平成２８年２月２６日
医薬・生活衛生局
医療機器・再生医療等製品担当参事官室

審議結果報告書

［類　　別］　医療用品 04 整形用品
［一般的名称］　ヘパリン使用眼内ドレーン
［販 売 名］　iStent トラベキュラー マイクロバイパス ステント システム
［申 請 者］　Glaukos Corporation
［申 請 日］　平成 26 年 9 月 8 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

平成 28 年 2 月 26 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。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定し、次の条件を付した上で、承認することが適当である。高度管理医療機器に該当し、特定保守管理医療機器には該当しない。また、生物由来製品に該当し、特定生物由来製品には該当しない。

本製造販売承認申請の承認条件

緑内障治療に対する十分な知識・経験を有する医師が、関連学会と協力して作成された適正使用指針を遵守し、講習の受講により、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る等、本品が適切に用いられるよう、必要な措置を講じること。

審査報告書

平成28年2月15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、以下のとおりである。

記

[類別]	医療用品 04 整形用品
[一般的名称]	ヘパリン使用眼内ドレーン（新設予定）
[販売名]	iStent トラベキュラー マイクロバイパス ステント システム
[申請者]	Glaukos Corporation
[申請年月日]	平成26年9月8日
[審査担当部]	医療機器審査第三部

審査結果

平成28年2月15日

[類　　別]　医療用品 04 整形用品

[一般的名称]　ヘパリン使用眼内ドレーン（新設予定）

[販 売 名]　iStent　トラベキュラー　マイクロバイパス　ステント　システム

[申 請 者]　Glaukos　Corporation

[申請年月日]　平成26年9月8日

審査結果

「iStent　トラベキュラー　マイクロバイパス　ステントシステム」（以下「本品」という。）は、白内障手術時に眼の内側からの手技でシュレム管内及び線維柱帯に挿入し、経シュレム管流出路の開存を維持することで、眼圧（以下「IOP」という。）下降を目的とするチタン合金製の緑内障インプラントiStentとそのインサーターで構成される。

非臨床試験成績に関する資料として、物理・化学的特性試験及び性能試験、生物学的安全性試験等の資料が提出され、臨床使用において特段の問題はないことが確認された。

臨床試験成績に関する資料として、FDAの認可取得の目的で提出された米国IDE臨床試験（以下「本臨床試験」という。）を含む臨床資料が提出された。本臨床試験は白内障が共存する軽度から中等度の開放隅角緑内障患者 240 眼を対象とし、本品の有効性及び安全性を評価する目的で実施されたオープンラベル多施設共同前向きランダム化比較試験である（27施設　治療群117眼　対照群123眼）。

本品の有効性評価は全被験者である239人240眼で行い、主要評価項目として設定された、術後12か月時点においてIOP下降薬が不要でIOPが21 mmHg以下を達成した被験者の割合は、白内障手術と本品を併用した治療群（以下「治療群」という。）が68%に対して、白内障手術単独の対照群（以下「対照群」という。）が50%であった。副次評価項目として設定された、術後12か月時点においてIOP下降薬が不要で術前からのIOP下降が20%以上を達成した被験者の割合は、治療群 63%に対して対照群 47%であった。安全性評価は本品併用又は非併用で白内障手術を受けた233人233眼で行い、本品併用群で報告された重篤な有害事象は 1 眼のみ（視力低下に至る頸動脈疾患）であり、これは本品に関連するものではなかった。本品固有の有害事象は、iStent 位置異常（3%）、iStent 再挿入（3%）、iStent 閉塞（4%）であった。本臨床試験において、白内障手術に併用した本品使用に関連する重

篤又は未知の安全上の懸念事項はなかった。

提出された試験結果を総合的に評価した結果、本品は開放隅角緑内障に対して一定の有効性及び安全性が見込まれると判断した。しかしながら、本邦における本品を用いた長期の有効性及び安全性の評価は重要であると考え、使用成績調査が必要であると判断した。さらに、適切な適応患者の選択や使用方法等が、本品の有効性及び安全性を担保する上で重要であることから、本品の特性を理解し手技に習熟した医師が適応を遵守して使用する必要があると考え、以下に示す承認条件を付すこととした。

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、以下の使用目的で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

本品は、眼圧下降薬により治療中の軽度から中等度の開放隅角緑内障の成人患者に対して、眼圧下降を目的として白内障手術に併用する。

承認条件

緑内障治療に対する十分な知識・経験を有する医師が、関連学会と協力して作成された適正使用指針を遵守し、講習の受講により、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る等、本品が適切に用いられるよう、必要な措置を講じること。

以上

審査報告

平成 28 年 2 月 15 日

1. 審議品目

[類　　別]	医療用品 04 整形用品
[一 般 的 名 称]	ヘパリン使用眼内ドレーン（新設予定）
[販　売　名]	iStent　トラベキュラー　マイクロバイパス　ステント　システム
[申　請　者]	Glaukos Corporation
[申 請 年 月 日]	平成 26 年 9 月 8 日
[申請時の使用目的]	本品は、眼圧下降薬により治療中の軽度から中等度の開放隅角緑内障の成人患者に対して、眼圧（IOP）下降を目的として白内障手術に併用する。

2. 審議品目の概要

「iStent　トラベキュラー　マイクロバイパス　ステントシステム」(以下「本品」という。)は iStent とその挿入器であるインサーターで構成され、インサーターチップに iStent を装着し、滅菌状態で提供される（図 1 及び図 2)。iStent は、房水が前房からシュレム管に流れ、自然と正常な流出路に向かうように、線維柱帯を通る流出路の開存を維持するように設計されたチタン合金製の緑内障インプラントであり、ブタ由来のステアルコニウム・ヘパリンコーティング（以下「ヘパリンコーティング」という。）が施されている。本品には Right-flow 及び Left-flow の 2 種類のモデルがあり、鼻側の本品挿入を容易にするために iStent の向きが逆になっている以外は同一である。

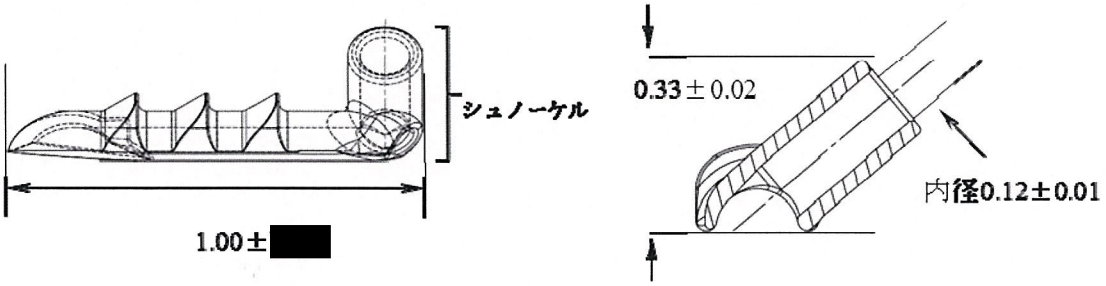
iStent は眼の内側からの手技でシュレム管内及び線維柱帯に挿入され（図 3)、シュノーケルは眼圧（以下「IOP」という。）を下降させるために前房からの房水流出路を確保できるよう前房内に一部露出する設計になっている。IOP が上昇すると、房水は iStent のシュノーケルを通ってシュレム管内に流入し、集合路及び房水静脈を含む正常な生理学的流出路を通って排出される（図 4)。

（1）iStent　　（2）インサーター



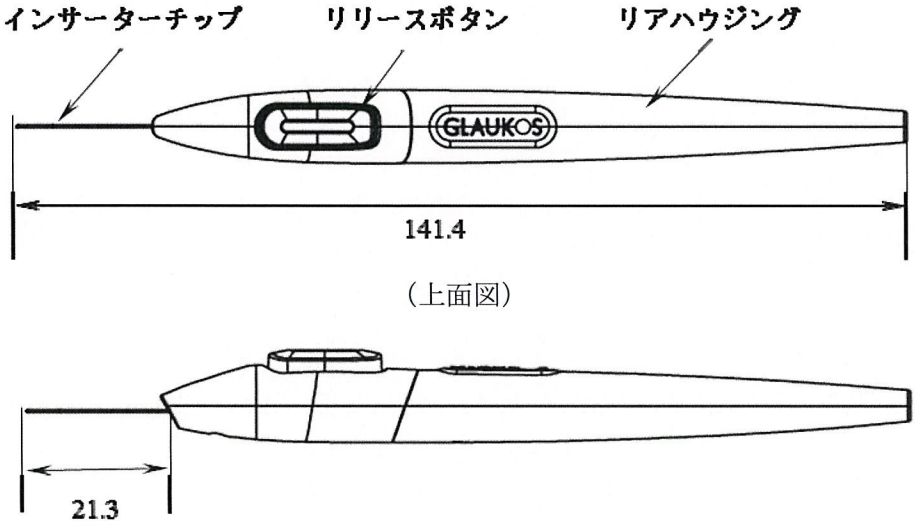
図 1　本品の外観

(1) iStent（寸法は全て mm 単位）



（側面図）　　（底面図）

(2) インサーター（寸法は全て mm 単位）



（上面図）

（側面図）

図 2　本品の形状及び寸法

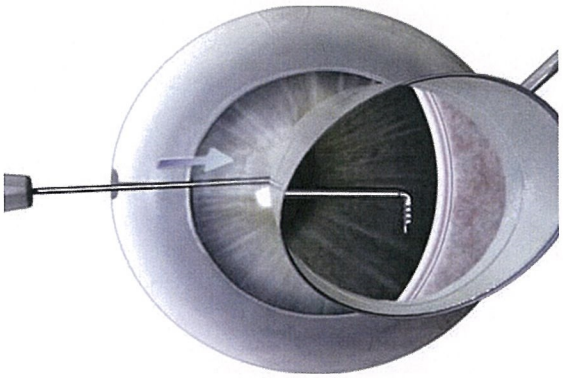


図 3　本品の使用イメージ

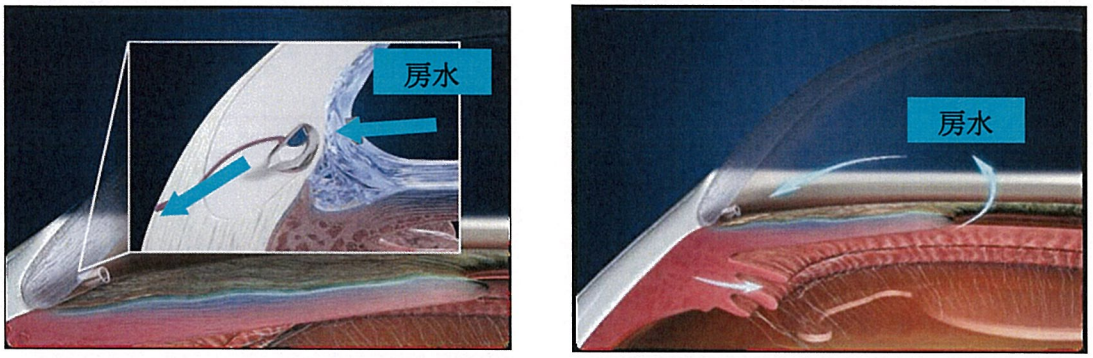


図 4　本品挿入後の房水の流出路

3.　提出された資料の概略及び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及び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】

緑内障は「視神経と視野に特徴的変化を有し、通常、IOP を十分に下降させることにより視神経障害を改善又は抑制し得る眼の機能的構造異常を特徴とする疾患」と定義される[1]。申請者は 2010 年における世界の緑内障患者は 6,000 万例を超えると推計し、2020 年までに 7,800 万例に増加すると推計している。緑内障は常に本邦における失明の主要原因となっており、2000 年から 2002 年に実施された日本眼科学会の緑内障疫学調査（以下「多治見スタディ」という。）によると、40 歳以上の日本人における緑内障の有病割合は 5%と推定される。

