

## 高度医療 038 に対する第 27 回高度医療評価会議における指摘事項に対する回答

平成 24 年 2 月 3 日

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

1. 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が定める実施医基準と施設基準をそれぞれ満たしていることを証明できる書類を提出すること。

回答：ステントグラフト実施基準委員会が発行した施設基準を満たすことを示す証明書の写しを添付します。また、当該技術を施行する術者となる実施医師の実施医証明書を添付いたします。

2. 協力医療機関が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が定める実施医基準と施設基準をそれぞれ満たしていることを確認する体制整備をすること。

回答：該当施設における被験者の登録開始前に、協力医療機関における施術医師の実施医基準及び施設基準に関する証明書の写しを本研究責任医師に提出することとし、予め基準を満たすことを確認します。

基準への適合を確認する体制について、高度医療申請書様式第 3 号 8. モニタリング体制及び実施体制に記載しました。

3. 主要評価項目が術後 6 カ月のリモデリング率と決められている一方、研究の第 1 目的は StanfordB 型解離性大動脈瘤のステントグラフト治療の安全性及び有効性の評価をすると書いてある。本ステントは添付文書上、解離性大動脈瘤への使用は禁忌として残っている以上、主要評価項目と研究の第 1 目的が合致させ、主要評価項目に安全性を入れるべきではないか。

また、現在の症例数の設定の仕方では、本試験で安全性や有効性が実証できる保証がない。ヒストリカルデータ（従来の外科的治療法など）や信頼に耐え得るデータと比較することにより、本試験に使用するステントグラフトが、従来の治療と比べて有効性や安全性があるかどうか分かるような症例数を設定した実施計画とすべき。

回答：本試験に使用するステントグラフトが従来の治療と比べて有効且つ安全であることを証明するため、安全性の主要評価項目として、「術後 30 日における死亡及び主要合併症発生率」を追加します。

腹部大動脈瘤に対するステントグラフト治療は、外科治療との割り付け試験 (EVAR trial 1(1)、DREAM trial (2))において、手術死亡率と遠隔期の動脈瘤関連死亡率の有意な低下が示され、その低侵襲治療としての有効性および安全性が class I evidence として示されています。一方、胸部大動脈疾患に対するステントグラフト治療においては、外科治療との侵襲度の差が極めて大きく倫理的に割り付け試験を行うことが不可能とされており、外科手術との対比においてその有効性を示す Class I evidence を得ることは極めて困難であると考えられています。そのため全米 17 施設において外科手術の historical data との比較試験がなされ(3)、死亡率・在院日数・合併症発生率で有意にステントグラフト治療が優れており遠隔期においてもその効果が保たれるとの結果から、胸部疾患に対しても有効な治療と広く受け入れられています。

解離性大動脈瘤に対するステントグラフト治療の有効性も、既存の一般的な外科治療成績との比較においてこれまで論じられています。当研究の対象患者となっているのは「合併症併発 (= complicated) 急性 B 型解離」および「破裂リスク因子を持つ慢性 B 型解離」ですが、前者では無治療では急速に致命的となるため、従来は緊急外科治療を選択せざるを得ませんでした。その外科手術の死亡率が極めて高い (IRAD 報告では 31%) ことから、ステントグラフト治療は大幅な手術死亡率低下 (IRAD 報告では 10%) を持って有効治療とされています。この為既に日本循環器病学会ガイドライン上も class IIa evidence

として推奨されるなど、ステントグラフト治療は確立した治療法として広く受け入れられていると考えられます。

一方、「破裂リスク因子を持つ慢性 B 型解離」は、「合併症併発 (= complicated) 急性 B 型解離」ほど切迫した致命性は無いため、手術治療は外科手術に耐術可能と考えられる比較的 low リスク患者に対してのみ行われる傾向があります。近年の外科治療の成績向上もあり、日本胸部外科学会統計では外科手術死亡率 6.3% と報告されており、単純比較では一般的に報告されているステントグラフト治療の手術死亡率 (3-5%) との大きな差は認められません。しかしながら両治療の対象となっている患者リスクは大きく異なるため、リスク補正を行った上での評価が必要と考えられます。

