

(6) 注意事項等情報の公表又は添付文書等への記載による使用者への情報提供（以下「注意事項等情報」という。）について定めた第17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＞の（4）製造販売後の安全対策において述べるように、本品を使用した創傷治療が実施されることが想定される診療科領域に、適切な使用方法が広く認知される必要があるため、申請者に関連学会の協力の基に適正使用指針を公表することが必要である。また、関連学会が定める適正使用指針に従って本品を使用することを添付文書の「警告」の項に追記することが必要である。

以上より、総合機構は、本品に関する基本要件への適合性について総合的に評価した結果、特段の問題はないと判断した。

ニ. リスクマネジメントに関する資料

＜提出された資料の概略＞

本品のリスクマネジメントに関する資料については、ISO 14971: 2007¹²を参考し実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について、前述したハ項（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）で述べた事項も踏まえて、総合的に審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ. 製造方法に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本品の製造方法に関する情報として、製造工程及び製造所に関する資料が提出され、品質管理に関する情報として、製造工程中に実施される検査項目に関する資料が提出された。また、トロンビンは、加工することなく構成品とするため、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に適合していることが確認されている旨を説明した。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、採血管、採血針及び液状のPRPをゲル状にするための薬剤については、提出された資料を確認し、安全性が確保されていると判断した。また、トロンビンは、加工することなく構成品にすること、及び前述したロ項（設計及び開発に関する資料）（8）使用方法4）トロンビンの使用量において示したとおり、本品における使用量はトロンビンの医薬品としての用法・用量の範囲であり、ヒトに使用する上での安全性が担保されていることか

ら、本品が生物由来原料基準（平成 30 年厚生労働省告示第 37 号）第 1 通則 10 に適合すると判断した。

以上より、製造方法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。

へ. 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

臨床試験の試験成績に関する資料として国内治験の成績が提出された。また、参考資料として海外類似医療機器の臨床使用に関する報告が提出された。

＜提出された資料の概略＞

(1) 国内治験

国内治験は、既存治療が奏効しない糖尿病性潰瘍を対象に本品と構成品が異なる治験機器を使用した創傷治療の有用性を評価した（表 7）。本品は、既存治療が奏効しない創傷治療に使用することを目的としたことから、国内治験を、既存治療を対照にした優越性又は非劣性を検証する試験としなかった。

表 7 国内治験の概要

試験名	糖尿病性潰瘍患者を対象とした一般臨床試験													
試験種類	多施設共同非盲検非対照試験													
施設数	15 施設													
治験期間	20 [] 年 [] 月 [] 日から [] 月 [] 日													
対象	<u>既存治療が奏効しない糖尿病性潰瘍（4 週間以上、既存治療を行っても創傷面積縮小傾向を認めない）を有する患者</u>													
	【既存治療の定義】													
	医薬品	トラフェルミン（遺伝子組み換え）、アルプロスタジル アルファデクス、ブクラデシンナトリウム、幼牛血液抽出物、トレチノイントコフェリル、精製白糖・ポビドンヨード、リゾチーム塩酸塩、ヨウ素、ジメチルイソプロピルアズレン、酸化亜鉛、カデキソマー・ヨウ素、スルファジアジン銀、デキストラノマー、ブロメライン、ポビドンヨード、ヨードホルム、フラジオマイシン硫酸塩・結晶トリプシン、アルクロキサ												
対象	創傷被覆材	ポリウレタンフィルム、ハイドロコロイド、ハイドロジェル、ポリウレタンフォーム、親水性ファイバー、親水性メンプラン、親水性フォーム、高分子ポリマー、非固着成分コートガーゼ												
	なお、局所陰圧閉鎖療法（以下「NPWT」という。）は既存治療に含めないが、過去の NPWT の治療歴の有無は問わない。													
【創傷面積縮小傾向を認めないことの定義】														
以下のいずれかを満たす状態														
➢ 既存治療を行っても、創面積に変化が生じない。														
➢ 既存治療開始初期には創傷面積は縮小するものの、その後十分な縮小が認められず、治療が必要な創傷が残っている。														

	<p>【創傷の大きさ】</p> <table border="1"> <tr> <td>面積（面積は長径×短径により算出）</td><td>1 cm²以上、25 cm²以下</td></tr> <tr> <td>深さ</td><td>最小0.2 cm、最大1.5 cm</td></tr> </table> <p>【解析集団】 FAS 及び安全性解析集団：54例、PPS：47例</p>	面積（面積は長径×短径により算出）	1 cm ² 以上、25 cm ² 以下	深さ	最小0.2 cm、最大1.5 cm
面積（面積は長径×短径により算出）	1 cm ² 以上、25 cm ² 以下				
深さ	最小0.2 cm、最大1.5 cm				
スクリーニング期、治療期及び来院の頻度	<p>【スクリーニング期】 糖尿病性潰瘍に対して4週間以上既存治療（表8）を行い、創傷面積の縮小傾向を認めないことを確認。なお、糖尿病性潰瘍に対して4週間以上の既存治療が行われ、創傷面積縮小傾向を認めないことが診療の記録から確認できる場合、スクリーニング期は不要とした。</p> <p>【治療期】 治験機器による創傷治療は8週間実施。なお、8週後来院日までに上皮化等により治療が必要な状態になった場合は、治験機器の使用を中止した。以下の治療法の併用を禁止するが、その他の保存的治療の継続は許可。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 高気圧酸素療法 2) 溫熱療法 3) LDL アフェレーシス 4) 対象創部位に対するNPWT 5) 対象創部位に対する酵素によるデブリードマン 6) 対象創部位に対する組織切除を伴うデブリードマン（手術室で実施する根本的なデブリードマン） 7) 対象創部位に対する各種抗潰瘍外用剤及び創傷被覆材 8) 対象創部位に対するマゴット療法 9) 本機器以外の治験機器等（医薬品及び再生医療等製品の治験を含む）による治療 10) 全身性の免疫抑制剤 11) 全身性の副腎皮質ホルモン 12) 凝血促進剤（ヘモコアグラーーゼ）、抗プラスミン剤（トラネキサム酸）、アプロチニン製剤 13) その他、対象創部位に対する創傷治癒を目的とした治療 <p>【来院の頻度】 登録後、1週間に2回。来院時に採血を行い、調製したPRPゲルを対象創部位に投与（治験期間8週間におけるPRPゲルの最大投与回数は16回）。また、創半径、創傷面積、創傷体積及び創傷の直径、創傷スコア及び二次治癒又は比較的簡単な手術手技（植皮・縫合等）による閉鎖が可能かの判断を計測。</p>				
PRP ゲル 使用方法	被験者には調製されたPRPゲルを24時間以上継続して塗布され、24時間以上のPRPゲル塗布後は、次回PRPゲルを使用するまで保存的治療を実施。				
治験機器	治験機器は、遠心分離機、採血キッド及び液状のPRPをゲル状にする薬剤で構成（表9）。本品とは遠心分離機が含まれず、採血キッドが異なるが、PRPゲルの調製においては同等。				
主要評価項目	<p>最終評価時の創半径縮小率が50%以上となった有効例の割合</p> $\text{創半径(cm)} = \frac{\text{対象創部位の面積}}{\text{対象創部位の創周囲長}} \times 2$				

