

衛 研 発 第 2918 号
平成 14 年 6 月 19 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下
記のとおり報告する。

記

[販売名]	ヒーロン V 0.6
[一般名]	ヒアルロン酸ナトリウム
[申請者名]	ファルマシア株式会社
[申請年月日]	平成 13 年 6 月 28 日
[剤型・含量]	1 製剤(0.6mL)中にヒアルロン酸ナトリウムとして 13.8mg を含有する。
[申請区分]	医療用医薬品 (5) 新剤型医薬品
[審査担当部]	審査第二部

審査結果

平成 14 年 6 月 19 日

[販売名] ヒーロン V 0.6
[一般名] ヒアルロン酸ナトリウム
[申請者名] ファルマシア株式会社
[申請年月日] 平成 13 年 6 月 28 日
[審査結果]

提出された資料から、「白内障手術・眼内レンズ挿入術における手術補助」に対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、第Ⅲ相比較試験等で示されたと判断する。安全性については、術後に本剤の除去が不十分な場合には著しい眼圧上昇を引き起こすおそれがあり、本剤の使用にあたっては、本剤の除去方法を十分に理解し、本剤の術後除去を徹底する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。本件については、医薬品第一部会に報告することが妥当と判断した。

[効能・効果] 白内障手術・眼内レンズ挿入術における手術補助
[用法・用量] 白内障手術・眼内レンズ挿入術を連続して施行する場合には、通常 0.3～0.6mL を前房内へ注入する。また、必要に応じて、眼内レンズのコーティングに約 0.1mL 使用する。ただし、白内障手術又は眼内レンズ挿入術のみを施行する場合には、以下のとおりとする。
白内障手術：通常 0.1～0.3mL を前房内へ注入する。
眼内レンズ挿入術：眼内レンズ挿入前に、通常 0.1～0.4mL を前房内へ注入する。また、必要に応じて、眼内レンズのコーティングに約 0.1 mL 使用する。

審査報告（１）

平成 14 年 4 月 5 日作成

1. 品目の概要

〔販売名〕	ヒーロン V
〔一般名〕	ヒアルロン酸ナトリウム
〔申請者名〕	ファルマシア株式会社
〔申請年月日〕	平成 13 年 6 月 28 日
〔剤型・含量〕	1 製剤（0.6mL）中にヒアルロン酸ナトリウムとして 13.8mg を含有する。
〔申請時効能・効果〕	白内障手術・眼内レンズ挿入術における手術補助
〔申請時用法・用量〕	白内障手術・眼内レンズ挿入術を連続して施行する場合には、通常 0.3～0.6mL を前房内へ注入する。ただし、白内障手術又は眼内レンズ挿入術のみを施行する場合には、以下のとおりとする。 白内障手術：通常 0.1～0.3mL を前房内へ注入する。 眼内レンズ挿入術：眼内レンズ挿入前に、通常 0.1～0.4mL を前房内へ注入する。

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は下記のようなものであった。

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

本剤の有効成分は、ヒアルロン酸ナトリウムであり、粘弾性、保水性などの特性を利用して、眼科領域の前眼部手術における手術補助剤として広く使用されている。

本邦では既にヒーロン、ビスコート等が白内障手術や眼内レンズ挿入術等の手術補助剤として承認されている。

今般申請者は、凝集性と分散性を併せ持ち、前房深度形成能及び前房（眼内）滞留能に優れた製剤として本剤（ヒーロン V）の開発に着手した。既存のヒーロンは、凝集性を特徴としているが分散性に欠けること、ビスコートは分散性を特徴しているが凝集性に向け、本剤は、これら既存製剤の両特性を有したものであると申請者は説明している。

本剤は 2001 年 6 月現在、米国、英国等 30 カ国以上で承認されている。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬である「ヒアルロン酸ナトリウム」は、既承認成分であるため物理化学的性質についての

資料は省略されている。製剤の規格として、確認試験に IR の参照スペクトル法が設定されている。また が設定されている。さらに本剤は注射剤であるので、pH、浸透圧比、実容量試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、エンドトキシン、無菌試験等が設定されている。

審査センターは、既承認品目であるヒーロンとの比較において、①製造方法の違いについて及び、② に代わって を規格として設定していることについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、①については、濃度が異なるのみで基本的に製造方法は同一である旨、②については、 本製剤の特性を直接示す旨を説明した。

また審査センターは、 の規格幅の妥当性について申請者に説明を求めたところ、申請者は、実測値に合わせて厳しく設定する旨を回答した。

審査センターは以上の回答を了承した。

ハ. 安定性に関する資料

安定性については、長期保存試験、加速試験、苛酷試験を行っており、加速試験で質量平均分子量及びゼロせん断粘度の低下が見られたが、わずかであった。また苛酷試験の温度に対する安定性については質量平均分子量及びゼロせん断粘度の低下が、光に対する安定性についてはゼロせん断粘度の低下が見られた。その他については安定であった。長期保存試験は継続中で、24 ヶ月までの試験結果が添付されていることより、貯法及び有効期間を「2～8℃、遮光、24 ヶ月」としている。

審査センターは、質量平均分子量が経時的に低下するのであれば、それを規格として設定する必要がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、 を規格に設定することにより、質量平均分子量の変化も把握でき、また有効性、安定性についても担保できると回答した。

