

# 実臨床における肺非結核性抗酸菌症の多施設後方視的観察研究

## 研究計画書 第 1.0 版 (Ver. 1.0)

The multicenter retrospective observational study of patients with pulmonary non-tuberculosis mycosis in clinical practice. (Mie Lung Study 2101)

略称：肺非結核性抗酸菌症の後方視的観察研究

### 研究代表者 (Co-Primary investigator)

氏名：伊藤 健太郎

施設：松阪市民病院 呼吸器センター 呼吸器内科

住所：〒515-0073 三重県松阪市殿町 1550

TEL: 0598-23-1515

### 研究代表者 (Co-primary investigator)

氏名：藤原 篤司

施設：三重県立総合医療センター 呼吸器内科

住所：〒510-8561 三重県四日市市大字日永 5450-132

TEL: 059-345-2321

### 研究事務局

氏名：伊藤 健太郎

施設：松阪市民病院 呼吸器センター 呼吸器内科

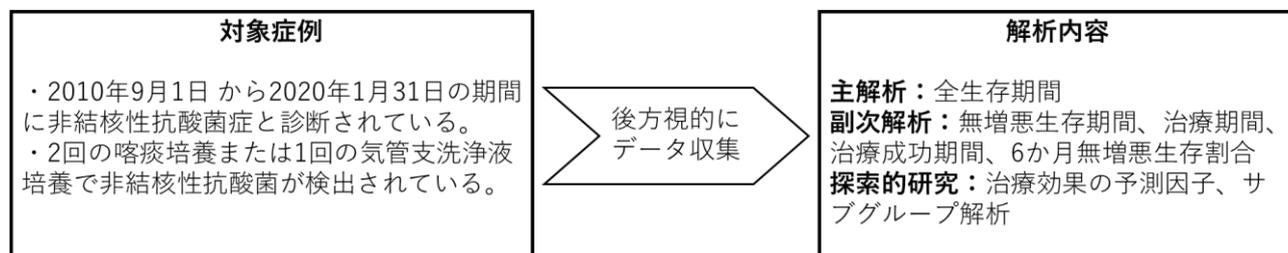
住所：〒515-0073 三重県松阪市殿町 1550

TEL: 0598-23-1515

2021 年 1 月 24 日 研究計画書 第一版 作成

## 0. 概要 SYNOPSIS

### 0.1 シェーマ



### 0.2 目的：

肺非結核性抗酸菌症は近年、国内でも感染者数が増加傾向にある。気管支内視鏡検査、喀痰培養、PCR検査、画像検査の発達などにより診断能が向上したためと考えられ、今後も潜在的な感染患者が治療対象となり、患者は増加傾向となることが予想される。しかし、現在、長期フォローアップによる肺非結核性抗酸菌症の予後や治療に対する効果などについて十分検証されるデータは少ない。そこで本研究では実臨床における肺非結核性抗酸菌症患者の臨床経過ならびに各種治療内容に対する効果について後ろ向きに検証することを目的として実施する。

主要目的(Primary endpoint)：生存期間(Overall survival; OS)

副次目的(Secondary endpoint):

- (1) 無増悪生存期間 (Progression-free survival; PFS)
- (2) 治療期間 (Time on Treatment; ToT)
- (3) 治療成功期間 (Time to Treatment Failure; TTF)
- (4) 6 か月無増悪生存割合 (Six months progression-free survival rate; 6mPFSR)

探索的研究 (Exploratory)：

- (1) 治療効果の予測因子
- (2) サブグループ解析

### 0.3 対象

以下の①、②を満たすものを本研究での解析対象とする。

- ① 2011年8月1日から2020年1月31日の期間に肺非結核性抗酸菌症と診断されている。
- ② 2回の喀痰培養または1回の気管支洗浄液培養で非結核性抗酸菌の陽性が検出されている。

