

目次

1. 実施体制	145
1.1 主任研究者	145
1.2 分担研究者	145
1.3 分担研究者（統計解析アドバイザー）	145
1.4 研究事務局	145
1.5 研究事務局代理	146
1.6 効果安全性評価委員会	146
1.7 画像判定委員会	146
1.8 血清マーカー測定機関	147
1.9 データセンター	147
1.10 実施施設および試験責任医師	147
2. 背景情報	148
2.1 本研究の背景	148
2.2 対象疾患の背景	148
3. 研究の目的	149
4. 試験デザイン	149
4.1 主要評価項目	149
4.2 副次評価項目	149
4.3 試験デザイン	149
4.4 研究の手順	150
4.5 無作為化の方法	150
5. 対象	151
5.1 対象	151
5.1.1 選択基準	151
5.1.2 除外基準	151
5.1.3 中止基準	152
5.1.4 投与中止例に対する処置及びフォローアップ	153
6. 試験薬	154
6.1 被験薬、対照薬及び併用薬	154
6.1.1 被験薬	154
6.1.2 対照薬	154
6.1.3 併用薬	154
6.2 試験薬の保管管理	154
7. 被験者に対する治療	155
7.1 用法・用量及び投与期間	155
7.2 休薬・減量規定	156
7.3 併用禁止薬	157
7.4 併用注意薬	157
7.5 併用可能薬	157
8. 観察検査スケジュール	158
8.1 観察・検査スケジュール	158
8.2 観察・検査・調査項目	158
8.2.1 被験者特性の調査項目	158
8.2.2 服薬状況調査	159

8.2.3 併用療法	159
8.2.4 呼吸機能検査	159
8.2.5 血清マーカー	159
8.2.6 画像診断	160
8.2.7 自覚症状(呼吸困難)の変化	161
8.2.8 バイタルサイン、12誘導心電図	161
8.2.9 感染症検査(必要に応じて実施)	161
8.2.10 一般臨床検査	161
8.2.11 有害事象	162
8.2.12 生存期間調査	162
9. 有効性評価	163
9.1 評価項目	163
9.2 評価方法	163
9.2.1 FVCの投与開始前からの変化量、変化率及び安定率	163
9.2.2 6分間歩行試験における歩行距離及びSpO ₂ 最低値の変化量、変化率及び安定率	163
9.2.3 血清マーカー(KL-6、SP-D、SP-A)の投与前からの変化量、変化率及び安定率	163
9.2.4 画像所見(胸部X線像、HRCTの投与前からの変化)	164
9.2.5 急性増悪の発現率	164
9.2.6 無増悪期間の分布	164
9.2.7 生存期間	164
10. 安全性の評価	165
10.1 評価項目	165
10.2 定義と評価方法	165
10.2.1 有害事象	165
10.2.2 臨床検査値の異常	165
10.2.3 重篤な有害事象	165
10.2.4 有害事象の試験薬との因果関係	165
10.2.5 副作用	166
10.2.6 有害事象の重症度の判定	166
10.2.7 有害事象の重篤度の判定	166
10.2.8 有害事象の治療のために取られた処置	166
10.2.9 試験薬に対して取られた処置	167
10.2.10 有害事象の転帰	167
10.3 有害事象の記録と報告	167
10.3.1 有害事象の記録	167
10.3.2 重篤な有害事象の報告	167
10.4 有害事象発現時の被験者フォローアップ	167
10.5 被験者妊娠時の対処	168
10.6 本臨床研究継続の適否判断	168
11. 統計解析	169
11.1 評価項目	169
11.1.1 主要評価項目	169
11.1.2 副次評価項目	169
11.2 解析対象及びデータの取り扱い	169
11.2.1 有効性解析対象集団	169
11.2.2 安全性解析対象集団	169
11.2.3 症例及びデータの取り扱い	169

