

11.1 症例報告書の様式・構成	29
11.2 症例報告書の記載方法	29
11.3 症例報告書の提出	30
11.4 症例報告書中の記載内容を原資料とすべき項目の特定	30
12. 費用の支払い	31
12.1 健康被害補償および保険	31
12.2 被験者への支払い	31
13. 治験実施計画書の逸脱又は変更及び改訂	32
13.1 治験実施計画書の逸脱又は変更	32
13.2 治験実施計画書の改訂	32
14. 治験の中止・中断・終了	33
14.1 治験の中止・中断	33
14.2 治験の終了	33
15. 効果安全性評価委員会	34
16. 記録等の保存	34
17. 公表に関する取り決め	34
18. 治験実施体制	34
19. 参考文献	35

## 1. 治験計画の経緯

### 1.1 治験の経緯

強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデスにおける血管炎と関連しない皮膚潰瘍に対するステロイドを中心とした免疫抑制療法の効果は極めて限定的で、血流改善のための各種血管拡張薬、抗凝固薬、抗血小板薬等の薬物療法は効果が小さい割に高価であり、頻用されるプロスタグランジン静脈内投与に関しては頻回に来院しての投与が必要で社会生活、経済的負担が大きい。

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、東北大学病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、先進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。

本試験で用いる衝撃波治療装置デュオリス SD1 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証 (CE マーク) 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。

### 1.2 治験の対象疾患

難治性皮膚潰瘍を伴う強皮症

### 1.3 治験機器

#### 1.3.1 治験機器の名称

本治験機器の名称は、「衝撃波治療装置デュオリス SD1」である。

#### 1.3.2 治験機器の構成

本治験機器の主な構成品を下記に示す。

- ・基本ユニット
- ・ハンドピース タイプⅡ

### 1.3.3 治験機器の概要

本治験機器は、基本ユニットおよび基本ユニットとケーブルで接続するハンドピースにより構成される。治療に際し、操作者は患者の体の照射部位の上まで、衝撃波発生源を内蔵したハンドピースを手動で移動し、ウォータークッション、あるいは焦点深度を調整するために使用するスタンドオフを患者皮膚面に直接、密着させ衝撃波を照射する。

その他、本治験機器の形状、原理及び仕様、使用方法、操作方法等については、治験機器概要書を参照すること。

### 1.4 本治験機器に予想される危険

米国における難治性足底腱膜炎に対する多施設無作為化比較試験において、治療後3か月間に生じた合併症は、治療中の疼痛、腫脹、治療後の疼痛等で、照射部位出血、血腫、点状出血、瘢痕は確認されなかった。

## 2. 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。

## 3. 治験のデザイン

### 3.1 試験方法

通常治療群を対照群とした非ランダム化試験

### 3.2 目標症例数

治験治療群：30 症例（実施施設：東北大学病院及び東京女子医科大学病院）

通常治療群：30 症例（実施施設：別紙 1 参照）

<目標症例数の設定根拠>

自然歴研究及び POC 試験のデータを参考に、本試験の主要評価項目である治験治療開始後 8 週後における潰瘍の数の変化（治験治療後と治験治療前の差）について、治験治療群、通常治療群それぞれにおける平均値を 4、0、その標準偏差を 5 と仮定し、主要な統計学的仮説検定の有意水準を両側 5%、検出力を 80%とした場合に、各群で約 25 例ずつ必要となる。患者の試験からの脱落や本試験がランダム化試験でないことなどを考慮し、衝撃波療法 30 例を本試験の目標登録症例数とする。

### 3.3 各被験者の治験期間

初回観察12週後検査の終了をもって、治験終了とする。

### 3.4 治験実施予定期間

2013 年 11 月～2015 年 3 月（登録は 2014 年 11 月まで）

### 3.5 被験者に対する禁止処置

#### 3.5.1 併用禁止薬

なし

#### 3.5.2 禁止療法

治験期間を通じて、強皮症の治療を目的とした本治験機器以外の機器治療は禁止する。

#### 3.5.3 併用制限薬

治験治療群の被験者には、治験治療開始後 4 週間は選択基準で示された潰瘍改善薬に関して新たに投与を開始しない。また、外用薬の追加開始をしない。医学的にやむを得ない使用の場合はこの限りではない。

