

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示36）

評価委員 主担当： 伊藤  
副担当： 山中 技術専門委員： 五十嵐

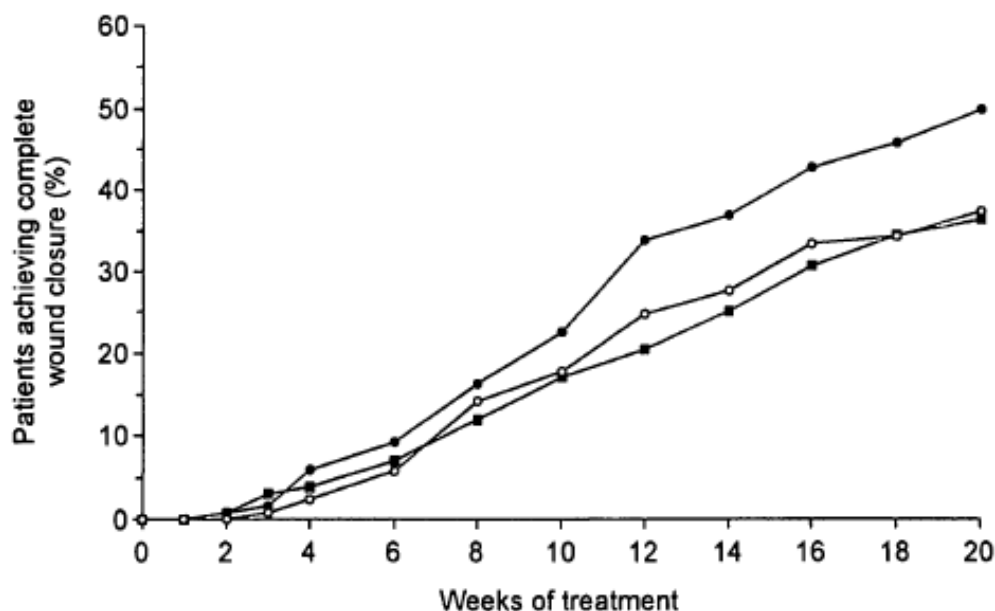
先進医療 の名称	多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療
申請医療 機関の名称	聖マリアンナ医科大学病院
医療技術 の概要	<p>○目的：多血小板血漿（Platelet-rich plasma: PRP）による難治性皮膚潰瘍治療の有効性及び安全性について、単群試験により評価する。</p> <p>○概要：褥瘡を含む難治性皮膚潰瘍患者を対象とする。患者本人から1回に最大で10%輸血用クエン酸ナトリウム含有末梢血液20～40mLを採血し、血液成分分離容器に注入後、遠心型血液成分採取装置で約15分間遠心分離してPRPを分取する。分取したPRPを患部（潰瘍部位）の大きさに応じて塗布する。PRP治療開始後7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、写真撮影を行い評価する。完全上皮化に至っていない場合には、更に4回治療を行う。</p> <p>○有効性評価項目</p> <p>（1）主要評価項目</p> <p>奏効割合：PRP治療開始前（組入判定時）からPRP治療期間の最終来院時の面積縮小割合が50%を越えた症例を奏効と定義し、奏効割合を算出する。</p> <p>（2）副次評価項目</p> <p>潰瘍面積縮小率：PRP治療開始前（組入判定時）からPRP治療期間の最終来院時の潰瘍面積縮小率を算出する。</p> <p>○安全性評価項目</p> <p>（1）有害事象の分類</p> <p>（2）重篤な有害事象、有害事象、不具合の発生頻度及び発生割合</p> <p>○目標症例数：23人</p> <p>○試験期間：平成28年1月～令和2年6月</p>

医療技術 の試験結 果	<p>○有効性の評価結果： 組み入れ 23 症例において、感染に伴う脱落症例 1 例（因果関係なし）を除き 22 例を解析対象とした。奏功例は有効性解析対象 22 例中 16 例であり、奏効割合は 72.7%、その片側 95%信頼下限値は 49.8%であった。潰瘍面積縮小率は、平均 66.38%（95%信頼区間：50.49～82.07）であった。</p> <p>○安全性の評価結果： 安全性解析集団は、PRP を少なくとも 1 クール投与され、PRP 治療が開始された後の安全性データが取得できた 23 症例とした。有害事象発現率は、34.8%（8/23 症例）であった。そのうち、入院又は入院期間の延長に関わる有害事象が 1 例（在宅療養中の誤嚥性肺炎）、死亡例が 1 例（急性心筋梗塞）認められたが、いずれも治療終了後の経過観察期間に認められ、PRP 療法との間に因果関係はないと結論された。その他、因果関係を認める有害事象は認めなかった。</p> <p>○結論： PRP を用いた難治性皮膚潰瘍治療は、従来型の保存治療技術において無効症例の 72.7%に効果を認め、その潰瘍縮小率は 66.38%であり、有益かつ実用的な再生医療技術と結論された。</p>
臨床研究 登録 ID	UMIN00002396

主担当：伊藤構成員

有効性	<p>A. 従来 of 医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 従来 of 医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来 of 医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来 of 医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
<p>コメント欄： 米国では神経障害性糖尿病性潰瘍治療薬として recombinant human PDGF-BB (血小板由来増殖因子 B のホモダイマー、rhPDGF-BB)である Becaplermin Gel が 1997 年に承認され、販売されている。多血小板血漿には PDGF をはじめとしたサイトカインが含まれていることから、有効性は期待されていた。本試験は 2012 年 6 月 19 日の第 30 回先進医療技術審査部会で審議され、2011 年 9 月 30 日付で第 2</p>	

