再審査報告書

平成 24 年 5 月 16 日
医薬品医療機器総合機構

類別	機械器具 56　採血又は輸血用器具
一般的名称	カリウム吸着除去用血液フィルター
販売名	カワスミ　カリウム吸着フィルター
申請者名	川澄化学工業株式会社
承認の使用目的、効能又は効果	胎児・未熟児・新生児・交換輸血又は体外循環を受ける小児及び救命上緊急な急速大量輸血が必要な患者に対し、カリウム値が上昇しているおそれのある赤血球製剤（照射血・長期保存血）を輸血する場合の輸血血液中の過剰カリウムの吸着・除去
承認年月日 承認事項一部変更等年月日	平成 14 年 1 月 18 日 平成 16 年 2 月 2 日　有効期間の延長等 平成 16 年 9 月 22 日　有効期間の延長等 （再審査期間終了後） 平成 22 年 12 月 9 日　申請書の記載の整備 平成 24 年 2 月 2 日　インナーキャップの原材料の追加等
再審査期間	3 年

１．市販後調査全般

カワスミ　カリウム吸着フィルター（以下「本機器」という。）は、陽イオン交換樹脂であるポリスチレンスルフォン酸ナトリウムによりカリウムイオンをナトリウムイオンと等量交換することで、血液製剤の過剰カリウムイオンを吸着・除去する医療機器である。本機器の使用は、胎児・未熟児・新生児・交換輸血又は体外循環を受ける小児患者及び救命上緊急な急速大量輸血が必要な患者（ハイリスク患者）に対し、カリウム値が上昇しているおそれのある赤血球製剤（照射血・長期保存血）を輸血する場合に限定されている。

本機器の使用成績調査は、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 14 年 5 月 20 日から平成 17 年 1 月 17 日までの間にて、本機器が使用された全例を調査対象として計画され、62 施設から 551 症例（目標症例数は [redacted] 症例）が収集された。市販後臨床試験は実施されていない。

なお、再審査期間中に有効期間の延長等を目的とした承認事項一部変更が 2 回（平成 16 年 2 月 2 日、同年 9 月 22 日承認）行われているが、いずれの承認事項一部変更も安全性上の理由によるものではない。

２．　使用成績調査の概要

（１）症例収集について

収集された 551 例のうち、契約が結べなかった 2 施設の 3 症例及び調査票の紛失等があった 14 例を除外した 534 例が評価対象症例とされた。534 例のうち、本機器で血液を処理後に輸血に供さなかった 2 例及び調査票の副作用の有無の項目に記載のなかった 6 例を除外した 526 例が安全性評価対象例とされた。

再審査期間中に使用された本機器は 639 本であり、評価対象症例 534 例に使用された本機器は 621 本であった。このうち、カリウム吸着率を算出することができた 463 本が有効性評価対象とされた。

機構は、再審査申請資料に対する書面適合性調査（以下「適合性調査」という。）において、再審査期間中の出荷数（[redacted] 本）と使用数（639 本）に乖離があることが明らかになったため、このような乖離が生じた経緯及び全例調査の達成状況について申請者に説明を求めた。

申請者は、出荷数と使用数の乖離は、医療機関において廃棄や施設在庫数が多数生じたためと考えるが、出荷管理の記録に関する資料が社内に保管されていなかった。また、再審査期間中の使用数は回収した調査票から算出しているが、本機器を使用する場合は必ず調査票を作成するように医療機関に対して依頼をしており、本機器を使用した場合は必ず調査票を回収できていると考えるため全例調査の達成率は 100%と考える。今回の適合性調査において指摘された点を踏まえ、製品の社内管理体制に不備があったことを反省し、今後は製品管理に関する記録の保管を徹底すると回答した。

機構は、本機器の出荷数と使用数等に乖離があり、本機器の出荷管理記録等が適切に保存されていないことから、全例調査の達成率が 100%であることを担保することは困難であると考える。従って、収集された症例の成績及び再審査期間終了後の安全性情報も踏まえ、再審査の評価を慎重に検討することとした。

