

永野 泰夫	株式会社マイクロン 信頼性保証部 部長 TEL：03-6268-0307	監査業務
-------	--	------

## 7. データセンター、登録センター

氏名	機関名、部署・所属、役職、所在地、電話・FAX 番号	治験において果たす役割
齋藤 奈緒 高橋 睦	東北大学病院臨床試験データセンター データマネージャー 〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1 TEL:022-717-7137 FAX:022-717-7580	被験者登録 データ管理

## 8. 統計解析

氏名	機関名、部署・所属、役職、電話番号	治験において果たす役割
山口 拓洋	東北大学大学院医学研究科医学統計学分野 教授	統計解析責任者

## 9. 治験調整事務局

名称	所在地、電話・FAX 番号	治験において果たす役割
東北大学病院臨床 研究推進センター	〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1 TEL:022-717-7136 FAX:022-274-2522	治験調整医師の支援

## 10. 治験機器提供者等

施設名	所在地、電話・FAX 番号	治験において果たす役割
ストルツメディカ ル株式会社	〒102-0071 東京都千代田区富士見 2 丁目 7 番 2 号 ステージビルディング 8 階 TEL: 03-5215-2830 FAX: 03-6380-8633	デュオリス SD1 の GMP 生産 デュオリス SD1 の納入 デュオリス SD1 の安全性情報の 提供

## 11. 効果安全性評価委員会

氏名	機関名、部署・所属、役職、電話番号	治験において果たす役割
宗像 靖彦	宗像靖彦クリニック 院長 TEL: 022-716-6251	本治験の進行・継続の適否・安 全性データ及び重要な有効性エ ンドポイントを評価
宮崎 真理子	東北大学病院 TEL:	
菊地 克子	東北大学病院 皮膚科 TEL:	

12. メディカルライティング

名称	所在地、電話・FAX 番号	治験において果たす役割
		総括報告書の作成支援

## 強皮症の診断基準；アメリカリウマチ協会による

Arthritis Rheum 23: 581, 1980

【大基準】	MCP (中手指節) 関節よりの近位におよぶ硬化
【小基準】	1. 指の硬化(MCP 関節よりの遠位、sclerodactylia)
	2. 指尖の陥凹癬痕または軟部組織の消失
	3. 両側下肺野の肺線維症

大基準、または2つ以上の小基準を満たすものを強皮症と診断する。

## 全身性硬化症 (SSc) の分類基準 (ACR/EUAR2013)

両手足の MCP 関節より近位の皮膚硬化がある場合はこれで十分である。手指を含まない皮膚硬化の場合は分類基準を適応しない。強皮症と似ている疾患（腎性全身性線維症、全身性斑状強皮症、好酸球性筋膜炎、糖尿病性浮腫性硬化症、硬化性粘液水腫、紅痛症、ポリフィリン症、硬化性苔癬、移植片対宿主病、糖尿病性手関節症など）には適応しない。

項目	
1	手指の皮膚硬化（高得点の方をカウント） 腫れぼったい指（2点）、MCP から PIP までの指の硬化（4点）
2	指尖部病変（高得点の方をカウント） 指尖部潰瘍（2点）、指尖部陥凹癬痕
3	毛細血管拡張症（2点）
4	爪郭部の毛細血管異常
5	肺動脈性肺高血圧症、及びもしくは間質性肺疾患（2点）
6	レイノー現象（3点）
7	強皮症関連抗体（3点） 抗セントロメア抗体、抗トポイソメラーゼ (Scl70) 抗体、抗 RNA ポラメラーゼⅢ抗体 のいずれか

\* 7項目の合計9点以上で全身性硬化症と分類する。

*\*van den Hoogen F et al.2013 classification criteria for systematic sclerosis : an american college of rheumatology/european league against rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum.2013 65(11):2737-47, Ann Rheum Dis.2013 72:1747-55*