緑内障治療の目標は、日本人に最も多い正常眼圧緑内障であっても、可能な限り安全な方法を用いた IOP 下降によって疾患の進行を抑制することである。軽度から中等度の緑内障では、通常はプロスタグランジン系薬剤等による薬物治療を実施し、場合によってはレーザ線維柱帯形成術（線維柱帯にレーザ照射し房水流出を改善する術式）等のレーザ治療を追加する。一方で点眼薬による薬物治療はアドヒアランス不良等の問題で必ずしも十分な治療法とはなっておらず[2, 3]、各種の眼副作用及び全身性副作用を伴うことがある。プロスタグランジン系薬剤により眼瞼や眼窩周囲組織の萎縮を引き起こす可能性があるというエビデンスが得られつつある[4]など、防腐剤含有薬の慢性使用も、視力に影響する眼表面疾患を引き起こす可能性がある[5]。レーザ線維柱帯形成術は疼痛及び炎症を伴うことも報告さ

れている[6]。

薬物治療やレーザ治療等の他の治療法でも十分な IOP 下降が得られなかった症例に対しては観血的手術が行われ、眼内の房水を結膜と強膜の間にバイパスすることにより IOP を下げる濾過手術が一般的には行われる。しかし、濾過手術は術後合併症が多いこと、再手術が必要な例があること、及び長期的な成績は必ずしも十分ではないという問題がある[7]。

これらの理由から IOP 下降を目的とする低侵襲の手術法の必要性に応えるために、超低侵襲緑内障手術という新たな種類の手術が開発された。本品は、眼の内側から挿入する低侵襲の新しい機器であり、高い安全性を維持しつつ自然の房水流出を促していき、IOP 下降をもたらす可能性がある[8]。

【外国における使用状況】

＜提出された資料の概略＞

本品は、米国において 2012 年 6 月に PMA（Pre-market approval）を取得、欧州において 2004 年 8 月に CE マークを取得している。2015 年 12 月 31 日現在の外国における認可（承認）・販売状況に関する情報を表 1 に示す。

表 1　外国における認可（承認）・販売状況

国名	使用目的、効能又は効果	承認取得年月日	累積販売概数
EU	原発性開放隅角緑内障、偽落屑緑内障又は色素性緑内障と診断された患者に対して安全且つ有効に IOP を下降させることを目的に使用する。 本品は、IOP 下降が必要な患者及び/又は緑内障治療薬を減らすことで恩恵を受ける患者に対して白内障手術と併用して本品を挿入する場合、安全且つ有効である。また、緑内障治療薬及び従来の緑内障手術による治療に代わって、IOP が上昇し続ける患者に挿入する。	2004 年 8 月	[redacted]
アルメニア		2008 年 7 月	[redacted]
カナダ	IOP 下降薬で治療中の中等度の開放隅角緑内障の患者に対して IOP を下降させるために白内障手術と併用することを目的とする。	2009 年 7 月	[redacted]
米国	IOP 下降薬で治療中の軽度から中等度の成人患者に対して IOP を下降させるために白内障手術と併用することを目的とする。	2012 年 6 月	[redacted]
ニュージーランド		2012 年 12 月	[redacted]
豪州		2014 年 1 月	[redacted]

【不具合発生状況】

＜提出された資料の概略＞

2015 年 12 月 1 日現在、製造元に報告されている有害事象は、米国の医療機器報告制度（以下「MDR」という。）の 123 眼 239 件である（表 2）。欧州では有害事象は 0 件であるが、1 件の製造販売後安全性監査報告がある。カナダ、ニュージーランド、アルメニアでは不具合事象は報告されていない。

表 2　米国における MDR の要約

事象	件数	事象	件数
前房出血	35	出血	4
iStent 位置異常[i]	31	フィブリン	2
IOP 上昇	31	前眼部毒性症候群	2
iStent 閉塞	13	偽眼内炎	2
毛様体解離	12	水晶体核の欠損	2
iStent 抜去	11	後嚢破損	2
最良矯正視力	9	硝子体出血	2
低眼圧	9	前房蓄膿	2
炎症	8	虹彩切除	2
虹彩離断	7	虹彩前癒着	2
iStent の位置不正[ii]があったが手術が不要であった事例	5	iStent による虹彩の摩耗	1
iStent の位置不正で手術が必要になった事例	5	視界の曇り	1
眼内炎	5	視神経の損傷	1
ぶどう膜炎	5	隅角損傷	1
角膜浮腫	5	水晶体嚢の損傷	1
虹彩裂傷	5	前房反応	1
iStent 再挿入	4	虹彩閉塞	1
嚢胞様黄斑浮腫	4	虹彩線維症	1
虹彩炎	4	虹彩毛様体炎	1
合計			**239**

[i] 位置異常：何らかの理由により iStent の位置移動、ずれ等が生じた事例

[ii] 位置不正：術者が正しい位置に iStent を埋植しなかった事例

ロ．仕様の設定に関する資料

＜提出された資料の概略＞

品目仕様として、規格 ANSI Z80.27-2001「米国眼科基準－緑内障に適応される緑内障インプラント（American National Standard for Ophthalmics－Aqueous Shunts for Glaucoma Application)」（以下「ANSI Z80.27-2001」という。）に準拠した試験が実施され、iStent については外観と寸法が、インサーターについては iStent 把持力が設定された。安全性に関する仕様として生物学的安全性（ISO10993-1)、無菌性保証水準（ISO11137)、MRI への適合性が設定され、設定が妥当であることを説明する資料が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、ヘパリンが湿潤剤として用いられており、その親水性から表面張力を軽減して流れを促す目的であるにも関わらず、圧力／流量特性を設定しないことの妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

[redacted]℃ に補正した場合のヘパリンコーティングを施しているステントの平均抵抗は[redacted] mmHg/μL/min であり、ヘパリンコーティングを施していないステントの平均抵抗の[redacted] mmHg/μL/min より低い値であったが、統計学的有意差は認められなかった。ヒト眼の 1 分あたり産生する房水量（通常 2.5 μL/min）が全てステント経由で行われた場合でも、ヘパリンコーティングを施しているステントの場合の流出圧は[redacted] mmHg であり、ヘパリンコーティングを施していないステントの場合は[redacted] mmHg である。正常 IOP において留置部位における差圧は 4mmHg とされており、臨床上の必要となる房水流出は確保できる。しかしながら、ヘパリンコーティングに期待できる僅かな効果を圧力／流量特性として規定するのは困難と考える。

総合機構は、ヘパリンコーティングの有無が臨床上に及ぼす影響は僅かであり、その期待できる効果を圧力／流量特性として規定するのは困難であるが、ヘパリンコーティングが適切に施されていることを規定する必要があると考える。また、ホ項性能に関する資料にて後述するとおり、ヘパリンコーティング量も微量であるため、ヘパリンコーティングが適切に施されるための製造条件を記載することを指示し、その製造条件が記載されたことから特段の問題はないと判断した。

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＞

本品の安定性に関する資料として、滅菌実施日から 3 年の有効期限を裏付ける実時間での有効期限試験が実施された。外観、iStent 放出力、把持力、ヘパリンの存在、iStent の限界寸法、ヘパリンの親水性に関する試験成績が提出され、いずれも設定する規格値に適合

することが報告された。また、3年劣化させたヘパリン粉末の化学的及び機能的安定性試験が実施され、設定する基準に適合することが報告された。ガンマ線滅菌を行うためガンマ線滅菌による耐久性に関する資料が提出され、特段の問題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、本品の安定性及び耐久性に関する資料について審査した結果、有効期間を3年とする申請者の見解を妥当とし、特段の問題はないと判断した。

ニ．薬事法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料

＜提出された資料の概略＞

薬事法第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。

＜総合機構における審査の概要＞

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、医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の前提条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか）を定めた第1条に対する適合性については、後述するチ項の臨床試験の試験成績に関する資料の＜総合機構における審査の概要＞の「(6) 製造販売後の安全対策及び使用成績調査について」で述べるように、本品の挿入方にはある一定程度の技能及びiStentの閉塞や位置異常に関する対処方法等の有害事象に関する知識が必要であることから、申請当初に申請者が設定した事項だけでは不十分と判断し、必要な措置を講ずるよう指示し、申請者はこれを了承した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に関する基本要件の適合性について総合的に評価した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ．性能に関する資料

【機器の安全性を裏付ける試験に関する資料】

(1) 物理的、化学的特性

＜提出された資料の概略＞

iStentはチタン合金製でヘパリンコーティングが施されている。iStentの原材料であるチタン合金（[redacted]）は埋植医療機器として広く使用実績があることから、抽出物試験、加水分解安定性試験は省略された。したがって、物理的、化学的特性については、ヘパリンコーティングされたiStentのヘパリン含有量及び接触角度試験が実施された。また、ヘパリンコーティングが37°Cの[redacted]水で14日後も維持されていることを確認する試験が実施された。

各iStentの平均ヘパリン含量は約[redacted]μgと推定され、接触角度試験によりヘパリンコーテ

ィングされたチタン表面の方が[redacted]水滴の広がりが大きく、ヘパリンコーティングによってチタン表面上での親水性が向上することが説明された。また、14 日間経過後においてもヘパリンコーティングが維持されていることが確認された。14 日間までの確認試験データで十分な理由として、ヘパリンコーティングは iStent の表面特性を向上させ、iStent を経由する房水のセルフプライミング（自給）を促すこと、水系媒体中に数分間曝露されることにより、セルフプライミングが発生し、一度セルフプライミングを促すことができれば、房水による一定の圧力が加わる限り、房水は iStent を通じて排出される続けることが説明された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、ヘパリンコーティングの耐久性については、留置初期を想定した 14 日間までの確認しか行っていないが、ヘパリンコーティングの有無による圧力差の臨床適応における影響は軽微であること、一度セルフプライミングを促せば一定の圧力が加わる限り、房水は iStent を通じて排出され続けることを踏まえ、iStent の物理的、化学的特性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

（2）生物学的安全性

＜提出された資料の概略＞

本品の生物学的安全性においては、iStent とインサーターに分けて評価を行った。iStent については長期眼内埋植の生体適合性を評価するするため、、細胞毒性試験、遺伝毒性試験（復帰突然変異試験、小核試験、染色体異常試験）、眼刺激性試験、感作性試験、筋肉内埋植試験、急性全身性毒性試験、発熱性物質試験が実施された。インサーターについては、眼に接触する材料はインサーターチップを構成する 304 系ステンレス鋼のみであり、眼内組織との接触は一時的である。インサーターのステンレス鋼製チップの生体適合性試験として、細胞毒性試験、感作性試験、全身毒性試験、眼刺激性試験、発熱性物質試験が実施された。その結果、いずれも生物学的安全性に問題がないとする試験結果が報告された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品の生物学的安全性試験に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

（3）磁場との相互作用

＜提出された資料の概略＞

iStent の MRI 使用下での安全性については、3 テスラ MR システムを用いて iStent に対する並進吸引力及びトルクに関し、並進吸引力は米国材料試験協会（以下「ASTM」という。）規格 F2052-06e1 に、トルクは ASTM F2052-06e1 に準じて評価された。その結果、iStent は ASTM の 3 テスラ MR システムへの曝露による偏向角度の基準に適合しており、トルクはスコア 0 であった。さらに、iStent を約[redacted]倍に拡大し、送受信兼用の RF ボディコイルを用

いて3テスラMRシステムを用いて加熱試験を行った。その結果、最大温度変化は1.8°Cであった。iStentは3テスラ以下のMRI環境において、患者に対して並進吸引力、トルク、加熱による付加的なリスク又はハザードを生じないと説明された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、ASTM F2119の試験方法による撮像への影響（アーチファクト）及びトルクの評価がASTM F2213の試験方法ではなく、ASTM F2052の試験方法で実施したことの妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

ASTM F2052の試験方法は金属製のインプラント又はデバイスについてトルクを評価する許容可能な方法の一つである。定性的トルク測定法については文献において実質的な裏付けが得られている。アーチファクトはMRIの安全性に関与するほどの影響を与えず、問題にならないと考える。

