

審査報告書

平成 23 年 10 月 31 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] 眼内ドレーン
- [販 売 名] アルコン エクスプレス
緑内障フィルトレーションデバイス
- [申 請 者] 日本アルコン株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 22 年 10 月 28 日
- [審 査 担 当 部] 医療機器審査第二部

審査結果

平成 23 年 10 月 31 日

[類 別] 医療用品 04 整形用品
[一般的名称] 眼内ドレーン
[販売名] アルコン エクスプレス
緑内障フィルトレーションデバイス
[申請者] 日本アルコン株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 10 月 28 日

審査結果

「アルコン エクスプレス 緑内障フィルトレーションデバイス」(以下、「本品」という。)は、強膜弁下に輪部から前房内へ穿刺留置することで、前房と眼外の間にも房水流出路を作製し、眼圧の下降を目的とするステンレス製の緑内障フィルトレーションデバイスである。

非臨床試験として、物理・化学的特性試験、ならびに安全性に関わる性能試験等の資料が提出され、特段の問題はないことが確認された。

臨床評価として、海外での当初の使用法である結膜下留置により実施され FDA に対して認可取得の目的で提出された臨床試験成績、及び、結膜下及び現在の海外での使用方法である強膜弁下留置により使用された症例に関する文献報告をまとめた臨床評価報告書が提出され、併せて製造元が収集するこれまでの不具合・有害事象発生状況が報告された。

海外で実施された臨床試験では、薬物療法又はレーザー線維柱帯形成術が奏功しない緑内障患者、又は濾過手術が奏功しない緑内障患者 173 名 173 眼について、本品の前世代モデル 6 種類が結膜下に留置され、安全性評価が全 6 モデル 173 眼に対して、有効性評価が症例数の多い 3 モデル 140 眼に対して行われている。この試験の安全性評価では、術後 52 週までにデバイスと関連性のある有害事象は 246 件報告された。そのうち入院を伴う又は前房消失であることから重篤と判断された有害事象は 5 件であり、内訳はデバイス露出による入院を伴うデバイス除去又は結膜縫合が 1.7% (3/173 眼)、前房消失、低眼圧、前房再形成によるデバイス除去が 0.6% (1/173 眼)、膨隆虹彩による入院を伴う周辺虹彩切除が 0.6% (1/173 眼)であった。重篤以外の有害事象で 5%以上の高頻度にみられたものは、デバイスの有効性欠如や有害事象による試験中止等による追加緑内障濾過手術 15.6% (27/173 眼)、同様の理由によるデバイス除去 11.6% (20/173 眼)、デバイス-虹彩接触 11.6% (20/173 眼)、浅

前房 9.2% (16/173 眼)、前房出血 8.1% (14/173 眼)、代謝拮抗物質を用いない濾過胞再建 7.5% (13/173 眼)、テノン嚢胞 6.9% (12/173 眼)、前房再形成 6.4% (11/173 眼)、角膜合併症 5.8% (10/173 眼)、低眼圧 5.8% (10/173 眼)、及びデバイス露出 5.2% (9/173 眼) であった。有効性については、術後の眼圧 (IOP) が $4 \text{ mmHg} \leq \text{IOP} \leq 21 \text{ mmHg}$ 又は術前より 20%以上の減少が成功と設定され、 Kaplan-Meier 解析による成功の生存率 (成功維持率) は術後 26 週で 75%、術後 52 週で 72%、術後 52 週での IOP は術前の $30.6 \pm 0.9 \text{ mmHg}$ (平均値 \pm 標準誤差) から $20.4 \pm 1.1 \text{ mmHg}$ に低下していた。

現在、海外では結膜下留置から、線維柱帯切除術に準じた、より安全性の高い、強膜弁下留置に変更されている。従って、上記の臨床試験の他、海外で留置位置変更の根拠とされたものも含めて、申請者から本品を結膜下及び強膜弁下留置で使用している文献報告等が提出され、1) 強膜弁下留置は結膜下留置より安全性が高いこと、2) 1 年までの強膜弁下留置は線維柱帯切除術と同等の有効性と安全性を有すること、3) 強膜弁下留置のアジア人に対する有効性と安全性が非アジア人に対する過去の研究報告と同程度であること、4) 国内申請対象である現行の P モデルと前世代品についての有効性及び安全性が同程度と確認できること、等が示された。

提出された試験結果及び報告を総合的に評価した結果、総合機構は、本品は薬物治療やレーザー治療などの治療法によっても十分な眼圧下降が得られない緑内障に対して一定の有効性及び安全性が見込まれると判断した。しかしながら、適切な適応患者の選択や、房水流出路の内寸が異なる 2 種類のモデルの選択が、本品の安全性と有効性を担保する上で重要であることから、本品の特性を理解し手技に習熟した医師が適応を守って使用する必要があると考え、以下に示す承認条件 1 を付すこととした。また、線維柱帯切除術と比較した、本品の長期的な有効性と安全性は必ずしも明らかではないことから、長期予後に関する調査を行う必要があると考え、後述の承認条件 2 を付すことが必要であると判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、以下の使用目的で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

薬物治療やレーザー治療などの治療法によっても十分な眼圧下降が得られない緑内障患者の眼圧下降に用いる。

承認条件

1. 本品を用いた治療に対する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう、必要な措置を講ずること。

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 23 年 10 月 31 日

1. 審議品目

[類 別]	医療用品 04 整形用品
[一般的名称]	眼内ドレーン
[販売名]	アルコン エクスプレス 緑内障フィルトレーションデバイス
[申請者]	日本アルコン株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 10 月 28 日
[申請時の使用目的]	薬物治療やレーザー治療などの治療法によっても十分な眼圧下降が得られない緑内障患者の眼圧下降に用いる。

2. 審議品目の概要

本品は、ステンレス製の緑内障フィルトレーションデバイスであり、強膜弁下に輪部から前房内へ穿刺留置することで、前房と眼外の間には房水流出路を作製し、眼圧を下降させることを目的に使用する。眼内に留置される本体（以下、「Ex-PRESS」という。）及び Ex-PRESS デリバリーシステム（以下、「EDS」という。）で構成されている（図 1）。Ex-PRESS は、房水流出路の内寸の違いにより P-50 と P-200 の 2 種類のモデルがある。P-200 は内径 200 μm の筒状の房水流出路をもつが、P-50 では房水流出路に縦串状に直径 150 μm のワイヤーが挿入され流路が狭くなっている（図 2）。

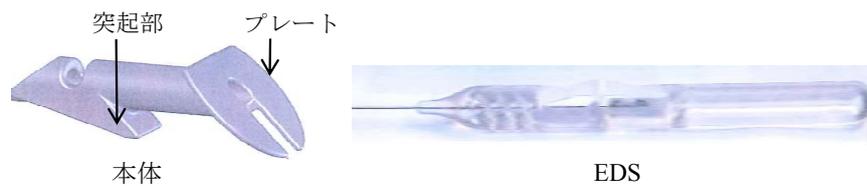


図 1 Ex-PRESS (P-50、P-200) 及び EDS

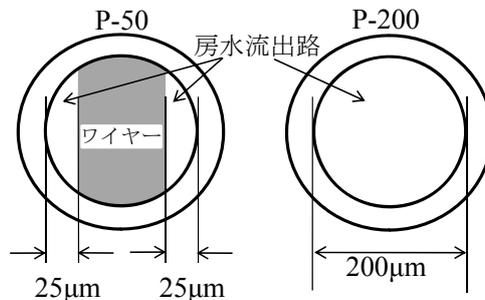


図 2 P-50 と P-200 の房水流出経路の断面形状の違い

EDSにはEDSワイヤーが固定され、その先端にEx-PRESSが差し込まれた状態で装着されている(図3)。EDSを用いてEx-PRESSを穿刺埋植後、EDSの操作ボタンを押すとEDSワイヤーがたわんで、Ex-PRESSから抜けることにより、Ex-PRESSがEDSから外れる。

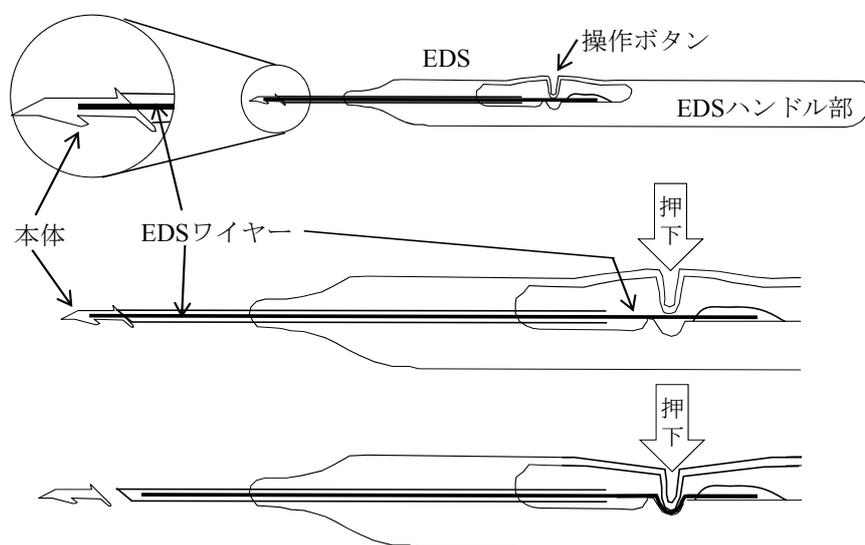


図3 Ex-PRESSのEDSへの装着状態とEDSの操作法

3. 提出された資料の概略並びに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並びに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】

緑内障は、「視神経と視野に特徴的变化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善もしくは抑制しうる眼の機能的構造異常を特徴とする疾患」と定義される¹⁾。本邦における40歳以上の緑内障有病率は5.0%と推定されており、緑内障は我が国における失明原因の上位を占める視疾患である。

