

9 臨床検査

週	スクリーニング	12	24	36	48	中止時	問題点
実施時期が妥当である							
実施日							
赤血球数							
ヘモグロビン							
ヘマトクリット							
白血球数							
好中球							
好酸球							
好塩基球							
単球							
リンパ球							
血小板数							
総蛋白							
ALT							
AST							
LDH							
ALP							
γ-GTP							

週	スクリーニング	12	24	36	48	中止時
総ビリルビン						
直接ビリルビン						
総コレステロール						
BUN						
クレアチニン						
Na						
K						
Cl						
Ca						
CRP						
アミラーゼ						
蛋白						
糖						
ウロビリノーゲン						
潜血						

10 有害事象

事象番号	発現日	転帰 確認日	重症度	処置 有害事象 に対する治療	処置 試験薬の 減量、中止等	転帰	問題点
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							

11 併用療法

	薬剤名等	用法	開始日	終了日	問題点
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					

※記載内容の不備などがある場合、「問題点」に詳細を記載する。

12 中止

確認事項	結果		問題点
	問題なし	問題あり	
中止日	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
中止理由	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

総合評価

- 問題なし
- 許容範囲 (有効性や安全性評価に大きな影響を与えられは考えられない逸脱や重篤な有害事象報告)
- 重大な問題があり、改善を要する (有効性や安全性評価に影響のある大きな問題等)

コメント

1 目的

本研究の実施医療機関外（以下、施設外とする）で実施する血清マーカー測定に関する手順を制定する。

2 適用範囲

施設外で実施する血清マーカー測定（SP-D および SP-A）に適用する。臨床研究実施計画書に規定する血清マーカー（KL-6、SP-D、SP-A）のうち、KL-6 は臨床研究実施施設内（以下、施設内とする）での実施を必須とし、SP-D も極力同時測定するものとする。施設内で実施できない血清マーカー項目につき、血清マーカー測定担当者が測定を実施する。

3 組織体制

3-1 血清マーカー測定担当者

（以下、測定担当者とする）

札幌医科大学 第3内科 助教授 高橋 弘毅

〒060-8543 北海道札幌市中央区南一条西 16 丁目

TEL : 011-611-2111

FAX : 011-642-7030

E-mail : htaka@sapmed.ac.jp

4 手順

4-1 試料の調製

被験者から末梢血を採取し、室温で 30 分静置後、4℃の条件下で遠心分離操作し、得られた血清 1.0mL をスピッツに分注する。スピッツについては、各施設にて準備するものとする。

スピッツには「登録番号、測定時期記号（血清マーカー測定試料管理票参照）」を明記し、「血清マーカー測定試料管理票（別紙 1、2）」に必要事項を記入する。

〈スピッツへの記載例〉

CyA試験、登録番号CyA-0103、投与開始 24 週目の検体の場合、血清マーカー測定試料管理票の測定時期記号がDなので、「CyA-0103-D」となる。

4-2 試料の保存

測定担当者への発送まで、試料は依頼施設内の-80℃条件で冷凍保存する。

4-3 測定担当者への発送

試験責任（分担）医師は、試料及び「血清マーカー測定試料管理票（別紙 1、2）」を、凍結下条件にて測定担当者へ発送する。また、試料に添付した「血清マーカー測定試料管

理票（別紙 1、2）」のエクセルファイルを測定担当者へE-mailにて送信する（htaka@sapmed.ac.jp）。

各施設から測定担当者への発送の頻度については、3～6 ヶ月毎とし、ある程度の症例数分をまとめて送付する。

4-4 試料の測定

測定担当者は、別途定める手順書（血清マーカー測定実施手順書）に従って、血清マーカー（KL-6、SP-D、SP-A）を測定する。

4-5 測定結果の連絡

測定担当者は、測定結果を依頼施設の試験責任（分担）医師に E-mail または FAX にて送付する。

4-6 測定結果の記録・保存

試験責任（分担）医師は、測定担当者から得た測定結果を RDC システムにより入力する。

また、測定結果は被験者の診療録にも貼付し、依頼施設の基準に従って保存する。

5 資料保管

資料保管担当者は、本 SOP に関する下記の記録及び付随する資料を保管する。

- ・ 血清マーカー測定実施手順書
- ・ 測定結果
- ・ 血清マーカー測定試料管理表

別紙 1

本管理票は検体とともに送付し、写しを保管してください。また、Eメールにて札幌医科大学 第三内科 高橋先生宛 (htaka@sapmed.ac.jp)、本ファイルを送付してください。

