

再審査報告書

平成 25 年 5 月 14 日
医薬品医療機器総合機構

類 別	機械器具 31 医療用焼灼器
一 般 的 名 称	眼科用レーザ角膜手術装置
販 売 名	VISX エキシマレーザーシステム
申 請 者 名	エイエムオー・ジャパン株式会社
承 認 の 使 用 目 的 、 効 能 又 は 効 果	1. 使用目的 治療的角膜切除術（PTK）：角膜表層の病変部の切除 角膜屈折矯正手術（PRK）：遠視及び遠視性乱視を除く屈折異常の矯正 <u>角膜屈折矯正手術（LASIK）：-0.5Dから-6.0Dの近視又は乱視度が-3.0D以下かつ等価球面度数が-6.0D以下の近視性乱視の矯正</u> *角膜屈折矯正手術（LASIK）はモデル S4 のみ適用 （下線部が今回の再審査対象）
承 認 年 月 日 承認事項一部変更等 年 月 日	平成 10 年 7 月 23 日 PTK の承認 平成 12 年 1 月 28 日 PRK の適応追加等 平成 13 年 12 月 5 日 モデルの追加等 平成 17 年 12 月 8 日 モデルの追加等 <u>平成 20 年 3 月 6 日 LASIK（近視及び近視性乱視）の適応追加等</u> 平成 20 年 6 月 25 日 製造所の変更 平成 21 年 7 月 1 日 承認取得者の変更： AMO Manufacturing USA, LLC からエイエムオー・ジャパン株式会社への変更 （下線部が今回の再審査対象となった承認）
再 審 査 期 間	平成 21 年 10 月 24 日まで

1. 製造販売後調査全般

VISX エキシマレーザーシステム（以下「本機器」という。）は、フッ化アルゴンを発振媒体とする波長 193 nm のレーザー光を発振する眼科用エキシマレーザー手術装置であり、レーザー照射による蒸散により角膜組織の切除を行う装置である。治療レーザーの主な仕様は、パルス幅：15ns、エネルギー密度：160mJ/cm²±15%、パルスレート：1.5～10Hz（可変モード）/6～20Hz（自動設定モード）、スポットサイズ：直径 0.65～6.5mm である。

既承認の使用目的である PTK（phototherapeutic keratectomy；治療的角膜切除術）及び PRK（photorefractive keratectomy；角膜屈折矯正手術）に対しては、いずれもカテゴリ 1 として再審査結果が通知されている（平成 16 年 12 月 2 日）。LASIK（laser in situ keratomileusis；レーザー角膜内切削形成術）による近視及び近視性乱視の矯正の適応に対する再審査期間は、先発品である「エキシマレーザー角膜手術装置 EC-5000」（承認番号 21000BZZ00271000）の再審査期間の満了日である平成 21 年 10 月 24 日までとされ、今回再審査申請がなされたものである。

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 20 年 3 月 6 日から平成 21 年 10 月 24 日まで実施した。使用成績調査では 1 眼を 1 例として症例が収集され、全国 20 施設から 380 眼（198 名）が登録された（調査予定症例数 300 眼）。1 症例あたりの観察期間は術後 6 ヶ月までとされた。製造販売後臨床試験は実施されていない。なお、再審査期間中において本機器を使用する全ての医師が申請者の実施するトレーニングを受けたことを確認している、と申請者は説明している。

再審査期間中において、製造所の変更を目的とした承認事項一部変更（平成 20 年 6 月 25 日承認）が行われている。また、再審査期間中に、本機器の承継に伴い承認取得者が AMO Manufacturing USA, LLC（当初の承認番号 21000BZG00040000）からエイエムオー・ジャパン株式会社へ変更されており（平成 21 年 7 月 1 日、現在の本機器の承認番号 22100BZX00783000）、再審査申請はエイエムオー・ジャパン株式会社からなされている。

2. 使用成績調査の概要

(1) 安全性

1) 患者背景

症例登録された 380 眼のうち、調査票が回収できなかった 12 眼（6 名）を除いた 368 眼（192 名）が安全性評価対象症例とされた。なお、除外理由は使用成績調査を実施した 1 施設が調査中に閉院となり調査票が回収できなかったためであるが、当該施設の 8 眼は調査票が回収され安全性評価対象とされた。安全性評価対象における男女別は、男性 144 眼（75 名）、女性 224 眼（117 名）であり、年齢は手術時で 20 歳～51 歳であった。原因別では近視眼 64 眼、近視性乱視眼 304 眼（近視 14 名、近視性乱視 142 名、近視及び近視性乱視 36 名）であった。また、術前の屈折度について承認された範囲内の症例数は 362 眼であった。

