

— CYA試験 —

【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	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- ※ 投与開始後3日以降に実施。
- 必須。トランプ値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。（血中濃度が安定したと考えらる時期に実施）

— CYA試験 —

【試験薬剤、用法用量、投与期間②】

《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の初回投与量は50mg/day



忍容性に問題ない場合

治験責任（分担）医師の判断により100mg/dayまで増量可。

○プレドニゾンの投与量は10~20mg/day

— CYA試験 —

【試験薬剤、用法用量、投与期間—③】

- シクロスポリン（ネオーラル®25mgカプセル）は1日2回朝、夕食後に連日服用  
→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（エンドキサン®P錠）、プレドニソロンは1日1回朝食後に連日服用

- 投与期間は48週間、もしくは「中止基準」に該当するまで

発見した有害事象の程度により「休薬規定」に基づき薬剤の休薬減量を行う

13

— CYA試験 —

【休薬規定—①】

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ソ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、ALTのいずれか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

— CYA試験 —

【休薬規定—②】

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

ヘモグロビン (g/dL)	<10.0~3.0
白血球 (/mm <sup>3</sup> )	<3000~2000
好中球 (/mm <sup>3</sup> )	<1500~1000
血小板 (/mm <sup>3</sup> )	<75,000~50,000

- (2) Grade2の血尿 (CTCAEv3.0による) が認められた場合

肉眼的出血、尿潜血陽性または尿尿鏡検鏡検陽性

— CYA試験 —

【併用禁止薬】

1. 他の免疫抑制剤 (アザチオプリン、タソトレキカート、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、インターフェロニンα、インターフェロニンβ、アセチルシステイン、プロスタグランジンE<sub>2</sub>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

— CYA試験 —

【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、以下の併用が可能。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。

- ・ シクロスポリン + β-ラクタム系薬剤 (バクタ<sup>®</sup>錠) 1T/day
- ・ アムホテリシンB (ワランギン<sup>®</sup>シロップ) 合嗽後内服
- ・ ポピドシヨイド (イソジン<sup>®</sup>ガーグル) 合嗽

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。

- ・ 骨質阻害薬
- ・ ビタミンD製剤とカルシウム製剤

3. 対症療法

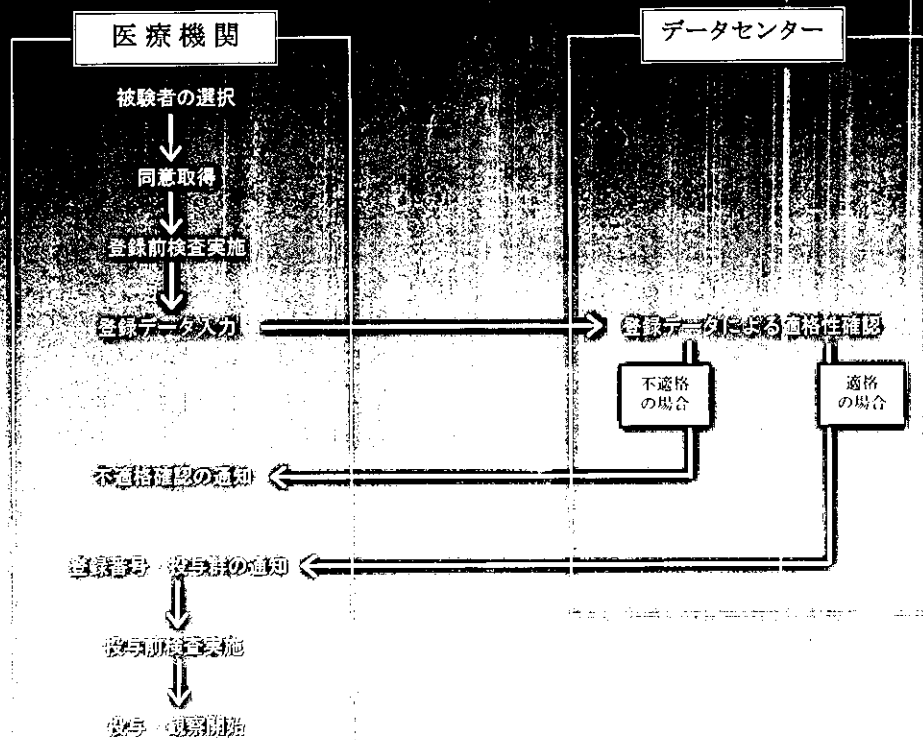
高血圧、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症、不眠などに対し、食事療法を含めた対症療法を可能とする。

