

ら術後 90 日には 71.6% (48/67 例：1 例は術後 90 日に来院せず) に増加した。大部分の症例 (97.9%、47/48 例) は最低機能視力獲得のための追加の再復位手術は不要であった。また術後 90 日において 20/400 未満の症例が 19/67 例認められた。20/400 以下の原因としてパーフルオロンの使用によると判断された例は認められなかった。

表 5 視力 症例数 (%)

視力	術前	術後 1 日	術後 8 日	術後 30 日	術後 90 日
20/80 以上	10 (14.7)	0 (0)	4 (5.9)	15 (22.1)	25 (37.3)
20/81～20/100	2 (2.9)	0 (0)	3 (4.4)	5 (7.4)	4 (6.0)
20/101～20/200	8 (11.8)	1 (1.5)	8 (11.8)	13 (19.1)	13 (19.4)
20/201～20/400	7 (10.3)	3 (4.4)	9 (13.2)	12 (17.6)	6 (9.0)
20/401～指数弁	26 (38.2)	25 (36.8)	23 (33.8)	11 (16.2)	14 (20.9)
手動弁	10 (14.7)	32 (47.1)	16 (23.5)	9 (13.2)	2 (3.0)
光覚弁	5 (7.4)	7 (10.3)	5 (7.4)	2 (2.9)	1 (1.5)
無光覚	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)	2 (3.0)
合計	68 (100.0)	68 (100.0)	68 (100.0)	68 (100.0)	67 ^a (100.0)

^a 1 例 (No. 220) は術後 90 日に来院しなかった。

安全性に関しては、「術後の眼状態」、「角膜浮腫、房水細胞及び房水フレア」、「術後白内障」、「眼圧」、「術中の網膜の滑り」、「パーフルオロンの網膜下迷入及び残留」、「有害事象」により評価された。

「術後の眼状態」においては、術後、細隙灯顕微鏡検査及び眼底検査が行われた。結果は表 6 に示す通りである。30/68 例 (44.1%) にそれぞれ 1～6 件の所見が認められた。術後認められた眼所見は全て網膜硝子体手術に特有のものであったと考察されている。試験担当医師は、特記すべき眼所見が認められた場合のみ有害事象として報告することとしたとしている。

表6 術後の眼状態

眼部位	眼所見	累積発現件数 (%)
角膜	角膜後面沈着物	2 (2.9)
	角膜代償障害*	1 (1.5)
前房	前房出血*	4 (5.9)
	前房消失*	1 (1.5)
虹彩	虹彩による眼内レンズ捕捉*	0 (0.0)
	瞳孔ブロック*	1 (1.5)
	虹彩血管新生	1 (1.5)
	無虹彩症	0 (0.0)
硝子体	毛様体炎膜	0 (0.0)
	硝子体出血*	2 (2.9)
	硝子体腔中フィブリン	0 (0.0)
網膜 黄斑 視神経	糖尿病性網膜症	0 (0.0)
	網膜血管閉塞	0 (0.0)
	脈絡膜出血*	2 (2.9) ^a
	網膜嵌頓	0 (0.0)
	黄斑部円孔*	2 (2.9) ^b
	網膜上膜・黄斑部ひだ	9 (13.2)
	黄斑部浮腫*	2 (2.9) *
	黄斑部変性	0 (0.0)
	視神経萎縮	0 (0.0)
他の部位	眼内炎*	0 (0.0)
	その他	16 (23.5) ^c
あり		30 例 (44.1)
なし		38 例 (55.9)
合計		68 例 (100)

* これらは有害事象とし、有害事象の項でも記述される。

^a 脈絡膜出血の1例は術前より認められており、有害事象とされなかった（症例 No. 112）。

^b 黄斑部円孔の1例は術前より認められており、有害事象とされなかった（症例 No. 108）。

^c 1つもしくは2つ以上の「その他の眼所見」が認められた症例数。

「角膜浮腫、房水細胞及び房水フレア」については、「角膜浮腫」、「房水細胞及び房水フレア」について検討していた。「角膜浮腫」は、術後1日は38.2% (26/68例)、8日には20.6% (14/68例)に軽度から中等度の浮腫が認められたが、30日にはほとんど消失しており、90日には1例に重度の浮腫が認められた以外は認められなかった。この重度の浮腫が認められた症例は偽水晶体性水疱性角膜症により角膜代償不全に至り、規定の最終観察日（試験終了日）である術後90日から3週後に全層角膜移植手術を受けている。更にその後約1年半の間に移植片の欠落、角膜穿孔のため2度にわたる全層角膜移植手術を受け、試験終了後、計3度の全層角膜移植手術を受けているが、試験担当医師からは、この一連の経過はパーフルオロン以外の要因によるものであり、パーフルオロンとの関連性は否定されたと報告している。また、術後58日の規定外観察日に重度の角膜浮腫が1例認められた。この事象は2度にわたるパーフルオロンに関連しない追加手術後に発現しており、パーフルオロンに関連しない有害事象とされている。「房水細胞及び房水フレア」が術後に発現した炎症のほとんどは軽度で、術後90日において87.9% (58/66例)に炎症はみられなかった。「角膜浮腫、房水細胞及び房水フレア」で認められた所見は、網膜硝子体手術において認められる一般的な所見であるとされた。