高眼圧は視神経障害の原因のひとつであり、現在、緑内障に対するエビデンスに基づいた唯一確実な治療法は眼圧を下げることである。眼圧は房水の産生量と排出量のバランスに依存するため、房水の産生抑制又は排出促進による眼圧コントロールを目的に、薬物療法、レーザー治療が行われる。薬物療法やレーザー治療によっても十分な眼圧下降が得ら

れなかった症例に対しては観血的手術が行われる。

観血的手術としては、一般的には眼内の房水を結膜と強膜の間にバイパスすることにより眼圧を下げる濾過手術が行われ、その一つである線維柱帯切除術は、現在大部分の病型の緑内障に対して最も広く行われている確立した観血的手術である。しかしながら、線維柱帯切除術においては、長期的に眼圧を再現性良く調節することが必ずしも容易ではない等の課題も指摘されている。さらに、強膜弁形成後の輪部組織の切除、虹彩切除といった侵襲が伴うこと、及び術中の眼圧変動が大きいといった問題点もある。

線維柱帯切除術より低侵襲で再現性良く眼圧を下降させる目的で、イスラエルの Optonol 社は、本品の前世代品であるモデル R を開発した。その後、モデル R の外形を改良変更したモデル X、T、P が順次開発された。モデル P には房水流出路内寸の違う P-50、P-200、及びこれらを EDS 先端にあらかじめ装着した P-50PL、P-200PL の 4 種類のサブモデルがあったが、その後、本体のみの P-50 と P-200 は販売が停止され、現在は、R-50PL (モデル R を EDS 先端に装着したもの)、P-50PL、P-200PL が海外にて販売されている。20 年 月に米国 Alcon 社が Optonol 社を買収し、今般、日本アルコン株式会社によりモデル P-50PL と P-200PL の承認申請がされた。

モデルによらず Ex-PRESS を用いた手術の理論及び手技は従来の線維柱帯切除術と類似している。線維柱帯切除術と比較した Ex-PRESS を用いた手術の特長は、規格化された筒形態であるために術者や病型によらず房水流出量のある程度一定に再現性よくコントロールできること、埋植時に虹彩切除が不要であること、及び術中の眼圧変動が小さく手術時間が短いことである。なお、本邦において、緑内障用眼内ドレーンとしては、眼球後方に濾過胞を形成するものがあるが、眼球前方に濾過胞を形成するものとして、本品と同様の使用目的あるいは効能を有する既承認医療機器はない。

【外国における使用状況】

本品の先行開発品であるモデル R は、欧州連合において 1999 年 1 月に CE マークを、米国において 2002 年 3 月に 510(k)を取得している。モデル P-50 及び P-200 は 2007 年 5 月より、モデル P-50PL、P-200PL は 2007 年 8 月より、欧州連合、米国、カナダ、オーストラリアで販売を開始した。また、この間、若干形状の異なるモデル X、モデル T を発売しているが、現在は販売を中止している。2011 年 5 月までの全世界における累積出荷概数は、モデル R が 個、モデル P-50、P-200、P-50PL、P-200PL が合計で 個であり、 個のサブモデル別内訳は、P-50 と P-50PL の合計で 個、P-200 と P-200PL の合計で 個である。また、本品 P-50PL の 2010 年の年間出荷数は欧州連合 個、米国 個、カナダ 個、オーストラリア 個である。同様に本品 P-200PL の 2010 年の年間出荷数は欧州連合 個、米国 個、カナダ 個、オーストラリア 個である。

【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】

R-50、R-50PL、P-50、P-50PL、P-200、P-200PL の海外で報告された不具合・有害事象報告（自発報告）について、発売から 2009 年 12 月までの期間と 2010 年 1 月から 2011 年 5 月までの期間に分けて報告された（表 1、2）。

表 1 発売から 2009 年 12 月までの期間の不具合・有害事象。無単位の数字は件数。

Ex-PRESSのタイプ	R-50 R-50PL	P-50 本品P-50PL	P-200 本品P-200PL
期間	1999年1月～ 2009年12月	2007年5月～ 2009年12月	2007年5月～ 2009年12月
販売個数	■■■■ 個	■■■■ 個	■■■■ 個
Ex-PRESS抜去に至った不具合・有害事象	■■■■ % (22)	■■■■ % (1)	■■■■ % (1)
本体閉塞	4		
結膜びらん	3		
眼圧上昇	3	1	
本体回転による結膜びらん	2		
EDSからの本体分離不全	1		
眼内炎後の結膜びらん	1		
前房消失を伴う低眼圧	1		
挿入不全	1		
後発白内障合併症に付随する網膜剥離	1		
本体偏位	1		1
本体回転による結膜びらん及び低眼圧	1		
本体閉塞による眼圧上昇	1		
その他合併症	1		
原因不明	1		
Ex-PRESS抜去に至らなかった 不具合・有害事象	■■■■ % (24)	0% (0)	0% (0)
低眼圧	7		
本体露出	7		
前房消失	5		
本体閉塞	4		
本体挿入不全	1		

表2 2010年1月から2011年5月までの期間の不具合・有害事象。無単位の数字は件数。

Ex-PRESSのタイプ	R-50 R-50PL	P-50 本品P-50PL	P-200 本品P-200PL
期間	2010年1月～ 2011年5月	2010年1月～ 2011年5月	2010年1月～ 2011年5月
販売個数	■■■■ 個	■■■■ 個	■■■■ 個
Ex-PRESS抜去に至った不具合・有害事象	■■■■ % (15)	■■■■ % (14)	0% (0)
本体閉塞	5	3	
本体露出	3		
本体挿入不全	3		
本体濾過不全	2	4	
EDSからの本体分離不全		2	
本体の前房内落下	1	1	
本体虹彩接触		1	
挿入部位面積不足		1	
本体穿刺部位の過大切開		1	
本体過剰濾過		1	
眼内炎	1		
Ex-PRESS抜去に至らなかった 不具合・有害事象	■■■■ % (19)	■■■■ % (21)	■■■■ % (2)
本体閉塞	5	3	
本体機能不全	4	6	2
本体露出	4		
本体挿入不全	3	6	
前房消失	1		
低眼圧	1	1	
脈絡膜障害	1	1	
本体虹彩接触		1	
眼痛		2	
角膜障害		1	
追加濾過手術	■■■■ % (10)	■■■■ % (17)	■■■■ % (1)

その他に、2010年1月から2011年5月までの期間においてはモデル不明の不具合・有害事象として、Ex-PRESS抜去に至った原因不明の有害事象が2件、本体抜去に至らない低眼圧と本体機能不全が1件ずつ報告されている。

申請者は、これらの不具合・有害事象のうち、本品と因果関係のあるものは添付文書【使用上の注意】＜不具合・有害事象＞の欄、及び【操作方法又は使用方法等】の欄、【使用上の注意】＜重要な基本的注意＞に記載することで注意喚起を行うと報告し、本体機能不全のうち一部は製造工程見直しの再発防止策を既に行っていることを報告した。

して []grf ([]N) の力を加えても破断しないことに修正する。

総合機構は、これらの仕様の設定に関する資料について審査した結果、これを了承した。

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

Ex-PRESS の原材料であるステンレス鋼 [] ([] ステンレス鋼適合(後述))、及び EDS の身体接触部位 (EDS 先端部) の原材料であるステンレス鋼 [] は放射線 (ガンマ線) に対して安定性の高い原材料である。本品はガンマ線滅菌済み製品であるが、安定性試験は主として本品の包装気密性及び無菌性を評価するために実施され、実時間 3.5 年間の長期保存においても問題がないとする試験結果が提出された。また、耐久性については、これらのステンレス鋼について、ガンマ線滅菌による身体接触部分の材料劣化はないと説明された。

EDS の身体非接触部位の安定性と耐久性に関する資料として、実時間 3.5 年以上保存した EDS に対する、外観、機能、引抜き強さの試験成績が提出され、いずれも設定する規格に適合することが報告された。

総合機構は、本品の安定性及び耐久性に関する資料について審査した結果、有効期間を 3 年とする申請者の見解を妥当とし、これを了承した

ニ. 薬事法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

薬事法第 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、法第 41 条第 3 項に規定する基準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】

a. Ex-PRESS

申請者は、原材料と製造工程の観点から Ex-PRESS の安全性を次のように説明した。

Ex-PRESS の原材料であるステンレス鋼 [] は []、及び [] 規格適合材料である。 [] 規格のステンレス鋼は、平成 21 年 3 月 6 日付薬食機発第 0306007 号の別表にて「脊椎内固定器具として使用が確認された規格材料」として特定されている。脊椎内固定器具は、平

成 15 年 2 月 13 日付医薬審発第 0213001 号における「体内埋め込み機器（組織/骨）」、「長期接触、30 日を超えるもの」のカテゴリーに属し、本品と同じカテゴリーであるため、本品の生物学的安全性は担保されていると判断できる。

Ex-PRESS の製造工程中で唯一生物学的安全性に影響を与える可能性のある「電解研磨」工程に関しては、「電解研磨」は、 溶液で洗浄後に電解液（ 溶液）に浸漬して通電することでステンレス表面を電気化学的に溶解させる研磨手法であり、油や研磨材を使用しない。表面の平滑化のみならず、ステンレス表面に残留する油や付着物を除去することができ、電解研磨後は超音波洗浄で電解液を完全に除去しており、イオンクロマトグラフィー検査により残留 イオン、及び イオンは Ex-PRESS 1 個あたり µg 未満であることを確認している。以上より、製造工程中の加工が本品の生物学的安全性に影響を与えることはない判断できる。

