平成２５年１２月２日
医薬食品局審査管理課
医療機器審査管理室

審議結果報告書

[類　　別]　医療用品 04　整形用品
[一般的名称]　眼科用嚢内リング
[販 売 名]　HOYA シーティーアール
[申 請 者]　HOYA 株式会社
[申 請 日]　平成 25 年４月５日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

平成 25 年 12 月２日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

次の条件を付した上で、再審査期間を３年間として承認することが適当である。生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

承認条件

本品の適応に関連する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品を用いた治療に関する技能や手技に伴う合併症等に関する知識を得た上で、本品が用いられるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。

審査報告書

平成25年11月7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療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下の通りである。

記

[　類　別　]: 医療用品04　整形用品

[一般的名称]: 眼科用嚢内リング

[　販　売　名　]: HOYAシーティーアール

[　申　請　者　]: HOYA株式会社

[申請年月日]: 平成25年4月5日

[特記事項]: 優先審査品目

[審査担当部]: 医療機器審査第二部

審査結果

平成25年11月7日

［　類　別　］：医療用品04　整形用品

［一般的名称］：眼科用嚢内リング

［販売名］：HOYAシーティーアール

［申請者］：HOYA株式会社

［申請年月日］：平成25年4月5日

審査結果

本品はチン小帯の脆弱又は断裂が観察される白内障患者に対し、水晶体嚢を安定化するために使用する青色ポリメチルメタクリレート（以下、「PMMA」という。）製のC形状オープンリングである。リング形状には単円形及び複円形があり、複円形には強膜に縫合糸で固定するための縫着ホック（1個又は2個）を有するタイプがある。

非臨床試験として、安全性及び性能に関する試験成績が提出され、形状及び原材料が同等の海外類似品（Morcher社製Capsular Tension Ring 又はOphtec社製Capsular Tension Ring ）と同等の結果を有することを確認した。臨床評価として、チン小帯の脆弱又は断裂を有する白内障症例に対してCapsular Tension Ring（以下、「CTR」という。）がAmerican Academy of Ophthalmology作成のガイドライン「Cataract in the adult eye」に記載されており、白内障手術時の水晶体嚢の安定化のために広く使用されていることに鑑みて、海外類似品（非臨床試験で比較した製品と同一）を用いた国内外の文献に基づいた臨床評価報告書が提出された。有効性に関してはCTRを併用することで、眼内レンズを安全に水晶体嚢内に固定でき、術後の眼内レンズの偏位が少なく、安全性に関してはCTR併用群がCTR非併用の対照群と比較してチン小帯脆弱又は断裂に関連した術中の合併症は少なく、CTRに起因した有害事象の増加は見られなかった。

これらの結果から、チン小帯が脆弱又は断裂した白内障患者における眼内レンズ挿入術における治療方法として、CTRを用いることが一定程度確立していること、海外類似品でその有効性及び安全性が確認されたこと、本品の原材料、形状、物理・機械的特性が海外類似品と同等であることが非臨床試験結果から示されたことから、専門協議の議論を踏まえ総合的に考察した結果、本品の有効性及び安全性は提出された資料から評価可能と判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、次の承認条件を付与した上で、以下の使用目的で本品を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

使用目的

白内障手術の際に、チン小帯の脆弱、断裂が疑われる、又は観察された患者に対し、水晶体嚢の安定化のために使用する。

承認条件

本品の適応に関連する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品を用いた治療に関する技能や手技に伴う合併症等に関する知識を得た上で、本品が用いられるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。

以上

審査報告

平成25年11月7日

1. 審議品目

［　類　別　］：医療用品04　整形用品

［一般的名称］：眼科用嚢内リング

［販売名］：HOYAシーティーアール

［申請者］：HOYA株式会社

［申請年月日］：平成25年4月5日

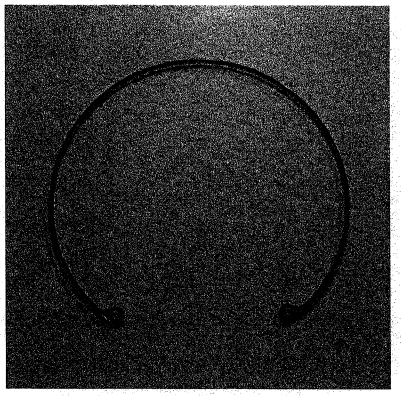
［申請時の使用目的］：白内障手術の際にチン小帯の脆弱又は断裂が観察される場合、水晶体嚢の安定化のために使用する。
適応：チン小帯断裂例、チン小帯脆弱例、偽落屑症候群、水晶体嚢が収縮する可能性がある場合

［特記事項］：優先審査品目

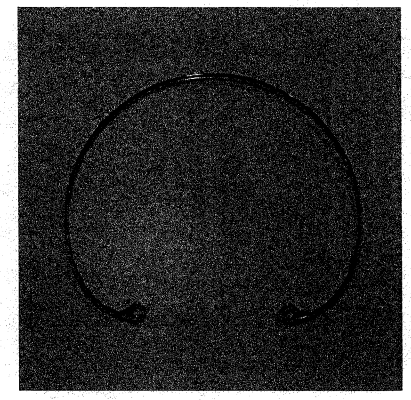
2. 審議品目の概要

本品はチン小帯の脆弱又は断裂が観察される白内障患者に対し、水晶体嚢を安定化するために使用する青色ポリメチルメタクリレート（以下、「PMMA」という。）製のC形状オープンリングである。リング形状には単円形及び複円形があり、複円形には強膜に縫合糸で固定するための縫着ホック（1個又は2個）を有するタイプがある。

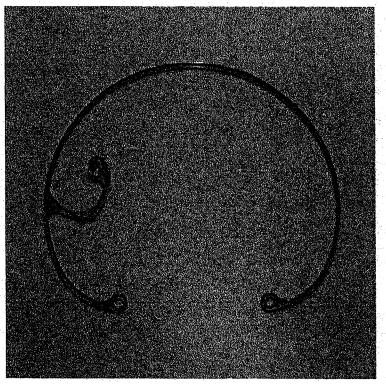
図1：本品外観図



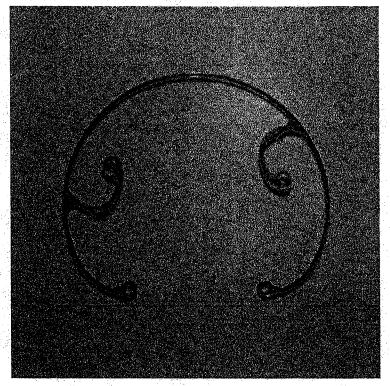
単円形 縫着ホックなし



複円形　縫着ホックなし

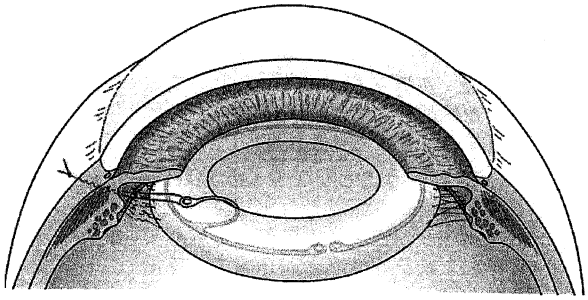


複円形　縫着ホック1個



複円形　縫着ホック2個

図2：挿入後のイメージ（縫着ホック1個の場合）



大鹿哲郎編,眼手術学 5. 白内障,文光堂より引用

3.　提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料並びに独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、平成20年12月25日付「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通達」（20達第8号）第5項に該当しない旨の申し出がなされている。

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

【起原又は発見の経緯】

白内障は、混濁した水晶体により光が散乱されるため、眼のかすみ、まぶしく見える、二重に見える等の症状が発現し、進行により視力が低下する疾患である。白内障の初期は点眼薬などで治療を行い、進行した場合は、超音波水晶体乳化吸引術及び眼内レンズ挿入術等の白内障手術が普及している。白内障手術前よりチン小帯の脆弱又は断裂が生じている場合や術中に何らかの原因によりチン小帯が断裂した場合は、水晶体嚢が本来の形状を保てなくなり、手術の継続に支障をきたした結果、眼内レンズの挿入が困難になる、後嚢破損等の合併症が多くなる、挿入後の眼内レンズが安定しないなどの問題が生じる。

