

治験実施計画に関する研究

研究代表者 大森 孝一（福島県立医科大学医学部）

研究協力者 仲江川雄太（福島県立医科大学医学部）

研究要旨

人工気管のような新規医療機器が保険収載されるには、薬事承認、申請が必要となるが、その申請には治験実施が必要である。医薬品医療機器総合機構（PMDA）との事前面談・対面助言を実施し、その内容を踏まえて人工気管の性質や適応と想定する疾患や症例数について検討を行い、治験実施計画書を作成した。

A. 研究目的

本研究事業の目的である人工気管の医療機器としての幅広い使用のためには保険収載が必要であるが、そのためには、製造、販売承認（薬事承認）を受ける必要がある。人工気管の医療機器としての性質や新規の医療機器であることを考慮すると、薬事申請に向け、まず治験が必要となる。本研究では治験実施に向けた取り組みを紹介する。

B. 研究方法

人工気管の治験実施にあたり、医薬品医療機器総合機構（PMDA）での事前面談・対面助言を受け、その助言内容を踏まえて、人工気管の性質や適応と想定する疾患や症例数治療効果の評価方法等について検討を行い、治験実施計画書を作成する。

C. 研究結果

PMDAでの対面助言に先立ち、事前面談を実施し、そのうえで、医療機器開発前相談（対面助言）を実施した。

対面助言では、①治験実施に向けた生物学的安全性試験の充足性、②治験実施計画（目標症例数、有効性評価項目及び観察期間）について相談し、PMDAの助言を得た（P19～P24 参照）。

治験実施計画については、有効性の主要評価項目については我々が提案した気管内腔径を評価することで概ね妥当との意見を得た。評価期間については、計画している期間に加えて、より長期間観察した成績も承認申請時に提出することが望ましいとの助言を得た。安全性評価に関しては気管再建に関連する事象を評価

するようにとの助言を得た。症例数については、実施可能性の面からわれわれが提示した症例数で問題ないとの考えを確認したが、症例数の設定には、統計学的な根拠での設定が求められた。また、実施された臨床研究データ等も含めて安全性を説明するようにと助言を受けた。

これら助言内容を踏まえて、治験実施計画書案を作成した（P25～P54 参照）。

D. 考 察

PMDA相談に提示した治験計画の内容については、概ねPMDAと合意が得られた。

複数施設での実施が予定されるので施設間の連絡体制や、コーディネーターCROとの協力体制の確立なども必要になるため、ソフト面の準備も必要であると考える。

生物学的安全性試験の結果が得られ次第、治験実施計画書を最終化して、治験実施に臨む。

E. 結 論

PMDAとの相談を踏まえ、治験実施計画書案を作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

- 1) Omori K. 〈Joint Symposium 4: Regenerative medicine for the trachea and esophagus〉 Regenerative medicine of the trachea and cricoid cartilage. 18th WCBIP/WCBE, 2014 04 15, Kyoto.

- 2) Omori K. 〈Keynote Speaker〉 Regenerative medicine of the trachea and larynx. Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society-2014 Asia Pacific Meeting (TERMIS-AP 2014) , 2014 09 26, Daegu, Korea.
- 3) Nakaegawa Y, Tada Y, Nakamura T, Omori K. The way to the practical use of artificial trachea as medical equipment on the basis of Japanese regulations. The 9th East Asian Conference on Phonosurgery, 2014 11 29, Taipei, Taiwan.
- 4) 野本美香, 多田靖宏, 野本幸男, 柳川明弘, 大森孝一. 遅発性に気道狭窄を来した閉鎖性喉頭外傷の1例. 第115回日本耳鼻咽喉科学会, 2014 05 16, 福岡. 予稿集. 523.
- 5) 野本幸男, 鈴木 亮, 柳川明弘, 西條 聡, 松塚 崇, 大森孝一. 気管カニューレの不適合症例に対するオーダーメイド気管カニューレの使用経験. 第76回耳鼻咽喉科臨床学会, 2014 06 26, 盛岡. 要旨集. 77.
- 6) 仲江川雄太, 多田靖宏, 大森孝一. 〈シンポジウム1 気管食道科から発信する新規医療〉医療機器としての人工気管: 実用化への課題. 第66回日本気管食道科学会, 2014 11 13, 高知. 予稿集. 55.
- 7) 湯田孝之, 多田靖宏, 谷 亜希子, 鈴木政博, 松塚 崇, 大森孝一. 食道癌術後気管壊死をきたし気道管理に難渋した1例. 第66回日本気管食道科学会, 2014 11 13, 高知. 抄録. 341
- 8) 大森孝一. 〈特別講演〉頸部気管・輪状軟骨の再生医療. 第12回熊本甲状腺疾患懇話会, 2014 08 08, 熊本.

