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の申請者の見解を妥当とし、また、シリンジの溶出物試験の結果、安全性上問題となる溶出は認められなかったことも踏まえ、本品の生物学的安全性については、大きな問題はないと判断した。また、本注入材に使用されている安定化ヒアルロン酸の代謝についても注入量を踏まえて問題はないと判断した。

【性能を裏付ける試験に関する資料】

本品の性能に関する資料として、イヌを用いた2年間持続性比較試験の試験成績が提出された。また、ウサギを用いた放射性同位元素標識注入材の体内移動試験についての論文が参考資料として提出された。

(1) イヌを用いた2年間持続性能比較試験

本試験は、被験物質として本注入材及び旧製品注入材を、イヌの膀胱壁粘膜下に注入し、動物の一般状態観察、身体検査、血液検査（血液学的及び血液生化学的検査）、体重測定、及び注入部位の肉眼的・病理組織学的検査を注入後2年まで実施し、注入部位への注入材の滞留性能と周囲組織への安全性を評価した。

一般状態観察、身体検査、血液検査においては、異常所見や注入材と因果関係のある有害事象は認められなかった。

注入部位の肉眼的検査では、注入物とその周囲組織の肉眼検査、注入物（被膜を含む）の重量、サイズ、及び肉眼検査が、病理学的検査では、注入部位とその周囲の組織学的観察及び主要臓器の一般病理検査等が行われた。その結果、回収された注入物（被膜を含む）の重量、回収率、サイズ、病理組織学的検査の結果において、両注入材とも異常は認められなかった。また、いずれの注入材も注入後注入材の周囲に炎症を引き起こすことなく、線維性組織に被われ、2年の観察期間を通して、被覆された状態で注入材が注入部位に滞留、維持されることが確認された。また、主要臓器における病理的異常も認められなかった。以上の結果から、本品は、組織内で滞留、維持され、組織学的安全性においても大きな問題がないことが示唆された。

(2) ウサギを用いた放射性同位元素標識注入材の体内移動試験（参考資料[1]）

本注入材の注入部位における体内移動に係る安全性を確認するため、$^{125}I$ 標識したデキストラノマーを含む本注入材をウサギ膀胱の粘膜下に注入し、所定の観察時点（1日、7日、28日後）で血中放射能を測定の後、屠殺して組織中放射能の測定及び全身オートラジオグラフィーを実施し、デキストラノマービーズの体内移動の有無を評価した。その結果、血中放射能について、28日間を通してほぼバックグラウンドレベルであり、組織中放射能について、膀胱と甲状腺以外はバックグラウンドレベルであった。甲状腺で検出された放射能は遊離型放射性ヨウ素によるものであると考えられたことから、ウサギ膀胱の粘膜下に注入されたデキストラノマーは、注入後、遠隔臓器への移動はないと判断された。

総合機構は、イヌを用いた試験において、膨隆の形成は本注入材、旧製品注入材のいずれによっても起き、また、ウサギを用いた試験の結果（参考資料）と合わせて、デキストラノマービーズは注入後の 2 年間、注入された場所に留まっていることが示唆されていることから、提出された性能試験結果から本品の性能を評価することは概ね可能であると考えた。しかしながら、使用方法等を裏付けるために、本注入材注入後の膨隆の形成及び安定化の時期について更に詳細な情報がないかどうか、また、イヌを用いた有効性及び安全性評価が、ヒトへの評価に外挿できるかどうかについて申請者の見解を求めた。これに対し、申請者は以下のとおり回答した。

(1) 動物試験（ブタ、ラット）による注入物の有効性・安全性の評価（参考資料[2]）

デキストラノマービーズの注入後の安定化を評価するため、ブタを用いた注入物及び周囲組織の病理組織学的検査を行った。本試験では、ブタの膀胱壁に注入して注入 2 週間、及び 3.5 ヶ月後に注入物及び周囲組織の病理組織学的検査を行った結果、本品は、注入 2 週間後にはデキストラノマービーズ間への線維芽細胞及びコラーゲンの増生が認められ、注入 3.5 ヶ月後には、ビーズ周囲のコラーゲン線維の増加と注入物をより安定化させる被膜形成の開始が注入物周囲に認められたことから、注入後 2 週間で膨隆の安定化が始まり、3.5 ヶ月で完成することが示唆された。

また、ラットを用いた、デキストラノマーを主成分とする注入材の病理組織学的検査、容積変化、及び DNA 分析を行った。病理組織学的検査では埋植物の内部／周辺組織の変化を誘発する証拠は認められず、DNA 分析では DNA パターンに変化はなく、即ち異数性細胞は認められず、トランスフォーメーション誘発の証拠は認められなかった。

