

14-2. IOIBD assessment scoreの算定

- ① 1回目のLCAP施行の直前、② 2回目のLCAP施行の翌週（3週目・3回目の体外循環の前）、③ 5回目のLCAP施行の翌週（6週目）、④ 7回目のLCAP施行の翌週（10週目）に算定する。項目別記録表（UC調査表、様式1）を使用し、下記の項目が「有り」の場合を1点として算出する。

註] 上記以外の週は可能であればIOIBD assessment scoreを算定する。IOIBD assessment scoreは原則としてLCAP施行の前日に算定する。LCAP施行前日に大腸内視鏡検査や大腸造影検査を施行する場合は、検査の前日に算定する。算定にあたっては、患者の症状記録表（5-2. 症状の記録を参照）を参考としてよいが、患者のカルテ等の記録に記載されている内容と違いがあってはならない。

- ①腹痛の有無
- ②1日6行以上の下痢、または粘血便の有無
- ③肛門部病変の有無
- ④瘻孔の有無
- ⑤その他の合併症の有無
- ⑥腹部腫瘤の有無
- ⑦体重減少の有無
- ⑧38℃以上の発熱の有無
- ⑨腹部圧痛の有無
- ⑩血色素（Hb）の減少（10g/dl未満）の有無

14-3. CDAI³⁾ (Crohn's Disease Activity Index)の算定

登録前1週間、② 2回目のLCAP施行の翌日から1週間、③ 5回目のLCAPの施行の翌日から1週間、④ 7回目のLCAP施行の翌日から1週間において、臨床症状、血液学的検査の結果をもとに、CDAI計算表（CD調査表I、別紙その2）を使用し下記の方法で算出する。なお算定に使用した値については日付も記載する。

①下痢または軟便の回数 $\square + \square + \square + \square + \square + \square + \square = \underline{\quad} \times 2 = \underline{\textcircled{1}}$
(□には1日の回数を記入する。)

②腹痛 $\square + \square + \square + \square + \square + \square + \square = \underline{\quad} \times 5 = \underline{\textcircled{2}}$
(0 : なし 1 : 軽度 2 : 中等度 3 : 高度)

③全身状態 $\square + \square + \square + \square + \square + \square + \square = \underline{\quad} \times 7 = \textcircled{\underline{\quad}}$
(0 : 良好 1 : 軽度不良 2 : 不良 3 : 重症 4 : 劇症)

④患者が現在もっている下記の項目の数 $\underline{\quad} \times 20 = \textcircled{\underline{\quad}}$

- ・ 関節炎／関節痛
- ・ 虹彩炎／ブドウ膜炎
- ・ 結節性紅斑／壊死性膿皮症／アフタ様口内炎
- ・ 裂肛・痔瘻または肛門周囲膿瘍
- ・ その他の瘻孔
- ・ 過去1週間 37.8℃以上の発熱

⑤下痢に対してlomotil(Lopemin)またはオピオートの使用の有無 $\underline{\quad} \times 30 = \textcircled{\underline{\quad}}$
(0 : 無し 1 : 有り)

⑥腹部腫瘍 $\underline{\quad} \times 10 = \textcircled{\underline{\quad}}$
(0 : 無し 2 : 疑い 5 : 確実に有り)

⑦ヘマトクリット $\underline{\quad} \times 6 = \textcircled{\underline{\quad}}$
(男性 : 47 - Ht値 女性 : 42 - Ht値)

⑧体重 $\underline{\quad} \times 1 = \textcircled{\underline{\quad}}$
 $100 \times (1 - \text{体重} / \text{標準体重} = \underline{\quad})$

註] 標準体重は「肥満とやせの判定表」(1986)厚生省保健医療局健康増進栄養課)より算定する。

CDAI : ①～⑧の合計

14-4. 血液学的検査・生化学的検査

14-4-1. 有効性判定のための採血

血液学的検査・生化学的検査は、①1回目のLCAP施行直前、②3回目のLCAP施行の翌週(4週目・4回目のLCAP施行の前)、③5回目のLCAP施行の翌週(6週目)④7回目のLCAP施行の翌週(10週目)に患者から採血して行う。

註] 上記以外の週は可能であれば測定を行い、結果を調査票に記入する。LCAPを施行する週においては、LCAPを施行するまでに採血を行う。血液学的検査・生化学的検査所見の結果は血液学的検査・生化学的検査結果(CD調査表I、様式5)に記載する。

