



胸骨正中切開後の胸骨のずれ、術後疼痛に対する胸骨ピンの予防効果に関する検討

研究代表者

齋木 佳克

東北大学大学院医学系研究科心臓血管外科

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

TEL 022-717-7222 FAX 022-717-7227

E-mail: yoshisaiki@med.tohoku.ac.jp

研究事務局

高原 真吾

東北大学大学院医学系研究科心臓血管外科

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

TEL 022-717-7222 FAX 022-717-7227

E-mail: takahara@med.tohoku.ac.jp

1. 目的

胸骨正中切開後の胸骨固定には通常金属ワイヤーが使用されるが、本研究は外固定法である通常の金属ワイヤーによる胸骨固定法に内固定法である吸収性の胸骨ピンによる固定法を追加する事によって、術後の胸骨接合面のずれや患者の創痛が軽減するか否かを検討する事を主な目的とする。

2. 背景

開心術後の胸骨固定には通常金属ワイヤーが使用されるが、金属ワイヤーによる外固定法は患者が上肢を拳上した時、患者がベッドから手をついて立ち上がろうとした時、患者が呼吸した時等に生じる胸骨の頭尾および前後方向のずれに対して弱く、胸骨ピンによる内固定法を追加する事によって頭尾、前後方向の **Stiffness** が増加する事が齋藤ら¹⁾によって報告されている。

胸骨接合面の離解や段差が骨癒合を遅延させ術後創感染の原因となる可能性があり、また不十分な胸骨固定が術後の患者の創痛の原因となっている可能性も考えられる。胸骨ピンはポリ-L-乳酸(PLLA)を延伸し、分子の配向を高めることにより強度を高めた吸収性の合成樹脂製人工骨である。術後、加水分解により強度は徐々に失われ生体内に吸収されるが、骨癒合に必要と言われる 3 ヶ月間は生体骨と同等以上の十分な強度を有していることが確認されている。胸骨ピンの曲げ強度は 37℃リン酸緩衝溶液中では 4-6 ヶ月で初期の 50%になり 10 ヶ月までにほぼ失われる。分解はピン全体に亀裂が徐々に入り少しずつ崩壊するように進み、約 3 年で吸収されると言われている²⁾³⁾⁴⁾。

本研究によって術後の胸骨接合面のずれや患者の創痛に対して胸骨ピンの有効性が示されれば、今後は従来の金属ワイヤーによる胸骨閉鎖法にルーチンに胸骨ピンによる内固定法を加えて術後の患者の **QOL** の向上を図りたい。

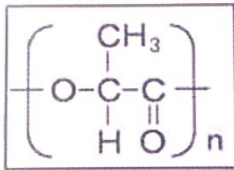
3. 薬剤や器具の情報

PLLA 胸骨ピン(商品名: グランドフィックス(GUNZE))

概要: 乳酸重合体(ポリ-L-乳酸(PLLA))を延伸し、分子の配向を高めた合成吸収性骨片接合材料であり、生体内で吸収される。

組成: ポリ-L-乳酸(PLLA)

法定色素 緑色 202 号(中央目印に使用)

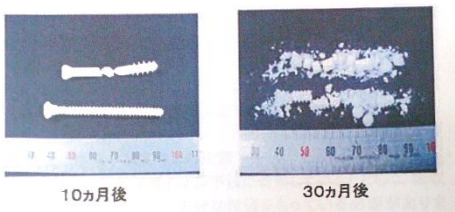


構造式

原理:

胸骨ピンは加水分解により強度が徐々に低下する。37°Cリン酸緩衝溶液中では曲げ強度は 4-6 ヶ月で初期の 50%となり、7-10 ヶ月でほぼ失われ、重量は 15 ヶ月後約 90%、25 ヶ月後約 85%、30 ヶ月後約 75%の保持率と報告されている。

PLLA の分解は表面から溶けるように進むのではなく、全体に徐々に亀裂が入り少しずつ崩壊するように進行する。生体内では使用部位や使用状況により異なるが、約 3-数年で吸収され消失するとの報告がある²⁾³⁾⁴⁾。



また、ヒト皮質骨と同等の強度を有するが、金属製品よりは強度は低い。

	抗張力(MPa)	曲げ強度(MPa)	曲げ弾性率(GPa)
チタン	560-620	1166	113
PLLA	85-120	176-215	5-7
ヒト皮質骨	80-120	176-205	10-17

[胸骨ピン(肋骨ピン)の臨床試験の概要]

