

早期導入を要望する医療機器等に関する要望書

未承認医療機器等 (欧米承認品)
 適応外医療機器等 (欧米承認品)
 欧米未承認医療機器等

(該当するものにチェックしてください)

1. 要望者に関する情報

1-1. 要望学会 (団体) の概要 (必須)		
学会 (団体) 名	一般社団法人 日本心血管インターベンション治療学会	
代表者	氏 名	上妻 謙
	所 属	●●●●●
学会 (団体) 連絡先	住 所	●●●●●
	T E L	●●●●●
	F A X	●●●●●
	E-mail	●●●●●
1-2. 要望に係る担当者 (必須)		
担 当 者	氏 名	●●●●●
	所 属	●●●●●
担当者連絡先	住 所	●●●●●
	T E L	●●●●●
	F A X	●●●●●
	E-mail	●●●●●
1-3. 関連する学会 (団体) 名		
学会 (団体) 名	日本フットケア・足病医学会	
代 表 者	氏 名	●●●●●
	所 属	●●●●●
連 絡 先	住 所	●●●●●
	T E L	●●●●●
	F A X	●●●●●
	E-mail	●●●●●
学会 (団体) 名	特定非営利活動法人 日本血管外科学会	
代 表 者	氏 名	●●●●●
	所 属	●●●●●
連 絡 先	住 所	●●●●●
	T E L	●●●●●
	F A X	●●●●●
	E-mail	●●●●●

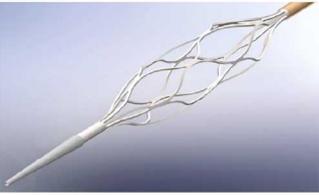
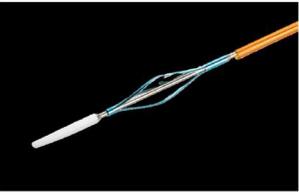
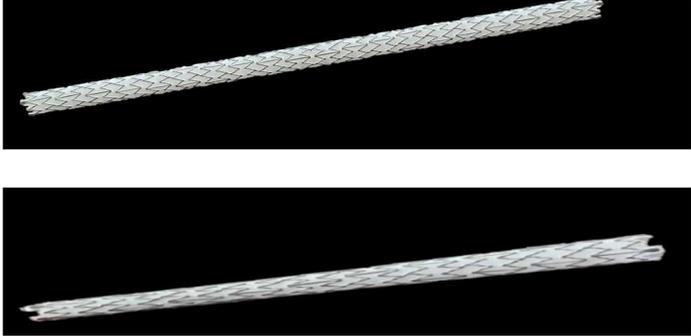
(別添様式1)

※ 2. 以降の記載内容について、下記①～⑤に該当していない場合は、記載内容を再度確認してください。(⑤については国内に企業がある場合のみ)

- ① 海外での承認状況等について確認している
- ② 要望品目の対象疾患について学術論文等に基づき記載している
- ③ 要望品目の臨床試験等について関係する学術論文等を精査し記載している
- ④ 要望の妥当性について、学術論文等の根拠に基づき記載している
- ⑤ 企業に対する開発要請を行い、その結果を記載している

2. 要望品目に関する情報

2-1. 優先順位 (必須)		
優先順位	(1/1)	
2-2. 製品情報		
機器関連情報	製造国	ドイツ
	製品名	LimFlow System™：以下の4つのコンポーネントで構成される。 ・動脈カテーテル ・静脈カテーテル ・エンドバスキュラーステントグラフト (Endovascular Stent Graft) ・弁切開刀 (Valvulotome)
	企業名	LimFlow Inc.
	備考	特になし
要望する 適応疾患	包括的高度慢性下肢虚血 (CLTI) と診断され、以下の全てに該当し、既存の治療方法がないと定義される患者を対象とする。 ・足関節圧や趾動脈圧、肺血管抵抗、運動負荷試験による歩行距離などの数値を加味した、客観的な評価が可能であるラザフォード分類5の虚血性潰瘍又はラザフォード分類6の虚血性壊疽である。 ・血管内または外科的アプローチに使用可能な足動脈ターゲットが欠如している又は足動脈ターゲットはあるが左右いずれかの下肢または上肢に自家静脈として利用可能な静脈がないことが原因で、下肢救済のための従来の遠位バイパス術、血管内または外科的な手技が不可能と判断されている。	
	【欧州での適応症】 LimFlow ステントグラフトシステムは、症候性重症虚血肢の臨床診断を受け、血管外科医および血管内治療医による評価を受けた結果、外科手術または血管内治療が不可能と判断され、明らかに大切断の適応となる患者における血管内・低侵襲処置に適用される。手技自体は、下肢の複雑な経皮的血管形成術 (PTA) やステント治療などのインターベンション技術に精通した血管外科医や血管内治	

	<p>療医が行う。</p> <p>【米国での適応症】</p> <p>LimFlow System は、CLTI で、血管内治療や外科的血行再建術の適切な選択肢がなく、大切断の危険性がある患者に適応される。</p>
<p>使用目的</p>	<p>従来の血管内又は外科的下肢救済手技の対象とならない患者のCLTIの治療のために閉塞している動脈の近位と静脈をバイパスすることで動脈血を静脈に流し、虚血となっている下肢に血流を確保する血管内低侵襲治療法を使用して（足静脈の動脈化）、膝下枝血管系に動静脈接続を作成することで下肢切断を救済することを目的としている。</p>
<p>機器の概要</p>	<p>【構成部品】</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>動脈カテーテル</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>静脈カテーテル</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>弁切開刀 (Valvulotome)</p> </div> </div> <div style="text-align: center; margin-top: 20px;">  <p>エンドバスキュラステントグラフト (Endovascular Stent Graft)</p> <p>上段：円筒形 下段：円錐形</p> </div> <p>【動作原理】</p> <p>各コンポーネントの原理を用い、膝下枝血管系に動静脈接続を作成することで下肢切断を救済する。</p> <p>静脈カテーテルを使用可能な静脈にアクセスし（図 1）、動脈からアクセスした動脈カテーテルを静脈と動脈が近位となる部位で並行して位置し（図 2 左）、動脈から静脈に交差針（上記「構成部品」の「動脈カテーテル」の下向きの針）を用いて、静脈カテーテルのバスケット（上記「構成部品」の「静脈カテーテル」の網の部分）に交差穿刺を行う（図 2 右）。交差した動静脈部位を通じて、静脈内に血流を確保するために弁切開刀 (Valvulotome) を使用し、静脈内にある弁を切開する（図 3）。交差した静脈と動脈に血流を流すためのエンドバスキュラステントグラフトを留置することで（図 4 左）、動脈から静脈への血流路を確保することで虚血肢の治療を行う（図 4 右、図 5）。</p> <p>図 1 静脈アクセス</p>

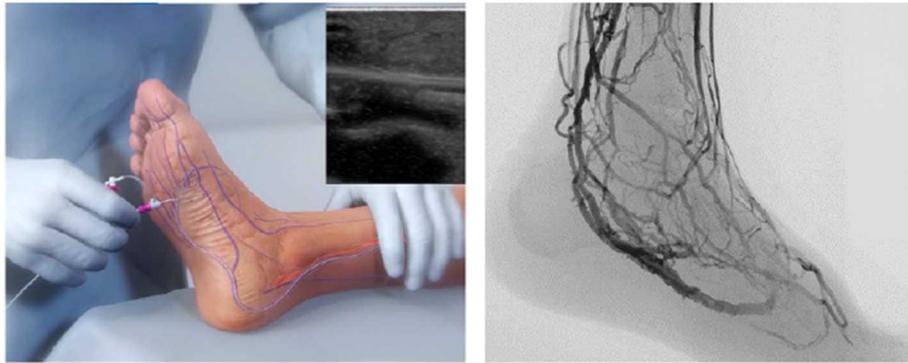


図2 静脈・動脈アクセス（左：青が静脈、赤が動脈）と交差穿刺（右）

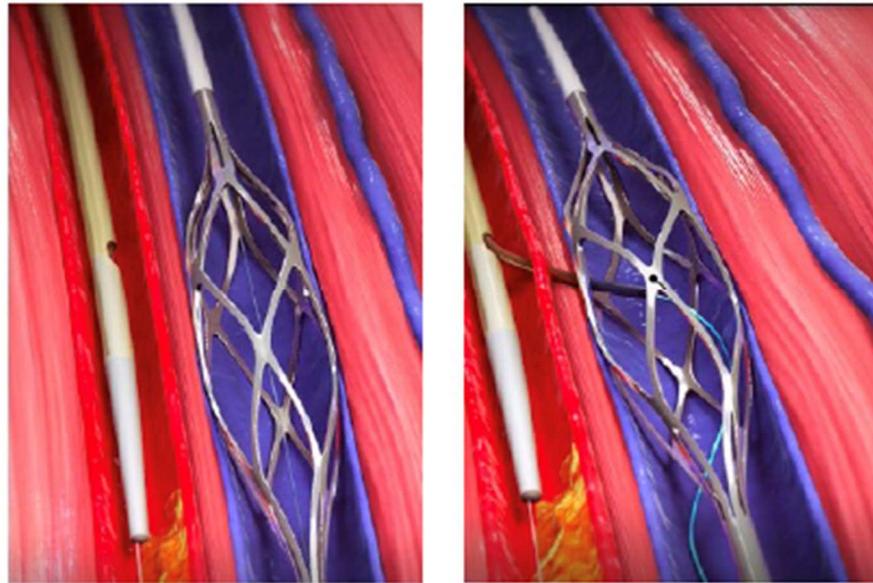


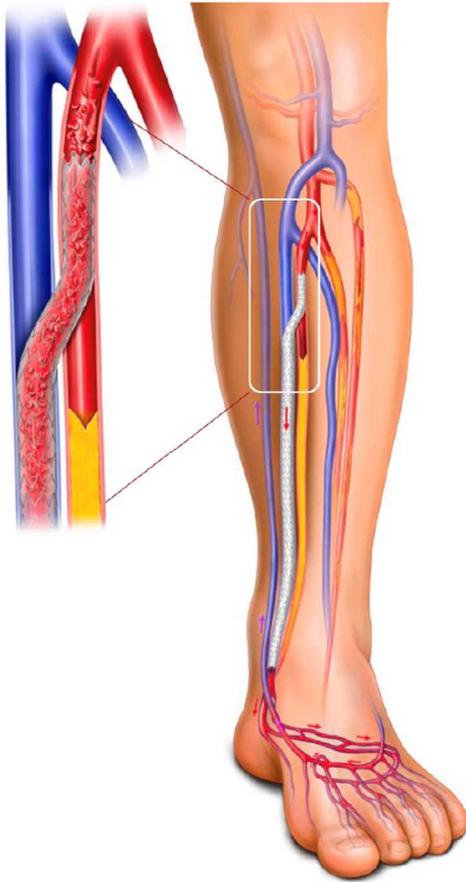
図3 弁切開：Valvulotome を静脈内通過させる



図4 エンドバスキュラーステントグラフト留置（左）と静脈に動脈血が流入（右）



図5 pDVAの終了



国内における
類似医療機器

有 無

該当なし

2-3. 海外での承認状況

(別添様式1)