(2) 臨床研究の報告（参考資料：論文）

イヌを用いた性能試験における安全性及び有効性評価のヒトへの外挿可能性については、以下により、ヒトにおいて問題はないと考えた。安全性については、注入治療を受けたが膀胱尿管逆流が治癒しなかったために尿管再移植手術を受けた患児の組織病理学的所見（注入材埋植期間 13～39 ヶ月）である臨床研究[3]（患者 13 名）において、埋植部位は、線維性擬似被膜で囲まれた領域の中心部に微量ながらデキストラノマーの分解が起きていることが示唆された。また、尿管周囲部への注入材の注入に伴う中・長期の組織学的変化については、埋植物中には、線維芽細胞の浸潤、コラーゲン線維の蓄積、及びデキストラノマービーズの線維性擬似被膜化が観察され、一部、巨細胞の浸潤を伴う肉芽腫性炎症反応や若干の微小石灰化が観察された。アレルギー反応の証拠は認められず、細胞増殖率は低くリンパ球の浸潤も最小であり、変異原性あるいはがん原性を示唆するものはなかった。

有効性については、本注入材の注入後の容積変化についての臨床研究[4]（患者 612 名）が報告されている。本品／旧製品の注入材注入の治療を受けた VUR 患者での注入後の注入物の容積変化を超音波検査により調べた結果、注入物の容積は注入 2 週間後では、注入した量に対して約 20%減少するものの、その後は 36 ヶ月後までは変化がなく、こ

の初期の若干の減少の後は注入物の容積は長期間安定していることが示唆された。

注入物中のヒアルロン酸ナトリウム成分の貯留期間についても、同臨床研究で評価されている。本品／旧製品の注入材が注入されると、注入部位に線維芽細胞が浸潤して個々のデキストラノマービーズの間隙に移動し、産生されたコラーゲンマトリックスがデキストラノマービーズを取り囲んでいく。一方、注入物内のヒアルロン酸ナトリウム成分は徐々に分解され、このヒアルロン酸ナトリウム成分が占めていたスペースを、デキストラノマービーズ周囲に増生したコラーゲンマトリックスが取って代わる。このようにして、注入された本品の位置とサイズが長期間安定する。注入物の容積は注入2～12週間後には約20%減少し、その後36ヶ月後まではかなり安定していることが示され、デキストラノマーは長期間貯留されることから、この初期の容積減少はヒアルロン酸ナトリウム成分の分解に起因すると考察された。

総合機構は、申請者から提出された資料を踏まえ、動物試験により本注入材注入後の膨隆は安定していること、安全性については、旧製品注入材の注入後に効果が十分でなく手術に移行した症例における摘出標本の病理学的所見から、肉芽腫性炎症反応や微小石灰化は見られるものの軽度であり、動物試験結果を踏まえ、本品の有効性及び安全性については大きな問題はないものと判断した。

ヘ．リスク分析に関する資料

ISO 14971「医療機器－医療機器へのリスクマネジメントの適用」に準拠して実施した本品の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提出された。なお、本品について、厚生労働省や海外の行政機関等から安全対策上の対応を求められたハザードは報告されていない。

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、これを了承した。

ト．製造方法に関する資料

製造工程と製造施設に関する情報、品質管理に関する情報の資料が提出された。また、滅菌方法に関する情報として、無菌性保証水準と滅菌パラメータに関する資料が提出された。

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、これを了承した。

チ．臨床試験成績に関する資料

臨床試験に関する資料として、本品の国内臨床試験の試験成績が提出された。また、変更前デキストラノマー中間体「DX-10」を使用している旧製品について行われた海外臨床試験（I、II、III）について参考資料として提出された。また、旧製品について、長期的な有効性及び安全性を検討する目的で行われた承認後試験（米国）について、参考資料として提出された。

【国内臨床試験】

臨床試験として逆流グレードII～IVのVUR小児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）を実施した。本試験のデザインは、海外で先行実施された旧製品を用いて行われた3つの臨床試験（海外臨床試験I、II、III）に基づき設計された（海外臨床試験との比較を表2に示す）。

治療3ヶ月後のVCUG検査でグレードVの場合には試験を終了した。治療3ヶ月後の評価で尿管の逆流が認められないもの（グレード0）、又はグレードIの場合には、観察を継続し12ヶ月後のグレードを評価した。治療3ヶ月後の評価でグレードII～IVの場合には、再治療を行い、再治療3ヶ月後の評価で、(1) グレード0又はIの場合には、観察を継続し、12ヶ月後のグレードを評価し、(2) グレードII以上の場合には試験を終了した。

