審査報告書

平成21年12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、以下の通りである。

記

[類　　別]	: 医療用品04　整形用品
[一 般 的 名 称]	: 膀胱尿管逆流症治療用注入材
[販 売 名]	: デフラックス
[申 請 者]	: キューメッド社
[申請年月日]	: 平成20年2月12日
[審査担当部]	: 医療機器審査第二部

審査結果

平成21年12月10日

[類　　別]　：医療用品04　整形用品

[一 般 的 名 称]　：膀胱尿管逆流症治療用注入材

[販 売 名]　：デフラックス

[申 請 者]　：キューメッド社

[申請年月日]　：平成20年2月12日

審査結果

本品は、膀胱尿管逆流症（以下、「VUR」という。）のうち、逆流グレードII～IVの患者の治療を目的とした注入材が、使い捨てシリンジに充填された機器である。注入材は、膨隆形成材であるデキストラノマービーズと、主に担体ゲルとしての役割を有する安定化ヒアルロン酸ナトリウムのリン酸緩衝生理食塩水溶液からなる。注入材を患者の膀胱内の尿管口近傍又は壁内尿管の粘膜下に経内視鏡的に注入することで、注入部位に長期の膨隆効果を供与し、結果としてVURの改善を期待するものである。

国内臨床試験として、逆流グレードII～IVの小児VUR患者を対象とした多施設共同非盲検非対照試験（9施設73症例119尿管）が行われた。治療又は再治療12ヶ月後の逆流グレードを排尿時膀胱尿道撮影で診断し、治癒（グレード0）及び改善（グレードI）の割合を改善率とし、有効性を評価した。解析対象集団71症例97尿管の主要評価項目である治療又は再治療12ヶ月後の尿管単位での改善率は69.1%で治療又は再治療前と比較し有意な改善を示した（$p<0.0001$）。安全性については、73症例119尿管全例を解析対象集団とし、本治療に関する重篤な有害事象として、尿管狭窄1件、膿尿1件、発熱2件が報告されたが、いずれも転帰は軽快であった。以上の結果、抗生物質投与などにより尿路感染症や腎盂腎炎などを予防しつつ自然治癒を待つ保存療法において十分な治療効果が認められない患者に対しては、治療の選択肢を提供するという観点から、本治療の臨床的意義は大きいと考えた。

非臨床試験として、物理的・化学的特性試験、安定性試験、生物学的安全性試験、性能試験等が実施され、いずれの試験においても特段の問題は認められなかった。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、次の承認条件を付した上で、以下の使用目的で本品を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

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。

承認条件

1. 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。

2. 使用成績調査により、長期予後について、経年解析結果を報告するとともに、必要により適切な措置を講じること。

審査報告

平成21年12月10日

1. 審議品目

[類　　別] 医療用品04、整形用品
[一 般 名 称] 該当する一般的名称は無い
[販 売 名] デフラックス
[申 請 者] キューメッド社
[申 請 年 月 日] 平成20年2月12日
[申請時の使用目的] 膀胱尿管逆流症の治療に使用する。

2. 審議品目の概要

本品は、膀胱尿管逆流症（以下、「VUR」という。）のうち、逆流グレードII～IVの患者の治療を目的とした注入材（以下、「本注入材」という。）1 mLが、チップキャップ付きの使い捨てシリンジに充填された機器である（図 1）。本注入材は、膨隆形成材であるデキストラノマービーズ (50 mg/mL) と、主に担体ゲルとしての役割を有する安定化ヒアルロン酸ナトリウム (15 mg/mL) のリン酸緩衝生理食塩水溶液からなる。シリンジは、内側に潤滑剤が塗布された外筒、プランジャーロッド、プランジャーストッパー、フィンガークリップ等からなり、チップキャップは、チップキャップシェルとチップキャップ芯から構成されている。本注入材は、経内視鏡的にVUR患者の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。注入後、本注入材の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維持し、膀胱充満時及び収縮時における膀胱から尿管口側への尿の逆流を防止する機構を構築することで、VURの改善を期待するものである。

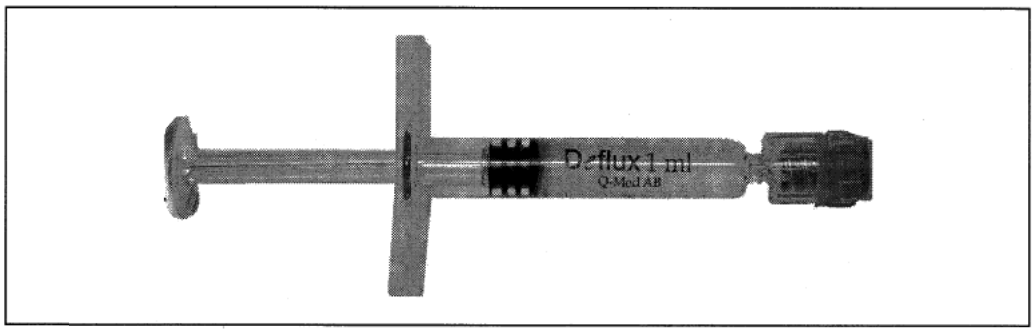


図1　本品の外観写真

3. 提出された資料の概略及び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、平成20年12月25日付「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」（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