安全性評価対象例における術後の経過観察期間と症例数は、術後 1 日：368 眼、術後 1 週間：360 眼、術後 1 ヶ月：349 眼、術後 3 ヶ月：306 眼、術後 6 ヶ月：294 眼であった。

2) 不具合発現状況

安全性評価対象例において重篤な有害事象の発現はなく、死亡例もなかった。安全性評価対象例 368 眼のうち、本機器との因果関係を否定できない不具合症状の発現率は 1.9%（7 眼/368 眼）であった。発現した不具合症状は、「点状表層角膜炎」0.8%（3 眼/368 眼）、「乾燥」0.8%（3 眼/368 眼）、「矯正後の視力低下」0.3%（1 眼/368 眼）であった。「点状表層角膜炎」のうち、2 眼は術後 6 ヶ月の時点で未回復であったが臨床上特に問題となる所見はなく、他の 1 眼は点眼剤処置により回復した。「乾燥」はいずれも術後 6 ヶ月で発現したが、いずれも臨床上特に問題となる所見ではなかった。「矯正後の視力低下」については、術後の裸眼視力が術後 3 ヶ月時に 0.5 となった事例であるが、再手術により裸眼視力が 1.5 に回復した（医師によりフラップ作成時に発生した不透過性気泡層に起因すると推測されている）。なお、承認時の海外治験における不具合症状の発現率は 2.3%（8 眼/351 眼）であり、その内容は「びまん性層間角膜炎（DLK）」1.4%（5 眼/351 眼）、「角

膜上皮欠損」0.6%（2眼/351眼）、「フラップ作製ミス」0.3%（1眼/351眼）であった。

その他の有害事象・合併症の発現状況は、「乾燥感」2.4%（9眼/368眼）、「ドライアイ」1.6%（6眼/368眼）、「矯正後の視力低下」1.1%（4眼/368眼）、「DLK」1.1%（4眼/368眼）、点状表層角膜炎2.7%（10眼/368眼）、術後1日の「眼痛」4.9%（18眼/368眼）、「ハロー・グレア」0.5%（2眼/368眼）等であった。また、自覚症状として「眼痛」、「流涙」、「羞明感」、「異物感」の発現状況について調査が行われた結果、発現した所見に重度と判定されたものはなく、発現頻度の高かったそれぞれの自覚症状は術後1日の「異物感」13.9%（51眼/368眼）、術後1週間の「羞明感」9.2%（33眼/360眼）、術後1日の「流涙」2.2%（8眼/368眼）であった。また、術後6ヵ月において所見がみられた自覚症状は、「眼痛」1.7%（5眼/294眼）、「羞明」5.4%（16眼/294眼）、「異物感」2.4%（7眼/294眼）、「流涙」0.3%（1眼/294眼）であったが、臨床上問題となる所見ではないと申請者は説明している。

なお、本使用成績調査では重点調査項目は設定されていない。

機構は、因果関係の有無によらず「矯正後の視力低下」が安全性評価対象例368眼中5眼（1.4%）に認められた点について、視力低下の判断基準、症例の経過、処置等について申請者に説明を求めた。