主要評価項目として、治療又は再治療12ヶ月後の逆流グレードの尿管単位での評価を設定した。また、副次的評価項目として、(1) 初回治療3ヶ月後の逆流グレードの尿管単位での評価、(2) 治療又は再治療12ヶ月後の逆流グレードの症例単位での評価を設定した。評価基準として、グレード0を「治癒」、グレードIを「改善」、グレードII以上を「無効」とし、治癒と改善の合計の全体に対する割合を「改善率」とした。

安全性評価項目としては、注入から観察期間終了時までの臨床症状、臨床検査、超音波検査等の結果から、有害事象の有無、重症度及び重篤度の評価を設定した。

表2　国内臨床試験と海外臨床試験の試験デザインの比較

| | 国内臨床試験 | 海外臨床試験I（スウェーデン） | 海外臨床試験II（イタリア） | 海外臨床試験III（イタリア） |
|---|---|---|---|---|
| デザイン | オープン試験 | オープン試験 | オープン試験 | 無作為化比較試験 |
| デフラックス | 本品 | 旧製品 | 旧製品 | 旧製品 |
| 対象患者 | II～IV（小児） | III～IV | II～IV（小児） | II～IV（小児） |
| 症例数（尿管数） | 9施設73症例（119） | 1施設50例（77） | 1施設120例（177） | 1施設60例（102）<br>デフラックス群：39例（60）<br>抗生物質投与群：21例（42） |
| 有効性主要評価項目 | 治療又は再治療12ヶ月後のグレード（尿管単位） | 治療又は再治療3、12ヶ月後のグレード（尿管単位） | 治療又は再治療12ヶ月後のグレード（尿管単位） | 治療又は再治療12ヶ月後のグレード（尿管／症例単位） |
| 評価基準*治療後グレード | 0＝「治癒」<br>I＝「改善」<br>II以上＝「無効」 | 0＝「治癒」<br>I～II＝「改善」<br>III以上＝「無効」 | 0＝「治癒」<br>I＝「改善」<br>II以上＝「無効」 | 0～I＝「改善」<br>II以上＝「無効」 |

(1) 有効性成績について

国内臨床試験の有効性成績の総括を表 3 に示す。治療又は再治療 12 ヶ月後の有効性評価対象は、安全性解析対象集団 73 症例 119 尿管のうち、71 症例 97 尿管であった（プロトコルに適合しない 20 尿管及び中止 2 尿管を評価外とした)。男 34 例、女 37 例、年齢は 1～17 歳（平均 5.2±4 歳)、罹病期間は 0.17 から 16.9 年（平均 3.4±3.1 年)、罹患側は片側のみが 30 症例、両側が 41 症例であった。

主要評価項目として治療又は再治療 12 ヶ月後の逆流グレードの尿管単位での評価を行い、改善率は 69.1% (67／97)であり、治療前に比べて有意に改善した（p<0.0001：1 標本 Wilcoxon 検定)。本成績の海外臨床試験との比較では、治癒の割合、改善の割合、及び改善率のいずれについても同程度であることが示された（表 3)。

副次的評価項目である初回治療 3 ヶ月後の逆流グレードの尿管単位での評価では、改善率は 65.1% (71/109)で、治療前に比べて有意に改善した（p<0.0001：1 標本 Wilcoxon 検定)。同様に、副次的評価項目である治療又は再治療 12 ヶ月後の逆流グレードの症例単位での評価では、改善率は 62.0% (44/71) で、治療又は再治療前に比べて有意に改善した（p<0.0001：1 標本 Wilcoxon 検定)。

表 3　国内臨床試験の有効性成績及び海外臨床試験との比較

| 評価項目 | 解析対象集団数 | 治癒の割合 (%) | 改善の割合 (%) | 改善率 (%) | 無効 (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 治療又は再治療 12 ヶ月後のグレード（尿管単位) | 国内:97<br>海外:251 | 国内:63.9<br>海外[a]:66.5 | 国内:5.2<br>海外[a]:7.6 | 国内:69.1<br>海外[a]:74.1 | 国内:30.9<br>海外[a]:25.9 |
| 初回治療 3 ヶ月後のグレード（尿管単位) | 109 | 58.7 | 6.4 | 65.1 | 34.9 |
| 治療又は再治療 12 ヶ月後のグレード（症例単位) | 71 | 56.3 | 5.6 | 62.0 | 38.0 |
| a. 海外 3 臨床試験の成績について、国内臨床試験の評価基準（主要評価項目）に従い、集計・算出された有効性成績（海外臨床試験 I、II、III を合わせた成績) | | | | | |

