

再審査報告書

平成 28 年 2 月 5 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	陰圧創傷治療システム
販 売 名	RENASYS 創傷治療システム
申 請 者 名	スミス・アンド・ネフュー ウンド マネジメント株式会社
承 認 の 使 用 目 的 、 効 能 又 は 効 果	【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】 既存療法に奏効しない、或いは奏効しないと考えられる難治性創傷。
承 認 年 月 日	平成 24 年 7 月 31 日
再 審 査 期 間	平成 24 年 11 月 1 日まで

1. 製造販売後調査全般

「RENASYS 創傷治療システム」（以下「本品」という。）は、既存治療に奏効しない、又は奏効しないと考えられる難治性創傷に対して、局所的に管理された陰圧の提供、創の保護、肉芽形成の促進、並びに創傷部からの間質液、滲出液、感染性物質、細菌、及びスラフの除去により創傷治癒の促進を目的とした陰圧閉鎖療法（Negative Pressure Wound Therapy：以下「NPWT」という。）システムである。

本品は、管理された陰圧を維持管理する陰圧維持管理装置（携帯型（RENASYS GO）及びベッドサイド設置型（RENASYS EZ））と陰圧を適切に創面に提供するための局所陰圧閉鎖処置用材料、閉鎖環境のためのドレープ、陰圧を伝え吸引を行う接続ポート（これらの構成部品からなる構成を創傷用フィルターキットとする）及び吸引した滲出液を貯蔵するキャニスターから構成される。創傷表面に対し、局所的に管理された陰圧を適用し、圧力勾配により滲出液、浮腫の間質液が創傷部から本品へ吸引されることにより、浮腫が取り除かれた創底の血流が増加し、血液供給が改善するため、炎症が軽減し、肉芽組織の形成が促進される。一般的には創傷部において十分なレベルまで肉芽組織が形成された場合、NPWTを終了し、その後植皮、皮弁などの一次的創閉鎖を適用するか、従来の創傷被覆保護材等を用いて二次的創閉鎖による上皮化治癒などの処置を考慮する。類似医療機器として、「V.A.C ATS 治療システム（承認番号：22100BZX00988000）」が平成 21 年 11 月 2 日に承認されたが、本品は従来のベッドサイド設置型陰圧維持管理装置のほか、歩行可能な患者への適用を想定した可搬型の陰圧維持管理装置が含まれる。

本品の承認申請時の臨床試験成績として、単腕の国内多施設共同試験の結果が提出され、閉創が可能と判断されるまでの日数を主要評価項目とし、「V.A.C ATS 治療システム」の国内臨床試験をヒストリカルコントロールとして比較考察された。それぞれの臨床試験に組み入れた症例背景が異なることから、本品と「V.A.C ATS 治療システム」の成績を直接比較することは困難であるが、ヒストリカルコントロールの症例背景が本品の症例より軽度あるいは治癒しやすい創傷であることから、本品の有効性及び安全性を評価可能と判断し平成 24 年 7 月 31 日に承認された。既承認品の「V.A.C ATS 治療システム」が平成 21 年 11 月 2 日に承認を取得し、平成 24 年 11 月 1 日までの 3 年間で再審査期間として設定されていたため、本品の再審査期間もそれに合せて平成 24 年 11 月 1 日までと設定された。また、使用成績調査の準備期間を考慮すると上記期間までの症例集積は困難であったため、平成 24 年 9 月 28 日に製造販売後基本計画書（変更届）が提出され、調査期間を平成 25 年 7 月 30 日までと変更された。

本使用成績調査は、既存療法に奏効しない、又は奏効しないと考えられる難治性創傷に対し、本品を使用実態下において調査し、有効性及び安全性を確認することを目的として、平成 24 年 7 月 31 日から平成 25 年 7 月 30 日までに全国 21 施設で実施され、登録された症例数は 105 症例（目標症例数：75 症例）であった。

2. 使用成績調査の概要

(1) 患者背景

本使用成績調査において、全国 21 施設で実施され、結果 105 症例が登録された。出荷数量に基づく推定される使用患者数は平成 24 年 9 月 5 日～平成 25 年 4 月 30 日の期間において 〇〇例程度であり、本調査における抽出率は 〇〇%であった。

