

## 先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧 22）

評価委員     主担当： 戸高  
                   副担当： 平川

|             |  |
|-------------|--|
| 先進医療<br>の名称 | 偽腔拡大に対する血管内治療  |
| 申請医療<br>機関  | 国立循環器病研究センター   |
| 医療技術<br>の概要 | <p>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（TEVAR）の目的は、エントリー（内膜の亀裂）の切除もしくは閉鎖である。エントリーが1か所の場合には術後の治癒が良好であるが、元々リエントリーであった内膜の亀裂が術後に残存するエントリーとなった場合には、偽腔の拡大をきたすことがある。</p> <p>大動脈解離術後の残存するエントリーの治療は、TEVARの施行が困難で、従来の開胸開腹による人工血管置換術が必要な場合も多い。近年、残存エントリーからの血流による偽腔の拡大を防止する目的で、いくつかの方法が報告されているが、エントリーが腹部主要分枝（腹腔動脈、上腸間膜動脈、腎動脈）の起始部や頸部分枝（頸動脈、鎖骨下動脈）、腸骨動脈内に存在する場合には、上記のものより小口径のステントグラフト（バイアバーン）により閉鎖する方法がある。一方で、これらのステントグラフトの本邦での適応は、外傷性の血管損傷もしくは閉塞性動脈硬化症における浅大腿動脈領域に限定されている。</p> <p>本先進医療では、大動脈解離に対する人工血管置換術やTEVAR術後に偽腔の拡大を来した患者に対して、小口径のステントグラフトによるエントリーの閉鎖を施行し、偽腔の拡大阻止や縮小及び血栓閉塞に対する効果を中長期的に評価する。</p> <p>○主要評価項目：</p> <p>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</p> <p>○副次評価項目：</p> <p>①有効性評価項目：1）試験機器による治療から12カ月後のCTによる偽腔の閉塞、2）試験機器による治療から6カ月後と24カ月後のCTによる大動脈瘤径および偽腔の閉塞、3）大動脈破裂回避率、4）</p> |

|                   |   |
|-------------------|---|
|                   | <p>大動脈再解離回避率、5) 突然死回避率、6) 二次的介入回避率</p> <p>②安全性評価項目：1) 術後 30 日以内の全死亡、2) 術後 30 日以内の術後合併症、3) 術後 10 日、6 カ月後、12 カ月後、24 カ月後のバイアバーンを留置した血管の開存性、4) その他、術後試験期間（術後 24 カ月間）のすべての重篤な疾病等または不具合および未知の疾病等または不具合</p> <p>○目標症例数：15 例（登録症例数 8 例）</p> <p>○試験期間：2020 年 2 月～2024 年 3 月</p>   |
| 医療技術<br>の試験結<br>果 | <p>予定症例の約半数 8 例が組み入れられた時点で試験期間延長することなく終了している。また 12 ヶ月時点で 1 名死亡、24 ヶ月時点では 2 名死亡しており、以下は生存していた 7 名と 6 名を母数とした欠測を考慮しない前後比較である。</p> <p>○有効性の評価結果</p> <p>12 か月目生存していた 7 名の最大径の縮小率は中央値で -14% (Q1: -20, Q3: -4.4%) であることが示され、良好な術後 12 か月での大動脈リモデリングが得られた。また、24 か月目に生存していた 6 名に追跡調査を行い、縮小率は中央値で -15.4% (Q1: -27, Q3: 0%) で良好であった。</p> <p>○安全性の評価結果</p> <p>試験期間中に中等度から重症の合併症として脳梗塞 1 例、くも膜下出血 1 例、誤嚥性肺炎 1 例が発生したが、試験との因果関係が否定できない事象は認めず。</p> <p>「安全性評価項目 2：術後 30 日以内の術後合併症」として脳梗塞が 1 例発生。元々の心房細動によるものと考えられ試験機器と直接の関係はないとされた。この症例はその後手技から 1 年 5 ヶ月後に呼吸不全で死亡している。</p> <p>また 1 例において手技から 8 ヶ月後にステントグラフトが閉塞し、腎動脈閉塞により留置側腎が機能廃絶している（報告書では軽度と判定）。</p> <p>試験期間中に遠隔期死亡 2 例（上記と別の 1 例が手技から 6 ヶ月後にくも膜下出血で死亡。いずれの例も試験手技と因果関係なしとされた）、中等度から重症の合併症 3 例が発生したが、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考えられる、と記載されている。</p> |

|              |   |
|--------------|---|
|              | <p>○結論</p> <p>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ト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の中長期的に観察することを目的とした試験を実施したが、目標症例数を達成できなかった。実施した少数例においては、試験機器が偽腔の拡大阻止や縮小に対して有効である可能性が示唆された。安全性については、試験治療に関連する死亡例等はなかったが、1例において試験機器の閉塞が生じ、もともと低下していた腎機能のさらなる低下をきたした可能性は否定できない。</p> |
| 臨床研究<br>登録ID | jRCTs052190096  |

