

ては、治験責任医師等は、原則として実施医療機関基準値内または投与前値に回復するまで、追跡検査を行う。

ただし、治験責任医師等が本治験の影響は消失しており、被験者の安全性は十分確保され、それ以上の追跡調査は必要ないと判断した場合はこの限りではない。

8.5 有害事象の評価

治験責任医師等は、CRF に有害事象の事象名、発現日時、消失日時、程度、重篤度、治験の継続、処置、転帰、治験薬との因果関係について記録し、最終判定日を含むコメントを残す。

(1) 有害事象の程度は以下の3段階で判定する。

- 1) 軽度：被験者がその症状に気付くが、容易に許容できる程度
- 2) 中等度：症状により被験者の日常生活が妨げられないが、制限される程度
- 3) 高度：被験者の日常生活が不可能となる程度

(2) 重篤度は8.2 重篤な有害事象を参考に以下の2段階で判定する。

- 1) 重篤でない
- 2) 重篤である

(3) 転帰は以下の5段階で判定する。

- 1) 回復
- 2) 軽快
- 3) 未回復
- 4) 後遺症
- 5) 死亡

(4) 治験薬との因果関係は以下の2段階で判定する。

- 1) 関連なし：治験薬投与と有害事象との間に合理的な因果関係がない。
- 2) 関連あり：治験薬投与と有害事象との間に合理的な因果関係の可能性が考えられる。

9 統計解析

本治験で得られたデータの要約及び解析方法の詳細は、統計解析計画書または治験総括報告書に記載する。解析の詳細には、欠測値について記載し、さらに不採用及び異常データの取り扱いを必要に応じて記載する。統計解析計画書での記載とは異なる場合は、治験総括報告書にて報告する。

9.1 被験者数の設定根拠

本治験の主要目的は、日本人の健康成人を対象とした初期の安全性・忍容性の評価であるため、1コホートあたりのKOI2の投与例を6名に限定した。1コホート6例で実施すると、25%の頻度で発現する有害事象であれば、そのコホートにおいて82%の確率で1例以上に有害事象が検出できる精度となる。同様に、有害事象発現率を20%、15%、10%と仮定した場合に、有害事象の発現が1例以上に観察される可能性は、それぞれ74%、62%、47%となる。

さらに、1コホート2名のプラセボ投与被験者のデータを統合することで、対照群として適切な症例数を確保できると考えられる。

9.2 解析対象集団

- 安全性解析集団：治験薬が投与された被験者

9.3 データの取り扱い

原則として測定されたすべてのデータを用い解析を行うが、問題症例、治験実施計画書からの逸脱症例等が発生した場合は治験責任医師と協議し、解析に際しての取扱いを決定する。

9.4 統計解析計画

本治験は主として探索的であるため、統計解析により得られる仮説検定の P 値、及び信頼区間は、意味のある変動を把握し、推定することを意図するものである。詳細は別途作成する「統計解析計画書」にて定める。

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳をフローチャートで示す（同意取得例、適格例、不適格例、割付例、予備投与対象例、治験薬投与例、治験薬未投与例、中止例、補充例等で示す）。

(2) 安全性

安全性評価項目（12誘導心電図、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数、呼吸数）、臨床検査（血液学的検査、血清生化学的検査、尿検査）は、必要に応じて投与群ごとに記述統計量を要約する。ベースラインからの変化について評価するため、可能な場合には、治験薬投与前値を共変量とし、用量を要因とした共分散分析（ANCOVA）を用いて解析する。有害

治験実施計画書番号 : KOI2-001

治験実施計画書案 : Ver.00 (作成日2015年1月19日)

事象は、少なくとも一度有害事象が発生した症例について、その例数や割合を MedDRA の器官分類と基本語を用いて集計を行う。事前に設定された基準を用いて、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査について、臨床的に重要な変動の有無を評価する。

10 データの取り扱い及び直接閲覧

10.1 CRF の構成

本治験では、治験責任（分担）医師は、登録した被験者について本治験で採用する電子的治験データ収集（EDC）システムの Viedoc™ 上の症例報告書に臨床データを入力し、電子的に署名を行う。

