

第10回先進医療会議(平成25年9月6日)における第3項先進医療(先進医療B)の科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症	医薬品・医療機器情報	保険給付されない費用※1※2 (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用※2 (「保険外併用療養費に係る保険者負担」)	保険外併用療養費分に係る一部負担金	総評	その他(事務的対応等)
054	腎機能障害を伴う患者を対象としたリーナルガードによる造影剤腎症防止	冠動脈形成術、末梢動脈形成術などカテーテル治療を受ける造影剤使用患者で、腎機能が中等度、高度障害	・リーナルガード ・リーナルガードセット PLCメディカルシステムズ	2万8千円 (医療機器の1万円は企業より無償提供、1万8千円は研究費負担)	87万4千円	37万4千円	適	別紙5

※1 医療機関は患者に自己負担額を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

【備考】

○ 先進医療A

- 1 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
- 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1)未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2)未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術

○ 先進医療B

- 3 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
- 4 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 福井 次矢 技術委員： _____

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	腎機能障害を伴う患者を対象としたリーナルガードによる造影剤腎症防止
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input checked="" type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; width: fit-content; margin: 10px auto;"> </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 特に問題はなく、早急に実施すべきと考えます。

「腎機能障害を伴う患者を対象としたリーナルガードによる造影剤腎症防止 (整理番号 B009)」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

国家公務員共済組合連合会横浜栄共済病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：腎機能障害を伴う患者を対象としたリーナルガードによる造影剤腎症防止
適応症：冠動脈形成術、末梢動脈形成術などカテーテル治療を受ける造影剤使用患者で、腎機能が中等度、高度障害
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>造影剤腎症に対する治療は、軽症腎障害に対する生理食塩水の術前、術後の輸液治療以外には、多くの治療方法が検討されてきたが、明らかに有効な治療方法は示されていない。特に中等度以上の腎障害を有する症例に対しては、唯一、Marenziらが術前、術後のcontinuous hemofiltration (CHF) 治療が有効であると報告した。その追試験において、特に術前のCHFが有効であることが示された。リーナルガードは、腎臓内の灌流を術前から増加させて造影剤を早く洗い流し、自動的に輸液を調節して体液バランスも保つという、人体の仕組みを生かした方法である。</p> <p>先行研究としてはイタリアで行われた、以下の二つの研究がある。MYTHOS研究では、170人のeGFR<60 ml/min/1.73m²の待機的又は緊急PCI患者 (ST上昇型心筋梗塞を除く) を対象とし、生理食塩水輸液通常治療群を対照群として無作為割り付けを行った。結果、全患者においてリーナルガード群は有意に74%の造影剤腎症回避 (18% vs. 4.6%) であった。REMEDIAL II 研究では、292人のeGFR<30 ml/min/1.73m²の腎機能障害患者を、N-Acetylcysteine (NAC) に加えてリーナルガードを使用する群と、NACに加えて重炭酸塩通常輸液 (中央値1438 ml) を行う群に無作為に割り付け、心臓カテーテル治療、下肢動脈カテーテル治療、心臓カテーテル検査を行った。結果、造影剤腎症発症率はリーナルガード群で11%、通常治療群で20.5%とほぼ半減した。さらにstage 2-3以上に悪化したのはリーナルガード群で6%、通常治療群で23%であった。</p> <p>(概要)</p> <p>eGFRが45 ml/min/1.73m²又はそれ以下の腎機能障害を有し、かつ左室駆出分画 (EF) が30%を超える冠動脈又は末梢動脈疾患患者で、カテーテル治療を受ける造影剤使用患者を対象に、リーナルガードの有用性、安全性を検討する、多施設共同非盲検単群試験。予定組み込み症例は60例。</p> <p>造影剤を使用するカテーテル治療開始90分前に、輸液ルート確保のため18G以上の留置針で末梢静脈確保し、導尿カテーテルを留置。リーナルガードの輸液セットを患者に繋ぎポンプに装着する。30分以上かけて、250 mlの生理食塩水を急速輸液する。尿量が300ml/時以上を維持するように補液排尿バランスを本機器により調整。適宜フロセミドの静脈内投与を許容する (最大2回まで0.50mg/kg)。最終造影剤注入4時間後にこれらの</p>

システムを抜去する。

主要評価項目は造影剤腎症発生率（有効性評価）および重大な有害事象の発生率（安全性評価）。造影剤腎症の定義は、造影剤使用後3日以内に血清クレアチニンが前値より25%以上又は0.5 mg/dl以上増加した場合とする。

（効果）

既存の生理食塩水投与などの治療法に比較して、造影剤腎症発生率を半減させ、術後の院内透析治療、死亡などの急性期合併症の抑制が期待される。また慢性期の腎機能障害の進行、透析導入の抑制が期待される。

