

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

資料 10

# **Duolith SD1**

## **相談事項と見解**

### **— 治験相談 —**

**2013 年 8 月 8 日**

**東北大学大学院医学系研究科**

**血液・免疫病学分野**

## 1 序文

膠原病では小動脈から毛細血管レベルの血管に変化が生じ虚血性病変を起こすが病態は複雑で複数の機序でおこる。強皮症（SSC）においては、しばしば重症レイノーに伴い指尖を中心として血管炎によらない虚血性難治性潰瘍が出現する。こうした潰瘍は炎症性病態が中心ではなくステロイドホルモン等の免疫抑制療法の効果は極めて限定的で、血流増加のための薬物療法、外用剤を使用しての加療、交感神経ブロック等の外科的加療に加え、対症的な疼痛対策等、姑息的な加療とならざるを得ない。現在薬物内服療法として、血管拡張薬、抗凝固薬、抗血小板薬が使われているが、ほとんどの症例で内服療法の効果は不十分で、プロスタグランジン製剤頻回点滴や、時にプロスタグランジン製剤の動脈内投与がなされる。しかし、これら加療でも潰瘍の改善は容易ではなく数か月単位で強い疼痛、潰瘍が消失しないままプロスタグランジン製剤の頻回投与を余儀なくされる症例が存在する。同加療のための連日通院は社会生活の犠牲を伴い、更にこれら薬剤は高価で患者個人のみならず社会的にみても大きな経済的コストがかかる。このように、同病態は、いくつかの点で大きな問題を持ち、膠原病において新しい加療方法が早急に必要とされる病態の一つである。

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 という低出力の衝撃波を体外から照射すると同部位の血管内皮細胞などより血管増殖因子が産生される。欧州では、この作用を利用した難治性潰瘍に対する低出力衝撃波療法の有効性が示され薬事承認されている。当院でも虚血性疾患として重症狭心症患者を対象に加療が行われ有効性が示されており、更に心臓以外の虚血性疾患として間歇性跛行を訴える末梢動脈閉塞性疾患患者における臨床研究がなされ歩行能力、生活の質（QOL）、筋酸素需給の改善を認めた。また難治性の潰瘍に対して同治療を行う臨床研究も進行中で、前臨床試験にあたる糖尿病動物モデルにおいて作成された潰瘍に対する衝撃波療法の研究では潰瘍の縮小効果を認めている。

今回の研究では平成 25、26 年度に SSC における虚血性潰瘍病変に対する医師主導治験を行いその効果・安全性を検討する事を目標としている。衝撃波療法は当院オリジナルな治療法だが、多くの虚血性病変における実績を持ち、これまでの治療法に比較して最も安全性に優れた治療法で、膠原病皮膚病変に対する加療として画期的であり治療法として確立すれば臨床的意義は極めて大きい。

現在、当科において衝撃波療法の難治性潰瘍を伴う強皮症、混合結合組織病、全身性エリテマトーデスに対する有効性・安全性を探索する目的の開発初期試験（Proof of Concept: POC）を立案し実施中である。前回、開発前相談において議論された内容を前提に、新たに Pivotal 試験を設計するにあたり、以下の点について、助言を頂きたい。

本資料では、次の相談内容について詳細説明を行う。

<相談内容>

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

- ・適応、対象疾患選択の妥当性
- ・症例数の妥当性
- ・比較試験の必要性及び比較対象の妥当性
- ・エンドポイントの設定の妥当性
- ・結果の統計処理方法の妥当性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

以上について考え方を機構と共有したい。

添付資料

資料①. 相談事項と見解（本資料）

序文に本医療機器開発の背景及び既存治療法の問題点と治験医療機器の予想されるメリットを記載。

本文中に自然歴及び臨床研究結果概要を記載。

資料②. 非臨床試験データパッケージ

資料③. 治験機器概要書

資料④. 研究概要と開発計画

資料⑤. プロトコル案及び患者用説明文書案

資料⑥. 関係論文（重要なもののみ）

資料⑦. 過去の対面助言記録

## 2. 相談事項及びその説明

相談事項：ピポタル試験の試験デザイン、症例数の妥当性等について

開発前相談での議論を踏まえ、難治性潰瘍を伴う強皮症に対する衝撃波療法の開発をピポタル試験としてデザインする予定であるが、当院で行われた開発初期試験（POC 試験）の結果をもとに作成した試験デザイン、症例数の妥当性についてご意見を伺いたい。

（１）試験デザインは、効果の有効性を見るための比較対象として、衝撃波治療群と同一の基準を用いて選択された症例をみる自然歴レジストリーを対照群とした、非ランダム化試験が妥当であると考えます。

（２）本試験へ組み入れる患者は SSC にともなう潰瘍を持った症例とした。またその選択基準として①1種類以上の潰瘍改善を目的とした薬剤を1種類以上の潰瘍改善を目的とした薬剤を使用中に潰瘍が出現した症例。②あらたな潰瘍出現後1種類以上の潰瘍改善を目的とした薬剤を28日間以上使用しても潰瘍が消失していない患者。上記①②のいずれかの条件を満たす症例を対象とすることを妥当と考える。