G. 知的所有権の取得状況

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



受付日・番号：平成26年7月14日・機P984号
被験物の名称及び識別記号：TA-001
相談区分：医療機器開発前相談

薬機審長発第0918002号
平成26年9月18日

福島県立医科大学医学部耳鼻咽喉科学講座
教授 大森 孝一 殿

貴方から平成26年7月14日付けで相談申込のあったTA-001の医療機器開発前相談については、以下のとおりであったことを確認する。なお、本記録に示された判断等については、提出された資料に基づき、対面助言実施時点における科学水準で行われたものであり、今後新たに得られる知見や科学の進歩等により、その妥当性についての解釈は変わりうることに留意されたい。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
審査センター長 矢守 隆夫



以下の記録においては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の担当者を「機構」、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の専門家を「機構専門家」と言い、相談申込者である福島県立医科大学医学部耳鼻咽喉科学講座側の担当者を「相談者」と言う。

1. 対面助言実施日：平成26年8月11日（月）

2. 出席者（敬称略）

機構；

<医療機器審査第一部>

白土治己、桐山瑤子、橋本裕介、深谷李映、方眞美

<医療機器審査第二部>

井田尚子、市川雄大

<再生医療製品等審査部>

國枝章義、小池和央

<機構専門家>

丹生健一（神戸大学大学院 医学研究科 外科系講座耳鼻咽喉科頭頸部外科学）

分野 教授)

相談者；

<福島県立医科大学医学部耳鼻咽喉科学講座>

大森孝一、仲江川雄太

<京都大学再生医科学研究所臓器再建応用分野>

中村達雄

<株式会社新日本科学>

高橋義博

<第一医科株式会社>

林正晃、小池直樹

<株式会社CTD>

小林史明、渡邊和男

3. 相談品目の概要及び相談事項

(1) 相談品目の概要

TA-001 (以下「本品」という。)は、気管欠損の治療を目的に使用される生体内組織再生誘導型人工気管である。本品は、ポリプロピレンメッシュでできたチューブに、ポリプロピレンフィラメント糸を巻き付け補強し、ブタコラーゲンを繰り返し塗布、さらにチューブを入れた型にコラーゲン溶液を流し込み乾燥、滅菌等して作製される。現在、本品の有効性及び安全性を確認するための医師主導治験を計画しており、治験実施に向けて、生物学的安全性試験の充足性及び治験デザインの大枠について、機構の見解を問うため本相談が申し込まれた。

(2) 相談事項

相談者からの相談事項は2項目であり、詳細は以下のとおりである。

相談事項1：生物学的安全性試験の充足性について

相談事項2：治験実施計画について

4. 助言の概要

本対面助言の相談区分は開発前相談であることから、本品の概要を踏まえて機構の概念的な要求事項を例示するものであり、本品の個々の試験結果を評価したものではない旨、相談者に了承を得た。

| |
|-------------------------|
| 相談事項1：生物学的安全性試験の充足性について |
|-------------------------|

機構の助言は以下のとおりである。

本相談は開発前相談であることに鑑み、相談事項を踏まえ、本品の承認申請に際し求められる概念的な要求事項について助言するとともに、臨床試験を実施する前に非臨床試験により特に確認すべき点について助言する。