（先進医療に係る費用）

先進医療に係る費用は28,000円である。輸液セットなど Disposable 材料（18,000円）は、当院委任研究費にてこれを購う。リーナルガード機器本体（10,000円）は、企業より無償貸与される。これらのため患者負担は生じない。

申請医療機関	国家公務員共済組合連合会横浜栄共済病院
協力医療機関	一般財団法人厚生会仙台厚生病院

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成25年3月26日(火) 17:00～18:00
(第5回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

国家公務員共済組合連合会横浜栄共済病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

（本会議での評価結果）

（別紙1）第5回先進医療技術審査部会資料1－5 参照

（本会議等での指摘事項及び回答）

（別紙2）第5回先進医療技術審査部会資料1－6 参照

（別紙3）先進医療B009に対する第5回先進医療技術審査部会における指摘事項参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

国家公務員共済組合連合会横浜栄共済病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

第5回先進医療技術審査部会	資料1-5
平成25年3月26日	

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B009)

評価委員 主担当：山本
副担当：一色 副担当：佐藤 技術委員：一

先進医療の名称	腎機能障害を伴う患者を対象としたリーナルガードによる造影剤腎症防止
申請医療機関の名称	国家公務員共済組合連合会 横浜栄共済病院
医療技術の概要	造影剤を使用するカテーテル治療開始の90分前に輸液ルート確保のため18G以上の留置針で血管確保、導尿カテを留置。リーナルガードの輸液セットを患者に繋ぎポンプに装着する。30分以上かけて、250 mlの生理食塩水をポラスで輸液する。

【実施体制の評価】 評価者：一色

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 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。) 実施体制については、別添資料にあるように、所要の修正がなされた結果、問題点が解消されたので、適とする。	
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。)	

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 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。) 説明文書は一部わかりにくい部分があったが適切に修正された。その他、患者相談の対応等も適切である。 (患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。)	
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：山本

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

モニタリングの実施方法が、申請医療機関の治験事務局の依頼により CRC（照会事項に対する回答から推測すると、申請医療機関に常駐する SMO 所属 CRC と思われる）が申請医療機関および協力医療機関を定期的に訪問してカルテの直接閲覧を含むモニタリングを行うと思われる。モニタリングは、データの収集者とは異なる第3者により実施されるべきではあるが、主任研究者の責任の下で実施される行為であり（監査とは異なる）、主任研究者との関係が不明確な治験事務局がモニタリングを主導することの意義が不明。

独立した効果安全性評価委員が設置されたが、これら評価委員が具体的に何を評価するのかが不明。また、評価委員に報告するための報告様式等も用意されていないため、実施可能性が低いと思われる。

症例報告書に重篤な有害事象報告様式が含まれていない。

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。）

モニタリング実施体制について、主任研究者の責任範囲が明確になるよう記載を整理すること。なお、申請医療機関においては当該試験を担当する CRC とは別の者がモニタリングを行うべきである。

効果安全性評価委員が評価すべき内容（例：全ての重篤な有害事象、等）、評価手順、報告様式等を作成すること。

症例報告書に重篤な有害事象の報告様式を追加すること。

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	60例		予定試験期間	1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> <p>モニタリング実施体制について、主任研究者の責任範囲が明確になるよう記載を整理すること。</p> <p>効果安全性評価委員が評価すべき内容（例：全ての重篤な有害事象、等）、評価手順、報告様式等を作成すること。</p> <p>症例報告書に重篤な有害事象の報告様式を追加すること。</p>				
<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>				

第5回先進医療技術審査部会	資料1-6
平成25年3月26日	

先進医療審査の照会事項（山本構成員）に対する回答

先進医療技術名：腎機能障害を伴う患者を対象としたリーナルガードによる造影剤腎症防止

平成25年3月13日
横浜栄共済病院 道下一朗

1. 先行研究でも当該機器使用によって肺水腫の発生が少ないながら認められています。本研究の対象患者が、EF30%以上とはいえ心機能低下している患者が多いと思われること、当該機器を日本人に使用したデータが稀少であることから、機器使用中の安全性、特に心機能低下や肺水腫の発生等について、十分注意する必要があるのではないのでしょうか。

例えば、一定レベル以上の心不全の発生を含む重篤な有害事象を監視するために独立のイベント評価委員会等を設置する必要はないのでしょうか。

回答：ご指摘ありがとうございました。臨床研究体制を見直し、効果安全性評価委員会として独立した委員会を設け本試験の安全性データ・効果などを適宜評価する。また委員会は必要に応じて試験の継続、変更、または中止の提言を行うこととしました。

・効果安全性評価委員に下記先生方をお願いいたしました。

聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科教授 木村 健二郎
東邦大学医療センター大橋病院 循環器内科教授 中村 正人

