

## 高度医療審査の照会事項（山中構成員）に対する回答（1）

高度医療技術名：多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療

日付 2012年2月15日

所属、氏名 聖マリアンナ医科大学 井上 肇

1. 今回、GPSIII 遠心分離機および GPSIII 遠心分離用ディスク-ザブルキットを未承認医療機器とする申請となっています。「高度医療評価制度の下で 20 例の臨床試験を終えた後、薬事承認申請へ」というロードマップが示されていますが、これまでに、薬事承認へ至る道筋に関して、遠心分離機やディスク-ザブルキットのクラス分類なども踏まえた上でいかなる協議・検討を行なってきたか詳細にご説明下さい。

## 回答

ご指摘の点に関しまして、本件の薬事承認へ至るためのこれまでの経緯と、今後の方針について説明させていただきます。

## これまでの経緯

①バイオメット社はGPSの薬事承認を目指し、2008年1月7日にPMDAとの申請前相談に臨みました。この際、遠心分離機はクラスIII、遠心分離用チューブはクラスIIとの判断が示され、加えてPRPの最終使用目的を特定し、本機器の品質、有効性及び安全性を示すことを要求されました。さらに原則として臨床試験成績の添付も要求されました。

②バイオメット社では、同本社が米国でChronic Elbow Tendinosis IDE Study（テニス肘に対するPRPを用いた治験）が進行していたこともあり、まずはこの適応に絞り、その開発動向を見守ることにしました。

③昨年、②のstudyが完了する運びになったためバイオメットはPMDAを再度訪問し、承認申請に必要なデータの纏め方等の相談を行いました。この際、2008年の上述の相談で懸念となっていた医薬品の範疇に入る構成品の扱いを厚労省に確認するよう指摘を受けました。

④厚労省と協議の結果、昨年12月28日にGPSに含まれる医薬品（ACD-

A等)は構成品として医療機器として承認申請して良いとの判断が下されたため、本年PMD Aとの相談を再開し、早急に承認申請に向け準備を進める予定であります。

#### 今後の方針

バイオメット社はFDAに提出したChronic Elbow Tendinosis のIDE Study結果を活かし、日本でのテニス肘へのGPSの承認を目指す予定です。我々は並行して難治性皮膚潰瘍への適用拡大を目指し、必要なデータの一部を、高度医療評価制度の下で得ることを目指しております。その後は、必要に応じて、治験等も検討していく予定です。ロードマップを加筆修正いたしました。

2. 先進医療で実施されている難治性皮膚潰瘍の治療について述べられていませんので、ご記載ください。

#### 回答

以下の内容を、高度医療申請書第3号内『3. 期待される適応症、効能及び効果』に加筆致しました。

PRP治療は既に諸外国で有効性が認められており、大きく2種類の分離分画方法がある。この度の技術は既に、「多血小板血漿による難治性皮膚潰瘍治療」として第2項先進医療で承認されている【厚生労働省発保0929第12号(平成23年9月29日厚生労働大臣)】技術と同様であるが、採取方法と設備要件に大きな違いがある。当該先進医療による治療手技は、PRPを採取するためには操作が煩雑であり、設備要件も厳しく使用が限定される欠点があった。今回申請する新規PRP治療法は、PRP分離デバイス中に採血血液を移した後、一回だけ遠心分離する事で、PRPを確保できるため施設限定要件が不要となる。

3. PRPによる治療は諸外国では有効性が認められているとのことですが、口腔外科などに対する実績以外に、今回対象となる皮膚潰瘍に対する治療としてどの程度認識されているのでしょうか。臨床研究・一般臨床での報告別にご説明をお願いします(文献も)。PRP塗布法別にもご説明をお願いします。また、本邦での同療法の皮膚潰瘍に対する治療実績についてもご教示をお願いします(文献も)。

## 回答

多血小板血漿を用いた皮膚潰瘍（褥瘡含む）治療は、症例報告も含めれば、約 40 報の国外論文が存在します。国内では、約 20 報程度（会議録除く）が報告されております。

この中からご指摘の質問に重要かと思われる論文について、我々の論文を除いてご回答させて頂くと、高度医療申請書類に添付しました参考論文 7 論文、ならびに国内 2 論文が該当すると思われます。この国内 2 論文につきましては、高度医療申請書第 3 号『15. 文献情報』に追加いたしました（文献 10 及び 11）。

その中で、臨床研究に該当するものが、

文献 1、4、6、7 になります。これらを要約すると、医療経済学的に見て P R P 療法が効率的であり（文献 1）、標準的治療の奏効しない患者への P R P 療法の適用が、80%を超えるという評価（文献 6、7）でありました。同時に加齢と P R P 内の増殖因子含有量の検討から、一定期間の P R P 治療は効果的だが、有効性とエイジングに関連があるかもしれない（文献 4）と述べておりました。

一方、一般臨床に該当するものが、

文献 2、3、5 になります。大半が症例報告であります。ヒアルロン酸キャリア（文献 3）、粉末化屍体真皮組織と P R P を練り込む事（文献 5）で、肉芽増生が良好であった症例を報告していました。最後に歯科医療領域との比較から、硬組織再生の方が、軟部組織再生に比べて、不確定要素が少ない（文献 2）との比較検討研究があります。

また、国内論文としては、

P R P 療法研究会の世話人でもある関西医科大学楠本健司教授一派の行われている褥瘡の P R P 療法が上げられます。

添付しました様に、33/41 例に上皮化（治癒）が、6 例についてポケット状の褥瘡に対して、症例報告的に結果を示していますが、全例で期間の差はあれ上皮化したという良好な結果を報告しております。

## 投与方法について

まず、材型としては、P R P として用いるか、または P R P を自己トロンビンもしくは同種トロンビンを用いて凝固させた P R P ゲルとして用いているかの

2方法に限定されています。これは報告から総括的に私見を述べると創傷部の状態によって、担当医の判断でPRPかPRPゲルを適宜選択しているものと判断します。

次に、投与方法としては、全てが創傷部局所への塗布（被覆）に限定されています。創傷部の大きさによっては、ヒアルロン酸ゲルに練合したり、ヒト乾燥真皮粉末に練り込んだりした、新たな適用方法も考案されていますが、手技によって極端に治療成績が変化する事は現状では報告されておりません。美容医療領域の様に、作成したPRPを皮内、皮下に注射器を用いて投与する報告は認めませんでした。

4. 本研究の対象集団は「保存治療に対して1ヵ月以上抵抗、または外科処置を施行不可/患者拒否」となっています。つまり、第一選択肢は保存治療ないし外科治療であり、それ以外の集団を対象とした治療であると考えてよろしいですか？ また、通常この集団に対してはどのような処置が行われ、その治療成績はどのくらいなのでしょう。

#### 回答

まず、第一選択はご指摘の通り、既存の保存療法と考えております。基本的には初期の難治性皮膚潰瘍は、局所の保存治療が基本となります。これは、難治性皮膚潰瘍、褥瘡等の治療ガイドラインに従います。しかしながら、これらのガイドラインで管理不可能な患者が外科処置の対象になります。

この外科処置適応の症例に対し、治療のための採皮と皮弁挙上に伴った外科的侵襲による、これら部位の新たな潰瘍化へのリスク、潰瘍部位への植皮等の成功（生着）の確率、再発のリスクを説明した場合、患者もしくは家族が手術を希望しない事が往々にしてあります。また、骨に至る迄の潰瘍と感染を合併し、骨髓炎迄併発している場合、切断の適応の場合もあります。これらの場合に於いても、切断後の創傷部の再潰瘍化のリスク、足を失う事の今後の生活を説明した場合、切断を拒否するもしくは決断に時間のかかる場合が多くあります。また、最悪全身状態から見て、外科処置には耐えられない場合もあります。今回のPRP治療の対象集団は、上記のような外科処置施行不可等の重症例であります。

