

| | |
|---|------------------------|
| 高度医療の名称 | 解離性大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術 |
| 適応症 | |
| 保存的治療が困難である Stanford B 型解離性大動脈瘤 | |
| 内容 | |
| <p>(先進性)</p> <p>解離性大動脈瘤に対する低侵襲治療としてステントグラフトを用いたエントリー閉鎖術が行われており、特に急性期(発症 14 日以内)合併症併発例に対する初期治療として良好な成績が多数報告されていることから、大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン(2011 年改訂版)においても推奨治療(Class 1)とされている。更に、近年の研究では治療後遠隔期に大動脈リモデリング(狭小化した真腔の再拡大及び偽腔の退縮)が高率に起こることが知られており、根治的治療としての有効性が期待されている。しかし、慢性期(発症 14 日以降)においては、ステントグラフト治療の有効性が認められるとの報告がある一方、リモデリングが起こりにくいとの報告もあり、その有用性について見解は一定ではない。これは慢性期の定義が発症後 14 日以降と広範であり、同一のリモデリング反応期として捉えることができない可能性があるためと考えられている。</p> <p>このような背景の中、最大の問題点は現在本邦で保険認可されている胸部大動脈用ステントグラフトは真性瘤用途に開発されたものであり、解離性大動脈瘤に対しては原則禁忌適応となっている事である。海外では Gore 社 TAG を改良した Comformable TAG thoracic endoprosthesis (以下 CTAG) が臨床使用されており、急峻な屈曲に追従する高い柔軟性、対応口径の拡大、taper タイプのラインアップなどにより大動脈解離対応型デバイスとして注目されている。同デバイスは本邦でも大阪大学において国内承認デバイスでは対応不可と考えられた急峻な屈曲及び口径差の大きな解離性大動脈疾患に対し臨床研究手術として使用され、その有効性が確認されている。</p> <p>そこで本臨床研究では、合併症併発例及び遠隔期拡大・破裂リスクが高い Stanford B 型解離性大動脈瘤を有する 100 例の患者に大動脈解離対応型デバイスである CTAG を用いたエントリー閉鎖を実施し、その安全性・有効性を評価する。さらにリモデリングが得られる解離発症からの期間(=Effective remodeling duration;ERD)を検証することで、慢性期の解離性大動脈瘤に対するステントグラフト治療の有効性を検証する。</p> <p>(概要)</p> <p>保存的治療が困難である偽腔開存型 Stanford B 型大動脈解離に対し、通常遠位弓部に存在するエントリーを、大腿動脈(腸骨動脈)より挿入した解離対応型デバイス CTAG を用いて閉鎖する。デバイス留置に伴う左鎖骨下動脈もしくは左総頸動脈の閉鎖の必要性に応じ、適宜頸部血管バイパス術を施行する。</p> <p>(効果)</p> <p>解離性大動脈瘤における解離対応デバイス CTAG を用いたエントリー閉鎖術は、従来の外科手術施行時に予測される合併症発生を抑制し安全に施行可能と考えられる(JapanSCORE にて予想される手術死亡+主要合併症発生率と比較)。また術後 6 ヶ月でのリモデリング率にて有効性を評価し、さらに解離発症からの期間毎に比較することで、臨床における解離性大動脈瘤に対する適用と治療方針の策定に大きく寄与できるものとする。</p> | |

(高度医療に係る費用)

高度医療が先進医療として認められた場合、当該医療技術に係る費用のうち、保険診療として認められていない本機器の費用、及び、本機器以外に治療に係る費用(300,000円)を患者が負担する。なお、先進医療に係る費用以外は保険適用となり、通常の保険診療と同様に患者の負担となる。

| | |
|------------|-------------|
| 申請(調整)医療機関 | 大阪大学医学部附属病院 |
| 協力医療機関 | なし |

【別添】「解離性大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

解離性大動脈瘤を有する患者で、以下の選択基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を登録する。

選択基準：

1. 大動脈解離偽腔が以下の条件を全て満たす
 - a. 左鎖骨下動脈起始部以遠に存在する
 - b. 偽腔内に血流が認められる(double barrel type もしくは partial thrombosis)
 - c. 下行大動脈（挿入予定ステントグラフト末梢部）に 5mm 以上の偽腔が存在する
2. 大動脈解離の病態として以下のいずれかを満たす
 - a. 破裂
 - b. 臓器灌流障害
 - c. 解離大動脈の最大径 40mm 以上
 - d. 急速な解離腔の拡大（5mm/年以上）
 - e. Partial thrombosis
 - f. 持続する疼痛
 - g. コントロール困難な高血圧
3. ステントグラフト留置部が以下の全ての条件を満たす
 - a. 最中枢側が非解離部
 - b. 大動脈口径 16-42mm、エントリーからのシーリング距離 20mm 以上
 - c. 高度石灰化もしくは多量の壁在血栓を認めない
4. 中枢側留置部位が腕頭動脈（ZONE1）以遠である
5. 被験者あるいは被験者の代諾者が試験に関する説明を受け、試験に同意し、各々の医療機関の審査委員会によって承認されたインフォームドコンセントに書面で同意していること
6. 手技施行後の必要とされる全ての経過観察日に被験者が来院することについて、被験者及び治療を行う医師が同意していること

除外基準：

1. 年齢 20 才未満
2. 解離発症日が明らかでない
3. 下行大動脈（挿入予定ステントグラフト末梢部）に 5mm 以上の偽腔が存在しない
4. 治療を要する基部・上行・弓部・腹部大動脈病変
5. 弓部・下行・腹部大動脈瘤に対する治療の既往
6. 感染性大動脈もしくは全身性感染症でステントグラフト感染が危惧される症例
7. 継続するショック状態（収縮期血圧 80mmHg 以下）
8. 高度臓器障害合併
 - a. 低心機能（LVEF<30%）
 - b. 大動脈弁・僧帽弁の高度閉鎖不全
 - c. 低呼吸機能（SVS score =3）
 - d. 肝硬変（Child C 群）
 - e. 非可逆的腎不全〔血清クレアチニン値>2.5mg/dl〕
9. 当該手技実施前 2 週間以内に冠動脈形成術を施行した症例
10. 血行再建を要する未治療で临床上顕著な冠動脈疾患を有する患者
11. 活動性消化性潰瘍を有する患者
12. 当該手技実施前 4 週間以内に脳梗塞を発症した症例
13. 非大動脈関連の術前合併症によって余命が 12 ヶ月未満と推定される患者
14. 妊娠中の女性
15. 術前 30 日以内に主要外科手術を実施した患者
16. 結合組織異常症（Marfan, Ehlaer-Danlos Syndrome）
17. 1 年以内の他の臨床試験への参加
18. 麻薬など薬物使用の既往
19. ステントグラフトアクセスが不可能と考えられる蛇行した大動脈および腸骨動脈
20. 腹腔動脈の閉塞を要する症例
21. CTAG を除く他のデバイスによる大動脈治療を予定されている症例
22. ステントグラフト素材もしくは造影剤へのアレルギー既往
23. その他、全身麻酔下のステントグラフト内挿に不適と判断されたもの

先進医療評価用紙(第 1-2 号)

先進技術としての適格性

| | |
|---------------------------|---|
| 先進医療 の 名 称 | 解離性大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術 |
| 社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等) | <input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。 |
| 現時点での 普及性 | <input checked="" type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。 |
| 効 率 性 | 既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。 |
| 将来の保険収 載の必要性 | <input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px 0;"> { <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> 保険収載は妥当。 </div> } </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。 |
| 総 評 | 総合判定: <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 否 コメント: 経験のある施設である。 (他種のステントグラフトの利用は広く行われている。) |

備考 この用紙は、日本工業規格 A 列 4 番とすること。医療機関名は記入しないこと。

「解離性大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術（高度医療整理番号 038）」の有効性・安全性にかかる評価について

高度医療評価会議

座長 猿田 享男

大阪大学医学部附属病院から申請のあった新規技術について、本会議で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

1. 高度医療の概要

高度医療の名称：解離性大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術

適応症：保存的治療が困難である Stanford B 型解離性大動脈瘤

内容：

（先進性）

解離性大動脈瘤に対する低侵襲治療としてステントグラフトを用いたエントリー閉鎖術が行われており、特に急性期（発症 14 日以内）合併症併発例に対する初期治療として良好な成績が多数報告されていることから、大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン（2011 年改訂版）においても推奨治療（Class1）とされている。更に、近年の研究では治療後遠隔期に大動脈リモデリング（狭小化した真腔の再拡大および偽腔の退縮）が高率に起こることが知られており、根治的治療としての有効性が期待されている。しかし、慢性期（発症 14 日以降）においては、ステントグラフト治療の有効性が認められるとの報告が有る一方、リモデリングが起こりにくいとの報告もあり、その有用性について見解は一定ではない。これは慢性期の定義が発症後 14 日以降と広範であり、同一のリモデリング反応期として捉えることができない可能性があるためと考えられている。

このような背景の中、最大の問題点は現在本邦で保険認可されている胸部大動脈用ステントグラフトは真性瘤用途に開発されたものであり、解離性大動脈瘤に対しては原則禁忌適応となっている事である。海外では Gore 社 TAG を改良した Conformable TAG thoracic endoprosthesis（以下 CTAG）が臨床使用されており、急峻な屈曲に追従する高い柔軟性、対応口径の拡大、taper タイプのラインアップなどにより大動脈解離対応型デバイスとして注目されている。同デバイスは本邦でも大阪大学において国内承認デバイスでは対応不可と考えられた急峻な屈曲および口径差の大きな解離性大動脈疾患に対し臨床研究手術として使用され、その有効性が確認されている。

そこで本臨床研究では、合併症併発例及び遠隔期拡大・破裂リスクが高い Stanford B 型解離性大動脈瘤を有する 100 例の患者に大動脈解離対応型デバイスである CTAG を用いたエントリー閉鎖を実施し、その安全性・有効性を評価する。さらにリモデリングが得られる解離発症からの期間（=Effective remodeling duration;ERD）を検証することで、慢性期の解離性大動脈瘤に対するステントグラフト治療の有効性を検証する。

（概要）

保存的治療が困難である偽腔開存型 Stanford B 型大動脈解離に対し、通常遠位弓部に存在するエントリーを、大腿動脈（腸骨動脈）より挿入した解離対応型デバイス CTAG を用いて閉鎖する。デバイス留置に伴う左鎖骨下動脈もしくは左総頸動脈の閉鎖の必要性に応じ、適宜頸部血管バイパス術を施行する。

（効果）

解離性大動脈瘤における解離対応デバイス CTAG を用いたエントリー閉鎖術は、従来の外科手術施行時に予測される合併症発生を抑制し安全に施行可能と考えられる（JapanSCORE にて予想される手術死亡＋主要合併症発生率と比較）。また術後 6 ヶ月でのリモデリング率にて有効性を評価し、更に解離発症からの期間毎に比較することで、臨床における解離性大動脈瘤に対する適用と治療方針の策定に大きく寄与できるものとする。

| | |
|---|-------------|
| (高度医療に係る費用) 高度医療が先進医療として認められた場合、当該医療技術に係る費用のうち、保険診療として認められていない本機器の費用、及び、本機器以外に治療に掛かる費用(300,000円)を患者が負担する。なお、先進医療に係る費用以外は保険適用となり、通常の保険診療と同様に患者の負担となる。 | |
| 申請医療機関 | 大阪大学医学部附属病院 |
| 協力医療機関 | なし |

2. 高度医療評価会議における審議概要

1) 第1回審議

開催日時：平成23年10月13日(木) 16:30~17:25 (第27回 高度医療評価会議)

議事概要

大阪大学医学部附属病院から申請のあった新規高度医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「継続審議」とし、構成員からの指摘について修正を行い再度、高度医療評価会議にて審議することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第27回高度医療評価会議資料1-2 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 第27回高度医療評価会議での指摘事項及び回答 参照

2) 第2回審議

開催日時：平成24年3月14日(水) 16:30~17:30 (第30回高度医療評価会議)

議事概要

大阪大学医学部附属病院から申請のあった高度医療技術について、指摘事項について修正した申請書を基に、安全性・有効性等に関する再評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」として了承し、先進医療専門家会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙3) 第30回高度医療評価会議資料1-2 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙4) 第30回高度医療評価会議での指摘事項及び回答 参照

3. 高度医療評価会議での検討結果

大阪大学医学部附属病院からの新規技術に関して、高度医療評価会議は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が高度医療として妥当であると判断した。

高度医療 評価表 (番号 038)

評価委員 主担当：山本
副担当：山口 副担当：佐藤 技術委員：一色

| | |
|-----------|--|
| 高度医療の名称 | 解離性大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術 |
| 申請医療機関の名称 | 大阪大学医学部附属病院 |
| 医療技術の概要 | 解離性大動脈瘤特有の解剖学的特徴（急峻な弓部屈曲、狭小化した真腔、中枢・末梢の口径差）に対応可能な新型ステントグラフトを用いた、解離性大動脈瘤に対する新たな低侵襲治療としてのステントグラフト内挿術 |

