**2019年2月　改訂（第5版）（再審査結果通知に基づく追加改訂）
*2015年5月　改訂（第4版）

医療機器承認番号：22200BZI00001000

医療用品　(04)　整形用品

高度管理医療機器　膀胱尿管逆流症治療用注入材　17876013

デフラックス

再使用禁止

【警告】
1. **本品の使用にあたっては、本品の有効性及び安全性を確保するため膀胱鏡の使用経験があり尿管下注入手技のトレーニングを受けた医師が使用すること。**
2. **不適切なニードルの使用は、本品の不具合を生ずるおそれがある（【使用方法等】[併用機器]に記載のニードル規格を参照）。**

【禁忌・禁止】
[使用方法]
1. 再使用禁止
2. 再滅菌禁止
3. 凍結禁止
4. 本品を血管内に注入しないこと
5. 他の製品と混合しないこと
次の患者には使用しないこと
1. 遠位狭窄を伴う原発性巨大尿管を有する患者[1)]
2. 尿路感染症に罹患している患者
3. 無機能腎（片側、両側）を有する患者
4. Hutch憩室を有する患者
5. 尿管瘤を有する患者
6. 管理不良な排尿障害の患者[2)]
7. ヒアルロン酸ナトリウム又はデキストランにアレルギーを有する患者

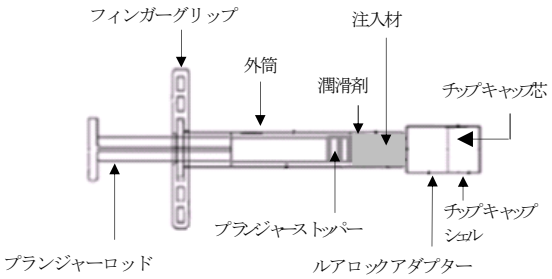
【形状・構造及び原理等】
[構成]
注入材：

デキストラノマービーズ	50mg
安定化ヒアルロン酸ナトリウム	15mg
塩化ナトリウム	9mg

他に、リン酸緩衝液、塩酸及び水酸化ナトリウム（pH調整剤）、注射用水を加えて1mLとする。

外筒（タイプⅠほう珪酸ガラス）
潤滑剤（ポリジメチルシロキサン）
プランジャーストッパー（塩素化ブチルゴム）
ルアロックアダプター（ポリカーボネート）
プランジャーロッド（ポリカーボネート）
フィンガーグリップ（ポリプロピレン）
チップキャップ芯（ポリイソプレンゴム）
チップキャップシェル（ポリプロピレン）

デフラックスの注入材は、担体ゲルである非動物由来安定化ヒアルロン酸ナトリウムにデキストラノマービーズを懸濁する滅菌済の高粘性ゲルで、生体適合性を有する生分解性の組織内注入材である。安定化ヒアルロン酸ナトリウムは主に担体の役割を果たし、デキストラノマービーズは注入部位に留まり、徐々にその周囲を結合組織にとり囲まれることによって長期の膨隆効果を供与する。
本品は、下に示す容器に注入材1mLが充てんされている。



[作動・動作原理]
注入材は、膀胱内の尿管口近傍又は壁内尿管の粘膜下に注入される。注入材の注入は組織の膨隆を形成させ、膀胱充満時及び収縮時における膀胱から尿管上方への尿の逆流を防止する機構を構築する。

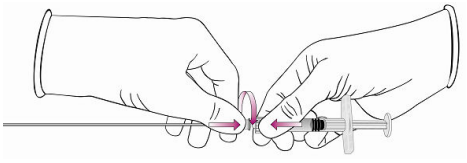
＊【使用目的又は効果】
本品は逆流グレードⅡ～Ⅳの膀胱尿管逆流症の治療に使用する。

[使用目的又は効果に関連する使用上の注意]
・1歳未満の乳児の治療におけるデフラックスの安全性と有効性は確立されていない。
・成人の治療におけるデフラックスの安全性と有効性は確立されていない。

＊【使用方法等】
[併用機器]
本品注入材を安全かつ正確に注入するためにキューメッド社製のデフラックスメタルニードル（3.7Fr.×23 G tip×350mm、導管内径：0.8～0.85mm、先端内径：0.3±0.025mm）が別売されている。他のニードルを使用の際は、デフラックスメタルニードルと規格が同等な金属製のニードルを使用のこと。ニードルが不適切な場合は、フィンガーグリップの破損やルアロック接続部からの注入材の漏れにつながることがある（「安全性/不具合の評価」の項参照）。医師がニードルの位置決めをする際に役立つよう、ニードルの先端から6mmの位置に環状の印が付いている。またニードルの切口側を示すため、先端から8mmの位置に四角印が付いている。本品注入材は、4Fr.以上のワーキングチャンネルを有する一般的な膀胱鏡を使用して注入する。本手技にはストレートワーキングチャンネルを有する膀胱鏡が適している。患者は全身麻酔下で砕石位（lithotomy position）とし、膀胱鏡で尿管口を確認すること。

