

負担が大きい。

一方、尿路結石破碎治療に用いられている出力の約10分の1という弱い出力の衝撃波には血管新生作用があることがいくつかのin vitroの実験や動物実験で示されている。その理由は、血管内皮細胞増殖因子(VEGF、以下VEGF)の発現の亢進と、それに伴う血管新生促進であることが報告され、実際に手術不能の重症虚血性心疾患において低出力の衝撃波を体外から虚血心筋へ照射すると、心筋におけるVEGFの発現の亢進、血管新生の促進が起き、心筋虚血が改善することが示されている。これらの基礎研究の結果を基に、当院において重症狭心症患者を対象に低出力体外衝撃波治療の臨床試験を行い、現在、高度医療として実際に重症狭心症患者に対して加療が行われている。更に末梢動脈疾患により間歇性跛行を訴える患者に対しても、罹患している下肢に衝撃波治療を行う臨床研究が進行しており、歩行能力、生活の質、筋酸素需給の改善が確認された。海外での報告であるが、糖尿病患者の足の皮膚潰瘍に対して衝撃波治療の比較試験を行い、対照群に比べて有意に良好な創傷治癒と再上皮化を認めている。また、膠原病分野においては衝撃波を強皮症の皮膚硬化病変に対して使用し、皮膚の肥厚や硬化に対し効果があったと報告している。

これらをふまえ今回の臨床試験では低出力衝撃波の皮膚、末梢の新生血管の増生を促す作用を利用して、難治性の膠原病における重症レイノーとそれに伴う非炎症性皮膚潰瘍の改善を図る治療法の有用性を検討する。

3. 薬剤や器具の情報

本試験で用いる衝撃波治療装置 Duolith SD-1 は、欧州では難治性潰瘍治療、疼痛治療の医療機器としての認(CE マーキング)を得ている。日本国内では未承認であるが、個別に厚生労働省から輸入許可を得ている。詳細資料は別添とする。(資料1)

4. 本試験で用いる基準・定義

- ・ SLE 診断基準 (1997 年アメリカリウマチ協会改訂基準)
- ・ 強皮症における診断基準・重症度分類・治療指針 2007 年改訂版
- ・ 混合性結合組織病 (MCTD) 診断基準 (厚生労働省研究班 2004 年度)

5. 患者選択基準

以下の選択基準を全て満たし、かつ以下の除外基準のいずれにも該当しない患者を、本試験の対象患者とする。

5.1. 選択基準

- 1) 同意が可能な患者
- 2) 同意取得時に 20 歳以上の患者
- 3) 強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデス患者で、2012 年 9 月以降に新規に皮膚に潰瘍が出現した患者

5.2. 除外基準

- 1) 同意を得られない患者
- 2) 重篤な心機能障害、呼吸機能障害を合併している患者
- 3) 衝撃波照射部位に化膿性疾患を合併している患者
- 4) 妊娠中、授乳中、本試験の衝撃波照射治療期間中に妊娠を希望する患者
- 5) 他の臨床試験に参加中の患者
- 6) 担当医師が本試験の対象として、好ましくないと判断した患者

6. 登録・割り付け

6.1. 登録期間

登録期間は2013年1月から同年6月までとする。

6.2. 登録手順

同意説明文書による同意を取得後、選択基準を満たし除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、登録票に必要事項を全て記入の上、登録センターにFAXにて送信する。登録センターにて適格性を確認した後に、登録番号を発行する。治療開始後の登録は許容されない。誤登録や重複登録があった場合には速やかに登録センターに連絡する。

