

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 五十嵐 隆 技術委員： _____

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療
社会的妥当性 (社会的倫理 的問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input checked="" type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; height: 40px; margin: 5px 0;"></div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：

「多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療（整理番号B046）」の有効性・安全性にか
かかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

聖マリアンナ医科大学病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で有効性・安全性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療

適応症等：褥瘡又は難治性皮膚潰瘍（美容を除く）

内容：

（先進性）

難治性の皮膚潰瘍治療技術としては、従来型の創傷治癒を促進する薬剤、感染創部を除菌する事で組織修復を期待する薬剤、近年の新しい概念である創傷部を一定の湿度で維持し自己修復力に期待しmoist wound healingを促す創傷被覆材、外科処置、そして骨髄間質細胞や脂肪組織幹細胞を用いた再生医療技術と、大きく4種類に分類される。このうちの前2者の定法的治療によって、一定期間（概ね3～4週間）で治癒しない潰瘍を難治性皮膚潰瘍と定義している。この状況下では、外科処置が次期治療手段として選択されるが、もともと自己治癒力が低下した患者に対して皮弁や植皮等の外科処置は正常部位をさらに侵襲し、時に切断等は術後5年生存率が30%以下とリスクが極めて高い。こうした中で考案された、第4の技術である再生医療技術（細胞治療）は、高い有効性を認めるも、全麻下での骨髄穿刺、比較的大量の脂肪組織採取など、それなりの外科的侵襲を避けて通れない欠点があった。しかし、本治療技術は、患者末梢血を採取するのみであり、しかも特別な加工を施す事無く濃縮操作のみで適用が可能と言う優れた特性がある。しかもその有効性は、下肢の切断が回避出来るなど、これ迄の幹細胞治療と遜色の無い有効性が得られている。その意味で、患者負担の少ない優れた有効性を有する治療技術である。また、幹細胞を用いた治療とは異なり、終末分化した細胞内の増殖因子を利用した技術であり、幹細胞由来の癌化のリスクも無い有望な治療と言える。

（概要）

従来型保存治療において治療抵抗性かつ手術不能（または拒絶）な褥瘡を含む難治性皮膚潰瘍を対象疾患とし、2年間で23例の患者に対して本治療を行う。患者本人から1回に最大で10%輸血用クエン酸ナトリウム含有末梢血液20～40mLを採血し、血液成分分離容器に注入後、遠心型血液成分採取装置で約15分間遠心分離して自己多血小板血漿を分取

する。分取した多血小板血漿を患部（潰瘍部位）の大きさに応じた用量を塗布する。PRP治療開始後、7日おきに写真撮影を行い、4回の治療終了後、創傷部の面積測定、写真撮影を行う。完全上皮化に至っていない場合、更に4回治療を行う。

（効果）

治療開始より最大8回の治療で、難治性皮膚潰瘍部の縮小又は完全上皮化が期待できる。

（先進医療にかかる費用）

本治療に要する総費用は552,770円である。そのうち、先進医療にかかる費用は1クール（4回）分で41,460円である。これを最大2クールまで行う。先進医療に係る費用は全額自己負担である。

申請医療機関	聖マリアンナ医科大学病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成27年6月19日（金） 16:00～17:30

（第30回先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

聖マリアンナ医科大学病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

（本会議での評価結果）

（別紙1）第30回先進医療技術審査部会 資料1-2、1-3 参照

（本会議等での指摘事項及び回答）

（別紙2）先進医療B046に対する第30回先進医療技術審査部会における指摘事項参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

聖マリアンナ医科大学病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B046)

評価委員 主担当：伊藤
副担当：山中 副担当：田島 技術委員：飯島

先進医療の名称	多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療
申請医療機関の名称	聖マリアンナ医科大学病院
医療技術の概要	<p>対象疾患は従来型保存治療において治療抵抗性かつ手術不能（または拒絶）な褥瘡を含む難治性皮膚潰瘍である。</p> <p>現在難治性の皮膚潰瘍治療技術としては、従来型の創傷治癒促進剤、感染創部の除菌剤、創傷の湿潤閉鎖により自己修復を促進する被覆材、外科処置、そして骨髄間質細胞、脂肪組織幹細胞を用いた再生医療技術と大きく分類される。このうちの前2者の標準的治療によって、一定期間（概ね3～4週間）で治癒しない潰瘍を難治性皮膚潰瘍と定義する。この状況下で外科処置が、次期治療手段として選択されるが、もともと自己治癒力が低下した患者に対して皮弁や植皮等の外科処置は正常部位をさらに侵襲し、また切断等は術後5年生存率が30%以下とリスクは極めて高い。また従来の再生医療技術（細胞治療）は、高い有効性を認めるも、全麻下での骨髄穿刺、比較的大量の脂肪組織採取など、それなりの外科的侵襲を避けて通れない欠点があった。</p> <p>本PRP治療技術は、患者末梢血の採取のみで特別な加工が無く濃縮操作のみで適用可能と言う優れた特性があり、下肢切断回避など、これ迄の幹細胞治療と遜色無い有効性が得られている。その意味で、患者負担の少ない優れた有効性を有する治療技術である。また、幹細胞を用いた治療とは異なり、終末分化した細胞内の増殖因子を利用した技術であり、幹細胞由来の癌化のリスクも無い。</p> <p>褥瘡を含む難治性皮膚潰瘍患者に対して本治療を行う。患者本人から1回に最大で10%輸血用クエン酸ナトリウム含有末梢血液20～40mLを採血し、遠心型血液成分採取装置で約15分間遠心分離して自己多血小板血漿を分取し、患部（潰瘍部位）の大きさに応じた用量を塗布する。PRP治療開始後、7日おきに写真撮影を行い、4回の治療終了後、創傷部の面積測定、写真撮影を行う。完全上皮化に至っていない場合、更に4回治療を行う。治療開始より最大8回の治療で、難治性皮膚潰瘍部の縮小または完全上皮化が期待できる。</p>

	<p>主要評価項目は、有効性の評価項目として、PRP 治療開始時から 8 週後の面積縮小率 (Primary Endpoint)、安全性の評価項目として、1)血管の損傷、血腫、創傷治癒遅延及び/または感染、2)一過性または永続性の神経損傷、しびれ、3)早期または遅延型術後感染。</p> <p>予定試験期間は 2 年間、予定症例数は 23 例である。</p>
--	---

【実施体制の評価】 評価者：伊藤

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	・	<input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	・	<input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/>	・	<input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)</p> <p>多血小板血漿は PDGF (Platelet-derived Growth Factor) や b-FGF などのサイトカインを含み、歯科インプラントや整形外科領域の自由診療で実施されており、2011 年の第 2 項先進医療技術の多血小板血漿調製過程の変更であり、過去の実績から鑑みて、安全性の懸念はない。しかしながら、整形外科領域でもプラセボ対照無作為化比較試験で明確な有効性が認められておらず、提出された資料にある Driver らの無作為化比較試験も ITT からの除外が 44.4%であり、本試験デザインで難治性潰瘍に対する有効性が既存の b-FGF 製剤以上に認められるかどうかの結論を出すことは難しいように思われる。</p>			
<p>実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)</p>			

【実施体制の評価】 評価者：飯島

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	・	<input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	・	<input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/>	・	<input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)</p> <p>本申請は、第 2 項先進医療として 2011 年 9 月 30 日付で既に承認された医療技術における PRP (多血小板血漿) の調整過程改良版である。今回先進医療 B として申請された本医療技術の実施責任医師等の体制、実施医療機関体制は同一であり、問題は無い。また今回は新たな PRP 分離容器を用いることにより、厳密なクリーン環境体制を不要とし、技術的難易度を容易にしたものであり、医療技術の有用性等にも問題は無い。「適」と判定する。</p>			
<p>実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)</p>			