# 患者さんへ

## 「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」のご説明

臨床試験実施計画書番号： C-13

東北大学病院同意説明文書：第 2.2 版

作成日：2014 年 2 月 25 日

## 目次

はじめに .....	3
1. この治験の背景について .....	5
2. 衝撃波治療について .....	5
3. 治験の内容について .....	6
1) 治験の目的について .....	6
2) 治験への参加基準 .....	6
3) 参加予定期間 .....	7
4) 実施予定期間と参加予定者数 .....	7
5) 治験の方法及び観察・検査スケジュールなど .....	7
6) 治験参加により予想される利益と起こるかもしれない不利益 .....	18
4. この治験に参加しない場合の他の治療方法について .....	19
5. 治験への参加の自由と同意撤回の自由について .....	20
6. 個人情報の保護・試験結果の取扱いについて .....	20
7. 利益相反（企業等との利害関係）について .....	21
8. この治験により健康被害が発生した場合の対応について .....	21
9. 治験への参加が中止となる場合について .....	22
10. この治験に関して新しい情報が得られた場合の対応について .....	23
11. 治験に関する費用について .....	23
12. あなたに守っていただきたい事項について .....	24
13. 担当の医師の連絡先および相談窓口について .....	24

## はじめに

新しい医療機器が一般に使われるようになるためには、まず動物による試験と機器の性能試験が行われ、効果や耐久性、生体に及ぼす影響などが十分に確認されます。その後、実際に患者さんに使用していただき、「その新しい機器の候補が病気に対してどれだけ効くか（効果・性能）」と「どのような種類の副作用や不具合が、どの位の割合で起こるのか（安全性）」をさらに詳しく調べます。このような患者さんに参加していただき行われる臨床試験のうち、特に国（厚生労働省）に医療機器として認めてもらうために行われる試験を「治験」と呼び、またこの時に使われる新しい医療機器の候補などを「治験機器」といいます。したがって、「治験」には病気の治療だけではなく、試験的、研究的な側面があります。

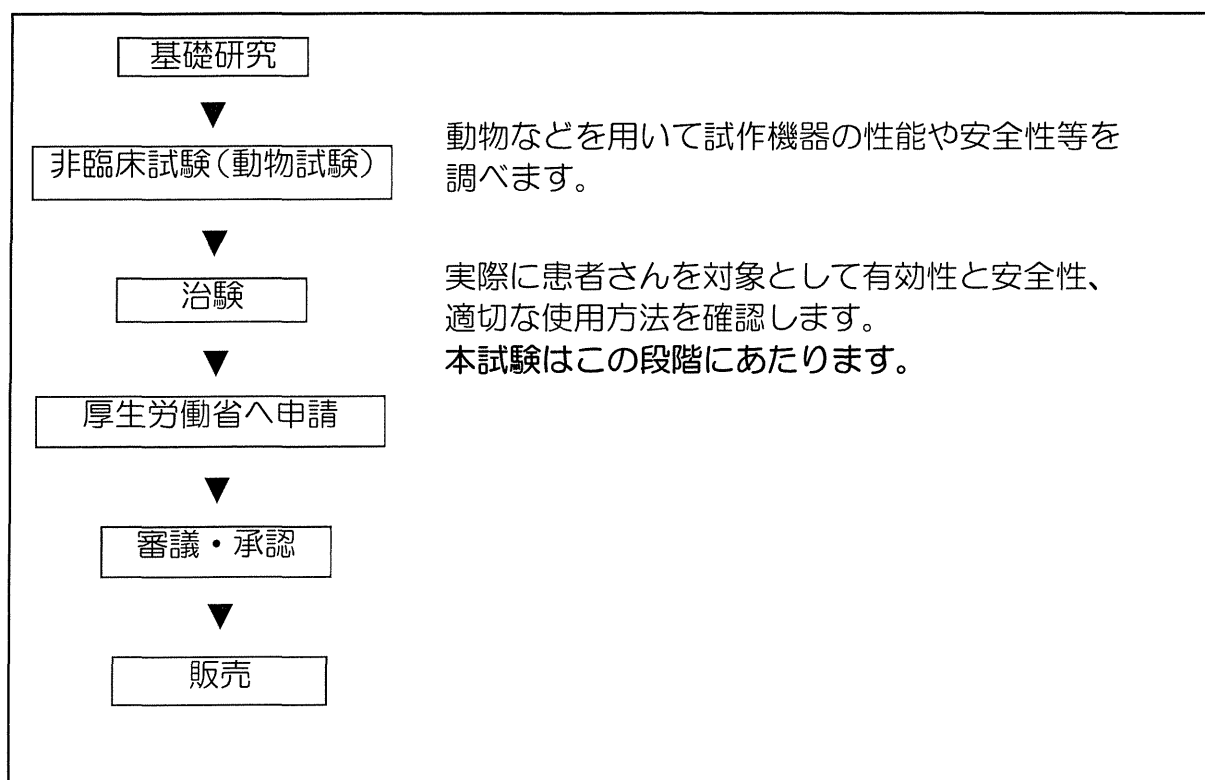
「治験」は薬事法や国が定めたルールに従って行われ、これらの結果を厚生労働省が審査した後、医療機器として承認されれば他の患者さんにも広く使ってもらえるようになります。今、病院で使用されている医療機器も、先人の協力によって「治験」という段階を経て厚生労働省の承認が得られました。