審査センターは了承した。

なお、その後 36 ヶ月までの安定性試験結果が提出され、問題はなかった旨を申請者は説明し、審査センターは了承した。

ニ. 毒性に関する資料

今回提出された資料は、ウサギ及びサルを用いた生体適合性試験である。ウサギにおいて眼圧に対する本剤（ヒーロン V）あるいは既承認のヒーロンによる影響を検討する試験で、これらのヒアルロン酸を房水と交換して注入した場合と、より臨床に近い条件として水晶体摘出後眼内レンズ挿入時に注入した場合とでは、経時的な眼圧変化に違いがみられたが、手術方法の違いによりヒアルロン酸除去の程度が異なったためと考えられた。また、サルを用いた試験では、ヒーロンと本剤の眼圧等に明確な差は認められず、角膜厚、角膜内皮細胞密度等においても両製剤で違いはみられなかった。

申請者は以上の結果及び従来のヒーロンのデータでも生体適合性で問題が認められてないことから、本剤についても、生体適合性において特段の問題はないと考えたと説明した。

審査センターは、本剤の試験において視覚障害はみられなかったのか申請者に説明を求めた。

申請者は、いずれの試験においても手術の侵襲や失敗に伴った眼障害は認められたが、本剤によると考えられる所見は認められなかったと回答した。

審査センターは、了承した。

ホ. 薬理に関する資料

(1) 前房深度形成能

ブタ摘出眼において、粘弾性物質注入直後、連続環状囊切開（CCC<Continuous Curvilinear Capsulorrhexis>）による前囊切開後、及び超音波水晶体乳化吸引術（PEA<Phacoemulsification and Aspiration>）後の前房深度形成能が、Scheimpflug カメラを用いた前房断面写真から評価された（術前術後の前房深度の変化割合（％））。

粘弾性物質注入直後では本剤（4000 kDa, 23 mg/mL）により形成される前房深度は、平均分子量 3000 kDa、濃度 14 mg/mL のヒアルロン酸ナトリウム製剤や、ヒアルロン酸ナトリウム（500 kDa, 30 mg/mL）とコンドロイチン硫酸ナトリウム（22500 Da, 40 mg/mL）の配合剤を使用した場合よりも大きい傾向にあり、その他のヒアルロン酸ナトリウム製剤（4000 kDa, 10 mg/mL; 5000 kDa, 13 mg/mL; 1500 kDa, 16 mg/mL; 1900 kDa, 10 mg/mL; 3000 kDa, 10 mg/mL）を使用した場合より有意に大きかった。また、CCC による前囊切開後及び PEA 後の前房深度は、本剤を使用した場合が他に検討した全ての粘弾性物質を使用した場合よりも有意に大きかった。

以上から、本剤は CCC による前囊切開時及び PEA 時の前房深度形成能が優れており、手術の容易性を向上させ、眼内組織を手術操作による機械的損傷から保護するために有用であることが説明された。

(2) 眼内滞留能

ブタ摘出眼において、各種粘弾性物質注入後に CCC を実施した後、超音波出力を変化させて PEA を実施した試験で、粘弾性物質注入前後及び PEA 30 秒後の粘弾性物質眼内滞留能が、Scheimpflug カメラを用いた前房断面写真から評価された（「Superior」、「Good」、「Poor」、「None」の 4 段階評価）。

PEA 後の本剤の眼内滞留能は、超音波出力を変化させても、ほとんど影響を受けず、ヒアルロン酸ナトリウムとコンドロイチン硫酸ナトリウムの配合剤でも同様の結果が得られた。一方、濃度が低い（10～14 mg/mL）ヒアルロン酸ナトリウム製剤では眼内滞留能の欠如が認められた。

その他、①サルを用いた試験から、本剤の角膜内皮保護作用はヒーロンと同程度であること（二項参照）、②ブタ及びヒト摘出眼を用いて、PEA による白内障手術及び眼内レンズ挿入術時におけるヒアルロン酸ナトリウムの至適分子量及び濃度を検討したところ、平均分子量 2500 kDa 以

上で濃度が 20～25 mg/mL のヒアルロン酸ナトリウム製剤を用いた場合に、手術の容易さが増大することが示唆され、本剤（平均分子量 4000 kDa・濃度 23 mg/mL）もこの範囲内に入ることが説明された。

以上から、本剤は、既存のものと同程度に手術の容易性を増大させることが示唆された。

審査センターは、ヒアルロン酸ナトリウム自体の特徴は良く知られており、本剤も同様に作用するものと考えられ、本剤の特徴である前房深度形成能、眼内滞留能については、提出された資料から示されたものと判断した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

ウサギ左右前房内から房水約 50 μ L を除去した後、左右の前房内に本剤（ヒアルロン酸ナトリウムとして 22.2 mg/mL）又はヒーロン（ヒアルロン酸ナトリウムとして 10 mg/mL）をそれぞれ 50 μ L 投与し、房水中ヒアルロン酸濃度を経時的に測定する試験が実施された。投与後 12 時間までの房水中ヒアルロン酸の消失は、ヒーロン投与時と比較して、本剤投与時で緩慢であり、投与後 12 時間の投与量に対する房水中ヒアルロン酸の割合は、本剤投与時で約 92 %、ヒーロン投与時で約 58 %であった。投与後 12 時間以降のヒアルロン酸の消失半減期は、本剤投与時で 3.9 時間、ヒーロン投与時で 5.7 時間であった。

また、ウサギの片眼前房内に本剤又はヒーロンを投与後、血清中ヒアルロン酸濃度を経時的に測定する試験も実施された。血清中ヒアルロン酸の最高濃度は本剤投与時で 74 ± 8.3 ng/mL、ヒーロン投与時で 70 ± 14 ng/mL であった。

審査センターは、今回提出されたウサギへの前房内投与試験の試験方法の詳細について確認し、本剤とヒーロン投与後 12 時間までのヒアルロン酸消失の違いの原因は粘度の差であるとしている点についてさらに説明するよう申請者に求めた。

