

令和元年度  
次世代医療機器・再生医療等製品  
評価指標作成事業

難治性創傷治療機器  
審査 WG 報告書

令和 2 年 3 月

審査 WG 座長 大浦 紀彦  
学校法人杏林学園 杏林大学



## 報告書目次

1. はしがき.....	1
2. 委員名簿.....	2
3. 難治性創傷治療機器の臨床評価に関する評価指標（案）.....	5
4. 調査報告	
(1) TF1 調査報告書：難治性創傷治療の現状調査.....	15
(2) TF2 調査報告書：臨床試験の有効性評価に関する調査.....	21
(3) 論文調査報告書 ①：スクリーニング期間に関する論文調査.....	29
(4) 論文調査報告書 ②：創縁の移動距離に関する論文調査.....	31
5. 参考資料	
(1) 難治性創傷治療機器審査 WG 会議議事概要.....	35
(2) 合同検討会報告資料.....	55
(3) 関連学会のご意見・ご要望と審査 WG の回答.....	57



## はしがき

創傷治療は、薬剤と医療機器による治療の二つ方法が考えられる。創傷の医療機器は、1962年にWinter.GD がmoist wound healing の概念を豚の背部の創傷治癒の研究で実証したことがきっかけとなり開発が始まった（Nature193:293 1962）。1970年代以降は、フィルムドレッシング等をはじめとする、さまざまな創傷被覆材（医療機器）が開発された。

臨床試験においては、開発当初は、コントロールとしてワセリンガーゼが使用され、創傷被覆材との比較試験が行われた。近年は、創傷被覆材の治癒性能に差がなくなったことで有効性評価を比較試験で行うことが難しくなり、単腕試験での安全性評価が主体となることが多くなった。また、初期の陰圧閉鎖療法の医療機器の臨床試験では既存治療のヒストリカルデータとの比較が行われ、これに続く陰圧閉鎖療法の機器は、単腕試験を行って承認された。

このように従来は、審査対象となる医療機器毎に、企業と行政とアカデミアが討論を重ねてプロトコルを練り、臨床試験を行ってきたため、審査に多くの時間を費やした。このプロトコル作成の困難さは、以下のようなことが影響している。薬剤の臨床試験のスタンダードである二重盲検試験は、医療機器においては盲検化が不可能であることが多く、またランダム化比較試験において、通常より治癒が困難である難治性創傷の患者に対照群を設定することは倫理的に好ましくない等、医療機器ならではの特徴があるためである。

難治性創傷の定義は、臨床試験においてしばしば問題となっている。実は、難治性創傷・慢性創傷の明確な定義は、創傷に関連するさまざまな学会においても存在しない。概念的に「難治性創傷は、物理的な外力が継続して創傷に働かあるいは、創傷治癒機転が内的に障害されるため、通常の創傷治癒機転が機能しない創傷」と定義される。具体的にどのような創傷であるのかが理解しづらく、臨床試験では、各々の医療機器において「難治性創傷は何を対象とするのか」という点から討論を行う必要があった。さらに欧米での主要評価項目のスタンダードである「完全創傷治癒」は、難治性創傷では治癒まで3ヶ月以上必要とすることもあり、昨今の日本の医療制度の中で長期入院は困難であることを考慮すると現実的ではない。したがって、日本の臨床試験においては、完全創傷治癒とは異なる主要評価項目を定義する必要があった。

そこで、本WGでは、これらの創傷評価の困難さと医療機器の特徴に鑑み「難治性創傷」「治癒効果の評価方法」、「創縁の移動距離」及び「標準療法」等について調査を行い、具体的に創傷治癒期間と創傷の大きさの変化から難治性創傷を定義づけた。さらに主要評価項目に関しては、医療機器を「完全治癒を目的とする機器」及び「創部環境を好転させる機器」の二つに分類し、それぞれの評価についての項目を提示した。これらに基づいて、現在の難治性創傷治療機器の臨床試験における指針を取りまとめた。

本評価指標が、審査を迅速化させ、難治性創傷を持つ患者が出来るだけ早くその恩恵を受ける事が出来るように、企業と行政審査の双方にとって有益な情報となれば幸いである。

難治性創傷治療機器審査WG座長

大浦 紀彦

令和元年度次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会(厚生労働省)／  
医療機器開発ガイドライン評価検討委員会(経済産業省)合同検討会

## 難治性創傷治療機器審査ワーキンググループ 委員名簿

座長：大浦紀彦 杏林大学 医学部 形成外科・美容外科 教授

副座長：市岡 滋 埼玉医科大学病院 形成外科・美容外科 教授

学会推薦専門家（五十音順）：

川本篤彦 （公財）神戸医療産業都市推進機構、医療イノベーション推進センター、  
メディカルイノベーションディビジョン 事業統括（日本フットケア・  
足病医学会）

貴志和生 慶應義塾大学 医学部 形成外科学教室 教授（日本形成外科学会）

田中里佳 順天堂大学 医学部 形成外科学講座 前任准教授（日本創傷外科学会）

寺師浩人 神戸大学大学院 医学研究科 形成外科学 教授（日本褥瘡学会）

厚生労働省：

河野典厚 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 課長

大原 拓 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 再生医療等製品審査管理室長

高梨文人 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 医療機器規制国際調整官

渡利彰浩 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 医療機器審査調整官

小倉 大 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 主査

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構：

石井健介 医療機器審査第二部 部長

郭 宜 医療機器審査第二部 審査役

小林陽子 医療機器審査第二部 主任

峯田浩司 医療機器審査第二部 審査専門員

井上円加 医療機器審査第二部 審査専門員

方 眞美 機器審査等担当 スペシャリスト

小野寺陽一 規格基準部 医療機器基準課 部長

水上良明 規格基準部 医療機器基準課 課長

遠藤 健 規格基準部 医療機器基準課 主任

国立医薬品食品衛生研究所（審査WG事務局）：

齋島由二 医療機器部 部長  
野村祐介 医療機器部 第一室 室長  
加藤玲子 医療機器部 第二室 主任研究官  
福井千恵 医療機器部 第一室 非常勤職員

オブザーバ（五十音順）：

岡本吉弘 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 性能評価室 室長  
交久瀬善隆 日本医療研究開発機構 産学連携部 医療機器研究課 主幹  
栗原宏之 日本医療研究開発機構 創薬戦略部 医薬品等規制科学課 主幹  
近藤昌夫 大阪大学大学院薬学研究科附属創薬センター医薬品・医療機器規制科学  
研究室 教授  
鎮西清行 産業技術総合研究所 健康工学研究部門 副研究部門長  
中村亮介 日本医療研究開発機構 創薬戦略部 医薬品等規制科学課 課長  
仲山賢一 日本医療研究開発機構 産学連携部 医療機器研究課 課長  
矢野貴久 日本医療研究開発機構 産学連携部 医療機器研究課 課長代理





## 難治性創傷治療機器の臨床評価に関する評価指標（案）



## 難治性創傷治療機器の臨床評価に関する評価指標（案）

### 1. はじめに

近年、高齢化や生活習慣病の蔓延等により、糖尿病、動脈硬化及び静脈うっ滞を伴う患者や、血液透析患者が増加傾向にある。当該患者においては、足壊疽や褥瘡等、標準治療では治癒が困難な難治性創傷が認められることが多く、創傷の重症度によっては、下肢切断を余儀なくされる場合があり、患者のQOLを著しく低下させる。我が国における褥瘡患者数は若干減少傾向にあるが、糖尿病性足潰瘍及び静脈うっ滞性潰瘍は経年的に増加傾向にあるため、創傷治癒を目的とする医療機器が数多く承認されていると共に、新規材料を用いた製品の研究開発も積極的に進められているが、難治性創傷に対する臨床的な治療効果を評価するための統一された手法は確立されていない。同創傷治療の臨床評価は多くの交絡因子を一定に管理できる入院管理下で実施することが有用であるが、長期入院管理を行うことは現実的に難しい。基礎疾患の有無や創傷の状態によって治癒期間が異なることも考えられるため、これらの条件をそろえた臨床試験を計画した場合、対象患者の組み入れが困難となり、試験期間が長期化する等、対象機器の効率的な評価が難しい状況となる。また、我が国の難治性創傷患者には透析患者が多く含まれること等、背景因子が海外の臨床試験データと異なることもあるため、その外挿が困難な場合も少なくない。一般的に、医療機器の臨床試験における有効性及び安全性評価は交絡因子やバイアスの影響を受け難い無作為化比較試験（Randomized Controlled Trial：RCT）により実施することが望ましい。しかし、難治性創傷においては、組み入れ患者の背景の複雑性、個々の創傷の大きさ、部位、状態等の多様性を考慮して対象機器の有効性を示すために相当数の症例が必要となる。また、標準療法（比較対照）群に組み入れられる患者への倫理的配慮等から、RCTの実施が困難となる場合も想定される。難治性創傷を巡る我が国の状況に鑑み、当該疾病に対する有効な治療法をより早く臨床現場へ届けるためには、単腕試験を用いた評価方法について検討することにも意義がある。

このような背景を踏まえ、本ワーキンググループにおいては、難治性創傷治療機器の国内外の利用動向及び臨床試験デザインの現状等を調査すると共に、単腕試験を実施する場合の試験デザインや評価方法等を中心として実臨床に則した評価指標を作成した。

### 2. 本評価指標の対象

本評価指標は、十分な血流が確保され、標準治療が奏効しない難治性創傷に対して、創傷治癒促進効果を付与することを目的とした医療機器を対象とする。但し、対象機器の臨床的位置付けや性能によっては、比較対照群を設定した方がより効率的且つ容易に評価できることも想定される。開発品が本評価指標に該当するか判断が難しい場合には、必要に応じて独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）に相談すること。

### 3. 本評価指標の位置づけ

本評価指標は、技術開発が著しい医療機器を対象とするものであることを勘案し、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等を踏まえて改訂されるものであり、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、科学的な合理性を背景にして、柔軟に対応する必要がある。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. 難治性創傷を対象とした臨床試験デザインにおいて留意すべき事項

#### (1) 難治性創傷の定義

本評価指標においては、日本皮膚科学会ガイドライン<sup>1)</sup>、並びに各種臨床試験結果<sup>2)-7)</sup>に基づき、「適切な標準療法を実施し4週間経過しても、創傷面積の縮小率が50%未満であり、かつ標準療法を継続しても比較的簡単な手技（縫合・植皮・小皮弁等）による閉鎖が期待できない創傷」を難治性創傷と定義する。（標準療法の考え方については別添参照）

注）今後の知見の蓄積により、体積の縮小率や創縁の移動距離等の指標に基づいた定義も考慮する。

#### (2) 探索的試験の重要性

本評価指標に示した単腕試験を実施する場合、主要評価項目における達成基準の臨床的意義を示す必要がある。新規性の高い医療機器においては、適切な臨床的位置付けを確認するための根拠が不足していることが多いため、対象機器の有効性に関与する因子を特定すると共に、有効性（創傷治癒促進能力）を見積もるために探索的試験を実施することを推奨する。

#### (3) 対象患者の組み入れ

難治性創傷が生じる原因は主として、糖尿病性潰瘍、静脈うっ滞性潰瘍及び褥瘡に大別される。これらの疾患の創傷治癒過程は同等であるが、疾患毎に臨床試験を実施することが適切であるとされている<sup>8)</sup>。一方、疾患毎に臨床試験を行い、適応を確認するには膨大な時間と労力が必要であり、難治性創傷患者の有効な治療法へのアクセススピードを確保することも重要であることから、ある疾患を検証対象とした臨床試験の結果をもって、他疾患に対する有効性及び安全性を説明し得る場合もある。その際は、目的の疾患に対する臨床データ等をもって、対象機器の有効性が創傷治癒の作用機序に鑑みて合理的に説明できる必要がある。なお、このような組み入れに関する妥当性については、必要に応じてPMDAに相談すること。

## 1) 組み入れにおける確認事項

上述したいずれの創傷においても、以下の方法等により、創傷部への血流が確保されていることを経時的に確認する必要がある。なお、滲出液の有無も併せて確認すること。

- Ankle-Brachial Index (ABI)
- Skin Perfusion Pressure (SPP)
- Transcutaneous oxygen tension (TcPO<sub>2</sub>)

また、創傷部位に感染が生じると創傷治癒の遅延又は創傷の悪化を引き起こすため、臨床試験を実施する際には、Infection Diseases Society of America (IDSA)のガイドライン等により創傷部における局所感染の有無を判断し、患者組み入れや臨床試験の継続可否等について判断することが望ましい。

## 2) 組み入れ方法

患者の組み入れは、診療録から遡る方法と4週間のスクリーニング期間を設ける方法が考えられる。

### ① 診療録から遡る方法

- 創傷の大きさ（創傷の面積及び体積、創縁の移動距離）を写真等の根拠資料に基づき経時的に確認できること。
- 通常診療において創傷の大きさ等を測定していない場合には、同意取得後、試験に適したスクリーニング期間を設ける等の対策を講じること。

### ② 4週間のスクリーニング期間を設ける方法

標準療法の治療効果について、前項と同様に創傷の大きさの変化を評価すること。

いずれの組み入れ方法においても、以下の事項について留意すること。

- 難治性創傷としての組み入れ可否については、創傷治療に精通した医師により最終決定を行うが、評価の客観性を担保するため創傷評価第三者委員会により判定することが望ましい。
- 創傷の性質に影響するデブリードマン（酵素製剤や組織切除等）は、処置後に創傷の大きさの測定を開始し、それ以降の処理は大きさを変化させない程度に控えること。

なお、外来診療患者等においては、組み入れ後の入院管理による影響で、対象機器の性能が適切に評価できない可能性も想定されるため、患者状態、対象機器の特性や使用方法を考慮

した上で、評価条件の統一や、スクリーニング期間を設ける等、適切な診療方法を選択すること。また、組み入れ前やスクリーニング期間においては、設定予定の主要評価項目に即した項目も経時的に確認すること。

#### (4) 臨床試験（治験）デザイン

##### 1) 基本的事項

臨床試験を実施する際には、以下の事項を考慮し、対象機器に必要な臨床評価が何かを明確にした上で、適切な評価項目、達成基準及び有効率（達成基準を達成した患者の割合）、並びに評価期間等を設定すること。

- ・ 対象疾患
- ・ 非臨床試験、探索的治験及び臨床文献等にて確認された対象機器の効能、効果又は性能
- ・ 当該治療法の臨床的位置づけ

なお、各評価項目を用いた臨床試験デザインの妥当性に関しては、対象機器の臨床的位置付けも踏まえた上でPMDAに相談することを推奨する。

##### 2) 主要評価項目

難治性創傷治療機器は保存療法によって完全治癒を目的とする機器と創部環境好転を目的とする機器に大別されるため、各臨床的位置付けを踏まえて評価項目を選択することが望ましい。

###### ① 保存療法によって完全治癒を目的とする機器

比較的小さい創傷に対して用いられ、二次治癒を目指す機器が該当する。同機器の評価においては次の項目から選択することが望ましい。

###### (ア) 完全上皮化

創傷部位完全上皮化患者数（発生率）を評価する。

###### (イ) 創傷面積及び体積の縮小率

創傷部位における経時的な創傷面積及び体積の一方又は両方の縮小率を評価する。

なお、当該評価項目を用いる際には、副次評価項目（完全上皮化の有無、創傷関連の重篤な有害事象等）を設定し、当該評価項目の妥当性について示す必要がある。

###### (ウ) 創縁の移動距離

創傷部位における経時的な創縁の移動距離を評価する。当該評価項目は、その他の項目と比べ、より正確な指標であるとの報告<sup>9) -11)</sup>があると共に、組み入れ時の