除外基準については「4.2 除外基準」を参照

#### 0.4 治療・検査

当研究では治療介入は行わず、上記対象基準に適する患者を対象とした後ろ向き観察研究とする。

#### 0.5 予定登録数と研究期間

予定登録患者数：100～300名

登録期間：6か月（2021年2月1日～2021年7月31日）

解析期間：8か月（2021年8月1日～2022年3月31日）

総研究期間：14か月（研究終了日：2022年3月31日）

#### 0.6 問い合わせ先

研究に関する各種問い合わせ先：伊藤 健太郎

松阪市民病院 呼吸器センター 呼吸器内科

〒515-0073 三重県松阪市殿町 1550

TEL: 0598-23-1515(代)

## 内容

0. 概要 SYNOPSIS .....	2
1. 目的 .....	5
2. 本研究で用いる基準および定義 .....	6
3. 研究参加申し込み .....	7
4. 患者の選択 .....	7
5. 症例登録 .....	8
6. 調査項目 .....	9
7. データ収集 .....	10
8. 有害事象・重篤な有害事象の報告 .....	11
9. 統計的解析手法 .....	11
10 倫理的事項 .....	12
11 モニタリングと監査 .....	13
12 研究の品質管理および品質保証 .....	13
13 研究終了とその報告 .....	13
14 製薬企業からの資金提供 .....	14
15 利益相反に関する事項 .....	15
16 研究結果の公表と成果の帰属 .....	15
17 研究計画の事前登録 .....	15
18 研究実施体制 .....	15
19 文献 .....	16
20. 実施計画書改訂履歴 .....	17

## 1. 目的

肺非結核性抗酸菌症は近年、国内でも感染者数が増加傾向にある。気管支内視鏡検査、喀痰培養、PCR 検査、画像検査の発達などにより診断能が向上したためと考えられ、今後も潜在的な感染患者が治療対象となり、患者は増加傾向となることが予想される。しかし、現在、長期フォローアップによる肺非結核性抗酸菌症の予後や治療に対する効果などについて十分検証されるデータは少ない。そこで本研究では実臨床における肺非結核性抗酸菌症患者の臨床経過ならびに各種治療内容に対する効果について後ろ向きに検証することを目的として実施する。

### 1.1. 背景と研究計画の根拠

2016年に報告された、肺非結核性抗酸菌症（PNTM）患者の日本国内での調査報告でも、感染者数は7年前と比較して2.6倍と急激な勢いで上昇し、公衆衛生上、重要な感染症となっていることが示唆されている<sup>1</sup>。他国におけるこれまでの疫学調査では、米国から発表された6031例のPNTM患者を含んだ解析では、PNTM患者は非PNTM患者と比較して死亡割合が高いことが示唆され、特に男性のCOPD患者での発症が多いことが示されているが<sup>2</sup>、米国における他の報告では女性での発症が増加傾向にあり、さらにアジア人で発症割合が高いことが示されている<sup>3</sup>。一方で、韓国での46194例を対象とした解析では、5年死亡割合が17.8%との報告がされており、急速に感染者が増加していることや、女性や高齢者で発生率が高いことが示され<sup>4</sup>、疫学的な報告においても地域によって差異が確認される。日本国内でもアジスロマイシンが2020年2月にPNTMの治療薬として承認され<sup>5</sup>、近年ではアミカマイシン吸入療法も効果が実証された<sup>6</sup>。海外ではその他複数の抗菌薬が使用されており、治療選択肢も多く存在する<sup>7</sup>。以上より、近年における日本国内でのPNTM症例のデータを集積することで、各治療に対する臨床経過や予後について確認することは意義深いものと考え、本研究では後方視的にデータを収集ならびに解析を行うものとする。

### 1.2. 対象集団

以下の①、②を満たすものを本研究での解析対象とする。

- ① 2011年8月1日から2020年1月31日の期間に肺非結核性抗酸菌症と診断されている。
- ② 2回の喀痰培養または1回の気管支洗浄液培養で肺非結核性抗酸菌が検出されている。

