

資料 3



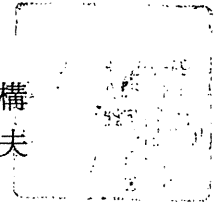
受付日・番号：平成 25 年 5 月 13 日・機 P 791 号
識別記号：Duolith SD1
相談区分：医療機器開発前相談

薬機審長発第 0701002 号
平成 25 年 7 月 1 日

石井 智徳 殿

貴殿から平成 25 年 5 月 13 日付けで相談申込のあった「Duolith SD1」の医療機器開発前相談については、以下のとおりであったことを確認する。なお、本記録に示された判断等については、提出された資料に基づき、対面助言実施時点における科学水準で行われたものであり、今後新たに得られる知見や科学の進歩等により、その妥当性についての解釈は変わりうることについて留意されたい。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
審査センター長 矢守 隆夫



以下の記録においては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の担当者を「機構」、相談申込者である石井様側の参加者を「相談者」と言う。

1. 対面助言実施日：平成 25 年 6 月 6 日（木）

2. 出席者（敬称略）

機構；

<医療機器審査第二部>

鈴木由香、堀内直哉、岡本吉弘、柴田進和、郭怡、宮城正行、
小林陽子、岡本はる奈、岡田潔

<新薬審査第四部>

上田隆宏、田中みち

相談者；

<東北大学病院>

石井智徳、山崎直也、齋藤真一郎

<ストルツメディカル>

東馨子

3. 相談品目の概要及び相談事項

(1) 相談品目の概要

1) 本機器の概要

「Duolith SD1」（以下、本品という。）は、強皮症（SSC）、混合性結合組織病（MCTD）、全身性エリテマトーデス（SLE）に伴う、既存療法が奏功しない難治性潰瘍の患者に対して、低出力体外衝撃波療法(尿管結石用に用いる 1/10 の出力)として潰瘍治療を行うことを目的としている。

本品は 2010 年に難治性潰瘍治療器として CE マークを取得している。

相談者は、現在、本治療方法にて POC 試験および既存の薬剤投与療法の自然歴調査を実施中であり、その結果を元に 8 月に治験相談を実施し、12 月から治験を開始する予定である。

今般、今後実施予定の治験のプロトコールを設計する際に考慮すべき事項の考え方等について確認するために、医療機器開発前相談が申し込まれた。

2) 申請予定の使用目的・効能効果

強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデスによる難治性潰瘍の治療。

(2) 相談事項

相談事項 1：本品を用いた治療法の開発意義及び開発戦略の妥当性について

（開発経緯、レジストリ研究及び臨床研究結果概要、これまでに得られているデータを根拠に Pivotal 試験の¹実施を妥当とする理由）

相談事項 2：相談事項 1 が妥当であった場合、Pivotal 試験を設計する際に考慮すべき事項の考え方について

（特に、治験デザイン、患者選択、評価項目について）

相談事項 3：非臨床試験の充足性について

4. 助言の概要

(1) 相談事項に関する助言

相談事項 1：本品を用いた治療法の開発意義及び開発戦略の妥当性について

難治性潰瘍を伴う強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデスに対する衝撃波療法の開発が医療上の必要性が極めて高いと判

断される背景、当院で行われた開発初期試験（POC 試験）の結果をもとに Pivotal 試験を行うことについてご意見を伺いたい。

既存療法が奏功しない難治性潰瘍に対して、新たな治療方法を提供できるのならば開発意義は高いと考える。開発戦略として、POC 試験の結果から Pivotal 試験を実施することを否定するものではない。Pivotal 試験により本治療の有効性と安全性を確認する必要があることから、相談事項 2 を参考に臨床試験計画を策定し治験相談を活用されたい。

