

審査報告書

平成 21 年 7 月 1 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薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ディスコビスク 1.0 眼粘弾剤
[一 般 名]	ヒアルロン酸ナトリウム及びコンドロイチン硫酸エステルナトリウム
[申 請 者 名]	日本アルコン株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 9 月 28 日
[剤型・含量]	1 製剤（1 mL）中にヒアルロン酸ナトリウム 16.5 mg 及びコンドロイチン硫酸エステルナトリウム 40.0 mg を含有する眼粘弾剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（5）新剤型医薬品*
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

* 本剤は、凝集性及び分散性の両特性を有する眼粘弾剤として開発され、同一有効成分を配合したビスコート®とは薬剤学的特性が異なることから、「新剤型医薬品」に該当すると判断した。

審査結果

平成 21 年 7 月 1 日

[販 売 名] ディスコビスク 1.0 眼粘弾剤
[一 般 名] ヒアルロン酸ナトリウム及びコンドロイチン硫酸エステルナトリウム
[申 請 者 名] 日本アルコン株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 9 月 28 日
[審 査 結 果]

提出された資料から水晶体再建術の手術補助に対する有効性及び安全性は示されていると判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構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。

[効能・効果] 水晶体再建術の手術補助
[用法・用量] 通常、白内障摘出時には 0.1～0.4 mL、眼内レンズ挿入時には 0.1～0.4 mL を前房内に注入する。また、必要に応じて眼内レンズコーティングに約 0.1 mL 使用する。

審査報告 (1)

平成 21 年 5 月 18 日作成

I. 申請品目

[販 売 名]	ディスコビスク 1.0 眼粘弾剤
[一 般 名]	ヒアルロン酸ナトリウム及びコンドロイチン硫酸エステルナトリウム
[申 請 者 名]	日本アルコン株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 9 月 28 日
[剤型・含量]	1 製剤 (1 mL) 中にヒアルロン酸ナトリウム 16.5 mg 及びコンドロイチン硫酸エステルナトリウム 40.0 mg を含有する眼粘弾剤
[申請時効能・効果]	水晶体再建術の手術補助
[申請時用法・用量]	通常、白内障摘出時には 0.1～0.4 mL、眼内レンズ挿入時には 0.1～0.4 mL を前房内に注入する。また必要に応じ眼内レンズのコーティングに適量使用する。

II. 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医薬品医療機器総合機構（機構）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。

1. 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

本剤は、ヒアルロン酸ナトリウム 1.65 % 及びコンドロイチン硫酸エステルナトリウム 4.0 % を含有する眼粘弾剤であり、本邦において、同一成分の配合剤として、ヒアルロン酸ナトリウム 3.0 % 及びコンドロイチン硫酸エステルナトリウム 4.0 % を含有するビスコート[®]が分散型の眼粘弾剤として、既に承認されている。また、凝集型の眼粘弾剤として、ヒアルロン酸ナトリウム 1.0 % を含有する眼粘弾剤 A*、プロビスク[®]、眼粘弾剤 B* 等、凝集型及び分散型の両性質を有する眼粘弾剤として、ヒアルロン酸ナトリウム 2.3 % を含有する眼粘弾剤 C* が承認されている。

眼粘弾剤は、白内障摘出術から眼内レンズ挿入術までの一連の白内障手術における手術補助剤として使用され、その役割は、手術操作空間の保持と角膜内皮保護である。近年、白内障摘出術における超音波水晶体乳化吸引術（Phacoemulsification and aspiration: PEA）の普及とともに、角膜内皮保護作用が重要視され、凝集型製剤の特性である前房形成保持能と分散型製剤の特性である角膜内皮保護作用を活かして両製剤を併用するソフトシェルテクニック（Arshinoff SA et al, J Cataract Refract Surg, 25: 167-173, 1999）が本邦においても広く行われている（佐藤正樹ほか, 2006 年日本眼内レンズ屈折手術学会会員アンケート, IOL&RS, 21: 397-416, 2007）。

本剤は、凝集型及び分散型の両性質を有する眼粘弾剤として開発され、2004 年 9 月に欧州で承認されたのをはじめ、2009 年 5 月現在、米国、カナダ等 44 ヶ国で承認されている。本邦においては、20 年 月より臨床試験が開始され、今般、申請者はその有効性及び安全性が確認されたと判断して製造販売承認申請を行った。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬コンドロイチン硫酸エステルナトリウム

原薬であるコンドロイチン硫酸エステルナトリウムは、[REDACTED]により原薬等登録原簿（MF）に登録番号[REDACTED]（販売名：[REDACTED]）として登録されており、当該原薬は既承認のビスコート®にも使用されている。原薬コンドロイチン硫酸エステルナトリウムの規格及び試験方法として、日本薬局方外医薬品規格（局外規）による項目のほか、申請者により[REDACTED]が設定されている。

(2) 原薬ヒアルロン酸ナトリウム

原薬であるヒアルロン酸ナトリウムは、[REDACTED]（米国）により MF 登録番号[REDACTED]（販売名：[REDACTED]）として登録されている。本申請においては、当該原薬の製造方法に係る項目について MF が利用され、[REDACTED]及び[REDACTED]方法に係る[REDACTED]は[REDACTED]により[REDACTED]いる。原薬ヒアルロン酸ナトリウムの製造方法に関し提出された資料の概略及び審査の概略は別添のとおりである。

原薬ヒアルロン酸ナトリウムの規格及び試験方法として、性状（外観、溶解性）、確認試験（赤外吸収スペクトル<IR>、ナトリウム塩の定性反応）、極限粘度、粘度（[REDACTED]）、[REDACTED]、純度試験（溶状、[REDACTED]度<[REDACTED]>、塩化物、重金属、[REDACTED]、[REDACTED]、核酸<UV>、たん白質<UV>、残留溶媒<[REDACTED]>、乾燥減量、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、含量（カルバズール法によるグルクロン酸の定量）が設定されており、審査の過程で[REDACTED]<[REDACTED]>）が設定された。

原薬ヒアルロン酸ナトリウムの安定性については、プラスチック製の蓋付ガラス瓶を一次包装とし、さらに乾燥剤入りアルミホイル袋に封入した包装形態において、実生産スケールで製造された3ロットを用いた長期保存試験（ $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ /なりゆき湿度、156週）、加速条件の試験（ $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $35 \pm 5\% \text{RH}$ 、1ロット：[REDACTED]週、2ロット：[REDACTED]週）及び苛酷条件の試験（ $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $60 \pm 5\% \text{RH}$ 、1ロット：[REDACTED]週、2ロット：[REDACTED]週）が実施された。これらの試験では、性状（外観、溶解性<ただし溶解性は各試験で1ロットのみ>）、確認試験（IR）、極限粘度、粘度、[REDACTED]、純度試験（溶状、[REDACTED]、核酸）、乾燥減量、[REDACTED]及び含量が測定項目とされた。長期保存試験ではいずれの測定項目においても規格値を超える明確な品質の変化は認められなかったが、加速条件の試験では[REDACTED]週目、苛酷条件の試験では[REDACTED]週目に、規格値を超える粘度の低下が認められた。なお、類似配合剤であるビスコート®において原薬ヒアルロン酸ナトリウムは光に対して不安定であることが明らかであるため、新たな光安定性試験は実施されていない。

以上の安定性試験の結果より、原薬ヒアルロン酸ナトリウムの貯蔵方法は $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ （冷凍庫）で気密容器に遮光して保存、リテスト期間は[REDACTED]年間と設定された。

(3) 製剤

製剤は、原薬、緩衝剤、等張化剤、pH 調節剤及び溶剤からなる無色澄明の眼粘弾剤であり、原薬として平均分子量 1.6～1.8 百万 Da (MDa) のヒアルロン酸ナトリウム (1.65 %) 及び平均分子量 0.020～0.024 MDa のコンドロイチン硫酸エステルナトリウム (4.0 %) が配合されている。容器及び施栓系は、シリコン処理したガラス製シリンジ、ブチルゴム製チップキャップ、ブチルゴム製プランジヤーストッパー及びポリカーボネート製プランジヤードロッドであり、専用カニューレ及びカニューレの離脱を防ぐ安全装置 (ねじ山付きシリンジスリーブ及びカニューレロック用リング) とともにブリスター包装されている。添加物のうち、リン酸二水素ナトリウム水和物については別紙規格が設定され、その他は日局又は薬添規適合品として管理されており、新規添加物は使用されていない。