初回治療のみの尿管、再治療を受けた尿管での改善率（主要評価項目での評価)、及び無効例の内訳を表 4 に示す。再治療を受けた尿管の改善率 (32.3%) は、初回治療のみの尿管の改善率 (86.4%) よりも低い結果となった。また、再治療の尿管で 1 例、治療前からの悪化が観察された。

表 4　国内臨床試験の有効性成績（主要評価項目）

| 初回治療のみの尿管と再治療を受けた尿管を分けて示す。<br>また、無効例の内訳を示す。 n=解析対象尿管数 | | | |
|---|---|---|---|
| | 初回治療のみの尿管 (n=66) | 再治療を受けた尿管 (n=31) | 合計 (n=97) |
| 治癒 (%) | 53 (80.3) | 9 (29.0) | 62 (63.9) |
| 改善 (%) | 4 (6.1) | 1 (3.2) | 5 (5.2) |
| 治癒+改善（改善率:%) | 57 (86.4) | 10 (32.3) | 67 (69.1) |
| 無効 (%) | 9 (13.6) | 21 (67.7) | 30 (30.9) |
| （悪化はせず） | 9 | 20 | 29 |
| （悪化） | 0 | 1 | 1 |

(2) 安全性成績について

臨床試験を実施した 73 症例 119 尿管全例を安全性解析対象集団として安全性の評価を行った。有害事象・不具合を総括した結果を表 5 に示す。

表 5　国内臨床試験の有害事象／不具合（件）（n=解析対象症例数）

| 有害事象／不具合 | 注入材に関連 (n=73) | 手技に関連 (n=73) | 合計 (%) (n=73) |
|---|---|---|---|
| 腎盂拡張 | 1 | 11 | 12 (16.4) |
| 尿管拡張 | 1 | 6 | 7 (9.6) |
| 血尿 | — | 2 | 2 (2.7) |
| 膿尿 | — | 2 | 2 (2.7) |
| 腎杯拡張 | — | 1 | 1 (1.4) |
| 尿管狭窄 | — | 1 | 1 (1.4) |
| 発熱 | — | 1 | 1 (1.4) |
| 機器の破損 | 4 | — | 4 (5.5) |
| 注入材の漏れ | 1 | — | 1 (1.4) |

a. 有害事象

本治療に関連する重篤な有害事象として、膿尿、尿管狭窄、及び発熱が、また、重篤でない有害事象として、腎盂拡張、尿管拡張、血尿、腎杯拡張、尿中白血球の増加が報告された。膿尿、尿管狭窄、発熱、及び尿中白血球の増加については、治療を必要としたため、中等度の重症度とされた。治療を必要としなかったその他の有害事象については、軽度の重症度とされた。以上の有害事象全てについて、転帰は軽快した。

b. 不具合

フィンガーグリップの破損及びニードルとシリンジの間からの注入材の漏出が発生した（計5件）が、いずれも治療に影響がないものであった。前者は、3.0 Frのニードルの使用時に発生したものであった。後者は、3.7 Frのデフラックスメタルニードルの使用時に発生したが、ニードルの取り付け方が不適切であったためと考えられた。いずれも、シリンジを交換することにより対応し、治療にも医療者や患者に対しても影響はなかった。フィンガーグリップの破損の発生をうけて、試験初期の段階でキューメッド社が推奨している「デフラックスメタルニードル」の使用を検討し、ニードル径を3.0 Frから3.7 Frの太径に変更した。それ以降、フィンガーグリップの破損は発生しなかった。

【海外臨床試験I、II、III】

海外臨床試験として、VUR患者50症例を対象としたオープン試験（海外臨床試験I、スウェーデン）、小児VUR患者120症例を対象としたオープン試験（海外臨床試験II、イタリア）、更に、抗生物質予防的投与群21症例を対照群とした、小児VUR患者39症例の無作為化比較試験（海外臨床試験III、イタリア）が実施された。試験方法の概要は表2に示した。なお、海外臨床試験については、いずれも旧製品を使用したものである。海外臨床試験の結果を表6に示す。

表6　海外臨床試験の結果（試験方法については、表2を参照）

| | 海外臨床試験I | 海外臨床試験II | 海外臨床試験III |
|---|---|---|---|
| 解析対象尿管数 | 47 | 144 | デフラックス群：49<br>抗生物質投与群：30 |
| 治療又は再治療<br>12ヶ月後の治癒<br>（グレードO）の<br>尿管単位での割合（%） | 63.8 | 68 | デフラックス群：75.5[a]<br>抗生物質投与群：33.3[a]<br>p=0.0001[b]<br>（グレードI含む） |
| a. IIIのみ改善の割合で示した。　b. Fisherの直接確率検定を用いた群間比較 | | | |