創傷面積等の影響が少ないことから、創傷治療の評価に適した項目と考えられる。  
なお、当該評価項目においても前項と同様な副次評価項目を設定し、当該評価項目の妥当性について示す必要がある。

## ② 創部環境好転を目的とする機器

良好な肉芽形成を目指す機器が該当する。肉芽が形成された後に、二次治癒させるための既存治療を行う場合と簡単な手技による閉鎖を行う場合がある。同機器の評価においては次の項目を用いることが望ましい。

(ア) 二次治癒又は簡単な手技により閉鎖可能な創傷となるまでの期間

創傷部位において、縫合・植皮・小皮弁等の比較的簡単な手術手技による閉鎖が可能な状態になったと判断されるまでの時間（日数）を評価する。

なお、当該創傷状態の判断の際は、以下に例示した項目等を設定し、数値化可能な項目においては数値化することが望ましい。褥瘡に関しては DESIGN-R<sup>12)</sup>-16) による判断も有用である。

- ・ 肉芽組織の面積
- ・ 壊死組織の面積
- ・ 腱、骨の露出
- ・ 感染の有無
- ・ 創傷の形態

また、同判断の客観性を担保するため、第三者委員会を設置することが望ましい。

## 3) 副次評価項目

創傷治癒の評価法は未だ確立していないことから、上述した主要評価項目において選択しなかった項目を副次評価項目に設定することについて検討すること。また、より正確に有効性を評価するために、以下に例示した適切な項目を設定し、多面的なデータ収集を行うことを推奨する。

- ・ 良性肉芽の比率
- ・ 評価ツールを用いた全身的な満足度の評価や、日常生活動作に関するアンケート等による患者の転帰報告 (Patient reported outcome)

## 4) 適切な評価期間と経過観察期間

完全上皮化を主要評価項目とした場合、少なくとも 12 週間まで評価することが望ましい<sup>1)</sup>

。その他の主要評価項目においては、創傷治癒に関するシステマティックレビューに基づき、対象機器の創傷治癒性能を考慮した上で、介入後 8～12 週間を目安に適切な期間を設定し、評価することが望ましい<sup>17)</sup>。

評価期間後の観察期間については、当該機器が与える影響（有害事象等）を考慮し、適切な期間を検討すると共に、有効性維持期間についても確認すること。

## 5) 創傷の評価について

創傷の評価は、大きさ又は深さを指標として行う。肉眼的観察や写真により判定することから、以下の事項に留意すること。

### ① 大きさの評価

- ・ 写真判定を行う場合、撮影バイアス等が生じることが想定されるため、同一条件で撮影すること。
- ・ 創傷部位の全体像及び拡大した写真をそろえること。
- ・ スケールや ID を付けて創傷の長さや症例を判別できること。
- ・ 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すること。

### ② 深さの評価

- ・ 真皮に至る、皮下に至る、筋肉・腱に至る、骨・関節露出及び不明に分類すること。

なお、対象機器毎に使用する機材や評価方法が異なることも想定されるため、各臨床試験において適切な Standard Operating Procedure (SOP) を作成することが重要である。

## 6) 安全性

安全性については、臨床試験期間中に発現した有害事象及び対象機器の不具合に関する情報を収集し、評価すること。なお、探索的治験や臨床文献等から発現が予測される有害事象については、あらかじめ臨床試験実施計画書に記載し、必要に応じて安全対策措置を講じること。

## 7) 症例数

検証的治験における症例数は、探索的治験等の情報から統計学的根拠に基づいて設定することが望ましいが、難治性創傷治療の特性を踏まえて、他の治療法では改善が期待できないと共に、比較対照群をおくことが困難な状況も考慮して設定すること。



## 引用文献

- 1) 日本皮膚科学会ガイドライン. 創傷・熱傷ガイドライン委員会報告-3: 糖尿病性潰瘍・壊疽ガイドライン 2017.
- 2) Sheehan P, Jones P, Giurini JM, Caselli A, Veves A. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. *Plast Reconstr Surg*, 117:S239—244, 2006.
- 3) Sheehan P, Jones P, Caselli A, Giurini JM, Veves A. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. *Diabetes Care*, 26:1879—1882, 2003.
- 4) Snyder RJ, Cardinal M, Dauphinee DM, Stavosky J. A post-hoc analysis of reduction in diabetic foot ulcer size at 4 Weeks as a predictor of healing by 12 weeks. *Ostomy Wound Manage.*, 56(3):44-50, 2010.
- 5) Coerper S, Beckert S, Küper MA, Jekov M, Königsrainer A. Fifty percent area reduction after 4 weeks of treatment is a reliable indicator for healing — analysis of a single-center cohort of 704 diabetic patients. *J. Diabetes Complications*, 23(1):49-53, 2009.
- 6) Warriner RA, Snyder RJ, Cardinal MH. Differentiating diabetic foot ulcers that are unlikely to heal by 12 weeks following achieving 50% percent area reduction at 4 weeks. *Int. Wound J.*, 8(6):632-7, 2011.
- 7) Hingorani A, Glenn M. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J. Vasc. Surg.*, 63(2 Suppl):3S-21S, 2016.
- 8) Food and Drug Administration. Guidance for industry: Chronic cutaneous ulcer and burn wounds — dedeveloping products for treatment. June 2006.
- 9) Donohue K, Falanga V, FACP. Healing rate as a prognostic indicator of complete healing: A reappraisal. *Wounds: A Compendium of Clinical Research and Practice*, 15(3):71-76, 2003.
- 10) Gliman T. Wound outcomes: the utility of surface measures. *Int. J. Low Extrem Wounds*, 3:125-132, 2004.
- 11) Vidal A, Mendieta Zeron H, Giacaman I, et al. A simple mathematical model for wound closure evaluation. *J. Am. Coll. Clin. Wound Spec.*, 7(1-3):40-49, 2016.
- 12) Zhong X, Nagase T, Huang L, Kaitani T, Iizaka S, Yamamoto Y, Kanazawa T, Sanada H. Reliability and validity of the Chinese version of DESIGN-R, an assessment

instrument for pressure ulcers . *Ostomy Wound Manage.* 259(2):36-43, 2013.

- 13) Iizaka S, Sanada H, Matsui Y, Furue M, Tachibana T, Nakayama T, Sugama J, Furuta K, Tachi M, Tokunaga K, Miyachi Y. Predictive validity of weekly monitoring of wound status using DESIGN-R score change for pressure ulcer healing: a multicenter prospective cohort study. *Scientific Education Committee of the Japanese Society of Pressure Ulcers. Wound Repair Regen.* 20(4):473-81, 2012
- 14) Sanada H, Iizaka S, Matsui Y, Furue M, Tachibana T, Nakayama T, Sugama J, Furuta K, Tachi M, Tokunaga K, Miyachi Y. Clinical wound assessment using DESIGN-R total score can predict pressure ulcer healing: pooled analysis from two multicenter cohort studies. *Scientific Education Committee of the Japanese Society of Pressure Ulcers. Wound Repair Regen.* 19(5):559-67, 2011
- 15) Matsui Y, Furue M, Sanada H, Tachibana T, Nakayama T, Sugama J, Furuta K, Tachi M, Tokunaga K, Miyachi Y. Development of the DESIGN-R with an observational study: an absolute evaluation tool for monitoring pressure ulcer wound healing. *Wound Repair Regen.* 19(3):309-15, 2011
- 16) Sanada H, Moriguchi T, Miyachi Y, Ohura T, Nakajo T, Tokunaga K, Fukui M, Sugama J, Kitagawa A. Reliability and validity of DESIGN, a tool that classifies pressure ulcer severity and monitors healing. *J Wound Care.* 13(1):13-8, 2004
- 17) Greer N, Foman N, Wilt T, Dorrian J, Fitzgerald P, MacDonald R, Rutks I. Advanced wound care therapies for non-healing diabetic, venous, and arterial ulcers: a systematic review. *Ann Intern Med.* 159(8):532-42, 2013

## 適切な標準療法の考え方

難治性創傷を対象とした単腕の臨床試験を実施するにあたり、標準療法の確認は重要な項目の一つである。FDA ガイダンス（2006 年）<sup>1)</sup> では、難治性の糖尿病性潰瘍、静脈うっ滞性潰瘍及び褥瘡における根本的な治療法が列挙されている。本評価指標において、標準療法とは、根本的治療に加え、本邦の治療ガイドラインの中で使用可能な創傷治療を目的とする薬剤、再生医療等製品や医療機器を指すものとする。しかし、創傷治療法、治療方針は、その時代の科学水準や治療水準に合わせて変化するため、ある時点における統一された治療法を標準治療と一義的に決定することは困難であり、医療機器の臨床的位置付けが異なれば、標準療法が異なることも想定される。そのため、対象機器の製造販売業者は、医学専門家の意見も踏まえ、臨床試験実施計画書に標準療法を規定しておく必要がある。参考として、各国のガイダンス<sup>1)-5)</sup>に基づき、難治性創傷に対する根本的な治療法を以下に記載する。なお、本邦においても当該根本的治療法は同一であるため、国外との差違は無い。

### 1. 根本的な創傷管理

- ・ 異物、壊死組織や感染組織の除去
- ・ 適切な湿潤環境の維持
- ・ 創傷治癒に十分な血流の維持
- ・ 感染制御
- ・ 栄養療法
- ・ 創傷の浄化

### 2. 代表的な難治性創傷

#### 1) 褥瘡

- ・ 体圧分散用具
- ・ 体位変換
- ・ 仙骨・尾骨部及び坐骨部褥瘡における便・尿汚染対策

#### 2) 糖尿病性足潰瘍

- ・ 血糖コントロール
- ・ 装具による免荷

### 3) 静脈うっ滞性潰瘍

- 圧迫療法（弾性ストッキングや弾性包帯等）

### 引用文献

- 1) Food and Drug Administration. Guidance for industry: Chronic cutaneous ulcer and burn wounds — dedeveloping products for treatment. June 2006.
- 2) NPUAP/EPUAP/PPPIA. Prevention and treatment of pressure ulcers: Quick reference guide .
- 3) WuWHS. Local management of dianetic foot ulcers.
- 4) The Wound Healing Society. Chronic wound care guidelines.
- 5) EWMA. CURRICULUM/SYLLABUS: Fundamentals in wound healing for physicians.

# TF1 調査報告書

難治性創傷治療の現状調査



**TF1 調査報告書**  
**難治性創傷治療の現状調査**

寺師浩人（主査：神戸大学大学院）

貴志和生（慶應義塾大学）

田中里佳（順天堂大学）

**難治性創傷患者数の推移（または疾患毎の患者数）**

1. 褥瘡

日本褥瘡学会が定期的に行っている「実態調査委員会報告」に詳しい。同学会では、これまで、2006年（第1回）、2010年（第2回）、2013年（第3回）、2018年（第4回）と連続して褥瘡患者の有病率を実態調査してきた。2018年度の調査によると、病院0.80～2.81%、介護保険施設0.77～1.16%、訪問看護ステーション1.93%で、前回の2013年度と比較し、病院は増加していたが、訪問看護ステーションでは有意に減少していた<sup>1)</sup>。また、推定発生率は概ね減少していた。部位別には、仙骨部、踵部、尾骨部、大転子部、坐骨結節部の順に多い傾向である<sup>1)</sup>。

2. 糖尿病性足潰瘍

「平成14年度糖尿病実態調査報告」によると、「糖尿病が強く疑われる人」の中で、足壊疽を有する人が、1.6%であった<sup>2)</sup>。「平成19年厚生労働省 国民健康・栄養調査」によると、医師から糖尿病と言われた人における足壊疽ありの人は、0.7%であった<sup>3)</sup>。また、5年間前向きに追跡した「福岡県糖尿病患者データベース研究」では、糖尿病足潰瘍の年間発症率は0.3%であった<sup>4)</sup>。これらの報告には、糖尿病を合併した重症下肢虚血による潰瘍・壊疽も含まれることが予想される。一方海外では、地域によって異なるが、糖尿病足潰瘍の有病率は1.5～10%とされている<sup>5)6)</sup>。

3. 静脈うっ滞性潰瘍

日本では人口あたりの静脈うっ滞性潰瘍の罹患率の報告はないが、複数施設へのアンケート調査による静脈うっ滞性疾患の患者数が報告されている<sup>7)</sup>。(36078患者、43958肢が201施設により報告)70-79歳での発症が最も多く、男女比は1:2.4であった。1998年から2013年の間で調査されているが、増加傾向を認める。静脈うっ滞性潰瘍患者の具体的な患者数は報告されていないが、静脈疾患受診者における静脈うっ滞性潰瘍の比率が1.5%と算出されているため、静脈うっ滞性潰瘍も増加傾向にあると推察する<sup>8)</sup>。

海外での報告は、静脈うっ滞性潰瘍の発症は18～64歳の人口の1%（0.7%から2.7%）と報告がある<sup>9)</sup>。これらの罹患率は年齢とともに上昇し、現在、米国では600,000以上が本疾患に罹患していることが予想されている。また別の報告では、約76.1/100,000人の罹患率で、1.5-3.0人/1000成人が本疾患を罹患している。年間の罹患率は65歳から95歳で1.69%、男性は0.76%、女性は1.42%である<sup>10)</sup>。肥満率の低い本邦では、米国よりは低い罹患率であることが予想される。

## 引用文献

- 1) 紺家千津子ほか：第4回（2018年度）日本褥瘡学会実態調査委員会報告1（療養場所別  
自重関連褥瘡と医療関連機器圧迫創傷を併せた「褥瘡」の有病率、有病率の特徴、部位・  
重症度．日本褥瘡会誌、20(4)：423-445, 2018.
- 2) <https://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/03/s0318-15.html#kekka>
- 3) <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoushou/dl/01-kekka-01.pdf>
- 4) <https://dm-net.co.jp/calendar/2017/026918.php>
- 5) <http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/GL2016-11.pdf>
- 6) Zhang P, et al: Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review  
and meta-analysis. *Ann Med.* 2017;49(2):106-16.
- 7) Satokawa H, et al: Treatment of Primary Varicose Veins in Japan: Japanese Vein Study  
XVII. *Ann Vasc Dis.* 2016; 9(3): 180-187.
- 8) 白石恭史ほか：静脈性潰瘍（Venous Ulcer）-本邦における静脈疾患に関する Survey XIX  
-．*静脈学*、29(1)：1-12、2018.
- 9) Lal BK. Venous ulcers of the lower extremity: Definition, epidemiology, and  
economic and social burdens. *Semin Vasc Surg.* 2015 Mar;28(1):3-5
- 10) Alavi A, et al: What's new: Management of venous leg ulcers: Approach  
to venous leg ulcers. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(4):627-40.