申請者は、前房からのヒアルロン酸の排泄は前房内におけるヒアルロン酸の濃度変化に伴う粘度が影響するものと考えており、本剤はヒーロンと比較して 2.3 倍高濃度で前房内に投与されたことから、投与初期のヒアルロン酸濃度に依存して、本剤では前房内でのヒアルロン酸の滞留能は高かったと推察している旨を説明した。また、両製剤の前房内投与後の血清中ヒアルロン酸最高濃度の平均値（本剤投与時：74 ng/mL、ヒーロン投与時：70 ng/mL）は、無処置群のウサギにおいて測定した内因性ヒアルロン酸濃度の個体変動範囲内にあり（最高：76 ng/mL、最低：25 ng/mL）、内因性ヒアルロン酸濃度の平均値（ 50 ± 18 ng/mL）と比較してもわずかな増加であると考えたことを説明した。

また、審査センターは、全身循環移行後のヒアルロン酸の動態について既承認時の成績も参考に整理するよう求めたところ、申請者は、ヒアルロン酸ナトリウムの静脈内投与時の試験成績に基づき、全身循環移行後のヒアルロン酸の体内動態について説明し、資料概要中に記載すると回答した。

審査センターは了承した。

ト. 臨床試験に関する資料

＜提出された臨床試験成績の概略＞

本剤は、白内障手術、眼内レンズ挿入術の際に、術空間の確保あるいは角膜内皮細胞の保護を目的として使用されるものであり、手術終了時には眼内から除去されること、本剤の有効成分はヒアルロン酸ナトリウムであるが、本剤は眼房容積から最大使用量は約 7 mg 程度と考えられ、ヒトでの通常の代謝量等から全身に影響を及ぼす可能性は低いと考えられること（Laurent TC *et al*, *Connect Tissue Res*, 15: 33-41, 1986、Engström-Laurent A *et al*, *Scand J Clin Lab Invest*, 45: 497-504, 1985）、本邦での治験計画時には既に海外で本剤が販売されていたが本剤に起因すると考えられる全身性の有害事象は認められていなかったことなどから、健常人を対象とした第 1 相試験は実施されていない。

また、本剤の用量については、患者の病態や術者のレベル等によって異なり、固定用量とすることは困難であり、用量設定を主要目的とした第Ⅱ相試験の実施意義は低いと考えられ実施されていない。なお、第Ⅲ相試験で本剤の使用量について検討されている。

(1) 第Ⅲ相比較試験(添付資料ト-1:プロトコル番号) (年 月～
年 月)

手術を要する白内障患者 169 例を対象に、ヒーロンを対照とした非盲検無作為化比較試験が実施された。

用法・用量は、超音波水晶体乳化吸引術(PEA: Phacoemulsification and Aspiration)あるいは眼内レンズ(IOL: Intraocular Lens)挿入術時に、本剤又はヒéronを補充あるいは追加使用し、手術終了時には、眼内に残存している薬剤を BTL (Behind the Lens) 法又は Rock'n Roll 法により除去することと設定された (BTL 法が第 1 選択)。

全登録症例 169 例（本剤群 87 例、ヒーロン群 82 例）のうち、同意撤回あるいは除外規準違反の 12 例を除く 157 例（本剤群 79 例、ヒーロン群 78 例）が ITT（Intention-to-Treat）解析対象であった。また、本剤群で手術後に除外基準「重大な角膜病状を有する」に抵触することが判明した 1 例（症例番号 〃）、ヒーロン群で手術後に除外基準「ブドウ膜炎の病歴を有する」に抵触することが判明した 1 例（症例番号 〃）及び手術の合併症（後囊破損、前部硝子体切除術）がみられた 1 例（症例番号 〃）については、手術が施行されており ITT 解析対象となったが、これらの 3 例を除く 154 例（本剤群 78 例、ヒーロン群 76 例）が PP（Per-Protocol）解析対象であった。

主要評価項目である「PEA 中の眼内滞留能」（術者による「非常に悪い」「悪い」「普通」「良い」「非常に良い」の 5 段階評価）における「良い」以上の割合は、ITT 解析対象において、本剤群で 77 % (61/79 例)、ヒーロン群で 8 % (6/78 例) であり、本剤群での評価はヒーロン群よりも有意に優れていた ($p<0.0001$: 術者によって層別化した Wilcoxon 順位和検定)

副次的評価項目において、「連続環状囊切開(CCC: Continuous Curvilinear Capsulorrhexis)中の前房深度形成能」及び「IOL 挿入術の容易性」は、本剤群がヒーロン群に比して有意に優れていたが(それぞれ $p<0.0001$ 及び $p=0.032$)、「注入の容易性」、「眼内からの除去の容易性」及び「白内障手術時の透明性」は、本剤群よりもヒーロン群で有意に優れていた(それぞれ $p<0.0001$ 、 $p<0.0001$ 及び $p=0.023$ 、以上、術者によって層別化した Wilcoxon の順位和検定)。

有害事象は、本剤群で 30.4 % (24/79 例)、ヒーロン群で 35.9 % (28/78 例)にみられた。重篤と判定されたものは、本剤群で「眼圧上昇」のみられた 1 例(症例番号)であり、本症例は術後 24 日目に患側(左眼)の眼圧上昇(48 mmHg)を発症し、眼圧低下剤の効果が思わしくなかったため、術後 48 日目に線維柱帯切除術の施行により眼圧は回復(9 mmHg)した。本症例について治験責任医師は、「術後 1 週間以上経過した後の眼圧上昇であるため、本剤との因果関係があるとは考え難い。白内障手術あるいは術中使用薬剤が線維柱帯に何らかの損傷を与えたために術後眼圧上昇を来した可能性は否定できないが、明らかな因果関係は不明である」としており、副作用として報告された。