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>事前の指摘事項 1. ～10. について、対応が為された点もあるが、依然として説明文書の内容に以下の問題点があり、分かりにくさが解消されていない。</p> <p>1. 説明内容に番号とタイトルは付されたが、形式的な対応に止まっていて、必要な項目が落ちていたり、関連事項が一つの項目下にまとめられていないなど、文書としての整理が出来ていない。</p> <p>＜例＞・臨床試験の実施方法の記載が、6頁7項と9頁4項に分かれていて、実施方法のタイトル名がある後者のみでは理解しにくい。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・9頁5項の「期待される効果（結果）」の中に、不利益に該当する事項も含まれていて、しかも指摘事項 3. で示した不利益事項が網羅されていない。 ・指摘事項 2. で示した項目中、⑧についての記載が無い。 ・10頁6項の情報開示の項目下に、これとは無関係の特許に関する記載が含まれている。 <p>2. 11頁8項の費用負担に関する記載は、前段が患者さんに有利なこと、後段が患者さんに不利なことを内容としているので、「また」で繋ぐと違和感があり、説明の仕方を変える必要がある。</p> <p>3. 指摘事項 9. の相談窓口を別項に分けて記載する必要は無く、11頁9項の「試験参加機関」の項目下に記載している相談窓口とともに、相談窓口の項目を設けて纏める方が分かり易い。</p> <p>4. 指摘事項 10. について、2頁「はじめに」に追記したような取り入れ方をして、患者さんの理解を深める意味は無い。取り入れるのであれば、6頁7項中に、試験の内容の異同を説明した上、実績数値を具体的に記載するのが適切である。</p> <p>5. 患者相談の対応は整備されているが、PHSの番号を利用した連絡方法についても付記されたい。</p> <p>（患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）</p>	
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p> <p>上記問題点が総て解消されれば適としてよい。</p>	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：山中

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適

1 1. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
1 2. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
1 3. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
1 4. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
1 5. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
1 6. 個人情報保護の方法	<input type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 申請書や実施計画書の内に、「1 カ月以上治療を行っても創が治癒しないもしくは拡大傾向を示す症例」という表記があるので、「4週以上治療を行っても・・・」に変更してください。 ● 本申請技術における対象集団は、外科手術が不適応/拒否の症例であり、標準治療が存在しません。一般には保存治療の継続が選択されることが多いが、高い確率で、足首以上の切断が予想され、仮に切断がなされた場合、5年生存率は不良（30%未満）であることが実施計画書内に述べられています。今回の状況では、何をもって、本治療の「良し」「悪し」を判断するかが重要になります。「実施計画書を読む限り」、放置して漫然と保存治療を継続すれば、足首切断ないし全身状態を悪化させて敗血症、ひいては死亡につながる重症例を対象としており、本治療の最終ゴールは、それらを回避することだと考えられます。すなわち、患者が、足首以上の切断までの割合を下げられる、あるいは、切断までの期間を遅らせられれば、本医療技術は「良い」と評価できます。これらを実評価項目とすることも可能と思いますが、評価に時間を要しますし、さらに、高い割合で奏効が達成できれば、足首以上の切断を臨床的意義があると言えるほど回避できると考えられますので、現段階では、それらの代理評価項目（surrogate endpoint）として、「奏効（潰瘍部位の縮小）」を達成した割合を主要評価項目することは妥当だと考えます。ここで重要になるのは、何をもって「奏効」とするか、どのくらいの奏効が得られれば足首以上の切断や死亡の減少に対してインパクトを与えられるか、です。前者は、8 週後の面積縮小率が50%を越えた症例が「奏効」と定義されています。①「創傷面積」の計算方法、②50%以上でよいと考える理由、を記載してください。また後者については、「奏効率30%未満の治療を勧めることは困難であるので、本申請の閾値奏効割合を30%と設定した」では恣意的すぎるので、閾値に関する臨床的意義を記載してください ● 症例数設計の根拠に記載されている「閾値奏効割合を30%、（中略）、期待奏効割合を60%として、片側95%信頼区間を計算すると信頼区間の幅は18.0%となる。これは信頼区間の下限が閾値奏効割合30%を含まない精度であり」は意味が通らないので追記ください。7.2. 統計解析方法をみると検定ベースの設計のように思われます。手元のソフト（nQueryによる）では、「期待割合60%、閾値割合30%、片側有意水準5%、検出力80%の正確な二項検定により、21例が必 	

要となる。」この類の計算を行っているのではないかとと思いますが、生物統計学専門家にプロトコールの記載を確認してもらうこと。

- 「治療前および治療8週後の創傷面の評価が行われた症例」が解析対象となっていますが、場合によっては、初回治療後に、病状に関係する理由で8週後の治療を受けられないことも生じうると思います。そのような場合、当該症例を除いて評価することは、評価が良い方向にバイアスがかかるので、不適切です。治療8週後の評価が行われなかった症例については「非奏効(failure)例」として評価したほうがよいのではないかと。
- 有効性の評価項目が「奏効」しか設定されていませんが、本治療の「意義」を計るうえで、そのみでよいのか、検討ください。また、解析計画が奏効割合の検定と有害事象評価しか記載されていませんが、その他にCRFで取得するデータは何に使われるのでしょうか。
- 登録手順についての記載が見られません。登録センターと相談の上、記載ください。
- 効果安全性評価委員会が1名を除いて学内関係者なので、適切に構成すること。
- 「本先進医療を行うために必要なモニター、データマネージャー、統計解析の資金は、株式会社ジェイ・エム・エスから提供される。株式会社ジェイ・エム・エスは本研究で使用する未承認医療機器の製造販売業者である」とあるが、これは当該製造販売業者から直接支払われるように読めます。「研究者主導」の介入試験ですので、このような資金提供を受ける場合であっても、企業と大学の間で適切に契約を結び、企業が大学に資金提供をしたうえで、大学がアウトソーシングする、という形態をとられるのだと思いますので、資金の授受が実態に即したようになるように記載してください。
- p. 18「臨床研究に関する倫理指針」ではなく、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に修正ください
- p. 18インフォームドコンセントの項は、何に関して説明をするかを具体的に記載してください
- 利益相反に関する記載がみられません。今回は、特に、資金提供を受けたうえでの研究者主導試験になるようですので、COI管理は一層のこと重要です。
- 「カルテ番号と試験IDの対応表を診療録にのみ記載する」とありますが、このような管理は通常行いません。適切に一元管理されるべきです
- 事務担当者（先進医療届内）が試験統括責任者（実施計画書内）となっており、研究全体の実施責任者（先進医療届内）とは別の方になっています。事情があるのでしょうか？ 試験統括責任者（実施計画書内）が医事に係るような事務の担当までされるのでしょうか。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

先進医療Bとして実施する意義はあります。上記の指摘に対応ください。

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	23例		予定試験期間	承認後2年間
<p>実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p> <p>2011年9月30日付で第2項先進医療として既に承認された技術の多血小板血漿調製方法の変更である点と考えると、特段の問題はない。しかしながら、臨床試験実施方法（モニタリングおよび監査など）や同意説明文書が精緻化してきている現状を鑑み、有効性を明確に証明する目的および、人を対象とする医学系研究の倫理指針の介入研究に相当するデータセンター、モニタリングおよび（義務でないとしても）監査の体制を明確にし、同意説明文書の修正をされたい。</p>				
<p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）</p>				

先進医療審査の指摘事項に対する回答

先進医療技術名：多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療

2015年5月25日

所属：聖マリアンナ医科大学

氏名：井上 肇

1. 全体の構成上の問題として、項目を「・」と「➤」で整理しているが、関連性の無いものが含まれていたり、繋がりが不明であるなど、大変分かりにくく不明瞭なので、項目毎に番号とタイトルを付し、関連事項を1箇所に纏めた構成に整理し直して下さい。

【回答】

同意説明文におけるご指摘いただきました部分は、全面的に見直し、書き改めさせていただきました。また、先進医療実施届出書案30頁「先進医療に関する同意文書について」の内容が遺漏なく記載されるように書き改めさせていただきました。

2. 「先進医療実施届出書案」30頁の「先進医療に関する同意文書について」の項目中、④、⑦、⑧、⑨、⑬、⑭に関する記載が無いか、極めて不十分です。各項目を再確認し、次項以降に指摘する点も含めて、補充・訂正して下さい。

【回答】

先のご指摘事項1番にも記しましたが、同意説明文書を見直し、全面的に書き改めさせていただきました。ただ、文面の作成上「先進医療に関する同意文書について」の順番とは多少ズレがありますことをご了承いただければ幸いです。