11.3 解析項目及び解析方法	169
11.3.1 被験者背景の解析 (比較可能性の評価)	169
11.3.2 有効性の解析	170
11.3.3 安全性の解析	171
11.4 中間解析	171
11.5 目標被験者数と設定の根拠	171
12. 当該臨床研究に係る資金源、起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	173
13. 原データの特定及び原資料等の直接閲覧	173
14. 本研究の品質管理及び品質保証	173
15. 倫理	174
15.1 ヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針の遵守	174
15.2 被験者の同意	174
15.2.1 同意説明文書及び同意文書の作成	174
15.2.2 同意取得の時期と方法	175
15.2.3 説明文書・同意文書の改訂	175
15.3 臨床研究審査委員会	175
15.4 被験者の人権保護	175
16. データの取り扱いと記録の保存	177
16.1 症例報告書の作成・変更・修正	177
16.2 電子データの保管管理	177
16.3 記録の保存	177
16.3.1 臨床研究審査委員会	177
16.3.2 医療機関	177
16.3.3 試験責任医師	177
17. 金銭の支払い及び健康被害補償	179
17.1 臨床研究の費用	179
17.2 健康被害補償	179
18. 公表に関する取り決め	179
19. 臨床研究計画書の変更	179
19.1 臨床研究計画書の改訂	179
19.2 臨床研究実施計画書の逸脱又は変更	179
19.2.1 変更	179
19.2.2 逸脱	180
20. 臨床研究の中止・中断・終了	181
20.1 臨床研究の中止・中断	181
20.1.1 臨床研究全体の中止・中断	181
20.1.2 各医療機関における臨床研究の中止・中断	181
20.2 臨床研究の終了	181
21. 参考資料、引用文献	182

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

1. 実施体制

1.1 主任研究者

日本医科大学付属病院 第四内科 教授 工藤 翔二
〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5
TEL: 03-3822-2131

【主な業務内容】

本臨床研究に関わる業務を統括する。

1.2 分担研究者

東京医科歯科大学 統合呼吸器病学 教授 吉澤 靖之
〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45
TEL: 03-5803-5950

【主な業務内容】

研究実施計画書の作成、改訂及び主任研究者の業務補佐

1.3 分担研究者（統計解析アドバイザー）

北里大学大学院薬学研究科 臨床統計部門 教授 竹内正弘
〒108-8641 東京都港区白金 5-9-1
TEL: 03-5791-6322

【主な業務内容】

統計解析に関する助言を行う。

1.4 研究事務局

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」班事務局

日本医科大学第四内科 講師 吾妻 安良太
〒113-8602 東京都文京区千駄木 1-1-5
TEL: 03-3822-2131
E-mail: kudouhan@nms.ac.jp

【主な業務内容】

1) 本臨床研究の進捗管理を行う。

- 2) 重篤な有害事象報告に係る管理を行う。

1.5 研究事務局代理

フルクルムファーマ株式会社 担当 佐藤 文紀
〒103-0026 東京都中央区日本橋兜町 21-7
TEL : 03-5651-2971
FAX : 03-3660-0400
E-mail : satohf@fpkk.co.jp

【主な業務内容】

研究事務局業務の支援を行う

1.6 効果安全性評価委員会

起生会 表参道吉田病院 名誉院長 安藤 正幸
〒860-0855 熊本県熊本市北千反畑町 2-5
TEL : 096-343-6161

南栃木病院 院長 北村 諭
〒323-0803 栃木県小山市北飯田 74-2
TEL : 0285-39-1150

国家公務員共済組合連合会 呉共済病院 院長 山木戸 道郎
〒737-8505 広島県呉市西中央 2-3-28
TEL : 0823-22-2111

【主な業務内容】

- 1) 安全性データの評価を行う。
- 2) 重要な有効性エンドポイントの評価を行う。
- 3) 重篤かつ予測できない有害事象の評価を行う。
- 4) 上記 1)～3)の結果より主任研究者に対し、試験の継続、変更、中止又は中断の提言を行う。

1.7 画像判定委員会

東京都立駒込病院 放射線診療科 医長 酒井 文和
〒113-0021 東京都文京区本駒込 3-18-22
TEL : 03-3823-2101

天理よろづ相談所病院 放射線科 副部長 野間 恵之
〒632-8552 奈良県天理市三島町 200 番地
TEL : 0743-63-5611

【主な業務内容】

施設外判定による画像評価を行う。

1.8 血清マーカー測定機関

札幌医科大学 第三内科 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: 011-611-21111

【主な業務内容】

- 1) 血清マーカー (SP-A、SP-D) の測定を行う。
- 2) 測定結果を報告する。

1.9 データセンター

ナイフィックス株式会社 責任者 藤丸 清志
〒103-0026 東京都中央区日本橋兜町21-7
TEL: 03-5651-1411
FAX: 03-3660-0402

