

既存治療が奏効しない創傷に対するオートロジェルシステムを用いた
多血小板血漿治療の適正使用指針

第1版

日本フットケア・足病医学会、日本形成外科学会、日本皮膚科学会、日本褥瘡学会

2024年11月

目次

| | | |
|-----|---------------------------|----|
| 1 | 本指針策定の意義 | 2 |
| 2 | 本適正使用指針の対象となる製品の概要..... | 3 |
| 2.1 | 対象となる製品 | 3 |
| 2.2 | 臨床成績 | 3 |
| 3 | 使用目的 | 5 |
| 4 | 患者要件 | 5 |
| 4.1 | 適用患者 | 5 |
| 4.2 | 適用患者の判断基準 | 5 |
| 5 | 使用方法 | 6 |
| 5.1 | 治療期間について | 6 |
| 5.2 | PRP ゲルの調製・塗布に関する注意事項..... | 7 |
| 5.3 | 併用禁忌薬剤 | 7 |
| 6 | その他、実施上の注意 | 8 |
| 7 | オートロジェルシステムによる治療フロー図..... | 9 |
| 8 | 参考文献 | 10 |
| | 参考資料（臨床成績） | 11 |

1 本指針策定の意義

既存治療が奏効しない創傷に対する多血小板血漿（platelet rich plasma：PRP）の治療システムであるオートロジェルシステム（以下、本品）の医療機器製造販売承認（以下、「薬事承認」）が得られたことから、本品を使用する際の留意事項を適正使用指針として取りまとめた。本品の使用に際しては、本品の添付文書に加えて、本指針についても留意する。

創傷とは、物理的外力等によって生じる体組織の損傷であり、創傷治癒能力が正常に働く急性創傷と、様々な原因により、創傷治癒が遷延化している慢性創傷（難治性創傷）に分けられる¹⁾。創傷治癒とは、損傷され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される過程であり、増殖因子が血管や組織の修復に働き、肉芽形成や上皮化促進に関与している^{2),3)}。難治性創傷では各種細胞の機能障害や基礎疾患などによる炎症環境により、これらの増殖因子の産生が低下しており、それが創傷治癒遅延の原因となっている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PDGF (Platelet Derived Growth Factor)、TGF- β (Transforming Growth Factor - β)等の創傷治癒を促進させる増殖因子が含まれている^{4),5)}。PRPは血小板由来の様々な増殖因子を含有していることから創傷治癒促進効果を有し、さらにPRPは自己血液より調製されるため、新たな感染症や拒絶反応の危険性は少なく、創傷の治療法として有用であると考えられている⁴⁾。特に、糖尿病性潰瘍、静脈性潰瘍、褥瘡等のうち創傷治癒が遷延化した難治性創傷に対しては、PRPによる創傷治癒促進効果が期待されている。

これまで、本邦にて薬事承認が得られているPRPを調製する医療機器は、PRPを調製するまでが適応範囲であり、患部への塗布及び創傷治癒の促進を適応として薬事承認を有する医療機器はなかった。本品は、「既存治療が奏効しない創傷に対する治癒促進」を適応とし、調製したPRPをゲル化・塗布し、その有効性及び安全性を担保した医療機器として薬事承認された。本品を薬事承認の内容に従い使用する場合、再生医療等の安全性確保等に関する法律の規制対象外となる⁶⁾。既存治療が奏効しない創傷に対する有効性、安全性及び品質が担保された新たなPRPゲル治療の医療機器が、創傷治療の選択肢に加わることは意義があり、本品の適切な使用を促すために本指針を定める。

2 本適正使用指針の対象となる製品の概要

2.1 対象となる製品

一般的名称：多血小板血漿ゲル調製キット

販売名：オートロジェルシステム

(製造販売業者：ロート製薬株式会社)

本品は、創傷治癒促進を目的とし、PRPゲルを調製するために用いるPRP分離システムであり、専用採血管、採血針及びゲル化を行うための薬剤（アスコルビン酸、塩化カルシウム、トロンビン）から構成される。