3. 予測される有害事象として、血管の損傷、血腫、創傷治癒遅延、感染、神経損傷等の可能性のあるものを記載して下さい。

【回答】

ご指摘に従いまして、同意説明文書9頁『5. 期待される効果（結果）』の項目欄に、以下のような文書を加筆いたしました。

加筆文書

この治療法は、従来の保険治療では治らなかった皮膚潰瘍患者さんに対し、PRP治療という再生医療技術を応用することで、創傷治癒の促進が認められ、創が早期に修復することが期待されます。患者さんご自身の血液から薬となる血小板を濃縮（PRPを作成）するために採血という操作があり、このため針を刺される痛みが伴いますが、これも血液検査の時に刺される痛みと全く同じです。このPRPは、血液から作っていますので、血液製剤と

も言えますが、他人の血液を輸血するのと異なりご自身の血液ですので肝炎とか AIDS などを引き起こすウイルスの感染の心配は全くありません。ただし、まだ研究段階の治療であるために、治療後6ヶ月間は概ね月に一度程度の来院により、傷の状態を確認する必要があります。ただし、採血の際に血管を傷つけて、青あざのような内出血を伴う可能性があります。また採血時の不手際で神経損傷などの危険が考えられますが、その確率は通常の血液検査時の採血のリスクと同程度です。

4. 被験者の適格基準・除外基準のうち、患者さんに伝えるべき項目を記載して下さい。

【回答】

ご指摘に従いまして、同意説明文書7頁『8. 参加できる条件はあるのでしょうか?』の項目欄に、以下のような文書を加筆し、伝えるべき項目を記載しました。

加筆文書

血液中の血小板という細胞を取り出す必要があるため、血液検査で血小板がとても少なかったり、貧血がひどかったり、採血すると、針を刺した部分から出血したりする可能性がある患者さんには適応出来ません。また、この治療法は「バイ菌」を殺すような消毒薬のような働きは無いので、治療する目的の潰瘍部位が感染していたりすると参加して頂くことができません。

5. 同意文書6頁の「・この試験の方法」に、「効果が認められなかった場合はこの PRP 治療は中止を含めて検討致します。」とありますが、「効果が認められなかった場合」を治療中止基準とした資料は提出されたものの中にありません。この意味を明らかにして下さい。

【回答】

ご指摘に従いまして、同意説明文書9頁『4. 実施方法と治療期間』の項目欄に、以下のような文書を加筆し、意味を明確にいたしました。

加筆文書

また、医師が治療の継続をするべきではないと判断した場合は、中止いたします。

6. 健康被害が生じた場合は補償保険から治療に関する補償金を支払う旨記載されていますが、総ての場合を補償の対象としているのか、治療に関する費用のみが補償対象なのか、誤解を生まないように記載を再検討下さい。

【回答】

ご指摘に従いまして、同意説明文書 11 頁『7. 健康被害について』の項目欄に、以下のような文書を加筆いたしました。

加筆文書

本臨床試験については、あなたに生じた、本臨床試験と因果関係があります健康被害の補償に備えて、研究責任医師等本研究に携わるすべての者を被保険者として臨床研究保険に加入しています。この保険は、臨床研究に起因して研究期間中または終了後 1 年以内にあなたに健康被害（死亡または独立行政法人医薬品医療機器総合機構法施行令別表の区分による後遺障害 1 級または 2 級）が生じ、研究責任医師等が負担する補償責任、または本臨床試験に起因して、あなたに身体障害が生じた場合に、研究責任医師等が法律上の賠償責任を負担することによって被る損害に対し保険金を支払うものです。

7. 被験者の費用負担額について、1クールの場合は 42,500 円、2クールの場合は 85,000 円とされていますが、「先進医療実施届出書案」の 15 頁「11. 患者負担について」では、「先進医療に係る費用のうち、自己負担金は 222,101 円である。」との記載もあります。自己負担金とは何を意味するのか、患者さん負担という意味ではないのか、明確となるよう記載を再検討下さい。

【回答】

ご指摘に従いまして、同意説明文書 11 頁『8. 患者さんの費用負担について』の項目欄に、以下のような文書を加筆し、誤解を招かぬように保険外皮用負担と保険診療負担分を分かりやすくいたしました。

加筆文書

本治療は本来であれば保険適用されていないために、全額自費診療となり高額な治療費用が必要となります。しかし、先進医療として承認された結果、保険診療との併用が認められ、通常保険診療費に加えて別途 PRP を調整するための器具ならびに人件費等の約 42,500 円（2クール 8 回の場合、約 85,000 円）の負担に限定されます。また、治療が効果的で予定の治療回数の前に治癒して治療の必要がなくなっても、あるいはなんらかの理由でこの治療を継続できなくなった際にも、PRP の調整に必要であった費用は返金することはできません。

8. 利益相反に係る記述について、(株)ジェイ・エム・エスが本研究で使用する医療機器の製造販売業者であることを付記して下さい。

【回答】

ご指摘に従いまして、同意説明文書 12 頁『10. 当該臨床試験の利害関連』の項目欄に、以下のような文書を加筆しました。これに伴い、先進医療実施届出書案 15 頁「12. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり」の項目欄を加筆修正致しました。

加筆文書（同意説明文書）

本臨床試験は医療機器の開発・製造・販売業者である(株)ジェイ・エム・エスが作成した PRP 分離装置を用いております。

加筆文書（先進医療実施届出書案）

株式会社ジェイ・エム・エスは本研究で使用する未承認医療機器の製造販売業者である。

9. 患者相談窓口として、臨床試験の担当者でなく病院全体の苦情受付等相談窓口も付記して下さい。

【回答】

ご指摘に従いまして、同意説明文書 12 頁『11. 苦情等の相談窓口』の項目欄に、以下のような対応窓口を付記いたしました。

追加文書

本臨床試験へのご意見、ご質問、苦情などは遠慮なく以下の窓口にご相談ください。

聖マリアンナ医科大学病院（代表電話 044-977-8111）

医療安全管理課 内線 6452（午前 8 時 30 分～午後 5 時 30 分）

10. 先進医療 A 暫定として実施した臨床試験の実績が出ているはずなので、その内容も説明文書に取り入れたほうがいいのではないのでしょうか。

【回答】

ご指摘に従いまして、同意説明文書 2 頁『はじめに』の項目欄に、以下のような文書を加筆しました。

加筆文書

この試験については、聖マリアンナ医科大学は平成 23 年 9 月に厚生労働省先進医療会議の審査ならびに厚生労働大臣の承認を受けて、当時の第二項先進医療技術（現：先進医療技術 A）として既に実施されその有効性が報告されております。この度のこの先進医療技術は、現在暫定承認されている先進医療 A を踏襲しておりますが、平成 24 年 1 1 月より改正された先進医療技術制度に基づき臨床試験計画の見直しを受けて実施されるものです。もちろん当該技術も生命倫理委員会（以下：臨床試験部会）の審議にもとづく学長ならびに院長の承認、加えて厚生労働省先進医療技術審査部会及び先進医療会議の審査を経て厚生労働大臣の許可を得ています。

以上

何卒再度のご査閲のほどお願い申し上げます。

(別紙 2)

先進医療審査の指摘事項に対する回答

先進医療技術名：多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療

2015年10月26日

所属：聖マリアンナ医科大学

氏名：井上 肇

【事前評価結果及び部会での指摘事項】

事前評価における照会事項への回答、及び先進医療技術審査部会における指摘に基づき、下記の修正を全て加えられたい。また同意説明文章・試験計画書共に高度医療や先進医療 A などの従前制度に準じた記述が散見されるため、全面的に現状制度に合わせた記載に改変されたい。

