

## 高度医療審査の照会事項（佐藤構成員）に対する回答（1）

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

日付 2011年9月29日

所属、氏名 大阪大学医学部附属病院心臓血管外科

島村 和男

## 【同意説明文書】

## 1. p.6 タイトル「高度医療の意義・目的」

前のページの「高度医療とは」が、高度医療評価制度の説明なのに対して、こちらは、本件の意義・目的のようです。

そのため、タイトルとしては、「本件研究の意義・目的」などとしたほうが分かりやすいように思います。

（回答1）記載内容に合わせ、p.6 タイトル「高度医療の意義・目的」を、「この研究の意義・目的」に変更しました。

変更前：高度医療の意義・目的

変更後：この研究の意義・目的

## 2. p.7

大動脈乖離のA型とB型の説明はあるのですが、被験者がどちらかなのは説明はありません。

プロトコルを見ると対象となるのはB型のみなので、「あなたはB型です」という説明が早めにあったほうが親切なように思います。

（13ページには出てきますけれども）

（回答2）p.7に記載したA型及びB型の説明の後に、「このうち、あなたの大動脈解離はB型に該当します。」と追記しました。

（本文9行目：下線部分追加）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。

## 3. p. 8~9

これまでの治療法（破裂した場合、未破裂の場合の手術や降圧安静療法）と本治療法の説明はあるのですが、また、本治療法の効果と危険性の説明はあるのですが、それらの比較（治療効果、リスク）の説明が必要なように思います。（とりわけ、対象となるのはB型の未破裂の患者なのでしょうし）

（回答3）p. 10 に、以下の通りこれまでの治療法である人工血管置換術とステントグラフト内挿術の比較を追加しました。また、表1人工血管置換術とステントグラフト内挿術の追加に伴いまして、表1検査のスケジュールを表2に改めました（p. 16 試験スケジュール5行目及び17）。

（p.10 本文 5 行目～ p.11）以上を踏まえ、この研究で行われるステントグラフト内挿術をこれまでの治療法である人工血管置換術と比較すると、おおよそ次の通りです。CTAGを用いた大動脈解離に対するステントグラフト治療は、これまで日本では承認されたものがなかった大動脈解離対応型ステントグラフトを用いた治療であり、従来の人工血管置換術に比較し患者様への負担が大幅に減少することが期待される新しい治療法です。

表1 人工血管置換術とステントグラフト内挿術の比較

	治療効果	リスク
人工血管置換術	解離部分を切除して人工血管に置き換えるため、根治性が高い。	人工心肺手術に伴う体への負担が大きい ため、様々な臓器（脳、肺、脊髄など）に対する合併症が手術後に発生するリスクが比較的高い。特に脳血管や心臓に疾患を抱える患者さんや、肺や腎臓の機能が低下している高齢の患者さんには負担が大きくなりすぎる可能性があり、推奨されない。
ステントグラフト内挿術	大動脈壁に生じた亀裂部分をステントグラフトで覆って閉鎖し、偽腔への血流を遮断することで破裂や瘤の拡大を予防する。解離部分は治療後も残るため、追加治療が必要となる場合がある。	カテーテル操作に伴う合併症（脳梗塞、血管損傷など）が起こりうる。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。 手術後にステントグラフトの接着不良や移動が起こる可能性がある。

4. p.9 12 行目

「真正大動脈瘤」の説明がないのでどこかに書いたほうがよいように思います。

(回答4)真性大動脈瘤について、下線部分を追加して真性大動脈瘤の説明を加えました。また、真性大動脈瘤の「性」に誤記がありましたので、併せて修正を行いました。

誤記:真正大動脈瘤

修正後:真性大動脈瘤

(本文 11 行目～:下線部分追加)このような優れた治療効果が認められている治療ですが、現在日本で大動脈解離に対し使用が承認されたステントグラフトはありません。大動脈解離では大動脈壁がこぶのように膨らむ病気である真性大動脈瘤と違い、ほぼ正常の大動脈形態から急激に大動脈解離を起こすため、大動脈のカーブが急峻<sup>きゆうしゆん</sup>となりやすく、ステントグラフトの追従性などが問題となるからです。

5. p.20

費用負担のうち、患者負担額は明記が必要なように思います。

(回答5) 保険給付が行われない費用のうち300,000円を負担して頂く旨を記載しました。

(p.21 本文 4 行目～:下線部分追加)基礎的部分を超えた先進的な医療に係る費用(医療材料や技術料)については、公的医療保険の給付対象外となり、患者さんにはそのうち、300,000円を負担いただくこととなります。

以上

## 高度医療審査の照会事項（佐藤構成員）に対する回答（2）

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

2011年10月7日

大阪大学医学部附属病院 倉谷 徹、島村 和男

## 【同意説明文書】

p. 8

「一方、B 型解離では破裂や臓器灌流障害などの合併症を伴わない場合は、90%の方が降圧安静療法（お薬で血圧を下げ2週間程度ベットにて安静にする治療方法）で退院することが出来ます。しかし、そのうち25-40%の方が5年以内に大動脈瘤が拡大し破裂する危険性が高くなるため、手術が必要になります。このような場合、瘤が拡大してからの開胸・開腹手術は侵襲が大きく（死亡率5-15%）、また合併症も高い頻度でおこることが問題となっております。」の部分です。

・合併症を伴わない場合、9割の患者は、とりあえずの治療としては降圧安静療法で足りる

・しかし、そのうち25-40%の患者は、瘤の拡大および破裂の危険性があるので、降圧安静療法にあわせて？あるいはその後？手術が必要である（大きくなってからの手術は死亡率が上がり、また、拡大すると合併症も頻発する）

という理解でよいのでしょうか。（実施計画概要の1.より、そのように理解いたしました）

・また、今回のステント留置の対象となるのは、二つ目のナカグロに当てはまる患者（つまり9割のうちの25-40%）のみ、と理解してよいでしょうか。

もしそのような理解でよいようでしたら、少なくとも私には、上記の説明部分がわかりやすい文面とは思えなかったものですから、書き直しをお願いしたいと思います（説明を受ける患者が、この説明文書のうちどの説明に当てはまっているのか、そのあたりの説明が（つまり、被験者として選ばれた理由）あるとよいと思うのです）。

(回答) ご指摘の部分について、下記の通り同意説明文書を修正いたしました。  
修正した新旧対照表と併せて提出いたします。

(p.8 本文 5 行目～)

B 型解離の場合には、

破裂や臓器還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。

破裂や臓器還流障害がない場合：90%の方は降圧安静療法（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。