【主な業務内容】

- 1) 症例登録の受付、被験者の適格性の確認及びそれらの連絡業務を行う。
- 2) 割付の実施、登録番号の付与及び通知を行う。
- 3) RDC システムの構築、データの集計及び解析を行う。

1.10 実施施設および試験責任医師

別紙1参照

2. 背景情報

2.1 本研究の背景

本研究は平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究」として計画されたものである。

2.2 対象疾患の背景

特発性肺線維症 (IPF) は原因不明の間質性肺炎であり、平均生存日数は 4~6 年と短く、致命的な疾患である。1974 年には旧厚生省の特定疾患調査研究の対象疾患に指定されている。

本疾患の治療には、経験的に副腎皮質ステロイド (以下、ステロイドとする) が広く使用されているものの、その有効性を評価する前向きな無作為対照試験はこれまでに実施されていない。有効性の評価において定量的な指標を採用した臨床試験におけるステロイドの有効率は 10%~30% であり、効果は部分的で一過性である。またステロイドは、その副作用のため使用が制限されることもあり、臨床上的問題となっている。

アザチオプリン、シクロホスファミド等の免疫抑制剤はステロイドが無効となった患者、ステロイドによる重篤な副作用が認められた患者、あるいはステロイドによる合併症のリスクのある患者に対して使用され、これら薬剤の有効率は 15~50% と報告されている²⁾⁴⁾。米国胸部疾患学会 (ATS) 及び欧州呼吸器学会 (ERS) は 2000 年に共同の Consensus Statement を発表し、IPF に対する標準的治療としてステロイドと免疫抑制剤 (アザチオプリン (AZP) 又はシクロホスファミド (CPA)) の併用療法を推奨している。これらの併用療法はステロイド単独療法と比較して良好な成績を示している。

一方、国内では免疫抑制剤としてシクロスポリン (CyA) が多く使用される傾向にある。CyA は 1970 年に *Tolypocladium inflatum* の培養上清から抽出されたものであり、1972 年 Borel らによりその免疫抑制作用が示され、その効果は T リンパ球の IL-2 産生抑制よると考えられていた。しかしその後の研究より他の新しい作用に関する知見も集積され、更にリンパ球活性化抑制の機序も明らかになった⁵⁾⁶⁾。1978 年に腎移植と骨髄移植に臨床応用されて以来、各種臓器移植やベーチェット病、乾癬、再生不良性貧血およびネフローゼ症候群に適応され、世界的に広く使用されている。また近年では各種膠原病においても使用例が報告されている。

IPF と非特異性間質性肺炎 (NSIP) の診断においては膠原病肺との鑑別が問題になることも多いが、近年、膠原病に合併した間質性肺炎では CyA の有効性が報告されている。このため、IPF に関しても CyA 投与の報告が散見されるようになった。本研究班は、平成 15 年度に IPF に対する CyA の使用状況について全国調査を行い、慢性進行期 165 症例の治療成績を得た。これらについてのレトロスペクティブな検討結果は、CyA の有効性を示唆するものであった。しかしながら、急性増悪時を含めた IPF に対する CyA の有効性に関する前向き研究はこれまでに実施されていない。

そこで、今回、特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究として、CyA とステロイド併用時の有効性及び安全性を CPA 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こととした。

3. 研究の目的

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。

4. 試験デザイン

4.1 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

4.2 副次評価項目

- (1) 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
- (2) 血清マーカー (KL-6、SP-D、SP-A) の変化量、変化率及び安定率
- (3) 画像所見 (胸部 X 線、HRCT) の変化
- (4) 急性増悪の発現率
- (5) 無増悪期間の分布
- (6) 生存期間
- (7) 安全性プロファイル

