

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：心臓移植レシピエント由来凍結保存同種組織を用いた外科治療

2025年11月26日

所属・氏名：国立循環器病研究センター 福嶋五月

1. 試験弁移植者：6名、試験弁提供者：12名の選定方法として、疾病の性質上もとより候補症例が多発しない可能性はある程度理解するが、その上で、少数例で有効性、安全性を担保するには症例選定に係るバイアスを最大限排除する手段を考慮することが望ましいと考える。その手法を想定しているのであれば明記されたい。

例えば、適格性基準を満たした連続症例について同意取得を試みるのか、あるいは同意説明対象症例をたとえ適格性基準を満たしていても一定程度実施者側で選別する可能性があるのか。

【回答】

適格性基準を満たした連続症例について同意を試みます。それによって少数例ですが症例選定に係るバイアスを最大限排除したいと考えています。

2. 試験弁提供者・移植者共に、「内、未成年症例を1例以上含む」とある。例えば成年症例について実施数を充足している折に、未成年症例のみ症例登録が未達の場合、未成年症例を登録するまで本研究は終了しないという理解でよい。またその間に適格基準を充足する成年症例がさらに現れた場合、その症例は登録せずにおくという理解でよい。

【回答】

成年症例数が充足している折に、未成年症例のみが症例登録未達の場合、未成年症例を登録するまでの本研究は終了しません。その間に適格基準を充足する成年症例がさらに現れた場合には、その症例は登録しません。

3. また、試験弁提供者12症例を充足しているにもかかわらず試験弁移植者6名を何らかの理由で確保できない場合、試験弁提供者12名のまま移植者の登録を続けるのか、あるいは12例からさらに提供者を増加させて研究を継続するのか、いずれか。

【回答】

試験弁提供者12症例を充足しているにもかかわらず試験弁移植者6名を何らかの理由で確保できない場合、試験弁提供者12名のまま移植者の登録を続ける予定です。しかしながら、可能性は少ないとは言え、その何らかの理由によっては、12例からさらに提供者を増加させて研究を継続せざるを得ない可能性があります。その場合にはご相談いたします。

4. 移植後の安全性観察期間を 24 週とおいているが、この期間を定めた根拠を示されたい。例えば 24 週経過すると、その後に発生し得る新たな異常事象の割合は経過前の発生比率に比べて明らかに小さくなると考えられているのか。

【回答】

一般に心臓弁膜症手術の短期成績は 30 日で評価され、12 週においてその後に発生し得る新たな異常事象の割合は経過前の発生比率に比べて明らかに小さくなると考えられています。本研究では、より慎重に考えて 24 週としました。

5. 試験弁提供予定者について、試験弁を提供する前提での心臓移植手術と、そうでない通常の心臓移植手術における術式の相違、例えば切除線の位置や縫合線の位置が異なる等の際は全くないとの理解でよいのか。そうであれば何らか明記されたい。

【回答】

通常の心臓移植手術として心臓摘出術を実施し、心臓移植術の術者や助手以外の外科医が摘出した心臓の大動脈弁及び肺動脈弁をベンチで検証して、ホモグラフトとして使用可能なものに限り保存します。従って心臓移植手術には影響を与えないものと考えています。

6. 【組織保存バンクの手順書(別添)が添付されていなかったので質問ですが】

採取した試験弁の冷凍保存期間に本研究で使用可能な上限・下限は設けられているのか。また、採取された試験弁に対して直ちに適格な移植対象者が現れた場合でも、本研究にあつては冷凍保存を経していない試験弁は使用しないという理解でよいのか。

【回答】

下限は、試験弁の細菌培養検査に要する 12 週間です。上限は、組織保存バンクとして移植可能な保存期間を 5 年と規定しており、本研究期間(2 年)の間に上限に達することはありません。また、本研究にあつては凍結保存を経していない試験弁を使用しません。

7. 以下の①～⑦は試験弁提供者用の説明同意文書についての意見です。アセント文書にも当てはまる意見であれば、アセント文書も一緒に修正を検討してください。

①本研究において試験弁提供者になることが、心臓移植レシピエントになれることに全く影響しないと考えて良いですか？そうであれば、そのことを第2項に明示してください。事の重大性に鑑みて「当院では、あなたがこの研究に協力する、しないに関わらず、あなたにとって最善の医療を常に提供いたします。」という記述では不十分です。

