

## 先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示12）

評価委員 主担当： 一色  
副担当： 山本 技術専門委員：

先進医療 の名称	冠動脈又は末梢動脈に対するカテーテル治療におけるリーナルガードを用いた造影剤腎症の発症抑制療法 腎機能障害を有する冠動脈疾患（左室駆出率が三十パーセント以下のものを除く。）又は末梢動脈疾患
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	<p>○リーナルガードシステムを使用することで腎機能が弱い患者に動脈造影・形成術を施したときに発生しうる造影剤腎症をどの程度抑制できるかをパイロットスタディする。</p> <p>腎機能が悪い患者の動脈造影をする必要が発生しそれを実行した結果造影剤腎症を発症する場合は既知である。これを抑制する方法として十分な輸液を施すことがガイドラインに挙げられ効果は期待できるとされているが、安心できるレベルではない。そこに、その輸液の概念の延長線にあると思える「等尿量連続輸液」を可能にするリーナルガードと言うデバイスが海外で開発され、その効果が臨床試験で示唆された。</p> <p>実際の使用手順としては、まず初めにリーナルガードを用いて生理食塩水のボラス注入を施し、更にフロセミドを投与し尿の出やすい状態にする。十分な排尿レベルに到達したらリーナルガードを稼働させながら造影剤注入を伴うカテーテル治療を施す。治療終了後4時間ほどリーナルガードを稼働させ、その間、同機が通常の量より多い尿に見合った輸液を継続していくことで腎臓内の還流が活発な状態が維持され造影剤が体外に排出されやすいと考えられる。</p> <p>○主要評価項目：①重大な有害事象の発現率②血清クレアチニン、血清Cystatin C から求められる造影剤腎症発症率</p> <p>○副次評価項目：主要心血管心事故（死亡、心筋梗塞、心不全、再血行再建）および尿中L-FABP、尿中β2 microgloblin 測定から算出される腎障害</p>

	<p>○目標症例数： 60症例</p> <p>○試験期間：先進医療承認後から約1年</p>
医療技術 の試験結 果	<p>○安全性の評価結果：有害事象は60例中11例に発生したが主要評価項目である造影剤腎症発症5例を除くと、6例であった。その内訳も、一過性低血圧2例、腎機能障害1例、誤嚥性肺炎1例、低血糖1例、急性動脈閉塞症1例であり、いずれも非重篤であった。リーナルガード治療に関連するものとして一過性低血圧があり、過去の報告では逆に心不全の発症も報告されていて今後、注意が必要かもしれない。今回の臨床研究全体として、安全性には問題はなかったと考える。</p> <p>○有効性の評価結果：主要評価項目（造影剤腎症発症率）：58例中5例に造影剤腎症(CIN)が発症しその発症率は8.6%であった。副次的評価項目（重要心血管事故、腎障害）：認めなかった。特にCINリスクスコアの低値群、中間群（0-10）では、造影剤腎症発症は1例も無く、高リスク群（11-15）、超高リスク群（16以上）で、発症するもその率は予想より低値であった。リーナルガード治療は腎機能障害を有する患者に対し造影剤使用治療後のCIN発症率を低減化する可能性がある。</p> <p>○結論：症例数は目標症例数に達し60例であるが、遷延する腎機能障害はなく、高リスク群では造影剤腎症を発症しているもののヒストリカルコントロールと比較して、その発生率は有意に低値であった。</p>
臨床研究 登録ID	UMIN000007308

主担当：一色構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
-----	---

コメント欄： 60 例（有効性評価対象 58 例）という少数例での単群試験であったが、造影剤腎症の発生頻度は過去の報告よりも低値であることが示された。高リスク群に造影剤腎症の発症を認めたが、いずれも一過性で時間と共に回復していることを踏まえ、造影剤腎症の防止の目的は達成できたものとする。

安全性	<p>A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり）</p> <p>C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり）</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄： 腎機能障害を除くと 60 例中 5 例に合併症を認めたが、重篤なものはなくいずれも回復しており、安全性に特段の問題点を認めない。なお、2 例に一過性の血圧低下を認めており、先行研究において肺水腫の合併例が報告されていることを踏まえ、特に高リスク群においては管理中の慎重な観察が必要とする。</p>	

技術的成熟度	<p><input checked="" type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄： 本機器は尿量を経時的にモニターしながら輸液量の調節を自動的に行う機器であり、取り扱いに特殊な技術を要するものではないとする。</p>	

総合的なコメント欄	<p>心血管カテーテル治療の周術期において、医療スタッフが分単位での尿量をモニタリングしながら輸液量を細かく調節することは実質的に不可能に近い。本機器は概ね安全であり、一定の臨床的有用性が示されたものとする。先行研究では肺水腫の合併が報告されていることを踏まえ、高リスク群への応用には慎重な対応が必要と思われる。</p>
-----------	--

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	本機器の有効性についてはランダム化試験を含めたメタ解析（海外）にても証明されており、透析移行例や死亡例の減少が示されている。造影剤腎症が予防（あるいは軽減）できることの意義は少なくなく、本機器は薬事承認申請の効率化に資するものとする。
--	---

