

令和 4 年 10 月 3 日
医 薬 ・ 生 活 衛 生 局
医 療 機 器 審 査 管 理 課

審議結果報告書

[類 別] 機械器具 07 内臓機能代用器
[一般的名称] 多血小板血漿ゲル調製キット（新設）
[販 売 名] オートロジェル システム
[申 請 者] ロート製薬株式会社
[申 請 日] 令和 3 年 11 月 30 日（製造販売承認申請）

【審議結果】

令和 4 年 10 月 3 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定せず、承認することが適当である。また、生物由来製品に指定することが適当である。

審査報告書

令和4年 9月 7日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[類別] : 機械器具 07 内臓機能代用器
[一般的名称] : 多血小板血漿ゲル調製キット (新設予定)
[販売名] : オートロジェル システム
[申請者] : ロート製薬株式会社
[申請年月日] : 令和3年11月30日
[審査担当部] : 医療機器審査第二部

審査結果

令和4年 9月 7日

[類別] : 機械器具 07 内臓機能代用器
[一般的名称] : 多血小板血漿ゲル調製キット (新設予定)
[販売名] : オートロジェル システム
[申請者] : ロート製薬株式会社
[申請年月日] : 令和3年11月30日

審査結果

オートロジェル システム (以下「本品」という。) は、既存治療が奏効しない創傷に対して、治癒の促進又は被覆を目的に使用する自己多血小板血漿 (以下「PRP」という。) ゲルを調製するためのキットである。本品は、採血管、他社既認証品「ルアーアダプター付きセーフタッチP S Vセット」(220AABZX00324000)、他社既承認品「アスコルビン酸注 500 mg「NP」」(22500AMX00817000)、他社既承認品「塩化カルシウム注 2%「NP」」(22500AMX00750000) 及び他社既承認品「トロンビン経口・外用剤 5 千「F」」(21900AMX01684000) で構成される。

本品の非臨床試験に関する資料としては、物理的・化学的特性、生物学的安全性、安定性、耐久性、性能及び使用方法に関する資料が提出され、特段の問題がないことが示された。

本品の臨床成績に関する資料として、既存治療が奏効しない糖尿病性潰瘍を対象に本品の開発品である治験機器を使用した創傷治療の有効性及び安全性を評価した国内治験が別添資料として提出された。国内治験においては、「治療期間 8 週間における創半径縮小率が 50 %以上 (有効例) の割合」が主要評価項目とされ、有効例の割合が 60 %を超えることが有効性達成基準に設定された。有効性評価に関する主たる解析対象集団の Per Protocol Set 47 例で有効例の割合は 80.9 %であり、有効性達成基準である 60 %を上回った。また、安全性評価においては、治験機器に関連した有害事象は確認されなかった。なお、海外類似医療機器「AutoloGel System」の実績に関する文献報告においても機器に関連する有害事象は確認されなかった。以上より、一般的に難治性が高いとされる既存治療が奏効しない糖尿病性潰瘍に対する治験機器を使用した創傷治療への有効性及び安全性が確認できたことから、本品を既存治療が奏効しない創傷の治癒の促進を目的に使用することには、一定の臨床的意義があると考えた。

本品の有効性及び安全性を確保する観点から、使用者は、患者及び治療する創傷の選択や、本品による治療が奏効しなかった場合に他の治療へ移行する判断等、本品について十分に理解して使用する必要があることから、関連学会より発出される適正使用指針等による使用者への情報提供にて注意喚起することが適切と判断した。また、国内治験及び海外類似医

療機器の使用実績において機器に関連した有害事象が発現しておらず、本邦で承認されている PRP 分離機器の使用にあたっては安全性について懸念するような情報がないことを踏まえ、市販後の使用成績調査は不要と判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、以下の使用目的で本品の製造販売を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

<使用目的>

既存治療が奏効しない創傷に対する、自己多血小板血漿ゲルを用いた創傷治癒の促進

以 上

審査報告

令和4年 9月 7日

審議品目

| | |
|------------|--|
| [類別] | : 機械器具 07 内臓機能代用器 |
| [一般的名称] | : 多血小板血漿ゲル調製キット (新設予定) |
| [販売名] | : オートロジェル システム |
| [申請者] | : ロート製薬株式会社 |
| [申請年月日] | : 令和3年11月30日 |
| [申請時の使用目的] | : 既存治療が不適応な創傷に対する、自己多血小板血漿ゲルを用いた創傷治癒の促進を目的とする。 |