これらの背景を考慮しますと、改めて外科治療との比較において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を示すことのみを第一評価項目とした研究は、設定が極めて困難である上に、その学術的価値が高いとは考えにくいと考えます。

そこで、当研究において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を示す指標として、主要評価項目に大動脈リモデリング達成率に加え、「術後 30 日における死亡及び主要合併症発生率」を追加しました。これは、症例毎に外科治療を行った場合に予測される「術後 30 日における死亡及び主要合併症発生率」を日本成人心臓血管外科データベースからリスクモデルを作製した Japan SCORE (4) を用いて算出し比較することが可能で、これによりリスク補正を行った上でステントグラフト治療の安全性を外科手術との比較において評価することが可能となります。

大阪大学にてステントグラフト治療が行われた過去 41 例の「合併症併発 (= complicated) 急性 B 型解離」患者の 30 日以内における死亡及び主要合併症発生率は 13.0% であったのに対し、「JapanSCORE による外科治療の予測 30 日における死亡及び主要合併症発生率」は 44.8% でした。また同様に、過去 112 例の「破裂リスク因子を持つ慢性 B 型解離」に対するステントグラフト治療患者の 30 日以内における死亡及び主要合併症発生率は 9.0% であったのに対し、「JapanSCORE による外科治療の予測 30 日における死亡及び主要合併症発生率」は 25.8% でした。これらのデータに基づき、本研究においては 20% : 80% の割合で登録される急性期症例と慢性期症例の比率を考慮した場合、当研究対象患者の「JapanSCORE による外科治療の予測 30 日における死亡及び主要合併症発生率」=30%、「ステントグラフト治療の予測 30 日における死亡及び主要合併症発生率」=12% との仮説が成立すると考えられます。

ここで「ステントグラフト治療の予測 30 日における死亡及び主要合併症発生率」が「JapanSCORE による外科治療の予測 30 日における死亡及び主要合併症発

生率」の推定値である 30%を下回ることを検出力 95%且つ有意水準( $\alpha$ ) 5%の片側二項検定で証明するためには 45 例が必要となるため、各グループ 20 例が 6 ヶ月後に解析可能であれば、観察脱落率を考慮しても統計学的検出力は十分であると考えられます。

(1) EVAR trial participants. Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): randomized controlled trial. Lancet 365:2179-2186, 2005.

(2) Prinssen M, Verhoeven EL, Buth J, et al. A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. N Engl J Med 351:1607-1618, 2004.

(3) Bavaria JE, Appoo JJ, Makaroun MS, et al. Endovascular stent grafting versus surgical repair of descending thoracic aortic aneurysms in low-risk patients: a multicenter comparative trial. J Thorac Cardiovasc Surg 133:369-77, 2007.

(4) Motomura N, Miyata H, Tsukihara H, et al. Risk model of thoracic aortic surgery in 4707 cases from a nationwide single-race population through a web-based data entry system. The first report of 30-day and 30-day operative outcome risk models for thoracic aortic surgery. Circulation:118:S153-159, 2008.

4. 効果安全性委員会がなにを持って安全性と有効性を判定するのか、具体的な業務や手順を明記すること。

回答：効果安全性評価委員会（DSMB）は、本試験とは独立した医師（本試験の患者を登録していない医師）からなり、別途定める開催要件手順書に則り、本試験成績を定期的に確認します。本試験の変更または中止の根拠となりうる重篤な有害事象の発生をモニターし、DSMB が本試験の患者に重大な危険が及ぶ可能性があるとは判断した場合には、DSMB 委員長が直ちに提言することが規定されています。

5. データセンターが「被験者の適格性の判定と画像解析を実施する」とあるが、実施計画書内には、被験者の適格性の判断は研究責任医師が行うと記載されており（p23）齟齬がある。また、データモニタリングはどこが実施するのか。具体的には CRF をどこが収集してデータマネジメントを行い、データセットを作成するのか明記すること。

回答：被験者の適格性は、研究責任医師が最終判定を行います。その際、データセンターにおける画像診断に基づく判定の結果、適格性が認められていることを最終判定時の必要条件としているため、データセンターが行う画像診断による適格性の判定に加え、その他の選択基準・除外基準に基づく適格性に関する評価の結果を総合し、研究責任医師が最終判定を行います。