相談事項 2：相談事項 1 が妥当であった場合、Pivotal 試験を設計する際に考慮すべき事項の考え方について。

Pivotal 試験プロトコルの妥当性について、下記の点について具体的に意見を伺いたい。

1. 治験デザインはシングルアーム試験デザインが妥当であると考え
2. 本治験へ組み入れる患者は SSC, MCTD, SLE にともなう潰瘍出現後 1 種類以上の潰瘍改善を目的とした薬剤を 1 カ月使用しても潰瘍が消失していない患者が妥当であると考え
3. 主要評価項目は、治療開始後 9 週間における潰瘍の数の変化（1 カ月あたりの改善数）で、副次評価項目は大きい潰瘍の数の変化（5 mm 以上の潰瘍）、最大潰瘍の大きさの縮小率、VAS による疼痛の改善が妥当と考える。
4. その他に、プロトコル作成時に考慮すべき事項として、衝撃波療法の施行回数、対象部位、治療サイクル数、観察期間及び症例数の設定を考えているが、その妥当性について意見を伺いたい。

比較する自然暦のデータの妥当性含め、具体的なプロトコルの妥当性については、今後実施予定の治験相談で確認させていただきたい。

以上の前提の上で、申請にあたっては、基本的には治験結果により既存療法に対する優位性を示す必要があり、以下一般論として機構見解を示す。

- ランダム化比較試験（RCT）が最適であると考えますが、実施が困難な場合には、その妥当性を説明した上で、コントロール群を他施設に設定することは可能と考える。その際においてもコントロール群における対象患者、主要、副次評価項目等は被験群と整合させること。
- SSC, MCTD, SLE を一度の治験で検証することについては、その妥当性を説明する必要がある。基本的には病態毎に有効性・安全性を確

認する必要がある。

- 申請予定の適応、治療部位、治療方法は治験プロトコールと合わせることを望ましい。

相談事項3：非臨床試験の充足性について助言いただきたい。
本品は、既承認品である体外衝撃波結石破碎装置の低出力化させたものであり、一部試験データについては利用可能と考えることから、非臨床試験の充足性について助言をいただきたい。特に、動物を用いた前臨床試験によって、効果を確認せずに臨床試験を開始する妥当性について助言いただきたい。

治験を開始するにあたり必要な評価項目は、申請時に必要な項目とは異なり、主に安全性に関する部分の確認になる。具体的な非臨床評価項目としては、治療部位への接触可能性のある素材の生物学的安全性、衝撃波としての安全性（電気的安全性及び患部への侵襲）が挙げられる。また、海外での使用実績、POC試験結果等をふまえ安全性評価を行うことが必要である。有効性については、衝撃波の潰瘍治療に対する作用機序について文献等を用いて説明でき、使用方法（出力、使用時間等）の妥当性もある程度可能であれば、Pivotal試験前に動物試験を実施することは必須ではない。

申請時に必要な評価項目については、必要な評価パッケージとして、評価項目の充足性、試験条件や検体の妥当性を確認することになる。

既承認品（尿管結石破碎用や足底腱膜炎衝撃波治療器）あるいは本邦未承認品の海外使用実績及び文献より評価する場合は、その差分を明確にし、差分に対する影響を評価する必要がある。

(2)その他の助言

- 平成8年10月28日付け 薬機第418号「体外衝撃波結石破碎装置の承認申請に係る臨床試験の取扱いについて」を参照のこと。
- 一般的名称は新設の可能性が高く、現在申込書に記載している「体外式衝撃波結石破碎装置」は不相当と考える。

以下は後日受ける治験相談において、提示予定の治験プロトコールに反映可能か検討頂きたい項目である。

- 同一施設内での既存療法によるコントロール群設定が被験者数確保の観点から不可能である場合、他施設の既存療法の患者について、治験に組み入れ、同様の観察・評価を行う比較対象群として設定可能か検討することを推奨する。
- 主要エンドポイントの1ヶ月当りの潰瘍減少数については、効果が