Ex-PRESS の MRI 使用下での安全性については、海外添付文書では「頭部 MRI は可能であるが、本体挿入後、最初の 2 週間は推奨されない」としているが、参考資料において 3 テスラの MRI 装置下で Ex-PRESS に生じる並進力、トルク、発熱に関する評価、及び MR 画像に生じるノイズに関し、並進力は ASTM F2052-02 に、トルクは ASTM F2213-04 に、発熱は ASTM F2182-02a に、ノイズは ASTM F2119-01 に準じて評価された。その結果、Ex-PRESS にかかる並進力のリスクは重力のリスクより小さいこと、トルクは であること、発熱は最大でも °C であり生理学的に影響を及ぼさないと考えられると説明された。ノイズの大きさは 39-132mm² であることから MR 撮影部位が Ex-PRESS 本体留置位置またはその付近である場合には問題を生じる可能性があるとして説明された。以上に加えて、Ex-PRESS 留置期間 1~24 ヶ月の少数患者に対する臨床試験報告が参考資料として提出され、Ex-PRESS は付近の視神経の MRI 画像に影響を与える可能性があるが、画像解釈に影響を及ぼすものではなく、MRI 検査そのものは患者にとって安全と考えられると説明された。これらをふまえ、本申請においては海外添付文書の注意喚起を一部修正し、添付文書の【使用上の注意】＜重要な基本的注意＞の欄に「頭部 MRI は磁場強度 3 テスラまで可能であるが、本体挿入後、最初の 2 週間は推奨されない」と注意喚起する。

総合機構は、ステンレス鋼 が本邦において眼科領域で長期埋入されたことがないことから、当該ステンレス鋼の眼内での安全性について申請者の説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

当該ステンレス鋼の眼内での安全性に関する文献検索を実施し、抽出された 74 報を調査したが、眼内に長期留置した場合の安全性を懸念する文献は確認できなかった。さらに、眼には「免疫特権」という特殊な機構が備わっているため²⁾、金属アレルギーのリスクが低減されている可能性があるとして推察される。Ex-PRESS は 1999 年 1 月 6 日に欧州連合で販売開始されて以降、現段階で当該ステンレス鋼による金属アレルギーの有害事象報告はない。

総合機構は、金属アレルギーの既往歴のある患者に対する本品の安全性が明らかではな

いことから、金属アレルギーの既往歴のある患者を禁忌に設定する必要があると判断した。また、MRI 安全性について、添付文書に注意喚起するとの申請者の説明を了承した。

b. EDS

申請者は、EDS の、患者身体と一時接触する先端部位の原材料であるステンレス鋼 [] は、レーザー光凝固術に使用する既承認品「アルコン ピュアポイント 照明付 エンドオキュラープローブ（承認番号：22100BZX00982000、承認年月日：平成 21 年 10 月 9 日）」の、眼内挿入部に使用される原材料と同一であることから、生物学的安全性は担保されていると説明した。

レーザー光凝固術に使用するプローブ先端は眼内に直接挿入され、EDS 先端部位よりリスクレベルが高いことから、総合機構は、EDS 先端部位の安全性に関する申請者の見解を妥当とし、これを了承した

【性能を裏付ける試験に関する資料】

性能を裏付ける資料として、品目仕様に設定された各項目に関する試験結果が提出された。なお、EDS の性能試験は、放射線照射のワーストケースを想定し、通常線量 ([] ~ [] kGy、 [] 回照射) の照射を [] 回行った後に実施された。

Ex-PRESS のフロー特性は、本品の前世代品で房水流出路の内寸が本品と同一である Ex-PRESS R-50、R-200 を各々 [] 個使用し、「FDA ガイダンス Aqueous Shunts」、「B. Pressure/flow characteristics」に準じて実施した。一定フロー試験にてフロー抵抗実測値を求め、重力フロー試験にてフロー抵抗理論値を算出し、フロー抵抗の理論値と実測値を比較したところ、R-50 については理論値 [] mmHg/ μ l/min、実測値 [] mmHg/ μ l/min であり、R-200 については理論値 [] mmHg/ μ l/min、実測値 [] mmHg/ μ l/min であった。この結果は、設定する規格 ([] [])、及び内寸が大きくなるに従いフロー抵抗値が小さくなること。) に適合すると報告された。

Ex-PRESS のプレート引張強度は、本品モデル P を [] 個使用し、「FDA ガイダンス Aqueous Shunts」、「C. Structural integrity」に準じ、Ex-PRESS の埋植、留置、抜去の安全性にとって重要な、房水流出路方向への引張破断荷重を測定したところ、引張破断荷重は [] gf であった。この結果は、設定する規格 ([] N ([] grf) の力を加えても破断しないこと。) に適合すると報告された。

Ex-PRESS の突起部引張強度は、Ex-PRESS 突起部の形状が本品モデル P と同一であるモデル R を [] 個使用し、「FDA ガイダンス Aqueous Shunts」、「C. Structural integrity」に準じ、埋植、留置、抜去の安全性にとって重要な、房水流出路方向への引張破断荷重を測定した

ところ、引張破断荷重は [REDACTED] gfであった。この結果は、設定する規格（0.5N（51gf）の力を加えても破断しないこと。）に適合すると報告された。

Ex-PRESS の表面性状は、本品の前世代品であるモデル R を使用し、「FDA ガイダンス Aqueous Shunts」、「G. Dimensional and surface quality」に準じ、 [REDACTED] 倍以上での走査型電子顕微鏡観察で確認したところ、表面は滑らかな状態であった。この結果は、設定する規格（Ex-PRESS の表面に亀裂及びくぼみがないこと）に適合すると報告された。モデル R と本品モデル P は、表面性状に影響を与える [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 等の工程に差がないことから、申請者はモデル R の観察結果は、モデル P に適用できると説明した。

EDS の外観試験では、変色、及びワイヤーとハンドルの接続が検査され、異常や変色はなく、ワイヤーとハンドルの接続も適切であった。EDS の機能試験では、操作ボタンが正常に機能するか否か、及び操作ボタン押下後に EDS ワイヤーとハンドルが接続しているか否かを検査したところ、EDS の操作ボタン押下により EDS ワイヤー先端部が完全に引っ込むこと、及び押下後にも EDS ワイヤーとハンドルが接続されていることを確認した。EDS の引き抜き強さは、[REDACTED] と [REDACTED] の引張破断荷重を測定したところ、引張破断荷重は設定する規格に適合すると報告された。EDS を用いた Ex-PRESS の留置は、[REDACTED] 動物眼にモデル R、T、X をそれぞれ [REDACTED] 回留置して全て成功し、規格に適合した。申請者はモデル R、T、X の内径及び EDS のワイヤー外径は、本品と同一であることから、本品も規格に適合すると説明した。

【効能を裏付ける試験に関する資料】

効能を裏付ける試験に関する資料については、性能を裏付ける試験に関する資料のフロー特性により説明された。

【使用方法を裏付ける試験に関する資料】

使用方法を裏付ける試験に関する資料については、性能を裏付ける試験に関する資料の [REDACTED] 動物眼試験により説明された。

総合機構は、後述の臨床評価に関する資料もふまえ、性能に関する資料について了承した。

【臨床評価に関する資料】

Ex-PRESS モデル R は 19 [REDACTED] ~ 20 [REDACTED] 年に 9 ヶ国（[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]）の 16 施設で登録された 173 症例、追跡期間 12 ヶ月の臨床試験成績をもとに FDA 510(k)承認を取得した。当該臨床試験は「FDA ガイダンス Aqueous Shunts」、「Appendix c」に準じて GCP で行われたも

の、古い試験であり、記録等へのアクセスが困難であった。さらに、当時は Ex-PRESS モデル R を結膜下に留置する使用法で臨床試験が行われ、結膜下留置法で 510(k)承認を取得したものの、その後 2005 年に Ex-PRESS を強膜弁下に留置すると、結膜下に留置するより有害事象が少なく、結膜下留置より安全性が高いことが相次いで報告された^{3,4,5}。そのため 2006 年に添付文書が改訂されて結膜下留置から強膜弁下留置に完全移行し、本申請でも強膜弁下留置法のみを採用している。

以上のように、海外での承認取得に使われた臨床試験成績資料（表 5 文献 10）は、現在の使用法と異なる結膜下留置によるものであることから、強膜弁下留置の有効性及び安全性を示すためにその他の文献報告が追加され、当該臨床試験成績資料と文献報告を合わせた臨床評価報告書が提出された。さらに製造元が収集する不具合・有害事象自発報告資料（「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」に記載）が提出された。

a. FDA に提出された臨床試験成績

本品モデル P の前世代品であるモデル R について、3 回の臨床試験（ 、 、 ）が Optonol 社によって行われ、19 年 月～20 年 月の期間に、173 名（173 眼）の患者が登録された。 試験は、内寸の異なる 6 種類の Ex-PRESS を用い、薬物療法又はレーザー線維柱帯形成術が奏功しない原発開放隅角緑内障又は落屑緑内障又は色素緑内障患者を対象にした臨床試験であり、19 年 月から 111 名を対象に実施された。その後、中間的内寸の 3 種類の Ex-PRESS に絞り込み、白内障同時手術の適応で薬物療法又はレーザー線維柱帯形成術が奏功しない原発開放隅角緑内障又は落屑緑内障又は色素緑内障患者、及び濾過手術が奏功しない原発開放隅角緑内障又は落屑緑内障又は色素緑内障患者に対する有効性と安全性を確認するために、 試験（37 名）及び 試験（25 名）が 19 年から開始された。20 年 月 日に、「FDA ガイダンス Aqueous Shunts」、「Appendix C.1.2」の症例数基準（12 ヶ月 50 眼）を超えたため、データロックが行われた。Ex-PRESS の留置場所は、結膜下であり、本申請の半層切開強膜弁下ではなかった。本臨床試験の概要を表 3 に示す。Optonol 社はこれら 3 試験を合わせて報告書を作成している。