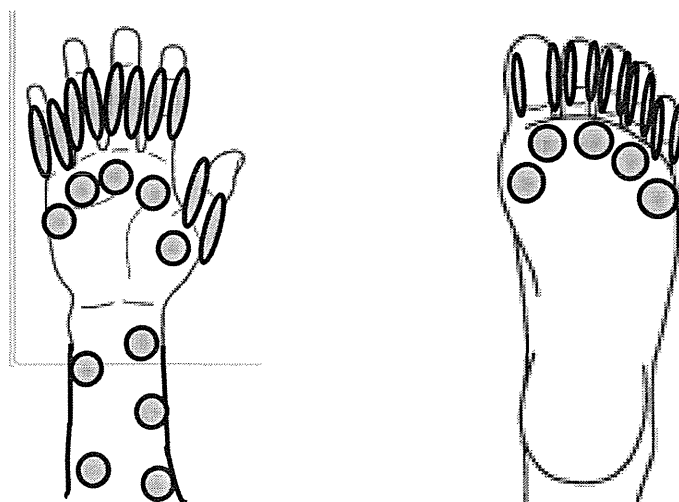
6.3. 割り付け方法

2群以上を設定しない。

7. 治療(投与)計画

7.1. 用法・用量

- 1) 登録後2週間以内に衝撃波治療を開始する。
- 2) 衝撃波治療は通院または入院で行う。
- 3) 体外衝撃波治療装置を用い、両手足の筋に低出力衝撃波を照射する。
 - ①出力：0.05～0.25 mJ/mm²
 - ②照射数と部位：1ヶ所につき100回（最大毎秒4回）、右手・左手各20か所、右足・左足各15か所の計70ヶ所（以下に図示）。所要時間は調整、休憩時間を入れ最大90分間程度。



- ③毎回、最少出力から開始し、疼痛の有無を観察し可能であれば最大出力まで上げる。

④週1回、9週連続で計9回の照射（0～8週：治療期間）を行い、9～20週を観察期間とする。

4) 前治療歴は問わない。

5) 合併疾患に対する治療薬は原則的には継続するが、試験期間中に変更してもよい。

7.2. 治療変更基準

延期：前回照射治療後に、合併症の増悪や本試験と直接関連のない外傷や発熱のため、次回照射治療が困難となった場合、前回治療から30日以内であれば、担当医の判断により治療を再開しても良い。

7.3. 併用療法、支持療法

前治療は継続するが、皮膚潰瘍に対する他治療の適否は、本試験とは関連なく通常の日常診療の中で必要と認められた加療を施行する。

7.4. 治療中止基準、完了基準

1) 患者から試験参加の辞退や同意撤回の申し出があった場合など、患者の都合で試験の継続が困難になった場合

2) 合併症の増悪のために試験治療の継続が困難な場合

3) 妊娠が判明した場合

4) 試験登録後に適格性を満たしていないことが判明した場合

5) 試験全体が中止された場合

6) 本試験で使用する衝撃波照射機器の製造中止等、試験機器に不具合が判明した場合

7) その他、担当医師が試験の継続が不相当と認めた場合

7.5. 治療終了後の治療

前治療を継続する。

8 有害事象の評価と報告

8.1. 有害事象の評価

有害事象とは試験機器の使用時に生じたすべての好ましくないまたは意図しない疾病または障害並びに徴候(臨床検査値の異常を含む)をいい、当該試験機器との因果関係の有無は問わない。

また、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) 死亡につながるおそれのあるもの

3) 入院又は入院期間の延長が必要とされるもの

4) 障害

5) 障害につながるおそれのあるもの

6) 1)～5)までに掲げる事項に準じて重篤であるもの

7) 後世代における先天性の疾病または異常

8.2. 予期される有害事象

1) 痛み:ほぼ無痛であるが、必要に応じて鎮静剤・鎮痛剤を投与する。

2) 出血、溶血:疑われた場合は試験を中止する。

8.3. 重篤な有害事象の報告と対応

研究代表者は、本試験に関連する重篤な有害事象の発生を知ったときは、直ちにその旨を病

院長に報告する。

8.4. 効果安全性評価委員会の設置

宗像靖彦クリニック院長の宗像靖彦医師、東北大学病院皮膚科の菊地克子医師、東北大学病院腎・高血圧・内分泌科の宮崎真理子医師を委員とする効果安全性評価委員会を設置し、中間および終了時に評価・助言を受け、患者の安全性を確保し、臨床試験の妥当性を高める。