（３）対象部位は手の潰瘍のみとし、試験サイクル数は8回、観察期間は試験開始より12週までを評価することが妥当と考える。

（４）主要評価項目は、治療開始後8週間における潰瘍の数の変化で、副次評価項目は大きい潰瘍の数の変化（5mm以上の潰瘍）、最大潰瘍の大きさの縮小率、潰瘍改善した患者の割合、新規潰瘍出現の抑制、VASによる疼痛の改善が妥当と考える。

（５）症例数の設定としては試験症例30症例、自然歴症例30症例が妥当であると考えている。

（６）他施設の既存治療の患者を比較対象群として組み入れることについて

### 相談事項の根拠

#### 1. 本治療法による潰瘍性病変への成績の概略

尿路結石破碎治療に用いられている出力の約10分の1という低出力の衝撃波を体外から照射すると同部位の血管内皮細胞などより血管増殖因子が産生される<sup>1,2)</sup>。欧州では、この作用を利用した難治性潰瘍に対する低出力衝撃波療法の有効性が示され薬事承認されている。当院でも虚血性疾患として重症狭心症患者を対象に加療が行われ有効性が示されており、更に心臓以外の虚血性疾患として間歇性跛行を訴える末梢動脈閉塞性疾患患者における臨床研究がなされ歩行能力、生活の質（QOL）、筋酸素需給の改善を認めた<sup>3)</sup>。また難治性の潰瘍に対して同治療を行う臨床研究も進行中で動物実験において潰瘍の縮小効果を認めている<sup>4)</sup>。

1) Ali A. Qureshi, Kimberly M. Ross, Rei Ogawa, Dennis P. Orgill.

Shock Wave Therapy in Wound Healing.

Plastic and Reconstructive Surgery Vol 128, Number 6 721-727, 2011

2) Saggini R, Figus A, Troccola A, Cocco V, Saggini A, Scuderi N.

Extracorporeal shock wave therapy for management of chronic ulcers in the lower extremities.

Ultrasound in Med. & Biol., Vol. 34, No. 8, pp. 1261–1271, 2008

3) Serizawa F, Ito K, Kawamura K, Tsuchida K, Hamada Y, Zukeran T, Shimizu T, Akamatsu D, Hashimoto M, Goto H, Watanabe T, Sato A, Shimokawa H, Satomi S.

Extracorporeal shock wave therapy improves the walking ability of patients with peripheral artery disease and intermittent claudication

Circ J. Vol76(6):1486-93,2012.

4) D Hayashi<sup>1</sup>, K Kawakami, K Ito, K Ishii, H Tanno<sup>1</sup>, Y Imai<sup>1</sup>, E Kanno, R Maruyama, H Shimokawa, M Tachi

Low-energy extracorporeal shock wave therapy enhances skin wound healing in diabetic mice: a critical role of endothelial nitric oxide synthase.

Wound Repair and Regeneration, Vol 20(6):887-95, 2012

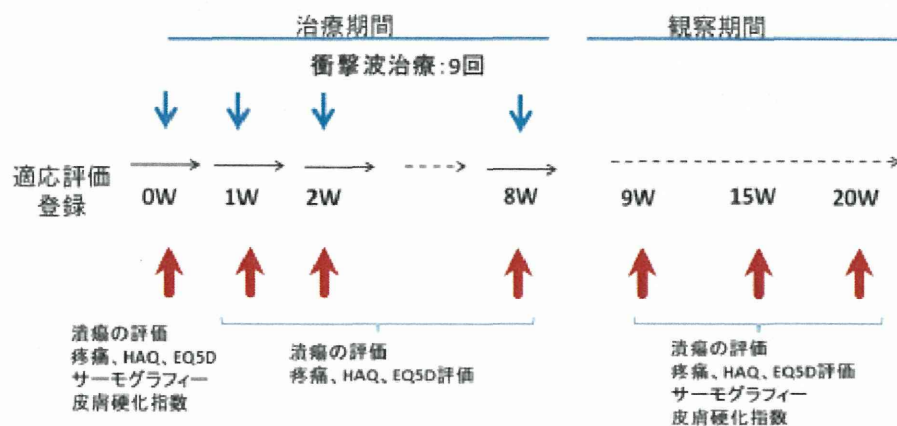
## 2. これまでに得られているデータのまとめ

現在、東北6県の主要膠原病診療施設にて、SSC、SLE、MCTDにおける皮膚潰瘍の自然歴レジストリー研究を行い、当院においてはPOC試験として現在潰瘍性病変に対する衝撃波療法による治療を行っている。試験の概要及び、現在進行中であり全てのデータではないが、現時点で得られたデータでの結果を以下にまとめて提示する。

### A:POC試験概要

#### 1) 研究デザイン

単施設、非盲検試験



#### 2) 研究目的

強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデスに伴う難治性皮膚潰瘍に対する低出力の衝撃波療法の効果・安全性を検討する。