米国

承認年月日	2023 年 9 月 11 日
PMA / 510K / HDE Number	PMA P220025
承認されている適応の内容	LimFlow System は、CLTI で、血管内治療や外科的血行再建術の適切な選択肢がなく、大切断の危険性がある患者に適応される。

欧州

CE マーク年月日	2016 年 10 月 17 日 (CE マーク) 2023 年 10 月 27 日 (MDR)
承認されている適応の内容	LimFlow ステントグラフトシステムは、症候性重症虚血肢の臨床診断を受け、血管外科医および血管内治療医による評価を受けた結果、外科手術または血管内治療が不可能と判断され、明らかに大切断の適応となる患者における血管内・低侵襲処置に適用される。手技自体は、下肢の複雑な PTA やステント治療などのインターベンション技術に精通した血管外科医や血管内治療医が行う。

欧米未承認

- ① 優れた試験成績が論文等で公表されているもの
- ② 医師主導治験を実施中または終了したもの
- ③ 先進医療Bで一定の実績があるもの

【根拠】 非該当

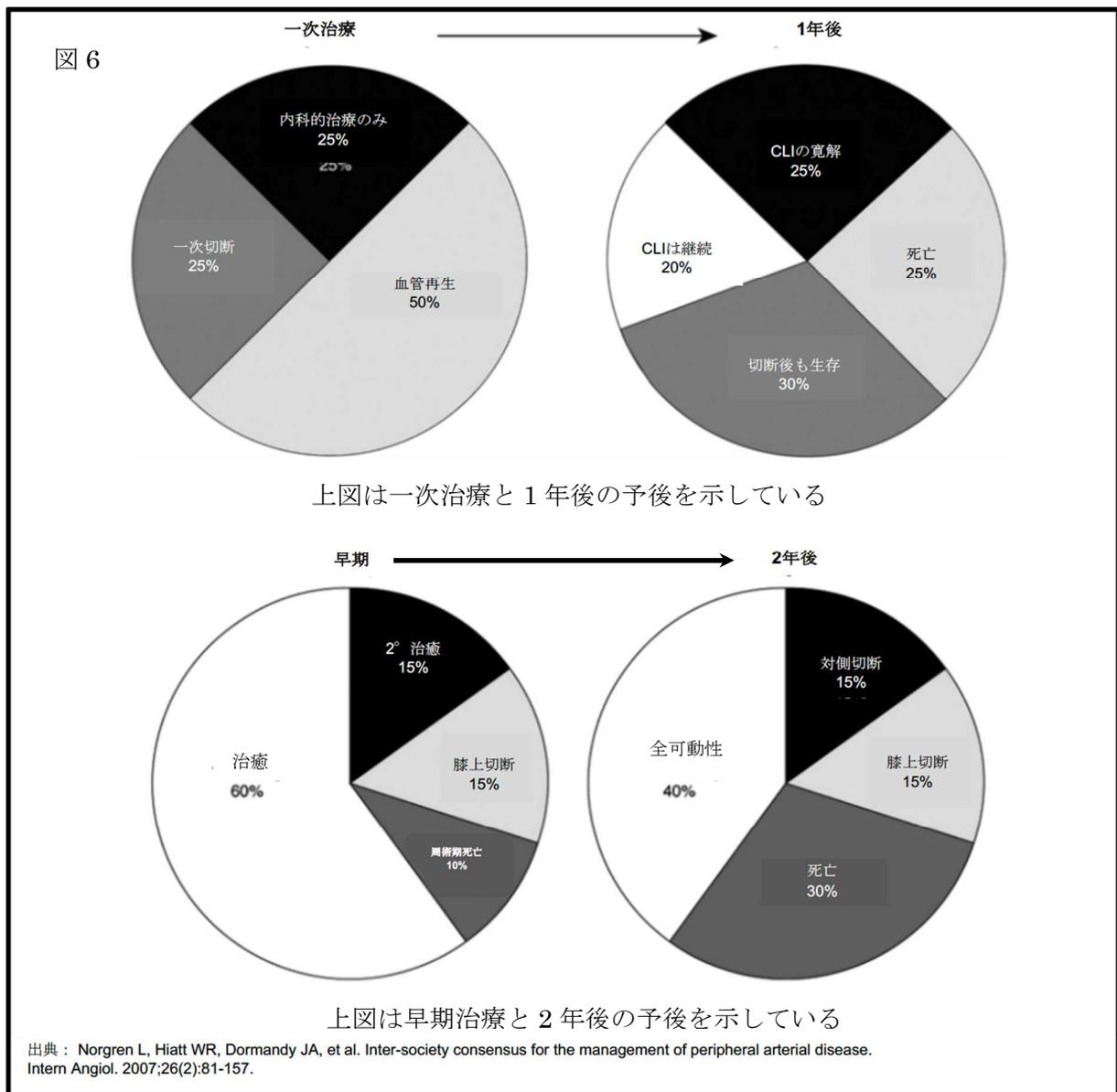
2-4. 国内の承認内容

承認年月日	非該当
承認番号	非該当
製造販売業者	非該当
承認されている適応の内容	非該当

3. 要望品目の対象疾患に関する情報

3-1. 対象疾患の概要

CLTIは、末梢動脈疾患 (PAD)の最も進行した状態である。CLTIは客観的に証明された動脈閉塞性疾患に起因する虚血性の安静時疼痛、非治癒性潰瘍、壊疽 (ラザフォード分類4~6、フォンティン分類III~IV) を含む臨床症候群を伴うPADと定義される^{1,2}。この定義の中には、軽度の血管不全から閉塞病変が非常に複雑で治療の「選択肢なし」の状態までの広範囲にわたる重症度がある。現在、この「選択肢のない」状態に対しては、利用可能な外科的技術や血管内技術は十分ではなく、切断が唯一の解決策と考えられている。しかしながら、患者の生存と下肢切断の長期予後は直接関係しており、治療の方針が「生命と下肢」の両方に大きな影響を及ぼすことが知られている (図6)³。特に、pDVA (percutaneous deep venous arterialization : 経皮的深部静脈動脈化) を用い深部静脈を動脈化し治療するのは、最も下肢切断リスクが高く、治療予後が最も悪いと予測される「治療選択肢がない患者」であるが、本治療に用いる適切な医療機器は本邦では薬事承認されておらず、依然としてアンメットニーズとなっている。



*1: フォンティン分類: 2022年改訂版 末梢動脈疾患ガイドラインより抜粋

I: 無症状、II: 間歇性跛行、III: 虚血性安静時疼痛、IV: 潰瘍または壊疽をいう。

3-2. 治療対象患者数

約 555 人

【推定方法】

糖尿病性足部壊疽の予後について Iwase ら²⁵は、4,870 人の 2 型糖尿病患者のコホート研究で、中央値 5.3 年の観察期間中の糖尿病性足部潰瘍の発生は 74 人 (発生率: 年間 1,000 人あたり 2.9 人)、下肢切断 12 件 (大切断 4 件、小切断 8 件、糖尿病性足部壊疽患者の 16.2%、発生率: 年間 1,000 人あたり 0.47 人)であり、糖尿病性足部壊疽を有する患者の死亡リスクハザード比は 1.80 であったと報告している。厚生労働省患者の概況 (2020 年) によると³⁰、糖尿病患者数は 579 万人、一般社団法人日本生活習慣病予防協会の集計では 2 型糖尿病は 370 万人 (前出、厚生労働省 2020 年のデータを使用)³¹であることから、2 型糖尿病の予後として考えると年間約 555 人程度 (大切断は年間 1,000 人あたり 0.15 人²⁵) が潜在的患者数になる。

3-3. 既存の治療方法

下肢切断の予後リスクを考慮すると、下肢救済が本疾患の主な目標となる⁴。しかしながら、本疾患は CLTI と診断され、外科的なバイパスや血行再建術が試みられるが、既存の治療方法がないと定義される患者を対象としていることから、適切な既存治療はないと考えられる。