血清マーカー測定試料管理票

※太枠内を記載してください。

課題名：	特発性肺線維症に対するシクロスポリン併用ステロイド療法に関する前向き多施設共同治療研究		
実施計画書番号	IPF-0401	登録番号	
施設名	preprint		
責任医師名	preprint		
測定依頼項目	<input type="checkbox"/> SP - D <input type="checkbox"/> SP - A (依頼項目にチェックをして下さい)		
発送日	200__年__月__日		

採血時期	測定時期記号	採血年月日
投与前	A	200__年__月__日
4 週	B	200__年__月__日
12 週	C	200__年__月__日
24 週	D	200__年__月__日
36 週	E	200__年__月__日
48 週	F	200__年__月__日
中止時	G	200__年__月__日
		200__年__月__日

別紙 2

本管理票は検体とともに送付し、写しを保管してください。また、Eメールにて札幌医科大学 第三内科 高橋先生宛 (htaka@sapmed.ac.jp)、本ファイルを送付してください。

血清マーカー測定試料管理票

※太枠内を記載してください。

課題名：	早期特発性肺線維症に対する N-アセチルシステイン吸入療法に関する前向き多施設共同治療研究		
実施計画書番号	IPF-0402	登録番号	
施設名	preprint		
責任医師名	preprint		
測定依頼項目	<input type="checkbox"/> SP - D <input type="checkbox"/> SP - A (依頼項目にチェックをして下さい)		
発送日	200__年__月__日		

採血時期	測定時期記号	採血年月日
投与前	A	200__年__月__日
12 週	B	200__年__月__日
24 週	C	200__年__月__日
36 週	D	200__年__月__日
48 週	E	200__年__月__日
中止時	F	200__年__月__日
		200__年__月__日

サイクロスポリン A vs シクロフォスファミド 比較試験

実施計画書（IPF-0401 CyA）， 同意説明文書，プレゼン資料

・ 実施計画書	133
・ 同意説明文書（見本）	201
・ 説明会用資料	217

臨床研究実施計画書

厚生労働科学研究「特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究」
特発性肺線維症に対するシクロスポリン併用ステロイド療法に関する
前向き多施設共同治療研究

実施計画書番号：IPF-0401

第4版

作成日：2005年2月10日

— CONFIDENTIAL —

略語一覧

A-aDO ₂	Alveolar Arterial Oxygen gradient	肺胞気-動脈血酸素分圧格差
ATS	American Thoracic Society	米国胸部疾患学会
AZP	Azathioprine	アザチオプリン
CPA	Cyclophosphamide	シクロホスファミド
CyA	Cyclosporin A	シクロスポリンA
DL	Diffusing capacity of Lung	肺拡散能力
ERS	European Respiratory Society	欧州呼吸器学会
FPIA	Fluorescence Polarization Immunoassay	蛍光偏光免疫測定法
FVC	Forced Vital Capacity	努力肺活量
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HRCT	High Resolution Computed Tomography	高解像度 CT
IPF	Idiopathic Pulmonary Fibrosis	特発性肺線維症
KL-6	語源: Krebs von den Lungen	血清マーカー: シアル化糖鎖抗原
NSIP	Nonspecific Interstitial Pneumonia	非特異性間質性肺炎
PaO ₂	Pulmonary arterial oxygen tension	動脈血酸素分圧
RDC	Remote Data Capture	リモートデータキャプチャー
RIA	Radioimmunoassay	ラジオイムノアッセイ
SP-A	Pulmonary Surfactant Protein-A	肺サーファクタントプロテインA
SP-D	Pulmonary Surfactant Protein-D	肺サーファクタントプロテインD
SpO ₂	Oxygen Saturation by Pulse Oximetry	非観血的酸素飽和度
TLC	Total Lung Capacity	全肺気量
VC	Vital Capacity	肺活量