9. 検査項目とスケジュール

9.1 観察・検査項目スケジュール

- 1) 身体所見・問診
- 2) 身長、体重、バイタルサイン等：血圧（座位）、脈拍数、体温、酸素飽和度
- 3) 臨床検査
 - (1) 血液検査（採血量 41 mL）
 - ・血液学的検査
白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、好中球数、好酸球数、好塩基球数、リンパ球数、単球数、APTT、PT、FDP、D-D ダイマー、プロテイン S、LAC、プロテイン C
 - ・生化学的検査
総ビリルビン、直接ビリルビン、ALP、 γ -GTP、AST、ALT、LDH、コリンエステラーゼ、尿素窒素、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、A/G 比、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン、中性脂肪、総コレステロール、CK、血糖
 - ・免疫学的検査
抗核抗体、抗 dsDNA 抗体、抗 RNP 抗体、抗 Sm 抗体、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、抗 Scl70 抗体、抗カルジオリピン抗体、C1q、抗 β 2GPI 抗体、C3、C4、CH50、クリオグロブリン
 - ・特殊検査
血中 VEGF
 - (2) 尿検査
 - ・一般検査
比重、pH、糖、蛋白、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン
 - ・妊娠検査
- 4) 潰瘍の評価：数、大きさ
- 5) 潰瘍の写真
- 6) 主観的疼痛評価 (VAS)、機能障害程度評価 (HAQ)、QOL 自己評価 (EQ-5D)
- 7) 血流の改善度（サーモグラフィ）
- 8) 皮膚硬化の程度（m Rodnan TSS 指数）
- 9) 痛み指数（Pain Vision）
- 10) 胸部レントゲン、12 誘導心電図、呼吸機能検査
- 11) 既往歴等（現病歴、流産歴等も含む）
- 12) 生活歴（喫煙歴・飲酒等も含む）、職歴
- 13) 併用薬服用状況（スクリーニング時以降に併用している薬剤）

検査等スケジュール

	スクリーニング時	治療期間										観察期間			中止時
		0 W	1 W	2 W	3 W	4 W	5 W	6 W	7 W	8 W	9 W	15 W	20 W		
同意取得	○														
適格性判定	○														
衝撃波照射		○	○	○	○	○	○	○	○	○					
診察	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
既往歴(流産歴含)、生活歴(喫煙歴・飲酒含)、職歴	○														
バイタルサイン	○	○*	○*	○*	○*	○*	○*	○*	○*	○*	○	○	○	○	
臨床検査	○					○				○		○	○	○	
胸部レントゲン	○										○		○	○	
12誘導心電図	○										○		○	○	
呼吸機能検査	○										○		○	○	
血流の改善度(サーマグラフィ)	○**										○	○	○	○	
皮膚硬化の程度(mRodnan TSS指数)	○**										○	○	○	○	
痛み指数(Pain Vision)	○**										○	○	○	○	
潰瘍の評価	大きさ														
	数	○#	○#	○#	○#	○#	○#	○#	○#	○#	○	○	○	○	
潰瘍の写真		○#	○#	○#	○#	○#	○#	○#	○#	○#	○	○	○	○	
主観的疼痛評価(VAS)		○#	○#	○#	○#	○#	○#	○#	○#	○#	○	○	○	○	
機能障害程度評価(HAQ)		○#	○#	○#	○#	○#	○#	○#	○#	○#	○	○	○	○	
QOL自己評価(EQ-5D)		○#	○#	○#	○#	○#	○#	○#	○#	○#	○	○	○	○	
有害事象確認		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
併用薬服用状況確認	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	

* バイタルサインは衝撃波照射前後で観察する。

** 実施・評価は衝撃波初回照射前までに行う。

撮影・評価は衝撃波照射前に行う。

9.2 治療終了後(追跡期間中)の観察・検査項目

試験治療が何らかの理由(7.4 治療中止基準、完了基準)参照)で中止又は追跡不能となった場合には、その時期及び理由を調査する。担当医師は、患者の権利を十分に尊重した上で、その理由を確認するための適切な努力を払うものとする。

10. エンドポイント(評価項目)

1) 主要評価項目

観察開始後 20 週時での潰瘍の数、大きさ(5 mm以上、または 5 mm未満)

2) 副次評価項目

- ・観察開始後 20 週時での主観的疼痛評価(VAS)、機能障害程度評価(HAQ)、QOL 自己評価(EQ-5D)、サーモグラフィーによる血流の改善度、Pain Vision による痛み指数、m Rodnan TSS 指数による皮膚硬化の程度。
- ・観察開始後 0~8、9、15 週時での潰瘍の数、大きさ、主観的疼痛評価(VAS)、機能障害程度評価(HAQ)、QOL 自己評価(EQ-5D)。
- ・観察開始後 9、15 週時でのサーモグラフィーによる血流の改善度、Pain Vision による痛み指数および m Rodnan TSS 指数による皮膚硬化の程度。
- ・有害事象発現率

