の規定に従って行われなかったものを実施計画書の逸脱とする。

17 品質管理および品質保証

17.1 中央モニタリングとリスクベースモニタリング

研究が安全に、かつ実施計画書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、別途定める手順書に従い PROMISE データセンターに集積される症例報告書のデータに基づき PROMISE 支援事務局で中央モニタリングを実施する。中央モニタリングにおいて問題となる症例があった時は、該当施設へ問い合わせを行う。必要時は該当施設への訪問を行い、モニタリングを実施する。

モニタリング項目

- (1) 症例選択規準の遵守状況（適格性など）
- (2) 実施計画書の遵守状況（実施計画書の逸脱など）
- (3) 重篤な副作用発現時の対応
- (4) その他、安全性に関する問題点
- (5) 記載漏れ及び記載内容の矛盾の有無など

具体的なモニタリングの手順については、モニタリング手順書に従う。

17.2 監査

本研究では監査は実施しない。

18 資料・記録の保存

PROMISE 研究支援事務局は、本研究に関係する書類を、本研究終了・中止後 5 年間を経過した日または研究結果の最終の公表日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日まで保存する。

19 所属施設の長への報告内容および方法

各施設の研究責任医師は、各施設の手順に従い、下記の内容を所属施設の長へ報告する。

- (1) 研究の進捗状況について、年に 1 回報告する。
- (2) 本研究の観察期間中に重篤な副作用の発生を知った場合、速やかにその旨を報告する。
- (3) 研究が中止となった場合、研究が中止した旨を遅延なく報告する。
- (4) 研究が終了した場合、研究が終了した旨および研究の結果概要を文書により遅延なく報告する。
- (5) その他、所属施設の長への報告が必要と判断された場合、その内容を遅延なく報告する。

20 利益相反と研究の費用負担

20.1 資金源及び財政上の関係

本研究は、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社と名古屋大学の「医師主導臨床研究に関する契約書」に基づき、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社より本研究に係る研究費の提供を受け、その研究費により実施する医師主導前向き観察研究である。また、本資金提供以外に公益財団法人日本呼吸器財団の研究助成金を受けて実施する。本研究の計画、実施、発表に関する意思決定は、本研究の研究組織が行う。日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社の意見によって研究結果

に影響を及ぼすことがないように、研究の透明性、信頼性の確保を図りながら研究を実施する。また日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社は本研究に対し資金提供を行うにあたり、商業上有利な位置付けを誘引しない。

20.2 利益相反

本研究に関わる研究者の利益相反を以下のように管理する。

(1) 臨床研究実施者の利益相反

研究代表者、PROMISE 研究事務局等、臨床研究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 PROMISE 事務局および PROMISE 研究代表者が管理する。

(2) 研究参加施設の研究責任医師、分担医師等の利益相反

研究参加施設の研究責任医師、分担医師等、本臨床研究に関わる者の利益相反については、参加施設の規定に従い、参加施設それぞれが自施設の研究者に関して管理する。

20.3 研究治療に関する費用

本研究に関する医療費は全て通常の健康保険の範囲内で行われ、臨床研究期間中の投薬、観察、検査、その他の使用薬剤等にかかる費用の被験者の自己負担分は、被験者が支払うものとする。

21 研究成果の帰属

21.1 研究成果の帰属について

本研究の成果は、PROMISE 研究事務局に帰属するものとする。日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社はその成果を使用する権利を有するが、本研究によって得られた知財に関しては、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社は権利を放棄する。また、本研究により作成された各種アルゴリズムの使用権は研究事務局に帰属するが、研究事務局は日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社に優先使用権を付与する権限を有するものとする。本研究によって得られた成果は結果の如何を問わず公表される。

21.2 研究データの二次利用について

本研究で得られたデータを二次利用することが有用であると研究代表者と 24.10.1 に掲げるびまん性肺疾患データベースおよび AI 診断システム開発運営委員会が判断した場合は、PROMISE 研究事務局および PROMISE 研究支援事務局了解のもと、個人情報保護に細心の注意を払い、データの二次利用を行うことができる。その際の手続きは、人を対象とする医学系倫理指針に従うものとする。