総合機構はこれらを踏まえ、添付文書においてMRIに関する情報として、「非臨床試験によりiStentは条件付きMRI対応製品であることが確認された。静磁場強度3テスラ以下、最大空間磁場勾配720 Gauss/cm以下であれば挿入後に安全に走査することができる」と情報提供されたため、特段の問題はないと判断した。

【機器の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、品目仕様に設定された各項目に関する試験結果が提出された。iStentの性能については、iStentの寸法試験、iStent内の流体抵抗を測定する流体抵抗試験、SEMによる表面品質試験が実施された。

iStentの寸法試験では、全ての項目で規格を満たしていた。流体抵抗試験の結果は、ロ項仕様の設定に関する資料で述べたとおりであった。表面品質試験では、化学エッチング後のiStentにくぼみ、傷、腐食、割れがなく、ヘパリンコーティングが均一であることをSEM観察で確認した。その結果は基準に適合することが確認された。

インサーターの性能については、iStentが角膜辺縁組織内に挿入され、インサーターがiStentを正しく放出することを確認する機能性能試験及びインサーターが挿入後のiStentを再度把持可能であることを確認する試験が実施され、全ての試験結果が基準に適合することが確認された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、機器の性能を裏付ける試験に関する資料を審査し、実施された試験の条件及び成績等に鑑み、特段の問題はないと判断した。

【機器の効能を裏付ける試験に関する資料】

＜提出された資料の概略＞

本品の効能を裏付ける試験に関する資料については、臨床試験の試験成績により説明され、効能を裏付ける試験に関する資料の提出が省略された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、ANSI Z80.27-2001 において動物を用いて IOP 下降効果を検証することが要求されているため、実施しない理由について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

iStent はヒトの解剖学的構造が有する大きさ及び房水流出路と一致するように設計されており、動物は解剖学的構造が小さすぎ、流出路が不完全なため、iStent の試験に適していない。集合路から房水静脈、強膜静脈及び上強膜静脈まで iStent を挿入して IOP が下降することを確認するのに適した解剖学的構造がないため、動物試験は実施していない。

総合機構は、iStent の挿入部位が動物とヒトで解剖学的構造が異なるとする申請者の説明は妥当であり、後述の臨床評価に関する資料も踏まえ、特段の問題はないと判断した。

【使用方法を裏付ける試験に関する資料】

＜提出された資料の概略＞

本品の使用方法を裏付ける試験に関する資料については、臨床試験の試験成績により説明され、使用方法を裏付ける試験に関する資料の提出が省略された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品の使用方法を裏付ける試験に関する資料については、臨床試験の試験成績により確認可能であるため、特段の問題はないと判断した。

へ．リスク分析に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本品のリスクマネジメントに関する資料については、ISO14971「医療機器-リスクマネジメントの医療機器への適用」を参照し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提出された。また、重要なハザード及びリスク低減措置については、リスク分析及び実施し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。

＜総合機構における審査の概要＞

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、特段の問題はないと判断した。

ト．製造方法に関する資料

＜提出された資料の概略＞

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（ガンマ線滅菌）及び品質管理に関する資料が提出された。

ヘパリンコーティングに用いられるステアルコニウム・ヘパリンには、米国薬局方に適

質管理に関する資料が提出された。

ヘパリンコーティングに用いられるステアルコニウム・ヘパリンには、米国薬局方に適合したヘパリンナトリウムが使用されている。当該ヘパリンナトリウムは、ブタの腸粘膜を由来とし、ドナー動物は獣医師により屠畜前後に検査を受け、健康であることが確認されている。ヘパリンナトリウムの製造工程における病原体の不活化／除去工程として、加熱処理（[redacted]℃、[redacted]時間以上）、[redacted]処理（[redacted]%[redacted]、pH[redacted]（初期）、pH[redacted]（インキュベーション中）、[redacted]℃、[redacted]時間以上）、[redacted]抽出処理（[redacted]%[redacted]、[redacted]℃、[redacted]時間以上）が行われている。また、ヘパリンナトリウムの品質及び安全性を確保する上で必要な情報は本品の製造元に保管されている。

iStentの原材料として使用されているヘパリンナトリウムは、上記に示すとおり生物由来原料基準（平成15年厚生労働省告示210号）第4動物由来原料総則 3動物由来原料基準に適合しており、動物由来原材料としての安全性は確保されている。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、動物由来原材料に関する資料について審査した結果、動物由来原材料の外来性感染性物質に係る安全性に特段の問題はないと判断した。さらに総合機構は、製造方法に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

チ．臨床試験の試験成績に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本品の臨床評価に関する資料として、米国で実施された本臨床試験（治験実施計画書GC-003）成績が提出された。本臨床試験は、2004年10月から2010年3月に実施され、軽度から中等度の開放隅角緑内障の治療を目的として本品を白内障手術に併用したIDE G040115臨床試験である。本臨床試験の第1相は被験者240眼のランダム化コホートで構成され、治療群（iStent Model GTS100の挿入と白内障手術の併用）又は対照群（白内障手術単独）に振り分けられた。試験の第2相は被験者50眼の非ランダム化コホートで構成され、このうち46眼に白内障手術と本品を併用した。本品はこの試験成績をもとに米国で2012年6月にPMAを取得している。

（1）オープンラベル多施設共同前向きランダム化比較試験

2004年10月から2010年3月まで、米国Indiana Universityを代表として全27施設にて、軽度から中等度の開放隅角緑内障の被験者に対して、IOP下降を目的として白内障手術に併用した場合の、本品の有効性及び安全性を評価する本臨床試験が実施された。

試験期間は2004年10月から2010年3月まで、観察期間は24か月と設定された。主な患者選択基準及び除外基準は、表3に示すとおりであった。

表 3　主な患者選択基準及び除外基準

選択基準
1. 軽度から中等度の開放隅角緑内障と診断された患者。偽落屑緑内障及び色素性緑内障は対象となる。 ＜軽度から中等度の開放隅角緑内障の診断＞ A. 視神経乳頭陥凹比 0.8 以下で下記 B 又は C の基準に適合すること B. 視野基準：視野欠損の場合は、以下の基準に適合すること ・連続するクラスターポイント 4 点以上の重度の鼻側階段状欠損がない患者 ・注視点から 15 度以内に感度 15 dB 未満のクラスターポイントが 3 点以下の患者 ・中等度から高度の神経線維束欠損（ビエルム領域）の徴候を認めない患者 C. 緑内障特有の神経障害 2. 中輝度 Brightness acuity test で最良矯正視力が 20/40 以下及び超音波水晶体乳化吸引術の対象となる臨床的に有意な白内障の患者 3. 1 種類以上、3 種類以下の IOP 下降薬を少なくとも 2 か月にわたり安定して処方されており、休薬（被験眼のみ）が可能な患者 4. スクリーニング評価時の IOP 下降薬使用の IOP が 24 mmHg 以下である患者 5. IOP 下降薬不使用の IOP が 22 mmHg を超える、かつ休薬ベースライン受診時の IOP が 36 mmHg 未満である患者 6. 隅角検査で白内障眼としての正常組織であると判断された患者
除外基準
1. 18 歳未満の患者 2. 閉塞隅角緑内障の患者 3. IOP 下降薬不使用の IOP が 22 mmHg 以下又は休薬後ベースライン受診時の IOP が 36 mmHg 以上、IOP 下降薬使用の IOP が 24 mmHg（スクリーニング評価時）を超える患者 4. 休薬期間が視野にリスクをもたらすような患者、又は休薬後に IOP が 36 mmHg を超えると思われる患者 5. 落屑緑内障及び色素緑内障を除く続発性緑内障（血管新生緑内障、ブドウ膜炎性緑内障、隅角離開緑内障ではない患者） 6. 緑内障手術の既往がある（虹彩切除術は隅角閉塞でない限り選定対象となる） 7. 単眼視又は僚眼の最良矯正視力が 20/200 未満の患者

1～3 種類の IOP 下降薬を投薬し、IOP が 24 mmHg 以下が選択基準であった。選定された被験者は休薬させ、休薬後のベースラインの IOP が 22～33 mmHg の被験者を適格とした。これらの被験者 240 眼は治療群 117 眼又は対照群 123 眼に振り分けられた。

iStent の埋植は片眼のみに行われた。手術終了時に IOP 下降薬の予防的投与は実施せず、術後最初の IOP 測定は術後 5 ± 2 時間に実施し、予防薬投与は術後最初の IOP 測定後に実施した。その後は IOP スパイク（IOP がベースラインの値より 10 mmHg を超える値）が観察されれば IOP 下降薬を追加可能とした。患者は、術後 1 日目、1～2 週間、1 か月、3 か月、6 か月時点に受診し、その後、術後 24 か月時点までは 6 か月ごとに経過観察のために受診する計画であった。IOP は毎診察時に測定された。

有効性に関する評価の対象集団は、無作為に振り分けられた治療（本品併用又は非併用）を受けたかどうかに関わらず、全被験者で構成される包括解析 intention-to-treat（以下「ITT」という）集団である（図 5）。

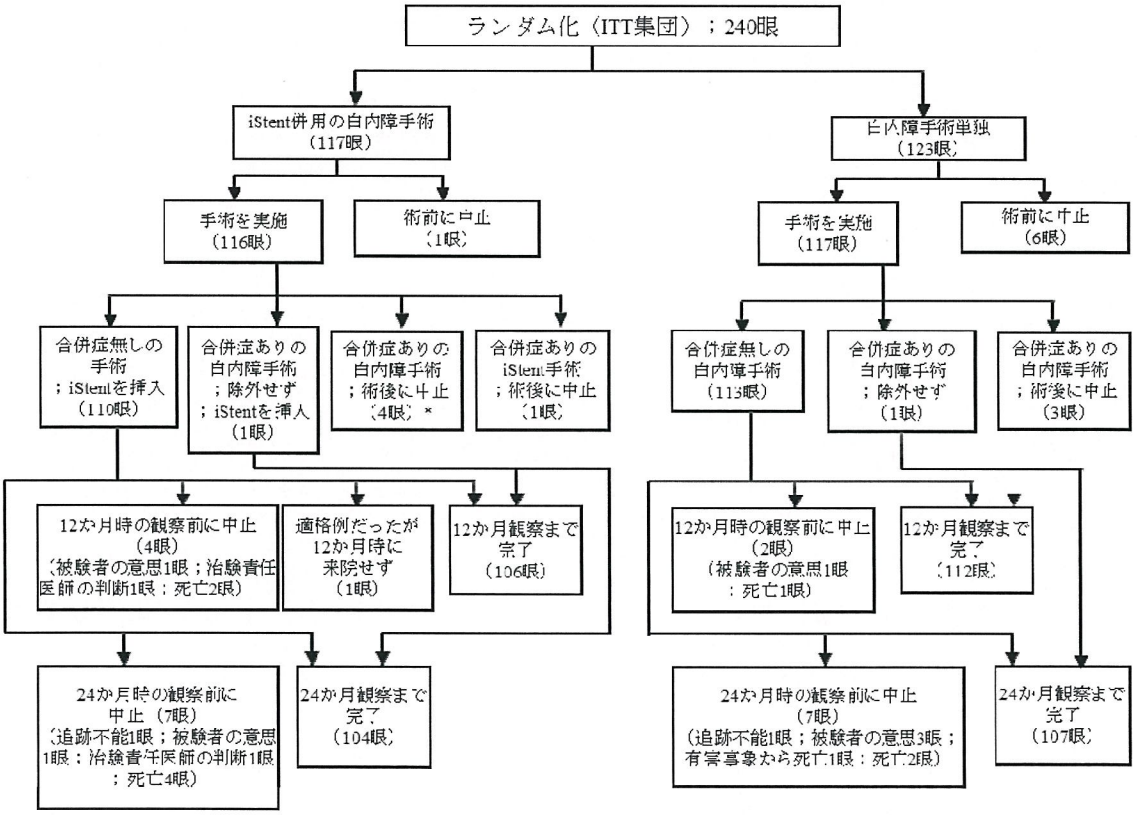


図 5　ランダム化した全被験者

緑内障診療ガイドラインにおいて、緑内障に対するエビデンスに基づいた唯一確実な治療法はIOPを下降することであるとされていることから、有効性主要評価項目は、術後12か月時点においてIOP下降薬が不要でIOPが21 mmHg以下を達成した被験者の割合であった。投薬無しで21 mmHg以下へのIOP下降は、緑内障の診療及び多数の緑内障臨床試験で広く受け入れられている手術成功割合の定義であり、緑内障患者の管理における目標IOPの目安となる。これらの理由から、投薬無しで21 mmHg以下のIOPを達成することは重要な臨床上の有用性であると一般的に認識されている。

