

薬食機発0529第1号
平成25年5月29日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課
医療機器審査管理室長
(公 印 省 略)

次世代医療機器評価指標の公表について

厚生労働省では、医療ニーズが高く実用可能性のある次世代医療機器について、審査時に用いる技術評価指標等をあらかじめ作成し、公表することにより、製品開発の効率化及び承認審査の迅速化を図る目的で、検討分野を選定して評価指標を検討してきたところです。

今般、自己 iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞、活動機能回復装置及び重症下肢虚血疾患治療用医療機器の評価を行うに当たって必要と考えられる資料、評価のポイント等を評価指標としてとりまとめましたので、下記に留意の上、製造販売承認申請に当たって参考とするよう、貴管内関係業者に対して周知いただきますよう御配慮願います。

なお、本通知の写しを独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長、日本医療機器産業連合会会長、米国医療機器・IVD工業会会長及び欧州ビジネス協会医療機器委員会委員長宛て送付することを申し添えます。

記

1. 評価指標とは、承認申請資料の収集やその審査の迅速化等の観点から、製品の評価において着目すべき事項（評価項目）を示すものである。評価指標は、法的な基準という位置付けではなく、技術開発の著しい次世代医療機器を対象として現時点で考えられる評価項目を示したものであり、製品の特性に応じて、評価指標に示すもの以外の評価が必要である場合や評価指標に示す評価項目のうち適用しなくてもよい項目があり得ることに留意すること。
2. 個々の製品の承認申請に当たって必要な資料・データを収集する際は、評価指標に示す事項についてあらかじめ検討するほか、可能な限り早期に独立行政法人医薬品医療機器総合機構の対面助言を活用することが望ましいこと。



自己 iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞に関する評価指標

1. はじめに

ヒト由来の人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) 又は人工多能性幹細胞様細胞 (iPS 様細胞) のうち、自己由来 iPS 細胞又は iPS 様細胞を加工した医薬品又は医療機器 (以下「ヒト (自己) iPS (様) 細胞加工医薬品等」という。) の品質及び安全性を確保するための基本的な技術要件は、平成 24 年 9 月 7 日付け薬食発 0907 第 4 号厚生労働省医薬食品局長通知「ヒト (自己) iPS (様) 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について」に定められているところである。

本評価指標は、ヒト (自己) iPS 細胞加工医薬品等のうち特に網膜色素上皮障害等の治療を目的として適用される医療機器について、上述の基本的な技術要件に加えて当該製品特有の留意すべき事項を示すものである。

2. 本評価指標の対象

本評価指標は、ヒト (自己) iPS 細胞加工医薬品等のうち特に網膜色素上皮障害等の治療を目的として適用される医療機器について、基本的な技術要件に加えて品質、有効性及び安全性の評価にあたって留意すべき事項を示すものである。

なお、開発する製品が医療機器に該当するか判断し難い場合は、必要に応じ、厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室に相談すること。

3. 本評価指標の位置づけ

本評価指標は、技術開発の著しいヒト (自己) iPS 細胞加工医薬品等のうち医療機器を対象とするものであることを勘案し、留意すべき事項を網羅的に示したのではなく、現時点で考えられる点について示している。よって、今後の更なる技術革新や知見の集積等を踏まえ改訂されるものであり、申請内容に関して拘束力を有するものではない。

製品の評価にあたっては、個別の製品の特性を十分理解した上で、科学的な合理性をもって柔軟に対応することが必要である。

なお、本評価指標の他、国内外のその他の関連ガイドラインを参考にすることも考慮すべきである。

4. 用語の定義

本評価指標における用語の定義は、平成 24 年 9 月 7 日付け薬食発 0907 第 4 号厚生労働省医薬食品局長通知「ヒト (自己) iPS (様) 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について」の定義による他、以下のとおりとする。