副作用発現率は本剤群で 6.3 % (5/79 例)、ヒーロン群で 1.3 % (1/78)であり、本剤群でみられたものは、眼圧上昇(4 例 4 件、重篤な 1 例を含む)、角膜浮腫(2 例 2 件)、嘔気・嘔吐(1 例 1 件)であり、ヒーロン群でみられたものは、眼圧上昇及び角膜浮腫(1 例 2 件)であった。

また、術後 5 時間の眼圧変化量、術後 90 日後の角膜内皮細胞数及び角膜厚についても検討され、本剤群とヒーロン群で差はみられなかった。

なお、平均薬剤使用量(平均値 $\pm$ SD)は、白内障手術の前囊切開時で、本剤群が 0.18 ± 0.07 mL、ヒーロン群が 0.22 ± 0.09 mL、IOL 挿入術時で、本剤群が 0.26 ± 0.09 mL、ヒーロン群が 0.32 ± 0.10 mL であり、総使用量としては、本剤群が 0.44 ± 0.10 mL、ヒーロン群が 0.54 ± 0.13 mL であった。

上記の他、海外で実施された白内障手術患者における臨床試験成績が参考資料として提出され、①眼圧はヒーロン群と比較して本剤群でより上昇し(術前からの変化、本剤群: 16.0 ± 10.9 mmHg、ヒーロン群 11.5 ± 9.8 mmHg)、手術後に本剤を眼内から完全に除去することが重要であると考えられたが(参考資料ト-1)、術後 5 時間の眼圧が 30 mmHg 以上となる頻度では両群間で差はなかったこと(参考資料ト-5)、②ビスコートとの比較で、「PEA 中の眼内滞留能」は両群間で差はなく、眼圧は本剤群でより大きく上昇したが、「全般的評価」、「CCC 中の前房深度の形成能」、「眼内からの除去の容易性」等は本剤群の方が優れていたこと(参考資料ト-2、参考資料ト-3、参考資料ト-4: Tetz M, *J Cataract Refract Surg*, 27:416-420, 2001)、③手術後に本剤を除去する場合には、Rock'n Roll 法よりも BTL 法を用いた方が、術後眼圧への影響はより少なかったこと(参考資料ト-5)が示されている。

<審査センターにおける審査の概略>

審査センターは、主として以下の検討を行った。

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

本剤の特徴を既に本邦で承認されているヒーロン(1986年4月30日承認)、ビスコート(1999年9月17日承認)と比較しながら、本剤の臨床的位置付けについて申請者の見解を示すとともに、これら製剤の共存の必要性についても説明するよう申請者に求めた。

申請者は、①ヒーロンは、凝集性が高いため前房深度の形成能に優れ、手術に必要な術空間を確保することが可能であるが、一方で凝集性が高いためにPEA中に眼内から抜け出ることがあり、角膜内皮細胞の保護が不十分となるおそれがあること、②ビスコートは、分散性が高く、眼内に注入されると角膜内皮細胞に粘着するように眼内に留まり、PEA中も眼内から抜け出ることなく高い角膜内皮細胞保護作用を示す一方で、凝集性が低いために十分な前房深度を得ることができないと考えられること、③本剤は、第Ⅲ相試験(添付資料ト-1：)で、PEA中の眼内滞留能に加え、ヒーロンの長所である前房深度形成能においてもヒーロンより優れた結果が示された。また、海外臨床試験(参考資料ト-2： 試験及び参考資料ト-3：

試験)においてもビスコートと同等もしくはそれ以上の眼内滞留能が示されており、本剤は、ヒーロンとビスコートの両方の特徴を併せ持つ粘弾性物質であると考えられることを説明した。

その上で申請者は本剤の臨床的位置付けについて、白内障手術・IOL挿入術で最も技術を要するCCCを容易に行うためには、前房深度の確保が重要であるが、本剤は経験が乏しく技量の低い術者あるいは技量の高い術者においても、浅前房、核が硬い、硝子体圧が高いなどの難易度が高い手術の際に用いることが適していると考えられると説明した。

また、これら製剤の共存の必要性について、申請者は、ヒーロンは、本剤と比べ術後の除去が容易で時間が掛からないため、難易度の低い手術あるいは緑内障など術後の眼圧上昇が懸念される患者などに対してはヒーロンを使用するケースが多いと考えられること、ビスコートは、前房深度形成能が高くないことから一般に広く用いられていないが、角膜内皮細胞保護が特に重要な患者には用いられることが多いと考えられると回答した。

審査センターは、術者の観点だけでなく、患者の観点からも本剤の必要性等について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、患者にとって本剤を使用して有益なことは出来るだけ安全に手術が成功することであると述べた上で、本剤の優れた前房形成能により、十分な術空間を確保できること、粘弾性物質の漏出を気にしなくてよいことから、手術を容易にし、術者が手術に集中することが出来、これらは術中の合併症の抑制につながると考えること、また、一方で本剤の除去が不完全な場合には、術後眼圧上昇のリスクがあるため、緑内障等の高眼圧の患者には注意が必要であり、このような患者に対しては、基本的には本剤ではなく既承認のヒーロンを使用した方が患者にとっては有益であると考えられることを説明した。

審査センターは、本剤の特徴がこれまでの製剤と異なること、各製剤の特徴に基づき適切に使用されれば、臨床現場での選択肢がより広がると考えられることから回答を了承した。なお、緑内障等の高眼圧の患者に本剤を使用する場合には、術後の本剤の除去について、より慎重に対応