胸骨ピン(肋骨ピン)の臨床試験は1991年8月から1992年12月までの期間に肋骨離断を必要とする外科手術において肋骨再結合を目的とした66

症例に対して実施された。有用性については「極めて有用」が42例、「有用」が24例、「有用とは思わない」が0例だった。また、1994年7月より2004年6月までに使用された662症例の使用成績調査結果において、オトガイ及び下顎枝矢状分割における固定時に使用したミニスクリューの破損が1例発生したが、その他、胸骨ピン(肋骨ピン)が原因とされる副作用、不具合、有害事象は認められなかった。

[胸骨ピンの有害事象の概要]

以下に胸骨ピンの添付文書に記された有害事象を載せる。

本品の特性上、以下の不具合が発生する可能性がある。

- ・一過性の疼痛・腫脹。
- ・遅発性無腐性腫瘤。
- ・軽度の一過性骨吸収。
- ・不適切な使用による骨癒合不全、骨固定性不全。
- ・本品破損による骨癒合不全、遷延治癒、偽関節。
- ・血流の少ない部位や皮膚に近い部位に使用した場合における吸収の遅延、機械的刺激に伴う本品突出や炎症反応、及び分解物貯留による局所的 pH の低下とそれに伴う炎症反応。
- ・本品挿入時の過負荷による母床骨や移植骨の損傷。
- ・挿入した本品の緩みによる固定性不全。
- ・アレルギー性炎症反応。
- ・骨癒合を遅れさせるような状態にある患者に本品を使用した場合における、吸収の遅延、機械的刺激に伴う本品突出や炎症反応、および分解物貯留による局所的 PH の低下とそれに伴う炎症反応。

4. 本試験で用いる規準・定義

NRS (Numeric Rating Scale):

痛みの強さを0から10までの11段階として、現在感じているペインスコアを口頭で伝える。

Rating	Pain Level
0	No Pain
1 - 3	Mild Pain (nagging, annoying, interfering little with ADLs)
4 - 6	Moderate Pain (interferes significantly with ADLs)
7 - 10	Severe Pain (disabling; unable to perform ADLs)

5. 患者選択規準

以下の適格規準を全て満たし、かつ以下の除外規準のいずれにも該当しない患者を、本研究の対象患者とする。

5.1. 適格規準

胸骨正中切開を行った開心術症例を対象とする。胸骨ピン使用群 50 例、胸骨ピン未使用群 50 例とする。

5.2. 除外規準

1. 20 歳未満、80 歳以上の患者
 2. 術前より維持透析を行っている患者
 3. ポリ-L-乳酸(PLLA)の成分に過敏症の既往のある患者
 4. 手術前より定期的に鎮痛薬を内服している患者
 5. 再手術症例
 6. 必ず胸骨ピンによる治療を希望される患者
 7. 研究の参加に同意が得られない場合
 8. その他医師が不相当と判断した症例
- (6.に該当する患者さんは本試験から除外し、必ず胸骨ピンを使用して閉胸を行う)

6. 登録・割り付け

6.1. 登録手順

同意説明文書による同意を取得後、適格規準を満たし除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、登録票に必要事項を全て記入の上、データセンター(心臓血管外科大動脈疾患治療開発学寄付講座)に Fax する。データセンターにて適格性を確認した後に登録番号を発行する。治療開始後の登録は許容されない。誤登録や重複登録があった場合には速やかにデータセンターに連絡する。

6.2. 割り付け方法

対象者への割り付けは予め作成したランダム割付表に従い、データセンターが症例登録順に順次各手術群に割り付ける。登録票に被験者登録番号と手術群名を記載し、登録されたことのみを研究担当者へ報告する。割り付けられた手術法はデータセンターから手術チームのメンバーに伝えられる。

7. 治療(投与)計画

7.1. 用法・用量・治療変更規準

胸骨正中切開は以下の方法で閉胸する。

胸骨ピン未使用群：ステンレス製の胸骨ワイヤー6本(胸骨柄 2本、胸骨体 4本)のみで閉胸する。ワイヤーは直接胸骨を貫通させるようにする。ワイヤーは twist した後にワイヤー持針器で前方に引き上げ、ワイヤーにたるみが生じないように十分な増し締めを加える。

胸骨ピン使用群：上記の胸骨ワイヤーによる閉鎖法に加えて胸骨ピン 2本を併用して閉胸する。

(胸骨ピンは第 1, 2、第 4, 5 胸骨ワイヤーの中間点に挿入する)