②第2項に「また一旦同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を撤回することができます。」とありますが、本当にいつでも同意撤回できるのですか？試験弁提供を待っている患者(被験者)がいるならば、その人たちに迷惑をかけることと、同意撤回できることを比較して、同意撤回権を優先できない場合もあるのではないのでしょうか？第 11 項には「なお、同意の撤回はあなたか

ら提供された心臓弁(試験弁)の移植が決定されるまでとなります。」とあるので、第 2 項と第 11 項の 2 か所の記述を整合させてください。

③4 頁の表の中にある「規定日」と「許容範囲」とはどういう意味ですか？他の項目と同じように補足説明を書いてください。また、この表の中に心臓移植手術とその後の入院のことを加えて、具体的なスケジュールをイメージしやすいようにしてください。

④第 7 項に「提供いただいた心臓弁が移植に使用された際は、相手を特定しない範囲で年代や性別について報告を受けることができます。」とありますが、これが特段の利益になるとは考えにくいので削除するか、別の項目で説明してください。

⑤第 7 項に「この研究から得られる結果について、あなたに所有権…」とありますが、研究結果に対する所有権とはどういうものですか？修正・削除を検討してください。

⑥第 9 項の「この研究に参加しても、併用してはいけない内服薬や治療法はありません。」は、患者さんに誤解を生んで大変な事態を招きませんか？文章の意図としては、この研究に参加することで、これまで服用していた薬や受けていた治療法に影響は生じないということですか？

⑦第 14 項に「研究費の種類:受託研究」とありますが、どこからの委託であるのかを加筆してください。

【回答】

- ① 第 2 項に以下のように追記いたします。「…あなたにとって最善の医療を常に提供いたします。あなたがこの研究に参加される、されないことが、あなたが心臓移植を受けられる、受けられないということに影響することはありません。」
- ② 第 2 項を以下のように追記・修正いたします。「また一旦同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を撤回することができます。その場合、その後のこの研究に関する情報の追加収集は行いません。同意撤回前に収集したあなたの心臓弁・情報についても、使用を拒否する権利があります。ただし、同意の取り消しを申し出た際にすでに移植が決定している場合には、心臓弁の使用を取りやめることができません。また、研究結果が論文などで公表済みの場合にも、情報を完全に廃棄することができません。」
- ③ 規定日と許容範囲を「検査時期」にまとめて修正し、その実施範囲の期間を記載します。
また、起点日の「心臓移植日」およびその前後の入院予想期間を表に追記します。
- ④ 第 7 項からは削除し、13 項(1)に以下のように追記いたします。「あなたから提供された試験弁や診療情報など研究に関する情報は、研究期間中は研究目的にのみ使用されます。また、この情報は、研究グループのみが利用いたします。その際、個人が直接特定されないように処理し、外部に漏れないように厳重に管理します。ただし、提供いただいた心臓弁が移植に使用された際は、相手を特定しない範囲で年代や性別について移植された患者さんやご家族の方へお伝えすることがあります。」

- ⑤ 第 7 項中、「また、この研究から得られる結果から発生する知的財産権や利益については、すべて研究グループに帰属します。」に修正いたします。
- ⑥ ご指摘いただいた「この研究に参加することで、これまで服用していた薬や受けていた治療法に影響は生じない」という意図です。「この研究への参加することで、あなたの現在の治療方針が影響を受けることはなく、今後受けられる医療が制限されることもありません。」に修正いたします。
- ⑦ 「…寄付金(研究との利益相反なし)から…」に修正いたします。

8. 以下①～⑧は試験弁移植者用の説明同意文書についての意見です。アセント文書にも当てはまる意見であれば、アセント文書と一緒に修正を検討してください。

①5頁の表の中にある「許容範囲」とはどういう意味ですか？他の項目と同じように補足説明を書いてください。また、この表の中に心臓弁置換術とその後の入院のことを加えて、具体的なスケジュールをイメージしやすいようにしてください。

②第 7 項に「この研究に参加することで、通常の診療を上回る利益が直接生じることはありません。」とあります。しかし、この患者さんにとっての「通常の診療」とは、第 8 項に記述される「これまでの方法」であって、その移植や手術の機会はあるものなのですか？説明同意文書を読んでも、被験者になる患者さんのシビアな状況をイメージできないのですが、今の第 7 項の記述では患者さんが研究に参加しようと考えられる理由が分からず、その結果、研究協力に何らかの強制力が働く可能性を懸念します。第 7 項と第 8 項の記述を見直す必要はないでしょうか？