内容

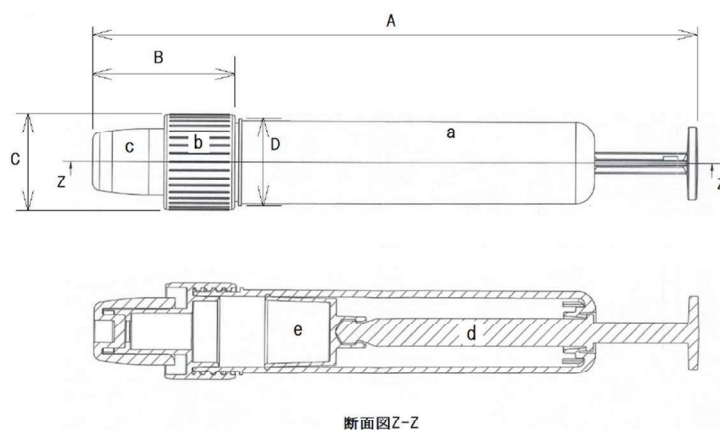
| | |
|---|----|
| [略語等一覧] | 5 |
| 1. 審議品目の概要 | 6 |
| 2. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要 | 6 |
| イ.開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料 | 7 |
| ロ.設計及び開発に関する資料 | 8 |
| ハ.法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料 | 15 |
| ニ.リスクマネジメントに関する資料 | 17 |
| ホ.製造方法に関する資料 | 17 |
| ヘ.臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料 | 18 |
| ト.医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第2条第1項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料 | 34 |
| 3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断 | 34 |
| 4. 総合評価 | 35 |

[略語等一覧]

| 略号 | 英語 | 日本語 |
|-------|--|--------------------------|
| ACD-A | Acid Citrate Dextrose-A | 生物学的製剤基準血液保存液 A 液 |
| CI | Confidence Interval | 信頼性区間 |
| FAS | Full Analysis Set | 最大の解析対象集団 |
| bFGF | basic Fibroblast Growth Factor | 塩基性線維芽細胞増殖因子 |
| ISO | International Organization for Standardization | 国際標準化機構 |
| JIS | Japanese Industrial Standard | 日本産業規格 |
| LOCF | Last Observation Carried Forward | 時系列データの欠測に最直前のデータを補完すること |
| NPWT | Negative Pressure Wound Therapy | 局所陰圧閉鎖療法 |
| PPS | Per Protocol Set | 治験実施計画書に適合した解析対象集団 |
| PRP | Platelet Rich Plasma | 多血小板血漿 |
| SD | Standard Deviation | 標準偏差 |
| USP | United States Pharmacopeia | 米国薬局方 |

1. 審議品目の概要

オートロジェル システム（以下「本品」という。）は、既存治療が奏効しない創傷に対して、治癒の促進又は被覆を目的に使用する自己多血小板血漿（以下「PRP」という。）ゲルを調製するためのキットである。生物学的製剤基準血液保存液 A 液（以下「ACD-A 液」という。）を含む採血管（図 1）、他社既認証品「ルアーアダプター付きセーフタッチ P S V セット」（220AABZX00324000）（以下「採血針」という。）、他社既承認品「アスコルビン酸注 500 mg 「NP」」（22500AMX00817000）（以下「アスコルビン酸」という。）、他社既承認品「塩化カルシウム注 2% 「NP」」（22500AMX00750000）（以下「塩化カルシウム」という。）及び他社既承認品「トロンビン経口・外用剤 5 千 「F」」（21900AMX01684000）（以下「トロンビン」という。）から構成される。



| | 名称 | 寸法 (mm) |
|---|--------|------------|
| a | バレル | [Redacted] |
| b | プラキャップ | |
| c | ゴムキャップ | |
| d | プランジャー | |
| e | ガスケット | |
| | | A |
| | | B |
| | | C |
| | | D |

図 1 本品構成部品「採血管」の外観図

2. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のとおりであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）第 5 項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 開発の経緯