22 研究成果の公表

結果の公表にあたっては、研究参加施設の共同発表として報告する。

本研究に関するすべての学会報告、論文発表は、本研究への貢献度に応じて PROMISE 研究事務局が決定する。すべての共著者は投稿前に論文原稿作成に関与し、内容に合意したものとする。内容について議論した結果、合意が得られない場合は、研究事務局はその研究者を共著者に含めないこ

とができる。

論文投稿ならびに学会発表に際しては、研究代表者・PROMISE 研究事務局以外の発表者が、研究代表者・PROMISE 研究事務局の了承なく、集計・解析結果を行ったり、受け取ることはできない。

23 研究実施計画の事前登録

本研究の開始前に、UMIN-CTR（大学病院医療情報ネットワーク 臨床研究登録システム）に登録する。（UMIN 試験 ID: UMIN000040678）

24 臨床研究実施体制

24.1 研究代表者

石井 誠 名古屋大学医学部 呼吸器内科
〒466-8560 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65
TEL: 052-744-2167 FAX: 052-744-2176
E-mail: mishii@med.nagoya-u.ac.jp

24.1.1 研究代表者の役割と責務

研究代表者は、実施計画書の作成、当該研究概要等の登録、研究成果の公表、当該研究の実施に携わるものの指導・管理、研究の進捗状況の管理・監督を行う。

24.2 PROMISE 研究事務局

古川 大記，寺町涼，平田あけ美（症例登録，問い合わせ連絡先）
名古屋大学医学部附属病院 メディカル IT センター
〒466-8560 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65
TEL: 052-744-2077 FAX: 052-744-2077
E-mail: promise@med.nagoya-u.ac.jp

大山 慎太郎（システム管理・運営）

名古屋大学医学部附属病院 予防早期医療創成センターメディカルITセンター
〒464-8601466-8560 愛知県名古屋市千種区不老町昭和区鶴舞町 65
TEL: 052-744-2077 FAX: 052-744-2077
E-mail: promise@med.nagoya-u.ac.jp

24.2.1 PROMISE 研究事務局の役割と責務

- （１）症例登録業務の補助
- （２）医学的事項に関する問い合わせ窓口
- （３）記録の保存

24.3 PROMISE 研究支援事務局

メビックス株式会社

責任者：村林 裕貴

〒107-0052 東京都港区赤坂 1 丁目 1 1-4 4 赤坂インターシティ

電話：03- 4362-4504

FAX：03-4362-4515

24.3.1 PROMISE 研究支援事務局の役割と責務

- (1) 症例登録業務
- (2) 研究全体に関する問い合わせ窓口
- (3) 研究契約に関する問い合わせ窓口
- (4) 倫理審査に関する問い合わせ窓口

24.4 中央判定委員責任者

須田 隆文

浜松医科大学医学部附属病院 呼吸器内科

〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山一丁目 20 番 1 号

TEL: 053-435-2111 FAX: 053-435-2849

24.5 統計解析責任者と担当者

統計解析責任者と統計解析担当者は、統計解析計画書および統計解析報告書の作成を行う。

責任者

手良向 聡

京都府立医科大学大学院医学研究科生物統計学

〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上る梶井町 465

TEL: 075-251-5944 FAX：075-251-6588

担当者

堀口 剛

京都府立医科大学附属病院臨床研究推進センター

〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上る梶井町 465

TEL: 075-251-5966 FAX：075-251-6588

24.6 疫学責任者と担当者

疫学責任者と担当者は、疫学に関する助言を行う。

責任者

山本 景一

和歌山県立医科大学附属病院医療情報部

〒641-8509 和歌山市紀三井寺 811-1

TEL: 073-441-0663 FAX：073-441-0663

担当者

佐藤 菊枝

名古屋大学医学部附属病院メディカル IT センター

〒466-8560 名古屋市昭和区鶴舞町 65
TEL: 052-744-2077 FAX : 052-744-2077

24.8 膠原病科顧問

桑名 正隆 日本医科大学付属病院 リウマチ・膠原病内科
〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5
TEL: 03-3822-2131

