

山口座長、一色座長代理（申請当時の主担当）に
事前確認をいただいた指摘事項を3ページから示す。

先進医療Bの試験実施計画の変更について

【申請医療機関】

公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 47

自己心膜及び弁形成リングを用いた僧帽弁置換術

【適応症】

僧帽弁閉鎖不全症（感染性心内膜炎により僧帽弁両尖が破壊されているもの
又は僧帽弁形成術を実施した日から起算して六ヶ月以上経過した患者（再手術の適応が認められる患者に限る。）に係るものに限る。）

【試験の概要】

僧帽弁疾患に対する手術適応があり、従来の僧帽弁形成(MVP)困難あるいは不適の僧帽弁疾患患者を対象として、自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術(SMVR)を行い、その安全性と有効性を評価する。

【医薬品・医療機器・再生医療等製品情報】

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号(16桁)	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応(注1)	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当
デュランフレキシブルリング	メドトロニック	620RG	20600BZY00658000	僧帽弁輪部の変形を矯正	適応外

【実施期間】

登録期間：3年（2016年1月1日～2018年12月31日）

総研究期間：8年（2016年1月1日～2023年12月31日）

【予定症例数】

25例

【現在の登録状況】

公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院：3例

京都府立医科大学附属病院：1例

【主な変更内容】

- ①各施設間での手術手技の統一と手術手順ガイドの作成
- ②術後管理を強化するため2ヶ月後の観察を追加

③検査項目の追加

④その他

【変更申請する理由】

①各施設間での手術手技の統一と手術手順ガイドの作成

協力医療機関で自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術手術後入院中に高度僧帽弁逆流発生の重篤な有害事象が発生し、人工弁（機械弁）による再手術によりその後の合併症はなく退院となりましたが、独立モニタリング委員会で審議の結果、研究の継続は条件付承認と判断されました。すなわちプロトコールに大筋しか記載されていなかった手術方法について、結果に影響すると考えられる重要部分（人工弁の脚の長さの決定、乳頭筋の縫着部位の決定、人工弁脚の長さの決定後の修正法、人工弁脚の乳頭筋への縫着の方法）の詳細な追記と今回の有害事象発生の主要原因と考えられた術後の血圧管理についての追記が条件とされました。

この審議結果を受けて、プロトコール上に手術方法の重要部分の詳細な追記と血圧管理についての追記を行い、さらに今後先進医療実施協力機関が増えるにあたり、各施設間で統一された手技が行われるために別途手術写真付きの手術手順ガイドも作成しました。

重篤な有害事象が発生した協力医療機関において2017年12月13日に医学倫理審査委員会が開催され、登録再開と試験実施計画書の改訂について審議採決の上承認されました。

②術後管理を強化するため2ヶ月後の観察を追加

手術2週間後の後は3ヶ月後としていた観察時期を2ヶ月後も行うこととし、術後管理の強化を図るようにしました。

③検査項目の追加

起床時の血圧を3ヶ月後まで測定するようにし、術後の安静を保てるようにしました。

④その他

データセンターの部署名、連絡先の変更が発生したため情報の更新を行いました。実施計画書の改訂に伴う同意説明文書、症例報告書の変更を行いました。

【試験実施計画の変更承認状況】

2017年9月11日の公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院倫理委員会にて審議採決の上承認された

試験実施計画変更にかかる照会事項(一色座長代理)に対する回答1

技術名：自己心膜及び弁形成リングを用いた僧帽弁置換術

2017年10月30日

所属・氏名：榊原記念病院 加瀬川 均

変更後の試験実施計画書の記載に不適切と思われる部分がございます。29 ページ下段からの「8.3.1 Normo 弁の作成」および「8.4 術後管理」の項です。本項は実施手順であるにもかかわらず、手順ではなく総論的な記述が散見されます。以下に例示しますが、変更した新規記載部分については全体的に記載文の修正が必要と思われるのでご対応ください。

