

正使用の推進を行い、リスク低減化を図ることにしている。

ロ. 仕様の設定に関する資料

本品の品目仕様として、ディスポーザブル製品に関しては物理・化学的、機械的特性（ポリウレタンフォームの引張強度、ポリウレタンフィルムドレープの引きはがし強度及び水蒸気透過性、ドレッシングコネクターの引抜き強度、ポリビニルアルコールフォームの残留ホルムアルデヒド）、無菌性、外観、寸法及び生物学的安全性の各項目が設定された。医用電気機器製品に関しては IEC60601-1 及び 60601-1-2 に準じた電気的安全性及び電磁両立性、外観、表示確認の各項目が設定された。滅菌済みディスポーザブル製品の化学的安全性評価として、滅菌済み輸液セット基準に準じて、pH、重金属、過マンガン酸カリウム還元性物質、蒸発残留物の項目が設定された。また、医用不織布ガーゼ基準に準じてあわ立ち、pH、過マンガン酸カリウム還元性物質、蒸発残留物の項目が設定された。本品全体に関しては性能特性としてリーク警告、閉塞注意・警告、キャニスターの満杯警告、最大吸引圧確認の各項目が設定された。

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

本品のうち安定性及び耐久性に関する資料として、 γ 線滅菌ディスポーザブル製品を検体として 12 ヶ月までの安定性試験が提出された。安定性試験についてはポリウレタンフォーム、ポリビニルアルコールフォーム、ポリウレタンフィルムドレープ、連結チューブ（T.R.A.C.パッド）及びキャニスターにおける品目仕様に設定された規格試験を実施した。これらの試験より、特記する劣化が認められなかつたことから、本システムは、1 年間は安定であると確認された。

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、平成 17 年厚生労働省告示第 122 号への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

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】

a. 物理的、化学的、機械的な安全性

物理的特性及び機械的安全性として、品目仕様に設定された性能特性及び物理的、化学的性質に関する試験項目についての資料が提出され、全ての規格項目への適合が確認された。

総合機構は、本品の物理、化学、機械的安全性について専門協議の議論を踏まえ妥当なものと判断した。

b. 電気的安全性及び電磁両立性

電気的安全性に関しては、IEC60601-1 に準拠した試験の資料が提出された。電磁両立性試験については IEC60601-1-2 に準拠した試験の資料が提出され、規格への適合性

が確認された。

総合機構は、本品の電気的安全性及び電磁両立性に関する資料について審査した結果、これを了承した。

c.生物学的安全性

血液・組織に直接接触する本品の構成品の最終製品を用いて、「医療機器の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的安全性の基本的な考え方について（平成15年2月13日医薬審第0213001号）」に準じ生物学的安全性の評価をした。ポリウレタンフォーム及びポリビニルアルコールフォームに関しては細胞毒性試験、感作性試験、皮膚一次刺激性試験、亜急性毒性試験、復帰突然変異試験、染色体異常試験の資料が提出された。ポリウレタンフィルムドレープに関しては細胞毒性試験、皮膚一次刺激性試験、繰り返しパッチによる感作性試験、亜急性毒性試験、復帰突然変異試験、染色体異常試験の資料が提出された。

全ての試験において、特段の問題は認められなかったことから、総合機構は、本品の生物学的安全性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、線維芽細胞の生存率、走化性シグナル伝達及び増殖を、ポリウレタンフォームとガーゼとで比較する *in vitro* 試験が提出され、ポリウレタンフォームはガーゼよりも線維芽細胞生存率が高いとする結果が得られている。申請時には、当該資料は参考資料として提出されたことから、総合機構は添付資料として提出することを指示し、申請者はこれを了承した。

総合機構は、以下の点につき申請者の見解を求めた。

1. 陰圧値の設定根拠について説明すること。
2. 本品を用いた陰圧閉鎖療法の治療中に、滲出液等の逆流を防止可能であることを明確にし、本品の安全性への担保を説明すること。
3. どのような創傷で連続吸引及び間欠吸引のどちらを適用するか、また、2種類のフォームのどちらを適用するか、その判断基準を明らかにして説明すること。