### 3) 対象者適格基準

#### (1) 対象患者

登録時に選択基準を満たし、除外基準に抵触しない患者

#### (2) 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

#### (3) 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

### 4) 研究計画

#### (1) 治療期間

体外衝撃波治療装置を用い、週 1 回ずつ 9 回(0W-8W)、両手足計 70 か所に衝撃波（照射回数は 1 か所につき 100 回、最大毎秒 4 回。出力は 0.08~0.25 mJ/mm<sup>2</sup>）を照射する。

#### (2) 観察期間

衝撃波治療後、経過観察を行う(9W、15W、20W)

### 5) エンドポイント

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。

#### (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、m Rodnan TSS 指数による皮膚硬化の程度
- ・ 有害事象発現率



## B:自然歴レジストリー研究概要

対象者適格基準は POC 試験と全く同一として、当院を含む東北 6 県 20 施設から衝撃波療法を行わない症例を（現時点で 23 症例）登録した。（うち解析終了患者 14 例）主要評価項目は潰瘍の数（5mm 未満、5mm 以上）とし、副次評価項目として主観的疼痛評価（VAS）、機能障害程度評価（HAQ）、QOL 自己評価（EQ-5D）を設定した。評価時期は来院時の任意とした。

## C:研究結果

### i)患者背景

表 1 に POC 試験に登録した皮膚潰瘍患者の背景、表 2 に自然歴レジストリー患者背景をまとめた。POC 試験登録患者は男性 1 人、女性 8 人で、年齢は 26 歳から 79 歳（平均 50.6 歳）、皮膚潰瘍の基礎疾患としては 9 人全員が SSC であった。一方、自然歴レジストリー登録患者は 14 例全例女性で年齢は 45～67 歳（平均 57.7 歳）であった。また基礎疾患は SSC11 例、SLE3 例であった。

POC 試験においては、経口プロスタグランジン製剤及び抗血小板剤であり 9 例中 5 例に使用され、その他内服薬としてカルシウム拮抗薬、抗凝固薬を使用された患者が存在した。経口プロスタグランジン製剤使用患者の中では、既存治療では効果不十分なために標準治療として認められてはいない薬剤ではあるが、3 例にエンドセリン受容体拮抗薬（ボセンタン：2 例、アンブリセンタン：1 例）が、また 1 例に PDE5 阻害剤（シルデナフィル）が併用療法として投与されていた。また、5 例はプロスタグランジンの点滴製剤（全例アルプロスタジル注射液：週 1-7 回投与）が投与され、うち 2 例は潰瘍の重篤化により入院加療を必要とした。一方、自然歴レジストリーにおいては、経口プロスタグランジン製剤が 14 例 7 例に使用され、その他内服薬としてカルシウム拮抗薬、抗血小板薬を使用された患者が存在した。経口プロスタグランジン製剤使用患者の中では、既存治療では効果不十分なために 1 例に PDE5 阻害剤（シルデナフィル）が併用療法として投与されていた。また、プロスタグランジンの点滴製剤を投与された患者はいなかった。

今回の研究においては、総じて、自然歴レジストリーに比較して、POC 試験には難治の重症例の患者が登録されていた。

### ii)衝撃波療法の治療効果

#### a)潰瘍の数の変化（図 1、図 2、図 3）

POC 試験においては潰瘍に対する衝撃波療法の良好な成績を確認できている。具体的には、治療開始後 9 週間時点で潰瘍の消失を 9 例中 4 例にておいて認めた。また、開始後より期間終了時に潰瘍数の減少を認めていない症例は 2 症例のみであるが、このうちの 1 例では各潰瘍の大きさの大きな減少を認めた。また潰瘍が残存した残り 1 例に関

しては、最終的な潰瘍数の減少は認めなかったが、点滴プロスタグランジン製剤（アルプロスタジル注射液）投与を週3回投与していたものを治療開始直後より中止する事ができており実質的には潰瘍数の増加を抑制したと考えられる。また潰瘍数の変化をみると登録時5.8個であった潰瘍の平均数が治療8週後に平均1.2個へと減少していた。

一方自然歴においては8週の評価時点で潰瘍が消失していた症例は14例中2例のみであった。また、潰瘍消失患者はいずれも発症時の潰瘍数が1個のみの患者であった。潰瘍の平均数の変化は観察開始時3.9個であったものが8週の時点で4.6個と全体としてはむしろ増加した。

#### b)大きな潰瘍の縮小効果（図4）

大きな潰瘍の存在は疼痛、日常生活において数が少なくても多大な影響を与える。本研究においては全体としての潰瘍数の変化のみでなく、5mm以上の直径の潰瘍の改善状況を検討している。結果として、全体的な潰瘍数の減少のみでなく、大きな潰瘍における潰瘍縮小効果を認めている。特に直径1cmを超えるような重篤な潰瘍においても、1カ月という短時間で潰瘍の著明な改善を認めている。図4に代表的症例の治療効果を示した。

#### c)疼痛の改善効果（図5、図6）

潰瘍の大きさ、数と、患者が感じる疼痛が、必ずしも相関をもって改善するとは限らない。本研究においては疼痛の評価を患者による Visual analog scale(VAS)による評価で確認している。VASによる評価においても衝撃波療法実施期間中の疼痛スコアが登録時43.3から8週時点で18.1まで低下しPOC試験においては明らかに改善していることがわかる。