本品は、人工気管として、悪性腫瘍や炎症性疾患等による気管欠損に対する気管再建術に用いられ、その後、コラーゲン部分は、経時的に分解吸収されると共に新生コラーゲン線維に置換される生体内組織再生誘導型人工気管である。

本品は、標的の気管内に挿入し留置・縫合することで、気道を確保し、気管欠損による失声や入浴制限等を回避でき、QOL 低下を来さない治療法を提供する目的で使用されるため、概念的な要求事項としては、以下が挙げられる。

- ① 本品を用いた気管再建が問題無く行えること（縫合時に裂ける等がなく、縫合操作が行え、留置できる等）
- ② 留置部位にて気管として機能し、臨床上許容しうる安全性を持つこと
 - 気管として機能するために必要な半径／長径方向の強度を有すること
 - 気管として必要な疲労耐久性を有すること
 - 埋植機器としての生物学的安全性を有すること
 - 臨床上問題となるような再狭窄、周囲組織との炎症、あるいは易感染等がないこと
- ③ 本品の分解・吸収過程のいずれの時期においても、人工気管として上記②の要件を満たすこと。

以上より、相談資料に提示されたデータパッケージに加え、安全性の観点から、少なくとも治験開始までには、以下の点について評価（説明または試験等）すること。

- ・発熱性、エンドトキシン（本品では分解物が血流に移行するため）
- ・半径方向及び長径方向の強度の担保
- ・コラーゲンが分解・吸収される間、最も強度が低下する時点においても臨床上必要な強度を有すること
- ・留置部の生体環境を模擬した条件における疲労耐久性（例えば 5-10 年相当）

なお、亜急性全身毒性試験については、対照群を設定した上で、血液検査や病理解剖学的検査等、必要な観察項目を含むのであれば、イヌでの機能性確認試験（非 GLP）の中で実施することでも差し支えない。イヌでの機能性確認試験における亜急性全身毒性の評価期間は、本品のコラーゲン部分の吸収特性を踏まえて設定すること。ただし、イヌでの機能性確認試験では、原則として、コラー

ゲンが完全に消失するまでの期間、コラーゲンの吸収及びそれに伴う組織反応を、動物試験で経時的に評価する必要がある。その際には、病理組織像の評価を行い、コラーゲンの吸収に伴う炎症等により、臨床上明らかに問題となる事象が生じないことを確認する必要がある。なお、コラーゲンが完全に消失するまで評価せずとも、臨床上明らかに問題となる事象が生じない事を説明できる場合においては、必ずしもコラーゲンが完全に消失するまで経時的に評価する必要はないと考える。イヌでの機能性確認試験において評価を行わない場合は、平成 24 年 3 月 1 日付 薬食機発 0301 第 20 号「医療機器の製造販売承認申請等に必要生物学的安全性評価の基本的考え方について」に従い、亜急性全身毒性試験を実施すること。

相談事項 2：治験実施計画について

機構の助言は以下のとおりである。

本品の臨床的位置づけが、既存治療法による気管再建が不可能か、容易でない気管欠損患者への気管再建に用いる人工気管であることを考慮すると、本品の承認申請に添付する臨床試験として、悪性腫瘍または炎症性疾患等により一定以上の気管欠損を有し気管再建を要する患者を対象とし、本品が気管として機能することを検証し、問題となる有害事象等がないかを確認する目的にて試験を行うことは妥当であり、単腕試験の受け入れは可能と考える。

主要評価項目（有効性）については、気管内腔径（CT による画像評価及び内視鏡による内腔の評価）により、気道を維持できていることが確認できるため、主要評価項目として概ね妥当であると考え。ただし、本治験は単腕試験であるため、治療の成功の定義として、臨床上必要な気管内腔径に関する判定基準値を事前に規定しておくこと。なお、本品は、一部を除いて自己組織に置き換わる埋植機器であるため、その長期成績についてもフォローアップを行い、少なくとも術後 1 年時の成績については承認申請時に提出することが望ましいと考える。主要評価項目の評価時期を 8 週間後とすることについては、本品の特長である気道粘膜も含めた機能的気管の再建を評価する時期として適切かどうかについて、医療機器治験相談の際に十分に説明すること。