「術後白内障」については、術前の水晶体が正常だった症例は15/68例 (22.1%)であった。うち1例は初回手術時に水晶体切除を行った。他の14例中6例は試験終了時（術後90日）も正常であり、8例 (57.1%)に白内障が認められた。一過性または永続性白内障は網膜硝子体手術後に予期される合併症であり、最高で80%の発現率と報告されており、本試験における術後白内障発現率は文献に報告されているもの以下であったと考察されている。

「眼圧」については、術前に5mmHg以上だった4/65例 (6.2%)に、術後低眼圧 (5mmHg未満と定義)が認められた。3/4例は、外傷、重度のPVR、広範な減張網膜切開術、再剥離といった低眼圧の要因となる事象が1~3件認められた。また、臨床的な低眼圧として、2例が有害事象として報告されたが、網膜硝子体手術の典型的なものであると考察されている。

「術中の網膜の滑り」はGRTの1/68例 (1.5%)に認められたが、本症例は、術終了時には、網膜が完全に平坦化（急性解剖学的成功）したとされている。

「パーフルオロンの術中網膜下への迷入」は3/68例 (4.4%)にみられたが、原因は全例、術中の残存牽引であり、手術終了までに除去され術後の残存は認められなかった。また、「パーフルオロンの術後残留」は、硝子体腔に5例、網膜下と前房に各1例の計7/68例 (10.3%)に認められ、うち1例は硝子体腔から外科的に除去された。本症例は有害事象として報告されている。パーフルオロンの残留が認められた7例の術後成績（視力、眼圧、眼状態、再手術の有無等）は、残留の認められなかった症例と類似しており、また眼合併症も認められなかったと報告してい

る。

手術から術後 90 日までの観察期間中、パーフルオロンの使用と関連性のある有害事象は 1 例 1 件であった。術後、硝子体腔にパーフルオロンの残留が認められ、パーフルオロン除去のため外科的処置が行われた症例である。以上、パーフルオロンと関連性のある有害事象発現率は 1.5% (1/68 例) であった。またパーフルオロンと関連性のない有害事象は、眼で 35 例 74 件、眼以外で 19 例 23 件認められ、一部、治療を必要とした事象もあったが試験中止には至らなかった。

審査センターはさらに、今回添付資料として添付された臨床試験成績と、参考資料として添付された米国 FDA に承認申請した際の臨床試験成績（米国アルコン社が Infinitech 社を買収した際、raw data の所在が不明となっているもの）について、結果が内容的に同等であるかどうか統計学的な解析も踏まえた検討の実施を求めた。

これに対して、申請者より、本申請の評価資料として提出した試験は、FDA へ提出された試験との同等性を目的として立案されたものではないが、解析結果より、被験者数が 15 倍で術後観察期間も長い FDA 提出成績と、急性解剖学的成功、排液目的の後部網膜切開、パーフルオロンの網膜下への迷入、パーフルオロンの残留、及び急性解剖学的成功例における視力と最低機能視力の維持において、統計学的に同等もしくは同等以上の成績を確認したという回答を得た。

さらに、審査センターは本治験における小児（15 歳未満）に対応する適用例をまとめて報告するよう求めた。

これに対して、申請者より以下のような回答を得た。本試験における 15 歳未満の症例は、13 歳の男児 1 例のみで、有害事象は認められなかった。また、本申請で参考資料として添付した米国 FDA への承認申請資料では、15 歳未満の症例は 395 例中 38 例、平均年齢は 9.1 歳であり、因果関係のない有害事象として眼球摘出（1 例）、関連性のある有害事象としてパーフルオロンの網膜下迷入（7 例）、及びパーフルオロンの残留（1 例）が発現している。パーフルオロンの網膜下迷入がみられた 7 例に術後の残留は認められなかったとしている。以上、15 歳未満の症例にパーフルオロンを使用したとき、関連性のある重篤な有害事象は認められなかった。

また、審査センターは、使用上の注意（案）に「生後 15 ヶ月未満の患者に対する安全性及び有効性は確立していない」と記載してあることについて「生後 15 ヶ月未満」と設定した根拠を説明するよう求めた。

これに対して、申請者より、以下のような回答を得た。本申請で参考資料として添付された米国 FDA 申請資料の臨床試験では、試験参加医療機関及び医師が参集したプロトコール検討会において、専門医の経験に基づき、生後 15 ヶ月未満例は対象としないことが決定された。この臨床試験で 395 例中、7 ヶ月児が 1 例登録されたが、年齢についての使用上の注意は FDA より臨床試験のプロトコールと合致するよう指導がなされた。従って、「生後 15 ヶ月未満の患者に対する安全性及び有効性は確立していない」と判断し、米国及び EU の「使用上の注意」に準拠し、同様に本邦での「使用上の注意」と設定した。

審査センターはこれらの回答も含め、専門協議での議論を踏まえ、これを了承した。

4. GCP に係る書面調査結果

提出された臨床試験について GCP に係る書面調査の結果、特に問題となる事項は認められず、提出された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審査センターは判断した。

5. 審査センターの総合評価

審査センターは、提出された申請内容について、以上の通り審査した結果、使用目的を「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」として、承認して差し支えないと判断した。

なお、このような難治性網膜剥離患者に対し、患者を腹臥位にした状態で硝子体腔に空気等を注入し、網膜復位を行う術式が以前より存在し、臨床的に周知されている。本申請品目は水より比重が高いため、患者は仰臥位の状態で手術を受けることとなるが、難治性網膜剥離者に対し網膜復位を目的とし空気等を利用することは、使用目的、効果等において実施的には同等といえる。よって、本申請品目は新使用方法医療用具に該当し、再審査期間は 3 年とすることが適当であると考ええる。

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。