再審査報告書

平成 23 年 7 月 28 日
医薬品医療機器総合機構

類別	医療用品 4　整形用品
一般的名称	網膜復位用人工補綴材
販売名	パーフルオロン
申請者名	日本アルコン株式会社
承認の使用目的、効能又は効果	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
承認年月日	平成 16 年 1 月 5 日
再審査期間	3 年

１．市販後調査全般

パーフルオロン（以下「本機器」という。）は、純度 99.9%以上のパーフルオロ-n-オクタン（C_8F_{18}）を濾過滅菌によりガラスバイアルに充填した製品（容量：2mL、5mL、7mL）である。本機器は、網膜硝子体手術において、剥離した網膜を物理的に伸展・復位させるために使用される眼科用手術用材料である。

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 16 年 7 月 14 日から平成 19 年 1 月 4 日まで実施された（目標症例数 600 例）。調査終了までの契約施設数は 60 施設、契約症例数は 631 症例となったが、各施設で契約に時間を要したため患者登録期間が短くなり、登録症例数は 376 例（施設数 50 施設）となった。登録された 376 例のうち 33 例が除外（重複登録 7 例、理由なく登録が遅れた 2 例、医師が調査不適切と判断した 1 例、登録後に手術で本機器が未使用であった 23 例）されため、総調査対象症例は 343 例（48 施設）となった。さらに、調査票回収時に本機器が未使用であった 1 例、調査票の回収が不可能であった 2 例（医師の休職 1 例、記載拒否 1 例）の計 3 例が除外となったため、収集された調査票は 340 例（47 施設）であった。1 症例あたりの観察期間は術後 3 ヶ月とされた。市販後臨床試験は実施されていない。

２． 使用成績調査の概要

（１）安全性

収集された 340 例のうち、3 例（医師の再調査の協力が得られず調査不能となった 2 例、調査票回収後に本機器の未使用が判明した 1 例）を除いた 337 例が安全性評価対象例とされた。内訳は、男女別では男性 230 例、女性 107 例であった。年齢別では 80 歳未満が 328 例、80 歳以上は 9 例であった。

使用成績調査において、不具合症例（本機器と因果関係の否定されている不具合・有害事象を除く）は 17 例（5.0%、17 例/337 例）に 18 件みられた。なお、承認時の臨床試験では、不具合症例は 10 例（14.7%、10 例/68 例）に 10 件みられた。使用成績調査で発現した不具合症状は、術中の網膜下迷入 2.1%（7 件/337 例、いずれも非重篤）、本機器の術後残留 3.3%（11 件/337 例、重篤は 8 件）であった。発現した不具合について層別解析を行った結果、強度近視の眼既往歴を有する症例で不具合の発現率が 22.7%（5 例/22 例）で、強度近視の眼既往歴のない症例 3.8%（12 例/315 例）に比べて有意に高かった（χ^2検定、$p<0.0001$）が、その要因は見出せなかった。なお、使用理由別（開放性眼外傷、巨大裂孔、増殖性硝子体網膜症、その他）、本機器使用量別においては不具合症例の発現率に有意差はみられなかった。使用成績調査でみられた術中の網膜下迷入及び術後残留については、承認時より添付文書に記載されている。

本機器と因果関係がないとされた術中・術後合併症は、眼疾患 19.6%（66/337 例。内訳は、網膜剥離 30 例、黄斑症 11 例、高眼圧症 7 例等）、全身疾患（狭心症）1 例、臨床検査値異常 43 例（眼圧上昇 40 例、フィブリン 3 例、眼圧低下 1 例）であった。

以上の使用成績調査結果を踏まえ、申請者は現時点では特段の対応は行わないが今後も情報の収集に努めるとしている。

機構は、目標症例数が 600 例に対して、使用成績調査による安全性評価対象が 337 例であった点について、本機器の安全性を評価する上で十分な症例数と考える理由、再審査申請後の本邦における不具合発現状況、海外における不具合の発現状況を尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。

①使用成績調査において未知の不具合の発生はなく、使用成績調査でみられた不具合は、承認時の治験でみられた術中の網膜下迷入及び術後残留であり、治験における発生率と比較しても同様の傾向であった（術中の網膜下迷入について、承認時は 4.4%（3 件/68 例；本調査では 2.1%（7 件/337 例）。術後残留について、承認時は 10.3%(7 件/68 例）；本調査では 3.3%（11 件/337 例））。

②再審査申請後から現時点までに、重篤な不具合は 5 件報告されたが、いずれも術後残留であった。なお、重篤と報告された 2 件において、視野検査異常（重篤、未知）及び網膜剥離（重篤、未知）が 1 件報告されているが、これらの発現率は再審査期間終了から平成 22 年 12 月末までの本機器の出荷本数（19582 本）を基に算出すると、いずれも 0.005%となり、当初の使用成績調査の症例数 600 例においても検出することは困難であると考える。