4.3 試験デザイン

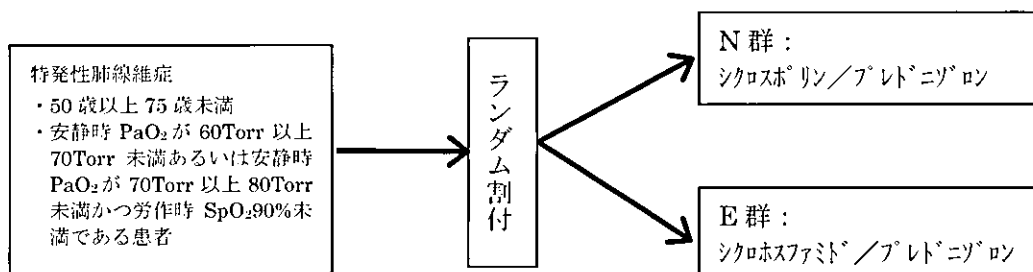


図 1 試験の手順

シクロスポリン/プレドニゾロン投与群 (N 群) とシクロホスファミド/プレドニゾロン投与群 (E 群) の並行群間比較を行う。登録後に無作為化を行い、治療はオープン (非盲検) と

する。症例数はN群50例、E群50例とする。

N群の被験者はシクロスポリン 100mg/day を初回投与量とし、血中トラフ濃度が 100～150ng/mLとなるように投与量を調整する。プレドニゾロンは10～20mg/day とし、これらを48週間投与する。

E群の被験者はシクロホスファミド 50mg/day を初回投与量とし、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。プレドニゾロンは10～20mg/day とし、これらを48週間投与する。

4.4 研究の手順

(1) 被験者の選定

試験責任医師又は試験分担医師(以下、試験責任(分担)医師とする)は、「5. 対象」に基づいて被験者を選択する。

(2) 同意取得

該当する被験者に対して、本研究の目的、内容等を説明したうえで本研究に参加することの同意を文書により取得する。

(3) 登録

試験責任(分担)医師は、RDCシステム内の登録・適格性確認の登録に必要なデータを入力する。適格と判定された場合は、登録番号、投与群、初回投与量がRDCシステム症例登録確認通知により通知される。

4.5 無作為化の方法

登録にあたってはデータセンターにて無作為に割り付けられる。無作為割り付けに際しては、年齢、性別、%FVC、喫煙歴、併用ステロイドのプレドニゾロン換算量で大きな偏りが生じないように、これらを調整因子とする最小化法を用いる。

5. 対象

5.1 対象

下記選択基準を満たし、除外基準に抵触しない特発性肺線維症（IPF）患者を対象とする。なお、厚生労働省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班の特発性間質性肺炎の臨床診断基準（第四次改訂）に基づいて特発性肺線維症（IPF）を診断する。

5.1.1 選択基準

- (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

【設定根拠】

- (1) 本疾患罹患患者が高齢者に多いため、実際の治療対象に則して設定した。
- (2)、(3) 本試験対象においては特に規定を要しないと判断し、不問とした。
- (4) 「臨床研究に関する倫理指針」にて必須のため設定した。
- (5)、(6) 有効性及び安全性の判定に適する患者を設定した。

5.1.2 除外基準

- (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相当と判断した患者

【設定根拠】

- (1)~(4) 一般にこれらの患者を臨床試験に組み入れることは不測の事態の可能性を含め、安全面・倫理面で問題があると判断し設定した。
- (5) 被験薬、対照薬及び併用薬の胎児及び乳児に対する安全性は確立していないため設定した。
- (6) 必要な検査ができない患者では評価が困難と判断した。
- (7) 肺移植が実施された場合、評価が困難となるため。
- (8) 本試験の対象として組み入れるには不適切と判断した。
- (9) 本試験で規定するステロイドの投与量に減量する際の安全性への影響を考慮し、20mgを超えるステロイドの投与は不適切と判断した。
- (10)、(11) 有効性の評価に影響を及ぼす可能性があるため。
- (12) 同じ患者に異なった治験薬（あるいは試験薬）を短期間に繰り返して投与することは倫理面で問題がある。異なった治験薬（あるいは試験薬）の治験（臨床試験）に参加する場合、妥当な長さの期間を前回の治験（臨床試験）参加時から空ける必要があると考えられたため設定した。
- (13) 一般的な注意事項。