表 3 Optonol 社で実施された結膜下留置による臨床試験のデザインの概要

試験名			
試験デザイン	非無作為化、オープンラベル、9カ国16施設共同試験		
使用Ex-PRESS モデル§	R-5、20、30、50、 70、200	R-20、30、50	R-20、30、50
患者 選択基準	年齢	18歳以上	18歳以上
	病型	薬物療法又はレーザー線 維柱帯形成術が奏功しない 原発開放隅角緑内障又は 落屑緑内障又は色素緑 内障患者	白内障同時手術の適応で 薬物療法又はレーザー線 維柱帯形成術が奏功しない 原発開放隅角緑内障又は 落屑緑内障又は色素緑 内障患者
主な患者 除外基準	原発閉塞隅角緑内障、正常眼圧緑内障、続発緑内障（落屑緑内障、色素緑内障を除く）又は血管新生緑内障患者、緑内障以外の重大な眼疾患のある患者		
	眼手術歴のある患者	眼手術歴のある患者	過去に線維柱帯切除術又 は白内障手術を除く内眼 手術を受けた患者
登録患者数	111名	37名	25名
男女内訳／年齢	男性99名、女性74名 / 64.8±16.3才 範囲21～89才		
観察期間	12カ月		

§モデル名に付された数字は房水流出経路の内寸に対応し、数字が大きいほど断面積が大きく、房水排出量が多いことを意味する。数字が同じものはモデルが異なっても房水排出量は同等であるため、モデル R-50 は本品 P-50 と、モデル R-200 は本品 P-200 と房水排出量が同等である。

有効性の主要評価項目は眼圧（以下、「IOP」という。）の下降、緑内障治療薬の投薬数、及び成功率であった。成功は、IOP 値をもとに「 $4 \text{ mmHg} \leq \text{IOP} \leq 21 \text{ mmHg}$ 又は術後 IOP が術前 IOP より 20%以上の減少」と設定された。モデル R-5、70、200（合計 33 眼）は、症例数が少ないため、有効性評価からは除外されたため、有効性評価は 140 眼で実施され、安全性評価は 173 眼で実施された。

有効性の主要評価項目である IOP は 140 眼全体では、術前に $30.6 \pm 0.9 \text{ mmHg}$ （平均値±標準誤差）であったが、術後 26 週で $19.6 \pm 0.8 \text{ mmHg}$ 、術後 52 週では $20.4 \pm 1.1 \text{ mmHg}$ に降下した。術前からの IOP 降下率は 52 週後で $29.5 \pm 3.6\%$ （平均値±標準誤差）であった。また、投薬数は術前に 1.8 ± 0.1 であったが、術後 26 週で 0.5 ± 0.1 、術後 52 週では 0.7 ± 0.1 に減少した。 Kaplan-Meier 解析による成功の生存率（成功維持率）は術後 26 週で 75%、術後 52 週で 72%であった。140 眼のうち申請品と同一内寸である R-50 を埋植した 42 眼については、術前の IOP が $29.7 \pm 1.7 \text{ mmHg}$ であったが、術後 26 週で $16.2 \pm 1.1 \text{ mmHg}$ 、術後 52 週では $14.7 \pm 0.7 \text{ mmHg}$ に降下した。R-50 を埋植した場合の投薬数は術前の 1.7 ± 0.2 が、術後 26 週では 0.3 ± 0.1 、術後 52 週では 0.1 ± 0.1 まで減少した。R-50 を埋植した場合の成功の生存率は術後 26 週で 79%、術後 52 週で 79%であった。

安全性に関しては、173 眼（R-5、20、30、50、70、200 全て）に対して報告されたデバイスと関連性のある有害事象は 246 件で、表 4 のとおりであった。このうち 5 件は、入院を伴うこと又は前房消失であることから重篤有害事象と判断された。

表 4 Optonol 社で実施された結膜下留置による臨床試験の有害事象

有害事象	緑内障濾過手術	15.6% (27/173)	デバイス-虹彩接触	11.6% (20/173)
	デバイス除去	11.6% (20/173)	浅前房	9.2% (16/173)
	前房出血 <2mm	8.1% (14/173)	代謝拮抗薬不使用濾過胞再建	7.5% (13/173)
	テノン嚢胞	6.9% (12/173)	前房再形成	6.4% (11/173)
	角膜合併症	5.8% (10/173)	低眼圧	5.8% (10/173)
	デバイス露出	5.2% (9/173)	代謝拮抗薬使用濾過胞再建	4.6% (8/173)
	結膜合併症	4.0% (7/173)	不完全な挿入	4.0% (7/173)
	濾過胞漏出	4.0% (7/173)	デバイス機能不全	3.5% (6/173)
	白内障	2.9% (5/173)	前房消失	2.9% (5/173)
	脈絡膜剥離	2.9% (5/173)	デバイス-角膜接触	2.3% (4/173)
	前房出血	2.3% (4/173)	脈絡膜出血又は脈絡膜滲出	2.3% (4/173)
	不完全挿入に伴うデバイス除去	1.7% (3/173)	デバイス閉塞	1.7% (3/173)
	GDDインプラント	1.7% (3/173)	デバイス復位	1.7% (3/173)
	デバイス-虹彩接触解除	1.2% (2/173)	デバイスの部分的露出	1.2% (2/173)
	眼痛	1.2% (2/173)	同時手術	0.6% (1/173)
	デバイス下の虹彩色素脱失	0.6% (1/173)	アルゴンレーザー線維柱帯形成	0.6% (1/173)
	頭痛	0.6% (1/173)	(有害事象合計 246事象)	
	うち重篤なもの5例	事象	重篤の理由	Ex-PRESSのタイプ
(1)前房消失、低眼圧、前房再形成、デバイス除去		前房消失	R-50	回復
(2)デバイスの部分的露出、結膜縫合		入院	R-30	回復
(3)デバイス露出、デバイス除去		入院	R-30	回復
(4)デバイス露出、デバイス除去		入院	R-30	回復
(5)膨隆虹彩、周辺虹彩切除術		入院	R-30	回復

以上、申請者は、結膜下留置したモデル R-5、20、30、50、70、200 の 12 ヶ月までの追跡調査から、モデル R-20、30、50 の結膜下留置は、観血的手術療法が適応となる緑内障患者の眼圧降下に有効であり、安全性は臨床上許容できると判断した。

FDA 承認申請に使用された結膜下留置による臨床試験の有効性の成績について、総合機構は以下のように考える。

高 IOP 値では視野障害が進行しやすいことが知られており⁶⁾、緑内障ガイドラインにおいて、緑内障に対するエビデンスに基づいた唯一確実な治療法は眼圧を下降することであるとされている。一方、申請者は、IOP に基づいて「4 mmHg ≤ IOP ≤ 21 mmHg 又は術後 IOP

が術前 IOP より 20%以上の減少」を成功と設定した。我国の 40 歳以上の正常 IOP 平均値は $14.5 \pm 2.5 \text{ mmHg}$ であり、正常 IOP の上限は 20 mmHg であることから⁷⁾、上記設定基準は我国においても概ね妥当と考える。したがって、IOP が術前の $30.6 \pm 0.9 \text{ mmHg}$ から術後には投薬数が減っても概ね 20 mmHg を維持することから、モデル R-20、30、50 の結膜下留置は緑内障患者の眼圧下降に有効であると考えられる。

b. 文献報告

上記、FDA 認可取得のために実施された臨床試験の成績は結膜下留置であること、線維柱帯切除術との比較を行っていないことから、文献による評価が行われた。これら文献評価により本品の長期成績および日本人への外挿性の考察も併せて行った。

当該、文献報告資料は以下に述べるプロトコールで検索・収集された Ex-PRESS に関する文献と日本人の線維柱帯切除術に関する文献から成る。Ex-PRESS に関する文献は、PubMed、医中誌ウェブ、JMEDPlus の 3 つのデータベースを用い、1980 年～2010 年 6 月 20 日の期間に発表された文献を対象に、「Ex-PRESS」をキーワードに検索された。文献選択基準は、原著であること及びタイプによらず Ex-PRESS の有効性と安全性に関係のある報告であることとした。38 報が検索されたが、このなかから非臨床試験報告 (3 報)、有効性と安全性に関係ない報告 (2 報)、観察期間が 1 年未満且つ症例数 10 例未満であり且つ重篤な有害事象がみられていない症例報告 (10 報)、原著以外の報告 (6 報)、症例の重複した報告 (3 報)、内容の重複する報告 (1 報) を除外して 13 報を採用した。日本人に対する線維柱帯切除術に関する文献は、医中誌ウェブと JMEDPlus の 2 つのデータベースを用い、2007 年～2010 年 6 月 20 日の期間に発表された文献を対象に、「トラベクレクトミー」「線維柱帯切除術」をキーワードに検索した。文献選択基準は、原著であること及び線維柱帯切除術 (トラベクレクトミー) の治療成績に関することとした。22 報が検索されたが、このなかから線維柱帯切除術以外の治療成績に関する報告 (10 報)、観察期間 1 年未満且つ症例数 10 例未満の症例報告 (4 報)、本品と対象疾患が異なる報告 (3 報)、ベースライン眼圧値の記載がない報告 (1 報) を除外して 4 報を採用した。

これらの 17 報 (Ex-PRESS 関連 13 報、線維柱帯切除術関連 4 報) に 2008 年 WOC (世界眼科学会) で発表された、アジア人に対する Ex-PRESS 強膜弁下留置 (15 例 15 眼) の報告を加えた 18 報を文献報告資料とした。表 5 にこれら 18 報の文献 (文献 1-9、11-19)、及び前述の結膜下留置による臨床試験成績資料 (文献 10) を示す。

