

平成 26 年 12 月 5 日
医 薬 食 品 局
医療機器・再生医療等製品担当参事官室

審議結果報告書

[類 別] 医療用品 04 整形用品
[一般的名称] 穿刺部保護パッチ
[販 売 名] バイオパッチ CHG 含浸スポンジドレッシング
[申 請 者] ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
[申 請 日] 平成 25 年 11 月 21 日（製造販売承認申請）

【審議結果】

平成 26 年 12 月 5 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

使用成績評価の指定は不要として承認することが適当である。生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

審査報告書

平成 26 年 11 月 10 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、以下のとおりである。

記

[類 別] : 医療用品 04 整形用品

[一 般 的 名 称] : 穿刺部保護パッチ

[販 売 名] : バイオパッチ CHG 含浸スポンジドレッシング

[申 請 者] : ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社

[申 請 年 月 日] : 平成 25 年 11 月 21 日

[審 査 担 当 部] : 医療機器審査第一部

審査結果

平成 26 年 11 月 10 日

[類 別] : 医療用品 04 整形用品

[一般的名称] : 穿刺部保護パッチ

[販売名] : バイオパッチ CHG 含浸スポンジドレッシング

[申請者] : ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社

[申請年月日] : 平成 25 年 11 月 21 日

【審査結果】

バイオパッチ CHG 含浸スポンジドレッシング（以下「本品」という。）は、抗菌成分としてクロルヘキシジングルコン酸塩（Chlorhexidine gluconate : CHG）を含有するポリウレタンフォームと、それを覆うポリウレタンフィルムから構成される、滅菌済みの切込入り円形パッドである。本品は、各種経皮デバイスの刺入創を被覆するとともに浸出液等を吸収し、保護する。また、中心静脈又は動脈カテーテルを挿入した患者において、カテーテル関連血流感染症（Catheter-related blood stream infection : 以下「CRBSI」という。）及び局所感染を低減する。なお、本品は、自社既承認品「バイオパッチ」（承認番号：20700BZY00936000）とフィルム部印字や包装デザインを除き同一物ⁱである。

非臨床試験成績に関する資料として、物理的・化学的特性、生物学的安全性、安定性及び耐久性並びに性能を裏付ける試験の成績に関する資料が提出され、特段の問題がないことが示された。

本品の臨床評価として、本品による CRBSI 低減効果を検証する目的にて行われ、米国食品医薬品局の 510(k)認可時に提出された米国臨床試験成績を中心に取り纏められた臨床評価報告書が提出された。米国臨床試験では、主要評価項目の CRBSI 発現率は、本品群において、対照群に対し有意に 60%低減し、副次的評価項目である局所感染の発現率も、本品群において有意に 44%低減した。また、本品を用いたフランスでの臨床研究結果においても CRBSI 発現率は対照群より有意に低減しており、本品による CRBSI 発現低減効果はあると判断した。安全性については、本品又は対照群と関連した重篤な有害事象は両群ともに認められず、臨床特段の問題はないと判断した。また、国際的に広く認められ

ⁱ 「バイオパッチ」の「使用目的、効能又は効果」には、「CRBSI 及び局所感染を低減する」旨は含まれていない。

ている米国疾病予防管理センター（Center for Disease Control and Prevention：以下「CDC」という。）が作成した「血管内カテーテル由来感染の予防のためのガイドライン（2011年改訂）」（以下「CDCガイドライン2011」という。）ⁱⁱにおいて、本臨床評価報告書でも使用された臨床試験成績等を根拠に本品の使用が強く推奨されており、その他メタアナリシスを含め、追隨する文献が多数報告されている。よって、本品の中心静脈カテーテル又は動脈カテーテルを挿入した際のCRBSI及び局所感染の低減効果は、医学薬学上公知として認められる範囲であると判断した。

本品の有効性及び安全性を担保するためには、(1)本品は感染の「治療」を目的として使用するものではないこと、(2)基本的な感染症対策を十分に行った上で使用すること、(3)CDCガイドライン2011の推奨に基づいて使用すること、について使用者に周知する必要があることから、これらの旨を添付文書において注意喚起することとした。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、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、効能又は効果】

各種経皮デバイスの刺入創を被覆するとともに浸出液等を吸収し、保護する。また、中心静脈あるいは動脈カテーテルを挿入した患者において、カテーテル関連血流感染症（CRBSI）及び局所感染を低減する。

ⁱⁱ O'Grady NP, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) et al. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections, 2011. Clin Infect Dis. 2011 May; 52(9): e162-93.

審査報告

平成 26 年 11 月 10 日

1. 審議品目

- [類 別] 医療用品 04 整形用品
- [一般的名称] 穿刺部保護パッチ
- [販売名] バイオパッチ CHG 含浸スポンジドレッシング
- [申請者] ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
- [申請年月日] 平成 25 年 11 月 21 日
- [申請時の使用目的] 各種経皮デバイスの刺入創を被覆するとともに浸出液等を吸収し、貼付下皮膚の細菌増殖を抑制する。また、中心静脈あるいは動脈カテーテルを挿入した患者において、カテーテル関連血流感染症（CRBSI）及び局所感染を低減する。

2. 審議品目の概要

「バイオパッチ CHG 含浸スポンジドレッシング」（以下「本品」という。）は、抗菌成分としてクロルヘキシジングルコン酸塩（Chlorhexidine gluconate：以下「CHG」という。）を含有するポリウレタンフォームと、それを覆うポリウレタンフィルムから構成される、滅菌済みの切込入り円形パッドである。本品は、各種経皮デバイスの刺入創を被覆するとともに浸出液等を吸収し、保護する。また、本品により、中心静脈あるいは動脈カテーテルを挿入した患者におけるカテーテル関連血流感染症（Catheter-related blood stream infection：以下「CRBSI」という。）及び局所感染の低減が期待される。

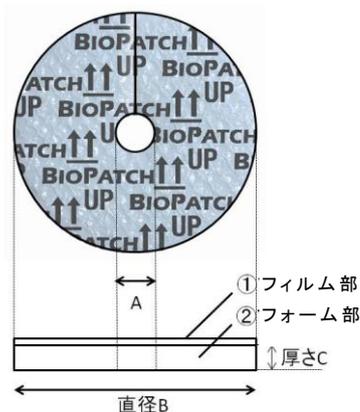


図 1. 本品の外観図



図 2. 本品を適用した際の図

3. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器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及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）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、「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」（平成 20 年 12 月 25 日付 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

<提出された資料の概略>

(1) 起原又は発見、及び開発の経緯

【カテーテル関連血流感染の現状】

経皮デバイスは、感染に対する身体の主要な防御を担う皮膚を通過し、微生物が体内に入り込んで体内の医療用デバイスに定着する経路となり得るため、長期留置に伴う重篤な感染症発症等の課題を抱えているとされる。このような経皮デバイスには、主に中心静脈カテーテル（Central venous catheter: 以下「CVC」という。）、動脈カテーテル、創外固定ピン、胸腔チューブ、スパイナルドレーンなどのドレーンチューブ、硬膜外カテーテルなどがある。

各国・地域におけるサーベイランスによれば、日本における中心ライン関連血流感染（Central line-associated blood stream infection: 以下「CLABSI」という。）の頻度は 1.5/1,000 カテーテル使用日ⁱⁱⁱ（ICU（臨床的敗血症無し）の統合平均値）である[1]。同じく米国での頻度（内科外科混合 ICU）は 1.2/1,000 カテーテル使用日である[2]。また、欧州 10 カ国では、CVC 関連血流感染の頻度は国によって 0.93~3.27/1,000 CVC 日^{iv}である（ICU における CVC 日は、患者数でカウントするカテーテル使用日より分母が 12.7%程度多めにカウントされる[4]ため、欧州の頻度をカテーテル使用日に換算する場合は、CVC 日の数値より高めに見積もる必要がある。）[3]。CVC 関連血流感染の寄与死亡率は 0~11.5%であり、CVC 関連血流感染による ICU 滞在期間の延長日数は 9~12 日であると推定されている[5,6]。米国においては、米国疾病予防管理センター（Center for Disease Control and Prevention: 以下「CDC」という。）が、2011 年 4 月に「血管内カテーテル由来感染の予防のためのガイドライン（2011 年改訂）」（以下「CDC ガイドライン 2011」という。）[7]を公開した。2011 年改訂版では、感染症予防には複数の予防戦略が同時に実施される必要があるとしている。具体的には、基本的な感染防止対策（教育・訓練、皮膚消毒のための

ⁱⁱⁱ [カテーテル使用日]=[患者数]×[カテーテル挿入期間]

^{iv} [CVC 日]=[CVC 数]×[各 CVC 挿入期間]

