

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名：偽腔拡大に対する血管内治療

2025年3月1日

所属・氏名：国立循環器病研究センター・清家愛幹

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 8例で本試験を中止することにした理由を説明してください。試験期間の延長等の登録促進にかかる議論をしているようであれば、その内容も併せてご説明ください。

【回答】当初15例の実施予定でありましたが、想定していた開胸手術困難な高齢患者層には多くの生活保護受給患者を含んでいたため、症例登録に至りませんでした。研究開始時、生活保護受給者には、保険外併用療養費の支給が適用されないという認識がありませんでした。加えて、8例ではありましたが、想定された結果、効果が確認されたため、研究終了といたしました。

2. 総括報告書(別紙7)の9.1において、「無対象、無作為」との記載がありますが、本試験は非盲検非対照試験であるため、確認の上、適切に修正してください。

【回答】ご指摘に沿って総括報告書を修正し、新旧対照表を提出いたします。

3. 有効性の5つの副次評価項目の結果については、概要だけでなく、本文の方にも記載してください。

【回答】ご指摘に沿って総括報告書を修正し、新旧対照表を提出いたします。

4. 総括報告書の概要(p3)に示されている「安全性の評価結果:24か月治験人工血管開存率;83.3%(5/6)」について「24か月治験人工血管開存率」という用語については、他の部分では使用されていないものと見受けられます。用語を統一してください。

【回答】 ご指摘に沿って総括報告書を修正し、新旧対照表を提出いたします。

5. 総括報告書の概要(p3)については、試験実施計画書と標記の異なっている記載が散見されるため、試験実施計画書と整合するように記載を改めてください。

【回答】 ご指摘に沿って総括報告書を修正し、新旧対照表を提出いたします。

6. 総括報告書(別紙7)の11.4.7の有効性の結論においては、有効性の主要評価項目、副次的評価項目等の成績に基づいて、本技術の臨床的有用性を考察し、その結論を述べてください。

【回答】 ご指摘に沿って総括報告書を修正し、新旧対照表を提出いたします。

7. 1例に認められた術後30日以内の術後合併症の詳細を説明してください。

【回答】 ご指摘に沿って総括報告書を修正し、新旧対照表を提出いたします。

8. 1例に認められた因果関係を否定できない有害事象「試験機器の閉塞」の詳細を説明してください。

【回答】 ご指摘に沿って総括報告書を修正し、新旧対照表を提出いたします。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名：偽腔拡大に対する血管内治療

2025年3月6日

所属・氏名：国立循環器病研究センター・清家愛幹

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 8例の症例につきまして、それぞれ以下の個別のデータをお示し下さい。

[報告書内の症例を症例 5001-1~8 として報告します。](#)

① 元の解離性大動脈瘤の範囲：例えば左鎖骨下分岐から腹腔動脈までなど、エントリーとリエントリーの位置、それにどのような手術をしたか、今回の介入との時間について。またできる限り図を併用して上記につき示して下さい。

被験者番号	解離性大動脈瘤の範囲	エントリー位置・治療	(残存する)リエントリー	介入次期	図示
5001-1	左鎖骨下遠位から腎動脈下腹部大動脈まで	下行大動脈・TEVAR	右腎動脈起始部	TEVAR 後 2年	資料①
5001-2	左鎖骨下遠位から腎動脈下腹部大動脈まで	下行大動脈・全弓部置換+オープンステント	右腎動脈起始部	全弓部置換 後 2年	資料②
5001-3	左鎖骨下遠位から両側腸骨動脈まで	下行大動脈・TEVAR	腹腔動脈起始部 両側総腸骨動脈	TEVAR 後 3年	資料③
5001-4	左鎖骨下遠位から腎動脈下腹部大動脈まで	下行大動脈・全弓部置換+オープンステント	右腎動脈起始部	全弓部置換 後 6か月	資料④
5001-5	左鎖骨下遠位から腎動脈下腹部大動脈まで	下行大動脈・TEVAR	右腎動脈起始部	TEVAR 後 3年	資料⑤
5001-6	左鎖骨下遠位から左総腸骨動脈まで	下行大動脈・	左腎動脈起始部 左総腸骨動脈	TEVAR 後 3年	資料⑥
5001-7	近位弓部人工血管末梢から両側総腸骨動脈まで	腹腔動脈・今回の FL intervention	両側総腸骨動脈	上行置換後 24年	資料⑦

5001-8	左鎖骨下遠位から腎動脈下腹部大動脈(人工血管)まで	下行大動脈・TEVAR	右腎動脈起始部	TEVAR 後2か月	資料⑧
--------	---------------------------	-------------	---------	---------------	-----