これら患者に対して、外科処置ならびにPRP療法を施行しなかった場合、それ迄受けていた従来迄の治療を踏襲する形になります。これら患者の予後は悪く、結果的に切断、もしくは往々にして全身状態を悪化させて敗血症から、多臓器不全、終末期へと移行します。治療成績については、明確なエンドポイント

トが示されていないので、このような患者集団の治療成績の詳細は不明です。しかしながら少し古い文献（1996年）ですが、糖尿病性皮膚潰瘍患者の初診からの治療計画の違いが、下肢の切断に至るリスクならびに死亡に至るリスクをレトロスペクティブに研究している報告があります。この報告によれば、164足の皮下深達層に至る迄の感染で、骨髓炎を合併していなくても、潰瘍に対して早期の外科的介入を行わずに放置すると90%以上が切断に至っているとされます。また、敗血症による死亡例の30%が褥瘡に由来するとの報告もあり、これらの事から放置（これ迄の無効であった治療の継続）では、予後は不良です。

5. 主要エンドポイントの測定は点数方式となっておりますが、この領域の臨床試験で汎用されている評価方法でしょうか？ “○%縮小”というのは具体的にどのようにして（“面積”の定義）、また誰が測定するのでしょうか。

#### 回答

基本的にはb-FGF（フィブラストスプレー®、科研製薬（株））製剤の治療の際の評価方法を参考にし、この中で客観的に判断出来る項目のみを選んで、面積の縮小率を中心とした評価法を採用しました。面積の縮小率の評価法としては具体的には、ビニールシート重量法を用いています。

潰瘍部に滅菌ビニールシートをあてがいマジックで潰瘍部位をトレースし、このトレース部分を細断して重量を測定します。一方で、同一ロットのシートについて5cm×5cmの大きさを5枚あらかじめ切り取り、重量を計っておきます。そして25cm<sup>2</sup>の時の平均重量を計測し基準としておきます。ロットが変わればその都度基準を作ります。この基準から、重さと面積の検量線が作成出来ますので、潰瘍面積の計算が可能です。ポケット部については、アンダーマインしている部分にゾンデを挿入し、ポケット部のゾンデ位置を触診で確認した後に皮膚の上にマーキングし、これを同様の方法でトレースして、ポケットの面積が算出出来ます。

深くえぐれた潰瘍の場合は、ゾンデを用いて最深部から表面迄をマーキングした後にその深さをmmで実測します。これらの測定は実施者によって行われる予定となっており、実施責任者は測定値と写真との比較から、測定値の適切性を判断する予定です。

高度医療申請書第3号『7. 有効性及び安全性の評価』に「治療開始直前の創傷部の状態と面積を写真撮影又はビニールシート重量法で測定しておく。潰瘍

の深さについてはゾンデを用いて計測する」と追記いたしました。

6. 登録数 20 例の算出根拠を示してください。なお、「生物統計学者による有効性確率再現性 95%としたとき、20 例あれば・・・」の箇所は意味不明です。具体的な解析計画も含めて、ご詳述下さい。

回答

本治療法においては、創傷面積が20%以上縮小したものを奏効したと判断いたします（申請様式第3号7）。

本件については、本学医学統計学を専門にする教員からの

「本治療法における閾値奏効率を60%と設定した。この治療の奏効率は創傷面積の縮小を診断指標としており、治療開始から終了までの最大80日間で創傷面積が治療開始時より20%以上減少する症例が少なくとも9割以上であると想像している。この予測の下で20例を検討すれば奏効率が60%を超えることが示される（奏効率の95%信頼区間の下限が60%を超えることが示される。※Waldの近似で計算した場合、90%±22%）」

と言う根拠によって、20例を設定しました。

臨床研究計画書『13. 目標症例数及び設定根拠』の『設定根拠』、及び高度医療申請書第3号『7-2. 予定の試験期間及び症例数』の『試験期間及び症例数の設定根拠』を修正いたしました。

7. シングルアーム試験・ランダム化試験のいずれでも、臨床試験では（何らかの）“比較”を行うことが基本です。今回の試験でも“何と比べてどの程度、成績が良ければ、この治療法の位置づけをこう考える”という判断が客観的にできるようにしなければなりません。現行の計画書は細部まで含めると、ここで挙げている以外にも大小の問題が見受けられますが、科学的にはこの点をもっとも検討を要する問題のように思われます。

回答

本申請の場合、対象患者は既存療法では基本的に下肢切除となり潰瘍面積の縮小が期待できる他の対象治療が存在しません。また、プラセボ治療を比較対照に置くことは医療上困難です。よって本研究では、対象となる奏効率（創傷面積が20%以上縮小したもの）を0%、本治療による閾値奏効率を60%と仮定し、上記問6に対する回答のように試験の症例数を決定いたしました。

8. セキュアなコンピュータでデータ保存することについては記載がありますが、データマネージメントは具体的にどのような体制で実施されるのでしょうか。

#### 回答

試験にかかるコンピュータ入力された情報の管理体制は、聖マリアンナ医科大学認定 TLO の MPO 株式会社が申請書「10. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法」に記載されたハードディスクおよび情報を管理します。すべてのデータへのアクセスは、試験責任医師および試験分担医師、事務担当者（井上肇）、モニタリングデータマネジメント担当者（MPO 株式会社 井上正範）に限定します。

尚、データマネージメントとしては、ケースレポートの受け入れを記録し、二人（事務担当者およびモニタリングデータマネジメント担当者）の入力者による二重データ入力となされ、不一致データを検出し修正します。このようにして作成されたワーキングデータセットに変更を加える際は監査修正履歴を残します。また、はずれ値や記入漏れに関してはクエリーを発行し、ケースレポートに記入誤りが無いか確認します。そのフィードバックを受けて最終データセットを固定します。

9. データモニタリング委員会（効果安全性評価委員会）に関する記載がありません。モニタリング結果は臨床試験部会へ報告される、と記載はありますが、臨床試験部会は貴大学における倫理委員会、と述べられていますので、データモニタリング委員会と異なるのではないのでしょうか。

#### 回答

申請技術は、自己の血液を濃縮して、創傷部に塗布する事を基本としていますので、不測の事態や有害事象は極めて低いと考えます。同時に単施設において 20 例を実施することで、患者管理も遺漏なく実施できると考えております。従って、本申請においては、効果安全性評価委員会は特別に設置せず、研究継続の可否等は当学倫理委員会の判断を受ける予定としております。臨床研究実施計画書『9. 有害事象発生時の取り扱い』にその旨を明記させていただきました。

## 高度医療審査の照会事項（山中構成員）に対する回答（2）

高度医療技術名：多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療

日付 2012年5月15日

所属、氏名 聖マリアンナ医科大学 井上 肇

1. 欧州のように適用疾患毎の GPS 臨床試験は不要であり（すなわち疾患横断的な使用が認められ）、かつ本邦において短期的にテニス肘に対する承認が得られる見込みがたっている場合、本医療技術を高度医療として実施する必要性はあまりないように思います。本邦では適用疾患毎の GPS 臨床試験の実施が必要になるということでしょうか。

回答

GPS は、製造元の日本法人であるバイオメット・ジャパン株式会社（以下、バイオメット社という）において元々数年前から薬事承認取得を掲げて申請準備を進めてきておりました。

