

201132050A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

新規医薬品・医療機器開発の医師主導治験を促進する  
ためのレギュラトリーサイエンスに関する研究

平成 23 年度 年度終了報告書

研究代表者 伊藤 達也

平成 24 (2012) 年 3 月

## 目 次

### I. 年度終了報告書

新規医薬品・医療機器開発の医師主導治験を促進するためのレギュラトリーサイエンスに関する研究 伊藤 達也	・・・ 1
--	-------

### II. 研究成果の刊行に関する一覧表

・・・ 13

### III. 研究成果の刊行物・別刷

・・・ 15

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）  
総括研究年度終了報告書

新規医薬品・医療機器開発の医師主導治験を促進するためのレギュラトリーサイエンス  
に関する研究

研究代表者 名前：伊藤達也 所属：京都大学医学部附属病院 探索医療センター

研究要旨：

本研究では、京都大学医学部附属病院探索医療センターにおける医師主導治験や自主臨床研究の実態調査、国内の医師主導治験の実態調査、海外における医師主導治験や薬事規制の実態調査などから問題点を抽出し、その解決策を立案することを目的とし、我国における医師主導治験の促進をすることを旨とした。具体的には、4つテーマに基づき分析調査をおこなった。1)探索医療センターにおける医師主導治験を対象に、準備から終了までの課題や問題点などを抽出し解析した。これまでの4件の治験経験から実施手順や体制を活用し、強力な支援体制が確立してきた。一方で今後の課題として人材不足、資金調達や医師主導治験の評価などがある。2)国内の医師主導治験における実施例を調査した。2004年から2012年の8年間で医師主導治験開始は、プロトコル数で69件治験届が提出された。多くは医薬品の効能・効果の適応追加であった。更に、データベースに基づく国内の大学・研究機関が関与した臨床研究論文と研究費との関連性を調査し、民間資金は少なく、国内の医学研究の多くは政府系資金の下に行われていた。3)探索医療センターにおいて支援を行った自主臨床研究を調査した。研究体制では、本センターのスタッフによる支援業務をほぼフルで行った研究は22件であり。医薬品Phase II段階や探索的臨床研究であることが多かった。4)我国だけでなく、諸外国におけるトランスレーショナルリサーチの実態や枠組みなどを調査し、独国ハイデルベルグ大のトランスレーショナルリサーチの動向が確認できた。またアジア諸国の薬事規制の実態など調査し、中国や韓国のこの10年間の取組みによって、治験環境の急激な伸張が見られた。更に、これら4つの研究成果に基づき、医師主導治験を管理・運営するの解決策としては、①プロジェクト管理、②資金調達の仕組み、③人材育成とキャリアパス、④企業との事前折衝、の4点で具体案が考えられ、今後の開発に生かせると考える。

これらの研究成果より、現在の医師主導治験の問題点や解決策などが見え、今後の医師主導治験を促進するための貴重な情報となった。これらの研究成果より、現在の医師主導治験の問題点や解決案などが見え、今後の医師主導治験を促進するための貴重な情報となった。

## A. 研究目的

京都大学医学部附属病院探索医療センター（以下、本センター）は、我国における基礎研究から臨床応用への橋渡し研究を実施している数少ない臨床開発支援組織の一つであり、これまでに2件の未承認薬の開発型医師主導治験を実施した実績がある。薬事法改正により平成14年より医師主導治験の実施が可能になったものの、マンパワーや資金調達の面でハードルの高い試験と認識され、全国的には医師主導治験は進んでいない。特に医師主導治験の場合には企業から資金提供は受けられず、治験の準備と維持に関する資金調達は大きなボトルネックの一つである。今後、我国における臨床研究のレベルボトムアップするためには、医師主導治験を活性化し、効率のよい運用と質の高いデータの確保のために必要な治験実施体制を整備していく必要がある。

本研究は、医師主導治験や自主臨床研究の実態調査から問題点を抽出し、その解決策を立案することを目的とし、医師主導治験の促進を目指す。

## B. 研究方法

### 1. 京都大学医学部附属病院探索医療センターにおける医師主導治験シーズの分析調査

本センターにて完遂したシーズ（試験数：4）につき、シーズ進捗の際にボトルネックやハードルとなった内容につき状況や経緯を昨年度の調査に基づき更に詳細に分析調査した。

- ① 支援シーズの業務内容ごとに時系列に整理し、業務に費やした時間やマンパワーなどリソースの分析をした。
- ② ボトルネックとなった事例とその原因の調査をした。

### 2. 国内における医師主導治験の分析調査

- ① 医師主導治験の分析調査  
これまで国内で実施された医師主導治験に関する情報は、UMIN、日本医師会やJAPICなどの臨床試験の登録サイト、並びにインターネットを利用し、可能な限り集積し、治験の目的、対象試験物などを分析調査した。

- ② 国内臨床研究に関してのスポンサーと臨床試験との関連性に関する調査研究

Thomson Reuters Pharma™に収録されている Web of Science や Medline を用いて fund の有無と実際の臨床開発フェーズについて分析調査した。

### 3. 京都大学医学部附属病院探索医療センターにおける自主臨床研究シーズの分析調査

本センターにおける自主臨床研究シーズに関してフルサポートした研究（試験数：22）につき、研究体制、院内経費、産学連携などの実態について分析調査した。

### 4. 諸外国におけるトランスレーショナルリサーチの分析調査

- ① アカデミアの調査  
欧州の大学におけるトランスレーショナルリサーチにおける臨床開発について調査した。
- ② 規制当局の調査  
近隣アジア諸国の実態については、インターネットなどの情報サイトより入手し分析した。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヒトを用いた臨床研究ではないが、「臨床研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」、薬事法、医薬品の臨床試験に関する基準（GCP）など関連する法規を遵守して実施した。

## C. 研究結果

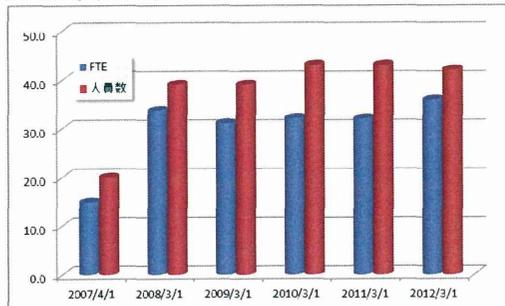
### 1. 京都大学医学部附属病院探索医療センターにおける医師主導治験シーズの分析調査

- ① 支援シーズの業務内容ごとに時系列に整理し、業務に費やした時間やマンパワーなどリソースの分析をした。  
探索医療センターでは、これまで医師主導治験4件を完遂した。「医薬品A」と「医薬品B」は2004年~2009年にかけて実施したものであり、「医療機器C」と「医薬品D」は2010年~2012年にかけて実施し

