

令和6年度
次世代医療機器・再生医療等製品
評価指標作成事業

包括の高度慢性下肢虚血用医療機器
審査WG報告書

令和7年3月

審査WG座長 中村 正人

東邦大学 医学部

目 次

I	はしがき.....	1
II	WG 委員等名簿.....	3
III	包括的高度慢性下肢虚血治療用医療機器の臨床評価に関する評価指標（案）.....	7
IV	合同検討会報告資料.....	19
V	令和6年度 WG 会議議事概要.....	21

I はしがき

はしがき

疾病構造の変化によって新たな医療技術の誕生があり進歩が加速されてきた。なかでも、低侵襲治療を特徴とするカテーテルベースの治療手技の進化が目覚ましい。高齢化と相まって低侵襲治療のニーズは増大してきており今後もこの傾向に変わりはないものと考えられる。

世界的に包括的高度慢性下肢虚血（CLTI: chronic limb-threatening ischemia）は大きな感心が寄せられており、様々なデバイスの有効性検証が行われてきたが、想定した成果が得られていない。医療機器の性能にも限界があったのであろうが、患者背景、病変、病態が多様であり、医療機器の有効性と臨床的アウトカムが直結しないことも大きな要因となっているのであろう。治験の実施において、これら内在するリスクを軽減するために多くの交絡因子を除外すると実臨床からは大きく解離したものとなる。登録に時間を要するばかりでなく、現場では使えない医療機器の開発になることも想定される。このように相反する状況が存在することは産官学で共有されており、これまでの評価指標の限界であった。今回、新たに作成された評価指標は、臨床の現場を考慮し、交絡因子に対する考え方を示したものである。社会福祉、国民の生活の質向上の観点からも救肢は重要な課題として重要性は増大するものと考えられ、新たな技術や医療機器の有効性・安全性を判断する評価指標も時代とともに変更されて行くべきものであろう。この指標が現場のニーズに沿った医療機器の開発、臨床導入の道標となることを期待している。

審査WG座長（東邦大学医学部循環器疾患低侵襲治療学 教授）

中村 正人

Ⅱ WG 委員等名簿

包括の高度慢性下肢虚血用医療機器審査 WG 委員等名簿（敬称略）

座長

中村 正人 東邦大学 医学部 循環器疾患低侵襲治療学講座 教授
(日本循環器学会推薦)

委員（五十音順）

東 信良 旭川医科大学 外科学講座 血管・呼吸・腫瘍病態外科学分野 教授
(日本血管外科学会推薦)

飯田 修 大阪警察病院 循環器内科 部長
(日本心血管インターベンション治療学会推薦)

大浦 紀彦 杏林大学 医学部 形成外科・美容外科 教授
(日本形成外科学会推薦)

小林 修三 医療法人徳洲会 湘南鎌倉総合病院 院長・湘南先端医学研究所センター長
(日本透析医学会推薦)

寺師 浩人 神戸大学大学院 医学研究科 形成外科学 教授
(日本フットケア・足病医学会推薦)

横井 宏佳 福岡山王病院 病院長・循環器センター長
(日本心血管インターベンション治療学会推薦)

厚生労働省

高江 慎一 医薬局 医療機器審査管理課 課長

水谷 玲子 医薬局 医療機器審査管理課 プログラム医療機器審査管理室 室長

牧野 友彦 医薬局 医療機器審査管理課 参与

高橋 彩来 医薬局 医療機器審査管理課 プログラム医療機器審査調整官

沼館 慧剛 医薬局 医療機器審査管理課 医療機器審査調整官

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

白土 治己 医療機器審査第二部 部長

森川 華子 医療機器審査第二部 主任審査員

野呂 英理香 医療機器審査第二部 審査専門員

石井 健介 医療機器安全対策・基準部 部長

郭 宜 医療機器安全対策・基準部 医療機器基準課 課長

国立医薬品食品衛生研究所（事務局）

山本	栄一	医療機器部	部長
中岡	竜介	医療機器部	室長
植松	美幸	医療機器部	主任研究官
迫田	秀行	医療機器部	主任研究官

経済産業省（オブザーバー）

高山 真澄	商務・サービス G	ヘルスケア産業課	医療・福祉機器産業室	室長補佐
十河 友	商務・サービス G	ヘルスケア産業課	医療・福祉機器産業室	室長補佐
幸寺 玲奈	商務・サービス G	生物化学産業課	課長補佐	
芝原 摂也	商務・サービス G	生物化学産業課	専門職	

産業技術総合研究所（オブザーバー）

西田 正浩	健康医工学研究部門	総括研究主幹
-------	-----------	--------

日本医療研究開発機構（オブザーバー）

堀切 陽介	創薬事業部	規制科学推進課	主幹
-------	-------	---------	----

III 評估指標改訂案

包括的高度慢性下肢虚血治療用医療機器の臨床評価に関する評価指標（案）

1. はじめに

生活習慣の変化、急激な高齢化に伴い下肢閉塞性動脈疾患（LEAD: Low extremity artery disease）は経年的に増加してきており、今後 20 年間でさらに 30%から 50%の増加が見込まれると報告されている。欧米では虚血性心疾患が減少傾向であるという報告とは極めて対照的である。この LEAD の下肢の予後は総じて良好であるものの、包括的高度慢性下肢虚血（CLTI: chronic limb-threatening ischemia）に陥ると下肢のみならず生命予後も極めて不良であり、特に透析患者において顕著である。下肢の切断は生活の質に影響するのみならず、介護を含めた家族の負担増加にもつながる。今後も疾病構造の変化は持続すると考えられているため、国民医療、国民の生活の質向上の観点からも救肢は重要な課題といえる。

本疾患において血行再建術が救肢のために重要な役割を担い、自家静脈を用いた外科バイパス術ならびにカテーテル治療は確立された治療戦略となっている¹⁾。しかし、カテーテル治療の血管開存性は満足できるものではないため、血管開存性向上を目指す医療機器の開発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ている。このため医療ニーズは高く、有効な医療機器が開発されれば患者のみならず患者家族、医療経済上においても有益と考えられる。血行再建術の主たる目的は創傷治癒であるが、血管開存性が創傷治癒と同義ではないことにも留意が必要である。このため、治療用医療機器の有効性評価は複雑であり困難を極める。そこで、平成 25 年 5 月に次世代医療機器評価指標として「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」が発出され、臨床試験において留意すべき事項が定められた。

しかし、この評価指標が定められてから 10 年以上が経過し、この間に多くの臨床研究が実施され、新たな概念や分類が報告された。いわゆる重症下肢虚血に加え下肢切断のリスクを有する糖尿病足病変などの症例を包含し、CLTI と称されることとなった。WIFI 分類による患肢の重症度評価も提唱された²⁾。このため、医療機器の評価においても新たな考え方を導入する必要性に迫られている。実際、この 10 年間で多くの臨床研究が行われてきたが、主要評価項目は試験によって異なっており一貫した成績も得られていない。そこで、臨床的必要性が高い血行再建医療機器について、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、LEAD による CLTI に対する血行再建治療のための医療機器を対象とする。したがって、CLTI 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える。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、必要に応じて医薬品医療機器総合機構（PMDA）の相談制度を利用することが推奨される。

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、医療機器の製造販売承認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。

4. 臨床試験の施設基準

CLTI の治療においては、患者背景や血管病変、創傷因子だけでなく、創傷管理、栄養管理、透析治療といった、多診療科・多職種による治療が臨床成績に影響する。したがって、必要に応じて、医療機関における多診療科・多職種による連携状態を考慮した上で臨床試験施設を選定することが望ましい。

5. CLTI の評価

CLTI の患者集団は生活環境、病変など様々な要因において多様性に富んでいるため、治療に用いる医療機器の評価においては、治療対象の決定や治療成績の評価にあたり本疾患の予後及び治療成績を規定する要因を考慮することが必要である。治療成績を規定する要因は患者背景、血管病変、創傷の 3 因子に大別される。しかし、これまでは創傷全体像を示す重症度分類がなく、臨床の現場では個々の因子を勘案し個々の医師が総合的に判断を行ってきた。そのような中、CLTI の評価指標として新たに Wifi 分類が提唱された^{1,2)}。Wifi 分類は治療成績の推測、予後判定に有用であり、治療効果の判定にも用いることができる。

(1) Wifi 分類

Wifi 分類は、患肢を創 (W : wound)、虚血 (I : ischemia)、感染 (fi : foot infection) の 3 項目で点数化し、CLTI 患者患肢の重症度を包括的に評価する指標である。Wifi 分類による評価は、患肢の重症度のみならず、治療戦略の決定や予後の推定にも有益であることが示されており、これを用いてステージングすることが望ましい。なお、糖尿病患者、透析患者の血管は石灰化病変が多く ankle pressure (AP) や ankle-brachial index (ABI) は真の値よりも高値を示すことが多い。このため、本邦では Wifi 分類における ischemia grade 評価において皮膚灌流圧 (SPP: skin perfusion pressure) 値の利用が提唱されており¹⁾、本評価指標においても虚血評価に SPP 測定値を参考とすることを推奨する。

