

体にパーフルオロンを埋植、7 週間まで観察したところ血管網膜閉塞に明かな毒性を認めなかったことから、眼内より全身へパーフルオロンが移行して有害作用を示すことは考え難いこと

③硝子体手術時のパーフルオロンの使用時間が 30 分程度であり眼内曝露時間が短く、全身吸収される可能性は極めて低いと考えられること

④網膜硝子体手術においてパーフルオロンを使用する段階では、仮にそれ以前に多量の出血がある場合は、止血を行ってからパーフルオロンを使用することがスタンダードとされており、術中にパーフルオロンと血液が接触する可能性が低いこと

⑤パーフルオロ-n-オクタンを含めたパーフルオロカーボン液全般は血液適合性が良く、代用血液製剤として使用されていること。この際、パーフルオロカーボンは水と混和せず、体内注入前に乳化され、静脈注入後はパーフルオロカーボン乳化液は網内系に取り込まれた後ゆっくりと分割され、血液の脂質と結合し血液に再吸収され、最終的には肺に移動し呼気とともに代謝されず排泄されること

⑥1996 年 12 月に米国で承認されて以来、世界 27 ヶ国（EU は 1 ヶ国で計上）でユニットが販売されているが、市販後調査による副作用報告は 1 例であり、肺塞栓症との関連性を疑われるような不具合報告がないこと

しかしながら、類似化合物の血管内流入による肺塞栓症発生の可能性が報告されていることに関しては、本申請品目の添付文書の警告欄にその旨を記載し、情報提供を行うとの回答を得た。

審査センターはこれら回答も含め専門協議での議論を踏まえ、これを了承した。

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

【物理的・化学的性質】

パーフルオロ-n-オクタンについて、性状、赤外吸収スペクトル、紫外吸収スペクトル、 ^{19}F -核磁気共鳴スペクトル、 ^1H -核磁気共鳴スペクトル、質量スペクトル、その他の物理的・化学的性質（沸点、密度、屈折率、動粘度、表面張力、蒸気圧、オクタノール／水系における分配係数）が示されている。

【規格及び試験方法】

規格及び試験方法として、性状、確認試験、純度試験（重金属、フッ素化

合物、蒸発残留物)、不溶性異物検査、不溶性粒子試験、無菌試験、エンドトキシン試験、定量法が設定されていた。

審査センターはこれらの試験方法、実測値に関する専門協議での議論を踏まえ、これを了承した。

ハ 安定性に関する資料

長期安定性試験は、2mL 充てん品を検体として暗所、25℃、60%RH の条件下で 3 年 (156 週) 間保存し、経時的に、バイアルについて外観とシール完全性 (104, 156 週に実施) の項目が検討され、パーフルオロ-n-オクタンについては紫外吸収、蒸発残留物、不溶性異物、含量 (13, 26, 52, 104, 156 週に実施)、及び不溶性微粒子 (52, 104, 156 週に実施) を、微生物学的試験として無菌、エンドトキシン (52, 104, 156 週に実施) について検討された。いずれの項目も設定された規格等に適合していた。

加速試験については、2mL 充てん品及び 7mL 充てん品を検体として、暗所、45℃の条件下で 39 週間実施された。検討された項目は、紫外吸収、蒸発残留物、不溶性異物、不溶性微粒子、含量であり、いずれも 39 週後において設定された規格等に適合していた。また、暗所、37℃の条件下で 68 週後に実施した無菌試験の結果も規格に適合していた。

苛酷試験については、2mL 充てん品を検体として、光に対する安定性を評価するために 25℃、光照射下 (8,600~13,000 ルクス) で 6 週間実施されたものと、凍結/解凍に対する安定性を評価するために、-20℃で 4 日間保存した後 30℃で 3 日間保存する保存方法を 1 サイクルとして 4 サイクル実施されたものが提出された。検討項目は、紫外吸収、蒸発残留物、不溶性異物、含量であり、いずれも設定された規格等に適合していた。

