

## 審査報告書

平成 22 年 4 月 22 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、以下の通りである。

### 記

- [ 類 別 ] : 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
- [ 一 般 的 名 称 ] : 抗菌性換気用気管チューブ
- [ 販 売 名 ] : バード アジェント I.C.
- [ 申 請 者 ] : 株式会社メディコン
- [ 申 請 年 月 日 ] : 平成 20 年 9 月 30 日
- [ 審 査 担 当 部 ] : 医療機器審査第一部

## 審査結果

平成 22 年 4 月 22 日

〔 類 別 〕 : 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管

〔 一般的名称 〕 : 抗菌性換気用気管チューブ

〔 販売名 〕 : バード アジェント I.C.

〔 申請者 〕 : 株式会社メディコン

〔 申請年月日 〕 : 平成 20 年 9 月 30 日

### 審査結果

本品は、挿管時間が 24 時間以上と想定された場合に気道確保を目的として経口又は経鼻的に気管内に挿入する気管チューブである。挿管中にチューブへの微生物の付着を抑制することを目的に気管チューブには、親水性銀コーティングが施されている。

24 時間以上にわたる人工呼吸を要すると予測される患者を対象に海外で行われた本品の臨床試験（NASCENT 試験）では、銀コーティングが施されていない対照群の mVAP（微生物学的に起炎菌を同定する VAP（Ventilator Associated Pneumonia: 人工呼吸器関連肺炎））発症率が 7.5%であったのに対し、被験群では 4.8%と発症率が有意に低下した。また、副次的エンドポイントにおける mVAP の発症迄の期間、挿管後最初の 10 日間での mVAP の発症率、mVAP 早期の発症率、及び、混合 VAP（mVAP 及び/又は cVAP（臨床的診断に基づく VAP））の発症率のうち、早期発症率にそれぞれ有意差が認められた。その他の有害事象発生率については非コーティングの気管チューブと同等の成績であった。

非臨床試験として、気管チューブに要求される物理的、化学的試験に加え、銀コーティングに含まれる銀の抗菌性に関する試験、有効性及び安全性の検証を目的として実施したウサギ及びイヌを用いた動物試験の試験成績が提出され、これらの試験結果について、総合的に評価した結果、本品を承認して差し支えないと判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、以下の承認条件を付した上で、以下の使用目的で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

『本品は、微生物学的な確定診断に基づく人工呼吸器関連肺炎の発症率の低減と発症の

遅延を期待して親水性銀コーティングを施した気管チューブであり、挿管時間が24時間以上と想定され、かつ人工呼吸器関連肺炎の発症のおそれがある患者の気管内に経口、経鼻的に挿入し、気道を確保するために使用する。』

#### 承認条件

製造販売後、一定数の症例が集積されるまでの間は、全症例を対象として使用成績調査を実施することにより、患者背景を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関する情報を収集し、また、必要により適切な措置を講じること。

## 審査報告

平成 22 年 4 月 22 日

### 1. 審議品目

|               |                                                                                                                                                                                     |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 〔 類 別 〕       | 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管                                                                                                                                                                |
| 〔 一 般 的 名 称 〕 | 抗菌性換気用気管チューブ                                                                                                                                                                        |
| 〔 販 売 名 〕     | バード アジェント I.C.                                                                                                                                                                      |
| 〔 申 請 者 〕     | 株式会社メディコン                                                                                                                                                                           |
| 〔 申 請 年 月 日 〕 | 平成 20 年 9 月 30 日                                                                                                                                                                    |
| 〔申請時の使用目的〕    | 本品は、麻酔時、挿管時間が 24 時間以上と想定された場合、あるいは挿管時間の予測がつかない場合に気道確保を目的として経口又は経鼻的に気管内に挿入する気管チューブである。気管チューブには親水性銀コーティングが施されており、VAP*の発症率の低減、発症の遅延に効果がある。適用患者は成人に限る<br>*微生物学的に起炎菌を同定する VAP の確定診断に基づく。 |

### 2. 審議品目の概要

本品は、気道確保を目的として経口又は経鼻的に気管内に挿入する気管チューブであり、長期的な挿管等による感染リスクの増大に対し、チューブへの微生物のコロナイゼーションを防ぐ目的でチューブには親水性銀コーティングが施されている。



図 1 気管チューブ（本品）の外観写真

本品はポリ塩化ビニル製のカフを備えたポリ塩化ビニル製のダブルルーメンのチューブで、チューブの公称内径は 6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0 及び 10.0 mm である。メインのルーメンは気道確保とガス交換に用いられ、気管チューブコネクタを介して人工呼吸器に接続する。もう一方のルーメンはカフの拡張に用いられる。バルブ及びパイロットバルブが取り付けられたポリ塩化ビニル製のインフレーションチューブはチューブに接着されている。本品は、[ ] 及び [ ] とし、[ ] を含むコーティング材に、[ ] ことで銀コーティングを行っている。製品のチューブ、カフ外表面のコーティングは銀として [ ] ～ [ ]  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  を含有し、コーティング中の銀イオンがチューブ及びカフ表面に抗菌効果をもたらすことが期待されている。また本申請にはハイローカフタイプとインターミディエイトタイプの 2 つの製品が含まれており、インターミディエイトタイプはカフ形状が楕円形のハイローカフタイプのものより球状に近い形状を有している。

### 3. 提出された資料の概略並びに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並びに独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、平成 20 年 12 月 25 日付「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」（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. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

##### 【起原又は発見の経緯】

気管チューブは気道の確保、吸入麻酔薬・医用ガスの投与、換気などのため、口腔又は鼻腔から気管内に挿入する円筒型チューブである。易感染患者に気管チューブを長期に使用する場合などでは、人工呼吸器関連肺炎（Ventilator Associated Pneumonia; 以下「VAP」という。）の発症リスクが高いとされており、一度 VAP が発症すると患者の予後に大きく影響することが知られている。その一因として気管チューブ表面における各種細菌のバイオフィルムの形成が、下部気道への微生物のコロナイゼーションを促進することが考えられており、VAP 発症原因の一つと考えられている。長期的な呼吸管理が必要となる患者においては、多くが易感染性の状態であるため薬剤耐性菌の感染リスクが高く、このリスクは、患者の人工呼吸器装着日数が長く、また抗生物質の曝露量が多いほど高まる。

上述のように、人工呼吸管理においては、VAP の予防が重要な課題であるという状況をうけ、本品の製造元である C.R.Bard 社は VAP の発症率の低減及び発症までの時間の遅延を目的とした抗菌性を有する気管チューブの開発に着手した。抗菌性の付与にあたっては、ヒトへの影響及び潜在毒性を考慮の上、医療の現場で抗菌剤や医用材料として使用されて