2. モニタリング体制について、申請機関の治験倫理審査委員会事務局に所属する CRC がモニタリングを担当するとの記載がなされていますが、研究実施機関の CRC がモニターになることでモニターに必要な「第三者性」が確保されるのかが疑問です。

また、研究実施体制に含まれない治験倫理審査委員会事務局がモニタリングを担当することについて実施可能性が確保されるのかについても合わせてご説明ください。

さらに、データマネジメントがどのようになされるのかについてもご説明ください。

回答 ご指摘ありがとうございました。

当該 CRC は申請機関の治験倫理審査委員会に院内で業務することを了承された CRC ではありますが、申請機関とは雇用関係は無く、資本関係の無い別会社からの派遣であるため「第三者性」は担保できると思われま

す。CRC（事務局）は申請機関に常設の治験室に駐在しているので、実施体制の立てた計画に沿って適時モニタリングを実施できる環境にあります。

データマネジメントはデータ入力した PC および症例ファイルを計画に沿って更新し、医師の確認により適切に行う予定です。

先進医療審査の照会事項（一色構成員1）に対する回答

先進医療技術名：腎機能障害を伴う患者を対象としたリーナルガードによる造影剤腎症防止

平成25年3月7日

横浜栄共済病院 道下 一朗

1. 循環器専門医の資格取得までの年数が制度的に決まっていることを考慮すれば、循環器内科としての経験年数が3年という条件は適切ではないと思われます。

回答：ご指摘ありがとうございました。ご指摘のごとく循環器専門医取得には、最低6年以上の経験年数が必要ですので、6年以上と改めました。

2. 当該技術の経験症例数が不要とされていますが、全く経験せずに講習のみで登録を開始することには問題があると思われます。少なくとも1例の使用経験は必要ではないでしょうか。

回答：ご指摘ありがとうございました。この機器は、構造上簡単で、技術的にも、難しくないことから、必要経験数を不要としておりましたが、ご指摘のごとく、安全性を考慮し1例以上は実施者として必要と改めました。

3. 実施診療科の医師数については、前項を考慮し、“実施責任医師の他に卒後3年以上の医師2名以上”などとしてはいかがでしょうか。

回答：ご指摘ありがとうございました。ご提案いただいたように、卒後3年以上の医師を2名以上必要と訂正させていただきました。

4. 他診療科の医師数が不要とされています。一方で、診療科の項には腎臓内科と記載されています。この不一致の修正をお願いします。なお、緊急手術の実施体制が要とされていますので、診療科として心臓外科あるいは心臓血管外科を加えておくことが望ましいと考えます。

回答：ご指摘ありがとうございました。医療機関の要件として診療科は、緊急手術、緊急治療の必要性を鑑み、心臓血管外科を追加させていただきました。

5. 他の医療機関との連携体制が不要とされていますが、協力機関に腎臓内科がない状況で、腎機能が悪化した場合の治療の体制をどのように整備しているかは、本研究を実施する上で必要ではないかと思われます。この点を再考をお願いします。

回答：ご指摘ありがとうございました。協力機関に腎臓内科がない状況ですので、他の医療機関との連携体制必要とすることを条件と致しました。今回の協力病院については、仙台社会保険病院の腎臓内科との既存の連携がある旨確認しました。

6. 様式第3号の3. 期待される適応症、効能及び効果 の項の効能効果についてはプロトコールに記載されている文章がそのまま転用されており、その大半が造影剤腎症の現状の説明に当てられています。ここでは、本療法の効能・効果がどのようなものであるかを簡潔に記載する必要があると思います。

回答：ご指摘ありがとうございました。MYTHOS 研究と REMEDIAL II 研究の結果を簡潔に記載しました。造影剤腎症の発病率が半減化することを述べております。

7. 様式第3号の4. 予測される安全性情報 の項も全く同様で、これまでのスタディの治療成績などが記載されているため安全性情報が理解しにくくなっています。ここではこれらの研究の中から安全性情報を抽出して記載し、貴施設の2例の経験と合わせて記載する必要があります。

回答：ご指摘ありがとうございました。MYTHOS 研究と REMEDIAL II 研究の、合併症、安全性情報を記載しました。併せて当院での2例の結果も記載しました。基本的には、リーナルガード群で、コントロール群に比べて合併症発生率も低下しています。

8. 上記実施医療機関の体制のところでは触れましたが、本研究の一時エンドポイントが腎機能の悪化に設定されているにもかかわらず、腎臓内科の専門医が関わっていません。データとしては単純なものであることから、実施医療機関としては許容されるかもしれませんが、少なくともイベント評価の部分では腎臓内科医に委ねるべきではないかと考えます。イベント評価委員として造影剤腎症の専門家などの第三者を設定するなどの方法を検討して下さい。