これに対し、申請者より以下の回答が得られた。

1. プタにおける創傷モデルを用いた文献^{(2), (3)}から、陰圧を適切に調節しこれを維持させることにより、創縁皮下組織の血流、肉芽組織形成増加率、皮弁生存（着）組織率の促進が可能であることが示されている。また、25、125、500mmHg の吸引圧をかけた場合の肉芽組織形成の程度を比較検討した結果、125 mmHg 群が他群に比べ有意に増加したことから、125mmHg の吸引圧が肉芽組織形成に有効であることが示されている。以上より、陰圧値を 125mmHg と設定した。

2. 陰圧維持管理装置の吸引停止時（間欠治療選択時を含む）には、本体内にあるリリースバルブにより創傷部が大気圧に開放されるため、チューブに残存している滲出液が創傷部へ逆流しない構造になっていることから、逆流による問題はないものと考える。

3. 動物の創傷モデルにおいて間欠吸引法を用いた方が連続吸引法より肉芽組織の形成・増生が多いとする報告もあるが⁽²⁾、連続吸引法と間欠吸引法における肉芽組織形成の比較検討を示した臨床報告はないことから、現時点では間欠吸引の有用性を明確に示す根拠はない。実臨床においては、間欠吸引は創傷部の圧力差が大きく、閉鎖部がリークするリスクがあることから、連続吸引が多く用いられている。臨床試験においても、連続吸引を基本的な使用方法として、有効性が確認されていることから、連続吸引を原則として使用することが妥当と考える。

また、フォームの選択に関しては、フォームの性状・性質・特徴の相違により、創傷の状態における使用適応が異なると考えられる。ポリビニルアルコールフォームは、親水性で高密度の気孔構造を有しており、増生した肉芽がフォーム内に入り難いという特徴を有する。一方、ポリウレタンフォームは、網目状構造で疎水性のフォームである。通常、ポリウレタンフォームが創傷に多く使用されるが、疼痛のある創傷、浅い創傷、トンネル（ポケット）・塵孔のある創傷等においては、ポリビニルアルコールフォームが適すると考える。

総合機構は、陰圧値の設定根拠及び逆流防止、使用方法に関する申請者の見解を妥当と判断したうえで、創傷の多様性を踏まえ、それに適した使用方法を選択することが、本治療を有効に実施する上で重要であると考え、申請者が実施するトレーニングプログラムにおいて、これまでの海外での使用経験を踏まえ、十分な情報提供をするように申請者に指示した。

ヘ. リスク分析に関する資料

ISO14971:2000 Application of Risk Management to Medical Devicesに準拠し、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を示す資料が添付された。なお、本品及び類似医療機器について、厚生労働省から安全対策上の対応を求められたハザードはない。

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

製造方法に関する資料として、検査工程・検査項目を含めた製造工程の資料と、滅菌パラメータに関する資料、品質管理に関する資料が提出され、これらも本品の仕様や品質を担保するため適切に実施されることを確認した。

チ. 臨床試験成績に関する資料

臨床試験成績に関する資料として、本邦で行われた多施設共同単腕試験（11 施設 80

例) の結果が提出された。本試験は複雑性(開放性)創傷で、容易には閉鎖しにくい、外傷性創傷或いは術後創傷のいずれか一つに該当する患者を対象とし、本品による創傷治療の有効性及び安全性を既存対照との比較により評価する目的にて行われた。主要評価項目は、二次治癒又は比較的簡単な手術手技(植皮、縫合等)による閉鎖が可能と判断されるまでの日数(以下、「閉鎖日数」とする。)とし、副次評価項目として50%肉芽形成到達に関する評価も行い、主要評価項目が達成されるまで、又は治療期間が完了(最大11週間)するまで観察を行った。対照は、本治療の対象が多岐にわたるため文献調査では対照群として十分な情報を得ることができない等の理由から、カルテによる選別的調査研究を行った。対照群で使用したカルテでは、創傷部の肉芽組織が「50%≤肉芽組織<75%」という判断基準で評価されていたため、本臨床試験の対照として使用するにあたり、個々の症例の肉芽組織の写真を治験検討会及び研究会で比較評価を行うことにより適正化を図った。

