

7. 治験機器

7.1 治験機器の名称

治験機器コード：TA-001

一般名：人工気管

機器の構成：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

7.2 治験機器の包装及び表示

(1) 包装

治験機器は、1本を1箱とする。

(2) 表示

治験機器ラベルには、治験用であること、治験機器コード名、製造番号、貯蔵方法、使用期限、成分・分量、治験調整医師の氏名、所属、職名及び住所を表示する。

治験機器ラベルの実際は「治験機器の管理に関する手順書」に記載する。

7.3 貯蔵方法

気密包装、●●保存

7.4 治験機器の取扱い、保管・管理方法

治験調整医師は、治験機器提供者との間で治験機器の提供に関する契約が締結された後、治験機器を入手し、各医療機関に提供する。治験機器管理者は、治験調整医師が作成した「治験機器の管理に関する手順書」に従い治験機器を保管・管理し、その記録を残す。

なお、治験機器は本治験以外の目的（他の臨床試験、動物実験、基礎実験等）に使用してはならない。

8. 被験者に対する治験方法

8.1 被験者の登録

(1) 同意

治験責任（分担）医師は、前述の「4.3 同意取得の方法」に従い、患者に対して同意を取得するために本治験の内容を説明する。

(2) 被験者登録名簿の作成

同意説明を行ったすべての患者に関して、「被験者登録名簿」を作成する。

同意を取得した被験者には被験者識別コードを付し、原資料との照合を行う際にキーとなる情報を「被験者登録名簿」に記載する。

(3) 登録

治験責任（分担）医師は、登録時に必要な検査・観察を実施し、登録時の選択基準を満たし、除外基準に抵触しないことを確認の上、「登録票」に必要事項を記載し、●●（治験調整事務局 or 登録センター）へ●●（FAX ほか）にて送付する。（要検討）

8.2 使用方法

XXXX。

8.3 観察期間

8 週間

【設定根拠】

主要評価項目の評価を行うために必要な期間として 8 週間と設定した。

8.4 併用禁止薬剤・療法

8.4.1 併用禁止薬剤・療法

以下の薬剤は、同意取得時から観察期間中の併用を禁止する。

(1) XXX

(2) その他、XXX

(3) 他の治験薬、治験機器

【設定根拠】

本品の適正な評価を行うために、有効性評価に影響を及ぼす可能性のある薬剤・療法の併

用を禁止した。

8.4.2 併用薬及び併用療法の記載

治験責任（分担）医師又は治験協力者は、治験期間中に併用した薬剤及び療法の以下の内容について症例報告書の併用薬及び併用療法欄に記載する。ただし、注射剤の溶解等を目的とした生理食塩水等は記載しない。

- (1) 併用薬：薬剤名、1日投与量、投与経路、投与期間、使用目的
- (2) 併用療法：療法名・内容、実施期間、実施目的

8.5 被験者の管理

治験責任（分担）医師又は治験協力者は、以下の点に注意して、被験者に指導を行う。

- (1) 指定された日に、診察・検査を受けること。もし指定された日に来院できない場合は、必ず治験責任（分担）医師に連絡しその指示に従うこと。
- (2) 治験参加カードを携帯し、他病院又は他科診療時には提示すること。また、この治験以外の担当医師から処方されている薬剤や薬局で購入した薬剤を使用している場合は、必ず治験責任（分担）医師又は協力者に申し出ること。さらに治験中に新たに薬剤を使用する場合は、使用前に必ず治験責任（分担）医師又は協力者に申し出ること。
- (3) 生活スタイル（日常生活に伴う運動、食事等）を、可能な限り変化させないこと。
- (4) 身体に異常が起きた場合は、すぐに治験責任（分担）医師又は協力者に連絡すること。