#### 4. 被験者の選択・除外・中止基準

治験参加の同意が本人から文書で得られ、登録時に下記「4.1 選択基準」すべてを満たし「4.2 除外基準」のいずれにも抵触しない被験者を本治験の対象とする。なお、登録後、治験治療開始までにおいても同基準を準拠する。

##### 4.1 選択基準

- (1) 同意取得時に満 18 歳以上の患者
- (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
- (3) 同意取得時に強皮症の診断基準（用語の定義参照）を満たしている患者
- (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
  - 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
  - 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

\*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。

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。

##### <設定条件>

未成年者を対象とする理由

治験参加は原則として成人された方を対象とするが、潰瘍改善が難治である未成年者にも参加の機会を提供するため。この場合、代諾者は親権者とする。

##### 4.2 除外基準

- (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
- (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
- (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
- (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
- (5) 他の臨床試験に参加中の患者

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。

- (6) その他、治験責任医師又は治験分担医師が不相当と判断した患者

##### 4.3 中止基準

###### 4.3.1 被験者に対する治験治療の中止

下記項目に該当する被験者については、治験治療を中止する。

- (1) 被験者が治験参加同意を撤回した場合

- (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
- (3) 治験継続が不可能な有害事象が発現した場合
- (4) 被験者が死亡した場合
- (5) 妊娠が判明した場合
- (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
- (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

#### 4.3.2 中止時の対処

治験機器による治療中または治療後に治験を中止した場合、治験責任医師又は治験分担医師は、治験中止時の必須項目として規定されている観察・検査及び評価を可能な限り行い、その所見及び中止理由等、必要事項を症例報告書に記載するとともに、終了・中止報告書を用いて中止の連絡を行う。ただし、治験治療 4W 後に中止した症例に関して、その必須項目として規定されている観察・検査及び評価を終えた場合には、中止時検査を省略することができる。

被験者が同意を撤回した場合、もしくは被験者から中止の申し出があった場合には、被験者はその理由を明らかにする必要はないが、治験責任医師または治験分担医師はその理由を確認するための適切な努力をする。治験中止日は、治験責任医師または治験分担医師が治験の中止を確認した日、又は被験者が同意の撤回をした日とする。

また、中止例に関する収集すべきデータは治験実施計画書に規定する項目のうち、当該被験者の同意取得日より中止時まで得られた全てのデータとする。

## 5. 治験の手順

本項について、治験治療群はすべての項目を、通常治療群は「5.4 治験機器による治療」を除く項目を実施する。

### 5.1 同意取得

治験責任医師または治験分担医師は、被験者の治験参加の適格性を確認した上で、被験者に説明文書を用いて本治験について十分に説明し、本人より治験参加について文書による同意を得る。同意取得手順は「10.2 被験者への説明と同意の取得」「10.3 同意取得の方法」によるものとする。

同意取得後直ちに治験責任医師または治験分担医師は、被験者識別コードを割り振り、スクリーニング名簿を作成する。

### 5.2 スクリーニング検査

同意取得から登録時までに必要な検査及び調査を実施する（「表 5-1 観察・検査スケジュール（治験治療群）」「表 5-2 観察・検査スケジュール（通常治療群）」参照）。

### 5.3 登録

#### 5.3.1 症例登録

治験責任医師または治験分担医師は同意説明文書による同意を、患者本人より取得後、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、症例登録票に必要事項をすべて記入のうえ、データセンターに FAX にて送信する。