EDC システムでは、入力者、入力時期、修正内容、修正時期等のデータ履歴が監査証跡として全て電子的に記録される。

10.2 入力期限、提出期限

治験責任（分担）医師は、プロトコールに記載されている被験者の各観察スケジュール終了後、遅滞なく症例報告書データを入力しデータを送信する。

10.3 作成方法、記入方法

症例報告書へのデータの入力、修正は、本治験用の「症例報告書入力の手引き」に従って行う。データ入力後、データセンターからの疑義事項に対する回答も EDC 上で行う。

10.4 EDC 入力上の注意

治験責任（分担）医師は、症例報告書が、正確かつ完全で、入力の時期が適切であること及び被験者の識別に被験者識別コードを用いていることを保証する。

症例報告書内の医学的判断を伴わない箇所への記載及び修正は、治験責任（分担）医師の監督のもと、治験協力者が入力補助を行ってもよい。その場合には、治験責任（分担）医師が電子的に署名を行う。

10.5 内容の確認と問い合わせ

データの疑義事項については、データセンターから EDC 上にクエリを発行しデータ確認の依頼を行う。なお治験責任（分担）医師がデータに関する問い合わせを行う場合は、施設担当モニターへ問い合わせる。

10.6 原資料の特定及び直接閲覧

原資料とは、実施医療機関に保存されている被験者に関するすべての医療記録（たとえば、診療録、臨床検査報告書、調剤記録、12 誘導心電図チャートなど）である。CRF に記録する情報はこれらの記録と一致していなければならない。本治験では、CRF 中の記載内容を原資料とすべき項目はない。

治験実施計画書番号 : KOI2-001

治験実施計画書案 : Ver.00 (作成日2015年1月19日)

治験責任医師及び治験実施医療機関の長は、GCP 省令第 41 条第 2 項に規定されている記録を、標準業務手順書に従い、直接閲覧に供し、自ら治験を実施する者が指名する者（モニター、監査担当者）、治験審査委員会等及び規制当局が原資料を閲覧できることを保証する。

自ら治験を実施する者が指名する者は、治験が治験実施計画書を遵守して適切に行われていることを、治験責任医師ファイル、治験薬、被験者の医療記録、同意文書、症例報告書及び原資料等の関連文書を閲覧することにより確認する。

治験責任（分担）医師及びその他治験担当職員は、モニタリングのための治験実施医療機関への訪問が行われる際は作業進行のために十分な時間を割いて、対応するよう努める。

11 品質管理及び品質保証

11.1 品質管理

実施医療機関において、被験者の人権、安全性及び福祉が保護されていること、治験が最新の治験実施計画書及びGCPを遵守して適切に行われていることをモニターが確認する。また、モニターは原資料等の治験関連記録を直接閲覧し、CRFその他の記載内容を確認する。モニター、統計解析責任者及びデータマネジメント責任者は、治験実施計画書、GCP及び薬事法関連法規を遵守し、適正な治験の実施及びデータの信頼性を確保するために、自ら治験を実施する者が定めた業務手順書に従って品質管理を行う。また、実施医療機関及び治験責任医師は、実施医療機関が定める標準業務手順書(SOP)及び自ら治験を実施する者が作成した手順書等に従い品質管理を行う。

11.2 品質保証

治験が治験実施計画書及びGCPを遵守して行われ、データの作成、記録及び報告が正確かつ完全であること、また前項の品質管理が適切に実施されていることを確認するため、治験の実施にかかる部門から独立した監査責任者・担当者が標準業務手順書に従って、自ら治験を実施する者及び必要に応じて実施医療機関において監査を行い、品質管理が適切に行われていることを確認し、これにより品質保証を行う。

12 治験実施計画書の遵守、逸脱または変更並びに改訂

12.1 治験実施計画書の遵守

本治験は、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年3月27日 厚生省令第28号）に従い、本治験実施計画書を遵守して実施する。