安全性評価項目については、現時点では特に規定されていないが、気管再建に関連する有害事象（裂開（縫合不全）、再狭窄等）や本品に起因すると考えられる有害事象（炎症、感染等）については、評価項目として予め設定すること。

また、気道粘膜も再建できる本品により、期待できるメリットについては広く情報を収集できるよう評価項目（排痰の程度等）を工夫、整備することが望ましいと考える。

目標症例数については、本治験を「本品が対象患者への気管再建術において、気管として機能することを検証」するものとした上で、統計学的な根拠をもとに設定すること。なお、安全性については、生物学的安全性試験の他、動物を用いた機能試験や、本品を用いた臨床研究の10例等において、問題となる事象が起きていないこと等を治験計画届書届出の際に併せて説明すること。

○その他留意事項

(1) コラーゲンについて

本品は埋込み医療機器であること、及び使用しているコラーゲンはブタ皮膚由来であり、生物由来原料に該当することから、コラーゲンについて、以下の対応が必要である。

- ▶ 治験開始までに、①コラーゲンの製造工程において実施しているウイルス不活化処理条件、及び②当該処理によるウイルスクリアランス指数に関する情報を、コラーゲンの製造元より入手する必要がある。加えて、コラーゲンの生物由来原料基準（平成15年厚生労働省告示第210号）第4動物由来製品原料総則3動物由来原料基準（以下、「動物由来原料基準」という。）への対応状況についても把握しておくことが望ましい。
- ▶ 承認申請時には、コラーゲンが動物由来原料基準に適合していることを、根拠に基づき説明することが必要である。特に、ウイルス等の不活化又は除去に関する項目については、ウイルスクリアランス試験報告書等に基づき説明する必要がある。

(2) 承認申請時には、以下の点に留意すること。

- ・ 治験デザインの妥当性について
 - ▶ 治療成功の定義の臨床上的妥当性を説明すること。（判定基準値を最低6mmとする場合はその根拠を提示すること。）
 - ▶ 主要評価項目の評価期間に関し、根拠データを提出した上でその妥当性を説明すること。
 - ▶ 本品の長所を評価するために採用した評価項目の臨床上的妥当性を説明すること。
 - ▶ 症例数の妥当性を説明すること。
- ・ 信頼性調査では、試験報告書の根拠資料（生データ等）の提出が求められる。提出が困難な場合には、「申請資料の信頼性の基準」（薬事法施行規則第四十三条）から逸脱するとして申請資料としての扱いが困難となり、試験の再実施が必要となる場合がある。

- ・生物学的安全性試験は、GLP 適合施設にて GLP 基準に則って行った試験成績を添付すること。
- ・本品を用いた臨床研究については、参考資料として添付すること。

【主な参考通知】

<信頼性調査について>

- ・平成 18 年 3 月 8 日付薬食機発第 0308002 号「医療機器の非臨床試験に係る承認申請資料の適合性書面調査の実施手続き等について」
- ・平成 22 年 7 月 30 日付薬機発 0730027 号「医療機器の非臨床試験に係る承認申請資料の適合性書面調査の実施手続きについて」
- ・平成 23 年 8 月 30 日付薬機審長発第 0830004 号「医療機器の非臨床試験に係る承認申請資料の適合性書面調査の実施手続きに関する Q&A について」

以上

生体内組織再生誘導型人工気管による
気管再建に関する多施設共同試験

治験実施計画書(案)

治験調整医師

福島県立医科大学 耳鼻咽喉科学講座 教授

大森 孝一

治験実施計画書番号:TA-001-01

版 番 号:第 0.1.0 版

作成年月日:2014 年 6 月 xx 日

秘密保全のお願い

本治験実施計画書は、治験の直接関係者等に限定して提供される情報が含まれています。本治験実施計画書の内容を公表又は第三者へ開示する場合には、事前に治験調整医師の承認を得るようお願い致します。