24.9 PROMISE データセンター

24.9.1 PROMISE データセンターの役割と責務

EDC 構築, コーディング, 症例検討会資料作成, データ納品を行う。

24.10 びまん性肺疾患データベースおよび AI 診断システム開発運営委員会と研究アドバイザー

24.10.1 びまん性肺疾患データベースおよび AI 診断システム開発運営委員会

委員長:

近藤 康博 公立陶生病院

副委員長:

須田 隆文 浜松医科大学医学部附属病院

小倉 高志 神奈川県立循環器呼吸器病センター

委員:

宮崎 泰成 東京医科歯科大学病院

坂東 政司 自治医科大学附属病院

井上 義一 近畿中央呼吸器センター

上甲 剛 関西ろうさい病院

富岡 洋海 神戸市立医療センター西市民病院

西岡 安彦 徳島大学病院

千葉 弘文 札幌医科大学医学部附属病院

海老名 雅仁 東北医科薬科大学

一門 和哉 済生会熊本病院

福岡 順也 長崎大学

24.10.2 研究アドバイザー

長谷川 好規 名古屋医療センター

中西 洋一 地方独立行政法人北九州市立病院機構

白鳥 義宗 名古屋大学医学部附属病院メディカル IT センター

24.11 研究参加施設および研究責任医師

別紙(“研究参加施設及び研究参加責任医師”)参照

24.12 問い合わせ先

1) 研究全般に関する問い合わせ先

メビックス株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂 1 丁目 1 1-4 4 赤坂インターシティ

電話：03-4362-4504

FAX：03-4362-4515

24.13 アルゴリズム作成・検証補助

skyACE 株式会社

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町 16-2 東事協ビル 3F

電話：03-6264-9922

株式会社システムリサーチ

〒453-0861 名古屋市中村区岩塚本通二丁目 12 番

電話：052-413-6820

25 参考文献

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, Behr J, Cottin V, Danoff SK, Morell F, Flaherty KR, Wells A, Martinez FJ, Azuma A, Bice TJ, Bouros D, Brown KK, Collard HR, Duggal A, Galvin L, Inoue Y, Jenkins RG, Johkoh T, Kazerooni EA, Kitaichi M, Knight SL, Mansour G, Nicholson AG, Pipavath SNJ, Buendia-Roldan I, Selman M, Travis WD, Walsh S, Wilson KC, American Thoracic Society ERSJRS, Latin American Thoracic S. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: e44-e68.
2. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Jr., Lynch DA, Nicholson AG, Ryerson CJ, Ryu JH, Selman M, Wells AU, Behr J, Bouros D, Brown KK, Colby TV, Collard HR, Cordeiro CR, Cottin V, Crestani B, Drent M, Dudden RF, Egan J, Flaherty K, Hogaboam C, Inoue Y, Johkoh T, Kim DS, Kitaichi M, Loyd J, Martinez FJ, Myers J, Protzko S, Raghu G, Richeldi L, Sverzellati N, Swigris J, Valeyre D. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733-748.
3. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, du Bois RM, Lee JS, Leslie KO, Lynch DA, Matteson EL, Mosca M, Noth I, Richeldi L, Strek ME, Swigris JJ, Wells AU, West SG, Collard HR, Cottin V. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2015; 46: 976-987.
4. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR,