【実施体制の評価】 評価者：山口

| | |
|---|---|
| 1. 実施責任医師等の体制 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 2. 実施医療機関の体制 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 3. 医療技術の有用性等 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 本技術を実践するための、施設の診療体制に問題はない。十分な経験を積んだ外科医が勤務しており、過去の臨床経験も十分と考えられる。手術室、検査室などの諸設備・機器についても、本技術を行う上で問題になる点はない。 | |
| 実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） | |

【実施体制の評価】 評価者：一色

| | |
|--|---|
| 1. 実施責任医師等の体制 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 2. 実施医療機関の体制 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 3. 医療技術の有用性等 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| コメント欄：本技術を実践するための、施設の診療体制に問題はない。実施責任医師と実施医師の要件設定を分けたことは適切である。過去の臨床経験も十分と考えられる。手術室、検査室などの諸設備・機器についても、本技術を行う上で問題になる点はない。なお、実施医師の要件と実施医療機関の体制については以下の条件が必要と考える。 | |
| 実施条件欄：実施医については胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準の実施医基準を、実施施設については実施施設基準を、それぞれ満足していることを証明する資料を添付すること。 | |

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤

| | | |
|---|---------------------------------------|-------------------------------|
| 4. 同意に係る手続き、同意文書 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 5. 補償内容 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 説明文書は、当初、患者からみて理解しにくいと思われた部分があったが、修正された。患者相談等の対応も適切と思われる。 | | |
| 実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） | | |

【プロトコールの評価】 評価者：山本

| | | |
|---|---------------------------------------|--|
| 6. 期待される適応症、効能及び効果 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 7. 予測される安全性情報 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 8. 被験者の適格基準及び選定方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 9. 治療計画の内容 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 10. 有効性及び安全性の評価方法 | <input type="checkbox"/> 適 | ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適 |
| 11. モニタリング体制及び実施方法 | <input type="checkbox"/> 適 | ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適 |
| 12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法 | <input type="checkbox"/> 適 | ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適 |
| 13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法 | <input type="checkbox"/> 適 | ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適 |
| 14. 患者負担の内容 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 16. 個人情報保護の方法 | <input type="checkbox"/> 適 | ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適 |
| コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） ・ 事前照会事項として、主要評価項目を術後6ヶ月のリモデリング率とするのが、研究の第I目的である、StanfordB型解離性大動脈瘤のステントグラフト治療の安全性および有効性の評価と合致していないことを指摘しましたが、残念ながら評価項目の見直しはされませんでした。回答は頂きましたが、StanfordB型解離性大動脈瘤のステント治療のエビデンス自体が診療ガイドラインでもlevelCとされており、また使用されるステントが解離性大動脈瘤に使用禁忌であることを考慮すれば、第I目的である「有効性と安全性」をなんらかの形でデータとして示すのが先決ではないかと考えます。リモデリング率が遠隔期予後推測の指標となりえるという主張は理解しますが、現在の症例数設定方法では、ステント治療を行った患者群の中での比較にしかならず、第I目的が達成されたかどうかは明らかにならないと思われまます。 ・ ステント術者の基準を追加記載して頂きましたが、多施設の術者が基準をクリアしているかどうかを、具体的にどうやって確認するかという点が不明です。 | | |

・研究実施体制を追加記載して頂きましたが、以下の点は実際に機能するのかが不明です。

データセンターが「被験者の適格性の判定と画像解析を実施する」とあるが、実施計画書内には、被験者の適格性の判断は研究責任医師が行うと記載されており（p23）齟齬がある。また、データモニタリングはどこが実施するのか。具体的には CRF をどこが収集してデータマネジメントを行い、データセットを作成するのかが不明。

効果安全性評価委員会の名簿のみ記載されているが、業務や具体的な手順が不明。

・事前に指摘忘れましたが、実施計画書に個人情報保護に関する記載が見当たりません。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

指摘した点のうち、評価項目の選定に関しては、統計担当委員の意見を聞いた上で判断が必要。また、指摘事項が多いため、修正後の実施計画を再度委員会で審議する必要があると考える。

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

| 総合評価 | 適 | 条件付き適 | 継続審議 | 不適 |
|---|---|-------|--------|----|
| 予定症例数 | | | 予定試験期間 | |
| 実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） | | | | |
| 指摘した点について、適切に修正後、再度審議が必要と考える。 | | | | |
| コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） | | | | |
| 指摘した点のうち、評価項目の選定に関しては、統計担当委員の意見を聞いた上で判断が必要。また、指摘事項が多いため、修正後の実施計画を再度委員会で審議する必要があると考える。 | | | | |

第 30 回高度医療評価会議

資料1-3

平成 24 年 3 月 14 日

高度医療 038 に対する第 27 回高度医療評価会議における指摘事項に対する回答

平成 24 年 2 月 3 日

高度医療技術名：

解離性大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術

1. ステントグラフト実施基準管理委員会の定める胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準が定める実施医基準と施設基準をそれぞれ満たしていることを証明できる書類を提出すること。

回答：ステントグラフト実施基準委員会が発行した施設基準を満たすことを示す証明書の写しを添付します。また、当該技術を施行する術者となる実施医師の実施医証明書を添付いたします。

2. 協力医療機関がステントグラフト実施基準管理委員会の定める胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準が定める実施医基準と施設基準をそれぞれ満たしていることを確認する体制整備をすること。

回答：該当施設における被験者の登録開始前に、協力医療機関における施術医師の実施医基準及び施設基準に関する証明書の写しを本研究責任医師に提出することとし、予め基準を満たすことを確認します。

基準への適合を確認する体制について、高度医療申請書様式第 3 号 8. モニタリング体制及び実施体制に記載しました。

3. 主要評価項目が術後 6 カ月のリモデリング率と決められている一方、研究の第 1 目的は StanfordB 型解離性大動脈瘤のステントグラフト治療の安全性及び有効性の評価をすると書いてある。本ステントは添付文書上、解離性大動脈瘤への使用は禁忌として残っている以上、主要評価項目と研究の第 1 目的が合致させ、主要評価項目に安全性を入れるべきではないか。

また、現在の症例数の設定の仕方では、本試験で安全性や有効性が実証できる保証がない。ヒストリカルデータ（従来の外科的治療法など）や信頼に耐え得るデータと比較することにより、本試験に使用するステントグラフトが、従来の治療と比べて有効性や安全性があるかどうかのわかるような症例数を設定した実施計画とすべき。

回答：本試験に使用するステントグラフトが従来の治療と比べて有効且つ安全であることを証明するため、安全性の主要評価項目として、「術後 30 日における死亡及び主要合併症発生率」を追加します。

腹部大動脈瘤に対するステントグラフト治療は、外科治療との割り付け試験 (EVAR trial 1(1)、DREAM trial (2))において、手術死亡率と遠隔期の動脈瘤関連死亡率の有意な低下が示され、その低侵襲治療としての有効性および安全性が class I evidence として示されています。一方、胸部大動脈疾患に対するステントグラフト治療においては、外科治療との侵襲度の差が極めて大きく倫理的に割り付け試験を行うことが不可能とされており、外科手術との対比においてその有効性を示す Class I evidence を得ることは極めて困難であると考えられています。そのため全米 17 施設において外科手術の historical data との比較試験がなされ(3)、死亡率・在院日数・合併症発生率で有意にステントグラフト治療が優れており遠隔期においてもその効果が保たれるとの結果から、胸部疾患に対しても有効な治療と広く受け入れられています。

解離性大動脈瘤に対するステントグラフト治療の有効性も、既存の一般的な外科治療成績との比較においてこれまで論じられています。当研究の対象患者となっているのは「合併症併発 (= complicated) 急性 B 型解離」および「破裂リスク因子を持つ慢性 B 型解離」ですが、前者では無治療では急速に致命的となるため、従来は緊急外科治療を選択せざるを得ませんでした。その外科手術の死亡率が極めて高い (IRAD 報告では 31%) ことから、ステントグラフト治療は大幅な手術死亡率低下 (IRAD 報告では 10%) を持って有効治療とされています。この為既に日本循環器病学会ガイドライン上も class IIa evidence

として推奨されるなど、ステントグラフト治療は確立した治療法として広く受け入れられていると考えられます。

一方、「破裂リスク因子を持つ慢性 B 型解離」は、「合併症併発 (= complicated) 急性 B 型解離」ほど切迫した致命性は無いため、手術治療は外科手術に耐術可能と考えられる比較的 low リスク患者に対してのみ行われる傾向があります。近年の外科治療の成績向上もあり、日本胸部外科学会統計では外科手術死亡率 6.3% と報告されており、単純比較では一般的に報告されているステントグラフト治療の手術死亡率 (3-5%) との大きな差は認められません。しかしながら両治療の対象となっている患者リスクは大きく異なるため、リスク補正を行った上での評価が必要と考えられます。

これらの背景を考慮しますと、改めて外科治療との比較において解離性大動脈瘤に対するステントグラフト治療の安全性を示すことのみを第一評価項目とした研究は、設定が極めて困難である上に、その学術的価値が高いとは考えにくいと考えます。

そこで、当研究において解離性大動脈瘤に対するステントグラフト治療の安全性を示す指標として、主要評価項目に大動脈リモデリング達成率に加え、「術後 30 日における死亡及び主要合併症発生率」を追加しました。これは、症例毎に外科治療を行った場合に予測される「術後 30 日における死亡及び主要合併症発生率」を日本成人心臓血管外科データベースからリスクモデルを作製した Japan SCORE (4) を用いて算出し比較することが可能で、これによりリスク補正を行った上でステントグラフト治療の安全性を外科手術との比較において評価することが可能となります。

大阪大学にてステントグラフト治療が行われた過去 41 例の「合併症併発 (= complicated) 急性 B 型解離」患者の 30 日以内における死亡及び主要合併症発生率は 13.0% であったのに対し、「JapanSCORE による外科治療の予測 30 日における死亡及び主要合併症発生率」は 44.8% でした。また同様に、過去 112 例の「破裂リスク因子を持つ慢性 B 型解離」に対するステントグラフト治療患者の 30 日以内における死亡及び主要合併症発生率は 9.0% であったのに対し、「JapanSCORE による外科治療の予測 30 日における死亡及び主要合併症発生率」は 25.8% でした。これらのデータに基づき、本研究においては 20% : 80% の割合で登録される急性期症例と慢性期症例の比率を考慮した場合、当研究対象患者の「JapanSCORE による外科治療の予測 30 日における死亡及び主要合併症発生率」=30%、「ステントグラフト治療の予測 30 日における死亡及び主要合併症発生率」=12% との仮説が成立すると考えられます。

ここで「ステントグラフト治療の予測 30 日における死亡及び主要合併症発生率」が「JapanSCORE による外科治療の予測 30 日における死亡及び主要合併症発

生率」の推定値である 30%を下回ることを検出力 95%且つ有意水準(α) 5%の片側二項検定で証明するためには 45 例が必要となるため、各グループ 20 例が 6 ヶ月後に解析可能であれば、観察脱落率を考慮しても統計学的検出力は十分であると考えられます。

(1) EVAR trial participants. Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): randomized controlled trial. Lancet 365:2179-2186, 2005.

(2) Prinssen M, Verhoeven EL, Buth J, et al. A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. N Engl J Med 351:1607-1618, 2004.

(3) Bavaria JE, Appoo JJ, Makaroun MS, et al. Endovascular stent grafting versus surgical repair of descending thoracic aortic aneurysms in low-risk patients: a multicenter comparative trial. J Thorac Cardiovasc Surg 133:369-77, 2007.

(4) Motomura N, Miyata H, Tsukihara H, et al. Risk model of thoracic aortic surgery in 4707 cases from a nationwide single-race population through a web-based data entry system. The first report of 30-day and 30-day operative outcome risk models for thoracic aortic surgery. Circulation:118:S153-159, 2008.