た。

探索医療センターのマンパワーの推移を図 1 に示す。データが限られていたため、2007 年からデータのみを示す。2007 年より文部科学省の橋渡し研究支援推進プログラムにて支援組織の整備を図り、現在までに人員整備を進めた。医薬品 A や医薬品 B の治験準備・開始の当初には、FTE : 15 程度であったが、治験期間中より人員が増強され、2012 年 3 月現在の FTE : 約 35 はであり、マンパワーが整備が進んだ。

図 1.人員の推移

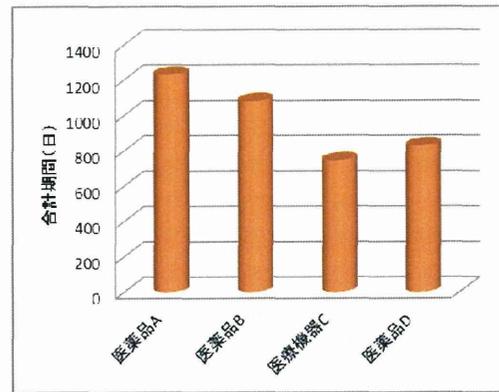


FTE : Full Time Equivalent

支援業務に関しても、人員の増強によりこの 5 年間でプロジェクトマネジメント、データマネジメント、モニタリング、統計解析、CRC、安全性情報管理、補償対応、総括報告書作成などの業務にオンザジョブトレーニングなどの人材育成を行いマンパワーが強化された。

次に治験の準備から終了までの全合計期間を算出した (図 2)。医薬品 A と医薬品 B の治験は、医療機器 C や医薬品 D に比べ長期間であり、いずれも 1000 日を超えた。

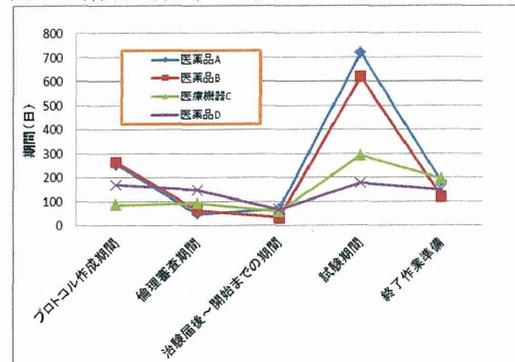
図 2.準備から終了までにかかった合計期間



前期の治験と後期の治験の期間の差が何に起因するかを明らかにするため、次に段階別の期間の比較を行った (図 3)。被験者リクルート期間である「試験期間」に大きな差が見られた。医薬品 A と医薬品 B の治験は、約 650 日であり、当初の予定登録期間内に目標症例数に達成できず、それぞれ 20%及び 50%増の期間延長を行った。一方、医療機器 C と医薬品 D では、約 250 日であった。実際には、この期間は、実際のプロトコルに記載していた予定登録期間に比べ、短期間で目標症例数の到達ができ、医療機器 C と医薬品 D でそれぞれ約 20%と約 50%も短縮できた。

また、プロトコル作成期間に関しては、医薬品 A や医薬品 B では約 300 日と 1 年近くかかったが、医療機器 C や医薬品 D ではその期間に比べ、40~60%の期間短縮が可能となった。

図 3.段階別の期間の比較



医薬品 A や医薬品 B の治験では、研究責任者を中心とした進捗管理であり、一つの作業に非常に時間を要したためである。またほぼ同時期に治験を進めており、支援

側は作業を並行して実施するのも限界があった。規制当局への対応についてもノウハウがなかったため、プロトコルの妥当性などは事前面談を利用しながらプロトコル作成をおこなった。また治験開始後の被験者リクルートが進まず、治験が難航した。被験者リクルートを進めるため、本センター側にプロジェクトマネジャーを配置し、客観的な見地からスケジュール管理を努めた。その結果、各作業分担者との情報交換が可能となり、リクルートの対策として、多施設共同治験の整備や関連病院への働きかけも行い、一定の成果があった。

医療機器 C や医薬品 D では、支援開始時よりプロジェクトマネジャーが配置され、作業分担の明確化、開始までのスケジュール管理などを行い、計画的な進捗管理が実施された。その結果、治験開始までの期間が短くなっていた。なお、作業効率を考えモニタリング業務など外部委託も利用した。

倫理審査期間に関しては医薬品 A や医薬品 B では約 50 日であったが、医療機器 C や医薬品 D では約 80 日と少し時間を要した。これは院内の審査ルールなどに合わせた変更による。その他の治験開始までの準備期間や終了期間にはほとんど差はなかった。

ただし、本センターで行う治験や臨床研究に関しては、過去の 2 件での経験を踏まえ、直近の 2 件では具体的な対応が可能となり、効率性が上がったと考える。

## ② ボトルネックとなった事例とその原因の調査をした。

①の分析により、大きく分けて 3 つカテゴリー分類ができる。

### <医師側の課題>

#### A 人材不足

医師側が診療など多忙で、治験や臨床研究などに時間をさけない。医師の治験/臨床研究に対する認識が不足している。そもそも、学部や大学院の時に、実験方法など学ぶが、臨床研究のためのプロトコル作成などの教育は少ない。

#### B 臨床研究や治験の実績評価

臨床研究や治験は時間と経費がかかり、実施したとしても、かけた労力の評価が

得られない。時間のない中での治験を実施することの医師側のインセンティブが少ない。

#### C 研究資金の獲得

医師主導治験であるため、政府系の競争的資金に頼らざるを得ない。競争が激しいため、獲得が難しい。臨床研究も医師主導治験も膨大な時間と経費を要する。

### <支援者側の問題>

#### A 支援者マンパワー不足、教育不足

一定の支援は可能となったが、治験にかかる作業に比べ、専門スタッフのマンパワーが不足している。年間複数件の治験に加え臨床研究などを同時に行うことが現体制でも限界がある。またマンパワーの約半分が政府系プログラムの時限つき雇用のため人材の確保・継続雇用の問題がある。

#### B 支援者側の実績評価

治験や臨床研究は、企業の開発経験のある支援者によって支えられている。アカデミアでの本業務や研究に対する評価やものさしが少ない。また、キャリアパスがないため、新たな参加者が少なく、マンパワー不足に繋がっている。