#### 1.2.1. 対象集団設定の根拠

実臨床における肺非結核性抗酸菌症患者の臨床経過、ならびに実臨床下における治療効果を評価することを目的としており、プロトコール作成時点での診断基準に基づき培養結果を基準として該当患者を対象とする。

### 1.3. 登録数設定根拠

本研究は後ろ向き試験であるため、症例数設定は行わない。

### 1.4. 研究デザイン

多施設共同後方視的研究

#### 1.4.1. 本研究の臨床的仮説

本研究は後方視的研究であり、症例数設定のための仮説等は設定しない。本データ集積により長期の生存期間や治療内容とその臨床経過について有意義なデータが得られることで、肺非結核性抗酸菌症診療に大きく貢献できるものと期待される。

### 1.5. 研究参加に伴って予想される利益と不利益の要約

本研究は後ろ向き研究であるため、既に行われた治療に関する情報を収集して解析することから、被験者に特別な利益も不利益も発生しない。

### 1.6. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数：100～300名

登録期間：6か月（2021年2月1日～2021年7月31日）

解析期間：8か月（2021年8月1日～2022年3月31日）

総研究期間：14か月（研究終了日：2022年3月31日）

## 2. 本研究で用いる基準および定義

### 2.1. 画像分類の定義

- ① Nodular：結節を認める場合、Nodularありと判断する。結節のサイズは問わない。
- ② Cavity：空洞病変がある場合、Cavityありと判断する。空洞病変のサイズは問わないが、データ収集時には空洞病変の最大径をデータとして記録する。
- ③ Fibrosis：線維化を認める場合、Fibrosisありと判断する。

## 2.2. 効果判定の定義

- ④ 全生存期間 (Overall survival; OS) : 確定診断に至った検査日を基準として死亡日までの期間とする。ただし死亡についてはその原因を問わない。
- ⑤ 無増悪生存期間 (Progression-free survival; PFS) : 確定診断に至った検査日を基準として画像または症状などから増悪と主治医が判断した日までの期間とする。いかなる理由の死亡はイベントとして扱う。
- ⑥ 治療成功期間 (Time to Treatment Failure) : ある治療方法の治療開始日を基準として、その治療が終了となるまでの期間とする。特定の治療がどの程度継続できるのかを評価することが目的であるため、有害事象による治療中断や、薬剤の種類減少などはイベントとして算出する。
- ⑦ 6か月無増悪生存割合 (Six months progression-free survival rate; 6mPFSR) : 確定診断に至った検査日を基準として、6か月時点までに増悪イベントまたは死亡のイベントの発生割合とする。増悪の定義は無増悪生存期間と同様に、主治医が画像または臨床経過から増悪との判断をもって増悪イベントとする。

## 3. 研究参加申し込み

### 3.1. 参加申し込みと必要書類提出

- 1) 本研究に参加を希望する施設の代表医師は、参加申込書を研究事務局に提出する。
- 2) 参加が研究事務局、研究代表者によって承認された後、施設審査機関の審査に基づく、施設の研究参加承認書を研究事務局に送付する。
- 3) 参加手続き完了を確認した後、症例登録を受付ける。

## 4. 患者の選択

### 4.1. 適格基準

以下の①、②を満たすものを本研究での解析対象とする。

- ① 2011年8月1日から2020年1月31日の期間に肺非結核性抗酸菌症と診断されている。

- ② 2回の喀痰培養または1回の気管支洗浄液培養で非結核性抗酸菌が検出されている。

## 4.2. 除外基準

以下の項目のいずれかに該当する症例は除外する。

- ① 培養にて非結核性抗酸菌症の陽性が確認されていない。
- ② 臨床経過の中で肺非結核性抗酸菌症の診断が誤りであったことが判明した。
- ③ その他、各施設の情報収集担当医が本研究に不相当と判断した症例