(2) 解析対象集団

本使用成績調査では、105 症例が登録され、有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団から除かれた症例はなく、それぞれの解析対象集団は 105 症例であった。その詳細は以下の通りである。

表 1. 解析対象の詳細 (人)

性別	男／女	67／38
年齢	15 歳未満	1
	15 歳以上 65 歳未満	44
	65 歳以上	60
使用機器	RENASYS GO	87
	RENASYS EZ	18
	両方使用	0
創傷の種類	急性・亜急性創傷	65
	慢性創傷	40
	虚血性疾患に起因する慢性創傷	2
	虚血性疾患を除いた慢性創傷	38

なお、本使用成績調査を実施するに当たり、総合機構より以下の見解が示された。

- ・ 既承認品にはない可搬性ポンプ特有の有害事象の発現について調査すること、
- ・ 慎重使用となる難治性の創傷（虚血性疾患起因の創）の有効性及び安全性について調査すること

よって、安全性に関する事項では、可搬性ポンプ特有の有害事象を検出するため、RENASYS GO 使用中に発現した有害事象発現率も別途集計した。また、有効性に関する事項では、慎重使用となる閉塞性動脈硬化症（arteriosclerosis obliterans : ASO）などの末梢動脈疾患（peripheral arterial disease : PAD）に起因する創傷については別途集計が行われた。

(3) 安全性に関する事項

全 105 例で本品が使用され、不具合・有害事象が調査された。

表2の通り、有害事象は11例で11件発現し、発現率は10.5%であった。そのうち、未知、重篤な有害事象として敗血症1件があったが、それ以外は全て既知の非重篤事象であった。

また、本品との因果関係について、「関連あり」4件、「おそらく関連あり」2件、「関連あるかもしれない」4件、「不明」1件であった。有害事象の発現件数は、接触性皮膚炎3件、治癒不良2件、炎症、感染、術後創感染、創傷汚染、敗血症、疼痛が各1件であった。治癒不良の2件のうち、1件の転帰は「悪化」と判断されたが、他の症例は敗血症の1例を含め、「回復」及び「軽快」であった。

表2. 有害事象の詳細

有害事象の種類	有害事象などの種類別発現件数					
	初回承認時		使用成績調査		合計	
	80 例	件数	105 例	件数	185 例	件数
血液及びリンパ系障害						
心臓障害						
眼障害						
胃腸障害	1 (1.3%)	1	0 (0.0%)	0	1 (0.5%)	1
腹部膨満	1 (1.3%)	1	0 (0.0%)	0	1 (0.5%)	1
一般・全身障害及び投与部位の状態	10 (12.5%)	12	4 (3.8%)	4	14 (7.6%)	16
適用部位皮膚炎	2 (2.5%)	2	0 (0.0%)	0	2 (1.1%)	2
適用部位疼痛	1 (1.3%)	1	1 (1.0%)	1	2 (1.1%)	2
熱感	1 (1.3%)	1	0 (0.0%)	0	1 (0.5%)	1
疼痛	6 (7.5%)	6	0 (0.0%)	0	6 (3.2%)	6
乾燥症	1 (1.3%)	1	0 (0.0%)	0	1 (0.5%)	1
医療機器による疼痛	1 (1.3%)	1	0 (0.0%)	0	1 (0.5%)	1
治療不良	0 (0.0%)	0	2 (1.9%)	2	2 (1.1%)	2
創傷汚染	0 (0.0%)	0	1 (1.0%)	1	1 (0.5%)	1
肝胆道系障害						
感染症及び寄生虫症	4 (5.0%)	4	3 (2.9%)	3	7 (3.8%)	7
骨髓炎	1 (1.3%)	1	0 (0.0%)	0	1 (0.5%)	1
植皮感染	1 (1.3%)	1	0 (0.0%)	0	1 (0.5%)	1
創傷感染	1 (1.3%)	1	2 (1.9%)	2	3 (1.6%)	3
ブドウ球菌感染	1 (1.3%)	1	0 (0.0%)	0	1 (0.5%)	1
敗血症	0 (0.0%)	0	1 (1.0%)	1	1 (0.5%)	1
傷害、中毒及び処置合併症	2 (2.5%)	2	1 (1.0%)	1	3 (1.6%)	3