有効性の解析方法は、閉鎖日数、50%肉芽形成到達の2項目について、FAS(Full Analysis Set)集団、PPS(Per Protocol Set)集団に対し、Kaplan-Meier法に基づいて各評価日に得られる創傷の判定率及び創傷閉鎖率曲線の推定を行い、Log-rank検定にて治験群と対照群で比較検討した。なお、「創傷閉鎖日数」について、治験群では「二次閉鎖又は簡単な手術手技により創傷閉鎖が可能と判断される日数」とされているが、対照群ではカルテから当該情報を得ることが困難であることから、「実際に創傷が閉鎖するまでの日数」とすることとした。

安全性については、本品と因果関係がある有害事象の発生率を検討した。

患者背景としては、治験群ではFAS:80例(外傷性創傷:30例、術後創傷:50例)、PPS:78例(外傷性創傷:30例、術後創傷:48例)であった。一方、対照群ではFAS:127例(外傷性創傷:75例、術後創傷:52例)、PPS:113例(外傷性創傷:67例、術後創傷:46例)であった。また、明らかな感染例は認めなかった。

有効性の評価結果を表2及び図1,2に示す。閉鎖日数は、FAS集団において治験群(N=80)の平均値が17.7日、対照群(N=127)が63.5日となり、治験群が対照群に比して有意に短縮した(p<0.001、表2、図1)。これらを外傷性創傷、術後創傷の2点で層別解析した場合においても同様に、治験群が対照群に比して有意に短縮した(p<0.001、

表2 閉鎖日数の統計結果

対象		治験群			対照群		
		創傷大分類		全体	創傷大分類		全体
集団	統計量	外傷性 創傷	術後 創傷		外傷性 創傷	術後 創傷	
FAS	N	30	50	80	75	52	127
	平均値	13.2	20.4	17.7	60.4	68	63.5
	標準偏差*	8.1	14.9	13.2	97.4	46.7	80.4
PPS	N	30	48	78	67	46	113
	平均値	11	15	14.5	33	48.5	41
	標準偏差*	13.2	18.8	16.6	58.3	66.3	61.7

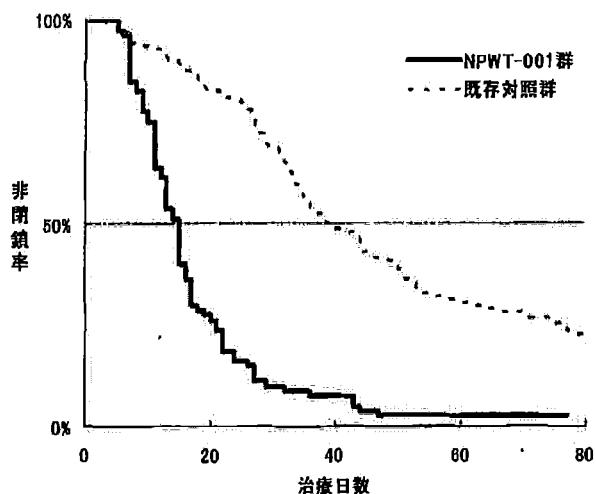


図 1 治験群及び対照群の Kaplan-Meier 法による創傷閉鎖率曲線
FAS; 治験群 (N=80) vs 対照群 (N=127) Log-rank 検定 $p<0.001 \chi^2=90.662$