データセンターは適格性を確認した後、適格と判定された場合には登録番号が記載された症例適格性連絡書を発行し、FAX にて治験責任医師または治験分担医師に送信する。不適格と判定された場合には、判定理由が記載された症例適格性連絡書を発行し FAX にて治験責任医師または治験分担医師に送信する。

#### 5.3.2 登録に際しての注意点

- 1) 治験責任医師および治験分担医師は、被験者の登録が完了するまでは本治験で規定された治療を開始してはならない。ただし、データセンターの休日（土日祝日）に登録する際はこの限りではなく、治験責任医師または治験分担医師の適格性確認後にデータセンターへ症例登録票を FAX 送信後、治療開始可能とし、後日、データセンターより登録番号が発行される。
- 2) 重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報（登録番号）を採用する。
- 3) 誤登録、重複登録が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。

#### 【登録先】

登録センター（東北大学病院臨床試験データセンター）

〒 980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

TEL : 022-717-7137 FAX : 022-717-7580

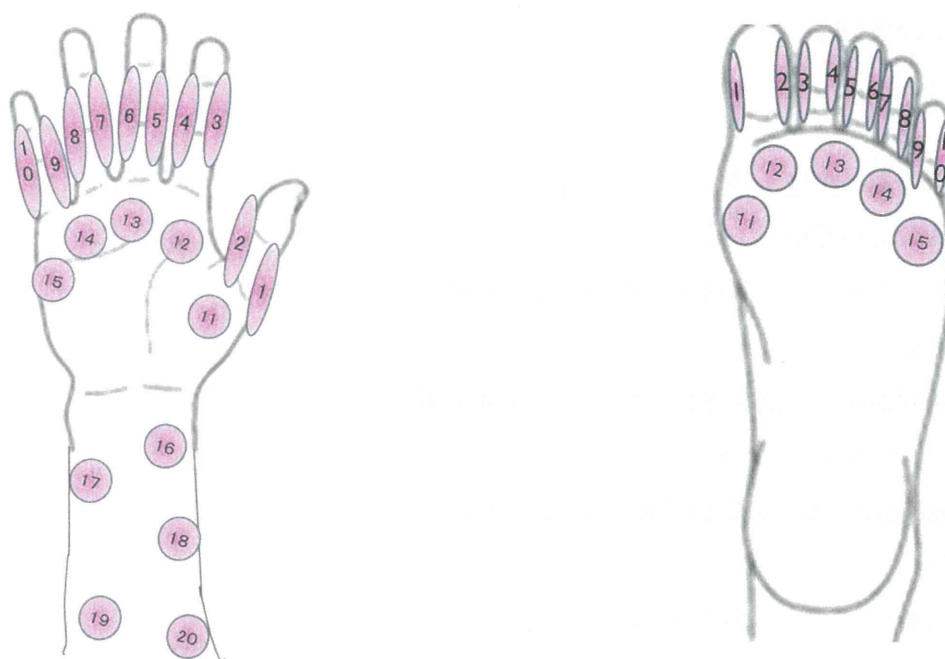
E-mail:dc031@crietodc.hosp.tohoku.ac.jp

登録受付時間 : 9 : 00 ~ 17 : 00 (土日祝日、年末年始を除く)

#### 5.4 治験機器による治療 (治験治療群)

登録より 2 週間以内に本治験機器による治療を実施する。

##### 5.4.1 治験治療手順



- (1) 治験治療は通院又は入院で行う。
- (2) 治験機器を用い、両手の筋に低出力衝撃波を照射する。
  - 1) 出力 : 0.08 ~ 0.25 mJ/mm<sup>2</sup>
  - 2) 照射数と部位 :

潰瘍の有無にかかわらず、1ヶ所につき100回 (最大毎秒4回)、右手・左手各20か所、計40か所 (上図) に実施する。

右手母指外側から始め、手のひら、上腕、左手、の順とする。

所要時間は休憩時間を入れ、最大60分間程度。
- (3) 初回は最小出力から開始する。疼痛の有無を観察しながら、最大出力まで上げて照射する。2回目以降は、被験者が忍容できる最大出力から開始する。
- (4) 治験治療期間 : 7週間 (週1回、7週連続で計8回)