副担当：山本構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>造影剤腎症の発生割合が過去の報告と比較して優位に低かった。同時比較対照ではないが、本技術の有用性はある程度示されていると思われる。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり）</p> <p>C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり）</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>一過性低血圧や腎機能障害（イベントでもある）等が報告されているが、重篤な有害事象の発生は報告されていない。過去の報告で肺水腫などの発生がみられたが、本研究では報告されなかった。</p>	

技術的成熟度	<p><input checked="" type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を</p>
--------	---

	中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄： フロセミドなどで強制的に尿量を増加させると造影剤腎症の発症抑制に有用であることが報告されていたが、安全に行うことが困難であった。今回の研究で用いられた機器は簡便に尿量と輸液量のバランスをとるための機器であるため、機器の使用自体に特段の技術は不要である。フロセミドの投与量の決定には経験が必要と思われるが、標準化することが可能なため、経験を積んだ医師の指導があれば実施可能と判断した。	

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答

先進医療技術名：冠動脈又は末梢動脈に対するカテーテル治療におけるリーナルガードを用いた造影剤腎症の発症抑制療法（告示12）

2019年 4月25日

所属・氏名：横浜栄共済病院 道下一朗

1. 様式第1号の2. 概要に、臨床研究登録IDを記載してください。

【回答】UMIN000007308 追加しました。

2. 9.6 データの品質保証の文中に個人名の記載がありますが、公表等を考えると適切ではないと思われるので、削除してください。

【回答】「臨床検査副技師長を任命する」。訂正し個人名削除しました。

3. 9.7.1 統計および解析計画の文中のCINは初出と思われるため、スペルアウトしてください。

【回答】Contrast-induced nephropathy (CIN) スペルアウトしました。

4. 11.3 で、全例治療が遵守されたと記載がありますが、一方で、有効性の解析対象は58例であり、2例が除外されていますがその理由が不明です。この項かもしくは次項に有効性解析対象の決定理由等を記載してください。

【回答】RG治療は60例に対し行われたが、そのうち2例は脳外科医により脳血管造影の際に使用された。そのため、十分な血液データなどが得られていなかったため有効性の解析対象からは除外した。治療の遵守状況、安全性には問題なかった。

5. 11.4.1 および 11.4.2 には、主要評価項目（造影剤腎症発症率）および副次的評価項目（重要心血管事故、腎障害）について、記載し考察してください。なお、添付資料だけでなく本文としても記載してください

【回答】 主要評価項目（造影剤腎症発症率）：58 例中 5 例に造影剤腎症（CIN）が発症しその発症率は 8.6 % であった。副次的評価項目（重要心血管事故、腎障害）：認めなかった。特に CIN リスクスコアの低値群、中間群（0-10）では、造影剤腎症発症は 1 例も無く、高リスク群（11-15）、超高リスク群（16 以上）で、発症するもその率は予想より低値であった（図 1 参照）。

6. 11.4.2 に「CIN リスクスコアによって予想される CIN 発症率は 26.1%」との記載があります。研究計画書では、主要評価項目の 95%CI 下限値が、既報等から予想される CIN 発症率である 25%を上回ることを目指し、また、CIN リスクスコアによって予想される CIN 発症率を算出してこの 25%という閾値の設定が適切かどうかを検討するとの記載がありますので、この項では計画書に沿った考察の記載をお願いします。

【回答】 リーナルガード治療群では CIN の発症率は 8.6%（5/58）、CIN リスクスコアによって予想される CIN 発症率は 26.1%であった。さらに主要評価項目である CIN 発症率の 95%両側信頼区間を Fisher の exact 法により計算し、発症率 2.9-19.0%で上限 19.0%が事前設定した閾値発症率 25%を下回ったためリーナルガードシステムの有効性が認められると判断した（添付資料 11、1 頁、3 頁）

7. 11.4.2 には、「CIN 発症率の 95%片側信頼区間を Fisher の exact 法により計算し」と記載がありますが、添付資料として提出された論文では Sample size calculation の項に” the upper limit of two-sided 95 percent (Fisher’s) exact confidence interval” との記載がみられます。論文の記載に齟齬がないかどうかご確認ください（総括報告書の記載は研究計画書の記載と合致しているため、修正の必要はありません。単なる疑問です）。

【回答】 さらに主要評価項目である CIN 発症率の 95%両側信頼区間を Fisher の exact 法により計算し、発症率 2.9-19.0%で上限 19.0%が事前設定した閾値発症率 25%を下回ったためリーナルガードシステムの有効性が認められると判

断した(添付資料 11、1 頁、3 頁)。下線訂正しました。

8. 有効性の解析対象が 58 例と 2 例除外されているため、12.1 に安全性の解析対象について記載してください(本来、試験治療を受けた全例が安全性解析対象になるはずです)

【回答】 RG 治療は 60 例に対し行われたが、そのうち 2 例は脳外科医により脳血管造影の際に使用された。そのため、十分な血液データなどが得られていなかったため有効性の解析対象からは除外した。しかしながら安全性の解析対象には、その 2 例も追加し、60 例について検討した。結果、有害事象は発生したが安全性には問題はなかった。