12.2 治験実施計画書からの逸脱または変更

- (1) 治験責任（分担）医師は治験審査委員会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の変更を行ってはならない。但し、治験の事務的事項のみに関する変更である場合には、この限りではない。
- (2) 被験者の緊急の危険を回避するためのものである等、医療上やむを得ない理由である場合、治験責任（分担）医師は、治験実施計画書から逸脱した行為をすべて記録し、その旨及びその理由を記載した文書を直ちに実施医療機関の長に提出する。

12.3 治験実施計画書の改訂

- (1) 自ら治験を実施する者は、治験開始後に治験実施計画書を改訂する場合、変更の妥当性及び治験の評価への影響について、決定する。
- (2) 自ら治験を実施する者は、協議の内容、改訂の有無、及びその理由等を明確に文書で記録し、保管する。
- (3) 自ら治験を実施する者は、治験実施計画書を改訂した場合、実施医療機関で定められた手続きを行う。

13 治験の中止、中断または終了

13.1 治験の中止、中断

重篤な有害事象の発現等により、本治験を中止、中断せざるを得なくなった場合は、自ら治験を実施する者は速やかにその内容及び理由を実施医療機関の長に文書で報告する。本治験の実施にあたっては、治験責任医師自らの GCP 違反・逸脱を含め、医療機関が GCP 省令または治験実施計画書に違反することにより、適正な治験に支障を及ぼしたと認める場合

（GCP 省令第 46 条に規定する場合を除く）は、自ら治験を実施する者（治験責任医師）が治験を中止する。

13.2 治験の終了

- (1) 治験責任医師は治験終了後、実施医療機関の長に治験が終了した旨を文書で通知し、治験結果の概要を文書で報告する。
- (2) 実施医療機関の長は、治験責任医師より治験の終了報告があった場合、治験審査委員会に対しその旨を文書で通知すると共に、治験責任医師から提出された報告書に基づき治験結果の概要を報告する。

14 倫理

14.1 法的及び倫理的遵守事項

本治験の実施に際しては「ヘルシンキ宣言（ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則）」に基づく倫理的原則、「薬事法（昭和35年法律第145号）第14条第3項及び第80条の2に規定する基準」、「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）」及び治験実施計画書を遵守する。

14.2 治験実施の審査

本治験の実施に先立ち、治験実施計画書、CRFの見本（治験実施計画書から読み取れない場合）、被験者への説明文書及び同意文書の記載内容、治験責任医師の適格性及びに治験実施の適否に関して、実施医療機関の長が選択した適切なIRBの承認を得る。

14.3 被験者への説明事項と同意取得

治験責任医師は、本治験の実施に先立ち、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及び同意文書を作成し、必要な場合にはこれを改訂する。作成または改訂された説明文書及び同意文書について、IRBの承認を得る。

治験責任医師等は、本治験の実施に先立ち、スクリーニング検査実施前に被験者に治験の内容と目的及びその他治験に関する事項について説明文書を用いて被験者に十分に説明し、被験者がその内容を十分理解したことを確認した上で、本人の自由意思による同意を文書により取得する。同意文書は、説明を行った治験責任医師等（治験協力者が補助的に説明を行った場合には、治験協力者も含む）、被験者本人それぞれが署名し、日付を記入し、その写しを被験者に交付する。同意文書の原本は実施医療機関にて保存する。

治験責任医師等は、治験への参加の継続について被験者の意思に影響を及ぼす情報を得た場合、速やかにその情報を被験者に提供するものとする。また、治験責任医師は、治験期間中に同意文書及びその他の説明文書の改訂が必要であると判断した場合、速やかに改訂し、IRBの承認を得た上で使用し、被験者から同意を取得することとする。

説明文書には、以下の事項を含む。

- (1) 当該治験が研究を伴うこと
- (2) 治験の目的
- (3) 治験の方法（治験の試験的側面、被験者の選択基準及び無作為割付が行われる場合は各処置に割り付けられる確立を含む）
- (4) 被験者の治験参加への参加予定期間
- (5) 治験に参加する予定の被験者数