製剤開発においては、前房深度形成保持能に優れ、術後の除去が容易な凝集性と、眼内滞留能及び組織被覆性に優れた分散性の両特性を併せ持つ製剤を開発することを目的として、凝集性/分散性指数 (Cohesivity/Dispersivity Index : CDI)¹⁾ を指標に、既承認の分散型製剤 (ビスコート® の CDI: ■) と凝集型製剤 (眼粘弾剤 A* の CDI: ■、プロビスク® の CDI: ■) の中間的な性質となるよう CDI ■～■ を目標に設計され、ヒアルロン酸ナトリウムの分子量並びにヒアルロン酸ナトリウム及びコンドロイチン硫酸エステルナトリウムの配合濃度について検討された。

本剤の製造工程は、第一工程 (■)、第二工程 (■及び■工程)、第三工程 (■工程)、第四工程 (検査)、第五工程 (■及び包装)、第六工程 (■の■工程)、第七工程 (■の■工程)、第八工程 (包装工程) からなり、第■、第■、第■及び第■工程が重要工程とされ、管理項目及び管理値が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状 (外観)、確認試験 (キャピラリー電気泳動法、アクリノール試験)、浸透圧比、粘度 (ずり速度 1 s^{-1})、pH、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、含量 (キャピラリー電気泳動法) が設定されている。

製剤の安定性試験として、実生産スケールで生産された 3 ロットを用いて、ガラス製シリンジに薬液を充填してブリスター包装した包装形態で、長期保存試験 ($5 \pm 3^\circ\text{C}$ /なりゆき湿度/暗所、36 ヶ月) 及び加速試験 ($25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\% \text{RH}$ /暗所、6 ヶ月) が実施された。それぞれの試験では、性状 (外観)、浸透圧比、粘度、pH、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び含量 (キャピラリー電気泳動法) に加えて、■・■の存在及び■が測定項目とされ、このうちエンドトキシン、無菌及び■については、長期保存試験では開始時、24 及び 36 ヶ月目、加速試験では開始時及び 6 ヶ月目にのみ (ただし、長期保存試験の 36 ヶ月目及び加速試験の 6 ヶ月目には 2 ロットでのみ) 測定された。長期保存試験及び加速試験において、含量のばらつきが認められ、加速試験において粘度の低下が認められたが、いずれも規格の範囲内であった。なお、苛酷試験 (光及び凍結融解) は、類似配合剤であるビスコート® において製剤の安定性に影響を及ぼすことが明らかであるため、新たな試験は実施されていない。

¹⁾ 眼粘弾剤を ■ の ■ で ■ したとき、■ 率% (■ の ■ に対する ■ の割合) を ■、■ を ■ とし、得られた ■ の ■ の ■ 値に ■ を ■ が「凝集性/分散性指数 CDI (Cohesivity/Dispersivity Index)」とされた。

以上の安定性試験の結果より、製剤の貯蔵方法は遮光し、凍結を避け、冷所（2～8℃）で保存、有効期間は3年間と設定された。

<審査の概略>

（１）原薬ヒアルロン酸ナトリウム

機構は、申請者が設定している原薬ヒアルロン酸ナトリウムの規格及び試験方法について、 されている規格及び試験方法との 及びその について説明を求めた。

申請者は、原薬ヒアルロン酸ナトリウムの規格及び試験方法は、欧州薬局方（第5版）並びに既承認のビスコート®及びプロビスク®におけるヒアルロン酸ナトリウムの規格及び試験方法を参考に設定しており、規格値が されている と 項目は、粘度、乾燥減量及び含量であることを説明した。その上で申請者は、粘度については、原薬ヒアルロン酸ナトリウムの加速及び苛酷条件の試験において低下が認められたことを考慮して をより 設定しているが、製剤の製造時には、製剤の が目標値の範囲内となるよう原薬ヒアルロン酸ナトリウムの に応じて配合量を $1.65 \pm 0.05 \%$ （乾燥物換算）の範囲で調整していること、乾燥減量及び含量は、 されている とは ものの、欧州薬局方における規格値（乾燥減量: 20.0 %、含量: 95.0～105.0 %）の範囲内であることから、原薬ヒアルロン酸ナトリウムの品質は適切に管理されると考えていることを説明した。

機構は、以上の回答を了承し、原薬ヒアルロン酸ナトリウムの規格及び試験方法、貯蔵方法及びリテスト期間の設定は妥当と判断した。

（２）製剤

機構は、本剤の安定性試験においてヒアルロン酸ナトリウム及びコンドロイチン硫酸エステルナトリウムの含量の測定値に大きなばらつきが認められた要因について、申請者に説明を求めた。

申請者は、長期保存試験におけるヒアルロン酸ナトリウム及びコンドロイチン硫酸エステルナトリウムの含量は、それぞれ ～ 及び ～ %の範囲であり、1ロットあたり3回測定したときの分散の最大値は、それぞれ 及び %であったこと、これらのばらつきの要因の特定には至っていないが、定量法であるキャピラリー電気泳動法は、極微量の粘性のある試料溶液を注入するため、試験実施者による変動が生じやすいこと、しかしながら、当該定量法はヒアルロン酸ナトリウム及びコンドロイチン硫酸エステルナトリウムを同時に定量できるため、本剤のような配合剤の分析に適していることを説明した。

機構は、ヒアルロン酸ナトリウム及びコンドロイチン硫酸エステルナトリウムの含量の規格値の範囲が ～ %と広く設定されているため、安定性試験の結果も含め、含量のばらつきが本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、ヒアルロン酸ナトリウム及びコンドロイチン硫酸エステルナトリウムは、保存期間中に高分子から低分子のポリマーへと分解し、分子量は低下するものの、定量されるポリマー総質量（モノマー数）は変化しないと考えられるため、含量そのものは変化しておらず、あくまで

測定値のばらつきであると考えていること、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす主要なパラメータは粘度及びレオロジー特性であるため、粘度を適切に管理することによって、品質は担保され则认为していることから、含量の規格値は安定性試験の結果におけるばらつきを考慮して規格値の範囲を広く設定しても、本剤の品質に特に影響はないと考えていることを説明した。

機構は、本剤の粘度（ずり速度 1 s^{-1} ）に係る規格値 [] ～ [] $\text{mPa} \cdot \text{s}$ の設定根拠について申請者に説明を求めた。

申請者は、製剤開発段階で実施したウサギ眼を用いた *in vivo* 試験（4.2.1.1.1）において、粘度と前房深度形成保持能との関係を検討した結果、約 [] ～ [] $\text{mPa} \cdot \text{s}$ （ずり速度 1 s^{-1} ）のときに術者により前房深度形成保持能が良好と評価されたこと、ヒアルロン酸ナトリウムの仕込み量の上限である [] %処方製剤の EtO 滅菌処理前の粘度が [] $\text{mPa} \cdot \text{s}$ であり、本剤は製造工程における []（[]）滅菌処理により粘度が約 [] $\text{mPa} \cdot \text{s}$ 減少することに基づき規格値を設定していることを説明した。また申請者は、本邦における本剤の粘度に係る規格値は、海外における有効期間内規格（Shelf Life Specification）と同一であり、海外では出荷規格（Shipment Target）を [] ～ [] $\text{mPa} \cdot \text{s}$ （ずり速度 1 s^{-1} ）と設定しているが、製造元において本邦に出荷される本剤も同一の出荷規格により管理されることを説明した。

機構は、非臨床試験成績のみならず、国内外の臨床試験で使用された製剤の粘度の実測値及び安定性試験の結果に基づいて、粘度に係る規格値の妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験に用いた本剤 3 ロット²⁾及び海外臨床試験に用いた本剤 2 ロットの安定性試験（ $4 \pm 2^\circ\text{C}/35\% \text{RH}$ 、[] 又は [] ヶ月）における粘度の範囲は [] ～ [] $\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、平均値 $\pm 3 \times$ 標準偏差は [] ～ [] $\text{mPa} \cdot \text{s}$ であることを説明し、これらの結果を踏まえて、規格値を $50,000 \sim 110,000 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ に変更する旨を説明した。

機構は、以上の回答を了承し、製剤の規格及び試験方法、貯蔵方法及び有効期間の設定は妥当と判断した。

3. 非臨床に関する資料

（i）薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤の有効成分であるヒアルロン酸ナトリウム及びコンドロイチン硫酸エステルナトリウムに薬理学的な活性はなく、その効力は物理学的性質によるものである。本申請に際しては、新たに効力を裏付ける試験としてウサギを用いた *in vivo* 試験成績が提出されたほか、本剤を用いた角膜内皮細胞保護作用や易除去性に関する公表文献が提出された。なお、数値については特に記載のない限り、平均値 $\pm$ 標準偏差で記載している。

