

13. 治験実施計画書の遵守、逸脱又は変更

13.1 治験実施計画書の遵守

治験責任（分担）医師は、本治験実施計画書を遵守する。

13.2 治験実施計画書からの逸脱又は変更

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、治験実施計画書からの逸脱又は変更を行ってはならない。ただし、治験責任（分担）医師は、被験者の緊急の危険を回避するため等医療上やむを得ない事情のために、治験審査委員会の事前の承認なしに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並びに治験実施計画書の改訂が適切な場合にはその案を可能な限り早急に実施医療機関の長及び治験審査委員会に提出してその承認を得るとともに、実施医療機関の長の了承及び治験調整医師の合意を文書で得なければならない。

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なければならない。治験責任医師は、逸脱した行為のうち被験者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由により治験実施計画書に従わなかったものについてのみその理由を記載した文書を作成し、直ちに実施医療機関の長及び治験調整医師に提出し、その写しを保存する。

治験責任医師は治験の実施に重大な影響を与え、又は被験者の危険を増大させるような治験のあらゆる変更について、実施医療機関の長、治験審査委員会及び治験調整医師に速やかに報告書を提出する。

13.3 治験実施計画書の改訂

治験調整医師及び自ら治験を実施する者は、治験の進行中に治験実施計画書の変更を必要と認めた場合、治験実施計画書を改訂する。治験調整医師及び自ら治験を実施する者は、改訂内容について、実施医療機関の長に速やかに文書で通知し、実施医療機関の長を経由して治験審査委員会の承認を得る。

治験審査委員会の意見に基づき実施医療機関の長から修正を指示された場合、治験調整医師及び自ら治験を実施する者は変更が妥当か否かを判断し、必要な場合は治験実施計画書を改訂する。改訂内容について、実施医療機関の長に速やかに文書で通知し、実施医療機関の長を経由して治験審査委員会の承認を得る。

14. 治験の中止又は中断

(1) 治験の中止又は中断の基準

治験調整医師又は自ら治験を実施する者は次の事例があった場合、実施医療機関全体又は一部の実施医療機関における治験実施継続の可否を検討する。

- 1) 治験薬の品質、有効性及び安全性に関する事項、その他、治験を適正に行うために重要な情報を知った場合。
- 2) 治験実施計画書の変更が必要となり、実施医療機関がこれに対応できない場合。
- 3) 治験審査委員会の意見に基づく実施医療機関の長からの治験実施計画書等に対する修正の指示があり、治験調整医師又は自ら治験を実施する者がこれを承諾できない場合。
- 4) 治験審査委員会の判断に基づき、実施医療機関の長が治験の中止を指示した場合。
- 5) 実施医療機関が GCP 又は本治験実施計画書に重大な又は継続的な違反を行った場合。

(2) 治験調整医師又は自ら治験を実施する者による治験全体の中止又は中断

治験調整医師又は自ら治験を実施する者は、治験全体の中止又は中断を決定した場合、速やかにその旨及びその理由を実施医療機関の長及び規制当局に文書で通知する。実施医療機関の長は、治験調整医師又は自ら治験を実施する者より治験を中止又は中断する旨通知を受けた場合、速やかにその旨及びその理由の詳細を治験審査委員会に文書で通知する。

治験責任医師は、治験が中止又は中断された場合、被験者に速やかにその旨を通知し、適切な治療を保証する。

治験を中止した場合の被験者への対応については、「12.2 中止の手順」に従う。

(3) 治験審査委員会による当該実施医療機関の治験の中止又は中断

治験審査委員会の判断により治験の中止又は中断を決定した場合には、速やかにその旨及びその理由の詳細を実施医療機関の長に文書で通知する。実施医療機関の長は、治験責任医師及び治験調整医師に速やかにその旨を文書で通知する。

15. 症例報告書に関する事項

15.1 症例報告書等の様式

本治験で使用する症例報告書等は次のとおりとする。

- (1) 症例報告書
- (2) 変更又は修正専用の用紙

15.2 症例報告書に直接記入され、かつ原データとすべき資料の特定

症例報告書に記載されたデータのうち、以下に示す記載項目は、症例報告書の記載を原資料とする。

- (1) 併用薬の使用目的、併用療法の実施目的
- (2) 有害事象（重篤度、程度、転帰、転帰日、治験機器との因果関係及びその判定理由）
- (3) 中止日、中止理由、中止の原因となった有害事象、中止後の経過及び追跡調査の結果
- (4) 治験責任（分担）医師コメント

15.3 症例報告書作成時の注意

治験責任（分担）医師及び治験協力者は、症例報告書を以下に従って作成する。

- (1) 症例報告書は、治験機器を使用した症例について作成する。なお、治験機器が使用されなかった症例については、その理由を被験者スクリーニング名簿に記載する。
- (2) 症例報告書に使用する印は、「署名・印影一覧」に示したものを使用する。
- (3) 症例報告書への記載は、黒系又は青系ボールペン等容易に消せない筆記用具を用いる。
- (4) 検査伝票等、別紙により作成されたものを貼付することも可とする。貼付データは所定の位置にはがれないように貼付し、治験責任医師が割印する。
- (5) 治験責任（分担）医師は、症例報告書の全項目を記載できる。治験協力者は、診療録からの転記等、医学的判断を伴わない項目についてのみ原資料から転記できる。
- (6) 症例報告書中、実施すべき検査、観察が行われなかった場合には、該当記入欄に斜線を引く。
- (7) データマネジメント担当者へ提出する前に、症例報告書の記載内容を変更又は修正する時は、訂正前の記載内容が判読できるように訂正箇所には二重線を引き、訂正した日付を記載して、これに署名又は押印する。さらに、重大な変更又は修正については説明（訂正後の評価に対する訂正理由等）を記入する。なお、重大な事項とは、以下に該当するものとする。
 - 被験者の特定に関する事項（被験者識別コード）