主要評価項目及び副次評価項目について、2012 年 12 月より開始予定の自然歴研究「膠原病性皮膚潰瘍自然歴に関するプロスペクティブ疫学調査」と比較し効果を判定する。

11. データ収集、統計学的事項

東北大学臨床研究推進センターを中心に行う。

12. 倫理的事項

12.1. 患者の保護

本試験はヘルシンキ宣言(2008 年 10 月修正)に基づく倫理的原則を遵守し、医療機器 GCP(2012 年 12 月 28 日改訂)及び「臨床研究に関する倫理指針」(平成 20 年 7 月 31 日全部改正)を準用して実施する。

12.2. 患者への説明と同意(インフォームド・コンセント)

本試験への登録に先立ち、担当医は、患者が本試験に参加する前に、東北大学病院臨床研究倫理委員会で承認の得られた同意説明文書を用いて、患者本人に十分に説明し、本試験への参加について自由意思による同意を文書により得るものとする。

- ・同意書には説明を行った医師、患者が記名捺印又は署名し、各自日付を記入する(2部)。医師は、患者が本試験に参加する前に、記名捺印又は署名と日付が記入された同意書1部及び説明文書を患者に渡し、同意書をカルテに保管するものとする。
- ・説明文書を改訂する際も、東北大学病院臨床研究倫理委員会の承認を得る。

12.3. プライバシーの保護

登録者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号(被験者識別番号など)を用いて行われる。登録患者の氏名、住所、電話番号等の個人データは実施医療機関から登録センターへ知

らされることはない。

12.4. 実施計画書の遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限り、本実施計画書を遵守する。

12.5 東北大学病院臨床研究倫理委員会による承認

本試験実施前及び試験実施予定期間中を通じて、東北大学病院臨床研究倫理委員会において、本試験の実施、継続等について倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から承認を得るものとする。研究代表者は、実施計画書、同意説明文書、症例報告書、効果安全性評価委員会の審議に関する手順書等を東北大学病院臨床研究倫理委員会に提出する。

12.6 新たな情報の報告

本試験に用いる全ての医療機器や薬剤等の有効性、安全性に関する新たな情報を得た場合、研究代表者は担当医師を通じて患者に速やかにその旨を通知し、患者に対する適切な治療及び事後処理を保障する。

12.7 プロトコールの内容変更

実施計画書の内容を変更する場合には、変更在先立ち、「プロトコールの内容変更申請書」を東北大学病院臨床研究倫理委員会に提出し、承認を得る。

13. 費用負担と補償

13.1. 資金源及び財政上の関係

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）を資金とする。研究代表者・研究分担者のいずれも、本試験に関係する企業等法人との利益相反や特許申請、その他の利害関係はない。

13.2. 補償・賠償保険への加入

補償のための保険（臨床研究任意保険）を設定する。

13.3 患者への費用負担

衝撃波照射治療の患者の費用負担はない。衝撃波照射治療以外の外来・入院費用は保険診療とする。また、外来受診毎に負担軽減費等を患者に支払う。

14. モニタリングと監査

モニタリングは、株式会社マイクロンのモニタリング担当者が行う。

株式会社 マイクロン

東京都千代田区丸の内3丁目8番1号

TEL 03-6268-0307

FAX 03-6268-0309

モニタリング責任者：臨床開発部 岡崎隆大

15. 試験の終了と早期中止

以下の時、本試験を早期終了する。

- 1) 重篤な有害事象報告又は本試験以外の情報に基づき、試験治療または対照治療の安全性に問題があると判断された場合

- 2) 本試験で使用する衝撃波照射機器の製造中止等、使用機器に不具合が判明した場合
- 3) その他、症例登録の遅れ、プロトコルの逸脱の頻発などの理由により、本試験の完遂が困難と判断された場合

16. 記録の保存

収集したデータについては研究代表者が本試験終了、もしくは中止後5年が経過した日まで保管する。原資料（診療記録等）ならびに試験実施医療機関で保管される書類（実施計画書、同意説明文書等）については、実施医療機関が許可する最長期間保持するものとする。