5.1.3 中止基準

下記の基準に該当する場合は試験薬の投与を中止する。

- (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（有害事象共通用語基準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版⁷⁾（以降 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

【設定根拠】

- (1)~(4)、(9) 安全性の配慮のため設定した。
- (5) 投与すべきでない被験者は、早期に試験を中止すべきであることから設定した。
- (6) 必要な観察ができない被験者は、早期に試験を中止すべきであることから設定した。
- (7) 有効性評価ならびに安全性評価に影響を及ぼすと考えられるため設定した。
- (8) 被験者の自由意思を尊重するため設定した。

5.1.4 投与中止例に対する処置及びフォローアップ

投与中止例については、適切な処置を行うとともに、中止理由及び中止時期を症例報告書に記入する。また、中止した時点で可能な限り所定の観察・検査を実施して、その時点での評価を行う。有害事象のために中止した症例については、それと関連の深い指標を含めて可能な限り追跡調査を行う。

6. 試験薬

6.1 被験薬、対照薬及び併用薬

6.1.1 被験薬

名称：シクロスポリン（ネオーラル®25mg カプセル）

成分・含有量・剤型：1 カプセル中にシクロスポリン 25mg を含有する帯黄白色の軟カプセル

包装形態：両面アルミニウム PTP

6.1.2 対照薬

名称：シクロホスファミド（エンドキサン®P 錠）

成分・含有量・剤型：1 錠中に中にシクロホスファミド（無水物換算）50mg を含有する白色の糖衣錠

包装形態：PTP

6.1.3 併用薬

名称：プレドニゾロン（プレドニン®など）

包装形態：PTP

6.2 試験薬の保管管理

シクロスポリン（ネオーラル®25mg カプセル）、シクロホスファミド（エンドキサン®P 錠）は研究事務局より各医療機関に対して送付される。提供された試験薬は試験薬管理者が管理する。これらにかかる手順については別途「試験薬管理手順書」にて定める。併用薬であるプレドニゾロン（プレドニン®など）については、各実施医療機関にて処方可能なものを使用する。

7. 被験者に対する治療

7.1 用法・用量及び投与期間

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。プレドニゾロンの投与量は 10~20mg/day とする。

シクロスポリンの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 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。なお、血中濃度の測定方法 (HPLC 法、RIA 法、FPIA 法など) を記録すること。

表 1 シクロスポリン血中濃度測定時期

採血時期	服薬期間														血中濃度 安定後	
	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	2時間 後	4時間 後
採血	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	□	□

※: 投与開始後 3 日以降に実施する

■: 必須。トラフ値 (C₀) の測定が可能となるよう服薬指導すること

□: 可能な場合実施する

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。プレドニゾロンの投与量は 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及びステロイドは 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。

【設定根拠】

シクロスポリンの目標血中濃度 (トラフ値 (C₀) として 100~150ng/mL) の設定は、皮膚筋炎および多発筋炎を対象としたシクロスポリン使用例の報告に準じた⁸⁾。

シクロホスファミドの投与量は、ATS/ERS の Consensus Statement を参考に副作用の発現状況を考慮し設定した⁹⁾。

プレドニゾロンの投与量は以下の理由により、10~20mg/day とした。

- ・ 高用量の場合、日和見感染症 (カリニ肺炎等) が発症する可能性が高いこと。

- ・ 本試験への登録のために減量した場合、急性増悪を生じる可能性があることから、登録前からの用量にて継続可能であること。

7.2 休薬・減量規定

以下の有害事象を認めた場合、試験責任（分担）医師の判断により、シクロスポリン、シクロホスファミド及びプレドニゾロンの投与を当該事象が回復するまで、最大2週間休薬することができる。試験薬の減量については、被験者の状態を考慮し、試験責任（分担）医師の判断により行うことができる。なお、休薬による効果判定時期および判定基準の変更は行わない。

- (1) ASTもしくはALTが施設基準値上限の2.5倍（CTCAEv3.0でGrade2）を超えた場合
- (2) 抗菌薬もしくは抗真菌薬の注射剤が必要な感染症が併発した場合
- (3) 感染症によると考えられる、安静時腋下で38.5℃以上の発熱を認めた場合
- (4) インフルエンザ等の全身性ウイルス感染症もしくは帯状疱疹が併発した場合
- (5) その他、試験責任（分担）医師が必要と判断した場合