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。

日付 2011年10月7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：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
p. 6 タイトル	高度医療の意義・目的	<u>この研究</u> の意義・目的	該当箇所の記載内容と整合させるため、タイトルの下線部分を変更した。
p. 7 本文 9 行目	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 型といいます。	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 型といいます。 <u>このうち、あなたの大動脈解離は B 型に該当します。</u>	被験者がいずれに該当するかを明示するため下線部分を追加した。
p. 8 本文 5 行目	B 型大動脈解離の場合でも、破裂や臓器 <sup>そうきかんりゅう</sup> 滯流 <sup>しょうが</sup> 障害 <sup>がっぺいしょう</sup> などの合併症を伴った場合は予後不良であり、緊急的に外科手術を施行する必要がありますが、その場合 30 日以内に 30%の方が亡くなるといわれております。一方、B 型解離では破裂や臓器 <sup>そうきかんりゅう</sup> 滯流 <sup>しょうが</sup> 障害などの合併症を伴わない場合は、90%の方が <sup>こうあつ</sup> 降圧 <sup>あんせいりょうほう</sup> 安静療法（お薬で血圧を下げ 2 週間程度ベットにて安静にする治療方法）で退院すること	B 型解離の場合には、 1) 破裂や臓器 <sup>そうきかんりゅうしょうが</sup> 還流 <sup>しょうが</sup> 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。 2) 破裂や臓器 <sup>こうあつ</sup> 還流 <sup>あんせいりょうほう</sup> 障害がない場合：90%の方は降圧安静療法（お薬で血圧を下げ 2 週間程度ベット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	被験者が治療を必要とする理由を明示するため変更した。

	とが出来ます。しかし、そのうち 25-40%の方が5年以内に大動脈瘤が拡大し破裂する危険性が高くなるため、手術が必要になります。このような場合、瘤が拡大してからの開胸・開腹手術は侵襲 <sup>しんしゅう</sup> が大きく（死亡率5-15%）、また合併症も高い頻度でおこることが問題となっております。	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。  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。	
p. 9 経カテーテル的ステントグラフト内挿術について 11行目	大動脈解離では真正大動脈瘤と違い、ほぼ正常の大動脈形態から急激に大動脈解離を起こすため、	大動脈解離では大動脈壁がこぶのように膨らむ病気である真性大動脈瘤と違い、ほぼ正常の大動脈形態から急激に大動脈解離を起こすため、	真性大動脈瘤について下線部分の説明を加え、且つ「真性大動脈瘤」の誤記を訂正した。
p. 11 本文5行目	－（記載無し）	以上を踏まえ、この研究で行われるステントグラフト内挿術をこれまでの治療法である人工血管置換術と比較すると、おおよそ次の通りです。CTAGを用いた大動脈解離に対するステントグラフト治療は、これまで日本では承認されたものがなかった大動脈解離対応型ステントグラフトを用いた治療であり、従来的人工血管置換術に比較し患者様への負担が大幅に減少することが期待される新しい治療法です。	既存治療法と本治療法の比較について記載した。
p. 12	－（記載無し）	表1人工血管置換術とステントグラフト内挿術の比較	既存治療法と本治療法の比較について記載した。
p. 17 試験スケジュール 5行目 及び p. 18 表	表1	表2	表1人工血管置換術とステントグラフト内挿術の比較の追加に伴い、表番号を変更した。
p. 22 本文4行目	基礎的部分を超えた先進的な医療に係る費用（医療材料や技術料）については、公的医	基礎的部分を超えた先進的な医療に係る費用（医療材料や技術料）については、公的医療保険の給付対象外とな	患者負担額を明示するため下線部分を追加した。

	療保険の給付対象外となり、一部患者さんに負担いただくこととなります。	り、患者さんにはそのうち、300,000円を負担いただくこととなります。	
--	------------------------------------	--------------------------------------	--

以上



## 高度医療審査の照会事項（一色技術委員）に対する回答

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

2011年10月7日

大阪大学医学部附属病院 倉谷 徹、島村 和男

## 1. 本医療技術の有用性： 申請書 5 ページ

本医療技術によって解離性大動脈瘤の長期予後の改善が見込まれるという点で、その有用性には十分に期待できる。しかしながら、本申請書には当該施設における 10 例の使用経験の成績について、良好であったとの記載があるのみで、具体的な成績の記述がなされていない。当該施設において高度医療を進めていくことを支持するためには、実施施設における 10 例の初期成績について資料を追加すること。

## （回答 1）

当院において実施した 10 例の初期成績は以下の通りであり、下に示します。申請書 6 ページに（別添資料 1 参照）との記載を追加し、別添資料 1：初期 10 例成績（以下の内容）を追加いたします。

## ■初期成績

2010 年 10 月から 2011 年 4 月にかけて 10 例を対象にステントグラフト内挿術を行った結果、10 例全例（100%）においてステントグラフトの留置に成功し、且つ手術死亡の発生（10 例中 0 例、0%）も認められなかった。また、周術期合併症と定義した脳梗塞（10 例中 0 例、0%）、脊髄障害（10 例中 0 例、0%）、呼吸機能障害（10 例中 0 例、0%）、急性腎不全（10 例中 0 例、0%）、塞栓症（10 例中 0 例、0%）、及び血管損傷（10 例中 0 例、0%）のいずれも発生は認められず、良好な初期成績を示した。その他、留置後 CT 評価においてもエンドリーク 1 件（10 例中 1 例、10%）、及び大動脈解離病変 1 例（10 例中 1 例、10%）が認められたのみであり、これら当院における 10 例の初期成績は、高度医療において当該医療技術を進めていくことを十分に支持する良好な結果であると考えられる。

## CTAG使用経カテーテル的ステントグラフト内挿術初期成績

2010/10-2011/4 大阪大学医学部附属病院 臨床研究手術

対象患者	
平均年齢	62.8
性別	男6/女4
手術	
頸部バイパス同時施行	5/10 (50%)
技術的留置成功	10/10 (100%)
平均手術時間	98分
平均出血量	161ml
周術期合併症	
手術死亡	0/10
脳梗塞	0/10
脊髄障害	0/10
呼吸機能障害	0/10
急性腎不全	0/10
塞栓症	0/10
血管損傷	0/10
留置後CT評価	
エンドリーク*	1/10 (10%)
ステントグラフト移動	0/10
ステントグラフト損傷	0/10
大動脈解離病変**	1/10 (10%)

- \* 左鎖骨下動脈からの逆行性エンドリーク(type 2)であり、コイル塞栓を後日施行
- \*\* 追加の経カテーテル的ステントグラフト内挿術を施行

## 2. 実施責任医師等の体制： 申請書 p. 22 参照

実施責任医師の要件として記載されている内容のうち、“当該技術の経験症例数”について、『実施者として 10 例以上』との記載がある。この要件は、次項“その他”の項にある『胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準』に記載されている実施医基準、指導医基準と数字が異なっている。また、本実施基準には施設基準が定められているが、当該施設はこの基準を満たしているかが明らかでない。これらの 2 点については説明が求められる。

(回答 2)

### ① 実施責任医師の要件

当該技術の実施経験数は実施医師に求められるものであり、その要件として(様式 9) その他の項目に追記しました。要件は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の実施医基準を満たすことに加え、大動脈解離の治療 10 例以上の経験を要することとしました。この大動脈解離の治療に規定する 10 例以上の症例数は、胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準が真性大動脈瘤治療に 10 例以上を求める基礎経験を参考に設定したものです。