9. 12.2.1 には、添付資料 3 参照とのみありますが、安全性に関する記載は非常に重要ですので、本文としてご記載ください。特に、重篤な有害事象の発生の有無、予期された有害事象の発生の有無、発生した場合はどのような状況であったか、軽快したかどうかなど、考察してください。また、12.4.2.3 に「血清クレアチニンの一過性増加」とのみ記載がありますが、本治療により腎障害がどの程度起こったのか、その重症度や予後がどうであったかなどは、試験治療の有効性および安全性を検討する上で、重要な情報と思いますので、きちんと考察してください。

【回答】 図 2 参照

一過性の血清クレアチニン上昇を示す造影剤腎症は主要評価項目であるものの、有害事象としても記載した。いずれも一過性の血清クレアチニン上昇で 1~4 週間で回復していた。被験者番号 001-013 腎機能障害では血清クレアチニンの上昇は 1 週間後より発生し遷延するも最終的には 4 週間で回復した。001-007、001-014 一過性の低血圧に対しては生理食塩水の輸液により回復した。2 例とも治療中に発生しており今後注意が必要かもしれない。002-008 誤嚥性肺炎は、中程度であるが関連性はなしと判定された。002-011 低血糖は、程度は軽度ですぐに回復した。002-013 急性下肢動脈閉塞症も程度は中程度で、治療との関連はなしと判定された。全ての症例で転帰は回復であった。



10. 12.6 の結論は、一行ではなく、上記の考察を受けた結論を簡潔にまとめてください。

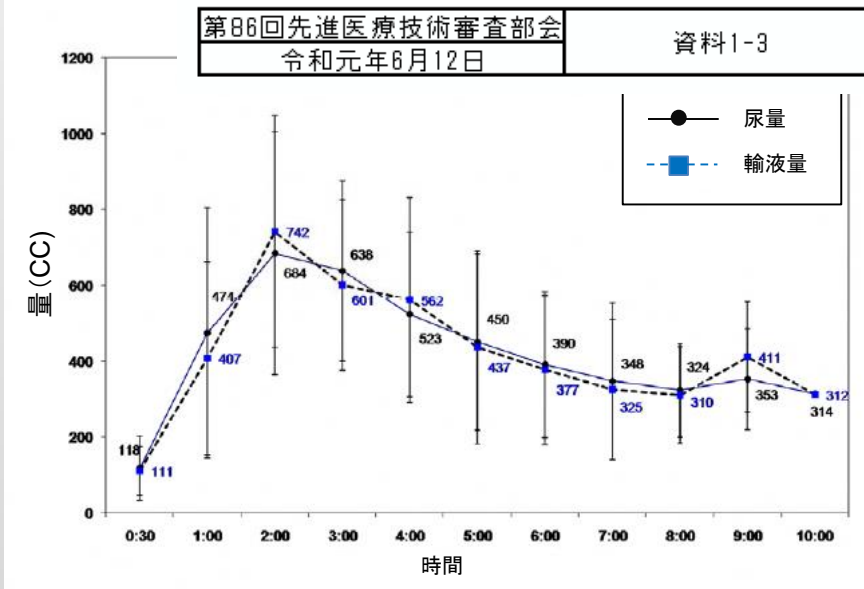
【回答】 有害事象は 60 例中 11 例に発生したが主要評価項目である造影剤腎症発症 5 例を除くと、6 例であった。その内訳も、一過性低血圧 2 例、腎機能障害 1 例、誤嚥性肺炎 1 例、低血糖 1 例、急性動脈閉塞症 1 例であり、いずれも非重篤であった。リーナルガード治療に関連するものとして一過性低血圧があり、過去の報告では逆に心不全の発症も報告されていて今後、注意が必要かもしれない。今回の臨床研究全体として、安全性には問題はなかったと考える。

以上

## リーナルガード臨床試験

心臓の冠動脈や足の動脈などをカテーテル治療をするときは造影剤を使って狭窄の状態や処置の仕上がりを見る必要があります。この造影剤は患部から腎臓に回り尿として排出されますが、腎臓内に残る量も多くあり、それが腎症を引き起こします。そこで考え出されたのがリーナルガードで、腎臓の活動を活発にして多量の尿が出る状態を続けるべく尿と同量の水分補給を続けるシステムです。これが日本人での腎症防止にうまく働くかを臨床試験します。

はじめに250cc輸液しフロセミドを打ち尿が増えるのを待ちます。時間尿が300ccになったらリーナルガードシステムを稼働させてカテーテル治療を開始します。システムは多量に出る尿と同量の輸液を施し、腎臓内の灌流が上がり出来るだけ多くの造影剤が尿と一緒に体外に出ていくようにします。カテーテル治療が終わっても4時間システムを稼働させ、残留造影剤が少なくなるようにします。結果として腎症が減ると考えられます。



### 尿量と輸液量が同じになる

尿重量を測り同量を輸液する