(1)項目

a)血液学的検査

- ①赤血球数、②ヘモグロビン量*、③ヘマトクリット値*、④白血球数、
- ⑤白血球分類 (Stab, Seg, Lympho, Eosino, Mono, Baso)、⑥血小板数、
- ⑦赤沈 (炎症マーカー)

註] ヘモグロビン量は I O I B D assessment score 算定の項目、ヘマトクリット値は C D A I 算定の項目である。

b) 生化学的検査

- ①総蛋白 ②アルブミン ③蛋白分画 ④CRP (炎症マーカー)
- ⑤GOT ⑥GPT
- ⑦γ-GTP ⑧LDH ⑨総コレステロール ⑩BUN ⑪クレアチニン
- ⑫Na ⑬K ⑭Cl ⑮Ca

14-4-2. LCAPの影響を評価するための採血

1回目のLCAP施行の翌日に採血を行う。(項目は14-4-1と同じ。)

また、LCAP施行前に貧血や低栄養状態、電解質異常等があり、補正した上でLCAPを施行した場合は、LCAP施行の翌日に採血を行う。補正を行った経緯と採血の結果は、治療研究サマリー (CD調査表 I. 様式9) に記入する。

14-5. 大腸内視鏡検査

註] 大腸に病変があり、実施が可能な場合のみ大腸内視鏡検査を実施する。

可能な限り、1回目のLCAP施行前2週間以内と、5回目のLCAPの翌週 (6週目±7日)、7回目のLCAPの翌週 (10週目±7日) に大腸内視鏡検査を施行し、結果を項目別記録表 (CD調査表 I. 様式3) に記載する。中止・脱落した患者については、中止・脱落后可能であればできるだけ大腸内視鏡検査を施行し、中止・脱落した時点での判定を行なう。

註] 各実施医療機関の大腸内視鏡検査判定医に判定を依頼する際、本研究の様式である「大腸内視鏡検査判定依頼書」(CD調査表 I. 別紙その3) を使用してもよい。

- ①敷石状所見: + + + (密) ・ + + (中程度) ・ + (粗) ・ - (なし)
- ②縦走潰瘍: + + + (長く深い) ・ + + (長く浅いまたは短く深い) ・ + (短く浅い) ・ - (なし)
- ③不整形潰瘍: + + + (深く多発) ・ + + (浅く多発または深く散在) ・ + (浅く散在) ・ - (なし)

- ④discrete ulcer：+++（深く多発）・++（浅く多発または深く散在）・
+（浅く散在）・-（なし）
- ⑤アフタ：++（密）・+（粗）・-（なし）
- ⑥発赤斑：++（密）・+（粗）・-（なし）

大腸内視鏡検査所見は項目別記録表（CD調査表I、様式3）に記載する。

大腸内視鏡検査所見は、各実施医療機関で判定する以外に、判定委員会（「3. 実施体制」参照）の中に「クローン病の大腸内視鏡検査所見評価委員会」を設け、本研究全体としての検討・評価を行う。各実施医療機関の責任医師は、各実施医療機関で判定後、治療研究前と6週目・10週目の大腸内視鏡検査の写真と所見のコピーを、事務局に着払いで送付する。

14-6. 病理組織検査

註] 大腸に病変があり、大腸内視鏡検査が実施できた場合のみ生検を行い、検査を実施する。

1回目のLCAP施行前2週間以内と5回目のLCAP施行の翌週（6週目±7日）、7回目のLCAP施行の翌週（10週目±7日）の大腸内視鏡検査施行時に生検を行い、下記の項目について調査する。結果を項目別記録表（CD調査表I、様式3）に記載する。

CD治療研究を中止・脱落した患者については中止・脱落后可能であればできるだけ大腸内視鏡検査を施行し、同時に生検を行い下記の項目について調査する。

- ①非乾酪性肉芽腫の有無：+・-
 ②細胞浸潤：+++・++・+・-
 ③びらん：++・+・-
 ④陰窩膿瘍：+・-
 ⑤cryptitis：+・-
 ⑥好中球浸潤の有無：++・+・-
 ⑦goblet cell の減少：+++・++・+・-

なお、病理組織検査所見は各実施医療機関の病理医によるものとするが、判定は「18-3. 病理組織検査判定基準」に従うものとする。

註] 各実施医療期間の病理医に判定を依頼する際、本研究の様式である「病理組織検査判定依頼書」（CD調査表I、別紙その4）を使用してもよい。

病理組織検査所見は各実施医療機関で判定する以外に、本研究全体としての検討・評価を行う。各実施医療機関の責任医師は各実施医療機関で判定後、治療研究前と6週目±7日、10週目±7日の病理組織プレパラートと病理組織検査所見のコピーを各1部事務局に着払いで送付する。