#### C 企業との出口戦略の折衝

治験結果が得られた時点での企業折衝は厳しいため、治験開始前段階で出口を見据えた十分な折衝が必要である。医師側と企業側の両方のメリットを模索する

D 治験や臨床研究に係るコストが高い。マンパワー不足を外部委託で行う場合には、CRO などの委託経費が必要となるが、資金獲得状況に大きく影響される。

#### E 資金調達

政府系資金も年限があるため、自立運営可能な仕組みの整備が必要である。

### <倫理審査側の問題>

#### A 倫理審査の時間

審査手続き、承認過程の煩雑さのため、実際の開始までに時間を要する。

以上の 3 つのカテゴリーから様々な課題が挙げられた。調査の過程でこれらの改題は臨床研究の教育や研究費獲得、産学連

携の在り方など大きな問題点でもあるため、今後の国内の医師主導治験の効率性を考え、これらの課題への解決策を立てていく必要がある。

## 2. 国内における医師主導治験の分析調査

### ① 医師主導治験の分析調査

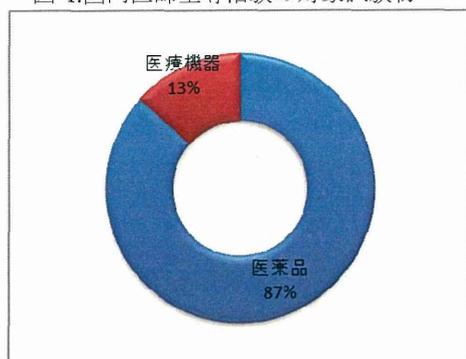
2003年の薬事法改正による医師主導治験の開始以来、医師主導治験の治験届の正確な数値は把握できなかったが、厚生省による発表資料、UMIN、日本医師会やJAPICなどの臨床試験の登録サイト、並びにインターネットでの検索結果、2004年~2012年(3月現在)の治験届は、プロトコル数でいくと69件であった(表1)。

表1. 国内医師主導治験の年代別プロトコル件数

年	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	合計 件数
件数	6	7	4	9	7	13	8	8	7	69

また、医師主導治験の対象試験物については、医薬品が87%と試験物のほとんどを占めており、一方、医療機器は13%であった(図4)。

図4. 国内医師主導治験の対象試験物



更に、医師主導治験の目的については、限られた情報の中から、薬事承認が得られている医薬品や医療機器の適応外の治験が、約55%と全体の半分以上であり、未承認のもの新規開発に関しては、約30%であった。これまでの国内医師主導治験の傾向としては、「医薬品の適応外」のものが多く見られた。

### ② 国内臨床研究に関してのスポンサーと臨床試験との関連性に関する調査研究

研究者側の研究費獲得は経費のかかる臨床研究や治験などを行う上で、非常に重要な課題である。そのため国内で臨床試験を実施するにあたって、fundの有無の影響を調査する目的で、Web of Scienceで2008年から2011年までの4年間に公表された論文を分析した。ライフサイエンスに関する医学系雑誌を対象に、国内の研究機関や大学が著者でありfund情報有でヒットするものうち、10件以上でMedlineにも存在するものは、全部で1967件であった。なお、今回の調査では1つの論文に複数の大学または研究機関による共著論文の場合、あるいは複数の出資元がある場合にはそれぞれ件数を重複して挙げた。

大学、研究機関別に医学系雑誌に対する臨床試験関係の論文の割合を算出したところ(図5)、一番多く論文にあった研究機関では18.7%(51/253件)であった。獲得した経費のうちが、約20%が臨床試験実施に関与していたことが分かった。次に、科研費などの出資元(政府側や企業側)からみた論文件数を確認したところ、1967件のうち、文部科学省(MEXT)は1085件(55.2%)に記載され、国内の大学、医療機関が関与した研究の約半分であった。一方厚生労働省(MHLW)は409件(20.8%)であった。MEXTの1085件のうち、臨床試験関連の論文は、152件(14.0%)であったのに対して、厚生労働省(MHLW)は86件(21.0%)であった(図6)。MHLWの科研費はMEXTに比べ臨床試験関連の論文に対して貢献していた。しかし、国内の大学・研究機関は政府系の研究資金を獲得しているものの、全体的に、臨床試験関連への寄与は少ない。政府系研究資金の獲得は激しい状況であって、更に臨床試験への貢献が少ないということに対しては対策が必要と考えられ、企業との共同研究や企業の臨床研究への参加など連携体制の整備が急務である。

図5. 大学、研究機関による論文件数の比較



#### 4. 諸外国におけるトランスレーショナルリサーチの実地調査

##### ①アカデミアの調査

独国ハイデルベルグ大学 KKS へ訪問し、トランスレーショナルリサーチの実態について調査した。ハイデルベルグ大学は、ドイツ中南部の中心的な大学であり、独国内の臨床研究の拠点の一つである。KKS は臨床研究支援センターであり、2000 年に設立された。現在の FTE は約 33 である。2011 年には約 90 件/年のプロジェクトを支援している。この約 90 件の中には薬事相談や倫理委員会への提出資料準備などのタスクの少ないものもすべて含まれている。支援の具体例は、プロジェクトマネジメント、データマネジメント、バイオメトリックス、モニタリング、監査、CRC、SAE 発生時対応などであり、本センターの機能とほぼ同等であった。KKS は医師主導治験のみでなく、企業治験などを支援および実施している。資金に関しては、設立当初から 2005 年までは政府による整備資金であったが、現在は大学資金、競争的資金や財団、企業共同研究などからの収入でほぼ自立が可能なセンターとなっている。本センターと比較し、臨床研究支援センターとしてのビジネスモデルが確立している。

##### ②規制当局の調査

アジア近隣諸国の薬事規制に関する調査を行った。中国では 1998 年に State Food and Drug Administration (SFDA) が設立され、保健省の指揮下にある。中国内には 300 近く（香港 3 施設を含む）を臨床試験の専門病院として公認している。治験を開始するには申請様式に沿って記載事項を記入し SFDA に申請する。SFDA 内では、約 90 日で審査を終える。Center for Drug Evaluation (CDE) が治験届の評価を行い、Dept. Drug Registration へ報告する。その後、Dept. Drug Registration にて審議し許可を判断する。許可が得られれば、施設内の倫理委員会 (Ethics Committee) による審議と承認を経て、治験開始となる。倫理委員会は SFDA により臨床試験を実施する上で質

を評価された病院に設置される。2009 年では、1000 件を超える治験届が出ており、そのうち約 3 分の 1 が国際共同治験であった。その更に 3 分の 1 が多施設共同であった。近年、国際共同治験を飛躍的に伸ばしている。

韓国は Korean Food and Drug Administration (KFDA)、1987 年に KGCP が制定された。1998 年には KFDA が設立された。2012 年現在、総数で 1460 人の組織である。2003 年に治験届のレビューの新たなシステムを導入することで 100 日前後 (2000 年度) かかった審査期間が約 40 日 (2003 年度) と大幅に削減している。その後 KGCP は 2000 年に改訂が行われた。2002 年の National Technology Roadmap Project の中で、治験産業の国際化を目指した。まず IRB のレベルアップを行った。IRB 数の増加、ガイドラインの整備、国際治験に対応する IRB の充実などを進めている。次に国内の臨床試験センターの整備を行った。地域ごと核となる拠点を整備し、専門職員の整備にも努めた。2009 年までに 14 センターを整備しネットワークを形成している。また、国家レベルでの疾患領域ごとの大きなリサーチセンターやプログラムを充実させている。更に、臨床試験の拠点となるセンターには数千単位の病床を抱えており、被験者リクルートの問題はほとんどない。また、KFDA の CTN システムでは、IRB の承認が得られれば、それを KFDA に報告することで治験が開始としている。このシステムは治験の早期開始が可能となる。これらの結果、2000 年~2002 年当時は韓国内の治験数は 30~45 件程度であったものが、2009 年時点では、韓国内の治験は約 400 と 10 倍まで増加し、その約半数は国際共同治験となっている。特に医師主導治験も 2005 年では数件の治験だったものが、2008 年で 100 件を超え、2009 年では総数として 160 件近くまで到達し急激な増加が認められている。