試験の要約

<p>課題名: 厚生労働科学研究「特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究」 特発性肺線維症に対するシクロスポリン併用ステロイド療法に関する前向き多施設共同治療研究</p>
<p>実施予定期間: 2005年1月～2006年3月</p>
<p>目的: 特発性肺線維症を対象とし、シクロスポリンとステロイド併用時の有効性及び安全性をシクロホスファミドとステロイド併用群を対照として並行群間比較試験により検討する。</p>
<p>試験デザイン: 中央登録方式による多施設共同、無作為、オープン、並行群間比較試験</p>
<p>予定症例数: シクロスポリン+プレドニゾン群 (N群) : 50例 シクロホスファミド+プレドニゾン群 (E群) : 50例</p>
<p>選択基準:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 同意取得時の年齢が50歳以上75歳未満である患者 (2) 性別: 不問 (3) 入院/外来: 不問 (4) 自由意思による試験参加の同意を患者本人から文書にて取得している (5) 厚生労働省研究班第四次改訂診断基準に基づき特発性肺線維症 (IPF) と確定診断された患者 (6) 登録前1ヶ月以内の安静時動脈血酸素分圧 (PaO₂) が60Torr以上70Torr未満である、あるいは安静時 PaO₂ が70Torr以上80Torr未満かつ労作時 SpO₂ が90%未満である患者
<p>除外基準:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 高度の心疾患を有する患者 (2) ALT、ASTのいずれかが施設基準値上限の2.5倍を超える患者 (3) 血清クレアチニンが施設基準値上限の1.5倍を超える患者 (4) 抗腫瘍化学療法又は胸部に対する放射線治療の既往がある患者 (5) 妊婦あるいは妊娠している可能性のある女性及び授乳中の女性 (6) 呼吸機能検査が実施できない患者 (7) 肺移植の確実な候補者として挙げられている患者 (8) 登録前6ヶ月以上と比較して、画像や肺機能検査の結果を基に病勢の改善が認められる患者 (9) 登録前3ヶ月以内に、ステロイド剤 (外用薬を除く) をプレドニゾン換算量として20mg/dayを超過する用量で使用している患者 (10) 免疫抑制剤 (アザチオプリン、シクロホスファミド、ペニシラミン、メトトレキサート、シクロスポリン、タクロリムス水和物等) の使用歴がある患者

- (11) 登録時に下記疾患を合併していることが判明している患者
 原発性肺高血圧症、気管支喘息、サルコイドーシス
 気管支拡張症、悪性新生物、呼吸器感染症
- (12) 過去3ヶ月以内に他の臨床試験あるいは治験に参加した患者
- (13) その他の試験責任(分担)医師が被験者として不適当と判断した患者

試験薬剤、用法用量、投与期間：

・シクロスポリン+プレドニゾン群 (N群)：

シクロスポリンは 100mg/day を初回投与量とし、血中濃度を適宜測定しながら、血中トラフ値 (C₀) が 100~150ng/mL となるよう投与量を調整する。初回血中濃度測定は投与開始後 3 日以降に服用 10~14 時間後を目安に実施する。投与開始後 4 週間は最低でも 2 週ごとに 1 回、5 週目以降は 4 週ごとに 1 回を目安に実施する。また、実施可能な症例においては、血中濃度が安定したと考えられる時期に、投与 2 時間後 (C₂) 及び 4 時間後 (C₄) の血中濃度を測定する。プレドニゾンの投与量は 10~20mg/day とする。

・シクロホスファミド+プレドニゾン群 (E群)：

シクロホスファミドは 50mg/day を初回投与量とする。投与開始後、忍容性に問題がなければ、試験責任(分担)医師の判断により 100mg/day まで増量することができる。プレドニゾンの投与量は 10~20mg/day とする。

シクロスポリンは 1 日 2 回朝、夕食後に服用するが、1 日量が 2 回で均等とにならない錠数の場合、夕食後が多くなるように服用する。シクロホスファミド、ステロイドは 1 日 1 回朝食後に連日服用する。また、発現した有害事象の程度により、「7.2 休薬・減量規定」に基づき薬剤の休薬減量を行う。投与期間は 48 週間、もしくは「5.1.3 中止基準」に該当するまでとする。

