再審査報告書

平成29年3月31日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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
申請者名	Oceana Therapeutics Ltd (再審査申請時はキューメッド社) 選任製造販売業者:光洋産業株式会社
承認の使用目的、効能又は効果	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される。 膀胱内の尿管口近傍又は壁内尿管の粘膜下に注入され、組織を膨隆形成させることで、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。
承認年月日 承認事項一部変更年月日	平成22年1月15日 平成25年10月21日:「貯蔵方法及び有効期間」の変更
再審査期間	平成25年1月14日まで

1. 製造販売後調査全般

膀胱尿管逆流症治療用注入材　デフラックス(以下「本品」という。)は、逆流グレード II～IV の膀胱尿管逆流症治療のための注入材であり、膀胱内の尿管口近傍又は壁内尿管の粘膜下に注入され、組織を膨隆形成させることで、尿逆流を防止する。本品には、チップキャップ付きの使い捨てシリンジに注入材として、膨隆形成材である DX ビーズと、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 1mL が充填されている。

本使用成績調査は、医療機器の使用実態下における不具合状況、安全性及び有効性等を確認することを目的として、連続調査方式により平成 22 年 12 月 15 日から平成 26 年 1 月 14 日まで実施され(追加調査含む)、12 施設から 202 症例が収集された。なお、市販後の使用成績調査による本治療の長期成績評価が承認条件として課されており、再審査申請(平成 25 年 4 月 10 日)後、1 年間の長期フォローアップデータを追加して使用成績調査報告書とした。

2. 使用成績調査の概要

(1)　患者背景等

登録された 202 症例すべてが有効性及び安全性解析対象とされた。患者背景を表 1 に示す。泌尿器・生殖器の合併症は解剖学的な腎臓異常(低形成及び瘢痕化)や尿路狭窄症などであり、心循環器の主な合併症は心房中隔欠損、その他の合併症は難聴などであった。なお、添付文書上で注意喚起されている 1 歳未満の乳児 2 症例について、治療が行われているが、いずれの乳児においても本品治療後重篤な有害事象は認められていない。

表 1・患者背景

全体		(症例数)	全体における割合(%)
		202	
年齢	平均年齢(歳)	7.2	-
	0 歳(症例数)	2	1.0
	1 歳以上 7 歳未満(症例数)	108	53.5
	7 歳以上 20 歳未満(症例数)	86	42.6
	20 歳以上(症例数)	6	3.0
性別(症例数)	男性	103	51.0
	女性	99	49.0
合併症	泌尿器・生殖器	63	31.2
	心臓	7	3.5
	その他	26	12.9
前治療歴(症例数)	無	183	90.6
	有	19	9.4
再治療(症例数)	無	166	82.2
	有	35	17.3
	不明	1	0.5

(2)　安全性

安全性解析対象202症例において、41件/26症例の有害事象の発現が報告された(有害事象発現率20.3%:41件/202症例)。以下、表2において発現状況及び概要を示す。

表2　有害事象の発現状況一覧(全期間)

	承認時迄の調査(治験データ含む)	使用成績調査の累計(長期予後調査期間含む)	合計
調査施設数	9	12	12
登録患者数	73	202	275
調査症例数 ①	73	202	275
有害事象の発現症例数	9	26	35
有害事象の発現件数 ②	15	41	56
有害事象の発現率 ②÷①×100	20.55%	20.30%	20.30%
有害事象の種類	有害事象の種類別発現件数(率　%)		
Cre上昇	1	1 (0.5%)	2 (0.7%)
けいれん(発熱に起因)	1	1 (0.5%)	2 (0.7%)
右腰背部疼痛	-	1 (0.5%)	1 (0.4%)
右腎機能低下	-	1 (0.5%)	1 (0.4%)
右水腎症	-	1 (0.5%)	1 (0.4%)
右水腎水尿管症	-	1 (0.5%)	1 (0.4%)
急性腎不全	-	1 (0.5%)	1 (0.4%)
原因不明の発熱(尿路感染疑い)	-	1 (0.5%)	1 (0.4%)
左腰背部疼痛	-	1 (0.5%)	1 (0.4%)
肉眼的血尿	-	1 (0.5%)	1 (0.4%)
尿路感染症	-	3 (1.5%)	3 (1.1%)
排尿痛	-	2 (1.0%)	2 (0.7%)
発熱	1	6 (3.0%)	7 (2.5%)
包皮炎	-	1 (0.5%)	1 (0.4%)
有熱性尿路感染症	-	13 (6.4%)	13 (4.7%)
嘔気	-	2 (1.0%)	2 (0.7%)
嘔吐	-	1 (0.5%)	1 (0.4%)
膀胱鏡による亀頭の熱傷軽度	-	1 (0.5%)	1 (0.4%)
膀胱出血	-	1 (0.5%)	1 (0.4%)
腎盂拡張	1	-	1 (0.4%)
尿管拡張	1	-	1 (0.4%)
両側尿管狭窄	1		1 (0.4%)
膿尿	1		1 (0.4%)