いる銀を採用した。気管チューブに対して銀を含む親水性コーティングを施すことにより、気管チューブへの微生物の付着低減を目的としている。

### 【外国における使用状況】

本品は、米国及びカナダにおいて麻酔時、挿管時間が 24 時間以上と想定された場合、あるいは挿管時間の予測がつかない場合に、経口又は経鼻的に気管内に挿入し気道確保を行うことを使用目的として、2007 年 11 月、両国（米国 510(k)）また、2009 年にメキシコと韓国からそれぞれ承認（認可）を受けており、2009 年 12 月現在、約 [ ] 本の販売実績がある。

2009 年 12 月 31 日現在、出荷された本品のうち [ ] 件(0.034%)に不具合が確認されており、内訳はカフの収縮・拡張不良（[ ] 件,0.011%）、気管チューブコネクタの外れ（[ ] 件, 0.007%）、チューブの折れ（[ ] 件,0.007%）、吸引カテーテル通過不良（[ ] 件, 0.004%）、チューブの柔軟性（顧客の嗜好によるもの）（[ ] 件, 0.004%）であった。前述の不具合はチューブの柔軟性（顧客の嗜好によるもの）以外、既存の気管チューブにおいても確認、報告されている不具合であり、添付文書において使用上の注意等に注意喚起されている事象である。本品に関しての不具合発現率は特段高いものではなく、銀の関与が疑われるような不具合は確認されていない。なお、本品に生じた不具合による、製品・製造工程の改善、添付文書の改訂等を行っていない。

### ロ. 仕様の設定に関する資料

本品の仕様として以下の項目が設定されている。気管チューブに関する仕様として、ASTM F1054-01 (Standard Specification for Conical Fittings) に準拠した気管チューブコネクタ特性を設定し、ASTM F1242-96 (Standard Specification for Cuffed and Uncuffed Tracheal Tubes) に準拠したカフ静止直径、チューブつぶれ性、カフヘルニア化についての仕様が設定された、また、カフ拡張／収縮性、インフレーションチューブ接続性、MRI 適合性が仕様に設定され、挿管時に使用する局所麻酔薬等との薬剤相互作用としてコーティングの [ ] 及び [ ]、[ ] に対する影響に関する仕様が設定され、それぞれ仕様を満たす成績が提出された。

総合機構は、本品の抗菌性に関する品目仕様を設定しなくとも、有効性、安全性が担保されるとする理由について説明を求めたところ、申請者から以下の回答を得た。

本品の抗菌性は、挿管期間内に親水性銀コーティングに存在する銀の濃度、[ ] の溶解度、及び気管チューブの周囲の水分中に溶出する銀量に依存する。このうち、銀溶解度は一定であり、気管チューブ周囲の水分量はコントロールが困難であることから、本品の品質管理項目としてコーティング中に含まれる銀含有量（[ ]～[ ] $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）、銀コーティングの完全性を設定することとする。

これに対し、申請者は、以下のように回答した。本品は、コーティング材に[ ]  
[ ]ことで銀コーティングを行っており、この設定値は、本品のコーティング  
工程における各パラメータ（銀量、[ ]、[ ]等）のばらつきを考慮し、工程管理上可能な範囲として設定している。現行の製造工程ではコーティ  
ング中の銀含有量については、ある程度のばらつきを許容せざるを得ないが、このばらつき  
幅においても、動物試験における抗菌性の発現がみられた検体に使用した銀コーティング  
量、及び各生物学的安全性試験において安全性上問題ないと判断した銀コーティング量の  
範囲にあることから、本品の有効性と安全性が担保できる範囲であり問題はないと考える。

総合機構は、本品にコーティングされた銀の溶出挙動は、本品の有効性及び安全性に影響を及ぼすと思われるが、本品の作用機序が気管チューブ表面の抗菌性を意図しており、抗菌性は気管チューブ周囲の銀量に依存することから、銀溶出量ではなく銀含有量を仕様に設定した申請者の考えを妥当と判断した。一方、現状の製造方法では、規格値を厳密に設定することは困難であることから、銀含有量を  $\blacksquare \sim \blacksquare \mu\text{g}/\text{cm}^2$  とすることは当面やむを得ないが、後述する性能に関する資料、安全性に関する資料を踏まえると、早急に規格値の幅の見直しを行うことが適切であると考える。

本品の安定性について、1年の実時間保存検体を用いて、経時劣化にて影響を受けると考えられる、カフの静止直径、チューブつぶれ性、カフヘルニア化、親水性銀コーティングの銀含有量、親水性銀コーティングの完全性について、仕様の設定時と同条件で試験が行われ、いずれも問題ないとする成績が提出された。

これに対し、申請者は、以下のように回答した。本品のコーティングに使用する各材料は既に広く用いられており、安定性については問題ないと考えている。また、特定の条件下に置かず（遮光、室温条件下保管）実時間保存した検体を用いて実施した安定性試験において、親水性銀コーティングから銀を溶出させて銀濃度を確認した結果、親水性銀コーティングからの銀の溶出に影響を及ぼさないとする成績が得られている。同様に親水性銀コーティング中の銀量は実時間保存による影響を受けていないことが確認されている。コーティングによる抗菌効果は、チューブ表面の[ ]による菌付着を阻害することで発揮すると考えられていることから、銀含有量を確認することで、本品の

抗菌性の維持について判断することは問題ないとする。以上より、添付文書に記載した本品の貯蔵・保管方法『直射日光を避け、乾燥した涼しい場所で室温にて保管』によって特段の保管条件を定めずとも、本品の抗菌性は周囲の環境に影響される可能性は低く、問題ないものとする。

総合機構は、銀含有量及び銀の溶出は有効性及び安全性上重要な因子であることから、本来は溶出等に影響を及ぼす因子等を想定し、それらの影響を検討する試験を行うことが望ましいとする。しかしながら、実時間保存試験においてコーティング性状、銀の含有量、銀の溶出量に影響がみられていないこと、海外において特段の保管条件を設定しなくても問題が生じていないことから、保管条件の設定を不要とし、有効期間を1年とする申請者の見解を了承した。

## 二. 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

法第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（以下「基本要件」という。）：平成17年厚生労働省告示第122号、医療機器の製造管理及び品質管理規則：平成16年厚生労働省令第169号への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

総合機構は、本品に関する基本要件への適合性について審査した結果、これを了承した。

### ホ. 性能に関する資料

#### 【安全性を裏付ける試験に関する資料】

生物学的安全性に関しては、ISO10993に準じた細胞毒性試験、感作性試験、刺激性試験が行われ、細胞毒性試験を除いて陰性を示す試験成績が提出された。

細胞毒性試験において、本品が細胞毒性を有すると判断されたため、生物学的安全性について総合的に評価することを目的に、追加試験として、急性全身毒性試験、埋植試験、遺伝毒性試験（復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験）が実施され、何れも陰性を示す結果が提出された。