クロルヘキシジンの使用、マキシマル・バリアプリコーションを含む[8, 9]) の徹底、及び CVC の定期的交換を行わないことを推奨している。

【本品開発の経緯】

本品の開発当初（1980 年代）から、医療現場では、挿入部位の皮膚を清浄に保つための方策の一つとして、経皮的なデバイスの刺入前に一般的な皮膚消毒のみが実践されていた。しかし、数日から数週間にも渡るデバイス留置期間中、皮膚消毒薬での効果が持続することは期待できないため、保護材料に抗菌作用を有する薬剤を含浸させるという開発コンセプトに至った。含浸させる薬剤として CHG を選択した理由は、①CHG が皮膚の蛋白質に結合すること、②CHG が持続的殺菌作用を持つこと、③CHG は皮膚消毒薬としてよく知られ、手術時の手洗いや薬用石鹸などにも既に広く使用されていたこと等の特長によるものであった。また、CHG を含浸させる保護材料は、CHG を一定期間保持できるようにスポンジ状とし、形状はカテーテル挿入部周囲の皮膚に 360 度全周的に接触して保護できるように中心に孔の空いた円形とされた。

表 1 のとおり、米国において 1991 年に穿刺部保護材として 510(k)を取得していたが、2001 年に臨床データを提出することで CRBSI の発現率低減等を適応追加し 510(k)を新たに取得した。その後、CDC ガイドライン 2011 において、本品の臨床データが引用され、表 2 の推奨がガイドラインに加えられた。当該推奨については、本品を用いた無作為化比較臨床試験（Randomized Controlled Trial；以下「RCT」という。）に関する論文 4 報のほか、クロルヘキシジン含浸スポンジドレッシング（Chlorhexidine-impregnated sponge dressing：以下「CHG 含浸スポンジドレッシング」という。）に関する臨床試験のメタアナリシス 1 報が引用されている[10-14]。

本邦においては、本品とはフィルム部に印字のない点のみが異なる「バイオパッチ」（承認番号：20700BZY00936000）[▼]が、プラスチックカニューレ型穿刺針との併用専用品として 1995 年に承認され、これまでに 個の販売実績がある。バイオパッチの承認時には、抗菌性や CRBSI 発現率低減に関する評価資料は添付されておらず、これらの効果も標榜されていなかった。今般、米国と同様、CRBSI 及び局所感染の低減を使用目的、効能又は効果として標榜した上

[▼] 「バイオパッチ」の使用目的、効能又は効果：本品はプラスチックカニューレ型穿刺針と刺入部保護用パッチをセットにしたものである。滅菌済製品であり、そのまま直ちに使用できる。

で、単体で販売するために新規申請された。

(2) 外国における使用状況

平成 26 年 10 月 17 日時点における本品の海外における承認・許可の状況は、表 1 のとおりである。

表 1. 外国における認可（承認）・販売状況^{vi}（平成 26 年 10 月 17 日調査）

国名	認可年月日 (番号)	効能・効果（適応症）	総販売数 (個)
米国	1991 年 6 月 6 日 (K895920)	クロルヘキシジングルコン酸塩含有 バイオパッチ抗菌ドレッシングは次 に示すような血管内及び血管外経皮 デバイスの使用により生じる創傷の 被覆及び浸出液の吸収に用いる。 ● 静脈内カテーテル ● 中心静脈ライン ● 動脈カテーテル ● 透析カテーテル ● 末梢静脈挿入式中心静脈用カテー テル ● ミッドラインカテーテル ● ドレイン ● 胸腔チューブ ● 創外固定ピン ● 硬膜外カテーテル	■ vii
	2001 年 10 月 26 日 (K003229)	本品はまた、中心静脈あるいは動脈カ テーテルを挿入した患者において、局 所感染、CRBSI 及び一般的な CRBSI 関連微生物の皮膚コロニー形成の低 減を目的としている。	
加国	1998 年 12 月 4 日 (License No.419)	同上	■ viii
EU	2003 年 7 月 4 日 (CE Mark75105)	米国（K895920）と同一	■ viii
	2013 年 5 月 21 日 (CE Mark75105)	米国（K003229）と同一	
豪国	2009 年 3 月 6 日 (ARTG 159841)	浸出液の吸収及び、血管内及び血管外 経皮デバイスの使用による創傷の被 覆に用いる。また、局所感染、CRBSI 及び CRBSI 関連微生物の皮膚コロニ ー形成の低減を目的とする。	■ viii
全世界合計約			■ vii

^{vi} *販売名はいずれも、「BIOPATCH Antimicrobial Dressing, BIOPATCH Protective disk with CHG」

^{vii} 2000 年 1 月～2014 年 6 月末の販売数

^{viii} 2003 年 1 月～2014 年 6 月末の販売数

表 2. CDC ガイドライン 2011 CHG 含浸スポンジドレッシング使用の推奨
(カテーテル部位のドレッシング法、12.)

原文	邦訳
Use a chlorhexidine-impregnated sponge dressing for temporary short-term catheters in patients older than 2 months of age if the CLABSI rate is not decreasing despite adherence to basic prevention measures, including education and training, appropriate use of chlorhexidine for skin antisepsis, and MSB. (Category 1B)	クロルヘキシジン含浸スポンジドレッシングは、基本的な予防策（教育・訓練、皮膚消毒のためのクロルヘキシジンの使用、マキシマル・バリアプリコーションを含む）の徹底にもかかわらず CLABSI の割合が低下しない場合において、生後 2 カ月を超える患者での一時的短期カテーテルに使用する。 (推奨分類：カテゴリー 1B ^{ix})
No recommendation is made for other types of chlorhexidine dressings. Unresolved issue.	他の種類のクロルヘキシジンドレッシングに関する推奨はなされていない。未解決の問題。

(3) 不具合発生状況

平成 26 年 10 月 17 日時点における本品の海外で発生した不具合及び有害事象の報告件数は表 3 の通りである。

表 3. 外国における不具合／有害事象報告件数及び頻度

種類	合計 (2001 年～2014 年 6 月末)	
	件数	頻度 [ppm] ^x
死亡	1	■
呼吸不全	■	0.009
感染	■	0.353
炎症反応	■	0.511
出血	■	0.019
その他皮膚障害	■	0.306
炎症反応及びその他皮膚障害	■	0.009
バイオパッチの膨張	■	0.009
外観/包装/操作不良	■	0.195
不明	■	0.111
合計	■	■

なお、死亡例（1 例、2009 年）の詳細は以下のとおりであった。

^{ix} 実践が強く推奨され、一部の実験研究、臨床研究または疫学研究と、強い理論的根拠で裏付けられている。あるいは限定的なエビデンスにより裏付けられている、一般的に容認されている行為。

^x ppm=parts per million (100 万分の 1)

うっ血性心不全／薬物乱用により入院した患者の右上腕に末梢挿入型中心カテーテル（Peripherally inserted central catheter：以下「PICC」という。）を挿入し、本品をその刺入部に使用した。数日後、刺入部において皮膚剥離と発赤がみられ、刺入部感染と考えられた。右上腕に PICC を挿入した 11 日後、左上腕にも PICC が挿入され、同様の反応が認められた。刺入部からコアグラゼ陰性ブドウ球菌が検出されたため、バンコマイシンの投与を開始したが、その後患者は肺感染症、敗血症ショック、及び多臓器不全となり、左上腕に PICC を挿入してから 7 日後に死亡した。申請者は、死亡と本品との因果関係等の詳細情報は不明であると説明した。

ロ．仕様の設定に関する資料

<提出された資料の概略>

本品の品目仕様として、抗菌性能、吸収力（膨潤％）、生物学的安全性、エチレンオキサイド滅菌の残留物、並びに無菌性保証水準（SAL）及び担保の方法が設定された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品における CRBSI 及び局所感染の低減効果を担保する仕様として、CHG 含有量及び CHG の分解物である *p*-クロロアニリン (*p*-Chloroaniline: 以下「PCA」という。) 濃度を設定しない妥当性、及び品目仕様における規格値の妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

[CHG に関する仕様について]

- ・ CHG 含有量については、「形状、構造及び原理」欄及び「原材料又は構成部品」欄にて、ポリウレタンフォームの CHG 含有量、並びに「品目仕様」欄にて抗菌性能を設定しているため、現行記載で特定されていると考える。この範囲においては、最大に膨潤しても、パッチ内及びパッチの皮膚との接触面において十分な CHG 濃度を有するため問題ないと考えた。最大膨潤時の CHG 濃度は■■■■～■■■■%であり、カテーテル挿入部位の皮膚の消毒剤にて各種の一般細菌及び真菌の発育阻止が示されている濃度（0.5～1.0%）を上回る。
- ・ 本品の臨床使用時の性能を担保するために、CHG 含有量は、「原材料又は構成部品」欄に記載するのではなく、「品目仕様」欄に設定することとする。
- ・ PCA 濃度については、CHG の分解の指標であるため安定性試験項目としては重要であるものの、本品に含まれる CHG がもたらす効果としては、既に抗菌性能が「品目仕様」欄に設定されていることから、PCA 濃度規格は「原材料又は構成部品」欄にて特定することで十分と考える。