創傷治癒においては、損傷した組織が生体内の細胞増殖を主体とした組織反応によって再生又は修復する過程において、増殖因子が肉芽形成や上皮化の促進効果に関与する。しかしながら、糖尿病性潰瘍、褥瘡、静脈性潰瘍等慢性創傷等の創傷¹では各種細胞の機能障害や基礎疾患等による炎症環境により、細胞増殖因子の産生が低下することから創傷治癒が遅延することが考えられている²。

PRP は、血液を遠心分離して得られる血小板を豊富に含んだ血漿である。血小板には α 顆粒と呼ばれる顆粒状構造物があり、その中には血小板由来成長因子、トランスフォーミング増殖因子- β 等の創傷治癒を促進させる増殖因子が含まれる³。増殖因子による症状悪化の可能性があるため、悪性腫瘍による創傷や活動性感染を伴う創傷に対しての使用は適さないが、PRP は慢性創傷に対する治療効果が期待されている。

PRP を調製する医療機器としては、他社既承認品「GPS III システム」(22700BZX0042 0000) があり、当該医療機器は遠心分離機で液状の PRP を調製する⁴。一方、本品は、同様に遠心分離機で調製した液状の PRP を滅菌シャーレ等に移した後、薬剤を混合することでフィブリンマトリクス基材を形成し、液状の PRP をゲル状へと変化させる。PRP ゲルは、液状の PRP よりも粘性が高く、創面に留まりやすいため、被覆効果による創面の湿潤環境の維持及び血小板由来成長因子等と創傷組織の接触が、液状の PRP よりも容易になることが期待される。

(2) 外国における使用状況

本品は、同一物が海外において許認可を取得した実績はないが、米国においては、2007 年より Cytomedix 社より AutoloGel System (以下「海外類似医療機器」という。) が販売され、その後 Nuo Therapeutics 社が Aurix System として販売した後、2019 年に同社の活動停止により販売が中止された (表 1)。海外類似医療機器は、本品と構成品が異なり、遠心分離機が構成品に含まれるが、創傷治癒の促進のために PRP ゲルを調製するコンセプトにおいて本品と類似する。

表 1 海外類似医療機器の許認可

| 国名 | 販売名 (510k 番号) | 許可 年月 | 使用目的又は効果 | 備考 |
|----|--------------------------------|----------|---|-------------------------------|
| 米国 | AutoloGel System (BK060007) | 2007 | The AutoloGel™ System is intended to be used at point-of-care for the safe and rapid preparation of platelet-rich plasma (PRP) gel from a small sample of a patient's own blood. Under the supervision of a healthcare professional, the PRP gel produced by the AutoloGel™ System is suitable for exuding wounds, such as leg ulcers, pressure ulcers, and diabetic ulcers and for the management of mechanically or surgically-debrided wounds. | 2014 年に販売名を「Aurix System」に変更。 |

(3) 外国における不具合及び有害事象の発現状況

申請者から、本品に発現する可能性がある不具合の種類及び規模を把握する目的で、申請者が調査可能であった 2010 年から 2016 年の海外類似医療機器の不具合及び有害事象が報告されたが、創傷治療の中止が必要となる重大な不具合及び海外類似医療機器に関連する有害事象は、確認されなかった（表 2）。

表 2 類似医療機器において発現した不具合 *

| 構成品 | 不具合 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | Total |
|---------|-----------|------|------|------|------|------|------|------|-------|
| 採血管 | 採血量不足 | 0 | 1 | 0 | 3 | 1 | 0 | 0 | 5 |
| | 部品欠損 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 4 |
| | ゲル化時間異常 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 |
| | 蓋の破損 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 遠心分離機** | 電源コード異常 | 0 | 2 | 0 | 3 | 1 | 1 | 1 | 8 |
| | 電源が入らない | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 4 | 0 | 7 |
| | 蓋のロック部品異常 | 0 | 1 | 0 | 4 | 1 | 1 | 0 | 7 |
| | 回転数異常 | 0 | 2 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 6 |
| | 不明なアラーム | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| | ローターの軸ゆがみ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | 振動異常 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Total | | 1 | 8 | 7 | 10 | 6 | 10 | 2 | 44 |