③現時点までに海外において報告された不具合は 8 件であり、術後残留 7 件、FishEgg（小泡）の発生 1 件であった。FishEgg（小泡）の発生については健康被害の発生はなかった。海外での本機器の使用状況から術後残留の発生頻度については、本邦の使用成績調査で得られた発生頻度よりも低いものと推測する。

以上により、現時点において使用成績調査で収集した 337 例の成績で安全性は十分に評価できるものと考えると申請者は回答した。

機構は、術後残留に関して本機器が長期にわたって体内に残留するリスクについて申請者に説明を求めた。

申請者は、承認時に実施した生物学的安全性評価等から、臨床使用において健康被害のおそれにつながる可能性は低いものと考えている。また、使用成績調査においても、残留により視機能障害が問題になる症例はなかった。なお、再審査期間終了後の学会報告として、網膜の黄斑下（中心窩下）に本機器が残留した症例に視野検査異常及び網膜剥離が生じ、本機器を除去するための再手術を行うことにより回復した 2 事例の報告があった（自発報告として報告）。術後残留に関しては、臨床現場では、再手術のリスクや患者の自覚症状等を勘案し、医師が経過観察しながら本機器の除去処置の是非を判断していることが考えられると回答した。

機構は、承認審査時に懸念された本機器の類縁物質であるパーフルオロハイドロカーボン（PF5070）による肺塞栓症（中空糸型透析器の製造工程において使用されたパーフルオロハイドロカーボン（PF5070）が残留し、血管内に混入して肺塞栓症を引き起こした可能性がある。添付文書に承認時より記載済み。）に関して、市販後に本機器の血管内への混入が疑われる不具合について確認を行った。

申請者は、本機器の成分であるパーフルオロンはパーフルオロハイドロカーボンに比べて血管内で気化し難いため塞栓は起り難い。また、海外も含めて本機器が血管内への混入が疑われた不具合報告はないと回答した。

機構は、海外での不具合の発生状況も参考に、使用成績調査における安全性については特段の問題がないものと考える。術後残留に関して、再審査期間終了後に視野検査異常及び網膜剥離の事例がみられたことから、引き続き安全性に関する情報収集を行い、必要に応じて添付文書へ反映するように申請者に指摘し、申請者から了解したとの回答を得た。

（２）有効性

安全性評価対象 337 例のうち、承認された適用以外に使用された 19 例を除いた 318 例が有効性評価対象とされた。有効性は、術中の網膜の安定性、平坦化等による術式の容易性について医師の判断による評価（有効、無効、判定不能の 3 段階）が行われ、有効 99.4%（316/318 例）、無効 0 例、判定不能 2 例であった。なお、有効性評価対象から除外された 19 例における手術目的疾患は、裂孔原性網膜剥離 6 例、糖尿病性網膜症（増殖性含む）4 例、網膜下出血 3 例、多発裂孔 2 例、網膜大裂孔（医師による承認効能外として判断）1 例、眼内レンズ落下 1 例、水晶体脱臼 1 例、脈絡膜剥離を伴った網膜剥離 1 例であった。これらのうち、裂孔原性網膜剥離の 1 例に不具合（術後の本機器の残留）がみられた（転帰は軽快）。

機構は、有効性について現時点で特段の問題点はないと考えるが、適応外で使用された症例数が 337 例中 19 例みられたことから、本機器が適正に使用されるように申請者に指導し、申請者から了解したとの回答を得た。

（３）特別な背景を有する患者

使用成績調査において、80 歳以上の高齢者 9 例が収集され、1 例に術後残留（非重篤*）が発現した。

３．特別調査の概要

特別調査は実施されていない。

４． 不具合及び感染症

再審査期間中に報告された不具合は本機器の術後残留 11 例(使用成績調査 8 例､自発報告 3 例)であった。また、未知の不具合は灌流ラインの閉塞（自発報告）の 1 例であるが、当該症例では重篤な術後残留もみられたことから、当該症例については未知・重篤として不具合報告がなされた。再審査期間終了後において報告された不具合は 5 件（いずれも術後残留）であり、そのうち 2 件には視野検査異常（重篤、未知）及び網膜剥離（重篤、未知）がそれぞれ 1 件ずつみられた。また、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。

５．研究報告

本機器について、承認後から再審査期間中に特に安全性について問題となる研究報告はなかった。再審査申請後において、本機器の術後残留、視野検査異常、網膜剥離に関する学会報告があったことから、不具合報告がなされた。

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 29 ヶ国以上で販売されている。審査期間中から現時点において、回収、出荷停止等の措置はなかった。

総合評価

以上の安全性及び有効性の評価に基づき、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 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない）であると機構は判断

*再審査情報提供時に訂正（訂正前：重篤）