

1. 治験とは？

新しい薬が多くのお患者さんの治療に使われるようになるまでには、まず研究室で化学的に合成されたり、天然に存在している物質から「薬」になる候補を選び出すことから始まります。

次いで動物などで試験がおこなわれた後、健康なボランティアの方や患者さんの協力を得て、国から薬として認めてもらうために、有効性（効き目）と安全性を確認する試験がおこなわれます。この試験のことを「治験」といい、治験で使われる薬のことを「治験薬」といいます。

治験では、治験薬の効き目や安全性を詳しく調べることから、通常の診療よりも検査の項目や回数が増えるなど、試験的要素も伴います。

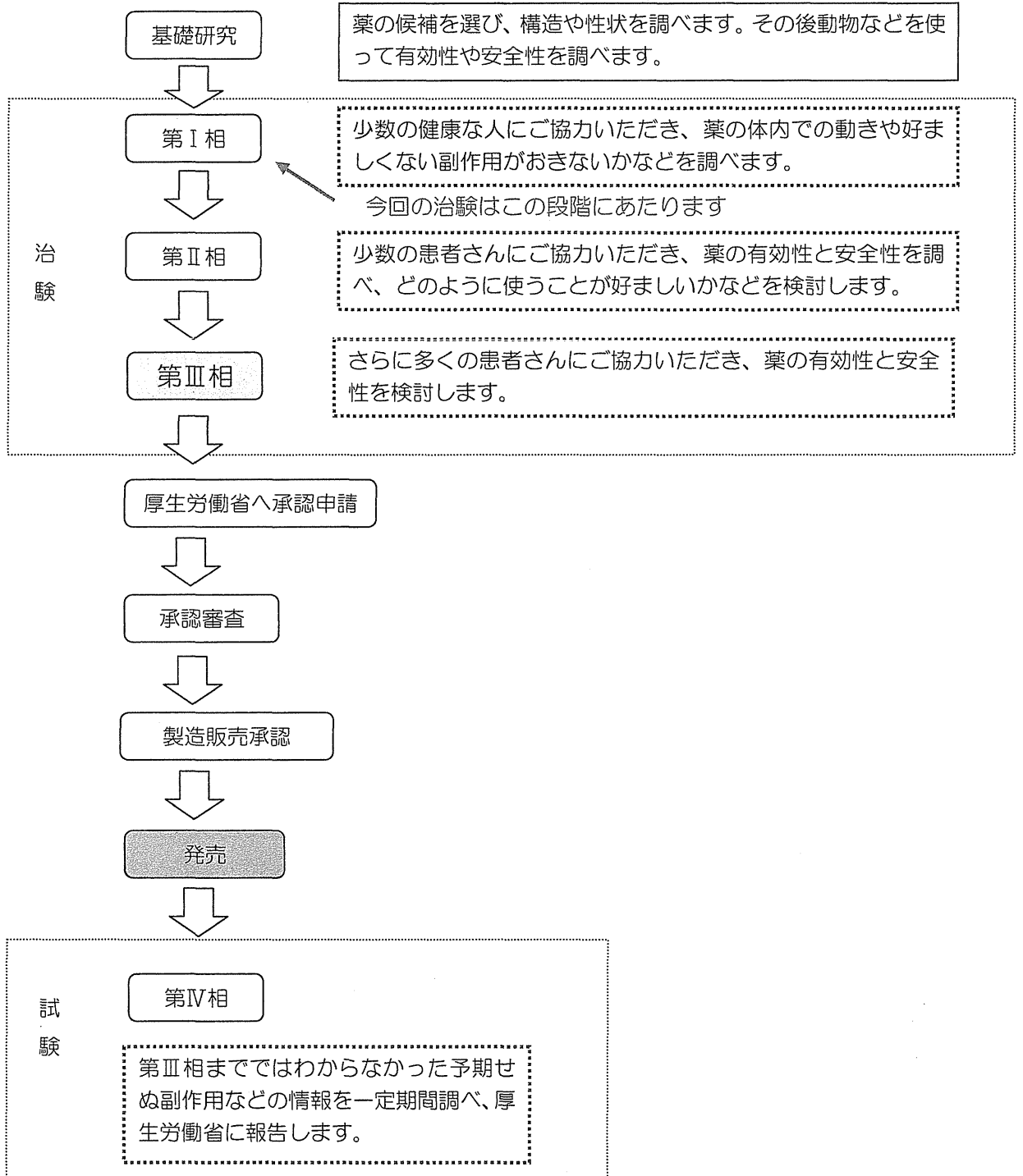
また、「治験」は国が定めたルール（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令：GCP）を守っておこなわれます。