[規格値の妥当性について]

- ・吸収力については、本品が「刺入創からの浸出液等を吸収する」ことに求められる特性であり、「本品に使用されるフォーム部は、乾燥状態から液体を少なくとも 800%（自重比）までは吸収できること」という意図で設定された。必要に応じ穿刺部の処置やパッチの交換が行われるため、800%までの吸収力があれば、上限の設定は不要と考えた。

総合機構は、申請者の説明は妥当と判断し、これを了解した。

以上、総合機構は、仕様の設定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。

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

<提出された資料の概略>

本品の安定性に関して、通常貯蔵条件下で 6 ヶ月の実時間及び加速保存検体を用いた安定性試験が実施された。CHG 含有量、吸収力（膨潤%）、PCA 濃度、外観、シール完全性、及び残留エチレンオキサイドについて評価が行われ、いずれも仕様又は合格基準を満たしていたことから、本品の有効期間は 6 ヶ月と設定された。また、本品の安定性については、継続試験が進行中であり、実時間で ■■■ ヶ月、加速劣化保存条件で ■■■ ヶ月まで実施される予定となっている。当該試験終了後、軽微変更届にて有効期間が延長するための試験計画書も提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、当該製品による 0 時間、3 ヶ月、6 ヶ月経過後の実時間データより、安定性の変化に大きな影響がないことから、試験計画書に従った試験を行うことにより有効期間を延長することは、受入れ可能と判断した。

以上、総合機構は、安定性及び耐久性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。

ニ. 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

<提出された資料の概略>

薬事法第 41 条第 3 項の規定により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。以下「基本要件」という。）への適合性を宣言する自己宣言書が提出された。

<総合機構における審査の概要>

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、特段の問題はないと判断した。

ホ．性能に関する資料

(1) 安全性を裏付ける試験

本品の安全性を裏付ける試験に関する資料として、現在の評価基準に基づいた物理的・化学的試験及び生物学的安全性試験の成績が提出された。

【物理的・化学的試験】

<提出された資料の概略>

物理的・化学的試験として、CHG含有量、液体の吸収力（膨潤%）及びCHGの分解物であるPCA濃度に関する資料が提出された。各試験において、設定された合格基準を満たす結果が得られた。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、物理的・化学的試験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。

【生物学的安全性試験】

<提出された資料の概略>

本品の接触部位（皮膚）及び接触期間を踏まえ、「医療機器の製造販売承認申請等に必要生物学的安全性評価の基本的考え方について（平成24年3月1日付薬食機発0301第20号）」に準拠した試験が行われた。細胞毒性、感作性及び刺激性/皮内反応試験についての資料が提出され、いずれの試験においても、問題となる所見は認められなかった。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、生物学的安全性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。

(2) 性能を裏付ける試験

本品の性能を裏付ける資料として、抗菌性能に関する試験の成績及び臨床評価報告書が提出された。

【抗菌性能に関する試験】

< 提出された資料の概略 >

本品の性能を裏付けることを目的に、抗菌性能に関する試験が実施された。試験検体には既承認品である「バイオパッチ」が使用された。本品との差分は、フィルム面（皮膚と接触しない面）の印字の有無のみであり、申請者は検体として妥当であると説明した。

「バイオパッチ単独」、「バイオパッチに [] を吸収させた場合」、「バイオパッチに [] を吸収させた場合」及び対照品（生理食塩液を含ませた滅菌ガーゼ）の4試験条件について評価を実施し、表4に示す一般細菌及び真菌に対する発育阻止が認められた。また、本品に [] もしくは [] を吸収させたいずれの場合も同等の抗菌性が認められた。以上の結果から、本品の抗菌性は [] や [] の存在下においても低下しないと申請者は考察した。

表 4. 試験菌株

一般細菌 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（ <i>Staphylococcus aureus</i> IID1677 [MRSA]） メチシリン耐性表皮ブドウ球菌（ <i>Staphylococcus epidermidis</i> GTC15060 [MRSE]） バンコマイシン耐性腸球菌（ <i>Enterococcus faecium</i> ATCC51575 [VRE]） 緑膿菌（ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> NBRC13736 [=ATCC15442]） 肺炎桿菌（ <i>Klebsiella pneumonia</i> NBRC13277） 多剤耐性アシネトバクター（ <i>Acinetobacter baumannii</i> GTC14642 [MDRA]）
真菌 カンジダ（ <i>Candida albicans</i> NBRC1594）

< 総合機構における審査の概要 >

総合機構は、本試験成績で示された本品の抗菌スペクトルにより、本品の使用目的である CRBSI 及び局所感染の低減が期待できるとする理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

抗菌試験には、日米における CRBSI 原因菌の上位菌種として報告されている以下がカバーされており、妥当と考える。

- ・メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（黄色ブドウ球菌を代表）
- ・メチシリン耐性表皮ブドウ球菌（コアグラゼ陰性ブドウ球菌を代表）
- ・カンジダ・アルビカンス
- ・多剤耐性アシネトバクター

総合機構は、本邦における抗菌性能を評価する上で、選択された CRBSI 起因

菌のスペクトルに関する申請者の説明は妥当であると考え、これを了承した。
なお、局所感染については、臨床評価をふまえ判断することとした。

【臨床評価に関する資料】

<提出された資料の概略>

本品の臨床評価に関する資料として、1) 米国 510(k)申請に添付された臨床試験（以下「Maki 試験」という。）及び 2) 本品を用いた Timsit らによる大規模臨床研究（以下「Timsit 研究」という。）に関する文献、並びに 3) 国内外における本品の臨床使用に関する文献調査結果から構成される臨床評価報告書が提出された。

1) Maki 試験の概略（実施期間：1998 年 5 月～1999 年 7 月）

(a) 試験方法

Maki 試験は、米国 2 施設で実施された無作為化並行群間比較対照オープン試験である。対象患者は、24 時間以上 CVC、末梢動脈カテーテル、又はスワンガンツ肺動脈カテーテルの挿入を必要とする成人患者であり、登録症例は 687 例（カテーテル挿入部位数 1,699）であった。帰無仮説として「本品が対照群に対して CRBSI^{xi}を 50%以下しか減少させない、又は対照群よりも劣ること」が設定された。登録症例数については、逐次解析の境界値を用いた帰無仮説についてフィッシャーの正確確率検定を 1,500 カテーテル挿入部位数で行い、逐次検定が有意であった場合は試験を終了し、有意でない場合には、症例数を再検討し設定した症例数、又は最大症例数に達するまで試験を継続し、有意性を判断することとした。加重最小二乗法により解析した結果、CRBSI の発現率に有意差が認められたため、帰無仮説は棄却され、本試験における症例数は妥当であると判断した。対照群に通常の皮膚消毒及び創部ドレッシングによる標準療法を、本品群には標準療法に加え本品を用いた群を設定し、CRBSI 発現低減に関する本品の有効性を比較検討する目的で行われた。

(b) 患者背景

Maki 試験における患者の年齢、性別、人種、ICU 日数、及び抗生物質使用日数（試験期間中）等は、両群間に差はなかった。また、使用されたカテーテルの種類は表 5 のとおりであった。

^{xi} CRBSI 定義:血流感染の臨床症状を伴う、患者のカテーテル片と血液の両方から、同じ微生物が分離され、他の感染原因が考えられないこと。カテーテル培養はロールプレート法（半定量的培養）で行い、15CFU 以上のコロニー形成が認められた場合に陽性と判断した。また、血液培養及びカテーテル培養で分離された微生物は DNA 電気泳動法を用いて DNA サブタイプが一致した場合に同じ微生物と判定した。

表 5. カテーテル・タイプ

	対照群 (N=1182, (%))	本品群 (N=1107, (%))
動脈カテーテル	391 (33.08)	380 (34.33)
スワンガンツ肺動脈カテーテル	204 (17.26)	209 (18.88)
PICC	49 (4.15)	33 (2.98)
CVC	276 (23.35)	230 (20.78)
イントロデューサー(体外式 CVC)	261 (22.08)	254 (22.94)
ペーシングカテーテル	1 (0.08)	0 (0.00)
シース	0 (0.00)	1 (0.09)

