

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 <sub>2</sub> ）
	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）		

### 検査・観察スケジュール

別途作成

## 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 (SPO<sub>2</sub>)

【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

## 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、 $\gamma$ -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前前に作成する。

#### (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。カテゴリー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 (SPO<sub>2</sub>) 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。カテゴリー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。