(1) 網膜色素上皮細胞：網膜 10 層の最外層。単層上皮細胞で、視細胞貪食や視物質

(レチナールなど) 再生能を持ち、血液網膜関門を構成する。加齢黄斑変性の主病巣。

- (2) 視細胞：網膜を構成する細胞の1つ。光受容体と言われ、光エネルギーを電気エネルギーに変換する。神経網膜の最外層に位置し、外節と呼ばれる先端部は、網膜色素上皮に恒常的に食食され、新しいものと入れ替わっている。
- (3) 食食能：網膜色素上皮細胞はマクロファージ等と同様に、異物（細菌や細胞の残骸など）を自身の細胞体内に取り込み消化する能力を持っている。正常状態では視細胞の先端を恒常的に取り込んでいる。
- (4) バリア機能：網膜色素上皮細胞では細胞間が接着構造で結合しており、物質が自由に移動できない構造となっている。この機能をバリア機能という。
- (5) 細胞シート：細胞が集合してシート状の形態を呈しているものをいう。
- (6) 網膜下移植：網膜下腔（感覚網膜と網膜色素上皮細胞の間）に意図的にスペースを作成し、組織や器具などを挿入する手術治療をいう。
- (7) 滲出性病巣：加齢黄斑変性で脈絡膜新生血管が生じた病態。網膜下に貯留した浸出液や新生血管組織により、網膜の構造が乱れ、急速に高度な視力低下を呈する。
- (8) 眼底検査：眼球の前方から瞳孔を通して眼底に光を入れ、倒像鏡・直像鏡・前置レンズなどを用いて網膜・脈絡膜の変化を観察する検査。
- (9) 造影検査：静脈内に蛍光物質（フルオレセイン）を投与したのち、蛍光専用のカメラで眼底を観察、撮影する検査。眼底の血行動態やバリア機能の評価、新生血管の検出ができる。
- (10) 網膜断層検査：OCT (optical coherence tomography) と呼ばれる、生体網膜を断層面で観察できる検査。脈絡膜新生血管、網膜剥離などの検出に優れる。
- (11) 網膜感度検査：網膜上に小さな光を投射し、一点一点の明るさを変化させることで被検者が見える範囲を調べる検査。マイクロペリメトリーや静的量的視野測定などがある。

5. 評価に当たって留意すべき事項

(1) 製品の品質管理

①網膜色素上皮細胞としての品質規格設定のための特性解析項目

a) 形状確認

位相差顕微鏡観察等により、網膜色素上皮細胞特有の細胞形態（例えば茶褐色の色素、多角形・敷石状細胞形態など）が観察されることを確認する。

b) 網膜色素上皮細胞に特徴的な遺伝子の発現確認

網膜色素上皮関連遺伝子（RPE65, CRALBP, MERTK, BEST1 など）が発現していることを確認する。

c) 純度確認

RPE65、ベストロフィン、PAX6などの複数抗体を用いた免疫染色により判断する。あるいは関連遺伝子を確認して純化培養をしたもので、特徴的な形態をもつ細胞ではほぼ色素含有細胞は網膜色素上皮と考えられるため、画像処理などで客観的に数値化して有色素細胞数を判定し純度の確認を行うこともできる。

d) 未分化細胞が混在していないことの確認

未分化細胞の混在については、文献的には、未分化マーカーの免疫染色(Oct3/4, Sox2, TRA-1-60)によるフローサイトメトリーによる解析、定量 RT(Reverse Transcription)-PCR によるマーカー遺伝子の定量 (one step 45 サイクル定量等による OCT3/4, Nanog, Lin28 などの遺伝子発現量の評価) などが報告されている。この中で特に Lin28 の遺伝子定量解析は、未分化細胞に対する特異性が高くかつ高感度であり、一般的に評価方法として代表的に用いることができる(参考資料1)。

なお、iPS 未分化細胞の混在と造腫瘍性については必ずしも相関しないものであり、造腫瘍性試験に関しては非臨床試験の項目を参照のこと。

e) 機能評価

治療用途に整合性のある網膜色素上皮細胞としての機能特性をもつことを、製造工程中に確認する。一般的な検査としては例えば以下のようなものがある。

- ・ 貪食能 (蛍光ラベルを行った視細胞外節や蛍光ビーズなどを培養液に添加して細胞へのとりこみ状態をフローサイトメトリー等を用いて評価する)
- ・ 増殖因子分泌能 (VEGF (vascular endothelial growth factor), PEDF (Pigment epithelium-derived factor) などの分泌量を ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)で測定する)

②網膜色素上皮細胞シートとしての品質規格設定のための特性解析項目

網膜色素上皮細胞シートとしての特性を解析する場合は、以下のように形状確認、力学的適合性、機能特性について評価を行い、シート作製方法としての製造工程の妥当性についても明らかにしておく。

- a) 形状確認として、シートの組織切片の作製、または共焦点顕微鏡での3次元観察等により、細胞がシートを形成していることを確認する。
- b) 力学的適合性として、剥離、移植片としての準備まで行い、細胞シートとしての破損の有無などを確認する。
- c) 機能特性(バリア機能)評価として、免疫染色(ZO-1染色)などバリア機能との相関が報告されている適切なマーカーの発現解析、または経上皮電気抵抗値(TEER; Trans Epithelial Electrical Resistance)の計測等を行う。

(2) 非臨床試験

①造腫瘍性試験

製造工程の妥当性の検証として、同じ方法で作製した同じ品質基準を満たす最終

製品について可能であれば別個体より得られた3ライン以上を用い、免疫不全動物を利用した検出感度が既知の試験系を用いて一定数以上の局所（網膜下あるいは皮下）における造腫瘍性の評価を行うことが有用である。必要に応じ、科学的妥当性があると考えられる場合は軟寒天培地法や核型分析などで総合的に解析する。ただし、これらの造腫瘍性の検討に関しては、今後の臨床応用でのデータの蓄積に応じ見直しが必要となる可能性もある。