#### D. 考察

##### 1. 京都大学医学部附属病院探索医療センターにおける医師主導治験シーズの分析調査

本センターのマンパワーは、この約 5 年間で 2 倍近く増員され、臨床研究支援センターとして整備が進み、医師主導治験や臨床研究に対する取組が進んだ。

本センターにおける医薬品 A と医薬品 B の試験期間全体と医療機器 C と医薬品 D のそれとを大幅な短縮が見られた。その理由としては、主にチーム編成の変化と経験のフィードバックが挙げられる。医薬品 A と医薬品 B の実施の際は、試行錯誤の状態であり、当時は医師を中心に進めていた。しかし、医療機器 C や医薬品 D の実施の際には、プロジェクト全体をみるプロジェクトマネジャーを設置し、プロジェクトマネジャーを中心に役割分担を調整し、準備段階より各担当者に内容を明確化させ、実際の作業に必要な時間やマンパワーなど作業工程表などを活用した時間管理をおこなった。同時にリス管理も行い、トラブル対応も担った。また未然に防ぐ手立ても措置できるようになった。更に、以前はボトルネックであった契約折衝、試験物調達、資金調達なども医師に代わってプロジェクトマネジャーが中心となることで作業効率が上がった。

また、臨床研究や治験を実施した経験から、期間として一番かかるのは被験者リクルートである。被験者リクルートはプロトコルの良し悪しでできるものであるため、プロトコル作成準備段階は後の試験期間全体を決めることになりかねない。本センターの整備と同時にこれまでの経験から、プロトコル作成段階より被験者リクルートが意識され、実施可能性の高いプロトコルの作成が可能となった。

これらの主な 2 つによって、医師主導治験の医療機器 C や医薬品 D では、実際よりも短期間で登録期間を終えることができた。

また、医師主導治験の実施の際に、ボトルネックとなった全体的にまとめてみると、1 つ目は、作業内容である。臨床研究のプロトコルなどの書類作成や審査手続きにも、多くの担当者が関与するため意見調整や日程調整などをまとめることが大変労力となっている。一つ一つの作業に時間を要するため、全体的に時間がかかる。本センターでは、1 つのプロジェクトにマ

ネジャーに対応す人材をつけ、意見調整など行い、情報集約と作業指示により管理が向上した。2 つ目は資金調達である。臨床研究や治験を実施するための高額の経費が必要となり、競争的資金にしても大型の研究費が国内では少なく、研究者側で資金獲得に非常に苦勞している。医師主導治験をしたいと思っても実際には研究費がないため、実施を断念するケースも多い。論文調査からも日本の科研費は臨床研究以外にも多く使用されているため、臨床研究のための研究費枠を大きくすることの検討も必要と考える。それから企業からの研究費についても検討が必要と考える。政府系資金では限りあがるため、臨床研究や医師主導治験を生かすための企業からの協力が必要不可欠であり、資金の受入などの新たな枠組みなどの検討が必要と考える。3 つ目は臨床研究や治験に精通する人材の不足である。現在は、専門のスタッフのマンパワーに頼りがちとなり、多くのプロジェクトを同時並行で進めることが難しい。臨床研究や治験を支援する人材の育成が急務と考える。本センターも同様である。更に、医師の臨床研究や治験に対する認識不足も挙げられる。臨床研究や医師主導治験は医師が主体となるため、研究全体をマネジメントできる能力が求められる。学部や大学院にて、プロトコル作成などの教育はカリキュラムには必須である。それに、臨床研究や治験などを実施したことによる評価なども大学や医療機関で必要と考える。医師主導治験の国内実施数が示すように、国内環境として医師主導治験のインセンティブが見えてこないために、参入する医師が少ないと考えられる。

## 2. 国内医師主導治験の分析調査

医師主導治験は 2003 年の薬事法改正に基づき開始可能となった。2004 年から 2012 年 3 月時点までのプロトコルベースでの届出数は 69 件であり、年間約 8 件の届出率であり、開始当初期待していたほどの件数は伸びていない。実際にはこれまで、医師主導治験の治験届は同じプロトコルでも施設追加となった場合に、新規の治験届とカウントされるため、今回の調査では、追加の届けでの件数までは調査していな

い。届出数で計算すれば、69 件からもう少し上乗せされると考えられる。なお、2012 年 2 月 21 日に厚労省から課長通知（薬食審査発 0 2 2 1 第 1 号）が発行され、医師主導治験での治験届の施設追加に関しては、最初に提出したものの追加という扱いとなり、以後は治験プロトコル件数と治験届件数に差は認められなくなると考えられる。

医師主導治験のすべての情報を入手できてはいないが、その多くが医薬品の適応外の治験であり、医師が主体となって新規医療開発や臨床研究を次々とする国内環境にはなっていないと言える。その理由としては、本センターでも経験した課題が同様にあると考えられる。国内の治験届出数に比べ、韓国の CTN 数を見ると医師主導治験は 2009 年までで 160 件の届けであり、日本は大きく離されている。欧米と比較しても件数は非常に少ない。これは本センターの医師主導治験の実施経験からも同様のボトルネックがあると考え、改善していく必要がある。

### 3. 京都大学医学部附属病院探索医療センターにおける自主臨床研究シーズの分析調査

本調査から、自主臨床研究では Phase II や探索的な臨床研究が多く、臨床の初期段階の研究であり、ヒトでの安全性や効果を確認するのが目的であった。そのため、薬事承認や保険医療までの道筋が明確でないものが多かった。これは研究を進めることが優先され最終ゴールを決めずにスタートした傾向があり、実施する前に企業との折衝や候補企業の選定などをどの段階から始めるべきかの課題が見られた。また、臨床研究では資金や期間などが限られていることが多く、開始前の段階から目的を熟考し綿密な研究計画が必要と考える。研究費の獲得状況から本来、研究者の行いたい試験ではなく、規模など縮小した試験となり、目的が十分達成されないものも出てきている。一方で、本センターで支援した全ての臨床試験でデータマネジメントを行い、データの信頼性は研究者でない第三者が独立して行うことで、客観性のある管理となり、データの信頼性が保証されてい

た。

研究者側の研究費獲得は経費のかかる臨床研究や治験などを行う上で、非常に重要な問題であるため、実際の医学系雑誌の中で、国内の大学、研究機関、研究者がどの臨床研究の実施に際して、グラントやファンドを得ているかを調査した。大学・研究機関別に見れば、医学系雑誌に占める臨床試験関連の論文件数は 20%弱であり、ここから考えられることは、主に臨床研究以外の研究にグラントやファンドが使用されることが多いことは予想された。更に、グラントやファンドの多くは、政府系資金（文部科学省や厚生労働省など）からの資金であり、国内の医学研究が政府系資金の下に行われ、多くは臨床研究以外に使用されていることが考察された。