(c) 試験結果

本試験における CRBSI の発現件数は、対照群が 24 件 (24/736 挿入部位、3.3%)、本品群は 8 件 (8/665 挿入部位、1.2%) であり、両群合わせて 32 件であった。CRBSI 発現率は、対照群が 4.45 件 / 1,000 カテーテル使用日、本品群は 1.82 件 / 1,000 カテーテル使用日であった。また、CRBSI 発現までの時間に関する Cox 回帰分析を行った結果、CRBSI 発現までの時間は対照群を大きく上回ることが示された (リスク比 : 0.39、 $p=0.0298$)。

本試験における局所感染の発現件数は 325 件で、対照群で 216 件 (216/736 挿入部位、29.3%)、本品群では 109 件 (109/665 挿入部位、16.4%) であり、局所感染発現率は、対照群が 40.66 件 / 1,000 カテーテル使用日、本品群が 24.20 件 / 1,000 カテーテル使用日であった。

当初のプロトコルでは、カイ二乗検定及びフィッシャーの正確確率検定が規定されていた。しかしながら、当該解析方法は、観測値のそれぞれが独立性を有するという前提を要するため、複数のカテーテル挿入部位を有する同一被験者を含む本試験には適切ではないとされた。最終的には、挿入部位あたりの CRBSI 発現率は加重最小二乗法、局所感染の発現率については一般化推定方程式 (Generalized estimating equation; GEE) 法による検定が行われた。CRBSI 発現率については、共変量 (APACHE II スコア^{xii}、観血的 / 非観血的手術等) の調整を行っても、一貫して本品が CRBSI 発現率を低減することが示された。なお、2001 年の米国における 510(k) 取得時には、FDA との照会・回答のやりとりを経て、本品の CRBSI 及び局所感染低減に関する結論が、米国添付文書 (Instruction For Use ; 以下「IFU」という。) に、本品により CRBSI の発現率

^{xii} Acute Physiology and Chronic Health Evaluation [15]。本試験では、試験登録前 24 時間以内の評価。

が有意に 60%低下し、局所感染^{xiii}の発現率も有意に 44%低減したと記載されている。安全性については、本品群又は対照群に関連した重篤な有害事象は認められなかった。機器との関連がない重篤な有害事象については、表 6 のとおりであった。本品群における機器関連の非重篤の有害事象 5 件は、表 7 のとおりであり、主訴は発赤であった。また、表 6 及び表 7 に示された有害事象の転帰は、表 8 のとおりであった。

表 6. 重篤な有害事象*

治療群	有害事象	% (n/N)
対照群	死亡	15.00 (51/340)
	脳幹梗塞	0.29 (1/340)
本品群	死亡	10.37 (36/347)
	多臓器不全	0.29 (1/347)

*本品群又は対照群に関連した重篤な有害事象は認められなかった

表 7. 本品／対照治療と関連した^{xiv}非重篤な有害事象

治療群	有害事象	% (n/N)
対照群	—	0.00 (0/339)
本品群	紅斑／疼痛	0.29 (1/341)
	発赤／紅斑／圧痛	0.29 (1/341)
	発赤／発疹	0.29 (1/341)
	発赤／腫脹／そう痒	0.29 (1/341)
	紅斑／腫脹／発疹／そう痒	0.29 (1/341)

表 8. 有害事象の転帰

治療群	重篤性	事象数	有害事象の転帰			
			Complete Recovery	Alive with sequelae	Lost to follow-up	Death
対照群	非重篤	0	0	0	0	0
	重篤	52	0	0	0	52
本品群	非重篤	5	4	0	1	0
	重篤	37	0	0	0	37

^{xiii} 局所感染の定義：局所感染の徴候を伴う、カテーテル先端又は基部セグメントから、 $>15\text{CFU}$ の培養が認められた場合。局所感染の兆候とは、カテーテル挿入/出口部位の評価において、紅斑、腫脹又は浮腫、斑状出血、圧痛/疼痛、そう痒、発疹、浸軟、化膿、及びカテーテルの可動性/移動性が認められた場合をいう。

^{xiv} Related = Possible, Probably, or Definitely

2) Timsit 研究の概略（実施期間：2006年12月～2008年6月）

(a) 試験方法

Timsit 研究は、フランス 5 施設で実施された無作為化並行群間比較単盲検試験である（皮膚及びカテーテル培養を行う microbiologist 及び査定者を盲検）。本研究は、Maki 試験のデザイン上の課題を解決することで、Maki 試験の結果を再検証する目的で行われたものである。そのため、本研究は、ドレッシング交換頻度の統一、及び創部の視診によるバイアスを除去するための査定者を盲検化した上で、米国よりも CRBSI 頻度の低いフランス^{xv}において実施された。

対象となった患者は、48 時間以上にわたる CVC 又は末梢動脈カテーテルによる治療を受ける成人患者であり、登録症例は 1,653 例であった。Maki 試験と同様、対照群には通常の皮膚消毒、創部ドレッシングによる標準療法を、本品群には標準療法に加え本品が用いられ、CRBSI 発現に関する本品の有効性について比較検討された。

(b) 患者背景

Timsit 研究において、年齢、SAPS II^{xvi}スコア、SOFA^{xvii}スコア及び ICU 入室の理由・入室日数等に差はなかった。カテーテル（全カテーテル、各群のカテーテル）の留置期間の中央値は 6 日であった。また、使用されたカテーテルの種類は、表 9 のとおりであった。

表 9. 使用されたカテーテルの種類

項目	ITT 解析 (N = 3778)	対照群 (n = 1825)	本品群 (n = 1953)
動脈カテーテル	1727 (45.7)	830 (45.5)	897 (45.9)
大腿動脈	708 (41)	355 (42.8)	353 (39.4)
橈骨動脈	1019 (59)	475 (57.2)	544 (60.6)
静脈カテーテル	2051 (54.3)	995 (54.5)	1056 (54.1)
頸静脈	560 (27.3)	248 (24.9)	312 (29.6)
鎖骨下静脈	819 (39.9)	407 (40.9)	412 (39.0)
大腿静脈	672 (32.8)	340 (34.2)	332 (31.4)

() : %

^{xv} 当時のフランスでの発現率は 1～2 件 / 1,000CVC 日 [16]

^{xvi} Simplified Acute Physiology Score II

^{xvii} Sequential Organ Failure Assessment

(c) 試験結果

本品使用により、主要なカテーテル感染症^{xviii}の比率は、本品群が有意に 61% 減少した（本品群 0.6 件/1,000 カテーテル日^{xix}、対照群 1.4 件/1,000 カテーテル日；ハザード比（以下「HR」という。）0.39 [95%信頼区間（以下「CI」という。）0.16-0.93]、 $p=0.03$ ）。また、CRBSI^{xx}の発現率についても、本品群が対照群に対し有意に 76%減少した（本品群 0.4 件/1,000 カテーテル日、対照群 1.3 件/1,000 カテーテル日、HR: 0.24 [95%CI: 0.09-0.65]、 $p=0.005$ ）。カテーテルへの菌の定着についても、本品群が対照群に対し有意に 64%減少した（本品群 6.3 件/1,000 カテーテル日、対照群 15.8 件/1,000 カテーテル日、HR: 0.36 [95%CI: 0.28-0.46]、 $p<0.001$ ）。

安全性については、本品使用の中止に至った高度接触皮膚炎が被験者 8 例（10 カテーテル[10.4/1,000 例、5.3/1,000 カテーテル]）に発現した。国際接触皮膚炎研究グループ・システムに従ったスコアの比率は、対照群（63/5,875 [1.02%]）に比し本品群（100/6,720 [1.49%]）で高かった（ $p=0.02$ ）。これら高度接触皮膚炎の 8 例のうちの大半が重症患者（多臓器不全、皮下浮腫及びぜい弱な皮膚の病状の重い被験者）であった。CHG に対する全身的な副作用は認められなかった。創部ドレッシングに起因する皮膚アレルギーは、2 例（本品群 1 例、対照群 1 例）に認められ、ドレッシング除去後に皮膚障害は消失した。

3) 本品の臨床使用に関する文献調査の概略

文献調査は、本品を含む BIOPATCH シリーズ（CHG 含有親水性ポリウレタン製浸出液吸収性フォーム）に関して、臨床で得られた見解や問題点、懸念事項に関する情報を広く収集するため、米国（1993 年 1 月～2011 年 2 月）及び国内（2012 年 8 月以前）における報告が対象とされた。データベースとして、米国文献には Medline、EMBASE、Scopus、BIOSIS Previews 等、国内文献に対しては、医中誌、メディカルオンライン、CiNii Articles を使用した。「Biopatch」、「Chlorhexidine」、「Disc」、「intravenous」、「バイオパッチ」等のキーワード