③第 7 項に「この研究から得られる結果について、あなたに所有権…」とありますが、研究結果に対する所有権とはどういうものですか？修正・削除を検討してください。

④第 9 項の「この研究に参加しても、併用してはいけない内服薬や治療法はありません。」は、患者さんに誤解を生んで大変な事態を招きませんか？文章の意図としては、この研究に参加することで、これまで服用していた薬や受けていた治療法に影響は生じないということですか？

⑤第 11 項の③試験弁の移植が行われなかった場合とは、どういう状況ですか？

⑥第 14 項に「研究費の種類：受託研究」とありますが、どこからの委託であるのかを加筆してください。

⑦第 14 項の「一部費用(5.3 万円)についてご負担いただく」というのは、何に要する費用であるのかを加筆してください。

⑧第 17 項によれば、健康被害の発生時の補償はないとのことで、それは研究計画書第 20 項でも確

認できます。しかし、研究倫理指針の第 6 の 1(7)では「保険への加入その他の必要な措置を適切に講じる」義務がある研究ではないでしょうか？必ずしも保険加入ではなくても何かしらの補償措置を準備することについて、どのような検討を行ったのか、ご説明ください。

【回答】

- ① 許容範囲を「検査時期」に修正いたします。また、試験弁移植日の前後の入院予想期間を表に追記いたします。
- ② 第 7 項を以下のように修正いたします。「この研究に参加することで、特有の合併症のリスクのある人工弁による置換ではなく同種弁の移植を受けることができます。また、現状では移植まで待機せざるを得ないことのある亡くなった方から提供を受けた同種弁移植よりも早く同種弁移植を受けることが可能となります。」また第 8 項を次のように修正いたします。「あなたがこの研究に参加されない場合には、以下の従来の治療法を検討いたします。①亡くなった方から提供を受けた同種弁を使用した同種弁移植：現状では生体弁の提供数が少なく、移植まで待機せざるを得ない可能性があります。②人工弁を用いた弁置換手術：血栓、出血、感染など人工弁特有の合併症が発生するリスクが同種弁よりも高いと考えられています。」
- ③ 第 7 項中、「また、この研究から得られる結果から発生する知的財産権や利益については、すべて研究グループに帰属します。」に修正いたします。
- ④ ご指摘の意図となります。「この研究への参加することで、あなたの現在の治療方針が影響を受けることはなく、今後受けられる医療が制限されることもありません。」に修正いたします。
- ⑤ 開胸下で確認した際に、想定していたよりも状態が良好で同種弁移植が不要と判断する場合と、感染症や病状により同種弁移植が難しい状態であることが判明した場合があります。
- ⑥ 「…費用は”寄付金(研究との利益相反なし)から…」に修正いたします。
- ⑦ 「試験弁の採取や移植の際に使用する消耗品や、検査に要する費用の実費として」を追記いたします。
- ⑧ 臨床研究保険の検討をしましたが、高額かつカバー範囲が非常に狭いため加入を断念しました。想定される事象に対する対応策は次の通りです。①試験弁が原因の有害事象：保険の範囲内での医療の提供＋患者負担分の費用を研究者側が補填します。②通常の移植でも起こりうる有害事象（過失なし）：保険の範囲内での医療を提供します。③通常移植でも起こりうる有害事象（過失あり）：医賠償使用を検討します＋保険の範囲内での医療を提供します。

9. 試験弁提供者は 12 名の予定、試験弁提供者は 6 名の予定ということで、人数の違いの理由を教えてください。

【回答】

試験弁移植を考える上で、弁のサイズが重要になります。体格差などから、提供者の弁のサイズが移植者に合致しない可能性を考えて、提供者数を移植者数よりも多くしました。

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：心臓移植レシピエント由来凍結保存同種組織を用いた外科治療

2025 年 12 月 2 日

所属・氏名：国立循環器病研究センター 福嶋五月

1. 試験弁移植者 6 名について、仮に未成年 6 例でも登録達成となるのでしょうか？また、未成年例と成年例を本試験内にて同時に行うことへの安全性上の懸念はないのでしょうか？プロトコル上では仮に登録 1 例目が未成年例でも行う形になると読み取れますが、問題がないとされる根拠についてご教示ください。