#### 3)現時点での結果に対する考察

多くの症例において、SSCにともなう潰瘍の数の減少、潰瘍の大きさの縮小、更に潰瘍によってもたらされる患者VASで示される疼痛等の状態、更に、これら効果に加えて、一部症例ではプロスタグランジン使用量の減量効果を認め、全ての症例で衝撃波の潰瘍に対する良好な効果を確認できた。確かに強皮症における潰瘍は季節性の変化をみせる場合があり、その効果判定に関しては自然経過による改善との関連を慎重に検討しなければいけないが、その対象として自然歴レジストリーでの評価をおこなった。

自然歴レジストリーにおいては潰瘍発現後8週間の経過においては、潰瘍数の減少などに全体として有意な改善を認めず、現時点での評価としては衝撃波療法の効果が自然経過とは異なる経過で改善を認めていることが示された。

表1

POC試験患者背景

年齢	26～79 (平均 50.625)
性別	男：女 1：8
原病	強皮症 9
潰瘍出現 期間	56～150 日 (平均 93.25 日)
Ca 拮抗薬	2 例
経口 PG 剤	5 例
抗血小板 薬	5 例
抗凝固薬	1 例
点滴 PG 剤	5 例
エンドセ リン受容 体拮抗薬	3 例
PDE5 阻 害薬	1 例
喫煙歴	2 例 (BI 95、560)

表 2	自然歴レジストリー患者背景
年齢	45～67 (平均 57.73)
性別	男：女 0：14
原病	強皮症：全身性エリテマトーデス 11：3
潰瘍出現 期間	1～150 日 (平均 61.9 日)
Ca 拮抗薬	3 例
経口 PG 剤	7 例
抗血小板 薬	4 例
抗凝固薬	0 例
点滴 PG 剤	2 例
エンドセ リン受容 体拮抗薬	0 例
PDE5 阻 害薬	1 例
血流増加 薬未使用	3 例
喫煙歴	2 例 (BI 50、800)

図 1 POC 試験 (総潰瘍数の変化)