表5 文献報告資料（文献1-9、11-19）及び臨床試験成績資料（文献10）のリスト

文献番号	書誌事項	試験デザイン
文献1	開放隅角緑内障におけるEx-PRESS緑内障シャントと線維柱帯切除術の比較：前向き無作為化試験 The Ex-PRESS glaucoma shunt versus trabeculectomy in open-angle glaucoma: a prospective randomized study Leo A.M.S. de Jong, Adv Ther 2009; 26(3): 336-45	A
文献2	線維柱帯切除術と強膜弁下に留置したEx-PRESS小型緑内障デバイスとの比較 Comparison of trabeculectomy with Ex-PRESS miniature glaucoma device implanted under scleral flap P.J.G. Maris, K. Ishida and P.A. Netland, J. Glaucoma 2007; 16: 14-19	B3
文献3	白内障緑内障同時手術の術後成績。Ex-PRESSミニインプラント手術と従来の線維柱帯切除術の比較 Postoperative outcomes after combined glaucoma surgery. Comparison of Ex-PRESS miniature implant with standard trabeculectomy R. Gallego-Pinazo, E. López-Sánchez, J. Marín-Montel, Arch Soc Esp Oftalmol 2009; 84:293-296	B1
文献4	強膜弁下Ex-PRESS小型緑内障デバイス単独手術または水晶体乳化白内障手術との同時手術 Ex-PRESS miniature glaucoma device implanted under a scleral flap alone or combined with phacoemulsification cataract surgery E.M. Kanner, P.A. Netland, S.R. Sarkisian and H. Du, J. Glaucoma 2009; 18: 488-491	B3
文献5	緑内障の手術治療のためのEx-PRESS X-200インプラントを使用した深部強膜切除術 Deep sclerectomy with the Ex-PRESS X-200 implant for the surgical treatment of glaucoma A. Bissig, M. Feusier, et al., Int Ophthalmol DOI 10.1007/s10792-010-9382-z	B2
文献6	強膜弁下に留置したスチール製ドレーナージ器具の有効性及び安全性 Efficacy and safety of a steel drainage device implanted under a scleral flap F. De Feo, A. Bagnis, G. Bricola et al., Can J Ophthalmol 2009; 44: 457-62	B2
文献7	強膜弁下への小型緑内障デバイスのインプラント Implantaion of a miniature glaucoma device under a scleral flap E. Dahan and T.R. Carmichael, J Glaucoma 2005; 14: 98-102	B2
文献8	アジア人緑内障患者におけるEx-PRESS ミニ緑内障シャントインプラントの早期手術成績と安全性 Early surgical outcomes and safety of Ex-PRESS mini glaucoma shunt implant in Aisan glaucoma patients Y. Leelachaikul and W. Supakontanasan, WOC 2008 ポスター発表資料	B2
文献9	開放隅角緑内障手術における強膜弁下緑内障ミニインプラントEx-PRESSの検討 Implant miniature Ex-PRESSTM place sous un volet scleral dans la chirurgie du glaucome a angle ouvert: etude retrospective A. Coupin, Q. Li and I. Riss, J Fr. Ophtalmol, 2007; 30, 1: 18-23	B3
文献10	臨床試験実施報告書 The Ex-PRESS™ miniature glaucoma implant, Summary of clinical results, Based on 15.1.01 DBL Optonol ltd, 2009	D
文献11	白内障手術と併用した場合のEx-PRESS R-50 ミニ緑内障インプラントの結膜下への挿入 Ex-PRESS R-50 miniature glaucoma implant insertion under the conjunctiva combined with cataract extraction D. Rivier, S. Roy et al., J Cataract Refract Surg 2007; 33: 1946-1952	B2
文献12	水晶体超音波乳化吸引術との併用手術におけるステンレススチール製緑内障ドレーナージインプラント (Ex-PRESS) の眼圧に及ぼす長期的作用 Long term effect on IOP of a stainless steel glaucoma drainage implant (Ex-PRESS) in combined surgery with phacoemulsification C.E.Traverso, F. De Feo et al., Br J Ophthalmol 2005; 89: 425-429	B2
文献13	難治性全層角膜移植後緑内障におけるEx-PRESSミニ緑内障シャント挿入の評価 Evaluation of Ex-PRESS mini glaucoma shunt implantation in refractory postpenetrating keratoplasty glaucoma H. Ates, M. Palamar et al., J Glaucoma 2010; 19: 556-560 DOI: 10.1097/IJG.0b013e3181ca76d9	C
文献14	Ex-PRESS手術4例の術後早期成績 松川志穂 他、第20回日本緑内障学会抄録集 2009; 135	C
文献15	難治性緑内障に対するEx-PRESS使用濾過手術の短期成績 杉山哲也 他、第20回日本緑内障学会抄録集 2009; 135	C
文献16	縫合糸を留置したトラベクトミーの手術成績 横山光伸 他、眼科手術 2007; 20: 261-265	B2
文献17	各種緑内障手術の成績 木村智美 他、あたらしい眼科 2009; 26: 1279-1285	B3
文献18	結膜癒痕症例のマイトマイシンC併用線維柱帯切除術：結膜切開法の違いによる比較 栗本康夫 他、眼科手術2007; 20: 255-259	B3
文献19	後期緑内障眼における最新術式の線維柱帯切除術後の中心視野の安定性 M. Awai, T. Koga et al., Jpn J Ophthalmol 2007; 51: 116-120	B4

A: 前向き無作為化比較試験、 B1: 前向き非無作為化比較試験、 B2: 前向き非無作為化非比較試験、
B3: 後ろ向き比較試験、 B4: 後ろ向き非比較試験、 C: 試験デザインに不明な部分もあるが、客観的に臨床評価が可能な情報が含まれる試験、又は安全性評価が可能な症例報告、 D: FDAの承認申請時の臨床試験

申請者は表 5 の文献報告と臨床試験成績資料から以下 1)~5)のように考察した。

1) 留置方法別の成績（文献 1~4、6~15）

文献 9 では Ex-PRESS の強膜弁下に留置した場合と、結膜下に留置した場合の有効性と安全性が後ろ向き比較臨床試験で評価されている。緑内障濾過手術が適応の開放隅角緑内障患者 82 例 99 眼に対して Ex-PRESS が強膜弁下に留置され、同じ患者選択基準の開放隅角緑内障患者 74 例 93 眼に対して Ex-PRESS が結膜下に留置された。なお、強膜下に留置する場合は、線維柱帯切除術の術式に準じて開窓後、Ex-PRESS が留置された。有効性に関しては、強膜弁下留置群では $22.9 \pm 5.3 \text{mmHg}$ の術前 IOP が 1 年後に $14.3 \pm 2.3 \text{mmHg}$ に下降し、結膜下留置群では $20.9 \pm 4.3 \text{mmHg}$ の術前 IOP が 1 年後に $15.5 \pm 2.2 \text{mmHg}$ に下降し、有意差は認められなかった。安全性に関しては、強膜弁下留置と結膜下留置で術後合併症に大きな差はみられなかったが、デバイスの露出は結膜下留置でのみ 3 眼 (3.2%) みられた。

線維柱帯切除術の術式に準じて開窓前まで手順を進め、軌道切開後 Ex-PRESS を強膜弁下に留置した全ての文献（文献 1~4、6~9、13~15）と、結膜下に留置した全ての文献（文献 9~12）の間接比較をすると、比較臨床試験ではないことから、厳密な比較は困難であるものの、上述の比較臨床試験と同様の傾向が確認された。すなわち、有効性については、Ex-PRESS を強膜弁下に留置した 11 報（合計 656 眼）では、平均追跡期間 1 ヶ月~ 25.7 ± 11.1 ヶ月で IOP が術前の $20.9 \pm 7.4 \text{mmHg}$ ~ $41.5 \pm 14.3 \text{mmHg}$ から最終診察時の $12.0 \pm 2.7 \text{mmHg}$ ~ $16.8 \pm 5.1 \text{mmHg}$ に下降した。Ex-PRESS を結膜下に留置した 4 報（合計 294 眼）では、平均追跡期間 1 日~ 36.9 ± 18.2 ヶ月で IOP が術前の $19.3 \pm 6.3 \text{mmHg}$ ~ $30.6 \pm 0.9 \text{mmHg}$ から最終診察時の $13.3 \pm 2.0 \text{mmHg}$ ~ $20.4 \pm 1.1 \text{mmHg}$ に下降した。安全性については、Ex-PRESS を強膜弁下に留置した 11 報（合計 656 眼）では、デバイスの位置異常 (0.2%)、露出 (0.2%)、除去 (0.2%)、デバイス-虹彩接触 (0.5%)、デバイス-虹彩接触に起因する結膜びらん及びテノン嚢胞 (0%) がほとんどみられなかったのに対して、結膜下に留置した（合計 327 眼）4 報では、デバイスの位置異常 (4.3%)、露出 (4.3%)、除去 (10.1%)、デバイス-虹彩接触 (6.7%)、デバイス-虹彩接触に起因する結膜びらん及びテノン嚢胞 (8.3%) がみられた。また結膜下留置に比較して強膜弁下留置で明らかに頻度の高い術後合併症はみられなかった。

以上をもって申請者は、Ex-PRESS の強膜弁下留置は、結膜下留置に比較して、有効性は同等であるものの、デバイス位置異常やびらんといった有害事象が少なく、結膜下留置より安全性が高いと判断した。

2) 既存治療法（線維柱帯切除術）との比較（文献 1~3）

Ex-PRESS 強膜弁下留置（線維柱帯切除術の術式に準じて開窓前まで手順を進めて軌道切開後 Ex-PRESS 留置）と線維柱帯切除術の直接比較として 3 報（文献 1~3）の比較臨床試