また、ステントグラフト実施基準管理委員会の胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準が定める研修義務、使用経験については本研究で用いる C T A G の前身であるゴア T A G 胸部大動脈ステントグラフトシステム(承認番号: 22000BZX00185000)を用いた研修、及び使用経験によって満たすこととし、付帯事項として規定する 10 例の画像診断については、大動脈解離に対する適応判定を要することとしました。

また、実施責任医師の要件は当該疾患の治療経験年数とし、当該技術の実施経験は問わないものとししました。

### ② 施設基準

当院は、ステントグラフト実施基準管理委員会の胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準が定める施設基準を満たしています。これを明らかとするため、当該技術を実施する医療機関の要件として、胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準の実施施設基準を満足していることとする要件を追加いたしました。

なお、ステントグラフト実施基準管理委員会の胸部大動脈瘤ステントグラフト内挿実施医および実施施設の基準を別添資料 2 : 実施医基準および施設基準として、以下の内容を追加提出致します。

参考：

ステントグラフト実施基準管理委員会

## 1) 胸部大動脈瘤ステントグラフト内挿実施医基準

### 基礎経験

- 胸部大動脈瘤の治療（外科手術あるいはステントグラフト内挿術）を術者または助手として 10 例以上経験していること。
- 腹部大動脈瘤ステントグラフト内挿術を術者として 10 例以上経験していること、あるいは腸骨動脈領域の血管内治療を術者として 5 例および 第一助手として 15 例（合計 20 例）以上経験し、かつ胸部大動脈瘤のステントグラフト内挿術を指導医のもとに第一助手として 5 例以上経験していること。
- 腹部大動脈・腸骨動脈領域の外科手術を術者として 5 例以上経験していること\*。
- 弓部分枝動脈の外科手術あるいは血管内治療を術者として 5 例以上経験していること\*（\*術者として経験がない場合は、当該経験を有する医師の直接参加が得られること）。

### 研修義務

- 使用するステントグラフトについての研修プログラムを受講していること。

### 使用経験

- 使用するステントグラフトについて指導医のもとに術者として 2 例の内挿術に成功していること。

### 付帯事項：適応判定

- 最初の 10 症例については指導医により画像診断にもとづいた適応判定やデバイス選択等の助言を受けること。

## 2) 胸部大動脈瘤ステントグラフト内挿実施施設基準

### 設備機器、人員

- 手術室あるいは清潔と緊急外科手術対応が確保された血管内治療室に DSA 装置が常設されており、大血管手術が可能な体制をもつこと（註 1）。

### 手術実績（註 2）

- 胸部大動脈瘤 10 例を含む血管外科手術や血管内治療を年間 30 例以上施行していること。

### 外科医の協力

- 胸部大動脈瘤破裂あるいは急性大動脈解離に対する手術を術者として 5 例以上経験している常勤外科医の迅速な対応が得られること（外科医とは心臓血管外科専門医、心臓血管外科専門医が在籍する施設の外科専門医をいう）。

第 27 回高度医療評価会議	資料1-3
平成 23 年 10 月 13 日	

註 1：体制とは、麻酔科医、看護師、臨床工学技士を含め、人工心肺装置を用いた大動脈手術が可能な体制をいう。

註 2：手術実績とは、施設として常時、血管手術や血管内治療が行われているかの確認をいう。

日付 2011年10月7日

所属、氏名 大阪大学医学部附属病院心臓血管外科  
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
鑑 事務担当者	<ul style="list-style-type: none"><li>所属部署及び役職：大阪大学医学部附属病院 事務部 医事課長</li><li>氏名：恒吉 祐治</li><li>電話番号：06-6879-5200</li><li>FAX：06-6879-5207</li><li>E-mail： TSUNEYOSHI-Y@star.jim.osaka-u.ac.jp</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>所属部署及び役職：心臓血管外科</li><li>氏名：島村 和男</li><li>電話番号：06-6879-3154</li><li>FAX：06-6879-3163</li><li>E-mail：shimamura@surg1.med.osaka-u.ac.jp</li></ul>	担当者の変更 に伴い記載を 変更した。
高度医療申請様式第3号 2-2. 承認に関する情報 米国での薬事承認の状況	米国での薬事承認の状況：( 有 ・ <input type="checkbox"/> 無 )	米国での薬事承認の状況：( <input checked="" type="checkbox"/> 有 ・ 無 ) 有の場合：2011年8月取得 米国における適応：胸部下行大動脈に真性大動脈瘤を有する患者	米国で承認と なったため、記 載を変更した。
高度医療申請様式第3号 3. 期待される適応症、効 能及び効果 P6 1行目	また本邦では、大阪大学が2010年10月から臨床研究手術として10例使用しており、いずれも現在使用可能なデバイスでは対応不可能と考えられた急峻な屈曲および口径差の大きな大動脈疾患に対し、	また本邦では、大阪大学が2010年10月から臨床研究手術として10例使用しており、いずれも現在使用可能なデバイスでは対応不可能と考えられた急峻な屈曲および口径差の大きな大動脈疾患に対し、良好な成績を得て	初期成績を明 示のため下線 部の別添資料 を追加した。

	良好な成績を得ており、解離性大動脈瘤に対する治療としての有効性を示唆する結果が得られている。	おり、解離性大動脈瘤に対する治療としての有効性を示唆する結果が得られている（申請書別添資料1：初期10例成績 参照）。	
14. 試験計画の公表方法	大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）「臨床試験登録システム」（有・無・予定）	大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）「臨床試験登録システム」（有・無・予定）	高度医療評価会議承認後、登録することとしたため
高度医療申請様式第9号 I. 実施責任医師の要件 当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（10）例以上・不要 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・不要〕	実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・不要〕	実施経験については実施責任医師ではなく、実施医に対する要件として設定した。
高度医療申請様式第9号 I. 実施責任医師の要件 その他（上記以外の要件）	胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準に従う。	—（記載無し）	実施責任医師の要件を当該疾患の治療経験年数とし、当該技術の実験経験は問わないこととしたため。
高度医療申請様式第9号 II. 医療機関の要件 その他（上記以外の要件、例； 遺伝カウンセリングの実施体制が必	—（記載無し）	当該技術を施行する術者はその必要要件として、術者として10症例以上の経験を要すること、及び胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準の実施医基準（申請書別添資料2：実施医基準および施設基準参照）に満足してい	実施経験については実施責任医師ではなく、実施医に対

要 等)		ることとする。当該技術を実施する医療機関の要件として、胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準の実施施設基準（申請書別添資料2：実施医基準および施設基準参照）を満足していることとする。	する要件として設定した。医療機関の実施要件を明示した。
------	--	--	-----------------------------