する必要があると考える（「本剤の除去」については下記（３）１）参照）。（申請時添付文書案では、当該緑内障患者は、使用上の注意「慎重投与」の項に記載されている。）

（２）有効性について

１）主観的評価の妥当性について

第Ⅲ相比較試験での主要評価項目「PEA 中の眼内滞留能」は、術者による主観的評価であることから、術者間で基準が異なり、一定の評価がなされていない可能性及び本評価項目の信頼性について申請者の見解を求めた。

申請者は、①本評価は主観的なものであり、客観的な評価尺度が存在しないため、術者間に評価のバラツキが生じることはやむをえないと考えること、②本試験は２製剤（本剤とヒーロン）を比較しており、主観的評価が相互評価によって行われることから、術者内での判定基準は患者間で統一されていると考えること、③実際に「PEA 中の眼内滞留能」を評価した７人の術者別にみると、術者間で評価の程度（「良い」と判定するか、「非常に良い」と判定するか）に差はあるものの、いずれの術者においても本剤の方がヒーロンよりも優れていると評価しており、副次的評価項目でも同様であったことから、術者間で評価傾向に大きなバラツキは無く、本評価項目の信頼性は高いと考えると回答した。

審査センターは、同一の術者が本剤とヒーロンを評価した際の順序効果についても検討し、再現性が得られているか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、「PEA 中の眼内滞留能」について、①術者の学習効果を検討するため、手術日と時間から患者を前半に評価した群と後半に評価した群に層別して集計したところ、治験前半における評価と治験後半における評価に違いは無く、本剤群での評価がヒーロン群よりも優れていたこと、②順序効果を検討するため、本剤とヒーロンの評価順序により層別して集計したところ（各術者の最初の患者は対象としていない。）、本剤あるいはヒーロンの評価は、その直前の患者が本剤を使用していたかヒーロンを使用していたかにかかわらず同様であり、本剤群での評価がヒーロン群よりも優れていたことを示し、術者の評価は、評価時期あるいは直前の評価により左右されておらず、本評価項目は主観的評価であるが、同一術者における評価には一貫性があり、再現性は担保されていると考える旨を回答した。

審査センターは了承した。

２）本剤群での評価が劣っている項目の臨床的重要度について

第Ⅲ相比較試験（添付資料ト-1： ）において、「眼内への注入の容易性」、「眼内からの除去の容易性」及び「術中の透明性」の副次的評価項目では、本剤群での評価が、ヒーロン群に比して有意に劣っていたことから、これらの評価結果が本剤の有用性を判断するうえで問題となることはないか申請者の見解を求めた。

申請者は、

- ① 眼内への注入の容易性について、本剤では高いゼロせん断粘度のためにシリンジより押し

出す際に大きな負荷が必要とされるが、注入開始以後負荷は低下し、注入の操作自体は容易な操作であること、本剤群での評価はヒーロン群よりは劣るものの「普通」以上の評価が約 77 %を占め、「非常に悪い」という評価は無かったこと、本剤では通常より径の太い 25G カニューレを用いて対応していること

- ② 眼内からの除去の容易性について、本剤は、眼内滞留能に優れる反面、眼内から抜けにくいという物性が評価に反映していること、本剤群での評価はヒーロン群よりも劣るものの「普通」以上の評価が約 70 %を占め、「非常に悪い」という評価はなかったこと、術後 5 時間の IOP について 30 mmHg 以上となった割合は両群間で統計学的な有意差は無かったこと、本剤の除去性は劣るものの完全に除去することでヒーロンと同様に安全であると考えること
- ③ 術中の透明性について、白内障手術・IOL 挿入術で問題となる「術中の透明性」の低下は、PEA 時の超音波により生じた気泡が粘弾性物質中に取りこまれることであるが、本評価項目での結果は、本剤の高い凝集性により、注入直後にトグロ状のまま眼内に留まることが原因で視認性が低下したもので、気泡を取りこんだことによるものではないと考えられること、本剤群での評価はヒーロン群より劣るものの、「良い」以上の評価が約 82 %と良好であったこと

を説明し、これら評価項目での差異が臨床上問題となることはないとする旨を回答した。

審査センターは上記の回答を概ね了承するが、②に関しては、術後の眼圧上昇を防止するためにも、本剤の除去を徹底する必要があると考える（下記参照）。

（3）安全性について

1）術後の眼圧上昇と眼内からの本剤の除去について

本剤を術後に完全に除去できなかった場合には、術後眼圧上昇等の発現が多数みられており（海外での臨床試験：参考資料ト-1： ）、本剤の安全性を確保するためには、臨床現場へ本剤の除去法について周知徹底することが重要であると考え、申請者に以下の点について説明を求めた。

- ①臨床試験で用いた2つの除去方法（BTL 法（Behind The Lens 法）及び Rock'n Roll 法）の特徴について
- ②添付文書での具体的な注意喚起の必要性について
- ③市販後に欧米の場合と同様に講習会等を本邦で開催することについて

申請者は、

- ①について、BTL 法は、挿入した眼内レンズの後ろに I/A チップを入れ背面に残る粘弾性物質を直接吸引する方法、Rock'n Roll 法は、挿入した眼内レンズの前面の片側を I/A チップで押す操作を交互に繰り返す方法で、これらの除去方法は臨床現場で一般的な手法ではないが、いずれも比較的単純な手技であること、海外での臨床試験（参考資料ト-5： ）では、術後 5 時間の IOP は BTL 法を用いた場合よりも Rock'n Roll 法を用いた場合に高値を示し、両除去