— CYA試験 —

項目	試験項目	試験結果															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
血圧	収縮圧	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血糖	空腹血糖	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
脂質	総コレステロール	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿酸	尿酸値	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
睡眠	睡眠時間	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
その他	副作用	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

※ 試験結果は医師の判断により異なる。  
 ※ 試験項目の記載がある、可能な限り初期投与開始以降、毎日の血中濃度の測定を行う。  
 ※ 試験結果は医師の判断により異なる。

— CYA試験 —



19

— CYA試験 —

【観察・検査項目—①】

●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 $PaO_2$ 及び労作時立位 $SpO_2$ 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 $PaO_2$ 、 $PaCO_2$ 、 $A-aDO_2$ 、労作時立位 $SpO_2$ 、VC、TLC、 $DL_{CO}$ 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。

20

【観察・検査項目—②】

●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。

【観察・検査項目—③】

●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。肺機能検査値測定のための機器の種類は問わない。

(1) 安静時座位 $PaO_2$ 、 $PaCO_2$ 、 $A-aDO_2$ 、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 $SpO_2$

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 $SpO_2$ 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。

— CYA試験 —

【観察・検査項目-④】

●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。

SP-D及びSP-Aの測定が、施設で実施困難である場合



別途手順書に従い、  
札幌医科大学第三内科にて測定

該当する施設は、血液を採取後、血清の状態にて測定まで  
-30°C以下で保管する

23

— CYA試験 —

【観察・検査項目-⑤】

○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。

24

— CYA試験 —

【観察・検査項目—⑥】

●画像診断

【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。

2) 画像再構成：高分解能アルゴリズム

3) 表示条件

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

4) 記録媒体

- ・ ファイルまたは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 (FOV: 19~20cm程度)

25

— CYA試験 —

【観察・検査項目—⑦】

●自覚症状（呼吸困難）の変化

投与開始前及び投与開始後12週ごとに、自覚症状（呼吸困難）について観察し、記録する。

(Fletcher-Hugh-Jones分類に準じる)

- 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。

26



— CYA試験 —

【観察・検査項目—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
  - 安静時脈拍、呼吸数、血圧（収縮期及び拡張期）
  - 12誘導心電計による心電図検査
  
- **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
  - 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テスカリニPCR、抗酸菌PCR

27

— CYA試験 —

【観察・検査項目—⑨】

- **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

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、ALP、 $\gamma$ -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

下記項目は、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

尿検査	蛋白、糖、ウロビリルビン、潜血
-----	-----------------

28

【観察・検査項目—⑩】

●有害事象

プロトコル「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。

【有害事象及び重篤な有害事象】

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有害事象といい、投与された医薬品との因果関係は問わない。

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

**【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。

**【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。

**【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。**

**【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システム上にて行う。
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。

**【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。

# システム仕様書 CyA

## 登録・割付

システム仕様書  
CYA  
登録・割付

## WEB 被験者登録・割付システム

### 目次

1	目的 .....	238
2	試験概要 .....	238
3	割付方法 .....	238
4	システム構成図 .....	239
5	セキュリティー .....	240
6	業務フロー .....	241
7	機能一覧 .....	242
8	画面一覧 .....	243