## 5. 症例登録

### 5.1. 登録手順

本試験への参加について研究事務局にメールまたは電話にて連絡の後、研究事務局より症例登録用のエクセルデータシートが電子媒体で送付される。所定の症例登録用紙に記入、提出をもって症例登録とする。症例登録時には施設内のみで確認可能な識別コードを使用し、個人を特定可能な情報は含めない。

### 5.2. 登録に関する連絡先

松阪市民病院 呼吸器センター 呼吸器内科

〒515-0073 三重県松阪市殿町 1550

伊藤 健太郎

Tel 0598-23-1515

受付時間：月～金、9時～16時（祝祭日、年末年始 12/29-1/4 を除く）

### 5.3. 登録の完了

症例報告データシートの送付をもって登録の完了とする。完了時には研究事務局より CRF（症例報告データシート）が送付または EDC への登録が可能となるため、これに記載し提出する。データの提出方法については、各施設にて提出しやすい方法を選択できる。

### 5.4. 保管書類

- (1) 登録票原本（エクセルデータ）
- (2) 登録結果通知

## 5.5. 注意事項

- (1) 一度登録された患者は原則登録を取り消さず解析を行う。ただし、オプトアウト後に患者より登録取り消しの希望があり解析前である場合には、データから削除し、削除したことについてのみ記録しこれを公表する。
- (2) 重複登録がある場合には、初回に登録した内容を採用する。

## 6. 調査項目

### (1) 患者背景

1. 肺非結核性抗酸菌症の診断日（診断の根拠となった培養検査日）
2. 性別（男性/女性）
3. 年齢（診断日）または可能であれば生年月日
4. 身長（診断日または診断日より±1か月以内）
5. 体重（診断日または診断日より±1か月以内）
6. 喫煙歴（Never / Former / Current）
7. MAC 抗体（検査を行っている場合）
8. PCR 検査結果  
術後再発の患者では手術日と再発日
9. 菌種（*avium* / *intracellulare* / *kansasii* / other）
10. Gaffky Scale
11. 呼吸機能検査（検査を行っている場合）
12. 既往歴（肺疾患の有無、膠原病の有無、免疫学的疾患の有無、糖尿病の有無 など）
13. ステロイド/免疫抑制剤の使用歴

### (2) 画像所見上昇

1. 画像パターン
  - ① Nodular 有無 (0/1)
  - ② Cavity 有無 (0/1)
  - ③ Fibrosis 有無 (0/1)
2. 肺野陰影の個所
  - ① 右上葉 (0/1)
  - ② 中葉 (0/1)
  - ③ 右下 (0/1)

- ④ 左上 (0/1)
- ⑤ 舌区 (0/1)
- ⑥ 左下 (0/1)

(3) 生存期間

2021年1月31日時点における生存状況、および死亡例については死亡日、追跡不能例については最終生存確認日とする。(Data cut offを2021年1月31日とする)

(4) 治療内容と臨床経過

1. 治療薬剤
2. 投薬開始日
3. 最終投与確認日
4. 画像検査毎での検査日、治療効果ならびに増悪の判定
5. 治療開始後の培養結果（陰転化の確認について）
6. 治療開始後の初回画像評価結果（改善/変化なし/増悪 等）
7. 治療開始後の病勢進行確認日または最終無増悪確認日
8. 治療内容変更した場合、変更薬剤の内容について

## 7. データ収集

### 7.1. 患者背景

患者の識別には、登録時に付与した登録番号を用いる。

### 7.2. 症例調査票

施設代表医師および研究担当医師等は、症例調査票を研究実施計画書の規定に従い作成し研究事務局にCD-Rなどの電子媒体を用いて提出し、そのコピーまたはデータを保管する。また希望する施設についてはEDCでの登録についても可能とする。

#### 7.2.1. 症例報告書の記載

- (1) 施設代表医師は、提出する症例報告書が正確、完全で、読みやすく、提出期限が適切であること、および患者の識別に登録番号を用いていることを保証する。
- (2) 症例報告書中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。

