

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