## 高度医療審査の照会事項（山本構成員）に対する回答

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

日付 2011年10月7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

1. 本研究の目的は、①StanfordB型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および有効性の評価、②ステントグラフト治療によって、有効に大動脈リモデリングが得られる大動脈解離発症からの期間の評価の2つが記載されています。一方、主要評価項目は、術後6ヶ月の大動脈リモデリング率と偽腔血栓化率とされており、これらは主として目的②に対応した評価項目と思われます。また、症例数設定も、目的②に対応した設定方法が記載されています。本研究で使用されるステントグラフトは国内および米国で未承認、また前モデルは国内既承認だが解離性大動脈瘤に対して使用禁忌という状況から考えて、将来的に国内で解離性大動脈瘤に対するステント治療が実施可能とするためには、目的①が主要評価項目、目的②は副次的評価項目と対応されるべきです。単一の研究の中で外科治療と比較試験を行うのは困難ですが、これまでの手術成績と比較可能な評価項目を設定し、今回使用されるステントグラフトの有効性や安全性を示して頂きたいと考えます。

（回答1）Stanford B型解離性大動脈瘤に対するステントグラフト治療において、その安全性と有効性を評価する方法論は、議論の多いところですが、これまで多くの論文では、早期成績における手術成功率・手術死亡率・大動脈イベント・エンドリークなどが評価項目とされ、その良好な成績から日本循環器病学会が主として編纂する「大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン(2006年度改訂版)」において、「解離に伴う合併症を有するStanford B型急性大動脈解離に対するステントグラフトによるエンタリー閉鎖」および「外科手術適応を有するStanford B型慢性大動脈解離に対するステントグラフトによるエンタリー閉鎖術」ではClass IIaの推奨治療と記載されております。

ただし、低侵襲治療であるステントグラフト治療が、侵襲の高い外科手術との比較において手術成功率が高く、手術死亡・早期大動脈イベントが低値であることは当然ともいえる結果であり、それのみを持って当該治療の安全性、有効性を示唆することは困難と思われます。そのため、根治的治療とされる外科

治療の遠隔期成績との比較を含めた有用性および安全性の検討が論点となりつつあります。その重要な解析因子として、ステントグラフト治療後に大動脈が形態的に解離発症前の状態に近づく、すなわち大動脈リモデリングという概念が注目を集めております。

治験実施計画書にも触れておりますが、B 型解離性大動脈瘤に対してステントグラフト治療を 1993 年より行って参りました当施設において、これまでの治療群に対する後ろ向き研究として遠隔期大動脈イベントに関連する因子を解析いたしました。その結果、ステントグラフト治療後 6 ヶ月時点での大動脈リモデリングのみがその後の遠隔期大動脈イベントに関連する独立因子となることが示されました。治験実施報告書内に示したグラフの通り、大動脈リモデリング達成群が非達成群より有意に良好な大動脈イベント回避率を示しております。即ち、大動脈リモデリングは、B 型解離に対するステントグラフト治療において、遠隔期を含めた有効治療を示す指標となり得ると考えられております。この成績に関しては、本年 10 月の 25th European Annual Meeting of Cardio-Thoracic Surgery in Lisbon にて発表し、かつ Journal of European Journal of Cardio-Thoracic Surgery にて Revision 中です。

上記により、大動脈リモデリングは B 型解離性大動脈瘤に対するステントグラフト治療における、遠隔期成績を含めた安全性及び有効性評価において重要な指標となると考えられます。そのため、大動脈リモデリング及び偽腔血栓化を検証することで、当該技術の安全性及び有効性を評価することが出来ると考えられます。

また、本研究機器は 2009 年 11 月に欧州において大動脈用ステントグラフトとして CE マークを取得し、この適応範囲には、本研究において使用する解離性大動脈瘤も含まれています。更に本年 8 月には米国においても真性大動脈瘤を対象とした承認を取得しており、米国を含めた全世界におけるこれまでの販売数量は 3250 本を超え、既に海外での使用実績を有するものです。そのため、副次的評価項目として設定している術後 6 カ月における大動脈関連死亡回避率、及び術後 6 カ月における主要有害事象回避率死亡率を踏まえた考察を行うことで、当該モデルを使用した医療技術の安全性及び有効性を裏付けられるものと考えられます。

以上を踏まえ、本研究で設定した評価項目による当該医療技術の安全性及び有効性の評価は妥当であると考え、今回の目的を達成するための主要エンドポイント及び副次的エンドポイントは、治験実施計画書のとおりと考えております。

2. 申請資料および添付資料に含まれていない項目が複数あるため、申請された研究計画が適切かどうかを判断できません。それらが記載された「研究実施計画」（概要ではなく）を提出してください。（多施設共同試験を行うのであれば、当然「研究実施計画書」が作成されているはずと考えます）。

- 1) 調査項目（申請資料にのみ詳細記載あり）
- 2) 研究期間（申請資料にのみあり）
- 3) モニタリングに関する記載（申請資料にのみあり）
- 4) 統計解析に関する記載
- 5) 患者負担に関する記載
- 6) 補償に関する記載
- 7) 利害相反に関する記載（高度医療にかかる経費 100 万円のうち 70 万円が研究費負担とされているが、その支出元など）

（回答 2）「研究実施計画概要」を「研究実施計画書」と改め、ご指摘いただいた内容について下記の通り、修正加筆致しました。

- 1) 調査項目：申請書に記載の調査項目について、実施計画書 P15～19「2.6 調査項目」に追記致しました。
- 2) 研究期間：P5「研究実施期間」に記載しております。下記の通り期間を一部修正致しました。

修正前) 2011 年 8 月～2014 年 7 月

修正後) 高度医療承認後～2014 年 7 月（予定）

## 2) モニタリングに関する記載

申請書に記載のモニタリングに関する記載について、責任医師及び分担医師の記載を、研究責任医師及び研究分担医師と修正のうえ、研究実施計画書 P36～37「9. モニタリングに関する記載」として追記致しました。

## 3) 統計解析に関する記載

治験実施計画書 P36 に「8. 統計解析に関する記載」を追加し、統計解析内容を明記致しました。

## 4) 患者負担に関する記載

治験実施計画書 P37 に「10. 補償及び費用について」を追加し、患者負担分を明記致しました。

(P37. 10. 補償及び費用について)

#### 10.1 被験者の費用負担について

本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、300,000 円を患者が負担する。また、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。

#### 5) 補償に関する記載

治験実施計画書「10. 補償及び費用について」を追加し、補償について明記致しました。

(P37. 10. 補償及び費用について)

#### 10.2 被験者の健康被害に対する補償について

平成 21 年 4 月施行の「臨床研究に関する倫理指針」改正の対応として、保険に加入し、本研究に起因する重度の健康被害に対して補償を行う。その他の有害事象等に対しては、通常の保険診療を行う。

#### 6) 利害相反に関する記載

治験実施計画書 P37-38「11. 起こり得る利益の衝突及び研究者等の関連組織との関わり」を追加し、利害相反に関する記載として、下記の通り研究費支出元等を追記致しました。