本邦においては2002年3月に厚生労働省研究事業（EBM分野）として「科学的根拠に基づく白内障診療ガイドラインの策定に関する研究」[1)]が報告され、白内障診療ガイドラインが作成された。当該ガイドラインの中で、チン小帯脆弱又は断裂は白内障術中合併症の1つとして挙げられ、発生率3.1%（後嚢破損と合算）との記載がある。米国においてはAmerican Academy of Ophthalmologyが2006年に「Cataract in the adult eye」[2)]（以下、「AAOガイドライン」という。）を作成しており、術中や術後合併症の1つにチン小帯脆弱又は断裂（発生率1.8%（後嚢破損と合算））が挙げられている。これに、術前から判明しているチン小帯脆弱又は断裂症例の割合1.57%[3)]を加えても5%以下と少数ではあるが、チン小帯脆弱又は断裂により超音波水晶体乳化吸引術及び眼内レンズ挿入術の完遂が困難な患者が存在する。海外では、術前からチン小帯脆弱等が予想される症例、または術中にチン小帯脆弱等が判明した症例に対しては、水晶体嚢の安定性を補助し、手技の安全性を高める目的で、Capsular Tension Ring（以下、「CTR」という。）を用いている。国内では同様の症例に対し、やむを得ず個人輸入したCTRを使用する、不安定な水晶体嚢を術中に可能な限り保持しつつ眼内レンズを挿入する、眼内レンズを縫着するなどを行っている。CTRを使用しない場合は、手技的に難しく、術後合併症も増加すると推定されている。

公益財団法人日本眼科学会が実施した、本邦におけるCTRの使用実態調査の報告書「Capsular Tension Ring使用頻度と安全性調査報告書（2013年3月27日）」によると、日本眼科学会基幹研修施設を含む全166施設で2012年1月1日より2012年12月31日の間に実施された白内障手術件数、約16万7千件のうち、CTR挿入を実施した割合は、約0.6%であった。これらの結果より、本邦におけるチン小帯脆弱又は断裂症例が確認された白内障手術において、CTR挿入が広く行われていることが推察されるものの、本邦で薬事承認を取得したCTRはなく、このため、本品は医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会（第18回2012年2月3日開催）において早期導入品目として選定され、国内での開発が進められてきた。なお、本申請は優先審査に指定されている（平成25年5月10日薬食審査発0510第9号）。

【外国における使用状況】

本品は海外で未発売のため、使用実績はない。CTR は 1991 年に開発され、Morcher GmbH 製の Morcher Capsular Tension Ring が 1992 年に欧州で販売が開始されたことが知られている（FDA 公開資料より [4), 5)]）。

現在では、Morcher GmbH 製の Morcher Capsular Tension Ring Type 14/Type 14C/Type 1L 及び Ophtec BV 製の Oculaid Capsular Tension Ring Model275/Model276 が、米国 PMA 承認及び欧州 CE マークを取得し、幅広く使用されており、欧州ではこのほか、数製品が使用されている。しかしながら、これら製品のいずれも国内では承認実績はない。

表 1：米国における認可状況

メーカー名	品目名	認可年月日
Morcher　GmbH	Morcher Capsular Tension Ring	2003 年 10 月 23 日(P010059)
Ophtec　BV	Oculaid Capsular Tension Ring	2004 年 4 月 27 日(P030023)

ロ．仕様の設定に関する資料

＜提出された資料の概略＞

仕様の設定に関する資料として、以下に示す資料が提出された。物理的要求事項として、圧縮荷重、圧縮時の接触角度、圧縮荷重低下、単位接触荷重の算出、引張強度、動的疲労耐久性が設定され、物理化学的要求事項として、抽出物試験が設定され、安定性、生物学的安全性及び無菌性の保証が設定された。本品は、眼内レンズの水晶体嚢内挿入に際し、水晶体嚢に埋め込んで使用する医療機器であり、眼内レンズとの関連が強いものであるため、眼内レンズ承認基準（平成 17 年 4 月 1 日、薬食発第 0401036 号通知の別添 2、別紙 1）及び眼内レンズにおける国際基準である ISO 11979 の“Ophthalmic implants - Intraocular lenses -”に係る規格等を参考にして設定したと説明された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、仕様の設定に関する資料について、設定項目及び規格値に関して、後述の「ホ．性能及び効能に関する資料」の結果も踏まえ了承した。

ハ．安定性及び耐久性に関する資料

＜提出された資料の概略＞

安定性のうち、「保存安定性に関する資料」は「HOYA エイエフ-1（UY）」（承認番号：21600BZZ00479000）及び「HOYA エイエフ-1（UV）」（承認番号：21300BZZ00520000）の支持部と同じ原材料のため省略された。

輸送安定性については、本品が水晶体嚢内に挿入され、白内障手術の際に水晶体嚢を保持するために用いられる医療機器で、眼内レンズとの関連が強いため、ISO11979-6（Ophthalmic implants - Intraocular lenses - Part 6: Shelf-life and transport stability）に準じ、ISO11979-3（Ophthalmic implants - Intraocular lenses - Part 3: Mechanical properties and test methods）に基づいて、輸送安定性試験（保管温度　低温保管：[redacted]℃、高温保管：[redacted]℃）が行われ、問題ないとする結果が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、輸送安定性試験について、眼内レンズと同じ保存条件で実施することは妥当であると判断し、評価の結果、これを了承した。

ニ．法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料

法第41条第3項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（平成17年厚生労働省告示第122号。以下「基本要件」という。）への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

総合機構は、本品に関する基本要件への適合性について審査した結果、これを了承した。

ホ．性能に関する資料

【安全性を裏付ける試験に関する資料】

＜提出された資料の概略＞

本品の安全性を裏付ける試験に関する資料のうち、物理的化学的特性及び生物学的安全性に関する試験については、「HOYA エイエフ-1(UY)」及び「HOYA エイエフ-1(UV)」の支持部と同一原材料であり、製造方法も基本的に同一なため省略された。その他の安全性に関する試験として、動的疲労耐久性試験が提出された。動的疲労耐久性試験では、臨床上の使用状況を想定して、[redacted]回繰り返し圧縮（全長12mmのものは直径[redacted]mmに圧縮、全長13mmのものは直径[redacted]mmに圧縮）が実施され、本品及び海外類似品共に破損がないことが示された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、チン小帯脆弱又は断裂の場合には、水晶体嚢がより強く収縮することによってCTRの負荷が増す可能性があると考え、申請者に試験条件及び試験結果の妥当性について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。CTRは、チン小帯脆弱又は断裂で水晶体嚢をチン小帯で外から形状保持できない場合に、水晶体嚢内で手術時に形状保持することを目的にしている。この観点から、一義的には形状保持するだけの拡張力があればよく、その性能は後述の性能を裏付ける試験で確認されている。術後は眼内レンズが挿入されており、本品の

水晶体嚢拡張性は本品のみではなく眼内レンズとともに評価されるべきである。この観点から、術後の動的疲労耐久性については、眼内レンズにおける国際基準である ISO11979-3 の 4.10 Dynamic fatigue durability 及び Annex G を参考に設定した。なお、臨床使用実績の豊富な海外類似品と類似の原材料である PMMA を使用しており材料的な特性は同等であると考え、海外製品との比較において同等の性能が確認されている。

総合機構は、申請者の回答のとおり、本品の動的疲労耐久性については、眼内レンズとともに発揮する性能であり、参考となる規格がない中で眼内レンズの規格を参考にすることは致し方ないと考え、安全性を裏付ける試験についてこれを了承した。

【性能を裏付ける試験に関する資料】

＜提出された資料の概略＞

性能を裏付ける資料として、外観形状、機械的特性試験、豚眼挿入試験（使用模擬試験）、中長期的比較試験が提出された。後述の臨床評価に関する資料の対象となった論文の多くが Morcher 社製 CTR（以下「Morcher 社製」という。）及び Ophtec 社製 CTR（以下「Ophtec 社製」という。）（これら 2 社製品を以下「海外類似品」という。）についての論文であり、これら 2 種の製品は、世界的なシェアが大きいこと、及び米国での PMA 承認を取得していることに鑑み、性能を裏付ける資料のすべての試験は、本品と Morcher 社製及び Ophtec 社製を比較して同等性を示している。

a．機械的特性試験

圧縮荷重試験、圧縮時の接触角度試験、単位接触荷重試験、圧縮荷重低下試験、引張強度試験が ISO11979-3 に基づいて、海外類似品と比較して実施された。全長 12mm モデルでは海外類似品の 12mm のモデルと比較し、全長 13mm モデルでは海外類似品の 13mm のモデルと比較している。

外観形状については、いずれも単円形、複円形であり、縫着ホックを有するものも存在することから、本品は海外類似品と類似した形状であることが確認された。全長 12mm モデルにおける圧縮荷重試験、圧縮時の接触角度試験、単位接触荷重試験、引張強度試験の結果について図 3 に示す。