回答：ご指摘ありがとうございました。臨床研究体制を見直し、効果安全性評価委員会として独立した委員会を設け本試験の安全性データ・効果などを適宜評価する。また委員会は必要に応じて試験の継続、変更、または中止の提言を行うこととしました。

・効果安全性評価委員に下記先生方をお願いいたしました。

聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科教授 木村 健二郎
東邦大学医療センター大橋病院 循環器内科教授 中村 正人

併せて臨床研究実施体制も見直しました。

臨床研究責任者

国家公務員共済組合連合会 横浜栄共済病院循環器内科
診療部長兼循環器内科部長 道下 一郎

臨床研究分担者

国家公務員共済組合連合会 横浜栄共済病院循環器内科
岩城 卓、野末 剛、中田 靖、加藤大雅、木村祐也、佐々木理恵、
浅田俊樹

第5回先進医療技術審査部会	資料1-6
平成25年3月26日	

臨床研究責任医師

国家公務員共済組合連合会 横浜栄共済病院循環器内科
診療部長兼循環器内科部長 道下 一朗

研究実施機関

国家公務員共済組合連合会 横浜栄共済病院循環器内科

共同研究実施機関

仙台厚生病院循環器内科 (循環器内科部長 井上 直人)

研究顧問

国家公務員共済組合連合会 虎ノ門病院院長 山口 徹

調査運営兼データ管理責任者

横浜船員保険病院院長 遠山 慎一

効果安全性評価委員

聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科教授 木村 健二郎
東邦大学医療センター大橋病院 循環器内科教授 中村 正人

第5回先進医療技術審査部会	資料1-6
平成25年3月26日	

先進医療審査の照会事項（一色構成員2）に対する回答

先進医療技術名：腎機能障害を伴う患者を対象としたリーナルガードによる造影剤腎症防止

平成25年3月18日
横浜栄共済病院 道下一朗

- | |
|--|
| 1. 先進医療実施届出書 様式3号の3 期待される適応症、効能及び効果
効能効果： 造影剤腎症の予防。のように冒頭に加えて下さい。 |
|--|

回答：ご指摘いただきました点については尤もかと存じます。ご指示に従い加筆いたします。

先進医療審査の照会事項（佐藤構成員）に対する回答

先進医療技術名：腎機能障害を伴う患者を対象としたリーナルガードによる造影剤腎症防止

平成25年3月7日

横浜栄共済病院 道下 一朗

【同意説明文書】

1. p. 3 もしくは p. 4

海外でのリーナルガードを用いた臨床研究の結果を、簡単でよいので示してください。

回答：配慮が足りず申し訳なく存じます。イタリアで実施された2つの臨床試験、MYTHOS と REMRDIAL II について、対象患者数、比較試験であったこと、そして結果が造影剤腎症防止発症が半減し、長期でも好結果をもたらしていることなどについて触れた内容にいたしました。

2. p. 10 11のまる3

本研究では未成年者は含まれないので「保護者」は削除したほうがよいと思います。

また、本研究は本人同意のみで、代諾による場合は含まれないように理解いたしました。そうすると、「あなたや代諾者（保護者）」の「代諾者（保護者）」を削除することになりますでしょうか。

回答：ご指摘の通りかと存じます。本臨床試験の性質を踏まえておりませんでした。対象患者は通常の会話は十分に出来ますので、本人にじっくり説明し本人同意をいただくこととします。よって代諾者や保護者という表現は削除いたします。また p. 9 の 9 「臨床研究への参加の自由と参加とりやめについて」の項にも代諾者の記述がありますのでこれを削除し、同時に巻末の変更届についての説明を加えました。

3. p.12 15

文章がわかりにくいように思います。本臨床研究に参加することによる金銭面の影響がないことをわかりやすく示してください。たとえば、「臨床研究に参加している間、健康保険給付の対象となる部分についての扱いは変わらず、この自己負担分は臨床研究に参加しない場合と同様に負担していただくこととなります。また、保険給付の対象とならない部分(リーナルガード代)は、…」COI が「完結しており」という説明がわかりにくいので、影響しないことの説明を別途示してください。

回答：研究費の財源が利益相反に関わらないということに捉われすぎており、説明が難しくなっていました。ご指摘いただいた内容に従い2つのパラグラフに分け書き直し、リーナルガードが未承認品である状態の説明から始め、通常診療の部分は健康保険のルールに従うことを述べ、次に財源が過去の活動への対価であることを説明してみました。

4. 同意文書

プロトコルによれば本人同意による場合のみが規定されているので、代諾者の署名欄は削除した方がよいと思います。
(もし残すのであれば、「説明の際に同席いたしました」の署名でしょうか)