抜管後、退院までに下記項目について調査を行う。

主要評価項目：「3次元 CT 画像を用いた胸骨のずれの評価」

術後 14-21 日目に右手上げの状態での単純胸部 CT 検査を行い、3次元 CT 画像解析ソフト(Aquarius NET)を用いて前後方向、頭尾方向の胸骨のずれを少数第 1 位まで計測する(前後方向のずれは、胸骨柄、胸骨体の中で最もずれ幅の大きい地点で計測する)。また、両手上げの状態での胸骨のずれも同様に評価し、ずれの差を右手挙上時との絶対値で検討する。なお、両手挙時の状態は通常診療で撮影する手法であり、本研究の参加・不参加によらない。

CT の計測は放射線科医師に行っていただく。放射線科医師には胸骨ピンの有無に関しては知らされずブラインドの状態で計測していただくことにより、計測の中立性を保てるものと考えている。

副次評価項目：1. 「術後創痛評価」

心嚢、胸骨下ドレーン抜去後、術後 10-14 日目に、術後リハビリを行っている際に、患者に「右手挙上」および「仰臥位から手をベッドについて起き上がる動き」を実施してもらい、NRS (Numeric Rating Scale)にて疼痛の程度を評価する。
(評価は理学療法士が行う)

2. 「術後鎮痛剤投与量評価」

ドレーン抜去後から 4 日間の鎮痛剤の総投与量を評価する。

(評価は看護師が投薬チェック表を元に行う。)

3. 「中期遠隔期における胸骨のずれの評価」

術後、胸骨のずれが生じる場合、中期遠隔期時点でも、そのずれが残存する可能性が考えられる。そこで、大動脈瘤術後患者において退院後 3-6 ヶ月目に単純胸部 CT 検査を行い、3 次元 CT 画像解析ソフト(Aquarius NET)を用いて前後方向、頭尾方向の胸骨のずれを少数第 1 位まで計測する(前後方向のずれは、胸骨柄、胸骨体の中で最もずれ幅の大きい地点で計測する。)。また、両手上げの状態での胸骨のずれも同様に評価し、ずれの差を右手挙上時との絶対値で検討する。なお、両手挙時の状態は通常診療で撮影する手法であり、本研究の参加・不参加によらない。

7.2. 併用療法、支持療法

金属ワイヤーのみによる胸骨固定法は、胸骨ピンを併用した場合と比較して胸骨接合の強度や術後疼痛の抑制効果が低下する可能性があると思われる。術後疼痛が増加した場合は鎮痛薬で対処する。また胸骨の動揺の有無を連日触診で確認する。炎症データを定期的にチェックし、胸骨感染の有無を確認する。

7.3. 治療中止規準、完了規準

術後 14-21 日目に胸骨のずれを CT で計測して本試験は完了とする。万一試験の途中で胸骨ピンの副作用、胸骨の動揺、胸骨感染等が出現した場合は中止とする。

7.4. 治療終了後の治療

8 有害事象の評価と報告

8.1. 有害事象の定義

治療や処置に際してみられる、あらゆる好ましくない症状、徴候、疾患、検査値の異常を有害事象と定義する。治療や処置との因果関係があるもののみを指すわけではない。

8.2. 有害事象の評価

毎日、有害事象の有無に関して主治医が評価を行い、カルテに記載する。

8.3. 予期される有害事象

胸骨ピンの添付文書上は種々の有害事象の可能性が上げられているが、1994年7月より2004年6月までに使用された662症例の使用成績調査結果において、オトガイ及び下顎枝矢状分割における固定時に使用したミニスクリューの破損が1例発生したが、その他、胸骨ピン(肋骨ピン)が原因とされる副作用、不具合、有害事象は認められなかったという結果から、胸骨ピンを使用した場合に不利益が発生する可能性は低いと考えられる。

8.4. 有害事象の報告と対応

1) 有害事象発生時の対応

試験開始後、胸骨の動揺や感染等、被験者に好ましくない医学的事象(有害事象)が発生した場合は、研究責任(分担)医師は被験者に対して直ちに適切な処置を施すとともに、経過をカルテあるいは症例報告書に記載する。有害事象が重篤と判断される場合は、以下の2)重篤な有害事象への対応、に従う。

2) 重篤な有害事象への対応

試験責任者は、重篤な有害事象の発生を認めたときは、被験者に対して直ちに適切な処置を施すとともに、速やかに病院長および当院臨床研究審査委員会に報告する。また、本試験を実施している他施設の機関の長に対しても速やかに通知する。なお、報告の対象となる重篤な有害事象は、試験期間中の全ての重篤な有害事象だけでなく、試験終了(中止)後に胸骨ピンとの関連性が疑われる重篤な有害事象を含む。