- 同意に関する事項
- 有効性の評価に係わる事項
- 安全性の評価に係わる事項（因果関係、程度、重篤度）

なお、詳細については「症例報告書の変更又は修正の手引書」に従うものとする。

- (8) データマネジメント担当者へ提出した後に、症例報告書の記載内容を変更又は修正する場合は、別途規定する変更又は修正専用の用紙を使用する。
- (9) 治験責任（分担）医師又は治験協力者は、作成した症例報告書及び変更又は修正専用の用紙についてその内容を点検し、問題がないことを確認し、記名押印又は署名する。
- (10) 治験責任医師は、治験分担医師又は治験協力者が、症例報告書を作成、変更又は修正した場合及び変更又は修正専用の用紙を作成した場合は、その内容を点検し、問題がないことを確認した上で該当欄に記名押印又は署名及び確認日を記入する。
- (11) 治験責任医師は、確認後の症例報告書をデータマネジメント担当者に提出する。治験責任医師は、その写しを保管しなければならない。なお、保管する写しは最終版とする。
- (12) 症例報告書に記載されたデータのうち、原資料と何らかの矛盾がある場合には、治験責任医師はその理由を説明する記録を作成してデータマネジメント担当者に提出し、その写しを保管する。

15.4 症例報告書の提出時期

治験責任（分担）医師は、速やかに症例報告書を作成し、データマネジメント担当者に提出する。

16. 原資料等の直接閲覧

治験責任医師及び実施医療機関の長は、治験調整医師又は自ら治験を実施する者が実施させるモニタリング及び監査並びに治験審査委員会及び規制当局による調査を受け入れ、その際に、治験に関するすべての資料を直接閲覧に供することを保証する。

17. 治験の品質管理及び品質保証

治験調整医師及び自ら治験を実施する者は、本治験の品質及び信頼性維持のために、別途作成する手順書に基づく「治験の品質管理」及び「治験の品質保証」を行わなければならない。また、実施医療機関は、治験調整医師及び自ら治験を実施する者による治験の品質管理及び品質保証に協力しなければならない。

治験の品質管理においては、モニターは、適宜、直接閲覧を行い、本治験が実施医療機関

の治験に係わる業務に関する手順書、最新の治験実施計画書及び GCP を遵守して実施されていることを確認する。また、治験責任（分担）医師から報告された症例報告書の記載内容が正確かつ完全であることを、原資料等の治験関連記録に照らして検証できることを確認する。

また、治験が治験実施計画書及び GCP を遵守して行われていることを保証するため、監査担当者は手順書に従って監査を行い、品質管理が適切に行われていることを確認する。

18. 倫理

18.1 治験の倫理的実施

本治験はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に留意し、薬事法及び GCP、治験実施計画書を遵守して実施しなければならない。

18.2 治験審査委員会

治験審査委員会は、治験実施計画書、治験機器概要書、同意・説明文書、症例報告書見本の記載内容に基づき、倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から治験の実施及び継続について審査を行う。

18.3 被験者の秘密保全

被験者の登録及び症例報告書における被験者の特定は、被験者識別コードで行うとともに、治験の実施に係わる原資料の直接閲覧、医学雑誌への発表、規制当局等への資料提出等において、本治験に係わる者は被験者の秘密を保全する。

19. 記録等の保存

(1) 実施医療機関において保存する記録類

実施医療機関の長が定めた保管責任者は、実施医療機関において保存すべき治験に係る文書又は記録を次の 1) 又は 2) のうち遅い日までの期間保存する。ただし、治験調整医師又は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には、実施医療機関は、保存期間及び保存方法について治験調整医師又は自ら治験を実施する者と協議する。

また、治験機器提供者は、治験により収集した臨床試験の試験成績に関する資料を承認申請書に添付しないことを決定した場合には、その旨とその理由を実施医療機関の長に文書により通知する。

- 1) 当該治験機器に係る製造販売承認日（効能追加の場合は、製造販売一部変更承認日）
（開発の中止もしくは治験の成績が承認申請書に添付されない旨の通知を受けた

場合には開発中止が決定された、もしくは申請書に添付されない旨の通知を受けた日から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

また、治験機器提供者は当該治験機器の製造販売承認が得られた場合、あるいは承認に至らず開発中止を決定した場合には、その旨を医療機関の長に文書で報告する。

(2) 自ら治験を実施する者（治験責任医師）において保存する記録類

自ら治験を実施する者（治験責任医師）は、自ら治験を実施する者（治験責任医師）において保存すべき治験に係る文書又は記録を次の1)又は2)のうち遅い日までの期間保存する。なお、保存期間終了後の対応については、治験機器提供者と相談する。

1) 当該治験機器に係る製造販売承認日（効能追加の場合は、製造販売一部変更承認日）
（開発の中止もしくは治験の成績が承認申請書に添付されない旨の通知を受けた場合には開発中止が決定された、もしくは申請書に添付されない旨の通知を受けた日から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

また、治験機器提供者は当該治験機器の製造販売承認が得られた場合、あるいは承認に至らず開発中止を決定した場合には、その旨を医療機関の長に文書で報告する。

20. 金銭の支払い

治験期間中の治験機器の予定される効能・効果と同様の効能・効果を有する機器以外の診療に係わる費用は保険診療の対象となる。負担軽減の為の費用の支払いについては、各実施医療機関の規定に従う。

なお、本治験で使用する治験機器は、治験機器提供者より無償で提供を受ける。

21. 健康被害補償

被験者に健康被害が生じた場合、実施医療機関はその治療に関する医療の提供など必要かつ適切な処置を行う。その際、当該健康被害が治験機器の適正使用により生じ、治験機器との因果関係があると治験責任医師が判断した場合、治験責任医師はその補償費用を負担する。ただし、医療費、医療手当は支払われない。なお、健康被害が被験者の故意又は重大な過失によるものと判断した場合には、補償の対象外となる場合がある。