- (3) 施設代表医師又は研究担当医師等は、症例報告書の変更および修正の記録を研究事務局に提出し、その写しを保管する。

### 7.3. 症例報告書の回収方法

症例報告書回収は、原則として郵送もしくは電子メールによるものとする。

### 7.4. 解析時と解析後のデータの扱いについて

集計データは匿名化された状態で集計するが、データクリーニング後に各施設データ統合後は単独のデータでは所属施設も匿名化された状態で固定する。固定後は、発表ないし論文化の担当者へ開示する。解析後は研究事務局、研究代表の保管用のデータファイルを除き、速やかにデータは削除する。保管用データはコード化されたものを連結不可能な状態にて、パスワードを設定した状態で研究代表または研究事務局施設にて保管する。施設から送付されたデータは研究終了から 10 年間の保存の後に廃棄する。

## 8. 有害事象・重篤な有害事象の報告

本試験は後ろ向き試験であるため、健康面にて有害事象が生じる恐れはない。その他の有害事象としては、個人情報の漏洩が考えうる。個人を特定可能な情報は扱わないため、予防可能であると考え、万が一該当する有害事象が生じた場合には速やかに研究事務局へ連絡する。

## 9. 統計的解析手法

### 9.1 患者背景

患者背景について、要約統計量を算出する。

### 9.2 主解析と判断基準

[primary endpoint : 全生存期間(Overall Survival; OS)]

本研究では実臨床における非結核性抗酸菌症の予後、臨床経過について評価することを主目的とすることから、予後を評価するため主解析を全生存期間とする。生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合などの推定は、Kaplan-Meier 法を用いて行う。治療効果の推定値として、Cox の比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその 95%信頼区間を求める。

### 9.3 副次的解析

[secondary endpoints : 無増悪生存期間 (Progression-free survival; PFS)、治療期間 (Time on Treatment; ToT)、治療成功期間 (Time to Treatment Failure; TTF)、6か月無増悪生存割合(Six months progression-free survival rate; 6mPFSR)] 本研究ではほぼ大半の症例で治療介入されていることが想定される。治療開始の有無にかかわらず、病勢の増悪を確認するまでの期間、特に画像にて増悪を認めるまでの期間や、臨床経過から増悪と判断し治療を変更するまでの期間を評価する目的として、無増悪生存期間、治療期間、治療成功期間、6か月無増悪生存割合を副次評価項目に含める。それぞれの生存解析について生存曲線、生存期間中央値、生存割合などの推定は、Kaplan-Meier法を用いて行う。

### 9.4 探索的解析

[exploratory]以下を探索研究として調査する。

(1) 治療効果の予測因子

(2) サブグループ解析 (性別、年齢、画像パターン、病変部位、菌種、治療内容、等)

状況に応じて、傾向スコア解析を用いた解析も検討する。

## 10 倫理的事項

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言(試験実施時における最新版を適用する)、および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い本試験を実施する。

また、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本試験実施計画書を遵守する。

### 10.1 患者のプライバシーの保護

患者の氏名は参加施設から他施設の研究事務局へ知らされることはない。患者の同定や照会は、登録時に発行される患者識別コード、性別、年齢等を用いて行われ、患者名など、第三者が患者を容易に識別できる情報がデータベースに登録されることはない。

※患者識別コード・・・患者識別コードとは、施設が患者情報を外部に提供する際に使用している番号(符号)のことをいう。

### 10.2 同意の取得

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の中で、介入がなく人体から取得された試料を用いない研究、かつ、自施設内にて保有している既存情報を用いる研究にあたるため、第5章. 第12.1.(2).イ.(ア).①に準ずるため、参加施設ホームページ、掲示板等のいずれかにて研究内容を公開しオプトアウトの形式を採用する。本研究は「人を対象とする倫理指針」の第4章. 第11.3.③に基づき、「侵襲を伴わない研究であって介入を行わないものに関する審査」に該当するため、迅速審査での審議も可とする。

