

8.2.11 有害事象

投与開始後に随時、「10.3 有害事象の記録と報告」にしたがって記録する。

8.2.12 生存期間調査

最終投与後4週日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。

9. 有効性評価

9.1 評価項目

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

9.2 評価方法

9.2.1 FVC の投与開始前からの変化量、変化率及び安定率

投与開始前及び投与開始後 12 週ごとに測定した FVC の変化量及び変化率を算出する。また、変化量及び変化率は以下の基準により評価し、改善+不変の頻度割合を安定率とする。

- ① 改善: 200mL あるいは 10%以上の増加
- ② 不変: 200mL あるいは 10%未満の増加、10%未満の減少
- ③ 悪化: 200mL あるいは 10%以上の減少

9.2.2 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

投与開始前及び投与開始後 12 週ごとに実施した 6 分間歩行試験より得られた歩行距離及び SpO₂ 最低値の変化量及び変化率を算出する。また、変化量及び変化率は以下の基準により評価し、改善+不変の頻度割合を安定率とする。

- ① 改善: 5%以上の増加
- ② 不変: 5%未満の増加、変化なし、5%未満の減少
- ③ 悪化: 5%以上の減少

なお、歩行距離と歩行後の SpO₂ で評価が分かれた場合は、SpO₂ の評価を採用する。

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

投与開始前及び投与開始後 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週及び中止時に測定した KL-6、SP-D、SP-A の変化量及び変化率を算出する。また、変化量及び変化率は以下の基準により評価し、改善+不変の頻度割合を安定率とする。

- ① 改善: 20%以上の減少
- ② 不変: 20%未満の減少、変化なし、20%未満の増加
- ③ 悪化: 20%以上の増加

なお、3 項目で評価が分かれた場合は、次のように判定する。

- ① 改善: 悪化の評価がなく、3 項目中 1 項目でも改善していた場合
- ② 不変: 全て不変の場合
- ③ 悪化: 3 項目中 1 項目でも悪化していた場合

9.2.4 画像所見（胸部 X 線像、HRCT の投与前からの変化）

投与前及び投与前後に実施した胸部 X 線及び HRCT の所見から、消失、改善、不変、悪化の 4 段階で評価する。但し、新病変が出現した場合には、新病変の出現の箇所も確認する。

なお、胸部画像の改善度判定については、画像判定委員会による施設外判定を行う。試験責任（分担）医師は、判定に用いる胸部 X 線、HRCT を提出する。

9.2.5 急性増悪の発現率

試験薬の投与前された症例数を母数とし、急性増悪を呈した症例数を分子として割合を算出する。

なお、急性増悪の定義は以下のとおりとする。

特発性間質性肺炎の慢性型において、1 ヶ月以内の経過で、呼吸困難の増強、胸部単純 X 線に両側性スリガラス影・浸潤影の出現や増加および動脈血酸素分圧の有意な低下のすべてがみられる場合を「急性増悪」とする。明らかな肺感染症や心不全を除外する。

9.2.6 無増悪期間の分布

投与前群の割り付けが行われた時点から、以下の基準のいずれかが最初に観察された時点、または死亡が確認された時点までとする。なお、死亡した場合は、死亡原因に関わらず死亡日までの期間とする。

- (1) 症状の悪化。特に呼吸困難、咳の増加。
- (2) 胸部 X 線または HRCT 所見における異常影の増加。特に蜂巣肺形成、肺高血圧の所見の出現。
- (3) 以下に示す生理学的指標の 2 項目以上の悪化。
 - ・ FVC、VC または TLC の 10% 以上（または 200mL 以上）の低下
 - ・ DLco の 15% 以上（または 3mL/min/mmHg 以上）の減少
 - ・ 標準的な心肺の運動負荷テスト後の、酸素飽和度の悪化（4% 以上の低下）または安静時の PaO₂ の増加（前回に比し 4mmHg の増加）