【起原又は発見の経緯】

VURは、膀胱の充満時又は排尿時に、膀胱内の尿が尿管、腎盂、更に腎実質内へと逆流する疾病である。VURは新生児の約1%にみられ、尿路経路感染を伴っている場合が多い。VUR患者は、尿の逆流により、腎盂腎炎を併発しやすく、晩期合併症として腎機能低下や高血圧の問題がある。VURの重症度である逆流の程度は、排尿時膀胱尿道撮影（以下、「VCUG」という。）によって客観的に診断され、逆流の程度は国際分類により5段階（グレードIからV）に分類されている。

VURの治療は米国泌尿器科学会小児VURガイドラインによると、逆流グレードI及びIIに対しては、成長とともにVURの改善または消失が見られることから、初期段階の治療では、抗生物質投与などにより、尿路感染症や腎盂腎炎などを予防しつつ自然治癒を待つ保存療法が行われている。外科治療については、通常、逆流グレードIII以上の患者や、保存療法では改善がみられない患者に対して推奨される。外科治療は、治癒率が90%以上と高いものの、侵襲性であること、手術後感染症等の問題もあること、また、対象が主に小児であることなどから、慎重な判断が必要と考えられている。外科手術に比して低侵襲の治療法として、1984年に尿管口の膀胱壁内にポリテトラフルオロエチレン（以下、「PTFE」という。）ペーストを注入して膨隆を形成させることにより逆流を減少させるという内視鏡的注入療法が報告された。その後、PTFE、シリコーン、グルタルアルデヒド架橋ウシ由来コラーゲンを材料とした注入材が、欧州を中心にVURの治療に使用されてきた。しかしながら、これらの材料は、注入部位からの移動、長期持続性、抗体産生等の問題があり、いずれも十分な有効性及び安全性を有するものではなく、欧州でCEマークは得ているものの、米国及び本邦での承認は取得していない。このような背景のもとに、既存の注入材に代わる製品の提供を目的として本品の開発が行われた。本品の開発は、非動物由来で生体適合性を有し、体内移動が起きないことを設計のコンセプトとし、注入材として、デキストランを架橋したデキストラノマービーズ及びBDDE（1,4-ブタンジオールジグリシジルエーテル）で安定化したヒアルロン酸ナトリウムを50対17の割合で混合したものを用いて当初モデル（以下、「旧製品」という。）が開発され、動物試験及び海外臨床試験をもとに、CEマーク及びFDAにおけるPMA承認を取得した。その後、デキストラノマー原材料及び製造工程の変更が行

われ、本品が開発された。旧製品と本品の主な違いを表1に示す。

表1　注入材の原材料の変更に関する主な内容

	旧製品の注入材	本品の注入材
デキストラノマー原材料	[redacted]	クロスリンク・デキストラン
ビーズ粒径（乾燥状態）	[redacted]μm	[redacted]μm
[redacted]	[redacted]mL/g	[redacted]mL/g
中間体製造工程	[redacted]工程	洗浄及び篩別工程
デキストラノマー中間体	DX-10	DX
[redacted]ビーズ粒径	80-250 μm	同左
[redacted]	[redacted]mL/g	[redacted]mL/g
注入材中の含量	50 mg/mL	同左
安定化ヒアルロン酸ナトリウム含量	17 mg/mL	15 mg/mL

【外国における使用状況】

旧製品は、欧州諸国においてVURの治療を使用目的として1998年12月にCEマークを取得し、米国において逆流グレードII～IVの小児VUR患者の治療を使用目的として2001年9月にFDAよりPMA承認され、販売を開始している。また、本品は、欧州では2007年5月に、米国では2008年7月に承認された。

旧製品及び本品は、発売以来2009年10月までに世界36ヶ国で使用され約[redacted]本（うち、約[redacted]本は本品）の販売実績がある。

【本品もしくは本品に類似した医療機器における不具合発生状況】

2009年10月現在、旧製品、本品を併せたVUR治療に関連すると判断された有害事象の発生率は0.020%（[redacted]件[redacted]症例）であり、そのうち重篤な有害事象は[redacted]件[redacted]症例(0.010%)であった。なお、主な重篤な有害事象としては、尿管閉塞、水腎症、腎盂腎炎、埋植部位石灰化、乏尿、尿中クレアチニン増加、膿腎症、及び腎不全が認められた。