- Lasky JA, Lynch DA, Ryu JH, Swigris JJ, Wells AU, Ancochea J, Bouros D, Carvalho C, Costabel U, Ebina M, Hansell DM, Johkoh T, Kim DS, King TE, Jr., Kondoh Y, Myers J, Muller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schunemann HJ. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788-824.
5. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, King TE, Jr., Lancaster L, Sahn SA, Szwarcberg J, Valeyre D, du Bois RM. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 1760-1769.
 6. 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-Herceg R, Disse B, Collard HR. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071-2082.
 7. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, Brozek JL, Collard HR, Cunningham W, Homma S, Johkoh T, Martinez FJ, Myers J, Protzko SL, Richeldi L, Rind D, Selman M, Theodore A, Wells AU, Hoogsteden H, Schunemann HJ. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: e3-19.
 8. Flaherty KR, Andrei AC, King TE, Jr., Raghu G, Colby TV, Wells A, Bassily N, Brown K, du Bois R, Flint A, Gay SE, Gross BH, Kazerooni EA, Knapp R, Louvar E, Lynch D, Nicholson AG, Quick J, Thannickal VJ, Travis WD, Vyskocil J, Wadenstorer FA, Wilt J, Toews GB, Murray S, Martinez FJ. Idiopathic interstitial pneumonia: do community and academic physicians agree on diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1054-1060.
 9. Walsh SL, Wells AU, Desai SR, Poletti V, Piciucchi S, Dubini A, Nunes H, Valeyre D, Brillet PY, Kambouchner M, Morais A, Pereira JM, Moura CS, Grutters JC, van den Heuvel DA, van Es HW, van Oosterhout MF, Seldenrijk CA, Bendstrup E, Rasmussen F, Madsen LB, Gooptu B, Pomplun S, Taniguchi H, Fukuoka J, Johkoh T, Nicholson AG, Sayer C, Edmunds L, Jacob J, Kokosi MA, Myers JL, Flaherty KR, Hansell DM. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *The Lancet Respiratory medicine* 2016; 4: 557-565.
 10. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, Richeldi L, Kolb M, Tetzlaff K, Stowasser S, Coeck C, Clerisme-Beaty E, Rosenstock B, Quaresma M, Haeufel T, Goeldner R-G, Schlenker-Herceg R, Brown KK. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med* 2019.
 11. Behr J, Kreuter M, Hoeper MM, Wirtz H, Klotsche J, Koschel D, Andreas S, Claussen M, Grohe C, Wilkens H, Randerath W, Skowasch D, Meyer FJ, Kirschner J, Glaser S, Herth FJ, Welte T, Huber RM, Neurohr C, Schwaiblmair M, Kohlhauf M, Hoffken G, Held M, Koch A, Bahmer T, Pittrow D. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur Respir J* 2015; 46: 186-196.

12. O'Brien EC, Durheim MT, Gamerman V, Garfinkel S, Anstrom KJ, Palmer SM, Conoscenti CS. Rationale for and design of the Idiopathic Pulmonary Fibrosis-PROspective Outcomes (IPF-PRO) registry. *BMJ open respiratory research* 2016; 3: e000108.
13. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-324.
14. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Menard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawska-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovsky J, Wolfe F, Hawker G. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1580-1588.
15. Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, Mahr A, Segelmark M, Cohen-Tervaert JW, Scott D. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 222-227.
16. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DG, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11.
17. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR. Mixed connective tissue disease--an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972; 52: 148-159.
18. Sontheimer RD. Would a new name hasten the acceptance of amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis) as a distinctive subset within the idiopathic inflammatory dermatomyopathies spectrum of clinical illness? *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 626-636.
19. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292: 403-407.
20. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292: 344-347.
21. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, Matucci-Cerinic M, Naden RP, Medsger TA, Jr., Carreira PE, Riemekasten G, Clements PJ, Denton CP, Distler O, Allanore Y, Furst DE, Gabrielli A, Mayes MD, van Laar JM, Seibold JR, Czirjak L, Steen VD, Inanc M, Kowal-Bielecka O, Muller-Ladner U, Valentini G, Veale DJ, Vonk MC, Walker UA, Chung L, Collier DH, Csuka ME, Fessler BJ, Guiducci S, Herrick A, Hsu VM, Jimenez S, Kahaleh B, Merkel PA, Sierakowski S, Silver RM, Simms RW, Varga J, Pope JE. 2013 classification criteria for systemic

- sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2737-2747.
22. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, Bruce IN, Isenberg D, Wallace DJ, Nived O, Sturfelt G, Ramsey-Goldman R, Bae SC, Hanly JG, Sanchez-Guerrero J, Clarke A, Aranow C, Manzi S, Urowitz M, Gladman D, Kalunian K, Costner M, Werth VP, Zoma A, Bernatsky S, Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Jacobsen S, Buyon JP, Maddison P, Dooley MA, van Vollenhoven RF, Ginzler E, Stoll T, Peschken C, Jorizzo JL, Callen JP, Lim SS, Fessler BJ, Inanc M, Kamen DL, Rahman A, Steinsson K, Franks AG, Jr., Sigler L, Hameed S, Fang H, Pham N, Brey R, Weisman MH, McGwin G, Jr., Magder LS. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2677-2686.
 23. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, Schiodt M, Umehara H, Vivino F, Zhao Y, Dong Y, Greenspan D, Heidenreich AM, Helin P, Kirkham B, Kitagawa K, Larkin G, Li M, Lietman T, Lindegaard J, McNamara N, Sack K, Shirlaw P, Sugai S, Vollenweider C, Whitcher J, Wu A, Zhang S, Zhang W, Greenspan J, Daniels T. American College of Rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 475-487.
 24. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554-558.
 25. Ryerson CJ, Corte TJ, Lee JS, Richeldi L, Walsh SLF, Myers JL, Behr J, Cottin V, Danoff SK, Flaherty KR, Lederer DJ, Lynch DA, Martinez FJ, Raghu G, Travis WD, Udwadia Z, Wells AU, Collard HR. A Standardized Diagnostic Ontology for Fibrotic Interstitial Lung Disease. An International Working Group Perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 1249-1254.
 26. Watanabe K, Ishii H, Kiyomi F, Terasaki Y, Hebisawa A, Kawabata Y, Johkoh T, Sakai F, Kondoh Y, Inoue Y, Azuma A, Suda T, Ogura T, Inase N, Homma S. Criteria for the diagnosis of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: A proposal. *Respiratory investigation* 2019; 57: 312-320.
 27. Raghu G, Document S, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M, Bargagli E, Chung JH, Collins BF, Bendstrup E, Chami HA, Chua AT, Corte TJ, Dalphin J-C, Danoff SK, Diaz-Mendoza J, Duggal A, Egashira R, Ewing T, Gulati M, Inoue Y, Jenkins AR, Johansson KA, Johkoh T, Tamae-Kakazu M, Kitaichi M, Knight SL, Koschel D, Lederer DJ, Mageto Y, Maier LA, Matiz C, Morell F, Nicholson AG, Patolia S, Pereira CA, Renzoni EA, Salisbury ML, Selman M, Walsh SLF, Wuyts WA, Wilson KC, on behalf of the American Thoracic Society JRS, Torax ALd. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults: An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 0: null.
 28. Laszlo G. Standardisation of lung function testing: helpful guidance from the ATS/ERS Task Force.

Thorax 2006; 61: 744-746.

29. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, Lee JS, Maher TM, Wells AU, Antoniou KM, Behr J, Brown KK, Cottin V, Flaherty KR, Fukuoka J, Hansell DM, Johkoh T, Kaminski N, Kim DS, Kolb M, Lynch DA, Myers JL, Raghu G, Richeldi L, Taniguchi H, Martinez FJ. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 265-275.
30. Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ley B, Lee JS, Mooney JJ, Jones KD, Elicker BM, Wolters PJ, Koth LL, King TE, Jr., Collard HR. Predicting survival across chronic interstitial lung disease: the ILD-GAP model. *Chest* 2014; 145: 723-728.
31. Maldonado F, Moua T, Rajagopalan S, Karwoski RA, Raghunath S, Decker PA, Hartman TE, Bartholmai BJ, Robb RA, Ryu JH. Automated quantification of radiological patterns predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2014; 43: 204-212.