なお、これから説明する治験については、参加される患者さんが不利益を受けないよう、病院の治験審査委員会※（治験について審査する委員会）により十分検討され、実施を承認されております。

※ 治験審査委員会：患者さんの安全を守る立場から、試験の実施や継続について、専門家や専門外の方々により科学的および倫理的観点から審議を行い、医療機関の長に意見を述べる委員会です。このたび、平成 21 年 4 月 1 日以降に開催される治験審査委員会については本委員会の手順書、委員名簿、委員会の議事要旨等の情報を広く公開することが国により定められました。これらの情報をお知りになりたい場合は臨床研究推進センター・臨床研究実施部門までお問い合わせください。なお、下記のホームページにもこれらの情報が掲載されていますのでご参照ください。

- ・ 名称：国立大学法人東北大学 東北大学病院 治験審査委員会
- ・ 設置者：国立大学法人東北大学 東北大学病院 病院長
- ・ 所在地：宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1
- ・ ホームページアドレス：<http://www.crieto.hosp.tohoku.ac.jp/>

## <医療機器の開発の一般的な進め方>



なお、この治験は医師が自ら企画し、実施するもので「医師主導治験」といいます。社会的に必要性の高い治療法でありながらも、採算性等の理由で、企業による医療機器の開発がなかなか進まないことがあります。そういった場合、医師主導治験を行うことによって治験機器の有効性や安全性を検証し、厚生労働省の承認を得て初めて、待ち望んでいる患者さんに医療機器として使用していただけるようになります。

## 1. この治験の背景について

強皮症は代表的な膠原病のひとつで、皮膚や肺等の内臓で結合組織の増生が起こるとともに、レイノー症状を特徴とする血管病変を認めます。レイノー症状は、寒冷刺激（冷たい水に触れる、夏期クーラーの強く効いた部屋に入るなど）や精神的刺激で、手足血管が収縮し血行障害を起こす現象で、手指の重度の血流不足によって、皮膚に潰瘍ができることがあります。強皮症の皮膚潰瘍に対しては、これまで既存の免疫抑制療法、抗凝固療法では十分な改善が見られませんでした。このような患者さんに対して、弱い出力の衝撃波を皮膚に当てることにより、皮膚潰瘍を治療する新しい治療法を東北大学病院血液・免疫科で開発しようとしています。