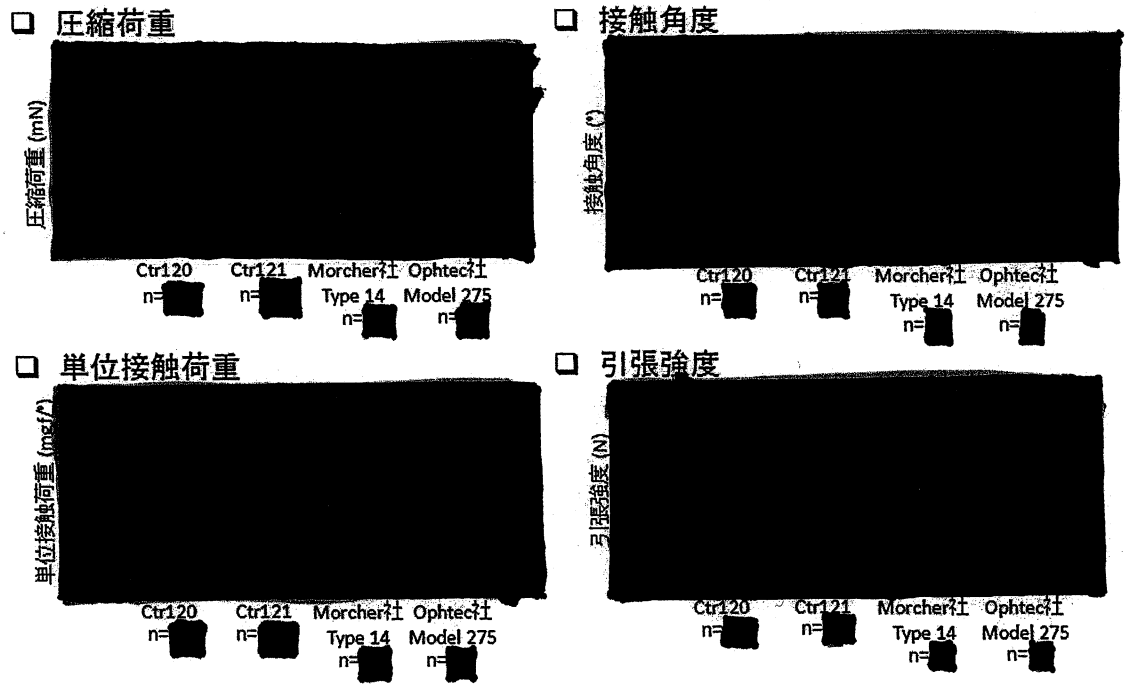
圧縮荷重平均値と単位接触荷重平均値は、全長 12mm モデル、全長 13mm のモデルのいずれにおいても、Morcher 社製及び Ophtec 社製の平均値の間に位置することが確認された。接触角度は、Ophtec 社製及び Morcher 社製と同等であることが確認された。

引張強度については、全数[redacted]N（ISO の眼内レンズの支持部引張強度規格の[redacted](=[redacted]x0.25N)）以上であり、全長 12mm の場合は Morcher 社製より大きく、Ophtec 社製より小さかった。全長 13mm の場合は、Ophtec 社製より若干高く、Morcher 社製より高かった。

以上のとおり、外観形状、機械的特性（圧縮荷重試験、圧縮時の接触角度試験、単位接触荷重の算出、引張強度試験）の各項目に関して、海外類似品との比較を行った結果、本

品は海外類似品と同等の類似した特性を有しており、安全性と有効性について問題ないと考えられた。

図 3：海外類似品との比較（全長 12mm の場合）



b．豚眼挿入試験（使用模擬試験）

摘出豚眼にチン小帯断裂の処理を施した後、本品と Morcher 社製を挿入し、使用模擬試験として両者の比較評価が行われた。

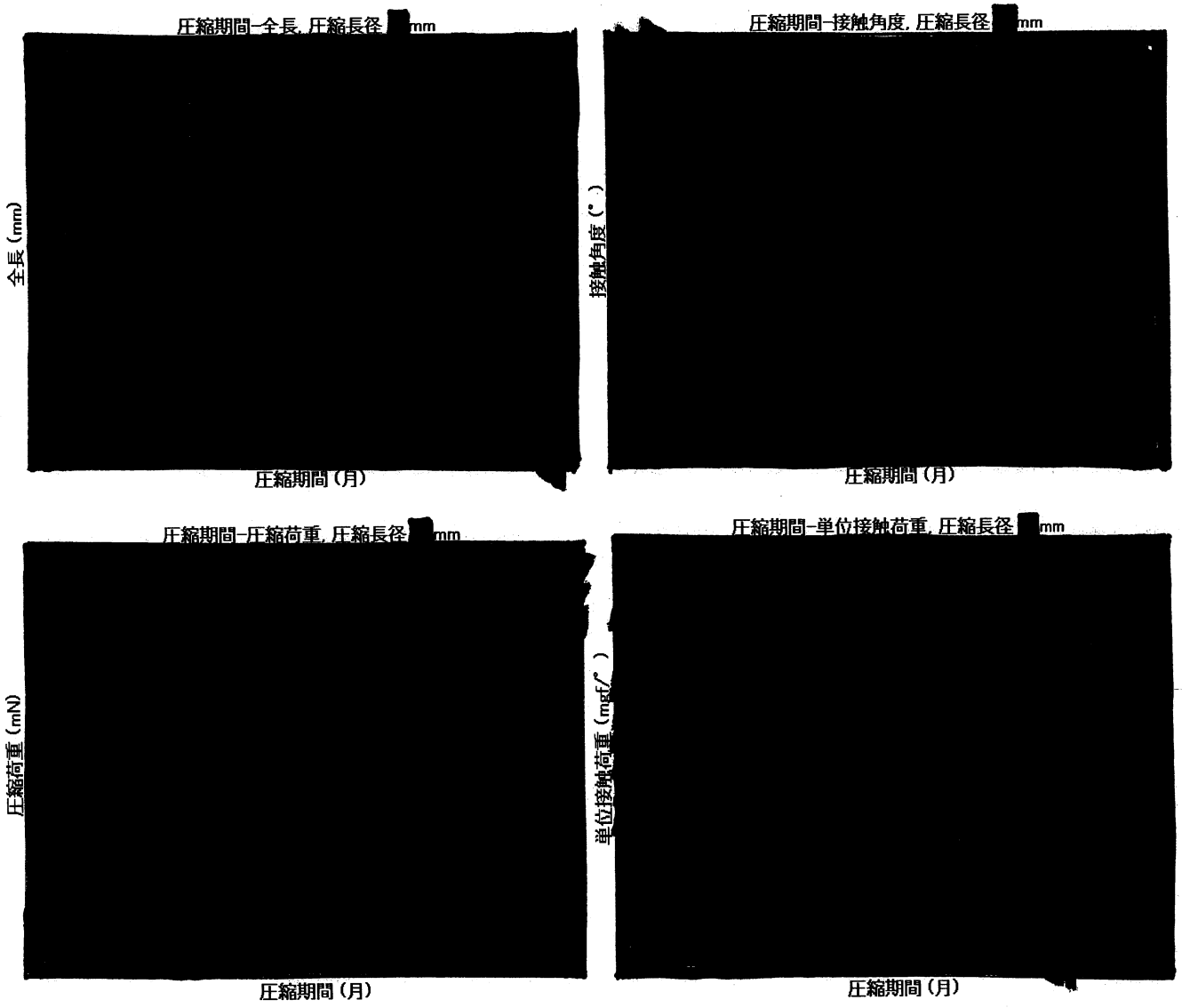
[redacted]° までのチン小帯断裂モデルにおいて、慎重に操作する必要はあったものの Morcher 社製と比較して、本品の挿入操作性に問題なく、CTR の損傷および後嚢破損等の発生も認められなかった。また透明 PMMA である Morcher 社製と比較して、本品は青色 PMMA 製であるため、挿入時、ならびに挿入後の状態の視認性は非常に良好との評価であった。

c．中長期的比較試験

本品と海外類似品との長期耐久性を非臨床で比較するために、水晶体嚢内に移植された状態を想定して、いずれも 12mm のモデルを直径[redacted]mm のホルダーに圧縮、そのまま[redacted]に保管した。PMMA は眼内レンズとして古くから使用されており、自社既承認眼内レンズ支持部にも使用実績があり、劣化に関連する不具合もないことから、保管条件は ISO11979-6 に基づいて 10°C 上昇で 2 倍の加速として、[redacted]°C（[redacted]倍加速条件）で[redacted]日間（[redacted]年相当）[redacted]°C（[redacted]倍加速条件）で[redacted]日間（[redacted]年相当）として、合計して体内留置[redacted]年相当の保管期間とした。[redacted]年相当経過後の各試験検体に対して、本品の品目仕様に示す全長、機械的特性（圧縮荷重試験、圧縮時の接触角度試験、単位接触荷重の算出）の各項目について試験