項先進医療として既に承認された技術（クリーンルームで多血小板血漿を調製する方法）を細胞調製施設を必要としない PRP 分離容器を用いて多血小板血漿を調製する方式に変更した単群試験として実施された。先進医療 B 承認時の実施計画等評価表（番号 B046）にも「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」点については指摘されていた。ベカプレルミンゲル承認のもととなった Wieman TJ らの論文（Diabetes Care. 21(5):822-7, 1998）は糖尿病性神経障害に伴う潰瘍（1 cm<sup>2</sup> 以下、40cm<sup>2</sup> 以上、合計 100cm<sup>2</sup> の潰瘍を除く合計 382 例）を対象に、リコンビナント PDGF-BB を 30 μg/g あるいは 100 μg/g 含むゲルとプラセボゲルを 20 週にわたって 1 日 1 回、取り換えたプラセボ対照比較試験で、主たる評価指標は潰瘍の完全治癒であった。その結果、プラセボ群は 35%、30 μg/g 群は 36%、100 μg/g 群は 50% が完全治癒した。本試験は被検者本人の血液から抽出した多血小板血漿を最大 8 回（8 週）投与しており、本試験の最終来院時において、潰瘍が治癒したのは評価対象 22 例のうちの 4 例（18.2%）のみであった。対象が異なり、治療途中の結果とはいえ、ベカプレルミンゲルの添付文書に記載されている 8 週時点での潰瘍の完全治癒率はプラセボ群 14%、100 μg/g 群が 16% であることを鑑みると、本治療はプラセボ群に比べて著しくすぐれているとは言い難いの



**Figure 2**—Incidence of complete wound closure at each time point for patients receiving becaplermin gel 100 μg/g (●, n = 123), becaplermin gel 30 μg/g (■, n = 132), and placebo gel (○, n = 127).

ではないかと思慮する。さらに本試験の対象者はトラフェルミン(FGF-2)あるいは局所陰圧閉鎖処置を4週間実施した無効例が対象になっているが、Wiemanらの試験におけるプラセボ群の4週の時点での完全治癒率はわずか2%であるが、20週では完全治癒率が37%に増加しており、4週の時点で難治であるから既存治療が無効であるとは言い難かったのではないかと憂慮する。

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
-----	---

コメント欄：有害事象は34.8% (8/23) に認められているが、原疾患によるものが多く、因果関係は否定されており、本治療法に関連する有害事象は認められていない。サイトカイン療法ではあるが、自己血液由来なので、多血小板血漿調整過程における細菌などのコンタミネーションリスクを除けば、リコンビナント製剤に比べて造腫瘍リスクは少ないと思われる。

技術的成熟度	A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
--------	--

コメント欄：細胞調製施設を必要としない PRP 分離容器が用いられており、医薬品製剤の使用程簡便ではないが、技術的難易度は高くないと思われる。

総合的なコメント欄	本治療は多血小板血漿に含まれるPDGFなどのサイトカイン局所療法であり、細胞調製施設を必要とせず、PRP分離容器と遠心分離器で自己血液から治療薬を調整する治療法である。しかしながら、オープン単群試験の結果であり、既存治療に比べて明らかに有効であると評価することは困難である。
-----------	---

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	本技術は米国で販売されているリコンビナント PDGF-BBと同様のサイトカイン局所投与法と考えられ、一定の有効性が期待され、4週間の既存治療が無効症例を対象とした単群試験で実施された。しかしながら、Wiemanらの研究を鑑みると既存治療よりも本治療法が有効であるとする論拠は乏しく、薬事承認資料とするには既存治療との比較試験が必要ではないかと思慮する。
--	--

副担当：山中構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p><input type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>本試験の結果から本医療技術が有望である可能性は示唆されましたが、①解析対象 22 例のみの結果であること、②少数施設による研究であること、③評価項目に関するブラインドの程度が不明であることの 3 点から、臨床研究の方法論に鑑みて、この試験の結果をサポートする、すなわち、結果の再現性への期待をサポートする何らかの追加データは必要であると考えます。</p>	

安全性	<p><input type="checkbox"/> A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p>B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：患者自身の血液を用いているので、安全性は担保できると予想されますが、本試験の結果はこれをサポートする合理的な結果であると思います。</p>	

技術的成熟度	<input type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の
--------	---

	<p>指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
コメント欄：	

主担当：五十嵐構成員

有効性	<p><input checked="" type="radio"/> A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
コメント欄：同様の保存的創傷治療法として FGF-2(トラフェルミン)外用や局所陰圧閉鎖処置があるが、本試験は 28 日以上 of これら既存の治療によっても上皮化に至らないものを対象としており、より条件の悪い皮膚潰瘍に対してこれだけの奏効率を示したのはある意味画期的ともいえる。	

安全性	<p><input checked="" type="radio"/> A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p>B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
コメント欄：本治療の原料は患者自身の血液であるため、現時点で未知のものも含めた輸血関連感染症等の懸念もなく、基本的に生理的な創傷治癒過程に準じた作用機序によるものであり、理論的にも重篤な副作用の発生は考えにくい。	

技術的成熟度	<p><input checked="" type="radio"/> A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p>
--------	--

	<p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：多血小板血漿は臨床検査等で日常的に用いられる遠心分離器にて患者末梢血液から分取することができ、採取後の患部への塗布も特段の技術を必要としない。</p>	