方法の同等性は示されなかったこと（BTL 法：6.5 mmHg、Rock'n Roll 法：9.9 mmHg、群間差の 90 %信頼区間：1.2～5.8 mmHg）から、BTL 法の方が Rock'n Roll 法よりも確実に本剤を除去できると考えられるが、小瞳孔等の患者で眼内レンズ背面に I/A チップを挿入することが困難な場合には、Rock'n Roll 法が用いられること

- ②について、海外臨床試験（参考資料ト-1、参考資料ト-6）での重篤な IOP 上昇例を踏まえ、添付文書「重要な基本的注意」の項に、本剤を術後に完全に除去することについて記載しているが、本剤の使用方法及び除去法（BTL 法及び Rock'n Roll 法）についての具体的な説明及び図、両除去方法での術後 IOP 上昇についての海外臨床試験成績を、それぞれ添付文書に記載し、推奨する方法は BTL 法であることを明確化すること（本邦での治験は、BTL 法が第一選択で、BTL 法が困難な場合に Rock'n Roll 法を用いるよう計画されていたが、実際には全ての症例（本剤を使用した全 79 例）で BTL 法による除去が行われた）

- ③について、本邦での治験責任医師（氏）は、白内障手術の経験が豊富な術者では、BTL 法及び Rock'n roll 法についても実技練習を行わず、説明のみで適用可能であるが、経験が浅い術者では実技の練習も必要になると考えられる旨を述べており、本剤の市販後には、本剤を納入する病院で製品説明会を必ず行うとともに、大学病院、研修施設など、経験の浅い術者のいる病院では、豚眼を用いた実技練習(Wet-lab)も行うこと、製品説明会、除去方法の実技練習を行った施設についての情報をデータベース化し、製品説明会を行っていない施設に本剤が納入されないように管理すること、その他の情報提供として動画（ビデオ、CD-ROM）による説明を予定していること

を回答した。

審査センターは、本邦での第Ⅲ相比較試験でも術後の眼圧上昇がみられている点を踏まえて、本剤との関連性をさらに考察するよう申請者に求めた。

申請者は、本邦での第Ⅲ相臨床試験で本剤群では 4 例の IOP 上昇がみられ、1 例（症例番号 〇〇）は重篤と判定されているが、術後 24 日目に発現しており粘弾性物質の残留が原因である可能性は低いものの、因果関係は否定されていないこと、他の 3 例（症例番号 〇〇）はいずれも術後 2 日以内に発現しており、本剤残留による IOP 上昇と考えられることを説明した。また申請者は、後者の 3 症例は同施設の同術者においてみられたものであるが、当該術者は経験も豊富で、治験開始前に豚眼を用いたトレーニングを受けており、本剤の除去方法の習得に問題はないと考えられ、原因を特定することは困難であるものの、IOP 上昇に対する認識が十分ではなかった可能性が示唆される旨を述べ、本剤の安全性を確保するために、技術的な習得はもとより、術後除去の重要性を認識させ実行させることが不可欠であり、除去方法を習得した医師に対しても、MR 活動等を通じて継続的に注意喚起を行うと回答した。

審査センターは上記回答を了承するが、術者自身の技術に対する過信等が本剤の安全性を損なうおそれもあり、申請者も回答しているとおり、継続した情報提供、注意喚起が必要であり、市販後に術後 IOP 上昇について調査する必要があると考える。

2) 本剤と眼の障害との関連について

本邦での第Ⅲ相比較試験でみられた術後眼圧上昇以外の眼の障害について、本剤との関連性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、①本剤群での副作用は5例6件で、4例4件は眼圧上昇であり、残る2例2件は角膜浮腫であったこと、②角膜浮腫のみられた2例のうち1例（症例番号 ）は術後24時間後に発現し「中等度」と判定されたが、眼圧上昇に起因すると考えられた症例、残る1例（症例番号 ）は術後5時間後に発現し「軽度」と判定された症例で、これらの事象はいずれも回復していること、③その他、結膜炎、角膜障害（手術眼の角膜内皮細胞減少）等がみられているが、重篤なものではなく因果関係は否定されていることを説明した。また、発現時期等から考えると、本剤使用により術前から存在していた症状を悪化させるようなことはなかったことを併せて回答した。

審査センターは了承した。

（4）本剤をキット製品とすることの妥当性について

本剤を25Gカニューレとのキット製品とした理由について申請者は、既承認ヒーロンでは27Gカニューレを装着して使用しているが、本剤は粘弾性が高く、27Gのカニューレでは抵抗が高く眼内への注入がしづらいため、添付の25Gカニューレを用いることにより、術者が誤って27Gのカニューレを装着し、カニューレが外れて医療事故が発生することを防ぐためと説明している。

審査センターは、キット製品とすることの必要性について、添付文書での更なる注意喚起、カニューレでの工夫等で対応することでは不十分な理由を具体的に説明するよう求めた。

申請者は、カニューレは販売会社により様々で色分けした場合にも混同を起こすおそれがあること、本邦で既に承認されている粘弾性物質（ヒーロン、ビスコート）では、27Gのカニューレが広く使用され、臨床現場は白内障手術の際に27Gカニューレを使用することに慣れており、添付文書で更なる注意喚起を行っても誤使用を防止することは困難であること等を述べ、本剤の使用において27Gカニューレを用いた場合には、より大きな負荷がカニューレ部分にかかり、手術操作が不安定となったり、カニューレが外れ重大な事故が起こる可能性も考えられることから、本剤は25G（ルアーロック式カニューレ）とのキット製品とすることが必要であるとする旨を回答した。なお、これまでの国内の臨床試験や海外での市販後調査において、本剤について、カニューレが外れ重大な事故が発生したという報告はないことを併せて回答した。