1. 8.3.1 1) 「この際手袋の紙を該当する大きさに切って目安とする」という記載につきまして、詳細な記載をお願いいたします。

【回答】

以下の通り修正追記の上さらに手術手順ガイド図1に解説を加えました。
「この際手術用清潔手袋の包装紙を該当する大きさに切って目安とする」

2. 8.3.1 1) 「心膜の一部を右胸腔におとすことが有用である」という記載につきまして、有用であるかどうかは手順ではないので、具体的にどのように右胸腔に落とすのかを記載すべきと思われます。

【回答】

ご指摘の通りですので、以下の通り修正いたしました。
「心臓の心尖部を右胸腔内に落とす」

3. 8.3.1 2) 「過伸展すると心膜切離後に特に後尖脚部などが細くなりすぎるので注意が必要である」という記載につきまして、注意が必要であるという表現も手順書として適切ではないのではないのでしょうか。「心膜切離後に特に後尖脚部などが細くなりすぎるので過進展させないようにする」などが妥当と思われます。また、同様の表現が複数見られます。

【回答】

ご指摘の通りですので、その通り修正いたしました。

また、3)の一文;「これによって後尖の形態が規定されるため重要である」を削除いたしました。

4. 8.3.1 3)「後尖側中央マークから数えて緑のドットの4~5つ目が目安となる」という記載につきまして、「目安となる」のではなく「目安とする」ではないでしょうか。

【回答】

ご指摘の通りですので、その通り修正いたしました。

5. 8.3.1 3)「後尖の両端は前尖の両端と同じ位置になる。」という記載につきまして、どの様にしたら同じ位置になるのかわかりませんのでご説明ください。

【回答】

ご指摘の通りですので、以下の通り修正いたしました。

「後尖の両端は前尖の両端とオーバーラップしないよう同じ位置になるようにする。」

6. 8.4「すなわち後負荷（血圧）、心拍数を低くする管理、行動による負荷を減らすための安静中心のリハビリ、低負荷運動が必要となる。具体的には収縮期血圧の目標は100前後、心膜の性状に多少の懸念があったり、少量の逆流が残存した場合は90台での管理が推奨される。」という記載につきまして、いくつか必要条件が並べられていますが、具体的な記載は血圧管理のみであり、「安静中心のリハビリ」ということばでのイメージが理解しにくくなっています。この手術では通常推奨される積極的な心臓リハビリは行わないほうが良いということでしょうか。心臓リハビリが予後を改善させるという現在の方向性に逆行しませんでしょうか。今回の有害事象は本当に術後の血圧上昇が原因なのでしょうか。よく理解できませんでしたのでご説明ください。また、血圧にmmHgの単位が抜けていますので追記してください。

【回答】

以下の通り修正追記いたしました。

「すなわち後負荷（血圧）、心拍数を低くする管理、急激な行動による負荷を減らすための穏やかなリハビリ、低負荷運動が必要となる。具体的には

収縮期血圧の目標は safe side の管理 という観点から 100mmHg 前後、心膜の性状に多少の懸念があったり、少量の逆流が残存した場合は 90mmHg 台での管理が推奨される。」

また、根本理念につきましては別添「負荷軽減の必要性について」において説明させていただきました。

7. 以上は例示でございまして、記載した以外の部分にも表現が総論的で手順書としての体裁と考えにくい部分がございますので、全体的なご確認をお願いいたします。

【回答】

全体の表現を確認し、手順ガイドの中の図の解説文も含め総論的表現を削除ないし修正いたしました。

以上

別添 負荷軽減の必要性について

【僧帽弁閉鎖不全術後早期には積極的な心臓リハビリは行わないほうが良い】

「積極的心臓リハビリ」を心臓手術後早期、特に大きな血流動態の変更を伴う僧帽弁閉鎖不全手術後の患者に推奨することは出来ないと考えています。入院中のおだやかなリハビリと違って退院後のリハビリを自分で積極的に行ったおかげで、胸水貯留がおり再入院、あるいは利尿剤投与、安静指示によって改善することは日常的にしばしば経験することです。積極的心臓リハビリが推奨されるのは、冠動脈バイパス術後だと思えます。