回答：2番のアドバイスに従い同意書から代諾者の署名欄を削除し本人のみとしました。

先進医療B009に対する第5回先進医療技術審査部会における指摘事項

先進医療技術名：腎機能障害を伴う患者を対象としたリーナルガードによる
造影剤腎症防止

日付 2013年6月24日

所属 国家公務員共済組連合会

横浜栄共済病院 循環器内科

氏名 道下 一朗

1. モニタリング実施体制について、主任研究者の責任範囲が明確になるよう記載を整理すること。なお、申請医療機関においては当該試験を担当するCRCとは別の者がモニタリングを行うべきである。

回答：ご指摘ありがとうございます。

ご指摘いただきました主任研究者の責任範囲は、臨床試験がヘルシンキ宣言、臨床試験実施計画書に基づいて実施され、臨床データが正確に反映されるようにモニターを指名しモニタリングを遂行させることにあります。横浜栄共済病院では、臨床検査副技師長 宮本信治を任命しました。協力医療機関においても同様に選定していただく旨伝え同意を得ております。

なお新たに「モニタリングの実施に関する手順書」を厚生労働省の統一書式にならって作成しましたので、添付いたします。

2. 効果安全性評価委員が評価すべき内容(例：全ての重篤な有害事象、等)、評価手順、報告様式等を作成すること。

回答：効果安全性評価委員が評価すべき内容、評価手順などについては厚生労働省の統一書式「効果安全性評価委員会の審議に関する手順書」に倣って作成し添付しました。また、報告様式につきましても統一書式にならって委員会開催依頼と結果通知書を作成しました。

3. 症例報告書に重篤な有害事象の報告様式を追加すること。

回答:報告様式につきましては統一書式14「重篤な有害事象及び不具合に関する報告書」に倣って作成し、症例報告書の巻末に追加添付します。

4. 本医療機器は、尿排泄量に応じて補液量を調節する仕組みになっている。補液のアルゴリズムに不感蒸泄を考慮する必要性について、また、心不全管理として中心静脈圧測定の必要性について考察すること。

回答:ご指摘ありがとうございます。

- 1) 不感蒸泄については、アルゴリズムに加えることはしていません。通常不感蒸泄量は、様々な条件で異なるとは思いますが、1日で900 ml程度とされており、7時間で約3分の1、300 ml程度と考えられます。この機器では、その量を加えて調整することも可能ですが、今回の研究では、考慮していません。スタートの時点で250 mlの生理食塩水を負荷しており、治療時間も計7時間と短いことからその影響は最小限であると考えております。実際、先んじて行われたMYTHOS研究やREMEDIAL II研究では、不感蒸泄を考慮せずに実施し特に問題があるとは指摘されていません。
- 2) 心不全管理として中心静脈圧測定の必要性については、現時点では考慮していません。侵襲性のある中心静脈圧測定は、治療の利便性を損ないますし、術後起こる可能性がある急性左心不全の予測には効果が期待できないと考えます。代替案として、酸素飽和度測定器を装着することを必須としました。米国製造元PLC社がFDAに申請しているPMA取得用の臨床試験 CIN-RG(米国NIHサービスClinicalTrials.govでの認識番号:NCT01456013)でも、心拍モニター、血圧モニター、酸素飽和度モニターが必須とされています。

【腎機能障害を伴う患者を対象とした リーナルガードによる造影剤腎症防止】について

【概要】造影剤腎症に対する治療は、軽症腎障害に対する生理食塩水の術前、術後の輸液治療以外には、多くの治療方法が検討されてきたが、明らかに有効な治療方法は示されていない。リーナルガードは、腎臓内の灌流を術前から増加させて造影剤を早く洗い流し、自動的に輸液を調節して体液バランスも保つという、人体の仕組みを生かした方法である。

【適応症】eGFR<45 ml/min/1.73m²で、冠動脈又は末梢動脈疾患に対するカテーテル治療を受ける者

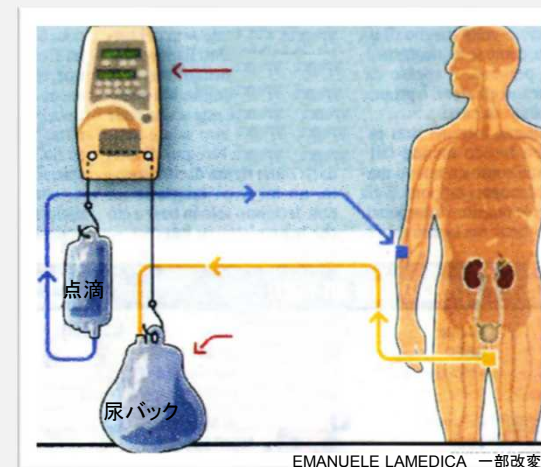
【効果】既存の生理食塩水投与などの治療法と比較して、造影剤腎症発生率、重要心血管心事故、及び尿中L-FABP又は尿中β2-microglobulin測定から算出される腎障害の発症を低下させる。