### 4. 諸外国におけるトランスレーショナルリサーチの実地調査

独国ハイデルベルグ大学の KKS は、独国でも有数の臨床研究推進をしたアカデミアによる臨床試験推進センターである。本センターとほぼ同じ FTE にも関わらず、支援プロジェクト数は多い。但し、薬事コンサルタントや IRB への提出資料作成支援など細かいものも含めており、すべての業務担当者が臨床試験に関わって支援しているというものではなかった。センターとしての自立化は、最初の数年は政府からの資金にて運営していたが、現在ではほぼ達成しており、大学運営費、競争的資金や企業との共同研究、成果報酬、ライセンス収入などで運営をしているため、本センターも見習うべき点が多い。

中国と韓国の薬事情については、ほぼ同時期にそれぞれの国で 1990 年代後半に GCP を制定し、治験に対する実施体制を 10 年かけて整備されてきた。日本の GCP 制定は 1990 年に、そして 1997 年に改訂となり新 GCP となった。韓国では KGCP を制定後に IND システム変更し、IND 承認までの期間が短縮されるなど、治験環境が整備され、治験届数もこの 10 年で肉薄してきた。一方、中国では、IND システムが複雑であり、治験開始までに時間を要している。韓国におけるこの約 10 年で治験に関するインフラ整備の急速な成長が

見え、アジア地域で治験環境が大きく変化しつつある。

これまでをまとめると、臨床研究や治験を促進するための解決策としては、以下の4つを先ず進めることにある。

#### 1) プロジェクト管理

臨床研究や治験を行う場合には、研究者とは別のプロジェクトマネジャーを設置する。そうすることでプロジェクト全体を客観的に管理し、効率的な運用の実現が可能となる。

#### 2) 資金調達の仕事

臨床研究や治験を実施するための費用については、政府系資金では限界があるため、欧州の大学でも行われているように、企業からの資金で運用できる仕組みの整備が必要である。

#### 3) 人材育成とキャリアパス

臨床研究に対する医学部教育の機会を増加する。大学病院など医療機関では医師や研究者が臨床研究に集中できる環境を整備する必要がある。研究者にとってインセンティブは臨床研究の成果が論文などの業績として評価されることにあり、キャリアパスの一つになる。品質の高い医師主導治験が次から次へと行える環境作りが必要である。医師や支援者の医療機関での評価などがキャリアパスに繋がるので、実施できる環境がポイントである。

#### 4) 企業との折衝

製品化や一般医療を早期に実現するには、研究を始める前に企業と十分な打合せを行い、臨床研究や医師主導治験後の出口を決めてから開始する。その際には契約形態やマイルストーン形式など設定することで、双方のノルマを明確にすることにより大学及び研究機関側と、企業側のリスクを減らし、製品化までのロードマップを共有し、win-win の関係を構築する。

#### E. 結論

本研究では4つのテーマにつき調査を実施した。1)本センターにて支援した医師主導治験の調査より、医師主導治験の課題として、治験運用のための人材不足、実績評価、資金獲得などがあげられた。2)国内の医師主導治験を調査した結果、プロトコル

数でこれまでに69件の治験届が提出された。多くは医薬品の効能・効果の適応追加のための医師主導治験であった。3)本センターにて支援した自主臨床研究の調査から、医薬品Phase II段階や探索的臨床研究であることが多く、また細胞を用いた新規医療開発もあった。ここでは品質を上げるためのほぼすべての臨床研究にデータマネジメントの導入し、信頼性の高いデータを確保することができた。4)諸外国のトランスレーショナルリサーチの実地調査や薬事環境の調査から、独国ハイデルベルグ大のトランスレーショナルリサーチの動向が確認できた。またアジア諸国の薬事規制の実態など調査し、中国や韓国はこの10年間の取組みによって、治験環境の急激な伸張が見られた。日本と比較した場合、実施環境に大きな差があるため、早急な対応が必要であることが分かった。

更に、これら4つの研究成果に基づき、医師主導治験を管理・運営するの解決策としては、①プロジェクト管理、②資金調達の仕組み、③人材育成とキャリアパス、④企業との事前折衝などが考えられ、今後の開発に生かせると考えられた。

これら4つの研究成果より、現在の医師主導治験の問題点や解決案などが見え、今後の医師主導治験を促進するための貴重な情報となった。

#### F. 健康危険情報 特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ① Naoki Morimoto, Kenichi Yoshimura, Miyuki Niimi, Tatsuya Ito, Harue Tada, Satoshi Teramukai, Toshinori Murayama, Chikako Toyooka, BhSc, Satoru Takemoto, Katsuya Kawai, Masayuki Yokode, Akira Shimizu, Shigehiko Suzuki  
An exploratory clinical trial for combination wound therapy with a novel medical matrix and fibroblast growth factor in patients with chronic skin ulcers: a study protocol

Am J Transl Res 2012;4(1):52-59

- ② 伊藤達也、新美三由紀  
京都大学病院探索医療センターにおける臨床試験サポート体制  
Jpn Pharmacol Ther 39, suppl 2011
- ③ 新美三由紀、多田春江、伊藤達也  
未承認薬・未承認機器の臨床研究を支援するために  
Jpn J Clin Pharmacol Ther 42(4),  
2011

## 2. 学会発表

### 国内学会

- 1.伊藤達也、清水章.京都大学病院探索医療センターにおける臨床試験支援とプロジェクトマネジメントの実践.第32回日本臨床薬理学会年会 2011.12.2、浜松
- 2.伊藤達也、笠井宏委、新美三由紀、多田春江、池田隆文、海老原健、森本尚樹、鈴木茂彦、樋口修司、川上浩司、清水章.新薬および新規医療機器を用いた医師主導治験におけるマネジメントと品質管理活動の分析:プロジェクトマネジメント.第32回日本臨床薬理学会年会 2011.12.1、浜松
- 3.伊藤達也.臨床試験データベースを用いた海外の研究者主導臨床試験の調査研究.第1回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 2011.9.3、東京
- 4.伊藤達也.高度医療評価制度下で実施する臨床試験の支援 一希少難治性疾患領域の臨床試験を支援する一日本臨床試験研究会 研究者主導臨床試験の支援シリーズセミナー 2011.8.6、東京

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

いずれも該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Morimoto N, Yoshimura K, Niimi M, Ito T, Tada H, Teramukai S, Murayama T, Toyooka C, Takemoto S, Kawai K, Yokode M, Shimizu A, Suzuki S	An exploratory clinical trial for combination wound therapy with a novel medical matrix and fibroblast growth factor in patients with chronic skin ulcers: a study protocol	Am J Transl Res	4(1)	52-59	2012
新美三由紀、伊藤達也	未承認薬・未承認機器の臨床研究を支援するために	Jpn J Clin Pharmacol Ther,	42(4)	271-272	2011
伊藤達也、新美三由紀	京都大学病院探索医療センターにおける臨床試験サポート体制	Jpn Pharmacol Ther,	39(suppl)	S166-S169	2011