9. 検査・観察

9.1 検査・観察スケジュール

別紙（後日挿入）

9.2 検査・観察項目及び時期

9.2.1 被験者背景

観察時期：前観察期（Visit1）

治験責任（分担）医師は、以下の被験者背景を調査し、その内容を症例報告書に記載する。

- (1) 性別
- (2) 生年月日（西暦）
- (3) 既往歴
- (4) 合併症
- (5) 併用薬
- (6) 併用療法

9.2.2 問診・診察

観察時期：前観察期（Visit1）

観察期（Visit2、3、4、5、6 又は中止時）

治験責任（分担）医師は、被験者に対し、問診を行い、診察する。

9.2.3 有効性評価に関する項目

- (1) 主要評価項目

観察時期：観察期（Visit2、6 又は中止時）

- (2) 副次的評価項目

観察時期：観察期（Visit2、3、4、5、6 又は中止時）

9.2.4 安全性評価に関する項目

9.2.4.1 他覚所見

観察時期：観察期（Visit2、3、6 又は中止時）

治験責任（分担）医師は、気管再建術前、術後 1 週後、8 週後又は中止時に、次の臨床検査項目を測定する。1 回あたりの採血量は約 5mL、採尿量は約 10 mL を目安とする。

(1)血液検査

1)血液学的検査

赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値

2)血液生化学的検査

総蛋白、アルブミン、グルコース、AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH、 γ -GTP、CK、T-Bil、D-Bil、BUN、Cre、尿酸、TG、T-Cho、Na、K、Cl

(2)尿検査

1)尿検査（定性）

尿蛋白、尿糖、尿潜血、尿ウロビリノーゲン

9.2.4.2 有害事象

有害事象とは、治験機器使用后、観察期終了までに認められた臨床上好ましくない、又は意図しない疾病又は障害並びにその徴候（臨床検査値の異常を含む）のことであり、本治験機器との因果関係の有無は問わない。

(1) 症状又は疾患

治験責任（分担）医師は、問診及び診察により有害事象の有無を確認する。

(2) 他覚所見

治験責任（分担）医師は、臨床的に意義のある異常*と判断した場合には有害事象として取り上げる。

※「臨床的に意義のある異常」は以下を判断基準に判定する。

- 臨床的徴候又は臨床症状に関連性のある場合

ただ、これらの症状、徴候が別途有害事象として報告されている場合は、当該検査値異常を有害事象とする必要はない。

- 当該検査値異常に対して内科的又は外科的治療を行った場合

- 当該検査値異常のため治験薬の投与方法が変更（用量変更、休薬、中止等）された場合

- その他、治験責任（分担）医師が臨床的に意義のある異常と判断した場合

(3) 有害事象の評価及び基準

1) 発現日

症状が認められた日又は臨床検査異常等の認められた検査日とする。

2) 程度

有害事象の程度は、次の基準で分類する。

1. 軽度：被験者の日常生活に影響がない程度
2. 中等度：被験者の日常生活にその事象が原因で多少の支障がある程度
3. 高度：被験者の日常生活がその事象が原因でできない程度

3) 重篤度

有害事象の重篤度は、次のように分類する。

1. 重篤でない：2 以外
2. 重篤：以下の a)～g)
 - a) 死亡
 - b) 死亡につながるおそれのあるもの
 - c) 治療のために病院又は診療所への入院、又は入院期間の延長が必要とされるもの
 - d) 障害
 - e) 障害につながるおそれのあるもの
 - f) a) から e) に掲げる症例に準じて重篤であるもの
 - g) 後世代における先天性の疾病又は異常

4) 治験機器との因果関係

治験責任（分担）医師は、治験機器が当該有害事象を引き起こす「合理的な可能性」が存在するか否かを評価する。評価は、原疾患、合併症など基礎疾患の自然経過、併用療法、その他の危険因子など治験機器以外の原因及び治験機器使用と事象発現との時間的関連（再投与後再発、投与中止後消失など）を勘案し決定する。合理的可能性が不明又は判断できない場合は可能性ありとする。なお、治験機器との因果関係が「可能性あり」と評価された有害事象を副作用とする。

