

再審査報告書

平成 23 年 5 月 12 日
医薬品医療機器総合機構

類 別	機械器具 72 視力補正用レンズ
一 般 的 名 称	後房レンズ（再審査申請時は眼内レンズ）
販 売 名	ハイドロビュー眼内レンズ
申 請 者 名	ボシュロム・ジャパン株式会社
承 認 の 使 用 目 的 、 効 能 又 は 効 果	白内障（老人性白内障及び外傷性白内障）手術後の無水晶体眼における視力補正
承 認 年 月 日	平成 11 年 10 月 14 日
承認事項一部変更 年 月 日	平成 13 年 6 月 7 日 包装材料のうち、容器のパッキンの原材料にパーフルオロエラストマーの追加等 （再審査期間終了後） 平成 17 年 3 月 15 日 眼内レンズのモデル追加、容器のパッキンの原材料からシリコーンゴムの削除等
再 審 査 期 間	3 年

1. 市販後調査全般

ハイドロビュー眼内レンズ（以下「本機器」という。）は、混濁水晶体の置換及び屈折補正のために、水晶体の代用として挿入されるワンピース型の後房レンズである。

本機器の使用成績調査は、医療機器の使用実態下における不具合発現状況、安全性、有効性等を確認することを目的として、平成 11 年 10 月 14 日から平成 14 年 10 月 13 日まで実施し、全国 28 施設から 608 例（調査予定症例数 600 例以上）が収集された。

1 症例あたりの観察期間は術後 3 ヶ月とされ、安全性上の問題がみられた症例は術後 12 ヶ月まで観察された。市販後臨床試験は実施されていない。

再審査期間中に発現したカルシウム沈着を踏まえ、承認事項一部変更により包装容器のパッキン（ガスケット）の原材料としてパーフルオロエラストマーが追加された（平成 13 年 6 月 7 日承認）。本邦では、変更前のシリコン製ガスケット製品は平成 13 年 10 月に販売が終了し、改良後の製品は平成 13 年 11 月より販売が開始された。なお、本機器自体は平成 22 年 3 月末に製造販売が終了している。

2. 使用成績調査の概要

（1）安全性

①患者背景

収集された 608 例のうち、契約期間逸脱は 31 例、経過観察不足は 26 例、本機器未使用は 1 例の計 58 例あったが、本機器との因果関係が否定できない異常所見が発現している症例等は安全性評価対象に含めた。そのため、安全性評価対象から除外されたのは 37 例であり（契約期間逸脱 26 例）、経過観察不足 10 例、本機器未使用 1 例）、571 例が安全性評価対象例とされた。男女別では、男性 236 例、女性 335 例であった。年齢別では、80 歳未満が 431 例、80 歳以上が 140 例であった。なお、安全性解析対象から除外された 37 例に不具合症状の発現はなかった。

②不具合発現状況

本使用成績調査では本機器との因果関係が完全に否定できない異常所見を不具合症例とした。使用成績調査において不具合症状は 207 例に 352 件発現した（36.3%、207 例/571 例）。なお、承認時には不具合の発現はなかった。主な不具合症状は、眼所見として 0.9%（5 例/571 例）、角・結膜所見 1.9%（11 例/571 例）、前房所見 1.2%（7 例/571 例）、後発白内障 24.3%（139 例/571 例）、後房所見 1.2%（7 例/571 例）、術直後所見遷延化 13.8%（79 例/571 例）であった。後発白内障の内訳は、前囊混濁（17.7%、101 件/571 例）、後囊混濁（17.3%、99 件/571 例）、水晶体上皮細胞膜（4.7%、27 件/571 例）であった。使用成績調査における重篤な不具合はなく、未知の不具合として近視化（中等度）が 1 件報告された。なお、使用成績調査では、カルシウム沈着の事例はなかった。

機構は、使用成績調査の結果においては、安全性について特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。なお、カルシウム沈着については、「4. 不具合及び感染症」の項を参照。）

（2）有効性

有効性評価対象例は、収集された 608 例のうち、契約期間逸脱（31 例）、経過観察不足（26 例）、本機器未使用（1 例）の理由による 58 例を除いた 550 例が有効性評価対象とされた。

術後矯正視力は、94.7%（521/550 例）が 0.5 以上であり、治験時の成績 98.6%（71/72 例）と同等であった。また、術後矯正視力及び担当医師の印象を指標として 4 段階（「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」）で評価した有効性では、95.5%（525/550 例）が「有効」以上であった。

機構は、有効性について現時点で特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

（３）特別な背景を有する患者

安全性評価対象例において 80 歳以上の高齢者は 140 例が収集され、不具合は 22.1%（31 例/140 例）に発現した。なお、80 歳未満での不具合発現率は 40.8%（176 例/431 例）であった。

