

血管形成術用エキシマレーザーカテーテル適正使用指針

2022年4月21日改定

(変更箇所は下線部)

1. 血管形成術用エキシマレーザーカテーテルについて

浅大腿膝窩動脈領域の閉塞性動脈硬化症に対する血管内治療（Endovascular Therapy：EVT）の発展は目覚ましい。それには再狭窄予防を強化したステントや薬剤塗布バルーン（Drug coated Balloon：DCB）の開発・登場にて慢性期の成績は向上していること、また EVT 関連の研究会や学会の活動にて知識や技術の向上が図られ、結果高い手技成功率を達成しており、EVT の普及も拡大しているという状況である。

しかしながら課題も残る。慢性期成績に寄与するステントや DCB の効果を十分に発揮させる為には Lesion Preparation が EVT 成否の鍵であり、Final device の初期・慢性期成績のリスク因子である石灰化病変、長区域病変やステント再狭窄病変などを如何にして Final device 最適病変に変えられるかが重要な課題である。

血管形成術用エキシマレーザーカテーテル（本品）は、レーザー血管形成装置にて発振したエキシマレーザーをカテーテルの先端から照射し、その非熱的な物理エネルギーにより、血管狭窄または閉塞病変に病変物質の分子結合を分解し、病変組織を蒸散、除去することにより血管の再疎通や拡大を行うことが可能である。

すでに本邦では「経皮的冠動脈形成術（特殊カテーテルによるもの）エキシマレーザー血管形成用カテーテルによるもの」として、冠動脈領域では 2012 年に保険収載され、厳格な施設基準のもとで安全性は確立し、有効性についても急性期の血栓性病変や、ステント再狭窄における評価が高い。

下肢動脈においては 2014 年に FDA 承認された。本邦では限定的な適応であるが、2019 年 1 月に大腿膝窩動脈のステント内再狭窄・再閉塞病変への血管内治療を適応として承認を得た。大腿膝窩動脈のステント内再狭窄・再閉塞に対する EVT は、バルーン単独治療で処置されるのが一般的である。しかしながら急性期・慢性期ともにその治療成績は必ずしも良好でない。特に 50mm 以上の狭窄長や完全閉塞を有するステント内再狭窄・再閉塞の 7 割において再々狭窄が認められるとの報告もある。EXCITE-ISR 試験（FDA 承認）においては、バルーン単独治療での手技成功率は 82.7%、6 ヶ月間の標的病変再治療率は 41.1%であり、一方エキシマレーザーでの Preparation 後のバルーンによる治療は手技成功率 93.5% (p=0.01)、6 ヶ月再治療率 21.7% (p<0.005) と、バルーン単独治療に対する有意性が確認されている。

本品は、下肢アテレクトミーカテーテルとして本邦初であることから、今後続く同種製品の先達としての役割を果たすべく、アテレクトミーカテーテルに共通な血管穿孔等の合併症の低減を目指し、加えてステント内狭窄・閉塞に対する有効性を、治験の

結果を踏襲し、より向上させる目的にて、治療対象症例の選択を厳格に行い、医師基準や施設基準を定めたく、本適正使用指針を策定することとした。

2. 米国治験 (EXCITE-ISR) の概要

本製品の製造販売承認は、外挿した EXCITE-ISR 試験データを基に承認された。

[臨床試験概要項目]	[内容]
試験の目的	大腿膝窩動脈におけるステント内再狭窄病変（血管径 \geq 5mm、Rutherford分類1-4、慢性末梢動脈疾患）へのエキシマレーザ（以下、レーザ）+PTA治療とPTA単独治療を比較し、有効性と安全性の評価を行う
試験の種類	多施設共同前向き無作為化対照試験
登録症例数	レーザ+PTA群（170例）、PTA単独群（82例）
使用方法	<p>【レーザ+PTA群】</p> <p>ガイドワイヤが真腔にあることを確認後、Turbo EliteまたはTurbo Tandemを用いてステント内再狭窄病変に対するレーザ照射を行う。</p> <p>Turbo Tandemを使う際には、Turbo Eliteにて2mm以上のパイロットチャネルを形成した後に使用する。レーザ後、バルーンカテーテルを用いて拡張する</p> <p>【PTA単独群】</p> <p>ガイドワイヤが真腔にあることを確認後、バルーンカテーテルを用いて標的治療部位内の拡張を行う</p>
選択基準 [抜粋]	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18～85 歳 ・ Rutherford1-4 の大腿膝窩動脈ニチノールステント狭窄/閉塞 (ISR) 患者 ・ 血管造影により 50%DS 以上の ISR (ABI<0.9、TBI<0.7) ・ 病変長 4cm 以上 (単一病変、びまん性病変) ステント端部から 3cm 以内の辺縁病変も含む ・ 対照血管径は 5.0mm-7.0mm ・ ガイドワイヤが対象血管の真腔にあること ・ 少なくとも 1 本の血管で one straight-line flow が認められること
除外基準 [抜粋]	<ul style="list-style-type: none"> ・ 血清クレアチニン 2.5mg/dL 以上、または血液透析加療 ・ アプローチルートや In-flow、対象病変の近位に 50%DS 以上の狭窄があり、事前に治療できないまたは治療後残存狭窄が 30%以上である症例 (近位病変は標的病変との間に 2cm 以上の healthy な部位が必要) ・ 標的部位やその近位部にグレード 4 または 5 の破断、内腔へのストラットの突出が確認される症例