【回答】

実施計画書 12. 8. に「安全性確認の目的で、本研究開始後の 2 例は成年に限定し、当該試験弁移植者の 2 例目が登録された時点で、一旦試験参加登録を中断する・・」と追記修正し、登録から 2 例目までは成年例に限定いたします。また、当センターとして未成年への心臓移植、および心臓弁（非生体ドナー由来）移植について相当数の実績があり、未成年例と成年例を同時に行うことへの安全性上の懸念についてはないものと考えております。

2. 試験弁提供者を移植者の 2 倍と設定されている根拠はございますでしょうか？仮に移植者と提供者の未成年：成年の構成割合がまったく異なった場合等、本試験の提供者内で移植ができないようなことは起こりえないのでしょうか？また、起こりうる場合はどのような対応・データ上の取り扱いになるのでしょうか？

【回答】

試験弁移植者にマッチするサイズの試験弁を選択する必要があるため、試験弁提供者を移植者の 2 倍に設定しました。成年の場合は 2 倍の設定にて十分と予想しています。未成年に関しては積極的に試験弁提供者となっていただくよう考慮します。その上で、未成年の試験弁移植が最低 1 例終了するまで本研究を続けます。

3. プロトコル 12.2.1 移植成功例の定義をご教示ください。

【回答】

移植弁の植込みが完了し、それを摘出することなく手術が終了した場合を移植成功例と定義します。

4. 副次評価項目のうち有効性評価項目である LVEF について、変化率でみられることの理由およびその妥当性についてご教示ください。

【回答】

試験弁移植者は、大動脈弁疾患もしくは肺動脈弁疾患となります。狭窄症であれ閉鎖不全症であれ、試験弁移植手術が成功した場合には少なくとも EF は術前と比較して下がらないものと考えられます。そこで試験弁移植の有効性を確認するために EF の変化率としました。

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：心臓移植レシピエント由来凍結保存同種組織を用いた外科治療

2025 年 12 月 2 日

所属・氏名：国立循環器病研究センター 福嶋五月

1. 本技術では心臓移植レシピエント由来の心臓弁を利用することだが、基礎疾患による影響は受けることがないのか。安全性という点でどのように評価されているか。
また、基礎疾患別の管理などはされているものなのか。

【回答】

心臓移植レシピエントは心機能の低下を有していますが、ほとんどの場合心臓弁の機能には異常はございません。特にホモグラフトとして採取する大動脈弁や肺動脈弁は基礎疾患による影響を受けることが少ない事に加えて、心臓移植レシピエントは心臓超音波検査などで複数回これら大動脈弁と肺動脈弁に異常がないかどうかを診療上の必要性から移植前に定期的に検査を実施しています。また心臓移植手術時には診療上の必要性から全例において経食道心エコー検査を全身麻酔導入後、執刀前に実施します。心臓移植前検査および心臓移植時検査にて、大動脈弁や肺動脈弁に異常が見られた場合、もしくは高い確率で弁機能異常が発生すると想定される場合には、当該心臓移植レシピエントは試験弁提供者の対象外といたします。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答4

先進医療技術名：心臓移植レシピエント由来凍結保存同種組織を用いた外科治療

2025 年 12 月 4 日

所属・氏名：国立循環器病研究センター 福嶋 五月

1. 「先進医療審査の事前照会事項に対する回答1. 8. ⑧」について

「臨床研究保険の検討をしましたが、高額かつカバー範囲が非常に狭いため加入を断念しました。想定される事象に対する対応策は次の通りです。①試験弁が原因の有害事象：保険の範囲内での医療の提供＋患者負担分の費用を研究者側が補填します。②通常の移植でも起こりうる有害事象（過失なし）：保険の範囲内での医療を提供します。③通常移植でも起こりうる有害事象（過失あり）：医賠償使用を検討します＋保険の範囲内での医療を提供します。」

と回答をいただいているところです。

通常移植でも起こりうる有害事象（過失あり）の場合に、医賠償使用は良いとしても、「保険の範囲内での医療を提供します」というのは、費用は研究機関が負担しない（＝健康保険使用＋患者負担）という意味であれば、それは適切ではないように思いますが、この点についてどうお考えでしょうか。