僧帽弁形成後の患者の中にはスポーツ選手も多く、アイスホッケー国体選手もいました。彼は練習開始を許可されてからも静かにして半年後からトレーニングを再開しましたが、1年後には国体チームに復帰しました。80歳で僧帽弁形成術を受けたある患者は、手術後早期指導に従い安静中心の生活で穏やかなリハビリのみ行っていました。7ヶ月目からゴルフの練習をはじめ10ヶ月目に術後初めてコースに出てコンペで100台でまわりました。高齢者でも穏やかなリハビリをしていれば筋力もすぐ回復すると多くの患者の実例が示しています。

【僧帽弁形成術後は低めの血圧と心臓に負荷をかけないリハビリが重要】

ある病院で僧帽弁形成を受けた患者。退院日にその病院でエコーをし、逆流0という結果が残っていましたが、退院当日に前医の外来を電車と徒歩で受診、診察室で心雑音を聴取されたためエコーをしたところ mildMR が発生していました。入院中の院内歩行とは違って外を歩くと血圧も上がりまだ自己修復されていない縫合部分にストレスがかかりMR発生に繋がったと思われました。僧帽弁ではありませんが、米国の有名な俳優は大動脈弁置換手術翌日に自転車漕ぎのリハビリを頑張り、弁の縫合部がはずれ緊急手術になったそうです。

【Normo弁はどうか】

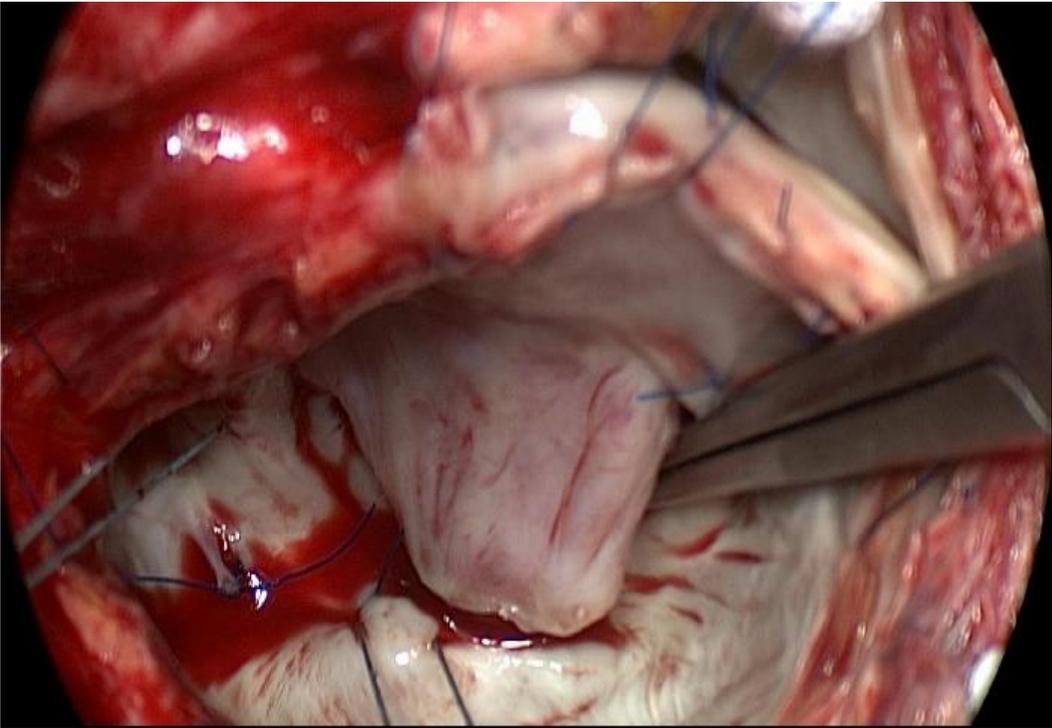
スライド1をごらんください。先進医療一例目の1年目の再手術時の写真です。自己心膜で作成した薄いノルモ弁は1年後にこのように人間の正常僧帽弁のように Rough zone の構造まで出来ています。薄い膜であった脚部はこのようにロール状の脚にモデルチェンジしています。このような自己細胞による構築はいつ完成するのか。スライド2をご覧ください。これは、拡大僧帽弁形成術第一例目、11歳の小児に植え込まれた自己心膜製ノルモ弁が成長期の小児特有の自己心膜変性—弁硬化—MSIによって4年目に再手術となり、再度自己心膜を用いてリングを使わずノル