1. 可能性あり
2. 可能性なし

5) 転帰

有害事象の転帰は、次の 6 段階で分類する。

1. 回復
2. 軽快
3. 未回復
4. 回復したが後遺症あり

- 5. 死亡
- 6. 不明

6) 転帰日

転帰日は、それぞれ次の基準で分類する。

- 回復 : 回復した日。ただし、回復した日が特定できない場合は転帰を確認又は判断した日とする。
- 軽快 : 軽快を確認又は判断した日
- 未回復 : 未回復を確認又は判断した日
- 後遺症あり : 後遺症ありを確認又は判断した日
- 死亡 : 死亡日。ただし、死亡日が特定できない場合は死亡を確認又は判断した日とする。
- 不明 : 当該有害事象以外の原因で被験者死亡のため転帰が不明だった場合は死亡日。その他は確認又は判断した日とする。

(4) 症例報告書への記載事項

有害事象を認めた場合、治験責任（分担）医師は、その有害事象名※、発現日、程度、重篤度、治験機器との因果関係、処置等を行ったものについてはその内容（薬剤名、療法等）、転帰及び転帰日を症例報告書の有害事象欄に記入する。また、有害事象の転帰が回復又は回復したが後遺症あり、死亡以外で追跡調査不要と判断した場合、その理由を記入する。なお、治験機器との因果関係が「可能性なし」の場合は判定理由を記入する。

※「有害事象名」は以下の基準に従う。

- 原則として診断名を用いる。
- 診断名が明確でない場合は症状名を用いる。
- 複数の症状が発現していて、それらが1つの診断名で示すことができる場合は、その診断名を用いる。
- 外科的処置等は有害事象とせず、外科的処置等を必要とする病気や症状が確認されている場合は、それを有害事象とする。

10. 被験者の安全性の確保

10.1 予想される有害事象

過去の臨床使用例の事例を記載する。(要検討)

10.2 重篤な有害事象発現時の対応

観察期間中に重篤な有害事象が発現した場合は、治験機器との因果関係の有無にかかわらず、治験責任（分担）医師は、被験者に対して直ちに適切な処置を行う。

重篤な有害事象の発現に際して、治験責任（分担）医師は、「重篤な有害事象報告書」を作成して、直ちに実施医療機関の長、治験調整医師及び治験機器提供者に重篤な有害事象の発現を連絡する。治験調整医師は、治験責任医師から入手した有害事象報告の内容を確認し、すべての実施医療機関の治験責任医師に当該有害事象情報を通知する。

安全性情報の取扱い手順については、別途作成する「安全性情報の管理に関する手順書」に従う。

【重篤な有害事象の定義】

- (1) 死亡
- (2) 死亡につながるおそれのあるもの
- (3) 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- (4) 障害
- (5) 障害につながるおそれのあるもの
- (6) (1) から(5) に掲げる症例に準じて重篤であるもの
- (7) 後世代における先天性の疾病又は異常

10.3 被験者の他の主治医への連絡等

治験責任（分担）医師は、前観察期開始前及び観察期間中に、被験者がこの治験以外に診察を受けているか否かを確認する。他の医師に診察を受けている場合には、被験者の同意の下に、当該医師に被験者の治験参加について連絡する。また、治験責任（分担）医師又は治験協力者は、被験者の治験への参加について、被験者を通じて他の医師へ連絡するため、治験参加カード等を被験者又は代諾者（保護者）に交付し、他院又は他科診察時には提示するよう指導する。

11. 被験者の中止基準及びその手順

11.1 被験者の中止基準

以下の中止基準に該当する場合は、治験を中止する。

- (1) 被験者の自由意思による同意撤回の申し入れがあった場合。
- (2) 治験責任医師又は治験分担医師により、主疾患あるいは合併症の悪化又は重篤な有害事象等の発生のため治験の継続が困難と判断された場合。
- (3) 併用禁止薬を投与する必要性が生じた場合又は投与した場合
- (4) GCP 違反、選択基準違反又は除外基準抵触など治験実施計画書からの重大な逸脱が判明した場合
- (5) 治験実施計画書の遵守が不可能になった場合
- (6) 観察期間中に有効性評価又は安全性評価の上で、対象として不適切であることが判明した場合
- (7) その他、治験責任（分担）医師により治験の継続が困難と判断された場合