^{xviii}主要なカテーテル感染症：「CRBSI 及び血液感染を伴わないカテーテル関連臨床的敗血症」と定義。「血液感染を伴わないカテーテル関連臨床的敗血症」の定義は、以下すべてに該当；(1) 発熱（体温 38.5 度以上）又は低体温症（体温 36.5 度以下）、(2) カテーテル・チップ培養で、最低 1,000CFU/mL の菌生育、(3) 挿入部位の膿又はカテーテル抜去後の臨床的敗血症の消失、(4) その他感染源がないこと。

^{xix} [カテーテル日]=[カテーテル挿入部位数]×[各挿入期間]

^{xx} CRBSI：以下すべてに該当；(1) カテーテル抜去の前後 48 時間以内の末梢血液試料 1 つ以上での培養陽性。(2) カテーテル・チップの定量的培養で、同一微生物（同一種及び同一感受性パターン）に陽性、又は末梢血培養との陽性時間差が 2 時間を超えること。(3) 血液培養陽性の結果を説明するその他の感染源がない。ただし、コアグラウゼ陰性ブドウ球菌（Coagulase-negative staphylococci）に対し血液培養陽性であった被験者の場合、カテーテル及び血液培養から検出された菌株の pulsotype が同一であること。

ードで検索し、RCTを含む比較試験、レジストリレポート、及び合併症等を含む症例報告等の41報が抽出された（表11）。なお、臨床評価に用いた各文献は、表10に示す分類によりエビデンスの目安が検討された。

表10. エビデンスレベル（EL）の分類^{xxi}

EL	分類内容
I	システマティック・レビュー／RCTのメタアナリシス
II	1つ以上のRCTによる
III	非RCTによる
IVa	分析疫学的研究（コホート研究）
IVb	分析疫学的研究（症例対照研究・横断研究）
V	記述研究（症例報告やケース・シリーズ）
VI	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

表11. 臨床評価に用いた文献41報のリスト

No.	EL	著者／タイトル／出典
1	II	Camins BC, Richmond AM, Dyer KL, Zimmerman HN, Coyne DW, Rothstein M, Fraser VJ. A Crossover Intervention Trial Evaluating the Efficacy of a Chlorhexidine-Impregnated Sponge BIOPATCH® to Reduce Catheter-Related Bloodstream Infections in Hemodialysis Patients. <i>Infection Control and Hospital Epidemiology</i> . 2010;31(11):1118-1123.
2	IVb	Eggimann P, Joseph C, Thevenin MJ, Voirol P, Bellini C, Pagani JL, Revelly JP. Impact of chlorhexidine-impregnated sponges on catheter-related infections rate. <i>Intensive Care Medicine</i> . 2010;36(2):S128.
3	II	Ruschulte H, Franke M, Gastmeier P, Zenz S, Mahr KH, Buchholz S, Hertenstein B, Hecker H, Piepenbrock S. Prevention of central venous catheter related infections with chlorhexidine gluconate impregnated wound dressings: A randomized controlled trial. <i>Annals of hematology</i> . 2009;88(3):267-272.
4	II	Timsit JF, Schwebel C, Bouadma L, Geffroy A, Garrouste-Orgeas M, Pease S, Herault MC, Haouache H, Calvino-Gunther S, Gestin B, Armand-Lefevre L, Leflon V, Chaplain C, Benail A, Francasis A, Adrie C, Zahar JR, Thuong M, Arrault X, Croize J, Lucet JC. Chlorhexidine-impregnated sponges and less frequent dressing changes for prevention of catheter-related infections in critically ill adults: a randomized controlled trial. <i>JAMA</i> . 2009;301(12):1231-1241.
5	IVb	Onder AM, Chandar J, Coakley S, Francoeur D, Abitbol C, Zilleruelo G. Controlling exit site infections: Does it decrease the incidence of catheter-related bacteremia in children on chronic hemodialysis? <i>Hemodialysis International</i> . 2009;13(1):11-18.

^{xxi} Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007に基づく。

6	IVb	Onder AM, Chandar J, Coakley S, Abitbol C, Montane B, Zilleruelo G. Predictors and outcome of catheter-related bacteremia in children on chronic hemodialysis. <i>Pediatric Nephrology</i> . 2006;21:1452-1458.
7	IVb	Wu SC, Crews RT, Zelen C, Wrobel JS, Armstrong DG. Use of chlorhexidine-impregnated patch at pin site to reduce local morbidity: The ChIPPS Pilot Trial. <i>International Wound Journal</i> . 2008;5(3):416-422.
8	II	Egol KA, Paksima N, Puopolo S, Klugman J, Hiebert R, Koval KJ. Treatment of external fixation pins about the wrist: A prospective, randomized trial. <i>Journal of Bone and Joint Surgery</i> . 2006;88(2):349-354.
9	V	Kohan CA, Boyce JM. The Improper Placement of the Chlorhexidine Gluconate Sponge Dressing for Use on Central Venous Devices. <i>American Journal of Infection Control</i> . 2010; E96. Presentation Number 10-118.
10	IVb	Garcia R, Jundresky L, Nicolas F, Colbert L, Dumont Y. Adding a Chlorhexidine Patch to the IHI bundle: Goal zero in reducing central line-associated bacteremia. <i>AJIC</i> . 2006;34(5):E42.
11	I	Maki DG Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: A systematic review of 200 published prospective studies. <i>Mayo Clinic Proceedings</i> . 2006;81(9):1159-1171.
12	I	Ho KM, Litton E. Use of chlorhexidine-impregnated dressing to prevent vascular and epidural catheter colonization and infection: A meta-analysis. <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> . 2006;58(2):281-287.
13	VI	Aerts E. Comparison of two guidelines for the care of a central venous catheter in a bone marrow transplantation ward. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 35 Supplement 2: S321, March 2005.
14	VI	Bhende S, Spangler D. In vitro assessment of chlorhexidine gluconate-impregnated polyurethane foam antimicrobial dressing using zone of inhibition assays. <i>Infection Control and Hospital Epidemiology</i> . 2004;25(8):664-7.
15	II	Chambers ST, Sanders J, Patton WN, Ganly P, Birch M, Crump JA, Spearing RL. Reduction of exit-site infections of tunneled intravascular catheters among neutropenic patients by sustained-release chlorhexidine dressings: results from a prospective randomized controlled trial. <i>Journal of Hospital Infection</i> . 2005;61(1):53-61.
16	IVb	Clough L F, Lewis R T. Alternate Central Venous Line Dressing for Use During Therapeutic Apheresis Procedures. <i>Transfusion</i> . 2004;44 Supplement 1:149A.
17	V	Crawford AG, Fuhr JP Jr, Rao B. Cost-benefit analysis of chlorhexidine gluconate dressing in the prevention of catheter-related bloodstream infections. <i>Infection Control and Hospital Epidemiology</i> . 2004;25(8):668-674.
18	V	Earhart A., Kaminski D. Reducing catheter-related bloodstream infections: An extended-care facility's process improvement experience. <i>JAVA - Journal of the Association for Vascular Access</i> . 2006;11(2):90-94.