17. 研究結果の帰属と発表

- ・臨床試験登録

本試験は国立大学附属病院長会議（UMIN）のデータベースへ臨床試験登録する。

- ・成果の帰属

本試験の Authorship 及びデータの二次利用の可否については、研究代表者の判断に基づき決定する。

18. 研究組織

研究代表者 石井 智徳 東北大学病院 血液免疫科

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1 TEL 022-717-7165 FAX 022-717-7497

E-mail tishii@med.tohoku.ac.jp

研究事務局 斎藤 真一郎 東北大学病院 血液免疫科

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1 TEL022-717-7165 FAX 022-717-7497

E-mail saitos01@yahoo.co.jp

研究分担者

伊藤 健太 東北大学医学系研究科・循環器先端医療開発学

石澤 賢一 東北大学病院・臨床試験推進センター

藤井 博司 東北大学病院・血液免疫科

19. 文献

1. Serizawa F, Ito K. Extracorporeal shock wave therapy ameliorates walking ability of patients with peripheral artery disease and intermittent claudication. *Circ J.* 2012;76:1486-93.
2. Ito K. Cardiac shock wave therapy for Ischemic Cardiovascular Disorders. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2011;11:295-302. Review.
3. Serizawa F, Ito K. Extracorporeal shock wave therapy induces therapeutic lymphangiogenesis in a rat model of secondary lymphedema. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;42:254-60.
4. Ito Y, Ito K. Cardiac shock wave therapy ameliorates left ventricular remodeling after myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs in vivo. *Coron Artery Dis.* 2010;21:304-11.
5. Kikuchi Y, Ito K. Double-blind and placebo-controlled study of the effectiveness and safety of extracorporeal cardiac shock wave therapy for severe angina pectoris. *Circ J.* 2010;74:589-91.

6. Nakajima S, Shimokawa H. Essential role of bone marrow for microvascular endothelial and metabolic functions in mice. *Circ Res.* 111 : 87-96, 2012
7. Takagi Y, Shimokawa H. Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic complications, and prognostic impact: Multicentre Registry Study of the Japanese Coronary Spasm Association. *Eur Heart J.* 2012, in press.
8. Ohashi J, Shimokawa H. Mechanisms for enhanced endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated responses in microvessels in mice. *Circ J.* 2012;76:1768-79.
9. Kikuchi Y, Shimokawa H. Enhanced Rho-kinase activity in circulating neutrophils of patients with vasospastic angina: a possible biomarker for diagnosis and disease activity assessment. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1231-7.
10. Ito K, Shimokawa H. Extracorporeal shock wave therapy as a new and non-invasive angiogenic strategy. *Tohoku J Exp Med.* 2009;219:1-9. Review.
11. Tinazzi E, Lunardi C. Effects of shock wave therapy in the skin of patients with progressive systemic sclerosis: a pilot study. *Rheumatol Int.* 2011 May;31(5):651-6. Epub 2010 Jan 12.
12. Biagio Moretti, Vittorio Patella. The management of neuropathic ulcers of the foot in diabetes by shock wave therapy. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2009, **10**:54.
13. Miyamichi-Yamamoto S, Fukumoto Y, Sugimura K, Ishii T,. Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Circ J.* 75(11):2668-74. 2011
14. Okuzaki T, Ishii T. Genopal™: A Novel Hollow Fibre Array for Focused Microarray Analysis. *DNA RESEARCH* 17:369-79. 2010
15. Watanabe R, Ishii T. Pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura with anti-centromere antibody-positive Raynaud's Syndrome. *Intern Med.*49: 1229-32. 2010
16. Irie E, Ishii T. Severe hypogammaglobulinemia persisting for 6 years after treatment with rituximab combined chemotherapy due to arrest of B lymphocyte differentiation together with alteration of T lymphocyte homeostasis. *Int J Hematol.* 91:501-8. 2010
17. Hirabayashi Y, Ishii T. Clinical efficacy of tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis in real clinical practice. *Rheumatol Int.* 30:1041-8. 2009
16. Oka Y, Ishii T, Sasaki T, Harigae H. Reversible bone marrow dysplasia in patients with systemic lupus erythematosus. *Intern Med.* 47:737-42. 2008

本試験は 2012 年度にプロトコール作成、治験相談の実施などを行い、2013 年度以降に医師主導治験を行うことを目指しており、「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP)」を遵守して行う。