## 2. 衝撃波治療について

体外衝撃波治療は、尿管結石に対する結石破碎治療として20年前から広く使われています。東北大学病院循環器内科では、非常に弱い出力の衝撃波を狭心症モデル動物の心臓に照射すると、その部位の毛細血管数が増加して、心筋の血流や収縮力が改善することを確認しました。さらに重症狭心症患者さんを対象に臨床試験を行い、2010年7月から、先進医療として治療がおこなわれています。強皮症の患者さんの皮膚潰瘍に対しても衝撃波治療を行うことにより、毛細血管の発達が促され、血流が改善して潰瘍がよくなる可能性があります。

なお、今回の治験の使用機器であるデュオリスSD1は、国内では未承認ですが、ヨーロッパなどで難治性潰瘍の治療装置として承認されています。

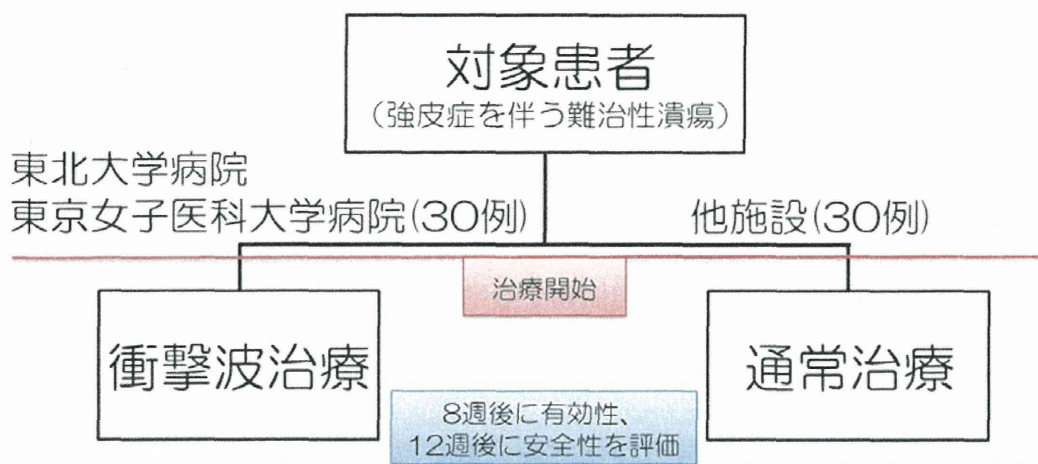


### 3. 治験の内容について

#### 1) 治験の目的について

今回の治験では、強皮症にともなう難治性潰瘍のある患者さんを対象として、治療用に設定した弱い出力の衝撃波を皮膚に当てる方（衝撃波治療群）と、衝撃波治療を行わない通常治療の方（通常治療群）との難治性潰瘍の様子などを比較することによって、治験機器による衝撃波治療の有効性と安全性を調べることを目的としております。

### 治験のデザイン



#### 2) 治験への参加基準

治験に参加いただけるのは、以下の項目にあてはまる方です。しかし、同意いただいた後でも検査の結果によっては、参加いただけない場合もありますのでご了承ください。

以下の項目に該当する方がこの治験に参加いただけます。

- (1) 同意取得時に 18 歳以上の方
- (2) 治験参加について本人から（未成年者の場合は親権者も）文書で同意が得られる方
- (3) 強皮症と診断されている方
- (4) 下記の 2 項目のいずれかを満たしている方

①潰瘍改善を目的としたくすりをつかっていて新しい潰瘍ができた方

②皮膚に潰瘍があらわれた後、新たに 1 種類以上の潰瘍改善を目的としたくすりを 4 週間を超えてつかっても潰瘍が消失していない方

また、以下の項目に該当する方はこの治療に参加いただけないことになっています。

- (1) 登録前 4 週間以内に、新しい潰瘍改善のくすりを始めた方
- (2) 重篤な心機能障害、呼吸機能障害を合併している方
- (3) 衝撃波治療部位に感染性疾患を合併している方
- (4) 妊娠中、授乳中、本試験の衝撃波治療期間中に妊娠を希望する方
- (5) 他の臨床試験に参加中の方(通常治療群の方のみ、すべての観察や検査が終われば、ご本人の希望で治験治療群に参加することができます)
- (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方

