

## 先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B047)

評価委員 主担当：一色  
副担当：大門 副担当：田代 技術委員 (有識者)：坂本

先進医療の名称	自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術
申請医療機関の名称	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
医療技術の概要	<p>外科的手術が必要な僧帽弁閉鎖不全症症例を対象に、自己心膜を用いたステントレス僧帽弁置換術の有用性を検討することを目的とした非盲検単群試験である。</p> <p>手術を必要とする僧帽弁疾患患者にとって、かつて主要な選択肢であった僧帽弁人工弁置換術は、左心室の構造と調和のとれた心臓と弁の運動を大きく変えてしまう問題があった。また現在急速に普及している僧帽弁形成術は、人工弁を回避できる意義は大きいですが、心臓の中の限られたスペースで繊細な修復手術を必要とするため、逆流再発・再手術の頻度が少なくないことが近年明らかになってきた。</p> <p>本法は自然な左心室の構造と挙動を保ちながら弁機能を回復させるもので、これまでの人工弁置換とは、根本的に発想の異なる技術である。本法は、心臓手術において人工心肺装着前に、体外で良好な視野のもとで弁を成形し、次いで人工心肺作動下に開心術を施行し単純な手技で形成した弁を植え込むことができる。術前に十分にシミュレーションをしてできた弁を用いるため術後の仕上がりについて予測性が高く、また構造上逆流が発生しにくいいため、従来手術にくらべて生理的機能が保持されることから長期的な左心室機能の回復、保持にも寄与することが期待される。</p> <p>本手術の概要としては、胸骨正中切開後、自己心膜を採取。手術室内クリーンベンチにて自己心膜弁 (Normo 弁) を作成。心停止下、僧帽弁を露出、弁切除。まず前後 2 対の脚部をマットレス (4-0 ポリプロピレン糸) 縫合で乳頭筋に縫着。次に 4-0 ポリプロピレン糸連続縫合で前尖側弁リング部分を弁輪に縫着。最後に残りのリング部 (後尖側) を連続縫合。大動脈遮断解除。心拍再開。十分な血圧を確認後、人工心肺離脱、経食道エコーで弁の閉鎖状態を確認する。</p> <p>主要評価項目は術後 2 週間における経胸壁心エコー法評価による僧帽弁逆流の程度、副次評価項目は手術 6 ヶ月後におけるイベント発生の有無。予定試験期間は 1 年 6 ヶ月、予定症例数は 25 例である。</p>

【実施体制の評価】 評価者：一色

1. 実施責任医師等の体制	適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適 ・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>1. 実施責任医師は原則として実施施設の常勤医師が務めるべきものである。</p> <p>2. 実施医療機関の体制については、事前評価の指摘事項に対応して実施医の条件が適切に付記されたと考える。</p>	
<p>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。）</p> <p>実施責任医師は適切な医師への変更が必要である。</p>	

【実施体制の評価】 評価者：坂本

1. 実施責任医師等の体制	適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適 ・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>1. 実施責任医師の体制</p> <p>本研究に於ける研究代表者は当該研究施設の常勤ではなく任意の勤務態勢での責任者である。先進医療体制としては社会的通念として認めがたい。同時に医学的判断に関する問い合わせ先として計画書4頁に記載が金・心臓血管外科・副部長と記載されていることも体制不十分と判断した。</p> <p>2. 医療技術の有用性</p> <p>Normo 弁の形状が余りにも解剖学的正常と異なっており、心臓外科医の成書の記載とも異なります。理論的にも前尖・後尖の固定部位である交連部の位置が弁輪全体の中心線上に存在し、このために前尖の可動範囲が制限されています。弁輪周径の1/3が前尖付着部ですがNormo 弁では1/2になっています。結果的には柔軟な軽度僧帽弁狭窄症に類似した術後血行動態と予測します。</p> <p>研究計画書・頁14に「弁の特徴、②正常に近い交連部構造をもつ」と記載されていますが意見書にて成書から引用したように「正常」とはほど遠い交連部縫着がなされています。同時にデュランリングに示された線維三角部にも不一致な作成図には大きな疑問を持たざるを得ません。</p> <p>これらNormo 弁の構造が解剖学的正常とは異なることを考え、適応症例の生死には直接関係しませんが『不適』と評価しました。</p>	
<p>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。）</p> <p>Normo 弁の形状を解剖学的正常形態にすべく作成方法を検討すべきです。Normo 弁の命名の理念は「正常の僧帽弁を目標とするコンセプトから」と計画書13頁に</p>	

あるように原点回帰の後，新たな計画書で挑戦すべきと考えます。

【倫理的観点からの評価】 評価者：田代

4. 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ 不適
5. 補償内容	適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 指摘事項に対して適切な対応がなされたため、適と判断致します。	
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。）	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：大門

6. 期待される適応症、効能及び効果	適* ・ 不適
7. 予測される安全性情報	適 ・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	適 ・ 不適
9. 治療計画の内容	適 ・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適 ・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	適 ・ 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	適 ・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	適 ・ 不適
14. 患者負担の内容	適 ・ 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	適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 以前に審議案件としてあがった折の事前評価及び今回の事前評価で指摘・確認した事項について，改善がなされました。また，以前の申請時と比べてデータセンターや手順書も整備され，実施体制もさらに強化されています。それ故，上記のとおり評価いたしました。	
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。） 本評価技術は，自己心膜製ステントレス「僧帽弁置換術」と位置付けられて実施されますが，そこで用いられるデュランフレキシブルリングの使用目的は，その添付文書によりますと「三尖弁又は僧帽弁の修復を目的として，房室弁輪形成術に使用する」と記載されています。それ故，当該リングは本試験において適応外使用されると見做し得ます。先進医療としての本評価技術の開発戦略と共にこの論点についても薬事的観点からPMDAと協議した方がよいと考えます。	

【1～16の総評】（主担当構成員が記載）

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	25例		予定試験期間	1.5年間
<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> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 実施責任医師は実施施設における常勤医に変更すること。</li> <li>2. 本技術の安全性を試験期間中に確実に評価できる体制を構築すること。               <ol style="list-style-type: none"> <li>ア) 複数の第三者で構成されるイベント評価委員会を設けること。実施施設はイベントの発生毎に評価委員に報告する。評価委員会は一定数の症例組み込み後あるいは評価委員の求めに応じて開催し、試験継続の可否を判断する。</li> <li>イ) イベントの評価とくにイベントと NORMO 弁の関連性を正確に行うための指標を設けることが望ましい。一定レベル以上のイベント発生時における経食道心エコー図検査の施行などを検討すること。</li> </ol> </li> </ol>				
<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>本評価技術に対しては厳しい指摘が出されているところであるが、現存する治療法における問題点の解決に向けた新規の医療技術の開発の試みという観点からすれば、本評価技術に道を与えることが、先進医療制度の目的から外れるものではないと考えられること、また、この技術が理想的ではないにしても、かなり慎重に実験から臨床にまで練り上げられてきていること、などを総合的に勘案して、総合評価に至ったものである。新規の技術や製品の常として、のちに改良が加えられていくことによりその価値が固められていくものと理解している。なお、本試験はパイロット試験と位置づけられるため、試験終了後に改めて薬事適応の取得に向けた試験を必要とする可能性を踏まえ、PMDA と協議することも検討されるべきと考える。</p>				