観察期間 : 治験機器初回照射後8週目、12週目
- (5) 足に潰瘍がある場合、潰瘍の有無にかかわらず、両手に続けて両足にも、両手と同じ出力・照射数で、右足・左足各15か所で計30か所を実施する。規定される照射野以外



に潰瘍が存在する場合には、患者の希望により、各潰瘍に対し、両足と同じ出力条件で潰瘍消失まで照射する事を可能とする。

#### 5.4.2 治験機器使用手順

##### (1) 準備・動作確認

- 1) 各治験機器の電源を投入する。
- 2) 機器の動作確認をする。(使用前点検の実施)
- 3) 治療患部にハンドピースを装着し、スイッチを押して照射する。
- 4) 各部位に照射を繰り返す。
- 5) 電源を切る。

#### 5.4.3 治験治療期の調査・検査

##### (1) 治験機器の使用記録

治験機器による各部位を照射する際の出力を記録する。

##### (2) 観察・検査

治験機器照射前後で、規定された観察及び検査を実施し記録する。

[調査目的]有効性、安全性の評価

[調査時期]治験治療期の治験治療実施前及び実施中

[調査項目]

##### 1) 治験治療使用前点検(機器取扱い説明書)

装置本体表面の損傷、電源プラグ及びコードの損傷、表示項目の確認

##### 2) 治験治療に伴う調査

使用するハンドピース及びその表面とケーブル、ハンドピースコネクタの損傷

使用するハンドピースでの動作確認、使用する治療モード(ソフト)

#### 5.4.4 治験治療未実施終了・中止基準

標的病変への治験治療実施前に、手技継続が困難な治験機器等の異常が発現した場合は、当該日の治験治療を中止し、当該日を含めた8日以内に再治験治療を行う。再治験治療の場合、再登録は不要とし、被験者の状態等を鑑みて効果安全性評価委員会が実施の可否を判断する。

(1) 治験治療実施前に治療中止となった場合、再登録を可能とする条件は下記の場合とする。

- 1) 手技継続困難な器具の破損等による治験治療不能の場合
- 2) 手技継続困難な被験者の症状変化が発生した場合
- 3) その他、術者が治験治療前に手技を中止すべきと判断した場合