モ弁様手術を行い、手術 40 日後に脆弱心膜を用いたことによると思われる脚延長—再手術となった再手術時所見です。このようにすでにストリップ状の脚部はロール状になっています。すなわち脚部の remodelling は 1–2 ヶ月でほぼ完成することを示しています。自己細胞による構築が行われているこの期間に高血圧であったり、先進医療第一例目のように心房頻拍が持続したりすることによって理想的な構築が妨げられることは容易に想像できます。

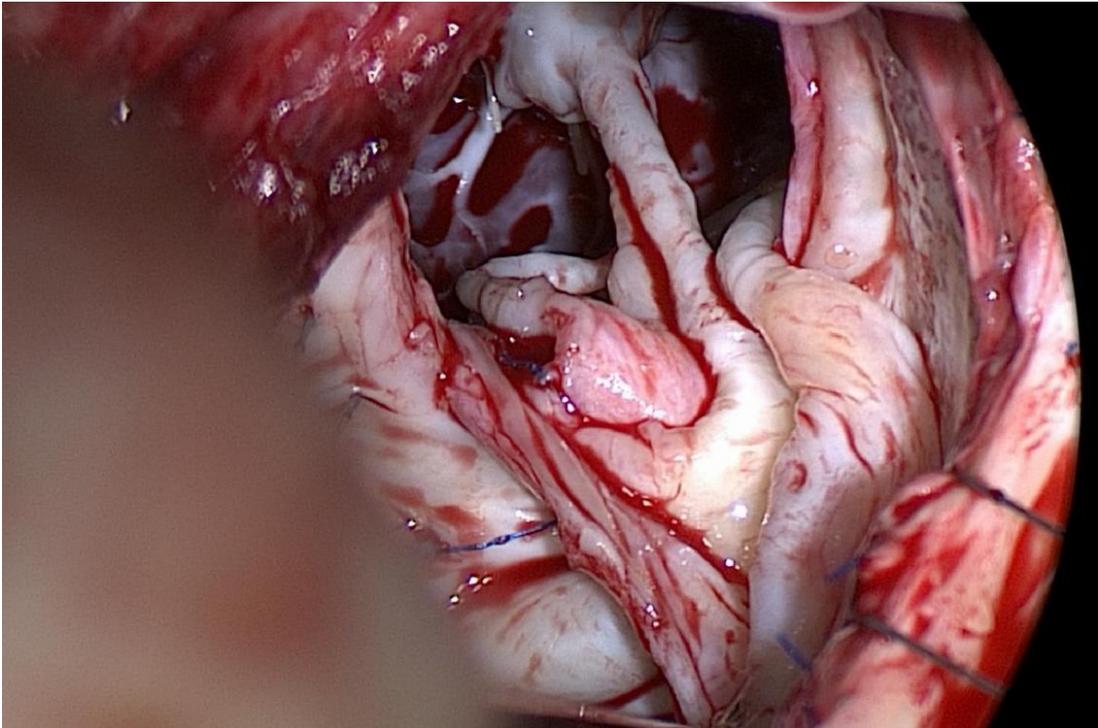
【Normo弁症例の実際】

これまで施行された拡大弁形成 12 例、先行研究 2 例、先進医療 4 例、計 18 例中榊原記念病院で施行されたのは 15 例ですが、うち 13 例は一人の外科医が退院後自分の外来で intensive に観察、管理しました。そして 2 ヶ月以内は通常の弁形成以上の徹底的な減圧管理、少しでも逆流のある場合は収縮期圧 100mmHg 以下、穏やかな体動を指示することにより、逆流は改善しました。先進医療一例目は前述のように心房頻拍の rate control が出来ない期間が長引いているうちに脚部延長— mildMR が生じてしまい、そうなると退院後にいくら外来で減圧しても改善しませんでした。