申請者は、視力低下の判断基準は特に設けておらず医師からの報告に基づき評価を行ったと回答し、個々の症例について以下のように説明した。

- ・1例目（術前の裸眼視力は0.08）は、術後6ヵ月時点で裸眼視力が0.6となり、術後7ヵ月に医師の判断により再手術が実施された。低矯正が原因と考えられ、医師により本機器との因果関係は関連なしと判断されている。
- ・2例目（術前の裸眼視力は0.06）は、術後3ヵ月時点で右眼の裸眼視力が0.6となり、患者の希望を踏まえ医師の判断により術後5ヵ月で追加矯正手術が実施された。低矯正が原因と考えられ、医師により本機器との因果関係は関連なしと判断されている。
- ・3例目（術前の裸眼視力0.1）は、術後3ヵ月時点で左眼の裸眼視力が0.5となり、術後5ヵ月時点で医師の判断により追加矯正手術が実施された。医師により、フラップ作成時に発生した不透過性気泡層）に起因するものと考えられており、本機器との因果関係は「関係ないらしい」と判断され、因果関係は否定されていない。（本症例は、上記2）不具合発現状況の項において「矯正後の視力低下」とされた症例。）
- ・4例目（術前の裸眼視力は0.09）は、術後3ヵ月時点で裸眼視力が0.8となり軽度の視力低下を認め、患者の希望を踏まえ医師の判断により術後4ヵ月で追加矯正手術が実施された。医師により設定照射量の不足が原因と考えられており、本機器との因果関係は関連なしと判断している。
- ・5例目（術前の裸眼視力は0.05）は、術後3ヵ月時点で裸眼視力が1.0、矯正視力が1.5であったものの、患者の希望を踏まえ医師の判断により術後4ヵ月で追加矯正手術が実施された。医師により設定照射量の不足が原因と考えられており、本機器との因果関係は関連なしと判断されている。
- ・以上5例の追加矯正手術後の裸眼視力は、全例において最終観察時（追加矯正手術後3～6ヵ月）に1.2もしくは1.5となった。なお、「矯正後の視力低下」については、添付文書の不具合・有害事象の項に記載されている。

さらに、使用成績調査において矯正視力の低下が2段階を超えた症例はなかったと申請者は説明した。

機構は、安全性について現時点で特段の問題点はないものと判断するが、使用成績調査の成績を添付文書に反映すること等により、安全性について情報提供するように指摘した。

申請者は了解した。

(2)有効性

安全性評価対象 368 眼のうち、術後 6 ヶ月における有効性評価項目の観察未実施、追加矯正手術実施例等の 89 眼を除いた 279 眼が有効性評価対象症例とされた。有効性は、裸眼視力及び矯正視力の推移、並びに角膜透明度により行われた。

1) 裸眼視力及び矯正視力

裸眼視力の平均値の推移は、術前 0.09 (277 眼)、術翌日 1.35 (279 眼)、術後 1 週間 1.43 (271 眼)、術後 1 ヶ月 1.46 (273 眼)、術後 3 ヶ月 1.40 (245 眼)、術後 6 ヶ月 1.42 (279 眼) であった。矯正視力の平均値の推移は、術前 1.50 (279 眼)、術翌日 1.46 (239 眼)、術後 1 週間 1.51 (271 眼)、術後 1 ヶ月 1.55 (273 眼)、術後 3 ヶ月 1.55 (245 眼)、術後 6 ヶ月 1.58 (279 眼) であった。

承認時の治験における有効性は、裸眼視力について「FDA ガイドライン」に基づき「裸眼視力が 20/40 (0.5) 以上となる眼の割合が 85%」を有効性の指標として評価が行われており、その結果、術後 6 ヶ月において 99.6%が 20/40 以上であった。本使用成績調査の成績についても同基準で評価した結果、術後 6 ヶ月において 99.6% (278 眼/279 眼) が 20/40 (0.5) 以上であり、治験と同等の成績であると申請者は説明している。

2) 角膜透明度

術後の角膜透明度について、術後 6 ヶ月までの観察期間において角膜実質、角膜上皮ともに高度な混濁（判定基準：混濁により屈折が妨げられるが、前眼部は視認可能）は認められなかった。

なお、有効性評価対象から除外された 89 眼においても有効性について特に問題はみられなかった。

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

使用成績調査における症例の年齢は 20 歳～51 歳であり、小児や高齢者への本機器の使用例はなかった。

3. 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査は実施されていない。

4. 不具合及び感染症

審査期間中から平成 25 年 3 月 31 日までに、国内で発生した重篤な不具合についての不具合報告はなかった。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、承認後から平成 25 年 3 月末までに厚生労働省に報告した研究報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本機器は米国、EU 諸国等で販売されている。再審査期間中には外国措置報告はなく、本邦においても回収等の措置はなかった。

再審査期間終了後において 1 件の外国措置報告が行われた。その内容は、米国においてレーザーの照射を補正するアイリスレジストレーション機能に不具合が生じたものである。本邦においては平成 23 年 7 月から自主改修（クラスⅡ）が実施され、是正措置が行われた。本邦及び外国において健康被害の発生はなかった。

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した。