4. 効果安全性委員会がなにを持って安全性と有効性を判定するのか、具体的な業務や手順を明記すること。

回答：効果安全性評価委員会（DSMB）は、本試験とは独立した医師（本試験の患者を登録していない医師）からなり、別途定める開催要件手順書に則り、本試験成績を定期的に確認します。本試験の変更または中止の根拠となりうる重篤な有害事象の発生をモニターし、DSMB が本試験の患者に重大な危険が及ぶ可能性があるとは判断した場合には、DSMB 委員長が直ちに提言することが規定されています。

5. データセンターが「被験者の適格性の判定と画像解析を実施する」とあるが、実施計画書内には、被験者の適格性の判断は研究責任医師が行うと記載されており（p23）齟齬がある。また、データモニタリングはどこが実施するのか。具体的には CRF をどこが収集してデータマネジメントを行い、データセットを作成するのか明記すること。

回答：被験者の適格性は、研究責任医師が最終判定を行います。その際、データセンターにおける画像診断に基づく判定の結果、適格性が認められていることを最終判定時の必要条件としているため、データセンターが行う画像診断による適格性の判定に加え、その他の選択基準・除外基準に基づく適格性に関する評価の結果を総合し、研究責任医師が最終判定を行います。

また、本試験のモニタリング及びデータマネジメントは開発業務受託機関（CRO）に委託し、モニターが CRF を回収し、CRO データマネジメント部門がデータマネジメントを行い、データセットを作成します。

本実施体制について、高度医療申請書及び実施計画書の記載を整備しました。

6. 実施計画書に個人情報保護に関する内容を明記すること。

回答：実施計画書 14. 個人情報の保護に、以下の通り個人情報保護に関する内容を追記しました。

個人情報保護の方法

当該試験を実施するに際し、下記の法令及び規範に従い個人情報の取り扱いに留意する。患者の個人情報及び診療に係る情報等のプライバシーに関する情報は個人の人格尊厳の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱う。

個人情報及び診療情報は、各症例報告書に施設の医師が記載することとする。患者の同定や照会のために必要とする項目はカルテ番号、あるいは試験用に作成した被験者別コードとする。患者氏名といった左記以外の個人情報が誤って使用された場合は、速やかにマスキングを施す等、判読不能とする適切な措置を講じた上で保管する。

・「個人情報保護に関する法律」（平成 15 年 5 月 30 日法律第 57 号、最終改正：平成 21 年 6 月 5 日法律第 49 号）

・「ヘルシンキ宣言」（2008 年ソウル修正）

・「臨床研究に関する倫理指針」（平成 20 年 7 月 31 日、厚生労働省告示第 415 号）

7. 本ステントグラフトが大動脈に対して侵襲が少なく、実用的であることを示す技術的要件や工夫（シース、エッジが屈曲した大動脈に侵襲を加えない理由など）をより具体的に記載すること。

回答：従来のステントグラフトは大動脈瘤治療をその主目的としているため、現存する多くのデバイスにはステントグラフト端部に拡張力或いはシール、固定力を補完するベア部或いはフレアなどが施されております。当ステントグラフトは末梢側にそのような構造が施されておらず、急峻な屈曲にも柔軟に追従し、より解離への適用に際する侵襲を防止できるものと思われま

す。また本ステントグラフトは、旧モデルに比べて1デバイスで適応可能な血管径の幅が広がったこと、且つテーパ形状を加えたことにより、中枢側と末梢側でより大きな口径差がある場合にも対応可能となりました（表. ステントグラフト径と対応する血管径）。

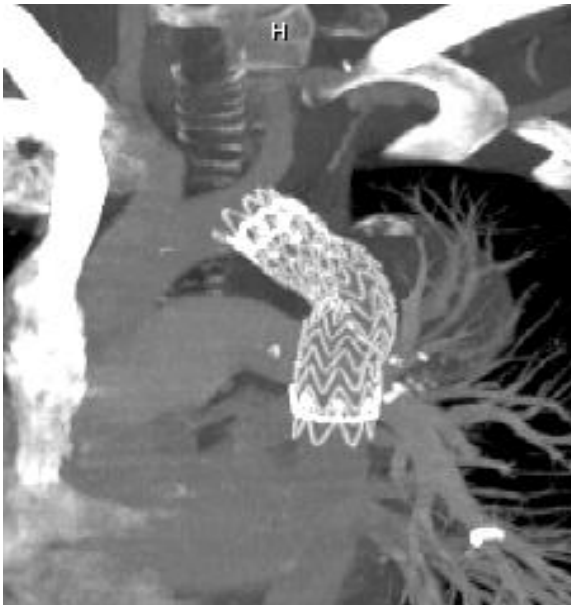
これらの工夫に基づき、本ステントグラフトは弓部屈曲に対応する柔軟性、対応血管径の拡大に特徴を有し、解離性大動脈瘤に特徴的な解剖学的条件である「急峻な屈曲」、「狭小化真腔」、「大口径差」に対応することが可能となっています。

実際に解離性大動脈瘤に使用した際の画像を比較しても、旧モデルに対し、本ステントグラフトがより大動脈形状に追従して留置されていることがわかります（図. 留置後のステントグラフトの比較）。

表. ステントグラフト径と対応血管径

| ステントグラフト径 (mm) | 対応血管径 (mm) | |
|-------------------|------------|----------------------------|
| | 旧モデル | 本ステントグラフト |
| 21 | - | 16-19.5 |
| 26 | 23-24 | 19.5-24 |
| 28 | 24-26 | 22-26 |
| 31 | 26-29 | 24-29 |
| 34 | 29-32 | 27-32 |
| 37 | 32-34 | 29-34 |
| 40 | 34-37 | 31-37 |
| 45 | 37-42 | 34-42 |
| 26-21 | - | 中枢側 19.5-24 末梢側 16-19.5 |
| 31-26 | - | 中枢側 24-29 末梢側 19.5-24 |

※ 21mm とテーパタイプは旧モデルに含まれていない。



旧モデル



本ステントグラフト

図. 留置後のステントグラフトの比較

8. 内科治療対象で十分治癒可能となる患者を本研究から除外するため、対象患者及び適応をより明確にすること。また、ガイドラインに則った患者の振り分けを行った上で、エントリーの基準を決めることについても明確にすること。

回答：本研究の対象の選択基準は、合併症併発症例もしくは遠隔器破裂リスク因子を持つ Stanford B 型大動脈解離症例となっています。これらは内科治療では死亡に至る可能性が高く保存的治療が困難と報告されており、早期に侵襲的治療が必要であるとされています。これをより一層明確にするため、「解離性大動脈瘤」から「保存的治療が困難である Stanford B 型解離性大動脈瘤」へと記載を変更しました。

9. 説明文書のリスクの欄は、単に羅列するのではなく、本件に特有のリスクと一般的なリスクとを分け、患者が何を心して臨めばよいかわかるような記載にすること。

また、手術中の出血量・輸血量についての言及、麻酔時間についての言及があるが、このままでは、この治療においても輸血は必須であると患者が誤解する可能性がある。外科的手術とカテーテル治療のリスクの違いを、患者が誤解しないよう、より具体的に記載すること。

回答：同意説明文書中に、ステントグラフト治療の一般的なリスクに加え、本件に想定される主要なリスクに関して過去に大阪大学で行った研究結果を記載しました。また輸血について、外科治療と比較し、輸血を必要とする場合が少なく、必要な場合にもその輸血量が減少することを明示しました。

10. 説明文書には「破裂や臓器還流障害を伴った場合」の「30%前後の死亡率」、「破裂や臓器還流障害がない場合」の「5年以内に25~40%の方に手術治療が必要となります」や「瘤が拡大してからの開胸開腹手術は死亡率が5~15%」などの記載があるが、どのような患者のことを説明しているのかわかりにくく、Stanford B 型全体の死亡率が高いように誤解される可能性がある。医学的なエビデンスに基づき、より患者にわかりやすい説明を示すこと。

回答：同意文書中の記載を1) 既に破裂や臓器還流障害を起こしている場合、2) 破裂や臓器還流障害がない場合 の2つに分類し、さらに2)に該当する場合は直ちに生命に危険が及ぶ可能性は低いが、遠隔器に解離の拡大や破裂に至る場合があると記載を整備しました。

以上

実施施設登録番号
第 HT000090 号



ステントグラフト実施施設証明書

大阪大学医学部附属病院

大阪府 吹田市山田丘2番15号

胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準による
血管内治療の実施施設であることを証明します

発行日 2008年10月3日

日本脈管学会、社団法人日本循環器学会、日本心血管カテーテル治療学会、
日本IVR学会、特定非営利活動法人日本血管外科学会、
特定非営利活動法人日本心臓血管外科学会、日本静脈学会、日本血管内治療学会、
日本心血管インターベンション学会、日本人工臓器学会、
特定非営利活動法人日本胸部外科学会

関連11学会構成
ステントグラフト実施基準管理委員会

委員長

重松



実施医登録番号
第 T000013G 号



ステントグラフト実施医証明書

倉谷 徹 殿

胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準に則り
【 GORE TAG® Thoracic Endprosthesis 】
による血管内治療の実施医であることを証明します

発行日 2008年9月29日

日本脈管学会、社団法人日本循環器学会、日本心血管カテーテル治療学会、
日本IVR学会、特定非営利活動法人日本血管外科学会、
特定非営利活動法人日本心臓血管外科学会、日本静脈学会、日本血管内治療学会、
日本心血管インターベンション学会、日本人工臓器学会、
特定非営利活動法人日本胸部外科学会

関連11学会構成
ステントグラフト実施基準管理委員会
委員長 重松 宏



実施医登録番号
第 T000031G 号



ステントグラフト実施医証明書

島村 和男 殿



胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準に則り

【 GORE TAG® Thoracic Endprosthesis 】

による血管内治療の実施医であることを証明します

発行日 2009年1月21日

日本脈管学会、社団法人日本循環器学会、日本心血管カテーテル治療学会、
日本IVR学会、特定非営利活動法人日本血管外科学会、
特定非営利活動法人日本心臓血管外科学会、日本静脈学会、日本血管内治療学会、
日本心血管インターベンション学会、日本人工臓器学会、
特定非営利活動法人日本胸部外科学会

関連11学会構成
ステントグラフト実施基準管理委員会

委員長

重松



日付 2012年2月13日

所属、氏名 大阪大学医学部附属病院心臓血管外科

倉谷 徹、島村 和男

申請課題名: 解離性大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術

文書名: 高度医療実施申請書

新旧対照表

| 変更箇所 | 変更前 | 変更後 | 変更理由 |
|--|---------------------------------|---|-----------------------|
| 高度医療申請様式第2号 実施者 | 医員 吉田 卓矢 経験年数:9年、当該療養経験年数:3年 | 医員 阪本 朋彦 経験年数:9年、当該療養経験年数:4年 | 実施者を1名削除し、1名追加した。 |
| 高度医療申請様式第3号 高度医療の実施計画 <u>3.期待される適応症、効能及び効果</u> 適応症: | 解離性大動脈瘤。 | <u>保存的治療が困難である Stanford B 型解離性大動脈瘤。</u> | 対象患者を明確化するため、記載を整備した。 |

| | | | |
|--|---|--|--|
| <p>高度医療申請様式第 3 号 高度医療の実施計画 3.期待される適応症、効能 及び効果 効能・効果:</p> | <p>……(省略)なかでも、2010 年までに全世界で解離を含め 25000 例以上に対し使用され、その優れた成績が報告されている Gore 社 TAG thoracic endoprosthesis を基盤に改良した GORE Conformable TAG Thoracic Endoprosthesis は、<u>弓部屈曲に対応する柔軟性、対応口径の拡大、taper 型デバイスのラインアップなどにより大動脈解離対応型となっている</u>デバイスとして注目されている。このデバイスは 2009 年に CE マークを取得以来既に 1500 例以上が使用されており、従来のデバイスでは対応不可能であった症例を多数含む症例に対し施行され良好な初期成績を示している。</p> | <p>……(省略)なかでも、2010 年までに全世界で解離を含め 25000 例以上に対し使用され、その優れた成績が報告されている Gore 社 TAG thoracic endoprosthesis を基盤に改良した GORE Conformable TAG Thoracic Endoprosthesis が大動脈解離対応型となっているデバイスとして注目されている。<u>従来のステントグラフトは大動脈瘤治療をその主目的としているため、現存する多くのデバイスにはステントグラフト端部に拡張力或いはシール、固定力を補完するベア部或いはフレアなどが施されているが、本ステントグラフトには末梢側にそのような構造が施されておらず、急峻な屈曲にも柔軟に追従し、より解離への適用に際する侵襲を防止できるものと考えられる。</u>また本ステントグラフトは、旧モデルに比べて1デバイスで適応可能な血管径の幅が広がったこと、且つテーパ形状を加えたことにより、<u>中枢側と末梢側でより大きな口径差がある場合にも対応可能となっている(表.ステントグラフト径と対応する血管径)。</u>これらの工夫に基づき、<u>本ステントグラフトは弓部屈曲に対応する柔軟性、対応血管径の拡大に特徴を有し、解離性大動脈瘤に特徴的な解剖学的条件である「急峻な屈曲」、「狭小化真腔」、「大口径差」に対応することが可能となったと考えられる。</u>実際に解離性大動脈瘤に使用した際の画像を比較しても、<u>従来のステントグラフトに対し、本ステントグラフトがより大動脈形状に追従して留置されていることがわかる(図.留置後のステントグラフトの比較)。</u></p> | <p>本ステントグラフトが大動脈に対して侵襲が少なく、実用的である理由をより具体的に示した。</p> |
|--|---|--|--|

