

衛研発第 3736 号
平成 15 年 11 月 10 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

承認申請のあった医療用具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以下の通り報告する。

記

- [類 別] : 医療用品 4 整形用品
- [一般的名称] : その他の外科・整形外科用手術材料（眼科手術用材料）
- [販 売 名] : パーフルオロン
- [申 請 者] : 日本アルコン株式会社
- [申請年月日] : 平成 13 年 4 月 26 日（輸入承認申請）
- [審査担当部] : 審査第四部

審査結果

平成 15 年 11 月 10 日

[類 別] : 医療用品 4 整形用品

[一般的名称] : その他の外科・整形外科用手術材料（眼科手術用材料）

[販 売 名] : パーフルオロン

[申 請 者] : 日本アルコン株式会社

[申請年月日] : 平成 13 年 4 月 26 日（輸入承認申請）

[審査担当部] : 審査第四部

審査結果

医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目を以下の使用目的で承認して差し支えないと判断した。

使用目的

開放性眼外傷、巨大裂孔、増殖性硝子体網膜症に伴う初発又は再発難治性網膜剥離患者に対する網膜硝子体手術時における網膜復位

審査報告

平成 15 年 11 月 10 日作成
医薬品医療機器審査センター

1. 審査品目

- [類 別] : 医療用品 4 整形用品
- [一般的名称] : その他の外科・整形外科用手術材料（眼科手術用材料）
- [販 売 名] : パーフルオロン
- [申 請 者] : 日本アルコン株式会社
- [申請年月日] : 平成 13 年 4 月 26 日（輸入承認申請）
- [申請時の使用目的] : 開放性眼外傷、巨大裂孔、増殖性硝子体網膜症に伴う初発
又は再発難治性網膜剥離患者に対する網膜硝子体手術時に
おける網膜復位
- [クラス分類] : クラスⅢ
- [特記事項] : なし

2. 審査品目の概要

本品は、網膜硝子体手術において、剥離した網膜を物理的に伸展・復位させるために用いられる眼科用手術用材料であり、ガラスバイアルに新規材料である純度 99.9% 以上のパーフルオロ-n-オクタン (C_8F_{18}) を無菌的に充填したものである（容量：2mL、5mL 及び 7mL）。今般、日本アルコン株式会社より輸入承認申請がなされたものである。

3. 提出された資料の概要及び審査センターにおける審査の概要

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

パーフルオロカーボン是非常に安定な化合物（液体）であること及び、比重が水より重いことから、米国においては1980年代より網膜剥離の治療に応用する検討がなされており、1987年には巨大裂孔網膜剥離(Giant retinal tear：以下「GRT」という。)や増殖硝子体網膜症(Proliferative vitreoretinopathy：以下「PVR」という。)など複雑な網膜剥離に対する有用性を示す成績が発表されるに至った。

その後、GRT及びPVRの治療にパーフルオロカーボンの使用を試みた使用成績が多数報告されており、パーフルオロ-n-オクタン、パーフルオロデカリン、パーフル

オロフェナントレン、パーフルオロトリブチルアミンなどが臨床応用されている。

本申請品目の開発者である米国 Infnitech 社では、年代よりパーフルオロ-n-オクタン(商品名: PERFLUORON)の開発に着手し、1996年2月29日にFDA承認を取得している。その後、1998年9月に Infnitech 社は、米国 Alcon 社に買収され、現在米国においては、本申請品目は Alcon 社製品として販売されている。

本申請品目は2003年4月現在、米国、EUを始め世界25ヶ国において承認され臨床使用されている。本申請品目に起因する不具合については、1996年2月29日～2003年10月15日の間に世界各国で販売された個について市販後調査が行われた結果、2000年に1例不具合の疑われた症例が報告されていたことが判明した。この報告では術後視力が指数弁(指数弁: 1mで0.1の視力が判別できず、眼前で験者の指をみせた時、その指の数をあてることのできる程度の視力をいう)とされている。この症例は既に黄斑浮腫があり、複雑な手術を要し回復は望めない例であり、この事象と製品との関連はないとされている。