- 1) 同意説明文書には番号とタイトルは付されたが、依然形式的対応に止まっていて、必要な項目が落ちていたり、関連事項が一つの項目下にまとめられていないなど、文書として整理出来ていない。ついては以下イ)～チ)への対応を含め、再度一から分かり易くまとまり良いものに再構成し作成されたい。
- イ) 臨床試験の実施方法の記載が、6頁7項と9頁4項に分かれていて、実施方法のタイトル名がある後者のみでは理解しにくい。
- ロ) 9頁5項の「期待される効果(結果)」の中に、不利益に該当する事項も含まれていて、しかも指摘事項3. で示した不利益事項が網羅されていない。
- ハ) 「先進医療実施届出書案」30頁の「先進医療に関する同意文章について」の項目中、⑧についての記載が無い。
- ニ) 10頁6項の情報開示の項目下に、これとは無関係の特許に関する記載が含まれている。
- ホ) 11頁8項の費用負担に関する記載は、前段が患者さんに有利なこと、後段が患者さんに不利なことを内容としているので、「また」で繋ぐと違和感があり、説明の仕方を変える必要がある。
- ヘ) 「患者相談窓口として、臨床試験の担当者でなく病院全体の苦情受付等相談窓口も付記して下さい」との指摘について、相談窓口を別項に分けて記載する必要は無く、11頁9項の「試験参加機関」の項目下に記載している相談窓口とともに、相談窓口の項目を設けて纏める方が分かり易い。
- ト) 「先進医療 A 暫定として実施した臨床試験の実績が出ているはずなその内容も説明文書に取り入れたほうがいいのではないか」との指摘について、2頁「はじめに」に追記したような取り入れ方をしても、患者さんの理解を深める意味は無い。取り入れるのであれば、6頁7項中に、試験の内容の異同を説明した上、実績数値を具体的に記載するのが適切である。
- チ) 患者相談の対応は整備されているが、PHSの番号を利用した連絡方法について

ても付記されたい。

2) 申請書や実施計画書の内に、「1 カ月以上治療を行っても創が治癒しないもしくは拡大傾向を示す症例」という表記があるので、「4 週以上治療を行っても・・・」に変更されたい。

3) 本申請技術における対象集団が、外科手術が不適応/拒否の症例で、放置して漫然と保存治療を継続すれば足首切断ないし全身状態の悪化や死亡につながる重症例を対象としており、現段階でそれらのサロゲートエンドポイントとして「奏効（潰瘍部位の縮小）」を達成した割合を主要評価項目としており、結果どのくらいの「奏効」が得られれば足首以上の切断や死亡の減少に対しインパクトを与えられるかが重要と考えられる事を鑑み、以下を各々記載されたい。

- イ) 「奏功」を「8 週後の面積縮小率が 50%を越えた症例」と定義して良いと考える根拠。
- ロ) 「奏効率 30%未満の治療を勧めることは困難であるので、本申請の閾値奏効割合を 30%と設定した」では恣意的であるためその閾値に関する臨床的根拠。

4) 「難治性皮膚潰瘍」の「難治性」の定義が曖昧であり、医師の判断によって大きく適応が変化し得る余地を残している。この「難治性」の定義、及び原因疾病・症候の各々に応じてどのようなものを対象とするかを客観的に明示して、適応基準を再定義されたい。

5) 上記で明確に再定義された適応症例を基に、ヒストリカルコントロールの定義及び必要症例数の再計算を、生物統計家との相談のもと行われたい。

6) 症例数設計の根拠に記載されている「閾値奏効割合を 30%、(中略)、期待奏効割合を 60%として、片側 95%信頼区間を計算すると信頼区間の幅は 18.0%となる。これは信頼区間の下限が閾値奏効割合 30%を含まない精度であり」は意味が通らない。試験計画書の統計解析方法の記載をみると検定ベースの設計のように思われ、「期待割合 60%、閾値割合 30%、片側有意水準 5%、検出力 80%の正確な二項検定により、21 例が必要となる。」この類いの計算を行っているのではないかと思われるが、生物統計学専門家に（どの生物統計学専門家に確認したのかを明示して）プロトコールの記載を確認されたい。

7) 「治療前および治療 8 週後の創傷面の評価が行われた症例」が解析対象となっているが、場合によっては、初回治療後に、病状に関係する理由で 8 週後の治療を受けられないことも考えられ、そのような場合、当該症例を除いて評

価することは、評価が良い方向にバイアスがかかり不適切である。よって治療 8 週後の評価が行われなかった症例については「非奏効 (failure) 例」「脱落例」とするなど、評価方法を再検討されたい。

8) 解析計画が奏効割合の検定と有害事象評価しか記載されていないが、その他に CRF で取得するデータは何に使用されるのか明らかにされたい。

9) 登録センターと相談の上、症例登録手順につき適切に記載されたい。

10) 効果安全性評価委員会が 1 名を除いて学内関係者なので、適切に（学外者 3 名以上が望ましい）構成されたい。

11) 「本先進医療を行うために必要なモニター、データマネージャー、統計解析の資金は、株式会社ジェイ・エム・エスから提供される。株式会社ジェイ・エム・エスは本研究で使用する未承認医療機器の製造販売業者である」とあるが、これは当該製造販売業者から直接支払われるように読める。「研究者主導」の介入試験であり、このような資金提供を受ける場合でも、企業と大学の間で適切に契約を結び、企業が大学に資金提供をしたうえで大学がアウトソーシングする形態をとるなど、資金の授受関係を実態に即して明示的に記載されたい。また利益相反に関する記載がなく、今回は特に資金提供を受けたうえでの研究者主導試験になることが想定されるため、COI 管理を正確に記載されたい。

12) p. 18 「臨床研究に関する倫理指針」ではなく、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に修正されたい。

13) p. 18 インフォームドコンセントの項は、何に関して説明をするかを具体的に記載されたい。

14) 「カルテ番号と試験 ID の対応表を診療録にのみ記載する」とあるが、このような管理は不適切であり、適切に一元管理される方法に変更されたい。

15) 事務担当者（先進医療届内）が試験統括責任者（実施計画書内）となっており、研究全体の実施責任者（先進医療届内）とは別の方になっているが、試験統括責任者（実施計画書内）が医事に係るような事務の担当までするのか。

この度は、当該申請先進医療技術につきまして、貴重なご指導を賜り誠にありがとうございました。別紙におきまして、各ご指摘項目ごとにご回答申し上げます。何卒再

度の御査閲のほどお願い申し上げます。

【回答】

1) 同意説明文書には―――再構成し作成されたい。について
ご指摘に従い、同意説明文書を修正いたしました。

2) 申請書や実施計画書の―――に変更されたい。について
ご指摘に従い、申請書、実施計画書の文書を修正いたしました。なお、4週をより具体的に28日といたしました。

3) 本申請技術における―――以下を各々記載されたい。について

イ) 「奏功」を「8週後の面積縮小率が50%を越えた症例」と定義して良いと考える根拠。

評価を8週間後とすることの妥当性

本治療での適切な投与期間について、先立つ先進医療AでPRP投与開始から8週後に患者の治癒が確認されています。一般的に創傷の治癒期間がおおよそ1ヶ月とされること、本治療の対象患者がそもそも難治性であることから、本治療の評価時期は4週間以降が適切と考えます。

過去に実施された褥瘡・皮膚潰瘍治療剤の治験における投与期間は、白糖・ポビドンヨード剤では褥瘡患者で8週間、皮膚潰瘍患者で4週間であり、トラフェルミンにおいては褥瘡ないし皮膚潰瘍に対し4週間でした。またプロスタグランジンE₁製剤の褥瘡・皮膚潰瘍治療剤（プロスタンティン軟膏0.003%）では褥瘡ないし皮膚潰瘍に対し6週間の投与でした。以上より、褥瘡・皮膚潰瘍治療剤の治験においては4～8週後に評価判定が行われています。

先進医療Aで効果を確認した時点（投与開始8週間後）は、過去の褥瘡・皮膚潰瘍治療剤の治験と比べても妥当な期間と判断します。さらに本試験では、他に治療法がないことから時間をかけて効果を見極めることも重要と考えます。

50%を評価指標とすることの妥当性

本試験の対象となる患者の場合、患者自身の基礎疾患も含めて組織治癒力や免疫力が極端に低下していることが多く、潰瘍部を放置すると、壊死組織が容易に感染、その感染を原因として創傷面積がさらに拡大します。漫然とした保存治療の継続は結果的に深部感染を伴い、殆どの場合足首以上の切断に及びます。また、患者が外科処置に該当しない場合や外科処置を拒否する場合には、結果として創傷部の感染が全身に影響を及ぼし、敗血症を誘発して生命に関わる重篤な状態に陥ることがあります。そのため、まずは創傷面積を縮小させることが難治性皮膚潰瘍治療の第一目標となります。