9.2.7 生存期間

投与前群の割り付けが行われた時点から、死亡の原因によらず、死亡日までの日数を生存期間とする。

10. 安全性の評価

10.1 評価項目

本試験における安全性評価項目は以下のとおりである。

- ・ 有害事象
- ・ 臨床検査値
- ・ すべての医学的に重要な変化

10.2 定義と評価方法

10.2.1 有害事象

医薬品が投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気のことをいい、投与された医薬品との因果関係は問わない。

10.2.2 臨床検査値の異常

臨床検査値については以下の手順に従い、有害事象の判定を行う。

- (1) 各医療機関の施設基準値に基づき正常、異常の判断を行う。
- (2) 以下に該当する、臨床的に問題となる臨床検査値異常変動については有害事象として取り扱う。
 - 1) 重篤な有害事象に該当した場合
 - 2) 試験薬の減量、休薬、もしくは中止を必要とした場合
 - 3) 治療を必要とした場合
 - 4) その他、臨床的に問題があると判断された場合
- (3) 有害事象と判断された異常については、試験薬との因果関係を特定する。

10.2.3 重篤な有害事象

有害事象が下記のいずれかに該当する場合、重篤な有害事象として取り扱う。

- (1) 死亡
- (2) 死亡につながる恐れのある症例
- (3) 治療のために入院又は入院期間の延長が必要とされる症例
- (4) 障害（永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの）
- (5) 障害につながる恐れのある症例
- (6) 上記（1）～（5）に掲げる症例に準じて重篤である症例
- (7) 後世代における先天性の疾病又は異常

10.2.4 有害事象の試験薬との因果関係

有害事象の試験薬との因果関係は以下を参考に4段階（関連なし、ほとんどない、否定できない、関連あり）で判定する。

関連なし	試験薬以外の要因により明瞭に説明できるもの、あるいは試験薬とその有害事象との間に、時間的関連性の面で妥当性のないもの
ほとんどない	試験薬以外のことが原因で、発現したと考えられるが試験薬との因果関係が否定できないもの
否定できない	試験薬以外のことが原因で発現した可能性の低いもの
関連あり	試験薬の投与からその有害事象発生までの時間的関連性に妥当性があり、試験薬以外の原因から説明できないもの

10.2.5 副作用

有害事象のうち、当該試験薬との因果関係が否定されないもの。試験薬との因果関係の4段階判定で、「関連なし」以外を副作用として取り扱う。

10.2.6 有害事象の重症度の判定

有害事象の重症度の評価はCTCAEv3.0を用いて判定する。

なお、これらの基準に記載されていない有害事象が発現した場合は、以下に従って、試験責任医師又は試験分担医師が臨床的判断により分類する。

Grade	判定基準
Grade 1	軽度の有害事象 軽度；治療を要さない；症状がない画像所見異常／検査値異常
Grade 2	中等度の有害事象 最低限の治療／局所的治療／非侵襲的治療を要する
Grade 3	高度の有害事象 入院や侵襲的治療／IVR／輸血／治療的内視鏡／手術などを要する顕著な症状を有する
Grade 4	生命を脅かす、又は活動不能／動作不能となる有害事象 急性で生命を脅かす代謝性／心血管系の合併症など。集中治療や緊急処置（緊急IVR／治療的内視鏡／手術など）を要する。
Grade 5	有害事象による死亡

10.2.7 有害事象の重篤度の判定

有害事象の重篤度は、以下に分類される。

1. 重篤である
2. 重篤でない

10.2.8 有害事象の治療のために取られた処置

有害事象を治療するために被験者に対して取られた処置は以下に分類される。

1. あり（内容を具体的に記載すること）
2. なし

10.2.9 試験薬に対して取られた処置

有害事象が発現した場合に、試験薬に対して取られた処置は以下に分類される。

1. なし
2. 休薬
3. 中止

10.2.10 有害事象の転帰

有害事象の転帰は以下に分類される。

1. 消失
2. 軽快
3. 不変
4. 悪化

10.3 有害事象の記録と報告

10.3.1 有害事象の記録

試験期間中に発現した全ての有害事象について、その内容、程度（重症度、重篤度）、発現日、処置、転帰、試験薬との因果関係等、必要事項を症例報告書の有害事象欄に詳細に記載する。試験薬との因果関係が「なし」と判定した場合はその根拠を症例報告書に記載する。