3) 重篤な有害事象の定義

1. 死亡に至るもの
2. 生命を脅かすもの
3. 治療のための入院、または入院加療期間の延長が必要なもの
4. 永続的または重大な障害/機能不能に陥るもの
5. 先天異常を来すもの
6. その他、研究責任者が重篤であると判断したもの

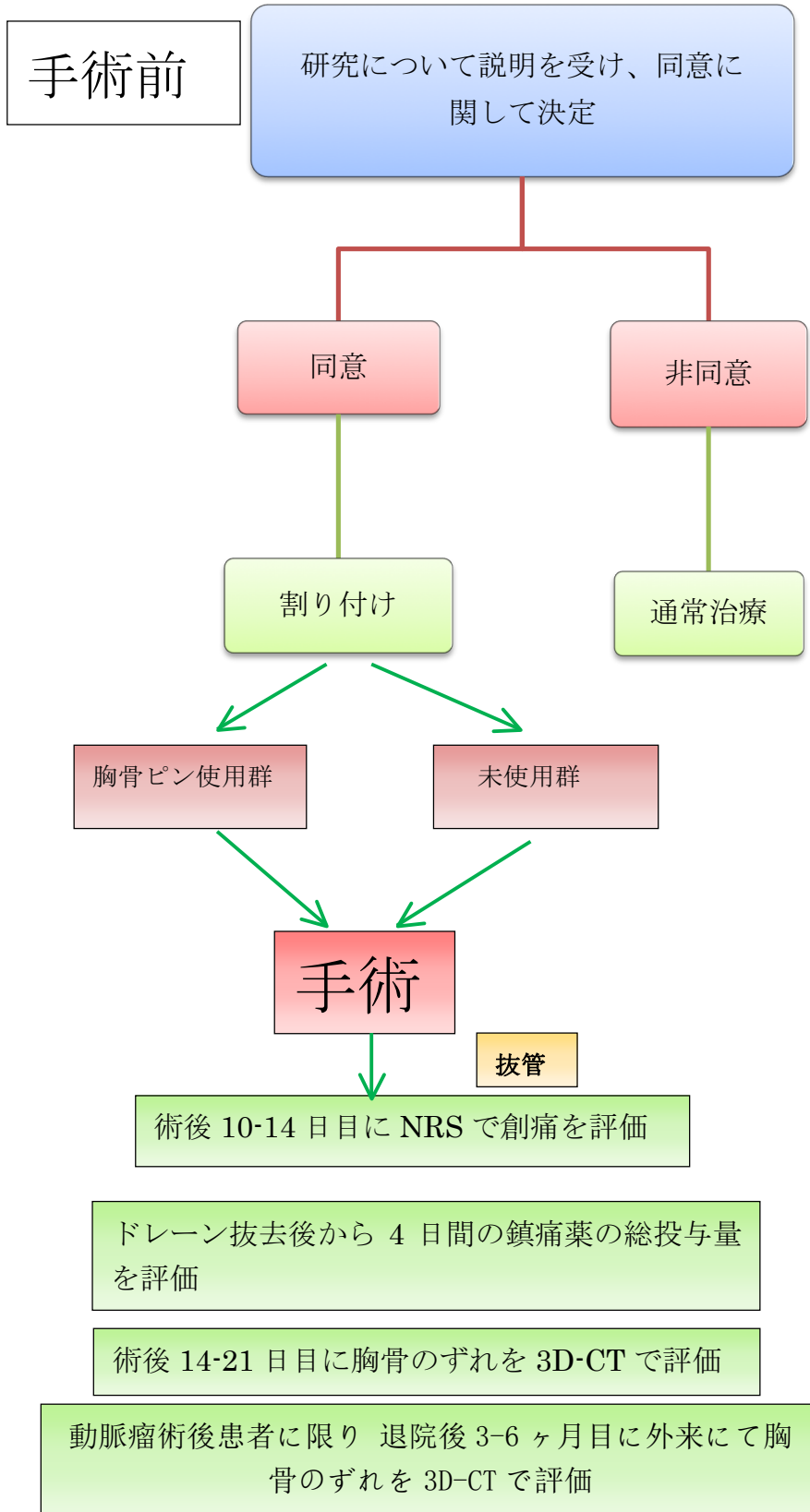
4) 重篤な有害事象についての記載事項

1. 有害事象名(疾患名、症候群等)
2. 発現日時、消失日時
3. 転帰(消失、持続、死亡など)