(2) 治験治療実施後に下記1)～3)が発生した場合は、治験治療中止とし、中止時検査を行う。

- 1) 手技継続困難な有害事象の発生
- 2) 手技継続困難な器具の破損
- 3) その他、術者が手技を中止すべきと判断した場合

#### 5.5 治験機器によらない治療（通常治療群）

当該群は、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を妨げない。

- (1) 治療は通院または入院で行う。
- (2) 観察・治療は4週毎4回実施し、治験期間は観察期12Wまでとする。

#### 5.6 観察及び検査項目

「観察・検査スケジュール（治験治療群は表 5-1、通常治療群は表 5-2）」に従い、観察・検査を行う。

##### 5.6.1 各観察・検査ポイントの規定日及び許容範囲

安全性・有効性の確認のため、各観察・検査項目は、規定日及び許容範囲内に実施する。許容範囲から外れた場合は、当該検査日のデータを欠測とする。

表 5-1 観察・検査スケジュール（治験治療群）

	同意	スクリーニング時	登録	治験治療期								観察期		中止時	
				0W	1W	2W	3W	4W	5W	6W	7W	8W	12W		
規定日	-4~ 0W	-4~ 0W	-2~ 0W												
許容期間（日）					±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±7	±7		
同意取得	○														
被験者背景		○													
登録			○												
衝撃波治療				○	○	○	○	○	○	○	○				
身体所見		○		○ <sup>1</sup>	○ <sup>1</sup>	○ <sup>1</sup>	○ <sup>1</sup>	○ <sup>1</sup>	○ <sup>1</sup>	○ <sup>1</sup>	○ <sup>1</sup>	○	○	○	
胸部レントゲン		○											○	○	
12 誘導心電図		○											○	○	
呼吸機能検査		○											○	○	
臨床検査	血液検査	○							○ <sup>7</sup>			○ <sup>4</sup>	○ <sup>8</sup>	○	
	特殊検査 <sup>6</sup>	○										○	○	○	
	尿検査	○ <sup>5</sup>							○ <sup>7</sup>			○	○	○	
皮膚硬化の程度 (m-Rodnan TSS 指数)		○ <sup>2</sup>										○		○	
痛み指数(Pain Vision)		○ <sup>2</sup>										○		○	
血流の改善度(サモグラフィ)		○ <sup>2</sup>										○		○	
潰瘍の評価	大きさ														
	数				○ <sup>3</sup>	○ <sup>3</sup>	○ <sup>3</sup>	○ <sup>3</sup>	○ <sup>3</sup>	○ <sup>3</sup>	○ <sup>3</sup>	○ <sup>3</sup>	○	○	○
	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)				○ <sup>3</sup>	○ <sup>3</sup>	○ <sup>3</sup>	○ <sup>3</sup>	○ <sup>3</sup>	○ <sup>3</sup>	○ <sup>3</sup>	○ <sup>3</sup>	○	○	○
	QOL 自己評価 (EQ-5D)														
有害事象				←-----→										○	
併用薬服用状況				←-----→										○	

- 1 治験治療期のバイタルサインは治験治療前後で観察する。
- 2 実施・評価は治験治療初回実施前までに行う。
- 3 撮影・評価は治験治療実施前に行う。
- 4 血液学的検査の3項目、免疫学的検査は、8Wは必須としない。
- 5 妊娠反応は、スクリーニング時のみ実施する。
- 6 血中 VEGF のみの実施でもよい。

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 5-2 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
				0W	4W	8W	12W	
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		○ <sup>1</sup>					○	○
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。

<sup>1</sup> 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。

## 5.6.2 調査・検査内容

各調査・検査の観察日が治験治療と同日の場合は、治験治療後に規定がある場合を除き、治験治療前に実施する。

治験責任医師または治験分担医師は、治験治療後、被験者の自覚症状等を十分に観察する。

### (1) 被験者背景

原疾患とは、被験者が罹患している疾患のうち、強皮症、他の膠原病とする。また、原疾患以外で、治験機器による初回治験治療実施時点で罹患している疾患を合併症とし、過去に罹患し治験機器による初回治験治療実施時点で治癒している疾患を既往歴とする。

[調査目的] 適格性の確認

[調査時期] スクリーニング時

[調査項目] 同意取得者、同意取得日（本人及び代諾者）、性別、生年月日、身長、体重、強皮症診断日、皮膚潰瘍出現日、強皮症に対する治療歴、既往歴・合併症・他の膠原病疾患の有無、既往歴・合併症・他の膠原病疾患名、妊娠歴（妊娠回数、うち流産回数）、アレルギー歴の有無、生活歴（喫煙の習慣・飲酒の習慣の有無及び内容）、職歴・生活状況の有無及び内容（仕事内容、振動する作業（電気ノコギリ・キーボード等）、冷水を使う作業等）

[調査方法] 過去の診療データから調査する。身長（cm）は整数、体重（kg）は小数点第1位で示す。

[CRF 記載内容] 調査項目

### (2) 身体所見

[検査目的] 適格性（スクリーニング時）、安全性の確認

[検査時期] スクリーニング時、治験治療日は治験治療の前後（通常治療群は各観察期）、観察期 8w、12w、中止時

[検査項目] 収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体温、酸素飽和度

[検査方法] 被験者を座位で5分間安静にさせた後測定する。

[CRF 記載内容] 収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数（整数）、体温（小数第1位）、酸素飽和度（整数）