主要評価項目の達成割合は、治療群で68%、対照群で50%であり、治療群の効果は統計学的に有意に高かった（p=0.002、片側Z検定）。

本臨床試験の副次評価項目は、術後12か月時点においてIOP下降薬が不要でベースラインからのIOP下降が20%以上を達成した被験者の割合であった。米国眼科学会は20%のIOP下降をレベルA推奨値とみなしており、患者治療過程で最も重要であると定義している。副次評価項目の達成割合は、治療群で63%、対照群で47%であり、治療群の効果は統計学的に有意に高かった（p=0.006、片側Z検定）。有効性評価に関する結果は表4に示すとおりである。

表4　有効性に関する結果（術後12か月時点でIOP下降薬無し）

	治療群（117眼）	**対照群（123眼）**	**P値（片側Z検定）**
IOP 21 mmHg以下	68%	50%	0.002
IOP下降20%以上	63%	47%	0.006

安全性に関する評価対象は、本品併用で白内障手術を受けた群（以下「本品併用群」という）111眼及び非併用で白内障手術を受けた群（以下「白内障手術単独群」という）122眼の計233眼で構成される（図6）。

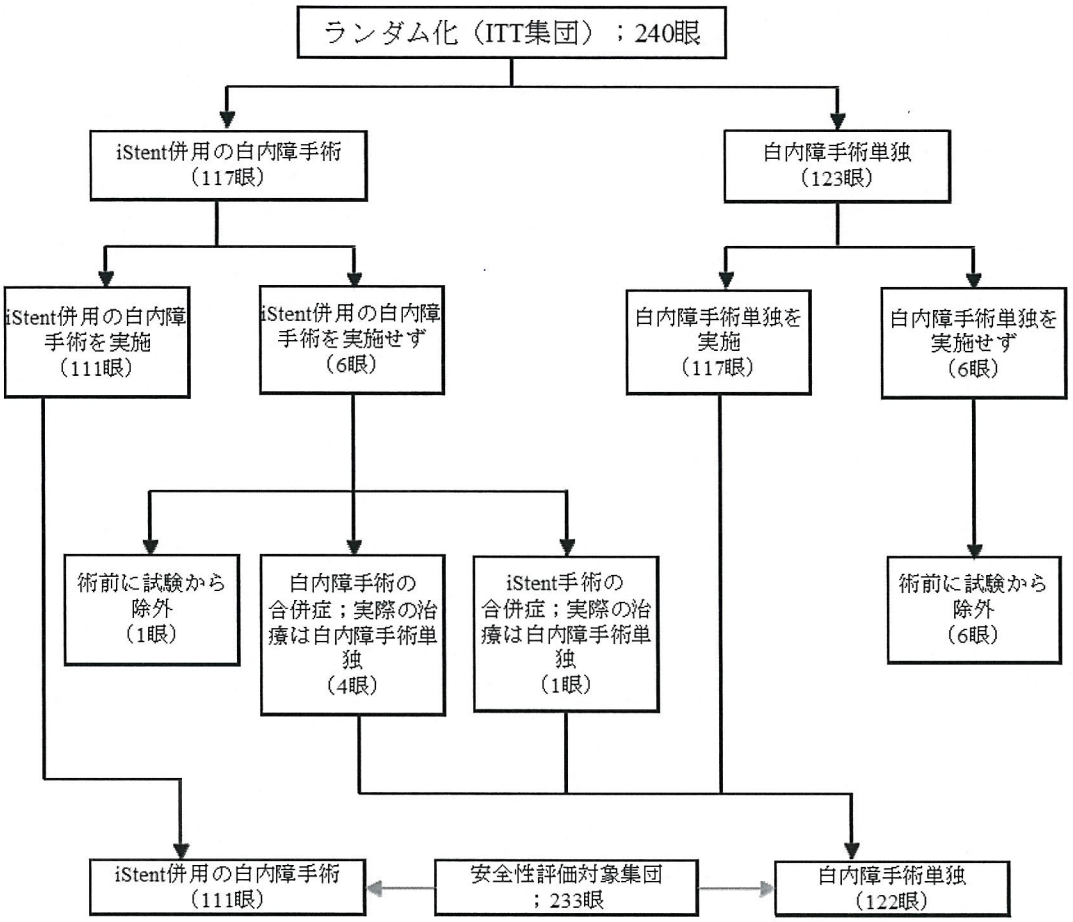


図 6　安全性に関する評価の対象集団

安全性評価項目は有害事象、術中合併症、二次的外科手術、視力、細隙灯検査、眼底検査、隅角検査、視野検査を含む眼所見で構成された。

主な術後の眼有害事象（一方の群における発生割合 2%以上）は表 5 に示すとおりであった。既知の術後早期の有害事象には一般的な白内障手術後に予想されるような、角膜浮腫、術後 5～7 時間の一過性低眼圧、炎症等の一過性の事象が含まれていた。治験責任医師が重篤と判定した有害事象は各群 1 眼のみであった。本品併用群で報告された有害事象 1 眼は、脳卒中による最良矯正視力（以下「BCVA」という。）低下であり、これは本品に関連するものではなかった。iStent の位置異常又は閉塞に特異的に関連する有害事象を除き、有害事象の発生割合は両群とも低かった。本品関連の有害事象が別の病的状態に関連することはなかった。したがって、本臨床試験において、白内障手術に併用した本品使用に関連する重篤又は未知の安全上の懸念事項はなかった。

表 5　主な術後の眼有害事象

有害事象	本品併用群 （111 眼） 眼数（%）	白内障手術単独群 （122 眼） 眼数（%）
既知の術後早期の事象	14（13%）	15（12%）
3 か月来院時又は以降の来院で 1 ライン以上の最良矯正視力低下	8（7%）	12（10%）
後嚢混濁	7（6%）	12（10%）
虹彩、硝子体、線維性増殖、フィブリン、血液等による iStent 閉塞	5（5%）	0（0%）
霧視又は視力障害	4（4%）	8（7%）
IOP 上昇－その他	4（4%）	3（2%）
iStent 位置異常	3（3%）	0（0%）
結膜下出血	2（2%）	2（2%）
網膜上膜	2（2%）	1（1%）
ドルーゼン	2（2%）	0（0%）
虹彩萎縮	2（2%）	0（0%）
虹彩炎	2（2%）	6（5%）
IOP 下降薬による結膜刺激	1（1%）	3（2%）
乳頭出血	1（1%）	3（2%）
経口薬、静注薬又は外科的手術による治療を要する IOP 上昇	1（1%）	3（2%）
アレルギー性結膜炎	1（1%）	2（2%）
ドライアイ	1（1%）	2（2%）
黄斑浮腫	1（1%）	2（2%）
緑内障の悪化	1（1%）	1（1%）
一過性低眼圧	1（1%）	0（0%）
軽度の疼痛	0（0%）	5（4%）
異物感	0（0%）	4（3%）
後部硝子体剥離	0（0%）	3（2%）
ステロイド漸減による炎症再燃	0（0%）	2（2%）

眼以外の有害事象として、本品併用群において 4 人、白内障手術単独群において 3 人の死亡が報告された。死因には癌、呼吸不全、癌手術後の感染症、胸水が含まれ、1 人は死因が不明であった。眼以外の事象の種類と割合は両群でほぼ同等であり、緑内障及び白内障

という眼疾患に加えて眼以外の合併症を有する高齢者に発現する合併症及び疾患の典型と考えられた。

iStent を挿入した本品併用群 111 眼における、iStent 挿入に特異的に関連する術中合併症は表 6 に示すとおりであった。iStent 摘出及び再挿入はシュレム管ではなく前房に iStent がリリースされたことによるものであった。この眼では、同一手術中に iStent を回収して別の iStent を挿入することに成功し、術後 24 か月間に後遺症は確認されなかった。iStent 位置異常の眼では、同一手術中に二つ目の iStent を挿入し、術後 24 か月間に本品関連の有害事象は確認されなかった。iStent 挿入失敗の 1 眼は隅角の視認不良によるものであった。

表 6　iStent 挿入の術中合併症及び有害事象

事象	眼数（%*1）
デバイスが虹彩に接触	7（7%）
角膜内皮細胞に接触	1（1%）
術中の iStent 摘出及び再挿入	1（1%）
iStent 位置異常	1（1%）

*1：本品併用群 111 眼における割合

二次的外科手術は表 7 に示すとおりであった。穿刺術が両群ともに 28%の被験者に実施され、大部分の眼において実施は術後 1 日と報告された。

表 7　二次的外科手術

二次的外科手術	本品併用群 （111 眼） 眼数（%）	白内障手術単独群 （122 眼） 眼数（%）
穿刺術	31（28%）	34（28%）
Nd:YAG レーザ水晶体切除術	7（6%）	12（10%）
iStent 位置調整	3（3%）	0（0%）
涙点焼灼術／涙点プラグ	1（1%）	3（2%）
線維柱帯形成術	1（1%）	2（2%）
局所アルゴンレーザ光凝固術	1（1%）	0（0%）
iStent 閉塞に対する Nd:YAG レーザ治療	1（1%）	0（0%）
iStent 摘出及び再挿入	1（1%）	0（0%）
深部強膜切除術／強膜切開術	0（0%）	1（1%）
IOL 摘出及び再挿入	0（0%）	1（1%）
LASIK	0（0%）	1（1%）
瞳孔形成術	0（0%）	1（1%）
硝子体切除術	0（0%）	1（1%）
創口漏出による創再縫合	0（0%）	1（1%）

本品併用群の 34 眼及び白内障手術単独群の 38 眼において、ベースラインから 10 mmHg 以上の IOP 上昇がみられた。この IOP 上昇は両群において同等の割合で術後早期に発生し、最も高頻度に実施された治療は穿刺術であった。

視野について、術前の平均偏差は本品併用群が-3.74 dB、白内障手術単独群が-3.96 dB であった。両群ともに平均偏差の経時的変化はわずかであり、半数を超える被験者において、術後 24 か月時点の平均偏差は不変（2.0 dB 以内）であった。術後 24 か月時点の 2.0 dB を超える平均偏差の変化は両群で同等であった。術前のパターン標準偏差[iii]は本品併用群が 2.89 dB、白内障手術単独群が 2.79 dB であった。パターン標準偏差のわずかな経時的変化は両群間で同等であった。

視力について、術後 24 か月にわたり 20/40[iv]以上の BCVA を達成・維持した被験者の割合は、本品併用群で 93%、白内障手術単独群で 91%であった。各レベルの視力の分布は両群で同等であり、公表されている標準の白内障手術のアウトカムに一致していた。術後 24 か月時点で本品併用群の 7 眼及び白内障手術単独群の 9 眼の BCVA が 20/40 未満であった。本

[iii] 白内障、角膜混濁等の全体的な視野の感度低下がある場合に、局所的な視野障害を明確にするため、年齢補正された正常パターンからの不規則性を示す指標。数値が大きいほど視野の凹凸が大きい。

[iv] 分数視力。小数視力 1.0 のヒトがかろうじて指標を判別出来る距離を分母として、検査対象となるヒトが判別出来た距離を分子とした値。小数に換算すると小数視力となり、20/40 は小数視力で 0.5 である。