<医師主導治験について>

国内でおこなわれる治験は、これまでは法律（薬事法）により製薬会社だけが計画し、実施することができました。

しかし、平成14年薬事法が改正され、医師も治療に必要と思われる薬剤について治験を計画し、実施することができるようになりました。このような治験を医師主導治験といいます。

治験の流れ



<治験審査委員会について>

当病院内には、病院長が国で定めたルール（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令：GCP）に従って、治験審査委員会を設けております。治験審査委員会は、医師・医師以外の方・また病院及び病院長と利害関係のない方により構成されています。委員会ではこの治験の実施について、参加される患者さんが不利益を受けないように、倫理的、科学のおよび医学的・薬学的に妥当であるかを審査し、承認をおこなっています。

名称：大阪大学医学部附属病院治験審査委員会

設置者：大阪大学医学部附属病院 病院長

所在地：大阪府吹田市山田丘2番15号

治験審査委員会の手順書（審査の手順を定めた文書）・審査委員名簿および会議の議事録の概要は、大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター（旧臨床試験部）のインターネットホームページ（アドレス <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/hp-crc/>）で公表しております。また、治験審査委員会に関してお聞きになりたいことがあれば、担当医師にお申し出下さい。

2. この治験について

この治験では、間葉系細胞の動員による再生医療への応用を期待しています。対象となる病気には、たとえば、表皮水疱症、^{こうげんびょうせいがいよう}膠原病性潰瘍、糖尿病性潰瘍、動脈硬化性潰瘍や、先天的または後天的異常により^{はんこん}癒痕、慢性炎症、免疫異常による末梢循環不全により生じる難治性皮膚潰瘍などがあります。

特に表皮水疱症は、^{ひ ふ きていまくりょういき}皮膚基底膜領域の接着関連分子の遺伝的機能不全により、日常生活の軽微な外力で水疱・潰瘍を形成する遺伝性水疱性皮膚疾患の総称です。この病気は、水疱形成部位により単純型（表皮内水疱）、接合部型（表皮-基底膜間水疱）、栄養障害型（基底膜直下の真皮内水疱）の3病型に分類されます。

この病気は難治療性でかつ患者様が非常に少ない希少疾病でもあります。

1994年の厚生省^{きしやうなんちせいひ ふ しつかん}稀少難治性皮膚疾患調査研究班の全国調査によりますと、表皮水疱症の推定患者数は500～640人でした。このうち接合部型が7%で栄養障害型が54%と報告されています。近年新たな表皮水疱症病型の存在が報告されつつあり、また10代以降に症状が顕在化する栄養障害型の特殊病型（痒疹型）も少なからず報告されていて登録されていない症例が多数存在すると考えられています。

単純型表皮水疱症は表皮基底細胞の細胞骨格タンパクであるケラチン 5/14の遺伝子異常により発症し、表皮基底細胞が断裂して表皮内に水疱・びらんを形成します。生命予後は良好で、軽症型は経過と共に水疱形成部位が限局性となって軽快傾向を示すことも稀ではありませんが、重症型は全身皮膚の水疱形成が一生継続し、さらに手掌・足底に著明な角化を生じて著しいQOLの低下を来します。