(P37 11. 起こり得る利益の衝突及び研究者等の関連組織との関わり)

#### 11. 起こり得る利益の衝突及び研究者等の関連組織との関わり

本研究実施に必要な資金等は、日本ゴア株式会社を含む企業等より提供された研究費が使用されるが、研究責任医師や共同研究者に研究資金以外の資金提供は一切なく、本研究は研究実施期間において公正に行われる。本研究の実施や報告の際に金銭的な利益やそれ以外の個人的な利益のためにその専門的な判断を曲げるようなことはなく、また、研究責任医師、共同研究者は当該企業との間に雇用関係並びに親族や師弟関係等の個人的関係を有していない。

3. 本研究に使用されるステントの取扱いには、一定レベル以上の習熟が必要と考えられます。術者として満たすべき基準、及び/または実施前のトレーニング計画を、「研究実施計画書」の中に記載してください。

(回答3) 本研究の術者の要件を、胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準の実施医基準（申請書別添資料1参照）と同等の条件の通り設定し、研究実施計画書に下記の通り追記致しました。ただし、対象となるのが大動脈解離であることから、基礎経験として大動脈解離に対するステントグラフト内挿術を術者として10例経験が必要としました。

(P38 12. 本研究実施基準)

#### 12. 本研究実施基準

本研究の実施医の要件として、ステントグラフト実施基準管理委員会実施医基準を満たすこと、及び大動脈解離の治療を10例以上の実施を要することとする。なお、ステントグラフト実施基準管理委員会の胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準が定める研修義務、使用経験については本研究で用いるCTAGの前身であるゴアTAG胸部大動脈ステントグラフトシステム（承認番号：22000BZX00185000）を用いた研修、及び使用経験によって満たすこととし、付帯事項として規定する10例の画像診断については、大動脈解離に対する適応判定を要することとする。

4. 副次的エンドポイントの定義が不明ですので、明確にしてください。「研究実施計画概要」には、大動脈関連有害事象について「有害事象を参照」とありますが、「有害事象（研究実施計画概要 p28）」には、大動脈関連有害事象の記載がありません。

（回答 4）下記の通り大動脈関連有害事象を設定し、「研究実施計画書 p 33-35 有害事象」に追記致しました。

（P35 有害事象）

なお安全性の副次的評価項目「術後6ヶ月における大動脈イベント回避率」に定義する大動脈関連イベントとは、下記の大動脈関連有害事象を原因とする入院加療および死亡を指す。

●臨床的事項

- ・ 破裂
- ・ A型解離の新規発生
- ・ 再解離
- ・ 突然死
- ・ 大動脈解離による臓器還流障害の新規発生
- ・ ステントグラフト感染
- ・ 大動脈—食道瘻
- ・ 大動脈—肺（気管支）瘻
- ・ 大動脈解離に対する追加治療（外科手術、血管内治療）

●画像的事項

- ・ 解離腔進展
- ・ 胸部偽腔拡大（5mm以上）
- ・ 胸部大動脈拡大（6cm以上）
- ・ 内膜損傷（melting）
- ・ エンドリーク発生

5. 研究責任医師、分担医師、協力者、モニタリング責任者、データセンター（研究実施計画概要に記載あり）、臨床事象判定委員会（研究実施計画概要に記載あり）など、研究実施体制を具体的に記載してください。

（回答5）ご指摘いただいた内容について下記の通り研究実施計画書に記載致しました。なお、「効果安全性評価委員会」が実施計画書に記載の臨床事象判定委員会の業務をおこなうため、実施計画書内の「臨床事象判定委員会」の記載を「効果安全性評価委員会」と修正致しました。

（P38 13. 本研究実施基準）

### 13. 研究実施体制

本研究の申請医療機関の実施体制を以下に示す。

#### 13.1 研究責任医師

澤 芳樹（大阪大学医学部附属病院心臓血管外科、教授）

#### 13.2 研究分担医師

- ・ 倉谷 徹（大阪大学医学部附属病院心臓血管外科、准教授）
- ・ 白川 幸俊（大阪大学医学部附属病院心臓血管外科、助教）
- ・ 鳥飼 慶（大阪大学医学部附属病院心臓血管外科、助教）
- ・ 島村 和男（大阪大学医学部附属病院心臓血管外科、助教）
- ・ 金 啓和（大阪大学医学部附属病院心臓血管外科、助教）
- ・ 吉田 卓矢（大阪大学医学部附属病院心臓血管外科、医員）
- ・ 西川 大陸（大阪大学医学部附属病院心臓血管外科、医員）
- ・ 渡辺 芳樹（大阪大学医学部附属病院心臓血管外科、医員）

#### 13.3 モニタリング責任者

澤 芳樹（大阪大学医学部附属病院心臓血管外科、教授）

#### 13.4 効果安全性評価委員会

大阪大学医学部附属病院内に、以下のメンバーからなる効果安全性評価委員会を設置する。

- ・ 委員長 南都 伸介（大阪大学医学部附属病院循環器内科、PCI）
- ・ 副委員長 奥村 明之進（大阪大学医学部附属病院胸部・呼吸器外科）
- ・ 委員 大須賀 慶吾（大阪大学医学部附属病院放射線科、IVR）
- ・ 委員 坂口 学（大阪大学医学部附属病院脳卒中内科）

- ・ 委員 奥見 雅由 (大阪大学医学部附属病院泌尿器科、内視鏡手術、腎移植)

### 13.5 データセンター

以下にデータセンターを設置し、被験者の適格性の判定及び画像解析を実施する。

独立行政法人国立病院機構 大阪南医療センター  
金香 充範、心臓血管外科、中央診療科総括部長  
大阪府河内長野市木戸東町 2 番 1 号  
TEL : 0721-53-5761

### 6. UMIN 臨床試験登録の登録 ID 番号を示してください。

(回答 6) この度の高度医療評価会議での審議により登録内容について変更が考えられることから、高度医療評価会議終了後に登録することと致しました。申請書に「有」の記載がございますが、「予定」に修正しました。

---

その他、自己点検により以下の事項を修正しました。いずれも新旧対照表及び別添する申請書に示す通りです。

#### ■ 事務担当者

事務担当者の変更により、氏名及び連絡先等を変更しました。

#### ■ 米国における承認状況

米国での承認取得に伴い、承認状況の記載を変更しました。

以上



日付 2011年10月7日

所属、氏名 大阪大学医学部附属病院心臓血管外科  
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
全体	治験責任医師 治験分担医師	研究責任医師 研究分担医師	計画書中の表記のばらつきを統一するため修正した。
表紙	研究実施計画概要 2011年2月13日	HDB-001 研究実施計画書 2011年10月7日	研究コードを作成したため追記した。 研究概要ではなく治験実施計画書であるため記載を改めた。 修正日を改訂日とし修正した。