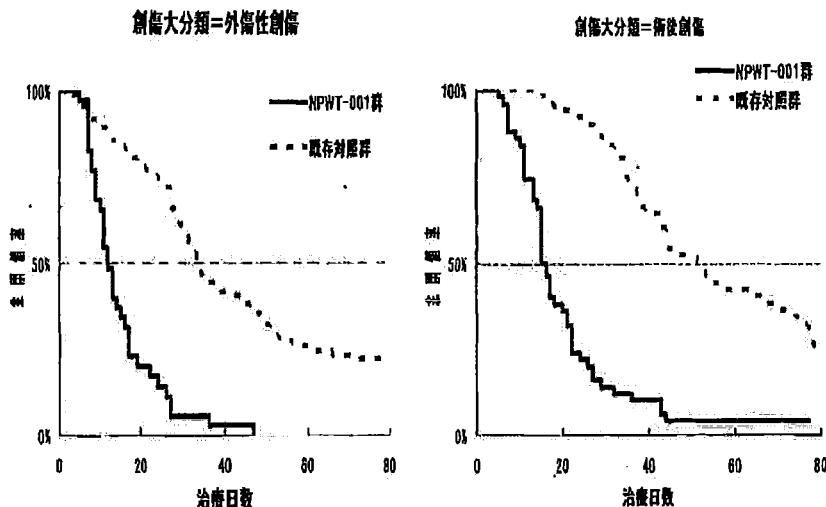


図 2 治験群及び既存対照群の Kaplan-Meier
外傷性創傷 : FAS; 治験群 (N=30) vs 対照群 (N=75) Log-rank 検定 $p<0.001 \chi^2=51.671$
術後創傷 : FAS; 治験群 (N=50) vs 対照群 (N=52) Log-rank 検定 $p<0.001 \chi^2=54.244$

図 2)。これらの解析は PPS 集団においても同様の結果が得られた ($p<0.001$ 、表 2)。また、50%肉芽形成判定に至るまでの日数についても、上述で得られた Kaplan-Meier 法による閉鎖率曲線において、非閉鎖率 50%となる日数を計測し、有意差を評価した。その結果、非閉鎖率 50%の期間近傍を中心にどの期間でも治験群の創傷閉鎖率曲線が対照群に比して明らかに左方にシフトしており、日数の短縮が認められることが示唆された。

安全性の評価項目の結果を表 3 に示す。治験群の平均追跡期間は 17.7 日であり、治験期間中に発現した重篤な有害事象は 80 例中 3 例 (3.8%) と報告された。そのうち本品との因果関係が不明とされた有害事象は Toxic Shock Syndrome と疑われた 1 例 (1.3%) であり、本症例は臨床試験を中止して経過観察を行い、その後、治療期間は長

期化したものの症状回復した。また、他の2例は心筋梗塞及び高血圧性脳出血で、本品との因果関係が否定されている。いずれも創傷に関与しない臓器での発症であり、心筋梗塞の1例は臨床試験を中止し、高血圧性脳出血の1例は臨床試験を継続し、臨床的に満足する成績で試験終了となった症例であった。以上より因果関係があると判断された「死亡」や「生命を脅かす重篤な」有害事象は認めなかった。

また、本臨床試験で得られたその他の有害事象では、疼痛が最多であった（症例数16例/80例(20.0%)、件数17件/34件(50.0%)）。その要因は、創傷自体の疼痛、陰圧療法施行中に発症したもの及び肉芽組織がフォーム内まで過剰に増殖している場合のフォーム除去・交換時に発現したものがほとんどであった。なお、疼痛を起こした症例の多くが軽度であり、抗炎症薬内服等の疼痛緩和処置によりコントロール可能であった。

表3 本品の有害事象

有害事象 (N=80)	関連あり・不明		関連なし		計	有害事象 (N=80)	関連あり・不明		関連なし		計		
	件数	例数(割合)	件数	例数(割合)			件数	例数(割合)	件数	例数(割合)			
心筋梗塞	0	0 (0.0%)	2	2 (2.5%)	2	2 (2.5%)	臨床検査	1	1 (1.3%)	0	0 (0.0%)	1	1 (1.3%)
心筋梗塞	0	0 (0.0%)			1	1 (1.3%)	尿蛋白	1	1 (1.3%)	0	0 (0.0%)	1	1 (1.3%)
うつ血性心筋症	0	0 (0.0%)	1	1 (1.3%)	1	1 (1.3%)	神経系障害	0	0 (0.0%)	1	1 (1.3%)	1	1 (1.3%)
全身浮腫および 皮膚と局所浮腫	9	8 (10.0%)	0	0 (0.0%)	9	8 (10.0%)	脳出血	0	0 (0.0%)			1	1 (1.3%)
疼痛	9	8 (10.0%)	0	0 (0.0%)	9	8 (10.0%)	皮膚および皮下 組織障害	10	10 (12.5%)	0	0 (0.0%)	10	10 (12.5%)
発赤	9	8 (10.0%)	0	0 (0.0%)	9	8 (10.0%)	皮膚炎	2	2 (2.5%)	0	0 (0.0%)	2	2 (2.5%)
筋肉および 筋生息			0	0 (0.0%)	1	1 (1.3%)	接触性皮膚炎	1	1 (1.3%)	0	0 (0.0%)	1	1 (1.3%)
アラルギー性皮膚炎 ショック症候群	1	1 (1.3%)	0	0 (0.0%)	1	1 (1.3%)	退疹	2	2 (2.5%)	0	0 (0.0%)	2	2 (2.5%)
発熱・中暑および 熱帯病	10	10 (12.5%)	0	0 (0.0%)	10	10 (12.5%)	そう痒症	4	4 (5.0%)	0	0 (0.0%)	4	4 (5.0%)
チューブの開塞	1	1 (1.3%)	0	0 (0.0%)	1	1 (1.3%)	発疹	1	1 (1.3%)	0	0 (0.0%)	1	1 (1.3%)
医療器具由来の浮腫	8	8 (10.0%)	0	0 (0.0%)	8	8 (10.0%)							
フォームの局部反応	1	1 (1.3%)	0	0 (0.0%)	1	1 (1.3%)							