## 難治性創傷の定義について

このWGにおいては、難治性創傷の定義について、各種文献情報に基づき、以下を1案として提唱したい。

### 【難治性創傷の定義】

適切な標準療法を実施し4週間経過しても、創傷面積の縮小率が50%未満であり、かつ標準療法を継続しても比較的簡単な手技（縫合・植皮・小皮弁等）による閉鎖が期待できない創傷

#### 1. 日本皮膚科学会の糖尿病性潰瘍・壊疽ガイドラインの記述

日本皮膚科学会のガイドラインでは、下記のように提唱されている。

～急性期から慢性期に移行した糖尿病性潰瘍治療において保存的療法を施行しながら経過を観察する場合でも、適時その治療の効果を判定して他の治療法との優劣を比較検討する必要がある。但し、短期間で次々に治療法を変更した場合には、誤った判断を下すことにもなり、一定期間は治療法に対する有用性の観察が必要である。この時期の治療評価間隔を検討した報告としては2編（下記参照）の分析疫学的研究があり、エビデンスレベルIVa, IVbであり推奨度ICである。それらによると、少なくとも4週間で潰瘍面積が40%以下になっていなければ他の治療を考慮すべきであるとしている。実際の臨床現場においては、慢性期患者に対する治療計画や通院頻度の実際を考慮すると、この期間は適当であると考えられ、実際の臨床現場においても、経過観察期間をこれ以上延ばすことは特別なケースを除いて少ないと考えられる。  
～

日本皮膚科学会ガイドラインは、下記の臨床試験結果に基づき、記載されている。

No.	タイトル	著者	雑誌等	50%面積縮小率に関する記載
1	Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial.	Sheehan P1, Jones P, Caselli A, Giurini JM, Veves A.	Plast Reconstr Surg. 2006 Jun;117(7 Suppl):239S-244 S.  Diabetes Care. 2003 Jun;26(6):1879-82.	4週時点の面積改善率が53%以上の症例は、12週時に完全治癒した症例が58%であり、4週時点の面積改善率が53%未満の症例は、12週時に完全治癒した症例は9%であった。

## 2. その他の文献情報

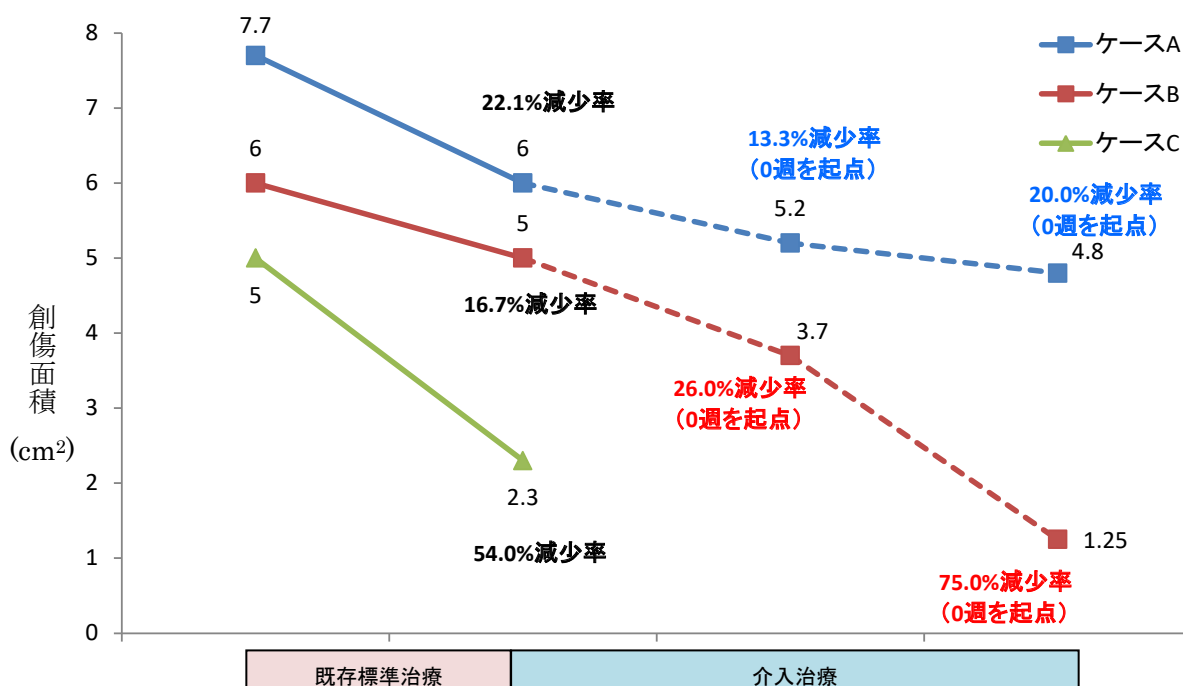
上記文献以外にも、「創傷面積の縮小率が50%未満」を、創傷治癒の予測因子とする文献がいくつか報告されており、これらの文献において、4週時の面積縮小率が50%未満の症例は、治癒しがたいとされている。

No	タイトル	著者	雑誌等	50%面積縮小率に関する記載
2	A post-hoc analysis of reduction in diabetic foot ulcer size at 4 weeks as a predictor of healing by 12 weeks.	Snyder RJ, Cardinal M, Dauphinée DM, Stavosky J.	Ostomy Wound Manage. 2010 Mar 1;56(3):44-50.	糖尿病性潰瘍の過去の2試験を後解析し、面積減少率50%以上 at 4weekの症例は、12週時の治癒率が57% (試験A) 及び52% (試験B) であった。一方、面積減少率50%未満 at 4weekの症例は、12週時の治癒率が5% (試験A) 及び2% (試験B) であった。この傾向は、試験開始時の潰瘍サイズに依存することとはなかった。
3	Fifty percent area reduction after 4 weeks of treatment is a reliable indicator for healing--analysis of a single-center cohort of 704 diabetic patients.	Coerper S1, Beckert S, Küper MA, Jekov M, Königsrainer A.	J Diabetes Complications. 2009 Jan-Feb;23(1):49-53	レスホンダー (面積減少率50%以上 at 4week) とノンレスホンダー (面積減少率50%未満 at 4week) の12週時の治癒率は、レスホンダーが52.3%、ノンレスホンダーが18.4%であった。
4	Differentiating diabetic foot ulcers that are unlikely to heal by 12 weeks following achieving 50% percent area reduction at 4 weeks.	Warriner RA1, Snyder RJ, Cardinal MH.	Int Wound J. 2011 Dec;8(6):632-7.	4週時に50%面積減少率が得られていない症例は、12週時に治癒した症例は3.7%であった。
5	The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine	Anil Hingorani, MD, a Glenn M	J Vasc Surg. 2016 Feb;63(2 Suppl):3S-21S	当該、ガイドラインにおいて下記の推奨あり For DFUs that fail to demonstrate improvement (> 50% wound area reduction) after a minimum of 4 weeks of standard wound therapy, we recommend adjunctive wound therapy options.

### 3. 治療効果の解釈について

難治性創傷を「適切な標準療法を実施し4週間経過しても、創傷面積の縮小率が50%未満であり、かつ標準療法を継続しても比較的簡単な手技（縫合・植皮・小皮弁等）による閉鎖が期待できない創傷」とした場合、下記の状態であれば治療効果は「あり」と考える。

「既では、ケースA:治療効果なし、ケースB:治療効果あり、ケースC:難治性創傷ではない



### 4. PRP 治験主要評価項目（創半径縮小率）について

上記の考え方を踏まえて、PRP 治験の主要評価項目について検討した





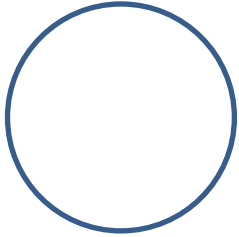
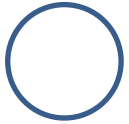
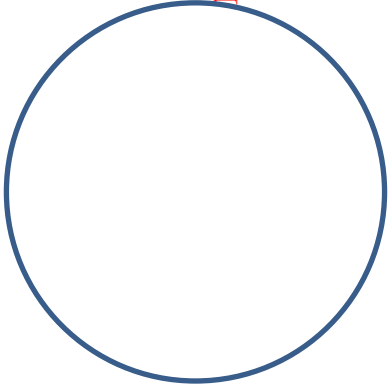
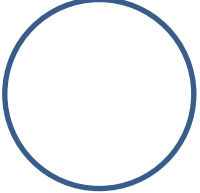
#### 【主要評価項目】

最終評価時の創半径縮小率が50%以上となった症例（有効例）が60%以上である。

→創半径縮小率 50%改善≒創傷面積縮小率 75%である（次ページ参照）

従って、4週間の既存標準治療が奏効しない（創傷面積の縮小率が50%未満）患者を対象にPRP治療を行い、創半径縮小率50%以上（つまり、創傷面積縮小率75%以上）が得られれば、PRP治療の有効性は説明可能である。

## 創半径縮小率 50%改善の目安

治療開始日		最終評価時	
ケース	面積:(半径×半径×π)	ケース	面積:(半径×半径×π)
半径 <u>0.6cm</u>	 <b>1.13cm<sup>2</sup></b>	半径 <u>0.3cm</u>	 <b>0.283cm<sup>2</sup></b>
半径 <u>1.5cm</u>	 <b>7.07cm<sup>2</sup></b>	半径 <u>0.75cm</u>	 <b>1.77cm<sup>2</sup></b>
半径 <u>2.5cm</u>	 <b>19.63cm<sup>2</sup></b>	半径 <u>1.25cm</u>	 <b>4.91cm<sup>2</sup></b>

米国の PRP 治療の治療では、7cm<sup>2</sup> 以下 (円と仮定すれば、半径 1.5cm 以下) の創傷での PRP の治癒率 (完全上皮化) は (13 例/16 例 81.3%)

**創半径縮小率が 50% → 創傷面積縮小率が 75%**

## TF2 調査報告書

臨床試験の有効性評価に関する調査



## TF2 調査報告書

### 臨床試験の有効性評価に関する調査

市岡 滋（主査：埼玉医科大学病院）

川本篤彦（神戸医療産業都市推進機構）

#### 1. 難治性創傷に対する医療機器に関する臨床試験デザイン

##### 1) 海外の臨床試験デザインの現状

2006年にFDAが発行した慢性皮膚潰瘍・熱傷に対する治療製品開発ガイドライン<sup>1)</sup>によると、評価バイアス低減のため、エビデンスレベルの高いランダム化比較試験（RCT）及び盲検化が重要であり、RCTにおける対照群として、盲検化が可能なプラセボが一般的であると述べられている。しかし、医療機器の試験において、試験機器をミミックする対照機器群の設定が非現実的あるいは非倫理的である場合には、標準治療群との比較もやむを得ないこと、その際には第三者による有効性・安全性等の評価が望ましいと記載されている。

2018年にEuropean Wound Management Association（EWMA）が創傷管理における先進的治療についての総説<sup>2)</sup>を刊行し、このなかで各治療法に対する臨床試験成績が報告されている。本邦で医療機器に分類されると考えられる製品をピックアップすると、創傷被覆材（人工非細胞マトリックスを含む）ではすべてRCTが施行されているが、多血小板血漿（PRP）、autologous leucocyte and platelet-rich fibrin patch（APFP）等の細胞治療ではRCTが少ないとされている。体外衝撃波治療（ESWT）では、RCT（高気圧酸素治療（HBOT）との比較等）と非対照試験が混在している。電界治療、電気磁気治療（EMT）、ウェアラブルデバイスでは、ほぼ全てRCTが紹介されている。

以上より、欧米を中心とした海外における創傷に対する医療機器の臨床試験では、極力RCTが試みられているが、対照群には既存の標準治療が選ばれる傾向があり、適切な標準治療が存在しない場合には非対照試験も許容されうると考えられる。ただし、これらの報告は、創傷全般を対象にしており、難治性創傷に限定して述べたものではないことに留意する必要がある。

2013年に糖尿病性、静脈うっ滞性、動脈性の難治性潰瘍（nonhealing ulcer）に対する先進的創傷治療についてのシステマティックレビュー<sup>3)</sup>が刊行された。このなかではPRP、局所陰圧閉鎖療法（NPWT）、HBOT、オゾン-酸素療法、創傷被覆材等が取り上げられているが、臨床試験としてはRCTのみが紹介されている。各試験の対照群として、PRPではプラセボまたは少血小板血漿、NPWTでは標準治療、EMTではシャム治療、HBOTでは体外衝撃波、シャム治療、または標準治療、創傷被覆材では標準治療やBSEが選ばれている。

##### 2) 難治性創傷に対する医療機器の臨床試験デザイン

一般に、創傷治療機器の臨床試験において、プラセボ群の設定は非現実的かつ非倫理的であり、RCTでは標準治療群との比較が多いことは上述の通りである。しかし、難治性創傷とは、一定期間の標準治療により治癒傾向を示さず、最終的な完全上皮化を期待できない創傷である。難治性創傷に対するRCTで標準治療群を対照群に設定すると、対照群患者は試験参加前から参加後に及ぶ長期間、無効な可能性が高い治療を継続されることになる。これでは倫理的に問題

である上に、被験者からの同意取得が非常に困難になることが容易に想像できる。

一方、RCT の実施可能性について、個別の医療機器毎に十分検討することも重要である。例えば、類似の既存承認機器が存在する場合には、先行機器との非劣性または先行機器に対する優越性を RCT で検証するというデザインも考えられる。過去の実例として、SNaP 陰圧閉鎖療法システム (NPWT) では、海外で販売中の電動式の NPWT を対照群とした RCT が実施された。また、医療機器によっては、対照群にシャム治療を実施することも可能であるかもしれない (例: HBOT, EMT)。

以上のような慎重な検討の結果、RCT の倫理性・実施可能性に非常に問題があると考えられる場合には、単腕試験による有効性・安全性の評価について検討する意義があると考えられる。

### 3) 単腕試験による評価の際の留意点

一般に、単腕試験においては、プラセボ効果、自然経過による病状の変化、評価者側のバイアス等により、試験治療の評価が正当に行えなくなるリスクがある。しかしながら、難治性潰瘍を対象にした医療機器の臨床試験においては、RCT が倫理的に問題であり、実施可能性も低いと判断される場合が多く、従来から複数の医療機器に対し、単腕試験の結果を基に国内で薬事承認が付与されてきた。具体的には、V. A. C. システム、PICO 創傷治療システム、RENASYS 創傷治療システム、ペルナック G プラスであり、このうち、前 3 者では、ヒストリカルコントロールとの比較を基に有効性が示されたため、承認されている。

今後実施される単腕試験においては、評価バイアスのリスクを最小限にとどめるため、医学的・科学的に厳密な試験デザインのもとで臨床試験を実施することが重要と考えられる。難治性創傷 (組み入れ患者の病態) の定義、標準治療の定義を明確にし、被験者集団が規定の標準治療下における自然経過では殆ど治癒を望めないことを科学的に示し、そのうえで単腕における試験治療前後での有効性指標 (ある指標の改善度等) の判定基準を事前に設定することが望ましい。その理論的背景として、先行する探索的試験等で試験治療の前後における有効性データの推移等を得ておくことが望ましい。

また、単腕試験の品質向上のために、今後、学会等が主導し、難治性創傷患者のレジストリ構築を進め、信頼性の高いヒストリカルデータを増やしていくことも重要と考えられる。

## 2. 難治性創傷患者の組み入れにおける留意点

1) 単一の疾患に対する臨床試験の結果を基に、他疾患による難治性創傷に対する有効性・安全性を説明することの妥当性 (外挿性) について

難治性創傷が生じる原因疾患は様々である。一般に各原因疾患への対応と治療概念が異なることから、疾患毎に臨床試験を実施することが適切であるとされている<sup>1)</sup>。一方、疾患毎に臨床試験を行い、適応を確認することには膨大な時間と労力が必要となり、困難さが伴う。難治性創傷患者の有効な治療法へのアクセススピードを確保することも重要であることから、一つの疾患を検証対象とした臨床試験の結果をもって他疾患に対する有効性及び安全性も説明していく可能性を示すことも一案である。

このような評価の外挿性による承認事例として、コラーゲン使用人工皮膚 (OASIS 細胞外マ



トリックス)、NPWT (V. A. C. ATS 治療システム) があげられる。前者では、静脈うっ滞性潰瘍、褥瘡に対する各臨床試験成績を基に、慢性血管潰瘍、糖尿病性潰瘍、外傷性創傷、熱傷、患皮部／移植部、手術創等による全層創傷及び部分層創傷に対しても承認が付与されている。後者では、難治性外傷性創傷及び術後創傷を対象にした臨床試験成績を基に、文献等で褥瘡に対する有効性が示されていることも勘案し、難治性創傷全般に対する承認が与えられている。