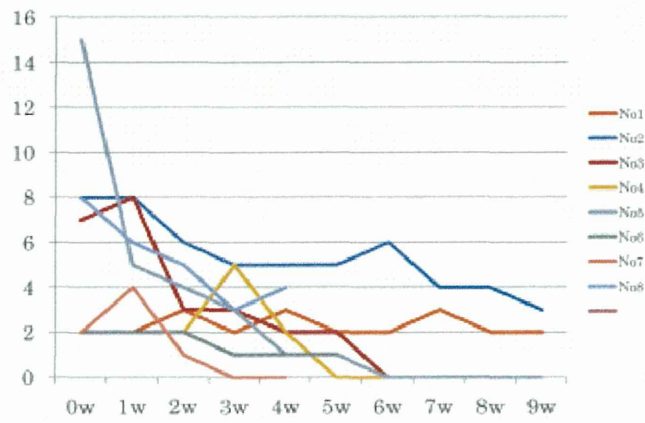


図2 自然歴レジストリー（総潰瘍数の変化）

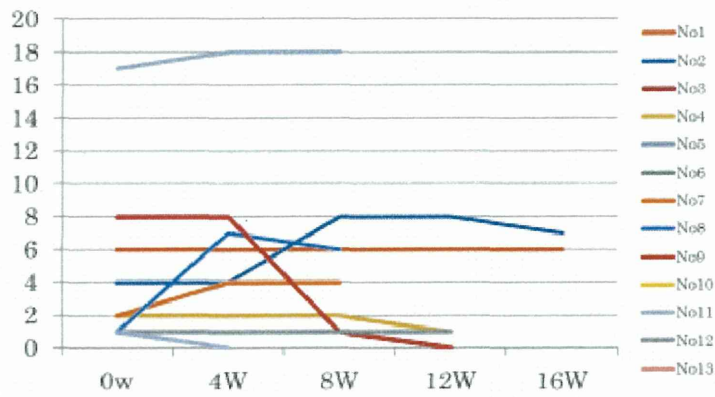


図3 0週、4週、8週における潰瘍数の変化

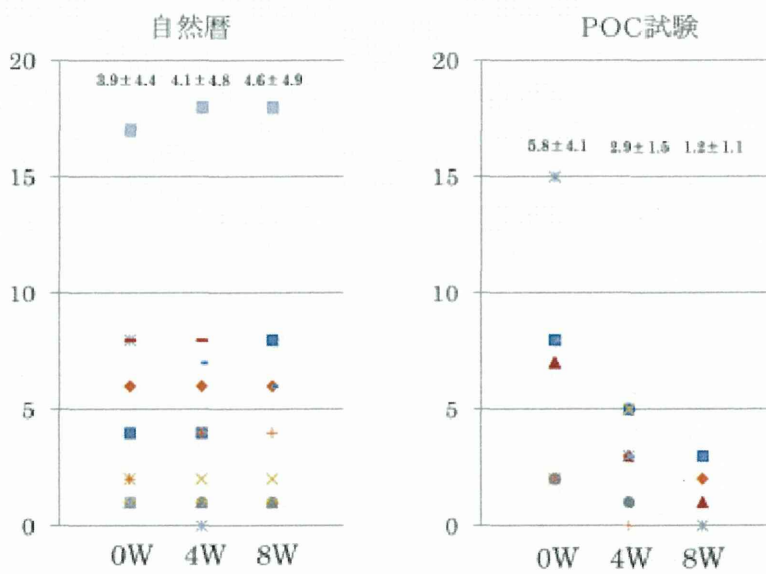
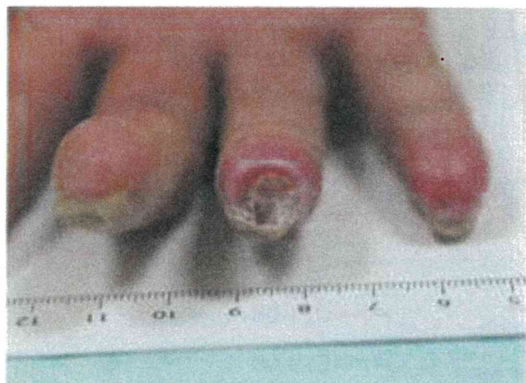


図 4

Case1



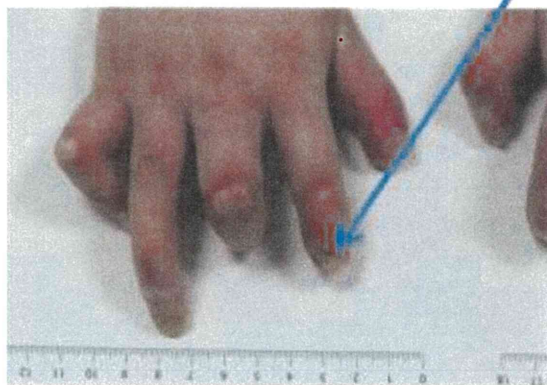
治療前



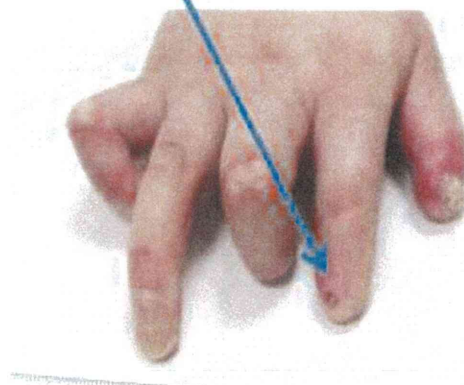
治療3週間後

皮膚潰瘍の改善

Case2



治療前



治療後3週間後

図 5 POC 試験 (VAS の変化)

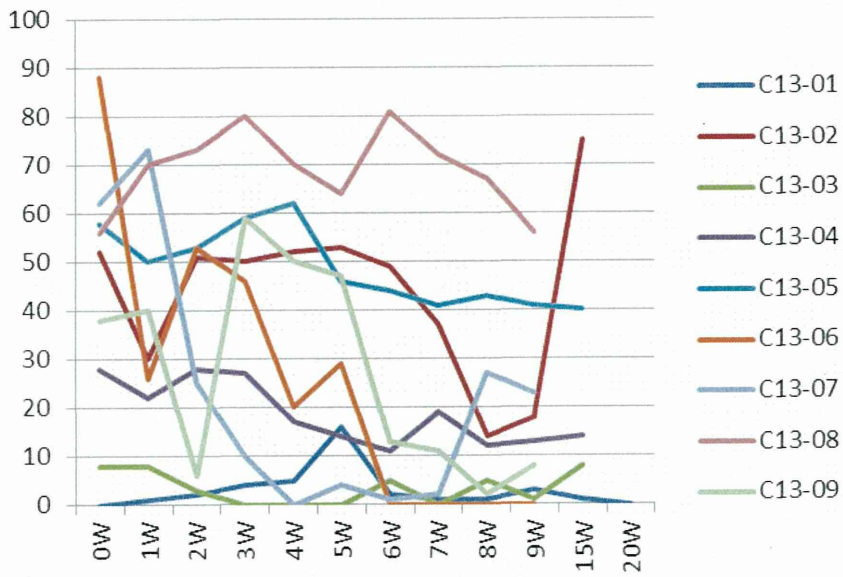
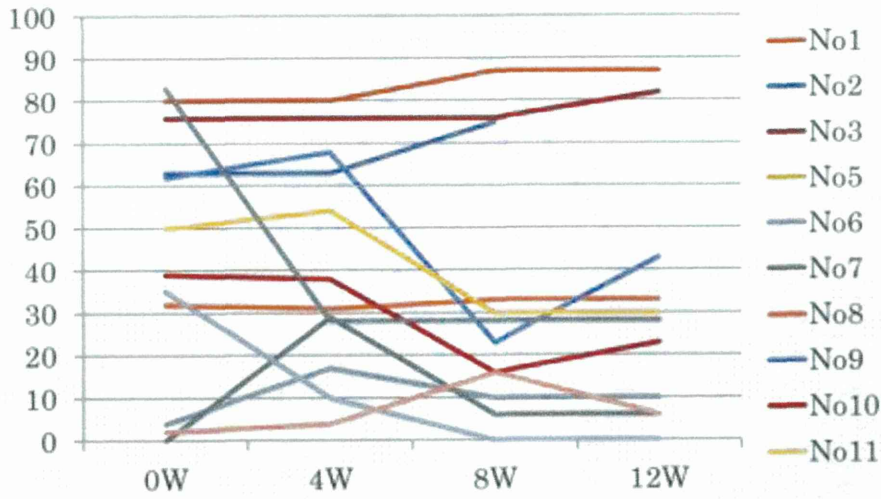