審査センターは、日常の煩雑な診療業務における事故をより未然に防止するという観点から、本剤のキット製品としての有用性はあると考え、回答を了承するが、本剤に使用されるカニューレは特殊なものではなく、本剤のキット製品としての特殊性を強調しすぎる必要はないと考える。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

（1）適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、

一部に不適合（一部臨床試験成績での治験実施計画書からの逸脱など）があったが、審査センターは、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

（２）GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

提出された資料（ト-1）に対して GCP 実地調査が実施されたが、特に重大な逸脱等は認められず、GCP 適合と判断され、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4. 審査センターの総合評価

提出された資料から、本キット製剤の白内障手術・眼内レンズ挿入術における手術補助に対する有効性が示されていると判断する。安全性については、本剤を術後に完全に除去することが重要であり、BTL 法について臨床現場へ周知、徹底することが不可欠であると考えるが、本剤そのものの安全性について特に問題となるものはないと考える。

専門委員の意見を参考にした上で、特に問題がないと判断できる場合には、本キット製剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告（２）

平成 14 年 6 月 17 日作成

専門協議における検討を踏まえ、以下の点が確認され、必要な対応が行われた。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

（１）本剤による眼圧上昇

1) 本剤の臨床的位置付けについて

「本剤は経験が乏しく技量の低い術者に用いることが適している」と申請者は述べているが（審査報告（１）ト項参照）、その反面、本剤の術後除去が不十分な場合には、眼圧上昇を引き起こす危険性があり、本剤の除去方法について申請者自身も「経験が浅い術者では実技の練習も必要になる」と一見矛盾しているとも受け取られる説明をしており、本剤による眼圧上昇のリスク、本剤除去の難しさを考えると、既存のヒアルロン酸製剤（ヒーロン、ビスコート等）よりも本剤の臨床的有用性（必要性）は劣るのではないかという点について申請者の見解を明確にするよう求めた。

申請者は、白内障手術・眼内レンズ挿入術において最も技術を要するのは、連続環状嚢切開（CCC）であり、CCC を出来る限り容易に実施するためには、前房深度の確保が重要であり、PEA 中に粘弾性物質が漏出すれば、角膜内皮細胞の保護が不十分となり、手術時間の延長にもつながることから、前房深度形成能に優れ、PEA 中の眼内滞留能も十分にある本剤は、経験の少ない術者や難易度の高い手術の安全性を高めると考えること、一方本剤残留による術後眼圧上昇は、術後に本剤を完全に除去することで、ヒーロンと同程度まで予防できると考えられ、本剤の除去方法は、臨床現場で経験することは少ないものの、特に難しいものではなく、術者の技量に依存することなく短時間の実技練習を実施することで習得可能であり、本剤の術後眼圧上昇を考慮しても、既存製剤を上回る利益があると考えたと回答した。

審査センターは、「本剤は経験が乏しく技量の低い術者に用いることが適している」との申請者の主張は、本剤の安全性を軽視し、本剤の特徴のみを強調するもので、医薬品の安全性を確保しなければいけない申請者の姿勢として問題があると考えた。本剤は粘弾性が高いため前房深度形成能、PEA 中の眼内滞留能等において既存製剤と特徴を異にしており、この特徴が本剤の除去を困難にしている要因でもあると考えた。従って審査センターは、これら本剤の特徴を十分に理解した上で本剤を使用すべきであり、経験が乏しく技量の低い術者等が、安易に既存製剤から本剤へ使用を切り替えることは不適切であり、手術の安全性を向上するためには、市販後に本剤についての十分な情報が医療現場へ提供される必要があり、本剤を使用する術者にとっては、本剤を使用する前に除去方法について十分に理解し、手技を習得しておくことが必要であると考えた。

審査センターは、本剤の臨床的位置付けとして、本剤は既存のヒアルロン酸製剤と比較し異なった特徴を有するものであるが、総合的に判断すると、本剤が既存製剤に比べて優れているとは言えず、医療現場での選択の幅を広げるという意味で臨床的有用性はあると考えたが、術者（医

師) がそれぞれの患者の症状に応じて適切な製剤を選択することが重要であると考え。

以上を踏まえ審査センターは、申請者に対して、市販後に本剤を使用することでこれまで以上に手術が安全に実施できるかのような情報活動(パンフレット等での宣伝、医療現場への情報提供)は行わないよう指導し、本剤に関する正しい情報を提供し、本剤の除去方法について医療現場へ周知、徹底するよう指導した。

2) 本剤の緑内障患者等への使用について

本剤による眼圧上昇が懸念され、ヒーロン等他の製剤も存在することから、本剤を敢えて緑内障、高眼圧症患者へ使用する意義はあるかという点について申請者の見解を求めた。

申請者は、BTL (Behind the Lens) 法等を用いて本剤の除去を徹底すれば、術後の眼圧上昇は既存製剤と同程度であると考えられ、本邦で市販後に実技練習の実施等を計画していること、白内障患者の中には緑内障を合併している患者も存在し、眼圧が高い場合には前房が浅くなるため、白内障手術に際しては十分な前房深度の確保が要求され、本剤の術後除去を徹底すれば、当該患者に本剤を使用することで白内障手術のリスクを低減させることが可能であると考え、これを述べ、当該患者に対する本剤の使用を「慎重投与」として注意喚起することが適切であると回答した。

審査センターは、本剤の使用が必要と考えられる緑内障・高眼圧症合併患者をより明確に示すよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の使用が適していると考えられるのは、浅前房、核が固いなど手術の難易度が高い白内障患者であり、眼圧上昇の影響が小さいと考えられる視野障害が進行していない中等度から軽度な緑内障を合併している場合であると考え、これを回答した。