4. 経過
5. 有害事象への対処
6. 胸骨ピンとの関連
 - 6.1.以下の(1)～(4)のいずれかについて記載する。
 - (1) 関連なし：有害事象は胸骨ピンとの関連性が確実に無い
 - (2) たぶん関連なし：より可能性の高い原因が他にあり、胸骨ピンが原因とは考えにくい
 - (3) 多分関連あり：胸骨ピンと有害事象との間に直接の因果関係は証明されていないが、有害事象が胸骨ピンによるものであるとする合理的な可能性がある
 - (4) 関連あり：有害事象と胸骨ピンの間に直接の因果関係があると考えられる
 - 6.2.関連性の評価に際しては、以下を考慮する
 - (1) 胸骨ピンの既知の薬理作用
 - (2) 胸骨ピンの副作用報告
 - (3) 胸骨ピンと時間的に関係があり、投与中止とともに消失、あるいは再投与で再発した事象
 - 6.3.重篤な有害事象で、関連が「関連なし」あるいは「たぶん関連なし」の場合は、その有害事象の原因を記載する

9. 検査項目とスケジュール

9.1. 観察・検査項目スケジュール



(除外症例)

1. 術後 14 日目 or ドレーン抜去時に抜管されていない症例
2. 術後 14 日目までにドレーンが抜けない症例

9.2. 登録前・治療開始前の観察・検査項目

試験開始前に下記項目を調査する。

1) 背景因子

性別、生年月日、病歴、既往歴、家族歴、生活歴（喫煙、アルコール）、合併症

治療開始前(手術前)に血算生化学検査(血算、BNP、CPK、BUN、Cr、T-Bil、AST、ALT、Amy、HbA1c)を行う。

9.3. 治療期間中の観察・検査項目

安全性評価のために採血(血算、CPK、BUN、Cr、T-Bil、AST、ALT、Amy、CRP)、胸部レントゲン検査を定期的に行うほか、胸骨の動揺の有無を連日チェックする。

9.4. 治療終了後(追跡期間中)の観察・検査項目

動脈瘤患者以外は術後 14-21 日目に胸骨のずれを CT 検査で評価して本試験は終了となる。試験終了後は紹介病院と連携して新たな胸骨の動揺や感染が生じていないかを永続的に観察していく。

動脈瘤患者は退院後 3-6 ヶ月目に胸骨のずれを CT 検査で評価して本試験は終了となる。試験終了後も基本的に当科外来にて有害事象の有無を永続的に観察していく。

10. データ収集

研究担当医師およびデータセンターにてプロトコルが遂行されているかを確認するが、その他モニタリング委員会においてもプロトコルの遂行をチェックする。

10.1. 記録用紙(CRF)の種類と提出期限

症例報告書(Case Report Form: CRF)は、本プロトコルにおいて報告が規定されている全ての項目が印刷されている本試験専用で作成されたものを使用する。CRF は試験終了後、速やかにデータセンターに提出するものとする。

10.2. 記入方法

データの記載は研究担当医師とデータセンターが行う。個人情報の取り扱いに関して、被験者のプライバシーが漏洩しないように連結可能匿名化した登録番号を用いる。

10.3. 送付方法

研究担当医師もしくは CRC が公衆衛生学に直接、届ける。

11. エンドポイント(評価項目)

11.1. 有効性エンドポイント

11.1.1. 主要エンドポイント

主要評価項目：「3次元 CT 画像を用いた胸骨のずれの評価」

術後 10 日目に右手上げの状態での単純胸部 CT 検査を行い、3次元 CT 画像解析ソフト(Aquarius NET)を用いて前後方向、頭尾方向の胸骨のずれを少数第 1 位まで計測する。

(前後方向のずれは、胸骨柄、胸骨体の中で最もずれ幅の大きい地点で計測する)。また、両手上げの状態での胸骨のずれも同様に評価し、ずれの差を右手挙上時との絶対値で検討する。なお、両手挙時の状態は通常診療で撮影する手法であり、本研究の参加・不参加によらない。

11.1.2. 副次エンドポイント

副次評価項目：1. 「術後創痛評価」

心嚢、胸骨下ドレーン抜去後、術後 10-14 日目に、術後リハビリを行っている際に、患者に「右手拳上」および「仰臥位から手をベッドについて起き上がる動き」を実施してもらい、NRS (Numeric Rating Scale)にて疼痛の程度を評価する。

