

(7) CRF に記載されたデータのうち、下記の項目については治験責任医師又は治験分担医師が CRF へ直接記入する場合は、原資料の有無は不問とする。

- 1) 有害事象の重篤性、治験機器との因果関係等のコメント
- 2) その他、CRF 内のコメント

11.3 症例報告書の提出

治験責任医師は、CRF の原本を提出するとともに、写しを東北大学病院臨床試験データセンターへモニターを介し提出する。

CRF の送付先

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

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

症例報告書に記載されたデータのうち、以下に示す項目については、症例報告書の記載内容をもって原資料とする。

- ・被験者背景における妊娠の有無
- ・妊娠歴
- ・合併症、アレルギー歴の有無
- ・合併症に対する併用薬の有無
- ・既往歴の有無
- ・他の膠原病疾患の有無
- ・治験機器の使用情報
- ・生活歴
- ・職歴・生活状況の有無及び内容
- ・操作性評価、操作性に関するコメント
- ・有効性評価、有効性に関するコメント
- ・安全性に関するコメント
- ・併用薬の有無
- ・中止・脱落の有無、理由、経過・転帰、コメント
- ・有害事象の有無、重篤性、処置の有無、転帰評価日、転帰、治験機器との因果関係の有無およびコメント

12. 費用の支払い

治験期間中のすべての医療費は、被験者が負担する。

12.1 健康被害補償および保険

当該治験の実施に起因して被験者に健康被害が発生した場合には、実施医療機関は治療その他必要な措置を講ずるものとし、実施医療機関および被験者の故意もしくは重過失により生じた場合を除き、治験責任医師が適切な補償を行う。また、当該治験に起因する健康被害であって、賠償責任が生じた場合には、その原因を生じせしめた当事者（治験責任医師、実施医療機関など）の按分に沿って賠償金額を分担する。治験責任医師は、賠償責任および補償責任の履行措置として、保険その他の必要な措置をとるものとする。

12.2 被験者への支払い

治験責任医師は、当該治験に係る被験者の負担軽減費用について、実施医療機関と締結する契約書に基づき、定められた時期に実施医療機関に支払う。

13. 治験実施計画書の逸脱又は変更及び改訂

当該治験の実施に際しては、治験責任医師は、治験実施計画書案を実施医療機関の長を経由して治験審査委員会（IRB）に提出し、あらかじめ IRB の承認を経て実施医療機関の長の承認を得なければならない。

当該治験は治験責任医師と実施医療機関の長の合意のもとに当該治験実施計画書を遵守して実施する。

13.1 治験実施計画書の逸脱又は変更

- (1) 治験責任医師又は治験分担医師は、治験実施医療機関の治験審査委員会（IRB）の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく、治験実施計画書からの逸脱又は変更を行わない。
- (2) 治験責任医師又は治験分担医師は、被験者の緊急の危険を回避する等、医療上やむを得ない場合、IRB の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく、治験実施計画書からの逸脱又は変更を行うことができる。その際には、治験責任医師は、逸脱又は変更の内容及び理由を記載した文書を、直ちに治験実施医療機関の長に提出し、IRB の承認を得る。

13.2 治験実施計画書の改訂

- (1) 治験責任医師は、治験の進行中に治験実施計画書に変更の必要性が生じた場合は、治験調整医師と協議し、治験実施医療機関の長及び治験実施医療機関の長を経由して治験審査委員会（IRB）に速やかに変更報告書を作成する。
- (2) 治験責任医師は、治験実施計画書改訂版、同意説明文書改訂版を速やかに治験実施医療機関の長に提出する。
- (3) 治験責任医師は、IRB の承認を経て実施医療機関の長の承認を得た後に、治験実施計画書改訂版の内容並びに当該同意説明文書改訂版を遵守して治験を行わなければならない。