創合併症	1 (1.3%)	1	0 (0.0%)	0	1 (0.5%)	1
創部炎症	1 (1.3%)	1	1 (1.0%)	1	2 (1.1%)	2
臨床検査	1 (1.3%)	1	0 (0.0%)	0	1 (0.5%)	1
血中尿素増加	1 (1.3%)	1	0 (0.0%)	0	1 (0.5%)	1
代謝および影響障害						
筋骨格系及び結合組織障害						
良性、悪性及び詳細不明の新生物						
神経系障害	2 (2.5%)	2	0 (0.0%)	0	2 (1.1%)	2
感覚鈍麻	1 (1.3%)	1	0 (0.0%)	0	1 (0.5%)	1
錯感覚	1 (1.3%)	1	0 (0.0%)	0	1 (0.5%)	1
精神障害	2 (2.5%)	2	0 (0.0%)	0	2 (1.1%)	2
不眠症	2 (2.5%)	2	0 (0.0%)	0	2 (1.1%)	2
腎及び尿路障害						
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
皮膚及び皮下組織障害	16 (20.0%)	20	3 (2.9%)	3	19 (10.3%)	23
水疱	2 (2.5%)	2	0 (0.0%)	0	2 (1.1%)	2
皮膚炎	1 (1.3%)	1	0 (0.0%)	0	1 (0.5%)	1
接触性皮膚炎	5 (6.3%)	5	3 (2.9%)	3	8 (4.3%)	8
皮脂欠乏性湿疹	1 (1.3%)	1	0 (0.0%)	0	1 (0.5%)	1
掻痒症	1 (1.3%)	1	0 (0.0%)	0	1 (0.5%)	1
発疹	1 (1.3%)	1	0 (0.0%)	0	1 (0.5%)	1
皮膚びらん	3 (3.8%)	3	0 (0.0%)	0	3 (1.6%)	3
皮膚軟化	5 (6.3%)	5	0 (0.0%)	0	5 (2.7%)	5
表皮壊死	1 (1.3%)	1	0 (0.0%)	0	1 (0.5%)	1
血管障害	2 (2.5%)	2	0 (0.0%)	0	2 (1.1%)	2
高血圧	1 (1.3%)	1	0 (0.0%)	0	1 (0.5%)	1
出血	1 (1.3%)	1	0 (0.0%)	0	1 (0.5%)	1
合計	30 (37.5%)	46	11 (10.5%)	11	41 (22.2%)	57

(括弧内は、発現症例率(%)=(事象が1件でも発現した例数/解析対症例数)×100)

機器の不具合に関する発現状況は表3の通り12例12件(発現率11.4%)であった。そのうち、8件については機器をそのまま使用し、2件は中止、1件は交換、もう1件は使用休止となった。

表 3. 機器の不具合の詳細

不具合の種類	不具合などの種類別発現件数					
	初回承認時		使用成績調査		合計	
	80 例	件数	105 例	件数	185 例	件数
陰圧維持管理装置の作動不良	3 (3.8%)	4	0 (0.0%)	0	3 (1.6%)	4
キャニスターの目詰まり	1 (1.3%)	1	0 (0.0%)	0	1 (0.5%)	1
キャニスターからのチューブの脱落	10 (12.5%)	14	0 (0.0%)	0	10 (5.4%)	14
悪臭	0 (0.0%)	0	1 (1.0%)	1	1 (0.5%)	1
医療機器の警報問題	0 (0.0%)	0	2 (1.9%)	2	2 (1.1%)	2
医療機器亀裂 (ソフトポート)	0 (0.0%)	0	1 (1.0%)	1	1 (0.5%)	1
医療機器破損 (フィルム)	0 (0.0%)	0	1 (1.0%)	1	1 (0.5%)	1
医療機器付着性の問題	0 (0.0%)	0	2 (1.9%)	2	2 (1.1%)	2
エラー表示・医療機器変更	0 (0.0%)	0	1 (1.0%)	1	1 (0.5%)	1
滲出液の吸引不可・医療機器の警報問題	0 (0.0%)	0	1 (1.0%)	1	1 (0.5%)	1
滲出液の吸引不可・滲出液の貯留	0 (0.0%)	0	1 (1.0%)	1	1 (0.5%)	1
滲出液の貯留・医療機器 (コットン) 変更	0 (0.0%)	0	1 (1.0%)	1	1 (0.5%)	1
滲出液の凝固	0 (0.0%)	0	1 (1.0%)	1	1 (0.5%)	1
合計	13 (16.3%)	19	12 (11.4%)	12	25 (13.5%)	31