申請者は、以上の結果を根拠として、使用期限を室温で 3 年間と設定している。審査センターはこれを了承した。

ニ 生物学的安全性、その他の安全性に関する資料

【生物学的安全性】

本申請品目の生物学的安全性試験として、パーフルオロンについては細胞毒性試験、皮膚感作性試験、刺激性試験 (眼球内曝露試験) が、パーフルオロンの包装に用いられるゴム栓については急性全身毒性試験、発熱性物質試験、溶血性試験が実施され、いずれも陰性であった。

審査センターは、「培養細胞を用いたコロニー形成阻害試験（間接接触法）」の試験方法では、水より比重が重いというパーフルオロンの特性のため、仮に細胞毒性物質が存在した場合であっても、細胞へ到達していないことも考えられることから、参考資料として、Infinitech 社によって実施された硝子体内注射試験の試験報告書の提出を求めた。

申請者からは参考資料として、Infinitech 社によって実施された硝子体内注射試験の試験報告書及び文献が提出され、ウサギの硝子体内にパーフルオロンを 48 時間埋植した場合でも、網膜に有害反応が認められなかったという報告があることから、本申請品目は安全であるとの説明がなされた。

審査センターは、ガイドラインで要求されている試験について問題となる結果が得られていないこと、開発段階で行われたその他の生物学的安全性についても、特段、問題となる結果は得られていないことから、これらの結果を了承した。

ホ 性能に関する資料

本申請品目の性能を裏付ける試験として、パーフルオロンについて密度、屈折率、動粘度、蒸気圧、可視・紫外吸収の各試験が実施されている。その結果としては、密度：1.754 g/mL (25℃), 1.726 g/mL (37℃)、屈折率：1.266 (25℃), 1.261 (37℃)、動粘度：0.69 mm²/s (25℃), 0.58 mm²/s (37℃)、蒸気圧：1.85kPa (20℃), 3.3 kPa (25℃), 6.8 kPa (37℃)、可視・紫外吸収：200～800 nm の領域においてパーフルオロンへの吸収がほとんどない、というものであった。これらの試験結果は、本申請品目の物性値が網膜硝子体手術に際して、剥離した網膜を物理的に伸展・復位させるに足るものであることを示しているとされた。

審査センターは、これを了承した。

ヘ 臨床試験の試験成績に関する資料

臨床試験は米国で実施されており、その概略は次の通りである。

試験実施施設は2施設であり、試験実施期間は1999年8月3日から2000年9月18日であった。本試験は難治性網膜剥離症例を対象にオープン試験で実施され、症例数は68例（全例が有効性及び安全性評価対象）、観察期間は3ヵ月であった。なお、パーフルオロンは手術時にのみ使用され、手術終了時には眼内から抜去されている。

有効性は、「急性解剖学的成功」、「後部網膜切開術の回避」、「医師評価」、「再剥

離」、「視力」により評価された。

「急性解剖学的成功」は術中における網膜の完全平坦化と定義され、完全平坦化の認められないものは解剖学的復位の失敗とされた。結果は表1に示す通りである。89.7% (61/68 例) に網膜の完全な平坦化が認められた。解剖学的復位の失敗例は7例であったが、全例、部分的剥離であり、うち6例は、試験期間中、十分に接着していた。他の1例は、術中合併症(止血不能の眼内出血)が発現した症例であり、試験期間を通して部分的に剥離したまま、網膜復位のための再手術も実施されなかった。

表1 急性解剖学的成功

	症例数 (%)
急性解剖学的成功	61 (89.7)
術中の解剖学的復位失敗	7 (10.3)
計	68 (100)