## Original Article

# An exploratory clinical trial for combination wound therapy with a novel medical matrix and fibroblast growth factor in patients with chronic skin ulcers: a study protocol

Naoki Morimoto<sup>1</sup>, Kenichi Yoshimura<sup>2</sup>, Miyuki Niimi<sup>2</sup>, Tatsuya Ito<sup>3</sup>, Harue Tada<sup>2</sup>, Satoshi Teramukai<sup>2</sup>, Toshinori Murayama<sup>4</sup>, Chikako Toyooka<sup>4</sup>, Satoru Takemoto<sup>1</sup>, Katsuya Kawai<sup>1</sup>, Masayuki Yokode<sup>4</sup>, Akira Shimizu<sup>3</sup>, Shigehiko Suzuki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Plastic and Reconstructive surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University; <sup>2</sup>Department of Clinical Trial Design and Management, Translational Research Center, Kyoto University Hospital; <sup>3</sup>Department of Experimental Therapeutics, Translational Research Center, Kyoto University Hospital; <sup>4</sup>Department of Clinical Innovative Medicine, Translational Research Center, Kyoto University Hospital, Japan.

Received October 17, 2011; accepted November 20, 2011; Epub January 5, 2012; Published January 15, 2012

**Abstract:** Background: Chronic skin ulcers such as diabetic ulcers and venous leg ulcers are increasing and are a costly problem in health care. We have developed a novel artificial dermis, collagen/gelatin sponge (CGS), that is capable of the sustained release of basic fibroblast growth factor (bFGF) for more than 10 days. The objective of this study was to investigate the safety and efficacy of CGS impregnated with bFGF in the treatment of chronic skin ulcers. Methods/Design: Seventeen patients ( $\geq 20$  years of age) with chronic skin ulcers that have not healed by conventional therapy for at least 4 weeks are being recruited. Patients will be applied with CGS impregnated with bFGF of 7  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  or 14  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  after debridement, and the wound bed improvement will be assessed 14 days after application. "Wound bed improvement" is defined as a granulated and epithelialized area on Day 14 in proportion to the baseline wound area after debridement of 50% or higher. Patients will be followed up until 28 days after application to observe the adverse events related to the application of CGS. Conclusion: This study has been designed to address the safety and efficacy of CGS impregnated with bFGF. If successful, this intervention may be an alternative to bioengineered skin substitutes and lead to substantial and important changes in the management of chronic skin ulcers such as diabetic ulcers and venous ulcers.

**Keywords:** Artificial dermis, basic fibroblast growth factor, skin ulcers, sustained release

## Introduction

Non-healing or chronic skin ulcers are an increasing and costly problem in health care [1-4]. Chronic skin ulcers are caused by diabetes mellitus, venous insufficiency, pressure sores, collagen disease, trauma, or radiation. With the development of tissue engineering and advances in cell and molecular biology, novel bioengineered skin substitutes and genetically derived growth factors offer promise in the treatment of chronic skin ulcers [5-7]; however, there are still issues that remain to be solved in the treatment of those ulcers. Diabetic foot ulcers and venous leg ulcers are frequent and costly complications of their underlying diseases. The prevalence of foot ulcers ranges from 4% to 10% among per-

sons diagnosed with diabetes mellitus [3, 4] and the annual population-based incidence of 1.0% to 5% [1, 3, 4], and the lifetime incidence may be as high as 25% [3, 4]. More than 15% of all ulcers result in some form of amputation [3, 4]. According to a previous report, venous leg ulcers recurred in 72% of cases and skin ulcers from other causes recurred in 45% of cases [2], and another report described recurrence in 48% of cases one year after skin grafting [8].

We developed a bilayered acellular artificial dermis composed of an upper silicone sheet and a lower collagen sponge [9, 10] by modifying the material described by Yannas and Burke [11, 12]. Artificial dermis has been used in the treatment of full-thickness skin defects resulting

## Clinical trial for wound therapy with a novel medical matrix and bFGF

from burns, trauma injuries and tumor removal. After application of the artificial dermis to skin defects, fibroblasts and capillaries penetrate and proliferate in the collagen sponge and dermis-like tissue is formed after degradation of the collagen sponge [9-11]. However, it is difficult to apply ordinary artificial dermis to chronic skin ulcers, because the artificial dermis has no resistance to infection and is easily infected before the infiltration of capillaries into the inner collagen sponge.

Basic fibroblast growth factor (bFGF), which was identified in 1974, promotes the proliferation of fibroblasts and capillary formation and accelerates tissue regeneration [13, 14]. In Japan, human recombinant bFGF (FIBRAST SPRAY; Kaken Pharmaceutical, Tokyo, Japan) has been used clinically for chronic skin ulcers since 2001, and its clinical effectiveness has been demonstrated [7, 15]. Recently, combination therapy involving bFGF and artificial dermis has been reported to accelerate dermis-like tissue formation in the treatment of traumatic wounds [16]. In addition, this combination therapy was reported to be effective for chronic skin ulcers such as diabetic foot ulcers, ulcers caused by collagen disease, oral steroids and arteriosclerosis obliterans [17-19]. This is because bFGF causes the proliferation of fibroblasts and strongly promotes angiogenesis in artificial dermis, leading to the early formation of dermis-like tissue and promoting wound healing; however, this combination therapy has not become the standard treatment of chronic ulcers, because once daily topical administration of bFGF is required to achieve the expected effect because the artificial dermis has no ability to retain bFGF and it rapidly diffuses away from the applied site and is also inactivated quickly after its administration *in vivo*; thus, significant burdens are imposed on both medical staff and patients for daily application. For these reasons, we have developed a novel artificial dermis, collagen/gelatin sponge (CGS), containing a 10wt% concentration of acidic gelatin that is capable of the sustained release of positively charged growth factors such as bFGF for more than 10 days *in vivo* [20]. In our previous study, CGS was used as a scaffold for dermal regeneration, the same as conventional artificial dermis, and degraded after application to the wound site, being replaced by dermis-like tissue [20].