参考資料(図示の代替)として血管造影読影結果を添付いたします。

② 今回治療介入した残存交通部位:例えば腹腔動脈分岐部など、それに対して入れたステントグラフトの径と長さ、以上が複数あれば症例ごとにすべて。またできる限り図を併用して上記につき示してください。

被験者番号	今回治療介入した残存交通部位	ステントグラフトの径と長さ	ステントグラフト個数
5001-1	右腎動脈起始部	VBX Φ8mm×39mm	1
5001-2	右腎動脈起始部	Viabahn Φ7mm×50mm	1
5001-3	腹腔動脈起始部	Viabahn Φ8mm×10cm	1
5001-4	右腎動脈起始部	VBX Φ7mm×39mm	1
5001-5	右腎動脈起始部	VBX Φ7mm×39mm	1
5001-6	左腎動脈起始部	VBX φ7mm×39mm	1
5001-7	腹腔動脈起始部	VBX Φ8mm×59mm	1
5001-8	右腎動脈起始部	VBX φ11mm×39mm	1

③ ②の治療部位すべての再狭窄度の推移(開存/閉塞の2値では不十分)、閉塞による合併症の有無、処置の必要性の有無について。

被験者番号	再狭窄度の推移	閉塞による合併症の有無	処置の必要性の有無
5001-1	狭窄無し	なし	1
5001-2	狭窄無し	なし	1
5001-3	閉塞	EGFRの低下(約60→30)	腎機能は保たれており、追加処置は要さず。
5001-4	狭窄無し	なし	1
5001-5	狭窄無し	なし	1
5001-6	狭窄無し	なし	1
5001-7	狭窄無し	なし	1
5001-8	狭窄無し	なし	1

④ ②のf/u欠測の発生理由、その統計的扱いをどのようにしたのか。

被験者番号	f/u欠測の発生理由	統計的扱いをどのようにしたのか

5001-1	N/A	N/A
5001-2	研究期間中の死亡に伴う研究の終了	欠損値として取り扱った。
5001-3	N/A	N/A
5001-4	N/A	N/A
5001-5	N/A	N/A
5001-6	N/A	N/A
5001-7	研究期間中の死亡に伴う研究の終了	欠損値として取り扱った。
5001-8	N/A	N/A

⑤ 大動脈瘤径の前値と「試験機器による治療から 12 カ月後の CT による大動脈瘤径」の測定断面の画像2枚ずつ、及びその測定者の属性・盲検性について。

被験者番号	大動脈瘤径の前値 (最大径/短径) mm	試験機器による治療から 12 カ月後の CT による大動脈瘤径(最大径/短径) mm	測定断面の画像 2 枚ずつ	測定者の属性・盲検性
5001-1	51/46	48/45	添付資料 9、10	血管外科/放射線科医師・盲検性なし
5001-2	68/55	65/56	添付資料 11、12	血管外科/放射線科医師・盲検性なし
5001-3	70/53	51/51	添付資料 13、14	血管外科/放射線科医師・盲検性なし
5001-4	42/40	35/30	添付資料 15、16	血管外科/放射線科医師・盲検性なし
5001-5	57/45	57/46	添付資料 17、18	血管外科/放射線科医師・盲検性なし
5001-6	60/51	48/46	添付資料 19、20	血管外科/放射線科医師・盲検性なし
5001-7	49/47	N/A	添付資料 21	血管外科/放射線科医師・盲検性なし

5001-8	57/46	49/49	添付資料 22、 23	血管外科/放射 線科医師・盲 検性なし
--------	-------	-------	----------------	---------------------------

画像として読影結果中の CT 画像を添付いたします（どのスライスで計測したかの画像は保存の対象としておりません）。

⑥ 症例ごとの併用抗血小板療法、抗凝固療法について。

被験者 番号	抗血小板療法	抗凝固療法
5001-1	術後 14 日間のみ投与	なし
5001-2	術後 14 日間のみ投与	なし
5001-3	あり	なし
5001-4	術後 14 日間のみ投与	なし
5001-5	あり	なし
5001-6	なし	あり
5001-7	なし	あり
5001-8	なし	あり

【回答】

(上記参照)

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名：偽腔拡大に対する血管内治療

2025年3月24日

所属・氏名：国立循環器病研究センター血管外科・清家愛幹

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 死亡した2例の死亡に至る経過を説明し、本試験手技、機器と無関係とした根拠を説明されたい。
また、死亡による欠測が主要・副次評価項目に与える影響について考察されたい。