原理としては、患者の血液を遠心分離機により分離し、患者のPRP分画を薬剤（アスコルビン酸、塩化カルシウム、トロンビン）と混合することで、フィブリンマトリックス基材が形成され、液状のPRPはゲル化する。PRPをゲル化することで、患部への塗布が容易となる。また、PRPゲルを創傷部位に塗布することにより、創面の湿潤環境を維持し、増殖因子などの血小板放出物を創傷組織と接触させることで自然治癒プロセスを補助するものである。

2.2 臨床成績⁷⁾

国内の15施設にて、既存治療が奏効しない糖尿病性潰瘍患者を対象として、非盲検、単群、多施設共同試験を実施し、2回/週に最大8週間（Day57）までPRPゲル治療を行った。54例の糖尿病性潰瘍患者が本試験に組み入れられ、47例が主要な解析対象となった。

< 治験計画の概要 >

| | |
|-------|---|
| 目的 | 既存治療が奏効しない糖尿病性潰瘍患者を対象として、オートロジェルシステム（開発コード：TKKT01）の有効性・安全性を検討する。 |
| 試験の種類 | 非盲検、単群、多施設共同試験 |
| 対象患者 | 4週間以上の既存治療で奏効しない糖尿病性潰瘍患者 【主な選択基準】 ・20歳以上の患者（入院外来不問） ・以下の創を有する患者 面積：1 cm ² 以上、25 cm ² 以下（長径×短径により算出） 深さ：0.2 cm以上、1.5 cm以下 |
| 処置方法 | 最大8週間（2回投与/週） |
| 評価項目 | 【主要評価】 ・創半径縮小率が50%以上の患者割合（達成率：60%以上） 【副次評価】 ・創面積縮小率、創体積縮小率、創傷スコア（滲出液、炎症・感染、肉芽組織、壊死組織）等 |

<既存治療の定義>

| | |
|-------|--|
| 医薬品 | トコフェロール (遺伝子組み換え)、アルプロスタジルアルファデクス、ブクロデシンナトリウム、幼牛血液抽出物、トレン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、プロメライン、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 |
| 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、親水性メンブラン、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 |

【有効性】

本試験は、4週間以上の既存治療を行っても創傷が改善しない糖尿病性潰瘍患者を対象として、8週間のPRPゲル治療を行った。その結果、主要評価項目である最終評価時の創半径縮小率が50%以上となった症例（有効例）の割合は80.9%（38例/47例）であった。また、最終評価時に二次治癒による閉鎖が可能と医師が評価した症例の割合は、57.4%であった。主要評価項目の「創半径縮小率が50%以上」とは、創面積に換算すると概ね75%以上の改善であり、創傷が治癒傾向であることを示している。既存治療が奏効しなかった患者の80%がPRPゲル治療により治癒傾向を示しており、臨床的に意義があると考えられた。また、最終評価時の創面積縮小率は平均72.8%、最終評価時の創体積縮小率は平均92.7%であった。創傷の肉芽組織の改善は顕著であり、PRPゲルに含まれる各種増殖因子が作用することで肉芽組織の改善を促し、創傷治癒が促進された。また、本試験では、PRPゲル治療の開始前に既存治療に加えて、陰圧閉鎖療法による治療を行ったが、十分な奏効が認められていない患者が3例組み入れられており、全例がPRPゲル治療により、主要評価項目である創半径縮小率50%以上を達成し、創面積、及び創体積等の改善が認められ、PRPゲル治療の有効性が認められた。

| 評価項目 | 最終評価時の結果 |
|---------------------------------------|--|
| 【主要評価】 創半径縮小率が50%以上となった症例（有効例）の割合 | 80.9% (95%信頼区間 [66.7, 90.9]) |
| 創面積縮小率 平均 ± 標準偏差 (最小値 - 中央値 - 最大値) | 72.8 ± 101.3 % (-581.85% - 100.0% - 100.0%) |
| 創体積縮小率 平均 ± 標準偏差 (最小値 - 中央値 - 最大値) | 92.7 ± 17.3 % (10.3% - 100.0% - 100.0%) |
| 二次治癒による閉鎖と医師が評価した症例の割合 | 57.4 % |