本治験に起因する健康被害による賠償責任が生じた場合の履行措置として、治験調整医師は、治験調整医師、治験責任医師、治験分担医師及び実施医療機関が被保険者となる保険に加入する。また、治験責任医師及び治験分担医師は医師賠償責任保険に加入し、実施医療機関は病院賠償責任保険等に加入する。

22. 公表に関する取り決め

本治験で得られるデータ等の情報は、治験調整医師、自ら治験を実施する者及び治験機器提供者の事前の了解を得ることなく、その一部又は全部を、その方法を問わず公表することはできない。

23. 実施体制

24. 参考資料

医療機器開発薬事戦略に関する研究

研究分担者 川上 浩司（京都大学大学院医学研究科）

研究要旨

医療機器の開発についての薬事制度の調査、国内の臨床研究の実施環境についての調査に引き続き、実際に医療機器を用いた臨床研究を実施するための実施計画書に必要な項目についての考察を行った。新規の医療機器開発にあたっては、制度や環境、実施計画手順をよく理解する必要がある。

A. 研究目的

医療機器を用いた臨床研究の研究実施計画書に記載すべき内容について検討した。

B. 研究方法

医療機器を用いた臨床研究の研究実施計画書において、研究の概要、背景と意義、目的、研究デザイン、研究対象者、試験機器、研究計画、データマネジメントと解析、モニタリングと監査、有害事象と中止基準、倫理的事項、研究の費用負担、臨床研究計画書の承認・変更・改訂、臨床研究計画書からの逸脱、研究の終了と早期中止・中断・再開、臨床研究計画の登録、研究成果の帰属と結果の公表、研究終了後の試料・情報の取り扱い、研究組織、文献、付録事項の各項目について、記載すべき項目の内容について検討した。

C. 結 果

C-1 臨床研究の概要

臨床介入研究実施申請書の研究の概要などを簡潔に記載する。また、医療機器の臨床試験の実施に関する基準（GCP）について、医療機器GCP省令、ICH-GCP、ISO-GCP（ISO14155：2011）に準じて行う場合は、これを理解した上で実施すると記載する。

研究対象者リクルートから研究終了までの具体的なフローチャートを挿入する。多施設共同試験の場合は、中央機構（研究事務局、データセンター、効果・安全性評価委員会等を含む）、監査機構と参加各研究機関の関係性を組織図で示す。

C-2 背景と意義

- 対象疾患と本研究に関する先行研究を記載する。
- 本研究・試験機器の位置づけと意義（リサーチクエスションなど）
- 研究参加に伴って予想される利益および危険・不快な状態
- 侵襲の有無（軽微な侵襲かどうかなど）など

C-3 目 的

当該臨床研究の仮説、目的を簡潔かつ明確に記載する。

C-4 研究デザイン

実施する臨床研究の種類及びデザインの概要（例えば、非盲検・対照試験、非盲検・非対照試験、群間比較試験など）を記載する。

C-5 研究対象者

研究対象者の概要

選択基準

提案する選択基準をすべてみだし、除外基準のいずれにも該当しない研究対象者を適格として登録する。

除外基準

C-6 試験機器

試験機器の概要

薬事未承認（未認証）機器の場合は、「臨床研究機器に関する説明書」を添付する。作成にあたっては、必要に応じ試験機器提供者等と協力して、専門外の者が理解できるように、写真、イラスト、構成図、操作フロー等を用いて、試験機器の特徴、原理、構造、操作等の理解が容易になるように心がける。薬事承認（認証）機器の場合は、添付文書、取扱説明書で代用

することも可能。

クラス分類

[内容を記入して下さい。]

(医療機器はそのリスクによってⅠ～Ⅳのクラスに分類されています。試験機器提供者に確認して記載して下さい。クラス分類が未定の場合は、想定しているクラス分類とその根拠を記載する)

試験機器の交付、保管、管理及び返却

試験機器は、試験機器提供者等が実施研究機関に瑕疵のない状態で搬入、設置する。

試験機器は、研究期間中、試験機器提供者が補助し研究責任者(多施設共同研究の場合は、各研究機関の研究代表者)が管理する。

研究責任者(多施設共同研究の場合は、各研究機関の研究代表者)は研究の開始に先立ち、試験機器の受領、取り扱い、管理、使用について試験機器提供者より十分説明を受け、研究終了後は、試験機器が通常診療で使用されないように試験機器提供者に返却する。本研究の終了後も、一定期間、これらの記録を適切に保管する。

試験機器提供者は必要に応じて研究機器の調整や部品交換などの整備を行うものとする。

(多施設共同研究の場合の追加文例)

主たる研究機関の研究責任者は各研究機関で試験機器が適切に取扱、管理、使用、整備できる体制であることを確認する。

・反復使用が可能な医療機器に当たっては、試験機器提供者との取り決めに従って、試験機器の返却または廃棄について記載する。

試験機器の判別と誤使用の防止

試験機器の通常診療への誤使用を避けるために、試験機器に以下記載のラベルを貼り明示する

C-7 研究計画

・評価項目

[評価項目名]

[評価項目名(複数設定する場合)]

探索的な臨床研究や、開発途上にあるプロトタイプ機を用いた臨床研究の場合は試行的な性格を有するため、臨床研究における統計的な厳密性を求めることが困難な場合もある。この場合でも、出来るだけ数値化または評価尺度で表すことが望まれる。

(検証的な臨床研究の場合)

特定の測定変数を含む主要評価項目(原則として1変数)、副次的評価項目、また、必要に応じてその他の評価項目を記載する。また、解析の測定基準(例:ベースラインからの変化、最終値、イベント発生時間)、集積方法(例:中央値、比率)、各評価項目の評価時点、選択された有効性および安全性評価項目の臨床との関連性についての説明が強く推奨される。