3-4. 既存の治療方法の問題点

PAD の治療または最終的には大切断に至るまでの管理を行いながら、潰瘍及び壊疽に苦慮している治療選択肢のない患者にとって、現在の治療方法では好ましい成果が得られていない。米国と欧州では、2 分に 1 肢の割合で虚血関連の切断によって下肢が失われている^{10,11,12,13}。退院までに死亡する割合は最大 10%¹⁴、1 年後では最大 60%である¹⁵。本疾患が FDA Priority List of Patient Preferences (COVID-19 の影響により病院のキャパシティが限られていたため、多くの処置が延期されたが、CLTI の治療はその重篤性から治療優先される疾患とされた) に記載されたことから、この疾患に対しては適切な医療機器による効果的な治療が必要とされ、治療方法の開発の重要性が示唆されたといえる。治療方法が好ましい成果に結びついていないのは、CLTI 集団が合併している複数の併存疾患に起因し、より一層予後リスクを高くしてしまうことが、上記した高い死亡率の原因になっている。CLTI 患者の多くに糖尿病、高脂血症、高血圧等が認められており、いずれも PAD の発症の原因となる合併症であることは周知である。現在の治療方法では、第一選択治療として血管内治療または外科的処置が用いられる。しかしながら、これらの治療は、一時的に狭窄を緩和して血流を再灌流する効果を得ることが可能ではあるが、再狭窄を再発するために、複数回の治療をその都度行うことで効果が薄れ、最終的に大切断に至り、CLTI の改善にならないことが多い。また、近年パクリタキセルを溶出する医療機器が開発され、その再治療は遅延される成果が得られたものの、CLTI 患者の治療として考えると、再狭窄を再発する治療期間を引き延ばすことは可能であるが、大切断を遅延させる効果に過ぎず、結果として適切な医療機器とは言えない。典型的な CLTI 患者の疾患の経過を図 7 示す。日本の場合も糖尿病患者で考えると、前出 Iwase 等の報告²⁵や厚生労働省報告³¹から、単純に算出すると 555 人の下肢切断の 2 型糖尿病患者が存在することになる。更に菊地の調査によると⁷、東京都の透析患者の下肢切断率は 2017 年の調査で

は 424 人/13,020 人 (3.3%)、その内大腿切断 10.6%、下腿切断 34.7%で著しく歩行が制限される大切断が 45.3%を占めていたと報告している。欧米のみではなく、日本でもリスクが高い状態であり同様の状況である。

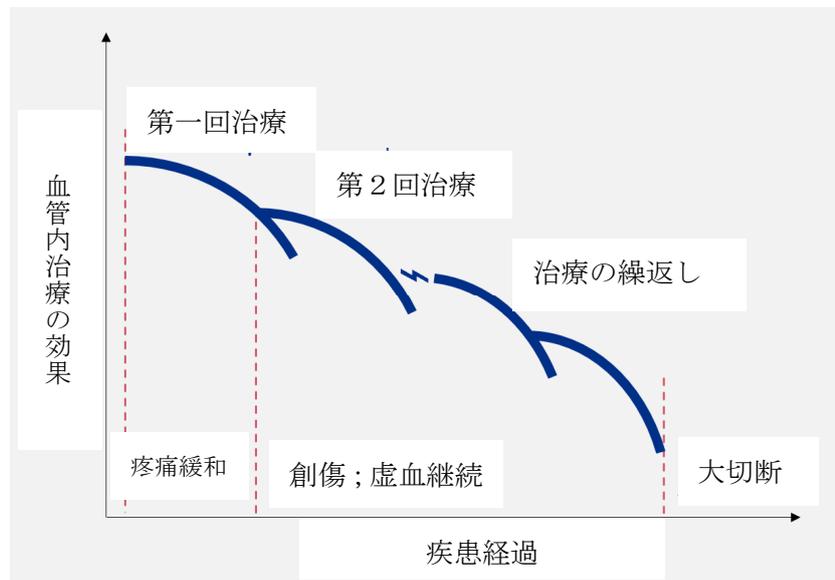


図 7 CLTI の疾患の経過

本適応は、外科的および血管内アプローチによる治療がなく、次の処置段階として大切断が計画されている、図 7 の治療経過の末期の患者であり、現在の治療方法では、最も下肢切断リスクがあり、死亡リスクが極めて高い集団となる。典型的な生存の可能性が低い患者では、重度の虚血性足病変を持ち (図 9)、血管造影を図 8 に示したが、バイパス手術が容易ではない。足への血流が欠如することで、患者の母指 (図 9 左)の相対的に小さな創傷であっても切断創傷が治癒しないことが予測されるため、小切断での治療もできなかった。そのため、この患者の治療選択肢は従来の治療方法では大切断であった。しかし、LimFlow System による pDVA 手術によって足への血流が回復し、小切断のみでの治療が可能となり、高い治癒反応が認められた。¹⁶

このように大切断が計画されるような現在の治療方法が困難なアンメットニーズに対して pDVA がもたらす治療効果は高く、LimFlow System を使用することによって、コホートの対照と比較して、1 年間の死亡率を 61%、切断を 51%減少させており²⁹、生命予後に大きく寄与すると考えられる。



図 8 重度の虚血性足病変の血管撮影図



図9 治療前および9ヶ月後創傷の写真

4. 要望品目の臨床試験成績等に関する情報

4-1. 治験実施状況	
<input checked="" type="checkbox"/> 治験の実施	
PROMISE II	
治験機器	LimFlow System
治験実施国	米国及び日本
治験実施期間	2019年12月から実施され、米国は6ヶ月データで承認を取得し、継続中。日本は拡大治験として実施中。
治験デザイン	治癒しない潰瘍を有し、外科的治療や血管内再灌流治療の選択肢がない患者を対象に、深部静脈の経カテーテル動脈化の効果を評価するための前向きな単一グループ多施設臨床試験である。主要評価項目は、6ヵ月後の非切断生存率（足首以上の切断またはあらゆる原因による非死亡率と定義）であり、パフォーマンスゴールである54%と比較する。パフォーマンスゴールは、No Option CLI患者の非切断生存率（AFS）、全死因死亡または大切断（膝上）の複合、全死因死亡、大切断、または創傷治癒の報告があるという選択基準を満たす42の文献を特定しメタアナリシスを用い設定した。副次的エンドポイントは、四肢の救済、創傷治癒、手術の技術的成功等を評価する。
治験プロトコルの概要	本治験における主要試験の目的は、従来の血管内または外科的下肢救済手技の対象とならない患者のCLTIの治療のために足静脈を動脈化する血管内低侵襲治療法を使用して、膝下（BTK）血管系に動静脈（AV）接続を作成するためのLimFlow Systemの安全性と有効性を調査することである。対象は、独立審査委員会（IRC）によって「選択肢なし」（従来の血管内または外科的下肢救済手技には不適格）であることが確認された被験者で構成される。「選択肢なし」とは、a) 血管内または外科的アプローチに使用可能な足動脈ターゲットが欠如している、またはb) 足動脈ターゲットはあるが左右いずれかの下肢または上肢に自家静脈として利用可能な単一セグメントの静脈がないと定義する。LimFlow

女性 33 名 (31.4%)、ほとんどの患者は、糖尿病、高血圧、脂質異常症など、慢性四肢を脅かす虚血に関連するいくつかの既往症を有しており、78 人 (74.3%) は、指標肢に 1 回以上の血行再建術を受けたことがあった。全例が非治癒性潰瘍または壊疽を呈し、ラザフォード分類 5 (68 例) または分類 6 (37 例) に分類された。表 1 に患者背景、表 2 に手技内訳を示した。6 ヶ月後の時点で 105 人中 102 人 (97.1%) がフォローアップを完了した (1 人がフォローアップ不能、2 人が自らの中止)。ベイジアンゴールドロックスアダプティブ解析を用いた結果、105 症例 6 ヶ月で LimFlow System の 6 ヶ月後の非切断生存率 (主要エンドポイント) はパフォーマンスゴールの事後確率を上回った。図 10 に生存率、救肢率と AFS の成績を示した。また、それぞれの結果を図 11 に透析患者と非透析患者の比較、図 12 に創傷治癒の推移、図 13 に疼痛スコアの変化、図 14 にラザフォード分類の推移を示した。透析患者の成績は非透析患者に比べて有意な差が見られた。創傷治癒及び疼痛スコアは術後の経過で明らかに改善を示し、その成績がラザフォード分類に反映されていた。透析患者と非透析患者の差は、COVID パンデミックによる治療機会の損失と十分な治療を受けられなかったことによると考えられた。手技の成功 (死亡、大切断、1 ヶ月後の再介入がない技術的成功) は 80 人 (76.9%) に見られた。創傷評価に関しては、ベースライン時および 6 ヶ月後の一次創傷面積の中央値は、それぞれ 3.9cm² (四分位範囲 1.7~9.3) および 1.0cm² (四分位範囲 0.0~3.6) であった。本試験では、壊疽や組織欠損が広範囲にわたる患者を対象としたため、足指の切断 (30 名で 40 回)、中足骨の切断や再切断 (41 名で 51 回) などの軽度の切断は許容された。6 ヶ月後、標的創は 63 人中 16 人 (25%)、全創は 86 人中 24 人 (28%) が完治していた。また、63 人中 32 人 (51%) が治癒過程にあると判定された。デバイスに関連する予期せぬ有害事象は報告されなかった。105 例中 98 例 (93.3%) に有害事象が発生した。表 3 に重篤な有害事象を示した。

表 1 患者背景

年齢	平均 (レンジ)	70(38-89)
男性	人数 (%)	72(68.6)
人種	白人	64(61.0)
	黒人とアフリカ人	16(15.2)
	アジア人	2(1.9)
	不明	23(21.9)
BMI	中央値 (レンジ)	26.2(18.0-48.8)
喫煙歴		44(41.9)
	喫煙中	6(5.7)
	喫煙歴あり	38(36.2)
脳卒中歴	人数 (%)	9(8.6)
心筋梗塞歴	人数 (%)	24(22.9)

(別添様式1)