以上のように臨床試験の対象外であった疾患への適応の拡大を考慮するにあたっては、各疾患の創治癒への開発品の応答性について、Mode of Action 及び各疾患の病態に鑑みて合理的な説明が可能であり、それを裏付ける文献、臨床データ等を示す必要がある。

## 2) 難治性創傷と診断するために必要な期間について

日本皮膚科学会の糖尿病性潰瘍・壊疽ガイドライン、並びに海外の多くの文献成績<sup>4)~8)</sup>から、難治性創傷の定義を「適切な標準療法を実施し4週間経過しても、創傷面積の縮小率が50%未満であり、かつ標準療法を継続しても比較的簡単な手技(縫合・植皮・小皮弁等)による閉鎖が期待できない創傷」とすることには広くコンセンサスが得られていると考えられる。

一方で、外来患者が入院すると、環境の変化により創傷治癒が劇的に進むことがあり、4週間の評価の途中で外来から入院に切り替わる際の評価については注意を要する。特に、入院中にしか使用できない医療機器の臨床試験を実施する場合、入院環境下でも難治性であることが示された患者を組み入れる必要がある。しかし、難治性であることを示すための観察入院期間として4週間は長すぎると考えられるため、観察期間を外来も含めて4週間、ただし入院を最低2週間含む等の規定を設けることも一案である。また、外来を含まず、2週間の観察入院中のみで評価し、潰瘍面積の縮小率が一定の基準未満のものを難治性と定義することも検討の価値がある。ただし、2週間入院における基準値の設定根拠について、その科学的妥当性を文献等で明らかにする必要がある。

## 3. 適切な評価と期間について

### 1) 創傷面積と創縁移動距離

従来、創傷治癒を評価するため指標として創傷面積の縮小が主体となっている。

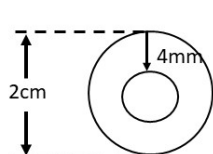
しかし、これには問題点がある

Cukjat らは“A reliable method of determining wound healing rate.” (Med Biol Eng Comput. 2001 Mar;39(2):263-71.) と題する論文の中で300例の創傷治癒過程を数学的に解析し、創傷面積の絶対値及び縮小率は創の initial size に依存して大きく変動するため、スタート時点で大きさの異なる創の治癒率を比較する指標として不適であると指摘している<sup>9)</sup>。

これは以下のようなシミュレーションで容易に理解できる

### 創面積の縮小率は初めの創サイズに依存

創が大きいからといって上皮細胞が早く進展するわけではない  
同じ期間で創縁が4mm進むと仮定

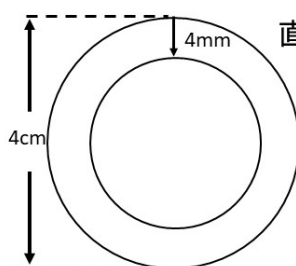


直径 2 cm (半径 10 mm) の場合

はじめの面積 =  $3.14 \times 10 \times 10 = 314$  ミリ平方

3週後の面積 =  $3.14 \times (10-4) \times (10-4) = 113$  ミリ平方

面積縮小率 =  $(314-113)/314 = 64\%$



直径 4 cm (半径 20 mm) の場合

はじめの面積 =  $3.14 \times 20 \times 20 = 1256$  ミリ平方

3週後の面積 =  $3.14 \times (20-4) \times (20-4) = 804$  ミリ平方

面積縮小率 =  $(1256-804)/1256 = 35\%$

同じ期間に同じだけ創縁が進展しても、スタート時点の直径が 2cm の創では縮小率 64%、直径 4cm の創では 35% と大きく異なる。

これに対して同論文では「創の中心から創縁までの距離が単位期間あたりどのくらい縮むか」を、初期サイズに依存せずに評価できる指標として推奨している。

一方、Donohue らは” Healing Rate as a Prognostic Indicator of Complete Healing: A Reappraisal” (WOUNDS. 2003;15(3):71-76.)において

A (Area in square centimeter) / P (perimeter in centimeter) 創傷面積 / 創周囲長  
が創傷治癒の指標として適切であると述べている<sup>10)</sup>。

創を円形と仮定すると分かりやすく、

創傷面積 / 創周囲長 =  $\pi r^2 / 2\pi r = r/2$

となり、本指標は半径 (r) が縮小する速度を反映し

一般化すれば創縁の移動速度を示唆している

(これは Cukjat らが数学的に推奨するパラメータと同一である。)

本論文では 0.075cm/wk を good predictor of eventual healing としている。

#### 2) 肉芽組織の誘導能

これまで創傷治癒を評価する基準として創 size の縮小が注目されてきたが、少なくとも形成外科にとって size の縮小よりも植皮が生着し得る血行良好な肉芽組織を誘導し得るか否かが

重要である。

以下に具体的症例を示す。

形成外科の創傷治療において最重要はsizeの縮小ではなく  
植皮が生着し得る良性肉芽組織の誘導



デブリードマン後 3週間  
創の大きさは不変だが植皮が生着する  
良性肉芽が形成された



植皮術



創の大きさは不変  
植皮が生着する良性肉芽形成



植皮術後

いずれの症例も創 size は変化しなくても、肉芽組織を形成させることで植皮可能な状態として創閉鎖に至っている。

日本における局所陰圧閉鎖療法の治験において、主要評価項目として創傷面積縮小率等を採用せず、「二次治癒又は比較的簡単な手術手技（縫合・植皮等）による閉鎖が可能と判断されるまでの時間（日数）」としたのは創閉鎖を達成するための wound bed preparation を重視したものである。

Miyata らは糖尿病足潰瘍の重症度指標を ulcer severity score として DESIGN 分類を適用し、肉芽形成も評価に含めている<sup>11)</sup>。

今後は創傷面積に固執するのではなく、肉芽組織誘導能と含めた wound bed preparation 全般を評価する指標を策定するべきである。

## 引用文献

- 1) U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Chronic Cutaneous Ulcer and Burn Wounds—Developing Products for Treatment. June, 2006.
- 2) Piagessi A, Lauchli S, Bassetto F, et al. Advanced Therapies in wound management. Cells and tissue-based therapies, physical and bio-physical therapies, smart and IT-based technologies. Health economics and regulatory issues. J Wound Care. 2018;27(6): S1-137.
- 3) Greer N, Foman NA, MacDonald R, et al. Advanced wound care therapies for nonhealing diabetic, venous, and arterial ulcers. A systematic review. Ann Intern Med. 2013;159(8): 532-542.
- 4) Sheehan P, Giurini JM, Jones P, et al. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. Diabetes Care. 2003; 26(6):1879-82.
- 5) Snyder RJ, Cardinal M, Dauphinee DM, et al. A post-hoc analysis of reduction in diabetic foot ulcer size at 4 weeks as a predictor of healing by 12 weeks. Ostomy Wound Management. 2010;56(3): 44-50.
- 6) Coerper S, Beckert S, Kuper MA, et al. Fifty percent area reduction after 4 weeks of treatment is a reliable indicator for healing—analysis of a single-center cohort of 704 diabetic patients. J Diabetes Complications. 2009; 23(1): 49-53.
- 7) Warriner RA, Snyder RJ, Cardinal MH. Differentiating diabetic foot ulcers that are unlikely to heal by 12 weeks following achieving 50% percent area reduction at 4 weeks. Int Wound J 2011; 8(6): 632-637.
- 8) Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. J Vasc Surg. 2016; 63(2S): 3S-21S.
- 9) D. Cukjati, S. Rebersek, D. Miklavcic. A reliable method of determining wound healing rate. Med. Biol. Eng. Comput., 2001, 39, 263-271
- 10) Donohue K, Falanga V, FACP. *Healing Rate as a Prognostic Indicator of Complete Healing; A Reappraisal*. Wounds: A Compendium of Clinical Research and Practice. 2003; 15 (3) :71-76
- 11) Miyata T, Yamada N, Miyachi Y. Efficacy by ulcer type and safety of lipo-PGE1 for Japanese patients with diabetic foot ulcers. J Atheroscler Thromb. 2010 Aug 31;17(8):805-16. Epub 2010 May 19.



## 論文調査報告書 ①

スクリーニング期間に関する論文調査





## スクリーニング期間に関する論文調査

田中里佳 (順天堂大学)

●Van Rijswijk L, Polansky M: Predictors of time to healing deep pressure ulcers. Ostomy Wound Management 40:40-48, 1994

2週間で39%治癒している褥瘡はその後の治癒率が良い

●Tallman P, Muscare E, Carson P, EaglsteinWH, Falanga V: Initial rate of healing predicts

complete healing of venous ulcers. Arch Dermatol 133:1231-1234, 1997

静脈うっ滞性潰瘍は3週目の治癒率にて完全創治癒を予測

●Margolis D, Kantor J, Margolis DJ: A multicenter study of percentage change in venous

leg ulcer area as a prognostic index of healing at 24 weeks. Br J Dermatol 142: 960-964, 2000

治療後4週間の縮小率が静脈うっ滞性潰瘍における治癒の指標となった。

Percentage change in area from baseline to week 4 provided the best combination of positive and negative predictive values (68.2%, 74.7%) and the largest area under the receiver operating characteristic curve

●Van Rijswijk L: Full-thickness leg ulcers: patient demographics and predictors of healing: Multi-Center Leg Ulcer Study Group. J Fam Pract 36:625-632, 1993

2週間で> 30%縮小する下腿潰瘍は治癒率が高い

●Phillips TJ, Machado F, Trout R, Porter J, Olin J, Falanga V: Prognostic indicators in venous ulcers. J Am Acad Dermatol 43:627-630, 2000

静脈うっ滞性潰瘍は治療後3週目で40%の治癒率があればその後70%が治癒する。

論文	対象	結果
<p>Van Rijswijk L, Polansky M: Predictors of time to healing deep pressure ulcers. <i>Ostomy/Wound Management</i> 40:40-48, 1994</p>	<p>褥瘡</p>	<p>2週間で39%治癒している場合はその後の治癒率が良い</p>
<p>Tallman P, Muscare E, Carson P, EaglsteinWH, Falanga V: Initial rate of healing predicts complete healing of venous ulcers. <i>Arch Dermatol</i> 133:1231-1234, 1997</p>	<p>静脈うっ滞性潰瘍</p>	<p>3週目の治癒率にて完全創治癒を予測</p>
<p>Margolis D, Kantor J, Margolis DJ: A multicenter study of percentage change in venous leg ulcer area as a prognostic index of healing at 24 weeks. <i>Br J Dermatol</i> 142:960-964, 2000</p>	<p>静脈うっ滞性潰瘍</p>	<p>治療後4週間の縮小率が治癒の指標となった。 Percentage change in area from baseline to week 4 provided the best combination of positive and negative predictive values(68.2%, 74.7%) and the largest area under the receiver operating characteristic curve</p>
<p>Van Rijswijk L: Full-thickness leg ulcers:patient demographics and predictors of healing: Multi-Center Leg Ulcer Study Group. <i>J Fam Pract</i> 36:625-632, 1993</p>	<p>下腿潰瘍</p>	<p>2週間で&gt; 30%縮小する下腿潰瘍は治癒率が高い</p>
<p>Phillips TJ, Machado F, Trout R, Porter J, Olin J, Falanga V: Prognostic indicators in venous ulcers. <i>J Am Acad Dermatol</i>43:627-630, 2000</p>	<p>静脈うっ滞性潰瘍</p>	<p>治療後3週目で 40%の治癒率があれば その後70% が治癒する。</p>

## 論文調査報告書 ②

創縁の移動距離に関する論文調査



## 創縁の移動距離に関する論文調査

市岡 滋 (埼玉医科大学病院)

- 1987年 Bulstrode らは 48 例の下腿慢性創傷を 6 から 14 週間 bed rest で加療し、種々の創傷パラメータと完治までの時間の相関を調べ、その中で epithelial migration を評価するため (創傷面積/創縁長さ) を用いた。  
このパラメータは完治までの時間と高い相関を示さなかったが、例えば 24 週まで完治期間を追うのと同様に有用である可能性を示唆した。

J R Soc Med. 1987 Apr;80(4):210-2.

Measurement and prediction of progress in delayed wound healing.

Bulstrode CJ, Goode AW, Scott PJ.

- Gilman が創縁の移動距離を表す式を提案 (実際の創傷では検証せず)

**Table 1.** Gilman's transformed equation

Equation for change in area over time:

$$Aa - Ab / (b - a)$$

Gilman's transformed equation:

$$\{(Aa - Ab) / [(Pa - Pb) / 2]\} / (b - a)$$

A = area

P = perimeter length

a = beginning time of observation

b = ending time of observation

Aa = area at time "a"

Ab = area at time "b"

Pa = perimeter length at time "a"

Pb = perimeter length at time "b"

WOUNDS. 1990 2(3):95-101.

Parameter for measurement of wound closure.

Gilman JM

- 1991年 Pecoraro ら

46 例の糖尿病性潰瘍の研究ではじめて Gilman's transformed equation を使用  
はじめの 4 週間で positive healing rate を示した潰瘍の 85% が最終的に治癒した (p=0.013)

Diabetes. 1991 Oct;40(10):1305-13.

Chronology and determinants of tissue repair in diabetic lower-extremity ulcers.  
Pecoraro RE1, Ahroni JH, Boyko EJ, Stensel VL.

●1993年 Margolis ら

27例の静脈うっ滞性潰瘍に Gilman's equation を適用  
創の size や shape の違いを補正する有用性を確認した  
はじめの4週間の治癒速度について

最終的に治癒した創傷 0.087 cm/week vs 治癒しなかった創傷 0.005 cm/week

Gilman's equation を使って当初4週間程度の観察で (conventional therapy によって) 最終的に創が治癒するか否かを予測できる。

J Am Acad Dermatol. 1993 Mar;28(3):418-21.

Planimetric rate of healing in venous ulcers of the leg treated with pressure bandage and hydrocolloid dressing.

Margolis DJ1, Gross EA, Wood CR, Lazarus GS.

●1996年 Gorin ら

49例の下腿潰瘍について linear healing rate を 0.011 cm/d と報告 (Margolis と値と同等)  
創縁の Linear healing rate は geometric variables (長さ、広さ、面積等) に左右されず、  
面積変化率等より clinical trials の評価基準に適していると推奨。

J Vasc Surg. 1996 Mar;23(3):524-8.

The influence of wound geometry on the measurement of wound healing rates in clinical trials.

Gorin DR1, Cordts PR, LaMorte WW, Manzoian JO.

●1997年 Tallman ら

時間と共に治癒速度が変化する。これを補正するため mean-adjusted-healing rate を提案。

To compensate for this variation, they adjusted Gilman's equation. Instead of measuring the mean healing rate at each visit in comparison to the initial ulcer size on day 0, they measured it in comparison to the size at the most previous visit; then calculated the average of all of these measures taken at each visit, creating a "mean-adjusted-healing rate".

Mean-adjusted-healing rate を使うと

3週または4週の時点で

24週間までに治る潰瘍は 0.02 cm/wk より大

24週間までに治らない潰瘍は 0.005 cm/wk より小

p-values for Spearman' s correlation coefficientは  
Gilman' s equationでは $> 0.20$   
Mean-adjusted-healing rateでは $< 0.02$   
より powerful な predictive tool である。

Arch Dermatol. 1997 Oct;133(10):1231-4.

Initial rate of healing predicts complete healing of venous ulcers.

Tallman PI, Muscare E, Carson P, Eaglstein WH, Falanga V.