【安全性】

32 例 59 件の有害事象が認められたが、全ての有害事象の本品との因果関係は否定され、副作用は認められなかった。また、不具合は 3 件認められたが、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。

- ・遠心機の動作不良（ネジの外れ）
- ・卓上遠心機の遠心時間不足
- ・採血管の陰圧不良

また、臨床検査値、バイタルサイン及び標準 12 誘導心電図の所見において、本品による PRP ゲル治療の実施前後で大きな変化は認められなかった。

3 使用目的

既存治療が奏効しない創傷に対する、自己 PRP ゲルを用いた創傷治癒の促進を目的とする。

4 患者要件

4.1 適用患者

既存治療が奏効しない創傷を有する患者

4.2 適用患者の判断基準

基本的な創傷管理(壊死組織等の除去、感染制御、創傷の浄化等)を行った上で、原則 4 週間以上の創傷被覆材、局所外用薬又は陰圧閉鎖療法等による治療を実施しても、創傷面積の縮小傾向を十分認めない創傷とする。

必要な場合、PRP ゲル治療以外の advanced wound therapy※による治療も考慮する。

※重症化予防のための足病診療ガイドライン（日本フットケア・足病医学会 編集）

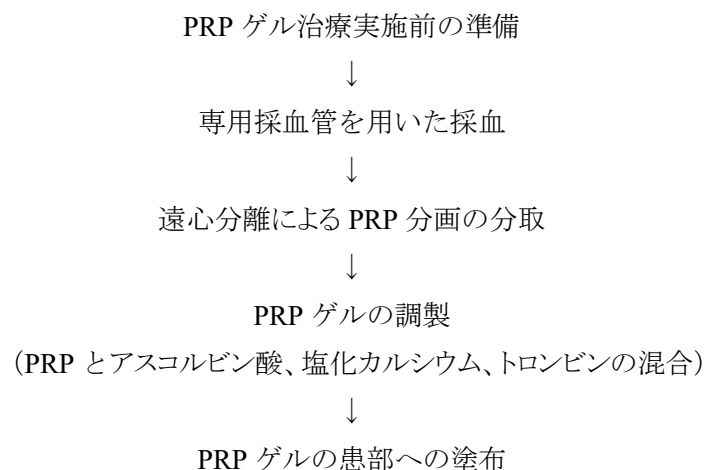
「CQ9 足病において創傷治癒を促進するためにはどのような創傷管理が有用か？」において、advanced wound therapy と位置付けられるヒト羊膜使用組織治癒促進用材料

なお、本品の添付文書で規定された適用患者に対する下記の禁忌に留意する。

- ・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
- ・悪性腫瘍による創傷
- ・活動性感染を伴う創傷

5 使用方法

本品による PRP ゲル治療の流れは下記となる。
本品の使用法は、添付文書等を参考にすること



5.1 治療期間について

本品での治療は、臨床試験成績より、週 2 回の実施を目安として、原則として 8 週間（16 回）までとする。

- ・本品での治療を 4 週間程度実施しても、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場合、本品での治療を中止し、他の治療を考慮する。
- ・8 週間（16 回）の治療以降は、他の創傷治療の選択が不適と判断される場合には、本品の継続使用を可能とする。ただし、治療継続の場合でも、創傷の専門医により、創傷の状態の評価並びに他の治療の選択可否について随時検討を行い、漫然と使用しない。

5.2 PRP ゲルの調製・塗布に関する注意事項

- ・本品は、採血管 1 本（約 5mL の採血量）で、約 3mL の PRP ゲルが調製可能であり、12.5cm² 程度の創傷に適応できる。採血量、PRP 量、PRP ゲル量、創傷面積の目安は以下となる。25cm² 以下の創傷が適応となる。