介入方法と研究スケジュール

概要を記入する。また、スケジュール表も入れる。

とくに、通常診療と本研究での介入とを明確に区別して記載する。また、介入方法は再現が可能な程度に客観的に記載する。また、試験期間中に許容あるいは禁止される、関連する併存治療と介入の関係を記載する。研究スケジュールは、研究対象者の登録、介入(導入とウォッシュアウトを含む)、評価、来院等のスケジュールを記載する。

・目標症例数と研究期間

目標症例数

本研究の目標症例数と設定根拠(症例数の根拠となった臨床的仮説、評価項目、統計的事項)を記載する。

・有効性を評価する試験や比較試験の場合、通常は仮説検定に基づいて計算される。検定手法、効果の大きさ、 α エラー、 β エラーなどを特定する必要がある。また、脱落が見込まれる場合は、脱落率を示す。

・安全性やフィージビリティを評価する試験の場合、必ずしも統計的に計算されるわけではないが、臨床的仮説や評価項目からみて適切な症例数である根拠を示す必要がある。

・多施設共同試験の場合

各研究機関での上限症例数の設定の有無を記載し、上限症例数を設定する場合には実数と設定根拠も示す。

・症例集積の見込み

1年間に見込まれる登録症例数とその根拠を、年間見込み症例数、選択基準適合率、同意率などをもとに記載する。

・研究期間

各研究対象者の研究期間、設定根拠を記載する。

・研究終了後の対応

C-8 データマネージメントとデータ解析

・研究対象者への説明と同意取得

研究責任者または担当医師は、症例登録に先立ち、倫理審査委員会で承認された説明文書を用いて、研究対象者候補本人に十分に説明した上で、研究参加について自由意思による同意を研究対象者候補本人より文書で得る。また、研究対象者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや研究対象者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに研究対象者に情報提供し、試験等に参加するか否かについて研究対象者の意思を予め確認するとともに、事前に各研究機関の倫理委員会等の承認を得て説明文書・同意文書の改訂を行い、研究対象者の再同意を得る。なお、研究対象者候補の同意が得られた場合は、本研究において適格であるかを検討するための検査として、同意取得前に実施された一般診療の検査の結果を採用してよい。

研究対象者が未成年者の場合は代諾者等からの同意取得について追記する。

研究対象者の他科および他院受診に際して

研究責任者、担当医師または協力者は、同意を取得した研究対象者から、他科または他院を受診しているかを確認する。

症例登録

研究での症例登録方法を記載する。

症例報告書の記入と提出

データの取扱い

登録症例について問題が発生した場合は、研究責任者、データ解析担当者が協議の上、取り扱いを決定することとし、その項目、内容、決定した日付などを記録する。また、データ集計・解析時、原則としてデータの取り扱いは以下のとおりとする。ただし、疑義が生じた場合は、研究責任者、データ解析担当者が協議の上、取り扱いを決定する。

データ解析

独立データモニタリング委員会の設置の必要性、その役割

C-9 モニタリングと監査

モニタリング項目として、下記を記載することが推奨される。

- ①研究対象者登録状況
- ②研究対象者選定の適格性
- ③プロトコルの遵守
- ④有害事象
- ⑤重篤な有害事象

⑥その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

C-10 有害事象と中止基準

予期される有害事象

有害事象

研究に登録され、試験機器により研究対象者に生じた、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状または病気とし、試験機器との因果関係の有無は問わない。研究で予想される有害事象を記載する。

・重篤な有害事象

重篤な有害事象（SAE: Serious Adverse Event）とは、「有害事象」で規定した有害事象のうち、以下に該当するものをいう。

- a. 死に至るもの
- b. 生命を脅かすもの
- c. 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
- d. 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- g. 先天異常を来すもの

- ・緊急時の連絡先を記載する。
- ・研究の中止基準を記載する。

C-10 倫理的事項

・個人情報とプライバシーの保護

研究に関わる関係者は、個人情報の保護について、適用される法令、条例等を遵守する。また、研究対象者の個人情報およびプライバシー保護に最大限の努力をほらい、本研究を行う上で知り得た個人情報を正当な理由なく漏らしてはならない。職を退いた後も同様とする。

研究責任者、担当医師および研究協力者は、症例登録票および症例報告書等を提出する際には、研究対象者の個人情報（氏名・住所・電話番号など）を記載せず、研究対象者識別コードまたは登録番号を用いて、当該実施研究機関外の者が研究対象者を特定できないようにする。研究対象者を識別するための、個人情報と研究対象者識別コードとの対応表は研究責任者が保管する。

研究事務局は研究対象者識別コードまたは登録番号を用いてデータ管理を行う。また、研究責任者等が研究で得られた情報を公表する際には、研究対象者が特定できないよう十分配慮する。

C-11 説明文書・同意文書の作成と改訂

説明文書・同意文書は、研究責任者が作成する。また、作成した説明文書・同意文書は、臨床研究計画書とともに研究開始前に倫理審査委員会に提出し、その承認を得る。

説明文書には、少なくとも「臨床研究に関する倫理指針」に定められた事項を記載しなければならない。

C-12 研究の費用負担

資金源と利益相反について、施設の利益相反マネジメントポリシー、その承認状況を記載する。

・各研究対象者の研究期間中にかかる医療費負担記載する。

健康被害に対する補償

C-13 臨床研究計画書の承認・変更・改訂

研究責任者は、研究開始前に臨床研究計画書を倫理審査委員会等へ提出し、研究の実施に関して倫理審査委員会等および研究機関の長の承認を得る。

臨床研究計画書の改訂を行う場合は、研究責任者は、改訂・変更の決定を研究関係者に速やかに伝達するとともに、定められた作業手順にしたがって倫理審査委員会等に改訂版を提出し承認を得なければならない。重大な変更の場合は、研究対象者保護の観点から症例登録の一時中止を検討する。

C-14 臨床研究計画書からの逸脱

研究責任者または担当医師は、緊急回避等のやむを得ない理由がある場合、倫理審査委員会等の事前の承認を得る前に、本臨床研究計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、研究責任者は、重大な逸脱または変更の内容および理由、また臨床研究計画書等の改訂が必要であればその旨を速やかに、倫理審査委員会等に提出する。

