

資料 1

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 1.9 版

作成日：2014 年 11 月 25 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 (Hemolytic Complement Activity)
CK	クレアチンキナーゼ (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	治験機器治験治療群（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</p> <p>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 7 月
治験登録期間	2013 年 11 月～2015 年 3 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

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

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 週間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週間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 7 月（登録は 2015 年 3 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には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

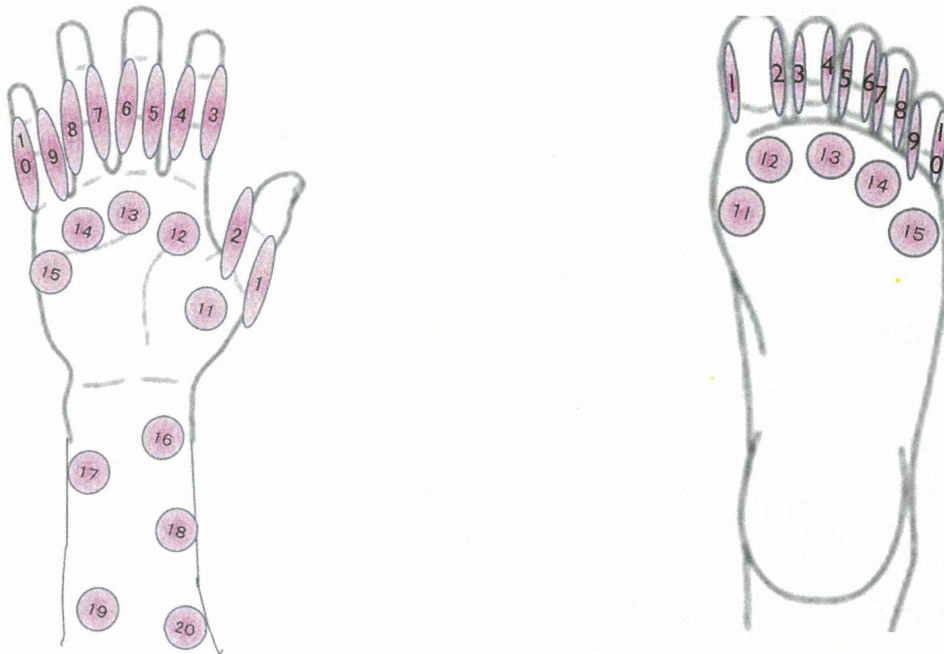
E-mail:dc031@crietodc.hosp.tohoku.ac.jp

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/mm²
 - 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。