なお一部の測定可能な施設で、白血球表面接着因子やサイトカインの組織内表出の検討、costimulatory factor の検討、サイトカインm-RNAの組織内発現の検討を行う。

14-7. X線学的検査

本研究で、上部消化管造影検査、大腸造影検査、小腸造影検査が可能であれば施行する。

14-8. 免疫学的検査

1回目のLCAP施行直前、5回目のLCAP施行の翌週（6週目±7日）、7回目のLCAP施行の翌週（10週目±7日）に患者から採血し、CD研究治療中のflow cytometry (T-cell, B-cell, CD4⁺, CD8⁺, HLADR⁺, CD3⁺HLADR⁺, CD11b⁺CD18⁺ (Mac-1), CD4⁺CD45RO⁺, CD4⁺CD45RA⁺等) と活性化T-cellの変動、抗アミラーゼ抗体について、測定が可能な施設で検討を行う。

14-9. 遺伝学的検査

免疫遺伝子について、測定が可能な施設で検討を行う。

14-10. その他

CD治療研究中の腸管透過性の変化について、実施が可能な施設で検討を行う。

15. 安全性に関する調査

15-1. 有害事象

有害事象とは治療研究期間中に患者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事や予想できなかった好ましくない徴候(臨床検査値の異常を含む)や症状をいう。必ずしも本治療研究との因果関係が明らかになったもののみを示すものではない。

15-2. 有害事象発現時の対応と報告義務

- (1) 責任医師・分担医師および実施医療機関の長は、治療研究期間中に患者に出現した有害事象に対し、適切かつ十分な医療措置を行い、患者の安全確保に留意するとともに、その原因究明に努めなければならない。
- (2) 有害事象に対する医療措置が必要になった場合には、患者自身またはその家族等にできるだけ速やかにその旨を伝えなければならない。
- (3) 有害事象とLCAPを含めた治療研究の因果関係が認められた場合、または因果関係が疑われる場合は、有害事象の程度によっては速やかに治療研究を中止し、別の治療に変更する。
- (4) 有害事象については、有害事象調査表（CD調査表Ⅰ、様式6）に必要事項を記入する。調査に日数が必要な場合は、治療研究終了後も調査を続行する。
- (5) 責任医師および分担医師は、患者に出現した有害事象のうち特に重篤なものについては、実施医療期間の長と本研究の主任研究者にただちに報告する。報告後、「有害事象報告書」（CD調査表Ⅰ、別紙その5,6）に所定の事項を記入して、実施医療機関の長と本研究の主任研究者に早急に提出する。調査に日数が必要な場合はその旨を実施医療機関の長と本研究の主任研究者に報告し、調査後に「有害事象報告書」（CD調査表Ⅰ、別紙その5,6）を提出する。報告した内容は有害事象調査表にも記載する。
- (6) 治療研究終了後も、必要であれば引き続き適切、かつ十分な医療措置を行う。

15-3. 有害事象調査表・有害事象報告書の記載内容

(1) 有害事象の発現日

有害事象の発現日は、患者に自他覚的随伴症状が認められた日、または臨床検査値に異常変動が認められた検査日とする。無徴候性の合併症・偶発症については診断が確定した日（診断のための諸検査実施日）とする。

(2) 有害事象の内容と程度

有害事象の程度を下記に従って分類し、判定する。

a) 軽度

特に治療や処置を要さない軽微な症状や所見。

b) 中等度

治療や処置を要するが、一時的な症状で治療によって軽快し、研究治療の継続が可能な場合。

c) 高度

- (1) 治療や処置を要し、研究治療の中止を検討する必要がある症状や所見。
- (2) 治療や処置を要し、研究治療の中止を余儀なくされるような症状や所見。

なお、高度の有害事象のうち特に重篤なものを下記に別示する。

d) 重篤

- ① 死亡
- ② 死亡につながる恐れがあるもの
- ③ 障害の発現(日常生活に支障を来す程度の機能不全の発現)
- ④ 障害の発現につながる恐れがあるもの
- ⑤ 有害事象の治療のために、入院や入院期間の延長が必要なもの
- ⑥ 上記①～⑤に準ずる重篤な障害で、①～⑤に至らないようにするために、何らかの処置・治療が必要になるような有害事象。