先進医療 4 例目に発生した有害事象の最大の原因は手技よりも「重症高血圧血圧患者に対し血圧管理不十分、かつリハビリを普通に行っていたこと」に間違いのないと思います。ノルモ弁は正常僧帽弁と違い 2 対の脚にすべての負荷がかかるため、脚が太いロール状に構築されるまでは、少なくとも現段階では安全のために負荷軽減管理が必須と考えています。

先進医療一例目 ノルモ弁植え込み1年目の手術所見

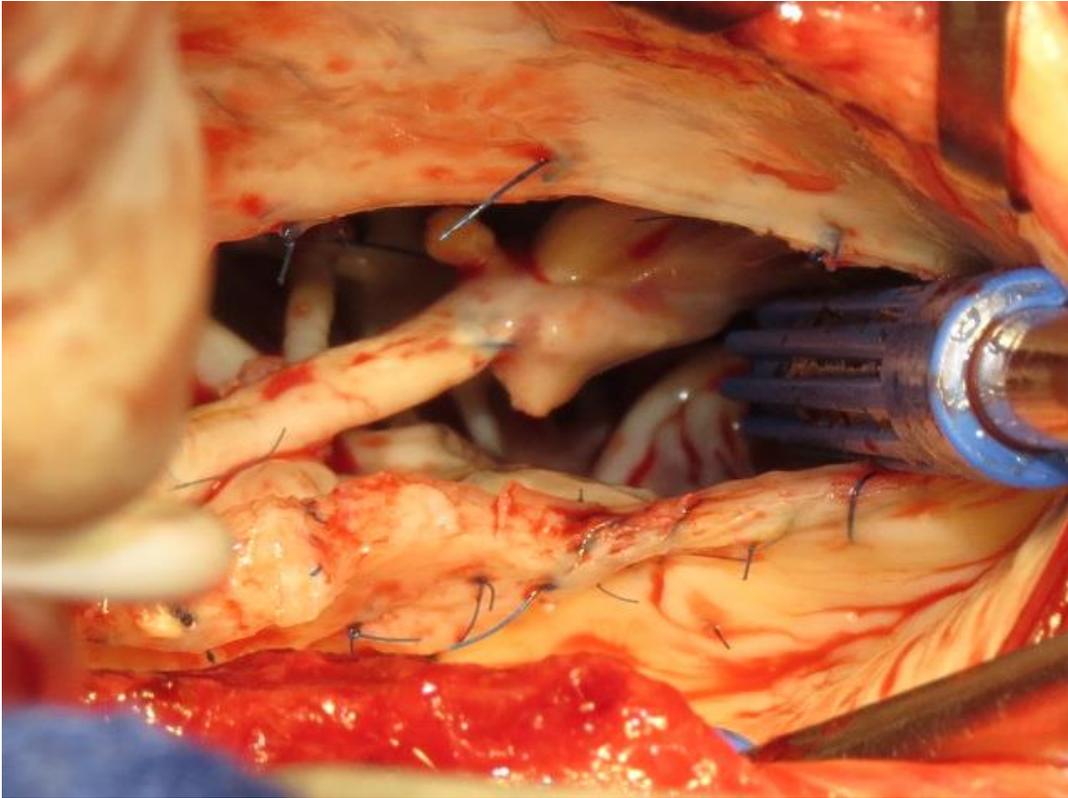


前尖



脚部

脚のRemodelling



術後40日

試験実施計画変更にかかる照会事項(一色座長代理)に対する回答2

技術名：自己心膜及び弁形成リングを用いた僧帽弁置換術

2017年10月31日

所属・氏名：榊原記念病院 先進医療研究室 加瀬川 均

1. 試験実施計画書「8.4 術後管理」の項目について、『この修復過程の主要部分はおそらく1~2ヶ月の間に完成するものと思われる』との記載ではこの部分の根拠として十分でないので、「試験実施計画変更にかかる照会事項に対する回答1」の別添「負荷軽減の必要性について」の最後にある【Normo弁症例の実際】に記載されているこれまでのデータを追記したうえで、簡潔に解釈を加えて1~2か月とする根拠の説明にすることが妥当と思われま