[前準備]
本品注入材の注入に先立って以下の操作を行う。
1. ニードル内に生理食塩液を通す。
2. チップキャップシェルを注意しながらねじってシリンジから外す。
3. ニードルをシリンジにしっかりと固定する。
4. 先端から注入材が見えるまで注入材をニードル内に注入し、ニードル内の空気を除く。

ルアロックアダプターは、シリンジにはめ合わされている。強い力が加えられると回ったりはずれたりするので注意のこと。従って、デフラックスメタルニードル（別売）をシリンジに取り付ける際には、親指と人差し指でガラス製シリンジ外筒とルアロックアダプターを包むように持つと良い。ニードルの針基（ハブ）とルアロックアダプターを正しく留めるために、両方を**回転させて押し込む**（下に示す図を参照）。デフラックスを安全に使用するためには、ニードルがシリンジに正しく取り付けられていることが重要である。施術の中断、あるいは漏出、シリンジ又はニードルの偶発的汚染や損傷による施術のやり直しを避けるため、シリンジとニードルの予備を用意しておくこと。



［注入の方法］

本品注入材は、一般的な膀胱鏡（ストレートワーキングチャンネルを有するものが好ましい）を用いて、通常のシリンジにかける指圧で注入する。

1. 膀胱を空にし、膀胱の半ばまで生理食塩液を満たし、尿管開口部が良く見えるようにする。
2. ベベル（斜めの針先）を上方 12 時の向きになるようにして、ニードルを膀胱鏡に挿入する。
3. ニードルを尿管口のちょうど 6 時の位置にて尿管口近傍又は壁内尿管の膀胱粘膜に穿刺する。
4. ニードル先端を粘膜面に 4～5㎜ 差し込む。（針がどのくらいの深さまで挿入されているかは、デフラックスニードルを使用の場合は、ニードルに付いている環状の印を参考のこと）
5. ゆっくりと 0.1～0.2mL 注入して注入位置を確認する。引き続き 0.5～1mL 注入すると、尿管下に明瞭な盛り上がり（マウンド）が形成され、尿管口がしっかりと閉じられて、マウンドの上方にスリット状開口部（三日月形の尿管口）が形成される。
6. ニードルをその位置に 15～30 秒間留置し、注入材の漏出を防ぐ。
7. 通常は 1 回の穿刺でこのスリット状開口部を得ることができるが、2～3 回の穿刺・注入が必要となる場合がある。その場合には 3～6 の手技を繰り返し行うこと。また、尿管口が広い場合あるいは重度の VUR の場合、尿管口を十分に閉じるために遠位尿管路の 6 時の位置の粘膜に穿刺し、粘膜下に本品を注入すること。

［術後管理など］

- 術後は留置カテーテルを入れておく必要はない。患者は、通常、麻酔覚醒後に普通に排尿することができるが、術後の排尿を必ず確認すること。
- 逆流の存続の有無を確認するフォローアップには、排尿時膀胱尿道造影（VCUG）の実施を推奨する。逆流が存続していて膨隆を補強する必要を認めた場合は、再注入を行うことができる。
- 過去にデフラックスの治療を受けた患者に適用する場合には、過去の治療による膨隆が明確に視認できる場合がある。過去の治療と同様に、ニードルを 6 時の位置の膀胱内の尿管口近傍又は壁内尿管の粘膜下に導入して、より明瞭な膨隆が形成されてスリット状開口部が得られるまで対象部位に注入材を注入すること[3]。