主担当： 戸高構成員

|   |   |
|---|---|
| 有効性   | A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。<br>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。<br>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。<br>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。<br><input checked="" type="radio"/> E. その他 |
| コメント欄： ごく少数例の試験である上、2/8 例が死亡して評価不能となっている。高リスク集団であることから死亡例が多いのは致し方ないが、解釈には注意が必要である。また 1/6 例に機器の閉塞による片腎機能廃絶が生じている。<br><br>「 11. 有効性の評価：<br>11.1 解析したデータセット：<br>登録した 8 例のうち、1 例（5001-7）において主要評価項目の欠測が生じたため、7 例が評価対象となった。少数例での検討のため、欠測値の補完は実施しなかった。」<br>と記載されている。<br><br>したがって有効性が示唆されるが解釈には注意が必要である。 |   |

|  |  |
|--|--|
| 安全性  | A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし）<br>B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり）<br>C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり）<br><input checked="" type="radio"/> D. その他 |
| コメント欄： 一例で機器の閉塞による片腎機能廃絶を来し、eGFR 低下、CTCAE grade 2-3 であり軽度ではない。その旨を指摘して照会したが、因果関係を認めつつも、数値自体を変更し、軽度の有害事象であるとの解釈は変更しないとの別紙のような回答であった。高リスク集団を対象にしているが、データの信頼性、判定の客観性に懸念がある。 |  |

|        |  |
|--------|--|
| 技術的成熟度 | A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。<br>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又 |
|--------|--|

|               |  |
|---------------|--|
|               | <p>は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="radio"/> C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p><input type="radio"/> D. その他</p> |
| コメント欄： コメントなし |  |

|           |  |
|-----------|--|
| 総合的なコメント欄 | <p>当初提出された総括報告書の結果部分が数ページのみで、どのような症例がエントリーされ、どこに何が留置されたかも記載されておらず、どのように試験が実施されたか読み取れないものであり全く不十分であった。個別症例の説明を照会するなどして、総括報告書の記載整備を求めたが、中々対応いただけず、再三の求めにより4か月後ようやく抜本的に書き直した今のversionが提出された。</p> <p>少数例の単群試験であり、2例が死亡するなど高リスク集団を対象としており、生存例で有効性が示唆されるものの、1例では試験機器の閉塞による合併症が発生するなど、結果解釈には注意が必要である。</p> |
|-----------|--|

|  |  |
|--|--|
| 薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄 | 有害事象の判定手順等の信頼性が確保されていない少数例の総括報告書であり、薬事申請に資するかどうかについては規制当局の判断に任せたい。 |
|--|--|

副担当：平川構成員

|     |  |
|-----|--|
| 有効性 | <p><input type="radio"/> A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p><input type="radio"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p><input type="radio"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p><input type="radio"/> D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p><input checked="" type="radio"/> E. その他</p> |
|-----|--|

コメント欄：本試験は、従来技術との比較を目的とした試験ではなく、本技術の有効性及び安全性を探索的に評価することを目的とした非盲検非対照試験であり、統計的仮説は設定されていない。目標症例数 15 例は登録可能性に基づいて設定されている。

試験には 8 例が登録され、全例が有効性及び安全性の解析対象集団とされた。有効性の主要評価項目である 12 ヶ月後の CT による大動脈瘤径（最大径と最大短径）の縮小率及び 95%信頼区間は、最大径で-12.8%[-22.0%, -3.6%]、最大短径で-5.1%[-15.0%, 4.8%]であった。副次的評価項目である偽腔の閉塞性についても有効性を示唆する成績が得られている。目標症例数に到達していないものの、これらの成績に基づく判定としては「E. その他（有効性が示唆されている）」とした。

|     |  |
|-----|--|
| 安全性 | A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし）<br>B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり）<br>C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり）<br><input type="checkbox"/> D. その他 |
|-----|--|

コメント欄：安全性解析対象集団は 8 例と少数であるものの、当該集団においては、術後 30 日以内の全死亡率は 0 例であり、術後 30 日以内の術後合併症は 1 例（12.5%）であった。有害事象については、「試験機器の閉塞」を除いて、試験機器との関連性は否定されている。ただし、有効性評価と同様に目標症例数に到達しておらず、これらの成績のみに基づく判定としては「E. その他（不明）」とした。

|        |   |
|--------|---|
| 技術的成熟度 | A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。<br>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。<br>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。<br><input type="checkbox"/> D. その他 |
|--------|---|

コメント欄：専門外であるため、主担当に判断を委ねる。