### (3) 胸部レントゲン（通常治療群は実施しない）

[検査目的] 適格性（スクリーニング時）、安全性の確認

[検査時期] スクリーニング時、観察期 12w、中止時

[検査項目] 正面

[検査方法] 正面を1枚撮像

登録時24週間以内に胸部レントゲン撮影を実施し、臨床的に重要な異常が認められない場合、スクリーニング時における胸部レントゲン撮影は必要ない。

[CRF 記載内容] 正・異（コメント）

(4)12 誘導心電図（通常治療群は実施しない）

[検査目的]適格性（スクリーニング時）、安全性の確認

[検査時期]スクリーニング時、観察期 12w、中止時

[検査方法]被験者を仰臥位にして測定を行う。

[CRF 記載内容] 正・異（コメント）

(5)呼吸機能検査（通常治療群は実施しない）

[検査目的]適格性（スクリーニング時）、安全性の確認

[検査時期]スクリーニング時、観察期 12w、中止時

[検査方法]スパイロメーターにて測定を行う。

[CRF 記載内容] 肺活量(VC)、1秒率 (FEV1.0%)、一酸化炭素拡散能 (DLco)、肺胞換気量 (Dlco/VA)

(6-1)臨床検査（治験治療群）

[検査目的]適格性（スクリーニング時）、安全性の確認

[検査時期]スクリーニング時、治験治療期 4W、観察期 8W、12W、中止時

[検査項目]

1) 血液検査

- ・血液学的検査（\*：治験治療期 4W は実施不要、8W は必須としない。）

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、フィブリノーゲン、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、 $\gamma$ -GTP、AST、ALT、LDH、コリンエステラーゼ、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、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、LDL-コレステロール、CRP、血沈、CK、血糖、KL-6、BNP

- ・免疫学的検査（治験治療期 4W は実施不要、8W は必須としない。）

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  $\beta$ 2GPI 抗体、C3、C4、CH50、クリオグロブリン、RF、MMP-3、抗セントロメア抗体

- ・特殊検査（血中 VEGF のみの実施でもよい。治験治療期 4W は実施不要、）

血中 VEGF、ファーマコゲノミクス

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

[検査方法]空腹時検査を原則とする（最大採血量 53 mL）。

妊娠検査はスクリーニング時のみ実施し、妊娠可能\*\*な女性を対象としHCG 定性試験（検査キット）を行う。妊娠の可能性がない被験者はその旨を症例報告書へ記載した上で検査を免除できる。

妊娠可能\*\*：外科的に不妊（例：卵管結紮、卵巣又は子宮摘出等）の状態でない、あるいは閉経（1年以上自然な無月経であることが確認されていること）をむかえていない。

ファーマコゲノミクス（mRNA）：

ファーマコゲノミクスの探索的な検討のため、ファーマコゲノミクス用検体保存およびファーマコゲノミクスの検討について同意を取得した被験者から、血液 2.5 mL を Paxgene™ に採取し、採血管を静かに 8～10 回転倒混和した後、室温で最低 2 時間放置し、ワイヤーラックに立てて-20℃で保存する。なお、検体の保管は、各実施医療機関にて行う。

なお、保存に際しては、検体のラベルには被験者識別コードを記入し、匿名性が維持されるよう留意する。

保存期限は、本治験において最初にファーマコゲノミクス検討のための検体を採取した日から 10 年間とする。

検体の保存期間中に、被験者が検体の廃棄を希望した場合は、実施医療機関は速やかに当該被験者の検体を廃棄する。ただし、治験終了後、被験者を特定できる資料（診療録等）が廃棄されており、被験者と検体の連結が不可能な場合には廃棄しない。

なお、連結が可能な場合でも、既にファーマコゲノミクスの検討が実施されている場合には、残余検体は廃棄するが、匿名化したファーマコゲノミクスの検討結果は、治験責任医師またはファーマコゲノミクス検討の研究責任者が保持する。