なお、投与終了後28日目の時点で未回復の副作用については、少なくとも投与終了後28日目までの経過を症例報告書に記載する。ただし、投与終了後28日目までに他治療に移行した場合には、他治療に移行するまでの経過を症例報告書に記載する。

10.3.2 重篤な有害事象の報告

(1) 試験責任医師の対応

試験中及び試験薬投与終了28日以内に重篤な有害事象が発現した場合、試験責任医師は速やかに医療機関の長及び研究事務局に書面にて報告する。また、試験責任医師は必要と認めた場合、試験薬の製造販売元（医薬品情報担当者等）に対しても報告を行う。

(2) 研究事務局の対応

研究事務局は試験責任医師より重篤な有害事象に関する報告を受けた場合には、他の施設の試験責任医師に対し、当該事象の内容について書面にて報告するものとする。

10.4 有害事象発現時の被験者フォローアップ

試験責任（分担）医師は、試験薬投与開始後、有害事象が認められた場合は最善の処置・治療を行い、副作用については改善あるいは安定するまで（臨床検査値については、施設基準内又は投与直前値に復するまで）可能な限り観察を継続する。ただし、試験責任（分担）医師が本試験の影響は消失しており、被験者の安全性は十分確保され、それ以上の追跡調査は必要ないと判断した場合はこの限りではない。

なお、有害事象等の発現のため、試験の継続が困難と判断した場合は、試験を中止しその後の経過を観察する。

10.5 被験者妊娠時の対処

試験責任（分担）医師は、被験者の妊娠を知り得た場合には試験を中止する。

10.6 本臨床研究継続の適否判断

効果安全性評価委員会は、本臨床研究実施期間中に発生した有害事象に関して適宜検討を行い、臨床的に問題があると考えられる事象が発生した場合、本臨床研究の継続、変更、中止又は中断について主任研究者へ提言する。主任研究者は提言を踏まえて判断する。

11. 統計解析

11.1 評価項目

11.1.1 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

11.1.2 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

11.2 解析対象及びデータの取り扱い

11.2.1 有効性解析対象集団

有効性の評価に用いる解析対象集団は、実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS : Per Protocol Set) とし、全ての登録例から以下に該当する症例を除いた集団とする。

- (1) 不適格例～選択基準・除外基準に抵触した症例
- (2) 被験薬を全く服薬していない症例
- (3) 重大なプロトコル違反があった症例
- (4) 無作為化後、有効性に関する全ての評価データが欠落している症例

なお、被験薬服薬開始後に実施計画書を逸脱した症例に関しては、解析を実施する前に取り扱いを個々に検討のうえ、PPS から除外するかどうかについて決定する。

11.2.2 安全性解析対象集団

安全性の評価に用いる解析対象集団は、最大の解析対象集団 (FAS : Full Analysis Set) とし、全ての登録例から以下に該当する症例を除いた集団とする。

- (1) 不適格例～選択基準・除外基準に抵触した症例
- (2) 被験薬を全く服薬していない症例
- (3) 無作為化後、安全性に関する全ての評価データが欠落している症例

11.2.3 症例及びデータの取り扱い

症例の取り扱いについては、効果安全性評価委員会にて決定する。また、データの取り扱いの詳細については、全てのデータ固定前までに解析計画書に記載する。

11.3 解析項目及び解析方法

11.3.1 被験者背景の解析 (比較可能性の評価)