## 1 目的

本システムは、以下の臨床研究に於いて、被験者登録・割付を WEB 上で行う RDC システムである。

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

## 2 試験概要

参加施設数：

約 40

目標症例数：

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

## 3 割付方法

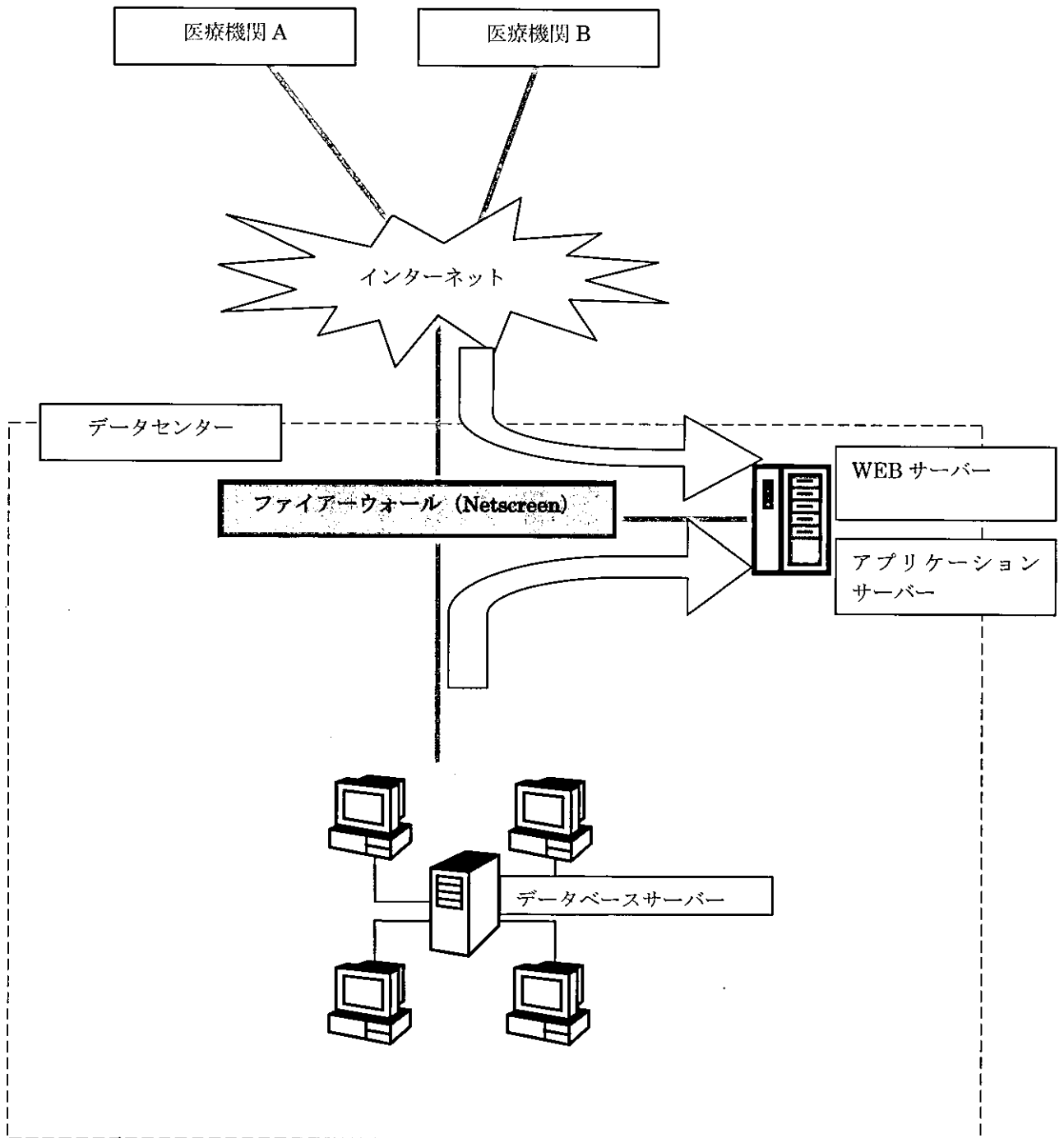
無作為割付 (最小化法により動的に割り付ける)