治験責任医師は、被験者の個人に関する情報の保護に必要な管理体制を整備し、検体の採取、保存、廃棄に関してその取扱い基準をあらかじめ定め、必要な手順書を整備する。

[CRF 記載内容]各検査値（特殊検査については同意取得の有無、検体採取日）

## (6-2) 臨床検査（通常治療群）

[検査目的]適格性（スクリーニング時）、安全性の確認

[検査時期]スクリーニング時、観察期 12W、中止時

[検査項目]

### 1) 血液検査

#### ・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

#### ・生化学的検査

AST、ALT、LDH、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、CRP

[検査方法]空腹時検査を原則とする（最大採血量 7 mL）。

[CRF 記載内容]各検査値

#### (7)皮膚硬化の程度

[検査目的]有効性の評価

[検査時期]スクリーニング時、両群の観察期 8w、中止時

スクリーニング時の評価は、治験治療初回実施前までに実施する。

[検査項目]m-Rodnan TSS 指数

[検査方法]皮膚 17 か所の硬化度を 0-3 段階で評価（最大値 51）

[CRF 記載内容]17 か所の硬化度指数とその合計値

#### (8)痛み指数（通常治療群は実施しない）

[検査目的]有効性の評価

[検査時期]スクリーニング時、観察期 8w、中止時

スクリーニング時の評価は、治験治療初回実施前までに実施する。

[検査項目] 最小感知電流値、痛み対応電流値

[検査方法] Pain Vision を使用し、被験者の腕などに電極パッドをつけて微弱な電気を流した上で、被験者が患部の痛みと同程度の刺激と感じるまで電圧を高め、その値を測定し数量化する。

[CRF 記載内容]最小感知電流値（3 回測定値、平均値）、痛み対応電流値（3 回測定値、平均値）、痛み度

#### (9)血流の改善度（通常治療群は実施しない）

[検査目的]有効性の評価

[検査時期]スクリーニング時、観察期 8w、中止時

スクリーニング時の評価は、治験治療初回実施前までに実施する。

[検査項目]各手指の表面温度

[検査方法] 対象物から出ている赤外線放射エネルギーを検出し、見かけの温度に変換して、温度分布を画像表示する。中央判定を行うものとする。

[CRF 記載内容] 検査日

#### (10)潰瘍の評価

[検査目的]有効性の評価

[検査時期]治験治療期（治験治療前に実施）及び両群の観察期の来院時すべて、中止時

[検査項目]数、大きさ

[検査方法]治験責任医師又は治験分担医師が、CRC とともに目視により確認、写真を撮影。中央判定を行うものとする。

[CRF 記載内容]各部位における大きい潰瘍(直径 5mm 以上)、小さい潰瘍(直径 5mm 未満)、



新規潰瘍出現数、総潰瘍数（大きい潰瘍＋小さい潰瘍）

(11) 被験者アンケート

[検査目的] 有効性、安全性の評価

[検査時期] 治験治療期（治験治療前に実施）及び両群の観察期の来院時すべて、中止時

[検査項目] 主観的疼痛評価（VAS）、機能障害程度評価（HAQ）、QOL 自己評価（EQ-5D）

[検査方法] 被験者が記載する。

[CRF 記載内容] 各検査のスコア

(12) 有害事象

[調査項目] 有害事象

[調査時期] 治験治療ならびに通常治療開始後から観察期 12W、中止時

[CRF 記載内容] 「7. 安全性の評価項目」参照

(13) 併用薬服用状況

[調査時期] スクリーニング時、治験治療期及び両群の観察期の来院時すべて、中止時

[調査項目] 同意取得 30 日前からの被験者の原疾患、合併症に伴う投薬内容を薬剤名、投与量（/日）

[調査方法] 調査項目を聴取等により記録する。

[CRF 記載内容] 薬剤名、投与量（/日）・単位、併用薬の有無、投与経路、使用開始日、使用終了（中止）日、治験期間終了（中止）時点で継続中、併用理由

## 6. 有効性の評価項目

### 6.1 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

### 6.2 副次的評価項目

- (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
- (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
- (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
- (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
- (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
- (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
- (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
- (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）
- (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）
- (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 5 mm 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）
- (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