品併用群の 7 眼において、この視力は眼合併症及び眼以外の合併症によるものであり、白内障手術単独群の 9 眼においては、眼合併症の発症又は進行に併発していた。

角膜厚、細隙灯顕微鏡検査所見、眼底検査、視神経乳頭陥凹比について、術前、術後 12 か月及び 24 か月時点の両群間に差は認められなかった。

(2) 非ランダム化試験

安全性評価のために 10 施設から組み入れられた追加の被験者 50 眼による非ランダム化試験が実施された。非ランダム化試験の安全性に関する評価の対象集団として本品を使用した 46 眼が非ランダム化集団と定義された。

iStent 挿入の術中合併症及び有害事象は表 8、術後の眼有害事象は表 9 に示すとおりであった。有害事象の発生割合は低く、治験責任医師が重篤と判定した有害事象はなかった。眼以外の有害事象として、呼吸不全による死亡が 1 人あった。その他の有害事象は全て高齢者に発現する合併症及び疾患の典型と考えられた。

表 8　iStent 挿入の術中合併症及び有害事象

事象	眼数（%*2）
デバイスが虹彩に接触	3（7%）
角膜内皮細胞に接触	1（2%）
前房虚脱	1（2%）
虹彩損傷	1（2%）
その他の有害事象	2（4%）

*2：46 眼における割合

表 9　術後の眼有害事象

有害事象	眼数（%*3）	有害事象	眼数（%*3）
既知の術後早期の事象	6（13%）	嚢胞様黄斑浮腫	1（2%）
3 か月来院時又は以降の来院で 1 ライン以上の最良矯正視力低下	3（7%）	虹彩嵌頓	1（2%）
網膜上膜	3（7%）	角膜炎	1（2%）
後嚢混濁	3（7%）	眼窩周囲の腫脹	1（2%）
霧視又は視力障害	2（4%）	後部硝子体剥離	1（2%）
虹彩、硝子体、線維性増殖、フィブリン、血液等による iStent 閉塞	2（4%）	iStent 位置異常	1（2%）
硝子体浮遊物	2（4%）	眼瞼の不快感	1（2%）
アレルギー性結膜炎	1（2%）	ぶどう膜炎	1（2%）
眼瞼炎	1（2%）	硝子体の凝縮	1（2%）
眼瞼結膜炎	1（2%）	緑内障の悪化	1（2%）

*3：46 眼における割合

二次的外科手術について、26%の被験者に穿刺術が実施され、その大部分は術後1日目に実施された。iStent閉塞を解消するために1眼にNd:YAGレーザを施行した。

12眼においてベースラインから10 mmHg以上のIOP上昇が認められた。このIOP上昇は全眼とも術後1日以内に発生し、大部分は穿刺術により治療した。

視野について、平均偏差は術前-3.79 dB、術後12か月時-2.95 dBであった。術後24か月までのデータを取得した6眼では平均偏差は-1.24 dBであった。平均偏差の経時的変化に関する追加検査でも、術後12か月時に67%の被験者において不変（2.0 dB以内）であった。術後12か月時に28%の被験者において、2.0 dBを超える平均偏差の変化が報告された。パターン標準偏差は術前2.48 dB、術後12か月時2.55 dBであった。

視力について、大部分の被験者が術後12か月にわたり20/40以上のBCVAを達成した。術後12か月時に2眼のBCVAが20/40未満であった。1眼目は既存の網膜上膜及び視神経乳頭辺縁の菲薄化によるものであり、2眼目は既存の網膜神経線維層欠損によるものであった。術後3か月時又はそれ以降に1ライン以上のBCVA低下がみられた全眼において、最新の受診時にベースラインより良好なBCVAが報告された。

有効性について、iStentを挿入した被験者46眼の非ランダム化集団において、術後12か月時点で主要評価項目及び副次評価項目を達成した被験者の割合はそれぞれ78%及び72%であった。これはランダム化比較試験結果と一致しており、有効性を裏付けるものであった。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、以下に述べる点を中心に専門協議の議論を踏まえ、審査を行った。

(1) 臨床的位置づけについて

(2) 本臨床試験デザインの妥当性について

(3) 本邦への外挿性について

1) 解剖学的な人種差による影響について

2) 正常眼圧緑内障への適応に対する考えについて

(4) 有効性について

1) 使用薬剤の減少について

2) 長期有効性について

(5) 安全性について

1) iStentの位置異常や閉塞に関する有害事象について

2) 角膜内皮細胞に与える影響について

3) 本品挿入後に必要となる治療への影響について

(6) 製造販売後の安全対策及び使用成績調査について

1) 製造販売後の安全対策について

2) 使用成績調査について

（1）臨床的位置づけについて

本邦における標準的な緑内障治療として薬物治療、レーザ治療、及び濾過手術等の緑内障手術が行われていることを踏まえ、総合機構は、本品の臨床的位置づけについて申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

白内障手術を受ける軽度から中等度の開放隅角緑内障の患者に対する本品使用は、臨床的に有意なIOP下降及び薬剤負担減少をもたらす新たな治療法である。IOP下降は緑内障進行及び視野欠損の遅延の代理マーカーとなるが、本品は線維柱帯の房水流出を増加させIOP下降を促す。適切なIOPを維持することの重要性が報告されているが、本品により薬剤不使用又は薬剤の血中濃度低下により有効な作用が得られない時間を回避できることが期待される。また、白内障手術に併用することにより、他の観血的手術と比べると比較的低侵襲であり、観血的手術を別々に受けることに伴う問題の回避というベネフィットも生じうる。したがって、本品は白内障手術時に併用することから、本品のいかなるリスクもベネフィットよりも低いと期待される。

総合機構は、以下のように考える。

緑内障においてエビデンスに基づいた治療法はIOPを下降することである[1]。既存の治療法の問題及び制約として、薬物治療についてはアドヒアランス不良や副作用が報告されており、特にアドヒアランス不良は緑内障が進行する重要な要因の一つである。レーザ治療については、一部の患者における有効性の懸念及び炎症等の合併症が報告されている。開放隅角緑内障患者に対する流出路再建術として、本邦では主に線維柱帯切開術が行われてきたが、結膜を切開する必要があり、追加で観血的手術が必要となった際に結膜の瘢痕が手術の支障となることが多かった。眼内にドレーンを埋植することにより房水流出路を再建する治療手法は近年用いられているが、薬物治療やレーザ治療等が奏効しない緑内障患者への治療手段として位置づけられてきている。

iStentは房水の自然流出路である線維柱帯に挿入することから、シュレム管から房水を逃す物理的作用は自明であり、ホ項性能に関する資料で提出された非臨床試験より差圧は小さく、1分当たりに産生する房水量は排出可能であることは明らかである。さらに白内障手術と併用することにより、眼の内側からの手技で挿入するため結膜を温存可能であることから将来の治療の選択肢が確保できること、水晶体を除去することで前房が深くなり隅角が開放されることから、リスクに対する臨床的なベネフィットの割合は高くなる。さらに米国及び欧州における緑内障についての治療ガイドラインでも、本品のような医療機器による治療をより低侵襲な新たな治療法として位置づけている[9, 10]。

したがって、本品は、白内障手術を必要とする軽度から中等度の開放隅角緑内障の患者に対する新たな治療法に用いられる医療機器として、本品に臨床的に許容可能な有効性及

び安全性が認められれば、臨床現場に提供する意義があると判断した。ただし、本臨床試験の症例選択基準に細かく規定されている軽度から中等度の開放隅角緑内障については、本邦での臨床上の所見等を鑑み、専門協議において本邦における規定を議論し、「軽度から中等度の開放隅角緑内障は、緑内障の視野欠損を有しており、静的視野計にて、平均偏差が-12dB よりも良く、固視点近傍 10 度以内に絶対暗点のない症例」として、添付文書の使用上の注意において情報提供を行うこととした。重度症例については、本臨床試験でのエビデンスがないこと、その他の観血的手術を念頭に選択する必要があることから、添付文書において情報提供することとした。

(2) 本臨床試験デザインの妥当性について

総合機構は、本臨床試験における対照群の設定根拠及び本臨床試験は遮蔽化されておらず、術者と術後の緑内障治療薬の処方者が同じであり、薬を処方する際と処方後に休薬する際の基準が事前に明確に規定されていなかったことから、意図的な処方者のバイアスを排除できていないと考え、本臨床試験デザインの妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

対照について、本品の有効性を投薬と比較するならば、投薬中ではない患者を投薬群又は本品併用の白内障手術群にランダム化する必要がある。そのような試験は、「緑内障の標準治療としては、まず投薬を行い、投薬で目標 IOP を達成できない場合のみ手術を行う」としている本邦、米国、欧州の緑内障診療ガイドラインに反する。白内障手術は、軽度から中等度の緑内障患者に対する IOP 管理のための治療法として多くの文献で実証されていることから、本臨床試験における適切な比較対照であると考えられる[11, 12]。

白内障・緑内障同時手術は、緑内障に起因する周辺視野欠損の IOP 下降によるコントロールと、白内障に起因する中心視野障害の回避が同時に可能であり、緑内障手術後に白内障を発症する事態を回避できる。IOP 下降薬により治療中でかつ白内障手術を必要とする患者において、白内障手術に本品を併用し IOP 下降の可能性を検討するうえで、白内障手術のみを受けた患者と結果を比較することは妥当であると考える。

術者と処方者が同じであることから処方者のバイアスの懸念については、本臨床試験から独立した 3 名の緑内障専門家に対して本品使用の有無を遮蔽化した IOP データを提示して、投薬判断の妥当性を再評価した。この試験は FDA が承認した実施計画書に従って行われた。評価の結果、再評価の結果と本臨床試験における投薬判断に差異はなく、処方者のバイアスがないことが示された。

総合機構は以下のように考える。

現在の本邦における緑内障標準治療、本品が白内障手術と同時に使用されること及び、

白内障手術単独でも IOP 下降を得られることを考慮すると、白内障手術単独群を対照群として設定したことは妥当である。また、再評価が適切に行われていることから投薬判断に処方者のバイアスがなかったとする申請者の説明は受入れ可能である。なお、緑内障において視野障害が一義的な症状であるが、視野障害の進行は遅いため、緑内障ガイドラインに基づき視野障害進行の代理マーカーとして IOP が広く利用されていることを踏まえ、IOP 下降薬における治験においても主要評価項目を IOP 下降に設定しており、本臨床試験における評価項目の設定は妥当である。また、本品使用による房水流出路再建術の安全性に関する情報を収集するために、設定された症例数や観察期間は妥当である。したがって、本臨床試験デザインが妥当とする申請者の考えは受入れ可能と判断した。

(3) 本邦への外挿性について

総合機構は、本臨床試験を本邦に外挿するにあたり、日本人は欧米人と比較して前房が浅いことから、1) 解剖学的な人種差による影響について説明を求めた。さらに本邦では開放隅角緑内障のうち約 90%が正常眼圧緑内障であり、正常眼圧緑内障患者は本臨床試験に含まれていないことから、2) 正常眼圧緑内障への適応に対する考えについて、申請者に説明を求めた。

1) 解剖学的な人種差による影響について

申請者は、以下のように説明した。

本邦、米国、欧州において、原発性開放隅角緑内障は視神経障害又は視野異常を特徴とする疾患と定義されている[1]。また、IOP が主要危険因子であると認識されており、患者ごとの目標 IOP 設定が推奨されている。さらに、世界のいずれの地域でも、標準治療は投薬による IOP 下降が第一選択であり、投薬で目標 IOP を達成できない場合に手術を考慮するとされている。したがって、緑内障の治療方針に本質的な違いはない。

ヒトでは房水流出抵抗の 75%が線維柱帯内に局在しており、傍シュレム管結合組織の部分が流出抵抗の主要部位である[13]。房水流出抵抗に関係する病変部位は、白人やアフリカ系米国人と日本人に差がないとされている。本品の治療の目的は、流出抵抗が疑われる場合に、房水流出抵抗の主要部位をバイパスして開放隅角緑内障を治療することである。