W: wound grading

Grade	Ulcer	Gangrene
0	潰瘍なし	壊死なし
臨床的描写：虚血性安静時痛で創はなし (ischemic grade 3に加えて典型的症状を必要とする)		
1	足または下肢末梢に小さくて浅い潰瘍を認める：骨露出を認めない (末節骨の露出はあってもよい)	壊死はなし，または末節骨に局限するもの
臨床的描写：小組織欠損，足趾（2本以内）の切断または植皮にて救肢可能な状態		
2	足部（踵を除く）の骨，関節，あるいは腱が露出した深い潰瘍．または，踵骨を巻き込まない踵の浅い潰瘍	足趾に局限した壊死性変化
臨床的描写：大組織欠損，足趾（3本以上）の切断または標準的TMA切断±植皮にて救肢可能な状態		
3	前足部や中足部の広範で深い潰瘍．あるいは全層におよぶ踵部潰瘍（踵骨に達していてもよい）	前足部あるいは中足部におよぶ広範な壊死．あるいは全層におよぶ踵部壊死（踵部に達していてもよい）
臨床的描写：広範組織欠損．複雑な足部形成術（非古典的中足骨切断，ショパールまたはリスフラン切断）や皮弁被覆あるいは複雑な創管理を行うことでのみ救済可能な状態		

もし創の状態が2つの創グループに跨るような場合には，上記「臨床的描写が最終的にどちらのグレードにあてはめるかの決め手となる．

文献 3、Table 3.2 を改変（Elsevier から許諾取得済み）

I: ischemia grading

	ABI	AP	TP、TcPO ₂	SPP
grade0	≥0.80	>100 mmHg	≥60 mmHg	≥50 mmHg
grade1	0.60～0.79	70～100 mmHg	40～59 mmHg	40～49 mmHg
grade2	0.40～0.59	50～70 mmHg	30～39 mmHg	30～39 mmHg
grade3	≤0.39	<50 mmHg	<30 mmHg	<30 mmHg

ABI：ankle-brachial index（足関節上腕血圧比）

AP：ankle pressure（足関節血圧）

TP：toe pressure（足趾血圧）

TcPO₂：transcutaneous oxygen tension（経皮酸素分圧）

SPP：skin perfusion pressure（皮膚灌流圧）

fl: foot infection grading

grade0	感染の徴候なし
grade1	下記の少なくとも 2 つの兆候を有する限局性感染 ・ 局所の腫脹や硬結 ・ 潰瘍周囲の発赤 $>0.5 \sim \leq 2$ cm ・ 局所の圧痛や痛み ・ 局所の熱感 ・ 膿汁の排泄（濃い濁った白色または血性混じりの浸出液）
grade2	広範な局所感染（発赤 >2 cm）あるいは皮膚・皮下より深部の構造物を巻き込む感染（膿瘍、骨髓炎、敗血症性関節炎、筋膜炎）で全身性の炎症兆候（下記を伴わないもの）
grade3	局所感染を伴う全身感染兆候で、下記兆候の 2 つ以上を保有して SIRS の兆候を有するもの ・ 体温 >38 °C または <36 °C ・ 心拍数 >90 回/分 ・ 呼吸数 >20 回/分または $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg ・ 白血球数 $>12,000$ または $<4,000$ cells/mm³ または 10% を超える幼若球の出現

SIRS : systemic inflammatory response syndrome（全身性炎症反応症候群）

予測 1 年後大切断リスクに基づく米国血管外科学会臨床的下肢ステージ

	Ischemia-0				Ischemia-1				Ischemia-2				Ischemia-3			
W-0	1	1	2	3	1	2	3	4	2	2	3	4	2	3	3	4
W-1	1	1	2	3	1	2	3	4	2	3	4	4	3	3	4	4
W-2	2	2	3	4	3	3	4	4	3	4	4	4	4	4	4	4
W-3	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3

KEY : I = Ischemia W = Wound fl = foot Infection

Clinical stage 1 or Very low risk

Clinical stage 2 or Low risk

Clinical stage 3 or Moderate risk

Clinical stage 4 or High risk

Clinical stage 5 = Unsalvageable limb

根拠：

- 創の重症度が増すごとに切断のリスクも高まる（WIFI分類、PEDIS分類、UT分類およびその他の創傷分類システム）
- PADと感染は互いに悪化要因となる（Eurodiale研究）；感染創+PADは、創治癒を得るために血行再建を必要とすることが多い。
- Infection grade 3（全身感染/代謝不安定）：ほかの要因がどうであろうと大切断の中～高リスクとなる（IDSA感染症ガイドラインにより評価済）。

文献 3、Table 3.5 を改変（Elsevier から許諾取得済）

（２）患者背景の評価

創傷治癒の成績には、下肢の血管病変、創傷の症度に加えて患者背景が大きく影響する。また、血行再建術の成否にかかわらず予後が不良である患者群、治療に協力的でない患者も治験の対象として相応しくない。このため、症例選択において以下の患者背景が考慮されるべきである。

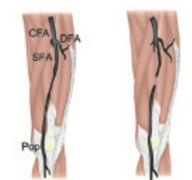
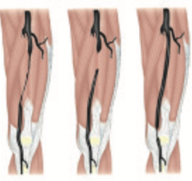
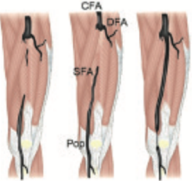
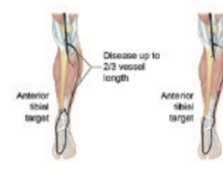
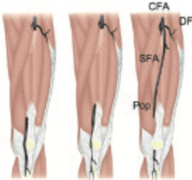
- １）透析例の成績は非透析例に比し不良であるが、国内においては、血行再建術施行例の約半数が透析例であることを鑑みると透析例を除外することは適当ではない。また、透析の質によって透析例の予後が異なることがわかっており、透析の種類、実施頻度、日常生活動作（ADL: activities of daily living）などにより評価し、症例を選択する。
- ２）治療前に歩行困難な症例では、治療後も歩行が困難である場合が多いことが報告されている。そのため、患者の ADL を評価した上で治験に組み入れるか検討する。
- ３）以下のような患者は治験の対象として相応しくない。
 - ・ 低栄養が示唆される患者：栄養状態は創傷の治癒に影響し、アルブミン値が参考になる。また、低 BMI（18 未満）は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り治験対象に適さない。
 - ・ 管理されていない心不全など全身の循環不全が確認される患者：治癒の遅延につながるため治験対象に適さない。
 - ・ 高用量のステロイド内服例を有する患者：創傷治癒の遷延化および易感染性に関係するため治験対象に適さない。
 - ・ 主たる病態が血管炎など動脈硬化症以外の患者：治療用医療機器の有効性評価に適さない。
- ４）治療中断歴がある症例やアドヒアランスが不良な患者は治験の対象として相応しくない。

（３）対象血管の決定

CLTI は多血管領域、多発病変を特徴とするため責任病変をいかに同定するかが重要である。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理想である。

- １）血管病変の解剖学的複雑性は GLASS 分類（global anatomic staging system）で評価することが推奨される。加えて、angiosome の direct、indirect（側副血行路の有無）は参考となる。
- ２）足関節以遠の血管は IM GLASS 分類を用い、pedal arch の血管病変、その末梢の血管病変を評価する。Pedal arch 形成がなく、その末梢に血管がない症例（病変分類 P2、いわゆる no-option 症例）は創傷の治癒が極めて不良である^{1,2)}。臨床試験の対象決定においては、血管内治療に関する以下の事項についても考慮する必要がある。

GLASS 分類：大腿膝窩動脈（FP）領域（左）、膝下動脈（IP）領域（右）

0	軽度ないし有意でないSFA 病変（狭窄度50%未満）		0	軽度あるいは有意でない治療対象動脈経路の病変	
1	- SFA総病変長が<1/3 (<10 cm) - SFA起始部を含まない単独のSFA限局性閉塞 (<5 cm) - 軽度あるいは有意でない膝窩動脈病変		1	下腿動脈の限局性狭窄病変<3 cm	
2	- SFA総病変長が1/3～2/3 (10～20 cm) - SFA総閉塞長<1/3 (10 cm)ただし、SFA起始部閉塞は含まない - 下腿3分岐に及ばない限局性膝窩動脈狭窄 (<2 cm)		2	- 狭窄病変長が対象動脈全長の1/3以下 - 限局性閉塞 (<3 cm) - 脛骨腓骨動脈幹あるいは下腿動脈の起始部を含まない病変	
3	- SFA総病変長が>2/3 (20 cm) - SFA 起始部からのSFA閉塞 (<20 cm)または起始部を含まないSFA閉塞 (10～20 cm) - 下腿3分岐に及ばない短区間の膝窩動脈狭窄病変 (2～5 cm)		3	- 病変長が動脈全長の2/3まで - 全長の1/3に及ぶ閉塞病変（下腿動脈起始部を含んでよいが脛骨腓骨動脈幹は含まない）	
4	- SFA総閉塞長が>20 cm - 膝窩動脈病変>5 cmまたは下腿3分岐に及ぶ膝窩動脈狭窄病変 - 膝窩動脈閉塞		4	- びまん性狭窄病変長が動脈全長の>2/3 - 閉塞病変長が全長の>1/3（下腿動脈起始部を含むことあり） - 脛骨腓骨動脈幹の閉塞（前脛骨動脈が治療対象でない場合）	

