

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. 従来医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来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 cm² 以下、40cm² 以上、合計 100cm² 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

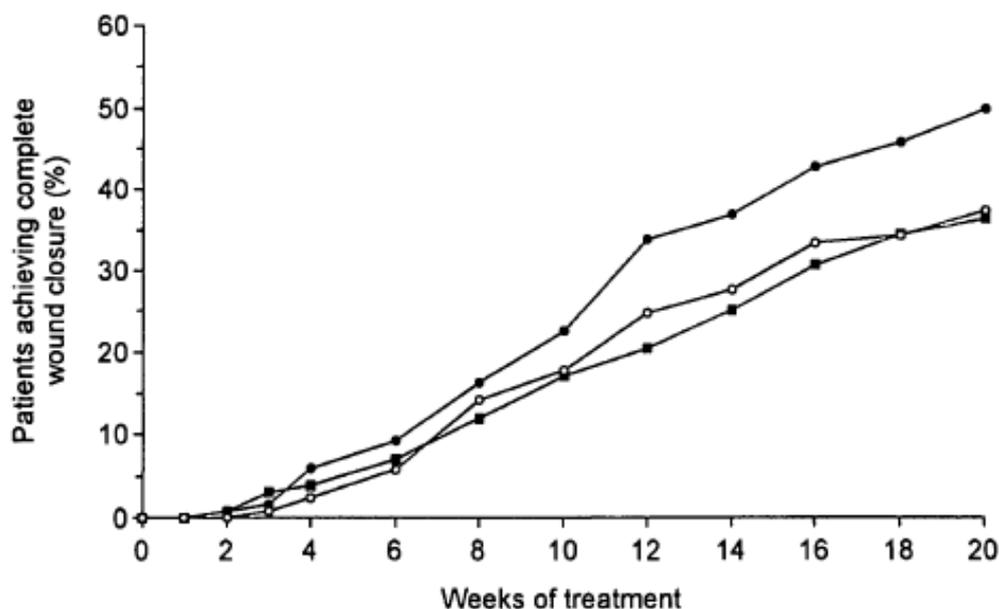


Figure 2—Incidence of complete wound closure at each time point for patients receiving becaplermin gel 100 μg/g (●, n = 123), becaplermin gel 30 μg/g (■, n = 132), and placebo gel (○, n = 127).

Wieman TJ et al. Diabetes Care. 21(5):822-7, 1998

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	<p>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：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。</p>	

技術的成熟度	<p>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：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。</p>	

総合的なコメント欄	<p>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。</p>
-----------	--

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>
<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。</p>	

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>
<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。</p>	

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>
--------	--

	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：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。	

先進医療総括報告書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の治療

2019年 9月 25日

聖マリアンナ医科大学
形成外科・再生医療学講座
井上 肇

1. 本試験は単群非盲験であり、本試験と同様の care が行われたと仮定した際の潰瘍治癒率が不明であるため、本試験の真の有効性を評価することは困難である。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の無効例が対象になっているが、トラフェルミンはインタビューフォームによるとポピドンヨード・シュガー処置群を対象とした比較試験成績によって2001年に承認されている製品であるが、日本皮膚科学会の創傷・褥瘡・熱傷ガイドラインによれば、トラフェルミンの適応になる創傷とポピドンヨード・シュガーの適応になっている創傷は同一ではないため、トラフェルミンがプラセボに対して有効であるのか否かが判断しにくい。同様に局所陰圧閉鎖処置のメタアナリシスによると有効であるとは判断されていない。そうした状況で、4週間の既存治療の無効例だから潰瘍面積が縮小すれば有効であるとする論拠は希薄ではないのか。特に、Wiemanら(後述)の論文を見る限り、プラセボ群の完全治癒率はわずか2%であり、4週の時点で難治と判断したことには無理があったのではないか。また、本試験に参加することで密な治療が行われた結果と考えることはできないのか。

【回答】

後段に回答をまとめさせていただきました。ご参照ください。

2. 米国で販売されている recombinant human PDGF-BB (rhPDGF-BB) である BecaplerminGel (神経障害性糖尿病性潰瘍治療薬) のもとになった論文 (Wieman TJ, Smiell JM, Su Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. A phase III randomized placebo-controlled double-blind study. Diabetes Care. 1998 May;21(5):822-7.) は糖尿病性神経障害に伴う潰瘍(1 cm²以下、40 cm²以上、合計100 cm²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。その結果はプラセボ群は35%、30 μ g/g群は36%、100 μ g/g群は50%の完全治癒が得られた。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、Table 11.4.1-3によれば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例のうちわずかに4例(18.2%)のみである。本試験は8週で評価しているが、本試験からみて、本治療法の期間として8週(2クール)は妥当であったか。

【回答】

ご指摘大変ありがとうございました。上記1番目と後段の2番目のご指摘について、臨床研究実施計画の設定としてのご指摘と判断いたしましたので、合わせて回答させていただきます。