＜治験で設定した採血量、PRP 量、PRP ゲル量、創傷面積の目安＞

| 採血管 | 採血量(1 回あたり) | PRP 量 | PRP ゲル量 | 創傷面積(目安) |
|-----|-------------|---------|---------|------------------------|
| 1 本 | 約 5mL | 約 2.5mL | 約 3mL | 12.5cm ² 程度 |
| 2 本 | 約 10mL | 約 5.0mL | 約 6mL | 25cm ² 程度 |

- ・PRP ゲルを患部に均一に塗布し、非吸収性の創傷被覆材等（推奨：非固着性シリコンガーゼ、ワセリンを塗布したガーゼ）でドレッシングを行った上で、最低 24 時間塗布する（塗布期間が 24 時間未満では、有効性が期待できない可能性がある）。
- ・PRP ゲルの塗布 24 時間以降は、PRP ゲルの除去及び創傷被覆材の交換を行ってもよい。ただし、1 回の採血で調製した PRP ゲルの塗布期間が 1 週間を超えないようにする。

5.3 併用禁忌薬剤

本品の添付文書で併用禁忌と規定された下記薬剤の併用は行わない。

- ・ヘモコアグララーゼ（レプチラーゼ）
- ・トラネキサム酸（トランサミン）
- ・アプロチニントラジール（トラジロール）
- ・ジギタリス製剤（ジゴキシン等）

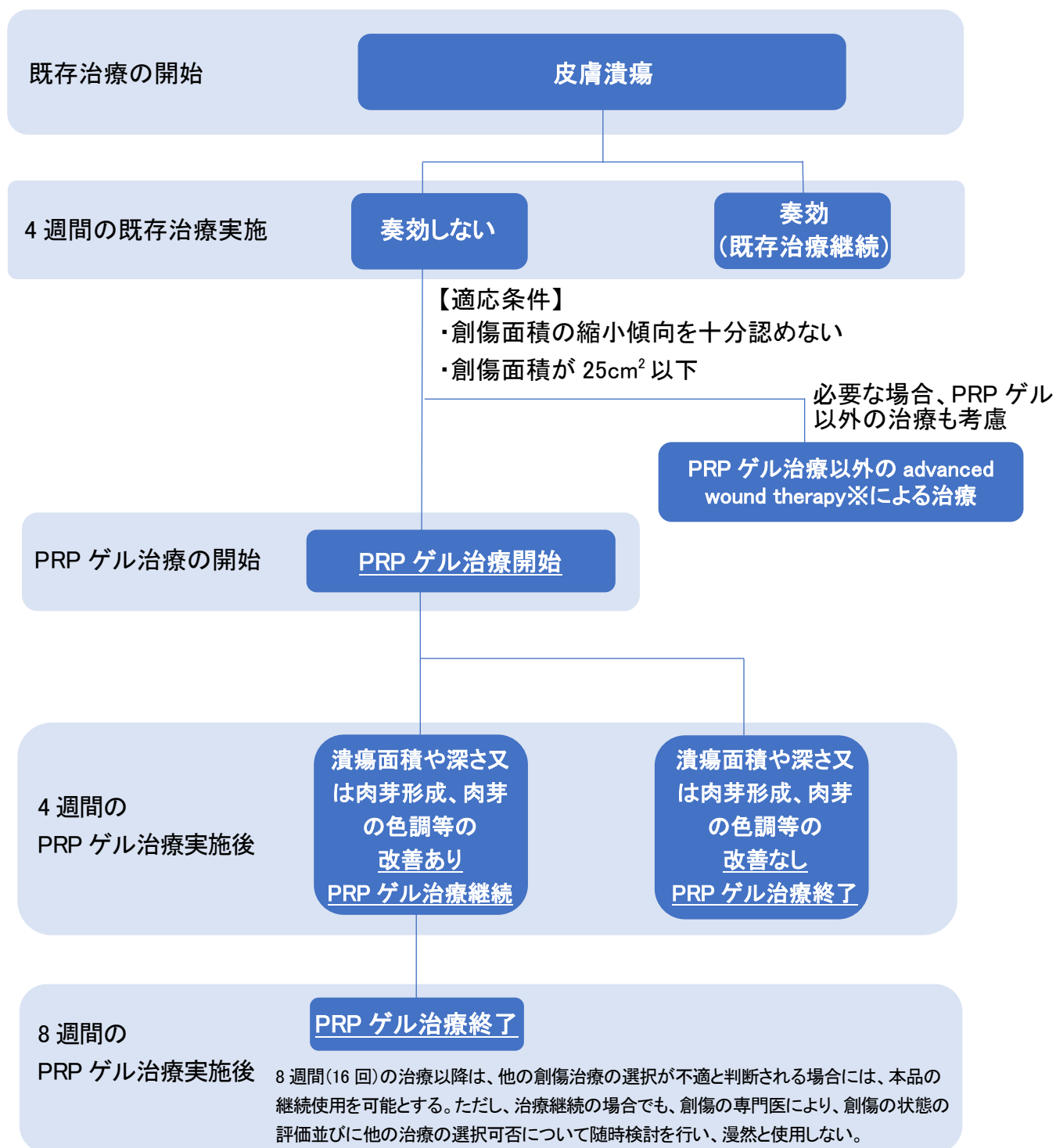
これらの薬剤は、ゲル化を行うための薬剤（アスコルビン酸、塩化カルシウム、トロンビン）の併用禁忌と設定されているものであり、これらの併用により、血栓形成傾向が増大する、ジギタリス製剤の作用が増強する、などの可能性がある。ゲル化を行うための薬剤（アスコルビン酸、塩化カルシウム、トロンビン）で定められた使用上の注意は、本品においても注意事項となる。