評価指標は、褥瘡・皮膚潰瘍治療の既承認製剤の情報を参照して設定し

ました。褥瘡・皮膚潰瘍治療剤である白糖・ポビドンヨード剤の皮膚潰瘍における臨床成績報告には、「本剤の皮膚潰瘍に対する有効率は 79.3% (142/179) であり、潰瘍面積の 50%以上の縮小が 73.0%の症例に認められた」と、有効率及び 50%以上潰瘍面積が縮小した患者の割合が併記して記載されています (ユーパスタ^{ユー}軟膏 添付文書)。また、同じく褥瘡・皮膚潰瘍治療剤であるトラフェルミン (遺伝子組換え) の臨床成績報告では、比較試験の総合評価に潰瘍の縮小率が取り上げられ、「①潰瘍面積の縮小率 全症例における 50%以上縮小の割合は、K 群 76.9%、S 群 67.7%であり、K 群と S 群の同等性が確認された」と記載されています (フィブラスト^{スプレ}-250, フィブラスト^{スプレ}-500 インタビューフォーム)。このように、褥瘡・皮膚潰瘍治療剤の臨床評価では効果の一指標として潰瘍面積の縮小率が用いられ、50%が仕切り値として使われています。したがって本試験で皮膚潰瘍治療を「面積縮小率が 50%を越えること」を指標に評価することは妥当と考えます。

ロ) 「奏効率 30%未満の治療を勧めることは困難であるので、本申請の閾値奏効割合を 30%と設定した」では恣意的であるためその閾値に関する臨床的根拠。

ご指摘ありがとうございます。閾値奏効割合と有効率の解釈を混同して認識していたため、間違った設定をしておりました。本治療は既存の保存的療法が無効であった患者を対象としており、疾患の特性上、通常治療では面積縮小の見込めない患者のため、無治療の奏効割合は 0%になります。申し訳ございません。大変失礼いたしました。

4) 「難治性皮膚潰瘍」の———適応基準を再定義されたい。について

難治性皮膚潰瘍の定義を、『褥瘡局所治療ガイドライン』、『糖尿病性皮膚潰瘍治療ガイドライン』ならびに『動脈不全性皮膚潰瘍ガイドライン』に従って 4 週間以上治療を行っても、創傷面積が保存療法開始前に比べ拡大するか、創の縮小を認めるも上皮化に至らない潰瘍を難治性皮膚潰瘍としました。本試験の適格基準としては、潰瘍面に対し 4 週間以上の常法的保存療法 (FGF-2 治療、VAC 療法) を行い、潰瘍面積が保存療法開始前に比べ拡大するか、創の縮小を認めるも上皮化に至らない難治性皮膚潰瘍を有する患者といたしました。

5) 上記で明確に———相談のもと行われたい。について

PRP 治療の期待奏効割合を 30%として再計算しました。期待奏効割合を 30%とした理由は、過去に実施された治験の成績を参考にしました。ブクラデシン

ナトリウム（褥瘡・皮膚潰瘍治療剤/アクトシン軟膏 3%）の臨床試験では、褥瘡及び難治性皮膚潰瘍の患者を対象に「基剤との比較」を行い、有効率はブクラデシンナトリウム軟膏で 71.8%，基剤群で 39.7%でした（差は 32.1%）。また、プロスタグランジン E₁ 製剤（褥瘡・皮膚潰瘍治療剤/プロスタンティン軟膏 0.003%）では、後期第Ⅱ相試験の無作為化並行用量反応試験において「基剤軟膏と被験薬との比較」を行っています。この場合、8 週後の有効率は基材軟膏が 52.5%，被験薬で 82.5%でした（差は 30.0%）。これらの結果から、治療効果がベースレベルから 30%以上増であれば、褥瘡・皮膚潰瘍治療では有意義なものと思われたいと考えました。

そこで、正確な二項検定で、期待する奏効割合を 30%、無治療の奏効割合を約 5%、有意水準片側 5%、症例数 18 例とすると、検出力 83%になります。最終的には脱落例を見込んで予定登録数を 23 例としました。

6) 症例数設計の根拠———確認されたい。について

ご指摘ありがとうございます。上述の 5) で再計算いたしました。

本回答作成時より、統計解析責任者を聖マリアンナ医科大学 医学統計学 講師 上野 隆彦から株式会社 CLINICAL STUDY SUPPORT 古賀 正に変更し、症例数の再設定を行いました。

7) 「治療前———評価方法を再検討されたい。について

有効性解析対象集団を、「PRP により治療を行ったすべての患者とする。ただし、脱落例において脱落理由が明らかに治療と無関係の場合は除外する。」に変更しました。脱落理由は、症例報告書に記入欄を作成し、データを収集します。

8) 解析計画が———か明らかにされたい。について

被験者の安全性の確保のためです。今回申請している多血小板血漿療法は、患者の適格基準から見てもかなり重症な患者を対象としております。合併症を有する難治性皮膚潰瘍患者の場合、全身状態の定期的な把握は重要です。特に、中止の判断、継続の判断においても、これらの血球算定、生化学所見は必須となるために、項目に整理して加筆いたしました。

9) 登録センター———き適切に記載されたい。について

ご指摘に従い、症例登録手順を下記の通り規定いたしました。

試験分担医師は、対象患者が適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれに

も該当しないことを確認し、モニターに登録判定の CRF をメール (info@mpoinc.co.jp) または FAX (044-979-1632) で送付する。モニターは、被験者としての適格性を確認し、症例登録の結果を試験分担医師に連絡する。

10) 効果安全性評価委員会が―――構成されたい。について

ご指摘に従い、外部評価委員を2名追加し、以下のような構成といたしました。ご確認いただければと存じます。

効果安全性評価委員会は以下の様な8名で組織する。

臨床系有識者：(2名)

聖マリアンナ医科大学・高度先進医療専門委員会委員長 教授 長谷川泰弘

聖マリアンナ医科大学・横浜市西部病院・皮膚科 部長 村上富美子

薬理学・分子生物学関係有識者：(2名)

聖マリアンナ医科大学・薬理学 (遺伝子多型・機能解析学) 教授 熊井俊夫

聖マリアンナ医科大学・難病治療研究センター・薬効機能解析グループ

准教授 武永美津子

統計学有識者：(1名)

聖マリアンナ医科大学・医学統計学 客員教授 立浪 忍

学外有識者：(3名)

臨床系有識者：

順天堂大学・医学部・形成外科 教授 水野博司

薬理学関係有識者：

日本大学・薬学部・薬理学 教授 伊藤芳久

国際医療福祉大学・薬学部・薬理学 学部長 武田弘志

11) 「本先進医療を―――COI 管理を正確に記載されたい。について

本研究は聖マリアンナ医科大学が研究主導者として実施し、株式会社ジェイ・エム・エスは本研究で使用する未承認医療機器の製造販売業者である。聖マリアンナ医科大学と株式会社ジェイ・エム・エスは共同研究契約に基づき、本研究にかかるモニター、データマネージャー、統計解析に掛かる費用は、株式会社ジェイ・エム・エスが負担する。聖マリアンナ医科大学は株式会社ジェイ・エム・エスから提供された資金を用いて MPO 株式会社の本試験のモニター、株式会社クリニカルスタディサポートにデータマネージャー、統計解析に掛かる業務を委託する。

当該臨床研究に関わる聖マリアンナ医科大学の研究者、及びその家族 (一親

等の親族)に、下記の利益相反に該当するものはないことを確認している。

- (1) 臨床研究の資金提供企業の株式保有や役員への就任
- (2) 研究課題の医薬品、医療機器、治療法、検査法などに関する特許権ならびに特許料の取得
- (3) 当該研究に関係のない学会参加に対する資金提供企業からの旅費・宿泊費の支払い
- (4) 当該研究に要する実費を大幅に超える金銭の取得
- (5) 当該研究にかかる時間や労力に対する正当な報酬以外の金銭や贈り物の取得