なお、造腫瘍性試験を含む非臨床安全性に関する一般的な考え方として、最終製品の安全性と原材料（iPS細胞）の安全性は原則区別されるものである。自己iPS細胞などに由来する網膜色素上皮細胞の非臨床試験全般について、網膜色素上皮細胞は機能的に成熟したものをを用いるため、この評価指標に示す網膜色素上皮細胞の評価に当たって留意すべき事項に対し十分な検討がなされ特性が明らかにされている場合には、個体やライン、製造方法の軽微な変更に関わらず、非臨床安全性において最終製品を同等とみなせる可能性がある。

②効力又は性能を裏付ける試験

網膜色素上皮移植については、ほぼ機能的に成熟した状態の細胞を移植することになるので、原則、RCSラット（Royal College of Surgeons rat）など網膜色素上皮機能不全動物モデル網膜下に移植を行い、網膜色素上皮細胞としての網膜保護効果を確認する。

③その他

シート挿入などで特別な手技を必要とする場合、手技的な安全性の確認、及びその手技を用いての移植後の局所における短期間での反応など、臨床応用において必要かつ科学的に妥当と思われる項目については、中、大型動物での確認を行う事が望ましい。

(3) 臨床試験（治験）

①適応

網膜色素上皮等の障害のある疾患

加齢黄斑変性、変性近視、スターガルト、外傷、網膜色素変性、など。

②全身モニタリング項目

移植後に眼以外に腫瘍が発見された時にそれが移植細胞に由来するものかどうか判断するために、術前に、必要と思われる悪性腫瘍の全身的なスクリーニングを行っておく事が望ましい。移植手術後妥当と思われる期間を設定し腫瘍発生などに注意する。

③移植治療の評価方法

本評価指標で対象とする疾患において、治療効果の評価項目としては、主に以下のa)及びb)に示す解剖学的評価及び視機能評価の2種類がある。どちらをどのタイミングで評価項目として用いるかについては、対象疾患と治療内容により妥当

なものを検討する。対照（コントロール）については、従来の治療（加齢黄斑変性における抗 VEGF 療法など）で効果が十分に得られない症例を対象とする場合、既存治療の効果を問わず一定基準の症例を対象とする場合等、それぞれの研究デザインに応じて、過去に報告されている治療成績及びその対照群などの中から比較に適切と思われる群と比較するのが妥当と思われる。また遺伝性変性疾患などで両眼がほぼ同様に進行するものについては反対眼を対照とするのが妥当と思われる。

以下、評価項目についての眼科該当専門領域での現在の流れをまとめるが、眼科領域における検査法の進歩は著しく、随時それぞれの試験に妥当、適切と思われる評価方法を用いるのが望ましい。

a) 解剖学的評価

眼底検査及び画像診断（造影検査、網膜光干渉断層像検査など）など。

近年の眼科検査において画像診断手法の進歩は著しく、例えば網膜光干渉断層像検査（OCT）は眼底の詳細な断層イメージを非侵襲的かつ高解像度で観察できるため、加齢黄斑変性のような滲出性病巣の活動性の有無、またドライタイプも含めて、治療後の実際の視細胞の定量的な残存状態など、網膜の保護効果を客観的、経時的に評価するにあたり、非常に有用かつ信頼性のある検査法の一つである。従って、移植細胞の生着、効果を判定する上で、OCT のような画像診断法を用いるのは評価法として最も妥当である。また安全性の評価についても、拒絶反応、腫瘍形成を含め、造影検査、及び OCT から判断するのがもっとも感度もよく妥当である。

b) 視機能検査

視力、網膜感度、視野検査、電気生理学的検査など。

黄斑部の色素上皮障害及びそこから派生する滲出性加齢黄斑変性にみられるような脈絡膜新生血管等の滲出性の病態発生は、それらが原因となって、徐々に上にある黄斑部の視細胞の変性を進行させる。視機能はこの視細胞の状態に依存するものであり、移植治療の主目的は、これらの疾患においては発症後不可避である黄斑部の視機能障害（視力低下）をなるべく早い時期に食い止めて、健全な色素上皮を黄斑部に補うことにより、残された視細胞機能を保護することである。基本的に失われた視細胞についてはそれを回復することは現状では不可能であり、本治療の目的とはならない。

視機能の代表としては中心視力というものが一般に用いられるが、これは厳密には中心部の健全な視細胞の残存位置に影響をうける。つまり一般的にはより中心部に近い視細胞が残存しているほど視力は良好となるが、加齢黄斑変性などでは同心円状に均一に視細胞が失われていく訳ではなく、ある意味で無作為、無秩序に失われる。そのため、黄斑部エリア内での視細胞残存範囲と視力とは必ずしも相関せず、また主観的な視機能の捉え方にもいづれに重点があるかは

個人差がある。(主観的には、「視力検査で数字はでるけれども見えている気がしない」又は、「視力は数値としては低いが案外不自由がない」といった解離が実際に生ずる。)

疾患早期に治療するほど、より中心部に近い視細胞がより多く保護され、一般的には良好な視力が維持される。

一方進行期に治療すると、既に中心部の視細胞は失われているため、視力の改善は望めないが、更にその周辺の視細胞が保護できれば、中心暗点(真ん中の見えない部分)の減少、といった改善が得られる。