また、これら 3 パターンの対応方針について、研究計画書と説明同意文書に記載していただきたいです。

【回答】

通常移植でも起こりうる有害事象（過失あり）の場合ですが、医賠償には被害者側（患者など）に支払う損害賠償金に治療費も含まれていますので、患者負担が発生することはありません。それを含めて、これら3パターンでの対応方針について、研究計画書と研究同意文書に記載します。

2. 「先進医療審査の事前照会事項に対する回答2. 4」について

質問の意図がわかりづらく失礼いたしました。意図としては、「変化量」ではなく「変化率」で見られることの妥当性についてお伺いしたく存じます。先行研究や類似の研究での前例のご提示および統計学的な妥当性についてもお教えください。

【回答】

失礼しました。「変化量」に変更します。統計解析につきましては、「変化量」に基づいた Wilcoxon の符号付き順位検定及び対応のある検定を実施します。「変化量」に基づくこれらの統計解析であれば、本研究のように被験者の少ない研究にて頻繁に使用されていると存じます。

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： 心臓移植レシピエント由来凍結保存同種組織を用いた外科治療

2025 年 12 月 5 日

所属・氏名： 国立循環器病研究センター 福嶋五月

1. Historical control との比較に関する妥当性について

本試験では非生体ドナー由来同種弁移植症例を参照データ(Historical control)として比較されることとなっています。

しかし、計画書では、

- 対象疾患の重症度
- 手術時期や医療技術の時代差
- 周術期管理の違い
- 選択基準・背景因子の整合性

等について、比較の均質性の担保方法が明確ではありません。

つきましては、Historical control と本試験群の患者背景・治療環境をどのように整合させ、バイアスを最小化するのか、具体的な方法をご提示ください。

【回答】

本試験では生体ドナー由来同種弁移植の安全性が、Historical Control と比べて明確に違いがないかどうかを検討します。その際、本研究と Historical Control の症例数を考慮すれば統計的な規準に基づく評価に耐えうる大きさではないため、「重症度」と「選択基準や背景因子」を症例ベースで考慮したうえで、それらの差異を超え得る明確な傾向がないか評価します。一方、Historical Control は2016年4月以降の症例であり、「手術時期による医療技術」や「周術期管理」には大きな差はないものと考えています。必要に応じて本研究の解析対象集団にマッチングした Historical Control 集団の生存割合も参照値として算出します。

2. 生体ドナー由来同種弁の品質管理・機能保持に関する根拠の明確化

計画書では、生体ドナー由来の同種弁は非生体ドナー由来と比べて組織の生存性(viability)が低下しないと記されています。

他方、採取・滅菌・凍結の工程は非生体ドナー弁と同等で運用されます。

これに関連し、以下の点をご教示ください。

1. 生体ドナー由来弁が非生体ドナー由来と同等の品質を保持できると判断する科学的根拠
2. 弁を取り出してから凍結保存されるまでの想定所要時間

3. 手術前の心エコーによる弁機能評価が、保存後の弁品質とどのように関連し、どのように確認されるのか

【回答】

1. 弁の品質は主には組織の生存性に依存すると考えられます。人体において心停止してから時間経過とともに全ての組織が変性から壊死へと進展していきますが、非生体ドナー由来心臓弁においてはこの変性や壊死が許容できる範囲として心停止後 8 時間以内に心臓弁を採取することとしており、そのために心停止後 6 時間以内に摘出手術を開始できることがドナーの絶対的な適応条件となっています。一方、生体ドナーにおいては心臓への血液循環が停止され心臓が摘出されてから直ちに弁の摘出を行いますので、心臓弁への血流が途絶してから採取されるまでの時間は、非生体よりも短くなります。従って、弁の組織の保存性が非生体よりも維持されると考えられます。
2. 心臓が摘出されてから弁を採取するまでの時間は平均 30 分程度です。以降は、非生体ドナー由来と同様のプロトコルにて凍結保存まで行い、プロトコルに定められた時間として弁の採取から凍結保存までの所要時間は、採取後 72 時間以内となります。本試験において採取から凍結保存までの時間が非生体ドナー由来よりも長期化することはありません。
3. 生体ドナー由来では手術前に心エコー検査により弁機能が評価されることで、少なくとも心エコー検査上、弁に軽度以上の狭窄や逆流など器質的な異常のある試験弁提供者はドナーとはなりません。心エコー検査にて軽度以上の狭窄や逆流の見られない弁を有する心臓移植レシピエントのみが移植弁提供者の候補となり、弁の採取後に再度肉眼的な評価をして弁の品質を確認します。一方、非生体ドナー由来では、多くがこの心エコー検査をしておらず、弁の品質は採取後の肉眼所見のみから弁の品質を確認します。