【回答】

ありがとうございました。ご指摘の通り修正追記いたしました。

2. 今回のイベントの発生については、この度提出いただいた、修正された手順をあらかじめ参加施設と共有することなしに本研究がはじめられたのでしょうか。もしくは何らかの方法により、詳細な手順の共有はなされていたのでしょうか。開始時の参加施設との情報共有状況についてご説明ください。

【回答】

今回の変更届につきましては、プロトコルに記載された手順の詳細にわたる追記であります。

プロトコルには大筋しか書かれていませんでしたが、実際の細部にわたる情報の共有は、拡大弁形成術の臨床研究が開始された2011年以前、2010年より豚の心臓を用いたwet Labとして行われ2012年研究会設立後は年1回の学術集会の際に、トレーニングセミナーの中で確認しあっていました。

新しい手術法は、最初から細部にわたって確立することはできません。

6年かかって18例の臨床経験をつみさらにその間、100回以上のシミュレータ実験で確認し、10回以上の動物実験で確認、このような作業を繰り返しながら、こうしたほうがよいという「細部」が確立してきます。

開始時の施設は、榊原以外に東京慈恵、大阪大、京都府立、神戸中央市民

病院、これにすぐ慶応義塾が加わり、さらに東北大が加わりました。
神戸大、帝京大の参加は後になりますが、トレーニングセミナーに参加され受講票も交付されています。

以上

試験実施計画変更にかかる照会事項(山口座長)に対する回答3

技術名：自己心膜及び弁形成リングを用いた僧帽弁置換術

2017年11月1日

所属・氏名：榊原記念病院先進医療研究室 加瀬川 均

1. 「試験実施計画変更にかかる照会事項に対する回答2」の2. について、実際の細部にわたる情報の共有が全ての協力医療機関との間で、漏れなくきちんと行われていたか、確認できる資料をご提出いただけますでしょうか。

【回答】

手術手技について、Normo 弁のデザインテンプレートを用いた心膜の切離から心膜のリングへの縫合、脚の仮固定、前後尖間の縫合、出来あがった Normo 弁の形態確認、乳頭筋へのマットレス縫合と、乳頭筋-弁輪間の距離測定法、脚部の固定、補強、仮固定の除去、弁輪への連続縫合、最終確認、という手順で、プロトコルに記載された手順に沿ってビデオ並びに模範実技を組み合わせながら豚の心臓を使ったトレーニングセミナーを2010年8月以来繰り返し行いました。

確認できる資料としてその実施風景と学会プログラム、受講票等添付いたします。尚、全ての協力機関の研究実施責任医師は全てこのセミナーに参加し情報共有していることは勿論、研究会立ち上げ時(2012.4)のメンバーの多くは複数回参加し、動物実験にも参加しています。また、先進医療を実施した機関はこれまで榊原記念病院と京都府立医大のみですが、京都府立医大で行われた先進医療4例目の術者は、榊原記念病院で2011年7月に行われた拡大僧帽弁形成術の成人第一例目手術に助手として参加し、セミナーでは講師も務めています。

以上

試験実施計画変更にかかる照会事項(山口座長)に対する回答4

技術名：自己心膜及び弁形成リングを用いた僧帽弁置換術

2018年1月9日

所属・氏名：公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院
先進医療研究室室長
加瀬川 均

1. 手術手技の細部が確立したのちに、研究が開始されるまでに参加施設が、確立した手順を示すトレーニングセミナーを受ける必要があると思いますが、どの様にお考えですか。