従って、視機能の評価するにあたっては、対象疾患の進行時期に応じて、視力のみでの判定が不適切と思われる場合は、視力に加えて網膜感度の検査または中心視野など、黄斑部内のさらに局所での反応性、範囲に関する指標を含めて総合的に判断するのが望ましい。

対象疾患によっては局所解析が可能であれば電気生理学的検査なども客観的視機能検査として良い指標となる。

また、両眼性の患者において、視力優位眼に治療を行う場合は、QOL (quality of life) 試験として NEI VFQ-25 なども、視機能評価の一つの指標となりうる(参考資料 2)。

6. 参考資料

1. Kuroda T, Yasuda S, Kusakawa S, Hirata N, Kanda Y, Suzuki K, Takahashi M, Nishikawa S, Kawamata S, Sato Y. Highly sensitive in vitro methods for detection of residual undifferentiated cells in retinal pigment epithelial cells derived from human iPS cells. PLoS One. 2012;7(5):e37342.
2. Orr P, Rentz AM, Marfolis MK, Revicki DA, Dolan CM, Colman S, Fine JT, Bressler NM. Validation of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) in age related macular degeneration. Invest. Ophthalmol. Vis Sci. 2011; 52:3354-3359.

活動機能回復装置に関する評価指標

1. はじめに

ロボット機器をリハビリテーション分野における活動機能回復に用いる試みは世界中で行われている。我が国の得意分野であるこうしたロボット技術が実用化され、広く普及して人々に恩恵を与えるためには、新規技術面の研究成果にとどまらず、装置としての安全性と臨床医学的有効性も併せて評価されなければならない。

リハビリテーション分野における活動機能回復をめざした装置導入の狙いは、装置の作業理論に基づきながら、従来、セラピストの訓練された感覚に依存していた活動機能に関する知識を定量的な情報とすること、また、その情報に基づいて装置の定量的な出力を実現することにより、リハビリテーションの再現性・正確性を高め効率化を図るとともに、セラピストら医療従事者への負荷を低減することにある。

本評価指標は、活動機能回復装置について安全性と有効性を科学的根拠に基づいて適正かつ迅速に評価するために留意すべき事項を示すものである。

2. 本評価指標の対象

本評価指標は、疾患により低下した活動機能を回復させるハードウェアとソフトウェアを含んだ活動機能回復装置に適用されるものである。先行している神経機能修飾装置に関する評価指標（平成22年12月15日付け薬食機発1215第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知別添2）と関連はあるが、本評価指標の対象は周辺環境及び自身のセンシングをもとにアクチュエータを介して運動出力をもたらすものとし、最終的に四肢体幹の運動制御を中心に活動機能改善を期待するものとする。

本評価指標における活動機能回復装置とは、基礎的な作業理論を組み立て、活動情報データの定量化を行うもので、身体・認知機能及び身体構造の回復そのものを目的とするだけでなく、最終的に生活の活動、社会への参加を支援し、生活機能を向上させるために、病院・施設・在宅など生活空間で使用する装置等を指す。

開発する活動機能回復装置が医療機器に該当するか判断し難い場合は、必要に応じ厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室に相談すること。

3. 本評価指標の位置づけ

本評価指標は、技術開発の著しい医療機器を対象とするものであることを勘案し、留意すべき事項を網羅的に示したのではなく、現時点で考えられる点について示している。よって、今後の更なる技術革新や知見の集積等を踏まえ改訂されるものであり、申請内容に関して拘束力を有するものではない。製品の評価にあたっては、個別の製品の特性を十分理解した上で、科学的な合理性をもって柔軟に対応することが必要である。なお、本評価指標の他、国内外のその他の関連ガイドラインを参考にすることも考慮すべきである。

4. 評価に当たって留意すべき事項

(1) 基本的事項

- ① 開発の経緯、品目の仕様、国内外での使用状況、設計開発と装置の原理、性能と効果に関する作用機序、意図する使用方法等（機能及び能力を含む）を明確に示すこと。

- ② 装置の設置場所、運用等を踏まえたリスクアセスメントを行い、以下の項目を参考に、適切な留意事項等を設定すること。

(ア)設置

- ・質量
- ・寸法
- ・装置の転倒防止対策
- ・身体への接触部位に対する負荷（圧迫、ずれ、やけど等）

(イ)装置の騒音、振動

(ウ)保守点検の必要性とその内容

(エ)トレーニングプログラムの必要性とその内容

(オ)電源、駆動装置の安全対策(予備電源装置の要否、駆動制御装置にかかる負担、連続駆動可能時間、患者への装着に要する時間等)