6 その他、実施上の注意

添付文書等に記載された注意事項に加えて、次の点に留意する。

- 本品は採血を伴う治療のため、重篤な血液疾患（白血病、血小板減少症、血液凝固異常、再生不良性貧血、高度の貧血）を合併している患者への使用は避ける。
- 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。血流が十分に担保されていない創傷に関しては、血行再建術を行い、血流の状態を改善させた後に、本品による PRP ゲル治療を行う。
- 本品による PRP ゲル治療中に、創部の感染や骨髄炎等の有害事象が認められた場合、本品による PRP ゲル治療は中止し、それらの治療を優先する。
- 臨床試験で規定され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。
- 本指針を遵守した上で、創傷治療に関する十分な知識・治療経験を有する医師が本品による治療効果を慎重に評価し、本品の使用の継続又は中止を判断する。

7 オートロジェルシステムによる治療フロー図



※重症化予防のための足病診療ガイドライン(日本フットケア・足病医学会 編集)

「CQ9 足病において創傷治癒を促進するためにはどのような創傷管理が有用か?」において、advanced wound therapy と位置付けられるヒト羊膜使用組織治癒促進用材料

8 参考文献

- 1) 藤井美樹, 寺師浩人. わが国における慢性創傷の疫学と問題点. 医学のあゆみ, 2016;25 (9) :823-828
- 2) 田中里佳, 金澤成行, 水野博司. 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) 覚道奈津子. 多血小板血漿 (PRP) 療法入門-キズ・潰瘍治療からしわの美容治療まで-PRP の基礎的応用. 全日本病院出版会, 2010;9-13
- 4) 覚道奈津子. 多血小板血漿 (PRP) 療法入門-キズ・潰瘍治療からしわの美容治療まで-PRP の基礎理論. 全日本病院出版会, 2010;1-8.
- 5) Eppley BL, Woodell JE, Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plast Reconstr Surg.* 2004;114(6):1502-8
- 6) 医薬品医療機器等法下で適応症を含む承認を取得した医療機器で調製された細胞加工物を用いる再生医療等技術の取扱いについて (医政研発 1005 第 1 号 令和 4 年 10 月 5 日)
- 7) Ohura N, et al. Efficacy of autologous platelet-rich plasma gel in patients with hard-to-heal diabetic foot ulcers: a multicentre study in Japan. *J Wound Care.* 2024 Jul 2;33(7):484-494.