²⁾ 3 ロットのうち 1 ロットは、眼内滞留試験（5.3.4.2.1: C-04*試験）に用いられた着色剤としてフルオレセインを添加した処方製剤であり、安定性試験は 3 ヶ月まで実施された。

(1) 効力を裏付ける試験

ウサギ眼（1 群 1～3 眼）において、本剤の開発処方（処方 A～D、F、F1 及び F2）、ビスコート®、ヒアルロン酸ナトリウム 1.4%製剤*（本邦未承認）、眼粘弾剤 C*、眼粘弾剤 A*及びヒアルロン酸ナトリウム 1.6%製剤*（本邦未承認）を用いて、1 分間、超音波出力 60 %、最高吸引圧レベル 150 の条件で PEA を実施し、盲検下における PEA 操作に関連する 7 つの評価項目³⁾の判定を踏まえて、総合性能評価が 11 段階（0～10 点）で採点された。各眼粘弾剤の総合性能は下表のとおりであり、2 名の評価者により実施された予備試験において、本剤の処方 F が処方 A～D、ビスコート®、ヒアルロン酸ナトリウム 1.4%製剤*及び眼粘弾剤 C*と比べて最も高かったことを踏まえて、予備試験と同一の 1 名の評価者により本試験が実施された結果、本剤の処方 F を改良した処方 F1 及び F2 の総合性能評価は、眼粘弾剤 A*及びヒアルロン酸ナトリウム 1.6%製剤*より高く、主要な性能である作業空間の形成・維持能、角膜保護作用及び滞留能は、それぞれ処方 F1 で■、■及び■、処方 F2 で■、■及び■であったことから、処方 F2 が本剤の処方として選択された（4.2.1.1.1）。

表 本剤の開発処方と各眼粘弾剤の総合性能評価

表 1 本剤の開発処方と各眼粘弾剤の総合性能評価									
眼粘弾剤	処方 番号	HA 分子量 (MDa)	含量		静止 粘度 ^{a)} (mPa・s)	CDI ^{b)}	評価者別の総合性能評価 ^{c)} (ウサギ評価眼数)		
			HA (%)	CS (%)			予備試験		本試験
							評価者 A	評価者 B	評価者 A
高分子量 HA	A	2.2	1.6	1	■■■■■	■	6 (3)	5 (1)	-
	B	2.2	1.6	2	■■■■■	■■	7 (2)	5 (2)	-
	C	2.2	1.6	4	■■■■■	■■■	8 (3)	8 (2)	-
中間分子量 HA	D	1.7	1.8	1	■■■■■	■■	6 (2)	6 (2)	-
	F	1.7	1.8	4	■■■■■	■■■	9 (3)	9.5 (3)	-
	F1	1.6	1.8	4	■■■■■	■■■	-	-	8 (3)
	F2	1.6	1.6	4	■■■■■	■■■	-	-	8 (3)
ビスコート®		0.5	3	4	60,000	■■■	7 (1)	6 (1)	-
ヒアルロン酸ナトリウム 1.4%製剤 ^{d)} *		5	1.4	-	■■■■■	■■■	6 (1)	4 (1)	-
眼粘弾剤 C		4	2.3	-	■■■■■	■■■	-	7 (3)	-
眼粘弾剤 A		4	1	-	■■■■■	■■■	-	-	6 (2)
ヒアルロン酸ナトリウム 1.6%製剤 ^{d)} *		>1	1.6	-	■■■■■	■■■	-	-	7 (3)

MDa: 百万 Da、HA: ヒアルロン酸ナトリウム、CS: コンドロイチン硫酸エステルナトリウム、-: 該当なし

a) ずり速度=0 S⁻¹のときの粘度（ゼロせん断粘度）、b) CDI: 凝集性/分散性指数（Cohesive Dispersive Index）¹⁾、

c) 11 段階（0～10 点）で評価したときの平均値、

d) 本邦未承認製剤

ウサギ眼（1 群 18 眼、ただし本剤群のみ 19 眼）において、本剤、プロビスク®、ビスコート®、ヒーロン®、ヒーロン®V 及び Amvisc Plus®を用いて、超音波出力 60 %、最高吸引圧 300 mmHg、流量 20、40 及び 60 mL/min の条件で PEA を実施したときの各眼粘弾剤の残留厚が、生体共焦点顕微鏡スルーフォーカス法により測定された。各眼粘弾剤の残留厚は、いずれも流量による明らかな影響は認められず、全流量を併合した残留厚は、本剤、プロビスク®、ビスコート®、ヒーロ

³⁾ 予備試験においては、「注入しやすさ、PEA 前後の前房深度維持能、PEA 時の眼粘弾剤の前房内滞留能、PEA 中の除去率、PEA 後の易除去性、灌流・吸引（I/A: Irrigation/Aspiration）中の除去率及び凝集性/分散性」、本試験においては、「前房深度維持能、囊切除容易さ、PEA 時における作業空間の形成・維持能、角膜保護作用及び滞留能、眼内レンズ（Intraocular lens: IOL）挿入の容易さ並びに眼内レンズ挿入後の除去容易さ」が評価項目として設定され、術者の主観により、予備試験における PEA 中の除去率、I/A 中の除去率及び凝集性/分散性は割合（%）、その他の項目は 11 段階（0～10 点）で評価された。

ン®、ヒーロン®V 及び Amvisc Plus®でそれぞれ 324 ± 164 、 10 ± 17 、 251 ± 101 、 4 ± 11 、 1 ± 2 及び $66 \pm 134 \mu\text{m}$ であった (4.2.1.1.2: Petroll WM et al, *J Cataract Refract Surg*, 31: 2363-2368, 2005)。

<審査の概略>

機構は、処方 F から改良した処方 F1 及び F2 を設計した経緯について、予備試験における処方 F の総合性能評価が本試験における処方 F1 及び F2 と比べて高値であることを踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、処方 F1 及び F2 の設計にあたっては、製剤開発の指標とした CDI¹⁾ を目標値 (「2. 品質に関する資料、<提出された資料の概略>、(3) 製剤」の項参照) に近づけるために、ヒアルロン酸ナトリウムの分子量を 1.7 MDa から 1.6 MDa に低下させたこと、処方 F と処方 F1 及び F2 の比較検討は行っておらず、本剤の処方設計はあくまで本試験における処方 F1 及び F2 の比較に基づき決定したことを説明した。

機構は、選択された処方 F2 と申請製剤の処方及び性能の異同について申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤の処方の開発中に原薬ヒアルロン酸ナトリウムの供給元である [] がヒアルロン酸ナトリウムの製造工程の変更を行ったため、処方 F2 の再評価を余儀なくされたことを説明した上で、処方 F2 と申請製剤ではヒアルロン酸ナトリウムの濃度 (処方 F2: 1.6 %、申請製剤: 1.65 ± 0.05 %) 及び分子量 (処方 F2: 1.6 MDa、申請製剤: 1.6~1.8 MDa) が異なり、本剤は [] 滅菌工程中の粘度の低下を考慮して、処方 F2 よりもヒアルロン酸ナトリウムの濃度及び分子量を高め設定したが、処方 F2 のこれらの値は申請製剤の範囲内であることから、両処方と同程度の性能を有すると考えていることを説明した。なお申請者は、臨床試験はいずれも申請製剤と同一処方の製剤を用いて実施していることを説明した。

機構は、本剤の製剤設計にあたって選択された処方 F2 が最適であるか否かは明確になっていないものの、処方 F2 の PEA 時の前房形成保持能、眼内滞留能及び角膜内皮保護作用並びに手術終了時 (眼内レンズ挿入後) の易除去性は示唆されており、これらの結果を基に本剤 (申請製剤) を用いて臨床試験を実施したことに特に問題はないと考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際しては、新たにウサギを用いた分布に関する試験成績が提出された。房水中のヒアルロン酸濃度は ELISA 法 (定量下限: [] $\mu\text{g/mL}$) により測定され、コンドロイチン硫酸濃度は色素結合法 (定量下限: [] $\mu\text{g/mL}$) により測定された。なお、薬物動態パラメータは平均値 $\pm$ 標準偏差で示されている。

(1) 分布

雄性白色ウサギに本剤 50 μL を単回前房内投与したとき、房水中のヒアルロン酸及びコンドロイチン硫酸濃度は、投与 30 分後に最高値 (C_{max} : 4560 ± 631 及び $8930 \pm 1400 \mu\text{g/mL}$) に達した後、