【回答】

重要なお指摘をいただきありがとうございました。

研究が再開されるまでに、参加施設の代表者、または、実務担当者が、今回の改正に基づいて確立した手順を修得するためのトレーニングセミナーを受講する必要があることに同意いたします。

これまで試験計画書には大まかな基本的な手順しか記載されていなかったため、細部にわたる手順については、過去におけるトレーニングセミナーの場においてある程度確認、共有されたレベルにとどまっていた。それらのトレーニングセミナーは受講者のすそ野を広げていたため、先進医療研究実施機関と協力機関向けに特化した講習ではありませんでした。今回の事例を受けて綿密に作成された手技についての計画変更は、さらなる記載の詳記を伴っておりますため、今回新たに追記された手順、手術手技の修得、さらには術後管理上の重要ポイントの理解を徹底することが必須と考えます。

したがいまして次に記載するトレーニングセミナーの開催を予定いたしました。

2. 手術手技の細部確立後のセミナーの内容と、開催時期、参加者（所属）が明らかになる資料を提示してください。

【回答】

セミナーの内容：

(目的) これまでのトレーニングセミナーで実施してきたフルリングと牛心膜を用いたノルモ弁の作成と豚心臓への植え込みに関するトレーナーの実技供覧と実施指導とは異なり、実臨床における実際のシーケンスに沿って、各ステップでの詳細な手技を理解・修得することで、精度の高いより安定し

たノルモ弁縫着手技が実践できるようにすること。また、術後継続して安定した弁機能を維持できるための術後管理上の重要事項について理解を深めることを目的とする。

(方法) 1. 当該先進医療B試験の実施計画変更について、新旧対照表をもとに先進医療研究代表者が解説し内容を共有する。2. さらに、新たに作成された手術手順ガイドを参加者全員で共有し、質疑応答と討論を介して詳細について周知徹底する。3. 加瀬川医師の執刀によるノルモ弁縫着手術記録の中で、術者の視野から録画された高解像度の手術手技ビデオを供覧し、各段階での手技上の要点をステップ・バイ・ステップで解説するとともに、参加者との討論を通して、それぞれの手技に内包された意義について理解を深める。4. 加瀬川医師の解説により、術後管理上の重要事項について変更点を再確認するとともに、その背景となった事象が観察された事例の報告と管理指針に関する理論を修得する。

セミナー開催予定場所、日時、および参加予定者

場所：東北大学東京分室 会議室C

〒100-0005 東京都千代田区丸の内1丁目7番12号

サピアタワー10階

[TEL:03-3218-9612](tel:03-3218-9612)

日時：平成30年1月17日 18時から

参加予定者：

東北大学病院	心臓血管外科	教授	齋木 佳克
東京慈恵会医科大学医学部附属病院	心臓外科	教授	橋本 和弘
慶應義塾大学病院	心臓血管外科	教授	志水 秀行
大阪大学医学部附属病院	心臓血管外科	教授	澤 芳樹
		学内講師	吉川 泰司
京都府立医科大学附属病院	心臓血管外科	教授	夜久 均
神戸大学医学部附属病院	心臓血管外科	教授	大北 裕
		特命教授	田中 裕史
帝京大学医学部附属病院	心臓血管外科	教授	下川 智樹
榊原記念病院	心臓血管外科主任部長		高梨秀一郎
	先進医療研究室室長		加瀬川 均

(注1) 研究協力機関に含まれている滋賀医科大学医学部附属病院は、現時点で学内での先進医療申請および承認プロセスが完了していないため、今回のセミナー受講対象には含まれていない。

(注2) 上記予定日において、急患対応等の理由で、各施設から少なくとも1名の参加者が得られなかった場合に備え、以下の予備日を設定する。本セミナーを未受講の施設においては、受講終了まで先進医療の再開は行わないものとする。

セミナー開催予備日：

平成30年2月21日(水) 第48回日本心臓血管外科学会学術総会最終日

場所：三重県総合文化センター

以上