また、各投与群において以下の事象が発現した場合にも、上記の規定に準じて休薬できるものとする。

【N群】

- (1) 血清クレアチニン値が施設基準値上限の1.5倍（CTCAEv3.0でGrade2）を超えた場合

【E群】

- (1) Grade2の骨髄抑制（CTCAEv3.0による）が認められた場合
- (2) Grade2の血尿（CTCAEv3.0による）が認められた場合

表2 CTCAEv3.0抜粋

	Grade				
	1	2	3	4	5
ヘモグロビン (g/dL)	<LLN-10.0	<10.0-8.0	<8.0-6.5	<6.5	死亡
白血球 (/mm ³)	<LLN-3000	<3000-2000	<2000-1000	<1000	死亡
好中球 (/mm ³)	<LLN-1500	<1500-1000	<1000-500	<500	死亡
血小板 (/mm ³)	<LLN-75,000	<75,000-50,000	<50,000-25,000	<25,000	死亡
ALT (SGPT)	>ULN-2.5×ULN	>2.5-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	—
AST (SGOT)	>ULN-2.5×ULN	>2.5-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	—
クレアチニン	>ULN-1.5×ULN	>1.5-3.0×ULN	>3.0-6.0×ULN	>6.0×ULN	死亡
泌尿生殖器出血	わずかな/顕微鏡的な出血；治療を要さない。	肉眼的出血、内科的治療または尿路の洗浄を要する。	輸血/IVRによる処置/内視鏡的処置/外科的処置を要する；放射線照射(出血部位に対する止血目的)	生命を脅かす；大がりな(major)緊急処置を要する	死亡

LLN：施設基準時下限

ULN：施設基準値上限

7.3 併用禁止薬

本研究の評価に影響を及ぼすと思われる以下の薬剤・療法については試験期間中を通じて併用を禁止する。

- (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

【設定の根拠】

- (1)、(2) 本試験薬の有効性および安全性判断に影響をおよぼす可能性があるため設定。
- (3) シクロスポリンおよびシクロホスファミドの併用禁止薬のため設定。
- (4) 被験者の安全性を考慮して設定。

7.4 併用注意薬

併用注意薬については、添付文書を参照のこと。併用にあたっては相互作用に十分な注意を払うこと。

7.5 併用可能薬

合併症への対処として、次の薬剤は併用可能とする。

(1) 感染症予防

感染症予防として、以下の併用を可能とする。ただしシクロスポリンとの相互作用に注意を払い、日和見感染のチェックを常に十分行う。

- ・ スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤（バクタ[®]錠） 1T/day
- ・ アムホテリシン B（ファンギゾン[®]シロップ） 含嗽後内服
- ・ ポビドンヨード（イソジン[®]ガーグル） 含嗽

(2) ステロイド使用による副作用予防

ステロイド使用による副作用を予防する目的として、以下を併用可能とする。

- ・ H₂ブロッカー
- ・ ビタミン D 製剤とカルシウム製剤

(3) 対症療法

高血圧、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症、不眠などに対し、食事療法を含めた対症療法を可能とする。

8. 観察検査スケジュール

8.1 観察・検査スケジュール

観察・検査スケジュールを「表3 観察・検査スケジュール」に示した。
以下のスケジュールは、投与開始日を基準に設定し、基準日±7日を許容範囲とする。

表3 観察・検査スケジュール

検査項目	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	中止時	最終投与 4週後
同意取得	○																		
患者同意	○																		
年齢	○																		
病歴/経過	○																		
前症/既往	○																		
登録/割付		○																	
服薬状況調査						○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
薬物濃度(シクロスポリン)**				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
併用療法	○		← 随時記録する →																
呼吸器系検査	○							○			○							○	
血清マーカー	○				○						○			○				○	○
感度/検査***	○*										○			○				○	
画像診断						○		○			○			○				○	
胸部X線検査	○					○		○			○			○				○	
IRCT検査	○							○			○							○	
バイタルサイン	○*																		
12誘導心電図	○*																		
臨床検査																			
血液生化学検査	○*					○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血清生化学検査	○*					○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液凝固系検査	○*					○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○*					○		○			○			○				○	○
有害現象			← 随時記録する →																
生期間調査																			○