総合機構は、本機器が細胞毒性を示していても生物学的安全性を問題無いと判断した根拠について説明を求めた。また、親水性コーティングに含まれる銀については、曝露によるアレルギー等の毒性発現の可能性も考えられることから、それらに対する考察を含めた上で銀の安全性について説明を求めたところ、申請者は、以下のように回答した。

親水性銀コーティングを施さない気管チューブ（本品の気管チューブと同一）を試料として、細胞毒性試験を実施した試験成績資料を追加資料として提出する。当該試験の結果は陰性であることを確認したことから、本品の細胞毒性試験において認められた細胞毒性は、これらの試験試料の差分である親水性銀コーティングに由来すると判断した。また、銀濃度 ■%(約 ■ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )の銀コーティングを行った検体を用いて実施した細胞毒性試験で

は、強い細胞毒性（Grade4）を示しているが、4 倍希釈した抽出液をサンプルにして行った試験では僅かな反応性（Grade1）のみを示していることから、実使用時の細胞毒性はそれほど強くないことが示唆された。

親水性銀コーティングの原材料のうち銀は、抗菌効果を有することが広く知られており、銀イオンが細胞タンパク質と結合することにより微生物の活動を停止する説<sup>1, 2</sup>や、銀イオンが DNA と相互作用することにより微生物を死滅させる説がある。銀はこれらの機序により試験に用いた細胞に対しても毒性を示すことが予想され、本試験で示された細胞毒性も銀に由来すると予想される。また、細胞毒性試験は、生物学的安全性を評価する他の試験に比べ感度の高い試験方法であり、試験に使用される細胞株は生体臓器を構成する細胞とは異なる感受性を持つため、試験結果と実際の人体への影響とが一致しないこともある。本品に対して ISO10993 で要求される細胞毒性試験以外の試験及び急性全身毒性試験、埋植試験、遺伝毒性試験の追加試験においては、陰性の結果が得られた。これらの生物学的安全性試験に使用した検体は製品規格上限にあたる  $\blacksquare \mu\text{g}/\text{cm}^2$  以上の銀をコーティングした気管チューブを試料として実施していることを踏まえ、これらの試験結果から総合的に判断して、本品は生体へ悪影響を及ぼすものではなく、本品の生物学的安全性を担保できると判断した。

銀への曝露限界についても、日米両国において同一の基準が設定されていることから、人種による感受性の差は存在する可能性は低いと考えられる。また、銀に対するアレルギーについては、文献調査においても銀イオンアレルギー発症の報告は存在しなかった。以上の理由より本品に用いられている銀の毒性については実使用上問題ないと判断した。

総合機構は、銀濃度  $\blacksquare\%$ （約  $\blacksquare \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）の銀コーティングにより細胞毒性が認められた事象について、4 倍希釈した溶出液では僅かな反応性程度まで毒性が低下していると申請者は説明しているが、2 倍希釈（約  $\blacksquare \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）では細胞毒性が認められていること、規格値が  $\blacksquare \sim \blacksquare \mu\text{g}/\text{cm}^2$  と設定されていることを鑑みると、本品による細胞毒性の可能性は払拭できないと考える。一方、銀濃度  $\blacksquare\%$ （約  $\blacksquare \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）の銀コーティングを施した製品を用いて追加的に実施した生物学的安全性試験において、いずれも陰性の結果が認められること、後述する動物を用いた性能試験において、製品の生物学的安全性が懸念される成績は得られていないこと、さらには臨床試験成績、市販後の臨床使用において、銀に由来する有害事象が認められていないことから、銀による細胞毒性リスクは存在するものの、そのリスクの程度は使用上許容できる範囲であると示唆される。本品に実際にコーティングされている銀含有量を測定すると概ね  $\blacksquare \sim \blacksquare \mu\text{g}/\text{cm}^2$  程度であり、規格値の最大値に比べ低く、品目仕様設定値と比較して小さい範囲に維持されている。実際に製造されている製品が概ね  $\blacksquare \sim \blacksquare \mu\text{g}/\text{cm}^2$  程度にコントロールされるのであれば、細胞毒性リスクに関して問題はないと考える。以上より、総合機構は、細胞毒性リスクを踏まえた安全性上の観点から、本品の銀含有量の規格値を適切な範囲に抑えることが望ましいと考え、指

示事項として、「早急に、本品の銀含有量の規格値の幅を適切な値に見直すこと。」を指示することにより、本品に関する生物学的安全性リスクの管理が適切に行えるものと判断する。

臨床試験等において銀が有する毒性が認められているわけではないが、抗菌作用を含め生理活性を有する銀の作用が、臨床使用環境下においてどのような形で現れるか、情報が十分集まっていないことから、使用成績調査において銀コーティングの影響について調査を行うことが必要と考える。以上、指示事項に対する早急な対応、及び使用成績調査における銀による有害事象等の調査を適切に行うことを条件に、本品の生物学的安全性に関する資料について、これを了承した。

#### 【性能を裏付ける試験に関する資料】

本品の性能を裏付ける試験として、仕様の設定に関する資料に記載した項目の試験が行われ、いずれも規格を満たすとする成績が提出された。

総合機構は、性能を裏付ける試験に関する資料について審査した結果、これを了承した。

#### 【効能を裏付ける試験に関する資料】

本品の効能を裏付ける試験として、微生物付着防止試験、増殖阻止円試験、銀溶出試験、ウサギにおける微生物負荷試験、イヌにおける微生物負荷試験についての試験成績が提出された。VAPの主な起炎菌を含む 〇〇種の微生物（菌体濃度 〇〇/ml）の本品に対する付着量を、約 〇〇、〇〇、〇〇 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ の銀含有コーティング気管チューブと非コーティング気管チューブと比較した結果、非コーティング気管チューブに付着性の高い微生物に対して、銀コーティング気管チューブは細菌付着の減少を示す結果が見られたが、付着性の低い微生物について差は見られなかった。また、今回試験した用量の範囲における銀の含有量の差において付着防止効果に差は認められなかった。コーティングからの銀の溶出を含めた効果を確認するため、付着防止試験において銀に対する感受性が高かった 〇〇種の微生物を選択し、増殖阻止円試験により本品からの銀の溶出の評価を行った。それらの微生物に対する本品の増殖阻止円は 〇〇 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ の銀含有コーティング気管チューブにおいて 〇〇菌種 〇〇検体中 〇〇例の増殖阻止円径が 〇〇mmであった。また、〇〇 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 超の銀含有コーティング気管チューブにおいても、阻止円径は 〇〇検体中 〇〇種の微生物（〇〇） 〇〇検体に対して最大 〇〇mmを示したのみであり、本品の銀コーティングからは抗菌性を有する量の溶出がないことが示された。また、銀溶出試験において、約 〇〇 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ の銀含有コーティング気管チューブを最長 〇〇日間生理食塩水によって溶出を行った結果、銀の残存率は浸漬後 〇〇日後で約 〇〇%、〇〇日後で約 〇〇%であった。但し、本試験の生理食塩水による溶出は使用状況を鑑みて過酷条件下による事例として示されている。〇〇日浸漬後の検体を用いて行った微生物（〇〇）付着防止試験は非コーティング気管チューブと比較して有意に微生物付着数が少ない結果が示され、本品の最長挿管期間である 〇〇日間後で