(3) 有害事象に対する医療措置の内容

- a) 有害事象に対する治療や処置
- b) 転科、転院などの措置

(4) 転帰日

患者が治療研究期間中または終了後に回復、軽快、悪化、死亡した日とする。
転帰日が正確に確認できない場合は、転帰の内容を確認または判定した日を転帰日とする。

(5) 転帰

a) 回復

症状、所見が消失したもの。検査の異常値が正常化したもの。

b) 軽快

症状、所見が明らかに改善したもの。

検査の異常値が正常値近くまで回復したもの。

c) 不変

症状、所見、検査値にほとんど変化がない場合。

d) 障害の残存

症状、所見、検査の異常が未だ正常値近くまで回復せず、症状、所見、検査値の一部が、後遺症、障害、かなりの異常値として残存する場合。

e) 悪化

症状、所見、検査値異常が異常が発現時より悪化した場合。

f) 死亡

g) 不明

患者の転院、転居等により、判定が不可能になったもの。

(6) 治療研究 (LCAP) の継続

a) 有害事象が出現したが LCAP を含めた治療研究 (LCAP) の継続が可能であった。

b) 有害事象が出現したため治療研究を中止した。

(7) 治療研究 (LCAP) との因果関係の判定基準

a) 明らかに関連がある

LCAP の再施行、薬剤の再投与、処置の再施行により、同様の症候が再現する場合。

死亡の場合は、当該有害事象が直接死亡の原因になったか、当該有害事象が明らかに死亡に寄与した場合、または当該有害事象が未回復のまま死亡した場合。

b) 関連がある可能性が高い

患者の原疾患、合併症などの治療研究 (LCAP) 以外の要因がほぼ除外される場合。

c) 他の要因も推定されるが、関連がある可能性も否定できない

患者の原疾患、合併症などの要因も推定されるが、治療研究 (LCAP) による可能性も否定できない場合。

d) 関連がない

有害事象が患者の原疾患、合併症など治療研究（L C A P）以外の他の要因によると考えられる場合。

e)不明

h)その他

15-4. 重篤な有害事象発現時の補償

(1)有害事象が、白血球除去フィルター、血液回路、血液循環装置の欠陥が原因で起こった場合は、旭メディカル株式会社が補償する。本研究組織、実施医療機関は補償を行なわない。

(2)実施医療機関における過失による有害事象については、実施医療機関で対応する。

(3)すでに行なわれた厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班のプロジェクト研究「潰瘍性大腸炎に対するフィルター法白血球除去療法の多施設共同無作為比較試験」によって、フィルター法白血球除去療法の安全性が確認されている。よって上記(1), (2)以外に有害事象が出現する可能性は極めて少ないと考えられる。しかし、予想外の有害事象が発生する可能性は残る。万一発生しても本研究組織としては補償の対象としないので、担当実施医療機関で対応する。

註] (1)(2)以外の有害事象に関しては補償が無いことを患者に充分説明し、同意書作成時に確認を行う。

15-5. 一般に体外循環に伴い出現しやすいと報告されている有害事象とその処置

一般的に体外循環に伴い出現しやすいと報告されている有害事象とその処置について、以下に示す。下記のような有害事象が出現した場合、症状の程度によっては体外循環治療の中止を検討する。有害事象によっては本研究の世話人に問い合わせても差し支えはない。

(1)低血圧

体外循環開始直後に出現する事が多い。体外循環を中止し、低血圧を改善する処置・投薬を行う。

(2)発熱

体外循環終了後に出現することが多い。短時間で改善する場合はほとんどであ

るが、長時間の発熱には、一般的な処置に加えて、主治医の判断で解熱剤や抗生剤投与が必要な場合がある。発熱が持続して存在する場合はL C A Pを中止する。

(3) 頭痛

血液を体外で灌流するので、体外循環終了後に出現する事が多い。短時間で改善する場合はほとんどであるが、長時間の持続性頭痛には鎮痛剤の投与が必要な場合がある。

(4) 悪感

血液を体外に出すことから一時的に体温が下がり、冷感や悪寒が出現することがある。特に治療を要さずに改善することが多く、保温などによって短時間で改善する。

(5) 悪心、嘔吐

特に治療を要さず、短時間で改善する場合はほとんどであるが、程度によっては制吐剤等の投薬が必要な場合もある。

(6) アレルギー様症状（四肢の掻痒感、蕁麻疹等）

特に治療を要さず、短時間で改善する場合はほとんどであるが、程度によっては投薬が必要な場合もある。抗凝固剤として使用するメシル酸ナファモスタット（フサン®）に対するアレルギーも含まれるので、アレルギーの有無をチェックする。

