

再審査報告書

令和5年3月3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	眼内ドレーン
販 売 名	アルコン エクスプレス 緑内障フィルトレーションデバイス
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	薬物治療やレーザー治療などの治療法によっても十分な眼圧下降が得られない緑内障患者の眼圧降下に用いる。
承 認 年 月 日	平成23年12月20日
承認事項一部変更 年月日	平成25年11月5日:改良型エクスプレスデリバリーシステムの追加の一部変更承認
再 審 査 期 間	承認日より3年

1. 製造販売後調査全般

アルコン エクスプレス 緑内障フィルトレーションデバイス（以下「本品」という。）は、薬物治療やレーザー治療などの治療法によっても十分な眼圧下降が得られない緑内障患者に対し、眼内に留置する筒状のステンレス製デバイス（以下「本体」という。）及びエクスプレスデリバリーシステム（以下「EDS」という。）である。本体を強膜弁下に輪部から前房内へ穿刺留置することで、前房と眼外の間には房水流出路を作製し、眼圧を下降させる。平成 23 年 12 月 20 日の本品承認後、改良された EDS を追加するための製造販売承認事項一部変更承認が行われた。

本品の使用成績調査（以下「本調査」という。）は、医療機器の使用実態下における本品の安全性、有効性等を確認することを目的とし、平成24年7月9日から開始された。全国 52施設から835例（890眼）が登録され、観察期間は3年とされた。

2. 使用成績調査の概要

（1）患者背景

本調査に登録された 835 例 890 眼のうち、調査票未収集例 58 例 66 眼を除いた 778 例¹824 眼を安全性解析対象症例とした。また、安全性解析対象症例から、本体の適切な固定が得られなかった等により留置術中に本品を抜去した 3 例 3 眼を除いた 775 例 821 眼を有効性解析対象症例とした。本調査の症例構成を図 1 に、安全性解析対象症例の患者背景を表 1 に示す。

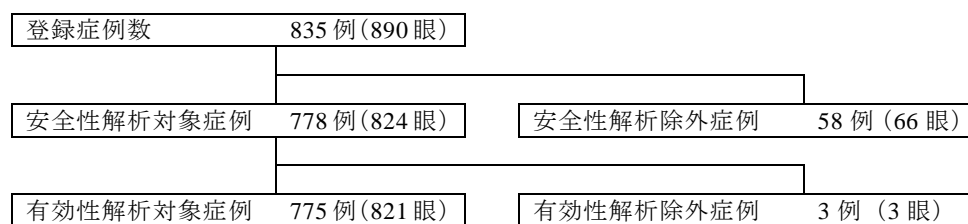


図 1 症例構成図

¹ 両眼に本品を挿入した 1 症例において、片眼のみ調査票が回収されたため、当該症例は安全性解析対象症例と調査票未収集例の両方に含まれている。

表 1 患者背景

背景別		眼数	割合 (%)
緑内障分類	原発緑内障	465	56.4
	続発緑内障	328	39.8
	発達緑内障	14	1.7
	閉塞隅角緑内障	11	1.3
	その他	6	0.7
性別	男	478	58.0
	女	345	41.9
	不明	1	0.1
年齢	最大値	99	—
	最小値	13	—
	65 歳以上	518	62.9
	65 歳未満	278	33.7
	不明	28	3.4

(2) 安全性

1) 本調査における不具合・因果関係が否定できない有害事象の発現状況

本調査の安全性解析対象症例 824 眼において、不具合の発現率は 31.9% (263/824 眼)、本品と因果関係が否定できない有害事象 (以下「有害事象」という。) の発現率は 22.2% (183/824 眼) であった。

2) 不具合

主な不具合は「本体の虹彩接触」222 件 (26.9%)、「本体の機能不全」24 件 (2.9%)、「本体の角膜接触」22 件 (2.7%) 及び「本体の閉塞」14 件 (1.7%) であった。なお、感染症の報告はなかった。不具合の発現状況を表 2 に示す。