肺炎	1		1 (0.4%)
尿混濁(カルシウム尿)	5		1 (0.4%)
臨床検査値の異常(尿中白血球の増加)	1	-	1 (0.4%)
フィンガーグリップの破損	4	-	4 (1.5%)
ニードル・シリンジ間からの注入材の漏出	1	-	1 (0.4%)
ルアロックアダプター外れ	-	1 (0.5%)	1 (0.4%)

使用成績調査において 26 症例/41 件の有害事象のうち、調査担当医師により重篤とされた事象は、「有熱性尿路感染症」、「嘔気」及び「急性腎不全」の3症例3件であった。いずれの事象も入院又は入院の延長を認め、重篤と判断されたが、使用上の注意から予測できる既知の有害事象であり、因果関係については、「有熱性尿路感染症」は原疾患、「嘔気」及び「急性腎不全」は注入療法によるものと判断された。また、本品と因果関係が否定できない重篤な健康被害を伴う有害事象は、1 症例において 2 件;「右水腎水尿管症」及び「右腎機能低下」であった。当該症例は、本品注入から 16 ヵ月後の検査において診断されたが、特段の症状が認められなかったため治療等の介入は行われておらず、注入との因果関係が否定できないことから不具合報告された。なお、承認申請時の安全性については、安全性解析対象集団 73 症例のうち、因果関係が否定できない有害事象は 2 症例(2.7%)3 件(尿管拡張、腎盂拡張及び尿中白血球の増加)で認められ、重篤な有害事象はなかった。

なお、承認条件 2.で付された長期予後の調査解析(1 年間のフォローアップ)においても、重篤な健康被害を伴う有害事象及び未知の有害事象などの発生はなかった。

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。)は、承認前に確認された本品の安全性が製造販売後にも担保できているか、申請者に尋ねた。申請者は以下の通り説明している。

国内治験を含む承認時までの有害事象発現状況は、15 件/73 例 20.5%となっており、本調査の全期間の有害事象発現率 20.3%(41 件/202 例)とほぼ同程度であり、承認時に見られなかった有害事象「腎機能低下、水腎症、急性腎不全等の腎機能への影響及び有熱性尿路感染症」については、海外データにおける有害事象として添付文書初版から情報提供ずみである。

総合機構は、申請者の説明は妥当と判断し、以上の結果から安全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) 有効性

本品の有効性については、登録された 404 尿管/202 症例のうち、治療前に原疾患・症候が認められなかった尿管(145 尿管)及び再治療(49 尿管)を除外した 210 尿管/202 症例を有効性解析対象とし、本品による治療 3 ヵ月後の逆流グレードが「0」を「治癒」、「I」を「改善」とし、治癒及び改善を尿管単位で評価した。なお、初回に本品が注入された適応外(逆流グレードがⅡ～Ⅳではない)の尿管の内訳は、グレード 0(8 尿管)、グレード I(27 尿管)及びグレード V(3 尿管)となっている。

解析対象とした全尿管数(210 尿管)のうち、再治療なしの治療 3 ヵ月後の「改善以上(「0」及び「I」)」は 171 尿管であり(171/210 尿管、81.4%)統計学的に有意に改善した(表 3)。また、有効性解析対象には含まれていないが、再治療 3 ヵ月後の「改善以上」は 32 尿管(32/49 尿管、65.3%)で、統計学的に有意に改

善した(表 3)。

なお、承認条件 2.で付された長期調査解析では、調査評を回収した 165 例から、初回注入後 1 年未満の 6 例を除いた 318 尿管/159 例のうち、治療前の逆流グレードが II~IV であった尿管を対象として評価を行ったところ、初回治療のみ(再治療なし)の「改善以上」は 113 尿管(113/165 尿管、68.5%)であり、再治療後の「改善以上」は 18 尿管(18/35 尿管、51.4%)で統計学的に有意に改善した。

表 3. 有効性評価

有効性集計対象症例数:202 症例

有効性判定 (尿管単位)	治療 3 ヵ月後		
	初回治療のみ 尿管数 (割合 %)	再治療 尿管数 (割合 %)	合計 尿管数 (割合 %)
評価尿管数	210	49	259
改善以上†	171 (81.4)	32 (65.3)	203 (78.4)
[95%信頼区間]	[75.5 ～ 86.4]	[50.4 ～ 78.3]	[72.9 ～ 83.2]
治癒	146 (69.5)	27 (55.1)	173 (66.8)
改善	25 (11.9)	5 (10.2)	30 (11.6)
無効	36 (17.1)	11 (22.4)	47 (18.1)
不明	3 (1.4)	6 (12.2)	9 (3.5)