<p>P5 予定被験者数 7行目</p>	<p>本研究の有効解析対象症例は、<u>臨床事象評価委員会</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。</p>	<p>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。</p>	<p>計画書中の表記のばらつきを統一するため修正した。</p>
<p>P5 研究実施期間</p>	<p>2011年8月～2014年7月</p>	<p>高度医療承認後～2014年7月(予定)</p>	<p>実際の研究期間に即した記載に修正した。</p>
<p>P14 予定被験者数 6行目</p>	<p>本研究の有効解析対象症例は、<u>臨床事象評価委員会</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。</p>	<p>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。</p>	<p>計画書中の表記のばらつきを統一するため修正した。</p>

P15-19 2.6. 調査項目	なし	<p>以下に従って、適切な時期に下記の調査を行う。</p> <table border="1" data-bbox="728 220 1821 1177"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th colspan="2">詳細</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>基本情報</td> <td colspan="2">性別、生年月日、年齢、解離発症日</td> </tr> <tr> <td>自覚所見</td> <td colspan="2">胸痛の有無、背部痛の有無、腹痛の有無</td> </tr> <tr> <td>一般所見</td> <td colspan="2">身長、体重、体表面積、体温、血圧、脈拍、呼吸状態、経皮的酸素飽和度、下肢知覚の有無、下肢筋力の有無、四肢血圧異常の有無、標準 12 誘導心電図、胸部X線</td> </tr> <tr> <td>既往歴</td> <td colspan="2">既往歴</td> </tr> <tr> <td>リスクステータス</td> <td colspan="2">ASA 及び SVS ガイドラインに基づく</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">臨床検査</td> <td>血液学的検査</td> <td>赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球数、白血球分画《好中球》、白血球分画《リンパ球》、白血球分画《単球》、白血球《好酸球》、白血球分画《塩基球》</td> </tr> <tr> <td>生化学的検査</td> <td>Na、K、クレアチニン、BUN、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、CPK、アミラーゼ</td> </tr> <tr> <td>凝固系プロファイル</td> <td>PT、APPT、D-ダイマー</td> </tr> <tr> <td>治療部位に関する計測記録</td> <td colspan="2">瘤径、エントリー位置、中枢側及び末梢側の径等</td> </tr> <tr> <td>アクセス血管の評価</td> <td colspan="2">アクセス血管の評価</td> </tr> <tr> <td>心機能の評価</td> <td colspan="2">心エコー検査実施の有無、左室駆出率、大動脈弁狭窄、閉鎖不全の有無、僧帽弁狭窄、閉鎖不全の有無</td> </tr> <tr> <td>冠動脈の評価</td> <td colspan="2">CT スキャン実施の有無、血管造影実施の有無、治療を要する有意狭窄の有無</td> </tr> <tr> <td>脳血管の評価</td> <td colspan="2">頸動脈エコー実施の有無、MRA 実施の有無、左鎖骨下動脈優位の確認、左椎骨動脈大動脈起始の確認、左椎骨動脈閉塞もしくは狭窄の確認、Willis 動脈輪形成不全の確認、左椎骨動脈 PICA end の確認、LITA バイパスの有無</td> </tr> </tbody> </table> <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>	項目	詳細		基本情報	性別、生年月日、年齢、解離発症日		自覚所見	胸痛の有無、背部痛の有無、腹痛の有無		一般所見	身長、体重、体表面積、体温、血圧、脈拍、呼吸状態、経皮的酸素飽和度、下肢知覚の有無、下肢筋力の有無、四肢血圧異常の有無、標準 12 誘導心電図、胸部X線		既往歴	既往歴		リスクステータス	ASA 及び SVS ガイドラインに基づく		臨床検査	血液学的検査	赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球数、白血球分画《好中球》、白血球分画《リンパ球》、白血球分画《単球》、白血球《好酸球》、白血球分画《塩基球》	生化学的検査	Na、K、クレアチニン、BUN、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、CPK、アミラーゼ	凝固系プロファイル	PT、APPT、D-ダイマー	治療部位に関する計測記録	瘤径、エントリー位置、中枢側及び末梢側の径等		アクセス血管の評価	アクセス血管の評価		心機能の評価	心エコー検査実施の有無、左室駆出率、大動脈弁狭窄、閉鎖不全の有無、僧帽弁狭窄、閉鎖不全の有無		冠動脈の評価	CT スキャン実施の有無、血管造影実施の有無、治療を要する有意狭窄の有無		脳血管の評価	頸動脈エコー実施の有無、MRA 実施の有無、左鎖骨下動脈優位の確認、左椎骨動脈大動脈起始の確認、左椎骨動脈閉塞もしくは狭窄の確認、Willis 動脈輪形成不全の確認、左椎骨動脈 PICA end の確認、LITA バイパスの有無		調査項目明示のため、文書および表を追記した。
項目	詳細																																										
基本情報	性別、生年月日、年齢、解離発症日																																										
自覚所見	胸痛の有無、背部痛の有無、腹痛の有無																																										
一般所見	身長、体重、体表面積、体温、血圧、脈拍、呼吸状態、経皮的酸素飽和度、下肢知覚の有無、下肢筋力の有無、四肢血圧異常の有無、標準 12 誘導心電図、胸部X線																																										
既往歴	既往歴																																										
リスクステータス	ASA 及び SVS ガイドラインに基づく																																										
臨床検査	血液学的検査	赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球数、白血球分画《好中球》、白血球分画《リンパ球》、白血球分画《単球》、白血球《好酸球》、白血球分画《塩基球》																																									
	生化学的検査	Na、K、クレアチニン、BUN、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、CPK、アミラーゼ																																									
	凝固系プロファイル	PT、APPT、D-ダイマー																																									
治療部位に関する計測記録	瘤径、エントリー位置、中枢側及び末梢側の径等																																										
アクセス血管の評価	アクセス血管の評価																																										
心機能の評価	心エコー検査実施の有無、左室駆出率、大動脈弁狭窄、閉鎖不全の有無、僧帽弁狭窄、閉鎖不全の有無																																										
冠動脈の評価	CT スキャン実施の有無、血管造影実施の有無、治療を要する有意狭窄の有無																																										
脳血管の評価	頸動脈エコー実施の有無、MRA 実施の有無、左鎖骨下動脈優位の確認、左椎骨動脈大動脈起始の確認、左椎骨動脈閉塞もしくは狭窄の確認、Willis 動脈輪形成不全の確認、左椎骨動脈 PICA end の確認、LITA バイパスの有無																																										

「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。

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。

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。

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。

表. 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

#### (2) 治療評価

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。

表. 治療評価

項目	詳細
手術中の評価	手技時間、麻酔方法、麻酔総時間、ヘパリン使用の有無、アクセス方法及び部位、左鎖骨下動脈/左総頸動脈の閉鎖、処置、対麻痺予防処置、必要となった追加治療、失血量及び輸血の有無(輸血量)
手術直後の評価	ステントグラフト留置に関する評価、中枢側留置位置の評価、エンドリークの有無と Type の評価