表 2 不具合の発現状況

不具合の種類	件数	割合 (%)
本体の虹彩接触	222	26.9
本体の機能不全	24	2.9
本体の角膜接触	22	2.7
本体の閉塞	14	1.7
本体の偏位	6	0.7
本体からの過剰漏出 *	2	0.2
本体の露出	1	0.1
本体の挿入不全	1	0.1
本体の硝子体腔への刺入 *	1	0.1

* 未知の不具合

本調査において認められた未知の不具合は、「本体からの過剰漏出」2 件及び「本体の硝子体腔への刺入」1 件であった。「本体からの過剰漏出」については、本体を抜去せず回復しており、緑内障濾過手術後の眼圧コントロール過程において一般的に生じ得る経過と考えられる。また、「本体の硝子体腔への刺入」については、無水晶体眼無硝子体眼の緑内障手術歴が複数回あった症例であり、周辺虹彩前癒着を起こしていたことによるものとの担当医師の見解が得られている。

医薬品医療機器総合機構 (以下「機構」という。) は、本調査において最も多く認められた不具合「本体の虹彩接触」について、発生原因等の考察を申請者に求め、申請者は次のように回答した。

「本体の虹彩接触」の発現率は、承認審査時の臨床評価報告書（20 件、11.6%）と比較し高かった。承認審査時の臨床評価報告書では欧米人の割合が高かったが、日本人は欧米人と比較して浅前房の頻度が高く、虹彩が厚いことが理由のひとつとして推察されたものの、原因を特定するには至らなかった。しかしながら、本調査において認められた 222 件のうち、有害事象の発現は 32 件（非重篤 14 件、重篤（本体の抜去等の外科処置）18 件）であり、190 件は有害事象の発現はなく経過観察が行われた。

「本体の虹彩接触」は、留置後の通常の経過観察において発見及び観察が可能であり、本調査において「本体の虹彩接触」が認められた多くの症例においても有害事象の発現は認められておらず、経過観察により対応されていた。引き続き、起こりうる不具合として添付文書による注意喚起を継続し、情報収集に努める。

機構は、注意喚起の継続に加え、本調査における「本体の虹彩接触」の発現状況を情報提供するよう指示し、添付文書の改訂が行われた。

3) 有害事象

主な有害事象は、「眼圧上昇」98 件（11.9%）、「角膜内皮細胞減少」47 件（5.7%）、「緑内障濾過手術」41 件（5.0%）、「本体の抜去」41 件（5.0%）、「低眼圧」26 件（3.2%）、「濾過胞再建術」20 件（2.4%）であり、有害事象の発現状況を表 3 に示す。

表 3 有害事象の発現状況

有害事象の種類	全体		うち重篤	
	件数	割合（%）	件数	割合（%）
眼圧上昇	98	11.9	83	10.1
角膜内皮細胞減少	47	5.7	8	1.0
本体の抜去	41	5.0	41	5.0
緑内障濾過手術	41	5.0	41	5.0
低眼圧	26	3.2	13	1.6
濾過胞再建術	20	2.4	20	2.4
濾過胞線維化	13	1.6	13	1.6
浅前眼房（Shallow）	10	1.2	6	0.7
GDD（glaucoma drainage devices）追加挿入	9	1.1	9	1.1
脈絡膜剥離	9	1.1	2	0.2
レーザーによる本体と虹彩接触の解除	7	0.9	7	0.9
水疱性角膜症*	6	0.7	6	0.7
強膜弁菲薄化*	6	0.7	1	0.1
視力低下	5	0.6	5	0.6
本体と虹彩接触の解除	4	0.5	4	0.5
YAG による本体開口部の開放	4	0.5	4	0.5
浅前眼房（Flat）	4	0.5	4	0.5
結膜縫合	3	0.4	3	0.4
強膜縫合	3	0.4	3	0.4
濾過胞漏出	3	0.4	2	0.2
硝子体手術	2	0.2	2	0.2
角膜浮腫	2	0.2	2	0.2
角膜上皮障害	2	0.2	—	—
浅前眼房*	2	0.2	—	—
悪性緑内障*	2	0.2	2	0.2
濾過胞消失*	2	0.2	2	0.2
虹彩切除	1	0.1	1	0.1
圧迫縫合	1	0.1	1	0.1
強膜パッチ	1	0.1	1	0.1
深部強膜切除術	1	0.1	1	0.1