(評価は理学療法士が行う)

2. 術後鎮痛剤投与量評価

ドレーン抜去後から 4 日間の鎮痛剤の総投与量を評価する。

(評価は看護師が投薬チェック表を元に行う。)

3. 「中期遠隔期における胸骨のずれの評価」

術後、胸骨のずれが生じる場合、中期遠隔期時点でも、そのずれが残存する可能性が考えられる。そこで、大動脈瘤術後患者にお

いて退院後 3-6 ヶ月目に単純胸部 CT 検査を行い、3 次元 CT 画像解析ソフト(Aquarius NET)を用いて前後方向、頭尾方向の胸骨のずれを少数第 1 位まで計測する(前後方向のずれは、胸骨柄、胸骨体の中で最もずれ幅の大きい地点で計測する)。また、両手上げの状態での胸骨のずれも同様に評価し、ずれの差を右手挙上時との絶対値で検討する。なお、両手挙時の状態は通常診療で撮影する手法であり、本研究の参加・不参加によらない。

11.2. 安全性エンドポイント

連日、有害事象の発生の有無を有害事象の評価を参照に評価する。その他採血、胸部レントゲン検査を定期的に行う。

12. 統計学的事項

下記解析は公衆衛生学にて行うこととし、効果や安全性の評価判定について効果判定安全委員会にて再評価を行う。

12.1. 解析対象集団

試験期間中、胸骨ピンの副作用等によって除外となった被験者を除き、本試験を完了した被験者を解析対象者とする。

12.2. 有効性の主要評価項目の解析

術後 10 日目に単純胸部 CT 検査を行い、3 次元 CT 画像解析ソフト(Aquarius NET)を用いて前後方向、頭尾方向の胸骨のずれを少数第 1 位まで計測する。(前後方向のずれは、胸骨柄、胸骨体の中で最もずれ幅の大きい地点で計測する。)胸骨のずれの程度を両群間で比較し、統計学的検定(t 検定)を行う。

12.3. 有効性の副次的評価項目の解析

副次エンドポイントの項目について評価を行う。それぞれ両群間の差を比較検討し、統計学的検定(t 検定)を行う。

12.4. 安全性評価項目の解析

胸骨ピン使用における副作用について、発現日、症状、程度、経過、転帰などを観察する。副作用ごとに発現頻度を算出する。また、副作用を発現した被験者の特性を解析する。

12.5. サンプルサイズ、予定登録期間、追跡期間

Tsunekawaらは、胸骨ピンを併用した群(36例)は未使用群(27例)と比較して有意に術後の前後方向の胸骨のずれが少なかったと報告している。この報告を元にすれば1群あたり少なくとも40例、2群あわせて80例が必要となる。また約10%の脱落症例が出ることを推定し、サンプルサイズは各群50例、計100例となる。

参考文献) Tsunekawa T, et al. A biosorbable osteosynthesis device can induce an earlier sternal fusion after median sternotomy: Interactive CardioVasc and Thorac Surg 2012(15): 377-381

また当科で胸骨正中切開を要する定期の開心術症例は年間約80例あり、研究期間は約1.5年と見込まれるが、統計学的有意差が出ない場合は倫理委員会の承認を得た上で計200例まで研究を継続する。

12.6. 中間解析

目的: 胸骨ピンの有効性および安全性評価

時期 25例×2 計50例に到達した時点(目標例数の50%が登録された時点)

解析: 主要評価項目、副次的評価項目、安全性評価項目について解析を行う。

評価: 上記解析で主要評価項目、副次的評価項目、安全性評価項目において、優位性もしくは劣性が確認された場合、中間解析をもって終了とする。また、有効性などが不十分の場合は引き続き、調査を行っていく。

13. 倫理的事項

13.1. 患者の保護

遵守すべき、綱領、法律、規則、指針などを記載する。

本試験はヘルシンキ宣言(2008年10月修正)に基づく倫理的原則を遵守し、改正GCP(2012年4月1日改訂)及び「臨床研究に関する倫理指針」(平成20年7月31日全部改正)を準用して実施する。

13.2. 患者への説明と同意(インフォームド・コンセント)

試験への登録に先立ち、担当医は、患者が本試験に参加する前に、東北大学病院臨床研究倫理委員会で承認の得られた同意説明文書を用いて、患者本人に十分に説明し、本試験への参加について自由意志による同意を文書により得るものとする。患者より得られた同意書はカルテに保管するものとする。また、本試験が終了し、学会での発表、論文投稿を終えるまで同意書は保管する。