(括弧内は、発現症例率(%) = (事象が 1 件でも発現した例数 / 解析対象例数) × 100)

また、因子別、創傷の種類別の有害事象発現率が調査された。

<性別・年齢>

男性 67 例、女性 38 例において、性別ごとの有害事象発現率は男性 14.9%、女性 2.6% であった。解析対象集団の平均年齢は 62.1 歳 (15 歳未満 1 例、15 歳以上 65 歳未満 44 例、65 歳以上 60 例) で、それぞれの有害事象発現率は、0 例 (0.0%)、5 例 (11.4%)、6 例 (10.0%) であった。

<使用機器>

「RENASYS GO」と「RENASYS EZ」はそれぞれ 87 例、18 例に使用され、有害事象の発現件数は 10/87 件 (11.5%)、1/18 件 (5.6%) であった。(フィルム・コットンなどのその他の構成品の不具合は 4 件であった。)

<創傷の種類>

糖尿病性足潰瘍、褥瘡、静脈性潰瘍及び虚血性疾患に起因する創傷を慢性創傷とし、それ以外を急性・亜急性創傷と分類し解析した結果、急性・亜急性創傷は 65 例、慢性創傷は 40 例であり、有害事象の発現件数 発現率は表 4 の通りであった。

表 4. 創傷の種類別有害事象発現状況

因子		有害事象 発現件数 (%)
創傷の種類	急性・亜急性創傷	6/65 (9.2%)
	慢性創傷	5/40 (12.5%)
	虚血性疾患に起因する慢性創傷	0/2 (0.0%)
	虚血性疾患を除いた慢性創傷	5/38 (13.2%)

機構は、承認申請時の臨床試験及び他の海外での使用実績と本使用成績調査で有害事象の傾向に違いがないか、許容可能な結果であるか、申請者に照会したところ、以下のような回答がなされた。

- 承認申請時の臨床試験で最も多く認めた「疼痛（9 件 11.3%）」は、本使用成績調査では 1 件（1.0%）と少なく、「接触性皮膚炎」も 5 件（6.3%）から 3 件（2.9%）に減少しており、この結果は適切な鎮痛処置や創傷周囲皮膚の保護によって発現が減少したと考える
- 創傷感染は 2 件（1.9%）で、承認申請時の臨床試験では 1 件（1.3%）および文献レビュー 34 件（3.85%）に対して概ね同様の結果であった。また、文献レビューにおいて「出血による死亡」1 件（0.11%）及び「出血」2 件（0.23%）が有害事象としてあげられているが、本使用成績調査では認めなかった。これらの事象は既知の有害事象として添付文書にて注意喚起しており、適切に使用されれば安全性に問題ないと考える
- 未知・重篤な不具合として「敗血症」が 1 例報告されたが、患者重症度は軽度で本品が感染源とは考えにくい状況であった。また、感染に関する添付文書における情報提供においては「創部の感染」と記載があるが、新たに【不具合・有害事象】欄に「全身の感染」を追加することを検討している
- 「治療不良」「創傷汚染」は本使用成績調査のみに認めた事象であるが、それぞれ 2 件（1.9%）、1 件（1.0%）と低率で許容可能と考えられ、添付文書にて注意喚起及び適切な情報提供の内容に含める
- 承認申請時の臨床試験では 10 件の未知の有害事象が発現したものの、本使用成績調査では認めず、これらの有害事象の本品との因果関係は低いと考える
- 以上のように、承認申請時臨床試験、本使用成績調査、系統的レビュー文献におい