「死亡や生命を脅かす重篤な有害事象」3例は表中の網掛けとした。Toxic Shock Syndromeは感染症の中に収めた。

総合機構は、以下の点につき申請者の見解を求めた。

1. 本臨床試験において、単腕による臨床試験及びカルテ調査による既存療法成績との比較を行った妥当性。また、既存対照試験における調査研究の妥当性。
2. 本品の有効性を、以下の2点に留意して、十分に説明すること
 - (1) 創傷の種類、合併症により、本品の有効性に差があるか
 - (2) 「創傷閉鎖日数」の判断基準が、治験群では「簡単な手技により創傷閉鎖が可能と判断される日数」、対照群では「実際に創傷が閉鎖するまでの日数」と異なっているにも関わらず、これらを比較することの妥当性について
3. フォーム内への肉芽組織の侵入、出血、感染に対するリスク低減措置を明確にし、本品の安全性への担保を説明すること。
4. 本品市販後の医療側のニーズを考慮し、本治療が適応と考えられる対象を示し、それらに対する有効性及び安全性を説明の上、本品の適応を明らかにすること。

申請者より以下のご回答が得られた。

1. 本品においては、①既存療法では奏効しない難治性創傷を対象と考えており、適切な比較対照群が存在しないこと、②本品を使用する可能性のある症例は少ないと、③プロスペクティブな比較対照試験において、本品による治療により改善の余地が残された患者を無処理群として割り付けた場合、同意取得の困難さがあることから、無作為化比較試験の実施が困難であると考えた。さらに既存対照群として文献調査を行った場合、治験に必要な情報を十分に得られない可能性が高く、カルテを用いた遡及的調査研究を既存療法による対照群とするに至った。比較対照については、バイアスを減らす為に次の方策を行った。まず、抽出方法については、遡及期間は2年間、臨床試験で選定する予定対象と同じ選択基準を採用し、臨床試験に準じたプロトコールを作成しこれを遵守して調査を実施し、運用の統一性を確保した。収集された調査票は治験検討会及び研究会において問題症例の検討及び症例固定を行った。従って本研究における成績は、被験群と同様の対象患者における自然予後を反映していると考える。
2. 臨床試験において、医学専門家の意見を参考に、本品を用いた陰圧閉鎖療法を適用する必要性の高い「外傷性裂開創」「四肢切断創（術後）」「術後開放創」「皮膚欠損創」「縫合後離開創」について、治験群及び対照群の全症例の中で該当する症例を層別解析し、陰圧閉鎖療法の有効性を検討した。本品を使用した陰圧閉鎖療法の治療期間は、二次治癒又は簡単な手技で創傷閉鎖が可能となるまでの期間であり、実際に創傷が閉鎖した時点はその対象期間に含まれない。治験群の閉鎖日数及び対照群における実際に創傷が閉鎖するまでの日数（以下、「実閉鎖日数」とする。）を表4に示す通り、対象として挙げた5疾患について対照群に比べて治験群の方が閉鎖日数の短縮が顕著に示された。外傷性裂開創では他の4疾患と比べて対照群の方が実閉鎖日数が少ないため、他疾患に比して治療期間の差が小さかった。症例の創傷は骨・腱の露出した創傷が多く含まれていたが、写真からも創傷の肉芽形成は顕著に認められていた。また、四肢切断創では治験群でも他の4疾患に比してやや長期化している傾向が見られたが、糖尿病性壊疽では、内因性の血流障害が切断創における肉芽組織形成に影響を与えていたと考えられ、治験群と対照群の閉鎖日数の差から鑑みても本品を用いた陰圧閉鎖療法が肉芽形成には有効であると考える。なお、上述のように、治験群と対照群では有効性評価基準が異なるものの、簡単な手技により創傷閉鎖が可能と判断される日数と実際に創傷が閉鎖するまで