説明文書改定時は東北大学病院臨床研究倫理委員会に改定文書を提出し承認を得た時点で試験登録した患者に改定版の説明を行う。また、患者が同意撤回した際は

試験を即終了とし、通常通りの治療を行う。

13.3. プライバシーの保護

登録者の同定や紹介は、登録時に発行される登録番号(被験者識別コードなど)を用いて行われる。登録患者の氏名、生年月日、住所、電話番号等の個人データは実施医療機関からデータセンターへ知らされることはない。

13.4. 実施計画書の遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限り、本実施計画書を遵守する。

13.5. 東北大学病院臨床研究倫理委員会による承認

本試験実施前及び試験実施予定期間中を通じて、東北大学病院臨床研究倫理委員会において、本試験の実施、継続等について倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から承認を得るものとする。研究代表者は、実施計画書、症例報告書の見本、説明同意文書など審査の対象となる文書を東北大学病院臨床研究倫理委員会に提出する。

13.6. 新たな情報の報告

本試験で得られた情報は学会や論文にて発信していく予定である。

13.7. プロトコルの内容変更について

プロトコルの内容を変更する際には、「16. プロトコルの内容変更」に従い、効果・安全性評価委員会に改訂の申請を行い、承認を得る予定である。

14. 費用負担と補償

14.1. 資金源及び財政上の関係

■資金源

本研究は、通常診療の範囲内および企業から受け入れた寄附金により実施する。

■利益相反に関する説明

実施責任者である齋木教授および研究分担者である熊谷助教は、ゲンゼ㈱を含む11社が寄附元である寄附研究講座の教員である。本研究で使用する「PLLA 胸骨ピン(商品名:グランドフィックス)®」の製造販売元は、ゲンゼ㈱である。本研究における

利益相反については、世界医師会ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省)において、被験者への資金提供、スポンサー、利益相反に関する十分な説明と研究計画書への記載が求められていることを踏まえ、研究計画書および被験者への同意説明文書にも記載するものとする。

14.2. 試験にかかる費用負担

本試験で発生する費用は、胸骨ピン代(グランドフィックス(GUNZE))と術後単純 CT 検査代であり、患者さんの保険請求とする。胸骨ピンは既に開心術の閉胸に使用され、保険請求が行われている。また、開心術後は胸水貯留、無気肺等を発症する事が多く、ときに心タンポナーデを発症する場合がある。したがって、開心術後の CT 検査は必須の検査と言っても過言では無く、これらの費用を患者の保険請求とする事は容認されるものと考えている。また、動脈瘤患者における退院後 3-6 ヶ月目の CT 検査は、残存瘤や吻合部の状態を確認するため必須の検査となっており、このデータを利用することで新たな費用負担が生じることはない。なお、本費用負担に同意できない場合は本試験への参加を拒否できることを患者さんの説明文書に明記している。

14.3. 健康被害の補償及び保険への加入

14.3.1. 健康被害の補償

本試験は、「介入を伴う研究であって、医薬品または医療機器を用いた予防、診断又は治療方法に関するもの（対外診断を目的とした研究を除く）」に相当するが、補償のための保険は設定せず、通常診療と同様に適切な対応をとることとし、保険診療で行うものとする。これらの点に関して事前に十分な説明を行った上で対象者の同意を受けることとする。

14.3.2. 補償・賠償保険への加入

本臨床試験に参加することで生じた健康被害については、通常の診療と同様に病状に応じた適切な治療を保険診療として提供する。その際、医療費の自己負担分については患者の負担とする。また、見舞金や各種手当てなどの経済的な補償は行わない。その代り、医薬品副作用被害救済制度の請求手続きを行う。

15. モニタリングと監査

15.1. モニタリング

臨床研究コーディネーターが症例登録票や検査結果、有害事象の有無およびその対応を行う。

15.2. プロトコル違反・逸脱

モニタリングによりプロトコル違反・逸脱が発見された場合は本研究を遂行するが、解析においては除外する。

15.3. 監査

当施設のみの研究のため、監査の予定はない。

16. プロトコルの内容変更

実施計画書の内容を変更する場合には、変更在先立ち、「プロトコルの内容変更申請書」を効果・安全性評価委員会に提出し、承認を得る必要がある。

変更内容が試験実施計画の重要な変更と考えられる否かによって、以下の改正か改訂に相当するかは効果・安全性評価委員会が決定し承認する。

改正 Amendment

試験の被験者のリスクを増大させる、試験の主要評価項目に関係するなどの試験計画の重要な変更と考えられる変更。東北大学病院臨床研究倫理委員会及び参加施設の IRB の審査承認を要する。

