

薬生機審発0925第1号
令和2年9月25日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

次世代医療機器評価指標の公表について

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

今般、在宅医療機器（別紙1）、難治性創傷治療機器（別紙2）の評価を行うに当たって必要と考えられる資料、評価のポイント等を評価指標としてとりまとめましたので、下記に留意の上、製造販売承認申請に当たって参考とするよう、貴管内関係業者に対して周知いただきますよう御配慮願います。

なお、本通知の写しを独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長、一般社団法人日本医療機器産業連合会会長、一般社団法人米国医療機器・IVD工業会会長及び欧州ビジネス協会医療機器委員会委員長宛て送付することを申し添えます。

記

1. 評価指標とは、承認申請資料の収集やその審査の迅速化等の観点から、製品の評価において着目すべき事項（評価項目）を示すものである。評価指標は、法的な基準という位置付けではなく、技術開発の著しい次世代医療機器を対象として現時点で考えられる評価項目を示したものであり、製品の特性に応じて、評価指標に示すもの以外の評価が必要である場合や評価指標に示す評価項目のうち適用しなくてもよい項目があり得ることに留意すること。

2. 個々の製品の承認申請に当たって必要な資料・データを収集する際は、評価指標に示す事項についてあらかじめ検討するほか、可能な限り早期に独立行政法人医薬品医療機器総合機構の対面助言を活用することが望ましいこと。

難治性創傷治療機器の臨床評価に関する評価指標

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¹⁾、並びに各種臨床試験結果²⁾⁻⁷⁾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治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⁸⁾。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 (TcPO₂)

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^{9) -11)}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-R¹²⁾-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¹⁾。

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¹⁷⁾。

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）¹⁾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¹⁾⁻⁵⁾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.