●2000年 Falanga ら

静脈うっ滞性潰瘍(240例)及び糖尿病性潰瘍(208例)に関するRCTのretrospective review  
治癒率として $\Delta A/\Delta P$ を使用

24週までに治癒する潰瘍の initial healing rate at 4 weeks は $> 0.11$  cm/wks ( $p < 0.001$ )

治癒しない潰瘍  $< 0.06$  cm/wks ( $p < 0.001$ )

WOUNDS. 2000 12(5 Suppl A):42A-46A.

Prognostic factors for healing of venous ulcers.

Falanga V, Sabolinski ML

●2001年 Sabolinski ら

96例の糖尿病性潰瘍で $\Delta A/\Delta P$ の cut-off 値を算出

範囲は  $0.025$  cm/wks から  $0.125$  cm/wks

$0.075$  cm/wks が the best combination n of sensitivity(78%) and specificity(80%)

Soc. Invest. Dermatol. 2001 117:544.

Mean healing rates at 4 weeks can predict complete wound closure of diabetic foot  
ulcers. (Abstract)

Sabolinski ML, Falanga V, et al.

●2003年 Donohue らの review

最終治癒を予測する initial healing rate は大規模な治験治験に向けたパイロットスタディ  
ーや phase II トライアルに有用である。

WOUNDS. 2003 15 (3):71-76.

Healing rate as a prognostic indicator of complete healing: A reappraisal.

Donouhe K, Falanga V

論文	評価	結果	備考
<p>J R Soc Med. 1987 Apr;80(4):210-2. Measurement and prediction of progress in delayed wound healing. Bulstrode CJ, Goode AW, Scott PJ.</p>	<p>48例の下腿慢性創傷を6から14週間bed restで加 療し、種々の創傷パラメータと完治までの時間 の相関を調べ、その中でepithelial migration を評価するため(創傷面積/創傷長さ)を用い た。</p>	<p>完治までの時間と高い相関を示さなかった</p>	<p>24週まで完治期間を追うのと同様に有用である可能性</p>
<p>WOUNDS. 1990 2(3):95-101. Parameter for measurement of wound closure. Gilman JM</p>	<p>創傷の移動距離を表す式を提案 Gilman's transformed equation</p>	<p>実際の創傷では検証せず</p>	
<p>Diabetes. 1991 Oct;40(10):1305-13. Chronology and determinants of tissue repair in diabetic lower- extremity ulcers. Pecoraro RE1, Ahroni JH, Boyko EJ, Stensel VL.</p>	<p>46例の糖尿病性潰瘍の研究ではじめて上記 Gilman's transformed equationを使用</p>	<p>4週間でpositive healing rateを示した潰瘍の85%が最終的 に治癒した (p=0.013)</p>	
<p>J Am Acad Dermatol. 1993 Mar;28(3):418-21. Planimetric rate of healing in venous ulcers of the leg treated with pressure bandage and hydrocolloid dressing. Margolis DJ1, Gross EA, Wood CR, Lazarus GS.</p>	<p>27例の静脈うっ滞性潰瘍にGilman's equation を適用 創のsizeやshapeの違いを補正する有用性を確認 した</p>	<p>はじめの4週間の治癒速度について 最終的に治癒した創傷 0.087 cm/week 治癒しなかった創傷 0.005 cm/week</p>	<p>Gilman's equationを使って当初4週間程度の観察で (conventional therapyによって) 最終的に創が治癒するか否かを予測できる</p>
<p>J Vasc Surg. 1996 Mar;23(3):524-8. The influence of wound geometry on the measurement of wound healing rates in clinical trials. Gorin DR1, Gordts PR, Lamorte WW, Manzoian JO.</p>	<p>49例の下腿潰瘍についてlinear healing rateを 評価</p>	<p>linear healing rateを0.011 cm/dと報告 (Margolisと値と同等)</p>	<p>創縁のLinear healing rateはgeometric variables (長さ、広さ、面 積等) に左右されず、面積変化率等よりclinical trialsの評価基準に 適しているを推奨。</p>
<p>Arch Dermatol. 1997 Oct;133(10):1231-4. Initial rate of healing predicts complete healing of venous ulcers. Tallman PJ, Muscare E, Carson P, Eaglstein WH, Falanga V.</p>	<p>時間と共に治癒速度が変化する。これを補正す るためmean-adjusted-healing rateを提案。 To compensate for this variation, they adjusted Gilman's equation. Instead of measuring the mean healing rate at each visit in comparison to the initial ulcer size on day 0, they measured it in comparison to the size at the most previous visit; then calculated the average of all of these measures taken at each visit, creating a "mean-adjusted-healing rate".</p>	<p>Mean-adjusted-healing rateを使うと 3週または4週の時点で 24週間で治癒する潰瘍は0.02 cm/wkより大 24週までに治癒しない潰瘍は0.005 cm/wkより小 p-values for Spearman's correlation coefficientは Gilman's equationでは&gt;0.20 Mean-adjusted-healing rateでは&lt;0.02 よりpowerfulなpredictive toolである。</p>	
<p>WOUNDS. 2000 12(5 Suppl A):42A-46A. Prognostic factors for healing of venous ulcers. Falanga V, Sabolinski ML</p>	<p>静脈うっ滞性潰瘍(240例)及び糖尿病性潰瘍 (208例) に関するRCIのretrospective レビュー 治癒率として<math>\Delta A/\Delta P</math>を使用</p>	<p>潰瘍のinitial healing rate at 4 weeksは 24週までに治癒する潰瘍&gt; 0.11 cm/wks (p&lt;0.001) 治癒しない潰瘍 &lt; 0.06 cm/wks (p&lt;0.001)</p>	
<p>Soc Invest Dermatol. 2001 117:544. Mean healing rates at 4 weeks can predict complete closure of diabetic foot ulcers. (abstract) Sabolinski ML, Falanga V, et al.</p>	<p>96例の糖尿病性潰瘍で<math>\Delta A/\Delta P</math>のout-off値を算 出</p>	<p>範囲は0.025 cm/wksから0.125 cm/wks 0.075 cm/wksがthe best combination n of sensitivity(78%) and specificity(80%)</p>	
<p>WOUNDS. 2003 15(3):71-76. Healing rate as a prognostic indicator of complete healing: A reappraisal. Donouhe K, Falanga V</p>			<p>最終治癒を予測するinitial healing rateは大規模な治癒試験に向け たハイロケットスクリーンphase II トライアルに有用である。</p>



## 参考資料(1)

難治性創傷治療機器審査 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  
難治性創傷治療機器審査ワーキンググループ  
令和元年度第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：令和元年10月15日

1. 開催日時 2019年8月28日（水） 14:00～17:00

2. 開催場所 オフィス東京 3階 T3会議室  
東京都中央区京橋 1-6-8 コルマ京橋

3. 出席者（敬称略）

審査WG座長：大浦紀彦（杏林大学）

副座長：市岡 滋（埼玉医科大学病院）

学会推薦委員：川本篤彦（神戸医療産業都市推進機構/日本フットケア学会）、田中里佳（順天堂大学/日本創傷外科学会）、寺師浩人（神戸大学大学院/日本褥瘡学会）

厚生労働省：高梨文人、渡利彰浩、小倉 大

総合機構：石井健介、小林陽子、峯田浩司、小野寺陽一、水上良明、遠藤 健

オブザーバ：仲山賢一（日本医療研究開発機構）、交久瀬善隆（日本医療研究開発機構）、矢野貴久（日本医療研究開発機構）、栗原宏之（日本医療研究開発機構）、近藤昌夫（大阪大学）、岡本吉弘（国立衛研）

審査WG事務局：齋島由二、野村祐介、加藤玲子

4. 配付資料

資料1：座席表

資料2：難治性創傷治療機器審査WG委員名簿

資料3：難治性創傷治療機器審査WG活動計画案の概要説明

資料4：講演資料「医療機器審査の承認審査について」

資料5：難治性創傷治療機器の臨床評価に関する評価指標案たたき台

資料6：TF1調査報告資料「難治性創傷治療の現状調査」

資料7：TF2調査報告資料「臨床試験の有効性評価に関する調査」

資料8：TF2参考文献「DESIGN適用例」

資料9：コメント表

参考資料1：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  
（平成25年5月29日付け薬食機参発0529第1号別紙3）

参考資料2：AMED事業評価指標案たたき台

参考資料3：AMED事業第6回委員会議事録

参考資料 4 : OASIS 細胞外マトリックス添付文書

参考資料 5 : VAC 治療システム添付文書

参考資料 6 : VAC ATS 治療システム\_審査結果報告書

## 5. 議事内容

### 5-1. 開会にあたり

事務局、厚生労働省、座長の開催挨拶後、オブザーバを含めた全出席者の自己紹介を行った。配布資料の確認後、事務局より本事業の概要、本 WG の令和元年度活動計画及び第 1 回会議のポイントが紹介された。主な内容は以下のとおりである。

#### (1) 活動計画

平成 30 年度に AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業で作成された「難治性創傷治療用再生医療等製品等に関する評価指標案」(以下、AMED 評価指標案)に基づいて、医療機器に特化した「難治性創傷治療機器の臨床評価に関する評価指標案」(以下、次世代事業評価指標案)を作成する。また、次世代事業評価指標案に掲げた各項目の根拠となる調査研究を行うタスクフォース (TF1 及び TF2) を立ち上げると共に、調査内容を報告書として取りまとめる。本 WG は 3 回の会議開催を予定しており、今年度末をもって活動を終了する。次世代事業評価指標案についてはパブリックコメント対応後、医療機器審査管理課長通知として発出される予定である。

#### (2) 第 1 回会議の討議ポイント

- ・次世代事業評価指標案、TF1 及び TF2 調査研究報告の内容精査

### 5-2. 医療機器の承認審査について(講演)

資料 4 に基づき、PMDA より「薬機法と医療機器」、「医療機器の承認審査」及び「創傷治癒医療機器の審査事例」について概説された。主な内容は以下のとおりである。

- 難治性創傷治癒医療機器はクラスⅢもしくはクラスⅣに該当すると考えられる。  
例) 陰圧創傷治療(Negative pressure wound therapy : NPWT)システム : クラスⅢ  
創傷被覆保護剤 : クラスⅢ  
コラーゲン使用人工皮膚 : クラスⅣ
- 治験デザインの設定には、開発品の臨床的位置付けが重要である。創傷治癒機器の主要評価項目は完全上皮化であることが多い。一方、過去に承認された NPWT システムは、臨床的位置付けが植皮や皮弁等を行う前の段階における使用であることから、主要評価項目は二次治癒又は比較的簡単な手術手技により閉鎖可能と判断されるまでの日数として設定された。
- NPWT システムの治験は比較試験により実施されたが、適切な治験デザインを設定できれば、現時点においては単腕試験による評価も可能である。

### 5-3. 総合討論

#### (1) 「難治性創傷治療機器の臨床評価に関する評価指標案」の概要説明

事務局より、資料5に従って次世代事業評価指標案の概要が説明された。主な内容は以下のとおりである。

##### 1) 次世代事業評価指標案について

- 今回提示した次世代事業評価指標案は、座長、PMDA 及び事務局により AMED 評価指標案の内容を整理して作成した。
- 再生医療等製品に関する記載を削除し、医療機器に特化した内容に変更した。
- 内容変更に伴い、表題を「難治性創傷治療用再生医療等製品等に関する評価指標案」から「難治性創傷治療機器の臨床評価に関する評価指標案」へと変更した。
- 4/(1)項「難治性創傷の定義」については、「既存療法を実施し4週間経過しても、創傷治癒過程が進行しないまたは、治癒が遅延している創傷を難治性創傷」から「適切な標準療法（別添参照）を実施し4週間経過しても、創傷面積及び体積の縮小率が50%未満（又は創縁の移動距離が30%未満）の創傷」へ変更した。また、本文中の「既存療法」は「標準療法」に表現を統一した。
- 4/(3)項「対象患者の組み入れ」における臨床評価の外挿性については、既に承認された製品も存在することから、「可能性を示すことも一案である」との記載から「説明し得る場合もある」へ変更した。
- 4/(3)/2)/②項「4週間のスクリーニング期間を設ける方法」に、AMED 事業第6回会議で討論された「外来患者の組み入れ」に関する考え方を追記した。
- 4/(4)/2)項「主要評価項目」については、機器の目的に応じて「保存療法によって完全治癒を目的とする機器」と「創部環境好転を目的とする機器」に大別し、それぞれの評価項目を記載すると共に、両者に共通する留意点を項の最後に取りまとめた。
- 4/(4)/2)/①項「保存療法によって完全治癒を目的とする機器」については、従来の主要評価項目である「完全上皮化」以外のサロゲートエンドポイントであった項目（「創傷面積及び体積の縮小率」及び「創縁の移動距離」）も主要評価項目として同等に記載した。
- 4/(4)/2)/①/(ウ)項「創縁の移動距離」に関して、AMED 評価指標案では「組み入れ時の創傷の大きさが影響しない評価項目」と記載されていたが、「組み入れ時の創傷の大きさの影響が少ない評価項目」へ変更した。
- 4/(4)/4)項「適切な評価期間と経過観察期間」において、完全上皮化を評価項目とした場合の期間設定は「12週間まで」と明記しているが、それ以外の評価項目に関しては具体的な期間を明記していない。
- 4/(4)/7)項「症例数」については、具体的な数値を指定することなく、設定する際の考え方として記載した。

##### 2) 本WGにおける次世代事業評価指標案の精査について

- 本評価指標案は、科学的根拠の少ない難治性創傷治療機器における審査時の拠り所となることから、評価指標案全体に渡り、外部からの指摘に対応できる内容とする。
- 4/(4)/2)/①/(ウ) 項「創縁の移動距離」において、当該評価項目は単腕試験に適した項目と考えられるとの記載があるが、その根拠を TF2 調査報告書に記載する。
- 4/(4)/2)/②項「創部環境好転を目的とする機器」は肉芽形成等の評価設定に係る新規項目である。当該項目に関しては TF2 が調査しているが、内容を精査する必要がある。

## (2) TF1：難治性創傷治療の現状調査の概要説明

寺師委員及び大浦座長より、資料 6 に従って TF1 調査報告書の概要が説明された。主な内容は以下のとおりである。

### 1) 難治性創傷治療の現状調査報告書について（寺師委員）

- 1 項「褥瘡」には、日本褥瘡学会が 2018 年までに調査した結果を記載している。現時点において、褥瘡患者数は徐々に減少していると考えられる。AMED 評価指標案作成時は 2014 年までのデータを利用してのことから、次世代事業評価指標案の 1 項「はじめに」に記載されている「褥瘡患者数は、経時的に増加傾向にある」との記載は修正が必要と思われる。
- 2 項「糖尿病性足潰瘍」には、「平成 14 年度糖尿病実態調査報告」、「平成 19 年厚生労働省国民健康・栄養調査」及び「福岡県糖尿病患者データベース研究」に基づいた調査結果を記載している。当該疾患の患者背景は複雑であるため、一概に数値変化として記載することは困難であるが、近年の糖尿病及び動脈硬化患者の増加、並びに外来診察での状況を考慮すると、糖尿病性足潰瘍は増加していると考えられる。
- 3 項に示した「静脈うっ血性潰瘍」については、日本での報告がなく欧州及び米国の報告に基づいて記載した。米国での年間罹患率はおよそ 1-2%であるが、日本では米国に比べて肥満率が低いことから、おそらく罹患率は米国より低いと予測される。