被験者背景の解析は、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。

11.3.2 有効性の解析

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。

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。

観察・検査時点において必要な観察・検査が実施されなかった場合は、直前の観察・検査の値を引き延ばして評価する。

なお、本研究が探索的な研究であることから、探索的な解析も実施する。

(1) 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

1) 変化量 (測定値)

努力肺活量 (FVC) の投与開始前からの変化量 (測定値) を両群間比較する。

2) 変化率

努力肺活量 (FVC) の投与開始前からの変化率を両群間比較する。

3) 安定率

努力肺活量 (FVC) の投与開始前からの変化量及び変化率から算出した安定率を両群間比較する。なお、急性増悪等の悪化による中止・脱落例については悪化とするものとし、個々の取り扱いについては解析実施前に決定する。

(2) 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

1) 変化量 (測定値)

6分間歩行試験における歩行距離及び SpO₂ 最低値の投与開始前からの変化量 (測定値) を両群間比較する。

2) 変化率

6分間歩行試験における歩行距離及び SpO₂ 最低値の投与開始前からの変化率を両群間比較する。

3) 安定率

6分間歩行試験における歩行距離及び SpO₂ 最低値の投与開始前からの変化量及び変化率から算出した安定率を両群間比較する。なお、急性増悪等の悪化による中止・脱落例については悪化とするものとし、個々の取り扱いについては解析実施前に決定する。

(3) 血清マーカー (KL-6、SP-D、SP-A) の変化量、変化率及び安定率

1) 変化量 (測定値)

血清マーカー (KL-6、SP-D、SP-A) の投与開始前からの変化量 (測定値) を両群間比較する。

2) 変化率

血清マーカー (KL-6、SP-D、SP-A) の投与開始前からの変化率を両群間比較する。

3) 安定率

血清マーカー (KL-6、SP-D、SP-A) の投与開始前からの変化量及び変化率から算

出した安定率を両群間比較する。なお、急性増悪等の悪化による中止・脱落例については悪化とするものとし、個々の取り扱いについては解析実施前に決定する。

- (4) 画像所見（胸部 X 線、HRCT）の変化
判定された改善度（悪化、不変、改善、消失）について、両群間比較する。
- (5) 急性増悪の発現率
急性増悪の発現率について、両群間比較する。
- (6) 生存期間
各群ごとに生存期間を Kaplan-Meier 法で推定し、その信頼区間を算出する。必要に応じて、log-rank 検定または一般化 Wilcoxon 検定により両群間比較する。
補足的に、Cox 回帰モデルによりハザード比とその信頼区間を算出する。

11.3.3 安全性の解析

安全性の解析は、最大の解析対象集団（FAS）とする。

- (1) 有害事象
各群ごとに有害事象の発現例数及び発現率を算出する。主たる有害事象等については Fisher の正確検定を用いて両群間比較する。有意水準は、両側 5%とする。
- (2) 臨床検査値
投与前、投与後の検査時期について、各群ごとに要約統計量を算出する。各群ごとに、投与前値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。有意水準は、両側 5%とする。

11.4 中間解析

本臨床試験は中間解析を実施しない。

11.5 目標被験者数と設定の根拠

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

【設定根拠】

ATS/ERS による指針では、治療効果を判定する評価項目として症状の改善、画像上の改善及び呼吸機能検査を挙げ、呼吸機能検査としては TLC または VC、DLco 及び運動負荷試験を推奨している⁹⁾。そこで本臨床研究では、対象被験者の殆どが測定可能な、同指針でも推奨されている FVC 変化量を主要評価項目とした。しかしながら、FVC の変化量を評価項目とした既存の試験成績報告は殆どない。

また、同指針における特発性肺線維症に対する標準的治療として、ステロイドと免疫抑制剤の併用療法が推奨されているものの、コントロールされた臨床試験成績の報告が乏しい。