【設定根拠】

治験を倫理的に実施するため、また、被験者の安全性に配慮して設定した。

11.2 中止の手順

治験責任（分担）医師は、治験を中止した場合には、当該被験者に対し適切な措置を講ずるとともに、中止した旨を速やかに実施医療機関の長及び治験調整医師に連絡する。また、治験責任（分担）医師は、可能な限り中止時に規定された検査、観察を行う。

臨床的に意義のある異常（臨床検査値を含む）が認められる場合は、適切な検査を行い、医学的に許容できる範囲に戻るまで、あるいは治験責任（分担）医師が追跡調査の必要がないと判断するまで、追跡調査を行う。治験中止後も持続する有害事象については、事象が消失するか、治験責任（分担）医師が追跡調査の必要がないと判断するまで、追跡調査する。

治験責任（分担）医師は、中止日、中止理由及びその詳細、中止に至った経緯や実施した処置等について症例報告書に記載する。さらに、有害事象発現により治験を中止した場合は、中止に至る原因となった事象名を症例報告書の中止欄に記載する。なお、中止日とは、中止時の評価を実施した日（評価日）とするが、中止時評価が行えなかった場合は中止と判断した日とする。

中止時の規定の検査・観察及び後観察期に規定されている検査・観察ができなかった被験者又は中止後に来院のない被験者については、その理由及びその後の経過等について、文書（封書）又は電話等により追跡調査を実施し、その内容を症例報告書の中止欄に記載する。

12. 統計解析

12.1 対象集団

本治験の有効性評価の主たる解析対象集団は、最大の解析対象集団 (Full Analysis Set : FAS) を対象として行う。また、治験実施計画書に適合した対象集団 (Per Protocol Set : PPS) を対象とした解析も副次的に行う。安全性の解析は安全性解析対象集団を対象として行う。

(1) 有効性の解析対象集団

本治験における主たる解析対象集団は、本治験に登録された被験者のうち次に該当する被験者を除いた最大の解析対象集団(FAS)とする。

- ・ 重大な GCP 逸脱のある被験者
- ・ 治験機器が使用されなかった被験者
- ・ 有効性に関する評価が全くない被験者

また、FAS から次に該当する被験者を除いた解析対象集団(PPS)を対象とする解析は、FAS を対象とする解析の結果の頑健性を確認するために実施する。

- ・ 選択基準に該当しない又は除外基準に抵触する被験者

(2) 安全性の解析対象集団

治験機器が使用された集団とする。なお、有害事象が発現した場合、治験機器使用後に除外基準に抵触することが判明した場合も集団に含めるものとする。

12.2 統計解析計画

本治験における主な統計的事項は、以下の通りである。

統計解析計画の詳細、変更及びデータの取り扱いの詳細を含む統計解析計画書をデータ固定前に作成する。

(1) 人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者の概要を示すとともに、人口統計学的変数 (性別、年齢など)、疾患因子 (合併症、既往歴など)、その他関連すると考えられる因子について要約統計量を示す。カテゴリ変数については被験者頻度と割合、連続変数については記述統計量を算出する。

(2) 有効性評価項目

気管内腔径について、最短径 6mm 以上の XXXXXXXX。

気管内腔粘膜の再生について、測定時点ごとに XXX。

動脈血酸素飽和度 (SPO₂) について、測定時点ごとに測定例数、平均、標準偏差、中央値、範囲などの要約統計量を算出する。

(3)安全性評価項目

発現した有害事象及び副作用について、発現頻度と発現率、個々の事象の発現頻度と発現率を求める。また、器官分類別、重症度別にも有害事象及び副作用の発現頻度及び発現率を求める。血液検査値、バイタルサインについては、各観測時点における要約統計量を算出する。カテゴリ変数については被験者頻度と割合、連続変数については記述統計量を算出する。