【先行研究】

	対象	介入群	対照群	造影剤腎症発症率： 介入群	造影剤腎症発症率： 対照群
MYTHOS研究 (n=170)	eGFR<60でカテーテル治療を受ける者	リーナルガード	生理食塩水輸液	4.6%	18%
REMEDIAL II 研究(n=292)	eGFR<30でカテーテル治療・検査を受ける者	リーナルガード＋NAC※	重炭酸塩輸液＋NAC※	11%	20.5%

※ NAC (N-Acetylcysteine): 造影剤腎症の予防効果があるという意見があるが、その評価は確立していない。

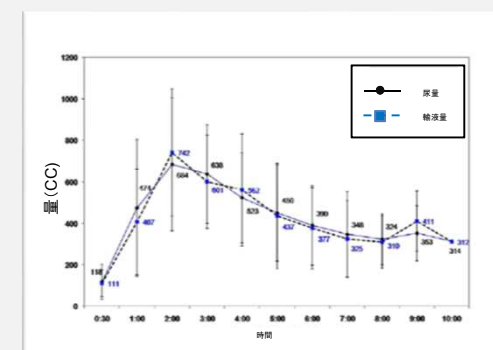
【実施方法】術直前に生理食塩水250ccを30分以上かけて輸液し、フロセミドを投与する。時間尿が300ccに到達するのを待ってリーナルガードシステムを稼働させ、カテーテル治療を開始。システムにより排尿と同量の輸液を行い、腎臓内の灌流量を増加させ、出来るだけ多くの造影剤を尿とともに体外に排出する。残留造影剤が少なくなるよう、カテーテル治療終了後4時間システムを稼働させておく。



尿重量を測り同量を輸液する



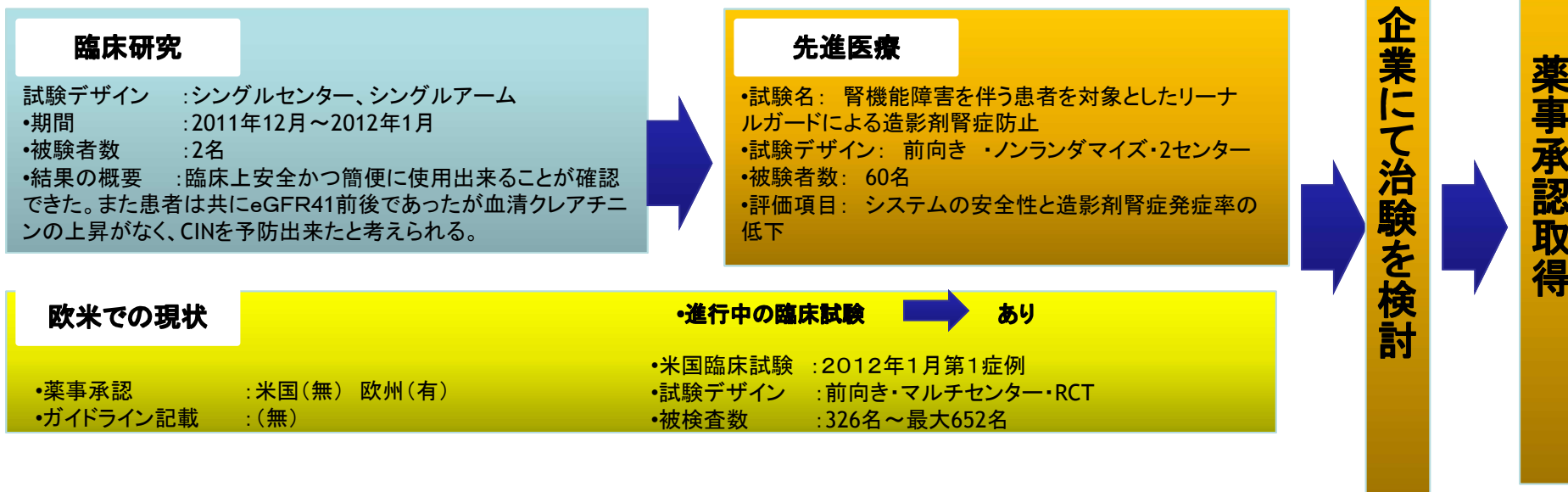
尿量と輸液量が同じになる



薬事承認申請までのロードマップ

試験機器名： 尿量計測機能付き輸液ポンプ(製品名:RenalGuard)