12)p. 18「臨—————に修正されたい。について

ご指摘のとおり、修正いたしました。

13)p. 18 インフォーム—————記載されたい。について

被験者（または法的に認められた被験者代諾者）には、同意説明文書のレビュー、以下の内容の詳しい説明、質問を行う十分な機会が与えられるようインフォームドコンセント及び患者情報シートが提供される。いかなる研究内容が開始される前に、署名されたインフォームドコンセントを取得する。もし被験者が本研究参加に同意した場合、被験者（代諾者）は患者同意書に署名しなければならない。立会人及び試験責任医師又は協力医師も患者同意書に署名しなければならない。患者（代諾者）に患者同意書の写しを提供する。前述の「3. 患者選択基準」に基づき、組入れ基準を満たす全ての被験者を本研究へ組み入れるものと検討するが、本研究の除外基準に1つでも該当する被験者は、本研究より除外する。

患者同意書は本学 IRB による承認を受けたものを使用する。

本研究への参加継続の意思決定に影響する可能性のある新たな情報が得られた場合には、被験者に通知される。インフォームドコンセントの記録は、署名済の患者同意書に記録する。

説明する内容

- (1) 当該試験への参加が任意である旨。
- (2) 当該試験への参加に同意しないことをもって不利益な対応を受けないこと。
- (3) 被験者はいつでも不利益を受けることなく撤回することができること。
- (4) 被験者として選定された理由。
- (5) 先進医療の意義、目的、方法及び期間。
- (6) 実施者の氏名及び職名。

- (7) 予測される当該試験の結果、当該試験に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態、当該試験終了後の対応。
- (8) 被験者及び代諾者等の希望により、他の被験者への個人情報保護や当該試験の独創性の確保に支障がない範囲で、当該試験の計画及び当該試験の方法についての資料を入手又は閲覧することができること。
- (9) 個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であること等について倫理審査委員会で審査した上で、当該臨床研究の結果を他の機関へ提供する可能性があること。
- (10) 当該試験結果により特許等が生みだされる可能性があること及び特許権等が生み出された場合の帰属先。
- (11) 被験者を特定できないようにした上で、当該試験の成果が公表される可能性があること。
- (12) 当該試験に係る資金源、起り得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり。
- (13) 当該試験に伴う補償の有無と、補償内容。
- (14) 問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先等に関する情報。
- (15) 当該試験の重要性及び被験者の当該試験への参加が当該試験を実施するにあたり必要不可欠な理由。
- (16) 他の治療方法に関する事項。
- (17) 診療記録の調査及びプライバシーの保護について
- (18) 健康被害が発生する可能性及びその場合に必要な治療が行われること。
- (19) 倫理審査委員会の種類、各倫理審査委員会において調査審議を行う事項
その他当該先進医療に係る倫理審査委員会に関する事項。
- (20) 費用負担について

14) 「カルテ番号と————に変更されたい。について

ご指摘に従い、下記のように一元管理する方法に変更いたしました。試験責任（分担）医師は、被験者識別コード、被験者名、カルテ番号、同意取得年月日等を記載した被験者スクリーニング名簿を作成する。試験開始にあたって同意が得られた時点より記載し、同意が得られた被験者については、同意説明文書の提供の有無についても記載する。すべてを被験者識別コードによりリスト化し、被験者名、カルテ番号が特定できないようマスキングした被験者スクリーニング名簿の写しを試験統括責任者に提供する。このうち、試験に組み込まれた被験者については、試験の終了又は中止についても記載する。

15) 事務担当者————事務の担当までするのか。について

ご指摘に従い、修正いたしました。事務担当者は、管理課 主任の矢部 義久
になります。

先進技術審査部会の指摘事項に対する回答2

先進医療技術名：多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療

2015年10月27日

所属：聖マリアンナ医科大学

氏名：井上 肇

全体として纏まったものになり、読み易くなった点は評価したいと思います。

1. 説明文書2頁3.に「患者さん」と「患者」の表記が混ざっています。恐らくチェック漏れと思いますので、「患者さん」に直した方が良い箇所を訂正下さい。
2. 相談窓口について、PHSの番号に代表番号を加えられましたが、これではまだ連絡方法がはっきりしません。代表に連絡してPHSの番号を呼び出してもらいなさい、という趣旨であれば、それを付記して下さい。
3. また、原案にあった連絡先メールアドレスを削除していますが、残した方が良いと思いますのでご対応下さい。

【回答】

この度は、再査閲を頂き誠にありがとうございました。ご指摘をいただいた1～3の内容ならびにご指示について、ご教示に従い新旧対照表にも記したように同意説明文を変更いたしました。何卒再度のご確認とご査閲をお願い申し上げます。

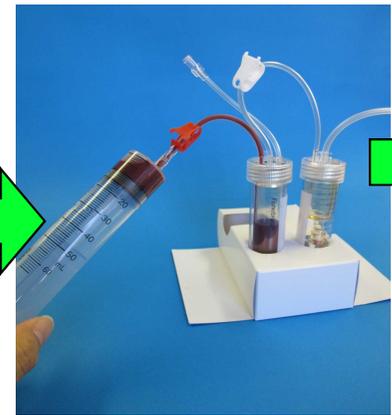
PRP治療の流れ



JMS多血小板血漿分離装置



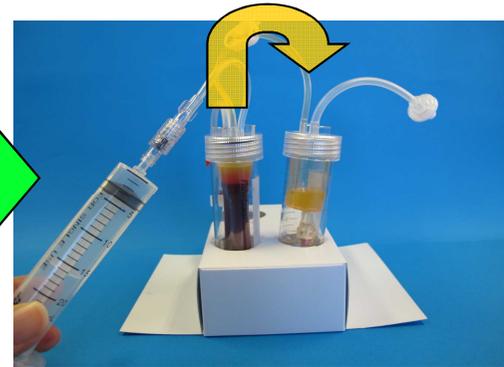
①採血



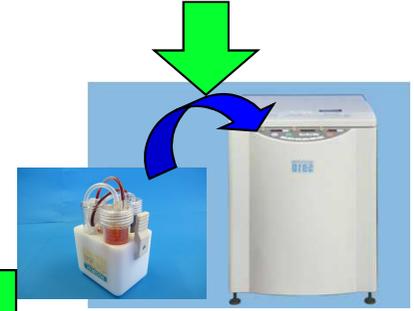
②分注



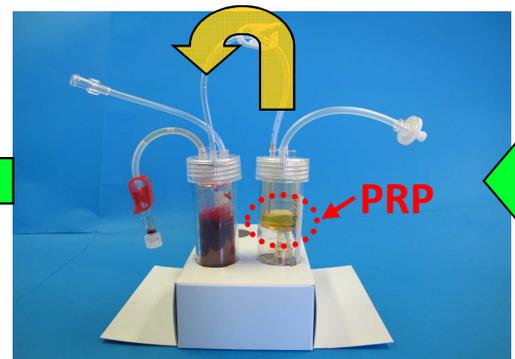
②遠心分離 (1回目)



③上清移送



④遠心分離 (2回目)



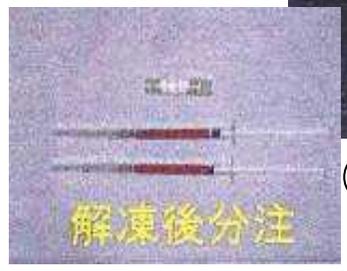
⑤血漿の排出



⑥PRP取出し



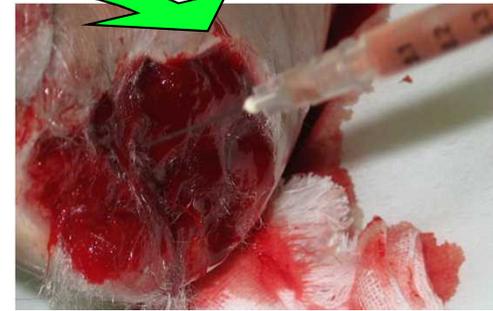
⑦保存容器封入



⑧凍結保存→解凍



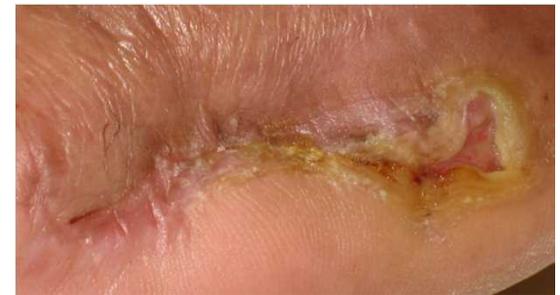
治療開始前



治療の様子



約1ヶ月後



約2ヶ月後:完全上皮化
治療終了→切断回避

薬事承認申請までのロードマップ

試験機器名：多血小板血漿調製容器（血液成分分離バッグ）

適応疾患：難治性皮膚潰瘍

第2項先進医療 （暫定：先進医療技術A）

- ・ 試験名：多血小板血漿による難治性皮膚潰瘍治療
- ・ 期間：2011年～
（試験管での多血小板血漿調製）

非臨床評価

- ・ 評価の概要：実施中の先進医療の方法と比較試験を実施。
- ・ 期間：2013年
- ・ 結果の概要：有効性、安全性において試験管調製と同等であることを確認