を実施し、評価を行った。[redacted]ヶ月相当経過後は大きな変化がないため[redacted]ヶ月相当までの結果を図 4 に示す。全長は海外類似品と同様に[redacted]週間相当経過後に低下し、低下後の変化は少なかった。一方、圧縮荷重及び単位接触荷重も[redacted]週間相当経過後までに大きく低下し、その後は海外類似品と比較して本品は[redacted]ヶ月相当まで緩やかに低下した。接触角度の結果は、Morcher 社製及び Ophtec 社製の間であった。

図 4：海外類似品との中長期的比較



＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、圧縮荷重及び単位接触荷重の挙動が海外類似品と異なる点について、臨床上問題となる影響が想定されないか申請者に説明するように求めた。これに対し、申請者は以下のとおり回答した。

試験検体は圧縮状態で[redacted]に保管された場合、使用されている原材料であるPMMAの特性により、保管初期に徐々に塑性変形が進み、最終的にホルダー内径と同じ約[redacted]mmとなる。この変化は保管初期に大きく進行し[redacted]週間相当期間で全長はほぼ安定する。この結果、試験検体を[redacted]mmに圧縮した状態で測定する圧縮荷重や単位接触荷重も同様に[redacted]週間相当期間で大きく低下したと考えている。一方、本品は海外類似品と同一のPMMAではないため塑性変形の経時変化がやや緩やかになり、圧縮荷重や単位接触荷重の変化の挙動が海外類似品とは異なる結果となった。本品に使用されているPMMAは既に自社の眼内レンズで使用実績があり、PMMA製眼内レンズでは術後2週間以上水晶体嚢に1mN程度の力がかかるとされている[6)]。また、最近のアクリル製眼内レンズにおいても、術後1週間程度は水晶体嚢に0.5mN程度の力がかかるとされているため、それが大きく臨床上問題になるとは考えにくい。また、術後初期においてより長く圧縮荷重を有するため、海外類似品に比べより水晶体嚢内安定性が優れると考えられると申請者は説明した。

総合機構は臨床使用を想定した考察を含め、これら性能に関する試験の結果より、本品と海外類似品の特性は非臨床試験においてほぼ同等であると判断した。しかし、本品は臨床使用経験がないことを踏まえ、市販後の臨床使用実績を収集し、市販後安全対策に活かすことが重要と考える。

【臨床評価に関する資料】

＜提出された資料の概略＞

本品に関する臨床試験成績は提出されていない。申請者は以下のとおり考察し、海外類似品の臨床使用に関する国内外の論文及びガイドラインをもとに、臨床評価報告書を提出した。

チン小帯脆弱又は断裂症例に関して対処方法として、AAOガイドラインでCTRが有用であることが述べられている。白内障診療ガイドラインにおいては、CTRに関する記載はないものの、CTRを用いた治療法が国内外の教科書的な書籍[7)~12)]にも紹介されており、海外類似品が広く国内外で使用されていることからある程度確立した手技であると考えた。また、CTRは水晶体嚢を拡張するリングであり、主に物理的作用で効果を発揮する。海外類似品と本品の原材料は共にPMMAであり、物理的特性が同等であることが示されたことから、海外類似品が臨床上有効かつ安全に使用されていることが文献等で評価できるのであれば、本品を用いた臨床試験を新たに行わずともCTRとしての有効性及び安全性に関しては評価可能として臨床評価が行われた。

海外文献検索は、以下のように行われた。データベースPubMedから「capsular」「tension」

「ring」で論理積検索され 133 報が抽出された。そのうち原著論文であり、「effect OR efficacy OR effective OR useful OR manage OR maintain OR safe OR safety OR indication OR warning OR caution OR use」を含むものとして 44 報が選択された。44 報の中に、Ophtec 社製の米国において IDE（Investigational Device Exemption、以下、「IDE」という。）として実施された臨床試験を纏めた文献が含まれるものの、同じく FDA で認可済みである Morcher 社製が含まれなかったため、重要性が高い報告として、Morcher GmbH の Morcher Capsular Tension Ring, Types 14, 14A and l4C（P010059）の報告書が追加された。計 45 報のうち、CTR に関係のない報告、非臨床試験の報告及び CTR の有効性及び安全性に関係のない報告などが関連性の乏しい文献として除外され、結果 19 報が選択された。

国内文献については、JMEDPlus から「水晶体嚢拡張リング」又は「capsular AND tension AND ring」又は「嚢内リング」をキーワードに検索され 13 報が抽出された。13 報のうち、CTR に関係のない報告、非臨床試験の報告及び CTR の有効性及び安全性に関係のない報告などが関連性の乏しい文献として除外され、結果 4 報が選択された。

これらの文献に対し、「科学的根拠に基づく白内障診療ガイドラインの策定に関する研究」と同様に、以下の表 2 に示したエビデンスレベル分類で重み付けを行った。

表 2：エビデンスレベル分類

レベル	
Ⅰ	ランダム化比較試験のメタ分析
Ⅱ	1 つ以上のランダム化比較試験
Ⅲ	非ランダム化比較試験
Ⅳ	コホート研究/症例対照研究など質の良い観察研究
Ⅴ	ケースシリーズ/ケースレポート
Ⅵ	患者データに基づかない専門委員会や専門家個人の意見

その結果、海外文献及び国内文献を併せて、エビデンスレベルⅡが 4 報、レベルⅢが 4 報、レベルⅣが 2 報、レベルⅤが 13 報であった。これらの文献はチン小帯脆弱又は断裂を有する白内障に限らなかったため、当該症例に限定した結果、エビデンスレベル毎の症例数は以下の表 3 のとおりであった。

表 3：文献の重み付け結果

評価	I	II	III	IV	V	VI	合計
海外文献							
報告書数		2	1	1	9		13
評価眼数		80 眼*	47 眼	19 眼	752 眼		898 眼

国内文献							
報告書数			1		2		3
評価眼数			28 眼		39 眼		67 眼

＊CTR 併用群は 80 眼であるが、ランダム化比較試験のため CTR 非併用眼は 82 眼である。

これらの文献のうちエビデンスレベルⅡの 2 報を中心に評価を行った。2 報の概要は表 4 のとおりであった。

表 4：エビデンスレベルⅡの 2 報の概要

番号	掲載誌	タイトル	適応、症例眼数
R7	J.Cataract Refract. Surg., Oct 2001; 27(10): 1620-1628.	Capsular tension ring implantation after capsulorhexis in phacoemulsification of cataracts associated with pseudoexfoliation syndrome. Intraoperative complications and early postoperative findings	偽落屑を有する白内障 CTR 有：39 眼 CTR 無：39 眼
R8	Ann. Ophthalmol. (Skokie). 2007 Spring; 39(1): p37-40.	The preventive effect of capsular tension ring in phacoemulsification of senile cataracts with pseudoexfoliation	偽落屑を有する白内障 CTR 有：41 眼 CTR 無：43 眼

文献毎の詳細及び申請者の考察は以下のとおりであった。

＜R7＞

文献 R7 は、偽落屑を有する白内障患者を対象に、超音波水晶体乳化吸引術の際に CTR がチン小帯関連の合併症を抑制することを評価した文献である。偽落屑を有する白内障患者を CTR 併用群 39 眼と CTR 非併用群 39 眼（合計 78 眼）にランダムに割り付け、超音波水晶体乳化吸引術及び眼内レンズ挿入術が実施された。CTR は Ophtec 社製と Morcher 社製を用いている。術前の患者パラメーターに差は無く、表 5 にあるとおり、眼内レンズを水晶体嚢内に固定できる割合は、CTR 併用群が有意に高かった（P=0.01）。また、術中の有害事象は表 6 のとおりであり、術中の有害事象の各項目は CTR 併用群で少なく、チン小帯に関連する有害事象の発生割合が CTR 併用群で有意に低かった（P=0.021）。表 7 にあるとおり CTR 併用群と CTR 非併用の対照群の術後の平均最良矯正視力の比較結果に統計学的な有意差（P=0.44）はなかったが、平均裸眼視力は CTR 併用群が有意に高い結果であった（P=0.026）。平均裸眼視力に差があった理由としては、CTR 併用群では水晶体嚢内に眼内レンズを固定できた割合が高かったことや術中のチン小帯断裂が生じなかったため眼内レンズの偏位量が少なかったからと考えられた。

以上より、チン小帯脆弱又は断裂例に対して CTR は術中のチン小帯断裂を低減し、眼内レンズを水晶体嚢内に固定しやすくすると考えられ、偽落屑を有する白内障患者に対して、CTR を使用することにより、水晶体嚢内に眼内レンズを安全に固定できることが示唆されたことから CTR の有用性は高いと考えられる。