も、本品は微生物付着防止効果を有することが示された。ウサギにおける微生物負荷試験において挿管後、緑膿菌を口腔内へ接種した結果、挿管 1 時間後、対照試料を挿管した 5 羽のうち 3 羽の肺から緑膿菌が分離されたが、被験試料(100 µg/cm<sup>2</sup> 銀含有)を挿管した 5 羽の肺からは緑膿菌は分離されなかった。病理組織学的検査において、対照機器を挿管した動物では、全ての動物の気管に多数の炎症細胞の浸潤と絨毛の平坦化が認められ、被験機器では 3 羽に多数の炎症細胞の浸潤、2 羽に上皮は正常であるが炎症細胞の浸潤が認められ、残り 1 羽は正常であった。挿管後の気管チューブを電子顕微鏡的に検査した結果では、対照試料にはエキソ多糖類基質に包まれた菌が付着しており、ときおり血液細胞が認められたが、被験試料については菌の付着は認められなかった。イヌにおける微生物負荷試験においても挿管後、1 時間と 8 時間後に口腔内へ緑膿菌の接種を行った。96 時間経過において、被験試料(100 µg/cm<sup>2</sup> 銀含有)を挿管した 5 匹の動物には菌血症は認められなかったが、対照試料を挿管した群では、6 匹中 2 匹に菌血症が認められた。また病理学的検査において、対照試料を挿管した群の動物において、計 33 肺葉のうち 21 葉で間質内に好中球が多数存在していたのに対し、被験試料を挿管した群の動物では、計 28 肺葉のうち 1 葉にのみ、間質内への好中球浸潤が認められた。

総合機構は、動物に対する微生物負荷試験において、播種した菌種を緑膿菌 1 種に限定とした理由とその妥当性について説明を求めたところ申請者から以下の回答を得た。

微生物負荷試験において、播種した緑膿菌は微生物付着阻止試験においてチューブに付着性を有していることが示されており、実際に本品の模擬使用環境下で VAP の発症を低減する可能性を検証するために実施した試験である。微生物付着阻止試験において付着低減が確認された菌種は、本邦における VAP 起炎菌に占める割合が最も高い 5 種のうち 1 種が含まれていたことから、本邦での VAP の起炎菌は気管チューブの付着性を有しており、本品の銀コーティングによって付着が低減されることが示されている。緑膿菌は本邦における VAP の代表的な起炎菌であることと、付着阻止試験において付着の低減がみられた菌種であることから、微生物負荷試験における上述の評価を行う上で適切な菌種であると考えられる。また、VAP の起炎菌がチューブへの付着性を持ち、銀コーティングによる付着低下が観察されていることから、緑膿菌で実施した微生物負荷試験の評価は他の VAP 起炎菌についても同様の結果が得られると考えられる。

総合機構は、銀コーティングを施した気管チューブを検体とした、性能を裏付ける試験において、銀コーティングによって気管チューブへの微生物付着が抑制され、1 種の微生物を選択し実施した増殖阻止円試験において、溶出が制御されていたことから、当該コーティングにより気管チューブ表面において微生物付着の抑制効果がある程度維持されるとする申請者の見解を妥当と判断した。また、動物を用いた緑膿菌の試験成績から、VAP 起炎菌の増殖とそれに伴う炎症反応を本品が抑制する性能を有すると申請者は考

察しているが、動物を用いた試験では  $\blacksquare \mu\text{g}/\text{cm}^2$  の銀含有量における最長 4 日間の挿管期間でしか評価されていないため、当該試験から 4 日間の有効性は確認出来るものの、長期的な有効性は確認出来ないと考える。長期間の有効性については、 $\blacksquare$  日浸漬した後に微生物付着試験を行った成績が提出されているが、いずれも  $\blacksquare \mu\text{g}/\text{cm}^2$  以上の銀含有量の検体を使用したものであり、 $\blacksquare \mu\text{g}/\text{cm}^2$  の長期的な有効性については十分な根拠が認められないと考える。従って、生物学的安全性において述べた本品の銀含有量の規格値の範囲の見直しにより、長期的な抗菌性能が確認されている範囲に調整することが必要と考える。以上について適切な対応を条件に、性能を裏付ける資料に関する申請者の見解は妥当であると判断し、これを了承した。

#### ヘ. リスク分析に関する資料

ISO 14971「医療機器－医療機器へのリスクマネジメントの適用」を参照し、本品について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添付された。また、重要なハザードとリスク低減措置については、厚生労働省等から安全対策上の対応を求められたハザードのリスク分析及び行ったリスク軽減措置の結果について要約した資料が提出された。

総合機構は、リスク分析に関する資料について審査した結果、これを了承した。

#### ト. 製造方法に関する資料

滅菌方法に関する情報として、無菌性保証水準と滅菌パラメータ、残留エチレンオキサイドに関する資料が提出された。

総合機構は、製造方法に関する資料について審査した結果、これを了承した。

#### チ. 臨床試験成績に関する資料

臨床試験に関する資料として、海外臨床試験である NASCENT (North America Silver Coated Endotracheal Tube) 試験の結果が提出された。

本臨床試験は、男女及び人種の別を問わず、24 時間以上にわたる人工呼吸を要すると予測される 18 歳以上の患者を対象に行われた、多施設（米国及びカナダの 54 施設）共同・無作為化・単一盲検比較対照試験であり、親水性銀コーティングが施されていない機器を対照とした本品の有効性及び安全性の評価を行うことを目的に実施された。主要エンドポイントは mVAP（微生物学的に起炎菌を同定する VAP）の発症率とし、副次的エンドポイントとして、cVAP（臨床的診断に基づく VAP）の発症率、mVAP もしくは cVAP の発症迄の期間、挿管後最初の 10 日間での発症率、CPIS（Clinical Pulmonary Infection Score） $\geq 6$  以上の被験者の割合、死亡率、挿管期間、ICU 在室及び入院期間等が評価された。さらに安全性に関して、有害事象の発現率、及び死亡率が評価された。