CTO, chronic total occlusion ; SFA, superficial femoral artery ; TP, tibioperoneal

文献 3、Figure 5.1, 5.2 を改変（Elsevier から許諾取得済）

- (ア) 大腿動脈、腸骨動脈との複合病変の場合は **inflow** に相当する病変の治療が先行して実施されていること。
- (イ) 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。
- (ウ) 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部位に限定する。あわせて患肢としても評価する。
- (エ) 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。

FP grade と IP grade の組み合わせによる GLASS stage

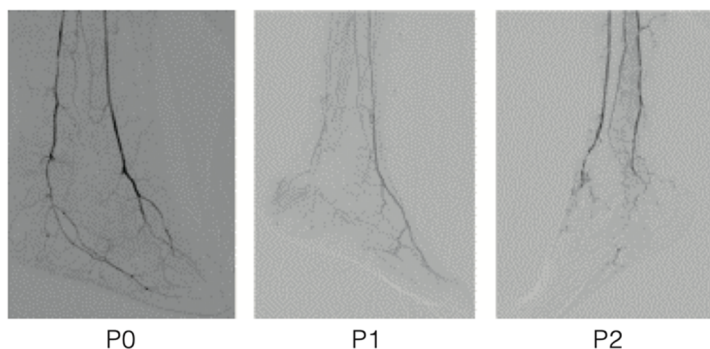
FP grade					
4	III	III	III	III	III
3	II	II	II	III	III
2	I	II	II	II	III
1	I	I	II	II	III
0	NA	I	I	II	III
	0	1	2	3	4
	IP grade				

血行再建手技の複雑性：I 低度、II 中程度、III 高度

文献 3、Table 5.3 を引用（Elsevier から許諾取得済）

足関節以遠（IM）領域病変の GLASS 分類

足関節部/足部動脈の病変分類	
P0	完全な pedal arch を伴い、標的血管が足部まで開存
P1	pedal arch は閉塞あるいは高度狭窄を有するが、標的血管が足部まで開存
P2	足部まで連なる標的血管なし



代表的な血管造影写真:P0病変パターン（左図）、P1病変パターン（中央）、P2病変パターン（右図）

文献 3、Figure 5.3 を改変（Elsevier から許諾取得済）

（4）足病変の評価について

1）標準的な創傷管理について

足病の標準治療は日本フットケア・足病医学会編集の「重症化予防のための足病診療ガイドライン」に詳細に説明されているが⁴⁾、本評価指標では当該ガイドラインの第 2 章を参照する形で、本項において CLTI の標準的創傷管理を概説する。具体的には、骨・軟部組織の壊死・骨髓炎、褥瘡、胼胝下潰瘍、熱傷、靴擦れ、創周囲炎などの創傷が対象となる。

CLTI の創傷管理は、創の評価、治療、免荷に分けて考えることができる。

CLTI は虚血による壊死と感染が主病態である。創は大きさと潰瘍の深さについて評価する。感染については、熱発を伴うなど全身症状があるかないか、発赤の領域がどこまでか、壊死性軟部組織感染症、蜂窩織炎などの鑑別を行う。感染が足部変形による胼胝形成から胼胝下潰瘍、神経障害に由来する外傷による病態にも留意する。

虚血が認められた場合には、できるだけ早期に血行再建術を行う。虚血と感染の両者を認めた場合には、症例ごとに検討が必要である。感染が軽度であれば血行再建術を優先し、足部の腫脹や発赤などを認める感染ならば、切開などの外科的処置後に血行再建術を行う。血行再建術後に感染が増悪することもあるので、その場合には可及的速やかに外科的デブリードマンと抗菌薬による治療を行う。

血管内治療や遠位バイパス術などの適応がない、または治療が困難、血行再建術を行ったが治癒が得られない（臨床的不成功）場合には、補助療法である LDL アフェレーシスや高気圧酸素療法などを行ってもよい。

血行再建術が施行され感染が制御されれば、局所陰圧閉鎖療法などの保存的治療を行って肉芽形成を獲得し、皮膚および軟部組織再建術を行って治癒に導く。血行再建術が施行される、または感染が制御された状態で、免荷装具を着用し、立位・歩行などのリハビリテーションを開始する。治癒が得られたら足部の形態や歩容が変わるので、免荷装具などを使って創傷再発予防を行う。

なお、患者の全身状態及び歩行の可否、歩行補助具など使用の有無、必要な免荷装具の種類の違いなどが異なるため、その状況に応じて治療目標を臨機応変に決定する必要がある流動的に考えるべきである。

2) 症例の選択について

以下に挙げたような、創傷管理が複雑となることが想定される症例は臨床試験の対象の候補としては適さないので避けること。

- (ア) 広範囲組織欠損例：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。
- (イ) 踵部潰瘍例：創傷治癒が他の部位に比し遅く、同一の評価が困難なため評価に適さない。
- (ウ) 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。
- (エ) 感染例：fI Grade3 は評価に適さない。

3) 創傷の評価について

創傷の評価は、WIFI ステージの評価に加えて、創傷の大きさ、深さ、感染及び肉芽組織の4点の評価が重要である。

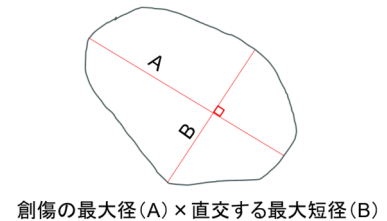
(ア) WIFI ステージの評価

虚血、創傷、感染から WIFI ステージを評価する。また、感染の悪化がない症例では、

虚血、創傷の両面から経時的な改善、悪化が評価できる。

(イ) 大きさ、深さの評価

- 創傷の大きさは、デジタルカメラにより撮影された写真を用い、最大径及び直交する最大短径の乗算にて評価する(右図参照)。創傷評価用の機器などを用いた面積評価も考慮されるべき方法である。
- 創傷の深さは、目視にて確認し、真皮に至る、皮下に至る、筋肉・腱に至る、骨・関節露出、不明(判断不可能な状態)に分類する。



(ウ) 感染の評価

- デジタルカメラにより撮影された写真により発赤や腫脹を観察する。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による骨髓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、骨髓炎の存在を評価する。)経過中、局所の感染の合併は創傷治癒を妨げる重要な要因である。経時的に観察し記録されるべきである。

(エ) 肉芽組織の評価

- 創傷全体に対する良性肉芽の面積比(%表示)を写真等で測定する。

6. 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、WIFI ステージの評価、臨床的評価、血管病変に対する評価、初期治療効果の評価、創傷治癒の評価、患者報告アウトカム尺度を用いた評価、及びQOL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 症例と 5 症例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。逆に、感染例では血行再建術の成否に関係なく下肢切断に至ることもある。したがって、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、治療介入前と追跡時の 2 断面のみではなく、経時的な包括的評価が必要である。また、救肢の最終的な目的は、生活の質改善であることから QOL の評価が望ましい。

(1) WIFI ステージの評価

WIFI 分類を用いた患肢の総合的な評価は、臨床試験登録時のみでなく連続的になされるべきである。CLTI 症例の患肢創傷治癒過程は多面的かつ連続的であるからである。血流悪化のみでなく、感染合併などによっても創傷治癒過程は悪化する。連続的に評価することによって、血流以外の要因による創傷治癒遅延などの事象の判定が可能となる。逆に、感染の軽微な症例では創傷を縦軸、虚血を横軸で表現し、治療介入前後をプロットすることで改善の評価が可能となる。

（２）臨床的評価

臨床的評価項目として、以下のものが考えられる。なお、これらの臨床評価は１ヶ月、３ヶ月、６か月に実施する。

１）主要下肢有害事象（MALE：major adverse limb event）

（ア）血行再建治療前に計画されていない下肢切断の有無

（イ）以下の基準に基づく臨床的必要性に基づいた再血行再建術の実施の有無

- 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術の実施
- 創傷治癒遅延を伴い、定量的血管造影で 70%以上の高度狭窄、閉塞の存在
- 外科的バイパス術への移行

２）非切断生存率（AFS：amputation free survival）

死亡の影響を大きく受けるため、評価時にはその点を注意する必要がある。

（３）血管病変に対する評価

１）開存性評価

開存性評価としては血管造影が最適である。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 Duplex ultrasound など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。ただし、膝下動脈は径が細く、超音波検査による再狭窄や狭窄率の評価法は確立していないが、再閉塞の有無を評価することは可能である。客観的血流評価機器を使用する場合には、治療部位の血流を連続して評価することが望ましい。