In our previous studies to apply CGSs impreg-

nated with 7  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  or 14  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  of bFGF to full-thickness skin defects of normal mice and decubitus created on diabetic mice, the time required for regeneration of dermis-like tissue in mice treated with CGSs with bFGF was half to one third of the time required in mice treated with conventional artificial dermis alone [21]. In another study using mucosal defects of dog palates, CGSs impregnated with 7  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  bFGF accelerated the regeneration of palatal mucosa with good neovascularization and showed less contracture [22]. Alternative therapies for chronic skin ulcers have been proposed, such as tissue engineering products, growth factors, and hyperbaric oxygen therapy [23, 24]. Hyperbaric oxygen therapy is a systemic therapy; therefore, it can be combined with CGSs. The mechanism of action of tissue engineering products is considered mainly as the effects of cytokines and growth factors secreted by living cells [25]. Our CGS impregnated with bFGF can sustain and release bFGF in a controlled manner; therefore, the effectiveness of CGS will either equal or surpass and be competitive in cost to tissue engineering products. Moreover, both CGS and bFGF can be stored at room temperature and used whenever needed. Usually, growth factors must be applied once or twice a day because of their rapid inactivation after administration, and CGS with bFGF will be superior in this respect.

In view of the above, combination therapy with this novel collagen-based artificial dermis (CGS) and bFGF is anticipated to be comparably minimally invasive and effective to tissue engineering products to promote wound healing even in patients with chronic skin ulcers. Thus, we propose to investigate the safety and efficacy of this combination therapy in the treatment of chronic skin ulcers.

### Materials and methods

#### *Primary objective*

The objective of this study is to evaluate the safety and efficacy of CGS impregnated with bFGF in the treatment of chronic skin ulcers that are not expected to heal with conventional treatments.

#### *Methods and design*

Open-label, randomized, multiple dose, con-

## Clinical trial for wound therapy with a novel medical matrix and bFGF

trolled clinical trial.

### Design

Two groups, a low-dose and high-dose bFGF group, have been set (Figure 1). In the initial step (Step 1), three patients will be enrolled in the low-dose group. After confirming the safety in the low-dose group, patients will be randomized to the low-dose or high-dose bFGF group in Step 2. Randomization-based comparison between dose groups can achieve significant improvements in accuracy and lack of bias. This comparison can provide useful information for designing and conducting future trials.

### Setting and participants

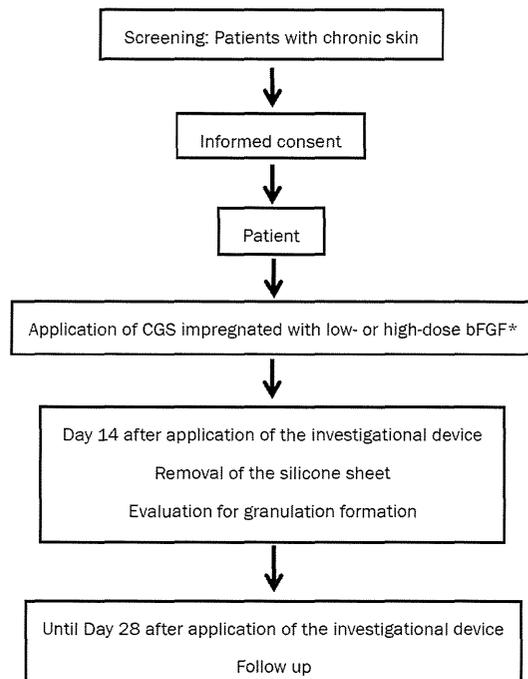
This study is being conducted at Kyoto University Hospital. Patients with chronic skin ulcers are referred by physicians and also identified through a number of wound care clinics in Kyoto Prefecture and surrounding prefectures.

### Inclusion criteria

1). Patients aged 20 years or older at informed consent. 2). Presence of chronic skin ulcers as below: not healing for at least 4 weeks with conventional treatments; skin graft is not expected to take; can be completely covered by a 70 mm × 100 mm device. 3). If chronic skin ulcers are present on lower extremities, the skin perfusion pressure must be  $\geq 30$  mmHg at a site proximal or distal to those ulcers. 4). Written informed consent.

### Exclusion criteria

1). Have any of the following systemic diseases: uncontrolled diabetes mellitus (defined by HbA1c  $\geq 10\%$ ) according to latest laboratory data obtained within 28 days before registration); requiring continued use of oral corticosteroid therapy ( $> 20$  mg/day prednisolone equivalent); a history of malignant tumor with disease-free interval of 5 years or less. 2). Have a history of allergy to porcine-derived products, collagen, gelatin, bFGF, anesthetic drugs, disinfectants, etc. 3). Have participated in another clinical trial/study within the past three months. 4). Have participated in this study previously. 5). Women meeting any of the following: do not agree to avoid pregnancy during the study; currently pregnant or possibly pregnant; currently



\*: Step 1 (non-randomized): low-dose bFGF (n=3); Step 2 (randomized): low-dose bFGF (n=7) and high-dose bFGF (n=7)

breastfeeding. 6). Other patients judged by the investigator or sub-investigator to be inappropriate as a subject of this study.

### Randomization

In Step 2, patients will be randomized to either the low-dose or high-dose bFGF group at a ratio of 1:1 without stratification. Randomization will be performed using a computer-generated random sequence to ensure equal allocation to the two dose groups by a statistician of the independent data center (Department of Clinical Trial Design and Management, Translational Research Center, Kyoto University Hospital).

### Interventions

#### Preparations of CGS impregnated with bFGF

CGS is the modification of conventional bilayered artificial dermis (Pelnac; Gunze Co., Ltd, Kyoto, Japan) and consists of an upper silicone sheet (0.1mm in thickness) and lower sponge (3 mm in thickness) [20]. In this study, the lar-

## Clinical trial for wound therapy with a novel medical matrix and bFGF

ger CGS (82 mm × 120 mm) will be used. Two different dose bFGF concentrations of 7 µg/cm<sup>2</sup> (low dose) or 14 µg/cm<sup>2</sup> (high dose) will be used. On the day of study therapy, the investigator or sub-investigator will prepare CGS impregnated with bFGF in the operating room

### *Application of CGS impregnated with bFGF*

This therapy will be started within 28 days of enrollment. After debridement of the chronic skin ulcers, CGS impregnated with bFGF of 7 µg/cm<sup>2</sup> or 14 µg/cm<sup>2</sup> and cut according to the shape of the wound will be applied and sutured to surrounding skin.

### *Dressing changes and silicone sheet removal*

After the application of CGS, dressings will be changed as necessary. Patients will be hospitalized until Day 7 to ensure stabilization of the applied CGS and may be discharged on Day 8 after application according to the condition of the wound. On Day 14 after application, the sutures and silicone sheet of CGS will be removed. After silicone film removal, subsequent therapy may be started.

### *Subsequent therapy*

The use of bFGF or another collagen-based artificial skin will be prohibited until Day 28 after application. The use of ointments, wound dressings and skin grafting will be allowed. After completion of the study period (Day 29 after investigational device application and onward), no particular restrictions will be imposed.

### *Digital photograph for healing assessment*

Using a digital camera, digital images of the wounds will be taken with a calibrator (CASMATCH; BEAR Medic Corp., Tokyo, Japan) placed on the skin adjacent to the wound. The color and size of image will be adjusted using the CASMATCH and image editing software (Adobe Photoshop; Adobe Systems) to assess the wound and granulation areas. As with the primary endpoint, the granulation tissue evaluation committee members will assess the wound and granulation areas.