1、単群非盲検試験のご指摘

後述もいたしますが、本臨床研究については、従来型の定法的保存療法を保険診療等で承認された期間において実施し、上皮化しない潰瘍を治療対象としています。この場合2群間盲検試験を計画した際に、偽薬群に分類された患者の潰瘍を、効果のない保存治療で漫然と試験期間内放置することとなり、潰瘍のさらなる悪化が予見されるため、好ましくないと判断されております。

同時に、当該治療技術は患者の自己血を利用した治療であり、群間試験を実施すると、偽薬群においては、被験者に採血という介入をするにも関わらず、血液を無駄にすることを意味し、人道的観点から大きな問題があるとの判断がありました。

以上のような議論の中で、当該臨床研究は単群試験での承認を得た経緯があります。

2、難治性皮膚潰瘍の定義について

当該臨床研究においては、各種要因による難治性皮膚潰瘍を試験対象としており、一定の器質疾患に由来する潰瘍合併例に限定しておりません。そのためどの段階で、既存治療抵抗性を判断するかについては、臨床医の判断の主観も入るため、一律には決めることが困難であると考えます。そこで、当該技術をご承認いただく際の、先進医療技術Bの審査(2015年当時)において、専門家委員より以下のご指摘をいただいております。

『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。』

このことに対して、

『4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。』

私共は、先進医療技術審査の専門家委員のご指摘について、厚労省を通じ、以上のように回答し、ご了解を得ております。

3、治療期間の設定のご指摘

当該臨床研究が、先進医療技術 B として承認される前段階として、第二項先進医療技術『多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療』が承認され、実施されておりました。当時の技術では、治療期間の上限は設定されておらず、5ヶ月以上の実施症例も実在しております。ご指摘の通り、8週間の上限を設けなければ、より完全上皮化症例は多く認められております。

しかしながら、当時の審査過程において、あまり長期の漫然とした治療期間設定では、患者のコンプライアンスの問題、患者負担の問題を加味すると、臨床研究自体が不成立になる可能性が判断されております。

同時に、本治療期間の設定については、当技術の承認前事前審査において専門家委員により、以下のようなご指摘を頂戴しております。

『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) 「奏効」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。』

このご指摘に対して、

『3)』

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_{コア}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_{スプレー}-250、フィブラスト_{スプレー}-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。』

先進医療技術審査の専門家委員のご指摘について、厚労省を通じ、以上のように回答し、承認を得ております。

当職らの回答内容にも、8週で効果判定は可能であろうが、第二項先進医療技術の経験から、より長期の治療継続が効果的であると、述べております。

何卒よろしく御審査のほどお願い申し上げます。

以上

多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍の治療

【目標症例数】

23例

【対象患者】

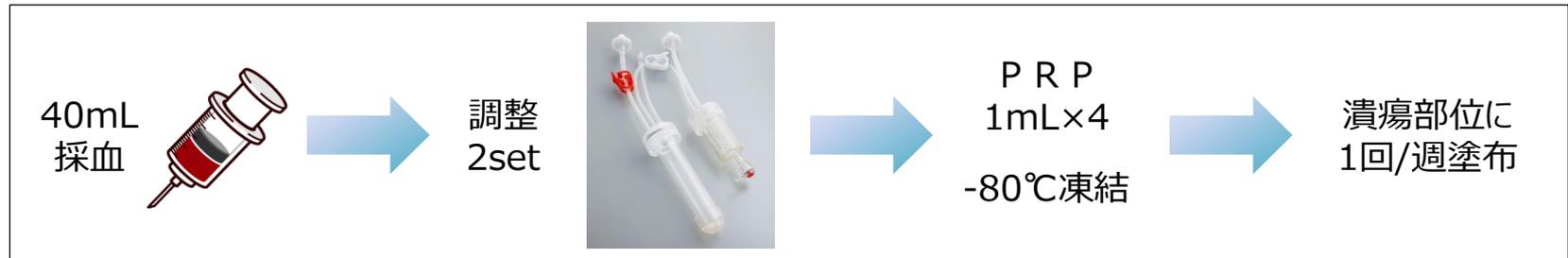
28日以上既存の治療法を行い、上皮化に至らない患者

【実施施設】

聖マリアンナ医科大学病院、金沢医科大学病院、
滋賀医科大学医学部附属病院、
国立国際医療研究センター病院、
福井大学医学部附属病院、富山大学附属病院

【実施方法】

40mL抗凝固化处理された血液より、4mLのPRPを調整する。調整されたPRPは-80℃で凍結し、潰瘍部位に1回/週塗布する。4回塗布を1クールとし、最大2クール実施する。



【結果】

奏効率：72.7%（解析対象：22例）※面積縮小率が50%を超えたものを奏効とした