目 次

| | |
|----------------------|----|
| 治験実施計画書の要約（案） | 1 |
| 1. 治験実施計画の経緯並びに背景情報 | 2 |
| 2. 治験の目的 | 2 |
| 3. 対象 | 2 |
| 3.1 対象 | 2 |
| 3.2 選択基準 | 3 |
| 3.3 除外基準 | 3 |
| 4. 被験者への説明及び同意 | 4 |
| 4.1 説明文書及び同意文書の作成 | 4 |
| 4.2 説明文書に記載すべき内容 | 4 |
| 4.3 同意取得の方法 | 5 |
| 4.4 同意・説明文書の改訂 | 5 |
| 5. 治験のデザイン | 7 |
| 5.1 治験デザイン | 7 |
| 5.2 評価項目 | 7 |
| 6. 目標症例数及び治験実施期間 | 8 |
| 6.1 目標症例数 | 8 |
| 6.2 治験実施期間 | 8 |
| 7. 治験機器 | 9 |
| 7.1 治験機器の名称 | 9 |
| 7.2 治験機器の包装及び表示 | 9 |
| 7.3 貯蔵方法 | 9 |
| 7.4 治験機器の取扱い、保管・管理方法 | 9 |
| 8. 被験者に対する治験方法 | 10 |
| 8.1 被験者の登録 | 10 |
| 8.2 使用方法 | 10 |
| 8.3 観察期間 | 10 |
| 8.4 併用禁止薬剤・療法 | 10 |
| 8.5 被験者の管理 | 11 |
| 9. 検査・観察 | 12 |
| 9.1 検査・観察スケジュール | 12 |
| 9.2 検査・観察項目及び時期 | 12 |
| 10. 被験者の安全性の確保 | 16 |
| 10.1 予想される有害事象 | 16 |

| | |
|-----------------------------------|----|
| 10.2 重篤な有害事象発現時の対応 | 16 |
| 10.3 被験者の他の主治医への連絡等 | 16 |
| 11. 被験者の中止基準及びその手順 | 17 |
| 11.1 被験者の中止基準 | 17 |
| 11.2 中止の手順 | 17 |
| 12. 統計解析 | 18 |
| 12.1 対象集団 | 18 |
| 12.2 統計解析計画 | 18 |
| 12.3 統計解析計画書の作成 | 19 |
| 13. 治験実施計画書の遵守、逸脱又は変更 | 20 |
| 13.1 治験実施計画書の遵守 | 20 |
| 13.2 治験実施計画書からの逸脱又は変更 | 20 |
| 13.3 治験実施計画書の改訂 | 20 |
| 14. 治験の中止又は中断 | 21 |
| 15. 症例報告書に関する事項 | 22 |
| 15.1 症例報告書等の様式 | 22 |
| 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 | 22 |
| 15.3 症例報告書作成時の注意 | 22 |
| 15.4 症例報告書の提出時期 | 23 |
| 16. 原資料等の直接閲覧 | 23 |
| 17. 治験の品質管理及び品質保証 | 23 |
| 18. 倫理 | 24 |
| 18.1 治験の倫理的実施 | 24 |
| 18.2 治験審査委員会 | 24 |
| 18.3 被験者の秘密保全 | 24 |
| 19. 記録等の保存 | 24 |
| 20. 金銭の支払い | 25 |
| 21. 健康被害補償 | 25 |
| 22. 公表に関する取り決め | 26 |
| 23. 実施体制 | 26 |
| 24. 参考資料 | 26 |