調整因子：年齢、性別、%FVC、喫煙歴、併用ステロイド

- RDC システムにより入力された登録データ (適格条件、除外条件他) を元に適格性の判定を行い、適格となった症例について、上記調整因子で大きな偏りが生じないよう最小化法により動的に割付ける。
- 調整因子には重み付けを行い、重み値を調整することで症例割付が進んだ時点でのバランス調整に用いることが可能な設計とする。
- 割付の過程で算出したスコア、乱数等のパラメータは割付ログとしてシステムに保存する。
- 割付進捗状況を出力し調整因子間のバランスが逐次チェックできるようにする。



#### 4 システム構成図



## 5 セキュリティー

- サーバー管理

専用の WEB サーバー等は、データセンター（ナイフィックス株式会社内）のサーバー室に設置され、部外者は入室不可能とする。サーバーは、サーバー管理者によって定期的にバックアップ、ウイルスチェック、Windows の更新等を実施する。電圧降下・瞬時停電・電圧変動などの様々な電源トラブルに備え UPS もサーバー毎に設置しトラブル時は自動シャットダウンソフトが起動し機器やデータを保護する。

インターネットの接続は、ファイアウォールを介して、外部の攻撃から社内ネットワークを守り、セキュリティーを確保する。

- ユーザー・パスワードの管理

RDC システムへアクセスするためのユーザーアカウント、パスワードは、データセンター（ナイフィックス株式会社内）で認証されたユーザーに対してのみ発行し、管理する。

- SSL による暗号化通信

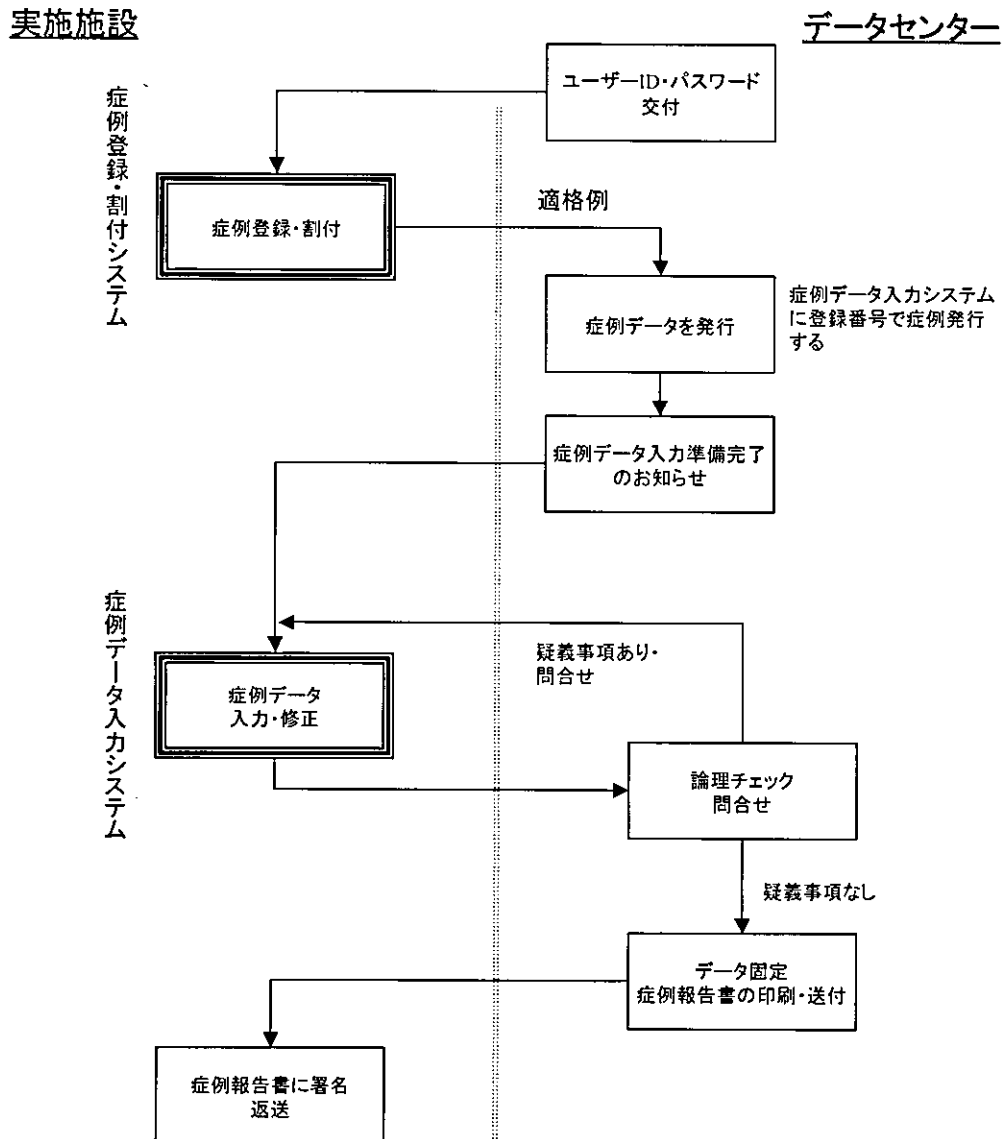
WEB サーバーとクライアントのブラウザ間の通信は、128 ビット SSL で暗号化する。この SSL 機能によって、WEB サイトからの発信データ改ざんの防止や ユーザー（ブラウザ）の入力・送信データのプライバシー保護を実現する。