それぞれ消失半減期 ($t_{1/2}$) 1.8 及び 1.7 時間で消失し、投与 24 時間後の房水中濃度は、ヒアルロン酸は $1.98 \pm 0.688 \mu\text{g/mL}$ 、コンドロイチン硫酸は定量下限未満であった (4.2.2.3.1)。

雌雄白色ウサギにフルオレセインで染色した本剤 100 μL を単回前房内投与したとき、前房内の蛍光は投与 2 時間後にベースラインまで低下した。(4.2.2.3.2)。

<審査の概略>

機構は、本剤の薬物動態特性について、既承認の眼粘弾剤と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、房水からの消失に関して、本剤及びビスコート®のヒアルロン酸及びコンドロイチン硫酸の房水中 $t_{1/2}$ は下表のとおりであり、分析方法が異なるため明確な比較は困難であるが、両製剤においてヒアルロン酸とコンドロイチン硫酸の房水中 $t_{1/2}$ は同程度であること、ヒアルロン酸ナトリウム製剤である眼粘弾剤 A* (分子量 1.9~3.9 MDa)、眼粘弾剤 C* (分子量 4 MDa) 及び眼粘弾剤 B* (分子量 0.6~1.2 MDa) のヒアルロン酸の房水中 $t_{1/2}$ は、それぞれ 5.7、3.9 及び 1.4 時間と報告 (「眼粘弾剤 C* 審査報告書」(平成 14 年 6 月 19 日衛研発第 2918 号)、眼粘弾剤 B* 添付文書) されており、分析方法が不明であるため明確な比較は困難であるが、本剤で特に消失が遅い傾向は認められないこと、本剤は既承認の眼粘弾剤と比べてヒアルロン酸ナトリウムの分子量が異なるものの、分子量 0.18、0.5 及び 4 MDa のヒアルロン酸ナトリウムを同一投与量で前房内に投与したとき、房水中 $t_{1/2}$ と分子量に依存しなかったことが報告 (Laurent UBG et al, *Experimental Eye Research*, 36: 493-504, 1983) されており、当該分子量の違いは前房からの消失速度に影響しないと考えていることを説明した。

表 本剤及びビスコート®の有効成分含量、分子量、房水中消失半減期の比較

製剤名	成分	含量 (%)	分子量 (MDa)	房水中消失半減期 (h)	投与量 (μL)	分析方法
本剤	HA	1.65	1.6~1.8	1.8	50	ELISA 法
	CS	4.0	0.020~0.024	1.7	50	色素結合法
ビスコート®	HA	3.0	0.5	3.5	40	放射能分析
	CS	4.0	0.020~0.024	3.8	40	放射能分析

MDa: 百万 Da、HA: ヒアルロン酸ナトリウム、CS: コンドロイチン硫酸エステルナトリウム

また申請者は、本剤を用いた全身循環への吸収に関する検討は行っていないが、臨床使用時には、手術終了後、残留した眼粘弾剤は眼内から吸引・除去されるため、全身循環へ吸収される可能性は低く、本剤の薬物動態特性は臨床使用時の安全性に大きな影響を及ぼさないと考えていることを説明した。

機構は、本剤を前房内投与したときの房水中のヒアルロン酸及びコンドロイチン硫酸濃度は、速やかに生体レベル又は定量下限未満に達していること、手術終了後には本剤は除去されることから、本剤の薬物動態特性によって安全性に大きな問題が生じる可能性は低いと考える。なお、ヒトにおける全身及び眼局所における安全性、特に眼圧上昇については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤の有効成分であるヒアルロン酸ナトリウム及びコンドロイチン硫酸エステルナトリウムの全身影響や遺伝毒性等については、ビスコート®の承認時に既に評価されている。本申請に際しては、新たに前房内単回投与、局所刺激性、皮膚感作性及び細胞毒性に関する試験成績が提出された⁴⁾。なお、本剤は、目標粘度を達成するために、製造時にヒアルロン酸ナトリウム含量（仕込量）が 1.65 ± 0.05 % の範囲で調整されるため（「2. 品質に関する資料、<審査の概略>、（1）原薬ヒアルロン酸ナトリウム」の項参照）、各毒性試験はその上限である 1.7 % ヒアルロン酸ナトリウムを含有する本剤を用いて実施された。

（1）単回投与毒性試験

雌雄白色ウサギ（1 群各 6 例）の片眼に本剤、反対眼に眼粘弾剤 A* をそれぞれ 0.1 mL 前房内単回投与したとき、本剤投与眼では、眼粘弾剤 A* 投与眼と比べて、投与 4 時間後に雄で眼圧上昇、投与 24 時間後に雌雄で一過性の虹彩炎の発生率増加が認められたが、細隙灯顕微鏡検査、角膜中心厚計測、スペキュラーマイクロスコープによる角膜内皮の細胞密度、平均細胞面積、六角形細胞率の検査において眼粘弾剤 A* 投与眼との差は認められず、病理組織学的検査において眼及び眼付属器に本剤及び眼粘弾剤 A* 投与に関連した異常は認められなかった（4.2.3.1.1）。

（2）局所刺激性試験

雌性白色ウサギ（2 例）の背部皮膚に本剤 0.2 mL を単回皮内投与したとき、投与 24 及び 48 時間後に浮腫及び紅斑が認められ、本剤の一次刺激性は軽度と判断されている⁵⁾。なお、これらの変化は、本剤が皮内投与部位に滞留したことにより発現したと考えられ、化学的刺激よりも物理的刺激に起因するものと考察されている（4.2.3.6.1）。

（3）その他の毒性試験

モルモット皮膚感作性試験（Maximization test）において、本剤の感作性は認められなかった（4.2.3.7.1.1）。

L-929 マウス線維芽細胞株を用いた寒天重層法による細胞毒性試験において、本剤を含有したディスクによる阻止円の形成は認められず、本剤の細胞毒性は示されなかった（4.2.3.7.2.1）。

⁴⁾ 新たに提出された毒性試験成績はいずれも GLP に準拠して実施され、海外において、眼粘弾剤は医療用具として扱われているため、各毒性試験は、医療用具のガイドラインである ISO 10993（Biological Evaluation of Medical Devices）及び ISO 15798:2001（Ophthalmic Implants-Ophtalmic Viscosurgical Device）に準拠して実施された。

⁵⁾ ISO 10993（Biological Evaluation of Medical Devices）に基づき、浮腫及び紅斑をそれぞれ 0～4 の 5 段階でスコア化し、それらを合計した被験物質の平均スコアと対照（生理食塩水）の平均スコアとの差を一次刺激指数とし、「0 - 0.4: 影響なし、0.5 - 1.9: 軽度、2.0 - 4.9: 中等度、5.0 - 8.0: 重度」により判断される。本剤の一次刺激指数は 1.4 であったことから軽度と判断されている。

＜審査の概略＞

機構は、ビスコート®の毒性試験成績を以て本剤の全身影響の評価が可能であると判断した根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤は、ビスコート®とヒアルロン酸ナトリウムの分子量及び濃度が異なり、これによって両剤のレオロジー特性が異なるが、ヒアルロン酸ナトリウムは薬理学的作用を有していないこと、前眼部においてヒアルロニダーゼにより低分子へと分解されること（Schwartz et al, *Cornea*, 16 (2):188-191, 1997）から、分子量や粘度の違いが全身性の毒性評価に影響を及ぼすことはないと考え、ビスコート®の毒性試験成績を以て本剤の毒性評価が可能と判断したことを説明した。

機構は、以上の回答を了解し、毒性の観点から本剤に特段の問題はないと考える。

4. 臨床に関する資料

＜提出された資料の概略＞

有効性及び安全性の評価資料として、日本人を対象とした眼内滞留能試験（5.3.4.2.1 C-04*試験）、第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1:C-02*試験）及び第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: C-03*試験）の成績が提出され、参考資料として外国人を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: C-01*試験）の成績が提出された。なお、本剤は、白内障手術における手術操作空間の保持と角膜内皮保護を目的として使用される手術補助剤であり、手術終了後には眼内から除去されることから、ヒトでの薬物動態を検討する臨床試験は実施されておらず、また、提出された国内外の臨床試験において臨床検査、バイタルサイン及び心電図検査は実施されていない。

