様式第２）　　受付番号 2024059

実施計画書

審査課題	術前 CT シミュレーションを使用した自己拡張型生体弁の適正留置に関する研究				
研究等組織	氏　名		所　　属	職　　名	担当の分担
	代表者	樋上　裕起	循環器内科	部長	研究代表機関および研究代表者 データ解析責任者
	分担者	山本　真功 志村　徹郎	循環器内科	部長	データ解析者
研究実施期間		研究機関の長の許可日～2026 年 12 月 31 日			
研究実施場所		岐阜ハートセンター	豊橋ハートセンター	名古屋ハートセンター	

１、研究等の実施目的：何をどこまで明らかにしようとしているのか（具体的に記入すること）

１．研究の背景

大動脈弁狭窄症患者に対する治療法として経カテーテル的に人工弁を留置する経カテーテル大動脈弁留置術（Transcatheter Aortic Valve Implantation : TAVI）がある。TAVI の治療件数は、高齢化社会の進展に起因する大動脈弁狭窄症患者の患者数の増加を背景として、世界的に急速に増加している。TAVI において、人工弁の留置角度は患者の長期的な予後に影響を与えるため、患者毎に適切な角度で留置することが望ましい。なお、カテーテルを通じて人工弁を患者の大動脈弁位置に誘導した際における当該人工弁の角度は、人工弁を生体に挿入する際の挿入角度に依存する。また、人工弁の適切な留置角度は人工弁における交連部の位置と患者本来の大動脈弁の交連部の位置や冠動脈入口部の位置との位置関係により決まる[1]。患者本来の大動脈弁の交連部の位置や冠動脈入口部の位置は患者毎に異なるため、人工弁を生体に挿入する際の挿入角度も患者毎に決定すべきである。一方で、

TAVI の推奨される現状の治療手順においては、患者に関わらず当該挿入角度は一定（90度、3時方向）である。この推奨される挿入角度は、臨床評価の結果の統計学的な分析に基づいて設定された手順であるが、不適当な角度で人工弁が留置される患者も一定数存在する[2]。従って、個々の患者の大動脈弁の交連部の位置や冠動脈入口部の位置における解剖学的差異を考慮した患者毎に適当な挿入角度を決定する方法の開発が望まれている。

我々は臨床研究（承認番号；豊ハ倫 230509 号）において、TAVI における患者毎に適当な挿入角度を決定する方法を開発した。このアルゴリズムは、まず、TAVI 前に撮像される医用画像における上行及び下行大動脈領域と大動脈弁領域と冠動脈入口部位置とを特定する。次に、特定した各種領域及び位置に基づいて、以下の A1～A3 の条件を夫々満たす 3 つの角度を算出する。

A1）患者の上下方向（Cranial 又は Caudal）の角度が 0 度、且つ、上行大動脈と下行大動脈とが最も重なる状態における、患者の右前斜位（Right Anterior Oblique view: RAO）の角度

A2）患者の上下方向（Cranial 又は Caudal）の角度が 0 度、且つ、大動脈弁の右冠尖と左冠尖とが最も重なる状態（Cusp overlap view）における、患者の右前斜位（RAO）の角度

A3）バルサルバ洞－上行大動脈移行部（Sinotublar junction：STJ）における、大動脈弁の右冠尖と左冠尖の交連位置と LMT 入口部の位置と Valsalva 洞の中心位置との 3 点が成す角度

そして、A1～A3 の角度に基づいて、以下の式により当該挿入角 X を決定する。

$$X = 90 - (2 * A1 - A2 + A3 - 60)$$

[1] Tang, Gilbert HL, et al. "Rationale, definitions, techniques, and outcomes of commissural alignment in TAVR: from the ALIGN-TAVR consortium." *Cardiovascular Interventions* 15.15 (2022): 1497-1518.

[2] Tang, Gilbert HL, et al. "Alignment of Transcatheter Aortic-Valve Neo-Commissures (ALIGN TAVR) impact on final valve orientation and coronary artery overlap." *Cardiovascular Interventions* 13.9 (2020): 1030-1042.