表 5：眼内レンズの固定位置

固定位置	群，n（%）		P 値
	CTR 併用群（n=39）	対照群（n=39）	
水晶体嚢内固定	37（94.9%）	31（79.5%）	0.01
毛様溝固定	2（5.1%）	3（7.7%）	-
強膜縫着固定	0	2（5.1%）	-
前房内固定	0	1（2.6%）	-
眼内レンズ挿入なし（無水晶体眼）	0	1（2.6%）	-
CTR を用いて水晶体嚢内固定*	0	1（2.6%）	-

＊対照群に割り付けられながら手術継続困難として CTR を用いて水晶体嚢内固定された。

表 6：術中の有害事象

	群，n（%）		P 値
	CTR 併用群（n=39）	対照群（n=39）	
チン小帯断裂	0	5（12.8%）	0.021
レンズの硝子体落下	0	2（5.1%）	0.24
水晶体全摘出術への変更	0	2（5.1%）	0.24
眼内レンズ挿入時のチン小帯断裂	0	1（2.6%）	0.02
チン小帯断裂を伴わない破嚢	2（5.1%）	3（7.7%）	0.24
前部硝子体切除術	2（5.1%）	8（20.5%）	0.01

表 7：術後の結果

所見	群		P 値
	CTR 併用群（n=39）	対照群（n=39）	
平均裸眼視力	20/35±75	20/55±70	0.026
平均最良矯正視力	20/30±75	20/33±65	0.44
眼圧	13.5±2.9	14.8±3.8	0.09

＜R8＞

文献 R8 は、偽落屑を有する白内障患者を対象に、超音波水晶体乳化吸引術時の CTR 挿入の有用性を評価した文献である。偽落屑症候群に対して、CTR 併用群（41 眼）と CTR 非併用の対照群（43 眼）にランダムに割り付け、超音波水晶体乳化吸引術及び眼内レンズ挿入術が実施された。術前の患者パラメーターに差は無く、術後の眼内レンズを水晶体嚢内に固定できた割合の比較は表 8 のとおりであり CTR 併用群が有意に高かった（P=0.02）が、表 9 のとおり術中のチン小帯断裂及び術後の後嚢破損に有意な差は無かった（P=0.09 及び 0.19）。術後の最良矯正視力に 2 群間で有意差は無いものの、CTR 併用群が良い傾向にあっ

た（表 8）。

以上より、偽落屑症候群のように、チン小帯脆弱や術中のチン小帯断裂の発生が疑われる患者に対しては、安全に水晶体嚢内に固定できるため、CTR の使用が推奨されると考えられる。

表 8：術後の結果

	群，%（n）		
	CTR 併用群（n=41）	対照群（n=43）	P 値
水晶体嚢内に眼内レンズ固定	88%(36)	67.5%(29)	0.02
最良矯正視力(術後 3 ヶ月)	0.75±0.24	0.65±0.23	0.24

表 9：術中の有害事象

	群，%（n）		
	CTR 併用群（n=41）	対照群（n=43）	P 値
チン小帯断裂	4.8%(2)	16.2%(7)	0.09
後嚢破損	7.2%(3)	16.2%(7)	0.19

米国で治験として実施された、Ophtec 社製及び Morcher 社製の前向き多施設非ランダム化臨床試験についての表 10 の文献等 2 報の概要は以下のとおりである。重み付けレベルⅤであり、エビデンスレベルとしては低いものの、有効性及び安全性に関して詳細に記述されているため、選択された。

表 10：FDA の治験として実施された臨床試験に関する文献等 2 報の概要

番号	掲載誌	タイトル	適応、症例眼数
R1	Ophthalmology, Mar 2005; 112(3): p460-465	Interim Results of the United States Investigational Device Study of the Ophtec Capsular Tension Ring	チン小帯部分脆弱又は断裂の白内障患者 255 眼
R2	FDA file, http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/P010059b.pdf	Summary of Safety and Effectiveness Data: Capsular Tension Ring – Types 14, 14A and 14C	チン小帯部分脆弱又は断裂の白内障患者 237 眼

文献の詳細及び申請者の考察は以下のとおりであった。

＜R1＞

R1 は、チン小帯脆弱又は断裂を有する白内障患者に対して Ophtec 社製の使用が、術中と術後において安全かつ有効であることを検証した前向き多施設非ランダム化の臨床試験を纏めた文献であり、米国にて IDE として実施されたものである。チン小帯脆弱又は断裂の

白内障患者224例255眼にCTRが挿入され、術後1日、1、3、6、12ヶ月後に観察された。チン小帯脆弱又は断裂の原因は、偽落屑症候群113眼（44%）、外傷47眼（18%）、外科手術による外傷13眼（5.1%）、マルファン症候群3眼（1.1%）、その他の原因79眼（31%）であった。評価する項目は眼内レンズ偏位、合併症と有害事象であり、眼内レンズ偏位の測定は、散瞳下、スリットランプ検査で行われている。

有効性評価の眼内レンズ偏位は表11のとおりであり術後1年における眼内レンズ偏位は臨床上許容できると考えた。術中の合併症は後嚢破損が3眼（1.18%）、縫着による眼内レンズ固定が2眼（0.78%）、前部硝子体切除術を必要とした硝子体脱出が6眼（2.36%）、チン小帯断裂が1眼（0.39%）、前房虚脱が1眼（0.39%）であった。術後の合併症は表12に掲げたとおりであった。術後合併症として、Nd-YAGレーザー後嚢切開術を行った後嚢混濁（22眼（8.6%））が最も多く認められた。白内障診療ガイドラインにおいて後嚢混濁の術後1年の発現率は11.8%と報告されており、また眼内レンズの国内臨床試験成績においても、術後1年の後嚢混濁発現率は20.0～53.3%と高率で認められていることから、R1で認められた後嚢混濁は白内障手術の術後合併症と比較して高いものではないと考えられた。

以上より、チン小帯脆弱又は断裂の患者に対して、CTRの使用は安全性の観点で新たな問題を生じるものではないと考えられた。

表11：眼内レンズ偏位〔偏位有の眼数（割合）〕

術後期間	1日	3ヶ月	6ヶ月	12ヶ月
眼数（割合）	3/251（1.2%）	4/236　（1.7%）	8/211　（3.8%）	4/172　（2.3%）

表12：　術後の有害事象

有害事象	合計	有害事象	合計
Nd-YAG レーザー後嚢切開術を行った後嚢混濁	22/255（8.6%）	脈絡膜新生血管膜	2/255（0.8%）
後嚢の亀裂	3/255（1.2%）	角膜代償不全	1/255（0.4%）
嚢収縮	2/255（0.8%）	前房出血	2/255（0.8%）
前部硝子体切除術を必要とした硝子体脱出	3/255（1.2%）	眼内レンズ前面の膜	2/255（0.8%）
眼内レンズ縫着術による固定	2/255（0.8%）	偽水晶体振盪	2/255（0.8%）
眼圧上昇	1/255（0.4%）	後嚢のしわ	1/255（0.4%）
網膜上膜／黄斑ひだ	2/255（0.8%）		

ただし、術者により原因がCTRに起因しないと判断されたものは除く。

＜R2＞

R2 は、米国における IDE 試験であり、チン小帯脆弱又は断裂の白内障患者に対する眼内レンズ挿入術において、水晶体嚢の安定のために使用する Morcher 社製の CTR が安全かつ有効であることを 18 歳以上を対象に検証したものである。

チン小帯脆弱又は断裂を有する白内障患者 268 例 316 眼に CTR と眼内レンズが併せて挿入された。有効性を評価するための主要評価項目は眼内レンズ偏位と設定され、副次評価項目に視力が設定され、最終観察期に眼内レンズ偏位と視力の測定が実施された。安全性の評価は FDA's October 14, 1999 Draft Intraocular Lens Guidance Document にある後房型眼内レンズのヒストリカルコントロールと比較された。

チン小帯脆弱又は断裂の原因については不明であるが、手術時に確認された断裂の割合は、0%が 109 眼（34.5%）、0～25%が 77 眼（24.4%）、25～50%が 29 眼（9.2%）、50～75%が 8 眼（2.5%）、75～100%が 5 眼（1.6%）、不明が 88 眼（27.8%）であった。有効性評価の眼内レンズ偏位は表 13 のとおりであり、94%（297 眼/316 眼）で偏位は認められなかった。副次評価項目の視力については 84.9%（253 眼/316 眼）で 20/40 以上の視力が得られた（表 14）。