審査センターは1) 及び2) を踏まえ、専門委員の意見も参考として、本剤による眼圧上昇について、十分な注意喚起が必要であり、緑内障・高眼圧症を合併する患者に対しては、まず本剤ではなく、眼圧上昇の危険性が相対的に低い他の製剤の使用を検討すべきであると考え、本剤の高い粘弾性を利用した方が有用な緑内障・高眼圧症合併患者もいると考え、添付文書、「原則禁忌」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」の欄に以下のように追記し十分な注意喚起を行うことを前提として、術者(医師)が本剤のリスクを十分に理解した上で使用することについては問題ないものと判断した。

添付文書に以下を追記する。

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

2. 緑内障、高眼圧症の患者〔術後に著しい眼圧上昇を起こすおそれがある。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「適用上の注意(5) 除去方法」の項参照〕〕

【用法・用量に関連する使用上の注意】

本剤は粘弾性が高く術後に本剤の除去が不十分な場合には、著しい眼圧上昇を起こすおそれがあるので、本剤の使用にあたっては、除去方法について十分に理解し、術後本剤の除去を徹底するとともに、眼圧上昇に注意すること（「重要な基本的注意」及び「適用上の注意（５）除去方法」の項参照）。

申請者は以上について了承した。

（２）本剤の眼内レンズコーティングに対する使用について

既存のヒーロンにおける用法・用量には、眼内レンズコーティングへの使用について記載されているものの、本剤では明記されていないことから、その必要性について申請者の見解を求めた。

申請者は、粘弾性物質で眼内レンズをコーティングする目的は、挿入時に眼内レンズが直接周囲組織へ触れて創傷を与える危険性を緩和するためであること、眼内レンズ挿入前に前房内へ粘弾性物質を充填すれば、コーティングせずに眼内レンズを挿入しても危険性は少ないと考えられるが、安全性をより確保する観点から、必要に応じて本剤を眼内レンズのコーティングに使用する可能性はあり、既存のヒーロンの場合にも必要に応じて約 0.1 mL 程度が眼内レンズのコーティングに用いられていること（白井正彦他、*新薬と臨床*, 44(3): 275-290, 1995）を説明し、ヒーロンの場合と同様に、本剤の用法・用量を以下のように改めると回答した。

〔用法・用量〕

白内障手術・眼内レンズ挿入術を連続して施行する場合には、通常 0.3～0.6mL を前房内へ注入する。また、必要に応じて、眼内レンズのコーティングに約 0.1mL 使用する。ただし、白内障手術又は眼内レンズ挿入術のみを施行する場合には、以下のとおりとする。

白内障手術：通常 0.1～0.3mL を前房内へ注入する。

眼内レンズ挿入術：眼内レンズ挿入前に、通常 0.1～0.4mL を前房内へ注入する。また、必要に応じて、眼内レンズのコーティングに約 0.1 mL 使用する。

（下線部変更箇所）

審査センターは、手術時の安全性をより確保するという観点から、当該記載を追記することについて問題はないと判断した。

（３）その他の事項

申請者は、本キット製剤は、スウェーデンで製造され、薬液入りカートリッジと注射針が一つのブリストアパックに包装され紙箱に収められたもの（キットⅠ）で、市販後にはこの形態のキット製剤が流通するが、注射針は他社から購入したものを使用しているため、注射針製造元での

事故等が原因で、本キット製剤の供給に支障をきたすおそれがあることから、本邦での安定供給をより確保するため、薬液入りカートリッジと注射針を別々にブリスターパックに包装し、これら2つのブリスターパックを1つの紙箱に収める形態（キットⅡ）についての製造方法を追記したいと申し出た（この場合の注射針は他社で既承認の滅菌済み注射針＜>が使用される）。

審査センターは、2つの形態が市場に流通することは混乱を招くおそれがあり好ましくないと考えるが、キットⅡについては、海外製造元での事故等の場合の一時的な措置であり、通常はキットⅠのみが流通すること、万が一キットⅡが市場に出回る場合には、納入時に各医療機関に文書で情報を提供し、外箱に形態が異なる旨を表示すると申請者が説明していることから、本剤の安定供給確保の観点において了承して差し支えないと判断した。

その他、申請者から、①英国で「角膜熱傷」が3例報告され、英国添付文書に追加記載されたことから、本邦の添付文書においても同様の記載を追加すること、②「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」（平成12年12月26日付医薬発第1314号厚生省医薬安全局長通知）等に基づき、本品は健康な鶏の鶏冠に由来する旨、カートリッジに充填した成分は高圧蒸気滅菌法により病原体の不活性化/除去処理を行う旨を承認申請書の別紙規格あるいは製造方法の項へ追加記載すること、②販売名を「ヒーロンV」から「ヒーロンV 0.6」に変更することについて説明があり、審査センターは了承した。

以上の審査を踏まえ、審査センターは、用法・用量に関する記載を下記のとおり整備した上で、本キット製剤の輸入を承認して差し支えないと判断した。本件は医薬品第一部会へ報告する。

[用法・用量]

白内障手術・眼内レンズ挿入術を連続して施行する場合には、通常0.3～0.6mLを前房内へ注入する。また、必要に応じて、眼内レンズのコーティングに約0.1mL使用する。ただし、白内障手術又は眼内レンズ挿入術のみを施行する場合には、以下のとおりとする。

白内障手術：通常0.1～0.3mLを前房内へ注入する。

眼内レンズ挿入術：眼内レンズ挿入前に、通常0.1～0.4mLを前房内へ注入する。また、必要に応じて、眼内レンズのコーティングに約0.1mL使用する。