表. スtentグラフト径と対応血管径

| stentグラフト径 (mm) | 対応血管径 (mm) | |
|--------------------|---------------|----------------------------|
| | 旧モデル | 本stentグラフト |
| 21 | - | 16-19.5 |
| 26 | 23-24 | 19.5-24 |
| 28 | 24-26 | 22-26 |
| 31 | 26-29 | 24-29 |
| 34 | 29-32 | 27-32 |
| 37 | 32-34 | 29-34 |
| 40 | 34-37 | 31-37 |
| 45 | 37-42 | 34-42 |
| 26-21 | - | 中枢側 19.5-24 末梢側 16-19.5 |
| 31-26 | - | 中枢側 24-29 末梢側 19.5-24 |

※21mmとテーパータイプは旧モデルに含まれていない。



従来のstentグラフト

本stentグラフト

図. 留置後のstentグラフトの比較

このデバイスは 2009 年に CE マークを取得以来既に 1500 例以上が使用されており、従来のデバイスでは対応不可能であった症例を多数含む症例に対し施行され良好な初期成績を示している。

| | | | |
|--|--|---|---|
| <p>高度医療申請様式第3号</p> <p>5. <u>被験者の適格基準及び選択方法</u></p> | <p><u>選択基準:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. (省略) 2. 大動脈解離の病態として以下のいずれかを満たす <ol style="list-style-type: none"> a. 破裂 b. 臓器還流障害 c. 解離大動脈の最大径 40mm 以上 d. 急速な解離腔の拡大(5mm/年以上) e. Partial thrombosis f. 持続する疼痛 g. コントロール困難な高血圧 | <p><u>選択基準:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 3. (省略) 4. 大動脈解離の病態として以下のいずれかを満たす <ol style="list-style-type: none"> a. 破裂 b. 臓器灌流障害 c. 解離大動脈の最大径 40mm 以上 d. 急速な解離腔の拡大(5mm/年以上) e. Partial thrombosis f. 持続する疼痛 g. コントロール困難な高血圧 | <p>漢字記載の誤記があったため、「還流」を「灌流」と訂正した。</p> |
| <p>高度医療申請様式第3号</p> <p>6. <u>治療計画</u></p> <p>1) 患者の登録</p> | <p>必要な規制当局の承認及び施設の承認を得た上で臨床試験の被験者登録を開始する。各被験者には、胸腹部から骨盤までのスパイラルCT血管造影(CTA)を実施し、斜位、矢状断、及び冠状断の再構築像によって大動脈の形態及び血管特性を評価する。胸部下行大動脈瘤の詳細な評価には補助的なX線検査法を用いる。</p> <p><u>「5. 被験者の適格基準及び選択方法」に記載の「選択基準/除外基準」に則りのとおり患者に対し、本研究の目的、方法及び被験者保護に関する事項等を説明し、文書により同意を取得し、本研究に登録する。</u></p> <p>ステントグラフト内挿術前のスクリーニング/ベースライン評価を以下の項目について実施する。収集されたデータは全て、被験者の CRF に記入される。</p> <p>(中略)</p> <p><u>治験責任医師が試験群への登録適格者を判定する。登録適格者と判定した被験者には、その旨を伝え、臨床試験に関するリスク、便益、必要なフォローアップ手順などを十分に説明した上で被験者又は被験者の法的代理人の同意を得る。</u></p> <p><u>臨床試験への被験者登録は試験デバイスのデリバリ</u></p> | <p>必要な規制当局の承認及び施設の承認を得た上で臨床試験の被験者登録を開始する。<u>「5. 被験者の適格基準及び選択方法」に記載の「選択基準/除外基準」に則って被験者を選定し、本研究の目的、方法、被験者保護に関する事項、本研究に伴うリスク、便益、及び必要なフォローアップ手順などを十分に説明した上で、文書により被験者又は被験者の法的代理人の同意を得る。</u>各被験者には、胸腹部から骨盤までのスパイラル CT 血管造影(CTA)を実施し、斜位、矢状断、及び冠状断の再構築像によって大動脈の形態及び血管特性を評価する。胸部下行大動脈瘤の詳細な評価には補助的なX線検査法を用いる。<u>画像診断は、データセンターの再確認を受ける。その他、ステントグラフト内挿術前のスクリーニング/ベースライン評価を以下の項目について実施する。収集されたデータは全て、被験者の CRF に記入される。</u></p> <p>(中略)</p> <p><u>実施責任医師が試験群への登録適格者を判定する。本試験への被験者登録は試験デバイスのデリバリーカテーテルを血管系へ挿入した時点とする。本試験参加への同意があっても、試験デバイスによる治療を受けない被験者は試験へ登録しない。アクセス失敗例は試験中止とする。</u></p> | <p>患者の登録手順を明確化するため、記載を整備した。また、実施責任医師、試験デバイス等、表記を統一した。</p> |

| | | | |
|--|---|---|---|
| | <p>ーカテーテルを血管系へ挿入した時点とする。<u>臨床試験</u>への同意があっても、<u>CTAG</u>による治療を受けない被験者は試験へ登録しない。アクセス失敗例は試験中止とする。</p> | | |
| <p>高度医療申請様式第3号 7.有効性及び安全性の評価 <u>主要エンドポイント、副次的エンドポイント</u></p> | <p>主要エンドポイント 1) 有効性評価 ・術後6ヶ月における大動脈リモデリング率 ・術後6ヶ月における偽腔血栓化率 副次的エンドポイント 1) 有効性評価 ・術後6ヶ月における大動脈イベント回避率 2) 安全性評価 ・術後6ヶ月における大動脈関連死亡回避率 ・術後6ヶ月における主要有害事象回避率</p> | <p>主要エンドポイント 1) 有効性評価 ・術後6ヶ月における大動脈リモデリング率 2) 安全性評価 <u>・術後30日における死亡及び主要合併症発生率</u> 副次的エンドポイント 1) 有効性評価 ・術後6ヶ月における大動脈イベント回避率 <u>・術後6ヶ月における偽腔血栓化率</u> 2) 安全性評価 ・術後6ヶ月における大動脈関連死亡回避率 ・術後6ヶ月における主要有害事象回避率</p> | <p>主要エンドポイントに安全性評価を追加し、主要エンドポイントとしていた「術後6か月における偽腔血栓化率」を副次的エンドポイントに変更した。</p> |
| <p>高度医療申請様式第3号 7-2. 予定の試験期間及び症例数</p> | <p>…(一部省略)本研究の有効解析対象症例は、<u>臨床事象判定委員会</u>によって非手技関連かつ非心臓関連の死亡と判定された症例、あるいは中止症例(ステントグラフト未留置症例含む)を除き、6ヶ月の観察期間を満了した症例としている。本研究では<u>有効性解析症例</u>を必要症例数とし、各期間で20例とした。いずれの期間においても、必要症例数の20例が見込めた時点、または予定症例数の25症例に対し手技が実施された時点で、当該期間の登録を中断し経過観察を行う。ただし、経過観察中に追跡可能症例が20例未満となった場合には症例登録を速やかに再開する。</p> | <p>…(一部省略)本研究の有効解析対象症例は、<u>効果安全性評価委員会</u>によって非手技関連かつ非心臓関連の死亡と判定された症例、あるいは中止症例(ステントグラフト未留置症例含む)を除き、6ヶ月の観察期間を満了した症例としている。本研究では<u>主要エンドポイントとなる有効性及び安全性解析症例</u>を必要症例数とし、各期間で20例とした。いずれの期間においても、必要症例数の20例が見込めた時点、または予定症例数の25症例に対し手技が実施された時点で、当該期間の登録を中断し経過観察を行う。ただし、経過観察中に追跡可能症例が20例未満となった場合には症例登録を速やかに再開する。</p> | <p>誤記を訂正した。また、主要エンドポイントに安全性評価を追加したことに伴い、記載を整備した。</p> |

(設定根拠)

本研究は前向き非無作為化多施設共同臨床研究である。主要エンドポイントは……(一部省略)

これらの計算から、各グループ 20 例が 6ヶ月後に解析可能であれば統計学的検出力は十分であると考えられ、各グループの必要症例数を 20 例と設定した。

(設定根拠)

本研究は前向き非無作為化多施設共同臨床研究である。有効性主要エンドポイントは……(一部省略)

安全性主要エンドポイントは、「術後 30 日における死亡及び主要合併症発生率」と設定した。本研究では、JapanSCORE 成績に基づいて設定した「外科治療における予測術後 30 日における死亡及び主要合併症発生率 30%」と比較し、本研究結果が 30%を下回った場合に安全と見なしている。大阪大学にてステントグラフト治療が行われた過去 41 例の「合併症併発(= complicated)急性 B 型解離」患者の 30 日以内における死亡及び主要合併症発生率は 13.0%であったのに対し、「JapanSCORE による外科治療の予測 30 日における死亡及び主要合併症発生率」は 44.8%であった。また同様に、過去 112 例の「破裂リスク因子を持つ慢性 B 型解離」に対するステントグラフト治療患者の 30 日以内における死亡及び主要合併症発生率は 9.0%であったのに対し、「JapanSCORE による外科治療の予測 30 日における死亡及び主要合併症発生率」は 25.8%であった。これらのデータに基づき、本研究においては 20%:80%の割合で登録される急性期症例と慢性期症例の比率を考慮した場合、当研究対象患者の「JapanSCORE による外科治療の予測 30 日における死亡及び主要合併症発生率」= 30%、「ステントグラフト治療の予測 30 日における死亡及び主要合併症発生率」= 12%との仮説が成立すると考えられる。ここで「ステントグラフト治療の予測 30 日における死亡及び主要合併症発生率」が「JapanSCORE による外科治療の予測 30 日における死亡及び主要合併症発生率」の推定値である 30%を下回ることを検出力 95%且つ有意水準(α) 5%の片側二項検定で証明するためには 45 例が必要となる。

有効性主要エンドポイント及び安全性主要エンドポイントに基づくこれらの計算から、各グループ 20 例が 6ヶ月後に解

主要エンドポイントに安全性評価を追加したことに伴い、記載を整備し、且つ安全性評価における症例数の設定根拠を追加した。

| | | | |
|---|--|---|-----------------------------------|
| | | <p>析可能であれば、観察脱落率を考慮しても、統計学的検出力は十分であると考えられ、各グループの必要症例数を20例と設定した。</p> | |
| <p>高度医療申請様式第3号 8.モニタリング体制及び実施体制</p> | <p>高度医療の実施機関として施行技術の有効性及び安全性について患者への十分な説明等及び同意のもと慎重かつ適切に行い、詳細については高度医療申請書様式第3号の高度医療実施計画(6)に記載の治療計画に従って実施する。 本臨床試験における安全性評価体制は以下に示すとおりである。</p> <p>1. <u>被験者の安全性の確保についての基本的事項</u> 被験者の安全性を確保するために、責任者及び分担者は、以下の基本的事項を遵守する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>責任医師又は分担医師は、被験者の選択基準及び除外基準を遵守する。</u> 2) <u>被験者が本研究の責任医師と分担医師以外の医師の治療を受ける場合には、本研究に参加していること及び本研究の内容を当該医師に通知する。</u> 3) <u>本研究終了後も出来る限り長期にわたって診察を行い、有害事象の発現の有無について注意を払う。</u> 4) <u>被験者が健康状態の異常を感じた場合には直ちに責任医師及び分担医師に連絡するよう指導する。</u> 5) <u>責任医師又は分担医師は、被験者に有害事象が生じ、治療が必要であると認めるときは、その旨を当該患者に伝え、適切な医療を提供する。</u> <p>2. <u>有害事象発現時の対応</u></p> | <p>高度医療の実施機関として施行技術の有効性及び安全性について患者への十分な説明等及び同意のもと慎重かつ適切に行い、詳細については高度医療申請書様式第3号の高度医療実施計画(6)に記載の治療計画に従って実施する。 本研究のモニタリング体制及び実施体制について以下に示す。</p> <p>1) <u>モニタリング部門</u> モニタリングは、開発業務受託機関(CRO)に業務委託する。本研究が適正に実施されていることを確認するため、モニターは、本研究の進捗状況並びに本研究が実施計画に従って行われているかについてモニタリングを行う。被験者の登録状況についても管理を行う。</p> <p>2) <u>データマネジメント部門</u> データマネジメントは、CROに業務委託する。モニターが回収した症例報告書について、記載漏れや記載データに矛盾が無いことを確認し、データベースへの入力を行う。効果安全性評価委員会開催時には、使用する評価用資料の作成を行う。</p> <p>3) <u>効果安全性評価委員会</u> 本研究期間中に得られた成績を定期的に評価し、本研究の継続の妥当性について助言を行う。また本研究中に発生した死亡の因果関係を判定し、解析対象症例を特定する。</p> <p>4) <u>データセンター</u> データセンターを設置し、画像診断による被験者の適格性再確認、及び画像解析を実施する。 これらの実施体制に基づき、以下の手順に従って本研究</p> | <p>モニタリング体制及び実施体制について記載を整備した。</p> |