中止基準：

- (1) 原疾患が悪化し、本試験薬の投与継続が困難もしくは別の治療に代える必要があると試験責任(分担)医師が判断した場合
- (2) 合併症の悪化もしくは有害事象の発現により、投与を中止すべきであると試験責任(分担)医師が判断した場合
- (3) 「7.2 休薬・減量規定」に規定される休薬の原因となった有害事象が 2 週間経過しても回復せず、試験薬の再開が困難であると判断した場合
- (4) 上記の(3)を除く、試験薬の関連が否定できない Grade2 の有害事象 (CTCAEv3.0 による) が発現した場合
- (5) 本試験の対象として不適切であることが判明した場合
- (6) 被験者の都合により評価に必要な観察・検査の実施が不可能であることが判明した場合
- (7) 被験者が本試験実施計画に著しく違反し、本試験薬の適正な評価が不可能であると試験責任(分担)医師が判断した場合
- (8) 被験者が同意を撤回した場合
- (9) 本試験中に妊娠が確認された場合
- (10) 本試験全体の中断、中止が決定した場合

評価項目:**【主要評価項目】**

努力肺活量 (FVC) の投与開始前からの変化量、変化率及び安定率

【副次評価項目】

- ・ 6分間歩行試験における歩行距離及び SpO₂ 最低値の変化量、変化率及び安定率
- ・ 血清マーカー (KL-6、SP-D、SP-A) の変化量、変化率及び安定率
- ・ 画像所見 (胸部 X 線、HRCT) の変化
- ・ 急性増悪の発現率
- ・ 無増悪期間の分布
- ・ 生存期間
- ・ 安全性プロファイル

併用禁止薬:

- (1) 他の免疫抑制剤 (アザチオプリン、メソトレキサート、ペニシラミン等)
- (2) 抗線維化薬 (コルヒチン、エリスロマイシン、インターフェロン α 、インターフェロン γ 、アセチルシステイン、プロスタグランジン E₂ 等)
- (3) シクロスポリン投与群 (N 群) : 生ワクチン、タクロリムス、ピタバスタチン
シクロホスファミド投与群 (E 群) : ペントスタチン
- (4) 治験薬及び未承認薬

観察・検査項目:**【被験者特性の調査項目】**

- (1) 患者背景
生年月日、性別 (妊娠、妊娠の可能性及び授乳の有無)、被験者識別コード、身長、体重、喫煙歴、罹病期間、既往歴 (呼吸器疾患および悪性腫瘍: 治療開始前 3 年間、その他の疾患: 治療開始前 3 ヶ月間)、合併症 (登録時に認められる疾患)
- (2) 重症度
安静時座位 PaO₂ 及び労作時立位 SpO₂ の測定値を調査する。ただし、開始時の重症度は、登録前 4 週間以内の検査・観察の結果を利用する。
- (3) 病態の経過
胸部 X 線、HRCT の所見、安静時座位 PaO₂、PaCO₂、A-aDO₂、労作時立位 SpO₂、VC、TLC、DLco の測定値を用いて対象患者が悪化ないし不変であることを確認する。
- (4) 前治療歴
登録前 3 ヶ月間の特発性間質性肺炎に対する治療薬を調査する。

【薬剤処方、服薬状況調査】

4 週ごと被験者から試験薬の服薬状況を確認し、用量、服薬しなかった期間、服薬しなかった理由を記録する。

【併用療法】

- (1) 薬物療法
試験薬投与開始から中止時まで使用した全ての薬物療法について、薬剤名、用法、用量、投与期間、投与理由を記録する。
- (2) 非薬物療法
試験薬投与開始から中止時まで使用した全ての非薬物療法について、療法名、治療期間、治療理由を記録する。

【呼吸機能検査】

投与開始前4週以内及び投与開始後12週ごとに実施する。

肺機能検査値測定 of 機器の種類は問わない。

(1) 安静時座位 PaO₂、PaCO₂、A-aDO₂、pH

座位にて動脈血採血を行う。測定は室内気で行う。

(2) 労作時立位 SpO₂

安静立位での初期値を測定後、6分間歩行運動を行い、歩行中の SpO₂ 最低値歩行距離を記録する。

(3) DL_{co}

一回呼吸法により実施する。測定は汎用の測定機器を用いて行う。

(4) FVC、%FVC、VC 及び TLC

汎用の測定機器を用いて測定する。

【血清マーカー】

血清中 KL-6、SP-D 及び SP-A については、投与開始前4週以内、投与開始後4週、12週、24週、36週、48週及び中止時に実施する。

投与開始前4週間以内については、リウマチ因子、抗核抗体の検査も行う。

なお、SP-D 及び SP-A については、施設での検査の実施が困難である場合には、別途手順書に従い、札幌医科大学 第三内科にて測定を行う。該当する施設においては、血液を採取後、血清の状態まで-80℃以下で保管する。