高い人の結果で平均値がよく見えるようになることが危惧されるので、同時に減少が確認できた患者の割合についても評価することを推奨する。

- ▶ 個々の潰瘍について潰瘍の状態を確認するため、最低限写真（同じ撮影方法）にて、良化・悪化傾向が分かるようにすることを推奨する。可能であれば、面積等定量的な評価方法も検討すること。
- ▶ 新生潰瘍数の抑制効果についても、副次評価項目に追加することを推奨する。

以上

受付日・番号：平成 25 年 7 月 5 日・機 P813 号

識別記号：Duolith SD1

相談区分：医療機器治験相談

薬機審長発第 0910002 号

平成 25 年 9 月 10 日

石井 智徳 殿

貴殿から平成 25 年 7 月 5 日付けで相談申込のあった「Duolith SD1」の医療機器治験相談については、以下のとおりであったことを確認する。なお、本記録に示された判断等については、提出された資料に基づき、対面助言実施時点における科学水準で行われたものであり、今後新たに得られる知見や科学の進歩等により、その妥当性についての解釈は変わりうることについて留意されたい。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
審査センター長 矢守 隆夫

以下の記録においては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の担当者を「機構」、相談申込者である石井様側の参加者を「相談者」と言う。

1. 対面助言実施日：平成 25 年 8 月 8 日（木）

2. 出席者（敬称略）

機構；

<医療機器審査第二部>

鈴木由香、堀内直哉、岡本吉弘、宮城正行、郭怡、岡本はる奈、
中山貴子、金田悠拓

<新薬審査第四部>

上田隆宏、田中みち

相談者；

<東北大学病院>

石井智徳、山崎直也、齋藤真一郎、草場美津江

<ストロツメディカル>

東馨子

3. 相談品目の概要及び相談事項

(1) 相談品目の概要

1) 本機器の概要

「Duolith SD1」（以下、「本品」という。）は、強皮症に伴う、既存療法が奏功しない難治性潰瘍の患者に対して、低出力体外衝撃波療法（尿管結石用に用いる 1/10 の出力）として潰瘍治療を行うことを目的としている。

本品は、2010 年に難治性潰瘍治療器として CE マークを取得している。

相談者は、昨年度、本治療方法にて POC 試験及び既存の薬剤投与療法の自然歴調査を実施し、その結果を元に、本年 12 月から治験を開始する予定である。

今般、今後実施予定の治験プロトコールの妥当性を確認するために、医療機器治験相談が申し込まれた。

2) 申請予定の使用目的・効能効果

強皮症による難治性潰瘍の治療。

(2) 相談事項

ピボタル試験の試験デザイン、症例数の妥当性等について具体的には下記項目の妥当性の確認である。

相談事項 1：試験デザイン

相談事項 2：患者選択

相談事項 3：衝撃波療法の対象部位、施行回数、施行部位

相談事項 4：主要評価項目、副次評価項目及びその評価時期

相談事項 5：症例数及び統計処理方法

4. 助言の概要

(1) 相談事項に関する助言

相談事項 1：試験デザインについて

① 衝撃波療法のシャム効果に関して（シャム群を対照としない妥当性）

② 自然歴群を対照とする妥当性

機構の助言は以下のとおりである。

本治療方法における、シャム効果を否定することはできないが、相談者の示した論文によると精神的要素の潰瘍出現に対する影響調査結果では優位な関連が示されていないこと、症例数が少ないことに鑑み、

シヤム群を対照群とせず、自然歴を対照群とする試験デザインは致し方ないとする。

相談事項 2：患者選択について

- ① 適応疾患
- ② 選択基準
- ③ 除外基準
- ④ 併用薬剤

機構の助言は以下のとおりである。

POC 試験及び自然歴調査結果より、適応疾患から混合性結合組織病および全身性エリテマトーデスを外し、強皮症の疾患に限定することはその作用機序の同等性が判明していないことを考慮すると妥当と考える。下肢への適用については、相談事項 3 の助言を参照のこと。