高血圧 人数 (%)		96(91.4)
脂質異常症 人数 (%)		73(69.5)
糖尿病 人数 (%)		81(77.1)
	Type I	11(10.5)
	Type II	70(66.7)
慢性腎臓病 人数 (%)		41(39.0)
透析 人数 (%)		19(18.1)
ラサフォード分類 (%)	5	68(64.8)
	6	37(35.2)
ターゲット肢へのインターベンション歴 人数 (%)		78(74.3)
全症例は 105 症例		

表 2 手技内訳

手技的成功 症例数 (%)	104(99.0)
動静脈交差標的静脈 位置	人数 (%)
腓骨静脈	6(5.7)
後脛骨静脈	99(94.3)
動静脈交差標的動脈 位置	人数 (%)
腓骨動脈	20(19.0)
後脛骨動脈)	79(75.2)
脛骨腓骨幹	6(5.7)
手技後 6 ヶ月以内でのインターベンション治療の実施 症例数 (%)	38/104(36.5)
全症例は 105 症例	

図 10 生存率、救肢率、AFS

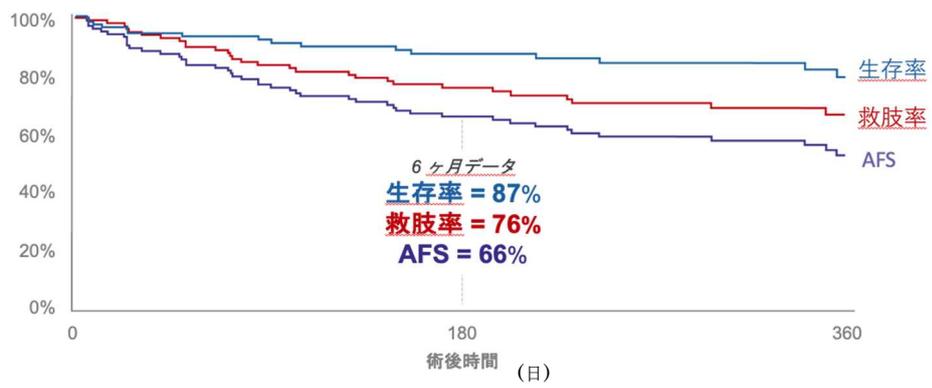


図 11 透析と非透析患者

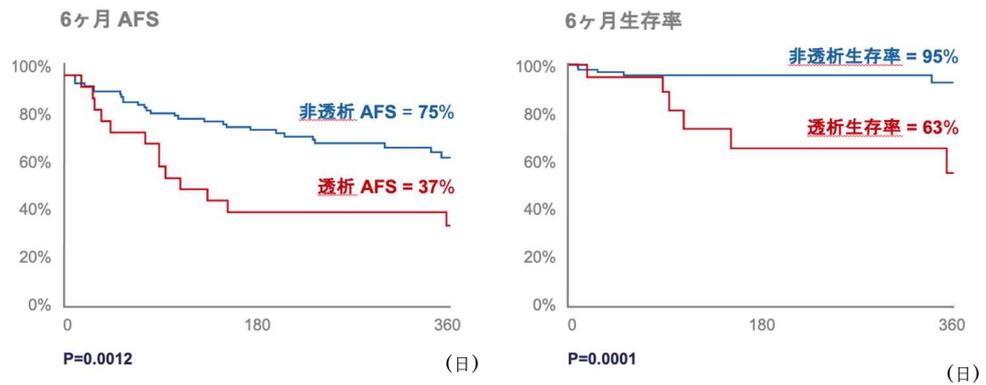


図 12 創傷治癒率：集中判定結果

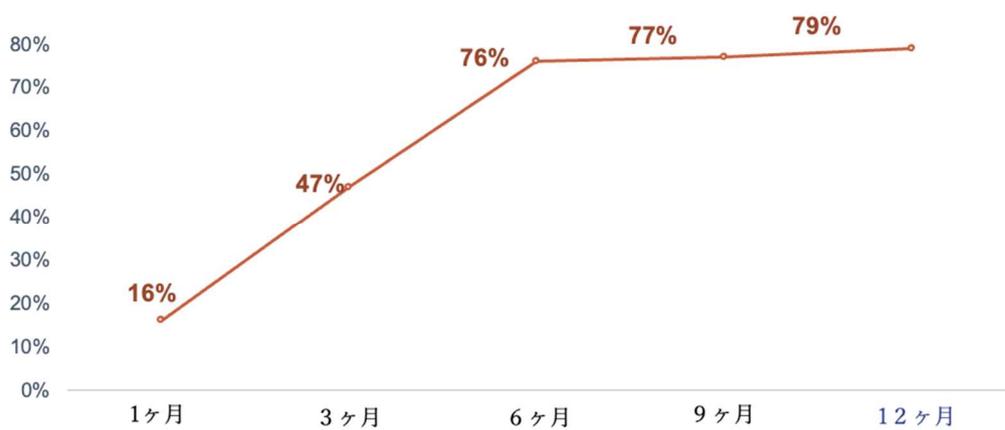


図 13 疼痛スコア

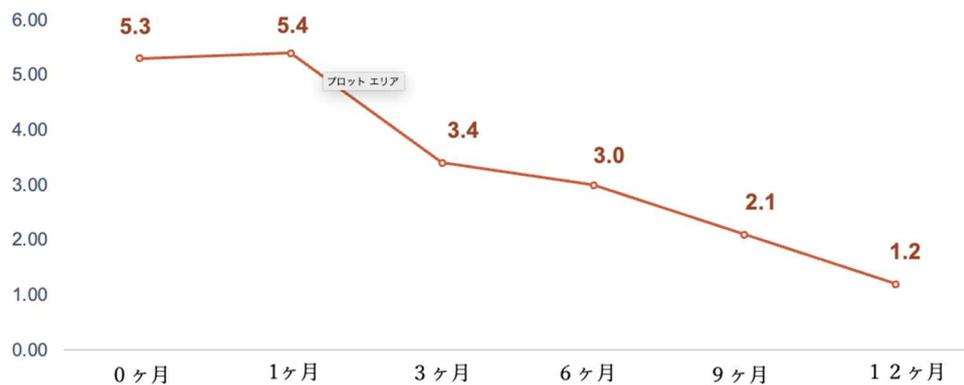


図14 ラザフォード分類の変化

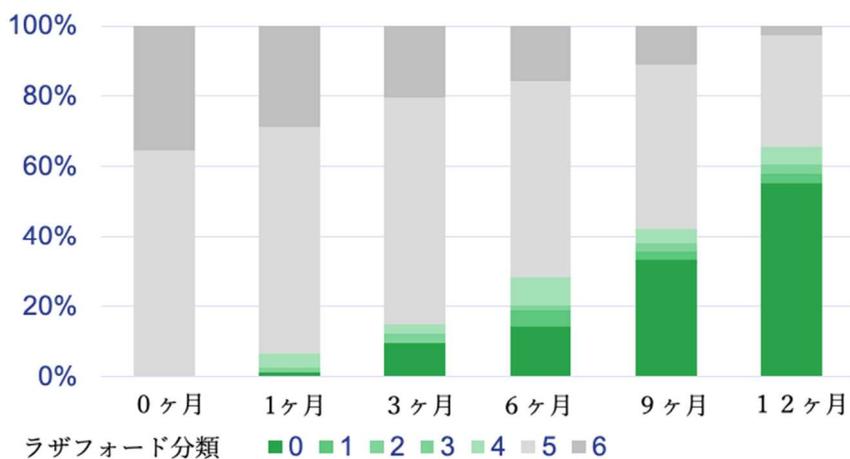


表3 有害事象

6ヵ月までの重篤な有害事象

重篤な有害事象	n/N (%)	N=105
死亡	12/105 (11.4%)	
消化管出血	5/105 (4.8%)	
切開部位の治癒障害	6/105 (5.7%)	
壊疽	10/105 (9.5%)	
骨髄炎	7/105 (6.7%)	
敗血症	6/105 (5.7%)	
創傷感染	6/105 (5.7%)	
創傷合併症	6/105 (5.7%)	
四肢の痛み	6/105 (5.7%)	
急性腎障害	5/105 (4.8%)	
デブリードマン	5/105 (4.8%)	
末梢虚血	6/105 (5.7%)	

この表に記載された事象は、MedDRA バージョン 21.0 を用いて部位報告後にコード化し、SOC (System-Organ Class) および Preferred Term で層別化したものである。

PROMISE II の拡大治験 (日本)	
治験機器	LimFlow System
治験実施国	日本
治験実施期間	PROMISE II の拡大治験として●●●●●現在実施中
治験デザイン	●●●●●PROMISE II と同一
治験プロトコルの概要	症例数は 10 症例であることを除き、PROMISE II と同一
治験成績の概要	2023 年●●●●●症例を登録●●●●●
4-2. 公表論文としての報告状況	
【検索方法】	
データベース	非該当
検索日	非該当
検索式	非該当
検索結果	非該当
<input checked="" type="checkbox"/> 海外における臨床試験等	
書誌事項	J Endovasc Ther. 2017 Oct;24(5):619-626. (文献 27)
試験・研究デザイン	プロスペクティブオープンラベルのシングルアーム試験
対象	従来の血管内治療や外科的血行再建術の No Option CLTI 患者
目的	以下を目的とした。 1)30 日間の経過観察における主要下肢有害事象 (MALE : major adverse limb event) および主要心臓有害事象 (MACE : major adverse cardiac event) の評価を行う。 2)動静脈カテーテルを下肢の適切な位置に留置する能力およびエビデンスで示されているように、LimFlow 手術後すみやかに足への血流が開始されたというステントグラフト留置能力、手術の成功の評価を行う。
結果	本試験に先立ち、LimFlow System について、ベンチトップ、動物及び死体での広範囲にわたる予備試験を経て、シンガポールの Changi General Hospital で実施された。対象は 21~100 歳の CLTI (Rutherford 分類 5 または 6) 患者で、血行再建を行わないと大腿切断の危険性があり、pDVA を実施するため、少なくとも 1 本の脛骨血管に開存があり、最適なバルーン血管形成術を行っても病変がリコイルするため、従来の血行再建術や外科的治療の選択肢がない或いはバイパスや血管形成に適した足の血管がない患者を対象とした。除外基準として余命 12 ヶ月