治験実施計画書の要約(案)

| | | | |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| 治験の標題 | 生体内組織再生誘導型人工気管による気管再建に関する多施設共同試験 | | |
| 治験の目的 | 生体内組織再生誘導型人工気管の有効性及び安全性を検討する。 | | |
| 試験デザイン | 多施設共同試験 | | |
| 対象 | 悪性腫瘍または炎症性疾患等による気管欠損患者 | | |
| 選択基準 | 次のいずれの項目にも該当する患者を対象とする。 1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳未満の患者 2) 次のいずれかにより気管欠損が生じた患者 ①悪性腫瘍、②炎症性疾患、③外傷、④気管切開術後 3) 気管欠損部位の大きさが、次のいずれかの満たす患者 ①「全周の 5 分の 1 以上 4 分の 3 未満」かつ「気管軟骨 3 輪以上」の患者 ②「全周の 4 分の 1 以上 4 分の 3 未満」かつ「気管軟骨 2 輪以上」の患者 4) 治験実施にあたって来院スケジュール等を遵守することが可能な患者 5) 文書により同意の得られた患者 | | |
| 除外基準 | 次のいずれかの項目に該当する患者は対象としない。 1) 重篤な心循環、血液、肝、消化器、腎、肺疾患、内分泌、神経又は精神疾患を有する患者 2) 重篤な出血やショック状態にある患者 3) 重篤な感染症を有する患者 4) ケロイド体質の患者 5) 他の処置での治療が適切と考えられる患者 6) 本治験への同意前 12 週間以内に他の治験に参加した患者 7) 妊娠している、または本治験期間中に妊娠を希望する患者もしくは授乳中の患者 8) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験参加を不相当と判断した患者 | | |
| 目標症例数 | 5 例 | | |
| 治験機器 | コード名 | TA-001 | |
| | 機 器 | メッシュ（ポリプロピレン製）を補強リング（ポリプロピレン製）で補強し、コラーゲンスポンジ（ブタ皮膚由来）で被覆したもの | |
| 観察期間 | 8 週間 | | |
| 評 価 | 有効性 | 主要評価項目 | 気管再建術後 8 週時点の気管内腔径 |
| | | 副次評価項目 | 気管再建術後 8 週時点の気管内腔径 気管再建術後 8 週時点の気管内腔粘膜の再生 動脈血酸素飽和度（SPO ₂ ） |
| | 安全性 | 有害事象及び不具合 | |
| 治験調整医師 | 福島県立医科大学医学部 耳鼻咽喉科学講座 大森孝一 | | |
| 実施医療機関数 | 3～4 施設 | | |
| 治験実施期間 | 2015 年 XX 月～2016 年 XX 月（組入れ期間：2015 年 XX 月～2015 年 XX 月） | | |

1. 治験実施計画の経緯並びに背景情報

気管や喉頭は呼吸、発声、嚥下という生命維持に重要な機能を担っている。甲状腺癌進行例などの悪性腫瘍や狭窄症などの炎症性疾患で気管や喉頭を切除されると重大な機能障害を来し、生活の質（Quality of Life:QOL）が著しく低下する。

わが国の甲状腺癌の年間推定罹患数は約 8,000 例で死亡数は約 1,500 例である。福島県では原子力発電所の過酷事故により放射性ヨウ素などが飛散した。チェルノブイリ周辺では百万人に一人という稀な小児甲状腺癌が激増し、25 年間で 6,000 例近く発症し手術を受けた（山下俊一：日本原子力学会誌 2011）。福島県では甲状腺癌の増加が懸念されており、進行例の治療法を準備しておく必要がある。

従来、気管・喉頭の再建には、①骨、軟骨、皮膚、粘膜などの移植、②気管端々吻合術、③人工材料、などの方法があったが、複雑な手術術式、成績が不安定、低い成功率などの問題があり、最も難しい外科治療の一つである。

そのため、気管・喉頭病変に対して、QOL の低下を来さない質の高い治療法を確立し、実用化につなげることを目的とし、人工気管の開発を進めてきた。

われわれは既に、ポリプロピレンメッシュとブタコラーゲンスポンジを用いた気管・喉頭の再生治療法を開発した（Nakamura: Int J Artif Organs 2000, Omori: Ann Otol Rhinol Laryngol 2004）。動物実験で最長 5 年間の観察で安全性、有効性を検証し、施設内倫理委員会の承認のもと成人 10 例の気管・喉頭再建に使用した。最長 6 年の経過観察で気管内腔は上皮化し良好な結果を得ている。