(カ)周辺環境対策（電磁波、温度等）

(キ)使用環境（病院、施設、在宅等）

(2)非臨床試験

以下に示す各事項等を通して、装置の性能及び安全性の評価を適切に行うこと。

① 性能に関する評価

以下の各事項中、該当する項目について、それぞれ具体的なデータをもって明らかにすること。

(ア)可動部分の性能

- ・駆動方式（アクティブシステム、パッシブシステム等）
- ・制御方式（力制御、位置制御、インピーダンス制御、コンプライアンス制御、提示制御等）
- ・バックドライブ性（把持部／アクチュエータ間の駆動力伝達機構等）
- ・動作精度（位置・空間的な精度、時間的な精度（時間遅れを含む）、再現性、バリデーション方法等）
- ・センサー（位置、角度及び生体信号等）の構造と機能
- ・精度の妥当性（適応症例に要求される動作精度との相関性等）
- ・動作距離、速度
- ・アクチュエータ等の出力（上限を含む）
- ・運動の自由度
- ・空間的配置（他機器、使用者、患者との干渉等）

(イ)装置の動作状況の表示

(ウ)耐久性（腐食対策、発熱対策等を含む）

(エ)ソフトウェアのライフサイクル管理

(オ)自己診断機能（上述の動作精度のバリデーションを含む）

② 安全性・品質に関する評価

次の設計管理に該当する事項を必要に応じて適用すること。

(ア) 一般的要求事項

- ・電気的安全性
- ・機械的安全性
- ・生物学的安全性
- ・品質マネジメント
- ・リスクマネジメント

(イ) 仕様(駆動装置を含む)

- ・設計要求事項(ユーザ、規格、規制、標準)
- ・インプット及びアウトプット(種類、方法、手段等)
- ・ユーザビリティ
- ・起動、中断及び終了

(ウ) 開発・設計計画

- ・開発プロセス(リスクアセスメントを含む)

(エ) 文書化

- ・ユーザ向け文書(機器の作用機序、操作及び保守マニュアル等)

(オ) 安全機構・制御の種類、構造及び妥当性

- ・アラーム(種類、表示等)(参考: IEC60601-1-8等)
- ・非常停止対策(参考: ISO10218-1、ISO13850、JIS T2304等)
- ・非常停止装置及びその構造
- ・非常停止する条件(ユーザの意に反する誤動作、安全機構作動時等)
- ・非常停止中の状態
- ・停止中の患者及び医療従事者への安全性の確保(装置姿勢保持等)
- ・非常停止後装置の再稼働の容易性
- ・誤動作予防対策(ユーザーインターフェイス)
- ・患者又は医療従事者の転倒又は転落・落下防止対策
- ・フェイルセーフ
- ・フールプルーフ

(カ) ソフトウェア制御の頑健性

(キ) 装置固有のリスクマネジメント

- ・正常であるが、思いがけない動作
- ・使用環境下での人間、動物、その他の予期しない動き
- ・予期しない走行面の状態(Mobile robot等)
- ・扱う対象物の不確実性(Mobile servant robot等)
- ・人間の解剖学的構造及びその多様性に対する適合(Physical assistant robot等)
- ・その他、必要な項目

(3) 臨床試験(治験) (参考: 平成20年8月4日付け薬食機発第0804001号)

① 治験の要否について

医療機器の臨床的な有効性及び安全性が性能試験等の非臨床試験成績又は既存の文献等のみによっては評価できない場合に臨床試験(治験)の実施が必要となり、臨床試験成

績に関する資料の提出が求められる。また、その使用目的、性能、構造等が既存の医療機器と明らかに異なる場合については、原則として臨床試験の試験成績に関する資料の提出が必要である。

②有効性及び安全性の評価

非臨床試験において、装置の性能、安全性及び品質が十分に確認された製品を対象として治験を実施すること。

治験を行う場合においては、対象とする活動機能の回復又は支援が十分期待されることを示すと共に、以下の項目に留意して実施計画を立案し、装置の有効性と安全性を評価すること。予想される使用環境にも配慮すること。

(ア) 活動機能回復装置の特性

- 1) 何らかの医療介入技術が有効性を持つことを示すためには、介入群のほかに比較対照群が必要である。対照群を設定できない場合は、ある疾病の罹患後の自然経過を知ることが必要であり、その予想される経過が改善されることで有効性を評価して良い。また、パイロットスタディを検討しても良い。
- 2) 運動機能の評価は、運動動作パターンを定性的又は定量的に評価する方法や運動動作を遂行する時間等を定量的に評価する方法を用いる。介入前後の定量的評価は改善の指標等に有用である。評価尺度は、一定の感受性、再現性、計測に際しての妥当性等の検証が行われなければならない。
- 3) 上肢運動機能検査として、簡易上肢運動機能検査 (simple test for evaluating hand function: STEF)、上肢機能評価 (manual function test: MFT)、Fugl-Meyer Assessment (FMA)、Wolf Motor Function Test (WMFT) 等がある。バランスの機能検査として、functional reach test (FRT)、重心動揺、timed up and go test (TUG)、バーグバランス尺度 (Berg Balance Scale: BBS) 等がある。歩行能力の検査として、10 m 最大歩行速度、6分間歩行テスト、physiological cost index 等がある。また、表面筋電図や三次元動作解析装置等を使用し、介入前後の比較を行うこともある。
- 4) 介入の前後で、患者の日常生活動作 (activities of daily living: ADL) の変化も加味することが大切である。機能評価としては、Barthel Index や機能的自立度評価表 (function independence measure: FIM) 等を用いる。また、介入により QOL (quality of life) が改善するかどうかを EuroQol (EQ-5D)、SF-36、visual analog scale (VAS) 等で評価することも重要である。