### 3) 参加予定期間

この治験にご協力いただくために必要な期間は、同意をいただいた後、衝撃波治療群の方は、治験機器治療期間 7 週間、後観察期間 5 週間の計 12 週間(同意後最長 16 週間)、また、通常治療群の方は観察期間 12 週間(同意後最長 16 週間)となります。

### 4) 実施予定期間と参加予定者数

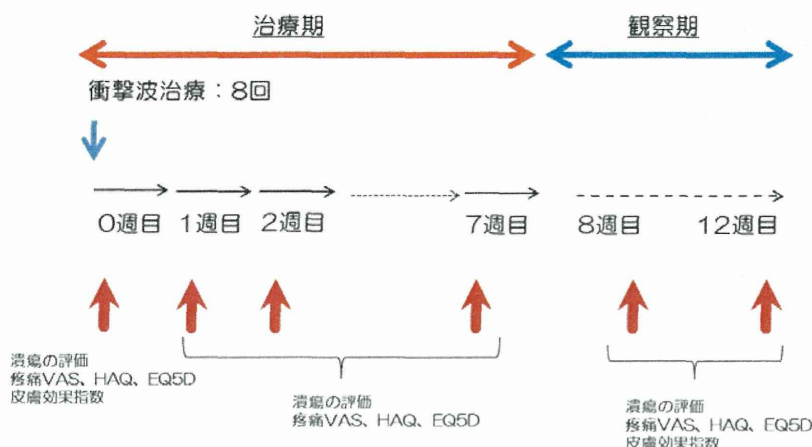
この試験は、2013 年 11 月から 2015 年 3 月まで行われ、衝撃波治療群 30 名、通常治療群 30 名、合計 60 名の患者さんの参加を予定しております。東北大学病院と東京女子医科大学病院に通院されている患者さんには治験機器による治療を、他の医療機関に通院されている患者さんには通常の治療を行います。

### 5) 治験の方法及び観察・検査スケジュールなど

## (1) 治験の方法

### < 衝撃波治療群 >

今回の治験では、各検査の結果から参加いただけるかどうか確認した後に、治験機器による衝撃波治療を開始します。



衝撃波治療の期間を治療期といい、1回あたり約60分の治療を1週間ごとに8回行います。1回の治療では、両手にそれぞれ20か所、計40か所に照射を行います。その後、最終治療1週間後、同5週間後の診察時に経過を観察します。足にも潰瘍がある場合は、両足にそれぞれ15か所、計30か所に照射を行います。両足に規定されている照射野以外に潰瘍が存在する場合には、あなたの希望により、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ことができます。