バイオメット社によると、2008年1月7日に行われた PMDA との対面助言において、原則、使用目的ごとの臨床試験が必要であるとの見解が示されたとの事です。そのためバイオメット社では、米国での臨床試験が完了したテニス肘に限定し、薬事承認申請の準備を進めているとの報告を受けております。

従って現時点では、まだ申請の明確な用途は提示されておられません。且つ、当該製品は新医療機器にあたるため、申請をしても承認取得までには2~3年程かかるものと思われれます。

また、回答者（井上）の個人的認識としては日本の薬事行政において、テニス肘での薬事承認が取得できたとしても、本申請の難治性皮膚潰瘍を対象とした疾患については、適用拡大の申請が別途必要であり、それには臨床試験も必要になるものと思われれます。

今回対象としている患者は現状の保存治療に抵抗し、創傷部救済（切断回避を含めた）の為に医療技術が期待できない患者です。その中で本医療技術の有効性が一つの可能性として示された為、1日も早く臨床現場に投入しこのような疾患を治療したく、今回高度医療で申請をいたしました。



2. 難治性皮膚潰瘍の同様の医療技術としてすでに第 2 項先進医療が実施されています。この第 2 項と今回第 3 項に申請された医療技術との違いとして、後者が採取方法と設備要件を大きく改善している点が挙げられています。仮に第 3 項として承認された場合、第 2 項技術・第 3 項技術ともに貴大学単独での提供となりますが、従来の第 2 項技術はどのような位置づけになるのでしょうか。

回答

当該技術は当初、事前相談を経て第三項先進医療技術として御指導を賜り申請を準備してきました。しかし、その後本技術が第二項先進医療技術に該当するとの厚労省医政局見解のもと保険局扱いの第二項先進医療技術として、改めて申請を行っております。その後本技術の第二項先進医療技術審査にあたり、第三項高度医療技術に抵触する部分が有るとの再度の見解のもと、保険局の指示に従い第三項先進医療技術該当部分については差し戻されて分割して、今回の申請に至っております。

このような経緯を経た結果、評価委員のご指摘のとおり、当大学に於いて第二項と第三項が共存する形になります。

第二項先進医療技術につきましては操作に熟練を必要とし、院内製剤としての認識で一致しておりますが、承認に際しての設備要件が整っておれば、他の医療施設も申請により、追隨して実施が可能であり、ある程度の普及が見込める技術でもあります。(補足：設備要件の設定は、このことでむやみな乱用を防止出来、PRP 治療の啓発と一定の縛りができたものと考えております。)

一方で、今回申請しております第三項先進医療技術は、PRP の分離と調整に技術を必要とせず、一体化したシステムとなっており特別な設備要件も不要であります。従いまして、第三項先進医療技術で未承認医療機器である GPS システムを用いた本治療法の有効性と安全性が確認されれば、将来的に本第三項先進医療技術への移行も可能と考えております。

しかし、第二項技術との決定的違いは、第三項技術の場合、システム化(キット化)されている為に採血量を病態に応じて調整出来ない事であります。この部分において、第二項技術と第三項技術との位置づけに違いが出てきます。

纏めますと、既にご承認を頂いている第二項技術は、現状に於いてもある程度

の普及が見込め、患者病態において必要採血量を自在に変更出来、患者負担を減らせるメリットがありますが、分離分画に一定の技術水準を満たす熟練者と清潔な環境と設備が必要と言う大きなデメリットがあります。

第三項技術は、分離調整がシステム化されている為に、設備要件を大きく改善しているメリットがありますが、病態に応じた採血量を臨機応変に変更出来ないというデメリットがあります。また実際に他施設が使えるようになる（第三項協力機関として承認をうける。あるいはGPSシステムが薬事承認を取得する。）にはまだまだ多くの時間がかかると思われます。

従って、当大学としては現状において両技術の位置づけは共存とさせる形になると考えております。

3. 有効性のスコアリングとして、-1点~5点が付与されていますが、一律に2点以上（20%以上縮小）を「奏効」と定義する妥当性についてご説明ください。たとえば、骨に至るまでの潰瘍がある切断適応のようなケースでの20%縮小と、局所の保存療法で抵抗性を示した場合の20%縮小では意味合いが異なるのではないのでしょうか。

回答

有効性のスコアリングの件ですが、本評価方法は現在薬事承認されているフィブラスプレーの治験の時のプロトコルを基本としております。これは、PRP 製剤の作用主成分が PRP に含有される増殖因子の集団（カクテル）であり、フィブラスプレーの様に単一の有効成分（FGF-2）と比較すれば、複合組成と言う細かな点では異なりますが、同じ増殖因子による薬理作用機序を持つ成分であるからです。しかし判定基準は曖昧で、施術者の見た目と（長径×短径）による判断という主観によるところが多かったため、私共はこの部分において客観性を持たせる為に面積評価を導入しました。これにつきましては、その技術的操作法を含めまして前回の修正申請書類に以下の様に加筆しております（下線部分）。

*（申請書 10 ページ、7. 有効性及び安全性の評価の部分の抜粋）*

*試験実施前に、患者背景、部位、前治療、全身状態を記録する。PRP 治療の有効性の評価は、写真撮影を基本として創傷部の縮小すなわち遺残する創傷部の面積の縮小度で評価する。治療開始直前の創傷部の状態と面積を写真撮影または*

ビニールシート重量法で測定しておく。潰瘍の深さについてはゾンデを用いて計測する。PRP 適用後 7 日+/-3 日前後での創部処置毎に、同様の操作を行って創傷治癒の進行度としての創傷部面積の縮小を尺度として評価する。4 回の PRP 治療を 1 セットとして、創傷部が遺残する場合は、4 週間の創傷部面積の縮小度から継続の意義を評価する。上皮化が完了したとしても、必要に応じて軟膏療法、局所の圧迫等の後療法を継続する。次頁に示した表に従って、評価を実施する。

一方、フィブラストスプレーの治験プロトコールと異なるのは、本治療技術の被験対象者が、従前の保存治療法において無効で（フィブラストスプレーによる治療も含めて）、最悪切断適応との診断を受ける患者も存在するという点であります。

真皮欠損を伴った創傷部の治癒はご存知の様に、二次性治癒の経過をとり、生体は欠損部分を充填する為に肉芽（真皮）増生が要求されます。その為に治癒に時間を必要とし、最終的には傷跡を残す癒痕治癒となります。

感染創、異物混入創の場合の治癒はまた複雑となり、創治癒過程の遷延が生じます。しかし今回の PRP 治療技術は、PRP 自体に抗菌作用ならびに殺菌作用は無いので、この部分についてはあらかじめ殺菌消毒と言う創傷部管理手段で感染が制御されたもしくは制御しうる創傷部で有る事が前提となり、切断も視野に入れる様な重症例も含めて、この部分に例外は有りません。

えぐれた（ポケット状の）深い潰瘍に対しても同様に二次性治癒を要求されるため、（感染が制御され、異物の混入の無い創傷部であれば、）初期の炎症反応から、上皮化に先駆けて血管新生と共に肉芽の増生（すなわち軟部組織の充填）が先行致します。その後その充填肉芽組織表面に、創傷部周囲からの上皮化によって治癒が完了致します。従って、創傷面積の縮小に至る迄には、肉芽（真皮）の増生が必須であります。

評価委員のご指摘頂いた「骨に至るまでの（ポケット状の）潰瘍」と、「局所保存療法で抵抗性を示した場合」の部分は、20%（創部面積）縮小は、重症度から考えて同列に扱うべきか？というご質問と解釈致しましたが、創治癒期間に至る迄の過程は当然重症であり、骨露出を認める様な潰瘍については長期的な治療と慎重な観察が必要となります。