図6 自然歴レジストリー (VASの変化)



### 3. 具体的相談事項

#### (1) 試験デザインについて

治験デザインは、効果の有効性を見るための比較対象として、衝撃波治療群と同一の基準を用いて選択された症例をみる自然歴レジストリーを対照群とした、非ランダム化試験が妥当であると考えられる点について。

#### RCTを行わない理由

##### ①衝撃波療法シヤム効果に関して

RCTを必要とする最大の理由は有効性の評価に関してシヤム効果が否定できない部分があるかという点がポイントと考えられる。衝撃波の潰瘍性病変に対する治療におけるシヤム効果に関する直接的なデータはないが、今回、評価項目として考えている潰瘍数とVAS、EQ5Dに関しては以下の通り考えている。

##### I)潰瘍数に対するシヤム効果

衝撃波治療によるシヤム効果は、機械を潰瘍近辺に当てただけのシヤム効果というよりは、精神的な要素によるシヤム効果であると考えられる。従って、これまでの報告で潰瘍数、潰瘍の程度などに対してどの程度精神的要素が影響するのかということでシヤム効果を予測できると考えられた。強皮症の潰瘍性病変に特化した疫学研究のなかでMerkelらは5)、281人の中等度から重度のレイノーを持つ強皮症患者に対してAIMS2を使用して精神的要素と潰瘍出現のあるなしの関連を統計的に解析している。これによると指尖潰瘍の出現と精神的な要素の間には有意な関連はない事が示されている。これらの事実より、シヤム効果による精神的影響から実際の潰瘍数の変化に影響がおこる可能性は低いものと考えられる。

##### II)患者VAS、EQ5Dによる評価に対するシヤム効果

患者VAS、EQ5Dは精神的な影響を大きく受ける項目であることは明らかである。これら項目を自然歴と比較する上では比較時にシヤム効果の影響を完全には排除できないと考えられる。ただし、これら治療によるシヤム効果は、特に治療直後に大きくあらわれる事が予想される。本治験における患者評価のタイミングは治療直後の評価ではなく、治療後1週間後の次の治療直前におこなわれる。従って、治療直後に得られるシヤム効果に比較すればシヤム効果の影響は低い可能性が高いと考える。

##### 5) P A. Merkel et al.

Measuring Disease Activity and Functional Status in Patients With Scleroderma and Raynaud's Phenomenon

ARTHRITIS & RHEUMATISM 46 (9) 2410-2420 2002

##### ②自然歴研究を対照とする妥当性

強皮症における潰瘍は季節性があり、冬季に悪化し温かくなると軽快するため、衝撃波の

有効性を確認するためには何らかの対照が必要である。今回の治験においては、2重盲検試験ではないものの、自然歴研究における患者を治験レベルのデータ管理しながら対照におくこととしている。2重盲検ではないが、患者選択のための選択基準、除外基準を自然歴の群及び衝撃波療法を受ける群において同一に設定する事により、特定の偏った病態をもった患者のみが衝撃波療法群に入らないように出来ると考えている。また、評価項目、評価時期も自然歴群と被験群において同一とした検討をすることにより、評価においても偏りが生じないように設定する。自然歴研究においては、通常その患者さんにとって、最も妥当と考えられる加療を主治医が選択するため、本治験の効果を通常治療と比較する事となると考えている。

### ③本治験をRCTとして設計する際の問題点

本治験に関する衝撃波療法のために使用する機器は、ハンドピースのカップリング膜とスタンドオフの間の部分に、衝撃波を吸収する緩衝材を挿入する事ができる構造になっている。この緩衝材を使用し衝撃波が患部に到達できなくすることにより、シヤム療法を行うことができるオプションが設定されている。しかしながら、実際にこの装置を使用する際には、ハンドピース部に挿入する緩衝材の存在が目視で確認出来るため、治療を行う術者には衝撃波が出ているかでないかがはっきりと分かる状態になる。また、衝撃波が出ている場合被験者には衝撃波のあたっている感覚が分かるため、現実として、衝撃波が当たっているかどうかの判定ができる。更に、患者と接する評価者は患者より、治療による感想などの情報を得るため治療群か対照群か分かってしまう可能性が高い。(少なくとも分かろうという意志が入ればどちらかを判定する事は容易である。)上記の理由から、この装置を利用する限りにおいては厳密な意味での二重盲検試験は事実上不可能である。