【回答】

死亡した2例の死亡に至る経過を説明し、本試験手技、機器と無関係とした根拠：

死亡例①：本試験手技実施日は、2020年3月12日であった。

術後問題なく経過し、退院され外来での経過観察中であった。約8か月後の2020年11月29日、心房細動による脳梗塞を発症し、当センターの脳内科に入院となった。その後リハビリテーションを実施していたが、同年12月15日、神経所見の悪化を認め出血性梗塞、急性水頭症と診断され、脳室ドレナージ目的にて脳外科に転科となった。2021年1月5日、誤嚥を契機に呼吸不全から心停止をきたし、心肺蘇生術にて心拍は再開した。挿管管理のもとに集中治療室で加療後、同年1月11日に気管切開術を施行。全身状態が安定したため、内科的加療継続目的に1月15日脳内科に転科。意識レベルはJCS I-3からIII-100と変動あり、人工呼吸器を要する状態である。全身状態に著変のないためリハビリテーション、長期療養目的で2月8日に転院となった。

2022年1月17日、2年目評価時期となったためカルテを確認したところ、2021年8月9日に他院にて呼吸不全で死亡していたことが判明した。情報提供書はなく、詳細は不明である。

心房細動に伴う脳梗塞は本試験とは無関係であり、死亡の原因も脳梗塞後に生じた意識障害に伴う合併症であるため、今回の試験治療である一連のカテーテル手技、手術とは関連しない事象であると考えられた。

死亡例②：本試験手技実施日は、2022年3月1日であった。

術後問題なく経過し、その後3月10日に軽快退院された。3月27日に左手の動きづらさを自覚し、当センター受診。受診時左上肢不全麻痺を認めたため精査加療目的で入院。もともと心房細動があり、それによって心原性脳梗塞を生じたと考えられるため、試験との因果関係はないと思われた。再梗塞予防のため抗凝固薬を変更し、麻痺は改善されたため自宅退院となった。

同年8月12日頃より両肩甲骨から首の付け根あたりにかけ締め付けられるような疼痛を生じていたが、増強してきたため8月15日に当センターを受診。致命的な所見は見当たらなかったため一旦帰宅。画像上、第3脳室に小さな出血と両側側脳室拡大を伴った水頭症が疑われたため、翌

日に入院。神経学的な異常は認められないが後頸部痛の訴えや、蛋白上昇、貧血を認めており、多発性骨髄腫などが原因ではないかと検討されていた。また、後部硬直があり、髄液検査で単核球有意な細胞数の上昇を認め、無菌性髄膜炎が疑われていた。MRI 検査により、脳出血の原因としてアミロイドアンギオパチーが疑われ生検予定だったが、8月29日、頭部CTで血種は消退傾向、症状改善傾向のため、侵襲的な生検検査は現時点で不要と判断され、退院が検討されていた。8月31日、意識レベルⅢ-300、対光反射なし、気管内挿管となった。頭部CT上、くも膜下出血を認め、集中治療室へ入室となった。CT上、両側大脳半球が全虚血状態であり、人工呼吸器管理、血圧管理を行うも循環動態不安定で、9月1日死亡確認された。

くも膜下出血の原因ははっきりしないが、試験治療からの5か月以上の時間的経過により、今回の試験治療である一連のカテーテル手技、手術とは関連しない事象であると考えられた。

死亡による欠測が主要・副次評価項目に与える影響について：

- ・本試験での症例登録されたのは8例であるが、当初から少数例に基づく統計的な結果の解釈には慎重な必要があるという認識である。
- ・主要評価項目、12ヶ月時点での動脈瘤径（最大径及び最大短径）の変化については、死亡した一例を除いた平均値を算出している。副次評価項目については、大動脈関連イベントがFL intervention 施行後24ヶ月の観察を前提としており、死亡によりイベントが観測されなかったことがイベント無し、と評価されているが、死亡は本試験の手技、機器と無関係であると考えられるため、慎重な解釈が必要ではあるが、バイアスは小さいと予想される。
- ・また、少数例であることから、6例と8例のデータの集計の妥当性は大きく変わらないと解釈できるので、仮に該当する2例が死亡せず8例データが取得されていたとしても、解析・集計されたデータを慎重に解釈する注意意識の程度は変わらず、本報告書での全体の結論を変えるような影響はないと考えている。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答4

先進医療技術名：偽腔拡大に対する血管内治療

2025年4月6日

所属・氏名：血管外科・清家愛幹

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 死亡例2について。本試験手技1月以内に脳梗塞を生じているが、それが心房細動からの脳塞栓であると判断した根拠を示されたい。またその場合は、もともとあった心房細動にどのような抗凝固治療が行われており、本試験手技に際してどのような日程で中断されていたのかなども説明の上、因果関係について改めて考察されたい。