未満、生命を脅かす活動性の感染症、アスピリンおよび/またはクロピドグレルに対するアレルギー、又は抗凝固療法の禁忌を有するものとした。すべての患者は過去に血管形成術を受けたことがあり、血管造影に関して、少なくとも2名の血管インターベンション医により、うち1名は今回の pDVA 前の血管形成手術に関与していなかったものが本治療の実施について検討した。本試験は、SingHealth Centralised Institutional Review Board での承認を得て実施された。従来の血管内治療や外科的血行再建術の選択肢を持たない No Option CLTI 患者7名（年齢中央値85歳、女性5名）で、pDVA の安全性を判断するためのパイロット試験として実施した。患者は全員糖尿病で、4人は Rutherford 分類6の虚血であった。6人は Society for Vascular Surgery の Wifi（創傷、虚血、足感染）分類に基づき切断の高リスクに分類されていた。安全性の主要評価項目は、30日までの下肢の主要有害事象と冠動脈の主要有害事象、および6ヵ月までの重篤な有害事象とした。副次的評価項目は、体温測定、経皮的酸素分圧（TcPO₂）、6ヵ月後の臨床的改善度などのアウトカム指標に基づく臨床的有効性とし、創傷治癒が確認された。

全症例で100%手術は成功した。30日以内に MALE は認められず、手術の安全性は確認できた。30日以内で2例に MACE が認められ、患者2名において30日以内に心筋梗塞を示す生化学的徴候が認められたが、経皮的冠動脈インターベンション（PCI）及び冠状動脈バイパス移植（CABG）は必要とせず、内科的治療を行った。患者1名は手術前に既知の右肝動脈病変を伴う CAD の既往症があり、心筋拡張しているために PCI または CABG が実施できなかった。他の患者1名は息切れを訴えた後、minor myocardial muscle leak が発現し内科的治療を行った。手術に関連した周術期死亡は認められなかった。術後8週に患者1名において原因不明の突発性後腹膜出血が認められたが、その後自然消失した。術後12ヶ月以内に患者7名中5名（71.4%）において創傷治癒が認められ、治癒時間の中央値は138日（95%信頼区間 84~192日）であった。術後6ヶ月の患肢温存率は85.7%、1年後では68.6%であった。術後12ヶ月以内に2例の切断があった。このうち患者1名に踵壊疽と骨髓炎が認められ、全身感染症のために術後61日目に切断した。踵の出血はこれ以前のデブリードマンで良好であることが記録された。もう1名の患者では休息痛を伴う重度の虚血が認められたが、術後に消失した。患者の DVA が閉塞し、術後203日目に大腿切断（AKA）を必要とした。術後12ヶ月の時点で3名の死亡が認められた。1名は前述の AKA を行った患者に関連した虚血で、AKA 後19日で致死性心筋梗塞が発現した。他の2名の患者は虚血とは関連しない合併症で死亡した。

試験終了時に LimFlow System は経験豊富な、訓練を受けた操作者が安全に使用できる機器であると結論づけられた。試験機器は、動静脈瘻を

	<p>形成して足への循環を回復させることで、意図した通りの性能を発揮した。すべての患者において創傷治癒を伴う一定の良好な結果が認められた。これらのことから、LimFlow System は通常、切断以外の治療方法がない場合に、慢性虚血肢を伴う患者に対して下肢を温存する可能性があることが確認された。</p>
書誌事項	J Endovasc Ther. 2020 Aug;27(4):658-665. (文献 28)
試験・研究デザイン	<p>ALPS Study</p> <p>4施設で実施された LimFlow System を使用した pDVA で治療されたプロスペクティブ観察研究</p>
対象	<p>ラザフォード分類5または6の CLTI で、血管内治療または遠位バイパスの標的動脈が血管造影上明らかでなく、近位セグメントで少なくとも1本の脛骨動脈が開存している患者</p>
目的	<p>下肢の灌流と創傷の状態の臨床評価を行うことを目的とした。</p> <p>ステント開存性の評価は、必要に応じて Duplex 超音波検査と血管造影検査で行う。閉塞の場合、再治療は経皮的に血栓除去装置を用いて行ない、薬剤溶出型バルーン (DCB) を用いた血管形成術またはステント留置術で実施する。最適でない血管形成術が行われた場合は、ベイルアウトステント術を行う。浮腫は保存的に患肢の挙上によって管理する。TcPO₂測定は、最初の2ヵ月間は2週間ごとに、その後は創傷治癒が認められるまで毎月行なうことで評価する。</p> <p>技術的成功は、LimFlow デバイスで動脈から静脈に渡り、ステントグラフトを埋植できたことと定義し、ステントグラフト内に血流が検出された時点で開存とする。主要アウトカムは6ヵ月間の AFS で、対象肢の大切断 (足首より上) または死亡 (原因を問わず) がないと定義する。副次的評価項目は、創傷治癒、下肢救済 (大切断からの救肢)、6、12、24ヵ月後の生存率、12、24ヵ月後の AFS とし、創傷は、完全に上皮化した場合に治癒したとみなすことで評価を行なう。</p>
結果	<p>組織欠損を有する計32例 (平均年齢67.14歳、男性20例) が基準を満たし登録の対象となった。このうち5例はオランダ、9例はドイツ、3例はフランス、15例はシンガポールで治療された。合併症は2型糖尿病 (21例、66%)、腎不全 (17例、53%、透析依存症5例)、免疫抑制 (8例、25%) であった。全例に組織欠損があり、9例 (28%) にラザフォード分類6の虚血がみられた。25人 (78%) は、血管外科学会の創傷、虚血、足感染 (Wifi) 分類によると、高リスクと判断された。28人 (88%) は過去に血管内治療の介入を受けたが成功していなかった。本研究は、ヘルシンキ宣言の原則に則り、地域の規制要件に準拠して実施された。必要な場合には、施設審査委員会の承認を得たが、本研究は後ろ向きであるため、患者の同意は免除された。</p> <p>技術的成功は32例中31例 (97%) で達成された。1例では標的静脈が</p>

積極的なバルーンで拡張せず、ステント埋植が不可能であったため、pDVA 手技は成功とはならなかった。全身麻酔は 40%の症例に使用された。手術時間は平均 3.5 時間であった。クロッシング（動静脈の交差）は、主に後脛骨静脈（27 例、87%）と脛骨腓骨動脈幹（5 例、16%）から後脛骨動脈（22 例、71%）で行われた。その他は、前脛骨動脈から前脛骨静脈（3 例、10%）または膝窩動脈から膝窩静脈（1 例、3%）であった。最初の 30 日間に、非致死的心筋梗塞が 2 例、死亡が 2 例であった。1 例は足部敗血症の進行により死亡した。2 例目の死亡は開腹手術にて腸の憩室が穿孔したためであった。両死亡とも術者は LimFlow System とは無関係であると判断した。追跡期間中央値は 34 ヶ月（範囲 16-63 ヶ月）であり、その間に心筋梗塞（2 例）、肺炎（2 例）、慢性閉塞性肺疾患の増悪（1 例）により他の 5 名が死亡した。有害事象のうち、1 例目は 6 ヶ月目に肉芽形成創に隣接する表在静脈からの出血を発症した。外科的結紮術を施行したが、結紮後間もなくステントが血栓化した。2 例目では術後 10 週目にステントに感染を発症し、第 5 趾の創傷はすでに治癒していたが、ステントは摘出され、その結果生じた大きな足首の傷は治癒した。3 例目の患者は、術後 8 ヶ月目に前足部に新たな創を生じ、指標となる創は治癒していた。この患者は DVA が閉塞しており、Rotarex カテーテル（Straub Medical AG、Wangs、Switzerland）、血栓溶解療法、足の静脈への SUPERA ステント（Abbott Vascular、Santa Clara、CA、USA）により治療が行われた。この新しい傷はその後治癒した。6 ヶ月、12 ヶ月、24 ヶ月の AFS 推定値はそれぞれ 83.9%（95% CI 71.9%~97.9%）、71.0%（95% CI 56.7%~88.9%）、67.2%（95% CI 52.4%~86.2%）であった。対応する生存推定値は、93.5%（95% CI 85.3%~100%）、83.9%（95% CI 71.9%~97.9%）及び 80.2%（95% CI 67.2%~95.8%）であった。同時期の下肢救済推定値は、86.8%（95% CI 75.5%~99.7%）、79.8%（95% CI 66.6%~95.7%）、79.8%（95% CI 66.6%~95.7%）であった。大腿切断はすべて術後 9 ヶ月以内に行われた。合計 21 件の創傷が 24 ヶ月以内に治癒した。推定創傷治癒率は 24 ヶ月時点で 72.7%（95% CI 49.6%~85.3%）で、創傷治癒完了までの期間の中央値は 4.9 ヶ月（範囲 0.5~15）であった。切断せずに生存していた 21 例のうち、大多数（18 例、85.7%）は 12 ヶ月時点で創傷が完全に治癒していた。TcPO₂ は 13 例の患者においてベースライン時とフォローアップ時に測定された。合計 142 の TcPO₂ 値が測定された（1 例あたり平均 10.9 回測定）。6 例の TcPO₂ 測定は 2 年以降に及んだ。ベースライン時の創部付近の TcPO₂ 測定値の平均は 14.5±12.7mmHg（中央値 11mmHg、範囲 3~37mmHg）であった。pDVA 処置後に TcPO₂ 値は上昇し、2 年後には 56.1±11.9 mmHg（中央値 57.5mmHg、範囲 36-72mmHg）に達した。これは 45 日後に統計的に有意に高くなり（+22.1mmHg の増加、p=0.027）、ベースラインと比較してフォローア