### 2) 難治性創傷の定義について（大浦座長）

- 難治性創傷の定義は国際的にも明確に定められていないため、先行の AMED 事業において、必要な調査及び討論を行い、その定義と根拠を提示した。
- 日本皮膚科学会ガイドラインにおける「少なくとも 4 週間で潰瘍面積が 40%以下になっていなければ他の治療を考慮すべきである」との記載は Sheehan の論文を根拠としている。
- 同論文においては 4 週間の観察期間を設定し、その時点での創傷面積改善率が 53%以上の症例について 12 週間追跡調査した結果、その内の 58%が完全治癒したと記載されている。
- 当該論文及びガイダンスを根拠として難治性創傷の定義を「適切な標準療法（別添参照）を実施し 4 週間経過しても、創傷面積及び体積の縮小率が 50%未満（又は創縁の移動距離が 30%未満）の創傷」とした。

## (3) TF2：臨床試験の有効性評価に関する調査の概要説明

川本委員及び市岡委員より、資料 7 に従って TF2 調査報告書の概要が説明された。主な内容

は以下のとおりである。

1) 難治性創傷に対する医療機器に関する臨床試験デザイン (川本委員)

- ・ 1/1) 項「海外の臨床試験デザインの現状」について
  - 海外の臨床試験デザインの現状として、FDA (2006 年) 及び European Wound Management Association (2018 年) の情報を取りまとめた。
  - 多くの機器でランダム化比較試験 (RCT) が実施されているが、難治性創傷治療機器に関しては別途考慮する必要がある。
  
- ・ 1/2) 項「難治性創傷に対する医療機器の臨床試験デザイン」について
  - 難治性創傷治療機器の RCT において、対照群として標準療法を施された患者は不利益を被ることとなり、非現実的かつ非倫理的であることから、組み入れ自体が困難になると予想される。
  - ただし、類似の先行医療機器が存在する場合、比較試験を実施し、非劣性もしくは優越性を示すことは可能であると考えられる。また、シヤム治療の実施が可能な医療機器もある。
  - RCT の実施が困難であると考えられる場合は、単腕試験による有効性・安全性の評価について検討する意義がある。
  
- ・ 1/3) 項「単腕試験による評価の際の留意点」について
  - 単腕試験であってもヒストリカルデータとの比較は可能である。
  - そのためには、信頼性の高いヒストリカルデータが必要となる。
  - 学会等が主導してレジストリ構築を進めることは、単群試験の品質向上に役立つと考えられる。

2) 適正な評価と期間について (市岡委員)

- ・ 3/1) 項「創面積と創縁移動距離」について
  - 従来、創傷治療分野では創傷面積の縮小率を指標として治療効果を評価してきたが、同縮小率は治療開始時の創傷の大きさに依存することから、指標としては不適であるとの報告がある。
  - 一方、創縁の移動距離は治療開始時の創傷の大きさに依存せず評価可能であることから、簡単な手技で閉塞できるまでの期間を短縮することを目的とした機器については、創傷面積の縮小率よりも創縁の移動距離の方がより信頼できる指標となる。
  - 創縁の移動距離を表す数値として創傷面積を創傷周囲長で除した値を指標に用いることを提案している論文もあり、0.075 cm/week が創傷治療の予測因子として挙げられている。
  - 同因子を利用して新しい指標を定義できれば、従来、4 週間で難治性創傷に相当するか判断していた期間を 2 週間に短縮できる可能性がある。
  
- ・ 3/2) 項「肉芽組織の誘導能」について



- 形成外科分野における創傷治療では、創傷面積の縮小率より植皮が生着し得る良性の肉芽組織が誘導されることが最重要とされている。
- 褥瘡を評価するツールとして日本褥瘡学会が開発した「DESIGN」分類法を流用して、糖尿病足潰瘍の治療効果を評価した論文がある。
- 難治性創傷の定義も、創傷面積の縮小率にこだわらず、現状に即した定義に修正することが必要であると考える。

#### (4) 総合討論

次世代事業評価指標案、TF1 及び TF2 調査報告書の内容について WG 全体で討議した。主な内容は以下のとおりである。

##### 1) 次世代事業評価指標案全体について

- 学会査読について具体的にどのような作業を行うのか？（委員）
  - ⇒本 WG の報告書は3月末までに厚生労働省に提出し、4月中旬頃に国立衛研・医療機器部 HP で公開する予定である。その後、次世代事業評価指標案については、パブリックコメントを募集するが、報告書の段階で関係諸方面からの意見を事前に取り込むことを目的として、学会査読を依頼する。当該事業における過去の事例から、全学会員もしくは理事会等の主要メンバーによる査読が想定されるが、対応方法は学会に一任する。（事務局）
- 難治性創傷は褥瘡、糖尿病性潰瘍及び静脈性潰瘍の3つに大別されるが、最も生命の危機に関連する疾患は糖尿病性潰瘍であるか？（座長）
  - ⇒確定できない。日本においては、糖尿病性足潰瘍患者と重症下肢虚血患者とを区別し難い事例がある。糖尿病性足潰瘍患者の数十%がおそらく重傷下肢虚血を併発していると考えている。（委員）
- 次世代事業評価指標案の対象は難治性創傷治療機器のままでも良いか。もしくは創傷に対する医療機器とするか。（座長）
  - ⇒難治性創傷を慢性創傷に変更してはどうか。（委員）
  - ⇒難治性の急性創傷も存在することから、慢性創傷に置き換えることはできない。（委員）
  - ⇒機器の性能を評価する上で、標準療法のみで完治する創傷を排除するための定義として、「難治性創傷」という用語は必要であると思われる。（委員）
  - ⇒日本では保険適応外の標準療法があるため、海外では適切な治療を施し早期に完治する傷を日本では難治性創傷として取り扱っている場合もあると考えられる。日本においては、適切な標準療法を一定期間実施した際の治癒の程度を基準にせざるを得ない部分があると思われる。（委員）
  - ⇒日本の場合、標準療法による治療期間と創傷面積の縮小率との相関性から難治性創傷と判断する根拠となるデータが存在していないため、学会としてデータ収集を行う必要が



ある。(委員)

⇒単腕試験は不可能との結論になるのではないか。(委員)

⇒単腕試験に関しては、個人のヒストリカルデータの比較で対応できると思われる。(委員)

⇒別の病院におけるヒストリカルデータは標準療法が異なっている可能性もあることから、適応は難しいと思われる。(委員)

⇒単腕試験の場合、標準療法では創傷治癒が期待できない患者に対して、開発機器を用いた治療を施せば治癒するデータがあれば、当該機器が治療効果を持つ根拠になると思われる。(PMDA)

⇒完治しない創傷とは、適切な標準療法が実施されなかった創傷と同義である。治癒しない創傷はほとんど存在しないと考える。(委員)

⇒現状と乖離した部分もあるが、本 WG では日本で可能な標準療法を施した際、創傷面積が 50%未満の症例を難治性創傷と定義し、新規の医療機器を用いた治療による効果を評価する指標を作成していると理解している。有用な指標や基準値があれば、併せて討議することにより、改善可能であると考えている。(PMDA)

⇒厚生労働省は、標準療法で治癒できる創傷にまで、難治性創傷治療機器を適用されることに対して懸念するのではないか。(委員)

⇒当該機器の対象疾患の範囲を拡大すれば、対象となる患者数も増える。この場合、従来どおり、一定数以上の規模での RCT の実施が求められることから、本 WG が検討している単腕試験による評価が困難になると考えられる。対象患者数が限られる難治性創傷であれば、新規医療機器を用いた治療の必要性が高くなることから、単腕試験による評価を認めることも検討可能と考えている。このような観点からも、次世代事業評価指標案で取り扱う機器の対象を広める議論は本 WG の趣旨と合致しない。(厚生労働省)

⇒当初のとおり、本 WG では難治性創傷治療機器に対する評価指標案を作成することとし、難治性創傷の定義を明確化する。(座長)

## 2) 難治性創傷の定義について

➤ 難治性創傷について、標準療法の実施期間は 4 週間と定義付けて問題ないか。(座長)

⇒4 週間は長期であると考え。例えば 2 週間における治癒の程度を換算することで対応してはどうか。(委員)

⇒2 週間の値を換算することで 4 週時の状況を予測可能であることを示した科学的根拠はあるか。(委員)

⇒既報論文の情報より、治療期間と創傷面積の縮小率を抽出できれば、その値を利用して治癒速度が算出できる。(委員)

⇒2 週間での観察では、創傷の面積縮小及び縁移動が僅かであるため、誤差が生じ易いことが懸念される。(座長)

⇒糖尿病性潰瘍に関する既報論文において、2 週間の評価は困難であり、4 週間での評価を推奨することが記載されていたと記憶している。一方、褥瘡に関しては、2 週間での創傷面積の縮小率から完治までの期間を予測できることを示した 1994 年の論文が存在して

いる。詳細を確認した上で報告する。(委員)

- 主要評価項目として、4/(4)/2)/②/ (ア) 項「簡単な手技により閉鎖可能な創傷となるまでの期間」に肉芽の状態が重要であることが追記された。それに伴い、4/(1)項「難治性創傷の定義」にも肉芽に関する記載が必要ではないか。(事務局)
  - ⇒現状の次世代事業評価指標案では、組み入れ時における難治性創傷の判断は面積で行い、機器の評価には創傷面積の縮小率や創縁の移動距離及び肉芽の情報を用いることとしている。(委員)
  - ⇒肉芽組織の割合及び質も評価する必要があると思われる。(委員)
  - ⇒肉芽組織の割合は定量可能であるが、現時点では何%で難治性創傷と判断する指標がない。(委員)
  - ⇒褥瘡の場合、DESIGNにおける評点と治癒し得る確率との相関性は示されている。(委員)
  - ⇒肉芽評価の数値化については、適切な機器を使用した客観的評価が必要となるため、肉芽を明確な主要評価項目とはしていない。「簡単な手技により閉塞可能な創傷となるまでの期間」の項に肉芽の質や占有面積に関する情報が包括されていると考えている。(PMDA)
  - ⇒4週間の標準療法によって、創傷面積に変化はないが、肉芽が100%になっている場合も想定される。その場合、現時点での定義では、難治性創傷と判断されて組み入れ可能となるが、組み入れ翌日に簡単な手技によりで閉塞できる症例もある。その様な症例を除くため、定義に肉芽に関する制限を付した方が良いと考える。(委員・事務局)
  - ⇒討議の結果、本WGにおける難治性創傷の定義は「適切な標準療法を4週間実施し経過した際に、創傷面積及び体積の縮小率が50%未満、かつ簡単な手技により閉塞不可能な創傷」とした。

### 3) 標準療法について

- 次世代事業評価指標案/別添「適切な標準療法」に記載されている治療法の中の保険適用外療法をどのように取り扱うか。
  - ⇒難治性足潰瘍分野における国際的な標準療法は、日本の場合、保険診療外であり、実施できない問題がある。日本の保険診療下で実施可能な治療法についてのみ記載するか？(委員)
  - ⇒国際的な治療法も記載し、保険診療下で実施可能な治療法との比較を行ってはどうか。(事務局)
  - ⇒例えば、現状の糖尿病性潰瘍治療における装具を用いた免荷は、どのように実施されているのか。(座長)
  - ⇒入院させて完全に荷重をかけないことは現実的ではない。(委員)
  - ⇒保険適用外であるが、既出ガイドラインにおいては、適切な効果が期待できるトータルコンタクトキャスト法(total contact cast : TCC)が推奨されている。実際、難治性創傷患者にTCCを適用することにより劇的に改善される症例が多い。標準療法が施設間で異なっている現状をどのように管理すればよいのか。(委員)

- ⇒別添に記載している装具に関しては、特に規定されていない。(PMDA)
- ⇒組み入れ前の標準療法実施等に関して企業に責任があるのか。(委員)
- ⇒基本的には案件毎に実施する標準療法を、企業と PMDA で相談しながら決定することになる。(PMDA)

- 次世代事業評価指標案/別添「適切な標準療法」に記載されている項目は、根本治療のみであり、標準療法の記載は難しいと理解して良いか。(事務局)
  - ⇒根本治療と標準療法は異なる。根本治療は創傷を治療する際の基本的な方法である。(座長)
  - ⇒国内外の標準療法を比較検討するために記載したい。(事務局)
  - ⇒創傷全般及び原因疾患毎（褥瘡、糖尿病性足潰瘍及び静脈性潰瘍）に実施する処置に関して項目を分けて記載してはどうか。(座長)
  - ⇒標準療法に創傷内異物の除去も必要と考える。(委員)
  - ⇒フィブラストスプレーや NPWT システムは、それぞれの単独使用で完治する可能性があることから除外する。(委員)
  - ⇒標準的な外用薬又は機器については、適切に選択するとの記載を追記する。(座長)
  - ⇒具体的な製品群は記載しない方が良い。(PMDA)
  - ⇒上記の討議に従い、「適切な標準療法」を修正することとした。

#### 4) 単腕試験について

- 国内における RCT の実施は困難であるが、その理由は倫理性の問題と組み入れが困難であることの2点で良いか。(座長)
  - ⇒理解のとおりであるが、対照群を設定する倫理性の問題に関しては、難治性創傷治療機器に限定している訳ではなく、医療機器全般に該当することであると考えている。(委員)
- 「医療機器によっては対照群にシャム治療を施すことも可能」との記載は、同一患者における左右比較試験を実施することか。(座長)
  - ⇒高圧酸素を用いた機器の場合、シャム治療では酸素濃度を変えないことを想定していたが、左右比較試験が設定できれば実施可能であると考えられる。(委員)
- 現時点で、難治性創傷治療の単腕試験に利用できるヒストリカルデータは国内外にあるか。(委員)
  - ⇒査読を受けて掲載された論文等、信頼性の高いヒストリカルデータは存在しないと考えている。ただし、NPWT システムを用いた治療の際、十数施設における過去のカルテから、創傷を分類し、簡単な手技で閉鎖可能となった治療期間を抽出した情報をヒストリカルデータとして比較に使用した実績はある。(委員)

#### 5) 主要評価項目について

- ▶ 創傷面積以外を評価ポイントとする場合、どのような症例を考えているのか。(座長)

  - ⇒例えば薬事上、NPWT システムの対象は難治性創傷となっているが、国内の現状では、難治性創傷の確認を行うことなく使用している。その主要評価項目は「簡単な手技により閉鎖可能な創傷となるまでの期間」となっている。欧州で実施されている 4 週間での創傷面積の縮小率を主要評価項目にすることは、我が国において不利益となる。創傷面積以外の主要評価項目も考慮すべきである。(委員)
  
- ▶ 次世代事業評価指標案の(4)/2)/①項「保存療法によって完全治癒を目的とする機器」と(4)/2)/②項「創部環境好転を目的とする機器」では組み入れる患者も異なるのか。(座長)

  - ⇒創部環境好転を目指した機器でも、創傷面積を縮小することがあると想定される。目的としては2つに大別されるが、初めから分けることは難しいと考えている。(委員)
  - ⇒完全治癒を目的とする機器については、従来どおり、創傷面積の縮小率により評価できるのではないかと。(座長)
  - ⇒完全治癒を目的とする機器を使用したとしても、状況に応じて植皮治療を施すこともある。FDA が主張する植皮や縫合を実施せずに、完全上皮化のみで評価する方法を国内に導入すべきではないと考えている。国内の現状に即した評価指標案を作成したい。(委員)
  - ⇒今回、機器の目的を設定した大きな理由は、単腕試験で評価することを目指している点である。機器の目的に適した難治性創傷患者を組み入れた上で、当該機器による治療促進効果が確認できれば、単腕試験での評価が可能になると考えている。(PMDA)
  - ⇒単腕試験で「創傷面積の縮小率」と「簡単な手技により閉鎖可能な創傷となるまでの期間」の両方を評価する場合、症例数が多くなる可能性がある。どちらか一方と同じ症例数で評価できる項目があれば、企業も受け入れ易くなると思われるが、現状では難しいため、適切な基準を作成する必要がある。(PMDA)
  - ⇒現時点では、機器の目的に応じて組み入れることとした。
  