また、本試験のモニタリング及びデータマネジメントは開発業務受託機関（CRO）に委託し、モニターが CRF を回収し、CRO データマネジメント部門がデータマネジメントを行い、データセットを作成します。

本実施体制について、高度医療申請書及び実施計画書の記載を整備しました。

6. 実施計画書に個人情報保護に関する内容を明記すること。

回答：実施計画書 14. 個人情報の保護に、以下の通り個人情報保護に関する内容を追記しました。

個人情報保護の方法

当該試験を実施するに際し、下記の法令及び規範に従い個人情報の取り扱いに留意する。患者の個人情報及び診療に係る情報等のプライバシーに関する情報は個人の人格尊厳の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱う。

個人情報及び診療情報は、各症例報告書に施設の医師が記載することとする。患者の同定や照会のために必要とする項目はカルテ番号、あるいは試験用に作成した被験者別コードとする。患者氏名といった左記以外の個人情報が誤って使用された場合は、速やかにマスキングを施す等、判読不能とする適切な措置を講じた上で保管する。

・「個人情報保護に関する法律」（平成 15 年 5 月 30 日法律第 57 号、最終改正：平成 21 年 6 月 5 日法律第 49 号）

・「ヘルシンキ宣言」（2008 年ソウル修正）

・「臨床研究に関する倫理指針」（平成 20 年 7 月 31 日、厚生労働省告示第 415 号）

7. 本ステントグラフトが大動脈に対して侵襲が少なく、実用的であることを示す技術的要件や工夫（シース、エッジが屈曲した大動脈に侵襲を加えない理由など）をより具体的に記載すること。

回答：従来のステントグラフトは大動脈瘤治療をその主目的としているため、現存する多くのデバイスにはステントグラフト端部に拡張力或いはシール、固定力を補完するベア部或いはフレアなどが施されております。当ステントグラフトは末梢側にそのような構造が施されておらず、急峻な屈曲にも柔軟に追従し、より解離への適用に際する侵襲を防止できるものと思われま

す。また本ステントグラフトは、旧モデルに比べて1デバイスで適応可能な血管径の幅が広がったこと、且つテーパ形状を加えたことにより、中枢側と末梢側でより大きな口径差がある場合にも対応可能となりました（表. ステントグラフト径と対応する血管径）。

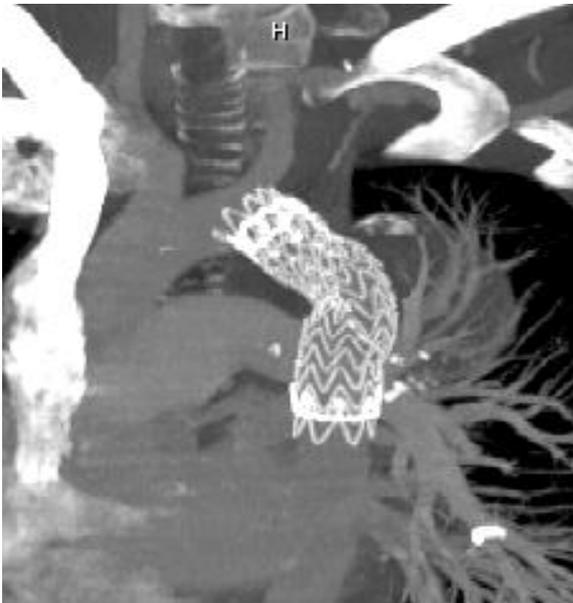
これらの工夫に基づき、本ステントグラフトは弓部屈曲に対応する柔軟性、対応血管径の拡大に特徴を有し、解離性大動脈瘤に特徴的な解剖学的条件である「急峻な屈曲」、「狭小化真腔」、「大口径差」に対応することが可能となっています。

実際に解離性大動脈瘤に使用した際の画像を比較しても、旧モデルに対し、本ステントグラフトがより大動脈形状に追従して留置されていることがわかります（図. 留置後のステントグラフトの比較）。