(イ) 医療従事者の負担の軽減の評価

活動機能回復装置の有効性評価に際しては、本来の機器自体の有用性を立証する立場のほかに、リハビリテーションにおけるセラピストら医療従事者の負担軽減につながる立場もある。装着等に要する時間的問題を検討すると共に、活動機能回復装置を使用することにより、医療従事者のみでは不十分な訓練を提供でき、それが動作や活動の改善にどのようにつながっていくかを明確に示さなければならない。

また、活動機能回復装置の導入により軽減される医療従事者の労力を明確に示すと共に、介入によるQOLの改善状況をEQ-5D、SF-36、VAS等で評価することも重要である。

③ 治験の症例数

臨床試験（治験）を実施する場合の症例数は、臨床試験の目的や主要評価項目等を踏まえ、科学的根拠に基づき、当該医療機器の有効性、安全性の評価に適切な症例数とする。希少疾病用医療機器等、適応疾患の症例自体が少ない等の事情がある場合には、事情を勘案して妥当な治験計画をたて、評価可能で実施可能な症例数を検討すること。

なお、比較対照をおく場合に当たっては、統計学的に症例数を設定する必要があることに留意すること。

また、信頼できる海外データを承認申請の添付資料として使用できることがあるが、それのみで臨床評価を行うことができるかどうかについては十分に検討すること。

④ 評価期間

治験を実施する場合は、対象者の特徴に応じて適切な時期に評価を行うこと。治験期間後も長期に渡って使用する場合には、市販後調査の実施を検討すること。

重症下肢虚血疾患治療用医療機器の臨床評価に関する評価指標

1. はじめに

下肢閉塞性動脈硬化症における下肢の予後は総じて良好であるが、一旦重症虚血肢に陥ると予後は不良であり高率に下肢切断に至る。この重症虚血肢は高齢化、透析患者の増加、糖尿病の増加に伴って経年的に増加してきており、臨床における重要性は急速に高まっている。下肢切断は生活の質に影響するのみでなく、その後の予後も不良であるため救肢は国民医療、国民の生活の質向上に大きく貢献すると考えられる。本疾患において救肢のためには血行再建が重要な役割を担うが、自家静脈を用いた外科バイパス術が gold standard の血行再建術である。しかし、カテーテル治療により良好な成績が得られることが相次いで報告され、血行再建術として血管内カテーテル治療は外科バイパス手術の代替の治療法になりえると考えられるようになった。しかし、本治療では血管の長期開存性が低率であり、創傷治癒に至る過程で複数回の治療を要することが少なくない。また、本治療では創傷治癒が遷延化する可能性がある。このため血管開存性向上を目指す医療機器は下肢救肢率の向上、潰瘍治癒期間の短縮につながると考えられる。現在、これら開存性向上につながる可能性を有する医療機器の臨床応用には高いニーズがあり、多くの研究開発が進められている。このような医療機器により高い有効性が得られれば、患者のみならず医療経済上においても有益と考えられる。

本疾患の治療に用いる医療機器の有効性評価においては、本疾患が生命、下肢ともに予後が不良であること、血管病変は多枝、多部位血管病変を特徴としていること、重症虚血肢に伴う下肢潰瘍は均一でなく、血行再建後も創傷治癒は一律でないことが問題点として挙げられる。このため、治療用医療機器の有効性評価は複雑であり、正確な評価は困難を極める。

本評価指標においては、臨床的必要性が高い重症虚血肢の血行再建用医療機器について、有効性、安全性評価に関する必要事項及び臨床試験に際して留意すべき事項を定めた。

2. 本評価指標の対象

本評価指標は、下肢閉塞性動脈硬化症による重症虚血肢に対する血行再建治療のための医療機器を対象とする。従って、重症虚血肢に対する薬物治療、創傷治癒促進のための医療機器は対象としない。血管新生療法の際に用いられる医療機器は広義には含まれるが、下肢動脈血管に直接介入する医療機器ではないため対象には該当しない。しかし、対象の選択、創傷治癒評価の観点において本評価指標は参考になりえると考えられる。開発する医療機器が本評価指標の対象に該当するか判断が難しい場合には、必要に応じ、厚生労働省医