今回、この人工気管を医療機器として承認を受けるため、医師主導治験としての実施を計画した。

2. 治験の目的

悪性腫瘍または炎症性疾患等による気管欠損患者における生体内組織再生誘導型人工気管の有効性及び安全性を検討する。

3. 対象

3.1 対象

悪性腫瘍または炎症性疾患等による気管欠損患者

3.2 選択基準

次のいずれの項目にも該当する患者を対象とする。

- 1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳未満の患者
- 2) 次のいずれかにより気管欠損が生じた患者
 - ①悪性腫瘍、②炎症性疾患、③外傷、④気管切開術後
- 3) 気管欠損部位の大きさが、次のいずれかの満たす患者
 - ①「全周の 5 分の 1 以上 4 分の 3 未満」かつ「気管軟骨 3 輪以上」の患者
 - ②「全周の 4 分の 1 以上 4 分の 3 未満」かつ「気管軟骨 2 輪以上」の患者
- 4) 治験実施にあたって来院スケジュール等を遵守することが可能な患者
- 5) 文書により同意の得られた患者

【設定根拠】

- 1) 本人からの同意取得が可能な成人を対象とし、また、高齢者の安全性を考慮し設定した
- 2) 本品の適用対象となる疾患として適切と考え設定した
- 3) 本品の適用対象となる気管欠損の大きさとして適切と考え設定した
- 4) 本治験を安全かつ正確に実施するため設定した
- 5) 本治験を倫理的に実施するために設定した

3.3 除外基準

同意取得時次のいずれかの項目に該当する患者は対象としない。

- 1) 重篤な心循環、血液、肝、消化器、腎、肺疾患、内分泌、神経又は精神疾患を有する患者
- 2) 重篤な出血やショック状態にある患者
- 3) 重篤な感染症を有する患者
- 4) ケロイド体質の患者
- 5) 他の処置での治療が適切と考えられる患者
- 6) 本治験への同意前 12 週間以内に他の治験に参加した患者
- 7) 妊娠している、または本治験期間中に妊娠を希望する患者もしくは授乳中の患者
- 8) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験参加を不相当と判断した患者

【設定根拠】

- 1)～7) 被験者の安全性を確保するために設定した
- 8) 上記以外に本品の有効性及び安全性評価に影響を及ぼす可能性や被験者の安全性確保が必要な場合に配慮し設定した

4. 被験者への説明及び同意

4.1 説明文書及び同意文書の作成

治験責任医師は、説明文書及び同意文書（以下、同意・説明文書という）を作成する。同意・説明文書は一体化した文書又は一式の文書とし、必要な場合にはこれを改訂する。

作成した当該文書は実施医療機関の長に提出し、治験開始前に治験審査委員会にて承認を得る。

4.2 説明文書に記載すべき内容

説明文書には、少なくとも次の事項が含まれていなければならない。

- (1) 治験が研究を伴うこと
- (2) 治験の目的
- (3) 治験責任（分担）医師の氏名、職名及び連絡先
- (4) 治験の方法（治験の試験的側面、被験者の選択・除外基準を含む。）
- (5) 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便（被験者にとって予期される利益がない場合には、被験者にその旨を知らせること。）
- (6) 患者を被験者にする場合には、当該患者に対する他の治療方法の有無及びその治療方法に関して予測される重要な利益及び危険性
- (7) 被験者の治験への参加予定期間
- (8) 治験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者又はその代諾者は、被験者の治験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また、拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、治験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと
- (9) 治験への参加後、治験の参加を取りやめる場合の治験機器の取扱いに関する事項
- (10) モニター、監査担当者、治験審査委員会等及び規制当局が医療に係る原資料を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意文書に被験者又はその代諾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。
- (11) 治験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること。
- (12) 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
- (13) 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
- (14) 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
- (15) 治験に参加する予定の被験者数