「後部網膜切開術の回避」については、「後部網膜切開術の有無」で評価が行われた。後部網膜切開は、出血、牽引を伴う繊維化、脈絡膜新生血管形成、視野の欠落といった合併症の原因となる。パーフルオロンにより、網膜下液を前方へ移動させ、排液のための後部網膜切開の必要性を最小限にすることができるとされている。結果は表2に示す通りである。97.1% (66/68 例) の症例で、後部網膜切開術は回避された。排液目的の後部網膜切開が行われたのは68例中2例(2.9%)であった。なお施行された2例中1例は、外傷の症例であるが瘢痕組織により被包された混濁液があり、この液を前方から排除できなかったため後部網膜が切開された例である。ただし、他の網膜下液は前方から排除されており、パーフルオロンの「後部網膜切開術の回避」については試験担当医師から「有効」と判定された。

表2 後部網膜切開術の有無

	症例数 (%)
後部網膜切開実施せず	66 (97.1)
後部網膜切開実施	2 (2.9)
計	68 (100)

「医師評価」は、「有効性」、「経験的比較評価」の2点について評価された。「有効性」については、手術終了後に試験担当医師により、各症例毎に「網膜の平坦化」、

「後部網膜切開術の回避」、「牽引領域の特定」、「網膜の物理的安定」、「網膜下膜特定の補助」、「網膜下血液の排除」、「網膜復位」、「巨大裂孔縁に対する操作による外傷の軽減」、「術中伏臥位の回避」の計9項目について「有効」か「無効」かの判定

がなされた。結果は表3に示す通りである。「有効」評価率は、網膜の平坦化 98.5%、後部網膜切開術の回避 98.5%、網膜の物理的安定 100%、網膜復位 95.6%、術中伏臥位の回避 100%等であった。「経験的比較評価」においては、術者は同時に、14項目についてパーフルオロン非使用時との比較評価を行い、パーフルオロン使用は非使用より「良い」、「同等」、「悪い」のいずれに該当するかを判定した。「良い」の評価率は、網膜を平坦化する術中効果、全体的な網膜復位、全体的な手術の容易性及び手術時間の短縮を含む全14項目について少なくとも90%であった。

表3 パーフルオロンの評価 症例数(%)

評価項目		パーフルオロンの評価		
		無効	有効	該当せず
1	網膜の平坦化	1 (1.5)	67 (98.5)	0
2	後部網膜切開術の回避	1 (1.5)	64 (98.5)	3 ^a
3	牽引領域の特定	1 (2.9)	33 (97.1)	34
4	網膜の物理的安定	0 (0.0)	68 (100.0)	0
5	網膜下膜特定の補助	3 (33.3)	6 (66.7)	59
6	網膜下血液の排除	1 (14)	6 (86)	61
7	網膜復位	3 (4.4)	65 (95.6)	0
8	巨大裂孔縁に対する操作による外傷の軽減	0 (0.0)	10 (100) ^b	58
9	術中伏臥位の回避	0 (0.0)	68 (100.0)	0

^a 3例に後部網膜下液が存在しなかったため、本項目に該当しなかった。本項目回答欄には「該当せず」がなかったため、試験担当医師は、回答を記入しないよう指示された。

^b 9例で術前時にGRTが認められており、うち8例がGRT群、1例(症例130番)が外傷群に分類された。これらに加え、術中に広範の減張網膜切開を実施した症例(112番：外傷群)についても本項目が該当するものと試験担当医師が判断し評価されている。

「再剥離」については、試験期間中の網膜再剥離の有無を評価した。手術終了時に網膜の完全平坦化が認められた61例で算出した。結果は表4に示す通りである。術後3ヵ月間の観察で再剥離が発現したのは11例で、発現率は18.0%であった。

表4 再剥離の有無

	症例数 (%)
再剥離なし	50 (82.0)
再剥離あり	11 (18.0)
計	61 (100)

「視力」は術後90日まで定期的に測定された。結果は表5に示す通りである。最低機能視力(20/400以上と定義)の症例の割合は、術前の39.7%(27/68例)か