* Nue Therapeutics 社が活動を停止したため、申請者は 2010 年から 2016 年までのみ調査

**本品は、遠心分離機を構成品に含まない。

ロ. 設計及び開発に関する資料

(1) 物理的・化学的特性

<提出された資料の概略>

物理的・化学的特性について、採血管の吸入量並びに容器の漏れ、強度及び溶出物に関する試験資料が提出された。本品は使用者によって採血管内を真空状態（通常の大気圧より低い圧力の気体で満たされた空間の状態⁵⁾）にして血液を吸入することから、本品の試験は JIS T 3233 : 2011⁶⁾又は JIS T 3211 : 2011⁷⁾に準拠して実施され、いずれの試験も適合基準を満たすことが示された。また申請者は、以上の試験結果から、採血管の吸入量並びに容器の漏れ及び強度について、本品の性能及び安全性に関する規格に設定した。なお、生物学的安全性に関する規格を規定したため、容器の溶出物について規定は不要と考えた。

<総合機構における審査の概要>

本品は、血液の吸入、薬剤の混合及び遠心分離の負荷への耐久性を担保すること、並びに

本品の溶出物が血液を保持する容器として適正であることが求められるが、提出された資料から、採血管が PRP ゲルを調製する上で十分な耐久性を確保しており、また、血液を保持する容器として懸念する溶出物が検出されなかったことが申請資料に示された。総合機構は、試験の設定項目、適合規格、試験方法及び結果の妥当性について、後述する(7)性能及びへ項(臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料)に示す糖尿病性潰瘍患者を対象とした一般臨床試験(以下「国内治験」という。)で PRP ゲルを調製できたこと等も踏まえて審査した結果、特段問題ないと判断した。

(2) 電気的安全性及び電磁両立性

<提出された資料の概略>

本品は電気を使用しないため、電気的安全性及び電磁両立性に関する資料は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、電気的安全性及び電磁両立性を省略することは妥当と判断した。

(3) 生物学的安全性

<提出された資料の概略>

本品の生物学的安全性について、採血管の細胞毒性試験、皮内感作性試験、急性全身毒性試験、発熱性物質試験及び血液適合性試験の成績が提出された。また、採血管に封入される ACD-A 液は、XXXXXXXXXXに適合するものであり、化学物質等安全データシートの内容から生物学的安全性が確保されていることが明確であるため、生物学的安全性評価は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、創傷面に接触するものは本品で調製された PRP ゲルであることから、本品の生物学的安全性評価は調製後の PRP ゲルを対象に検討する必要があると考え、申請者に説明を求めた。

申請者は、構成品の薬剤を混和することによって安全性が懸念される物質は新たに発生しないこと並びに後述する(7)性能及びへ項(臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料)に示す国内治験において PRP ゲルの塗布による局所刺激等は確認されなかったことから、PRP ゲルの生物学的安全性は担保されている旨を回答した。

以上を踏まえ、総合機構は、提出された各試験成績に基づき審査した結果、本品の生物学的安全性に特段の問題はないと判断した。

(4) 放射線に関する安全性

<提出された資料の概略>

本品は、放射線を発する機器ではないとして、放射線に関する安全性の資料は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、放射線に関する安全性の資料を省略することは妥当と判断した。

(5) 機械的安全性

<提出された資料の概略>

本品は、臨床使用において機械的安全性を必要とする機器ではないとして、機械的安全性に関する資料は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、機械的安全性に関する資料を省略することは妥当と判断した。

(6) 安定性及び耐久性

<提出された資料の概略>

電子線滅菌後に温度 [] °C の環境下で [] 保存した採血管の吸入量並びに容器の漏れ、強度及び溶出物に関する試験、温度 [] °C 及び湿度 [] %RH の環境下で [] 保存した ACD-A 液の [] に関する試験資料が提出され、採血管及び ACD-A 液は、電子線滅菌後に室温で 1.5 年間保存可能であることが示された。なお、採血針、アスコルビン酸、塩化カルシウム及びトロンビンについては各々、他社既認証品の製造販売認証事項又は他社既承認品の製造販売承認事項に準ずることとされ、安定性及び耐久性の評価は省略された。保存環境及び期間は、各々採血針は、室温で 1.5 年、薬剤は、1~10°C の保存条件下で 2.5 年に設定された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、安定性及び耐久性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(7) 性能