| | | | |
|--|---|---|--|
| | <p>1) <u>有害事象の発現に際しては、適切な救急処置を施し、被験者の安全の確保に留意し、専門医師による診断を受けることにより原因究明に努める。被験者の臨床研究参加中及びその後を通じて、臨床問題となる臨床研究に関連した重大な有害事象に対して十分な医療措置を講じる。</u></p> <p>2) <u>責任医師は、症例報告書に種類、発現日、程度、重篤か否か、経過及び臨床研究との因果関係等を記載する。また、発生した有害事象、特に本臨床研究との因果関係が否定できない事象については、可能な限り追跡調査を行う。</u></p> <p>3) <u>重篤な有害事象発生時の報告</u></p> <p>(1) <u>重篤な有害事象の定義</u> <u>重篤な有害事象の定義は、「高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について」(平成21年3月31日 医政発第0331021号)に従う。</u></p> <p>(2) <u>報告の流れ</u> <u>重篤な有害事象が認められた場合は、大阪大学医学部附属病院 未来医療臨床研究「有害事象発現時の対応に関する手順書」(以下「有害事象手順書」と記す。)に従い病院長に報告し、当該臨床研究との因果関係や臨床研究継続の可否などについて未来医療臨床研究審査・評価委員会の審議を受け、必要と認められた場合は臨床研究を中止する。さらに、高度医療に関連する予期しない重篤な有害事象及び不具合等が生じた場合、病院長は厚生労働大臣に報告する。臨床研究期間のみならず臨床研究終了後の追跡調査において「重大な出来事」が明らかになった場合も厚生労働大臣への報告を行う。</u></p> | <p>を実施する。</p> <p>①<u>本研究実施基準への適合確認</u> <u>本研究における実施医師及び実施医療機関は、本研究の実施要件として定める本研究実施基準を満たすことを証するため、ステントグラフト実施基準管理委員会が発行する証明書¹の写しを本研究責任医師に提出する。</u></p> <p>②<u>患者の適格性判定及び登録</u> <u>実施医療機関において、選択基準・除外基準に従って被験者の適格性判定を行う。画像診断についてはデータセンターの再確認を受ける。実施責任医師が最終判定を行い、適格と判定された被験者を仮登録する。本研究機器を血管系に挿入した時点で被験者の登録が行われる。被験者登録状況は、モニタリング部門が管理する。</u></p> <p>③<u>フォローアップ</u> <u>治療を完了し、実施計画に基づいてフォローアップを実施する。モニタリング部門は、本研究の進捗状況及び試験計画に従って適切にフォローアップされていることを確認する。</u></p> <p>④<u>有害事象発現時の対応</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>有害事象が認められた場合は、適切な処置を施し、被験者の安全の確保に努める。</u> ・ <u>重篤な有害事象等が認められた場合は、大阪大学医学部附属病院 未来医療臨床研究「有害事象発現時の対応に関する手順書」(以下「有害事象手順書」と記す。)に従い病院長に報告し、当該臨床研究との因果関係や臨床研究継続の可否などについて未来医療臨床研究審査・評価委員会の審議を受け、必要と認められた場合は臨床研究を中止する。</u> ・ <u>「高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について」(平成21年3月31日 医政発第0331021号)に従って、安全性報告及び健康危険情報に関する報告を行う。</u> | |
|--|---|---|--|

| | | | |
|---|---|---|--------------------------------------|
| | | <p>・高度医療に関連する予期しない重篤な有害事象及び不具合等が生じた場合には、厚生労働大臣に報告すると共に、モニタリング部門に報告し、モニターは全ての実施医療機関の実施責任医師に情報提供を行う。実施責任医師は、必要な関係者に情報提供を行う。</p> <p>⑤効果安全性評価委員会 定期的に効果安全性評価委員会を開催し、進捗状況の確認、及び継続の妥当性に関する助言を受ける。定期的な進捗状況及び得られた成績は、効果安全性評価委員会の結果と共に、モニターが全ての実施医療機関に情報提供を行う。</p> <p>⑥画像診断、データマネジメント及び統計解析 データマネジメントはCROが実施し、申請医療機関が統計解析を行う。画像診断は、データセンターが独立して評価する。解析結果及び画像診断結果に基づき、研究報告書を作成する。</p> | |
| 高度医療申請様式第3号 <u>10.試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法</u> | 責任医師 | 実施責任医師 | 表記を統一するため、記載を整備した。 |
| 高度医療申請様式第5号 適応症: | <u>Stanford B型大動脈解離症例で偽腔内に血流が残存し、破裂や臓器還流障害をもつ合併症併発例、もしくは遠隔期拡大・破裂リスクが高いと判断される症例。</u> | <u>保存的治療が困難であるStanford B型解離性大動脈瘤</u> | 対象患者を明確化するため、記載を整備した。 |
| 高度医療申請様式第5号 内容: | 主要評価項目は、術後6ヶ月におけるリモデリング率及び偽腔血栓化率とし、副次的な評価として、主要有害事象回避率、動脈瘤関連死亡回避率、大動脈イベント回避率を検証する。 | 主要評価項目は、術後6ヶ月におけるリモデリング率及び術後30日における死亡及び主要合併症発生率とし、副次的な評価として、主要有害事象回避率、動脈瘤関連死亡回避率、大動脈イベント回避率、偽腔血栓化率を検証する。 | 主要エンドポイント及び副次的エンドポイントの変更に伴い、記載を整備した。 |

以上

日付 2012年2月13日

所属、氏名 大阪大学医学部附属病院心臓血管外科

倉谷 徹、島村 和男

申請課題名: 解離性大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術

文書名: 研究実施計画書

新旧対照表

| 変更箇所 | 変更前 | 変更後 | 変更理由 |
|------------|--|--|--|
| P5 評価項目 | 主要エンドポイント ・術後 6 ヶ月における大動脈リモデリング率 ・術後 6 ヶ月における偽腔血栓化率 副次的エンドポイント 〔安全性に関する副次的エンドポイント〕 ・術後 6 カ月における大動脈関連死亡回避率 ・術後 6 カ月における主要有害事象回避率 〔有効性に関する副次的エンドポイント〕 ・術後 6 ヶ月における大動脈イベント回避率 | 主要エンドポイント 〔有効性に関する主要エンドポイント〕 ・術後 6 ヶ月における大動脈リモデリング率 〔安全性に関する主要エンドポイント〕 ・術後 30 日における死亡及び主要合併症発生率 副次的エンドポイント 〔有効性に関する副次的エンドポイント〕 ・術後 6 ヶ月における大動脈イベント回避率 ・術後 6 ヶ月における偽腔血栓化率 〔安全性に関する副次的エンドポイント〕 ・術後 6 カ月における大動脈関連死亡回避率 ・術後 6 カ月における主要有害事象回避率 | 主要エンドポイントの追加、及び主要エンドポイントから副次的エンドポイントへの変更に伴い、記載を整備した。 |

| | | | |
|--|---|--|------------------------------|
| <p>P7 手術施行までの フローチャート</p> | | | <p>登録手順等を見直し、記載を整備した。</p> |
| <p>P8 研究実施計画の背景 A)大動脈解離 (Stanford B型)の病態</p> | <p>(省略) 急性期症状としては突然発症する激しい胸痛・背部痛が典型的には認められるが、解離の進展に伴い大動脈破裂や主要臓器を還流する動脈閉塞を来すことがある</p> | <p>(省略) 急性期症状としては突然発症する激しい胸痛・背部痛が典型的には認められるが、解離の進展に伴い大動脈破裂や主要臓器を灌流する動脈閉塞を来すことがある</p> | <p>漢字誤記を訂正した。</p> |
| <p>P10 2.2 対象</p> | <p>Stanford B 型大動脈解離症例で偽腔内に血流が残存し、破裂や臓器還流障害をもつ合併症併発例、もしくは急速な偽腔拡大、最大径 40mm 以上、部分血栓閉塞型など遠隔期拡大・破裂リスクが高いと判断される症例。</p> | <p>保存的治療が困難である Stanford B 型解離性大動脈瘤の患者を対象とする。</p> | <p>対象患者を明確化するため、記載を整備した。</p> |
| <p>P10 2.2.2 選択基準</p> | <p>2.2.2 選択基準</p> | <p>2.2.2 選択基準</p> | <p>漢字誤記を訂正した。</p> |

| | 2. 大動脈解離の病態として以下のいずれかを満たす。 a.破裂 b.臓器還流障害 | 2. 大動脈解離の病態として以下のいずれかを満たす。 a.破裂 b.臓器灌流障害 | |
|-----------------------|--|--|---|
| P13 2.3 主要エンドポイント | <p>(1)有効性評価</p> <ul style="list-style-type: none"> ・術後 6 ヶ月における大動脈リモデリング率 <p>ステントグラフト挿入 6 ヶ月後における、大動脈リモデリングを達成した症例数の有効性解析対象集団に対する割合として大動脈リモデリング達成率を算出する。大動脈リモデリングは、手技後 6 ヶ月に得た造影 CT 検査にて判定する。即ち、大動脈リモデリングの達成とは、ステントグラフトによるエントリー閉鎖によってステントグラフト末梢レベルにおける真腔の拡大(20%以上)および偽腔の退縮(20%以上)が得られる状態と定義され、下記の図の如く計測する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・術後 6 ヶ月における偽腔血栓化率 <p><u>偽腔血栓化率は、ステントグラフト挿入部中央での偽腔血栓化を達成した症例数の有効解析集団に対する割合として算出する。その際、併せて偽腔血栓化達成率の 95%信頼区間を算出する。</u></p> | <p>(1)有効性評価</p> <ul style="list-style-type: none"> ・術後 6 ヶ月における大動脈リモデリング率 <p>ステントグラフト挿入 6 ヶ月後における、大動脈リモデリングを達成した症例数の有効性解析対象集団に対する割合として大動脈リモデリング達成率を算出する。大動脈リモデリングは、手技後 6 ヶ月に得た造影 CT 検査にて判定する。即ち、大動脈リモデリングの達成とは、ステントグラフトによるエントリー閉鎖によってステントグラフト末梢レベルにおける真腔の拡大(20%以上)および偽腔の退縮(20%以上)が得られる状態と定義され、下記の図の如く計測する。</p> <p>(2)安全性評価</p> <ul style="list-style-type: none"> ・術後 30 日における死亡及び主要合併症発生率 <p><u>術後 30 日以内に死亡及び/又は主要合併症を発生した被験者の割合を算出し、JapanSCORE 成績に基づいて設定した「外科治療における予測術後 30 日における死亡及び主要合併症発生率 30%」と比較する。</u></p> | <p>主要エンドポイントの追加、及び主要エンドポイントから副次的エンドポイントへの変更に伴い、記載を整備した。</p> |
| P14 2.4 副次的エンドポイント | <p>(1)有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・術後 6 ヶ月における大動脈関連死亡回避率 <p>有効解析対象集団を対象として、Kaplan-Meier 法により大動脈関連死亡回避率曲線を作成し算出する。大動脈関連死亡とは大動脈関連有害事象(有害事象を参照)を原因とする死亡を指す。</p> | <p>(1)有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・術後 6 ヶ月における大動脈関連死亡回避率 <p>有効解析対象集団を対象として、Kaplan-Meier 法により大動脈関連死亡回避率曲線を作成し算出する。大動脈関連死亡とは大動脈関連有害事象(有害事象を参照)を原因とする死亡を指す。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・術後 6 ヶ月における偽腔血栓化率 <p><u>偽腔血栓化率は、ステントグラフト挿入部中央での偽腔血栓化を達成した症例数の有効解析集団に対する割合として算出する。その際、併せて偽腔血栓化達成率の 95%信頼区間を算出する。</u></p> | <p>主要エンドポイントの追加、及び主要エンドポイントから副次的エンドポイントへの変更に伴い、記載を整備した。</p> |