* 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(表1参照)。

*** 必要に応じて実施する。

8.2 観察・検査・調査項目

8.2.1 被験者特性の調査項目

登録前に以下の項目について調査し、記入する。

(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)、性腫瘍:治療開始前3年間、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)を調査する。

(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。

8.2.2 服薬状況調査

4 週ごとに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。

8.2.3 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。

8.2.4 呼吸機能検査

投与開始前 4 週以内及び投与開始後 12 週ごとに実施し、記録する。呼吸機能検査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

パルスオキシメータのプローブを指先に装着し、安静立位での初期値を測定後に病院内廊下における 6 分間歩行運動を室内気で行い、歩行中の SpO₂ 最低値及び歩行距離を記録する。歩行試験中、被験者が忍容できないと測定者が判断した場合には歩行運動を中止し、その時点の SpO₂ の値及び歩行距離を記録する。歩行時に SpO₂ の経時的変化が得られた場合には、その情報も併せて記録する。

(3) DLco

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。

8.2.5 血清マーカー

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、KL-6、SP-D 及び SP-A の測定を行い記録する。また、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 について施設での検査実施が困難である場合は、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、血清の状態で測定まで-80℃以下で保管する。

8.2.6 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。

なお、HRCT の撮影および表示条件については、以下のとおりとする。

【HRCT の撮影および表示条件】

必須条件

1) 撮影条件

- ・ 深吸気と呼吸停止が必須
- ・ スキャン範囲：肺尖部から肺底部
- ・ スライス厚：2mm 以下、スライス間隔：10-20mm 程度
- ・ ただし限局性陰影を伴う部位、局所性に病変が高度な部位、あるいはあらたに出現した病変部があればさらに細かいスライス間隔で適宜撮影を加える。
- ・ 画像再構成：高分解能アルゴリズム

2) 表示条件

- ・ 縦隔条件 M：30～40 HU W：300～400 HU
- ・ 肺野条件 M：-550～-700HU W：1000～2000HU

3) 記録媒体

- ・ フィルムまたは CD-ROM (DICOM format にて記録)

必須ではないが望ましい条件

- ・ 片肺ごとの画像再構成 (F O V 19-20cm 程度)

8.2.7 自覚症状（呼吸困難）の変化

投与開始前及び投与開始後4週ごとに、自覚症状（呼吸困難）について以下の基準（Fletcher-Hugh-Jones 分類に準じる）で評価し、記録する。

- I度：同年輩の健常者と同様に歩いたり、坂や階段を昇ることができる。
- II度：同年輩の健常者と同様に歩けるが、坂や階段を昇ることができない。
- III度：平地でさえ同年輩の健常者と同様には歩けないが、自分の速度でなら1600m以上歩ける。
- IV度：休みなしでは45m位も歩けない。
- V度：衣服の着脱や会話でも息切れを自覚し、息切れのため外出できない。

8.2.8 バイタルサイン、12誘導心電図

投与開始前2週以内に実施し、記録する。

- (1) 脈拍
安静状態（座位）にて、1分間あたりの脈拍数を測定する。
- (2) 呼吸数
安静状態（座位）にて、1分間あたりの呼吸数を測定する。
- (3) 血圧
安静状態（座位）にて、収縮期血圧及び拡張期血圧を安静状態（座位）を測定する。
- (4) 12誘導心電図
12誘導心電計による検査を行い、所見を記録する。

8.2.9 感染症検査（必要に応じて実施）

感染症の疑いがある場合、投与開始前2週間以内に必要に応じて、以下の項目について検査を実施する。

- ・ 喀痰培養、便、尿による細菌学的諸検査
- ・ 血清学的諸検査（エンドトキシン、 β -D グルカン、アスペルギルス抗原/抗体、カンジダ抗原/抗体、クリプトコッカス抗原、CMV アンチゲネミア）
- ・ 誘発喀痰ニューモシスチスカリニ PCR、抗酸菌 PCR

8.2.10 一般臨床検査

投与開始前2週以内、投与開始後4週ごと及び中止時に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2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
-----	------------------