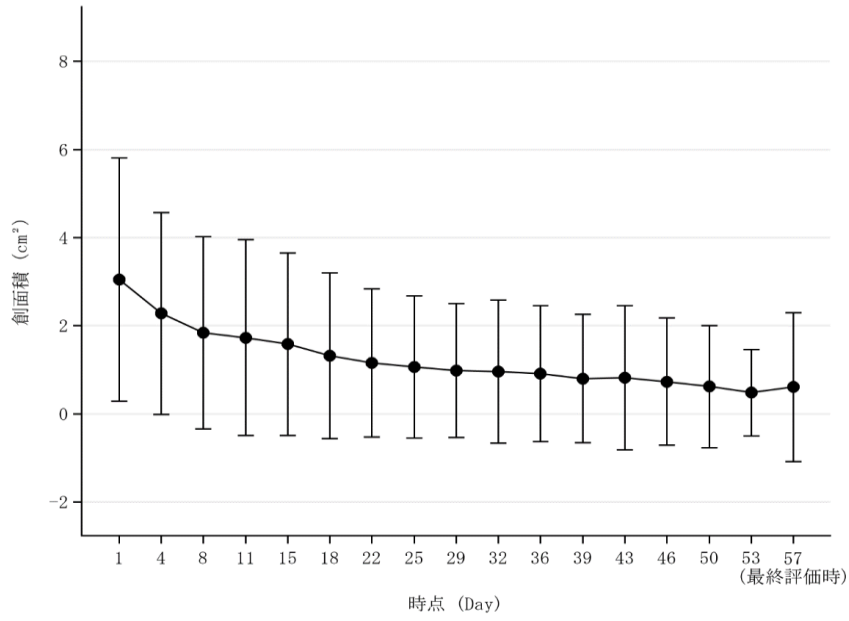
参考資料（臨床成績）

➤ 被験者背景

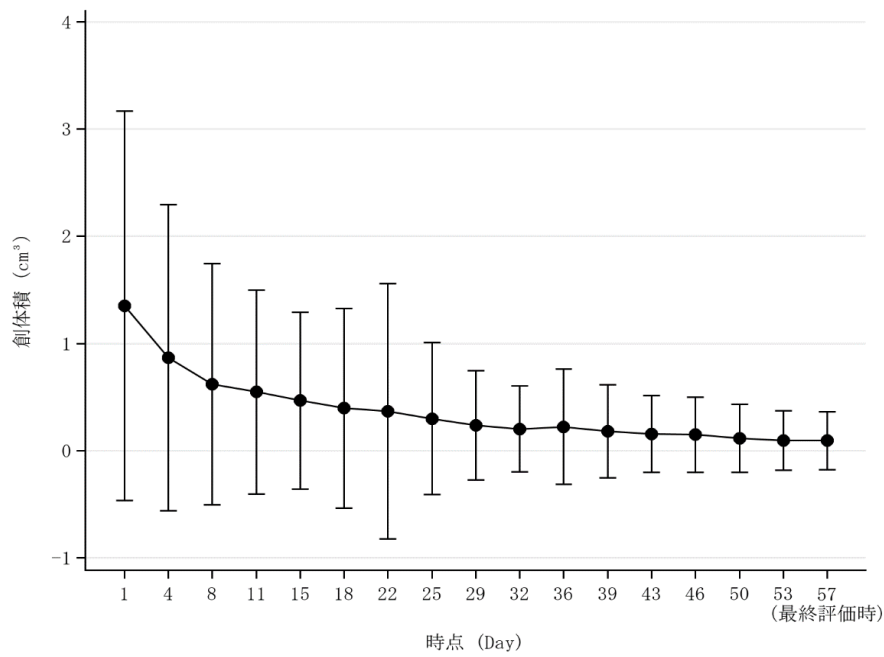
| 項目 | | 結果 例数（割合） / 平均±標準偏差（最小値-中央値-最大値） |
|----------|------------------------------|---|
| 基本 背景 | 性別 | 男性 30 例（63.8%） 女性 17 例（36.2%） |
| | 年齢 | 63.3±10.20 歳（37 - 63 - 89） |
| | 身長 | 165.3 ± 11.73 cm（131.5 - 165 - 186.4） |
| | 体重 | 72.7 ± 22.82 kg（42.9 - 72 - 158.7） |
| | 血液透析 | なし 35 例（74.5%） あり 12 例（25.5%） |
| | 来院状況 | 入院 20 例（42.6%） 外来 20 例（42.6%） 入院←→外来 7 例（14.9%） |
| | 罹病期間 | 1.34 ± 2.26 年（0.1 - 0.36 - 10.4） |
| 創傷 | 創面積* | 3.05 ± 2.76 cm ² （0.3 - 1.84 - 12.5） |
| | 創体積 | 1.35 ± 1.82 cm ³ （0.15 - 0.58 - 8.87） |
| | 長径 | 2.65 ± 1.25 cm（1.0 - 2.3 - 7.0） |
| | 深さ | 0.42 ± 0.33 cm（0.2 - 0.3 - 1.5） |
| 検査 項目 | HbA1c | 6.81 ± 1.23 %（4.8 - 6.5 - 10.5） |
| | 血小板数 | 22.22 ± 6.14 万/ul（11.0 - 21.5 - 34.0） |
| | ヘモグロビン | 12.33 ± 1.68 g/dL（9.4 - 12.1 - 16.0） |
| | アルブミン | 3.65 ± 0.55 g/dL（2.5 - 3.8 - 4.7） |
| | SPP（skin perfusion pressure） | 57.9 ± 14.63 mmHg（41 - 55 - 110） |

