再審査報告書

平成 27 年 2 月 27 日
医薬品医療機器総合機構

類別	医療用品（4）整形用品
一般的名称	癒着防止吸収性バリア
販売名	セプラフィルム
申請者名	サノフィ株式会社 （再審査申請時：ジェンザイム・ジャパン株式会社）
承認の使用目的、効能又は効果	術後の癒着の軽減［腹部又は骨盤腔の手術患者に対して、腹部切開創下、腹膜損傷部位、または子宮及び付属器損傷部位に貼付し、術後癒着の頻度、範囲、程度を軽減する。］
承認年月日 承認事項一部変更年月日	平成9年8月26日 平成13年6月7日：「原材料又は構成部品」の変更 平成16年2月26日：「原材料又は構成部品」の変更 平成24年3月19日：「原材料又は構成部品」、「品目仕様」の変更 平成25年3月29日：「使用目的、効能又は効果」、「形状、構造及び原理」、「原材料又は構成部品」、「操作方法又は使用方法」の変更
再審査期間	3 年

１．市販後調査全般

セプラフィルム（以下、「本品」という。）は、腹部外科手術又は婦人科手術後の癒着の軽減を目的として使用されるフィルム状の合成吸収性癒着防止材である。本品は、ヒアルロン酸ナトリウムとカルボキシルメチルセルロースからなり、適用部位で水和してゲル状になり、物理的バリアとして癒着防止効果を発揮した後に、吸収・排泄される。

本品は平成 9 年 8 月 26 日に製造販売承認され、使用成績調査は、医療機器の使用実態下における不具合発現状況、安全性、有効性等を確認することを目的として、平成 10 年 4 月 1 日から平成 12 年 8 月 25 日まで実施された（目標症例数：600 例、予定期間：承認日より 3 年間）。観察期間は、術後 1 ヶ月（もしくは退院時）であった。調査終了までに契約施設 79 施設から登録例 724 例から調査票が回収された。

２． 使用成績調査の概要

（１）患者背景等

724例における患者背景の詳細については表1のとおりであった。

安全性評価は、724例全例を評価症例とした。有効性評価は、本品による術後の癒着軽減を直接確認することは困難であるが、術後開腹された場合においては癒着の有無の確認が可能であることから、総症例数724例のうち術後に開腹され癒着の有無が確認された24例を評価症例とした。

表 1　患者背景　（724 例）

		例数
性別	男性	32
	女性	692
年齢（歳）	20 未満	10
	20 以上 30 未満	206
	30 以上 40 未満	379
	40 以上 50 未満	72
	50 以上 60 未満	17
	60 以上	40
手術の種類	消化器系手術	69
	婦人科系手術	655
開腹手術歴あり	無し	488
	有り	236
過敏症素因	無し	644
	有り	80

（２）安全性

724 例のうち、本品との因果関係が否定できないと判断された有害事象は 8 例 10 件であった。その内訳は、発熱が 4 件（軽度 3 件、中等度 1 件）、嘔気（中等度）、便秘症（軽度）、心窩部痛（軽度）、腹腔内出血（重篤）、頭痛（中等度）、めまい（中等度）がそれぞれ 1 件であった。（表 2）

表 2　使用成績調査において本品との因果関係が否定できないと判断された有害事象

	件数（%）
発熱	4 (0.6%)
嘔気	1 (0.1%)
便秘症	1 (0.1%)

心窩部痛	1 (0.1%)
腹腔内出血	1 (0.1%)
頭痛	1 (0.1%)
めまい	1 (0.1%)

このうち、発熱（中等度)、嘔気（中等度)、腹腔内出血（重篤)、頭痛（中等度）及びめまい（中等度）の 5 件は厚生労働省に報告された。腹腔内出血に関しては、術後の止血の不十分さが示唆されるものであり本品との因果関係は不明と判断された。また、それ以外の有害事象についても、個々の症例を検討した結果、因果関係は不明と判定された。

また、本調査期間中の出荷数量22220枚のうち、自発報告において、本品との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象として6例10件が報告された。（表3）

表3　自発報告において本品との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象

	件数
ショック	1
血圧低下	1
敗血症	1
肝機能障害（GOT、GPT、γ-GTP、T-Bilの上昇）	1
イレウス	1
腹腔内膿瘍	2
正中創感染の助長	2
正中創離開	1