これらのことから本臨床研究デザインは、特発性肺線維症を有する難治性患者を対象とした探索的臨床研究と策定し、統計学的例数設計は行わなかった。

本臨床研究は厚生労働科学研究費による難治性疾患克服研究事業の一環として実施されるものであり、国内の患者数が少ないことによる症例登録期間の長期間化は、可能な限り避ける必要がある。このため、事前に実施した全国アンケート調査により集積された CyA 治療症例数及び CyA 使用経験のある施設数から実施可能性を考慮し、各群 50 例計 100 例と設定した。

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

本研究の計画、実施及び報告において、研究の結果及び結果の解釈に影響を及ぼすような起こりうる利害の衝突は存在しない。また、研究の実施が被験者の権利・利益を損ねることはない。

13. 原データの特定及び原資料等の直接閲覧

- (1) RDC システム上に入力される事項のうち、下記の事項については RDC システム上に入力されたデータを原データとする。
 - ・ 併用治療の理由
 - ・ 試験薬との因果関係の判定
 - ・ 有害事象等の重篤度判定
 - ・ コメント
 - ・ 所見等
- (2) 試験責任医師及び実施医療機関は、主任研究者の指名した監査担当者による監査及び臨床研究審査委員会等による調査時には、原資料等の全ての試験関連記録を供し、これに協力するものとする。なお、監査の方法・実施時期等については、別途手順書に定める。

14. 本研究の品質管理及び品質保証

- (1) 主任研究者は、主任研究者が定める各標準業務手順書及び監査手順書に従い、本研究の品質管理及び品質保証を行う。
- (2) 本研究によって得られるデータの正確性、一貫性、完全性並びに信頼性は以下により保証される。
 - 1) 選択基準違反、除外基準違反を排除するため外部の登録センターにより被験者の適格性を確認する。
 - 2) 評価のばらつきを排除するため、画像の評価については画像判定委員会による施設外判定を行う。
 - 3) 主任研究者の指名した監査担当者は、本研究の品質保証の一環として、本研究が臨床研究実施計画書、主任研究者が定める標準業務手順書及び臨床研究に関する倫理指針等を遵守して行われているか確認、評価する。

15. 倫理

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

本研究は、ヘルシンキ宣言（2002年 ワシントン改訂）に基づく倫理的原則、臨床研究に関する倫理指針（2003年7月30日 厚生労働省）、並びに臨床研究実施計画書を遵守して実施する。

15.2 被験者の同意

15.2.1 同意説明文書及び同意文書の作成

試験責任医師は、被験者から臨床研究への参加の同意を得るために用いる説明文書（及びその他の説明文書）を作成し、必要な場合にはこれを改訂する。作成または改訂された当該文書は、臨床研究審査委員会の承認を得て使用する。説明文書には少なくとも以下の項目を含むこととする。

- (1) 当該臨床研究への参加は任意であること
- (2) 当該臨床研究への参加に同意しないことをもって不利益な対応を受けないこと
- (3) 被験者又は代諾者等は、自らが与えたインフォームド・コンセントについて、いつでも不利益を受けることなく撤回することができること
- (4) 被験者として選定された理由
- (5) 当該臨床研究の意義、目的、方法及び期間
- (6) 研究者等の氏名及び職名
- (7) 予測される当該臨床研究の結果、当該臨床研究に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態、当該臨床研究終了後の対応
- (8) 被験者及び代諾者等の希望により、他の被験者の個人情報保護や当該臨床研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、当該臨床研究計画及び当該臨床研究の方法についての資料を入手又は閲覧することができること
- (9) 個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であること等について臨床研究審査委員会で審査した上で、当該臨床研究の結果を他の機関へ提供する可能性があること
- (10) 当該臨床研究の成果により特許権等が生み出される可能性があること及び特許権等が生み出された場合の帰属先
- (11) 被験者を特定できないようにした上で、当該臨床研究の成果が公表される可能性があること
- (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
- (13) 当該臨床研究に伴う補償の有無（当該臨床研究に伴う補償がある場合にあっては、当該補償の内容を含む。）
- (14) 問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先等に関する情報