骨露出の様なポケット状の潰瘍も含めて二次性治癒を必要とする創傷の治癒過程は先に御示した通りですが、ポケットの最深部からの肉芽増生によって、潰瘍ポケット部が充填されるというよりも、周囲の欠損部からの血管新生・肉芽増生それに伴った上皮化が治癒の流れとなり、外堀を埋める形でポケット最深部を充填する形で治癒が終了します。ポケット潰瘍と表層潰瘍では治癒期間に差が出来る事は評価委員のご指摘の通りであります。治癒面積の縮小の判断が、その有効性の尺度として最も効率的で客観性が有ると判断して、潰瘍深度測定は必須項目としておりますが、参考と考えておりました。

4. 症例数計算の方法の概略は理解しましたが、その中で示されている閾値 60% の根拠は何でしょうか。なお、正規近似 (normal approximation) が用いられていますが、適用は妥当な状況ではありません。

回答

ご指摘頂きました部分について、当大学医学統計専門家との再度の打ち合わせの結果、以下の様な見解を頂いております。

(原文)

本治療は既存治療の適用外(無効)となる症例に適用する。そのため奏効率は 0% でなければ本治療の意義があると考え、文献的な報告ならびに第二項先進医療技術申請時の症例の結果から、90% 以上の奏効率があると想定される。今回の治療技術は、利便性の高さ、設備要件の改善これによる有効率の変化等の妥協点等を鑑み 60% を下回らない事を示したいと考えている。

正規近似の適用が妥当でない事は指摘の通りであるが、適切な補正を行っている。以下に参考迄に  $n=20$  とした場合の  $p=0.22$ 、正確な信頼区間及び正規近似の下限を纏めた。

p	$p=0.22$	正確な信頼区間の下限	正規近似による下限
0.95	0.73	0.751	0.854
0.9	0.68	0.683	0.769
0.85	0.63	0.621	0.694

5. 単施設で実施する試験ゆえに患者管理も遺漏なく実施でき、また有害事象も考えにくいと、効果安全性評価委員会の設置は行わずに、大学倫理委員会にその機能を委嘱する旨の説明を頂きましたが、効果安全性評価委員会はこれらの評価のみを行う委員会ではありません。試験進捗を管理する、モニタリングレポートを評価して違反・逸脱の内容を評価する、今回のような第2相試験であれば無効中止の検討を行うなど、様々な機能があります。また、定期開催される倫理委員会とは異なり、タイムリーな対応が求められることがあります。

回答

ご指摘頂いた点につきまして、大変重く受け止めております。

本高度医療は、当院のみでの実施で、かつ対象症例数が20例と少なく、有害事象も考えにくいことから効果安全性評価委員会の設置までは考えておりませんでした。ご指摘いただきました試験進捗管理、モニタリングレポートを評価して違反・逸脱を評価すること等につきましては、高度医療申請書第3号8に記載しました本学 TL0 MP0 株式会社を確認いたしますが、必要に応じて、高度医療の組み入れを行わない医学専門家の判断を逐次仰ぐことにいたします。なお、評価の際には、日本医師会治験促進センターのホームページに掲載されている「効果安全性評価委員会に関する手順書」内の「8.2. 臨時評価」及び「10. 審議事項」を参照し準拠いたします。

この部分につきましては、高度医療申請書第3号8に追記いたしました。

6. 大学認定 TL0 がデータマネージメントを実施し、たとえば、ダブルプログラミング等は事務担当と TL0 職員の2名の方が行う、といった記載がありますが、データマネージメントの体制や業務手順書（SOP など）について具体的に確認させてください。

回答

本学認定 TL0 MP0 株式会社を確認し、別記書類の提出を受けております。データマネージメントの体制および業務手順を記載した「症例登録業務手順書」を添付いたします。

## 症例登録業務手順書

平成 24 年 5 月 14 日

## 1. 概要

実施責任者または実施者から提出された症例報告書もとにコンピュータへの登録業務を行う。登録業務が終了した後、終了報告書を実施責任者へ提出する。

## 2. 実施体制

- 2.1 データマネジメント責任者は、症例登録業務を総括するものとし、業務において適切な人員を配置し、症例登録業務手順書に従い実施されていることを確認すると共に、業務終了までその体制の維持に対する責務を負う。
- 2.2 事務担当者、データマネジメント担当者（以下「入力者」という。）は、症例登録業務手順書に従い業務を実施する。

## 3 業務手順

- 3.1 データマネジメント担当者は、症例報告書の受け入れを記録する。症例報告書には個人を特定できる情報（患者氏名、性別、カルテ番号）を記載せず、症例番号で扱う。個人情報と症例番号の連結表は事務所に存在する施錠可能な戸棚に厳重に 10 年間保管し、2 名の個人情報管理者が設定した 8 桁暗号または指紋照合によるアクセスのみとする。
- 3.2 入力者により症例報告書のコンピュータへのデータ入力を行う。コンピュータ入力された情報については、何ら外部侵入の出来ない様に独立したコンピュータを設置しミラーリングされたハードディスク上に保管する。
- 3.3 二重データ入力により、不一致データが検出された場合は修正を行う。作成されたワーキングデータセットに変更を加える際は、監査修正履歴を残す。
- 3.4 入力者は、はずれ値や記入漏れに関してはクエリーを発行し、症例報告書に記入誤りが無いか確認する。そのフィードバックを受けて最終データセットを固定する。
- 3.5 データマネジメント担当者は、終了報告書を作成し、実務責任者へ提出する。

## 高度医療審査の照会事項（金子構成員）に対する回答

高度医療技術名：多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療

日付 2012年2月15日

所属、氏名 聖マリアンナ医科大学 井上 肇

## 【実施計画書】

1. 難治性潰瘍を対象とするが、その証明、すなわち既存治療を行った1ヶ月間の治療内容、潰瘍の状態の写真による記録が必要ではないか？

ご指摘有り難うございます。ご指摘に従って、高度医療申請書第3号『6. 治療計画 A. 創傷部の前処理』を以下の様に変更いたしました。

- 本研究の適応として予定された症例に対しては、まず、適用予定部位の写真撮影を行う（事前写真1：治療1ヶ月前）。
- 潰瘍創傷部に、日本褥瘡学会、難治性皮膚潰瘍、褥瘡等の治療ガイドラインに基づく潰瘍創部管理を行なう。
- 3週間の経過を観察し、潰瘍の縮小傾向は認めないが、創部における細菌検査（一般）は陰性である症例に対して、実施責任者がPRP適用の可能性を判断する。適用となった症例に対しては、PRP作成のための採血を行い、PRPの調整を行う。
- PRP治療の開始前に適用部位の写真撮影を行う（事前写真2：治療開始前）。この際に創傷部面積等を客観的に判断出来るスケール等を撮影視野内に写し込む事が望ましい。同時にPRPの再適用する際に（原則7日毎）に創傷部の状態を写真撮影する。

## 観察項目および観察期間

試験開始 1ヶ月前	試験 開始日	観察項目	1週 5週	2週 6週	3週 7週	4週 8週
○	○	潰瘍の面積	○	○	○	○
○	○	潰瘍の深さ（最深部）	○	○	○	○
○	○	潰瘍床状観察	○	○	○	○
○	○	写真撮影	○	○	○	○
		副作用・偶発症	○	○	○	○