	<p>創半径縮小率(%) = $\frac{(治療開始日の創半径 - 最終評価時の創半径)}{治療開始日の創半径} \times 100$</p> <p>【創部位の面積及び創周囲長】</p> <p>医師が [REDACTED] 創部位の面積及び創周囲長を計測。</p> <p>【有効性達成基準】 有効例の割合が 60 %以上</p> <p>【解析集団】 PPS 47 例</p> <p>(結果) PPS 47 例のうち 38 例が創半径縮小率が 50 %以上に回復。有効例の割合 (80.9 %、95 %CI [66.7、90.9]) は、有効性達成基準を上回った。</p>
副次評価項目	<p>【有効性】</p> <p>①創傷面積及び最終評価時の創傷面積縮小率 (LOCF)、②創傷体積及び最終評価時の創傷体積縮小率 (LOCF)、③創傷の長径の推移 (LOCF)、④創傷スコアの推移 (医師評価、第三者評価*) (LOCF)、⑤二次治癒又は比較的簡単な手術手技による閉鎖が可能と判断されるまでの期間 (医師評価、第三者評価*)</p> <p>*第三者評価委員がデジタル画像を基に副次評価項目【有効性】の⑤を評価。当該委員は国内治験の被験者の治療及び評価を実施していない潰瘍治療の専門医より選任。国内治験では、特にデジタル画像を撮影する医師を同一人物に固定しなかった。デジタルカメラ及び撮影マニュアルを医療機関に配布し、撮影条件及びプロセスを統一。</p> <p>【安全性】 有害事象及び不具合の発現率</p> <p>(結果概要) いずれの副次評価項目においても、治験機器による創傷治療の効果を支持する結果が得られており、また、治験機器に関する有害事象は確認されなかった。</p>

表 8 被験者の既存治療歴及び例数*

		PPS (例)	FAS (例)
医薬品	精製白糖・ポビドンヨード	20	22
	トラフェルミン（遺伝子組み換え）	17	18
	アルプロスタルジル アルファデクス	9	12
	ブクラデシンナトリウム	2	2
	ヨウ素	10	11
	リゾチーム塩酸塩	4	5
	ヨードホルム	4	4
	スルファジアジン銀	3	3
創傷被覆材	非固着成分コートガーゼ	6	7
	ポリウレタンフォーム	6	7
	ポビドンヨード	6	6
	親水性ファイバー	3	4

*一被験者に対して複数の既存治療を実施している症例があるため、延べ例数で提示

表 9 治験機器と本品との比較

	治験機器	本品
遠心分離機	卓上遠心分離機 ([REDACTED])	(本品は含まない)
採血キット	[REDACTED] ([REDACTED]) 採血管内に ACD-A 液 [REDACTED] mL を含む	採血管 (6.0 mL) 採血管内に ACD-A 液 [REDACTED] mL を含む
	[REDACTED] ([REDACTED])	ルアーアダプター付きセーフタッチ PSV セット
薬剤	アスコルビン酸注 500 mg 「NP」	
	塩化カルシウム注 2 %「NP」	
	トロンビン経口・外用剤 5 千 「F」	

1) 患者背景

① 被験者の内訳

糖尿病性潰瘍患者を対象とした治験機器の一般臨床試験の被験者の内訳を以下に示す。国内治験は、同意を得られた症例は 74 例であった（図 2）。国内治験に登録された症例 54 例に治療を実施し、治療期 8 週を完了した症例は 26 例であった。中止例 28 例の内訳は、「8 週後来院日までに上皮化等により治療が不要な状態になった場合」が 25 例、「有害事象により、治験責任（分担）医師が中止と判断した場合」が 2 例、「選択基準に合致しないもしくは除外基準に抵触することが判明した場合」が 1 例であった。なお、糖尿病性潰瘍は全被験者で下肢に発症していた。

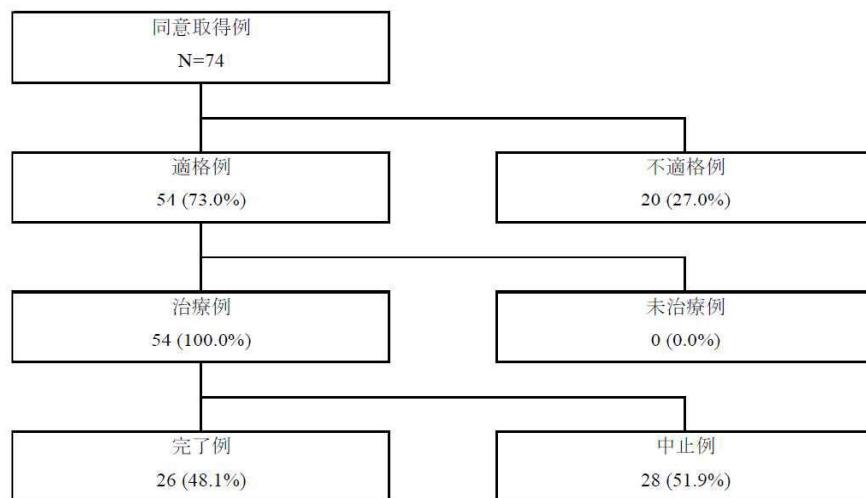


図 2 被験者の内訳

② PRP ゲル投与の状況

国内治験での PRP ゲル投与の状況として、PRP ゲルの調製に使用した採血管の本数及び投与回数が記録された（表 10）。

表 10 PRP ゲルの調製に使用した採血管及び PRP ゲルの投与回数

	PPS			FAS		
	平均 ± SD	最小値	最大値	平均 ± SD	最小値	最大値
採血管 (本)	12.3 ± 5.05	3	22	12.0 ± 5.05	3	22
投与回数 (回)	12.0 ± 4.77	3	16	11.6 ± 4.85	3	16
治験責任（分担）医師が計画した PRP ゲル投与回数に対する実施された PRP ゲル投与回数の割合 (%)	99.9 ± 0.91	93.8	100	99.9 ± 0.85	93.8	100

③ 解析対象集団

国内治験において FAS、PPS 及び安全性解析集団を定義し（表 11）、PPS を有効性評価に関する主たる解析対象集団とした。FAS 及び安全性解析集団は 54 例であり、PPS は 47 例であった。