栄養障害型表皮水疱症は、基底膜と真皮間の^{けいりゅうせんい}接着構造である係留線維を構成するVII型コラーゲンの遺伝子異常により発症します。基底膜直下で真皮内に水疱・潰瘍を形成し、治癒後の著明な癒痕形成と^{そうこう}爪甲の変形・脱落を特徴とします。優性遺伝形式と劣性遺伝形式の両者があり、優性型は比較的軽症例が多く、劣性型は遺伝子変異の種類により軽症例から重症例まで幅の広い臨

床症状が知られています。最重症例では比較的早期に手指の棍棒状癒着^{こんぼうじょう}、著明な食道狭窄、有棘細胞癌^{ゆうきよくさいぼうがん}の合併を来し、生命予後が悪い事も少なくありません。上述した病型のうち、接合部型、栄養障害型は厚生労働省から特定疾患として指定されています。

表皮水疱症の根治的治療法は未だありません。上述したように、症状の進行に伴い全身皮膚に水疱・潰瘍を形成して全身熱傷と同様の病態を呈します。重症接合部型では生後数ヶ月で殆どの症例が死亡し、重症劣性栄養障害型 劣性栄養障害型 劣性栄養障害型 は手指の棍棒状癒着、食道狭窄、皮膚有棘細胞癌を高率に合併する極めて重篤かつ悲惨な遺伝性皮膚疾患です。本症に対する治療法開発のための本治験は、難病に苦しむ患者さんを救うために、喫緊の課題です。

3. 治験の目的

今回の治験の目的は、健常な成人男性に治験薬（KOI2 又はプラセボ※）を使用（静脈内点滴投与）させていただき、治験薬の安全性と忍容性を確認する試験です。

今回は「プラセボ対照試験」となります。

- ※ プラセボとは…治験薬と外見（見た目）が同じですが、薬の成分を含まず治療効果のない薬のことです。
- ※ なぜプラセボを使うのか？…薬の成分を含まないにもかかわらず、「薬を飲んだ」という意識から治療効果が出ることもあり、このプラセボを用いた試験は、治験薬の有効性を科学的に明らかにするために必要な試験となっています。

この治験に参加していただく期間は単回投与群に割り当てられた方は9日間の投与観察期間（2泊3日の入院があります）とスクリーニングのための検査が1日あります。4日間連続反復投与群に割り当てられた方は12日間の

投与観察期間（4泊5日の入院があります）とスクリーニングのための検査が1日あります。この治験には単回投与群と4日間連続反復投与群合わせて40名の方に参加していただく予定です。

4. 治験の方法

今回、KOI2の安全性と忍容性を科学的に評価するために、5つのグループによる試験を行います。各グループをコホートと呼び、コホート1～4まではコホートの若い順から段階的に順次用量を増やししながら単回投与による安全性と忍容性を確認し、コホート5では4日間の連続反復投与による安全性と忍容性を確認致します。

どのコホートになるかは、くじを引くような方法で決定されますが、単回投与を行う4つのコホートと4日間の連続反復投与を行うコホートに割り当てられる確率は、単回投与を行うコホートには5分の4で4日間の連続反復投与を行うコホートには5分の1となります。また、各コホートは8名の方に参加いただきますが、8名のうち2名の方にはプラセボを使用させていただきます。コホート内で実薬又はプラセボのどのお薬に割り当てられたかは、あなたには知らされないようになっており、選ぶことができません。各コホートでプラセボに割り当てられる確率は4分の1です。

また、被験者の方が投与当日に同意を撤回したり、体調をくずされたりする場合に備えてバックアップのための被験者も1コホートあたり6名の方をお願いする予定です。バックアップの方は投与前日に入所いただき、翌日検査を受けていただきます。治験に参加予定の被験者さんが問題なく治験に参加することとなりましたらバックアップの方は解散していただきます（治験への参加はございません）。

今回の治験のグループと治験薬投与に関する説明図

1 コホート	2 コホート	3 コホート	4 コホート	5 コホート
単回投与	単回投与	単回投与	単回投与	4日間連続投与
0.15mg/kg 又は プラセボ	0.5mg/kg 又は プラセボ	1.5mg/kg 又は プラセボ	5.0mg/kg 又は プラセボ	1.5mg/kg/日 又は プラセボ