（i）有効性及び安全性試験成績の概要

（1）眼内滞留能試験（5.3.4.2.1: C-04*試験＜20■■年■■月～20■■年■■月＞）

日本人白内障患者（目標症例数 10 例 10 眼）を対象に、フルオレセインで染色した本剤を用いて PEA を実施したときの本剤の眼内滞留能を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤を白内障手術時に各症例に応じた量を眼内に注入し、また必要に応じて眼内レンズのコーティング等に使用し、手術終了後に眼内から吸引・除去すると設定された。

総投与症例数 11 例の全例が有効性及び安全性解析対象であった。本剤の使用量の平均値 ± 標準偏差（最小値、最大値）は、 0.48 ± 0.05 （0.39、0.54）mL であった。

主要評価項目である PEA 直後（水晶体皮質吸引前）⁶⁾における本剤の眼内滞留能の術者評価⁷⁾は、「十分に残った」27.3 %（3/11 例）、「かなり残った」72.7 %（8/11 例）であり、「少し残った」

⁶⁾ 超音波乳化吸引術（PEA）による白内障手術は、通常、①結膜切開、②強膜切開、＜眼粘弾剤の前房内注入＞、③水晶体前囊切開、＜眼粘弾剤の前房内注入＞、④水晶体囊一皮質の用水分離、⑤PEA による水晶体核の乳化、灌流・吸引除去、⑥水晶体皮質の灌流・吸引除去、＜眼粘弾剤の水晶体囊内注入＞、⑦眼内レンズ（IOL）挿入、＜眼粘弾剤の除去＞の手順で実施され、眼滞留能試験（5.3.4.2.1: C-04*試験）では、PEA 直後の水晶体皮質吸引前（⑤と⑥の間）における眼内滞留能が評価された。

⁷⁾ 本剤の眼内滞留能は、術者により「十分に残った（角膜内皮は十分に保護されていたと考えられる）」「かなり残った（角膜内皮は保護されていたと考えられる）」「少し残った（角膜内皮保護は不十分であったと考えられる）」「残らなかった（角膜内皮保護はなかったと考えられる）」の 4 段階で評価された。

及び「残らなかった」と評価された症例は認められなかった。

有害事象（死亡及びその他の重篤な有害事象を含む）は認められなかった。術後 30 日目の眼底検査において、黄斑スコアの悪化が 1 例認められたが、手術前から合併していた加齢黄斑変性が白内障手術により明瞭な眼底観察が可能となったために診断されたと考えられている。

以上より申請者は、本剤は PEA 直後に眼内に滞留していることが確認され、安全性に特に問題は認められなかったことを説明した。

（２）国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: C-02*試験<20 年 月～20 年 月>）

日本人白内障患者（目標症例数 20 例 20 眼）を対象に、本剤の白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術における手術補助剤としての安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤を白内障手術時に各症例に応じた量を眼内に注入し、また必要に応じて眼内レンズのコーティング等に使用し、手術終了後に眼内から除去すると設定された。

総投与症例数 20 例全例が有効性及び安全性解析対象であった。本剤の使用量は下表のとおりであった。

表 国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: C-02*試験）における本剤の使用量

		前囊切開時	PEA 時	IOL 挿入時	IOL コーティング	カートリッジ 充填 ^{a)}	総使用量
使用例数		20	1	20	0	10	20
使用量 (mL)	平均値 ± 標準偏差	0.24 ± 0.11	0.10	0.22 ± 0.08	-	0.16 ± 0.03	0.54 ± 0.26
	最小値	0.12	0.10	0.15	-	0.12	0.27
	最大値	0.46	0.10	0.36	-	0.18	1.00

PEA: 超音波乳化吸引、IOL: 眼内レンズ、a) IOL インジェクターカートリッジ充填

有効性評価項目である術後 90 日目におけるベースラインからの角膜内皮細胞数の変化量及び変化率（いずれも平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ $-87.8 \pm 302.8 / \text{mm}^2$ 及び $-3.2 \pm 10.8 \%$ であり、有意な変動は認められなかった（それぞれ $p=0.2103$ 及び $p=0.1973$ 、対応のある t 検定）。また、眼圧値及び眼圧変化量⁸⁾の推移は下表のとおりであり、術後 5 時間目では眼圧上昇が認められたが、術後 24 時間目の眼圧値はベースラインとほぼ同程度まで回復した。

表 国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: C-02*試験）における眼圧値及び眼圧変化量の推移（有効性解析対象）

	評価例数	眼圧値 (mmHg)	眼圧変化量 (mmHg)	p 値 ^{a)}
ベースライン	20	14.5 ± 2.5	-	-
術後 5 時間目	20	16.1 ± 2.6	1.6 ± 2.6	0.0148
術後 24 時間目	20	15.3 ± 3.4	0.8 ± 2.4	0.1789
術後 7 日目	20	12.5 ± 2.3	-2.1 ± 2.6	0.0023
術後 30 日目	20	12.3 ± 1.6	-2.3 ± 2.8	0.0021
術後 90 日目	20	12.7 ± 2.2	-1.8 ± 2.8	0.0102

平均値 ± 標準偏差、-: 該当なし、a) 対応のある t 検定

有害事象は 30.0 % (6/20 例) に発現が認められたが、死亡例及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。発現した有害事象はいずれも眼局所の事象（角膜障害 3 例、結膜出血、眼の異物感、点状角膜炎 各 1 例）であり、全ての事象で因果関係が否定された。

⁸⁾ 各測定時点における眼圧値－ベースラインの眼圧値が「眼圧変化量」として算出された。

以上より申請者は、本剤の白内障手術における手術補助剤としての有効性及び安全性が示唆されたことを説明した。

(3) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: C-03*試験<20 年 月～20 年 月>)

日本人白内障患者（目標症例数 270 例 270 眼、各群 135 例 135 眼）を対象に、本剤の白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術における手術補助剤としての有効性及び安全性を検討するため、ヒアルロン酸ナトリウム（2.3 %）製剤であるヒーロン®V（HV）を対照とした非盲検無作為化並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤又は HV を白内障手術時に各症例に応じた量を眼内に注入し、また必要に応じて眼内レンズのコーティング等に使用し、手術終了後に眼内から除去すると設定された。

総投与症例数 323 例（本剤群 157 例、HV 群 166 例）全例が安全性解析対象及び ITT（Intention-to-treat）であり、ITT から治験実施計画書違反 6 例を除外した 317 例（本剤群 154 例、HV 群 163 例）が PPS（per protocol set）であり、有効性解析対象であった。また、PPS から角膜内皮細胞数測定が行われなかった 2 例及び規定日以外に行われた 2 例の合計 4 例を除外した 313 例（本剤群 152 例、HV 群 161 例）が PPS（角膜内皮細胞）であり、PPS から術後に眼圧下降薬を使用し、いずれの測定時期においても眼圧値が 30 mmHg 未満であった 3 例を除外した 314 例（本剤群 152 例、HV 群 162 例）が PPS（眼圧）であった。

表 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: C-03*試験) における本剤の使用量

		前囊切開時	PEA 時	IOL 挿入時	IOL コーティング	カートリッジ 充填 ^{a)}	総使用量
使用例数		154	4	154	0	131	154
使用量 (mL)	平均値 ± 標準偏差	0.19 ± 0.05	0.07 ± 0.03	0.25 ± 0.10	-	0.17 ± 0.06	0.58 ± 0.16
	最小値	0.06	0.03	0.06	-	0.06	0.25
	最大値	0.38	0.10	0.63	-	0.47	1.04

PEA: 超音波乳化吸引、IOL: 眼内レンズ、a) IOL インジェクターカートリッジ充填

主要評価項目の 1 つである PPS（角膜内皮細胞）における術後 90 日目のベースラインからの角膜内皮細胞数変化率は下表のとおりであり、本剤群と HV 群の差 [片側 97.5 %信頼区間の下限値] は、2.0 % [0.1 %] であり、信頼区間の下限値は予め設定された非劣性限界値 ($\Delta = -7.5 %$) を上回った。

表 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: C-03*試験) における術後 90 日目の角膜内皮細胞数及び変化率
(PPS<角膜内皮細胞>)

	評価例数	角膜内皮細胞数 (/mm ²)		変化率 (%)	
		ベースライン	術後 90 日目	術後 90 日目	群間差 ^{a)} [片側 97.5 % 信頼区間の下限値]
本剤群	152	2602.6 ± 321.9	2547.8 ± 317.4	-1.8 ± 8.7	2.0 [0.1]
ヒーロン®V 群	161	2639.2 ± 305.4	2530.5 ± 305.6	-3.8 ± 8.3	

a) 本剤群－ヒーロン®V 群

また、もう 1 つの主要評価項目である PPS（眼圧）における術後 5 又は 24 時間目の眼圧値が 30 mmHg 以上を示した症例の発現率は、本剤群 7.2 % (11/152 例)、HV 群 8.6 % (14/162 例) であり、両群間の差 [片側 90 %信頼区間の上限値] は、-1.4 % [2.5 %] と信頼区間の上限値は予