<提出された資料の概略>

本品の性能に関する評価として、血小板の濃縮に関する試験及び PRP ゲルの作用機序を裏付ける試験の成績が提出された。

1) 血小板の濃縮に関する試験

本品を使用して、PRP の血小板濃縮率、赤血球除去率及び白血球除去率を評価し、規定した遠心条件（遠心力 4236×g、遠心サイクル 30 秒）で創傷治癒に使用可能な血小板濃度の

PRP が作成可能であることが示された。

■歳から■歳の健常者■例から採血針及びシリンジを用いて各々約 6 mL を採血し、ACD-A 液が封入されている採血管に注入した後、規定した遠心条件で処理し、PRP 分画を作成した。PRP の血小板濃縮率、赤血球除去率及び白血球除去率は、1 μL 中の平均の血小板数、赤血球数及び白血球数における全血を基にした PRP 分画との比較で評価した。血小板濃縮率は■%、赤血球除去率■%及び白血球除去率■%であった (表 3)。

表 3 血小板濃縮率、赤血球除去率及び白血球除去率の結果

| | 全血 (×/μL) | PRP (×/μL) | 濃縮率 (%) | 除去率 (%) |
|-----|-----------|------------|---------|---------|
| 血小板 | | | | |
| 赤血球 | | | | |
| 白血球 | | | | |

2) PRP ゲルの作用機序を裏付ける試験

ラット皮膚欠損モデル計■例 (体重■g、投与時■週齢) を対象に創傷治癒過程が評価され、創傷面積の評価及び病理組織学的検査の結果から本品によって調製された PRP ゲルが創傷治癒に寄与していることが示唆された。

皮膚欠損作成日 (Day 0) に、各々 PRP ゲル群■例、無処置の群 (以下、「対照群」という。)

■例に■PRP ゲル群の各モデルには、■ (採血時■週齢) の血液で調製した PRP ゲルを■μL/body で投与した。創傷面積の測定は、■日後 (Day ■) に各群■例ずつ、■日後 (Day ■) に各群■例ずつ、また、皮膚の病理組織学的検査は、Day ■及び Day ■に各群■例ずつ実施して皮膚の治癒を評価した。創傷面積は、■病理組織学的評価は■

結果として、PRP ゲル群と対照群の Day ■での創傷面積の評価においては Student の t 検定で有意差が認められなかったが、点推定値でみる平均値の比較においては、PRP ゲル群の創傷面積が対照群よりも縮小する傾向が示された (表 4)。

表 4 PRP ゲル群と対照群の創傷面積の比較

| | 創傷面積 [平均値 ± SD] (mm ²) | | |
|---------|------------------------------------|-------------|-------------|
| | Day ■ (n=■) | Day ■ (n=■) | Day ■ (n=■) |
| PRP ゲル群 | | | |
| 対照群 | | | |

病理組織学的評価において、Day [] において、 []
 []
 [] Day [] において、 []
 [] (表 5、各創傷スコアの定義は表中に記載)。Day [] において、 []
 [] PRP ゲル群において []、対照群において []
 [] 観察された。また、 []
 [] PRP ゲル群において []、対照群において [] 確認
 された。また、Day [] において、 [] PRP ゲル
 群及び対照群の [] 観察された。 [] PRP ゲル群及び
 対照群の両群で共に [] 観察された。また、 []
 [] PRP ゲル群及び対照群の [] 顕著に観察された。

表 5 病理組織学的検査の結果

| 創傷 スコア* | Day [] | | Day [] | |
|------------|---------------|-------------|---------------|-------------|
| | PRP 群 (n=[]) | 対照群 (n=[]) | PRP 群 (n=[]) | 対照群 (n=[]) |
| [] | | | | |

*創傷スコアの各定義は、以下のとおり。

| | |
|-----|--|
| [] | |
|-----|--|

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、以下のとおり、性能に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