また、臨床研究計画書『5. 試験方法』にも同様の記載を追加いたしました。



第 31 回高度医療評価会議	資料1-6
平成 24 年5月 21 日	

高度医療申請書第 3 号『7. 有効性及び安全性の評価』へ、「試験実施前に、患者背景、部位、前治療、全身状態を記録する」旨、及び観察項目と観察期間の表を追加いたしました。これに伴って、研究記録様式も変更いたしました。

## 高度医療審査の照会事項（佐藤構成員）に対する回答

高度医療技術名：多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療

日付 2011 年 11 月 29 日

所属、氏名 聖マリアンナ医科大学 井上 肇

## 【同意説明文書】

1. 副作用（p. 4（感染症）、p. 5（健康被害））の項で、コンタミネーションによる感染の説明は必要ないでしょうか。（閉鎖系で行うのであるいはコンタミの恐れはないということでしょうか）

ご指摘有り難うございます。以下の内容を加筆いたしました。

p. 4 の部分

この PRP の調整操作は、薬剤師や看護師が点滴瓶などに他の注射薬を調剤（調合）する操作と同じであり、感染の危険性はほとんどありません。

p. 5 の部分

PRP を採取する過程で、採血した血液を分離チューブに移す操作が入ります。分離チューブは一回使い捨てる完全滅菌製品ですから安全ですが、皆さんが点滴などの注射を受ける際に、薬剤師や看護師が薬を混合するときと同様の操作です。移し替えの操作には細心の注意と清潔操作を心がけます。

2. この研究に同意しなかった場合の説明（既存の治療法）の説明が必要なように思います。

ご指摘有り難うございます。以下の内容を P6 に加筆いたしました。

不同意、同意後の取り消しの後には、従来の皮膚潰瘍治療を続行もしくは移行します。従来治療とは、現在医用器材として市販されている創傷被覆材、創傷治癒促進剤（フィブラストなど）と、非固着性のガーゼなどを用いたこれ迄の治療の事を指します。必要に応じて、外科処置のご相談も含まれます。

## 高度医療審査の照会事項（松山技術委員）に対する回答（1）

高度医療技術名：多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療

日付 2011年12月9日

所属、氏名 聖マリアンナ医科大学 井上 肇

## 【高度医療申請書第3号】

## 1. P8 5.A 適格基準

対象を12歳以上とする根拠を教えてください。体重による閾値設定もありうるのではないのでしょうか。

## 回答

小児の難治性皮膚潰瘍患者は、あっても極めて僅かであると考えます。成長過程も鑑みた上で、20歳以上の患者と致します。

## 2. P8

PRP を超低温保存しているが、血小板機能は減弱しないのでしょうか？凍結保存のプロトコールは？性能の劣化はしないとコメントがありますが、その証左は？特に低温保存による血小板機能の変性について、詳細なデータをいただければと考えます。つまり、凍結により血小板として期待される機能が発揮されるのか、という点です。また、PRP に残存している白血球などについての検討をしていただければ幸いです。当該機器販売会社での推奨利用に PRP の凍結があるのでしたら、お示しください。

## 回答

## 1. PRP を凍結保存する理由と PRP の機能低下のご指摘：

ご存知の通り、PRP は血小板濃縮液であります。血小板に含有される増殖因子が最も重要であります。PRP 治療は、以下の様な流れをとるために、凍結と言う操作が不可欠であり、この PRP が凍結による操作で含有されている増殖因子に劣化が起きていない事を確認しております。

申請書類に以下の様に記載しております。

## A. 創傷部の前処置

1. 難治性皮膚潰瘍は、創傷部の感染が必発と考えてよく、創傷部の除菌を確実に行う必要がある。
2. 従って、適用に先立ち、潰瘍創傷部に概ね 1 週間程度ポビドンヨードなどの殺菌消毒薬を用いて創傷部の除菌を厳密に行うこと。
3. 同時に、必要に応じて抗生物質の全身適用を躊躇しない事。

4. PRP 治療の開始前に適用部位の写真撮影を行う事。この際に創傷部面積等を客観的に判断出来るスケール等を撮影視野内に写し込む事等が望ましい。同時に PRP を再適用する際に（原則 7 日毎）に創傷部の状態を写真撮影する事。

この操作 2（網かけ部分）の段階で、実際には採血して血小板の調整にかかります。得られた血小板は無菌的に通常 4 本分に封入し、 $-80^{\circ}\text{C}$  で急速凍結し、概ね 1 週間後殺菌消毒が済んだ創傷部に初めて必要本数（通常 1 本）解凍して適用します。

従って、得られた PRP はすぐに使う訳ではなく、創傷部のコンディションの改善期間と状態を持って、計画的に利用します。この際に PRP の保存条件によっては、PRP に含有されている増殖因子が劣化を来す恐れがあるために、以下に示した条件で保存すれば、増殖因子の劣化が阻止出来る事を確認しました。

同時に、創傷部管理の度に採血を行う事は、患者侵襲を増加する事にも繋がり、2 回目以降の PRP による施術を考えたとき、一度に 4 回分を採血し凍結保存する事が、患者の QOL においても、利便性に於いても良いためです。

先に述べた、凍結保存中の増殖因子の劣化については、以下の様な性能検査を実施しております。その結果、保存による影響が無い事が確認されております。

この部分は別添 5 として追加致しました。

#### ■多血小板血漿の調製及び保管方法の設定根拠

本先進医療技術で使用される多血小板血漿は院内で調製する院内製剤である。製剤の調製方法（遠心分離実施時の回転数及び時間）及び製剤としての性能を確認するため、以下の性能試験を実施した。

- ・試験題名：多血小板血漿製剤の仕様定義試験（性能評価）
- ・試験方法：
  1. 本院にて規定した手法で多血小板血漿を調製する。
  2. 採取した多血小板血漿を清潔下に 3 分割し、調製直後の濃度測定を行うものは速やかに実験に供し、その他は $-80^{\circ}\text{C}$ の超低温冷凍庫で保存した上で、用時自然解凍して使用する。
  3. 以下の多血小板血漿および血清について、主要成分 Epidermal growth factor（以下 EGF）、Platelet-derived growth factor（以下 PDGF-BB）を測定する。
    - $-80^{\circ}\text{C}$ の超低温冷凍庫で 1 ヶ月間保管した多血小板血漿
    - 貧血小板血漿中に逸脱した増殖因子の割合

- 4時間放置血清から得られた増殖因子濃度との比較（濃縮率）参考

・試験結果

本院で規定した手法により調製された多血小板血漿中の増殖因子の保管に於ける変化を検討した。多血小板血漿を調製し速やかに測定した後、 $-80^{\circ}\text{C}$ の超低温で1ヶ月保存した多血小板血漿製剤について同様に測定し、変化の無いことを確認した。また貧血小板血漿中に血小板より逸脱した主要成長因子は5%以下であった。

表 1 増殖因子の経時変化 [(1ヶ月後/調製直後)\*100] (%)

VEGF	HGF	EGF	PDGF
93.94 +/- 5.78	91.00 +/- 8.49	112.29 +/- 30.91	103.29 +/- 5.86

表 2 貧血小板血漿への逸脱率 (%)

増殖因子	PRP に対する 存在割合 (%)
EGF	1.63 +/- 1.33
PDGF	2.13 +/- 1.84

2. PRP 内白血球の混在

本分離システムは、一段階遠心分離法によって、赤血球/血漿界面の buffy coat を採取している関係で、比重の問題から、白血球は混入します。製造元の BIOMET によれば、血小板の濃縮効率を上げる事が目的であり、白血球混入とその分画については検討途上であるが、混入総量については、血小板の濃縮効率に対し、およそ 59%であるとの回答を得ています。また、 $-80^{\circ}\text{C}$ での急速凍結と解凍に伴って、細胞質内水分の凍結による結晶化による細胞膜の破壊が生じるため、白血球は破壊されます。