3. 未成年症例の必須組入れに関する科学的・倫理的妥当性

本試験では、試験弁移植者 6 例のうち「未成年 1 例以上」を組み入れることが必須とされています。未成年の強制組入れは、先進医療 B 審査では倫理面の重要論点となるため、下記をご回答願います。

1. なぜ未成年症例を必須とする必要があるのか(成人のみでは代替不能な理由)
2. 対象疾患の年齢分布から見て、未成年 1 例という設定の根拠
3. 未成年への説明・アセント取得方法
4. 代諾者(保護者)と本人の同意取得の標準化手順

【回答】

1. 本研究において未成年は、体格と免疫反応が成熟していないという点で成人とは異なる視点からの評価が必要であると考えています。特に体格の差は、弁のサイズの差に強く関連しており、成人よりも小さい弁であっても移植可能かどうかを検討する必要があると考えています。

2. 2016 年の保険収載以来、当施設における未成年症例の非生体由来同種弁の移植症例数は今まで 10 例であるのに対して、成人例は 44 例です。期間内に登録することが可能な症例数として 1 例としました。
3. 未成年への説明とアセント取得方法については、「研究対象者が未成年であり、インフォームド・コンセントを与える能力を欠くと客観的に判断される場合、本研究では代諾者による同意及びその撤回を許容する。代諾者の選定は、親権者から代諾者を選定することを基本とし、研究参加者の意思及び利益を代弁できると考えられる者とする。侵襲を伴うため、中学校等の課程を修了あるいは 16 歳以上の未成年者で、本研究の内容について十分に理解が可能な能力を有していると考えられる場合は、研究対象者本人と代諾者が同席した場において、研究対象者本人と代諾者の両者から文書による同意を得る。中学校等の課程を修了あるいは 16 歳以上であっても十分な判断能力がないと考えられる場合、または 16 歳未満の対象者では、代諾者のみから同意を得る。その際、研究対象者本人へは本研究への参加及び参加の取り止めに対する理解を得ることに努め、賛意（インフォームド・アセント）を得るようにする。中学生以上の研究対象者はアセント文書を用いて試験参加の意思を確認する。」としています（実施計画書 7.2.1.より）。
4. 説明と同意取得に関しては、説明を行う研究者および研究協力者を固定することで、説明内容の均一化を確保します。説明の際は、上記に回答したように、対象者に合わせて、説明文書またはアセント文書を用いて説明を行います。中学生未満の参加者には、年齢に応じて平易な言葉で口頭による説明を行い、研究参加への賛意を得るようにします。その際、図などを用いた説明も行い、理解促進に努めます。説明を行った際は、説明日と参加の可否をカルテに残すとともに、同意書した際は同意書、意思確認書をその記録として適切に保管いたします。説明・同意のタイミングは、治療・手術の実施に先立って十分な時間的余裕をもって行い、対象者および代諾者が内容を熟慮できる時間を確保するようにします。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答6

先進医療技術名： 心臓移植レシピエント由来凍結保存同種組織を用いた外科治療

2025 年 12 月 8 日

所属・氏名： 国立循環器病研究センター 福嶋 五月

1. 様式第9号の要件で、「移植(免疫)医療の専門家」の追記は不要でしょうか？

申請医療機関では移植医療部のスタッフが入っていてクリアしているように見えますが、多施設に展開する場合、明示的に標記専門家を研究チームに加えておこななくても、現在記載されている情報からその専門性が読めるのでしょうか。あるいは標記専門家は不要のため追加検討の必要がないのでしょうか。

【回答】

今後、当該医療を多施設に展開した場合、同種弁を採取しバンクへと提供する機関は全て脳死下心臓移植実施施設ですので、「移植(免疫)医療の専門家」が所属していることは自明であり追記は不要と考えます。一方、バンクに保存された同種弁を移植する機関においては、移植後に免疫反応のモニタリングや免疫抑制剤の投与など行われることは一般的でなく、「移植(免疫)医療の専門家」が所属している必要はありません。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答7