- 入力項目

患者は被験者識別コード・登録番号で管理され、WEB を介して入力されるデータには、生年月日、イニシャルなどの個人を特定できるものは入力しない設計とする。

## 6 業務フロー

### 症例登録からWEB-CRF固定までのフロー



## 7 機能一覧

機能番号	機能名	内容	備考
R100010	プロトコール選択	2 プロトコール (IPF0401、IPF0402) の選択を行う。	
R100020	ログイン	登録されたユーザー名、パスワードでシステムにログインできる。	施設毎にユーザー名は各1つ配布する。
R100030	登録データ一覧	登録された症例 (不適格例、保留症例も含む) を一覧する。印刷可能。	
R100040	新規登録	症例データを入力し新規登録する。	
R100050	入力データ保存	新規登録またはデータ修正画面で一時保存ボタンを押した場合、入力データを一時保存する。症例の適格性チェック、割付は行わず、保留症例となる。	
R100060	入力データ確認	新規登録またはデータ修正で確定ボタンを押した場合、入力データを保存する。送信ボタンを押すと症例の適格性チェック、割付を行う。	
R100070	適格性チェック	選択条件、除外条件をチェックし症例の適格性を判定する。	
R100080	論理チェック	入力データについて欠測値チェック、整合性チェック等を行う。	
R100090	症例割付	最小化法で調整因子のバランスをとり、動的にランダム割付けを行う。	
R100100	登録結果確認	登録結果を表示する。印刷も可能。	
R100110	入力データ参照	入力データを参照のみ行う。データ修正はできない。	
R100120	ログアウト	システムを終了する。	
R100130	強制ログアウト	前回ログインしたユーザーがログアウトを忘れた場合、強制的にログアウトする。	1施設1ユーザーで二重ログインはできない。
R100140	割付進捗状況確認	調整因子毎の群別割付け数を表示する。印刷可能。	データセンターで使用する。
R100150	ユーザー・パスワード管理	ユーザー名、パスワードの登録、編集、削除を行う。	データセンターで使用する。

## 8 画面一覧

添付資料参照。