表 11 解析対象集団の概要

	定義
FAS	登録症例の内、以下のいずれかに該当する症例を除いた解析対象集団 ➢ 糖尿病性潰瘍ではない症例 ➢ PRP ゲルを一度も投与していない症例 ➢ PRP ゲル投与後の有効性に関する評価データがない症例 ➢ 同意を取得していない症例
PPS	FAS の内、以下のいずれかに該当する症例を除いた解析対象集団 ➢ 選択基準に合致しないことが症例登録後に判明した症例 ➢ 除外基準に抵触したことが症例登録後に判明した症例 ➢ 併用禁止治療を実施した症例 ➢ 治験責任（分担）医師が計画した PRP ゲル投与回数に対する実施された PRP ゲル投与回数の割合が 75 %未満の症例 ➢ 治療開始日の創半径の算出が不可能な症例
安全性解析対象集団	PRP ゲルを一度も投与していない症例を除いた解析対象集団

2) 主要評価項目の結果

国内治験の主要評価項目は、最終評価時の創半径縮小率が 50 %以上となった有効例の割合とした。創傷面積/創周囲長（円形の創傷では、 $\pi r^2/2\pi r = r/2$ ）は、創傷部位の経時的な創縁の移動距離¹³の評価指標であり¹⁴、固有の創傷表面の形状に影響を受けないため、 $r/2$ を 2 倍した創半径（ r ）を指標とした。創半径縮小率は 3 日間に 1 回の頻度で計測した。なお、

本邦で皮膚潰瘍の治療に用いられている白糖・ポビドンヨード配合軟膏及びトラフェルミン（遺伝子組み換え）（以下「トラフェルミン」という。）の臨床試験では創傷面積の 50 % 以上の縮小を臨床指標としている^{15, 16}。また、創半径が 50 % 縮小することは、創傷を円で考えた場合、創傷面積が 75 % 縮小することに相当する。

有効性達成基準は、以下の検討より有効例が 60 % 以上と設定した。褥瘡・皮膚潰瘍治療剤であるトラフェルミンの糖尿病性潰瘍に関する臨床試験（8 週間投与）では、創傷面積縮小率 75 % 以上の有効例の割合がトラフェルミン群（bFGF0.01 % 製剤群）で 82.2 % であった¹⁷。また、皮膚潰瘍の治療に使用されるプロスタグラジン E1 の臨床試験（8 週間投与）では、創傷面積縮小率 75 % 以上の有効例の割合が 61.4 から 62.3 % であった¹⁸。

主要評価項目は、PPS 47 例での達成率は 80.9 %（38/47 例、95 %CI [66.7, 90.9]）であり、有効性達成基準である 60 % を上回った。また、FAS 54 例を母数とした場合にも達成率は 79.6 %（38/54 例、95 %CI [66.5, 89.4]）であり、同様に有効性達成基準を上回った。

3) 副次評価項目の結果

副評価項目は、①創傷面積及び最終評価時の創傷面積縮小率、②創傷体積及び最終評価時の創傷体積縮小率、③創傷の長径の推移、④創傷スコアの推移、⑤二次治癒又は比較的簡単な手術手技による閉鎖が可能と判断されるまでの期間及び⑥有害事象及び不具合の発現率を評価した。いずれの副次評価項目においても、治験機器による創傷治療の効果を支持する結果が得られており、また、治験機器に関連する有害事象は確認されなかった。

① 創傷面積及び最終評価時の創傷面積縮小率（LOCF）

創傷面積（平均 ± SD）は、PPS では治療前（Day 1）において $3.05 \pm 2.76 \text{ cm}^2$ であったが、治療開始 4 週間後（Day 29）において $0.98 \pm 1.52 \text{ cm}^2$ まで顕著に縮小し、その後も経時的に縮小して 8 週後の最終評価時（Day 57）において $0.61 \pm 1.69 \text{ cm}^2$ となった。FAS では治療前（Day 1）において $3.49 \pm 3.94 \text{ cm}^2$ であったが、治療開始 4 週間後（Day 29）において $1.25 \pm 2.39 \text{ cm}^2$ と顕著に縮小し、その後も経時的に縮小して最終評価時（Day 57）において $0.89 \pm 2.51 \text{ cm}^2$ となった。また、最終評価時（Day 57）の創傷面積縮小率（平均 ± SD）は、PPS で $72.8 \pm 101.3\%$ 、FAS で $71.0 \pm 97.7\%$ であった。治療前（Day 1）と最終評価時（Day 57）について Student の t 検定を行った結果、各々有意な差を示した（ $p < 0.0001$ ）。

② 創傷体積及び最終評価時の創傷体積縮小率（LOCF）

創傷体積（平均 ± SD）は、PPS では治療前（Day 1）において $1.35 \pm 1.82 \text{ cm}^3$ であったが、治療開始 4 週間後（Day 29）において $0.24 \pm 0.51 \text{ cm}^3$ まで顕著に縮小し、その後も経時的に

縮小して最終評価時（Day 57）において $0.09 \pm 0.27 \text{ cm}^3$ となった。FAS では治療前（Day 1）において $1.40 \pm 1.88 \text{ cm}^3$ であったが、治療開始 4 週間後（Day 29）において $0.28 \pm 0.61 \text{ cm}^3$ まで顕著に縮小し、その後も経時的に縮小して最終評価時（Day 57）において $0.14 \pm 0.46 \text{ cm}^3$ となった。Day 57 の創傷体積縮小率（平均 \pm SD）は、PPS で $92.7 \pm 17.3 \%$ 、FAS で $92.6 \pm 17.0 \%$ であった。治療前（Day 1）と最終評価時（Day 57）について Student の t 検定を行った結果、各々有意な差を示した ($p < 0.0001$)。

③ 創傷の長径の推移（LOCF）

創傷の長径（平均 \pm SD）は、PPS では治療前（Day 1）において $2.65 \pm 1.25 \text{ cm}$ であったが、治療開始 4 週間後（Day 29）において $1.27 \pm 1.19 \text{ cm}$ まで縮小し、その後も経時的に縮小して最終評価時（Day 57）において $0.65 \pm 1.02 \text{ cm}$ となった。FAS では治療前（Day 1）において $2.76 \pm 1.33 \text{ cm}$ であったが、治療開始 4 週間後（Day 29）において $1.36 \pm 1.29 \text{ cm}$ まで縮小し、その後も経時的に縮小して最終評価時（Day 57）において $0.74 \pm 1.13 \text{ cm}$ となった。治療前（Day 1）と最終評価時（Day 57）について Student の t 検定を行った結果、各々有意な差を示した ($p < 0.0001$)。