●治験薬の投与方法

治験薬は静脈内に 30 分間かけて点滴投与を行います。

- 単回投与群に割り付けられた方（8人×4コホート＝32人）は1回の投与のみです。
- 4日間連続反復投与群に割り付けられた方（8人×1コホート＝8人）は1日1回の投与を4日間連続して行います。

●治験スケジュール

治験参加に同意された後、治験に参加いただけるかどうかを確認するための事前検査（スクリーニングと呼びます）をおこないます。

単回投与群と4日間連続反復投与群に分けてそれぞれ説明します。

<単回投与群>

単回投与群に割り付けられた方は治験薬投与の前日から2泊3日の入院をしていただきます。

入院の当日は特段の検査はありませんので、食事を食べた後は安静に過ごしてください。翌日に治験薬の投与を致します。治験薬を投与した当日には安全性の確認のため種々の検査を投与後8時間目までの間に何度か実施します。治験薬投与の翌日に再び検査を行い異常がなければ退院していただきます。

退院後は事後検査として7日後に来院して診察を受けていただきます。





単回投与群のスケジュール概略と治験薬投与日の詳細スケジュールを以下にまとめました。

単回投与群のスケジュール概略

実施項目	スクリーニング	入院期間			事後観察
		D0	D1	D2	
実施日程	D-28~-1	D0	D1	D2	D8
治験薬投与後経過時間		入所	治験薬投与・ 観察投与前	24hr	
同意取得	◎				
来所/入所		◎			
身体計測(身長)	◎				◎
身体計測(体重)	◎		◎	◎	◎
被験者背景	◎				
診察(自覚症状/他覚所見)	◎		◎	◎	◎
バイタルサイン (体温、血圧、脈拍数、呼吸数)	◎		◎	◎	◎
12誘導心電図	◎		◎		
心電図モニター装着			◎		
連続血圧測定(2分30秒間隔)			◎		
血清免疫学的検査	◎				
血中ヒスタミン濃度の測定			◎		
血液学的検査	◎		◎	◎	
血清生化学的検査	◎		◎	◎	
尿検査	◎		◎	◎	
有害事象の確認			←————→		
併用薬剤の調査		←————→			
選択除外基準の確認	◎		◎		
研究目的採血			◎	◎	

治験を中止された場合は可能な限り中止時点、最終投与の24時間後及び7日後の事後検診時の評価を実施させていただきます。

単回投与群の投与日スケジュール詳細

実施日程	治験薬投与日					
	治験薬投与前	31min	1hr	2hr	4hr	8hr
身体計測(体重)	◎					
診察(自覚症状/他覚所見)	◎	◎	◎	◎	◎	◎
バイタルサイン (体温、血圧、脈拍数、呼吸数)	◎	◎	◎		◎	◎
12誘導心電図	◎				◎	
心電図モニター装着						
連続血圧測定(2分30秒間隔)						
血中ヒスタミン濃度の測定	◎	◎	◎	◎		
血液学的検査	◎					◎
血清生化学的検査	◎					◎
尿検査	◎					
有害事象の確認						
併用薬剤の調査						
選択除外基準の確認	◎					
研究目的採血	◎					◎

<4日間連続反復投与群>

4日間連続反復投与群に割り付けられた方は治験薬投与前日から5泊6日の入院をしていただきます。

入院の当日は特段の検査はありませんので、食事を食べた後は安静に過ごしてください。翌日から4日間連続で治験薬の投与を致します。治験薬を投与した当日には安全性の確認のため種々の検査を投与後8時間目までの間に何度か実施します。治験薬投与の翌日に再び検査を行い異常がなければ退院していただきます。退院後は事後検査として7日後に来院して診察を受けていただきます。