一方、機器関連の不具合発生率は0.210%（[redacted]件）であり、内訳は、ニードルのシリンジからの外れ[redacted]件 (0.087%)、ルアロック領域における漏れ[redacted]件 (0.038%)、輸送中の破損[redacted]件 (0.066%)、シリンジの破損[redacted]件 (0.012%)、注入材の顕著な化学的又は物理的不具合（変色、ゲルが固い、気泡）[redacted]件 (0.002%)、誤使用[redacted]件 (0.002%)、及び構成品の不足[redacted]件 (0.0004%) であった。

ロ．仕様の設定に関する資料

本品の品目仕様として、注入材中のデキストラノマー含量、pH、[redacted]、篩別後のデキストラノマー[redacted]ビーズの粒径分布、安定化ヒアルロン酸ナトリウム中のヒアル

ロン酸ナトリウム含量、注入材の押出し力、生物学的安全性、無菌性の保証、及びエンドトキシン濃度の各項目が設定されている。

総合機構は、注入材以外の品目仕様の設定を求め、申請者は、シリンジ特性（漏れ試験、微粒子試験等）及びチップキャップ特性（ISO 8871 への適合）を設定した。その他、総合機構は、仕様の設定に関する資料について、以下の説明を求めた。

1. 篩別後のデキストラノマー[redacted]ビーズの粒径分布において「80-250 μm の粒子[redacted]%以上、[redacted]μm 未満の粒子[redacted]%以下」との規格が設定されているが、注入時にニードルが詰まるリスクを考慮した際に、大きさの限度値及び 250 μm を超える粒子の含有率の限度値を設ける必要があると考えることから、規格設定の妥当性を説明すること。
2. 「注入材の押し出し力」が専用ニードルを用いて規定されているため、専用ニードル以外の使用も可能とするのであれば、どのような規格のものである必要があるのかを明確にするとともに、設定した規格で安全で有効に使用できることを説明すること。

これらの照会に対し、申請者は以下のように回答した。

1. クロスリンク・デキストラン（本注入材のデキストラノマー中間体「DX」の洗浄・篩別前のデキストラノマー原材料）は、製造業者が規格（乾燥状態で[redacted]-[redacted]μm の粒子容積が[redacted]%以上、及び、[redacted] [redacted] [redacted]-[redacted] mL/g）を保証している。上記の規格範囲のクロスリンク・デキストランから中間体を製造することで、250 μm を超える DX の低減を保証している。[redacted]して[redacted]したデキストラノマービーズは決して変形しない硬い物体であるとは考えられていないことから、ニードルから押し出される粒径の許容可能な上限値を評価し設定することは困難である。したがって、バッチ毎に押し出し力を測定しており、大きい粒子によるニードル詰りの低減化を図っている。
2. 本品の併用機器であるニードルは、内視鏡を通して使用するための適当な長さ、及び、ゲル状の注入材を押し出すに足る経口を持つ必要がある。そのため、キューメッド社は本品用の専用針として「デフラックスメタルニードル」を提供している。しかし、これは、医師が使い慣れている針の使用を禁止するものではなく、上記、特に本品の本注入材がビーズからなるゲル状のものだとの認識の上、医師の裁量により他のニードルを使用してもかまわない。そのため、本品の添付文書では、参考になるようにデフラックスニードルの寸法を明記、また、【臨床成績】の「安全性/不具合の評価」で、他の寸法のニードルを使用したときに発生した事象を要約し、さらに、併用可能なニードルについての記載を行った。

総合機構は、DX の品目仕様を担保するために必要なデキストラノマー原材料（クロ

スリンク・デキストラン）の規格（粒径分布及び[redacted]）を定めていること、使用するニードルの先端径等を規定すること、及び注入材の押し出し力を規格に設定することにより、大きい粒子に起因するニードル詰りのリスクを臨床使用上許容可能なレベルまで低減させることは可能と考えた。したがって、クロスリンク・デキストランの原材料規格の記載、添付文書でのニードルに関する注意喚起の記載に加え、申請書の使用方法欄において、併用可能なニードルの先端径、導管内径、長さを規定させることとした。