本邦では欧米と比較して狭隅角緑内障や正常眼圧緑内障の病型の発生割合が高く[14, 15]、白内障摘出前の前房が浅いことが多い。しかしながら、虹彩角膜角の基本的解剖は人種・民族によらず同じであり、本品の被験者は術中の Shaffer 分類（表 10）が Grade3 以上であることとしており、適切な開放隅角の患者において、iStent は人種・民族に関係なく機能すると考える。また、挿入部位であるシュワルベ線と強膜岬の間は虹彩の色に関わらず等しく視認できる。さらに、本臨床試験で、ヒスパニック系米国人及びアフリカ系米国人の被験者と白人の被験者との間で有効性及び安全性の結果に差が認められなかったことから、外国の臨床成績をもとに日本人への有効性及び安全性を外挿することは可能と考える。

表 10　Shaffer 分類（Asia-Pacific Glaucoma Guidelines 2003-2004）

分類	Grade 0	Grade Ⅰ	Grade Ⅱ	Grade Ⅲ	Grade Ⅳ
Shaffer	閉塞	10°	20°	30°	40°
Modified Shaffer	シュワルベ線が視認不能	シュワルベ線が視認可能	前部線維柱帯が視認可能	強膜岬が視認可能	毛様体が視認可能

総合機構は、人種間差による本邦への外挿性の懸念について以下のように考える。
現在、本邦を含め国際的に緑内障の治療方針は IOP を下降させることであり、本質的な違いはない。したがって、本臨床試験の患者背景を詳細に解析した結果、白内障手術を受ける軽度から中等度の正常眼圧緑内障ではない開放隅角緑内障においては、本邦においても同様の背景を持つ患者が確認できるため、米国の試験結果を本邦に外挿できると判断した。一方、欧米人に比べて日本人は前房が浅い等の眼の構造の違いはあるが、最初に水晶体を除去することで前房が深くなり隅角が開放されることから、リスクは許容される範囲内であると判断したが、日本人の眼の特徴に起因する有害事象について、本邦での使用実態下における情報収集が必要である。

2）正常眼圧緑内障への適応に対する考えについて

申請者は、以下のように説明した。

多治見スタディで診断された日本人の原発性開放隅角緑内障の患者の 92%は IOP が正常範囲内であったが、IOP は依然として緑内障の有意な危険因子として特定されている[20]。本品の適応患者の術前 IOP について、本臨床試験における治療群のスクリーニング時の平均 IOP は、ランダム化比較試験で 18.6 mmHg（使用薬剤平均 1.6 剤）、非ランダム化試験で 17.6 mmHg（使用薬剤平均 1.4 剤）であった。スクリーニング時に IOP が 20 mmHg を上回った被験者と 20 mmHg を下回った被験者の転帰に有意差は認められなかった。治療群は対照群と比較してより良い有効性転帰が認められている。

総合機構は、正常眼圧緑内障への適応について以下のように考える。

正常眼圧緑内障についても、一般的な緑内障治療と同じく治療目標は IOP を下降することである。IOP 下降薬でも正常眼圧緑内障への治療適応はあり、本品の流出圧は[redacted]mmHg であり、正常 IOP において留置部位における差圧は 4mmHg とされていることから、正常眼圧緑内障患者であっても、原理的に考えて圧力差により房水が流出されることは明らかであると考える。したがって、本品で積極的に禁忌とする根拠は乏しいと判断した。ただし、正常眼圧緑内障患者においては、正常眼圧以外の開放隅角緑内障患者と比較して有効性が低くなる可能性があり、本臨床試験に正常眼圧緑内障患者が含まれておらずリスクベネフィットバランスの検証が十分にできていないと考える。したがって、正常眼圧緑内障の病

型の発生割合が本邦と米国では異なっており、正常眼圧緑内障への適応については使用上の注意として添付文書に記載する必要があると判断し、申請者に指示をした。さらに、後述する使用成績調査において有効性及び安全性情報を収集し、それらの情報をもとに当該症例に係る注意喚起等を必要に応じて見直すことが重要である。

以上より、前房の解剖学的な人種差及び正常眼圧緑内障の病型の発生割合が欧米と本邦で違いはあるが、正常眼圧緑内障を含め白内障手術を受ける軽度から中等度の開放隅角緑内障患者に対してであれば、本邦に外挿可能と判断した。ただし、正常眼圧緑内障に関しては添付文書にて注意喚起を行う必要があり、本邦での使用実態下での情報収集が必要であることから、後述する使用成績調査が必要であり、対象に含めることにした。

(4) 有効性について

総合機構は、本臨床試験成績で本品の有効性を判断するにあたり、1) 本臨床試験において使用薬剤の減少については評価項目とされていない点、及び 2) 長期的な有効性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

1) 使用薬剤の減少について

本臨床試験において薬剤数で層別化した経時的な IOP 下降薬の使用状況を表 11 に示す。試験登録時に治療群で 61%、対照群で 59%の被験者が 1 種類の IOP 下降薬を使用していた。ベースライン受診の前に全ての IOP 下降薬を休薬するよう被験者に要求した。時間の経過とともに IOP 下降薬の使用が漸増し、治療群より対照群の方が顕著であった。治療群において術後 12 か月を通じて受診時に IOP 下降薬を使用していた被験者は 25%未満で、術後 12 か月時点で IOP 下降薬を使用していた被験者は 15%であった。一方、対照群において術後 12 か月時点で 35%が IOP 下降薬を使用していた。治療群において術後 12 か月時点で IOP 下降薬を使用していた被験者の割合は 15%、対照群において術後 1 日に IOP 下降薬を使用していた被験者の割合は 12%であった。このことは、治療群における IOP 下降薬使用の遅延を示している。

表 11　IOP 下降薬の使用本数

	スクリーニング 眼数（%）	1 日 眼数（%）	7 日 眼数（%）	1 か月 眼数（%）	3 か月 眼数（%）	6 か月 眼数（%）	12 か月 眼数（%）
使用本数	治療群						
	117 眼	110 眼	109 眼	108 眼	103 眼	101 眼	100 眼
0 種類	0（0%）	105（95%）	90（83%）	87（81%）	80（78%）	81（80%）	85（85%）
1 種類	71（61%）	3（3%）	8（7%）	10（9%）	13（13%）	12（12%）	9（9%）
2 種類	28（24%）	2（2%）	7（6%）	9（8%）	7（7%）	7（7%）	5（5%）
3 種類	18（15%）	0（0%）	4（4%）	2（2%）	3（3%）	1（1%）	1（1%）
4 種類以上	0（0%）	0（0%）	0（0%）	0（0%）	0（0%）	0（0%）	0（0%）
使用本数	対照群						
	123 眼	113 眼	113 眼	113 眼	111 眼	108 眼	106 眼
0 種類	0（0%）	100（88%）	72（64%）	71（63%）	65（59%）	70（65%）	69（65%）
1 種類	73（59%）	8（7%）	24（21%）	24（21%）	29（26%）	25（23%）	30（28%）
2 種類	41（33%）	3（3%）	13（12%）	15（13%）	16（14%）	10（9%）	5（5%）
3 種類	9（7%）	1（1%）	3（3%）	2（2%）	1（1%）	3（3%）	2（2%）
4 種類以上	0（0%）	1（1%）	1（1%）	1（1%）	0（0%）	0（0%）	0（0%）

スクリーニング時からの IOP 下降薬の使用数の変化を表 12 に示す。観察された最大の薬剤数の変化は IOP 下降薬の 1 種類減少で、術後 7 日から 12 か月に治療群の 55～60%であった。これは対照群の 47～54%と比較して勝っている。2 種類以上の減少は術後 7 日から 12 か月時に治療群の 28～33%において観察されたのに対して、対照群は 21～26%であった。術後 12 か月時には、治療群の 93%において IOP 下降薬数の減少が報告されたのに対して、対照群では 78%において減少が報告され、対照群の 21%は薬剤数に変化がなかった。

表 12　スクリーニング時からの IOP 下降薬の使用本数の変化

	1 日 眼数（%）	7 日 眼数（%）	1 か月 眼数（%）	3 か月 眼数（%）	6 か月 眼数（%）	12 か月 眼数（%）
使用本数	治療群					
	110 眼	109 眼	108 眼	103 眼	101 眼	100 眼
2 種類以上増加	0（0%）	4（4%）	1（1%）	1（1%）	1（1%）	0（0%）
1 種類増加	0（0%）	1（1%）	4（4%）	4（4%）	3（3%）	2（2%）
変化無し	4（4%）	9（8%）	9（8%）	7（7%）	6（6%）	5（5%）
1 種類減少	66（66%）	60（55%）	63（58%）	62（60%）	59（58%）	60（60%）
2 種類以上減少	40（36%）	35（32%）	31（29%）	29（28%）	32（32%）	33（33%）
使用本数	対照群					
	113 眼	113 眼	113 眼	111 眼	108 眼	106 眼
2 種類以上増加	1（1%）	1（1%）	1（1%）	0（0%）	1（1%）	1（1%）
1 種類増加	2（2%）	6（5%）	5（4%）	3（3%）	1（1%）	0（0%）
変化無し	7（6%）	20（18%）	23（20%）	32（29%）	25（23%）	22（21%）
1 種類減少	62（55%）	61（54%）	60（53%）	52（47%）	55（51%）	55（52%）
2 種類以上減少	41（36%）	25（22%）	24（21%）	24（22%）	26（24%）	28（26%）

使用薬剤数の減少については、本臨床試験だけではなく、独立した多くの研究でも確認されている成果である[16, 17]。

総合機構は、本品による使用薬剤の減少について以下のように考える。

本臨床試験成績は、術後 12 か月時点において対照群と比較して治療群で IOP 下降薬使用数の減少を認めている。したがって、本品の使用により 12 か月時点において IOP 下降と使用薬剤の減少という有効性が得られるという申請者の考察は理解できる。一方、同様な文献報告も見られるところであるが、本臨床試験成績を追認する小規模の検証に留まる程度である。また、24 か月時点における使用薬剤の減少効果については、本臨床試験のプロトコル上検証されていないことから、長期的な使用薬剤の減少効果については不明であるため、後述する使用成績調査において、使用薬剤の減少を調査項目に含めることにした。

2）長期有効性について

本臨床試験は、術後 12 か月時点の有効性評価を検出するように設定しており、術後 24 か月で統計学的有意差を示すように設定されていなかった。しかしながら、last observation carried forward（以下「LOCF」という。）法（有効性データが欠測した全被験者を、欠測の理由を問わず、欠測を起こした時点での値を補完値として利用する）に基づく試験成績で

は、治療群は術後 12 か月時点に引き続いて術後 24 か月時点で有意な治療効果を有することが報告されている（表 13）。

表 13　ITT 集団の術後 24 か月時の有効性：LOCF 解析

有効性 （IOP 下降薬無し）	治療群 n/N（%） （90% 信頼区間）	対照群 n/N（%） （90% 信頼区間）	差 （90% 信頼区間） P 値
IOP 21 mmHg 以下	71/116（61%） （54%, 69%）	61/123（50%） （42%, 57%）	12% （1%, 22%） 0.036
IOP 下降 20%以上	61/116（53%） （45%, 60%）	54/123（44%） （37%, 51%）	9% （-2%, 19%） 0.090

治験計画時の統計計画書では LOCF 法で主要な評価を行うこととされており、感度分析として non-responder 解析（有効性データが欠測した全被験者を無効例とみなす）も実施され、FDA の公表資料[1819]では non-responder 解析の結果が記載されている（表 14）。しかしながら、non-responder 解析は、元々の術後 12 か月時点の有効性主要評価項目での欠測値に対する合意に基づく方法ではない。さらに計画時において 24 か月時の有効性を評価するために検出力を備えるようには意図されていない。

表 14　ITT 集団の術後 24 か月時の有効性：non-responder 解析

有効性 （IOP 下降薬無し）	治療群 116 眼	対照群 123 眼	差 （90%信頼区間） P 値
IOP 21 mmHg 以下	56%	46%	9.7% （-0.9%, 20.3%） 0.1549
IOP 下降 20%以上	49%	40%	9.3% （-1.2%, 19.8%） 0.1545