治療には痛みを感じることもあるかもしれませんが、苦痛を伴うような痛みはないので麻酔は使わずに行います。必要があれば、治療の途中でトイレに行くこともできます。治療

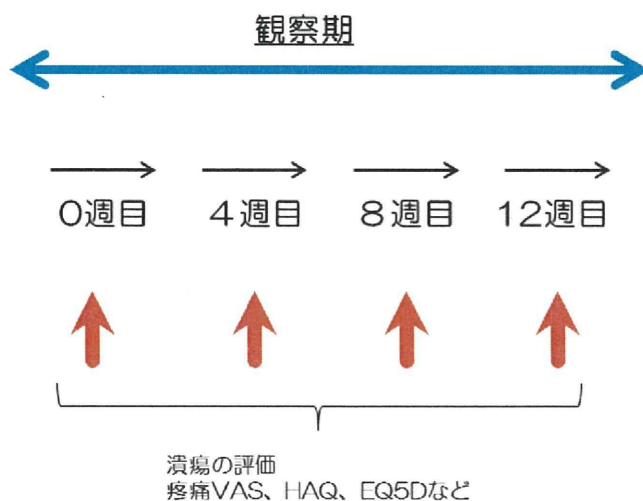
の期間中、これまで服用していた薬は継続していただけます。



試験への参加は冬期間になると想定されますが、1年目に衝撃波治療群に参加した方は、2年連続で衝撃波治療群に参加することはできません。

### <通常治療群>

東北大学病院と東京女子医科大学病院以外の医療機関に通院されている患者さんには、治験機器を使わない通常の治療を行って、4週間ごとの診察時に経過を観察します。



なお、試験への参加は冬期間になると想定されますので、1年目に通常治療群に参加した方は、2年目に衝撃波治療群に参加することが可能（実施施設は東北大学病院と東京女子

医科大学病院) となります。

## (2) 観察・検査スケジュールなど

治験参加期間中に実施される検査内容等については次ページの表の通りです。

なお、スケジュールにない日でも、あなたの病状から必要があると判断された時には追加の検査を受けていただくこともありますので、ご協力ください。

また、治験参加を途中でやめた方の中で、治験機器による治療を一度でも受けた方の場合は、健康状態や衝撃波治療の安全性を確認するために、中止した時に診察や検査をうけていただくことがあります。





潰瘍の大きさと数を治療前後、時間経過で比較するために、潰瘍の大きさと数を測定します。

- 潰瘍の写真

潰瘍の様子を治療前後で比較するために、潰瘍のある手の（足に潰瘍がある場合は足の）表・裏と潰瘍部分の写真を撮影します。

### ③ 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）：痛みの程度や日常生活について、生活の質に関するアンケートに答えていただきます。

### ④ m-Rodnan TSS 指数

皮膚の硬化の程度を数値として評価するために、医師が皮膚をつまみ上げ、皮膚の硬さを確認します。

### ⑤ 血液検査（治験治療群）

採血時期と採血量は、スクリーニング時、8W（最多）、12W、中止時は 53 mL、4W は 22 mL です。

- 血液学的検査（\*の項目は、治療期 4W は実施不要、8W は必須としません。）

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\*

- 血液生化学的検査

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（治療期 4W は実施不要、8W は必須としません。）

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

⑥ 血液検査（通常治療群）

採血時期と採血量は、スクリーニング時と 12W、中止時で、各 7mL です。

・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

・血液生化学的検査

AST、ALT、LDH、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、CRP

<衝撃波治療群だけ行う検査>

⑦ 胸部レントゲン

⑧ 12 誘導心電図

⑨ 呼吸機能検査

⑩ 痛み指数（Pain Vision）

腕などに電極パッドをつけて微弱な電気を流し、患者さんが患部の痛みと同程度の刺激と感じる電圧を測定し、数量化します。

⑪ サーモグラフィ

温度を一定にした部屋に入ってもらい、患者さんの体表面の温度分布を画像表示します。

⑫ 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

・妊娠反応検査（必要な場合に行います。）

治験に参加いただけるかどうかを調べるために、妊娠の可能性のある方、閉経後 1 年経過しない方に行います。

⑬ 特殊検査（血液）（治療期 4W には実施しません。）

血中 VEGF、ファーマコゲノミクス

## ファーマコゲノミクスの検査について

この治験の一部として、mRNA（身体の中でたんぱく質を作ることに関係のあるもの）の発現量の検査をお願いしています。

### <mRNA の発現量検査について>

目や髪の色のように親の形質（特徴）が子に伝わることを「遺伝」といいます。この遺伝を担っているのが、デオキシリボ核酸（DNA）という物質です。この DNA が持っている遺伝情報が「遺伝子」と呼ばれているものです。遺伝子には、目や髪の色を決めているものだけでなく、ある種の病気に関係するもの、あるいは薬の効き目（有効性）に関係するものがあります。例えば、ある種の遺伝子は、あなたに薬が投与された場合の体内への吸収や薬が分解されて体外に排出される過程に関係したり、あなたにとって薬が有用なのかどうか、あるいは、特定の薬による副作用が出やすいかどうかといったことに関係していることが知られています。この治験では、血液検査の 1 つとして、衝撃波がどのように作用するかについて理解を深めるための mRNA の発現量検査を行います。