C-15 研究の終了と早期中止・中断・再開 研究の終了

追跡期間の終了および全ての症例報告書の確定をもって、研究を終了する。研究責任者は、研究が終了したことを本研究の関係者に報告し、研究機関の長に対して、その旨および結果の概要を文書で報告する。

研究の早期中止・中断・再開

研究責任者は、本研究開始後に新たに得られた情報により、臨床研究の安全性または有効性に関して研究

継続に重大な問題があることが明らかになった場合は、研究の早期中止または中断の決定をおこなう。研究責任者が研究の早期中止の決定を行った場合は、その理由および以後の対応を直ちに本研究の関係者に連絡し、中止後の処理にあたる。

研究責任者または担当医師は、研究が早期中止または中断された場合、理由のいかんを問わず、本研究に参加した研究対象者に速やかにその旨を通知し、適切な措置を講じ研究対象者の安全を確保するための検査等を実施する。研究責任者は、研究機関の長にその理由とともに文書で報告する。

中断した臨床研究を再開するにあたっては、倫理審査委員会に報告し、了解を得たのちに臨床研究を再開する。

C-16 臨床研究計画の登録

医療機器を用いる介入研究は倫理指針に基づいて、臨床研究の開始前にUMIN等の定められたデータベースに登録しなければならない。

C-17 研究成果の帰属と結果の公表

本研究で得られた成果の帰属、公表方法について記載する。

C-18 研究終了後の試料・情報の取り扱い

本研究の実施に関わる記録を、研究終了または中止後何年保管するか記載する。

C-19 研究組織

研究責任者、担当医師、研究協力者、プロトコル作成者、データ解析担当者（責任者）、モニタリング担当者、研究事務局、安全評価委員会、その他あれば外部組織について、所属、役割、連絡先、名前を記載する。

多施設共同試験の場合、主たる研究機関の研究責任者、従たる研究機関と各機関の研究責任者、モニタリング委員会などを記載する。

C-20 その他

文献、付録として試験機器に関する説明書（あるいは試験機器概要書）等を記載、添付する。

D. 考 察

医薬品と異なり、医療機器を用いた臨床研究におけ

る研究実施計画書は参考になるものが殆ど存在しない。医療機器の開発においては、広範な領域横断的な知識、理解とともに、研究者が実施計画書の策定をできること、その支援者の育成も必要である。

E. 結 論

人工喉頭や人工気管などの医用材料の医療機器開発を念頭に、臨床研究の実実施計画書に記載すべき内容について検討した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 川上 浩司. 「製品種別ごとのデータ・情報の取得とまとめ方のポイント：核酸医薬，遺伝子治療薬，細胞治療薬における留意点」医薬品／医療機器の承認申請書の上手な書き方・まとめ方－審査に不可欠なデータ・情報の取得の仕方. 技術情報協会, pp346-348, 2014.
- 2) 村田 京子, 川上 浩司. 分子標的薬・コンパニオン診断薬の医療技術評価の現状と課題（登勉企画：コンパニオン診断－診断薬開発から承認審査，臨床応用へ－）. 医学のあゆみ, 248（11）857-860, 2014.

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
川上浩司	製品種別ごとのデータ・情報の取得とまとめ方のポイント：核酸医薬，遺伝子治療薬，細胞治療薬における留意点		医薬品／医療機器の承認申請書の上手な書き方・まとめ方－審査に不可欠なデータ・情報の取得の仕方	技術情報協会	日本	2014	346-348

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yoshie S, Ikeda M Imaizumi M, Otsuki K Nomoto M, Wada I Omori K	Visualization of mouse induced pluripotent stem cells for evaluation of tracheal regeneration.	Acta Oto-Laryngologica	135	掲載予定	2015
Hamaji M, Kojima F Koyasu S, Tsuruyama T Komatsu T, Ikuno T Date H, Nakamura T	Development of a composite and vascularized tracheal scaffold in the omentum for in situ tissue engineering: a canine model.	Interact Cardiovasc Thorac Surg.	19	357-362	2014
Kojima F, Sato T Takahata H, Okada M Sugiura T, Oshiro O Date H, Nakamura T	A novel surgical marking system for small peripheral lung nodules based on radio frequency identification technology: Feasibility study in a canine model.	J Thorac Cardiovasc Surg	147	1384-9	2014
Mizuta M, Hirano S Ohno S, Kanemaru S Nakamura T, Ito J	Restoration of scarred vocal folds using 5 amino acid-deleted type hepatocyte growth factor.	Laryngoscope.	124	E81-86	2014
Hamada S, Yamauchi Y, Miyake O, Nakayama M, Yamamoto H, Kawakami K	Current environment for conducting clinical researches with medical devices in hospitals in Japan	Journal of Clinical Trials	4 (1)	DOI 1000153	2014
仲江川雄太, 多田靖宏, 大森孝一	医療機器としての人工気管：実用化への課題	日本気管食道科学会会報	66	掲載 予定	2015
大森孝一	生体内組織再生誘導型人工気管の実用化と次世代型研究開発	日本耳鼻咽喉科学会会報	117 (4)	355-356	2014
村田京子, 川上浩司	分子標的薬・コンパニオン診断薬の医療技術評価の現状と課題（登勉企画：コンパニオン診断－診断薬開発から承認審査、臨床応用へ－）	医学のあゆみ	248 (11)	857-860	2014

IV. 研究成果の刊行物・別刷

第8章 製品種別ごとのデータ・情報の取得とまとめ方のポイント

第5節

核酸医薬, 遺伝子治療薬, 細胞治療薬における留意点

川上 浩司

京都大学大学院医学研究科 薬剤疫学 教授 博士(医学)