1) 総合機構は、前述した(7)性能1) PRPの分離及び血小板の濃縮に関する試験で評価された本品の血小板濃縮率は平均値で██████%であったため、本品を規定の遠心分離条件下で使用した場合、全血と比較して高い血小板濃度のPRPを調製できると判断した。しかしながら、血小板数は個人差があり、調製できるPRP量も一定ではないことから、承認書には本品の仕様として血小板濃縮率を明確には規定することは難しいと考える。一方で、PRPの調製に使用されている他社既承認品が濃縮率を倍数で表現していることから、当該試験の血小板濃縮率の値を基に、申請書【性能及び安全性に関する規格】欄に本品の血小板濃縮率として██████倍を規定することが妥当であると判断した。

2) 前述した(7)性能2)におけるPRPゲル群と対照群の創傷面積の比較において有意差が認められなかったが、点推定値でみる平均値の比較では、PRPゲル群において対照群よりも創傷面積は縮小しており、病理学的評価においても本品を使用した創傷治療を否定する結果はなかった。以上から、本品によって調製されたPRPゲルが創傷の治癒に寄与すると判断した。

(8) 使用方法

＜提出された資料の概略＞

本邦においてPRPを分離する医療機器は複数承認されており、遠心分離によるPRPの調製自体に特別な操作は含まないことから、本品の使用方法を裏付ける資料の提出は省略された。一方、構成品の薬剤の混合比については、前述した(7)性能及び後述するへ項(臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料)に示す国内治験を参考に規定した(表6)。

表6 PRPと薬剤の混合比(目安)

| | | | | | | | |
|---------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| PRP (mL) | 2.0 | 2.5 | 3.0 | 3.5 | 4.0 | 4.5 | 5.0 |
| アスコルビン酸 (mL) | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.6 | 0.6 |
| 塩化カルシウム添加トロンビン (mL) | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.6 | 0.6 |
| PRPゲル量 (mL) | 2.6 | 3.1 | 3.8 | 4.3 | 5.0 | 5.7 | 6.2 |

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品は、患者の採血を伴う治療であるため、有効性が確認されていない大きさ(面積)の創傷への使用を避けること、規定の遠心条件で血小板を濃縮できること、トロ

ンビン使用量がヒトへの使用にあたって安全であること及び一定の方法で創傷を被覆できることが必要と考える。そこで、総合機構は、1) 使用可能な創傷面積の目安、2) 創傷面積の計算方法、3) 遠心条件、4) トロンビンの使用量及び5) PRP ゲルの塗布及び塗布後の創傷保護の方法について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

1) 使用可能な創傷面積の目安

後述するへ項（臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料）に示す国内治験においては、創傷面積は 25 cm² 以下に限定したが、海外類似医療機器の実績^{8,9,10,11}から 25 cm² 以上の創傷へ使用した経験があるため、当該報告を基に使用可能な創傷面積の目安を約 50 cm² までとする。

2) 創面積の計算方法

後述するへ項（臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料）に示す国内治験を基に、各々「創面」を損傷がある皮膚表面の範囲、長径を「創面の端から端までの最大径」及び短径を「長径と直交する最大径」と定義し、創面積は創面の長径と短径の積として計算する。

3) 遠心条件

前述した（7）性能 1) PRP の分離及び血小板の濃縮に関する試験において、血小板の濃縮が可能であったため、遠心条件を遠心力 4236×g、遠心サイクル 30 秒とする。

4) トロンビンの使用量

PRP ゲルのトロンビン濃度は 100 単位/mL、最大の創傷面積の目安 25 cm² に対して調製する PRP ゲル量約 6.25 mL に含有するトロンビン量は 625 単位であり、トロンビンの医薬品としての用法・用量（出血部局所に生理食塩水で溶かしたトロンビン濃度 50 から 1000 単位/mL の溶液を噴霧する）の範囲内であるため、トロンビン量はヒトに使用する上で安全である。

5) PRP ゲルの塗布及び塗布後の創傷保護の方法

後述するへ項（臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料）に示す国内治験を参考に、PRP ゲルの塗布及び塗布後の創傷保護の方法を以下のとおりとする。

- PRP ゲルを創傷面に均一に塗布し、非吸収性の被覆材等で一次ドレッシングを行うこと。吸収性の被覆材は PRP を吸収してしまうため、使用は避けること。
- 浸出液が漏れないように二次ドレッシングを行うこと。
- PRP ゲルは最低 24 時間塗布し、PRP ゲルの塗布 24 時間以降は、多量の滲出液の漏