- (6) 予期される治験薬による被験者の心身の健康に対する利益（当該利益が見込まれない場合はその旨）及び予測される被験者に対する不利益
- (7) 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及び治療
- (8) 治験の参加は参加は被験者の自由意思によるもので、何時でも取りやめることができる旨
- (9) 治験に参加しないこと、または参加を取りやめることにより被験者が不利益な取り扱いを受けない旨
- (10) 治験への参加の継続について被験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に伝えられること
- (11) 治験への参加を中止させる場合の条件又は理由
- (12) 被験者の機密が保全されることを条件に、モニター、監査担当者及び治験審査委員会等が原資料を閲覧できる旨。また、同意分文書に被験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
- (13) 治験の結果が公表される場合であっても、被験者ののに秘密は保全される旨
- (14) 被験者が費用負担する必要がある場合にはその内容
- (15) 被験者に金銭が支払われる場合にはその内容
- (16) 治験責任医師又は治験分担医師の氏名、職名及び連絡先
- (17) 利益相反について
- (18) 被験者が治験及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
- (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等が確認することができ、治験審査委員会の手順書等を確認したい場合には申し出てほしいこと及び治験審査委員会の手順書等を実施医療機関等のホームページで公表している場合は当該ホームページのアドレスを、公表していない場合は一般の閲覧に供していること

14.4 被験者のプライバシー保護について

CRF、治験実施に関わる原資料、同意説明文書等の取扱いに関し、被験者のプライバシー保護については十分に配慮する。CRFの作成にあたっては、被験者の特定は被験者識別コー

治験実施計画書番号 : KOI2-001

治験実施計画書案 : Ver.00 (作成日2015年1月19日)

ドで行う。なお、自ら治験を実施する者は作成された CRF を本治験の目的以外には使用しない。また、本治験の結果を公表する場合でも被験者のプライバシーに配慮する。

15 記録の保存

15.1 治験審査委員会

治験審査委員会の設置者は、標準業務手順書、委員名簿、提出された文書、会議の記録及びその概要、書簡等の記録を、以下の1)、2)のいずれか遅い日まで保存する。ただし、自ら治験を実施する者がこれよりも長期間の保存を必要とする場合は、保存期間及び保存方法について自ら治験を実施する者と協議する。

- (1) 治験薬の承認日（開発が中止された場合は、治験薬提供者から開発中止の通知を受けた日）
- (2) 治験の中止又は終了後3年が経過した日

15.2 実施医療機関

治験実施医療機関の記録保存責任者は、治験実施医療機関において保存すべき「治験に係る文書又は記録」を以下1)、2)のいずれか遅い日まで保存する。ただし、自ら治験を実施する者がこれよりも長期間の保存を必要とする場合は、保存期間及び保存方法について自ら治験を実施する者と協議する。

- (1) 治験薬の承認日（開発が中止された場合は、治験薬提供者から開発中止の通知を受けた日）
- (2) 治験の中止又は終了後3年が経過した日

15.3 自ら治験を実施する者

自ら治験を実施する者は、治験実施医療機関において保存すべき「治験に係る文書又は記録」を以下(1)、(2)のいずれか遅い日まで保存する。

- (1) 治験薬の承認日（開発が中止された場合は、治験薬提供者から開発中止の通知を受けた日）
- (2) 治験の中止又は終了後3年が経過した日

なお、治験実施医療機関の長及び治験審査委員会の設置者が保存すべき「治験に係る文書又は記録」について、その保存の必要がなくなった場合には、自ら治験を実施する者はその旨の連絡を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の設置者に対して通知する。