海外臨床試験IIIでは、抗生剤投与群に比較して本品使用群は有意に高い改善率を示した。（p=0.0001：Fisherの直接確率検定を用いた群間比較）。海外臨床試験のいずれについても、再治療を実施した尿管の改善率は、初回治療のみを実施した尿管のそれより低い傾向を示した。また、海外臨床試験のいずれについても、逆流グレードがIIからIVへと高くなるにつれ、改善率は低くなる傾向を示した。

有害事象として、海外臨床試験のいずれにおいても、尿路感染症が報告された（海外I：12%、海外II：5.8%、海外III：23.1%）。また、海外臨床試験Iにおいて、腹痛、嘔吐、及び吐気がそれぞれ1件ずつ（各2%）報告された。これらの有害事象はいずれも軽快し臨床的には大きな問題はなかった。

総合機構は、以下の点について申請者に説明を求めた。

1. 本治療の臨床的位置付けについて既存治療法との比較に基づいて説明すること。
2. 年齢が治療効果を規定する要因になるかどうかについて、年齢別の層別解析を行い、その結果を踏まえた上で説明すること。
3. 臨床試験の考察から本治療を施行することによるリスクを分析し、リスクを低減化するための対策を検討すること。
4. 再治療において改善率が低いことから、再治療の妥当性について見解を述べること。
5. 本品の長期有効性及び安全性について見解を述べること。

申請者は以下のように回答した。

1. 本治療の臨床的位置付けについて

国内外の標準的な治療背景や海外臨床試験の成績を踏まえ、国内臨床試験では、逆流グレードII～IVの小児VUR患者を対象としていた。国内臨床試験の結果、全体（グレードII～IV）の改善率は69.1%で治療前に比して有意な改善を示し($p<0.0001$)、また、治療前グレードが高くなるにつれ改善率は低くはなるが、グレードIVの患者についても50%以上の改善率を示した。本成績は海外臨床試験の成績と比較して同程度であることも踏まえ、本品を用いた注入治療は、グレードII～IVのVUR患者に対して臨床上の有効性が認められると考える。

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、初期段階の治療として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。

初回又は再治療前のグレード別の改善率（主要評価項目での評価）、及び他療法との比較を表7に示す。

表 7　国内臨床試験の有効性成績（主要評価項目）及び他療法との比較

| 初回又は再治療前のグレード別の改善率（%）を示す。(n=有効性解析対象尿管数)<br>括弧内数字は尿管数（分母） | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 治療前グレード | 国内臨床試験 (n=97) | | | 比較試験（海外臨床試験 III） | | | | 外科治療[5] (n=2084) |
| | | | | 旧製品 (n=49) | | | 保存療法 (n=30) | |
| | 合計 | 初回治療のみ | 再治療 | 合計 | 初回治療のみ | 再治療 | | |
| II | 80.8<br>(26) | 85.7<br>(21) | 60.0<br>(5) | 95.0<br>(20) | 95.0<br>(20) | -<br>(0) | 36.8<br>(19) | 99.1<br>(-) |
| III | 69.4<br>(49) | 88.2<br>(34) | 26.7<br>(15) | 66.7<br>(24) | 87.5<br>(16) | 25.0<br>(8) | 33.3<br>(9) | 98.3<br>(-) |
| IV | 54.5<br>(22) | 81.8<br>(11) | 27.3<br>(11) | 40.0<br>(5) | 100.0<br>(2) | 0.0<br>(3) | 0.0<br>(2) | 80.7<br>(-) |
| II～IV | 69.1<br>(97) | 86.4<br>(66) | 32.3<br>(31) | 75.5<br>(49) | 92.1<br>(38) | 18.2<br>(11) | 33.3<br>(30) | 97.0<br>(-) |

逆流グレードIIの改善率は、当該逆流グレードのVURにおける標準的治療法である保存療法と比較し高い結果であった（表 7)。抗生物質投与などにより、尿路感染症、腎盂腎炎などを予防しつつ自然治癒を待つ保存療法は、本治療と同等の結果が得られるには数年を要し、その間にVUR患者に尿路感染症や腎機能障害などをもたらすリスクも有していることから、本品の臨床意義は大きいと考える。