12.3 統計解析計画書の変更

統計解析計画をデータ固定前に変更する場合は、その変更理由を統計解析計画書及び総括報告書に記述する。データ固定後に解析方法の変更又は追加解析を実施する場合は、その理由を解析報告書及び総括報告書に記述し、計画されていた解析結果と区別する。

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も二重線を引き、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 治験の倫理的实施

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）

研究協力者 浜田 将太（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、実施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。

A. 研究目的

医療機器開発についての薬事制度、臨床研究の実施にかかる最近の動向、医療機器開発についての臨床研究環境、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調査検討した。

B. 研究方法

- 医療機器の種別、開発にかかる臨床試験制度と、臨床研究の実施にかかる各種文書を検討した。
- 医療機器の開発にかかる臨床研究の環境について、治験中核病院・拠点医療機関（全40施設）を対象として、質問紙調査を実施した。
- 医療機器を用いた臨床研究の研究実施計画書において記載すべき事項を検討した。

（倫理面への配慮）

該当なし。

C. 研究結果

C-1. 医療機器の臨床試験制度

C-1-1 医療機器のクラス分類

薬事法等で定義されている医療機器は、開腹手術に用いられるハサミ、メス等の鋼製小物、在宅用医療機器、心電計、脳波計などの生体情報の検査装置、X線、CT、MRI、超音波、内視鏡などの画像診断装置から、リニアックなどの放射線治療装置、ペースメーカーなどの体内埋込機器、補助人工心臓に至るまで、医薬品とは異なり多種多様な形態で存在する。また、これらは改良・改善を繰り返すことで性能が大きく向上してきた。

この多様性のため、既存の医療機器は、その機器の人体等に及ぼす危険度に応じて、クラス分類が行われ

ている。不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが極めて低いと考えられるクラスⅠから、人体への侵襲度が高く、不具合が生じた場合、生命の危険に直結するおそれがあるクラスⅣまであり、薬事法は、医療機器の品質、有効性及び安全性の確保のために、これらに対して種々の規制を設けている。

クラスⅠは製造販売の「届出」を行うことで商品として販売することができる。また、クラスⅡで適合性認証基準がある品目については、第三者の民間登録認証機関による「認証」となるが、クラスⅡの一部、クラスⅢ、クラスⅣは薬事法に基づく「承認」が必要となる。このため、製造販売の「承認」、「認証」、又は「届出」が行われていない医療機器は全て「未承認医療機器」となる。また、承認等が得られた医療機器であっても、承認範囲外の目的で使用される場合（オフラベルユース）や形状・仕様等を変更した場合は未承認医療機器となり、これらは薬事法の規制によりその製造販売が厳しく制限されている。

クラス分類とは別に、保守管理に特別の技術が必要とされる医療機器は「特定保守管理医療機器」、「特定保守管理医療機器」の中で、設置に特別の技術等が必要とされる医療機器は「設置管理医療機器」として告知され、適正な管理が行われなければ疾病の診断、治療又は予防に重大な影響を与えるおそれがあるものとされている。

C-1-2. 医療機器の臨床試験制度

医療機器は、新規性の程度による製造販売の承認申請区分によって、「新医療機器」、「改良医療機器」、又は「後発医療機器」に分類される。この中で、原則として既承認医療機器との実質的同等性が認められる「後発医療機器」、並びに臨床的な有効性及び安全性が、性能試験、動物試験等の非臨床試験成績又は既存

の文献等によって評価が可能な一部の「改良医療機器」等を除いては、医療機器は臨床試験の試験成績を添付して有効性と安全性を示すことが求められる。

この添付資料の収集を目的とした臨床試験が「治験」であり、「治験」の枠組みの中では、企業は「承認」・「認証」を受けてない医療機器を製造し、医療機関に治験機器として提供することができる。