出、創傷面の壊死組織の付着等により創面の洗浄が必要である場合、PRP ゲルを除去及び創傷被覆材を交換すること。

また、申請者は、本品の適切な使用方法を確保するため、以上を申請書【形状、構造及び原理】欄又は【使用方法】欄に規定する旨を回答した。

総合機構は、申請者に国内治験で有効性が評価されていた範囲は 25 cm² 以下であったことを基に本品が使用可能な創傷面積を再検討することを求めたところ、申請者は、最大の創傷面積の目安を 25 cm² 程度とする旨を回答した。なお、調製可能な PRP ゲル量及び創傷面積は個体差があることから、承認書に規定する上で本品が使用できる創傷面積を目安で規定することは妥当と判断した。本品におけるトロンビンの使用量については、トロンビンの医薬品としての用法・用量の範囲であることからヒトへの使用において安全性が担保されると判断した。また、その他の使用方法に関する評価について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(9) 性能及び安全性に関する規格

<提出された資料の概略>

本品の性能及び安全性に関する規格として、血小板濃縮率、採血管の吸引量、漏れ及び強度並びに生物学的安全性が設定され、各設定内容が妥当であることを説明する資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、血小板濃縮率を規格として設定することが必要と判断し、申請者に対応を求めた。申請者は、当該項目について性能及び安全性に関する規格として設定する旨を回答した。その他、前述した (1) 物理的、化学的特性、(3) 生物学的安全性、(6) 安定性及び耐久性、(7) 性能及び (8) 使用方法に関する資料について審査した結果、本品の規格設定に特段の問題はないと判断した。

ハ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

<提出された資料の概略>

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号。以下「基本要件」という。）への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の基本要件への適合性について審査した。

(1) 医療機器の性能及び機能について定めた基本要件第 3 条への適合性については、以下のとおり判断した。

前述した口項（設計及び開発に関する資料）の（7）性能の＜総合機構における審査の概要＞で述べたように、本品を使用した PRP の調製に関する評価において血小板濃縮率は █████% であり、全血と比較して高い血小板濃度の PRP を調製できると判断した。また、当該評価を参考に本品の血小板を濃縮する性能として血小板濃縮率を █████ 倍と規定することは妥当である。

（2）医療機器の有効期間を定めた基本要件第 4 条への適合性、医療機器の保管方法等について定めた基本要件第 5 条への適合性については、前述した口項（設計及び開発に関する資料）の（6）安定性及び耐久性の＜総合機構における審査の概要＞で述べたように、採血管等構成品に関する評価を審査した結果、製造過程を経ても調製される PRP ゲルの有効性及び安全性は担保されると判断した。

（3）医療機器の有効性を定めた基本要件第 6 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項（臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料）の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、提出された試験資料から治験プロトコルに規定した既存治療が奏効しない糖尿病性潰瘍に対する創傷治療に一定の臨床的意義があることが示されている。また、糖尿病性潰瘍がその他創傷と比較し難治であることから、本品の適応対象を糖尿病性潰瘍に限定しないことは受け入れ可能である。なお、＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品の適応対象は「既存治療が不適応の創傷」から「既存治療が奏効しない創傷」に変更することが適切である。

（4）医療機器の生物学的安全性等について定めた基本要件第 7 条への適合性については、以下のとおり生物学的安全性は担保されていると判断した。

前述した口項（設計及び開発に関する資料）の（3）生物学的安全性の＜総合機構における審査の概要＞で述べたように、PRP ゲルが創面に接触することから、PRP ゲルの生物学的安全性について評価された。各薬剤の混和によって安全性が懸念される物質等は発生しないことが説明され、また、後述するへ項（臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料）に示す国内治験において、PRP ゲルの塗布による局所刺激等は確認されなかったため、PRP ゲルは生物学的安全性が担保されている。

（5）動物由来組織等を用いた医療機器による微生物汚染等の防止について定めた基本要件第 8 条への適合性については、後述するホ項（製造方法に関する資料）の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、生物由来原料基準（平成 30 年厚生労働省告示第 37 号）第 1 通則 10 に適合しており、動物由来原料としての安全性は確保されていると判断した。