## (2) 患者選択について

### ①対象疾患

POC 試験においては、強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデスの3疾患における潰瘍性病変を対象としていたが、POC 試験及び自然歴研究における選択された疾患を検討すると、80%程度症例は強皮症に限られることが判明した。こうした実態より、今回の治験においても、強皮症以外の疾患が登録される可能性は少なく、本治験においては強皮症に伴う潰瘍のみを対象とすることとした。

### ②選択基準について

POC 試験においては、新規潰瘍が出現した例は全て選択出来る選択基準となっていたが、本治験においては通常加療において難治性である潰瘍に絞った選択基準とすることとした。この目的を満たすための選択基準として次の2つの項目のいずれかを満足する患者とした。すなわち下記 i) ii) のいずれかを満たすものとした。

i) 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



ii) 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28日間使用しても潰瘍が消失していない患者

\*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さす。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。

ii) の項目に関して新規治療として28日間の治療において潰瘍が消失しなかった症例としたが、治療28日間の設定根拠に関しては以下のように考えた。全ての薬剤について既存薬剤の効果ある症例がどの程度の期間で効くのかに関して根拠を設定するのは困難であるが、点滴PG剤については効果と期間についてのいくつかの論文がある<sup>1,2)</sup>のでこれを参考にした。これらの論文においては、潰瘍の消失を評価項目とした治療効果判定をおこない点滴PG剤の治療効果は21日<sup>6)</sup>から28日<sup>7)</sup>で十分に得られていることを示している。従って、一か月以上たった後にも効果が出てくる可能性を完全には否定できないが、この期間で効果が十分でない症例に関しては、少なくとも効果不十分例として治療対象として設定できると考えた。また、この項目に関しての設定は自然歴研究と同一であり、自然歴研究との比較になる点からも、この時点での登録によって衝撃波療法の有効性を評価できると考えた。更に観察期間に関しては一か月以上の経過観察期間を設けてしまうと、潰瘍出現からの期間を考えた際、治療開始から終了までの期間に観察期間分の1~2カ月が加わり、潰瘍出現よりの総期間が長くなる。このことにより、評価時期が潰瘍自然改善の時期に重なってくる可能性があり、逆に評価に影響がでることが考えられる点などより上記基準を妥当と考えた。

6)佐々木毅、玉手英一、無量井泰、高井修、吉永馨

膠原病に伴う末梢循環障害に対するLipoPGE1ショット静注療法  
基礎と臨床 Vol20 No6 391-397 1986

7)A KAWALD, GR. BURMESTER, D HUSCHER, C SUNDERKÖTTER and G RIEMEKASTEN

Low versus High-dose Iloprost Therapy Over 21 Days in Patients with Secondary Raynaud's Phenomenon and Systemic Sclerosis:A Randomized, Open, Single-center Study

The Journal of Rheumatology 35:9 1830-1837 2008

### ③除外基準について

基本的に衝撃波療法は安全性の非常に高い治療であることが確立しており、安全性の面より除外しなくてはならない患者は少なく、ほとんどの全身状態の患者に適応できると考え局所の感染症合併例を除外基準とした。また、有効性評価に影響する可能性のある要素

として、新たに潰瘍治療のために使用する薬剤をはじめた場合には、28 日間の期間治療し、その有効性が確認出来た後でないと治験に登録出来ない基準とした。

#### ④併用薬剤について

治験前に開始されている治療に関しては、変更せず治療を併用しながら継続する事とした。また治験開始後の潰瘍改善を目的とした薬剤の追加は、治験開始後 28 日後より可能とした。これにより衝撃波療法に関する追加療法による部分のみの効果を評価することが可能となる。

一方自然歴群においては、登録後も、通常診療で考えられる、最も妥当な治療を行うこととした。

#### (3) 衝撃波療法の施行回数、施行部位について

衝撃波療法の試行回数であるが、前述の評価時期で述べた POC 試験の結果を踏まえ週一回 8 回を施行回数とした。その根拠は評価時期の根拠と重なるが、6 回目までの照射で効果がある症例が多い事から 6 回以上の施行は必要と考えられ、また一部症例においては 8 回目までは衝撃波治療により改善傾向が継続する症例があり、かつまた自然歴の結果よりは 12 から 16 週目になると自然軽快傾向になる潰瘍が増加することより治療施行回数は 8 回と設定した。また今回の衝撃波療法を行ったほとんどの症例で潰瘍出現部位は手のみであること、また、足に対する施行は患者にとっても時間等で負担になっていることなどを考え評価部位は手のみとすることが妥当と考えられた。手における照射部位としては、潰瘍存在部位のみでなく、その新規血管増生が起こるという理論的機序から、潰瘍出現の予防効果も期待が持てる事より別紙に示す通り手全体及び前腕にも照射することとした。足に潰瘍がある症例に関しては潰瘍部位に限定して照射する事をオプションとして可能とした。