主要評価項目	<p>1. 有効性主要評価項目 レーザ +PTA 群及び PTA 単独群における術後 6 か月の TLR 回避率の比較</p> <p>2. 安全性主要評価項目 レーザ+PTA 群及び PTA 単独群における術後 30 日の MAE 非発生率 [MAE : 全死亡、予期せぬ大切断、TLR]</p>
--------	--

【患者背景】

	レーザ+PTA (170)	PTA 単独 (82)	p-value
年齢 (平均)	68.5±9.8	67.8±10.3	0.60
男性比 (%)	62.7	61.7	0.89
高血圧 (%)	95.8	93.8	0.53
脂質異常 (%)	96.4	95.0	0.73
糖尿病 (%)	47.0	47.5	1.00
喫煙歴 (%)	85.0	91.3	0.23
虚血性心疾患 (%)	64.3	68.8	0.57
再ステント狭窄病変 (%)	32.7	30.0	0.77
CLI (重症虚血肢: %)	16.0	12.3	0.57
Rutherford 分類			
1	2.9	3.7	0.63
2	18.8	14.6	
3	62.4	68.3	
4	15.3	12.2	
5	0.6	0.0	
6	0.0	1.2	

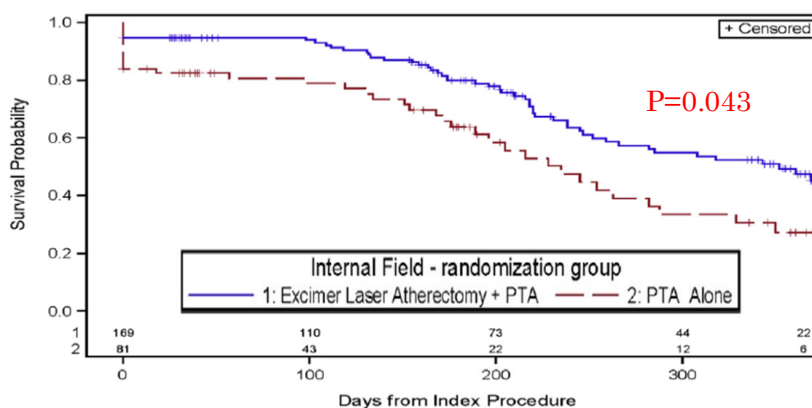
【病変背景】 Core Lab での評価

	レーザ+PTA (169)	PTA 単独 (81)	p-value
病変長 (mm)	193.4±120.5	118.9±118.3	0.78
%DS (%)	82.0±16.2	83.5±16.5	0.49
膝窩動脈に病変あり (%)	21.6	22.5	0.97
浅大腿病変に限定 (%)	78.4	77.5	
完全閉塞 (%)	31.7	35.0	0.37
TASC C/D (%)	58.9	54.7	0.57
石灰化病変 (中・高度) (%)	27.6	10.0	0.005
Run off 血管≥1 (%)	38.2	24.4	0.03
ステント・フラクチャー (%)			
なし	86.0	97.5	0.01
Type 1/2	11.0	2.5	
Type 3-4/5	3.0	0.0	

【結果】

1. 有効性主要評価項目 (術後 6 ヶ月 TLR 回避率)			
6 ヶ月 TLR 回避率	レーザ+PTA	PTA 単独	p-value
	123/157 (78.3%)	43/73 (58.9%)	p<0.005
2. 安全性主要評価項目 (術後 30 日の MAE 非発生率)			
30 日 MAE 回避率	レーザ+PTA	PTA 単独	p-value
	158/167 (94.6%)	61/77 (79.2%)	p<0.001
3. 手技成功率			
	レーザ+PTA	PTA 単独	p-value
手技成功率 (%)	92.9%	81.7%	0.009
PTA 後の血管解離率	8.8%	19.5%	0.011
Bailout Stenting	5.3%	11.0%	0.12
術後 %DS	22.0±9.3	25.6±11.0	0.01
残存狭窄>30%DS (%)	4.2	13.4	0.02