3. 推奨利用における凍結

本製品では、そのような前提はありませんが、前述の通り、創傷部の管理と PRP を効果的に作用させる目的、頻回採血による患者 QOL の低下を避ける事、凍結保存による品質劣化を来さない事の確認の上で、利便性、の理由で分割凍結法を採用しております。


## 3. P9

PRP 塗布の方法が「市販のスポンジ状、繊維状の創傷被覆材に浸潤させる」とあり、また一部フィブリン糊を用いるとありますが、これら支持体によって血小板機能が抑制される可能性について、ご検討されたでしょうか。

別法・・・もありますが、安全性・有効性を検証する研究としてデザインが再検討されるべきかもしれません。

## 回答

治療技術に特許性があるために明確な開示が出来ませんが、スポンジ状の被覆材に含浸させる事によって、PRP は有意に創傷治癒の促進を行います。これは自己フィブリン糊を用いて（スポンジ体や繊維体の一次創傷被覆材に）糊化して用いた場合も同様の効果が研究で確認されております。一部データを開示致しますが、PRP と PPP をシルク性のスポンジ状物質に含浸させて創傷治癒機能を検討しました。その結果 PPP には、治癒の促進効果は認められませんでした。PRP を用いると、有意に創傷面積が縮小し治癒促進が見られました。FGF 製剤等との比較も行っております。

PRP silk sponge	PPP silk sponge
	
<b>n=3, p&lt;0.05</b>	
<b>6.8 ± 2.3 (mm<sup>2</sup>)</b>	<b>17.8 ± 4.1 (mm<sup>2</sup>)</b>

## 4. P10

自己トロンビンの超低温保存について、validation 試験の結果を示してほしい。

## 回答

PRP を作成する際に、同時に採血した一部血清を凍結保存しております。血清中のトロンビン活性を測定する事で、ご指摘の問題は解決できるかと存じます。現状-80℃、1ヶ月以上の保存における自己トロンビン血清の添加による血漿の凝固活性は維持されておりました。

## 5. P11

医学統計の根拠を提示してください。

## 回答

本件については、本学医学統計学を専門にする教員より、「本治療法における閾値奏効率を60%と設定した。この治療の奏効率は創傷面積の縮小を診断指標としており、治療開始から終了までの最大80日間で創傷面積が治療開始時より20%以上減少する症例が少なくとも9割以上であると想像している。この予測の下で20例を検討すれば奏効率が60%を超えることが示される（奏効率の95%信頼区間の下限が60%を超えることが示される）」

と言う根拠によって、20例を設定しました。

## 6. P12 文献情報

本機器を用いている文献を特にご教授ください。また、同じPRP塗布法を用いている文献を示してください。

## 回答

本機器を用いている文献として、Jody Peter McAleer, Eric Kaplan, Gianni Persich., Efficacy of Concentrated Autologous Platelet-Derived Growth Factors in Chronic Lower-Extremity Wounds. J Am Podiatr Med Assoc. 2006 Nov-Dec;96(6):482-8 がございます。申請書類添付文献8. として追加いたしました。

同じPRP塗布法を用いている文献としては、井上肇, 菅谷文人, 千代倉友博, 相原正記, 熊谷憲夫, 末梢組織細胞を用いた現実的再生医療とその治療戦略・幹細胞様細胞から多血小板血漿まで 聖マリアンナ医科大学雑誌2010 がございます。申請書類添付文献9. として追加いたしました。

また関西医科大学形成外科学講座教授 楠本健司先生の著書「多血小板血漿（PRP）入門—キズ・潰瘍治療からしわの美容治療まで—」（出版社：株式会社全日本病院出版会、出版年：2010年）でも紹介されております。

## 7. 実施症例数について

臨床研究における実施症例数が1例しかないが、少ないのではないか。

## 回答

ご指摘の通り今回申請しております技術についての当院での実績は1例しかございませんが、PRPを用いた難治性皮膚潰瘍治療自体は、第2項先進医療申請時5例をもちましてご承認頂いた技術です。

## 高度医療審査の照会事項（松山技術委員）に対する回答（2）

高度医療技術名：多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療

日付 2012年2月15日

所属、氏名 聖マリアンナ医科大学 井上 肇

## 【高度医療申請書第3号】

1. 当該機器会社の推奨利用ではなく、聖マリアンナ大学にて品質を担保しているということと認識しました。とすると、以下の点でご説明ください。

(1) 検体取り違えの対策はどのようにされていますか？

(2) 無菌性担保とその確認データ：質の担保として、無菌性確認は必須です。無菌バイアルに入れて凍結したとしても無菌性が担保されるわけではありません。

(3) 白血球死滅による細胞傷害性酵素溶出にかかる検討はされていますか？

（回答（1）2の回答に対する更問）

## 回答

(1) バイアルに名前・採血日を記載したラベルを貼り、調整の段階より2人以上の監査を置き確認するようにしております。

(2) 無菌性試験については、バイアル封入後最初のPRP使用24時間前に、ロットチェック用に同一のバイアルに保存している、PRPを用いて細菌試験を行うようにしております。

(3) ご指摘通り、膜破壊された白血球からは、細胞傷害性酵素が細胞外に放出されて、酵素機能が残存している可能性はあります。残念ながら、本研究実施にあたり、白血球由来の細胞傷害性酵素に関する検討はしておらず、自験例によるデータはございません。ただ、本技術の基礎ともなる閉鎖湿潤療法では、遊走してくる自己白血球による不良肉芽の貪食及び白血球のリソゾーム系酵素による不良肉芽の加水分解（バイオロジカルデブリード）を期待しております。この点を鑑みますと、少なくとも白血球由来の酵素が本研究に負の影響を与える可能性は低いものと考えております。

また、関連する技術として、輸血の際の白血球除去の方法一つとして、凍結融解法がございます。この方法で、過去に白血球由来酵素に起因すると考えられる大きな問題は報告されておられません。このことから、白血球融解に伴う逸脱酵素の生体への影響は少なくとも本研究に対しては少ないと考えております。



2. 特許性があるので明示できないというのは、一定程度の理解を示したいとは思いますが、国民の健康福祉を預かる立場としてはすべて首肯するわけにはゆきません。可能な範囲でご説明ください。

なお、スポンジ体や繊維体の一次創傷被覆材を特定製品に限定してください。限定されなければ、科学的な評価はできません。また、それら被覆材の医療機器としての承認状況を示してください。(回答(1)3の回答に対する更問)

#### 回答

創傷被覆材に含浸させる事による血小板機能の低下に関わるご質問ですが、現在使用している創傷被覆材は、アルギン酸塩被覆材です。当院ではカルトスタット(Convatec)という名称で、保険医療機器として承認されているものを用いております。本製品には、水分を吸収してゲル化しますが、含浸させたPRPの増殖因子を徐放させる特徴が認められる事から、本研究で使用することといたしました。本製品に含有することによるPRP機能への影響の詳細は、カルトスタットに含浸させたPRPを糖尿病マウスの創傷部に用いることで、創傷治癒の促進効果(期間短縮、上皮化促進)が維持されるというデータとして以前の回答でさせていただきましたとおりです。このカルトスタット/PRPの組み合わせによる創傷治癒促進効果を検証する為に、徐放性(溶出試験と同様)の検討を行いました。この時に、PRPの主要成分であるPDGFが4日にわたり徐放(in vitro結果)されておりました。これらの事が特許性に関わる内容である事から、PRP内に含有される他の増殖因子の徐放性能、個体差の問題、他の創傷被覆材とのマッチング等の検討を行っている状況です。一次創傷被覆材として、本製品を使用することを高度医療申請書第3項『6. 治療計画 C. PRPの使用法 一般的方法:』、及び臨床研究計画書『5. 試験方法』に明記させていただきました。なお、本製品に係わるその他開示可能なデータを前回の回答に添付させていただいております。