改訂 Revision

試験の被験者のリスクを増大させる可能性がない、試験の主要評価項目に関係しないなどの試験計画の軽微な変更。東北大学病院臨床研究倫理委員会の審査承認は不要。参加施設の IRB の審査承認については各施設の取り決めに従う。

- 重大性に関わらず、全ての改定内容とその理由を主任研究者の所属する研究機関の倫理審査委員会に報告する。
- 改定内容が重大と判断される場合、主任研究者の所属する研究機関の倫理審査委員会での再審査および承認を要する。
- 重大と判断されるプロトコルの改正とは、以下のいずれかの項目が変更されることをいう。
 - 1) 試験デザイン
 - 2) 研究対象(適格基準)
 - 3) エンドポイント
 - 4) 目標症例数
 - 5) 予期される有害事象
- プロトコルに改定があった場合には、試験責任医師は、それに応じて被験者への説明文書を改定する。
- 改定内容が症例登録票や症例報告書の様式に影響する場合は、主任研究者は

データマネジメント責任者に症例登録票または症例報告書の様式の改定を依頼する。

17. 試験の終了と早期中止

本研究の試験終了は100例の登録およびプロトコルの完遂をもって終了とする。試験の早期中止は、以下のいずれかに該当する場合、予定よりも早く試験を中止とする。

- 1) 中間解析により試験治療の有効性における優位性または劣性が確認された。
- 2) 中間解析により試験治療の優位性を証明できる可能性が小さいことが判明した。
- 3) 中間解析の結果、重篤な有害事象報告又は当該臨床試験以外の情報に基づき、試験治療または対照治療の安全性に問題があると判断された。
- 4) その他、症例登録の遅れ、プロトコルの逸脱の頻発などの理由により、試験の完遂が困難と判断された。

18. 記録の保存

収集したデータについては研究代表者が研究血管を公表するまで保管するものとする。原資料(診療記録等)ならびに試験実施医療機関で保管される書類(実施計画書、同意説明文書等)については、実施医療機関が許可する最長期間保持するものとする。

19. 研究結果の帰属と発表

試験で得られた研究成果は東北大学心臓血管外科大動脈寄附講座の帰属とする。また、研究報告ならびに患者管理は東北大学心臓血管外科で行うため、心臓血管外科に所属する者を第一とし、続いてデータ解析の順に著者順位を規定する。Corresponding author は心臓血管外科所属の者とする。

20. 研究組織

研究代表者: 齋木 佳克

東北大学大学院医学系研究科心臓血管外科

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

TEL 022-717-7222

	氏名	所属部局	所属分野等	職名
研究 分担者	高原 真吾	東北大学大学院医学系研究科	心臓血管外科	大学院生
	川本 俊輔	東北大学大学院医学系研究科	心臓血管外科	准教授

熊谷 紀一郎	東北大学大学院医学系研究科	大動脈疾患治療開発学寄附講座	助教
高瀬 圭	東北大学大学院医学系研究科	放射線診断科	教授
佐々木康之輔	東北大学大学院医学系研究科	心臓血管外科	助教

参加施設: 東北大学病院 〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1 022-717-7111

臨床研究コーディネーター:

モニタリング委員会: 東北大学 移植再建内視鏡外科 亀井 尚
東北大学 放射線科 大田 英揮

効果判定安全委員会: 東邦大学 リハビリテーション科 海老原 覚
東北大学 肝胆膵・胃腸外科 内藤 剛

21. 文献

1. Saito T, et al. Biomechanical study of a Poly-L-Lactide (PLLA) sternal pin in sternal closure after cardiothoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 2004;77:684-687
2. Matsusue Y, et al. Tissue reaction of bioabsorbable ultra high strength poly-L-lactide rod: long-term study in rabbits. *Clin Orthop* 1995; 317: 246-253
3. Suuronen R, et al. A 5-Y-year in vitro and in vivo study of biodegradation of polylactide plates. *J Oral Maxillofac Surg* 1998; 56: 604-614
4. 松本 吉隆ら ポリ-L-乳酸(PLLA)骨接合剤の 4-9 年の成績: X 線学的検討を中心に。 *骨折* 1998; 20: 308-311

Article information: <https://dx.doi.org/10.21037/jtd-21-1340>