欧米での現状

薬事承認（無） 進行中の臨床試験（無） ガイドライン記載（無）

当該先進医療における

選択基準：常法的創部管理法で抵抗性を示す難治性の皮膚潰瘍患者で、植皮を含めた外科的治療を拒否する患者。ならびに、全身状態が悪く手術不適応例。

除外基準：患者の同意が得られない症例、本治療が原疾患治療に不利益を起すこと認められた症例

予想される有害事象：1) 血管の損傷、血腫、創傷治癒遅延及び／または感染、2) 一過性または永続性の神経損傷が疼痛としてしびれの原因になるかもしれない、3) 早期または遅延型術後感染

先進医療B

- ・ 試験名：多血小板血漿による難治性皮膚潰瘍治療
- ・ 試験デザイン：単群臨床試験
- ・ 期間：承認日より2年間
- ・ 被験者数：23名
- ・ 評価項目：遺残する創傷部の縮小度

薬事申請（※）

クラスⅡ（認証基準あり）
血液成分分離バッグ
認証申請

※先進医療Bは未承認医療機器で実施。

平行して医療機器の薬事申請を行う。

保険収載

【別添1】「多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・聖マリアンナ医科大学病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

**【別添2】「多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療」の期待される適応症、
効能及び効果（申請書類より抜粋）**

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：褥瘡又は難治性皮膚潰瘍（美容を除く）

効能・効果： 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。シングルスピンは採血後の分離分画操作がワンステップでかつ閉鎖系で行える利点がある。一方、ダブルスピンは、一部開放状態での操作を要求されるために、その清潔度の維持に施設環境が規定される必要があるが、濃度調整など、シングルスピン法には求める事の出来ない高純度血小板を得られる。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、閉鎖系にてダブルスピン法による分離分画が可能となる。すなわち、ダブルスピンの欠点であった、周囲環境に規定されることなく、どこでも調整可能であり、より安全にPRPの分離分画が可能となる。また本技術は口腔外科領域における長年のPRP利用による治療実績から、安全性も担保できる。このような経緯で我々は、(株)JMS製PRP分離容器を用いてPRPを採取し、難治性皮膚潰瘍に応用する事で、これまでの細胞治療を補完する形での新たな潰瘍治療を患者に提供しつつ、患者の治療の選択肢を広げる。

このことにより治療期間短縮とそれに伴い早期社会復帰も期待できる。

文献情報

1. 三宅ヨシカズ、楠本健司：褥瘡ポケットに対する多血小板血漿を使用した治療、日本褥瘡学会誌 11(1) :55-60:2009.
2. 三宅ヨシカズ、福田智、井口有子、大西早百合、楠本健司：PRP(platelet-rich plasma;多血小板血漿)を使用した皮膚潰瘍治療の検討、日本形成外科学会誌 29(2) :65-72:2009.

会議録、症例報告等

高橋綾、横川真紀、池田光徳、佐野栄紀、多血小板血漿療法が有効であった難治性皮膚潰瘍の2例、日本臨床皮膚科医会雑誌 26(2) :216:2009

【別添3】「多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

A. 適格基準

以下の条件をすべて満たすこと。

- 1) 潰瘍面に対し 28 日間以上の定法的保存療法（FGF-2 治療、VAC 療法）を行い、創傷面積が保存療法開始前に比べ拡大するか、創の縮小を認めるも上皮化に至らない難治性皮膚潰瘍を有する患者
- 2) 切断・植皮術等の外科処置を患者自身が拒否する症例もしくは麻酔科医が手術不応と判断する程度の全身状態不良患者
- 3) PRP の調整のための採血が可能な患者
- 4) 20 歳以上の成人であること
- 5) PRP 調整のための採血を行うまでに被験者本人（または代諾者）から書面による同意が得られている患者

B. 除外基準

以下のいずれかの項目に該当する場合。

- 1) 創傷面の感染を制御出来ない患者（創部の色、膿汁の色、臭いで感染が疑われる場合に、菌培養を行い感染の有無を判定）
- 2) 創傷面（潰瘍部）に悪性腫瘍を合併している患者
- 3) 著しい貧血症例（男女とも Hb 7g/dL 未満）
- 4) 白血病
- 5) 再生不良性貧血
- 6) 血小板減少症
- 7) 血液凝固異常と診断された患者
- 8) 医師の指示に従うことができない患者
- 9) 当該治療に同意が得られない患者

【別添4】「多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

○有効性の評価（適用前に比較して）

- ・ PRP 治療開始前（組入判定時）から治療終了時、又は 8 週後の面積縮小率（Primary Endpoint）

○安全性の評価

(1) 有害事象の分類

以下の 6 項目についての有害事象発現状況で「高度」、「中等度」、「軽度」、「なし」の 4 段階で評価する。

〈有害事象の規定〉

- 1) 採血時血管の損傷、血腫、感染
- 2) 採血時の神経損傷による一過性または永続性の疼痛またはしびれ
- 3) 創傷の感染による治癒遅延
- 4) 早期または遅延型治療後感染
- 5) 不具合
- 6) その他の有害事象

〈評価基準〉

- 高度 : 日常生活を送れなくなったもの
 中等度 : 日常生活に支障をきたすもの（処置により検査・観察が実施可能な程度）
 軽度 : 日常生活に支障をきたさない程度のもの（無処置で容易に耐えられる）
 なし : 有害事象なし

(2) 発生頻度及び発生割合

以下の 3 項目の発生頻度及び発生割合を求める。

- 1) 重篤な有害事象 (SAE : Serious Adverse Event)
- 2) 有害事象 (AE : Adverse Event)
- 3) 不具合

評価スケジュール

	組入判定	加療前	初回加療	1 週後	2 週後	3 週後	4 週後	5 週後	6 週後	7 週後	8 週後
IC		✓									
採血		✓					✓				
細菌検査		✓					✓				

面積測定	✓						✓				✓
完全上皮化				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
DESIGN 評価	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
写真撮影	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
PRP 療法			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
有害事象		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

【別添5】「多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：2年間

予定症例数：23症例

既の実績のある症例数：60症例（同一患者別部位含む）（先進医療Aとして同様に実施）

① 有効性が認められた事例

平成26年実施地方厚生局結果報告分

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1 年齢74歳 性別女	下腿難治性皮膚潰瘍	(自) 26年6月16日 (至) 26年7月31日	継続	これまでの保存的治療が無効であったため、1回（1週間に一度の4回のPRP治療を単位とする）PRP治療の施行で潰瘍部上皮化が完了し現在経過観察中である。
整理番号2 年齢50歳 性別女	足底部皮膚潰瘍	(自) 年 月 日 (至) 年 月 日	継続	これまでの保存的治療が無効であったため、2回（1週間に一度の4回のPRP治療を単位とする）PRP治療の施行で潰瘍部上皮化が完了し現在経過観察中である。
整理番号3 年齢60歳 性別女	右下腿潰瘍	(自) 年 月 日 (至) 年 月 日	継続	これまでの保存的治療が無効であったため、2回（1週間に一度の4回のPRP治療を単位とする）PRP治療の施行で潰瘍部上皮化が完了し現在経過観察中である。

他6例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1 年齢82歳 性別女	左足部難治性皮膚潰瘍	(自) 26年1月20日 (至) 26年2月20日	継続	これまでの保存的治療が無効であったため、1回（1週間に一度の4回のPRP治療を単位とする）PRP治療を施行したが、創部の縮小は認められなかったため無効と判断した。