### 10.3 施設審査機関の承認

承認が得られた場合、承認文書の原本は施設にて適切に保管し、承認文書の写しを研究事務局に送付する。研究事務局はその写しを適切に保管する。

### 10.4 施設審査機関承認の更新

原則として、本試験承認の更新については、各施設の定めるところに従う。更新した場合は、承認文書の写しを各施設の研究事務局へ送付し、研究事務局はその写しを適切に保管する。

### 10.5 患者の健康被害に対する責任および補償

本試験は後ろ向き試験であるため健康被害は生じ得ず、健康被害への責任や補償の対象に該当しない。

## 11 モニタリングと監査

### 11.1 モニタリング、監査

本研究は後方視的研究であるため、特別なモニタリング、監査の作業は発生しない。

## 12 研究の品質管理および品質保証

### 12.1 メモランダム

プロトコル記載の変更が至急に周知するべきである場合および文言の修正等が累積した場合、研究事務局の確認のもとにメモランダムを発行することができる。メモランダムで周知された事項は、次回のプロトコル改訂の際に反映される。

## 13 研究終了とその報告

### 13.1 試験実施計画書の改訂

研究事務局は、試験の事務的事項（例：電話番号の変更等文言の修正）以外の試験実施計画書の改訂の必要性を認めた場合、変更の妥当性および試験の評価への影響について、必要に応じ改訂を行う。研究事務局は、改訂の有無およびその理由などを文書にて記録し、保管する。研究事

務局は、試験実施計画書の改訂した内容を速やかに各施設代表医師に連絡する。各施設代表医師は、施設で定められた手続きを行う。

なお、試験実施体制、付録、6か月以内の登録期間延長に関する変更は、試験実施計画書の改訂には該当しないこととする。

### 13.2 試験実施計画からの逸脱等

各施設の施設代表医師または試験担当医師は、研究事務局の承認を得ることなく、試験実施計画書からの逸脱を行ってはならない。ただし、データ収集にあたり患者に不利益となる問題を回避するためのものであるなど倫理上やむを得ない事案がある場合、この限りではない

### 13.3 試験実施中止および中断

研究事務局は、試験自体を中止又は中断する場合には、その旨とその理由の詳細を速やかに施設代表医師に通知する。

なお、中止とは以下のいずれかの理由により、予定より早く試験を終了することを指す。

また、中断とは以下の理由が疑われた場合等に、症例登録を一時的に停止することを指す。

- 1) 本試験の目的が達成されたと判断された場合
- 2) 本試験の目的の達成確率が極めて小さいと判断された場合
- 3) 本試験以外の情報に基づき、本試験の安全性に問題があると判定された場合
- 4) 本試験以外の情報に基づき、本試験の意義が否定された場合
- 5) 症例登録の遅延等により、本試験の完遂が困難と判断された場合

中止となった場合の追跡期間及び解析期間は最終登録日を起点として、本実施計画書の記述に従う。

### 13.4 研究機関の長への報告内容および方法

以下の場合、文書で院長に報告する。

- 1) 研究の倫理的妥当性、もしくは科学的合理性を損なう事実、もしくは情報、または損なうおそれのある情報であって、研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合
- 2) 研究の実施の適正性、もしくは研究結果の信頼を損なう事実、もしくは情報、または損なうおそれのある情報を得た場合
- 3) 研究を終了（中止）した場合
- 4) 研究の進捗状況（年に1回）