［使用方法に関連する使用上の注意］

- 詳細な注入法については、別途提供される技術書を参照のこと

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- デフラックス注入療法の実施に先立ち、デフラックス注入療法のリスクとメリットを患者/保護者に必ず説明を行うこと。説明の一環として、すべての代替治療法（即ち、抗生物質予防療法及び開放手術）のリスクとメリットを患者/保護者に説明すること。治療に先立って患者を診察し、本療法が患者にとって適切であるか否かを十分に評価しなければならない。デフラックス注入療法は永続的な治療結果をもたらさない場合もあるので、治療効果を得るため又は維持するために追加治療が必要になる可能性があることを患者/保護者に説明すること。
- 尿管口が著しく開大した尿管を有する患者は本治療に適さない場合がある[3]。
- 本品注入材の注入に使用する膀胱鏡手技は、感染と出血のリスクを伴う。無菌操作など通常の膀胱鏡手技に伴う使用上の注意を守ること。
- デフラックス注入療法実施後の術後尿管閉塞が報告されている[4]。術後、患者の排尿を確認すること。
- デフラックス注入療法実施後、対側尿管における新規膀胱尿管逆流症発生が報告されている[5]。
- 1 回の注入療法で 6mL（尿管あたり 3mL）を超える本品注入材の使用に対して安全性と有効性は確立されていない。
- 再治療は、本品の初回治療後 3 ヶ月以降において、効果が十分でない場合において、患者の状態を勘案して、再治療の効果がリスクを上回ると考える場合に慎重に行うこと（再治療における有効性及び安全性は十分に確立していない）。
- 使用に先立ち、製品を注意深く調べ、包装及び内容物が損傷していないことを確認すること。損傷があれば使用してはならない。
- デフラックスは 25℃以下で保存すること。製品の損傷や変性が起きる可能性があるので、本品を直射日光に当てたり、凍結させてはならない。使用期限を過ぎた本品は使用してはならない。
- デフラックスはガラス製シリンジに充てんされている。ガラスはさまざまな不可避の状況下で破損する。ガラス製シリンジの取り扱い及び割れたガラスの廃棄の際には、裂傷その他のけがに注意すること。
- 使用済みのシリンジとニードルは潜在的バイオハザードとしての取り扱いが必要である。廃棄は、認められている医療現場の廃棄法及び該当する要件に従うこと。

2. 不具合・有害事象

1）日本における臨床試験（患者73名）

報告された有害事象は、本品注入材又は注入手技との因果関係の観点から以下のとおり分類された。

- 本品注入材との因果関係を否定し得ない有害事象
  尿管拡張、腎盂拡張、臨床検査値の異常（尿中白血球の増加）
- 注入手技との因果関係を否定し得ない有害事象
  膿尿、尿管狭窄、発熱、腎盂拡張、尿管拡張、血尿、腎杯拡張
- 報告された不具合
  フィンガーグリップの破損、ニードルとシリンジの接続部からの注入材の漏出

2）海外におけるデータ

出典：欧州及びアメリカ合衆国における膀胱尿管逆流症のデフラックス注入療法の臨床試験（合計約350名）、キューメッド社が受領した市販後調査報告及び文献の安全性データ。

本品注入材及び/又は注入手技に関連する有害事象を以下に示す。

・重篤な有害事象
尿管閉塞[*1]、水腎症[*1]、腎盂腎炎、注入部位石灰化（画像推定）、乏尿、尿中クレアチニン増加、膿腎症、腎不全、注入材偏位、注入部位周辺の肉芽腫性炎症（偶発的所見、介入不要）、反復手術手技、治療中断、尿路感染症

[*1]一時的な尿管ステントの留置、又は、まれに再移植術を施した。

・重篤でない有害事象
尿路感染症、尿意切迫、尿管閉塞[*2]、皮膚裂傷（医師）、排尿困難、悪心/嘔吐/腹部不快感/腹痛、頻尿、発熱、水腎症[*2]、腎盂腎炎、尿管拡張/水尿管症[*2]、膀胱痛、外科手術不成功、ヘーノホ・シェーンライン紫斑病、対側膀胱尿管逆流、緊張性膀胱、切迫性尿失禁、尿失禁、腎臓痛、注入材漏出（注入箇所）、注入部位周辺の肉芽腫性炎症（偶発的所見、介入不要）、腎超音波検査異常、背部痛、注入部位の石灰化

[*2]一過性で介入を要さず。

・不具合
ニードルのシリンジからの外れ[*3]、ルアロック領域における漏れ[*3]、シリンジの破損

[*3]本不具合を回避するには適切な接続が重要である。【使用方法等】の［前準備］の欄を参照のこと。

****3）日本における使用成績（調査対象202例）**

報告された有害事象のうち、上記載事象の他に、2事象が見出されたので以下に示す。

・重篤でない有害事象
排尿痛、膀胱鏡による亀頭の熱傷軽度

4）報　告

有害事象及び不具合は選任製造販売業者に報告すること。

【臨床成績】

デフラックス注入療法の多施設共同オープン試験を、国内 9 医療機関で膀胱尿管逆流症患者 73 名の 119 尿管に実施した。

治験組み入れ尿管は、国際分類基準に基づき VCUG 検査で逆流グレードがⅡ～Ⅳと診断された尿管とした。

治験は、対象尿管に本品の注入治療を施し、治療 3 ヶ月後に VCUG 検査を実施してグレードを決定した。この検査でグレードⅡ～Ⅳの逆流が認められた尿管には再治療を 1 回施した。再治療は 37 尿管（30 名）に実施した。