*新薬承認情報提供時に置き換え

め設定された非劣性限界値 ($\Delta = 13\%$) を下回った。PPS (眼圧) における 30 mmHg 以上を示した症例数の測定時期別内訳は下表のとおりであった。

表 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: C-03*試験) における眼圧値 30 mmHg 以上の症例数、眼圧値、眼圧変化量の推移 (PPS<眼圧>)

	評価例数		眼圧値 30 mmHg 以上の症例数		眼圧値 (mmHg)		眼圧変化量 (mmHg)	
	本剤群	HV 群	本剤群	HV 群	本剤群	HV 群	本剤群	HV 群
ベースライン	152	162	0	0	14.2 ± 2.7	14.1 ± 2.5	-	-
術後 5 時間目	152	162	11	12	18.7 ± 5.8	19.6 ± 6.3	4.5 ± 5.2	5.5 ± 5.7
術後 24 時間目 ^{a)}	146	155	0	2 ^{b)}	14.5 ± 3.4	15.2 ± 4.1	0.4 ± 3.0	1.3 ± 4.0
術後 7 日目	152	162	0	0	13.0 ± 2.6	12.7 ± 2.6	-1.3 ± 2.3	-1.4 ± 2.4
術後 30 日目	149	162	0	0	12.5 ± 2.5	12.8 ± 2.7	-1.8 ± 2.7	-1.3 ± 2.2
術後 90 日目	150	160	0	0	12.7 ± 2.3	12.7 ± 2.5	-1.6 ± 2.6	-1.4 ± 2.2

:- 該当なし、HV: ヒーロン®V

a) 術後 5 時間目から術後 24 時間目の間に眼圧下降薬を使用した 13 例 (本剤群 6 例、HV 群 7 例) は除外された。

b) 当該 2 例のほか、PPS 除外例 1 例で術後 24 時間目に眼圧値 30 mmHg 以上を示した。

副次評価項目である PPS における操作性に関する術者評価⁹⁾ は下表のとおりであり、本剤群では HV 群と比較して良い又は容易と判定された症例が多く、悪い又は困難と判定された症例が少なかった。

表 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: C-03*試験) における術中の操作性の術者評価 (PPS)

		本剤群 (154 例)			HV 群 (163 例)		
術者評価 ⁹⁾		良い/容易	普通	悪い/困難	良い/容易	普通	悪い/困難
前房維持能	前囊切開時	130 (84.4)	24 (15.6)	0	112 (68.7)	48 (29.4)	3 (1.8)
	眼内レンズ挿入時	126 (81.8)	28 (18.2)	0	112 (68.7)	47 (28.8)	4 (2.5)
超音波乳化吸引時の眼内滞留能		90 (58.4)	64 (41.6)	0	68 (41.7)	86 (52.8)	9 (5.5)
注入の容易性		141 (91.6)	12 (7.8)	1 (0.6)	50 (30.7)	108 (66.3)	5 (3.1)
前囊切開の容易性		82 (53.2)	72 (46.8)	0	15 (9.2)	110 (67.5)	38 (23.3)
術中の視認性		138 (89.6)	16 (10.4)	0	65 (39.9)	96 (58.9)	2 (1.2)
術終了時の吸引除去の容易性		80 (51.9)	72 (46.8)	2 (1.3)	7 (4.3)	133 (81.6)	23 (14.1)

各判定がなされた例数 (評価例数に対する割合 %)、HV: ヒーロン®V

有害事象は、本剤群 21.7 % (34/157 例)、HV 群 19.3 % (32/166 例) に認められ、眼局所の事象は、治験薬投与眼で本剤群 17.2 % (27/157 例)、HV 群 16.9 % (28/166 例)、対側眼で本剤群 7.0 % (11/157 例)、HV 群 7.8 % (13/166 例)、眼局所以外の事象は、本剤群 3.2 % (5/157 例)、HV 群 1.8 % (3/166 例) に認められた。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象は、肺炎 1 例 (本剤群) が認められたが、因果関係は否定された。

因果関係が否定されなかった有害事象は、本剤群 7.0 % (11/157 例)、HV 群 10.2 % (17/166 例) に認められ、いずれも治験薬投与眼の眼局所の事象であり、主な事象は、眼圧上昇 (本剤群 11 例、HV 群 15 例) であった。

以上より申請者は、術後の眼圧上昇及び角膜内皮細胞変化率に係る 2 つの主要評価項目の結果から、本剤のヒーロン®V に対する非劣性が検証され、安全性に関してもヒーロン®V と大きな違いは認められなかったことを説明した。

⁹⁾ 前囊切開時及び眼内レンズ挿入時の前房維持能、超音波乳化時の眼内滞留能及び術中の視認性は「良い」、「普通」、「悪い」の 3 段階、注入の容易性、前囊切開の容易性及び術終了時の吸引除去の容易性は「容易」、「普通」、「困難」の 3 段階で、それぞれ評価された。

<審査の概略>

(1) 国内第Ⅲ相試験デザイン及び本剤の有効性評価の妥当性について

1) 非盲検比較試験として実施したことについて

機構は、海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.2: C-01*試験）は、ヒアルロン酸（1.0 %）製剤である眼粘弾剤 A*を対照に観察者盲検比較試験として実施されていることを踏まえ、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: C-03*試験）を非盲検比較試験として実施したことの妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤及び対照薬（眼粘弾剤 A*又はヒーロン[®]V）は、いずれも各製剤に指定されたカニューレを用いて眼内に注入する必要があるため、また外観上識別不能であっても、使用時にはその物理学的特性より容易に識別可能であるため、二重盲検比較試験として実施することは困難であることを説明した。その上で申請者は、海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.2: C-01*試験）は観察者盲検比較試験として実施され、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: C-03*試験）も当初は観察者盲検を計画していたが、医療機関において手術記録書や処方指示書等の全ての資料を完全に盲検化することが困難であったため、術中の操作性は非盲検下で術者により評価したが、治験薬使用後の検査及び観察は、治験薬を使用した術者以外の医師又は検査担当者が実施するよう治験実施計画書に規定し、主要評価項目である角膜内皮細胞数測定及び眼圧測定をはじめ、その他の評価項目である細隙灯顕微鏡検査、眼底検査、最良矯正視力等は術者以外による観察者盲検により評価したこと、各医療機関において当該規定が遵守されたことをモニタリングで確認したことを説明した。

機構は、以上の回答を了承し、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: C-03*試験）において、操作性に関する術者評価以外の主要評価項目を含む眼科学的検査等は、観察者盲検下で実施されていることから、当該試験成績を以て本剤の有効性を判断することに特に問題はないと考える。

2) 主要評価項目及び非劣性限界値の設定について

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: C-03*試験）において、主要評価項目の1つである眼圧上昇のカットオフ値を 30 mmHg 以上と設定した理由及び臨床的意義について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: C-03*試験）における術後の眼圧上昇に関するカットオフ値は、海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.2: C-01*試験）と同様に、国際標準化機構 (ISO) 基準 (15798: 2001 (E)) に準拠して、30 mmHg 以上と設定したことを説明した。その上で申請者は、白内障手術後の眼圧上昇に関して、公表文献では術前眼圧値からの変化量や 21～35 mmHg をカットオフ値とした様々な基準を用いた考察がなされているが、厚生科学研究班による白内障診療ガイドライン（小原喜隆ほか、科学的根拠（evidence）に基づく白内障診療ガイドラインの策定に関する研究、厚生科学研究 平成13年度報告書、2002）では、30 mmHg 以上のカットオフ値が用いられていること、術後の眼圧が 30 mmHg 以上になると頭痛、嘔吐等の症状が発現すること（小橋優子ほか、眼科臨床医報、89 (9): 1254-1256, 1995）、30 mmHg 以上を目安として眼圧下降薬による治療を開始すると報告（Rainer G et al, J Cataract Refract Surg 26: 271-276, 2000、大西健夫ほか、臨床