19	V	Fauerbach LL, Gross MA, Ruse C, Kelly R. The quest for the irreducible minimum: 8 years of performance improvement in preventing central line associated infections in a surgical intensive care unit. <i>American Journal of Infection Control</i> . 2005;33(5):E60-E61.
20	V	Garland JS, Alex CP, Mueller CD, Cisler-Kahill LA. Local reactions to a chlorhexidine gluconate-impregnated antimicrobial dressing in very low birth weight infants. <i>The Pediatric Infectious Disease Journal</i> . 1996;15(10):912-4.
21	II	Garland JS, Harris MC, Alex CP, Mueller CD, Pellegrini JW, Buck RE. Multicenter Randomized Trial Comparing 10% Povidone-iodine (PI) to a Chlorhexidine Gluconate (CHG) Dressing (BIOPATCH™) for Prevention of Central Venous Catheter (CVC) Related Infections in Neonates. <i>Pediatric Research</i> . 1998;43:246.
22	II	Garland JS, Alex CP, Mueller CD, Otten D, Shivpuri C, Harris MC, Naples M, Pellegrini J, Buck RK, McAuliffe TL, Goldmann DA, Maki DG. A randomized trial comparing povidone-iodine to a chlorhexidine gluconate-impregnated dressing for prevention of central venous catheter infections in neonates. <i>Pediatrics</i> . 2001;107(6):1431-6.
23	II	Hanazaki K., Shingu K., Adachi W., Miyazaki T., Amano J. Chlorhexidine dressing for reduction in microbial colonization of the skin with central venous catheters: A prospective randomized controlled trial. <i>J Hosp Infect</i> . 1999;42(2):165-168.
24	II	Karwowska H, Nesin M, Auld P AM. Safety and effectiveness of Biopatch™ in the reduction of catheter related sepsis in low birth weight neonates. <i>Pediatric Research</i> . 1994;37:4 PART 2.
25	IVb	Kohan CA, Ligi C, Dumigan DG, Cooper T, Boyce JM. Reducing the Occurrence of Short Onset Central Line Related Bacteremia. <i>AJIC: American Journal of Infection Control</i> . 2006;34(5):E45-E46.
26	II	Levy I, Katz J, Solter E, Samra Z, Vidne B, Birk E, Ashkenazi S, Dagan O. Chlorhexidine-impregnated dressing for prevention of colonization of central venous catheters in infants and children: a randomized controlled study. <i>The Pediatric Infectious Disease Journal</i> . 2005;24(8):676-679.
27	II	Maki D G, Narans L L, Knasinski V, Kluger D. PROSPECTIVE, RANDOMIZED, INVESTIGATOR-MASKED TRIAL OF A NOVEL CHLORHEXIDINE-IMPREGNATED DISK (BIOPATCH®) ON CENTRAL VENOUS AND ARTERIAL CATHETERS. <i>Infection Control & Hospital Epidemiology</i> . 2000;21(2):96.
28	II	Mann TJ, Orlikowski CE, Gurrin LC, Keil AD. The effect of the biopatch, a chlorhexidine impregnated dressing, on bacterial colonization of epidural catheter exit sites. <i>Anaesth Intensive Care</i> . 2001;29(6):600-603.
29	IVb	Onder A.M., Chandar J., Coakley S., Abitbol C., Montane B., Zilleruelo G. Controlling exit site infections: Does it decrease the incidence of catheter-related bacteremia in children on hemodialysis? <i>Hemodialysis International</i> . 2005;9(1):99.
30	IVb	Redman N, Schweon S, Tokars J, Jahre J. Effective interventions with chlorhexidine gluconate (CHG) to decrease hemodialysis (HD) tunneled catheter-related infections. <i>Hemodialysis International</i> . 2005;9(1):72.
31	II	Roberts BL., Cheung D. Biopatch™ a new concept in antimicrobial

		dressings for invasive devices. Australian Critical Care. 1998;11(1):16-19.
32	I	Robinson SJ. A systematic review of effectiveness of disinfectants on skin preparation and dressings in patients receiving epidural analgesia. Acute Pain. 2005;7:177-183.
33	II	Ruschulte H, Franke M, Hertenstein B, Mahr KH, Hecker H, Gastmeier P. Antiinfective wound dressing reduces catheter-related infections in oncological patients: A-961. European Journal of Anesthesiology. 2006;23(Suppl):247.
34	IVb	Sucy SC, Hupka D, Curchoe R. Clinical Investigation: Retrospective Analysis-The Effect of Nursing Interventions on Catheter-related Bloodstream Infections in Patients Receiving Total Parenteral Nutrition Through Peripherally inserted Central Catheter Lines. Journal of the Association for Vascular Access. 2005;10(4):199-203.
35	V	花崎和弘、安里進、新宮聖士、岨手善久、宮崎忠昭、大塚満州雄. 中心静脈カテーテル感染防止を目的としたバイオパッチ [®] の使用経験. ICUとCCU. 1995;19(8):753-755.
36	II	井上善文、野呂浩史、木村聡宏、吉川正人、野村昌哉、藤田繁雄、文元雄一、横谷仁彦、桂浩、宗田滋夫. 中心静脈カテーテルの皮膚挿入部管理におけるバイオパッチ [™] 使用の意義. 外科治療. 2004;91(6):755-760.
37	V	荻原正洋、榊純太郎、朝木千恵、篠原顕治、塚田充. 硬膜外カテーテル挿入部へのバイオパッチ [®] の使用経験. ペインクリニック. 1994;15(5):763-765.
38	V	安川昌子、安川健一. 硬膜外カテーテル挿入部へのクロルヘキシジン含有バイオパッチ [®] の応用. 岩見沢市立総合病院医誌. 1997;23(1):41-42.
39	V	安川昌子、安川健一. 硬膜外カテーテル留置の際のクロルヘキシジン含有バイオパッチ [®] とポビドンヨードゲルの細菌学的検討. ペインクリニック. 1998;19(2):224-227.
40	IVb	小野陽子、寺田宏達、三井由希子. 硬膜外カテーテル管理での感染予防対策の検討. 日本ペインクリニック学会誌. 2004;11(4):469-471.
41	IVb	柴田徹、川端秀彦、有賀健太、坪井秀規、安井夏生. 創外固定刺入部に対するバイオパッチ [®] の使用経験. 日本創外固定・骨延長学会雑誌. 1998;9:171-174.

申請者は、文献等による臨床評価の結果、本品の有効性及び安全性、本邦への外挿性について以下のように考察し、本品が中心静脈又は動脈カテーテルを挿入した患者において CRBSI 及び局所感染の低減に有効であり、各種経皮デバイスの刺入部に対する抗菌性ドレッシングとして安全に使用できると説明した。

[有効性に関するまとめ]

Maki 試験では、中心静脈又は動脈カテーテルを挿入した患者において、CRBSI 発現率、局所感染及び皮膚コロニー形成について本品群で有意に減少したことが示された。Timsit 研究でも同様に、中心静脈又は動脈カテーテルを挿入した患者において、主要なカテーテル感染症及び CRBSI の比率が減少したこ

とが示された。加えて、国内外の文献検索により特定された 41 件の文献について、CVC（中心ライン・PICC を含む。）又は動脈カテーテルに Biopatch^{xxii}を使用した 25 件のうち、CRBSI 低減について報告した文献は 5 件、カテーテル・コロニー形成低減については 3 件、及びカテーテル関連感染、菌血症、敗血症の低減についてはそれぞれ 4 件、3 件、2 件であった。

また、本品の各種経皮デバイス（経皮創外固定ピン、硬膜外カテーテル等）の刺入／挿入部への臨床使用に関しても複数の文献が評価された。経皮創外固定ピンに関する 1 報の RCT では、感染症やピンの緩み等の合併症発現率に標準的なピン刺入部と顕著な違いは認められなかった（表 11、No.8）。また、症例対照研究の 1 報では、ポビドンヨード消毒液を用いた従来法と本品を比較して、対照群の方が、症状（発赤・腫張・膿・浸出液有無等）発現率が高かった（表 11、No.41）。

血管内及び硬膜外カテーテルにおけるコロニー形成及び感染症についてのメタ分析では、硬膜外カテーテルでのコロニー形成が有意に減少することが示唆された（表 11、No.12）。その他、硬膜外カテーテル留置患者を対象とした RCT 1 報では、刺入部の皮膚コロニー形成率が有意に低減することが示された（表 11、No.32）。

[安全性に関するまとめ]

Maki 試験において、本品及び対照群と関連した重篤な有害事象は認められなかったものの、Timsit 研究の本品群において、使用中止に至った高度接触皮膚炎が 8 例（10 カテーテル）に発現し、対照群と比較して発現件数が多かった。国内外の文献検索からは、本品の安全性に関して問題となるような新たな情報は認められなかった。国内においても、本品による接触皮膚炎が認められたという報告はなかった。表 11、No. 20、22、24、及び 26 の文献より、出産時低体重児、未熟児において本品に起因する局所皮膚炎が報告されていたため、米国では、未熟児、小児に対する使用に関する注意を IFU の Warning（警告）欄へ追記するなどの対策を行った。

[日米の医療環境差に関するまとめ]

- ・ CRBSI 起因菌に関する海外及び国内サーベイランス結果より、分離された菌種の検出頻度に若干の差はあるものの、菌種については日米間で顕著な差は認められなかった。
- ・ 本邦における CRBSI の臨床的定義、及び診断定義は米国の定義・基準に準拠又は類似していること、また Maki 試験で用いた定義は当時の CDC ガイドラ

^{xxii} 「本品」、「バイオパッチ」及び「BIOPATCH Antimicrobial Dressing, BIOPATCH Protective disk with CHG」の総称。いずれもフィルム部印字や包装デザインを除き同一である。

イン^{xxiii}に準拠している。よって、Maki 試験における評価基準や評価方法は、本邦における臨床的評価に適用可能である。

- ・日米において使用されるカテーテルの種類に若干の差はあるものの、Maki 試験の被験者に挿入された CVC は本邦において使用されている通常の CVC である。また、動脈カテーテルについても違いは認められなかったことから、当該臨床試験の外挿性を評価する上で問題となる事項はないと考えた。
- ・日米のカテーテル挿入時の皮膚消毒においても大差はなく、Maki 試験でも標準的な皮膚消毒を行っていることから、本邦における評価に際し、受入可能であると考えた。
- ・CRBSI 発生メカニズム、抗菌剤使用の状況、挿入時のマキシマルバリアプレコーション、留置中のドレッシング方法、及び CHG に係る副作用についても、外挿する上で問題とならないと考える。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下の点を中心に審査を行った。