(7) 出血

カテーテルの挿入部位からの出血が続く場合は、圧迫による止血と安静が必要である。体外循環治療後の出血の予防策として、肘窩静脈を穿刺した場合は数分程度の圧迫止血を、大腿静脈を穿刺した場合は10分程度の圧迫止血と20分程度の安静が必要である。

(8) 白血球除去フィルター・血液回路の凝固

生理食塩液で回路内を洗浄する等の処置が必要である。圧モニターの表示をチェックし、フィルター前後の圧較差が80~100mmHgになれば体外循環を終了する。回収は通常より多めの生理食塩液(300~400ml)で行う。

16. 判定・評価

責任医師または分担医師は、項目別判定・初期評価・中間評価・最終評価を行う。項目別判定の結果は項目別記録表（CD調査表 I. 様式 3）と判定・評価記録表（CD調査表 I. 様式 7）の両方に記載し、初期評価・中間評価・最終評価の結果は判定・評価記録表（CD調査表 I. 様式 7）に記載する。

16-1. 判定・評価の方法

(1) 項目別判定と実施時期

IOIBDと炎症マーカー、CDAI、大腸内視鏡検査所見、病理組織検査所見（可能であれば大腸造影検査所見）の結果をもとに、3回目のLCAP施行の翌週（4週目±7日・4回目のLCAP施行の前）、5回目のLCAP施行の翌週（6週目±7日）、7回目のLCAP施行の翌週（10週目±7日）に判定を行う。

(2) 初期評価と実施時期

3回目のLCAP施行の翌週（4週目±7日・4回目のLCAP施行の前）の項目別判定の結果をもとに、LCAP3回終了時点の有効性・安全性・有用性について評価する。悪化が認められた場合は治療研究を中止する。

(3) 中間評価と実施時期

5回目のLCAP施行の翌週（6週目±7日）の項目別判定の結果をもとに、LCAP5回終了時点の有効性・安全性・有用性について評価する。悪化が認められた場合は治療研究を中止する。

(4) 最終評価と実施時期

7回目のLCAP施行の翌週（10週目±7日）の項目別判定の結果をもとに、CD治療研究の最終的な有効性・安全性・有用性について評価する。

16-2. 項目別判定

16-2-1. IOIBD assessment score と赤沈・CRPによる判定

IOIBD assessment score と赤沈・CRPの値を合わせて、3回目の

LCAP施行の翌週（4週目±7日・4回目のLCAPの前）、5回目のLCAP施行の翌週（6週目±7日）、7回目のLCAP施行の翌週（10週目±7日）に判定を行う。

(1) 著明改善

IOIBD assessment score が0点または1点で、かつ赤沈・CRPの正常化がみられた場合を「著明改善」とする。（緩解）

(2) 改善

CD治療研究開始直前に算定したIOIBD assessment score より1点以上下がり、かつ赤沈・CRPの両方が低下するか、どちらか一方が50%以上改善した場合を「改善」とする。ただし悪化がないこととする。

(3) 不変

CD治療研究開始前と比較して不変（改善と悪化の間で、どちらでもないもの）の場合を「不変」とする。

(4) 悪化

CD治療研究開始直前に算定したIOIBD assessment score より1点以上上がり、かつ赤沈・CRPの両方が上昇するか、どちらか一方が50%以上悪化した場合を「悪化」とする。

(5) その他

上記と異なる場合はその旨を明記する。

16-2-2. CDAIによる判定

3回目のLCAP施行の翌日から1週間、5回目のLCAP施行の翌日から1週間、7回目のLCAP施行の翌日から1週間について算定したCDAIを、登録前の1週間について算定したCDAIと比較する。

註] 登録後、CD治療研究開始までに1週間以上かかる場合は、CD治療研究開始直前に算定したCDAIと比較する。

(1) 著明改善

CDAIが100点以下に減少した場合（緩解）を「著明改善」とする。

(2) 改善

CDAIが150点以下に減少した場合を「改善」とする。

(3)不変

CDAIの増減が50点未満である場合を「不変」とする。

(4)悪化

CDAIが20点以上増加した場合を「悪化」とする。

(5)その他

上記と異なる場合はその旨を明記する。

16-2-3. 大腸内視鏡検査所見による判定

註] 大腸に病変があり、大腸内視鏡検査が実施できた場合のみ判定する。

1回目のLCAP施行前2週間以内、5回目のLCAP施行の翌週（6週目±7日）、7回目のLCAP施行の翌週（10週目±7日）に施行した内視鏡検査の所見により各実施医療機関で判定する。