本臨床試験のランダム化比較試験と非ランダム化試験の統合データより、有効性主要評価及び副次評価項目は、術後 24 か月時点に本品併用群の方が有意に高かった（表 15）。

表 15 ランダム化及び非ランダム化試験の術後 24 か月時の有効性：non-responder 解析

有効性 （IOP 下降薬無し）	本品+白内障手術群 n/N（%） （95% 信頼区間）	白内障手術単独群 n/N（%） （95% 信頼区間）	P 値 （両側 Z 検定）
	差（95% 信頼区間）		
IOP 21 mmHg 以下	97/162（60%） （52%, 67%）	57/123（46%） （38%, 55%）	0.023
	14%（2%, 25%）		
IOP 下降 20%以上	86/162（53%） （45%, 61%）	49/123（40%） （31%, 48%）	0.027
	13%（2%, 25%）		

他の諸試験より、iStent の IOP 下降効果は長期間持続することが報告されている。

欧州における臨床試験としては、イタリアで白内障手術中の単一の iStent 埋植により、手術 15 か月時点で白内障手術単独と比較して IOP 3.2 mmHg 下降のベネフィットを得たことが報告されている[20]。IOP 上昇は緑内障進行の有力因子であり、IOP の 1mmHg 上昇ごとにハザード比が 11%増加することが確認されている[21]。3.2mmHg の差は、白内障手術時の iStent 挿入により、患者に薬剤の負担をかけることなく、緑内障進行の発生割合が 33%低下する可能性があることを示す。また、この欧州の試験の長期フォローアップの結果より（平均 55.4 か月）で、iStent 挿入及び白内障手術の実施後、IOP 下降及び使用薬剤の減少が持続することが示された[22]。この術後 4 年を超える IOP 下降及び減薬は白内障手術単独群より有意に高く、安全性に関する成績は白内障手術単独群とほぼ同等であった。欧州における別の試験で、IOP の低下と使用薬剤の減少が 3～5 年間にわたって持続することが報告されている。

慢性疾患である緑内障では、いずれの治療法もその経過中に効果が減弱する場合が認められる。本臨床試験の結果は、軽度から中等度の緑内障患者では白内障手術に併せて本品を使用することによって、少なくとも本臨床試験で対象とした 2 年間に白内障手術単独より有効性が得られることを示している。

総合機構は、本品の長期有効性について以下のように考える。

本臨床試験は術後 12 か月を有効性評価の主要エンドポイントとし、術後 24 か月は安全性を評価するプロトコルとなっている。術後 24 か月時点での有効性については本臨床試験終了後に追加解析をしたものであり、現時点では確実に検証できるデータが不十分であると判断した。さらに、参考として米国で実施されている本臨床試験の 3 年までの長期フォローアップの成績が追加で提出されたが、米国においても当該結果では不十分として、承

認時に追加の多施設前向きランダム化同時並行群間試験としてNew Enrollment Study（以下「米国製造販売後臨床試験」という。）が要求されていることから、本邦においても、長期成績として本臨床試験のフォローアップでは不十分と判断した。

以上を踏まえ、本臨床試験において長期の有効性は十分には確認されていない旨を注意喚起し、本邦における使用成績は僅かであることから、後述する使用成績調査によりIOP下降や使用薬剤の減少等についての長期有効性データを収集すべきと判断した。

（5）安全性について

総合機構は、本臨床試験及び海外の使用実績等も踏まえ、1）iStentの位置異常や閉塞に関する有害事象について、2）角膜内皮細胞に与える影響について、及び3）iStent挿入後に必要となる治療への影響について、本品の安全性が許容可能であるか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

1）iStentの位置異常や閉塞に関する有害事象について

本臨床試験で報告されたiStentの位置異常は4眼で、3眼がランダム化比較試験、1眼が非ランダム化試験であった。この全眼において、術後24か月時点の有効性転帰は試験開始のスクリーニング時と同等以上であった。

ランダム化比較試験では、術後24か月までの各時点において96%以上の眼でiStentが視認可能であり、視認不能であったのは3眼のみであった。iStent 視認不能のうち、IOP下降薬無し（2眼）又は1種類（1眼）でIOPが21 mmHg以下であり、全眼において最終来院時のBCVAは20/42以上であった。試験中に隅角異常の有害事象報告はなかった。非ランダム化試験では、術後12か月時点で91%の眼においてiStent が視認可能であり、4眼において視認不能と報告された。

iStent 視認不能の全4眼において、2眼はIOP下降薬無しでIOPが21 mmHg以下であり、2眼はIOP下降薬が1種類又は2種類使用でIOPが21 mmHg以下であった。全眼において、最終来院時のBCVAは20/42以上であった。試験中に隅角異常の有害事象報告はなかった。

本品は2015年11月までに、世界に[redacted]本が出荷された。2015年12月1日までに報告されたiStent の位置異常に関するMDRは31件、位置不正は10件であり、iStent の脱落に関する報告はなかった。位置異常発生例においては、iStent を抜去することなく患者を観察可能であるか、二次的低侵襲手術により本品を再挿入可能である。iStent抜去のMDRは11件報告されているが、iStent抜去は挿入時とほぼ同様の手技で施行可能であり、重篤な後遺症は報告されていない。

本臨床試験で報告されたiStentの閉塞は7眼で、5眼がランダム化試験、2眼が非ランダム化試験であった。大部分のiStent閉塞は術後早期に観察され、Nd:YAGレーザ等により解消することができ、最終 IOP はベースラインの IOP より低下した。全眼において、iStent

閉塞はいかなる重篤な後遺症も引き起こさなかった。

2015 年 12 月 1 日までに報告された iStent 閉塞の MDR は 13 件であった。IOP 上昇による重篤な健康被害の報告はない。閉塞が発生する場合、白内障除去時に起因する残留皮質物質のため、通常、術後 30 日間に認められる。また、早期術後期間以後に報告された iStent 閉塞は少数に過ぎず、これらの閉塞は低出力 Nd:YAG レーザ等を使用してシュノーケルの開口部から閉塞物質を払い落とすか除去することによって解消される。

総合機構は、iStent の位置異常や閉塞に関する有害事象の懸念について以下のように考える。

本臨床試験及び海外での使用成績調査における本品固有の有害事象として、iStent 位置異常、抜去、再挿入、閉塞、及びインサーターに関する不具合が報告されているが、発生割合が低く、重篤な後遺症は報告されていないとする申請者の考察は受入れ可能である。しかしながら、これらの有害事象についてはいまだ中間報告であることを注意喚起し、リスク低減のための注意が必要である。

2）角膜内皮細胞に与える影響について

米国製造販売後臨床試験における術後 12 か月時点の中間報告では、術後 6 か月時点の来院時にベースラインからの平均角膜内皮細胞密度の変化率は治療群と対照群で類似していた。ストレスの指標である 45%未満の中心六角形細胞率や 45%以上の平均変動係数はいずれの調査来院時にも認められなかった。

本邦における臨床研究では、本品挿入後 3 か月時点で有意な角膜内皮細胞の減少は発生しなかった。2013 年に発表された欧州における試験では、[redacted]の第 2 世代 iStent [redacted]が白内障手術に併用して挿入され、術後 1 年時の角膜内皮細胞の減少が認められた[23]。この試験で観察された角膜内皮細胞の減少は、他の試験において超音波水晶体乳化吸引術単独の実施後に報告されたものとほぼ同等であったと報告されている。

総合機構は、角膜内皮細胞に与える影響について以下のように考える。

本臨床試験で評価項目に含まれておらず、現時点の報告から短期的な角膜内皮細胞への影響は白内障手術単独と同程度であると推察される。しかしながら、挿入部位を考慮すると、長期的な角膜内皮細胞への影響が懸念されること、日本人は欧米人と比較して前房が浅いこと、日本人における長期の使用成績に関する情報は限られることから、使用成績調査において調査項目に含めるように指示した。

3）iStent 挿入後に必要となる治療への影響について

IOP 下降薬の長期投与は眼表面に損傷を与える可能性があり、線維柱帯切除術失敗の要因

の一つとされてきた。IOP 下降薬を減らすことができる限り、将来の線維柱帯切除術の成功割合が理論的には高くなると考えられる。iStent は結膜を温存する“ab interno”手技で挿入され、眼の下鼻側に留置することが推奨される。術者が iStent の適切な留置を必ず確認し、iStent 挿入部位にレーザ焼灼及びトラベクトームによる処置のいずれも実施しないように注意喚起する。

総合機構は、iStent 挿入後に必要となる治療への影響について以下のように考える。

iStent 挿入部位にレーザ焼灼及びトラベクトームによる処置をすべきでないとする申請者の考えは妥当である。一方、iStent は微小な植込み機器であり、挿入部位以外の線維柱帯への侵襲がないことから、挿入後に必要となる観血的手術は、挿入部位を避ける限りは影響が僅かであると考える。また、挿入後も隅角鏡を用いない限りは観察することは難しいことから、iStent を挿入していることだけでなく挿入位置も含めて周知できる患者カードを作成し、製品ごとに提供する必要がある旨を指示し、患者カードが準備されたことから、申請者の対応は妥当であると判断した。

(6) 製造販売後の安全対策及び使用成績調査について

1) 製造販売後の安全対策について

総合機構は、本品使用時の安全性を担保するにあたり、本品を国内へ安全に導入する計画について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本邦において、緑内障専門医と白内障専門医は明確に区別されておらず、臨床実態として、高眼圧、軽度から中等度の緑内障は一般眼科医が治療している。訓練を受けた眼科医による本品の使用決定がなされれば、軽度から中等度の緑内障管理は緑内障専門医及び白内障専門医の専門知識内であるとされている。

本臨床試験における iStent 挿入成功までの回数を表 16 に示す。このデータは iStent 挿入の習熟曲線を示唆している。このことは未知のものではなく、外科的に植込む新型医療機器や新しい外科的挿入法の使用時によく見られるものである。しかし、この習熟曲線にもかかわらず、大部分の症例において術後経過に特別なものはなく、iStent 挿入までに 2 回以上を要した被験者の術後成績は良好であった。

表 16　ステント挿入成功までに要した施行回数

回数	ランダム化比較試験 眼数（%）	非ランダム化試験 眼数（%）
1	69（62%）	26（57%）
2	31（28%）	14（30%）
3	8（7%）	3（7%）
4 回以上	3（3%）	3（7%）
合計	**111**	**46**

米国では 3 部構成の研修プログラムがあり、どの外科医もこの研修を終了しない限り、製品の注文及び挿入を行う資格が得られない。米国で現在行われている研修プログラムと同等の日本人外科医向け研修プログラムの実施を予定している。研修プログラムは、オンラインセミナー、挿入手技を練習する実地研修（ウェットラボ）、習熟したという評価を得るまでの担当者による手術症例観察、の 3 部で構成される。挿入手技には習熟曲線が存在し、大部分の眼科外科医が 3～10 症例で習熟する。

総合機構は、以下のように考える。

本品は既存の眼内ドレーンとは適応及び術式が異なり、眼の内側からの手技でシュレム管内及び線維柱帯に埋植する術式として一般的でなく、本臨床試験においても正確に挿入できるまでに一定の経験を要した。また、iStent の閉塞や位置異常に関する対処方法等の有害事象に関する知識を講習により得る等、適切に使用される必要があることから、後述する承認条件を付すことが妥当と判断した。

2）使用成績に関する評価について

総合機構は、①本品を用いた治療は、既存の眼内ドレーンによる手術とは適応及び術式が異なること、②本品による IOP 下降効果及び使用薬剤の減少に関する長期的な有効性のエビデンスが不足していること、③日本人は前房が浅いため、閉塞や角膜内皮細胞に与える影響が欧米人と比較して高い可能性があること、④本邦と欧米では開放隅角緑内障における病型の発生割合が異なること、から一定症例に達するまでは本邦における本品の有効性及び安全性を確認する必要があるため、使用成績調査が必要と判断した。