難治性潰瘍患者としての選択基準として、28 日間の薬剤療法にて、新生潰瘍の出現または潰瘍が完全に消失しなかった患者を治験に組み入れることは、薬剤治療における効果が出る日数を考慮すると妥当と考える。

除外基準、併用薬剤についてのプロトコールは妥当と考える。

相談事項 3：衝撃波療法の対象部位、施行回数、施行部位

機構の助言は以下のとおりである。

対象部位について、本治験の目的が強皮症患者の上肢潰瘍に対する衝撃波療法の有効性・安全性を評価することであるため、上肢潰瘍患者を中心に評価することは妥当である。一方、患者数が少ないことから本臨床試験の対象患者で下肢にも潰瘍がある患者に対して、下肢潰瘍に本品を使用することを否定するものではない。その際には、プロトコールにその旨規定するとともに、被験群、コントロール群とも使用方法、評価方法等を上肢同様詳細に記載し、信頼性の高いデータを取得できるように配慮することを推奨する。なお、当該データをもって下肢潰瘍に対する本品の適応承認を保証するものではない。上肢潰瘍に対する施行回数、施行部位に対して異論はない。

相談事項 4：主要評価項目および副次評価項目

機構の助言は以下のとおりである。

主要評価項目に潰瘍の平均減少数を設定することについては、潰瘍数の多い患者にて改善効果が大きい場合、その結果が主要評価項目に与える影響が大きいことが懸念されるが、強皮症に対する潰瘍改善効果を期待する薬剤での治験においても平均減少数及び平均新生潰瘍数

をベースに評価を実施していることに鑑み、また副次評価項目において潰瘍の消失した割合（改善率）も比較することで、上記主要評価項目の懸念点を補うことから妥当であると考ええる。

相談事項 5：症例数及び統計処理方法

機構の助言は以下のとおりである。

症例数及び統計処理方法とも妥当と判断する。ただし、初期潰瘍数等の患者背景のばらつきの影響、算出根拠となる POC 試験成績、自然歴調査結果の症例数が少ないこと等により、本治験の前提がくつがえるリスクは十分に理解しておくべきである。

(2)その他の助言

- 第三者による写真判定等、評価における客観性を確保するように努めること。
- 治験計画書において、使用するハンドピース等の構成品、出力等の使用条件、患部への塗布薬剤等の使用方法を規定すること。
- 1年目の自然歴調査対象群患者を、恣意的でなく、翌年の衝撃波治療群に組み入れることについては差し支えない。
- 混合性結合組織病、全身性エリテマトーデスへの適用追加についても、初期段階から薬事戦略相談等を活用し、早期実用化を念頭に開発を推進されることを期待する。

以上

資料 4

強皮症に伴う難治性潰瘍に対する低出力衝撃波
治療法の有効性・安全性検証試験
(医師主導治験)

治験実施計画書

治験調整医師

東北大学病院 血液免疫科

石井 智徳

治験実施計画書番号：C-13

実施計画書：第 1.7 版

作成日：2014 年 1 月 31 日

本治験実施計画書は、本治験関係者に限定して提供される秘密情報として取り扱う。
被験者に説明する場合を除き、「自ら治験を実施する者」の文書による同意なしに第三者に開示
することはできない。

略号及び用語の定義一覧

略号一覧表

略号	説明
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間 (Activated Partial Thromboplastin Time)
ALP	アルカリホスファターゼ (Alkaline Phosphatase)
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (Alanine Aminotransferase)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (Aspartate Aminotransferase)
BNP	脳性ナトリウム利尿ポリペプチド (Brain Natriuretic Peptide)
CH50	血清補体価 (Homolytic Complement Activity)
CK	クレアチニンキナーゼ (Creatine Kinase)
CRC	治験コーディネーター (Clinical Research Coordinator)
CRP	C反応性タンパク (C-reactive protein)
CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
DLco	ガス拡散能力 (Diffusing Capacity of the Lung)
EQ-5D	QOL 自己評価 (EuroQOL-5Dimension)
FAX	ファクシミリ (Facsimile)
FDP	フィブリン/フィブリノーゲン分解産物 (Fibrin/Fibrinogen Degradation Products)
GCP	臨床試験の実施の基準に関する省令 (Good Clinical Practice)
γ -GTP	γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ (Gamma-Glutamyl Transpeptidase)
HAQ	慢性疾患患者の身体的要素としての機能障害の程度を評価するための 患者自身が行うアンケート (Health Assessment Questionnaire)
KL-6	シアル化糖鎖抗原 KL-6
LAC	ラクテート濃度 (Lactate)