(1) 著明改善：活動期の所見が消失した状態

(2) 改善：CD治療研究前と比較して改善した場合を「著明改善」とする。

(3) 不変：CD治療研究前と比較して不変の場合を「不変」とする。

(4) 悪化：CD治療研究前と比較して悪化した場合を「悪化」とする。

16-2-4. 病理組織検査所見による判定

註] 病理組織検査が実施できた場合のみ判定を実施する。

1回目のLCAP施行前2週間以内、5回目のLCAP施行の翌週（6週目±7日）、7回目のLCAP施行の翌週（10週目±7日）に施行した病理組織検査の所見によって判定する。

(1) 著明改善：活動期の所見が消失した場合を「著明改善」とする。

(2) 改善：CD治療研究前と比較して改善した場合を「改善」とする。

(3) 不変：CD治療研究前と比較して不変の場合を「不変」とする。

(4) 悪化：CD治療研究前と比較して悪化した場合を「悪化」とする。

16-2-5. X線学的検査所見による判定

本研究中、上部消化管造影検査、大腸造影検査、小腸造影検査が可能であれば施行し、判定を行う。

16-3. 初期評価

16-3-1. 有効性

大腸内視鏡検査が施行できず、大腸内視鏡検査所見、病理組織検査所見がない場合は I O I B D assessment score と赤沈・CRP による判定と、CDAI による判定に準拠する。

(1) 著効

3 回目の LCAP 施行の翌週（4 週目±7 日）の項目別判定で、I O I B D assessment score と赤沈・CRP による判定と、CDAI による判定の両方が「著明改善」で、大腸内視鏡検査所見、病理組織検査所見が「著明改善」または「改善」であった場合を「著効」と判定する。

(2) 有効

3 回目の LCAP 施行の翌週（4 週目±7 日）の項目別判定で、I O I B D assessment score と赤沈・CRP による判定と、CDAI による判定の一方が「改善」、他方が「不変」以上で、大腸内視鏡検査所見、病理組織検査所見の両方が「改善」であった場合を「有効」と判定する。

(3) 不変

3 回目の LCAP 施行の翌週（4 週目±7 日）に行った項目別判定において I O I B D assessment score と赤沈・CRP による判定と、CDAI による判定の両方が「不変」か、一方が「改善」、他方が「悪化」の場合を「不変」と判定する。また、大腸内視鏡検査所見と病理組織検査所見の両方が「不変」であった場合、もしくは(2)有効、(4)悪化のどちらにも含まれない場合を「不変」と判定する。

(4) 悪化

3 回目の LCAP 施行の翌週（4 週目±7 日）に行った項目別判定において、I O I B D assessment score と赤沈・CRP による判定と CDAI による判定が両方とも「悪化」で、大腸内視鏡検査所見と病理組織検査所見が「悪化」または不変であった場合を「悪化」と判定する。

責任医師または分担医師は、中間判定で「悪化」とみなされた場合患者の治療研究を中止しなければならない。

16-3-2. 安全性

体外循環担当医師は体外循環施行時の安全性評価表（複写式）（UC調査表Ⅱ，様式4）に判定の結果を記載し、治療研究全体の安全性の評価の資料とする。LCAP治療を含めた治療研究全体の安全性は体外循環施行時の安全性の評価も含めて判定する。

(1) 体外循環施行時の安全性

- (a) 3回目の体外循環終了までに有害事象が出現しなかった場合を「安全」とする。
- (b) 3回目の体外循環終了までに有害事象が出現したが、程度が軽度または中等度で、体外循環治療を継続できた場合を「ほぼ安全」とする。
- (c) 3回目の体外循環終了までに高度または重篤な有害事象が出現したため、体外循環治療を中止した場合を「安全性に問題がある」とする。

註] 有害事象の程度については、「15-3. 有害事象の内容と程度」を参照する。

(2) 治療研究全体の安全性

責任医師又は分担医師が、体外循環施行時の安全性も考慮して判定する。

- (a) 治療研究開始から初期評価までの間に有害事象が出現しなかった場合を「安全」と判定する。
- (b) 治療研究開始から初期評価までの間に有害事象が出現したが、程度が軽度または中等度で、治療研究を継続できた場合を「ほぼ安全」と判定する。
- (c) 治療研究開始から初期評価までの間に高度または重篤な有害事象が出現したため、治療研究を中止した場合を「安全性に問題がある」と判定する。

註] 有害事象の程度については、「15-3. 有害事象の内容と程度」を参照する。

16-3-3. 有用性

安全性の評価が「安全」「ほぼ安全」の場合、有用性は有効性の判定に準拠する。これと相違する場合はその旨を明記する。安全性の評価が「安全性に問題がある。」の場合は、その内容に応じて総合的に判断し、有用性を判定する。