3. 検体取り違えの対策はどのようにされていますか？

無菌性担保とその確認データ：質の担保として、無菌性確認は必須です。無菌バイアルに入れて凍結したとしても無菌性が担保されるわけではありません。（回答（1）4の回答に対する更問）

回答

ご指摘の点につきましては、指摘事項1—（2）において、回答いたしておりますので、ご参照下さい。

4. これら方法では PRP は凍結されていないという理解でよろしいでしょうか。（回答（1）6の回答に対する更問）

回答

引用しました論文につきましては、我々のグループのものでは、全て既に凍結法によって保存したPRPを用いております。

もう一編の論文は、他グループのものであり、本文中に記載がないため、明確にはお答えできませんが、凍結保存していないと思われれます。

## 高度医療審査の照会事項（松山技術委員）に対する回答（3）

高度医療技術名：多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療

日付 2012 年 3 月 9 日

所属、氏名 聖マリアンナ医科大学

井上 肇

1. バイアルに名前・採血日を記載したラベルを貼り、調整の段階より 2 人以上の監査を置き確認をする際に、ラベルが剥がれたり、インクが消えないようにご配慮ください。また、ラベルは 1 バイアルにつき 2 枚発行し、カルテに貼るなど追跡性を確保してください。

（指摘事項（4）1（1）の回答に対する指摘事項）

ご指摘有り難うございます。以下順に、ご回答致します。

## 1. ラベル剥がれ・インク消えの問題

（株）King-jim で市販されているテプラは、エタノール系、アセトン系でラベルが溶解する事は無く、抵抗性です。本製品は、事前の検査でガス滅菌、ガンマ線滅菌、高圧蒸気滅菌に抵抗性で、剥がれ、文字の滲み、消滅と言う事象は起こりませんでした。特に印字が熱転写であったため、最も過酷な高圧蒸気滅菌に於いて検討を加え、100回以上の繰り返し試験をクリアしており（自験）ましたので、私どもは、本品を採用してバイアル管理をしております。

アルコール綿等による、バイアルの清拭が文字を消すリスクですが、100%イソプロパノールを用いて清拭しても文字は消えませんでした。キシレン、トルエン系の有機溶媒においては、頻回に摩擦する事でラベル自体が溶解していましたが、PRP の治療ならびに、一連の採取・調整過程でこれらの溶媒を使う事が無いので、ラベル剥がれ（溶解）のリスクは少ないと思われま

## 2. ラベルの 2 枚発行

ご指示に従って、2 枚/1 バイアルの割合で作成しバイアル瓶、カルテ貼付を実施致します。と共に、パソコン連動型のテプラを用いているので、ラベルの作成時にコンピュータ内にこのラベルの作成履歴が残る様にしておりますので、より確実にトレース出来ると考えております。

ご指摘の部分は大変重要で重く受け止めており、遺漏無きように注意を致します。

2. 「無菌性試験については、バイアル封入後最初の PRP 使用 24 時間前に、ロットチェック用に同一のバイアルに保存している、PRP を用いて細菌試験を行うようにしております。」とあるが、24 時間では無菌試験の結果がでないのではないか。

医療機器としての展開を目指されるのなら、エンドトキシン検査、マイコプラズマ否定試験も念頭に置かれてもよいと思います。

(指摘事項(4) 1(2)の回答に対する指摘事項)

ご指摘有り難うございます。ご指摘事項について、順にご説明申し上げます。

#### 1. 細菌試験の件

PRP は、全量を治療に使う事を前提として、必要最小限の採血から調整した濃縮血小板であります。従って、ロットチェック用試験には必要最小限の量を別バイアルに保存し、この PRP について無菌試験を行わざるを得ません。一方で、この際現状の無菌試験では、1~2 週間の時間を必要とするため、結果的に患者適用後に結果が出ることになり、現状の使用にはそぐわ無いと考えました。そこで、種々検討の結果極東製薬株式会社より販売している DD チェッカーシリーズが、24 時間で一般生菌の検出が出来るキットとして各種販売されており、医薬品の無菌試験に該当する試験培地と同等のもの (DD チェッカー-SCD 培地、資料添付) を採用致しました。

#### 2 エンドトキシン検査とマイコプラズマ否定試験について

上記の無菌試験法を実施するにあたり、ご指摘頂いた標記試験について、先の指摘事項 1 と同様に極めて重く受け止めており、実施の可能性を各方面より調査致しておりました。私どもも当初から苦慮していた問題でもあります。その最大の理由は以下の通りです。

これら試験に必要な PRP の使用量が、無菌試験に用いるサンプル量と比べて比較にならないほど遥かに多いばかりか、一ヶ月の治療に必要な PRP 総量よりも上回ってしまうという矛盾が生じる事であります。

評価委員のご指摘は本案件の申請段階から、極めて重要と考え、医政局専門官と何度か面談(事前相談)を頂いた中で、一度議論をさせて頂いております。これら御教示を踏まえて、私共が今回の見解に至った流れを箇条書きで纏めさせて頂きます。

## ア. 実施するにあたっての問題点

- ①. 本 PRP は、治療に必要な最小限の血液を採取して、約 10 倍に濃縮する事で初めて完成する製品であり、しかもその全量を用いない限り、有効性が期待出来ない。
- ②. 難治性皮膚潰瘍に於いては、複数回の定期的投与が必要であり、最も確実な方法は、治療毎に採血して PRP を調整後、治療に用いる事であるが、毎回採血する事は、患者の器質疾患の関係上血管の確保（血管硬化が進行しており）がしばしば困難で、患者負担が極めて大きい。
- ③. 従って採血回数を極力減らし、保存を試みる事が最善である。
- ④. しかし、品質管理用の PRP の確保は治療を限定するため、極めて困難である。
- ⑤. この PRP を血液製剤のカテゴリーと仮定したとき、血液製剤調整におけるエンドトキシン検査は採血時に用いる ACD 液にのみ適用され、製剤自体は外観試験と無菌試験のみである。
- ⑥. マイコプラズマ否定試験も求められていなかった。
- ⑦. そして、これらの試験を実施するとなると、検査の為に採血量が、治療に用いる採血量を上回るという大きな矛盾を生じる。

## イ. 他方面からの実施の可能性

一方で、別な側面から検査する事について検討を加えました。

すなわち、PRP を調整する際に、廃棄する血液を標記試験に準用する事が出来ないかという点です。

採血した血液から PRP を調整した際に、赤血球、白血球を含む血液を標記試験に適用するという考え方です。

- ①. ACD 含有血液は返血をせず、廃棄が基本である。
- ②. 従って、検査に必要な試料量としては、問題が無い。
- ③. しかしながら、本検査を施行しても PRP の安全性を担保している訳ではなく、説得力が無いであろう。
- ④. さらに、試験期間に一ヶ月以上を必要とし、適用後に結果が反映されると言う事態になってしまう。

以上の様な矛盾に遭遇致しました。

また参考までに、株) ジャパンティッシュエンジニアリングが生産している国産の培養表皮ジェイスも同様の検査を実施しているが、移植1ヶ月後に検査結果が出るという矛盾に対応する事に苦慮している。との談話を頂きました。