なお、米国アルコン社が Infnitech 社を買収した際、米国FDAへの申請資料(非臨床及び臨床試験)のraw dataが所在不明になっていることが判明したことから、本邦にて承認申請するにあたり、評価資料として使用することは不可能であると判断したとされた。

審査センターは、開発段階で Infnitech 社によって実施された生物学的安全性試験のなかで、本申請にあたり実施されていないものがあるのは何故か、回答を求めた。

これに対して申請者は、日本に承認申請するにあたり、以下の各理由により、生物学的安全性試験の再実施の可否を判断したと回答した。

- ・ 細胞毒性試験

平成7年6月27日薬機第99号「医療用具及び医用材料の基礎的な生物学的試験のガイドライン」(以下「ガイドライン」という。))に準拠して実施されていなかった為、再度、ガイドラインに準拠し実施した。

- ・ 感作性試験

パーフルオロンは純度99.9%以上のパーフルオロ-n-オクタンからなる液体であり、抽出可能な化合物を殆ど有していない。しかしながら Infnitech 社によって実施された試験では抽出液を用いていたことから、試料の原液を用いて再度実施した。

- ・ 発熱性物質試験

規格試験としてエンドトキシン試験を設定した。

- ・ 遺伝毒性(Ames法)

パーフルオロンを使用する際、眼内に出血が認められた場合には止血を行ってから使用することが基本であることから、術中、パーフルオロンと血液が接触する可能性が低いこと、また、手術終了時に眼内から抜去される（接触時間が短時間）こと、ガイドラインにより要求されている試験ではないことから、再実施は不要と判断した。

- ・ 急性全身毒性(マウス腹腔内投与)、血液適合性(ウサギ血液)
パーフルオロカーボン（PF5070）は水及び血液と混和せず、生物学的に不活性、非抗原性であるほか、代用血液としても臨床使用経験があり、血液適合性及び全身毒性がないことが文献的に確立されていることから、この試験の再実施は不要と判断した。
- ・ 局所刺激性試験(前房内投与、皮内投与、硝子体内投与)
臨床応用部位(硝子体内)での局所生物学的適合性をより詳細に評価するため、眼球内曝露試験を実施した。パーフルオロンは硝子体切除時に使用するため、この試験は眼及び皮内投与と比較し、生物学的適合性を評価する際に、より適切な指針となると判断した。

また、審査センターは、本申請品目と類似の骨格を有する化合物であるパーフルオロハイドロカーボンについては、平成13年11月13日付医薬安発第151号安全対策課長通知「中空糸型透析器等の自主点検について」において、米国で透析患者の死亡（平成13年11月12日現在56例）が報告されており、「中空糸型透析器の製造工程においてリークテスト時に使用したパーフルオロハイドロカーボン（PF5070）が十分除去されなかったことが原因である可能性が高いこと並びに当該物質及びこの類縁物質は、気化しやすい性質を有しており、血管内に投与することにより肺塞栓症を引き起こす可能性がある」旨記載されていることから、本申請品目が血管内に入るリスクについて、確認するよう求めた。

これに対して申請者は、主に以下の理由により、本申請品目を硝子体手術時に使用した場合、肺塞栓症のリスクは極めて低く、有用性を考慮すると、そのリスクは許容できる範囲内にあると回答した。

- ①パーフルオロンの37℃での蒸気圧は6.8 kPa（0.067気圧）であり、パーフルオロンが万一血管内に混入したとしても、液相中で気化するためには血管内の圧力が約1/15気圧に低下せねばならず、血管内で気泡を形成する可能性は極めて低いこと
- ②手術後、眼内に微量のパーフルオロンが残留した場合にあっても、ウサギを用いた埋植試験において少量のパーフルオロンが眼組織に6ヶ月まで残留していたが全身毒性は認められず、眼にも影響がなかったこと。また、家兎の眼硝子