１－２．研究の目的及び意義

本研究は、前述の経カテーテル大動脈弁留置術における人工弁の生体への挿入角を患者毎に決定する方法に対する臨床評価を目的とする。各患者に対して、より適当な当該挿入角の決定方法が確立され、実臨床において活用されることで、患者の生命予後及び健康の保持増進に寄与することが期待される。

２、研究等の実施計画及び方法：目的を達成するための計画及び方法を具体的に記入すること

２－１．対象

参加研究機関における倫理員会の承認日から 2026 年 12 月 31 日までに研究参加機関において、大動脈弁狭窄症患者のうち TAVI の実施が適当であると臨床的に判断され、下記の選択基準の全てを満足し、以下の除外基準のいずれにも該当しない患者

＜選択基準＞

・TAVI の実施が適当であると判断された患者

・自己拡張型生体弁（Evolut シリーズ(Medtronic)や Navitor(Abbott Medical)等）の使用が適当であると判断された患者

<除外基準>

・未成年

・本研究への参加を拒否している患者

・腎機能障害（推定糸球量体ろ過（eGFR）が 30 ml/dl/1.73 ㎡未満）の患者

・その他、研究責任者又は研究分担者が不適切と判断した患者

２－２．研究の方法

3 - 1.章に記載の適格基準を満たす患者に対して、5 章に記載の方法により研究内容を説明しインフォームド・コンセントを得る。なお、全ての患者において、通常の診療行為において撮像される TAVI 前の CT 画像を用いて、研究責任者または分担医師は理想的な人工弁の留置角度を治療前に予め特定する。また、2 - 1.章に記載の方法に基づいて人工弁を生体に挿入する際の挿入角度を算出する。TAVI 時には算出される当該挿入角度に基づいて手技を実施する。なお、当該挿入角度は臨床研究（承認番号；豊ハ倫 230509 号）において開発された当該挿入角の算出に係る医師の手間を軽減するための支援アプリケーションを用いて研究責任者または分担医師の責任の元に算出する。なお、通常臨床と同様に、人工弁の留置前又は留置後に不適当な位置に人工弁が留置されると判断される場合は、手技を担当する医師の責任の元に適当な角度となるように留置角度を調整し人工弁の再留置を行う。TAVI 後には、通常の診療行為において撮像される TAVI 後の CT 画像を用いて、留置された人工弁の留置角度を特定する。そして、TAVI 前の CT 画像において特定される理想的な人工弁の留置角度と TAVI 後の CT 画像において特定される実際の留置角度との差を算出する。当該算出結果は現在進行中の臨床研究（承認番号；20130270、又は、課題名：大動脈弁狭窄症に対して経カテーテル的大動脈弁留置術が検討された患者の診療・予後調査のための前向きレジストリ研究）又は OCEAN-TAVI レジストリから得られる通常の診療行為において使用される挿入角度（90 度、3 時方向）の場合の留置角度に対する解析結果と比較する。

２－３．研究参加施設要件

研究参加施設に必要な条件は以下の通りである。

・経カテーテル的心臓弁治療関連学会協議会における TAVR 専門施設又は TAVR 指導施設又は TAVR 実施施設に認定されている施設
・心電図同期による心臓 CT の撮像が可能
・心臓ＣＴで撮像した軸位断 1mm スライス以下の DICOM 画像の提出が可能
・倫理委員会による臨床研究の認可が得られる施設

２－４．評価項目

＜主要評価項目＞

・TAVI により留置される人工弁の留置角度と理想的な人工弁の留置角度との差

＜副次的評価項目＞

・再留置（位置不良に伴う角度補正の操作を含む）の発生率
・手技時間
・不整脈（主に完全房室ブロックの出現）などの副作用の発生率
・ペースメーカー埋め込み率
・人工弁の種類やサイズの違いによる影響
・患者情報（性別、弁形態等）の違いによる影響