14. 治験の中止・中断・終了

治験の一部及び全体の中止・中断規定は以下のとおりとし、いずれの場合も中止時点の成績の収集及び解析を行う。なお、個々の被験者の中止基準については、「4.3 中止基準」に記載した。

14.1 治験の中止・中断

当該治験機器の開発の妥当性が否定された場合及び予期せぬ重篤な有害事象が認められ治験の実施が医学的・倫理的に実施不可能と判断された場合等、当該治験の進行中に治験全体を中止又は中断せざるを得ない理由が生じた場合、治験責任医師は治験調整医師と協議し、治験の中止・中断及びその理由の詳細を実施医療機関の長及び規制当局、臨床試験データセンター、臨床研究推進センターに速やかに通知する。実施医療機関の長は治験審査委員会にその旨を通知し、文書で詳細を説明する。治験責任医師又は治験分担医師は、被験者にその旨を通知し、適切な治療及び事後処理を保証する。

14.2 治験の終了

治験が終了した場合には、治験責任医師は実施医療機関の長にその旨を文書で通知し、治験結果の概要を文書（治験終了報告書）で報告する。実施医療機関の長は、治験審査委員会に対し、速やかに終了の旨を文書で通知するとともに、治験終了報告書に基づき、治験結果の概要を報告する。

15. 効果安全性評価委員会

効果安全性評価委員会は、治験の継続の適否又は治験実施計画書の変更について審議することを目的として、自ら治験を実施する者によって設置され、別途定められた手順に従い、治験の進行、安全性データ及び重要な有効性エンドポイントを評価するものである。

16. 記録等の保存

(1) 実施医療機関の長は、実施医療機関において保存すべき治験に係る文書又は原資料を、次の①又は②のうちいずれか遅い日まで保存する。ただし、治験責任医師又は実施医療機関の長がこれよりも長期間の保存を必要とする場合には、保存期間および保存方法について治験責任医師又は実施医療機関の長と協議する。

① 当該治験機器に係る製造販売承認日（開発が中止された場合には開発中止が決定された日から3年が経過した日）

② 治験の中止又は終了後3年が経過した日

(2) 治験審査委員会の設置者は、業務手順書、委員名簿（各委員の資格を含む）、委員の職業および所属のリスト、提出された文書、会議の記録、その概要および書簡等の記録を次の①又は②のうちいずれか遅い日まで保存する。ただし、治験責任医師がこれよりも長期間の保存を必要とする場合には、保存期間および保存方法について治験責任医師と協議する。