④ 創傷スコアの推移（LOCF）

創傷部位の創傷スコアは、PPS を対象に滲出液、炎症・感染、肉芽組織及び壊死組織の 4 つの観点で評価され、全項目において治療前（Day 1）と比較し、最終評価時（Day 57）に改善した（表 12、創傷スコアの定義は表中に記載）。滲出液は、治療前（Day 1）において 1 及び 2 と合わせて 90 %以上であったが、最終評価時（Day 57）において約 40 %に減少した。炎症・感染は、治療前（Day 1）において 0 の割合が 80 %以上であったが、最終評価時（Day 57）において 90 %以上に増加した。肉芽組織は、治療前（Day 1）において 1、2 及び 3 の割合が合わせて 80 %以上であったが、最終評価時（Day 57）において約 40 %に減少した。壊死組織は、治療前（Day 1）において 0 の割合が 70 %以上であったが、最終評価時（Day 57）において 90 %を超えた。なお、いずれの創傷スコアにおいても、医師評価と第三者評価に大きな差異はなかった。

表 12 創傷スコア*の推移

			0	1	2	3	4	5
滲出液	医師	Day 1	1 (2.1 %)	19 (40.4 %)	26 (55.3 %)	1 (2.1 %)		
		Day 57	27 (57.4 %)	15 (31.9 %)	5 (10.6 %)	0 (0.0 %)		
	第三者	Day 1	1 (2.1 %)	19 (40.4 %)	26 (55.3 %)	1 (2.1 %)		
		Day 57	26 (55.3 %)	16 (34.0 %)	5 (10.6 %)	0 (0.0 %)		
炎症・感染	医師	Day 1	42 (89.4 %)	5 (10.6 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)		
		Day 57	46 (97.9 %)	1 (2.1 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)		
	第三者	Day 1	42 (89.4 %)	5 (10.6 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)		
		Day 57	46 (97.9 %)	1 (2.1 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)		
肉芽組織	医師	Day 1	0 (0.0 %)	17 (36.2 %)	14 (29.8 %)	8 (17.0 %)	4 (8.5 %)	4 (8.5 %)
		Day 57	28 (59.6 %)	17 (36.2 %)	2 (4.3 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
	第三者	Day 1	0 (0.0 %)	16 (34.0 %)	13 (27.7 %)	10 (21.3 %)	4 (8.5 %)	4 (8.5 %)
		Day 57	28 (59.6 %)	17 (36.2 %)	2 (4.3 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
壊死組織	医師	Day 1	38 (80.9 %)	8 (17.0 %)	1 (2.1 %)			
		Day 57	45 (95.7 %)	2 (4.3 %)	0 (0.0 %)			
	第三者	Day 1	35 (74.5 %)	11 (23.4 %)	1 (2.1 %)			
		Day 57	44 (93.6 %)	3 (6.4 %)	0 (0.0 %)			

* 創傷スコアは、日本褥瘡学会が公表した褥瘡状態判定スケール DESIGN 2002¹⁹を参照して設定。

	0	1	2	3	4	5
滲出液	なし	少量	中等量	多量		
炎症・感染	局所の炎症兆候なし	局所の炎症兆候あり	局所の明らかな感染兆候あり	全身的影響あり		
肉芽組織	治癒あるいは創が浅いため肉芽形成の評価ができない。	良性肉芽が創面の 90 %以上を占める。	良性肉芽が創面の 50 %以上 90 %未満を占める。	良性肉芽が創面の 10 %以上 50 %未満を占める。	良性肉芽が創面の 10 %未満を占める。	良性肉芽が全く形成されていない。
壊死組織	壊死組織なし	柔らかい壊死組織あり	硬く厚い密着した壊死組織あり			

⑤ 二次治癒又は比較的簡単な手術手技による閉鎖が可能と判断されるまでの期間

PPS を対象に、二次治癒による閉鎖及び比較的簡単な手術手技による閉鎖が可能と判断された期間を評価した（表 13、二次治癒による閉鎖及び比較的簡単な手術手技による閉鎖の定義は表中に記載）。最終評価時（Day 57）時点で二次治癒による閉鎖が可能と判断された症例の割合は、医師評価で 57.4 %、第三者評価で 59.6 %であり、比較的簡単な手術手技による閉鎖が可能と判断された症例の割合は医師評価で 68.1 %、第三者評価で 72.3 %であった。また、Kaplan-Meier 推定法を用いて、二次治癒による閉鎖及び比較的簡単な手術手技に

よる閉鎖が可能と判断された期間について 25 %点、50 %点及び 75 %点を評価した。二次治癒による閉鎖が可能と判断されるまでの期間は、医師評価では、25 %点、50 %点及び 75 %点は、各々 29.0 日、57.0 日及び 58.0 日、第三者評価では、25 %点及び 50 %点は、各々 29.0 日及び 57.0 日であった。比較的簡単な手術手技による閉鎖が可能と判断されるまでの期間は、医師評価では、25 %及び 50 %点は、各々 18.0 日及び 43.0 日であった。また、第三者評価では、25 %及び 50 %点は、各々 19.0 日及び 41.0 日であった。

表 13 二次治癒又は比較的簡単な手術手技による閉鎖が可能と判断されるまでの期間

	二次治癒による閉鎖が可能*		比較的簡単な手術手技**による閉鎖が可能*	
	医師評価	第三者評価	医師評価	第三者評価
Day 57 時点で閉鎖が可能と判断された症例の割合 (%)	57.4	59.6	68.1	72.3
25 %点 (日) [95 %CI]	29.0 [20.0, 41.0]	29.0 [15.0, 37.0]	18.0 [12.0, 26.0]	19.0 [14.0, 29.0]
50 %点 (日) [95 %CI]	57.0 [34.0, 58.0]	57.0 [34.0, -]	43.0 [22.0, 55.0]	41.0 [24.0, 54.0]
75 %点 (日) [95 %CI]	58.0 [-, -]	(75 %点に達せず)	(75 %点に達せず)	(75 %点に達せず)

* 二次治癒による閉鎖及び比較的簡単な手術手技による閉鎖の定義は、以下のとおり。

二次治癒による閉鎖	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 自然治癒が期待できる創面となった。 ➢ 創治癒により本治験による治療が物理的に必要でなくなった。
比較的簡単な手術手技による閉鎖	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 良性肉芽が 75 %以上となった。 ➢ 骨、腱及び重要臓器が肉芽組織で被覆される。 ➢ 局所感染が臨床上良好にコントロールされている。 ➢ 壊死組織がほとんど存在していない。 ➢ 創傷の深さが平均的に 50 %以上改善された。

** 比較的簡単な手術手技としては、植皮、縫合等の処置と想定

⑥ 有害事象及び不具合の発現率

治療前 (Day 1) から最終評価時 (Day 57) 又は中止日までに発現した有害事象は 32 例 (有害事象発現率 59.3 %) に 59 件で発現した (表 14)。感染症及び寄生虫症が発現した 15 例のうち、慢性骨髄炎は創傷部位に発現していたが、併用薬での加療で回復し、当該有害事象発現後に再燃しなかったことから治験機器との因果関係は否定された。その他、治験機器との因果関係が否定できない有害事象は発現しなかった。また、治験機器の不具合は 3 例 (不具合発現率 5.6 %)、3 件 (遠心機の動作不良、卓上遠心機の遠心時間不足及び採血管陰圧不良) であったが、当該不具合により使用者及び被験者に影響を及ぼす有害事象は発現しなかった。