て認めた事象の多くは類似しており、一般的な創傷治療においても認めうる事象で臨床上許容可能である。なお、承認後、添付文書・取扱説明書なども整備し、販売後に施設における説明会や立ち会いを行って十分に情報提供できたことにより、適切に使用して頂き、有害事象の発現頻度も低下したと考える

機構は、申請者の回答の通り、発現した有害事象・不具合は初回承認時と概ね同様であり、発現頻度も高率に増加している懸念はなかったことから、リスク回避に必要な情報提供も適切になされているものと考えた。なお、申請者より提案のあった「全身の感染」に関する注意喚起の改定方針については受け入れ可能と考えた。

また、機構は、可搬性ポンプ特有の有害事象・不具合の状況について、申請者に見解を求めたところ、以下のような回答がなされた。

- 可搬性 RENASYS GO の使用症例で発現した不具合は 7 例で、内 4 件がポンプの不具合であったものの、出荷数量に基づけば RENASYS EZ よりも RENASYS GO の方が約 1.5 倍多く使用されており、市販後の本邦・海外を含む不具合情報においても両者に差はなかった
- 可搬性であることに由来する、連結部の損傷、チューブトラブル、陰圧吸引不良などは生じていなかった
- なお、閉鎖可能までの期間は、後述の通り RENASYS EZ と RENASYS GO で大きな差は無かった

機構は、本使用成績調査の結果から安全性に特段の対応が必要となる問題点はないと判断した。

（４）有効性に関する事項

全 105 例に本品が使用され、本品の有効性が調査された。評価項目として、有効性の評価（有用率）、及び閉鎖可能までの期間が設定された。

＜有効性の評価（有用率）＞

担当医師が、不具合及び臨床効果を考慮した上で総合的に有用性を判定し「極めて有用」、「有用性あり」、「有用性なし」の 3 段階に分類した結果である。機器別、創傷別に本品の有効性を検証した結果は表 5 の通りで、全体で 92.4% が「有用性あり」以上と報告され、臨床上有効性は概ね問題ない結果であることが示された。

表 5. 有効性の評価（有用率） 全体 機器別 創傷別

	有用性判定（例数）			有用率（％）	95％CI
	極めて有用	有用性あり	有用性なし		
全体	50	47	8	92.4	85.5-96.7
機器別					
RENASYS GO	44	37	6	93.1	85.6-97.4
RENASYS EZ	6	10	2	88.9	65.3-98.6
創傷別					
急性・亜急性創傷	35	27	3	95.4	87.1-99.0
慢性創傷	15	20	5	87.5	73.2-95.8
虚血性疾患に起因する慢性創傷	2	0	0	100	15.8-100.0
虚血性疾患を除いた慢性創傷	13	20	5	86.8	71.9-95.6

有用率（％）＝（「極めて有用」＋「有用性あり」の例数／解析対象例数）×100

<閉創可能までの期間>

機器別、創傷別に閉鎖可能までの期間を検証した結果を表6に示す。

表6. 閉創可能までの期間 全体 機器別 創傷別

	被験者数	閉創可能までの期間（日）		
		平均値	中央値	標準偏差
閉創可能となった症例の合計	62	20.0	21	11.3
機器別				
RENASYS GO	48	20.8	21	11.8
RENASYS EZ	14	17.2	16	9.3
創傷別				
急性・亜急性創傷	45	19.9	17	12.6
慢性創傷	17	20.1	21	7.5

機構は、先行する類似医療機器「V.A.C ATS 治療システム」と本品との比較検討において同等性が示された承認時の臨床試験では、閉創可能な状態となったと判断されるまでの期間は14.0日であったのに対して本調査成績では大きく遅延している点について申請者に照会したところ、以下のような回答がなされた。

- 承認申請時臨床試験と同様に、急性創傷、亜急性創傷、慢性創傷と分類し、層別に

検討した結果は以下のとおりで、閉鎖可能までの期間は慢性創傷でわずかに延長し、急性／亜急性創傷にて大きく延長していた。

	閉鎖可能までの期間 （日（中央値））		
	再審査	臨床試験	海外文献系統レビュー
急性創傷	16.0	13.5	11
亜急性創傷	20.0	11.0	15
急性／亜急性	17.0	12.0	12.7
慢性創傷	21.0	20.0	21.4