- ▶ 創縁の移動距離に関して、一定期間における移動距離から難治性創傷であると判断する根拠が無い状況で、本 WG の討議で基準値を決めて良いのか。また、その基準値を学会が了承すれば、日本における基準値として扱われると理解して良いか。(委員)

  - ⇒一つの判断材料となり得るが、基準値は慎重に設定する必要があると考える。(PMDA)
  - ⇒創縁の移動距離と治療効果との関係が明確な場合、基準値の算出は可能であると思われる。(委員)
  - ⇒糖尿病性足潰瘍に関する基準値は TF1 調査報告資料「難治性創傷の定義について」で引用した Sheehan の論文及び日本皮膚科学会ガイドラインに記載されているが、これらの結果をその他の疾患に外挿することに抵抗がある。(委員)
  - ⇒糖尿病性足潰瘍の評価に DESIGN を流用した実績もあることから、創傷面積縮小率や創縁の移動距離以外の評価項目として、DESIGN を全潰瘍に適応することを考慮してはどうか。(委員)
  - ⇒創縁の移動距離については、TF2 調査報告資料に示した Donohue らの論文で報告されて

いる。当該データを利用することにより、何らかの基準値を提示できる可能性がある。

(委員)

⇒難治性創傷を面積収縮率により判定する場合、TF2 調査報告資料に記載されている「 $\pi r^2/2\pi r$ 」を創傷治癒の指標とするのか。(委員)

⇒少なくとも、創縁の移動距離に関する項目を追記する。(委員)

⇒討議の結果、「創縁の移動距離」の項目を追記することとした。なお、基準値については、再検討する。

➤ 創縁の移動距離を評価した論文は殆どないが、評価項目としてどのように記載するか。

⇒関連論文を再検索するが、現時点では具体的な基準値を記載せず、「面積」と「移動距離」を評価項目として列挙するのみで十分であると思われる。(委員)

➤ 4/(4)/2)/②項「創部環境好転を目的とする機器」に関しては、「大きい創傷に対して」の記述を削除するべきである。(委員)

⇒修正する。(座長)

➤ 4/(4)/2)/②/(ア) 項「簡単な手技により閉鎖可能な創傷となるまでの期間」では、判断の目安になる項目を5つ列挙し、同判断について「第三委員会を設置することが望ましい」と記載したが問題ないか。(座長)

⇒創傷の形態とは何を意味しているのか。(委員)

⇒深い凹凸が平坦になることを意図した記載である。(座長)

⇒DESIGN を加えた方が良いか。(座長)

⇒既に記載されている項目が DESIGN の項目と同等であることから、あえて DESIGN と記載する必要はない。(委員)

⇒討議の結果、DESIGN と比較して、不足する項目があれば追記することとした。

➤ AMED 評価指標案では、組み入れ時の創傷の大きさ及び標準療法による創傷縮小率が有効性評価に大きな影響を与えることが予想されることから、「組み入れの際には工夫すること」との記載があったが、可能であれば具体的な留意点を TF2 調査報告資料に記載したい。(事務局)

⇒AMED 会議では、組み入れ時の創傷の大きさを制限する必要性について議論したが、次世代事業評価指標案ではどう扱うか。(座長)

⇒組み入れ時の大きさの影響を排除するために、「創縁の移動距離」の項目が追加されたことから、大きさを規定する必要はないと考える。(委員)

⇒単腕試験の場合、比較的均一な大きさの症例を組み入れた方が好ましい。(委員)

⇒単腕試験の場合、組み入れ時の創傷の大きさは揃っていた方が好ましいが、試験プロトコルで作為的な選択を促しているように解釈される可能性があることから、「組み入れる創傷の大きさに留意する」等の表現に留めた方が良いと思われる。(PMDA)



⇒討議の結果、「創傷の大きさ」のみを留意点として記載することとした。

➤ 「創縁の移動距離」については、移動距離と治癒効果との相関性を提示したい。

⇒関連情報を含む論文を調査し、図表等として取りまとめる。(委員)

#### (5)次回会議までの進め方

第1回会議における課題事項を事務局で取りまとめ、各委員へ周知する。また、次世代事業評価指標案、TF1及びTF2の内容に対するコメントを全委員から収集し、事務局で整理する。コメント対応表更新版を再配信し、各コメントについて委員が適宜回答を記入し、事務局へ返送することとした。なお、以下の課題に関しては、次回会議までに調査を依頼した。

- スクリーニング期間に関する論文調査：担当 田中委員
- 創縁の移動距離に関する論文調査：担当 市岡委員

#### 5-4. その他（事務連絡）

第2回以降の会議は事前の日程調整に従って以下の要領で開催する。第2回会議では、次世代事業評価指標案、TF1及びTF2に対するコメント対応案に関して討議すると共に、次世代事業評価指標案の内容を精査する。

- 第2回会議：10/28 午後2-5時（オフィス東京 T3 会議室）
- 第3回会議：12/13 午後4-7時（オフィス東京 L2 会議室）（会議後決定）

最後に事務局から、旅費・謝金の支払い手続きについて説明されたと共に、第17回医療機器フォーラムの開催が周知された。

以上

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業  
難治性創傷治療機器審査ワーキンググループ  
令和元年度第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：令和元年11月14日

1. 開催日時 2019年10月28日（月） 14:00～17:00

2. 開催場所 オフィス東京 3階 T3会議室  
東京都中央区京橋1-6-8 コルマ京橋

3. 出席者（敬称略）

審査WG座長：大浦紀彦（杏林大学）

副座長：市岡 滋（埼玉医科大学病院）

学会推薦委員：川本篤彦（神戸医療産業都市推進機構/日本フットケア学会）、田中里佳（順天堂大学/日本創傷外科学会）、寺師浩人（神戸大学大学院/日本褥瘡学会）

厚生労働省：高梨文人

総合機構：小林陽子、峯田浩司、遠藤 健

オブザーバ：矢野貴久（日本医療研究開発機構）、近藤昌夫（大阪大学）

審査WG事務局：齋島由二、野村祐介、加藤玲子

4. 配付資料

資料1：座席表

資料2：難治性創傷治療機器審査WG委員名簿

資料3：第1回会議議事概要案

資料4-1：追加調査資料①「スクリーニング期間に関する論文調査」

資料4-2：追加調査資料① まとめ表

資料5-1：追加調査資料②「創縁の移動距離に関する論文調査」

資料5-2：追加調査資料② まとめ表

資料6：TF1 調査報告資料「難治性創傷治療の現状調査」

資料7：TF1 コメント表

資料8：TF2 調査報告資料「臨床試験の有効性評価に関する調査」

資料9：TF2 コメント表

資料10：難治性創傷治療機器の臨床評価に関する評価指標案たたき台

資料11：評価指標案コメント表

参考資料1：AMED 事業評価指標案たたき台

参考資料2：追加調査①参考文献1

- 参考資料 3 : 追加調査①参考文献 2
- 参考資料 4 : 追加調査①参考文献 3
- 参考資料 5 : 追加調査①参考文献 4
- 参考資料 6 : 追加調査①参考文献 5
- 参考資料 7 : TF1 追加参考文献 1
- 参考資料 8 : TF1 追加参考文献 2
- 参考資料 9 : TF2 参考文献 1 「DESIGN 適用例」

## 5. 議事内容

### 5-1. 開会にあたり

座長の開催挨拶後、事務局より配布資料の確認を行った。なお、事前配布した第 1 回会議議事概要案（資料 3）は第 2 回会議終了時をもって承認することとした。

### 5-2. 追加調査報告

田中委員及び市岡委員より、それぞれ資料 4-1 及び資料 5-1 に従って、前回会議で依頼された論文調査の結果が概説された。主な内容は以下のとおりである。

#### (1) スクリーニング期間に関する論文調査（田中委員）

- 疾患毎のスクリーニング期間と治癒率との相関性に関する論文調査の結果が紹介された。同結果から、治療開始早期段階で予測可能な治癒率の設定は困難であると判断された。

#### (2) 創縁の移動距離に関する論文調査（市岡委員）

- 創縁の移動距離と創傷治療との相関性に関連する論文調査の結果が紹介された。同結果から、治験において創傷治療の判断基準となる移動距離の設定は困難であると判断された。

### 5-3. 評価指標案及び調査報告書の精査

#### (1) TF1 : 「難治性創傷治療の現状調査」のコメント対応

第 1 回会議の討議内容を反映させた TF1 調査報告書（資料 6）に寄せられたコメント（資料 7）を WG 全体で精査した。各コメントに関する主な討議内容及び修正事項は以下のとおりである。

- コメント 1 : 有病率のみでなく、患者概数がわかると有用であると思われる。（事務局）  
⇒調査が困難であり、患者概数の追記は難しいことから、原案どおりとすることにした。（委員）
- コメント 2 : 難治性創傷患者数の増減は不明だが、褥瘡に関しては減少していると理解してよいか。（事務局）  
⇒褥瘡患者に関しては若干減少している。静脈うっ滞性潰瘍患者数に関しては、国内複数施設へのアンケート結果を追記した。同患者数の具体的な報告はないが、静脈性疾患全体として増加傾向にあることから、静脈うっ滞性潰瘍患者数も増加傾向に



あると推察された。(委員)

⇒追記に従い、評価指標案も以下のように修正した。(事務局)

「我が国における褥瘡患者数は若干減少傾向にあるが、糖尿病性潰瘍及び静脈うっ滞性潰瘍は経年的に増加傾向にあるため、」

⇒討議の結果、TF1 追記案及び事務局対応案が承認された。

- コメント 3：評価指標案のコメント対応時に議論することとした。
- コメント 4-7：事務局対応案が承認された。
- コメント 8：「潰瘍」と「創傷」の記載が混在しているが、どちらかに統一してもよいか。(事務局)

⇒「創傷」に統一してよい。(委員)

- コメント 9-10：事務局対応案が承認された。
  - コメント 11：「難治性創傷の定義について」に記載されている「創半径」及び「創面積」の「創」を「創傷」と置き換えても問題ないか。(事務局)
- ⇒「創傷面積」への修正は良いが、創傷治療分野においては「創半径」が一般的に用いられていることから、「創半径」は原案どおりとすることにした。(委員)

## (2) TF2：「臨床試験の有効性評価に関する調査」のコメント対応

第1回会議の討議内容を反映させた TF2 調査報告書(資料 8)に寄せられたコメント(資料 9)を WG 全体で精査した。各コメントに関する主な討議内容及び修正事項は以下のとおりである。

- コメント 1：事務局対応案が承認された。
- コメント 2：1/3)項「単腕試験による評価の際の留意点」については、単腕試験を推奨できる内容に修正可能か。(事務局)

⇒難治性創傷治療用医療機器の臨床試験において、単腕試験による評価を推奨する根拠として、「RCT が倫理的に問題であり、実施可能性も低いと判断される場合が多いこと」、並びに「従来から複数の医療機器において、単腕試験の結果とヒストリカルデータとを比較し、優越性を示すことで、薬事承認されてきたこと」を記載したと共に、信頼性の高いヒストリカルデータを増やす重要性を追記した。(委員)

⇒PMDA としては、この内容で問題ないか(座長)

⇒概ね問題ないが、「優越性を示す」の記載に関しては調査する。(PMDA)

⇒討議の結果、TF2 追記案は概ね承認された。優越性の記載に関しては PMDA からの報告に従い検討することとした。

- コメント 3：事務局対応案が承認された。
- コメント 4,5：評価指標案のコメント対応時に議論することとした。
- コメント 6：3/1)項「適切な評価と期間について」における主要評価項目である「創縁の移動距離」は単腕試験に適した評価項目であると理解してよいか。(事務局)

⇒創傷の大きさ等の影響を受けないことから、「単腕に適している」と表記したものと理解している。(座長)

⇒「単腕に適している」ではなく「創傷治療の評価に適している」が正しい表現である。(委員)

⇒討議の結果、「単腕試験に適した評価項目と考えられる」との記述を「創傷治療の評価に適した項目と考えられる」に修正することとした。

- コメント 7: 事前回答で対応済み。
- コメント 8: 事務局対応案が承認された。

### (3)「評価指標案」のコメント対応

第1回会議の討議内容を反映させた次世代事業評価指標案(資料10)に寄せられたコメント(資料11)をWG全体で精査した。各コメントに関する主な討議内容及び修正事項は以下のとおりである。

- コメント 1,2: 事前回答で対応済み。
- コメント 3: 難治性創傷の定義は、主要評価項目と整合させる必要がないか。(事務局)
  - ⇒創縁の移動距離を定義に含める必要性はないとのコメントを踏まえ、第1回会議の討議内容を考慮すると共に、組み入れ直後に閉鎖可能な創傷を除くため、以下の記述を本WGにおける定義としたい。(事務局)

「適切な標準療法を実施し4週間経過しても、創傷面積及び体積の縮小率が50%未満であり、かつ標準療法を継続しても簡単な手技による閉鎖が期待できない創傷」
  - ⇒「創傷体積の縮小率」との記載があるが、現時点では創傷体積の縮小率と治療効果との関連性を示す根拠が存在しないのではないか。(委員)
  - ⇒創傷体積に関しては根拠がないため、定義から削除したほうがよい。(委員)
  - ⇒創傷面積に関する具体的な数値(50%)を記載する必要があるか。(委員)
  - ⇒本評価指標案の基本となる部分であるため、定義への記載は必須である。(座長)
  - ⇒「簡単な手技」との記載があるが、「比較的簡単な手技」とすべきである。(委員)
  - ⇒手技の代表的な内容も記載した方がよい。(委員)
  - ⇒討議の結果、難治性創傷の定義を「適切な標準療法を実施し4週間経過しても、創傷面積の縮小率が50%未満であり、かつ標準療法を継続しても比較的簡単な手技(縫合・植皮・小皮弁等)による閉鎖が期待できない創傷」とすることとした。また、注書きとして「今後の知見の蓄積により、体積の縮小率や創縁の移動距離等の指標に基づいた定義も考慮する。」の一文を追記した。
- コメント 4:「創縁の移動距離に関する論文調査」の結果を踏まえ、移動距離に係る具体的な数値を定義や評価項目に記載することは可能か。(事務局)
  - ⇒創縁の移動距離を指標とした疾患毎の報告は多数存在するが、その値や範囲は異なっている。(委員)
  - ⇒難治性創傷治療における創縁の移動距離と創傷治癒との相関性について、科学的妥当性を示す論文は存在しないことから、具体的な数値の記載は難しいと判断された。
- コメント 5,6: 事務局対応案が承認された。
- コメント 7:「スクリーニング期間に関する論文調査」の結果を踏まえ、外来患者を組み入

れる際のスクリーニング期間は短縮可能か。(事務局)

⇒2週間の観察入院のみで難治性創傷を評価できる科学的妥当性を示す論文は存在しないことから、具体的な期間の記載は難しいと判断されたため、原案どおりとすることにした。

- コメント 8:「創縁の移動距離」を「難治性創傷の定義」に記載しない場合、4/(3)/2)項「対象患者の組み入れ」に注意書きとして「また、組み入れ前のスクリーニング期間においては、設定予定の主要評価項目に即した項目も経時的に確認すること。」を追記してはどうか。(事務局)

⇒「組み入れ前のスクリーニング期間」は正しい表現ではない。(委員)

⇒討議の結果、「また、組み入れ前やスクリーニング期間においては、設定予定の主要評価項目に即した項目も経時的に確認すること。」と修正することとした。

- コメント 9: 4/(4)/2)/②/(ア)項「二次治癒又は簡単な手技により閉鎖可能な創傷となるまでの期間」の判断項目のなお書きとして「なお、褥瘡に関してはDESIGN-Rによる判断も有用である。」を追記したが問題ないか。また、創傷ポケットに関する記載は不要であるか。(事務局)