他0例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本試験の適格基準を満たす患者は、生命予後ならびに下肢切断等というQOLの著しい低下が予想される患者であり、あまり多くの症例は存在しないと考えられる。一方で、保存的治療

に於いて抵抗性を認めた患者に対しては、もはや本治療との対比が出来る処置法が存在せず、無理な2群間試験を行う事は倫理的な問題が生じる恐れがある。すなわち、前述した様な切断への移行、下肢切断患者の5年生存率30%以下という患者の生命予後を左右する危険が伴う。そこで今回の試験は、シングルアーム試験で実施することとする。

本試験の対象は、潰瘍面に対し28日間以上の定法的保存療法（FGF-2治療、VAC療法）を行い、創傷面積が保存療法開始前に比べ拡大するか、創の縮小を認めるも上皮化に至らない難治性皮膚潰瘍を有する通常の治療では面積縮小の見込めない患者のため、無治療の奏効割合は0%である。

そこで、正確な二項検定で、期待する奏効割合を30%、無治療の奏効割合を約5%、有意水準を片側5%、登録数を18例とすると、検出力83%になる。最終的には脱落例を見込んで予定登録数を23例とする。

また、本研究の対象の患者数は多くを見込めず、実施可能性から年間10例程度の登録が予想される。この条件より、実施期間は2年間とする。

<期待する奏効割合設定の理由>

期待する奏効割合を過去に実施された治験の成績を参考にした。ブクラデシンナトリウム（褥瘡・皮膚潰瘍治療剤/アクトシン軟膏3%）の臨床試験では¹⁾、褥瘡及び難治性皮膚潰瘍の患者を対象に「基剤との比較」を行い、有効率はブクラデシンナトリウム軟膏で71.8%、基剤群で39.7%であった（差は32.1%）。また、プロスタグランジンE₁製剤（褥瘡・皮膚潰瘍治療剤/プロスタンティン軟膏0.003%）では、後期第Ⅱ相試験の無作為化並行用量反応試験において「基剤軟膏と被験薬との比較」を行っている。この場合、8週後の有効率は基材軟膏が52.5%、被験薬で82.5%であった（差は30.0%）²⁾。これらの結果から、治療効果がベースレベルから30%以上増であれば、褥瘡・皮膚潰瘍治療では有意義なものとして認められていると考え、期待する奏効割合を30%と設定した。

【別添6】「多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療」の治療計画(申請書類より抜粋)

6. 治療計画

創部管理直前に、院内において抗凝固剤(輸血用10%クエン酸Na注射液)を体積当たり10%含有する注射器で最大36mL採血する。その後PRP分離容器にこの血液を添加し、操作方法に従ってPRP(概ね4mL)を調整する。得られたPRPは、日本薬局方指定無菌バイアル4本に封入し-80℃に保管される。その一部(0.05mL)については、無菌検査に用いる。必要時解凍し外来または手術室へ払い出し、概ね5cm²あたり0.1mL~0.2mLPRPの割合で、創傷部に塗布する。その際に、得られたPRPを、市販の創傷被覆材(製品名:アルギン酸創傷被覆材)に含浸させてから、もしくは必要に応じて(陥凹した潰瘍の場合等)自己血清を用いて自己フィブリン糊を形成させ、潰瘍局所に投与しても良い。さらに、滲出液の多い状況において、創傷部への直接投与が維持できない場合は、潰瘍部ならびにその支配血管領域皮下に投与しても良い。これらの投与方法については、創部の状態と部位を勘案し均一に効率よく投与できる方法を選択する事。2次創部処置は通常の水ドロジェルシートなどの保湿性のある材料もしくは非固着性シートを用いたセミドライ創部被覆を行う。



図1



図2



図3

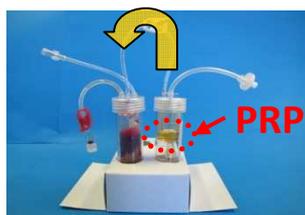


図4

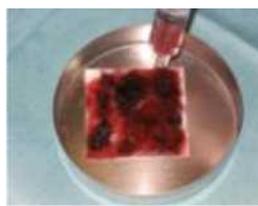


図5



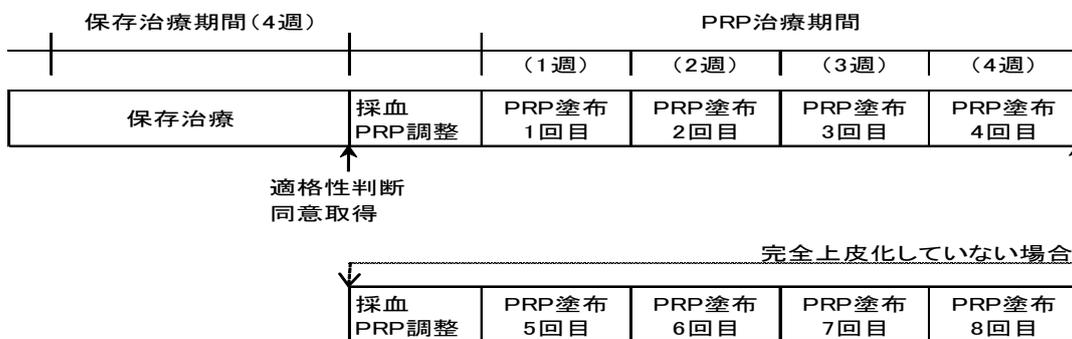
図6

上記手順で調整されたPRPについて、具体的には以下の手順を経て治療に供される。

- 1) PRP治療の候補となる患者として初診時に遡って28日間、従前の常法的保存治療(特にFGF-2治療、VAC療法またはその両者の治療)の経過から、潰瘍面の縮小ならびに改善を認めない症例に対して、創傷部の感染が無い事を確認する。
- 2) これによって「3.患者選択基準」を満たす患者を本試験の対象として、書面による同意取得を行い、同意取得された症例を組み入れる。
- 3) PRP適用予定の潰瘍創傷部位に滅菌透明ビニールシートを被覆し、創傷部辺縁をトレースする事で創部面積を測定するとともに、DESIGN評価、創傷部にスケールを移し込む形で写真撮影を行う。

- 4) 組入れ患者に対して、採血を行い、PRP の調整を行う。
- 5) 調整された PRP をバイアルに 1 キットあたり 2 分割して分注し、冷凍保存する。一部を用いて、細菌検査を実施する。
- 6) 潰瘍部位に 1 回目の PRP 治療を行う。
- 7) PRP 治療開始後、7～10 日おきに写真撮影を行う。
- 8) 4 回の治療を 1 クールとし、1 クール終了後、面積測定、写真撮影を行う。
- 9) 完全上皮化にまでは至っていない場合、2 クール目の治療を行う（手技 4～7）。
- 10) 2 クール終了後、本治療を終了する。(Primary endpoint)
- 11) 創閉鎖後も最低 6 カ月の観察期間を設定し、必要に応じて後療法（軟膏療法、局所の圧迫など）を継続する。

本試験のフローチャート



【別添7】「多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）
 先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療 適応症：褥瘡を含む難治性皮膚潰瘍（美容を除く）	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （形成外科または血管外科または皮膚科）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> （日本形成外科学会・日本皮膚科学会・心臓血管外科専門医認定機構の何れかの専門医）
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> （4）年以上・不要
当該技術の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> （1）年以上・不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（1）例以上 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ <input type="checkbox"/> 〕
その他（上記以外の要件）	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （形成外科・血管外科・皮膚科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：標記診療科いずれかの常勤医が少なくとも2名以上
他診療科の医師数 注2)	要・ <input type="checkbox"/> 具体的内容：
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	<input checked="" type="checkbox"/> （薬剤師または臨床工学技士1名以上）・不要 ※多血小板血漿を分離できる人材を確保すること。
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> （90 床以上）・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> （10対1看護以上）・不要
当直体制	要（ ）・ <input type="checkbox"/>
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
院内検査（24時間実施体制）	要・ <input type="checkbox"/>
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ <input type="checkbox"/> 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：当該療養を初めて実施する時は、必ず事前に開催。 ・一ヶ月に1回開催 ・要時臨時開催
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input checked="" type="checkbox"/> （1 症例以上）・不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要等）	
III. その他の要件	

頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ <input type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件）	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。

例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。