表4 両群の5疾患における治療期間（平均値）

	外傷性裂開創	四肢切断創	術後開放創	皮膚欠損創	縫合後離開創
治験群・閉鎖日数(日) (N=14)	13.4	25.6 (N=5)	21.1 (N=8)	16.6 (N=32)	12.6 (N=7)
対照群・実閉鎖日数(日) (N=17)	33.4	70.6 (N=5)	89.7 (N=6)	67.8 (N=25)	48.8 (N=5)

表中のN；症例数を示す。

の日数との差を最長 2 週間程度⁽⁴⁾と考えても、治験群の閉鎖期間の短縮はそれを上回るものであり、本品を用いて対象となる陰圧創傷治療を施行した場合、創傷の閉鎖が既存療法に比べて短縮されるものと考える。

一方、他の因子による陰圧閉鎖療法の有効性の影響を評価するため、症例患者の合併症の有無で 2 群に分けた場合の閉鎖日数の検討、及び二次治癒と植皮施行群での閉鎖日数の検討も行った。糖尿病や閉塞性動脈硬化症等の合併症を有する症例は 80 例中 4 例と非常に少ないものではあったが、合併症を有さない症例に比して閉鎖日数の長期化の傾向を認める一方で、対照群に比して日数短縮の傾向を認めていた。また、二次治癒と植皮施行の症例（二次治癒例；治験群 8 例、対照群 49 例、植皮施行例；治験群 18 例、対照群 79 例）において調査した結果、陰圧閉鎖療法の有効性に影響を与えてはいなかった。

以上より、本治験の対象については、合併症を有する症例でも本品の有効性が示唆されていると考える。

3. 本品及び同様の陰圧創傷治療システムを有するケーシーアイ社製機器について、FDA に報告されている死亡例を含む重篤な「出血及び感染」有害事象（死亡 23 件、出血 42 件、感染 35 件）計 100 件を検討したところ、出血のリスク因子と出血の発現率との間に相関関係が認められた。また、死亡例の 3 分の 2 以上は脈管外科手術後でこれに起因する合併症に伴う創傷の患者であった。一方、感染に関しては、35 件中、25 件がフォームの創傷内残留、電源オフのまま使用、長期間放置などの誤使用であり、他の 10 例については誤使用の他、適切な滲出液の除去が困難であった症例、抗生剤投与による予防治療が早期終了された症例などであった。さらに、フォーム内まで肉芽組織が過剰に増殖するリスクに対しては、①創傷部の定期的な観察によりフォーム内への肉芽増殖を食い止めること、②2 種類のフォームを使い分けて適正使用すること及び③滅菌水などを用いて創面からフォームを適切に除去することで低減化が可能と考える。これらの分析結果及びその回避方法、本品の使用方法や注意事項を十分に理解し、操作方法を習熟した医師により十分な管理下で本品が使用されるべきであること、緊急時対応として手術設備を有する医療機関で使用されることが重要であることを、添付文書及びトレーニングプログラムにより周知することで安全性が担保できると考える。