#### (3) フォローアップ評価

フォローアップ評価は退院時または術後7日時、術後1ヶ月、術後3ヶ月、術後6ヶ月、術後12ヶ月で予定される。被験者によっては定められたその日にフォローアップ来院に対応できないこともある。このため、来院時期ごとの許容期間を設ける(4.1.3「フォローアップ来院期間」参照)。

##### ① 退院時または術後7日時評価

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。

表. 退院時または術後 7 日時評価

項目	詳細	
来院日	来院日	
自覚所見	胸痛の有無、背部痛の有無、腹痛の有無	
一般所見	血圧、脈拍、経皮的酸素飽和度、下肢知覚の有無、下肢筋力の有無、四肢血圧異常の有無、胸部 X 線実施の有無	
臨床検査	血液学的検査	赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球数、白血球分画《好中球》、白血球分画《リンパ球》、白血球分画《単球》、白血球《好酸球》、白血球分画《好塩基球》
	生化学的検査	Na、K、クレアチニン、BUN、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、CPK、アミラーゼ
	凝固系プロファイル	PT、APPT、D-ダイマー
CT 造影検査	偽腔血流流入の有無及び部位、大動脈瘤最大径及びそのレベルでの真腔径、ステントグラフト留置部中央での偽腔内血流の有無、ステントグラフト末梢での偽腔内血流の有無、ステントグラフト末梢での大動脈径及び真腔径、下部下行大動脈での大動脈径及び真腔径、腹腔動脈分岐部レベルでの大動脈径、真腔径、腹部大動脈レベルでの大動脈径及び真腔径、腹部分枝動脈閉塞又は狭窄の有無	
エンドリークの評価	エンドリークの有無と Type の評価	
機器の不具合	マイグレーション、フラクチャー、大動脈侵食、Collaps ステントグラフト内腔閉鎖等	
有害事象	胸水の有無、縦隔内血腫の有無、合併症の有無	

②術後 30 日時評価

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。

表. 術後 30 日時評価

項目	詳細	
来院日	来院日	
一般所見	血圧、脈拍、胸部 X 線実施の有無、所見	
臨床検査	血液学的検査	赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球数、白血球分画《好中球》、白血球分画《リンパ球》、白血球分画《単球》、白血球《好酸球》、白血球分画《好塩基球》
	生化学的検査	Na、K、クレアチニン、BUN、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、CPK、アミラーゼ
	凝固系プロファイル	PT、APPT、D-ダイマー

③術後 3 ヶ月時評価

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。

表. 術後 3 ヶ月時評価

項目	詳細	
来院日	来院日	
一般所見	血圧、脈拍、胸部 X 線実施の有無、所見	
臨床検査	血液学的検査	赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球数、白血球分画《好中球》、白血球分画《リンパ球》、白血球分画《単球》、白血球《好酸球》、白血球分画《好塩基球》
	生化学的検査	Na、K、クレアチニン、BUN、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、CPK、アミラーゼ
	凝固系プロファイル	PT、APPT、D-ダイマー

④術後 6 ヶ月時評価

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。

表. 術後 6 ヶ月時評価

項目	詳細
来院日	来院日
自覚所見	胸痛の有無、背部痛の有無、腹痛の有無
一般所見	血圧、脈拍、経皮的酸素飽和度、下肢知覚の有無、下肢筋力の有無、四肢血圧異常の有無、胸部 X 線実施の有無
臨床検査	血液学的検査 赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球数、白血球分画《好中球》、白血球分画《リンパ球》、白血球分画《単球》、白血球《好酸球》、白血球分画《好塩基球》
	生化学的検査 Na、K、クレアチニン、BUN、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、CPK、アミラーゼ
	凝固系プロファイル PT、APPT、D-ダイマー
CT 造影検査	偽腔血流流入の有無及び部位、大動脈瘤最大径及びそのレベルでの真腔径、ステントグラフト留置部中央での偽腔内血流の有無、ステントグラフト末梢での偽腔内血流の有無、ステントグラフト末梢での大動脈径及び真腔径、下部下行大動脈での大動脈径及び真腔径、腹腔動脈分岐部レベルでの大動脈径、真腔径、腹部大動脈レベルでの大動脈径及び真腔径、腹部分枝動脈閉塞又は狭窄の有無
エンドリークの評価	エンドリークの有無と Type の評価
機器の不具合	マイグレーション、フラクチャー、大動脈侵食、Collaps ステントグラフト内腔閉鎖等
有害事象	胸水の有無、縦隔内血腫の有無、合併症の有無

⑤術後 12 ヶ月時評価

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。

表. 術後 12 ヶ月時評価

項目	詳細	
来院日	来院日	
自覚所見	胸痛の有無、背部痛の有無、腹痛の有無	
一般所見	血圧、脈拍、経皮的酸素飽和度、下肢知覚の有無、下肢筋力の有無、四肢血圧異常の有無、胸部 X 線実施の有無	
臨床検査	血液学的検査	赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球数、白血球分画《好中球》、白血球分画《リンパ球》、白血球分画《単球》、白血球《好酸球》、白血球分画《好塩基球》
	生化学的検査	Na、K、クレアチニン、BUN、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、CPK、アミラーゼ
	凝固系プロフィール	PT、APPT、D-ダイマー
CT 造影検査	偽腔血流流入の有無及び部位、大動脈瘤最大径及びそのレベルでの真腔径、ステントグラフト留置部中央での偽腔内血流の有無、ステントグラフト末梢での偽腔内血流の有無、ステントグラフト末梢での大動脈径及び真腔径、下部下行大動脈での大動脈径及び真腔径、腹腔動脈分岐部レベルでの大動脈径、真腔径、腹部大動脈レベルでの大動脈径及び真腔径、腹部分枝動脈閉塞又は狭窄の有無	
エンドリークの評価	エンドリークの有無と Type の評価	
機器の不具合	マイグレーション、フラクチャー、大動脈侵食、Collaps ステントグラフト内腔閉鎖等	
有害事象	胸水の有無、縦隔内血腫の有無、合併症の有無	

P35 有害事象

なし

なお安全性の副次的評価項目「術後6ヶ月における大動脈イベント回避率」に定義する大動脈関連イベントとは、下記の大動脈関連有害事象を原因とする入院加療および死亡を指す。

- 臨床的事項
- ・ 破裂
- ・ A型解離の新規発生
- ・ 再解離

副次的評価項目内容の定義を明示するため追記した。



		<ul style="list-style-type: none"> <li>・突然死</li> <li>・大動脈解離による臓器還流障害の新規発生</li> <li>・ステントグラフト感染</li> <li>・大動脈-食道瘻</li> <li>・大動脈-肺(気管支)瘻</li> <li>・大動脈解離に対する追加治療(外科手術、血管内治療)</li>   <li>●画像的事項</li> <li>・解離腔進展</li> <li>・胸部偽腔拡大(5mm以上)</li> <li>・胸部大動脈拡大(6cm以上)</li> <li>・内膜損傷(melting)</li> <li>・エンドリーク発生</li> </ul>	
<p>P36</p> <p>8. 統計解析に関する記載</p>	<p>なし</p>	<p>8. 統計解析に関する記載</p> <p>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 (<math>\pi_{A,B}</math>) がグループ C+D の大動脈リモデリング達成率 (<math>\pi_{C,D}</math>) を上回ることを <math>\alpha = 0.05</math> の <math>\chi^2</math> 二乗検定で検証する。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。</p> <p>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。</p> <p>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>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。</p> <p>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>統計解析に関する記載を明示するため追記した。</p>