有効性の評価

主要評価項目は、最終治療から 12 ヶ月後（再治療を実施した場合は再治療 12 ヶ月後）の逆流グレードで、改善率（治癒+改善）を尿管単位で評価するものとした。治療又は再治療後の VCUG 検査での逆流グレードが 0 のものを治癒、Ⅰのものを改善、Ⅱ以上のものを無効とした。また、患者単位での治療効果も評価した。

主要評価項目の解析では、有効性の評価対象とした 97 尿管（男 34、女 37 の計 71 名）が解析された。患者の平均年齢は 5.2 歳（1～17 歳）、平均 VUR 罹病期間は 3.4 年（0.2～17 年）であった。患者の 42%は、逆流片側のみであった。有効性の結果を次表に示す。

97 尿管[a]（71 名）における有効性の結果（治療又は再治療 12 ヶ月後）

	尿管単位での評価 尿管数（割合）	患者単位での評価[b] 患者数（割合）
評価数	97 (100%)	71 (100%)
治癒(逆流グレード 0)	62 (63.9%)	40 (56.3%)
改善(逆流グレードⅠ)	5 (5.2%)	4 (5.6%)
改善以上（逆流グレード 0 とⅠの合計）	67 (69.1%)	44 (62.0%)

[a] 119 尿管中 22 尿管は、治験計画書の基準により主要評価対象から除外した。
[b] 左右の尿管の逆流のグレードに差がある場合、悪い方のグレードを採用して集計した。

なお、表に示すとおり、最終治療 12 ヶ月後の改善率は 69.1%（67/97 尿管）であるが、初回治療のみの患者では治療 12 ヶ月後の改善率は 86.4%（57/66 尿管）、初回治療で無効と判定され、再治療を施した患者の場合は 32.3%（10/31 尿管）であった。

安全性/不具合の評価

注入から観察期間終了時までの臨床症状、臨床検査及び超音波検査の結果、並びに有害事象の有無などから評価した。評価結果を次表に示す。

治療を実施した 119 尿管（73 名）において、本品注入材との因果関係を否定し得ない重篤な有害事象は認められなかった。本品注入材との因果関係を否定し得ない重篤でない有害事象は患者 2 名で 3 件認められた。

臨床試験における有害事象及び不具合(119 尿管(73 名))

	件数 (患者数)	有害事象/不具合 (件数)
本品注入材との因果関係を否定し得ない重篤な有害事象	0 件 (0 名)	なし
本品注入材との因果関係を否定し得ない重篤でない有害事象	3 件 (2 名)	腎盂拡張(1)、尿管拡張(1)、臨床検査値の異常(尿中白血球の増加)(1)
注入手技との因果関係を否定し得ない重篤な有害事象	3 件 (2 名)	膿尿(1)、尿管狭窄(1)、発熱(1)
注入手技との因果関係を否定し得ない重篤でない有害事象	21 件 (14 名)	腎盂拡張(11)、尿管拡張(6)、血尿(2)、膿尿(1)、腎杯拡張(1)
不具合	5 件	フィンガーグリップの破損(4)*、ニードルとシリンジの間からの注入材の漏出(1)

* フィンガーグリップの破損は、3.0 Fr. ニードル使用時に発生したが、3.7 Fr. デフラックスメタルニードル使用では発生しなかった。

****【使用成績】**

デフラックスの製造販売後使用成績調査を、国内 12 医療機関で、膀胱尿管逆流症調査対象登録 202 例(259 尿管)に実施した。さらに長期調査を、上記登録初回治療から 1 年以上の 159 例(200 尿管)に実施した。

****有効性の評価**

治療前ＶＵＲの逆流グレードがⅡ～Ⅳであった初回治療例 210 尿管及び治療 3 ヵ月後再治療 49 尿管の合計 259 尿管を有効性解析対象とした。全体の成績は、治癒 173 尿管（66.8%）、改善 30 尿管（11.6%）で合計、改善以上 203 尿管（78.4%）であった。

有効性判定：259 尿管(202 名)　数字は尿管数(割合)を示す

		治療 3 ヵ月後		
治療前グレード	有効性判定	初回治療のみ	再治療	合計
	尿管数	210	49	259
Ⅱ	尿管数	83	10	93
	改善以上	75 (90.4%)	6 (60.0%)	81 (87.1%)
Ⅲ	尿管数	87	24	111
	改善以上	71 (81.6%)	16 (66.7%)	87 (78.4%)
Ⅳ	尿管数	40	15	55
	改善以上	25 (62.5%)	10 (66.7%)	35 (63.6%)