本臨床試験における mVAP 及び cVAP の診断基準を表 1 に示す。

表 1 各 VAP の診断基準（相違点を下線部にて示す）

|       | mVAP                                                                                                                                                                                                                                                 | cVAP                                  |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 診断基準  | ・下記(1)及び(2)が認められる<br>又は <u>(3)に当てはまる場合に</u><br><u>(4)を満たす</u>                                                                                                                                                                                        | ・下記(1)及び(2)が認められる                     |
| X 線写真 | (1) X 線写真上の新規の浸潤                                                                                                                                                                                                                                     | (1) X 線写真上の新規の浸潤<br>及び持続性(≥ 72 時間)の浸潤 |
| 臨床徴候  | (2)<br>下記の QCS のうち 2 項目が認められる<br>・発熱又は低体温症<br>・白血球増加症又は白血球減少症<br>・化膿性の気道吸引物又は喀痰<br>あるいは<br>下記の QCS のうち 1 項目が認められる<br>・臨床的に肺炎が疑われてから 48 時間以内に採取した胸膜又は血液培養で、気道吸引物又は喀痰において検出された微生物が陽性<br>・X 線写真上の空洞化<br>・病理組織学的検査による肺炎所見<br><u>(3) 医師によって VAP が疑われる</u> | (2) 同左                                |
| 微生物   | <u>(4) 気管支肺胞洗浄液の定量培養において、10<sup>4</sup> CFU/mL 以上の微生物が検出される</u>                                                                                                                                                                                      | ---                                   |

※QCS: Qualifying clinical signs（臨床徴候の確認）

本臨床試験には 2003 例が登録され、24 時間以上治験機器を挿管された 1509 例（被験群；766 例、対照群；743 例）を有効性主要解析対象症例、治験機器を挿管された 1932 例（被験群；968 例、対照群 964 例）を安全性解析対象症例とした。

主要評価項目である mVAP の発症率は被験群 4.8%(37/766 例)、対照群 7.5%(56/743 例)と被験群で有意 (P=0.02893) に発症率の低下を認めた。また副次評価項目では mVAP の発症迄の期間について、打ち切り例を考慮した Kaplan-Meier アプローチにより発症までの期間を比較し、Wilcoxon 検定を行った結果、被験群の方が対照群よりも有意 (P=0.0046) に長かった。また挿管後最初の 10 日間での mVAP の発症率も被験群が対照群よりも有意に低かった (3.5% vs.6.7%, P=0.0049) が、その他の副次評価項目では有意

差を認めなかった(表 2)。

表 2 臨床試験成績

|       |                                                                       |                                                                               |                        |                                             |
|-------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------|
| 有効性評価 | 有効性主要解析対象症例数 1509 例のうち、無作為化の上被験群、対照群に各々766例、743 例が割り付けられた。            |                                                                               |                        |                                             |
|       |                                                                       | 被験群                                                                           | 対照群                    | P 値                                         |
|       | (1) ①mVAP の発症率                                                        | 4.8%(37/766)                                                                  | 7.5%(56/743)           | 0.02893                                     |
|       | (2) ①mVAP の発症迄の期間                                                     | 打ち切り例を考慮したカプランマイヤーアブローチにより発症までの期間を比較し、ウィルコクソン検定の結果、被験群の方が対照群よりも長かった。(図 2-A)   |                        | 0.0046                                      |
|       | ②挿管後最初の 10 日間での mVAP の発症率(データ安全性モニタリング委員会により指定された有効性解析のための副次的エンドポイント) | 3.5%(27/766)                                                                  | 6.7%(50/743)           | 0.0049                                      |
|       | ③cVAP の発症率                                                            | 10.4%(80/766)                                                                 | 9.8%(73/743)           | > 0.05<br>※⑥mVAP 早期のみ<br>P=0.0063<br>で有意差有り |
|       | ④cVAP の発症迄の期間                                                         | 打ち切り例を考慮したカプランマイヤーアブローチにより発症までの期間を比較し、ウィルコクソン検定の結果、両群で統計学的有意差は見られなかった。(図 2-B) |                        |                                             |
|       | ⑤挿管後最初の 10 日間での cVAP の発症率                                             | 9.4%(72/766)                                                                  | 9.4%(70/743)           |                                             |
|       | ⑥VAP の発症迄の期間のサブセットとしての早期及び晩期の mVAP /cVAP の発症率                         |                                                                               |                        |                                             |
|       | mVAP 早期                                                               | 1.3%(10/766)                                                                  | 3.5%(26/743)           |                                             |
|       | mVAP 晩期                                                               | 3.5%(27/766)                                                                  | 4.0%(30/743)           |                                             |
|       | cVAP 早期                                                               | 3.9%(30/766)                                                                  | 5.1%(38/743)           |                                             |
|       | cVAP 晩期                                                               | 6.5%(50/766)                                                                  | 4.7%(35/743)           |                                             |
|       | ⑦CPIS≥6 以上の被験者の割合                                                     | 8.4%(64/766)                                                                  | 9.3%(69/743)           |                                             |
|       | ⑧死亡率                                                                  | 30.4%(233/766)                                                                | 26.6%(198/743)         |                                             |
|       | ⑨挿管期間                                                                 | 平均 5.9 日                                                                      | 平均 5.7 日               |                                             |
|       | ⑩抗生物質使用                                                               | 平均 14.0 日                                                                     | 平均 11.3 日              |                                             |
|       | ⑪ICU 在室入院期間                                                           | 平均 10.5 日<br>平均 18.6 日                                                        | 平均 10.5 日<br>平均 19.0 日 |                                             |
|       | (3) ①混合 VAP の発症率                                                      | 12.8%(98/766)                                                                 | 13.6%(101/743)         | > 0.05                                      |
|       | ②混合 VAP の発症迄の期間                                                       | 打ち切り例を考慮したカプランマイヤーアブローチにより発症までの期間を比較し、ウィルコクソン検定の結果、両群で統計学的有意差は見られなかった。(図 2-C) |                        | ※④混合 VAP 早期のみ<br>P=0.0469<br>で有意差有り         |
|       | ③挿管後最初の 10 日間での混合 VAP の発症率                                            | 11.4%(87/766)                                                                 | 12.8%(95/743)          |                                             |

|       |                                                    |                |                |                |
|-------|----------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
|       | ④ 早期及び晩期の混合 VAP の発症率                               |                |                |                |
|       | 混合 VAP                                             | 早期             | 4.6%(35/766)   | 7.0%(52/743)   |
|       | 混合 VAP                                             | 晩期             | 8.2%(63/766)   | 6.6%(49/743)   |
|       | ⑤ 挿管期間あたりの mVAP /cVAP /混合 VAP の発症率                 |                |                |                |
|       | mVAP                                               |                | 0.8%(37/4505)  | 1.3%(56/4237)  |
|       | cVAP                                               |                | 1.8%(80/4505)  | 1.7%(73/4237)  |
|       | 混合 VAP                                             |                | 2.2%(98/4505)  | 2.4%(101/4237) |
| 安全性評価 | ⑥ BAL の効果                                          |                |                | ---            |
|       | ⑦ 人工呼吸器使用期間                                        |                |                | ---            |
|       | 平均 5.9 日                                           |                |                | 平均 5.7 日       |
|       | 平均 5.7 日                                           |                |                | ---            |
| 安全性評価 | 安全性解析対象症例数 1932 例のうち、被験群、対照群に 968 例、964 例が割り付けられた。 |                |                |                |
|       |                                                    | 被験群            | 対照群            | P 値            |
|       | ①有害事象の発現件数                                         | 7656 件         | 7373 件         | ---            |
|       | ②死亡率                                               | 30.9%(299/968) | 27.3%(263/964) | > 0.05         |