反復投与群のスケジュール概略と治験薬投与前日の詳細スケジュールを以下にまとめました。

4 日間連続反復投与群のスケジュール概略

実施日程	スクリーニング	入院期間(5泊6日)						事後観察
	D-28 ~-1	D0 (日)	D1 (月)	D2 (火)	D3 (水)	D4 (木)	D5 (金)	D11 (木)
治験薬投与後経過時間		入所	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	11日目
同意取得	◎							
来所/入所	◎							
身体計測(身長)	◎							◎
身体計測(体重)	◎		◎	◎	◎	◎	◎	◎
被験者背景	◎							
診察(自覚症状/他覚所見)	◎		◎	◎	◎	◎	◎	◎
バイタルサイン (体温、血圧、脈拍数、呼吸数)	◎		◎	◎	◎	◎	◎	◎
12誘導心電図	◎							◎
心電図モニター			↔	↔	↔	↔	↔	
連続血圧測定(2分30秒間隔)			↔	↔	↔	↔	↔	
血清免疫学的検査	◎							
血中ヒスタミン濃度測定			◎	◎	◎	◎		
血液学的検査	◎		◎	◎	◎	◎	◎	
血清生化学的検査	◎		◎	◎	◎	◎	◎	
尿検査	◎		◎	◎	◎	◎	◎	
有害事象の確認			↔					
併用薬剤の調査		↔						
選択除外基準の確認	◎		◎	◎	◎	◎		
研究目的採血			◎	◎	◎	◎	◎	

治験を中止された場合は可能な限り中止時点、最終投与の24時間後及び7日後の事後検診時の評価を実施させていただきます。

4 日間連続反復投与群の投与期間の詳細スケジュール

実施日程	D1(月)				D2(火)~D4(木)					
	治験薬投与前	31 min	1hr	8hr	治験薬投与前	31 min	1hr	2hr	4hr	8hr
身体計測(体重)	◎				◎					
被験者背景										
診察(自覚症状/他覚所見)	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
バイタルサイン(体温、 血圧、脈拍数、呼吸数)	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎		◎	◎
心電図モニター装着		↔				↔				
連続血圧測定(2分30秒間隔)		↔				↔				
血中ヒスタミン濃度測定	◎	◎			◎	◎				
血液学的検査	◎			◎	◎					◎
血清生化学的検査	◎			◎	◎					◎
尿検査	◎				◎					
有害事象の確認		↔								
併用薬剤の調査		↔								
選択除外基準の確認	◎				◎					
研究目的採血	◎			◎	◎					◎

●治験薬の効き目・安全性を探索する研究を行います

私たちは、このお薬が有効性を発揮する理由を調べる研究を、治験とは別に行う計画です。研究は、別途大阪大学医学部附属病院における研究倫理審査をうけ、承認された計画に基づいて実施します。

これまでに説明しました治験スケジュールのうち、単回投与群では治験薬の投与前と投与後 8 時間目と 24 時間目の 3 回、治験で予定する採血と同時に 5mL 血液を採取します。反復投与群では 4 日間の治験薬投与期間中毎日、投与前と投与後 8 時間目の 2 回に加えて 5 日目（4 日目の投与後 24 時間目）に 1 回の合計 9 回、治験で予定する採血と同時に 5mL 血液を採取します。採血は治験用と同時に行いますので、研究用のためだけに採血することはありません。

採取された血液から血清を分離して本治験実施医療機関において保管します。研究用の血液をご提供いただけるかどうかお考えいただきチェックしてください。同意いただけなかったことで不利益を受けることはありませんし、あなたの個人情報も守られます。

5. この治験に参加いただく前に確認したいこと

この治験に参加いただけるのは以下の条件に当てはまる方です。

- 同意取得時に 20 歳以上 45 歳以下の健康な成人男性の方
- BMI が 18.5 以上 25.0 未満の方
- 1 年以上喫煙していない方で治験薬投与前日から事後検診まで禁煙できる方
- 入院 24 時間前から事後検診終了までアルコール摂取を禁止できる方
- 治験薬投与前日から事後検査終了後 28 日まで性行為を控えることあるいは殺精子剤入りコンドームを使用することに合意する方