(株)技術情報協会

2014年6月発刊 「医薬品/医療機器の承認申請書の

上手な書き方・まとめ方～審査に不可欠なデータ・情報の取得の仕方～」抜刷

第5節 核酸医薬、遺伝子治療薬、細胞治療薬における留意点

1. バイオ医薬品の規格設定と検査方法

バイオ医薬品の開発にあたり、臨床試験の実施にあわせた試験物の性質や製造に関する chemistry, manufacturing, and control (CMC) の整備にあたっては、特に米国ではフェーズ 1cGMP の精神が存在していることを理解することは重要である。

20 世紀末からのバイオテクノロジー技術の臨床応用における急速な進展によって、疾患にかかわる特異的標的をターゲットとした抗体医薬、遺伝子治療、治療的ワクチンなどの生物製剤（バイオテクノロジー医薬）の研究開発が増加した。米国においては、FDA が臨床試験審査の拠りどころとする Investigational New Drug (IND) application 制度の中で、バイオテクノロジー技術を応用した創薬を行う大学等アカデミアの研究機関や小規模の製薬企業の施設、資金、経験、知識では、市販後製造を念頭にいた 1978 年 9 月の医薬品・バイオ医薬品に関する cGMP 連邦行政規則 (21CFR 210/211)、あるいは 1991 年の Guidance on the Preparation of Investigational New Drug Products (Human and Animal) への対応が困難になってきていた。特にバイオ医薬品はその剤型の新規性や安全性・有効性両面での大きなチャレンジもあることから、フェーズ 1 にはいっても必ずしもフェーズ 3 を終了して上市できない。そのため探索医療の範疇にあるフェーズ 1 においては、小規模の研究開発投資で医薬品候補物質を製造して、健康人（あるいは患者）における反応性を確認していくという必要性が生じてきた。そこで、CMC 審査も、フェーズ 1 に対する cGMP 基準は、被験者の安全性を担保するために最低限の科学的妥当性をどのように評価するのかということに力点が置かれてきた。

このような審査の現場の考え方をまとめた形で、2006 年 1 月、米国 Food and Drug Administration (FDA) の Center for Drug Evaluation and Research (CDER) および Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) から “Guidance for Industry: INDs - Approaches to Complying with CGMP During Phase 1” (フェーズ 1cGMP) がドラフトガイダンスとして発表された。本ガイドラインは 2008 年 7 月に最終版となっている。CDER と CBER の連名となっていることからわかるように、低分子化合物などのみならずバイオ医薬品をも対象として、フェーズ 1 臨床試験の試験物質（治験薬）製造の cGMP に関する当局の考え方を広く示したものである。フェーズ 1cGMP ガイダンスでは、フェーズ 1 に対する cGMP は、被験者の安全性を担保するために最低限の科学的妥当性をどのように評価するのかということに力点が置かれている。特に新規性の高い治療方法の first in human 試験を考慮する場合には、この精神を理解することは重要である。

バイオ医薬品の CMC は、タンパク製剤、遺伝子医薬、細胞医薬など多岐多様にわたることから、一元的に解説することは困難である。そこで、以下に、いくつかの例についての臨床試験の実施に必要な基本的な要点を記載する。ただし、承認申請 (Biological License Application; BLA) にかかる CMC は、抗体医薬、タンパク製剤以外はまだ殆ど事例がないことから、行政当局と協議をして慎重に行っていく必要がある。

2. 遺伝子医薬・核酸医薬

遺伝子治療に用いられる遺伝子医薬の CMC に関しては、2004 年 11 月に Guidance for FDA Review Staff and Sponsors: Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (Draft Guidance) が発表されている。とくにベクターおよびセルバンクの安全性と規格、その他製造に使用する試薬についての安全性が必要となる。製造と精製にあたっては、最終産物の構成、保存方法、安定性、そして安全性と品質を確認するための各段階での分析に十分に考慮することが肝要である。

安全性に関しては、清潔度、感染性の細菌やウイルスの否定、エンドトキシンレベルの測定やマイコプラズマの否定が必要である。規格に関しては、identity としてシーケンスや構造、純度（細胞由来の核酸やタンパク、その他試薬の混入を測定）、安定性、またフェーズ 2 終了時までには、生物学的試験によって臨床での効果を *in vitro* で予測するための potency 試験も整備することが望まれている。マスターセルバンクについても清潔度、感染性の細菌やウイルスの否

定が必要であるが、とくに人由来細胞を使用している場合には、人の感染性病原体 (EBV, HBV, HCV, CMV, HIV 1&2, HTLV 1&2, AAV, B19), マウス由来細胞の場合には MAP テストを実施する。ワーキングセルバンクにおいては、マスターセルバンクにおける測定項目のうち特に重要なものを選択して実施する。

RNAi, アプタマー, アンチセンスなどの核酸医薬の場合は、基本的に合成で製造できることから、低分子化合物に準じて物理化学的性質を規定していくことが可能であると考えられる。構造の同定は、分子量, 塩基配列, ナトリウム量, 構造決定, ヌクレオチド間の連結, Tm (2 本鎖解離温度), 塩基鎖長, 2 本鎖・1 本鎖含有量といった項目によって実施する。

3. 細胞医薬

細胞医薬は、再生治療や癌ワクチンなどに使用されることが多い剤型である。通常は人 (自己あるいは同種) 由来の細胞を修飾して使用されるため、まずは細胞の採取と感染のコントロールが重要となる。米国 FDA は 2001 年から、細胞組織利用製品の施設登録、細胞組織利用製品をリストアップするための統合システムの作成、危険因子のスクリーニングと感染症検査結果に基づいたドナー組織、細胞などの適格性確認の基準の規定などを進めてきた 2005 年 5 月に current Good Tissue Practice (cGTP) ガイドラインの最終案を施行し、米国内の細胞組織利用製品の製造業者に対し、感染症の感染や感染拡大を予防するための採取、処理、保存、ラベリング、パッケージング、搬送のための規定と、記録管理の手順などを制定した。cGTP と cGMP とでは、それぞれの規制対象の違いから項目の内容は若干異なっているが、製造に関する主要事項 (人員, 環境, 記録, 安全性) については共通して項目が設けられている。しかしながら、cGTP では試薬、製品について公衆衛生法に基づいているかどうかの適合性を要求しているのに対して cGMP では該当する項目はない。さらに、cGTP では細胞組織利用製品の使用后についても追跡が可能となるように個別化、追跡記録について明記していること、そして、これらの cGTP について FDA の査察および相談ができることが定められている。