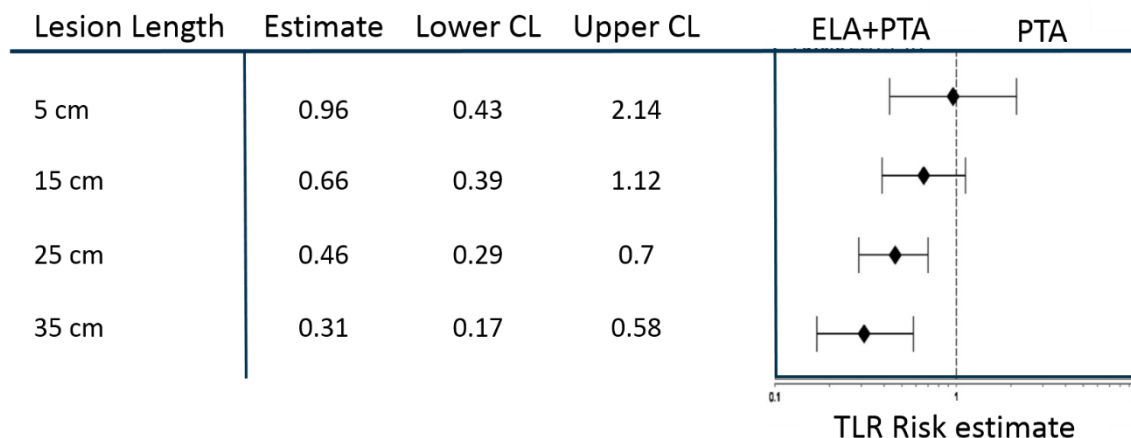
12 ヶ月 TLR 回避率



Cox 比例ハザード比 (患者・病変背景別-TLR Risk)

Variable	Estimate	Lower CL	Upper CL	P-value	ELA+PTA	PTA
Overall	0.48	0.31	0.74	0.001		
Age>70	0.47	0.23	0.95	0.04		
DM	0.65	0.34	1.26	0.20		
Prev. ISR	0.54	0.31	0.93	0.03		
RVD ≤ 5.5	0.52	0.33	0.82	0.005		
TASC D	0.42	0.2	0.91	0.03		
Occlusion	0.46	0.24	0.91	0.02		
>10cm	0.53	0.34	0.84	0.007		

Cox 比例ハザード比 (病変長別-TLR Risk)



【まとめ】

- ・ レーザ+PTA 治療は、PTA 単独治療に比して TLR リスクを 43%減少させる。
[HR0.57 ; CI 0.38-0.84 ; p=0.005]
- ・ レーザ+PTA 治療は、PTA 単独治療に比して Diffuse 病変の TLR リスクを減少させる
10cm 超で 47% [HR0.53;CI 0.34-0.84;p=0.007]、15cm 超で 49%減少[HR0.51;CI 0.32-0.81; p=0.004]。
- ・ レーザ+PTA 治療は、PTA 単独治療に比して TASC-C/D 病変の TLR リスクを 53%減少させる [HR0.47;CI 0.29-0.76; p=0.002]。
- ・ 急性期手技成功率は、PTA 単独治療 86.6%に比してレーザ+PTA 治療 95.3%と有意に高く、特に手技後の血管解離は 19.5%、8.8% (p=0.0115) と有意に低い。
結果として、術後 30 日 MAE 回避率は有意に高く、レーザ+PTA 治療の安全性が証明された。
- ・ レーザによる Lesion Preparation としての効果 (プラーク・ボリュームの減少や病変部性状の変化) により、プラーク・シフトを防ぎ、バルーンの拡張機能を最大限発揮させることで血管リコイルの影響を低減した可能性がある。
これらの作用により、結果として初期から中期の再治療が低減できると考えられる。
また安全性の面でも同様に、レーザによる内膜肥厚組織の除去が解離の発生を抑制しえたと推察する。

3. 治療対象症例の選択について

現在、EVTによるISR治療での最終デバイスはバルーンであることから、レーザ使用はあくまでも、バルーンの拡張機能を最大限生かす為に用いる、またはバルーン拡張の合併症を低減させる目的として使用すべきだと考えられる。

