

表 5-1 観察・検査スケジュール (治験治療群)

	同意	スクリー 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	±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>	○ <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(サーモグラフィ)		○ <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>	○ <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>	○ <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。

<sup>7</sup> 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。

<sup>8</sup> 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)、肺泡換気量 (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) 使用中止  
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）

### 7.1.7 有害事象の転帰

有害事象の転帰は以下に分類される。

(1) 回復

有害事象が消失、又は元の状態まで戻っている

(2) 軽快

有害事象は完全に回復していないものの、ほぼ消失、又はほぼ元の状態に戻っている

(3) 回復したが後遺症あり

有害事象は元の状態まで回復したものの、後遺症が残っている

(4) 未回復

有害事象は継続中である

(5) 死亡

有害事象の結果、死亡した

個々の被験者の治験観察期間終了日の時点で未回復の有害事象については、可能な限り回復又は軽快となるまで追跡調査を行うこととするが、不可逆的な事象であった場合等、治験責任医師又は治験分担医師が追跡不要と判断した場合は、被験者の治験期間終了日をもって追跡終了とすることができる。その場合は、症例報告書のコメント欄に追跡不要と判断した理由を記載する。

また、治験治療群においては、有害事象は下記の表 7-2 の判定基準に従って当該治験機器との因果関係を 3 段階で判定し、症例報告書に記録する。表 7-2 に基づき、当該治験機器との関連性で「関連性は否定できない」「関連あり」のいずれかに該当したものを当該治験機器との因果関係が否定できない事象とみなす。なお、「関連なし」に該当する場合は、判断した理由を症例報告書に記載する。

表 7-2 治験機器との因果関係判定基準

関連なし	治験機器との関連が明らかに否定できる場合
関連性は否定できない	治験機器との関連が疑われる場合
関連あり	治験機器との関連が明らかに認められる場合

### 7.2 不具合

不具合とは、当該治験機器の仕様上の問題、当該治験機器の不良・故障、又は手技の問題等をいう。不具合情報は治験実施期間中に発生した情報を随時収集する。

#### 7.2.1 不具合情報の記録

治験責任医師又は治験分担医師は当該治験機器に不具合が発生した場合、発生した不具合情報の内容を症例報告書へ記載する。不具合の安全度は表 7-3 に基づき判定する。

表 7-3 不具合の安全度

安全度 1	被験者および術者等に影響を与える
安全度 2	被験者および術者等に影響を与える可能性がある
安全度 3	被験者および術者等に影響を与えない

### 7.3 有害事象及び不具合発生時の対応

- (1) 治験責任医師又は治験分担医師は、有害事象又は不具合に対する治療が必要になったことを知った場合には、被験者にその旨を伝える。
- (2) 治験責任医師又は治験分担医師は、有害事象又は不具合の発現に際しては適切な処置を施し、被験者の安全確保に留意し、その原因究明に努める。
- (3) 治験責任医師又は治験分担医師は、発現した症状について、原則として当該事象が消失又は治験開始前の状態に回復するまで、又は臨床上問題とならないと判断されるまで、可能な限り経過観察を継続し、その転帰を確認する。

### 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

治験中の被験者において有害事象が発生し、治験責任医師又は治験分担医師が当該事象を重篤と判断した場合、以下手順に従い当該有害事象を取り扱う。

- (1) 治験責任医師から治験実施医療機関の長、治験調整医師及び治験機器提供者への報告  
治験責任医師は、因果関係に関わらず当該有害事象情報を可能な限り速やかに実施医療機関の長に報告するとともに、治験調整医師及び治験機器提供者に報告する。
- (2) 治験調整医師による各実施医療機関の治験責任医師への通知  
治験調整医師は、治験責任医師から入手した有害事象報告の内容を確認し、他の各実施医療機関の治験責任医師に当該有害事象情報を通知する。
- (3) 治験責任医師と治験調整医師との協議  
各実施医療機関の治験責任医師は、治験調整医師から入手した報告内容を確認し、必要に応じ治験責任医師と協議し、治験責任医師としての意見（厚生労働大臣への報告の必要性を含む）を治験調整医師に報告する。
- (4) 効果安全性評価委員会の開催  
治験調整医師が、当該重篤な有害事象が薬事法施行規則第 275 条で準用する第 273 条に規定される報告対象であると判断した場合は、効果安全性評価委員会を開催し、治験の継続の可否について判断を求める。効果安全性評価委員会が治験の継続の可否について判断した場合は、治験調整医師に通知し、治験調整医師により治験責任医師へ通知する。
- (5) 厚生労働大臣への報告  
治験責任医師が厚生労働大臣への報告が必要と判断した場合には、治験調整医師は指定の様式で報告書を作成し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構という）に報告する。