また、最終観察期までに 3%以上の発現率で認められた有害事象は表 15 のとおりであり、10%以上で認められた有害事象は黄斑変性、後嚢混濁、眼圧上昇、前房炎症であった。黄斑変性は、10%程度の患者が術前の時点で進行性の黄斑変性を合併していることから、観察期間中の自然経過によるものと推察される。後嚢混濁は、R1 でも記述したように、白内障手術の術後合併症の発現率と同等であると考える（白内障診療ガイドライン）。眼圧上昇は、術前に緑内障を合併している患者が 49 眼と多いこと、及び術後 1 年以降に眼圧上昇を認めたのは 14 眼（4.9%）と低下していることから、緑内障合併例や白内障術後に認められる一過性眼圧上昇が多く含まれていると推察される。前房炎症は、約半数の手術眼に認められ、すべてが術後 2 週間以内に発症していたことから、手術侵襲に対する生理反応と考えられる。また、CTR を使用するべき程度の難症例に対しての手術で、手術時間が延長し一般の症例よりも術後炎症が生じやすいと推察される。観察された有害事象については、術前の患者背景による影響が大きく、CTR 挿入自体による安全性への影響が大きいとは考えにくいと推察される。

以上より、チン小帯脆弱又は断裂の患者に対して、CTR の使用は安全性の観点で新たな問題を生じるものではないと考えられた。

表 13： 最終観察期における眼内レンズ偏位

眼内レンズ偏位量 (mm)	眼数	割合
偏位なし	297	94.0%
≤0.50	6	1.9%
0.51～1.0	5	1.6%
1.10～2.0	5	1.6%
不明	3	0.9%
合計	316	100.0%

表 14：最終矯正視力
（術後 10～14 週間又はそれ以降）

矯正視力	
20/40 以上	20/40 未満
253/298 (84.9%)	45/294 (15.3%)

表 15：最終観察時までの有害事象（3%以上の発現率）

有害事象	累積 n/N (%)	有害事象	累積 n/N (%)
黄斑変性	40/316 (12.7%)	視神経萎縮	17/316 (5.4%)
後嚢混濁	41/316 (13.0%)	眼内レンズ表面への色素沈着物	12/316 (3.8%)
眼内レンズ偏位	29/316 (9.2%)	前房炎症	147/316 (46.5%)
眼圧上昇	56/316 (17.7%)		

申請者は、以上の文献等 4 報により、CTR を用いることで安全に水晶体嚢内に眼内レンズを固定することができること、眼内レンズとともに硝子体への落下や CTR による破嚢などの CTR 特有の有害事象は起きていないことが示されたこと、また、前述した文献検索とは別に FDA の有害事象データベースを調査したところ、Morcher 社製と Ophtec 社製について、ともに重篤な有害事象の発生は報告されていないことから、チン小帯脆弱又は断裂を有する白内障患者に対し CTR を用いることは臨床的な有用性があると考えられるとしている。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、①チン小帯脆弱又は断裂を有する白内障患者に対する眼内レンズ挿入術において、CTR が有用であることは海外では AAO ガイドラインにも記載があり、そのコンセプトは確立していると考えられること、②海外類似品に対する臨床評価は比較的エビデンスレベルの高い海外文献等から評価できること、③海外文献で臨床的安全性及び有効性が評価された海外類似品と本品は、原材料、形状、物理的・機械的特性において、同等性が非臨床試験から確認できることから、臨床評価報告及び海外類似品をもって本品を評価することの妥当性にはおおむね了承できるものと考えたが、以下の点について申請者に説明を求めた。

(1) 提出文献等の対象症例は主に海外症例であることを踏まえ、海外文献で本品の有効性及び安全性を評価することの妥当性

(2) 提出文献等の対象症例は縫着のない症例が中心であることを踏まえ、縫着用 CTR の有効性及び安全性

(3) 小児を原則禁忌（適用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適用すること）とすることの妥当性

これに対し申請者は以下の通り回答した。

(1) 海外文献で本品の有効性及び安全性を評価することの妥当性

CTR は水晶体嚢内に挿入するものであるので、形態学的人種差があるとすれば「水晶体嚢又は水晶体の人種差」である。水晶体嚢又は水晶体の人種差について比較して記載されている文献は検出されなかったため、水晶体嚢又は水晶体に関して、欧米人又はアジア人のそれについて記載された文献を抽出した。抽出された文献[13)~22)]によれば、欧米人及びアジア人ともに水晶体嚢径は約 10.5mm、水晶体径は約 9.5mm であり、水晶体嚢の大きさは変わらないため、形態学的人種差はないと考えられる。

また、国内で個人輸入され使用されている海外製品は、主に Morcher 社製、Ophtec 社製及び Lucid Korea 社製 CTR（以下「Lucid Korea 社製」という。）であることからも海外類似品とほぼ同じサイズを揃える本品は本邦においても使用可能と判断する。白内障手術及び眼内レンズ挿入術を取り巻く医療環境にも日米で大きな差はないと考える。

総合機構は、専門協議の結果も踏まえ、上記の説明は妥当と判断した。

(2) 縫着用 CTR の有効性及び安全性

縫着用 CTR について追加で文献検索して考察した。海外文献はデータベース PubMed から「Cionni」「ring」で論理積検索され 21 報が抽出された。そのうち原著論文であるものとして 13 報が選択された。13 報のうち、縫着用 CTR に関係のない報告、縫着用 CTR の有効性及び安全性に関係のない報告などが、関連性の乏しい文献として除外され、その結果 8 報が選択された。国内文献については検索が行われなかった。これらの文献に対し、CTR と同様のエビデンスレベル分類で重み付けを行った結果、エビデンスレベルⅤの文献が 8 報であった。8 報のうち 2 報は縫着なしで抽出された文献でありそのうち 1 報は白内障以外の症例に用いた報告であったため、チン小帯脆弱又は断裂を有する白内障患者に用いた文献である 7 報[23)~29)]に絞った。7 報を纏めた結果は表 16、表 17 のとおりである。

表 16：文献毎の縫着用 CTR 使用の対象疾患割合

疾患名	割合	疾患名	割合
マルファン症候群	0～62%	マルケサニ症候群	0～5%
巨大角膜	0～14%	水晶体偏位	0～25%
先天性の水晶体偏位	0～25%	ダウン症候群	0～5%
原因不明	0～33%	瞳孔偏位症	0～3%

外傷	0～100%		

術後最良視力 20/40 以上を達成した文献毎の割合は 45.7～100%であり、20/200 以上を達成した割合は 87.5～100%であった。縫着用 CTR に関する文献における術中合併症は前房への硝子体脱出、瞳孔偏位、前嚢切開の亀裂、後嚢破損が見られたが、症例数は文献により 0～2 例で、割合としては低いものであった。

表 17：縫着用 CTR に関する文献における術後有害事象一覧（観察期間：1～112 ヶ月）

有害事象	割合	有害事象	割合
後嚢混濁	0～71.4%	前房への硝子体脱出	0～2.9%
Nd-YAG レーザー後嚢切開術施行	0～50%	前房内細胞反応	0～25%
Nd-YAG レーザー後嚢切開術以外の手術を施行	0～22.9%	開放隅角緑内障（線維柱体切除が必要）	0～2.4%
水晶体前嚢混濁	0～5.7%	偽水晶体振盪	0～14.3%
前嚢切開が必要な水晶体前嚢混濁	0～2.9%	房水漏出による低眼圧	0～25%
眼内レンズ偏位	0～12.5%	眼圧上昇	0～31.7%
再縫着が必要な眼内レンズ偏位	0～8.6%	持続性虹彩炎	0～3.3%
虹彩後癒着	0～5.7%	縫合糸断裂	0～10%
嚢胞様黄斑浮腫	0～5.7%	網膜剥離	0～2.4%
慢性ぶどう膜炎	0～5.7%	軽度の角膜浮腫	0～50%

重篤なチン小帯脆弱、断裂及び進行性のチン小帯脆弱の場合、標準 CTR では、術中及び術後の水晶体嚢の安定性を維持できない可能性があるため、強膜に縫着できる CTR が必要になる。抽出された文献により、重篤なチン小帯脆弱、断裂又は高いリスクの進行性チン小帯脆弱の症例において、縫着用 CTR の有効性が示されている。

総合機構は、上記の申請者の説明に対して以下のように判断した。

重篤なチン小帯脆弱、断裂及び進行性のチン小帯脆弱の症例に対して、縫着用 CTR と標準 CTR を比較して用いた文献はなく、提出された有効性及び安全性に関する 7 報の文献もエビデンスレベルⅤのケースシリーズ/ケースレポートであり、使用経験程度でしかない。しかしながら、AAO ガイドラインにおいても、進行性若しくはより重篤なチン小帯脆弱又は断裂例には縫着用 CTR が適応となると記載されており、国内の教科書的な書籍でも縫着用 CTR の使用が紹介されている。使用経験程度ではあるものの、複数の文献で縫着用 CTR を用いた有効性及び安全性が報告されており、縫着用 CTR 特有の大きな有害事象は見受けられていない。また、重篤なチン小帯脆弱、断裂及び進行性のチン小帯脆弱の症例においては、縫着用 CTR を用いない場合の眼内レンズ挿入術は、通常のチン小帯断裂例等よりさ