4. 本品の海外における適応は「急性創傷、外傷性創傷、亜急性創傷及び裂開創傷、術後潰瘍、熱傷（II 度、III 度）、慢性創傷、慢性皮膚潰瘍（糖尿病性又は褥瘡性等の難治性）、皮弁、移植」であるが、創傷は原因、重篤性、形状、患者の基礎疾患、合併症、罹患期間等、種々の要因で転帰が異なることから、本品を本邦へ導入するにあたり、臨床試験は「複雑性（開放性）創傷で、急性創傷、亜急性創傷又は裂開創傷を含む外傷性創傷、或いは術後創傷（潰瘍）」を対象に行い、本品の有効性が確認されている。

慢性創傷においては従来治療に抵抗性の症例が多く、本品の使用ニーズは高いものと考える。本臨床試験の直接の対象とはされていないが、褥瘡や壊死性筋膜炎、熱傷等の慢性創傷にデブリードマン処置を加えることで創面が新鮮化すること、海外文献でも慢

性創傷において肉芽組織の形成により創傷の大きさの減少が臨床的に認められ、安全性において憂慮すべき有害事象は認めなかつたと報告されている⁽⁵⁾ことから、当該治験結果を慢性創傷に外挿することは可能であると考える。一方で、深達度の高いII度熱傷、III度熱傷では、創傷が広範囲となることが多く、全身熱傷では陰圧閉鎖療法を実施することは臨床的にはほぼ不可能であると考えられる。また、新鮮熱傷に関する海外の症例報告も非常に少ないため、本品の有効性及び安全性に関するエビデンスはほとんど存在しない。さらに閉塞性動脈硬化症（以下「ASO」という。）における末梢循環障害による難治性潰瘍など、内因性の原因による難治性創傷は、内因性の原因の治療が優先されるべきであり、本品による有効性は期待しにくいと考えられる。以上の考察および医療ニーズを勘案して、本品の使用目的を「既存治療に奏効しない、或いは奏効しないと考えられる難治性創傷」として治療の選択肢を提供する一方、リスクが高く、有効性が確立していない ASO、急性熱傷等については、添付文書にて注意喚起を行うことでリスク低減措置を図ると説明した。

総合機構は、本品の有効性及び安全性を評価する上で、既存療法との比較検討試験が望ましいが、本品の適応は既存療法では奏効しない難治性創傷であり、無作為化比較臨床試験の実施が困難であり、一定の手順を踏んだカルテを用いた調査研究を行うことで、既存療法による自然歴と比較できるとする申請者の見解は概ね妥当であると考える。また、総合機構は臨床試験における症例の適切性の判断材料として症例写真の提出を求め、当該写真からも概ね本品の使用が想定される中等度以上の症例であることを確認し、カルテ調査による遡及的調査研究の結果を対照群とした本臨床試験デザインは概ね妥当であり、専門協議の結果も踏まえ本品の有効性及び安全性は評価可能であると判断した。

臨床試験における有効性評価について、対象とした創傷について、有効性が確認された。また、本品の使用が考慮される疾患群、本品使用後の二次閉鎖又は植皮への影響、合併症の有効性に及ぼす影響も少ないことが確認された。一方、医療ニーズが高い難治性慢性創傷に対しては、デブリードマン等の処置により創部を新鮮化することにより、本臨床試験結果を外挿可能と考えることに加え、海外文献等も踏まえ、本品の適応とは特段の問題はないものと考える。しかし、ASO など内因性に血流低下を有する疾患では、デブリードマンなどの処置にて創面を新鮮化したとしても、病因として血流不良が存在するため肉芽組織形成が不良となる可能性が考えられ、実際の臨床現場、海外文献においても有効性は確立されていないと考える^(6, 7)。また、熱傷全体として本品を用いた陰圧閉鎖療法に対するエビデンスは認められていないものの、局所の慢性潰瘍に対しては臨床的有効性を示唆する報告も認められており^(8, 9)、申請者の見解は一定の妥当性を有すると考える。以上より、本品の適応疾患について、申請者の示した「既存治療に奏効しない或いは奏効しないと考えられる難治性の創傷」は妥当と考えるが、有効性及び安全性が確認されていない創傷についてはその旨注意喚起することが必要であると判断した。なお、本治験で対象とされていない疾患については、使用成績調査において症例を集積して、有効性及び安全性の更なる確認を行うことが必要であると考え、申請者にその旨指示した。