	<p>ップ中に統計的に有意に高いままだった (+41.7mmHg の増加、$p<0.001$)。DVA は 21 人の患者で追跡中に閉塞し、閉塞までの期間の中央値は 2.6 か月 (範囲 0.2~19.1 ヶ月) であった。閉塞に対する再治療は 17 例で行われた。16 例は治癒していない創傷のため、1 例は新たに発症した潰瘍のためであった。4 例では創傷が治癒したか治癒が間近であったため、再灌流は行われなかった。観察で発見された無症状の狭窄に対する再治療は、他の 2 例で行われた。再治療は血栓溶解療法 (6 例)、機械的血栓除去術 (9 例)、DCB 血管形成術 (10 例)、ステント留置術 (5 例) など、さまざまなデバイスによる治療が行われた。</p>
書誌事項	JVS 2021, Volume 74, 1626-1635. (文献 16)
試験・研究デザイン	<p>PROMISE I</p> <p>No Option CLTI 患者を治療するため LimFlow pDVA アプローチを使用したプロスペクティブ多施設共同、単群、feasibility 試験</p>
対象	<p>No Option CLTI の成人患者。</p> <p>登録対象は、独立審査委員会 (IRC) で審査することとし、従来の外科的または血管内治療に適さない患者であり、標的足部動脈または適切な静脈脈管がなく、開放創または壊疽 (ラザフォード分類 5 及び 6) がある救肢可能な足であることと定義する。救肢可能な足であることの標準的な定義はなく、治験責任医師は重症虚血肢や創傷を有する患者の治療に経験があるため、救肢可能か否かの判断は、IRC の監視の下、治験責任医師の判断に委ねられる。New York Heart Association が作成した身体活動による自覚症状の程度により心疾患の重症度の分類に従い、安静時にも疲労、動悸、呼吸困難といった心不全症状があり、わずかな労作でこれらの症状が増悪する New York Heart Association Class IV の患者、指標前 30 日以内に同側の血行再建術を受けた患者、コントロールされていない感染症 (例: 骨髄炎、深部膿瘍) を持つ患者は除外された。ベースライン検査として、身体検査、写真による創傷評価、疼痛評価を全例に実施する。ベースライン静脈バイパス脈管を評価するための超音波検査及び動脈の外科的あるいは血管内ターゲットを評価する血管造影画像は、IRC により慎重に審査すること。この IRC (Syntactx、New York、ニューヨーク州) は、血管専門医で構成され、標準的な血行再建術の選択肢がないことや pDVA への適合性がないことを確認するために厳格なガイドラインに基づいて評価する。脛骨動脈より上の閉塞を有する患者でも、脛骨動脈より上の血管と脛骨血管の起始部が再疎通でき、脛骨血管の深部静脈系へのクロスオーバーが可能であれば対象とする。これらのインフロー形成術は IRC による評価の前に完了している必要があり、さらに、これらの再灌流は試験参加の少なくとも 30 日前に実施されていることを必要とする。すべての参加施設は登録前に中央の施設審査委員会の承認を得ており、各患者は登録前に試験のインフォ</p>

	ームドコンセントに合意を得られる者とする。
目的	No Option CLTI 患者を治療するため LimFlow pDVA アプローチを使用し、米国内の 7 施設で 32 名の登録症例を予定し、主要エンドポイントを 6 ヶ月での AFS として、2 年間のフォローアップ期間での安全性と有効性検討することを目的とした。
結果	<p>登録された 32 例のうち、LimFlow System を用いた pDVA の技術的成功は 31 例 (96%) で確認された。技術的失敗は 1 例で、治験責任医師の 1 人が最初に試みた症例で足首から先の静脈アクセスができなかったことが原因であった。2 例は追跡調査から外された (1 例は 30 日後、1 例は 6 か月前)。手技の成功率は 75% (24 例/32 例) であり、最初の 30 日以内に手技の失敗が 1 件、死亡が 0 件、再手術が 4 件、切断が 3 件 (うち 1 件は再手術を受けた) であった。30 日、6 ヶ月、12 ヶ月の Kaplan-Meier 推定 AFS 率はそれぞれ 91%、74%、70%であった。6 ヶ月 AFS エンドポイントを達成できなかった被験者 8 例のうち、死亡が 2 例 (敗血症と頭蓋内出血)、足首より上方での切断が 6 例であった。また、6 ヶ月から 12 ヶ月の間に収縮期心不全にて死亡が 1 例あったが、下肢には創傷はなかった。6 ヶ月後に AFS のエンドポイントを達成した 21 例のうち、集中判定による創傷治癒の状態が「完全治癒」または「治癒」は、6 ヶ月後に 67% (14 例) であったのに対し、12 ヶ月後に生存し切断のない 20 例のうち、集中判定による創傷治癒の状態「完全治癒」または「治癒」は 75% で、両時点で面積の減少傾向が見られた。なお、完全治癒は創の全表面が完全に上皮化した状態、治癒は肉芽組織の形成、創縁部の明らかな上皮化、創縁部の明らかな収縮の証拠と定義された。</p> <p>本試験の副次的アウトカムには、TcPO₂ および Wifi 状態の記録が含まれる。TcPO₂ の記録は、施設や時間帯によって一貫性がなく、非常にばらつきがあったため、解釈は不可能であった。Wifi 状態は、施設間でかなり一貫して記録され、数は少ないが、スコアの各側面について、Wifi スコアの平均値が減少していた。特に注目すべきは、平均虚血スコアが研究期間中に減少していることであった。下肢救済を行った患者群では、壊疽や感染組織を除去し治癒を促すために、足首以下の切断が多く行われ、合計で 19 件の小切断が行われた。その内訳は、足指切断 7 例、指列切断 2 例、横断的中足骨切断 10 例であり、15 例に対して行われた。バルーン血管形成術、薬剤コーティングバルーン、薬剤溶出ステント、カッティングバルーン、アテレクトミーなどの再治療は 52% の患者に実施された (31 例中 16 例) 実施された再治療のパターンは、フォローアップの初期に経時的に発生し、最初の 3 ヶ月以内に再治療を行った症例が大半で、その大半 (75%、16 例中 12 例) は LimFlow System に近接した動脈流入路への再治療を伴うものであった。CLTI 患者集団は、定義上、動脈疾患を有しており、広範な流入路疾患を有する患者におい</p>

	ては、流入路の維持が成功への必要な鍵になることが予想された。
書誌事項	An Exploratory Analysis Based on the PROMISE I Study. Critical Limb Ischemia 2021 December (文献 29)
試験・研究デザイン	意思決定分析マルコフモデルを開発することで、患者の生涯に渡るコストとアウトカムを予測し、それに対応する QALY 獲得あたりの増分費用効果比 (ICER) をドル換算することを目的とする。pDVA と現状維持治療における AFS、再治療、創傷治癒のデータは、最近の PROMISE I 試験の 1 年データ、系統的検索とメタ分析により同定した過去の対照疾患及びその他の公表データから入手した。治療費は、Medicare の請求書および公表されている資料から入手した。長期的な転帰に関する不確実性と pDVA システムに対する追加償還の可能性の影響を調べるため、広範な感度分析とシナリオ分析を行った。
対象	試験・研究デザインに記述した通り。
目的	pDVA と現状維持治療における AFS、再治療、創傷治癒のデータと、最近の PROMISE I 試験の 1 年データ、系統的検索とメタ分析により同定した過去の対照疾患及びその他の公表データから入手し、治療費は、Medicare の請求書および公表されている資料から入手することで、LimFlow System を使用する医療経済学的側面の検討を行うこととした。
結果	<p>現状維持コホートにおける AFS を確立するために実施した系統的文献検索では、12 ヶ月間の転帰を報告した合計 17 件の研究が特定された。その研究で得られた調整後の AFS のメタアナリシスでの推定値は 33.3% (95% CI 21.1%~45.5%) となった。未調整の 12 ヶ月 AFS (それぞれの研究に含まれるラザフォード分類 4 の患者を含む) は、50.3% であった。PROMISE I で観察された 12 ヶ月の AFS は 69.7%、12 ヶ月の死亡率は 9.5% であったことから、本試験の結果から LimFlow System を使用することによって、pDVA はコホートデータから算出された対照と比較して、1 年間の死亡率を 61%、切断を 51% 減少させることができた。死亡率と切断の 12 ヶ月ハザード比は、年齢と性別を一致させた米国の一般集団のデータと比較して、それぞれ 5.5 と 14.0 であった。</p> <p>現状維持群と pDVA 群の予測寿命はそれぞれ 2.99 年と 5.98 年 (+2.99 年)、割引後獲得 QALY は 1.35 と 2.80 (+1.45) であった。生涯割引コストは、現状維持群 98,438 ドル、pDVA 群 122,341 ドル (+23,903 ドル) で、獲得 QALY あたりの生涯 ICER は 16,522 ドルであった。</p> <p>2 つの戦略間の絶対コスト差は、pDVA 指標処置の時点で 23,580 ドル (指標処置費用を反映) であったが、その後 27 ヶ月フォローアップ時に最低 11,385 ドルまで減少し、その後、生涯分析期間中に 23,903 ドルまで徐々に増加した。pDVA の QALY 増分は 1 年後に 0.06 となり、そ</p>