機構は、適合性調査において調査票の原本が確認できなかった症例が存在したことから、申請者に経緯及び対応について説明を求めた。

申請者は、医療機関から調査票を一旦回収したが、回収後に記載不備等のあった調査票について、再調査依頼のために医療機関に調査票を返却した。しかし、14 例分の調査票を再回収することができず調査票の原本が紛失した。なお、このうち 7 例分については調査票のコピーが残っているが、データの信頼性の観点から調査票原本が紛失した 14 例については評価対象から除外する。本使用成績調査実施時には、医療機関への確認に係る再調査依頼時の記録等につい

て具体的な手順がなかったことから、今後は再調査等に関する手順を定め管理を徹底すると回答した。

機構は、申請者が市販後調査業務に係る記録が適切に保存されていなかったことに関して、適切に保存すべきであることを指導した。

（2）安全性

安全性評価対象 526 例の内訳は、男女別では男性 296 例、女性 230 例であった。年齢別では 80 歳未満が 496 例、80 歳以上は 30 例であった。

使用成績調査において、不具合症例は 1 例に 1 件（0.2%、1 例/526 例）みられた。不具合症状は血圧低下（重篤、因果関係不明）であった。なお、承認時の臨床試験では、不具合症例の発現はなかった。検討されたバイタルサインのうち体温及び血圧（収縮期及び拡張期）において、本機器にて処理を行った輸血の前後で有意差がみられたが、臨床上問題のない変動であった。使用成績調査において、死亡例は 7 例であり、年齢は小児 6 例（0 歳 4 例、1 歳 2 例）、成人 1 例であった。死因との因果関係については、本機器との因果関係なし 5 例（発現した有害事象は「手術中の心停止」、「大量出血」、「頭蓋内出血、肺出血」、「低血圧ショック」、「心室細動、高カリウム血症」が各 1 例）、不明 2 例（発現した有害事象は「血圧低下、アシドーシス、貧血」1 件、及び調査票に有害事象名の記載なし 1 件）であり、このうち「心室細動、高カリウム血症」にて死亡した 1 例は、超低出生体重、双胎間輸血症候群受血を主疾患とする症例で輸血前より高カリウム血症であった。なお、調査票を紛失した 14 例のうち、コピーが残っている 7 例について、5 例には有害事象の発現はなかったが、1 例に除脈（副作用ではないと判断）、1 例については副作用の有無等の項目に記載がなかったと説明している。

重点調査項目として、輸血後の高カリウム血症の発現状況、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（ACEI）使用時の不具合発現状況が設定された。安全性評価対象において、輸血前の患者血漿カリウム濃度は 4.5±1.1mEq/L（n=524）、輸血後で 4.3±1.1mEq/L（n=506）であった。高カリウム血症（血漿カリウム濃度が 5.5mEq/L 以上）及び低カリウム血症（血漿カリウム濃度が 3.5mEq/L 以下）が輸血後に発症した症例は、それぞれ 21 例及び 34 例であったが、これらの症例のいずれにおいても高カリウム血症または低カリウム血症に関連する臨床症状の発現はみられなかった。なお、血漿ナトリウム濃度については、輸血前が 135.6±6.9mEq/L（n=522）、輸血後で 136.2±6.3（n=505）mEq/L であり、高ナトリウム血症の発現状況についても特に安全性上の問題はなかった。

ACEI 使用時の安全性については、35 例において ACEI の使用があったが（うち 1 例は安全性評価対象からの除外例）、いずれの症例においても血圧低下等の不具合はみられなかった。

機構は、本機器はハイリスク患者への輸血時の使用に限定されて承認されているが、使用成績調査において本機器が使用された患者背景について尋ねた。

申請者は、再審査期間中は医師に対して承認された適応症例を説明した上での使用をお願いしてきた。しかし実際には安全性評価除外例も含め収集された 534 例において、適応と考える症例（出生後 4 週間以内に輸血を実施した症例、及び循環血液量の 1/2 以上の輸血を実施した症例）は 221 例、適応以外の症例は 313 例であった。適応外での使用例が多かった結果を踏まえ、再審査期間後も医療機関に対して適正使用の周知徹底を図っている。安全性に関しては、適応外症例において 1 例の不具合（血圧低下、上記参照）がみられたが、適応症例と適応外症例を比較して安全性上の問題はないと考えると説明した。