<p>P36</p> <p>9. モニタリングに関する記載</p>	<p>なし</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、本研究実施計画書に従って実施する。</p> <p>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)被験者の安全性の確保についての基本的事項</p> <p>被験者の安全性を確保するために、研究責任医師及び分担者は、以下の基本的事項を遵守する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.研究責任医師又は研究分担医師は、被験者の選択基準及び除外基準を遵守する。</li> <li>2.被験者が本研究の研究責任医師と研究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。</li> <li>3.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。</li> <li>4.被験者が健康状態の異常を感じた場合には直ちに研究責任医師及び研究分担医師に連絡するよう指導する。</li> <li>5.研究責任医師又は研究分担医師は、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。</li> </ol> <p>(2)有害事象発現時の対応</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.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、臨床上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。</li> <li>2.研究責任医師は、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。</li> </ol>	<p>モニタリングに関する記載を明示するため追記した。</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</p> <p>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</p> <p>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>P37</p> <p>10. 補償及び費用について</p>	<p>なし</p>	<p>10.補償及び費用について</p> <p>10.1 被験者の費用負担について</p> <p>本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、300,000 円を患者が負担する。また、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。</p> <p>10.2 被験者の健康被害に対する補償について</p> <p>本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、300,000 円を患者が負担する。また、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。平成 21 年 4 月施行の「臨床研究に関する倫理指針」改正の対応として、保険に加入し、本研究に起因する重度の健康被害に対して補償を行う。その他の有害事象等に対しては、通常の保険診療を行う。</p>	<p>患者の費用負担および健康被害に対する補償について明示するため追記した。</p>

<p>P37</p> <p>11. 起こり得る利益の衝突及び研究者等の関連組織との関わり</p>	<p>なし</p>	<p>11. 起こり得る利益の衝突及び研究者等の関連組織との関わり</p> <p>本研究実施に必要な資金等は、日本ゴア株式会社を含む企業等より提供された研究費が使用されるが、研究責任医師や共同研究者に研究資金以外の資金提供は一切なく、本研究は研究実施期間において公正に行われる。本研究の実施や報告の際に金銭的な利益やそれ以外の個人的な利益のためにその専門的な判断を曲げるようなことはなく、また、研究責任医師、共同研究者は当該企業との間に雇用関係並びに親族や師弟関係等の個人的関係を有していない。</p>	<p>利益相反がないことを明示するため追記した。</p>
<p>P38</p> <p>12. 本研究実施基準</p>	<p>なし</p>	<p>12. 本研究実施基準</p> <p>本研究の実施医の要件として、ステントグラフト実施基準管理委員会実施医基準を満たすこと、及び大動脈解離の治療を 10 例以上の実施を要することとする。</p> <p>なお、ステントグラフト実施基準管理委員会の胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準が定める研修義務、使用経験については本研究で用いるCTAGの前身であるゴアTAG胸部大動脈ステントグラフトシステム(承認番号:22000BZX00185000)を用いた研修、及び使用経験によって満たすこととし、付帯事項として規定する 10 例の画像診断については、大動脈解離に対する適応判定を要することとする。</p>	<p>本研究の実施医及び実施機関の要件を明示するため追記した。</p>
<p>P38</p> <p>13. 研究実施体制</p>	<p>なし</p>	<p>13. 研究実施体制</p> <p>本研究の申請医療機関の実施体制を以下に示す。</p> <p>13.1 研究責任医師</p> <p>澤 芳樹(大阪大学医学部附属病院心臓血管外科、教授)</p> <p>13.2 研究分担医師</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 倉谷 徹(大阪大学医学部附属病院心臓血管外科、准教授)</li> <li>・ 白川 幸俊(大阪大学医学部附属病院心臓血管外科、助教)</li> <li>・ 鳥飼 慶(大阪大学医学部附属病院心臓血管外科、助教)</li> </ul>	<p>高度医療申請医療機関の研究実施体制を明示するため追記した。</p>

		<ul style="list-style-type: none"><li>・ 島村 和男(大阪大学医学部附属病院心臓血管外科、助教)</li><li>・ 金 啓和(大阪大学医学部附属病院心臓血管外科、助教)</li><li>・ 吉田 卓矢(大阪大学医学部附属病院心臓血管外科、医員)</li><li>・ 西川 大陸(大阪大学医学部附属病院心臓血管外科、医員)</li><li>・ 渡辺 芳樹(大阪大学医学部附属病院心臓血管外科、医員)</li></ul> <p>13.3 モニタリング責任者 澤 芳樹(大阪大学医学部附属病院心臓血管外科、教授)</p> <p>13.4 効果安全性評価委員会 大阪大学医学部附属病院内に、以下のメンバーからなる効果安全性評価委員会を設置する。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 委員長 南都 伸介 (大阪大学医学部附属病院循環器内科、PCI)</li><li>・ 副委員長 奥村 明之進 (大阪大学医学部附属病院胸部・呼吸器外科)</li><li>・ 委員 大須賀 慶吾 (大阪大学医学部附属病院放射線科、IVR)</li><li>・ 委員 坂口 学 (大阪大学医学部附属病院脳卒中内科)</li><li>・ 委員 奥見 雅由 (大阪大学医学部附属病院泌尿器科、内視鏡手術、腎移植)</li></ul> <p>13.5 データセンター 以下にデータセンターを設置し、被験者の適格性の判定及び画像解析を実施する。</p> <p>独立行政法人国立病院機構 大阪南医療センター 金香 充範、心臓血管外科、中央診療科総括部長 大阪府河内長野市木戸東町 2 番 1 号 TEL:0721-53-5761</p>	
--	--	--	--

P40 参考文献	文献番号 <u>7~13</u>  なし	文献番号 <u>6~12</u>  13. Kim U, Hong SJ, Kim J, Kim JS, Ko YG, Choi D, Lee do Y, Chang BC, Shim WH. Intermediate to long-term outcomes of endoluminal stent-graft repair in patients with chronic type B aortic dissection. J Endovasc Ther. 2009 Feb;16(1):42-7.  14. Xu SD, Huang FJ, Yang JF, Li ZZ, Yang S, Du JH, Zhang ZG. Early and midterm results of thoracic endovascular aortic repair of chronic type B aortic dissection. J Thorac Cardiovasc Surg 2010 Jun;139(6):1548-53	文献番号の誤 記修正及び文 献の記載漏れ があったため 追記した。
-------------	----------------------------	--	---