適応疾患： 冠動脈形成術、冠動脈造影、末梢血管造影、血管内治療などカテーテル検査治療を受ける造影剤使用患者で腎機能が中・高度障害



当該先進医療における

- ・選択基準 : eGFR が 45 ml/min/1.73m² 以下で冠動脈造影検査の適応のある患者
- ・除外基準 : 非代償性うつ血性心不全、血液透析患者
- ・予想される有害事象: 尿カテーテルに対するアレルギー。尿カテーテル挿入に伴う出血、血尿、疼痛。尿カテーテル留置による感染、発熱。フロセミドに伴う副作用。心不全の悪化。腎不全の悪化。

【別添 1】「腎機能障害を伴う患者を対象としたリーナルガードによる造影剤腎症防止」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

eGFR が 45 ml/min/1.73m² またはそれ以下の腎機能障害を有し、かつ左室駆出分画 (EF) が 30%を超えた安定および不安定狭心症、非 ST 上昇型心筋梗塞を含む冠動脈または末梢動脈疾患患者で造影剤 75 ml 以上使用してのカテーテル治療予定の患者。

選択基準：下記の選択基準を満たす患者を対象とする。

一般的選択基準

- ・冠動脈または末梢動脈疾患患者で造影検査の適応を満たしていて造影剤使用量が 75ml 以上となり得る動脈形成術の適応患者
- ・入院期間中の検査及び追跡調査に同意できること
- ・臨床試験手技の実施までに書面によるインフォームドコンセントが得られること
- ・年齢 20 歳以上、85 歳以下。65 歳が日本人の冠動脈疾患の最頻度年令であることを考慮して年令選択基準を決定。
- ・eGFR が 45 ml/min/1.73 m² 以下：腎機能については、eGFR が 60 ml/min/1.73 m² 以下で、造影剤腎症の発症が多く臨床的に問題となることが知られている。しかしながら、日本では対象に高齢者も多く、高齢者では eGFR が低値になることから、日本の造影剤腎症ガイドラインに記載されている慢性腎臓病 (CKD) 重症度分類の GFR ステージ G3b 以下（中等度～高度以下 eGFR 45 ml/min/1.73 m² 以下）を選択基準とした。また、米国で行われ、既に発表されているパイロット研究⁴⁾ においては、選択基準は eGFR 50 ml/min/1.73 m² 以下を用いている。
- ・左室駆出分画 (EF) が 30%を超えていること。

除外基準：下記の除外基準に 1 つでも当てはまる患者は対象としない。

一般的除外基準

- ・静注造影剤、ヘパリン、アスピリンなど、経皮的インターベンション手技に必要な薬剤に禁忌の患者
- ・出血性または凝固亢進性の障害が既知の場合
- ・血液透析患者
- ・非代償性うっ血性心不全
- ・他の臨床研究に現在登録しており、その参加期間が終了していない場合
- ・過去に本臨床研究に登録したことがある場合
- ・妊娠している、または妊娠が疑われる場合
- ・臨床研究責任医師が対象として不適格と判断した患者
- ・60 日以内に脳血管障害の既往がある場合
- ・7 日以内に造影剤が投与されている患者

【別添2】「腎機能障害を伴う患者を対象としたリーナルガードによる造影剤腎症防止」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

有効性評価項目：有効性の主要評価項目は血清クレアチニンから求められる造影剤腎症発症率、副次項目として重要心血管心事故（死亡、心筋梗塞、心不全、再血行再建）および、尿中L-FABP、尿中 $\beta 2$ microglobulin 測定から算出される腎障害とする。造影剤腎症の定義は、造影剤使用後3日以内に血清クレアチニンが前値より25%以上または0.5 mg/dl以上増加した場合とする。採血は治療直後、24時間後、48-72時間後（退院後も可）とする。

安全性評価項目：安全性の主要エンドポイントは重大な有害事象の発現率とする。予想される合併症は心不全、腎不全の悪化、ショック、手技に伴う合併症としては、尿カテーテル挿入に伴う出血、疼痛、血尿などがある。心不全はKillip分類II, III, IVまたはForrester分類II, III, IVまたはNohria分類B, L, C、と定義する。腎不全の悪化とは、透析を必要とする急性腎不全の合併、治療後2-4週間以上経過しても慢性腎臓病（CKD）重症度分類が前値に復さない場合とする。ショックとは小川のショックスコアで5点以上とする。

小川のショックスコア

スコア	収縮期血圧(mmHg)	脈拍数(回/min)	BE(mEq/l)	尿量(ml/h)	意識
0	$100 \leq \text{SBP}$	$\text{PR} \leq 100$	$-5 \leq \text{BE} \leq 5$	$50 \leq \text{UV}$	清明
1	$80 \leq \text{SBP} < 100$	$100 < \text{PR} < 120$	$\pm 5 \leq \text{BE} \leq \pm 10$	$25 \leq \text{UV} < 50$	興奮または反応遅延
2	$60 \leq \text{SBP} < 80$	$120 < \text{PR} < 140$	$\pm 10 \leq \text{BE} \leq \pm 15$	$0 \leq \text{UV} < 25$	重度の反応遅延
3	$\text{SBP} < 60$	$140 < \text{PR}$	$\pm 15 \leq \text{BE}$	0	昏睡