血圧低下、及びショックは、同一症例において、手術の麻酔覚醒直後に認められた。血圧低下、及びショックの原因として抗生剤が疑われており、本品との因果関係については不明と判断された。それ以外の有害事象についても、各症例を検討した結果、いずれにおいても因果関係は不明と判断されるものであった。

この結果を踏まえて、添付文書の使用上の注意欄において、不具合・有害事象としてショックおよび創感染、膿瘍、腹膜炎、敗血症が発生する可能性があることが情報提供された。

この報告の後、海外での市販後臨床試験結果において、吻合部縫合不全及び腹膜炎においてセプラフィルム群が対照群に対して有意に発生率が高いことが報告された。当該安全性の評価及びその対応については「5.重大な措置、海外からの情報」に記述する。

（３）有効性

術後に再度開腹を実施する症例は少ないため、本品による術後の癒着軽減を確認することは困難であるが、術後開腹された場合においては癒着の有無の確認が可能であることから、総症例数724例のうち術後に開腹され癒着の有無が確認された24例を有効性評価症例とした。

有効性評価症例24例のうち、添付部位癒着無しが16例、添付部位癒着は7例、癒着不明が1例であった。添付部位癒着の7例の程度については、「軽度の癒着、剥離が容易」5例、「中等度癒着で、剥離が困難」1例、「強度の癒着、剥離困難で、剥離後出血」1例であった。強度癒着の1例については、膵臓癌の術前に十二指腸穿孔に対して本品を使用し、その3週間後に膵頭十二指腸切除術が施行された症例であり、穿孔による炎症の影響が考慮された。なお、本品添付から2回目の手術までの期間（最短5日、最長7ヶ月）にイレウスの発症はなかった。

術後に再度開腹されなかった症例では、術後経過の臨床的評価において医師のコメントとして術後癒着を疑うとされた症例は1例のみであった。

これらの短期の成績は海外の申請時臨床試験成績と比較して同等程度である。なお、長期有効

性評価については「４．研究報告」に記述する。

（４）特別な背景を有する患者

過敏症素因を有する患者において有意差は認められなかった。

３． 不具合及び感染症

本品との因果関係が否定できない重篤な不具合は、前述のとおり、7例11件（使用成績調査が1例1件、自発報告が6例10件）であった。これらは通常の手術で発生が予測されるものであった。

４．研究報告

長期間の臨床成績として、国内外における長期間成績の研究報告が提出された。

国内については、楠らによる長期間（5 年以上）の臨床成績が提出された。この試験では、進行直腸癌の根治的切除を受けた 80 歳未満の患者が、セプラフィルム群（30 例）と対照群（29 例）に無作為に割り付けられた。セプラフィルムは、閉腹直前に正中切開部及び回腸人工肛門周囲に添付され、評価は人工肛門閉鎖時に腹腔鏡で行われた。その結果、セプラフィルム群では 26 例（86.6%）に正中切開部の癒着が見られなかったが、対象群では 4 例（13.8%）であり、セプラフィルム群では癒着が有意に軽減されていた。また、創感染、膿瘍、縫合不全については両群に差は認めなかった。長期成績としての腸閉塞発生率は、セプラフィルム群 2 例（6.7%）、対照群 5 例（17.2%）であり、両群には有意差は認められなかった。外科的治療が必要とされたのは、セプラフィルム群 1 例および対照群 3 例であった。5 年累積生存率は、セプラフィルム群 93%、対照群 89%であり、両群に有意差は認められなかった。（観察期間中央値：43.6 ヵ月）

海外については、米国、カナダ及び欧州で市販後臨床試験の結果が提出された。この試験では、結腸直腸切除術又は癒着剥離術を受けた 1,791 例を対象としてセプラフィルムの腸閉塞発生抑制効果を無処置群と比較し（セプラフィルム群：888 例、対照群：903 例）評価がなされた。腸閉塞の発生率は、セプラフィルム群 12%と対照群 12%と有意差を認めなかったが、癒着剥離術を除いた結腸直腸切除術施行の 1,701 例における手術を必要とする癒着性腸閉塞の発生率は、対照群 861 例中 29 例（3.4%）に対してセプラフィルム群 840 例中 15 例（1.8%）であり、セプラフィルム群では有意に発生率が低下していた（平均観察期間：3.4 年、相対リスク低下 47%）。また、重篤な有害事象や腹腔内膿瘍の発生割合に両群に有意差は認められなかった。癒着剥離症例については、正中切開創以外での癒着による影響が大きいため、本品の有効性が示せなかったものと推測された。