※ 1 : (1) : 主要エンドポイント、(2) 副次的エンドポイント、(3) データ安全性モニタリング委員会により指定された有効性解析のための副次的エンドポイントをそれぞれ指す。

※ 2 : (2) -⑥、(3) -④の「早期」とは挿管後 96 時間以内、「晩期」とは挿管後 96 時間超を指す。

※ 3 : 混合 VAP : mVAP と cVAP を組み合わせて評価したもので、「mVAP 及び/又は cVAP」と定義している。mVAP と cVAP の両方を発症した被験者は、混合 VAP の評価において 1 被験者として集計されるため、混合 VAP の被験者数は mVAP と cVAP を発症した被験者数の和とは異なる。

(本頁以下余白)

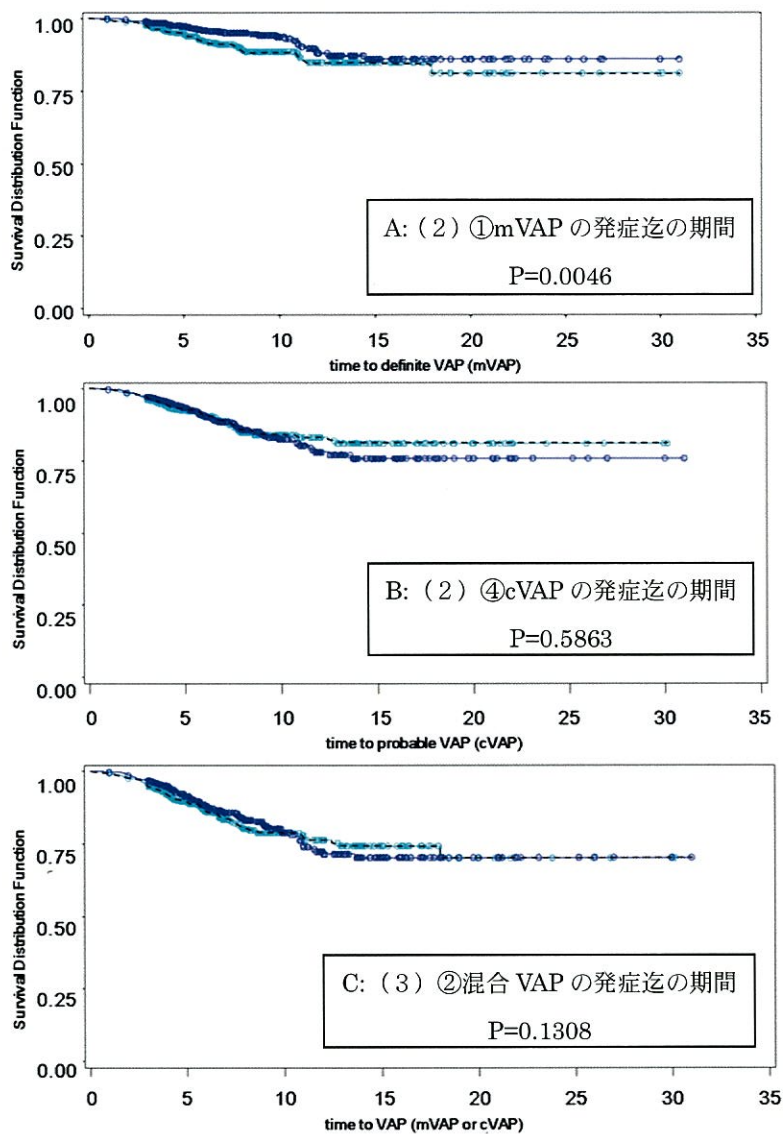


図 2. 有効性評価項目における各 Kaplan-Meier アプローチのグラフ

○印: 被験群 破線: 対照群

臨床試験における有害事象の発生率と発生件数を表 3 に示す。安全性の評価において試験中 96.7% (n=1869/1932) の被験者に有害事象(合計 15029 件; 被験群 7656 件、対照群 7373 件)が認められた。そのうち、重篤な有害事象(表 3-①)は 1450 件で被験群 758 件に対して、対照群では 692 件であった。重篤な有害事象のうち、6 件が治験機器に明らかに関連する有害事象であり、被験群 4 件 (0.53%、内訳は VAP、菌血症、気管びらん、急性腎不全)、対照群 2 件 (0.29%、内訳はチューブの破損、肺炎)であった。また、17 件が治験機器と関連する可能性のある有害事象(被験群 10 件、対照群 7 件)であった。有害事象の

治験機器との関連性（表 3-③）の内訳は表 4 に示す。

表 3 臨床試験における有害事象の発生率と発生件数

|                              | 被験群                    | 対照群                    | 計                               |
|------------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------------|
| 総有害事象                        | 97.1%(N=940)<br>7656 件 | 96.4%(N=929)<br>7373 件 | 96.7%<br>(1869/1932)<br>15029 件 |
| ①有害事象-重篤※ <sup>1</sup>       | 44.1%(N=427)<br>758 件  | 43.8%(N=422)<br>692 件  |                                 |
| 機器と明らかに関連する                  | 4 件                    | 2 件                    |                                 |
| 機器に関連する可能性がある                | 10 件                   | 7 件                    |                                 |
| ②有害事象-重症度による分類※ <sup>2</sup> |                        |                        |                                 |
| 重度                           | 53.3%(N=516)<br>1284 件 | 50.4%(N=486)<br>1166 件 |                                 |
| 中程度                          | 78.5%(N=760)<br>3632 件 | 77.5%(N=747)<br>3582 件 |                                 |
| 軽度                           | 67.4%(N=652)<br>2740 件 | 64.4%(N=621)<br>2625 件 |                                 |
| ③有害事象-治験機器との関連性              |                        |                        |                                 |
| 機器に明らかに関連する                  | 21 件                   | 38 件                   | 59 件                            |
| 機器に関連する可能性がある                | 196 件                  | 149 件                  | 345 件                           |
| 機器との関連性が不明                   |                        |                        | 79 件                            |
| 機器との関連がない                    |                        |                        | 14546 件                         |
| ④有害事象-手技との関連                 |                        |                        |                                 |
| 手技に明らかに関連する                  | 39 件                   | 35 件                   | 74 件                            |
| 手技に関連する                      | 167 件                  | 137 件                  | 304 件                           |
| 手技との関連が不明                    |                        |                        | 67 件                            |
| 手技との関連がない                    |                        |                        | 14584 件                         |