２）血行動態指標の評価

感染や浮腫が強い症例などでは血行動態指標の測定値が不安定になることに留意する必要があるが、SPP、足趾血圧による血行動態指標の経時的な評価は、直接的な開存性評価ではないものの血流改善を評価する代替指標として参考になる。また、同一患者における血行動態推移の評価にも適する。

（４）初期治療効果の評価

評価項目として、以下のものが考えられる。

１）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、末梢血栓、血流遅延を伴う動脈解離）

２）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）

（５）創傷治癒の評価

創傷治癒は独立した第三者が評価することを基本とし、下記 2 つの主要評価指標の達成期間を評価する。なお、創傷治癒評価のための写真を適宜撮影する（例えば 2 週間毎）。

１）評価開始時点の設定について

血行再建術施行日を創傷治癒評価の起点とする。

2) 主要評価指標

(ア) 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。

(イ) 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。

3) その他の評価指標

血行再建術施行後、定期的（1、3、6 か月）に実施し、下記指標を評価する。

(ア) 創傷の面積縮小率

(イ) 計画された切断レベルでの最終治癒率

(6) 患者報告アウトカム尺度（PROMs: patient reported outcome measures）を用いた評価

Pain scale などの患者報告アウトカム尺度を用いた評価も検討されることが望ましい。利用可能な指標の例としては以下が挙げられる。

1) Support Team Assessment Schedule 日本語版（STAS-J）

2) Numerical Rating Scale（NRS）

3) Verbal Rating Scale（VRS）

4) Faces Pain Scale（FPS）

(7) QOL の評価

治療前後における歩行能力（自力歩行、杖歩行、自力車椅子、介助車椅子、寝たきり）、VascuQOL などの QOL 評価を行うことが望ましい。

7. 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、手技に関連するものと治療用医療機器に起因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（大切断）

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) MALE

5) 臨床所見に基づく再血管内治療

(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) 全死亡

2) MALE

3) 臨床所見に基づく再血管内治療

- 4) 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）
- 5) 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）
- 6) 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

8. 終わりに

LEAD による CLTI に対する血行再建治療のための医療機器の臨床評価において考慮されるべき項目や評価の考え方を示した。本評価指標の作成においては人種差を含めた本邦の特徴が加味されている一方、踵に創傷を有する例、足関節以遠に標的血管がない no-option 例、複雑な創傷管理を要する症例などを標的とした医療機器に対する評価は包含されていない。こうした症例に対する医療機器の有効性評価においては異なった視点が必要であろう。しかし、この場合にも患者評価、病変評価、創傷評価の基本は変わるものではなく、本評価指標を参考に対象となる医療機器の特徴を考慮した評価系を新たに構築することが必要であろう。

参考文献

1. 日本循環器学会 / 日本血管外科学会合同ガイドライン 2022 年改訂版末梢動脈疾患ガイドライン JCS/JSVS 2022 Guideline on the Management of Peripheral Arterial Disease.
2. Conte MS, GVG Writing Group. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg* 2019; 69 Suppl: 3S-125S.
3. Conte MS *et al.* Global Vascular Guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019; 58: S1-S109.
4. 重症化予防のための足病診療ガイドライン、日本フットケア・足病医学会/編集、南江堂、東京、2022 年 9 月

IV 合同検討会報告資料

委員構成(敬称略)

座長 中村 正人(東邦大学)

日本循環器学会推薦

委員(五十音順)

東 信良 (旭川医科大学)	日本血管外科学会推薦
飯田 修 (大阪警察病院)	日本心血管インターベンション治療学会推薦
大浦 紀彦 (杏林大学)	日本形成外科学会推薦
小林 修三 (湘南鎌倉総合病院)	日本透析医学会推薦
寺師 浩人 (神戸大学大学院)	日本フットケア・足病医学会推薦
横井 宏佳 (福岡山王病院)	日本心血管インターベンション治療学会推薦

事務局(国立衛研)

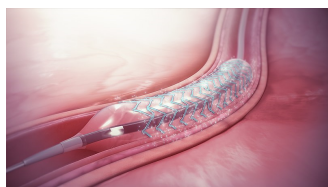
山本栄一, 中岡竜介, 植松美幸,
迫田秀行

(独)医薬品医療機器総合機構

医療機器審査第二部
医療機器調査・基準部

対象となる機器の例

Drug eluting stent (DES)



出展:
<http://www.scientificanimations.com/wiki-images/>

Intravascular Lithotripsy (IVL)



出展: Shockwave Medical Inc. ホームページ
<https://shockwavemedical.com/clinicians/usa/peripheral/product-specs-resources/shockwave-e8/>

本審査WGの概要

<目標>

平成25年5月29日付け厚生労働省医療機器審査管理室長通知として発出された「重症下肢虚血疾患治療用医療機器の臨床評価」の現状に即した改訂

<背景>

- 発出後、10年が経過し、当該疾患に係る用語や概念が変化。
- 対象範囲が拡大し、対象となる疾患が包括的高度慢性下肢虚血(CLTI)と定義変更。
- 肢の予後を的確に反映するため、疾患の新たな分類であるWIFIやGLASSを考慮する必要性。
- 本邦において当該疾患を発症する多くの糖尿病患者、**透析患者**への適応も考慮する必要性。
- 現行指標の作成に携わった委員複数が改訂の必要性を認識。
- 必要な関連学会からも協力を得られることが期待。

上記背景を踏まえ、本WGを再度立ち上げ、**当該医療機器の有効性と安全性を臨床評価する際の留意点**を、現状に即した内容に改訂することとなった。

1

活動内容

令和5年度活動

評価指標改訂に向けた調査と報告書作成

- これまでに行われた臨床研究の内容
- 本邦における当該疾患患者の現状と実施されている治療内容
- 課題と解決策の方針に関する討議

関連学会との連携
(委員推薦等)

令和6年度活動

令和5年度の討議内容を基にした評価指標改訂案の作成

関連学会による確認、報告書作成
(WG作業完了)

令和7年度(予定)

評価指標改訂案に関する
パブコメ募集

厚生労働省医薬・生活衛生局
医療機器審査管理課長通知
として評価指標を発出

会議:3回開催

令和6年度第1回会議

- 昨年度の討議内容を踏まえて座長と事務局とで作成した評価指標改訂案たたき台の説明
- 説明と並行して記載内容を討議・修正
- 組み入れ可能な患者を幅広くするための記載整備 等

↓ (修正案閲覧後、メールによる追加意見収集)

令和6年度第2回会議

- メールで寄せられた意見も踏まえた改訂案修正版の説明
- 説明と並行して記載内容を討議・修正
- 日本循環器学会ガイドラインとの整合性を考慮した修正
- 連携学会に対する改訂案修正版の査読依頼を決定

↓ (修正案閲覧後、各委員が推薦元連携学会に査読依頼)

令和6年度第3回会議

- 推薦元学会から寄せられたコメントの確認と対応を討議
- コメント対応した修正版を作成(対面での作業完了)

- ↓ (座長、事務局による改訂案最終版の作成)
- ↓ (連携学会に、推薦委員を介して寄せられたコメントへの回答とともに最終版の送付)
- ↓ (事務局による報告書作成)
- ↓ (委員及び関係者による報告書案最終確認)

令和6年度報告書完成(2月末:3月中に厚労省に提出)

2

令和6年度の主な討議概要

前年度に収集・討議した包括的高度慢性下肢虚血（CLTI）の診断・治療に関する最新情報（用語・定義の変更や新たな分類（Wifi, GLASS）など）を基に、評価指標改訂案の叩き台を座長と事務局とで作成し、WG全体でそのブラッシュアップを実施した。

- CLTI治療における血行再建の目的が創傷治療だけでなく、下肢救済や疼痛緩和も含むことを考慮し、臨床評価項目を整理することが確認された。
- 新たに追記する下肢重症度評価（Wifi分類）については、関連文献から図表を引用するとともに、国内状況を反映させた詳細な記載とした。それに伴い、改訂前に使用していたRutherford分類に関する記載を全て削除した。
- 臨床評価への組み入れを判断するためのCLTI評価については、Wifi分類の利用だけでなく、透析患者にも十分考慮した内容とした。また、複雑な処置を要する足病変がある症例は除外されると考えられることから、標準的な創傷治療管理を追記した。
- 有効性評価ではWifiステージを利用すること、主要評価項目であるMajor Adverse Limb Event（MALE）を明確に定義した。また、新たな評価項目としてQOL、開存性評価における代替法、並びに血行動態指標による代替評価の可能性を追記した。
- 安全性評価で考慮すべき有害事象にMALEと再血管内治療を分けて記載した。