細胞医薬の CMC については、2003 年 8 月に Guidance for Reviewers: Instructions and Template for Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Reviewers of Human Somatic Cell Therapy INDs のドラフトガイダンスが発表されている。項目のみかいつまんで記載すると、

・規格について

(1) 細胞ソース

自己由来か同種由来か、細胞ソース、修飾プロトコル、採取方法、ドナースクリーニング、病原体検査

(2) 細胞バンクシステム

マスターセルバンク (MCB), ワーキングセルバンク (WCB), 安全性, アイデンティティ, 純度, 安定性, 細胞の活性度, 培養条件, 保存条件, 継代後のフェノタイプの安定性

(3) 試薬

最終製剤に含まれないこと (FBS, トリプシン, 成長因子, サイトカイン, 抗体, 抗生物質など), 由来, 品質保証 (CoA)

・製造について

(1) 細胞の準備

採取方法, 閉鎖系システムか否か, 放射線により増殖不能にしても必要な特性を維持しているか, ひとつひとつのプロセスにかかる時間

(2) 最終段階での回収

遠心, 洗浄の状態と方法など

(3) 最終製剤の組成

細胞の濃度, 運搬データなど

・細胞の評価方法について

(1) 微生物の混在

感染性試験の実施, 試験時期, マイコプラズマ, 外来性病原体については *in vitro* (ウイルスによる細胞感作), *in vivo* (マウス, 卵)

(2) 細胞医薬としてのアイデンティティ

複数の細胞が使用されている場合は区別が必要，細胞表面マーカー，遺伝子多型

(3) 純度

製造に使用した試薬の混在，エンドトキシンレベル (Pyrogenicity ; < 5EU/kg 体重 /dose)

(4) Potency

相対的生物学的機能の評価，フェーズ2 終了時までには測定法を開発すること

(5) その他

細胞のバイアビリティ (> 70%)，細胞数 (ドーズ) の最小量，最大量とその理由

Development of a composite and vascularized tracheal scaffold in the omentum for *in situ* tissue engineering: a canine model

Masatsugu Hamaji^{a,b,*}, Fumitsugu Kojima^{a,b}, Sho Koyasu^c, Tatsuaki Tsuruyama^d, Teruya Komatsu^{a,b}, Tsuyoshi Ikuno^e, Hiroshi Date^b and Tatsuo Nakamura^a

^a Department of Bioartificial Organs, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto, Japan

^b Department of Thoracic Surgery, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto, Japan

^c Department of Diagnostic Imaging and Nuclear Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto, Japan

^d Center for Anatomical, Pathological and Forensic Medical Researches, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto, Japan

^e Department of Cardiovascular Surgery, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto, Japan

* Corresponding author. Department of Bioartificial Organs, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University, Kyoto, Japan. Tel: +81-75-7514149; fax: +81-75-7514844; e-mail: mhamaji@kuhp.kyoto-u.ac.jp (M. Hamaji).

Received 7 March 2014; received in revised form 24 April 2014; accepted 2 May 2014

Abstract

OBJECTIVES: We herein report on development of a composite (synthetic and biological) tracheal scaffold with vascularized autologous connective tissue in the omentum, followed by *in situ* tissue engineering of the composite scaffold with the pedicled omentum. In this preliminary report, we focus on development and evaluation of the vascularized autologous connective tissue in the omentum.

METHODS: In animal experiment 1, a polypropylene framework as a synthetic component was placed in the omental sac for 3 weeks and another was placed in the pouch of Douglas as a control in five beagle dogs. In animal experiment 2, a polypropylene framework placed in the omental sac for 3 weeks was compared with a polypropylene framework coated with porcine atelocollagen, which was also placed in the omental sac in another five dogs, to investigate whether the coating of porcine atelocollagen contributes to development of more vascularized connective tissue. Macroscopic, radiological and histological evaluations were performed for developed autologous connective tissue on the frameworks, with a focus on its thickness and capillary vessels.

RESULTS: In animal experiment 1, the polypropylene framework in the omentum developed a composite tracheal scaffold with homogeneous and significantly thicker (2.6 ± 0.5 vs 1.2 ± 0.4 mm, $P < 0.0001$) connective tissue in which more capillary vessels per 10-power field of view (3.5 ± 2.2 vs 0 ± 0 , $P = 0.015$) were identified, compared with the control in the pouch of Douglas. In animal experiment 2, the omentum developed significantly thicker connective tissue on the polypropylene framework coated with porcine atelocollagen (3.6 ± 0.7 vs 2.2 ± 0.4 mm, $P < 0.0001$) in which not significantly more capillary vessels were identified (3.5 ± 2.2 vs 5.0 ± 2.7 , $P = 0.12$), compared with the framework that was not coated.

CONCLUSIONS: Placement of the polypropylene framework in the omental sac resulted in development of homogeneous and vascularized autologous connective tissue on the polypropylene framework for a composite tracheal scaffold. The framework coated with porcine atelocollagen did not show an additional benefit in inducing vascularization. This preliminary report will be followed by the long-term evaluations of *in situ* tissue engineering of the composite tracheal scaffold.

Keywords: Trachea • Omentum • Prosthesis

INTRODUCTION

A variety of artificial tracheas have been designed and assessed for inter-position, but so far none has proved satisfactory for clinical use [1]. The first human case for a circumferential airway replacement was performed by Macchiarini *et al.* in 2008 using a decellularized human tracheal allograft that was cellularized with epithelial cells and mesenchymal stem cell-derived chondrocytes by *in vitro* tissue engineering [2]. However, a non-circumferential (only a cartilaginous portion of a trachea) replacement for invading thyroid malignancy was performed by Omori *et al.* in 2002, using a polypropylene mesh framework coated with porcine

atelocollagen and *in situ* tissue engineering [3], which was originally developed in our laboratory.