※①薬事法施行規則 253 条 1 項のハに定められる有害事象

※②の有害事象における分類

重度：被験者に顕著な不快感が生じ、被験者の活動が妨げられる事象。追加の介入や治療を施す必要があった。もしくは、何らかの後遺症が生じた。

中程度：被験者の日常活動が妨げられ、場合によっては追加の介入や治療を施す必要があり、何らかの後遺症を伴うこともある事象。

軽度：被験者の活動が妨げられない程度の徴候あるいは症状があるか、または治療を施さずに解消して後遺症が生じなかった一過性の事象。

表 4 有害事象の治験機器との関連性（表 3-③内訳）

| 有害事象           | 被験群（件） | 対照群(件) |
|----------------|--------|--------|
| 予測可能な事象        |        |        |
| 喉の痛み           | 3      | 3      |
| チューブの気管支への進展   | —      | 3      |
| 誤嚥             | —      | 2      |
| 喉頭水腫、潰瘍、肉芽腫    | —      | 2      |
| チューブの破損もしくは折れ  | 1      | 1      |
| 肌の潰瘍           | 1      | 1      |
| 口唇、口腔、咽頭、声帯の潰瘍 | 1      | 1      |
| 心房性頻脈          | —      | 1      |
| 気管支痙攣          | 1      | —      |
| 喉頭炎            | 1      | —      |
| 上部気道損傷         | 1      | —      |
| 肺炎             | —      | 1      |
| 急性腎不全          | 1      | —      |
| 呼吸困難           | —      | 1      |
| 予測不可能な事象       |        |        |
| 呼吸器、胸部、縦隔の疾患   | 2      | 7      |
| 感染             | 2      | 3      |
| 胃腸疾患           | 2      | 4      |
| 外傷、中毒、手技上の合併症  | 2      | 1      |
| 一般的な疾患と投与部位の疾患 | —      | 2      |
| 検査値の異常         | 1      | 1      |
| 精神疾患           | 1      | 1      |
| 心疾患            | —      | 1      |
| 神経系疾患          | —      | 1      |
| 腎臓、泌尿器疾患       | —      | 1      |
| 皮膚、皮下組織の疾患     | 1      | —      |

総合機構は、臨床試験に関する以下の点について説明を求めた。

1. 臨床試験の主要評価項目を、臨床現場で診断される VAP に近い cVAP の発症率ではなく、mVAP の発症率としたことの妥当性
2. 臨床試験成績において、死亡率や cVAP 関連の観察項目に有意差が確認できなかったにもかかわらず、本品の臨床的有用性があると判断した妥当性
3. 海外で行われた臨床試験成績が本邦の医療環境へ外挿できるとする妥当性
4. 申請された本品には実施された臨床試験において使用されていないインターミディエイトタイプが含まれているが、ハイローカフタイプのための臨床試験成績をもって、本品の有効性及び安全性を担保できるとする妥当性

5. 本品の安全性を評価する上で、本臨床試験における死因などを分析し、本品の持つリスクについて考察すること

これに対し、申請者は以下のように回答した。

1. 臨床現場においては、気管支肺胞洗浄液の培養を日常的に行っていないため、臨床症状及びX線写真上の判定で VAP を診断している。その意味では、臨床現場へ外挿できる指標としては、cVAP が適切であると考ええる。一方、本品は[ ]をコーティングした気管チューブであり、気管チューブを通した感染の予防を目的としている。cVAP は気管チューブ以外にも様々な原因で発症することが考えられることから、cVAP を主要評価項目に設定した場合には、本品の効果以外の要因も併せて評価することになり、それらのノイズにより、本品の評価が適切にできないことが懸念された。従って、本臨床試験においては、cVAP ではなく、より直接的に本品の有効性が確認できる指標である mVAP を主要評価項目に設定した。提出した臨床試験においては、主要評価項目において対照群に対して有意に mVAP 発症率の低下を確認したことから、本臨床試験の目的は達成されていると考える。
2. 本臨床試験の結果において、死亡率や cVAP 関連の観察項目に有意差が確認できなかった理由については、①cVAP 発症において気管チューブ関連以外に多く原因が考えられること、②副次評価項目に設定をしているが、十分な検出力を有する臨床試験デザインではなく、本臨床試験のみでは厳密な意味での有意差を議論できないこと、が考えられる。一方、mVAP 発症群/非発症群での比較解析の結果、mVAP の発症によって、挿管期間、ICU 在室期間、入院期間の VAP や感染症に対する介入を評価する項目について有意差が見られており (それぞれ、6.2 日、11.0 日、12.0 日の差)、これらの期間の短縮を期待できること、及び国内外の臨床研究で VAP の発症が死亡率を高める報告<sup>3-5</sup> がなされていることを鑑み、微生物の存在確認を行うことで、特異度の高い診断である mVAP の発症率を低減することは臨床現場における VAP 発症率の低減を期待できるものとして臨床的な有効性があると考ええる。
3. 本邦においては、感染症対策で米国と比較して早期から抗生物質が投与される傾向があるが、本品は人工呼吸器に起因する VAP の予防を目的としたものであり、治療で用いる抗生物質は気管チューブ表面に分布せず、本品の性能に直接影響を及ぼすものではない。また、VAP の予防を目的とした抗生物質投与は日米ともに行われることから、抗生物質の投与の有無が本品の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。さらに、VAP の起炎菌についても日米に差は見られておらず、感染症に対する治療ガイドラインや、VAP に対する治療方針についても日米で同等であることから、本臨床試験成績をもって本邦における本品の有効性及び安全性は担保できると考える。
4. 本品には、実施された臨床試験において使用されていないカフのデザインが若干異なるインターミディエイトタイプが追加されており、また、マーカー及び X 線不透ライ

ン色素の原材料が異なっている点が存在する。カフのデザインはいずれのカフも高容量・低圧に区分され、24 時間以上挿管が必要な患者気道の密閉を目的にしたものであり、両者は気管との接触面積が若干異なるのみである。製造元においてカフの性能の同等性について、同一の試験を実施し規格を満たすことを確認している。またマーカ―及び X 線不透ライン色素は本品の抗菌性へは影響せず、原材料変更における生物学的安全性については、変更後の製品を用いて試験を実施し規格を満たすことを確認しているため、実施された臨床試験成績をもって本品の有効性及び安全性は担保できると考える。

5. 被験群、対照群それぞれの死因の上位 8 件（多臓器不全、敗血症、呼吸不全、敗血症ショック、心肺停止、心停止、肺炎、肝不全、急性呼吸窮迫症候群（ARDS））の内容及び件数を集計し、機器に関連した有害事象の有無及び患者背景等を死因ごとに被験群/対照群で比較した上で、死亡例の詳細な検討及び考察を行った。また前述の表 3、表 4 に示すように、有害事象の重篤度、機器の関連性、手技の関連性に対する解析も行ったが、いずれの検討においても被験群と対照群の間に差は認められていない。以上より、本臨床試験成績から特に本品と死亡との因果関係が疑われる事象は確認されず、本品のリスクは対照品と比較して同等であると考ええる。