3

令和6年度の最終成果

＜包括的高度慢性下肢虚血（CLTI）用医療機器の臨床評価に関する評価指標改訂案＞

1. はじめに
2. 本評価指標の対象
3. 評価指標の位置づけ
4. 臨床試験の施設基準
5. CLTIの評価
 - (1) Wifi分類
 - (2) 患者背景の評価
 - (3) 対象血管の決定
 - (4) 足病変の評価について
6. 治療用医療機器の有効性の評価
 - (1) Wifiステージの評価
 - (2) 臨床的評価
 - (3) 血管病変に対する評価
 - (4) 初期治療効果の評価
 - (5) 創傷治癒の評価
 - (6) 患者報告アウトカム尺度を用いた評価
 - (7) QOLの評価
7. 安全性の評価について
8. 終わりに

赤字は新規追加
青字は内容改訂

＜報告書（予定）＞

- I はしがき（中村座長）
- II 審査WG委員等名簿
- III 包括的高度慢性下肢虚血用医療機器の臨床評価に関する評価指標改訂案
- IV 合同検討会報告資料
- V 会議議事概要

＜今後＞

- パブリックコメントを経て評価指標改訂案を通知化
- パブリックコメント開始時に、本WG連携学会にその旨を周知
- 通知化後、その内容の適切な理解を進めるための啓発活動、英訳版の作成を検討

4

V 令和6年度WG会議議事概要

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
包括的高度慢性下肢虚血用医療機器 審査ワーキンググループ (WG)
令和 6 年度第 1 回会議議事概要

審査 WG 事務局 (国立医薬品食品衛生研究所)

作成年月日：令和 6 年 8 月 15 日

1. 開催日時 2024 年 7 月 30 日 (火曜) 17:00～19:00

2. 開催場所 オフィス東京 L2 会議室 (Web 併催)
東京都中央区京橋 1-6-8

3. 出席者 (敬称略)

審査 WG 座 長：中村正人 (東邦大学)

委 員：東 信良 (旭川医科大学：Web)，飯田 修 (大阪警察病院：Web)

大浦紀彦 (杏林大学)，小林修三 (湘南鎌倉総合病院：Web)

寺師浩人 (神戸大学大学院)，横井宏佳 (福岡山王病院：Web)

厚生労働省：高橋彩来 (Web)

総合機構：白土治己 (Web)，森川華子 (Web)，野呂英理香 (Web)，郭 宜 (Web)

オブザーバ (経済産業省)：高山真澄 (Web)，十河 友 (Web)

オブザーバ (産業技術総合研究所)：西田正浩 (Web)

審査 WG 事務局：山本栄一，中岡竜介，植松美幸，迫田秀行

4. 配付資料

資料 1：座席表

資料 2：委員名簿

資料 3：次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業今年度活動予定

資料 4：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改訂案叩き台

資料 5：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 (現行の評価指標)

5. 議事内容

5-1. 開会にあたり

座長及び事務局からの挨拶後，配布資料を確認した。また，事務局より本 WG 令和 5 年度の活動概要及び令和 6 年度の活動計画が以下のように紹介され，委員及び関係者の確認を得た。

活動期間は 2 年を基本とし，昨年度は座長・委員による各々の専門分野における現状とこれまでの変遷に関する話題提供を受けて討議を行った。対面式会議終了後，討議内容等を基に座長及び事務局で評価指標案叩き台を作成した。今年度は，本 WG でこの叩き台に対する討議・編集作業を行い第 3 回会議までに評価指標案を完成させ，連携する 6 つの学会に査読・確認を依頼する。

5-2. 評価指標改訂案叩き台について

座長より項目を読み上げながら，討議が進められた。主な内容は以下のとおりである。

「1. はじめに」

- ・ 「血行再建の目的は創傷治癒であり」と書いてあるが、血行再建の目的には救済や疼痛緩和等、いろいろな目的があると思われる。「主な目的は」としてはどうか。
 - 「主な目的は」とする。
- ・ 「生命予後も極めて不良である。さらに透析患者の場合は」とする等、透析患者の場合についても記載してほしい。
 - 日本の特徴として透析例が非常に多いこともあり、予後が不良である点について追記する。

「4. 臨床試験の施設基準」

- ・ 「血管病態」を「血管病変」に修正する。
- ・ 「多診療科・職種」を「多診療科・多職種」とする。

「5. 包括的高度慢性下肢虚血の評価」

- ・ 近年、形成外科における創傷の評価指標に、社会的因子が加えられているため、追記してはどうか。
 - 「患者背景因子」に「社会的因子」は含まれるのではないか。
 - 今は原案のままとするが、追記の是非は再考する。
 - 「因子」が続くので、「患者背景、血管病変、創傷の3因子」と整理しておく。

「(1) Wifl 分類」

- ・ 記載されている wound グレードの文言は簡略化されており、説明が不足している。
 - 日本循環器病学会のガイドラインとしての分類を記載するのが妥当と考えられる。SPP value も追記することを要望する。
 - 日本循環器病学会のガイドラインに合わせることにする。

「(2) 患者背景の評価」

- ・ 治療の中断歴がある方は継続的な治療ができない可能性があるため、治験対象者に該当し難いことを文言として加えられないか。
 - 「血行再建の成否にかかわらず予後が不良である患者群やアドヒアランスが低い患者は対象として相応しくない」という文章追記はどうか。
 - 「治療、生活習慣病を含めた全てのアドヒアランスが不良な患者」が該当するという内容になるよう微修正を検討する。
- ・ 心不全の他、大動脈弁疾患の患者は治癒し難い。
 - 広義の心不全ではあるが、弁膜症、冠動脈疾患、低心機能等も同様である。OLIVE では、心不全、入院歴が予後の大きなファクターであった。
 - 心不全の入院歴と書いた方がよいと考える。
- ・ 1) 「透析例の成績は非透析例に比し不良であるが、国内においては、約半数が透析例であることを鑑みると」とあるが、何の約半数かわからないので、「末梢血行再建術施行例の約半数が透析例であることを鑑みるとということ」に修正してはどうか。

- ・ 4)「歩行可能な症例を対象とする」となっている。患者のクオリティー、生活の質改善というのが今回の評価指標の一つの大きな観点であり、例えば車椅子移乗が目的もあり得る。今の書きぶりだとこのような患者は含まれないので、「患者の ADL を評価する」のみとしてよいのではないか。
 - 歩行困難、絶対歩行できない患者の生命予後が悪いのは明確である。しかし、歩行可能な患者のみに制限した場合、対象患者の数が限定されてしまう。
 - 血行再建で歩行状況がよくなる場合もあるので、歩行困難、あるいは歩行できない患者を外してしまうと本末転倒になるのではないか。
 - 「患者の ADL を評価する」と修正する。
- ・ 「5）ステロイド内服例は、創傷治癒の遷延化及び易感染性に関係するため適さない」とあるが、全例適さないとするには反対である。ステロイド服用患者の全てが対象に適さないわけでもないし、創傷治癒の遷延や易感染性に直接関係するとも思えない。
 - 「高用量のステロイド」と修正する。
- ・ 「6）血管炎など動脈硬化症以外の原疾患は、治療用医療機器の有効性評価に適さない」とあるが、全例適さないとするのは反対である。
 - 少なくとも治験においては、血管炎を原疾患とする患者の割合が成績に影響する可能性がある。
 - 血管炎の患者が対象から外されることが危惧される。血管炎がありながら、動脈硬化がある患者もいる。
 - 血管炎と動脈硬化のどちらが原疾患か判定するのは難しい。
 - 「主たる病態が血管炎など動脈硬化症以外の場合は」と修正する。

「(3) 対象血管の決定」

- ・ P2 は対象から除くのか。
 - 医療機器の種類による。分類を用いて適した症例を決めてほしいとしている。
- ・ 「2）踝以下」を「踝以遠」に修正する。

「(4) 足病変の評価について」

「1）症例の選択について」

- ・ 多発性潰瘍形成例については、これまでは対象となる潰瘍を 1 つ決めて評価するか、治験対象外としていたと思う。1 つだけの病変を対象として治験を始めたが、その後増えた場合にはどう考えるのか。
 - 治療の最中に潰瘍が増えた場合、治験としては不成功である。
- ・ 感染が酷い場合は対象とすべきではないと思われる。例えば Wifi 分類における fi (foot infection) が grade 2 以上は対象にしないことを示してはどうか。2 cm 以上の発赤または深部の膿瘍等、感染がある場合は感染が悪化してしまうため、grade 2 はあまり適さないかもしれない。
 - fi の grade 2 以上は除外することを明記する。