先進医療技術名：心臓移植レシピエント由来凍結保存同種組織を用いた外科治療

2025 年 12 月 9 日

所属・氏名：国立循環器病研究センター 福嶋 五月

1. 健康被害の補償に関して、説明同意文書 17 項の赤字修正方針の最後が「補償の対象となる場合もあります。」ではなく「補償の対象になります。」と直してください。

【回答】

試験弁移植者対象説明同意文書の 17 項の修正方針内容について、「・・・補償の対象になります。」といたしました。

2. 事前照会の過程で補償内容に関する説明を、試験弁移植者用の説明文書では修正されたのですが、実施計画書の第 20 項には修正されていないので、その点を修正してください。

【回答】

実施計画書の第 20 項について、「その場合の医療費については、研究参加者が加入している健康保険を適用する。ただし、本試験や医師の手技に過失があった場合は、医賠償や研究費による金銭的な補償を実施する。」に修正方針といたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答8

先進医療技術名：心臓移植レシピエント由来凍結保存同種組織を用いた外科治療

2025 年 12 月 12 日

所属・氏名：国立循環器病研究センター 福嶋 五月

1. 照会回答3では、「心臓移植前検査および心臓移植時検査にて、大動脈弁や肺動脈弁に異常が見られた場合には、当該心臓移植レシピエントは試験弁提供者の対象外といたします。」と回答いただいたが、たとえばアミロイドーシスのような代謝性の疾患を有する患者の場合、弁の動きは問題ないと思うが、組織学的には沈着が考えられる。そのようなレシピエント由来の試験弁提供を受けた場合、将来的な影響は無いのか。evidenceはあるのか。

【回答】

まずアミロイドーシスに代表される全身性の蓄積性代謝疾患に対しては、心臓移植が行われていませんので、本試験における試験弁提供者になることは無いと考えます。万が一提供者になったとしても、アミロイドーシスは当該患者自身の体内において異常蛋白などが蓄積される疾患ですので、当該患者から提供された心臓弁の移植後に移植者の体内でこれらの蓄積が継続することはないと推測されます。ただし、これは理論的な考え方でありエビデンスがないことですので、さまざまな状況を想定して、「心臓移植前検査および心臓移植時検査にて、大動脈弁や肺動脈弁に異常が見られた場合、もしくは高い確率で弁機能異常が発生すると想定される場合には、当該心臓移植レシピエントは試験弁提供者の対象外といたします。」に変更します。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答9

先進医療技術名：心臓移植レシピエント由来凍結保存同種組織を用いた外科治療

2025 年 12 月 25 日

所属・氏名：国立循環器病研究センター 福嶋 五月

1. Historical control との比較方法の具体化について

- ①「重症度」「背景因子」として事前に考慮する項目の具体的内容を示してください。(例：対象疾患、感染性心内膜炎の有無、再手術、緊急手術、NYHA 分類、LVEF、腎機能、年齢区分[未成年／成人]等)
- ②Historical control の対象期間(開始年・終了年)と、その期間内で手術手技・周術期管理(感染管理、補助循環使用、ICU 管理等)に大きな変更はありませんでしょうか？

【回答】

- ①実施計画書 8.1.2 および 8.1.3 で、以下を収集する項目として挙げており、これらを踏まえ「重症度」「背景因子」を事前に考慮いたします。

また、8.1.3.1)中の“対象疾患に関連する既往・併存疾患情報”に“(開胸下の心臓手術の既往)”を追記いたします。なお、CRF においては、既に開胸下の心臓手術の既往有無を挙げており、変更はございません。

8.1.2. Visit1. 同意取得時の収集情報項目より】

1) 同意取得情報	
同意取得情報	生年月日、同意取得日、同意取得時年齢、性別

8.1.3. Visit2. 適格性判定・登録時の収集情報項目

1) 患者基本情報※1	
本試験の対象疾患情報	疾患名、詳細・診断根拠
対象疾患に関連する既往・併存疾患情報	有無、有の場合：疾患名、状態（完治、併存）
生活習慣	飲酒の有無 喫煙の有無、有の場合：現在喫煙、過去喫煙
2) 治療情報	
試験弁移植情報	試験弁移植予定日、予定する術式
前治療情報	薬剤名、投与量、投与期間、使用目的 手技名、実施日、実施目的
3) 検査情報	
身体所見※2	身長、体重