#### ウ. 患者負担について

加えて、これらの検査料金が極めて高価で、医薬品の様に一ロットで大量の製品を作る上では、そのコストは相殺されるが、今回の場合、かかる費用は患者負担となる事が前提であり、概算ですが PRP 治療に用いるコストの3倍近い費用が必要となります。

#### エ. 医療機器としての展開について

次にご指摘頂いた様に医療機器としての展開であります。

この場合、バイオメット社の本システムならびに作成された PRP は2011年12月28日厚生労働省より、医療機器としての判断が得られております。(バイオメット社資料より)

この事について、本 PRP 調整システムは既に FDA, CE の承認を得ており、その際に要求されている発熱性物質試験(エンドトキシン試験)等が行われています。

#### オ. 私どもの見解

ご指摘頂きました事項を厳粛に受け止め、申請当初からももちろんのことですが、各方面からご意見も伺い、検証と調査を行って参りました。これらを総合的に考えて、今回の PRP 治療技術に於ける標記二つの試験は、実施する事に相当の困難が予想されました。

以上の事から、今回の医療技術に於いては、エンドトキシン試験、マイコプラズマ否定試験は実施せず、一般細菌試験のみと致しました。

ご指摘頂きました部分を最大限担保するべく、またこれらのリスクを極力排除する為に、次項に御示しする様な class10000, のクリーンルーム内、class100以下のクリーンベンチ中の施設内で、厳密な管理のもとバイアル封入を実施し、安全性を確保する所存です。



## 環境微生物検査 一般生菌数測定用

# DDチェッカー SCD寒天培地

### 【全般的な注意】

1. 本品は、微生物の取り扱いに習熟した人の指導のもとにバイオハザード対策を実施した上で使用して下さい。
2. 添付文書以外の使用目的、使用方法については保証を致しません。
3. 培地が目や口に入った場合には、水で十分に洗い流し、必要があれば医師の手当て等を受けて下さい。

### 【形状・構造等（キットの構成）】

#### SCD 寒天培地

細菌を迅速に増殖させる SCD 寒天培地です。  
（他の培地と区別するため、シャーレに“SCD”と印字してあります。）

### 【使用目的】

医薬品、化粧品その他の製造環境中の一般生菌数の測定

### 【特徴】

医薬品、化粧品などの製造環境では、高度の微生物管理対策が求められています。環境微生物検査は、製造環境に存在する微生物を対象としたもので、製品の品質確保や製造作業従事者の衛生管理として重要な試験となっています。

本品は、第十二改正日本薬局方追加・微生物限度試験法（1994）において生菌数測定用培地として収載されている SCD 寒天培地（Soybean Casein Digest Agar）を用いたもので、医薬品や化粧品などの製造環境中の一般生菌数を簡便に測定するために開発されたものです。

スタンプ方式のため、操作が簡便です。

### 【操作上の注意】

1. 菌種により発育速度が異なりますので、培養中は毎日観察して下さい。
2. 菌によっては発育の遅い場合がありますので、疑わしい検体は記載されている培養時間よりも長く培養して下さい。

### 【用法・用量（操作方法）】

1. 必要な器具・器材・試薬等  
DD チェッカー-SCD 寒天培地  
恒温器又は恒温室：35℃に設定可能なものを使用して下さい。
2. 操作法
  - (1) シャーレを必要な枚数だけ袋から取り出し、上下に折り曲げて個々に切り難します。
  - (2) シャーレのフタを取り、直ちに培地表面を検査材料の表面に密着させて軽く押します。  
\* 検査材料が液体の場合は、20～50 $\mu$ l 程度を滅菌綿棒等で培地全面に均一になるように塗抹します。  
\* 検査材料の表面が平滑でないものは検査に通しません。

\* 培地で検査箇所を擦ると寒天表面に傷がついたり剥離したりする可能性がありますので、試験時には検査箇所を擦らずに軽く押すようにして試験を行って下さい。

\* 生育コロニー数が多すぎる場合には検査材料を拭き取ったのちに滅菌生理食塩液などで希釈し、20～50 $\mu$ l を塗抹すると良好な結果が得られることがあります。

- (3) シャーレのフタをして、フタ表面に検査材料名等の必要事項を記入します。
- (4) 35℃の恒温器又は恒温室にシャーレのフタを下にして入れ、24～48 時間培養します。
- (5) 培養後、発育した集落を観察します。

### 【結果の判定法】

判定は以下に示した基準に従って行います。

判定像	判定	集落数の目安 ( /シャーレ)
シャーレ全体に集落が観察されるもの	強陽性 (+++)	約 5000 個
シャーレのほとんどころに集落 が観察されるもの	陽性 (++)	約 250 個
シャーレにわずかな集落が観察 されるもの	弱陽性 (+)	1～25 個
シャーレに集落が観察されない もの	陰性 (-)	0 個

### 【使用上または取扱い上の注意】

#### 1. 取扱い上の注意

本品はスタンプ法を用いていますが、一般的にスタンプ法の成績は混釈法や拭き取り法の成績と一致しない場合があることが知られています。本品は汚染の程度を知るためのものであり、培地上の集落数は拭き取り法の結果とは必ずしも一致しません。また、本品での成績はいわゆる公定法の成績としては使用できません。

#### 2. 使用上の注意

- (1) 本品は凍結厳禁のため、指定の貯蔵方法で保存して下さい。
- (2) 開封後は速やかに使用し、保存する場合は袋に収め、密閉状態にして指定の貯蔵方法で保存して下さい。
- (3) 本品を直接接触させた後の検査材料の表面は、水で十分に洗浄して下さい。また、本品を皮膚に直接接触させて検査した場合は水で十分に洗浄を行い、異常が認められた場合は必要に応じて医師の処置を受けて下さい。
- (4) 本品を接触させた後の検査材料の表面は、培地成分が付着していますので、アルコール綿等で拭き取って下さい。
- (5) 衣服等の繊維系検査材料の表面は培地成分のしみがつく恐れがありますので、注意してご使用下さい。



- (6)本品に雑菌汚染、変色、形状変化等の品質低下が見られる場合には使用しないで下さい。
- (7)シャーレの切り難し部分によっては、ケガをする恐れがありますので注意して下さい。
- (8)発育した菌による二次的汚染を起こさないために、判定後は速やかに本品を廃棄して下さい(3.廃棄上の注意 参照)。誤って培養後の菌を付着させた箇所又は付着させた可能性のある箇所は、70%アルコール、逆性石鹼又は適当な消毒剤で直ちに十分な消毒を行って下さい。
- (9)本品は、記載された操作法に従って使用して下さい。

**3.廃棄上の注意**

使用済みの本品、使用済みの容器及び検査に使用したすべての器具類は次のいずれかの方法で処理後、廃棄物に関する規定に従って廃棄して下さい。

- (1)121℃で20分間以上高圧蒸気滅菌をする。
- (2)0.1w/v%次亜塩素酸ナトリウム溶液(有効塩素1000ppm)に1時間以上浸漬する。

**【貯蔵方法・有効期間】**

- (1)貯蔵方法 2~10℃(遮光・冷蔵)
- (2)有効期間 4ヶ月  
(外箱に表示されている使用期限内にご使用下さい。)


**【包装】**

コードNo.	品名	包装
04320	DD チェッカー SCD 寒天培地	20枚入

**【問い合わせ先】**

極東製薬工業株式会社 バイオサイエンス部  
〒103-0024 東京都中央区日本橋小舟町7-8  
電話 03(5645)5663  
FAX 03(5645)5704

製造販売元

 極東製薬工業株式会社  
茨城県高萩市上手綱朝山3333-26

本社住所

東京都中央区日本橋小舟町7-8