一方で、「新医療機器」、「改良医療機器」、「後発医療機器」を問わず、より良い医療機器を実用化し、広く社会に還元するため、開発の過程、及び製造販売後においても、医療現場において改良改善が行われている。これにより、医療機器は性能向上のみならず、より患者にやさしい、また、操作性に優れたものとなる。EUでは、誤使用等のリスクを防止するために「ユーザビリティ」という規格を定めている。こうした未承認医療機器の臨床評価は、薬事法上の承認を目的とする治験（企業治験及び医師主導治験）とは異なるため、医師が責任主体となる臨床研究として、薬事法とは別の枠組みで実施される。

この医師主体の臨床研究に未承認医療機器を提供するにあたっては、「未承認医療機器提供に関する通知（H22薬食発0331第7号）」、及び「未承認医療機器提供に関するQ&A（H23薬食監麻発0331第7号）」を参照する必要がある。この通知の中で、「未承認医療機器」の提供等が薬事法に抵触しない場合の妥当な臨床研究として、「臨床研究に関する倫理指針」などの従来から適用されている指針を遵守して実施されるものであること」や、「医師又は歯科医師が主体的に実施する臨床研究であること」などが示されている。

したがって、薬事法上の承認を目的とした治験には薬事法及び医療機器GCP省令を含む法令が適用されるが、治験以外の医師が責任主体となる臨床研究についてはこれらの法令は適用されず、「倫理指針」が適用されることになる。このため、臨床研究の結果は薬事申請の際の添付資料にはならない。

C-1-3. 医療機器の臨床研究

これまで、未承認医療機器の臨床研究への提供が薬事法違反になるかどうかの基準が明確ではなかったため、医療機器産業界は未承認医療機器の提供に関しては慎重であった。一方、厚生労働省は2010年3月31日に医薬食品局長通知「臨床研究において用いられる未承認医療機器の提供等に係る薬事法の適用について（薬食発0331第7号）」（以下「未承認医療機器提供に関する通知（H22薬食発0331第7号）」という。）、及び2011年3月31日に薬食監麻発0331第7号「臨床研

究において用いられる未承認医療機器の提供等に係る薬事法の適用について」に関する質疑応答集（Q&A）について」（以下「未承認医療機器提供に関するQ&A（H23薬食監麻発0331第7号）」という。）を発出し、未承認医療機器の提供等に係る薬事法適用の基本的な考え方を示した。これらの通知により、未承認医療機器を用いた臨床研究の実施要件が明確になりつつある。

これらの産学官の動きを受けて、日本医療機器産業連合が事務局を務める第4期医療技術産業戦略コンソーシアム（METIS）の戦略会議Ⅲ「未承認医療機器による臨床研究」では、「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日全部改正）」、及び上記の2つの通知に準拠した「未承認医療機器を用いた臨床研究実施の手引き」が策定された。

C-2. 医療機器の開発にかかる臨床研究の環境

C-2-1. 医療機器を用いた臨床研究（治験を除く）の実施状況について

既承認医療機器を用いた臨床研究については、12施設（67%）で実施経験があった。そのうち、11施設は既承認適応範囲内での使用経験があり、9施設（50%）は適応範囲外での使用経験があった（重複あり）。

一方、未承認医療機器を用いた臨床研究については、9施設（50%）で実施経験があった。

実施件数については、過去2年間で、中央値で5件であったが、施設によって1～22件とばらつきが大きかった。

C-2-2. 臨床研究を実施する際の手順書、規定等の文書化について

調査時点において、臨床研究用の手順書等は、13施設（72%）ですでに作成されていた。そのうち、3施設においては、GCPに準拠した水準での手順書等であった。4施設（22%）で未作成であったが、その全施設において、作成中という状況であった。

医療機器を用いた臨床研究用の手順書等が医薬品を用いた臨床研究用の手順書等と同一であったのは15施設（83%）であったが、そのうち6施設のみが既承認および未承認医療機器を用いた臨床研究のどちらも対象としたものであった。

C-2-3. 医療機器の臨床研究を実施するにあたっての課題

医薬品に比べて医療機器の臨床研究の実施件数は極めて少ないことを課題として挙げたのが12施設