また、以下のいずれかに当てはまる場合は、この治験に参加いただけないことがあります。

- 過去 4 ヶ月以内に新有効成分含有医薬品の治験又は 3 ヶ月以内にその他の治験に参加し、治験薬（プラセボを含みます）の投与を受けたことのある方
- 薬によるアレルギーや食物アレルギーをお持ちの方
- 心臓、腎臓、肝臓、血液などの重い病気にかかっている方

その他、治験に参加するためにはいくつかの基準があります。また、治験参加に同意された後でも、その基準にあてはまるかどうかの事前の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。

6. 予想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

今回の治験は、実際に病気の方へ治験薬を使用（注射・服用）するものとは異なり健康な方に治験薬を投与することになります。従いましてあなたへの治療上の利益はありません。

これまでの動物を用いた試験から、サルを用いた試験にて血圧の低下、心拍

数の増加、体温の低下、顔面紅潮、血中ヒスタミン濃度の上昇及び投与部位(繰り返し静脈内注射を行った部位)での局所刺激性反応が見られましたが、重い副作用の報告はありませんでした。また、静脈内注射を行う部位に血管痛が起こる可能性があります。

この治験がヒトでの安全性と忍容性を確認するために行うので予期しない副作用が発現する可能性は否定できません。

7. 治験に関する新たな情報について

この治験の実施中に、治験参加の継続について、あなたの意思に影響を与える可能性のある新たな情報が得られたときには、すみやかにお知らせします。そして、治験に継続して参加いただけるかどうか確認させていただきます。

8. 健康被害が発生した場合について

治験は慎重に進めていきますが、もしもこの治験に参加している間に、あなたに副作用等の健康被害が生じた場合には、通常の診療と同様に、その時点で最善と思われる処置を行い、適切に対処いたします。その際の医療費は、あなたが加入している健康保険を使用いただき、通常の診療と同様に一部あなたにもご負担していただくこととなります。なお、当院が定める補償制度に基づいて、入院を要する程度以上の健康被害を当院で治療した場合はその治療にかかった医療費のうち、健康保険等からの給付を除く自己負担分について補償を受けることができます。

万が一、副作用などの健康被害の結果として死亡または高度な障害が残った場合は、補償金の支払いを受けることができます。ただし、あなたの故意または重大な過失により発生した場合はこの限りではありません。詳しくは別添の「医師主導治験における健康被害の概要」をご覧ください。

9. 治験への参加とその撤回について

この治験に参加されるかどうかは、あなたの自由な意思で決めてください。

説明をよく聞いて、十分考えた上で、参加してもよいと思われる場合には、同意書に署名してください。また治験参加に同意された後でも、いつでも参加を取りやめることができます。その場合には担当医師に申し出てください。あなたが治験に参加しなかったことや、治験の途中で参加を取りやめることで、不利益を受けることはありません。

治験への参加を途中で取りやめた場合、あなたの健康状態を確認するために必要な検査をさせていただくことがあります。

10. 治験を中止する場合について

以下の場合には治験を中止させていただきます。

その場合も、担当医師が最善の治療をおこないます。また、安全性を確認するため、中止時に検査をすることがあります。

1. あなたが治験の中止を希望されたとき
2. あなたが今回の治験の参加基準を満たしていなかったとき
3. 副作用などのために担当医師が中止したほうがよいと判断したとき
4. 治験全体が中止された場合

11. プライバシーの保護について

この治験の結果は、医薬品として承認を得るための申請資料として使用されたり、また医学雑誌などに発表されることがありますが、その際にあなたのお名前や身元などが明らかになるようなことはありません。

また、治験が正しくおこなわれているかを確認するために、この薬を開発している人、モニター、治験審査委員会（治験の実施に関して審査する委員会）の人や厚生労働省の人が、病院にあるあなたの記録（カルテなど）を見ることがあります。これらの人達は、法律上の守秘義務があり、あなたやあなたのご家族のプライバシーが外部に漏れる心配は一切ありません。