16 金銭の支払い及び保険

16.1 資金源及び利益相反

本治験に係る費用は、治験薬の製造を含めて厚生労働科学研究費から提供される開発費で支払われる。

ヘルシンキ宣言（2008年10月改訂）及び臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号、平成21年4月1日より施行）において、「ヒトを対象とする研究はすべて、それぞれの被験予定者に対して、資金源、起こりうる利害の衝突（利益相反）、研究者の関連組織との関わりについて十分な説明がなされなければならない。」と定めている。本試験においても、平成19年11月1日に施行された「国立大学法人大阪大学における競争的資金等の取扱いに関する規程」のもとに適正な運営・管理を行う。

利益相反の詳細については連絡窓口（大阪大学医学部 医学倫理委員会 TEL 06-6879-3203）にて対応する。

16.2 金銭の支払い

被験者に支払われる負担軽減費等については、実施医療機関における規定に基づき、被験者が本治験に費やす時間、不便及び不快感等を考慮し治験が終了した時点で全額の支払いが完了する方法をとる。また、途中で治験を中止した場合についても、同規定に基づき所定の金額を支払うものとする。

16.3 健康被害に対する補償

補償とは、被験者の被った損失を填補することであり、製造品の欠陥、治験計画の不備、インフォームド・コンセントの不備、医療従事者の過失等に起因する損失に対する賠償とは区別する。自ら治験を実施する者及び実施医療機関は、あらかじめ、治験に関連して被験者に生じた健康被害（治験の実施の準備、管理又は実施に係る業務の全部又は一部を委託した場合に生じたものを含む）に対する補償のため、次の事項並びにその他必要な措置を講じておく。なお、当該措置及び補償は被験者の損害賠償請求権の行使を妨げるものではない。

16.4 医療の提供体制の整備

自ら治験を実施する者及び実施医療機関は、治験薬の副作用等の治療としての医療の提供に十分な体制を整備し、当該健康被害に対し最善の治療を行う。

16.5 保険への加入

自ら治験を実施する者は、医師主導治験に係る保険の内容並びに当該治験薬の特性等を考慮し十分理解した上で、当該保険に加入する。

16.6 補償ルール

- 1) 自ら治験を実施する者及び実施医療機関は、補償責任を自発的に果たすこととする。
- 2) 補償の対象となる期間は、同意取得後から事後観察の終了時までとする。ただし、終了時とは、治験実施計画書の単回投与群では投与終了後7日目、4日間連続反復投与群では4日目の投与終了後7日目又は治験中止時（中止に伴う各種の観察・検査の終了日）、有害事象が発生した場合は治験責任医師等がそれ以降の観察・検査及び治療を必要ないと判断した日のうちの最も遅い日をいう。
- 3) 被験者又は代諾者からの補償の請求は、本治験終了1年後までとする。

16.7 補償内容

補償の内容は、原則、本治験に起因して生じた入院を要する程度以上の健康被害に対する医療費、および死亡、後遺障害1級並びに後遺障害2級に対する補償金の支払いとする。

1) 医療費の支払い

自ら治験を実施する者及び実施医療機関は、当該健康被害に対し最善の治療を行う。本治験に起因して生じた入院を要する程度以上の健康被害を実施医療機関にて治療した場合に限り、当該健康被害の治療に要した医療費のうち、健康保険等の給付を除いた被験者の自己負担分（高額医療の場合は限度額まで）を補償する。他院にて加療した際の医療費については、補償を行わない。文書料・差額ベッド代等の保険外医療費及び交通費や入院に要する諸雑費等の医療手当は支払わない。

2) 補償金の支払い

自ら治験を実施する者及び実施医療機関は、障害・遺族に対する補償金の支払いの対象となる事象が発生した場合、速やかに必要な対応をとり、医師主導治験に係る保険によりこれを支払う。

16.8 補償の対象外・制限

次の場合は、補償しない、又は補償額が制限される。

- 1) 他の因果関係が明確に説明できるもの、治験薬投与と有害事象発現との間に時間的関連に無理があるもの、非合理的な場合など治験との因果関係が否定される場合
- 2) 他の補償制度（医薬品副作用被害救済制度、生物由来製品感染等被害救済制度等）の対象と判断された場合
- 3) 虚偽の申告又は治験責任医師等の指示に従わない等、被験者の故意が健康被害の発生に影響した場合
- 4) 第三者の違法行為又は不履行による場合