① 当該治験機器に係る製造販売承認日（開発が中止された場合には開発中止の連絡を受けた日から3年が経過した日）

② 治験の中止又は終了後3年が経過した日

(3) 治験責任医師は、保存すべき治験に係る文書又は記録を、次の①又は②のうちいずれか遅い日までの間保存する。

① 当該治験機器に係る製造販売承認日から5年が経過した日（開発が中止された場合には開発中止が決定された日から3年が経過した日）又は再審査が終了する日

② 治験の中止又は終了後3年が経過した日

17. 公表に関する取り決め

治験責任医師又は治験分担医師は、当該治験により得られた情報を学会等外部に公表しようとする場合には、あらかじめ文書により治験調整医師の承諾を得るものとする。

18. 治験実施体制

当該治験の実施体制については、別紙1に示した。

19. 参考文献

1. Serizawa F, Ito K. Extracorporeal shock wave therapy ameliorates walking ability of patients with peripheral artery disease and intermittent claudication. *Circ J.* 2012;76:1486-93.
2. Ito K. Cardiac shock wave therapy for Ischemic Cardiovascular Disorders. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2011;11:295-302. Review.
3. Serizawa F, Ito K. Extracorporeal shock wave therapy induces therapeutic lymphangiogenesis in a rat model of secondary lymphedema. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;42:254-60.
4. Ito Y, Ito K. Cardiac shock wave therapy ameliorates left ventricular remodeling after myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs in vivo. *Coron Artery Dis.* 2010;21:304-11.
5. Kikuchi Y, Ito K. Double-blind and placebo-controlled study of the effectiveness and safety of extracorporeal cardiac shock wave therapy for severe angina pectoris. *Circ J.* 2010;74:589-91.
6. Nakajima S, Shimokawa H. Essential role of bone marrow for microvascular endothelial and metabolic functions in mice. *Circ Res.* 111 : 87-96, 2012
7. Takagi Y, Shimokawa H. Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic complications, and prognostic impact: Multicentre Registry Study of the Japanese Coronary Spasm Association. *Eur Heart J.* 2012, in press.
8. Ohashi J, Shimokawa H. Mechanisms for enhanced endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated responses in microvessels in mice. *Circ J.* 2012;76:1768-79.
9. Kikuchi Y, Shimokawa H. Enhanced Rho-kinase activity in circulating neutrophils of patients with vasospastic angina: a possible biomarker for diagnosis and disease activity assessment. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1231-7.
10. Ito K, Shimokawa H. Extracorporeal shock wave therapy as a new and non-invasive angiogenic strategy. *Tohoku J Exp Med.* 2009;219:1-9. Review.
11. Tinazzi E, Lunardi C. Effects of shock wave therapy in the skin of patients with progressive systemic sclerosis: a pilot study. *Rheumatol Int.* 2011 May;31(5):651-6. Epub 2010 Jan 12.
12. Biagio Moretti, Vittorio Patella. The management of neuropathic ulcers of the foot in diabetes by shock wave therapy. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2009, **10**:54.
13. Miyamichi-Yamamoto S, Fukumoto Y, Sugimura K, Ishii T,. Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Circ J.* 75(11):2668-74. 2011
14. Okuzaki T, Ishii T. Genopal™: A Novel Hollow Fibre Array for Focused Microarray Analysis. *DNA RESEARCH* 17:369-79. 2010
15. Watanabe R, Ishii T. Pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura with anti-centromere antibody-positive Raynaud's Syndrome. *Intern Med.*49: 1229-32. 2010
16. Irie E, Ishii T. Severe hypogammaglobulinemia persisting for 6 years after treatment with rituximab combined chemotherapy due to arrest of B lymphocyte differentiation together with

alteration of T lymphocyte homeostasis.

Int J Hematol. 91:501-8. 2010

17. Hirabayashi Y, Ishii T. Clinical efficacy of tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis in real clinical practice.

Rheumatol Int. 30:1041-8. 2009

16. Oka Y, Ishii T, Sasaki T, Harigae H. Reversible bone marrow dysplasia in patients with systemic lupus erythematosus.

Intern Med. 47:737-42. 2008

資料 6

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 2.3 版
作成日：2014 年 11 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。