眼科, 58 (8): 1409-1414, 2004、林信人ほか、日本眼科紀要, 45 (11): 1229-1223, 1994、栗本康夫ほか、臨床眼科, 50 (5): 903-906, 1996) されていることを踏まえると、臨床的な観点からも眼圧上昇のカットオフ値を 30 mmHg 以上と設定したことは適切であると考えていることを説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: C-03*試験）における非劣性限界値（ Δ ）について、術後 5 又は 24 時間目の眼圧値が 30 mmHg 以上となった症例の割合に関して $\Delta = 13\%$ （片側 90%信頼区間の上限値）、術後 90 日目のベースラインからの角膜内皮細胞数変化率に関して $\Delta = -7.5\%$ （片側 97.5%信頼区間の下限値）と設定した根拠及び臨床的意義について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本邦において、本剤の国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: C-03*試験）以前に、眼粘弾剤の非劣性試験は実施されておらず、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: C-03*試験）における非劣性限界値は、海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.2: C-01*試験）と同様に、眼粘弾剤及び眼灌流液に係る ISO 基準（ISO15798: 2001(E) ANNEX D 及び ISO16671: 2003(E) ANNEX F）に準拠して設定したこと、しかしながら、ISO 基準に記載されている非劣性限界値等の設定根拠は不明であること、信頼係数についても ISO 基準に準じて設定したことを説明した。

その上で申請者は、眼圧上昇に関しては、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: C-03*試験）において、術後 5 又は 24 時間目の眼圧値が 22、25、30 及び 35 mmHg 以上を示した症例数とその割合（発現頻度）は下表のとおりであり、22～35 mmHg の 1 mmHg ごとのいずれのカットオフ値を用いた場合でも、本剤群における眼圧上昇の発現頻度はヒーロン®V 群と比較して低く、片側 90%信頼区間の上限値の最大値は 3.97%（29 mmHg をカットオフ値とした場合）と非劣性限界値（ $\Delta = 13\%$ ）と比べて低値であったことを説明した。

表 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: C-03*試験）において術後 5 又は 24 時間目の眼圧値がカットオフ値以上を示した症例の割合（PPS<眼圧>）

カットオフ値 (mmHg)	本剤群 (152 例)		HV 群 (162 例)		発現頻度の群間差 ^{a)} (%) [片側 90%信頼区間の上限値]
	発現例数	発現頻度 (%)	発現例数	発現頻度 (%)	
22	36	23.7	50	30.9	-7.18 [-0.76]
25	22	14.5	26	16.0	-1.58 [3.62]
30	11	7.2	14	8.6	-1.41 [2.50]
35	2	1.3	7	4.3	-3.01 [-0.64]

HV: ヒーロン®V、a) 本剤群 - HV 群

また申請者は、術後 90 日目のベースラインからの角膜内皮細胞数変化率については、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: C-03*試験）において、本剤群とヒーロン®V 群の群間差 [片側 97.5%信頼区間の下限値] は 2.0 [0.1] であり、信頼区間の下限値は 0 を上回っていることから、本剤の有効性は、設定した非劣性限界値にかかわらず示されていると考えていることを説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: C-03*試験）における非劣性限界値及び信頼係数は明確な根拠に基づき設定されたものではないと考えるが、術後の眼圧上昇については、術後 5 又は 24 時間目の眼圧値に対して 22～35 mmHg のいずれのカットオフ値を用いた場合でも本剤群の発現頻度はヒーロン®V 群と比較して低い傾向が認められていること、角膜内皮細胞数変化率については、本剤群とヒーロン®V 群の群間差の信頼区間の下限値が 0 を上回っていることから、当該試験成績から本剤の有効性がヒーロン®V と比較して劣らないことが示されていると判断して差し支えないと考える。

(2) 安全性について

1) 術後の易除去性と眼圧上昇に及ぼす影響について

機構は、本剤の術後の易除去性について、本剤と同様に凝集性及び分散性の両性質を有するヒーロン[®]V 等と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤は、分散型製剤の特性である角膜内皮保護作用と凝集型製剤の特性である前房形成保持能及び術後の易除去性の利点を併せ持つ薬剤として開発されたこと（「2. 品質に関する資料」の項参照）を説明した上で、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: C-03*試験）において、術者により非盲検下で評価された IOL 挿入後の除去時間（灌流・吸引チップ＜Irrigation/Aspiration: I/A チップ＞により眼内から眼粘弾剤を除去するために要した時間）は下表のとおりであり、本剤群ではヒーロン[®]V と比較して短時間で除去が可能であったことを説明した。

表 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: C-03*試験）における眼内レンズ（IOL）挿入後の眼内から除去時間（PPS）

	評価例数	IOL 挿入後の除去時間（秒）	群間差 [95 %信頼区間]
本剤群	154	29.6 ± 13.4	-6.6 [-3.1, -10.1]
HV 群	163	36.2 ± 17.5	

平均値 ± 標準偏差、HV: ヒーロン[®]V

機構は、本剤の除去量及び除去方法が術後の眼圧上昇に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、白内障手術後に認められる一過性の眼圧上昇は眼粘弾剤の不十分な除去が原因と考えられていること（栗本康男ほか、*臨床眼科*, 50 (5): 903-906, 1996、風間成泰、*あたらしい眼科*, 11: 131-133, 1994）を説明し、ヒーロン[®]V の添付文書では、海外で実施された除去方法に関する比較試験の結果から、術後の早期眼圧上昇のリスクを低下させるため、Behind the Lens (BTL) 法による除去が推奨されており、BTL 法が困難な場合は Rock'n Roll (RR) 法により除去を行う旨の注意喚起がなされているため、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: C-03*試験）において、ヒーロン[®]V の除去方法は当該添付文書に従い実施するよう規定したが、本剤の除去方法は特に規定を設けなかったことを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: C-03*試験）における本剤又はヒーロン[®]V (HV) の除去量¹⁰⁾及び除去方法別の術後 5 又は 24 時間目の眼圧値が 30 mmHg 以上を示した症例の割合について、下表を提示し、本剤群及び HV 群の「一部除去できなかった」症例では、「完全に除去」された症例と比較して眼圧上昇の発現頻度が高くなる傾向が認められたことから、術後は眼粘弾剤を完全に除去する必要があると考えていること、しかしながら、本剤群では BTL 法及び RR 法以外の術者が行っている通常の方法¹¹⁾により実施されたにもかかわらず、眼圧上昇の発現頻度は HV 群と大きく異ならなかったこと、症例数が少ないため明確な比較は困難であるものの、「一部除去できなかった」症例における眼圧上昇の発現頻度は HV 群と比べて本剤群で低く、眼粘弾剤による眼圧上昇は粘度が低いほど、程度が軽いと考えられており（三

¹⁰⁾ 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: C-03*試験）における眼粘弾剤の除去量は、術者により「完全に除去」、「一部除去できなかった」、「全て除去できなかった」の3段階で評価された。

¹¹⁾ 術後の眼粘弾剤の除去方法として、通常、灌流・吸引チップ（I/A チップ: Irrigation/Aspiration チップ）の先端を眼内レンズの表面（前房側）に持っていくことにより行われている。

宅謙作ほか編、眼科診療プラクティス 29、文光堂、230-234、1997)、本剤の粘度はヒーロン[®]V と比べて低いこと（「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験の概要、＜提出された資料の概略＞、(1) 効力を裏付ける試験」の項参照）から、本剤では特別な除去方法を行わなくても容易に除去することが可能であり、添付文書の「重要な基本的注意」の項において、本剤の手術終了時の除去の徹底を図っていくことにより、術後の眼圧上昇はヒーロン[®]V と同程度に抑制できると考えていることを説明した。

表 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: C-03*試験）における眼粘弾剤の除去量及び除去方法別の術後 5 又は 24 時間目に眼圧値が 30 mmHg 以上を示した症例数及びその割合（発現頻度）（PPS）

		本剤群			HV 群		
		評価例数	発現例数	発現頻度 (%)	評価例数	発現例数	発現頻度 (%)
除去量	完全に除去	147	10	6.8	159	12	7.5
	一部除去できなかった	5	1	20.0	3	2	66.7
	全て除去できなかった	0	0	0.0	0	0	0.0
除去方法	Behind the Lens 法	29	1	3.4	129	6	4.7
	Rock'n Roll 法	1	0	0.0	33	8	24.2
	その他 ^{a)}	122	10	8.2	0	0	0.0

HV: ヒーロン[®]V、a) 術者が行っている通常の方法¹⁾

機構は、本剤はヒーロン[®]V と比較して IOL 挿入後の吸引除去が容易である傾向は示されていると考えるが、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: C-03*試験）における本剤群では、評価例数の偏りが大きいと厳密な比較は困難であるものの、術者が行っている通常の方法¹⁾と比較して、BTL 法では術後の眼圧上昇の発現頻度がより低い傾向が認められていることから、本剤の除去方法として、BTL 法等の特別な方法を推奨する必要性及び眼圧上昇に関する更なる注意喚起の必要性について、専門協議での検討を踏まえて判断したい。