羊膜移植	1	0.1	1	0.1
白内障手術	1	0.1	1	0.1
白内障	1	0.1	1	0.1
角膜障害	1	0.1	1	0.1
虹彩炎*	1	0.1	—	—
虹彩萎縮*	1	0.1	1	0.1
濾過胞癒着*	1	0.1	1	0.1
濾過胞不全*	1	0.1	1	0.1
癒着*	1	0.1	1	0.1
視野狭窄の悪化*	1	0.1	1	0.1

* 未知の有害事象

*Shallow 又は Flat の詳細情報が得られなかった浅前眼房

本調査において認められた未知の有害事象のうち、自発報告も含め3件以上の集積が認められた「強膜弁菲薄化」、「悪性緑内障」及び「濾過胞関連事象（濾過胞消失、濾過胞不全、濾過胞癒着）」について、申請者は、発生しうる有害事象として添付文書に追加する改訂を行った。また、「水疱性角膜症」については、添付文書において、発生しうる有害事象として「角膜障害」が記載されていたものの、症状の程度が異なることから具体的事象として「水疱性角膜症」として追加する改訂を行った。

機構は、本調査において最も多く認められた重篤な有害事象である「眼圧上昇」について、発生原因等の考察を申請者に求め、申請者は次のように回答した。

原疾患である緑内障の進行や眼圧上昇に寄与する眼組織の病的変化により発生しうる事象であり、その対応として「緑内障濾過手術」等の処置が実施されることは一般的である。また、本調査では前回の検査値から上昇した場合に加え、下降が認められなかった場合も「眼圧上昇」として扱っており、有害事象の取扱いによる増加も考えられた。

機構は、本調査において「眼圧上昇」は最も多く認められた有害事象であるものの、後述する 2. 使用成績調査の概要、(3)有効性、1) 平均眼圧の推移に示すとおり、本品による眼圧降下は承認申請時の臨床評価報告書と同等の効果が得られていることも踏まえ、申請者の説明は受け入れ可能と考えた。

4) 角膜内皮細胞密度

安全性解析対象症例（1例2眼登録の場合、術前と比べて減少率が大きい眼を対象）の角膜部位別の平均角膜内皮細胞密度の推移を表4に示す。

表4 角膜内皮細胞密度の推移

角膜部位	評価時期	細胞密度 (cells/mm ²)					
		術前	術後 3 か月	術後 6 か月	術後 12 か月	術後 24 か月	術後 36 か月
中央	眼数	506	358	376	262	151	135
	平均 ±SD	2304.0 ±523.4	2252.9 ±460.7	2240.3 ±507.3	2205.8 ±542.6	2152.6 ±587.5	2107.3 ±584.8
	P 値	—	0.0002	0.0008	0.0002	<0.0001	<0.0001
	眼数	178	139	140	101	56	59
上方	平均 ±SD	2368.9 ±543.2	2364.9 ±498.8	2316.2 ±561.5	2226.6 ±538.9	2188.3 ±609.8	2118.9 ±684.9
	P 値	—	0.9704	0.0797	0.2391	0.2792	0.0155
	眼数	178	145	140	101	55	59

方	平均 ±SD	2364.3 ±538.8	2315.2 ±536.9	2338.1 ±574.8	2260.5 ±534.1	2300.1 ±504.0	2071.8 ±620.5
	P 値	—	0.0441	0.4621	0.0768	0.4468	<0.0001
右 方	眼数	176	144	140	99	56	59
	平均 ±SD	2377.3 ±566.6	2318.2 ±478.3	2306.8 ±548.4	2213.8 ±505.2	2161.0 ±519.8	2050.8 ±579.8
	P 値	—	0.0831	0.0067	0.0113	0.0227	0.0009
左 方	眼数	174	139	135	99	54	59
	平均 ±SD	2340.5 ±523.0	2340.0 ±504.1	2323.5 ±560.4	2305.6 ±536.5	2204.6 ±530.2	2094.5 ±682.3
	P 値	—	0.2263	0.5380	0.7806	0.5804	0.0058