表 14 症状別有害事象発現件数

		件数			件数
全体		59	傷害、中毒及び処置合併症		6
眼障害		1		足骨折	1
	結膜充血	1		皮下血腫	1
胃腸障害		7		創傷	3
	便秘	2		熱中症	1
	下痢	1	代謝及び栄養障害		4
	腸炎	1		低血糖	4
	悪心	2		筋骨格系及び結合組織障害	2
	嘔吐	1		背部痛	1
一般・全身障害及び投与部位の状態		3		変形性脊椎症	1
	疼痛	1	皮膚及び皮下組織障害		19
	発熱	1		褥瘡性潰瘍	1
	潰瘍	1		接触皮膚炎	2
感染症及び寄生虫症		15		湿疹	4
	蜂巣炎	1		皮脂欠乏性湿疹	1
	膀胱炎	1		過角化	1
	感染	1		そう痒症	4
	限局性感染	1		発疹	1
	上咽頭炎	4		皮膚びらん	1
	骨髓炎	1		皮膚剥脱	1
	慢性骨髓炎	1		蕁麻疹	1
	須毛瘡	1		糖尿病性潰瘍	1
	足部白癬	1		皮脂欠乏症	1
	創傷感染	1	血管障害		2
カテーテル留置部位感染		1		血腫	1
細菌感染		1		高血圧	1

4) 臨床検査値の評価

血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、バイタルサイン及び標準 12 誘導心電図において治療期間を通して大きな変化は見られなかった。

(2) 海外類似医療機器の実績

以下に示す海外類似医療機器に関する報告においては、いずれも海外類似医療機器を使用した創傷治療の有効性を否定するものは無く、また、海外類似医療機器に関する重篤な有害事象は確認されなかった。

- 20■年■月から 20■年■月までに実施された慢性創傷患者の創傷治癒転帰を評価したコホート分析においては、創傷の 91 % (42/46 例) が平均 9.8 週間で治癒したと判断された²⁰。
- 2008 年 12 月から 2010 年 9 月までに実施された慢性創傷患者の創傷治癒転帰を評価した報告においては、285 件の創傷のうち、創傷の 86.3 %について 47.5 %の面積減少、また、創傷の 90.5 %について 63.6 %の体積減少が確認された⁸。
- 2008 年 11 月から 2010 年 8 月までに実施された脊髄損傷患者の創傷治療に関する報告においては、90 %が効果を示し、その平均創傷面積縮小率は 53.8 %、平均創傷体積縮小率は 67.3 %であった¹¹。
- 20■年■月から 20■年■月までに実施された市販後調査においては、慢性創傷患者の創傷治療に使用した場合に血液学的又は免疫学的有害事象やその他の有害事象は確認されなかった²¹。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下に述べる論点を中心に専門協議の議論を踏まえ、審査を行った。

- (1) 国内治験を多施設共同非盲検非対照試験で実施することについて
- (2) 本品の有効性及び安全性について
- (3) 使用目的又は効果について
- (4) 製造販売後安全対策について

(1) 国内治験を多施設共同非盲検非対照試験で実施することについて

総合機構は、本品を使用した創傷治療は、既存治療が奏効しない患者のみに対して実施されるものであり、既存治療の代替又は併用を意図しないことから、国内治験を既存治療との比較対照試験として実施しないことはやむを得ないと判断した。なお、後述の (2) 2) 有効性において、本品による創傷治療の効果の臨床的意義について既存治療を参考に評価した。

(2) 本品の有効性及び安全性について

1) 本品と治験機器の相違

総合機構は、本品と治験機器は構成品に相違があるが（表 9）、当該相違は本品の有効性及び安全性の評価に影響を与えるものではないと考え、国内治験の結果から本品の有効性及び安全性を検討することは差し支えないと判断した。

2) 有効性

国内治験において、創半径縮小率が 50 %に達した有効例の割合は有効性達成基準の 60 %を上回っていた。そこで、総合機構は、9 例において創半径縮小率が 50 %に達しなかった原因及び国内治験において得られた有効例の割合の臨床的意義について申請者に説明を求め、申請者は以下のように説明した。

① 国内治験において 9 例が、創半径縮小率が 50 %に達しなかった理由について

9 例が創半径縮小率が 50 %に達しなかった理由は判明しなかったが、創傷スコアの最終評価時（Day 57）の肉芽組織において、1 例（表 15 中、症例①）が「2 良性肉芽が創面の 50%以上 90%未満を占める。」、8 例（表 15 中、症例②から⑨）が「1 良性肉芽が創面の 90%以上を占める。」に該当し、また、滲出液、炎症・感染及び壞死組織の悪化は確認できなかった（表 15）。以上から、いずれの症例においても治験機器が創傷治癒に寄与していたことが示唆されたと考える。なお、9 例中 7 例が外来の患者であり、創面の管理が困難であった可能性が考えられる。

表 15 創半径縮小率 50 %以上を達成できなかった症例の創半径縮小率及び創傷スコア

症例	時点	創傷半径縮小率(%)	創傷スコア*							
			医師評価				第三者評価			
			滲出液	炎症・感染	肉芽組織	壞死組織	滲出液	炎症・感染	肉芽組織	壞死組織
①	Day 1	-146.2	2	0	2	0	2	0	3	1
	Day 57		2	0	2	1	2	0	2	1
②	Day 1	36.9	1	0	4	0	1	0	4	0
	Day 57		1	0	1	0	1	0	1	0
③	Day 1	38.4	2	0	2	0	2	0	2	0
	Day 57		1	0	1	0	1	0	1	0
④	Day 1	-10.7	2	0	2	0	2	0	2	0
	Day 57		2	0	1	0	2	0	1	0
⑤	Day 1	35.7	2	0	1	0	2	0	1	0
	Day 57		1	0	1	0	1	0	1	0
⑥	Day 1	24.1	2	0	2	0	2	0	2	0
	Day 57		1	0	1	0	1	0	1	0
⑦	Day 1	26.5	2	0	3	0	2	0	3	0
	Day 57		2	0	1	0	2	0	1	0
⑧	Day 1	47.3	2	1	3	0	2	1	3	0
	Day 57		2	0	1	0	2	0	1	0

症例	時点	創傷半径縮小率(%)	創傷スコア*							
			医師評価				第三者評価			
			滲出液	炎症・感染	肉芽組織	壊死組織	滲出液	炎症・感染	肉芽組織	壊死組織
⑨	Day 1	26.0	0	0	2	0	0	0	3	1
	Day 57		0	0	1	0	1	0	1	0