LDL-コレステロール	(Low density Lipoprotein Cholesterol)
LDH	乳酸脱水素酵素 (Lactate Dehydrogenase)
MMP-3	マトリックスメタロプロテアーゼ-3 (Matrix Metalloproteinase-3)
m-Rodnan TSS	スキンスコア (Modified Rodnan Total Skin Thickness Score)
POC	基礎的な発見が実際の世界でも起こっていることを確かめて、証明すること (Proof of Concept)
PDE-5	ホスホジエステラーゼ (Phosphodiesterase) PDE-5 は血管平滑筋等に存在
PT	プロトロンビン時間 (Prothrombin Time)
QOL	生活の質 (Quality Of Life)
RF	リウマチ因子 (Rheumatoid Factor)
SSc	全身性強皮症 (Systemic Scleroderma)
VAS	視覚的評価スケール (Visual Analog Scale)、主観的疼痛評価
VC	肺活量 (Vital Capacity)
VEGF	血管内皮細胞増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor)

用語の定義一覧表

強皮症の診断基準	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、1980 年アメリカリウマチ学会 (ACR) 分類基準、あるいは ACR/EULAR2013 分類基準
大きい潰瘍	直径 5 mm 以上
小さい潰瘍	直径 5 mm 未満
CE マーク	商品がすべての EU 加盟国の基準を満たすものに付けられるマーク (CE は欧州共同体 : Communauté Européenne)

治験実施計画の要約

治験課題名	強皮症に伴う難治性潰瘍に対する低出力衝撃波治療法の有効性・安全性検証試験（医師主導治験）
治験機器の名称	衝撃波治療装置デュオリス SD1
治験の目的	強皮症に伴う難治性皮膚潰瘍の患者を対象として低出力衝撃波治療ならびに通常治療を行い、本治験機器の有効性及び安全性について検証する。
治験の対象疾患	難治性皮膚潰瘍を伴う強皮症
治験のデザイン	通常治療群を対照群とした非ランダム化試験
目標症例数	治験機器治療群（以下、治験治療群）：30 症例、通常治療群：30 症例
選択基準	<p>選択基準</p> <p>(1) 同意取得時に満 18 歳以上の患者</p> <p>(2) 文書で本人より治験参加の同意が得られている患者。未成年者の場合は本人および代諾者から同意が得られている患者</p> <p>(3) 同意取得時に強皮症の*診断基準を満たしている患者</p> <p style="padding-left: 2em;">*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、1980 年アメリカリウマチ学会（ACR）分類基準、あるいは ACR/EULAR2013 分類基準を満たす患者(別紙 2 参照)</p> <p>(4) 登録時に手に潰瘍があり、以下の 2 項目のいずれかを満たしている患者</p> <p style="padding-left: 2em;">1) 潰瘍改善を目的とした薬剤*を使用しながら新しい潰瘍が出現した患者</p> <p style="padding-left: 2em;">2) 潰瘍出現後、新たに 1 種類以上の潰瘍改善を目的とした薬剤を 4 週間を超えて使用しても消失していない潰瘍が存在する患者</p> <p style="padding-left: 2em;">*潰瘍改善を目的とした薬剤とは、カルシウム拮抗薬、抗血小板薬、抗凝固薬、経口プロスタグランジン製剤、PDE-5 阻害薬、エンドセリン受容体拮抗薬、アルプロスタジル注射剤を指す。</p> <p>いずれの項目においても、アルプロスタジル注射が未投与の症例においては、アルプロスタジル注射剤投与が適当でないと判断された患者を選択する。</p>
除外基準	<p>(1) 登録前 4 週間以内に新規の潰瘍改善薬を投与開始した患者</p> <p>(2) 登録時に重篤な心機能障害、呼吸機能障害を合併している患者</p> <p>(3) 登録時、衝撃波治療部位に感染性疾患を合併している患者</p> <p>(4) 登録時に妊娠中、授乳中、本試験の治験治療期間中に妊娠を希望する患者</p> <p>(5) 他の臨床試験に参加中の患者</p> <p style="padding-left: 2em;">通常治療群の被験者のみ、すべての観察及び検査終了後であれば、本人の希望により治験治療群に参加することができるものとする。</p> <p>(6) その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した患者</p>
中止基準	<p>(1) 被験者が治験参加同意を撤回した場合</p> <p>(2) 原疾患及び合併症の悪化により、治験の継続が困難となった場合</p>