術前と比較し角膜内皮細胞密度の減少が認められたものの、術後 36 か月においても正常値 (2000cells/mm²以上) の範囲であることから、安全性上の問題はなかった。なお、申請者は、角膜内皮細胞減少について、添付文書において発生しうる有害事象として「角膜障害」と記載していたが、本調査における発生状況を踏まえて、具体的事象として「角膜内皮細胞減少」を追加する改訂を行った。

以上より、機構は、本品の安全性について特段の対応が必要となる点はないと判断した。

(3) 有効性

有効性解析対象症例 775 例 821 眼について、平均眼圧の推移、緑内障治療薬併用数の推移が評価された。

1) 平均眼圧の推移

有効性解析対象症例の平均眼圧の推移を表 5 に示す。

表 5 平均眼圧の推移

時期	眼数	平均値±SD (mmHg)	術前からの下降値 ±SD (mmHg)	術前からの下降率 ±SD (%)	下降率 20%を 達成した患者 の割合 (%)
術前	740	25.0±9.1	—	—	—
術後 1 日	640	11.5±8.2	-13.3±10.9	-50.0±36.0	83.44
術後 2～3 日	699	10.6±7.5	-14.4±10.9	-53.6±34.3	85.26
術後 1 週間	724	9.6±6.0	-15.4±10.1	-57.8±28.6	92.96
術後 1 か月	702	13.2±6.5	-11.9±10.3	-42.2±31.3	80.48
術後 3 か月	681	13.0±5.5	-11.8±9.5	-42.5±28.7	81.94
術後 6 か月	640	13.9±6.1	-11.0±9.7	-38.7±29.7	79.84
術後 12 か月	492	14.0±5.4	-11.3±9.4	-39.6±26.8	79.88
術後 18 か月	381	14.3±5.6	-11.2±9.5	-38.8±26.6	78.74
術後 24 か月	353	14.2±5.8	-11.0±9.8	-37.8±29.6	78.75
術後 36 か月	289	14.5±5.8	-10.7±9.1	-37.0±28.7	78.55

全ての観察時期において術前からの平均眼圧の下降が認められ、承認申請時の臨床評価報告書の有効性評価と同じ指標である術前から 20%以上を達成した症例の割合は、全ての観察期間において 78%以上であり、承認申請時の臨床評価報告書（術後 12 か月において 72%）と同等であった。

2) 緑内障治療薬併用数の推移

有効性解析対象症例の緑内障治療薬併用数の推移を表 6 に示す。

表 6 緑内障治療薬併用数の推移

時期	眼数	平均値±SD	最小値	最大値
術前	775	3.5±1.4	0	6
術後 1 か月	731	0.1±0.6	0	4
術後 3 か月	720	0.5±1.1	0	6
術後 6 か月	677	0.7±1.3	0	6
術後 12 か月	531	1.0±1.5	0	6
術後 18 か月	411	1.3±1.6	0	5
術後 24 か月	386	1.4±1.7	0	6
術後 36 か月	333	1.7±1.7	0	6

術前 3.5±1.4 剤であったが、術後 6 か月に 0.7±1.3 剤、術後 12 か月に 1.0±1.5 剤、術後 24 か月後に 1.4±1.7 剤、36 か月後に 1.7±1.7 剤と術前からの減少が認められた。承認申請時の臨床評価報告書（術前 3.2±1.2～3.7±1.0 剤、術後 0.7±1.2～1.0±1.4 剤）と比較し、緑内障治療薬併用数の減少の傾向としては同様であった。

以上より、機構は、本品の有効性について特段の対応が必要となる点はないと判断した。

(4) 特別な背景を有する患者

1) 小児

安全性解析対象症例において、小児（15 歳未満）への使用は 1 例（13 歳）であり、不具合及び有害事象の発現は認められなかった。

2) 高齢者

安全性解析対象症例のうち、高齢者（65 歳以上）への使用は 518 眼であり、このうち 169 眼に不具合が、127 眼に有害事象が認められた。不具合発現率は高齢者 32.6 %（169/518 眼）に対して、非高齢者は 30.9%（86/278 眼）、有害事象発現率は高齢者 24.5 %（127/518 眼）に対して非高齢者 19.1%（53/278 眼）であり、高齢者と非高齢者の不具合・有害事象の発現内容及び発現率に差はないと考えられた。