DNA が持つ遺伝情報があなたの特徴となって現れるとき、遺伝情報は mRNA という物質に引き継がれ、ある種のタンパク質をつくるための情報となります。この治験では、衝撃波を照射する前および照射した後のある種の mRNA の量を調べることにより、あなたに衝撃波が照射された場合の効き方に関係すると思われるタンパク質がどのようにつくられるかを調べます。このような薬や医療機器の効き方と遺伝情報との関係を調べる研究を総称して「ファーマコゲノミクス」といいます。

### <mRNA の発現量検査の方法>

この治験で mRNA の発現量を調べる時期はまだ決まっていませんので、mRNA の発現量検査のために採取した血液は病院で保存します。保存期間は、この治験で最初に患者さんから mRNA の発現量検査のための採血をしてから 10 年間です。

また、この治験でどの mRNA の量を調べるかは詳しく決まっています。将来、どの mRNA の量を調べるか決まった時点で、保存してある血液を分析します。

#### <mRNA の発現量検査用の血液提供について>

mRNA の発現量検査用の血液を提供するかどうかについては、あなたの自由意思で決められます。この治験に参加されることを決めた場合でも、mRNA の発現量検査用の血液を提供したくない場合は、その旨治験担当医師にお伝えください。あなたが mRNA の発現量検査用の血液を提供しない場合でも、あなたがこの治験で受ける治療に影響はありません。

mRNA の発現量検査用の血液は、1 回 2.5 mL を計 5 回（計 12.5 mL）採取します。

#### <同意の取りやめと血液の廃棄について>

あなたが血液を提供した後も、あなたはいつでも mRNA の発現量検査用の血液の保存と分析について、同意を取りやめることができます。その場合は、保存してある血液は、あなたのものであると特定できる限りは廃棄されます。ただし、すでに mRNA の発現量検査の分析が行われている場合は、残りの血液は廃棄されますが、分析の結果は治験担当医師などがデータを保管します。

あなたが mRNA の発現量検査用の血液の保存と分析についての同意を取りやめた後も、この治験を継続することができ、この治験で受ける治療に影響はありません。

あなたが、mRNA の発現量検査用の血液を提供された後でこの治験への参加についての同意を取りやめられた場合、mRNA の発現量検査用の血液をそのまま保管するかどうかについても、あなたの自由意思で決められます。

### <予想される利益と不利益>

この mRNA の発現量検査の結果があなた自身の病気に有益な情報をもたらす可能性は非常に低いと考えられます。一方で、この mRNA の発現量検査により、新しい臨床検査の開発に役立ったり、薬による治療が効果的に行われることに役立ったりする可能性があります。なお、mRNA の発現量検査の解析により、現時点では予測できない不利益をあなたがこうむる可能性も否定できません。また、あなたの mRNA の発現量情報を解析することにより、あなたの血縁者の遺伝子情報の一部も明らかになる可能性があります。

### <匿名化の方法>

mRNA の発現量検査用に採取した血液の入れ物には、あなたの氏名やあなたの個人情報は一切記載せず、あなたがこの治験に参加された時点で付けられる被験者番号が記載されます。あなたとこの番号を結びつける対応表は、当病院で厳重に保管します。

### <mRNA の発現量検査結果の開示>

この mRNA の発現量検査の結果について、あなたは知る権利と知らない権利の両方をもっています。

あなたが mRNA の発現量検査の結果をお知りになりたい場合は、治験担当医師からあなたにお伝えします。ただし、この治験の mRNA の発現量検査の分析は、将来的に行う予定であるため、お問い合わせいただいた時点で結果をお伝えできない場合があります。また、この治験の性質上、mRNA の発現量検査の分析が終了していても、この治験のデータの解析が終わるまでは、mRNA の発現量検査の結果をお伝えできない場合もありますので、ご了承ください。

あなたの mRNA の発現量検査の結果は、原則としてあなた以外の方に開示されることはありません。あなたの血縁者が mRNA の発現量検査の結果の開示を希望した場合、原則