さらに 1 年以上(最長 2 年 4 ヶ月)の長期調査として、初回治療のみ 165 尿管、再治療 35 尿管、計 200 尿管の成績を得た。全体の長期成績は、治癒 108 尿管（54.0%）、改善 23 尿管（11.5%）で合計、改善以上 131 尿管（65.5%）であった。

長期有効性判定：200 尿管(159 名)　数字は尿管数(割合)を示す

		長期調査		
治療前グレード	有効性判定	初回治療のみ	再治療	合計
	尿管数	165	35	200
Ⅱ	尿管数	66	7	73
	改善以上	51 (77.3%)	3 (42.9%)	54 (74.0%)
Ⅲ	尿管数	67	19	86
	改善以上	40 (59.7%)	10 (52.6%)	50 (58.1%)
Ⅳ	尿管数	32	9	41
	改善以上	22 (68.8%)	5 (55.6%)	27 (65.9%)

****安全性/不具合の評価**

治療を実施した調査 202 例において、25 例に有害事象 40 件及び不具合 1 件が認められた。

使用成績調査における有害事象及び不具合 ： 登録 202 例

	件数	有害事象/不具合 (件数)
本品注入材との因果関係を否定し得ない重篤な有害事象	3 件	水腎水尿管症 (1)、 水腎症 (1) 腎機能障害 (1)
本品注入材との因果関係を否定し得ない重篤でない有害事象	3 件	腰背部疼痛 (2)、嘔気 (1)
注入手技との因果関係を否定し得ない重篤な有害事象	2 件	急性腎不全 (1)、嘔気 (1)
注入手技との因果関係を否定し得ない重篤でない有害事象	7 件	発熱(1)、 嘔吐(1)、 排尿痛* (2)、Cre 上昇(1)、 膀胱出血 (1)、 膀胱鏡による亀頭熱傷軽度* (1)
その他の重篤な有害事象	1 件	有熱性尿路感染症 (1)、
その他の重篤でない有害事象	24 件	発熱 (6) 有熱性尿路感染症 (12)、 尿路感染症 (3)、包皮炎 (1) 痙攣 (1)、血尿 (1)
不具合	1 件	ルアーロックアダプター外れ (1)

*【使用上の注意】3）に追記した。

***【保管方法及び有効期間等】**

*1. 保管方法
25℃以下。凍結禁止。遮光。
*2. 有効期間等
滅菌より３年（外箱に表示）

****【承認条件】**

・本品を用いた経内視鏡的注入治療に関する講習の受講等により、本品の有効性及び安全性を十分に理解し、当該治療に伴う合併症等に関する十分な知識・経験を有する医師が適応を遵守して用いられるように必要な措置を講じること。

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

1) Snodgrass WT. Obstruction of a dysmorphic ureter following dextranomer/hyaluronic acid copolymer. J Urol. 2004;171:395-6.
2) Capozza N, Lais A, Matarazzo E, Nappo S, Patricolo M, Caione P. Influence of voiding dysfunction on the outcome of endoscopic treatment for vesicoureteral reflux. J Urol. 2002;168:1695-8.
3) Kirsch AJ, Perez-Brayfield M, Smith EA, Scherz HC. The modified sting procedure to correct vesicoureteral reflux: improved results with submucosal implantation within the intramural ureter. J Urol. 2004;171:2413-6.
4) Vandersteen DR, Routh JC, Kirsch AJ, Scherz HC, Ritchey ML, Shapiro E, Wolpert JJ, Pfefferle H, Reinberg Y. Postoperative ureteral obstruction after subureteral injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer. J Urol. 2006;176:1593-5.
5) Elmore JM, Kirsch AJ, Lyles RH, Perez-Brayfield MR, Scherz HC. New contralateral vesicoureteral reflux following dextranomer/hyaluronic acid implantation: incidence and identification of a high risk group. J Urol.2006;175:1097-100.

2. 文献請求先

エム・シー・メディカル株式会社
住所：〒108-0075　東京都港区港南2-16-1
品川イーストワンタワー
電話：03-5715-2813

＊【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等】

選任製造販売業者：光洋産業株式会社
電話：0479-86-4141

製造業者：キューメッド社（Q-Med AB）（スウェーデン）

販売業者：エム・シー・メディカル株式会社
住所：〒108-0075　東京都港区港南2-16-1
品川イーストワンタワー
電話：03-5715-2800（代表）

＊＊デフラックス及びDefluxはネスレ スキンヘルスS.A.社登録商標