験の結果が解析された。各臨床試験のデザインの概要を表6に、結果の概要を表7に示す。

表6 Ex-PRESSの強膜弁下留置と線維柱帯切除術の比較臨床試験のデザインの概要

文献名	文献1	文献2	文献3	
試験デザイン	前向き無作為化比較試験	後ろ向き比較試験	前向き比較試験	
使用モデル	—	R-50	—	
対象患者	患者	最大耐用量の緑内障治療薬でコントロール不良の開放隅角緑内障患者	最大耐用量の緑内障治療薬でコントロール不良の緑内障患者	緑内障治療薬でコントロール不良の手術歴のない緑内障で白内障を併発する患者
	内訳	原発開放隅角緑内障78眼、偽層緑内障1眼、色素性緑内障1眼	原発開放隅角緑内障68眼、複合緑内障9眼、色素性緑内障4眼、偽層緑内障5眼、慢性閉塞隅角緑内障3眼、正常眼圧緑内障2眼、血管新生緑内障4眼、ブドウ膜炎緑内障4眼、ICE症候群1眼	原発開放隅角緑内障29眼、偽層緑内障9眼、その他2眼
主な患者除外基準	緑内障以外の眼疾患のある患者	—	眼手術歴のある患者	
	白内障摘出術以外の眼手術歴のある患者	—	—	
登録期間	2003年10月～2004年11月	—	—	
登録眼数	Ex-PRESS群 40眼	Ex-PRESS群 50眼	Ex-PRESS群 20眼	
	線維柱帯切除術群 40眼	線維柱帯切除術群 50眼	線維柱帯切除術群 20眼	
年齢	Ex-PRESS群 62.3±14.5	Ex-PRESS群 66.4±13.5	Ex-PRESS群 75.0	
	線維柱帯切除術群 68.9±11.5	線維柱帯切除術群 66.5±13.7	線維柱帯切除術群 76.4	
観察期間	Ex-PRESS群 49.5±10.9週	Ex-PRESS群 10.8±3.1ヶ月	Ex-PRESS群 9.7ヶ月	
	線維柱帯切除術群 51.0±6.3週	線維柱帯切除術群 11.2±3.1ヶ月	線維柱帯切除術群 10.3ヶ月	

表7 Ex-PRESSの強膜弁下留置と線維柱帯切除術の比較臨床試験の結果の概要

有効性	文献1		文献2		文献3	
	Ex-PRESS群	線維柱帯切除術群	Ex-PRESS群	線維柱帯切除術群	Ex-PRESS群	線維柱帯切除術群
術後IOP§ (mmHg)	12ヶ月 12.0±2.7	12ヶ月 13.9±4.3	1週 18.5±9.3 1ヶ月 16.1±8.7 15ヶ月 11.8±2.8	1週 14.4±10.1 1ヶ月 12.4±10.6 15ヶ月 13.6±5.1	-	-
成功率¶	97.4%	87.5%	90%	92%	90%	80%
投薬数	-	-	術前 3.7±0.9 術後 0.7±1.2	術前 3.7±0.9 術後 0.4±1.0	-	-
視力向上又は不変の割合	86.4%	84.2%	-	-	-	-
有害事象§ (0内は件数)	浅前房 20% (8) 脈絡膜剥離 7.5% (3) 房水漏出 2.5% (1) デバイス交換 2.5% (1) ニードリング 2.5% (1) 濾過胞再建 2.5% (1) 前房消失 2.5% (1) 前房出血 0% (0) 一過性高IOP 0% (0)	浅前房 12.5% (5) 脈絡膜剥離 2.5% (1) 房水漏出 5% (2) ニードリング 12.5% (5) 前房消失 0% (0) 前房出血 5% (2) 一過性高IOP 2.5% (1) 切糸 2.5% (1) 弁の縫合 2.5% (1) 再手術 2.5% (1)	脈絡膜滲出 8% (4) 房水漏出 6% (3) 低眼圧 4% (2) 低眼圧黄斑症 4% (2) 前房出血 4% (2) 前房消失 2% (1) 眼内炎 2% (1)	脈絡膜滲出 38% (19) 房水漏出 8% (4) 低眼圧 32% (16) 低眼圧黄斑症 6% (3) 前房出血 4% (2) 前房消失 4% (2) 眼内炎 0% (0)	浅前房 0% (0) 脈絡膜剥離 0% (0) ニードリング 20% (4) 前房出血 0% (0) 切糸 10% (2)	浅前房 30% (6) 脈絡膜剥離 15% (3) 前房出血 40% (8) 切糸 15% (3)

§：アンダーラインはEx-PRESS群と線維柱帯切除術群間で有意差あり (p<0.006)
¶：成功の定義は、文献1が「4mmHg<IOP≤18mmHg 投薬無し又は有り」、文献2が「5mmHg≤IOP≤21mmHg、投薬有り又は無し、且つ再手術無し」、文献3が「5mmHg<IOP<21mmHg、投薬無し、且つ再手術無し」である。

文献 1 においては、術前 IOP (Ex-PRESS 群 : $22.8 \pm 8.0 \text{mmHg}$ 、線維柱帯切除術群 : $21.5 \pm 5.6 \text{mmHg}$) に比較して、術後 12 ヶ月の IOP (Ex-PRESS 群 : $12.0 \pm 2.7 \text{mmHg}$ 、線維柱帯切除術群 : $13.9 \pm 4.3 \text{mmHg}$) は、両群とも大幅に下降し、Ex-PRESS 群の IOP は線維柱帯切除術群の IOP より有意に低かった。以上により Ex-PRESS の強膜弁下留置の有効性は、線維柱帯切除術に比較して同程度以上であると考えられる。

安全性については、個々の有害事象の発現率に差異はあるものの、EX-PRESS 強膜弁下留置の有害事象のほとんどは、線維柱帯切除術と同様のものであり、大きな差異は無かった。

文献 2 においては、術前 IOP は Ex-PRESS 群 $26.2 \pm 10.5 \text{mmHg}$ 、線維柱帯切除術群 $25.5 \pm 9.9 \text{mmHg}$ であり、群間に有意差は認められず、術後 1 週から術後 15 ヶ月目でいずれの群においても大幅な眼圧下降が認められた。術後最終観察日の成功率、及び緑内障投薬数において群間有意差は認められなかった。以上により Ex-PRESS の強膜弁下留置の有効性は、線維柱帯切除術の有効性と同程度であると考えられる。

安全性については、Ex-PRESS の強膜弁下留置の術後合併症は、線維柱帯切除術と同様のものであり、その発生率についても線維柱帯切除術と同程度又はそれ以下であった。

文献 3 においては、術前 IOP は Ex-PRESS 群 $28.3 \pm 7.2 \text{mmHg}$ 、線維柱帯切除術群 $27.3 \pm 4.4 \text{mmHg}$ であり、群間に有意差は認められなかった。術後に IOP が両群とも大幅に下降したものの、術後早期において Ex-PRESS 群の IOP は、線維柱帯切除術群の IOP に比して有意に高かった (術後 1 日 $p < 0.001$ 、3 日 $p < 0.003$ 、7 日 $p < 0.006$)。術後 15 日以降では両群で有意差はみられなかった。

安全性については Ex-PRESS の強膜弁下留置の術後合併症は、線維柱帯切除術と比較して大きな差異はみられなかった。

その他の Ex-PRESS の強膜弁下留置の 11 報 (文献 1~4、6~9、13~15) と線維柱帯切除術の臨床試験 7 報 (文献 1~3、16~19) における、IOP 下降と緑内障治療薬投与数の間接比較をすると、比較臨床試験ではないことから、厳密な比較は困難であるものの、対象患者、術後 IOP (Ex-PRESS 群で $12.0 \pm 2.7 \text{mmHg}$ ~ $16.8 \pm 5.1 \text{mmHg}$ 、線維柱帯切除術群で $11.2 \pm 3.1 \text{mmHg}$ ~ 約 17.5mmHg)、及び術後投薬数 (Ex-PRESS 群 : $0.26 \sim 1.0 \pm 1.4$ 剤、線維柱帯切除術群 : $0.42 \pm 1.0 \sim 2$ 剤) に大きな差は認められなかった。

3) 長期の有効性と安全性 (文献 1~4、6~9、13~19)

Ex-PRESS 強膜弁下留置 (線維柱帯切除術の術式に準じて開窓前まで手順を進めて軌道切開後 Ex-PRESS 留置) の長期有効性と安全性が、線維柱帯切除術との比較で分析された。各文献における平均観察期間と使用された Ex-PRESS のモデルを表 8 に示す。このうち、文献 1~3 は Ex-PRESS 強膜弁下留置と線維柱帯切除術を直接比較していた。

表 8 各文献の術後観察期間と Ex-PRESS の使用モデル

術後観察期間 文献	10ヶ月未満	10～18ヶ月	21～25ヶ月	10～18ヶ月	21ヶ月～約5年
	文献3、8、 9、14、15	文献1、2、 6、7、13	文献4	文献1、2、 3、16	文献17、18、 19
使用モデル	R-50（文献2） T-50又はR-50又はX-50（文献4） X-200（文献6）、P-50（文献8、15） 不明（文献1、3、7、9、13、14）			—	

有効性に関しては、Ex-PRESS 強膜弁下留置と線維柱帯切除術を直接比較した文献 1、2、3 において、術後 1 年までの期間では Ex-PRESS の IOP 下降効果は線維柱帯切除術と同等に持続した（前記 2）参照）。また文献 1 より Ex-PRESS の緑内障治療薬数は術前よりは少ないものの時間経過と共に若干の増加傾向がみられたが、その傾向は線維柱帯切除術と同様であった。術後 1 年以上の有効性比較では、文献間の間接比較となるため、厳密な比較は困難であるが、術後 1 年以上の Ex-PRESS の IOP 下降効果の持続性も線維柱帯切除術と同等に持続すると認められた。術後 1 年以上での Ex-PRESS における緑内障治療薬数の増加傾向は、線維柱帯切除術における緑内障治療薬数の増加傾向と同様であった。