	<p>の後徐々に増加し、解析期間終了時には累積 QALY 増分は 1.45 となった。これらの要因を総合すると、短期的な ICER は 3 年で 35,134 ドル、5 年で 22,922 ドルとなり、その後徐々に低下して、上記した生涯 ICER の 16,522 ドルになった。</p> <p>感度分析では、幅広いインプットと探索シナリオで ICER が 1,122 ドルから 39,222 ドルとなり、費用対効果の強い所見が示された。これらのシナリオにおける pDVA と現状維持のコスト差は、442 ドルであった。調査したシナリオ全体では、得られる QALY の増分は 0.30 (pDVA と現状維持のコホートの長期死亡率のハザード比が同じ) から 1.93 (pDVA が 80.0%の AFS を達成する場合) であった。</p> <p>2018 年に FDA から付与された Breakthrough Device の指定を考えると、LimFlow System は、DRG 支払いを超える技術および処置の追加費用の最大 65%をカバーできるメディケアからの新技術追加支払い (NTAP) の可能性があることを有していることになる。pDVA に 15,000 ドルの新技術加算を適用した場合、生涯コストはこの金額分増加し、生涯コストの差は 38,903 ドル、生涯獲得 QALY あたりの ICER は 26,891 ドルとなった。この仮想的な追加支払いをすべてのテストシナリオに適用した結果、ICER 値は得られた QALY あたり 16,275 ドルから 63,410 ドルの範囲となった。</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

日本における臨床試験等

書誌事項	Cardiovasc Intervent Radiol. 2022 May;45(5):622-632. (文献 23)
試験・研究デザイン	DEPARTURE Japan Study No Option CLTI 患者を対象とした多施設、単群でのレトロスペクティブ研究
対象	日本人の No Option CLTI 患者
目的	日本人の No Option CLTI 患者に対する経皮的深部静脈動脈形成術の臨床成績を評価することを目的とした。
結果	No Option CLTI 患者 18 例 (18 肢、平均年齢 : 75.5 ± 8.5 歳、男性 14 例) のデータをレトロスペクティブに検討した。Kaplan-Meier 法を用いて、救肢率、非切断生存率、創傷治癒率を評価した。18 例中、14 例 (77.8%) が糖尿病、6 例 (33.3%) が歩行不能、16 例 (88.9%) が血液透析、15 例 (83.3%) が創傷、虚血、臨床病期 (Wifi) 4 足感染症であった。ラザフォード 5 は 33.7%、ラザフォード 6 は 66.7%に認められた。経皮的深部静脈動脈形成術の技術的成功率は 88.9%であった。30 日以内に大手術を必要とした患者は 4 人であった。このうち 2 人は経皮的深部静脈動脈形成術に失敗した。6 ヶ月後と 12 ヶ月後の四肢救済率はそれぞれ 72.2%と 72.2%、非切断生存率は 55.6%と 49.4%、創傷完全治癒率は 23.0%と 53.2%であった。創傷が完全に治癒するまでの期間の中央

(別添様式1)

	値は 234 日（四分位範囲 127～306 日）であった。
4-3. 先進医療における実施状況	
<input type="checkbox"/> 先進医療B	
先進医療の名称	非該当
適応疾患	非該当
効果	非該当
実施施設	非該当
実施期間と実施件数	非該当
実績	非該当
4-4. 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況	
<input checked="" type="checkbox"/> 米国	
ガイドライン名	Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia : GVG（文献2）
発行元	SVS: Society for Vascular Surgery（米国血管外科学会）、ESVS: European Society for Vascular Surgery（欧州血管外科学会）、WFVS : World Federation of Vascular Society のメンバーによって発表された。JSVS: The Japanese Society for Vascular Surgery も参加している。
要望内容に関連する記載箇所とその概要	高度な血管内治療手技の開発により、以前は血行再建術の No Option と考えられていた多くの患者に、血管内治療が適している可能性があると考えられる新たな機会が与えられているにもかかわらず、これらの手技の多くを支持するデータはほとんどない。（73 頁： Selection of patients）
<input checked="" type="checkbox"/> 欧州	
ガイドライン名	International Union of Angiology (IUA) position statement on no-option chronic limb threatening ischemia（文献9）
発行元	International union of angiology
要望内容に関連する記載箇所とその概要	TADV（transcatheter arterialization of deep veins）は No Option CLTI 患者における有効な選択肢である。有望な結果を評価するためには、さらなる研究が必要である。（396 頁 Key Point: LimFlow System を使用した成績を引用している）
<input checked="" type="checkbox"/> 日本	
ガイドライン名	2022 年改訂版末梢動脈疾患ガイドライン（文献8）

(別添様式1)

発行元	日本循環器学会
要望内容に関連する記載箇所とその概要	再生医療の適応となることが多いが、足部深部静脈の動脈化 (distal venous arterialization: DVA) が行われる場合がある。DVA とは、血行再建が不可能な患者に対して、足部の深部静脈に動脈血を流し、酸素化された血液を組織に逆行性に供給する治療であり、外科的、経皮的どちらも報告がある。今後のエビデンスの蓄積が待たれる。(66頁：No option 症例への対応)

5. 要望の妥当性について

5-1. 医療上の有用性

- ア 既存の治療法、予防法もしくは診断法がない
- イ 有効性、安全性、肉体的・精神的な患者負担、操作性等の観点から、治療法、予防法もしくは診断法として医療上の有用性が期待できること

【根拠】

本適応は、外科的および血管内治療の代替療法がなく、次の治療方法として大切断が計画された、現在実施されている治療方法において末期の患者であり、下肢切断リスクと死亡リスクが極めて高い集団である。図 15 は重度の虚血性下肢病変を持ち、バイパス手術が困難であり、生存できる可能性が低い患者の典型的な血管造影である。足への血流が欠如することで、患者の母指(図 16 左)に存在する比較的小さな創傷であっても切断創傷が治癒しないことが予測されるため、小切断での治療ができなかった。そのため、この患者の次の選択肢は従来の治療パラダイムでは大切断となる。しかし、LimFlow System による pDVA 手術によって足への血流が回復し、小切断のみでの治療が可能となり、高い治癒反応が認められた¹⁶。

このように大切断が計画されるような現在の治療方法が困難なアンメットニーズに対して pDVA がもたらす治療効果は高く、生命予後に大きく寄与すると考えられる。



図 15 重度の虚血性足病変の血管撮影図



図 16 治療前および9ヶ月後創傷の写真

ALPS 試験では、技術的成功は 32 例中 31 例 (97%) で達成され、追跡期間中央値は 34 ヶ月 (範囲 16-63 ヶ月) で、6 ヶ月、12 ヶ月、24 ヶ月の AFS 推定値はそれぞれ 83.9%、71.0%及び 67.2% であり、生存推定値は 93.5%、83.9%及び 80.2%であった。切断せずに生存していた 21 例のうち、大多数 (18 例、85.7%) は 12 カ月時点で創傷が完全に治癒していた。PROMISE I 試験では、7 施設で 32 例が登録され、1 例で静脈アクセスができず、LimFlow System を用いた pDVA の技術的成功は 31 例 (96%) で確認された。手技の成功率は 75% (32 例中 24 例) であり、最初の 30 日以内に手技の失敗が 1 件、死亡が 0 件、再手術が 4 件、切断が 3 件 (うち 1 件は再手術を受けた) であった。30 日、6 ヶ月、12 ヶ月の Kaplan-Meier 推定 AFS はそれぞれ 91%、74%、70%であった。有害事象は、ALPS 試験で心筋梗塞 (2 例)、肺炎 (2 例)、慢性閉塞性肺疾患の増悪 (1 例) により他の 5 例が死亡した。有害事象が 3 例に発現し、6 ヶ月目に肉芽形成創に隣接する表在静脈からの出血によるステントの血栓化、術後 10 週目にステントの感染により摘出されたが、足首の創傷が治癒した症例、術後 8 ヶ月目に前足部に新たな創傷を生じ、指標となる創傷は治癒していたが、DVA が閉塞し Rotarex カテーテル (Straub Medical AG、Wangs、Switzerland)、血栓溶解療法、足の静脈への SUPERA ステント (Abbott Vascular、Santa Clara、CA、USA) により治療が行われ、この新しい創傷はその後治癒した各 1 例があった。PROMISE I では、6 ヶ月 AFS エンドポイント

を達成できなかった被験者8例のうち、死亡が2例(敗血症と頭蓋内出血)、足首以上の大きな切断が6例であった。また6ヶ月から12ヶ月の間に収縮期心不全で死亡した患者が1例あったが下肢の創傷はなかった。下肢救済となった群では、壊疽や感染組織を除去し治癒を促すために、足首以下の19件の小切断が行われた。

これらの成績から、CLTIの治療には高いコスト、機能的地位と生活の質の低下、高い死亡率が伴うため、大きな切断を避けることが常に治療の目標であるべきだというコンセンサスが生まれつつある。しかしながら、PROMISE Iの成績をもとにし、現状維持コホートにおけるAFSを確立するために実施した12ヶ月間の転帰の17件の研究報告とMedicareを引用した治療費を用い算出したQALY獲得あたりのICERを比較したところ、16,275ドルから63,410ドルの範囲となることが報告されている。

以上のことから、LimFlow Systemによる経皮的深部静脈動脈形成術は、臨床的および医療経済的に大きな価値を提供し、pDVAがNo Option CLTI患者にとって非常に価値の高い治療となり得ると考える。

5-2. 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)
- イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であること