- (16) 治験への参加の継続について被験者又はその代諾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又はその代諾者に伝えること
- (17) 治験への参加を中止させる場合の条件又は理由
- (18) 被験者が費用負担をする必要がある場合にはその内容
- (19) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容（支払額算定の取決め等）
- (20) 被験者が守るべき事項

4.3 同意取得の方法

- (1) 治験責任（分担）医師は治験実施に先立ち、治験審査委員会にて承認を得た同意・説明文書を対象となる患者に手渡して、十分に説明する。また、治験協力者が補足的に説明することもできる。なお、説明に際し、本治験に関する説明文書に基づき、患者が理解できるように可能な限り平易な言葉を用いて説明し、患者の質問に対して十分に答えなければならない。患者が内容をよく理解したことを確認した上で、本治験への参加について患者の自由意思による同意を文書にて得る。
- (2) 同意文書には説明を行った治験責任（分担）医師及び患者が、記名押印又は署名し、各自日付を記載する。治験協力者が補足的に説明を行った場合は、当該治験協力者も記名押印又は署名し、日付を記載する。
- (3) 治験責任（分担）医師は、患者が説明文書を読むことができない場合、公正な立会人を立ち合わせた上で十分に説明し、患者の自由意思による同意を得る。また、立会人も同意文書に記名押印又は署名し、日付を記載する。
- (4) 治験責任（分担）医師は、被験者が治験に参加する前に、記名押印又は署名と日付が記載された同意・説明文書を被験者に交付するとともに、同意文書の原本は当該実施医療機関の規定に従って適切に保管する。

4.4 同意・説明文書の改訂

- (1) 被験者の同意に関連し得る新たな重要な情報が得られた場合に、治験責任医師は、速やかに当該情報に基づき同意・説明文書改訂の要否を判断する。
- (2) 治験責任医師は、同意・説明文書を改訂する必要があると認める場合には、速やかに同意・説明文書を改訂し、改めて治験審査委員会の承認を得なければならない。
- (3) 上記(2)に該当する場合において、治験責任（分担）医師は、既に治験に参加している被験者に当該情報を口頭で速やかに伝え、治験に継続して参加するか否かについて確認し、診療録に記録する。
- (4) 治験責任（分担）医師は、既に治験に参加している被験者に対して、治験審査委員会にて改めて承認された同意・説明文書を用いて説明し、治験への参加の継続について被験者からの自由意思による同意を文書にて得る。

- (5) 初回の同意取得時と同様に、説明を行った治験責任（分担）医師、被験者が記名押印又は署名し、各自日付を記載する。治験協力者が補足的に説明を行った場合は、当該治験協力者も記名押印又は署名し、日付を記載する。
- (6) 治験責任（分担）医師は、記名押印又は署名と日付が記載された同意・説明文書を被験者に交付するとともに、同意文書の原本は当該実施医療機関の規定に従って適切に保管する。

5. 治験のデザイン

5.1 治験デザイン

非盲検非対照試験

5.2 評価項目

5.2.1 有効性評価項目

(1) 主要評価項目

気管再建術後 8 週時点の気管内腔径

(2) 副次的評価項目

気管再建術後 8 週時点の気管内腔粘膜の再生

動脈血酸素飽和度 (SPO₂)

【設定根拠】

(1) 再建した気管が機能しているかを評価するに適切な期間及び評価項目として設定した。

(2) 気管再建における気管性状の再生状況を確認するため、また、呼吸状態を確認するため設定した。

5.2.2 安全性評価項目

有害事象、不具合

6. 目標症例数及び治験実施期間

6.1 目標症例数

5 例

【設定根拠】

わが国において、気管切開患者は約 2,500 名、また、大欠損患者は約 50 名と推定される。本品の医師主導治験を実施するにあたり、限定された実施医療機関数及び実施期間を考慮した実施可能性より、目標症例数を 5 例と設定した。

6.2 治験実施期間

2015 年 XX 月～2016 年 XX 月