15.2.2 同意取得の時期と方法

- (1) 試験責任（分担）医師は被験者に対し、被験者が臨床研究に参加する前に、臨床研究審査委員会の承認を得た説明文書を使用して十分説明した後、同意文書を用いて自由意思による臨床研究参加の同意を本人から得る。
- (2) 説明に当たっては、試験責任（分担）医師は被験者から同意を得る前に、被験者が質問する機会と、臨床研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与えなければならない。さらに、その際当該試験責任（分担）医師は、すべての質問に対して被験者が満足するように答えなければならない。
- (3) 同意文書には、説明を行った試験責任（分担）医師、及び被験者が署名し、各自日付を記入する。
- (4) 試験責任（分担）医師は署名と日付が記入された同意文書の写し及び説明文書を被験者が臨床研究に参加する前に被験者に渡す。
- (5) 試験責任（分担）医師は、被験者に他に主治医がいるか否かを確認し、被験者の同意のもとに、主治医に被験者の臨床研究への参加について知らせるものとする。
- (6) 各被験者において臨床研究参加の継続の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、試験責任（分担）医師は当該情報を速やかに被験者に伝え、臨床研究に継続して参加するか否かについて被験者の意思を確認し、その旨を日付とともに診療記録等に記録する。

15.2.3 説明文書・同意文書の改訂

- (1) 被験者の同意に影響し得る新たな重要な情報（通常、説明文書の改訂を必要とする情報）が得られた場合には、試験責任医師は、速やかに当該情報に基づき説明文書を改訂し、予め臨床研究審査委員会の承認を得る。
- (2) 試験責任（分担）医師は、すでに臨床研究に参加している被験者に対しても改訂の都度、改訂内容について当該情報を速やかに伝え、臨床研究に継続して参加するか否かについて、被験者の意思を確認するとともに、改訂された説明文書を使用して改めて説明し、臨床研究への参加の継続について同意文書を用いて被験者から自由意思による同意を得る。

15.3 臨床研究審査委員会

本臨床研究実施計画書及びその改訂については、倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から臨床研究審査委員会により審査される。また、少なくとも1年に1回以上の頻度で臨床研究審査委員会は臨床研究が適切に実施されているか否かを継続的に審査する。このため、試験責任医師は、臨床研究の現状の概要を実施医療機関の長に文書をもって提出する。

15.4 被験者の人権保護

- (1) 試験責任（分担）医師は、被験者の選定に当たって、人権保護の観点から、並びに選択基準及び除外基準に基づき、被験者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、試験責任医師等との依存関係、他の臨床試験への参加の有無を考慮のうえ、臨床研究の参加を求めることの適否について慎重に検討する。
- (2) 試験責任医師が有害事象及びその他の臨床研究関連データを報告する場合は、試験責任医師が各被験者に割り付けた被験者識別コードを用い、被験者の機密保護に配慮する。

- (3) 本臨床研究の監査を実施する者は、原資料の直接閲覧に当たり、被験者の秘密を保全する。また、臨床研究の結果が公表される場合にも同様に被験者の身元の秘密を保全する。

16. データの取り扱いと記録の保存

16.1 症例報告書の作成・変更・修正

- (1) 登録された被験者すべてについて RDC システム上に症例報告書を作成する。
- (2) 試験責任(分担)医師は「症例報告書の作成・変更・修正に関する手引き書」に従って、症例報告書の作成及び記載内容の変更又は修正を RDC システム上で行う。
- (3) 試験責任医師はデータ固定後の症例報告書を RDC システムよりプリントアウトし、署名または記名捺印する。

16.2 電子データの保管管理

データセンターは、電子データ処理システムを用いて症例報告書の記載内容を電子データとして保有すると共に以下の事項を実施する。

- (1) 電子データの修正を行う場合、データ修正(修正日、修正者)の記録を残す。
- (2) システムのセキュリティを管理する。
- (3) 適切にデータのバックアップを行う。