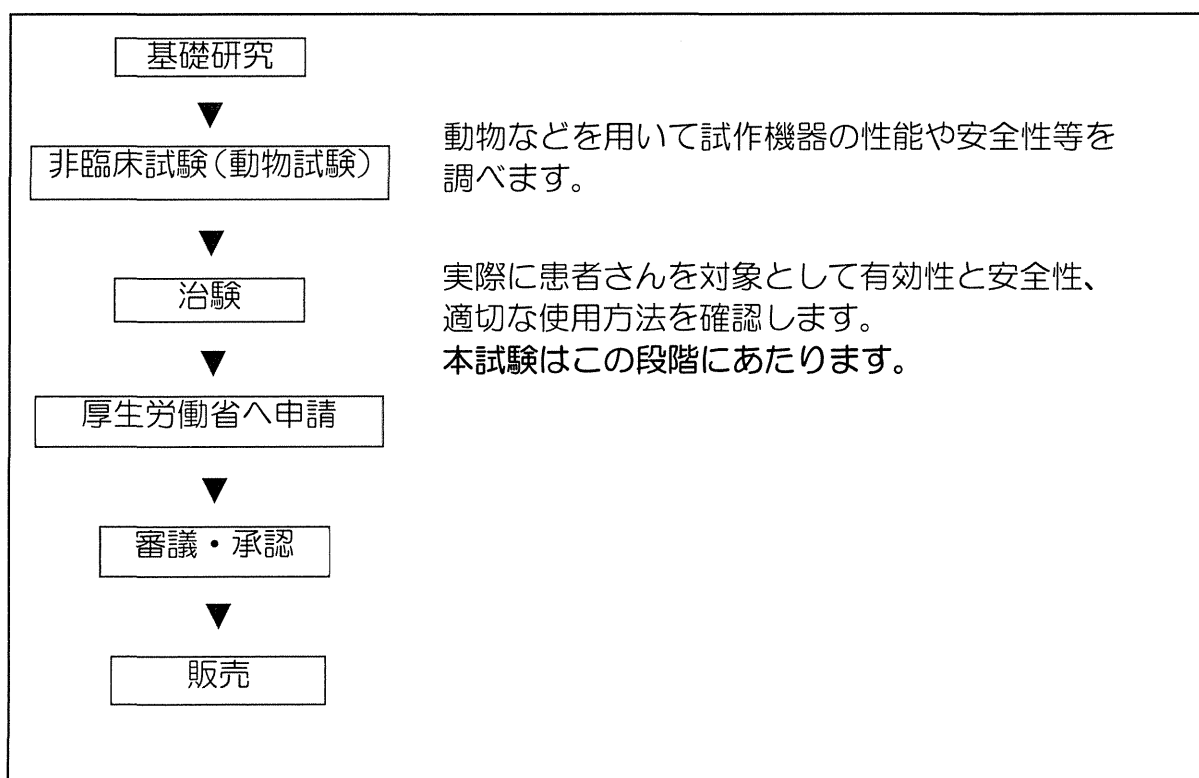
「治験」は薬事法や国が定めたルールに従って行われ、これらの結果を厚生労働省が審査した後、医療機器として承認されれば他の患者さんにも広く使ってもらえるようになります。今、病院で使用されている医療機器も、先人の協力によって「治験」という段階を経て厚生労働省の承認が得られました。

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。

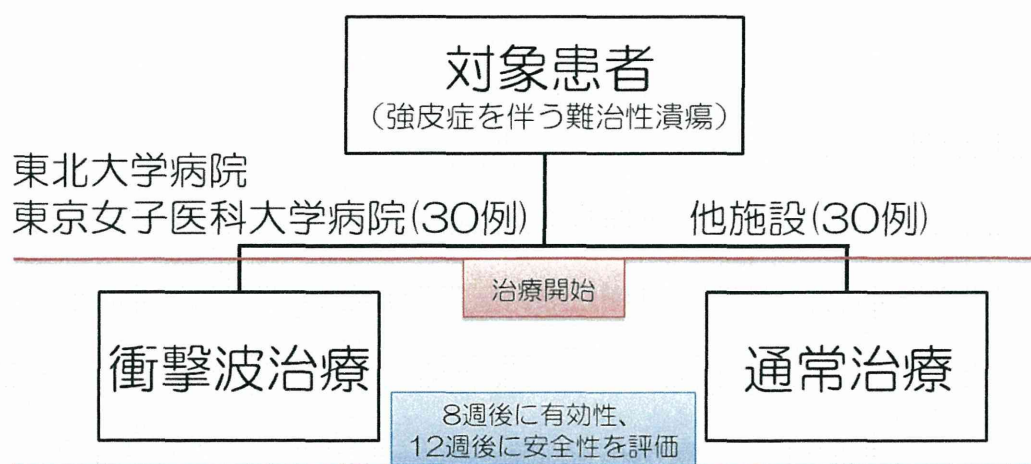
なお、今回の治験の使用機器であるデュオリスSD1は、国内では未承認ですが、ヨーロッパなどで難治性潰瘍の治療装置として承認されています。