外科治療は治療成績もよく（表 7)、今回提出した国内臨床試験結果は外科治療の成績と正確に比較はできないものの、逆流グレードIII、IVの改善率は、外科治療のそれと比較し低い結果であると考えられるが、外科治療においては、術後尿管閉塞や、術後出血、膀胱の機能障害などの重篤な合併症も報告されていることから、外科治療に比して低侵襲である本治療の臨床意義は大きいと考える。

2. 対象患者の年齢について

国内臨床試験の有効性の年齢による層別解析の結果を表 8 に示す。

表 8　国内臨床試験の有効性の年齢による層別解析の結果 (%)

| | 治癒 | 改善 | 無効 | 改善以上 | 合計 | 改善率 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 歳以上 2 歳未満 | 9 | 0 | 7 | 9 | 16 | 56.3 |
| 2 歳以上 4 歳未満 | 13 | 3 | 9 | 16 | 25 | 64.0 |
| 4 歳以上 6 歳未満 | 32 | 1 | 13 | 33 | 46 | 71.7 |
| 6 歳以上 10 歳未満 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| 10 歳以上 | 8 | 1 | 1 | 9 | 10 | 90.0 |
| 合計 | 62 | 5 | 30 | 67 | 97 | 69.1 |

本品の有効性については、年齢が上がるに従って向上する傾向が見られるものの、症例数が多くないことから、厳密な年齢別の評価は困難である。海外文献等では年齢による本品もしくは類似製品の有効性および安全性に大きな差は現時点では見られていないことから、少なくとも、臨床試験において設定した年齢範囲における本品の有効性および安全性は本臨床試験から評価できるものと考える。

一歳未満の乳児については、VCUG による VUR の正確な診断自体も困難であることから、通常は対象とならないと考えるが、外科手術を要するような重度な症例においては、本品を用いた注入治療のリスク及びベネフィットを考慮して、注意して使用されるよう添付文書に注意喚起を記載することとした。また、本臨床試験において、17 歳の症例もあったことから、成人に対する本品の使用を否定するものではないが、臨床現場での使用に際しては慎重に対処することが重要であると考え、一歳未満と同様に、注意して使用されるよう添付文書に注意喚起を記載することとした。

3. リスクを低減化するための対策について

国内臨床試験の結果、重篤な有害事象として、膿尿、尿管狭窄及び発熱が報告されたが、これらの転帰は全て軽快であった。

本治療の最も重大な潜在的合併症に尿管閉塞のリスクがある。本臨床試験で尿管閉塞は見られなかったものの、尿管狭窄が 1 例に認められている。製造元への不具合報告においては、治療後の尿管閉塞は 17 症例あり、文献においては 0.3～0.6%の発生率との報告[6,7]がある。多くの場合、この症状は、排尿障害、遠位狭窄を伴う巨大尿管などを含む複雑な二次的 VUR の患者に起こっており、これら複雑な症例は、リスクを最小限に止めるために、添付文書で禁忌としている。

4. 再治療の妥当性について

本試験において、初回治療の治癒率（グレード 0）は 80.3%に対し、再治療の治癒率は 29.0%であり、初回治療に比べて明らかに低値となっている。また、国内・海外臨床試験の結果ともに、初回治療のみの尿管においては、治療前のグレードにかかわらず良好な成績が得られ、再治療を受けた患者（特にグレード III、IV）においては、初回治

療ほどの改善率は認められなかった（表7参照）。一方、有害事象の分析において、再治療に特異的に発現している有害事象は観察されず、有害事象発生率においても初回治療と大きく異なってはいないことから、再治療を行うことのリスクは顕著に高くなるものではないと考えている。ただし、本臨床試験における再治療は初回治療で効果が不十分であったグレードII以上の症例に行うことになっており、また、初回治療より更に技術的に困難であることが想定されることから、現段階では積極的に推奨されるものではないと考える。

5. 長期有効性及び安全性について

海外臨床試験の長期追跡調査では、治療3～12ヶ月後にグレード0又はIになった50尿管の88%において、2～5年（中央値：3年）で逆流はみられていない。また、米国で実施された承認後臨床試験（参考資料として提出）の中間報告では、5年間の追跡調査を完了し、再治療を含めた治療でグレード0又はIになった16症例21尿管は、いずれの症例も有熱性尿路感染症は認められないと報告している。したがって、本品を使用した長期成績は現時点で十分な実績があるものではないが、有効性及び安全性上の大きな懸念はないものと考える。

総合機構は、提出された臨床試験の結果及び申請者の回答を踏まえ、本品の臨床的位置付け、及び本治療を有効で安全に行うための適切な本品の使用方法について以下のように考える。