【別添3】「腎機能障害を伴う患者を対象としたリーナルガードによる造影剤腎症防止」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：先進医療実施承認後から約1年

予定症例数：1施設、30例、計2施設、60例

既の実績のある症例数：2例

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1	①不安定狭心症②慢性腎臓病(CKD)③腎硬化症	(自)	生存退院	経皮的冠動脈ステント術を行い合併症なく退院
年齢 73歳 性別 男・女		2011年12月17日 (至) 2011年12月28日		
整理番号2	①安定狭心症②糖尿病③糖尿病性腎症	(自)	生存退院	経皮的冠動脈形成術を行い合併症なく退院
年齢 69歳 性別 男・女		2012年1月17日 (至) 2012年1月20日		
整理番号3	ナシ	(自)		
年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること） *臨床試験実施計画書末尾に症例記載あり。

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1	ナシ	(自)		
年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (至) 年 月 日		
整理番号2	ナシ	(自)		
年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (至) 年 月 日		
整理番号3	ナシ	(自)		
年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

試験期間及び症例数の設定根拠：これまで日本人を対象にしたリーナルガードの使用成績はなく、実施可能な範囲で1例でも多くの有効性や安全性に関する情報を取得することが必要と考える。さらに、さまざまな臨床研究^{2, 3)}や医療実績から、リーナルガードシステムを使用し

ない状況下での有効性や安全性については十分な情報が得られているといえる。また、有効性や安全性について、リーナルガードと同等と考えられるシステムはない。ここで、ランダム化比較試験をもとに、リーナルガードの使用群の非使用群に対する造影剤腎症発症率に関する優越性を示すことを目的とすると、試験に必要な参加者数は、MYTHOS 研究²⁾を参考にすると合計 174 例、REMEDIAL II 研究³⁾を参考にすると 460 例となり、本研究の実施可能範囲を大幅に超えてしまう。このような背景から、本研究では、リーナルガードの使用群のみを設定した単群試験が試験デザインをもとに、本研究の参加施設における適格基準を満たす 1 年あたりの患者数をもとに、試験の実施可能性を考慮して、標本サイズを 60 例と設定した。この標本サイズのもとで、臨床的に許容できる造影剤腎症発症率（閾値発症率）を 25%、リーナルガード使用群のそれを 10%とすると、造影剤腎症発症率の直接確率法に基づく 95%両側信頼区間の上限が閾値発症率（25%）を下回る確率が約 86%以上になり、有効性に関して、十分な精度をもってリーナルガード使用に関する情報が得られると考える。

なお独立した効果安全性評価委員会を設け本試験の安全性データ・効果などを適宜評価する。また会は必要に応じて試験の継続、変更、または中止の提言を行う。

【別添4】「腎機能障害を伴う患者を対象としたリーナルガードによる造影剤腎症防止」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

造影剤腎症について高リスクとされた患者に本システムを使いその罹患を防ぐ。

使用方法等：造影剤を使用するカテーテル治療、検査開始の90分前に輸液ルート確保のため18G以上の留置針で血管確保、導尿カテを留置。リーナルガードの輸液セットを患者に繋ぎポンプに装着する。30分以上かけて、250 mlの生理食塩水を急速で輸液する。なお左室駆出率が40%以下の症例では、生理食塩水の急速投与量を150mlに減量する。左室駆出率が30%以下の症例は適応外。Prince 研究⁵⁾の結果からフロセミドなどで強制的に尿量を150ml/時以上に増加させれば、造影剤腎症の発生を有意に抑制することが報告されていることから、安全係数をかけて尿量を300 ml/時以上維持するように治療を行う。このため30分以上の後、排尿が<300 ml/時ならばフロセミドを0.25 mg/Kg 静脈投与する。1時間後、尿量がまだ300 ml/時以下ならば、フロセミドをさらに0.25 mg/Kg 投与する。フロセミドは最大2回まで(0.50 mg/Kg)とする。最後の造影剤注入から4時間はリーナルガードによる補液排尿バランスシステムを稼働させ終了となる。MYTHOS 研究²⁾では、フロセミドは0.50 mg/Kg (20%の症例ではさらに0.50 mg/Kg 追加)、平均時間尿量826±342 ml/hrを得ている。REMEDIAL II 研究³⁾では、フロセミドは0.25 mg/Kg、平均時間尿量352±131 ml/hrを得ている。この研究では、肺水腫がリーナルガード群でやや多かった。このため、本研究ではフロセミドの使用量は、その中間を採り上記とした。