| | | | |
|---------------------------|--|--|---|
| <p>P14 2.5 予定被験者数</p> | <p>(省略) 本研究は前向き非無作為化多施設共同臨床研究である。主要エンドポイントは「手技施行後 6 ヶ月における大動脈リモデリング」と設定しており、……(中略)</p> <p>これらの計算から、各グループ 20 例が 6 ヶ月後に解析可能であれば統計学的検出力は十分であると考えられ、各グループの必要症例数を 20 例と設定した。</p> <p>上記主要仮説の証明以外に、以下の検定も必要に応じて施行され、より詳細な ERD 期間の解析も可能となる。 グループ A 対 グループ C グループ A 対 グループ B グループ B 対 グループ C グループ C 対 グループ D</p> <p>また、サブ解析として、各グループ間の定量的比較を行うことにより、その遠隔期リモデリングの特徴を検討することが可能である(ANOVA による真腔増大および偽腔減少の解析など)。</p> | <p>(省略) 本研究は前向き非無作為化多施設共同臨床研究である。 <u>①有効性主要エンドポイント</u> <u>有効性主要エンドポイントは「手技施行後 6 ヶ月における大動脈リモデリング」と設定しており、……(中略)</u></p> <p>上記主要仮説の証明以外に、以下の検定も必要に応じて施行され、より詳細な ERD 期間の解析も可能となる。 グループ A 対 グループ C グループ A 対 グループ B グループ B 対 グループ C グループ C 対 グループ D</p> <p>また、サブ解析として、各グループ間の定量的比較を行うことにより、その遠隔期リモデリングの特徴を検討することが可能である(ANOVA による真腔増大および偽腔減少の解析など)。</p> <p><u>②安全性主要エンドポイント</u> <u>安全性主要エンドポイントは、「術後 30 日における死亡及び主要合併症発生率」と設定した。本研究では、JapanSCORE 成績に基づいて設定した「外科治療における予測術後 30 日における死亡及び主要合併症発生率 30%」と比較し、本研究結果が 30%を下回った場合に安全と見なしている。大阪大学にてステントグラフト治療が行われた過去 41 例の「合併症併発(= complicated)急性 B 型解離」患者の 30 日以内における死亡及び主要合併症発生率は 13.0%であったのに対し、「JapanSCORE による外科治療の予測 30 日以内における死亡及び主要合併症発生率」は 44.8%であった。また同様に、過去 112 例の「破裂リスク因子を持つ慢性 B 型解離」に対するステントグラフト治療患者の 30 日以内における死亡及び主要合併症発生率は 9.0%であったのに対し、「JapanSCORE による外科治療の予測 30 日以内における死亡及び主要合併症発生率」は 25.8%であった。これらのデータに基づき、本研究においては 20%:80%の割合で登録が見込まれる急性期症例と慢性期症例の比率を考慮した場合、当研究対象患者の「JapanSCORE による外科治療の予測 30 日以内における死亡及び主要合併症発</u></p> | <p>主要エンドポイントから副次的エンドポイントへの変更に伴い、設定根拠の記載を整備した。</p> |
|---------------------------|--|--|---|

| | | | |
|-------------------------|---|---|---|
| | | <p>生率」=30%、「ステントグラフト治療の予測 30 日以内における死亡及び主要合併症発生率」=12%との仮説が成立すると考えられる。ここで「ステントグラフト治療の予測 30 日以内における死亡及び主要合併症発生率」が「JapanSCORE による外科治療の予測 30 日以内における死亡及び主要合併症発生率」の推定値である 30%を下回ることを検出力 95%且つ有意水準(α) 5%の片側二項検定で証明するためには 45 例が必要となる。</p> <p>これらの計算から、各グループ 20 例が 6 ヶ月後に解析可能であれば統計学的検出力は十分と考えられ、各グループの必要症例数を 20 例と設定した。</p> | |
| <p>P16 2.6 調査項目</p> | <p>以下に従って、適切な時期に下記の調査を行う。</p> <p>(1)患者の登録</p> <p>必要な規制当局の承認及び施設の承認を得た上で臨床試験の被験者登録を開始する。各被験者には、<u>胸腹部から骨盤までのスパイラル CT 血管造影(CTA)を実施し、斜位、矢状断、及び冠状断の再構築像によって大動脈の形態及び血管特性を評価する。胸部下行大動脈瘤の詳細な評価には補助的な X 線検査法を用いる。</u></p> <p><u>「2.2.2 選択基準」及び「2.2.3 除外基準」に則り、患者に対し、本研究の目的、方法及び被験者保護に関する事項等を説明し、文書により同意を取得し、本研究に登録する。</u></p> <p>ステントグラフト内挿術前のスクリーニング/ベースライン評価を以下の項目について実施する。収集されたデータは全て、被験者の CRF に記入される。</p> <p>研究責任医師が試験群への登録適格者を判定する。<u>登録適格者と判定した被験者には、その旨を伝え、臨床試験に関するリスク、便益、必要なフォローアップ手順などを十分に説明した上で被験者又は被験者の法的代理人の同意を得る。</u></p> <p><u>臨床試験への被験者登録は試験デバイスのデリバリーカテーテルを血管系へ挿入した時点とする。臨床試験への同意があっても、CTAG による治療を受けない被験者は試験へ登録しない。アクセス失敗例は試験中止とする。</u></p> | <p>以下に従って、適切な時期に下記の調査を行う。</p> <p>(1)患者の登録</p> <p>必要な規制当局の承認及び施設の承認を得た上で臨床試験の被験者登録を開始する。</p> <p><u>「2.2.2 選択基準」及び「2.2.3 除外基準」に則って被験者を選定し、本研究の目的、方法、被験者保護に関する事項、本研究に伴うリスク、便益、及び必要なフォローアップ手順などを十分に説明した上で、文書により被験者又は被験者の法的代理人の同意を得る。各被験者には、胸腹部から骨盤までのスパイラル CT 血管造影(CTA)を実施し、斜位、矢状断、及び冠状断の再構築像によって大動脈の形態及び血管特性を評価する。胸部下行大動脈瘤の詳細な評価には補助的な X 線検査法を用いる。画像診断は、データセンターの再確認を受ける。その他、ステントグラフト内挿術前のスクリーニング/ベースライン評価を以下の項目について実施する。収集されたデータは全て、被験者の CRF に記入される。</u></p> <p>研究責任医師が試験群への登録適格者を判定する。本試験への被験者登録は試験デバイスのデリバリーカテーテルを血管系へ挿入した時点とする。本試験参加への同意があっても、試験デバイスによる治療を受けない被験者は試験へ登録しない。アクセス失敗例は試験中止とする。</p> | <p>患者の登録手順を明確化するため、記載を整備した。また、実施責任医師、試験デバイス等、表記を統一した。</p> |

| | | | |
|--|--|--|---|
| | <p>(中略)</p> <p>(2) 治療評価</p> <p>手技は、X線透視下または血管造影下で施行される。本試験機器の留置に関する方法は取り扱い説明書を参照すること。全てのデータは、被験者のCRFに記録される。収集するデータは以下の項目を含む。</p> | <p>(中略)</p> <p>(2) 治療評価</p> <p>手技は、X線透視下または血管造影下で施行される。本試験デバイスの留置に関する方法は取り扱い説明書を参照すること。全てのデータは、被験者のCRFに記録される。収集するデータは以下の項目を含む。</p> | |
| <p>P23</p> <p>4.登録、手技、及びフォローアップ</p> <p>4.1. 被験者の登録とフォローアップ</p> <p>4.1.1 登録</p> | <p>必要な規制当局の承認及び施設の承認を得た上で臨床試験の被験者登録を開始する。各被験者には、治療前に胸腹部から骨盤までのスパイラルCT血管造影(CTA)を実施し、斜位、矢状断、及び冠状断の再築像によって大動脈の形態及び血管特性を評価する(撮像ガイドライン参照)。胸部下行大動脈瘤の詳細な評価には補助的な X 線検査法を用いる。身体検査を実施し、選択/除外基準、既往歴、SVS 及び ASA ガイドラインに従った被験者のリスクステータス、血圧、併用薬、クレアチニン濃度などを評価する。</p> <p>研究責任医師が試験群への登録適格者を判定する。登録適格者と判定した被験者には、その旨を伝え、臨床試験に関するリスク、便益、必要なフォローアップ手順などを十分に説明した上で被験者又は被験者の法的代理人の同意を得る(同意書の具体例については臨床試験同意説明テンプレートを参照)。</p> <p>臨床試験への被験者登録は試験デバイスのデリバリーカテーテルを血管系へ挿入した時点とする。臨床試験への同意があっても、CTAG による治療を受けない被験者は試験へ登録しない。アクセス失敗例は試験中止とする。</p> | <p>必要な規制当局の承認及び施設の承認を得た上で臨床試験の被験者登録を開始する。各被験者に対し、本研究の目的、方法、被験者保護に関する事項、本研究に伴うリスク、便益、及び必要なフォローアップ手順などを十分に説明した上で、文書により被験者又は被験者の法的代理人の同意を得る(同意書の具体例については臨床試験同意説明テンプレートを参照)。被験者には、治療前に胸腹部から骨盤までのスパイラル CT 血管造影(CTA)を実施し、斜位、矢状断、及び冠状断の再築像によって大動脈の形態及び血管特性を評価する(撮像ガイドライン参照)。胸部下行大動脈瘤の詳細な評価には補助的な X 線検査法を用いる。画像診断については、データセンターの再確認を受ける。身体検査を実施し、選択/除外基準、既往歴、SVS 及び ASA ガイドラインに従った被験者のリスクステータス、血圧、併用薬、クレアチニン濃度などを評価する。各施設における実施責任医師が試験群への登録適格者を判定する。本試験への被験者登録は試験デバイスのデリバリーカテーテルを血管系へ挿入した時点とする。本試験参加への同意があっても、試験デバイスによる治療を受けない被験者は試験へ登録しない。アクセス失敗例は試験中止とする。</p> | <p>患者の登録手順を明確化するため、記載を整備した。また、実施責任医師、試験デバイス等、表記を統一した。</p> |

| | | | |
|--|--|--|---|
| <p>P37 8. 統計解析に関する記載 8.1 主要エンドポイント</p> | <p>術後6ヶ月におけるグループA+Bの大動脈リモデリング達成率($\pi_{A,B}$)がグループC+Dの大動脈リモデリング達成率($\pi_{C,D}$)を上回ることを$\alpha=0.05$のχ^2乗検定で検証する。大動脈リモデリング達成率は大動脈リモデリングを達成した症例数の有効性解析対象集団に対する割合として算出される。 偽腔血栓化率は、ステントグラフト挿入部中央での偽腔血栓化を達成した症例数の有効解析集団に対する割合として算出する。その際、併せて偽腔血栓化達成率の95%信頼区間を算出し考察を行う。 また、適宜必要なサブ解析を行い、遠隔期リモデリングの特徴を検討する。</p> | <p>(1) 有効性評価 大動脈リモデリング達成率については、術後6ヶ月におけるグループA+Bの大動脈リモデリング達成率($\pi_{A,B}$)がグループC+Dの大動脈リモデリング達成率($\pi_{C,D}$)を上回ることを$\alpha=0.05$のχ^2乗検定で検証する。大動脈リモデリング達成率は大動脈リモデリングを達成した症例数の有効性解析対象集団に対する割合として算出される。偽腔血栓化率は、ステントグラフト挿入部中央での偽腔血栓化を達成した症例数の有効解析集団に対する割合として算出する。その際、併せて偽腔血栓化達成率の95%信頼区間を算出し考察を行う。また、適宜必要なサブ解析を行い、遠隔期リモデリングの特徴を検討する。 (2) 安全性評価 術後30日以内における死亡及び主要合併症発生率は、JapanSCORE成績に基づいて設定した「外科治療における予測術後30日における死亡及び主要合併症発生率30%」と比較し、本研究結果が30%を下回ることを検出力95%且つ有意水準(α)5%の片側二項検定で検証する。</p> | <p>主要エンドポイントから副次的エンドポイントへの変更に伴い記載を整備した。</p> |
| <p>P37 8.2 副次的エンドポイント</p> | <p>有効性の副次的エンドポイントである術後6ヶ月における大動脈関連死亡回避率はKaplan-Meier法により算出する。 同じく、安全性の副次的エンドポイントである術後6ヶ月における大動脈イベント回避率および術後6ヶ月における主要有害事象回避率についてもKaplan-Meier法により算出する。</p> | <p>有効性の副次的エンドポイントである術後6ヶ月における大動脈関連死亡回避率はKaplan-Meier法により算出する。 同じく、安全性の副次的エンドポイントである術後6ヶ月における大動脈イベント回避率および術後6ヶ月における主要有害事象回避率についてもKaplan-Meier法により算出する。 偽腔血栓化率は、ステントグラフト挿入部中央での偽腔血栓化を達成した症例数の有効解析集団に対する割合として算出する。その際、併せて偽腔血栓化達成率の95%信頼区間を算出し考察を行う。また、適宜必要なサブ解析を行い、遠隔期リモデリングの特徴を検討する。</p> | <p>主要エンドポイントから副次的エンドポイントへの変更に伴い記載を整備した。</p> |