	<p>(3) 治験継続が不可能な有害事象が発現した場合</p> <p>(4) 被験者が死亡した場合</p> <p>(5) 妊娠が判明した場合</p> <p>(6) 被験者登録後に適格性を満たしていないことが判明した場合</p> <p>(7) その他、治験責任医師または治験分担医師が治験を中止すべきであると判断した場合</p>
有効性の 評価項目	<p>1. 主要評価項目 観察ならびに治験治療開始後 8 週時における総潰瘍数の減少数</p> <p>2. 副次的評価項目</p> <p>(1) 観察ならびに治験治療開始後 4、12 週時における総潰瘍数の減少数</p> <p>(2) 観察ならびに治験治療開始後 4、8、12 週時における総潰瘍数の変化率</p> <p>(3) 観察ならびに治験治療開始後 4、8 週時における大きい潰瘍（直径 5 mm 以上）の潰瘍数の減少数、変化率</p> <p>(4) 観察ならびに治験治療開始後 4、8 週時における最大潰瘍の大きさの縮小率</p> <p>(5) 観察ならびに治験治療開始後 4、8 週時に 20%、50%、70%潰瘍数が減少した被験者の割合</p> <p>(6) 観察ならびに治験治療開始後 8 週までの間の新規潰瘍出現数</p> <p>(7) 観察ならびに治験治療開始後 4、8 週時における主観的疼痛評価（VAS）の改善率</p> <p>(8) 観察ならびに治験治療開始後 4、8 週時における機能障害程度評価（HAQ）</p> <p>(9) 観察ならびに治験治療開始後 4、8 週時における QOL 自己評価（EQ-5D）</p> <p>(10) 観察ならびに治験治療開始後 0～3、8、12 週時での潰瘍の数（全体及び 5mm 以上）、最大潰瘍の大きさの縮小率、主観的疼痛評価（VAS）、機能障害程度評価（HAQ）、QOL 自己評価（EQ-5D）</p> <p>(11) 観察ならびに治験治療開始後 8 週におけるサーモグラフィーによる血流の改善度、Pain Vision による痛み指数の改善度、m-Rodnan TSS 指数による皮膚硬化の程度の改善度</p>
安全性の 評価項目	<p>(1) 有害事象</p> <p>(2) 不具合</p>
治験実施期間	2013 年 11 月～2015 年 3 月
治験登録期間	2013 年 11 月～2014 年 11 月
観察・検査 スケジュール	別表（治験治療群・通常治療群）
治験調整医師	石井 智徳（東北大学病院 血液免疫科）
実施医療機関及 び治験責任医師	別紙 1