安全性に関しては、文献間の間接比較となるため、厳密な比較は困難であるが、Ex-PRESS 強膜弁下留置の場合は低眼圧、房水漏出、デバイス閉塞について観察期間の長い文献で発現率の高い傾向があり、線維柱帯切除術の場合は脈絡膜剥離、房水漏出、眼圧上昇について観察期間の長い文献で発現率の高い傾向があった。ただし、いずれの場合でも低眼圧、脈絡膜剥離、眼圧上昇の多くは術後早期に発現したことが記述されていたが、房水漏出とデバイス閉塞については発現時期の明確な記述はなかった。

以上をもって、申請者は以下のように考察した。Ex-PRESS 強膜弁下留置の長期有効性は、IOP 下降の点でも緑内障治療薬数の点でも、線維柱帯切除術と同等である。Ex-PRESS 強膜弁下留置の長期安全性は、房水漏出のリスクでは線維柱帯切除と同等と考えられる。また、Ex-PRESS の留置期間が長くなるにつれて、閉塞のリスクは高くなる可能性がある。したがって、Ex-PRESS 強膜弁下留置の術後長期管理においてデバイスの閉塞に注意する必要がある。

4) 日本人・アジア人の成績（文献 8、14、15）

本邦と海外の医療実態及び生活環境の違いは、Ex-PRESS の有効性と安全性に影響を与えるほど大きくないと考えられる。Ex-PRESS の手術手技は、標準的な線維柱帯切除術に類似し、線維柱帯切除術の術式及び臨床的位置付けは、国内外のガイドラインと同様であることから^{1,8,9)}、必要な教育訓練を受けた習熟した術者が施術すれば、Ex-PRESS の有効性と安

全性は国内外で大きく異なる可能性は低いと考えられる。また、Ex-PRESS が房水流出路を提供する医療機器であり、房水排出による IOP 下降作用は、人種を問わない物理的作用であることから、Ex-PRESS の基本的な有効性は国内外で異なる可能性は低いと考えられる。

解剖学的には、日本人は欧米人に比較して浅前房の頻度が高く、アジア人の閉塞隅角緑内障の有病率は、白人や黒人に比較して高い。重度の浅前房で隅角が閉塞している閉塞隅角緑内障では、Ex-PRESS を留置すると角膜内皮や虹彩に接触して障害を与えるため、閉塞隅角緑内障への使用は禁忌としている。日本人は虹彩の色素が多いものの、虹彩色の違いが Ex-PRESS の安全性に大きな影響を及ぼす可能性は低い。強膜弁の癒着の起こりやすさに人種差があると考えられるが、この点は線維柱帯切除術と同様であるため、線維柱帯切除術と同様の術後管理がなされれば、人種間で Ex-PRESS 留置後の予後が大きく異なる可能性は低いと考えられる。

以上の背景のもとに文献 8、14、15 が分析された。文献 8 では、薬物療法及び緑内障手術が無効であったアジア人の緑内障患者 15 例 15 眼を対象に、Ex-PRESS 強膜弁下留置の有効性と安全性がプロスペクティブに評価された。平均観察期間は 16.1 ± 4.5 週 (12~48 週) であった。有効性の評価項目は IOP と成功率であった。「成功」は IOP をもとに「 $5\text{mmHg} \leq \text{IOP} \leq 18\text{mmHg}$ 、投薬有り又は無し」と設定され、「完全成功」は「 $5\text{mmHg} \leq \text{IOP} \leq 18\text{mmHg}$ 、投薬無し」と設定された。

有害事象は担当医が判定し、記載した。

有効性に関しては、術前 IOP は $24.4 \pm 5.8\text{mmHg}$ であったが、術後 12 週目の IOP は $14.9 \pm 1.3\text{mmHg}$ であり、大幅な眼圧下降が認められた。最終来院時の成功率は 80.0% (12/15)、完全成功率は 53.3% (8/15) であった。有害事象は、前房出血 20.0% (3/15)、低眼圧 13.3% (2/15)、濾過胞漏出 6.7% (1/15)、脈絡膜剥離 6.7% (1/15) であった。

文献 14 は、薬剤療法で奏功しない緑内障手術適応の日本人末期緑内障患者 4 例 4 眼を対象にした、Ex-PRESS 強膜弁下留置の臨床経過報告である。平均観察期間は 1 ヶ月であった。有効性の評価項目は IOP であり、有害事象は担当医が判定して記載した。

有効性に関しては、術前 IOP は $22.0 \pm 4.2\text{mmHg}$ であったが、術後 1 ヶ月目の IOP は $14.5 \pm 1.7\text{mmHg}$ であり、大幅な眼圧下降が認められた。有害事象は、前房出血 25.0% (1/4)、硝子体出血 25.0% (1/4)、眼圧上昇 25.0% (1/4) であった。

文献 15 は、複数回の緑内障手術既往のある日本人原発開放隅角緑内障患者 5 例 7 眼を対象にした、Ex-PRESS 強膜弁下留置の有効性と安全性の短期成績報告である。平均観察期間は 3 ヶ月であった。有効性の評価項目は IOP であり、有害事象は担当医が判定して記載した。

有効性に関しては、術前 IOP は $25.7 \pm 1.9\text{mmHg}$ であったが、術後 3 ヶ月目の IOP は 15.0

±5.3mmHg であり、大幅な眼圧下降が認められた。有害事象は、レーザー切糸 28.6% (2/7)、低眼圧 14.3% (1/7)、ニードリング 14.3% (1/7)、脈絡膜剥離 14.3% (1/7) であった。

以上をもって、申請者は、症例数が少なく、観察期間も短いものの、日本人・アジア人に対する本品の有効性については、欧米人と同様の有効性が認められると考察した。また安全性については、欧米人に対する報告や日本の線維柱帯切除術の報告（文献 16～19）と比べて、日本人及びアジア人に特異的な安全性上の問題はみられていないと説明した。以上より、アジアで有病率が高い閉塞隅角緑内障への使用を禁忌とし、必要な教育訓練を受けた習熟した術者が施術するという前提であれば、海外臨床成績を本邦に外挿できると説明した。

5) Ex-PRESS の内寸別の成績（文献 2、4、6、8、15）

Ex-PRESS の強膜弁下留置（線維柱帯切除術の術式に準じて開窓前まで手順を進めて軌道切開後 Ex-PRESS 留置）の場合において、内寸 50 μ m と 200 μ m の違いによる有効性と安全性の違いが分析された。使用されたモデルは表 8 に記載のとおりである。内寸 50 μ m の Ex-PRESS が強膜弁下に留置された 417 眼に対しては、20.9±7.4～27.9±10.7mmHg の術前 IOP が、術後 3 ヶ月～3 年には 13.7±6.4～16.8±5.1mmHg に下降し、緑内障治療薬数も術前の 3.2±1.2～3.7±1.0 から 0.7±1.2～1.0±1.4 に減少した。一方、内寸 200 μ m の Ex-PRESS が強膜弁下に留置された 37 眼に対しては、27.6±8.7mmHg の術前 IOP が、術後平均 18 ヶ月には 12.4±3.4mmHg に下降し、緑内障治療薬数も術前の 2.9±1.2 から 0.3（2 剤；6/37 例）に減少した。

安全性については、表 9 に示すように内寸 50 μ m と内寸 200 μ m の間で安全上大きな問題となる術後合併症の差異はみられなかった。しかし、重篤ではなく、治療又は無治療で回復するものの、内寸 200 μ m では内寸 50 μ m に比較して低眼圧と脈絡膜剥離が高率で発現する傾向が認められた。

以上をもって、申請者は、内寸 200 μ m と内寸 50 μ m では患者に応じて適切なサイズが選択されれば有効性はほぼ同等であるものの、眼圧下降は内寸 200 μ m の方が内寸 50 μ m に比較して大きい傾向が認められるとした。また、安全性については内寸 200 μ m と内寸 50 μ m では重篤な術後合併症の差異はないと考えられたが、低眼圧や脈絡膜剥離などの過剰濾過に起因する術後合併症の発現率は内寸 200 μ m の方が内寸 50 μ m に比較して高いことが示唆されると説明した。

表 9 内寸別の不具合・有害事象

内寸 文献	強膜弁下 内寸50μm		強膜弁下 内寸200μm		内寸 文献	強膜弁下 内寸50μm		強膜弁下 内寸200μm	
	N	%	N	%		N	%	N	%
安全性評価対象眼数	417眼		37眼		安全性評価対象眼数	417眼		37眼	
頻度	N	%	N	%	頻度	N	%	N	%
浅前房に関する事象					濾過胞に関する事象				
前房消失	1	0.2			房水漏出	21	5.0		
低眼圧					濾過胞の感覚異常	1	0.2		
低眼圧	50	12.0	8	21.6	濾過胞再建・管理				
脈絡膜剥離・出血等					ニードリング	1	0.2		
脈絡膜滲出	4	1.0			切糸	2	0.5		
脈絡膜出血	1	0.2			眼内炎				
脈絡膜剥離	2	0.5	9	24.3	眼内炎	1	0.2		
黄斑に関する事象					前房・硝子体出血等				
低眼圧黄斑症	2	0.5			前房出血	5	1.2		
デバイスに関する事象					その他				
デバイス偏位	1	0.2			誤方向への房水流	1	0.2		
デバイス閉塞	6	1.4							
デバイス露出	1	0.2							

総合機構は、以上を踏まえ、確立した術式である線維柱帯切除術と比較して、本品の本邦での使用における十分な安全性が担保されているかどうかという点を中心に、以下の 2 点に関する申請者の見解を求めた。