らに手術難易度が高く、合併症の発生率が高くなると想定される。以上を踏まえ、縫着用CTR を用いることで将来的な硝子体落下を防ぐことができることは十分に推定され、縫着用 CTR を重篤なチン小帯脆弱、断裂及び進行性のチン小帯脆弱症例に対する選択肢として提供することには意義があると考えた。一方、縫着用 CTR については標準 CTR よりも手技的に困難であることから、当該疾患及び病態に対し深い知識、経験を有する医師が適応を適切に判断して使用するとともに、市販後使用成績調査において安全性情報を収集し、それらの情報を安全対策に反映することが重要と考える。

(3) 小児を原則禁忌（適用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適用すること）とすることの妥当性

小児眼に対する CTR の使用に関する文献は抽出された文献の中に 3 報あり、その概要は以下のとおりである。

文献 R17[30]では、水晶体偏位が発生した小児眼に対して、標準 CTR と縫着用 CTR を強膜に縫着したときの術後の視力と合併症が検討されている。術前の最良矯正視力中央値は 0.26（範囲 0.015～0.65／22 眼）、術後の最良矯正視力中央値は 0.59（範囲 0.2～1.0／36 眼）であった。この結果により CTR により最良矯正視力が改善される効果が示された。網膜剥離、眼内炎、緑内障等の重篤な合併症は認められなかった。従って、水晶体偏位が発生した小児眼への標準 CTR と縫着 CTR の挿入は安全であることが報告されている。

文献 R18[23]では、水晶体偏位が発生した小児眼に挿入した縫着 CTR と眼内レンズの術中及び術後の性能が検討されている。最終フォローアップ期に平均最良矯正視力（0.37±0.25 logMAR／33 眼）は術前（0.78±0.42 logMAR／ 28 眼）より高く、有意差が認められ（P＝0.003）、CTR によって最良矯正視力が改善される効果が示された。最終フォローアップ期に最良矯正視力 20/40 以上の眼数は 16 眼（45.7%）であった。縫着用 CTR とアクリル製眼内レンズの亜脱臼水晶体が発生した小児眼に対する使用は、重篤な有害事象の発生も少なく、安全で有効な方法であった。

文献 R19[31]では、CTR 挿入術を受けた水晶体脱臼（チン小帯断裂範囲：90～210°）及び白内障の小児患者の屈折矯正が検討されている。18 眼のうち 16 眼の術後最良矯正視力は 20/40 以上であった。術中に水晶体嚢落下と水晶体嚢破損は発生しなかったが、チン小帯断裂の拡大が 2 眼発生した。術後、後発白内障を発症した 9 眼に YAG レーザー後嚢切開術が行われた。眼内レンズと水晶体嚢が硝子体に脱臼した合併症は、術後 4 年目に 1 眼（術前の水晶体脱臼のチン小帯断裂範囲は 210°）であった。従って、CTR 挿入により、水晶体脱臼及び白内障が発生したほとんどの眼に、眼内レンズを水晶体嚢内に固定することができた。しかしながら、小児眼への CTR 挿入については後発白内障を低減する方法が必要であると考えられた。

上記の文献において、小児眼のチン小帯脆弱又は断裂症例に対する CTR 適応の有効性が示されたと考える。

上記の申請者の説明に対して総合機構は以下のように判断した。

CTR の小児への有効性について文献をもって説明しているが、これらの文献を精査した結果、文献 R17 の症例は小児白内障ではなく、マルファン症候群等により水晶体偏位が著しい場合、弱視の発生予防の目的も含め、小児期に超音波水晶体乳化吸引術及び眼内レンズ挿入術が実施されたものであった。R18 は水晶体偏位を有する小児白内障に使用しており、R19 は小児白内障又はマルファン症候群等により水晶体偏位が著しい場合に使用したものであった。これらの文献から CTR が小児においても水晶体嚢の保持に有用であることが示唆されるが、本品の適応は医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会においても白内障手術に際して用いることとされており、本審査においても提出された資料から白内障患者を対象として議論してきた。従って、本品の適応となるチン小帯脆弱又は断裂を有する小児白内障は R18 と R19 の一部であるが、提出論文から水晶体の成長が見込まれる小児に対する長期安全性の確認をすることは難しいと判断した。チン小帯脆弱又は断裂を有する小児白内障症例は実臨床においては僅かであるとされており、米国 FDA では適応は成人としており、小児期には眼が成長することから 12 歳以下を禁忌とし、13 歳から 18 歳は慎重使用に設定している。以上を踏まえ、小児全体を禁忌とすることは適切ではないものの、水晶体の成長が見込まれる患者を禁忌と設定し、成長が見込まれる目安となる年齢等に関して添付文書にて情報提供及び注意喚起することが妥当と判断した。

ヘ．リスク分析に関する資料

ISO 14971「医療機器－医療機器へのリスクマネジメントの適応」を参照し、本品について実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が添付された。また、重要なハザードとリスク低減措置については、リスク分析及び行ったリスク軽減措置の結果について要約した資料が提出された。

総合機構は、リスク分析に関する資料について審査した結果、これを了承した。

ト．製造方法に関する資料

製造方法に関する情報として、製造工程と製造施設、滅菌方法（エチレンオキサイドガス滅菌）及び品質管理に関する資料が提出された。

総合機構は、製造方法に関する資料について審査した結果、これを了承した。

4. 総合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総合機構の判断

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を実施した。

その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障のないものと総合機構は判断した。

5. 総合評価

本品は白内障手術に際しチン小帯の脆弱又は断裂のため白内障手術完遂に危険を伴い手術困難が予想される場合に、水晶体嚢内に挿入し亜脱臼した水晶体嚢に内側から張力を生じさせて伸展させることで術中の水晶体嚢を安定化させるために使用する青色PMMA製のC形状オープンリングである。

本品自体は海外で使用実績はないものの、CTRを用いた治療法は、チン小帯脆弱又は断裂症例に対する白内障手術における対処方法として、AAOガイドラインでも述べられており、国内外の教科書的な書籍にも紹介されている。海外類似品が広く国内外で使用されている実態から、CTRを使用した白内障手術は一定程度確立した手技であると考えた。また、CTRは水晶体嚢を保持するリングであり、物理的作用で効果を発揮するものである。海外類似品と本品の原材料は共にPMMAであること、物理的特性が同等であることが示されたことから、海外類似品が臨床上有効かつ安全に使用されていることを示す文献等をもって本品の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

本品の審査における論点は、(1)海外文献で本品の有効性及び安全性を評価することの妥当性、(2)縫着用CTRの有効性及び安全性、(3)小児を原則禁忌（適用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適用すること）とすることの妥当性、であった。

(1) 海外文献で本品の有効性及び安全性を評価することの妥当性

水晶体嚢又は水晶体の人種差について比較して記載されている文献はないが、欧米人及びアジア人の一方について記載されたそれぞれの文献によると、欧米人及びアジア人ともに水晶体嚢径は約10.5mm、水晶体径は約9.5mmであり、水晶体嚢の大きさは変わらないため、形態学的人種差はないと考えられた。また、白内障手術及び眼内レンズ挿入術を取り巻く医療環境にも日米で大きな差はない。さらに、本邦で個人輸入されているCTRのサイズは欧米と同じであることを踏まえ、海外文献で本品の有効性及び安全性を評価することは妥当と判断した。

(2) 縫着用CTRの有効性及び安全性

重篤なチン小帯脆弱、断裂及び進行性のチン小帯脆弱の症例には、強膜に縫着可能な縫着用CTRを用いることで、術中にチン小帯断裂が進行した場合に水晶体嚢と眼内レンズの偏位、脱臼及び落下を防止又は低減することが可能となると考えられる。縫着用CTRについて追加で文献検索した結果7報が選択されエビデンスレベル分類で重み付けを行った結果、すべてエビデンスレベルⅤのケースシリーズ/ケースレポートであった。重篤なチン小