【画像診断】

(1) 胸部 X 線

投与開始前4週以内、投与開始後4週、12週、24週、36週及び48週に実施し、新病変の有無（投与開始前を除く）、性状、分布、広がりを観察する。投与開始後は胸部 X 線および胸部 HRCT 検査の観察結果により消失、改善、不変、悪化の4段階で評価を行う。

(2) 胸部 HRCT

投与開始前4週以内、投与開始後12週、24週及び48週に実施し、新病変の有無（投与開始前を除く）、陰影性状、容積減少、病変分布、病変の最強部位を観察する。投与開始後は胸部 X 線および胸部 HRCT 検査の観察結果により消失、改善、不変、悪化の4段階で評価を行う。

【バイタルサイン、12誘導心電図】

投与開始前2週以内に実施する。

脈拍、呼吸数、血圧（収縮期及び拡張期）を安静状態で測定する。心電図は12誘導心電計による検査を行う。

【感染症検査】（必要に応じて実施）

投与開始前2週以内に、必要に応じて実施する。

喀痰培養、便、尿による細菌学的諸検査、血清学的諸検査、誘発喀痰ニューモシスチスカリニ PCR、抗酸菌 PCR

【一般臨床検査】

投与開始前4週以内及び投与開始後4週ごと及び中止時に実施する。
下記の測定項目を検査し、記録する。

血液学的検査	赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数
血液生化学検査	総蛋白、ALT、AST、LDH、Al-P、 γ -GTP、総ビリルビン、直接ビリルビン、総コレステロール、BUN、クレアチニン、尿酸、血糖、Na、K、Cl、Ca、Mg、CRP、アミラーゼ
血液凝固系検査	APTT、PT

投与開始前4週以内、投与開始後4週、12週、24週、36週、48週及び中止時に下記の測定項目を検査し、記録する。

尿検査	蛋白、糖、ウロビリノーゲン、潜血
-----	------------------

【有害事象】

「10.3 有害事象の記録と報告」にしたがって記録する。

【生存期間調査】

最終投与後4週目以降の生存を確認し、確認日を記録する。死亡の場合は死亡日、死亡理由を記録する。

統計解析：**【被験者背景の解析】**

最大の解析対象集団 (FAS) とし、被験者背景項目において両群間に差がないことを確認する。分類データに関しては頻度及び頻度割合(%)を算出し、連続データに関しては要約統計量を算出する。有意水準は、両側 15%とする。