## 7. 安全性の評価項目

### 7.1 有害事象

有害事象とは、本治験の被験者および治験機器治療の術者等に生じた、すべての好ましくない又は意図しない疾病又は障害並びにその徴候をいい、本治験機器との因果関係の有無は問わない。

#### 7.1.1 有害事象の収集

有害事象の収集は、当該治験機器による治療ならびに通常治療群における観察開始以降、個々の被験者の治験終了又は中止時までの期間（追跡調査期間は除く）とし、重症度は「National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE v4.0)」に従って判定する。また、該当する項目がない場合は、表 7-1 を参考に Grade を判定する。

表 7-1 有害事象の Grade 分類（重症度）基準

Grade	重症度
1	軽度。症状がない、または軽度の症状がある。臨床所見または検査所見のみ。治療を要さない。
2	中等度。最小限/局所的/非侵襲的治療を要する。年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限*。
3	重症または医学的に重要であるが、ただちに生命を脅かすものではない。入院又は入院期間の延長を要する。活動不能/動作不能。身の回りの日常生活動作の制限**。
4	生命を脅かす。緊急の処置を要する。
5	有害事象（AE）による死亡。

\*身の回り以外の日常生活動作（instrumental ADL）とは食事の準備、日用品や衣類の買い物、電話の使用、金銭の管理などをさす。

\*\*身の回りの日常生活動作（self care ADL）とは、入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の服薬が可能で、寝たきりではない状態をさす。

#### 7.1.2 有害事象の記載

有害事象名は、原則として診断名・疾患名（病名）で症例報告書に記載する。診断名・疾患名が特定できない場合や治験責任医師又は治験分担医師より診断名・疾患名としないことが妥当と判断された場合には、臨床症状又は徴候を有害事象名として症例報告書に記載する。

治験責任医師又は治験分担医師は、発現したすべての有害事象に関し、有害事象名、程度（重篤、非重篤）及び重篤と判断した理由（7.1.3 重篤な有害事象（1）～（7）参照）、発現日、転帰日、処置、転帰（回復、軽快、回復したが後遺症あり、未回復、死亡）、当該治

験機器との因果関係、コメント（因果関係と判定理由等）を症例報告書の有害事象欄に詳細に記載する。

### 7.1.3 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) 死亡した場合
- (2) 死亡につながる恐れのある場合
- (3) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥った場合
- (4) 障害につながる恐れのある場合
- (5) 治療のため入院又は入院期間の延長が必要とされる場合
- (6) 先天異常をきたすもの
- (7) その他医学的に重篤な状態

なお、治験実施計画書で規定されている入院、治験参加前（同意取得前）より予定していた療法又は検査を治験実施中に実施することのみを目的とした入院（予定手術や検査等）、また、有害事象に伴う治療・検査の目的以外の入院（健康診断等）は重篤な有害事象として取り扱わない。

### 7.1.4 有害事象の重篤性の判定

有害事象の重篤性は、以下に分類される。

- (1) 重篤である
- (2) 重篤でない

### 7.1.5 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（記載内容：薬物療法、その他（詳細））  
※ありの場合は、併用薬・併用療法記載箇所に詳細情報を記載する
- (2) なし

### 7.1.6 治験機器に対して取られた処置

有害事象が発現した場合に、当該治験機器に対して取られた処置は以下に分類される。

- (1) なし  
治験機器の使用を中止しなかった場合
- (2) 使用休止  
治験機器の使用を一旦中止し、その後使用を再開した場合
- (3) 使用中  
治験機器の使用を中止した場合（治験期間中に再開することはなかった）