その他、国内外で 3 報のメタアナリシス、9 報の無作為化比較試験、ガイドラインを含む臨床成績が提出され、いずれも上述の結果を支持するものであった。

機構は、使用成績調査および長期成績についての研究報告から、本品における有効性において特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

５．重大な措置、海外からの情報

前述の米国、カナダ及び欧州の市販後臨床試験において、セプラフィルム群と対照群で重篤な有害事象及び腹腔内膿瘍の発生割合に有意差は認められなかったものの、吻合部縫合不全及び腹膜炎においてセプラフィルム群が対照群に対して有意に発生率が高い結果であったことが報告された。（表4）

表4　海外市販後臨床試験の術後30日に2%以上の頻度で発現した重篤な有害事象

	セプラフィルム群（N＝882）		対照群（N＝909）		
	件数	患者数 (%)	件数	患者数 (%)	P値
麻痺性イレウス	41	40（4.5）	43	40（4.4）	0.909
その他のイレウス	41	38（4.3）	39	33（3.6）	0.470

吻合部縫合不全	33	33（3.7）	16	16（1.8）	0.013*
脱水	26	26（2.9）	36	32（3.5）	0.508
腹膜炎	27	26（2.9）	12	12（1.3）	0.021*
術後創感染	26	25（2.8）	23	23（2.5）	0.770
腹部膿瘍	24	22（2.5）	17	16（1.8）	0.326
腹痛	19	18（2.0）	16	15（1.7）	0.600
発熱	15	15（1.7）	25	24（2.6）	0.197

* 対照群に対して統計学的有意差あり（Fisher's exact test 、両側、p<0.05）

有害事象の発生状況を解析した結果、腸吻合部縫合線上のセプラフィルムによるラッピングが吻合部縫合不全および腹膜炎等の関連する有害事象に関係することが確認された。なお、ラッピングをしていない場合、セプラフィルム群と対照群における縫合不全に関連する有害事象の発生率に有意差は認めないことが明らかとなった。（表5）

表5　吻合部縫合不全と関連する重篤な有害事象

	セプラフィルム群				対照群	
	ラッピングなし		ラッピングあり			
	件数	患者数（%）	件数	患者数（%）	件数	患者数（%）
以下のいずれか有り	54	31（5.2）	73	37（12.8）*	69	45（5.0）
瘻孔又は腸管瘻	5	5（0.8）	11	11（3.8）*	2	2（0.2）
吻合部縫合不全	13	13（2.2）	20	20（6.9）*	16	16（1.8）
腹部膿瘍/骨盤腔内膿瘍	16	14（2.4）	17	16（5.5）*	29	27（3.0）
腹膜炎	13	12（2.0）	14	14（4.8）*	12	12（1.3）
敗血症	7	7（1.2）	11	10（3.5）*	10	9（1.0）

*: 対照群に対して統計学的有意差あり（Fisher's exact test 、両側、p<0.05）

申請者は、この結果を受けた対応として、添付文書の禁忌・禁止欄に「本剤の腸吻合部縫合線上へのラッピングは行わないこと。」を追加した（平成14年10月改訂）。

機構は、吻合部でのラッピングの禁忌・禁止の追加を踏まえ、使用成績調査後の国内における本品の臨床使用実績と有害事象発生件数について追加の考察を求めた。

申請者は、添付文書改訂前の平成13年時と平成14年以降における腹膜炎や膿瘍などの腹部有害事象の発生報告件数割合を比較した。腹部有害事象の発生率は、平成13年0.027%に対して、平成14年0.010%、平成18年0.005%、平成20年0.002%と低く抑えられており、少なくとも本品に起因すると考えられる腹部有害事象の増加はないことを説明した。また、国内承認後10年間以上の期間に120万症例以上の臨床使用されており、この期間、本品との因果関係が明らかな死亡は1件も報告されていないことを回答した。

機構は、使用成績調査の結果、腸吻合縫合線上のラッピングについての禁忌・禁止等の対応、及び腹部有害事象の発生頻度等を踏まえ、本品における安全性において特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。しかし一方で、発生率は少ないものの本品との関連が否定できない感染や腹膜炎があることから、今後も注意して観察するように指導した。

申請者は、了解したと回答した。

６．総合評価

以上の安全性及び有効性の評価に基づき、本機器の再審査結果の区分はカテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない）であると機構は判断した。

以上