総合機構は、以上の議論を踏まえた対応がなされたことから、その他の品目仕様の設定を含め、仕様の設定に関する資料について了承した。

ハ．安定性及び耐久性に関する資料

本品の安定性に関する試験として、本品（パウチ包装及びブリスター包装）の保存安定性試験、及びブリスターの包装完全性試験が実施された。

本品（パウチ包装）の保存安定性試験として、本注入材の外観及び品目仕様に設定した試験項目に関して、長期保存試験及び加速試験が実施された。長期保存試験の 24 ヶ月保存まで検体、及び加速試験の 6 ヶ月保存検体については、全ての試験項目において規格に適合することが確認されたものの、長期保存試験における 36 ヶ月保存検体については、3 ロット中 1 ロットで[redacted]が認められたことから、本品（パウチ包装）の有効期間は、25℃以下保存にて 24 ヶ月と設定された。

また、本品（ブリスター包装）の保存安定性試験として、本品（パウチ包装）と同様の試験項目についての試験及びブリスターの包装完全性試験として、シール強度及び染料浸透性に関する試験が実施された。長期保存試験における 24 ヶ月まで保存検体及び加速試験における 6 ヶ月保存検体ともに、全ての試験項目において規格に適合することが確認されたことから、本品（ブリスター包装）の有効期間は、25℃以下保存にて 24 ヶ月と設定された。

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を行った結果、本品の有効期間について、パウチ包装、ブリスター包装のいずれについても 2 年とする申請者の見解を妥当とし、これを了承した。

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

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（以下、「基本要件」という。）：平成 17 年厚生労働省告示第 122 号、医療機器の製造管理及び品質管理規則：平成 16 年厚生労働省令第 169 号への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

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、これを了承した。

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】

本品の物理的、化学的特性について、品目仕様に設定された試験において規格に適合することを示す試験成績が提出された。

シリンジの間接接触部材を含めた本品の生物学的安全性を評価するものとして、最終製品中の本注入材に関する生物学的安全性試験が実施された。さらに、シリンジの生物学的安全性を評価するものとして、シリンジの溶出物試験が実施された。生物学的安全性試験において、シリンジ注入材のみの検討しかなされていない点については、シリンジに充填した検体を生物学的安全性試験に供することにより、シリンジの各部材からの抽出物を含めた本品の安全性を検証できるとしている。また、本品についてエンドトキシン濃度試験が実施され、規格に適合することを示す試験成績が提出された。

最終製品中の本注入材に関する生物学的安全性試験として、細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、遺伝毒性試験、及び埋植試験（4 週、26 週、52 週間）が実施された。試験の結果、細胞毒性試験、感作性試験、遺伝毒性試験、及び 52 週間埋殖試験は陰性であった。皮内反応試験、4 週間埋殖試験、及び 26 週間埋殖試験では軽度の刺激性が報告されたが、皮内反応試験については、陽性判定は判定基準に含まれる膨隆スコアによるものであり、観察された膨隆は膨隆形成材である被験物質の刺激性によるものではないと評価された。4 週間及び 26 週間の両埋殖試験については、病理組織学的検査において観察された一過性の組織反応は生体適合性を有する異物の埋殖が伴う予期される所見であり、有害な炎症反応とは認めらないと評価された。以上の結果から、シリンジの間接接触部材を含めた本品の生物学的安全性については問題ないと評価された。

本品シリンジの溶出物試験については ISO 10993-18: Chemical characterization of materials に準拠し実施された。被験物質に水 1 mL を充填して通常滅菌（1 サイクル、125℃、8 分）、又は 2 サイクルの滅菌（長期保存条件を模擬）を施すことにより抽出し、得られた抽出液を試験液として、(1) 総有機炭素量の測定（USP<643>及び Ph.Eur.2.2.44 に準拠）、(2) ^{1}H-NMR 分析が実施された。その結果、溶出物試験において測定された溶出量は、USP 及び Ph.Eur. による注射用水の規格限度値に近似した値であった。

本注入材中の安定化ヒアルロン酸については、安定化ヒアルロン酸の製造に使用するヒアルロン酸が、*Streptococcus* 種の細菌により生合成されたものであるが、ヒアルロン酸は全ての種、組織で同じ化学構造を持つ非分岐の直鎖状多糖類であり、内因性ヒアルロン酸の代謝については文献的に公知であること、ヒアルロン酸の安定化については、BDDE（1,4-ブタンジオールジグリシジルエーテル）を用い、水酸化ナトリウム－注射用水中で架橋し、軽度に変成されたヒアルロン酸であることから、安定化ヒアルロン酸の分解は、内因性ヒアルロン酸と同じ経路をたどるものと推察されること、注入される安定化ヒアルロン酸は、本品 1 mL あたり 15 mg であるので、仮にこれが瞬時に分解するとしても、通常の 1 日あたりの分解量 5000 mg に対して大きな問題にはならないことから、安全性は担保できるとしている。

総合機構は、生物学的安全性に関する資料において、シリンジに充填した検体を生物