- 1) 本品の臨床評価の方法
- 2) 本品の有効性及び安全性
- 3) 本品の有用性
- 4) 本品の適正使用
- 5) 本品の使用目的、効能又は効果
- 6) 使用成績評価の指定の要否

1) 本品の臨床評価の方法

①本品の臨床評価を臨床評価報告書により行う妥当性について

総合機構は以下の状況を踏まえ、新たな治験を実施せずとも文献による本品の臨床評価は受入れ可能と考えた。

- ・国際的に広く認められている CDC ガイドライン 2011 の「カテーテル挿入部位ドレッシング法」において、本品（CHG 含浸スポンジドレッシング）の使用が推奨されている（カテゴリー IB：実践が強く推奨される。）。この推奨の根拠として、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された文献[13]として、本品を用いた Timsit 研究が引用されていること。
- ・本邦と同等の水準にあると認められる承認制度を有する米国では、Maki 試験を根拠文献として CRBSI 及び局所感染の低減効果について、2001 年に 510(k) の手続きが行われ、受理されていること。これにより既に相当数の臨床使用実績（表 1 より、 個）があること。また、その際の添付資料の内

^{xxiii} CDC/DHHS(Department of Health and Human Services) Guidelines for Diagnosing Catheter Related Infection

容は、本申請に反映されていること。

- ・メタアナリシスを含め追隨する文献が多数報告されており、そのうち4報(表11、No.3、4、27及び33)のRCTに関する文献で、本品によりCRBSI発現率の低減について統計学的有意差が確認されていること。

② 海外臨床データを外挿することの妥当性について

総合機構は、提出された資料中において、日米で使用されている各種ガイドラインや国内外のサーベイランス、CHG副作用に関する文献等が詳細に検討されており、海外臨床データの国内外挿性に関する申請者の説明は妥当と考える。

以上より、総合機構は、本品の中心静脈又は動脈カテーテルを挿入した際のCRBSI及び局所感染の低減効果は、医学薬学上、公知として認められる範囲であり、本品のCRBSI及び局所感染低減効果に関する文献による臨床評価は受け入れ可能と判断した。

2) 本品の有効性及び安全性

① 本品の有効性について

提出された臨床評価報告書より確認された本品の有効性については、以下のよう考える。

[CRBSI低減効果]

Maki試験は、生データへのアクセスなど本邦における現在のGCP基準への適合性を確認できていないものの、FDAの監査も受けており、一定の信頼性があると考えられる。Maki試験が2施設と限られた医療機関で実施されているため、結果の一般化可能性に懸念はあるものの、Timsit研究及びメタアナリシスの結果も考慮すると、CRBSI発現率低減効果に関し、標準治療のみを行った場合に対し、本品を併用した方が優れていると考えられる。41報の文献調査において、CRBSI低減効果について標準療法との有意差が確認されなかったとする文献が2報抽出されている(表11、No.1及びNo.22、)ものの、著者らの考察(特殊な対象患者や症例数不足など)を踏まえると、Maki試験で確認された本品のCRBSIに関する有効性を覆すほどのエビデンスとはいえないと考え、総合機構は、本品の有効性としてCRBSI低減効果は認められると判断した。

[局所感染低減効果]

Maki試験の副次評価項目として局所感染低減効果が認められた。本品が当該効果を発揮する原理、Maki試験及びTimsit研究にて、より臨床的意義の高いCRBSI低減効果が示されていることを踏まえると、局所感染の低減効果に関し

ても、標準治療のみを行った場合に対し、本品を併用した方が優れていると判断した。

②本品の安全性について

本邦では過去に、i) 粘膜や創傷部位への CHG を含む皮膚消毒薬の使用例、ii) CHG を含む抗菌処理カテーテルの使用例、において、CHG が要因と推測されるアナフィラキシーショックが発症し、緊急安全性情報の配布などの対応が必要となった事例がある[17]。また、国内外における CHG のアナフィラキシー反応に関する症例報告数のうち、その半数を日本が占めるとする高橋らの報告もある[18]。総合機構は、CHG によるアナフィラキシーショックのリスクは、海外に比べ本邦の方が高い懸念があることから、日本人における本品のアナフィラキシーショックのリスクについて申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

日本における CHG のアナフィラキシー反応報告の 55%が、規定より高濃度での使用や粘膜への使用などの適用外使用によるものとする報告[18]があり、不適切な消毒剤の使用はアナフィラキシー反応の発生リスクを上昇させ、患者に健康被害を生じさせる恐れとなると考える。一方、本品に起因するアナフィラキシー反応発生リスクについては、次のように考察できる。

本品は、経皮的デバイスの穿刺・挿入後に適用されることから、本品から溶出される CHG が、アナフィラキシー反応の要因となり得る血管内及び浅層皮下組織に直接曝露されるリスクは、CHG 製剤による皮膚消毒後のデバイス穿刺・挿入と同程度のリスクと考える。本品の使用期間上限である 7 日間、毎日新しい生理食塩液に完全に浸した本品からの CHG 溶出量は、本品 1 mg あたり 60 µg であることが報告されている[19]。よって、本品（150～440 mg）からの最大 CHG 溶出量は、1 日あたり 1.3～3.8 mg と算出される。現在、国内でカテーテル挿入部皮膚の消毒に使用できる医薬品「ヘキザック AL 1%綿棒 12（1%CHG 含有）」の使用方法から想定される CHG の皮膚塗布量は 1.63～3.26 mg と計算される[20]。よって、本品からの最大 CHG 溶出量を皮膚移行量のワーストケースとしても、カテーテル挿入部皮膚の消毒剤からの皮膚移行量と大きく変わらない。加えて、本品と CHG 含有部分が同一であるバイオパッチは、これまで約 100 個の国内販売実績があり、その間に報告された不具合は炎症反応 1 件のみであったことを踏まえると、本品が適切に使用される限りは、本品にアナフィラキシー反応の発生リスクに関する新たな問題はないと考えられる。

総合機構は、本品に起因するアレルギーリスクに関する申請者の説明は妥当と考える。ただし、CHG に対して過敏性のある患者や健常でない皮膚（粘膜、

創傷面、炎症皮膚、低出生体重児や早産児などの十分に成熟していない皮膚等)への本品の適用は、皮膚炎又はアナフィラキシー反応のリスクとなるため、本品の適正使用の観点からこれらの患者への適用は禁忌とし、添付文書でも注意喚起するよう指示し、申請者はこれを了承した。

以上を踏まえ、Maki 試験及び Timsit 研究において有害事象の発生率は対照と同程度であること、及び本邦における「バイオパッチ」の使用実績^{xxiv}及び海外における不具合の発生状況からも臨床上問題となる事象の発生は認められていないことから、本品の安全性に臨床上許容できないほどの問題はないと判断した。

3) 本品の有用性

総合機構は、CLABSI の発現率が既に 1.5 件 / 1,000 カテーテル使用日と低い水準である本邦に本品を導入する意義について、次のように考える。

感染症発現率に影響を与える因子は複数あるため、発現率のみの単純な比較はできないと考えるものの、Timsit 研究より、基本的な感染症予防策により CRBSI 発現率が下げ留まった環境下においても、本品によりさらに CRBSI 発現率を低下させることができる可能性があると考え。また、専門協議での議論を踏まえると、通常感染症対策を行ったとしても感染リスクが高いと考えられる患者（易感染宿主：compromised host）や長期的な CVC 管理が必要な患者において、このような効果を有する本品の臨床上の有用性は高いと考える。

総合機構は、CRBSI 低減効果が確認された類似医療機器が存在しないこと、CRBSI は、患者の状態によっては致死的要因となること、及びこれまでの国内外臨床実績から本品の安全性に大きな問題がないことを踏まえ、本品を通常感染症予防対策を行った上で、追加的な感染症対策の選択肢の一つとして国内の医療現場に導入する臨床的意義はあると判断した。

4) 本品の適正使用

総合機構は、CDC ガイドライン 2011 にて推奨されているように、本品は基本的な感染予防対策を行った上で適正に使用されるべきと考え、国内における基本的な感染予防対策実施状況について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内で 200 床以上の病院の約 5 割では、CRBSI を含む院内感染対策に取り組み、医療従事者への教育・トレーニング及び CDC ガイドライン 2011 推奨の基本的な予防策が既に行われていると説明した。