Laserを使用してもPTA単独治療と同等の成績と思われる病変に関しては、医療経済性も考慮し、あえてLaserを使用しないという選択も必要である。

* 大腿膝窩動脈のステント内再狭窄・再閉塞病変への血管内治療において、エキシマレーザカテーテルによる治療が適切と考えられる病変

以下の2つを全て満たすこと

- ・病変長が10cmを超えるステント内狭窄病変
- ・75%DS以上のステント内狭窄または閉塞病変

5. 使用医師基準および施設

[使用医師基準に関して]

使用医師基準として下記要件を満たす医師のみに使用を限定する。

- ・日本IVR学会専門医、日本心血管インターベンション治療学会認定医、日本血管外科学会認定血管内治療医のいずれかであること。
- ・本品の添付文書「【警告】使用方法3.」に記載している下記内容に準ずる。

本品は、血管形成術に十分な知識・経験を有する医師が、構造および使用方法に関する製品説明を受け、本品の有効性および安全性を十分理解した上で使用する。

[使用施設基準に関して]

- ・本品の添付文書「【警告】使用方法2.」に記載している内容に準じ、使用施設基準として下記要件を満たす医療機関のみに使用を限定する。
 - ・手術室または血管造影室にDSA装置が常設されている体制を有すること。
 - ・心臓血管外科専門医認定機構認定修練施設、日本心血管インターベンション治療学会認定研修施設・研修関連施設、IVR専門医修練施設

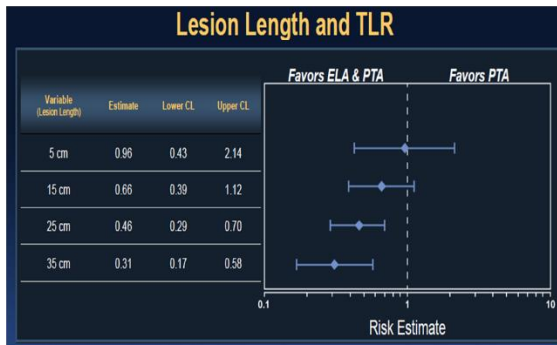
5. その他

今後、本邦で実施する本品の製造販売後調査の結果等を踏まえ、日本IVR学会、日本心血管インターベンション治療学会、日本血管外科学会の代表者で構成される「血管形成術用エキシマレーザカテーテル適正使用管理委員会」にて、適宜、本適正使用指針の内容等について再検討を実施する。

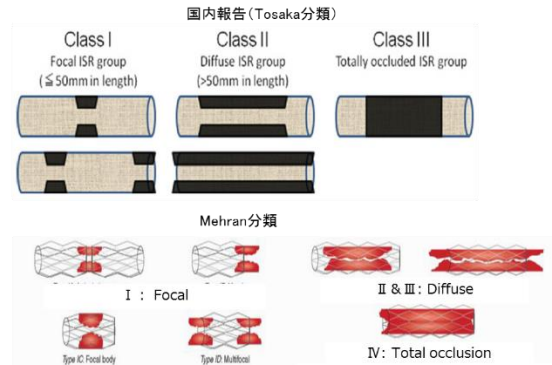
大腿膝窩動脈ステント内狭窄の病変特徴と治療成績

表 8.3.1.1-1: ステント内再狭窄パターン分布の比較

Tosaka 分類	国内報告	EXCITE-ISR	
Class I (限局的狭窄)	29% (39/133)	6% (15/246)	(Mehran 分類 ISR パターン I)
Class II (びまん的狭窄)	38% (50/133)	62% (152/246)	(Mehran 分類 ISR パターン II 及び III)
Class III (完全閉塞)	33% (44/133)	32% (79/246)	(Mehran 分類 ISR パターン IV)



Dippel et. Al. JACC Cardiovasc Interv. 2015 Jan;8(1):92-101



大腿膝窩動脈病変の Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC) II 分類

A 型病変	<ul style="list-style-type: none"> 単独狭窄 ≤ 10cm 長 単独閉塞 ≤ 5cm 長
B 型病変	<ul style="list-style-type: none"> 多発性病変 (狭窄/閉塞)、各 ≤ 5cm 膝下膝窩動脈を含まない ≤ 15cm の単独狭窄/閉塞 末梢バイパスへの血流を改善するための脛骨動脈に連続性を持たない単独/多発性病変 重度の石灰化閉塞 ≤ 5cm 長 膝窩動脈の単独狭窄
C 型病変	<ul style="list-style-type: none"> 重度の石灰化がある/ない、> 15cm 長の多発性狭窄/閉塞 2度のEVT後に治療を必要とする再発狭窄/閉塞
D 型病変	<ul style="list-style-type: none"> CFAまたはSFA (> 20cm、膝窩動脈含む) の慢性完全閉塞 膝窩動脈および近位3分枝血管の慢性完全閉塞