2) 本剤の安全性について

機構は、本剤による眼局所及び全身性の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: C-03*試験）において、本剤群とヒーロン[®]V 群で有害事象発現状況に異なる傾向は認められず、本剤群で因果関係が否定されなかった有害事象は眼圧上昇以外に認められなかったこと、海外においては、1 %ヒアルロン酸製剤である眼粘弾剤 A*を対照に観察者盲検比較試験として実施された海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.2: C-01*試験）において、本剤群 3.1 %（4/128 例）、眼粘弾剤 A*群 6.6 %（8/121 例）に有害事象が認められたが、いずれも眼局所の有害事象であり、本剤群ではいずれも因果関係が否定されたこと、海外製造販売後の自発報告（報告期間: 2005 年 9 月 1 日＜販売開始＞～2008 年 12 月 31 日）において集積された有害事象は、いずれも眼局所の有害事象であり、このうち国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（5.3.5.2.1: C-02*試験、5.3.5.1.1: C-03*試験）で認められていない事象として、角膜浮腫 23 件、炎症 7 件、角膜混濁 2 件等が報告されているものの、いずれも本剤以外の併用薬剤、手術器具、手術手技等との関連性も否定できないことを説明した。

機構は、国内外の第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: C-03*試験、参考 5.3.5.1.2: C-01*試験）において、本剤とヒーロン[®]V 及び眼粘弾剤 A*で有害事象発現状況に大きな差異は認められておらず、懸念すべき全身性の有害事象も認められていないこと、主な有害事象は眼圧上昇であることから、本剤

*新薬承認情報提供時に置き換え

が術後に適切に除去される限り、現時点で本剤の安全性が問題となる可能性は低いと考える。

（３）本剤の臨床的位置づけについて

機構は、白内障手術における眼粘弾剤としての本剤の臨床的位置づけについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、白内障手術において、凝集型製剤及び分散型製剤を併用するソフトシェルテクニック（「１．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」の項参照）と凝集型及び分散型の両特性を有するヒーロン[®]V では、術後の角膜内皮細胞数変化率（減少率）に差がなかったと報告（高橋圭三ほか、*臨床眼科*, 59: 625-628, 2005、樋口正樹ほか、*日本眼科紀要*, 57: 14-17, 2006）されており、本剤は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: C-03*試験）において、眼圧上昇及び角膜内皮細胞数変化率を主要評価項目としてヒーロン[®]V に対する非劣性が検証され、前房維持能を含む術中の操作性についても有用性が示唆されたことから、ソフトシェルテクニックに替わる眼粘弾剤となると考えていること、眼粘弾剤は術式や術者の嗜好等により選択されるが、ヒーロン[®]V は、低ずり速度では凝集型の特性を示し、高ずり速度でのみ分散型の特性を示す viscoadaptive と呼ばれる特徴を有する（ビッセン宮島弘子、*眼科手術*, 16: 143-146, 2003）のに対し、本剤は、ずり速度の変化に依存せずに凝集型及び分散型の特性を示す viscous dispersive と呼ばれる新しい分類に属すと報告（Arshinoff et al, *J Cataract Refract Surg*, 31: 2167-2171, 2005）されており、白内障手術における眼粘弾剤として新たな選択肢を与えると考えていることを説明した。

機構は、ヒーロン[®]V ではソフトシェルテクニックと比較して術後の眼圧値が高かったと報告（樋口正樹ほか、*日本眼科紀要*, 57: 14-17, 2006）されていることを踏まえ、術後の眼圧上昇のリスクについて、本剤とソフトシェルテクニックを比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、現時点で本剤とソフトシェルテクニックを比較した報告はないことを説明した上で、凝集型の眼粘弾剤である眼粘弾剤 A* による術後 24 時間の眼圧値は、ソフトシェルテクニックと同様の推移を示し、術前から大きく変動しなかったことが報告（椎野めぐみほか、*あたらしい眼科*: 18 (3): 391-394, 2001、Miyata K et al, *J Cataract Refract Surg* 28: 1546-1550, 2002）されており、海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.2: C-01*試験）において、本剤及び眼粘弾剤 A* 群（PPS<眼圧>115 例及び 113 例）のベースライン、術後 6 及び 24 時間後の眼圧値（平均値 ± 標準偏差）は、本剤群で 16.2 ± 2.6 、 22.0 ± 6.2 及び 19.5 ± 6.4 mmHg、眼粘弾剤 A* 群で 16.1 ± 2.4 、 21.2 ± 6.5 及び 19.5 ± 5.6 mmHg と同様の推移を示したことから、間接的な比較ではあるが、本剤とソフトシェルテクニックの眼圧上昇のリスクは同程度であると考えていることを説明した。

機構は、本剤のソフトシェルテクニックと比較した有効性及び安全性は確認されていないが、凝集型及び分散型の両特性を有する眼粘弾剤としての有効性及び安全性は示されており、本剤は白内障手術における選択肢のひとつとなるものと考えている。

Ⅲ. 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及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法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が実施され、その結果、特に重大な違反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ないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.4.2.1: C-04*試験、5.3.5.1.1: C-03*試験、5.3.5.2.1: C-02*試験）に対して GCP 実地調査を実施し、その結果、一部の治験実施医療機関において、治験依頼者より通知された重篤で予測できない副作用等報告に係る治験審査委員会の審議が手順書に従って運営されていなかった事例、患者が行なうべき同意文書への同意日の記載を治験責任医師が行っていた症例及び割り付け群と異なる薬剤が投与された症例が認められたが、資料の評価にあたり大きな問題は認められないことから、提出された承認申請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機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の水晶体再建術の手術補助に対する有効性は示されているものと考ええる。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ると考えるが、本剤そのものの安全性に特に問題はないと考える。

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 21 年 7 月 1 日作成

専門協議では、医薬品医療機器総合機構（機構）の判断は支持された。専門協議における検討を踏まえ、機構は以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「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」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

（1）眼圧上昇に関する注意喚起について

専門協議では、本剤の除去方法（審査報告 (1)、「4. 臨床に関する資料、（＜審査の概略＞（2）安全性について、1）術後の易除去性と眼圧上昇に及ぼす影響について」の項参照）として、**Behind the Lens（BTL）** 法等の特定の方法を推奨することよりも、術者が得意とする方法により完全に除去することが、術後の眼圧上昇のリスクを低減する上で重要であるとの意見が出された。それを踏まえて機構は、使用上の注意「重要な基本的注意」の項において、術後の除去に関する注意喚起を凝集型及び分散型の両特性を有する類薬であるヒーロン[®]V と同様の記載とすることが適切と判断し、申請者に記載を修正するよう求めたところ、「手術後、吸引灌流し、挿入したレンズの後方や前房隅角等眼内すべてから本剤を完全に除去すること（眼圧上昇を起こすことがある）。」と記載する旨が回答された。

（2）本剤の効能・効果について

機構は、本剤の申請効能・効果である「水晶体再建術の手術補助」は、類薬の効能・効果である「白内障手術・眼内レンズ挿入術における手術補助」と異なるため、その経緯及び妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、2006 年の診療報酬改定において、日本眼科社会保険会議（日本眼科学会と日本眼科医会が共同で設立した会議）からの要望により、「白内障手術」及び「眼内レンズ挿入術」は一連の手術として「水晶体再建術」に改定されたが、それらが指す意味に本質的な違いはないことを説明した。また申請者は、超音波水晶体乳化吸引術（Phacoemulsification and aspiration: PEA）は小切開で手術侵襲や術後合併症が少ないため、水晶体再建術として近年頻用されている術式であること（大鹿哲郎ほか, IOL&RS, 16: 332-351, 2002）、一方で PEA 以外の水晶体嚢外摘出術においても前房形成維持のために眼粘弾剤が必要であり（小暮文雄ほか, 計画的嚢外摘出術の将来, 33: 66-68, 1997）、本剤も前房形成維持能を有することから、類薬と同様の作用が期待できることを説明した。

機構は、以上について了承した。

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を下記のとおり整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]	水晶体再建術の手術補助
[用法・用量]	通常、白内障摘出時には 0.1～0.4 mL、眼内レンズ挿入時には 0.1～0.4 mL を前房内に注入する。また、必要に応じて眼内レンズコーティングに約 0.1 mL 使用する。