申請者は、製造販売後の使用成績調査について以下のように説明した。

使用成績調査実施計画書（案）の概要を表 17 に示す。

本邦では通常術前の休薬期間を設けないことから、IOP 下降以外にも有効性評価項目を設けるべきだと考える。そのため、治療有効例の評価項目として、「術前より IOP が下降し、かつ術後 24 か月時点で使用される薬剤が術前と同等又は術前以下である」ことを提案する。

有害事象の大多数が初回手術に関連しており、それらは1年目にみられる。また、2年目に追加の安全性のフォローアップが行われる。以上のことから、2年のフォローアップ期間が妥当であると考える。本臨床試験における術後24か月の結果を考慮すると、投薬無しでIOPが少なくとも20%減少した被験者の割合は約50～60%である。したがって、薬剤数が同等又はそれ以下でIOPに減少がみられた有効例割合は少なくとも60%になる。片側の有意水準を0.05とし、80%の検出力を求める場合、症例数として162眼が必要となる。1年あたりの脱落割合を10%として想定し、結果的に2年時点で解析可能な症例が162眼になるように、適格症例を合計200眼組み入れることを提案する。

表 17　使用成績調査実施計画書（案）

目的	本品による流出路再建術の有効性及び安全性の検討
予定症例数	200眼
調査期間	4年 （販売準備：3か月、症例登録：1年6か月、症例追跡期間：2年、 調査票回収及び解析期間：3か月）
調査項目	症例背景情報、緑内障の診断、IOP、角膜内皮細胞、使用する薬剤名や数量及び種類、手術情報、BCVA、視野、二次的手術介入、有害事象、隅角所見（Shaffer分類、iStentの位置確認）

総合機構は、以下のように考える。

各症例の必要観察期間は、提出された海外使用実績の文献資料でも有効割合が経時的に低下することが懸念されているが、米国で各症例3年まで観察する米国製造販売後臨床試験が2013年より実施されており、現時点では中間報告が提出されただけであるが、最終報告書が使用成績調査終了時には提出されることを踏まえ、本邦においては2年と設定する申請者の判断は妥当である。販売準備に3か月、症例登録に1年6か月、最終登録症例の追跡に2年、調査票の回収及び解析に3か月を必要とすることから使用成績調査期間は計4年とすることは、現時点で特段の問題はないと判断した。

本邦においても、本品の有効性が十分に得られること、適切にリスクが低減され安全性に問題がないと判断できる成績が示される必要があるが、本臨床試験成績を考慮し申請者の設定した調査項目及び症例数は妥当であると判断した。

4．　総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係わる適合性調査結果

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

本品の審査における論点は、(1) 臨床的位置づけについて、(2) 本邦への外挿性について、(3) 長期的な有効性及び安全性について、(4) 製造販売後の安全対策及び使用成績に関する評価についてであった。以上の論点を含め、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下の通りである。

(1) 臨床的位置づけについて

本品は、IOP 下降を目的とする低侵襲の手術の必要性に応えるために開発された新たな治療法である。軽度から中等度の開放隅角緑内障患者の白内障手術に併用し、眼の内側からの手技で微小な眼内ドレーンを埋植して房水流出路を再建する。白内障手術と併用することにより、眼の内側からの手技で挿入するため結膜を温存可能であることから将来の治療の選択肢が確保できること、水晶体を除去することで前房が深くなり隅角が開放されることから、リスクに対する臨床的なベネフィットの割合は高くなる。したがって、現在の薬物治療及び観血的手術における制約の多くに対処し、薬物治療を減らすことや、将来の緑内障手術の選択肢を温存すること等が期待できることから、本品を医療現場に導入する意味は大きいと考える。

以上を踏まえ、本品に臨床的に許容可能な有効性及び安全性が認められれば、臨床現場に提供する意義があると判断した。

(2) 本邦への外挿性について

現在の本邦における緑内障標準治療、本品が白内障手術と同時に使用されること及び、白内障手術単独でも IOP 下降を得られることを考慮すると、本臨床試験において白内障手術単独群を対照群として設定したことは妥当である。術者と処方者が同じであることによる処方者のバイアスの懸念については、本臨床試験から独立した 3 名の緑内障専門家に対して本品使用の有無を遮蔽化した IOP データを提示して、投薬判断の妥当性を再評価した結果、再評価と本臨床試験における投薬判断に差異はなく、処方者のバイアスがないことが示された。投薬判断に処方者のバイアスがなかったとする申請者の説明は受入れ可能である。さらに、本邦に多く本臨床試験で検証されていない正常眼圧緑内障については、本品の流出圧は[redacted]mmHg であり、正常 IOP において留置部位における差圧は 4mmHg とされていることから、正常眼圧緑内障患者であっても、原理的に考えて圧力差により房水が流出されることは明らかであると考える。以上を踏まえ、米国の試験結果を本邦に外挿できると判断した。一方で、正常眼圧においては有効性が低くなる可能性があり、リスクベネフィットバランスの検証ができていないため、使用成績調査において有効性及び安全性情報を収集することとした。

使用目的における「軽度から中等度の開放隅角緑内障」について、本邦での臨床上の所見等を鑑みて、専門協議において本邦における規定を議論したうえで、「軽度から中等度」

については添付文書で使用目的に関連する使用上の注意に記載し、臨床成績において症例選択基準を含めて記載する必要があると考える。また、重度症例については、本臨床試験でのエビデンスがないことを添付文書に記載する必要があると考える。その他、有効性及び安全性が検証されていない事項及び症例について添付文書での注意喚起を含め、情報提供が適切に行われることが重要であると考える。

(3) 長期的な有効性及び安全性について

本臨床試験成績は、術後 12 か月時点の有効性主要評価項目及び副次評価項目において、また、評価項目には含まれていないが IOP 下降薬使用数において、対照群と比較して治療群で有意な有効性を示している。しかしながら、本臨床試験は長期の有効性評価を検出するように設定されておらず、現時点では情報が不十分であるため、後述する使用成績調査が必要であると判断した。

本臨床試験及び海外での使用成績調査において本品特有の大きな有害事象は報告されておらず、リスクは許容される範囲内であると考えられる。いまだ中間報告であることの注意喚起や患者カード作成等による情報提供が適切に行われたことから、対応は妥当と判断した。

(4) 製造販売後の安全対策及び使用成績に関する評価について

本品は既存の眼内ドレーンとは適応及び術式が異なり、眼の内側からの手技でシュレム管内及び線維柱帯に埋植する術式として一般的でなく、本臨床試験においても正確に挿入できるまでに一定の経験を要した。また、iStent の閉塞や位置異常に関する対処方法等の有害事象に関する知識を講習により得る等、適切に使用される必要があることから、下記の承認条件を付すことが妥当と判断した。

①本品を用いた治療は、既存の眼内ドレーンによる手術とは適応及び術式が異なること、②本品による IOP 下降効果及び使用薬剤の減少に関する長期的な有効性のエビデンスが不足していること、③日本人は前房が浅いため、本品の閉塞や角膜内皮細胞に与える影響が欧米人と比較して高い可能性があること、④本邦と欧米では開放隅角緑内障における病型の割合が異なること、から本邦での本品の使用に際して有効性及び安全性評価は重要であると考え使用成績調査は必要と判断した。承認後に本品を使用する症例について、各症例の必要観察期間は 2 年を設定することが妥当であると判断した。販売準備に 3 か月、症例登録に 1 年 6 か月、最終登録症例の追跡に 2 年、調査票の回収及び解析に 3 か月を必要とすることから使用成績調査期間は計 4 年とすることが妥当と判断した。

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、以下の使用目的で次の承認条件を付した上で承認して差し支えないと判断した。

使用目的

本品は、眼圧下降薬により治療中の軽度から中等度の開放隅角緑内障の成人患者に対して、眼圧下降を目的として白内障手術に併用する。

承認条件

緑内障治療に対する十分な知識・経験を有する医師が、関連学会と協力して作成された適正使用指針を遵守し、講習の受講により、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る等、本品が適切に用いられるよう、必要な措置を講じること。

なお、本品を使用成績評価の対象として指定し、使用成績調査は 4 年とすることが適当と考える。また、本品の原材料としてヘパリンナトリウムが用いられているため、生物由来製品に該当すると判断する。

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。

以上

引用文献

[1] 緑内障診療ガイドライン（第３版）、日本緑内障学会

[2] Kholdebarin R, et al. Multicenter study of compliance and drop administration inglaucoma. Can J Ophthalmol. 2008;43:454-61.

[3] Stone JL, et al. An objective evaluation of eyedrop instillation in patients with glaucoma. Arch Ophthalmol. Arch Ophthalmol 2009;127:732-6.

[4] Berke, SJ. Sidebar: A Previously Underrecognized but important Side Effect. Glaucoma Today, June 2011. Accessed online on November 14, 2012. http://glaucomatoday.com/2011/06/sidebar-a-previously-underrecognized-but-important-side-effect/

[5] Baudouin C, et al. The ocular surface of glaucoma patients treated over the long term expresses inflammatory markers related to both T-helper 1 and T-helper 2 pathways. Ophthalmology. 2008;115:109-15.

[6] Realini T. Selective laser trabeculoplasty: a review. J Glaucoma. 2008;17:497-502.

[7] Gedde SJ, et al. Three-year follow-up of the tube versus trabeculectomy study. Am J Ophthalmol. 2009;148:670-84.

[8] Zhou J, et al. A trabecular bypass flow hypothesis. J Glaucoma 2005;14:74-83.

[9] American Academy of Ophthalmology. Preferred Practice Pattern, Primary Open-Angle Glaucoma, 2015.

[10] European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma（4th Edition）.

[11] Shingleton BJ, et al. Three and five year change in intraocular pressures after clear corneal phacoemulsification in open-angle glaucoma patients, glaucoma suspects and normal patients. J Glaucoma. 2006;15:494-8.

[12] Poley BJ, et al. Long-term effects of phacoemulsification with intraocular lens implantation in normotensive and ocular hypertensive eye. J Cataract Refract Surg. 2008;34:735-42.

[13] Goel M, et al. Aqueous humor dynamics: a review. Open Ophthalmol J. 2010 Sep 3;4:52-9.

[14] Iwase A, et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study. Ophthalmology. 2004;111:1641-8.

[15] Sawaguchi S, et al. Prevalence of primary angle closure and primary angle-closure glaucoma in a southwestern rural population of Japan: the Kumejima Study. Ophthalmology. 2012;119:1134-42.

[16] Arriola-Villalobos P, et al. Effects of Glaukos® trabecular stent in the treatment of glaucoma. European Ophthalmic Review, 2013;7:10-3.

[17] Patel I, et al. Manchester iStent study: early results from a prospective UK case series. Clin Experiment Ophthalmol. 2013;41:648-52.

[18] SUMMARY OF SAFETY AND EFFECTIVENESS DATA for Glaukos iStent® Trabecular Micro-Bypass Stent (Models: GTS-100R, GTS-100L) and Inserter (GTS-100i) (PMA No. P080030)

[19] FDA Executive Summary Prepared for the July 30, 2010 meeting of the Ophthalmic Devices Panel P080030 Glaukos, Inc. iStent Trabecular Micro-Bypass Stent Model GTS-100 R/L

[20] Fea AM. Phacoemulsification with micro-bypass stent implantation in ptimary open-angle glaucoma. Randomized double-masked clinical trial. J Cataract Refract Surg. 2010;36:407-412.

[21] Bengtsson B, et al. Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the Early Manifest Glaucoma Trial. Ophthalmology. 2007;114:205-9.

[22] Fea A, et al. Long-term Outcomes of a Prospective, Randomized, Double-Masked Study of Micro-Invasive Glaucoma Surgery (MIGS) with Trabecular Micro-Bypass Stent and Cataract Surgery vs. Cataract Surgery Alone. Poster presentation at 2012 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmolgy（ARVO）, May 6-9, 2012, Ft. Lauderdale, FL.

[23] Arriola-Villalobos P, et al. Mid-term evaluation of the new Glaukos iStent with

phacoemulsification in coexistent open-angle glaucoma or ocular hypertension and cataract. Br J Ophthalmol. 2013;97:1250-5.