(6) 実施医療機関の長への報告

治験責任医師は、他の実施医療機関において発生した重篤な有害事象について厚生労働大臣への報告がなされた場合には、治験調整医師より入手した(5)の報告書の内容を、可能な限り速やかに実施医療機関の長に報告する。

(7) 追加情報の入手時の対応

当該有害事象が発生した実施医療機関の治験責任医師は、当該事象に関する追加情報が得られた場合には、可能な限り速やかに実施医療機関の長に追加報告を行うとともに、治験調整医師及び治験機器提供者に報告する。当該追加情報の取り扱いは、上記(1)～(6)の手順に準ずることとし必要に応じ総合機構への報告等を行う。

## 7.5 新たな情報の提供

治験責任医師は、被験者および術者等の安全性に悪影響を及ぼし、当該治験の実施に影響を与える、又は治験継続に関する治験審査委員会等の承認を変更する可能性のある情報を得た場合には、速やかに実施医療機関の長に文書で報告し、説明文書を改訂する必要があると認められた時は速やかに改訂する。治験責任医師または治験分担医師は、本情報を速やかに被験者に伝え、被験者の治験への参加の継続について、被験者の意思を確認し、その旨を文書に記録する。

## 8. 統計解析

解析の主要な方針を以下の項目に示すが、より技術的で詳細な解析事項および解析方法については、統計解析計画書に記載する。データ固定前に統計解析計画書を作成し、解析はデータ固定後に実施する。

### 8.1 解析対象集団

有効性に関する解析対象集団は、すべての登録症例のうち適格規準を満たす症例とする。ただし、治験治療例については、上記の条件に加えて一度でも治験治療を受け有効性に関するデータが存在する症例とする。安全性に関する解析対象集団は、すべての登録症例とする。ただし、治験治療例については、一度でも治験治療を受けている登録症例とする。

### 8.2 背景因子に関する解析

すべての登録例について、群ごとの背景因子の分布を確認する。変数の型に応じて、被験者数、平均、標準偏差、中央値、範囲、割合などの要約統計量を算出する。

### 8.3 有効性の主要評価項目に関する解析

主要評価項目である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について、各群における平均値とその群間差の点推定値と 95%信頼区間を算出する。群間で減少数の平均値が等しいという帰無仮説の t 検定を有意水準両側 5%で行う。なお、補足的な解析として、重要な背景因子で調整した一般線型モデルを用いた解析を行う。

### 8.4 有効性の副次的評価項目に関する解析

以下の評価項目については、主要評価項目と同様の解析を実施するとともに、経時的な推移についても検討する。

- ・ 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
- ・ 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
- ・ 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
- ・ 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
- ・ 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
- ・ 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）
- ・ 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）
- ・ 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）
- ・ 観察・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
- ・ 観察・治験治療開始後 8 週までの間の新規潰瘍出現数

また、観察・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数の割合については、減少割合の点推定値と 95%信頼区間を算出するとともに、経時的な推移についても検討する。

#### 8.5 安全性の評価項目に関する解析

有害事象については、項目別に集計を行い、群間比較が可能な一覧表を作成する。各群における有害事象発現割合及び群間差の点推定値と 95%信頼区間を算出するとともに、群間比較を行う。不具合についても同様に集計する。臨床検査値、バイタルサインは、各時点における測定値の要約統計量を算出し群間比較を行うとともに、経時的推移についても検討する。