バイタルサイン ※2	血圧(mmHg)、脈拍数(回/分)
血液検査※1,2	末梢血算：赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板
	血液生化学検査：Cr、BUN、AST、ALT、LDH、CRP、T-Bil、BNP
感染症検査※1,2	RPR、TPHA、HBsAg、HBsAb、HBcAb、HCVAb、HIV1,2、HTLV-1、CMV IgM、CMV IgG
12誘導心電図 ※1,2	調律、異常の有無、異常ありの場合：詳細
胸部X線※1,2	心胸比、異常の有無、異常ありの場合：詳細
経胸壁心エコー 検査※1,2	LVEF、LVDd、LVDs、大動脈弁：逆流の程度(0-4)、最大通過血流速度(m/sec)、肺動脈弁：逆流の程度(0-4)、最大通過血流速度(m/sec)、 異常の有無、異常ありの場合：詳細
心不全症状	NYHA 心機能分類(定義は 8.3.1 参照)

②確かにこの10年間の間に、手術手技・周術期管理(感染管理、補助循環使用、ICU管理等)に進歩はあると思いますが、対照群として比較するにあたって問題となるような大きな変化はないものと考えています。また、本研究と Historical Control の症例数を考慮すれば統計的な規準に基づく評価に耐えうる大きさではないため、「重症度」と「選択基準や背景因子」を症例ベースで考慮したうえで、それらの差異を超え得る明確な傾向がないか評価します。必要に応じて本研究の解析対象集団にマッチングした Historical Control 集団の生存割合も参照値として算出します。

2. 採取から凍結保存までの時間管理(cold ischemia)の定義と実績値

①本試験における時間管理の定義

以下の各区間について、管理対象としているか否かを明確にしてください。

- 心臓摘出(血流途絶)から弁採取まで
- 弁採取から一次保存開始まで
- 弁採取から凍結保存完了(液体窒素保存庫投入)まで

②生体ドナー由来同種弁の品質の担保が重要と思います。凍結保存完了が採取後 72 時間以内であることの根拠、そして想定される通常運用時の所要時間はどれくらいでしょうか？

【回答】

① 組織保存バンク標準手順書にて、

- i) 心臓摘出(血流途絶)から弁採取までは 8 時間以内
- ii) 弁採取から一次保存(抗生剤入り培地浸漬)開始までは 24 時間以内
- iii) 一次保存終了から二次保存(凍結保存)開始までは 24 時間以上 48 時間以内

と規定しております。本試験においても、同様の規定時間にて実施いたします。

また、実施計画書の 8.2.4.Visit3 試験弁採取日の 1) 試験弁採取情報に、“心臓摘出時間、心臓弁採取時間、凍結保存完了時間”を追記いたします。併せて、試験弁提供者用説明同意文書の 6.(3) の試験弁採取情報に、“試験弁採取時間等”を追記いたします。

- ② 心臓弁の採取～凍結保存は、上記 i)～iii) の規定時間にて実施しているため、心臓弁採取から凍結保存開始までは最大 72 時間となります。これは欧米の運用を参考として規定され、当センターにて組織保存バンクを開設した 1999 年以降遵守しています。令和 6 年度の 14 例の実績では、心停止（血流遮断）から心臓弁採取までは平均約 3.5 時間、心臓弁採取から凍結保存開始までは平均 52 時間でした。本先進医療では、心臓摘出後直ちに、心臓移植手術を担当していない外科医が弁を採取しますので、心停止から採取までは 1 時間以内に終了することを見込んでいます。そして、そのまま同じ施設で凍結保存まで行いますので、少なくとも通常は交通手段による搬送を必要とする非生体由来心臓弁よりは凍結完了までの時間は少ないと予想していますので、採取から保存に至るまでの品質は担保されるものと考えています。

3. 未成年症例を「必須組入れ」とする位置づけの明確化

未成年 1 例を組み入れることで、成人症例のみでは確認できない、どのような技術的・臨床的 feasibility を評価することを想定していますか？

【回答】

未成年で評価したいのは、主には、成人よりも小さいサイズの同種心臓弁の安全性と有効性です。

以上