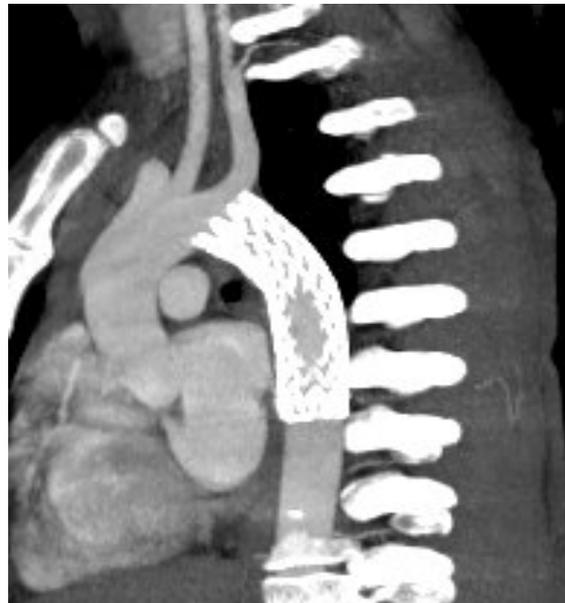
表. ステントグラフト径と対応血管径

ステントグラフト径 (mm)	対応血管径 (mm)	
	旧モデル	本ステントグラフト
21	-	16-19.5
26	23-24	19.5-24
28	24-26	22-26
31	26-29	24-29
34	29-32	27-32
37	32-34	29-34
40	34-37	31-37
45	37-42	34-42
26-21	-	中枢側 19.5-24 末梢側 16-19.5
31-26	-	中枢側 24-29 末梢側 19.5-24

※ 21mm とテーパタイプは旧モデルに含まれていない。



旧モデル



本ステントグラフト

図. 留置後のステントグラフトの比較

8. 内科治療対象で十分治癒可能となる患者を本研究から除外するため、対象患者及び適応をより明確にすること。また、ガイドラインに則った患者の振り分けを行った上で、エントリーの基準を決めることについても明確にすること。

回答：本研究の対象の選択基準は、合併症併発症例もしくは遠隔器破裂リスク因子を持つ Stanford B 型大動脈解離症例となっています。これらは内科治療では死亡に至る可能性が高く保存的治療が困難と報告されており、早期に侵襲的治療が必要であるとされています。これをより一層明確にするため、「解離性大動脈瘤」から「保存的治療が困難である Stanford B 型解離性大動脈瘤」へと記載を変更しました。

9. 説明文書のリスクの欄は、単に羅列するのではなく、本件に特有のリスクと一般的なリスクとを分け、患者が何を心して臨めばよいかわかるような記載にすること。

また、手術中の出血量・輸血量についての言及、麻酔時間についての言及があるが、このままでは、この治療においても輸血は必須であると患者が誤解する可能性がある。外科的手術とカテーテル治療のリスクの違いを、患者が誤解しないよう、より具体的に記載すること。

回答：同意説明文書中に、ステントグラフト治療の一般的なリスクに加え、本件に想定される主要なリスクに関して過去に大阪大学で行った研究結果を記載しました。また輸血について、外科治療と比較し、輸血を必要とする場合が少なく、必要な場合にもその輸血量が減少することを明示しました。

10. 説明文書には「破裂や臓器還流障害を伴った場合」の「30%前後の死亡率」、「破裂や臓器還流障害がない場合」の「5年以内に25~40%の方に手術治療が必要となります」や「瘤が拡大してからの開胸開腹手術は死亡率が5~15%」などの記載があるが、どのような患者のことを説明しているのかわかりにくく、Stanford B 型全体の死亡率が高いように誤解される可能性がある。医学的なエビデンスに基づき、より患者にわかりやすい説明を示すこと。

回答：同意文書中の記載を1) 既に破裂や臓器還流障害を起こしている場合、2) 破裂や臓器還流障害がない場合 の2つに分類し、さらに2)に該当する場合は直ちに生命に危険が及ぶ可能性は低いが、遠隔器に解離の拡大や破裂に至る場合があると記載を整備しました。

以上