### *Primary endpoint*

The primary endpoint is “wound bed improvement.”

Granulation tissue is wound connective tissue, which forms at the beginning of wound healing [26]. This highly fibrous tissue is usually pink because numerous small capillaries invade granulation tissue to supply oxygen and nutrients. The appearance of granulation tissue is a good sign of healing because when a wound starts granulating, it means that the healing process of the wound is starting [26-28]. The area of granulation tissue will be measured as the granulation formation area in this study. An unhealed area is defined as an area with no epithelialization and no granulation formation. In this study, the percentage of wound bed improvement is defined as the value (%) calculated from the sum of the granulated and epithelialized areas on Day 14 divided by the baseline wound area after debridement on Day 0 multiplied by 100, and the patient is diagnosed with wound bed improvement if the wound bed improvement indicator is 50% or higher. The use of 50% or more as the cutoff for the wound bed improvement indicator is based on the pressure ulcer healing assessment scale by the Japanese Society of Pressure Ulcers [28, 30, 31].

### *Secondary endpoints*

1). Adverse events and adverse reactions. 2). Percentage of “wound bed improvement”. 3). Percentage of wound reduction: The percentage of wound area reduction is defined as the value (%) calculated from the wound area of the ulcer on Day 14 divided by the baseline wound area after debridement on Day 0 multiplied by 100. 4). Percentage of granulation area: The percentage of granulation area is defined as the value (%) calculated from the granulation area divided by the wound area on Day 14 multiplied by 100.

### *Blinding*

The baseline wound area, the wound area on Day 14 and the granulation area on Day 14 will be independently measured under blinding by central review. Patients will be unblinded, and unblinded investigators will apply CGSs and change dressings.

### *Sample size*

This study will be conducted to determine whether CGS impregnated with bFGF is promising for the treatment of chronic skin ulcers, as evaluated based on wound bed improvement as

## Clinical trial for wound therapy with a novel medical matrix and FBGF

**Table 1.** Schedule of study assessments and evaluations

Clinical assessments, testing and investigations	Day of enrollment	Treatment		Day of silicone sheet removal (Day 14)	Observation
		←	→		Day 28 after application/reapplication
Clinical history	○				
Physical examination	○				
Eligibility criteria check	○				
Informed consent	○				
Blood test	○			○	○
Skin perfusion pressure	○				
Investigational device application			○		
Clinical assessment of the wound	○		○	○	○
Digital photograph of wound	○		○	○	○
Wound evaluation				●	
Data submission of treatment and AE etc.			○	○	○
Observation of AE			○	○	○

○: required; ●: Wound area measurements, granulation area measurements (wound for efficacy evaluation and wounds for study therapy)

the primary endpoint. Primary analyses will be conducted using all data treated with CGS in Step 1 and Step 2. Since debridement and conventional therapies rarely lead to wound bed improvement in this patient population, the null hypothesis tested in this study is that the proportion of patients with wound bed improvement is 10% or less. The null hypothesis is also supported by previous trials [32-34]. In consideration of the minimum clinically important difference, the expected proportion of patients with wound bed improvement in this study is set to 50% or more. When exact testing based on binomial distribution is conducted with a one-sided significance level of 2.5% and a statistical power of 90% or higher, the required number of subjects is 14. Allowing for a drop-out rate of 20% or less, the total number of patients for registration is 17, specifically 3 patients in Step 1 and 14 patients in Step 2.

### Study schedule

The schedule of study assessments and evaluations is shown in **Table 1**. The study period will be from the day of informed consent to 28 days after investigational device application. The study period will be from the day of investigational device application to 28 days after investigational device application. Data to evaluate the efficacy and safety of this study will be collected at enrollment, baseline, and Day 14 of the treatment phase and Day 28 of the observation phase.

### Statistical analysis

Patients who have been registered for the study and who have undergone investigational device application at least once will be included in the full analysis set (FAS) and the safety analysis

## Clinical trial for wound therapy with a novel medical matrix and bFGF

set. From the FAS, however, patients will be excluded if they have serious protocol violations or International Conference on Harmonization Guidelines for Good Clinical Practice (ICH-GCP) violations (failure to obtain consent, major study procedure violations) or if they are found to be ineligible after registration.

### *Wound bed improvement*

Wound bed improvement is the primary endpoint of this study. The primary analysis will be conducted for the FAS using exact test based on binomial distribution with a null proportion of 10% and a one-sided significance level of 2.5%. The 95% confidence interval of the proportion of patients with wound bed improvement will be calculated using an exact method based on binomial distribution.

### *Percentage of wound bed improvement, wound reduction and granulation area*

Using the FAS, the descriptive statistics will be calculated. The interval estimation will be conducted under the assumption that this endpoint follows normal distribution.

### *Adverse events related to the application of the device*

Using the safety analysis set, the frequency/incidence of adverse events and adverse events that can be causally related to the investigational device in the safety analysis set will be calculated by event and severity.

### *Ethical considerations*

This study is being conducted in compliance with the ICH-GCP and in agreement with the latest revision of the Declaration of Helsinki, Pharmaceutical Affairs Law and all applicable Japanese laws and regulations, as well as any local laws and regulations and all applicable guidelines. This protocol and any amendments have Institutional Review Board approval at Kyoto University Hospital.

### *Subject consent*

Informed consent will be obtained from all potential study participants using the IRB-approved informed consent form. The clinical investigator informs the potential study subject

of all pertinent aspects of the study. The subject must sufficiently understand the contents of the information form before providing written consent. The consent form must be dated and signed by both the investigator and the participant. Subjects are also informed that their medical care will not be affected if they do not choose to participate in this study. The consent form will be retained at Kyoto University Hospital and the information form and a copy of the consent form will be handed to the participant. Whenever the investigator obtains information that may affect the participant's willingness to continue participation in the study, the investigator or sub-investigator will immediately inform the participant and record this, and reconfirm the participant's willingness to continue participation in the study.

### *Adverse events*

This study is being conducted according to the ICH-GCP. Adverse events and serious adverse events information will be documented according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 14.0.

### **Results and discussion**

This study has been designed to address the safety and efficacy of novel treatment for chronic skin ulcers using a modified artificial dermis, CGS, that can sustain bFGF. This study will be the first randomized controlled trial to evaluate the efficacy of CGS and the appropriate concentration of bFGF impregnation for treatment of increasing non-healing ulcers. Some bioengineered skin substitutes that provide growth factors secreted by living cells have been reported to be effective for chronic skin ulcers, although they are costly and access is limited to only a few areas and countries. Both CGS and bFGF are freeze-dried and can be kept well and stored at room temperature. These are off-the-shelf products and the procedure of impregnation is simple; therefore, we can use this combination therapy anywhere when needed. If successful, this intervention may lead to substantial and important changes in the management of chronic skin ulcers, such as diabetes ulcers and venous leg ulcers

### **Acknowledgements**

This work was supported by a grant from the