*創傷スコアは、数値が小さいほど改善していることを示す。

② 国内治験において得られた有効例の割合の臨床的意義について

国内治験の主要評価項目とトラフェルミンの臨床試験¹⁷の創面積縮小率 75 %以上の有効例の割合を比較すると、国内治験の成績 80.9 %は、トラフェルミンの成績 82.2 %をわずかに下回った（表 16）。対象疾患を国内治験においてはトラフェルミンを含む既存治療が奏効しない創傷としていたこと等の試験プロトコルが異なることから直接的に両試験を比較できないが、国内治験における有効例の割合はトラフェルミンの臨床試験の成績から大きく乖離しないと考えられることから、治験機器を使用した創傷治療の有効性は臨床的に意義があると考える。

表 16 トラフェルミンと国内治験の比較

	トラフェルミンの臨床試験	国内治験
対象疾患	<ul style="list-style-type: none"> ・糖尿病性潰瘍 ・20 歳以上 ・対象の潰瘍 9 cm² 以下 (Wanger 分類 2 に達しない表在性潰瘍) ・足関節上腕血圧比が 0.9 以上 	<ul style="list-style-type: none"> ・既存治療が奏効しない糖尿病性潰瘍 ・20 歳以上 ・対象の潰瘍 1 cm²~25 cm² ・皮膚灌流圧が 40 mmHg 以上
投与期間	8 週間	8 週間
症例数	bFGF 0.01 % 製剤 50 例 (45 例*)	54 例 (PPS 47 例*)
創傷面積縮小率 75 %以上の有効例の割合	bFGF 0.01 % 製剤群 82.2 %	80.9 % (PPS)、79.6 % (FAS)**
治癒した患者の割合	bFGF 0.01 % 66.7 %	二次治癒による閉鎖_医師評価: 57.4 %

*有効性評価の解析症例

**創傷を円で考えた場合、創半径 r が 50 %縮小した際の創傷面積は、治療前 (Day 1) の計測の概ね創傷面積縮小率 75 %の改善に相当する。

③ トラフェルミンの実施が国内治験の成績に与えた影響について

トラフェルミンの治療歴有り群と治療歴無し群で創半径縮小率 50 %以上の有効例の割合、創傷面積縮小率及び二次治癒による閉鎖例の割合を比較した結果、トラフェルミンの治療歴が国内治験の成績に与えた影響は大きくなかったことが示唆された（表 17）。創半径縮小率

50 %以上の有効例の割合は治療歴有り群が 82.4 %、治療歴無し群が 80.0 %、創傷面積縮小率の平均は治療歴有り群が 88.5 ± 23.5 %、治療歴無し群が 63.9 ± 125.5 %であった。また、二次治癒による閉鎖例の割合は、医師評価において治療歴有り群が 58.8 %、治療歴無し群が 56.7 %、第三者評価において治療歴有り群が 64.7 %、治療歴無し群が 56.7 %であった。なお、治療歴無し群に含まれていた義足の擦れによって創面が拡大した可能性がある 1 例を除外した場合、治療歴無し群の創半径縮小率 50 %以上の有効例の割合は 86.2 ± 30.2 %、二次治癒による閉鎖例の割合は、医師評価において 58.6 %、第三者評価において 58.6 %であった。

表 17 トラフェルミンによる治療歴有無による有効例の割合、創傷面積縮小率及び閉鎖例の割合の比較

被 験 者 数	有効例の 割合 (%)	創傷面積縮小率 平均値 \pm SD (%)	二次治癒による閉鎖例の割合 (%)				
			医師評価		第三者評価		
			有	無	有	無	
トラフェルミンによる治療歴有り	17	82.4	88.5 \pm 23.5	58.8	41.2	64.7	35.3
トラフェルミンによる治療歴無し	30	80.0	63.9 \pm 125.5	56.7	43.3	56.7	43.3
トラフェルミンによる治療歴無し (除外例あり) *	29	82.8	86.2 \pm 30.2	58.6	41.4	58.6	41.4

*義足の擦れによる影響で創傷面積が拡大した可能性がある 1 例（創傷面積縮小率 -581.8 %）を削除。

総合機構は、以下のとおりに考える。

前述した創半径縮小率が 50 %を満たさなかった 9 例についても、創傷スコア等の評価において改善傾向が確認されており、当該結果から治験機器を使用した創傷治療が無効であったとまでは言えず、有効性を否定するものではないと考える（表 15）。

患者背景や試験デザインが異なるため直接の比較は困難であるが、国内治験で得られた有効例の割合（80.9 %）は、糖尿病性潰瘍に対するトラフェルミンの臨床試験成績と大きな差ではなく、国内治験においてトラフェルミンによる治療歴の有無による治験機器の治療効果に大きな差はなかった（表 17）。以上を踏まえると、国内治験で得られた成績からは、既存治療が奏効しない患者に対する本品による治療の臨床的意義が示されていると考える。

以上から、本品を使用した創傷治療は、糖尿病性潰瘍等の難治性潰瘍に対して臨床使用上一定の意義があるものと考える。

3) 安全性

国内治験の安全性評価においては、治験機器との因果関係が否定できない有害事象及び被験者に重大な影響を及ぼす不具合は発現しなかった。また、海外類似医療機器の臨床成績においても同様に機器に関連する有害事象は確認されなかった。以上より、後述する関連学

会が定める適正使用指針に従って使用される場合には、本品の安全性は確保されると考える。

(3) 使用目的又は効果について

申請時の使用目的又は効果は、「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。」であった。総合機構は、本品の特性及び国内治験の対象患者を踏まえて、「既存治療が不適応な創傷」旨の記載の適切性を論点とした。

- 1) 国内治験の評価から、本品の適応対象を既存治療が奏効しないことに限定する必要があるが、国内治験の結果は既存治療に影響を受けていなかったことを示していたため、既存治療の範囲を薬物治療又は保存的治療に限定することは不要と考える。国内治験においては、対象疾患を既存治療が奏効しない糖尿病性潰瘍としており、創傷治癒効果の検証を目的として既存治療に対する比較対照試験を行うなど、本品を使用した創傷治療を創傷治療の第一選択とする妥当性が評価されていない。一方、既存治療としてトラフェルミンを使用した薬物治療が既存治療歴であった患者と、保存的治療のみが既存治療歴であった患者が組み入れられていたが、国内治験の結果においては、トラフェルミンによる治療歴の有無によって治験機器を使用した創傷治療の効果に大きな差がなかった（表 17）。
- 2) 本品を使用する創傷治療以前には既存治療が実施されるべきであるが、「不適応な」旨の表現は、必ずしも既存治療を実施しなくとも本品を使用可能とすると誤解を招く可能性を考えられるため、「奏効しない」が適応対象の表現として適切である。
- 3) 国内治験の対象疾病である「既存治療が奏効しない糖尿病性潰瘍」がその他の創傷よりも一般的に難治であるため、国内治験において評価されていない創傷ではあるが、既存治療が奏効しない場合は、糖尿病性潰瘍以外の創傷を本品の適応疾患に含めることは受け入れ可能と考える。