⇒創傷ポケットの有無は褥瘡特有の評価項目であることから、事務局対応案で問題ない。(委員)

- コメント 10: 事務局対応案が承認された。

- コメント 11: 4/(4)/2)「主要評価項目」における留意事項に関しては、特段追記がないと思われることから、当該部分を削除してもよいか。(事務局)

⇒当該部分は創縁の移動距離が主要評価項目に追加されたことから、不要であると思われる。(委員)

⇒討議の結果、段落ごと削除することとした。

- コメント 12: 事前回答で対応済み。

- コメント 13: 事務局対応案が承認された。

- コメント 14-17: 標準療法を具体的に記載しないため、別添「適切な標準療法」のタイトルを「適切な標準療法の考え方」に変更し、評価指標案「難治性創傷の定義」の部分に「標準療法の考え方については別添参照」を追記したが問題ないか。また、国内外の標準療法の比較が可能であれば追記したい。(事務局)

⇒標準療法を具体的に記載することは難しいため、開発者側が理解しやすいように、項目を修正した。(委員)

⇒標準療法は国内外ともに差異がないとのコメントを受け、「なお、本邦においても当該根本的治療法は同一であるため、国外との差違はない。」の一文を追記した。(事務局)

⇒討議の結果、修正案が承認された。

- コメント 18: 標準療法は海外のガイダンスを参考に記載されているが、国内状況との整合性は図られているか。医療制度、入院状況及び人種の差異等の記載は不要であるか。(事務局)

- ⇒国内向けの評価指標であるため、海外との比較は不要であると共に、国際状況との整合性はとれている。(PMDA)
- ⇒討議の結果、原案どおりとすることにした。

#### (4) 評価指標案の精査

コメント対応を受けて修正した次世代事業評価指標案(資料10)の内容をWG全体で精査した。主な討議内容及び修正事項は以下のとおりである。

- 「静脈性潰瘍」は全て「静脈性うっ滞性潰瘍」とすべきである。また、「単群」と「単腕」は統一するべきではないか。(委員)
  - ⇒審査においては「単腕」が用いられる。(PMDA)
  - ⇒討議の結果、「静脈性うっ滞性潰瘍」及び「単腕」に修正することとした。
- 留意点が重複するため、4/(3)/1項のタイトルを「組み入れにおける留意点」から「組み入れにおける確認事項」へ変更してはどうか。(委員)
  - ⇒指摘のとおり修正することとした。
- 4/(3)/2項「組み入れ方法」は、記述内容が重複するため「患者が難治性創傷であることを担保するため、以下の事項に留意すること。」を削除した方がよい。(委員)
  - ⇒指摘のとおり、削除することとした。
- 4/(3)/2/①項「診療記録から遡る方法」において、「組み入れ後1~2週間程度のスクリーニング期間を設ける」と記載されているが、具体的な期間を記載することは避けた方がよいのではないか。(委員)
  - ⇒組み入れ後ではなく同意取得後が正しい表現であると思われる。(委員)
  - ⇒討議の結果、「通常診療において創傷の大きさ等を測定していない場合には、同意取得後、試験に適したスクリーニング期間を設ける等の対策を講じること」へ修正することとした。
- 別添「適切な標準療法の考え方」における根本的な治療法は整理が必要である。(委員)
  - ⇒討議の結果、以下のとおりに修正することとした。
    - ・「創傷治癒に十分な血流」→「創傷治癒に十分な血流の維持」
    - ・「創傷の洗浄及び浄化」→「創傷の浄化」
    - ・「栄養両方」→「栄養療法」
    - ・「仙骨部及び坐骨部褥瘡」→「仙骨・尾骨部及び坐骨部褥瘡」
    - ・2~4項を「2.代表的な難治性創傷」としてまとめ、「1)褥瘡」、「2)糖尿病性足潰瘍」及び「3)静脈うっ滞性潰瘍」と疾患毎に整理した。
- TF1,2 調査報告書、論文調査結果及び評価指標案の書式や表現等を事務局で編集の上、統一したい。(事務局)
  - ⇒報告書として取りまとめる際、書式等を整合させることとした。

#### (5) 今後の進め方

TF1,2 調査報告書及び評価指標案に係る一連の精査が終了したことから、次回予定されて

いた会議は開催を見送ることとした。事務局から、第2回会議の討議結果を反映させた令和元年度報告書案をWG全体へ配信し、コメントを募集することとした。

#### 5-4. その他（事務連絡）

- (1) 事務局から、報告書の構成案と今後の予定が説明された。令和元年度の全体会議は本会議をもって終了とし、今後は必要に応じてメール会議を行う。12月中旬を目処に脱稿し、事務局が編集した後、1～2月にWG委員及び関連学会に査読を依頼する。査読結果に応じた修正を施した後、3月中旬に厚生労働省に報告書を提出する。令和2年度に行政修文とパブリックコメント募集を経て、6～7月に通知として発出される予定である。英訳版を作成する場合は、WG委員に協力を求める。
- (2) 各学会への査読依頼に関しては、必要に応じて、事務局からの依頼に先立ち各学会推薦委員より、各学会理事会及び事務局へ状況を説明する。
- (3) 事務局から、旅費・謝金の支払い手続きについて説明された。

以上



## 参考資料(2)

合同検討会報告資料





委員構成

座長 大浦紀彦(杏林大学)  
副座長 市岡 滋(埼玉医科大学)

学会推薦専門家

川本篤彦(日本フットケア・足病医学会)  
貴志和生(日本形成外科学会)  
田中里佳(日本創傷外科学会)  
寺師浩人(日本褥瘡学会)

事務局(国立衛研)

葩島由二、野村祐介、加藤玲子、福井千恵

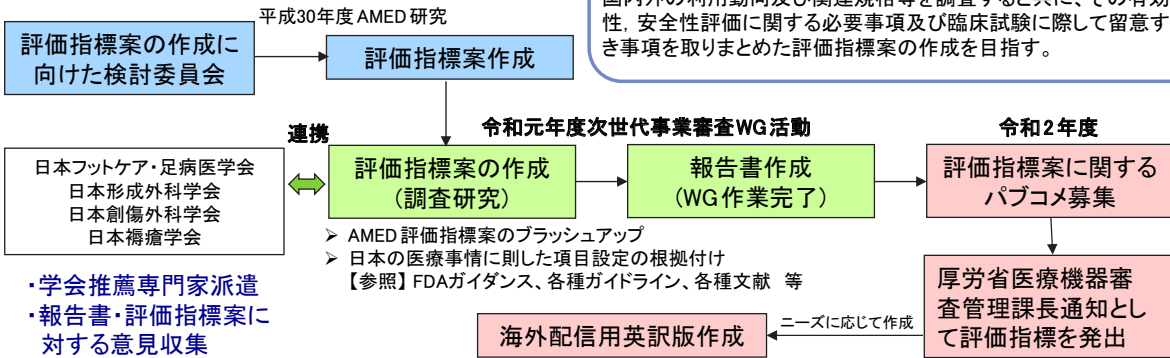
(独)医薬品医療機器総合機構

石井健介、郭 宜、小林陽子、峯田浩司、井上円加、方 眞美、小野寺陽一、水上良明、遠藤 健

当該審査WGの目標

近年、難治性創傷患者が多く認められていることから、我が国においては創傷治癒を目的とする医療機器の研究・開発が積極的に進められている。当該機器は多く承認されているが、難治性創傷に対する臨床的な治療効果を評価するための手法は必ずしも確立されていない。患者のQOL向上を目指すと共に、新規医療機器開発を促進するためにも、治験において最低限評価すべきと考えられる指標作成が急務となる。本WGでは、難治性創傷治療機器を巡る国内外の利用動向及び関連規格等を調査すると共に、その有効性、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取りまとめた評価指標案の作成を目指す。

活動の流れ図

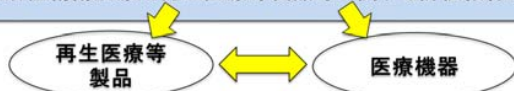


難治性創傷治療機器審査WG活動

AMED研究課題(2018年採択) 医薬品等規制調和・評価研究事業

分担研究課題において 「難治性創傷治療用医療機器の臨床評価に関する指針検討委員会」を設立

難治性創傷治療用再生医療等製品等に関する評価指標(案)



作成した「難治性創傷治療用再生医療等製品等に関する評価指標(案)」は、表題と異なり、医療機器が主軸となっている。

⇒次世代事業に移行し、表題及び内容等を適切に修正及び議論した後、医療機器審査管理課長通知として发出を目指す。

⇒ COIの観点から松村先生、久道先生は委員から外れていたが、寺師先生、貴志先生を委員として迎える。

令和元年度第1回会議(8/28) 執筆依頼  
評価指標案及びTF報告に関する討議

令和元年度第2回会議(10/28) 更新  
評価指標案及びTF報告に関する討議

メールベースの打ち合わせ 更新  
評価指標案及びTF報告に関する精査

令和元年度12月末 更新  
報告書各種原稿/脱稿

令和元年度2月 編集、校閲、連携学会査読  
令和元年度報告書提出

(1) 評価指標案

- 難治性創傷治療の現状
- 難治性創傷の定義
- 対象患者の組入れ
- 臨床試験における安全性・有効性評価法の留意点

(2) TF調査研究

- TF1: 難治性創傷治療の現状調査
- TF2: 臨床試験の有効性評価に関する調査

最終目標

- 「難治性創傷の定義」を含めた評価指標案作成
- 評価指標案を裏付ける調査研究及び論文調査
- 学会との情報共有(推薦専門家)

# 主な論点

## <難治性創傷の定義>

- ・科学的根拠が乏しいため、標準療法の期間を2週間とすることは難しい
- ・4週間後にすぐに閉鎖処理した創傷も難治性創傷に定義されてしまう
- ・日本皮膚科学会ガイドラインを参考に面積縮小率で定義付ける



「適切な標準療法を実施し4週間経過しても、創傷面積の縮小率が50%未満であり、かつ標準療法を継続しても比較的簡単な手技(縫合・植皮・小皮弁等)による閉鎖が期待できない創傷」と定義した

## <標準療法>

- ・保険適用の問題もあり、国外と国内での標準療法に差異がある
- ・その時代の科学水準や治療水準に合わせて変化するため具体的に記載できない



「適切な標準療法の考え方」としてまとめ、国際的に共通な根本治療を標記し、具体的な標準治療については記載しない

## <主要評価項目>

- ・欧州やFDAが主張する4週間での面積縮小率のみで評価することはわが国において不利益である
- ・創傷の状況に応じて、植皮治療を施すこともあることから、面積以外の評価が必須である
- ・承認済みのNPWTの主要評価項目は「閉鎖可能な創傷となるまでの期間」である
- ・「創縁の移動距離」が有用である



機器の目的に応じて以下のように分けた

- ①保存療法によって完全治癒を目的とする機器
  - ・完全上皮化、創傷面積及び体積の縮小率、創縁の移動距離
- ②創部環境好転を目的とする機器
  - ・二次治癒又は簡単な手技により閉鎖可能な創傷となるまでの期間

全体的に整理すると共に、情報不足を補うために調査を依頼

# 評価指標案構成, TF調査報告書, 今後の予定

- 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. 評価に対して留意すべき事項
  - (1) 難治性創傷の定義
  - (2) 探索的試験の重要性
  - (3) 対象患者の組み入れ
    - 1) 組み入れにおける確認事項
    - 2) 組み入れ方法
  - (4) 臨床試験(治験)デザイン
    - 1) 基本的事項
  - (5) 適切な評価期間と経過観察期間
  - (6) 安全性
  - (7) 症例数

### 【別添】適切な標準療法の考え方

1. 根本的な創傷管理
2. 代表的な難治性創傷
  - 1) 褥瘡
  - 2) 糖尿病性足潰瘍
  - 3) 静脈うっ滞性潰瘍

## TF1 調査報告書

- 難治性創傷の定義
- 標準療法
- 評価期間

## TF2 調査報告書

- 単腕試験実施の妥当性
- 主要評価項目の設定

## 論文調査①

組み入れ時のスクリーニング期間に関して

⇒4週間を基本として適切に設定する

## 論文調査②

創縁の移動距離の評価値設定に関して

⇒具体的な数値の記載は避ける

## 今後の予定

- ・学会査読対応後に行政修文
- ・パブコメ募集/通知発出

## 参考資料(3)

関連学会のご意見・ご要望と審査 WG の回答



## 関連学会のご意見・ご要望と審査WGの回答

難治性創傷治療機器審査WG事務局

難治性創傷治療機器審査WGは、次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業の成果に対するご意見・ご質問、本審査WGへのご要望等を広く収集することを目的とし、連携学会（日本フットケア・足病医学会、日本形成外科学会、日本創傷外科学会及び日本褥瘡学会）を対象として、令和元年度報告書案を事前公開いたしました（意見募集期間：令和元年12月10日～令和2年1月31日）。これを受け、学会幹事メンバーの方々より別添に示したご意見・ご要望を頂きましたので、事務局の回答と併せてご紹介致します。

学会名	文書名	項目	コメント or 修正	ご意見等の内容	審査WG回答
日本フットケア・ 足病医学会	評価指標(案) TF1: 難治性創傷の 定義について	4. / (1) 難治性創傷の定義 難治性創傷の定義について	コメント	難治性創傷の定義について、標準治療4週間で50%未満の改善率という定義は妥当と思われる反面、臨床での実際を考えた場合、効果のうすい治療を4週間続けるというの2週間で変化するや拡大していくような創傷に關しては2週でも難治性と認める、などはどうかか。	コメント、修正案をお寄せ頂き有り難うございます。難治性創傷は、4週間の標準治療で治癒しない創傷という考えが、国際的な見解であると考えられます。また、調査を実施して「スクリーニング期間に關する論文調査」を治癒し、当該報告を基にWGで議論いたしました結果、治療早期段階での予測は困難であると判断いたしました。従いまして、当該項目は原案通りとさせていただきます。
			コメント	難治性創傷の定義として、血流障害と感染はコントローラされている状態というのはいずれもバイアスを排除するためには重要な状態としました。一方、血流、感染制御、組織再生は創傷治癒においては影響しない、ということはないようにし、評価する治療機器が組織再生のみに効力を有し、他の2項目については影響しない、ということはないように思われます。特に良くも悪くも血流を悪化させたり、感染を増悪させたりするようマイナスイナスの作用がないかどうかを確認することにも必要ではないかと感じました。	コメントをお寄せ頂き有り難うございます。難治性創傷の定義には標準治療を4週間実施しても治癒が期待できない創傷と記載しており、「別添：適切な標準治療法の考え方」における根本的な創傷管理に、ご指摘いただきました血流の維持及び感染制御の記載がございまして、4. / (3) / (1)「組み入れに關する確認事項」におきまして、同項目は確認する旨、記載されていると共に、4. / (4) / (2)「主要評価項目」及び4. / (4) / (3)「副次評価項目」の項目例に「創傷関連の重篤な有害事象」及び「感染の有無」等も記載されておりまして、原案通りとさせていただきます。
			コメント	難治性潰瘍は、4から6週間、通常の治療で治癒しないし改善が認められない創傷と言う考えが、globalな考えかと思いません。2週間に短縮すると、未熟な手技で1次治癒しなかつた縫合創が入ってくるような気がします。1次治癒しなかつた縫合創は、その後の壊死組織のデブリードメントと適切な創傷管理で4週から6週までに、改善、治癒が得られます。	コメントをお寄せ頂き有り難うございます。当該評価指標案も同様な考えに即して作成いたしました。いただきます。またコメントに同意いたします。