この結果をもたらしたと考えられる要因は以下の通りである。

- 承認申請時の臨床試験は形成外科のみで実施したが、本使用成績調査は形成外科の他、外科、皮膚科、救急、消化器外科、心臓血管外科でも実施されており、より複雑で治癒に時間を要する創傷が組み入れられた可能性がある。（なお、多様な診療科で使用される機会も増えてきていることから、引き続き適切な情報提供や説明会を実施し、本品の適正使用を推奨していく方針である。）
- 創傷治癒を阻害する因子である、低栄養、糖尿病、末梢動脈障害、ステロイドや化学療法など、承認申請時の臨床試験において除外基準となっていた病態を伴う症例が組み込まれた可能性がある。（組み入れ症例の疾患名として、低栄養、摂食障害、慢性腎不全、悪性腫瘍、SLE、悪性関節リウマチなどの記載から、そのように推測される。）
- 承認申請時の臨床試験における本品の使用期間は最長 28 日間と厳密に規定されていたが、本使用成績調査では特に制限は設けておらず、保険算定可能な期間は原則 3 週間（医学的根拠理由のある場合は 4 週間）までのところ、本使用成績調査の対象で閉鎖可能となった症例のうち 9 例で 28 日間を超えて使用されており、最長 68 日間本品が用いられていた。
- 結果的に、閉鎖可能となった症例は 105 例中 62 例（59％）で、承認申請時臨床試験時の 81.3％（65/80 例）よりは低値であるものの、本品の有効性に問題はな
いと考える。

機構は、本使用成績調査の結果通り閉鎖可能となるまでの期間が 20 日程度であったとしても、先行品の審査報告書で提示された既存療法（NPWT 使用なし）の治癒期間が 63.5 日であったことを参考とすれば臨床的意義は十分に認められると考えた。また、慢性創傷の治癒期間は系統的レビュー文献の結果を踏まえると本使用成績調査の結果は過去の結果と若干の差異はあるものの傾向は同様であり、申請者の説明通り組み込まれた症例の背景の差分や、使用期間の制限による差分から生じた結果であるという説明は受け入れ可能と判断した。

機構は、以上の結果から有効性につ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。

3. 不具合及び感染症

本品の海外及び使用成績調査対象外の安全性情報も含めた重篤な不具合は出血であり、初回承認時に説明のあった軽微な有害事象も、感染、出血、創傷の悪化、不良肉芽、蜂窩織炎の悪化、接触性皮膚炎、疼痛、浸軟、表皮剥離、水疱、擦過傷、発赤で、いずれも既知の事象であり、使用上の注意から予測できない重篤な不具合は報告されなかった。また、本機器は生物由来の構成品を使用しておらず、これまでに本機器に起因すると報告のあった感染症例はなかった。

4. 研究報告

本品について、承認後から現時点までに特に有効性及び安全性について問題となる研究報告はなかった。なお、慎重使用となる難治性の創傷（虚血性疾患起因の創）の有効性及び安全性については本使用成績調査でも2例のみであり、学会等での発表に関しても新たな知見は得られていないとのことであった。

5. 重大な措置、海外からの情報

本品は、再審査申請の時点において、欧米、オーストラリア、中東、南アメリカ等で販売されている。承認後から再審査申請時点において、海外における製造等の中止、回収、廃棄等の措置報告はなかった。また、本邦においても承認後から現時点までに製造等の中止、廃棄等の措置報告はなかった。なお、平成27年4月27日付提出の軽微変更届により本品構成品の追加がなされたが、同年10月当該変更は承認事項の一部変更に該当することが判明したため速やかに当該構成品の回収が行われた。当該回収は変更手続き上の問題であり本品の安全性・有効性に起因するものではない。

6. 承認条件

本品の承認時に承認条件は付与されていない。

7. 総合評価

以上の有効性及び安全性の評価に基づき、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項第3号イからハまでのいずれにも該当しない）であると機構は判断した。