For a successful airway replacement, a scaffold, which can be a biological (allograft/homograft), synthetic or composite [4], requires epithelial cellularization by *in vitro* [2, 5], *in situ* [6] or heterotropic [7] tissue engineering, which can be promoted by bioactive molecules [8].

We developed an airway scaffold that is a polypropylene framework (as a synthetic component) coated with porcine atelocollagen (as a biological component) for *in situ* tissue engineering in tracheobronchial replacements [9, 10]. Our previous attempts to replace circumferentially the airway with this type of prosthesis in

canine models revealed that its durability extends past 5 years, whereas long-term observations showed incomplete epithelialization on the prosthesis and anastomotic stenosis [9, 10]; similar findings were also noted in the first human circumferential airway replacement in the follow-up [11].

To improve incomplete epithelialization and anastomotic stenosis, we applied a pedicled omentum in tracheobronchial reconstruction procedures; however, the omental transposition procedure alone has not been sufficient to resolve incomplete epithelialization and anastomotic stenosis [9, 10, 12].

In this study, we report and evaluate the development of a composite (synthetic and biological) tracheal prosthesis with vascularized autologous connective tissue developed by the omentum. *In situ* tissue engineering of the composite scaffold with the pedicled omentum (Fig. 1) will be evaluated and described in our next report.

MATERIALS AND METHODS

Polypropylene framework for a tracheal scaffold

A polypropylene mesh framework was made using a method described in a previous report [10]. The framework is a 0.8-mm-thick polypropylene mesh (Marlex mesh; CR Bard, Inc., Billerica, MA, USA) cylinder that is 25 mm long and has an internal diameter of 20 mm, which is reinforced with four rings of polypropylene monofilament string (1 mm in diameter). This cylindrical mesh framework was exposed to a corona discharge at 9 kV for 5 min to render its surface hydrophilic (Fig. 2A); this was used in animal experiment 1. In animal experiment 2, the polypropylene framework was coated with a 5-mm-thick porcine atelocollagen layer with a pore size ranging from 100 to 500×10^{-6} m (Fig. 2B).

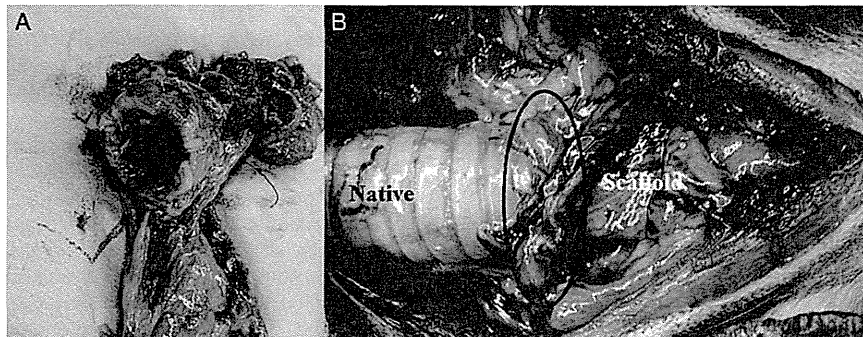


Figure 1: *In situ* tissue engineering of a composite tracheal scaffold, placed with a pedicled omentum through a substernal route. (A) Pedicled omental flap containing a composite and vascularized tracheal scaffold, (B) anastomosed with a native trachea (the proximal anastomosis is circled).

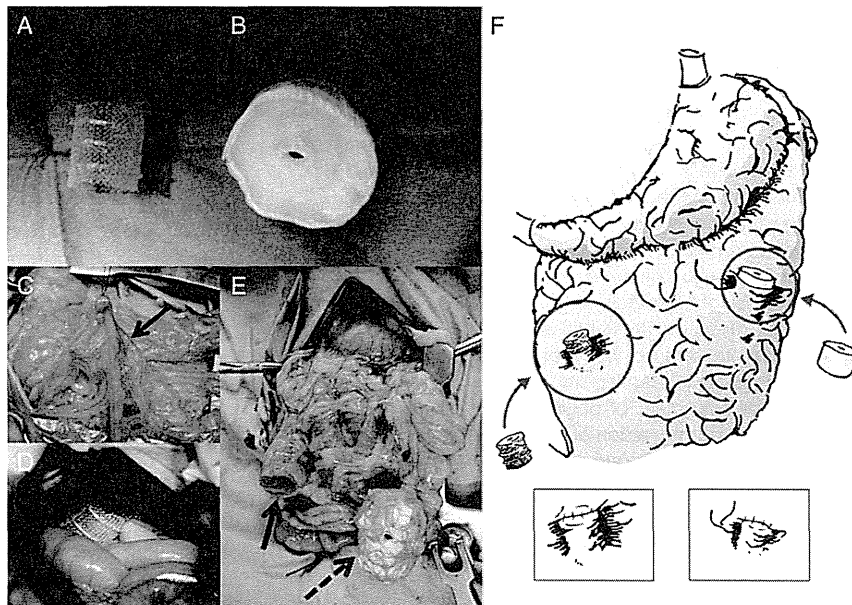


Figure 2: The polypropylene frameworks and their intra-abdominal placements. (A) A polypropylene framework prior to placement; (B) a polypropylene framework coated with porcine atelocollagen prior to placement; (C) a polypropylene framework (indicated by an arrow) placed in the omentum in animal experiment 1; (D) a polypropylene framework placed in the pouch of Douglas as a control in animal experiment 1; (E) a polypropylene framework (a solid arrow) and a polypropylene framework coated with porcine atelocollagen (a dotted arrow) placed in the omentum in animal experiment 2; (F) an illustration of animal experiment 2.