

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ますので、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