「2）創傷の評価について」

- ・ 「ビジトラック」による評価が記載されているが、当該製品は販売が終了している。他の手

段でも、創傷をトレースし、大きさを計測できることを記した方が良い。

- 面積等の評価を項目とし、その測定に使用する個別機器は記載しない。
- ・ 「壊死組織の評価」だが、wound の grade 2 では、足趾のガングレン、黒色壊死のような症例がある。これを切断すると面積を評価できるが、そのまま治療をすると評価はできない。このような事例への対応について議論したい。
 - 壊死組織の評価は必要だが、有無のみでよいと思う。
 - 創傷の大きさを評価するには壊死組織を切除しなくてはならない。
 - 通常は、血行再建してから壊死組織を切除する。
 - 免荷も含めた標準的な創傷治療のあり方を示した上で議論を進めるべきである。
 - 血行再建した後の管理が施設によって均一ではないことが問題になる。複雑な処置が必要な症例は除外し、比較的シンプルな処置の症例を選択するので、標準的な創傷治療管理について委員に追記いただきたい。
 - 前の項に「創傷管理が複雑となることが想定される～」との記載があることから、その前の部分に標準的な創傷治療管理に関して追記いただくのがよいと思われる。

「6. 治療用医療機器の有効性の評価」

「(2) 臨床的評価」

- ・ MALE の定義が重要である。再血行再建を含めるかなど、研究により少しずつ異なる。
 - 再血行再建が必須の医療機器もある。MALE は医療機器毎に定義すべき可能性がある。
 - Conte の 2009 年の論文における MALE の定義は、外科的血行再建、血栓除去、血栓溶解である。マイナーインターベンションを含めるかどうかではないか。
 - その場合、ほとんどリムサルベージと同じになり、ほぼ 0%ということになる。MALE の定義は日本で個別の内容とするのでなく、世界と同一にした方がよい。
 - Conte による MALE の定義は、「Major Adverse Limb Event: Above ankle amputation of the index limb or major reintervention (new bypass graft, jump/interposition graft revision, or thrombectomy/thrombolysis).」である。New bypass graft, jump, interposition graft revision は不要であるが、thrombectomy と thrombolysis は必要である。
- ・ AFS の有用性が低いのは分かっているが、評価指標としては残すこととする。ただし、MALE を優先し、secondary outcome としては、死亡の影響を受けるため、十分注意が必要であることを明記する。
- ・ AFS の評価は 12 ヶ月目に行われることが多いと思われるが、1, 3, 6 ヶ月に実施することで問題ないか。
 - 6 ヶ月時点の AFS でも問題ないと思われる。また、AFS も MALE も何ヶ月目でも取れる指標であると考える。
 - デバイスによっては 12 ヶ月必要な症例もあるので、デバイスごとに適切なフォローアップタイムは決めてもらう。

「(3) 血管病変に対する評価」

「1) 開存性評価」

- ・ 「血管造影を推奨する」という文章でよいか。

- CT アンギオやMRA も含めて造影でということか.
- その通りである.
- 血管造影が最適であるという考え方には賛成するが、血管造影推奨を強く言うとグローバル企業のハードルが上がり、ジャパンパッシングにならないか.
- 「開存性評価について血管造影が最適である」とするのがよいと思われる.
- 「エコーでも工夫すれば可能」と追記してもよいのではないか.
- エコーのほうがエビデンス的には低く、現状においては十分とは言えない. 評価の正しさからいうとまず血管造影があり、その次に Duplex という記載するのが妥当と考える.
- 下肢の評価にエコーは簡便であるため、追記しても良いのではないか.
- Duplex 等による評価は代替になり得ることを記載することとする.

「2）血行動態指標の評価」

- ・ 足趾血圧は使用しているか.
 - 唯一国際的に共通で使えるのは足趾血圧である. SPP も国際的な標準とすべきであると考え.
 - SPP 単独も好ましくないため、将来的なことも含めて両方も入れてよいと思う.

「5）創傷治癒の評価」

- ・ 創傷評価を2週間毎に実施可能な施設は限られる.
 - 「創傷評価のための写真撮影は適宜施行する（例えば、2週間毎に行う）」とする.
 - 6ヶ月までと記載しているが、デバイスによっては12ヶ月まで必要な症例もあるので、デバイスごとに適切なフォローアップタイムは決めてもらう.
- ・ 血行再建に対する評価なので、血行再建日が起点になると思う.
 - 同意する. 局所創傷手術が可能とされた症例であっても、デブリードマン実施日ではなく血行再建施行日を評価起点とすべきである. そのように修正する.

「6）患者報告アウトカム尺度を用いた評価」

- ・ 評価の中に「痛み」があってもよいのではないか.
 - 痛みの評価として、ペインスケール等を具体的に記載する.

「7）QOL の評価」

- ・ 治療前後における歩行能力として、自力歩行、杖歩行、自力車椅子、介助車椅子、寝たきり、死亡と具体的に記載した方がよいと思われる.
 - 歩行能力と ADL は重複しているので、治療前後における ADL としてその分類を具体的に記載することに同意する.

「6. 安全性の評価について」

「(1) 設定された評価期間における有害事象」

- ・ 明確化のため、下肢切断率に括弧書きで大切断と追記する.
- ・ 「主要下肢事故」は「MALE」に修正する.

「(2) 手術に関連するもの（術後 30 日間における評価項目の発生）」

- ・ 「周術期死亡」は「全死亡」に修正する.
- ・ 「主要下肢事故」は「MALE」に修正する.

5-3. その他(次回の会議日程)

今後の予定

- ・ 第 2 回会議(10/1) 17-19 時, 第 3 回会議(12/19) 17-19 時
場所: オフィス東京 L2 会議室

以上

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
包括的高度慢性下肢虚血用医療機器 審査ワーキンググループ (WG)
令和 6 年度第 2 回会議議事概要

審査 WG 事務局 (国立医薬品食品衛生研究所)

作成年月日：令和 6 年 12 月 6 日

1. 開催日時 2024 年 10 月 1 日 (火曜) 17:00～19:00

2. 開催場所 オフィス東京 L2 会議室 (Web 併催)
東京都中央区京橋 1-6-8

3. 出席者 (敬称略)

審査 WG 座 長：中村正人 (東邦大学)

委 員：東 信良 (旭川医科大学：Web)，飯田 修 (大阪警察病院：Web)

大浦紀彦 (杏林大学：Web)，小林修三 (湘南鎌倉総合病院：Web)

寺師浩人 (神戸大学大学院)

厚生労働省：高橋彩来 (Web)，沼館慧剛 (Web)

総合機構：白土治己 (Web)，森川華子 (Web)，野呂英理香 (Web)，郭 宜 (Web)

オプザーバ (経済産業省)：十河 友 (Web)

オプザーバ (産業技術総合研究所)：西田正浩 (Web)

オプザーバ (日本医療研究開発機構)：堀切陽介 (Web)

審査 WG 事務局：山本栄一，中岡竜介，植松美幸，迫田秀行

4. 配付資料

資料 1：座席表

資料 2：委員名簿

資料 3：審査 WG 第 1 回会議議事概要案

資料 4：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改訂案

5. 議事内容

5-1. 開会にあたり

座長及び事務局からの挨拶後，配布資料を確認した。会議の議事概要 (案) の確認を行ったが，特にコメントは寄せられなかった。念のため，1 週間後を目処に新たなコメントが寄せられなければ，配布資料のまま確定版とすることが承認された。

5-2. 評価指標改訂案叩き台について

事務局より大きな改訂点を説明した後，座長より項目を読み上げながら，討議が進められた。主な内容は以下のとおりである。

「1. はじめに」

- ・ 引用文献の記載をするか。

- 読者の理解を深めるため入れた方がよいが、これまでの評価指標では参考文献は記載されていない。報告書に掲載する改訂案には残すこととする。
- ・ 包括的高度慢性下肢虚血は CLTI に統一した方がよい。
 - 全体を通して統一した。
- ・ 「病変背景」という用語は適切ではないと考える。
 - 暫定的に「病変の解剖学的状態」(anatomical feature) と修正する。
- ・ 図表の引用については、ガイドラインの発行元である日本循環器学会から、改変のない転載であれば許諾可能との返答があった。しかしながら、Elsevier の英語文献からの二次利用にあたる可能性があるため、確認中である。
 - 日本循環器学会の表とはズレが生じるが、この状態での掲載を希望する。
 - 透析学会では、ABI の評価だけで Ischemia grading を判断するのは困難であるとしている。
 - 「(1) Wifi 分類」の最後を修正して対応、あるいは Ischemia grading に関する本評価指標独自の表を修正して対応することを提案する。
 - ABI はガイドラインに記載されているので、除外するのは好ましくない。SPP は海外でそこまで認識されていない状況なので、国際共同治験になったときに SPP のみでの判断となると問題である。よって、本文の記載も現状のままでよい。
 - 表がそのまま記載されることに賛成する。米国であれば、TcPO2 や ABI を記載せざるを得ない。しかし、ABI は高度石灰化がある場合に限界があるため、日本では SPP 値が提唱されている。本評価指標においては、これを参考とすることを推奨する旨、本文中に記載があった方がよい。
 - ABI による評価に限界があることを示す修正案を検討する。
- ・ SPP Value の value は削除すべきである。
 - 削除することとする。