- (1) 本品の適応症例の明確化、及び注意すべき症例・事項について
- (2) モデル R から本品モデル P への形状変更に伴う安全性等への影響について

申請者より以下の回答が得られた。

- (1) 本品の適応症例の明確化、及び注意すべき症例・事項について

本品はその構造上、留置の際、前房の隅角部位に先端が 2mm 未満ではあるが突出して露出する。隅角が正常で、極度の浅前房がなければ露出部は何ら障害を与えないが、重度の浅前房で隅角が閉塞した緑内障患者では露出部が虹彩や角膜内皮に接触して重大な障害を与える可能性がある。そのため、閉塞隅角緑内障は禁忌と設定している。また、日本人は欧米人に比べて、前房が浅い患者が多く、また虹彩が厚く術後の炎症が強いことが知られていることから、添付文書の【操作方法又は使用方法等】の欄に本品が虹彩に接触しないように注意喚起する。そのうえで、角膜内皮との接触リスクについてはさらに、狭隅角症例、角膜内皮障害（角膜内皮ジストロフィー、角膜内皮細胞が少ない症例など）を慎重適用と設定して注意喚起する。強膜が脆弱な患者でも、本品の位置変化による虹彩や角膜内皮への接触リスクが高まるため、強膜脆弱症例、強膜菲薄症例を慎重適用と設定して注意喚起する。小児（発達緑内障早発型）についても使用経験が少なく、本品の留置位置のズ

レなども考えられるため、慎重適用と設定して注意喚起する。

本品は、線維柱帯切除術と比較した長期的な成績が必ずしも明らかでないため、当面、線維柱帯切除術との選択にあたっては本品使用の利点が考慮される症例に適用されるよう、添付文書の【使用上の注意】＜重要な基本的注意＞の欄で、線維柱帯切除術が可能な例における本品の使用に際しては、本品使用による前房開放時間の短縮又は虹彩切除の回避による有益性が高いと考えられる患者に使用する旨、記載する。

(2) モデル R から本品モデル P への形状変更に伴う安全性等への影響について

モデル P は、先行開発品であるモデル R を基本モデルとし、虹彩接触のリスク低減、穿刺の容易さの維持、房水排出の容易化を満たすことを目的に、形状が最適化されたものである。

形状変更による安全性上の懸念としては、デバイス回転、偏位や眼内落下があげられるが、これまで全モデル累計で ■■■ 件以上の使用実績において、これらに関するモデル間での差は認められておらず、本品の形状変更がデバイス回転、偏位や眼内落下に影響する可能性は低いと考える。

総合機構は、本品の適応症例の明確化、注意すべき症例・事項、及びモデルの変更については申請者見解を妥当なものとして了承した。

総合機構は、提出された臨床試験成績、文献報告、及びそれに基づく申請者の見解について、以下のように判断した。

① 治療法としての位置付け

本品の治療法としての臨床的位置づけは、原理、術式、適応等が確立した線維柱帯切除術に準じ、これと同様に、前房と眼球壁の間に房水流出路を作製するというものであり、違いは、房水流出路を強角膜輪部深層組織切除により確保するか、或いは本品埋植により確保するかの点である。線維柱帯切除術は、薬物やレーザー治療が奏功しない緑内障患者への治療手段として位置づけられており、従って、本品の適応も線維柱帯切除術と同様に薬物治療やレーザー治療などの治療法によっても十分な眼圧下降が得られない緑内障患者とされている。

本品は、このように、確立した治療法である線維柱帯切除術とほぼ同様の治療原理及び治療手法、治療上の位置づけであり、海外で古くから使用されていることも踏まえ、提出された臨床試験成績と文献報告により評価が可能と考えた。

② 提出資料から本品の有効性及び安全性評価が可能か、特に強膜弁下留置手技を含めた評価の可能性について

提出された FDA 承認取得のための臨床試験成績から、本品の結膜下留置は、デバイス位

置異常やびらんといった有害事象があるものの、線維柱帯切除術が適応となる緑内障患者の眼圧降下に有効であると考えられた。上記の臨床試験の他、海外で留置位置変更の根拠とされたものも含めて、申請者から本品を結膜下及び強膜弁下留置で使用している文献報告が提出され、1) 強膜弁下留置は結膜下留置より安全性が高いこと、2) 1年までの期間における本品強膜弁下留置は線維柱帯切除術と同等の有効性と安全性を有すること、3) 強膜弁下留置のアジア人に対する有効性と安全性が非アジア人に対する過去の研究報告と同程度であることが確認され、本品の強膜弁下に留置する使用法に関する有効性及び安全性評価が可能であると判断した。

ただし、1年を超える期間での線維柱帯切除術との比較、及びアジア人と非アジア人に対する成績の比較は、文献間の間接比較に基づく考察であり、厳密な比較は困難であるため、本品の本邦での使用における有効性と安全性については十分には明らかにされていない。そこで、市販後において、600症例を目標に少なくとも3年間の長期成績の収集を求めると、角膜内皮細胞を検査項目に含めること、及び一部症例に対しては(50例程度)前眼部OCTで留置状態を確認することが望ましいと判断した。

さらに、本品の手術手技は線維柱帯切除術に準ずるものの、本品の適応、患者に応じた適切な内寸サイズを選択、埋植手技、合併症とその対処法等に関して、使用者の教育訓練について製造販売業者が必要な措置を講ずるべきであると判断した。

へ. リスク分析に関する資料

ISO 14971に準拠したリスクマネジメントの社内規定について、その実施体制及び実施状況を示す資料が添付された。なお、本品及び類似医療機器について、厚生労働省や海外の行政機関などから安全対策上の対応が求められたハザードは現在のところ報告されていない。

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

製造方法に関する情報として、製造工程と製造施設に関する資料、無菌性保証水準を担保するための滅菌条件及び品質管理に関する資料が提出され、いずれも本品の仕様や品質を担保するために適切に実施されていることが示された。

総合機構は、製造方法に関する資料について確認した結果、これを了承した。

4. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係わる適合性調査結果

【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して書面による調査を実施し、その結果、特に問題は認めなかったことから、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ないものと判断した。

【QMSに係わ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。

5. 総合評価

本品は、薬物治療やレーザー治療などの治療法によっても十分な眼圧下降が得られない緑内障患者に対して房水排出を促し、眼球前方で濾過胞を形成して眼圧の下降を図るための小型眼内ドレーンである。本品の審査における論点は、本品を用いる治療法の位置付け、本品の強膜弁下留置を提出資料から外挿評価することの妥当性、本品の適応症例の明確化と注意すべき症例や事項、及びモデルの形状変更に伴う安全性等への影響であった。以上の論点を含め、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下の通りである。

本品を用いる治療法は、原理、術式、適応等が確立した線維柱帯切除術に準じている。提出された臨床評価報告書は、海外での結膜下留置による臨床試験成績を基軸とし、文献考察によって、線維柱帯切除術に準じた本品強膜弁下留置の有効性（眼圧の下降）及び安全性を外挿評価したものである。本品の強膜弁下留置は、薬物治療やレーザー治療などの治療法によっても十分な眼圧下降が得られない緑内障患者に対して、線維柱帯切除術より低侵襲で同程度の眼圧下降効果が得られると考える。モデルの形状変更に伴う安全性への影響は少ないと判断されるものの、一方で本品を有効で安全に使用するためには適切な患者に適切な内寸サイズの Ex-PRESS が適切に留置され、浅前房、低眼圧、Ex-PRESS 露出、Ex-PRESS の虹彩接触等の有害事象のリスクをいかに回避、低減できるかが課題であるとともに、狭隅角症例、角膜内皮障害、強膜脆弱症例、強膜菲薄症例、小児に対しては慎重に適用される必要がある。そこで、本品の適応や有効性及び安全性を十分に理解し、有害事象発生時に適切に処置ができるよう訓練を行うことにより、当該リスクの低減を図ることが可能と考え、後述の承認条件1を付すことが妥当であると判断した。

また、線維柱帯切除術と比較して、本品を用いた場合の長期的な有効性・安全性は必ずしも十分に明らかとはなっていないことから、承認後に本品を使用する症例について、本品の長期的な有効性及び安全性を観察することが妥当であると考え、後述の承認条件2を付すことが必要であると判断した。

使用目的

薬物治療やレーザー治療などの治療法によっても十分な眼圧下降が得られない緑内障患者の眼圧下降に用いる。

承認条件

1. 本品を用いた治療に対する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう、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るため、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であると判断する。

以上

参考文献

- 1) 緑内障診療ガイドライン（第2版）、日本緑内障学会
<http://www.nichigan.or.jp/member/guideline/glaucoma2.jsp>
- 2) 堀純子、“前眼部の免疫 眼炎症自動制御の分子機構、” 臨眼、60、116-123 (2006)
- 3) E. Dahan, T.R. Carmichael, “Implantation of miniature glaucoma device under a sclera flap,” J. Glaucoma, 14, 98-102 (2005) 表5 文献7と同じ
- 4) M.R. Moster, “Chapter 40, Procedural treatments: Ex-PRESS Mini glaucoma shunt,” J.A. Giaconi et al., (eds.), Pearls of glaucoma management, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010, pp. 307-315
- 5) R.L. Stamper, M.F. Lieberman, M.V. Drake, “Becker-Shaffer’s Diagnosis and therapy of the glaucomas, 8th edition,” Mosby Elsevier, pp. 481-490
- 6) “The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators,” Am J Ophthalmol 2000 130: 429-440
- 7) 大野重昭監修、木下茂、中澤満編集、標準眼科学第11版、医学書院(2010)、pp.84
- 8) Terminology and guidelines for glaucoma 3rd edition, European Glaucoma Society,
http://www.eugs.org/eng/EGS_guidelines.asp
- 9) Summary benchmarks for preferred practice patterns[®], American Academy of Ophthalmology, 2003