^{xxiv} 1996 年の発売以降 2012 年 9 月までの販売数 [] 個。同期間に総合機構へ提出された不具合報告は「炎症反応」の 1 件。

総合機構は、専門協議の議論も踏まえ、本品を用いた感染予防を適切かつ安全に実施するためには、基本的な感染症対策の徹底と本品の適正使用が必要と考え、以下を添付文書で注意喚起すると共に、関連する学会等を通じて周知徹底する必要があると判断した。申請者はこれを了承した。

- ・本品は感染の「治療」を目的とするものではないこと
- ・基本的な感染症対策を十分に行った上で使用すること
- ・CDC ガイドライン 2011 の推奨に基づいて使用すること

5) 本品の使用目的、効能又は効果

本品の使用目的、効能又は効果に関し、中心静脈又は動脈カテーテル以外の各種経皮デバイスに本品を使用した際の CRBSI 及び局所感染の低減、並びに貼付下皮膚の細菌増殖抑制については、提出された臨床評価報告書に基づき評価した結果、この効果を十分に裏づける十分なエビデンスは確認できなかった。よって、総合機構は、「使用目的、効能又は効果」に関しては、米国と同様に下記に修正することが妥当であると判断し、申請者はこれを了承した。

【使用目的、効能又は効果】（下線部：修正部分）

各種経皮デバイスの刺入創を被覆するとともに浸出液等を吸収し、保護する。また、中心静脈あるいは動脈カテーテルを挿入した患者において、カテーテル関連血流感染症（CRBSI）及び局所感染を低減する。

6) 使用成績評価の指定の要否

総合機構は、以下のように考える。

本品は、【本品開発の経緯】のとおり、国内外において十分な臨床使用実績があり、有害事象の各国規制当局への自発報告数データの精度等が十分でない可能性があることを考慮したとしても、表 3 のとおり本品の有害事象の頻度は極めて低いと考える。ただし、万が一アナフィラキシーショックなどの重篤な有害事象が発生した場合には、その情報が確実に収集できるよう不具合報告体制の徹底を申請者に指示し、申請者はこれを了解した。

以上より、総合機構は、使用成績評価の指定は不要と判断した。

へ. リスク分析に関する資料

< 提出された資料の概略 >

本品について、「ISO 14971 : 2007 医療機器－医療機器へのリスクマネジメントの適用」に従っ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。

<総合機構における審査の概要>

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、特段の問題はないと判断した。

ト．製造方法に関する資料

<提出された資料の概略>

本品の製造工程と製造所に関する資料並びに本品の滅菌方法に関する情報として、製造工程と製造施設、滅菌バリデーション、及び残留エチレンオキシドに関する資料が提出された。また、本品の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。

<総合機構における審査の概要>

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、特段の問題はないと判断した。

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及び総合機構の判断

薬事法の規定に基づき、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総合機構は判断した。

5．総合評価

本品は、各種経皮デバイスの刺入創を被覆するとともに浸出液等を吸収し、保護する。また、中心静脈又は動脈カテーテルを挿入した患者において、CRBSI及び局所感染を低減することを目的とした医療機器である。本品の臨床評価として、海外における臨床試験（Maki試験及びTimsit研究）の成績及び本品の臨床使用に関する文献調査の結果を基に臨床評価報告書が提出された。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を文献により評価することの妥当性、（2）本品の安全性・適正使用、（3）本品の使用目的、の3点であった。専門協議で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）総合機構は、①国際的に広く認められているCDCガイドライン2011において、Timsit試験等を根拠に本品を含むCHG含浸スポンジドレッシングの使用が強く推奨されていること、②米国にてCRBSI及び局所感染の低減効果について、Maki試験を根拠として認可されていること、③メタ

アナリシスを含め、追従する文献が多数報告されていること等を踏まえ、中心静脈又は動脈カテーテルを挿入した際の本品による CRBSI 及び局所感染の低減効果は、医学薬学上、公知として認められる範囲であると判断した。

- (2) 本品の安全性上の懸念点であったアナフィラキシーショックのリスクについては、本品からの CHG 溶出量及び体内移行量、これまでの国内外での使用実績などから特段の問題はないと判断した。また、本品を有効かつ安全に使用するためには、CDC ガイドライン 2011 にて推奨されるように、基本的な感染症対策を十分に行なった上で、本品が使用されることが重要であることから、その旨を添付文書等で注意喚起する必要があると判断した。
- (3) 現時点では、中心静脈又は動脈カテーテル以外の各種経皮デバイスに本品を使用した際の CRBSI 及び局所感染の低減、並びに本品の貼付下皮膚の細菌増殖抑制に関しては、裏付けとなる十分な臨床成績を確認することはできなかった。よって、当該効果については「使用目的、効能又は効果」から削除することが適切と判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下の使用目的で承認して差し支えないと判断した。

【使用目的、効能又は効果】

各種経皮デバイスの刺入創を被覆するとともに浸出液等を吸収し、保護する。また、中心静脈あるいは動脈カテーテルを挿入した患者において、カテーテル関連血流感染症（CRBSI）及び局所感染を低減する。

本品は、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。また、使用成績評価の指定は不要であると考えます。

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 日本環境感染学会 JHAIS 委員会医療器具関連サーベイランスデータ（2009年4月から2013年9月データ）（最終アクセス日2014年11月5日）
http://www.kankyokansen.org/common/fckeditor/editor/filemanager/connectors/php/transfer.php?file=/about/uid000001_73756D6D6172792D646174615F303930342D313330392E706466
- 2 Dudeck et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, Device-associated module. *Am J Infect Control*. 2013;41: 1148-1166.
- 3 Hansen et al. National influences on catheter-associated bloodstream infection rates: practices among national surveillance networks participating in the European HELICS project. *J Hosp Infect*. 2009;71:66-73.
- 4 Talbot et al. Comparison of NHSN-Defined Central Venous Catheter Day Counts with a Method that Accounts for Concurrent Catheters. Poster Abstract of IDweek 2013（最終アクセス日2014年11月5日）
<https://idsa.confex.com/idsa/2013/webprogram/Paper40311.html>
- 5 Soufir et al. Attributable morbidity and mortality of catheter-related septicemia in critically ill patients: a matched, risk-adjusted, cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999;20(6):396-401.
- 6 Renaud B, Brun-Buisson C; ICU-Bacteremia Study Group. Outcomes of primary and catheter-related bacteremia: a cohort and case-control study in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163 (7):1584-1590.
- 7 O'Grady NP, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) et al. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections, 2011. *Clin Infect Dis*. 2011;52(9):e162-93.
- 8 Eggimann et al. Impact of a prevention strategy targeted at vascular-access care on incidence of infections acquired in intensive care. *Lancet*. 2000; 355(9218): 1864-1868.
- 9 Coopersmith et al. Effect of an educational program on decreasing catheter-related bloodstream infections in the surgical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2002;30(1):59-64.
- 10 Timsit et al. Chlorhexidine-impregnated sponges and less frequent dressing changes for prevention of catheter-related infections in critically ill adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(12):1231-41.
- 11 Ruschulte et al. Prevention of central venous catheter related infections with chlorhexidine gluconate impregnated wound dressings: A randomized controlled trial. *Annals of hematology*. 2009; 88(3): 267-272

- 12 Garland et al. A randomized trial comparing povidone-iodine to a chlorhexidine gluconate-impregnated dressing for prevention of central venous catheter infections in neonates. *Pediatrics*. 2001;107(6):1431-6.
- 13 Levy et al. Chlorhexidine-impregnated dressing for prevention of colonization of central venous catheters in infants and children: a randomized controlled study. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2005;24(8):676-679
- 14 Ho et al. Use of Chlorhexidine-impregnated dressing to prevent vascular and epidural catheter colonization and infection: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(2):281-287.
- 15 Knaus et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-29.
- 16 Clinicaltrials.gov (NCT00417235);
http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00417235?show_desc=Y#desc
- 17 「緊急安全性情報（平成 9 年 8 月 No.97 D2）抗菌処理カテーテルを使用した場合に発生したアナフィラキシー・ショックについて」；
http://www.info.pmda.go.jp/kinkyu_anzen/file/kinkyu19970814.pdf
- 18 高橋 敦子ほか. クロルヘキシジングルコン酸塩によるアナフィラキシー反応. *Journal of Healthcare-associated Infection*. 2009; 2:18-19.
- 19 Shapiro JM et al. Use of Chlorhexidine Dressing to Reduce Microbial Colonization of Epidural Catheters. *Anesthesiology*. 1990; 73(4):625-31.
- 20 田ノ上ほか. 皮膚上のクロルヘキシジン量と殺菌効果の関係. *Journal of Healthcare-associated Infection*. 2013;6(1):1-6.