17 治験組織

17.1 自ら治験を実施する者（治験責任医師）

大阪大学大学院医学研究科 再生誘導医学寄附講座

教授 玉井 克人

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2

TEL：06-6210-8395

FAX：06-6210-8379

17.2 治験実施医療機関

大阪大学医学部附属病院

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-15

TEL：06-6879-5111

17.3 モニタリング

シミックホールディングス株式会社

モニタリング責任者 船山 宣夫

モニター 鳥山 祐之、福田 秀美、永井 健一

〒141-0031 東京都品川区西五反田 7-10-4 金剛ビル

TEL：03-5745-7967

17.4 データセンター

シミック株式会社 CDM 事業本部東日本 CDM 第2部

データマネジメント責任者 佐藤 信彦

〒141-0031 東京都品川区西五反田 7-10-4 金剛ビル

TEL：03-5719-6335

17.5 統計解析

シミック株式会社 CDM 事業本部 統計解析部

統計解析責任者 山下 毅

〒141-0031 東京都品川区西五反田 7-10-4 金剛ビル

TEL：03-5745-7061

17.6 監査

シミック株式会社 信頼性保証部

監査責任者 鈴木 徳昭

〒141-0031 東京都品川区西五反田 8-1-5 五反田光和ビル

TEL：03-5745-7045

17.7 外注検査受託施設

検討中

17.8 外注検査測定機関

検討中

17.9 効果安全性評価委員会

検討中

17.10 治験薬提供者

自ら治験を実施するもの

18 公表に関する取り決め

本治験で得られた情報は、大阪大学医学部附属病院と事前の協議することなくその一部又は全部を公表することはできない。公表の方法は大阪大学医学部附属病院が治験終了後に決定する。公表の際には被験者の秘密を保全する。

19 治験実施期間

2015年7月1日～2015年9月30日（予定）

20 治験総括報告書

本治験の内容及び結果等については、総括報告書に記載する。詳細は別途作成する「治験総括報告書作成計画書」または「治験に係る業務委託に関する手順書」にて定める。

21 参考文献

- 1) Tamai K, Yamazaki T, et al. PDGFRa-positive cells in bone marrow are mobilized by HMGB1 to regenerate injured epithelia. Proc Natl Acad Sci USA 108:6609-6614, 2011.
- 2) Magna M, Pisetsky DS. The role of HMGB1 in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases. Mol Med. 20:138-146, 2014.
- 3) 国井乙彦, 抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準. Chemotherapy 1991 ; 39 (7) 687-689
- 4) 医薬品等の副作用の重篤度分類基準について. 平成4年6月29日薬案第80号

IX. 同意説明文書・同意書の見本

医師主導治験版

被験者さんへ

かんようけいかんさいぼうどういんいやく
間葉系幹細胞動員医薬KOI2の安全性および忍容性の検討
(第I相臨床試験)

これから、この治験の内容について説明いたしますので、参加されるかどうかあなたの自由な意思でお決めください。たとえ参加されなくても、今後の治療に不利益になることは一切ありません。あなたがこの治験への参加を取りやめたいと思われましたら、治験の途中であっても、いつでも参加を取りやめることができます。

わからないことがあれば、どんなことでも遠慮なさらずに質問してください。

目次

1.	ちけん 治験とは？	2
2.	この治験について	5
3.	治験の目的	6
4.	治験の方法	7
5.	この治験に参加いただく前に確認したいこと	14
6.	予測されるあなたの利益と生じるおそれのある 不利益について	14
7.	治験に関する新たな情報について	15
8.	健康被害が発生した場合について	15
9.	治験への参加とその撤回について	15
10.	治験を中止する場合について	16
11.	プライバシーの保護について	16
12.	治験を行うための資金源と利益相反 <small>りえきそうはん</small> について	17
13.	治験の費用について	17
14.	守っていただきたいこと	17
15.	担当医師への連絡	18