16.3 記録の保存

16.3.1 臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会の設置者は、標準業務手順書、委員名簿(各委員の資格を含む)、委員の職業(職名)及び所属のリスト、提出された文書、会議の議事要旨及び書簡等の記録等について、各施設の基準にしたがって保存する。また、臨床研究審査委員会の設置者は、医療機関の長(当該臨床研究審査委員会の設置者ではない医療機関の長が当該臨床研究審査委員会に意見を求める場合)又は主任研究者から、臨床研究倫理審査委員会の標準業務手順書及び委員名簿の提示を求められた場合には、これに応じるものとする。

16.3.2 医療機関

医療機関の長は、臨床研究の実施にかかる必須文書について、各施設の基準にしたがって保存する。医療機関の長又は記録の保管責任者は、これらの記録がこの保存義務期間中に紛失又は廃棄されることがないように、また、求めに応じて提示できるような措置を講じるものとする。

16.3.3 試験責任医師

試験責任医師は、臨床研究の実施にかかる必須文書(申請書類の写し、医療機関の長からの通知文書、被験者識別コード、同意書、症例報告書の写し等、臨床研究の倫理的実施及びデータの信頼性を保証するのに必要な書類又は記録)を各施設の基準にしたがって保管する。

時期	必須文書の種類	医療機関	責任医師
試験開始前	<ul style="list-style-type: none"> ・臨床研究審査委員会の通知文書 ・医療機関の長の指示決定に関する文書 ・同意文書及びその他の説明文書 ・試験実施計画書 ・試験申請時に医療機関の長に提出する文書 ・試験責任医師ならびに分担医師及び試験協力者リスト 	<ul style="list-style-type: none"> ★ ★ ☆ 	<ul style="list-style-type: none"> ★ ★ ★ ★
試験期間中	<ul style="list-style-type: none"> ・臨床研究審査委員会の試験の継続に関する通知文書 ・試験の継続に関する医療機関の長の指示決定に関する文書 ・医療機関での試験薬の保管管理記録 ・署名、または記名押印済み症例報告書 ・症例報告書の変更及び修正記録 ・試験責任医師からの重篤・重要有害事象報告 ・試験運営事務局からの重篤・重要有害事象報告 ・被験者のスクリーニング名簿 	<ul style="list-style-type: none"> ★ ★ ☆ 	<ul style="list-style-type: none"> ★ ★ ☆ ☆ ☆ ★ ★
終了時	<ul style="list-style-type: none"> ・試験の中止・中断の通知文書 1) 試験責任医師から医療機関の長あて 2) 医療機関の長から責任医師及び臨床研究審査委員会あて 	<ul style="list-style-type: none"> ★ 	<ul style="list-style-type: none"> ★

★：原本保管
☆：写し保管

17. 金銭の支払い及び健康被害補償

17.1 臨床研究の費用

本研究期間中の診療、検査及び画像診断等に関わる費用は健康保険制度に基づき、いずれの群においても、原則として保険診療の範囲内で被験者の負担とする。なお、本研究期間中の試験薬（シクロスポリン、シクロホスファミド）は、厚生労働科学研究「特発性間質性肺炎の画期的治療に関する臨床研究」班の負担とする。

17.2 健康被害補償

本試験の実施に起因して被験者に健康被害が生じた場合には、試験責任（分担）医師は十分な治療並びにその他の適切な措置を行うとともに、その原因の究明に努める。また、発生した有害事象の治療は、原則として通常の保険診療にて行うものとする。なお、通常、健康被害補償に対する治療費等の補償金は医薬品副作用被害救済制度に基づいて支払われるが、本試験で使用するシクロスポリン、シクロホスファミドなどの免疫抑制剤は、適応の有無に関わらず当該制度対象外医薬品のため、本研究に起因した健康被害に対する補償金は支払われない。