以上より、総合機構は、専門協議における議論も踏まえ、申請時の使用目的又は効果から、「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」に修正することが適当と判断した。

(4) 製造販売後安全対策について

1) 本品の適正使用について

総合機構は、本品の有効性及び安全性を確保するために、本品を使用することが想定される診療科領域に、適切な使用方法が広く認知されることが必要と考えることから、本邦において適正使用を確立する方針について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本品の適正使用指針は、一般社団法人 日本フットケア・足病医学会の協力の下で検討及び公表される予定である。本品の使用が想定される主な疾病が下肢の糖尿病性潰瘍及び静脈性潰瘍であると考えられること、及び当該学会が多くの診療科領域の専門家で構成されたため適正使用が多方面から検討されると予想されることから当該学会に協力を依頼することが適切であると考える。また、適正使用指針として、適正使用指針作成の意義、適正使用指針の対象となる製品等の基本情報の他、適用患者、治療期間、使用上の注意事項及び禁忌禁止を含める予定である（表 18）。

表 18 申請者が提案する学会適正使用指針に含める事項の概要

項目	記載の概要													
適用患者	既存治療が奏効しない創傷													
治療期間	国内試験成績として最大 8 週間までの効果を評価したことを提示。													
使用上の注意事項	<ul style="list-style-type: none">➢ 虚血（血流障害）を伴う創傷に使用した場合の有効性は確認されていないこと。➢ 国内治験で被験者が受けた既存治療以外の治療を受けた創傷に対する有効性及び安全性は、確認されていないこと。➢ 1 回の採血で調製した PRP の塗布期間が 1 週間を超えないようにすること。また、PRP の塗布期間が 24 時間未満であると有効性が期待できない可能性があること。➢ 各薬剤に関する使用上の注意事項は、本品においても注意事項となること。													
禁忌禁止	<ul style="list-style-type: none">➢ 以下該当する患者<ul style="list-style-type: none">● 本品の構成品及びウシ由来の材料に対する過敏症を有する患者● 悪性腫瘍による創傷● 活動性感染を伴う創傷● 本品に使用される薬剤「塩化カルシウム」及びウシの血液を原料とする「トロンビン」に過敏症を有することが判明している患者又は禁忌とする患者➢ 以下の医薬品を併用禁忌とすること。<table border="1"><thead><tr><th>医薬品の名称等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr></thead><tbody><tr><td>【トロンビンの相互作用】 ヘモコアグラーーゼ（レプチラーゼ） トラネキサム酸（トラサミン）</td><td>血栓形成傾向が表れる恐れがある。</td><td>凝血促進剤、抗プラスミン剤は血栓形成を促進する薬剤であり、併用により血栓形成傾向が相加的に増大する。</td></tr><tr><td>【トロンビンの相互作用】 アプロチニン（トラジロール）</td><td>血栓形成傾向が表れる恐れがある。</td><td>アプロチニンは抗線溶作用を有するため、トロンビンとの併用により血栓形成傾向が増大する。</td></tr><tr><td>【塩化カルシウムの相互作用】 ジギタリス製剤（ジゴキシン等）</td><td>心停止を引き起こすことがある。</td><td>カルシウムがジギタリス製剤の作用を増強する恐れがある。</td></tr></tbody></table>		医薬品の名称等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	【トロンビンの相互作用】 ヘモコアグラーーゼ（レプチラーゼ） トラネキサム酸（トラサミン）	血栓形成傾向が表れる恐れがある。	凝血促進剤、抗プラスミン剤は血栓形成を促進する薬剤であり、併用により血栓形成傾向が相加的に増大する。	【トロンビンの相互作用】 アプロチニン（トラジロール）	血栓形成傾向が表れる恐れがある。	アプロチニンは抗線溶作用を有するため、トロンビンとの併用により血栓形成傾向が増大する。	【塩化カルシウムの相互作用】 ジギタリス製剤（ジゴキシン等）	心停止を引き起こすことがある。	カルシウムがジギタリス製剤の作用を増強する恐れがある。
医薬品の名称等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
【トロンビンの相互作用】 ヘモコアグラーーゼ（レプチラーゼ） トラネキサム酸（トラサミン）	血栓形成傾向が表れる恐れがある。	凝血促進剤、抗プラスミン剤は血栓形成を促進する薬剤であり、併用により血栓形成傾向が相加的に増大する。												
【トロンビンの相互作用】 アプロチニン（トラジロール）	血栓形成傾向が表れる恐れがある。	アプロチニンは抗線溶作用を有するため、トロンビンとの併用により血栓形成傾向が増大する。												
【塩化カルシウムの相互作用】 ジギタリス製剤（ジゴキシン等）	心停止を引き起こすことがある。	カルシウムがジギタリス製剤の作用を増強する恐れがある。												

総合機構は、関連学会の協力の下に適正使用指針を公表する方針は妥当であるが、国内治験を参考に、適正使用指針において以下の項目も情報提供する必要があると考えた。

- ① 「既存治療が奏効しない創傷」とは、「4 週間以上既存治療を行い、創傷面積縮小傾向を認めない創傷」であること。
- ② 「本品を使用しても創傷面積の縮小傾向を認めない症例」とは、「PRP ゲルの治療を行

っても 4 週間程度で、創傷面積や深さ又は肉芽形成、肉芽の色調等の症状の改善が見られない」であるとし、該当する場合は本品を使用した治療を中止してその他の治療に移行すること。国内治験において治療開始後 4 週間で顕著に創傷面積及び体積が縮小しており、その期間に縮小が確認されなければ本品を使用した治療が奏効しない可能性が考えられる。

③ 採血量、PRP 量、PRP ゲル量及び目安となる創傷面積を提示すること。

また、本品の使用が予想される診療科領域に広く認知されるよう、創傷治療に関連する複数の学会に協力を依頼する必要があると考えた。

以上より、総合機構は適正使用指針に追加する内容として前述した①、②及び③を追記すること及び適正使用指針の発出に協力を依頼する学会については一般社団法人 日本フットケア・足病医学会以外の創傷治療に関連する学会にも協力を依頼すること及び関連学会が定める適正使用指針に従って本品を使用することを添付文書の「警告」の項に追記することを申請者に求め、同意を得た。なお、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、国内治験において、使用方法を起因とする有害事象が確認されなかつたため、本品に実施医基準及び実施施設基準を設定することは不要と考える。