２－５．機関間の情報の授受

当院以外の研究参加機関で収集される情報（各機関において通常の医療において取得される診療記録・検査データと、本研究のための留置角度等の解析情報）は、各研究参加機関にて 6 章に記載の方法により匿名化し DVD-ROM や HDD 等の電子媒体に保存し、当該電子媒体を当院及び共同研究機関へ郵送又は手渡し又はセキュリティの担保されたクラウドデータサーバ経由にて提供される。

当院で収集する情報（当院において通常の医療において取得される診療記録・検査データと、本研究のための留置角度等の解析情報）は、当院にて 6 章に記載の方法により匿名化し電子媒体に保存し、当該電子媒体を当院以外の研究参加機関及び共同研究機関へ郵送又は手渡し又はセキュリティの担保されたクラウドデータサーバ経由にて提供する。

このとき、データの送付に使用する当該電子媒体にはパスワードを設定する。また、提供される又は提供する情報は、当院又は研究参加機関又は共同研究機関に設置する機器のパスワードによる認証の必要な領域に保管し、アクセス制限する。当該機器はインターネット接続の制限された機器とするか、又は、ウイルス対策ソフトの導入と最新化の措置を実施し、本研究に関与する者ら以外の者がアクセス出来ないように厳重に管理する。研究参加機関及び共同研究機関に対しても上記対応に加え情報漏洩に対する十分な対策を義務付ける。

共同研究機関は当院が提供する情報を当院と共同研究機関との間にて締結された共同研究契約に基づいて活用する。また、共同研究機関は提供する情報の一部を、共同研究機関の責任の元に、情報の輸出及び使用に対して本邦及び所在国にて適用される法律を遵守し、

以下の共同研究機関の関連会社に提供し本研究の遂行のために活用する。共同研究機関の関連会社は、提供する情報の管理・使用・破棄について共同研究機関と同様の義務を負う。

＜共同研究機関の関連会社＞
・キヤノン株式会社、日本（東京）
・キヤノンメディカルシステムズ（中国）有限公司、中国
・キヤノンメディカルリサーチヨーロッパ、イギリス
・キヤノンメディカルインフォマティクス、米国
・株式会社日放電子、日本（神奈川）

情報の提供に関する記録の作成・保管に関しては、必要事項（①提供元／提供先となる共同研究機関の名称・研究責任者の氏名、②提供元の機関における情報の取得の経緯、③提供する情報の項目）が記載された本研究計画書（プロトコル）を、情報の提供元・提供先の機関が保管することで代用する。なお、提供先の機関は、提供を受ける情報が適切な手続きにより取得されたものであることを、メール、書面、もしくは口頭により確認する。（メールで確認を行うことを原則とするが、各研究機関のルールや環境等によりメールの使用が制限される場合は書面で確認を行う。また疑義が発生した場合等、詳細な問い合わせが必要となった場合には、口頭で詳細の確認を行うことも想定される。）

３、研究等における生命倫理的配慮について、人権擁護、理解と同意、不利益及び危険性、医学的貢献の予測について

登録された患者に対するTAVIは、人工弁の生体に対する挿入角が2.1章に記載のアルゴリズムに基づいて決定される点のみが通常診療と異なる。仮に当該アルゴリズムに基づいて決定される挿入角が不適当であった場合に、不適当な角度で人工弁が留置されるリスクや手技時間が延長されるリスクについて懸念される。しかし、本研究の対象患者におけるTAVIは、TAVI中に必要に応じて再留置可能な自己拡張型の人工弁を用いて、TAVIに精通した研究責任者又は分担医師により実施される。つまり、仮に不適当な角度で人工弁が留置された場合は、手技を担当する医師の責任の元に患者に対して適当な位置に人工弁は再留置される。これは通常診療の方法で挿入角を決定した場合と同様である。従って、本研究の対象となる患者に生じる負担やリスク・利益は、通常診療が適用される診療行為と実質的に同一であり、本研究の実施は倫理的にも許容されるものと考える。