7 血液検査、尿検査は許容期間を±7（日）とし、血液学的検査の3項目、免疫学的検査は、実施不要とする。

8 免疫学的検査のうち抗セントロメア抗体の測定は、12Wにのみ実施する。

表2 観察・検査スケジュール（通常治療群）

		同意	スクリー ニング 時	登録	観察期				中止時
規定日		-4~ 0W	-4~ 0W	-4~ 0W	0W	4W	8W	12W	
許容期間（日）						±7	±7	±7	
同意取得		○							
被験者背景			○						
登録				○					
身体所見			○		○	○	○	○	○
臨床検査			○ ¹					○	○
皮膚硬化の程度 (m-Rodnan TSS 指数)			○				○		○
潰瘍の評価	大きさ								
	数				○	○	○	○	○
	写真								
被験者 アンケート	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					←————→				○
併用薬服用状況		←————→							○

同意取得、スクリーニング検査、登録、観察期 0W を同一日に実施することは妨げない。

¹ 症状に変化がない場合、同意取得日から 84 日前までの結果を使用可能とする。

目次

1. 治験計画の経緯	1
1.1 治験の経緯	1
1.2 治験の対象疾患	1
1.3 治験機器	1
1.3.1 治験機器の名称	1
1.3.2 治験機器の構成	1
1.3.3 治験機器の概要	2
1.4 本治験機器に予想される危険	2
2. 治験の目的	3
3. 治験のデザイン	3
3.1 試験方法	3
3.2 目標症例数	3
3.3 各被験者の治験期間	3
3.4 治験実施予定期間	3
3.5 被験者に対する禁止処置	3
3.5.1 併用禁止薬	3
3.5.2 禁止療法	3
3.5.3 併用制限薬	3
4. 被験者の選択・除外・中止基準	4
4.1 選択基準	4
4.2 除外基準	4
4.3 中止基準	4
4.3.1 被験者に対する治験治療の中止	4
4.3.2 中止時の対処	5
5. 治験の手順	6
5.1 同意取得	6
5.2 スクリーニング検査	6
5.3 登録	6
5.3.1 症例登録	6
5.3.2 登録に際しての注意点	6
5.4 治験機器による治療（治験治療群）	7
5.4.1 治験治療手順	7
5.4.2 治験機器使用手順	8
5.4.3 治験治療期の調査・検査	8
5.4.4 治験治療未実施終了・中止基準	8
5.5 治験機器によらない治療（通常治療群）	9
5.6 観察及び検査項目	9
5.6.1 各観察・検査ポイントの規定日及び許容範囲	9

5.6.2 調査・検査内容	12
6. 有効性の評価項目	17
6.1 主要評価項目	17
6.2 副次的評価項目	17
7. 安全性の評価項目	18
7.1 有害事象	18
7.1.1 有害事象の収集	18
7.1.2 有害事象の記載	18
7.1.3 重篤な有害事象	19
7.1.4 有害事象の重篤性の判定	19
7.1.5 有害事象の治療のために取られた処置	19
7.1.6 治験機器に対して取られた処置	19
7.1.7 有害事象の転帰	20
7.2 不具合	20
7.2.1 不具合情報の記録	20
7.3 有害事象及び不具合発生時の対応	21
7.4 重篤な有害事象及び重篤な有害事象につながる恐れがある不具合が発生した 場合の報告	21
7.5 新たな情報の提供	22
8. 統計解析	23
8.1 解析対象集団	23
8.2 背景因子に関する解析	23
8.3 有効性の主要評価項目に関する解析	23
8.4 有効性の副次的評価項目に関する解析	23
8.5 安全性の評価項目に関する解析	24
9. 治験の品質管理及び品質保証	25
9.1 原資料等の直接閲覧	25
9.2 モニタリング	25
9.3 監査	25
9.4 モニタリング及び監査への協力	25
9.5 治験責任医師保管書類	25
10. 倫理およびGCP 遵守	26
10.1 治験の倫理的実施	26
10.2 被験者への説明と同意の取得	26
10.3 同意取得の方法	27
10.4 同意説明文書の改訂	27
10.5 治験審査委員会(IRB)	27
10.6 被験者の人権保護に関する事項	28
11. 症例報告書	29