「5. CLTI の評価」

- ・ 「患者背景」、「病変背景」は内容の多くが重複するため並列記載は好ましくない。
 - 「CLTI の患者集団は多様性に富んでおり」と修正する。

「(1) Wifi 分類」

- ・ 記載されている wound グレードの文言が簡略化されており、説明不足である。
 - 日本循環器学会ガイドラインの分類を記載するのが妥当と考えられる。SPP value も追記することを要望する。
 - 日本循環器学会ガイドラインに合わせた記載とする。

「(3) 対象血管の決定」

- ・ 討議の結果、以下の用語が修正された。
 - 「多病変」を「多発病変」
 - 「踝以遠」を「足関節以遠」
 - 「足関節以下」を「足関節以遠」

「(4) 足病変の評価について」

「1) 標準的な創傷管理について」

大浦委員，寺師委員により新規に追加された内容を確認後，討議した．

- ・ 重症化予防のための足病診療ガイドラインを参考に記載した．
- ・ CQ という用語は削除した方が良い．
 - 改訂案より CQ を削除する．

「2) 症例の選択について」

- ・ 例えば，骨膜炎があり，grade2 だが，第四指を切断すると感染部位がなくなるケースがある．これを除外するのは好ましくないと思う．
 - 局所のもっとも重症のものは fl2 としている一方で，2 cm 以上の発赤となると結構小さいものもある．ひどい感染は除外したいが表現が難しい．
 - grade2 は個別差が大きく，扱いが難しい．
 - 「Grade 3 は評価に適さない」とすることを提案する．
 - 賛同が得られたため，そのように修正する．
- ・ 腫を除外することについてコンセンサスを得たと思うが，腫は重要なので個人的には残した方がよいと考える．将来的には腫の評価が非常に適する医療機器が出てくる可能性もあり得る．
 - 腫は R6 になるため，治験のプロトコルから外れることが多い．
 - 大切断となる判断をすることが多いため，治験に適さないと思う．このまま除外でよい．
 - 登録して治験が失敗するとメーカーにとっては痛手になるため，R6 に対して承認されたものの有効性はリアルワールドで評価するなど，治験以外で評価する方が現実的である．現時点では，前回同様，除外とする．

「3) 創傷の評価について」

- ・ 「(エ) 肉芽組織の評価」は削除してもよいのではないか．
 - あってもよいと思う．DESIGN-R2020 でも創傷の面積比だけであり，良性肉芽が 10%，50%，90%というレベルで記載しているのみである．「創傷全体に対する良性肉芽の面積比を測定する」と記載してはどうか．
 - 採用する．

「6. 治療用医療機器の有効性の評価」

「(3) 血管病変に対する評価」

「1) 開存性評価」

- ・ 血管造影が最適だが，実際には困難を伴う．エビデンスとして十分ではないが，Duplex などの評価によって開存評価も代替し得るという記載をどうするか．
- ・ 治療後の開存性評価で標準的に用いられている PSVR (Peak Systolic Velocity Ratio) で，バイパスは 3.5，EVT は 2.4 と基準が設定されているが，その使用はかなり難しい可能性がある．エコーが標準であるということに異論はない．
 - 現状を考慮すると修正は難しいと思われるため，文章はそのままとする．

「(4) 初期治療効果の評価」

- ・ 一般的に成功と判断される残存狭窄度は DCB で 50%, stent で 30%であり差異があることに注意すべきである。
 - 機器に応じて基準が変わることは理解するが、時代に応じてその数値が変わる可能性があるため、評価指標では数値の明記を避けている。
 - 判断基準については、その時代に応じた機器ごとの妥当な値を考えるよう示すこととする。

「(5) 創傷治癒の評価」

- ・ 「良好な肉芽形成状態を評価する」という文言を入れた方がよい。
 - 先に発出された難治性創傷治療機器の評価指標に基づき、上皮化と肉芽形成とを分けた内容としている。
 - 先の討議も考慮し、「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」との記載を削除することとする。

「(7) QOL の評価」

- ・ 治療前後における歩行能力として、自力歩行、杖歩行、自力車椅子、介助車椅子、寝たきり、死亡とあるが、死亡は削除した。
 - 採用する。

「7. 安全性の評価について」

「(1) 設定された評価期間における有害事象」

- ・ MALE には含まれていない EVT の再治療の位置づけをどうするのか。
 - 「臨床所見に基づく再血行再建術」を追加することとする。

「(2) 手術に関連するもの（術後 30 日間における評価項目の発生）」

- ・ 先の議論も考慮し、MALE の次の項目として「臨床所見に基づく再血行再建術」を追加することとする。

その他

- ・ 現行の内容では、関連学会よりハイニーズとして提出されている No-Option 症例に対する pDVA のようなデバイスの評価には用いることはできないという委員コメントにどう対応するか。
 - 現在の内容で、No-Option 症例に対する新規デバイスの評価は可能と考える。ただ、劣悪な患者背景だけの人を登録することになると成績が悪くなるので、その点を考慮した記述が必要と思われる。
 - 「おわりに」を追加し、そこに記載する。

5-3. その他(次回の会議日程)

- ・ 委員は各学会からの推薦者となっているため、当該学会への査読依頼をお願いする。コメントが多

い場合もあるので、学会からの回答は委員を介さず直接事務局に送付いただいて差し支えない。学会内での回覧方法は各学会の規定に従って対応いただきたい。判断が難しい場合は事務局に相談してほしい。

- ・ コメント収集期限は 12/5 を目処とし、事務局で各学会から寄せられたコメントをまとめて、次回会議でその内容を精査するための討議を実施する。

今後の予定

- ・ 第 3 回会議 (12/19) 17-19 時
場所: オフィス東京 L2 会議室

以上

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
包括的高度慢性下肢虚血用医療機器 審査ワーキンググループ(WG)
令和6年度第3回会議議事概要

審査 WG 事務局 (国立医薬品食品衛生研究所)

作成年月日:令和7年1月30日

1. 開催日時 2024年12月19日(木曜) 17:00~19:00

2. 開催場所 オフィス東京 L2 会議室(Web 併催)

東京都中央区京橋 1-6-8

3. 出席者(敬称略)

審査 WG 座 長:中村正人(東邦大学)

委 員:東 信良(旭川医科大学:Web),

大浦紀彦(杏林大学:Web), 寺師浩人(神戸大学大学院)

横井宏佳(福岡山王病院:Web)

厚生労働省:高橋彩来(Web)

総合機構:森川華子(Web), 郭 宜(Web)

オブザーバ(経済産業省):十河 友(Web)

オブザーバ(日本医療研究開発機構):堀切陽介(Web)

審査 WG 事務局:山本栄一, 中岡竜介, 植松美幸, 迫田秀行

4. 配付資料

資料 1:座席表

資料 2:委員名簿

資料 3:審査 WG 第2回会議議事概要案

資料 4: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改訂案

資料 5:改訂案に対する学会コメント集

5. 議事内容

5-1. 開会にあたり

座長及び事務局からの挨拶後, 配布資料を確認した。前回の会議の議事概要(案)の内容に問題が無いことが確認された。1/6 を目処に新たなコメントが寄せられなければ, 配布資料を確定版とすることが承認された。

5-2. 評価指標改訂案叩き台について

事務局より大きな改訂点を説明した後, 座長より項目を読み上げながら, 連携学会から寄せられたコメントに対する対応を中心に討議が進められた。なお, 日本循環器学会, 日本形成外科学会, 日本血管外科学会からはコメントが寄せられなかった。主な内容は以下のとおりである。