| | | | |
|-------------------------------|---|---|----------------------------------|
| <p>P38 9.モニタリングに関する記載</p> | <p>3.重篤な有害事象発生時の報告</p> <p>①重篤な有害事象の定義重篤な有害事象の定義は、「高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について」(平成21年3月31日 医政発第0331021号)に従う。</p> <p>②報告の流れ 重篤な有害事象が認められた場合は、各実施医療機関の手順に従い病院長に報告し、当該臨床研究との因果関係や臨床研究継続の可否などについて倫理委員会の審議を受け、必要と認められた場合は臨床研究を中止する。また必要に応じて他の研究実施医療機関等への周知を行う。さらに、高度医療に関連する予期しない重篤な有害事象及び不具合等が生じた場合、病院長は厚生労働大臣に報告する。臨床研究期間のみならず臨床研究終了後の追跡調査において「重大な出来事」が明らかになった場合も厚生労働大臣への報告を行う。</p> | <p>3.重篤な有害事象発生時の報告</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象が認められた場合は、適切な処置を施し、被験者の安全の確保に努める。 ・重篤な有害事象等が認められた場合は、大阪大学医学部附属病院 未来医療臨床研究「有害事象発現時の対応に関する手順書」(以下「有害事象手順書」と記す。)に従い病院長に報告し、当該臨床研究との因果関係や臨床研究継続の可否などについて未来医療臨床研究審査・評価委員会の審議を受け、必要と認められた場合は臨床研究を中止する。 ・「高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について」(平成21年3月31日 医政発第0331021号)に従って、安全性報告及び健康危険情報に関する報告を行う。 ・高度医療に関連する予期しない重篤な有害事象及び不具合等が生じた場合には、厚生労働大臣に報告すると共に、モニタリング部門に報告し、モニターは全ての実施医療機関の実施責任医師に情報提供を行う。実施責任医師は、必要な関係者に情報提供を行う。 <p>モニタリングは、開発業務受託機関(CRO)に業務委託する。本研究が適正に実施されていることを確認するため、モニターは、本研究の進捗状況並びに本研究が実施計画に従って行われているかについてモニタリングを行う。モニターは、症例報告書の記載内容が適切であることを確認するために、直接閲覧によって原資料等との照合を行う。</p> | <p>モニタリングに関する記載を見直し、記載を整備した。</p> |
| <p>P.40 13.2 研究分担医師</p> | <p>吉田 卓矢(大阪大学医学部附属病院心臓血管外科、医員)</p> | <p>阪本 朋彦(大阪大学医学部附属病院心臓血管外科、医員)</p> | <p>研究分担医師の削除と追加に伴い、記載を整備した。</p> |
| <p>P40 13.6 開発業務受託機関</p> | <p>なし</p> | <p>モニタリング、及びデータマネジメントを開発業務受託機関に業務委託する。</p> | <p>実施体制の記載を整備した。</p> |

| | | | |
|-------------------------------|-----------|--|----------------------------|
| <p>P40 14.個人情報 保護</p> | <p>なし</p> | <p>14.個人情報の保護 被験者の記録はすべて、適用される法律及び規制に基づいて機密情報として取り扱う。個人情報を外部に提供する際は、<u>研究実施医療機関の研究責任(担当)医師以外は識別できないように、患者氏名やカルテ番号を識別番号に変換する。登録された患者の同定や紹介は、識別番号を用いる。CRF および医療記録、医学雑誌等への発表などにおいても、個人が特定できないよう被験者の秘密を保全する。</u></p> | <p>個人情報の保護に関する記載を整備した。</p> |
|-------------------------------|-----------|--|----------------------------|

以上

申請課題名: 解離性大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術
 文書名: 患者さんへ(経カテーテル的ステントグラフト内挿術)

新旧対照表

| 変更箇所 | 変更前 | 変更後 | 変更理由 |
|---------------------------|---|--|--|
| P5 2.この研究の意義・目的 | この治療法は従来の開胸・開腹手術と比較して、手術時間、麻酔時間が短く、手術中の出血量や輸血量が少なく低侵襲であり、死亡率の低下、合併症発生率の低下、入院期間の大幅な短縮が報告されています。 | この治療法は従来の開胸・開腹手術と比較して、手術時間、麻酔時間が短く、手術中の出血量も少なく、手術に伴って輸血を要することも少なくなり、輸血が必要な場合でも輸血量が少なく低侵襲であり、死亡率の低下、合併症発生率の低下、入院期間の大幅な短縮が報告されています。 | 従来の開胸・開腹手術と比較して、輸血を要することが少なく、また必要な場合でも輸血量が減少することを明示した。 |
| P6 3.あなたの病気(大動脈解離)について | (省略) 大動脈解離は A 型と B 型の 2 種類に分けられます。心臓から出るすぐ上の上行大動脈に解離があるものを A 型といい、上行大動脈大動脈に解離がないものを B 型といます。このうち、あなたの大動脈解離は B 型に該当します。 | (省略) 大動脈解離が起こると、大動脈は正常な壁構造を失い、脆弱な状態となるとともに血流変化が起こります。このため、合併症として偽腔から出血が起こる(=破裂)場合や、重要な臓器への血流が遮断される(=臓器灌流障害)ことで重大な臓器障害が発生する場合があります。これらはいずれも放置するとすぐに命に関わる極めて危険な状態です。一方で、大動脈解離を発症しても破裂や臓器灌流障害を起こさず経過する場合もあります。その頻度は大動脈解離の範囲や状態により異なることが知られ、治療方法も大きく異なることから、大動脈解離は解離の範囲により A 型と B 型の 2 種類に分けられます。 心臓から出るすぐ上の上行大動脈に解離があるものを A 型といい、上行大動脈大動脈に解離がないものを B 型といます。 | 対象患者、及び治療に伴うリスクについて明確化するため、記載を整備した。また、「臓器還流障害」との漢字誤記があったため、記載を「臓器灌流障害」と訂正した。 |

| | | | |
|--|---|---|--|
| | <p>(中略)</p> <p><u>A 型大動脈解離は極めて予後不良な疾患であり、無治療では発症から 24 時間以内に破裂や心タンポナーデ(心臓の周りに血液がたまり、血液が拍出できなくなる状態)にて75%の方が亡くなると報告されており、緊急の手術が必要となります。</u></p> <p><u>B 型解離の場合には、</u></p> <p><u>1)破裂や臓器灌流障害を伴った場合:直ちに生命の危険に至るため、緊急的に外科手術を行う必要があります。しかし負担の大きい外科手術を緊急に行うこととなるため、合併症から30日以内に30%前後の死亡率があるとされています。</u></p> <p><u>2)破裂や臓器還流障害がない場合:90%の方は</u> <small>こうあつあんせいりょうほう</small> <u>降圧安静療法(お薬で血圧を下げ2週間程度ベッド上にて安静にする治療法)で解離を安定化させ一旦退院することが可能です。ただし、その後も解離した大動脈の拡大が進行し破裂したり、再度解離が進行したりする危険が高いとされる大動脈の状態(=危険因子)があることが知られており、5年以内に25-40%の方に手術治療が必要となります。この場合、瘤が拡大してからの開胸開腹手術は死亡率が5-15%と高く、合併症の頻度も高いことが知られています。</u></p> <p><u>あなたの場合は、1)に当てはまる、もしくは2)に当てはまりかつ危険因子を持っているため、治療が必要となります。</u></p> | <p>(中略)</p> <p><u>A 型大動脈解離では、合併症として上行大動脈の破裂が高い頻度で発生し、無治療では発症から 24 時間以内に破裂や心タンポナーデ(心臓の周りに血液がたまり、血液が拍出できなくなる状態)にて7割の方が亡くなるとも報告されており、通常は発症後すぐに緊急の外科手術(人工血管置換術)が必要となります。</u></p> <p><u>一方、B 型解離の場合には、致命的な合併症が起こる頻度が A 型解離ほど高くないため、病状に応じて治療法を選択する必要があります。B 型解離の病状は以下の2つの場合に分けられます。</u></p> <p><u>1)既に破裂や臓器灌流障害を起こしている場合:放置すれば直ちに生命の危険に至るため、救命には緊急的に手術を行う必要があります。従来は人工血管置換術やバイパス手術を緊急に行っていましたが、体に負担が大きい手術であることも影響し、手術後の合併症から30%前後の死亡率があるリスクの高い治療とされています。</u></p> <p><u>2)破裂や臓器灌流障害を起こしていない場合:直ちに生命へ危険がおよぶ可能性が低いため、リスクの高い緊急</u> <small>こうあつあんせいりょうほう</small> <u>手術は行わず降圧安静療法(お薬で血圧を下げ2週間程度ベッド上にて安静にする治療法)が選択されます。この治療にて約9割の方が大動脈解離を一旦安定させ退院することが可能です。</u></p> <p><u>その後合併症を起こさずに問題なく経過する方がいる一方、解離した大動脈は脆弱であるため、後に拡大が進行し破裂したり、再度解離が進行したりする場合があります。その割合は、5年以内に手術治療が必要となる方が25-40%と報告されています。この場合に行われる、瘤が拡大してからの開胸開腹手術は死亡率が5-15%と高く、合併症の頻度も高いことが知られています。</u></p> <p><u>退院後に拡大が進行し合併症を高頻度起こす危険</u></p> | |
|--|---|---|--|

| | | | |
|-------------------------------|--|--|---|
| | | <p><u>因子がこれまでの研究にていくつか知られており、危険因子を持つ方は特に嚴重な経過観察が行われています。</u></p> <p>あなたの場合は、B型解離で</p> <p><u>1)既に破裂や臓器灌流障害を起こしており、放置すれば直ちに生命の危険に至る状態</u></p> <p>もしくは</p> <p><u>2)現在破裂や臓器灌流障害を起こしていないが、のちにこれらの合併症を高頻度を起こす危険因子を持っている状態のいずれかに当てはまり、治療が必要な状態と考えられます。</u></p> | |
| P.9 経カテーテル的ステントグラフト内挿術について | <p>ステントグラフト治療では、カテーテル(細い管)を用いて足の付け根の動脈からステントグラフトを挿入し、大動脈壁に生じてしまった亀裂<small>きれつ</small>を内側から覆うことで閉鎖します。この治療法は従来の開胸・開腹手術を比較して、手術時間、麻酔時間が短く、手術中の出血量や輸血量が少なく低侵襲<small>ていしんしゅう</small>であり、入院期間を大幅に短縮することが報告されています。</p> | <p><u>ステントグラフト治療は、全身麻酔にて直径約7-8mmのカテーテル(細い管)を用いて足の付け根の動脈からステントグラフトを挿入し、大動脈壁に生じてしまった亀裂<small>きれつ</small>を内側から覆うことで閉鎖します。この治療法は従来の開胸・開腹手術を比較して、手術時間、麻酔時間が短く、手術中の出血量も少なく、手術に伴って輸血を要することも少なくなり、輸血が必要な場合でも輸血量が少なく低侵襲<small>ていしんしゅう</small>であり、入院期間を大幅に短縮することが報告されています。</u></p> | <p>本試験は全身麻酔を用いて治療を行うこと、及び輸血の実施や輸血量が減少することを明示した。</p> |
| P12 ステントグラフト内挿術：リスク | <p>ただし、人工血管置換術と比較して、手術時間、麻酔時間が短く、手術中の出血量や輸血量が少ないため患者さんの体への負担が小さく、合併症が起こるリスクは比較的低い。</p> | <p>ただし、人工血管置換術と比較して、手術時間、麻酔時間が短く、手術中の出血量も少なく、手術に伴って輸血を要することも少なくなり、輸血が必要な場合でも輸血量が少ないため患者さんの体への負担が小さく、合併症が起こるリスクは比較的低い。</p> | <p>輸血の実施や輸血量が減少することを明示した。</p> |

| | | | |
|--|---|--|--|
| <p>P13 6. 研究により期待される効果及び起こり得る危険性(有害事象)について</p> | <p>(省略) 【予想される危険性(有害事象)※】 <u>海外でおこなわれた試験やステントグラフトを使った手術の際に発現した症状、起こる可能性があると考えられている</u> <small>ゆうがいじしょう</small> <u>有害事象</u>※は次ページのとおりです。 ※:試験参加中に起こった全ての好ましくない事象</p> <p>(中略) ● 海外での使用実績に基づく予想される有害事象 —(記載無し)</p> | <p>(省略) 【予想される危険性(有害事象)※】 ※:試験参加中に起こった全ての好ましくない事象 <u>今回あなたに使用するCTAGを用いた臨床研究手術を、これまで大阪大学で10例の方に行っており、その成績を以下に示します。</u></p> <p>(中略) ● 海外での使用実績に基づく予想される有害事象 <u>上記の他、海外でおこなわれた試験やステントグラフトを使った手術の際に発現した症状、起こる可能性があると考え</u> <small>ゆうがいじしょう</small> <u>られている有害事象</u>※は以下のとおりです。</p> | <p>ステントグラフト治療に伴う一般的なリスクに加え、過去に実施した試験に基づき、本試験デバイスを用いた場合に予想されるリスクについて明示した。</p> |
| <p>p.16 7.試験に参加いただく前に確認したいこと</p> | <p>この試験に参加いただけるのは以下の条件に当てはまる方です。 <small>かただいどうみゃくかいり</small> ● B型大動脈解離で新しい出来た道(偽腔)に血液が流れ込んでいると診断されている患者さん <small>ぎくう</small></p> | <p>この試験に参加いただけるのは以下の条件に当てはまる方です。 <small>かただいどうみゃくかいり</small> ● 保存的治療が困難なB型大動脈解離で、新しい出来た道(偽腔)に血液が流れ込んでいると診断されている患者さん <small>ぎくう</small></p> | <p>対象患者を明確化するため、記載を整備した。</p> |