以上より、機構は、特別な背景を有する患者について特段の対応が必要となる点はないと判断した。

3. 不具合及び感染症

本調査期間中に本調査及び不具合・感染症等の自発報告で得られた不具合のうち、重篤な不具合（患者等の健康被害及び医療機器の不具合等）は 858 件（263 眼）であり、主な不具合は「眼圧上昇」160 件、「本体の抜去」138 件及び「緑内障濾過手術」108 件であった。眼圧上昇は、2. 使用成績調査の概要、(2) 安全性、3) 有害事象で述べたように、原疾患である緑内障の進行や眼圧上昇に寄与する眼組織の病的変化により発生しうる事象であり、その対応として「本体抜去」および「緑内障濾過手術」等の処置が実施されたものである。

未知の不具合は表 7 に示す通りであり、主な不具合は「水疱性角膜症」8 件、「硝子体手術」及び「強膜損傷」6 件、「濾過胞消失」及び「悪性緑内障」4 件、「視野狭窄の悪化」及び「本体からの過剰漏出」3 件であった。このうち「水疱性角膜症」、「強膜損傷」、「濾過胞消失」及び「悪性緑内障」について添付文書の改訂を行い、

その他の事象については、既知の不具合に対する外科処置等に伴うものや集積が少ない事象であり、引き続き注視するとされた。

表 7 未知不具合症例報告状況

不具合の種類	件数
水泡性角膜症	8
硝子体手術	6
強膜損傷	6
濾過胞消失	4
悪性緑内障	4
視野狭窄の悪化	3
本体からの過剰漏出	3
角膜内皮炎	2
本体の前房内落下	2
本体の位置異常	2
GDD (glaucoma drainage devices) 挿入	1
眼内異物	1
本体の挿入位置異常	1
本体のサイズ不良の疑い	1
本体の眼内落下	1
処置のための創口作成	1
虹彩切除	1
結膜充血	1
結膜縫合不全	1
濾過胞癒着	1
濾過胞不全	1
角膜炎	1
角膜穿孔	1
強膜弁菲薄化	1
虹彩萎縮	1
虹彩穿孔	1
前房のフィブリン	1
網膜剥離	1
癒着	1
眼の異物感	1

以上より、機構は、本品の不具合及び感染症について、特段の対応が必要となる点はないと判断した。

4. 研究報告

本調査期間中に報告された研究報告は 6 件であり、報告文献に提示されていた有害事象情報については、既知の事象として添付文書に記載し注意喚起が行われている事象等であり、本品の有効性及び安全性について追加の対応が必要と考えられる報告はなかった。

以上より、機構は、本品の研究報告について、特段対応が必要となる点はないと判断した。

5. 重大な措置、海外からの情報

本調査期間中に、本邦における重大な措置は無かった。

6. 承認条件

本品の承認時に以下の承認条件が付されている。

＜承認条件＞

1. 本品を用いた治療に対する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう、必要な措置を講じること。
2. 使用成績調査により、長期予後について、経年解析結果を報告するとともに、必要により適切な措置を講じること。

申請者は承認条件への対応として、以下のとおり対応を行った。

承認条件1について、新規納入施設に対し、本品の使用上の注意や取扱い（操作）方法についてデモンストレーションを含めた説明（以下「トレーニング」という。）を行うことを徹底し、その記録を入手した。また、トレーニングを実施した医療機関のみに本品の販売を行った。

承認条件2について、本調査により安全性解析対象症例 778 例 824 眼に対して、3 年間の長期経過観察を行った。

機構は、承認条件に対する申請者の説明を踏まえ、承認条件は満たされていると判断した。なお、承認条件1については、再審査期間終了後においても、有効性及び安全性の確保のために、引き続き十分な知識・経験を有し適応を遵守する医師が使用する必要があると考える。したがって、承認条件1は継続することが妥当であると機構は判断した。

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。継続される承認条件は以下のとおりである。

本品を用いた治療に対する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう、必要な措置を講じること。