VURが患児の成長とともに自然治癒が期待されることから、初期治療としては、抗生物質投与などにより感染予防などを行いながら経過観察を行ういわゆる保存療法を実施する。しかしながら、保存療法は根治治療ではないことから、尿路感染症を繁発し、抗生物質による副作用などの問題もある。尿管移植などの外科治療は根治治療であるものの、侵襲性の高いことや術後感染症などの問題に加え、罹患者は小児が多いことから、成長との関連などを考えると外科治療については慎重な検討が必要である。本品は、逆流グレードII～IVの患者を対象に行われた臨床試験において、注入後12ヶ月の逆流グレード0又はIの患者の割合が60～70%であったこと、また、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治療の選択肢を提供するという観点から、本品を医療現場に提供する意義は大きいものと考える。ただし、逆流グレードVのような重症の患者に対しては、臨床試験の対象ではなく、有効性及び安全性が確認できていないこと、米国泌尿器科学会小児VURガイドラインにおいても外科手術が推奨されていることから、本品の適応から除外することとする。以上の検討を踏まえ、本品の使用目的については、「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」とすることが妥当であると考えた。

国内臨床試験の結果を年齢別に解析した結果、年齢による顕著な差は見られないことから、臨床試験で設定した年齢における本品の有効性及び安全性評価は可能であると考

える。また、一歳未満の小児及び成人については、臨床試験において有効性および安全性が確認されていない。しかしながら、これらの年齢においても、保存療法では感染等を繰り返し、病態をコントロールできない場合は、外科治療を検討するような患者も存在する。また、外科治療に対してハイリスクの患者も存在する。海外文献等において、一歳未満または成人における本治療法の成績は限られているが、現時点で有効性および安全性上の大きな懸念は見られない。本品が、自然治癒の見込みが少なく、保存療法ではコントロールできないVUR患者の治療選択肢を提供するという位置づけであることを考慮すると、年齢制限を設けることなく、本品を医療現場に提供することは意味があると考える。その際には、本品の適応となる患者を適切に選択することが大変重要になることから、本品の特性と本治療法を十分に理解したトレーニングされた医師により、適切な患者に対して本品が使用されるように、承認条件1を付すことが必要であると考えた。また、一歳未満及び成人に対する本品の使用経験は十分にはないことから、その旨、使用上の注意において情報提供し、患者に対する臨床上の利益がリスクを上回る場合においてのみ慎重に使用するように注意喚起することとした。

国内臨床試験では、本治療に関連する重篤な有害事象として、膿尿、尿管狭窄及び発熱が報告されたが、いずれも転帰は軽快であり、発現頻度も低いものであった。最も重大なリスクである尿管閉塞については、排尿障害、遠位狭窄を伴う巨大尿管などを含む複雑な二次的VURの患者に起こっていることが報告されており、これらの症例は添付文書で禁忌とし、リスクの低減化を行う申請者の見解は妥当であると考えた。また、尿管閉塞は、本治療の際、尿管壁の適切な位置に適量の本注入材を注入することがリスクの低減化に大変重要であると考えることから、トレーニングを受けた医師による本品を使用することが重要であると考え、承認条件1を付すことが妥当と考えた。

有害事象の分析において、再治療特有の有害事象は観察されず、有害事象発生率においても初回治療と大きく異なってはいないことから、再治療を行うことのリスクは顕著に高くなるものではないとの申請者の見解は妥当と考えた。本品の治療上の位置づけが保存療法では感染等を繰り返し、病態をコントロールできない患者の治療の選択肢を提供するということを勘案すると、再治療により必ずしも十分な効果が期待できるわけではないが、再治療を否定するものではないと考える。また、臨床試験においては、再治療実施の判断は治療後3ヶ月で行うこととしており、非臨床試験の結果からも治療3ヶ月で膨隆が安定化することを踏まえると、再治療実施の判断は3ヶ月以降に行うことが適切であると考える。従って、本品の添付文書の臨床試験の項において再治療における治癒率を明記して情報提供するとともに、使用上の注意に、「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）」との注意喚起を行うこととする。

本品を用いた治療の長期成績については、大きな懸念は見当たらないものの、現時点で十分に確認されてはいないことを踏まえ、使用成績調査において、長期有効性及び安

全性について、再治療の成績も含めて収集することが必要であると考え、承認条件2を付すことが妥当と判断した。

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

【適合性書面調査結果】

薬事法第14条第5項の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対する書面による調査の結果、問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障の無いものと判断した。