#### (4) 主要評価項目、副次評価項目及びその評価時期について

主要評価項目としては潰瘍の数の変化が有効性の評価として妥当であると考えた。治療介入群と自然歴の両群において登録時及び登録後 8 週目における総潰瘍数を評価してこの数の平均値の変化を主要評価項目とした。8 週目を評価する時期とした理由は i) POC 試験の結果をみる限り治療中、潰瘍は徐々に改善していき 6 週目程度で潰瘍が消失する症例が多かったが症例によって 8 週目まで改善傾向が継続する症例があること、ii) POC 試験での結果より治療終了後の潰瘍改善に対する持ち越し効果はほぼなく、終了後数週間後までの潰瘍改善傾向の延長は期待できない可能性が高いこと、iii) 自然歴の結果よりは 12 から 16 週目になると自然軽快傾向になる潰瘍が増加すること、の 3 点より評価時期としては登録開始後 8 週目が妥当であると考えた。持ちこし効果が期待できない事より治療終了後は登録開始 12 週目まで評価して観察期間も終了とする。

副次評価項目として一つ目は大きい潰瘍の数の変化をあげた。小さい潰瘍よりも大きい潰瘍は患者にとって日常生活に及ぼす影響は大きい。そのため単純に全体の数で評価するよりも、比較的大きな潰瘍の存在を評価する事は重要になる。最大径 5mm以上の潰瘍が存在する場合、この大きさの潰瘍の数が減少する事を評価する事で、大きな潰瘍の存在に対する評価項目とした。この評価項目に関しても自然歴の調査における評価が可能な項目であり、自然歴を対象とした評価が可能である。2つ目の副次評価項目として最大潰瘍の、潰瘍の大きさの縮小率をあげた。実際の症例における潰瘍の起こり方として、小さい潰瘍がたくさん出来る潰瘍出現様式とは別に、大きな潰瘍が 1-2 個だけ出来る出現様式も比較的多くの症例にて認められる。こうした症例においては潰瘍の数としての変化が少なくとも、一つの潰瘍の大きさが大きく縮小するだけで患者にとっての有効性に対する評価は大きい。従って大きな潰瘍が小さくなる事を評価項目の一つとして設定する事は重要であると考えた。潰瘍の大きさとしては潰瘍の最大径を評価することとした。なお、潰瘍の評価に関しては、診療時の目視による評価のみでなく、スケールを横においた潰瘍の写真を必ず撮影する事とし、後から潰瘍の改善の仕方を評価可能とするようにした。3つ目の副次評価項目としては疼痛の VAS による変化をあげた。患者にとっての最も重要な対応を必要とする症状は潰瘍の大きさよりも疼痛であるので、この評価項目は重要である。VAS による評価も自然歴研究でも評価が可能であり、これも自然歴を評価対象として使用できる。4つ目の副次評価項目としては EQ5D 及び HAQ をあげた。この評価も自然歴研究でも評価が可能であり、これも自然歴を評価対象として使用できる。5つ目の副次評価項目として、潰瘍数のみでなく、潰瘍の改善した患者数の割合を設定する事を考えている。具体的には 20%改善の患者数、50%改善の患者数等の設定を考えている。6つ目の副次評価項目として新規潰瘍の出現数を設定した。今回の治験においては衝撃波を潰瘍出現部位以外にも使用しており、潰瘍の新規発生の予防効果を期待できると考えている。

#### (5) 症例数及び統計処理方法について

統計学的推測における有意水準は両側 5%とする。

##### 目標登録症例数およびその設定根拠

目標登録症例数：各群（衝撃波療法群及び自然歴群）30例（計60例）

設定根拠：自然歴レジストリー研究及び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療開始後8週後における潰瘍の数の変化（治療後と治療前の差）について、衝撃波療法グループ（本試験）、自然歴グループ（自然歴レジストリー研究）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。

##### 主要評価項目の解析

主要評価項目である潰瘍数の治療前後の変化量および変化率について、各群における平均値およびその差を推定するとともに、t検定を用いて群間比較を行う。

#### 有効性の副次評価項目の解析

種々の評価項目の治療前後の変化量および変化率、VAS、HAQ、EQ5Dなどの連続データについては、主要評価項目と同様の解析を行う。

#### 安全性の評価項目に関する解析

各群における有害事象の発生割合や重症度の分布を推定し、群間比較を行う。臨床検査値、バイタルサインは、治療開始前及治療（中）後または中止時の経時的な要約統計量を示し、群間比較を行う。

#### (6) 他施設の既存治療の患者を比較対象群として組み入れることに関して

他施設の既存治療の患者を比較対象群とする非ランダム化試験が妥当とされた場合、既存治療の患者を比較対象群に組み入れるにあたって、症例数を確保するために多数の医療機関（最大20施設程度）に協力を仰ぐ必要がある。本プロジェクトにおいて、全ての協力施設についてGCP準拠の治験として実施した場合、モニター及びCRC確保のための資金不足により、治験自体が実施困難となる可能性も想定される。施設を限定した運用を考えた場合、衝撃波療法施行施設においても並行して自然歴患者をみるプロトコールとしてよいかに関しての御意見を伺いたい。