## 9. 治験の品質管理及び品質保証

治験の品質を保証するために、治験責任医師及び治験実施医療機関は、標準業務手順書に従い治験の品質管理を行う。

### 9.1 原資料等の直接閲覧

治験実施医療機関の長及び治験責任医師は、モニタリング、監査並びに治験審査委員会及び国内外の規制当局による調査を受け入れ、原資料などのすべての治験関連記録を直接閲覧（複写含む）に供しなければならない。詳細は標準業務手順書に従う。なお、被験者は同意書に記名・押印又は署名することにより、直接閲覧を認めたこととする。

### 9.2 モニタリング

治験責任医師が指名するモニタリング担当者は、「モニタリングに関する手順書」に従い、治験実施計画書に記載されている全ての内容ならびに厚生労働省令第36号「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令（医療機器GCP）」に従って治験が実施されているかを確認するため治験実施医療機関へのモニタリングを定期的に行う。

### 9.3 監査

治験責任医師が指名する監査担当者は、「監査に関する手順書」に従い、治験実施医療機関及び開発業務受託機関において監査を実施する。

### 9.4 モニタリング及び監査への協力

治験責任医師及び治験実施医療機関の長ならびに開発業務受託機関の責任者は、モニタリング及び監査に協力をしなければならない。

### 9.5 治験責任医師保管書類

当該治験に関連して治験責任医師が保管すべき書類は、治験責任医師書類ファイルなどに保存し、治験責任医師がこのファイルを管理する。



## 10. 倫理およびGCP 遵守

### 10.1 治験の倫理的実施

当該治験は、ヘルシンキ宣言の精神に基づいて実施する。また、薬事法第14条第3項および第80条の2に規定する基準、「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令（医療機器GCP）」等の関連法令通知および治験実施計画書を遵守して実施する。

### 10.2 被験者への説明と同意の取得

- (1) 治験責任医師は、被験者から治験への参加の同意を得るために用いる説明文書を作成し、必要な場合にはこれを改訂する。
- (2) 作成又は改訂された当該文書は、あらかじめ治験審査委員会の承認を得る。
- (3) 説明文書には、以下の事項を含むものとする。
  - 1) 治験が研究を伴うこと。
  - 2) 治験の目的。
  - 3) 治験責任医師又は治験分担医師の氏名、職名および連絡先。
  - 4) 治験の方法。
  - 5) 予期される臨床上的利益および危険性又は不便。
  - 6) 患者を被験者にする場合には、当該患者に対する他の治療方法の有無およびその治療方法に関して予測される重要な利益および危険性。
  - 7) 被験者の治験への参加予定期間。
  - 8) 治験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者又はその代諾者は、被験者の治験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、治験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと。
  - 9) 被験者の権利を放棄させるかその懸念のある記載又は治験責任(分担)医師、実施医療機関、治験依頼者の法的責任を回避するかその懸念のある記載をしてはならない。
  - 10) モニター、監査担当者、治験審査委員会等および規制当局が医療に係わる原資料を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。同意文書に被験者又はその代諾者が記名・押印又は署名することによって閲覧を認めたことになること。
  - 11) 治験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること。
  - 12) 被験者が治験および被験者の権利に関してさらに情報の入手を希望する場合又は治験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡をとるべき実施医療機関の相談窓口。
  - 13) 治験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償および治療。
  - 14) 治験に参加する予定の被験者数。
  - 15) 治験への参加の継続について被験者又はその代諾者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、速やかに被験者又はその代諾者に伝えられること。
  - 16) 治験への参加を中止させる場合の条件又は理由。

- 17) 被験者が費用負担をする必要がある場合にはその内容。
- 18) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容（支払額算定の取り決め等）。
- 19) 被験者が守るべき事項。
- 20) 当該治験の適否等について調査審議を行う治験審査委員会の種類、各治験審査委員会において調査審議を行う事項その他当該治験に係る治験審査委員会に関する事項。
- 21) 治験審査委員会の手順書、委員名簿、委員会の議事要旨等の情報が公開され閲覧できる旨の記載。
- 22) その他、被験者の人権保護に関し必要な事項。