以上

高度医療 再評価表 (番号 038)

評価委員 主担当：山本
副担当：山口 副担当：佐藤 技術委員：一色

| | |
|-----------|--|
| 高度医療の名称 | 解離性大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術 |
| 申請医療機関の名称 | 大阪大学医学部附属病院 |
| 医療技術の概要 | 解離性大動脈瘤特有の解剖学的特徴（急峻な弓部屈曲、狭小化した真腔、中枢・末梢の口径差）に対応可能な新型ステントグラフトを用いた、解離性大動脈瘤に対する新たな低侵襲治療としてのステントグラフト内挿術 |

【実施体制の評価】 評価者：山口

| | |
|---|---|
| 1. 実施責任医師等の体制 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 2. 実施医療機関の体制 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 3. 医療技術の有用性等 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 本技術を実践するための、施設の診療体制に問題はない。十分な経験を積んだ外科医が勤務しており、過去の臨床経験も十分と考えられる。手術室、検査室などの諸設備・機器についても、本技術を行う上で問題になる点はない。 | |
| 実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） | |

【実施体制の評価】 評価者：一色

| | |
|--|---|
| 1. 実施責任医師等の体制 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 2. 実施医療機関の体制 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 3. 医療技術の有用性等 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 修正が必要なところについては、質疑応答を経て所要の修正がなされた結果、問題点が解消されたので、適とする。 | |
| 実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） | |

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤_____

| | | | |
|--|---------------------------------------|---|-----------------------------|
| 4. 同意に係る手続き、同意文書 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ | <input type="checkbox"/> 不適 |
| 5. 補償内容 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ | <input type="checkbox"/> 不適 |
| コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 説明内容は適切である（治療法や予後については専門の先生のご意見をお聞きしたい）。患者相談等の対応も整備されている。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。） | | | |
| 実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） | | | |

【プロトコールの評価】 評価者：山本_____

| | | | |
|---|---------------------------------------|---|-----------------------------|
| 6. 期待される適応症、効能及び効果 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ | <input type="checkbox"/> 不適 |
| 7. 予測される安全性情報 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ | <input type="checkbox"/> 不適 |
| 8. 被験者の適格基準及び選定方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ | <input type="checkbox"/> 不適 |
| 9. 治療計画の内容 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ | <input type="checkbox"/> 不適 |
| 10. 有効性及び安全性の評価方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ | <input type="checkbox"/> 不適 |
| 11. モニタリング体制及び実施方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ | <input type="checkbox"/> 不適 |
| 12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ | <input type="checkbox"/> 不適 |
| 13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ | <input type="checkbox"/> 不適 |
| 14. 患者負担の内容 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ | <input type="checkbox"/> 不適 |
| 15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ | <input type="checkbox"/> 不適 |
| 16. 個人情報保護の方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ | <input type="checkbox"/> 不適 |
| コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 前回審議の際の指摘事項が反映され、安全性と有効性の双方を評価する内容となっている。 | | | |
| 実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） | | | |

| | |
|----------------|-------|
| 第 30 回高度医療評価会議 | 資料1-2 |
| 平成 24 年3月 14 日 | |

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

| | | | |
|--|--|--------|-----|
| 総合評価 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 条件付き適 継続審議 不適 | | |
| 予定症例数 | 100 例 | 予定試験期間 | 3 年 |
| <p>実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p> | | | |
| <p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）</p> <p> 前回審議の際の指摘事項およびその後の審議における指摘事項について、適切に対応、修正して頂いた。</p> | | | |

高度医療技術名：解離性大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術

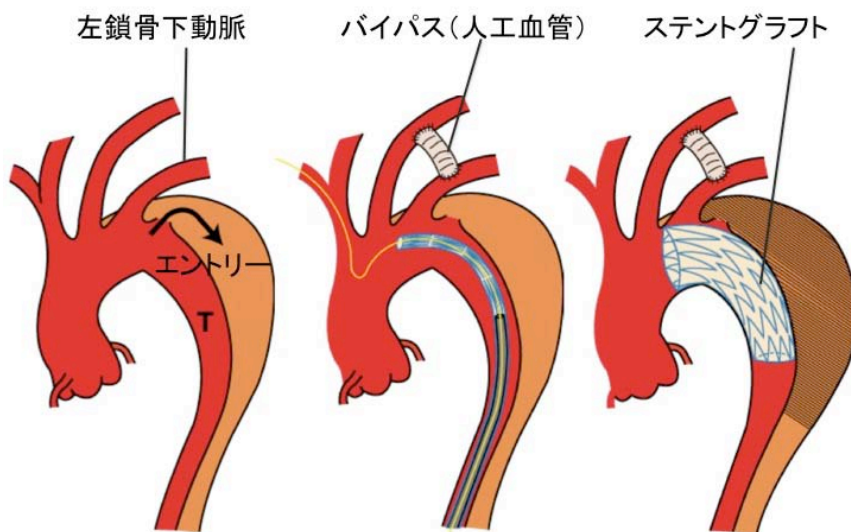
2012年4月13日
大阪大学医学部附属病院心臓血管外科
倉谷 徹、島村 和男

高度医療 038 に対する第 30 回高度医療評価会議における指摘事項への回答

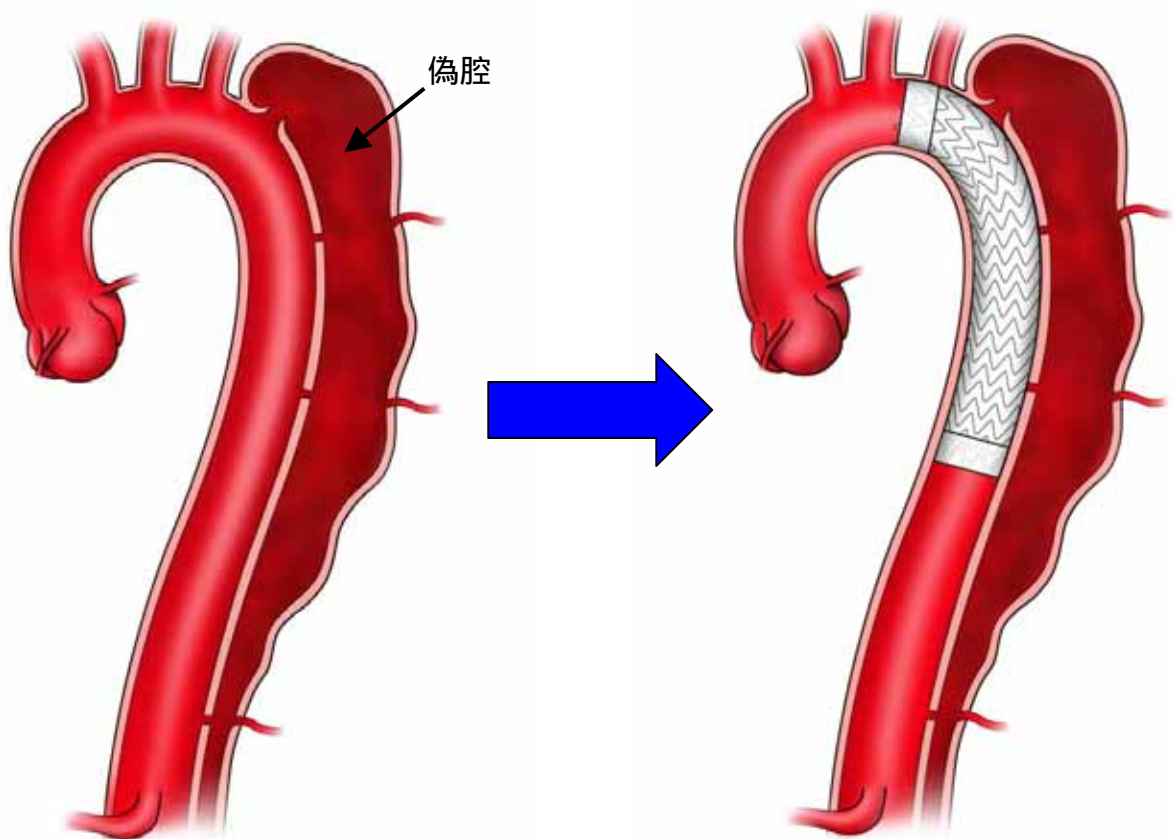
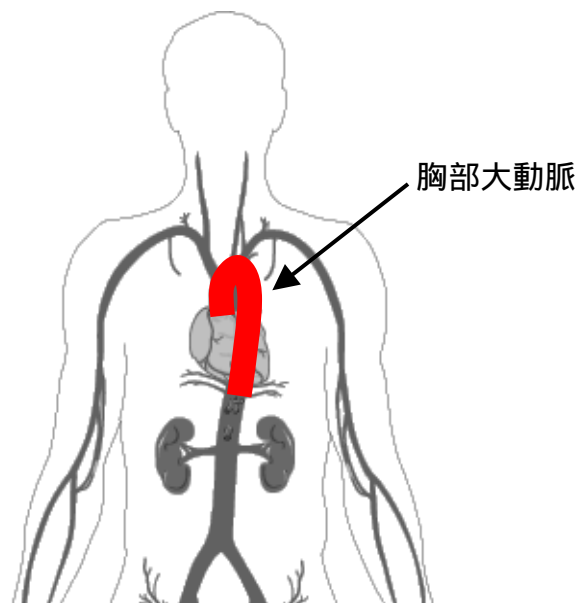
1. 10例中5例に頸部バイパスが同時施行されていることから判断すると、留置位置が腕頭動脈の末梢側におかれた場合には左の鎖骨下動脈を塞いでしまうことになるため、頸部バイパスを置いていることが予想されます。同意説明文書には頸部バイパス（約50%の確率でバイパス手術が追加されているという事実を中心に）に関する記載をすること。

(回答) ご指摘いただきました点を踏まえ、同意説明文章に以下の文書およびシェーマを追加いたしました。

ステントグラフト治療は、全身麻酔にて直径約 7-8mm のカテーテル（細い管）を用いて足の付け根の動脈からステントグラフトを挿入し、大動脈壁に生じてしまった亀裂（エントリー）を内側から覆うことで閉鎖します（B型大動脈解離の場合、殆どの症例においてエントリーは左鎖骨下動脈の付け根近傍に認められます）。ステントグラフトでエントリーを閉鎖するには 15mm 程度の接着距離が必要となることから、ステントグラフトの留置時に左鎖骨下動脈を意図的に閉鎖させる場合もあり、血流を温存する為のバイパス手術を 50%以上の方に同時に行います。



Stanford B 型解離に対するステントグラフト内挿術



ステントグラフトにより Entry を閉鎖し
偽腔への血流の流入を遮る

薬事承認申請までのロードマップ(医療機器)

試験機器名：Gore Conformable TAG Endoprothesis

米国臨床試験

- ・ 試験名：08-03
- ・ 対象疾患：胸部真性大動脈瘤
- ・ 現行TAGデータとの比較試験
- ・ 試験は終了しFDA申請後、米国にて薬事承認済み
- ・ 被験者数：50名

米国臨床試験

- ・ 試験名：08-01
- ・ 対象疾患：急性B型解離(発症後14日以内)
- ・ 外科手術との比較試験(Historical)
- ・ 試験実施中
- ・ 被験者数：最大200名

国内薬事申請

- ・ 08-03を用いて薬事申請予定(申請時期：2012年夏)
- ・ 胸部真性大動脈瘤用途の承認取得

高度医療

- ・ 対象疾患：B型解離を対象
- ・ 被験者：解離発症からの期間による4群とした合計100人(A群：90日以内、B群91-180日、C群181-365日、D群365日以上)
- ・ 予定試験期間：高度医療取得後3年間
- ・ 主要評価項目
術後6ヶ月における大動脈リモデリング率
術後30日における死亡及び主要合併症発生率

国内薬事申請

B型解離の急性期から慢性期を含めた薬事申請

動脈瘤用途の国内薬事承認後、米国データを用いた急性B型解離の申請時に高度医療データを併せて、慢性期までの適用の申請を検討する