註] (有効性の評価が「有用」で、安全性の評価が「安全性に問題がある」の場合は、有用性の評価を「どちらともいえない」と評価する) 等、有効性と安全性を合わせて有用性の判定を行う。

(1) 極めて有用

- (2)有用
- (3)どちらともいえない
- (4)好ましくない

16-4. 中間評価

16-4-1. 有効性

大腸内視鏡検査が施行できず、大腸内視鏡検査所見、病理組織検査所見がない場合は I O I B D assessment score と赤沈・CRPによる判定と、CDAIによる判定に準拠する。

(1) 著効

5回目のLCAP施行の翌週（6週目±7日）の項目別判定で、I O I B D assessment score と赤沈・CRPによる判定と、CDAIによる判定の両方が「著明改善」で、大腸内視鏡検査所見、病理組織検査所見が「著明改善」または「改善」であった場合を「著効」と判定する。

(2) 有効

5回目のLCAP施行の翌週（6週目±7日）の項目別判定で、I O I B D assessment score と赤沈・CRPによる判定と、CDAIによる判定の一方が「改善」、他方が「不変」以上で、大腸内視鏡検査所見、病理組織検査所見の両方が「改善」であった場合を「有効」と判定する。

(3) 不変

5回目のLCAP施行の翌週（6週目±7日）に行った項目別判定において I O I B D assessment score と赤沈・CRPによる判定と、CDAIによる判定の両方が「不変」か、一方が「改善」、他方が「悪化」の場合を「不変」と判定する。また、大腸内視鏡検査所見と病理組織検査所見の両方が「不変」であった場合、もしくは(2)有効、(4)悪化のどちらにも含まれない場合を「不変」と判定する。

(4) 悪化

5回目のLCAP施行の翌週（6週目±7日）に行った項目別判定において、I O I B D assessment score と赤沈・CRPによる判定とCDAIによる判定が両方とも「悪化」で、大腸内視鏡検査所見と病理組織検査所見が「悪化」または不変であった場合を「悪化」と判定する。

責任医師または分担医師は、中間判定で「悪化」とみなされた場合患者の治療研究を中止しなければならない。

16-4-2. 安全性

(1) 体外循環施行時の安全性

- (a) 5回目の体外循環終了までに有害事象が出現しなかった場合を「安全」とする。
- (b) 5回目の体外循環終了までに有害事象が出現したが、程度が軽度または中等度で、体外循環治療を継続できた場合を「ほぼ安全」とする。
- (c) 5回目の体外循環終了までに高度または重篤な有害事象が出現したため、体外循環治療を中止した場合を「安全性に問題がある」とする。

註] 有害事象の程度については、「15-3. 有害事象の内容と程度」を参照する。

(2) 治療研究全体の安全性

- (a) 治療研究開始から中間評価までの間に有害事象が出現しなかった場合を「安全」と判定する。
- (b) 治療研究開始から中間評価までの間に有害事象が出現したが、程度が軽度または中等度で、治療研究を継続できた場合を「ほぼ安全」と判定する。
- (c) 治療研究開始から中間評価までの間に高度または重篤な有害事象が出現したため、治療研究を中止した場合を「安全性に問題がある」と判定する。

註] 有害事象の程度については、「15-3. 有害事象の内容と程度」を参照する。

16-4-3. 有用性

安全性の評価が「安全」「ほぼ安全」の場合、有用性は有効性の判定に準拠する。これと相違する場合はその旨を明記する。安全性の評価が「安全性に問題がある。」の場合は、その内容に応じて総合的に判断し、有用性を判定する。

註] 〈有効性の評価が「有用」で、安全性の評価が「安全性に問題がある」の場合は、有用性の評価を「どちらともいえない」と評価する〉等、有効性と安全性を合わせて有用性の判定を行う。

- (1) 極めて有用
- (2) 有用
- (3) どちらともいえない

(4)好ましくない

16-5. 最終評価

治療研究が終了する7回目のLCAP施行の翌週（10週目±7日）に、CD治療研究の有効性、安全性、有用性について評価する。

16-5-1. 有効性

大腸内視鏡検査が施行できず、大腸内視鏡検査所見、病理組織検査所見がない場合はIOIBD assessment scoreと赤沈・CRPによる判定と、CDAIによる判定に準拠する。

(1) 著効

7回目のLCAP施行の翌週（10週目±7日）に行った項目別判定において、IOIBD assessment scoreと赤沈・CRPによる判定と、CDAIによる判定の両方が「著明改善」で、大腸内視鏡検査所見、病理組織検査所見が「著明改善」または「改善」であった場合を「著効」と判定する。