### 10.3 同意取得の方法

- (1) 治験責任医師又は治験分担医師は被験者に対し、治験の参加に先立ち、治験審査委員会の承認を得た説明文書を使用して十分説明した後、自由意思による治験参加の同意を本人から文書で得る。
- (2) 説明にあたっては、治験責任医師又は治験分担医師は被験者から同意を得る前に、被験者が質問する機会と、治験に参加するか否かを判断するのに必要な時間を与えなければならない。さらに、その際当該治験責任医師、治験分担医師又は補足説明者としての治験協力者は、すべての質問に対して被験者が満足するように答えなければならない。
- (3) 同意説明文書には、説明を行った治験責任医師又は治験分担医師および被験者が記名・押印又は署名し、各自日付を記入する。なお、治験協力者が補足的に説明を行った場合には、当該治験協力者も記名・押印又は署名し、日付を記入する。
- (4) 治験責任医師又は治験分担医師は、記名・押印又は署名と日付が記入された同意文書の写し及びその他の説明文書を被験者が治験に参加する前に被験者に渡す。
- (5) 同意文書の原本は実施医療機関で保存する。

### 10.4 同意説明文書の改訂

- (1) 被験者の同意に関連し得る新たな重要な情報（通常、同意説明文書の改訂を必要とする情報）が得られた場合には、治験責任医師は速やかに当該情報に基づき同意説明文書を改訂し、治験審査委員会の承認を得る。
- (2) 治験責任医師又は治験分担医師は、改訂された同意説明文書を用いて改めて説明し、治験への参加の継続について被験者から自由意思による同意を文書により得る。  
治験責任医師又は治験分担医師は、新たに記名・押印又は署名と日付を記入した同意文書の写しおよび説明文書を被験者に渡す。同意文書の原本を実施医療機関で保存する。

### 10.5 治験審査委員会(IRB)

当該治験は、治験の実施に先立ち、治験を行うことの適否について倫理的、科学のおよび医学的妥当性の観点から、治験審査委員会の承認を得る。

## 10.6 被験者の人権保護に関する事項

治験責任医師又は治験分担医師は、被験者の選定にあたって、人権保護の観点から選択基準および除外基準に基づき、被験者の健康状態、症状、年齢、同意能力、治験責任医師又は治験分担医師との依存関係、他の治験への参加の有無等を考慮のうえ、治験に参加を求めることの適否について慎重に検討する。本治験で20歳未満の被験者に同意取得をする際には、親権者を代諾者とする。

被験者の登録および症例報告書における被験者の特定は被験者識別番号で行うとともに、治験の実施に係る原資料類および被験者の同意説明文書等の直接閲覧、ならびに治験成績の公表においては、被験者の氏名、疾患等のプライバシー保護に十分配慮する。

## 11. 症例報告書

### 11.1 症例報告書の様式・構成

症例報告書（以下、CRF）は、下記の通り分割された visit 型である。

#### < 治験治療群 >

分冊名	内容
第1分冊	スクリーニング時
第2分冊	治験治療期（0W～7W）
第3分冊	観察期 8W・観察期 12W
第4分冊	中止時
第5分冊	併用薬
第6分冊	有害事象
第7分冊	治験機器の不具合

#### < 通常治療群 >

分冊名	内容
第1分冊	スクリーニング時
第2分冊	観察期 0W
第3分冊	観察期 4W
第4分冊	観察期 8W
第5分冊	観察期 12W
第6分冊	中止時
第7分冊	併用薬
第8分冊	有害事象

### 11.2 症例報告書の記載方法

- (1) CRF の記載及び訂正は治験責任医師又は治験分担医師が行う。治験責任医師又は治験分担医師は各被験者の各観察・検査が終了後、速やかに CRF を作成する。記入方法に関しては、「症例報告書の記載の手引き」に従う。
- (2) 治験協力者は、原資料が存在しその客観性が保証できる場合は、原資料から CRF に転記することが出来る。
- (3) 治験責任医師は、作成された CRF についてその内容を点検し、確認した上で記名・押印又は署名を行う。
- (4) 治験責任医師は作成した CRF を定められた手順にて提出し、原本又は写しを保管する。
- (5) 治験責任医師は、CRF と原資料に矛盾がある場合には、その理由を説明する記録を作成の上定められた手順にて提出し、その写しを保管する。
- (6) 治験責任医師又は治験分担医師が CRF を訂正する場合、「症例報告書の記載の手引き」に従う。治験責任医師は CRF の変更又は修正の記録を定められた手順にて提出しその写しを保管する。