総合機構は、本品が VAP の原因の一つと考えられている気管チューブの微生物の増殖を抑制することにより効果を発揮することから、本品の有効性を直接的に確認できる指標である mVAP の発症率を主要評価項目として本品の有用性を評価することについては概ね妥当と考える。一方、本臨床試験では、cVAP 及び死亡率を検出するために十分な設定ではなく、他の要因の関与により適切な評価が困難であったとしても、本臨床試験から cVAP 及び死亡率の低下については観察されなかったことは事実であり、この点は十分に念頭において評価することが必要であると考えた。また、臨床試験において銀コーティングによる安全性上の明確なリスクは認められていないが、生物学的安全性試験等において毒性所見が認められていること等、銀をコーティングしたことによるリスクも併せ、本品を VAP 発症のリスクが低いと思われる患者に用いることは現時点では妥当ではないと判断する。従って、本品の適正使用を推進するため、使用目的、効能または効果から「挿管時間の予測がつかない場合」を削除することにより、長期的な挿管による呼吸管理が必要な VAP の発症リスクが高い患者に制限するとともに、「臨床試験において、cVAP の発症率や死亡率に対して、有意差は確認されていないこと。」、及び「本品を使用することのリスクとベネフィットを勘案し、有用性が見込まれる患者に適切に使用すること。」について、添付文書で注意喚起することが必要と判断した。また、本品は通常行う感染予防措置を軽減して使用することは適切ではなく、通常の感染予防措置を十分に行った上で使用する旨、添付文書で注意喚起することが妥当と考える。

総合機構は、VAP に対する日米の医療環境差について、抗生物質の投薬状況が異なるものの、本機器の有効性には影響しないこと、また感染症に対するガイドラインや治療方針について日米において同等であることから、米国治験の結果は国内の医療環境に外挿が可能であるとする申請者の見解について、専門協議の議論を踏まえこれを了承した。ただし、国内医療環境における有効性及び安全性は確認されていないこと、及び本品の有効性及び安全性を確保するためには患者を適切に選択することが重要であると考えられることから、使用成績調査において患者背景を把握し、有効性及び安全性に関するデータを早期に収集することにより適正使用に繋げることが重要であり、この旨を承認条件に課すことが妥当と判断した。

以上、臨床試験に関する資料について審査した結果、これを了承した。

#### 4. 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

##### 【適合性書面調査結果】

薬事法第 14 条第 5 項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が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

##### 【QMS に係る書面適合性調査結果】

薬事法第 14 条第 6 項の規定に基づく書面適合性調査の結果、特に問題としなければならぬ事項はないと判断した。

##### 【GCP に係る書面調査結果】

GCP に係る書面調査の結果、GCP 上問題となる症例はなかったことから GCP 適合と判断した。

#### 5. 総合評価

本品は、VAP の発症率低減及び発症期間の遅延を目的に親水性銀コーティングを施した換気用気管チューブである。本品の審査における問題点は、主要評価項目である mVAP の発症率を低下させたものの、死亡率、cVAP 発症率の低下が認められなかったことを踏まえ、主要評価項目を mVAP の発症率の低下とした妥当性、及びこれらの成績を踏まえた本品の臨床上における位置づけを適切に評価することであった。

本臨床試験の対象患者は重篤な疾患を併発している場合が多く、cVAP による評価では気管チューブを介した感染以外で VAP を発症した症例も併せて評価することとなり、本品の評価が適切に出来ないことが懸念されたことから、mVAP を主要評価項目に設定し、本品の有効性及び安全性を評価した。実際、本臨床試験に組み入れられた症例は重篤な場合が多く、cVAP 及び死亡率の低下が認められなかったものの、本臨床試験成績

のみで cVAP 及び死亡率の低下に効果がないと結論づけることは困難であると考え。一方、mVAP の発症率の低下及び発症時間の遅延が認められたことから、本品の mVAP に対する有効性は確認されたと考える。しかしながら、cVAP 及び死亡率に対する影響が明確になっていないこと、及び銀コーティングによるリスクを鑑みると、VAP 発症リスクの低い患者に対し本品を使用するのではなく、VAP 発症リスクの高い患者を選択して使用することがリスクベネフィットの観点から重要と考える。従って、長期的な使用による VAP 発症が懸念される 24 時間以上の挿管が予想されると判断された患者に対して、本品を使うことが適切であると判断し、使用目的から「挿管期間について予測がつかない患者」を削除することとした。また、本品の適切な使用を推進する上で、「臨床試験の結果から、微生物学的に起炎菌を同定する VAP (mVAP) の発症率低減及び発症の遅延は認められているが、臨床的 VAP (cVAP) の発症率や患者の死亡率に対して、有意差は見られていないこと。」を添付文書に記載し、注意喚起を行うことが妥当と判断した。なお、本品は国内で臨床試験が行われていないこと、本品による cVAP 及び死亡率に対する影響が十分明らかにはなっていないこと、及び本品のリスクベネフィットのバランスを適切に担保するためには適応の遵守が重要であることから、使用成績調査において市販後一定期間全症例の成績を収集し、国内医療環境における有効性及び安全性を確認することが必要と考える（承認条件）。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下の承認条件を課した上で、以下に示す使用目的で承認して差し支えないと判断した。

使用目的『本品は、微生物学的な確定診断に基づく人工呼吸器関連肺炎の発症率の低減と発症の遅延を期待して親水性銀コーティングを施した気管チューブであり、挿管時間が 24 時間以上と想定され、かつ人工呼吸器関連肺炎の発症のおそれがある患者の気管内に経口、経鼻的に挿入し、気道を確保するために使用する。』

#### 承認条件

製造販売後、一定数の症例が集積されるまでの間は、全症例を対象として使用成績調査を実施することにより、患者背景を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関する情報を収集し、また、必要により適切な措置を講じること。

なお、本品は新性能医療機器であるため、再審査期間は 3 年とすることが適当と考える。また、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。

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。

#### 引用文献

- 1) Guggenbichler JP, et al. A new technology of micro dispersed silver in polyurethane induces antimicrobial activity in central venous catheters. *Infection* : 1999, 27: S16-23
- 2) Williams RL, et al. The biocompatibility of silver. *Critical Reviews in Biocompatibility*: 1989, 5(3):221-43
- 3) Uno, H. *et al.* Impact of intensive-care-unit(ICU)-acquired ventilator-associated pneumonia(VAP) on hospital mortality: a matched-paired case-control study. *Nagoya J Med Sci.* :2007, 69(1-2): 29-36
- 4) Fagon, JY, *et al.* Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med.* :1993, 94: 281-288
- 5) Timsit JF, *et al.* Mortality of nosocomial pneumonia in ventilated patients: influence of diagnostic tools. *Am J Respir Crit Care Med.* :1996, 154: 116-123