【有効性】

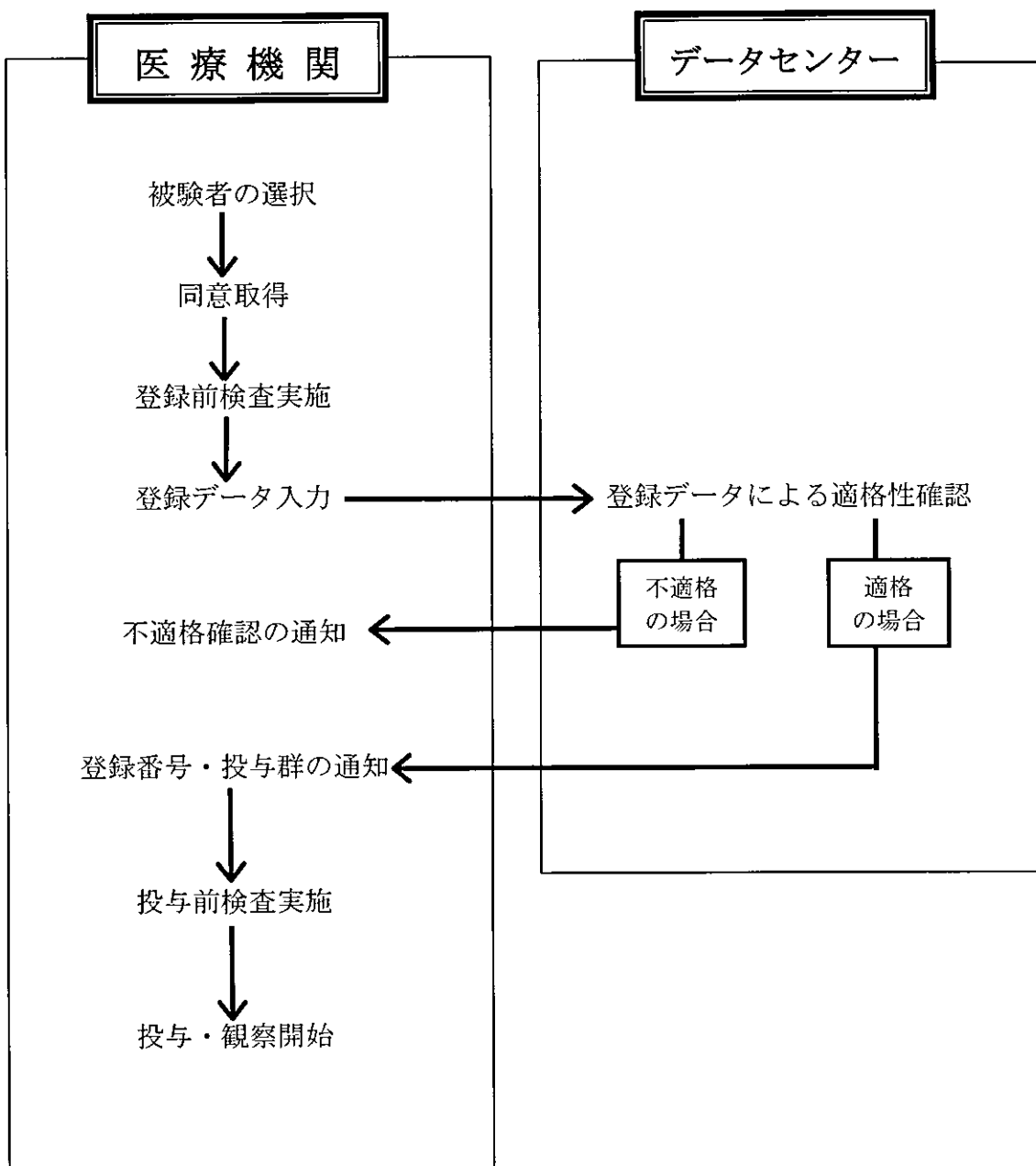
有効性の解析は、有効性の解析対象集団 (PPS) とし、安定率については Fisher の正確検定を用い、計量データについては t 検定および Wilcoxon 検定を用いて両群間比較する。有意水準は、両側 5%とする。生存期間については、Kaplan-Meier 法で推定し、その信頼区間を算出する。

試験開始後に判明したリスク・ファクターおよび結果として偏りを生じた背景因子については、Cochran-Mantel-Haenszel 法などを用いて調整を行い解析する。

【安全性】

各群ごとに有害事象の発現例数、発現率を算出する。主たる有害事象等について、Fisher の正確検定を用いて両群間比較する。臨床検査値については各群ごとに要約統計量を算出する。また、投与前からの変化について一標本 Wilcoxon 検定を用いて、群内比較する。いずれの検定においても有意水準は 5%とする。

症例登録の流れ



観察・検査スケジュール

検査項目	時期																	中止時	最終投与 4週後	
	スクリー ニング (4週)	登録/ 割付	投与 開始	1 週	2 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	28 週	32 週	36 週	40 週	44 週	48 週			
同意取得	○																			
患者背景	○																			
重症度	○																			
病態経過	○																			
前症歴	○																			
登録/割付		○																		
服薬状況調査						○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
薬物濃度(シクロスポリン)**				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
服用法	○		← 随時随時 →																	
呼吸器検査	○							○			○			○			○			
血清マーカー	○				○			○			○			○			○	○		
感音性検査***	○*																			
画像診断	胸部線検査	○			○			○			○			○			○			
	HRCT検査	○						○			○						○			
バイタルサイン	○*																			
12誘導心電図	○*																			
臨床検査	血液学的検査	○*				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	血清生化学検査	○*				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	血液凝固系検査	○*				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	尿検査	○*				○								○			○			
副作用			← 随時随時 →																	
生存期間調査																				○

* 投与開始前2週以内に実施する。

** トラフ値の確認を行う。可能な症例では初回投与開始後2時間、4時間の血中濃度の測定も行う。

*** 必要に応じて実施する。