(2) 有効

10回目のLCAP施行の翌週（10週目±7日）に行った項目別判定において、IOIBD assessment scoreと赤沈・CRPによる判定と、CDAIによる判定の一方が「改善」、他方が「不変」以上で、大腸内視鏡検査所見、病理組織検査所見の両方が「改善」であった場合を「有効」と判定する。

(3) 不変

10回目のLCAP施行の翌週（10週目±7日）に行った項目別判定において、IOIBD assessment scoreと赤沈・CRPによる判定と、CDAIによる判定の両方が「不変」か、一方が「改善」、他方が「悪化」で、大腸内視鏡検査所見と病理組織検査所見の両方が「不変」であった場合を「不変」と判定する。

もしくは(2)有効、(4)悪化のどちらにも含まれない場合を「不変」と判定する。

(4) 悪化

10回目のLCAP施行の翌週（6週目±7日）に行った項目別判定において、IOIBD assessment scoreと赤沈・CRPによる判定とCDAIによる判定が両方とも「悪化」で、大腸内視鏡検査所見と病理組織検査所見が「悪化」ま

たは不変であった場合を「悪化」と判定する。

16-5-2. 安全性

(1) 体外循環施行時の安全性

- (a) 7回の体外循環が終了するまでに有害事象が出現しなかった場合を「安全」とする。
- (b) 7回の体外循環終了までに有害事象が出現したが、程度が軽度または中等度で、体外循環治療を継続できた場合を「ほぼ安全」とする。
- (c) 7回の体外循環終了までに高度または重篤な有害事象が出現したため、体外循環治療を中止した場合を「安全性に問題がある」とする。

註] 有害事象の程度については、「15-3. 有害事象の内容と程度」を参照する。

(2) 治療研究全体の安全性

- (a) 治療研究開始から最終評価までの間に有害事象が出現しなかった場合を「安全」と判定する。
- (b) 治療研究開始から最終評価までの間に有害事象が出現したが、程度が軽度または中等度で、治療研究を継続できた場合を「ほぼ安全」と判定する。
- (c) 治療研究開始から最終評価までの間に高度または重篤な有害事象が出現したため、治療研究を中止した場合を「安全性に問題がある」と判定する。

註] 有害事象の程度については、「15-3. 有害事象の内容と程度」を参照する。

16-5-3. 有用性

安全性の評価が「安全」「ほぼ安全」の場合、有用性は有効性の判定に準拠する。これと相違する場合はその旨を明記する。安全性の評価が「安全性に問題がある。」の場合は、その内容に応じて総合的に判断し、有用性を判定する。

註] 〈有効性の評価が「有用」で、安全性の評価が「安全性に問題がある」の場合は、有用性の評価を「どちらともいえない」と評価する) 等、有効性と安全性を合わせて有用性の判定を行う。

- (1) 極めて有用
- (2) 有用
- (3) どちらともいえない
- (4) 好ましくない

17. 中止・脱落

17-1. 中止基準

責任医師または分担医師は、以下の基準を満たす患者については、ただちに治療を中止しなければならない。

(1) 症状の悪化

- ①初期評価、中間評価において、「悪化」と判定された場合。
- ②患者の症状が急激に悪化した場合。

(2) 合併症の悪化

患者の合併症が悪化し、CD治療研究の継続が困難と判定された場合。

(3) 高度または重篤な有害事象の出現

CD治療研究期間中に高度または重篤な有害事象が出現し、安全性に問題があると評価された場合。

(4) その他

上記以外の理由の場合は、中止・脱落症例報告書（CD調査表Ⅰ、様式8）に理由を記載する。

17-2. 脱落基準

(1) ステロイド剤、5-アミノサリチル酸製剤のUC治療研究登録後の増量

CD治療研究登録後増量した場合。

(2) ステロイド剤、5-アミノサリチル酸製剤の、登録した時点から治療研究開始2週間以内の投与量の変更

副作用が出現したため早期に減量した場合を除く。

(3) CD治療研究以外の治療の新たな開始

CD治療研究登録後、患者にCDの治療を目的としたCD治療研究以外の新たな治療（免疫抑制剤の使用、メトロニダゾール、LCA P以外の体外循環治療等）を開始した場合。また、登録時に使用していなかったステロイド、5-アミノサリチル酸製剤を新たに開始した場合。

(4) 第1回目LCA P開始直前の評価での「改善」

第1回目のLCA P開始直前の評価において、すでに改善が認められた場合。