## 14 製薬企業からの資金提供

### 14.1. 製薬企業からの資金提供の有無

本研究は中日本呼吸器臨床研究機構（CJLSG）からの研究資金で実施し、本研究において関連

する製薬企業からの資金提供はない。

## 15 利益相反に関する事項

施設代表医師あるいは研究担当医師等参加施設での診療において、本研究に関わる者の利益相反については、参加施設の定めるところに従う。

## 16 研究結果の公表と成果の帰属

### 16.1 結果の公表

試験終了後、その成果をまとめ、しかるべき国内外の学会および英文誌に発表する。

### 16.2 最終総括報告

最終総括報告は、英文誌に発表した論文をもってこれに代えるものとする。

### 16.3 データの二次利用

本試験で得られたデータを二次利用することが有益であると、全ての各施設の研究事務局ならびに研究施設責任者が判断した場合は、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できる。ただし、二次利用の際には再度、参加施設の研究倫理審査委員会にて審議を行い承認を得るものとする。

### 16.4 知的財産権

本試験の実施計画書、登録票と症例報告書のデザイン、試験実行の結果作成したデータベースファイルおよびそこから得られる帳票類は研究事務局に帰属する。本試験の施行において特許権などを含む知的財産権が発生した場合は、研究事務局と参加施設の間でその寄与度に応じて分配する。

## 17 研究計画の事前登録

本試験は、試験実施に先立ち、研究事務局が事前に UMIN 臨床試験登録システム (UMIN-CTR) に登録する。

## 18 研究実施体制

### 18.1 研究実施責任者 [Primary investigator]

医師名：伊藤 健太郎  
施設名：松阪市民病院 呼吸器センター 呼吸器内科  
住所：〒515-0073 三重県松阪市殿町 1550  
Tel: 0598-23-1515

### 18.2 研究事務局 [Co-primary investigator] (実施計画書内容に関する問合せ先)

医師名：伊藤 健太郎  
施設名：松阪市民病院 呼吸器センター 呼吸器内科  
住所：〒515-0073 三重県松阪市殿町 1550  
Tel: 0598-23-1515

### 18.3 実施施設および施設研究責任医師名

実施施設	施設研究責任医師
松阪市民病院 呼吸器センター 呼吸器内科	伊藤 健太郎
三重県立総合医療センター 呼吸器内科	藤原 篤司

上記にはプロトコル作成時点にて参加表明いただいている施設を記載しており、プロトコル作成以降の参加の意思を表明した施設については、研究事務局にて実施施設ならびに施設代表医師を管理する。

## 19 文献

1. Hoshino Y, Jones MM, Winthrop KL, et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infections in the U.S. Veterans Health Administration. *Plos One* 2018; **13**(6): e0197976.
2. Jones MM, Winthrop KL, Nelson SD, et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infections in the U.S. Veterans Health Administration. *PLoS One* 2018; **13**(6): e0197976.
3. Adjemian J, Olivier KN, Seitz AE, Holland SM, Prevots DR. Prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in U.S. Medicare beneficiaries. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012; **185**(8): 881-6.
4. Park SC, Kang MJ, Han CH, et al. Prevalence, incidence, and mortality of nontuberculous mycobacterial infection in Korea: a nationwide population-based study. *BMC pulmonary medicine* 2019; **19**(1): 140.

5. 社会保険診療報酬支払基金 . 第 23 次 審査 情報 提供 事例 .  
[https://www.ssk.or.jp/shinryohoshu/teikyojirei/new\\_jirei/index.files/021026\\_23\\_ika.pdf](https://www.ssk.or.jp/shinryohoshu/teikyojirei/new_jirei/index.files/021026_23_ika.pdf) (accessed 25/Jan/2021).
6. Olivier KN, Griffith DE, Eagle G, et al. Randomized Trial of Liposomal Amikacin for Inhalation in Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2017; **195**(6): 814-23.
7. Shulha JA, Escalante P, Wilson JW. Pharmacotherapy Approaches in Nontuberculous Mycobacteria Infections. *Mayo Clinic proceedings* 2019; **94**(8): 1567-81.

## 20. 実施計画書改訂履歴

2021. 1.24 実施計画書 第一版 (ver 1.0) 作成