帯脆弱、断裂及び進行性のチン小帯脆弱の症例に対して、縫着用 CTR の有無で術中・術後の成績を比較した文献や、縫着用 CTR と標準 CTR で術中・術後の成績を比較した文献はなかった。しかし、AAO ガイドラインにおいても、進行性若しくはより重篤なチン小帯脆弱又は断裂例には縫着用 CTR が標準 CTR より適応となると記載されており、国内の教科書的な書籍でも紹介されている。使用経験程度ではあるものの、複数の文献で縫着用 CTR の有効性及び安全性が報告されており、縫着用 CTR 特有の大きな有害事象は見受けられていない。重篤なチン小帯脆弱、断裂及び進行性のチン小帯脆弱の症例においては、標準 CTR では適応が難しく、縫着用 CTR が提供されない場合は眼内レンズ縫着等のより難しい手技を強いられることに鑑み、縫着用 CTR を当該患者に対する治療選択肢として提供することは意義があると考えた。一方、縫着用 CTR は標準 CTR よりも手技的に困難であることから、当該疾患及び病態に対し深い知識、経験を有する医師が適応を適切に判断して使用することが重要と考え、後述の承認条件を付すことが必要と考えた。さらに、市販後使用成績調査において安全性情報を収集し、それらの情報を安全対策に活かすことが重要と考え、製造販売後使用成績調査において、縫着用 CTR については重点的に調査するように指示した。

(3) 本品の小児に対する取り扱い

小児への使用に関する文献は白内障を対象にしたものが少なかったことから、提出された文献のみから小児白内障における、有効性及び安全性を評価することは困難と考えた。チン小帯脆弱又は断裂を有する小児白内障症例は医療現場において僅かであり、当該症例に CTR を用いたエビデンスは十分ではないこと、国内外のガイドラインでも小児に対する CTR は取り上げられていないこと、米国 FDA の承認状況においても、適応は成人としており、小児期には眼が成長することから 12 歳以下を禁忌とし、13 歳から 18 歳は慎重使用に設定していることに鑑みて、本品は水晶体の成長が見込まれる患者を禁忌に設定し、成長の目安となる年齢等に関して添付文書にて注意喚起を行うことが妥当と判断した。

以上、CTR の使用においては、チン小帯脆弱又は断裂に関する病態や治療に十分な知識、経験を持つ医師により行われる必要があるとともに、有害事象発生時も含めて適切な処置が可能な医師が治療を実施することが必要である。さらに、縫着用 CTR の使用においては、AAO ガイドラインにあるとおり、縫着用 CTR の適応は標準 CTR と比較して進行性若しくはより重篤なチン小帯脆弱又は断裂例と考えられること、さらに強膜への縫着が必要なことから、一般的な白内障手術や標準 CTR のみの経験者では、手術の完遂は難しいと考える。したがって、本品の適正使用にあたっては、関連学会の協力のもと、チン小帯脆弱又は断裂に関する病態や治療に十分な知識、経験を持つ医師により行われる体制が必要であると判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、使用目的の記載整備を行い、次の使用目的で、以下のとおりの承認条件を付した上で、本品を承認して差し支えないと判断した。

＜使用目的、効能又は効果＞

白内障手術の際に、チン小帯の脆弱、断裂が疑われる、又は観察された患者に対し、水晶体嚢の安定化のために使用する。

＜承認条件＞

本品の適応に関連する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品を用いた治療に関する技能や手技に伴う合併症等に関する知識を得た上で、本品が用いられるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。

なお、本品は新効能医療機器であるため、再審査期間は3年とすることが適当と考える。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。

参考文献

1. 白内障診療ガイドライン（科学的根拠に基づく白内障診療ガイドラインの策定に関する研 究)、厚生労働省研究事業、2002 年 3 月.
2. Cataract in the Adult Eye, American Academy of Ophthalmology, 2006.
3. 加藤睦子ら、水晶体亜脱臼（Zinn 小帯脆弱）への取り組みと眼内レンズ毛様溝縫着術の検討. 岡山赤十字病院医学雑誌、21(1), 47-52, 2010.
4. SUMMARY OF SAFETY AND EFFECTIVENESS DATA for Capsular Tension Ring-Types 14,14A and 14C (PMA No.P010059)（Morcher GmbH）
5. CDRH Advisory Meeting Materials Archive の PMA No.P010059 の Ophthalmic Devices Panel (Jan. 17, 2002)における Briefing Information の Sponsor Draft Presentation – ppt
6. Comparision of the biomechanical behavior of foldable intraocular lenses, J. Cataract Refract. Surg., 2004, 30: 2397-402.
7. T. Kohnen, D. D. Koch, Cataract and Refract. Surg. Progress III: 27-44, 2009.
8. 稲村幹夫：7. Zinn 小帯断裂（CTR）. 大鹿哲郎編，眼手術学 5. 白内障，文光堂，東京，404-410. 大鹿哲郎編，眼手術学 5. 白内障，文光堂，東京，
9. 徳田芳浩：Zinn 小帯脆弱、断裂例の白内障手術. 大鹿哲郎編, ES Now illustrated（イラストでみる今日の眼科手術）No.9 特殊例・難症例の白内障手術，メジカルビュー社，東京，32-49, 1998.
10. 徳田芳浩：水晶体嚢拡張リング, IOL & RS, 21：13-20, 2007.
11. 石井清：5. チン小帯脆弱、断裂症例の対処法（教育セミナー4「白内障術中トラブル対処法」），眼科手術（第 35 回日本眼科手術学会総会・講演抄録集），25：臨時増刊号 23, 2012.
12. 徳田芳浩：13 チン小帯脆弱・断裂例. 白内障手術, 115-120, 平成 18 年 12 月.
13. Ohmi S, et al., “Implantation of IOLs with different diameters,” Nihon Ganka Gakkai Zasshi 1992; 96(9):1093-1098.
14. Sakabe I, et al., “Anatomical evaluation of the anterior capsular zonular free zone in the human crystalline lens (age range, 50-100 years),” Nihon Ganka Gakkai Zasshi, 1995; 99(10):1119-1122.
15. Khng, C and Osher, RH, “Evaluation of the relationship between corneal diameter and lens diameter,” J. Cataract Refract. Surg., 2008; 34:475-479.
16. Assia, EI and Apple, DJ, “Side-view analysis of the lens. I. The crystalline lens and the evacuated bag,” Arch. Ophthalmol. 1992; 110:89-93.
17. Galand A, “Direct measurement of the capsular bag,” J. Am. Intraocul. Implant. Soc., 1984 Fall; 10(4): 475-476.
18. Tehrani M, et al., “Capsule measuring ring to predict capsular bag diameter and follow its course after foldable intraocular implantation,” J. Cataract Refract. Surg., 2003; 29:2127-2134.

19. Lim SJ, et al., "Analysis of zonular-free zone and lens size in relation to axial length of eye with age," J. Cataract Refract. Surg., 1998; 24:390-396.
20. Dong EY and Joo, CK, "Predictability for proper capsular tension ring size and intraocular lens size," Korean J. Ophthalmol. 2001; 15(1):22-26.
21. Kim JH, "The analysis of predicted capsular bag diameter using modified model of capsule measuring ring in Asians," Clin. Experiment Ophthalmol. 2008; 36(3):238-244.
22. 黒光正三, 本宮数浩, 他:第 52 回日本臨床眼科学会　Capsule tension ring の適応と限界. 臨床眼科, 53(4), 674-676, 1999.
23. Vasavada V, et al., Intraoperative performance and postoperative outcomes of endocapsular ring implantation in pediatric eyes, J Cataract Refract Surg. 34: 1499-1508, 2008.
24. Cionni RJ, et al., Management of profound zonular dialysis or weakness with a new endocapsular ring designed for scleral fixation, J. Cataract Refract. Surg. 24: 1299-1306, 1998.
25. Moreno-Montanes J, et al., Intraoperative and postoperative complications of Cionni endocapsular ring implantation, J. Cataract Refract. Surg. 29: 492-497, 2003.
26. Cionni RJ, et al., Modified capsular tension ring for patients with congenital loss of zonular support, J Cataract Refract Surg. 29: 1668-1673, 2003.
27. Chee, SP and Jap, A, Management of traumatic severely subluxated cataracts, Am. J. Ophthalmol. 151: 866-871, 2011.
28. Buttanri IB, et al., Modified capsular tension ring implantation in eyes with traumatic cataract and loss of zonular support, J. Cataract Refract. Surg. 38: 431-436, 2012.
29. Vasavada AR, et al., Cionni ring and in-the-bag intraocular lens implantation for subluxated lenses: a prospective case series, Am. J. Ophthalmol. 153: 1144-1153, 2012.
30. Konradsen T, et al., Visual outcomes and complications in surgery for ectopia lentis in children. J. Cataract Refract. Surg. 2007; 33:819-824
31. Das P, et al., Results of intraocular lens implantation with capsular tension ring in subluxated crystalline or cataractous lenses in children, Indian J Ophthalmol. 2009 ; 57(6): 431-436