あなたが同意書に署名されますと、治験薬の効き目や副作用について調べる

ため、カルテ等の内容を見ることについてもご了承いただいたこととなります。

治験参加を途中でやめた場合でも、それまでに得られた情報は使用させていただきますこととなります。

12. 治験を行うための資金源と利益相反^{りえきそうはん}について

治験を行なうときに、利益のために公正で適正な判断が妨げられるのではないかと「直接治験に関わらない方」に疑われるようなことがあります。このようなことを『利益相反^{りえきそうはん}』といいます。

例えば、研究費・資金などをもらった特定の企業に有利なようにデータを解釈することや、都合の悪いデータを無視してしまうことなどが考えられます。

この治験は、厚生労働科学研究費から治験の実施に必要な資金の提供を受けて実施されますが、担当医師が個人的に利益を受けることはなく、この治験の実施や報告にあたり、個人や組織の利益のために公正な判断を曲げるようなことは一切ありません。

この治験に係る利益相反については、利益相反審査委員会で審査され、問題がないことが確認されています。

13. 治験の費用について

健常人を対象としているため謝金等について検討中

14. 守っていただきたいこと

●他科受診、他病院受診について

治験参加期間中に他の診療科や病院を受診される場合は、担当医師にお知らせください。また、他の診療科や病院の医師には、診察時に治験参加カードをご提示ください。治験参加期間中に市販の薬など、当病院で処方された以外の薬を服用する場合にも担当医師にお知らせください。

●来院スケジュールについて

治験参加期間中は、決められたスケジュールどおり来院してください。予定の日に来院できないときは、あらかじめ担当医師にお伝えください。

●妊娠について

担当医師と相談の上、治験期間中は確実に避妊※してください。あなたのパートナーが妊娠した可能性がある場合は速やかに担当医師にお知らせ下さい。
(※避妊法としては、子宮内避妊器具・経口避妊薬が信頼性の高い方法です。これらが不可能な場合、男性用コンドームを正しく使用する、あるいは性交渉そのものを行わない、といった方法があります。)

15. 担当医師への連絡

この治験について、心配なことや、わからないこと、何か異常を感じられた時は、いつでも遠慮なく担当医師に申し出てください。

担当診療科（部）皮膚科

責任医師 氏名 玉井 克人 _____

担当医師 氏名 _____

連絡先電話番号 _____

(時間外緊急連絡先) _____

相談窓口

担当 CRC 氏名 _____

連絡先電話番号 (代表) 06-6879-5111 (内線 _____)

受付時間 平日 8:30~17:15

整理番号 第 _____ 号

カルテ保管用

治験参加についての同意文書

私は『間葉系幹細胞動員医薬 KOI2 の安全性および忍容性の検討』について、説明文書による十分な説明を受け、内容を理解したうえで、この治験に自ら参加することに同意いたしました。

但し、治験参加の途中でお断りすることがあることを申し添えます。

同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

被験者署名： _____

被験薬の効き目・安全性を探索する研究のための血液を提供します。

被験薬の効き目・安全性を探索する研究のための血液提供をお断りします。

交通費等の負担軽減費用ならびに治験協力費の支給について（受け取ります。 受け取りません。）

担当医師

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

医師名： _____

治験協力者

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

氏名： _____

整理番号 第 号

被験者さん用

治験参加についての同意文書

私は『間葉系幹細胞動員医薬 KOI2 の安全性および忍容性の検討』について、説明文書による十分な説明を受け、内容を理解したうえで、この治験に自ら参加することに同意いたしました。

但し、治験参加の途中でお断りすることがあることを申し添えます。

同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

被験者署名： _____

被験薬の効き目・安全性を探索する研究のための血液を提供します。

被験薬の効き目・安全性を探索する研究のための血液提供をお断りします。

交通費等の負担軽減費用ならびに治験協力費の支給について（受け取ります。 受け取りません。）

担当医師

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

医師名： _____

治験協力者

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

氏名： _____