18. 公表に関する取り決め

主たる公表論文は最終解析終了後に英文誌に投稿する。

19. 臨床研究計画書の変更

19.1 臨床研究計画書の改訂

主任研究者は、臨床研究の進行中に臨床研究計画書に変更の必要性が生じた場合は、必要に応じて効果安全性評価委員会と協議して変更内容を決定し、変更内容とその理由につき速やかに試験責任医師に通知する。

19.2 臨床研究実施計画書の逸脱又は変更

19.2.1 変更

臨床研究計画書の内容の変更については改正・改訂の2種類に分けて取り扱う。なお、臨床研究計画書の内容の変更該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と

取り扱いは下記のとおり。

(1) 改正 (Amendment)

臨床研究に参加する患者のリスクを増大させる可能性のある、又は臨床研究の主要評価項目に関連する臨床研究計画書の部分的変更。効果安全性評価委員会及び各施設の臨床研究審査委員会の承認を要する。

(2) 改訂 (Revision)

臨床研究に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ臨床研究のプライマリエンドポイントにも関連しない臨床研究計画書の変更。主任研究者と効果安全性評価委員長の承認を要する。各施設の臨床研究審査委員会の審査承認については施設の取り決めに従う。

(3) メモランダム

臨床研究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、特に注意を喚起する等の目的で、主任研究者／研究事務局から本研究の関係者に配布する臨床研究計画書の補足説明。主任研究者の承認と効果安全性評価委員会への報告を要する。

19.2.2 逸脱

安全性・有効性の評価等が臨床研究計画書の規定に従って行われなかったものを逸脱とする。原則として予めデータセンターと主任研究者で取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性のある症例」として文書にて記録される。なお、個々の逸脱に関する各施設の臨床研究審査委員会への報告については施設の取り決めに従う。

20. 臨床研究の中止・中断・終了

20.1 臨床研究の中止・中断

本試験の一部及び全体の中止・中断規定は以下のとおりとし、何れの場合も主任研究者は中止・中断時点において成績の収集及び解析を行う。なお、個々の被験者の中止基準については、「5.1.3 中止基準」に記載した。

20.1.1 臨床研究全体の中止・中断

本研究の妥当性が否定された場合及び予期せぬ重篤な有害事象が認められ本研究の実施が医学的・倫理的に実施不可能と判断されたとき等、本研究の全体を中止又は中断せざるを得ない理由が生じた場合、主任研究者は本研究の中止・中断並びにその理由の詳細を医療機関に速やかに文書で通知する。医療機関の長は試験責任医師及び臨床研究審査委員会にその旨を通知し、文書で詳細を説明する。試験責任（分担）医師は被験者にその旨を通知し、適切な治療及び事後処理を保証する。

20.1.2 各医療機関における臨床研究の中止・中断

(1) 試験責任医師による中止・中断

試験責任医師が本試験を中止又は中断した場合、試験責任医師は主任研究者及び医療機関の長へ速やかにその旨を通知するとともに、詳細を文書にて説明する。医療機関の長は臨床研究審査委員会に対し、速やかにその旨を文書で通知するとともに、詳細を文書にて説明する。

(2) 臨床研究審査委員会による中止・中断

実施中の臨床研究の継続審査等において、臨床研究審査委員会が、有害事象等何らかの医学的情報又は倫理的判断に基づいて既に承認した事項の取消しの決定を下し、その旨が医療機関の長に通知された場合、医療機関の長は、これに基づく指示、決定を臨床研究審査委員会の取消しに関する日付入り文書の写しとともに、試験責任医師に速やかに通知するものとする。また、臨床研究審査委員会の決定について、試験責任医師に文書で詳細に説明する。なお、試験責任医師は中止・中断が決定した旨を主任研究者に通知するものとする。

20.2 臨床研究の終了

臨床研究が終了した場合には、試験責任医師は主任研究者及び医療機関の長にその旨を文書で通知し、臨床研究結果の概要を文書で報告する。医療機関の長は、臨床研究審査委員会に対し、速やかに終了の旨を文書で通知するとともに、終了報告書に基づき、研究結果の概要を報告する。