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週間を超えてつい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

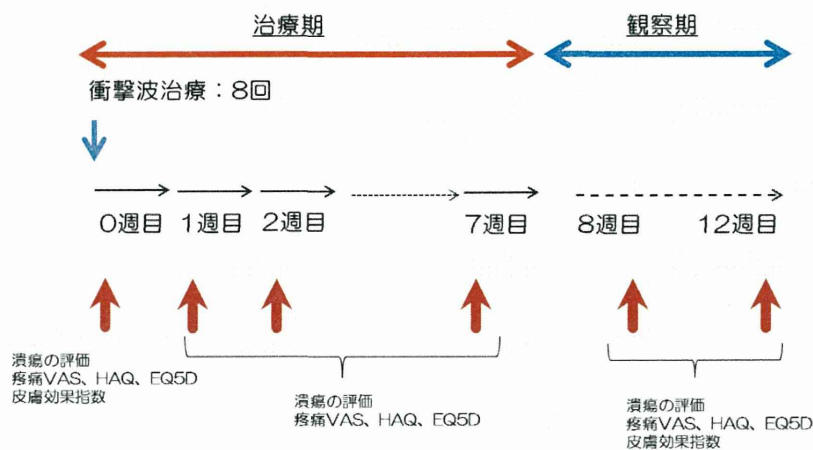
この試験は、2013年11月から2015年7月まで行われ、衝撃波治療群30名、通常治療群30名、合計60名の患者さんの参加を予定しております。東北大学病院と東京女子医科大学病院に通院されている患者さんには治験機器による治療を、他の医療機関に通院されている患者さんには通常の治療を行います。

5) 治験の方法及び観察・検査スケジュールなど

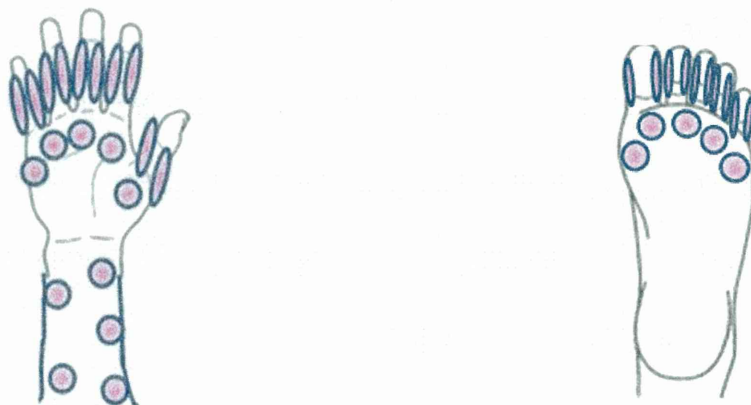
(1) 治験の方法

< 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

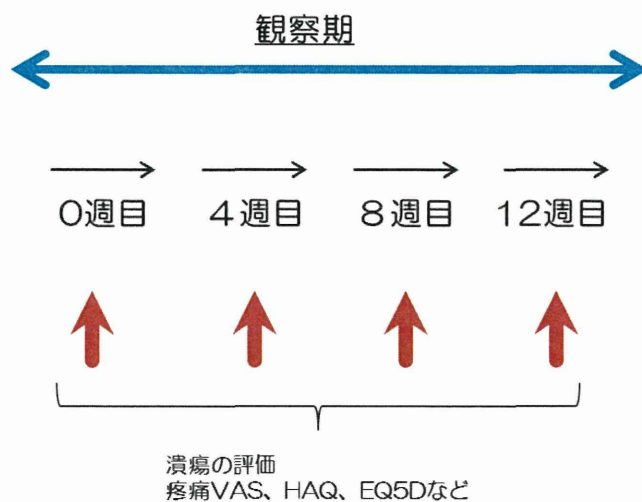
の期間中、これまで服用していた薬は継続していただけます。



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、治療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。