【回答】

死亡例2においては、腎動脈に対する血管内治療が施行され、大腿動脈から挿入されたガイドワイヤーを含めて大動脈弓部や頸部血管分枝内でのカテーテル操作は行われていない。従って、脳梗塞の発症は手技と関連する塞栓症とは考えられない。長期間にわたってリクシアナを内服していたため、術前日のみ休薬され、術後は小口径ステントグラフト挿入後に偽腔の血栓化による消費性DICに伴って脳出血などが危惧されたことから、抗凝固状態が調節不可能であるリクシアナからワーファリンに変更した。INRは退院時に2.04まで延長し、その後の外来受診時においても1.7～1.9程度で推移していた。本試験の手技自体が脳梗塞の原因ではないことは明らかで、留置された試験機器が関連することも理論的に説明できなかった。抗凝固療法は行われていたが、心房細動は継続しており、何らかの要因で抗凝固状態に変化をきたしたことによる脳塞栓症であると判断した。

2. 腎動脈閉塞の1例について。

5001-3 閉塞 EGFRの低下(約60→30) 腎機能は保たれており、追加処置は要さず。

留置側の腎臓機能が廃絶したと思われ、重篤な副作用と判断される。下記の結論について記載整備の上、再考されたい。

「12.6 安全性の結論:

試験期間中に遠隔期死亡及び中等度から重症の合併症は発生したものの、試験及び試験機器との因果関係を否定できない事象は発生しなかったことから、本試験の安全性が確認されたと結論付けた。」

【回答】

試験期間中に遠隔期死亡及び中等度から重症の合併症は発生したものの、試験及び試験機器との因果関係を否定できない死亡は発生しなかった。腎動脈に挿入した機器の閉塞により留置側の腎機能は廃絶したが、偽腔内の血流はコントロールされて破裂などによる大動脈関連死亡には至らなかった。機器の閉塞による病状悪化の可能性はあるが、抗凝固・抗血小板療法の追加は偽腔血流の残存が問題となる対象患者に対しては慎重な適応が必要である。大動脈関連死亡を防止する治療として本試験の安全性が確認されたと結論付けた。

3. 総括報告書 様式第 1 号「13. 考察と全般的結論」において「大動脈解離に対する人工血管置換術やステントグラフト内挿術の術後に偽腔の拡大をきたした患者において、小口径のステントグラフトによるエンリーの閉鎖を施行し、偽腔の拡大阻止や縮小および血栓閉塞に対する効果を中長期的に観察することを目的とした試験を施行し、安全性、有効性が確認された。」と記載されているが、本研究は目標症例数に到達していないことも考慮すると「安全性、有効性が確認された」と言い切るのは難しいと考える。事実を踏まえて表現を再考されたい。

【回答】

大動脈解離に対する人工血管置換術やステントグラフト内挿術の術後に偽腔の拡大をきたした患者において、小口径のステントグラフトによるエンリーの閉鎖を施行し、偽腔の拡大阻止や縮小および血栓閉塞に対する効果を中長期的に観察することを目的とした試験を施行し、限られた症例数においては安全性、有効性が確認された。2024 年 11 月時点では、本治療法は一般的に行われているにもかかわらず保険収載されていないという臨床的な問題点を有している。今後は、当試験結果を踏まえ、多施設研究など更なるエビデンスの追加により小口径のステントグラフトによるエンリーの閉鎖の保険収載、保険適応下における実施が期待される。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答5

先進医療技術名：偽腔拡大に対する血管内治療

2025年7月29日

所属・氏名：国立循環器病研究センター血管外科・清家愛幹

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. p9 主要評価項目の記載が誤っているため、修正いただきたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。また、大変失礼いたしました。ご指摘のとおり、誤記がございましたので、当該記載を修正いたします。

2. p28 症例 5001-3 について、試験機器閉塞に伴う EGFR 60 から 30 への低下は CTCAE grade 3 であり、重症と判断される。

「12.2.3 有害事象の分析、12.2.4 一覧表」の記載を変更する必要があるのではないか。

それに伴い、p31 12.3.2, 12.3.3 の記載を変更する必要があるのではないか。

また、p34 12.6 安全性の結論、13. 考察と全般的結論についても記載ぶりの変更が必要と思われるが、いかがか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。症例 5001-3 に関する p28 の表の記載が誤解を生む内容でした。大変申し訳ありません。総括報告書 p31 に症例 5001-3 の試験機器閉塞前後の血清クレアチニン値及び eGFR の推移を記載しております。当該症例は、先進医療 B 実施後の eGFR の最良値が 48.2 ですが、これは検査や介入手技に伴う補液による一時的な改善と考えられ、退院時は eGFR38.2 でした。試験機器閉塞が確認された二期目治療の入院時 eGFR は 36.4、退院時 eGFR が 35.3 と、観察期間中に試験機器閉塞に伴うと思われる eGFR の急激な低下はみられませんでした。そのため、p28 の表の記載を修正いたします。

以上