【根拠】

治療選択肢がないと定義されるNo Option CLTI患者は、PADの最も進行した動脈塞栓疾患における虚血性臨床症状を有している患者のうち、切断が治療方法とされる患者である。Norgren等によると⁴、慢性重症下肢虚血の治療1年の予後では、死亡が25%であり、膝下切断患者では周術期死亡が10%で治療後2年の予後では30%の死亡率であったと報告している。また、本邦においても、下肢救済のためには動脈血行再建術が必須であるが、大凡10%の患者において臨床経過は好ましくないと報告されている^{17,18,19,20}。CLTIでは、足の弓部、中足骨、趾部、踵部の動脈が閉塞または極度の虚血と定義される重症の小動脈疾患(SAD)を合併していることから^{21,22}、約40%は外科的又はインターベンションによる血行再建術ができないと報告されている^{5,6}。治療選択肢がないと定義されるCLTI患者は、重度の下肢動脈閉塞によって皮膚の血流も虚血症状となっているため創傷治癒が望めず、積極的に局所創傷治療を行なったとしても、重度下肢虚血及び慢性潰瘍を併発している場合は、不可逆性かつ進行性であり、下肢の切断をせざるを得ない状況であり、今尚適切な治療方法がなくアンメットニーズとなっていることは明らかである。

6. 導入に際しての状況(※)

※安全対策を含め、適正使用の観点から必要と考えられる要件

6-1. 使用する医療機関への要件

- 必要
- 不要

【必要/不要と思われる理由】

- ①血管造影室あるいは血管造影装置及び超音波装置を備えた手術室を有している。
- ②創傷治癒、外科手術、カテーテル治療のいずれにも対応可能である。
- ③手術後の創傷ケア、合併症、不具合等に備え、緊急処置が可能である。

【要件を設定する際に考慮すべき点】

特になし

6-2. 使用する医師への要件

必要 不要

【必要／不要と思われる理由】

①血管外科専門医、心血管インターベンション認定医、日本フットケア・足病医学会認定師あるいはこれに準ずる経験を有する。

【要件を設定する際に考慮すべき点】

特になし

6-3. 研修・トレーニング

必要 不要

【必要／不要と思われる理由】

本治療機器を用いた pDVA は新しい概念の治療法である。そのため、本治療機器の使用前に、その仕組み、操作方法、手技の手順、注意事項等の企業によるトレーニングが必要である。

【要件を設定する際に考慮すべき点】

特になし

6-4. 診療ガイドラインの策定

必要 不要

【必要／不要と思われる理由】

No Option CLTI 患者の病態は複雑な背景があるため、患者の選択基準と新しい技術を使用した手技であることから治療観察が重要であり、それには以下の要件設定に挙げた関連学会で作成された適正使用指針が必要である。

【要件を設定する際に考慮すべき点】

日本心血管インターベンション治療学会、日本血管外科学会、日本フットケア・足病医学会でワーキンググループを組織し、適正使用指針を作成することが有効であると考えられる。

6-5. 学会による使用症例の収集

(別添様式1)

治験実施中

治験計画届の提出年月日：●●●●年●●月●●日（初回）

承認申請予定なし

理由：

7-3. 学会による協力

可

否

文献一覧

1. Conte MS. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) and the (hoped for) dawn of evidence-based treatment for advanced limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2010 May;51(5 Suppl):69S-75S.
2. Conte MS, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg.* Volume 69, Issue 6, 3S - 125S.e40
3. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Intern Angiol.* 2007;26(2):81-157.
4. Sprengers RW, Lips DJ, Bemelman M, et al. Lower leg amputation due to critical limb ischaemia: morbidity, mortality and rehabilitation potential. *Dutch Journal of Medicine.* 2007;151:2185e91.
5. Guidelines for percutaneous transluminal angioplasty. Standards of Practice Committee of the Society of Cardiovascular and Interventional Radiology. *Radiology* 1990;177:619e26.
6. Valentine RJ, Myers SI, Inman MH, Roberts JR, Clagett GP. Late outcome of amputees with premature atherosclerosis. *Surgery.* 1996;119:487e93.
7. 菊地勘. 透析患者における末梢動脈疾患管理および下肢血流評価に関するアンケート. *日本フットケア学会誌.*2017;15(4);167-172
8. 日本循環器学会. 2022年改訂版末梢動脈疾患ガイドライン
9. Troisi N, D'Oria M, Fernandes E, Fernandes J, Angelides N, Avgerinos E, Liapis C, Hussein E, Sen I, Gloviczki P, Poredos P, Pandey S, Biscetti F, Juszynski M, Zlatanovic P, Ferraresi R, Piaggese A, Peinado Cebrian J, Mansilha A, Antignani PL. International Union of Angiology(IUA) position statement on no-option chronic limb threatening ischemia. *Int Angiol.* 2022 Sep 2
10. Holger Reinecke, Michael Unrath, Eva Freisinger, et al. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence. *European Heart Journal* (2015) 36, 932-938.
11. P. W. Moxey, D. Hofman, R. J. Hinchliffe, et al. Epidemiological study of lower limb amputation in England between 2003 and 2008. *British Journal of Surgery* 2010; 97: 1348-1353.
12. Arndt Dohmen, Stephan Eder, Wulf Euringer, et al. Chronic Critical Limb Ischemia. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(6): 95-101.
13. Mustapha JA, Finton SM, Diaz-Sandoval LJ, et al. Percutaneous Transluminal Angioplasty in Patients With Infrapopliteal Arterial Disease Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Vascular Surgery,* October 2016.
14. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007 Jan;45(1):S5-67.
15. Abu Dabrh et al. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia. *JVS* 2015 Dec;62(6)1642-51.
16. Daniel G. Clair et al. PROMISE I: Early feasibility study of the LimFlow System for percutaneous deep vein arterialization in no-option chronic limb-threatening ischemia: 12-month results. *JVS* 2021, Volume 74, 1626-1635.
17. Kawarada O, Fujihara M, Higashimori A, Yokoi Y, Honda Y, Fitzgerald PJ. Predictors of adverse clinical outcomes after successful infrapopliteal intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012;80:861-

71.

18. Iida O, Soga Y, Hirano K, Kawasaki D, Suzuki K, Miyashita Y, et al. Midterm outcomes and risk stratification after endovascular therapy for patients with critical limb ischaemia due to isolated below-the-knee lesions. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012;43:313–21.
19. Kobayashi N, Hirano K, Nakano M, Muramatsu T, Tsukahara R, Ito Y, et al. Predictors of non-healing in patients with critical limb ischemia and tissue loss following successful endovascular therapy. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;85:850–8.
20. Rocha-Singh KJ, Jaff M, Joye J, Laird J, Ansel G, Schneider P, et al. Major adverse limb events and wound healing following infrapopliteal artery stent implantation in patients with critical limb ischemia: the XCELL trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012;80:1042–51.
21. Ferraresi R, Ucci A, Pizzuto A, Losurdo F, Caminiti M, Minnella D, et al. A novel scoring system for small artery disease and medial arterial calcification is strongly associated with major adverse limb events in patients with chronic limb-threatening ischemia. *J Endovasc Ther.* 2021;28:194–207.
22. Lu XW, Idu MM, Ubbink DT, Legemate DA. Meta-analysis of the clinical effectiveness of venous arterialization for salvage of critically ischaemic limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006;31:493–9.
23. Tatsuya Nakama, Shigeo Ichihashi, Kenji Ogata. Twelve-month clinical outcomes of percutaneous deep venous arterialization with alternative techniques and ordinary endovascular therapy devices for patients with chronic limb-threatening ischemia: results of the DEPARTURE Japan Study. 6 February, 2022
24. 東信良、内田恒、浅田秀典、清川恵子、赤坂伸之、郷一知、笹島唯博. 重症虚血肢に対するバイパス手術の最先端-困難例に対する挑戦- *Jpn Coll Angiol*, 2007, 47:357-363
25. Iwase M, Fujii H, Nakamura U, Ohkumma T, Ide H, Jodai-Kitamura T, Sumi A, Komorita Y, Yoshinari M, Kitazono T: Incidence of diabetic foot ulcer in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: The Fukuoka diabetes registry. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;137:183-189
26. Cutson TM, Bongiorno DR: Rehabilitation of the older lower limb amputee: a brief review. *J Am Geriatric Soc* 1996;44:1388-1399
27. Steven Kum et al. Midterm Outcomes From a Pilot Study of Percutaneous Deep Vein Arterialization for the Treatment of No-Option Critical Limb Ischemia. *J Endovasc Ther.* 2017 Oct;24(5):619-626.
28. Andrej Schmidt et al. Midterm Outcomes of Percutaneous Deep Venous Arterialization With a Dedicated System for Patients With No-Option Chronic Limb-Threatening Ischemia: The ALPS Multicenter Study. *J Endovasc Ther.* 2020 Aug;27(4):658-665.
29. Jan B. Pietzsch et al. Cost-Effectiveness of Percutaneous Deep Vein Arterialization for Patients With No-Option Chronic Limb-Threatening Ischemia: An Exploratory Analysis Based on the PROMISE I Study. *Critical Limb Ischemia* 2021 December
30. 令和2年(2020)患者調査 厚生労働省
31. 日本生活習慣病予防協会ホームページ

(別添様式1)

(以下、事務局記入欄)

8. ワーキンググループにおける評価結果

8-1. 要望の妥当性について
医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア <input type="checkbox"/> イ <input type="checkbox"/> ウ (該当しない)
疾患の重篤性 <input type="checkbox"/> ア <input type="checkbox"/> イ <input type="checkbox"/> ウ <input type="checkbox"/> エ (該当しない)
【医療上の有用性に関するコメント】
・ 4. に示されている根拠資料のエビデンスレベルについて記載する。
【その他要望の妥当性に関するコメント】
(記載例) ・ 対象疾患は非常に重篤であり、できるだけ早期に導入する必要がある。 ・ 対象疾患に対する治療法の選択肢として臨床的意義がある。
8-2. 要望内容に係る国内と海外の医療実態の違いについて
8-3. その他 (今後必要と思われる評価、留意事項等)
・ 欧米未承認医療機器等であって、安全性について懸念する事項がある場合は、留意事項として記載する。
8-4. 結論
可／保留／不可
【保留又は不可の理由】