2) 製造販売後使用成績評価の要否

本項目に対する機構の判断は、後述するト項に記載した。

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

<提出された資料の概略>

申請者は、既存治療が奏効しない創傷に対する本品を使用した創傷治療の症例 30 例を対象に、本品の安全性及び有効性について評価する使用成績調査計画書（案）を提示した。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、国内治験及び海外類似医療機器の臨床成績において、機器に起因する有害事象が確認されておらず、本邦で承認されている PRP 分離機器の使用にあたっても安全性について懸念するような情報がないため、本品には市販後使用成績調査は不要と判断した。

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

総合機構は、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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4. 総合評価

本品は、既存治療が奏効しない創傷に対する、治癒の促進又は被覆を目的に使用する多血小板血漿ゲル調製キット（一般的名称を新設予定）である。本品の審査における主な論点は、（1）本品の有効性及び安全性、（2）使用目的又は効果及び（3）製造販売後安全対策についてであった。専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は、以下のとおりである。

（1）本品の有効性及び安全性の評価

性能を示す試験において、遠心条件を含め申請者が規定した調製方法であれば、血小板の濃縮ができることが示された。ラット皮膚欠損モデルを用いた試験において、本品によって調製された PRP ゲルが創傷の治癒に寄与していることが示唆された。また、国内治験において、既存治療が奏効しない糖尿病性潰瘍に対して治験機器を使用した創傷治療が有効であることが示され、当該成績とトラフェルミンを使用した臨床試験の成績の比較から、当該成績で示された有効性の臨床的意義が説明された。さらに、国内治験及び海外類似医療機器の実績においては、機器に関する有害事象は確認されなかった。

以上から、後述する（2）のとおり、国内治験において評価された「既存治療が奏効しない創傷」を本品の適応対象とする場合は、本品の有効性及び安全性を確保できると考える。

（2）使用目的又は効果

国内治験において、治験機器は既存治療が奏効しない糖尿病性潰瘍を対象にして治療効果があったが、未治療の創傷及び既存治療との併用に対する有効性は評価されていない。一方、既存治療としてトラフェルミンを使用した薬物治療を治療歴とする被験者だけでなく、保存的治療のみ実施された被験者も組み入れられていたが、有効性にはトラフェルミンによる治療歴の有無によって大きな差がなかった。以上から、本品の適応対象を既存治療が奏効しない創傷に限定する必要があるが、当該既存治療を薬物治療又は保存的治療に限定することは不要であると考えた。また、国内治験の対象疾患である「既存治療が奏効しない糖尿病性潰瘍」がその他の創傷よりも一般的に難治であるため、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と考えた。

以上から、総合機構は、前述した議論を踏まえ、後述のとおり、使用目的又は効果において、本品の適応対象を「既存治療が奏効しない創傷」とすることが妥当であると判断した。

（3）製造販売後安全対策

本品による創傷治療は、患者及び創傷の選択、その他治療へ移行する判断等の使用方法に関して、本品の使用が想定される診療科領域に広く認知されることが必要である。以上より、創傷治療に関する複数の関連学会と協力して適正使用指針を公表すること及び添付文書において関連学会が定める適正使用指針に従って使用する旨を注意喚起することを確認した。なお、PRP を分離する医療機器は複数承認されており、本品を使用した PRP ゲルの調製に特別な手技は必要としないことから、実施医基準及び実施施設基準の設定は不要と判

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いないことを踏まえ、市販後の使用成績調査は不要と判断した。

総合機構は、以上の結果を踏まえ、使用目的又は効果を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断した。

使用目的又は効果

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

本品は、構成品にウシ由来のトロンビンを含むことから生物由来製品に該当すると考える。

本件は、医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。

以 上

引用文献

-
- 1 わが国における慢性創傷の疫学と問題点 医学の歩み、2016 ; 258 (9) 823-828
 - 2 Wound bed preparation における再生医療の役割 医学のあゆみ、 2016;258(9):860-864
 - 3 多血小板血漿(PRП)療法入門-キズ・潰瘍治療からしわの美容治療まで-PRПの基礎理論 全日本病院出版会、2010;1-8
 - 4 既承認医療機器 GPS IIIシステム (22700BZX0042000) の添付文書
 - 5 JIS Z 8126 : 1999 真空技術—用語— 第1部：一般用語 2.1.1 真空
 - 6 JIS T 3233 : 2011 真空採血管
 - 7 JIS T 3211 : 2011 減菌済み輸液セット
 - 8 The clinical relevance of treating chronic wounds with an enhanced near-physiological concentration of platelet rich plasma (PRP) gel. Advances in Skin and Wound Care, 2011; 24(8), 357-368.
 - 9 A retrospective, longitudinal study to evaluate healing lower extremity wounds in patients with diabetes mellitus and ischemia using standard protocols of care and platelet-rich plasma gel in a Japanese wound care program. OstomyWound Management. 2012; 58(4):36-49.
 - 10 Aurix Gel Is an Effective Intervention for Chronic Diabetic Foot Ulcers: A Pragmatic Randomized Controlled Trial. Adv SkinWound Care. 2019; 32(9):416-426.
 - 11 Effect of platelet rich plasma gel in a physiologically relevant platelet concentration on wounds in persons with spinal cord injury. Comparative Study Int Wound J. 2011; 8(2):187-95.
 - 12 ISO 14971 Medical Devices – Application of risk management to medical devices.
 - 13 令和2年9月25日薬生機審発0925第1号次世代医療機器評価資料の公表について別紙
2 難治性創傷治療機器の臨床評価に関する評価指標
 - 14 Healing rate as a prognostic indicator of complete healing: A reappraisal. Wounds: A Compendium of Clinical Research and Practice. 2003; 15(3):71-76.
 - 15 医薬品インタビューフォーム（フィプラスストスプレー250・フィプラスストスプレー500）
2016年9月改訂（第10版）
 - 16 医薬品インタビューフォーム（ユーパスタコーウ軟膏）2022年3月改訂（第10版）
 - 17 Clinical efficacy of basic fibroblast growth factor (bFGF) for diabetic ulcer. Eur J Dermatol, 2009; 19: 461-468
 - 18 G-511 難航の皮膚潰瘍に対する用量設定試験 臨床医薬、1993;9 (12) :2873-2892
 - 19 日本皮膚科学会ガイドライン 創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン-3：糖尿病性潰瘍・壞疽ガイドライン 日皮会誌、2017;127(9):1989-2031
 - 20 AutoloGel System 510(k) Premarket Notification (24 January 2006) Attachment D-2: A Prospective Cohort Analysis of Indian Health Services Chronic Wound Patients Treated With the AutoloGel™ System
 - 21 The AutoloGel™ Post-Marketing Surveillance Study (TAPS) Final Report –June 2012