日本フットケア・足病医学会(フットケア学会)からのコメントと討議

- ・ バルーン治療の現状と課題を明記するとともに、カテーテル器具の評価基準として以下の評価項目を記載すべきである。
 1. 初期成績:残存狭窄度、解離の有無、末梢塞栓などの造影上の評価。
 2. 慢性期の開存率:3ヶ月後の造影評価。創傷の評価は副次項目として、カテーテル器具の有用性を検証することが良いと思われる。
 - 内容は評価指標内に組み込み済みである。カテーテル器具の評価は、3か月後の造影検査を行って全てが決まるわけではない。本邦の臨床研究で6か月創傷治癒率は約50%であり、開存性もより長期の造影評価が適切と判断して6ヶ月のままとすることになった。
- ・ あくまで経験則になるが、SPP30～39は感染と虚血が同時進行する神戸分類4に相当すると考えられ、神戸分類2に相当するSPP<30よりも感染病状増悪のリスクが高くなる。SPP<30症例に何らかの血行再建治療を行いSPP30～39の改善にとどまった症例について、創治癒の臨床指標は感染が惹起されて介入前より悪くなるケースが少なくないと予見される。この血流改善と創治癒のギャップは治療結果判断においてバイアスにならないか。SPPと創治癒のカプランマイヤー曲線は臨床的には正しいと支持しかねる。
 - 修正する必要はないと思われる。「虚血と感染の両者を認めた場合には、症例ごとに検討が必要である」と記載しており、コメント内容は既に包含されている。
 - 創傷治癒はいろいろな要因で成り立っており、血流改善だけではない。血流改善と創傷治癒との間にギャップがあることは認識している。しかし、この評価指標案では血流改善を評価するので、重度の感染例などをできるだけ除外するという方針である。虚血の評価はあくまでもSPPで行うが、ガイドラインが推奨する数値も勝手に変えることはできないので、このままとする。
- ・ 特に透析患者を含めた治療を行う際に、アルブミン値(alb)で対象除外となってしまう残念な症例が少なくない。栄養摂取制限がある透析患者においてalb>3の患者を探すことは、身体状態の良い透析患者においても困難であることから指標とすべきか迷うところである。臨床的経験則として、十分な血行再建がなされればalb<3症例においても創治癒は十分に得られることも考慮すると、albを短期の創治癒指標として除外基準に使用する、またはカットオフ値とすることが妥当か疑問である。
 - 特に修正しない。患者背景の評価において、アルブミン値が参考になるとしているが、改訂案に具体的なカットオフ値は設定していない。
- ・ 150行目を「なお、患者の全身状態によって歩行の可否、歩行補助具など使用の有無、必要な免荷装具の種類の違いなどが異なるため、その状況に応じて治療目標を臨機応変に決定する必要がある流動的に考えるべきである。」と、流動的に考えるべき理由を補足してはどうか。
 - 「患者の全身状態によって」を「患者の全身状態及び」とし、修正案を受け入れ具体的な記載を追記する。治療目標は、血行再建、デブリードマンしてWIFIがどうなったかによって変わることは知られているが、全身状態とは独立しているのでWGで修正した内容に変更する。
- ・ 156行目、WIFI分類で評価を進めている中で、Rutherford分類が出てくるのは違和感がある。WIFI wound Grade3とした方がよいのではないか。
 - コメントは妥当である。Rutherfordクラス6を削除し、広範囲組織欠損例と変更して記載を統一する。感染例については、そのままinfectionのgrade3とする。

- 162 行目、感染例の fl grade3 以上は評価に適さないとあるが、「以上」は不要なのではないか。
 - それより上はないので、修正案を受け入れる。
- 255 行目、ADL を定量化できるリハビリ指標として、バーサルインデックス、FIM 評価方法など記載してはどうか。
 - ADL は症例選択には使うが、除外症例があるため治験には用いていない。また、6 ヶ月で ADL が改善するのは難しい。
 - 歩行能力を含めた VascuQOL 等の評価を行うことが望ましい。
 - 討議の結果、コメントを考慮して以下のように文章を修正する。
「治療前後における歩行能力（自力歩行、杖歩行、自力車椅子、介助車椅子、寝たきり）、VascuQOL などの QOL 評価を行うことが望ましい。」

日本心血管インターベンション治療学会 (CVIT) からのコメントと討議

- 末梢動脈ガイドライン 2022 と用語表記を統一し、下肢閉塞性動脈疾患 (Lower extremity artery disease; LEAD) とすべきである。
 - 修正案を受け入れる。日本では下肢閉塞性動脈硬化症という言葉が主流になっていたが、全身の動脈疾患の中の位置づけとして LEAD という用語を使用することをガイドラインで提唱した。今回の評価指標案では、LEAD による CLTI とする。他の箇所も同様に修正する。
- 創傷治療だけでなく、管理も必要なので、「創傷治療・管理」と記載すべきである。
 - 創傷管理には治療も含まれるので、治療を外し、創傷管理とする。
- 52 行目、「あらたに」の記載を他と統一して「新たに」に修正してはどうか。
 - 修正案を受け入れる。
- 94 行目の記載を「管理されていない心不全など」と修正してはどうか。
 - 修正案を受け入れる。心不全も様々である。管理されていない予後が不良な心不全を具体的に示した方がよいとの指摘であると考え、管理されている心不全もあるので、これを除外しなければ、治験対象者の幅が少し広がるため、追加した方がよい。
- 142 行目に「その場合には可及的且つ速やかに外科的デブリードマンと抗菌薬による治療を行う」と追加する。
 - 「且つ」は不要である。「その場合には可及的速やかに外科的デブリードマンと抗菌薬による治療を行う」と修正する。
- 144 行目を「補助療法である LDL アフェレーシスや高気圧酸素療法など」とする。
 - 修正案を受け入れる。補助療法には他もあり得る。
- 193 行目を「経時的な包括的評価が必要である。また、救肢の最終的な目的は、生活の質改善であることから QOL の評価と併用することが望ましい」と修正してはどうか。
 - 生活の質改善の評価は QOL の評価であり、併用とした場合に他に何が該当するかと混乱を招く可能性がある。よって、修正はせず原案通りとする。
- 215 行目を次のように修正してはどうか。
「代替となりえる。ただし、膝下動脈は径が細く、超音波検査で再狭窄や狭窄率の評価法は確立していないが、再閉塞の有無を評価は可能である。客観的血流評価機器は．．．」
 - 開存性評価として duplex ultrasound を用いても良いが、欠点があることは理解する必要がある

ため修正案を受け入れる。

- ・ SPP, 足趾血圧による血行動態指標の経時的な評価は、直接的な開存性評価ではないが改善を評価するうえで代替する指標として参考になる。よって、222 行目の記載を「特に、同一患者における血行動態推移の評価に適する。しかし、感染例や浮腫が強い症例では、測定値が不安定なことがあり留意が必要である。」と修正してはどうか。
 - 提案内容はより具体的だが、提案を受け入れるのであれば、透析等、他の説明も必要になる。SPP が不安定で評価に影響することもあるが、全体像を示すためのデータとして使っているということを示せば良い。
 - 討議の結果を踏まえ、以下のように修正する。
「感染や浮腫が強い症例などでは測定値が不安定になることに留意する必要があるが、SPP、足趾血圧による血行動態指標の経時的な評価は、直接的な開存性評価ではないものの血流改善を評価する代替指標として参考になる。また、同一患者における血行動態推移の評価にも適する。」
- ・ 242 行目は「血行再建後、定期的(1、3、6 か月)に実施．．．」と修正してはどうか。
 - 修正案を受け入れる。
- ・ 285 行目、「かかる症例に対する」を「こうした症例に対する」に修正してはどうか。
 - 修正案を受け入れる。

日本透析医学会からのコメントと討議

- ・ 薬物介入試験の多くが、透析を含む末期腎臓病患者を除外する事が慣例となっている中で、透析患者を除外する事は適当ではないと明記されており、評価できる。
- ・ AP、ABI については初出のためスペルアウトすべきである。
 - 修正案を受け入れ、AP→ankle pressure (AP), ABI→ankle-brachial index (ABI)と記載する。

日本血管外科学会からのコメントと討議

- ・ 105 行目に記載されている in-direct を indirect に修正する。
 - 修正案を受け入れる。
- ・ 115 行目に記載されている in flow を inflow に修正する。
 - 修正案を受け入れる。
- ・ 199 行目の記載は適切ではなく、実際は創傷を縦軸とするのみで良い。よって、「患者虚血」は削除すべきである(日本フットケア・足病医学会からも同様のコメントあり)。
 - 修正案を受け入れる。
- ・ 216 行目に記載されている血管造影による評価を 6 か月の臨床的評価を実施した後とする根拠はあるか。現在下腿病変に対して本邦で用いることのできる PTA balloon のみでの 1 次開存率は 6 ヶ月で 30%未満であると報告されていることを考慮すると、もう少し短期での評価も可能ではないか。
 - 3 ヶ月で開存していても、6 ヶ月で閉塞したら臨床試験としては失敗であるので、原案通り 6 ヶ月とする。
- ・ 218 行目、Duplex は Duplex ultrasound またはドブラ超音波法の方がよいのではないか？
 - 修正案を受け入れる。

5-3. その他

- ・ 討議を反映した評価指標改訂案の修正版は履歴付きとクリーン版を会議後すぐに回覧する。1/6 までに確認し、連絡いただきたい。
- ・ 各学会へフィードバックするコメントへの回答は事務局で案を作成し、座長の確認後に回覧する。問題なければ、先生方からコメントがあった推薦元の学会へ評価指標改訂案の修正版とともに WG からの回答としてお送りいただきたい。
- ・ 報告書は事務局と座長で準備を進める。第 1 校が完成後、回覧させていただくので確認をお願いする。
- ・ 確認後、推薦元の学会と相談の上、各委員が必要な報告書部数をご教示いただきたい。
- ・ 引用予定の図表に関する著作権について、Elsevier から返信がきていないので確認する。
- ・ WG で了承いただいた最終案は評価指標改訂案として厚生労働省に提出することになる。行政修文された後、当該改訂案の通知化に向けたパブリックコメントが実施されるが、寄せられたコメントに対する回答は公表する必要があるため、その回答作成には先生方のご協力が必須である。パブリックコメントへの回答終了後には、しかるべき手続きを経て改訂案が通知として発出されることになるので、それまで引き続きご協力をお願いする。

以上