薬食品局審査管理課医療機器審査管理室に相談すること。

3. 本評価指標の位置づけ

本評価指標は、現時点で重要と考えられる事項を示したものである。今後の技術革新や知見の集積などを踏まえて改訂されるべきものであり、申請内容に対して拘束力を持つものではない。本評価指標が対象とする医療機器の評価にあたっては、個別の製品の特性を十分理解した上で、科学的な合理性を背景にして、柔軟に対応する必要がある。なお、国際共同治験において、本評価指標以外の方法で臨床試験を実施する場合には、当該臨床試験の試験成績が我が国の医療実態に適用し得るものであるかどうか、早い段階から独立行政法人医薬品医療機器総合機構の薬事戦略相談又は対面助言を利用して、確認しておくことが望ましい。

4. 重症虚血肢の評価

本疾患の患者背景、病変背景は多様であり、治療に用いる医療機器の評価において治療対象の決定には本疾患の予後、治療成績を規定する要因が勘案されるべきである。これら要因は患者背景因子、血管因子、創傷因子の3つに大別される。

(1) 患者背景の評価

血行再建の成否にかかわらず予後が不良である下記の患者群は治験の対象として相応しくない。

- 1) 重症心不全：心機能の低下は左室駆出率、BNP または NT pro-BNP 測定値、心不全による入院歴、NYHA class などにより評価される。なお、重症心不全の定義及び評価方法については考慮が必要である。
- 2) 重症虚血性心疾患合併：虚血性心疾患を高率に合併し、予後を規定する要因であるため既知の心疾患がない場合も術前に重症虚血性心疾患合併の有無を評価することが望ましい。
- 3) 重症感染症：全身感染徴候高度例、創部の炎症高度例はともに予後不良の徴候である。感染の評価に関しては CRP カットオフ値など考慮を要する。
- 4) Rutherford クラス 6：広範囲組織欠損は創傷治癒に時間を要し、集学的に可能な治療を全て試みる可能性が高いため治療用医療機器の評価に適さない。
- 5) 踵部潰瘍例：創傷治癒が他の部位に比し遅く、同一の評価が困難である。
- 6) 多発性潰瘍形成例：多発性潰瘍形成例では個々の創傷の大きさの上限を決めることが望ましい。創部が大きいと創傷治癒に時間を要するため創傷治癒評価による

有効性評価には適さない。

- 7) ステロイド内服例：創傷治癒の遷延化および易感染性に関係するため適さない。
- 8) 低 albumin (3.0g/dl 未満)：創傷治癒が遷延する要因であり、患者背景が不良であることを示唆する因子である。
- 9) 低 BMI (18 未満)：長期間の低栄養が示唆され、予後不良を示唆する指標である。
- 10) ADL の低い症例：生命予後が不良であり、治療効果も予測困難である。
- 11) なんらかの客観的血流評価機器により下肢血流が十分に評価され、下肢虚血が原因とは考え難い症例。
- 12) 血管炎など動脈硬化症以外の原疾患：原疾患が異なるため、治療用医療機器の有効性評価に適さない。

その他、患者背景について、以下の点も考慮すること。

- 1) 年齢：予後を規定する要因である。
- 2) Rutherford クラス 4 の症例においては血行力学的評価により虚血が証明されることが必須となる。
- 3) 透析症例（血液透析及び腹膜透析）は生命、下肢ともに予後を規定する要因と報告されているが、本邦において重症虚血肢に対する血管内治療症例のおよそ半数が透析例であること、本邦における透析例の予後は諸外国よりも良好であることを考慮すると、透析という事象のみで対象から削除することは望ましくないと判断する。むしろ上記のリスクを有さない透析例を加えて検討することが望ましい。

(2) 対象血管の決定

重症虚血肢は多血管領域、多病変を特徴とするため責任病変の同定をいかに行うかが重要である。とくに、膝下の血管病変に対する介入試験では、治療血管と創傷との関係が明白と考えられる症例の選択が重要であり、以下の症例は評価対象として妥当と考えられる。

- 1) 大腿動脈、腸骨動脈との複合病変の場合は in flow に相当する病変の治療が先行して実施されていること。
- 2) 直接、間接を問わず angiosome のコンセプトに基づいた血管内治療が実施された症例。
- 3) 治療後創部への血流 (blush 獲得) が確認された症例。
- 4) 創傷のない Rutherford クラス 4 の症例においては治療と症状の関係を明白にするため単一血管病変拡張例に限定する。

かかる症例の治療用医療機器の使用について

- 1) 上記の基準を満たしていることを確認した上で、治療用医療機器を使用する対象血管を決定する
- 2) Rutherford クラス 5 の症例では複数血管の治療を可能とするが、治療用医療機器は最も救肢に重要と考えられる血管病変に限定する。あわせて患肢としての評価も行う
- 3) 同一血管内の複数病変は同一医療機器での治療が望ましい。

(3) 創傷の評価方法について

創傷の評価では、大きさ、深さ、感染、壊死組織、肉芽組織の 5 点の評価が重要である。

1) 大きさの評価

- ・デジタルカメラによる写真撮影をおこない最大径×その直角をなす角度の長さで評価する。
- ・ビジトラック等を使用したトレースによる面積評価も考慮されるべき方法である。