【QMSに係る書面及び実地適合性調査結果】

薬事法第14条第6項の規定に基づく適合性調査の結果、特に問題としなければならない事項はないと判断した。

【GCPに係る書面及び実地調査結果】

GCPに係る書面調査の結果、GCP上問題となる症例はなかったことからGCP適合と判断した。

5．総合評価

本品は、VURの治療を目的としたデキストラノマービーズ及び安定化ヒアルロン酸ナトリウムを主成分とする注入材が、チップキャップ付きのシリンジに充填された機器である。VUR患者の膀胱内の尿管口近傍又は壁内尿管の粘膜下に対し、経内視鏡的に本注入材を注入することで、注入部位に長期の膨隆効果を供与し、その結果として膀胱尿管逆流が改善されることを目的としている。本品の審査における主な論点は、(1) 本治療の臨床上の位置付けについて、(2) 本治療の対象患者について、(3) 本治療のリスク低減化について、(4) 本治療の長期的成績についてであった。以上の論点を含め、専門協議を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

(1) VURは小児に多く、成長に伴って改善、自然治癒が見込まれることから、保存療法が行われるものの、保存療法では感染などを繰り返し、病態をコントロールできない患者の治療の選択肢として、本品を用いた治療を医療現場に提供することは意義があるものと考えた。

(2) 提出された臨床試験においては、逆流グレードII～IVの小児を対象に有効性及び安全性が評価された。一歳未満の小児及び成人は臨床試験には含まれてはいなかったものの、文献調査等により現段階で有効性及び安全性上の特段の懸念はないものと判断し、一歳未満または成人については有効性及び安全性は十分に評価されていないことを情報提供したうえで、使用目的で年齢制限を設ける必要はないと判断した。ただし、逆流グレードについては、グレードIについては原則保存療法を行う

べきであり、グレードVについては手術が適応であることから、米国泌尿器科学会小児VURガイドライン等を踏まえ、グレードII～IVとすることが妥当と考えた。

(3) 提出された国内臨床試験及び海外臨床試験においてはみられていないものの、本品に起因すると考えられる重要な有害事象としては尿管閉塞が考えられる。本品の使用にあたっては、患者尿管の解剖学的形状を十分に検査し、適切な位置の尿管壁下に適量の本注入材を注入することが、有害事象発生の低減と有効性の向上に密接に影響するものと考える。したがって、本品は、本品と本治療の特性を十分に理解し、手技的なトレーニングをされた医師が、適応患者に対して適切に使用されるべきであると考え、承認条件1を付すことが妥当と判断した。

(4) 本治療の長期成績については、海外臨床試験で長期追跡調査及び承認後臨床試験結果により、一定の有効性及び安全性は期待できると考える。しかしながら、現時点での本治療の長期成績については、十分な実績がなく、市販後の使用成績調査によりより多くの情報を収集することが重要であると考え、承認条件2を付すことが妥当と判断した。

総合機構は、以上を踏まえ、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。

なお、本品は新効能医療機器であり、再審査期間は3年とすることが適当と考える。また、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。

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と判断する。

以上

引用文献


1. Stenberg ÅM, Sundin A, Larsson BS, Läckgren G, and Stenberg A. Lack of distant migration after injection of a $^{125}$iodine labeled dextranomer based implant into the rabbit bladder. J Urol. 1997. 158 (5):1937-1941.

2. Stenberg Å, Larsson E, Lindholm A, Ronneus B, Stenberg A, and Läckgren G. Injectable dextranomer-based implant: Histopathology, volume changes and DNA analysis. Scand J Urol Nephrol. 1999a 33(6): 355-361.

3. Stenberg A, Larsson E, and Läckgren G. Endoscopic treatment with Dextranomer-Hyaluronic acid for vesicoureteral reflux: Histological findings. J Urol. 2003. 169(3): 1109-1113.

4. McMann LP, Scherz HC, and Kirsch AJ. Long-term preservation of dextranomer/hyaluronic acid copolymer implants after endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in children: a sonographic volumetric analysis. J Urol. 2007. 177(1):316-320.

5. Elder JS, Peters CA, Arant BS, Jr., Ewalt DH, Hawtrey CE, Hurwitz RS, Parrott TS, Snyder HM 3rd, Weiss RA, Woolf SH, and Hasselblad V. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. J Urol. 1997. 157(5):1846-1851.

6. Cerwinka WH, Scherz HC, and Kirsch AJ. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with dextranomer/hyaluronic acid in children. Adv Urol. 2008:513854.

7. Vandersteen DR, Routh JC, Kirsch AJ, Scherz HC, Ritchey ML, Shapiro E, Wolpert JJ, Pfefferle H, and Reinberg Y. Postoperative ureteral obstruction after subureteral injection of dextranomer/hyaluronic Acid copolymer. J Urol. 2006. 176 (4 Pt 1):1593-1595.