

**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。また従来型の再生医療技術（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"/>	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<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> <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"/>	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<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> <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"> <li>・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。</li> <li>・指摘事項 2. で示した項目中、⑧についての記載が無い。</li> <li>・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。</li> </ul> <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

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

- 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。」この類い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>				