2) 深さの評価

- ・真皮に至る、皮下に至る、筋肉・腱に至る、骨・関節露出、不明に分類される。

3) 感染の評価

- ・デジタルカメラによる写真撮影により発赤や腫脹の観察を行う。併せて、末梢血検査 (CRP、白血球数)、単純 X 線写真による骨破壊像、MRI による骨髄炎の存在を確認する。なお、MRI 撮像は血行再建術後に実施し、骨髄炎の存在を評価する。

5. 治療用医療機器の有効性の評価

治療用医療機器の有効性評価は、臨床的評価、血管病変に対する評価、創傷治癒の評価からなる。

血管病変に対する評価はいずれの Rutherford クラスにおいても可能であるが、創傷評価は Rutherford クラス 4 では不可能である。このため Rutherford クラス 4, 5 に対する有効性を同一の評価基準で判定することは困難である。下肢切断回避率や下肢切断回避生存率といった旧来の評価指標では、血流改善が不十分で創傷治癒は得ていないが評価の時点で切断を回避した場合や、下肢切断に至る前に死亡した場合などは下肢切断回避と判断される。従って、血流改善を目的とした治療用医療機器の評価においては、その直接的効果を判定する血管の開存性、創傷治癒の評価が評価項目として妥当であると考えられることから、これらの点も考慮して臨床評価を実施すべきであろう。

(1) 臨床的評価

臨床的成功：Rutherford クラス 3 以下に改善し、症候が設定された評価日まで維持されていることを臨床的成功と定義する。Rutherford クラス 4 では疼痛の評価を要するが、現在客観性を有する評価方法はない。このため、血流改善の維持を伴った疼痛改善を評価することが妥当であろう。なお、これらの臨床的評価は 1、3、6 か月に実施する。

(2) 血管病変の評価

1) 初期治療効果の評価

- ・血管造影における残存狭窄度、造影遅延の有無、及び血管合併症の有無（血管穿孔、末梢塞栓、血流遅延を伴う動脈解離）
- ・30 日以内の院内合併症（全死亡、心筋梗塞、脳卒中、計画外の下肢切断、出血性合併症など）

2) 遠隔期有効性の評価

- ・血行再建治療前に計画されていない下肢切断の有無
- ・下記の基準に基づく臨床的必要性に基づいた再血行再建の実施の有無
 - ① 客観的血流評価機器で血流低下が認められる創傷治癒遅延に対する血行再建
 - ② 創傷治癒遅延を伴い、定量的血管像造影で 70%以上の高度狭窄、閉塞の存在
- ・創傷治癒期間（創傷治癒の項目参照）
- ・開存性評価としては血管造影が最適である。このためサブスタディとして血管造影による追跡評価を推奨する。なお、血管造影による評価は 6 か月の臨床的評価を実施した後に実施されるべきである。
- ・現状エビデンスとしては十分といえないが客観的血流評価機器による評価は開存性評価の代替となりえる可能性を有する。客観的血流評価機器は経過中連続して評価することが望ましい。

(3) 創傷治癒有効性評価

創傷治癒は独立した第三者が行うことを基本とし、下記 2 つの主要評価指標の達成期間を評価する。なお、創傷評価のための写真撮影は 2 週毎に行う。

1) 評価開始時点の設定について

下記の 2 点を創傷治癒評価の起点とする。

- ① 局所処置を要さない場合は、血行再建施行日

② 局所創傷手術が可能とされた症例においては、デブリードマン、計画された小切断施行後。

2) 主要評価指標

① 上皮化：完全上皮化を示す。即ち実際に手術を施行し、抜糸され滲出液がなく、皮膚欠損もなくなった状態とする。

② 肉芽形成：植皮術または縫縮術、断端形成術、皮弁術で創が閉鎖可能と評価した時期を評価する。壊死組織がなく肉芽形成が80%以上、感染が制御された状態とする。

3) その他、創傷治癒評価方法

血管内治療後1、3、6か月に実施し、下記指標を評価する。

① 創傷の面積縮小率

② 計画された切断レベルでの最終治癒率

6. 安全性の評価について

安全性評価は有害事象評価によって行われる。なお、周術期有害事象は、治療用医療機器に起因するものと手技に関連するものに大別される。

(1) 設定された評価期間における有害事象

1) 死亡率

2) 下肢切断率

3) 主要心血管事故（死亡、心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症、心不全）

4) 主要下肢事故（予定されていない下肢切断または外科バイパス術への移行）

(2) 手技に関連するもの（術後30日間における評価項目の発生）

1) 周術期死亡

2) 周術期主要下肢事故：予定されていない下肢切断または外科バイパス術への移行

3) 周術期心血管事故（死亡、心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症、心不全）

4) 血管合併症（穿孔、末梢塞栓、血流の悪化を伴う解離、急性血管閉塞など）

5) 穿刺部合併症（輸血を要する血腫、仮性動脈瘤、動静脈瘻など）

(3) 治療用医療機器に起因するもの

1) 治療用医療機器固有の合併症

2) その他