有害事象として、出血や感染が認められているが、FDA の Adverse event の多くは病院外での使用であり、誤使用が多く認められていることから、トレーニング等によりリスク低減を図るとする申請者の見解を妥当なものとして了承した。

4. 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

【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を実施し、その結果、特に問題は認めなかつたことから、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。

【GCP に係る書面及び実地調査結果】

薬事法第 14 条第 5 項の規定に基づく GCP に係る書面調査が実施され、問題は認められなかつたことから、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 に係る書面及び実地適合性調査結果】

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

5. 総合評価

本品の審査における論点は、(1) 提出された臨床試験のデザインで本品の有効性及び安全性評価が可能か、(2) 本品の申請時の適応の妥当性についてであった。以上の論点を含め、専門協議結果をふまえた総合機構の判断は以下の通りである。

(1) 提出された臨床試験は、ヒストリカルコントロールを置いた単腕試験である。本品の適応は既存療法では奏効しない難治性創傷であり、無作為化比較臨床試験の実施や、難治性創傷の各疾患群における既存治療の有効性評価を均一化して文献で示すことは困難であり、また、当該治験結果において、対象に対し、本品を用いた治療により治癒期間が短縮されることが確認されたことから、遡及的調査研究により臨床試験と同様の対照群を設け、評価することは許容できると考える。

(2) 臨床試験の対象であった外傷性創傷、術後創傷だけでなく難治性慢性創傷・潰瘍においても、医療ニーズ、臨床試験及び海外の文献報告での考察を勘案して、申請時から変更した本品の適応疾患は妥当であると判断した。しかし、ASO のような内因性血流低下を有する疾患及び急性熱傷においては、本邦において本品を用いた陰圧閉鎖療法の有効性が確立されていないことから、その旨添付文書に記載することが妥当と考えられる。

以上を踏まえ、総合機構は「使用目的」及び「適応疾患」を次のように変更した上で承認して差し支えないと判断した。

使用目的

適応疾患に対して、管理された陰圧を付加し、創の保護、肉芽形成の促進、滲出液と感染性老廃物の除去を図り、創傷治癒の促進を目的とする。

適応疾患

既存治療に奏効しない、或いは奏効しないと考えられる難治性創傷。

なお、本品は新効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であると考える。また、生物由来材料及び特定生物由来材料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) Sumpio BE, Banes AJ, Levin LG. Mechanical stress stimulates aortic endothelial cells to proliferate. *J Vasc Surg.* 6:252-6, 1987.
- (2) Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI, McGuirt W. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: Animal studies and basic foundation. *Ann Plast Surg.* 38:553-62, 1997.
- (3) Morykwas MJ, Falor BJ, Pearce DJ, Argenta LC. Effects of Varying Levels of Subatmospheric Pressure on the Rate of Granulation Tissue Formation in Experimental Wounds in Swine. *Ann Plast Surg.* 47:547-51, 2001.
- (4) 柴忠明, 小柳仁, 松野正紀, 北島政樹, 加藤治文ら. 標準外科学第10版; 第11章 損傷. 医学書院. pp. 141-61, 2005.
- (5) Armstrong DG, Lavery LA. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 366:1704-10, 2005.
- (6) Ubbink DT, Westerbos SJ, Nelson EA, Vermeulen H. A systematic review of topical negative pressure therapy for acute and chronic wounds. *Br J Surg.* 95:685-92, 2008.
- (7) Clare MP, Fitzgibbons TC, McMullen ST, Stice RC, Hayes DF, Henkel L. Experience with the vacuum assisted closure negative pressure technique in the treatment of non-healing diabetic and dysvascular wounds. *Foot Ankle Int.* 23:896-901, 2002.
- (8) Nugent N, Lannon D, O'Donnell M. Vacuum-assisted closure – a management option for the burns patient with exposed bone. *Burns.* 31:390-3, 2005.
- (9) Heugel JR, Parks KS, Christie SS, Pulito JF, Zegzula DH, Kemalyan NA. Treatment of the exposed Achilles tendon using negative wound pressure therapy: a case report. *J Burn Care Rehabil.* 23:167-71, 2002.