３．特別調査の概要

本機器においては、特別調査は実施されていない。

４．不具合及び感染症

再審査期間中において、重篤な不具合としてカルシウム沈着が 32 件報告された（いずれも自発報告）。海外では、カルシウム沈着について平成 12 年 3 月に報告がなされた。その原因として、製品包装に使用されているシリコン製ガスケットから派生する低分子シリコンが眼内レンズ表面に付着し、そこに体内の遊離脂肪酸が結合してリン酸カルシウムを凝集することが示唆された。そのため、シリコン製ガスケットに代わりパーフルオロエラストマー製ガスケットを採用した製品が導入された（本邦では、平成 13 年 6 月 7 日に承認事項一部変更が承認され、同年 11 月から販売開始）。この変更後の本機器においては平成 21 年 3 月末までに製品由来のカルシウム沈着の報告はない。カルシウム沈着については、添付文書の「重要な基本的注意」に記載し注意喚起と情報の適宜改定が行われた。また、シリコン製ガスケットが採用された製品は平成 13 年 10 月に本邦での販売が中止された。

再審査期間後も、本邦での販売中止前にシリコン製ガスケットが採用された製品を挿入した患者に関するカルシウム沈着の報告が増加したことから、平成 15 年 2 月に厚生労働省より医薬品・医療用具安全性情報（No186）が発出され、一層の注意喚起がなされた。なお、本機器は本邦では平成 22 年 3 月末に製造販売が終了した。

カルシウム沈着に関して、添付文書の情報（H21 年 6 月 18 日改定第 7 版、平成 21 年 3 月末時点）、及びその後の最新の情報（平成 23 年 3 月末）によれば、以下の通りである。

			出荷量概算	報告数（眼）	摘出数（眼） （摘出予定を含む）
平成 21 年 3 月末	全世界	旧包装	約 800,000 枚	6,882（約 0.860%）	5,755（約 0.719%）
		新包装	約 586,900 枚	0	0
	本邦	旧包装	約 58,500 枚	2,307（約 3.944%）	2,152（約 3.679%）
		新包装	約 52,700 枚	0	0
平成 23 年 3 月末	全世界	旧包装	約 800,000 枚	7,699（約 0.962%）	6,574（約 0.822%）
		新包装	約 586,900 枚	0	0
	本邦	旧包装	約 58,500 枚	2,874（約 4.913%）	2,734（約 4.674%）
		新包装	約 55,600 枚	0	0

なお、海外では本邦よりも先に販売を終了したため、新包装の販売数量についてのデータの更新はないと申請者は説明している。また、本邦におけるカルシウム沈着に関連する不具合については、引き続き不具合報告を行うと申請者は説明している。

カルシウム沈着の他に、報告された不具合として、フィブリン析出 3 件（自発報告）、術後眼内炎 1 件（自発報告）、近視化 1 件（使用成績調査）、眼内レンズ度数相違 3 件（自発報告）、

術後白内障 3 件（使用成績調査 1 件、自発報告 2 件）、前嚢収縮 1 件（自発報告）、硝子体出血 1 件（自発報告）、眼内レンズ黄変 3 件（自発報告）が報告された。このうち、眼内レンズ黄変に関しては、添付文書の「不具合・有害事象」の項にて注意喚起すると共に、製造工程の改善がなされた。未知の不具合として、眼内レンズ度数相違 3 件が報告された。なお、本機器は生物由来の構成品を使用しておらず、これまでに本機器に起因すると報告のあった感染症例はなかった（眼内レンズ度数相違については、「6. 重大な措置、海外からの情報」の項を参照）。

5. 研究報告

再審査期間中に安全性に関する研究報告として、水晶体上皮細胞膜、後嚢混濁、カルシウム沈着、フレア値上昇について 12 件の報告がなされている。カルシウム沈着を除き、特段の対応は取られていない。

6. 重大な措置、海外からの情報

再審査申請時点において、本機器は米国、EU 諸国等 30 ヶ国以上で販売されていた（現在は、海外での販売は終了）。再審査期間中に海外からの情報として、カルシウム沈着に関する情報提供 2 件、眼内レンズ表示度数の異なる本機器の回収 1 件、再包装のミスによる回収（当該ロット番号の製品は本邦での流通なし）1 件の計 4 件が報告された。

このうち、眼内レンズ表示度数相違については、FDA により平成 14 年 5 月 1 日付けで Enforcement Report に回収措置が掲載された。本邦においても回収対象となったロット番号の製品が使用され、屈折異常を来した 3 例について不具合報告がなされ、回収が行われた（1 例は摘出、2 例は摘出には至らず）。原因は同一製造ライン上において度数の異なるレンズが混入したものと考えられ、その対策として米国製造元において製造工程の改善を行うと共に、海外製造元と情報伝達を遅滞なく行う等により再発防止策を講じたと申請者は説明している。

総合評価

シリコン製ガスケットが採用された製品において、カルシウム沈着及びそれに伴う摘出事例が多数発生したことから、その対策として再審査期間中にガスケットの原材料を変更する承認事項一部変更承認が行われた。変更された製品については、その承認後から現在までに製品由来のカルシウム沈着の例は発生していない。機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、再審査期間中の原材料変更措置が行われていることを踏まえて、本機器の再審査結果の区分はカテゴリー 1（薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない）であると機構は判断した。