機構は、使用成績調査においてみられた死亡例 7 例及び重篤な不具合発現症例（低血圧）1 例に対して使用された本機器のカリウム除去率について、申請者に説明を求めた。

申請者は、重篤な不具合発現症例に使用された本機器については、調査票にカリウム濃度の記載がなくカリウム吸着率の算出はできなかった。また、死亡例7例について8本の本機器が使用され、そのうち1本については調査票にカリウム濃度の記載がなくカリウム吸着率の算出はできなかったが、他の7本ではカリウム吸着率はいずれも90%を超えており、特段の問題はなかったと考えると説明した。

［承認書中の本機器の性能に関する記載：

本品は、赤血球製剤中の過剰なカリウムイオン（K^+）をナトリウムイオン（Na^+）と交換する。K^+濃度が30～50 mEq/Lの人赤血球濃厚液の場合、小容量用は処理流速30mL/min以下において1単位（採血量として200mL由来）、大容量用は処理流速50mL/min以下において4単位（採血量として800mL由来）中の過剰カリウムを80%以上除去できる。］

機構は、使用成績調査における不具合の発現は1件のみであるが、計画されていた全例調査の担保が困難であると考えること、及び適応外症例の収集が多かったことを考慮して、さらに再審査期間終了後の不具合報告について申請者に説明を求めた。

申請者は、再審査期間終了後（平成24年3月31日まで）に重篤な不具合についての不具合報告を9件行った。不具合症状の内容はいずれも血圧低下（いずれも重篤で転帰は回復）であった。再審査期間終了後における不具合発現状況を踏まえ、添付文書の警告欄へ血圧低下に係る注意喚起の記載を行ったと説明した。

機構は、本機器の適正使用について今後も周知徹底するように指摘した。また、再審査期間後において重篤な不具合が報告されていること等を踏まえ、今後も血圧低下等の不具合情報を集積して適宜添付文書への反映を検討することが必要と考えたため、申請者に対してその旨を指摘し、申請者から以上の指摘について了解したとの回答を得た。

（３）有効性

評価対象534例に使用された本機器621本のうち、本機器による処理前後のカリウム濃度が不明等であった158本を除いた463本を有効性評価対象とした。輸血血液中のカリウム濃度について本機器処理前24.8±12.9mEq/L（n=463）、処理後1.35±1.0mEq/L（n=463）、吸着率は92.7±6.9%（n=463）であった。なお、承認申請時における輸血血液中のカリウム濃度は、本機器処理前28.6±10.7 mEq/L（n=90）、処理後1.5±0.8 mEq/L（n=90）、吸着率94.1±3.8%（n=90）であった。

機構は、有効性について現時点で特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

（４）特別な背景を有する患者

安全性評価対象例において80歳以上の高齢者は30例が収集されたが、死亡例及び不具合が発現した症例はなかった。また、小児において6例の死亡がみられており、本機器との因果関係は5例が因果関係なし、1例は不明であった。

３．特別調査の概要

特別調査は実施されていない。

４． 不具合及び感染症

再審査期間中に報告された重篤な不具合についての不具合報告は1件（血圧低下）であった。

再審査期間終了後から現在までに報告された重篤な不具合についての不具合報告は9件（いずれも血圧低下）であった。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。

（安全性に関する検討は２．使用成績調査の概要（２）安全性の項を参照。）

５．研究報告

本機器について、承認後から現時点までに特に安全性について問題となる研究報告はなかった。

６．重大な措置、海外からの情報

本機器は海外では販売されていない。再審査期間中から現時点までに本邦において回収、出荷停止等の措置はなかった。

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。