※創傷をトレースしたフィルムから画像解析ソフト（Image-J）で計測した創面積

➤ 創面積の推移

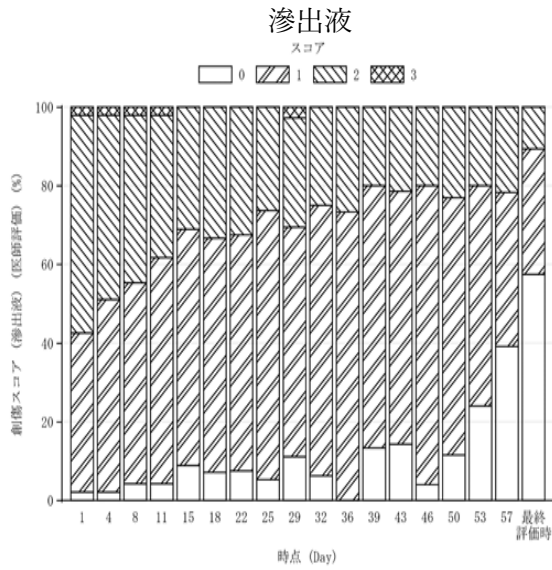


➤ 創体積の推移

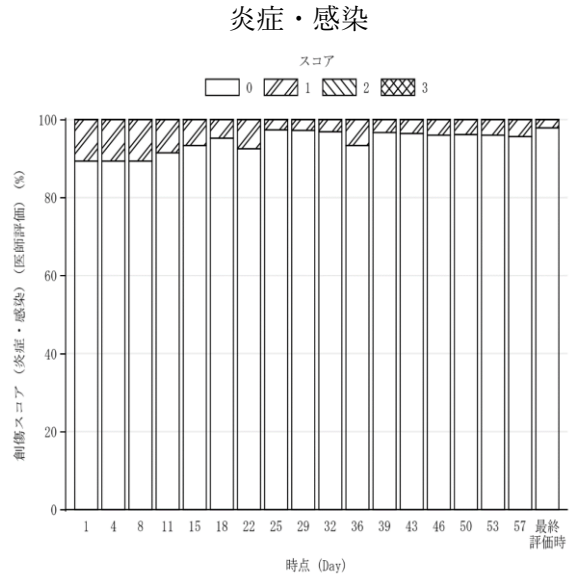


※創面積 0cm²、創体積 0cm³ は創傷が閉鎖し、創傷が残存しない状態である。

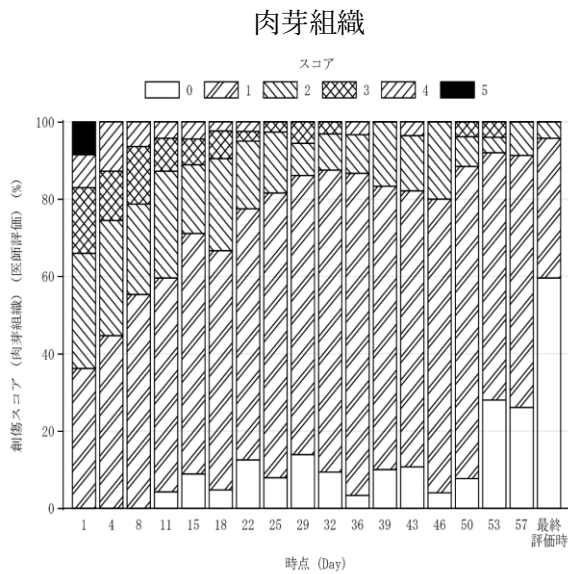
➤ 創傷スコア



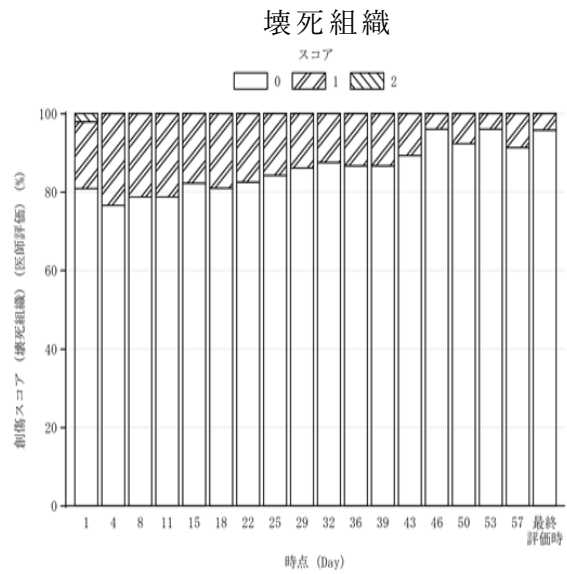
- 0: なし
- 1: 少量 (毎日のドレッシング交換を要しない程度)
- 2: 中等量 (1日1回のドレッシング交換を要する程度)
- 3: 多量 (1日2回以上のドレッシング交換を要する程度)



- 0: 局所の炎症徴候なし
- 1: 局所の炎症徴候あり (発赤、腫脹、熱感、疼痛)
- 2: 局所の明らかな感染徴候あり (炎症徴候、膿、悪臭など)
- 3: 全身的影響あり (発熱など)



- 0: 治癒あるいは創が浅いため肉芽形成の評価ができない
- 1: 良性肉芽が創面の90%以上を占める
- 2: 良性肉芽が創面の50%以上90%未満を占める
- 3: 良性肉芽が、創面の10%以上50%未満を占める
- 4: 良性肉芽が、創面の10%未満を占める
- 5: 良性肉芽が全く形成されていない



- 0: 壊死組織なし
- 1: 柔らかい壊死組織あり
- 2: 硬く厚い密着した壊死組織あり