Wilcoxon 検定 p=<0.0001

総合機構は、本品が適応された患者の中に適応外の逆流グレード 0 や I 等の患者が散見されたことについて、申請者に尋ねた。申請者は以下の通り説明している。

小児における当該治療のプラクティスにおいて、片側が本品適応のグレード II～IV であり本品を注入する場合であれば、両尿管の逆流性進行を予防するためや複数回の治療回避のために、適応グレード以外の尿管が存在しても両側に注入する傾向があるため、適応外使用が散見されたと考えられる。また、左右のグレードの分布別(表 4)に有害事象の発生をクロス集計表により比較したところ、有害事象はグレードにかかわらず発生しており、適応外のグレードにおいて特有の有害事象は認められなかった。なお、認められた有害事象はすでに添付文書において適切な注意喚起が行われており、本品の適正使用については今後も医療機関に対して周知徹底すると回答している。

表 4. 左右尿管別の逆流グレード分布

逆流グレード[右側]	症例数	(割合 %)
0 (逆流なし)	63	(31.2)
I	13	(6.4)
II	42	(20.8)
III	61	(30.2)
IV	21	(10.4)
V	2	(1.0)
不明	0	(0.0)

逆流グレード[左側]	症例数	(割合 %)
0 (逆流なし)	47	(23.3)
I	16	(7.9)
II	51	(25.2)
III	50	(24.8)
IV	34	(16.8)
V	1	(0.5)
不明	3	(1.5)

総合機構は、申請者の説明は妥当と判断し、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。

(4) 特別な背景を有する患者

本調査においては該当しない。

3. 不具合及び感染症

再審査期間中から平成26年6月現在までに、重篤な健康被害を伴う有害事象症例として4例5件の発生があった。「有熱性尿路感染による入院」は原疾患に起因すると判断された。「嘔気による入院延長」および「急性腎不全による入院」は注入療法に起因すると判断された。「右水腎尿管症」と「右腎機能低下」の1例2件は因果関係が否定できないと判断された。また、使用上の注意から予測できない未知の不具合有害事象発現症例はなかった。その他、未知の不具合情報、重篤、中等度の感染症情報、及び使用成績調査対象外からの重篤な健康被害を伴う不具合情報がなかったことから、使用上の注意改訂や安全確保措置の実施は不要とした。

総合機構は、治験中に認められなかった不具合「ルアロックアダプター外れ」が本調査において1件発生した経緯と対応について申請者に尋ねた。申請者は以下の通り説明している。

ルアロックアダプター外れについては、担当医師が1本目の本品を注入後、穿刺した状態で2本目を付け替える際にコネクト部のネジ(ルアロックアダプター)が外れたものである。添付文書では初版からルアロックアダプター部分の留め方については詳細に使用方法を記載し注意喚起をしており、今後も添付文書を遵守して使用することで不具合発生を防げると考えている。また、本件以降、同様の不具合が発生していないことから、現時点では、本製品について使用上の注意改訂等の更なる対応及び「安全確保措置の実施」は不要と考える。

総合機構は、以上のことから、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. 研究報告

本品について、再審査期間中から平成26年5月現在までに特に安全性・有効性について問題となる

研究報告はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

本品について、承認後から平成 26 年 6 月までの間、外国措置報告、回収、販売中止等講じた措置はなかった。

6. 承認条件

本品の承認時に 2 項目の承認条件が付されている。

> 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。

申請者は承認条件の履行状況について、以下のように説明した。

1)承認条件 1 について

平成 27 年 7 月までに、本品を使用する医師に対して[redacted]件の説明会を行った。また、本品の適正使用の普及及び注入技術向上を図るため、関連主要学会における教育プログラム、セミナー、シンポジウム及びブース等の本品展示を行うことで、医師が本品の適応を遵守し適切に治療できるようにした。

2)承認条件 2 について

再審査申請(平成 25 年 4 月 10 日)の使用成績調査結果に加えて治療後 1 年間の長期予後に関する調査結果の収集を行い、追補版として経年解析結果を報告した。

総合機構は申請者の説明を了承し、承認条件は満たされていると判断した。なお、再審査期間終了後においても安全性及び有効性の確保を行うことが望ましいと考える。したがって、承認条件1については引き続き遵守することが適切であると総合機構は判断した。

7. 総合評価

以上の有効性及び安全性の評価に基づき、本品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)であると総合機構は判断した。継続される承認条件は以下の通りである。

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。